

Една от най-важните биологични функции на белтъците е каталитичната. Белтъците с каталитична функция се наричат ензими. Сравнително неотдавна беше установено, че и някои рибонуклеинови киселини проявяват каталитични функции в клетката. Те бяха наречени рибозими. Биологичните катализатори проявяват мощно каталитично действие. Благодарение на тях химичните реакции в клетката протичат с висока скорост и могат да бъдат регулирани. Биологичните катализатори не само ускоряват биохимичните реакции, но осигуряват подредеността и съгласуваността им във времето и пространството в съответствие с нуждите на клетката. Чрез тях се осъществява бързо и фино настройване на процесите в клетката в отговор на сигналите, постъпващи от вътрешната и външната среда.

Ензимите притежават всички свойства, характерни за катализаторите в неживата природа. Катализаторите са вещества, които променят скоростта на химичните реакции. Те участват в малки количества и в края на реакцията остават непроменени. Катализаторите повлияват само такива реакции, които могат да протичат и без тях. Някои от тези реакции без катализатор са толкова бавни, че оставят впечатление, че въобще не се извършват.

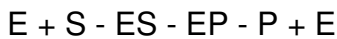
За да започне една самопроизволно протичаща реакция молекулите трябва да преодолеят определена „енергийна бариера“. Тази бариера е различно висока за различните химични реакции. Ако е много ниска или въобще отсъства, повечето молекули на реагиращите вещества могат да я преодолеят и реакцията протича при обикновени условия с висока скорост. Ако бариерата е висока, само отделни молекули могат да я прескочат и скоростта на реакцията е ниска.

Съществуват различни начини за преодоляване на енергийната бариера и за ускоряване на една химична реакция. Най-простият начин е да се загрее реакционната смес. Така ще се повиши енергийното равнище на реагиращите молекули и повечето от тях или дори всички, ще могат да преодолеят енергийната бариера. Неслучайно загряването на реакционната смес често се прилага в химичната лаборатория.

Съгласно законите на химията и физиката в природата могат да се извършват самопроизволно само реакции, при които се получават продукти, притежаващи по-малко енергия от реагиращите вещества. Това са реакции, при които се освобождава енергия. Катализаторите не могат да променят състоянието на равновесие, те само ускоряват достигането му.

Катализаторите преодоляват енергийната бариера, като провеждат реакцията по друг път. Този път е по-дълъг, но се изминава по-бързо, защото енергийните бариери на отделните отсечки от пътя са по-ниски.

Биологичните катализатори – ензимите, действат по подобен начин. Междинните стъпала, през които минава една реакция, катализирана от ензим, могат да бъдат изразени схематично така:



Ензимите /E/ се свързват с реагиращите вещества, които се наричат субстрати /S/. Образува се ензимно – субстратен комплекс /ES/. В този комплекс субстратът претърпява промени и се превръща в продукт /P/, но остава свързан с ензима в ензимно – продуктен комплекс /EP/. В края на реакцията образуваният продукт се отделя и ензимът се възстановява непроменен. В някои реакции, катализирани от ензими, участват повече от един субстрати и могат да се получат повече от един продукти. Превръщането на ES в EP понякога е многостъпален процес.

Всеки ензим може да ускори реакцията многократно /в някои случаи повече от 1 милиард пъти/. Забележително е, че ензимите действат избирателно. Даден ензим катализира една или няколко сходни биохимични реакции. Към тези важни свойства на ензимите, които ги отличават от катализаторите в неживата природа, трябва да прибавим и това, че активността им може да бъде регулирана.

Ензимите са високо специфични, мощни катализатори. Активността им се влияе от различни фактори и може да бъде регулирана.

Ензимите са глобулни белтъци със сложна пространствена структура. Глобулните белтъци изпълняват биологичната си функция чрез активен център, който се формира на равнището на третичната структура. Биологичната функция на ензимите е каталитична и те я изпълняват чрез активния си център.

Субстратната молекула не се свързва с цялата ензимна молекула, а с активния и център.

