

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ТАЪЛИМ, ФАН ВА
ИННОВАЦИЯЛАР ВАЗИРЛИГИ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КОДИРОВ РАХМАТИЛЛО ШАКИРОВИЧ

**“БИОЛОГИК КИМЁ” фанидан “ФЕРМЕНТЛАР БИОКИМЁСИ” номли
укув қўлланма**

**Тиббиёт институтлари стоматология -5510400 ва олий хамширалик иши
– 5510700 талабалари учун**

Андижон – 2024

Муаллифлар:

Р.Ш.Кодиров – АДТИ Биологик кимё кафедраси катта ўқитувчиси

ТАҚРИЗЧИЛАР:

Тожибоев К Т-АДУ Зоология ва биокимё кафедраси профессори

Сайдуллаев Т.С- АДТИ Тиббий биология ва гистология кафедраси доценти

Ушбу ўқув қўлланма тиббиёт олий ўқув юртларининг стоматология, олий хамширалик иши факультетлари 1-2 босқич талабалари учун ёзилган. Ўқув қўлланма биологик кимё кафедрасида ўқув жараёнида ферментлар биокимёсини ўзлаштириши учун зарур бўлган назарий ва амалий билимлар хажми тўлиқ ва батафсил ёритилган. Машғулотлар режаси, ташкиллаштирилиши ва олиб бориш услуги берилган. Машғулотлар ўқув мақсадлари, мустақил ишлаш учун саволлар келтирилган. Талабаларнинг ферментлар биокимёси бўлими бўйича якуний билимларини аниқлаш мақсадида ўқув қўлланмада вазиятли масалалар ва жавоблар эталони, ҳамда 1,2,3 даражали тест саволлари жавоблари билан келтирилган. Қўлланма Ўзбекистон республикаси олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги тамонидан тасдиқланган намунавий дастур асосида тузилган. Расм 17 та, жадвал 4 та.

Аннотация

Ўқув қўлланма тиббиёт олий ўқув юртларининг стоматология, олий хамширалик иши факультетлари 1-2 босқич талабалари учун ёзилган. Ўқув қўлланма биологик кимё кафедрасида ўқув жараёнида ферментлар биокимёсини ўзлаштириши учун зарур бўлган назарий ва амалий билимлар хажми тўлиқ ва батафсил ёритилган. Машғулотлар режаси, ташкиллаштирилиши ва олиб бориш услуби берилган. Машғулотлар ўқув мақсадлари, мустақил ишлаш учун саволлар келтирилган. Талабаларнинг ферментлар биокимёси бўлими бўйича якуний билимларини аниқлаш мақсадида ўқув қўлланмада вазиятли масалалар ва жавоблар эталони, ҳамда 1,2,3 даражали тест саволлари жавоблари билан келтирилган. Қўлланма Ўзбекистон республикаси олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги тамонидан тасдиқланган намунавий дастур асосида тузилган. Расм 17 та, жадвал 4 та.

Аннотация

Учебное пособие написано для студентов 1-2 ступеней стоматологических и высших сестринских факультетов медицинских вузов. Учебное пособие охватывает объем теоретических и практических знаний, необходимых для усвоения биохимии ферментов в учебном процессе на кафедре биологической химии. Даны план тренировки, организация и методика проведения. Уроки включают цели обучения, вопросы для самостоятельной работы. Для определения итоговых знаний студентов по кафедре биохимии ферментов в учебном пособии представлены ситуационные вопросы и контрольные ответы, а также тестовые вопросы 1, 2, 3 уровня с ответами. Пособие составлено на основе типовой программы, утвержденной Министерством высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан. 17 картинок, 4 таблиц.

Abstract

The study guide is written for 1st-2nd level students of stomatological and higher nursing faculties of medical universities. The study guide covers the amount of theoretical and practical knowledge necessary for mastering the biochemistry of enzymes in the educational process at the department of biological chemistry. The training plan, organization and conducting method are given. Lessons include learning objectives, questions for independent work. In order to determine the final knowledge of students in the department of biochemistry of enzymes, situational questions and benchmark answers, as well as 1, 2, 3 level test questions with answers are presented in the study guide. The manual was compiled based on the model program approved by the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Republic of Uzbekistan. 17 pictures, 4 tables.

Мундарижа

КИРИШ	6
Ферментлар ва неорганик катализаторларнинг фарқлари.....	7
Ферментатив катализ механизми.....	14
Ферментларнинг таснифи ва номенклатураси.....	16
Ферментлар фаоллигини ўлчаш бирликлари.....	19
Ферментлар фаоллигининг бошқарилиши	21
Клиник энзимология	28
Ферментлар фаоллигини бошқарилиши	45
Аллостерик бошқарилиш	47
Ферментлар активаторлари ва ингибиторлари. Фермент фаоллигини ингибиторлари – дори воситалар сифатида.	54
ФЕРМЕНТЛАР БИОКИМЁСИ БЎЙИЧА АМАЛИЙ МАШҒУЛОТЛАР	71
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	86

КИРИШ

Ферментлар деб организмдаги кимёвий реакцияларни тезлаштирувчи биологик фаол оксилларга айтилади. (Лотинча “Ферментум” – ачитқи ёки “энзим” грекча “эн” – ички, “зим” томизғи).

Ферментлар ташқи мухитдан тушган ва организмнинг ўзида ҳосил бўлган моддаларнинг ўзгаришини амалга оширади. Овқат моддаларнинг ўзлаштирилиши ва уларнинг кейинчалик ишлатилиши, юқори молекулали бирикмалардаги кимёвий энергиянинг биологик оксидланиш даврида ажралиши ва ҳужайра ҳамда тўқималарнинг уларнинг ривожланиши ва такомилланиши даврида структур элементларининг ҳосил бўлиши ферментларнинг бевосита иштироки остида боради. Ферментатив реакциялар асосида моддаларнинг ўзгариши организм ҳаёт фаолиятининг материал ва энергетик асосини ташкил этади, шунинг учун ферментлар ҳаёт жараёнларини ҳарактлантирувчилари бўлиб ҳисобланадилар (1-расм).

Ферментлар тўғрисидаги биринчи маълумотлар XIX асрда немис олими Либавия ва голланд олими Ван Гелмонтлар томонидан хусусиятларини спиртли бижғиш ўрганишда аниқланган. XIX аср охирида Реомюра ва Спаллансиани йиртқич ҳайвонларнинг меъда ширасида гўштни ҳазмланиши механик таъсирда эмас, балки кимёвий жараён туфайли эканлигини исботлаганлар. 1836 йили эса Шван меъда ширасида пепсин ферменти борлигини кашф қилган. Рус олими К.С. Кирхгофф биринчи бор крахмални шакарга айланишида кимёвий моддалар (ферментлар) иштирокини кўрсатган бўлса, 1837 йили Пайен ва Персо уларни ажратиб олган ва термолабиллигини аниқлаганлар. Шу йили Берселиус ферментларни анорганик катализаторлар билан солиштиради. М.М. Манасейна, Г. Бухнер ва Е. Бухнер бу йўналишдаги ишларни давом эттирадидилар, 1894 йилда



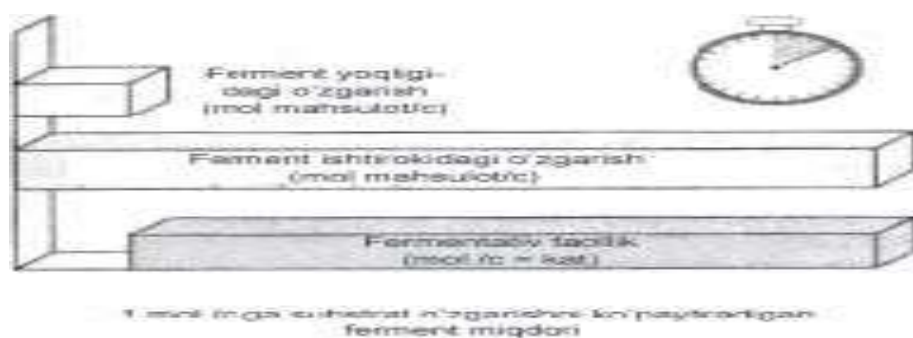
1-расм. Ферментлар аҳамияти. Ферментларнинг биология ва тиббиётдаги ўрни.

эса Е.Фишер ферментлар спецификлигини “кулф-калит” назарияси асосида исботлаб беради. XX асрнинг бошларида И.П. Павлов ошқозон-ичак йўлидаги ферментлар нофаол – профермент ҳолатда бўлишини, трипсиногенни энтерокиназа таъсирида фаолланишини кўрсатади ва ферментлар фаоллигини аниқлаш усулларини яратади. Михаелис ва Ментен 1913 йилда ферментлар таъсир этиш механизми ва ферментатив реакциялар кинетикасини яратишади. 1926 йили Самнер уреaza ферментини кристалл ҳолда олади ва уни оксил табиатлигини кўрсатади. 1957 йили Виланд ва Пфлейдерер ферментларни молекуляр шаклларда – изоферментларда бўлишини исботлайдилар. 1960 йилда Филлипс лизотсимни учламчи структурасини рентгеноструктур таҳлил орқали аниқлайди.

Ферментлар ва неорганик катализаторларнинг фарқлари.

1. Жуда юмшоқ шароитларда фаоллик кўрсатадилар (паст температура, нормал босим, рН нинг маълум қийматлари ва бошқалар).
2. Кимёвий реакцияни жуда жадал тезлаштирадилар (2-расм).
3. Юқори спецификликка эгадир.
4. Ферментлар фаоллиги бошқарилади.
5. Ферментатив реакция тезлиги фермент миқдorigа тўғри

пропорционалдир.

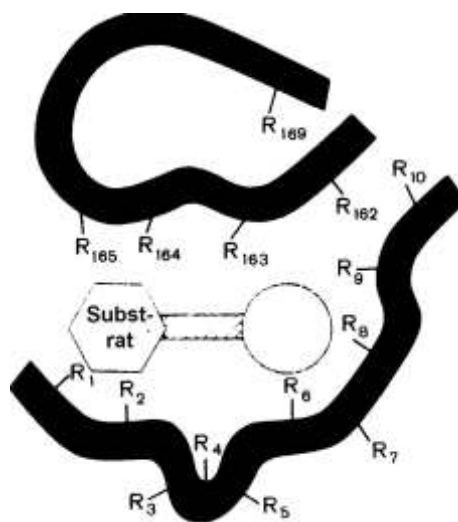


2-расм. Ферментлар тузилиши.

Ферментлар учун хос бўлган бир қатор хусусиятлар уларнинг оқсил табиати билан боғлиқдир.

Ферментлар оқсил табиатли бўлганлиги учун бирламчи, иккиламчи, учламчи ва тўртламчи қурилишга эгадир.

Ферментатив фаоллик тўртламчи қурилишга эга бўлган ферментлар бир неча протомерлардан ташкил топган. Каталитик хусусиятга эга бўлган оддий (фермент-протеинлар) ва мураккаб (фермент-протеидлар) ферментларга бўлинади. Мураккаб ферментлар оқсил қисми (апофермент) ва оқсил бўлмаган қисми (кофактор)дан иборат. Кофактор бўлиб металл ионлари ёки органик бирикмалар бўлиши мумкин. Апофермент ва кофактор алоҳида фаол эмасдир, уларнинг бирикиши фаол ферментни ҳосил қилади ва уни холофермент дейилади. Кофакторлар термостабил моддалардир, кўпчилик ферментлар қизитилганда фаоллигини йўқотади.



3-расм. Ферментнинг фаол(актив) маркази.

Оддий ва мураккаб ферментларнинг учламчи қурилишида маълум бир функцияни бажарувчи махсус марказлар мавжуд. Мураккаб ферментларнинг фаол марказига кофактор киради.

Олигомер ферментларда фаол марказлар сони суббирликлар сонига тенг, ёки иккита суббирликлар фаол марказни ҳосил қилиши мумкин. Баъзи ферментларда фаол марказдан ташқари регулятор – аллостерик марказ бўлиши мумкин. Бу марказ модификаторлар билан бирикади. Модификаторлар фермент фаоллигини ошириши (эффекторлар) ёки сусайтириши (ингибиторлар) бўлиши мумкин.

Фаол марказда контакт – яъни субстрат билан бирикувчи, каталитик – ферментатив реакцияни катализлайдиган жой мавжуд (3-расм). Актив марказ полипептид занжирларнинг турли жойларидан ўрин олган 12-16 аминокислота қолдиқларидан ҳосил бўлади. Полипептид занжирининг бошқа аминокислота қолдиқлари фаол марказни тўғри фазовий жойлашишини ва реакция ҳолатини белгилайди. Оддий ферментларда фаол марказнинг контакт ва каталитик жойлари аминокислоталарнинг функционал фаол гуруҳларидан ҳосил бўлади, мураккаб ферментларда асосий вазифани кофакторлар бажаради.

Ферментатив катализда қуйидаги функционал фаол гуруҳлар иштирок этади: дикарбон аминокислоталарнинг COOH ва пептид занжирининг C –

учларининг COOH гуруҳлари; лизиннинг HN_2^+ гуруҳи ва полипептид занжирининг H – учи HN_3 гуруҳи; аргининниг гуанидин; триптофаннинг индол; гистидиннинг имидазол, серин ва треониннинг OH ; олтингутурт тутувчи аминокислоталарнинг SH -гуруҳлари, тирозинни фенол гуруҳлари иштирок этади.

Кофакторлар апофермент билан бирикишига қараб 2 гуруҳга бўлинади:

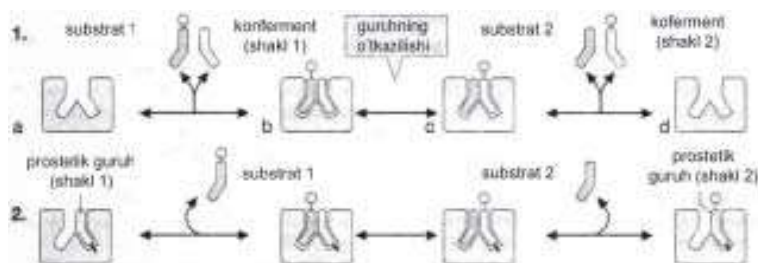
Простетик гуруҳ – бунда кофактор апофермент билан ковалент боғланади.

Кофермент – бунда кофактор апофермент билан ноковалент боғланади ва тез диссоциацияланади (4-расм).

Кофакторлар структурасига кўра витаминли ва витамин бўлмаган кофакторларга бўлинади.

Витаминли кофермент тиаминли (ТМФ, ТДФ, ТТФ), флавинли (ФАД, ФМН), пантотенатли (КоА, дефосфо-КоА, 1-фосфопантотенат), никотинамидли (НАД, НАДФ), пиридоксинли (ПАЛФ, ПАМФ), флавинли (ТГФК), кобамидли (метилкобаламин, дезоксиметилкобаламин), биотинли (карбоксибиотин), липоил (липоамид), хинонли (убихинон, пластохинон) ва карнитинли (карнитин)ларга бўлинади.

Витамин бўлмаган коферментлар ўз навбатида нуклеотидли (УДФГК), фосфоносахаридли (глюкозо-1,6-дифосфат, 2,3-дифосфоглитсерат), металлопорфиринли (гемлар, хлорофиллар) ва пептидлига (глутатион) бўлинади.



4-расм. Коферментлар функциялар

Металлар ҳам фермент таркибига киради (1-жадвал). Металлоферментлар кенг тарқалган бўлиб барча ферментларнинг кўп

қисмини ташкил қилади. Металлоферментлар 2 гуруҳга бўлинади: ферментларда фаоллаштирувчи вазифасини ўтовчи металллар (бундай ферментлар металлсиз ҳам каталитик вазифани бажаради) ва кофакторлик вазифани бажарувчи металллар (металл ионларисиз фермент фаол эмас).

1-жадвал

Турли синфлардаги металлоферментларга мисоллар

Синфлар	Ферментлар номи ва шифри	Металл	Катализлайдиган реакциялар
Оксидоредуктазалар	Алкоголдегидрогеназа, 1.1.1.1	Рух	Спирт ва алдегидлар оксидланиши, алдегидларни спиртларга қайта ўтиши.
	Нитратредуктаза, 1.7.99.4	Темир, молибден	ХНО3ни ХНО2га қайтарилиши.
	Ферридоксиндегидрогеназа, 1.12.7.1	Темир	Турли моддаларни қайтарилишида молекуляр кислородни ишлатилиши.
	Алфа-амилаза, 3.2.1.1	Натрий	Крахмалнинг 1,4-гликозид боғларини гидролизлайди.
Гидролазалар	Дипептидаза, 3.4.13.11 АТФ-аза, 3.6.1.4	Рух, калсий, натрий, калий, магний	Дипептидлар гидролизи. АТФ гидролизи.
Лиазалар	Фосфопируватгидратаза, 4.2.1.11		2-фосфоглитсератдан фосфоёнолпируватни ҳосил бўлиши.

Муҳитнинг фермент фаоллигига таъсири. Ферментлар молекуласининг сиртида кўпгина зарядланган гуруҳлар мавжуд. Фермент молекуласининг умумий заряди манфий ва мусбат зарядланган гуруҳларнинг нисбати билан белгиланади. Муҳитнинг ўзгариши заряднинг ортиши ёки пасайишига олиб келади.

Муҳитнинг маълум қийматида оксил заррачаси электронейтрал бўлиб қолади, яъни манфий ва мусбат зарядлар сони бир хил бўлиб қолади ва фермент молекуласи зарядга ега бўлмайди, яъни изоэлектрик нуктада бўлади. Кўпчилик ферментлар юқори турғунлик ва фаолликка изоэлектрик нукта ёки унга яқин бўлган шароитда эга бўладилар. Муҳитнинг кескин ўзгариши молекула конформатциясининг ўзгаришига олиб келади; денатуратция ва

ферментнинг инактивацияланишини вужудга келтиради. Ферментатив фаоллик энг юқори бўлган нукта ферментнинг оптимал рНи деб аталади. Бунда ҳам фермент фаол марказидаги функционал фаол гуруҳлар максимал реакцион ҳолатда ҳам субстрат ферментнинг бу гуруҳлари билан боғланишининг энг қулай ҳолатида бўлиши мумкин. Фермент фаоллигининг рНга боғлиқлиги қўнғироқсимон шаклга ега. Хужайра ичида жойлашган ферментлар одатда нейтрал муҳит (рН 7,2), яъни тана суюқликлари эга бўлган рН қийматига эгадирлар. Пепсин каби хужайрадан ташқарида фаоллик кўрсатувчи ферментлар оптимум рНга кислотали муҳитда эга бўлишлари мумкин (2-жадвал).

2-жадвал

Баъзи ферментларнинг оптимум (рН) муҳити

Фермент	пепсин	кислотали фосфатаза	панкреатик амилаза	трипсин	аргиназа
Оптимум рН	1.5-2.5	4.5-5.0	6.4-5.2	7.8	9.5-9.9

Ферментатив реакция тезлигининг рН муҳитига боғлиқлиги муҳим амалий аҳамиятга эгадир. Жумладан, фермент фаоллигини аниқлашда оптимал муҳитни буфер эритмалар ёрдамида танлаш керак. Физиологик ёки патологик ҳолатларда хужайрада рН муҳитни кичик диапазонда силжиши (азидоз ёки алкалоз) ферментатив реакция тезлигига таъсир этади ва модда алмашинувининг кескин ўзгаришига олиб келади.

Тирик организмларда ферментатив реакциялар тезлигининг ҳароратга боғлиқлиги

Организм ҳароратининг муайян даражадан ортиб кетиши ферментлар фаоллигини пасайтиради. Ферментатив реакция максимал фаолият кечирадиган даража ушбу фермент учун оптимал ҳарорат деб юритилади. Кўпчилик ферментларнинг таъсири учун оптимал тана ҳарорати 37⁰Сга яқин

(нормал тана ҳарорати). Масалан: оксил ва крахмалнинг кислоталар билан гидролизи 100°C да бир неча соат давомида кечади, фермент таъсирида эса 37°C да бир неча дақиқада содир бўлади. H_2O_2 нинг темир ионлари билан парчаланиши секин боради, каталаза ферменти таъсирида эса жуда тез кечади ва ферментдаги 1 мг темир 10 тонна неорганик темирнинг ўрнини босади.

