

The background of the cover is a deep blue gradient. It features several white line-art chemical structures, including a branched alkane, a bicyclic compound, and a complex polycyclic molecule. A large, stylized DNA double helix is depicted in the lower half, with blue spheres representing the base pairs and a light blue ribbon for the sugar-phosphate backbone. Small white dots are scattered throughout the background.

SABIROVA R.A., YULDASHEV N.M.

BIOKIMYO

II qism

577.1(075.8)
C-12

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIIY VA O'RTA
MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI

SABIROVA RIXSI ABDUKADIROVNA
YULDASHEV NOSIRJON MUXAMEDJANOVICH

290201

BIOKIMYO

II qism

*O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi
tomonidan tibbiyot oliy o'quv yurtlari talabalari uchun darslik
sifatida tavsiya etilgan*

TOSHKENT
"IJOD-PRINT"

2020



UOK 577.1(075.8)

KBK 28.072ya73

S 13

R.A. Sabirova

Biokimyo II qism: darslik / prof. R.A. Sabirova, N.M. Yuldashev
tahriri ostida.–Toshkent, “IJOD-PRINT” nashriyoti, 328 bet.

Mualliflar jamoasi:

R.A. Sabirova – t.f.d., prof, N.M. Yuldashev – b.f.d., prof.,
M.U. Kulmanova – t.f.d., dotsent, G.O. Ismailova – k.f.n., dotsent,
X.N. Akbarxodjayeva – b.f.n., dotsent, K.M. Xalikov – t.f.n.,
dotsent, M.K. Nishantayev – b.f.n., I.B. Shukurov – b.f.n. dotsent,
D.M. Azizova – falsafa doktori (PhD).

Taqrizchilar:

T.S. Saatov – biologiya fanlari doktori, professor, O‘zbekiston
Respublikasi FA akademigi, O‘zbekiston Milliy universiteti Biofizika
va biokimyo instituti laboratoriya mudiri;

B.O. Iriskulov – tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent
tibbiyot akademiyasi kafedra mudiri

Mazkur darslikda biologik kimyo va molekulyar biologiyaning asosiy tamoyillari
bayon qilingan. Darslikda ko‘plab rasmlar, sxemalar va jadvallar keltirilgan bo‘lib,
bu bayon qilingan mavzularni yaxshi o‘zlashtirish imkonini beradi. Shuningdek,
yana ba‘zi patologik holatlarning biokimyoviy asoslari ham keltirilganki, bu
talabalarni biokimyoviy jarayonlar buzilishlarining oqibatlari hamda klinik
namoyon bo‘lishlari bilan tanishtirish imkonini beradi.

Ushbu darslik tibbiyot oliy ta‘lim muassasalari talabalari va o‘qituvchilari
uchun mo‘ljallangan.

ISBN 978-9943-5591-8-9

© R.A. SABIROVA va boshq.
© «IJOD-PRINT»–2020

KIRISH

Darslik funksional biokimyo masalalari, ya‘ni aynan molekulyar
biologiya va organizmning alohida a‘zo va tizimlari biokimyosi
masalalarini ko‘rib chiqishga bag‘ishlangan.

Molekulyar biologiya keng ma‘noda – bu irsiyat, o‘zgaruvchanlik,
o‘shish, rivojlanish, harakatlanish, modda va energiya almashinuvi,
sezuvchanlik, immunitet va shu kabi hayot faoliyatining muhim
hodisalarini tirik tizim tuzilishining molekulyar darajasida
o‘rganadigan biologiya fanining sohasidir. Tirik tizimning mavjudligi
uni tashkil qilgan barcha kimyoviy moddalarning doimiy o‘zaro
aloqasiga asoslangan. Ushbu barcha reaksiyalar qat‘iy tartibga ega va
ular sharoit hamda organizmning talabiga qarab, qayta sozlanishi va
boshqarilishi mumkin. Bu jarayonlarni tashkillashtirilishida oqsil va
nuklein kislotalari kabi ikki yirik molekulalar sinfi hal qiluvchi rolni
o‘ynaydi. Ushbu biopolimerlar axborot molekulalari va molekulyar
biologiyaning asosiy tadqiq obyekti hisoblanadi. Shuning uchun,
odatda, molekulyar biologiya deganda oqsil va nuklein kislotalari
kabi nomuntazam biopolimerlarning tuzilishi va funksiyalari, genetik
axborotning saqlanish, uzatish va amalga oshirish mexanizmlarini
o‘rganuvchi biologik fanlarning majmuasi tushuniladi.

Funksional biokimyo – bu butun organizm, to‘qima va a‘zolar
funksiyalari asosida yotuvchi kimyoviy o‘zgarishlarni o‘rganuvchi
biokimyo bo‘limi hisoblanadi. U a‘zo va to‘qimalar tomonidan
maxsus biokimyoviy funksiyalarning amalga oshirilishini, orga-
nizmida biokimyoviy jarayonlar integratsiyasi va struktur-funksional
kompartmentalizatsiyasini, a‘zo va to‘qimalarda hamda butun
organizmda kechadigan jarayonlarni boshqaruv mexanizmlari va
ularning integratsiyasini, organizm gomeostazi va adaptatsiyasini
ta‘minlovchi biokimyoviy jarayonlarini o‘rganadi. Aslida funksional
biokimyo alohida a‘zo va to‘qimalarga xos bo‘lgan fiziologik

reaksiyalarning kechishini tushunish uchun asosdir, boshqacha aytganda u fiziologiya va, ma'lum ma'noda, patologik fiziologiyaning fundamental asosi hisoblanadi.

Tibbiyot oliy o'quv yurti talabalari hozirgi vaqtda aynan molekulyar biologiya, biologik va tibbiy fanlarni rivojlantiruvchi lokomotiv ekanligini yodida tutmog'i lozim. Uning nazariy natijalari allaqachon zamonaviy revolyutsion texnologiyalar asosini tashkil qilmoqda. Aynan uning yutuqlari gen injenerligi, klonlash, genlarning sun'iy ekspressiyasi va nokauti kabi usullarni yuzaga keltirdi. U molekulyar genetikani paydo bo'lishiga olib keldi va bunda genetik axborotni tashxisida hisoblash texnikasini qo'llash bioinformatika, genomika va proteomika kabi zamonaviy yo'nalishlarni yuzaga keltirdi. Funksional biokimyo, organizmning alohida a'zo va tizimlari biokimyosi bo'lishi bilan bir qatorda, organizmning ishlashi va patologik jarayonlarning rivojlanish mexanizmlarini to'liq tushunish uchun xizmat qiladi.

Darslik lotin alifbosida ilk marotaba chop etilayotganligi sababli ayrim xato va kamchiliklardan xoli bo'lmasligi mumkin. Shu sababli bildirilgan har qanday fikr va mulohazalar uchun mualliflar tomonidan oldindan minnatdotchilik bildiriladi.

I QISM MOLEKULAR BIOLOGIYA

1-bob.

Nuklein kislotalar: DNK, RNK

Hujayraning asosiy nukleotidlari. Har bir tirik hujayrada 2 turdagi nuklein kislotalar mavjud: ribonuklein kislota (RNK) va dezoksiribonuklein kislota (DNK). Bizga ma'lum bo'lgan eng "kichik" nuklein kislota — transport RNKning (tRNK) molekulyar massasi taxminan 25 kDga teng. DNK — eng yuqori polimer molekula; uning molekulyar massasi 1000 dan 1000000 kD gacha bo'lishi mumkin. DNK va RNK monomer birliklar — nukleotidlardan tashkil topgan, shuning uchun ularni polinukleotidlar deb nomlanadi. Masalan, hayvon virusi SV40 ning tarkibida $5,0 \cdot 10^3$ nukleotidlar va 5 gen mavjud; T4 bakteriofagida — $2,0 \cdot 10^5$ nukleotidlar va 200 genlar; *E. coli* da — $4,6 \cdot 10^6$ nukleotidlar va 4600 genlar; odam gaploid hujayrasida — $2,8 \cdot 10^9$ nukleotidlar va 30000 – 40000 genlar mavjud.

Shuni aytish joizki, inson spermatozoidlarida DNKning miqdori 60%, somatik hujayralarida — 1–10 % (mushaklarda — 0,2 %), yadrodan tashqari DNK esa 1,3 % ni tashkil qiladi.

Hujayralarda RNK miqdori yuqori bo'lib, DNK miqdoridan 5–10 marotaba ko'pdir, oqsil sintezi jadal kechuvchi hujayralarda RNK/DNK nisbati 4 – 10 ni tashkil qilsa, oqsil sintezi o'rtacha kechuvchi hujayralarda — 0,3 – 2,5 ni tashkil qiladi. Eukariot hujayralarda RNKning 11 %i yadroda, 15%i mitoxondriyalarda, 50 %i — ribosomalarda, 24 %i — sitoplazmada joylashgan. 1.1-jadvalda DNK va RNKlarning tavsifi keltirilgan.

DNK va RNKlarning tavsifi

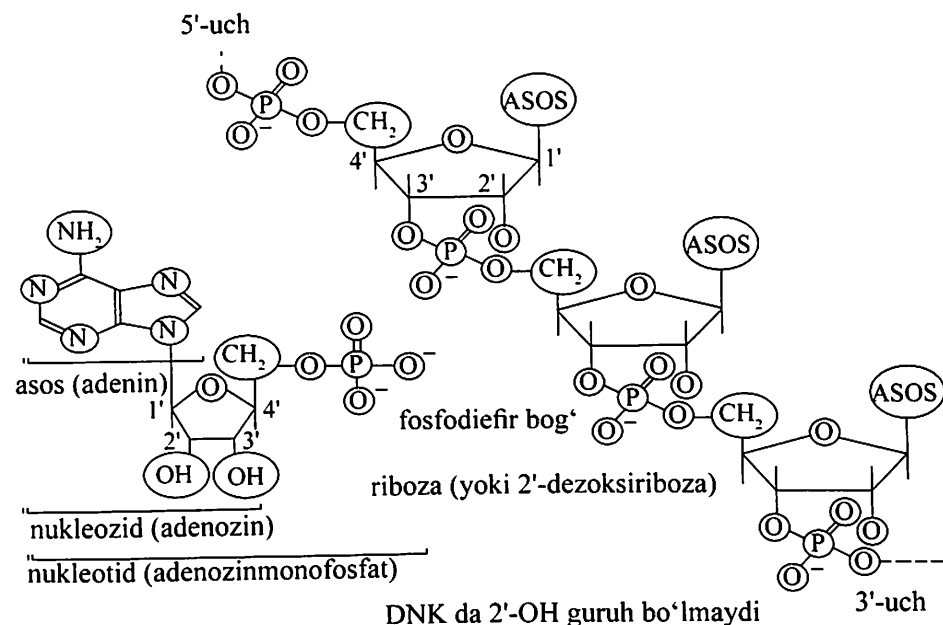
NK	Mol. massa	S	%	Joylashishi	Funksiyasi
DNK	10^{11}	-	97-99 1-3	Yadro mitoxondriyalar	Nasliy axborotni saqlash va uzatish
mRNK	$4 \cdot 10^4 - 1,2 \cdot 10^6$	6-25	25	Yadro, sitoplazma	Nasliy axborotni o'tkazish
tRNK	$2,5 \cdot 10^4$	4	15	Sitoplazma, ribosomalar, mitoxondriyalar	Aminokislotalarning faollanishi va tashilishi
rRNK	$0,7 \cdot 10^6$	18	80	Ribosomalar	Oqsil sintezi
	$1,5 \cdot 10^6$	28			
	$0,6 \cdot 10^6$	16			
	$1,1 \cdot 10^6$	23			
	$4,0 \cdot 10^4$	5			
kyaRNK	$2,5 - 5 \cdot 10^4$	4-8	Juda oz miqdorda	Yadro, RNP kompleksi	Genlarni faollashtirish

Izoh: S – sedimentatsiya (Svedberg) koeffitsiyenti;
kyaRNK – kichik yadro ribonuklein kislotasi.

Nuklein kislotalarining hujayrada joylashishi va miqdori haqida ma'lumotlar aniqlangan. Organizmning har bir hujayrasidagi DNKning miqdori bir nechta pikogrammlar bilan o'lchanib, uning nukleotid ketma-ketligi ajablanarli holda bir xildir, lekin turli turdagi organizm hujayralarida DNK miqdoridagi farq sezilarlidir. DNKning asosiy miqdori yadroda joylashgan, mitoxondriya va xloroplastlarda esa hujayra DNKsining foizi juda kichikdir. RNKning miqdori haqida aniq ma'lumotlar yo'q, hujayralarda uning miqdori oqsil sintezining jadalligiga bog'liq. Hujayraning umumiy massasidan 5–10 %i RNKga to'g'ri keladi. Hujayraviy RNKlarning tasnifi ularning topografiyasi, vazifalari va molekulyar massasi haqidagi ma'lumotlarga asoslangan.

1.1. Nuklein kislotalarining strukturasi

Birlamchi struktura. DNK va RNK polinukleotid zanjiridagi mononukleotidlar ketma-ketligi nuklein kislotalarining birlamchi strukturasi tashkil qiladi. Bunday zanjirni 3',5'-fosfodiefir bog'lari mustahkamlaydi. Nuklein kislotalarining molekulyar massasi $2 \cdot 10^4$ dan boshlab, to $10^{10} - 10^{11}$ oralig'ida bo'lganligi sababli ma'lum bo'lgan barcha RNK va, ayniqsa, DNKlarning birlamchi strukturasi aniqlash ancha murakkabdir. Shunga qaramay barcha nuklein kislotalarda (aniqrog'i bir zanjirlilarida) aynan bir tipdagi bog' – 3',5'-fosfodiefir bog'i qo'shni nukleotidlarni o'zaro bog'laydi. Uning umumiy tuzilishi 1.1-rasmda keltirilgan.



1.1-rasm. Polinukleotid zanjirda mononukleotidlarning joylashishi

Nukleotidlararo bog'lanishlarni hosil qilishda uglevodlarning 3'-va 5'-holatlaridagi gidroksil guruhlar qatnashadi.

Hozirgi kungacha tarkibiga yuzlab va minglab nukleotid qoldiqlari kiruvchi deyarli barcha tRNKlarning, *E. Coli* ning bir qator 5S va 16S rRNKsining, virus RNKlarining birlamchi strukturalari aniqlangan. Quyida RNK molekulasi tarkibidagi nukleotidlar ketma-ketligining sxematik ko'rinishi keltirilgan. Barcha hujayra RNKlari asosan bir polinukleotid zanjiridan tashkil topgan:



RNK molekulasi polinukleotid zanjirining bir uchida doimo erkin monofosfat efiri bo'lib, u 5'-uch deb belgilanadi; uning qarama-qarshi ikkinchi uchida bunday fosfat qoldig'i bo'lmaydi. Bu uchida erkin 2'-yoki 3'-gidroksil guruhi tutuvchi nukleotid bo'ladi.

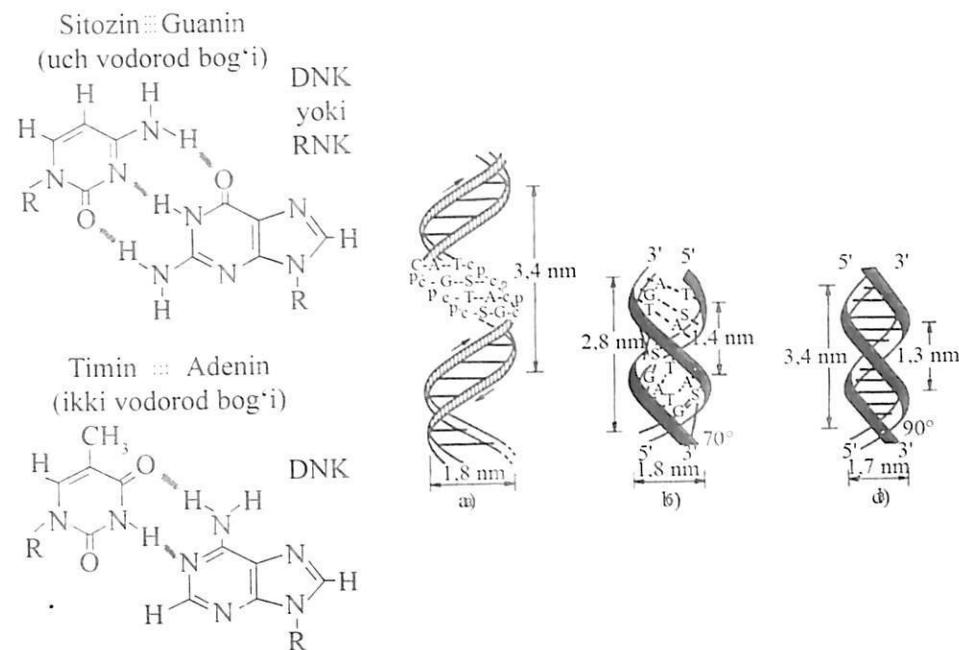
tRNK birlamchi strukturasidagi ikki o'ziga xos xususiyatga to'xtalishimiz kerak: birinchisi – uning 5'-uchida asosan guanilat kislota (ba'zan sitidilat kislota) erkin fosfor kislota qoldig'ini tutadi; ikkinchisi – uning qarama-qarshi tomonida barcha tRNKlarda doimo – SSA tripleti bo'ladi, uning adenilat kislotasida esa erkin 3'-OH guruhi bo'ladi.

Keyingi vaqtlarda DNK molekulasining birlamchi strukturalari (aniqrog'i uning fragmentlari) haqida molekuladagi nukleotidlar zanjirining zichlik darajasi (aniqlash asosan nukleotidlarning soni va izoplitlar deb ataluvchi alohida fraksiyalar strukturalarini ochishga yo'naltirilgan) hamda DNKning kinetik reassotsiatsiyalanishi (bu usul molekulada takrorlanuvchi nukleotid qismlari mavjudligini aniqlashga yordam beradi) kabi qator bilvosita ma'lumotlar asosida fikr yuritiladi.

DNK birlamchi strukturasini minor asoslarni tarqalish qonuniyati asosida ham aniqlash mumkin (bunday qonuniyatning mavjudligi to'g'risida ma'lumotlar bor).

Ikkilamchi struktura. Qator analitik ma'lumotlar hamda rentgenostruktur analiz natijalari asosida 1953-yili Dj. Uotson va F. Krik tomonidan taklif qilingan modelga asosan DNK molekulasi bir o'q atrofida o'ng tomonga aylanuvchi spiral hosil qilgan juft

polinukleotid zanjiridan iboratdir. Bu zanjirlar azot asoslari orasida hosil bo'luvchi vodorod bog'lar hisobiga mustahkam bo'ladi. DNK bispiral molekulasidagi zanjirlar fazoda ma'lum bir tartibda joylashadi, ya'ni azot asoslari qo'sh spiral ichiga, uglevod va fosfat qoldiqlari esa tashqariga qaragan (1.2-rasm).



1.2-rasm. DNKning ikkilamchi strukturalari: a) umumiy ko'rinishi; b) DNKning A-shakli; d) DNKning B-shakli;

O'ngda DNKda azotli asoslar orasidagi vodorod bog'lari DNK molekulasidagi ikki zanjir qarama-qarshi yo'nalgan bo'lib, bitta zanjirdagi nukleotidlar orasidagi bog'lanishlar 5'→3' yo'nalishida bo'lsa, boshqa zanjirda 3'→5' yo'nalishida bo'ladi. DNK molekulasidagi polinukleotid zanjirlarining bunday yo'nalishlari replikasiya va transkripsiya jarayonlarida muhim biologik ahamiyatga ega.

DNK polinukleotid zanjirlari vodorod bog'lari hisobiga purin va pirimidin nukleotidlarining komplementarligi qonuniyati asosida ushlanib turadi: A va T orasida 2 bog', G va C orasida esa 3 bog'

(1.2-rasmga qarang, o'ngda). Azot asoslari boshqacha ham birikishlari mumkin, ammo ulardagi vodorod bog'lanishlar kuchsizdir. DNK molekulasi bitta zanjiridagi nukleotidlar ketma-ketligi ikkinchi zanjirdagiga to'liq komplementardir. Komplementar asoslar qo'shspirallarning o'rtasida to'plam bo'lib joylashgan. Qo'shspiral DNK molekulasi to'plaridagi azot asoslari orasida gidrofob bog'lanishlar hosil bo'lib, ular ham qo'shspirallarni mustahkamlaydi. Bunday strukturada azot asoslarining suv bilan aloqasi mumkin emas, ammo bunday azot asoslari to'plamlari absolyut vertikal bo'lishi mumkin emas. Azot asoslari juftliklari bir-biriga nisbatan qisman siljigan. Hosil bo'lgan strukturada 2 xil egatcha bor: katta – kengligi 2,2 nm va kichik – kengligi 1,2 nm. Kichik va katta egatchalardagi azot asoslar xromatin hosil qilishda qatnashuvchi spetsifik oqsillar bilan bog'lanadi. DNK bir necha turdagi qo'shspirallarni hosil qilishi mumkin (taxminan 6 xil): A dan E gacha va Z-shakl (1.2-jadval). Ular bir egatga to'g'ri keladigan azotli asos juftlari soni bilan farqlanadi.

1.2-jadval

DNK molekulasi turlari

Turi	Spiralning aylanish yo'nalishi	Bir egatga to'g'ri keladigan nukleotidlar soni	Asoslar orasidagi kenglik, nm	Spiralning diametri, nm
A	O'ng	11	0,256	2,3
B	O'ng	10	0,338	1,9
Z	Chap	12	0,371	1,8

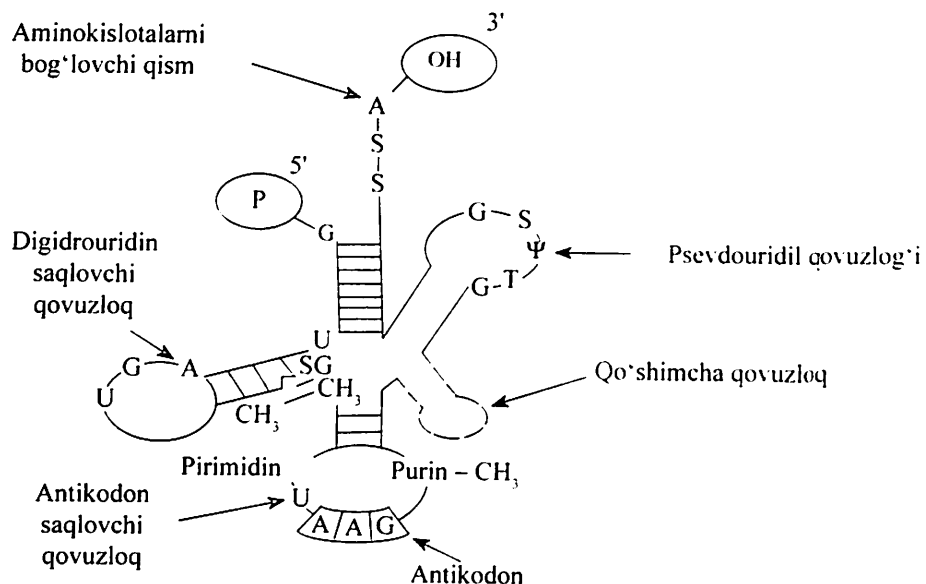
DNKning ayrim shakllari tuzlarning miqdori va muhitning suv bilan to'yinganlik darajasi o'zgarganda bir-biriga o'tib turadi. Fiziologik holatlarda, ya'ni tuzlarning kam miqdori va muhitning suvga to'yingan darajasi yuqori bo'lganda – DNK molekulasi B-shaklda bo'ladi: o'ng tarafa aylanadigan spiral, spiralning bir

qadami 3,4 nm, har bir egat 10 juft nukleotidlardan tashkil topgan. Tuzlarning miqdori ko'paysa va muhitning suvga to'yinish darajasi kamaysa, DNK molekulasi A-shaklga o'tadi. S dan to E-shakllari faqat tajribalarda aniqlangan. Z-shakl chap tarafa aylanadigan egri-bugri ko'rinishda va u faqat genlar ekspressiyasida qatnashadi. Uning B-shaklga aylanishi 5-dezoksimetilsitidin metil guruhini yo'qotganda kuzatiladi.

Nukleotidlar ketma-ketligida kodlangan genetik axborot quyidagi maqsadlar uchun xizmat qiladi: oqsil molekulasi sintezi uchun muhim hamda aynan shu axborotni bir qator hujayra va organizm avlodlariga yetkazib berish, aniqrog'i transkripsiya va replikasiya uchun matritsa bo'lib xizmat qiladi. Uotson va Kriking ikkilamchi spiralning komplementarligi DNK replikasiyasi usulining yarim konservativligini ko'zda tutadi.

RNK DNKdan farqli riboza, azot asoslaridan esa – adenin, guanin, sitozin va uratsil saqlaydi. Bu bir zarjirli polinukleotid faqatgina DNKning bir zanjiriga komplementar. Bu holatda guaninning miqdori sitoinga, uratsilning miqdori esa adeniga teng bo'lishi shart emas. RNK ishqorlar ta'sirida 2,3-siklik diefir mononukleotidlarigacha gidrolizlanishi mumkin va bu holat tashxis maqsadlarida foydalanish imkonini beradi. RNKning bir necha turlari farqlanadi. Ularning hammasi oqsil biosintezida qatnashadi. Matritsali RNK shakli va barqarorligi bo'yicha keng chegarada o'zgaruvchidir. U gendan hujayraning oqsil sintezlovchi tizimiga axborot tashuvchi, aniqrog'i matritsadir. Sitoplazmada joylashgan mRNK yetilgan shakllari transkripsiya qilingan DNK qismining to'liq nusxasi emas. Sut emizuvchilarining hujayra yadrolarida joylashgan hali protsessingacha uchramagan transkripsiya mahsulotlari RNK molekulasi to'rtinchi sinfni tashkil qiladi.

Barcha tRNKlarning fazoviy konformatsiyasi, ularning polinukleotid zanjiridagi nukleotidlarning ketma-ketligi har xil bo'lishiga qaramasdan, ularning ikkilamchi strukturasi "beda bargi" shaklida tasvirlanadi (1.3-rasm).



1.3-rasm. tRNKning ikkilamchi strukturasi

tRNK ning har bir molekulasida ba'zi azot asoslari orasida vodorod bog'lari hosil bo'lmaydigan qismlari bor. Jumladan, aminokislotalar birikadigan 3'-uch hamda mRNKning kodoniga mos keladigan va vodorod bog'lari hosil qiladigan antikodon qovuzlog'i.

tRNK nukleotidlari tarkibiga minor asoslar ham kiradi (bir molekulaga taxminan 10 – 12 asos). Ular metillangan asoslar, pirimidinlarning izomerlari va analoglari shaklidir. Minor asoslar quyidagi 2 vazifani bajaradi: tRNKning sitoplazmadagi nukleazalarga nisbatan turg'unligini ta'minlaydi va vodorod bog'lari hosil qilmasligi hamda tRNKning ma'lum qismlari spiralizatsiyasining yo'qolishi hisobiga molekulaning uchlamchi strukturasi mustahkamlaydi.

RNK turlariga bog'liq bo'lmagan holda transkripsiya natijasida sintezlangan barcha RNKlar bir polinukleotid zanjiridan iborat va tasodifan emas, balki DNKdagi axborotga to'liq mos ravishda o'ziga xos ko'rinishda ikkilamchi strukturani hosil qiladi. RNK tarkibida azot asoslari juftlashishining Krik-Uotson standartlariga bog'liq bo'lmagan,

ribozaning erkin 2'-oksiguruhlari mavjud bo'lganligi sababli, ikkilamchi va uchlamchi strukturalarining bo'rtiqlar, shpilkalar yoki xoch shaklidagi turli ko'rinishlari yuzaga keladi. Bu shakllar translyatsiya jarayonida ma'lum bir funksiyalarni bajarilishi bilan bog'liqdir.

Uchlamchi struktura. DNKning har bir molekulasi alohida xromosomada joylashgan. Inson diploid hujayralarida 46 xromosoma bo'ladi. Hujayraning barcha xromosomalaridagi DNKning uzunligi 1,74 metrni tashkil qiladi, ammo ular diametri ushbu uzunlikdan million marta kichik bo'lgan yadroda to'plangan. DNKni yadroda joylashtirish uchun uni juda ham kompakt holatga keltirish kerak. DNKning kompaktlanishi va superspiralizatsiyasi DNK nukleotidlarning ma'lum bir qismlari bilan birikadigan maxsus oqsillar hisobiga yuzaga keladi. Eukariot hujayralari DNKsi bilan birikuvchi oqsillarni 2 guruhga ajratish mumkin: **gistonlar** va **giston bo'lmagan oqsillar**.

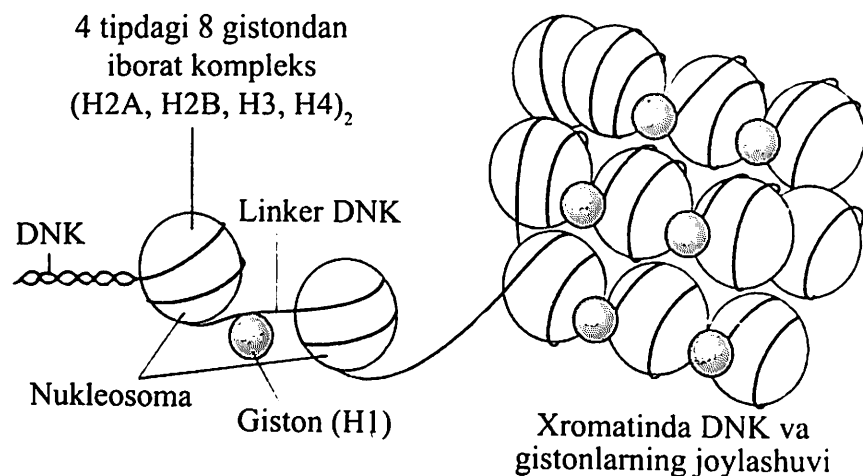
1.2. Xromatin. Gistonlar, nukleosoma va ribosomalar

Yadro DNKsining oqsillar bilan kompleksi xromatin deb ataladi. Eukariotik hujayralari xromatini o'z tarkibida 30–45% DNK, 30–50% giston oqsillari, 4–33% giston bo'lmagan oqsillar hamda 1,5–10% RNK saqlaydi. Genomning asosiy qismi (>80%) transkripsiyalanmaydi. Inson genomi DNK-provirusi, DNK-transpozonlar va DNKning oxirgi qismlari – telomerlardan tashkil topgan. DNK va RNK sintezini olib boruvchi struktur, regulyator oqsil va fermentlar ishtirokida nukleosomalar ipi DNK va oqsilning yuqori darajada kondensirlangan kompleksiga aylanadi. Hosil bo'lgan bunday struktur birlamchi DNK molekulasiga nisbatan 10 000 marta qisqaroq bo'ladi. 90 % DNK nukleosomalarda (nafaol xromatin), 10%i esa — linker qismlarda (faol xromatin) joylashgan.

Aktiv xromatin 2–11%i tashkil qiladi, jumladan miyada – 10–11%, gepatotsitlarda – 3 – 4%, buyrak hujayralarida – 2–3% gacha bo'ladi.

Gistonlar – 11–21 kD molekulyar massaga ega bo'lgan oqsillar bo'lib, ularning tarkibida arginin va lizin qoldiqlari ko'pdir. Giston

oqsillari musbat zaryad hisobiga DNK molekulasini qo'sh spiraling tashqi tomonida joylashgan manfiy zaryadlangan fosfat guruhlari bilan ion bog'lanishlarni hosil qiladi. Giston oqsillarining 5 turi mavjud. 4 giston – H2A, H2B, H3 va H4 «**nukleosom kori**» (ingl. **nucleosome core**) deb nomlanuvchi oktamer oqsillar kompleksini (H2A, H2B, H3, H4)₂ hosil qiladi. DNK molekulasini giston oktameri atrofida 1,75 aylana hosil qilib "o'raladi" va bu qism o'z ichiga 146 juft nukleotidlarni oladi (1.4-rasm).



1.4-rasm. Xromatinda DNK va gistonlarning joylashuvi

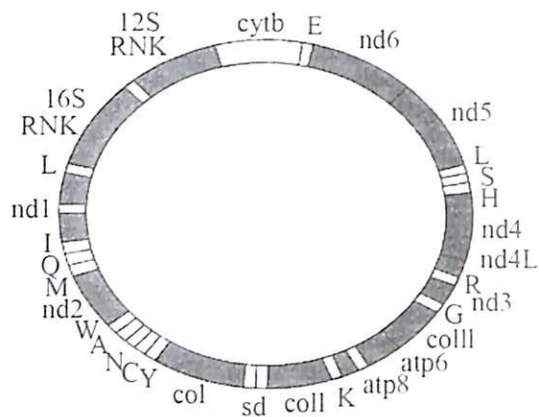
DNK molekulasini giston oqsillari bilan bunday kompleksi xromatinning asosiy struktur birligini hosil qiladi va u «**nukleosoma**» deb nomlanadi. DNK nukleosomalarini bir-biriga bog'lovchi qismi **linker DNK** deyiladi. Uning uzunligi 60 juft nukleotidlar qoldig'iga teng. Bu qismga H1 giston oqsili birikadi va uni nukleazalar ta'siridan himoyalaydi.

Hujayraning yadrosida har bir gistonning 60 milliondan ortiq molekulasini bo'lib, ularning umumiy massasi DNK miqdoriga teng. Giston molekulasidagi lizin, arginin va oqsil uchlaridagi aminoguruhlarning atsetillanish, fosforillanish, metillanish yoki ubikvitin (giston bo'l-

magan) oqsili bilan bog'lanish kabi modifikatsiyalarga uchrashi mumkin. Bunday modifikatsiyalar qaytar va qaytmay bo'lishi mumkin. Ular giston oqsillarining zaryadi va konformatsiyasini o'zgartiradi, bu esa giston oqsillarining o'zaro va DNK bilan bog'lanishiga ta'sir etadi. Modifikatsiyalashda qatnashuvchi fermentlarning faolligi boshqariladi va bu hujayraning bo'linish sikliga bog'liqdir. Modifikatsiyalanish xromatinning konformatsion o'zgarishlarini osonlashtiradi.

Xromatinning giston bo'lmagan oqsillari. Eukariot hujayralar yadrosida yuzlab turli xil DNK bilan bog'lanish xususiyatiga ega bo'lgan turli xil giston bo'lmagan oqsillar mavjud. Har bir oqsil DNK molekulasining ma'lum bir nukleotidlar ketma-ketligi (DNK sayti) ga komplementardir. Bu guruhga "rux barmoqchalari" tipidagi sayt-spetsifik oqsillar oilasi kiritiladi. Har bir "rux barmoqchasi" 5 juft nukleotidlar ketma-ketligidan iborat bo'lgan ma'lum saytni taniydi. Sayt-spetsifik oqsillarning boshqa oilasi – gomodimerlardir. Bunday oqsillarning DNK bilan aloqa qiluvchi bo'lagi "spiral-aylana-spiral" strukturasi ega. Doimo xromatin tarkibida uchrovchi struktur va regulyator oqsillarga yuqori harakatchanlikka ega – **HMG-oqsillari** (**high mobility gel proteins**) kiradi. Ularning molekulyar massasi 30 kDdan kichik va o'zida ko'p miqdorda zaryadlangan aminokislotalarni tutadi. Molekulyar massasi kichik bo'lgani sababli ular poliakrilamid gelida o'tkaziladigan gel-elektroforezida tez harakatlanadi. Giston bo'lmagan oqsillarga replikasiya, transkripsiya va reparatsiya jarayonlarida qatnashuvchi fermentlar ham kiradi.

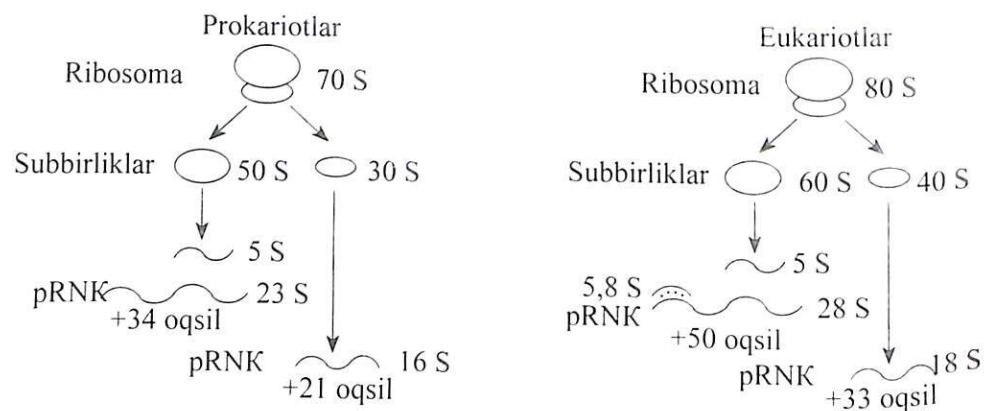
Mitoxondriyalarning genetik tizimi. Mitoxondriyalar — substratlarni oksidlanishi hisobiga ATF sintezlovchi muhim hujayra organoidlaridan biri hisoblanadi. Ular avlodlarga faqat ona tomonidan o'tuvchi unikal genomga ega, buning sababi u tuxum hujayra sitoplazmasida hosil bo'ladi. Spermatozoidlarning mitoxondrial genomi urug'langan tuxum hujayraga o'tmaydi. Inson mitoxondrial genomi bitta aylanali DNK molekulasidan tashkil topgan bo'lib, 16569 juft nukleotidlar qoldig'ini tutadi (1.5-rasm).



1.5-rasm. Eukariotik hujayralar mitoxondrial genomining tuzilishi

U mitoxondriyalarning struktur-funksional birliklarini sintezida qatnashuvchi 13 genni tutadi. Mitoxondriyalar genomida reparatsiya jarayonlarini ta'minlovchi fermentlar yo'q, shuning uchun mitoxondrial genomda ko'pdan-ko'p xatoliklar uchraydi.

Ribosomalar ribonukleoprotein komplekslari bo'lib, oqsil sintezi fabrikalari hisoblanadi. Prokariotik ribosomalarining sedimentatsiya konstantasi 70S bo'lib, u 30S (kichik) va 50S (katta) subbirliklardan tashkil topgan (1.6-rasm).



1.6-rasm. Prokariotik va eukariotik hujayra ribosomalarining subbirliklari

Har bir subbirlik rRNK va oqsildan iboratdir. 30S subbirlik tarkibiga sedimentatsiya konstantasi 16S bo'lgan rRNK va 21 ga yaqin oqsillar kiradi. 50S subbirlikda 5S va 23S bo'lgan 2 turdagi rRNK va 34 ga yaqin turli oqsillar aniqlangan. Eukariot hujayralari ribosomalarining sedimentatsiya konstantasi 80S bo'lib, u kichik (40S) va katta (60S) subbirliklardan tashkil topgan. 40S subbirlik tarkibiga 18S rRNK va taxminan 30 – 40 xildagi oqsillar kiradi. 60S subbirlikka esa 3 turdagi rRNK: 5S, 5,8S va 28S hamda taxminan 50 dan ortiq turli xil oqsillar kiradi. Ribosoma subbirliklari tarkibiga oqsillar faqat bir kopiyadan kirib, struktur funksiyani, ya'ni aminokislota yoki peptid bilan bog'langan mRNK va tRNK orasidagi bog'lanishlarni ta'minlaydi. mRNK mavjud bo'lsa 40S va 60S subbirliklar birlashib, yetuk ribosomani hosil qiladi, uning massasi gemoglobin massasiga nisbatan 650 marotaba kattadir.

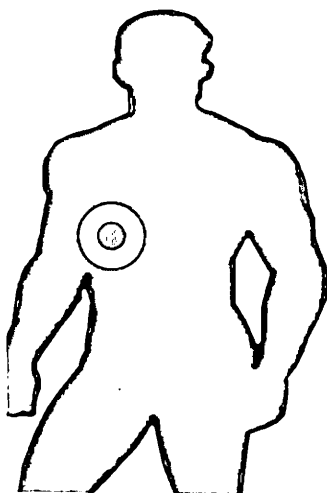
Ribosomada 2 markaz – tRNKni biriktiruvchi aminoatsil (A) va peptidil (R) markazlar mavjud. Bu markazlarning hosil bo'lishida ikkala subbirliklar qatnashadi. A va R markazlar birgalikda mRNK 2 kodonini joylashtirishi mumkin. Translyatsiya jarayonida A markaz, tarkibi shu markazda joylashgan kodon orqali belgilanuvchi, aa-tRNK ni biriktiradi. Ushbu kodon strukturasi o'sayotgan polipeptid zanjiriga kiradigan aminokislota tabiati kodlangandir. R markazni esa peptidil-tRNK, ya'ni sintezlangan peptid zanjiri bilan bog'langan tRNK egallaydi.

Eukariot hujayralarida 2 xil ribosomalar tafovut etiladi: hujayra sitoplazmasida joylashgan «erkin» va endoplazmatik retikulum (ER) bilan bog'langan ribosomalar. Mitoxondriyalarning o'zining ribosomalari mavjud. Mitoxondrial ribosomalarining massasi eukariot va prokariot hujayralarining ribosomalari massasiga nisbatan kichik (55S). Ular ham 2 subbirlikdan tashkil topgan, eukariot ribosomalardan rRNK va oqsillar tarkibi bilan farqlanadi.

1.3. Genomning genetik tashkil etilishi

DNK molekulasiidagi nukleotidlar ketma-ketligi va unda joylashgan genlar soni organizm evolyutsiyasi va tuzilishining murakkabligiga bog'liq. Hozirgi vaqtda odam genomining tuzilishi to'liq ochilgan va har bir hujayra va a'zodagi genlar soni ma'lumdir (1.7-rasm).

Limfatik hujayralar 374
 Endotelial (qoplovchi)
 qobiq 1031
 So'lak bezi 17
 Qalqonsimon bez 584
 Qalqonsimon oldi bezi 46
 Silliqliq mushaklar 127
 Sut bezi 696
 Oshqazon osti bezi 1094
 Qorataloq 1094
 Buyrak usti bezlari 658
 O't qopchasi 786
 Katta charvi (oshqozon va
 ichakni qoplaydi) 163
 Ingichka ichak 297
 Yo'ldosh 1290
 Prostata 1283
 Skelet mushagi 735
 Oq qon hujayrasi 2164



Miya 3195
 Ko'z 547
 Suyak 904
 Yog' to'qimasi 581
 Timus 261
 Qizilo'ngach 76
 O'pka 1887
 Yurak 1195
 Jigar 2091
 Eritrotsit 22
 Yo'g'on ichak 879
 Buyrak 712
 Tuxumdon 504
 Urug'don 370
 Bachadon 1859
 Teri 620
 Embrion 1989
 Moyak 1232
 Sinovial qobiq 813

1.7-rasm. Insonning turli a'zo va tizim hujayralaridagi genlar miqdori

1.7-rasmdan ko'rinib turibdiki, insonning turli a'zo va tizim hujayralarida genlarning miqdori har xil. Masalan, so'lak bezining hujayralarida 17 gen bo'lsa, timusda – 261, buyraklarda – 712, jigarda – 2091, yurakda – 1195, o'pkada esa – 1887 ta gen mavjud. Taqdim etilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, hujayra qanchalik murakkab tuzilgan va uning funksional imkoniyatlari yuqori bo'lsa, genlarning miqdori ham shunchalik yuqori.

Genetik materialning o'zgarishi va tartibga solinishi. Ko'p hujayrali organizmning har bir hujayrasi bir xil DNK ketma-ketligi shaklida bir xil genetik ma'lumotlarni saqlaydi. Bir organizmning turli hujayra turlari o'rtasidagi farqlar umumiy genetik ma'lumotning differensial ekspressiyasi bilan izohlanadi. Faol xromatin tarkibidagi DNK nukleazalar (DNKaza I) ta'siriga sezgir bo'lgan uzun qismlarni

(100000 asos juftlari) o'z ichiga oladiki, bu transkripsiyaga imkoniyat yaratadi. Faol xromatinning katta qismi orasida DNK-aza I ga yanada yuqoriroq sezgirlikka ega bo'lgan 100–300 nukleotiddan tashkil topgan kalta qismlar (gipersezgir saytlar) ham aniqlangan. Ular, odatda, faol gendan oldinda joylashgan va transkripsiyani kuchaytiruvchi enxanser elementlari bo'lishi mumkin.

Elektron mikroskop ostida interfazadagi yadroda transkripsion nafaol geteroxromatin va transkripsion faol euxromatinni ko'rish mumkin. Geteroxromatinning 2 turi ajratiladi: sentromerlar va xromosomalarning oxirgi qismlari (telomerlarga) yaqin joylashgan konstitutiv(doimonofaol); fakultativ(vaqtinchatranskripsiyanuvchi) xromatin. Eksperimental tekshiruvlarga ko'ra, urg'ochi sutemizuvchilarning ikki X-xromosomasidan biri transkripsion deyarli nafaoldir, ammo gametogenez va embriogenezning dastlabki bosqichlarida geteroxromatin X-xromosoma transkripsion faol holatda bo'ladi, ya'ni fakultativ geteroxromatin xususiyatlari namoyon bo'ladi.

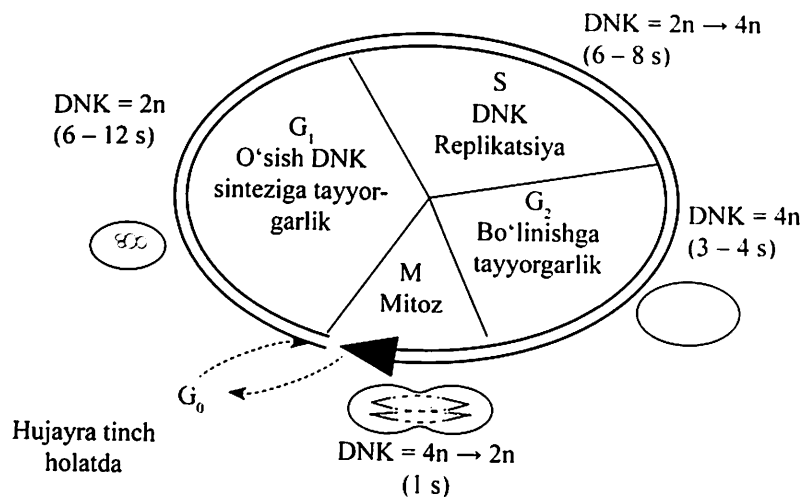
Hujayralar ixtisoslashuvi DNK molekulasiining turli bo'limlarini, ya'ni turli oqsillarning sinteziga ma'sul bo'lgan genlarning faollanishi tufayli yuz beradi. Boshqa tomondan esa, ontogenez va adaptatsiya jarayonida ayrim genlarni "ochilishi" yoki "yopilishi" kuzatiladi.

Replikatsiya va hujayraning bo'linish fazalari

Hujayralarning o'sish va bo'linish jarayonlari barcha organizmlarning hayotini belgilaydi. Ammo hujayralar bo'linishidan oldin o'zining genomidan yuqori aniqlik bilan nusxa olishi, juda ko'p yuqori va kichik molekullali moddalarni sintezlashi kerak. Bu jarayonlarning yig'indisi eukariot hujayra bo'linishini ta'minlaydi va «**hujayra sikli**» deb nomlanadi (1.8-rasm).

Hujayra siklining davomiyligi bo'linayotgan hujayraning turiga bog'liq. Katta odamlarda hujayra sikli taxminan 8 soatni tashkil qiladi, ba'zi turdagi hujayralarda esa yillab bo'lishi mumkin. Hujayra siklining G_1 , S, G_2 , M fazalari o'zining davomiyligi bilan farqlanadi, bu ayniqsa G_1 fazada yaqqol namoyon bo'ladi: ba'zi hujayralarda bu

fazaning davomiyligi deyarli nolga teng bo'lishi mumkin yoinki shu darajada uzoq bo'lishi mumkinki, go'yo hujayra bo'linmayotgandek tuyiladi. Bu holat hujayraning tinch holati deyiladi (G_0 faza). Masalan, neyron hujayralari umuman bo'linmaydi, ichak epiteliysi hujayralari doimo bo'linadi va **tez proliferatsiyalanuvchi hujayra** deyiladi. Bu hujayralarda bo'linishga tayyorgarlik 24 soat bo'ladi. O'pka, buyrak va jigar hujayralari shikastlanishga javoban bo'linadi.



1.8-rasm. Eukariotlarda hujayra sikli fazalari: $2n$ – xromosomalarning diploid to'plami (23 xromosoma 2 nusxadan); $4n$ – xromosomalarning tetraploid to'plami.

Tashqi signallar hujayra sikllarini o'tishini jadallashtirishi yoki susaytirishi mumkin. Bunday signallarga o'sish omillari, interleykinlar, gormonlar kiradi va ular ma'lum bir turdagi hujayralarning proliferatsiyasini ta'minlash yoki jadallashtirishi mumkin. Signal molekulalar spetsifik membrana retseptorlari bilan bog'lanib, yadroga hujayra ichi signallarni o'tishini va ma'lum genlarning transkripsiyasini jadallashtiradi. Bunda birinchi bo'lib **siklin** oqsillarini sintezlovchi genlar faollashadi.

Siklinlar 2 guruhga bo'linadi: **G1-siklinlar** (D va E) va mitotik siklinlar (A va B) (1.3-jadval).

1.3-jadval

Hujayra siklining siklinlar bilan boshqarilishi

Siklin	Kinaza	Vazifasi
D, E	CDK4, CDK6	G_1 fazadan S fazaga o'tishini boshqaradi
A	CDK2	S faza boshida DNK sintezini faollashtiradi
B	CDK1	G_2 fazadan M fazaga o'tishini boshqaradi

Siklinga bog'liq kinazalar (CDK) siklinlarni bog'lab, ularni faol shaklga o'tkazadi va spetsifik (transkripsiya omillari, transkripsiya omillarining ingibitor) oqsillarining fosforillanishi natijada replikasiya jarayonida qatnashuvchi fermentlar sintezini boshqaradi.

Siklinlar sintezi hujayra siklining fazalariga tayyorgarlikda boshlanadi, ularning konsentratsiyasi ortadi, bosqich tugagandan so'ng keskin pasayadi. Funktsiyasi tugagan siklinlar, ular faolligini ingibirlovchi oqsillar bilan bog'lanadi va parchalanadi.

1.4. DNK replikatsiyasi

DNK va RNK strukturasi — organizm 2 turdagi axborot oqimini shakllantiruvchi “axborotlarning yozilish” usulidir. Birinchi oqim DNK molekulasidagi axborotlarning qayta yozilishini ta'minlaydi. Bunda DNK molekulasi 2 marotaba ortadi va bu jarayon «**replikatsiya**» deb nomlanadi. Buning natijasida ona hujayra genomidagi axborot, ya'ni barcha genlar yig'indisi yoki organizmdagi barcha RNK va oqsillarning strukturasi to'g'risidagi yo'riqnoma ikkinchi bo'linishida qiz hujayralarga o'tadi. Ikkinchi oqim hujayraning hayoti davomida amalga oshadi. Bunda genlardagi axborotlardan nusxa olinadi (**transkripsiya**) va mRNK polinukleotidlar zanjiri shakllanadi. Bu esa xususiy oqsil sintezi uchun matritsa vazifasini o'taydi. So'ng mRNK nukleotidlar ketma-ketligida yozilgan axborot aminokislota tiliga tarjima qilinadi (**translyatsiya**). Natijala oqsil sintezlanadi, ya'ni genotip fenotip ko'rinishida namoyon bo'ladi. Axborotlarni DNKdan RNK va oqsilga o'tkazilishi **molekulyar genetikaning markaziy**

dogmasi hisoblanadi. Bu qoidani Frensis Krik yaratgan. Bu qoidaga asosan genetik axborot oqsildan RNKga o'tishi mumkin emas, ammo RNKdan DNKga o'tishi mumkin. Bu dogma ba'zi RNK-tutuvchi viruslardan tashqari barcha tirik organizmlar uchun xos.

Nuklein kislota va oqsillarning matritsa asosidagi sintezi axborotning o'ta yuqori darajada aniqlik bilan o'tishini ta'minlaydi. Jumladan, replikatsiyada qiz DNK molekulasi ona DNK molekulasi asosida sintezlanadi. Oqsil sintezi uchun kerak bo'lgan barcha RNKlar sintezi DNK molekulasidagi ma'lum bir sayt(gen)lardan ko'chiriladi. mRNK yangi oqsil sintezi uchun matritsa bo'lib hisoblanadi.

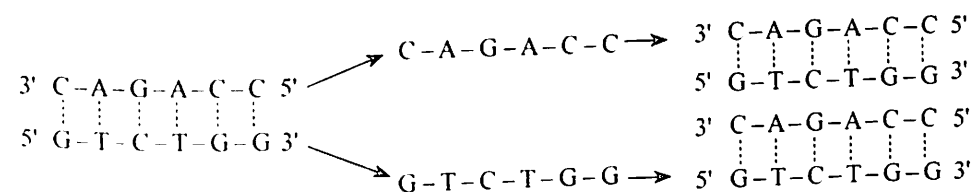
Tashqi va ichki omillar ta'sirida yuzaga keladigan nuqsonlarni yo'qotish matritsa asosidagi sintezning yana bir ko'rinishi bo'lib – u **reparatsiya** deb nomlanadi. Bu replikatsiyaning cheklangan ko'rinishi bo'lib, shikastlanmagan DNK zanjirining qismi asosida nuqsonlarni yo'qotadi va birlamchi strukturani tiklaydi. RNK-tutuvchi viruslarning eukariot organizmlar hujayralarida ko'payishida yangi DNK molekulalarini sintezlash jarayonida virusning RNKsi matritsa bo'lib xizmat qiladi. Bu **teskari transkripsiya** deb nomlanadi. Olimlarning fikricha qaytar transkripsiya nafaqat o'sma hujayralarining kelib chiqishida, balki hujayralarning fiziologik rivojlanishi va differensirovkasida ham kuzatilishi mumkin.

Genetik axborotni o'tkazishning barcha usullari matritsa mexanizmiga asoslangan, demak matritsa albatta bo'lishi kerak. Replikatsiyada matritsa sifatida DNKning bir zanjiri (viruslarda RNK), transkripsiyada — DNKning ma'lum bir qismi (to'g'ri transkripsiya) yoki RNK (teskari transkripsiya), translyatsiyada – mRNK, ya'ni matritsa sifatida albatta nuklein kislota xizmat qiladi. Matritsa yaqori aniqlik va tejamkorlik asosida hujayradagi genetik axborotni yaratishi mumkin. Matritsada axborotlarning yuqori aniqlikda ko'chirilishi nukleotidlardagi azot asoslarining *komplementarlik qoidasi* asosida kechadi, bunda A ni T bilan (yoki RNKda U bilan), G ni S bilan komplementar bog'lanishi kelib chiqadi. Buning natijasida yangi sintezlangan polinukleotid zanjiridagi nukleotidlar ketma-ketligi matritsa zanjiriga komplementar bo'lib qoladi.

Replikatsiyaning molekulyar mexanizmlari

Tirik organizmlarda hujayra bo'linishidan avval hujayra siklining S fazasida DNK miqdorining 2 marotaba ortishi kuzatiladi, buning natijasida har bir bo'lingan qiz hujayra ona hujayradagi kabi bir xil xromosomalarning yig'indisini oladi. Xromosomalarning 2 marotaba ortishi **replikatsiya** (reduplikatsiya) deyiladi. Xromosomalar bir DNKning qo'sh spiralini tutadi. Replikatsiya jarayonida ona DNKsining har bir polinukleotid zanjiri yangi komplementar polinukleotid zanjirini sintezlash uchun matritsa bo'lib xizmat qiladi. Hosil bo'lgan yangi qo'sh spiral zanjirli DNK bir ona va bir qiz polinukleotid zanjirini tutadi. DNKning bunday bo'linish mexanizmi “yarim konservativ” usul deb nomlanadi.

Yangi sintezlangan qiz zanjirining birlamchi tuzilishi ona zanjirning birlamchi tuzilishi bilan belgilanadi. Buning asosida nukleotidlardagi azot asoslarining komplementarlik qoidasi yotadi, bu qoida asosida $G = C$ va $A = T$.



Replikatsiya jarayonida qatnashuvchi fermentlar va oqsillar juda tez va aniqlik bilan ishlaydi, bu maxsus multifermant kompleksning faoliyati hisobiga kechadi.

1957-yili Metyu Meselson va Franklin Stal tirik organizmlarda DNK replikatsiyasi yarim konservativ mexanizm asosida kechishini tasdiqlashdi. Ularning fikricha, DNK qo'sh spirallarining bir-biridan ajragan zanjirlari matritsa bo'lib xizmat qiladi va ularga asoslanib DNKning yangi komplementar qiz zanjirlari hosil bo'ladi. Bunda nukleotidlar matritsa bo'ylab komplementarlik asosida tizilishadi, o'zaro esa DNK-polimeraza fermenti yordamida fosfodiefir bog'lari bilan bog'lanishadi. Ammo keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, DNK-polimeraza yangi DNK zanjiri sintezini erkin nukleotidlardan boshlay olmas ekan, u faqat polinukleotid zanjirini uzaytirishi mum-

kin, sintezni boshlash uchun esa “achitqi” (zatravka) bo‘lishi kerak ekan. DNK replikatsiyasining zamonaviy mexanizmi murakkab ko‘p bosqichli jarayon bo‘lib, eukariot va prokariotlarda o‘zgacha kechadi.

DNK replikatsiyasi uchun quyidagilar bo‘lishi shart:

1) yangi zanjirni sintezlash uchun struktur materiallar – dezoksiribonukleozidtrifosfatlar (dATF, dTTF, dGTF va dSTF);

2) bir-biridan ajragan DNK qo‘sh spirali;

3) achitqining hosil bo‘lishi;

4) achitqi va yangi zanjirni sintezlashda qatnashuvchi fermentlar

Replikatsiya jarayonini 4 bosqichga bo‘lish mumkin:

1) replikativ ayrining hosil bo‘lishi (initsiatsiya);

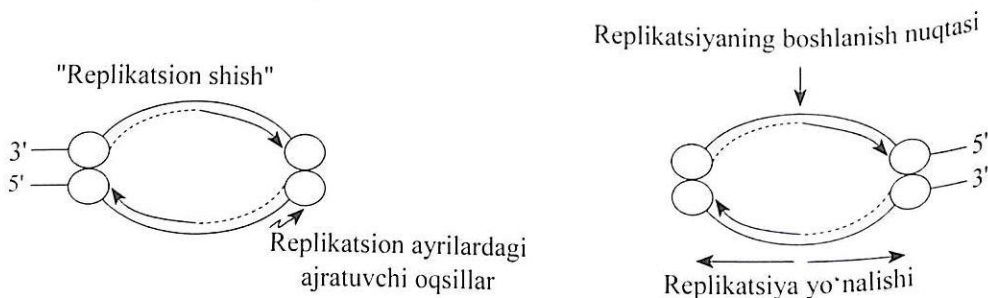
2) yangi zanjir sintezi (elongatsiya);

3) praymerlarni olib tashlash;

4) DNK qo‘sh zanjiri sintezini tugallash (terminatsiya).

Replikatsiyaning initsiatsiya bosqichi. Insonning barcha xromosomalaridagi DNK molekulasi taxminan 3,1 milliard nukleotiddan tashkil topgan. Eukariot hujayralarida replikatsiya tezligi xromosomaning uzunligiga qarab, bir daqiqada 500 dan 5000 nukleotidgachadir. Demak, genomni to‘liq replikatsiyasi uchun 1000 (42 kun) dan to 10000 (420 kun) soatgacha vaqt talab qilinadi. Ammo inson genomining to‘liq ikkilanishi atigi taxminan 8 soatni talab qiladi. Buning sababi DNK sintezining initsiatsiyasi xromosomaning bir necha ming saytlarida baravar boshlanishidir.

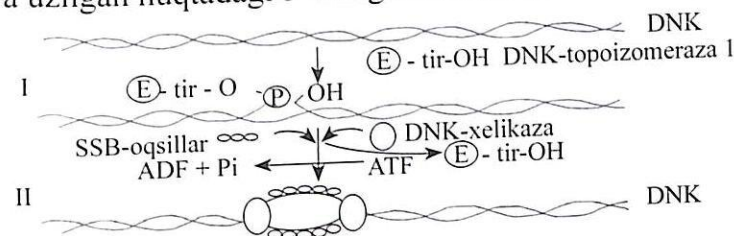
Ular replikatsiya initsiatsiyasining saytlari yoki **oridjinlar** (*origin — kelib chiqish*) deyiladi. «Sayt» deb genomning bir bo‘lagi tushuniladi (1.9-rasm).



1.9-rasm. Oridjinlarda replikatsiyaning ketishi

Oridjinlar ma‘lum bir nukleotidlar ketma-ketligini saqlashi mumkin. 2 replikatsiya oridjinlari orasi replikatsiya birligi yoki **replikon** deb nomlanadi. Oridjinlarda DNK-topoizomera I replikatsiyani ikki yo‘nalishda boshlab beradi. Bunda ikki replikativ ayrilar hosil bo‘ladi. Bu ikki ayrida qarama-qarshi yo‘nalishlarda sintez boshlanadi va keyingi replikon bilan uchrashguncha davom etadi, ya‘ni ikki replikativ ayri qo‘shilganda replikatsiya tugaydi.

Eukariotlarda DNK sintezi hujayra siklining S fazasida kechadi. Replikatsiyani boshlash uchun spetsifik regulyator signal oqsillar – o‘rish omillari kerak. Ular hujayra membranasining retseptorlari bilan bog‘lanadi, signalni hujayra ichi (yadro)ga o‘tkazadi va replikatsiyani boshlash uchun turtki bo‘ladi. Yangi polinukleotid zanjirlar sintezi faqatgina ona DNK qo‘sh spiralinig bir qismi ajralgandan so‘ng boshlanadi. Bunda DNKning ma‘lum bir saytlarida mahalliy denaturatsiya kuzatiladi, zanjirlar bir-biridan ajraladi va replikativ ayri hosil bo‘ladi. Replikativ ayrining hosil bo‘lishida oqsillar va fermentlar qatnashadi. DNK-topoizomera I qo‘sh spiralning bir zanjirida fosfoefir bog‘ini uzadi va uzilgan nuqtadagi 5'-uchga birikadi (1.10-rasm, I).



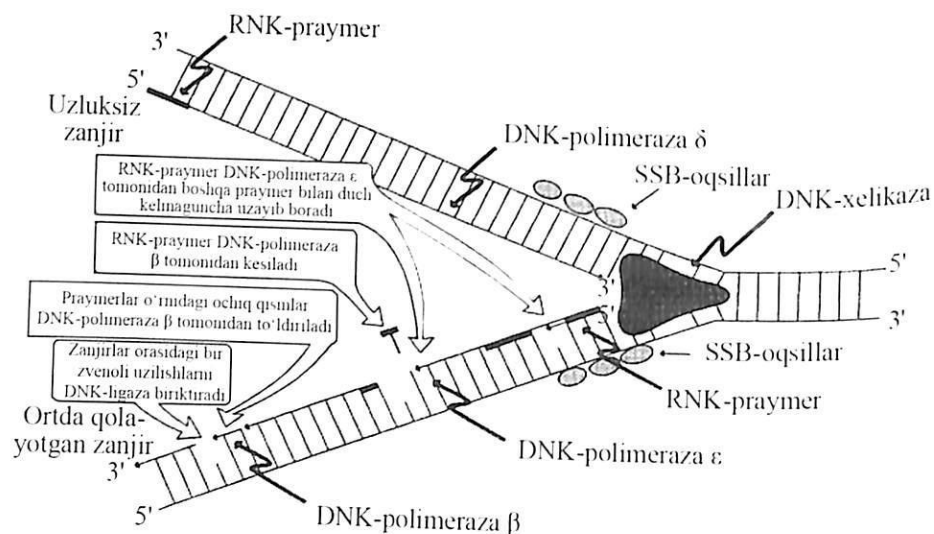
1.10-rasm. Replikatsiyaning boshlanishi

Replikativ ayri hosil bo‘lgandan so‘ng ferment uzilgan joyni tiklaydi va DNK molekulasidan ajraladi. DNK qo‘sh zanjiridagi vodorod bog‘larining uzilishini DNK-xelikaza amalga oshiradi. U ATF energiyasi va Mg^{+2} ishtirokida spirallanishni bo‘shashtiradi va zanjirlar ajraladi. Bu jarayonning amalga oshishiga maxsus SSB-oqsillari (*single strand binding proteins*, DNK zanjirlari bilan bog‘lanuvchi oqsillar) yordam beradi. Ular azot asoslarni qoplamay DNK molekulasi bir zanjirining butun uzunligi bo‘ylab bog‘lanadi

va komplementar qayta bog'lanishining oldini oladi (1.10-rasm, II). SSB-oqsillari bir zanjirli DNK qismlariga, ularning birlamchi strukturasidan qanday bo'lishiga qaramay, yuqori spetsifiklikka egadir.

Elongatsiya bosqichi. DNK replikasiyasi DNKga bog'liq DNK-polimerazalar ishtirokida kechadi. Ushbu fermentlar faqat zanjirlari bir-biridan ajralgan matritsa vazifasini bajaruvchi qo'sh zanjirli DNK mavjud bo'lgandagina katalitik faollikni namoyon qiladi. DNK sintezi $5' \rightarrow 3'$ yo'nalishida kechadi, ya'ni yangi nukleotid mavjud nukleotid zanjiridagi erkin $3'$ -ON uchga birikadi. Sintezlanayotgan zanjir doimo matritsa vazifasini bajaruvchi zanjirga antiparallel kechadi.

Eukariot hujayralarida DNK sintezida 5 xil DNK-polimerazalar (α , β , ϵ , δ – yadro, γ - mitoxondrial) qatnashadi. Replikatsiyani DNK-polimeraza α boshlab beradi. U bir zanjirli DNKning maxsus saytiga birikadi va avval 8–10 ribonukleotidlardan tashkil topgan RNK — praymerni, so'ng ellikka yaqin dezoksiribonukleotidlarni sintezlaydi (jami 60 nukleotid qoldig'i) (1.11-rasm).



1.11-rasm. Eukariot hujayralarida DNK sintezi

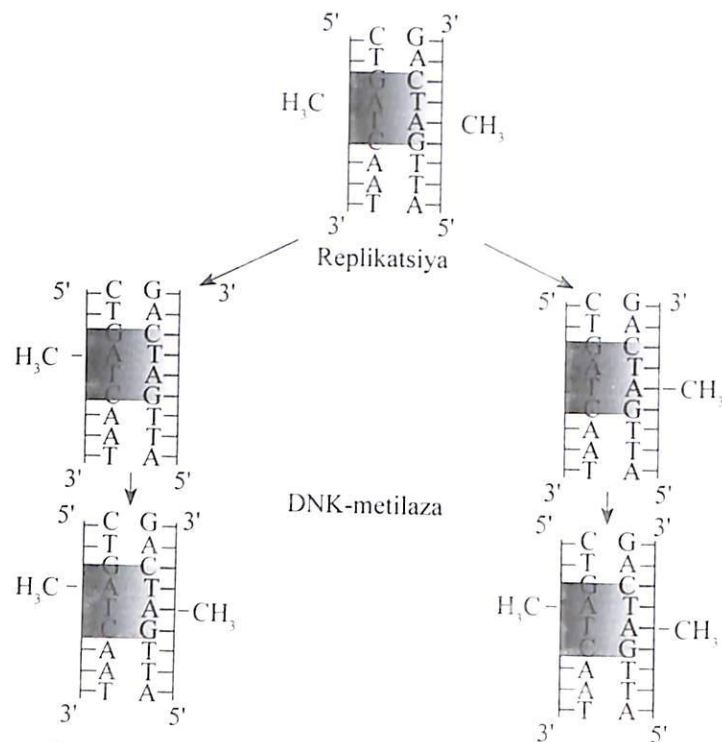
Bu oligonukleotid matritsa bilan qo'sh zanjir fragmentini hosil qiladi va DNK-polimeraza δ birikishini osonlashtiradi. Bu ferment DNK

zanjiri bo'ylab $5' \rightarrow 3'$ yo'nalishida harakatlanib, komplementarlik qonuni asosida yangi qiz zanjirni dezoksiribonukleozidtrifosfatlardan sintez qiladi. Ferment tomonidan keyingi nukleotidni tanlash matritsaga bog'liq, avval dezoksiribonukleozidtrifosfatlardagi azot asoslari ona zanjirdagi azot asoslari bilan vodorod bog'ini hosil qiladi. So'ng dezoksiribonukleozidtrifosfatlar parchalanishidan ajralgan energiya nukleotidlararo $3',5'$ -fosfodiefir bog'larini hosil qilishga sarflanadi.

Yuqori qayd etganimizdek, har bir replikativ ayrida qiz zanjirlar sintezi 2 yo'nalishda kechadi. Ammo faqatgina bir tomonda sintezning yo'nalishi replikativ ayrining yo'nalishi bilan mos keladi, bunday zanjir **uzluksiz zanjir** hisoblanadi. Ikkinchi matritsada qiz zanjirlar sintezida DNK-polimeraza α va ϵ qatnashadi va sintezni $5' \rightarrow 3'$ yo'nalishida, ammo replikativ ayri yo'nalishiga qarama-qarshi yo'nalishida amalga oshiradi. Shuning uchun bu zanjirda fragmentar sintez amalga oshiriladi va qisqa zanjirli fragmentlar – «**Okazaki fragmentlari**» (ushbu fragmentlarni ilk bor aniqlagan yapon olimi Okazaki nomiga qo'yilgan) hosil bo'ladi. Sintezlangan bunday qiz zanjir «**ortda qoluvchi zanjir**» deb nomlanadi. Okazaki fragmentlari taxminan 100 nukleotid qoldig'idan tashkil topgan va o'zida praymerni tutadi. Okazaki fragmentlari tarkibidagi praymerlar DNK-polimeraza β fermenti yordamida $5'$ -uchdan yakka-yakka ribonukleotid shaklida uzila boshlaydi. $3'$ -uchning erkin ON-guruhiga DNK-polimeraza β uzib tashlangan ribonukleotidfosfatlar soniga mos ravishda dezoksiribonukleotidlarni biriktiradi. **DNK-ligaza** fermenti DNK zanjiri bir fragmenti dezoksiribozasining $3'$ -OH guruhi va keyingi fragmentning $5'$ -fosfati orasidagi fosfodiefir bog'i hosil bo'lishi reaksiyasini katalizlaydi. Reaksiya ATF energiyasi hisobiga boradi va shu tariqa qator Okazaki fragmentlari ulanib, DNK zanjiri hosil bo'ladi.

DNKning yetilishi metillanish, telomerazalar ta'sirida uzayish va reparatsiyani o'z ichiga oladi. Replikatsiya tugagandan so'ng azot asoslarining metillanishi kuzatiladi. Metil guruhlari -GATC-ketma-ketligidagi adenin va -GC-ketma-ketligidagi sitozin molekulasiga kiritiladi. DNK molekulasida metillangan asoslar

1–8 %ni tashkil qiladi. Bunday modifikatsiyalar metiltransferazalar ishtirokida kechadi, metil guruhi donori bo‘lib S-adenozilmetionin (SAM) qatnashadi. DNK molekulasida metil guruhlarning bo‘lishi xromosoma strukturasi shakllanishini osonlashtiradi va genlar transkripsiyasini boshqaradi (1.12-rasm).

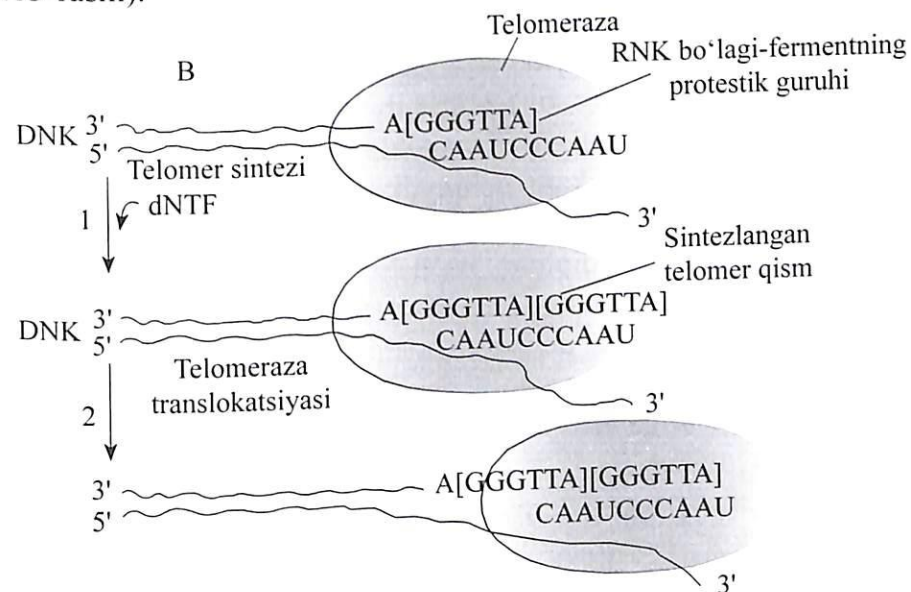


1.12-rasm. Replikatsiyadan so‘ng yangi DNK molekulalarining metillanishi

Har bir xromosomaning uchlarida spetsifik nukleotidlar ketma-ketligi mavjud. Ular -GGGTTA- oligonukleotidlarning ko‘plab (100–1000) marotaba takrorlanishi oqibati bo‘lib, telomer ketma-ketlik yoki oddiyroq telomer DNK deyiladi. Telomerlar xromosomalarning oxirgi informativ ketma-ketligini, ya‘ni genetik axborotni saqlab qolish uchun zarurdir. Replikatsiya tugagach, DNK qiz zanjirlarining 5‘-uchlari to‘liq shakllanmaganligicha qoladi, chunki praymerlar olib tashlangach, bu fragmentlar replikatsiyalanmagan bo‘lib qoladi.

Buning sababi, praymerlar olib tashlangandan so‘ng hosil bo‘ladigan bo‘shliqlarni to‘ldiruvchi DNK-polimeraza β fermenti DNKda sintezni 3‘-uchdan 5‘-uchga qarab olib bora olmaydi.

Shunday qilib, replikatsiyaning har bir siklida sintezlangan zanjirlarning 5‘-uchlari kaltaroq bo‘lib qoladi. Ammo bunday yo‘qotishlar xromosomal genetik axboroti uchun havf tug‘dirmaydi, chunki DNKning qisqarishi telomerlar hisobiga bo‘ladi. Ko‘pchilik hujayralarda qarish jarayonida telomerlarning qisqarishi organizm hayot davomiyligini aniqlovchi muhim omil hisoblanadi. Ammo embrional va boshqa tez bo‘linuvchi hujayralarda xromosoma oxirlarini yo‘qotish katta havf tug‘diradi, chunki bu holda DNKning qisqarishi juda tez kechadi. Eukariotik hujayralarida replikatsiyaga uchramagan 5‘-uchlarni tiklanishini ta‘minlovchi **telomeraza** fermenti bor. Ushbu ferment prostetik guruh sifatida xromosomalarning telomer qismi sintezida matritsa vazifasini bajaruvchi RNK saqlaydi (1.13-rasm).



1.13-rasm. Telomeraza ishtirokida DNKning telomer qismlari sintezi

Ko‘pchilik somatik hujayralarda telomeraza nafaol, chunki odatda bu hujayralar o‘zi va avlodlari hayoti davomiyligi uchun yetarli bo‘lgan telomer DNK uzunligiga egadir. Ammo tez proliferatsiyalanuvchi hujayralar – limfotsitlar, ilikdagi o‘zak hujayralari, epiteliy hujayralari, teri epidermisi va boshqalarda telomerazalarning uncha yuqori bo‘lmagan faolligi aniqlanadi. O‘sma hujayralarda esa telomerazalar faolligi yuqoridir.

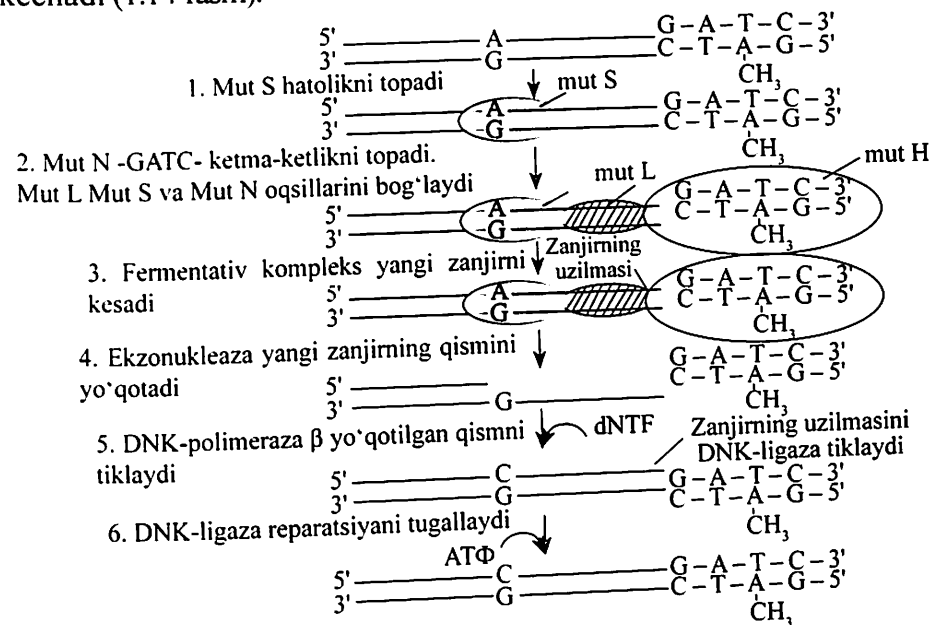
Tirik organizmlarda turli xil ta'sirotlar natijasida DNK molekulasidagi nuqsonlarni tiklash jarayoni *reparatsiya* deyiladi.

Barcha reparatsiya mexanizmlari DNKning qo'sh zanjirli molekula ekanligiga asoslangan, ya'ni hujayrada genetik axborotning 2 nusxasi mavjud. Agar ikki zanjirning birida nukleotid ketma-ketligida biron-bir nuqson (o'zgarish) kuzatilsa, axborotni qayta tiklash mumkin, chunki ikkinchi (komplementar) zanjir saqlanib qolgandir. Reparatsiya bir necha bosqichda kechadi. Birinchi bosqichda DNK komplementar zanjirlaridagi nuqsonlar aniqlanadi. Ikkinchi bosqichda nokomplementar nukleotidlar yoki asoslar qirqib olinadi, uchinchi va to'rtinchi bosqichlarda nuqsonlar komplementarlik asosida tiklanadi.

Ammo nuqsonlarning turiga qarab reparatsiya bosqichlari va fermentlari o'zgarib turadi. DNKning ikki zanjirida baravariga nuqson paydo bo'lishi kamdan-kam uchraydi. Jinsiy hujayralarda bunday nuqsonlar tiklanmaydi, chunki jinsiy hujayralarda ularning tiklanishi uchun xromosomalar diploid bo'lishi kerak. DNK zanjirlarida komplementarlikning buzilishi spontan (ta'sirotsiz) bo'lishi mumkin, masalan nukleotidlarning dezaminlanishi va depurinlanishi kabi.

DNK replikasiyasining aniqlik darajasi o'ta yuqori, ammo 10^5 – 10^6 nukleotid qoldiqlariga asoslar juftlashuvining 1 xatosi yuzaga kelishi mumkin va bunda A–T, G–S nukleotidlar juftligi o'rniga DNKning qiz zanjirida matritsaga komplementar bo'lmagan nukleotidlar kirib qolishi mumkin. Reparatsiya jarayonida qatnashuvchi fermentlar nuqsonli matritsali zanjirni -GATC- nukleotidlar ketma-ketligida adeninning metillangan hosilasi orqali aniqlaydilar. Fermentlar qiz zanjirlardagi nukleotid qoldiqlari metillangunga qadar, reparatsiya xatoliklarini topishlari va yo'qotishlari zarur.

Nokomplementar nukleotidni topish va uzib tashlash mut S (noto'g'ri juftlikni topadi va u bilan birikadi), mut H (-GATC- ketma-ketlikning metillangan qismiga birikadi) va mut L (ular orasida bog'lovchi oqsil vazifasini bajaradi) kabi spetsifik oqsillar ishtirokida kechadi (1.14-rasm).



1.14-rasm. DNK zanjiridagi reparatsiya jarayoni

Mut L ning qo'shilishi faol ferment hosil bo'lishini tugallaydi. Hatolikni saqlovchi qismda mut S, mut L, mut H kompleksining shakllanishi va mut H oqsilda endonukleaz faollikning paydo bo'lishiga olib keladi. Fermentativ kompleks metillanmagan zanjirdagi fosfoefir bog'ini gidrolizlaydi.

Ekzonukleaza zanjirning erkin uchlariga birikib, 3'-uchdan 5'-uch tomon yurib, bittadan nukleotidlarni ajratib tashlaydi va shu tariqa nokomplementar juftlikni yo'qotadi. Ochiq qolgan joylar DNK-polimeraza β tomonidan to'ldiriladi, zanjirning asosiy va qayta sintezlangan qismlari DNK-ligaza fermenti yordamida biriktiriladi. Ushbu fermentlarning yaxshi ishlashi uchun reparatsiya jarayonida xelikaza va SSB-oqsillar ishtirok etishi zarur.

Insonning har bir hujayrasi purin va dezoksiriboza orasidagi N-glikozid bog'ining uzilishi natijasida 1 sutkada 5000 purin asosini yo'qotadi. Bu holatda DNK molekulasining ushbu yerlarida azot asoslaridan holi va AP-sayt (AP-site, yoki apurin saytlari) deb ataluvchi qism paydo bo'ladi. Nuqsonning bu tipi DNK-insertaza (ingl. *insert* — qo'ymoq), fermenti yordamida tuzatiladi: u dezoksiribozaga asosni komplementarlik qoidasi asosida biriktirishi mumkin. Bu holatda DNK zanjirini uzishga, noto'g'ri nukleotidni kesishga va uziqlikning reparatsiyasiga hojat qolmaydi.

Komplementar o'zaro bog'lanishlarning aniqligi purin va pirimidin asoslarini tautomer shaklda juftlashishi uchun qulay holatda ekanligiga bog'liqdir. Tashqi muhitning fizik va kimyoviy omillari DNK zararlanishning 4 tipini chaqiradi (1.4-jadval).

1.4-jadval

DNKning zararlanish tiplari		
TIP	TURI	ZARARLANISH
I	Ayrim nukleotidlarga tegishli	
	A	Depurinlanish
	B	Sitozinning uratsilgacha dezaminlanishi
	D	Adeninni gipoksantingacha dezaminlanishi
	E	Asoslarni alkillanishi
	F	Nukleotidlarni qo'yilishi yoki deletsiyasi
	G	Asoslarning analoglarini qo'shilishi
II	Juft nukleotidlarga tegishli	
	A	Ultrabinafsha nurlari ta'sirida timin dimerlarining hosil bo'lishi
	B	Bifunksional alkillovchi moddalar ta'sirida ko'ndalang bog'larning hosil bo'lishi
III	Zanjirlarning uzilishi	
	A	Ionlashtiruvchi radiatsiya
	B	DNK karkasining radioaktiv dezintegratsiyasi
IV	Bo'ylama bog'lar	
	A	Bir yoki turli zanjirlar asoslari orasida
	B	DNK va oqsil molekulalari orasida (masalan, gistonlar bilan)

Sitozinning dezaminlanish reaksiyalari va uni uratsilga aylanishi, adeninning gipoksantingacha, guaninning ksantingacha aylanishi depurinizatsiyaga nisbatan juda ham oz uchrab, sutkasiga bir genomga 10 reaksiyani tashkil etadi. Spontan zararlanishning bu tipini to'g'rilash DNK-N-glikozilaza fermenti ta'sirida kechadi. Sitozinning metil-lanishi reparatsiyalanmaydi va shuning uchun havflidir. Uning spon-tan dezaminlanish mahsuloti DNK uchun xos bo'lgan timin bo'lib, u DNK-N-glikozilaza tomonidan tanilmaydi.

DNKga radiatsion hamda kimyoviy tabiatli turli mutagen omillar ta'siri natijasida indutsirlangan zararlanishlar yuzaga keladi. Ultrabinafsha nurlanish ta'sirida pirimidin asoslari (timin va sito-zinda) tarkibidagi C₅ va C₆ uglerodlari orasidagi qo'sh bog' uzilib, dimerlar hosil bo'lishi mumkin. Ularni qaysi asoslar birikkanligiga qarab timin, sito-zin yoki timin-sitozin dimerlari deb ataladi. Pirimidin dimerlarini ajratib tashlash **fotoliazalar** ta'sirida kechadi.

DNKdagi azot asoslari alkillanish, oksidlanish, qaytarilish yoki formamid guruhlari bilan bog'lanish kabi turli zararlanishlarga uchra-shi mumkin. AP-sayt reparatsiyasi yoki faqat dezoksiribozani asosga komplementarlik qoidasiga asosan biriktiruvchi DNK-insertaza, yoki reparatsiya jarayonida ishtirok etuvchi AP-endonukleaza, AP-ek-zonukleaza, DNK-polimeraza β va DNK-ligaza fermentlari kompleksi ishtirokida kechishi mumkin.

Reparatsiya organizmning butun umri davomida genetik material-ning nativ strukturasini saqlab turish uchun kerakdir. Reparatsiya tizimi fermentlari faolligini susayishi DNK molekulasida nuqsonlarni (mutatsiyalarni) to'planishiga olib keladi. Insonning ko'pchilik nasliy kasalliklarining sababi aynan reparatsiya jarayonining ayrim bosqichlarining buzilishi natijasidir. Masalan, pigmentli kseroder-bosqichlarining buzilishi natijasidir. Shu kabi boshqa funksiyalarga mas'ul bo'lgan fermentlar faolligi pasayadi. Reparatsion tizimining defekti UB-nurlariga o'ta sezuv-chanlik bilan namoyon bo'ladiki, bu terida bitmaydigan yaralar va odatda teri o'smalariga olib keluvchi qizil dog'larni hosil qiladi. Trixotiodistrofiya timin dimerlarini yo'qotishda ishtirok etuvchi

ferment faolligining pasayishi natijasi bo'lib, bu DNKni nur ta'siriga sezuvchanligini oshiradi. Kasallikning simptomlari: oltingugurtli soch oqsillari tarkibida yetishmasligi hisobiga sochlarni va ularning ildizlarini mo'rtlashishi, ko'p hollarda jismoniy va aqliy rivojlanishdan ortda qolish, teri va tishlar anomaliyalari. Ataksiya-teleangiektaziyada rentgen nurlanishiga sezgirlik ortadi; Fankoni kamqonligi bor bemorlarda ko'ndalang bog'lar reparatsiyasi tizimining ishlashi buzilgan. Bularning hammasi havfli o'smalar rivojlanishi chastotasining yuqori bo'lishligi bilan tavsiflanadi.

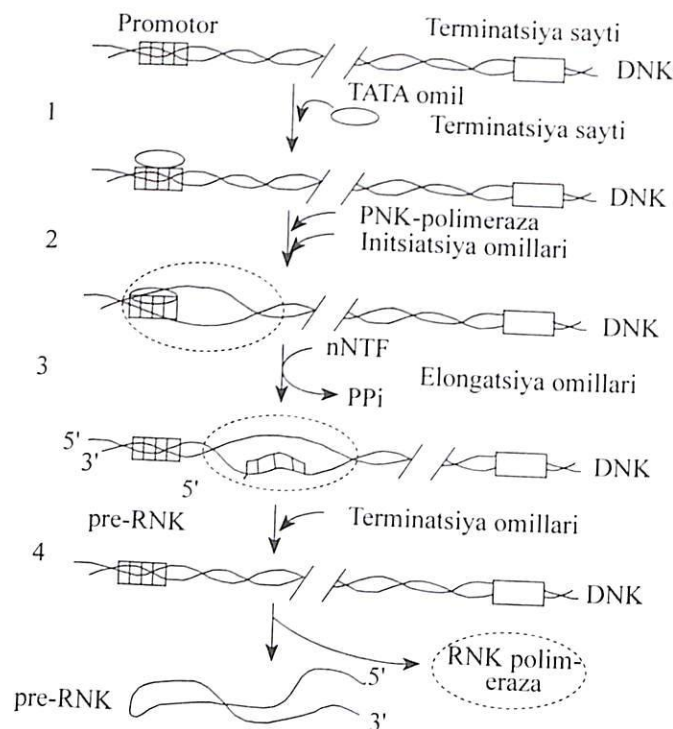
2-bob. RNK SINTEZI VA PROTSESSING

Transkripsiya — bu hujayrada genetik axborotlar realizatsiyasining birinchi bosqichi hisoblanadi. Transkripsiya jarayonida oqsil sintezi uchun matritsa vazifasini o'tovchi mRNK hamda struktur, adaptor va katalitik vazifalarni bajaruvchi transport va ribosomal RNKlar sintezlanadi. Eukariotlarda transkripsiya yadroda kechadi. Transkripsiya mexanizmi asosida komplementarlik qonuniyati yotadi ($G=C$ va $U=A$). Transkripsiya uchun DNK molekulasi matritsa hisoblanadi va transkripsiyada u o'zgarishga uchramaydi. Ribonukleozidtrifosfatlar (STF, GTF, ATF, UTF) — polimerizatsiya reaksiyasida ribonukleozidmonofosfatlar orasida 3',5'-fosfodiefir bog'larini hosil qilish uchun substrat va energiya manbayi bo'lib xizmat qiladi.

RNK molekulasining sintezi DNK molekulasining ma'lum bir saytlarida, ya'ni **promotorlarda** boshlanadi va **terminatsiya** saytlarida tugaydi. Promotor va terminator saytlari orasidagi DNK bo'lagi transkripsiyaning birligi hisoblanib, **transkripton** deyiladi. Har bir transkriptonda **informatsiya saqlamaydigan qismlar (intronlar)** bo'lib, ularning asosiy vazifasi boshqaruvchi transkripsion omillar bilan bog'lanishdir. Omillar oqsil tabiatli bo'lib, transkripsiya jarayonini jadallashtirishi yoki susaytirishi mumkin. Eukariot hujayralari transkriptonida informativ va noinformativ qismlarning nisbati 1:9 ni (prokariotlarda 9:1) tashkil qiladi. Har bir transkriptonda DNK molekulasining faqat bir zanjiri transkripsiyalanadi va u **matritsa** deb nomlanadi, ikkinchi zanjir esa — **kodlanuvchi** deyiladi. RNK sintezi 5'→3' yo'nalishida ketadi, bunda matritsaning DNK zanjiri doimo sintezlanayotgan RNK zanjiriga nisbatan antiparalleldir. Transkripsiya hujayraning bo'linish sikli fazalariga bog'liq emas, u hujayra yoki organizmning ma'lum bir oqsilga nisbatan bo'lgan ehtiyojiga ko'ra jadallashtirishi yoki susayishi mumkin.

RNK biosintezi DNKga bog'liq RNK-polimerazalar ishtirokida kechadi. Eukariot hujayralarining yadrosida 3 turdagi ixtisoslashgan RNK-polimerazalar mavjud: pre-rRNK sintezini boshqaruvchi **RNK-polimeraza I**, pre-mRNK sinteziga javob beruvchi **RNK-polimeraza II** hamda pre-tRNKni sintezlovchi **RNK-polimeraza III**. RNK-polimerazalar — oligomer oqsil bo'lib, 2α , 2β , δ subbirliklardan iborat. 2α subbirlik (mol. og'irligi 36000 D) initsiatsiyaga javobgar. 2β subbirlik (mol. og'irligi 151000–155000 D) elongatsiyada qatnashadi; δ -subbirlik promotorni taniydi va bu qismga RNK-polimerazani biriktiradi.

