

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
XALQ TA'LIMI VAZIRLIGI
NAVOIY DAVLAT PEDAGOGIKA INSTITUTI**

TABIATCHUNOSLIK FAKULTETI

“UMUMIY BIOLOGIYA” kafedrası

REFERAT

Mavzu: FERMENTLAR

**Bajardi: “Biologiya va IHFM” ta’lim yo’nalishi
III - kurs talabasi **Mustoqova Shahodat****

Qabul qildi:

b.f.n. Xo’jjiyev S.O.

Navoiy - 2010

FERMENTLAR

REJA:

- 1. FERMENTLAR HAQIDA UMUMIY TUSHUNCHA**
- 2. IZOENZIMLAR VA FERMENTLARNING AKTIV MARKAZI**
- 3. FERMENTNING STRUKTURASI BILAN KATALITIK AKTIVLIGI ORASIDAGI BOFLANISH**
- 4. FERMENTATIV AKTIVLIKNING ALLOSTERIK REGULYATSIYASI**
- 5. ENZIMOLOGIYA YUTUQLARIDAN AMALDA FOYDALANISH**

Fermentlar hujayralar ximiyaviy tuzilishining eng muhim komponentlaridir

Har bir hujayra — hayvon, o'simliklar hujayrasi eng murakkab va eng oddiy bo'lib, tirikligida murakkab ximiyaviy faoliyati bilan xarakterlanadi. Tashqi muhitdagi moddalar to'xtovsiz hujayra ichiga kiradi, shu bilan bir vaqtda boshqa moddalar undan tashqi muhitga chiqariladi. Hujayraning bir joyida murakkab moddalar parchalansa, boshqa qismida oddiy moddalardan yuqori molekulyar birikmalar sintezlanadi.

Fiziologiya, bioximiya, sitologiya bo'yicha yuz yildan ortiq vaqt davomida olib borilgan tajribalar shuni tasdiqlaydiki, hujayraning hayotda orttirilgan ximiyaviy faoliyati or-tiqcha yoki kam ahamiyatli emas (o'q otilgandagi tovush kabi); aksincha, u hayotning asosini tashkil etadi, hujayra va organizmning o'sishi, rivojlanishi, funktsiya bajarishining asosiy shartidir.

Hujayrada boradigan ximiyaviy reaksiyalarning eng muhim xossasi ularning fermentativ, ya'ni katalitik xarakteridir. Hujayralardagi hamma ximiyaviy reaksiyalar fermentlar yoki enzimlar deb ataladigan ixtisoslashgan oqsillar ishtirokida amalga oshadi. Fermentlar ishining yuqori darajadagi samaradorligini ta'kidlab o'tish kerak. Masalan, oqsilning parchalanish reaksiyasi bilan tanishamiz, bu reaksiya uning suv bilan o'zaro ta'siri natijasida amalga oshadi. Suv molekullari peptid bog'lar bor joyda qo'shni aminokislotalar qoldig'ining har bir jufti bilan birikadi va oqsil aminokislotalar aralashmasiga parchalanadi. Agar biz oqsilni suvga solib, mikroblar tushmasligi uchun ehtiyot bo'lib:

oqsil + suv = aminokislotalar

reaksiyasi qachon sezilarli ravishda chapdan o'ngga surili-shini kutib turadigan bo'lsak, kamida yuz yil vaqt kerak bo'lar edi (!).

Agar oqsilga proteolitik fermentlardan birining (masalan, tripsin, ximotripsin, subtilizin va boshqalar) eritmasidan bir necha tomchi qo'shilsa, 50—80 minutdan keyin otssil to'liq parchalanadi.

Hisoblardan ma'lum bo'lishicha, ferment ishtirokida bora-digan reaksiyaning tezligi taxminan 10^4 — 10^6 marta ortadi. Reaksiyani shuncha samarali tezlashtirish imkoniyati ajablanarli bo'lib, deyarli sehrli ko'rinadi.

Laboratoriyada oqsil, odatda, HC1 ning 20% li eritmasi-da qaynatib sintezlanadi. Bunday sharoitda oqsil 10—15 soatda parchalanib bo'ladi. Oqsilning parchalanish reaksiyasini bunday «qattiq» sharoitda olib borish zaruriyati, albatta, shundan dalolat beradiki, u umuman, ancha mustahkam birikma ekan. Lekin biz hozirgina ko'rdikki, ferment ishtirokida oq-silning parchalanish reaksiyasi deyarli «yumshoq» sharoitda — 100° da emas, balki xona temperaturasida, 20% li HC1 da emas, balki neytral muhitda, 10—15 soat emas, bir necha o'n minutda boradi. Fermentlar mavjudligining biologik mo-hiyatini tushunish qiyin emas: odatda, hujayra moddalarining ximiyaviy aktivligi uncha katta emas. Agar bunga «yumshoq» sharoit, uncha yuqori bo'lmagan temperatura, past darajadagi kislotalilik qo'shilsa ham, fermentlar ishtirok etmasa, hujayradagi reaksiyalar tezligi juda sezilarsiz bo'lishi aniq-dir.

Fermentlar tufayli hujayralardagi ximiyaviy reaksiyalar ancha tez boradi.

Har bir hujayrada qancha ximiyaviy reaksiya sodir bo'lsa, shuncha ferment bo'ladi. Jigarning eng aktiv hujayralarida qariyb 10 000 ta, kam aktiv yog' hujayralarida 800 ta ferment borligi aniqlangan. Umuman olganda, hujayra fermentlari nabori yoki boshqacha aytganda, hujayraning fermentativ pro-fili uning spetsifik xossalarini, metabolizmini, aktivligi-ni va funktsiyalarini ifodalaydi.

FERMENTLAR SISTEMATIKASI VA NOMENKLATURASI

Hozirgacha ma'lum fermentlar soni nihoyatda ko'pligidan (ular soni yildan-yilga ko'payib bormoqda), shuningdek, ular klassifikatsiyasi va nomenklaturasi juda chalkash bo'lganligidan 1956 yili Xalqaro ximiklar ittifoqi fermentlar bo'yicha maxsus komissiya ta'sis

etib, unga fermentlarning ra-sional sistematikasi prinsipini ishlab chiqish topshirildi. Ushbu komissiyaning 5 yil davom etgan ishida turli mamla-katlarning bioximik olimlari ishtirok etdi. SSSRdan, A. Ye. Braunshteyn va V. A. Engelgardt qatnashdi. Komissiya ishlari ko'p tillarda, shu jumladan, rus tilida ham nashr etildi.

Barcha fermentlar 6 ta asosiy sinfga bo'linadi (3-jadval).

Fermentlarning har qaysi asosiy sinfi bir necha kenja sinflarga, bular esa yanada mayda sinflarga bo'linadi. Yangi klassifiksiyaga muvofiq, har bir ferment to'rtta son dan ibo-rat va bu sonlar nuqtalar bilan bir-biridan ajratilgan shifr bilan belgilanadigan bo'ldi. Birinchi son asosiy sinfn ing, ikkinchi son kenja sinfn ing, uchinchi son mayda synf-ning nomeripi, to'rtinchi son fermentning kenja sinfdagi tartib nomsrini bildiradi. Masalan, tirozinkarboksilaza fermentning shifri — 4.1.1.25. Bu, ferment 4-asosiy sinfga (liaza), birinchi kenja sinfga, birinchi mayda sinfga kiradi va 25-o'rpnda turadi demakdir. Fermentni shifri bo'yicha spravochnikdan topish oson, u yerda muayyan fermsnt katalizlaydigan reaksiya haqida, ushbu ferment topilgan manba haqida yana qo'shimcha ma'lumotlar va boshqa axborot bo'ladi.

3- j a d v a l

Fermentlariing sinflarga bo'linishi

Fermentlarnnng asosiy sikflari	Qanday reaksnyalarga ta'sir etadi
Oksidoreduktaealar Transferazalar Gidrolazalar Liazalar Izomerazalar Ligazalar (sintetazalar)	Oksidlanish — qaytarilish Ximiyaviy gruppalarining ko'chishi Gidroliz reaksiyalari (ya'ni suv birikishidan parchalanish) Parchalanish reaksiyalari (gidrolitik bo'lmagan). Har xil shakldagi izomer o'zgarishlari Sintez reaksiyalari, ATF yoki uning analoglari parchalanishi bilan bog'lnq reaksiyalar

Fermentlar nomenklaturasiga kelsak, komissiya qaroriga muvofiq ularning nomi hrzir ham ikkn qismdan tuziladi. Birinchi qismi ushbu ferment ta'sir etadigan substratni bil-diradi. Ikkinchi qismi (chiziqcha bilan ajratiladi) u kata-«lizlaydigan reaksiya tipini xarakterlaydi (ya'ni reaksiyaning asosiy tipi ko'rsatiladi). Nomining oxirida «aza» suffiksi bor. Shunday qilib, tirozin — karboksilaza (4.1.1.25) nomi-dan ko'rinib turibdiki, tirozin aminokislotasi muayyan fer-ment substrati hisoblanadi, ushbu ferment katalizlaydigan reaksiya tiroziining SO₂ ajratish yo'li bilan nogidrolitik iarchalanishidir.

Komissiya yangi nomenklatura prinsipini joriy etish bi-lan birga ko'p fermentlar ilgaridan ma'lumligini va ular-ning nomi noratsional bo'lsa-da, ularga o'rganib qolinganli-giyesh (masalan, pepsin, tripsin, katalaza, diastaza va hoka-zolar) hisobga oldi. Shuning uchun komissiya bunday ferment-larning ba'zilarida yangi nomi bilan birga eski nomini ham saqlab qolishni lozim topdi (ular travial yoki ishchi fer-ment nomidir). Masalan, yangi nom bilan oksidoreduktaza — (N₂O₂) deb ataladigan fermentning shifri 1.11.1.6 bo'lib, u eski ferment katalazaning o'zidir.

HAMMA FERMENTLAR OQSILDIR

Hozirgacha ma'lum bo'lgan barcha fermentlar ximiyaviy xarakteriga ko'ra oqsildir. 1972 yilgacha 1000ga yaqin ferment o'rganilgan. Ulardan taxminan 200 tasi (20%) kristall holatda yoki nihoyatda toza holatda olinganki, ximiyavii jihat-dan gomogen deyish mumkin. Ularning hammasi oqsilning xossalariga ega: yuqori temperaturada denaturatsiyaga uchraydi, oqsillarni cho'ktiradigan reaktivlar (spirt, trixlorisirka kislota, tanin va boshqalar) ta'sirida cho'kmaga tushadi; oqsillarga xos rangli (biuret, ningidrin va boshqa) reaksiyalarga kirishadi; proteolitik fermentlar ishtirokida hazm bo'ladi. Ko'pchilik fermentlar gidrolizlanganda aminokislotalar

hosil bo'ladi, binobarin, aminokislotalar yig'in-disi, analizda, odatdagidek, juda kam xato qilinganda ham, dastlab olingan oqsil miqdoriga teng keladi. Fermentlarning aminokislota tarkibida biror alohida xossa aniqlan-magan: fermentlarning har qanday gruppasidagi aminokislotalar tarkibining farqixuddi ferment bo'lmagan oqsillarning har qanday gruppasidagi kabidir.

Shu bilan birga, hamma fermentlar oqsil ekailigini tasdiqlab, shuni nazarda tutish kerakki, tarkibida aminokislotalardan tashqari, ba'zi qo'shimcha moddalar — masalan, metallar atomi bo'lgan fermentlar ham ma'lum. Qatalazada temir, tirozinazada mis, karboksipeptidazada rux borligi aniqlangan. Doimiy tarkibiy qismi uglevodlar yoki lipidlardan iborat bo'lgan fermentlar ham bor. Shunday fermentlar ham borki, ularning aktivligi koferment deb ataladigan alohida moddalar bevosita mavjudligida namoyon bo'ladi. Vitaminlar, glyutation, nukleotidlar ana shunday kofermentlardir. Biroq, barcha hollarda ham katalitik funktsiya amalga oshishida oqsil hal qiluvchi rol o'yiaydi. Buni fermentning oqsil qismi strukturasini o'zgartiradigan har qanday ta'sir uning katalitik aktivligini tezda buzishi va butuklay yo'qotishidan ko'rish mumkin.

1968—1969 yillarda ribonukleaza (3.1.4.8) fermenti birinchi marta sintezlangan metodlar haqidagi organik ximiya ma'lumotlari fermentlarning oqsil tabiatini to'liq va uzilkesil isbotladi. Bu ish Merrifild (AQSh) rahbarligida olib borildi. Ribonukleazaning birlamchi strukturasini bilgan holda oqsilning polipeptid zanjiri bitta zvenodan oshirib borilgan. 124 ta aminokislota qoldig'idan iborat zanjir to'planganda, u o'zicha o'ralib olib, fermentativ, ya'ni ribonukleaza aktivligiga ega bo'ladi. So'zsiz, ribonukleaza sintezi XX asr organik va biologik ximiyasidagi ajoyib g'alabadir. Birinchi marta tirik organizm ishtirokisiz ferment sintezlangan bo'lib, u biopolimerning parchalanish reaksiyasini katalizlash xossasiga ega.

FERMENTLARNING MOLEKULAR MASSASI

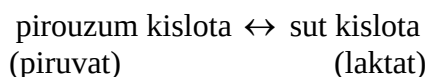
Ba'zi fermentlarning molekulyar massasi (M_r) juda o'zgarib turadi. Molekulyar massasi nisbatan kichik bo'lgan fermentlar: lizo-sim (12000), ribonukleaza (14000), papain (25000), tripsin (40000), gigant fermentlar, $M_m = 1000000$ va hatto undan katta bo'lganlari (glutamatdegidrogenaza, yog' kiyelotalar sintetazasi) bor. Fermentlarning ko'pchiligi M_m ning kattaligiga ko'ra bular oralig'ida joylashadi: ularning molekulyar massasi 100—500000 orasida o'zgarib turadi. Bitta aminokislota qoldig'ining o'rtacha massasini 118 deb olsak, fermentlardagi aminokislotalar zvenosining soni 800 dan 4000 gacha o'zgarishi ko'rinib turibdi. Molekulyar massasi juda katta bo'lmagan fermentlar bitta polipeptid zanjirdan iborat. Odatda, molekulyar massasi katta bo'lgan fermentlar to'rtlamchi strukturaga ega, ya'ni bir nechta subbirlikdan iborat kompleksdir. Masalan, molekulyar massasi 480000 bo'lgan ureaza har biri $M_m = 60000$ birlikka teng 8 ta subbirlikdan iborat. $M_m = 252000$ bo'lgan katalaza $M_m = 42000$ birlikka teng 6 ta subbirlikdan iborat. Glutamatdegidrogenaza molekulasi ($M_m = 1008000$) har biri 252000 birlikka teng 4 ta subbirlikdan iborat; keyingilari, o'z naveatida, $M = 42000$ bo'lgan 6 ta subbirlikdan iborat.