Активният център е малка част от повърхността на ензимната молекула и може да има различна форма: на бразда, вдлъбнатина, джоб и др. В него може да се разположи само такава субстратна молекула или част от нея, която му съответства по форма. Между функционалните групи по повърхността на активния център и на субстрата възникват различни видове химични връзки, много често нековалентни. Така се образува ензимно – субстратния комплекс. В ES протича химичната реакция и субстратът се превръща в продукт. Ясно е, че ES може да се образува и да протече реакция, само ако субстратната молекула съответства по структура на активния център на ензима. Това съответствие се оприличава с пасването между ключалката и съответния и ключ, което е необходимо, за да се отключи катинарът. Необходимостта от такова съответствие при свързването на субстрата в активния център на ензима обяснява наблюдаваната висока специфичност на ензимното действие.

При свързване на субстрата в активния център става допълнително нагласяване на ензимната молекула към субстрата. Това е възможно благодарение на факта, че пространствената структура на белтъците се поддържа само от слаби, нековалентни връзки. Тези връзки са много и осигуряват необходимата здравина, но същевременно могат лесно да се разрушават и създават отново. С това те придават гъвкавост и динамичност на ензимната молекула и тя може да променя, когато е необходимо формата си и формата на активния център.

Някои ензими се състоят от една полипептидна верига. Други имат четвъртична структура – изградени са от няколко полипептидни вериги. Докато някои ензими са еднокомпонентни – изградени само от полипептидни вериги, други са двукомпонентни – имат и небелтъчна част, която участва в образуването на активния център. Небелтъчната част може да бъде метален йон, свързан с малка органична молекула, по-сложна органична молекула – видоизменен витамин или нуклеотид.

Нуклеотидите играят разнообразна роля в клетката. Едни от тях участват в енергийните процеси, други изграждат молекулите на нуклеиновите киселини. Всеки нуклеотид е образуван от три съставки: азотна база, монозахарид с 5 въглеродни атома и фосфорна киселина.

азотна база – монозахарид – фосфорна киселина

Небелтъчната съставка може да бъде свързана по-здраво или по-слабо с белтъчната молекула. Слабо свързаните небелтъчни съставки се наричат коензими. Един коензим обикновено е небелтъчна съставка на няколко ензима със сходна функция. Такъв е случаят с една група ензими, които катализират отнемането на водород от субстрати. Те работят с един и същ коензим, а белтъчната им съставка е различна, според вида на субстрата.

Живата клетка съдържа голям брой ензими, всеки от които катализира една реакция или група сходни реакции. Отделните ензими имат названия, които отразяват названието на субстрата, на продукта или на вида на реакцията и завършват на –аза /при субстрат липиди – ензимът е липаза, при субстрат РНК – ензимът е рибонуклеаза/. Независимо от голямото разнообразие в структурата и функцията им, всички ензими са групирани в класове според основния тип реакция, която катализират /хидролази, изомеризи, трансферази, оксиредуктази и пр./.

Високата специфичност е най-забележителното, но не единствено свойство, което отличава ензимите от катализаторите в неживата природа. Друго тяхно свойство голямата им чувствителност към промените в околната среда и към действието на определени вещества.

За да се проследи дали ензимната активност се променя под действието на различни фактори, тя трябва да се измери по някакъв начин. Възприето е за ензимната активност да се съди по ензимното действие – по промените в скоростта на катализираната реакция. Ензимната активност се изразява чрез количеството променен субстрат /или получен продукт/ под действието на ензима за единица време.

Белтъчната природа на ензимите придава редица особености на катализираните от тях реакции. Ако сравним например как влияе концентрацията на субстрата върху скоростта на ензимните и на обикновените некатализирани химични реакции, ще открием съществена разлика. При увеличаване на концентрацията на субстрата отначало скоростта на двата типа химични реакции расте. При по-нататъшно повишаване на концентрацията на реагиращите вещества обаче, скоростта на ензимната

реакция достига някаква максимална стойност, след което остава постоянна /фиг.1./.

Този факт се обяснява с образуването на ензимно-субстратни комплекси. Максималната скорост на реакцията се достига, когато всички ензимни молекули са наситили активните си центрове със субстратни молекули. В клетките концентрациите на субстратите са сравнително ниски и постоянни, така че рядко се достига максималната скорост. Благодарение на това, ако по някаква причина се изменят субстратните концентрации, се променя и скоростта на ензимно катализираната реакция.