Transkripsiya jarayoni 3 bosqichdan iborat: initsiatsiya, elongatsiya va terminatsiya (2.2-rasm).



2.1-rasm. Transkripsiya bosqichlari: 1 –TATA omilining promotorga bog'lanishi. Promotorni RNK-polimeraza tanishi uchun transkripsion kompleks – TATA omil/TATA boks (promotor) hosil bo'lishi shart. TATA omil va TATA boks transkripsiya davrida bir biriga bog'liq holda bo'ladi, bu promotordan bir nechta RNK-polimerazalar foydalanishini osonlashtiradi; 2 – transkripsion ayrining hosil bo'lishi; 3 – elongatsiya; 4 – terminatsiya.

Promotorning faollanishi spetsifik oqsil — **TATA-omili** hisobiga kechadi. Uning promotor qismga birikishi RNK-polimerazaning birikishini yengillashtiradi. Bunda initsiatsiya omillari RNK-polimerazaning konformatsiyasini o'zgartiradi, DNK molekulasini despiralizatsiyalaydi va transkripsion ayrini hosil qiladi. Transkripsion ayrida matritsa RNK sintezi uchun tayyor holatda bo'ladi.

RNK-polimerazaning δ -subbirligi 8–10 nukleotidlar qoldig'idan iborat oligonukleotidni sintezlaydi, so'ng RNK-polimerazadan ajraladi, uning o'rniga elongatsiya omillari birikadi. Elongatsiya omillari RNK-polimerazaning faolligini oshiradi, DNK zanjirlarining ajralishini osonlashtiradi. RNK sintezi $5' \rightarrow 3'$ yo'nalishida DNK matritsa zanjiriga komplementar tarzda kechadi. Elongatsiya bosqichida transkripsion ayrida DNKning taxminan 18 nukleotidlar juftligi ochilgan bo'ladi. RNKning o'suvchi zanjiri DNK matritsa zanjirining 12 nukleotidlari bilan vaqtincha gibrid zanjirni hosil qiladi. RNK-polimerazani matritsa bo'yicha $3'$ -uchdan $5'$ -uchga qarab siljishida DNK molekulasining ochilishi, ortida esa qo'sh spiralning yopilishi kuzatiladi. Terminatsiya saytida DNK molekulasini qo'sh spiralning ochilishi terminatsiya omillarining kirishini ta'minlaydi va bu RNK sintezini to'xtatadi. Terminatsiya omili birlamchi transkriptatni (pre-mRNK) hamda RNK-polimerazaning matritsadan ajralishini ta'minlaydi. RNK-polimeraza yana qaytadan boshqa transkripsiya siklida faqatgina α subbirligi qo'shilgandan so'ng qatnashishi mumkin.

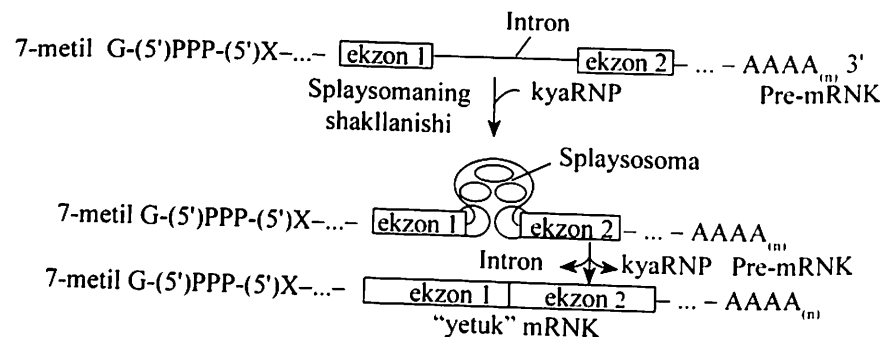
2.1. RNK protsessingi

mRNKning birlamchi transkriptlari oqsil sintezida ishlatilishidan avval kovalent modifikatsiyalanadi. Bunday modifikatsiyalar mRNKning matritsa sifatida ishlatilishini osonlashtiradi. Pre-mRNK modifikatsiyasi elongatsiya bosqichida boshlanadi. Birlamchi transkriptning uzunligi 30 nukleotid qoldiqlaridan oshgandan so'ng, uning $5'$ -uchi kepirlanadi. Kepirlanish guanililtransferaza va GTF hisobiga $5',5'$ -fosfodiefir bog'lari hosil bo'ladi. So'ng GTF tarkibidagi guanin qoldig'i metillanadi va N_7 -metilguanozinni hosil qiladi. Modifikatsiyalangan $5'$ -uch translyatsiyaning initsiatsiyasini ta'min-

laydi, mRNKni nukleazalardan saqlaydi va shu tariqa uning umrini uzaytiradi. Kepirlangan 5'-uch ribosomalar tomonidan AUG, GUG tripletlarini tanilishini ta'minlaydi hamda intronlarni uzilishida qatnashuvchi murakkab ferment tizimining faoliyatini boshqaradi.

Pre-mRNKning 3'-uchi maxsus poliA-polimeraza fermenti ta'sirida 100–200 adenilat kislota qoldiqlaridan iborat poliA ketma-ketligini shakllantiradi. Bu jarayon RNK molekulasida -AAUAAA- nukleotidlar ketma-ketligining paydo bo'lishidan boshlanadi. mRNKning 3'-uchida poliadenilat qoldig'ini bo'lishi uni yadrodan chiqishini osonlashtiradi va sitoplazmada gidrolizdan saqlaydi.

Birlamchi transkript (pre-mRNK) — matritsada polinukleotidlarga komplementardir, shuning uchun ekzonlar va intronlarni tutadi (2.2-rasm).

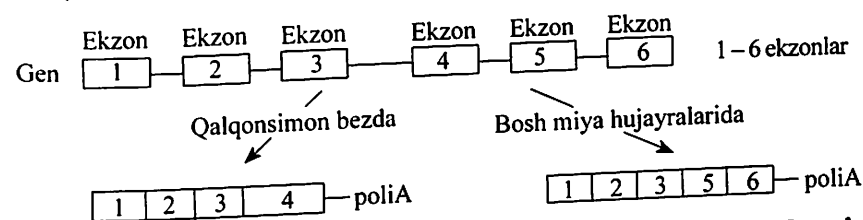


2.2-rasm. pre-mRNK protsessingi

Intronlarlar 80 dan to 1000 tagacha nukleotidlar tutishi mumkin. Intronlarni kesib tashlash kichik yadroli RNP (kyaRNP) ishtirokida amalga oshiriladi. Intronlar nafaol, ammo 5'- va 3'-uchlarida mos ravishda yuqori spetsifiklikka ega AGGU- va GAGG- nukleotidlar ketma-ketligini tutadi (splaysing saytlari), ular intronlarni pre-mRNK molekulasidan uzib tashlanishini ta'minlaydi. Birinchi bosqichda kyaRNPI splaysing saytlari bilan bog'lanadi, so'ng unga boshqa kyaRNPlar qo'shiladi. Splaysosomaning shakllanishida birinchi ekzonning 3'-uchi ikkinchi ekzonning 5'-uchi bilan yaqinlashadi. Splaysosoma ekzon va intron chegarasida 3',5'-fosfodiefir bog'larini uzadi, intronlar olib tashlanadi, ekzonlar ulanadi. Ekzonlar orasida

3',5'-fosfodiefir bog'larini hosil bo'lishini splaysosamaning tarkibiga kiruvchi fermentlar amalga oshiradi. Splaysing natijasida mRNK birlamchi transkriptidan yetilgan mRNK molekulasini shakllanadi.

Ba'zi genlar uchun splaysing va poliadenillashning alternativ yo'llari aniqlangan. Splaysingning bir variantida ekzon alternativ yo'lda intron bo'lishi mumkin, shuning uchun alternativ yo'lda hosil bo'lgan mRNK ekzonlari bilan farqlanadi. Bu esa bir transkriptdan turli xil mRNK va, demak, turli xil oqsillar sintezlanishiga olib keladi. Masalan, qalqonsimon bezining parafollikulyar hujayralarida kalsitonin geni transkripsiyasida 6 ekzondan iborat birlamchi mRNK transkripti hosil bo'ladi. Kalsitonin mRNKsi birinchi 4 ekzonlarning (1–4) birikishidan hosil bo'ladi. Oxirgi 4-ekzon qalqonsimon bezining parafollikulyar hujayralarida poliA-polimeraza tomonidan taniluvchi -AAUAAA- sayti tutadi. Aynan shu birlamchi transkript bosh miya hujayralarida splaysingning boshqa (alternativ) yo'li orqali ta'minlovchi kalsitonin o'xshash oqsilning mRNKsiga aylanadi. Ushbu oqsilning mRNKsi kalsitonin mRNKsi bilan umumiy bo'lgan birlamchi uch ekzon tutadi, ammo unda kalsitonin mRNKsiga xos bo'lmagan qo'shimcha beshinchi va oltinchi ekzonlar ham bo'ladi. Oltinchi ekzon -AAUAAA- ketma-ketligiga ega va poliA-polimeraza tomonidan taniladi va poliA hosil qiladi (2.3-rasm).

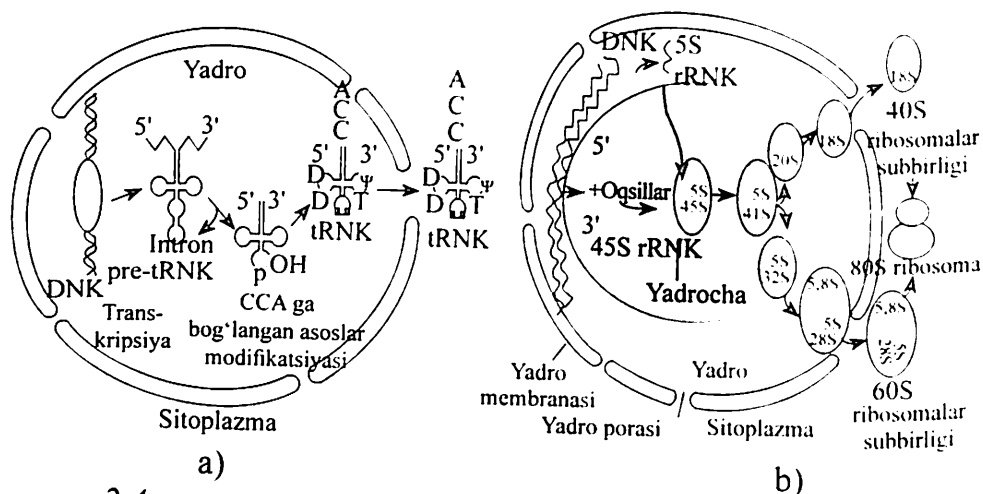


2.3-rasm. Prokalsitonin pre-mRNKsining alternativ splaysingi

Alternativ splaysing va poliA saytlarining bo'lishi to'qimalarga xos spetsifik oqsil genlari ekspressiyasini ta'minlaydi. Splaysingning turli xil variantlari bir oqsilning izoshakllarining hosil bo'lishiga olib keladi. Masalan, troponin genida 18 ekzon bo'lib, bu mushak oqsilining turli izoshakllarini hosil qiladi. Troponinning turli xil

izoshakllari har xil to'qimalarda ontogenezning turli bosqichlarida hosil bo'ladi.

Ko'pchilik struktur RNK kodlovchi genlar RNK-polimeraza I va III ta'sirida hosil bo'ladi. Pre-rRNK va pre-tRNK yadroda o'ziga xos protsessingga uchraydi. tRNKning birlamchi transkripti taxminan 100 nukleotiddan tashkil topgan, protsessingdan so'ng 70–90 nukleotid qoldig'i qoladi (2.4-a rasm).



2.4-rasm. pre-tRNK (a) va pre-rRNK (b) protsessingi

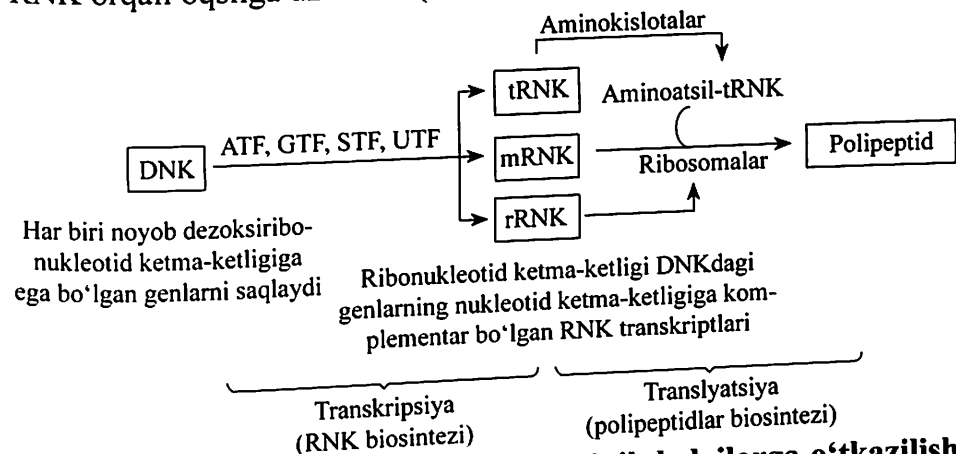
Bu jarayon RNK-azalar (ribonukleaza) ishtirokida kechadi. Masalan, tRNKning 3'-uchining shakllanishini 3'-ekzonukleaza bo'lgan va bu uchdagi nukleotidlarni barcha tRNKlar uchun xos bo'lgan -SSA ketma-ketligiga yetib kelmaguncha birma-bir kesib boruvchi RNK-aza katalizlaydi. Pre-tRNK 14–16 nukleotiddan tashkil topgan atigi bir intron tutadi. Uning olib tashlanishi va splyasing «antikodonni» hosil qiladi.

Odam hujayralarida rRNK genining 100 ortiq nusxalari bor. Ular 5 xromosomada guruhlanib joylashgan. rRNK genlari RNK-polimeraza I ta'sirida aynan bir xilda transkripsiyalanadi. Birlamchi transkriptlarning uzunligi taxminan 13000 nukleotid qoldig'idan iborat (45S rRNK). Protsessing jarayonida ribosomalarning birliklari bo'lmish 28S rRNK (5000 nukleotid), 18S rRNK (2000 nukleotid) va 5,8S rRNK (160 nukleotid) hosil bo'ladi. Transkriptning qolgan qismlari yadroda parchalanadi.

3-bob. OQSIL SINTEZI VA GENETIK KOD

3.1. Axborot oqimi

Nuklein kislotalar va oqsillar axborot molekulasini bo'lib xizmat qiladi. DNK genetik ma'lumotni saqlaydi, genomda organizmning hamma oqsillari va RNKlarining strukturasi haqidagi axborot shifrlangan. DNK sintezi jarayonida axborot ikki hissa oshadi va bo'linish jarayonida qiz hujayralar tarkibiga o'tadi. Reparatsiya esa rekombinatsiya va DNK strukturasi o'zgarishi natijasida kelib chiqqan genetik ma'lumotlardagi xatoliklarni tuzatadi. Axborot oqimi DNKdan RNK orqali oqsilga uzatiladi (3.1-rasm).



3.1-rasm. Genetik axborotning fenotipik belgilarga o'tkazilish sxemasi. Hujayrada genetik axborotning oqimini DNK → RNK → oqsil yo'nalishi bo'yicha kechadi.

Ushbu ma'lumotni yetkazish ikki jarayon – transkripsiya va translyatsiya orqali boradi. Birinchi jarayon (transkripsiya) yordamida hujayra yadrosida DNK matritsadan matritsali, transport va

ribosomal RNKlar sintezi amalga oshadi. Ikkinchi jarayon (translyatsiya) yordamida esa DNKdan mRNKga ko'chirilgan axborot oqsil molekulasidagi aminokislotalar ketma-ketligiga o'tkaziladi. Shunday qilib, hujayraning genotipi a'zo va to'qimalarning fenotipik xususiyatlarini belgilab beradi. Nuklein kislotalar va oqsillarning matritsali tabiati axborotni yuqori aniqlik bilan ko'chirilishini ta'minlaydi. Boshqa tomondan, genetik axborot replikatsiya, rekombinatsiya, transpozitsiya yoki konversiya yordamida ham uzatilishi mumkin. Ushbu jarayonlar organizmning o'zgaruvchanligini, adaptativ xususiyatlarini ta'minlab beradi, lekin kasalliklarga ham sabab bo'lishi mumkin.

Prokariotlarda gen, mRNK va oqsil mahsuloti orasida mutlaq moslik mavjud. Birlamchi transkriplarining o'lchami yetuk mRNK o'lchamidan ancha katta bo'lgan yuqori eukariot hujayralarida esa ahvol ancha murakkabdir. Aynan shuning uchun ham ushbu hujayralar mRNKdagi ketma-ketlikni kodlanayotgan oqsil aminokislotalariga aniq va samarali o'tkazishi uchun maxsus mexanizmlarga ega bo'lishi kerak. mRNK molekulalarining aminokislotalarga mosligi mavjud bo'lmaganligi sababli, maxsus oraliq adaptor molekulalarning mavjud bo'lishi talab etiladi. Ushbu molekula bir tomondan, mRNKning spetsifik ketma-ketligini, ikkinchi tomondan esa, ma'lum bir aminokislota tanishi kerak. Bunday molekula yordamida hujayra mRNK ketma-ketligi tomonidan talab qilinuvchi aynan ma'lum bir aminokislota sintezlanayotgan oqsil molekulasining aynan ma'lum bir joyiga qo'yish imkoniyatiga ega bo'ladi. Aminokislotalarning funksional guruhlari o'z-o'zidan mRNK bilan bog'lana olmaydi.

3.2. Genetik kod va oqsil biosintezi

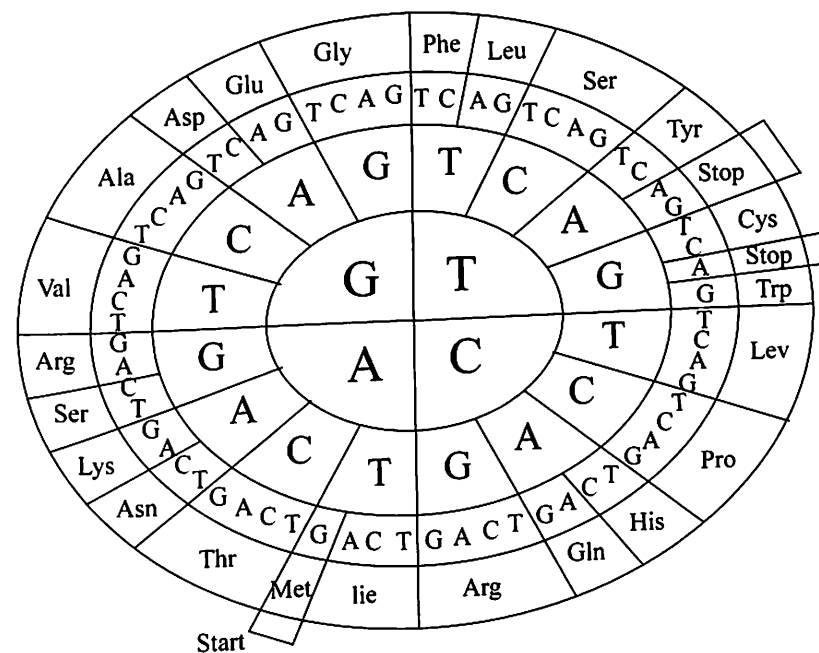
Genetik kodni aniqlanishi inson organizmidagi ayrim oqsil nuqsonlari va irsiy kasalliklarning o'zaro bog'liqligi aniqlandi. Umumiy amaliyot shifokoriga oqsillar sintezini bilish juda zarur. mRNKda polinukleotidlar sifatida yozilgan genetik axborotni oqsildagi aminokislota tiliga o'g'irilishi o'ziga xos kodlanishni talab

qiladi, ya'ni mRNKdagi to'rt nukleotidning almashinishi oqsil tarkibidagi aminokislotalarning o'ziga xos ketma-ketligini belgilab beradigan ma'lum bir qonun mavjud. Translyatsiya jarayonida oqsil strukturasi mRNK va DNK nukleotidlarning chiziqli ketma-ketligi orqali kodlash zaruriyati quyidagilar bilan bog'liq:

- mRNK matritsada monomerlar soni uning mahsuloti struktur birligi bo'lmish – sintezlangan oqsildagi aminokislotalar soniga mos kelmaydi;

- RNK va oqsilning birliklari struktur jihatdan farqlanadi.

Bular esa matritsa bilan uning mahsuloti orasidagi komplementar bog'lanishni rad etadi. Komplementarlik faqatgina bir xil monomerlar orasida, ya'ni DNK replikatsiyasi va RNK transkripsiyasida bo'lishi mumkin. Demak, mRNK nukleotidlari ketma-ketligida yozilgan axborotni aminokislota tiliga o'g'irish uchun ma'lum bir "lug'at" bo'lishi kerak. Bu lug'at genetik (biologik) kod deb nomlanadi (3.2-rasm).



3.2-rasm. Genetik kod: U – UMF, A – AMF, G – GMF, C – SMF; Stop – to'xtatuvchi (stop) tripletlari: Start – boshlovchi (start) tripletlari

Bu lugʻat oqsil tarkibiga kiruvchi aminokislotalarni nukleotidlar sifatida shifrlash imkonini beradi. Genetik kodga quyidagi xususiyatlar xos:

1. Tripletlik. Nuklein kislotalar 4 xil turdagi nukleotidning, oqsillar esa 20 xil aminokislotaning ketma-ket joylashishidan tuzilgan. Shuning uchun, agar har bir nukleotid qandaydir bir aminokislotani biriktiradigan boʻlsa, sistema faqatgina 4 xil aminokislotani biriktira olishi mumkin ($4^1 = 4$). Agarda bir aminokislotani polipeptid zanjiriga kodlashtirishda 2 xil nukleotid kombinatsiyasi (duplet) ishtirok etsa, sistema 16 aminokislotani biriktirishi mumkin ($4^2 = 16$). Ammo bu 16 nukleotid dupleti oqsil tarkibida uchrovchi 20 xil aminokislota uchun yetarli emas. Shu sababli har bir aminokislotani biriktiruvchi nukleotid kodi uch nukleotid kombinatsiyasidan iborat boʻlishi lozim. Bunday sistema $4^3 = 64$ aminokislotani kodlashtiradi. Shunday qilib, 20 xil aminokislotaning har birini polipeptid zanjiriga kiritish uchun biologik kod 3 nukleotid kombinatsiyasidan (triplet) iborat boʻladi.

Kodonlarning maʼnosi. M. Nirenberg va G. Matthey *E. Coli* ning hujayrasiz sistemasiga polinukleotidfosforilaza yordamida sintezlangan poliU va radioaktiv uglerod (^{14}C) bilan nishonlangan aminokislotalarni qoʻshib tajriba oʻtkazganda (1961), oqsil molekulasiga ^{14}C ga ega boʻlgan fenilalanin birikkani maʼlum boʻlgan. Bu tajribaga asosan fenilalanin UUU tripleti yordamida polipeptid zanjiriga biriktirilishi (kodlanishi) mumkin, degan xulosaga kelingan. Shunday yoʻl bilan fenilalaninni – UUU, lizinni – AAA, prolinni – SSS, glitsin – GGG tripleti kodlashtirishi aniqlangan. Shunday qilib, sintetik polinukleotidlar yordamida aminokislotalar polimerlari – poli-fen, poli-pro, poli-liz, poli-gli hosil qilingan. Keyingi tadqiqotlarda jami 64 xil kodon borligi, undan 61 tasi aminokislotalarni kodlashi mumkinligi, 3 tasi esa (UAA, UAG, UGA) maʼnosiz, nonsens-kodonligi aniqlangan va terminatsiyalovchi stop-kodonlar deb nomlangan.

Spetsifikligi. Har bir kodonga faqatgina bitta aminokislota xosdir.

Aynimachilik. DNK va mRNK yozilgan axborot 61 maʼnoli, yaʼni aminokislotalarni kodlovchi kodonlarni tutadi, ammo oqsil tar-

kibida faqat 20 xil aminokislota mavjud. Demak, axborot saqlovchi polinukleotidlarda bitta aminokislotani kodlovchi bir necha xil tripletlar boʻlishi mumkin. Genetik kodning bunday xususiyati aynimachilik deb nomlangan. Uning bunday xususiyati axborotlar oʻtishini ichki va tashqi taʼsirlarga turgʻunligini belgilaydi. Koddagi birinchi 2 nukleotid aminokislota tabiatini belgilaydi, 3-nukleotid esa koʻp hollarda uncha ahamiyatga ega emas.

Axborotning uzluksizligi. Translyatsiya jarayonida mRNKdagi kodonlar boshlangʻich nuqtadan uzluksiz oʻqiladi, ular orasiga imlo belgilari qoʻyilmaydi. AUG kodi mRNK zanjirining qayerida kelishidan qatʼiy nazar metionin (Met) aminokislotasini kodlaydi.

Universallik. Viruslar, bakteriyalar, oʻsimliklar, sutemizuvchilar, shu jumladan insonlar uchun ham genetik kod universaldir. Oxirgi tadqiqotlar natijalariga koʻra, mitoxondriya mRNKlarida 4 triplet yadrodagidan farqlanadi. Mitoxondrial mRNKning UGA tripleti – Trp (yadro mRNK sida – stop-kodon), AUA – Met (yadro mRNK sida – Ile), AGA va AGG qoʻshimcha stop-kodonlar (yadro mRNK sida – Arg) sifatida oʻqiladi.

Gen va mahsulotning mosligi (kollinearlik). Prokariotlarda birlamchi transkriptondagi kodonlar ketma-ketligi oqsil molekulasidagi aminokislotalar ketma-ketligiga mos keladi, yaʼni gen va mahsulotning kollinearligi kuzatiladi. Eukariot hujayralarda esa birlamchi transkriptondagi kodonlar ketma-ketligi oqsil molekulasidagi aminokislotalar ketma-ketligiga mos kelmaydi, chunki maʼnoga ega qismlar (oqsil molekulasi tarkibiga kiruvchi aminokislotalar ketma-ketligi) – ekzonlar maʼnosiz qismlar (oqsil molekulasi tarkibiga kirmaydigan aminokislotalar ketma-ketligi) – intronlar bilan uzilib turadi. Kollinearlik faqatgina yetuk mRNK kodonlarida kuzatiladi.

3.3. Oqsil biosintezida transport RNKlar

Polipeptid zanjirini sintezlash uchun juda koʻp turli xil moddalar boʻlishi kerak, ularning hamjihatlik bilan ishlashi esa oqsilni sintezlashga olib keladi.

Oqsil sintezi uchun zarur komponentlar va ularning funksiyalari

№	Zarur birikmalar	Funksiyasi
1	Aminokislotalar	Oqsil sintezi uchun zarur substrat.
2	tRNK	Adaptor vazifasini o'taydi: akseptor qismi bilan aminokislotalarni biriktiradi, antikodoni bilan mRNKga bog'lanadi.
3	Aminoatsil-tRNK sintetazalar	tRNK kodoniga mos aminokislotalarni tRNKning akseptor qismiga spetsifik bog'lanishini ta'minlaydi.
4	mRNK	Matritsa kodonlarining chiziqli ketma-ketligini tutib, sintezlanuvchi oqsildagi aminokislotalar ketma-ketligini belgilaydi.
5	Ribosomalar	Ribonukleoprotein saqllovchi hujayra organellalari, oqsilni sintezlash joyi.
6	ATF, GTF	Energiya manbalari.
7	Initsiatsiya, elongatsiya va terminatsiyani ta'minlovchi oqsillar	Oqsil sintezini boshlash, polipeptid zanjirini uzaytirish hamda tugatish.
8	Magniy ionlari	Ribosomalar strukturasi stabillovchi kofaktor.

Translyatsiya jarayoni DNK ning nusxasini olish (replikatsiya) va DNK matritsasi asosida RNK sintezlanishi (transkripsiya) jarayonlariga qaraganda ancha murakkabdir. Tabiatda uchraydigan yog' kislotalari, aminokislotalar, mononukleotidlar, karbonsuvlar, lipidlar, vitaminlar va boshqa moddalar noinformativ moddalar hisoblanib, ular ma'lum fermentlar ishtirokida sintez qilinadi, biroq nuklein kislotalarida nukleotidlar, oqsillarda aminokislotalar ma'lum qat'iy tartibda joylashgan molekullar bo'lgani uchun ular o'ziga xos ajoyib prinsip - qolip prinsipi asosida sintezlanadi.

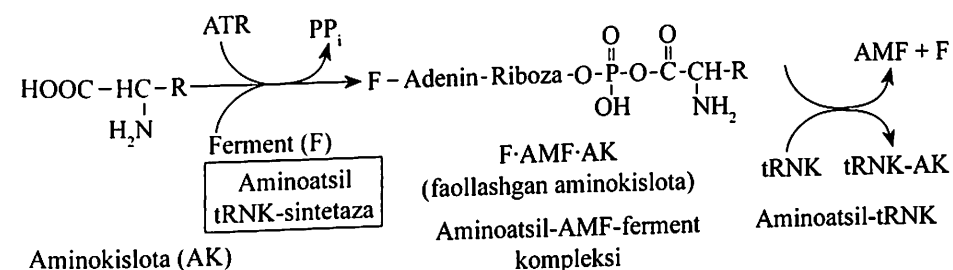
tRNKni «adaptor molekullari» deyishadi, chunki uning akseptor qismiga faqatgina ma'lum bir aminokislota birikishi mumkin, ular o'zining antikodon qovuzlog'i bilan mRNKning spetsifik kodonini taniydi. Oqsil biosintezi jarayonida ribosomalarda tRNK antikodoni

mRNK kodoni bilan komplementarlik va antiparallel prinsipida bog'lanadi. Keyingi tekshiruvlarda har bir aminokislota uchun tRNK soni mRNK kodlari soniga mos kelmasligi aniqlandi. Demak, ba'zi tRNK birdan ortiq kodonlar bilan bog'lanishi mumkin. Bu muammoning yechimi jarayonida quyidagilar aniqlandi:

- Kodonning birinchi 2 azot asoslari va antikodonning oxirgi 2 azot asoslari mustahkam juftliklar hosil qiladi (guanin-sitozin va adenin-uratsil) va dekodlanishning spetsifligiga katta hissa qo'shadi;

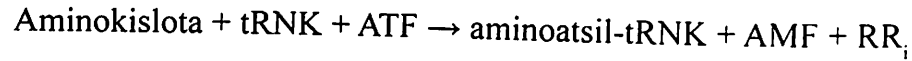
- Kodonning 3-asosini antikodonning 1-azot asosi bilan bog'lanishi kuchsiz bo'ladi, shuning uchun ba'zi tRNKlar birdan ortiq kodonni o'qishi mumkin. Masalan, arginin tashuvchi tRNKning biri 5'-I-S-G-3' antikodon ko'rinishga ega va u argininning 3 xil kodonlarini tanishi mumkin: (3)-S-G-A-(3'), (5')-C-G-U-, (5')-C-G-C-. Hujayra sitozolidagi 20 xil turli aminokislotalar tRNKning akseptor uchidagi 3'-gidroksi guruhiga o'zining α -karboksil guruhi bilan murakkab efir bog'i hosil qilib birikadi. Bu reaksiyalarni aminoatsil-tRNK-sintetaza (aa-tRNK-sintetaza) fermentlar oilasi katalizlaydi. Bu oilaning har bir a'zosi faqatgina o'zining spetsifik aminokislotalarni taniydi va tRNK u bilan bog'lanishini ta'minlaydi. Demak, tRNK-sintetazalar guruhiga 20 xil fermentlar kiradi.

Bu jarayon 2 bosqichda kechadi: 1-bosqichda aminokislota fermentga birikadi va ATF bilan kompleks birikma — aminoatsil-AMF hosil qiladi (3.3-rasm). 2-bosqichda aminoatsiladenilatning aminoatsil qoldig'i ferment bilan birikkan holda o'zining spetsifik tRNKsi bilan birikadi va aminoatsil-tRNK hosil qiladi.



3.3-rasm. Aminoatsil-tRNK hosil bo'lish reaksiyalari ketma-ketligi

Reaksiyaning umumiy ko'rinishi:



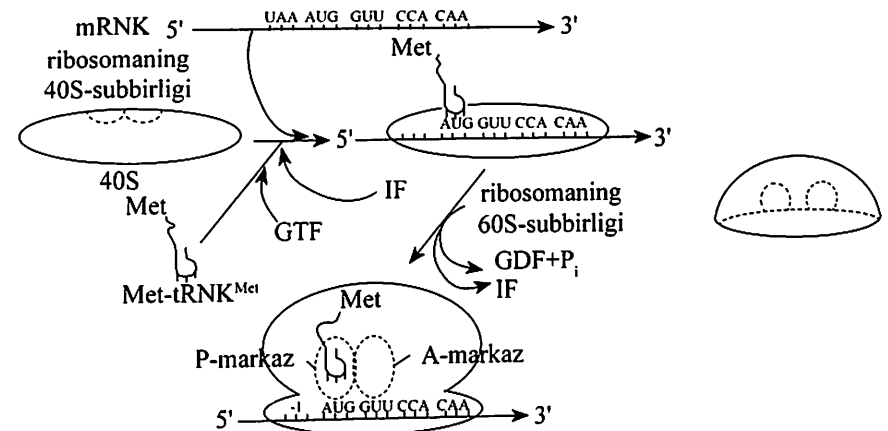
Aminokislotalarning aynan o'zining tRNKsi bilan spetsifik bog'lanishini ta'minlovchi aa-tRNK-sintetazalarning o'ta yuqori spetsifligi genetik axborotning translyatsiyada yuqori aniqlik bilan olib borilishini ta'minlaydi. Bu fermentlarning faol markazida 4 spetsifik qismlar bo'lib, ular aminokislotalar, tRNK, ATF va suvni biriktirish markazlaridir. Oxirgi markaz noto'g'ri birikkan aminoatsiladenilatning gidrolizlash xususiyatiga ega. Ushbu fermentning faol markazida xatolikni tuzatuvchi markazning bo'lishi, juda tezlik bilan noto'g'ri birikkan aminoatsil qoldig'ini yo'qotadi va translyatsiyani yuqori aniqlikda ishlashini ta'minlaydi: har 1300 tRNK bilan bog'langan aminokislotalarda 1 xato o'tishi mumkin. tRNKga birikkan aminokislota aa-tRNKning spetsifik xususiyatlarini belgilamaydi, chunki uning strukturasi na ribosoma, na mRNK tanimaydi. Sintez jarayoni faqatgina tRNK strukturasi bilan belgilanadi, aniqrog'i aa-tRNK antikodonini mRNKning kodoni bilan komplementar bog'lanishiga bog'liq.

3.4. Oqsil biosintezi

Oqsil biosintezi ribosomalarda kechadi. Ribosomalarda tRNK molekulasini biriktirish uchun 2 markaz mavjud: aminoatsil (A) va peptidil (R) markazlar, ularning hosil bo'lishida ribosomalarning ikki subbirlklari qatnashadi. A va R markazlar birgalikda mRNKning 2 kodoniga mos keluvchi qismini tutadi. Translyatsiya jarayonida A markazga aa-tRNK mRNKning kodoniga mos holda birikadi. Bu kodon strukturasi o'sib boruvchi polipeptid zanjiriga kiruvchi aminokislota tabiatini belgilab beradi. R markazni peptidil-tRNK, ya'ni yangi sintezlangan peptid zanjiri bilan bog'langan tRNK egallaydi. Oqsil sintezi kechishida mRNKda yozilgan axborot 5' → 3'-uch yo'nalishida o'qiladiki, bu peptidni N-uchidan S-uchiga qarab sintezlanish imkoniyatini beradi. Eukariotik hujayraning har bir mRNKsi faqatgina bir polipeptid zanjiri tuzilishini kodlaydi,

prokariotik hujayralarda esa mRNK bir necha polipeptid zanjirlarining tuzilishi haqida axborot tutadi. Ribosomalarda kechadigan jarayonlar initsiatsiya, elongatsiya va terminatsiya bosqichlarini o'z ichiga oladi.

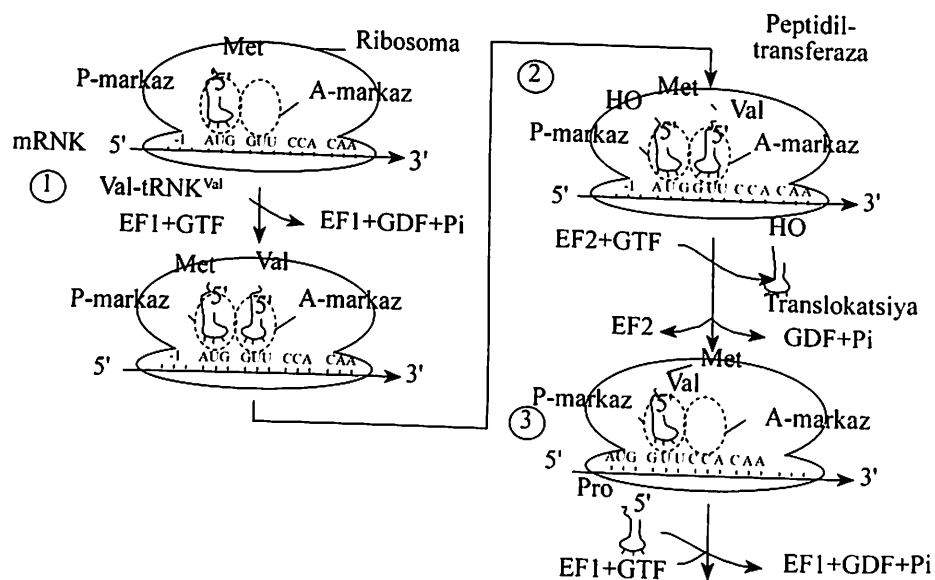
Translyatsiyaning initsiatsiya bosqichi o'z ichiga Met-tRNK^{Met} (initsiatsiyani boshlovchi tRNK), mRNK va ribosomalarni oluvchi kompleksni hosil qiladigan jarayondir (3.4-rasm). Bu jarayonda o'nga yaqin initsirlovchi omillar – eIF (*eukaryotic initiation factors*) qatnashadi. Birinchi navbatda eIF-3 omili ribosomaning 40S subbirligiga birikib, uni 60S subbirlkdan ajratadi hamda 40S subbirlikka uchlamchi kompleks – Met-tRNK^{Met}, eIF-2 va GTFni bog'lanishini ta'minlaydi. Hosil bo'lgan bu kompleks mRNKning 5'-uchi bilan birikadi va bunda ham bir necha omillar qatnashadi. eIF-4 omili mRNK molekulasidagi "kep"ni taniydi va u bilan birikadi. mRNK birikkan 40S subbirlk mRNKning kodlanmaydigan qismi bo'yicha initsirlovchi AUG kodoniga yetguncha siljiy boshlaydi. Bu jarayon ATF gidrolizlanishi natijasida ajralgan energiya hisobiga kechadi. 40S subbirlk mRNKning kodlanuvchi ketma-ketligiga yetgandan so'ng to'xtaydi va 40S subbirlikka 60S subbirlkni birikishini jadallashtiruvchi omillar va GTF gidrolizi energiyasi hisobiga 80S ribosomani (initsirlovchi kompleksni) hosil qiladi. Buning natijasida ribosomada A- va R-markazlar yuzaga kelib, R-markazda mRNKning AUG kodoni Met-tRNK^{Met} bilan birikkan holda bo'ladi.



3.4-rasm. Oqsil sintezining initsiatsiya bosqichi

Elongatsiya. *Initsiatsiya bosqichi tugaganidan so'ng, mRNK shunday joylashadiki, R-markazda uning initsirlovchi kodoni AUG Met-tRNK^{Met} birikkan holda, v A-markazda esa sintezlanishi lozim bo'lgan oqsilning birinchi aminokislota tripleti joylashadi. So'ng oqsil sintezining eng uzoq kechadigan bosqichi – elongatsiya boshlanadi, ya'ni ribosoma aa-tRNK bilan birga nukleotidlar tripletidan tashkil topgan mRNKni 5'-uchidan 3'-uchigacha ketma-ket "o'qiy" boshlaydi va aminokislotalarni ketma-ket birikishi natijasida polipeptid zanjirini uzaytirib boradi. Har bir aminokislotaning oqsil molekulasiga kiritilishi 3 bosqichda boradi:*

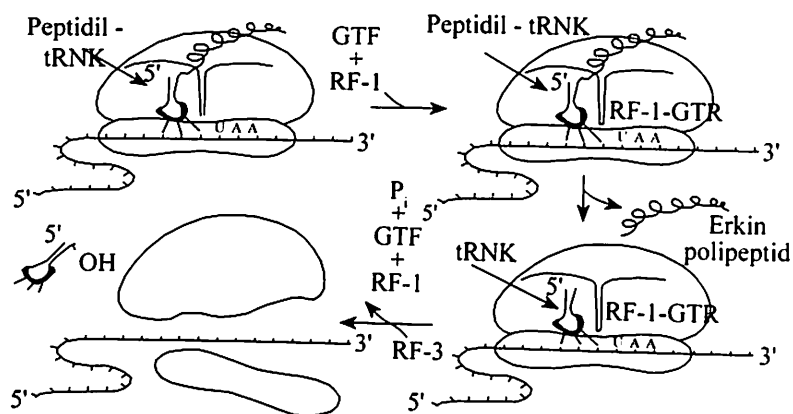
- oqsil molekulasiga kiruvchi har bir aminokislotaning aa-tRNKsi ribosomaning A-markazi bilan bog'lanadi;
- R-markazdagi peptidil-tRNKdagi peptid A-markazdagi aa-tRNKning aminoatsil qoldig'ining αNH_2 -guruhi bilan bog'lanib, yangi peptid bog'ini hosil qiladi;
- bitta aminokislota qoldig'iga uzaygan peptidil-tRNK A-markazdan R-markazga ko'chiriladi.



3.5 - rasm. Oqsil sintezining elongatsiya bosqichi.

Aminoatsil-tRNKning A markaz bilan bog'lanishi. A-markazda joylashgan mRNK kodoni A-markazga kiritilishi lozim bo'lgan aminoatsil-tRNK tabiatini belgilaydi. aa-tRNK^{aa} ribosoma bilan uchlamchi kompleks (EF-1, aa-tRNK^{aa} va GTF) hosil qiladi. Bu kompleks ribosoma bilan faqatgina aa-tRNK^{aa} antikodoni A-markazdagi mRNK kodoniga komplementar va antiparallel bo'lsagina birikadi. aa-tRNK^{aa}ning ribosomaga kiritilishi GTF energiyasi hisobiga kechadi. Peptid bog'i hosil bo'lishi ribosomadagi kompleksdan EF-1 va GDF ajralgandan so'ng kuzatiladi. Bu **transpeptidatsiya reaksiyasi** deyiladi. Bu reaksiyada Met-tRNK^{Met} qoldig'i A-markazga kiritilgan birinchi aminokislotaning α -amino guruhi bilan bog'lanadi va birinchi peptid bog'i hosil bo'ladi. Peptidiltransferaza faolligi ribosomaning katta subbirlikidagi 28S rRNK bilan bog'liq. Translokatsiya — elongatsiyaning 3-bosqichi hisoblanadi. Ribosomaga EF-2 elongatsiya omili birikadi va GTF energiyasi hisobiga ribosomani mRNK bo'ylab 3'-uchi tomon bitta kodonga siljitadi. Natijada dipeptidil-tRNK A-markazdan R-markazga ko'chiriladi. Metionindan ozod bo'lgan tRNK^{Met} ribosomani tark etadi, A-markazga esa keyingi kodon kelib birikadi. Elongatsiyaning 3-bosqichi tugashi natijasida ribosomaning R-markazida dipeptidil-tRNK, A-markazida esa ikkinchi aminokislota polipeptid zanjiriga kiritilishini kodlovchi triplet joylashadi. Elongatsiyaning keyingi sikli boshlanadi va yuqorida qayd etilgan jarayonlar takrorlanadi. Bunday sikllar mRNKning ma'noli kodonlarining barchasi o'qilguncha davom etadi.

Terminatsiya. Ribosomaning A-markaziga stop-kodonlardan (UAG, UAA yoki UGA) biri kelib birikishi natijasida translyatsiyaning terminatsiya bosqichi boshlanadi (3.6-rasm). Stop-kodonlar uchun xususiy tRNK yo'q. Ularning o'rniga ribosomaga 2 xil oqsil – **terminatsiya omillari** – RF (release factors) birikadi. Ulardan biri peptidiltransferaza markazi yordamida tRNKning yangi sintezlangan peptidini ajratadi. Ikkinchisi esa GTF energiyasi hisobiga ribosoma subbirliklarini dissotsiatsiyalaydi.



3.6-rasm. Oqsil sintezining terminatsiya bosqichi

Shuni aytish joiz-ki, GTF energiyasi hisobiga ishlaydigan translyatsiya omillari G-oqsillar super oilasiga kiradi. Bu oqsillar gormonlar, boshqa biologik faol moddalarning biologik effektlarini o'tkazishda qatnashadi hamda o'sish omillari kabi funksiyalarni bajaruvchi Ras-oqsillar kabi ta'sir etadi. Ular GTF bilan bog'langanda faol bo'lib, spetsifik metabolik jarayonlarda qatnashadi, markazda GTF gidrolizlanishi natijasida hosil bo'lgan GDF bu oqsillarning konformatsiyasini o'zgartirib, nafaol holatga o'tkazadi.

Oqsil sintezi jarayonida ribosoma mRNKning 5'-uchiga birikadi va 3'-uchiga qarab siljiy boshlaydi. Buning natijasida mRNKning 5'-uchi erkin qoladi va unga yangi polipeptid zanjirini sintezlovchi ribosoma birikishi mumkin. Odatda, bir mRNK zanjirida bir vaqtning o'zida bir-necha ribosomalar oqsil sintezida qatnashadi. Bunday qurilmalar **poliribosomalar** yoki **polisomalar** deyiladi. Har bir ribosoma mRNKda 80 nukleotidgacha bo'lgan qismini egallaydi, shuning uchun mRNKda ribosomalar har 100 nukleotiddan so'ng joylashadi. Sintezlanayotgan oqsilning polipeptid zanjiri qanchalik uzun bo'lsa, shunchalik ko'p ribosomalar sintezda qatnashishi mumkin va bu mRNK matritsasining samaradorligini oshiradi. Har bir ribosoma bir daqiqada 100 dan ortiq peptid bog'larini hosil qilishi mumkin.

Polipeptid zanjirining posttranslyatsion modifikatsiyasi

Polipeptid zanjirlarning turli xil modifikatsiyalari ribosomalar bilan bog'langan holatda yoki sintez tugagandan so'ng kechishi mumkin. Polipeptid zanjirlarining bunday konformatsion va struktur o'zgarishlari posttranslyatsion o'zgarishlar deb nomlanadi. Ular polipeptid zanjirning ma'lum qismlarining uzilishi, bir yoki bir necha kichik molekulali ligandlarning birikishi, oqsil molekulasining nativ konformatsiyasining shakllanishini o'z ichiga oladi. Ko'pchilik modifikatsiyalar endoplazmatik retikulumda kechadi.

Molekular foldingi. Polipeptid zanjirining ribosomadagi sintezi davomida shaperon-oqsillar ishtrokida termodinamik muqobil fazoviy konformatsiyaning shakllanishi kuzatiladi.

Sistein qoldiqlari orasida disulfid bog'larning hosil bo'lishi. Oqsil molekulalarining nativ konformatsiyasi shakllanishida disulfid bog'larning to'g'ri shakllanishi muhim rol o'ynaydi (insulin, immunoglobulinlar, ribonukleazalar va h.k.).

Qisman proteoliz. Hujayradan sekretsiyalanuvchi ko'pchilik oqsillar nafaol shaklda sintezlanadi. Polipeptid zanjirining ma'lum bir qismlarini spetsifik endoproteazalar ta'sirida olib tashlanishi faol oqsil shakllanishiga olib keladi. Ba'zi nafaol oqsillarning parchalanishi ER yoki Goldji apparatida, boshqalariniki esa sekretsiyalangandan so'ng kuzatiladi. Jumladan, sekretsiyalanuvchi nafaol fermentlar – profermentlar (zimogenlar) – qisman proteoliz yo'li bilan faol holatga o'tadi: pankreatik bez zimogenlari ichakka ajralgandan so'ng faollashadi. Ikki bosqichli proteolizga misol qilib insulin yoki glyukagonni keltirish mumkin. Birinchi bosqichda ERda polipeptid zanjirining N-uchidan signal peptid ajraladi va proinsulin hosil bo'ladi. So'ng Goldji apparatining sekretor granularida endo-yoki ekzoproteazalar ta'sirida proinsulindan S-peptid ajraladi va faol gormon hosil bo'ladi.

Prostetik guruhlarining birikishi murakkab to'rtlamchi tuzilishga ega bo'lgan oqsil hosil bo'lishini ta'minlaydi (mioglobin, gemoglobin, murakkab fermentlar va h.k.). Protomerlarni oligomer oqsillariga yig'ilishi gemoglobin, tamaki mozaikasi virusi, izooqsillar,

izofermentlar va shu kabi qator to'rtlamchi strukturaga ega bo'lgan oqsillarni hosil qiladi. To'rtlamchi struktura – o'zaro nokovalent, ya'ni vodorod bog'lari, elektrostatik, dipol-dipol hamda molekula yuzasida joylashgan aminoksilotalar orasida yuzaga keladigan gidrofob o'zaro ta'sirlashuvlar yordamida bog'langan ikki va undan ortiq polipeptid zanjirlaridan iborat supermolekulyar tuzilmadir.

Aksariyat oqsillarning aminokislota qoldiqlari modifikatsiyaga uchraydi. Struktur oqsillar va fermentlar turli xil kimyoviy guruhlarini (fosfat, atsil, metil, oligosaxarid va boshqalar) birikishi natijasida faollanishi yoki ingibirlanishi mumkin. Oqsillarning fosforillanishi serin, treonin yoki tirozin aminokislotalarining gidroksil guruhi hisobiga bo'ladi. Fosforillanishda proteinkinaza, defosforillanishda esa fosfoproteinfosfataza fermentlari qatnashadi. Glikogenfosforilaza va triatsilglitseridlipazaning fosforillanishi ularning faollashishiga olib keladi, glikogensintazaning fosforillanishi – fermentni nafaol holatga o'tkazadi. Plazmatik membrana tarkibiga kiruvchi yoki hujayralardan sekretsiyalanuvchi oqsillarning glikirlanishi kuzatiladi. Uglevod zanjirlari serin yoki treoninning gidroksil guruhlariga (O-glikozillanish) yoki asparaginga (N-glikozillanish) birikishi mumkin. Uglevod fragmentlarining ortib borishi ER va Goldji apparatida kechadi. Ba'zi aminokislotalarning yon radikallari modifikatsiyalanadi: tireoglobulinda tirozin qoldiqlari yodlanadi; glutamat qoldiqlarini karboksillanishi qon ivish omillarida kuzatiladi; fibroblastlar ERda tropokollagen zanjirlardagi prolin va lizin qoldiqlari gidroksillanadi.

4-bob.

GENLAR EKSPRESSIYASINING BOSHQARILISHI

4.1. Oqsil biosintezining boshqarilishi va oqsil sintezi ingibitorlari

Tashqi muhitning o'zgarishiga organizmlar genlar ekspressiyasi (transkripsiya tezligi)ni o'zgartirish yo'li bilan moslashadi. Bu jarayon haqida aniq tasavvurga ega bo'lish patologiya chaqiruvchi organizmlarning rivojlanishini to'xtatuvchi moddalar ishlab chiqishga yordam bera oladi. Genetik ma'lumot ekspressiyasi ontogenez jarayonida va organizmni tashkil qiluvchi hujayralar differensirovkasi paytida boshqarilishi lozim. Organizm tashqi muhit sharoitlarining o'zgarishiga energiya va oziq moddalarni tejimli sarflagan holda moslasha olishi uchun genetik ma'lumotni ekspressiya qilish tizimi tashqi signallarga javob berishi kerak. Evolyutsion rivojlanish jarayonida organizm va hujayralarni turli sharoitlarga moslashishi uchun zarur bo'lgan tobora murakkablashgan mexanizmlar paydo bo'lib borgan. Sutemizuvchilarning hujayralaridagi genetik informatsiya hajmi prokariotlarnikidan 1000 barobar ko'pligini hisobga olsak, bu qo'shimcha informatsiyaning asosiy qismi genlar ekspressiyasini boshqarish uchun kerak deb taxmin qilish mumkin.

Genlar ekspressiyasini boshqarishning 2 xil yo'li bor: pozitiv va negativ (4.1-jadval). Agar genetik informatsiya ekspressiyasi darajasi spetsifik omillar ta'sirida miqdoran oshsa **pozitiv regulatsiya** deyiladi. Agar ekspressiya darajasi boshqaruvchi elementlar ta'sirida pasaysa, **negativ regulatsiya** deyiladi. Ayrim hollarda ikki negativ ta'sir oqibatida pozitiv natija olish ham mumkin, ya'ni negativ regulator ta'sirini ingibirlovchi effektor oxir-oqibatda pozitiv regulator ta'sirini namoyon qiladi. Xususan, molekulyar darajada indutsibel ta'sir qiladigan ko'pchilik regulator tizimlardagi faollikda aslida derepressiya holati sodir bo'ladi.

4.1-jadval

Gen ekspressiyasi darajasida pozitiv va negativ regulyatsiyaning ta'siri

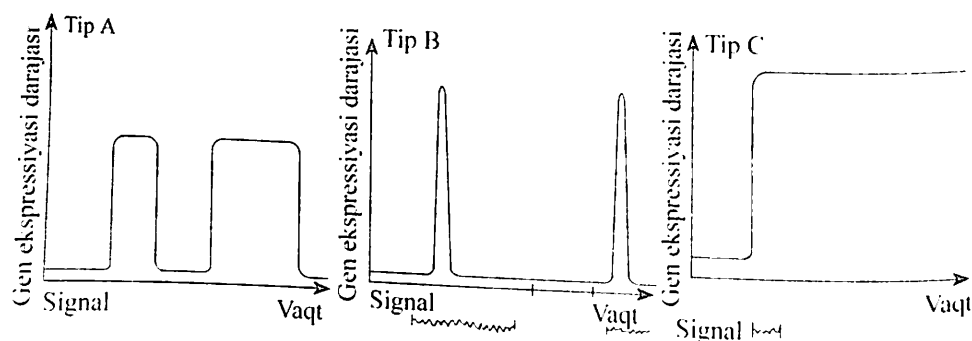
	Gen ekspressiyasi darajasi	
	Negativ regulyatsiya	Pozitiv regulyatsiya
Regulyator mavjudligida	pasayadi	ortadi
Regulyator bo'lmasa	ortadi	pasayadi

Biologik tizimlar regulyator signalga 3 xil javob berishi mumkin (4.1-rasm):

* initsirlovchi signalning doimiy mavjudligida (masalan, steroid gormonlar) gen ekspressiyasi darajasining doimiy yuqori bo'lishi — A turi;

* regulyator signal doimiy ta'sir qilishda davom etsa ham, gen ekspressiyasining vaqtinchalik kuchayishi (organizmning individual rivojlanishi jarayonida o'sish omillarining ta'siriga javob berish) — B turi;

* regulyator signal ta'siri to'xtagan bo'lsa ham, gen ekspressiyasining uzoq vaqt yuqori darajada saqlanishi (nasldan-naslga o'tadigan trigger mexanizm hisoblanadi) — C turi.



4.1-rasm. Genlar ekspressiyasi darajasini boshqaruvchi tizimning regulyator signalga javob reaksiyalari turlarining diagrammasi

Bakteriya va viruslarda batafsil o'rganilgan ushbu jarayon, o'z ichiga spetsifik oqsillarni DNKning transkripsiya boshlanadigan so-halariga bevosita yaqin joylashgan qismi bilan o'zaro ta'sirini ham oladi. Bunda transkripsiya jarayoni boshlanishi yoki to'xtab qolishi mumkin.

Pro- va eukariot hujayralarda 3 xil oqsillar topilgan:

1) **Konstitutiv oqsillar** organizmning yashash shart-sharoitlari-dan qat'iy nazar hujayralarda doimiy miqdorda mavjud bo'ladi. Ular hujayralarning tirikligini ta'minlaydigan «uy xo'jaligi» oqsillaridir (masalan, glikoliz, biologik oksidlanish, ATF sintezi, membranalar va nuklein kislotalar sintezi fermentlari);

2) **Indutsirlanadigan oqsillarning** odatiy sharoitlarda miqdori kam bo'ladi, lekin hujayra ehtiyojiga qarab ularning miqdori 100 va undan ko'p barobar oshishi mumkin;

3) **Repressiyalanadigan oqsillarning** sintezi hujayraning bu oqsillarga ehtiyoji kamayganda ingibirlanadi.

Oqsillar sintezini boshqarishning eng keng tarqalgan mexanizmi transkripsiya tezligini regulyatsiya qilish bilan bog'liq bo'lib, u orqali gen ekspressiyasi darajasi belgilanadi.

4.2. Prokariotlarda genlar ekspressiyasining boshqarilishi

Prokariotlarda genlar ekspressiyasini boshqarishning bir nechta turi mavjud.

Operon nazariyasi. Fransua Jakob va Jak Mono tomonidan 1961-yili *E. coli* hujayralarida laktozani parchalovchi L-galaktozidazani induksiyasi bo'yicha olib borilgan genetik tadqiqotlar asosida yaratilgan. *E. coli* DNKsi boshqa prokariotlar kabi sitoplazmadan yadro qobig'i bilan ajralmagan. Transkripsiya jarayonida intron tutmaydigan birlamchi transkriptlar hosil bo'ladi, mRNKda esa «kep» va poli-A-uchlari yo'q. Oqsil sintezi uning mRNKsi sintezi tugamasdan turib boshlanadi, ya'ni transkripsiya va translyatsiya deyarli bir vaqtning o'zida kechadi. *E. coli* hujayrasining genomi 4×10^6 juft nukleotiddan tashkil topgan bo'lib, o'zida bir necha ming oqsillar

to'g'risidagi ma'lumotni saqlaydi. Lekin bakteriya o'ziga qulay muhitda o'sganida taxminan 600–800 turdagi oqsillarni sintezlaydi, bunda uning ko'pchilik genlari transkripsiyalanmaydi, ya'ni nafaol holatda bo'ladi. Metabolik yo'llarda funksiyalari o'zaro bog'liq bo'lgan oqsillarning genlari genomda ko'pincha birga joylashib struktur birliklar (**operonlar**) hosil qiladi. Jakob va Mono nazariyasiga ko'ra har bir operon DNK molekulasining bir bo'lagi bo'lib, u funksional jihatdan o'zaro bog'liq bo'lgan struktur oqsillarning genlaridan va bu genlar transkripsiyasini nazorat qiluvchi regulyator qismdan iborat bo'ladi (4.2-rasm). Struktur genlarning transkripsiyasi operonning 5'-uchida joylashgan promotorga RNK-polimerazaning birika olishiga bog'liq.

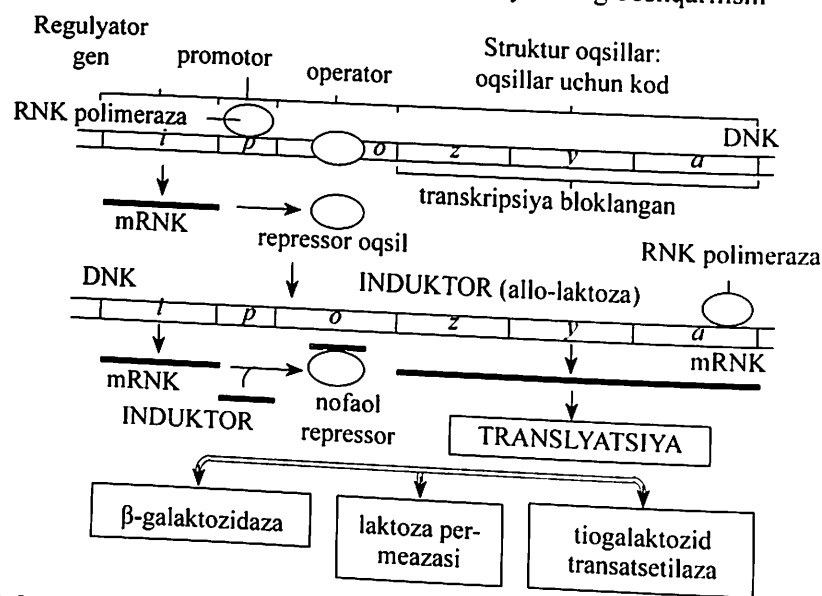
sintezlanib turadi va operator bilan bog'lanishga moyil bo'ladi. Struktur jihatdan promotor va operator qismlar bir-birini qisman qoplab turadi. Shuning uchun repressor-oqsilning operatorga birikishi RNK-polimerazani promotorga bog'lanishiga yo'l qo'ymaydi.

Operon nazariyasi bo'yicha bu holat quyidagicha tushuntiriladi. Muhitda induktor (laktoza) bo'lmaganda repressor-oqsil operator bilan bog'langan va RNK polimeraza promotorga birika olmaydi, struktur genlarda transkripsiya kechmaydi. Muhitga induktor kiritilganda u repressor-oqsil bilan bog'lanib uning konformatsiyasini o'zgartiradi, natijada repressor-oqsilning operatorga moyilligi kamayadi, RNK-polimeraza esa bimalol promotorga birikib struktur genlar transkripsiyasini amalga oshiradi.

Oqsil sintezi repressiyasi. Triptofan va gistidinli operonlar.

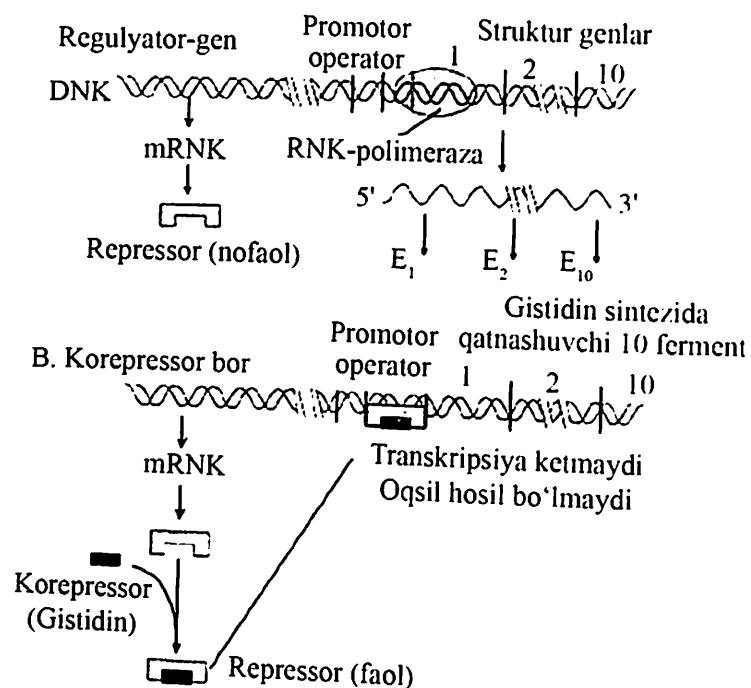
Bakterial hujayrada ferment miqdorining kamayishi bu fermentlar sintezini repressiya qilish yo'li bilan ham kechishi mumkin. Bunday boshqarilishning mohiyati quyidagicha: agar *E.coli* hujayralarini o'stirilayotgan muhitda azotning yagona manbai ammoniy tuzi bo'lsa, bakteriya barcha azot tutuvchi moddalarni shu tuzdan sintezlashga majbur bo'ladi (4.3-rasm). Bunday hujayralar 20 xil aminokislotalarni sintezlovchi barcha fermentlarni tutishi kerak. Agar muhitga 1 aminokislotalni, masalan gistidin yoki triptofan qo'shilsa, hujayra bu aminokislotalarni ammiak va ugleroddan sintezini ta'minlovchi fermentlarni ishlab chiqilishini to'xtatadi. Metabolik yo'l-larning oxirgi mahsulotlari bilan fermentlar sintezini repressiyasi – oxirgi mahsulotlar bilan **repressiyalanish** deb nomlanadi. Bu hodisani quyidagicha izohlash mumkin: muhitda gistidin yoki triptofan bo'lmaganda boshqaruvchi repressor-oqsilning operatorga moyilligi bo'lmaydi va bu aminokislotalarning sintezida qatnashuvchi fermentlar sintezi bimalol kechadi. Muhitga gistidin («korepressor»ni) kiritilganda u repressor-oqsilga birikadi. Natijada repressor molekulasida konformatsion o'zgarishlar kuzatilib, repressor-oqsil va korepressor kompleksining operatorga moyilligi ortadi, operon transkripsiyasi to'xtatiladi va fermentlar sintezi to'xtaydi.

E.Coli hujayrasida Lac-operon ekspressiyasining boshqarilishi



4.2-rasm. *E.Coli* hujayrasida Lac-operon ekspressiyasining boshqarilishi

RNK-polimerazani promotor bilan bog'lanishi promotorning yonidagi «operator» deb ataluvchi qismda repressor-oqsilning mavjudligiga bog'liq. Repressor-oqsil hujayrada doimiy bir xil tezlikda



4.3-rasm. Gistidin sintezida ishtirok etuvchi fermentlar sintezining repressiyalanishi mexanizmi

Prokariotlarda oqsil sintezining induksiyasi va repressiyasi yashash muhitining o'zgarishiga moslashuvchanlikni va hujayraning imkoniyatlaridan samarali va tejimli foydalanishni ta'minlaydi, ya'ni fermentlar hujayraning ehtiyojiga qarab ishlab chiqilishi yoki ularning sintezi to'xtatilishi mumkin.

4.3. Eukariotlarda genlar ekspressiyasining boshqarilishi

Eukariot organizmlar prokariotlarga qaraganda ancha murakkab tuzilishga ega bo'lib, shunga mos ravishda ancha murakkab boshqarish mexanizmiga muhtoj bo'ladi. Inson organizmida 200 dan ortiq turli xil hujayralar mavjud bo'lib, ular tuzilishi va funksiyalari bo'yicha sezilarli darajada farqlanadi. Shu bilan birga, DNKni

o'rganishning turli usullari yordamida shu narsa tasdiqlangan-ki, tananing deyarli barcha hujayralarining DNKsi miqdor va tuzilishi jihatdan bir xil (limfotsitlar bundan mustasno), ya'ni tananing barcha hujayralarida bir xil genom bo'ladi. Yuqori organizmlarning gaploid hujayrasida prokariotlar bilan solishtirganda DNKning miqdori sezilarli darajada oshadi: *E. coli* hujayrasi $4,2 \times 10^6$ juft nukleotid tutsa, odam organizmidagi bitta hujayrada $3,3 \times 10^9$ juft nukleotid bo'ladi. Eukariotlarda gen ekspressiyasi transkripsiya darajasida hamda yadroda RNKning protsessingi va mRNK stabiligi darajalarida boshqarilishi isbotlangan. Eukariotlarda genlarning ekspressiyasiga amplifikatsiya va genlarni qayta qurish ta'sir ko'rsatadi.

Sutemizuvchilar hujayralarida organizmning ichki va tashqi muhitning o'zgaruvchan sharoitlariga moslashishini ta'minlaydigan adaptiv regulyatsiya bilan bir qatorda, ba'zi genlarni turg'un repressiya qilish va boshqa genlarni esa barqaror depressiya qilish mexanizmlari mavjud (bu mexanizmlar hujayraning butun umri davomida saqlanishi va hatto ko'plab avlodlarida ham kuzatilishi mumkin). Turli hujayralarda euxromatin sohasiga har xildagi genlar to'g'ri keladi, ya'ni turli to'qimalarda xromatinning har xil qismlari transkripsiya qilinadi.

Geteroxromatin genlarining turg'un repressiyasi quyidagilar yordamida ta'minlanadi:

- geteroxromatinning yuqori darajada kondensirlangan holatda bo'lishi;
- DNKning 5'-CG-3' ketma-ketliklarida dezoksitsitidinning DNK-metilazalar ta'sirida metillanishi, bu modifikatsiya xromatinning konformatsiyasini keskin o'zgartirib, uning faol transkripsiyanishiga yo'l qo'ymaydi;
- giston oqsillar bilan bog'lanishi va nukleosomalarning hosil bo'lishi, ular ham o'z navbatida DNKning transkripsion faolligini kamaytiradi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, faol transkripsiya qilinayotgan genlarni o'z ichiga olgan euxromatin sohalari, tuzilishi jihatidan ba'zi bir o'ziga xos xususiyatlarga ega:

- ular DNKning boshqa sohalariga qaraganda DNK-azalar ta'siriga sezgirliги yuqoriroq;

- bu sohalarida DNK bilan bog'liq giston molekulalari modifitsirlangan: lizinning ϵ -aminoguruhi metillangan yoki atsetillangan bo'ladi; H2A va N2B gistonlardagi ayrim arginin va gistidin qoldiqlari ham metillangan bo'ladi. Ba'zi H2A molekulalari ubikvitin oqsili bilan mustahkam kompleks hosil qiladi. H1 gistonda serin qoldiqlari fosforillanadi. Bunday kovalent modifikatsiyalar natijasida gistonlarning umumiy musbat zaryadi kamayadi va nukleosomalarning DNKga moyilligi susayadi.

- «faol» xromatin sohalariga giston bo'lmagan HMG-oqsillar (ingl. high-mobility group protein – yuqori mobillikka ega oqsillar) guruhi bog'lanadi. Ushbu oqsillar ko'p miqdorda musbat zaryadlangan aminokislota qoldiqlarini tutadi, DNK va gistonlarning o'zaro ta'sirini zaiflashtiradi va genlarning transkripsion faolligini oshiradi.

Hujayralarning xilma-xilligi va hujayrada kechadigan jarayonlarning murakkabligi ularni boshqarish mexanizmlarining ham turlari ko'p bo'lishini talab qiladi. Jarayonlarni boshqarish quyidagicha amalga oshiriladi:

- struktur genlar miqdorining o'zgartirish;
- xromosomalarda genlarning qayta qurilishi;
- genom turli sohaları transkripsiyasi tezligini o'zgartirish;
- birlamchi transkriptlar posttranskripsion modifikatsiyasining xarakteri (alternativ splicing, RNKni tahrirlash, mRNK stabilligini o'zgarishi);
- translyatsiya darajasida (translyatsiya tezligini o'zgartirish);
- yangi sintezlangan polipeptid zanjirlarining posttranslyatsion modifikatsiyasi darajasida (oqsil molekulalarining yashash davomiy-ligidagi farqlar).

Strukturaviy genlar sonining o'zgarishi genlarning sonini ko'paytirish (amplifikatsiya) bilan namoyon bo'lishi mumkin. Bu holat o'sha genlar mahsulotiga, xususan, giston oqsillari, tRNK va rRNKga

talab ortganida kuzatilishi mumkin, chunki ularni kodlaydigan genlar umumiy genomning 20 %ini tashkil qiladi. Amplifikatsiya qilingan sohalar xromosomada tandem (ketma-ket) joylashgan bo'lishi mumkin yoki ikkilangan mini-xromosomalarni (DNKning ekstra-xromosomal fragmentlari) hosil qilishi mumkin. Bunday genlarga metallotioneinlarni (ularning asosida sintezlangan oqsillar og'ir metallarni bog'lab hujayralarni zaharlanishdan himoya qiladi), digid-rofolatreduktaza va P-glikoprotein genlarini (bu gen asosida sintezlangan oqsil o'sma hujayralarining dorilarga turg'unligini ta'minlaydi) misol qilib keltirish mumkin.

Struktur genlar sonini boshqarishning yana bir shakli genetik materialning yo'qotilishi hisoblanadi: eritrotsitlarning yetilishi jarayonida retikulotsitlar yadrosining parchalanib ketishi yoki limfotsitlar yetilishi jarayonida plazmatik hujayralar hosil bo'lishi tufayli barcha genlarning yo'qolishi kuzatiladi.

Genlarni boshqarishning bir turi «genetik rekombinatsiya», ya'ni genlarni bir xromosomadan boshqasiga yoki bir xromosomaning ichida ko'chib o'tishi, genlarni o'zgargan xromosoma hosil qilib birlashishi bo'lib, bunday tarkibiy o'zgarishlardan so'ng ularni replikasiya va transkripsiya qilishga imkon paydo bo'ladi.

Eukariotlarda rekombinatsiya quyidagi hollarda kuzatilishi mumkin:

- tuxum hujayra bilan spermatozoid birlashganida;
- tarkibida alohida genlar yoki genlar guruhini tutuvchi transpozonlarni (harakatlanuvchi genetik elementlarni) o'zining joyidan o'sha xromosomaning o'ziga yoki boshqa xromosomaga ko'chirishda;
- limfotsitlarda antitanachalar yoki immunoglobulinlarni kodlaydigan genlar «kutubxona»sining shakllanishida.

Inson organizmida 10 millionga yaqin turli antitanachalar hosil bo'ladi. B-limfotsitlarning har bir klon guruhi faqat bir turdagi antigenni bog'lovchi bir xildagi antitanachalarni ishlab chiqaradi. Organizmga istalgan antigen tushganda organizmda mavjud B-limfotsitlar ichi-

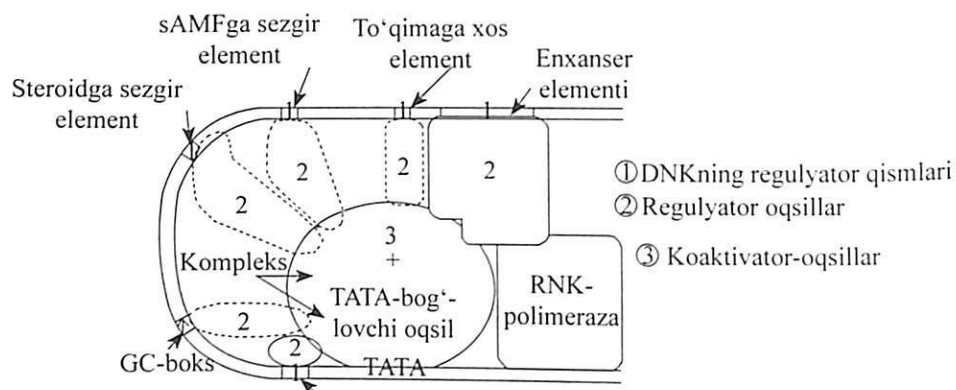
dan antitanachalari aynan shu antigenga komplementar bo'lgan B-limfotsitlar kloni albatta topiladi. Antitanachalar B-limfotsit membranasiga bog'langan bo'lib, ularning aktiv markazi hujayra membranasiga yuzasiga chiqib turadi. Organizmga antigen tushganida u o'ziga mos antitanachaning aktiv markazi bilan bog'lanib, B-limfotsitlarning proliferatsiyasi va plazmatik hujayraga aylanishini stimullaydi. Plazmatik hujayralar esa erkin holdagi antitanachalarni sintezlaydi va sekretsiya qiladi. B-limfotsitning o'zak hujayradan differensirovkasi paytida genetik materialning anchagina uzun bo'lagi kesib tashlanishi natijasida B_L - va C_L -sohalar bir-biriga yaqinlashib, immunoglobulinning (Ig) L-zanjirining yaxlit geni hosil bo'ladi. Genomdagi bunday qayta qurilish jarayoni somatik rekombinatsiya nomini olgan bo'lib, limfotsitlarning yetilishi bilan bog'liq va nasldan-naslga o'tmaydi.

L- va N-zanjirlarning tuzilishini kodlovchi gen fragmentlarining 3 xil oilasi aniqlangan. Shulardan ikki oila yengil zanjirlarning sinteziga javobgardir: 22-xromosomada λ tipidagi L-zanjirlarni kodlovchi segmentlar joylashgan, 2-xromosomada κ tipidagi L-zanjirlarning genetik materiali joylashgan, 14-xromosomada esa N-zanjirlar haqidagi barcha ma'lumotlar o'rin olgan. Variabel (o'zgaruvchan) domenlarga kiruvchi polipeptid zanjirning turli qismlarini kodlovchi segmentlardan va konstant domen ekzonlarining bittasidan Ig ning og'ir va yengil zanjirlarining to'liq genlari yig'iladi. Agar L-zanjirlarning yig'ilishi bitta somatik rekombinatsiyani o'z ichiga olsa, N-zanjirlar yig'ilishi ikkita somatik rekombinatsiya yordamida amalga oshiriladi. B-limfotsitlar M sinfiga tegishli bo'lmagan Ig larni sintez qilganda, yana bir qo'shimcha rekombinatsiya sodir bo'ladi. Shunday qilib, yetuk B-limfotsitlarda yuzaga keladigan somatik mutatsiyalar antitanachalarning xilma-xilligini aniqlaydi. T-limfotsitlarning differensirovkasi paytida ham shunga o'xshash jarayonlar kuzatiladi.

Sutemizuvchilarda turli genlarning ekspressiyasi turli vaqtlarda va turli intensivlikda amalga oshiriladi. Eukariotlarda konstitutiv tarzda

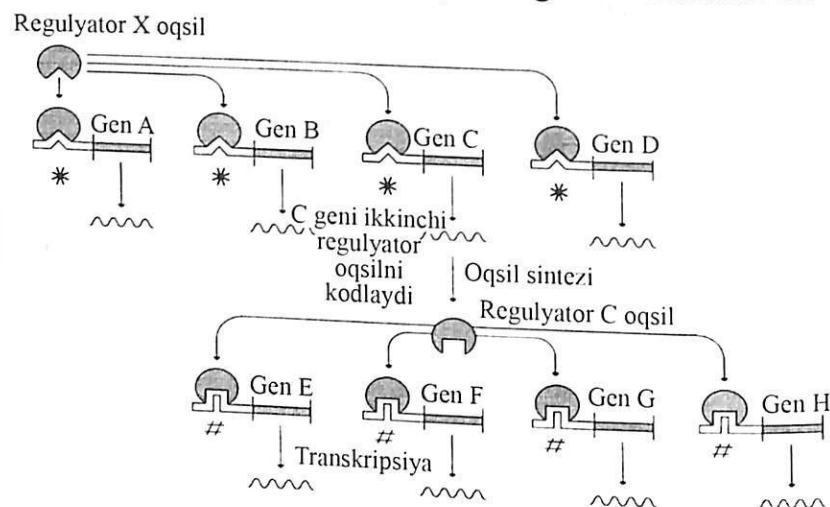
transkripsiyalanadigan (doimiy ravishda va barcha to'qimalarda: glikoliz genlari, RNKni sintezlovchi fermentlar va ba'zi boshqa oqsillarni sintezlovchi fermentlarning genlari) va faqat maxsus hujayralarda transkripsiyalanadigan (to'qimaga xos ekspressiya) yoki adaptiv boshqariladigan (indutsibel) genlar aniqlangan. Gen ekspressiyasi promotorning TATA-qismiga TATA-bog'lovchi oqsil, transkripsiya omillari va RNK-polimeraza birikib initsirlovchi kompleks hosil qilsagina sodir bo'lishi mumkin (4.4-rasm). Bular bir yoki bir nechta domenga ega bo'lgan regulyator oqsillardir. Xususan, DNKni bog'laydigan domenlar regulyator omillarni DNK molekulasi spetsifik joylarini tanib olishi va unga bog'lanishi uchun javobgardir; transkripsiyani faollashtiradigan domenlar transkripsiya omillari, koaktivatorlar va RNK-polimeraza bilan bog'lanishni ta'minlaydi; anti-repressor domenlar DNKning transkripsiya qilindigan joylarini ochib beradi; ligandlarni bog'laydigan domenlar konformatsiyani o'zgartirib, ularni DNK molekulasi bog'lanishini ta'minlaydi.

Steroid gormonlari, retinol, kalsitriol, tireoid gormonlari induktor-ligandlar vazifasini bajarsa, metabolizmning oxirgi mahsulotlari va boshqa gormonlar repressor-ligandlar sifatida xizmat qilishi mumkin. Konstitutiv genlarning ekspressiyasi transkripsiyalanadigan gendan 100–200 juft nukleotid uzoqlikda joylashgan maxsus sayt (boks) lar orqali amalga oshiriladi. Aynan konstitutiv ekspressiyalanadigan genlar spetsifik saytlarga muhtoj bo'lganligi uchun ham, ular hamma hujayralarda mavjud. DNK molekulasi adaptiv regulyatsiyada ishtirok etuvchi genlarda promotordan 1000 va undan ko'p juft nukleotidga uzoqlashgan sohalar aniqlangan. Ular 2 turga bo'linadi: enxanserlar va saylenserlar. Enxanserlar 10–20 juft nukleotiddan tashkil topgan DNK qismlari bo'lib, ularning regulyator oqsillar bilan ta'sirlashishi natijasida transkripsiya tezligi ortadi, saylenserlar ham DNKning qismlari bo'lib, ular aksincha, regulyator oqsillar bilan bog'langanda transkripsiyaning sekinlashishini ta'minlaydi.



4.4-rasm. Eukariotlarda transkripsiyani boshqarilishi

Shu bilan birga, cis-elementlar ham mavjud bo'lib, ular genlar guruhi uchun umumiy bo'lgan DNKning regulyator ketma-ketliklaridir (4.5-rasm). Cis-elementlar promotordan 250 juft nukleotid yuqorida joylashgan. Bunda bitta induktorning o'zi tegishli regulyator oqsil bilan bog'lanib, ko'plab turli genlarni faollashtiradi. Bu holatda, birinchi guruh genlarining oqsil mahsulotlari keyingi genlar guruhining induktori bo'lib xizmat qilishi va javob reaksiyalarining ketma-ketligini belgilab berishi mumkin. Ularga steroid gormonlariga sezgir genlarni yoki issiqlik shoki oqsillari genlarini kiritish mumkin.



4.5-rasm. Bir induktor ta'sirida genlar guruhining faollanishi

Sutemizuvchilarda genlar ekspressiyasini boshqarish mexanizmlaridan biri posttranskripsion modifikatsiya hisoblanadi. U alternativ splicing, RNKni tahrirlash va stabiligini o'zgartirish ko'rinishida kechishi mumkin. Alternativ splicingning yorqin namunasi sifatida antitanachalarning membrana bilan bog'langan va sekretor shakllarining sintezini keltirish mumkin. B-limfotsitlar dastlab transkriptlarni sintezlaydi, ular ikkinchi stop-kodondan keyin poliadenillanadi, bunda birinchi stop-kodonni tutuvchi intron yo'qotiladi. Natijada membranaga bog'langan IgM sintezlanadi. B-limfotsitlarni plazmatik hujayralarga aylanishi jarayonida birinchi stop-kodonning introni saqlanib qolgan mRNK hosil bo'ladi, bu esa erta poliadenillanishni va molekulaning gidrofob qismini kodlovchi ekzonning yo'qolib ketishini ta'minlaydi. Natijada antitanachalarning qisqartirilgan molekulalari sintezlanadi va qonga chiqariladi.

Transkripsiyadan keyin mRNK birlamchi strukturasi o'zgartirish (tahrirlash) holatlari aniqlangan. Bunday genlardagi nukleotidlar ketma-ketligi umuman olganda bir xil, lekin turli to'qimalarda transkripsiyalanadigan mRNKlarda nukleotidlarni almashtirish, qo'shimcha nukleotid kiritish yoki qaysidir nukleotidni tushirib qoldirish natijasida farqlar paydo bo'ladi. Masalan, apoprotein-Bning jigar (apo-B100) va ingichka ichak (apo-B48) hujayralarida hosil bo'lishini keltirish mumkin. Apo-B100 o'zida 4563 aminokislota qoldig'ini tutadi, apo-B48 esa 2152 aminokislota qoldig'idan iborat. Bu 2153-kodondagi sitoziinning dezaminlanishi natijasida uratsilga aylanishi va mRNKning translyasiyasini to'xtatuvchi UAA stop-kodonini hosil bo'lishi bilan bog'liq, natijada qisqargan oqsil molekulasini sintezlanadi (apo-B48ning uzunligi jigarda sintezlangan oqsil uzunligining 48 %iga teng bo'ladi).

Eukariot organizmlarda mRNKning yarim yashash davri bir necha soatdan bir necha kungacha o'zgarib turadi, bunda mRNKning 3'-oxiridagi poli(A)-fragment molekulalarning yashash davrini uzaytiradi. Demak, mRNK molekulalarining stabiligini translyatsiya tezligiga ta'sir qiladi. Masalan, giston molekulalarining sintezi uchun kerak bo'lgan mRNK ning stabiligini hujayra siklining fazasiga juda

bog'liq, ya'ni S-fazasida gistonlar doimiy ravishda sintezlanadi va yangi hosil bo'lgan DNKni nukleosomalarga joylashtirish uchun ishlatiladi (bu davrda gistonlarning mRNKsi bir necha soat davomida stabil bo'ladi). Bu davrdan so'ng hujayralarda gistonlar oz miqdorda hosil bo'ladi, chunki ular nukleosomalar hosil qilish uchun talab qilinmaydi va shuning uchun ularning yarim yashash davri 10–15 minutni tashkil etadi.

Translyatsiya darajasida oqsillarni sintezlash tezligini o'zgartirish oqsillarning miqdori va xilma-xilligini boshqarishning asosiy usullaridan hisoblanmasada, lekin baribir ma'lum darajada ahamiyatga ega. Xususan, retikulotsitlarda oqsil sintezini boshqarish faqat translyatsiya darajasida amalga oshiriladi va hujayradagi gem miqdoriga bog'liq bo'ladi: gem miqdori oshganda, globin sintezi tezlashadi va aksincha. Bu initsiatsiya omili eIF2ning (nafaol shakl) fosforillanishi bilan bog'liq. Gemning yuqori konsentratsiyasi bu oqsilning fosforillanishiga yo'l qo'ymaydi (faol shakl).

Oqsillarni mRNKning translyatsiya qilinmaydigan qismlariga bog'lanishi natijasida translyatsiyaning ingibirlanishi regulyasiyaning yana bir turi hisoblanadi. Xususan, temir konsentratsiyasi past bo'lganda ferritin mRNKsining 5'-uchiga ferritinning kelib birikishi ferritinning translyatsiyasini sekinlashtiradi. Hujayradagi temir ionlarining konsentratsiyasi ortganida Fe^{3+} oqsil bilan o'zaro ta'sirlashib, uning konformatsiyasini va mRNKga moyilligini o'zgartiradi, bu mRNKni regulyator oqsildan ajralishiga olib keladi va ferritin sintezi boshlanadi.

Oqsilning yarim yashash davri proteazalar bilan boshqariladi. Hujayraning funksional holatiga qarab, oqsillarning yarim yashash davri bir necha soatdan bir necha oygacha yoki yilgacha bo'lishi mumkin. Xususan, metabolik yo'llarning regulyator reaksiyalarini katalizlovchi fermentlar tez parchalanishga uchraydi, ularning yangilanish tezligi yuqori bo'ladi. Oqsillarning yashash davomiyligiga organizmning fiziologik holati, oqsil molekulasida nuqsonlarning mavjudligi ta'sir qiladi. Bundan tashqari, nuqsonli oqsillarni tezda parchalab tashlaydigan kuchli himoya tizimi mavjud. Oqsillarning

parchalanishi lizosomalarda autofagiya yo'li bilan sitoplazmada esa proteazalar ta'sirida amalga oshiriladi; bu jarayon ubikvitinlar ishtirokida kechadi.

4.4. Matritsali biosintetik jarayonlar ingibitorlari

Replikatsiya ingibitorlari o'smaga qarshi dori vositalari hisoblanadi. Irsiy axborotni uzatishning molekulyar asoslarini bilish farmatsevtika sanoatini rivojlantirishga kuchli turtki berdi. DNK, RNK yoki oqsillarning sintezini ingibirlovchi turli dorilar yaratildi. Ular yuqumli, autoimmun va o'sma kasalliklarini davolash uchun tibbiyotda keng qo'llaniladi. Ularning ishlash prinsipi matritsalar – DNK va RNK, oqsil sintezlash apparatini o'zgartirishga yoki fermentlarni inaktivatsiya qilishga asoslangan. Ular orasida yetakchi o'rinni antibiotiklar, ya'ni mikroorganizmlar tomonidan sintezlanadigan kimyoviy tuzilishi turli xil bo'lgan organik birikmalar egallaydi. Bu moddalar kichik konsentratsiyada boshqa mikroorganizmlarga tanlab toksik ta'sir ko'rsatish xususiyatiga ega.

Antibiotiklarning ta'sir mexanizmiga qarab, ular quyidagi guruhlariga bo'linishi mumkin: interkalirlovchi preparatlar, alkillovchi agentlar, DNK-topoizomeraza II ingibitorlari, bakteriyalar hujayra devori oqsillari strukturasi buzuvchi transkripsiya va translyatsiya ingibitorlari. Eukariot va prokariot hujayralardagi RNK-polimerazalar, RNK va ribosoma oqsillari tuzilishida ma'lum farqlar borligi uchun antibakterial dorilar tanlab ta'sir qiladi va inson organizmi uchun toksik ta'siri nisbatan kam bo'ladi.

Shuni ta'kidlash kerakki, viruslarning genetik materiallari kichik DNK yoki RNK molekulasidan iborat bo'lib, faqat virusni ko'paytirish uchun zarur bo'lgan ayrim spetsifik oqsillar va fermentlar haqida ma'lumot tutadi. Virus makroorganizm hujayrasiga kirgandan so'ng, yuqori tezlik bilan virusning DNK, RNK va oqsillari sintezi boshlanib ketadi, bunda ularning sintezi uchun virus makroorganizm hujayrasining fermentlari, oqsillari va energiya manbalaridan foydalanadi. Bunda infitsirlangan hujayralarda makroorganizmning o'zining nuklein kislotalari va oqsillari sintezi to'xtaydi. Virus

zarrachalarining ko'payishi infitsirlangan hujayraning nobud bo'lishiga qadar davom etadi.

Matritsa funksiyasini buzadigan antibiotiklar. Ushbu antibiotiklar DNK bilan ta'sirlashib, uning matritsalik funksiyasini buzadi, replikatsiya va transkripsiya jarayonlarini to'xtatadi. Ular asosan xavfli o'smalarni davolash uchun ishlatiladi, shuning uchun bunday antibiotiklarni o'smaga qarshi preparatlar deb ataladi. Ulardan daunomitsin, doksorubitsin va shu kabi antibiotiklar keng qo'llaniladi. Ushbu antibiotiklarning o'ziga xos siklik tuzilishi ularga DNK molekulasi bilan ta'sirlashish imkonini beradi, ular $G \equiv S$ asoslar juftligi orasiga kirib oladi («interkalirlanadi»). Bu esa, ushbu azot asoslarining uglevod komponenti DNKning kichik egatchasini egallashiga va natijada DNKning strukturasi lokal o'zgarishiga hamda replikatsiya va transkripsiyaning ingibirlanishiga olib keladi. Bu guruhga, shuningdek, aktinomitsin D ham mansub bo'lib, u pro-va eukariotlarda DNK va RNK sintezini bloklaydi.

O'smaga qarshi antibiotiklar yuqori selektiv ta'sirga ega emas. Ularning tanlab ta'sir qilishi asosan o'sma hujayralarining DNK va RNKsi sintezining yuqori tezlikda bo'lishi va o'sma hujayralari membranalarining o'tkazuvchanligi yuqori bo'lishi bilan bog'liq. Bu dorilar, shuningdek, organizmning tez bo'linib ko'payadigan normal hujayralariga ham toksik ta'sir ko'rsatadi (gemopoetik tizimning o'zak hujayralari, oshqozon va ichak shilliq qavati hujayralari, soch follikulalari zararlanadi). Shuning uchun o'sma hujayralari yuzasidagi retseptorlar bilan bog'lana oladigan oqsillarga biriktirilgan o'smaga qarshi preparatlar yaratilmoqda (4.2-jadval).