To'rtlamchi hosilalar, odatda, intensivligi kam bo'lgan ta'sir: suyultirish, tuzlar, mochevina, muzlatish va eritish natijasida subbirliklarga dissotsilanadi. Bu to'rtlamchi hosilalar strukturasi bo'sh (kuchsiz) bog'lar bilan asosan gidrofob o'zaro ta'syr natijasida stabillashganligini bildiradi.

To'rtlamchi strukturali fermentlarning ba'zilari bir xil subbirliklardan, boshqalari har xil subbirliklardan iborat bo'ladi.

IZOENZIMLAR

To'rtlamchi strukturasi har xil subbirliklardan iborat bo'lgan fermentga laktatdegidrogenaza (LDG)ni misol qilib keltirish mumkin. LDG glikoliz fermentlaridan biridir. Uning funksiyasi:



reaksiyasini katalizlashdan iborat.

Glikoliz, energiya generatsiyasi singari, jonli tabiatda keng tarqalgan. Shunga muvofiq, LDG hujayra ko'rinishining juda ko'pida uchraydi.

LDGning molekulyar massasi 140000 ga teng. Fermentning makromolekulasi har biri 35000 birlikka teng 4 ta subbirlik kompleksidir. LDG faqat tetramer formada aktiv bo'ladi. Tetramer subbirliklarga dissotsilanganda aktivligi yo'qoladi. Binobarin, LDGning aktiv markazi shunday strukturaki, uning hosil bo'lishida 4 ta subbirlikdan har birining hissasi bor.

Har xil manbalardan olingan LDG bir-biridan sezilarli farq qilishini bioximiklar ancha ilgari aniqlaganlar. Masalan, yurakdan olingan LDG yuqori temperatura va bir qator ximiyaviy denaturatlar (masalan, mochevina) ta'siriga skslet muskullaridan olingan LDG ga qaraganda ancha chidam-li bo'ladi. Shu bilan birga yurak LDG si kichik konsentratsiya-li piruvat (ya'ni reaksiya substrati) ta'sirida inaktivatsiya-lanadi, skelet muskullari LDG si esa piruvatning yuqori konsentratsiyasida ham aktiv bo'ladi. Yurak va skelet muskul-lari LDG si orasidagi farq shunchalik kuchli ifodalanganki, har ikkalasiga alohida nom berilgan, xususan, yurak LDG si LDT N-tip (inglizcha «heart»—yurak so'zidan), skelet mus-kullariniki LDG M-tip (inglizcha «muscle»— muskul so'zi-dan) deb ataladi.

Avval N- bilan M- tipdagi LDG lar orasida farq borln-giga biror aralashma sabab bo'ladi deb gumon qilingan, chunki bir qator moddalar mavjudligida oqsilning xossalari o'zgarishi mumkinligi ma'lum. Bu taxminan LDG ham, har qan-day individual ximiyaviy modda singari o'xshash molekulalar-ga ega bo'lishi kerakligi haqidagi odatdagi tasavvurga asos-langan bo'ladi. LDG ni taxmin qilingan aralashmalardan tozalash uchun elektroforez usuli qo'llangan. Buning uchun LDG dan bufer bilan namlangan kraxmal gelli plastinkaga bir tomchi tomizib, sistema orqali doimiy tok yuboriladi. Oqsil molekulalari (agar elektrolit bo'lsa, aralashma molekula-lari) gelda har qaysi molekulaga xos tezlikda harakatlangan, ularning joylashishi o'znga xos rang yordamida apiqlangan. LDG ning barcha preparatlari elektroforez tekshirishda har xil bo'lib chiqqan. Ular bir necha fraksiyaga, ko'pincha 5 ta fraksiyaga ajralgan. Jigar, o'pkalar, buyraklar, til LDG si 5 ta, skelet muskullariniki 2 ta, miokardniki 4 ta fraksiya-ga ajralgan. LDG ning aniqlangan x,ar xilligi unda aralash-malar bor-yo'qligi to'g'risidagi fikrni tasdiqlagandek tuyuladi. Lekin bunda LDG biror bir fraksiyaga to'planib, qolganlari LDG dan holi bo'lgan bo'lar edi. Aslida esa LDG hamma fraksiyalarda bo'lgan. 1 mg oqsilga aylantirib hisoblangan-da hamma fraksiyalarnipg LDG aktivligi taxminan bir xil bo'lgan. Shunday qilib, majburan quyidagicha xulosa chiqarilgan: LDG bir xil katalitik spetsifiklikka ega bo'lgan va har xil fizik-ximiyaviy xossali (xususan, elektr maydonida har xil tezlikda harakatlanadi) fermentlar aralashmasidan iborat ekan. Qatalitik spetsifikligi bnr xil, lekin fizik-ximiyaviy xossalari har xil bo'lgan enzimlar uchun «izoenzim-lar» yoki qisqacha qilib «izozimlar» degan nom taklif etilgan.

Har xil to'qimalar LDG sining izozim tarkibi sifat jihatdan o'xshash: ularning har qaysisida 5 tadan izozim bor, lekin har xil LDG dagi miqdoriy nisbati turlicha, jigar, miya, buyrak, til LDG sidagi izozimlar miqdori taxminan teng bo'ladi. Skelet muskullari LDG sida asosan kam harakat-lanuvchi № 1 va 2 izozimlar (fraksiyalar startga yaqin joydan boshlab nomerlanadi) bor, ancha harakatchan № 3, 4, 5 izozimlarning izi bo'ladi. Aksincha, yurak muskullari LDGsida izozimlarning asosiy qismi eng harakatchan № 4 va 5 ga to'g'ri keladi. Yuqorida aytib o'tilgan skelet muskullari bilan yurak LDG sining xossalaridagi farq ana shu ma'lumotlar bilan yaxshi tushuntiriladi: ular izozim tarkibiga ko'ra bir-biridan keskin farq qiladi.

Barcha hollarda ham izozimlar soni 5 ga teng ekanligini isbotlash uchun ma'lum gipoteza taklif etilgan; bu gipotezaga muvofiq, LDG ning tetramer molekulasi ikki xil A va B subbirlikdan tuzilgan. Ikkita elementdan iborat kombinatsiyalar soni 5 ga teng. Tetramerlar varianti shunday bo'lishi mumkin. AAAA, AAAB, AABB, AABBB va BBBB. Tetramerlar-dan AAAA va BBBB ning tarkibi bir-biridan keskin farq qiladi. Bunday tetramerlar, ehtimol, elektr maydonida ha-rakatlanish tezligi bo'yicha eng keskin farq qiladigan frak-siyalarda, ya'ni № 4, 5 fraksiyalarda bo'ladi. Tarkibi aralash bo'lgan tetramerlar, ehtimol, o'rtacha fraksiyalarga mos kelsa kerak. Keyingi juda ajoyib tajriba natijasi bu gipoteza-ni tasdiqladi. Miya LDG sidan tarkibi taxminan AABB bo'l-gan o'rtacha (№ 3) fraksiya ajratib olindi. Tarkibida bu fraksiya bo'lgan eritma muzlatib, keyin eritilganda va elektroforez uchun apparatda haydalganda, 5 ta

fraksiyaning ham-masi olingan. Binobarin to'rtlamchi strukturaning qayga dissotsilanishiga sabab bo'ladigan muzlatish va eritish ta'sirida AABB parchalanadi, eritmada erkin holda A va B subbirliklar bo'ladi, ular assotsilanganda har xil kombinatsiyalar, ya'ni 5 xil tegrimer hosil bo'ladi. Qeyingi yillarda olib borilgan tekshirishlardan ma'lum bo'lishicha, izozimlar molekulyar massasi va aminokislotalar tarkibiga, ya'ni o'z subbirliklari birlamchi strukturasining xarakteriga ko'ra bir-biridan farq qiladi. Shunday qilib, to'rtlamchi strukturaga ega fermentning bitta aktiv markazining o'zi konfiguratsiyasiga ko'ra farq qiladigan subbirliklardan shakllangan bo'lishi mumkin. Bu esa fermentning xossalriga katta ta'sir ko'rsatadi va moslashish xarakteriga ega bo'ladi. Xususan, yurakning va skelet muskullari (N- va M- formasi) LDG sinig substrat (piruvat) ta'siriga sezgisi orasidagi farq hujayralarga juda ko'p konsorod kelib turganda, piruvat nihoyatda kam miqdorda bo'lganda yurak LDG si aktiv ishlashini isbotlaydi. Aksincha, skelet muskuli LDG si piruvat va laktat to'plangan anaerobioz sharoitda aktiv faoliyat ko'rsatadi.

FERMENTLARNING AKTIV MARKAZI

Ko'p xolda ferment molekulasining ulchami substratnikidan ancha katta bo'lishi o'ziga e'tiborni jalb etadi. Masalan, ureazaning $M_m = 480\ 000$, uning substrati (mochevina) niki 60. Bunda fermentning massasi substratnikidan 8000 marta og'ir bo'ladi. Ana shu va boshqa ba'zi ma'lumotlar ancha ilgariyoq, fermentning substrat bilan o'zaro ta'siri, ya'ni katalitik reaksiya amalga oshadigan joy ferment molekulasini biror kichik qismi, uning biror kichik uchastkasidir degan fikrga olib kelgan. Bu gipotetik uchastka aktiv yoki katalitik markaz deb ataladi. Aktiv markaz haqidagi tasavvur eksperimental tekshirishlarni tezlatdi. Agar ferment bilan substratning o'zaro ta'siri makromolekulaning faqat kichik uchastkasida amalga ohsa, binobarin, qolgan katta qismi katalitik akgda ishtirok etmaydi va fermentning aktivligiga zarar yetkazmagan holda uni yo'qotish mumkin.

Ana shunday tajribalar qilib ko'rilganda va dastlabki axborot bo'yicha xulosa qilinganda, ularning natijasi muvaffaqiyatli bo'lgan. Masalan, 180ta aminokislota qoldig'i bo'lgan o'simlik fermenti papain molekulasidan 120 ta qoldiqni, ya'pi 70% dan ortiqroqni olib tashlash mumkin, lekin papa-inning dastlabki aktivligi to'liq saqlanadi. Bu ma'lumotlar katta qiziqish uyg'otdi, hammaga ma'lum bo'ldi va o'z navbatida yangi masalalarni; agar fermentning ishi uchun molekulaning kichik bir bo'lagi yetarli bo'lsa, uning qolgan qismi nima uchun kerak? Evolyutsiya protsessida qanday qilib, eng sa-marali mexanizmlar va strukturani egallab oluvchi takomil-lashuv va iqtisod bilan bunday odatdai tashqari isrofgarchilik ro'y berishi mumkin, degan masalalarni keltirib chiqar-di. Biroq keyinchalik aniqlanishicha, papain bilan olib borilgan ishlar natijasi tasdiqlanmadi. Fermentning aktiv-ligiga hech qanday zarar yetkazmasdan molekulasining bir qismini olib tashlash va fermentning katalitik aktiv quyi molekulyar bo'lakchalarini olish mumkin degan xulosa noto'g'ri bo'lib chiqdi. Katalitik markazining spetsifik konfiguratsiya-si mavjud ekan, ferment o'z aktivligini saqlaydi, u tutib turilishi va saqlanishi uchun oqsilning yaxlit uchlamchi, to'rtlamchi strukturasini zarur.

Shu bilan birga, keyingi yillarda olib borilgan ishlardan ma'lum bo'lishicha, bir qancha hrlarda ferment molekulasini baribir anchagina o'zgartirish, uning aktivligiga zarar yetkazmaslik mumkin ekan. Bu sohada Staman va Anfinsen ishlari diqqatga sazovordir. Bu avtorlar organik ximiyada ishlab chiqilgan metoddan, ya'ni aminokislotalar karboksiangidridlarini polikondensatlash reaksiyasi yordamida polipeptid zanjirni orttirib borish metodidan foydalangan. Agar molekulasida NH_2 grupp bo'lgan modda karboksiangidrid bilan ishlansa, undan boshlab poliiyeptid zanjir uzaya boshlaydi.

Staman bilan Anfinsen ximotripsin fermentini glitsin karboksiangidridi bilan ishlagan. Polimerlanish reaksnyasn lizinning $\mathcal{E}$ - aminogruppalarida boshlanib, polipeptid zanjir ana shu gruppalardan boshlab 6—10 ta zvenoga ortib boradi. Ana shu metod bilan ximotripsin molekulasiga kamida 60—70 ta glitsin qoldig'i qo'shish mumkin. Fermentning strukturasini anchagina muhim modifikatsiyali bo'lishiga qaramay, uning aktivligida biror o'zgarish ro'y

bermagan.

Ribonukleaza bilan ham xuddi shunday ish olib borilgan, u alaninning karbosiangidridi bilan ishlangan. Ribonukleaza molekulasi ana shu metod bilan alaninning 70 ga yaqin qoldig'i qo'shilgan. Tarkibida 124 ta aminokislota bo'lgan ribonukleaza molekulasi yana 60—70 ta aminokislota qoldig'i qo'shilsa, fermentning vazni deyarli 1,5 marta ortadi. Lekin bu yerda ham, fermentning strukturasi anchagina o'zgarganligiga qaramay, aktivligi o'zgarmagan.

Bu ma'lumotlar katalitik aktda fermentning faqat kichik uchastkasi ishtirok etishi to'g'risidagi fikrni tasdiqlaydi va shu bilan birga, ferment makromolekulasining ajoyib fazoviy konfiguratsiyasi saqlangan sharoitdagina uning aktivligi saqlanishini ta'kidlaydi.

FERMENTNING STRUKTURASI BILAN KATALITIK AKTIVLIGI ORASIDAGI BOFLANISH

Fermentlarning katalitik aktivligi o'zgaruvchan bo'ladi. Ularning aktivligini aniqlash uchun bir qator shartlarga rioya qilish kerak. Ta'sir optimumi — rN , temperatura, elsktrolit va boshqa optimumlar, ya'ni rN , temperatura, ionlgr, konsentratsiyasining muayyan ferment maksimal aktiv buladigan ma'lum zonasi tushunchasi hammaga ma'lum. Optimum chegarasidan ikki tomonga qarab fermentning aktivligi kamayib boradi va butunlay yo'qoladi.

Oqsillarning struktura ximiyasi o'rganilmagan vaqtda op-timumlar empirik sharoit hisoblangan va ular fermentlar bilan ish olib borishda, ularga xarakteristika berishda va identifikatsiyasida qo'llangan. Oqsillar haqidagi bilimning ortishi, ularni tekshirish metodlarining rivojlanishi, nativ oqsil haqidagi taassurotlar paydo bo'lishi, denaturatsiya, katalitik markaz ta'limoti va hokazolar bilan, tabiiyki, struktura bilan uning aktivligi o'rtasidagi bog'lanish, makromolekulaning o'zida katalitik markaz shakllanishiga yordam beradigan strukturasi to'g'risidagi masalalar kelib chiqdi.