Ферментатив реакциялар тезлигини тана ҳароратига боғлиқлиги муҳим амалий аҳамиятга эгадир. Масалан, инфекцион омиллар таъсирида организмда иситманинг кўтарилиши (лихорадка) биокимёвий жараёнларни тезлаштиради ва ҳужайрада эндоген субстратларни танқислигини вужудга келтиради (организмни дармонсизлантиради). Негаки тана ҳароратининг 1°C ортиши ферментатив реакциялар тезлигини 20% оширади. Баъзи ферментлар термолабил бўлгани сабабли юқори тана ҳароратида денатуратсияга учрайди ва биокимёвий жараёнлар табиий кечишини ўзгартиради. Буларни олдини олиш учун лихорадка ҳолатида дори воситалар қўлланилишини тақозо этади. Демак, улардаги модда алмашинувини пасайтириши ажратилган аъзоларни совутишда қўлланилади. Тўқима ва суюқликларни яхлатилган ҳолатда ёки паст температурада сақлаш аутокаталитик парчаланишнинг олдини олиш усули бўлиб қолди.

Ферментатив реакциялар субстрат концентратсиясига боғлиқ ҳолатда кечади. Бундай шароитларда реакция тезлиги муҳитда мавжуд бўлган фермент миқдорига пропорционалдир. Бу пропорционаллик маълум чегарагача сақланади, ундан ташқарида субстратнинг етишмаслиги натижасида реакция тезлиги пасаяди. Субстрат концентрасияси ортиши фермент фаол марказини тўйинишига олиб келади ва фермент-субстрат комплекси максимал даражада ҳосил бўлади, натижада ферментатив реакцияни максимал тезлашишига олиб келади.

Ферментатив реакция тезлигини субстрат концентратсиясига боғлиқлигига қараб реакция даражасини белгилаш мумкин. «Нол» даражада

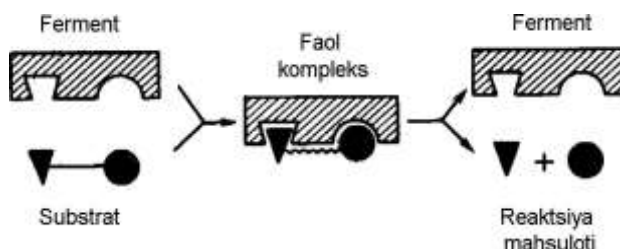
ферментатив реакция тезлиги доимий ва субстрат концентратсиясига боғлиқ эмас (V_{max}). «Биринчи» даражада ферментатив реакция тезлиги субстрат концентратсияси ортишига қараб тўғри пропорционал бўлади. Шунинг учун, биокимёвий лабораторияларда фермент фаоллиги ва миқдорини аниқлашда субстратлар тўйиниш концентратсиясида ишлатилади. Агарда ферментларни кетма-кет субстрат концентратсиясини ошириб инкубатсия қилинса, ҳар гал реакция тезлиги ортади: аввал жуда тез, кейин секинроқ ва ниҳоят максимал даражага йетади, яъни – V_{max} , максимал реакция тезлигига тўғри келади.

Михаелис K_M константасининг қиймати ушбу реакция учун жараёнда қатнашаётган унинг тезлигини таъминлаб берган субстратнинг концентратсиясига тенг, $K_M = 1/2 V_{max}$. $K_M = \text{мол/л}$ билан белгиланади.

Ферментатив реакция тезлиги фермент миқдорига тўғри пропорционалдир. Тўқима ва хужайрада фермент миқдори қанчалик кўп бўлса, ферментатив жараён тез кечади. Агар фермент миқдори унинг синтезини бузилиши ҳисобига кам бўлса, реакция суст кечади. Бу еса даво восита сифатида уларни қўллашни тақозо этади.

Ферментатив катализ механизми.

Ферментлар таъсир этиш механизмини ўрганишда Михаелис ва Ментеннинг фермент-субстрат комплексининг мавжудлигига бағишланган изланишлари муҳим рол ўйнади. Ферментатив катализ жараёнини 2 босқичга бўлиш мумкин (5-расм).



5-расм. Турғун бўлмаган фермент-субстрат комплексининг ҳосил бўлиши.

Биринчи босқичда субстрат ферментга диффузияланади ва ферментнинг

фаол маркази билан боғланади ва фермент-субстрат комплекси ҳосил бўлади (ЕС). Иккинчи босқичда бирламчи ҳосил бўлган фермент-субстрат комплекси реакция маҳсулотини фаол марказдан ажралиши ва ташқи муҳитга диффузияланиши кузатилади (АС комплекс Е ва П га ажралади). Биринчи босқич жуда тез кечади ва унинг тезлиги субстрат концентратсиясига ва унинг фаол марказга диффузияланишига боғлиқ. Иккинчи босқич қисқа бўлиб ҳосил бўлган модданинг муҳитга диффузияланишига боғлиқдир.

Ферментларнинг спецификлиги. Кўп субстратлардан бир ёки бир неча кимёвий тузилиши жиҳатидан ўхшаш бўлганларни танлаб олиш хусусиятига ферментларнинг спетсификлиги дейилади. Ферментларнинг юқори спетсификликка ега бўлиши термодинамик содир бўлиши мумкин бўлган кимёвий реакциялардан фақат баъзиларини танлаб олади ва шунинг учун метаболик жараёнларни умумий йўналишини кўпинча аниқлайди.

Қуйидаги спецификлик турлари тафовут этилади:

1. Абсолют спецификлик.
2. Абсолют-гуруҳ спецификлиги.
3. Нисбий гуруҳ спецификлиги.
4. Нисбий спецификлик.
5. Стериокимёвий спецификлик.

Абсолют спецификликка фақат битта субстратга таъсир ета оладиган ва ўхшаш бўлган молекулалар билан таъсир етмайдиган ферментлар егадир. Масалан: уреаза, аспартаза, аргиназа ва бошқалар.

Абсолют-гуруҳ спецификлигига бир хил типда тузилишга ега бўлган субстратларга таъсир етадиган ферментлар киради. Масалан: глюкозидаза, карбоксипептидаза, аминопептидаза ва бошқалар.

Нисбий-гуруҳ спецификлигига кимёвий боғ турига нисбатан спетсифик бўлган ферментлар киради. Масалан: липаза, эстеразалар триглитсерид, диглитсерид, моноглитсерид молекуласидаги мураккаб ефир

боғларини узадилар ва бошқалар.

Нисбий спецификлик хусусиятига ситохром P₄₅₀, пепсин, химотрипсин, трипсин ва бошқа протеолитик ферментлар ега.

Стериохимик спецификликка фақат бир фазовий изомерга таъсир етувчи ферментлар егадир. Масалан: аминокислоталарнинг Л – оксидаза ёки Д – оксидазалари фақат тегишли изомерларгагина таъсир етадилар.

Ферментларнинг спетсифик таъсири 2 гипотеза ёрдамида тушунтирилади: Фишер гипотезаси – фермент ва субстрат бир-бирига калит кулфга тўғри келганидек мос келиши керак. Кошланд гипотезаси – мажбуран тўғри келишлик, баъзан фермент ўзининг конформатсиясини ўзгартириш ва субстратига мос келиши мумкин. Буни қўлпайпоқ ва кафт мисолида тушунтириш мумкин.

Ферментларнинг таснифи ва номенклатураси

Ферментлар номланганда субстратларнинг охирига – аза суффикси кўшилади (Дюкло таклифи бўйича, 1883-й). Масалан: аргиназа аргининнинг гидролизини катализлайди, сахароза - сахарозанинг, фосфатаза – фосфо – ефир боғлари ва бошқалар.

Бошқа усул — катализланувчи реакция номига – аза суффикси кўшилади. Масалан: дегидрогеназа водороднинг ажралиб чиқиш реакциясини, гидролаза – гидролиз реакциясини, трансфераза – кимёвий гуруҳларни ўтказиш реакцияларини катализлайди. Юқорида келтирилганларга қарамасдан баъзи ферментлар ўзларининг тривиал номларини сақлаб қолганлар: трипсин, пепсин, каталаза, уларнинг номи катализланувчи реакция турига, шунингдек, субстратнинг номига тўғри келмайди. 1961-йилда В халқаро биокимёғарлар конгрессида ферментларнинг таснифи ва номенклатураси қабул қилинган ва унинг асосига қуйидаги тамойиллар қўйилган:

ферментнинг номи ўз ичига олиши керак

- субстрат номини;
- кофермент номини;
- катализланувчи реакция турини.

Масалан, ушбу номенклатура бўйича ЛДГ қуйидагича номланади: Л – лактат – НАД – оксидоредуктаза. Бу номда бирданига 3 хусусият ўз аксини топган:

- субстрат – лактат (сут кислота);
- кофермент – НАД;
- реакция тури – субстрат ва водород акцептори (НАД) ўртасида оксидланиш ва қайтарилиш реакцияси.

Ҳар бир ферментга барча ферментлар рўйхатида алоҳида номер (шифр) берилган. Масалан: лактатдегидрогеназа 1.1.1.27 шифрига ега. Биринчи рақам синфнинг номерини, иккинчи - синфчанинг, учинчи – кенжа синфнинг, тўртинчи – кўрсатилган гуруҳда егаллаган ўрнини кўрсатади.

Ферментларнинг таснифи каталитик таъсирга учраётган реакция турига асосланган. Барча ферментлар 6 синфга бўлинадилар:

1. Оксидоредуктаза.
2. Трансфераза.
3. Гидролаза.
4. Лиаза.
5. Изомераза.
6. Лигаза (синтетаза) (3-жадвал).

Ферментларнинг ҳар бир синфи индивидуал ўзгаришларга боғлиқ равишда яна кичик синф, кенжа синфларга бўлинади.

1. ОКСИДОРЀДУКТАЗАлар (дегидрогеназалар). Ушбу синф ферментлар 14 гуруҳга бўлинади. Улар ҳужайрадаги оксидланишқайтарилиш реакцияларини катализлайди ва водород атоми, электронларни субстратдан охирги акцепторга ўтказувчи кўп босқичли реакцияларни амалга оширадилар.

Фермент синфлари

Sinf	Reaksiya turi	Asosiy kichik sinflar
1. Oksidoreduktazalar		Degidrogenazalar Oksidazalar Peroksidazalar Reduktazalar Monooksigenazalar, Oksisigenazalar
2. Transferazalar		C _n -transferazalar Glikoziltransferazalar Aminotransferazalar Fosfortransferazalar
3. Gidrolazalar		Esterazalar Glikozidazalar Peptidazalar Amilazalar
4. Liazalar		C-C- liazalar C-O- liazalar C-N- liazalar C-S- liazalar
5. Izomerazalar		Epimerazalar cis-trans-izomerazalar Ichki molekulyar transferazalar
6. Ligazalar (sintetazalar)		C-C- ligazalar C-O- ligazalar C-N- ligazalar C-S- ligazalar

1. ТРАНСФЭРАЗАлар. Гуруҳ ва молекуляр колдиқларни бир бирикмадан иккинчисига ўтказиш реакцияларини тезлаштирадilar. Фосфотрансфераза, аминотрансфераза, метилтрансфераза, формилтрансфераза ва бошқалар тафовут етилади (200 фермент).

2. ГИДРОЛАЗАлар. Ферментлар сув бириктириш йўли билан органик моддаларнинг парчаланиш реакцияларини тезлаштирадilar. Уларнинг 9 гуруҳи мавжуд, 169 дан ортиқ ферментлар киради. Уларга мисол бўла олади: естеразалар, гликозидазалар, пептидазалар, амилазалар ва бошқалар.

3. ЛИАЗАлар. C-C, C-H, C-O ва бошқа боғларни узиш орқали органик моддаларнинг ногидролитик парчаланиш реакциясини катализлайди. Бу синф ўз ичига 9 гуруҳни олади. Уларга қуйидагилар киради:

4. углерод-углерод	лиазалар	(C-C)
углерод-кислород	лиазалар	(C-O)
углерод-азот	лиазалар	(C-N)

5. ИЗОМЎРАЗАлар. Ички молекуляр ўзгариш жараёнларини тезлаштирадilar (водород, фосфат ва атсил гуруҳларини ташиш, кўш боғларни ўрнини ўзгартириш ва бошқалар). Масалан: триозафосфатизомераза, фосфоглитсеромутаза ва бошқалар. Бу синф 9 гуруҳга бўлинади.

6. ЛИГАЗАлар (синтетазалар). Биосинтетик жараённи амалга ошириш учун донор, энергия сарфи билан кечадиган органик моддалар синтези реакцияларини тезлаштиради (масалан, энергия донори бўлиб АТФ ҳисобланади). Синф ўз ичига 7 гуруҳ ферментларни олади. Лигазалар СС, С-Н, С-О боғларнинг ҳосил бўлишини катализлайди (масалан, оксил синтезида қатнашувчи ферментлар).

Ферментлар фаоллигини ўлчаш бирликлари

Ферментатив реакция тезлигининг фермент концентратсизига боғлиқлиги табиатан чизикли бўлади. Фермент миқдорини кўпчилик ҳолларда абсолют миқдорлар (масалан, граммлар ҳисобида) билан ўлчаш мумкин бўлмаганидан реакция тезлигининг фермент миқдorigа чизикли тарзда боғлиқлигига асосланган шартли бирликлардан фойдаланишга тўғри келади.

Фермент бирлиги (А) деб 1мк мол модданинг бир дақиқа ичида кимёвий ўзгаришга учрашини катализлайдиган фермент миқдorigа айтилади. Тўқималардаги фермент бирликларининг сони мана бундай формулага мувофиқ аниқланади:

$$\frac{\text{ўзгаришга учраган субстрат миқдори, мк мол}}{\text{тўқима намунаси, г} \times \text{инкубатсия вақти, дақиқа}} = \text{нА}$$

тўқима намунаси, г^x инкубатсия вақти, дақиқа

Мисол: лактатдегидрогеназани аниқлаш учун 100 мг жигар тўқимаси

олинган еди. Тортиб олинган шу намуна субстрат еритмасига 15 дақиқа давомида инкубатсияланди ва 210 мк мол маҳсулот ҳосил бўлганлиги топилди. Демак, жигар тўқимасининг ҳар бир граммига $210/(0,1 \times 15) = 140$ бирлик лактатдегидрогеназа мавжуд.

Кўпинча ферментнинг солиштирма фаоллиги аниқланилади: солиштирма фаоллиги намунадаги фермент бирликларининг шу намунадаги оксил (мг ҳисобида олинган оксил) массасига бўлинган сонига тенгдир. Масалан: 1г жигар тўқимасида 140 бирлик лактатдегидрогеназа ва 200 мг оксил бўлса, бу ҳолда жигардаги лактатдегидрогеназанинг солиштирма фаоллиги $140/200 = 0,7$ (мк мол/мин)мг бўлади. Солиштирма фаолликдан ферментларни тозалаш вақтида, айниқса, кўп фойдаланилади: бошқа оксиллар чиқариб ташлангандан кейин сайин препаратда ажратиб олинаётган фермент улуши ортиб боради. Демак, солиштирма фаоллик ҳам кучайиб боради. Солиштирма фаолликнинг ортиб боришига қараб тозалаш айрим босқичларининг самарадорлигига баҳо берилади.

Тозаланган, индивидуал фермент бўлса, унинг моляр фаоллигини ўлчаш мумкин: моляр фаоллиги намунадаги фермент бирликларининг микромоллар ҳисобида ифодаланган фермент миқдорида бўлинган сонига тенгдир. Масалан: таркибида 0,002 мк мол фермент бўлган фумараза еритмасида 240 бирлик фермент (мк мол/мин ҳисобида) топилган бўлса, фумаразанинг моляр фаоллиги бўлади:

$$\frac{240 \text{ мк}}{0,002 \text{ мк}} = 12 \times 10^4 \frac{\text{мол/дақиқа}}{\text{дақиқа}} = 12 \times 10^4 \text{ мол}^{-1}$$

Катал – 1 мол субстратни 1 сония катализловчи фермент миқдорида айтилади.

Ферментлар фаоллигининг бошқарилиши

Метаболизмни ташкил етувчи кимёвий реакцияларнинг тезлиги муҳит шароити ва физиологик ҳолатга боғлиқ равишда ўзгаради (бошқарилади). Метаболизмни бошқаришнинг асосий механизмларидан бўлиб фермент фаоллигини бошқариш ҳисобланади. Бошқарилишнинг 3 босқичи мавжуд:

1.Хужайра ичи бошқарилиши (субстратлар, метаболитлар, активаторлар, ингибиторлар, рН, ҳарорат, аллостерик ферментлар). Бундай бошқарилиш автоматик кечади.

2.Гормонал бошқарилиш. Оқсил табиатли гормонлар ва аминокислота ҳосилалари хужайравий ферментларни аденилатциклаза тизими орқали, стероид гормонлар ва тироксин ген даражасида ферментлар синтезини жадаллаштиради.

3.Нерв тизими орқали бошқарилиш.

Хужайра ичи бошқарилиши қуйидагиларни ўз ичига олади:

а) фаол бўлмаган ўтмишдошнинг фаолланиши – профермент ёки зимогеннинг;

б) фаол бўлмаган оқсил-фаол фермент комплексини диссоциация қилиш йўли билан фаоллаштириш;

в) фермент молекуласига спетсифик модификация қилувчи гуруҳни киритиш орқали фаоллантириш (фосфорилланиш/дефосфорилланиш);

г) тескари боғланиш орқали аллостерик бошқарилиш.

Ҳар бир ферментнинг фаоллиги авваламбор субстрат ва реакция маҳсулотининг концентратсиясига боғлиқдир:

V+1

C → П

V-1

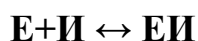
Субстрат ва реакция маҳсулотлари билан бир қаторда ферментлар фаоллигини бошқарувчиларга кофермент ва кофакторларни келтириш мумкин. Биологик системаларда улар концентратсиясини ўзгартириш битта

емас, балки бир гуруҳ ферментлар фаоллигини ўзгартириши мумкин.

Ферментлар фаоллигини ва шу жумладан, метаболик йўлларни бошқаришда модификаторлар муҳим рол ўйнайди: ижобий (еффекторлар) ва салбий (ингибиторлар). Еффектор вазифасини кофакторлар, металллар, субстратлар, метаболитлар ўтайди.

Реаксия тезлигини пасайтирувчи моддаларга ферментлар ингибиторлари деб аталади. Оксил денатуратсиясини вужудга келтирувчи моддалар ва омиллар (қиздириш, кислота, ишқор, оғир металл тузлари ва бошқалар) ферментларни ингибирлайди. Қайтар ва қайтмас ингибирланиш тафовут етилади.

Қайтар ингибирланишда реаксия тезлигининг пасайиши ингибитор ва фермент ўртасидаги реаксия тезлигини қайтар пасайиши ҳисобига боради:



Ферментларнинг қайтмас ингибирланиши мустаҳкам фермент ва ингибитор таъсирида бирикма ҳосил бўлиши билан характерланади:

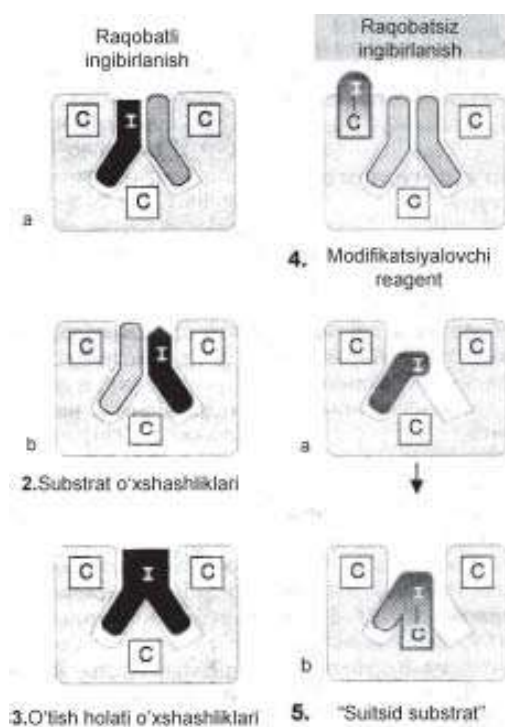


EI комплексининг ҳосил бўлиши катализ жараёнида иштирок етувчи фермент функционал гуруҳлари билан ковалент боғ ҳосил бўлиши ҳисобига боради. Таъсир механизмига кўра қайтар ингибирланиш куйидагича бўлинади (6-расм):

- 1) рақобатли;
- 2) рақобатсиз;
- 3) рақобат қилмайдиган;
- 4) субстрат;
- 5) аллостерик.