4.2-jadval
Antibiotiklar va ularning ta'sir mexanizmlari

Antibiotiklar	Ta'sir mexanizmi
<i>Replikatsiya ingibitorlari</i>	
Daunomitsin Doksorubitsin Aktinomitsin D	DNK asoslari juftligi orasiga kirib olib (interkalirlanib), replikatsiya va transkripsiyani to'xtatadi

Melfalan	DNKni alkillab replikatsiyani to'xtatadi
Nomermitsin Novobiotsin	DNKning superspiralizatsiyasiga javob beruvchi DNK-topoizomeraza II ni ingibirlab, replikatsiya va transkripsiyani to'xtatadi
<i>Transkripsiya ingibitorlari</i>	
Rifamitsinlar	Bakteriyaning RNK-polimerazasi bilan bog'lanib transkripsiyaning boshlanishiga to'sqinlik qiladi
<i>Translyatsiya ingibitorlari</i>	
Tetratsiklinlar	Elongatsiyani ingibirlaydi: ribosomaning 30S-subbirligi bilan bog'lanadi va aa-tRNKning A-markazga birikishini bloklaydi
Levomitsetin	Ribosomaning 50S-subbirligiga bog'lanadi va peptidiltransferaza faolligini ingibirlaydi
Eritromitsin	Ribosomaning 50S-subbirligiga bog'lanadi va translokatsiyani ingibirlaydi
Streptomitsin	Translyatsiya initsiatsiyasini ingibirlaydi: ribosomaning 30S-subbirligi bilan bog'lanadi, mRNKda kodlangan axborotni o'qishda xatoliklar chaqiradi

Replikatsiya va transkripsiyaning ingibirovchi dorilar mavjud. Ular orasida alkillovchi agentlar va DNK-topoizomeraza II ingibitorlari (DNK-girazalar ingibitorlari), masalan, nalidiks kislotasi, novobiotsin va nomermitsin mavjud. Matritsali sintetik jarayonlar ingibitorlari antibakterial ta'sir ko'rsatishi mumkin, masalan, sil kasalligini davolashda rifampitsin keng qo'llaniladi. Ular faqat bakterial DNKga bog'liq RNK-polimerazani ingibirlaydi. Ularning ta'sir mexanizmi fermentning β -subbirligi bilan bog'liq bo'lib, transkripsiyaning initsiatsiyasiga to'sqinlik qiladi va eukariot hujayralarning yadroviy RNK-polimerazalari ishiga ta'sir qilmaydi.

Translyatsiya ingibitorlari tetratsiklinlar, eritromitsin, puromitsin, xloramfenikol va aminoglikozidlar kabi antibiotiklarni o'z ichiga oladi. Aminoglikozidlarga mansub bo'lgan streptomitsin prokariotlarda oqsil sintezi initsiatsiyasini ingibirlaydi va mRNKda kodlangan ma'lumotni o'qishda xatoliklar keltirib chiqaradi, shuning uchun yurakning yuqumli kasalliklari (karditlar)ni davolashda keng qo'llaniladi. Tetratsiklinlar keng ta'sir spektriga ega bo'lib, ribosomaning 30S-subbirligi bilan bog'lanadi, bu esa ribosomaning

A-markaziga aminoatsil-tRNKning birikishini bloklaydi, ya'ni polipeptid zanjirining elongatsiyasi buziladi. Levomitsetin (xloramfenikol) ham keng spektrli antibiotiklarga mansub bo'lib, uning ta'sir mexanizmi ribosomaning 50S-subbirligiga bog'liq va peptidiltransferaza faoliyatini bloklaydi.

β -laktam antibiotiklari guruhiga penitsillin va sefalosporinlar kiradi, ularning ta'sir mexanizmi gram-manfiy mikroorganizmlarda hujayra devorlarining sintezini ingibirlash bilan bog'liq. Replikatsiya va transkripsiya ingibitorlaridan farqli o'laroq, antibakterial dorilarning selektivligi yuqoriroq va odam uchun toksikligi kamroq bo'ladi. Bu holat eukariot va prokariot hujayralardagi RNK-polimerazalar, RNK va ribosoma oqsillarining tuzilishidagi farqlar bilan bog'liq.

Viruslar. Viruslar DNK va RNK tutuvchi viruslarga bo'linadi. Ularning genomi kichik bo'lib, virusni reproduksiya qilish uchun zarur bo'lgan spetsifik oqsillar va fermentlar haqidagi ma'lumotni saqlaydi. Virus makroorganizm hujayrasini infitsirlashi bilan virusning spetsifik DNK, RNK va oqsillari katta tezlikda sintezlana boshlaydi, bu jarayonda infitsirlangan hujayraning ferment va oqsillari, substratlari va energiya manbalari sarflanadi. Bu jarayon infitsirlangan hujayraning nobud bo'lishigacha davom etadi.

Toksinlar. Ularga, masalan, *Amanita phalloides*ning (qurbaqa sallasi qo'ziqorini) osamanitin toksinini, oddiy kanakunjutdan olingan ritsin oqsilini misol qilib keltirish mumkin. Inson uchun α -amanitinning toksikligi eukariotlarning RNK-polimerazini, ayniqsa RNK-polimeraza II ni ingibirlashi bilan bog'liq. Ritsinning ta'siri N-glikozilazaning mavjudligi bilan bog'liq bo'lib, u ribosoma katta subbirligining 28S rRNKsidan bitta adenin qoldig'ini olib tashlaydi va eukariotlarda oqsil sintezini ingibirlaydi. Difteriya kasalligi qo'zg'atuvchisi *Corynebacterium diphtheriae*ning enterotoksini tomoq va hiqildoq shilliq qavati hujayralarida oqsil sintezini ingibirlaydi. Makroorganizm hujayralari sitoplazmasida proteolitik fermentlar ta'sirida toksin 2 qismga bo'linadi, ulardan biri ADF-riboziltransferaza fermenti bo'lib, elongatsiya omili EF-2ni inaktivatsiya qiladi. Bu ribosomalarning translokatsiyasini buzadi, infitsirlangan hujayralarda

oqsillar biosintezini to'xtatib, ularning nobud bo'lishiga olib keladi va difteriya kasalligining asosiy simptomlarini belgilab beradi.

Interferonlar — kichik oqsillar (glikoproteinlar) bo'lib, taxminan 160 aminokislota qoldig'idan iboratdir. Interferonlarni umurtqali organizmlarning hujayralari virus bilan infitsirlanishga javoban juda oz miqdorda sintezlaydi (10^{-9} g yoki nanogrammlardan 10^{-12} g yoki pikogrammlargacha). Interferonlar virusli infeksiyaning boshqa sog' hujayralarga tarqalishiga yo'l qo'ymaydi. 1 mg oqsilga 10^6 – 10^9 birlik antivirus aktivligi konsentratsiyasida juda yuqori nospetsifik antivirus faollikka ega bo'ladi.

Odamlarda B-limfotsitlar va makrofaglar tomonidan α -interferonlar sintezlanadi, ular haqidagi axborot 14 ta genda kodlangan. Fibroblastlar β -interferonlarni sintezlaydi, ular 5 ta genda kodlangan bo'ladi. T-limfotsitlar 1 ta gen tomonidan kodlangan γ -interferonlarni ekspressiya qiladi. Interferonlar infitsirlangan hujayralarning plazmatik membranasi yuzasidagi retseptorlar bilan bog'lanib, viruslarning mRNKsini parchalay oladigan va ribosomalarda oqsil sintezini to'xtata oladigan fermentlar sintezini stimullaydi, ya'ni eukariot hujayrada virus genlarining ekspressiyalanishiga qarshilik qiladi.

Interferonlarning ta'sir mexanizmi quyidagilar bilan bog'liq: 1) viruslarning replikatsiyalanishi uchun zarur bo'lgan oqsil sintezini ingibirlash; 2) ribonukleazaning aktivatori bo'lgan qisqa oligoadenilatlarining ishlab chiqarilishini katalizlovchi oligonukleotid-polymeraza fermentining sintezini stimullash; 3) proteinkinaza sintezini stimullash, uning fosforillangan shakli EIF2 initsiatsiya omilini inaktivlaydi.

Interferonlar ta'siri natijasida infitsirlangan hujayralarda barcha oqsillar sintezi to'xtaydi. Hujayralar nobud bo'ladi, lekin ular bilan birga viruslarning ko'payishi to'xtaydi va tuzalish jarayoni boshlanadi. Shunday qilib, ko'p bo'lmagan miqdordagi hujayralarni qurbon qilib, organizm o'zini kasallikdan himoya qiladi. Hozirgi vaqtda interferonlar gen texnologiyasidan foydalangan holda sanoat miqyosida ishlab chiqariladi. Ular o'tkir respirator virusli infeksiyalar, poliomielit, suvchechak, herpes, virusli gepatit va boshqa infeksiyon kasalliklarni, shuningdek gemoblastozlarni davolash uchun ishlatiladi.

5-bob. GENETIK O'ZGARUVCHANLIKNING MOLEKULAR MEKANIZMLARI

5.1. Mutagenез

Replikatsiya, transkripsiya va translyatsiya jarayonlarining aniq ishlashi genomning nusxasini ko'chirib olish va organizmning fenotipik xususiyatlarini avlodlarga, ya'ni nasldan-naslga o'tkazishni ta'minlaydi. Biroq, biologik evolyutsiya va tabiiy tanlanish faqat genetik o'zgaruvchanlik mavjud bo'lgandagina sodir bo'lishi mumkin. Shunday qilib, genomda tashqi va ichki omillar ta'siri ostida doimiy ravishda turli o'zgarishlar sodir bo'lib turadi, bu o'zgarishlardan ayrimlari reparatsiya mexanizmlarining samarali ishlashiga qaramasdan DNK molekulasida saqlanib qolishi mumkin. Gendagi reparatsiya fermentlari tomonidan tuzatilmay qolgan purin yoki pirimidin asoslari ketma-ketligidagi o'zgarishlar "mutatsiyalar" deb nomlangan. Mutatsiyalar ham somatik hujayralarda paydo bo'lishi va ham jinsiy hujayralarda kuzatilishi mumkin, nasldan-naslga o'tishi va irsiy kasallik sifatida keyingi avlodning fenotipida namoyon bo'lishi mumkin.

Genetik o'zgaruvchanlik eukariotlarda, asosan, spermatozoid bilan tuxum hujayrani birlashishidagi meyojarayonida xromosomalarning qayta qurilishi hisobiga bo'ladi. Bu genetik rekombinatsiyalar bilan birga kechadi, ya'ni gomologik xromosomalar orasida DNK qismlari almashinadi, natijada avlodlarda genlarning yangi kombinatsiyasi yuzaga keladi. DNKning ko'chib o'tuvchi fragmentlari DNK-transpozonlar (bir xromosomaning lokusidan ajralib chiqib, o'sha xromosomaning boshqa joyiga yoki boshqa xromosomaga ko'chib o'tib joylashadigan DNK qismlari) va retrotranspozonlar (ular DNK molekulasidagi dastlabki joyini tark etmaydi, ularning faqat

nusxalari yangi joyga ko'chirib joylashtiriladi) deb ataladi. Genlar yoki genlar yaqinidagi joylarga qo'shilib kirgan transpozonlar va retrotranspozonlar mutatsiyalarga olib kelishi va ularning ekspres-siyasini o'zgartirishi mumkin. Masalan, bu holat DNK yoki RNK tutuvchi viruslar bilan infitsirlanishda sodir bo'ladi, viruslar o'zining genetik materialini infitsirlangan hujayralarning DNKsiga kiritadi.

Genomdagi o'zgarishlar juda xilma-xildir va ular xromosomalar hamda genlardagi DNKning turli qismlaridan tortib alohida nukleotid-largacha bo'lgan o'zgarishlarni o'z ichiga oladi (5.1-jadval).

5.1-jadval

Mutatsiyalar tasnifi

Mutatsiya turi	Mutatsion o'zgarishlar xarakteri	Mutatsiya oqibatiga misollar
Genom darajasidagi mutatsiya	Xromosomalar sonining o'zgarishi	Daun kasalligi (qo'-shimcha xromosomaning paydo bo'lishi)
Xromosoma darajasidagi mutatsiya	Xromosomalarning umumiy miqdori o'zgarmaydi. Xromosomalarning qayta qurilishi kuzatiladi, odatda, bunday qayta qurilish mikroskopik tekshiruvda ko'rinadi	Dyushenn mushak distrofiyasi (X-xromosoma deletsiyasi)
Gen mutatsiyalari	O'zgarishlar bitta kodon darajasida yoki genning kichik bo'lagi darajasida bo'lishi mumkin va sitogenetik usul yordamida aniqlab bo'lmaydi	O'roqsimon-hujayrali anemiya, globinning β -zanjirining genidagi bitta nukleotidning almashinib qolishi natijasida kelib chiqadi

Gen va xromosoma mutatsiyalari ko'pincha somatik hujayralar darajasida kuzatiladi va fenotipik xilma-xillik shaklida namoyon bo'ladi. Agar bunday mutatsiyalar jinsiy hujayralarda yuzaga kelsa, bu jinsiy hujayradan rivojlanadigan organizm uchun letal oqibatga olib kelishi mumkin. Shuni ta'kidlash kerakki, jinsiy hujayralardagi mutatsiyalar darajasi ancha yuqori bo'ladi; ma'lumotlarga ko'ra, 20%

homiladorlik holatlarida embrionlarda xromosomalar strukturasining buzilishi kuzatiladi. Xromosomalar strukturasini buzilgan embrionlarning 90% qismida gestatsiyaning birinchi uch oyligida homila rivojlanishi buzilib, spontan abort bilan tugaydi. Qolgan 10% hollarda homila turli nuqsonlar bilan tugʻilib, shulardan yarmi autosom xromosomalar trisomiyasiga (masalan, 21-xromosoma 3 nusxada mavjud boʻladigan Daun kasalligi) toʻgʻri keladi.

Baʼzi gen mutatsiyalari populyatsiya orasida keng tarqalib mustahkam joylashib oladi va evolyutsion jarayonlarni belgilab beradi. Bu shikastlangan gen tomonidan kodlangan oqsil sintezining toʻxtashi yoki oʻzgargan oqsil sintezlanishi bilan namoyon boʻladi va irsiy xarakterga ega boʻladi. Gen (nuqtaviy) mutatsiyalar 3 turda boʻladi: 1) DNKda bir azotli asosning boshqasiga almashinishi; 2) DNK molekulasi bir yoki bir nechta qoʻshimcha nukleotidlarning kiritilishi; 3) DNK molekulasi qisqarishi bilan kechadigan bir yoki bir nechta nukleotidlarning yoʻqotilishi. Bir aminokislota bir nechta triplet kodonlar kodlashi mumkin, bunda bu kodonlar oʻzaro uchinchi aminokislota bilan farqlanadi, shundan kelib chiqib, agar oʻzgargan nukleotidni tutuvchi triplet kodon kodlaydigan aminokislota oʻzgarmay qolsa, unda bunday mutatsiya “sukut saqlovchi” (“saylens”) mutatsiya deb ataladi va genning oqsil mahsuloti oʻzgarmay qoladi. Agar bir azot asosining oʻzgarishi natijasida kodon boshqa aminokislota kodlaydigan boʻlib qolsa, bunday mutatsiyaga “missens mutatsiya” deyiladi va bu gen mutant oqsil sintezlanishiga olib keladi. Masalan, serin kodonidagi nuqtali mutatsiya natijasida serin proteazalari (tripsin, ximotripsin va boshqa fermentlar)ning aktiv markazlari oʻz faolligini toʻliq yoʻqotadi. Nonsens mutatsiyalar nisbatan kuchliroq zararli taʼsirga ega boʻlib, ular stop-kodonlardan birining hosil boʻlishiga olib keladi. Natijada oqsil sintezi jarayonida ribosomaning ishi mRNK mutant tripletiga kelganda toʻxtab qoladi: UAA, UAG, UGA. Nonsens mutatsiyalarning namoyon boʻlishi ularning gen ichida joylashuviga bogʻliq: mutatsiya genning 5'-uchiga qanchalik yaqin boʻlsa, uning oqsil mahsuloti shunchalik qisqa va biologik faolligi shunchalik past boʻladi.

Nukleotidlarning qoʻshilishi yoki ajralishi natijasidagi mutatsiyalar hujayralarda koʻp uchraydi va nisbatan xavfli hisoblanadi. Agar mutatsiya bir nukleotid juftining yoki 3 yoiniki uchga karrali boʻlmagan miqdordagi monomerlarni tutuvchi ikki zanjirli DNK molekulasi qismining genga kirib oʻrnashishi yoki gendan uzilib chiqib ketishi bilan sodir boʻlgan boʻlsa, unda mutatsiya joyidan keyingi barcha kodonlarning oʻqilishi oʻzgaradi va bu kodonlar endilikda oqsildagi aminokislotalar ketma-ketligiga mos kelmay qoladi. Tripletlarni oʻqishdagi bunday oʻzgarishlar koʻpincha ichki stop-kodonlarning paydo boʻlishiga olib keladi va natijada polipeptid zanjirining sintezi vaqtidan avval yakunlanib, biologik faollikka ega boʻlmagan va qisqartirilgan mahsulotning shakllanishi bilan tugaydi. Bunday siljishlar matritsali biosintetik jarayonlar ingibitorlari (interkalyatorlar) taʼsirida kelib chiqadi. Bunday oʻzgargan DNK zanjirining replikasi jarayonida “interkalirlangan” molekula bilan notoʻgʻri juftlash natijasida qoʻshimcha nukleotid kelib oʻrnashishi mumkin.

Kam hollarda 3 yoki uchga karrali boʻlgan miqdordagi nukleotidlardan tashkil topgan oligodezoksikukleotid DNKga kelib qoʻshiladi yoki chiqib ketadi. Bunday mutatsiyalar oʻzidan keyingi kodonlarining oʻqilish tartibini buzmaydi. Hosil boʻladigan oqsil mahsulotida mutatsiya sohasiga mos joyda qaysidir bitta yoki bir nechta aminokislotalar tushib qolgan boʻladi yoki, aksincha, qoʻshimcha bir yoki bir nechta aminokislotalar paydo boʻlib qoladi, lekin qolgan aminokislotalar ketma-ketligi asl molekulaga mos keladi. Bunday mutatsiyalar katta zarar yetkazmaydi.

Inson strukturaviy lokuslarida mutatsiyalar yuzaga kelishining oʻrtacha chastotasi har bir avlodda bir gametaga 10^{-5} dan 10^{-6} gacha oraliqda oʻzgarib turadi. Shuni aytish kerakki, bu koʻrsatkich turli genlar uchun katta chegaralarda farq qilishi mumkin. Bu mutatsion zararlanish tabiati, mutatsiyaning paydo boʻlish mexanizmi, mutant gen kodlovchi qismining uzunligi, bu genda kodlangan oqsil vazifalari bilan bogʻliq. Biroq, insoniyat bunday mutatsion yuklama bilan kurasha oladi, chunki genlarning kodlovchi qismlari genomning

10% dan ortiq bo'lmagan ulushini tashkil qiladi, kodlamaydigan qolgan asosiy qismdagi mutatsiyalar esa unchalik xavfli emas. Boshqa tomondan, kodlovchi qismdagi har qanday mutatsiya ham fenotipik namoyon bo'lavermaydi, chunki ularning ko'pchiligi kodonlarning 3-pozitsiyasidagi nukleotidga to'g'ri keladi va shuning uchun "sukut saqllovchi" mutatsiyalar hisoblanadi, ba'zilar esa oqsillarning funksional aktivligi uchun ahamiyatsiz bo'lgan domenlarda joylashgan bo'ladi. Nasldan-naslga faqat gametalarda sodir bo'ladigan mutatsiyalar o'tadi, ularning foizi esa katta emas.

Eukariot hujayralar genomi prokariotlarning genomiga qaraganda ancha ko'p DNK tutadi. Masalan, ichak tayoqchasi *E. coli* ning DNKsi $4,6 \times 10^6$ juft nukleotidni yoki 4 600 ga yaqin genni o'z ichiga oladi. Shu bilan birga, butun DNK muayyan vazifalarni bajaradi: oqsillar, rRNK, tRNK ni kodlaydi yoki gen mahsulotlari hosil bo'lishini boshqarishda ishtirok etadi.

Odamning 23 xromosomadan iborat gaploid to'plami $2,8 \times 10^9$ juft nukleotiddan iborat bo'lib, prokariotlar genomi o'lchamidan 1000 barobar katta hisoblanadi. DNKning bunday miqdori bir necha million genlarni shakllantirish uchun yetarlidir. Inson genomini sekvenirlash asosida olingan va 2001-yilda e'lon qilingan Xalqaro konsorsium ma'lumotlariga ko'ra, oqsil-kodlovchi genlar soni 31 780 taga teng, "Selera Genomiks" firmasining ma'lumotlariga ko'ra esa — 39 114 ta gendan iborat.

Inson DNKsidagi nukleotidlar ketma-ketligida oqsillarni kodlaydigan (umumiy genomning 2% dan ko'p bo'lmagan qismi), RNKni kodlaydigan (genomning taxminan 20% qismi) va takrorlanadigan ketma-ketliklar (umumiy genomning 50% dan ko'proq qismi) bo'ladi. "Ortiqcha" DNKning vazifalari to'liq o'rganilgan emas, olimlarning fikriga ko'ra, bu "ortiqcha" qismlar genlar ekspressiyasini va RNK protsessingini boshqarishda ishtirok etadi, struktur vazifani bajaradi, meyozi jarayonida gomologik juftlashish va xromosomalar rekombinatsiyasi aniqligini oshiradi, muvaffaqiyatli replikatsiyaga xizmat qiladi. Ushbu "ortiqcha" DNKning aksariyat qismi RNKning teskari transkripsiyasi natijasida va harakatlanuvchi elementlarning mavjudligi hisobiga yuzaga kelgan.

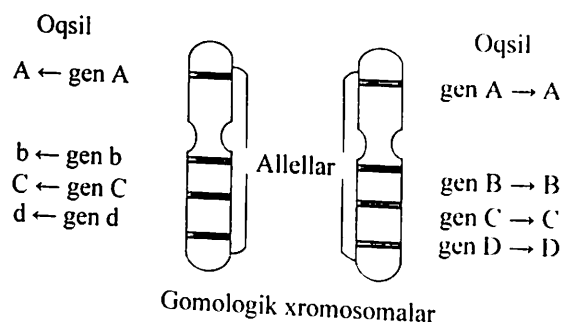
"Ortiqcha" DNK fraksiyasida 2 tadan 10 tagacha nukleotid juftlaridan iborat nisbatan qisqa ketma-ketliklar farqlanib, ular millionlab marta takrorlanadi va "satellit DNK" deb ataladi. Ular insonning jami genomining taxminan 10 %ini tashkil qiladi, hujayraning genetik materialida tarqoq joylashadi, va asosan, ko'pchilik xromosomalarning sentromer va telomer sohalarida bo'ladi. Shuningdek, o'rtacha darajada takrorlanadigan DNK ketma-ketliklari ham mavjud bo'lib, o'lchami va takrorlanish soni anchagina keng chegarada o'zgarishi mumkin, odam genomining 30 %dan ko'proq qismini tashkil qiladi va rRNK, tRNK va ayrim mRNK tuzilishini kodlaydi, masalan, giston genlarini misol qilib keltirish mumkin. O'rtacha takrorlanadigan DNK ketma-ketliklari transkripsiyalanmaydigan sohalarini ham o'z ichiga oladi, ammo bu joylar genlar ekspressiyasini boshqarishda ishtirok etadi (promotorlar va enhanserlar). DNKning noyob ketma-ketliklari genomda bir yoki bir nechta nusxada mavjud bo'ladi va turli oqsillar haqidagi ma'lumotni o'z ichiga olgan mRNK hosil qilib transkripsiyalanadi.

Odatda, odamning bir geni taxminan 28 000 nukleotiddan iborat bo'ladi va o'rtacha 8 ta ekzon tutadi, uning kodlovchi ketma-ketligi 1 340 juft nukleotiddan iborat bo'lib, 447 ta aminokislota qoldig'ini saqlaydigan oqsilni kodlaydi. Eng yirik gen $2,4 \times 10^6$ juft nukleotiddan tashkil topgan distrofin mushak oqsilining geni bo'lsa, eng ko'p ekzon (234 ta) tutuvchi gen — skelet mushaklarining passiv elastikligi uchun javobgar bo'lgan titin fibrillyar oqsilining genidir. DNKning noyob ketma-ketliklari, shuningdek, multigen oilalarni tashkil qilishi mumkin. Ular bir yoki bir nechta xromosomalarning muayyan hududlarida klasterlar ko'rinishida joylashadi, masalan, ribosomal, transport va kichik yadroviy RNKlar genlari, α - va β -globinlarning genlari, tubulinlar, mioglobin, aktin, transferrin genlari va boshqa ko'plab genlar.

Funksional faol multigenlar bilan bir qatorda mutatsion o'zgargan ketma-ketliklardan iborat bo'lgan psevdogenlar ham mavjud. Ular transkripsiyalanish xususiyatiga ega emas. Bu o'ziga xos ketma-ketliklar tuzilishi jihatdan muayyan genlarga juda o'xshab ketadi va har xil xromosomalarda joylashishi mumkin.

5.2. Oqsillar polimorfizmi

Odam normal hujayralarining ko'pchiligi diploiddir, chunki ularda har bir xromosomaning 2 nusxasi bor (biri otadan, ikkinchisi onadan o'tgan). Aynan bir xromosomaning 2 nusxasini **gomologik xromosomalar** deb ataladi (5.1-rasm), ularning har birida mingdan ortiq gen mavjud. Gomologik xromosomalardagi bir-biriga mos keladigan genlar **allel genlar** deb ataladi. Allellar bir-biriga aynan o'xshash va bir xil nukleotidlar ketma-ketligidan iborat bo'lsa, individ o'sha allel genlar belgisi bo'yicha gomozigot bo'ladi, agar allellar o'zaro farq qilsa, demak gen geterozigot irsiylangan bo'ladi. Bu holda individ bir genning aminokislotalar ketma-ketligi o'zaro farqlanuvchi 2 oqsil mahsulotiga ega bo'ladi.



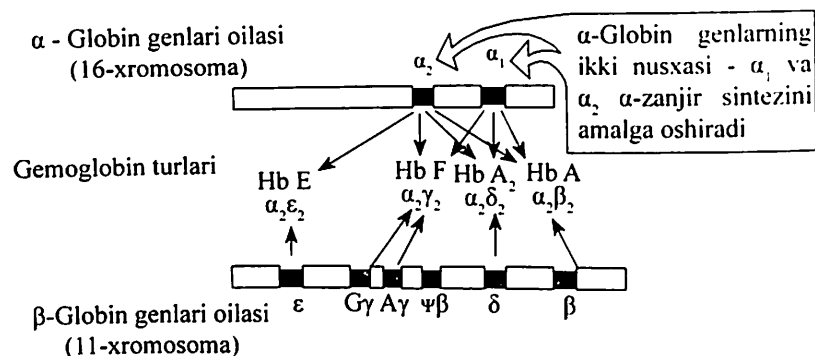
5.1 rasm. Gomologik xromosomaning sxematik tasviri

Insonda har bir genning faqat 2 xil alleli bo'lishi mumkin, lekin odamlar populyatsiyasi miqyosida olganda istalgan genning ko'plab turli allellari uchrashi mumkin. Agar meoz paytidagi rekombinatsiya jarayonida DNKning gendan ko'ra kichikroq bo'lakchasining almashinishi sodir bo'lsa, unda bu jarayon yangi allellarning paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin. Genlarning kodlovchi qismlarida mutatsiyadan ko'ra rekombinatsiya jarayoni tez-tez sodir bo'lishini hisobga olsak, allellarning xilma-xilligi asosan rekombinatsiya bilan bog'liq deb hisoblash mumkin. Populyatsiyada bitta genning 2 va undan ortiq allelining uchrashi "allelomorfizm" yoki "polimorfizm", ularning oqsil mahsulotlari esa "polimorflar"

deb ataladi. Populyatsiyada turli allellar turli chastotada uchraydi. Polimorflar qatoriga faqatgina aholi orasida uchrash chastotasi 1 % dan kam bo'lmagan variantlar kiritiladi.

Evolyutsiya jarayonida alohida genlar o'zining nusxalarini hosil qilib amplifikatsiyaga uchraydi, ularning tuzilishi va holati mutatsiyalar tufayli va nafaqat bir xromosoma ichida, balki xromosomalararo ko'chib o'tish hisobiga ham o'zgarishi mumkin. Vaqt o'tishi bilan, bu jarayon o'zining asl nusxasiga o'xshash bo'lgan, lekin ma'lum xususiyatlari bilan farq qiluvchi va xromosomaning boshqa lokusini egallovchi yangi genlar paydo bo'lishiga olib keladi. Bir organizm turi doirasida uchrab, aynan bir xil funktsiyani bajaradigan qarindosh oqsil variantlari izooqsillar deyiladi. Masalan, odamda transkripsiya omillari va transkripsion aktivatorlarni kodlovchi 2000 ta gendan 900 tasining oqsil mahsuloti "rux barmoqchalari"ni (koordinatsion bog'lar hisobiga bir yoki ikki rux ionlari bilan bog'langan oqsilning kichik bir bo'lagi) tutuvchi oqsillar oilasiga mansub. Glyukozaning piruvatgacha parchalanishi jarayonidagi yagona oksidlanish reaksiyasini amalga oshiradigan glitseraldehid-3-fosfatdehidrogenaza fermentining 46 ta geni ma'lum. Evolyutsiya jarayonida bitta umumiy "ajdod" genidan yoki o'tmishdosh gendan kelib chiqqan qarindosh oqsillar oilalari aniqlangan, masalan, mioglobin geni va gemoglobin protomerlari; proteolitik fermentlar guruhi: tripsin, ximotripsin, elastaza, plazmin, trombin va ba'zi boshqa oqsillar va fermentlar.

Odam gemoglobinlari. Gemoglobin genlarining xilma-xilligi 16- va 11-xromosomalarda joylashgan o'tmishdosh-genlarning evolyutsion o'zgarishi bilan bog'liq bo'lib, mos ravishda α - va β -globin genlari oilalari paydo bo'lgan (5.2-rasm). Ontogenez jarayonida odamda gemoglobin (Hb)ning har xil turlari hosil bo'ladi. Ular o'zgaruvchan turmush sharoitlariga moslashishni ta'minladi: HbE — embrional gemoglobin, rivojlanishning dastlabki oylarida embrionda sintezlanadi, HbF — fetal gemoglobin, homilaning keyingi rivojlanishini ta'minlaydi, HbA va HbA2 katta odamlar tanasida kislorod tashishni amalga oshiradi. Ular tetramer bo'lib, ikki turdagi polipeptid zanjirlardan iborat: HbA da α va β ($2\alpha 2\beta$), HbE da α va ϵ ($2\alpha 2\epsilon$), HbF da α va γ ($2\alpha 2\gamma$), HbA2 da α va δ ($2\alpha 2\delta$).

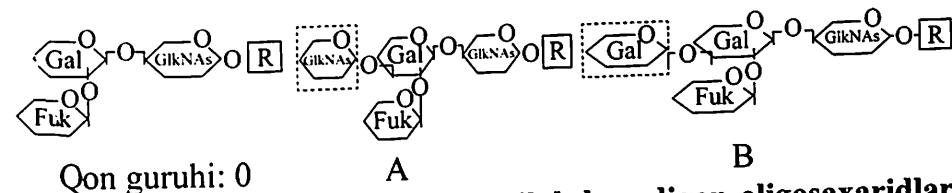


5.2-rasm. Odamning turli gemoglobinlarining sintezlanishi

Izooqsillarni kodlaydigan va xromosomada turli lokuslarni egallagan genlar bilan bir qatorda, HbAning allel genlar mahsuloti bo'lgan turli xillari aniqlangan. Masalan, HbS — HbAning bir varianti bo'lib, HbAning β -zanjiridagi 6 holatdagi glutamat qoldig'ini valinga almashinib qolishi tufayli kelib chiqqan. Dunyodagi barcha odamlarni HbA va HbS allellari bo'yicha 3 genotipik jihatdan farq qiluvchi guruhga bo'lish mumkin: AA, AS va SS. Ko'pincha S allelga ega odamlarni Afrika va Osiyoning bezgak kasalligi tarqalgan hududlarida (35 % gacha) uchratish mumkin.

Qon guruhlari. Qon quyishda nomutanosiblikni yuzaga keltiradigan oqsillar polimorfizmi mavjud. Odamlar populyatsiyasida oligosaxarid sintezida ishtirok etuvchi glikozil-transferaza fermenti genining 3 allel varianti (A, B va 0) mavjud. U eritrotsitlar plazmatik membranasining tashqi yuzasida joylashgan bo'lib, eritrotsitlarning antigenlik xususiyatini belgilab beradi. Fermentning A va B variantlari bir-biridan farqlanuvchi substrat spetsifikligiga ega: A variant oligosaxaridga N-atsetilgalaktozaminning birikishini ta'minlasa, B variant galaktozaning birikishini katalizlaydi. Ferment genining 0 varianti fermentativ faollikka ega bo'lmagan oqsilni kodlaydi. Bu holat oligosaxaridlar strukturasi farq qilishiga sabab bo'ladi (5.3-rasm). Odatda, eritrotsitlari yuzasida antigen mavjud bo'lmagan I (0) qon guruhli odamlarning qon zardobida A va B antigenlarga qarshi antitanachalar bo'ladi. Eritrotsitlari yuzasida A antigeni bo'lgan II qon

guruhli odamlar zardobida B antigeniga qarshi (anti-B) antitanachalar bo'ladi, III qon guruhidagi odamlarda esa eritrotsitlar yuzasida B antigeni bo'lib, zardobida A antigeniga qarshi (anti-A) antitanachalar bo'ladi (5.2-jadval). Qon zardobida anti-A va anti-B antitanachalari, odatda, yuqori titrlarda bo'ladi va organizmga mos antigenlar tushganida komplement tizimi fermentlarini aktivlashtiradi.



5.3-rasm. Qon guruhlarini belgilab beradigan oligosaxaridlar strukturasi

Qon quyish paytida donor va retsiyentning qoni o'zaro ta'sirlashuvchi antigen va antitanachalarni tutmasligi kerak. Aks holda eritrotsitlar agglutinatsiyasi sodir bo'lib, ular komplement fermentlari va fagotsitlar tomonidan parchalab tashlanadi.

5.2-jadval

Qon guruhlari xarakteristikasi				
Eritrotsit antigenlari	Yo'q	A	B	AB
Genotip	00	AA yoki A0	BB yoki B0	AB
Qon zardobidagi antitanachalar	anti-A va anti-B	anti-B	anti-A	yo'q
Qon guruh	0 (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)
Chastota (%)	45	40	10	5

AB (IV) qon guruhiga ega geterozigot odamlarning eritrotsitlarida A- va B-antigenlar mavjud bo'lib, glikoziltransferazaning 2 varianti (A va B) mavjud, shuning uchun antitanachalar hosil bo'lmaydi va ular "universal" retsiyentlar sifatida qaralishi mumkin. Lekin, faqat qon zardobining o'zigina quyiladigan bo'lsa, IV qon guruhiga ega

odamlarga boshqa qon guruhidagi zardobni quyish mumkin emas, chunki boshqa guruhdagi qon zardobida A va/yoki B antigenlariga qarshi antitanachalar bo'ladi va ular retsiyent eritrotsitlarining agglyutinatsiyasiga sabab bo'ladi. 0 (I) qon guruhiga ega bo'lgan shaxslar, glikoziltransferazaning nafaol 0 varianti bo'yicha gomozigot bo'lib, ularning eritrotsitlari yuzasida antigen bo'lmaydi. Bunday odamlar eritrotsitar massaning "universal" donorlaridir. Shu bilan birga, 0 (I) qon guruhidagi donorlarning qon zardobida A- va V-antigenlariga qarshi antitanachalar mavjud bo'lib, ularning zardobini faqat 0 (I) qon guruhidagi retsiyentlarga quyish mumkin.

Gisto-muvofiqlik asosiy kompleksining oqsillari va transplantatsion nomutanosiblik. Hujayraviy immun javobning shakllanishida T-limfotsitlar faqatgina hujayra membranasida glikoproteinlarining yaqinida joylashgan antigenlarni taniy oladi. Ushbu glikoproteinlar gisto-muvofiqlik asosiy kompleksining oqsillari (MNC oqsillari, major histocompatibility complex) deb ataladi. Ushbu oqsillarning 2 sinfi mavjud: I va II sinflar. I sinf MNC oqsillari yadrosi bor deyarli barcha hujayralarda topilgan, II sinf MNC oqsillari immun tizimi hujayralarida, ya'ni antigen-namoyish etuvchi B-hujayralar va T-xelperlarda bo'ladi. MNC oqsillarini kodlovchi genlar oilasi 6-xromosomaning qisqa yelkasida joylashgan va DNKning 6000 juft nukleotid qoldig'idan ko'proq qismini egallaydi. Kompleksning genlari juda yuqori darajadagi polimorfizm bilan ajralib turadi va odam organizmidagi eng polimorf tizim hisoblanadi. Bu transplantatsion nomutanosiblikka sabab bo'ladi, hujayraviy immunitetning reaksiya berishiga va transplantantni ko'chib ketishiga olib keladi. Tadqiqotlarning ko'rsatishicha, turli oqsillarning polimorfizmi shu darajada yuqoriki, har bir insonning biokimyoviy jihatdan individualligi va betakrorligi haqida gapirishimiz mumkin.

5.3. Irsiy kasalliklar

Har bir genetik lokus ma'lum darajada o'zgaruvchanlik xususiyatiga ega. Gen allellari 2 guruhga bo'linadi: normal ("yovvoyi" tip) (gen funksiyasi buzilmagan) va mutant allellar (gen funksiyasi

buzilgan). Mutant allelning oqsil mahsuloti normal funktsiya bajara olmaydi va gomozigot nasllanishda irsiy kasallik sifatida fenotipik namoyon bo'ladi. Irsiy kasalliklar gameta yoki zigotada sodir bo'lgan mutatsiyalar natijasidir. Ular birlamchi (gametalarda yoki zigotaning shakllanishi jarayonida paydo bo'lgan) yoki ikkilamchi (mutant gen ilgariroq paydo bo'lgan va keyingi avlodga o'tgan) bo'lishi mumkin. Birlamchi mutatsiyalar, odatda, kasallik rivojlanishiga olib kelmaydi, chunki ular ko'pincha xromosomalardan birida sodir bo'ladi va bunday mutatsiyani olgan shaxs zararlangan genning geterozigot tashuvchisiga aylanadi. Geterozigot holatda mutant gen ko'pincha kasallik sifatida namoyon bo'lmaydi, lekin uning populyatsiyada tarqalishiga imkoniyat paydo bo'ladi. Ikkilamchi mutatsiyalarda, agar ota-onalarning har biri mutant genning tashuvchisi bo'lsa, ushbu allel bo'yicha gomozigot bolalar tug'ilishi mumkin. Bunday holda irsiy kasallik rivojlanadi va ko'pincha juda og'ir kechadi.

JSST ma'lumotlariga ko'ra, dunyodagi barcha chaqaloqlarning 2,4 %i irsiy kasallik bilan tug'iladi, ularning 40 %i erta chaqaloqlik davrida nobud bo'ladi yoki nogiron bo'lib qoladi. Inson xromosomalarda 800 ga yaqin genlardagi mutatsiyalar turli irsiy kasalliklarga olib kelishi aniqlangan. Monogen (ya'ni, ma'lum bir gendagi mutatsiya tufayli kelib chiqqan) kasalliklar soni taxminan 950 ta (bunda, bir gendagi har xil mutatsiyalar klinik jihatdan farq qiladigan har xil irsiy kasalliklarga sabab bo'lishi mumkin). Masalan, tirozinkinaza faolligiga ega retseptor geni (*ret*)dagi mutatsiyalar 4 har xil nasliy kasallikka olib kelishi mumkin. Eng ko'p mutatsiyalar fermentlarning genlarida (31 %), boshqa oqsillar faoliyatini modulyatsiya qiluvchi va foldingda ishtirok etuvchi oqsillar genlarida (14 %) uchraydi. Eng ko'p mutant genlar X-xromosomada aniqlangan.

Gemoglobinning α - yoki β -zanjiri sintezining buzilishi bilan bog'liq irsiy kasalliklar (talassemiyalar) ancha yaxshi o'rganilgan. Talassemiya bir yoki bir nechta nukleotidlarning almashinib qolishi yoki deletsiyasi, ba'zan esa protomerlardan birining strukturasini kodlovchi butun bir genning deletsiyasi bilan ifodalanadigan mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi. Ushbu kasalliklar 4 turiga ko'ra

tasniflanadi: α^0 - yoki β^0 — agar zanjirlardan biri sintez qilinmasa, α^+ - va β^+ — qaysidir zanjirning sintezi kamaygan bo'lsa.

α -talassemiylar α -zanjirlar sintezi buzilganda yuzaga keladi. Har bir odamning genomida ushbu genning 4 nusxasi (xromosomalar juftidagi 2 xromosomada ikkitadan) borligi sababli, α -zanjirlar yetishmovchiligining bir necha turlari farqlanadi. Agar 4 nusxadan biri nuqsonli bo'lsa, bu fenotipik tarzda namoyon bo'lmaydi, mutatsiya tashuvchi odamda genning 2 nusxasida nuqson bo'lsa, kasallikning yengil belgilari kuzatiladi va agar 3 nusxa nuqsonli bo'lsa gemolitik anemiya rivojlanadi. α -zanjirlar umuman sintezlanmasa (ya'ni, genning barcha 4 nusxasi nuqsonli bo'lganda) homila nobud bo'ladi.

β -talassemiylar gemoglobinning β -zanjirlari sintezining pasayishi natijasida rivojlanadi, buning uchun har bir xromosomada bittadan gen mavjud. HbA sintezi bola tug'ilgandan keyin boshlanadi: genning nusxalaridan birida nuqson bo'lsa, yetishmovchilik yengil darajada namoyon bo'ladi va maxsus davolashni talab qilmaydi. Ikkala nusxada nuqson bo'lganda β -zanjirlar sintezi to'liq to'xtaydi, natijada og'ir darajali anemiya rivojlanadi va suyak ko'migini ko'chirib o'tkazish talab etiladi.

Irsiy tabiati aniqlangan kasalliklar bilan bir qatorda, oilaviy moyillik bilan ajralib turadigan ko'plab kasalliklar mavjud: qandli diabet, podagra, ateroskleroz, shizofreniya, Kron kasalligi, oilaviy polipoz va boshqalar. Ular multifaktorial kasalliklarga kiradi, ularni aniqlash uchun moyillik chaqiruvchi genlarni o'rganish kerak bo'ladi.

5.4. Apoptoz

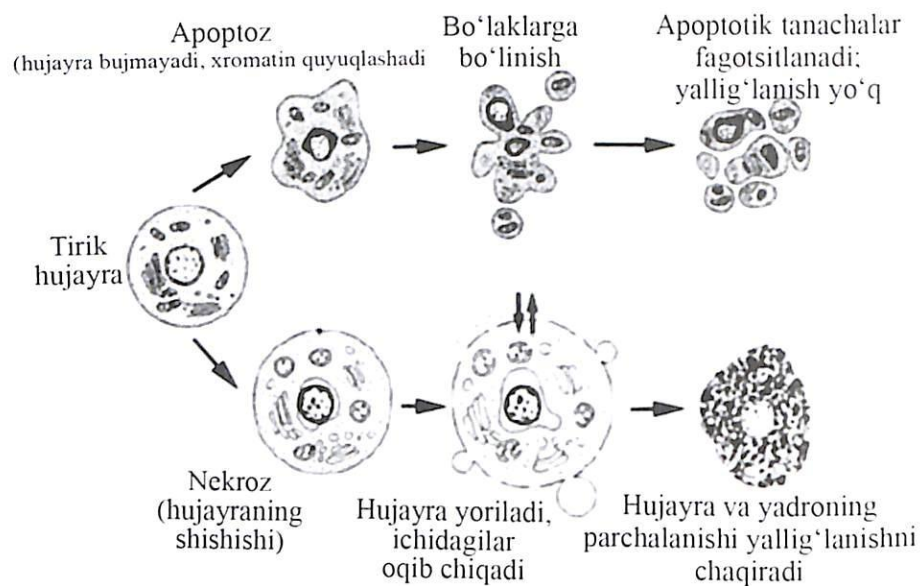
Ko'pchilik to'qimalarning hujayralari yangilanib turadi. Bunda mitotik bo'linayotgan va nobud bo'layotgan hujayralar o'rtasida dinamik muvozanat kuzatiladi. Ko'p hujayrali organizmlarning shakllanishi va normal faoliyat olib borishi uchun nafaqat hujayralarning ko'payishi, balki genetik kodlangan o'limi ham muhim ahamiyatga ega. Hujayralar o'limining normal boshqarilishi buzilsa, bu gomeostaz buzilishiga va turli kasalliklar rivojlanishiga olib keladi.

Ko'p hujayrali organizmda hujayralar o'limi doimiy ravishda sodir bo'lib turadi, ammo turli to'qimalar va a'zolarida ma'lum sharoitlarda yuz beradi. Hujayra o'limining turli mexanizmlari va shakllari mavjud. Hujayra o'limining biologik mohiyati turlicha bo'lishi mumkin.

Hozirgi vaqtda hujayra o'limining 2 turi farqlanadi: nekroz va apoptoz. Nekroz hujayra o'limining eng ko'p uchraydigan nospetsifik shakli bo'lib, hujayraning turli xil og'ir darajali shikastlanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Apoptoz (yunonchadan olingan bo'lib, "xazonrezgi" degan ma'noni anglatadi) — bu hujayraning genetik dasturlashtirilgan va boshqariladigan o'limi bo'lib, hujayraning bo'laklarga parchalanishi bilan kechadi, organizm uchun destruktiv bo'lmagan ichki va tashqi signallar ta'sirida sodir bo'ladi. Apoptoz energiya sarfini, maxsus genlar transkripsiyasini va oqsillarning de novo sintezini talab qiladigan aktiv jarayondir. Har kuni sog'lom odam tanasida 50–70 milliard yangi hujayralar paydo bo'ladi va xuddi shuncha miqdorda asosan apoptoz tufayli nobud bo'ladi. Bir yil davomida yangilangan hujayralarning umumiy og'irligi tana vazniga teng bo'ladi.

Apoptoz va nekroz morfologik va biokimyoviy xususiyatlari bilan farqlanadi (5.4-rasm). Nekrozda bir guruh hujayralar nobud bo'ladi va atrofida yallig'lanish reaksiyasi kuzatiladi, hujayralar shishadi, yadrosidagi xromatin bo'laklarga bo'linib, sitoplazmaga ham chiqadi. Sitoplazmatik va yadro membranalari hamda boshqa organellalarning membranalari lokal yoki to'liq parchalanib ketadi, mitoxondriyalar bo'kib shishib qoladi, ko'plab erkin ribosomalar aniqlanadi.

Apoptozda hujayralar yakka holda nobud bo'ladi, bujmayadi va yallig'lanish belgilari bo'lmaydi. Yadro xromatini ixcham granulyar massalarga to'planadi, yadro membranasi uzuq-uzuq bo'lib qoladi, xromatin organellalar orasiga aralashib ketadi, sitoplazma zichlashadi, mitoxondriya va ribosomalar strukturasi o'zgarmaydi, zichlashadi, mitoxondriya va ribosomalar strukturasi o'zgarmaydi, hujayra membranasi konturi egri-bugri ko'rinishga kiradi va hujayra har biri membrana bilan o'ralgan bir nechta apoptotik tanachalarga bo'laklanib ketadi. Bu bo'lakchalar atrofda joylashgan boshqa hujayralar tomonidan fagotsitozga uchraydi.



5.4-rasm. Nekroz va apoptozning gistologik belgilari

Apoptozning asosiy funksiyalari: hujayralarni zararlangan organellalardan himoya qilish; to'qimalarni zararlangan hujayralardan himoya qilish; ontogenezda vaqtincha paydo bo'lgan to'qimalardan xalos bo'lish kabilardir. Apoptoz bilan bog'liq fiziologik jarayonlar 5.3-jadvalda keltirilgan.

5.3-jadval

Apoptoz bilan bog'liq fiziologik jarayonlar

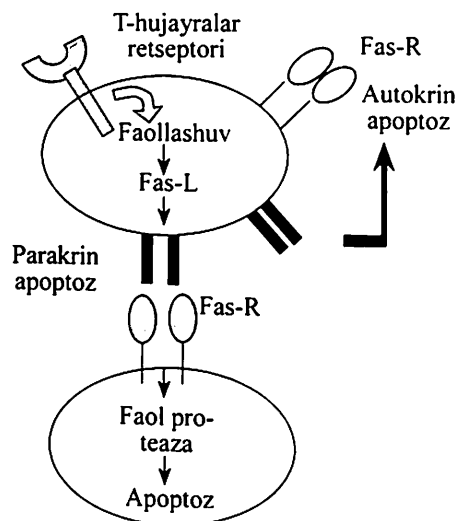
Jarayon	To'qima va hujayra turlari
Embriogenez, morfogenez	Turli turlar
To'qimaviy gomeostaz	Qon yaratuvchi, limfoid, epitelial, gormonga bog'liq to'qimalar, fibroblastlar
Immun javobning to'xtashi	T-limfotsitlar, B-limfotsitlar
Sitotoksik hujayralarning nishonlarga ta'siri	Virus bilan infitsirlangan hujayralar, o'sma hujayralari
Stress-reaksiya	Limfoid hujayralar

Apoptoz immun tizimining rivojlanishi va faoliyatida muhim rol o'ynaydi: timusda timotsitlarning yetilishi davrida autoantigenlarga nisbatan tolerantlikni o'rnatish uchun 95–98 % timotsitlar manfiy seleksiya tufayli nobud bo'ladi; immun tizimining periferik a'zolarida ligand-retseptor o'zaro ta'sirlar paytidagi limfotsitlar seleksiyasi jarayonida; limfotsitlarning faollashishida; gaptenni eliminatsiya qilgandan keyin immun javobni cheklash paytida apoptozning ahamiyati katta. Sitotoksik limfotsitlar nishon-hujayralarni apoptozni induksiya qilish yo'li bilan nobud qiladi. Apoptoz yordamida genlari mutatsiyaga uchragan yoki retseptorlarining spetsifikligi nomutanosib bo'lgan limfotsitlarning eliminatsiyasi amalga oshiriladi. Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, apoptoz organizmning yot hujayralardan, genetik apparatida nuqsoni bo'lgan hujayralardan, autoagressiv limfotsitlardan va immun tizimining o'z vazifasini o'tab bo'lgan hujayralaridan xalos bo'lish mexanizmi ekan.

Immun tizimida apoptoz jarayonining induksiyasi quyidagi hollarda kuzatiladi: 1) hujayra DNKsida shikastlanishlar soni oshganda; 2) hujayraning yashovchanligini ta'minlaydigan zarur o'sish omillari yoki molekulalarning eliminatsiyasi yoki yetishmovchiligida; 3) maxsus retseptorlarning (R) stimullanishi: o'simta nekrozi omili, Fas (FasR yoki CD95, yoki aro-1), CD30, CD40 va boshqalar. Har bir jarayon asparaginspetsifik proteazalarning (kaspazalar) faollashuviga olib keladigan turli hujayraichi shalola reaksiyalarini yuzaga keltiradi: CED-3, ICE, ICH, CPP32 va boshqalar. Shundan keyin apoptoz qaytmas bosqichga o'tadi, kaspazalar induksiylanguncha apoptozni to'xtatib qo'yish mumkin.

Maxsus retseptorlar yordamida apoptozni induksiylash mexanizmi. Fas-L ning Fas-R bilan o'zaro ta'siri T-limfotsitlar spetsifik klonlarining gipereksspressiyasi bosqichida immun javobni chegaralashda kuzatiladi. Ular o'simta nekrozi omili (TNF- α), nervlar o'sish omili va boshqa omillarning retseptorlarini ekspressiya qiladi. Bu retseptorlarning spetsifik ligandlar bilan bog'lanishi quyidagi mexanizm bo'yicha apoptozni induksiya qiladi (5.5-rasm). Fas-L va TNF-R1 bir nechta hujayradan tashqarida joylashadigan domenlarga

ega bo'lib, ulardan biri sitotoksik domen ("o'lim domeni") hisoblanadi, ligandning shu domen bilan bog'lanishi maxsus proteazalarni aktivlash orqali apoptoz jarayonini ishga tushiradi.



5.5-rasm. Fas-L va Fas-R sistemasi orqali apoptozning induksiyanishi

Apoptozga kirishgan hujayra membranalarida erta bosqichlardayoq jiddiy o'zgarishlarga uchraydi, bu fagotsitlar va makrofaglar tomonidan atrofdagi to'qima hujayralariga parchalanish mahsulotlari bilan zarar yetkazmasdan nobud bo'layotgan hujayralarni tezda eliminatsiya qilishga imkon beradi. Immun tizimda apoptozni tartibga solishdagi muhim nuqta Fas retseptorlarining ishlab chiqarilishidir. Ushbu retseptorni kodlovchi gendagi mutatsiyalar o'smalar paydo bo'lishiga olib keladi. Ko'pincha turli xil autoimmun kasalliklarda qon zardobida va tananing suyuq muhitlarida Fas-R ning eruvchan shakllari aniqlanadi, ular apoptozning normal kechishini buzib, tizimli autoimmun jarayonning rivojlanishiga olib keladi.

O'sish omillarining yetishmovchiligida apoptozning induksiyanish mexanizmi. Immun tizim hujayralarining apoptozini boshqarishda interleykinlar (IL), interferonlar (IF) va o'sish omillari

(O'O) muhim o'rin tutadi. ILlar sog'lom hujayralarda ham, o'sma hujayralarida ham apoptozni induksiya qilishni aniqlangan. Masalan, IL-12 tabiiy killerlarni, IL-4 va IL-10 odamning periferik monotsitlarini, IL-10 T-limfotsitlarni apoptozga uchratadi. Shu bilan birga, interleykinlar nafaqat apoptozni induksiya qilishi, balki ingibitsiya qilishi ham mumkin. Bunda bitta interleykinning o'zi bir vaqtning o'zida ham induktor, ham ingibitor bo'lib xizmat qilishi mumkin, faqat bu jarayon turli nishon-hujayralarida kuzatiladi hamda ma'lum darajada ularning differensiallanish darajasiga bog'liq bo'ladi. IL-2 T-limfotsitlar va B-limfotsitlarga apoptoz ingibitori sifatida ta'sir ko'rsatadi. IL-4 ham T-limfotsitlar va B-limfotsitlarning apoptozini ingibirlaydi. IL-3, IL-6, IL-9 faqat hujayra apoptoz ingibitorlari sifatida tanilgan.

IFlar ham hujayralarga ikki xil ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ba'zi hollarda IF apoptozni induksiya qiladi (suyak ko'migi hujayralari), boshqa hollarda apoptogen signal ingibitori (odamning periferik monotsitlari) sifatida namoyon bo'ladi.

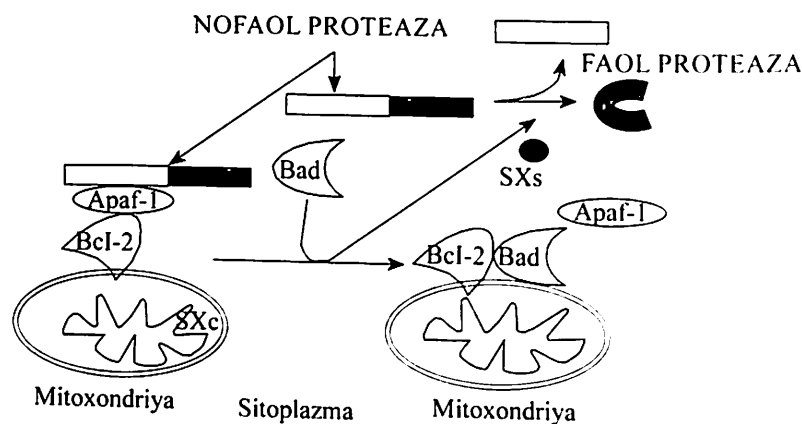
O'sish omillari hujayralarning apoptozga uchrashiga yo'l qo'ymaydi, o'sish omillarining yetishmovchiligi tipik apoptotik jarayonlarga sabab bo'ladi.

Glyukokortikosteroidlar (GKC) hujayra ichidagi maxsus retseptorlari bilan bog'lanib genlar ekspressiyasini boshqarishda ishtirok etadi. GKClar kalmodulin ekspressiyasini tezlashtiradi, IL-2 produksiyasini kamaytiradi, hujayra ichida sAMF konsentratsiyasini oshiradi, kislorodning faol shakllarining hosil bo'lishini keskin kuchaytiradi.

Apoptoz va kanserogenez. Bcl-2 oqsillari ekspressiyasining o'zgarishi apoptozning boshqarilishini buzadi. Onkologik kasalliklarda bu oqsilning giperekspressiyasi tufayli o'sma hujayralarining yashovchanligi ortadi, poliximioterapiyaga nisbatan rezistentligi oshadi. Bcl-2 geni protoonkogen hisoblanadi, lekin boshqa onkogenlardan farq qilib, uning giperekspressiyasi faqatgina apoptozni ingibirlaydi, ammo o'sma hujayralarining bo'linib ko'payishini kuchaytirmaydi.

Molekulyar, genetik va biokimyoviy usullar yordamida bu oqsilning ko'plab gomologlari borligi aniqlandi, xususan, ular orasida apoptozni

stimullaydiganlari ham bor: Bax, Bad, Bcl-Xs kabi oqsillar. Ular apoptoz stimulyatorlariga nisbatan hujayra sezgirlikining oshishiga olib keladi va Bcl-2 oqsilining ta'sirini bostiradi. Ushbu oqsilning ta'siri ISega o'xshash sitoplazmatik proteazalar sinfiga ta'siri bilan bog'liq. Bcl-2, Apaf-1 (adaptor oqsil) va proteaza-1 mitoxondriyalar membranasi yaxlit kompleks hosil qilishi mumkin (5.6-rasm).

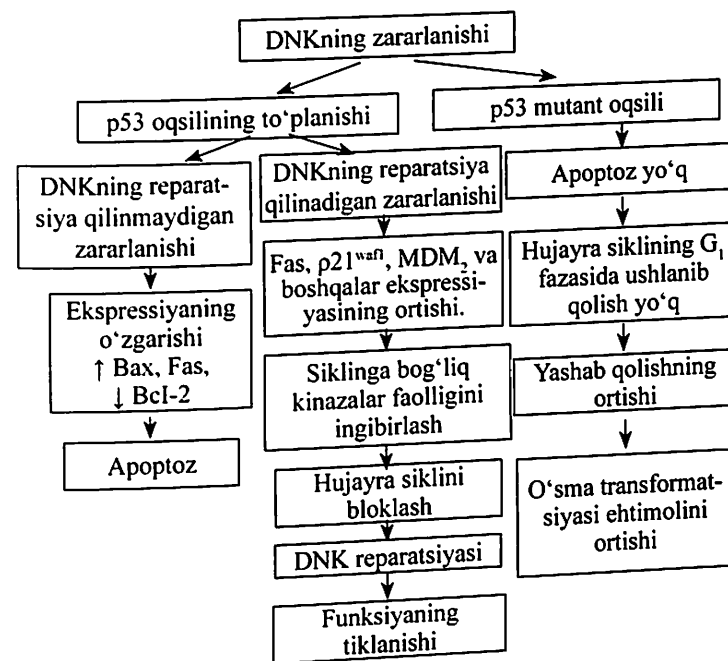


5.6-rasm. Bcl-2 oqsillar oilasi tomonidan proteazalarning faollanishi

Apoptoz jarayoni quyidagicha boshlanadi: apoptozni induksiya qiluvchi signal ta'sirida Bad oqsili defosforillanadi, natijada Bad va Bcl-2 geterodimer kompleks hosil qiladi, bu kompleks ta'sirida mitoxondriyadan sitoxrom c ajralib chiqib boshlaydi. Bcl-2 ning bir qator kasalliklar patogenezida apoptozni boshqarishdagi muhim roli isbotlangan.

DNK shikastlanganda apoptozning induksiyaning mexanizmi. Yaqin-yaqingacha, DNKdagi reparatsiya qilinmagan shikastlanishlar zararlangan gen transkripsiyasining buzilishi tufayli bu hujayraning nobud bo'lishiga olib keladi deb hisoblanardi. So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar shikastlangan DNKga ega hujayralarning nobud bo'lish mexanizmi aniq bir genetik dasturga muvofiq amalga oshiriladigan jarayon ekanligi haqida tasavvur uyg'onishiga olib keldi. Ushbu dasturni ishga tushirishda p53 oqsili muhim o'rin

tutadi. Bu oqsil hujayra yadrosida bo'ladi va genlar transkripsiyasini boshqaruvchi omillardan biri hisoblanadi. Bu oqsilning yuqori ekspressiyasi tufayli miqdorining oshishi transkripsiyani boshqaruvchi bir qator genlarning repressiyalanishiga va hujayralarni siklning G1 fazasida to'xtatib qolishiga olib keladi (5.7-rasm).



5.7-rasm. DNK shikastlanganda DNKning reparatsiya qilinishi va apoptozda p53 oqsilining ahamiyati.

DNK zararlanganda p53 genining ekspressiyasi ortadi. DNK replikasiyagacha G₁ fazasida hamda mitozgacha G₂ fazasida hujayra siklini to'xtatib qo'yilishi, shikastlangan DNKni reparatsiya qilishga imkon yaratadi va bu bilan mutant hujayralar paydo bo'lishining oldi olinadi. Agar reparatsion tizimlar faolligi yetarli bo'lmasa va DNKdagi shikastlanish bartaraf etilmasa, organizmni bunday zararlangan DNKli hujayradan himoya qilish uchun apoptoz induksiya qilinadi, chunki shikastlangan DNKli hujayralar mutant hujayralar bo'lib, ular xavfli o'smaga aylanib ketishi mumkin.

Viruslar hujayraga kirganda apoptozni induksiylashi (adenoviruslar, bakuloviruslar, odam immun tanqisligi virusi, odam T-limfotrop virusi, retrovirus, sibirvirus) yoki, aksincha, bloklashi (Afrika isitmasi virusi, qizamiq virusi, sitomegalovirus, Epshteyn-Barr virusi, herpes virusi) mumkin. Bu holat sitotoksik limfotsitlar yoki tabiiy killerlarning (NK) ta'siri natijasida yuzaga keladi, ular virus yuqqan hujayralarni tanib olib ularga sitotoksik ta'sir ko'rsatadi. Bu virus genlari mahsulotlarining spetsifik ta'siri va virus kirib olgan hujayralar membranasining o'ziga xos o'zgarishlari bilan bog'liq. Aynan shu o'zgarishlar sitotoksik immun hujayralar diqqatini tortib, ularni hujum qilishga majbur qiladi. Viruslar apoptozni asosan Bcl-2 gomologlari yoki kaspaza ingibitorlari yordamida bloklaydi.

Shunday qilib, apoptoz, fiziologik hodisa sifatida, hujayralarning bo'linib ko'payishi va nobud bo'lishi o'rtasidagi muvozanatni saqlab gomeostazni ta'minlashga yordam beradi, bunda nuqsonli va differensiallashmagan hujayralar yo'q qilinadi. Apoptozning kuchayishi va susayishi bilan bog'liq patologik holatlar mavjud. Apoptozning kuchayishi bilan kechadigan patologik jarayonlar 5.4-jadvalda keltirilgan.

5.4-jadval
Apoptozning kuchayishi bilan bog'liq patologik jarayonlar

Jarayon	To'qima va hujayralar turlari
VICH-infeksiya	T-limfotsitlar
Neyrodegenerativ kasalliklar (Alsgaymer kasalligi, Parkinson kasalligi va b.)	Neyronlar
Gematologik kasalliklar (anemiyalar, neytropeniyalar)	Qon yaratuvchi hujayralar
Ishemiya	Neyronlar, kardiomiotsitlar
Intoksikatsiya, gepatitlar	Gepatotsitlar
Ateroskleroz	Silliq mushak hujayralari
Katarakta	Gavhar hujayralari
Tireoidit	Tireotsitlar

Apoptozning susayishi fonida rivojlanadigan patologik jarayonlar 5.5-jadvalda keltirilgan.

5.5-jadval
Apoptozning susayishi bilan bog'liq patologik jarayonlar

Jarayon	To'qima va hujayralar turlari
Neoplaziya	Limfomalar, karsinomalar, gormonga bog'liq o'smalar (sut bezi, prostata va tuxumdon raki)
Autoimmun kasalliklar	T- va B-hujayralar, sinovial va epitelial hujayralar, fibroblastlar
Virusli infeksiyalar (adenoviruslar, Epshteyn-Barr (B-hujayralar), herpes)	Limfoid va epitelial hujayralar

Bundan kelib chiqadiki, kasalliklar patogenezi apoptozning asosiy regulyator mexanizmlari buzilishi bilan bog'liq ekan. Ushbu jarayonlarni o'rganish, apoptozning morfologik va biokimyoviy markerlarini aniqlash kasalliklarning patogenetik mexanizmlarini chuqurroq tushunishga, differensial diagnostikani yaxshilashga, apoptoz regulyator mexanizmlarining buzilishi bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi istiqbolli dori-darmonlarni yaratishga yordam beradi.

6-bob.

REKOMBINANT DNK TEXNOLOGIYASI

6.1. Gen muhandisligining asosiy tushunchalari

Molekulyar biologiya sohasida erishilgan yutuqlar genlarning ekspressiyasi va ko'plab kasalliklarning sabablari haqida bilimlarni chuqurlashtirdi hamda bu kasalliklarni tashxislash va davolashda yangi yondashuvlarni ishlab chiqishga yordam berdi. Masalan, irsiy kasalliklarning rivojlanishiga olib keladigan faoliyati buzilgan genlarni aniqlash ushbu kasalliklar patogenezining genetik va biokimyoviy asoslarini batafsil tahlil qilish va davolashning eng samarali usullarini ishlab chiqish uchun zarur shart-sharoitlarni yaratdi. Molekulyar tibbiyot usullari yordamida virusli hepatitlarning oldini olish uchun vaksinalar, qandli diabet kasalligini davolash uchun insulin, qonning normal ivishini tiklash va gemofiliyani davolash uchun VIII omil va boshqa ko'plab dori vositalari yaratildi.

Boshqa tomondan, gen terapiyasi yordamida bemorning tanasiga normal ishlaydigan genlarni kiritish va mutant genlar ta'sirida yuzaga kelgan metabolik buzilishlarni bartaraf etish mumkin bo'ldi. Masalan, bolalarda adenozindezaminaza yetishmovchiligi tufayli kelib chiqqan immunitet tanqisligi davolanmoqda, oilaviy giperxolesterinemiya, gemofiliya B, mukovissidoz va ayrim boshqa irsiy kasalliklarni genetik korreksiyalash usullari amalga oshirilmoqda.

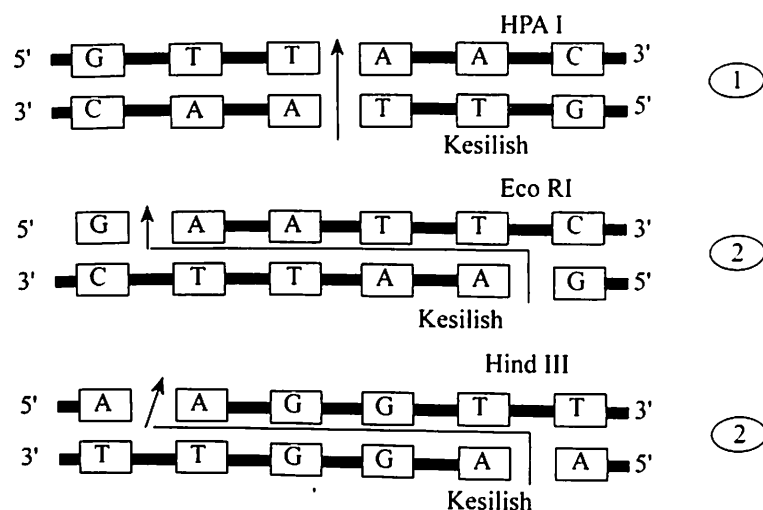
DNKni har qanday to'qima va yadroga ega bo'lgan hujayralardan ajratib olish mumkin. Ushbu ko'p bosqichli jarayon hujayralarni tez lizisga uchratish, hujayralar organellalari va membranalarining parchalarini olib tashlash, oqsillarni proteinazalar yordamida fermentativ parchalash, DNKni eritmadan fenol va xloroform

yordamida ajratib olish, uni etanol bilan cho'ktirish va bufer eritmasida eritishni o'z ichiga oladi. Olingan DNK sifatini nazorat qilish oqsil va nuklein kislotalarining yutilish spektrlari, ya'ni mos ravishda 280 va 260 nm sohasida DNK eritmasining optik zichligini o'lchashdan iborat. Sof DNK namunalari uchun 260/280 nm sohasida olingan optik zichlik nisbati 1,8 dan katta bo'lishi kerak.

Ajratib olish jarayonida aslidagidan ancha kichikroq bo'lgan DNK molekullari olinadi, lekin ular baribir anchagina katta o'lchamda bo'lganligi uchun (minglab yoki o'n minglab nukleotidlar juftlari) qo'shimcha parchalanishni talab qiladi. DNKni parchalash uchun bakterial hujayralardan ajratilgan restriktaza fermentlari qo'llaniladi. Restriktazalar ikki zanjirli DNK molekulasidagi 4–6, ba'zan 8–12 nukleotiddan iborat maxsus ketma-ketliklarni topib, DNK molekulasini shu joylarda kesib tashlaydi. Bir restriktaza ta'sirida hosil bo'ladigan restriksion fragmentlar soni restriksiya saytlarining soniga bog'liq, fragmentlarning o'lchami esa ushbu saytlarning boshlang'ich DNK molekulasining butun uzunligi bo'ylab joylashishiga bog'liq bo'ladi.

Bakterial restriktazalarning 500 dan ortiq turli xillari ma'lum, ularning har biri o'ziga xos ketma-ketlikni taniydi (6.1-rasm). Masalan, HPA I (*Haemophilus parainfluenzae*) dan ajratilgan restriktazalar DNK molekulasining ikki zanjirini bir joydan to'mtoq uchlar hosil qilib kesadi (1), Eco RI (*E. Coli*) yoki Hind III (*Haemophilus parainfluenzae*) restriktazalari ta'sirida esa DNK molekulasi ikki zanjirining kesilish joyi sal farq qilib, natijada bir zanjirli yopishqoq uchlar hosil bo'ladi (2).

Bo'laklarga parchalangan polinukleotid zanjirlarining birlamchi tuzilishini o'rganish **sekvenirlash** deb nomlanadi. Taxminan 300 nukleotid juftlaridan iborat bo'laklar o'rganish uchun qulay hisoblanadi. Demak, 150×10^6 nukleotid juftligidan iborat bitta xromosomaning DNKsini 500000 bo'lakka bo'lish va har bir bo'lakni alohida o'rganish kerak bo'ladi.



6.1-rasm. DNK molekulasi HPA I, Eco RI va Hind III restriktazalari taniydigan nukleotid ketma-ketliklari

Restriksiya natijasida hosil bo'lgan DNK fragmentlari agaroz yoki poliakrilamid gelida elektroforez usuli bilan tahlil qilinadi, bu jarayonda bo'yovchi modda sifatida etidiy bromidi ishlatiladi, u DNK bo'laklariga bog'lanib, gelning butun uzunligi bo'ylab spektrning ultrabinafsha sohasida bir tekis o'ziga xos pushti rang beradi. Bunday gelda DNKning kerakli fragmentlarini identifikatsiya qilish uchun nishonlangan DNK-zondlari bilan gibrizatsiya qilish lozim bo'ladi: Sauzern bo'yicha blot-gibrizatsiya metodi 1975-yilda taklif qilingan. Gellarda molekulyar og'irligi bo'yicha ajratilgan DNK denaturatsiyaga uchratiladi va kapillyar kuchlar, elektr maydon yoki vakuum yordamida geldan zich tashuvchiga – nitrotsellyulozali filtr yoki neylon membranasiga o'tkaziladi. Filtrda fiksatsiyalangan DNKni nishonlangan DNK- yoki RNK-zondlari bilan gibrizatsiya qilinadi. Radioavtografiya usulidan foydalanib elektroforegrammada genom DNKsining qidirilayotgan fragmentining holati aniqlanadi. Blot-gibrizatsiya DNKning spetsifik ketma-ketliklarini aniqlashda juda sezgir usul hisoblanadi.

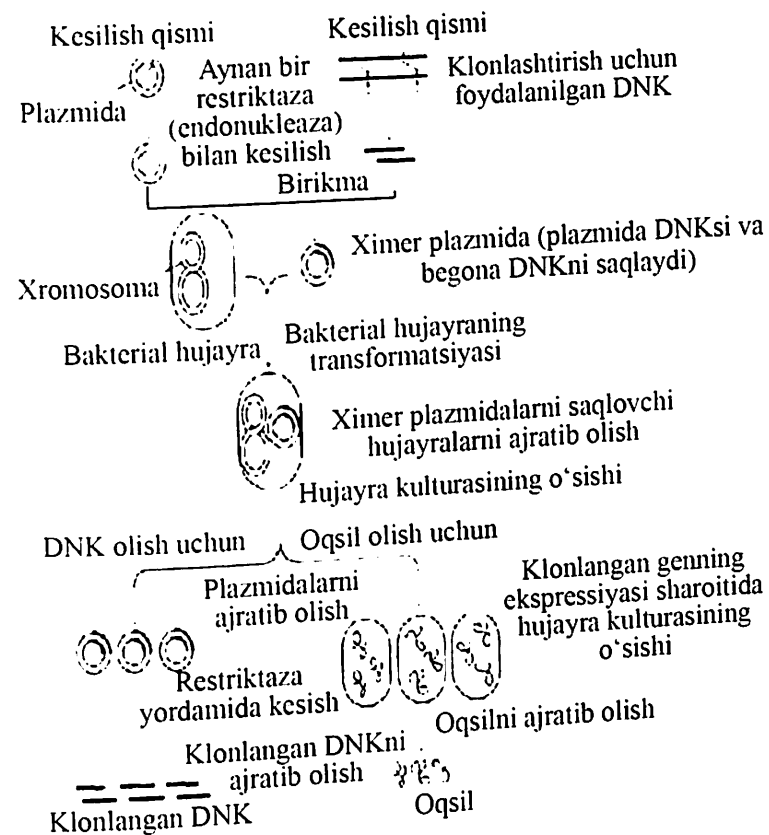
Ko'pincha DNKning birlamchi tuzilishini aniqlash uchun didezoksisekvenirlash usuli qo'llaniladi. Denaturatsiyalangan bir zanjirli DNK, DNK-polimeraza, dNTF (ulardan biri radioaktiv bo'ladi) va praymerni tutuvchi reaksiya namunalarda spetsifik didezoksinukleozidtrifosfatlar ishtirokida (ddNTF) DNK sintezi boshlanadi. Sintez bir vaqtning o'zida to'rt parallel namunalarda amalga oshiriladi, ularning har biriga reaksiya aralashmaning tarkibiy qismlari bilan birga 4 ddNTFdan biri qo'shiladi. ddNTFlar o'sib borayotgan polinukleotid zanjiriga kirish uchun oddiy dNTFlar bilan raqobatlashadi. Mos keladigan nukleotid o'rniga ddNTF kirib qolganda DNK sintezi to'xtaydi. Natijada har bir probirkada uzunligi bir-biridan farq qiladigan va uchi spetsifik didezoksinukleotidlardan biri bilan nishonlangan DNK fragmentlari to'plami hosil bo'ladi. Ushbu fragmentlarni bir vaqtda elektr maydonida 4 yonma-yon yo'lakchalarda ajratib, radioavtografiya qilinganidan so'ng, sintez qilingan molekulalar o'lchamini aniqlash mumkin bo'ladi, bu esa terminirlovchi didezoksinukleotidlarning lokalizatsiyasini aniqlashga imkon beradi. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, DNK-matritsasiga komplementar ravishda yangidan sintezlangan fragmentlarda nukleotidlar ketma-ketligi aniqlanadi. Hozirgi vaqtda turli xil flyuoroxromlar bilan nishonlangan didezoksinukleotidlardan foydalangan holda ko'p sonli namunalarni avtomatik ravishda bir vaqtning o'zida sekvenirlashga mo'ljallangan asboblari yaratilgan.

Genlar va DNKning boshqa qismlaridagi nukleotidlar ketma-ketligi bilan ishlash uchun tekshirilayotgan material miqdori yetarli bo'lishi kerak. Shuning uchun o'rganilayotgan DNK fragmentlari ularni istalgan vaqtda va cheklanmagan miqdorda olish uchun odatda, oldindan amplifikatsiya qilinadi (miqdori millionlab marta ko'paytiriladi). Rekombinant (ximer) DNKlardan (ya'ni, kelib chiqishi turlicha bo'lgan qismlardan qurilgan DNKlardan) foydalanish ushbu muammoni hal qilishda juda muhim vosita bo'lib chiqdi. Bunday molekulalarni olish uchun dastlab DNK ikki xil manbadan ajratib olinadi. Ularning har birini alohida holda qaysidir aynan bir restriktaza yordamida «yopishqoq» uchlar hosil qilib fragmentlarga

parchalanadi. Isitish va sekin sovutish natijasida dastlabki DNK_x va DNK_l molekulalari bilan bir qatorda oʻzaro «yopishqoq» uchlar bilan bogʻlangan DNK_x va DNK_l fragmentlaridan tashkil topgan rekombinant molekulalar paydo boʻlishi mumkin. Fragmentlarning kovalent oʻzaro ulanishi ATF energiyasi va DNK-ligaza yordamida amalga oshiriladi.

Rekombinant DNK texnologiyasida yadroga ega hujayralardan ajratilgan DNK fragmentlaridan tashqari, teskari transkriptaza yordamida olingan DNK ham ishlatiladi. Reaksiyon muhitga 4 xil dNTF qoʻshilganda, ferment mRNKga komplementar ravishda DNK nusxasini yoki kDNKni sintezlaydi. Yetilgan sitoplazmatik mRNK kDNKning hosil boʻlishi uchun informatsiya manbayi boʻlib xizmat qilganligi sababli, bunday DNK, eukariotlarning genom DNKsining parchalanishidan hosil boʻladigan fragmentlardan farqli oʻlaroq oʻzida intron tutmaydi.

Tekshirilishi kerak boʻlgan materialni koʻp miqdorda olish uchun DNKni klonlash amalga oshiriladi, bunda kerakli DNK fragmenti vektor DNK molekulasiga kiritiladi (6.2-rasm). Vektor ushbu rekombinant yoki ximer DNKni bakterial hujayralarga kirishini taʼminlaydi. Vektor sifatida plazmidalar, faglar, retro- va adenoviruslar qoʻllaniladi. Ayniqsa, plazmidalar DNKsi vektor sifatida koʻp qoʻllaniladi. Plazmidalar katta boʻlmagan halqasimon ikki zanjirli DNK molekulalari boʻlib, bakteriyalar hujayralarida har xil miqdorda mavjud boʻladi. Ular replikasiyani boshqarishining avtonom tizimiga ega boʻlib, bu tizim hujayra ichida plazmidalar miqdorini meʼyorda ushlab turadi. Klonlashda ishlatiladigan plazmid DNK va bizni qiziqtiradigan DNK maʼlum joylarda restriktazalar bilan kesilib, rekombinant DNK olinadi, keyin gibril plazmida halqa shakliga qaytariladi va bakteriya hujayralariga kiritiladi, yaʼni bakteriyalar transformatsiya qilinadi. Transformatsiyalangan bakteriyalar koʻpayganda, plazmidaga kiritilgan DNK fragmentlari soni koʻpayadi, yaʼni shu tarzda, bakteriyaga begona boʻlgan genetik material koʻp miqdorda olinishi mumkin. Klonlash vektorlari sifatida faglar koʻp ishlatiladi. Agar ekzogen DNK eukariot hujayralarga kiritilsa **transduksiya** deb ataladi.



6.2-rasm. Bakteriya hujayrasida DNKni klonlash sxemasi

6.2. Polimeraza zanjir reaksiyasi

Polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usuli 1983-yilda Kerri Mullis tomonidan taklif qilingan (Nobel mukofoti, 1993-yil) boʻlib, bu XX asrning molekulyar biologiya sohasidagi muhim kashfiyoti edi. Bu usul *in vitro* sharoitida har qanday DNK namunalarini matritsa sifatida ishlatib, uzunligi bir necha oʻndan bir necha yuz juft nukleotidgacha boʻlgan DNK qismlarini spetsifik amplifikatsiya qilishga imkon beradi. PZRni amalga oshirish uchun amplifikatsiya qilinishi kerak boʻlgan sohaning nukleotid ketma-ketligini bilish shart. DNKning

tekshirilayotgan qismini sun'iy ravishda sintezlangan va uzunligi 15 tadan 30 tagacha nukleotid juftidan tashkil topgan ikki praymerlar bilan gibrizatsiya qilinadi, ular DNKning amplifikatsiya qilinadigan sohasidagi kodlovchi va kodlamaydigan zanjirlarning 3'-uchlariga komplementar bo'ladi. Praymerlar orasidagi masofa sintez qilinadigan molekulalarning uzunligini belgilaydi. PZR usulida matritsa sifatida har qanday DNK xilini ishlatish mumkin, masalan odamning genomi DNKsi, turli xil pro- va eukariotlar DNKsi, hujayralar kulturasidan ajratilgan DNK, genlar "kutubxonalari" dan va boshqa manbalardan olingan DNK. Usul tekshirilayotgan DNKning ko'p miqdorda bo'lishini talab qilmaydi, umuman olganda bir dona molekulaning bo'lishi yetarli, masalan, boshdagi bitta soch tolasi, bir tomchi qon yoki sperma tarkibidagi bir dona molekula kifoya.

Usulni ishlab chiqishdagi muvaffaqiyat ko'p jihatdan ferment sifatida issiq geyzer buloqlarda yashovchi bakteriyalardan ajratib olingan va yuqori harorat ta'siriga chidamli bo'lgan termofil DNK-polimerazani ishlatilishi bilan bog'liq. Bizni qiziqtirgan DNKni hosil qilish uchun reaksiya aralashmada o'rganilayotgan DNK namunasi, reaksiya substratlari — 4 xil dNTP, 2 ta praymer, termostabil yoki Taq-polimeraza va Mg^{2+} ionlarini tutuvchi bufer bo'ladi.

Har bir polimerizatsiya sikli 3 bosqichni o'z ichiga oladi (6.3-rasm):

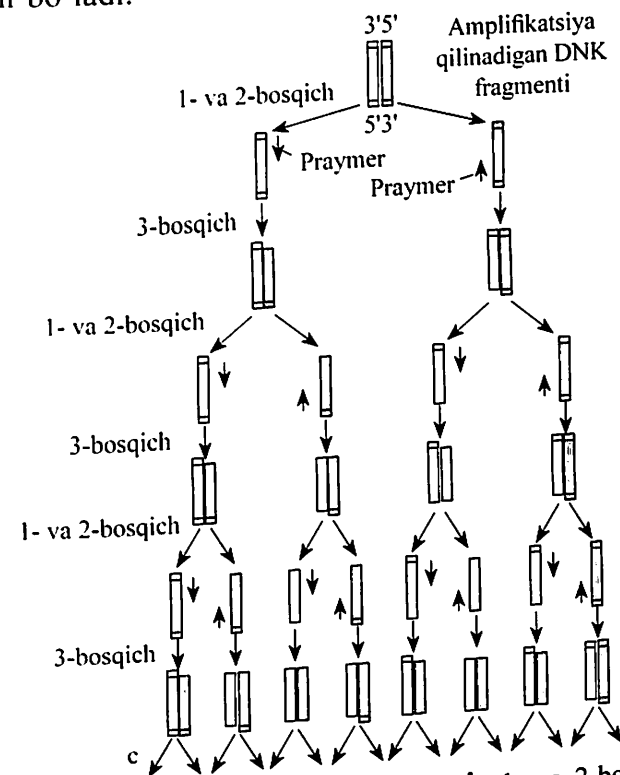
- erish: 90–97°C haroratda o'rganilayotgan ikki zanjirli DNK namunasi denaturatsiyaga uchraydi va bir zanjirli shaklga o'tadi;

- DNKning praymerlar bilan gibrizatsiyasi: matritsa DNKning har bir zanjiri bilan praymerlarning komplementar bog'lanishi va har ikki DNK ipida ikki zanjirli sohalarning shakllanishi;

- elongatsiya: matritsa DNKga komplementar ravishda Taq-polimeraza ta'sirida DNK iplarining 5'-uchidan 3'-uchiga tomon uzayishi.

Keyin harorat yana ko'tariladi va erish bosqichi takrorlanadi, bunda yuqori harorat tufayli DNK sintezi to'xtab, matritsa va yangi sintezlangan DNK molekulalari orasidagi ikki zanjirli soha denaturatsiyaga uchraydi. Ikkinchi va undan keyingi sikllarda praymerlar ham dastlabki matritsa DNK, ham miqdori geometrik progressiya bo'yicha ko'payayotgan yangi sintezlangan DNK molekulalari bilan

gibrizatsiyalanadi. Eng oxirgi siklda DNK sintezining to'xtashi haroratning o'zgarishi bilan bog'liq bo'lmay, balki DNK-polimerazaning amplifikatsiya qilinayotgan qismning chegarasiga yetib borganligi bilan tushuntiriladi, bu holat hosil bo'lgan mahsulot o'lchamining bir nukleotid darajasigacha o'ta aniqligini belgilaydi. Siklning har bir bosqichi bir necha o'n soniyadan 1–3 daqiqagacha davom etadi, natijada to'liq sikl bir daqiqadan bir necha daqiqagacha bo'lgan vaqtda sodir bo'ladi.



6.3-rasm. Polimeraza zanjir reaksiyasi: 1- va 2-bosqichlar – 90–95°C haroratgacha qizdirish va DNK denaturatsiyasi, 50–60 °C gacha sovutish va DNKning praymerlar bilan komplementar bog'lanishi. 3-bosqich – Taq-polimeraza va dNTP ishtirokida ~70°C haroratda praymerlarning elongatsiyasi.

Yuqorida keltirilgan DNKni amplifikatsiya qilish jarayoni maxsus qurilmada (siklizator yoki termotsikler, DNK amplifikatori) avtomatik ravishda amalga oshiriladi. Bunday qurilmada sikllarning

kerakli miqdorini belgilash hamda vaqt va haroratning optimal ko'rsatkichlarini tanlash mumkin. 25–30 sikl davomida sintezlangan DNK nusxalari soni bir necha millionga yetadi. PZR yordamida mutatsiyalar yoki saytlar polimorfizmi mavjudligi taxmin qilingan DNK sohalarining kerakli miqdorda nusxalarini olish, bemorlarning virusli, bakterial va zamburug'li kasallik qo'zg'atuvchilari bilan infitsirlanganligini aniqlash mumkin.

6.3. Kasalliklarning DNK-diagnostikasi

Rekombinant DNK texnikasidan foydalanib, ko'plab kasalliklarning rivojlanishiga sabab bo'lgan genlarning variantlarini o'rganish mumkin. Shu tarzda bir azot asosining almashinib qolishi, tushib qolishi yoki ortiqchasining qo'shib qolishi natijasida funksional faol bo'lmagan oqsillarni kodlovchi allellarning paydo bo'lishiga olib keladigan nuqtali mutatsiyalar aniqlangan. Ishlab chiqilgan texnologiyalar "Inson genomi" xalqaro loyihasi doirasida odam genlarini maqsadli ravishda xaritalashga imkon berdi. Rasman bu ilmiy dastur AQSH, G'arbiy yevropa davlatlari, Rossiya va Yaponiyadagi yetakchi molekulyar-genetik laboratoriyalar ishtirokida 1990-yilda shakllantirilgan. Loyiha ustida olib borilgan ishlar davomida monogen kasalliklarning rivojlanishiga olib keladigan 923 gen xaritasi tuzilgan, ularning 100 dan ortig'i to'liq sekvenirlangan. 2001-yil oxiriga kelib AQSH, Buyuk Britaniya, Yaponiya va bir qator yevropa davlatlari laboratoriyalarining ishi natijasida 90 % aniqlik bilan genom rasshifrovkasi yakuniga yetkazildi. Yaqin kelajakda odamlarda patologik jarayonlar rivojlanishiga sababchi bo'lgan barcha genlar o'rganib chiqiladi. Bu esa ko'plab kasalliklarni tashxislash va davolashni yangi bosqichga olib chiqadi.

Ushbu maqsadda turli xil tadqiqot usullari qo'llaniladi: restriksion fragmentlar uzunligi polimorfizmi (RFUP), allel-spetsifik sinamalar yordamida mutatsiyalarni aniqlash va boshqalar.

Ma'lum bir restriktazalar taniydigan sohalarida yuzaga keladigan mutatsiyalar DNKning ushbu joylarini ferment ta'sir qila olmaydigan

qilib qo'yadi. Buni DNK restriksion fragmentlari uzunligining o'zgarishiga qarab osongina aniqlash mumkin. RFUP-tahlili quyidagi bosqichlarni o'z ichiga oladi: genom DNKsini ajratib olish, uni spetsifik endonukleaza bilan restriksiyalash, natijada paydo bo'lgan DNK fragmentlarini elektroforetik yo'l bilan ajratish va ushbu fragmentlarni Sauzern bo'yicha blot-gibridizatsiya yo'li bilan identifikatsiya qilish. Tekshirilayotgan DNK polimorf sohasida restriksiya sodir bo'lmasa elektroforegrammada bir yirik fragment aniqlanib, u uzunligi bo'yicha o'sha endonukleaza ta'sirida restriksiya sodir bo'lgan ikki qo'shni soha orasidagi DNK ketma-ketligi uzunligiga teng bo'ladi. Polimorf sohada restriksiya sodir bo'lgan bo'lsa elektroforegrammada o'lchami kichikroq fragment aniqlanib, u uzunligi bo'yicha polimorf restriksiya sohasi va eng yaqin joylashgan doimiy restriksiya sohasi orasidagi masofaga teng bo'ladi. Bemorlarni va ularning oila a'zolarini patologik gen tashuvchiligiga tekshirishda RFUP usuli keng qo'llaniladi, uning yordami bilan distrofin genidagi deletsyani (Dyushenn miodystryofiyasiga olib keladigan 60 % mutatsiyalar (aynan shu gen bilan bog'liq) aniqlash mumkin, gemofiliya A, talassemianing ayrim turlarini, retinoblastoma va granulematoz kasalliklarini tashxislash mumkin, o'roqsimon hujayrali anemiya geni va boshqa nuqsonli genlar bo'yicha ota-onalari geterozigot tashuvchi bo'lgan oilalardagi bolalarning sog'lig'ini nazorat qilish mumkin.