Denaturatsiyada ferment aktivligining yo'qolishi katalitik aktivlik oqsilning nativ holatiga xos ekanligini bildiradi. «Nativ oqsil» tushunchasi makromolekulaning tartibli strukturasi bilan qat'iy assotsilangan va tartibsiz struktura bo'lgan «denaturatsiyalangan oqsil» tushunchasiga qarshi qo'yilgan. Shunday qilib, fermentning aktiv formasi aktiv markaz shakllanishiga eng ko'p ta'sir ko'rsatib, makromolekulaning eng tartibli formasiga (shakliga) mos keladi.

Keyingi yillarda oqsillarni tekshirish metodlari rivojlana borishi bilan ferment molekulasi strukturasi bilan uning aktivligi orasidagi bog'lanishni o'rganish osonlashdi, eksperimentatorning xohishiga ko'ra, makromolekulalar strukturasi maqsadga muvofiq o'zgartirish, makromolekulalar morfologiyasi bilan funksiyasi orasidagi bog'lanishni tekshirish imkoniyati vujudga keldi. Olingan ma'lumotlar odatga aylanib qolgan faktlarga asoslanmagan ko'pgina tasavvurlarni tubdan tuzatishga imkon berdi.

Fermentlar strukturasi va funksiyasining o'zgarishi rN har xil bo'lgan eritmalarda batafsil sinab ko'rilgan. Muhitda N^+ ionlari konsentratsiyasining o'zgarishi oddiy molekula-lar strukturasi o'zgarishiga sabab bo'ladi, oqsilning ko'p markazlari bo'lgan murakkab molekulari esa proton qabul qilish va berish xossasiga ega. rN ning ferment aktivligiga ta'siri hammaga ma'lum: fermentga ta'sir etadigan optimum rN , ilgari gapirilganidek, uning odatdagi xarakteristikasi-ning biridir. Shunday qilib, fermentning strukturasi bilan funksiyasi orasida haqiqiy bog'lanish bo'ladi. Bu bog'lanish xakteri uncha tushunarli emas. Maksimal aktivlik struktura-ning qaysi holatiga, molekulaning qanday shakliga mos keli-shi noma'lum. Minimal aktivlik-chi? Xuddi shunday, molekula-ning strukturasi qancha tartibli bo'lsa, u shupcha aktiv bo'ladi deyish to'g'rimi? Bu ham noma'lum.

Tekshirish ob'ektlaridan biri glitserinaldegid -3- fosfatdegidrogenaza fermentidir. Bu ferment tarkibida CH_2 — bog' bo'lmaydi va uning strukturasi elektrostatik o'zaro ta'sir kuchi alohida rol o'ynashi kerak. Oqsil strukturasi xarakterlash uchun optik o'zgarishni, yopishqoqlikni, ultratseitrifugada sedimentatsiyalashni, diffuziyani o'rganish metodlari qo'llandi. Ferment xossalarni (molekulyar massasi, yopishqoqligi, optik aktivligi) ning eritma rN

ga bog'liq holda o'zgarishi tekshirildi. Olingan ma'lumotlardan $rN=5,5-8,0$ bo'lganda fermentning molekulyar massasi doimiy va shakli spiral holda bo'lishi ma'lum. Fermentning biologik aktivligi ham rN ning ana shu qiymatida namoyon bo'ladi. Aktivlik optimumi molekulaning ma'lum konformatsiyasi bilai korrelyativ holatda bo'ladi: $rN=7,5$ dan kichik bo'lsa, molekula zich va kuchli spirallashtgan bo'ladi. Ana shu zonadagina struktura eng tartibli bo'ladi. Shunisi qiziqarliki, eng tartibli holatda, ya'ni $rN = 5,5-6,5$ bo'lganda ferment noaktiv bo'ladi. Uning aktivligi namoyon bo'lishi uchun molekula ma'lum darajada yozilishi, ya'ni «tartibsiz» tomonga xarakatlanishini aniqlash mumkin bo'lgan holatga keltirish talab etiladi. Maksimum enzim aktivligi oqsilning turg'unlik chegarasi sifatida xarakterlash mumkin bo'lgan holat yaqinida bo'ladi, chunki $rN=8,0$ dan keyin oqsil jadal denaturatsiyalanadi.

Moskvada Bioximiya institutida V. N. Orexovich va shogirdlari rN ning pepsin fermenti strukturasi hamda funksional xossalariga ta'siri to'g'risida ba'zi ma'lumotlar oldilar. Pepsinning optimum ta'siri kuchli kislotali oblastda joylashgan. $rN 5,0$ ga yaqin bo'lganda ferment noaktivlashadi.

Pepsin molekulasida spirallashtgan qismlar deyarli bo'lmaydi. Molekula yozilgan holatda ishqor ta'sir etganda polipeptid zanjirning spirallashtish darajasi ortadi. Pepsin aktivlashishi uchun polipeptid zanjir yoyiq shaklda bo'lishi kerak. Noaktiv shaklda bo'lishi uchun, aksincha, spirallashtish daraja-si ortishi kerak.

Shunday qilib, pepsinda aniqlanganda ham, oqsilning strukturasi tartibsiz tomonga o'zgarganda enzim aktivligi ortishi kuzatilgan. Bunga shuni qo'shimcha qilib aytish kerakki, noaktiv pepsinogen oshqozon devorlaridan kuchli darajada spirallashtgan shaklda ajraladi. Pepsinogen aktivlashayotganda va u aktiv pepsinga aylanayotganda oqsil konfiguratsiyasida α - spiral qismlar yo'qolib ketadi.

Oqsillar bilan polipeptidlarga vodorod ionlaridan tashqari ta'sir etadigan yana bir faktor, protein yoki polipeptid eritmasiga qutblilikka ega va suv bilan aralashadigan, lekin suvga nisbatan vodorod bog'larni kam hosil qiladigan moddalar qo'shishdir. Hozir bunday moddalarning juda ko'pi ma'lum. 2-xloretanol, dimetilformamid, dioksan, litiy bromid va boshqalar ana shunday moddalardir. Bu moddalardan ba'zilarining molekulasida gidrofob qoldiqlar bo'lganligidan ular oqsilning gidrofob radikallarini solvatlash xossasiga ega, buning natijasida ularning bir-biriga o'zaro ta'siri susayadi, ya'ni oqsilning uchlamchi strukturasi stabillashuvdagi eng muhim faktorlardan biri susayadi.

Gidrofob o'zaro ta'sirning susayishi (muhitning dielektrik doimiyligi kamayganligi sababli) bilan bkr qatorda oqsilning zaryadlangan gruppalarining elektrostatik o'zaro ta'siri kuchayadi: ular itariladi yoki tortiladi (zaryadlar xarakteriga bog'liq holda). Bunday agentlarning ta'siri natijasida globulaning cho'zilishi yoki kontraksiyasi, ya'ni uchlamchi strukturaning deformatsiyasi aniqlanadi. Uchlamchi struktura alteratsiyasi, odatda, ikkinchi strukturada ham o'z ifodasini topadi. Tajribalardan ma'lum bo'lishicha, yuqorida aytilgan moddalarshshg fermentlar eritmasiga qo'shilishi oqsil molekulasida spirallashtgan qismlarning ko'payishiga olib keladi, ya'ni denaturatsiyaga teskari protsess sodir bo'ladi. Aldolaza, glitseraldegidfosfatdegidrogenaza, pepsin, tripsin, ximotripsin kabi fermentlarni tekshirishda ham ana shu usul qo'llangan. Oqsil strukturasi holatini ifodalovchi ko'rsatkichlar va enzim aktivligining miqdori o'rganilgan. Aftidan, suvni boshqa erituvchi bilan almashtirish asosan gidrolazalar aktivligini tormozlashi kerakligi hisobga olingan, chunki suv gidrolizda ishtirok etadi. Tekshirishlardan aniq va bir xil natija olingan. Oqsilning kuchli darajada spirallashtgan shakli bilan tartibsiz shakli o'rtasida qandaydir o'rtacha holat bo'lishi aniqlandi, u enzim aktivligi uchun optimal hisoblanadi. Shunday qilib, konfiguratsiya tartiblilikining maksimumi aktivlik maksimumga aslo mos kelmaydi. Enzim funksiyasi namoyon bo'lishi uchun molekulani tartibsizlik tomonga qaratib o'zgartirish talab etiladi.

Ferment strukturasi buzish protsessining uning aktivligiga stimullovchi ta'sirini ko'rsatuvchi yaqqol misollardan biri hayvon tirozinasidir. Bu ferment ninachi tuxumidan topilgan, keyingi vaqtda boshqa ob'ektlardan, xususan, odam terisidan ham topilgan. Tabiiy manbadan ajratib olingan tirozinaza aktiv bo'lmaydi. Uni aktiv formaga aylantirish uchun kuchli

denaturatlar bo'lishi, 70—80° gacha isitish, UB bilan nurlan-tirish, 8M mochevina ta'sir ettirish kerak. Teri ultrabinafsha nur bilan nurlantirilganda yoki uzoq vaqt qattiq qizdirilganda noaktiv tirozinaza aktiv formaga o'tishini kuzatish mumkin. Bunda terida qoraygan joy hosil bo'ladi.

Yuqorida aytilgan misollarning hammasi strukturaning maksimum tartiblilikiga hech qachon maksimum enzim aktivligiga mos kelmasligini ko'rsatdi. Bu «indutsirlangan moslik» nazariyasida o'z ifodasini topadi. Struktura qancha tartibli bo'lsa, unda molekular ichida shuncha ko'p bog' hosil bo'ladi va u shuncha qattiq bo'ladi. Shu bilan birga, molekula enzim funksiyasi bajarishi uchun ma'lum darajada harakatchan (o'zgaruvchan) bo'lishi kerak, bu aktiv markaz shakllanishi protsessida zarur bo'ladigan konfiguratsion o'zgarishlarni ta'minlaydi. Binobarin, muhitning xossalari o'zgarishi natijasida ba'zi ortiqcha bog'lar yo'qoladi. Optimal rN, temperatura, elektro-lit qobig'i va boshqalar ferment molekulasi o'z funksiyasiga adekvat bo'lgan strukturasini ta'minlaydi.

AKTIV MARKAZNING TABIATI

Aktiv markaz aminokislotalar radikalining nativ oqsil makromolekulasi sirtidagi ayrim birikmasi bo'lib, ular to'rtlamchi strukturalar hosil bo'lishida polipeptid zanjirning buralishidan yoki bir nechta subbirlklarning yopishishidan kelib chiqqan. Polipeptid zanjirning joylashishini buzadigan yoki (agar ferment multimer bo'lsa) multimerning dissotsilanishiga sabab bo'ladigan har qanday faktor aktiv markaz konfiguratsiyasining buzilishiga, shu bilan birga katalitik aktivlikning buzilishiga va yo'qolishiga sabab bo'lishi aniqdir.

Bu tasavvur nima uchun fermentlarning katalitik aktivligi yuqori temperatura, ximiyaviy agentlar (kislotalar, ishqorlar, spirt, formaldegid), ultrabinafsha nurlar, yuqori bosim, ya'ni oqsil ximiyasida denaturat sifatida ma'lum bo'lgan faktorlar ta'sirida buzilishini tushunishga imkon beradi. Biroq denaturatsiya — bu polipeptid zanjirning joylashishini mustax, kamlab turadigan bog'larning uzilishiga, multimerda subbirlklar birlashishiga va makromolekula (multimer) strukturasining buzilishiga sabab bo'ladigan protsessning o'zidir. Ma'lumki, oqsil denaturatsiyasi qaytar protsessdir: denaturlovchi agent yo'qotilgandan va makromolekula normal muhitga o'tkazilgandan keyin agar protsess ikkilamchi reaksiyalar bilan murakkablashmagan bo'lsa, denaturatsiyada buzilgan struktura dastlabki, ya'ni nativ holatga qaytadi.

Denaturatsiyada fermentlarning aktivligi yo'qolgan bo'lsa, uning inaktivatsiyasining qaytarligi ko'p marta tasdiqlangan faktdir. Shunday qilib, aktiv markaz ferment makromolekulasining noyob konfiguratsiyasi bilan birga hosil bo'ladi: konfiguratsiya buzilsa, aktiv markaz ham yo'qoladi, u tiklanganda qaytadan hosil bo'ladi.

Substrat ishtirokida fermentning denaturatsiyaga chidamliligi ortadi. Strukturasini substratnikiga o'xshagan ko'pgina moddalarda ham ana shunday himoya effekti namoyon bo'ladi. Fermentning denaturatsiyadan himoyalaniş effektini shunday tushuntirish mumkin: ferment substrat (yoki strukturasini unga o'xshagan boshqa biror modda) bilan birikkanda ular orasida katalitik qism konformatsiyasini stabilashtiruvchi qo'shimcha bog'lar hosil bo'ladi.

Fermentativ ta'sirning tabiati va mexanizmini tushunish uchun katalitik markazning tarkibi va strukturasini bilish muhim ahamiyatga ega. Bu masala faqat keyingi yillarda tekshirishning yangi metodlari, ayniqsa, rentgenostruktura metodining ishlab chiqilishi va joriy etilishi bilan jiddiy tus oldi. Ko'p fermentlarda aktiv markaz globulalar sirtida, ulardagi chuqurcha, pastlik, teshiklarda joylashishi yangi metodlar yordamida aniqlangan. Masalan, lozotsim fermenti makromolekulasi sirtida (bu ferment tarkibida azot bo'lgan ba'zi polisaxaridlar gidrolizini katalizlaydi) kichik tirqish bo'lib, ularda 6 ta monomer uzunligida lozotsim substratining molekulasi bir-biriga kirib turadi. Karboksipeptidaza fermenti makromolekulasining sirtida cho'ntakcha bo'lib, substratning bo'lagi (polipeptidning C-uchki amipokislota qoldig'i) o'sha joyga kirib turadi.

Aktiv markazning makromolekulardagi tirqish va cho'ntakchalarga kirib turishining biologik ma'nosi, ehtimol, har xildir. Eng avvalo, bunga aktiv markaz bilan substratning mexanik

jihatdan ancha mustahkam va ishonchli bo'lgan o'zaro ta'siri erishadi. Qeyinchalik bu o'zaro ta'sirning spetsifikligi uchun muhim ahamiyatga ega. Lekin eng muhimi, ehtimol, shundan iboratki, substrat oqsil globulining ichki qismiga kirganda, asosan gidrofob aminokislotalar radikali bilan to'la muhitga tushib qoladi. Bu, ferment bilan substratning o'zaro ta'siri amalda suvsiz muhitda amalga oshdi demakdir, bu esa reaksiyon gruppalarining elektrik xossalarini va ularning reaksiyon xususiyatini kuchli darajada o'zgartirib yuboradi. Ferment — substrat kompleksi rentgenogrammasida aminokis-lotalar radikalining soni, xilini va ferment substratga birlashgan qismda qanday joylashganligini aniq izohlab berish mumkin bo'ladi.