Рақобатли ингибирланишда ингибитор ферментнинг субстрат билан бирикадиган функционал гуруҳлари билан бирикади. Рақобатли ингибиторлар одатда субстрат билан тузилиши жиҳатидан ўхшайдилар. Классик мисол бўлиб СДГнинг малонат кислотаси билан ингибирланиши ҳисобланади, у қаҳрабо кислота билан структура жиҳатидан ўхшашдир;

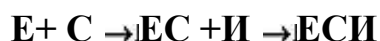
аконитаза фторлимон кислота билан ингибирланади. Рақобатли ингибитор билан субстратнинг ўхшашлиги натижасида бундай ингибирланиш изостерик ингибирланиш деб ҳам аталади.



6-расм. Ингибирланиш турлари

Рақобатсиз ингибирланишда ингибитор фермент билан функционал бўлмаган гуруҳлар орқали боғланади. Рақобатсиз ингибирланишга сианид кислота, кимёвий бирикмалар, натрий фторид, натрий азид ва бошқалар таъсири мисол бўла олади. Улар фермент каталитик марказига кирувчи Ш-гуруҳларни боғлаб олади. Рақобатсиз ингибитор таъсирини субстрат миқдорини кўпайтириб бартараф қилиш мумкин эмас. Ингибиторга боғловчи моддалар билан таъсир этиш мумкин. Бундай моддалар реактиваторлар деб юритилдилар. Рақобат қилмайдиган ингибирланиш деб, ферментсубстрат комплексига ингибиторнинг бирикиши билан борадиган ферментатив реакциянинг пасайишига айтилади. Рақобат қилмайдиган ингибитор фермент билан субстратсиз муҳитда бирикмайди. Айни вақтда, ингибитор субстратнинг фермент билан боғланишини йенгиллаштиради, кейин еса ўзи фермент-субстрат комплекси билан бирикиб, фермент фаоллигини

ингибирлайди. Бу ингибирланишнинг кам учрайдиган туридир.

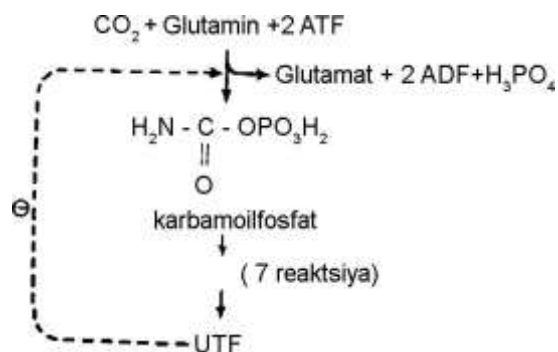


Субстрат ингибирланиш деб ферментатив реакцияни субстрат миқдори кўп бўлган вақтда пасайишига айтилади. Бундай ингибирланиш каталитик ўзгаришга учрай олмайдиган фермент-субстрат комплексининг ҳосил бўлиши билан содир бўлади.

Аллостерик бошқарилиш. Кўпгина ферментлар, фаолликни оширувчи ёки пасайтирувчи, маълум бир метаболитлар билан қайта боғланиши мумкин. Бундай метаболитлар эффекторлар деб юритиладилар.

Эффектор ферментнинг каталитик фаол маркази билан боғланмасдан, махсус бошқарувчи – аллостерик марказга боғланади. Аллостерик ферментлар одатда 2 ёки ундан ортиқ суббирликлардан ташкил топган. Бир суббирликда каталитик марказ (каталитик суббирлик), бошқасида – бошқарувчи марказ (бошқарувчи суббирлик) мавжуд. Аллостерик ингибитор бўлмаган шароитда субстрат каталитик фаол марказ билан боғланади ва реакция содир бўлади. Агар муҳитда аллостерик ингибитор бўлса, у бошқарилувчи марказ билан боғланади, натижада бошқарувчи суббирликнинг конформатсиясини ўзгартиради; бунинг натижасида каталитик суббирликнинг, каталитик марказнинг ҳам конформатсияси ўзгариб, натижада ферментнинг фаоллиги пасаяди. Аллостерик ингибиторнинг концентратсияси қанча кўп бўлса, шунча кўп фермент молекуласи у билан боғланади ва субстратнинг парчаланиш тезлиги шунча паст бўлади. Аллостерик активаторлар таъсир етганда худди шу йўсинда ферментнинг фаоллиги ортади.

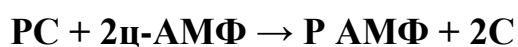
Мисол тариқасида, уридинтрифосфат (УТФ) синтезининг бошқарилишини кўриб чиқамиз. Тузилиши бўйича УТФ АТФга ўхшайди:



УТФ синтезининг метаболик йўли 8 реакцияни ўз ичига олади. Биринчи реакция карбамоилфосфатсинтетаза III билан бошқарилади. Реакция натижаси – карбамоилфосфат – углерод икки оксиди, глутаминнинг амид гуруҳи ва АТФнинг фосфат қолдиғидан ҳосил бўлади; АТФ энергия манбаи бўлиб ҳам хизмат қилади.

Карбамоилфосфатсинтетаза III – аллостерик фермент: метаболик йўлнинг охири маҳсулоти – УТФ – унинг аллостерик ингибитори ҳисобланади. УТФ концентратсияси қанча юқори бўлса, шунча УТФ синтези паст бўлади. Сарфланиш тезлиги ҳужайранинг еҳтиёжига боғлиқ бўлади. Бундай бошқарилиш манфий қайта боғланиш орқали бошқарилиш деб юритилади.

Оқсил ингибиторлари билан бошқарилиш. Оқсилларни фосфорловчи ферментлар протеинкиназалар фаоллигининг ингибиторлари билан бошқарилишнинг муҳим мисолларидан ҳисобланади. Протеинкиназа фаол шаклда битта полипептид занжирдан иборат (С суббирлик). Ҳужайрада С оқсил билан бирика оладиган оқсил мавжуд (Р суббирлик). Ҳосил бўлган тетрамер P_2C_2 комплекс ферментатив фаолликка ега эмас. Ферментнинг фаолланиши сАМФ иштирокида боради. Р суббирлик юзасида сАМФни боғловчи марказ бор: сАМФ боғлангандан кейин оқсилнинг конформатсияси ўзгаради ва Р суббирликнинг С суббирликка мос келиши пасаяди, комплекс диссоциатсияга учрайди:



Бу жараён қайтар бўлганлиги сабабли, ҳужайрада сАМФ миқдорининг ортиши протеинкиназанинг фаолланишига олиб келади. Бу жараённинг

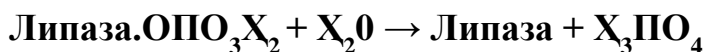
пасайиши эса – ингибирланишни вужудга келтиради.

Протеолитик ферментларнинг оқсил ингибиторлари кенг тарқалган. Бу ингибиторларнинг функцияси – организм тўқима ва суяқликларида оқсилларнинг барвақт парчаланишининг олдини олиш ҳисобланади. Хусусан, қон плазмасидаги протеиназаларнинг оқсил ингибиторлари физиологик фаол пептид, қон ивиши, қон лахталарининг ериши каби жараёнларни бошқаришда қатнашадилар. Оқсил эффекторларининг таъсир механизми фермент конформатсиясининг ўзгариши ҳамда метаболитлар билан аллостерик бошқаришдаги каби бўлиши мумкин.

Ферментлар фаоллигининг фосфорилланиш – дефосфорилланиш йўли билан бошқарилиши. Протеинкиназалар оқсилларнинг фосфорилланишини катализлайдилар. Фосфорилланувчи оқсиллар ҳам фермент бўлсалар, унда фосфорилланиш натижасида баъзи ферментларнинг фаоллиги пасаяди, баъзи ферментларнинг фаоллиги ортади. Масалан, ёғ тўқимаси ҳужайраларида икки хил шаклда учрайдиган липаза ферменти бор. Бу шакллар бир-бирига ўтиб туриши мумкин. Фосфопротеин протеинкиназа таъсири натижасида ҳосил бўлади:



Фосфорланган липаза яна қайтадан оддий оқсил шаклига фосфопротеинфосфатаза (фосфопротеинлардан фосфор кислотани гидролитик йўл билан ажратувчи фермент) ёрдамида ўтиши мумкин:



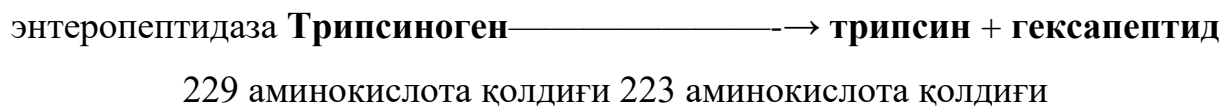
Фосфорилланган липаза фосфорилланмаган липазага нисбатан юқори фаоллик хусусиятига ега.

Протеинкиназалар – спетсификлиги билан бир-биридан фарқланувчи ферментлар гуруҳидир: турли протеинкиназалар турли оқсилларни фосфорлайдилар. Бундай механизм кўпчилик ферментлар фаоллигини бошқаради.

Аденилат сиклаза системаси. Аденилатсиклаза ва протеинкиназалар бир бутун бошқарилиш системасини ҳосил қилади, ҳужайра сиртидан ичига

физиологик сигнал ўтказишга имкон беради. Баъзи гормонлар сигналнинг биринчи хабарчиси бўлиб, аденилатсиклазани фаоллаштирадilar. Натижада цАМФ ҳосил бўлади. Иккинчи (хужайра ичи) хабарчи сигнал; цАМФ протеинкиназани фаоллайди, протеинкиназа баъзи ферментларни фосфорлаб, улар фаоллигини ўзгартиради. Бу йўл билан гормон хужайра ичига кирмай туриб ундаги метаболизмни ўзгартиради.

Қисман протеолиз йўли билан фаоллантириш. Кўпчилик ферментлар фаол бўлмаган оксиллардан (профермент) пептид занжирининг бир қисмини ажралиб чиқиши натижасида ҳосил бўладилар. Масалан, оксилларни ҳазмлашда иштирок етувчи протеолитик фермент трипсин профермент трипсиногендан ҳосил бўлади. Трипсиноген ошқозон ости беги хужайраларида синтезланади ва панкреатик шира билан ўн икки бармоқли ичакка ажралиб чиқади. Ичак хужайралари протеолитик фермент энтеропептидазани ишлаб чиқарадилар, у трипсиноген молекуласи Н-охиридан гексапептидни ажратади:



Полипептид занжирнинг маълум қисми ажратилгандан кейин унинг фазовий структураси ўзгаради ва фаол маркази шаклланади, яъни фаол бўлмаган ўтмишдош фаол трипсин ферментига айланади. Баъзи ҳолатларда қисман протеолизнинг кетма-кет кетувчи шалола реакциялари содир бўлади. Фаоллашган фермент ўз навбатида кейинги ферментнинг фаоллигини оширади ва ҳк. Масалан: қон ивиши бир қатор ферментларнинг фаолланиши шалола механизми асосида содир бўлади, охирги фермент қон плазмасининг ерувчи оксили фибриногенни еримайдиган оксил фибринга айлантиради.

Қисман протеолиз орқали фермент фаоллигининг бошқарилиши протеолитик ферментлар (пептидгидролаза) учун хосдир. Пептидгидролазаларнинг субстратлари бўлган оксиллар фаолланиб кетса хужайрага зарар келтиришлари мумкин. Шунинг учун, эволюция давомида

протеолитик ферментларни фаол бўлмаган ҳолда бўлиши, хужайрада сақланиши ва керак бўлган ҳолда фаолланиш механизми ишлаб чиқилган.

Клиник энзимология

Клиник энзимология қуйидаги 3 йўналишда ривожланади:

1. Энзимопатология.
2. Энзимодиагностика.
3. Энзимотерапия.

Энзимопатология. Кўпчилик касалликларнинг ривожланиш механизми тўқима ва аъзоларда ферментлар фаоллигининг ўзгаришига асослангандир. Маълум гуруҳ касалликлар борки, уларда организмнинг нормал фермент статуси ўзгарган бўлади.

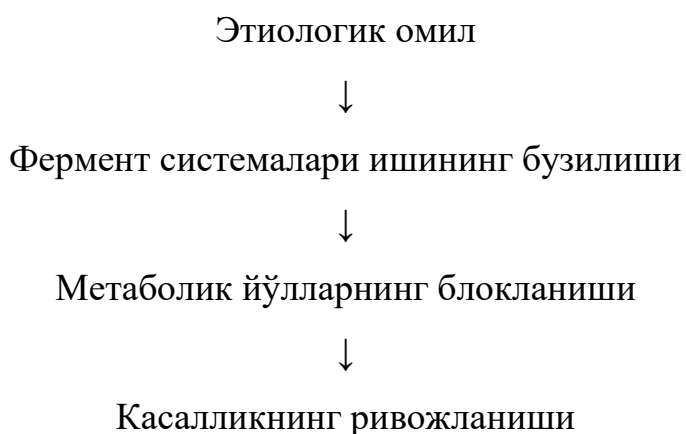
Касалликларда ферментлар фаоллигининг ўзгариши қуйидаги омилларга боғлиқ бўлади:

1. Ферментатив жараён айрим звеноларининг конституционал пасайиши (ирсий энзимопатиялар) натижасида ферментлар синтезининг йўқолиши.
2. Ферментлар биосинтезини пасайтирувчи токсик омиллар.
3. Алиментар омиллар (витамин, оксил, микроэлементларнинг йетишмаслиги, овқат ратсиониди ўзгаришлар).
4. Ферментатив жараёнларнинг хужайра ичида содир бўлишининг бузилиши.

Энзимопатология ўз ичига инсон патологияларининг деярли барчасини олади, чунки ферментатив ўзгаришлар бўлмаган касалликларни мумкинлигини тасаввур этиш қийин. Энзимопатология нуқтаи назаридан патологик жараённинг келиб чиқишини қуйидагича тасаввур этиш мумкин: касалликни вужудга келтирувчи этиологик омил, бир ёки бир неча фермент системаларининг ишини издан чиқаради. Тегишли модда алмашинув жараёнларининг кечиши тўхтайдиган, натижада ўзига хос симптомга ега бўлган касаллик вужудга келади.

Юрак қон-томир касалликлари, онкологик патология, диабет, хомиладорлар токсикози, асаб касалликлари патогенезида аъзо ва тўқималардаги оқсил, нуклеин кислота, углевод, липид, аминокислоталар биокимёвий ўзгаришларининг йемирилиб бориши исботланган. Панкреатит, куйиш травмаси, нефроз, аллергия ва бошқа касалликларда калликреин – кинин системаси функциясининг бузилиши аниқланган.

Энзимопатологияни текшириш бўйича ишлар кенгаймоқда, хусусан патологик ҳолатларда ферментлар фаоллиги ва синтезини бошқаришнинг ўзига хос томонлари ўрганилмоқда:



Ирсий энзимопатиялар. Ҳозирги вақтда 500 дан ортиқ фермент ёки изоферментларнинг генетик синтезланиши бузилиши натижасида вужудга келган модда алмашинувининг бузилиши билан борадиган касалликлар маълумдир. Буларга қон касалликлари, гемолитик анемия, коагулятсия ва фибринолизнинг бузилиши, углевод, оқсил, аминокислота алмашинувининг бузилиши киради. Энзимопатиялар ичида асосий ўринни тўпланиш касалликлари егаллайди, улар лизосомал ферментларнинг йетишмаслиги ёки кам синтезланиши натижасида вужудга келади (масалан: гликогеноз 1.4 – глюкозидаза ферментининг йетишмаслиги сабабли, Фарби касаллиги – α -галактозидаза ферментининг йўқлигидан ва бошқалар). Бу касалликлар умумлаштирилиб, лизосомал касалликлар деб аталади.

Ферментодиагностика. Қонни плазмасида касалликларни ташхис қилиш мақсадида ферментларни аниқлаш. Қон плазмасининг фермент таркиби соғлом организмда доимий бўлиб, айрим патологик ҳолатларнинг вужудга келишида сезгир ва нозик индикатор ҳисобланади. Турли ҳолатларда кузатилади:

Гиперферментемия.

Гипоферментемия.

Дисферментемия.

Ташхиснинг ферментатив усуллари тиббиётда ишончли воситалардан ҳисобланади ва шифокорга, қийин ҳолатларда тўғри қарор қабул қилишга ёрдам беради.

Ферментатив таҳлил ўта нозик жараён бўлиб, бошқа диагностик тестлардан қолишмайди. Шунинг учун, ҳозирги вақтда қон плазмасидаги ферментларнинг фаоллигини аниқлашда, касалликларга ташхис қўйишда кенг фойдаланилмоқда. Ҳозирги вақтда ферментатив таҳлил автоматлаштирилган ва махсус аппаратларда ўтказилади. Бундай аппаратларга «Техникон», «Лаб – система» ва бошқалар кириб, улар орқали бир иш куни давомида икки юзга яқин касалликни аниқлаш мумкин.

Ташхиснинг ферментатив усуллари бошқа ташхис усулларида фарқли равишда спетсифик бўлиб, касалликнинг турли босқичларида фойдаланилади. Бу усуллар қуйидаги афзалликларга егадирлар: қондаги фермент спекторларининг юқори даражадаги аъзога нисбатан спетсификлиги.

Қонда қатор ферментлар фаоллигининг ортиши ҳаёт учун муҳим бўлган аъзоларнинг оғир жароҳатланиши, ҳужайраларнинг ҳалок бўлиши, мембраналар ўтказувчанлигининг бузилиши ҳақида хабар бериши мумкин.

Бундай ферментларга киради: ЛДГ, β -оксибутиратДГ, изотситратДГ, МДГ, α -глицератдегидрогеназа, фосфогексоизомераза, 1,6

– фруктозодифосфатаза, АСТ, АЛТ ва бошқалар.

Ҳозирги вақтда айрим касалликларнинг ишончли фермент симптомларини аниқлашга кенг имкониятлар яратилган. Масалан: ўткир гепатитлар АСТ ва АЛТларнинг фаоллиги ошиши билан характерланади. Механик (обтуратсион) сариклик учун ишқорий фосфатаза, аминотрансферазалар фаоллигининг ошиши хосдир. Қонда ферментлар фаоллигини аниқлаш дифференциал-диагностик аҳамиятга эгадир. Ферментодиагностика ёрдамида инфаркт миокард юрак фаолияти функционал ўзгаришларидан фарқланади. Юрак инфаркт миокарди учун ЛДГ, АСТ, изотситрат–ДГ, 1,6 – фруктозо–дифосфаталдолаза ва креатинкиназалар фаоллигининг ошиши характерлидир. Фермент тестларининг изоферментларини аниқлаш орқали ташхис қийматини ошириш мумкин.

Қон ва орқа мия суюқлигида гликолиз, аминокислота алмашинуви ферментларини аниқлаш, ўсимталар билан жароҳатланишнинг ташхис имкониятларини кенгайтиради ва биопсия материалида биокимёвий ўзгаришларни топиш морфологик ўзгаришлардан аввал вужудга келишини ҳисобга олганда бу касалликларга барвақт ташхис қилишга имкони туғилади.

Турли келиб чиқиш сабабларига ега бўлган лейкозларни ташхис қилишда пурин нуклеотидлари алмашинувида иштирок этадиган аденаза ферментининг фаоллиги тромботситларда аниқланади. Ушбу фермент соғлом одамлар тромботситида бўлмайди ва фақат лейкоздагина мавжуддир. Бу тест касалликни бошланғич даврида аниқлашга имкон беради ва ўз вақтида даволашни ўтказиш мумкин. Даволашнинг самарадорлигини ҳам тромботситларда аденазанинг фаоллигини аниқлаш орқали кўриш мумкин. Даволаш яхши натижа берса ферментнинг фаоллиги сезиларли даражада пасаяди.

Энзимотерапия – ферментлардан касалликларни даволашда

фойдаланиш:

1.Ошқозон-ичак йўлида тегишли безлардан ферментлар кам ишлаб чиқарилганда (пепсин, панкреатин, фестал, панзинорм).

2.Турли йирингли-яллиғланиш жараёнларини даволашда: трипсин, химотрипсин ва бошқалар.

3.Қон ва бошқа суюқликларда фермент йетишмаганлигида фермент препаратлари юборилади.

4.Томирлардаги тромбларни еритиш учун (инсулт, инфаркт миокардда) протеолитик ферментлардан фойдаланилади: фибринолизин, бриназа, бринолаза (актиномитсетлардан), стрептокиназа ва урокиназа.

5.Зарарли ўсимталарни комплекс даволашда, масалан, аспарагиназалимфобласт лейкозларни даволашда қўлланилади (бу хужайралар аспарагиннинг йетишмаслигига сезгирдирлар, чунки аспарагинсинтетаза ферментини сақламайдилар). Полиаминооксидаза экспериментал ўсмаларни даволашда фойдаланилади (улар полиаминларни оксидловчи фермент сақламайдилар, шу сабабдан тўпланиши вужудга келади).