Gen kasalliklarining paydo bo'lishiga olib keladigan ko'plab mutatsiyalar restriksiya fermentlari taniydigan sohalariga to'g'ri ketmaydi. Bunda agar mutatsiya sohasidagi nukleotidlar ketma-ketligi ma'lum bo'lsa, uni allel-spetsifik oligonukleotidlar yordamida aniqlanadi. Buning uchun qisqa oligonukleotid zondlari sintezlanadi, ular, odatda, 19 nukleotiddan iborat bo'lib, DNKdagi normal va mutant allellar sohalariga komplementar bo'ladi. Genomning tekshirilayotgan gen joylashgan qismini PZR usuli yordamida amplifikatsiya qilinadi, hosil bo'lgan DNK namunalarini nitrotsellyulozali filtrlarga ko'chirib o'tkaziladi (dot- yoki slot-blotting). Namunalar normal yoki mutant ketma-ketlikni aniqlash uchun ^{32}R -zondlari bilan inkubatsiya qilinadi. O'rganilayotgan mutatsiya bo'yicha gomozigot organizmlar DNKsi

faqatgina ushbu mutatsiya ketma-ketligiga komplementar bo'lgan zond bilan gibrizatsiyalanadi. Normal gomozigot individ DNKsi o'zgarmagan nukleotidlar ketma-ketligiga mos keladigan zond bilan bog'lanadi, geterozigotlarning DNKsi esa ikkala zond bilan ham gibrizatsiyalanadi.

Ma'lum bir mutatsiyalar uchun allel-spetsifik bo'lgan oligonukleotidlarni aholi orasida patologik gen borligini klinik tekshirish uchun PZR-dagnostikasida praymer sifatida ishlatish mumkin. Agar bemordan olingan DNK namunasi mutant oligonukleotid bilan amplifikatsiyaga uchrasa, bemor mutant gen tashuvchisi hisoblanadi. Agar tekshirilayotgan gendagi nukleotidlar ketma-ketligi o'zgarmagan bo'lsa, mutant oligonukleotid DNK-matritsa bilan bog'lana olmaydi va polimeraza zanjir reaksiyasi sodir bo'lmaydi.

6.4. Biologiya va tibbiyotda gen texnologiyalaridan foydalanish

DNK-texnologiyalari va DNK-konstruksiyalaridan foydalanib, nafaqat tibbiy, balki boshqa bir qator muammolar hal qilinadi:

- biotexnologiyada: gormon (insulin, o'sish gormoni, somatostatatin va boshqalar), biologik faol peptidlar, qon ivish omillari ishlab chiqaruvchi modifikatsiyalangan mikroorganizmlarni yetishtirish;

- qishloq xo'jaligida: o'simlik va hayvonlarning yangi turlarini yaratish;

- gen terapiyasida: irsiy kasalliklarni davolashda bemorlardagi funksiyasi yo'qolgan yoki nuqsonli genlar o'rniga hujayralarga sog'lom genlarni kiritish uchun. Ushbu maqsadda asosan polimer tashuvchilar — nano-zarrachalar ishlatila boshlandi, ular zararlangan a'zo va to'qimalarga kerakli komponentlarni aniq yo'naltirilgan holda yetkazib olib boradi.

Vaksinalar virusli va bakterial infeksiya qo'zg'atuvchilarining tozalangan antigen oqsillaridir. So'nggi vaqtlarda ularni rekombinant DNK texnologiyasi yordamida ishlab chiqarilmoqda. Ushbu usul bilan sintezlangan birinchi vaksina gepatit B virusiga qarshi vaksina edi.

Terapevtik ahamiyatga ega oqsillar ushbu texnologiya yordamida dunyoning ko'plab mamlakatlarida ishlab chiqariladi. Birinchilar qatorida odam insulini sintez qilingan edi. Insulinning A- va B-zanjirlarini kodlovchi DNKni tutgan plazmidalar yordamida transformatsiya qilingan *E. coli* hujayralarida insulinning A- va B-oqsil zanjirlari sintezlanadi. Tozalangandan keyin ular folding va oksidlanish jarayoniga uchratiladi, natijada kerakli disulfid ko'priklar paydo bo'ladi. Shunga o'xshash yo'l bilan o'sish gormoni olingan bo'lib, bu gormonning yetishmovchiligi bo'lgan bolalarni davolash uchun ishlatiladi. Nisbatan murakkab oqsillarni sutemizuvchilar hujayralari kulturasida sintez qilinadi: VIII qon ivish omili, plazminogenning to'qima aktivatori, eritropoetin, interleykinlar, koloniya-stimullovchi omillar. Transgen hayvonlar yordamida inson oqsillarini sintezlash usullari ishlab chiqilgan; bu oqsillarni olish uchun sutemizuvchilarning urug'langan tuxum hujayrasi yoki embrioniga sun'iy ravishda begona gen kiritiladi. Gen-muhandisligi tadbirlari bilan shunday qilish mumkinki, bizni qiziqtirgan oqsil sut tarkibiga sekretiya qilinishiga erishiladi.

Gen terapiyasi — irsiy, multifaktorial va yuqumli kasalliklarni bemorlarning somatik hujayralariga genetik nuqsonlarni bartaraf etadigan yoki hujayralarga yangicha funksiyalarni beradigan genlarni kiritish yo'li bilan davolash hisoblanadi. Gen terapiyasi qo'llanilgan birinchi klinik tajriba 1990-yilda Betesda shahrida (AQSH) adenozindezaminaza genidagi mutatsiya bilan bog'liq irsiy immuntanqisligi bilan kasallangan to'rt yoshli qizchada o'tkazilgan. Qizaloqning organizmiga oldindan organizmdan tashqarida "ADA geni + neo gen + retrovirusli vektor"dan iborat gen konstruksiyasini kiritib, transformatsiya qilingan o'zining limfotsitlari yuborilgan edi. Terapevtik ta'sir bir necha oy davom etdi, shundan keyin genni kiritish muolajasini sezilarli nojo'ya ta'sirlarsiz ko'p marta takrorlashdi.

Bugungi kunga kelib, begona genni nishon-hujayralarga kiritishning kimyoviy, fizik va biologik usullari ishlab chiqilgan. Biroq, hozircha faqat virusli vektorlar yoki virusning nukleotid ketma-ketligini

tutuvchi genetik konstruksiyalargina kerakli genni samarali yetkazib olib borishga va uning ekspressiyasi uzoq davom etishini ta'minlashga qodir. Begona DNKni bemorning genomiga hujayra kulturasida (*ex vivo*) yoki bevosita bemor organizmiga (*in vivo*) kiritilishi mumkin. Birinchi usulda bemorning spetsifik hujayralari ajratib olinadi va ko'paytiriladi, ularga begona gen kiritiladi, transformatsiyaga uchragan hujayralar tanlab olinadi va o'sha bemorning o'ziga qayta yuboriladi. Ikkinchi usulda bemorga klonlashtirilgan kerakli DNK ketma-ketligi to'g'ridan-to'g'ri yuboriladi, ular retseptorlar orqali kerakli hujayralarni tanib ichiga kirib ketadi. Ushbu usulda genlarni, odatda, aerozol va inyeksion shaklda kiritiladi. Aerozolli genoterapiyani ko'pincha o'pka kasalliklari va mukovissidozni davolashda qo'llaniladi. Irsiy nuqsonlarni davolash bilan bog'liq tadqiqotlarning rivojlanishi bilan bir qatorda, gen terapiyasini borgan sari irsiy bo'lmagan, asosan, yuqumli va onkologik kasalliklarni davolashda ko'proq qo'llanila boshlandi. Bunday ishlarning yagona va ajralmas cheklovi shundaki, barcha genoterapevtik choralar aniq bir bemorga qaratilgan bo'lishi va uning faqat somatik hujayralariga ta'sir qilishi kerak.

Mavjud bilimlar darajasi olimlarni jinsiy hujayralar va odam embrionining implantatsiyagacha bo'lgan erta davrdagi hujayralarida genetik nuqsonlar korreksiyasini o'tkazishdan qaytaradi, chunki genofondni istalmagan gen konstruksiyalari bilan shikastlash va kutilmagan oqibatlarga olib keluvchi mutatsiyalar paydo bo'lishining real xavfi borligi kundek ravshan. Odamlar populyatsiyasida nuqsonli genlar tarqalishi va bolalarning irsiy patologiya bilan tug'ilishining oldini olish uchun dunyoning ko'plab mamlakatlarida genetik maslahatxonalar faoliyat yuritadi, shuningdek, rivojlanishning eng erta bosqichlarida DNK tahlilidan foydalanib homila salomatligini baholashga imkon beradigan prenatal diagnostika yo'lga qo'yilgan.

7-bob. ONKOGENEZ

7.1. O'smalarning paydo bo'lishi sabablari

O'smalar — bu gen kasalliklarining bir guruhi bo'lib, hujayralarning nazorat ostidan chiqib ketgan ko'payishi bilan tavsiflanadi. Organizmda tarqalish usuliga ko'ra, ular 2 guruhga bo'linadi: **xavfsiz** (qo'shni to'qimalarga o'sib kirmaydigan lokal o'smalar) va **xavfli** (to'qimalarga invazyalanish xususiyatiga ega bo'lgan va tananing boshqa joylariga metastazlana oladigan o'smalar). 100 dan ortiq turli xil saraton turlari ma'lum. Kasallikning barcha tashxis qo'yilgan holatlarining 50 %idan ko'prog'i o'pka, ko'krak bezi, yo'g'on va to'g'ri ichak, prostata, bachadon va tuxumdonlar saratoniga to'g'ri keladi. Qaysi to'qima hujayralaridan rivojlanganligiga qarab o'smalar quyidagi guruhlariga bo'linadi: **karsinomalar** (ektoderma va endoderma hujayralaridan shakllangan), **sarkomalar** (mezoderma hujayralaridan rivojlangan) va **gemoblastozlar** (gemopoetik va limfatik to'qimalarning kambial hujayralaridan paydo bo'lgan o'smalar). Onkologik kasalliklar o'lim ko'rsatkichi bo'yicha yurak-qon tomir kasalliklaridan keyin 2-o'rinni egallaydi. Odamlarda saraton kasalligining asosiy va eng ko'p o'rga-nilgan sabablari radiatsiya, kimyoviy kanserogenlar va viruslardir.

Odamlarda saraton kasalligining paydo bo'lishida yetakchi o'rinni (taxminan 80 %) atrof-muhit omillari – turmush tarzi, oziq-ovqat mahsulotlari va shu kabilar egallaydi. Qolgan qismi o'smalar rivojlanish xavfini oshiradigan kasalliklar va genomdagi irsiy o'zgarishlar tufayli kelib chiqadi. O'sma paydo bo'lishini stimullaydigan omillar **kanserogenlar** deb ataladi. Ularni katta uch guruhga bo'lish mumkin: nurlanish, kimyoviy birikmalar va viruslar.

Ultrabinafsha, rentgen va γ -nurlari DNKni shikastlab, mutagen va kanserogen ta'sir ko'rsatadi. Nurlanish ta'sirida DNK molekulasida

apurin saytlari, bir yoki ikki zanjirli uzilishlar, qo'shimcha bog'lar paydo bo'lishi mumkin. Ultrabinafsha nurlari ta'sirida pirimidin dimerlari paydo bo'lishi mumkin. Bulardan tashqari, ular genetik apparatni shikastlovchi erkin radikallar hosil bo'lishini kuchaytirish yo'li bilan bilvosita ta'sir ko'rsatishi ham mumkin. Avstraliya va Yangi Zelandiyada karsinoma va melanomaning ko'p uchrashi ultrabinafsha nurlar bilan bog'liqligi, Yaponiyada atom bombalari portlashidan keyin yaponiyaliklar orasida leykoz bilan kasallanishning ko'payishi, radioaktiv rudalar bilan ishlaydigan konchilarda o'pka saratoni ko'p uchrashi nurlanishning zararli ta'sirini isbotlaydi.

Juda ko'p kimyoviy moddalar kanserogen ta'sirga ega (7.1-jadval).

7.1-jadval

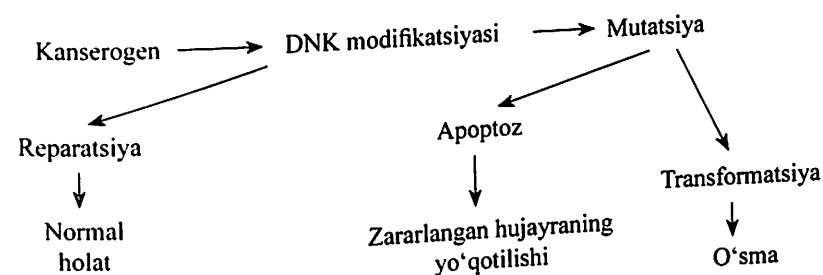
Asosiy kimyoviy kanserogenlar

Moddalar guruhi	Guruhga kiruvchi moddalar
Politsiklik aromatik uglevodorodlar	Benzpiren, dimetilbenzantratsen
Aromatik aminlar	2-atsetilaminofluoren, N-metil-4-aminoazobenzol
Nitrozaminlar	Dimetilnitrozamin, dietilnitrozamin
Alkillovchi agentlar	Siklofosfamid, dietilstilbestrol
Tabiiy moddalar	Daktinomitsin, aflatoksin B ₁
Noorganik birikmalar	Xrom, berilliy, asbest, qo'rg'oshin, kadmiy

Ularning ko'pchiligi hujayraning genetik apparatini bevosita shikastlay olmaydigan prokanserogenlar bo'lib, ular jigarda mikrosomal oksidlanish sistemasi ta'sirida kanserogen tabiatli

moddalarga aylanadi. Natijada hosil bo'lgan kanserogenlar nuklein kislotalari va oqsillarning molekulari bilan ta'sirlashib, hujayralarning regulyator mexanizmlari ishini buzadi va o'smalar rivojlanishiga olib keladi. Kanserogen moddalar ta'siri ostida hujayralarning transformatsiyasi **kimyoviy kanserogenez** deb ataladi.

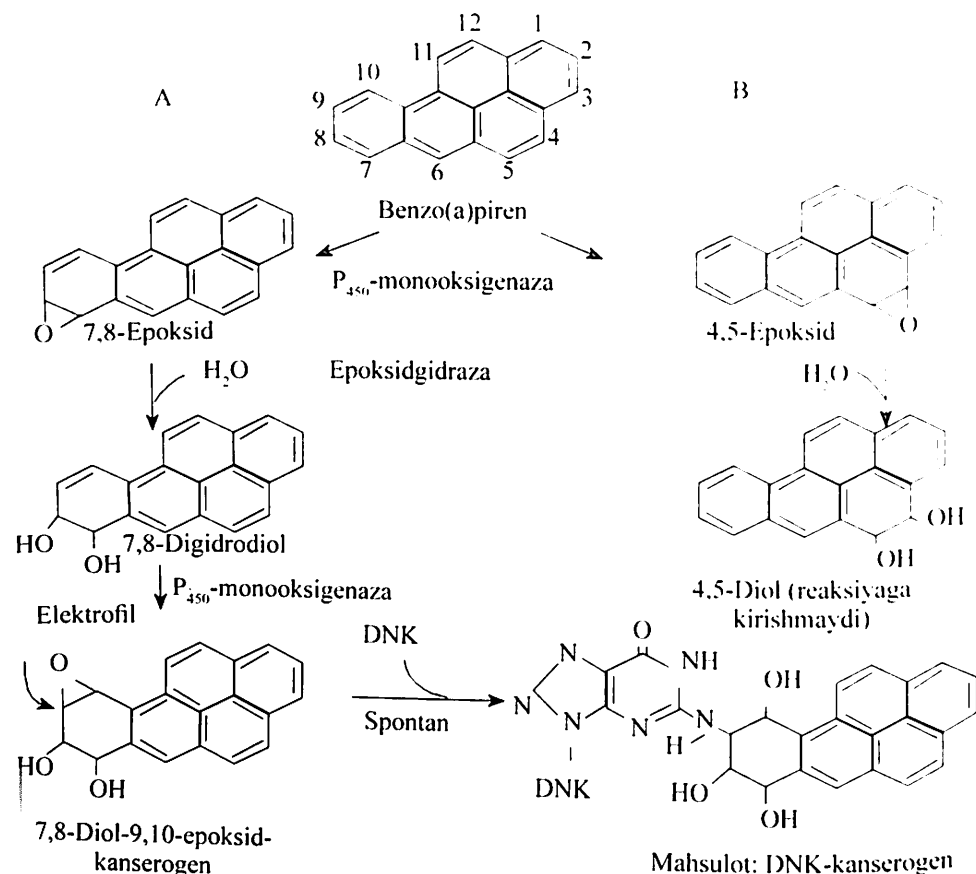
Bo'linmayotgan hujayralarda DNK ikki zanjirli spiral ko'rinishida bo'lib, azot asoslari shikastlovchi moddalar ta'siridan himoyalangan bo'ladi. Biroq, replikatsiya paytida ular kanserogenlarga sezgir bo'lib qoladi va zararlanadi (7.1-rasm).



7.1-rasm. Kanserogenlar tomonidan hujayra DNKsining shikastlanishi oqibatlari

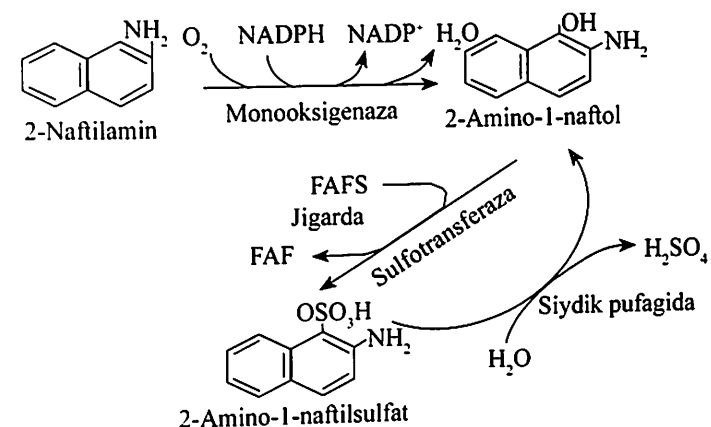
Organizmida turli xil himoya mexanizmlari mavjud. Masalan, atrof-muhit omillari ta'sirida sodir bo'lgan DNK shikastlanishi reparatsiya tizimi tomonidan tiklanadi. Agar DNK molekulasi shikastlanish tiklanmay saqlanib qolsa, u holda mutant hujayra paydo bo'ladi va u, odatda, apoptozga uchraydi. Ushbu mexanizmlarning ishdan chiqishi hujayralar transformatsiyasi va neoplaziyaga olib keladi.

Eng xavfli kimyoviy kanserogenlar benzantratsen, benzpiren, 7,12-dimetilbenzantratsen va kondensirlangan aromatik halqalar tutuvchi kimyoviy birikmalar kabi politsiklik aromatik uglevodorodlardir. Monooksigenazalar tomonidan fermentativ faollashgandan so'ng, hosil bo'lgan birlamchi va ikkilamchi epoksidlar DNK molekulasi purin asoslariga bog'lanishi mumkin (7.2-rasm).



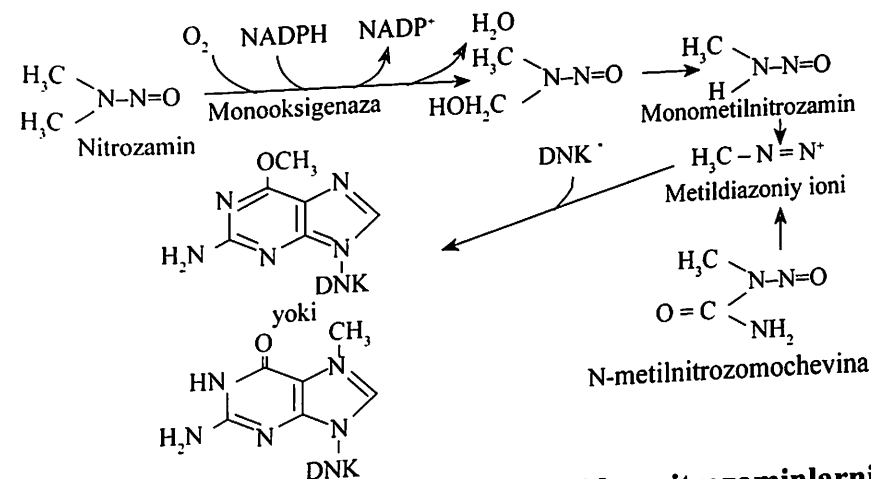
7.2-rasm. Jigarda monooksigenazalar ishtirokida benzo(a)pirenning metabolizmga uchrashi

Aromatik aminlarga (2-naftilamin) anilin bo'yoqlari va rezina buyumlar ishlab chiqarishda ishlatiladigan moddalar kiradi. Bunday moddalar bilan ishlaydigan ishchilarda siydik pufagi raki ko'p uchraydi. Jigarda 2-naftilamindan 2-amino-1-naftol, u keyin FAFS bilan ta'sirlashib 2-amino-1-naftilsulfat hosil bo'ladi va buyraklar orqali chiqariladi (7.3-rasm). Qovuqda kon'yugatlarining bir qismi gidrolazalar ta'sirida parchalanib, yana kanserogen bo'lgan 2-amino-1-naftol hosil bo'ladi:



7.3-rasm. Sutemizuvchilar organizmida 2-naftilaminning metabolizmi

Kanserogen nitrozaminlar organizmda ikkilamchi alifatik aminlarning nitritlar bilan o'zaro ta'siri natijasida paydo bo'ladi. Ikkilamchi aminlar va nitritlar oziq-ovqat mahsulotlarining doimiy tarkibiy qismidir (ular go'sht va baliqni pishirganda paydo bo'ladi, yashil o'simliklarda ham hosil bo'ladi). Mikrosomal oksidazalarning ta'siri ostida ulardan metildiazoniy ionlari hosil bo'ladi.



7.4-rasm. Sutemizuvchilar organizmida nitrozaminlarning metabolizmi.

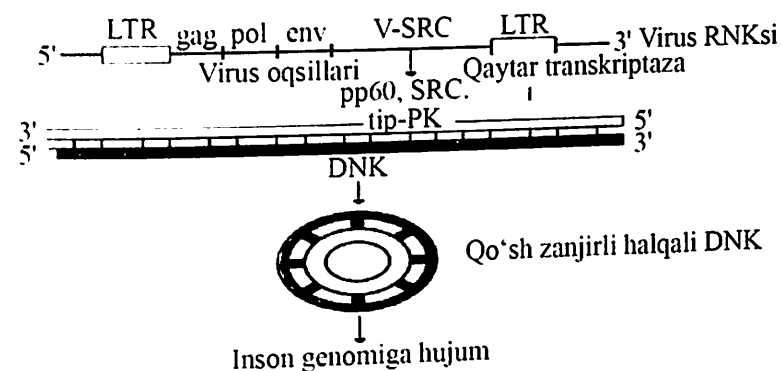
Metildiazoniyl ionlari hujayralar DNKsini metillab o'pka, oshqozon, qizilo'ngach, jigar va buyraklarda xavfli o'smalar paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin (7.4-rasm).

Alkillovchi va atsillovchi moddalar DNKning nukleofil amino- va gidroksil guruhlari bilan o'zaro ta'sirlashib, genlarning tuzilishiga zarar yetkazishi va o'smalar paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin. Vinilxlorid kabi birikmalar, o'sma kasalligini davolashda ishlatiladigan ba'zi dorilar yoki immunosuppressantlar (siklofosfamid, bisulfan, dietilstilbestrol) ayrim bemorlarda ikkilamchi o'smalar keltirib chiqarishi mumkin.

7.2. Onkogen viruslar

O'smalar rivojlanishida viruslarning roli isbotlangan. Masalan, 1908-yilda tovuqlarga o'smadan olingan hujayrasiz ekstrakti kiritish ularda leykoz rivojlanishiga olib kelgan, 1910-yilda R. Raus tovuqlarda sarkoma qo'zg'atishi mumkin bo'lgan birinchi onkogen virus haqida axborot bergan. 1968-yilda L.A. Zilber o'smalar paydo bo'lishining virus-genetik nazariyasini yaratdi. Viruslar odamlarda ba'zi o'smalarning rivojlanishida ishtirok etishi mumkin: DNK tutuvchi Epshteyn-Barr virusi Byorkitt limfomasi, papilloma virusining DNKsi teri va jinsiy a'zolar saratoni, RNK tutuvchi odam immunitet tanqisligi virusi sarkomalarning rivojlanishiga olib keladi.

DNK tutuvchi viruslar inson hujayra genomiga qisman yoki to'liq qo'shib kirib olishi, virus genlarining ekspressiyasi natijasida hosil bo'lgan oqsillar esa hujayra siklini izdan chiqarishi isbotlangan. DNK tutuvchi onkoviruslarga Epshteyn-Barr virusi, papilloma virusi, herpes virusi, adenovirus, papovavirus, suvchechak virusi kiradi. Odatda, ular yuqumli kasalliklarni keltirib chiqaradi va milliondan bir holatdagina xavfli transformatsiyaga sabab bo'ladi. DNK tutuvchi gepatit B virusi 20–25 yilda jigar saratoniga olib keladi. Raus sarkoma virusi genomida, barcha viruslarda keng tarqalgan 3 gen bilan bir qatorda, xavfli transformatsiyaga sabab bo'luvchi src onkogeni topilgan (7.5-rasm).



7.5-rasm. Raus virusi genomining tuzilishi

RNK tutuvchi viruslar inson hujayralariga kirgandan so'ng qaytar transkriptaza fermentidan foydalanib DNKni sintezlaydi va uni provirus (latent virus) ko'rinishida eukariot hujayraning genomiga qisman yoki to'liq joylashtiradi.

Genomdagi irsiy o'zgarishlar kanserogenezda muhim rol o'ynaydi. Masalan, bolalarda retinoblastomaga moyillik autosom-dominant belgi sifatida nasllanadi. 40 % hollarda kasallik oilaviy xarakterga ega bo'ladi. Shuningdek, yo'g'on ichak polipoziga moyillik ham nasldan-naslga o'tadi va deyarli barcha holatlarda, balog'at yoshidagi bemorlarda adenokarsinoma rivojlanadi. Bu reparatsiya fermentlarining defekti tufayli xromosoma DNKsining nostabilligi bilan bog'liq. Masalan, pigmentli kseroderma bilan kasallangan bemorlarda terida ultrabinafsha nurlar ta'sirida karsinoma rivojlanishi holatlari ko'p uchraydi.

7.3. O'sma hujayralari tavsifi

Differensiallashgan hujayralar hujayra bo'linishini boshqarish qobiliyatiga ega, ular to'qima chegaralaridan tashqariga chiqmaydi va invazyalanmaydi, bu kontakt tormozlanish bilan bog'liq. Neoplastik hujayralarda bu xususiyat yo'qoladi. Morfologik jihatdan ular odatdagidan biroz kattaroq, yadro-sitoplazmatik nisbati o'zgargan

bo'ladi, asosan, poliploidiya yoki aneuploidiya kuzatiladi. O'sma hujayralarida adgeziya qobiliyati past bo'ladi, bu ularga boshqa hujayralarning yuzasiga yopishmasdan bemalol o'sishga va ko'p sonli qatlamlar hosil qilishga imkon beradi.

O'sma hujayralarining metabolizmi o'ziga xos xususiyatlarga ega:

- ribonukleotidreduktazaning faolligi yuqori, DNK va RNK sintezi ortgan, pirimidin va purinlarning katabolizmi pasaygan bo'ladi;

- aerob va anaerob glikolizning tezligi oshadi, qon tomirlari bilan yetarli ta'minlanmagan holda o'sma hujayralarining tez o'sishi tufayli «Varburg effekti» ustunlik qiladi;

- turli xil oqsillar va fermentlarning izoferment spektrida fetal shakllar miqdori oshadi (ATF va sitrat bilan ingibirlanmaydigan fosfofruktokinaza, glyukozaga moyilligi o'ta yuqori bo'lgan geksookinaza izofermenti va yuqori faollikka ega laktatdehidrogenaza);

- izofermentlar spektrida shunga o'xshash siljishlar metabolizmning boshqa yo'llarida ham kuzatiladi, bu o'sma hujayralari tomonidan glyukoza va boshqa hayotiy metabolitlarni yuqori darajada o'zlashtirilishini ta'minlaydi;

- normal hujayralardan farqli o'laroq, o'sma va embrion to'qimalarida telomeraza fermenti xromosomalar DNKsining 3'-uchidagi telomerlarni oxirigacha sintezlab beradi va replikatsiyadan keyin hosil bo'lgan qiz zanjiri ona zanjirining uzunligiga teng bo'ladi, natijada hujayralar qarishi to'xtaydi va ular nobud bo'lmaydigan hujayralarga aylanadi;

- hujayralarning neoplastik transformatsiyasi plazmatik membrananing glikoproteinlari va glikosfingolipidlarining oligosaxarid zanjirlarining tarkibi va tuzilishini buzadi, natijada membrananing o'tkazuvchanligi va zaryadi, adgeziv xususiyatlari va integrin retseptorlari o'zgaradi;

- kollagenazalar va glikozidazalarning sekretsiyasi va faolligi oshadi, ular hujayralararo matriksning kollagen tolalari, oqsillari, glikozaminoglikanlarini parchalaydi va o'smani qo'shni to'qimalar va qon tomirlariga invazyalanib kirib borishiga yordam beradi;

- saraton hujayralarini oziqa moddalari bilan ta'minlaydigan qon tomirlari o'sishini stimullaydigan angiogenez omillarining sintezi kuchayadi;

- mutatsion o'zgarishlar tufayli retseptorlarni, signal transduktorlarini va transkripsiya omillarini kodlovchi genlar doimiy ravishda ekspressiyalanadi va boshqariladigan o'sish cheksiz proliferatsiya bilan almashinadi;

- o'sma hujayralari parakrin yoki autokrin hujayra o'sishi mexanizmlariga o'tib olishi natijasida avtonom o'sish xususiyatini qo'lga kiritadi.

7.4. Onkogenlar, protoonkogenlar va o'smalarga qarshi supressor-genlar

Protoonkogenlar — organizmning rivojlanishi uchun javobgar genlar. Ular organizmning o'sishi va rivojlanishi jarayonlarini boshqarishda markaziy rol o'ynaydigan oqsillarni kodlaydi (o'sish omillari (O'O). O'Oning retseptorlari, transkripsiya omillari va signalni o'tkazishda ishtirok etadigan oqsillar).

Onkogenlar — o'smalarning rivojlanishi uchun javobgar genlar (*jun, fos, myc, myb, erbA*). Onkogenlar uchta kichik lotin harfi bilan yoziladi va odatda, bu onkogen birinchi bo'lib qaysi obyektдан ajratib olinganini ko'rsatadi. Harflardan keyin raqam yozilgan bo'lsa, ko'pincha genlar bir-biri bilan yaqin oilalarning a'zolari ekanligidan dalolat beradi va bu raqam ma'lum bir oilada genning o'rnini ko'rsatadi. Virusli onkogenlarni ifodalash uchun, *v* harfini (inglizcha *virus* - virus), mutatsiya tufayli paydo bo'lgan hujayra onkogenlarini ifodalash uchun esa *s* harfini onkogenning uch harfli belgisining oldiga qo'shib yoziladi.

Supressor-genlar — hujayralarning bo'linishi va rivojlanishi jarayonlarini ingibirlovchi genlar (*pbl, p53, p21, p16, p15, wpl*). Genning ikki va uch harfli kodi bilan bir qatorda oqsil mahsulotining o'lchamini ham bildirishi mumkin. *p53* geni molekulyar massasi 53 kD bo'lgan oqsilni kodlagani uchun shunday nomlangan.

Virusli onkogenlarning 50 %idan ortig'i tirozinli proteinkinazalarni kodlaydi (tir-PK), qolganlari turli xil funksional faollikka ega bo'lgan oqsillar haqida ma'lumot saqlaydi: qisqargan trombositlar O'O, qisqargan epidermal o'sish omili (EO'O) va uning retseptori (rEO'O), DNK-bog'lovchi, GTF-bog'lovchi va ba'zi boshqa regulyator oqsillar haqida.

Tir-PK guruhiga quyidagilar kiradi: qushlar eritroblastoz virusining *erb-B* onkogeni, trombositlar o'sish omillarining hamda I va II insulinsimon omillar retseptorlarining gomologlari. Tir-PK guruhiga onkogenlardan tashqari ayrim protoonkogenlar ham kiradi (insulin retseptorlari, rEO'O, trombositlar o'sish omili retseptori). Normal hujayralarda fosfotirozin miqdori juda kam bo'ladi (barcha fosforillangan aminokislotalarning 1 %idan ko'p bo'lmagan qismi). O'sma hujayralarida tir-PKning faolligi oshib ketadi va oqsillar tarkibiga kiruvchi aminokislotalar fondida fosfotirozin miqdori ortadi.

Onkooqsillarning yana bir guruhini *ras* genlari oilasi kodlaydi. Ras-oqsillari katta bo'lmagan G-oqsillaridir. Normal hujayralarning G-oqsillaridan farqli o'laroq, ular signal o'tkazishda ishtirok etuvchi monomerlardir. Ular sitoskeletning tuzilishini o'zgartirishda, ekzo-va endotsitozni boshqarishda, mitogen signallarni o'tkazishda, genlar transkripsiyasini amalga oshiruvchi oqsillarni faollashtirishda ishtirok etadi. Ras-onkooqsillarning GTF-aza faolligi juda past, natijada adenilatsiklaza yoki fosfolipaza C uzoqroq vaqt faol holatda qoladi va signalning ko'proq vaqt o'tib turishiga olib keladi. Ras-onkooqsillar insondagi barcha o'smalarning 25 %ida: oshqozon osti bezi karsinomalarining 90 % va to'g'ri ichak karsinomalarining 50 %idan ortig'ida uchraydi.

Yadroviy onkogenlar oilasiga *jun*, *fos*, *tue*, *myb* va *erb A* genlari kiradi. Ushbu genlarning ekspressiyasi natijasida hosil bo'lgan onkooqsillar DNKdagi spetsifik ketma-ketliklar bilan bog'lanadi va transkripsiya omillari sifatida ishlaydi.

Normal hujayralar o'sma hujayralari bilan birlashganda xavfli bo'lmagan gibril hujayralar paydo bo'ladi. Bundan kelib chiqadiki, normal hujayralarda maxsus genlar bo'lib, ularning oqsil

mahsulotlari hujayralarning replikativ potensialini susaytiradi va o'smalar rivojlanishiga to'sqinlik qiladi. Ular supressor-genlar yoki antionkogenlar deyiladi. Xavfli transformatsiya paytida bu genlarning funksiyasi yo'qoladi va hujayra proliferatsiyasining boshqarilishi izdan chiqadi. Hozirgi vaqtda 10 dan ortiq supressor-genlar (*pbl*, *p53*, *p21*, *p16*, *p15*, *wtl* va boshqalar) aniqlangan bo'lib, ular hujayraning anomal o'sishi va transformatsiyasini ingibitorlovchi oqsillarni kodlaydi.

pbl genining mahsuloti yadroviy oqsil bo'lib, u hujayraning G₀ tinchlik fazasidan G₁ DNK sinteziga tayyorgarlik fazasiga o'tishini va G/S tekshiruv nuqtasidan o'tishini boshqaradi. Defosforillangan shaklda u E2F transkripsiya omilini bog'lab inaktivlashi mumkin, natijada E2F o'sishni stimullovchi oqsil va fermentlar ekspressiyasini kuchaytirish vazifasini bajara olmay qoladi. Normal hujayralarda S-fazasiga kirish chog'ida Rbl oqsili fosforillanadi va hujayraning sikl bo'ylab fazalardan o'tishini tormozlamay qo'yadi.

p53 geni yadroviy fosfoproteinni kodlaydi, u hujayralarni S-fazasiga kirishiga, DNK amplifikatsiyasi va mutatsiyalariga to'sqinlik qiladi. Uning asosiy vazifasi G₁ va G₂ fazalarida turgan DNKsi shikastlangan hujayralarni bu shikastlanishlar bartaraf qilinmaguncha himoya qilishdir. Agar reparatsiya tizimlari DNK strukturasidagi nuqsonlarni tiklay olmasa, *p53* genining oqsili shikastlangan hujayrani yo'q qiladigan apoptoz mexanizmining faollashuvini ta'minlaydi. *p53* oqsili *p21* genining transkripsiyasini kuchaytiradi, bu genning mahsuloti bo'lgan *p21* oqsili ko'pchilik siklinga bog'liq kinazalarning ingibitori bo'lib, uning ta'sirida hujayra o'sishi va bo'linishi ingibirlanadi. Bundan tashqari, *p53* oqsili *gadd45* genining transkripsiyasini oshiradi, bu genning oqsil mahsuloti reparativ jarayonlarni stimullaydi.

p53 oqsiliga yana 2 gen sezgir: *bcl2* va *bax*, bu genlar apoptozni boshqaruvchi oqsillarni kodlaydi. *p53* oqsilining *bcl2* va *bax* genlarining regulyator sohalariga bog'lanishi apoptozni faollashtiradi, bunda *bcl2* anti-apoptotik genning ekspressiyasi pasayadi va proapoptotik *bax* genining ekspressiyasi esa ortadi.

Natijada shikastlangan va transformatsiyaga uchrashi mumkin bo'lgan potensial xavfli hujayralarning yo'q qilinishi tezlashadi. Bundan tashqari, *p53* trombospondin oqsilini kodlovchi genning ekspressiyasini oshiradi, trombospondin angiogenezga va o'smaning metastazlanishiga qarshilik qiladi. Shuning uchun ham *p53* oqsili hujayra sog'lig'ining "qo'riqchisi" yoki "molekulyar politsiyachi" deb nomlanadi.

7.5. Neoplastik transformatsiya mexanizmlari

Hujayralar o'sishi va differentsiatsiyasini tartibga solishda 100 dan ortiq turli xil genlar va 10ga yaqin supressor-genlar ishtirok etadi. Neoplastik transformatsiya bir hodisaning natijasi bo'lmay, balki ko'p bosqichli jarayondir. Hozirgi vaqtda protoonkogenlarni onkogenlarga aylanishining 5 ta asosiy mexanizmi aniqlangan:

- genomdagi DNKga yangi promotorlarning kiritilishi;
- yangi enxanser ketma-ketliklarning paydo bo'lishi;
- genlar amplifikatsiyasi;
- nuqtali mutatsiyalar;
- **Xromosoma translokatsiyasi.**

Xromosoma kariotiplarini, onkogenlarni, supressor-genlarni va DNKning metillanish darajasini to'g'ri ichakning o'zgarmagan to'qimasi namunalarda, turli o'lchamdagi adenomalar, to'g'ri ichak karsinomalar va metastazlari namunalarda taqqoslanishi asosida ko'p bosqichli kanserogenez modeli taklif qilingan. Saraton rivojlanishidan oldin onkogenlar va supressor-genlarda 5–7 ta mutatsiya sodir bo'ladi, DNKning gipometillanishi va DNK reparativ tizimlarining ishida buzilishlar kuzatiladi. Ushbu jarayonda dastlab 5-xromosomada joylashgan supressor-genda mutatsiya ro'y beradi. Jarayonning dastlabki bosqichlarida DNK metillanish darajasi pasayadi va 12-xromosomada joylashgan ras-onkogen faollashadi, bu holat adenomalar o'sishiga olib keladi. Reparatsiya tizimlari ishidagi nuqsonlar, supressor-genlarning yo'qolishi yoki inaktivatsiyasi genetik beqarorlikka sabab bo'ladi va malignizatsiyaga olib keladi.

Bunda o'zgarishlar ketma-ketligi ahamiyatli emas, eng muhimi, genomda o'zgarishlarning umumiy to'planishidir. Dedifferensirovka va mutatsiyalarning yig'ilib borishi o'sma hujayralarida invazyalanish va metastazlanish xususiyati paydo bo'lishiga olib keladi.

Xavfsiz o'smalar ba'zan tez o'sib, katta o'lchamlarga yetib borishi mumkin, ammo ular metastazlanmaydi. Dastlab o'sma hujayralari genetik jihatdan bir xil bo'lgan (monoklonal) hujayralar klonini hosil qiladi. Ushbu hujayralarning avlodlari ham genetik, ham fenotipik jihatdan o'zgara boshlaydi. O'simta hujayralari to'plamining o'lchami 2 mm ga yetganida, hujayralar biriktiruvchi to'qima va tomirlar o'sishini stimullovchi, angiogenezni indutsirlovchi oqsil omillarini sekretsiya qilib, o'sish va invazyalanishga sharoit yaratadi.

Metastazlanayotgan hujayralarda membrana oqsillarining tarkibi o'zgaradi. Integrinlar hujayralarni kollagen bilan bog'lashda ishtirok etsa, fibronektin va lamininlar hujayralararo matriksning boshqa komponentlari va bazal membranalar bilan bog'lanishga yordam beradi. Ko'pchilik o'smalarda fibronektin miqdori kamaygan bo'ladi va o'zgargan integrinlar sintezlanadi, bu esa invaziv hujayralarni biriktiruvchi to'qima va kapillyarlar devori orqali migratsiyalanishiga yordam beradi.

Invaziya — aktiv jarayon bo'lib, bunda o'sma hujayrasi quyidagi bosqichlardan o'tadi:

- hujayralararo matriksdan o'tib, qon yoki limfa tomiriga yetib boradi;
- tomir devoridan o'tib, qon yoki limfaga tushadi;
- qonda oqsillar va qon hujayralari bilan komplekslar hosil qilib sirkulyatsiyalanadi;
- tomir devoriga yopishadi va jarayonni teskari yo'nalishda takrorlaydi, 2–3 hujayra diametriga teng masofaga invazyalagan to'qima ichiga kiradi;
- joylashib olib, yangi o'smani shakllantira boshlaydi.

Ushbu jarayonni amalga oshirishda metastazlanayotgan hujayra va o'smani o'rab turgan to'qima fibroblastlari tomonidan sintezlanadigan kollagenazalar, geparazalar, katepsinlar, plazminlar va metalloproteinazalar ishtirok etadi.

Alohida ajralib chiqqan o'sma hujayralari qon tomiri tomonga yo'nalib, endotelial hujayralar orasidan o'tib, qon oqimiga tushadi. Ular qonda trombositlar, migratsiya omillari va hujayralararo matriksning fragmentlari bilan kompleks hosil qilgan holda suzib yuradi, bunday himoya qobig'i o'sma hujayrasini immunologik nazoratdan to'sib qo'yadi va nishon-organlar bazal membranasiga yopishishini ta'minlaydi. O'sma hujayralari yuzasiga chiqib turgan uglevodlar endotelial hujayralar retseptorlari selektini bilan bog'lanadi va hujayra integrinlar yordamida tomir devoriga mustahkam yopishadi. Ular to'qimaviy tropizmga ega.

7.6. O'sma kasalligini tashxislash va davolashning asosiy prinsiplari

O'sma markyorlari (O'M) deganda o'sma hujayralari yoki o'sma rivojlanishiga javoban normal hujayralar tomonidan sintezlanadigan birikmalar (oqsillar, biologik faol peptidlar, gormonlar, fermentlar va metabolitlar) tushuniladi. O'M qonda yoki organizmdagi boshqa suyuqliklarda tekshiriladi va aholini o'sma kasalligiga skrining tekshirishda, klinik bosqichda esa bemor holatini baholash va davolash samarasini monitoring qilishda prognostik omil sifatida, shuningdek kasallikning qaytalanishini aniqlash uchun ishlatiladi. Zamonaviy tasnifga ko'ra, O'M 3 asosiy guruhga bo'linadi:

- birlamchi o'sma bilan bog'liq;
- ikkilamchi o'sma tomonidan hosil bo'lgan (spetsifik va nospetsifik);
- ikkilamchi, o'sma jarayoni tomonidan indutsirlangan.

Ushbu tasnif kamchiliklardan holi emas, chunki aynan bir birikmaning o'zi ham o'sma hujayralari tomonidan, ham o'sma invaziyasiga javoban, a'zoning normal hujayralari tomonidan ishlab chiqarilishi mumkin.

Onkofetal oqsillar. Bularga karsinoembrional antigen (KEA) kiradi. Ko'pincha to'g'ri ichak rakini tashxislash va postoperatsion davrda bemorning holatini kuzatish uchun ushbu o'sma markyori

tekshiriladi. O'sma to'liq va muvaffaqiyatli olib tashlangan bo'lsa, KEA miqdori pasayadi. Operatsiya qilingan bemorlarda ushbu ko'rsatkich miqdorining qayta oshishi kasallikning retsidivlanganligini va metastazlar bo'lishi mumkinligini bildiradi.

Katta yoshli odamlarda α -fetoprotein konsentratsiyasi atigi 20 ng/ml ni tashkil qiladi. Jigar saratoni rivojlanganda qondagi α -FP konsentratsiyasi oshadi, shuning uchun bu oqsilning qondagi miqdorini aniqlash jigar saratoniga tashxis qo'yish va davolash samaradorligini baholash uchun ishlatiladi.

Xorionik gonadotropin, platsentar ishqoriy fosfataza va ba'zi boshqa yo'ldosh oqsillari ham ko'pincha o'sma markyorlari sifatida ishlatiladi. Odatda, xorionik gonadotropin umuman aniqlanmaydi yoki ahamiyatsiz konsentratsiyalarda mavjud. Homiladorlik paytida gormon sintez qilinib, qonga chiqarila boshlaydi va homiladorlikning 12-haftasida maksimal ko'rsatkichlarga yetadi (homiladorlik testi). Keyin uning miqdori asta-sekin kamayadi va tug'ruqqacha hamda tug'ruqdan keyin juda past darajada qoladi. Tuxumdonlar va urug'donlarning o'smalarida bu gormonning konsentratsiyasi ko'tariladi.

O'sma markyorlari sifatida differensial antigenlar ham ishlatiladi, ular limfotsitlarning organospetsifik va o'smaspetsifik glikoproteinlari bo'lib (to'qimaviy polipeptid antigen, to'qimaviy polipeptid spetsifik antigen va boshqalar), qonda monoklonal antitanachalar yordamida aniqlanadi.

Prostata saratoni uchun eng sezgir o'sma markyori prostataspetsifik antigen (PSA) hisoblanadi. Ayollarda u deyarli aniqlanmaydi, erkaklarda esa normada 2 ng/mg dan past bo'ladi, ammo prostata bezining xavfli va xavfsiz o'smalarida sezilarli darajada oshadi.

Gormonlar va ularning retseptorlari (estrogenlar va androgenlar, paratgormon, kalsitonin, o'sish gormoni, insulin, glyukagon, AKTG, katexolaminlar, serotonin) gormon ishlab chiqaruvchi a'zolarining o'sma markyorlaridir. Ularning miqdorini tekshirish klinik amaliyotda keng qo'llaniladi. Ko'krak bezi saratoni bilan kasallangan bemorlar uchun estrogen va progesteron retseptorlarini aniqlash kasallikning keyingi kechishini prognozlash uchun muhim

hisoblanadi. Retseptorlarning mavjudligi ko'p holatlarda (50–75%) tamoksifen antiestrogen bilan davolashda ijobiy natijalarga erishishga imkon beradi va omon qolish darajasini oshiradi.

Ba'zi fermentlar va oqsillar tashxis qo'yish hamda terapiya samaradorligini nazorat qilish uchun ishlatiladi. Masalan, o'pka saratonining turli xil morfologik variantlari uchun neyronspsifik yenolaza va bronxlar epiteliysi sitoskeletining struktur komponenti bo'lgan sitoke-ratinning eruvchi fragmentini aniqlash muhim hisoblanadi. Biopsiya materialida D katepsinining yuqori faolligi o'smaning metastazlanish qobiliyati kuchli ekanligini va bemorlarning omon qolish ehtimolligi pastligini bildiradi.

Kasallikning noxush kechishini ko'rsatuvchi yana bir o'sma markyori serinli proteazalarga mansub urokinaza tipidagi plazmino-gen aktivatorining yuqori faolligidir. Ushbu ferment plazmin hosil bo'lishini katalizlaydi, plazmin esa metalloproteinazalarning faollashuvida ishtirok etadi va invazyalanish hamda metastazlanish jara-yonlarini kuchaytiradi.

Davolashda kimyoterapiya, radioterapiya, radikal xirurgik terapiya va simptomatik terapiya qo'llaniladi. Davolash taktikasi 2 asosiy talabni qondirishi kerak: sitostatik ta'sir (proliferatsiyani to'xtatish) va sitotoksik ta'sir (o'sma hujayralarini yo'q qilish). Ammo kimyoterapiya barcha hujayralar uchun umumiy bo'lgan mexanizmlar asosida DNK sintezini va hujayralarning bo'linishini to'xtatadi, shuning uchun sog'lom va tez ko'payadigan hujayralar: soch follikulalari, gemopoez tizimi hujayralari va ichak epiteliysiga ham zararli ta'sir ko'rsatadi. Davolashning muvaffaqiyati neoplastik hujayralarning normal hujayralarga nisbatan dorilarga yuqoriroq sezgirliги bilan bog'liq. Kimyoterapiyada ishlatiladigan dorilar DNKni shikastlaydigan alkillovchi vositalarni (siklofosfan, sispla-tin, karboplatin va boshqalar); nuklein kislotalarning sintezini ingi-birlovchi antimetabolitlarni (metotreksat, 5-florouratsil va sitozinara-binozid); antibiotiklarni (doksorubitsin, karminomitsin va rubomitsin); gormonlarni (tamoksifen) va turli xil ta'sirga ega tabiiy birikmalarni (vinkristin va vinblastin) o'z ichiga oladi.

O'sma kasalligini davolashda yangi dorilar va yondashuvlarning qo'llanilishiga qaramay, ko'p hollarda kimyoterapiya samarasiz bo'lib qolmoqda. O'smaga qarshi dorilarning samaradorligini cheklaydigan asosiy omil o'sma hujayralarining ularga nisbatan turg'unlik paydo qilishidir. Bunday turg'unlik birlamchi (dori preparati kiritilmasidan oldin ham turg'unlik mavjud bo'lsa) va ikkilamchi (dori preparatining kiritilishiga javoban turg'unlik paydo bo'lsa) bo'lishi mumkin.

O'sma hujayralarining dorilarga turg'unligi quyidagi biokimyoviy mexanizmlar bilan tushuntirilishi mumkin:

- hujayralarda preparatning to'planishining pasayishi;
- dori metabolizmining alternativ yo'llarining paydo bo'lishi;
- ushbu dori ta'sir qiladigan nishon-hujayralar strukturasi o'zgarishi;
- apoptozning susayishi.

Nishon-hujayralarga dori moddalarning tanlab yo'naltirilishi

O'sma va normal hujayralar yuzasida membrana antigenlari ekspres-siyasi (o'sish omillarining retseptorlari, karsinoembrional antigen va antitanachalar)ning farq qilishiga asoslangan. Saraton hujayralarining plazmatik membranasida bunday oqsillarning miqdori normal hu-jayralarga nisbatan juda ko'p bo'ladi. Ushbu oqsillarning ligandlarini dorining o'tmishdoshini o'sma hujayrasi yuzasida faol doriga aylan-tiradigan fermentni yetkazib olib borish uchun yoki shu oqsillar tufayli sitotoksik dorini endotsitoz yo'li bilan turg'unlik shakllantirmasdan nishon-hujayraga kiritish uchun ishlatiladi.

Angiogenezni ingibirlash, ya'ni yangi qon tomirlarning paydo bo'lishini bostirish o'smaning o'sishiga to'sqinlik qiladi. Kapillyarlar en-dotelial hujayralari proliferatsiyasini yaqinda kashf etilgan angiogenez ingibitorlari: angiostatin yoki trombospondin bilan bostirish mumkin.

Gen terapiyasi deganda irsiy va o'sma kasalliklarini davolashda genlardan foydalanish tushuniladi. Davolashning ushbu usuli "terapevtik" genni o'zida saqlagan rekombinant DNKni olish imkonini beruvchi gen injeneriyasi yutuqlari tufayli tobora ko'proq haqiqatga aylanib bormoqda. Bunda asosiy qiyinchilik bemor organizmiga kiritiladigan genni o'z joyiga yetkazib olib boradigan usulni ishlab chiqish bilan bog'liq.

II QISM FUNKSIONAL BIOKIMYO

8-BOB QON BIOKIMYOSI

8.1. Qonning umumiy va maxsus xususiyatlari

Qon — kimyoviy moddalarning tashilishini amalga oshiruvchi, qon tomirlari orqali yopiq tizimda harakat qiluvchi, harakatchan suyuq to'qima bo'lib, u tufayli turli to'qimalar va hujayralararo bo'shliqda metabolik jarayonlar nazorat qilinadi. Qon organizmda turli vazifalarni bajaradi.

Qonning vazifalari:

1. **Nafas olish vazifasi.** Qon gazlarni tashiydi: O_2 ni o'pkadan a'zo va to'qimalarga, SO_2 ni aksincha o'pkaga;

2. **Trofik.** Qon a'zo va to'qimalarga oziqaviy moddalarni yetkazib beradi;

3. **Ekskretor.** Qon to'qimalardan metabolizmning oxirgi mahsulotlari: siydikchil, siydik kislota va ayiruv a'zolari tomonidan organizmdan ajratiladigan moddalarni chiqarib tashlaydi;

4. **Kommunikativ.** Qon gormonlarni hosil bo'lish joyidan nishon a'zolarga tashilishini ta'minlaydi;

5. **Transport.** Qon a'zo va to'qimalarga hayot faoliyati uchun zarur bo'lgan turli moddalar, gazlar va modda almashinuv mahsulotlarini yetkazib beradi;

6. **Termoregulyator.** Qon organizmda issiqlik energiyasini to'g'ri taqsimlash vazifasini bajaradi;

7. **Kislota-ishqor muvozanatini ushlab turish.** Qon o'z tarkibida turli bufer tizimlarini saqlaydi va ular hisobiga kislota-ishqor muvozanatini ushlab turishda ishtirok etadi;

8. **Himoya.** Qon spetsifik va nospetsifik immunitet tizimi yordamida organizmni tashqi va ichki omillardan himoya qiladi.

Shunday qilib, qon organizmda gomeostazni ushlab turilishini ta'minlaydi.

Qon plazma va muallaq holdagi shaklli elementlardan tashkil topgan. Undagi plazma ulushiga qonning umumiy hajmini 55 % to'g'ri keladi. Eritrotsitlar qonning umumiy hajmidagi shaklli elementlarning asosiy massasi – 44 %ni tashkil etadi, boshqa shaklli elementlar ulushiga faqat 1 %ga yaqin massa to'g'ri keladi. Qonning boshqa elementlariga leykotsitlar va trombositlar to'g'ri keladi. Agar yangi qonni xona haroratida shisha idishga solib qo'yilsa ($20^{\circ}C$), ma'lum vaqt o'tgandan so'ng qonli laxta (tromb) hosil bo'ladi va sariq rangdagi suyuqlik – qon zardobi ajralib chiqadi. U plazmadan tarkibida fibrinogen va qon ivish tizimining ba'zi oqsil (omil) larini bo'lmasligi bilan farqlanadi. Me'yorda qonning hajmi erkaklarda o'rtacha 5200 ml, ayollarda esa – 3900 ml ni tashkil etadi. Me'yorda yangi qonning nisbiy zichligi 1,050 – 1,064, plazmaniki – 1,024 – 1,030, hujayralarniki esa – 1,080 – 1,097 ni tashkil etadi. Qon tarkibida oqsil va eritrotsitlar miqdori yuqori darajada bo'lganligi sababli sezilarli qovushqoqlikka ega bo'ladi. Qonning qovushqoqligi suvning qovushqoqligidan 4–5 marta yuqoridir.

8.2. Qonning kimyoviy tarkibi

Me'yorda qonning kimyoviy tarkibi nisbatan doimiydir (8.1-jadval). Bu organizmda jigar, buyraklar, o'pka va yurak-qon tomir tizimi kabi a'zo va to'qimalar ishidagi o'zaro aloqani ta'minlovchi boshqaruv mexanizmlarining (markaziy asab sistemasi, gormonal tizim va h.k.) mavjudligi bilan tushuntiriladi. Qon tarkibining yoshga bog'liq bo'lgan o'ziga xosliklari 8.2-jadvalda keltirilgan.

Qon plazmasining tarkibi. Qon plazmasining 90 % suvdan iborat bo'lib, faqat 10 % erigan moddalardan, jumladan: 6–8 % – oqsillar, 2% – oqsil bo'lmagan organik birikmalar va 1 % – anorganik tuzlardan iboratdir.

8.3. Qon plazmasi oqsillari

8.3.1. Umumiy ma'lumotlar

Qon plazmasida 200 turdan ortiq oqsillar aniqlangan, ular plazma hajmining o'rtacha 7 %ini tashkil etadi.

8.1-jadval

Qon plazmasida erigan kimyoviy moddalarning tarkibi

Guruh	Modda	Plazma
Erituvchi	Suv	90 – 91 %
Quruq qoldiq	Organik va neorganik moddalar	9 – 10 %
Uglevodlar	Glyukoza	4,22 – 5,6 mmol/l
Lipidlar	Umumiy lipidlar	4 – 8 g/l
	Umumiy xolesterin	< 5,2 mmol/l
	Triatsilglitserollar	0,50 – 2,10 mmol/l
	Erkin yog' kislotalari	400 – 800 mkmol/l
	Zichligi yuqori lipoproteidlar	0,9 – 1,9 mmol/l
	Zichligi past lipoproteidlar	< 2,2 mmol/l
	Aterogenlik koeffitsiyenti	3 birlikkacha
	Umumiy oqsil	70 – 90 g/l, 7 %
Oqsillar	Albuminlar	54 – 62 %
	Globulinlar	33,5 – 43,5 %
	α_1 -globulinlar	2,5 – 5,0 %
	α_2 -globulinlar	5,1 – 9,2 %
	β -globulinlar	8,1 – 12,2 %
	γ -globulinlar	12,8 – 19,0 %
	AST	40 Me gacha
Fermentlar	ALT	30 Me gacha
	Kreatinkinaza	6 Me (kreatin bo'yicha) gacha
	Lipaza	0 - 28 Me
	Nordon fosfataza	10 Me gacha
	Ishqoriy fosfataza	120 Me gacha
	LDG	460 Me gacha

Past molekulyar organik moddalar	Laktat	0,99 – 1,75 mmol/l
	Kreatinin	50 – 115 mkmol/l
	Siydikchil	2,5 – 6,4 mmol/l
	Siydik kislotasi	214 – 458 mkmol/l (erkak)
		149 – 404 mkmol/l (ayol)
	Aminokislotlar	48 – 68 mg/l
	Umumiy bilirubin	8,5 – 20,5 mkmol/l
	Bevosita bilirubin	0 – 5,1 mkmol/l
	Bilvosita bilirubin	do 16,5 mkmol/l
Mineral moddalar, umumiy miqdori 0,9 %	Natriy	135 – 152 mmol/l
	Kaliy	3,6 – 6,3 mmol/l
	Kalsiy	2,2 – 2,75 mmol/l
	Magniy	0,7 – 1,2 mmol/l
	Xloridlar	95 – 110 mmol/l
	Noorganik fosfatlar	0,81 – 1,55 mmol/l
	Umumiy karbon kislota	22,2 – 27,9 mmol/l
	Temir	8,95 – 28,65 mkmol/l (erkak)
		7,16 – 26,85 mkmol/l (ayol)
	Mis	11 – 22 mkmol/l (erkak)
		11 – 24,4 mkmol/l (ayol)
Gormonlar	Ayrim ichki sekretiya bezlari gormonlari	10^{-6} – 10^{-12} mmol/l
Erigan gazlar	Kapillyar qon pSO ₂	32 – 48 mm.s.u
	Venoz qon pSO ₂	42 – 55 mm.s.u
	Kapillyar qon pO ₂	83 – 108 mm.s.u
	Venoz qon pO ₂	37 – 42 mm.s.u

Qon tarkibining yoshga bog'liq xususiyatlari

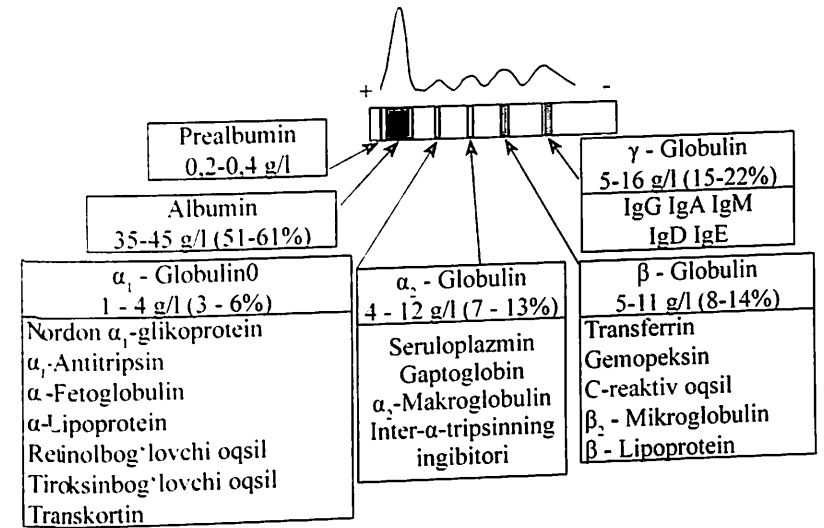
Ko'rsatkich	Yosh						
	1 kun	1 oy	6 oy	1 yosh	1-6 yosh	12 yosh	13-15 yosh
Gemoglobin, g/l	180-240	115-175	110-140	110-135	110-140	110-145	115-150
Eritrotsitlar, $10^{12}/l$	4,3-7,6	3,8-5,6	3,5-4,8	3,6-4,9	3,5-4,5	3,5-4,7	3,6-5,1
Leykotsitlar, $10^9/l$	8,5-24,5	6,5-13,5	5,5-12,5	6,0-12	5-12	4,5-10	4-15
Trombotsitlar, $10^9/l$	180-490	180-400	180-400	180-400	160-390	160-380	160-360

Qon plazmasidagi oqsillar asosan jigar va makrofaglarda, shuningdek tomirlar endoteliysi, ichaklar, limfotsitlar, buyraklar va endokrin bezlarida sintezlanadi. Qon plazmasidagi oqsillar jigar, buyraklar, mushaklar va boshqa a'zolar tomonidan parchalanadi. Qon plazmasidagi oqsillarning yarim yashash davri bir necha soatdan bir necha haftagacha bo'lgan muddatlarni tashkil etadi.

Plazma oqsillarini tuzlash usuli bilan 3 fraksiyaga ajratish mumkin: albuminlar, globulinlar va fibrinogen (8.1-rasm). Qog'ozdagi elektroforez qon plazmasidagi oqsillarni 6 fraksiyaga ajratish imkonini beradi:

1. Albuminlar — 54–62 %;
2. α_1 -Globulinlar — 2,5–5 %;
3. α_2 -Globulinlar — 5,1–9,2 %;
4. β -Globulinlar — 8,1–12,2 %;
5. γ -Globulinlar — 12,8–19,0 %;
6. Fibrinogen (startda qoladi) — 2–4 %.

Elektroforez — bu shunday usulki, unda turlicha zaryadlangan va og'irlikdagi moddalar doimiy elektr maydonida bir-biridan ajraladi. Elektroforez turli tashuvchilarda o'tkaziladi, bunda turli miqdordagi fraksiyalar olinadi. Zamonaviy usullar 60 dan ortiq individual qon plazmalarini olish imkonini beradi.



8.1-rasm. Qon zardobi oqsillarini elektroforegrammasi va oqsil fraksiyalarining tarkibi

Qon oqsillari ko'p sonli vazifalarni bajaradi:

1. Qondagi kolloid-osmotik bosim doimiyligini ushlab turadi.
2. Kislotatashqor tarkibining boshqaruv holatida ishtirok etadi;
3. Kalsiy, magniy, temir, mis va boshqa ionlar kationlarini tashiydi va bog'langan holatda ushlab turadi, ularni peshob bilan chiqib ketishiga qarshilik qiladi;
4. Uglevodlar, lipidlar, gormonlar, dori moddalari, vitaminlar, zaharli moddalarni bog'lab oladi va tashiydi;
5. Qonning qovushqoqligini belgilab beradi va qon oqimida eritrotsitlar hamda leykotsitlarning turg'unligini saqlaydi, kapillyarlarda me'yordagi qon oqimini ta'minlaydi (qonning reologik xususiyatlari);
6. Maxsus oqsillar qon ivishida ishtirok etadi (fibrinogen, protrombin, antigemofil globulin va boshqalar);
7. Organizmning immun himoyasini ta'minlaydi (immunoglobulinlar, komplementning tizim omillari, transferrin va properdin);
8. Aminokislotalar zaxirasi bo'lib hisoblanadi.

Qon plazmasidagi oqsillar tuzilmasi. Qon plazmasidagi oqsillar tuzilmasiga ko'ra globulyar bo'lib hisoblanadi, tarkibiga ko'ra esa

oddiy va murakkab turlarga bo'linadi. Albuminlar oddiy oqsillardir. Murakkab oqsillarga esa lipoproteinlar (XM, ZJPLP, OZLP, ZPLP, ZYuLP), glikoproteinlar hamda metalloproteinlarni (transferrin, seruloplazmin) kiradi.

Qon plazmasidagi oqsillarning umumiy miqdori me'yorda 70–90 (60 – 80) g/l ni tashkil etadi. Qon plazmasidagi oqsillarning umumiy miqdorini ortishi *giperproteinemiya*, kamayishi esa – *gipoproteine-miya* deb nomlanadi. Giperproteinemiya degidratatsiyalarda (nisbiy), jarohatlarda, kuyishda, mieloma kasalligida (absolyut) yuzaga keladi. Gipoproteinemiya tanadagi shishlar qaytganda (nisbiy), ochlikda, jigar patologiyalarida, buyrak kasalliklarida, qon yo'qotishda (absolyut) yuzaga keladi. *Disproteinemiya* – qon plazmasida umumiy oqsillar-ni me'yordagi miqdori fonida oqsil fraksiyalarining foiz nisbatini o'zgarishi, masalan, albuminlar miqdorini pasayishi va turli yallig'-lanish kasalliklarida bir yoki bir necha globulin fraksiyalari miqdo-rini ortishi. *Paraproteinemiya* – qon plazmasida patologik immuno-globulinlar – paraproteinlarning paydo bo'lishi. Bunday oqsillarga krioglobulinlar, α -fetoglobulin, karsinoembrional antigen kiradi.

8.3.2. Qon plazmasidagi oqsil fraksiyalari

I. Albuminlar. Molekulyar og'irligi 70000 D ga yaqin bo'lgan oqsillardir. Ushbu fraksiyadagi asosiy oqsil albumin bo'lib hisoblanadi. Qon tarkibidagi albuminning vazifalari:

— *Tashuvchilik.* Albumin erkin yog' kislotalari, o't kislotalari, konyugirlanmagan bilirubin, Ca^{2+} , Cu^{2+} , triptofan, gormonlar (tiroksin va triyodtironin, aldosteron, progesteron, gidrokortizon), vitaminlarni tashiydi. Ko'plab dori vositalari (digoksin, barbituratlar, penitsillin, atsetilsalitsil kislota, yurak glikozidlari, dikumarol, sulfanilamidlar) qonda albumin bilan bog'lanadi. Bu holatni gipoalbuminemiya bi-lan kuzatiluvchi kasalliklarni davolashda hisobga olish zarur, chunki bunday holatlarda qon tarkibida dori vositasining erkin konsen-tratsiyasi ortib ketadi.

— *Kolloid-osmotik bosimni ushlab turish.* Nisbatan uncha katta bo'lmagan molekulyar og'irligi hamda yuqori konsentratsiyasi sababli

albumin plazmaning 80%igacha bo'lgan osmotik bosimini ta'minlaydi. Albumin molekulasini ko'p miqdorda dikarboksil aminokislotalarni saqlaydi, shu sababli qon zardobida musbat zaryadlangan Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Na^{+} ionlarni ushlab turadi va shu yo'l bilan qonning osmotik bosimini sezilarli qismi yuzaga keladi. Albuminning 40 %iga yaqini qon tarkibida, qolgan 60 %i esa hujayralararo suyuqlikda bo'ladi.

Albumin qondan hujayralararo suyuqlikka kelib tushadi, undan limfatik tizim bo'ylab yana qonga keladi. Kapillyarlar o'tkazuvchanligi oshganda albumin katta miqdorda hujayralararo suyuqlikka ajralib chiqadi. Tananing turli qismlarida osmotik bosim turlicha bo'lishi mumkin emasligi sababli, albumin va Na^{+} ionlari bilan qondan hujayralararo bo'shliqqa suv chiqib boshlaydi.

Albumin konsentratsiyasi kamayganda qon plazmasidagi osmotik bosim pasayadi. Bu tomirlar oqimi va hujayralararo bo'shliq o'rtasi-dagi hujayradan tashqari bo'lgan suyuqlikda taqsimlanish muvozanatining buzilishiga olib keladi. Klinik bu xuddi shish kabi namoyon bo'ladi. Qon oqimining sekinlashishiga olib keluvchi qon aylanishini bo'shliqqa chiqishi kuyishida), shuningdek albuminni hujayralararo bo'shliqqa chiqishi ku-yishida), bunday holatlarda reaksiyani sekin yuzaga kelishi sababli, chayadi. Bunday holatlarda reaksiyani sekin yuzaga kelishi sababli, qon hajmining kamayishi tiklanayotgan qon hajmidagi renin-angio-tenzin-aldosteron tizimlarining ta'siri ostida qoplanadi. Bunday holat-larda tanada chanqash hissi paydo bo'ladi, biroq ichilgan suv qondan hujayralararo bo'shliqqa ketadi, buning natijasida shish paydo bo'ladi.

Qondagi albumin konsentratsiyasi pasayishi mumkin va buyrak kasalliklarida (albuminuriya) uning peshob bilan ajralishi natijasida shishlarga olib kelishi mumkin. Sutka davomida inson jigari 10–15 g albumin sintez qilishi va qonga ajratishini hisobga olsak, jigar-niing bo'zi kasalliklarida masalan, jigar sirrozida ham albuminning hosil bo'lishi buzilishi hisobiga shishlar yuzaga kelishi mumkin. Agarda kapillyarlarning o'tkazuvchanligining ortishi tezda yuzaga kelsa (og'ir chikastlanish va kuyishlarda), bunda qon hajmi keskin kamayadi, qon boqimi keskin tushib ketadi, shok holati rivojlanadi.

Shuningdek, albuminlar aminokislotalarning boy va yaxshi o'zlashtiriluvchi zaxirasi bo'lib xizmat qiladi.

II. α_1 -globulinlar

Nordon α_1 -glikoprotein (orozomukoid). 40 %gacha uglevodlarni saqlaydi, uning izoelektrik nuqtasi nordon muhitda joylashgan ($\text{pH}=2,7$). Mazkur oqsilning vazifasi hali oxirigacha aniqlanmagan.

α_1 -Antitripsin (α_1 -proteinaza ingibitori). Glikoprotein, jigarda hosil bo'ladi, o'tkir faza oqsili hisoblanadi, proteinazalar (tripsin, ximotripsin, kallikrein, plazmin va leykotsitlar elastazasi) ingibitori va qonning umumiy antiproteolitik funksiyasining 92–94% α_1 -antitripsinga to'g'ri keladi.

Retinobog'lovchi oqsil. Yog'da eruvchi A vitaminini tashish vazifasini bajaradi.

Tiroksinbog'lovchi oqsil. Qalqonsimon bezning yod saqlovchi gormonlarini bog'lab oladi va tashiydi.

Transkortin. Glyukokortikoid gormonlarini (kortizol, kortikosteron) bog'lab oladi va tashiydi.

III. α_2 -Globulinlar.

Gaptoglobinlar (25 %i α_2 -globulinlar). O'tkir faza oqsillarining haqiqiy vakillari bo'lib, jigarda hosil bo'ladi va organizmning ko'plab suyuqliklarida: likvor, limfa, sinovial suyuqlik, o't tarkibida past konsentratsiyada mavjud bo'ladi. Eritrotsitlarning tomir ichi gemolizi natijasida plazmada paydo bo'luvchi gemoglobin bilan turg'un kompleks hosil qiladi. Gaptoglobin-gemoglobin komplekslari RES hujayralari tomonidan yutiladi, bu yerda oqsil zanjiri parchalanadi, temir esa gemoglobin sintezi uchun takroriy qo'llaniladi. Bu bilan organizmda temirni yo'qotilishi va buyraklarni gemoglobin bilan shikastlanishining oldi olinadi.

Seruloplazmin. Mis ionlarini saqlovchi oqsil seruloplazminning bir molekulasida 6 – 8 ion Cu^{2+} saqlaydi, bu unga moviy rang beradi. Bu o'tkir faza oqsili bo'lib, plazmadagi barcha mis ionning 90% ini saqlaydi va apotransferrinning temir bilan to'yinishiga olib keladi, biogen aminlar (adrenalin, noradrenalin, serotonin) va askorbin kislota almashinuvida ishtirok etadi. Organizmda mis ionlarini tashish shakli bo'lib hisoblanadi.

IV. β -Globulinlar.

β -globulinlarning fraksiyalari lipoproteinlar (ZJLP, OZLP, ZPLP, ZYuLP), transferrin, gemopeksin, komplement komponentlarini saqlaydi.

Transferrin – β -globulin fraksiyasining asosiy oqsili, turli to'qimalar, ayniqsa qon hosil qiluvchi to'qimalarda Fe^{3+} ni tashish va bog'lab olishda ishtirok etadi. Transferrin qonda Fe^{3+} miqdorini boshqaradi, uni ortiqcha to'planishi va peshob bilan chiqib ketishining oldini oladi.

Gemopeksin gemni bog'laydi va uni buyraklar orqali chiqib ketishining oldini oladi.

S-reaktiv oqsili (S-RO) – pnevmokokklarning S-polisaxaridi bilan pretsipitatsiya reaksiyasiga kirishish qobiliyatiga ega bo'lgan oqsil. Sog'lom organizmning qon zardobida S-reaktiv oqsil uchramaydi, ammo yallig'lanish va to'qimalar nekrozi bilan kuzatiluvchi patologik holatlarda aniqlanadi.

V. γ -globulinlar – qon zardobidagi himoya oqsillari

Himoya oqsillariga immunoglobulinlar va interferonlar kiradi.

Immunoglobulinlar (antitanalar) – organizmga yot tuzilma (antigen)larni tushishiga javob sifatida hosil bo'luvchi oqsillar guruhi. Ular limfa tugunlarida va taloqdagi V limfotsitlar tomonidan hosil qilinadi. Immunoglobulinlarning 5 sinfi – IgA, IgG, IgM, IgD va IgE ajratiladi.

Interferonlar – bu glikoproteinlardir. 26 kDa ga yaqin molekulyar og'irlikka ega. Turga xos spetsifiklikka ega. Viruslarni kirishiga javob sifatida hujayralarda hosil bo'ladi. Sog'lom kishilar plazmasida uning konsentratsiyasi oz miqdorda bo'ladi. Ammo virusli kasalliklarda ularning konsentratsiyasi ortadi.

8.3.3. Yallig'lanishning o'tkir faza oqsillari

Shikastlanishda javob reaksiyasi sifatida yuzaga keladigan yallig'lanish mexanizmidan ishtirok etuvchi 30 ga yaqin oqsillar "o'tkir faza oqsillari" tushunchasi bilan birlashtiriladi. O'tkir faza oqsillari jigarda hosil bo'ladi hamda ularning konsentratsiyasi kasallikning bosqichi, kechishi va shikastlanishning darajasiga bog'liq

ravishda sezilarli o'zgaradi. O'tkir faza oqsillariga C-reaktiv oqsil, zardobning A amiloidi, gaptoglobin, α_2 -makroglobulin, seruloplazmin, α_1 -glikoprotein, α_1 -antitripsin, orozomukoid, interferon, krioglobulin, C1-C4, C9 komplementlar komponentlari kiradi. Shuningdek, transferrin ham o'tkir faza oqsillariga kiradi, ammo yallig'lanishlarda uning konsentratsiyasi pasayadi – salbiy oqsil. Qonda o'tkir faza oqsillari konsentratsiyasining ortishi nafaqat ochiq, balki yashirish yallig'lanishlar uchun ham yaxshi indikator bo'lib hisoblanadi (masalan, ateroskleroz). Mazkur oqsillarning hosil bo'lish tezligi birinchi navbatda albuminlar, transferrinlarning hosil bo'lishini pasayishi hisobiga ortadi, ularning konsentratsiyasi o'tkir yallig'lanishlarda mos holda pasayadi.

8.3.4. Bolalardagi oqsil fraksiyalari miqdorining o'ziga xosliklari

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda qon zardobidagi umumiy oqsil miqdori kattalarga nisbatan sezilarli darajada kam va hayotining birinchi oyi oxiriga kelib, eng kam darajaga tushadi (48 g/l gacha). Bolalar hayotining ikkinchi, uchinchi yillariga kelib, umumiy oqsil kattalar darajasigacha ortadi.

Chaqaloqlar hayotining birinchi oyi davomida globulin fraksiyalarining konsentratsiyasi past bo'lib, bu 66–76 %gacha bo'lgan nisbiy giperalbuminemiyaga olib keladi. 2–12 oylar o'rtasidagi davrda α_2 -globulinlar konsentratsiyasi vaqtinchalik kattalar darajasidan ortadi.

Tug'ilganda fibrinogenlar miqdori kattalarga nisbatan ancha past (2,0 g/l ga yaqin), ammo birinchi oyning oxiriga kelib, odatiy me'yorga yetadi (4,0 g/l).

8.3.5. Qon plazmasining fermentlari

Qon plazmasida mavjud bo'lgan fermentlarni 3 asosiy guruhga bo'lish mumkin:

1. *Sekretor*. Ular jigar, tomirlar endoteliysi, ichaklarda hosil bo'ladi, o'z vazifasini bajarish uchun qonga tushadi. Masalan, qon tizimidagi ivituvchi va ivitishga qarshi ta'sir qiluvchi fermentlar (trombin,

plazmin), lipoprotein almashinuv fermentlari (LXAT, LPL). Plazmada ushbu fermentlar faolligini pasayishi hujayralarning sintetik qobiliyatini pasayganligidan yoki qon plazmasida ingibitorlarni to'planligidan guvohlik beradi.

2. *To'qima yoki indikator fermentlar*. A'zo va to'qima hujayralarining fermentlari. Ular qonga hujayra devorlarining o'tkazuvchanligi oshganda yoki to'qima hujayralari nobud bo'lganda tushadi.

Turli hujayralarda turli fermentlar ustunlikka ega bo'ladi, shuning uchun u yoki bu a'zo shikastlanganda qonda unga xos bo'lgan ferment paydo bo'ladi. Bu kasalliklarni tashxislashda qo'llanilishi mumkin. Masalan, jigar hujayralari shikastlanganda (*gepatit*) qonda alaninaminotransferaza (ALT), laktatdehidrogenazaning izoshakli – LDG5, glutamatdehidrogenaza, ornitinkarbamoiltransferaza faolligi ortadi. Miokard hujayralari shikastlanganda (*infarkt*) qonda aspartataminotransferaza (ACT) va laktatdehidrogenazaning izoshakli – LDG1, kreatinkinazaning MB izoshakli faolligi ortadi. Me'da osti bezi hujayralari shikastlanganda (*pankreatit*) qonda tripsin, α -amilaza, lipaza faolligi ortadi.

3. *Ekskretor*. Me'da ichak tizimi bezlari (jigar, me'da osti bezi, so'lak bezlari) sintezlanib tomonidan, me'da ichak tizimi bo'shlig'iga ajraluvchi hamda ovqat hazm qilish jarayonida ishtirok etuvchi fermentlar. Qonda bu fermentlar ularga mos bo'lgan bezlar shikastlanganda paydo bo'ladi. Masalan, pankreatitda qonda lipaza, amilaza, tripsin faolligi aniqlanadi; so'lak bezlari yallig'langanda — amilaza, xolestazda — ishqoriy fosfataza (jigardan) faolligi aniqlanadi. Mazkur fermentlar faolligini o'rganish, ularga mos bo'lgan a'zoning funksiyasi to'g'risida xulosa chiqarishga imkon beradi.

8.3.6. Qonda fermentlar faolligini o'zgarishi sabablari

Odatda, qon zardobida hujayra metabolizmi fermentlarining faolligini o'zgarish darajasi a'zoning shikastlanish darajasiga, to'qimalar o'rtasida fermentlarning taqsimlanishiga, hujayraichi organellalarida fermentlarning joylashuviga bog'liq bo'ladi.

Qon zardobida faollikning ortishi quyidagi jarayonlardagi o'zgarishlar natijasi bo'lishi mumkin:

- sintez — raxit va gepatitda ishqoriy fosfataza;
- hujayralar nekrozi — miokard infarktida AIAT, AsAT, LDG, KK, pankreatitda lipaza, amilaza; prostata adenomasida nordon fosfataza;
- chiqarib yuborilishni pasayishi — o't-tosh kasalligida ishqoriy fosfataza;
- hujayra membranalarini o'tkazuvchanligining ortishi – gepatitda AIAT, AsAT, LDG.

Faollikning pasayishi esa quyidagilar tomonidan chaqiriladi:

- fermentlarni hosil qiluvchi hujayralar sonining kamayishi (jigar sirrozida xolinesterazalar);
- hosil bo'lishni yetarli miqdorda bo'lmashligi;
- fermentlarni chiqarib yuborilishini ortishi;
- proteinaza ta'siri natijasida faollikning to'xtab qolishi.

Ayrim fermentlar faolligi orasidagi nisbatni aniqlash ma'lum tashxisiy ahamiyatga egadir (qonning ferment spektri). Bunda alohida kasalliklar uchun ishonchli ferment o'zgarishlarini aniqlashga erishiladi.

Masalan, o'tkir gepatitlar alanin- va aspartataminotransferazalar hamda aldolaza faolligining keskin ortishi bilan tavsiflanadi; miokard infarktida laktatdehidrogenaza, kreatinkinaza va aspartataminotransferazalar faolligining ortishi kuzatiladi; mexanik sariqlikda aminotransferazalar va aldolazalar faolligining sezilarsiz ortishi fonida ishqoriy fosfataza faolligining sezilarli ortishi kuzatiladi.

8.4. Qonning oqsil bo'lmagan azot komponentlari (qoldiq azot)

Oqsil bo'lmagan azotli moddalarga quyidagilar kiradi: mochevina, siydik kislotasi, aminokislotlar, kreatin, kreatinin, ammiak, indikan, bilirubin va boshqalar. Sog'lom kishilar qon plazmasida qoldiq azot miqdori – 15–25 mmol/l ni tashkil etadi. Qonda qoldiq azot miqdorining ortishi **azotemiya** deb nomlanadi. Sababiga bog'liq holda azotemiya retension va produksion turlarga bo'linadi.

Produksion azotemiya azotli moddalarni qonga haddan ortiq ko'p tushganida rivojlanadi va bu to'qima oqsillarining kuchli parchalanishidan guvohlik beradi. Bu holat uzoq vaqt och yurish, qandli diabet, og'ir jarohatlanish va kuyishlarda, yuqumli kasalliklarda kuzatiladi. Retension azotemiya peshob bilan azot almashinuv mahsulotlarining (birinchi navbatda mochevinani) chiqarilishini buzilishida yuzaga keladi va buyraklar funksiyasidagi yetishmovchiliklarga xos bo'lib hisoblanadi.

Mochevina – inson organizmidagi oqsillar almashinuvining asosiy yakuniy mahsuloti. Jigarda ammiakni zararsizlantirish natijasida hosil bo'ladi va organizmdan buyraklar orqali chiqarib yuboriladi. Jigar kasalliklarida qonda mochevina miqdori pasayadi va buyraklar yetishmovchiligida esa ortadi.

Aminokislotalar – me'da ichak yo'llaridan so'rilish natijasida qonga kelib tushadi yoki to'qima oqsillarining parchalanish mahsuloti hisoblanadi.

Siydik kislotasi – purin nukleotidlarini katabolizmining yakuniy mahsulotidir. Uning qondagi miqdori xaddan tashqari ko'p hosil bo'lish (podagrada) yoki yetarli miqdorda chiqarib yuborilmaslik (buyraklar funksiyasining buzilishida) natijasida ortishi mumkin.

Kreatin – jigar va buyraklarda hosil bo'ladi, mushaklarda kreatinfosfatga aylanadi. Bu makroergik birikma bo'lib, mushaklar qisqarishida energiya manbayi sifatida qo'llaniladi. Mushaklar tizimi kasalliklarida qondagi kreatin miqdori sezilarli ortadi.

Kreatinin – azot almashinuvning yakuniy mahsuloti, mushaklarda kreatinfosfatni defosforillanishi natijasida hosil bo'ladi, organizmdan buyraklar orqali chiqariladi. Mushak tizimlari kasalliklarida qondagi miqdori kamayadi, buyraklar yetishmovchiligida – ortadi.

Indikan – indolni zararsizlantirish mahsuloti, jigarda hosil bo'ladi, buyraklar orqali chiqariladi. Uning qondagi miqdori jigar kasalliklarida pasayadi, ichaklarda oqsillarni chirish jarayonlarining kuchayishida, buyrak kasalliklarida ortadi.

Bilirubin (bevosita va bilvosita) – gemoglobin katabolizmining mahsulotlari. Qondagi bilirubin miqdori turli genezli sariqliklarda ortadi: gemolitik (bilvosita bilirubin hisobiga), obturatsion (bevosita bilirubin hisobiga), parenximatoz (har ikki fraksiya hisobiga).

8.5. Qonning azotsiz organik komponentlari

Bu guruhga oziqaviy moddalar (uglevodlar va lipidlar) va ularning metabolism mahsulotlari (organik kislotalar) kiradi.

Glyukoza — organizmning eng asosiy energetik substrati. Sogʻlom odamlar qonida, nahorgi glyukoza miqdori — 3,3–5,5 mmol/l ni tashkil etadi. Qonda glyukoza miqdorining ortishi (*giperglikemiya*) ovqat isteʼmolidan keyin, emotsional zoʻriqishlarda, qandli diabet bilan ogʻrigan bemorlarda, gipertireozda, Itsenko-Kushing kasalligida va boshqalarda kuzatiladi. Qonda glyukoza miqdorining pasayishi (*gipoglikemiya*) ochlikda, jadal jismoniy yuklamalarda, spirtli ichimliklar bilan oʻtkir zaharlanishda, insulin dozasi ortib ketganda va boshqalarda kuzatiladi.

Xolesterol — biologik membranalarning majburiy lipid komponenti, steroid gormonlari, vitamin D₃, oʻt kislotalarining oʻtmishdoshi hisoblanadi. Sogʻlom kishilar qon plazmasidagi uning miqdori — 3,9–5,5 mmol/l ni tashkil etadi. Qonda xolesterol miqdorining ortishi (*giperxolestolemiya*) ateroskleroza, qandli diabetda, miksedemada, oʻt-tosh kasalliklarida kuzatiladi. Qonda xolesterol miqdorining pasayishi (*gipoxolestolemiya*) gipertireozda, jigar sirrozida, ichak kasalliklarida, ochlikda, oʻt haydovchi dori vositalarini qabul qilganda aniqlanadi.

Erkin yogʻ kislotalari (EYoK) aʼzo va toʻqimalar tomonidan energetik material sifatida foydalaniladi. Qonda EYoKning miqdori ochlikda, qandli diabetda, adrenalin va glyukokortikoidlar kiritilganida ortadi; gipotireozda, insulin kiritilganda esa pasayadi.

Ketontanachalari. Ketontanachalarga atsetoatsetat, β -gidroksibutirat, atseton kabi yogʻ kislotalarining toʻliq oksidlanmagan mahsulotlari kiradi. Qonda keton tanachalari miqdorining ortishi (*giperketonemiya*) ochlikda, tana harorati yuqori boʻlgan holatlarda, qandli diabetda kuzatiladi.

Sut kislotasi (laktat) — uglevodlarning anaerob oksidlanishining yakuniy mahsuloti. Uning qon tarkibidagi miqdori gipoksiyada (jismoniy yuklamalar, oʻpka, yurak, qon kasalliklarida) ortadi.

Pirouzum kislota (piruvat) — baʼzi aminokislotalar va uglevodlar katabolizmining oraliq mahsuloti hisoblanadi. Qonda pirouzum kislota miqdorining keskin ortishi mushaklarning zoʻriqib ishlashida va B₁ vitamini yetishmovchiligida qayd etiladi.

8.6. Qon plazmasidagi mineral komponentlar

Mineral moddalar qon plazmasining zaruriy komponenti boʻlib hisoblanadi. Natriy, kaliy, kalsiy va magniy ionlari muhim kationlar boʻlib hisoblanadi. Ularga xloridlar, bikarbonatlar, fosfatlar va sulfatlar kabi anionlar mos keladi. Qon plazmasidagi kationlarning bir qismi organik anionlar va oqsillar bilan bogʻlangan. Barcha kationlar yigʻindisi anionlar yigʻindisiga teng, chunki qon plazmasi elektroneytraldir.

Natriy — hujayra tashqi suyuqligining asosiy kationi. Qon plazmasida uning miqdori 135–152 mmol/l ni tashkil etadi. Odatda, gipernatriemiyada organizm gipergidratatsiyasiga bogʻliq boʻlgan sindrom rivojlanadi. Qon plazmasida natriyning toʻplanishi parenximatoz nefrit kabi alohida buyrak kasalliklarida, tugʻma yurak yetishmovchiligi boʻlgan bemorlarda, birlamchi va ikkilamchi giperaldosteronizmga kuzatiladi. Giponatriemiya organizmning degidratatsiyasi bilan birga kuzatiladi. Natriy almashinuvini normallashtirishga, hujayradan tashqi boʻshliq va hujayralarda uning yetishmasligini hisobga olgan holda, natriy xlorid eritmasini kiritish bilan erishiladi.

Kaliy — asosiy hujayra ichi kationi boʻlib hisoblanadi. Qon plazmasida uning miqdori 3,6 – 6,3 mmol/l, eritrotsitlarda esa — 73,5–112 mmol/l ni tashkil etadi. Giperkaliemiya oʻtkir buyrak yetishmovchiligida va buyrak usti bezining poʻstloq moddasi gipoyetishmovchiligida kuzatiladi. Aldosteronning yetishmasligi peshob bilan funksiyasida kuzatiladi. Aldosteronning kuchayishiga va organizmda kaliy-suv va natriyni ajralib chiqishini kuchayishiga va organizmda kaliyning ushlanib qolishiga olib keladi. Gipokaliemiya aldosteronning gipersekretsiyasida va davolash maqsadida buyrak usti bezi poʻstloq moddasi gormonlarini katta miqdorda kiritishda kuzatiladi.

Kalsiy — eritrotsitlarda juda ham kam miqdorda kalsiy aniqlanadi, shu bilan birga plazmada uning miqdori 2,25–2,80 mmol/l ni tashkil

etadi. Kalsiyning bir qancha fraksiyalari farqlanadi: ionlashtirilgan kalsiy; ionlashtirilmagan, ammo dializ qobiliyatiga ega bo'lgan kalsiy; dializ bo'lmaydigan (diffuziylanmaydigan), oqsillar bilan birikkan kalsiy. Qon plazmasida kalsiy darajasining yaqqol ortishi suyaklardagi destruktiv jarayonlarda, giperplaziyada yoki qalqonsimon bez adenomasida kuzatiladi. Bunday holatlarda kalsiy sinuvchan bo'lib qolgan suyaklardan plazmaga o'tadi. Gipokalsiemiya gipoparatirozda kuzatilib, bu titroqli hurujlar (tetaniya) bilan kechadi, yana gipokalsiemiya raxit, obturatsion sariqlik, nefrozlar va glomerulonefritlarda kuzatiladi.