17-rasmda karboksipeptidaza fermenti katalitik markazining tarkibi va strukturasi ko'rsatilgan. Sxemadan ma'lum bo'lishicha, bu fermentning katalitik markazi konussimon chuqurcha shaklidagi strukturaga ega. Uning yuqorigi keng qismi gis va arg radikallaridan tashkil topgan, pastroqda glu va tir, eng pastida fen va arg radikallari joylashgan.

Hozirgi vaqtda faqat karboksipeptidaza fermentining emas, balki ko'pgina boshqa fermentlar — ximotripsin, papain, ribonukleaza, laktatdegidrogenaza, lizotsim va boshqalar katalitik markazining tarkibi va strukturasi ham aniqlangan.

Fermentlarni ingibirlashdan olingan ma'lumotlarni analiz qilish natijasida ham fermentlar katalitik aktivligining tarkibi to'g'risida ba'zi axborotni olish mumkin.

Metallofermentlar. Asrimiz boshlaridayoq shu narsa aniqlandiki, ko'pchilik oksidlovchi fermentlar (oksidaza, peroksidaza, katalaza, tirozinaza) sianid kislota (HCN) va uning tuzlari (KCN NaCN) ishtirokida tez va to'liq ingibirlanar ekan. Oksidlovchi fermentlarning sianidlardan alohida sez-girliigi ushbu fermentlarning katalitik markazida CH — ionlari bilan o'zaro ta'sirlashadigan va natijada blokirlangan holatga o'tadigan qandaydir ximiyaviy gruppaga borligidan dalolat bergan. Ushbu gruppaga qandaydir aminokislota radikali bo'lishi mumkin, chunki ularning birortasi uchun ham HCN va uning tuzlari bilan reaksiyasi ma'lum emas.

Shu bilan birga sianid kislotaning ta'siri og'ir metall atomlari tutgan organik molekulalarga nisbatan ancha oldin va yaxshi o'rganilgan. HCN ning gemoglobinga ta'siri ayniqsa batafsil o'rganilgan. Gemoglobin molekulasidagi temir atomi (gemoglobin kislorod biriktirib olish xossasiga ega ekanligini ifodalovchi) CN gruppaga bilan mustahkam kompleks hosil qiladi, natijada gemoglobin reaksiyasi O₂ bilan qurshab olinadi. Bu ma'lumotlardan, sianidlarning oksidlovchi fermentlarga ta'siri, mexanizmiga ko'ra, gemoglobinga ta'siri bilan bir xil bo'lishi mumkin, degan xulosa chiqarish mumkin.

Shunday qilib, fermentlarning katalitik markazida og'ir metall atomi mavjudligi tahlil qilinadi. Bu tasavvur, dastlab pshoteza bo'lib, keyinroq, fermentlar nihoyatda toza holda olingandan keyin ximiyaviy va rentgenostruktura analizi ma'lumotlari bilan tasdiqlanadi. Oksidazalarda, katalazada temir, tirozinazada mis borligi aniqlangan.

Hozirgi vaqtda katalitik markazida metall atomlari bo'lgan fermentlarning ko'pi ma'lum. Ular metallofermentlar deb ataladi.

Sulfgidril fermentlar. Asrimizning 30-yillarida og'ir metallar (simob, kadmiy, kumush) ionishshg juda kam konsentratsiyasi mavjud bo'lsa ham ayrim fermentlarning aktivligi oson ingibirlanishi to'g'risida ma'lumotlar olingan. Masalan, 0,001 M sulema bo'lsa, ureazaning aktivligi butunlay to'xtaydi, miozin ATFaza uchun 0,00005 M AgNO₃ yetarli.

Og'ir metallar tuzi (denaturatlar va oqsillarni cho'ktiruvchilar) ko'p fermentlarni ingibirlaydi, lekin bu yerda gap ko'pchilik fermentlarniig. aktivligiga sezilarli ta'sir etmaydigan juda kichik konsentratsiya haqida boradi.

Ureaza, ATFaza va boshqa ba'zi fermentlarning Hg²⁺, Cd²⁺, Ag⁺ ta'siriga nihoyatda sezgirlipshi tushuntirish uchun shunday taxmin ilgari surilgan: u og'ir metall ionining bu fermentlar aktiv markazida joylashgan qandaydir gruppaga o'ziga xos ravishda birikishi bilan shartlangan bo'lishi mumkin. Hg²⁺, Ag⁺ ionlari bilan mustahkam va o'ziga xos ta'sirlashuvchi bunday gruppaga, ehtimol, sisteinning aminokislotalar radikalidagi sulfgidril gruppadir (u tiogruppa yoki CH-gruppaga deb ham ataladi). Sulfgidril gruppaga vodorod sulfid (H₂S) qoldig'idir, u og'ir metallar kationlari bilan murakkab birikish xususiyatini saqlaydi. Agar sistein radikali

aktiv markaz tarkibiga kirsa, tushunarliki, unga Hg^{2+} , Cd^{2+} , Ag^+ birikkandan keyin aktiv markaz qurshab olinadi, ferment aktivligini yo'qotadi. Sulfidril fermentlar haqidagi tasavvur ana shunday hosil bo'lgan. Bu fermentlar CH-ingibitorlar ta'siriga sezgir bo'ladi, chunki ularning aktiv markazida sulfidril grupp bor. Sulfidril fermentlar ro'yxati quyida keltirilgan.

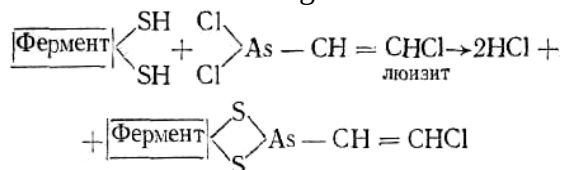
Tarkibidagi sulfidril (CH —) gruppalar qurshab olin-ganda inaktivatsiyalanadigan fermentlar:

Suksinatdegidrogenaza	β -amilaza
Laktatdegidrogenaza	Papain
Glutamatdegidrogenaza	Ureaza
Alkogoldegidrogenaza	Aldolaza
Adenozintrifosfataza (miozin)	Aspartattransaminaza

CH-fermentlar qatoriga ureaza, miozin ATF aza dan tashqari, glikolizning ayrim fermentlari, Krebs siklining fermentlari va boshqalar ham kirishi yuqoridagi ro'yxatdan ko'rinib turibdi. Bu fermentlarning hammasi hujayra metabolizmidagi muhim rol o'ynaydi va ularning aktivligi tormozlanganda hujayra bioximiyasi qo'pol ravishda buziladi, bu esa hujayra-raning zararlanishiga va nobud bo'lishiga olib keladi.

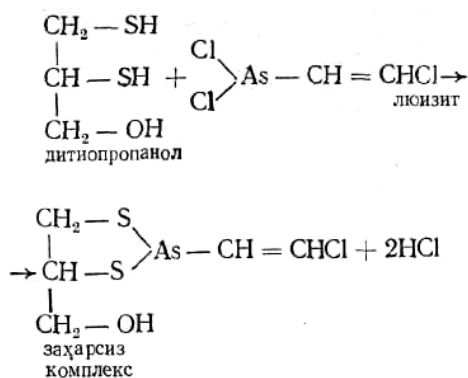
CH-fermentlar haqidagi tasavvur og'ir metallarning—simob, kumush, mis, qo'rg'oshinning tuzlari biologik ob'ektlarga nihoyatda zaharli ta'sir etishini yaxshi izohlaydi. Ular CH-gruppa bilan mustahkam birikma hosil qiladi. Masalan, monoyod sirka kislota, xlorvinildixlorarsen (lyuizit) va boshqalar ana shundaydir.

Lyuizit nihoyatda kuchli zahar. Bu modda birinchi jahon urushining oxirlarida ishlab chiqilgan bo'lib, zaharlovchi modda sifatida harbiy maqsadlarda foydalanishga tayyorlangan. Lyuizit ta'sir etish mexanizmi ko'ra, CH-ingibitor hisoblanadi. U sistein radikalining CH-gruppasi bilan reaksiyaga kiradi va CH-fermentlarning katalitik markazini qurshab oladi:



Aktivligi tormozlangan CH-ferment.

Sulfidril zaharlarning ta'sir mexanizmini bilish ularga qarshi kurashga va ular profilaktikasining ratsional choratadbirlarini ishlab chiqishga imkon beradi. Agar zaharni tatbiq etish nuqtasi sistein radikalining CH-gruppasi bo'lsa, CH-zaharlar bilan zaharlanishshshg oldini olish chorasi sifatida organizmga tarkibida CH-gruppa bo'lgan moddalar: sistein, glutation, tiotiosin kislota, BAL larni kiritish (quyiga qarang) to'la asoslidir. Ularning hammasi CH-ingibitorni bog'lab olib, o'ziga biriktiradi va organizm fermentlarining CH-gruppasini himoya qiladi. Birinchi jahon urushida britaniya armiyasida shaxsiy sostavni lyuizitdan zaharlanishdan saqlash maqsadida kod nomi BAL deb yuritiladigan (britaniya antilyuiziti) preparatni qabul qilish tavsiya etilgan. BAL ning tarkibi dastlab maxfiy bo'lgan, lekin keyin ma'lum bo'lishicha, bu moddaning strukturasi ancha oddiy ekan:



Fermentlarning katalitik markazi tarkibini ingibitorlar yordamida aniqlash anchadan beri va muvaffaqiyatli qo'llanib kelinayotgan usuldir. Biroq shuni esda saqlash kerakki, fermentsa ximiyaviy agent ta'sir etishi natijasida u har doim inaktivatsiyalashavermaydi, chunki ingibitor aktiv mar-kazni bevosita qurshab oladi. Ingibitor fermentda aktiv markazdan uzoqroqda uning makromolekulasiga birikishi, bunda ferment strukturasining o'zgartirilishi va katalitik markaz deformatsiyalanishi mumkin. Shunday qilib, fermentning katalitik markazi tarkibiga uning ma'lum ingibitorlar bilan inaktivatsiyasi ma'lumotlariga asoslanib xulosa chiqa-rishda, ingibitor qat'iy lokal ta'sir etishiga va ferment mak-romolekulasi strukturasini buzmasligiga ishonch hosil qilish kerak.

Ferment inaktivatsiyasi xarakterini aniqlash uchun maxsus metod ishlab chiqilgan bo'lib, uning mohiyati tekshiriladigan ob'ektni proteolitik ferment bilan ishlashdan iborat. Buning uchun subtilizin nomli bakteriyali proteinaza ayniqsa qulay. Nativ holatda oqsillarni subtilizin sekin hazm qiladi. Denaturlangan oqsillar, aksincha tez va to'liq hazm bo'ladi. Proteolizning tezligi denaturatsiya darajasiga bevosita bog'liq bo'ladi. Bir qator tadqiqotchilar ma'lumotiga ko'ra, sianidlar, fluoridlar, gidroksilamin, natriy azidi kabi ingibitorlar bilan ishlangan fermentlarni subtilizin xuddi nativ oqsillar kabi tezlikda hazm qiladi. Bundan ma'lumki, ushbu ingibitorlarning ta'siri qat'iy, ya'ni katalitik markazga ta'sir etish bilan chegaralangan. Shunisi qiziqki, spetsifik CH-ingibitor hisoblanadigan xlormerkuribenzoat hazm qilishni birmuncha tezlashtiradi. Binobarin, bu ingibitor fermentning faqat CH-gruppasi qurshab olinganligi uchun emas, balki makromolekulaning konfiguratsiyasi o'zgarganligi uchun ham inaktivatsiyalaydi.

FERNAMENTLARNING SPETSIFIKLIGI

Biologik katalizatorlarning anorganik katalizatorlardan eng muhim farqlaridan biri ularning yuksak darajada spetsifikligidir. Hatto Paster vino kislotaning D va L—izomerlari aralashmasidan olingan yashil mog'or L — formani achitib, D — izomerga ta'sir etmasligini kuzatgan. Fermentlarning bunday tanlab ta'sir etishidan keyinchalik E. Fisher o'zining uglevodlar ximiyasiga doir ishlarida foydalangan. U faqat tarkibidagi vodorod atomi (N—) va gidroksil gruppasi va (ON—)larning joylashishi bilan farq qiladigan α va β — metilglyukozidlarning gidrolizini har xil fermentlar kata-lizlashini aniqladi. Tripsin tabiiy oqsilni va sintetik polipeptidni hazm qilishiga ishonch hosil qilgach, u bu narsa tabiiy oqsilda ham sintetik polipeptiddagi kabi bog'lanish tipi, ya'ni peptid bogi borligi rad etib bo'lmaydigan ishonchli dalildir deb hisobladi.

Fisher fermentlar ta'sirining spetsifikligini tushuntirish uchun uning molekulasida strukturasini substratning strukturasiga sterik komplementar bo'lgan ayrim uchastkalar borligi to'g'risidagi taxminni ilgari surdi. «Qalit qulfga tushgandek, ferment substratga mos keladi» degan mashhur ibora ham Fisherga xosdir. Bu aforistik xarakteristika ferment strukturasini bilan substrat bir-biriga aniq mos kelishi zarurligini har qachongidan ham yaxshi tushuntiradi, chunki faqat ana shu holatda ular 1 — 3 A masofada bir-biriga yaqinlashishi mumkin, bu esa katalitik reaksiya amalga oshishi uchun zarur shart hisoblanadi.

«Qulfskalit» konsepsiyasiga muvofiq, ferment strukturasining substratga komplementar uchastkasi qayta tuzilgan, ya'ni substratga bog'liq bo'lmagan holda fermentda doim mavjuddir. Lekin «qulf-kalit» nazariyasi isbotlab bera olmagan faktlar ham bo'lishiga qaramay, bunday tasavvur enzimologiyada 50 yildan ortiq yashadi. Masalan, ferment nima uchun tarkibida substratning aktiv gruppalari bo'lgan, lekin kichikligi bilan undan farq qiladigan molekularlar bilan reaksiyaga kirmasligi tushunarsiz edi. Substrat bilan kompleks holdagi fermentning strukturasini ayrim hollarda erkin holdagi fermentning strukturasidan muhim farq qilishi keyingi yillarda rentgenostruktura analizi metodi yordamida aniqlandi. Lekin bu faktni ham «qulf-kalit» nazariyasi doirasida tushuntirish qiyin edi. Ana shu ma'lumotlarga bog'liq holda D. Qoshland yangi gipotezani ilgari surdi va uni indutsirlangan muvofiqlik yoki xabar berish nazariyasi deb atadi.