6.Фермент ингибиторлари ўткир панкреатит, артрит, аллергик касалликларни даволашда қўлланилади. Холинестераза, карбоангидраза, моноаминооксидаза ва протеолитик ферментлар ингибиторларидан фойдаланилади.

Ферментлардан аналитик реагентлар сифатида лаборатория ташхисида қўлланилади. Клиник ва биокимёвий лабораторияларда органик моддаларни ферментатив усуллар ёрдамида аниқлашдан муваффақият билан фойдаланилмоқда. Ферментлардан фойдаланиш қон, сийдик, тўқима ва бошқа биологик материалларда кам миқдордаги глюкоза, этанол, сийдикчил, сийдик кислотаси, аминокислоталар, липидлар, холестерин, нуклеотидлар ва бошқаларнинг миқдорини аниқлашга имкон беради. Глюкоза ва бошқа углеводларни ферментатив аниқлаш усуллари спетсифик ферментлардан фойдаланишга асослангандир. Глюкозани аниқлаш учун қуйидаги

ферментлардан фойдаланилади:

а) глюкозоксидаза, глюкозани глюкон кислотаси ва H_2O_2 гача оксидлайди;

б) гексокиназа, ушбу реакцияни катализлайди $\text{глюкоза} + \text{АТФ} \rightarrow \text{глюкоза-6-фосфат} + \text{АДФ}$

в) глюкоза – 6 – фосфатдегидрогеназа глюкозани НАД ёрдамида глюкозолактонгача оксидлайди.

Глюкозани биоматериалларда глюкозоксидаза ёрдамида аниқлаш кенг тарқалган фермент усули ҳисобланади. Глюкозанинг миқдори ҳақида эритмада кислород концентратсиясининг камайиши ёки ҳосил бўлган H_2O_2 миқдори бўйича таҳлил қилинади.

Этанолнинг миқдорини аниқлаш алкоголоксидаза ёки алкохолдегидрогеназадан фойдаланишга асосланган. Алкоголоксидаза этанолнинг ҳаво кислороди билан атсеталдегид ва H_2O_2 гача оксидланишини катализлайди. Алкогол ДГ этанолни алдегид ва НАДН_2 гача оксидлайди. Кейинги йилларда этанолни аниқлашнинг ферментатив электрод усули яратилган.

Сийдикчилни аниқлаш уреаз ферменти ёрдамида унинг NH_4^+ ва CO_2 га парчаланишига асосланган. Уреаз эритмаларидан анилизаторларда фойдаланилади. Ҳосил бўлган NH_4^+ ишқор таъсирида газсимон аммиакка айланади ва у NH_3 ни сезувчи электрод ёрдамида аниқланади. Шунингдек, ферментли мембран электродлардан ҳам фойдаланилади, уларда уреаз эритмаси диализ плёнкалари орасига жойлаштирилади.

Сийдикчилни аниқлаш учун икки ферментли системадан ҳам фойдаланилади (уреаз-глутаматдегидрогеназа) ва миқдорий аниқлаш спектрофотометрда НАДН_2 ни аниқлашга асосланган. Сийдик кислотани ферментатив аниқлаш унинг кислород билан аллентоин ва H_2O_2 гача уриказа иштирокида оксидланишига асосланган. Тешикли шишага иммобилланган

уриказа оқар микрореакторларда ишлатилади.

Аминокислоталарни аниқлаш L-аминооксидаза ферментларидан фойдаланишга асосланган. Улар аминокислоталарни ҳаво кислороди ёрдамида кетокислота, H_2O_2 ва HN_3 гача оксидлайди. Бу жараён электрокимёвий усулда аниқланади. Ҳозирги вақтда лактат, пируват, 3 – оксибутиратларни НАДН₂ концентратсиясининг ўзгаришига қараб спектрофотометрик ёки электрокимёвий аниқлаш усули ишлаб чиқилган. Глитсеринни аниқлаш учун глитсеринкиназа, глитсерин-3-фосфатдегидрогеназа усуллари қўлланилади. Липид ва фосфолипидларни топишда биринчи босқичда спетсифик липаза ва фосфолипаза ферментларидан фойдаланилади. Холинфосфатидларни спетсифик таҳлил усули холинооксидаза ферментини қўллашга асосланган. Унинг ёрдамида холин бетаин ва H_2O_2 га парчаланади. Водород пероксиди пероксидаза усули билан топилади. Холестеринни ферментатив аниқлаш усуллари холестериноксидазадан фойдаланишга асосланган, у холестеринни холестан – 4 – она – 3 ва NO гача оксидлайди. Охирги маҳсулот полярографик, спектрофотометрик, флуориметрик, хемилюминесцент усулида аниқланади. Ферментлар билан холестерин аниқлаганда усулнинг сезувчанлиги ва спетсификлигини оширади, шунингдек текширув ўтказишни соддалаштиради. Специфик дегидрогеназа ва диафораза қон плазмасида 1мкМгача ўт кислоталарини флуориметрик индикатсия қилишга имкон беради.

Фермент усуллари НАД, НАДФ, ФМН ва АТФ миқдорини топишга имкон беради. НАД миқдорини аниқлаш учун ЛДГ ферменти қўлланилади. Бактериал фермент лютсифераза НАД, ФМН, АТФ миқдорини аниқлаш учун фойдаланилади. Гуаниннуклеотидларни ферментатив таҳлили специфик нуклеотидкиназалар ёрдамида ўтказилади, охирги маҳсулот НАДФ ёки АТФ миқдори аниқланади.

Интерактив метод ассосида саволлар:

- Ферментнинг кимёвий табиати.
- Кофакторлар.
- Ферментлар умумий хоссалари.
- Спецификлиги ва унинг киймати.
- Ферментатив реакцияларнинг харорат ва рНга боғликлиги.
- Ферментларнинг классификацияси.
- Ферментлар номенклатураси.
- Фермент активлигини улчов киймати.

Вазиятли саволлар:

1. Халқаро номенклатура бўйича барча ферментлар 6 гуруҳга бўлинади. Таснифлаш нимага асосланган ва у клинисенлар учун нима учун керак?
2. Крахмал ва толалар қуйидагилардан иборат: глюкоза қолдиқлари, лекин фақат крахмал амилаза билан гидролизланади. Нега?
3. Гастрит феномени боғлган беморларда меъда ширасида хлорид кислотанинг камлиги туфайли оксилларнинг парчаланиши секинлашади. Амилаза фаоллиги нормалдир. Бу ҳодисани қандай тушунтириш мумкин?
4. Анатсид гастрит билан оғриган беморларга мунтазам равишда ферментланган ва шўр овқатлар қабул қилиш тавсия этилади. У нимага асосланади?
5. Метил спирти жуда заҳарли ҳисобланади. Унинг заҳарлилиги жигарда алкоголь дегидрогеназа таъсирида ҳосил боғлган метаболит - формалдегидга боғлиқ эканлиги аниқланди. Ушбу беморларнинг аҳволини энгиллаштириш учун этил спирти қўлланилади. Нима учун этанол самарали?
6. Рух иони Zn^{2+} карбангидразанинг фаол марказида нима билан ўзаро таъсир қилади, сув қандай компонентлар билан боғланган? H^+ сув нима билан ўзаро таъсир қилади ва $-OH$ гуруҳи нима билан ўзаро таъсир қилади?

7. Гексокиназа ва глюкокиназа бир хил реакцияни, глюкозанинг фосфорланишини ва унинг глюкоза-6-фосфатга айланишини катализлайди. Жигар (глюкоза сақланадиган жойда) ва ошқозон ости безининг б-хужайралари (қондаги глюкоза концентратсиясини тартибга солувчи инсулин гормонини ишлаб чиқарадиган) асосан глюкокиназа изоензими билан тавсифланади. ва бошқа органлар ва то'қималар учун (масалан, мушаклар ва мия) - гексокиназа.

8.

аволларга жавоблар:

а) қайси изофермент глюкозага кўпроқ яқинлик қилади?



Расм 7. Гексокиназа ва глюкокиназаларнинг хоссалари

б) қондаги глюкоза концентратсияси 5 дан 10-12 ммол/л гача кўтарилганда, овқатдан кейин жигарда глюкокиназа таъсирида глюкоза фосфорланиш тезлиги тахминан неча марта ошади? Бу шароитда гексокиназа иштирокидаги реакция тезлиги ўзгарадими?

в) глюкозани фосфорилловчи изоферментлар хоссаларидаги фарқнинг физиологик аҳамияти нимада?

Тестлар:

1. Ферментларни ноорганик катализаторлардан ажратиб турувчи 5 та хосса:

- А. ҳаракатнинг ўзига хослиги
- Б. каталитик фаоллиги ниҳоятда юқори
- Б. иссиқликка чидамлилиқ
- Д. рН ўзгаришига сезгирлик
- Д. созланиши
- Э. иссиқлик барқарорлиги
- Г. каталитик фаоллиги ниҳоятда паст
- Ҳ. рНР барқарорлиги
- И. Ҳароратнинг барқарорлиги
- К. тартибга солинмаган рН

2. Турли коферментлар таркибига кирувчи витаминларнинг 5 та вакили:

- А. аскорбин кислотаси
- Б. биотин
- Б. тиамин
- Д. никотин кислотаси
- Д. инозин
- Э. рибофлавин
- Г. пиридоксал
- З. ретинол
- И. токоферол
- К. калсиферол

3. Аллостерик ферментлар молекуласида 3 та функционал жой ажратилади:

- А. каталитик марказ
- Б. бириктирувчи марказ
- Б. аллостерик марказ
- Г. кофактор
- Д. апофермент
- Э. протез гуруҳи

4. Фермент та'сирининг о'зига хослигининг 3 тури:

- А. мутлақ
- Б. қариндош
- Б. стереокимёвий
- Г. эндоергетик
- Д. эксергик
- Э. нонспесифик

5. 1961 йил В Халқаро конгрессда тасдиқланган тасниф бо'йича ферментларнинг дастлабки 3 класс:

- А. изомераза
- Б. оксидоредуктаза
- Б. трансфераз
- Г. гидролазалар
- Д. синтетаза
- Э. лясес

6. Фермент фаоллигини о'лчаш бирликларининг 4 тури:

А. халқаро бирлик Э

Б. муайян фаолият

В. думалади

Г. моляр фаоллиги

Д. субстрат фаолияти

Э. умумий фаолият

Г. фаоллик фоизи

З. Фермент концентратсияси

7. Ферментлар номенклатурасининг 3 та варианты:

А. ишлайди

Б. субстрат номлари

Б. бог'ланган фермент фаоллиги

Г. тизимли

Д. шифр

Э. гуруҳи

8. Ферментларнинг систематик номенклатураси асосидаги 3 та кўрсаткич:

А. субстратнинг номи

Б. алостерик марказ

Б. коензим номи

Г. ферментлар синфи

Д. катализланадиган реакция тури

Э. модулятсия қилувчи

**9. Фермент кодининг то'ртта рақамининг хар бири қуйидагиларни
англатади:**

- А. синф
- Б. кичик синф
- Б. кичик синф
- Д. пастки синфдаги фермент сони
- Д. коензим
- Э. субстрат
- Г. модулятори
- З. фаоллаштирувчи

**10. Энзиматик реакция тезлигини аниқлашда 3 та индикатор
ҳисобга олинади:**

- А. фермент бирлиги
- Б. фермент фаоллиги
- В. вақт бирлиги
- Д. бошланг'ич субстрат миқдори
- Д. реакция маҳсулоти миқдори
- Э. коензим

11. Ферментатив реакция тезлиги 4 омилга боғлиқ:

- А. ҳарорат
- Б. ўртача рН
- Б. фаоллаштирувчи
- Г. ингибитори
- Д. кофактор
- Э. модулятор
- Г. металл ионлари

3. гормонлар

12. Кимёвий тузилиши жиҳатидан фарқ қилувчи 4 та коферментлар гуруҳи:

- А. алифатик коферментлар
- Б. ароматик коферментлар (убихиноне)
- В. гетеротсиклик коферментлар
- Д. коферментлар нуклеотидлари
- Д. аорганик коферментлар
- Э. оқсил коферментлари
- Г. коферментлари гликопротеин тузилиши
- З. коферментлари липопротеин тузилиши

13. Мураккаб ферментнинг оқсил қисми қандай номланади?

- А. Коензим
- Б. Апофермент
- В. Протезлар гуруҳи
- Г. Ҳолофермент
- Д. Аллостерик фермент

14. Ферментларнинг неорганик катализаторлардан фарқ қилувчи 4 белгисини курсатинг.

- a) Термостабиллиги;
- b) Специфик таъсир этиши;
- c) Каталитик ута даражада фаоллиги;
- d) Каталитик кам активлиги;
- e) Термолабиллиги;
- f) рН узгаришига сезувчанлиги;
- g) Мухит рН курсатгичига сегирэмаслиги;
- h) Активатор ва ингибаторлар таъсир этмаслиги.

15. Коферментлар таркибига кирувчи 5 гуруҳ витаминларни курсатинг.

- a) Биотин;
- b) Тиамин;
- c) Инозит;
- d) Рибофлавин;
- e) Пиридоксал;
- f) Никотинат к-та;
- g) Ретинол;
- h) Аскарбат к-та;
- i) токоферол
- j) Кальциферол.

16. Ферментлар специфик таъсирининг уч шаклини курсатинг.

- a) Эндэргоник;
- b) Абсолют (мутлок);
- c) Нисбий;
- d) Стериохимик;
- e) Носпецифик.
- f) Грушпага хос;

17. Ферментлар фаоллигини таъминловчи асосий беш механизмни курсатинг.

- a) Эндэргоник;
- b) Экзэргоник;
- c) Аралаш;
- d) Массанинг таъсир этиш;
- e) Стероихимик;
- f) Рентроинга бирлаш йули;
- g) Ферментлар микдорининг узгариши;
- h) Ферментлар кимёвий модификауияси;
- i) Амфиоболик.

ж) Проферментлар сиптези;

18. Эндопептидазаларга киради:

- a) пепсин, трипсин
- b) карбоксипептидаза А
- c) аминопептидаза
- d) дипептидаза

19. Ферментлар 3 хил номенкулатурасини курсатинг:

- a) А. Субстрат номи буйича
- b) Б. Систематик
- c) В. Шифр
- d) Г. Фермент фаоллигига кура
- e) Д. Ишчи (травиал) номенкулатура
- f) Е. Группа буйича

20. Ферментлар анорганик катализаторлардан фаркли

купчилик субстратлар орасидан узига хосини танлаб таъсир килиш хусусиятларига эга.

А. Бу кандай хусусият?

- a. юкори спецификлик
- b. концентрация ахамияти йуклиги
- c. бошкарувчанлик
- d. ингибиторланиш

Б. Унинг кандай гурухлари бор?

- a. мутлок, нисбий ва стереокимёвий спецификлик
- b. гурух, кайтар ва стереокимёвий спецификлик
- c. юкори, гурух, нисбий спецификлик
- d. оксиллар учун хос спецификлик

В. Ферменларнинг мутлок ва нисбий спецификлиги кандай назариялар билан тушунтирилади?

- a. Фишер ва Бах
- b. Палладин ва Бах
- c. Фишер ва Кошланд
- d. Лауазье ва Варбург

21. Ацидоз ва алкалоз ҳолатларида модда алмашинувининг кескин узгариши кузатилади.

А. Бу нимага боғлиқ?

- a. муҳитни узгариши ферментлар конформациясини узгартиради
- b. ацидоз ва алкалоз озукалар сифатига таъсир курсатади
- c. ацидоз ва алкалозлар патологик ҳолатга олиб келмайди
- d. муҳит модда алмашинувида аҳамиятга эга эмас

Б. У кандай тушунтирилади?

- a. фермент молекуласидаги зарядланган гуруҳлар нисбатини узгартириб юборади
- b. ферментлар натив ҳолатини йукотади
- c. ферментлар денатурацияга учрайди
- d. ҳеч кандай боғлиқлик йук

В. Организмда ацидоз ва алкалоз ҳолати кузатилмаганда, фермент молекуласидаги зарядланган гуруҳлар нисбати кандай булганда фермент юкори активликка эга?

- a. (-) гуруҳлар куп
- b. (+) гуруҳлар куп
- c. (-) ва (+) гуруҳлар тенг
- d. гуруҳлар нисбати аҳамиятга эга эмас

Ферментлар фаоллигини бошқарилиши

Тирик ҳужайра - бу очик тизимдир, чунки у доимо ташқи мухит билан энергия ва моддалар билан алмашилиб туради: яъни унга ташқи мухитдан озуқа маҳсулотлари киради, улар ҳужайраларда ўзгаришларга учраб қурилиш ва энергетик материал сифатида ишлатилади, ҳужайрадан эса чиқинди маҳсулотлар ташқи мухитга ажратилади. Аммо кўп ҳужайрали организмларда ҳужайралар нафақат ташқи мухитга, балки ён атрофидаги ҳужайраларнинг функционал фаолиятига ҳам таъсирчандир. Шунга қарамай ҳужайралар ўзининг ички мухитини сақлашга ҳаракат қилади. Бу ҳолат ҳужайранинг гомеостази деб номланади.

Ҳужайраларда кечувчи барча кимёвий жараёнлар ферментлар иштирокида кечади. Шунинг учун метаболик йўлларнинг кечиш тезлигига таъсир этиш учун фақатгина ферментлар миқдори ва фаоллигига таъсир этиб бошқариш мумкин. Одатда метаболик йўлларнинг калит ферментлари бўлади, улар шу метаболик йўлнинг кечиш тезлигини бошқариб туради ва бошқарув (регулятор) ферментлари деб номланади. Улар одатда метаболик йўлларнинг бошланғич ёки қайтмас, ёки тезликни бошқарувчи (секин кечувчи реакцияларни), ёки метаболик йўлларнинг шохланишидаги ферментлардир.

Ферментатив реакциялар тезлиги 3 хил йўллар билан бошқарилиши мумкин:

- Ферментлар сонини ўзгариши;
- Субстрат ва кофермент миқдори билан;
- Фермент молекуласининг каталитик фаоллигини ўзгариши билан.

Ҳужайрада фермент молекулаларининг миқдорини бошқарилиши.

Ҳужайрада фермент молекуласининг сони 2 хил қарама-қарши жараёнлар нисбатига боғлиқ — фермент молекуласининг синтези ва парчаланиш тезлигига. Ферментнинг синтези ва фолдинги мураккаб кўп босқичли жараёндир. Шунинг учун оксил синтезининг бошқарилиши оксил молекуласи шаклланишининг барча босқичларида бўлиши мумкин. Оксил

мелекуласи синтезининг транскрипция босқичининг бошқарилиши тўлиқ ўрганилган ҳамда метаболитлар, гормонлар ва бошқа биологик фаол молекулалари орқали амалга оширилади. Ферментлар парчаланишининг бошқарилиши тўлиқ ўрганилмаган. Бу жараён фақатгина протеолиз эмасдир, балки мураккаб жараёнлар бўлиб ген орқали бошқарилиши мумкиндир.

Ферментатив реакциялар тезлигини субстрат ва коферментлар билан бошқарилиши. Бунда асосий кўрсаткич бўлиб метаболик йўллардаги субстратларнинг бўлишидир, айниқса биринчи субстратнинг миқдори. Бирламчи субстратнинг миқдори қанча кўп бўлса, метаболик йўл шунча тезлашади. Иккинчи кўрсаткич – бу коферментларнинг регенерация даражасидир. Масалан, дегидрогенланиш реакцияларида дегидрогеназаларнинг коферменти бўлиб NAD^+ , FAD, FMN оксидланган шакли хизмат қилади ва улар бу реакцияларда қайтарилган шаклига ўтиб қолади. Бу коферментлар қайтадан яна дегидрогенланиш реакцияларида қатнашиши учун улар оксидланган шаклига регенерацияланиши керак.

Ферментларнинг каталитик фаоллигини бошқарилиши. Метаболик йўлларнинг тезлигини ўзгартиришда муҳим ролни бир ёки бир-неча калит ферментларнинг каталитик фаоллигини бошқариш керак. Метаболизмни бошқаришда бу йўл ўта самарадорли ва тез кечувчи усул ҳисобланади.

Ферментлар фаоллигини бошқарилишининг қуйидаги асосий йўллари мавжуд:

- Аллостерик бошқарилиш;
- Оксил-оксил боғланишлар орқали бошқарилиш;
- Фермент молекуласининг фосфорилланиш ва дефосфорилланиш йўли орқали бошқарилиш;
- Қисман протеолиз йўли билан бошқарилиш.