Ензимите са изключително чувствителни към промените на средата. Крайните стойности на температура и киселинност, които се използват най-често в химичните лаборатории, са пагубни за ензимите. За всеки ензим съществуват определена температура и киселинност, които са най-благоприятни за действието му. Наричат се оптимални. Така смилателният ензим пепсин от стомашния сок действа в силно кисела среда, докато трипсинът проявява своето действие в тънкото черво в основна среда. Някои ензими се разрушават при температура само малко по-висока от оптималната. Причината за тази лабилност трябва да се търси отново в белтъчната природа на ензимите – настъпва денатурация на молекулите им.

Различни вещества могат да се свързват избирателно с ензимните молекули и да променят активността им. Това е един от главните начини за контролиране скоростта на биохимичните реакции в клетката. Едни от тези вещества намаляват ензимната активност и се наричат инхибитори /инхибео – задържам, спирам/, други я увеличават и се наричат активатори. Съществува голямо разнообразие в механизма на действие на тези молекули. Едни от тях се свързват трайно и потискат необратимо активността на ензимите. Те блокират една или повече функционални групи от активния център, като действат на всички ензими, съдържащи такива групи. Това инхибиране е неспецифично и няма значение за реакциите в клетката. Действието на голяма част от бойните отровни вещества се основава именно на такова необратимо инхибиране. Като необратими инхибитори действат и всички фактори и вещества, които предизвикват необратима денатурация на белтъците.

Нервно-паралитичните газове се свързват трайно с една аминокиселина от активния център на ензим, участващ в провеждането на нервните импулси. Провеждането се блокира и може да предизвика смърт. Изменени по химичен път, някои от тези инхибитори намират приложение като пестициди, които унищожават вредители по посевите.

Конкурентните инхибитори са вещества, които много приличат по структура на

субстратите, но не могат да се превръщат в продукт. Активният център не може да ги различи и те се конкурират със субстрата за него. Надделява и се свързва с активния център на ензима това вещество, което е в по-висока концентрация. Ако инхибиторът надделее и се свърже с активния център, биохимичната реакция не протича. Конкурентното инхибиране е обратимо. Ако се увеличи концентрацията на естествения субстрат, той може да измести инхибитора от активния център и да премахне инхибирането. Този начин на регулиране на ензимната активност се среща в клетката, но е слабо застъпен. Редица лекарства представляват структурни двойници на естествените субстрати и действат чрез конкурентно инхибиране.

Лекарствата от групата на сулфонамидите /депосулфамид и др./ действат като конкурентни инхибитори на ензими, важни за инфекциозните бактерии. По тази причина при лечение трябва задължително да се приема достатъчно количество от тях, за да се получи насищане. Много противоракови лекарства са също конкурентни инхибитори. Те блокират протичането на важни за раковите клетки реакции и спират деленето им. При продължителна употреба обаче тези лекарства засягат и нормалните клетки, които се делят /главно клетките на костния мозък/.

Много от ензимите, които катализират възлови за клетката биохимични реакции, са големи белтъчни молекули със сложна четвъртична структура. Това не е случайно. При образуване на четвъртичната структура се появяват допълнителни регулаторни центрове. Те не съвпадат с активния център и в тях могат да се свързват специфично и обратимо молекули, съвсем различни по структура от субстрата. Наричат се алостерични центрове /алос – друг, стерос – пространство/, а молекулите, които те „разпознават“ и свързват специфично – алостерични ефектори. Една ензимна молекула има обикновено един активен център, но голям брой алостерични центрове, чрез които приема „сигнали“ от околната среда. Свързването на регулаторна молекула в алостеричния център деформира ензимната молекула и активния център. В резултат на това в едни случаи активният център започва по-добре да пасва на субстрата – наблюдава се алостерично активиране. В други случаи обаче, активността на каталитичния център се понижава – проявява се алостерично инхибиране. Ензимите, които могат да бъдат регулирани по такъв начин, се наричат алостерични ензими. Ясно е, че тези промени в пространствената структура на ензимната молекула са възможни поради нейната гъвкавост. Алостеричната чувствителност показва още веднъж, че неслучайно нагъването на полипептидните вериги на белтъците се поддържа главно със слаби нековалентни връзки.

Особеностите на ензимите като катализатори и възможностите да се регулира активността им се дължат на структурата им и на свойствата, присъщи на глобулните белтъци.