Yangi nazariyaning mohiyati shundan iboratki, ferment bilan substratning

konfiguratsiyasi o'rtasidagi moslik dastlab bo'lmaydi, balki ferment bilan substratning o'zaro ta'siri davomida paydo bo'ladi. Oqsil molekulasida struktura elementlarining konfiguratsiya harakati tufayli aktiv markaz struktura-rasining aniq «haydalishi» substrat ta'sirida, ya'ni substratning ferment bilan aloqasi davomida amalga oshadi. «Qulfkalit» o'xshatmasi boshqa — «qo'lqop va qo'l» o'xshatmasiga almashinadi. Qo'l qo'lqopga tiqilganda, u qo'l shakliga kiradi. Substrat yuqoridagiga o'xshab o'zgarishi uchun uning o'zi ma'lum strukturaga ega bo'lishi kerak. Kichik o'lchamdagi (mayda) molekulalarda substratdagi kabi aktiv gruppalar bo'lishi mumkin, lekin mayda bo'lganligi uchun ferment molekulasida ular zarur struktura o'zgarishlarini indutsirlashga qobiliyatsiz bo'lib qolishi mumkin. Masalan, karboksipeptidaza (KOP) fermenti aktiv markazining shakllanishi to'g'risida yaqinda olingan ma'lumotlar bilan tanishamiz. Rentgenostruktura analizi ma'lumotlariga ko'ra, aktiv markaz (KOP) ferment makromolekulasi sirtida chuqurda bo'ladi (42-6.). QOP substrat oqsil, ya'ni polipeptid S-uchi bilan chuqurchaga kirib, tevarakatofdagi muhitda tezda bir qancha konformatsiya o'zgarishlarini xrsil qiladi.

Substrat (S-uchining polipeptid zanjiri) aktiv markazga kirganda, uchki aminokislotaning karboksil gruppasida manfiy zaryad borligi tufayli argininning (145) musbat zaryadlangan guanidin gruppasi unga tortilib, 2^0 A ga suriladi. Bu deformatsiyadan keyin shu zahotiyoyq bir qancha konfiguratsiya o'zgarishlari sodir bo'ladi. Substrat hosil bo'lguncha argininning (145) guanidin qoldig'i vodorod bog' yordamida glitsin (155) qoldig'ining karboksil gruppasi bilan, alanin (154) nknq qo'shni qoldig'i glutamin (249) krldig'i bilan, o'z navbatida, glutamin (249) tirozinning (248) fenol gidrok-sili bilan birikkan. Shunday qilib, arginin (145) va tirozin (248) qoldig'i o'rtasida bir qancha aminokislotalar qoldig'i bo'lib, ular polipeptid zanjirining bir-biridan ancha uzoq bo'lgan uchastkalaridan kelib chiqadi, Substrat karboksili anioni ta'sirida guanidin gruppaning (145) surilishi vodorod bog'lari to'rining kooperativ buzilish protsessiga sabab bo'ladi. Bu protsess natijasida tirozinning (248) erkin ajralib chiqqan yon gruppasi juda chalkash harakatlanadi. U deyarli 120° aylanadi va substratga tomon 12° A ma-sofaga siljiydi (molekulyar masshtab bo'yicha bu juda katta maso-fa). Natijada tirozinning gidroksil gruppasi o'zi ajralayotgan

peptid bog'dan 1 A uzoqda joylashib qoladi. Ana endi QOP ning aktiv markazi shakllanib bo'lib, protsessning keyingi bosqichi, haqiqiy katalitik reaksiya boshlanadi. Shunday qilib, ferment bilan substratning kontakti kooperativ protsessni — ferment molekulasida konfiguratsion o'zgarishlar to'liqlinini keltirib chiqaradi, natijada katalitik markaz bilan substratning strukturasida bir-biriga zich yondoshgan bo'ladi. Ehtimol, substratning ilgari lama va aylanma harakati va aktiv markazni tashkil qiladigan strukturalarning qarama-qarshi harakatlari bu qayta qurilishga yordam bersa kerak. Natijada substrat bilan ferment bir-biriga fazoviy shunchalik yaqinlashadiki, bir qancha joyda ular orasida atomlararo bog'lar hosil bo'ladi. Xususan, substrat polipeptid zanjirining yon gruppalari ($R_1R_2R_3R_4$) bilan tirozin (198) va fenilalaninning (279) gidrofob yon gruppalari orasida gidrofob bog'lar, shuningdek, tirozinning (248) fenol gruppasidagi kislorod atomlari bilan substratning peptid bog'idagi azot atomlari (oxirigidan oldingi atomlar) orasida vodorod bog'lar hosil bo'ladi.

Yana bir misol, molekulada struktura o'zgarishlarini, ya'ni gemoglobin bilan kislorod reaksiyasini hosil qilish. Gemoglobin o'z substratini, ya'ni molekulyar kislorodni ximiyaviy o'zgartirmaganligi uchun ferment emas. Biroq gemoglobin bilan kislorodning o'zaro ta'siri mexanizmiga ko'ra, ferment bilan substratning o'zaro ta'siriga juda yaqin bo'ladi. Shuning uchun gemoglobin hazilomuz ravishda «faxriy ferment» deb ataladi. Ma'lumki, gemoglobin tetramerdir. Uning to'rtlamchi strukturasida ikkita α va ikkita β polipeptid subbirlik bo'lib, ularning joylashuvi tetraedr strukturasiga mos keladi.

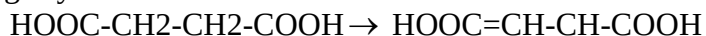
Gemoglobin kislorod molekulasiga birikkanda qanday o'zgarishlar sodir bo'lishi rentgenostruktura analizi yordamida batafsil o'rganilgan. Bunda α va ayniqsa β -subbirliklarning uchlamchi strukturasida muhim o'zgarishlar sodir bo'lar ekan, natijada subbirliklar bir-biriga yaqinlashadi. $\alpha_1 - \beta_1$ va $\alpha_2 - \beta_2$ birlashgan joylarda A ga, $\alpha_1 - \beta_2$ va

$\alpha_2 - \beta_1$ da esa 7 A ga surilish ro'y bergan. Shunday qilib, kislorod birikkanda gemoglobin molekulasi torayadi, kislorodni bergandan keyinu kengayadi. Professor M.V.Volkensgteynning gapiga qaraganda, faqat organizm emas, balki gemoglobinning har bir molekulasi ham nafag oladi, faqat bizning nafas olishimizga o'xshamaydi. Nafas olinganda o'pkalar kengayadi, chiqarilganda torayadi. Gemoglobin molekulasi bevosita qarama-qarshi usulda «nafas oladi». Ana shundan ko'rinib turibdiki, ferment substrat bilan o'zaro ta'sir etganda sodir bo'ladigan konfiguratsion o'zgarishlar aktiv markazning faqat bittagina uchastkasi bilan chegaralanib qolmaydi. Aktiv markazdan ancha uzoqdagi joylarda ham o'zgarishlar sodir bo'ladi.

Yuqorida ta'riflangan karboksipeptidaza va gemoglobindan tashqari, ko'pgina boshqa fermentlar ham o'rganilgan bo'lib, ko'p hollarda ferment substrat bilan o'zaro ta'sir etishi protsessida uning strukturasi o'zgarishi haqida ma'lumotlar olingan. Shunday qilib, «indutsirlangan moslik» nazariyasi yanada ko'proq tasdiqlanib, tan olinadi.

Yaqinda sovet bioximiklarining ishlari ferment substratga «haydalishida» ferment gruppalarining katalitik reaksiyasida ishtirok etayotgan uchastkalar konformatsiyasining o'zgarishi emas, balki substrat strukturasi ma'lum qayta tuzilishi ham ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi.

Shunday qilib, fermentativ reaksiya amalga oshishi uchun substrat bilan ferment katalitik markazining strukturaviy (geometrik) mosligi muhim ahamiyatga ega. Substrat bilan katalitik markazning strukturasi bir-biriga komplementar bo'lishi kerak. Bu tasavvur bir qator effektlarni, xususan, fermentlarning strukturasi substratnikiga o'xshagan (izosterik) moddalar bilan ingibirlanishi effektini tushunishning asosi hisoblanadi. Masalan, malon kislota ($\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$) suksinatdegidrogenaza fermenti (SDG) ga ingibitorlik ta'sir ko'rsatadi. SDG substrati — kahrabo kislota ($\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$). SDG ta'sirida kahrabo kislota oksidlanib, fumar kislotaga aylanadi:



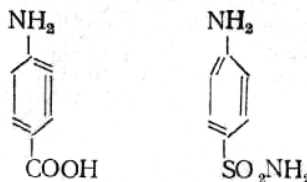
Malon kislota SDG ta'sirida hech qanday o'zgarmaydi, lekin, aytilganidek, kahrabo kislotaning oksidlanishida fermentativ reaksiyani tormozlaydi. Qahrabo kislota bilan malon kislotaning strukturasi solishtirib ko'rilganda, ular o'zaro o'xshashligi ko'rinadi.

Malon kislota strukturasi bilan SDG substratiga uxshaganligi uchun SDG ning katalitik markaziga birikish xususiyatiga ega ekanligi to'g'risidagi tasavvur tabiiydir, shunday yo'l bilan kahrabo kislota bilan raqobatlashishi mumkin. Bu tasavvur ingibirlanish darajasi substrat bilan ingibitorning nisbiy konsentratsiyasiga bog'liq ekanligini oldindan bilishga imkon beradi. Substrat ortiqcha bo'lsa, uning katalitik markazga «tushish» ehtimolligi ancha yuqori bo'ladi va fermentativ reaksiya tezligi kam o'zgaradi. Izosterik ingibitorning konsentratsiyasi qancha yuqori bo'lsa, substrat katalitik markazga shuncha qiyin «yetib boradi». Ingibitor ortiqcha bo'lsa, fermentativ reaksiya keskin tormozlanadi, amalda qurshab olinadi. Bu taxminan eksperimentda aniq tasdiqlanadi.

Ko'pgina dorivor moddalarning ta'siri fermentativ aktivlikni izosterik ingibitorlar yordamida tormozlashga asoslangan. Ular organizmga yetarlicha yuqori konsentratsiyada kiritilsa, kasallik tug'diruvchi mikroblar fermentining katalitik markazini o'rab oladi. Buning natijasida mikroblarning o'sishi tormozlanadi, toksinlar hosil bo'lishi kamayadi va infeksiyaga qarshi kurashish osonlashadi.

Ta'siri yuqorida aytilgan prinsipga asoslangan dorilarga sulfamidlar gruppasidagi keng tarqalgan preparatlar — streptotsid, sulfazol, disulfan va bir qator boshqa dorilar misol bo'ladi. Bu gruppaga kiradigan dorilar angina, zotiljamda, ya'ni mikroblar infeksiyasi qo'zg'algan kasalliklarda bakteriostatik ta'sirga ega. Ular ta'sirida bakteriyalar (streptokokk, stafilokokklar va boshqalar) o'sishdan to'xtaydi.

Olimlar sulfanilamidlarning bakteriostatik aktivligi-ning sabablarini analiz qilib, ularning strukturasi paraaminobenzoy kislotaning strukturasi o'xshashligiga e'tibor berdilar:



Paraaminobenzoy kislota vitamin hisoblanadigan folat kislodan oldin keladi. Bu vitamin yetishmasa, hujayralar o'sishdan to'xtaydi, chunki folat kislota oqsillar va nuklein kislotalar biosintezida bevosita ishtirok etadi. Odamda bu kislota ichaklarda yashaydigan bakteriyalar tomonidan yetarli miqdorda sintezlanadi. Bu kislotalarning sintezlanishi bakteriyalarning o'zi o'sishi va rivojlanishi uchun ham zarur. Folat kislota sintezlanishi uchun pteridin, glutamin va paraaminobenzoy kislotalar bo'lishi talab etiladi. Bu uchala komponent, odatda, ichaklarda har doim bo'ladi. Ana shundan ma'lumki, ulardan birortasi yetishmasa, bakteriyalar o'sish va rivojlanishdan to'xtaydi.

Bu ma'lumotlarning hammasi sulfanilamid preparatlarning bakteriostatik va unga asoslangan davolovchi ta'siri mexanizmini tushunishga imkon berdi. Sulfanilamidlar strukturasi paraaminobenzoy kislotalariga o'xshash bo'lib, ular folat kislota sintezlaydigan bakterial fermentning ka-talitik markaziga ega bo'lish uchun raqobatlashadi. Folat kislota sintezi to'xtashi bilan bakteriyalarning biosintetik reaksiyasi boshlanadi, bu ularni o'sish va rivojlanishdan to'xtatishda namoyon bo'ladi. Yuqumli kasalliklarda odam organizmi ana shu bakteriyalarga qarshi kurashda ustunlik qiladi.

FERMENTATIV AKTIVLIKNING ALLOSTERIK REGULYATSIYASI

Hujayralarda moddalar almashinuvchi autoregulyatsiyasi mexanizmining kashf etilishi molekulyar biologiyaning keyingi yillardagi buyuk yutuqlari qatoriga kiradi.

Ma'lumki, hujayrada bir vaqtda minglab fermentativ reaksiya boradi. Ular sonining ko'pligi, ularning murakkabligi va tezligining yuqoriligiga asoslanib, hozirgi tadqiqotchilarning biri tirik hujayradagi moddalar almashinuvi protsessini «ximiyaviy girdob»ga o'xshatgan. Biroq bu o'xshatma hujayra bioximiyasining tartibsizligini va chalkashligini ifodalaydi.

Aksincha hujayrada yuksak darajadagi tashkiliylik va tartib hukm suradi. Atrof muhit temperaturasi ko'tarilishi bilan fermentativ reaksiyalar tezligi ortadi, pasayishi bilan kamayadi. Ular hujayraga xos funksiyalarni (harakatlanish, biosintez, qo'zg'alish, yoritish va hokazolarni) bajarishda tez ortadi (yuz, ming marta) va faoliyat holatidan tinch holatga o'tishda normaga qaytadi. Lekin har qanday holatda ham hujayra fermentativ apparatining faoliyati hujayra gomeostazini ta'minlaydi, ya'ni hujayraning ichki muhitini tashkil etuvchi moddalar konsentratsiyasini muayyan va nisbatan doimiy saqlab turadi.

Masalan, muskullarda ATFning konsentratsiyasi 0,4% ga yaqin bo'lib, muskullar qisqarganda u ko'plab sarflanishiga qaramay, bu miqdor qat'iy saqlanib turadi. Chamasi ATF miqdorining doimiylik uning sarflanishi bilan sintezlanishi protsessining aniq tezligiga bog'liq bo'lsa kerak. Hujayrada ATF miqdori kamayishi bilan o'zining sintezlanishi boshlanadi va miqdori ortadi. ATF miqdori normaga yetganda, sintezlanish protsessi to'xtaydi.