Аллостерик бошқарилиш

Ферментлар фаоллиги нафақат субстрат миқдори, балки бошқа моддалар (эффлекторлар) билан бошқарилувчи ферментлар аллостерик ферментлар дейлади. Аллостерик эффлекторлар — шу метаболик йўлнинг метаболитларидир. Хужайра метаболизмида аллостерик ферментлар муҳим рол ўйнайди, чунки улар хужайранинг ички мухитини ўзгаришига ўта сезувчандир. Аллостерик бошқарилиш қуйидаги ҳолатларда аҳамиятлидир:

- анаболик жараёнларда. Метаболик йўлларнинг бошланғич ферментини охириги маҳсулот билан ингибирланиши, охириги ферментнинг бирламчи маҳсулот билан фаолланиши моддалар синтезини бошқариб ва меёрлаштириб туради;

- катаболик жараёнларда. Катаболик жараёнларда энергия АТФ сифатида ишлаб чиқарилади.

- Хужайрада АТФ тўпланиши энергия билан таъминловчи шу метаболик йўлнинг ингибирланишига олиб келади. Бунда субстратлар меъёрида ишлатилади ва уларни заҳираланиши кузатилади;

- анаболик ва катаболик йўлларни координациялашда (боғлашда). АТФ ва АДФ - аллостерик эффлекторларди ва антагонист таъсир этади;

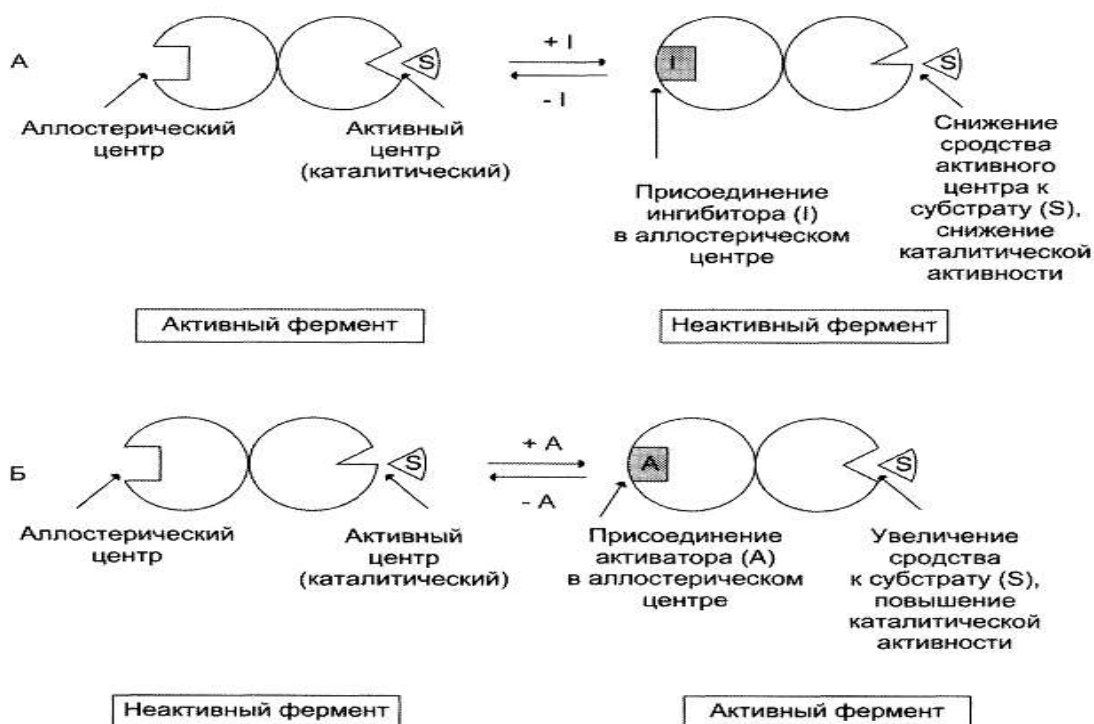
- паралел ва бир-бирлари билан боғланган метаболик йўлларни бошқаришда (масалан, нуклеин кислоталар синтезида қатнашувчи пурин ва пиримидин нуклеотидлар синтеди). Бунда биринчи метаболик йўлнинг охириги маҳсулоти иккинчи метаболик йўлнинг аллостерик эффлектори билиб ҳисобланади.

Аллостерик эффлекторлар. Фермент фаоллигини пасайтирувчи (ингибирловчи) эффлекторлар манфий эффлекторлар, ёки ингибиторлар дейлади. Фермент фаоллигини оширувчи (фаоллаштирувчи) эффлекторлар (мусбат) эффлекторлар, ёки активаторлар деб номланади. Аллостерик эффлекторлар бўлиб кўпинча турли хил метаболитлар хизмат қилади. Кўпинча метаболик йўлларнинг охириги маҳсулотлари аллостерик ферментларнинг ингибиторлари ҳисобланади, бирламчи субстрат эса

активатор бўлади. Биологик тизимларда бунда аллостерик бошқарилиш кенг тарқалган.

Аллостерик ферментларнинг ўзига хос тузилиши ва ишлаши:

- бу кўпинча олигомер оқсиллар, бир неча протомерлардан ташкил топган ва домен қурилишига эга;
- уларда аллостерик марказ бўлиб, у каталитик марказдан узоқда жойлашган;
- ферментнинг аллостерик марказларига эффекторлар ноковалент боғланади;
- аллостерик марказлар, каталитик марказларга ўхшаш турли хил спецификликка (абсолют ёки гуруҳ) эга. Баъзи ферментларда бир-неча аллостерик марказлар бўлади, уларнинг баъзилари активаторларга нисбатан специфик бўлса, баъзилари ингибиторларга спецификдир;



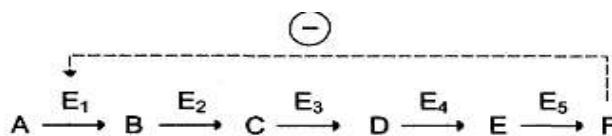
- аллостерик марказ тутувчи протомер регулятор протомер ҳисобланади, каталитик марказ тутувчи протомерда кимёвий реакция кечади;
- аллостерик ферментлар кооперацияланиш хусусиятига эга: аллостерик эффекторни аллостерик марказ билан боғланиши қолган суббирликларда фаол марказнинг конформацион ўзгаришларга олиб келади ва ферментни

субстратга нисбатан спецификлигини (мойиллигини) ўзгартиради. Натижада фермент фаоллиги пасайиши ёки ортиши мумкин;

- аллостерик ферментларнинг бошқарилиши қайтардир: эффекторни регулятор суббирликдан ажралиши ферментнинг аввалги каталитик фаоллигини тиклайди;

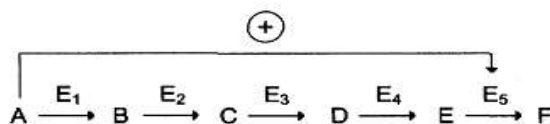
- аллостерик ферментлар шу метаболик йўлнинг калит реакцияларини бошқаради.

Метаболик жараёнларнинг тезлиги занжирли реакцияларда ишлатилувчи ва хосил бўлувчи моддалар концентрациясига боғлиқ. Бундай бошқарилиш самаралидир, чунки охирги маҳсулотнинг тўпланиши шу метаболик йўлнинг бошланғич ферментини аллостерик ингибирлайди:



Бундай бошқарилиш – тескари боғланиш ёки ретроингибирланиш дейилади.

Марказий метаболик йўлларда бирламчи субстрат шу метаболик йўлдаги калит ферментининг активатори бўлиши мумкин. Бунда охирги ферментни аллостерик фаолланиши кузатилади:



Мисол сифатида глюкозанинг парчаланишини (гликолиз) олишимиз мумкин. Глюкозанинг охирги маҳсулотларидан бири бўлиб АТФ ҳисобланади. Ҳужайрада АТФ миқдорининг ортиши гликолизнинг калит ферментлари фосфофруктокиназа ва пируваткиназани ретроингибирланишига олиб келади. Агар фруктозо-1,6-бисфосфат миқдори ошса пируваткиназа аллостерик фаоллашади. Бундай бошқарилиш ҳисобига глюкозанинг парчаланиш метаболик йўлининг меъёрий ишлаши таъминланади.

Ферментлар фаоллигини оксил-оксил боғланишлар орқали бошқарилиш.

Баъзи ферментлар ўзининг каталитик фаоллигини оксил-оксил боғланишлар орқали ўзгатиради. Бундай бошқарилишнинг 2 хил механизмини кўриб чиқамиз:

- регулятор оксилларни бирикиши натижасида ферментнинг фаолланиши;
- фермент протомерларининг ассоциацияси ёки диссоциацияси натижасида каталитик фаолликнинг ўзгариши.

Регулятор оксилларни бирикиши натижасида ферментнинг фаолланишини цитоплазматик мембранада жойлашган аденилатциклаза ферменти фаолланиши мисолида кўриб чиқишимиз мумкин. Аденилатциклазанинг фаол маркази плазматик мембрананинг цитоплазма томонида жойлашган. Фаоллашган аденилатциклаза гормонларнинг иккиламчи хужайра ичи мессенджери циклик 3',5'-АМФ (цАМФ) АТФ ҳосил бўлишини катализлайди.

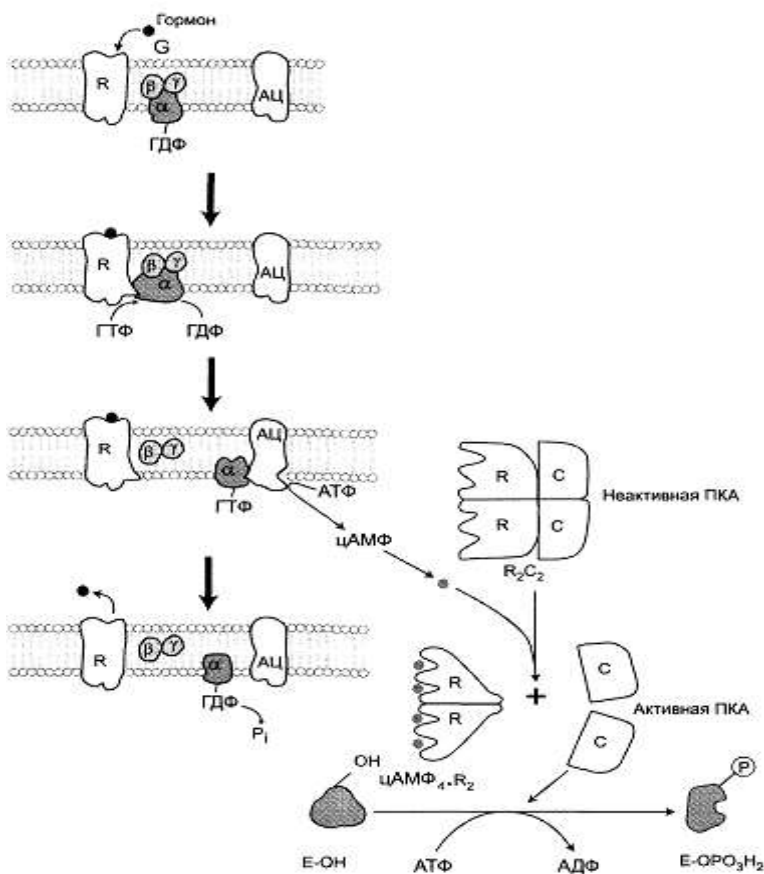
Мембранада аденилатциклаза бошқа оксиллар билан комплексида ишлайди:

- хужайра ташқарисига қаратилган ва гормонлар билан бирика оладиган рецепторлар билан боғланиши мумкин;

• рецептор ва аденилатциклаза ферменти оралиғида жойлашган G-оксил билан боғланиши мумкин. G-оксил — олигомер оксил бўлиб, 3 суббирликлардан (α , β , γ) ташкил топган. α -Суббирлигида ГТФ бириктириш ва парчалаш маркази мавжуд, шунинг учун бу оксилни ГТФ-боғловчи ёки G-оксил дейишади;

• гормонни рецептор билан боғланиши G-оксилнинг конформациясини ўзгартиради, ГДФ мойилли камаяди, ГТФ эса мойиллиги ошади. ГТФ бирикиши бу оксил суббирликларини диссоциацияланишига олиб келади, $\beta\gamma$ димер ажралади, ГТФ билан боғланган α -суббирлиги эса аденилатциклазага бирикади;

• α -ГТФ аденилатциклазага мойиллиги юқори бўлиб аденилатциклазанинг регулятор оксиди хисобланади ва бу ферментнинг фаолланишига олиб келади, АТФ парчаланиб цАМФ ҳосил бўлади.



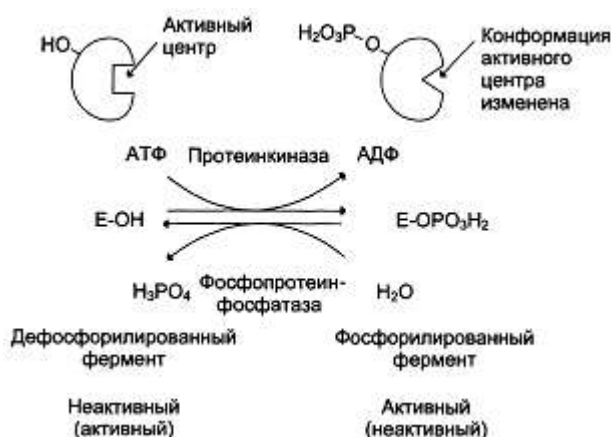
Фермент протомерларининг ассоциацияси ёки диссоциацияси натижасида каталитик фаоллигининг ўзгариши.

Протеинкиназалар — бу бир неча ферментлар гуруҳи бўлиб, ферментнинг аминокислота қолдиғидаги ОН-гуруҳига АТФ фосфат кислота қолдиғини бириктиради (оксилларнинг фосфорилланишига олиб келади).

Протеинкиназа А (цАМФ-боғлиқ протеинкиназа) 2 хил турдаги 4 суббирликлардан ташкил топган: 2 регулятор (R) ва 2 каталитик (C) суббирликлари мавжуд. Бундай тетрамер нофаол. Регулятор суббирликларнинг ҳар бирида цАМФ боғловчи марказлари мавжуд. 4 цАМФ 2 регулятор суббирликларга бирикиши регулятор протомерларнинг конформациясини ўзгартиради, тетрамер комплекси диссоциацияланади ва 2 фаол каталитик суббирликлар ажралиб чиқади (юқоридаги расмга қаранг). Бундай бошқарилиш механизми қайтар. цАМФ регулятор суббирликлардан

ажралиши протеинкиназанинг суббирликларини ассоциацияси ва нофаол тетрамерни хосил бўлишига олиб келади.

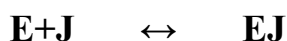
Фермент молекуласининг фосфорилланиш ва дефосфорилланиш йўли орқали бошқарилиш. Биологик тизимларда ферментнинг аминокислота қолдиқларини ковалент модификацияси орқали бошқарилиш кўп кузатилади. Ферментларнинг фосфорилланиш/дефосфорилланиш йўли билан модификацияланиш тез кечади ва кенг тарқалган. Бунда ферментларнинг ОН-гурухлари модификацияга учрайди. Фосфорилланиш протеинкиназалар, дефосфорилланиш эса фосфопротеинфосфатазалар иштирокида кечади. Фермент молекуласига фосфат қолдиғи қўшилиши фаол марказнинг конформацияси ва каталитик фаоллигини ўзгаришига олиб келади. Бунинг натижасида баъзи ферментларнинг фаоллашиши, баъзиларнинг эса ингибирланиши кузатилади. Фосфорилланиш натижасида фермент фаоллигининг ўзгариши қайтардир.



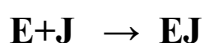
Протеинкиназа ва фосфопротеин-фосфатазалар фаоллиги гормонлар томонидан бошқарилади. Бу ташқи таъсиротларга метаболик йўлларнинг калит ферментларининг тезкор жавобини таъминлайди. Функциялари кўра антагонистик таъсир этувчи гормонлар ферментларни фосфорилланиш/дефосфорилланишига қарама-қарши таъсир этиб хужайрадаги метаболик жараёнларни ўзгартиради. Масалан, овқатланишлар оралиғида глюкогог гормони таъсирида энергетик материаллар (ёғлар, углеводлар, оқсиллар) синтези сусаяди, уларни парчаланиши жадаллашади, чунки бу жараёнларни бошқарувчи калит ферментларнинг фосфорилланиши

Ферментлар активаторлари ва ингибиторлари. Фермент фаоллигини ингибиторлари – дори воситалар сифатида.

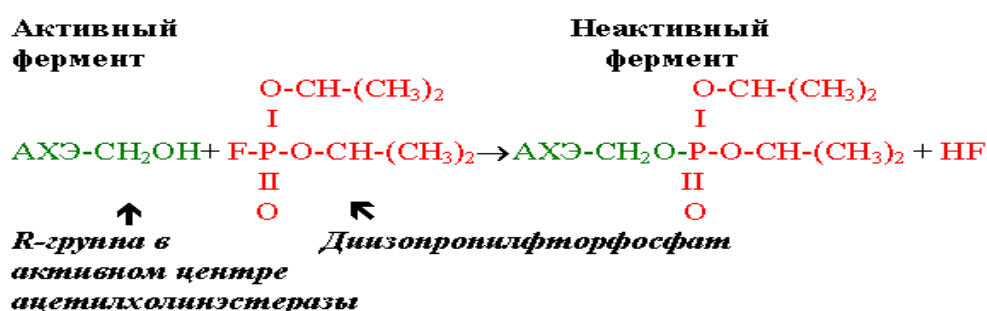
Ферментлар фаоллигини турли хил воситалар (ингибиторлар) таъсирида пасайиши ёки йўқолиши «ферментлар фаоллигини ингибирланиши» дейилади. Ингибиторларга фермент фаоллигини ингибирловчи моддалар киради. Фермент оқсил молекуласининг носпецифик денатурацияланиши ҳисобига ферментатив реакцияларни сусайишига олиб келувчи денатурацияловчи агентлар ферментлар ингибитори ҳисобланмайди. Кўпчилик дори воситаларнинг ва захарларнинг таъсир механизмида ферментлар фаоллигини ингибирланиши ётади. Шунинг учун ингибирланиш жараёнларини ўрганиш молекуляр фармакология ,токсикологияда муҳимдир. Ингибиторлар ферментлар билан турлича боғланиши мумкин. Шунга асосланиб ингибирланиш 2 турга бўлинади: қайтар:



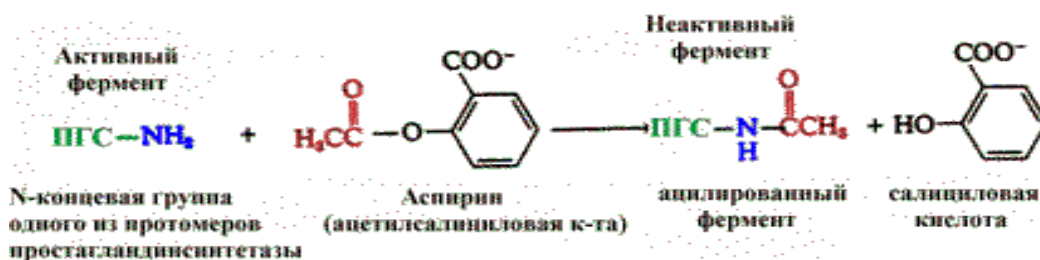
ва қайтмас ингибирланиш.



Қайтмас ингибирланишга мисоллар: ацетилхолинэстераза фаоллигига диизопропилфторфосфатнинг таъсири (қайтмас ингибирланиш):



Аспирин таъсирида простагландинсинтетазани қайтмас ингибирланиши:



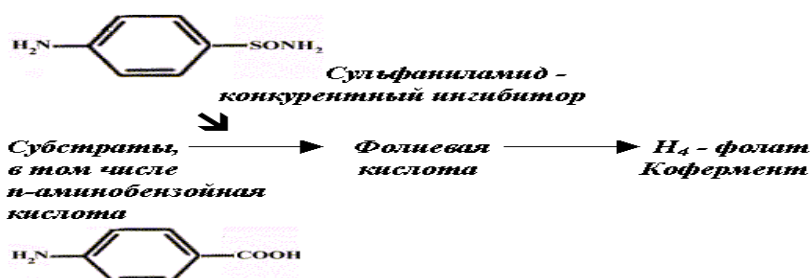
Қайтар ингибирланиш қуйдагиларга бўлинади: рақобатли, рақобатсиз, рақобат қилмайдиган, субстрат ва аллостерик.