Magniy. Organizmda magniy 1 kg tana og'irligiga — 15 mmol miqdorda asosan hujayra ichida joylashadi; plazmadagi magniyning konsentratsiyasi — 0,7–1,2 mmol/l, eritrotsitlarda — 2,4–2,8 mmol/l. Mushak to'qimasi qon plazmasiga nisbatan 10 marta ko'p magniy saqlaydi. Plazmadagi magniy miqdori, uni sezilarli yo'qotilgan holatlarida ham, mushaklar deposidan plazmaga o'tib turishi oqibatida, uzoq vaqt turg'un holatda saqlanib turishi mumkin.

Fosfor. Quydagi fosfor fraksiyalari farqlanadi: umumiy fosfat, kislotada eruvchi fosfat, lipoid fosfat va noorganik fosfat. Klinik maqsadlar uchun ko'pincha qon plazmasi (zardobi) da noorganik fosfat miqdori aniqlanadi. Qon plazmasida noorganik fosfatning darajasi gipoparatiroz, D gipervitaminozi, tiroksin qabul qilinganda, organizmning ultrabinafsha nurlar bilan nurlanishida, jigarning sariq distrofiyasida, mieloma, leykozlar va hakozalarda ortadi. Gipofosfatemiya (plazmada fosfor miqdorining pasayishi) raxitda, insulin kiritilganida, giperparatirozda, osteomalyasiya va boshqa ba'zi kasalliklar uchun xosdir.

Temir. Yangi qonda temir asosan eritrotsitlarda saqlanadi (18,5 mmol/l ga yaqin), plazmada uning konsentratsiyasi: erkaklarda — 8,95–28,65 mkmol/l; ayollarda — 7,16–26,85 mkmol/l ni tashkil etadi.

Xloridlar. Qon plazmasida ularning miqdori 95–110 mmol/l ni tashkil etadi, osmotik bosimni, hujayradan tashqi suyuqlikdagi kislota-asos holatini ushlab turishda ishtirok etadi.

Fosfatlar. Qon plazmasida bufer tizim komponenti bo'lib hisoblanadi, ularning konsentratsiyasi 0,81–1,5 mmol/l ni tashkil etadi.

Mikroelementlar. Ularga yod, mis, rux, kobalt, selen va b. kiradi. Qondagi mikroelementlarning aksariyat qismi oqsillar bilan bog'langan holatda bo'ladi. Demak, plazmadagi mis seruloplazmin tarkibiga kiradi, eritrotsitlardagi rux to'liq holda karboangidrazalar (karbonatdegidrataza) bilan bog'langan, qondagi yodning 65–70 %i organik bog'langan shaklda – tiroksin ko'rinishida bo'ladi. Qondagi kobalt oqsil bilan bog'langan shaklda mavjud bo'ladi va uning faqat ma'lum bir qismi B₁₂ vitaminining tuzilmaviy komponenti sifatida aniqlanadi. Qondagi selenning asosiy qismi glutationperoksidaza fermentining faol markazi tarkibiga kiradi, shuningdek boshqa oqsillar bilan bog'langan bo'ladi.

8.7. Temir almashinuvi

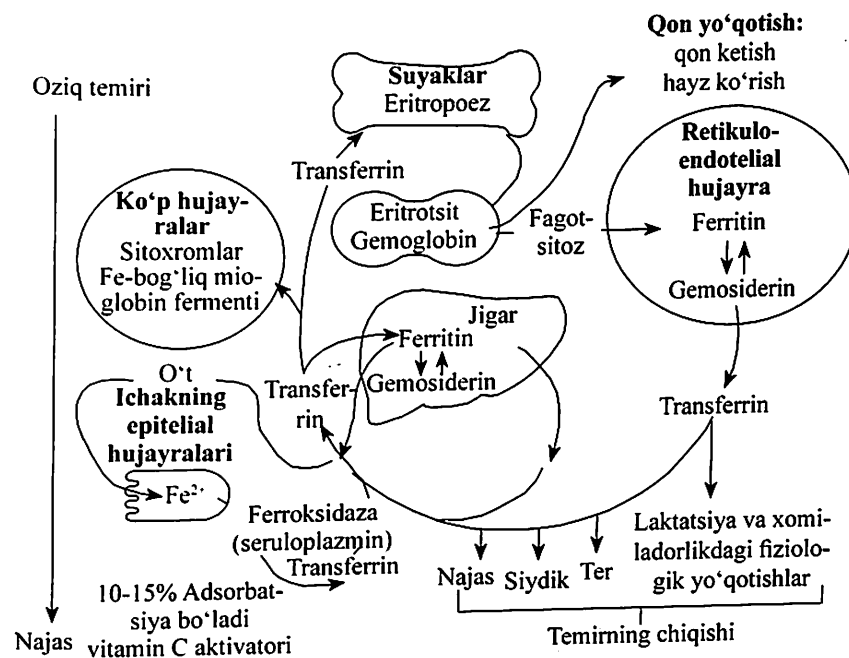
Temir gem saqlovchi oqsillar, shuningdek metalloflavoproteinlar, temir oltingugurt oqsillari, transferrinlar va ferritin tarkibiga kiradi. Jigar va taloq hujayralarida eritrotsitlarning doimiy parchalanishi natijasida erkin holatdagi temir elementi temir saqlovchi oqsillar sintezi uchun takroran qo'llanilishi mumkin. Inson organizmda 3–4 g temir moddasi mavjud. U ikki xil ko'rinishda bo'ladi: hujayradagi temir moddasi va hujayradan tashqari bo'lgan temir moddasi. Hujayradagi temir moddasi gemoproteid fermentlar (gemoglobin, mioglobin) tarkibiga kiradi. Hujayradan tashqari bo'lgan temir moddasi — bu temirni o'ziga bog'lovchi va tashuvchi oqsillardir, ularga transferrin, laktoferrinlar kiradi. Temir organizmda quyidagilar tarkibida bo'ladi:

- eritrotsitlardagi gemoglobin temiri 70 %ni tashkil etadi;
- mushaklardagi mioglobin temiri 20 %ni tashkil etadi;
- taloq, suyak ko'migi va jigardagi ferritin oqsili bilan bog'langan holda 15 %;
- 1 %ga yaqin temir hujayraichi gemoproteinlari (katalaza, sitoxrom va boshqalar), shuningdek gemin bo'lmagan temir saqlovchi oqsillar tarkibida mavjud bo'ladi.

Sutkalik ehtiyoj. Temir hayvon mahsulotlaridan yaxshi o'zlashtiriladi. 10 mg temir so'rilishi uchun (sutkalik ehtiyoj), sutka davomida ovqat bilan 50 – 60 mg temir moddasini qabul qilish lozim. Odamlarning turli guruhlariga uchun temirga bo'lgan ehtiyoj turlichadir. Oziq-ovqat mahsulotlari bilan sutka davomida erkaklar 10 mg, tug'ish yoshidagi ayollar doimiy qon yo'qotishi sababli 20 mg, homilador ayollar 40–50 mg va laktatsiya vaqtida 30 – 40 mg temir moddasi qabul qilishi lozim.

So'rilishi. Temir ichaklarda Fe^{2+} ionini ko'rinishida so'rilishi mumkin, ammo bu jarayon juda sekin ketadi. Bunda faqat go'sht mahsulotlari tarkibidagi temir ikki valentli gem shaklida bo'ladi. Me'daga kelib tushganida me'da shirasi tarkibidagi HCl ta'siri ostida oziq ovqat mahsulotlaridan temir moddasi uch valentli temir shaklida ajralib chiqadi. So'rilish ingichka ichakda 1,0–2,0 mg/kuniga (10–15 % oziqaviy temir) miqdorda amalga oshadi. Fe^{3+} dan Fe^{2+} ga qaytarilish askorbin kislotasi ishtirokida amalga oshadi. Inson organizmi va ichak mikroflorasi o'rtasida Fe^{2+} uchun raqobat mavjuddir. Oziq-ovqat mahsuloti tarkibida fitin kislotasi (quruq nonushta, o'simlik mahsulotlari), kofein va tanin (choy, qahva, salqin ichimliklar), fosfatlar, oksalatlar (o'simlik mahsulotlari) mavjudligi temirning so'rilishini yomonlashtiradi, chunki erimaydigan komplekslar hosil bo'ladi.

Temir metabolizmi. Temirning eritrotsitlardan qonga kelib tushishi ularda apoferritin oqsilini sintezlanish tezligiga bog'liq bo'ladi (8.2-rasm). Apoferritin ichaklar shilliq qavat hujayralaridan temirni «ushlab oladi» va enterotsitlarda qoluvchi ferritin moddasiga aylanadi. Bu ichak hujayralaridan qon kapillyarlariga temirni kelib tushishini kamaytiradi. Bundan tashqari, temir so'rilgandan so'ng zudlik bilan qon oqimiga tushadi va transferrin bilan kompleks holda (Fe^{3+}) jigar, suyak ko'migi yoki boshqa to'qimalarga yetkaziladi, shuningdek bu yerda ham ferritin bilan bog'lanadi. Oqsillar bilan bog'lanmagan holda temir juda ham zaharlidir, chunki u bunday holatda kislorodning faol shakllarini hosil qilish bilan erkin-radikal reaksiyalarini yuzaga keltiradi. Transferrin retseptorlarining miqdori hujayradagi temir moddasining miqdoriga bog'liq bo'ladi va oqsil-retseptor geni transkripsiyasi darajasida boshqariladi.



8.2-rasm. Temir metabolizmi

Temir (Fe^{3+}) hujayraga kelib tushadi va ferritin shaklida saqlanadi – bu zaharsiz, suvda yaxshi eruvchi birikma, ferritinning bir molekulasiga 4,5 mingga bo'lgan temir atomlarini biriktirib olishi mumkin.

Chiqarib yuborilishi. Temir organizmda doimiy ravishda aylanib yuradi. Hujayra tuzilmalari parchalanganda temir moddasi erkin holatga o'tadi va 9/10 holatda takroran foydalaniladi, 1/10 holatda esa o't bilan, me'da ichak tizimidagi epiteliylarning tushib ketishi bilan, tug'ish yoshidagi ayollarda hayz ko'rish oqibatida oyiga 14 dan 140 mg gacha, to'kiluvchi sochlar va olib tashlangan tirnoqlar bilan organizmdan chiqarib yuboriladi. Odatda, sutka davomida 1–2 mg temir moddasi chiqarib yuboriladi.

Temir almashinuvinin buzilishi. Ichaklarda temirni xaddan ortiq ko'p so'rilishi bilan bog'liq bo'lgan autosom-retsessiv kasallik – gemoxromatoz mavjuddir. Organizmda temirning ko'p to'planishi

bir qator kasalliklarning qo'zg'atishi mumkin, ularga jigar sirrozi, yurak yetishmovchiligi, qandli diabet, artrit, me'da osti bezining shikastlanishi, qalqonsimon bez kasalliklarini kiritish mumkin.

Temir yetishmovchiligi. Temir tanqisligi kamqonligi — temir yetishmaslik natijasida gemoglobin sintezining buzilishi bilan tavsiflanuvchi gemolitik sindrom. U takrorlanuvchi qon ketishlarda, homiladorlikda, tez-tez yuzaga keladigan tug'ruqlarda, yara kasalliklarida va me'da-ichak tizimidagi havfli o'smalarda, me'da-ichak tizimidagi jarrohlik amaliyotlarida kuzatilishi mumkin.

Yangi tug'ilgan chaqaloqlar va ko'krak yoshidagi bolalarda temir moddasining yetishmasligi, birinchi navbatda, bu moddani ona qornida rivojlanish vaqtida yetarli miqdorlarda olmaganligi, shuningdek hayotining birinchi yilida o'sish sur'atining yuqoriligi bilan bog'liqdir (fiziologik kamqonlik).

Sitoxromlar hosil bo'lishini, temir saqlovchi oqsillarning pasayishi va to'qimalarga kislorod yetkazilishining buzilishi (gemoglobin miqdori kamayganda) bir qator spetsifik va nospetsifik belgilarni yuzaga keltiradi:

- Bolalar va kattalarda diqqat va xotiraning yomonlashishi;
- Ba'zida bolalardagi giperfaollik;
- Tirnoqlarning qalinlashishi, bir tekisda bo'lmashligi va sinuvchan bo'lishi, tirnoqlarda chiziqlarni, oq dog'larni va yo'l-yo'l chiziqlarning paydo bo'lishi;
- Mushaklarning holsizlanishi;
- Noinfeksion laringofaringotraxeit (giperemiya va bo'g'ilib qolish), bu shifokorlarni ko'pincha chalg'itishi mumkin;
- To'kiluvchi va sinuvchi sochlar;
- Umumiy charchoq;
- Siydik pufagi sfinkterining yetarli darajada qisqarmashligi natijasida yo'tal, kulgu va aksa urganda bir necha tomchi peshobning ajrab chiqishi;
- Jig'ildon qaynashi;
- Atrofik gastrit: temir yetishmovchiligining ham sababi, ham natijasi bo'lishi mumkin. Gastrit bilan og'rigan bemorlarning yarmida temir yetishmasligi natijasida temir tanqisligi holati yuzaga keladi;

— Hujayralarning gipoenergetik holatining kuchayishi sababli yurak-qon tomir kasalliklari zo'rayadi;

— Qo'l va oyoq terisidagi qurish va yorilishlar ko'rinishida namoyon bo'lgan epiteliyning shikastlanishi;

— Hidga bo'lgan moyillikning buzilishi — bo'yoqlar, benzin, dudbo'ron gazlari, rezina, peshob hidini yoqtirish;

— Ta'm bilishga bo'lgan moyillikning buzilishi — bemorlar bo'r, shtukaturka, ko'mir, qum, xom go'sht qiymasi, muzni iste'mol qiladilar.

8.8. Eritrotsitlar va gemoglobin

Eritrotsitlar — yuqori darajada ixtisoslashgan hujayralar bo'lib, ularning asosiy vazifasi o'pkadan to'qimalarga kislorod tashish hisoblanadi. Eritrotsitlarning hayot davomiyligi o'rtacha 120 sutkani tashkil etadi; ularning parchalanishi retikulo-endotelial hujayralarida kechadi. yetilgan eritrotsitlar yadro, ribosoma, mitoxondriya, lizosomaga ega bo'lmaydi. Shuning uchun eritrotsitlar almashinuvi bir qator o'ziga xosliklarga ega:

1. Yetilgan eritrotsitlarda oqsillarning biosintez reaksiyasi ketmaydi.

2. Energiyaning hosil bo'lishi — faqat glikoliz yo'li bilan, substrat — faqat glyukoza.

Eritrotsitlarda gemoglobinni oksidlanishdan saqlovchi mexanizmlar mavjud bo'lib, bular:

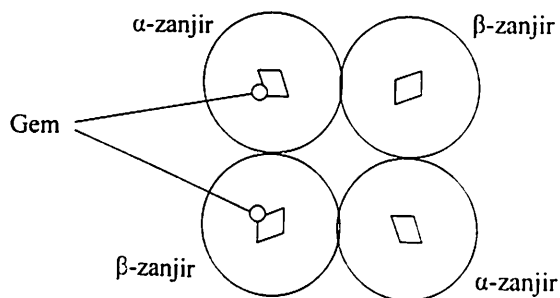
— NADFHni hosil qiluvchi glyukoza parchalanishining pentozofosfat yo'li faol ketadi;

— SH-guruhini saqlovchi peptid — glyutation konsentratsiyasi yuqori.

Eritrotsitlar quruq moddasining taxminan 95 %i gemoglobinga to'g'ri keladi, shu sababli eritrotsitlar o'zining asosiy vazifasi — kislorodni tashishni bemalol bajara oladi. Qondagi gemoglobinning umumiy miqdori 16 g/l ni tashkil etadi.

Gemoglobin. Eritrotsitlarning asosiy oqsili hisoblanadi. Gemoglobin gemoprotein oqsillari guruhiga kiradi. Uning oqsil bo'lmagan

qismi gem – o‘zida porfirin halqasi (4 pirrol halqalaridan tashkil topgan) va Fe^{2+} ionini saqlagan tuzilma hisoblanadi (8.3-rasm). Temir porfirinlangan halqa bilan ikki kordinatsion va ikki kovalent bog‘lar bilan bog‘lanadi. Gemoglobin o‘zida 4 oqsil subbirliklarini saqlaydi. Protomerlar o‘zaro komplementarlik prinsipi bo‘yicha gidrofob, ionli va vodorod bog‘lar orqali birikadi.



8.3-rasm. Gemoglobin A ning sxematik tuzilishi

Me‘yordagi gemoglobinda oqsil subbirliklari turli tipdagi polipeptid zanjirlar ko‘rinishida taqdim etilishi mumkin: α , β , γ , δ , ϵ , ξ . Gemoglobin molekulasida tarkibiga ikki turli tipdagi ikki zanjir kiradi.

Gemoglobinning me‘yoriy shakllari. Gemoglobinning bir necha me‘yoriy variantlari mavjud:

- **HbR** — primitiv gemoglobin, 2ξ - va 2ϵ -zanjirni saqlaydi, embrion hayotining 7–12 haftasi orasida uchraydi;

- **HbF** — fetal gemoglobin, 2α - va 2γ -zanjirni saqlaydi, ona qornida rivojlanishning 12-haftasidan so‘ng paydo bo‘ladi va 3 oydan so‘ng asosiy bo‘lib hisoblanadi;

- **HbA** — kattalar gemoglobininining 98 %ini tashkil etadi, 2α - va 2β -zanjirni saqlaydi, homilada hayotining 3-oyidan so‘ng paydo bo‘ladi va tug‘ilish vaqtiga kelib, jami gemoglobinning 80 %ini tashkil etadi;

- **HbA₂** — kattalar gemoglobininining 2 %ini tashkil etadi, 2α - va 2δ -zanjirni saqlaydi;

- **HbO₂** — oksigemoglobin, o‘pkada kislorod bilan bog‘lanish natijasida hosil bo‘ladi, o‘pka venalari jami gemoglobinning 94–98 %ini saqlaydi;

- **HbCO₂** — karbogemoglobin, to‘qimalarda karbonat anhidrid bilan bog‘lanish natijasida hosil bo‘ladi, venoz qon tarkibidagi jami gemoglobin miqdorining 15–20 %ini tashkil etadi.

Gemoglobinning patologik shakllari. Ularga quyidagilar kiradi:

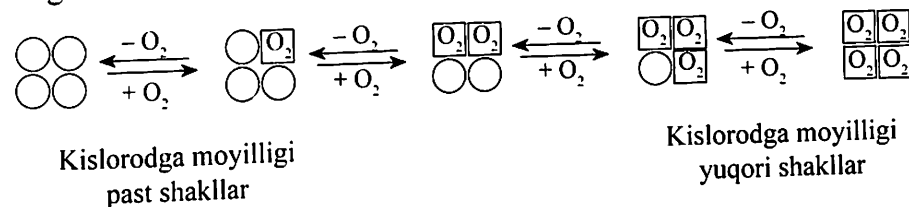
HbS — o‘roqsimon hujayrali kamqonlik gemoglobini;

MetHb — metgemoglobin, ikki valentli temir ionini o‘rniga uch valentli ion kiritilgan gemoglobin shakli. Odatda, bunday shakl tasodifan hosil bo‘ladi, bunday holatlarda hujayraning fermentativ quvvati uning tiklanishi uchun yetadi. Sulfanilamidlar qo‘llanilganda, oziq-ovqat mahsulotlari bilan natriy nitriti va nitratlarni iste‘mol qilinishida, askorbin kislotasi yetishmagan holatlarda Fe^{2+} ni Fe^{3+} ga o‘tishi tezlashadi. Hosil bo‘lgan metHb kislorodni biriktirib olish qobiliyatiga ega emas va buning natijasida to‘qimalar gipoksiyasi yuzaga keladi. Klinikada temir ionlarining tiklanishi uchun askorbin kislotasi va metil ko‘ki qo‘llaniladi.

Hb-CO — karboksigemoglobin, nafas oladigan havo tarkibida is gazisi (SO) mavjud bo‘lganida hosil bo‘ladi. Ukichik konsentratsiyalarda qon tarkibida mavjud bo‘ladi, biroq uning ulushi hayot sharoiti va turmush tarziga bog‘liq holda o‘zgarib turishi mumkin.

HbA_{1s} — glikozillangan gemoglobin. Uning konsentratsiyasi surunkali giperglikemiya oshadi va davomli uzoq davr uchun qondagi glyukoza darajasini yaxshi skrining ko‘rsatkichi bo‘lib hisoblanadi.

Kooperativ o‘zaro ta‘sir. Oligomer oqsillar protomerlarining bir-biriga o‘zaro ta‘siri kooperativ o‘zaro ta‘sir deb nomlanadi (8.4-rasm).

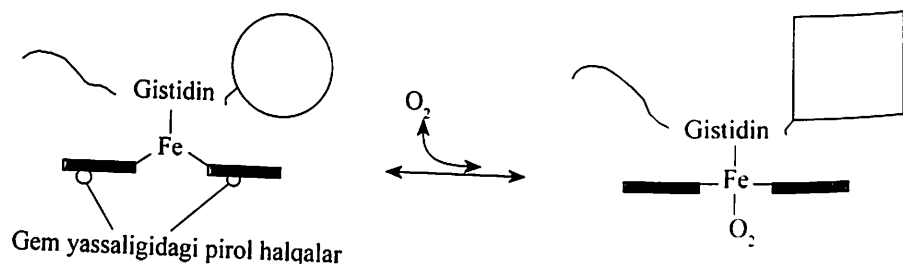


8.4-rasm. Gemoglobin subbirliklarining kooperativ o‘zaro ta‘sir sxemasi

O‘pkada gemoglobin subbirliklarining bunday o‘zaro ta‘siri ularning kislorodga bo‘lgan moyilligini oshiradi va kislorodning

birikishini 300 martaga tezlashtiradi. To'qimalarda esa teskari jarayon ketadi, moyillik pasayadi va kislorodni berish tezligi ham 300 martaga pasayadi.

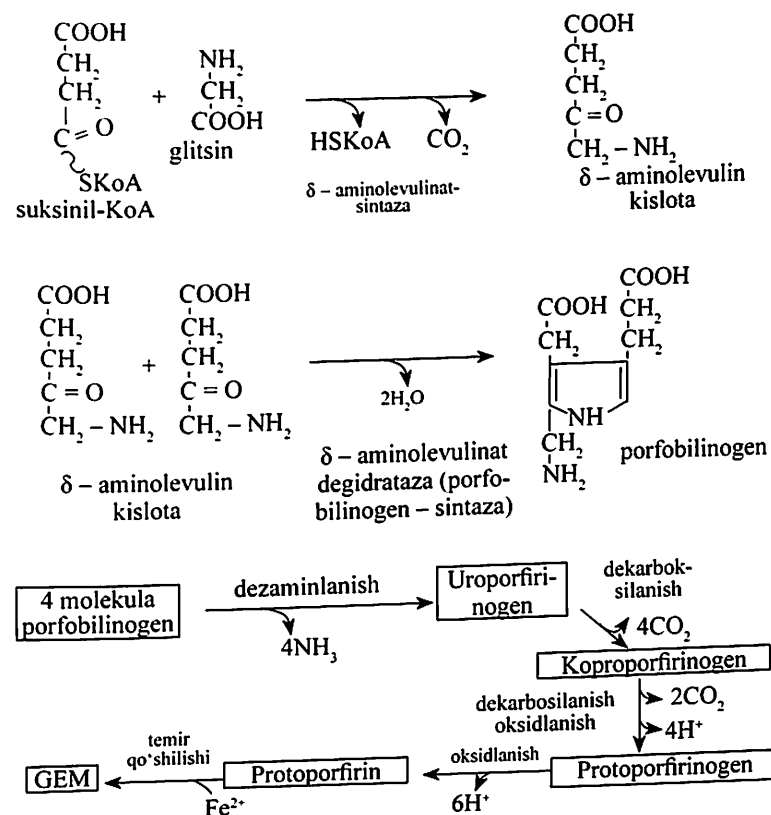
Bu shu bilan tushuntiriladiki, o'pkada kislorodning birinchi molekulasini temirga birikkanda temir atomi gem yuzasiga tortiladi, kislorod yuzadan tashqarida qoladi (8.5-rasm). Bu oqsil zanjiri maydonining surilishi va birinchi protomer konformatsiyasining o'zgarishini chaqiradi. Bunday o'zgargan protomer boshqa subbirliklarga ta'sir ko'rsatadi va kislorodning ikkinchi subbirlikka bog'lanishini osonlashtiradi. Bu kislorodning keyingi molekularining birikishini osonlashtirgan holda, ikkinchi subbirlik konformatsiyasini va boshqa protomerlarni o'zgartiradi.



8.5-rasm. Kislorod birikkandagi gemoglobin subbirliklarining o'zgargan shakllari

8.9. Gemning sintezlanishi va uning boshqaruvi

Gemoglobin tarkibidagi gem retikulotsitlardagi eritroblastlarni qayta hosil bo'lish bosqichida suyak ko'migi hujayralarida, keyin esa eritrotsitlarda sintezlanadi. Gem gemoglobin, mioglobin, sitoxromlar, katalaza va peroksidazalarning prostetik guruhi bo'lib hisoblanadi. Gem barcha hujayralar tomonidan sintez qilinadi, ammo eng faol sintez jigar va suyak ko'migida kechadi. Porfirinlar hosil bo'lishida asosiy reaksiya aminolevulin kislotasining hosil bo'lish reaksiyasidir (8.6-rasm). Bu reaksiyani eritroblastlar mitoxondriyasining piridoksal fosfatga bog'liq fermenti aminolevulinatsintaza katalizlaydi.



8.6-rasm. Gemning hosil bo'lishi

Aminolevulinatsintazalar allosterik boshqariladi. Gem va gemoglobin aminolevulinatsintazalar sintezining allosterik ingibitorlari va repressorlari bo'lib hisoblanadi. Steroid gormonlar va ba'zi dori vositalari (barbituratlar, diklofenak, sulfanilamidlar, estrogenlar va progestinlar) aminolevulinatsintazalar sintezining induktori bo'lib hisoblanadi. Aminolevulinatdegidratazalar ishtirokidagi keyingi reaksiya (porfobilinogen-sintazlar) sitozolda ketadi. Bu bosqichni katalizlovchi ferment, shuningdek sintezning yakuniy mahsulotlari bilan ingibirlanishga uchrab, boshqaruvchi ferment bo'lib hisoblanadi. Porfobilinogen sintezidan so'ng uning to'rt molekulasini tetrapirrolga

kondensirlanadi. Tetrapirrollarning ikki turi farq qilinadi — I tipdagi uroporfirinogen va III tipdagi uroporfirinogen. Porfirinlarning ikki turi sintezida uroporfirinogen I sintaza ishtirok etadi, uroporfirinogen III ning hosil bo'lishida qo'shimcha ravishda uroporfirinogen III kosintaza fermenti ishtirok etadi. Keyin uroporfirinogenlar mos bo'lgan koproporfirinogenlarga aylanadi. Koproporfirinogen III protoporfirinogen IX ga o'tadi va keyin protoporfirin IX ga aylanadi. Oxirgi modda temir bilan birikib, gemni hosil qiladi, reaksiyani ferroxelataza (gemsintaza) katalizlaydi.

Gemoglobin sintezining buzilishi. Gem sintezida ishtirok etuvchi fermentlarning genetik nuqsonlari ma'lumdir. Bunda organizmda protoporfirin o'tmishdoshlarining to'planishi yuzaga keladi. Bu kasallik «porfiriya» deb nomlanadi. Shunday porfiriya turlari borki, ularda uroporfirinogen to'planadi. Bunday bemorlarda peshob qizil rangda bo'ladi, tishlar esa ultrabinafsha nurlantirilganda kuchli fluoressensiyalanadi, teri quyosh nuriga nisbatan yuqori sezuvchanlikka ega bo'ladi.

Porfirinogenlar yorug'likda porfirinlarga aylanadi, ular kislorod bilan ta'sirlanish natijasida teri hujayralarini shikastlantiruvchi faol radikallar hosil qiladi. Ba'zi porfiriyalarda porfobilinogenlarning to'planishi yuzaga keladi, bu esa asab-ruhiy buzilishlar bilan birga kuzatiladi. Birlamchi porfiriya gem sintezi fermentlarini genetik nuqsonlari bilan bog'liqdir, ikkilamchilari esa gem sintezi reaksiyalarini boshqaruvini buzilishi bilan bog'langan bo'ladi.

Talassemiya. Talassemiya uchun gemoglobinning α -zanjiri (α -talassemiya) yoki β -zanjiri (β -talassemiya) sintezining pasayishi xosdir. Bu eritropoezning buzilishi, gemoliz va og'ir kamqonlikga olib keladi.

8.10. Qonning ivish tizimi

8.10.1. Gemokoagulyatsiya jarayoni to'g'risida tushuncha

Gemokoagulyatsiya yoki qonning ivishi — bu qon laxtasining (tromb) hosil bo'lishi natijasida shikastlangan tomirlardan qon ketishining to'xtashiga olib keluvchi molekulyar jarayonlarning

jamlanmasidir. Ivishning ko'plab omillari qonda nafaol o'tmishdoshlar — profermentlar ko'rinishida mavjud bo'ladi, ularni faollashtirish qisman proteoliz yo'li bilan amalga oshadi. Qonning ivishi reaksiyalar kaskadi ko'rinishida namoyon bo'ladi: qon ivishning faollashgan birinchi omili keyingi omilni va u esa o'z navbatida keyingi omilni faollashtirishi to'asosiy tromb tuzilmasi bo'lib hisoblangan yakuniy omil faollashmaguncha davom etadi.

Qonning ivishida asosiy rolni trombositlar va qon plazmasidagi bir qator oqsillar o'ynaydi.

Laxta hosil qilib qonning zararlangan joydan oqib chiqishini to'xtatishda 4 bosqich farqlanadi. 1-bosqichda shikastlangan qon tomirining qisqarishi amalga oshadi. 2-bosqichda shikastlangan joyga trombositlar yopishadi, ular bir-birini ustiga to'planib, trombositlar tiqin (oq tromb) hosil qiladi, ammo u mustahkam bo'lmaydi va faqat uncha katta bo'lmagan qon tomirining yopishi mumkin. 3-bosqichda qon plazmasidagi erigan fibrinogen oqsili trombositlar orasida joylashuvchi erimaydigan fibrin oqsiliga aylanadi va mustahkam fibrin trombin shakllantiradi. Bunday tromb o'z tarkibida eritrotsitlarni saqlaydi va shuning uchun qizil tromb deb nomlanadi. Fibrin trombin hosil bo'lishida trombin fermentini faollashtirishga olib keluvchi proteolitik reaksiyalar natijasi bo'lib, bunda fibrinogen fibringa aylanadi. 4-bosqichda qon laxtasining qisman yoki to'liq erishi yuzaga keladi.

8.10.2. Qon ivishi omillarining qon plazmasidagi miqdori va asosiy vazifalari

Qonning ivishida ishtirok etuvchi barcha omillar — ivish omillari deb nomlanadi. Ular asosan nafaol o'tmishdoshlar ko'rinishida jigar va qon hujayralarida hosil bo'ladi hamda rim raqamlari bilan belgilanadi, ammo travial nomlarga ham egadir. Ushbu oqsillarning aksariyat qismi qon ivishining fermentativ reaksiyalari kaskadida faollashtiriladi. Ushbu oqsillarning faol shakli xuddi shunday rim raqamlari bilan belgilanadi, biroq ularga «a» harfi qo'shiladi (8.3-jadval).

8.3-jadval

Qon plazmasida qon ivish omillarining miqdori va asosiy vazifalari

Omil	Trivial nomlanish	Miqdori, g/l	Vazifasi
I	Fibrinogen	2-4	Fibrinning o'tmishdoshi, eruvchi oqsil
Ia	Fibrin		Fibrin gelini hosil qiladi
II	Protrombin	0,1	Proferment*
Ila	Trombin		Fibrinogenni fibringa aylantiruvchi proteaza va V, VII, VIII, XIII, protein S larni faollashtiruvchi omil
III	To'qima omili (TO)		VIIa-TO-Ca ²⁺ membrana kompleksini faollashtiruvchi oqsil
IV	Ca ²⁺	0,9-1,2 mmol/l	Prokoagulyant yo'li fermentlarini fosfatidilserin bilan o'zaro ta'sirida vositachi.
V	Proakselerin	0,01	Xa-Va-Ca ²⁺ membrana kompleksini oqsil tabiatli faollashtiruvchisi o'tmishdoshi
Va	Akselerin		Xa-Va-Sa ²⁺ membrana kompleksini faollashtiruvchi oqsil
VII	Prokonvertin	0,005	Proferment*
VIIa	Konvertin		X i IX omillarini faollashtiruvchi proteaza*
VIII	Nofaol antigemofil A omili (nofaol antigemofil globulin)	0,01-0,02	IXa-VIIa-Ca ²⁺ membrana kompleksini faollashtiruvchi oqsilning o'tmishdoshi
VIIIa	Faol antigemofil A omili (faol antigemofil globulin)		IXa-VIIa-Ca ²⁺ membrana kompleksini faollashtiruvchi oqsil
IX	Nofaol antigemofil V omili (Kristmas nofaol omili)	0,003	Proferment*

IXa	Faol antigemofil V omili (Kristmasning faol omili)		X omilini faollashtiruvchi proteaza*
X	Styuart-Prauening nofaol omili	0,01	Proferment*
Xa	Styuart-Prauening faol omili		II omilni faollashtiruvchi proteaza*
XI	Tromboplastinning nofaol plazma o'tmishdoshi	0,005	Qon ivishi kontakt yo'li profermenti
XIa	Tromboplastinning faol plazma o'tmishdoshi		IX omilni faollashtiruvchi proteaza
XII	Xagemanning nofaol omili	0,03	Qon ivishi kontakt yo'li profermenti
XIIa	Xagemanning faol omili		XI omil, prekallikrein, plazminogenni faollashtiruvchi proteaza
XIII	Nofaol transglutamidaza (fibrinstabillovchi nofaol omil)	0,01-0,02	Proferment
XSha	Faol transglutamidaza (faol fibrinstabillovchi omil)		Fibrin-monomerlar, fibrin va fibronektin molekulalari orasida amid bog'lari hosil bo'lishini katalizlaydi.
	Prekallikrein	0,05	Qon ivishi kontakt yo'li profermenti
	Kallikrein		XII omil, plazminogenni faollashtiruvchi proteaza
	Yuqori molekulyar kininogen	0,06	Qon ivishi kontakt yo'lini faollashtiruvchi oqsil

* Qon ivishning prokoagulyant yo'llarida membrana ferment komplekslarining hosil bo'lishi uchun zarur bo'lgan karboksiglutamin kislota qoldiqlarini saqlaydi.

Ferment komplekslarini hujayra membranalar bilan o'zaro ta'siri Ca^{2+} ionlari ishtirokida amalga oshadi. Prokoagulyant yo'lining barcha profermentlari (II, VII, IX, X) γ -karboksiglutamin kislota qoldiqlarini saqlaydi.

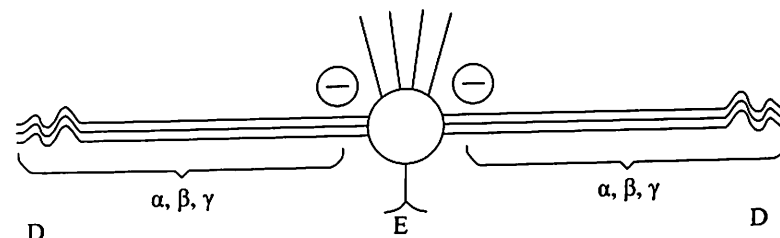
Qon ivishida K vitaminining ahamiyati. Qon ivishida bir qator omillar – protrombin (II omil), prokonvertin (VII omil), Kristmas (IX) va Styuart-Prauer (X) omillari faolligi K vitaminiga bog'liq. Bunda K vitaminining ahamiyati ushbu oqsillarning N-uchlaridagi glutamat qoldiqlarini karboksillab, γ -karboksiglutamat hosil qilishidadir (posttranslyatsion modifikatsiya). Glutamin kislota qoldiqlarida γ -karboksil guruhining mavjud bo'lishi bu oqsillarga (II, VII, IX, X omillar) Ca^{2+} yordamida hujayra membranalarining manfiy zaryadlangan fosfolipidlari yoki boshqa shu kabi oqsillar bilan bog'lanishimkonini beradi. Plazmaning koagulyatsiya reaksiyalaridagi molekulalar orasidagi o'zaro ta'sirni aynan shunday bog'lanishlar ta'minlaydi. Qon ivish omillari faolligining yetishmovchiligi yoki pasayishida patologik qon ketishlar kuzatilishi mumkin. Bu jigarning og'ir va degenerativ kasalliklarida, K vitaminining yetishmasligida kelib chiqishi mumkin.

K vitamini yog'da eruvchi vitamin, shuning uchun uning yetishmasligi o't hosil bo'lishi tezligini pasayishi natijasida ichaklarda yog'larni so'rilishini kamayishida kuzatilishi mumkin. K vitamini ichak mikroflorasi tomonidan ham sintez qilinadi, shuning uchun uning endogen yetishmasligi ichak mikroflorasi faolligining antibiotiklar ta'sirida pasayishida ham kuzatiladi.

8.10.3. Fibrinogeni fibringa aylanishi

Fibrinogen — glikoprotein bo'lib, u jigarda sintezlanadi va qon plazmasidagi miqdori – 8,02–12,9 mkmol/l (2–4 g/l) ga teng. Fibrinogen molekulasi 6 polipeptid zanjiridan tashkil topgan va ular o'zaro disulfid bog'lari bilan bog'langandir. Fibrinogen molekulasi

polipeptid zanjirlari tarkibi – $\text{A}\alpha_2$, $\text{B}\beta_2$, γ_2 bilan belgilanadi. Katta harflar fibrinogeni fibringa aylanishida trombin ta'siri ostida ajralib chiquvchi fragmentlarga mos keladi. $\text{A}\alpha$ zanjiridagi A va $\text{B}\beta$ zanjiridagi B fragmenti aspartat va glutamatning katta miqdordagi qoldig'ini saqlaydi. Bu fibrinogen molekulasining N-uchlarida kuchli manfiy zaryadni hosil qiladi va ularning agregatsiyasiga qarshilik ko'rsatadi. Fibrinogen molekulasi 3 globulyar domenlardan tashkil topgan bo'lib, ularning ikkisi molekulaning yon tomonlarida (D domenlar), biri esa (E domen) o'rtada joylashgan (8.7-rasm). Domenlar bir-biridan sterjensimon shaklga ega bo'lgan polipeptid zanjir uchastkalar orqali ajralgan. Markaziy E domendan $\text{A}\alpha$ va $\text{B}\beta$ zanjirlarining A va B fragmentlari N-uchlari ajralib chiqqan.



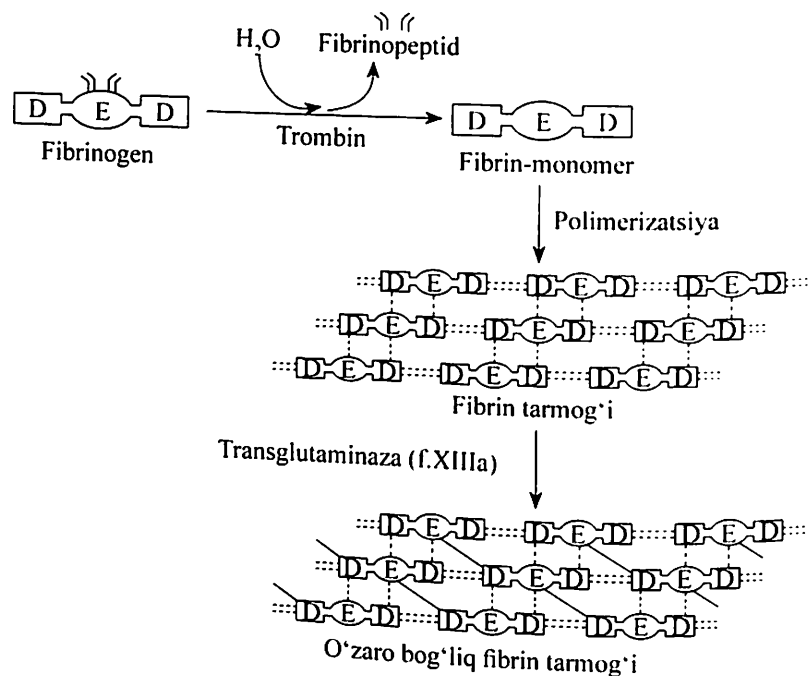
8.7-rasm. Fibrinogenning tuzilishi

Fibrinli trombnining hosil bo'lishida 4 bosqich ajratiladi.

1. *Fibrinogenning fibrin monomeriga aylanishi.* Bunda fibrinogen molekulalari A va B manfiy zaryadlangan fragmentlardan ozod bo'ladi, natijada fibrin monomerlari hosil bo'ladi. Fibrinogenning (I omil) fibringa (Ia omil) aylanishini trombin (IIa omili) fermenti katalizlaydi. Fibrinogendan hosil bo'lgan fibrin monomeri (α , β , γ)₂ tarkibga ega bo'ladi.

2. *Erimaydigan fibrin gelining hosil bo'lishi.* Bu bosqichda fibrin geli – erimaydigan polimer fibrinli laxta hosil bo'ladi. Fibrinogeni fibrin-monomeriga aylanishi natijasida E domenda D domen bilan bog'lanish markazlari ochiladi. Bunda E domeni trombin ta'siri ostida

fibrinogenning qisman proteolizidan so'ng shakllangan agregatsiyalar markazini saqlasa, D domeni agregatsiyaning doimiy markazlari tashuvchisi bo'lib hisoblanadi (8.8-rasm). Fibrin molekulalarining birlamchi agregatsiyasi bir molekulaning E domenining bog'lanish markazlari boshqa molekulalarning D domenining komplementar uchastkalar bilan o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keldi.

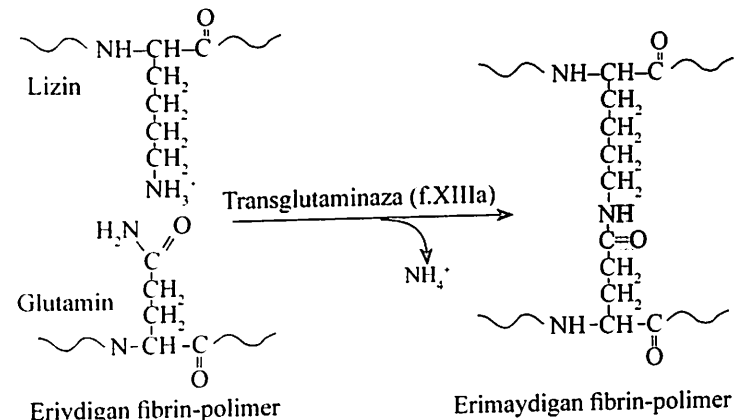


8.8-rasm. Fibrin gelining hosil bo'lishi

Shunday qilib, fibrin-monomer molekulalari domenlari orasida nokovalent bog'lar hosil bo'ladi.

3. Fibrin gelining turg'unligi. Amid bog'lar hosil bo'lishi natijasida fibrinning bir molekulasiidagi lizin qoldiqlari va boshqa molekuladagi glutamin qoldiqlari o'rtasida Ca^{2+} ionlari ishtirokida fibrin geli turg'unlashadi. Transamidlanish reaksiyasini *transglutaminaza* (XIIIa omil, fibrinni turg'unlashtiruvchi omil) ferment katalizlaydi. XIII omil trombin ta'siri ostida qisman proteoliz bilan faollashtiriladi.

Shuningdek, transglutaminaza qon plazmasi va hujayralararo matriks glikoproteini — fibronektin hamda fibrin o'rtasidagi amid bog'ini hosil qiladi (8.9-rasm). Natijada tromb tomirning shikastlangan devori sohasida matriksga bog'lanib qoladi. Fibrin iplarini bir-biri bilan kovalent bog'lanishi mustahkam uch o'lchamli tarmoqni hosil qiladi, uning tarkibida trombotsitlar, eritrotsitlar va leykotsitlar bo'ladi.

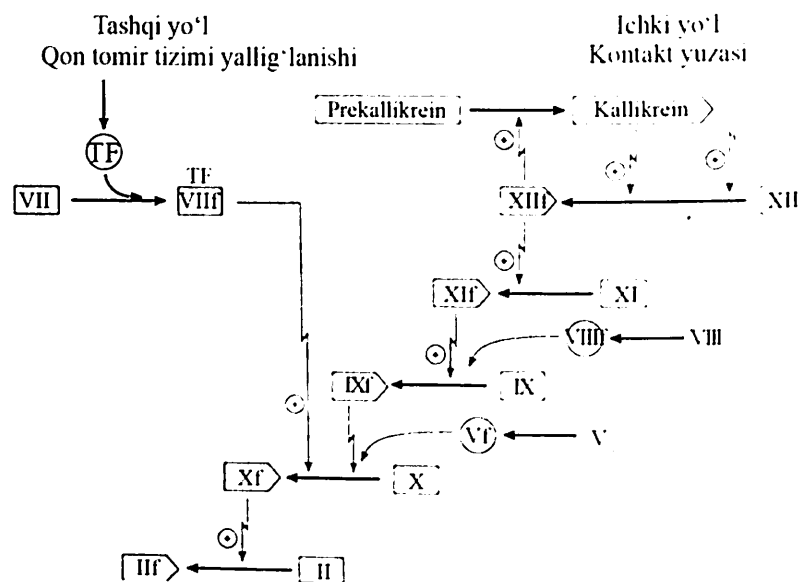


8.9-rasm. Fibrin molekulalari o'rtasida amid bog'larining hosil bo'lishi.

4. Fibrin laxtasining retraksiyasi. Gel retraksiyasini ATF-aza faolligiga ega trombotsitlar aktomiozini – qisqaruvchi oqsil trombostenin ta'minlaydi. Trombostenin, shuningdek, trombotsitlarning faollashi-shi va agregatsiyasida ishtirok etadi. Qon laxtasi zichlashadi va undan zardobning bir qismi siqib chiqariladi. Yakuniy trombning shakllanishi fibrinning polimerizatsiyasidan so'ng 10–15 daqiqa o'tib yuzaga keladi. Qon laxtasining retraksiyasi qon oqimining to'liq tiklanishiga sharoit yaratib, tomirlarning to'liq yopilib qolishining oldini oladi.

8.10.4. Qon ivishining tashqi va ichki yo'llari

Qon ivishining ikki — tashqi va ichki mexanizmlari mavjud (8.10-rasm).



8.10-rasm. Qon ivishining tashqi va ichki yo'llari

Tashqi mexanizm tashqi (to'qima) omillarning ishtiroki bilan ishga tushadi, ichkisi esa – manbai qon, plazma, xususi fermentlar va qonning shaklli elementlari bo'lgan ichki omillar ishtirokida yuzaga keladi. Protrombin (f.II) faollashguncha faqat boshlang'ich bosqich bo'lgan tashqi va ichki mexanizmlar farqlanadi. Keyingi bosqichlar har ikki holatda ham bir xilda kechadi.

Ivishning tashqi yo'li. Tomir shikastlangandan so'ng hujayralarda bo'lgan tomir to'qima omili (TF) to'qimalarda bo'lgan VII omilni bog'lab oladi va faollashtiradi. Hosil bo'lgan kompleks X omilni to'g'ridan-to'g'ri faollashtiradi. f.Xa esa Ca^{2+} ionlari ishtirokida Va kofaktori bilan protrombinni trombinga aylantiruvchi kompleks Xa-Va- Ca^{2+} — protrombinazani shakllantiradi.

Tashqi yo'lining faolligi ijobiy teskari aloqa mexanizmlari hisobiga ushlab turiladi:

- Hosil bo'lgan trombin V va VIII omillarini faollashtiradi;
- Xa omili Ca^{2+} ionlari ishtirokida VII omilni faollashtiradi.

Ivishning ichki yo'li. Ivishning ichki yo'li trombositlar yoki boshqa hujayralarning fosfolipid yuzasida boshlanadi, aynan shu yerda prekallikrein va yuqori molekulali kininogen, XII, XI omillardan tashkil topgan komplekslar yig'iladi.

1. XII omilning faollashuvi. XII omilning tromboplastin (to'qima omili) bilan bog'lanishi uning konformatsiyasini o'zgartiradi va u uncha katta bo'lmagan faolikka ega bo'lib qoladi. Bu XIIa omiliga prekallikreinni kallikreinga aylanishini boshlash uchun imkon beradi. So'ngra kallikreinning ta'siri natijasida XIIa omili to'planadi va kallikreinning faollashishi kuchayadi. Shunday qilib, XIIa omili va kallikrein bir-birini o'zaro faollashtiradi. Shuningdek, XII omil VIIa omili bilan ham faollashishi mumkin.

2. XI omilning faollashuvi. XIIa omili XI omilni faollashtiradi.

3. IX omilning faollashishi. XIa omil Ca^{2+} ionlari ishtirokida membranada joylashib, IX omilni faollashtiradi. IX omil, shuningdek, VIIa omili bilan ham faollashishi mumkin. So'ngra IXa omil o'zining kofaktori bilan VIIIa omiliga bog'lanib, tenaza yoki tenaz kompleksi (inglizcha ten — o'n) deb nomlanuvchi IXa-VIIIa- Ca^{2+} kompleksini hosil qiladi.

4. X omilni faollashtirish. Tenaza (IXa-VIIIa- Ca^{2+} kompleksi) X omilni faollashtiradi. Faollashgan Xa omili o'zining Va kofaktori yordamida Ca^{2+} ionlari ishtirokida fosfolipid membranada Xa-Va- Ca^{2+} — protrombinaza kompleksini shakllantiradi.

5. II omilni faollashtirish (trombin). Protrombinaza protrombinga hujum qiladi hamda uning molekulasidagi ikki bog'ni birin-ketin uzib, N-yakuniy fragmentni ajratgan holda, faol trombinni shakllantiradi.

6. Trombin. Fibrinogenni fibrin-monomerga aylantiradi. Bundan tashqari, u o'zining hosil bo'lishi davomida teskari ijobiy bog'lanish mexanizmi orqali V, VIII, XI omillarni faollashtirib, fermentativ kaskad faolligini ushlab turadi.

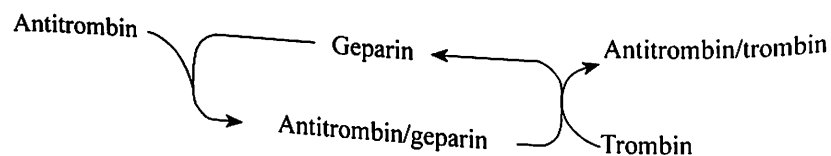
Qonning ivish tezligi nafaqat ivish tizimining ishiga, balki tabiiy antikoagulyantlar — qonning ivishini oldini oluvchi moddalarning

ishtirokiga ham bog'liqdir. Kuchli ivituvchi va ivishga qarshi tizim moddalarning ta'siri mavjudligi sababli organizmda qon suyuq holatda bo'ladi.

8.11. Ivishga qarshi mexanizmlar

Qonning ivishiga sabab bo'luvchi moddalar bilan bir qatorda qon oqimida gemokoagulyatsiyaga qarshilik qiluvchi moddalar ham bo'ladi. Ular tabiiy antikoagulyantlar deb nomlanadi. Ba'zi antikoagulyantlar doimiy ravishda qonda mavjud bo'ladi. Bular birlamchi antikoagulyantlardir. Ikkilamchi antikoagulyantlar qonning ivish jarayoni va fibrinolizda hosil bo'ladi. Qonning ivish fermentlarining fiziologik ingibitorlari trombinning keng tarqalishini chegaralaydi va qonni suyuq holatda saqlab turadi. Tabiiy antikoagulyantlar to'qimalarda hosil bo'ladi, qonga tushadi va u yerda qonni ivish omillarining faollashishiga qarshilik ko'rsatadi. Ularga heparin, antitrombin-III va α_2 -makroglobulin kiradi.

Geparin ba'zi omillarning faollashishini to'xtatadi, ammo bevosita omillarning o'ziga ta'sir ko'rsatmaydi. Geparin antitrombin-III konformatsiyasini o'zgartirib, uni faollashtiradi va qonda trombinni darhol bog'lab olish qobiliyatiga ega bo'lgan antitrombinga aylantiradi, bunda antitrombin-III serin proteinazalari – trombin, IXa, Xa, XIIa omillari, plazmin, urokinaza, kallikreinlarni faolsizlantirish qobiliyatiga ega bo'lib qoladi (8.11-rasm). Serin proteazalariga aloqador bo'lmagan omillar, antitrombin ta'sirida faolligini yo'qotmaydi. Geparin trombotik holatlarni davolashda antikoagulyant sifatida qo'llaniladi.



8.11-rasm. Antitrombinni faollashtirish

Shunday genetik nuqson ma'lumki, unda qondagi antitrombin konsentratsiyasi me'yordan ikki marta kam bo'ladi; bunday odamlarda ko'pincha trombozlar kuzatiladi.

Antitrombin — ivishga qarshi tizimning asosiy komponentidir: jami trombinning taxminan $\frac{3}{4}$ qismi ushbu ingibitor tomonidan chetlashtiriladi. Qon zardobida proteinazaning boshqa ingibitorlari ham mavjud bo'lib, ular ham qonning tomir ichida ivib qolish ehtimolligini kamaytirishi mumkin. Ulardan biri — α_2 -makroglobulin. Bu molekulyar og'irligi 720000 Da bo'lgan yirik oqsil bo'lib, to'rt bir xil subbirliklardan tuzilgan. U qon ivishida ishtirok etuvchi ko'psonli proteinazalarni ingibirlaydi. Mazkur oqsil ko'plab proteinazalar uchun substrat bo'lib hisoblanadigan peptid uchastkalarini saqlaydi; proteinazalar bu "xo'rak"ka birikadi, undagi ba'zi peptid bog'larini gidrolizlaydi, natijada α_2 -makroglobulin konformatsiya o'zgaradi, u fermentni «qopqon» singari ushlab oladi va uni faolsizlantiradi. Buning uchun ingibitor katta o'lchamlarga ega bo'lishi lozim. α_2 -Makroglobulinning ferment bilan kompleksi qondan tezda chiqarib yuboriladi: uning qondagi yarim yashash davri 10 daqiqaga yaqinni tashkil etadi.

Qon oqimiga faollashtirilgan qon ivish omillarining katta miqdorda tushishida ivishga qarshi tizim quvvati yetarli bo'lmasligi mumkin, natijada tromboz xavfi paydo bo'ladi. Bunday vaziyat jumladan katta jarohatlar va katta hajmdagi jarrohlik amaliyotlarida yuzaga keladi.

Antikonvertin «to'qima omili-VIIa- Ca^{2+} » ferment kompleksi bilan spetsifik ravishda o'zaro ta'sirlashadi. Shunday qilib, u alohida fermentlarni ingibirlamaydi, balki membranada hosil bo'lgan ferment kompleksini ingibirlaydi, shuning uchun uni koagulyatsiyaning lipoprotein bilan bog'langan ingibitori deb atashadi.

Qonning ivish jarayonini tezlashtiruvchi omillar:

1. Issiqlik, chunki qonning ivishi fermentativ jarayon bo'lib hisoblanadi;
2. Kalsiy ionlari, chunki ular gemokoagulyatsiyaning barcha fazalarida ishtirok etadi;

3. Qonning g'adir-budur yuzalarga tegishi (tomirlarning ateroskleroza bilan shikastlanishi, jarrohlilikda tomirlarning tikilishi);

4. Mexanik ta'sir (bosim, to'qimalarning zararlanishi, qon solingan idishlarning chayqatilishi, bu qonning shaklli elementlarini parchalanishi va qon ivishida ishtirok etuvchi omillarning chiqishiga olib keladi).

Gemokoagulyatsiyani sekinlashtiruvchi va bartaraf etuvchi omillar:

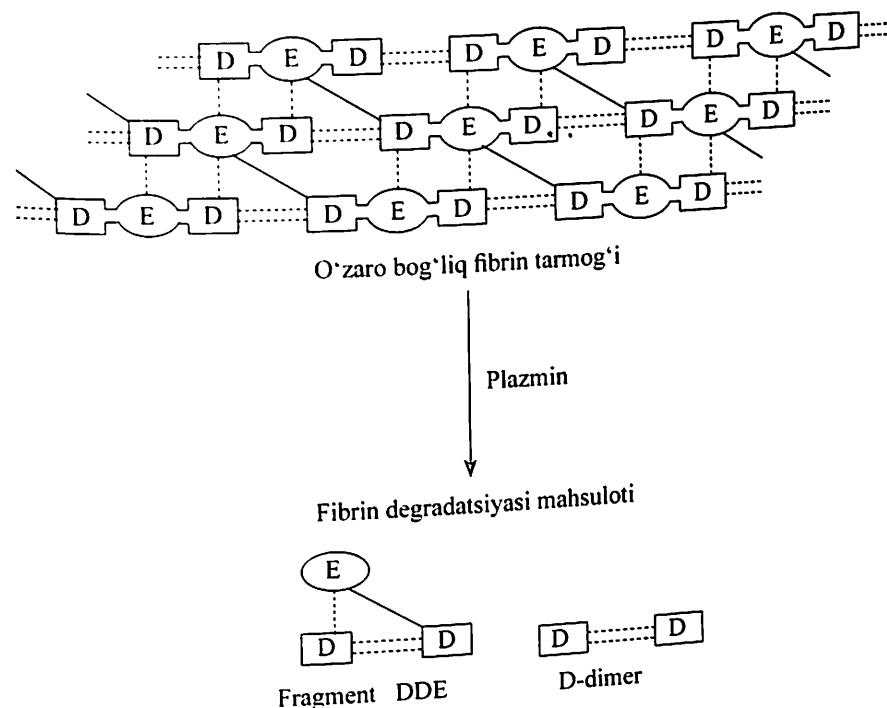
1. Haroratning pasayishi;
2. Sitrat va oksalat natriy (kalsiy ionlarini bog'lab oladi);
3. Geparin (gemokoagulyatsiyaning barcha fazalarini susaytiradi);
4. Silliqlik yuzasi (jarrohlilikda tomirlarni tikishdagi silliq choklar, sillikonli qoplama yoki parafinlangan kanyulyalar va donorlik qoni uchun idishlar).

Fibrin laxtalarining hosil bo'lishi va erishi bir vaqtda sodir bo'lganligi sababli, qon suyuq holatini saqlab qoladi hamda qonning ivish reaksiyasi fibrinoliz tizimi bilan muvofiqlashadi.

8.12. Fibrinolizning asosiy mexanizmlari

Fibrinoliz — fibrin laxtasini parchalanish jarayoni bo'lib, uning natijasida tomir o'zanining tiklanishi yuzaga keladi (8.12-rasm). Fibrinoliz qon laxtasi retraksiyasi bilan bir vaqtda boshlanadi, ammo sekin kechadi. Fibrinoliz ham fermentativ jarayon bo'lib, plazmin (fibrinolizin) ta'siri ostida amalga oshadi. Plazmin qon plazmasida nafaol plazminogen ko'rinishida bo'ladi. Qon va to'qimaning faollashtiruvchilari ta'siri ostida plazminogenning faollashishi amalga oshadi.

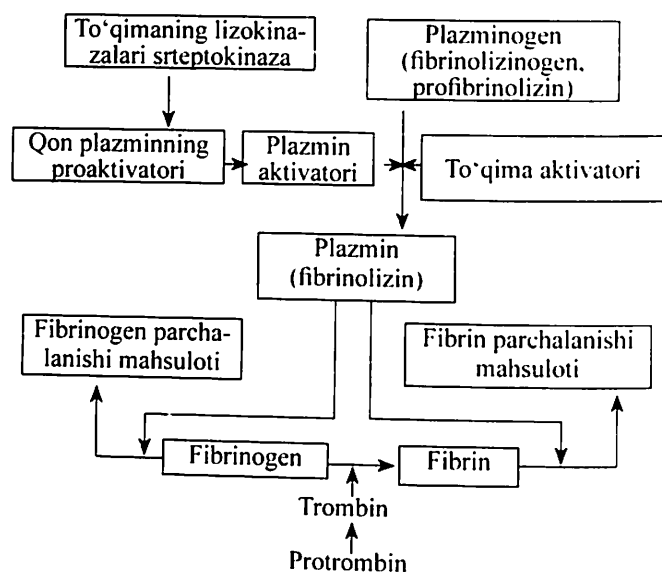
Fibrinoliz tizimi fermentlar, nofermentativ oqsil kofaktorlari va fibrinoliz ingibitorlaridan tashkil topgan. Ushbu tizimning yakuniy maqsadi plazmin fermentining hosil bo'lishi va fibrinli laxtaning erishi hisoblanadi. Normada jarayon jiddiy mahalliy ta'sirga ega bo'lib, unda 18 turdagi oqsillar ishtirok etadi.



8.12-rasm. Fibrinning parchalanishi

Qon proaktivatorining plazminogen aktivatoriga aylanishi to'qima lizokinazalari, shuningdek streptokinazlari (8.13-rasm) ta'siri ostida amalga oshadi. Streptokinaza gemolitik streptokokk tomonidan ishlab chiqariladi va oddiy sharoitda qonda mavjud bo'lmaydi. Biroq, streptokokkli infeksiyalarda streptokinaza katta miqdorda hosil bo'lishi mumkin, bu esa alohida holatlarda fibrinolizning kuchayishiga va gemorragik diatezga olib keladi.

Plazmin juda faol, ammo shunga qaramay fibrin va fibrinogenni gidrolizlash qobiliyatiga ega bo'lgan nisbatan nospetsifik serin proteazasidir. Fibrin plazmin bilan gidrolizlanganda, plazminogenni faollashtirib, o'z faolligini yo'qotadi. Gidrolizning ba'zi mahsulotlari yaqqol namoyon bo'lgan fiziologik faollikka egadir: ular trombositlari agregatsiyasini pasaytiradi va umuman olganda antikoagulyant funksiyasini bajarib, fibrin-monomer polimerizatsiyasini buzadi.



8.13-rasm. Fibrinoliz reaksiyalari

Shu bilan bir vaqtda shuni hisobga olish lozimki, inson qonida fibrinolitik tizim bilan bir qatorda antifibrinolitik tizim ham mavjud. U turli antikinazalar, antiplazmin hamda boshqa antiaktivatorlardan iboratdir. Amaliy tibbiyotda davolash maqsadida fermentativ dori vositalari va ularning ingibitorlari qonning ivish va ivishga qarshi tizimi buzilishlarida keng qo'llaniladi. Shuning uchun tromboembolik kasalliklarda hosil bo'lgan trombni erishiga yoki qon ivishining pasayishiga olib keluvchi fermentlar qo'llaniladi. Fibrinoliz rivojlanishi bilan kechuvchi holatlarda ferment ingibitorlari qo'llaniladi.

8.13. Ivish jarayonlarining buzilishi

Gemofiliya — qon ivishining buzilishi bilan bog'liq bo'lgan irsiy kasallikdir. VIII yoki IX ivish omillari mavjud bo'lmaganligi uchun yuqori darajadagi qon ketishi qayd etiladi. Kasallik retsessiv tip bo'yicha, X-xromosomaga bog'liq holda nasldan naslga o'tadi. Ushbu kasallik bilan faqat erkaklar kasallanadilar, ayollar esa gemofiliya

tashuvchisi bo'lib hisoblanadi. Ammo shunga qaramay, gemofiliya bilan og'rigan qizlarni tug'ilish holatlari bayon etilgan. Bunday qizlarning ota-onalari — bemor ota va tashuvchi ona hisoblanadi. 70 %dan yuqori holatlarda gemofiliya bemorlarning nogiron bo'lishiga olib keladi. Bunday patologiya har 50000 yangi tug'ilgan chaqaloqlardan birida uchraydi.

Gemofiliyaning uch turi farqlanadi:

Gemofiliya A — X-xromosomadagi retsessiv mutatsiya. A gemofiliyasida VIII (antigemofil globulin) omilning yetishmovchiligi qayd etiladi. Bu gemofiliyaning eng keng tarqalgan turi bo'lib, 80 – 85 % holatlarda uchraydi. VIII omil darajasi 5 – 20% bo'lgan holatlarda, jarohatlar va jarrohlik aralashuvlarida og'ir qon ketishlar kuzatiladi.

Gemofiliya B — X-xromosoma bo'yicha retsessiv mutatsiya, IX (Kristmas omili) omilning yetishmovchiligi bilan tavsiflanadi. Gemofiliyaning bu turida ikkilamchi koagulyatsion tiqinning hosil bo'lishi buziladi.

Gemofiliya C — autosom-retsessiv, yoki irsiylanishni to'liqmas namoyon bo'lishi (penetrantlik) bilan kechuvchi dominant turi. Gemofiliyaning bu turi erkaklarda ham, ayollarda ham uchrashi mumkin. XI omilning yetishmovchiligi qayd etiladi. Gemofiliyaning bu turi asosan ashkenazi yahudiylari (Markaziy yevropa yahudiylari) orasida keng tarqalgan.

9-bob. BUYRAKLAR BIOKIMYOSI

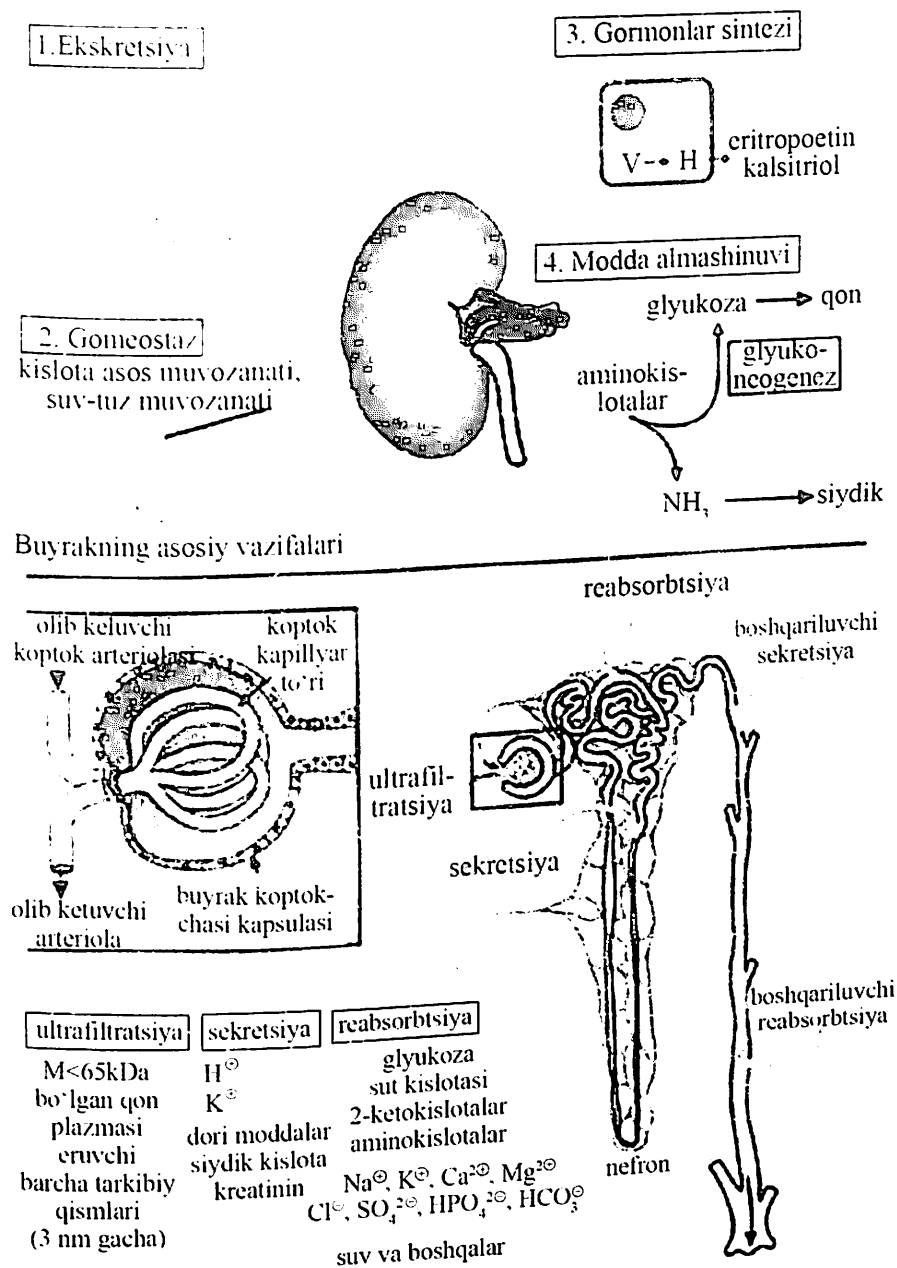
9.1. Siydik hosil bo'lish mexanizmi

Katta odamlarda ikki buyrakning og'irligi taxminan 300 g. Buyraklar asosiy a'zolaridan biri bo'lib, ularning asosiy vazifasi organizm ichki muhiti doimiyligini saqlashdan iboratdir (9.1-rasm). Ular organizmning asosiy sekretor a'zosi bo'lib, qon plazmasi komponentlaridan siydik ishlab chiqaradi. Buyraklar suv–elektrolit balansini boshqarish, kislota–ishqor muvozanatini saqlash, azot qoldiqlarini chiqarish, organizm suyuqliklari osmotik bosimini saqlash, qon bosimini boshqarish, eritropoezni stimullash va boshqalarda qatnashadi.

Buyrak to'qimasi 2 zonadan iborat: tashqi (po'stloq) va ichki (miya) moddasi. Nefron buyrak parenximasining funksional birligi hisoblanadi. Nefronning Boumen kapsulasidan qondagi suv hamda plazmaning boshqa past molekulyar moddalari filtrlanib o'tadi; bu filtrlanishning harakatlanuvchi kuchi koptokcha kapillyarlari bilan Boumen kapsulasi bo'shlig'idagi gidrostatik bosim farqidir. Boumen kapsulasi filtrati (birlamchi siydik) tarkibi va past molekulyar moddalar konsentratsiyasi bo'yicha qon plazmasidan farq qilmaydi.

Nefronda 3 asosiy jarayon sodir bo'ladi: koptokchalarda filtratsiya, kanalchalarda reabsorbsiya va sekresiya.

Siydik hosil bo'lishining birlamchi bosqichi filtratsiya hisoblanadi: buyrak koptokchalaridagi kapillyar tugundan koptokcha bo'shlig'iga qonning suyuq qismi filtrlanadi. Filtratsiya davrida koptokchalardan har ikki buyrak orqali 1 daqiqada 1300 ml qon o'tadi. Buyrak koptokchalarining umumiy filtrlanadigan yuzasi taxminan 1,5 m² ni tashkil etadi. Koptokchalarda qon kapillyarlaridan buyrak koptokchasiga qon plazmasining ultrafiltratsiyasi sodir bo'ladi, natijada birlamchi oqsilsiz siydik hosil bo'ladi.



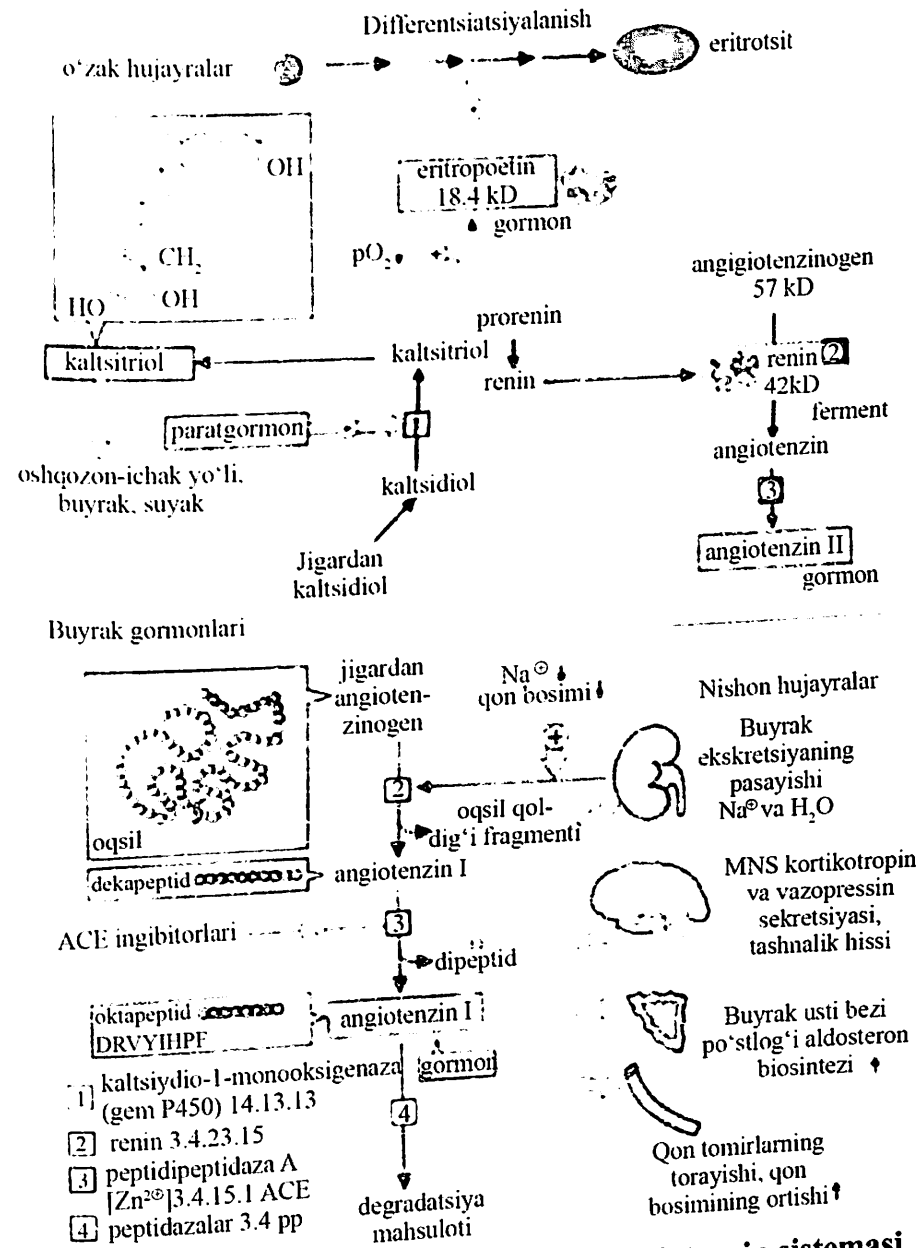
9.1-rasm. Siydik hosil bo'lishi jarayoni

Buyraklarda kapillyar bosim nafaqat arterial bosimga, balki koptokchalaridagi “olib keluvchi” va “olib ketuvchi” arteriolalar diametri nisbatiga ham bog‘liqdir. “Olib ketuvchi” arteriolaning diametri “olib keluvchi” arteriola diametridan taxminan 30 % ga kichikdir, tomirlar diametrlarining o‘zgarishi, birinchi navbatda, kinin sistemasi orqali boshqariladi. “Olib ketuvchi” arteriolaning siqilishi filtratsiyani oshiradi. Bunga qarama-qarshi, “olib keluvchi” arteriolaning siqilishi filtratsiyani kamaytiradi. Koptokchalar filtratsiyasi kattaligi bo‘yicha buyraklarning filtratsion qobiliyati haqida fikr yuritishadi. Kanalchalarda 99 % suv, natriy, xlor, gidrokarbonat, aminokislotalar, 93 % kaliy, 45 % siydikchil reabsorbsiyalanadi. Nefronlarda 1 sutkada 180 l suyuqlik filtrlanadi va qaytadan so‘riladi. Reabsorbsiya natijasida birlamchi siydikdan ikkilamchi siydik hosil bo‘lib, u kosacha va qovuqda to‘planadi. Uning tarkibidagi asosiy moddalar 9.1-rasmda keltirilgan.

Nefron proksimal qism hujayralari filtratga o‘tgan glyukoza, aminokislota, vitamin, elektrolitlarni; birlamchi siydikdagi 6/7 qism suyuqlikni proksimal kanalchalarda reabsorbsiyalaydi.

Distal kanalchalarda natriy qo‘shimcha reabsorbsiyalanadi, unda nefron bo‘shlig‘iga kaliy ionlari, ammoniy, vodorod ajralishi mumkin. Hujayradagi ATFning 80 % energiyasi natriy reabsorbsiyasida faoliyat ko‘rsatuvchi “natriy nasosi” ga sarflanadi. Proksimal qismda suvning so‘rilishi natriyning faol so‘rilishi hisobiga passiv amalga oshsa, distal qismda, natriy ionlari so‘rilishga bog‘liq bo‘lmagan holda, antidiuretik gormon yordamida boshqariladi. Natriydan farqli ravishda kaliy nafaqat reabsorbsiyalanadi, balki “natriy-kaliy nasosi” ishi hisobiga sekretsia ham qilinadi. Turli moddalarning reabsorbsiya va sekretsiyasi MNS va gormonal omillar yordamida boshqariladi.

Buyraklarda natriy va suv reabsorbsiyasi quyidagicha boshqariladi: buyrak koptokchalaridagi qon oqimi pasayganda arteriolalar devori cho‘ziladi, natijada arteriolalar devoridagi yukstaglomerulyar apparat hujayralari qo‘zg‘alib, renin fermentini ishlab chiqara boshlaydi. Uning ta‘sirida angiotenzinogen angiotenzin I ga aylanadi.



9.2- rasm. Buyrak gormonlari va renin-angiotenzin sistemasi

O'pkada dipeptidil-karboksiptidaza I ta'sirida angiotenzin I dan oktapeptid – angiotenzin II hosil bo'ladi. Uning ta'sirida buyrak usti bezida aldosteron sekresiyasi kuchayadi, natijada kanalchalarda natriy reabsorbsiyasi ortadi, bir vaqtda suvning reabsorbsiyasi ham ortadi. Sirkulyatsiya qiluvchi qon hajmi ortadi. Arteriolada bosim oshadi va sistemada muvozanat tiklanadi (9.2-rasm).

Yukstaglomerulyar apparat hujayralarida reninning ishlab chiqarilishi buyrakning muhim inkretor (ichki sekretor) a'zo ekanligini ko'rsatadi. Buyraklarda ishlab chiqarilgan eritropoetin oqsil tabiatiga ega bo'lib, eritropoezni kuchaytiradi.

9.2. Buyrakning kislota-ishqor muvozanatni saqlashdagi vazifasi

Kislota-ishqor muvozanatiga buyraklar sezilarli ta'sir ko'rsatadilar, lekin bu ta'sir qon va o'pka bufer sistemalari ta'siriga nisbatan uzoqroq muddatdan keyin namoyon bo'ladi. O'pkalarga qondagi vodorod ionlari konsentratsiyasini me'yorlashtirish uchun taxminan 1–3 daqiqa talab etiladi, buyraklarga o'zgargan kislota-ishqor muvozanatini tiklash uchun esa 10–20 soat zarurdir.

Organizmدا vodorod ionlari konsentratsiyasini saqlab turishning asosiy mexanizmi bo'lib, buyrak kanalchalari hujayralarida natriyning reabsorbsiyasi va vodorod ionlarining sekretsiyasi hisoblanadi. Bu mexanizm bir necha kimyoviy jarayonlar yordamida amalga oshadi. Ulardan birinchisi – digidrofosfatlarning monogidrofosfatlarga aylanishidagi natriyni reabsorbsiyasidir. Koptokchalarda hosil bo'luvchi buyrak filtrati yetarli miqdorda tuzlar, shuningdek fosfatlar saqlaydi. Lekin monogidrofosfatlarni miqdori birlamchi siydikni buyrak kanalchalari bo'ylab harakatlanishi davrida asta-sekin kamayadi. Qonda digidrofosfatlarni monogidrofosfatlarga nisbati – 1:4, koptokcha filtratida – 9:1, nefron distal segmentidan o'tuvchi siydikda – 50:1. Buni natriy ionlarini kanalcha hujayralari orqali tanlab so'rilishi bilan tushuntirish mumkin. Ular o'rniga hujayralardan buyrak kanalchasi bo'shlig'iga vodorod ionlari ajratiladi. Shunday

qilib, monogidrofosfat Na_2HPO_4 digidrofosfat NaH_2PO_4 ga aylanadi va, shunday holda, siydik bilan ajraladi. Kanalcha hujayralarida karbonat kislotadan bikarbonat hosil bo'ladi, natijada qonning ishqoriy zaxirasi ortadi. Natriyning organizmda ushlab qolinishi va ortiqcha vodorod ionlarining chiqarilishini ta'minlovchi ikkinchi kimyoviy jarayon – kanalcha bo'shlig'ida bikarbonatlarni karbonat kislotaga aylanishidir. Kanalcha hujayralarida karboangidraza ta'sirida suvni karbonat angidridi bilan birikishi natijasida karbonat kislota hosil bo'ladi. Karbonat kislotaning vodorod ionlari kanalcha bo'shlig'iga chiqadi va u yerda bikarbonat anionlari bilan bog'lanadi; bu anionlarga teng miqdordagi natriy buyrak kanalchalari hujayralariga tushadi. Kanalcha bo'shlig'ida hosil bo'lgan H_2CO_3 oson CO_2 va H_2O ga parchalanadi va organizmdan chiqariladi.

Natriyni organizmda saqlanishini ta'minlovchi uchinchi jarayon – buyraklarda ammiakni hosil bo'lishi. U boshqa kationlar o'rniga teng miqdordagi nordon moddalarni neytrallash va chiqarib yuborish uchun sarflanadi. Uning asosiy manbayi bo'lib glutaminni dezaminlash jarayoni, shuningdek aminokislotalarni, asosan glutamatni oksidlanishi bilan boruvchi dezaminlanishi hisoblanadi.

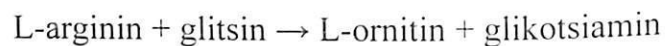
Glutaminning parchalanashi glutaminaza fermenti ishtirokida borib, bunda glutamat va erkin ammiak hosil bo'ladi. Glutaminaza odamni turli a'zo va to'qimalaridan topilgan, lekin uning eng yuqori faolligi buyrak to'qimasida aniqlangan. Siydik va qondagi vodorod ionlari konsentratsiyasini nisbati 800:1 bo'lib, buyrakni organizmdan vodorod ionlarini chiqarish qobiliyatining juda yuqori ekanligini ko'rsatadi. Organizmda vodorod ionlari to'planishiga moyillik bo'lgan holatlarda bu jarayon kuchayadi.

Shunday qilib, kislota-ishqor muvozanatni saqlash quyidagi kimyoviy jarayonlar yordamida amalga oshiriladi:

1. Gidrofosfatni digidrofosfatga aylanishida natriy reabsorbsiyasi;
2. Kanalchalarda bikarbonatlarning karbonat kislotaga aylanishi;
3. Glutaminaza fermenti ta'siri ostida glutamindan erkin ammiakning hosil bo'lishi va uning boshqa kationlar o'rniga neytrallanish reaksiyalarida qatnashishi.

9.3. Buyrak to'qimasida me'yorda va patologik holatlarda modda almashinuvining o'ziga xos tomonlari

Buyrak to'qimasida kechuvchi murakkab fiziologik jarayonlar metabolik jarayonlarda hosil bo'luvchi energiyani doimo ko'p sarflash bilan boradi. Tinch holatda organizmga qabul qilinayotgan kislorodning 8–10% buyraklardagi oksidlanish jarayonlariga sarflanadi. Boshqa a'zolariga qaraganda buyrak massasiga nisbatan sarflanadigan energiya ko'pdir. Buyrak po'stloq qismida aerob, mag'iz qismida esa anaerob jarayonlar kechadi. Buyrakda boshqa a'zolarida uchraydigan fermentlar mavjuddir, lekin buyrak to'qimasida uning o'zi uchun xos fermentlar ham bor. Bunday fermentlarga glitsin-amidinotransferaza (transamidinaza) kiradi. U quyidagi reaksiyani boshqaradi:

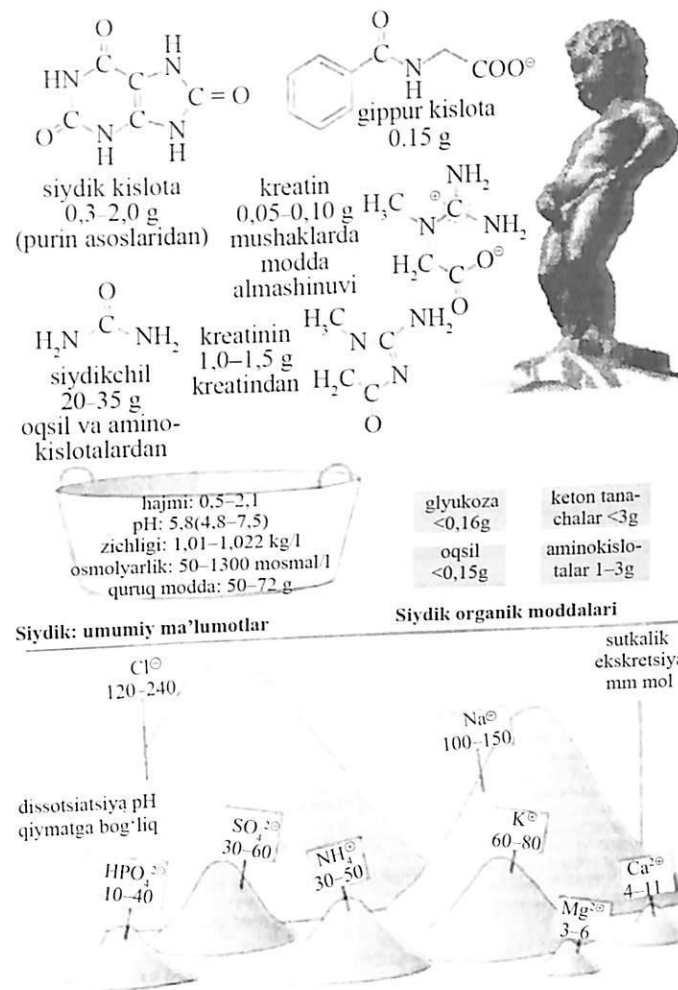


Bu kreatin sintezidagi boshlang'ich reaksiyadir. Bu ferment oshqozon osti bezida ham bo'ladi. Mazkur fermentning qonda paydo bo'lishi shu a'zolarida o'zgarish borligidan dalolat beradi. Buyrak po'stloq qismida LDG₁ va LDG₂, mag'iz qismida esa LDG₅ va LDG₄ uchraydi. Buyrakning o'tkir yetishmovchiligida qon zardobida LDG₁ va LDG₂ faolligi ortadi.

Alaninaminopeptidaza (AAP) izofermentlari faolligini aniqlash ham muhim ahamiyatga ega. Alaninaminopeptidazaning 5 izofermenti mavjud bo'lib, AAP buyraklarda uchraydi. Buyrak to'qimasi jarohatlanganda qon va siydikda AAP aniqlanadi. Buyrak kasalliklarini tashxis qilishda siydikdagi fermentlar faolligini tekshirish ham muhimdir. Buyrakning o'tkir yallig'lanish jarayonlarida ko'ptokcha fermentlarning siydik bilan chiqarilishiga olib keladi. Umuman buyrak to'qimasida modda almashinuvining o'zgarishi ko'ptokchada qon aylanishining blokadas, filtratsiya va reabsorbsiyaning buzilishi, siydik chiqarilishining blokadas, yukstaglomerulyar apparatning jarohatlanishi, sekretiyaning buzilishi va boshqalar bilan chaqirilishi mumkin.

9.4. Siydikning umumiy xususiyatlari va tarkibiy qismlari

Katta yoshdagi odamlarda me'yorda bir sutkada ajralib chiqadigan siydik miqdori 1000 ml dan 2000 ml gacha bo'lib, qabul qilingan suyuqlik hajmining o'rtacha 50–80 %ini tashkil etadi. 500 ml dan kam va 2000 ml dan ko'p sutkalik siydik miqdori katta yoshdagilarda patologik holat deb hisoblanadi.



9.3-rasm. Siydikning tarkibiy qismlari

Siydik hajmining ortishi (**poliuriya**) ko'p miqdorda suyuqlik, diurezni ko'paytiruvchi oziq-ovqatlar (tarvuz, qovoq va boshqalar) qabul qilinganda kuzatiladi. Patologik hollarda diurez buyrak kasalliklari (surunkali nefrit va pielonefrit), qandli diabet va boshqalarda uchraydi. Ko'p miqdorda siydikning ajralishi – sutkada 15 l gacha va undan ko'p qandsiz diabetda (diabetes insipidus) kuzatiladi (9.3-rasm).

Sutkalik siydik miqdorining kamayishi (**oliguriya**) kam miqdorda suyuqlik qabul qilinganda, tana harorati ortganda (terlash hisobiga ko'p miqdorda suv yo'qotiladi), qusganda, ich ketganda, toksikoz, o'tkir nefrit va boshqalarda kuzatiladi. Buyrak parenximasining og'ir jarohatlarida (o'tkir diffuz nefrit), siydik tosh kasalligida (siydik nayi berkilganda), rux, simob, margimush bilan zaharlanganda, kuchli asabiylashishda siydik chiqarilishi to'liq to'xtashi (anuriya) mumkin. Uzoq davom etadigan **anuriya uremiya** olib keladi.

Me'yori bo'yicha kechasiga nisbatan kunduzi siydik ko'p ajraladi. Kunduzgi va tungi diurez o'rtasidagi nisbat 4:1 dan 3:1 gacha bo'ladi. Ba'zi patologik holatlarda (yurak dekompensatsiyasining boshlang'ich shakllari, sistopielit va boshqalar) kunduziga nisbatan kechasi siydik ko'p miqdorda ajraladi. Bu holatga **nikturiya** deb ataladi.

Me'yorda siydikning rangi somon-sariqdan to'q sariqqacha bo'ladi. Siydik rangi undagi pigmentlar – uroxrom, urobilin, uroeritrin, urozein va boshqalarning saqlanishiga bog'liq. To'q sariq rangga ega bo'lgan siydik, odatda, konsentrlangan, yuqori zichlikka ega va nisbatan kam miqdorda ajralib chiqadi. Och sariq (somon) rangidagi siydik past zichlikka ega bo'lib, ko'p miqdorda ajralib chiqadi.

Patologik holatlarda siydikning rangi qizil, yashil, jigar rang va boshqalar bo'lishi mumkin. Bu unda me'yorda uchramaydigan bo'yovchi moddalarning mavjudligiga bog'liq. Masalan: qizil yoki pushti-qizil rang gematuriya va gemoglobinuriyada, shuningdek, antipirin, amidopirin, santonin va boshqa dori moddalarni qabul qilgandan keyin kuzatiladi. Jigar rang yoki qizil-qo'ng'ir rang siydikda urobilin va bilirubin konsentratsiyasi yuqori bo'lganda kuzatiladi.

Sog'lom odam siydidida juda kam miqdorda gemoroidal vena sistemalaridan so'riluvchi sterkobilinogen bo'ladi. Yorug'lik va havo ta'sirida rangsiz sterkobilinogen oksidlanib, rangli pigment – sterkobilinga aylanadi. Klinik amaliyotda siydikda siydik sterkobilini ba'zida **urobilin** deb ataladi. Jigar kasalliklarida, ichakdan so'rilgan mezobilinogen (urobilinogen) va tripirrollar parchalanishi buzilganda, siydikda ko'p miqdorda urobilinogen paydo bo'ladi (yorug'lik va havo ta'sirida urobilinga aylanadi). Bunday holatlarda siydik rangi to'qlashadi.

Yashil yoki havorang siydik organizmga metil ko'ki qabul qilinganda, shuningdek ichakda oqsillarning chirish jarayonlarini kuchayishida kuzatiladi. Ichakda oqsillarni chirish jarayoni kuchayganda siydikda ko'p miqdorda indoksilsulfat kislota bo'ladi, ular indigo hosil qilib parchalanishi mumkin.