Hujayraning ichki muhitini tashkil etadigan boshqa hamma moddalar kaliy va natriy ionlari, glyukoza, aminokislotalar, nukleotidlar va boshqalar ham ATF ga o'xshab muayyan doimiy darajada saqlanadi.

Hujayra gomeostazini ta'minlaydigan protsesslar hujayrada avtomatik boshlanib, avtomatik to'xtaydi. Bunga o'z-o'zini boshqarish yoki avtomatik boshqarish deyiladi.

Hujayra hayotining bu tomoni haqida yaqin vaqtlargacha kam narsa ma'lum bo'lgan. Hujayra ximiyaviy aktivligining boshqarilish mexanizmidan keladigan nerv va gormonal stimullar asosiy rol o'ynaydi deb taxmin qilingan. Lekin markazdan boshqarish (regulyatsiya) haqida faqat ko'p hujayrali organizm sharoitida gapirish mumkin edi. Shu bilan birga regulyatsiya va fermentativ reaksiyalar tezligining koordinatsiyasi hujayra va sub.hujayra darajasida to'liq amalga oshadi. Binobarin, regulyatsiya mexanizmlari shu reaksiyalar darajasida

ishlaydi, lekin bu protsesslarning tabiati haqida hech qanday fikr yo'q edi.

Keyingi yillardagina, asosan, bakteriya hujayralarining metabolizmini o'rgangan fransuz olimlari F. Jakob va J. Monolarning ishi tufayli o'rganilayotgan sohada progressga erishildi.

Metabolizm reaksiyalari regulyatsiyasi asosidagi prinsiplarni analiz qilishda kibernetika fanidagi— avtomatik protsesslarni boshqarish va koordinatsiyalashning asosiy qonunlari haqidagi fan yutuqlari muhim rol o'ynadi. Hujayra fermentativ apparatining o'z-o'zini regulyatsiya qilishi ishlab turgan texnik avtomatlarga o'xshash prinsipda amalga oshishini Jakob bilan Mono o'z ishlarida ko'rsatdilar.

Hozirgi vaqtda sanoatda, texnikada va turmushda qulay va ishonchli ishlashi uchun avtomatik regulyatsiyalovchi moslamalar bilan ta'minlangan asboblarning keng tarqalgani. Masalan, xonadonlarda foydalaniladigan xolodilnikni olib ko'raylik. Agar uning ichidagi temperatura — zarurdan oshib ketsa, avtomatik ravishda sovituvchi sistemasi ishga tushadi va temperatura zarur darajaga tushguncha ishlab turadi. Shundan keyin sovituvchi qurilmasi avtomatik ravishda ishdan to'xtaydi va hokazo.

Xolodilnikning va boshqa avtomatlarning ishlashi sistemaning alohida uzellari o'rtasidagi bog'lanishga asoslangan, bu bog'lanishlar signallar yordamida amalga oshadi. Sistemaning biror zvenosida sodir bo'lgan o'zgarish signal xizmatini bajaradi. Signalga javoban, protsess qo'zg'aladi, buning natijasida ilgari hosil bo'lgan o'zgarish bartaraf etiladi. Sistemaning normal holatgacha tiklanishi protsess to'xtashi uchun yangi signal bulib xizmat qiladi. Xolodilnikda temperatura ko'tarilishi sovituvchi sistemaning ishga tushishi uchun signaldir. Temperatura belgilangan darajagacha ko'tarilishi sovitish sistemasi ishdan to'xtashi uchun yangi signal bo'ladi. Hujayrada ATF miqdori kamaysa, uning generatsiya protsessi uchun signal bo'ladi. ATF konsentratsiyasi normaga yetganda uning sintezlanish reaksiyasi uchun yangi signal hisoblanadi.

Shunday qilib, ximiyaviy avtomatdagi kabi, hujayralarda protsessning boshlanishi va to'xtashi gomeostazni tashkil etuvchi konsentratsiyalar bilan boshqariladi. Fermentativ reaksiyalar tezligini boshqarish teskari bog'lanish prinsipida amalga oshadi, ya'ni moddaning konsentratsiyasi qancha past bo'lsa, uni hosil qiladigan reaksiyalar tezligi shuncha yuqori bo'ladi.

Hujayrada ximiyaviy konsentratsion signalizatsiya qanday qilib ishlaydi va u fermentativ protsesslar tezligi o'zicha boshqarilishini qanday ta'minlaydi?

Jakob va Mono ma'lumotlariga qaraganda, signal qabul qilish va ularni uzatish ishi hujayra fermentlari tomonidan bajariladi. Ma'lumki, fermentning katalitik aktivligi unda polipeptid zanjirning buralishi natijasida hosil bo'ladigan katalitik markaz mavjudligiga bog'liq. Katalitik markaz tartibli ekan, ferment ishlayveradi. Uning ishlashini turli usullar bilan tormozlash mumkin. Bu usullardan biri aktiv markazga yoki unga yaqin joyga ingibitor molekulasini kiritishdan iborat. Ingibitor zarrachalari aktiv markazga suqilib kirgandan keyin bu markaz substrat bilan kontaktda bo'lishiga to'sqinlik qiladi va fermentativ reaksiya bormaydi.

Fermentativ aktivlikni tormozlashning ikkinchi usuli unga strukturali substratnikiga o'xshagan (izosterik) modda bilan ta'sir etishdan iborat.

Uchinchi xil usul ferment makromolekulasi strukturasiga ta'sir etishdan iborat. Biz oqsil strukturali labil bo'lib, bo'sh bog'lar orqali stabillashganligini ko'p marta gapirganmiz? Tashqi faktorlar ta'sirida makromolekulalarni mustahkamlab turadigan bo'sh bog'lar uzilib ketib, oqsilning strukturali deformatsiyalanadi, u bilan birga katalitik markazning strukturali ham o'zgaradi. Natijada uning substrat bilan kontaktda bo'lish imkoniyati kamayib, fermentning aktivligi yo'qoladi. Bu o'zgarish prinsipial qaytardir. Agar ferment strukturali o'zgarishi uncha ichkariga kirmagan va ikkilamchi reaksiyalar bilan murakkablashmagan bo'lsa, fermentning strukturali qayta tiklanadi, u bilan birga katalitik markaz va fermentativ aktivlik ham qayta tiklanadi.

Jakob va Mono taxminiga ko'ra, hujayradagi fermentativ reaksiyalar tezligining regulyatsiyasi ferment aktivligining qaytar ingibirlanishi yo'li bilan amalga oshadi. Hujayrada konsentratsiyasi muayyan va doimiy saqlanib turadigan modda o'zini hosil qiladigan fermentga

ta'sir etish xususiyatiga ega. Boshqarilayotgan moddaning konsentratsiyasi normadan oshib ketisa, u fermentga ta'sir etib, uning aktivligini to'xtatadi va modda sintezlanishi ham to'xtaydi. Moddaning konsentratsiyasi normadan past bo'lsa, sintezlovchi fermentlar ishi boshlanadi, konsentratsiyasi normaga yetguncha modda to'planaveradi.

Hujayrada sintezlanadigan moddalar, odatda, bitta emas, balki bir nechta fermentativ reaksiya natijasida hosil bo'lishini hisobga olish kerak. Masalan, ATF glyukozaning kislorodsiz va kislorodli muhitda parchalanishi natijasida hosil bo'ladi. Bu protsesslarning har biri ketma-ket keladigan bir qancha (kamida 10 ta) reaksiyalar seriyasidan iborat. Yana bir misol treonin aminokislotasining sintezlanishidir. Hujayrada treonin ketma-ket keladigan 7 ta fermentativ reaksiya natijasida hosil bo'ladi. Yana boshqa misol keltirish ham mumosin. Ana shunday ko'p tarmoqli protsessni umuman to'xtatish uchun uning bittagina zvenosi ishini to'xtatish yetarli ekanligi aniq. Agar seriyadagi bittagina fermentativ reaksiya to'xtatilsa ham butun liniya to'xtaydi. Miqdori boshqarib turiladigan modda, odatda, ketma-ket reaksiyalar fermentining birinchisi (yoki birinchilaridan biri) bilan reaksiyaga kiradi, yuqoridagi reaksiyalar ana shu boshqarilayotgan moddaning hosil bo'lishiga yordam beradi. Natijada birinchi fermentning aktivligi tormozlanadi, u bilan birga esa muayyan modda sintezlanadigan ko'p bosqichli protsess butunlay to'xtaydi.

Boshqaruvchi modda fermentga qanday mexanizm bo'yicha ta'sir etadi?

Modda katalitik markazga birikadi va unga pona singari joylashadi degan taxmin tezda puchga chiqadi, chunki bu holda reaksiya qaytmas bo'lar edi. Boshqarilayotgan modda izosterik ingibitor sifatida ta'sir etadi, chunki uning strukturasi sub-stratning strukturasi bilan hech qanday umumiylikka ega emas, degan fikr ham puchga chiqadi. Masalan, ATF glikolizinning ketma-ket (nzchil) reaksiyalari seriyasida ingibitor sifatida bu protsessning uchinchi fermentiga; ya'ni fosfofruktokinazaga ta'sir etadi. Fosfofruktokinazaning substrati fruktozodifosfatdir. ATF ning strukturasi hech bir fruktozodifosfatnikiga o'xshamaydi. Shunday qilib, boshqarilayotgan modda ferment makromolekulasining katalitik markazdan tashqaridagi qismiga ta'sir etadi, deb taxmin qilish mumkin. Modda fermentga birikishi natijasida ferment makromolekulasi bo'ylab struktura o'zgarishlari to'liqini tarqaladi: peptid zanjirlar yaqinlashadi yoki uzoqlashadi va natijada katalitik markazning noyob strukturasi hosil bo'ladi yoki bori buzilib ketadi deb taxmin qilinadi. Bunday tasavvur hosil qilishga sabab shuki, polipeptid zanjirning har bir zvenosi har xil konformatsiyalarda joylashgan bo'lib, har xil energiya qiymatiga ega. Demak, makromolekula qayta tuziladigan har qanday protsess kooperativ reaksiyaga sabab bo'ladi. Polipeptid zanjirdagi qo'shni zvenolar konformatsiyasi bir-biriga bog'liq bo'ladi. Fermentning miqdori boshqarib turiladigan modda bilan o'zaro ta'siri qat'iy spetsifik bo'lishi kerak, aks holda har qanday, hatto eng kuchsiz ta'sir ham fermentning konfiguratsiyasini va katalitik aktivligini o'zgartirib yuborgan bo'lar edi. Shunday qilib, miqdori boshqarilayotgan modda bilan ferment o'rtasida sterik (fazoviy) muvofiqlik bo'lishi kerak. Modda, qulfga kalit tushgandek, fermentga mos kelishi kerak. Fermentning katalitik markazi bilan substrat o'rtasida sterik moslik borligini esga olaylik. Lekin boshqarilishi kerak bo'lgan moddaning substratning strukturasi bilan o'xshashligi yo'q. Binobari, bu yerda boshqacha struktura spetsifikligi, ya'ni izosterik emas (substratdagi kabi), balki allosterik spetsifiklik mavjud (grekcha «allos»—boshqacha demakdir). Ferment makromolekulasidagi allosterik spetsifiklikka ega bo'lgan modda birikadigan joy boshqarilish markazi yoki allosterik markaz deb ataldi.

Shunday qilib, ferment makromolekulasi sirtida katalitik markazdan tashqari, undan ma'lum masofada yana bir funksional aktiv uchastka — boshqarish markazi, ya'ni allosterik markaz bo'ladi. Unga allosterik effektor debataladigan moddaning molekulasini birikkanda (yoki undan ajralganda) ferment molekulasining konfiguratsiyasi o'zgaradi, natijada katalitik markaz yo'qoladi yoki paydo bo'ladi.

Ba'zi holda allosterik effektor allosterik ferment bilan kontaktda bo'ladi va unda aktiv katalitik markaz hosil bo'lishini tezlashtiradi. Boshqa holda allosterik ferment bilan kontaktda bo'lish natijasida katalitik markaz yo'qoladi. Bu holda ferment aktivlashib, effektor bilan bog'lanishini yo'qotadi.

Yuqorida aytilganidek, hujayrada ishlab chiqariladigan moddalar bir nechta ketmaket reaksiyalar mahsuloti bo'lib, protsessni to'xtatish uchun uning bittagina zvenosi ishini to'xtatish kifoya qiladi. Bundan shunday xulosa chiqarish mumkin, demak, ko'p bo'g'inli protsessda allosterik xossalar, odatda, faqat bitta fermentga xos ekan. Ana shuning uchun allosterik fermentlar nisbati kam, umumiy fermentlarga qaraganda ancha kam bo'ladi.

Tekshirishlardan ma'lum bo'lishicha, allosterik fermentlar ko'pincha bir nechta subbirliklardan tashkil topgan murakkab to'rtlamchi strukturadir. Subbirliklarning birida katalitik markaz, ikkinchisida allosterik markaz joylashadi.

Hujayrada allosteriya mexanizmi tez-tez uchraydi. Hujayra gomeostazini tashkil etadigan moddalar regulatsiyasi allosterik mexanizmi prinsipi asosida amalga oshadi. Masalan, hujayrada ATF miqdori qanday boshqarilishi (regulatsiyasi) bilan tanishaylik. ATF fosfofruktokinaza fermenti (glikolitik protsessning №3 fermenti)ning allosterik markazi bilan o'zaro ta'sir etib, natijada ferment aktivligini yo'qotadi. Hujayrada ATF miqdori normal bo'lsa, fosfofruktokinaza fermentining hamma molekulalari u bilan to'yingan bo'ladi — ferment molekulalari ATF bilan birikkan holda bo'ladi va shuning uchun noaktiv hisoblanadi. Muskullar qisqarganda va hujayraning boshqa xil funksional aktivligida ATF sarflana-di, u fosfofruktokinaza molekulasidan chiqadi, shundan keyin ferment molekulasida katalitik markaz shakllanadi va shu zahotiy oq glikoliz protsessi boshlanadi. Bu protsessda hosil bo'ladigan ATF aktivligini yo'qotadigan fosfofruktokinaza fermenti hamma molekulalarining allosterik markaziga sekin-asta to'lib boradi. ATF konsentratsiyasi normaga yetganda, glikolitik protsessning tezligi pasayadi va nihoyat glikoliz to'xtaydi.

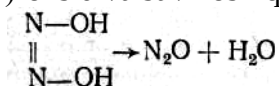
Bir qator hollarda gormonlar allosterik effektor sifatida namoyon bo'ladi. Hujayralarning sirt membranasiga kiradigan adenilatkinaza fermentining aktivlashishi ham allosterik mexanizm prinsipiga asoslangan.