Рақобатли ингибирланишда ингибитор таъсирида фермент-субстрат комплекси ҳосил бўлмаслиги натижасида ферментатив реакция тезлигининг қайтар сусайиши кузатилади. Бундай турдаги ингибирланиш ингибитор субстратнинг аналоги бўлганида ферментнинг фаол маркази билан боғланиш учун рақобат бўлганида кузатилади. Агар фермент субстрат билан бирикса фермент-субстрат (ES) комплекси, ингибитор билан бирикса - фермент-ингибитор (EI) комплекси ҳосил бўлади. Фермент-ингибитор комплекси ҳосил бўлса реакция маҳсулоти ҳосил бўлмайди.

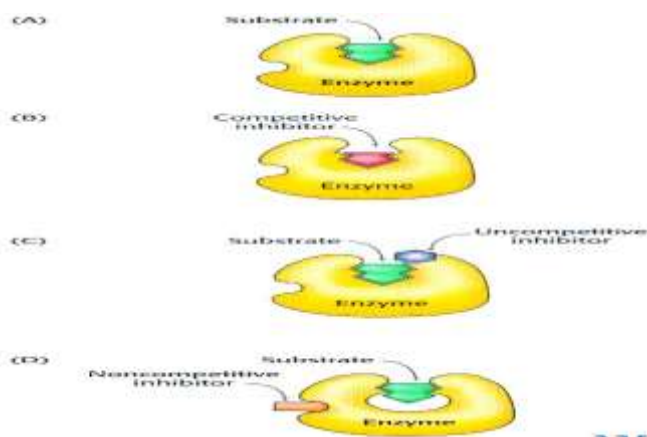


Бунга мисол қилиб сукцинатдегидрогеназани малон кислота билан ингибирланишини келтириш мумкин. Малон кислота тузилиши жихатидан қахрабо кислотасининг аналоги (2 карбоксил гуруҳини тутуди) ҳисобланади ва ферментнинг фаол марказига бирикиши мумкин. Аммо 2 водородни малон кислотадан ажралиши кузатилмайди ва натижада реакция тезлиги сусаяди.

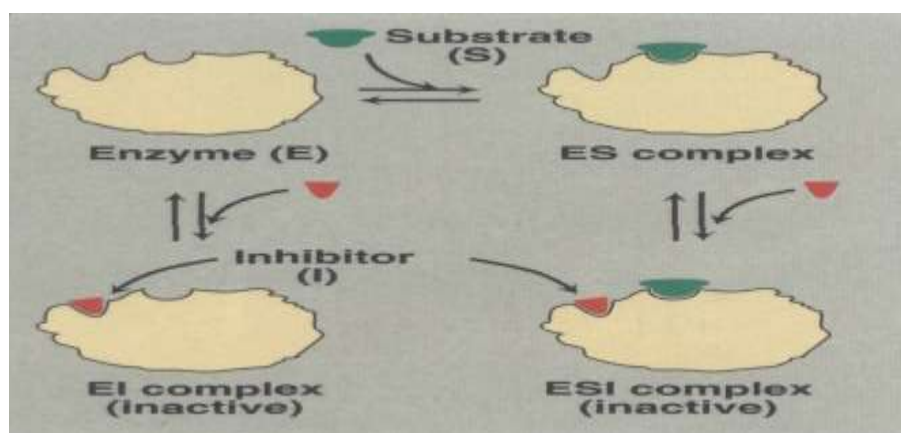
Конкурент ингибитор субстратнинг K_m кўрсаткичини оширади, натижада ферментни субстратга бўлган моиллиги пасаяди. Яъни ингибитор таъсирида $1/2V_{max}$ етиши учун субстрат концентрацияси юқори бўлиши керак. Субстрат концентрациясини ингибиторга нисбатан юқори бўлиши ингибирланишни сусайишига олиб келади. Субстрат концентрациясини янада ортиши ингибирланишни бутунлай йўқолишига олиб келади, чунки ферментнинг фаол марказидаги молекулалар субстрат билан тўйинган бўлади.



Рақобатсиз ингибирланиш:



Рақобат қилмайдиган ингибирланиш:

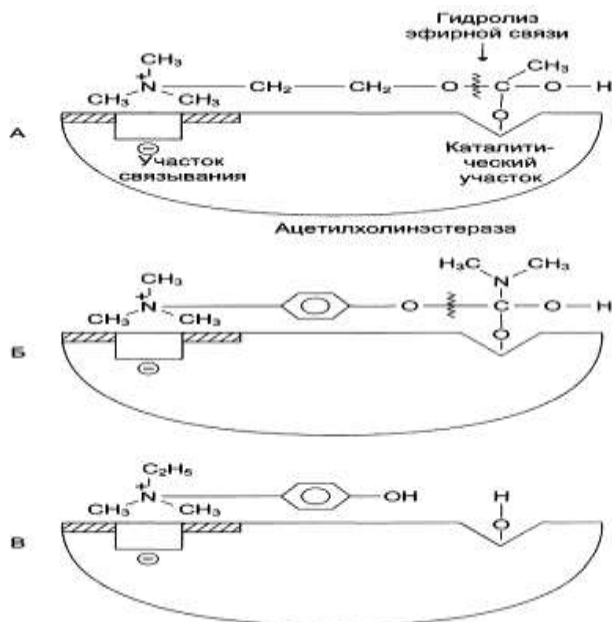


Аллостерик ингибирланиш:



Дори воситалар рақобатли ингибитор сифатида. Кўпчилик дори воситаларнинг терапевтик механизми конкурент ингибирланишга асосланган. Масалан, тўртламчи аммоний асослари ацетилхолинни холин ва сирка кислотасигача парчаланишини таъминловчи ацетилхолинэстеразанинг ингибитори хисобланади. Мухитга ингибиторни киритилиши ацетилхолинэстераза ферменти фаоллигини пасайтиради, натижада

ацетилхолин миқдори ортади ва нерв импульсларини ўтиши жадаллашади. Холинэстераза ингибиторлари мушак дистрофиясини даволашда кенг қўлланилади, масалан: прозерин, эндрофоний ва бошқалар антихолинэстераза восталари ҳисобланади.



Антиметаболитлар – дори воситалар сифатида. Тиббиётда қўлланиладиган антиметаболитларнинг кўпчилиги ферментларнинг рақобатли ингибитори ҳисобланади. Бу бирикмалар табиий субстратларнинг структур аналогидир ва ферментларни рақобатли ингибирлайди. Шу билан бирга улар бу ферментлар томонидан псевдосубстрат сифатида ишлатилиши мумкин, натижада нуқсонли моддалар синтезланади. Нуқсонли маҳсулотлар функционал фаолликга эга эмас, натижада метаболик йўлларнинг самарадорлиги сусаяди. Масалан, инфекция касалликларни даволашда сульфаниламид препаратлари қўлланилади, нуклеотидлар аналоглари эса онкологик касалликларни даволашда қўлланилади.

Ферментларнинг қайтмас ингибиторлари дори воситалар сифатида. Ностероид яллиғланишга қарши дори воситаси аспирииннинг фармакологик таъсири циклооксигена ферментини ингибирланиши билан боғлиқ. Циклооксигеназа арахидон кислотасидан яллиғланиш омилларини синтезлайди. Кимёвий реакция натижасида ҳосил бўлган аспирииннинг ацетил

қолдиғи ферментнинг эркин NH_2 -гурухига бирикиб циклооксигеназани ингибирлайди. Натижада яллиғланиш омиллари синтези камаяди.

Иммобилланган ферментлар.

**ИММОБИЛЛАНГАН
ФЕРМЕНТЛАР** – қаттиқ ташувчи ёки полимер
капсула ичига киритилган ферментлар.
Иммобилланган ферментлар хусусиятлари:

Реакцион
мухитдан тез
ажралади,
уларни кўп
маротаба
ишлатиш мумкин,
маҳсулот бошқа
ферментлар
билан
ифлосланмаган

Ферментатив
жараёни
бетухтов олиб
бориш мумкин

Ферментларни
нг турғунлиги
ортади,
ферментлар
инактивацияси
юз, минг
маротаба
сусаяди

68

Онтогенезда ферментлар фаоллигининг ўзгариши.

Организмнинг ўсиши ва ривожланиши, тўқималар ва аъзолар дифференцировкасида ферментлар ва уларнинг фаоллиги ўзгариб боради. Масалан, гўдак болаларнинг ошқозонида ренин ферменти, қизилўнгачнинг пастки қисмида липаза ишлаб чиқарилади, ичакларида эса лактаза фаоллиги юқори. Катта одамларнинг ошқозонида пепсин, ошқозон ости безида трипсиноген, химотипсиноген, амилаза ишлаб чиқарилади.

Клиник энзимология.

Клиник энзимология 3 бўлимдан иборат:

Энзимопатология – турли хил касалликларнинг ривожланиш негизида фермент таркибининг ўзгариши.

Энзимодиагностика – турли хил касалликларни аниқлаш ва ташхис кўйиш мақсадида биологик суюқликларда фермент миқдори ва фаоллигини аниқлаш.

Ферментотерапия – турли хил касалликларни даволаш мақсадида

фермент препаратларини қўллаш (ферментлар, коферментлар, антифермент препаратлари).

Касалликларда ферментлар фаоллигининг ўзгариши қуйидаги омилларга боғлиқ бўлади:

- Ферментатив жараён айрим звеноларининг конституционал пасайиши (ирсий энзимопатиялар) натижасида ферментлар синтезининг йўқолиши.
- Ферментлар биосинтезини пасайтирувчи токсик омиллар.
- Алиментар омиллар (витамин, оқсил, микроэлементларнинг етишмаслиги, овқат рациониди ўзгаришлар).
- Ферментатив жараёнларнинг хужайра ичидаги содир бўлишининг бузилиши.

Этиологик омил



Фермент системалари ишининг бузилиши



Метаболик йўлларнинг блокланиши



Касалликнинг ривожланиши

Энзимопатиялар. Кўпчилик касалликларни ривожланишида хужайрада ферментлар фаолиятининг бузилиши ётади — энзимопатиялар. Бирламчи (наслий) ва иккиламчи (орттирилган) энзимопатиялар тафовут этилади. Орттирилган энзимопатиялар, протеинопатиялар каби барча касалликларда кузатилади.

Бирламчи энзимопатияларда нуқсонли ферментлар аутосом-рецессив йўл билан наслдан-наслга ўтади. Кўпинча гетерозиготаларда фенотипик ўзгаришлар кузатилмайди. Бирламчи энзимопатияларни кўпинча метаболик касалликларга киритишади, чунки маълум бир метаболик йўлларни бузилиши кузатилади. Бунда касалликни ривожланиши турлича бўлиши мумкин:

Охирги махсулот хосил бўлишини бузилиши. Агар муқобил синтез йўллари бўлмаса асосий метаболик йўлининг охирги махсулотининг етишмовчилиги, шу касалликка хос бўлган клиник симптомлар ривожланишига олиб келади. **Масалан:** албинизмда меланоцитларда меланин пигменти синтези бузилган. Меланин тери, соч, кўз, кўз тўр пардасида бўлиб, уларнинг рангини белгилайди. Албинизмда терининг пигментацияси кузатилмайди, сочлари рангсиз, капиллярлар кўриниши ҳисобига кўзлари қизилдир. Албинизмнинг келиб чиқиши меланин синтезининг метаболик йўлидаги тирозингидроксилаза (тирозиназа) ферменти етишмовчилиги билан боғлиқ.

Метаболитларнинг тўпланиши. Фермент етишмовчилиги натижасида реакцияга киришувчи моддалар тўпланади. Бу кўпчилик касалликлар ривожланишининг асосий йўлидир. Масалан, алкаптанурия тўқималарда гомогентизин кислотаси оксидланишини бузилиши натижасида келиб чиқади (гомогентизин кислотаси тирозин катаболизмининг оралик махсулотидир). Бундай беморларда гомогентизин кислотасининг диоксигеназаси етишмовчилиги кузатилади. Натижада гомогентизин кислотаси миқдори ортади ва сийдик билан чиқа бошлайди. Нур таъсирида бу модда қора рангли алкаптонга айланади. Шунинг учун бу беморларнинг сийдиги қора рангда. Алкаптон биологик суюқликларда ҳам ҳосил бўлиши ва тўпланиши мумкин, айниқса тери, пайлар, тоғайлар, бўғимларда. Бу бирикмани миқдорини кескин ортиши контрактурага олиб келади.

Субстратларни тўпланиши ва охирги махсулотни хосил бўлишини бузилиши. Бундай касалликларда субстрат тўпланиши ва махсулотни хосил бўлмаслиги кузатилади. Масалан, Гирке (гликогенознинг I тури) касаллигига чалинган беморларда овқатланишлар оралиғида қонда глюкоза миқдори камаяди (гипогликемия). Бу жигардаги гликогенни парчаланишида қатнашувчи глюкозо-6-фосфатфосфатаза ферменти нуқсони ҳисобига келиб чиқади. Шу билан бирга бундай беморларда гликогенни тўпланиши ҳисобига гепатомегалия кузатилади.

Энзимодиагностика

Инсоннинг биологик суяқликларида ферментлар фаоллигини аниқлаш асосида касалликка ёки синдромга ташхис қўйиш энзимодиагностика дейилади. Энзимодиагностика қўидагиларга асосланган:

- Хужайралар шикастланиши натижасида қон ёки бошқа суяқликларга хужайра ичи ферментларини чиқиши;
- Ажралаётган фермент миқдорини аниқлаш учун етарли;
- Хужайралар шикастланиши натижасида суяқликларга ажралаётган фермент миқдори узок муддат сақланади ва меёрий кўрсаткичлардан фарқланади;
- Баъзи ферментлар маълум бир тўқималарга хос (органоспецифик);
- Ферментларнинг хужайрада жойлашуви турлича.

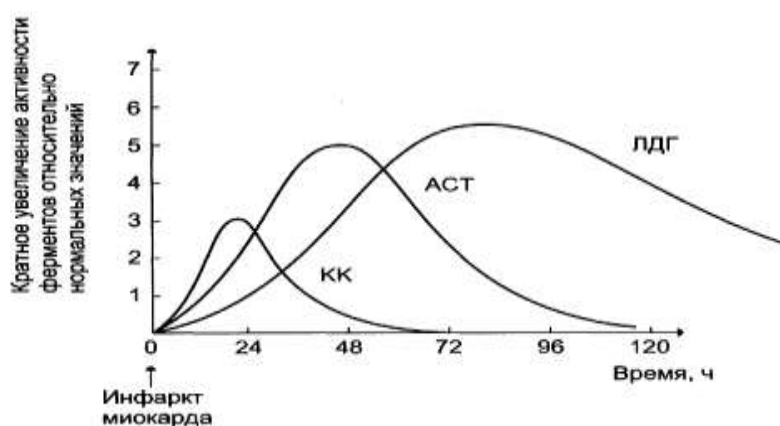
Қонда ферментлар миқдорининг ошишига олиб келувчи сабаблар.

Қон плазмасидаги ферментларни 2 гуруҳга бўлиш мумкин. 1) баъзи ферментлар тўқималар томонидан доимо қон плазмасига ажралиб туради. Масалан, жигар доимо қон ивиш тизими ферментларини нофаол ҳолда секрециялаб туради. 2) кўпчилик ферментлар хужайралар фаолияти натижасида ажралиб туради. Бундай ферментлар хужайра ичида фаол бўлиб, плазмада уларнинг физиологик аҳамияти йўқ. Соғлом одамнинг плазмасида бундай ферментларнинг фаоллиги паст, лекин доимий, чунки уларнинг хужайралардан ажралиш ва парчаланиш тезлиги доимийдир.

Кўпчилик касалликларда хужайраларнинг шикастланиши кузатилади, натижада унинг таркибидаги моддалар, шу жумладан ферментлар ҳам қонга ажралади. Хужайра ичи ферментларини қонга чиқиши қуйидаги ҳолатларда кузатилади: хужайра мембранасининг ўтказувчанлиги ошиши (яллиғланиш жараёнлари) ёки хужайра ёрилиши (некрозда). Плазмадаги ферментлар фаоллиги хужайраларнинг шикастланиш даражаси билан мос келади. Энзимодиагностикада ферментларнинг хужайра органоидларида жойлашишини билиш аҳамиятлидир. Жумладан, қонда цитоплазматик ферментларнинг миқдорини кўтарилиши яллиғланишдан далолат берса,

митохондриялар ва ядро ферментларини пайдо бўлиши ҳужайрада чуқур ўзгаришлар ва некроздан далолат беради. Аммо, суюқликларда ферментлар миқдорини ортиши нафақат ҳужайра шикастланишидан, балки ҳужайраларни пролиферациясидан (онкопролифератив жараёнлардан), баъзи ферментлар синтезини жадаллашишида ёки уларни сийдик клиренси бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Врачлар қонда фермент таҳлилинини кўриб чиқаётганда болаларда ва ҳомиладор аёлларда меъёрий кўрсаткичларини ўзгаришини эътиборга олишлари керак.

Инфаркт миокардида энзимодиагностика. Тахминан 30% беморларда миокард инфаркти атипик клиник кўринишда кечади. Бу эса юрак мушаги жароҳатланишинини аниқлаш учун қўшимча диагностик усуллардан фойдаланишни таққозо этади. Юрак инфарктида қонда КК, ЛДГ ва АСТ ферментларининг ўзгариши хуруж бошланишига ва шикастланган ўчоқ катталигига боғлиқ. Масалан, коронар томирларнинг окклюзиясида жуда тез КК МВ изошаклининг фаоллиги қонда кескин ортади, аммо бу фермент қондан тез экскрецияланади. Қон плазмасида КК фаоллигининг ошиши миокард инфарктининг асосий энзимодиагностик мезони ҳисобланади. Агар беморда юрак соҳасида оғриқлар бўлиб қонда КК ферменти ошиши кузатилмаса юрак хуружидан далолат беради.



Қўшимча диагностик мезонлар бўлиб беморлар қонида АСТ ва ЛДГ ферментларининг фаоллигини ошиши ҳисобланади. Меъёрида қон плазмасида АСТ 5—40 МЕ/л тенг. Миокард инфарктида 4-6 соатдан сўнг ошади, унинг максимал кўтарилиши 2-3 кундан сўнг кузатилади.

Беморларнинг қон плазмасида ЛДГ миқдори бир-неча соатлардан сўнг кўтарила бошлайди ва максимал кўтарилиш 3—4 кунларга тўғри келади. ЛДГ кўтарилиш даражаси шикастланган ўчоқнинг юзасига боғлиқ.

Қон плазмасида ферментлар миқдорининг ўзгариши қуйидаги касалликларга ташхис қўйишида аҳамиятлидир:

- ўткир гепатитлар АсАТ и АлАТларнинг фаоллиги ошиши билан характерланади.

- механик (обтурацион) сариқлик учун ишқорий фосфатаза, аминотрансферазалар фаоллигининг ошиши хосдир.

- юрак инфаркт миокарди учун ЛДГ1, АсАТ, изоцитрат-ДГ, 1,6-фруктозо-дифосфатальдолаза ва креатинкиназанинг МВ фракцияси фаоллигининг ошиши характерлидир.

- аденаза ферментининг фаоллиги тромбоцитларда аниқланади. Ушбу фермент соғлом одамлар тромбоцитида бўлмайди ва фақат лейкоздагина пайдо бўлади.

Ферментларнинг тиббиётда қўлланилиши.

Фермент препаратлар тиббиётда кенг қўлланилади. Улар диагностик ва терапевтик мақсадларда кенг қўлланилади. Шу билан бирга ферментлар турли моддаларни аниқлаш учун специфик реагентлар сифатида ишлатилади. Масалан, қонда ва сийдикда глюкоза миқдорини аниқлаш учун глюкозооксидаза, сийдикчил миқдорини ўлчаш учун уреаза, пируват, лактат, этил спирти миқдорини аниқлаш учун турли дегидрогеназалардан фойдаланиш мумкин.

Ферментларнинг дори воситалар сифатида қўлланилиши

Ферментларнинг тиббиётда кенг қўлланилиши уларнинг юқори иммуногенлиги билан чекланган. Шунга қарамай энзимотерапия қуйидаги йўналишларда қўлланилади:

- Ошқозон-ичак йўлида тегишли безлардан ферментлар кам ишлаб чиқарилганда (пепсин, панкреатин, фестал, панзинорм, креон).

- Турли йирингли-яллиғланиш жараёнларини даволашда: трипсин,

химотрипсин ва бошқалар.