Me'yorda siydik tiniq bo'ladi. Tuzlar, hujayra elementlari, bakteriya, shilliq, yog' (lipuriya) siydikning loyqalanishini vujudga keltirishi mumkin. Siydik loyqalanishining sababini mikroskop ostida (siydik cho'kmasini tekshirish) yoki kimyoviy analiz orqali aniqlash mumkin.

Katta odamlarda sutka davomida siydikning nisbiy zichligi o'zgarib turadi (1,002 dan 1,035 gacha), bu ovqat, suv qabul qilinishi tartibi va suyuqlikning organizmdan chiqarilishiga (ter ajratish va boshqalar) bog'liq. Ko'pincha u 1,012–1,020 ga teng. Siydikning zichligi unda erigan moddalar miqdori haqida tushuncha beradi. Sutka davomida siydik bilan 50–75 g quruq moddalar ajralib chiqadi. Siydik tarkibidagi quruq moddalarning taxminiy miqdorini (1 l ga g hisobida) siydik zichligining oxirgi ikki sonini 2,6 koeffitsiyentiga ko'paytirish orqali topish mumkin.

Buyraklarning og'ir yetishmovchiligida doimo bir xil zichlikka ega bo'lgan, birlamchi siydik yoki ultrafiltrat (~ 1,010) zichligiga teng bo'lgan siydik ajraladi. Bu holat **izostenuriya** deb ataladi.

Siydikning doimo past zichlikka ega bo'lishi surunkali nefritda, birlamchi yoki ikkilamchi burishgan buyrakda buyraklar

konsentratsion funksiyasining buzilganligini ko'rsatadi. Qandsiz diabetda ham past zichlikka ega bo'lgan siydik ajraladi (1,001–1,004), bu kanalchalarda suv qayta so'rilishining buzilishi bilan bog'liqdir. **Oliguriyada** (sutkalik siydik miqdorini kamayishi), masalan, o'tkir nefritda, siydik yuqori zichlikka ega. Yuqori zichlik qandli diabetdagi **poliuriya** uchun xos, bunda u siydik tarkibida katta miqdorda glyukozaning saqlanishi bilan bog'liqdir.

Siydik reaksiyasi (pH) me'yorda aralash ovqat iste'mol qilganda nordon yoki kuchsiz nordon (pH 5,3–6,5) bo'lib, uni, odatda, lakmus qog'ozi yoki test-poloskalar yordamida aniqlanadi. Odatda, sutka davomida siydik bilan 40 dan 75 mekv gacha kislotalar ajralib chiqadi, pH kattaligiga ovqat turi ta'sir etadi. Go'shtli ovqat iste'mol qilinganda siydik nordon xarakterga, sabzavotli dietada esa siydik reaksiyasi ishqoriy xarakterga ega.

Odam siydigining nordon reaksiyasi unda asosan bir almashingan fosfatlarni (masalan, KH_2PO_4 yoki NaH_2PO_4) mavjudligiga bog'liq. Ishqoriy siydikda ikki almashingan fosfatlar yoki bikarbonat natriy (kaliy) ko'proq saqlanadi.

Siydikning kuchli kislotali reaksiyasi isitmalagan holatlarda, qandli diabetda (ayniqsa, siydikda keton tanachalari bo'lganda), ochlikda va organizmdagi boshqa o'zgarishlarda kuzatiladi. Siydikning ishqoriy reaksiyasi sistit va **pielitlarda** (siydik pufagi bo'shlig'ida mikroorganizmlar siydikchilni ammiakkacha parchalaydi), kuchli qusiqdan keyin, ba'zi dorilar qabul qilganda (masalan, bikarbonat natriy), ishqoriy mineral suvlar iste'mol qilganda va boshqalarda kuzatiladi.

9.5. Siydikning kimyoviy tarkibi

Siydik tarkibidagi quruq moddalar (sutkalik miqdori taxminan 60 g) organik va anorganik moddalardan tarkib topgan (1-jadval).

1-jadval

Ba'zi anorganik moddalar ionlari va organik moddalarning o'rta yoshdagi odam siydigida saqlanishi

Tarkibiy qismi	Miqdori (sutkalik siydik miqdori hisobida)		Qon plazmasida saqlanishiga molyar nisbati
	g/sut	mmol/sut	
Na^+	3 – 6	130 – 260	0,8 – 1,10
K^+	1,5 – 3,2	38 – 82	7 – 12
Mg^{+2}	0,1 – 0,2	4,2 – 8,4	4 – 5
Ca^{+2} (umumiy)	0,1 – 0,25	2,5 – 6,2	0,8 – 1,5
Ammiak azoti	0,5 – 1,0	36 – 71	2000 – 3500
Xlorid (Cl^-)	3,6 – 9,0	100 – 250	0,8 – 2,0
Noorganik fosfat	0,9 – 1,3	29 – 45	22 – 29
Siydik kislotasi	0,2 – 1,2	1,2 – 7,1	4 – 16
Siydikchil	20 – 35	333 – 583	50 – 80
Kreatinin: erkaklarda ayollarda			
	1,0 – 2,0	8,8 – 17,7	70 – 98
	0,8 – 1,8	7,1 – 15,9	66 – 80
Indikan	0,01 – 0,012	0,047 – 0,056	10 – 30

Hozirgi vaqtda siydikda jami 150 dan ortiq kimyoviy moddalar aniqlangan.

9.6. Siydikdagi organik moddalar

Siydikchil (mochevina) – siydik tarkibidagi organik moddalarning katta qismini tashkil etadi. Katta odam siydigi bilan o'rta odam siydigi bilan ajratiladigan azotning umumiy miqdori 10 dan 18 g gacha bo'lishi mumkin, aralash ovqatlanganda siydikchilning azoti 80–90 %ni tashkil etadi. Siydikda siydikchilga to'g'ri keladigan azotning miqdori oqsillarga boy bo'lgan ovqat iste'mol qilganda, to'qima oqsillarining parchalanishi bilan boruvchi kasalliklar (isitmalaganda, saraton, gipertireoz, diabet va boshqalar), shuningdek, ba'zi dorilar iste'mol qilganda (masalan, qator gormonlar) ko'payadi. Siydik bilan ajraladigan siydikchil miqdori jigar og'ir jarohatlanganda, buyrak kasalliklarida (ayniqsa, buyrakning filtratsiya qilish qobiliyati buzilganda), shuningdek insulin va boshqalar qabul qilinganda kamayadi.

Kreatinin – azot almashinuvining oxirgi mahsuloti hisoblanadi. U mushak to'qimasida fosfokreatindan hosil bo'ladi. Har bir odam uchun kreatinning sutkalik ajralish miqdori doimiy bo'lib, u asosan mushak massasi holatini aks ettiradi. Eraklarda tananing har bir kg massasiga sutkada siydik bilan 18–32 mg kreatinin ajraladi. ayollarda esa 10 dan 25 mg gacha. Bu sonlar ovqat tarkibidagi oqsil miqdoriga ham bog'liq. Shuning uchun siydik bilan kreatinin sutkalik ekskresiyasini aniqlashdan, ko'pchilik holatlarda, sutkalik siydik yig'ilishi to'liqligini nazorat qilishda foydalanish mumkin.

Kreatin – katta odamlar siydigida me'yorda deyarli bo'lmaydi. U siydikda kreatinni ko'p miqdorda iste'mol qilinganda yoki patologik holatlarda aniqlanishi mumkin. Qon zardobida kreatin miqdori 0,12 mmol/l ga yetganda u siydik bilan ajraladi. Bola bir yoshga kirguncha «**fiziologik kreatinuriya**» kuzatilishi mumkin. Ehtimol, go'daklar siydigida kreatinning paydo bo'lishi, muskul rivojlanishga nisbatan, kreatin sintezining kuchliroq ekanligi bilan bog'liqdir. Ba'zi tadqiqotchilar qariyalardagi mushak atrofiyasi va jigarda hosil bo'lgan kreatinning to'liq foydalanmasligi natijasida kelib chiquvchi kreatinuriyani ham fiziologik holat deb qaraydilar. Kreatinning siydikda eng ko'p miqdorda saqlanishi mushak sistemasining patologik holatlarida, avvalambor miopatiya yoki progresslanuvchi mushak distrofiyasida kuzatiladi. Miopatiyalı bemorlar siydigida kreatinning paydo bo'lishi skelet mushagida uning fiksatsiyasi va fosforillanishining buzilishi natijasida vujudga kelishi mumkin. Fosfokreatinning sintez jarayoni buzilgan bo'lsa, kreatinin hosil bo'lmaydi: uning miqdori siydikda keskin kamayadi. Kreatinuriya natijasida va kreatinin sintezi buzilishi siydikda kreatin ko'rsatkichi (kreatin+kreatinin/kreatinin) keskin oshadi. Me'yorda bu ko'rsatkich – 1,1 ga yaqin. Kreatinuriya jigar jarohatlanganida, qandli diabetda, endokrin o'zgarishlarda (gipertireoz, addison kasalligi, akromegaliya va boshqalar), yuqumli kasalliklarda kuzatilishi mumkin.

Aminokislotalar – sutkalik siydikda 1,1 g atrofida bo'ladi. Qon va siydikdagi ayrim aminokislotalar miqdorining nisbati bir xil emas. Siydik bilan ajralayotgan u yoki bu aminokislotalarning miqdori uning qon plazmasidagi miqdori va kanalchalardagi reabsorbsiya darajasiga

bog'liq. Siydikda glitsin va gistidinining konsentratsiyasi eng yuqori, ulardan so'ng glutamin, alanin va serinlarning miqdori turadi. **Giperaminoasiduriya** – jigar parenximasi kasalliklarida uchraydi. Bu jigarda dezaminlanish va transaminlanish jarayonlarining buzilishi bilan tushuntiriladi. Giperaminoasiduriya, shuningdek, og'ir yuqumli kasalliklar, saraton, katta jarohatlar, miopatiya, komatoz holatlar, gipertireoz, kortizon va AKTG bilan davolaganda va boshqa holatlarda kuzatiladi. Ayrim aminokislotalar almashinuvining buzilishlari ham ma'lum. Bunday buzilishlarning ko'pchiligi tug'ma yoki irsiydir. Bunga fenilketonuriya misol bo'lishi mumkin. Kasallikning sababi – jigarda fenilalanin-4-monooksigenazaning irsiy yetishmovchiligi, buning natijasida fenilalaninning tirozinga aylanishi sodir bo'lmaydi. Bu holda organizmda fenilalanin hamda uning ketohosilalari to'planadi va siydik bilan ko'p miqdorda ajraladi. Fenilketonuriyani temir xloridi yordamida aniqlash juda oson: siydikka bir necha tomchi temir xlorid eritmasi qo'shilganida 2–3 daqiqadan so'ng zaytun-yashil rang hosil bo'ladi. **Alkaptonuriyada** (gomogentizinuriya) siydikda tirozin almashinuvi metabolitlaridan biri – gomogentizin kislotasi miqdori keskin ortadi. Natijada havoda qoldirilgan siydik havo kislorodi yordamida gomogentizin kislotasining oksidlanishi hisobiga keskin qorayadi. Alkaptonuriyada metabolizm buzilishining sababi bo'lib, gomogentizin kislota oksidazasining yetishmovchiligi hisoblanadi. Shuningdek, yana tug'ma kasalliklar: **giperprolinemiya** (prolinoksidaza fermentining yetishmovchiligi natijasida vujudga keladi, oqibati – prolinuriya); **gipervalinemiya** (valin almashinuvining buzilishi, siydikda valin konsentratsiyasining keskin ortishi bilan boradi); **sitrulinemiya** (siydikchil hosil bo'lish siklining irsiy buzilishi, argininsuksinat-sintetaza fermentining yetishmovchiligiga bog'liq, siydik bilan ko'p miqdorda sitrullin ajralib chiqadi) va boshqalar kuzatiladi.

Siydik kislota purin almashinuvining oxirgi mahsuloti hisoblanadi. Sutka davomida siydik bilan 0,7 g yaqin siydik kislota chiqariladi. Nukleoproteinlar saqlovchi ovqatlar ko'p iste'mol qilinganda ma'lum vaqtdan keyin siydik kislota chiqarilishi ortadi. Va, aksincha, purinlarni kam saqlovchi ovqat iste'mol qilinganda siydik kislotaning

chiqarilishi sutkada 0,2 g gacha pasayadi. Siydik kislolaning ko'p chiqarilishi leykemiya, politsitemiya, gepatit va podagra ham kuzatiladi. Asetilsalitsil kislota va ba'zi steroid gormonlar qabul qilinganda ham siydik kislolaning siydikdagi miqdori ortadi. Siydikda siydik kislota bilan bir qatorda endo- va ekzogen tabiatga ega bo'lgan oz miqdorda purinlar saqlanadi.

Gippur kislotasi odam siydigida oz miqdorda aniqlanadi (sutkalik hajmda taxminan 0,7 g). Bu modda glitsin va benzoy kislolaning birikmasidir. Aromatik birikmalarga boy bo'lgan o'simlik ovqatlarni iste'mol qilganda, ulardan benzoy kislota hosil bo'lganligi sababli gippur kislota siydik bilan ko'p ajraladi. 1940-yilda A. Kvik va A.Ya. Pitel klinik amaliyotga gippur probasini (Kvik-Pitel probasini) kiritdilar. Me'yorda jigar hujayralari organizmga qabul qilingan benzoat kislota (yengil nonushtadan keyin bemor 3–4 g benzoat natriy qabul qiladi) glitsin bilan biriktirish orqali zararsizlantiradi. Hosil bo'lgan gippur kislota siydik bilan chiqariladi. Kvik-Pitel probasi o'tkazilganda me'yorda siydik bilan qabul qilingan benzoat natriyning 65–85 %i chiqariladi. Jigar jarohatlanganda gippur kislota hosil bo'lishi buziladi, shuning uchun siydikda uning miqdori keskin pasayadi.

Siydikning azotsiz organik tarkibiy qismlari – bu shavel, sut va limon (sitrat), shuningdek moy, valerian, qahrabo (suksinat), β -oksimoy, asetosirka va boshqa kislotalardir. Sutkalik siydikda organik kislotalarning umumiy miqdori, odatda, 1 g dan ortmaydi. Me'yoriy sutkalik siydikda bu kislotalarning miqdori milligrammlarga to'g'ri keladi, shuning uchun ularning miqdorini aniqlash juda murakkabdir. U yoki bu holatlarda ularning ko'pchiligini chiqarilishi ko'payadi va ularni aniqlash siydikda oson kechadi. Masalan: mushaklar zo'riqish bilan ko'p ishlaganda sut kislota miqdori, alkalozda – sitrat va suksinat miqdori ortadi.

9.7. Siydikning anorganik (mineral) tarkibiy qismlari

Qon va organizmning boshqa to'qimalari tarkibiga kiruvchi barcha mineral moddalar siydik tarkibida bo'ladi. Sutkalik siydik quritilganda hosil bo'lgan 50 – 65 g quruq moddaning 15 – 25 g anorganik moddalarga to'g'ri keladi.

Natriy va xlor ionlari – me'yorda ovqat bilan qabul qilingan xloridlarning 90 % (bir sutkada 8 – 15 g NaCl) siydik bilan chiqariladi. Ba'zi patologik holatlarda (surunkali nefrit, diareya, o'tkir bo'g'im revmatizmi va boshqalar) siydik bilan xloridlarning chiqarilishi pasayadi. Na⁺ va Cl⁻ ionlarining maksimal konsentratsiyasi (siydikda 340 mmol/l) organizmga ko'p miqdorda gipertonik eritmalar yuborilgandan keyin kuzatilishi mumkin.

Kaliy, kalsiy va magniy ionlari – ko'pchilik tadqiqotchilar koptokcha filtratida bo'lgan kaliy ionlarining barchasi, nefron proksimal qismida birlamchi siydikdan qayta so'riladi, deb hisoblaydilar. Distal segmentda kaliy ionlarining sekresiyasi yuz beradi. U asosan kaliy va vodorod ionlarining almashinuvi bilan bog'liqdir. Demak, organizmda kaliyning kamayishi nordon siydikning ajralishi bilan boradi. Ca²⁺ va Mg²⁺ ionlari buyrakdan kam miqdorda ajraladi. Organizmdan chiqarilishi kerak bo'lgan Ca²⁺ va Mg²⁺ ionlarining taxminan 30 %i siydik orqali ajratiladi. Ishqoriy yer metallarining asosiy qismi najas orqali chiqariladi.

Bikarbonatlar, fosfatlar va sulfatlar – siydikdagi bikarbonatlar miqdori siydikning pH ko'rsatkichi bilan bog'liqdir. pH 5,6 bo'lganda siydik bilan 0,5 mmol/l, pH 6,6 bo'lganda 6,0 mmol/l va pH 7,8 bo'lganda 9,3 mmol/l bikarbonatlar ajraladi. Bikarbonatlar miqdori alkalozda ko'paysa, asidozda – kamayadi. Odatda, organizmdan chiqariladigan fosfatlarning 50 %idan kamroq miqdori siydik bilan chiqariladi. Asidozda siydik bilan fosfatlarning chiqarilishi ortadi. Qalqonsimon oldi bezi giperfunksiyasida siydikdagi fosfatlar miqdori ko'payadi. D vitamini qabul qilinganda fosfatlarni siydik bilan chiqarilishi pasayadi.

Oltinugurt saqlovchi aminokislotalar – sistin, sistin va metionin siydik sulfatlarining manbayi hisoblanadi. Bu aminokislotalar to'qimalarda sulfat kislota ionlarini hosil qilib oksidlanadi. Sutkalik siydik tarkibida sulfatlarning umumiy miqdori 1,8 g dan (oltinugurtga hisoblaganda) ortmaydi.

Ammiak – buyrakda ko'p miqdorda saqlanuvchi glutaminaza fermenti ishtirokida glutamindan ammiakning hosil bo'lishining maxsus mexanizmi mavjud. Ammiak siydik bilan ammoniy tuzlari sifatida chiqariladi. Uning miqdori organizmdagi kislota-ishqor muvozanati-

ni aks ettiradi. Asidozda ularning siydikdagi miqdori ko'payadi, alkalozda esa kamayadi. Buyraklarda glutamindan ammiak hosil bo'lish jarayoni buzilganda siydikda ammoniy tuzlarining miqdori past bo'ladi.

9.8. Siydikning patologik tarkibiy qismlari

Keng foydalaniladigan "siydikning patologik tarkibiy qismlari" tushunchasi shartli bo'lib, siydikning patologik tarkibiy qismi sifatida ko'riladigan ko'pchilik birikmalar, ko'p bo'lmagan miqdorda bo'lsa ham, me'yoriy siydikda doimo bo'ladi. Boshqacha aytganda, so'z analitik aniqlanadigan miqdorda uchramaydigan moddalar haqida ketyapti. Bularga avvalambor oqsil, glyukoza, aseton (keton) tanachalari, o't va qon pigmentlari kiradi.

Oqsil – me'yorda odam siydigida juda kam miqdorda bo'lib, uning borligini, odatda, sifat reaksiyalari bilan aniqlab bo'lmaydi. Qator kasalliklarda, ayniqsa, buyrak kasalliklarida, siydikdagi oqsil miqdori keskin ortishi mumkin (proteinuriya). Qon zardobi oqsillari, shuningdek ma'lum darajada buyrak to'qimasi oqsillari, siydik oqsilining manbayi bo'lishi mumkin. Proteinuriyalar 2 katta guruhga bo'linadi: buyrak va buyrakdan tashqari. Buyrak proteinuriyalari oqsillar (asosan qon plazmasi oqsillari) siydikka nefronning organik jarohatlanishi, buyrak filtri teshiklari o'lchamining ortishi, shuningdek, ko'tokchalarda qon oqimi pasayishi natijasida vujudga keladi. Buyrakdan tashqari proteinuriya siydik yo'llari yoki prostata bezining jarohatlanishiga bog'liqdir. Klinik amaliyotda ko'p qo'llaniladigan «**albuminuriya**» iborasi (siydikda oqsil aniqlanganda) noto'g'ridir, chunki siydik bilan nafaqat albumin, balki globulinlar ham ajraladi. Masalan: nefrozlarda siydikdagi oqsilning umumiy miqdori 26 g/l gacha bo'lishi mumkin, bunda albuminlar konsentratsiyasi 12 g/l, globulinlarniki esa – 14 g/l dir.

Odam siydigida lipaza, ribonukleaza, LDG, aminotransferaza, urokinaza, fosfataza, α -amilaza, leytsinaminopeptidaza va boshqa qator fermentlar faolligini aniqlash mumkin. α -Amilaza va ba'zi boshqa fermentlardan tashqari fermentlar faolligini aniqlashning

asosiy qiyinchiliklari siydikning quyuqlashishi va bunda ferment faolligini ingibirlashdan muhofaza qilishga bog'liqdir.

Qon – siydikda qizil qon tanachalari (**gematuriya**) yoki erigan qon pigmentlari (**gemoglobinuriya**) sifatida aniqlanishi mumkin. Gematuriyalar buyrak va buyrakdan tashqari bo'lishi mumkin. Buyrak gematuriyasi – o'tkir nefritning asosiy simptomi. Buyrakdan tashqari gematuriya siydik yo'llarining yallig'lanish jarayonlari yoki jarohat olganda kuzatiladi. Gemoglobinuriya, odatda, gemoliz va gemoglobinemiya bilan bog'liqdir. Gemoglobinning plazmadagi miqdori 1 g/l dan ortgandan so'ng, u siydikda paydo bo'ladi. Gematuriyani, odatda, sitologik tekshiruv (siydik cho'kmasini mikroskop ostida tekshirish), gemoglobinuriyani esa kimyoviy yo'l bilan aniqlash mumkin.

Glyukoza – me'yorda odam siydigida minimal miqdorda glyukoza bo'ladi. Ularni oddiy sifat reaksiyalari bilan aniqlab bo'lmaydi. Patologik holatlarda glyukozaning siydikdagi miqdori ko'payadi (**glyukozuriya**). Masalan, qandli diabetda siydik bilan ajralayotgan glyukoza miqdori sutka davomida bir necha o'n grammga yetishi mumkin.

Ba'zida siydikda boshqa uglevodlar, xususan fruktoza, galaktoza va pentozalar aniqlanishi mumkin. **Fruktozuriya** fruktozani glyukozaga aylantiruvchi fermentlarni irsiy yetishmovchiligida kuzatiladi; shuningdek, irsiy **pentozuriya** va irsiy **galaktozuriya** ham uchraydi.

Keton (aseton) tanachalari – me'yoriy siydikda bu birikmalar juda kam miqdorda (0,01 g sutkada) uchraydi. Ular oddiy sifat sinamalari bilan (Legal, Lange va boshqa nitroprussid sinamalari) aniqlanmaydi. Keton tanachalari ko'p miqdorda chiqarilganda sifat sinamalari ijobiy bo'ladi. Bunday patologik holat **ketonuriya** deb ataladi. Masalan: qandli diabetda kuniga 150 g gacha keton tanachalari chiqarilishi mumkin. Siydikda aseton hech qachon asetosirka kislotasisiz va, aksincha, atsetosirka kislotasi atsetonsiz chiqarilmaydi. Odatdagi nitroprussid sinamalari nafaqat asetonni, balki asetosirka kislotaning borligini ham aniqlashga imkon beradi; β -oksimoy kislotasi siydikda keton tanachalari (qandli diabet va boshqalar) juda ko'payganda paydo bo'ladi. Keton tanachalari siydik bilan nafaqat qandli diabetda, balki ochlikda, ovqat tarkibida uglevodlar bo'lmaganida ham kuza-tiladi. Ketonuriya bundan tashqari uglevodlarni ko'p ishlatilishi

bilan kechadigan kasalliklarda kuzatiladi. Masalan: tireotoksikozda, subaraxnoidal bo'shliqlarga qon quyilishida, bosh suyagi-miya jarohatlarida. Ilk yoshlik davrida oshqozon-ichak yo'lida uzoq davom etadigan kasalliklar (dizenteriya, toksikozlar) ochlik natijasida **ketonemiya** va **ketonuriyani** vujudga keltirishi mumkin. Ketonuriya skarlantina, gripp, tuberkulyoz, meningit kabi yuqumli kasalliklarda ham kuzatilishi mumkin. Bu holatlarda ketonuriya diagnostik ahamiyatga ega bo'lmay ikkilamchidir.

Bilirubin – me'yoriy siydikda juda kam miqdorda bilirubin bo'lib, uni oddiy sifat reaksiyalari bilan aniqlab bo'lmaydi. Bilirubin ko'p ajralganda, bilirubinga sifat reaksiyalari musbat bo'lganda **bilirubinuriya** deb ataladi. U o't yo'llari berkilib qolganda va jigar parenximasi kasalliklarida uchraydi. Bilirubinning siydik bilan chiqarilishi obturatsion sariqlikda kuchli rivojlangan. O'tdimlanganida o't kanalchalari jarohatlanadi va bilirubinni qon kapillyarlariga o'tkazadi. Agar jigar parenximasi jarohatlangan bo'lsa, bilirubin parchalangan jigar hujayralari orqali qonga o'tadi. Qonda bevosita bilirubin miqdori 3,4 mkmol/l dan ortganda **bilirubinuriya** kuzatiladi. Bilvosita bilirubin buyrak filtri orqali o'ta olmaydi. U faqat buyraklar qattiq jarohatlanganida bo'lishi mumkin.

Urobilin – aniqrog'i sterkobilin, siydikda doimo juda kam miqdorda bo'ladi. Uning konsentratsiyasi gemolitik va parenximatоз sariqlikda keskin ortadi. Bu jigarni ichakdan so'rilgan mezobilinogeni (urobilinogen) ushlab qolishi va parchalash xususiyatining yo'qolishi bilan bog'liqdir. Aksincha, siydikda o't pigmentlari (bilirubin) bo'lganda urobilinogeni bo'lmasligi o't yo'lining berkilishi natijasida o'tni ichakka tushishini to'xtaganligini ko'rsatadi.

Porfirinlar – me'yorda siydik juda kam miqdorda I turdagi porfirinlarni saqlaydi (sutkalik miqdori 300 mkg gacha). Lekin porfirinlarni chiqarilishi jigar kasalliklarida va pernitsioz anemiyada keskin ortishi mumkin (10–12 barobar). Irsiy porfiriya I tur porfirinlar hosil bo'ladi (uroporfirin I va koproporfirin I). Bu holatlarda sutkalik siydikda 10 mg gacha porfirinlar aniqlanadi. O'tkir porfiriya uroporfirin III, koproporfirin III, shuningdek, porfobilinogenning siydik bilan ekskresiyasi kuzatiladi.

10-bob. SUT BIOKIMYOSI

10.1. Laktatsion funksiyaning umumiy tavsifi

Sut bezlarining rivojlanishi homiladorlik paytida boshlanadi, differentsiatsiyanishi, yog' qatlamlari, biriktiruvchi to'qimaning o'zgarishlari esa ayollarning butun umri davomida kechadi. Bu jarayonning boshqarilishi ichki sekretiya bezlari, aynan gipofiz, gipotalamus, qalqonsimon bez, jinsiy bezlar va boshqa bezlardan ishlab chikariladigan gormonlar ta'siri ostida bo'ladi. Bu gormonlar qiz bolaning balog'atga yetish davrida – 10–12 yoshda faollashadi.

Sut bezning to'liq rivojlanishi 18–20 yoshda bo'lib, undagi anatomik va fiziologik o'zgarishlar hayz ko'rganda, homiladorlik va emizish davrlarida yaqqol namoyon bo'ladi. Homiladorlikning dastlabki kunlaridan boshlab ona bilan bola orasida o'zaro aloqa o'rnatiladi va bu «ona-yo'ldosh-homila» tarzida bo'ladi. Farzand dunyoga kelgach, bu aloqa «ona-ko'krak suti-bola» tariqasida davom etadi. Bu o'zaro aloqa yordamida bola onadan biologik faol moddalarni oladi.

Sutning ajralib chiqishi laktatsiya deb nomlanadi, bu jarayonning boshqarilishida MNS muhim o'rin tutadi. Laktatsion funksiyani bir qator o'zaro bog'liq jarayonlar belgilaydi: mammogenez – sut bezining rivojlanishi, laktogenez – tug'ruqdan keyin sutni ishlab chiqarilishi, laktopoez – sut ajrab chiqishini quvvatlab turilishi. Sutning hosil bo'lishi va chiqarilishi murakkab neyrogormonal muvozanatni saqlash mexanizmi bilan boshqariladi. Laktatsiyani boshqaruvchi oliy apparat bosh miyaning qobig'i bo'lib, u tashqi va ichki muhit qo'zg'atuvchilarini analiz va sintezini amalga oshiradi. Sut bezidan impulslar MNS ga boradi, u yerdan gipotalamus va gipofizga o'tadi. Gipofiz sut sintezi va uni sut yo'llariga sekretiyanini tezlashtiruvchi laktogen gormon – prolaktinni ajratadi. U sut sekretiyanini, shuningdek, oqsillar, yog'lar va uglevodlar hosil

bo'lishida qatnashuvchi fermentlar sintezini kuchaytiradi. Bu bilan parallel holda gipofizning orqa bo'lagida sutning sut yo'llari bo'ylab harakatini va uning so'rg'ichlar orqali ajralishini tezlashtiruvchi oksitotsin ajraladi. Laktatsiyaning kuchli stimulyatorlaridan biri – ko'krakning bola tomonidan so'rilishi va uning sut qoldiqlaridan yuqori darajada to'liq ozod bo'lish jarayonidir.

Laktatsiya ko'pgina omillarga – ona sog'lig'ining holati, kun tartibi, uning mehnati va dam olishining shart-sharoitlariga bog'liqdir. Laktatsiyaning miqdoriga va sut tarkibining sifatli bo'lishiga onaning homiladorlik vaqtidagi va emizish davridagi ovqatlanishi katta ta'sir ko'rsatadi. Emizikli onaning oziq-ovqat mahsulotlari turli tuman bo'lib, ularning tarkibida to'la qimmatli oqsillar, yog'lar, mineral tuzlar, mikroelementlar vitaminlar bo'lishi kerak. Ayniqsa ona organizmiga oqsilning yetarli miqdorda kirishi katta ahamiyatga ega, chunki u sut oqsilining sintezi, shuningdek fermentlar, gormonlar, immun tanachalarining manbayi bo'lib hisoblanadi.

10.2. Og'iz sutining umumiy tavsifi

Bola tug'ilgandan so'ng daslabki 2–3 kun ichida onaning sut bezi sarg'imtir rangli suyuqlik — og'iz sutini ajratadi. Og'iz suti quyuq, nihoyatda oziq moddalarga boy bo'ladi. Uning miqdori 10–100 ml atrofida bo'ladi. Sariq rangni uning tarkibidagi karotin belgilab beradi. Karotin miqdori og'iz sutida yetilgan sutga nisbatan 50–100 barobar ko'proq bo'ladi. Og'iz sutida vitamin A, E va K lar ham ancha ko'proq bo'ladi. Og'iz sutida taurin, nervlarni o'stiruvchi omil kabi moddalar ham ko'p miqdorda aniqlangan.

Og'iz sutida yetilgan sutga nisbatan laktoza, yog'lar, suvda eriydigan vitaminlar kamroq, lekin oqsil, mineral moddalar ko'proq bo'ladi. Og'iz sutida oqsillar miqdori 20 % bo'lsa, sut tarkibida ular faqat 4 % ni tashkil qiladi (10.1-jadval). Oqsillarning asosiy qismini immunoglobulinlar tashkil qiladi. Ular yangi tug'ilgan chaqaloqlarning yetilmagan ichak yuzasini qoplab, himoya qatlamini hosil qilib, uni bakteriya, virus, parazit va boshqa patogenlar ta'siridan himoya qiladi.

Og'iz suti va yetilgan sut tarkibi

Ko'rsatkichlar	Laktatsiya kunlari			Yetilgan sut
	2 – 3	4 – 5	6 – 7	
Oqsillar (%)	5 – 6	2,5 – 2,0	2,1 – 1,5	1,0 – 1,5
Yog'lar (%)	4	4	3,5 – 4	3,5 – 4,0
Uglevodlar (%)	4,5	–	–	6,5 – 7,5
Mineral tuzlar	0,4 – 0,5	–	–	0,2 – 0,3
Kaloriyasi	150 – 80	75 – 70	67,5 – 60	65

Laktatsiyaning 4–7 kunlaridan oraliq sut, 2–4 haftadan boshlab esa yetilgan sut ishlab chiqariladi.

Ona suti bola uchun bebaho oziqa. Ona suti suyuq, yengil hazm bo'ladigan va kaloriyasi yetarli, turli mikroblardan holi, pishirishni va isitishni talab qilmaydigan tayyor oziqdir. Yangi tug'ilgan chaqaloq organizmi fiziologik jihatdan to'la yetilmagan, hazm qilish va moddalar almashinuvi yaxshi takomillashmagan bo'lgani uchun unga faqat ona suti mos keladi. Ona sutida 100 dan ortiq turli oziq moddalar bo'ladi, bu sut faqat miqdor jihatidan bola ehtiyojini qoplamay, sifat jihatidan ham bolaning yoshi va sog'lig'iga mos keladi. U o'z tarkibida hamma kerakli oziq moddalar – oqsillar, yog'lar, uglevodlar, vitaminlar, tuzlar va mikroelementlarni tez o'suvchi bola organizmi ehtiyojlarini to'la qondira oladigan miqdorda saqlaydi, ular yengil hazm bo'ladigan nisbatda hamda tarkibi bola to'qimasi tarkibiga yaqin bo'ladi. Shu jihatlari bilan ona suti sigir sutidan tubdan farq qiladi (10.2-jadval).

Ayol va sigir sutining kimyoviy tarkibi va fizik xususiyatlari

Ko'rsatkichlar	Sut	
	Ayol	Sigir
Titrlanuvchi kislotalilik	5 – 9	17 – 18
Faol kislotalilik	6,7	6,8
Zichlik (kg/m ³)	1,026	1,028
Yog' donachalarining kattaligi (ml)	3 – 5	1 – 10
Ivishga ketadigan vaqt (soat)	11 – 12	0,5
Sut laxtasining ko'rinishi	yupqa laxta	zich quyqa
Quruq moddalar (%)	12,7	12,7
Sutning quruq qoldig'i (%)	9,2	8,5
oqsillar (%)	1,0 – 1,5	3,0 – 3,4
shu jumladan kazein (%)	0,7	2,5
Zardob oqsillari (%)	0,8	0,7
shu jumladan albumin (%)	0,60 – 0,45	0,5
Globulin (%)	0,35	0,2
Yog' (%)	3,5	3,5 – 3,7
To'yingan yog' kislotali (yog'ga nisbatan % larda)	44,3	55,1 – 65,6
To'yinmagan yog' kislotali (yog'ga nisbatan % larda)	55,7	44,9 – 34,4
Polito'yinmagan yog' kislotalari (to'yinmagan yog'ga nisbatan % larda)	13,0 – 15,0	3,7 – 4,5
Sut shakari (%)	7,0	4,5
Tuzlar (%)	0,2 – 0,3	0,7 – 0,8
Kalsiy (mg/dl)	35 – 40	115 – 120
Fosfor (mg/dl)	18 – 20	100
Ca/P nisbati	2:1	1,2:1
Temir (mg/dl)	0,2	0,1
K ⁺ /Na ⁺ nisbati	1:3 (3,2)	1:2,5 (3,0)
Kaloriyaligi (1 l)	670	660

Ona suti va sigir sutining oqsillari bir xil aminokislotalardan iboratligiga qaramay, ulardagi hamma aminokislotalarning miqdori turlichadir. Bu farqlar oqsillarning o'ziga xos sifati va tuzilishini belgilab beradi.

10.3. Yetilgan sutning tarkibi

Oqsillar – oziqa tarkibiy qismlaridan odam organizmi uchun juda katta ahamiyatga ega, chunki ular hamma hujayra va to'qimalarning asosiy tuzilish birligi bo'lib hisoblanadi. Ularning ishtirokida organizmning hamma vazifalari – o'sish, modda almashinuvi, muskul faoliyati, ruxiy rivojlanish va boshqalar amalga oshadi. Ularni oziqaning boshqa hech qanday komponentlari bilan almashtirib bo'lmaydi. Laktatsiyaning birinchi oylarida ona suti chaqaloq uchun oqsillarning yagona manbayi hisoblanadi. U 1–1,5 % atrofida bo'lib, sigir suti esa 2,8–3,4 % atrofidadir. Ona suti almashtirib bo'lmaydigan aminokislotalar tarkibi jihatidan to'la qimmatli bo'lib, ular bola organizmi oqsillariga juda yaqin va shuning uchun juda yaxshi o'zlashtiriladi. Chaqaloqlar hayotining 4,5–5 oylari mobaynida asosan ko'krak suti o'suvchi organizmning plastik materialga bo'lgan ehtiyojini qondiradi. Ko'krak sutida oqsillar miqdori 11,5–20,5 g/l bo'ladi. Ona suti oqsili albumin va immunoglobulinlarga boy. Sigir sutida esa kazein miqdori ko'proq bo'ladi. Ona sutida kazein β -kazein, sigir sutida esa α -kazein shaklida bo'ladi. Ona suti oqsillari emizikli bolalar me'da shirasining past kislotaliligi sharoitida parchalanib ketadi va yengil o'zlashtiriladi. Sigir suti oqsillari sekin parchalanadi, bolaning hazm a'zosidan katta kuchlanishni talab qiladi, hazm jarayonida ulardan anchagina ko'p qoldiq qoladi. Shuning uchun sigir sutiga o'zgartirish kiritib, uning oqsillarining parchalanishi hamda bola organizmida hazm bo'lishini yaxshilash maqsadida uni qayta ishlashning turli usullari qo'llaniladi.

Yog'lar. Yog'ning biologik qiymati, avvalo, uning yuqori kaloriyaliligini o'z ichiga oladi. Yog'lar bilan birga bola yog'da eruvchi A, D, E va K vitaminlarini qabul qiladi. Og'iz sutida yog'larning miqdori 2 %, yetilgan sutda esa 4,0–4,5 % ni tashkil etadi. Bundan tashqari, yog'lar bilan birga organizmga fosfatidlardan – letsitin va uning tarkibiga kiruvchi xolin, shuningdek, sterinlardan – xolesterin kabi biologik muhim moddalar kiradi. Fosfatidlar yog'ning yaxshi hazm bo'lishiga va ularning to'g'ri almashinishiga yordam beradi. Letsitin va xolin lipotrop ta'sirga ega bo'lib, ular yog'ning jigarda yig'ilib qolishiga

yoʻl qoʻymaydi. Yogʻlar energiya bilan taʼminlash vazifasini bajarish bilan bir vaqtda, organizmning hamma toʻqimalari tuzilishining shakllanishida ishtirok etadi. Ona sutidagi yogʻ tarkibida 53,5–70,0 % toʻyinmagan yogʻ kislotalari boʻladi, ular uzun zanjirli kislotalar, sigir sutida esa kalta zanjirli yogʻ kislotalari koʻproq boʻladi. Yogʻlar sut tarkibida emulsiyalangan holatda boʻlib, oʻzlashtirishga tayyor. shuning uchun hazmlanish meʼdaning oʻzidayoq boshlanadi. Sutning bu xususiyati hamda uning tarkibida lipazaning mavjudligi sutning yuqori oʻzlashtirilishini belgilaydi. Ayrim maʼlumotlarga koʻra, ona suti tarkibidagi lipaza taʼsirida yogʻning 25 %i bolaning oʻn ikki barmoqli va ingichka ichaklariga yetmasdan meʼdaning oʻzida parchalanib ketadi. Sut qaynatilganda undagi lipaza oʻz faolligini yoʻqotadi.

Uglevodlar. Ona sutida qand 6–5,7 % miqdorda boʻlib, u β -laktoza holida boʻladi. Sigir sutida esa α -laktoza boʻlib, uning miqdori 4–4,5 % ga teng. Laktoza organizmda faqatgina energiya manbayi boʻlmay, u shuningdek, hazm jarayonlariga va ichak mikroflorasi tabiatiga taʼsir koʻrsatadi, bifidobakteriyalarning koʻpayishiga olib keladi. Bifidoflora esa ichak tayoqchasi oʻsishiga yoʻl qoʻymaydi va boshqa patogen qoʻzgʻatuvchilarga nisbatan alohida antagonistik xususiyatlarga egadir. Bolalarda uglevodlarga boʻlgan ehtiyoj ularning yoshi va energetik sarflariga bogʻliq. Bolalarning tez oʻsishi sintetik jarayonlar, ayniqsa oqsil sintezi uchun koʻp isteʼmol qilinadigan energiyaga bogʻliq. Bundan tashqari, bolalar uchun koʻproq harakat qilish va, binobarin, issiqlik energiyasining katta sarfi xosdir. Shuning uchun bola organizmi, uni zarur energiya bilan taʼminlab tez parchalanuvchi va oʻzlashtiriluvchi, doimiy oziq moddalar oqimiga muhtoj boʻladi. Maʼlum boʻldiki, ichakda bifidobakteriyalarning rivojlanishi uchun ona sutida umumiy miqdorda 0,45 % ni tashkil qiluvchi boshqa uglevodlar – poli- va oligoaminoqandlar ham muhim ahamiyatga ega. Sigir sutida ularning miqdori sezilarsiz darajada boʻlib, ona sutidagiga qaraganda 40 marta kam boʻladi. Ona sutidagi poli- va oligoaminoqandlar xromatografiya usulida tarkibiy qismlarga ajratilganda 14 xil turli uglevodlar aniqlangan boʻlib, ular orasida bifidogen xususiyatlariga koʻra β -galaktozidfruktoza ustun turadi. Bu modda ona sutining bifidum omili deb nom olgan. Bifidum florani

ko'payishida laktoza ham ahamiyatli. U sun'iy sut aralashmalariga uglevod qo'shimchasi sifatida qo'shiladi. Disaxaridlar (dekstrin va maltoza) ham ichak mikroflorasi tarkibiga ijobiy ta'sir ko'rsatish xususiyatiga ega. Ona sutida oqsillar, yog'lar va uglevodlar bilan bir qatorda bolalar uchun zarur boshqa moddalar – mineral tuzlar, mikroelementlar va vitaminlar bor.

Mineral moddalar. Organizm uchun mineral tuzlarning ahamiyati juda katta, chunki ular faqat suyak to'qimasining shakllanishida ishtirok etibgina qolmay, balki hujayra darajasidagi muhim almashinuv jarayonlarining boshqaruvchilari hamdir. Ular qon va boshqa biologik suyuqliklarning osmotik bosimini ma'lum darajada ushlab turib, kislota-asos muvozanati, shuningdek, qon va to'qima hujayralari pH ining boshqaruvida ishtirok etadi, hujayra membranalarining o'tkazuvchanligiga ta'sir qiladi, ko'pgina ferment sistemalarining faolligini kuchaytiradi yoki susaytiradi. Mineral elementlar organizmdagi miqdoriga bog'liq holda makro- va mikroelementlarga bo'linadi. Makroelementlarga Ca^{2+} , P, K^+ , Na^+ , Mg^{2+} va boshqalar kiradi. Organizmning ularga bo'lgan ehtiyoji g va kg larda ifodalanadi. Mikroelementlarga Co^{2+} , Cu^{2+} , I, Zn^{2+} , Mn, F va boshqalar kiradi. Ularga bo'lgan ehtiyoj mg yoki g lar ulushida hisoblanadi. Temir esa makro- va mikroelementlar o'rtasida oraliq o'rinni egallaydi. Bolalar ona suti bilan boqilganda hayotining 1-oylarida sutkasiga o'rtacha 0,135 g Na^+ , 0,450 g K^+ qabul qiladi, sigir sutida esa Na^+ va K^+ miqdori mos ravishda 0,350 va 1,270 g ga tengdir. Temir qon yaratilishi uchun zarurdir. U gemoglobin va sitoxrom sistemasi tarkibiga kirib, oksidlanish jarayonida ishtirok etadi. Erta bolalik davrida temirga ehtiyoj sutkasiga 7–8 mg ni tashkil qiladi. Ona sutida temir 0,2 dan 0,8 mg% gacha bo'ladi, sigir sutida esa 2–3 marta kam bo'ladi. Odatda, ona suti bilan oziqlangan bolalarda temir tanqisligi anemiyasi kuzatilmaydi. Bunga sabab – ona sutidagi temirning so'rilish darajasi 70 %ni tashkil qiladi. Ayollar sutida Zn^{2+} oz bo'lishiga qaramay emizikli bola ehtiyojini qondiradigan miqdorda bo'ladi. Ona sutida 0,8–64 mkg % Co^{2+} va Cu^{2+} , sigir sutida esa taxminan 2–3 marta kam bo'ladi. Yosh bolalarda Cu^{2+} ga bo'lgan ehtiyoj sutkasiga 1–2 mg ni tashkil qiladi.

Vitaminlar — kimyoviy tabiati har xil organik birikmalar bo'lib, ovqatning noyob moddalari hisoblanadi. Ular organizmda yetishmasa moddalar almashinuvi buziladi, bu esa sog'liqni izdan chiqishiga olib keladi. Asosiy moddalar (oqsil, yog', uglevod, mineral tuzlar) ga qaraganda vitaminlar organizmga juda kam miqdorda kerak bo'ladi. Ulgayg'an odamning vitaminlarga bo'lgan o'rtacha sutkalik ehtiyoji mkg lar hisobidadir. Ayol sutida hamma vitaminlar yetarli miqdorda bo'ladi va bola organizmi uchun doimiy va muhim vitamin manbayi bo'lishi jihatidan alohida o'rin tutadi. Ayol sutidagi ularning miqdori emizikli onaning ovqatlanishi va yil mavsumlariga qarab o'zgarib turadi.

Vitamin A. Ko'zning ko'rish quvvatini saqlash va organizmning normal o'sishi uchun zarurdir. Sutda odatda karotin ham, vitamin A ham bo'ladi. Bu juda muhimdir, chunki odam organizmi karotinni vitamin A ga aylantira oladi. Oziq tarkibida karotin miqdori juda o'zgarib turadi, shu boisdan vitamin A sutda ham doimiy bo'lmaydi.

Vitamin D. Ovqatda bu vitamin yetishmasa, suyaklarda kalsiy to'planishi susayadi, kalsiy va fosfor tuzlarining ichakdan qonga o'tish tezligi pasayadi va buning oqibatida organizmda fosfor-kalsiy almashinishi izdan chiqadi. Bu holat pirovardida raxit kasalligining paydo bo'lishiga olib keladi. Bunda suyaklar yumshab mo'rt bo'lib qoladi, suyak bo'g'imlari kengayadi. Shu boisdan vitamin D raxitga qarshi vosita deb juda to'g'ri aytilgan.

Vitamin E nasl qoldirish bilan bog'liq bo'lgan hamma jarayonlarni monandlashtirish uchun zarurdir. Sutda vitamin ye 9 mkg % miqdorda bo'ladi.

Vitamin K qon ivish jarayonlarida ishtirok etadi, qon hosil bo'lishini kuchaytiradi va modda almashinuvini yaxshilaydi. U sut tarkibida juda oz bo'ladi.

V guruh vitaminlari. Bu guruhdagi vitaminlarga 15 ta vitamin — B_1 dan B_{15} gacha vitaminlar kiradi. Bular orasida B_1 , B_2 , B_3 , B_6 hamda B_{12} odam sog'ligi uchun ayniqsa muhimdir. Taomda *vitamin B₁* ning bo'lmasligi organizmda uglevod va yog' almashinuviga salbiy ta'sir ko'rsatadi, oqibatda miya faoliyatidagi asosiy jarayonlar buziladi,

polinevrit kasalligi yuzaga kelib, harakat nervlari shikastlanadi. Organizmda bu vitamin yetishmaganida mushaklar zaiflashadi, oshqozon-ichaklarning ishi buziladi va badanda, jumladan yurak atrofida ham har xil og'riqlar paydo bo'ladi. *Vitamin B₂* to'qimalarning nafas olish jarayonlarida qatnashadi, ayniqsa bolalarning o'sishi hamda vazni oshishiga yordam beradi. Bu vitamin yetishmasa teri va shilimshiq pardalar yoriladi, ularga mayda yara toshadi, shuningdek teri qipiqlashadi. Bundan tashqari, ko'zning shilimshiq pardasining kasallanishi, yorilishidan qichishishi va qurishi, quvvati pasayishi mumkin. Sutda uning miqdori 30–50 mkg/dl. *Vitamin B₆* organizm uchun juda zarur, chunki u barcha modda almashinuvi jarayonlarida qatnashadi. Teri kasalining oldini oladi, fermentlar tarkibiga kiradi, nerv sistemasi faoliyatini tartibga solib turadi, homiladorlik va tug'ishning me'yorda o'tishiga yordam beradi, ichakdagi foydali bakteriyaning me'yorda o'tishiga yordam beradi, ichakdagi foydali bakteriyaning me'yorda o'tishiga yordam qiladi. Sutda uning miqdori 15 mkg/dl. Organizmda *vitamin B₁₂* ning yetishmasligi, aksari, og'ir havfli anemiya kasalligining paydo bo'lishiga sabab bo'ladi. Sutda uning miqdori 0,1 mkg/dl tashkil qiladi. Sutda biotin miqdori 0,8 mkg/dl, C miqdori 0,1 mkg/dl tashkil qiladi. Sutda vitaminlar sutda juda oz miqdorda vitamini miqdori 4 mkg/dl. Boshqa vitaminlar sutda juda oz miqdorda bo'ladi. Sut tarkibidagi qator vitaminlarning ahamiyati yuqorida ko'rilganidek unchalik katta emas va ular hali yetarlicha o'rganilmagan.

Himoya vositalari. Bola tug'ilib «mikroblar dunyosiga» tushgandan so'ng, yashab ketishiga moslashish uchun ko'krak sutining himoya mexanizmlari muhim ahamiyatga egadir. Immunoglobulin A toksinlar, bakteriyalar va makromolekulyar antigenlarni biriktirib olib oladi. Uning miqdori og'iz sutida 30 g/l bo'lib, yetilgan sutda 10 g/l gacha pasayadi. Yetilgan sut tarkibida stafilokokka qarshi omil ham mavjud bo'lib, u stafilokokkning virulent shtammlaridan saqlaydi. Interferonlar esa nospetsifik himoya vositasi sifatida viruslarga qarshi kurashishda muhim rol o'ynaydi. Sutning himoya omillariga lizotsim fermenti kiradi, uning konsentratsiyasi ona sutida boshqa biologik suyuqliklaridagiga qaraganda yuqoridir. Bu ferment ona sutida 0,29–0,30 g/l chegaralarda bo'ladi. Lizotsim spetsifik bo'lmagan kuchli himoya omilidir. Ko'krak sutida u ancha barqaror shaklda bo'ladi.

Lizotsim bakterial devorning tuzilish birligi – peptidoglikanlarni yemirish xususiyatiga ega. Ona sutida, shuningdek, kasal yuqishidan saqlovchi modda – komplementning hamma tarkibiy qismlarining bo‘lishi aniqlangan. Komplement sistemasi spetsifik bo‘lmagan himoyaning juda muhim omilidir, u antigen-antitelo kompleksi ta’sirida faollanadi. Ona sutida himoya xususiyatiga ega bo‘lgan, temirga bog‘liq oqsil laktoferrin (2–6 g/l) ham mavjud, u sut zardobi oqsilidagi temirga bog‘liqdir. U ona sutining antimikrob faolligini ta’minlashda muhim ahamiyatga ega.

Fermentlar. Sutda fermentlar ko'p bo'ladi. Ularning bir qismi sut bezi hujayralarida sintezlanib, sutga qo'shiladi, ba'zilar esa bevosita sutning o'zida har xil mikroorganizmlar vositasida hosil bo'ladi. Sutda doimo bir necha xil mikroblar bo'lib, ular o'zlarining hayot faoliyatlari jarayonida sut tarkibi va xossalarini o'zgartiradigan fermentlar va boshqa moddalarni ajratib turadi. Sutda fermentlardan lipaza, laktaza, fosfataza, reduktaza, peroksidaza va katalazalar topilgan.

Lipaza yogʻni parchalash xususiyatiga ega. U sutga sut bezida sintezlanish natijasida hamda sut bakteriyalarining hayot faoliyati mahsuli sifatida tushadi.

Laktazani mikroorganizmlar hosil qiladi, u sut laktozasining parchalanishini, ya'ni glyukoza va galaktoza hosil bo'lishini tartibga solib turadi. Bu moddalar jigarning bir me'yorda ishlab turishi uchun zarurdir.

Fosfataza suyak va qon hosil bo'lishida, muskullarning xarakat funksiyalarida, jumladan yurakning ishida ham qatnashadi, shuningdek moddalar almashinuvini qisman tartibga solib turadi. U faqat xom sutda mavjud bo'ladi, chunki hatto pasterizatsiya ham uni buzadi.

Katalaza fermenti moddalar almashinuvi jarayonida hosil bo'ladigan vodorod peroksidining zaharli ta'siridan himoya qiladi. Katalaza sutda juda kam miqdorda bo'ladi, ammo sut bezi kasallanganida uning miqdori keskin darajada oshadi. Kasal hayvonlarni aniqlashda aynan ana shundan foydalaniladi.

Reduktaza ba'zi ranglarni (metilen ko'ki va boshqalarni) tiklash (rangsizlantirish) xususiyatiga ega. Sut reduktazasining manbayi sut mikroflorasidir. Sutda mikroflora nechog'lik ko'p bo'lsa, unda

reduktaza ham shu qadar ko'p bo'ladi, demak, ranglar shu qadar tez rangsizlanadi. Hozirgi vaqtda reduktaza sinamalari ishlab chiqilgan bo'lib, ular yordamida sutning sifatini (undagi mavjud mikroflorani hisobga olgan holda) aniqlash mumkin.

Peroksidaza organizm uchun juda muhim hisoblangan oksidlanish reaksiyalarini jadallashtiradi. Sutdagi uning miqdori mikroblarga bog'liq emas, chunki u sut bezi to'qimalarida hosil bo'ladi. Sut 80°C gacha qizdirilganda, u buziladi. Bu sut qaynatilgan yoki qaynatilmaganini bildiradigan ishonchli ko'rsatkich bo'lib xizmat qiladi.

Gormonlar. Sutdagi gormonlarning tarkibi sut emizuvchilarning turlari, sutni sog'ib olish vaqti, laktatsiya davri, emizish muddati va oralig'i, hayvonlarda bir vaqtda tug'ilgan bolalar soni, laktatsiya qiluvchi onaning fiziologik holati, uning organizmiga u yoki bu preparatni yuborilishiga bog'liqdir. Hozirda sut emizuvchilar sutida bir qator gormonlarning mavjudligi isbot qilingan, ammo yangi tug'ilgan chaqaloqlarning me'da-ichak yo'liga sut bilan kirgan gormonlarning taqdiri hamda emizikli chaqaloqlarning rivojlanishi uchun sutdagi mavjud ko'pchilik gormonlarning ahamiyati haqidagi masalalar yechimini topmagan. Shunday qilib, ko'krak suti, laktatsiya qiluvchi ona organizmida kechuvchi barcha metabolik jarayonlarni aks ettiruvchi, murakkab biologik suyuqlik deb hisoblanishi mumkin. U emuvchi chaqaloqlar uchun ekzogen gormonlar manbayi bo'lib xizmat qiladi.

Sut tarkibidagi oziq moddalarning sifati va miqdori bilan o'sayotgan organizmning to'la qondira olishi hamda tarkibida turli xil biologik faol va himoya omillarning bo'lishiga qaramasdan, ona suti bilan boqilayotgan bolalarning orasida vazni yetishmayotgan va yomon rivojlanayotgan bolalar uchraydi. Bunday hollarda vrach-pediatr bola ovqat bilan qabul qilayotgan asosiy oziq moddalarni (oqsil, yog', uglevodlar) hisoblab, u qabul qilishi kerak bo'lgan oziq moddalar bilan taqqoslaydi va ona suti tarkibidagi oqsil, yog', uglevodlar miqdoridan kelib chiqqan holda ovqatga qo'shimchalar kiritadi. Shu bilan bir vaqtda ona suti o'zgaruvchan bo'lib, bir qator ekzo- va endogen omillarga bog'liq. Bu esa ona sutining tarkibidagi asosiy oziq moddalar miqdorini aniqlash uchun ma'lum tekshiruvlar o'tkazish zaruriyatini yuzaga keltiradi.

11-bob. JIGAR BIOKIMYOSI

11.1. Jigarning vazifalari va tarkibi

Jigar uglevod, lipid, oqsil, vitamin va shu kabi moddalarning oraliq metabolizmi, organizm uchun zaharli moddalarni zararsizlantirish (endo-, ekzotoksinlar va ksenobiotiklar) uchun juda muhimdir; u yana ayirish funksiyasini bajaradi (o't bilan birga ichaklarga bilirubin, xolesterin, ba'zi dorilar va toksinlar ajratiladi). Jigarda "eksport uchun" qon plazmasi oqsillari, glyukoza, keton tanachalari, lipoproteinlar sintezlanadi, shuningdek ammiak neytrallanib, azot almashinuvining oxirgi mahsuloti sifatida mochevina sintezlanadi.

Jigarning asosiy vazifalari:

- zararsizlantirish – endogen substratlar, shu jumladan steroid va peptid gormonlari, ichakda hosil bo'luvchi indol va skatollarni; ekzotoksin va ksenobiotiklar, shu jumladan dori moddalari, konservantlar, motor gazlari va tamaki tutunining benzpireni kabilarni metabolizmi va ekskretsiyasi;

- ovqat hazm qilish – o't hosil qilish;

- almashinuv – moddalar almashinuvida ishtirok etish: oqsil (qon plazmasi oqsillari, shu jumladan albuminlar; qon quyulishi omillari; mochevina sintezi; aminokislotalarning oraliq almashinuvi); yog'lar (yog' kislotalari, keton tanachalari, lipoproteinlar, xolesterin, fosfolipidlar sintezi, D vitaminining gidroksillanishi); uglevodlar (glyukoneogenez, glikogen sintezi va parchalanishi, monosaxaridlar almashinuvi); pigmentlar (bilirubin metabolizmi va ekskretsiyasi) almashinuvlari;

- gomeostatik — organizm ichki muhitini saqlashda ishtirok etish;

- zaxiralash — o'z qon tomirlarida zaxira sifatida 600 ml gacha qon saqlaydi, glikogen, A, B₁₂ vitaminlari, temir uchun depo vazifasini o'taydi;

- gormonal — biologik faol moddalarning hosil bo'lishidagi ishtiroki;

- sintetik — ba'zi moddalarni (plazma oqsillari, mochevina, kreatin, xolesterin) sintezlaydi va zaxiralaydi;

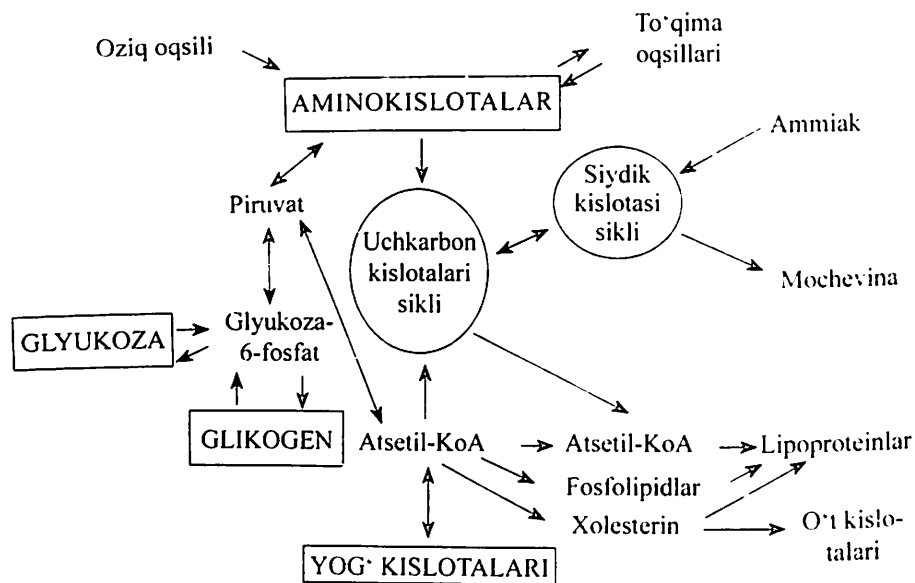
- qon hosil qilish — embrional davrda qon hosil qilish (eritropoez) a'zosi hisoblanadi;

Jigarning tuzilishi. Jigar — hazm bezlarining eng kattasi bo'lib, qorin bo'shlig'ining yuqori qismida, diafragma ostida, asosan o'ng tomonda joylashgan. Jigar parenximasi asosan hepatotsitlardan – 80 %, endoteliotsit va jigar makrofaglaridan – 20 % tashkil topgan. Barcha jigar funksiyalari hepatotsitlar tomonidan amalga oshiriladi.

Jigar bo'laklari tarkibida hepatotsitlar sinusoidlar endoteliotsitlari hamda o't yo'llari devori hujayralari bilan aloqa qiladilar. Jigar qon aylanish tizimining o'ziga xosligi, unda sinusoidlarning mavjudligidir. Sinusoidlarda (shakli o'zgargan kapillyarlar) qopqa vena va jigar arteriyasidan keladigan aralash arterial-venoz qon oqadi. Sinusoidlardan qon, pastki kovak venaga quyiladigan jigar venalari shoxchalarida to'planadi.

11.2. Jigarning uglevodlar, lipidlar va oqsillar almashinuvidagi ishtiroki

Jigar, qon aylanish tizimidagi o'ziga xosliklar asosida, nutrientlarni (uglevodlar, lipidlar va oqsillar) qayta taqsimlashda noyob a'zo hisoblanadi. Me'da, ichak va oshqozon osti bezidan kelayotgan venoz qon, umumiy qon aylanishi tizimini chetlab o'tib, jigarning qopqa vena tizimiga tushadi. Shunday qilib, jigar nutrientlar va insulin bilan boy qon bilan yuviladi, ularni absorbtiv davrda faol yutadi va periferik to'qimalarda oziq moddalarni qayta taqsimlash, zaxiralashda asosiy rolni o'ynaydi (11.1-rasm).



11.1-rasm. Jigarni oraliq metabolizmga jalb qilish sxemasi.

Uglevodlar almashinuvi va qonda glyukoza miqdorini ushlab turishda jigarning roli. Jigar – glikogen deposi, glyukoneogenez hisobiga glyukoza produtsenti hamda qonda glyukoza miqdorini boshqarishning faol ishtirokchisidir. Glyukoza gepatotsitlarga spetsifik transmembran oqsil GLYT-2 orqali kiradi, bu transportyorni faollash uchun insulin zarur emas, bu holat glyukoza hujayra ichiga chegaralanmagan holatda kirish imkonini beradi.

Gepatotsit ichida glyukoza samarali sarflanishi uni glyukoza-6-fosfatga aylantiruvchi glyukokinaza orqali amalga oshadi. Bu ferment glyukoza-6-fosfat bilan ingibirlanmaydi, glyukoza yuqori konsentratsiyalarida faol va bu glyukoza portal venadan doimiy so'rilishiga imkon beradi. Glyukoza-6-fosfat, umumiy qon aylanish tizimiga tushadigan erkin glyukoza hosil bo'lishini katalizlaydi.

Glyukoza-6-fosfat faqat jigarda saqlanib, glikogen parchalanishida hosil bo'ladigan glyukoza-6-fosfatdan erkin glyukoza hosil bo'lishini katalizlaydi, buning natijasida qonga tushadigan va periferik to'qimalarda energetik almashinuvni saqlab turish imkonini beradigan glyukoza paydo bo'ladi. Jigarning yana bir o'ziga xos

xususiyati laktatning Kori va glyukoza-alanin siklida sarflanishi, glyukoneogenez reaksiyalarini kechishi hisoblanadi.

To'q va ochlik paytida jigarda uglevod almashinuvining o'ziga xosliklari. Jigar glyukoza iste'mol qiluvchidan ko'ra ko'proq glyukoza hosil qiluvchi a'zolar qatoriga kiradi. Absorbtiv davrda jigarga 60–100 g glyukoza tushib, u to'lig'igacha sarflanadi. Glyukoza almashinuvining kuchayishi 5 mexanizm hisobiga amalga oshadi:

1) glyukoza fosforillanishining kuchayishi (glyukokinaza gepatotsitdagi glyukoza hujayra ichi konsentratsiyasining yuqoriligidan faollashadi);

2) glikogen sintezining kuchayishi (insulin/glyukagon nisbati ortadi, insulin yuqori konsentratsiyasi hisobiga glikogensintaza faolligi ortadi, glikogenfosforilaza faolligi pasayadi);

3) geksozomonofosfat yo'li faolligining ortishi;

4) glikolizning kuchayishi (insulin tomonidan fosfofruktokinaza faollashadi);

5) glyukoneogenezning susayishi (jarayonning asosiy fermenti — fruktoza-1,6-bisfosfatase insulin tomonidan ingibirlanadi; piruvat-karboksilaza faolligining pastligi).

Ochlikda jigarda, birinchi navbatda, glikogenning parchalanishi, so'ng miya va boshqa glyukoza bog'liq to'qimalarning energetik metabolizmini ta'minlash va qonda glyukoza normal miqdorini ushlab turish uchun glyukoneogenez kuzatiladi.

Jigarda fruktoza va galaktoza almashinuvining xususiyatlari. Jigar — fruktoza almashinuvining markaziy a'zosidir. Jigardan tashqari fruktoza almashinuvini faol ravishda buyraklarda, ichakning shilliq qavatida kechadi, chunki bu to'qimalar fruktokinaza saqlaydi. Fruktokinaza fruktoza fruktoza-1-fosfatga aylantiradi, saqlaydi. Fruktokinaza fruktoza fruktoza-1-fosfatsetonfosfat va u esa o'z navbatida aldolaza ta'sirida digidroksiatsetonfosfat va glitseraldegidga parchalanadi. Fruktoza va galaktoza jigarda glikoliz yoki glyukoneogenez yo'li bo'yicha metabolizmga uchrashi mumkin. Tug'ma fruktoza ko'tara olmaslikda aldolazaning yetishmasligi jigarning zararlanishiga olib keladi.

Jigarning lipidlar almashinuvidagi roli. Jigar *de novo* sharoitida yog' kislotalari, keton tanachalari, xolesterin, triglitseridlar, fosfolipid-

lar sintezlaydigan muhim a'zo hisoblanadi. ZJPLP, ZPLP kabi lipoproteinlar sintezi uchun jigarning ahamiyati juda kattadir. Jigarda xolesterindan o't kislotalari sintezlanadi; D vitaminidan uning faol shakllari — oksixolekalsiferol hosil bo'ladi; A vitamini zaxiralanadi. To'q va ochlik holatida jigarda kechadigan lipid almashinuvi quyidagi xususiyatlarga egadir. absorbtiv davrda jigarda 2 jarayon kechadi:

1) yog' kislotalari sintezi kuchayadi, chunki bunda, bir tomondan, glyukoza metabolizmi natijasida hosil bo'ladigan atsetil-KoA va NADFN kabi substratlar miqdori ortsa, ikkinchi tomondan, atsetilKoA-karboksilaza faolligi ortishi oqibatida atsetil-KoA dan malonil-KoA sintezi ortadi;

2) triglitseridlar (TG) sintezi ortadi. TG keyin ZJPLP tarkibida qonga chiqadi va u yerdan periferik to'qimalarga, asosan mushak va yog' to'qimalariga yetkazib beriladi.

Ochlik holatida gepatotsitlarda yog'larning oksidlanishi va ketogenez kuchayadi. 3-gidroksibutirat, atsetoatsetat va atseton kabi keton tanachalari sintezi faqat jigarda kechadi, 3-gidroksibutirat va atsetoatsetat periferik to'qimalarda sarflanadi (mushaklar, miya va b., jigardan tashqari), atseton buyraklar orqali siydik bilan chiqariladi. Periferik to'qimalarning keton tanachalarini oksidlash va uglevodlar (oksaloatsetat) tanqisligi sharoitida atsetil-KoAning Krebs siklida sarflash imkoniyatining pasayishi ketoatsidozga va atsetonning neyrotoksikligiga olib keladi. Metionin, B₁₂ vitamini, xolin kabi moddalar lipotrop moddalar hisoblanadi. Ular yetishmaganda jigarning yog'li distrofiyasi — jigarda neytral yog'larning to'planishi, fosfolipidlar sintezining pasayishi, glikogen to'planishining susayishi kuzatiladi. Jigarning yog'li distrofiyasi alkogolizm va qandli diabetda kuzatiladi.

Jigarning oqsil va aminokislotalar almashinuvidagi roli. Jigarning oqsil almashinuvidagi ahamiyati quyidagilardadir: faqat jigardagina mochevina sintezi kechadi; qon plazmasi oqsillari sintezlanadi, ulardan: albuminlarning barchasi (13–18 g sutkasiga), 75–90% α -globulinlar, 50 % β -globulinlar, qon quyilish tizimining barcha oqsillari (γ -globulinlardan tashqari). Jigarda aminokislotalar almashinuvidan dezaminlanish (aminoguruhning ajralishi va ammiak-

ni ajratib chiqarish) va transaminlanish (erkin ammiak ajralmaydi) kuzatiladi. Jigarda yana alohida aminokislotalarning spetsifik yo'llari kechadi; almashtirib bo'ladigan aminokislotalar va xolin sintezi kechadi. Bundan tashqari, jigarda yallig'lanish, yurak hastaliklari va sepsisning markeri hisoblangan — C-reaktiv oqsil sintezlanadi.

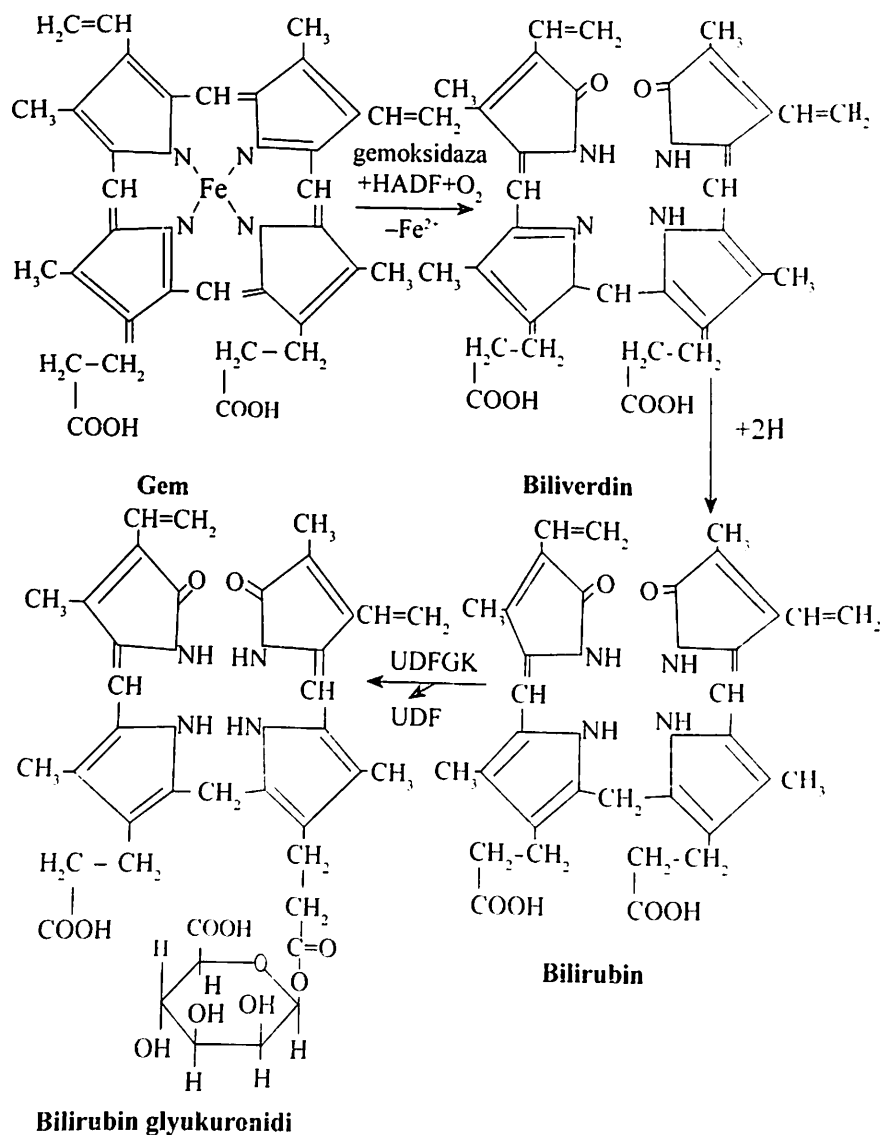
Jigar leytsin, izoleytsin, valin kabi tarmoqlangan zanjirli aminokislotalarni katabolizmga uchrata olmaydi, ular mushaklarda parchalanadi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda jigarda oqsil almashinuvi fermentlarning o'tib ketuvchi yetishmovchiligi kuzatilishi mumkin. Bu quyidagi holatlarga olib keladi: 1) gipoproteinemiya — chaqaloq hayotining 2–3 yilida o'tib ketadi; 2) gipoprotrombinemiya — chaqaloq hayotining 3–4 oyida normallasadi; 3) giperfenilalaninemiya va gipertirozinemiya (fenilalaningidroksilaza va tirozintransaminaza yetishmovchiligi) — chaqaloq hayotining 2–4 oylarida o'tib ketadi; 4) gistishmovchiligi — chaqaloq hayotining 2–4 oylarida o'tib ketadi; 5) giperamtidinemiya (gistidin-ammiak-liaza yetishmovchiligi); 6) giperamtidinemiya (ornitinkarbamoiltransferaza va karbamoilfosfatsintaza yetishmovchiligi).

Absorbtiv davrda jigarda oqsillar sintezi kuchayadi, shu jumladan qonga chiqarish uchun ham, ochlik holatida esa, aksincha, glyuko-neogenezni ta'minlash uchun aminokislotalar katabolizmi kuchayadi.

11.3. Bilirubin metabolizmi va ekskretsiyasi, sariqlik sindromi

Bilirubin — gem katabolizmi mahsuloti bo'lib, u asosan eritrotsitlarning, qisman sitoxromlar va mioglobinining parchalanishida hosil bo'ladi. Qonda bilirubin ikki xil fraksiya sifatida bo'ladi: erkin va bog'langan bilirubin. Erkin bilirubin umumiy qon bilirubinining 90 %idan ortig'ini tashkil qiladi. U suvda erimaydi, shuning uchun qonda albumin bilan bog'langan holda aylanib yuradi; lipidlarda yaxshi eriydi, shuning uchun MNS uchun zaharlidir. Buyrak to'sig'idan o'ta olmaydi, shuning uchun qonda uning konsentratsiyasi ortgani bilan siydikda paydo bo'lmaydi. Jigarda u bog'langan bilirubin — bilirubin-diglyukuronidiga aylanadi. U suvda eriydi, o't bilan ichakka ajraladi, qonda juda oz bo'ladi, buyrak to'sig'idan bimalol o'ta oladi, qonda miqdori ortsa siydikda paydo

bo'ladi, bunda siydik rangi pivo rangiga bo'ladi. Jigarda erkin bilirubin, UDFGK-bilirubin transferaza fermenti ta'sirida, glyukuron kislotasining faol shakli UDFGK bilan konyugatsiyalanish oqibatida bog'langan bilirubinga aylanadi (11.2-rasm).



11.2-rasm. Jigarda bilirubinning konyugatsiyalanishi

Jigarda kuniga 300 mg atrofida bog'langan bilirubin hosil bo'ladi, ammo sog'lom jigar bundan 10 barobar ortiq bog'langan bilirubinni ekskretsiya qilish imkoniga egadir. Bilirubin-diglyukuronid (bog'langan bilirubin) ichakka tushgach, bakteriya fermentlari ta'siri ostida urobilinogen va sterkobilingenga aylanadi, ular o'z navbatida to'g'ri ichakda urobilin va sterkobilingacha oksidlanadi, va axlat bilan, unga to'q rang bergan holda ajraladi. Urobilinogen qisman ingichka ichakda so'riladi, qon bilan qopqa vena orqali jigarga tushib, u yerda di- va tripirrollargacha parchalanadi. Siydikda urobilinogen paydo bo'lishi jigar zararlanishidan dalolat beradi. Sterkobilinogen juda oz miqdorda gemorroidal venalar orqali so'rilib, umumiy qon oqimiga tushadi va siydik bilan ajraladi.

Qonda umumiy bilirubin konsentratsiyasining ortishi sariqlik sindromining rivojlanishiga olib keladi, chunki bilirubinda teri, shilliq pardalar va sklerani sariq rangga kiritish qobiliyati bor. Rivojlanish mexanizmiga qarab sariqlikning 3 turini ajratishadi:

- jigar usti sariqligi (gemolitik);
- hujayraviy (gepatotsitlar zararlanishida kuzatiladi);
- jigar osti (mexanik, obturatsion — o't ajralishining buzilishida kuzatiladi) (11.1-jadval).

11.1-jadval
Sariqlik turlarining differentsiatsiyasi asosidagi belgilar

Sariqlik turi	Jigar usti sariqligi	Hujayraviy	Jigar osti
Sababi	Eritrositlar gemolizi, samarasiz eritropoez	Gepatit, sirroz, amiloidoz	Xolestaz: o't toshlari, o't yo'llari stenoz, o't yo'llari va/yoki oshqozon osti bezi karsinomasi, xolangit; yangi tug'ilganlarda o't yo'llari atrezias; yatrogen zararlanishlar (o't qopini olib tashlash va jigar operatsiyalarida umumiy o't yo'lini bog'lab qo'yish yoki jigarichi o't yo'llarining zararlanishi)

Qonda erkin bilirubin	100 mkmol/l gacha ortadi	Jigarda konyugatsiyaning pasayishi hisobiga ortgan	Juda oz darajada ortgan
Qonda bogʻlangan bilirubin	Normada	Gepatotsitlar membranasi oʻtkazuvchanligi ortishi hisobiga, oʻt komponentlari qonga oʻtib ketadi	300 mkmol/l gacha keskin ortgan
Qondagi belgilar	Qon urobilino-genini ortgan. Gemoglobin, gaptoglobin kamaygan. AST, gidroksibutirat-degidrogenaza faolligi oʻrtacha ortgan.	ALT, AST, GGT faolliklari ortgan	Ishqoriy fosfataza ortgan, qonda bilirubinning maxsus fraksiyasi – albumin bilan kovalent bogʻlangan konyugatsiyalangan bilirubin paydo boʻladi; u davomli giperbilirubinemiya paydo boʻladi
Siydikdagi belgilar	Urobilinogen ortadi	Urobilinogen ortadi	Siydikda urobilin va sterkobilin yoʻq
Siydik rangi	Oʻzgarmagan	Toʻq sariq	Toʻq jigarrang (pivo rangi).
Axlat rangi	Toʻq jigarrang	Jigarrang	Rangsiz («it axlati rangi»).
Teri rangi	Koʻkimsir-sariq	Sariq	Zafaron-sariq rang

Bulardan tashqari, yana yangi tugʻilganlarning fiziologik sariqligi va bilirubin metabolizmining irsiy buzilishlari mavjud.

Yangi tugʻilganlarning fiziologik sariqligi eritrotsitlarning zoʻr berib parchalanishi hamda glyukuroniltransferaza sintezining pastligi oqibatida rivojlanadi. Fiziologik sariqlik oʻz-oʻzidan chaqaloq hayotining 10-kunida yoʻqoladi. Bilirubin metabolizmining irsiy buzilishlariga quyidagi sindromlar kiradi.

Jilber sindromi — hepatotsitlar tomonidan qondan bilirubinni ushlab olish, uni konyugatsiyalash va ekskretsiyalashni pasayishi bilan xarakterlanadi. Klinik bu erkin bilirubin hisobiga oʻtib ketadigan giperbilirubinemiya sifatida namoyon boʻladi (sariqlik past, doimiy emas, och qolganda va yuqumli kasalliklarda kuchayadi). Jigar biopsiyasi bu kasallikda normada, bemorlarning hayot davomiyligi buzilmagan.

Krigler-Nayyar sindromi — glyukuroniltransferaza fermenti sintezining buzilishi bilan xarakterlanib, bu bilirubinning konyugatsiyasini pasayishiga olib keladi. Tugʻilgan vaqtdan boshlab, erkin bilirubinning keskin ortishi (340 mkmol/l gacha) bilan ifodalanadi. Ferment yetishmovchiligining darajasiga qarab (toʻliq yoki qisman) klinik belgilarning ogʻirligi keng chegaralarda oʻzgaradi. Glyukuroniltransferazaning toʻliq yoʻqligida (autosom-retsessiv tip) chaqaloq “yadro sariqligi”dan erta nobud boʻladi. Bu konyugatsiyalanmagan bilirubin uchun gematoensefalik toʻsiqning oʻtkazuvchanligi hamda uning MNT uchun yuqori zaharliligi oqibatida yuzaga keladi. Fermentning qisman yetishmovchiligida (autosom-dominant tip) uni fenobarbital bilan faollashtirish va teri orqali bilirubin katabolizmini fototerapiya taʼsirida kuchaytirish mumkin.

Dabin-Djons sindromi — bilirubinni oʻtga ekskretsiya qilinishining buzilishi bilan xarakterlanadi. Bu holat klinik jihatdan konyugatsiyalashgan bilirubin hisobiga oʻtib ketuvchi giperbilirubinemiya va jigarda melaninning toʻplanishi bilan ifodalanadi. Bu bemorlarda hayot davomiyligi normal darajadadir.

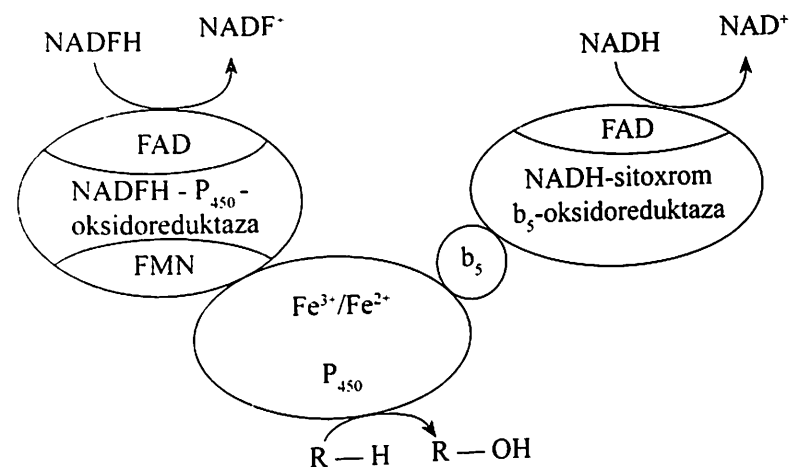
Rotor sindromi ham Dabin-Djons sindromi kabi bilirubinni oʻtga ekskretsiya qilinishining buzilishi bilan xarakterlanadi. Klinik jihatdan bu holat konyugatsiyalashgan bilirubin hisobiga oʻtib ketuvchi giperbilirubinemiya bilan ifodalanadi, ammo Dabin-Djons sindromidan farqli, jigarda melaninning toʻplanishi kuzatilmaydi.

11.4. Jigarining zararsizlantiruvchi funksiyasi: endotoksin va ksenobiotiklar detoksikasi, kimyoviy kanserogenez

Jigar organizmning o'z vazifasini bajarib bo'lgan endogen tabiatli biologik faol moddalar (steroid gormonlari, katexolaminlar, prostaglandinlar, bilirubin, ichakda oqsillarning chirish mahsulotlari) hamda ksenobiotiklardan halos etishni ta'minlovchi, eng muhim a'zo hisoblanadi. Ksenobiotiklar — organizmga oshqozon-ichak tizimi, teri, o'pka orqali kiradigan, ammo plastik va energetik maqsadlarda qo'llanilmaydigan moddalardir. Ularga dori moddalari, konservantlar va toksinlar kiradi. Zararsizlantirish gepatotsitning silliq endoplazmatik retikulumida (EPR) kechadi. Sentrifugalashda EPR pufakchalar — mikrosomal hosil qiladi, shuning uchun silliq EPRda kechadigan reaksiyalar, mikrosomal oksidlanish reaksiyalari deyiladi. Gepatotsitlarda substratlarni zararsizlantirilishi ikki bosqichda, ammo ba'zan bir bosqichda ham kechadi.

Birinchi bosqich — mikrosomal oksidlanish bo'lib, bunda gidrofob moddalar gidroksillanish, oksidlanish, qaytarilish yo'llari bilan kimyoviy modifikatsiyaga uchrab, gidrofil moddalarga aylanadi. Ikkinchi bosqich — glyukuron yoki sulfat kislotasi, glitsin, glutamin, atsetil qoldig'i bilan konyugatsiyalanish reaksiyalari hamda metillanish. Bu reaksiyalar maxsuloti, odatda, suvda yaxshi eruvchan bo'lib, organizmdan oson chiqib ketadi.

Mikrosomal oksidlanish. Mikrosomal oksidlanish sistemasi (MOS) komponentlari – sitoxrom P-450 (CYP), sitoxrom-P-450-reduktaza (flavoprotein, kofermenti FAD yoki FMN) va sitoxrom b₅ dir. Mikrosomal oksidlanishning ma'nosi shundaki, bunda gidrofob substrat molekulasi (S-H₂) kislorod atomi kiritiladi, bu substratni gidrofil moddaga (S-OH) aylantiradi va bu uni keyingi metabolizmini anchagina yengillashtiradi. Kislorodni faollashtirish uchun zarur bo'lgan elektronlar donor bo'lib NADPH xizmat qiladi, u sitoxrom-P-450-reduktaza orqali oksidlanib, elektronlar sitoxrom b₅ ga, so'ng sitoxrom-P-450 ga tashlanadi. MOS zanjirining asosiy komponenti — sitoxrom P-450dir: u kislorodni bevosita oksidlaydi, substratni biriktiradi va unga kislorod atomini kiritadi (11.3-rasm).



11.3-rasm. Mikrosomal oksidlanish zanjiri komponentlarining bog'lanishi

Mikrosomal oksidlanishni katalizlaydigan fermentlar – monooksigenazalar (substrat molekulasi 1 atom kislorod kiritadi) va dioksigenazalar (substrat molekulasi 2 atom kislorod kiritadi) hisoblanadi. Monooksigenaza reaksiyalarida “sitoxrom P-450–kislorod” kabi uchlamchi kompleks hosil bo'lib, keyin kislorodning bir atomi substratga kiritiladi. Kislorodning ikkinchi atomi suv hosil bo'lishi uchun sarflanadi. Bu reaksiyalarda elektronlar donori bo'lib, NADPH hisoblanadi. Hujayradagi deyarli barcha NADPH mikrosomalarda oksidlanadi, uning tezligi esa elektronlarni NADPH-sitoxrom P-450-reduktazadan sitoxrom P-450 oksidlanishi tezligi bilan boshqariladi; kislorodning sitoxrom P-450 oksidlanishi jarayonni limitlovchi bosqichi hisoblanadi. Substrat molekulasi kislorodning molekulasiga to'lig'icha kiritiladigan dioksigenaza reaksiyalarida (lipidlarning peroksidlanish reaksiyalari — LPO), sitoxrom P-450 Fe²⁺ bog'lashda uning apofermentidagi SH-guruhlarda LPOni initsiatsiyalanishi hamda sitoxrom P-450 to'yinmagan yog' LPOni initsiatsiyalanishi hamda sitoxrom P-450 to'yinmagan yog' kislotalari gidroperoksidlarining parchalashi hisobiga, radikal hosil qiluvchi markazga aylanishi mumkin. Substrat turiga bog'liq holda MOSda quyidagi reaksiyalar kechadi:

- gidroksillanish;
- epoksidlanish;
- N-oksidlanish;
- N-, S-, O-dealkillanish;
- nitrobirikmalarning qaytarilishi va b.

Mikrosomal oksidlanish reaksiyalari natijasida biogen aminlarni (adrenalin, triptamin va serotonin) gidroksillanishi, xolesterin va o't kislotalarining oksidlanishi yuzaga keladi, prostaglandinlar, steroid gormonlari sintezlanadi. Ko'plab aromatik uglevodorodlar ularga mos keluvchi karbon kislotalarini hosil qilgani holda oksidlanish yo'li bilan zararsizlantiriladi, nitrobenzol paraaminofenolga aylanadi.

Sitoxrom P-450 alohida ahamiyatga egadir. U juda keng substrat spetsifikligiga ega bo'lib, 7000 dan ortiq turli substratlarni birlashtirishi mumkin. Sitoxrom P-450 ning 70 dan ortiq izoshakllari mavjud bo'lib, ular 4 oilaga birlashtirilgan: CYP 1 – 4. Oilalar o'z navbatida ko'plab kichik oilalarga bo'lingan. Jigarda ko'proq CYP3A, CYP2E kichik oilalari vakillari uchraydi. Sitoxrom P-450 induksiyanishi yoki ingibirlanishi mumkin, ingibirlanganda u nafaol shakl — sitoxrom P-420 ga aylanadi. Sitoxrom P-450 ning ko'plab substratlari dori moddalari va ksenobiotiklar ekanligini hisobga olsak, ularning terapevtik yoki zaharlilik ta'sirining davomiyligi ularning jigardagi metabolizmi tezligi bilan belgilanadi. Sitoxrom P-450 ning ingibirlanishida dori moddalarining metabolizmi sekinlashib, ularning ta'siri va toksikligi ortadi. Homiladorlikda ham sitoxrom P-450 faolligi o'zgaradi, bu dori moddalari va toksinlar metabolizmiga ta'sir ko'rsatadi. Bir qator holatlarda, MOS da biotransformatsiyalangan modda yanada zaharliroq bo'lib qoladi va bu kimyoviy kanserogenezga olib keladi.

Konyugatsiya reaksiyalari. Konyugatsiya reaksiyalarida faol shakldagi turli moddalar: fosfoadenozilfosfosulfat (FAFS) shaklidagi sulfat kislota, UDFKG shaklidagi glyukuron kislota, S-adenozil-metionin sifatida metionin hamda glitsin, glutamin i b. ishtirok etadi. Konyugatsiya reaksiyalarida ichakda oqsillarni chirish mahsulotlari – fenol (tirozindan hosil bo'ladi), indol, skatollar (triptofandan hosil

bo'ladi) zararsizlantiriladi. Indol, FAFS bilan konyugatsiyalanib, indoksilga aylanadi, keyin esa, hayvon indikaniga aylanib, siydik bilan chiqariladi. Siydikda indikan miqdori bo'yicha ichakda oqsillarning chirish tezligi hamda jigarning funksional holati haqida axborot olish mumkin. Avval jigarning funksional holatini baholash uchun Kvik sinamasi qo'llanilar edi: bemorga benzoy kislota berilib, keyin siydikda gippur kislota aniqlanar edi, bu kislota ning miqdori jigarda konyugatsiya reaksiyalari intensivligini ko'rsatadi (benzoy kislota glitsin bilan konyugatsiyalanib, gippur kislotasini hosil qiladi). Glutation-S-transferazalar (GT) ksenobiotiklarni zararsizlantirishda muhim o'rinni egallaydi, ular sitotoksik organik peroksidlarni spirtlarga qaytaradi; glutation epoksidlar, organik fosfatlar, tiotsionatlar, geterotsiklik birikmalarni zararsizlantirishda ishtirok etadi. Jigarda gormonlarning zararsizlantirilishi alohida ahamiyat kasb etadi. Testosteron, aldosteron, estradiol kabi steroid gormonlarining inaktivatsiya mexanizmi, ularni gidroksillanishi va so'ng FAFS va UDFGK bilan konyugatsiyalanishini o'z ichiga oladi. Estradiolning gidroksillanish mahsulotlari turli xususiyatlarga ega: 16- va 4-gidroksiestradiol, ayniqsa juda ko'p miqdorda hosil bo'lganda, 2-gidroksiestradioldan farqli, kanserogenezni rivojlantirish imkoniyatiga egadir. Jigar sirrozida jinsiy gormonlar inaktivatsiyasi pasayib, ularning konsentratsiyasi qonda ortib ketadi. Bu o'z navbatida gonadotrop gormonlar sintezini pasaytirib, keyinchalik jinsiy bezlar atrofiyasiga olib keladi. Tiroksin transaminlanib, ketoxosilaga aylanish hamda fenol guruhi bilan FAFS yoki UDFGK ga konyugatsiyalanish yo'li bilan zararsizlantiriladi. Adrenalin va noradrenalin ketma-ket dezaminlanadi, metillanadi va FAFS yoki UDFGK bilan konyugatsiyalanadi.