KATALITIK AKT MEXANIZMI HAQIDAGI MASALAGA DOIR

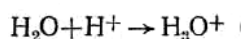
Katalitik hodisalarni tekshirishning dastlabki davrlarida anorganik va bioximiyaviy reaksiyalar orasida farq borligi sezilmagan. Qeyinchalik, nihoyatda ko'p faktik material to'planishi va bioximiya mustaqil fan sifatida ajralib chiqishi bilan fermentativ va anorganik katalizni tekshirish ishlari ham ma'lum darajada ikkiga ajraldi va bir-biriga bog'liq bo'lmagan holda rivojlana boshladi. Shu bilan birga hozirgi tirik sistemalarning eng murakkab fermentativ apparati evolyutsiya protsessida, aftidan, qandaydir ancha sodda katalitik mexanizmlarning rivojlanishi yo'li bilan kelib chiqqan bo'lsa kerak. Shuning uchun eng oddiy katalitik reaksiyalarni tekshirish fermentativ kataliz mexanizmini tushuntirish uchun ratsional usul hisoblanadi.

Fermentativ reaksiyalarda kechadigan elementar protsesslarning rolini tushuntirish va ko'rsatish uchun ferment ishtirokisiz boradigan katalizning bir nechitasi bilan tanishamiz.

Brensted (1923) nitramidning parchalanish reaksiyasini tekshirgan. Nitramid suvda sekinasta o'z-o'zicha parchalanib, azot (1)-oksid va suv hosil qiladi:

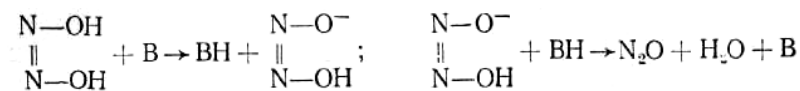


Bu reaksiyaga kislotalar ta'sir etmaydi, lekin ishqorlar keskin tezlashtirib yuboradi. Brensted nitramidning parchalanish protsessiga har qanday ishqorlar ularning proton biriktirib olish xossasiga mos ravishda ta'sir etishini ko'rsatgan. Masalan, bir xil rN da reaksiya olib borilganda kuchsiz kislotalar (chumoli, sirka, propion, fenilsirka va boshqalar) aralashmasi va uning tuzlari bilan buferlangan eritmalarda kislota qancha kuchsiz, ya'ni anionning proton biriktirib olish kuchi qancha ko'p bo'lsa, parchalanish shuncha kuchayadi. Ishqoriy xossalari bo'lmagan benzol va boshqa muhitlarda nitramid parchalanmaydi. Nitramidning suvda o'z holicha parchalanishi suv molekulasining proton biriktirib olish xossasiga bog'liq:



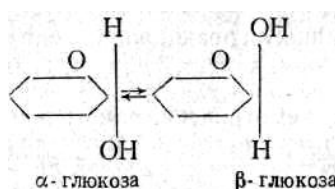
Nitramidning parchalanish reaksiyasi ishqorlar bilan katalizlanishi reaksiyaning kataliz

tezligini belgilaydigan birinchi bosqichi nitramid molekulasidan proton ajratib olishidan iborat bo'lishini ko'rsatadi. Keyin, ehtimol, elektronlar kislorodning manfiy zaryadlangan atomidan nariga suriladi, chunki proton qolgan ON-gruppaga yaqinlashganda, suv molekulasini ajralishi mumkin:



Louri tekshirgan mutarotatsiya reaksiyasi kislotaishqor katalizining yaxshi tushunarli mexanizmini ifodalaydigan yanada aniq misoldir. Mutarotatsiya hodisasi eritma optik aktivligining o'z holicha o'zgarishidir. Masalan, α -glyukozaning yangi tayyorlangan eritmasining optik o'zgarishi $+112,2^\circ$ ga teng. U sekin-asta kamayib, bir necha soatdan keyin doimiy $+52,5^\circ$ ga tushib qoladi. Agar β -glyukozani olsak, dastlabki o'zgarishi $+17^\circ$ o'z-o'zicha bo'ladi va $+52,5^\circ$ ga yetadi.

Glyukoza mutarotatsiyasida u α -shakldan β -shaklga (va aksincha) o'tadi va ikkala shakl o'rtasida muvozanat qaror topadi, bu esa oxirgi doimiy o'zgarishga, ya'ni $+52,2^\circ$ ga mos keladi. Reaksiyaning mohiyati birinchi ugleroddagi vodorod (N) atomi bilan gidroksil (ON) gruppining joyi o'zgarishidir.



Louri glyukoza bilan emas, balki tetrametilglyukoza bi-lan ish olib bordi, chunki tetrametilglyukoza faqat suvda emas, balki boshqa erituvchilarda ham eriydi. Mutarotatsiya suvda, xloroformda, shuningdek, ishqoriy va kislotali xossalari ifodalangan erituvchilarda tekshirilgan. Ishqor sifatida pridin, kislota sifatida krezol olingan.

Louri ma'lumotlariga ko'ra, xloroformda mutarotatsiya umuman sodir bo'lmas ekan, u toza piridinda ham, toza *m*-krezolda ham bormagan. Biroq piridan bilan *m*-krezol aralashmasida mutarotatsiya juda tez (suvdagidan 20 marta tez) boradi. Bu hodisalarni tushuntirish uchun Louri quyidagi gipotezani taklif etadi. Mutarotatsiya ikki bosqichda boradi. Birinchi bosqichda piranoz halqa uziladi va proton kislorodga birika-di. Buning uchun eritmada kislota, ya'ni protonlar donori bo'lishi kerak. Ikkinchi bosqichda birinchi bosqichda hosil bo'lgan gidroksildan proton ajratib olinadi. Bu ikkinchi bosqich uchun ishqor zarur bo'lsa kerak. Bundan ma'lumki, ishqor (protonlar akseptori) birinchi bosqichda hosil bo'lgan ikkita gidroksilning istalgan biridan proton biriktirib olishi mumkin, Proton qaysi gidroksildan biriktirib olinishiga qarab α -glyukoza strukturasi qayta tiklanadi yoki β -glyukoza hosil bo'ladi. Shunday qilib, mutarotatsiya amalga oshishi uchun bir vaqtning o'zida ham kislota, ham ishqor bo'lishi kerak. Xloro-formda yoki alohida olingan piridin va *m*-krezolda mutarotatsiya bormasligi ana shundan ma'lum. U nima uchun suvda borishi ham tushunarli. Suv, amfolit sifatida ham kislota, ham ishqor rolini o'ynaydi.

Keyingi yillar davomida nitramidning katalizi va mutarotatsiya reaksiyasidan tashqari, kislota va ishqorlar katalizlaydigan ko'pgina boshqa reaksiyalar ham o'rganilgan.

P.A.Ashmarin monosaxaridlar epimirizatsiyasi reaksiyasining ishqorli katalizini o'rgangan. A.D.Braun kreatin kreatininga aylanishining kislotali katalizini o'rgangan. Bu ishlardan ishqorlar va kislotalarning katalitik protsesslardagi ahamiyati aniqlandi. Proton ajratish va biriktirib olish protsesslari o'rganilayotgan reaksiyalar mexanizmidan muhim bosqich hisoblanadi.

Protonolitik protsesslar fermentativ reaksiyalar mexanizmidan ham muhim rol o'ynashi haqida ko'pgina ma'lumotlar bor. Hatto butun fermentativ kataliz proteolitik, ya'ni kislota-ishqoriy katalizdagi xususiy bir hodisadir degan nazariya ham mavjud.

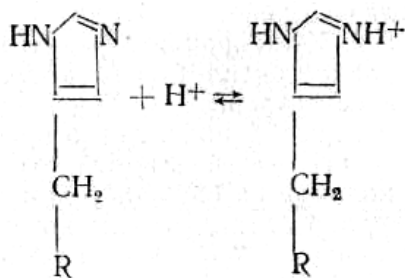
Batafsil o'rganilgan reaksiyalar soni hali kam bo'lsada, protolitik mexanizm, so'zsiz, gidrolaza, oksireduktaza sinfidagi fermentlar ishida muhim rol o'ynaydi. Karboksipeptidaza,

ribonukleaza, ximotripsin, alkoholdehidrogenaza va boshqa ba'zi fermentlar katalizlaydigan reaksiyalar yaxshi o'rganilgan.

Substrat aktiv markazga o'tib, unda fiksatsiyalapgandan keyin karboksipeptidaza reaksiyasi tirozin (248) ning fenol gruppasi bilan substratning peptid bog'i orasidagi o'zaro kislota-ishqoriy ta'sirdan boshlanadi. Fenol gidroksil kislota, ya'ni protonlar donori sifatida, peptid bog'ining NH-gruppasi ishqor, ya'ni protonlar akseptori sifatida ishtirok etadi. Proton peptid bog'ning azotiga birikishi natijasida bog' uzi-ladi va oxirgi aminokislota ajraladi. So'ngra gidroksil ioni suvdan ozod aminokislotaning NH_2 —gruppasiga elektron beradi va uni NH_3^+ —shaklga aylantiradi, gidroksil radikali esa kaltalashgan peptidning karbonil gruppasiga birikadi. Bir vaqtda suvdagi proton hisobiga tirozinning fenol gruppasi regeneratsiyaga uchraydi.

Ribonukleaza fermenti katalizlaydigan reaksiyada proto-litik mexanizm yanada aniq amalga oshadi. Polimer ribonuklein kislota (RNK) ribonukleaza uchun substrat hisoblanadi, bu kislota RNQaza atakasi natijasida gidrolizlanadi va nukleotidlarga parchalanadi. Ilon zahari tarkibida bo'ladigan ribonukleaza polinukleotidning 3'-uchidan bittadan nukleotid ajratadi va riboza bilan fosfatning 3'-uglerodi orasidagi bog'ni uzadi. Shunday qilib, RNK ning ilon zahari ribonukleazasi ta'sirida gidrolizlanishi natijasida oxirgi mahsulot nukleozid 5- fosfat hosil bo'ladi.

Ribonukleazaning aktiv markazi strukturasi kelsak, keyingi yilgi tekshirishlardan ma'lum bo'lishicha, u asparagin kislota (121) radikallaridan va ikkita (119 va 121) gistidindan tashkil topgan. RNK. gidrolizining kislota-ishqorli mexanizmida ana shu gistidin qoldiqlari asosiy rol o'ynaydi, deb taxmin qilinadi. Gistidinning imidazol halqasida ikki atom azot bo'lganligi uchun u aniq ifodalangan ishqoriy xossalarga ega bo'ladi:



RNK azaning aktiv markazida rN-7,0 bo'lganida gistidinning bittasi ishqor shaklida, ikkinchisi unga xabar beruvchi kislota shaklida bo'ladi.

RNK gidrolizi protolitik katalizining mexanizmi quyidagicha amalga oshadi. Gistidinning qoldiqlaridan biri (33-rasmda gistidin 119) suvdan proton biriktirib oladi. Bir vaqtda gidroksil ioni fosfor atomiga birikadi va shunday qilib, kislorodda ortiqcha elektronlar paydo bo'ladi. Shundan keyin elektron 3'- holatdagi riboza kislorodi atomiga o'tadi, ikkinchi gistidin qoldig'ining protoni ham o'sha atomga o'tadi.

Shunday qilib, NgO molekulasi birikishi natijasida fosfor-kislorod bog' uziladi va polinukleotid zanjirdan 5'-fosfat mononukleozid ajralib chiqadi.

ENZIMOLOGIYA YUTUQLARIDAN AMALDA FOYDALANISH

Ilgari mikroblar haqida ham, fermentlar haqida ham hech narsa bilmaganlar, lekin non yopishda, pishloq, vino, pivo, kvas tayyorlashda, terini oshlashda, choyni so'litishda, zig'irni ivitishda va boshqa maqsadlarda ularning aktivligidan muvaffaqiyat bilan foydalanilgan.

Mikrobiologiya, bioximiya, enzimologiyaning rivojlanishi bilan (preparativ enzimologiyada eng toza holda va ko'plab ferment olish metodlari ishlab chiqilgan) ulardan ratsional va amalda keng foydalanish sharoiti yaratildi.

Asrimizning 60- yillarida organik ximiya metodlari bilan oqsil sintezlangan. Oqsilning sun'iy sintezi fandagi ajoyib g'alaba, inson geniysi g'alabasidir. Lekin shuni ham o'ylash kerakki, laboratoriyada oqsil sintezlash uchun 365 ta reaksiya va 11000 dan ortiq operatsiya talab etilgan. To'g'ri, u rekord qisqa muddatda — 3 haftada tugallangan, lekin juda ko'p sarf-

xarajat ketgan. Hujayraning fermentativ apparatida esa har qanday murakkab oqsil bir necha o'n sekunda sintezlanadi. Hujayrada sintezlangan bu oqsilning narxi tiyinning ulushlari bilan hisoblanadi. Hozir organik ximiyada har qanday murakkablikdagi uglevodlar-glyukoza, qamish shakari, kraxmalga o'xshash polimer va boshqalar ham sintezlanadi. Lekin sintetik uglevodlar oltindan ham qimmat tushadi. Yashil bargning sintetik apparati bir oz yorug'likda osonlik bilan uglevodlar sintezlaydi. Bunda 1 g kraxmalning narxi taxminan 0,01 tiyinga to'g'ri keladi. Bunday misollarni ko'plab keltirish mumkin. Akademik N. N. Semyonovning eng katta perspekti-valar fanning ximiyaviy bionika deb atalgan yo'nalishini taklif etadi degan fikriga qo'shilmay iloj yo'q. Ximiyaviy-bionikaning maqsadi tirik tabiatda kechadigan samaradorlikka ko'ra fermentativ, ya'ni ximiyaviy bo'lgan protsesslarni insonga xizmat qildirishga qaratilgan. Nazariy va preparativ enzimologiyadagi yutuqlarga asoslanib, ximiyaviy bionika ri-vojlaniishi uchun mamlakatimizda qulay sharoit yaratilgan deyish mumkin va ishlab chiqarishning turli sohalarida, qishloq xo'jaligida va meditsinada fermentlardan keng ko'lamda foydalanilgandagi dastlabki yutuqlar haqida bemalol gapirish o'rinlidir.

1973 yilda mamlakatimizda qariyb 800 t har xil fermentlar olingan. Kamida 50 ta ilmiy muassasa amaliy enzimologiya problemasiga doir ish olib bordi. Bir qator muhim ximiya-viy mahsulotlar (masalan, penitsillin) olish uchun tajriba-sanoat ustanovkalari ishlab chiqilgan. Yaqinda yog'och qipig'i, po-xol, o'simliklar palagi, qog'oz chiqindilaridan glyukoza olishning fermentativ metodi ishlab chiqildi. Ana shunday arzon xomashyodan fermentativ yo'l bilan olingan glyukoza fruktozaga aylantiriladi. Bunday fruktoza saxarozadan (lavlagi shakaridan) yuz marta arzonga tushadi. Shu bilan birga fruktoza saxarozaga qaraganda deyarli 2 marta shirin bo'ladi. Mutaxassislar fikriga ko'ra, sellyuloza → glyukoza → fruktoza reaksiyalarining fermentativ zanjiri kelajakda shakar ishlab chiqarishning an'anaviy usulidan to'liq voz kechishga imkon beradi. Bu juda katta tejamkorlikka va qand lavlagi ekin maydonlarini qisqartirishga hamda muayyan ishlab chiqarishda band bo'lgan ishchilar sonini kamaytirishga imkon beradi.