Алостеричното регулиране е много широко застъпено в клетката. По този начин се регулира активността на редица белтъци с други биологични функции. Регулирането на способността на хемоглобина да свързва газове, хормоналните функции на редица белтъци са само някои от примерите за това.

Химичните реакции в клетката не протичат самостоятелно. Те са свързани помежду си във вериги. Много често първата реакция от дадена обменна верига се регулира по алостеричен път от крайните продукти /фиг.2./. Това позволява бързо настройване на химичните процеси в клетката към промените във вътрешната или околната среда.

Условията на средата в клетката /температура, киселинност, концентрация на субстратите/ са относително постоянни и не водят до съществена промяна на ензимната активност. При екстремни условия или при някои заболявания рязко се променя активността на определени ензими. Тази особеност се използва в клиничната практика за откриване на тези заболявания. Така например откриването в кръвта на високи активности на някои чернодробни ензими е показател за увреждане на черния дроб вследствие на хепатит, цироза или друго заболяване. Появата в кръвта на форми на ензима креатин-киназа, които са характерни за сърдечния мускул, е сигурен показател за начало на сърдечен инфаркт и пр.

Досега са изучени около 3 000 ензима. Те се синтезират в клетките, а при промишленото им получаване се използват най-вече микроорганизми. Ензимите намират все по-широко приложение в медицината. Освен за диагностика, те се използват активно за лечение. Ето някои примери: отдавна се прилага приемането на храносмилателни ензими /напр. препарат Мезим форте/ за подпомагане на храносмилането. Ензими, разграждащи белтъци, се използват във вид на компреси и лапи за почистване на рани. Важно приложение на ензими в медицината е използването им за предотвратяване на тромбози – запушване на кръвоносни съдове от кръвни съсиреци, което може да причини смърт. На болния се инжектира ензим, който разрушава фибриновата мрежа на съсирека и по този начин го разтваря. Ензимът се получава от урина. Напоследък за същата цел се прилага подобен бактериен ензим.

Ензимите с прилагат още:

- В хранително-вкусовата промишленост – за производство на хляб, сирене, плодови сокове, алкохолни напитки, за консервиране на хранителни продукти.
- В текстилната промишленост – за обработка на лен и коноп.
- В химическата промишленост – за производство на перилни препарати.
- В селското стопанство – за обработка на фуражи.

Успешното приложение на ензимите в медицината и в другите области на живота изискват задълбочено познаване на особеностите им като катализатори, специфичните функции и условията, необходими за да се прояви активността им.

ДЕЙСТВИЕ НА ЕНЗИМИТЕ И ФАКТОРИ, ОТ КОИТО ЗАВИСИ ЕНЗИМНАТА АКТИВНОСТ

/план/

1. Увод - ензими

2. Свойства на ензимите: /т.2 и т.3 – и в тема №4 – „Равнища на организация на белтъчните молекули”/

- ензими и химични катализатори;

- енергийна бариера, роля на катализаторите;

- механизъм на ензимното действие;
- особености на ензимите като биокатализатори.

3. Действие на ензимите:

- активен център;
- висока специфичност – обяснение;
- допълнително нагласяване;
- едно- и двукомпонентни ензими;
- нуклеотиди;
- коензими;

4. Влияние на концентрацията на субстрата върху ензимната активност:

- сравнение с некатализирана реакция;

- обяснение на различията;

- графика – фиг.1;

5. Влияние на температурата и киселинността:

- температурен и рН-оптимум за всеки ензим;

- пример с пепсин и трипсин;

6. Инхибитори, активатори – обяснение;

7. Необратимо инхибиране, БОВ;

8. Конкурентно инхибиране:

- структурни аналози на субстратите;

- роля на концентрацията;

- обратимост;

- регулация в клетката;

- лекарства – конкурентни инхибитори;

9. Алостерично повлияване:

- образуване на регулаторни центрове;

- алостерични ефектори;

- алостерично активиране;

- алостерично инхибиране;

- алостерични ензими;

- роля на слабите нековалентни връзки;

- роля на алостеричното регулиране;

- реакции във вериги – фиг.2.;

10. Условия в организма, заболявания.

11. Приложение на ензимите:

- в медицината;

- в други области;

13. Заключение.