Dorilarning zararsizlantirilishi. Dorilarning terapevtik ta'sirining davomiyligi ularning jigardagi metabolizmi tezligiga bog'liqdir. Gidrofil moddalar organizmdan o'zgarmagan holda chiqarilishi mumkin, ammo ko'p hollarda dori moddalari jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Biotransformatsiya natijasi turlicha bo'lishi mumkin: inaktivatsiya (nitritlar, fenobarbital va efedrin);

Kimyoviy kanserogenez. Jigar MOSda ksenobiotiklar biotransformatsiyasida qator moddalardan yanada zaharliroq moddalar paydo bo'lib, ular kanserogenlarga aylanadi. Kanserogen omil irsiy material strukturasi o'zgarish hosil qilish yoki hosil qilmasligiga ko'ra genotoksik va epigenetik kanserogenlarga bo'linadi. Genotoksik kanserogenlar, o'z navbatida, bevosita va bilvosita kanserogenlarga bo'linadi, bilvosita kanserogenlar **prokanserogenlar** deyiladi. Ularga benzpiren, politsiklik aromatik uglevodorodlar, insektitsidlar, nitrozaminlar va boshqalar kiradi.

11.2-jadvaldan ko'rinishicha, kimyoviy kanserogenlar DNKni zararlash qobiliyatiga egadir. Kimyoviy kanserogenez rivojlanishining ikkinchi mexanizmi — bu onkogenlarni protoonkogenlarga transformatsiyasidir. Protoonkogen — bu normal gen bo'lib, u normal proliferatsiyani boshqaruvchi oqsil haqidagi axborotni saqlaydi.

11.2-jadval

Kimyoviy kanserogenlar

Prokanserogen manbayi	Prokanserogen nomi	“Zararsizlantirishda” hosil bo'ladigan kanserogen nomi	Kanserogen ta'siri ostida yuzaga keladigan patologik holat
Tamaki tutuni	Benzpiren	Oksibenzpiren	O'pka raki
Yonish mahsulotlari (toshko'mir qurumi), tamaki tutuni, motor gazlari, kokskimyo ishlab chiqarishi mahsulotlari	Politsiklik aromatik uglevodorodlar: benzant-ratsen, metilxol-antren, benzol	Epoksid-benzant-ratsen	DNK, RNK va oqsillarni alkillashi mumkin; teri rakining rivojlanishiga olib kelishi mumkin
Anilin bo'yoqlari ishlab chiqarish	Aromatik aminlar: naftilamin, metilamino-benzol	Naftilamin, metilaminobenzol va ularning hosi-larlari	DNK ni zararlaydi, qovuq rakining rivojlanishiga olib keladi

Defoliantlar ishlab chiqarish, sellyulozo-qog'oz sanoati, yonayotgan axlat uyumlari, suvni xlorlash	Dioksinlar: tetra-xlor-benzodi-oxsin	Tetraxlorbenzodioksin va uning hosilalari	DNKni zararlaydi, ichki a'zolar kanseromatozini chaqiradi
Insektitsidlar	Atsetilamino-flyuoren	Atsetilamino-flyuorensulfat	DNKni zararlaydi, jigar rakini chaqiradi
Don mahsulotlarining mog'or zamburug'lari	Mikotoksinlar: aflotoksin	Aflotoksin	DNKni zararlaydi, jigar rakini chaqiradi
Baliq, go'sht mahsulotlari – kolbasalar konservantlari	Nitrozaminlar: dimetilnitrozamin, dietilnitrozamin	Dimetilnitrozamin, dietilnitrozamin	DNK molekulasida sitozinni uratsilga aylantirib, DNKni zararlaydi, kuchli oksidlovchilar hisoblanadi, jigar, buyraklar, o'pka, oshqozon, qizilo'ngach raklarini chaqiradi

Onkogen — bu shunday genki, uning ekspressiyasi hujayralarning nazoratsiz proliferatsiyasiga olib keladi. Protoonkogen, uning operoni tarkibiga kiruvchi regulyator yoki struktur genlar o'zgarganda, onkogenga aylanishi mumkin.

Shunday qilib, jigarning zararsizlantiruvchi funksiyasi haqidagi ma'lumotlarni umumlashtirib shuni aytish mumkinki, endogen va ekzogen substratlar biotransformatsiyasi mikrosomal oksidlanish sistemasining struktur-funksional holatiga hamda unga induktor va ingibitorlar ta'siriga bog'liqdir. Jigar MOS ning faolligi dori moddalarining individual ta'siri, ularning terapevtik samaradorligini belgilab beradi. MOS ishining nosozliklarida toksemiya rivojlanadi va organizmda gomeostazning buzilishi kuzatiladi.

Gepatotoksiklik. Ba'zi dori moddalari jigarni zararlashi mumkin. Dozaga bog'liq ravishda hepatotoksiklikka paratsetamol, salitsilatlar, tetratsiklinlar, azatioprin, metotreksatlar ega. Idiosinkrazik (oldindan

prognoz qilib bo'lmaydigan) gepatotoksiklik — izoniazid, galotan, metil-DOFA, rifampitsin, dantrolen, nitrofurantoinlarga xos. Metiltestosteron dozaga bog'liq xolestaz chaqiradi; idiosinkrazik xolestatik gepatitni — xlopromazin, tolbutamid, eritromitsinlar chaqiradi. Uglerod tetraxloridi, pestitsidlar, fosfororganik birikmalar gepatotrop zaharlaridir.

11.5. O't tarkibi va uning buzilishlari

O't — sariq-jigarrangli suyuq sekret bo'lib, jigar tomonidan 1 kg tana massasiga 10 ml miqdorda (taxminan 500 – 700 ml/sut) ishlab chiqariladi. Jigar o'ti o't qopchasiga o'tib, u yerda to'planadi, suv va elektrolitlarning so'rilishi hisobiga 5 – 10 martagacha quyuqlashadi. O'tning funksiyalari: lipidlarni hazmlanishida ishtirok etish – yog'larning emulgatsiyasi, pankreatik lipazani faollashtirish, yog'lar gidrolizi komponentlarini mitsella hosil qilishida ishtirok etish. O'tning asosiy komponentlari – o't kislotalari, xolesterin, fosfolipidlar, bilirubin va tuzlardir. O't yana mutsin, fermentlar, elektrolitlar, dori moddalarining biodegradatsiyasi mahsulotlarini saqlaydi. O'tning asosiy komponenti — o't kislotalaridir. O't tarkibining buzilishi *disxoliya* deyiladi. Disxoliya o't kislotalari/xolesterin nisbatini o'zgarishida kuzatiladi. O't kislotalari miqdorining pasayishi hamda xolesterin konsentratsiyasining ortishida, o'tda cho'kma hosil bo'ladi va bu o't toshlarining hosil bo'lishiga olib keladi. Bu holat ayniqsa o'tning turib qolishi va infeksiya mavjud bo'lganda yaqqol namoyon bo'ladi.

12-bob.

KISLORODNING FAOL SHAKLLARI, OKSIDLOVCHI STRESS VA ANTIOKSIDANTLAR

12.1. Kislorodning faol shakllari

Organizmlar tomonidan hayot faoliyati jarayonida kislorodning qo'llanilishi 1,4 milliardga yaqin yillar oldin boshlangan. Qadimiy organizmlar anaerob bo'lgan, ammo quyosh energiyasi hisobiga fotosintez yuzaga keldi va yer yuzida kislorod paydo bo'ldi, natijada kislorod yordamida organik moddalardan «biologik energiya» — ATFni olish imkoniyati yuzaga keldi. Bu jarayon aerob (kislorod iste'mol qiluvchi) tirik hayot shakllarini, ya'ni yanada murakkab hayot shakllarining paydo bo'lishida boshlang'ich turtki bo'ldi. Shunday qilib, kislorod tirik materiya evolyutsiyasida nihoyatda muhim rol o'ynadi. Zamonaviy organizmlar ATF shaklidagi energiyani olish uchun kislorodni faol qo'llaydi, ular o'z navbatida uni hujayraning barcha ehtiyojlari uchun sarflaydi.

Shu bilan bir vaqtda tirik organizmlarga kislorodning “zaharliligi”ga moslashishga ham to'g'ri keldi. O'sha vaqtda yer sharida bo'lgan iqlimning o'ziga xosliklari, nihoyatda kuchli quyosh radiatsiyasi va elektron strukturasining noyobligi sababli kislorod organizm uchun “zarar keltiruvchi” bo'lib qoldi, chunki bu sharoitda kislorodning bosqichma-bosqich qaytarilishi natijasida oraliq mahsulotlar bo'lmish uning erkin radikallari — *kislorodning faol shakllari (KFSH)* hosil bo'la boshladi. Ular organik molekulalarga halokatli ta'sir ko'rsata boshladi, ya'ni hujayra membranlari lipidlarini, oqsillarni, DNKni shikastlay boshladi. Shu bilan bir vaqtda molekulyar kislorod va uning to'liq tiklanish mahsuloti — suv hujayralar uchun hech qanday havf tug'dirmaydi.

KFSH ta'siri ostida organik molekulalarning oksidlanishi zanjir mexanizmi bo'yicha yuzaga keladi, bunda har bir reaksiyada

biomolekulalar shikastlanishini og'irlashtiruvchi va oksidlanish zanjirini tarmoqlantiruvchi yangi KFSH hosil bo'ladi. Organizmlarni yashab qolishi uchun KFShdan himoyalanişning nihoyatda kuchli himoya tizimi — antioksidant tizimini yaratish zarur bo'ldi. Shu tariqa organizmning antioksidant tizimining asosiy fermentlari bo'lmish – katalaza, superoksiddismutazalar va peroksidazalar paydo bo'ldi. Kisloroddan foydalanuvchi hayot shakllari paydo bo'lgan davr, ya'ni paleozoy erasidan boshlab omon qolgan ummon hayvonlari organizmi, antioksidantlarning nihoyatda katta miqdorini saqlaydi.

Hujayralardagi erkin radikal oksidlanish (ERO) va KFSH to'g'risida gapirganda ularning hayratlanarli tarqalganligini hamda organizm uchun ahamiyatini ta'kidlash zarurdir. Me'yorda KFSH hujayra membranalarini fosfolipid tarkibini boshqarish, hujayralarga signallarni yetkazish, proliferatsiya yo'llarini faollashtirish va hujayralarni differentsiatsiyasi uchun zarurdir. KFSH — hujayradagi kislorod konsentratsiyasini o'zgarish sensori, apoptozni, tomirlar tonusini, hujayra proliferatsiyasi va o'sishini boshqaruvchilaridir. KFSH ta'siri natijasida to'qimalarning hujayra elementlarini barcha tiplari o'rtasidagi integratsiyasi, ushbu hujayralarni stress-omillar ta'siriga sezuvchanligi amalga oshiriladi; KFSH signal molekulari rolini bajaradi, apoptogen signallarni initsiatsiyalaydi va hujayralarni dasturlashtirilgan o'limida ishtirok etadi. KFSHni ortiqcha miqdori membranadestruktiv, sitopatik va sitostatik ta'sir ko'rsatadi.

Me'yorda organizmda doim KFSH va antioksidantlarning muvozanati mavjud bo'ladi. AOTning cheklovchi ta'siri hisobiga KFSHning hosil bo'lishi, fiziologik funksiyalarni ushlab turish uchun zarur bo'lgan past darajada doimiy ushlab turiladi. ERO jadalligini turg'un darajadan siljishi hujayra membranalarini shikastlanishining universal mexanizmi bo'lib hisoblanadi: u membrana o'tkazuvchanligining oshishiga va hujayra gomeostazining buzilishiga olib keladi.

Shunday qilib, KFSHning hosil bo'lishi — organizmda kechuvchi doimiy jarayon bo'lib, endogen antioksidant tizimlarining faolligi hisobiga fiziologik muvozanatlashgan bo'ladi. Erkin radikal

mahsulotlarining haddan tashqari ortishi, prooksidant ta'sir va/yoki antioksidant tizimning ishlamasligi natijasida oksidlanishli stress rivojlanadi va u oqsillar, lipidlar va DNKning shikastlanishi bilan kechadi. Bu jarayonlar hujayra va to'qimalarni erkin radikallarning nobud qiluvchi ta'siridan himoya qiluvchi AOT faolligini pasayishi fonida sezilarli kuchayadi. Keyinchalik esa bu insoniyatning eng asosiy kasalliklari: ateroskleroz, yurakning ishemik kasalligi, qandli diabet, hafaqon kasalligi, immuntanqisligi holatlari, havfli o'smalar va erta qarishning rivojlanishiga olib keladi.

Tirik tizimlarda erkin radikallarning hosil bo'lish mexanizmlari. Organik molekularlarning tashqi elektron qobig'idagi elektronlar har bir orbitalda bir juft bo'lib joylashadi. Erkin radikallar esa tashqi elektron qobig'ida juftlashmagan (yakka) elektronlar mavjud. Demak, **erkin radikallar** — tashqi atom orbitallarida yakka elektron mavjud bo'lgan zarrachalar bo'lib, ular yuqori reaksiya qobiliyati bilan farq qiladi. Radikallardagi juftlashmagan elektronlarni (*) bilan belgilash qabul qilingan. Erkin radikal doim boshqa molekularni oksidlab, o'zining xususiy tuzilmasini turg'unlashtirish uchun elektronlarni "o'g'irlash"ga intiladi. Erkin radikallarga kislorodning faol shakllari (KFSH, Reactive oxygen species – ROS) va azotning faol shakllari (AFA, Reactive nitrogen species – RNS) kiradi.

KFSHga uning 6 hosilasi: atomar kislorod (O), ozon (O₃), singlet kislorod (O₂), superoksid (*OO⁻), gidroksil (NO*) va gidroperoksid (perekis) radikallari kiradi.

Agar atomar kislorod va ozon hayot faoliyati mahsulotlariga taalluqli bo'lmasa, unda kislorodning to'rt boshqa faol shakli organizmning oksidlanish reaksiyalarining murakkab zanjirida uzluksiz hosil bo'lib turadi.

Tabiiy va yot kislorod radikallari farqlanadi. Yot radikallar ionlashtiruvchi radiatsiya, ultrabinafsha nurlantirish (UBN), shuningdek ksenobiotiklarni zararsizlantirish ta'siri oqibatida hosil bo'ladi. Tabiiy radikallar organizmda fermentativ yo'l bilan hosil bo'ladi, ular birlamchi va ikkilamchi turlarga bo'linadi. Birlamchilari: superoksid-radikal, nitroksid va semixinonlardir. Ular hujayralarning

elektron tashuvchi tizimlari – mitoxondriya, mikrosomalarda hosil bo'ladi. Ikkilamchi radikallar birlamchi radikallarni keyinchalik boshqa moddaga aylanishi, shuningdek o'zgaruvchan valentlikka ega metallar ishtirokida kechuvchi qator reaksiyalar natijasida yuzaga keladigan vodorod peroksididan, gipoxlorit va lipidlar gidroperoksidlaridan hosil bo'ladi. Gidroksil-radikal va lipid radikallari bo'lmish ikkilamchi radikallar. hujayra strukturalariga halokatli ta'sir ko'rsatadi. Bular tashqari, yana uchlamchi radikallar mavjud bo'lib, ular antioksidantlarning radikallaridir (12.1-jadval).

Kislorod va azotning fiziologik erkin radikallari hujayralarning elektron transport tizimlarida kechuvchi oksidlanish-qaytarilish reaksiyalari natijasida hosil bo'ladi: mitoxondriyalarda (superoksid-radikal va vodorod peroksidi), mikrosomalarda (superoksid-radikal), peroksisomalarda (vodorod peroksidi), shuningdek fagotsitlarda NADFN-oksidazalarning faollanishi, immun javobda T-limfotsitlarning faollanishi (azot oksidi, gipoxlorit) hamda araxidon kislotasi metabolizmida.

12.1-jadval

12.1-jadval

Erkin radikallarning tasnifi (Yu.A. Vladimirov bo'yicha)			
Tabiiy radikallar			Yot radikallar
Birlamchi	Ikkilamchi	Uchlamchi	
Superoksid (*OO ⁻)	Gidroksil (*OH)	Antioksidant radikallari	Suv va biomolekulalar radikallari (radiatsiya ta'siri ostida hosil bo'ladi)
Nitroksid (*NO)	Lipid radikallari: LO*, L*, LOO*		Xromofor molekulari radikallari (UBN ta'siri ostida hosil bo'ladi)
Semixinonlar: koenzim Q (HQ*), flavosemixinonlar			Zaharli moddalar radikallari (ksenobiotiklarni zararsizlantirishda hosil bo'ladi)

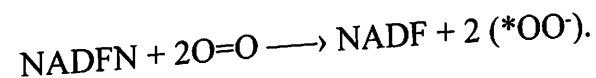
Sitoxrom P-450 (CYP) ishtirokida moddalarning boshqa moddalarga aylanishi, elektronlarni kisloroddan NADFNga tashlanishida hosil bo'ladigan KFSH (peroksidlar, gidroksil-radikal, superoksid-anion, uglerod oksidi) generatsiyasi bilan birga kechadi. Gemoksigenaza-1 — KFSHdan sitoproteksiyaning ta'minlovchi fermenti: u NADFN-sitoxrom P450-reduktaza fermenti bilan bog'lanishda sitoxrom P450 bilan raqobatlashadi. Gemoksigenaza-1 bu fermentni bog'lab olib, mikrosomal oksidlanish zanjirini bloklaydi, va shu yo'l bilan sitoxrom P-450 bog'liq ravishda KFSH generatsiyasini pasaytiradi. Sitoxrom P-450ning CYP3A4 va CYP3A7 izoshakl genlari ekspressiyasi, gipoksiya bilan induksiyalanuvchi alfa faktor (HIF-1α) geni ekspressiyasiga bog'liq. Gipoksiyada HIF-1-alfa miqdorining ortishi, sitoxrom P-450 izoshakllari sintezini pasaytiradi va bu sitoxrom P-450 ga bog'liq KFSH generatsiyasining pasayishi bo'yicha kompensator protektor mexanizmlarni ta'minlaydi.

Shunday qilib, hujayralar tomonidan molekulyar kislorodni iste'mol qilinishi natijasida yuzaga keladigan reaksiyalarda, shubhasiz uning faol shakllari hosil bo'ladi. Mitoxondrial tizimlarda ham, mikrosomal tizimlarda ham kislorodni qaytaruvchilar bilan o'zaro ta'siri yuzaga keladi, natijada erkin radikallar hosil bo'ladi. Fiziologik muvozanat endogen AOT va gemoksigenaza-1, tioredoksin, sulforedoksin, ferritin N, glutamatsisteinilligazaning katalitik subbirliklari, glutationsintetaza kabi ba'zi fermentlar genlarining transkripsiyasi orqali boshqariladi.

12.2. KFSHning paydo bo'lish va zararsizlantirish mexanizmlari, erkin-radikal oksidlanish reaksiyalarining zanjir mexanizmlari.

Superoksid-radikal va uning metabolizmi mahsulotlari:

Superoksid radikallar (O₂⁻, yohud *OO⁻) molekulyar kislorodni NADFN-oksidaza fermenti bilan qaytarilishida hosil bo'ladi:



Bu reaksiya sxematik tarzda quyidagi ko'rinishda bo'ladi:



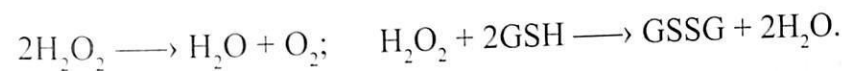
Superoksidradikalning asosiy produtsenti bo'lib fagotsit hujayralari hisoblanadi: bular qondagi neytrofil va monotsitlar, to'qimalardagi makrofaglardir. Bu hujayralarning barchasi bakteriya hujayralarining yuzasiga tegib, zudlik bilan mikrobg qarshi vazifani bajaruvchi erkin radikallarni ajratishni boshlaydi. Mikroblarni nobud qilgan holda superoksid radikallar fagotsitlarning o'ziga ham, qonning boshqa hujayralariga ham zarar yetkazishi mumkin. Tabiiyki, mazkur barcha hujayralar superoksid-radikallaridan qutilishga harakat qiladi, buning uchun ular **superoksid-dismutaza (SOD)** deb nomlanuvchi fermentlarni ajratib chiqaradi. Faol markazi va polipeptid zanjirining tuzilishi bo'yicha o'zaro farq qilgan holda barcha SODlar faqat bir reaksiyani – superoksid radikalining dismutaza reaksiyasini katalizlaydi:



Superoksid-radikal metabolizmining mahsulotlari vodorod peroksidi (H_2O_2), gidroksil-radikal (HO^*), gipoxloritlar (ClO^-) hisoblanadi. Me'yorda fagotsitlar gipoxlorit sintezi uchun maxsus ferment — mieloperoksidazani (MP) ajratgan holda vodorod peroksidini qo'llaydi. Mieloperoksidaza quyidagi reaksiyani katalizlaydi:



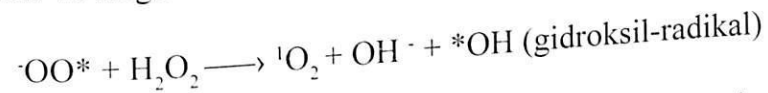
Gipoxlorit bakteriya hujayralari devorini buzadi va shu yo'l bilan bakteriyalarni nobud qiladi. Xlorid-ionlar ishtirokida H_2O_2 mieloperoksidazalarni ta'siri ostida haddan tashqari kuchli oksidant – gipoxlorit kislotasi ($HOCl$) hosil bo'ladi. Shuningdek, vodorod peroksidini peroksisomal uratoksidaza, glikolatoksidaza, aminokislotalarning D-oksidazasi ham hosil qilishi mumkin. H_2O_2 hujayra membranasi orqali hujayra ichiga kirib, mitoxondriyalarda nafas zanjirini boshqaruvida ishtirok etadi. H_2O_2 kuchsiz oksidlovchi bo'lib hisoblanadi va, odatda, katalaza va glutathionperoksidaza bilan oson zararsizlantiriladi;



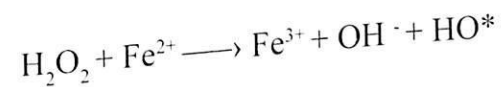
Superoksid radikallari va H_2O_2 ning manbayi bo'lib, sitozol ksantinoksidazasi, aldegidoksidaza, peroksisomal L-gulonolaktonoksidazasi, degidroorotatdegidrogenaza, mitoxondriyalar piridoksaminksidazasi, diaminoksidaza, NADPH-sitoxrom-c-reduktaza, endoplazmatik retikulumning NADH-sitoxrom-c-reduktazasi bo'lishi mumkin. Superoksid radikallarni hosil qiluvchi eng ko'p o'rganilgan ferment bo'lib, faol markazida Mo^{5+} saqlagan ksantinoksidaza hisoblanadi. Sog'lom hujayralarda u asosan NADHga bog'liq ksantindegidrogenazalar ko'rinishida namoyon bo'lib, turli patologik holatlarda oksidant hosil qiluvchi shaklga aylanadi.

Biologik tuzilmalarning shikastlanishi jarayonlarida superoksid radikallarning ishtiroki, ya'ni lipidlarning peroksidli oksidlanishining initsiatsiyasi, DNK molekulasi shikastlanishi, oqsillarning SH-gruphini oksidlanishi, fermentlarning inaktivatsiyasi, polisaxaridlar depolimerizatsiyasida hech qanday shubha uyg'otmaydi.

Biroq ko'p holatlarda bevosita shikastlantiruvchi ta'sir Gaber-Veys reaksiyasi jarayonida superoksid radikallari va vodorod peroksidining o'zaro aloqasi natijasida hosil bo'luvchi kuchli faollikka ega gidroksil radikallari va singlet kislorod orqali yuzaga keladi:



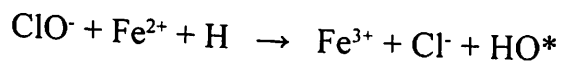
Gidroksil radikallarining H_2O_2 dan hosil bo'lishi shuningdek, valentligi o'zgaruvchan metall ionlari ishtirokidagi Fenton reaksiyalarida ham amalga oshadi:



Gidroksil radikallarining hosil bo'lishi atrofda hujayralar uchun achinarli oqibatlariga olib keladi, chunki HO^* organik molekular uchun yanada tajovuzkor va havfli dushman bo'lib hisoblanadi.

Gidroksil radikali kimyoviy jihatdan haddan tashqari faol va unga uchragan har qanday molekulani parchalaydi. U deyarli soniyalarda ($7 \cdot 10^{-10}$ soniya davomida) oqsillar, nuklein kislotalar, lipidlar bilan reaksiyaga kirishib, ularning hujayra tuzilmasini buzadi va yuqori zaharli birikmalar ko'rinishida bo'lgan erkin-radikal oksidlanish mahsulotlari – peroksidlar, aldegidlar, ketonlarning hosil bo'lishiga sabab bo'ladi. SH-guruhlar, gistidinli va oqsil aminokislotalarining boshqa qoldiqlariga ta'sir etib, HO^* ularni denaturatsiyalaydi va fermentlarni inaktivatsiyalaydi. Nuklein kislotalarda HO^* nukleotidlar o'rtasidagi uglevodli ko'priklarni buzadi va shu yo'l bilan DNK va RNK zanjirini uzadi, natijada hujayralarning mutatsiyasi va nobud bo'lishi yuzaga keladi. Hujayra membranasining lipid qavatiga joylashib olib, gidroksil radikali lipidlarning zanjirli oksidlanish reaksiyasini ishga tushiradi, bu esa membranalarni shikastlanishiga, ularning funksiyasini buzilishiga va hujayralarning nobud bo'lishiga olib keladi. Gidroksil radikal bilan Fe^{2+} oksidlanishi ERO jarayonini jadallashtiradi, natijada metgemoglobin hosil bo'ladi. Shunday qilib, HO^* — buzg'unchi radikal, radikal-qotil. Hozirgacha gidroksil radikalni maxsus zararsizlantirish xususiyatiga ega bo'lgan antioksidant tizim komponenti aniqlanmagan.

Gidroksil radikal nafaqat Gaber-Veys va Fenton reaksiyalarida hosil bo'ladi, balki temir ionlarining (Fe^{2+}) gipoxlorit bilan o'zaro ta'sirida ham hosil bo'ladi. Bunda gidroksil radikali Fenton reaksiyasiga nisbatan yanada ham yuqori darajada ajralib chiqadi:



Umumlashtirib, gidroksil radikalining hosil bo'lish reaksiyasini ko'rsatamiz:

- 1) $Fe^{2+} + HOOH \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + \cdot OH_2$;
- 2) $Fe^{2+} + ClO^- \rightarrow Fe^{3+} + Cl^- + \cdot OH$;
- 3) $\cdot OO^* + H_2O_2 \rightarrow {}^1O_2 + OH^- + \cdot OH$.

Superoksid radikallarining generatsiyasi makrofaglarni antigen bilan muloqotida yallig'lanish o'choqlarida kuchayadi. Ortiqcha miqdorda bo'lgan holatda superoksid radikallari, asosan ikki reaksiya natijasida, ya'ni uch valentli ionlardan ikki valentli ionlarning hosil bo'lishi va azot oksidini bog'lab olishda kuchli nohush ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Azot oksidi (NO) erkin radikallarning bir tipi bo'lib, azotning faol shakllariga kiradi, u so'nggi vaqtda eng jadal sur'atlarda o'rganilayotgan radikallardan biridir. NO qon tomirlari devorining endotelial va silliq mushakli hujayralari, fagotsitlar, asab va boshqa ko'plab hujayralar tomonidan hosil bo'ladi. Reaksiya gem saqlovchi fermentlar — NO-sintazalar tomonidan katalizlanadi. NO-sintazaning 3 izoshakli mavjud:

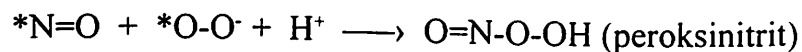
- neyronli (nNOS) – sinaptogenez va remodelirlanishni boshqaradi, uning faolligi Ca^{2+} ionlariga bog'liq bo'ladi;

- endotelial (e-NOS) – tomirlar tonusi va vazodilatatsiyani boshqaradi, faolligi kalsiyga bog'liq;

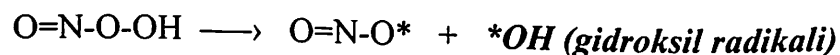
- indutsibel (i-NOS) – makrofagax va astrotsitlarda mavjud bo'ladi, u Ca^{2+} ga bog'liq emas, sitokinlar tomonidan indutsirlanadi.

Azot oksidi nisbatan turg'undir (hayot davomiyligi bir necha soniyani tashkil etadi) va signallarni o'tkazishda ikkilamchi vositachi sifatida ishlab, hujayra membranalari orqali o'tish qobiliyatiga ega. Tabiiy erkin radikal ($\cdot NO$) organizmda bir qator vazifalarni bajaradi. Birinchidan, CH-guruhlarini saqlagan birikmalar ishtirokida, NO dan tomirlar tonusi va arterial qon bosimini boshqarishda yetakchi rol o'ynaydigan, qon tomirlari devoridagi endotelial tomonidan ajralib chiquvchi «bo'shashish omili»ning (EDRF — Endothelium derived relaxing factor) o'tmishdoshi hosil bo'ladi. «Bo'shashish omili»ning yetishmasligi hafaqon kasalligiga, ortiqcha bo'lishi esa — gipotoniya olib keladi. Ikkinchidan, NO^* qon va to'qima makrofaglari tomonidan ajratiladi va zamburug'larga qarshi omil rolini o'ynaydi. NO^* ning sitotoksik ta'siri uning superoksid bilan bo'ladigan reaksiyasiga bog'liq, deb taxmin qilinadi. Azot oksidi juda reaktiv birikma bo'lib, atrofidagi molekulalar bilan masalan, zardob

albuminlari va gemoglobinlar bilan juda oson komplekslar hosil qiladi. Kislorod ishtirokida NO ning o'zi ham, uning komplekslari ham, nitrat va uning birikmalarini hosil qilish bilan asta-sekin oksidlanadi. NO ning yorug'likka sezuvchan komplekslari to'qimalarda mavjud bo'lib, yoritilganda parchalanishi haqida ma'lumotlar bor. Bu ultrabinafsha nurlarning yaqin sohachalari bilan nurlantirilganda qon tomir devorlarini bo'shash fenomeni – fotorelaksatsiyaga olib keladi. Superoksid radikallar miqdori oshganida NO ular bilan reaksiyaga kirishadi va to'qimalarda yallig'lanish xarakteridagi shikastlanishlarni keltirib chiqaruvchi, sitotoksik peroksinitritni hosil qiladi:



Mazkur reaksiyada hosil bo'luvchi peroksinitrit, *ON ning hosil bo'lishi bilan parchalanishi mumkin:



Peroksinitrit va gidroksil radikalining hosil bo'lishi hujayralarni shikastlanishiga olib keladi. Agar «*NO + superoksid» tizimning shikastlantiruvchi ta'siri kasallik chaqiruvchi mikroorganizmlarga qaratilgan bo'lsa, juda yaxshi. Agarda bu xususiy hujayra va to'qimalarga qaratilgan bo'lsa, yomondir. Shuning uchun qon oqimining NO* ajraluvchi qismlarida (qon bosimining zaruriy sozlovchisi sifatida), superoksid radikallari bo'lmasligi kerak. Buning uchun jumladan, mazkur joylarda superoksid radikallarini yo'qotuvchi ferment – SOD sintezlanadi.

Gipoksiya va miyada N-metil-D-aspartat (NMDA)-retseptorlarining qo'zg'alishida nNOS ta'siri ostida NO* ishlab chiqarilishi kuchayadi. Bunda NO-radikallari neyron DNKsiga shikastlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi, uning superoksid radikali bilan o'zaro ta'siri esa peroksinitrit va gidroksil anionining hosil bo'lishiga olib keladi. Tomirlarni toraytirish xususiyatiga ega bo'lgan superoksid anion NO-radikalni bog'lab oladi, reaksiya jarayonida hosil bo'lgan

peroksinitrit esa vazospazm holatini chaqiradi. Ba'zi mualliflarning taxminiga ko'ra, gipoksiyada yurak ritmi boshqaruvini barorefleks sezuvchanligini yo'qotilishi, peroksinitrit ta'siri ostida Nucleus ambiguus (noaniq yadroli) hujayralarini tanlab nobud bo'lishi bilan bog'liqdir, buning natijasida esa taxikardiya yuzaga keladi.

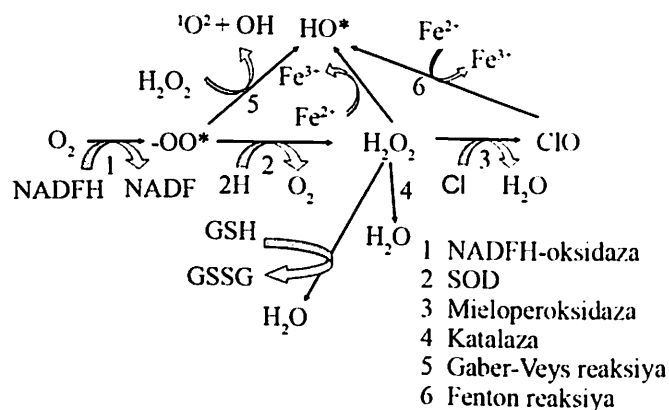
Temir va boshqa ko'plab biologik ahamiyatli metallar NO-molekulalarining toq elektronlarini bog'lab olish qobiliyatiga ega bo'ladi. Metall saqlovchi oqsillarning NO bilan bog'lanishi, gem va gem bo'lmagan temirlar saqlagan fermentlarning ingibirlanishiga olib keladi. Bunda sitoxromoksidazalar, P-450 sitoxromi, oksidoreduktazalar, nitroreduktazlar, NOS va boshqalarning faolligini pasayishi tiklanuvchan yoki tiklanmaydigan bo'lishi mumkin.

O'sma o'sishi supressori bo'lmish p-53 oqsilini to'planishi bilan bog'liq bo'lgan NO ning hosil bo'lishi apaptoz induksiyasiga olib keladi. Superoksid anioni ham apaptoz induksiyasini chaqirishiga qaramasdan, muvozanatlashgan proporsiyada ushbu ikki radikalning bir vaqtda mavjud bo'lishi kesishgan himoya effektini yuzaga keltiradi va apaptoz sezilarli darajada to'xtaydi.

Azot oksidi sitoxromoksidaza faol markazida mis ionlari hamda a₃ sitoxromi bilan kislorodni bog'lab olishda raqobatlashib, mitoxondriyalarda nafas olishni boshqaradi. Shunday qilib, NO mitoxondriyalarda nafas olishni ingibirlaydi va membrana potensialini yo'qotib, ATF hosil bo'lishini to'xtatadi. Sitoxromoksidazaning raqobatchi ingibitori bo'lib hisoblangan va kislorod bilan raqobatlashuvchi NO, kislorod bosimi qancha kam bo'lsa, shuncha ko'p zaharlilikni namoyish etadi, bu esa gipoksiyada kuzatiladi.

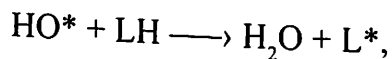
Semixinonlar. Koenzim Q (semiubixinon, *QH) radikallari KFSH ning muhim manbayi bo'lib hisoblanadi. Ular NADN-ubixinonreduktaza va ubixinon-sitoxrom-s-reduktazalar ta'siri ostida bir elektronli oksidlanishda – ubixinol (QH₂) (gidroxinon), yoki bir elektronli qaytarilishda – ubixinon (Q) hosil qiladi. Me'yorda mazkur radikal mitoxondriyalarda elektronni tashish jarayonida oddiy ishtirokchidan ko'p bo'lmagan ahamiyatga ega, ammo aynan u havfliligi ancha yuqori bo'lgan kislorod radikallari – superoksid

radikali va gidroksil radikallari manbayi bo'lishi mumkin. Muhim KFSHlarining hosil bo'lishi va o'zaro ta'sirining umumiy sxemasi 12.1-rasmda ko'rsatilgan.



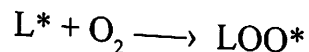
12.1-rasm. KFSHning hosil bo'lishi va o'zaro ta'sir mexanizmlari

Ikkilamchi radikallar. Ikkilamchi erkin radikallarni hosil bo'lishini klassik yo'li, biologik membranalar tarkibiga kiruvchi polito'yinmagan yog' kislotalari (LH) va qon plazmasi lipoproteinlarining peroksidlanishi natijasida *lipid radikallarining* hosil bo'lishi hisoblanadi. Shuningdek, gidroksil va superoksid radikallar ham ikkilamchi radikallar bo'lishi mumkin. Lipid radikallari – yog' kislotasining lipid radikali (L^*), peroksid radikali (LO^*), lipoperoksid radikali (LOO^*) quyidagi reaksiyalar natijasida hosil bo'ladi:

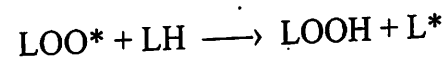


Bunda, LH — polito'yinmagan yog' kislotasi.

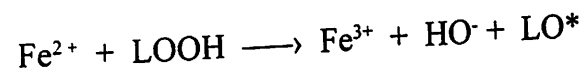
Lipid radikali (L^*) muhitda erigan molekulyar kislorod bilan reaksiyaga kirishadi, bunda lipoperoksid radikali (LOO^*) hosil bo'ladi:



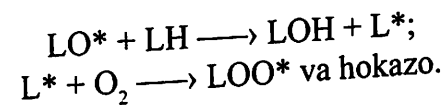
Ushbu radikal qo'shni fosfolipid molekulalaridan birini lipid gidroperoksidi (LOOH) va yangi lipid radikali – L^* ning hosil bo'lishigacha hujum qiladi:



Lipidlarning peroksidatsiyasini sezilarli tezlashishi ikki valentli temir ionlarining uncha katta bo'lmagan miqdori ishtirokida kuzatiladi. Bunday holatlarda, Fe^{2+} ni lipidlar gidroperoksidi bilan o'zaro ta'siri natijasida, zanjirning tarmoqlanishi yuzaga keladi:



Hosil bo'lgan LO^* radikali lipidlarning oksidlanishini yangi zanjirini initsiiraydi:



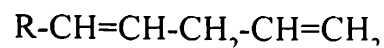
Lipidlarning erkin-radikal oksidlanish reaksiyasi zanjir mexanizmi bo'yicha ketadi, ya'ni oksidlanish zanjiri miqdorining ortishi (tarmoqlanishi) hisobiga jarayonni ko'chki sifatida kuchayishi bilan tavsiflanadi.

Lipidlarning peroksidlanish reaksiyasini 4 bosqichi ajratiladi: zanjirning initsiirlanishi, zanjirni davom etishi, tarmoqlanish va zanjirni uzilishi.

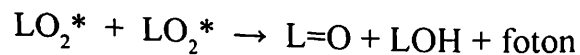
To'yinmagan yog' kislotalarini erkin radikallarga nisbatan yuqori ta'sirchanlikda bo'lishi ularning tarkibida ikkilamchi bog'larning mavjudligi bilan bog'liqdir. Yog' kislotalari molekulasidagi C-H bog'ining uzilishida hosil bo'ladigan energiya, ikkilamchi bog'ga nisbatan α -uglerod atomida eng kam miqdorda bo'ladi. Shu asosda nisbatan α -uglerod atomida eng kam miqdorda bo'ladi. Shu asosda yog' kislotalari tarkibida ikkilamchi bog'larni ortishi bilan yog' kislotalarining peroksidlanishining ortishi tushuntiriladi. Barcha polito'yinmagan yog' kislotalarida (linol, linolen, araxidon, eykozo-

pentaen va boshqalar) mavjud bo'lgan divinilmetan tuzilma vodorod atomini ajralish reaksiyasiga oson kirishadi, bu esa yetarli darajada turg'un erkin radikallarning hosil bo'lishiga, kislorod ishtirokida esa — radikal zanjirlarini initsirlanishiga, ya'ni autooksidlanishni odatiy reaksiyasini ketishiga olib keladi. Jarayonning birinchi bosqichida gidroksil radikal polito'yinmagan yog' kislotalarining (LH)-CH=CH-guruhlarida joylashgan -CH- guruhlaridan protonni siqib chiqaradi. Bunda polito'yinmagan yog' kislotalarining molekullari yog' kislotalarining alkil radikaliga (L*) aylanadi, molekulada ikkilamchi bog'ni delokalizatsiyasi yuzaga keladi va ikkilamchi bog'larni tutash tizimi paydo bo'ladi.

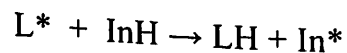
Ikki ikkilamchi bog'ni birga kelishi kuzatilgan molekullar *dien konyugatlari* deb nomlanadi:



Dien konyugatlardan ularga keyinchalik gidroksil radikallarini ta'sir etishi natijasida membrana lipidlarining yog' kislotalari gidroperoksidi – ROOH (LOOH) hosil bo'ladi, ular membranani gidrofob qavatida gidrofil "teshik"ning paydo bo'lishiga sabab bo'ladi. Lipoperoksid radikallari disproporsiyalanish reaksiyasida o'zaro bir biriga ta'sir etishi mumkin. Radikallarning LO_2^* disproporsiyalanish reaksiyasi shunisi bilan qiziqki, u o'zidan yorug'lik ajratishi — xemilyuminessensiya bilan birga kuzatiladi:

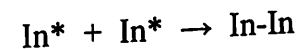


Zanjirning uzilishi, shuningdek, tizimda erkin radikallarni «tutib qoluvchilari» — lipidlarning erkin-radikal oksidlanishining ingibitorlari (InN) mavjudligida ham yuzaga keladi:

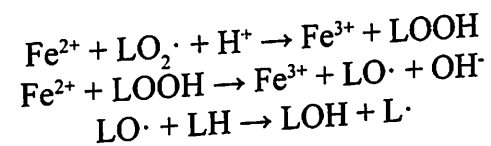


Radikallarni tutib qoluvchi molekullar qatoriga E vitamini, ayollar jinsiy gormonlari, ubixinon va ko'plab boshqa birikmalar

kiradi. Ushbu birikma radikallari (In^* — ingibitor radikallari) yog' kislotalari molekulasidan vodorod atomini uzib olish uchun yetarli darajada faol emas va shu sababli oksidlanishning yangi zanjirlarini initsirlamaydi. Antioksidantlarning reaksiyada hosil bo'lgan radikallari (In^*), odatda, zaharli emas va tezda yo'qoladi, masalan, bir biri bilan o'zaro ta'sirlanishi natijasida:



Ayrim paytlarda antioksidant ta'sirga o'zgaruvchan valentlikka ega metall ionlari, jumladan Fe^{2+} ionlari ham ega bo'ladi. Ular shuningdek quyidagi reaksiyalardan birida erkin radikallarni ushlab qolish qobiliyatiga ega:



Peroksidlanish reaksiyalarining tezligi reaksiyaning asosiy ishtirokchilari — erkin radikallar, gidroperoksidlar, temir ionlari nisbati bilan belgilanadi. Yuqori reaksiya qobiliyatiga ega bo'lgan aldegid guruhlarida joylashgan qirralarda peroksid radikallari bo'laklarga bo'linib ketadi. Agarda uzilish ikki tomonlama sodir bo'lgan bo'lsa, bunday holatlarda malon dialdegidi ($O=CH-CH_2-CH=O$) hosil bo'ladi.

Shunday ma'lumotlar borki, turli yog' kislotalarining peroksidlanish tezligi yog'lar peroksidlanishi rivojlanishining alohida yo'llarida turli nisbatlarda kechishi va turli mahsulotlarni hosil qilishi mumkin. Masalan, araxidon kislotaning katta qismi malon dialdegidigacha oksidlanishi mumkin, linolen kislotaning peroksidlanish mahsuloti bo'lib, asosan, 4-gidroksi-2-nonenal hisoblanadi. Yog'larning peroksidlanishining karbonil mahsulotlari ularning inaktivatsiyasini chaqirgan holda, nuklein kislotalari va boshqa oqsillar (shu jumladan, antioksidant tizim fermentlari) bilan adduktarni (ikki molekula o'zaro to'liq birlashadi) yengil hosil qiladi. Yog'larning

karbonil mahsulotlarini zararsizlantirilishi sitozolda amalga oshiriladi, konyugirlangan dienlar, trienlar va lipid radikallarining rekombinatsiya mahsulotlari, fikrimizcha qayta foydalanilmaydi. balki hujayralarda lipofussin granulari ko'rinishida oksidlangan oqsillar bilan birgalikda to'planadi. Atsilgidroperoksidlar spetsifikligi past glutathionperoksidazalar ishtirokida parchalanadi, MDA to'qimalarda spetsifikligi past aldegiddegidrogenazalar, shuningdek glyukozo-6-fosfatdegidrogenazalar va alkogoldegidrogenazalar ta'siri ostida CO₂ va atsetatgacha parchalanadi.

12.3. Antioksidantlar

Antioksidantlarning eng keng qo'llaniladigan tasnifida ularni birlamchi (oksidlanishning uziluvchi zanjiri) va ikkilamchi (yangi zanjirlar initsiatsiyasining oldini oluvchi) turlarga bo'linadi. Antioksidant ta'sir mexanizmi erkin radikallarni chetlashtirish, gidroperoksidlarni buzish, o'zgaruvchan valentlikka esa metall ionlarini bog'lab olishdan iborat. Qoidaga ko'ra, amalda bir necha ta'sir mexanizmlarining birga kelishi o'z o'rniga ega bo'lib, antioksidant samarasi shular bilan bog'liqdir.

O'zaro sinonim bo'lmagan antiradikal va antioksidant faolliklarni ajratish qabul qilingan. *Individual antioksidantning antiradikal faolligi* (antiperoksidal faollik) — har bir antioksidant uchun doimiy bo'lgan xususiyat bo'lib, uning radikallarida biror bir qo'shimcha reaksiya bo'lmasa, peroksil radikallari bilan kechadigan reaksiyaning tezlik konstantasi k₇ bilan tavsiflanadi. Peroksil radikallari miqdori lipidlarning erkin-radikal reaksiyalari tezligini belgilaydi. Bundan tashqari, peroksil radikallari bilan antioksidant fermentlari reaksiyaga kirishmaydi, ularni faqat oksidlanishning erkin radikal jarayonlari ingibitorlari faolsizlantirishi mumkin.

Organizmning antioksidant tizimi (AOT) oksidlanishli shikastlanishlarni bartaraf etadi va ularni tarqalishini nazorat qiladi, u shikastlangan molekulalarning reparatsiyasi, chiqarib yuborish va ularning o'rnini boshqa molekulalar bilan almashtirish mexanizmlarni o'z ichiga oladi.

Antioksidant tizimi fermentativ (superoksiddismutaza, katalaza, glutathionperoksidaza, glutathion-S-transferaza, seruloplazmin) va nofermentativ (tioredoksinlar, ubixinon, α -tokoferol va boshqalar) komponentlari ko'rinishida namoyon bo'ladi. Tabiiy (biologik) va sun'iy antioksidantlar mavjud. Bioantioksidantlarga α -tokoferol (eng kuchli antioksidant), ubixinon, bioflavonoidlar, steroid gormonlar, vitaminlar: A, K; β -karotin, askorbin kislotasi, oltingugurt saqllovchi birikmalar — sistein, glutathion; tiroksin, shuningdek temirni biriktirib oluvchi oqsillar: seruloplazmin, gaptoglobin, gemopeksinlar kiradi. Sun'iy guruh antioksidantlariga dibunol, fenozanlar, oksipiridinlar kiradi.

Kimyoviy xususiyatiga bog'liq holda suvda eruvchi (gidrofil) va yog'da eruvchi (gidrofob) antioksidantlar farqlanadi. Yog'da eruvchi antioksidantlar (α -tokoferol, karotinoidlar) lipid qavatiga tushirilgan oqsillar va fosfolipidlar kabi biomembranalarning asosiy tuzilmaviy komponentlarini himoya qilishda yetakchi rol o'ynaydi. Suvda eruvchi antioksidantlar (tiol birikmalari, askorbin kislota), o'z navbatida suvli muhitda — hujayra sitoplazmasi yoki qon plazmasida u yerga tushgan erkin radikallarni faolsizlantirib, himoya ta'sirini namoyish etadi. Antioksidant xususiyatiga ega bo'lgan mikroelementlar qatoriga selen, rux, mis, magniy va kobalt kiradi. AOTning turli komponentlarini o'z vazifasini bajarishi chambarchas o'zaro aloqani talab etadi. Antioksidant tizimning barcha komponentlarining umumiy ta'siri organizmning umumiy antioksidlovchi faolligi degan nomni oldi.

Oksidlashga qarshi umumiy faollik qon plazmasi va organizmning alohida to'qimalariga xosdir. Uning namoyon bo'lish darajasiga bog'liq holda insonlardagi barcha a'zolari 3 guruhga bo'lish mumkin. I guruh – fosfolipidlarning yuqori miqdori va antioksidantlarning yuqori konsentratsiyasini saqlagan to'qimalar. Bu guruhga asab to'qimalari: bosh miya po'stlog'i, miyacha, epifiz, gipofiz, ko'ruv to'qimalari: do'mboqchasi, orqa miya, shuningdek o'pka kiradi. II guruh — fosfolipidlarning o'rtacha miqdorini va antioksidantlarning o'rtacha konsentratsiyasini saqlagan to'qimalar. Bu guruhga jigar, taloq,

buyraklar, me'da, qalqonsimon bez va prostata kiradi. III guruh — past antioksidant faollikka ega bo'lgan va past darajada fosfolipidlar saqlagan to'qimalar: teri osti yog' kletchatkasi, mushaklar, ayrisimon bez, me'da osti bezi kiradi.

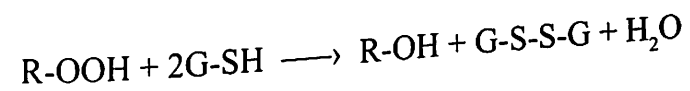
Antioksidant himoya fermentlari. Superoksiddismutaza. SOD ikki superoksid radikallarni bir-biri bilan ta'sirlantirib, dismutatsiya reaksiyasini katalizlaydi va zaharli hisoblanadigan OO^{\bullet} ni kamroq zaharli vodorodperoksidiga aylantiradi. SOD faolligini 80% dan ortig'i sitozolda, qolgan 20%i esa organellalarda, asosan mitoxondriyalarda kuzatiladi. SODning faol markazi mis, rux va margenets saqlaydi, shu bilan bog'liq holda SODning 3 izoshakli ajratiladi. Fermentning rux-mis saqlovchi shakli ikki bir xil subbirlikdan tashkil topgan bo'lib, ularning har birida sulfgidril ko'prikchali polipeptid zanjiri, bir sulfgidril guruhi va atsetillangan yakuniy aminokislota bo'ladi. Margenets saqlovchi SOD to'rt subbirlikdan tashkil topgan. Taxminlarga ko'ra, rux atomlari oqsil molekulasiining stabilizatsiyasi uchun xizmat qiladi, mis atomlari esa navbat bilan bir superoksid radikali yordamida qaytarilib, bevosita katalizda ishtirok etadi. Rux, mis va margenetsga bog'liq bo'lgan SODning eng yuqori faolligi jigarda aniqlanadi. SOD faolligining keskin kamayishi kalamushlar jigarida gipoksiyaning rivojlanishi jarayonida qayd etiladi. Faollikning pasayishi substratning (superoksid-anion) ortiqchaligi oqibatida yuzaga keladigan ingibirlanish natijasi sifatida tushuntirilishi mumkin.

Superoksiddismutaza va boshqa bir qator reaksiyalar natijasida hosil bo'layotgan H_2O_2 konsentratsiyasi hujayralarda ortar ekan, u **katalaza** tomonidan zararsizlantirilishi zarur, chunki vodorod peroksidining oksidlovchilik xususiyati superoksid-anionlarnikidan kam emasdir, shuning uchun ham u hujayraga havf tug'diradi. Katalaza asosan peroksisomalar, shuningdek sitozol va mitoxondriyalarda saqlanadi. Fermentning o'ziga xosligi shundaki, u ham katalaza, ham peroksidaza faolligiga ega, hujayradagi bir qism H_2O_2 glutationperoksidaza tomonidan parchalanadi. Katalaza huddi SOD kabi juda faol fermentlar qatoriga kiradi. U deyarli hech qanday aktivlanish energiyasini talab etmaydi va u tomonidan katalizlanadigan reaksiyalar tezligi N_2O_2 ning

diffuziyasi orqali belgilanadi. Katalazaning bir molekulasini 1 daqiqada H_2O_2 ning 44 000 molekulasini parchalash qobiliyatiga ega. Bir juft superoksiddismutaza va katalaza — bu juda kuchli antioksidlovchi tandem bo'lib, u erkin radikallar reaksiyasining ketish imkoniyatini nazariy jihatdan rad etadi.

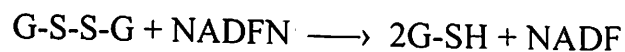
Hujayra ichida kislorodning oraliq mahsulotlar darajasini boshqaruvida muhim rolni **glutation tizimi**: qaytarilgan glutation (G-SH), glutationperoksidaza (GP) va glutationreduktazalar (GR) o'ynaydi. Mazkur mustahkam tizim bevosita kislorodning faol shakllarini zararsizlantiradi, yohud huddi organizmning ikkinchi himoya tizimi singari (mikrosomal fermentlar va SOD), birinchi tizim ishini to'g'rilaydi va tugallaydi yoki uning xatolarini to'g'rilaydi. Tiklangan glutation (G-SH) γ -glutamilsisteinilglitsin tripeptidi bo'lib hisoblanadi. U o'z tarkibida vodorod atomini parchalash qobiliyatiga ega bo'lgan faol SH-guruhini saqlaydi. G-SHning samarasi askorbat, tokoferol hamda KFSHga nishon bo'lgan ba'zi hujayra oqsillarini qaytarishi bilan bevosita bog'liq bo'lishi mumkin. Glutationning SH-guruhlari oqsil molekulasidagi SH-guruhga nisbatan juda ham oson oksidlanadi va shu tariqa oqsillarni oksidlanish modifikatsiyasidan himoya qiladi. Shuningdek, glutation erkin radikallar bilan yuqori tezlikda reaksiyaga kirishadi va bunda kislorod ishtirokida oksidlangan shaklga o'tadi.

Hujayralardagi kislorodning konsentratsiyasi G-SH miqdori bilan monand ekan, peroksidradikallar doimo hosil bo'lib turadi. Bunday holatlarda G-SHning vazifasi, glutationperoksidaza bilan katalizlanadigan reaksiyalar natijasida hosil bo'ladigan peroksid birikmalarini inaktivlash hisoblanadi:



Glutationperoksidaza vodorod peroksidi, to'yinmagan yog' kislotalarining gidroperoksidi, xolesterin, kortikosteroid gormonlari, peroksidlangan DNK, prostaglandinlar biosintezining oraliq mahsulotlarini tiklash qobiliyatiga ega. To'qimalarda GPning

biosintezi uning faol markaziga kiruvchi selenning mavjudligiga bog'liq. GPning uncha katta bo'lmagan faolligi jigarda aniqlangan. Bunda faollikning 70 %i fermentning sitozol fraksiyasiga, 28 %i — mitoxondriyaga, faqat—2%i mikrosomal valizosomal faollikka to'g'ri keladi. Fermentning antioksidlovchi ta'sir mexanizmi asosida uning glutationga bo'lgan absolyut spetsifikligi va peroksidli substratlarga nisbatan spetsifiklikning yo'qligi yotadi. Qaytarilgan glutationni ba'zi ekzo- va endogen moddalar, jumladan membrana fosfolipidlarining to'yinmagan yog' kislotalari gidroperoksidlariga birikishi, glutation-S-transferaza tomonidan katalizlanishining natijasida ularning detoksikatsiyasi va keyinchalik organizmdan chiqarib yuborilishiga olib keladi. G-SHning oksidlanishida hosil bo'lgan glutationdisulfid hujayralarda qaytarilgan glutationga ($1 \cdot 10^{-4}$ - $50 \cdot 10^{-4}$ M) nisbatan juda kam ($6 \cdot 10^{-6}$ - $200 \cdot 10^{-6}$ M) konsentratsiyalarda mavjud bo'ladi, biroq uning konsentratsiyasini o'zgarishi ba'zi fiziologik jarayonlarni boshqarilishi uchun katta to'siq bo'lishi mumkin. Shuning uchun glutationning glutationreduktaza tomonidan katalizlanadigan reaksiyasi natijasida uning uzluksiz qaytarilishi yuzaga keladi:

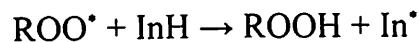


Glutationreduktaza (GR) molekulyar og'irligi 102000–250000 bo'lgan flavoproteid bo'lib hisoblanadi (qaysi a'zodan ajratib olinganligiga bog'liq holda). Ferment molekulasida har birida bittadan FAD saqlagan, molekulyar og'irligi 44000 va 60000 bo'lgan 2 sub-birlikdan tashkil topgan. Enzimning faolligi organizmga oziq-ovqat mahsulotlari bilan riboflavin yetarli darajada tushmaganda pasayadi. GR glutationdisulfid muvozanatini ushlab turuvchi fermentlar zanjirining limitlovchi bo'g'ini bo'lmaganligiga qaramasdan, uning *in vivo* tormozlanishi peroksidli birikmalarni inaktivlanish samaradorligiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Qaytarilgan glutation jigarda kechuvchi detoksikatsion mexanizmlarda muhim rol o'ynaydi, ularning eritrotsitlardagi miqdorining o'zgarishi patologik jarayonlar faolligini baholashda yuqori informativlikka ega bo'lib, farmakoterapiya samaradorligining mezonini bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Glutationdisulfidning qaytarilish reaksiyasining samaradorligi hosil bo'layotgan NADFning qaytarilish tezligiga sezilarli darajada bog'liq bo'ladi. NADFning qaytarilishi uglevodlarning almashinuv yo'lidagi pentozofosfat yo'li fermentlari tomonidan katalizlanuvchi reaksiyalar natijasida amalga oshadi. Pentozofosfat yo'lining NADFning hosil bo'lishiga javobgar oksidlanishli reaksiyalarining tezligi glyukozo-6-fosfatdehidrogenaza (G-6-FDG) faolligi bilan limitlanadi, pentozofosfat sikli reaksiyalari esa umuman olganda glutationdisulfid muvozanatni ushlab turuvchi jarayonlar zanjirida limitlovchi bo'g'in bo'lib hisoblanadi. EROning jadallashishi hujayralarda nafaqat AOT fermentlarining faollashishiga, balki pentozofosfat yo'li fermentlarining ham faollashishiga olib keladi. AOTning turli komponentlarining normal funksiyasi hujayra metabolismining boshqa tizimlari bilan chambarchas o'zaro bog'liqlikni talab etadi. Lipidlarning reparatsiya tizimini ishlashi uchun hujayrada doimiy ravishda koferment A bilan bog'langan yog' kislotalarining zaxirasi mavjud bo'lishi talab etiladi. Shuningdek, tokoferollar regeneratsiyasining mikrosomal tizimlari ham muhim rol o'ynaydi.

Bioantioksidantlar. *α-Tokoferol (vitamin E)* — hujayra membranasi joylashgan o'ta muhim yog'da eruvchi antioksidantdir. *α-tokoferol* o'zaro tutash bo'lgan qo'sh bog'li fenol halqasini saqlaydi, shuning uchun u erkin radikallarga elektronlarini oson berib, ularni turg'un mahsulotlarga tiklaydi. Bunda hosil bo'lgan fenoksil-radikal o'z holicha o'ta turg'un bo'lib, zanjirni davom etish reaksiyalarida ishtirok etmaydi.

Boshqa antioksidantlar, oldida, E vitaminining afzalligi shundaki, u o'ta yuqori darajadagi antioksidant ta'sirga egadir. *α-Tokoferol*ning ta'sir samaradorligi uning ikki xususiyati asosida yuzaga keladi. Birinchidan uning erkin radikallar bilan bevosita o'zaro ta'sirlashish qobiliyati hisobiga antiradikal faollik yuqoridir. Ikkinchidan ushbu vitamin membrana lipidlaridagi polito'yinmagan yog' kislotalari bilan mustahkam kompleks hosil qilib, membrana lipid biqatlamini turg'unlashtiradi. *α-Tokoferol*ning erkin radikallar bilan o'zaro ta'siri tenglamasi bilan amalga oshiriladi,



bu yerda vitamin E (In) vodorodning donori sifatida ishtirok etadi. Ushbu reaksiyaning tezlik konstantasi $10^6 \text{ l/mol}\cdot\text{s}$ tartibiga ega bo'lib, u boshqa antioksidantlarga nisbatan 1–2 tartib yuqorida turadi. Bu tokoferollarga yog'larning peroksidlanish jarayonlarini boshqarish imkonini beradi, chunki ularning hatto juda oz miqdori ham, peroksid radikallari bilan bog'lanish darajasining yuqoriligi natijasida, oksidlanish tezligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi.

α -Tokoferol singlet kislorod bilan 2 yo'l orqali ta'sirlashadi: fizik (so'ndirish) va kimyoviy – o'ta noturg'un gidroperoksidanionning hosil bo'lishi. Singlet kislorodning α -tokoferol tomonidan so'ndirilishi dominant jarayon bo'lib hisoblanadi. Superoksid-radikal bilan o'zaro ta'sir xromanoksil radikallarning hosil bo'lishiga olib keladi. Kislorodning faol shakllari bilan α -tokoferolning o'zaro ta'siri natijasida hosil bo'lgan xinon strukturali mahsulotlar elektron-transport zanjiri (ETZ) komponentlaridagi ortiqcha elektronlarni biriktirib olishi mumkin. Bu holatda tokoferolning ingibirlovchi ta'siri uning kislorodning faol shakllari generatorlari — ETZga raqobati natijasida yuzaga kelishi mumkin.

Maksimal antiradikal faolikka ega bo'lgan tokoferollar ko'pincha, hosil bo'layotgan xromanoksil radikallarining yuqori reaksiya qobiliyati natijasida, past antioksidantlik xususiyatiga ega bo'ladi. Biroq tizimda xromanoksil radikallarini reaksiya muhitidan chiqarib yuborish qobiliyatiga ega bo'lgan moddalar mavjud bo'lsa yoki tokoferollarning oksidlangan shakllari tiklansa, antioksidant faollikning ortishi kuzatiladi. Masalan, askorbin yoki limon kislota ishtirokida xromanoksil radikallar boshlang'ich holatgacha tiklanadi, bu ularning turg'un darajasini ushlab turadi, oqsillarga shikastlantiruvchi ta'sir ko'rsatish qobiliyatiga ega bo'lgan zaharli tokoferilxinonning hosil bo'lishining oldini oladi. Keyinchalik oksidlangan askorbin yoki limon kislota oksidlangan glutathion ta'siri ostida qaytariladi, ammo qaytarilgan NADFN ishtirokida glutathionreduktazalar ta'siri ostida zudlik bilan regeneratsiyaga uchraydi. Regeneratsiya

sikllarining bunday tizimlari tokoferil radikalining nojo'ya reaksiyalarini istisno qilgani holda, α -tokoferolning nafaqat yuqori antiradikal, balki antioksidant faolligini ham ta'minlaydi. Tokoferil-radikal va tokoferilxinonlarning tokoferol hamda tokotrienollarga regeneratsiyasi shuningdek bioflavonoidlar, glutathion, qaytarilgan lipoat kislota, ubixinon, letsitin va boshqa fosfolipidlar, karnozin, anserin, β -karotin, K vitaminlari ishtirokida kechadi. Ko'rsatilgan qaytaruvchilar bilan E vitaminining qo'llanilishi yaqqol namoyon bo'lgan ta'sir sinergizmiga egadir.

E vitaminining ta'siri ostida membrana bilipid qavatining turg'unligi, uning fitil yon zanjiri bilan yog' kislotalari o'rtasidagi spetsifik fizik-kimyoviy o'zaro ta'sir hisobiga erishiladi. Bunday o'zaro ta'sir natijasida membranalar lipid matriksining suyuq kristall strukturasini tartiblashishi va uglevodorod zanjirlarini yanada zichroq joylashishi yuzaga keladi, bu esa membranalarning gidrofob qismidagi mikroqovushqoqlikni o'zgarishiga olib keladi. E vitamini yetishmaslik holatlarida membranalarning mikroqovushqoqligi pasayadi.

α -Tokoferol kiritilganda ma'lum substratlar uchun hujayra membranasining o'tkazuvchanligida o'zgarishlar yuzaga keladi, buning natijasida hujayraning oksidlanish-qaytarilish imkoniyatlari ham o'zgaradi. Demak, E vitamini ta'siri ostida NADFN miqdori ortadi va NADF/NADFN va NAD^+/NADN nisbati kamayadi. Bu NAD^+ va NADF/NADFN va NAD^+/NADN nisbatini boshqaruvchi glutamatdehidrogenazalar, ALT, AST, NADN nisbatini boshqaruvchi glutamatdehidrogenazalar, ALT, AST, shuningdek, NADFN sintezini katalizlovchi NAD-kinazalarning faollashishini o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bundan tashqari ye vitamini, asosiy vazifasi hujayralarni N^+ i ye lardan «ozod qilish» bo'lgan, ubixinonga bog'liq fermentlar sintezini stimullaydi. α -Tokoferolning yetishmasligida N^+ i ye larning hosil bo'lishini kuchayishi fonida glikoliz fermentlari faolligini ortishi bilan kuzatiladi, bu morfologik jihatdan sarkoplazmatik retikulumning qisqarishi fonida mitoxondriyalarning gipertrofiyasi bilan yaqqol namoyon bo'ladi. Bularidan tashqari, bu holatda hujayra membranalarning mikroqovushqoqligini kamayishi va yog'larning peroksidlanishining faollashishi kuzatilib, bu metabolik jarayonlar dezintegratsiyasiga

olib keladi. ye vitaminining membranotrop ta'siri nafaqat membrana fosfolipidlarining zaruriy zichligini saqlaydi, kislorodning atsil zanjirlarga kirib borishini chegaralaydi, peroksid radikallarining hosil bo'lishiga qarshilik qiladi, balki biomembranalarda antioksidant vazifani bajarish uchun sharoitlarni ham ta'minlab beradi. ye vitamini antioksidant sifatida boshqa komponentlar bilan yanada samarali ta'sir ko'rsatadi.

Shunday qilib, barcha biologik membranalarda joylashgan α -tokoferol o'zining lipofilligi sababli, lipidlarning antioksidlovchi faolligiga ham, ularning strukturaviy holatiga ham ta'sir ko'rsatadi. α -Tokoferolning gomeostazni ushlab turuvchi mexanizm sifatida qabul qilingan apoptoz jarayonlariga ingibirlovchi ta'siri qayd etilgan. α -Tokoferolning hujayra immunitetini amalga oshirishdagi, kanserogenez jarayonlaridagi ishtiroki o'rganilmoqda. Uning noantioksidant xususiyatlari to'g'risidagi masalalar yanada ko'proq muhokama qilinmoqda: α -tokoferol va uning tokoferol-saqllovchi oqsillar bilan kompleksining huddi steroid gormonlari ta'siri kabi izolyatsiyalangan yadro va yadro ichi strukturalarida RNK sintezida ishtiroki ko'rsatilgan. α -Tokoferollarning araxidon kislotalari almashinuvi, prostaglandin va leykotrienlarning hosil bo'lishi bilan bog'liq bo'lgan fermentlar faolligiga ta'sir ko'rsatish qobiliyati aniqlangan. E va C vitaminlarining birga kelishi askorbin kislota uchun — biomembranaga yaqin bo'lgan suvli muhitda, tokoferol uchun esa — membrana biqavatida hujayralarni additiv mexanizm bo'yicha himoyasini amalga oshirishga imkon beradi. Ushbu kompleksni allo- va autoantigen tolerantlikka bo'lgan ijobiy ta'siri ko'rsatilgan. Shuningdek, "vitamin E – vitamin C – selen", "vitamin E – vitamin A – selen" kabi uchlamchi va "ubixinon – vitamin E – vitamin A – bioflavonoidlar" kabi yanada murakkab tizimlarda sinergizm kuzatiladi.

Bioflavonoidlar — turli o'simliklarning suvli ekstraktlarida saqlanuvchi, polifenollarning katta guruhidir. Ba'zi bioflavonoidlar gidroksil-radikallar qopqoni sifatida ta'sir ko'rsatadi (katexin, epikatexin, rutin). Boshqalari (kversetin) gidroksil miqdorini

kamaytirmaydi, ammo superoksidanion-radikal (SOD-simon faollik) mahsulotini ingibirloydi. Uchinchilari (morin) gidroksilga ham, superoksidanion-radikalga ham ta'sir etmaydi, biroq, shunga qaramasdan yuqori antioksidant faollikni namoyon etadi.

Karotinoidlar — qizil va zarg'aldoq rangli o'simlik pigmentlari. Yog'da eruvchi antioksidantlarga kiradi. Ular ichida hammaga ma'lum bo'lgani β -karotin bo'lib, u A vitaminining o'tmishdoshi bo'lib hisoblanadi. Barcha karotinoidlar u yoki bu darajada singlet kislorod uchun qopqon bo'lib hisoblanadi. Karotinoidlar qizil va zarg'aldoq rangli ho'l mevalar tarkibida, sabzavotlarda, shuningdek ularning yog'li ekstraktlari va ba'zi moylar tarkibida saqlanadi. Karotinoidlarga eng boy mahsulotlar – namatak va chakanda moylari hisoblanadi.

Ubixinon (koenzim Q10) — fenol, kimyoviy strukturasiga ko'ra tokoferollarga yaqin. Membranalarda ubixinonning yuqori konsentratsiyalarda ishtirok etishi uning antiradikal va antioksidant ta'sirini ta'minlaydi, chunki ubixinon radikallar bilan to'g'ridan to'g'ri reaksiyaga kirishadi va tokoferolning qayta tiklanishida ishtirok etadi. Ubixinon E vitaminiga nisbatan besh marta yuqori bo'lgan antioksidant faolikka egadir. Mitoxondriyalarda ubixinonning yuqori himoyasini ta'minlaydi. Ko'rsatilganki, koenzim Q10 xususiy mutagen ta'sirga ega emas, sitogenetik ta'sirlari erkin radikal oksidlanish jarayonlariga bog'liq bo'lgan bir qator mutagen-ksenobiotiklar ta'sirini potentsirlamaydi. Koenzim Q10ning antimutagen faolligi keng ko'lamdagi konsentratsiyalarda namoyon bo'ladi, mazkur antioksidant uchun himoya ta'sir inversiyasi imkoniyatlari mavjud emas, bu esa boshqa antioksidantlarga nisbatan uning ustunligini ko'rsatadi.

Porfirinlar — bilirubinning antioksidantlik xususiyati uning kompleks hosil qilishi bilan belgilanadi. Hosil bo'lgan kompleks o'zgaruvchan valentlikdagi metall kationlari bog'lab olish hamda protonlar donorligi hisobiga metallarga bog'liq erkin radikal oksidlanish reaksiyalarini ingibirloydi.

Seruloplazmin — qon plazmasi oqsili bo'lib (α -globulin fraksiyaning glikoproteini), organizmda bir qator muhim biologik vazifalarni bajaradi: hujayralar membranasi turg'unligini oshiradi, immunologik reaksiyalar, ion almashinuvda ishtirok etadi, antioksidant ta'sir ko'rsatadi, gemopoezni stimullaydi.

Antioksidant ta'sirga ega **mikroelementlar** — selen, rux, mis, magniy va kobalt kabi vakillar bilan ifodalanadi. Selen antioksidant tizimda nihoyatda katta ahamiyatga ega, chunki u glutationperoksidazalarining faol markaziga kiradi va glutationning biosintezida ishtirok etadi. Selenoaminokislotalar — selenmetionin, selensistein radioprotektor ta'sirga ega bo'lib, u ionlashtiruvchi radiatsiya ta'siri ostida yuzaga keluvchi hamda fermentlar va aminokislotalarning faolligi va xususiyatlarini buzuvchi, erkin radikallar sonini kamaytiradi. Nurlanishdan oldin organizmga kiritilgan selen boshqarilmaydigan oksidlanish reaksiyalari zanjirini uzishi hisobiga lizosomalarning buzilishi va ulardan proteolitik fermentlarning oqib chiqishini oldini oladi. Organizmdagi selenning eng asosiy biokimyoviy vazifalari orasida quyidagilar ajratiladi:

- 1) α -ketoglutar kislota oksidazalari tizimi faoliyatini amalga oshirishda ishtirok etish;
- 2) nospetsifik fosfatazalar va ATF-azalar faoligiga ta'sir etish yo'li bilan fosforillanish jarayonlari bilan aloqasi;
- 3) antioksidant faollik.

Oksidlanuvchi stress muammolarini chuqur tushinish antioksidant dori vositalarini keng ko'lamda ishlab chiqish uchun asos bo'lib xizmat qildi.

Sun'iy antioksidantlar. Ionol (2,6-ditretbutil-4-metilfenol, butilgidroksitoluol, dibunol) yog'da eruvchi, himoyalangan fenol bo'lib hisoblanadi. Uning oksidlangan shakli ikki yonbosh uchbutil guruhi bilan turg'unlashgan radikal bo'lib hisoblanadi va shuning uchun tokoferollarga nisbatan turg'unroqdir. Ionol a'zolarining o'tkir ishemik shikastlanishlarini oldini olish uchun va ishemiyadan keyingi buzilishlarda muvaffaqiyatli qo'llanilmoqda. U teri va shilliq qavatlarini nur va trofik shikastlanishlarining davolashda yuqori samarali,

dermatoz bilan og'rigan bemorlarni davolashda muvaffaqiyatli qo'llaniladi, me'da va o'n ikki barmoq ichak yaralarining tez bitishiga yordam beradi. 20–50 mg/kg dozada uning antiishemik, antigipoksik hamda angioprotektor ta'siri yaqqol namoyon bo'lishi ko'rsatilgan.

Probukol. Ushbu ekranlashtirilgan fenolning ta'sir mexanizmi zichligi past lipoproteinlarni peroksidlanishning tormozlanishi bilan bog'liq bo'lib, bu ushbu lipoproteinlarning aterogenligini sezilarli darajada pasaytiradi. Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda probukolning antiaterogenlik ta'siri ko'rsatilgan.

Olifen. Mazkur preparat fenolli so'nggi avlod antioksidanti bo'lib hisoblanadi. Uning molekulasida ko'plab sondagi KFSHni bog'lab olish imkonini beruvchi, 10 dan ortiq fenolli gidroksil guruhlari mavjud. Preparat yaqqol namoyon bo'lgan membranoprotektor ta'siri hisobiga, organizmda almashinuv jarayonlari va mikrotsirkulyasiyani, jumladan miya to'qimalarida faollashtirgan holda, uzoq davom etadigan antioksidant ta'sirga ega.

Fenozanlar (4-gidroksi-3,5-ditretbutilfenilpropion kislotaning K⁺ yoki Li⁺li tuzlari) Rossiya Fanlar akademiyasi Kimyoviy fizika institutida sintezlangan bo'lib, ionolning suvda eruvchi hosilasi bo'lib hisoblanadi. Kaliyli fenozan — fazoviy ekranlashtirilgan fenol bo'lib, membranalar strukturasi va funksiyasiga ta'sir etuvchi kuchli antioksidant.

12.4. Biomolekulalar peroksidatsiya mahsulotlarining zaharli ta'siri

Kislorod va azotning faol shakllarining ortiqcha generatsiyasi oksidlanuvchi stressni (OS) — ya'ni biomolekulalarni (oqsillar, lipidlar, nuklein kislotalar, uglevodlarni) oksidlanishli shikastlanishini chaqiradi. Oksidlanuvchi stress doim hujayralarda, hujayralararo bo'shliqda va qonda zaharli moddalar — biomolekulalarning oksidlanishli degradatsiya mahsulotlari miqdorining ortishi hisobiga zaharlanishning rivojlanishi bilan birga kuzatiladi. OSda quyidagi zaharli moddalarning to'planishi yuzaga keladi: lipidlarning

atsilgidroperoksidi (birlamchi mahsulotlar), oksidlangan fosfolipidlar, malon dialdegidi, 4-gidroksi-2-nonenal (omega-6 yog' kislotaning oksidlanish mahsulotlari), 4-gidroksi-2-geksenal (omega-3 yog' kislotaning oksidlanish mahsulotlari), akrolein, fosfatidilxolin aldegidi (1-palmitoil-2-(9-oksononanoil)-fosfatidilxolin), fosfolipidlar gidroperoksidlari, trien konyugatlar, shiff asoslari. Ularning barchasi yuqori tezlikda membranalar orqali o'tish va shikastlantiruvchi ta'sir ko'rsatish qobiliyatiga ega. Trien konyugatlar, shiff asoslari va lipid radikallarining rekombinatsiya mahsulotlari hujayralarda lipofussin pigmenti ko'rinishida to'planish qobiliyatiga ega.

1-palmitoil-2-(9-oksononanoil)-fosfatidilxolinning hosil bo'lishi metgemoglobin, sitoxrom *s* kabi gemoproteinlar ishtirokida lipooksigenazalar ta'siri ostida yuzaga keladi. Bunda gemoproteinlar fosfatidilxolinning nonenal va aldegidlarining hosil bo'lishida ham, parchalanishida ham ishtirok etadi.

Hozirgi vaqtda KFSH ta'siri ostida oqsillarning shikastlanishida bir qator oksidlanish mahsulotlari — uzoq yashovchi oqsil radikallarining (UYaOR) hosil bo'lishi to'g'risida guvohlik beruvchi ma'lumotlar olingan: ularning yarim yashash davri 20 soatdan ortiqni tashkil etib, ular *in vitro* sharoitida suvli muhitda KFSHni uzoq vaqt davomida generatsiyalay oladi. UYaORning mavjud bo'lishi oksidlanuvchi stressini uzoq vaqt davom etishiga hamda *in vivo* sharoitida sichqon va kalamushlar iligining polixromatofil eritrotsitlarida mikroyadrolarni hosil qilgan holda DNKning shikastlanishiga sabab bo'lishi mumkin.

Shuningdek, KFSH uglevodlarni, xususan glyukozadan aldegidlarni, ya'ni tuzilishiga ko'ra malon dialdegidi va 4-gidroksi-2-alke-nalga o'xshash bo'lgan glioksal, metilglioksal, glyukozonlarni hosil qilgan holda, modifikatsiyalash qobiliyatiga ega. Glyukozaning avto-oksizlanishida superoksid-radikalning hosil bo'lishi aniqlangan.

Yog' kislotalari lipoperoksidatsiyasining klassik mahsuloti bo'lib, MDA hisoblanadi. MDAning zaharliligi uning quyidagi xususiyatlari bilan bog'liqdir. MDA nuklein kislota molekullari — purin asoslari bilan o'zaro ta'sirlanib, turli adduktarni, xususan pirimidino-1,2- α -purin-10(3N) — deoksiribozalar (M1G) hosil bo'lishini indutsirlaydi.

Mazkur havfli metabolit mikroblar va tirik hujayralarda kodonlar ramkasini siljishi bilan mutatsiyalar chaqirish qobiliyatiga ega. MDA M1G, M1A, M1S adduktларining hosil qilish bilan DNK tarkibidagi G, A, S asoslar bilan reaksiyaga kirishish qobiliyatiga ega, bunda 10^6 nukleozidga 1,2 addukt, ya'ni 1 hujayraga 6000 addukt to'g'ri keladi. DNK tarkibida lipoperoksidatsiya natijasida to'planadigan, akrolein va krotondialdegidning DNK bilan reaksiyasi natijasida hosil bo'luvchi gidroksipropan-deoksiguanozinni aniqlash mumkin. MDAni DNK bilan oqsilni (DNK va gistonlar o'rtasida) o'zaro bog'lab qo'yish va "DNK-oqsil" birlashmalarining hosil bo'lishini initsirlash qobiliyati to'g'risida ma'lumotlar mavjud bo'lib, bunda MDA *in vitro* sharoitida ϵ -N-MDA dastlab oqsil bilan bog'lanadi. MDA 2-propenal-lizinni hosil qilish bilan birlamchi aminlar hosil qiladi va lizin-lizin ko'priklarining to'planishiga olib kelishi mumkin. Ushbu reaksiya oksidlangan lipoproteinlarning apo-B-fraksiyalarida kuzatiladi va ularning aterogenligida ahamiyatga ega bo'ladi.

MDA molekulaichi choklarini hosil qilib, kollagen bilan o'zaro ta'sirlashadi, bu esa tomir devori kollagenining strukturasi buzadi.

Gidroksinonenalning zaharliligi shundan iboratki, u sisteinning sulfgidril guruhi, gistidinning imidazol halqasi, lizinning ϵ -amino-guruhi bilan o'zaro ta'sirlashib, funksiyasida buzilishlar bo'lgan ko-valent modifikatsiyalangan oqsillarni hosil qiladi. Gidroksinonenal birlamchi aminlar va sulfgidril guruhlar bilan o'zaro ta'sirlanib, oq-sillarni, jumladan integral membrana oqsillarini kovalent modifikat-siyalaydi. Mitoxondriyalarni 4-gidroksi-2-nonenal bilan inkubatsiyasi nafas zanjirining 3-kompleksida nafas jadalligini tezda pasayishiga olib keladi.

Vodorod peroksidning zaharliligi shundan iboratki, u oksidlovchi bo'lib hisoblanadi. Shuningdek, u ham yadro, ham mitoxondrial genlarining, jumladan mitoxondriyalар biogenezi, mitoxondrial genomning transkripsiya va replikasiyasining faollashtirilishiga jalb qilingan. Bir qator fermentativ komplekslarni kodlovchi mitoxondrial genlarning mutatsiyasi havfli o'smalarning rivojlanishiga sabab bo'ladi. Yadro DNKsi tarkibiga mitoxondriya DNKsi fragmentlarini kiritilishi — onkogeneز mexanizmlarining biri bo'lishi mumkin.

12. 5. Kasalliklar patogenezida oksidlanuvchi stress

Patogenetik ahamiyatli bo'lgan oksidlanuvchi stress bir qator kasalliklarda aniqlangan. Ular orasida yurak-qon tomir tizimi kasalliklari (ateroskleroz, ishemiya/reperfuziya; restenoz va gipertenziya); havfli o'smalar va yallig'lanish kasalliklari (o'tkir nafas yetishmovchiligi sindromi, astma; ichak, ko'z va terining yallig'lanish kasalliklari, artritlar); metabolik kasalliklar (qandli diabet); markaziy asab tizim patologiyalari (yonbosh amiotrofik skleroz, Alsgeyer kasalligi, Parkinsonizm, insult, miyaning surunkali ishemiya); glomerulonefrit, endotoksikozlar, immun tizimining buzilishlari, katarakta, ko'z to'r pardasining degenerativ shikastlanishi, havfli o'smalar, qarishni chaqirishi mumkin.

Oksidlanuvchi stress mikrobl shikastlanish, yallig'lanish, gipoksiya, shuningdek bir qator keyinga surib bo'lmaydigan holatlar: sepsis, o'tkir respirator distress sindrom, DVS, poliorgan yetishmovchilik sindromi patogenezining asosini tashkil etadi.

Organizmdagi oksidlanuvchi stressning jadalligi quyidagi mezonlar bo'yicha baholanishi mumkin:

- 1) DNKning oksidlanish darajasi (8-gidroksi-2-dezoksiguanozin);
- 2) Antioksidant fermentlar — superoksiddismutaza, katalaza, glutationperoksidazalar faollik darajasi.
- 3) Past molekulyar antioksidantlar — siydik kislota, glutation, flavonoidlar, katexinlar, C, E vitaminlari, β -karotin.
- 4) Tiobarbitur kislota bilan ta'sirlanuvchi mahsulotlar miqdori bo'yicha, uning klassik vakili bo'lib MDA hisoblanadi;
- 5) Oqsillardagi modifikatsiyalangan tirozin qoldiqlarining miqdori bo'yicha.

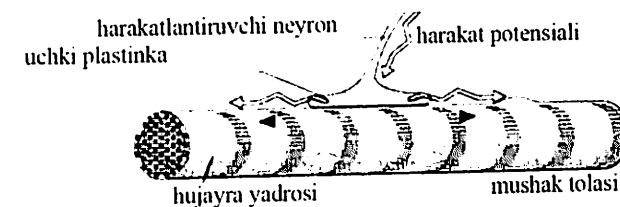
Oksidlanuvchi stress biomarkerlarining aniqlanishi OS og'irligini tashxislash va patogenezida OS ahamiyatli bo'lgan kasalliklarni davolash samaradorligini monitoringida zarurdir.

13-bob.

MUSHAKLAR BIOKIMYOSI

13.1. Mushaklarning kimyoviy tarkibi

Muskullar yoki mushaklar — tayanch-harakat sistemasining suyaklar bilan birgalikdagi qismi bo'lib, ular qisqarish qobiliyatiga egadir. Ular turli harakatlar — tana harakati, tananing ma'lum holatini saqlash, ovoz boylamlarining qisqarishi, nafas olish va boshqalar uchun mo'ljallangan. Muskullar egiluvchan, elastik mushak to'qimasidan iborat bo'lib, ular o'z navbatida miotsitlar (mushak hujayralari)dan tashkil topgan. Muskullar nerv impulslari ta'sirida qisqarishi mumkin (13.1-rasm).



13.1-rasm. Mushak tolasining harakatlantiruvchi neyron bilan bog'lanishi

Mushaklar uchun charchoq xos bo'lib, bu tinmay ishlaydi yoki ularning zo'rqiqlarida kuzatiladi.

Muskullar tana qismlariga fazodagi holatini o'zgartirishga imkon beradi. Insonlar har qanday harakat — ko'z qovoqlari harakati yoki tabassum kabi eng oddiy harakatlardan, to zargar yoki sportchilarda kuzatiladigan nozik va baquvvat harakatlarni, mushak to'qimalarining qisqarishi orqali amalga oshira oladilar. Faqat tananing harakatlanishi emas, balki barcha fiziologik jarayonlarning ishlashi ham mushaklarning yaxshi ishlashiga bog'liq. Barcha

mushak to'qimalarining ishi bosh va orqa miya bilan bog'lanishini ta'minlaydigan va kimyoviy energiyaning mexanik energiyaga aylanishini tartibga soluvchi asab tizimi tomonidan nazorat qilinadi.

Mushaklarning kimyoviy tarkibi odam yoki hayvon turiga, yoshga, tana tuzilishi tipiga, funksional holati va boshqa bir qator omillarga bog'liq. Inson va hayvonlarning ko'ndalang targ'il mushaklarini tashkil etuvchi asosiy moddalar 13.1-jadvalda keltirilgan.

13.1-jadval

Ko'ndalang targ'il mushaklarning tarkibi

Moddalar	Ho'l massaga nisbatan %
Suv	72 – 80
Qattiq moddalar	20 – 28
<i>Shu jumladan:</i>	
Oqsillar	16,5 – 20,9
Glikogen	0,3 – 3,0
Fosfatidlar	0,4 – 1,0
Xolesterin	0,06 – 0,2
Kreatin + kreatinfosfat	0,2 – 0,55
Kreatinin	0,003 – 0,005
ATF	0,25 – 0,4
Karnozin	0,2 – 0,3
Karnitin	0,02 – 0,05
Anzerin	0,09 – 0,15
Erkin aminokislotalar	0,1 – 0,7
Sut kislotasi	0,01 – 0,02
Kul	1,0 – 1,5

Mushak massasining taxminan 75 foizini suv tashkil etadi. Quruq moddalarning asosiy miqdori oqsillarga to'g'ri keladi. Mushak oqsillari, odatda, suvda yoki tuzli muhitda eruvchanligiga qarab ajratiladi. Mushak oqsillarining 3 asosiy guruhi mavjud: sarkoplazmik (umumiy oqsil miqdorining 35 %i), miofibrilla (45 %i) va stroma

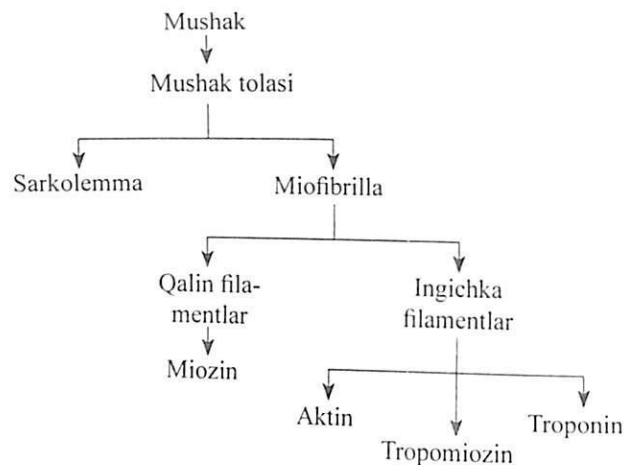
oqsillari (20 %). Miofibrillar oqsillarga (qisqaruvchi) – miozin, aktin va ularning kompleksi – aktomiozin, tropomiozin va kichik oqsillar (α - va β - aktininlar, troponin va b.) kiradi. Sarkoplazmik oqsillarga X globulinlar, miogenlar, nafas olish pigmentlari, jumladan mioglobin, nukleoproteinlar va mushaklardagi metabolik jarayonlarda ishtirok etadigan fermentlar kiradi.

Boshqa birikmalardan muhimlari – moddalar almashinuvida ishtirok etadigan va mushaklarning qisqarish funksiyasini amalga oshirishda qatnashuvchi ATF, fosfokreatin, karnozin, anzerin va b.; hujayra mikrostrukturasining shakllanishida va metabolik jarayonlarda muhim rol o'ynaydigan fosfolipidlar; azotsiz moddalar: glikogen va uning parchalanish mahsulotlari (glyukoza, sut kislotasi va b.), neytral yog'lar, xolesterin va b.; mineral moddalar – K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} tuzlardir. Silliqli mushaklar ko'ndalang targ'il mushaklardan kimyoviy tarkibiga ko'ra sezilarli darajada farq qiladi (qisqaruvchi oqsil – aktomiozin, makroergik birikmalar, dipeptidlar va b. miqdorining kamligi bilan). Mushaklar paydan tashkil topgan bosh, mushak tolalaridan tashkil topgan tana va pay deb ataluvchi dum qismlaridan iborat. Odatda, mushak ikki yoki undan ortiq suyaklarga birikadi, bu esa ushbu bo'g'indagi har xil qisqarishlarni ta'minlab beradi.

13.2. Mushaklarning tuzilishi

Mushak tolasi – mushaklarning struktur birligi hisoblanadi. Mushak tolasining uch turi ma'lum: tez qisqaruvchiruvchi oq, oraliq va sekin qisqaruvchi tolalar. Biokimyoviy jihatdan ular qisqarishning energiya ta'minoti mexanizmlariga ko'ra farqlanadi. Ular turli xil motoneyronlar tomonidan innervatsiyalanadi va bu ularni talabga qarab turli vaqtlarda ishlashiga imkon beradi. Turli mushaklar har xil tolalar kombinatsiyalariga ega.