- Қон ва бошқа суюқликларда фермент етишмаганлигида фермент препаратлари юборилади.

- Томирлардаги тромбларни эритиш учун (инсулт, ИБС, инфаркт миокардда) протеолитик ферментлардан фойдаланилади: фибринолизин, бриназа, бринолаза (актиномицетлардан), стрептокиназа ва урокиназа.

- Зарарли ўсимталарни комплекс даволашда. Масалан, аспарагиназа лимфобласт лейкозларни даволашда қўлланилади (бу хужайралар аспарагиннинг етишмаслигига сезгирдир, чунки аспарагинсинтетаза ферментини сақламайди). Полиаминооксидаза экспериментал ўсмаларни даволашда қўлланилади (улар полиаминларни оксидловчи фермент сақламайдилар, шу сабабдан тўпланиши вужудга келади).

- Фермент ингибиторлари ўткир панкреатит, артрит, аллергия касалликларни даволашда қўлланилади. Холинэстераза, карбоангидраза, моноаминооксидаза ва протеолитик ферментлар ингибиторларидан фойдаланилади.

Вазиятли масалалар.

1 масала

Метанол – ўта токсик бирикма: 30 мл метанолни истъемол қилиш ўлимга олиб келиши мумкин. Унинг бундай токсик хусусияти формальдегидни ҳосил қилиши билан боғлиқ. Метанол жигарда алкогольдегидрогеназа ферменти таъсирида оксидланади. Метанол билан захарланганда беморларга юқори дозада этаном берилади. Бундай давонинг самарадорлиги нима билан боғлиқ?

2 масала

Ацетилхолинэстераза асосан жигар, ошқозон ости беши ва эритроцитларда бўлади. Унинг синтези жигарда кечади. Нима сабабдан ацетилхолинэстераза ферменти миқдори жигар касаллигида ва дихлофос билан захарланганда камаяди?

3 масала

Лактатдегидрогеназа ферментининг (ЛДГ) 5 изоферменти бўлиб у пируватни лактатга қайтар реакциясини катализлайди. Жадвалда пируватнинг K_m кўрсаткичи келтирилган. Тўқималарда кислороднинг парциал босими пасайиши ферментнинг М-суббирликлари синтезини жадаллаштиради, Н-суббирликлар синтези ўзгармайди. ЛДГ изоферментларини метаболизмни бошқарилишида аҳамиятини кўрсатинг. Кислород етишмовчилигида ЛДГ изоферментлари таркиби қандай ўзгаради? Бундай шароитда ЛДГ реакцияси қайси йўналишда кечади?

Изоферментлар	K_m
ЛДГ ₁ (H ₄)	$8,9 \times 10^{-3} M$
ЛДГ ₃ (H ₂ M ₂)	$5,2 \times 10^{-3} M$
ЛДГ ₅ (M ₄)	$3,2 \times 10^{-3} M$

4 масала

Агар гликогенсинтаза ферменти фаол бўлган тизимга гликогенсинтазанинг киназаси ва етарли миқдорда АТФ киритилса, фермент ўз фаолиятини йўқотади. Нима сабабдан гликогенсинтаза ферменти пасайди? Унинг фаоллигини яна қайта тиклаш учун нима қилиш керак?

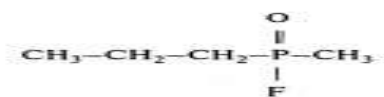
5 масала

Энг кучли захарловчи модда зарин ҳисобланади. У фосфорорганик бирикма бўлиб ДФФ каби таъсир кўрсатади. Қуйидаги саволларга жавоб беринг:

а) ДФФ туридаги фосфорорганик бирикма қайси ферментлар ингибитори ҳисобланади?

б) зариннинг нерв-паралитик хусусияти нимага асосланган?

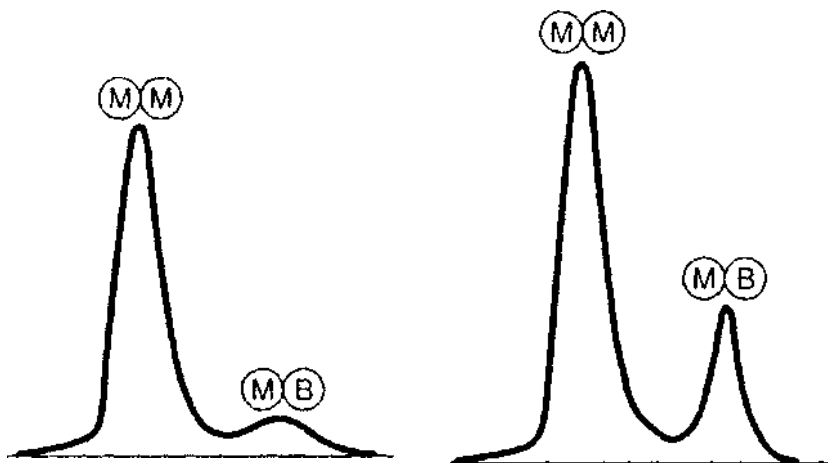
в) зариннинг фермент билан бирикин схемасини чизинг.



6 масала

Нима сабабдан юрак соҳасида кучли оғриқ бўлган беморга қонда КК миқдори ва изоформаларини аниқлаш тавсия этилади?

Саволга жавоб беришда расмда келтирилган КК изоферментларининг электрофореграммасидан фойдаланинг. Бунда қуйидаги калит сўзларни ишлатинг: юрак мушаги, изоферментлар, М ва В суббирликлар, қонга ўтиши, 24 соат, даволашни назорат қилиш, диагнозни тасдиқлаш.



a

o

Расм. Соғлом одамнинг ва беморнинг қонидаги КК изоферментлари.

a — соғлом одамники, *б* — бемор қони 24 соатдан сўнг.

7 масала

Узоқ муддат битмаётган яраларни даволашда трипсин, гиалуронидаза ва бошқа протеолитик ферментлар тутувчи мойлар тавсия этилади. Уларнинг даво самарадорлиги нимага асосланган?

Тестлар:

1. Ферментлар фаоллиги ингибирланишининг беш хилини курсатинг.

1. Кайтар;
2. Конкурентли;
3. Мутлок;
4. Вактинча;
5. Ракобатсиз;
6. Термик;
7. Субстратга хос;
8. Комплекс омиллар билан боғлиқ.
- 9 Ракобатсиз;
10. Кайтмас;

2. Метаболизмнинг турли томонларига таъсир этувчи уч гуруҳ митохондриал ферментларни курсатинг.

1. Кребс ҳалқасига хос ферментлар;
2. Глюконеогенез ферментлари;
3. Оқсил синтезини бошқарувчи ферментлар;
4. Ёғ кислоталарини оксидловчи ферментлар;
5. Анаэроб гликолиз ферментлари.
6. Нафас занжирига тааллуқли ферментлар;

3. Клиник энзимологиянинг 3 йўналишини кўрсатинг.

1. Инженерлик энзимологияси;
2. Энзимодиагностика;
3. Энзимотрансплантология;
4. Энзимотерапия;

5. ЭНЗИМОЛОГИЯ.

6. ЭНЗИМОПАТИЯ

4. Ирсий энзимопатияга хос касалликдан учтасини кўрсатинг.

1. ГИГАНТИЗМ;

2. ФАВИЗМ;

3. РЕВМАТИЗМ

4. КРЕТИНИЗМ.

5. АЛБИНИЗМ;

6. ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ;

5. Аллостерик ферментларнинг асосий 3 гуруҳ эффе́ктор (модулято́р)ларини кўрсатинг.

1. Ингибиторлар;

2. Метаболитлар;

3. Антиметаболитлар;

4. Гормонлар;

5. Антигормонлар;

6. Дори моддалар;

6. Юрак мушаги учун хос органоспецифик 3та ферментни кўрсатинг.

1. Креатинкиназа;

2. Каталаза;

3. Холинэстераза;

4. Супероксиддисмутаза.

5. ЛДГ;

6. АСТ;

7. Ферментларни иммобиллашнинг 5 усулини кўрсатинг.

1. Табиий ёки суъний юқори молекулали моддаларга бириктириш;

2. Гликопротеидлар билан бириктириш;

3. Сувда эрувчи полимерларга бириктириш;

4. Липопротеидлар билан бириктириш;

5. Липидлар билан бириктириш;
6. Микрокапсулаларга киритиш;
7. Хужайра органоидларига бириктириш;
8. Липосомаларга киритиш;
9. Чўкма холига ўтказиш.
10. Эритроцит соясига киритиш;

**Амалий кўникмаларни бажариш бўйича ҳаракат алгоритмларини
намойиш этиш:**

Технологик схема

Ўқитувчи	Талаба
I босқич - Инструктаж	
Амалий ишнинг қисқача мақсади тушунтирилади.	Тинглашади ва ёзишади.
II босқич – Инструкция билан танишиш	
Талабаларнинг амалий ишни бажариш тартибини тушунтиради.	Амалий иш бажариш бўйича йўриқномалар билан танишадилар
III босқич – Амалий ишни бажарилиши	
Ишни бошлашдан олдин керакли ашё ва ускуналар, саволлар борлигини аниқлаш. Талабалар иш фаолиятини назорат қилиш.	Керакли анжомлар ва реактивларни тайёрлашади ва ишни бажаришга киришади.
IV босқич – Натижаларни намойиш этиш	
Тугашига бир неча дақиқа қолганда вақт тугалланаётганлигини эслатади.	Кичик гуруҳлар олинган натижаларни намойиш этади.
V босқич –Яқунловчи шарҳ	
Хулосаларни ҳаққонийлигини баҳолайди.	Олинган натижаларни таҳлил қилади ва хулосалар чиқаришади.

**Амалий кўникмаларни бажариш бўйича ҳаракат алгоритмларини
намойиш этиш:**

Амилаза фаоллигига активатор ва ингибиторларнинг таъсири

амалиёт	Тўлиқ бажарилди	Бажарил мади
3 пробирка оламиз	5	0
Биринчисига 10 томчи дистилланган сув соламиз	5	0
Иккинчисига 8 томчи дистилланган сув ва 2 томчи 1% NaCl эритмаси соламиз	5	0
Учунчи пробиркага 8 томчи дистилланган сув ва 2 томчи мис сульфат соламиз	5	0
Ҳар бир пробиркага 20 томчидан 10 мартаба суюлтирилган сўлак соламиз ва аралаштирамиз	15	0
Ҳар бир пробиркага 5 томчидан крахмал эритмаси соламиз, аралаштирами ва 10 дақиқага қолдираамиз	15	0
Вақт ўтгандан сўнг ҳар бир пробиркага 2-3 томчи йод эритмаси соламиз ва чайқатамиз	10	0
Пробиркаларда ранг ўзгаришини кузатамиз	10	0
Биринчи пробиркада кўкиш ранг, иккинчисида сарик ранг (Cl ⁻ иони амилаза активатори), учинчисида тўқ кўк ранг (Cu ⁺⁺ иони амилаза ингибитори) кузатилади.	20	0
Натижалар дафтарга ёзилади	10	0
	100	0

4. Малака, кўникма ва билимни текшириш усуллари

- оғзаки
- ёзма
- вазиятли масалаларни ечиш
- тестларни ечиш
- ўзлаштирилган амалий кўникмаларни намойиш этиш

ФЕРМЕНТЛАР БИОКИМЁСИ БЎЙИЧА АМАЛИЙ МАШҒУЛОТЛАР

1-МАШҒУЛОТ

МАВЗУ: ФЕРМЕНТЛАРНИНГ БИОЛОГИК КАТАЛИЗАТОР СИФАТИДА ЎЗИГА ХОСЛИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

1. Машғулотнинг ўтказиш жойи, жиҳозлаш:

Биоорганик ва биологик кимё кафедраси аалий машғулотлар хонаси.

Реактивлар, идиш-асбоблар, тарқатма материаллар, слайдлар, Янги ахборот технологиялари, схемалар.

- УТВ, кодоскоп

2. Машғулотнинг давомийлиги

– 4 соат

3. Машғулотнинг мақсадлари.

-Талабаларга ферментларнинг организмдаги роли хақида тушунча бериш.

-ферментлар ва уларнинг биологик катализатор сифатида ўзига хос хусусиятларини урганиш асосида талабаларга уларнинг организмдаги функциясини ва турли патологик ҳолатларда узгаришини тушунтириш.

Вазифалари:

Талаба билиш керак:

Ферментларнинг ноорганик катализаторлардан фарқини. Организмда вужудга келадиган ферментларга боғлиқ патологик ҳолатларнинг ривожланишида метаболлик жараёнлар бузилишининг ётишини.

Ферментлар хусусиятларининг узғаришини ва бунга таъсир этувчи омилларнинг аҳамиятини. Ферментлар таснифи ва улчов бирликларини.

Талаба бажара олиши керак:

Амалий кўникмаларни бажариш – амилаза фаоллигига ҳароратнинг, муҳитнинг ва ингибиторларнинг таъсирини ўрганиш

4. Мавзунини асослаш

Дарс давомида олинган билимлар клиникаларда касалликни ташхислашда ва дифференцировкада керак бўлади, чунки ферментлар организмда кечадиган барча биокимёвий жараёнларда қатнашади, ферментлар ҳақидаги билимлар эса шу жараёнлардаги издан чиқишларни аниқлашга имкон беради.

5. Фанлараро ва фан ичидаги боғлиқлик

Ферментларни ўрганиш биокимёдаги моддалар алмашинувини чуқур ўзлаштириш учун зарур, нормал ва патологик физиология, фармакология, юқумли касалликлар, терапия бўйича билимлар билан боғлиқ.

6. Машғулот мазмуни:

6.1. Назарий қисм

Ферментлар деб организмдаги кимёвий реакцияларни тезлаштирувчи биологик фаол оксилларга айтилади.

Латинча «Ферментум» - ачитки ёки «энзим» юнонча «ен» - ички, «зим» томизги маъносини билдиради.

Ферментлар ташқи муҳитдан тушган ва организмнинг узида ҳосил бўлган моддаларнинг угаришини амалга оширади. Овқат моддаларнинг узлаштирилиши ва уларнинг кейинчалик ишлатилиши, юқори молекулали бирикмалардаги кимёвий энергиянинг биологик оксидланиш даврида ажралиши ва хужайра ҳамда туқималарнинг ривожланиши ва такомилланиши даврида структур элементларининг ҳосил бўлиши ферментларнинг бевосита иштироки остида боради

Ферментатив реакциялар асосида моддаларнинг узгариши организм хаёт фаолиятининг материал ва энергетик асосини ташкил этади, шунинг учун ферментлар хаёт жараёнларини характлантирувчилари булиб хисобланадилар.

Ферментлар аорганик катализаторлардан фарқи юкори активликдан иборат булиб юмшок шароитларда фаоллик курсатадилар (паст температура, нормал босим, рНнинг маълум кийматлари ва бошқалар).

Тирик организмларда ферментатив реакциялар тезлиги харорат ортиши билан ортади. Температуранинг маълум даражасига етгандан кейин, хароратнинг ортиши ферментлар фаоллигини пасайтиради.

Ферментатив реакция максимал фаол кечадиган харорат ушбу фермент учун оптимал харорат деб юритилади. Купчилик ферментларнинг таъсири учун оптимал температура 37°Сга якин (соғлом одам .тана харорати).

Масалан: оксил ва крахмалнинг кислоталар таъсирида гидролизи 100°Сда бир неча соат давомида кечади, фермент таъсирида эса 37°Сда бир неча дақиқада содир булади. Н₂О₂ нинг темир ионлари билан парчаланиши секин боради, катализа фермента таъсирида эса жуда тез кечади ва ферментдаги 1мг темир 10 тонна аорганик темирнинг урнини босади.

Ферментатив реакцияларнинг тезлиги фермент миқдорига тугри пропорционал, лекин аорганик катализаторлар бундай хусусиятга эга эмас.

Ферментлар аорганик катализаторларда учрамайдиган юкори спецификлик хусусиятига эгадирлар.

Хар бир фермент битта ёки бир неча турдаги реакциялар гуруҳини тезлаштиради. Аорганик катализаторлар бир неча реакцияларда иштирок этишлари мумкин, чунки спецификлик хусусиятига эга эмасдир.

Ферментлар учун хос булган катор хусусиятлар уларнинг оксил табиати билан боғлиқдир, бу хусусиятларига термолабиллик, оптимал рН кийматида фаоллигини намаен килиши, ферментларнинг активланиши ва ингибирланиши. Ферментатив катализ механизми аорганик катализаторлардан узининг кооперативлиги ва ферментатив таъсир боскичларга билан руй бериши билан фаркланади.

Мухитнинг фермент фаоллигига таъсири

Ферментлар молекуласининг сиртида купгина зарядланган гуруҳлар мавжуд. Фермент молекуласининг умумий заряди манфий ва мусбат зарядланган гуруҳларнинг йигиндиси билан белгиланади. Мухитнинг узгариши заряднинг иусбат ёки манфий тамон узгаришига олиб келади.

Мухитнинг маълум рН кийматида оксил заррачаси электронейтрал ҳолатга келади, яъни манфий ва мусбат зарядлар сони тенг бўлиб қолади ва фермент молекуласи зарядга эга бўлмайди, яъни изоэлектрик нуқтада бўлади. Ягона шундай ҳолатда ферментнинг актив маркази узининг фаоллигини намаен қила олади.

Купчилик ферментлар юкори тургунлик ва фаолликка изоэлектрик нуқта ёки унга якин бўлган шароитда эга бўладилар. Мухитнинг кескин узгариши молекула конформациясининг узгаришига олиб келади; денатурация ва ферментнинг ноактивланишини вужудга келтиради. Ферментатив фаоллик энг юкори бўлган нуқта ферментнинг оптимал рН деб аталади. Хужайра ичида жойлашган ферментлар одатда нейтрал мухит (рН 7,0), яъни тана суюқликлари эга бўлган рН кийматига эгадирлар. Пепсин каби хужарадан ташқарида фаоллик курсатувчи ферментлар оптимум рНга кислотали мухитда эга. Мухитнинг ишқорий тамон узгариши пепсин ферментининг активлигини йукотишига олиб келади. Аксинча, сулак амилазаси кучсиз ишқорий шароитда активлигини намаен қилади. Демак, ҳар бир фермент учун оптимал рН мухит тугри қолади ва унинг киймати ферментнинг апофермент қисмининг изоэлектрик нуқтасига боғлиқ.

Ферментатив реакциянинг тезлигини температурага боғлиқлиги.

Ферментатив реакцияларнинг тезлиги ҳарорат ортиши билан ортади. Реакция тезлигининг ҳароратга боғлиқлиги Вант-Гофф қонуни билан таърифланади. Ҳароратни ҳар 10 градусга ортиши реакция тезлигини 2-4 мартаба ортишига олиб келади. Бундай ҳолат пироген даволаш усулида қулланади. Масалан: асаб тизимининг баъзи шаклларида тана ҳароратини сунъий равишда ортириб нерв хужайраларидаги ферментатив реакциялар тезлиги кескин равишда кучайтирилади.

Лекин маълум ҳароратга етгандан кейин фермент фаоллиги пасаяди. Ферментатив реакция утаётган пробиркада ҳарорат 50-60 градусдан ортса энзимнинг апофермент қисми денатурацияга учраб реакция тезлиги пасаяди. Ферментатив реакция энг тез бўлган температура ушбу фермент учун оптимал температура ҳисобланади. Купчилик ферментларнинг таъсири учун оптимал температура 37°C (соғлом тана температураси)га тенг. Ҳарорат пасайиши ферментатив реакция тезлигини сусайишига олиб келади. Бундай ҳолат лаборатор текширувларида кенг қулланади. Биологик субстратларнинг паст ҳароратда саклаш ушбу хоссага асосланган.

Ажратилган аъзоларни совутишдан улардаги модда алмашинувини пасайтиришда кулланилади, тукима ва суюкликларни яхлатилган ҳолатда ёки паст температурада саклаш аутокаталитик парчаланишнинг олдини олиш усули булиб колди.

Ферментларнинг спецификлиги.

Куп субстратлардан бир ёки бир неча кимёвий тузилиши жахатидан ухшаш булган субстратларни танлаб олиш хусусиятига ферментларнинг спецификлиги дейилади. Ферментларнинг юкори спецификликка эга булиши кимёвий реакциялардан факат баъзиларини танлаб олади ва шунинг учун метаболик жараёнларни умумий йуналишини купинча аниқлайди.