Amaliy enzimologiya bo'yicha ishlar avj olishi bilan katalizator sifatida muhim kamchiliklari bo'lgan fermentlarning texnik xossalarini yaxshilash masalasi kelib chiqdi. Ular temperatura o'zgarishlariga va muhitdagi tuz tarkibiga nihoyatda chidamsiz bo'lib, reaksiyalar davomida oson denaturlanadi. Shu bilan birga ular reaksiya mahsulotlarini ifloslantiradi va natijada bu mahsulotlarni ferment aralashmalaridan murakkab ravishda qo'shimcha tozalashga to'g'ri keladi. Bu kamchiliklarni yo'qotish uchun fermentni zrimaydigan tashuvchiga «choklab» qo'yish yoki uni yuzaga chiqarib, bo'sh bog'lar bilan saqlab turish yo bo'lmasa uni g'ovak gelga aralashtirish kerak, ana shunda reagirolovchi moddalar g'ovaklarga kirib qoladi. Eritmadan ana shunday usul bilan chiqarib tashlangan va tashuvchiga fiksirlangan ferment immobilizatsiyalangan, ya'ni harakatlana olmaydigan ferment deb ataladi. U aktivligini saqlaydi, temperatura va muhitning boshqa faktorlari ta'siriga nihoyat-da chidamli bo'ladi, reaksiya mahsulotlariga aralashmaydi.

Qishloq xo'jaligida ham fermentlardan foydalanish katta istiqbolga ega. Yem-xashakka ferment bilan ishlov berish tabiiy yem-xashak sarfini 15—20% kamaytiradi, chunki chorva mollari ularni ancha yaxshi yeydi. Yem-xashak bo'lmagan poxol, qamish, palak, yog'och qipig'i, qog'oz chiqindilari sifatini yaxshilashning fermentativ metodlari va ularni chorva mollari yaxshi yeydigan yuqori kaloriyali oziqqa aylantirilishi katta ahamiyatga ega.

Meditsinada fermentlarga qiziqish shundan iboratki, odam va hayvonlarning, istisnosiz, hamma kasalligida fermentlarning katalitik aktivligi buziladi yoki ular faoliyatining balansi o'zgaradi. Fermentativ aktivlikning ilgari noma'lum bo'lgan yangi formalarining kashf etilishi bilan kasalliklarni tekshirishga enzimologik yondashishning ahamiyati keskin ortdi. Ferment yetishmasligidan kelib chiqadigan kasalliklar ilgaridan ma'lum, lekin ularning etiologiyasi noaniq bo'lgan, shunga muvofiq, davolash ham natijasiz bo'lgan.

Vitamin yetishmasligidan kelib chiqadigan patologik holat «avitaminoz» deb ataladi, xuddi shunga o'xshab, ferment yetish-masligidan kelib chiqadigan kasalliklar «afermentoz» deb ataladi. Ko'pgina afermentozlar genetik shartlangan, ya'ni irsiy kasalliklardir. Masalan, bolalar aqliy kamchiligining formalaridan biri irsiy afermentoz ekanligi yaqinda ma'lum bo'lgan,

fenilalaninoksidaza fermenti (FAO)ning biosintezi buzilishi bunga sababdir. Normadagi FAO fenilalanin aminokislota tirozingacha oksidlanishini katalizlaydi. FAO yetishmasligi natijasida hujayrada ko'p miqdorda fenilalanin va uning anomal parchalanish mahsulotlari to'planadi, ular miyaning rivojlanishiga halokatli ta'sir etadi, bu esa bolaning aqliy rivojlanishi pasayishiga sabab bo'ladi. Har 15000—20000 ta yangi tug'ilgan chaqaloqning bittasi irsiy FAO afermentoz bilan tug'iladi. Bu kichik son emas, chunki Yer aholisi 3 mlrd bo'lsa, 150000—200000 kasal bola demakdir. FAO — afermentozni erta aniqlash juda muhim ahamiyatga ega. Buning uchun ba'zi mamlakatlarda yangi tug'ilgan har bir chaqaloqning pelyonkasiga indikator qog'oz qo'yiladi. U organizm.da FAO bor-yo'qligini bildiradi. FAO afermentozning tabiati aniqlangandan keyin uni davolash asosli ravishda amalga oshirildi; u yaxshi davolanadi va tarkibida fenilalanin bo'lmagan mahsulotlardan foydalanish yo'li bilan kasallikning oldi olinadi.

Bir qator oziq-ovqat mahsulotlariga chidamsizlik shaklida namoyon bo'ladigan ko'pgina kasalliklar irsiy afermentoz bo'lib chiqdi. Xususan, odamlar orasida ko'p tarqalgan sutga chidamsizlik (AQShda negr aholisining bir qismi shu kasallikdan jabr ko'radi) ingichka ichakning shiliq qavatida galaktozidaza fermenti yetishmasligiga bog'liq, bu ferment sut shakarini parchalaydi. Bu afermentozdan qiynaladigan bolalarning sut shakari qamish shakariga almashtirilsa yaxshi bo'ladi.

Biz yuqorida irsiy afermentozga ikkita misol keltirdik, lekin hozir ular ko'p topilgan. Ko'pgina qon kasalliklari, jigarning ba'zi kasalliklari, skelet suyaklanishining buzilishi va boshqa qator irsiy kasalliklar ana shunday afermentozga kiradi.

Irsiy afermentozlardan tashqari, amalda o'tkir afermentozlar ham muhim ahamiyatga ega, ular zaharlar ta'sirida kelib chiqadi. Ko'pgina zaharli moddalar organizmga tushganda fermentlar bilan birikib, ularning katalitik aktivligini buzadi, ya'ni afermentozga sabab bo'ladi. Zaharlanishga qarshi muvaffaqiyatli kurashish uchun zahar qaysi fermentga ta'sir etishini va mazkur reaksiya mexanizmini bilish kerak. Hozirgi vaqtda ko'pgina zaharlar uchun bu ma'lumotlar aniqlangan.

Ba'zi zaharlar fermentlarning aktiv markazini biriktirib olishi natijasida afermentozga sabab bo'ladi, chunki ular aktiv markazning atomlari va gruppasi bilan mustahkam kompleks hosil qiladi. Eng kuchli zaharlardan biri bo'lgan sianid kislota va ning tuzlari (KCN, NaCN) ning ta'sir mexanizmi ana shunday. Bu zaharning ta'sir mexanizmini biz 65-betda tahlil etdik. Og'ir metallardan simob, qo'rg'oshin, kumush, kadmiy tuzlarining, shuningdek, monoyodsirka kislota, lyuizit, mishyak birikmalari kabi moddalarning ta'sir mexanizmi ham ana shu prinsipga asoslangan. Bu agentlarning ta'siri CH — fermentlar aktiv markazi gruppasining biriktirib olinishi-ga asoslangan. Zaharlar ferment substratining struktura analoglarining ta'siri boshqacha mexanizmga asoslantani (bu analoglar aktiv markaz uchun substrat bilan raqobatlashadi). Agar bu raqobatda zahar g'olib chiqsa, odam yoki hayvon zaharlanadi. Bu hodisa sulfanilamid gruppasidagi dorivor moddalarning ta'siri misolida ko'rib chiqilgan (73-bet). Hozirgi vaqtda ko'p birikmalar substratning struktura analoglari bo'lib, ular fermentning aktiv markaziga, substratga qaraganda, nihoyatda o'xshash bo'ladi. Bu zaharlar juda kichik dozada aktivligini namoyon qiladi. Antixolinesteraz zaharlar — ezerin, pestitsidlar gruppasiga kiradigan ko'p moddalar, bir qator fosfororganik birikmalar ana shular jumlasiga kiradi. Antixolinesteraz zaharlarning ta'sir mexanizmi atsetilxolinesteraz fermentining aktiv markazini biriktirib olishdan iborat, buning natijasida qo'zg'alishda hosil bo'lgan atsetilxolin parchalanmasdan, sinapslarda to'planadi.

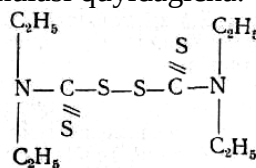
Afermentozlar faqat genetik anomaliyalar yoki zaharlar ta'siri bilangina shartlangan emas. Ular to'la qimmatli oziq-ovqat bilan ovqatlanmaslikdan ham kelib chiqishi mumkin. Oziq-ovqatda fermentlar biosintezi uchun zarur moddalar bo'lmasa, afermentoz paydo bo'ladi. Barcha fermentlar oqsil bo'lganligi uchun, oziq-ovqatning aminokislota tarkibi to'liq bo'lmasa, birinchi galda ularning biosintezi buzilishi aniq ravshandir. Bu xildagi afermentozlar yaqin vaqtlargacha Afrika va Osiyodagi mustamlaka davlatlar aholisi orasida keng tarqalgan edi. Oziq-ovqatda vitaminlar va mikroelementlar yetarli bo'lmasa ham yuqoridagi hodisa ro'y beradi. Bu holda to'la qimmatli bo'lmagan oziq-ovqat bilan ovqatlanish kofermentlar biosintezi buzilishiga sabab

bo'ladi.

Meditsina fani faqat kasalliklarning molekulyar asosi bo'lgan fermentlar aktivligining buzilishini o'rganishga qiziqmay, balki fermentlar preparatidan va ularning ingibitorlardan samarali davolovchi vosita sifatida ham keng foydalanadi. Hatto buyuk fiziolog I.P.Pavlov itdan olingan oshqozon shirasini oshqozon shirasida ferment kam bo'lgan kasallarga ishlatishni taklif etgan. Hozirgi vaqtda bu maqsadlarda pepsinning tozalangan preparatlaridan foydalaniladi. Proteolitik fermentlarning (oqsillarni parchalovchi) aktiv preparatlari — pronaza, kollagenaza, papain, bromelin va boshqalar xirurgiyada yaralarni davolashda ishlatiladi. Ular nobud bo'lgan uchastkalar yanada tez erishiga va surilishiga yordam beradi. Proteolitik fermentlarning yuksak darajada tozalangan ba'zi preparatlari—tripsin, plazmin, terrilitin tromblar so'rilishi uchun qonga yuboriladi. Nukleaza preparat-lari — DNKaza va RNKaza yiringli protsesslarni davolashda ishlatiladi, chunki ular yiringli jarohatlar moddasining asosiy qismi bo'lgan nukleoprotendlarning parchalanishiga yordam beradi. Lizotsim fermentining ko'pgina patogen bakte-riyalarning po'stini parchalay oladigan preparati yuqumli kasalliklarni davolashda ishlatiladi. Biz meditsinada ishlatiladigan fermentlarning bir nechtasinigina misol qilib keltirdik, lekin bunday misollar ancha ko'p.

Quyida ferment zaharlari (ingibitorlar)ning davolovchi vosita sifatida ishlatilishi ustida to'xtalib o'tamiz. Sulfanilamidlar gruppasidan bo'lgan preparatlar yuqumli kasalliklarni davolashda samarali vosita ekanligini ilgari aytib o'tgan edik. Meditsinada antibiotiklar keng qo'llaniladi, ularning ko'pi oqsil sintezining ingibitorlari hisoblanadi. Ferment ingibitorlari sinfiga rak kasalligini davolashda ishlatiladigan ba'zi ximioterapiya vositalari ham kiradi.

Tetraetiltiuramdisulfid preparati ham ferment ingibitorlariga kiradi, u antabus nomi bilan keng tanilgan. Antabusning struktura formulasi quyidagicha:



Boshqa davlatlarda bu birikma tetipan, abstinil, alkofobin, kontrapot, protenal kabi nomlar bilan ma'lum. Antabus alkogolizmni davolashda ishlatiladi. Bu davolash metodining kashf etilishi qiziqarlidir. Antabus ancha vaqtdan beri rezi-na sanoatida vulkanizator sifatida ishlatiladi. Shu narsa ma'lumki, bu korxonada ishlaydigan ishchilar spirtli ichimliklar ichmaydi. Ishchilarning gapiga qaraganda, alkogolning hatto kichik dozasi ham yoqimsiz ta'sir qiladi: yurak urishini tezlashtiradi, ko'ngilni aynitadi, qayt qildiradi, nafasni siqadi va hokazo. Bu kuzatishlar antabusni alkogoliklarni davolashda ishlatish mumkin degan xulosaga olib keldi. Utkazilgan tajribalar yaxshi natija berdi va hozir alkogolga qarshi ishla-tiladigan vositalar orasida antabus asosiy o'rinlardan birini egallaydi. Antabus ta'sirining molekulyar mexanizmi etil spirt oksidlanishidagi fermentlardan birini — atsetaldegidoksidaza (AAO) ni biriktirib olishdan iborat. Normada etil spirt hujayralarda oksidlanadi. Oksidlanishning birinchi bosqichi — spirtidan sirka aldegid (atsetaldegid) hosil b'lishidir. Ikkinchi bosqichi atsetaldegidning AAO ta'sirida sirka kislota-gacha oksidlanishidir. Bunda antabus AAO ning ingibitori hisoblanadi; u ikkinchi bosqichda, ya'ni sirka kislota hosil bo'lish bosqichida oksidlanishni to'xtatadi. Shunday qilib, organizmga antabus kiritish natijasida AAO afermentoz kelib chiqadi, ya'ni to'qimalarda juda ko'p miqdorda zaharli atsetaldegid to'planadi, bu esa yuqorida aytganimizdek, og'irlik sezgisiga sabab bo'ladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. А.Д. Браун, М.Д. Фадеева «Молекулярные основы жизни» М. Просвещение. 1976.
2. Спирин А.С. «Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка». М. «Высшая школа» 1986 г.
3. Спирин А.С. «Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот». М. «Высшая школа» 1990г.

4. Алберта В. , Брей Д., Люси Дж. И др. «Молекулярная биология клетки». - М. «Мир», 1987г 1,2 том.
5. То'raqulov Yo. X. «Molekulyar biologiya». Т. «O'qituvchi», 1993 у.
6. Зенгбуш П. «Молекулярная и клеточная биология». М. «Мир» ,1982г, 1, 2 . 3 том.
7. Люин Б. «Гены». М. «Мир», 1987 г.
8. Ленинджер А. «Основы биохимии». М. «Мир», 1985 г, 1, 2. 3 том.