Куйидаги спецификлик турлари тафовут этилади:

1. абсолют спецификлик
2. абсолют-группавий спецификлиги
3. нисбий группавий спецификлиги
4. стереокимёвий спецификлик

Абсолют спецификликка факат битта субстратга таъсир эга оладиган ва ухшаш булган молекулалар билан таъсир этмайдиган ферментлар эгадир. Масалан: уреаза, аспартаза, аргиназа ва бошқалар.

Абсолют-группавий спецификлигига бир хил типда тузилишга эга булган субстратларга таъсир этадиган ферментлар киради. Масалан: глкжозидаза, карбоксипептидаза.

Нисбий -группавий спецификлигига кимёвий бог турига нисбатан специфик булган ферментлар киради. Масалан: липаза, эстеразалар триглицерид, диглицерид, моноглицерид молекуласидаги мураккаб эфир богларини узадилар ва бошқалар. Кенг спецификлик хусусиятига пепсин, химотрипсин, трипсин ва бошқа протеолитик ферментлар эга.

Стрериокимевий спецификликка факат бир фазовий изомерга таъсир этувчи ферментлар эгадир. Масалан: аминокислоталарнинг Ы-оксидаза ёки Д-оксидазалари факат тегишли изомерларгагина таъсир этадилар.

Ферментларнинг специфик таъсири 2 гипотеза ёрдамида тушунтирилади: Фишер гипотезаси - фермент ва субстрат бир-бирига калит кулупга мое келганидек мое келиши керак. Кошланд гипотезаси -мажбуран мое келишлик, баъзан фермент узининг конформациясини узгартириш ва

субстратига мое келиши мумкин. Буни кулпайпок ва кафт мисолида тушунтириш мумкин.

Ферментларнинг таснифи ва номенклатураси.

Ферментларни номланганда субстратларнинг охирига -аза суффикси кушилади (Дюкло таклифи буйича, 1883). Масалан, аргиназа аргининнинг гидролизини катализлайди, сахароза - сахарозанинг, фосфатаза - фосфоэфир боғларни ва бошқалар.

Бошка усул - катализланувчи реакция номига -аза суффикси кушилади. Масалан: дегидрогеназа водороднинг ажралиб чиқиш реакциясини, гидролаза - гидролиз реакциясини, трансфераза кимёвий гуруҳларни утказиш реакцияларини катализлайди. Юкорида келтирилганларга карамасдан баъзи ферментлар узларининг травиал номларини саклаб колганлар: трипсин, пепсин, каталаза, уларнинг номи катализланувчи реакция турига, шунингдек субстратнинг номига тугри келмайди. 1961-йилда 5 халқаро биокимёгарлар конгрессида ферментларнинг таснифи ва номенклатураси қабул қилинган ва унинг асосига уйдаги томайиллар қуйилган: ферментнинг номи уз ичига олиши керак:

- субстрат номини
- кофермент номини
- катализланувчи реакция турини

Масалан, ушбу номенклатура буйича ЛДГ қуйидагича номланади: Ё-лактат-НАД-оксидоредуктаза. Бу номда бирданига 3 хусусият уз аксини топган:

субстрат лактат (сут кислота);

кофермент НАД;

реакция тури - субстрат ва водород акцептори (НАД) уртасида оксидланиш ва қайтарилиш реакцияси. Хар бир ферментга барча ферментлар руйхатида алохида номер (шифр) берилган. Масалан, лактатдегидрогеназа 1.1.1.27 шифрига эга. Биринчи ракам синфнинг номерини, иккинчи - синфчанинг, учинчи - кенжа синфнинг, туртинчи - курсатилган гуруҳда эгаллаган урнини курсатади.

Ферментларнинг таснифи каталитик таъсирга учраётган реакция турига асосланган. Барча ферментлар 6 синфга булинадилар:

1 .Оксидоредуктаза

2.Трансфераза

3. Гидролаза

4. Лиаза

3. Изомераза

6. Лигаза (синтетаза)

Ферментларнинг ҳар бир синфи индивидуал узгаришларга боғлиқ. Рағишда яна кичик синф, кенжа синфлар булинади.

1. ОКСИДОРЕДУКТАЗАлар (дегидрогеназалар). Ушбу синф ферментлар 14 гуруҳга булинади. Улар хужайрадаги оксидланиш-кайтарилиш реакцияларини катализлайди ва водород атоми, электронларни субстратдан охирги акцепторга утказувчи куп боскичли реакцияларни амалга оширадилар.

2. ТРАНСФЕРАЗАлар. Гуруҳ ва молекуляр колдил>ларни бир бирикмадан иккинчисига утказиш реакцияларини тезлаштирадилар. Фосфотрансфераза, аминотрансфераза, метилтрансфераза, формилтрансфераза ва бошқалар тафовут этилади (200 фермент).

3. ГИДРОЛАЗАлар. Ферментлар сув бириктириш йули билан органик моддаларнинг парчаланиш реакцияларини тезлаштирадилар. 9 гуруҳи мавжуд, 169дан ортшъ ферментлар киради. Уларга мисол була олади: эстеразалар, гликозидазалар, пептидазалар, амилазалар ва бошқалар.

4. ЛИАЗАлар. С-С, С-М, С-О ва бошл,а боғларни узиш оркали органик моддаларнинг ногидролитик парчаланиш реакциясини катализлайди. Бу синф уз ичига 9 гуруҳни олади. Уларга киради:

углерод-углерод лиазалар (С-С)

углерод-кислород лиазалар

углерод-азот лиазалар

5. ИЗОМЕРАЗАлар. Ички молекуляр узгариш жараёнларини тезлаштирадилар (водород, фосфат ва ацил гуруҳларини ташиш, куш боғларни урнини узгартириш ва бошқалар). Масалан: триоафосфатизомераза, фосфоглицеромутаза ва бошқалар. Бу синф 9 гуруҳга булинади.

6. ЛИГАЗАлар (синтетазалар). Биосинтетик жараённи амалга ошириш учун донор, энергия сарфи билан кечадиган органик моддалар синтези реакцияларини тезлаштиради (масалан энергия донори булиб АТФ хисобланади). Синф уз ичига 7 гуруҳ ферментларни олади. Лигазалар С-С, С-

М, С-О боғларнинг ҳосил бўлишини катализлайди (масалан оксил синтезида катнашувчи ферментлар).

Ферментлар фаоллигини ўлчов бирликлари.

Ферментатив реакция тезлигининг фермент концентрациясига боғлиқлиги табиатан қизикли бўлади. Ферментнинг дорини қўчилик ҳолларда абсолют миқдорлар (масалан, граммлар ҳисобида) ўлчаш мумкин бўлмаганидан реакция тезлигининг фермент миқдorigа қизикли тарзда боғлиқлигига асосланган шартли бирликлардан фойдаланишга тўғри келади.

Фермент бирлиги (Е) деб 1 мкмоль модданинг 1 мин ичида химиявий ўзгаришга учрашини катализлайдиган фермент миқдorigа айтилади.

Масалан, лактатдегидрогеназани аниқлаш учун 100мг жигар туқимаси олинган эди, тортиб олинган шу намуна субстрат эритмасига 15 минут давомида инкубацияланди ва 210 мкмоль маҳсулот ҳосил бўлганлиги топилди, демак, жигарда туқимасининг ҳар бир граммга 140 бирлик лактатдегидрогеназа бор.

Қўпича ферментнинг солиштирма активлиги аниқланилади: Солиштирма активлиги намунадаги фермент бирликларининг шу намунадаги оксил (мг ҳисобида олинган оксил) массасига бўлинган сонига тенгдир. Масалан. 1г жигар туқимасида 140 бирлик лактатдегидрогеназа ва 200 мг оксил бўлса, бу ҳолда жигардаги лактатдегидрогеназанинг солиштирма активлиги $140/200=0,7$ (мкмоль/мин)мг бўлади. Солиштирма активликдан ферментларни тозалаш вақтида, айниқса қўп фойдаланилади: чет оксиллар чиқариб ташланган сайин препаратда ажратиб олинаётган фермент улуши ортиб боради, демак, солиштирма активлик ҳам қўчайиб боради. Солиштирма активликнинг ортиб боришига қараб тозалаш айрим босқичларнинг самарадорлигига баҳо берилади.

Тозаланган, индивидуал фермент бўлса, унинг моляр активлигини ўлчаш мумкин: моляр активлиги намунадаги фермент бирликларининг микромоллар ҳисобида фойдаланган фермент миқдorigа бўлинган сонига тенгдир. Моляр активлик бир молекула ферментнинг бир минут ичида субстрат молекулаларининг нечтасини ўзгартиришини кўрсатади.

Машғулотда қўлланиладиган янги педогогик технологиялар

“Асалари уяси”

“Асалари уяси” усулини қўллаш талабаларни фаол дарсга қатнашиши ва ҳамкорликда ишлаштини кўзда тутди. Ўқитувчи эса бутун гуруҳ билан ишлайди. Яна иш ўйинлари талаба нутқи, фикрлаш қобилиятин ривожлантиради, мулоҳаза юритишни шакллантиради.

Иш ўйини амалий машғулотда ўтказилади. Иш ўйинига максимал 30 балл ажратилади (100 баллдан).

Иш ўйинини ўтказиш учун керак:

1. Савол ёки вазиятли масала билетлари
2. Тоза қоғоз варағи
3. Турли рангли ручкалар

Иш ўйинини қўллаш усули:

- гуруҳ талабалари 4 гуруҳчага бўлинади
- хар бир гуруҳча бошқа-бошқа столларга ўтиради
- хар бир гуруҳчадан битта талаба билет олади
- хар бир гуруҳча учун савол ёки вазиятли масала бир хил
- гуруҳча талабалари оқ қоғоз ҳамда хар хил рангли ручка олади
- қоғознинг ўнг юқори бурчагига гуруҳча талабалари исми, фамилияси, гуруҳ рақами, дарс мавзуси, савол ёки масала ёзилади.
- хар бир гуруҳча савол ёки масалани муҳокама қилиб, сўнг жавобни ёзадилар
- жавобга 20 мин ажратилади
- жавоб ёзилган варақлар ўқитувчига топширилади. Ўқитувчи жавоблар топширилишини кетма-кетлигини белгилайди. Баллар жамланганда инобатга олинади.
- Гуруҳ талабалари ҳамма гуруҳчалар ёзган жавобларни муҳокама қилиб, энг тўғри ва тўлиқ жавобни танланади.
- Энг тўғри ва тўлиқ жавоб ёзган ва биринчи бўлиб топширган гуруҳча максимал – 30 балл олади, кейинги гуруҳча – 20 балл ва охириги топширганлар – 15 балл оладилар.

Иш ўйинларига қўйилган баллар дарснинг умумий балига қўшилади.

6.2. Тахлилий қисм

Вазиятли масалалар:

1. Меъда шираси таркибида хлорид кислота камайган беморга (анацид, гипоасцит гастрит) тузланган карам, помидор, бодринг, сирка эссенциаси истеъмол қилиш тавсия этилади. Бунинг сабаби нимада?

2. Шифохонада даволанаётган бемор қонида ЛДГ ферменти фаоллиги ошганлиги аниқланди. Бу жигар, юрак, буйрак хасталиклари учун хос. Касалликни аниқлаш учун қандай замонавий усуллардан фойдаланиш мумкин?

Тестлар:

1. Ферментларнинг неорганик катализаторлардан фарк килувчи 4 белгисини курсатинг.

- a) Термостабиллиги;
- b) Специфик таъсир этиши;
- c) Каталитик ута даражада фаоллиги;
- d) Каталитик кам активлиги;
- e) Термолабиллиги;
- f) рН узгаришига сезувчанлиги;
- g) Мухит рН курсатгичига сегирэмаслиги;
- h) Активатор ва ингибаторлар таъсир этмаслиги.

2. Коферментлар таркибига кирувчи 5 гуруҳ витаминларни курсатинг.

- a) Биотин;
- b) Тиамин;
- c) Инозит;
- d) Рибофлавин;
- e) Пиридоксал;
- f) Никотинат к-та;
- g) Ретинол;
- h) Аскарбат к-та;
- i) токоферол

j) Кальциферол.

3. Ферментлар специфик таъсирининг уч шаклини курсатинг.

- a) Эндэргоник;
- b) Абсолют (мутлок);
- c) Нисбий;
- d) Стериохимик;
- e) Носпецифик.
- f) Группага хос;

4. Ферментлар фаоллигини таъминловчи асосий беш механизмни курсатинг.

- a) Эндэргоник;
- b) Экзэргоник;
- c) Аралаш;
- d) Массанинг таъсир этиш;
- e) Стероихимик;
- f) Рентроинга бирлаш йули;
- g) Ферментлар микдорининг узгариши;
- h) Ферментлар кимёвий модификауияси;
- i) Амфиоболик.
- j) Проферментлар сиптези;

5. Эндопептидазаларга киради:

- a) пепсин, трипсин*
- b) карбоксипептидаза А
- c) аминопептидаза
- d) дипептидаза

6. Ферментлар 3 хил номенкулатурасини курсатинг:

- a) А. Субстрат номи буйича
- b) Б. Систематик*
- c) В. Шифр*
- d) Г. Фермент фаоллигига кура
- e) Д. Ишчи (травиал) номенкулатура*
- f) Е. Группа буйича

7. Ферментлар анорганик катализаторлардан фаркли купчилик субстратлар орасидан узига хосини танлаб таъсир килиш хусусиятларига эга.

А. Бу кандай хусусият?

- a. юкори спецификлик*
- b. концентрация ахамияти йуклиги
- c. бошкарувчанлик
- d. ингибиторланиш

Б. Унинг кандай гурухлари бор?

- a. мутлок, нисбий ва стереокимёвий спецификлик*
- b. гурух, кайтар ва стереокимёвий спецификлик
- c. юкори, гурух, нисбий спецификлик
- d. оксиллар учун хос спецификлик

В. Ферментларнинг мутлок ва нисбий спецификлиги кандай назариялар билан тушунтирилади?

- a. Фишер ва Бах
- b. Палладин ва Бах
- c. Фишер ва Кошланд*
- d. Лауазье ва Варбург

8. Ацидоз ва алкалоз ҳолатларида модда алмашинувининг кескин узгариши кузатилади.

А. Бу нимага боғлиқ?

- a. муҳитни узгариши ферментлар конформациясини узгартиради*
- b. ацидоз ва алкалоз озукалар сифатига таъсир курсатади
- c. ацидоз ва алкалозлар патологик ҳолатга олиб келмайди
- d. муҳит модда алмашинувида аҳамиятга эга эмас

Б. У қандай тушунтирилади?

- a. фермент молекуласидаги зарядланган гуруҳлар нисбатини узгартириб юборади*
- b. ферментлар натив ҳолатини йукотади
- c. ферментлар денатурацияга учрайди
- d. ҳеч қандай боғлиқлик йук

В. Организмда ацидоз ва алкалоз ҳолати кузатилмаганда, фермент молекуласидаги зарядланган гуруҳлар нисбати қандай булганда фермент юкори активликка эга?

- a. (-) гуруҳлар куп
- b. (+) гуруҳлар куп
- c. (-) ва (+) гуруҳлар тенг*
- d. гуруҳлар нисбати аҳамиятга эга эмас

6.3. Амалий қисм.

Амалий кўникмаларни бажариш бўйича ҳаракат алгоритмларини намоёиш этиш:

Фермент фаоллигига ҳароратнинг таъсири

№	Тадбир	Бажарилмади	Тўлиқ ва тўғри бажарилди
1.	4 жуфт пробирка олиниб, уларга крахмалнинг 1% эритмасидан 0,5 мл ва суюлтирилган сўлак амилазасидан 0,5 мл солинади.	0	10
2.	Биринчи жуфт пробирканинг биттаси муз хаммомига, 2чиси хона ҳароратига қўйилади	0	15
3.	2 чи жуфт пробирканинг биттаси 40 даражали сув хаммомига ёки термостатга, 2 чиси қайнаб турган сув хаммомига 10 дақиқага қўйилади	0	15
4.	Бир оздан сўнг пробиркалардаги суюқликлар аралаштирилади ва юқоридаги шароитда яна 10 дақиқа ушланади	0	10
5.	3 чи жуфт пробиркадаги суюқликдан 3 томчи шиша ойначсига олиб йод билан реакция ўтказилади.	0	10
6.	Агар суюқлик кўк ранг берса, пробиркалар яна 10 дақиқа аввалги шароитда ушланади. Сўнг яна йод билан реакция ўтказди	0	10
7.	Олинган натижалардан хулоса қилиб дафтарга ёзилади	0	30

Фермент фаоллигига мухитнинг (pH) таъсири

№	Тадбир	Бажарилмади	Тўлиқ ва тўғри бажарилди
1.	Пробиркага 1 мл сўлакка 9 мл дист.сув қўшиб амилаза эритмаси тайёрланади	0	10
2.	Пробиркага 1 мл 1% крахмал эритмаси ва 1:10 суюлтирилган амилазадан 0,5 мл олиб 38-40 С да 10 дақиқа ушланади. Вақти-вақти билан эритмадан бир неча томчи олиб йод томизилади	0	20
3.	10 дақиқа ичида крахмал тўлиқ парчаланади ва сариқ рангга киради	0	10
4.	Амилазанинг оптимал мухитини топиш учун қатор пробиркаларга турли мухитли фосфат буфери солинади	0	10
5.	Пробиркадаги суюқликлар аралаштирилиб, 10 дақиқага 38-40 С ли сув хаммомига қўйилади	0	10
6.	Бир оздан сўнг хар бир пробиркага йод эритмаси томизилади	0	10
7.	Амилаза таъсир қиладиган оптимал мухитни амниқлаб, тегишли хулоса чиқарилади	0	30

4. Назорат учун саволлар

Ферментлар таъсирини бошқарилиши.

Ферментлар активаторлари ва ингибиторлари.

Ферментлар ингибиторлари – дори воситалар сифатида.

Иммобилланган ферментлар.

Ферментлар фаоллигини онтегенезда ўзгариши.

Энзимопатии.

Энзимодиагностика.

Энзимотерапия.

Гўдак болларда ферментлар фаоллигининг ўзига хослиги.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

Асосий адабиётлар

1. Sobirova R.A. va boshqalar. Biologik kimyo. Darslik. – Toshkent. Yangi asr avlodi. 2006 й.
2. Sultonov R. va boshq. Biokimyodan amaliy masg'ulotlar. O'q'uv q'o'llanma. – Toshkent. Yangi asr avlodi. 2006 й.
3. Sobirova R.A. va boshqalar. Biologik kimyo. Darslik. – Toshkent. Ўқитувчи. 2018 й.

Кўшимча адабиётлар

1. Elliot W.H., Elliot D.C. Biochemistry and Molecular Biology. Textbook. 2nd edition. Oxford University Press, 2014 г.
2. Данилова Л.А., Чайка Н.А. Биохимия полости рта. Учебно-методическое пособие. – Санкт-Петербург. ООО «Издательство СпецЛит». 2012 г.
3. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта. Учебное пособие. – Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2011 г.
4. Северин Е.С., Николаев А.Я. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами. Учебное пособие. – Москва. ГЭОТАР- Медиа. 2002 г.
5. Березов Т.Т. Биологическая химия. Учебник. – Москва. Медицина. 1990 г.
6. Алейникова Т.Л. и др. Руководство к практическим занятиям по биологической химии. – Москва. Высшая школа. 1988 г.
7. Мирзиёев Ш.М. Танқидий таҳлил, қатъий тартиб интизом ва шахсий жавобгарлик - ҳар бир раҳбар фаолиятининг кундалик қоидаси бўлиши керак. Ўзбекистон матбуот ва ахборот агентлигининг “O'zbekiston” нашриёт матбаа ижодий уйи. 2017 й.
8. Мирзиёев Мирзиёев Ш.М. Танқидий таҳлил, қатъий тартиб интизом ва шахсий жавобгарлик - ҳар бир раҳбар фаолиятининг кундалик қоидаси

бўлиши керак. Ўзбекистон матбуот ва ахборот агентлигининг “O’zbekiston” нашриёт матбаа ижодий уйи. 2017 й.

9. Мирзиёев Ш.М. Эркин ва фаровон, демократик Ўзбекистон давлатини биргаликда барпо этамиз. Ўзбекистон матбуот ва ахборот агентлигининг “O’zbekiston” нашриёт матбаа ижодий уйи. 2016 й.

Интернет сайтлари:

1. <http://www.tsdі.uz>
2. <http://www.ziyonet.uz>
3. <http://www.chemistry.org.com/>
4. <http://www.bioximia.narod.ru/>
5. <http://www.biochem.wisc.edu.com/>
6. <http://www.biochemistry.vcu.edu.com/>