Har bir mushak biriktiruvchi qatlamlar va bir xil qobiq bilan birlashtirilgan bir necha ming mushak tolasidan iborat. Mushak ko'p komponentli kompleksdir. Mushak tuzilishini tushunish uchun uning tarkibiy qismining tashkillanishi va tuzilishining barcha darajalarini o'rganish kerak (13.2-rasm).

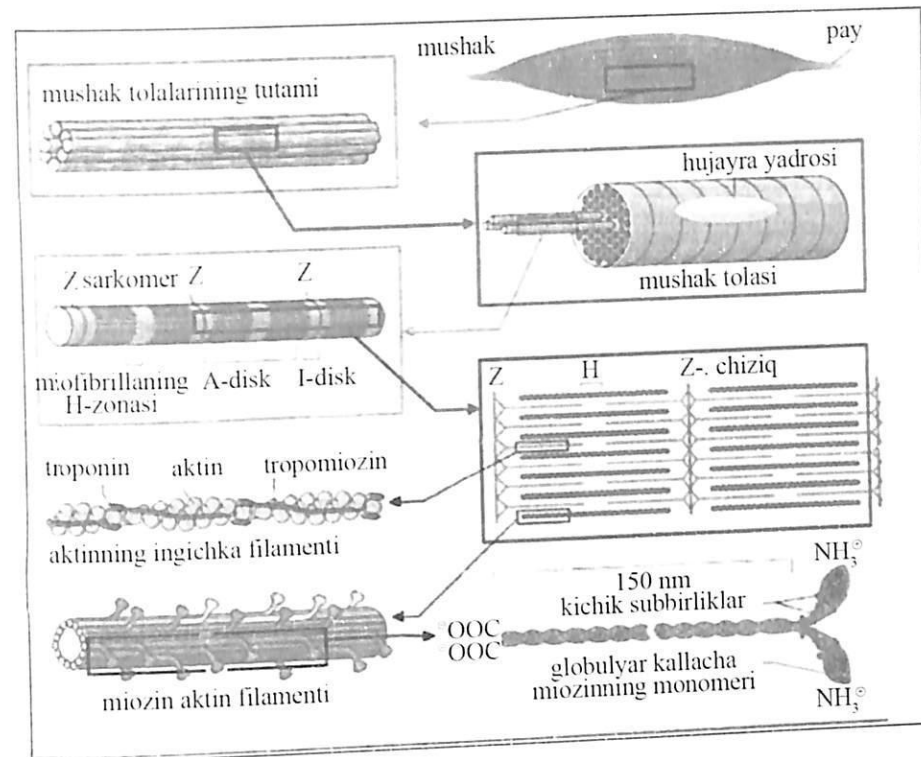


13.2-rasm. Mushakning tashkillanish darajalari

13.3. Mushak tolasining tuzilishi

Mushak tolalari diametri 1 mkm bo'lgan ko'ndalang joylashgan miofibrillalardan tashkil topgan bo'lib, unda och va to'q disklar ko'rinadi. To'q disklar ikkilanma nur sindirish xususiyatiga ega va A-disklar (anizotropik) deb ataladi; ikkilanma nur sindirish xususiyati bo'lmagan och disklar – I-disklar (izotropik) deb ataladi (13.3-rasm).

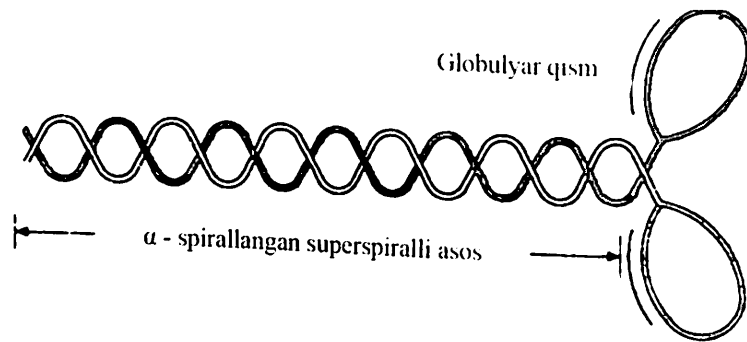
I-disk o'rtasida, to'q disk butunigacha teshib o'tgan va go'yoki miofibrillalarni bir bog'lamda ushlab turuvchi va bir vaqtning o'zida ko'plab miofibrillalarning A- va I-disklarini tartibga solib turuvchi zich Z-liniyasi mavjud. Bitta Z-liniyadan ikkinchi Z-liniyagacha bo'lgan miofibrillalarning to'plami **sarkomer** deb ataladi. A-disklar o'rtasida yorqin oraliq – H-zona bo'lib, uni to'qroq M-zona kesib o'tadi. Bir miofibrillada 1000–1200 sarkomer mavjud bo'lishi mumkin. Har bir sarkomer quyidagilarni o'z ichiga oladi: 1) 90° burchak ostida ko'ndalang yo'nalgan, hujayraning tashqi yuzasi bilan bog'langan transvers naychalar tarmog'i; 2) hujayra hajmining 8–10 %ini tashkil etuvchi sarkoplazmatik retikulum; 3) bir nechta mitoxondriyalar.



13.3-rasm. Har xil tashkillanish bosqichidagi mushak strukturasi

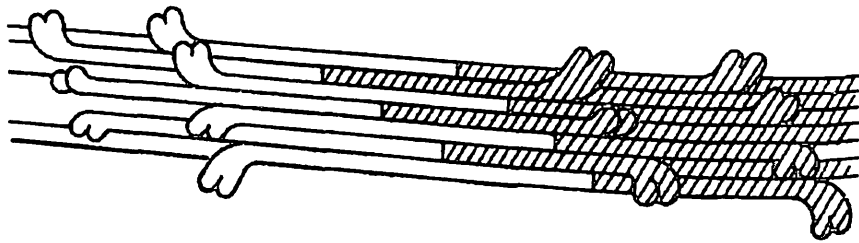
Miofibrillar strukturalar diametri 14 nm bo'lgan qalin ular orasida diametri 7–8 nm bo'lgan ingichka filamentlardan tashkil topgan agregatlardir. Ingichka filamentlar o'z uchlari bilan qalin filamentlar oralig'iga kirib turadi. I-disklar faqat ingichka filamentlardan iborat, A-disklar esa ikki turdagi filamentlardan iborat. N-zona faqat qalin filamentlarni o'z ichiga oladi, Z-liniyasi ingichka filamentlarni bir-biriga bog'laydi. Qalin va ingichka filamentlar orasida qalinligi 3 nm bo'lgan ko'ndalang ko'priklar (bitishmalar) mavjud; bu ko'priklar o'rtasidagi masofa 40 nm ni tashkil qiladi. Qalin filamentlar miozin oqsilidan iborat. Miozinning umumiy tuzilishi 13.4-rasmida ko'rsatilgan. Miozinning tayoqcha shaklidagi molekulasida ikki bir xil

og'ir (har biri 200 kDa) va to'rt yengil zanjirlardan (har biri 20 kDa) iborat bo'lib, uning umumiy massasi 500 kDa. Miozinlar ikki boshcha hosil qilib, juda uzun o'zakka birikkan globulinlardan tashkil topgan. O'zak ikki zanjirli α -spirallashgan superspiral holatidadir.



13.4-rasm. Miozin molekulasining sxematik ko'rinishi

Miozin molekulalari taxminan 400 tayoqchasimon molekulalardan tashkil topgan filamentlarni hosil qilib bog'lanadi, bunda miozin molekulalarining boshchalari bir biridan 14,3 nm masofada joylashadi; bu joylashuv spiral bo'ylab kechadi (13.5-rasm). Miozin iplari bir biri bilan "dumi dumiga" bog'langan shaklda birikadi.



13.5-rasm. Qalin filament hosil bo'lishida miofilamentlarning joylashuvi

Miozin 3 biologik muhim vazifani bajaradi:

1. Ion kuchi va pH ning fiziologik qiymatlarida miozin molekulalari o'z-o'zidan tola hosil qiladi;

2. Miozin katalitik faollikka ega, ya'ni ferment hisoblanadi. 1939-yilda V.A. Engelgardt va M.N. Lyubimova miozinning ATF gidrolizini katalizlashga qodir ekanligini aniqladilar. Bu reaksiya mushaklarning qisqarishi uchun zarur bo'lgan erkin energiyaning bevosita manbayi hisoblanadi.

3. Miozin ingichka miofibrillalarning asosiy oqsil bo'lmish aktinning polimerlangan shaklini bog'laydi. Aynan ushbu ta'sir mushaklarning qisqarishida muhim rol o'ynaydi.

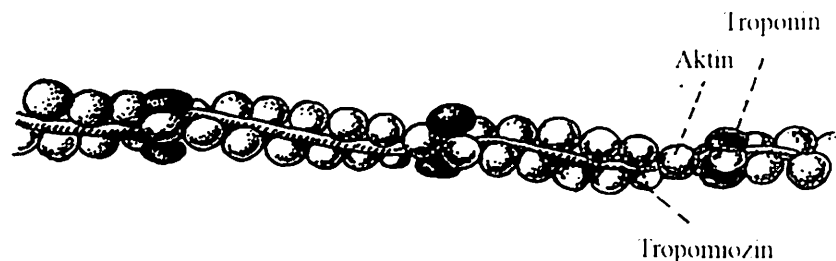
Ingichka filamentlar aktin, tropomiozin va troponindan iborat. Ingichka filamentlarning asosiy komponenti 42 kDa molekulyar massali aktin bo'lib, u suvda eruvchan globulyar oqsildir; aktinning bu shakli G-aktin deb ataladi. Mushak tolasida aktin G-aktinlarning o'zaro bog'lanishi natijasida hosil bo'ladigan polimer shakli – F-aktin shaklida bo'ladi.

Mushakning ingichka filamentlari ikki ipli aktin strukturalaridan shakllangan, bir-biri bilan kovalent bo'lmagan bog'lar orqali bog'langan.

Tropomiozin bir-biri atrofida spiral holda buralgan ikki polipeptid zanjirlaridan tashkil topgan, 70 kDa molekulyar og'irlikdagi tayoqcha shaklidagi molekuladir. Bu nisbatan qattiq molekula F-aktin molekulalarining spiral shaklda joylashishida hosil bo'ladigan chuqurchada joylashgan, uning uzunligi G-aktinning 7 monomeriga to'g'ri keladi.

Ingichka filamentlarning uchinchi komponenti – **troponin** (Tn). Uning molekulyar massasi 76 kDa. Tropomiozin bog'lovchi (Tn-T), ingibitor (Tn-I) va kalsiyni bog'lovchi (Tn-S) funksiyalariga muvofiq nom olgan uch xil subbirlikdan tashkil topgan sferik molekuladir. Ingichka filamentlarning har bir komponenti ikkinchisi bilan noko-valent bog' orqali bog'lanadi. Barcha ko'rib o'tilgan komponentlar birgalikda ingichka filamentda to'plangan mushakda, tropomiozin miozin boshchasining F-aktin monomeriga bog'lanishini bloklaydi (13.6-rasm). Kalsiy, Tn-C bilan bog'lanib, uning konformatsiyasini sezilarli darajada o'zgartiradi, troponin subbirliklari o'rtasidagi o'zaro ta'sir darajasini oshiradi va ayni paytda TN-I va F-aktin o'rtasidagi

aloqani zaiflashtiradi. Bu tropomiozin molekulasining ingichka filament nayi bo'ylab harakatlanishiga olib keladi. Ushbu harakat natijasida aktin yuzasida miozin markazining ochilishi kuzatiladi. Aktin tropomiozin-troponin kompleksi Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATFaza sifatida tavsiflanadi.



13.6-rasm. Mushakning ingichka filamentida tropomiozin, troponin va aktinning o'zaro joylashuvi

Mushak tolasi elektroqo'zg'aluvchan membrana – sarkolemma bilan o'ralgan hujayralardan iborat bo'lib, u har qanday membrana kabi, lipoprotein tabiatlidir (bimolekulyar qatlamning qalinligi 10 nm). Sarkolemma mushak tolasining ichki tarkibini hujayralararo suyuqlikdan ajratib turadi. Boshqa membranalar singari, sarkolemma turli moddalar uchun selektiv o'tkazuvchanlikka ega. Yuqori molekulyar moddalar (oqsillar, polisaxaridlar va b.) bu oraliqdan o'tmaydi, lekin glyukoza, sut va pirouzum kislotalari, keton tanachalari, aminokislota va peptidlar o'ta oladi.

Sarkolemma orqali o'tish faol vositachilar yordamida amalga oshiriladi, bu esa hujayra ichidagi ba'zi moddalarni tashqaridan ko'ra ko'proq konsentratsiyada to'plash imkonini beradi. Sarkolemma tanlab o'tkazuvchanligi mushak tolasidagi qo'zg'alishning paydo bo'lishida katta rol o'ynaydi. Sarkolemma mushak tolasi ichida to'plangan K^+ uchun o'tkazuvchandir. Shu bilan birga, u hujayradan Na^+ ni chiqarib tashlaydigan "ion nasosi"ni o'z ichiga oladi. Hujayralararo suyuqlikdagi Na^+ kationlarining konsentratsiyasi, hujayra ichidagi K^+ kationlarining konsentratsiyasidan yuqori; bundan tashqari, ichki zonalarda tolalar ko'p miqdorda organik anionlarni o'z ichiga oladi. Bularning barchasi sarkolemma tashqi yuzasida

ortiqcha musbat va ichida manfiy zaryadlarning paydo bo'lishiga olib keladi. Zaryadlarning farqi mushak tolasining tinch holatida 90–100 mV ga teng membrana potensialining paydo bo'lishiga olib keladi, bu esa qo'zg'alishning paydo bo'lishi va amalga oshirilishi uchun zarur shartdir.

Hujayra ichidagi suyuqlik *sarkoplazma* deb ataladi. Sarkoplazmada organik moddalar, mineral tuzlar va subhujayraviy strukturalar – yadrolar, mitoxondriyalar va ribosomalar joylashgan bo'lib, ularning funksiyasi ma'lum mushak oqsillarining sinteziga ta'sir qilish, oraliq mushak tolasidagi metabolizmni tartibga solishdan iborat.

Sarkoplazma ichida sarkoplazmatik retikulum deb ataladigan uzun bo'ylama va ko'ndalang naychalar, membranalar, pufakchalar tizimi mavjud, membranalarining qalinligi 6 nm atrofida. Sarkoplazmatik retikulum sarkoplazmani turli xil biokimyoviy jarayonlar sodir bo'ladigan alohida qismlarga ajratadi. Pufakchalar va naychalar har bir miofibrillani o'rab oladi. Tashqi hujayra membranasi bilan bog'liq naylar orqali hujayra organellalari va hujayralararo suyuqlik o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri moddalar almashinuvi bo'lishi mumkin. Naychalar tashqi tolali membranadan ichki zonalarga qo'zg'alish to'liqlinining tarqalishiga xizmat qilishi mumkin. Miofibrillalarga birikkan pufakcha membranalari kalsiy kationlarini bog'laydigan oqsillarni o'z ichiga oladi.

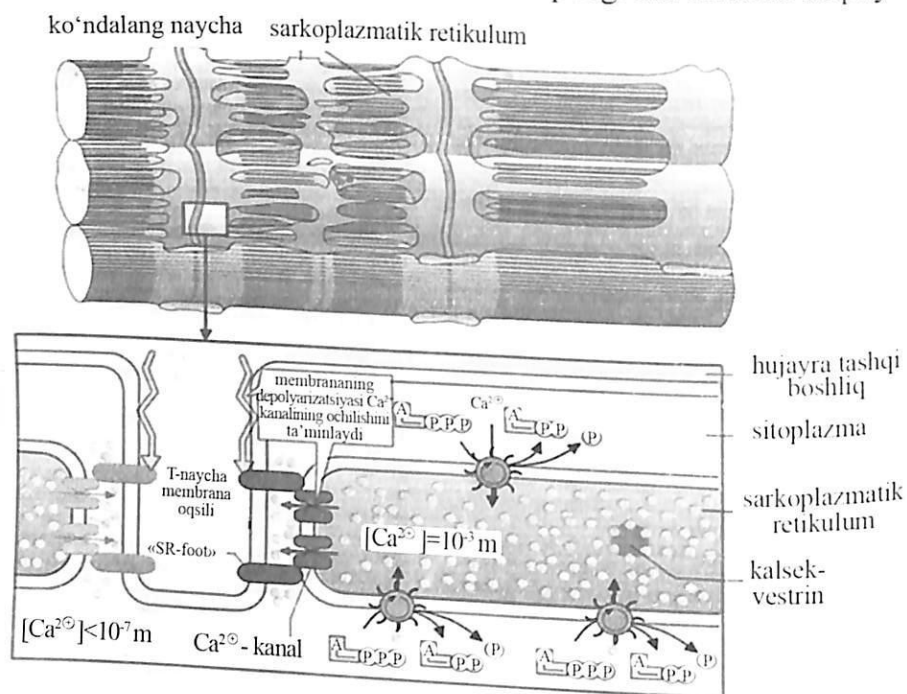
Sarkoplazmatik retikulumning ahamiyati juda katta. Bu uning kalsiy kationlarining chiqarilishini tartibga solib, mushak tolasining qisqarishi va bo'shashini ta'minlashi bilan bog'liq (13.7-rasm).

Bundan tashqari, sarkoplazmatik retikulumning bir qismiga ribosomalar birikkan bo'lib, ularning vazifasi oqsil sintezidir. Ribosomalar bo'lmagan retikulumning boshqa qismida mushak tolasi uchun muhim bo'lgan lipidlar va glikogen kabi bir qator moddalar sintezlanadi.

Mushak tolasining eng muhim tarkibiy qismlaridan biri – mitoxondriyalardir. Mushak tolasida mitoxondriyalar juda ko'p bo'lib, ular retikulum membranalariga deyarli yopishgan holda miofibrillalar bo'ylab ketma-ket joylashgan.

Har bir hujayra singari, mushak tolasining yadrosi bo'lib, u sarkolemma ostida joylashgan. Yadro sarkoplazmadan ikki mem-

brana orqali ajralib turadi, ulardan birini (ichki) yadro deb atash mumkin, ikkinchisi esa (tashqi) retikulum membranasiga o'tadigan yadro qobig'idir. Ushbu ikki membrananing orasidagi bo'shliq sarkoplazmatik retikulum kanallari bilan bog'lanadi. Yadro ichida yadrocha va xromatin joylashgan. Xromatin tarkibiga DNK, oqsillar va kichik molekulyar RNK kiradi. DNK mushak tolalarida sintez qilinadigan barcha oqsillar strukturalari haqidagi ma'lumotni saqlaydi.



13.7-rasm. Mushakning sarkoplazmatik retikulumi va uning funksiyasi

Mushak tolalarida lizosomalar mavjud bo'lib, u yerda oqsillar, lipidlar va polisaxaridlarni parchalovchi gidrolitik fermentlar joylashgan. Mushak kuchli zo'riqish bilan ishlaganda lizosoma membranalarning buzilishi (yoki ularning o'tkazuvchanligini oshishi) va biopolimerlarni parchalaydigan fermentlarni sarkoplazmaga chiqishi kuzatiladi, ammo bu hodisa disfunktsiya emas.

13.4. Mushaklarning qisqarish mexanizmi

Hozirda mushak qisqarishining biokimyoviy siklini 5 bosqichdan iborat deb hisoblash qabul qilingan (13.8-rasm):

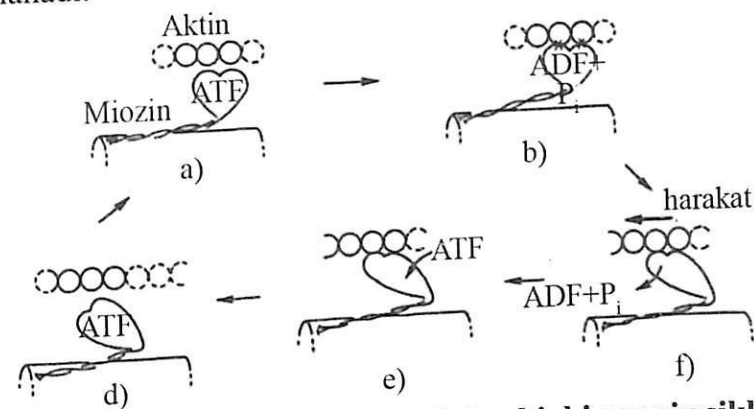
1) Miozin "boshchasi" ATFni ADF va N_3RO_4 gacha gidrolizlashi mumkin, ammo gidroliz mahsulotlarini chiqarib yubora olmaydi. Shuning uchun bu jarayon katalitikdan ko'ra ko'proq stexiometrik xarakterdadir (13.8-a rasm).

2) ADF va N_3RO_4 saqlovchi miozin "boshchasi" erkin aylana oladi va (kerakli holatga yetguncha) F-aktin bilan bog'lanib, fibrilla o'qlari yordamida 90 gradusli burchakni hosil qiladi (13.8-b rasm).

3) ushbu ta'sir ADF va H_3PO_4 ning aktin-miozin kompleksidan chiqarilishini ta'minlaydi. Aktomiozin bog' minimal energiyaga 45° burchak ostida ega bo'lganligi uchun, fibrilla o'qi miozinni 90° dan 45° ga o'zgartiradi, bunda sarkomer markazi yo'nalishi bo'yicha (10-15 nm) aktinning harakati kuzatiladi (13.8-d rasm);

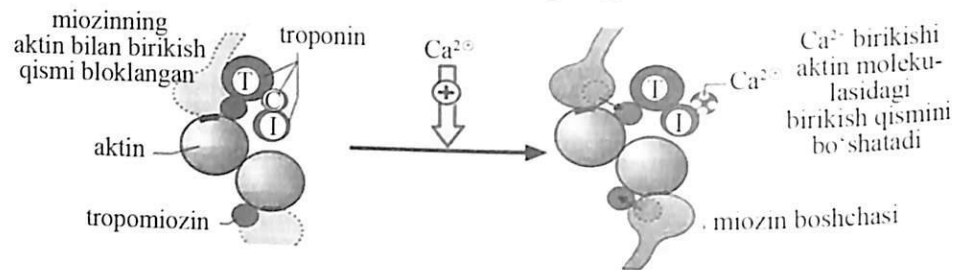
4) yangi ATF molekulasi "miozin - F-aktin" kompleksi bilan bog'lanadi (13.8-e rasm);

5) "miozin - ATF" kompleksining aktin moyilligi kam bo'lganligi sababli, miozin "boshchasi"ning F-aktindan uzoqlashishi kuzatiladi. Oxirgi bosqich aslida bo'shashish bo'lib, bu ATFning "aktin-miozin" kompleksining bog'lanishi bilan bog'liqdir (13.8d-rasm). Keyin sikl qaytallanadi.



13.8-rasm. Mushak qisqarishining biokimyoviy sikli

Turli mushaklarning qisqarish mexanizmi umumiy mexanizm bo'yicha kechadi. Turli a'zoldagi mushak tolalarning qisqarish va bo'shashishining boshqarilish mexanizmi ham turli xil, ammo asosiy regulyator Ca^{2+} ionlari hisoblanadi (13.9-rasm). Miofibrillalar muhitda Ca^{2+} ionlari aniq bir konsentratsiya mavjudligidagina ATF bilan bog'lanish va qisqarish xususiyatiga ega.



13.9-rasm. Qisqarishning kalsiy ionlari bilan boshqarilishi

Eng yuqori qisqarish xususiyati Ca^{2+} ionlari konsentratsiyasi 10^{-6} – 10^{-5} M ga yaqin holatlarida kuzatiladi. Ca^{2+} konsentratsiyasi 10^{-7} M yoki undan ham pastlab ketgan hollarda mushak tolalari ATF mavjudligida ham qisqarish xususiyatlarini yo'qotadi.

Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, tinch holatdagi mushaklarda (miofibrillalar va fibrillalararo muhitda) Ca^{2+} ionlarining konsentratsiyasi, ularni sarkoplazmatik strukturalar (naychalar va pufakchalar) bilan hamda kalsekvestrin deb ataluvchi Ca^{2+} bog'lovchi oqsil yordamida T-sistemalar tomonidan bog'lanishi natijasida bo'sag'a darajasidan kam holatda ushlab turiladi. Ca^{2+} ionlarining sarkoplazmatik to'ring tarmoqlangan naychalar tarmog'i va sistemalar bilan bog'lanishi oddiy adsorbsiya emas. Bu aktiv fiziologik jarayon bo'lib, u Ca^{2+} ga bog'liq ATFaza ta'sirida ATF parchalanishida ajralib chiqadigan energiya yordamida bajariladi.

Ca^{2+} ionlarining fibrillalararo muhitdan fibrilla ichiga so'rilish tezligi shu ionlar bilan stimullanadi. Bu natriy nasosining analogi sifatida "kalsiy pompa"si degan nomni olgan.

ATFning yuqori konsentratsiyasida ham mushakning bo'shashgan holatda bo'lishi kalsiy pompasining ishi natijasi sifatida tushuntiriladi.

Mushak tolasining nerv tomonidan qo'zg'alishi natijasida tez qisqarishi, tezda membrana o'tkazuvchanligining o'zgarishi sisterna, sarkoplazmatik to'r naychalaridan va T-sistemadan Ca^{2+} ionlarining sarkoplazmaga chiqishi bilan tushuntiriladi.

Aktomiozin kompleksining Ca^{2+} ionlariga "sezgirli" (ya'ni aktomiozinning ATFni parchalash qobiliyatining yo'qolishi va Ca^{2+} ionlari konsentratsiyasi 10^{-7} M gacha pasayganda ATF ishtirokida qisqarishi) kontraktil sistemada (F-aktin filamentlarida) tropomiozin bilan bog'langan troponin oqsilining mavjudligi bilan bog'liq. Troponin molekulasida konformatsion o'zgarishlar ro'y beradi, bu esa aftidan butun troponin-tropomiozin tayoqchasining siljishiga hamda qisqaruvchi kompleks va Mg^{2+} -ATFazani hosil qilgan holda, miozin bilan o'zaro ta'sirlasha oladigan aktinning bloklangan faol markazlarining ochilishiga olib keladi. E. Xakli bo'yicha, miozin bo'ylab aktin filamentlarini harakat qilishida, tolalar orasida vaqtincha hosil bo'ladigan ko'ndalang ko'priklar muhim rol o'ynaydi, bu ko'priklar miozin molekulalarining "boshchalari"dir. Demak, aktin filamentlariga ayni vaqtda birikkan ko'priklar soni qancha ko'p bo'lsa, mushak qisqarishining kuchi shunchalik katta bo'ladi. Nihoyat qo'zg'alish to'xtasa, sarkoplazmadagi Ca^{2+} ionlari miqdori kamayadi (kalsiy nasosi hisobiga), so'ng birikish-ajralish sikllari ham to'xtaydi, ya'ni miozin filamentlarining "boshchalari"ning aktin filamentlariga birikishi to'xtaydi. ATF ishtirokida mushak bo'shashadi va uning uzunligi asliga qaytadi. Agar ATFning hosil bo'lishi to'xtasa (anoksiya, nafas olish zanjiri zaharlari bilan zaharlanish yoki o'lim), u holda mushak qotib qoladi. Qalin (miozin) filamentlarning deyarli barcha ko'ndalang ko'priklari ingichka aktin filamentlariga birikadi, buning oqibatida mushakning to'liq harakatsizligi kelib chiqadi.

Qisqarishning turlari. Mushaklarning qisqarishi sodir bo'ladigan sharoitga qarab ikki xil — **izotonik** va **izometrik** bo'ladi. Izotonik qisqarish — muskul tolalari qisqargan, lekin tarangligi asl holida qolgan qisqarishdir. Bunga misol qilib, biror bir yuklamasiz qisqarishni olish mumkin. Izometrik qisqarish deb, muskul qisqargach, uning uzunligi boshqa kamaymaydigan qisqarish turiga aytiladi (mushak uchlari

qo'zg'almas birikkan). Bunday holda, mushak tolalarining uzunligi o'zgarishsiz qoladi, ammo ularning tarangligi ortadi (o'ta og'ir yukni ko'tarish). Tanadagi tabiiy mushak qisqarishlari hech qachon sof izotonik yoki sof izometrik bo'lmaydi.

Yakka qisqarish. Mushakning yoki uni innervatsiya qiluvchi nervi yakka stimul bilan qo'zg'alishi, mushakning yakka qisqarishiga sabab bo'ladi. Unda ikki asosiy faza mavjud: qisqarish fazasi va relaksatsiya fazasi. Mushak tolasining qisqarishi harakat potensialining (XP) ko'tariluvchi bo'g'imida boshlanadi. Muskul tolasining har bir nuqtasida qisqarish davomiyligi XP davomiyligidan o'nlab marta uzun. Shuning uchun XP butun tola bo'ylab o'tib tugagan, qisqarish to'liqini butun tolani qoplagan va u qisqarishda qolayotgan payt keladi. Bu muskul tolasining maksimal qisqarish yoki taranglashish momentiga mos keladi.

Har bir alohida mushak tolasining yakka qisqarishi "bor yoki yo'q" qonuniga bo'ysunadi. Bu bo'sag'a osti va bo'sag'a usti qo'zg'alishi davridagi qisqarish maksimal amplitudaga egaligini anglatadi. Butun mushakning yakka qisqarishi kattaligi ta'sirlanish kuchiga bog'liq. Bo'sag'a darajasidagi qo'zg'alishida uning qisqarishi juda ham oz bo'lib, ta'sir kuchi ortishi bilan u ma'lum qiymatgacha ortadi, shundan so'ng u o'zgarishsiz qoladi (maksimal qisqarish). Buning sababi shundaki, turli mushak tolalarining qo'zg'aluvchanligi bir xil emas va shuning uchun ularning faqat bir qismi kuchsiz qo'zg'atuvchi ta'siri ostida qo'zg'aladi. Maksimal qisqarishda ularning hammasi qo'zg'aladi. Muskul qisqarish to'liqining tezligi XP tarqalish tezligiga to'g'ri keladi. Yelkaning bitseps mushagida bu 3,5–5,0 m/sek ga teng.

13.5. Silliqlik mushaklar. Turli a'zolarida sillikli mushaklarning vazifalari

Tanadagi sillikli mushaklar ichki a'zolar, qon tomirlari, terida joylashgan. Silliqlik mushaklar nisbatan sekin harakatlarni amalga oshirish va uzoq tonik qisqarishga qodirdir. Kovak a'zolar (oshqozon,

ichak, ovqat hazm qilish bezlari kanalchalari, siydik yo'llari, qovuq, o't pufagi va b.) devorlari sillikli mushaklarining nisbatan sekin, ritmik qisqarishi ular ichidagi tarkibning harakatini ta'minlaydi. Silliqlik mushaklarning uzoq vaqt tonik qisqarishlari ayniqsa kovak a'zolar sfinkterlarida yaqqol namoyon bo'ladi; ularning qisqarishi tarkibidagi moddalarning chiqishiga to'sqinlik qiladi. Qon tomirlari, jumladan arteriya va arteriolalar devorlarining sillikli mushaklari doimiy tonik qisqarish holatida bo'ladi. Arteriya devorlarining mushak qavati tonusi ularning hajmini belgilaydi va shu tariqa qon bosimi va a'zolarining qon bilan ta'minlanish darajasini tartibga soladi. Silliqlik mushaklarning tonusi va harakat funksiyasi avtonom nervlar, gumoral ta'sirlar orqali kelayotgan impuls bilan tartibga solinadi.

Silliqlik mushakning fiziologik xususiyatlari. Silliqlik mushakning muhim xossasi uning yuqori darajadagi plastikliki, ya'ni cho'zilish natijasida yuzaga kelgan uzunlikni mushakning kuchlanganligini o'zgartirmagan holda saqlab qolishdir. Skelet mushaklari, aksincha, yukni olib tashlagandan so'ng darhol qisqaradi. Silliqlik mushak esa biror bir qo'zg'atuvchi ta'sirida faol qisqarish sodir bo'lmaguncha, cho'zilgan holatda qoladi. Plastiklik xususiyati kovak a'zolarining normal faoliyati uchun katta ahamiyatga ega, shu tufayli kovak a'zo ichidagi bosim, uning to'lishining turli darajalarida nisbatan kam o'zgaradi. Silliqlik mushaklarning har xil turlari bor. Ko'p kovak a'zolarining devorlarida muskul tolalari 50–200 mkm uzunlikda va diametri 4–8 mkm bo'lib, ular bir-biri bilan juda yaqin tutashadi va shuning uchun mikroskop orqali qaralganda, ular morfologik jihatdan birday tuyuladi. Elektron mikroskopik tekshirishlar shuni ko'rsatadiki, ular bir-biridan hujayralararo tirgishlar bilan ajralib turadi, ularning kengligi 600–1500 angstromga teng bo'lishi mumkin. Shunga qaramay, sillikli mushak bir butun sifatida faoliyat ko'rsatadi. Bu XP va sekin depolyarizatsiya to'liqlarining bir toladan ikkinchisiga erkin tarqalishida ifodalanadi. Ayrim sillikli mushaklar, masalan, ko'zning kiprik mushagi yoki qorachiq mushaklarida tolalar alohida joylashadi va har biri o'zining innervatsiyasiga ega. Ko'pchilik sillikli mushaklarda harakat nerv tolalari faqat oz sonli tolalarda

joylashadi. Avtomatizmga ega bo'lgan silliq mushak tolalarining tinchlik potentsiali doimiy kichik tebranishlardan iboratdir. Uning hujayra ichidagi kattaligi 30–70 mv. Avtomatizmga ega bo'lmagan silliq mushak tolalarining tinchlik potentsiali barqaror va 60–70 mv ga teng. Ikki holatda ham uning qiymati skelet mushaklarining tinchlik potentsialidan pastroqdir. Buning sababi, tinchlik davrda silliq muskul tolalarining membranasi natriy ionlariga nisbatan yuqori o'tkazuvchanligi bilan xarakterlanishidadir. Silliq muskullarda harakat potentsiallari ham skeletga muskullariga nisbatan birmuncha past bo'ladi. Ularning harakat potentsiallaridan ortiqligi ko'pi bilan 10–20 mv ni tashkil qiladi.

Silliq muskullarda XPning paydo bo'lishining ion mexanizmi skelet muskullaridagidan birmuncha farq qiladi. Qator silliq mushaklarning harakat potentsiali asosida yotuvchi, membrananing regenerativ depolyarizatsiyasi, Na^+ ionlariga emas, balki Ca^{2+} ionlariga nisbatan o'tkazuvchanlikning ortishi bilan bog'liq.

Ko'pgina silliq mushaklar spontan va avtomatik faoliyat bilan ajralib turadi. U membrana tinchlik potentsialining sekin pasayishi bilan xarakterlanib, ma'lum darajaga erishilganda XP ning paydo bo'lishi bilan kechadi.

Silliq muskulda qo'zg'alishning o'tkazilishi. Nerv va skelet muskul tolalarida qo'zg'alish, hujayra membranasi depolyarizatsiyalangan va unga tutash tinchlik holatida bo'lgan qismlari orasida kelib chiqadigan, mahalliy elektr toklari orqali tarqaladi. Aynan shu mexanizm silliq mushaklar uchun ham xosdir. Biroq skelet mushaklaridan farqli, silliq mushaklarda bir tolada yuzaga kelgan XP, qo'shni tolalarga ham tarqalishi mumkin. Bu silliq mushak hujayralari membranalarida qo'shni hujayralar bilan kontakt joylarida nisbatan past qarshilikka egaligidan, ular orqali bir tolada paydo bo'lgan impuls qo'shni tolaga osongina o'tib, ular jihatdan silliq mushak yurak mushagiga o'xshaydi. Bu ikki mushak orasidagi farq shundaki, yurakda bir hujayraning qo'zg'alishi barcha yurak mushagiga uzatilsa, silliq mushaklarda XP uni chaqirgan

qo'zg'atuvchining kuchiga bog'liq bo'lib, ma'lum bir oraliqqacha uzatiladi. Silliq mushaklarning yana bir muhim xususiyati shundaki, butun tolalar bo'ylab tarqaladigan XP, qo'zg'atuvchi ma'lum bir miqdordagi mushak hujayralarini qo'zg'atgandagina yuzaga keladi. Bu "kritik zona"ni tashkil qilgan qismning diametri 100 mkm atrofida bo'lib, 20–30 parallel yotgan hujayralarga to'g'ri keladi. Turli silliq muskullarda qo'zg'alish tezligi 2 dan 15 sm/sek gacha bo'ladi.

Skelet mushaklarida bo'lgani kabi, silliq mushaklarning harakat potentsiallari ham qisqarish jarayonining boshlanishi uchun boshlang'ich qiymatga ega. Bu yerda qo'zg'alish va qisqarish orasidagi bog'lanish Ca^{2+} bilan ham amalga oshiriladi. Biroq silliq mushak tolalarida sarkoplazmatik retikulum kam rivojlangan, shuning uchun XP generatsiyasida mushak tolasiga kiradigan Ca^{2+} ionlari qisqarish mexanizmidagi yetakchi rolni o'ynaydi.

Katta kuchdagi bir qo'zg'alish hisobiga silliq mushak qisqarishi mumkin. Uning qisqarishining yashirin davri skelet mushaklariga nisbatan ancha uzoq bo'lib, 0,25–1 soniyaga yetadi. Qisqarish muddati ham katta – 1 daqiqagacha. Qisqarishdan keyingi relaksatsiya ayniqsa sekin kechadi. Qisqarish to'liqini silliq mushaklar orqali qo'zg'alish to'liqini bilan bir xil tezlikda tarqaladi (2–15 sm/s). Lekin qisqarish faoliyatining bu sustligi silliq mushakning katta qisqarish kuchi bilan uyg'unlashadi. Masalan, qushlarning oshqozon mushaklari ko'ndalang kesimining 1 mm² 2 kg yukni ko'tarishga qodir.

Qisqarish sustligi tufayli (daqiqasiga 10–12 marta) silliq mushak, hatto onda-sonda uchrovchi ritmik stimullar bilan ham, skelet mushaklarining qoqsholiga o'xshash uzoq muddatli doimiy qisqarish holatiga osonlik bilan o'tadi. Biroq bunday qisqarishda energiya sarflari juda oz bo'ladi.

Silliq mushaklarni avtomatizm qobiliyati ularning tolalariga xos bo'lib, silliq mushakli a'zolar devorlarida joylashgan nerv elementlari bilan tartibga solinadi. Barcha tashqi ta'sirlarga javoban silliq muskul spontan ritm chastotasining o'zgarishi bilan javob beradi, natijada muskullarning qisqarishi va bo'shashishi kuchayadi. Ichak silliq mushaklarining qo'zg'alishi stimulyatsiya chastotasi hamda shaxsiy

spontan ritm chastotasi orasidagi nisbatga bog'liq: tonus pastligida – yakka spontan XP – qo'yilgan qo'zg'atuvchi tonusni oshiradi, yuqori tonusda esa qo'zg'atuvchi ta'sirida, har bir impuls o'zidan oldin kelgan impulsni refrakter fazasiga tushib qolishi oqibatida, bo'shashish kuzatiladi.

Silliq mushakning qo'zg'alishi. Silliq mushaklarning muhim, fiziologik adekat qo'zg'alishlaridan biri ularning tez va kuchli cho'zilishidir. Bu mushak tolasi membranasining depolyarizatsiyasi va tarqaluvchi XPning yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Natijada, mushak qisqaradi. Silliq muskullarning xarakterli xususiyati ularning ma'lum kimyoviy stimullarga, xususan, atsetilxolin, norepinefrin, adrenalin, gistamin, serotonin va prostaglandinlarga yuqori sezuvchanligidir. Turli mushaklarda va ularning turli holatlarida bir xil kimyoviy agentning ta'siri turlicha bo'lishi mumkin. Masalan, atsetilxolin ko'pchilik a'zolarining silliq mushaklarini qo'zg'atadi, lekin tomir mushaklarini tormozlaydi. Adrenalin homilasi bo'lmagan bachadonni bo'shashtiradi, lekin homilasi bor bachadonni qisqartiradi. Bu farqlar, ko'rsatilgan moddalarni membraning turli kimyoviy retseptorlari (xolinoretseptorlar, α - va β - adrenoretseptorlar) bilan ta'siri oqibati bo'lib, buning natijasida silliq mushaklarning ion o'tkazuvchanligi hamda membrana potensialining turlicha o'zgarishi kuzatiladi. Qo'zg'atuvchi membraning depolyarizatsiyasiga sabab bo'lgan hollarda qo'zg'alish yuzaga keladi va, aksincha, kimyoviy agent ta'sirida membraning giperpolyarizatsiyalanishi silliq muskulning faoliyatini susaytirish va bo'shashishiga olib keladi.

Azot oksidi va uning mushaklar uchun ahamiyati. Azot oksidi ishlab chiqarishini kuchaytiruvchi oziq-ovqat mahsulotlari mavjud. So'nggi yillarda bunday mahsulotlar oziq-ovqat qo'shimchalari sanoatida juda mashxur. Azot oksidi ishlab chiqarishni ko'paytiradigan qo'shimchalar skelet mushaklariga qon oqimini oshirib, sportchilar organizmiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Texas universiteti olimlari aminokislotalar so'rilishining kinetikasi haqida ma'lumotlarni to'plashdi va mushak to'qimasida aminokislotalar tezligini cheklovchi bosqich hujayra membranasini orqali o'tishi va

qon hamda hujayralararo suyuqlik orqali tashilishi emas, degan xulosaga kelishdi. Bundan kelib chiqadiki, qondagi aminokislotalar konsentratsiyasi ortishi bilan birga, skelet muskullarida qon oqimining ortishi muskul hujayralari tomonidan aminokislotalarning yanada faol so'rilishini ta'minlashi mumkin. Azot oksidi qon tomirlar endoteliysida L-argininidan azot oksid sintazasi yordamida sintezlanadi. Bu ferment L-argininning azot oksidi va sitrullinga aylantirish reaksiyasini katalizlaydi. Sitrullin aspartat bilan transaminlanib, argininga qayta aylanishi mumkin. Azot oksidi kuchli vazodilatator, ya'ni uning harakati qon tomirlarining silliq mushak hujayralarini bo'shashtirishga qaratilgan bo'lib, bu tomir diametrining ortishiga olib keladi va qon oqimining ko'payishiga olib keladi.

Qon tomirlarining silliq mushak hujayralarining bo'shashishi mushaklar tomonidan foydalaniladigan oziq moddalari, shu jumladan aminokislotalarni ham mushaklarga o'tishiga imkon beradi. O'zi kuchli vazodilatator bo'lishi bilan bir qatorda, azot oksidi siklik guanozin monofosfat kabi yana bir faol vazodilatatorni ishlab chiqarishni ham stimullaydi. Jismoniy mashg'ulotlar azot oksidi ishlab chiqarishini oshiradi va tananing tegishli sohasiga qon kelishini oshiradi. Biroq, bu jarayonning ahamiyati faqat hozirda o'rganila boshlandi. Ba'zi tadqiqotchilar mashqdan keyin skelet mushaklariga qon oqimining ko'payishi oqsil sintezini ta'minlovchi mexanizmlardan biri bo'lishi mumkin, deb hisoblashadi. Qon oqimining ortishi faqat harakatlanayotgan muskullarda kuzatiladi va aynan shu muskullarda oqsil sintezi kuchayadi. Masalan, kvadritseps bilan ishlaganda qon oqimining tezligining ortishi faqat shu mushakda ortib, son bitsepslarida o'zgarmay qoladi. Shuning uchun oqsil sintezining ortishi ham aynan kvadritseps mushaklarida kuzatiladi. Agar azot oksidining vazodilatatsiya ta'siri jismoniy mashqlardan so'ng oqsil sintezi tezligini oshirishning muhim mexanizmi bo'lsa, unda mashq qildirilayotgan mushaklarda azot oksidining hosil bo'lish tezligini ortishi mushakning tiklanishiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Qisqaruvchi va harakat oqsillari hujayra yoki organizmning qisqarish, shaklini o'zgartirish va harakatlanish kabi harakat

funksiyasini ta'minlaydigan oqsillardir. Bunday funktsiyali oqsillarga yuqorida tanishib o'tgan – aktin va miozin oqsillari kiradi. Shunday xususiyatga ega boshqa oqsil – tubulin oqsili bo'lib, mikrotubulalar, kiprikchalar va hivchinchalar shu oqsildan tuzilgandir. Hayvonlar nerv tizimining uzun hujayralari ham mikrotubulalarni saqlaydi.

13.6. Mushak ishi uchun energiya manbalari

Boshqa to'qimalar kabi tinch holatdagi mushak, tarkibining barqarorligi va metabolik jarayonlarning uzluksiz oqimini saqlab qolish uchun ATFning uzluksiz yetkazib berilishini talab qiladi. Shu bilan birga, mushak boshqa to'qimalardan juda katta farq qiladi, chunki uning ATF shaklida energiyaga bo'lgan talabi mushak qisqarishida deyarli 200 marta ortishi mumkin.

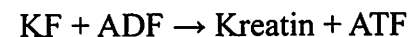
Mushakdagi ATF miqdori nisbatan doimiy: mushak massasining 0,25 %i atrofidadir. ATF yuqori konsentratsiyasi miozin ATF-azasi faolligini cheklab, aktin va miozin o'rtasida bog'lanishlarni shakllanishiga, demak, mushakning qisqarishiga to'sqinlik qiladi. Shu bilan birga ATF konsentratsiyasi 0,1 % dan past bo'lishi mumkin emas, chunki bunda sarkoplazmatik retikulum pufakchalarida kalsiy nasoslari ishlamay qilmay qoladi, va mushak ATF zaxiralari to'liq tamom qilguncha va rigor holat rivojlanishiga qadar, ya'ni turg'un o'tmaydigan qisqarishgacha qisqaradi. Mushakdagi ATF zaxiralari 3–4 yakka qisqarishlar uchun yetarli. Shuning uchun ATFni doimiy va juda intensiv to'ldirish — uning resintezi zarurdir.

Mushak faoliyatida ATF resintezi anaerob sharoitda sodir bo'ladigan reaksiyalar jarayonida ham, kislorod iste'moli bilan bog'liq hujayralardagi oksidativ o'zgarishlar tufayli ham amalga oshirilishi mumkin. Skelet muskullarida ATF resintezi uch anaerob va bir aerob bo'lgan turlari aniqlangan.

Mushakdagi ATF resintezi barcha jarayonlarini va ularning ketma-ketligini ko'rib chiqamiz.

Kreatinkinaza reaksiyasi. Birinchi va eng tez ATF resintezi jarayoni – kreatinkinaza reaksiyasidir. Kreatinfosfat (KF) – makroergik

modda bo'lib, ishchi mushakdagi ATF zaxiralari tugagach, fosfat guruhini ADF ga beradi:



Bu jarayonni kreatinkinaza fermenti katalizlaydi, u fosfotransferazalarga kiradi (ferment nomi ushbu jarayonni anglatadi).

ATF va kreatin mushak tolasining kontraktil elementlariga yaqin. ATF darajasi pasaya boshlagach, ATF resintezi ta'minlovchi kreatinkinaza reaksiyasi darhol boshlanadi. Ishchi mushakda parchalanish tezligi (PT) bajarilayotgan ishning intensivligi va mushak tarangligining kattaligiga to'g'ri proporsionaldir.

Ish boshlanganidan keyingi birinchi sekundlarda, hali KF konsentratsiyasi yuqori bo'lganda, kreatinkinaza faolligi ham yuqori bo'ladi. ATF parchalanishida hosil bo'lgan ADFning deyarli butun miqdori bu jarayonda ishtirok etib, mushakdagi boshqa ATF resintezi jarayonlarini to'sib qo'yadi. Mushaklarda KFning zaxiralari taxminan 1/3 qismga kamayganda, kreatinkinaza reaksiyasining tezligi pasayadi; bu ATF resintezi boshqa jarayonlarining boshlanishiga sabab bo'ladi. Kreatinkinaza reaksiyasi qaytar bo'ladi. Mushak ishi davomida ATF zaxiralari to'ldiradigan to'g'ri reaksiya, tinchlik davrida esa – mushakdagi KF konsentratsiyasini tiklaydigan teskari reaksiya ustunlik qiladi. Biroq, kreatinfosfatning resintezi aerob sharoitlarda kechadigan uzoq muddatli mushak ishida ham qisman amalga oshishi mumkin.

Kreatinkinaza reaksiyasi maksimal zo'riqish bilan kechadigan qisqa muddatli mashqlar – qisqa masofaga yugurish, sakrash, uloqtirish, og'ir atletika mashqlarini energiya bilan ta'minlashda katta rol o'ynaydi.

Glikoliz. ATF resintezi keyingi yo'li glikolizdir. Glikoliz reaksiyalarini katalizlovchi fermentlar sarkoplazmatik retikulum membranalarda va mushak hujayralari sarkoplazmasida joylashgan. Glikogenfosforilaza va geksookinaza – glikogenoliz va glikolizning birinchi reaksiyasi fermentlari – sarkoplazmada ADF va fosfat kislotaning miqdori oshganda faollashadi.

Glikolizning energetik qiymati kichik va glikogenning fosforoliz yo'li bilan olingan 1 mol glyukoza-1-fosfatdan faqat 2 mol ATF hosil bo'ladi. Bundan tashqari, bu jarayonda barcha erkin energiyaning qariyb yarmi issiqlikka aylanadi va undan muskullar ishi paytida foydalanish mumkin emas; mushaklar harorati esa 41–42°C gacha ko'tariladi.

Glikolizning oxirgi mahsuloti sut kislotasidir. U muskullarda to'planib, hujayra ichidagi muhitda vodorod ionlari konsentratsiyasining o'zgarishiga sabab bo'ladi, ya'ni muhitning pHi kislotali tarafdagi siljiishi kuzatiladi. Oz kislotali muhitda, bir tomondan, mitoxondriyalarda nafas zanjiri fermentlarining faollanishi, ikkinchi tomondan esa, mushaklarning qisqarishini boshqaruvchi (miofibrillalar ATF-azalari) va anaerob sharoitda ATF resintezini tezligini tartibga soluvchi fermentlarning ingibirlanishiga olib keladi. Ammo, aerob sharoitda ATF resintezini jarayonini ko'rib chiqishdan oldin, glikoliz 30 dan 150 s gacha bo'lgan mashqlarni energiya bilan ta'minlashda muhim rol o'ynashini ta'kidlash zarur. Bularga o'rta distansiyalarga yugurish, 100 va 200 m ga suzish, trekda velosiped poygalari va boshqalar kiradi. Mashq davomida va masofa finishidagi vaqt bo'yicha cho'zilgan tezlanishlar glikoliz hisobiga amalga oshiriladi.

Aerob sharoitda ATF resintezini. ATF resintezining aerob jarayoni glyukozaning karbonat angidridi va suvga oksidlashi davrida sodir bo'ladi. Glikolizning energetik qiymatini va glyukozaning aerob sharoitda to'liq parchalanishini taqqoslab, ikkinchi jarayon eng mahsuldor ekanligini aytib o'tish mumkin. Aerob jarayonda energiya hosil bo'lishining umumiy miqdori glikolizga nisbatan 19 marta ko'pdir.

Mitoxondriyalarda oksidlanishli fosforlanishda hosil bo'lgan ATF mushak hujayralari sarkoplazmatik retikulumida joylashgan ATF azalar ta'siriga uchramaydi, chunki mitoxondriyaning ichki membranasini zaryadga ega bo'lgan nukleotidlarni o'tkazmaydi. Shuning uchun ATFning mitoxondriyalarda matritsasi sarkoplazmaga faol tashilish tizimi mavjud.

Avval translokaza ATFni matritksidan ichki membrana orqali membranalararo bo'shliqqa o'tishini ta'minlaydi, u yerda ATF sarkoplazmadan kirgan kreatin bilan reaksiyaga kirishadi.

Bu reaksiyani mitoxondriya tashqi membranasida joylashgan mitoxondrial kreatinkinaza katalizlaydi. Hosil bo'lgan kreatinfosfat qaytadan sarkoplazmaga o'tadi, u yerda ATFdan olgan fosfat kislotaga qoldig'ini sarkoplazmatik ADFga beradi.

Oksidlanish bilan boruvchi fosforlanish vaqtida ATF hosil bo'lish samaradorligi mushakning kislorod bilan ta'minlanishiga bog'liq. Ishchi mushakda kislorod zaxirasi katta emas: sarkoplazmada oz miqdorda kislorod eriydi, kislorodning bir qismi mushak mioglobini bilan bog'liq holda bo'ladi. Aerob ATF resintezini uchun mushak tomonidan zarur bo'lgan kislorodning asosiy miqdori, o'pka orqali nafas olish va qon aylanish tizimi orqali yetkaziladi. Oksidlanish bilan boruvchi fosforlanish jarayonida 1 mol ATF hosil bo'lishi uchun 3,45 l kislorod talab qilinadi; bu miqdordagi kislorod mushakning tinchlik davrida 10–15 daqiqa davomida, uning intensiv faoliyatida esa – 1 daqiqa davomida sarflanadi.

Miokinaza reaksiyasi mushak sarkoplazmasida ADF konsentratsiyasining sezilarli darajada ortganda, boshqa resintez yo'llari imkoniyatlari deyarli tugaganda yoki shunga yaqin bo'lganda sodir bo'ladi. Bu reaksiyaning mohiyati ikki ADF molekulasi o'zaro ta'siri natijasida 1 ATF molekulasi hosil bo'lishidir:

ADF + ADF

ATF + AMF

Miokinaza reaksiyasini boshlash shartlari mushaklarning kuchli charchashi hisoblanadi. Shuning uchun miokinaza reaksiyasini "favqulodda" mexanizm deb hisoblash kerak.

Miokinaza reaksiyasi samarasiz, chunki ikki ADF molekulasidan ATF ning faqat bir molekulasi hosil bo'ladi. Miokinaza reaksiyasi natijasida hosil bo'lgan AMF, dezaminlanish yo'li bilan energiya almashinuvining ishtirokchisi bo'lmagan, inozin monofosfatga aylanishi mumkin. Biroq sarkoplazmada AMF konsentratsiyasining ortishi bir qator glikoliz fermentlariga aktivlovchi ta'sir ko'rsatadi, bu esa anaerob ATF resintezini tezligining ortishiga olib keladi. Bu holda miokinaza reaksiyasi metabolik kuchaytirgichning bir turi rolini o'ynab, miofibrillalarning ATFazasidan hujayraning ATF-sintezlovchi sistemalariga signal uzatilishiga yordam beradi.

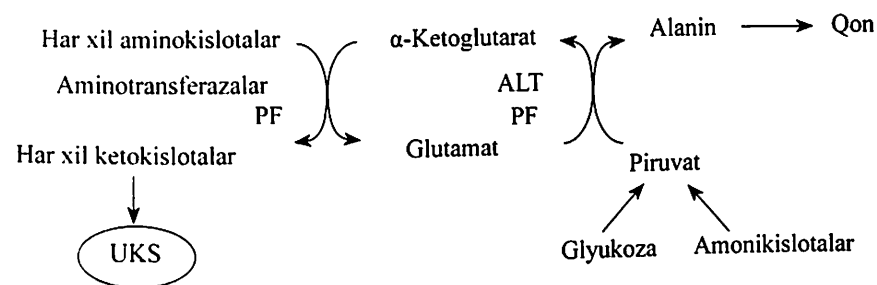
13.7. Yurak va silliq mushaklarning kimyoviy tarkibining o'ziga xosliklari

Yurak mushagi qator kimyoviy birikmalarning miqdori bo'yicha skelet mushaklari va silliq mushaklar orasida oraliq holatni egallaydi. Masalan, quyonning skelet mushaklaridagi oqsil azotining umumiy miqdori 30–31 mg/g bo'lgan holda, silliq mushaklarda (miometriy) – 20,3 mg/g gacha bo'ladi. Yurak mushagi va, ayniqsa, silliq mushak, skelet mushagiga qaraganda, ancha kam miofibrillar oqsillarga ega. Me'daning silliq muskul to'qimasida miofibrillar oqsillarning umumiy miqdori skelet muskullariga nisbatan 2 marta kam bo'ladi. Silliq muskullar va miokardda stroma oqsillarining konsentratsiyasi skelet mushagiga nisbatan yuqori bo'ladi. Yurak va silliq mushaklarning miozin, tropomiozin va troponinlari o'z fizik va kimyoviy xususiyatlari bilan, skelet mushagining aynan shu oqsillaridan sezilarli farq qiladi. Sarkoplazmatik oqsil fraksiyalarida ham muayyan farqlar qayd etilgan. Silliq mushak va miokard sarkoplazmatik mioalbuminni skelet mushaklariga nisbatan ko'proq saqlaydi. 1 g to'qimaga nisbatan yurak mushagida ATF miqdori (2,60 mmol) skelet mushagiga nisbatan kam (4,43 mmol) va silliq mushakka nisbatan yuqori (1,38 mmol) bo'ladi. Glikogen miqdori jihatidan yurak muskuli, skelet va silliq muskullar orasida oraliq holatni egallaydi. Mashxur biokimyogar S.E. Severin tadqiqotiga ko'ra, yurakda ham, silliq mushaklarda ham anserin va karnozinning miqdori juda ham kichikdir (1 kg xom massaga 0,1 g dan ko'p emas).

Mushaklarning tabiati va fosfoglitseridlar tarkibi o'rtasida muayyan munosabatlar mavjud. Miokard boshqa muskul to'qimalariga nisbatan fosfoglitseridlarga boy bo'lib, oksidlanish vaqtida, aftidan, uning qisqarishi uchun zarur bo'lgan energiyani muhim qismi ishlab chiqariladi.

Mushaklarda ammiakning hosil bo'lishi. Mushak va ichaklardan ortiqcha ammiak asosan alanin shaklida chiqariladi. Bu mexanizm zarurdir, chunki mushaklarda glutamatdehidrogenaza faolligi past

va shuning uchun aminokislotalarning bilvosita dezaminlanishi samarador emas. Shunga ko'ra mushaklarda azotni chiqarib yuborishning yana bir usuli mavjud. Mushaklarda alaninning hosil bo'lishi quyidagicha kechadi:



Transaminlanish reaksiyalari orqali turli aminokislotalarning aminoguruhlari piruvatga o'tkaziladi, uning asosiy manbayi esa glyukozaning oksidlanish jarayoni hisoblanadi.

Mushaklar katta massasi, jismoniy ish vaqtida glyukozaning ko'p iste'mol qilishi, shuningdek, ularga zarur bo'lgan energiyani bir qismini aminokislotalarning parchalanishi tufayli olganligi uchun alaninni ko'p ajratadi. Hosil bo'lgan alanin jigarga qon orqali boradi, u yerda bilvosita dezaminlanishga uchraydi. Ajralib chiqqan ammiak siydikchil sintezida ishtirok etadi, piruvat esa glyukoneogenez jarayoniga kiritiladi. Jigardan glyukoza to'qimalarga boradi va u yerda glikoliz jarayonida yana piruvatgacha oksidlanadi. Muskulda alaninning hosil bo'lishi, uning jigarga o'tishi va jigarda sintezlangan glyukozaning muskullarda oksidlanishi "glyukoza-alanin" sikli bo'lib, u "glyukoza-laktat" siklining ishi bilan bog'liq.

13.8. Patologiyada muskullardagi biokimyoviy o'zgarishlar

Ko'pchilik mushak kasalliklari (progressiv mushak distrofiyasi, ularning denervatsiyasi natijasida mushak atrofiyasi, tenotomiya – paylarni to'liq yoki qisman kesilishi, polimiozit, avitaminozning ba'zi turlari va b.) uchun miofibrillar oqsillar miqdorining keskin

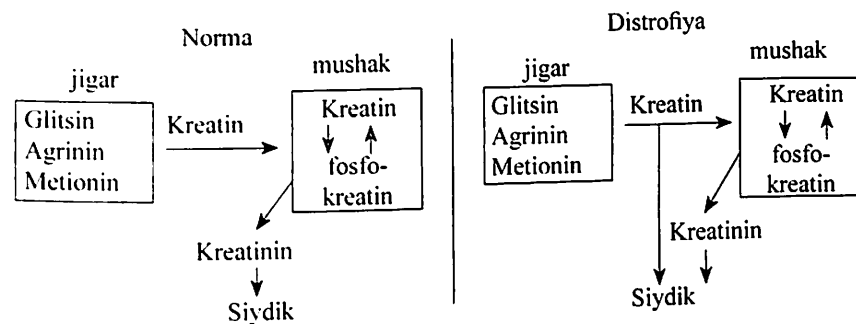
pasayishi, stroma oqsillari va ayrim sarkoplazmatik oqsillar, shu jumladan mioalbumin konsentratsiyasining esa oshishi xosdir. Mushak zararlanishlarida mushak oqsillarining fraksion tarkibi o'zgarishi bilan birga, ATF va kreatinfosfat miqdorining pasayishi kuzatiladi. Masalan, denervatsiyadan 12 kun o'tgach, quyonning dener-vatsiyalangan boldir mushagidagi ATF miqdori 2 martadan ortiq qisqaradi. Kontraktil oqsillar (miozin) ATFazasi faolligining pasayishi, imidazol tarkibli dipeptidlar sonining kamayishi ham kuzatiladi.

Progressiv mushak distrofiyasi va mushak to'qimalarining parchalanishi bilan bog'liq boshqa kasalliklarda, ko'pincha mushaklar fosfolipid tarkibida o'zgarishlar bo'ladi: sezilarli darajada fosfatidilxolin va fosfatidiletanolamin miqdori kamayadi, aksincha sfingomielin va lizofosfatidilxolin konsentratsiyasi ortadi. Hozirgacha patologiyada mushak to'qimasining fosfolipid tarkibidagi o'zgarishlarning haqiqiy mexanizmlari aniqlanmagan va bu o'zgarishlarning mushak distrofiyasi patogenezidagi o'rni ham noma'lum.

Mushak to'qimasi patologiyalarining ko'p shakllarida kreatin metabolismining buzilishi va siydik bilan ko'p chiqarilishi xarakterlidir (kreatinuriya). Tekshiruvlarning ko'pligi va olingan ma'lumotlarning ko'pligiga qaramasdan mushak kasalliklarida kreatinuriya sabablari oxirigacha aniq o'rganilmagan savol bo'lib qolmoqda.

Miopatiya bilan og'rikan bemorlarda kreatinuriya kreatinni fiksatsiya qilish (ushlab turish) va uning fosforlanish jarayonlarining skelet mushaklarida buzilishlarining natijasidir. Agar kreatinfosfat sintezi jarayoni buzilsa, kreatinin hosil bo'lmaydi; siydikda uning miqdori kamayadi. Kreatinuriya va kreatinin sintezining buzilishi natijasida siydikning kreatin indeksi (kreatin/kreatinin) keskin ortadi. Ushbu mexanizm 13.10-rasmda ko'rsatilgan. Muskul to'qimasining patologiyasida muskullardagi fermentlar faoliyatining o'zgarishida kuzatilishi mumkin: sarkoplazmada joylashgan fermentlarning faolligi pasayadi; mitoxondriya bilan bog'liq fermentlarning faolligi biroz o'zgaradi; lizosomal fermentlarning faolligi sezilarli darajada oshadi.

Nihoyat, mushak tizimining ko'plab kasalliklarida sAMF tizimida o'zgarishlar mavjudligi ko'rsatiladi: mushak to'qimasida sAMF miqdori kamayadi, fosfodiesterazaning faolligi oshadi va adenilat siklazing adenalin va natriy ftorid ta'sirida faollanishi buziladi.



13.10-rasm. Progressiv mushak distrofiyasida kreatinuriyaning kelib chiqish sxemasi (D.L. Ferdman bo'yicha)

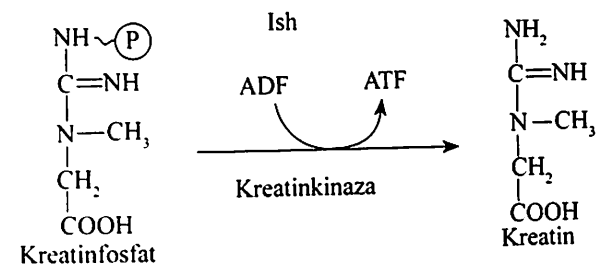
Yurak ishemik kasalligida yurak mushaklari metabolismining buzilishi. Miokard ishemiyasida oksidlanish bilan boruvchi fosforillanish kamayadi va anaerob metabolism oshadi. Ishemiyaning boshlang'ich bosqichida yurak mushagidagi glikogen va glyukoza hisobiga glikogenoliz va glikolizning ilk ortishi hujayra ichida katexolamin va sAMF miqdorining ortishi hisobiga boradi, bu o'z navbatida fosforilazaning faol shaklining hosil bo'lishiga olib keladi (fosforilaza a) va glikolizning kalit fermenti – fosfofruktokinaza (fosforilaza a) va glikolizning kalit fermenti – fosfofruktokinaza faollashadi. Biroq, hatto eng rivojlangan anaerob metabolism ham allaqachon shikastlangan gipoksik miokardni uzoq vaqt himoya qila olmaydi. Tez orada glikogen zaxiralari kamayadi; glikoliz, fosfofruktokinazani ingibirovchi hujayra ichidagi atsidoz tufayli, sekinlashadi.

Mitoxondriyalarda oksidlanish bilan boruvchi fosforlanishning buzilishi natijasida hujayradagi ATF va kreatinfosfat miqdori keskin kamayadi. Bu holatning dastlabki ko'rinishlaridan biri membrana o'tkazuvchanligining buzilishidir. Membranalar butunligining buzilishi hujayradan ionlar, shu jumladan K^+ ionlari hamda fermentlarning chiqarilishini ta'minlaydi. Energiya resurslarining yetishmasligi va ion

tarkibining buzilishi, hujayra ichidagi kalsiy darajasini nazorat qilishni ta'minlaydigan turli membranali "rezervuarlar"da sezilarli o'zgarishlar, mushak hujayralarining funksional faolligini susaytiradi va ularning asta-sekin o'limiga olib keladi. Huddi shu davrda miokard oqsillari tarkibidagi o'zgarishlar aniqlanadi (miofibrillar oqsillar tarkibining keskin kamayishi va stroma oqsillarining to'planishi). Miokard infarktida uglevod, oqsil va lipidlar almashinuvining buzilishi (erkin yog' kislotalari oksidlanmaydi va asosan triglitseridlar tarkibiga kiradi) yurak mushagining yog' infiltratsiyasida o'z aksini topadi.

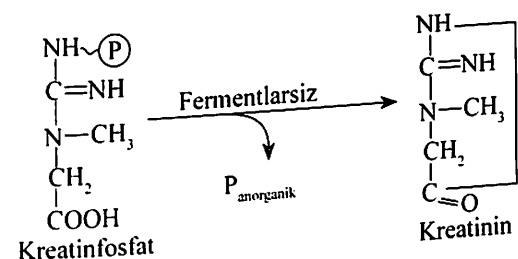
Ishemiya holatidagi miokard shikastlanishining kattaligi, yurak mushagidagi fermentlar faolligining pasayishi va qon zardobidagi tegishli fermentlar faolligining oshishi (masalan, kreatinkinazalar) bir-biri bilan yuqori darajada bog'langan. Shuni e'tirof etish kerakki, miokard infarktini tashxislashda kreatinkinaza, AsAT va LDG ning zardobdagi faolligini aniqlash eng sezgir testlar hisoblanadi. Bu fermentlar, ayniqsa kreatinkinaza faolligining oshishi doimiy va eng yuqori bo'ladi. Kreatinkinazaning izoferment spektrlarini (MV izoenzim faolligining oshishi) va LDG ni o'rganish ham muhimdir (LDG₁ va LDG₂ izofermentlar faolligining oshishi). So'nggi yillarda miokardga xos oqsillarni (mioglobin, troponin T va boshqalarni) aniqlash qon zardobida miokard zararlanishi uchun juda sezgir erta sinov bo'la boshladi.

Kreatinfosfat. Kreatin – skelet mushaklari, miokard, nerv to'qimasining moddasi. Kreatinfosfat shaklida kreatin makroergik bog'larning "deposi" bo'lib, hujayra faoliyati davomida ATFning tez resintezi uchun ishlatiladi (13.11-rasm). Mushak to'qimasida kreatinining roli ayniqsa katta. Kreatinfosfat mushak ishining ilk soniyalarida (510 sek), ya'ni boshqa energiya manbalari (anaerob glikoliz, glyukozaning aerob oksidlanishi, yog' kislotalarning β-oksidlanishi) hali faollanmaganda hamda mushakning qon bilan ta'minlanishi ortmaganda, ATFning tez resintezi ta'minlab beradi. Nerv to'qimasi hujayralarida kreatinfosfat kislorod yo'qligida hujayra hayotini saqlaydi.



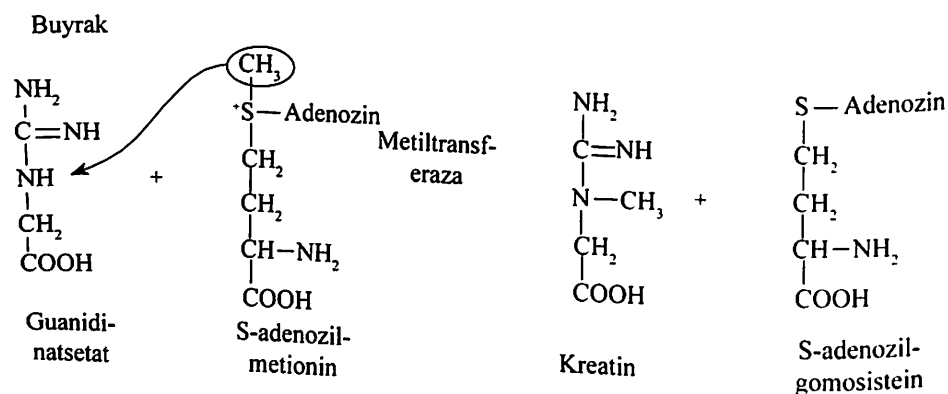
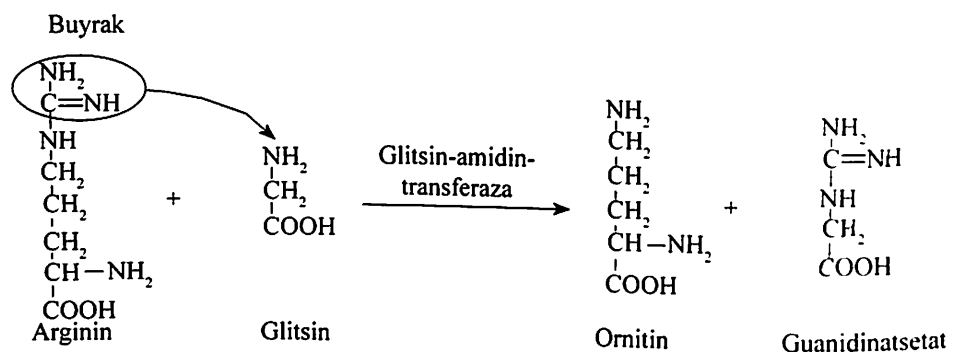
13.11-rasm. ATF resintezi uchun kreatinfosfatdan foydalanish

Muskul ishi davomida sarkoplazmatik retikulumdan chiqadigan Ca²⁺ ionlari kreatinkinazaning aktivatorlaridir. Reaksiya shunisi bilan qiziqarliki, uning misolida musbat teskari aloqani, ya'ni fermentning reaksiya mahsuloti – kreatin tomonidan faollanishini kuzatish mumkin. Bu mushak ishi jarayonida reaksiya tezligining pasayishidan saqlanib qolish imkonini beradi, bu pasayish ta'sir etuvchi massalar qonuniga muvofiq ishchi mushaklardagi kreatinfosfat konsentratsiyasining pasayishi tufayli sodir bo'lishi kerak edi. Kreatinfosfatning 3 %iga yaqini fermentativ bo'lmagan defosforillanish reaksiyasida doimiy ravishda kreatiniga aylanadi (13.12-rasm). Sog'lom odam tomonidan sutkasiga chiqariladigan kreatinin miqdori deyarli o'zgarmas bo'lib, faqat mushak massasining miqdoriga bog'liqdir. Qondagi kreatinkinaza faoligi darajasi va qon hamda siydikdagi kreatinin konsentratsiyasi qimmatli diagnostik ko'rsatkichlardir.



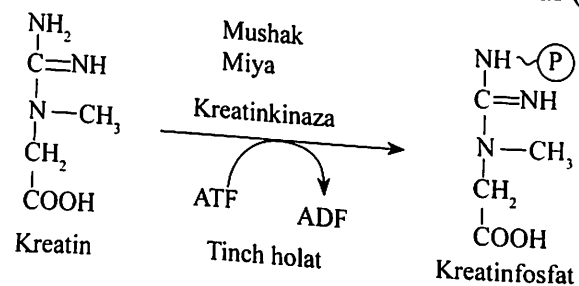
13.12-rasm. Kreatinfosfatdan kreatininning hosil bo'lishi

Kreatin sintezi ikki transferaza reaksiyasida buyrak va jigarda ketma-ket sodir bo'ladi (13.13-rasm).



13.13-rasm. Buyrak va jigarda kreatinning sintez reaksiyalari

Sintez oxirida kreatin qon oqimi bilan mushaklar yoki miyaga yetkaziladi. Bu yerda ATF energiyasi yetarli bo'lganda (tinchlik holatida) kreatin fosfat hosil qilish uchun fosforlanadi (13.14-rasm).



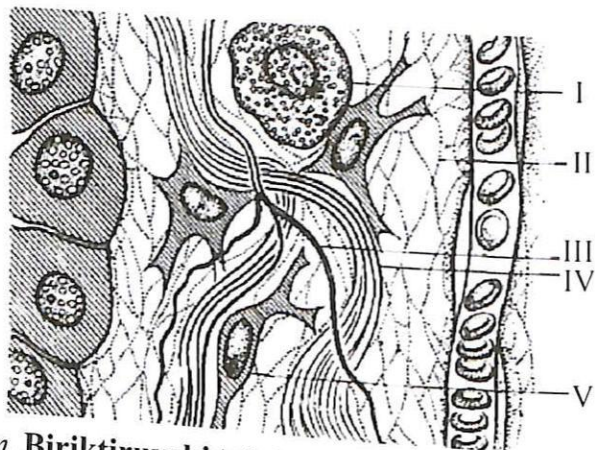
13.14-rasm. Mushak va miyada kreatinfosfat sintezi

Agar kreatinning sintezi mushak to'qimasida uning fiksatsiya qilish imkoniyatidan oldinda bo'lsa, kreatinuriya — siydikda kreatinning paydo bo'lishi rivojlanadi. Fiziologik kreatinuriya bola hayotining birinchi yillarida kuzatiladi. Ba'zan fiziologik kreatinuriyaga qarilar kreatinuriyasi kiritiladi, u mushaklar atrofiyasi va jigarda hosil bo'layotgan kreatin to'liq foydalanilmasligi oqibatida bo'ladi. Mushak tizimi kasalliklarida (miopatiya yoki progressiv mushak distrofiyasi) siydikda kreatinning eng yuqori konsentratsiyasi — patologik kreatinuriya kuzatiladi.

14-bob.

BIRIKTIRUVCHI TO'QIMA BIOKIMYOSI

Biriktiruvchi to'qima organizmning butun tanasi bo'yicha taqsimlangan bo'lib, u tog'ay, pay, boylam va suyak matriksida bo'ladi. Bu to'qima buyrak jomi, siydik kanallari sohasida joylashadi, tomirlarni fiksasiya qiladi; jigar va mushak kabi parenximatoz a'zolarida hujayralararo bog'lovchi moddaning asosini tashkil etadi. Tana vaznining taxminan 50 %ini tashkil etadi. Biriktiruvchi to'qimaning mexanik va ushlab turuvchi vazifasi hujayra tashqarisidagi erimaydigan tolalar hisobiga amalga oshiriladi. Ular matriksga botib turuvchi yuqori polimer birikmalardan tashkil topgan bo'lib, asosiy modda deb yuritiladi. Erimaydigan tolalar va eruvchan matriksning sinteziga javobgar hujayralar – xondrotsit va fibroblastlardan tashqari biriktiruvchi to'qima hujayralariga makrofaglar, semiz hujayralar va kam miqdorda differensitsiylanmagan hujayralar ham kiradi (14.1-rasm).



14.1-rasm. Biriktiruvchi to'qima tuzilishi (A.I. Slutskiy sxemasi bo'yicha): I – semiz hujayra; II – retikulin tolalari; III – elastik tolalar; IV – kollagen tolalari; V – fibroblast.

Biriktiruvchi to'qimaning barcha turlari, ularning morfologik farqlariga qaramasdan, umumiy yagona prinsip asosida tuzilgan bo'lib, asosan, quyidagilardan iborat:

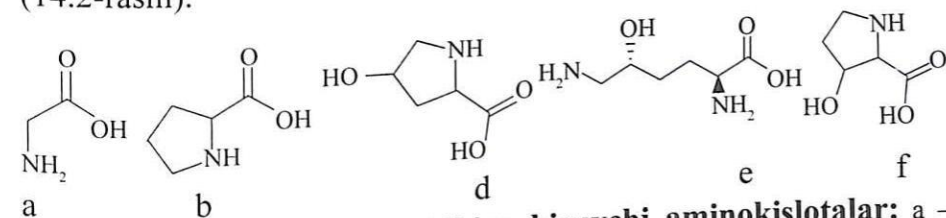
a) boshqa to'qimalar kabi bu to'qima ham hujayralarni saqlaydi, lekin hujayralararo modda, hujayra elementlariga nisbatan katta qismni egallaydi;

b) biriktiruvchi to'qima uchun o'ziga xos ipsimon (fibrillar) strukturalarning mavjudligi xarakterlidir – kollagen, elastin va retikulin tolalari hujayralararo substansiya o'ramida joylashgan;

d) biriktiruvchi to'qimaning hujayralararo moddasi juda murakkab kimyoviy tarkibga ega.

14.1. Kollagen

Biriktiruvchi to'qimaning erimaydigan tolalari odam organizmida eng ko'p tarqalgan oqsil – kollagendan tarkib topgan. U oqsillar umumiy miqdorining 25–33 %ini, tana og'irligining taxminan 6 %ini tashkil etadi. Uning tarkibidagi barcha aminokislota qoldiqlarining $\frac{1}{3}$ qismini glitsin, $\frac{1}{3}$ qismini prolin va 4-gidroksiprolin, taxminan 1 %ni gidroksilizin tashkil etadi; kollagenning ba'zi molekulyar shakllari, juda kam miqdorda bo'lsa ham, 3-gidroksiprolinni saqlaydi (14.2-rasm).

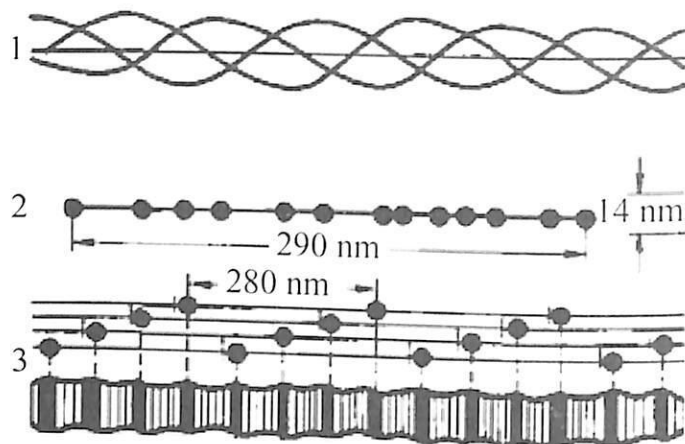


14.2-rasm. Kollagen tarkibiga kiruvchi aminokislotalar: a – glitsin; b – prolin; d – 4-gidroksiprolin; e – gidroksilizin; f – 3-gidroksiprolin.

Biriktiruvchi to'qimani elektron mikroskop yordamida o'rganish unda fibrillalardan tuzilgan kollagen tolalarining mavjudligini ko'rsatdi (14.3-rasm). Fibrillalar diametri 5 dan 200 nm gacha bo'lgan

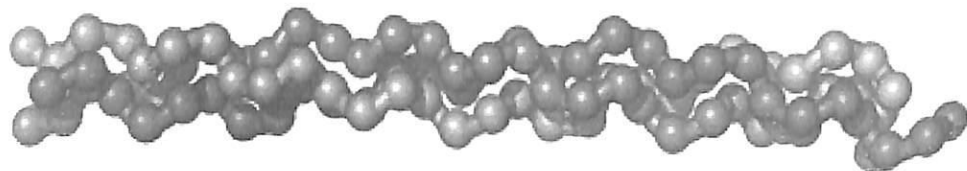
silindr shakliga ega. Kollagen fibrillalari tropokollagen birliklaridan tashkil topgan.

Turli to'qimalardan ajratilgan tropokollagenlar tarkibi bilan farq qilsa-da, lekin ularning hammasida glitsin ko'p va 5-oksilizin, 3-oksi, α -oksirolin saqlaydi.



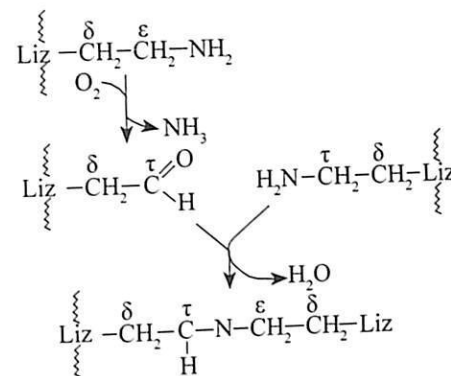
14.3-rasm. Kollagen tuzilishining turli darajalari (Kon bo'yicha): 1 – birlamchi struktura; 2 – tropokollagen molekulas; 3 – kollagen tolasi.

Tropokollagen molekulas 1,5 nm kenglik va 300 nm uzunlikka ega, molekulyar og'irligi 300000. U uchta subbirlikdan tashkil topgan bo'lib, ularning har biri taxminan 1000 aminokislota saqlovchi polipeptid zanjirdir (14.4-rasm).



14.4-rasm. Spiralsimon kollagen tripleti

Uchta spiral zanjir lizin va gidroksilizin qoldiqlari o'rtasidagi ko'p ko'ndalang bog'lar yordamida stabillangan (14.5-rasm).

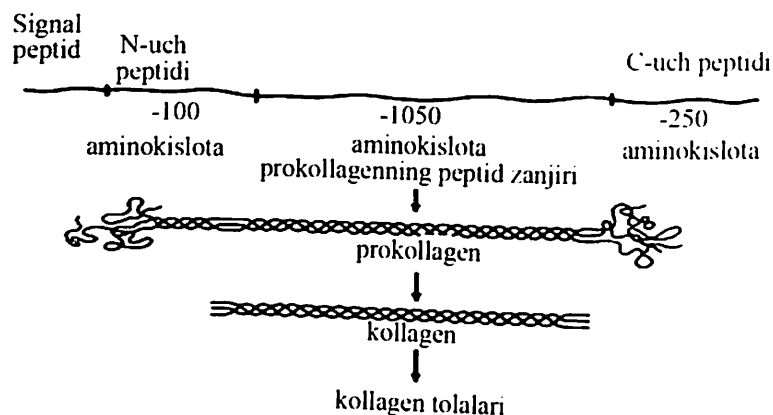


14.5-rasm. Kollagenda lizin qoldiqlarining dezaminlanishi va molekulyararo bog'lanishning hosil bo'lishi

Hozirgi kunda, ma'lum to'qimalarga xos bo'lgan kollagenlarning 28 turi topilgan, ular tropokollagenlarning aminokislota tarkibi bilan farqlanadi. Tropokollagenlar aminokislota tarkibi ko'ra uch xil - α_1 , α_2 va α_3 zanjirlardan tashkil topgan. Barcha turdagi kollagenlar shu uch turdagi tropokollagen zanjirlarining turli miqdor va shakldagi kombinatsiyalaridan tashkil topgan. I tur kollagen asosan teri, suyak, boylamlarda, II tur – tog'aylarda, III tur – embrion terisi, qon-tomir devorlarida, IV tur – biriktiruvchi membranalarida uchraydi.

Kollagen fibrillalari oxiri oxiriga va yon tomoni yon tomonga bog'langan tropokollagen molekularidan hosil bo'lgan. Kollagen yuqori molekulyar o'tmishdosh prokollagen holatida sintezlanadi.

Kollagen — hujayradan tashqari oqsil, lekin u hujayra ichida o'tmishdosh molekula sifatida sintezlanadi, yetilgan kollagen fibrillalarini hosil qilishdan oldin posttranslyatsion modifikatsiyaga uchraydi. Kollagenning o'tmishdoshi (avval preprokollagen, so'ngra prokollagen) endoplazmatik retikulum va Goldji kompleksidan o'tish va hujayra tashqarisida paydo bo'lish davrida protsessingga uchraydi. Hujayradan tashqaridagi amino- va karboksiproteaza prokollagenni, tegishli ravishda N-uchdagi va C-uchdagi propeptitdlarni uzib tashlaydi. Yangi hosil bo'lgan kollagen molekulari spontan ravishda kollagen fibrillalariga to'planadi (14.6-rasm).

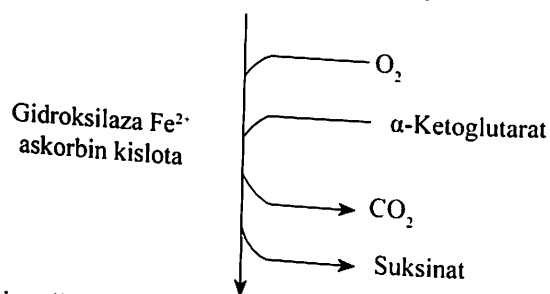


14.6-rasm. Kollagen sintezi

Zanjirlar va fibrillalar spiral molekularining Shiff asoslari va aldol kondensatsiya orqali qarama-qarshi bog'lanishdan hosil bo'lgan fibrillalar yetilgan kollagen fibrillalari kuchiga ega bo'ladi.

Prokollagen va tropokollagen zanjirlari qator posttranslyatsion modifikatsiyalarga uchraydi, ular kollagenning spetsifik strukturasi shakllantirish uchun muhimdir. Oksiprolin va oksilizin prokollagen molekulasida biosintez davrida bo'lmaydi. Ular prolin va lizinni gidroksillanishi natijasida, kollagen mRNKsi translyatsiyasi davrida ribosomalarda polipeptid ajralguncha paydo bo'ladi va uch spiralli struktura hosil bo'lgandan keyin bu jarayon tugaydi.

Peptid zanjirdagi prolin va lizin qoldiqlari



Peptid zanjirdagi 4-gidroksiprolin va 4-gidroksilizin qoldiqlari

14.7-rasm. Prolin va lizinning gidroksillanishi

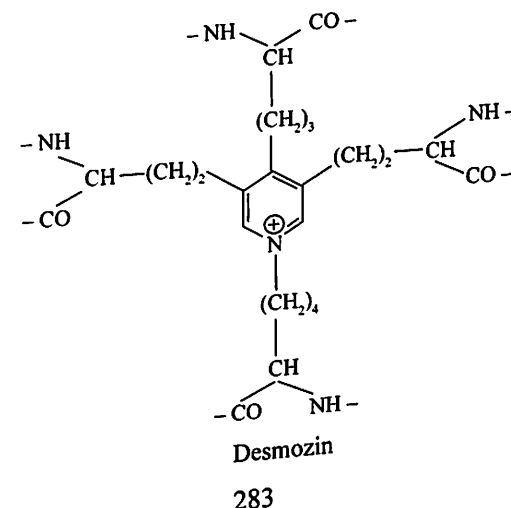
Gidroksillanish reaksiyalari prolingidroksilaza, lizingidroksilaza ta'sirida boradi, ular mikrosoma membranalar bilan bog'langan bo'lib, Fe^{+2} , askorbat kislota, α -ketoglutarat, O_2 ishtirokidagi reaksiyada boradi (14.7-rasm).

Askorbat kislota etishmovchiligi asosan mezenximal hujayralar funksiyasining buzilishi bilan bog'liqdir. Bunda kollagen va xondroitinsulfat sintezi buziladi. Hosil bo'lgan kollagenda oksiprolin kam bo'ladi. Og'ir kechuvchi singada biriktiruvchi to'qima asosiy moddasining hosil bo'lishi buziladi, bu to'qima asosiy strukturalarining depolimerlanishi va erishi vujudga keladi, natijada eski yaralar ochilishi mumkin.

Kollagenning yarim yashash davri bir necha hafta yoki oylardir.

14.2. Elastin

Elastin biriktiruvchi to'qimaning ikkinchi asosiy oqsili. Kollagendan farqli ravishda qaynatganda jelatina hosil qilmaydi. Uning aminokislota tarkibi kollagendan farqlanadi. Elastin tolalari katta bo'lmagan, deyarli sferik molekularning qattiq ko'ndalang bog'lar bilan bog'lanishi natijasida yuzaga kelgan. Lizin ishtirokidagi ko'ndalang bog'larning 2 turi aniqlangan. To'rt lizin qoldiqlaridan desmozin va izodesmozin deb atalmish birikmalar hosil bo'ladi.

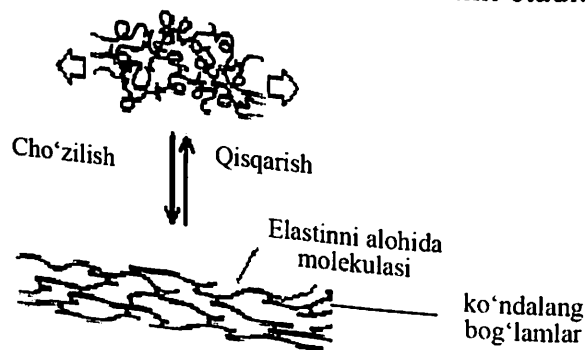


Ular, odatda, 2 peptid zanjir o'rtasida hosil bo'ladi, lekin 3 yoki 4 peptid zanjirlardagi lizin qoldiqlaridan ham hosil bo'lishi mumkin. Avval 3 lizin qoldig'i ϵ -aldegidgacha oksidlanadi, keyin esa to'rtinchi lizin qoldig'i bilan kondensatsiyalanadi. Natijada desmozin yoki izodesmozin hosil bo'ladi. Desmozin va izodesmozin ko'ndalang bog'lar hosil qilishda qatnashadi. Ko'ndalang bog'lar hosil qilishda lizinnorleytsin ham qatnashadi.

Nativ elastin iplari tripsin yoki ximotripsin ta'sirida hazmlanmaydi, lekin pepsin ta'sirida pH 2 da sekin gidrolizlanadi. Oshqozon osti bezida proelastaza ishlab chiqariladi. U tripsin ta'sirida elastazaga aylanadi va alifatik aminokislotalarning karboksil guruhlari hisobiga hosil bo'lgan peptid bog'larni gidrolizlaydi. Elastin kollagen, proteoglikan va qator gliko- va mukoproteinlar bilan birga fibroblastlar biosintetik faoliyatining mahsuloti hisoblanadi. Hujayra biosintezining bevosita mahsuloti bo'lib elastin emas, balki uning o'tmishdoshi – tropoelastin hisoblanadi (kollagenda – prokollagen). Tropoelastin ko'ndalang bog'lar saqlamaydi, eruvchan. Keyinchalik tropoelastin yetilgan elastinga aylanadi, erimaydi, ko'p miqdorda ko'ndalang bog'lar saqlaydi.

Elastin, kollagendan farqli, yuqori cho'ziluvchanlik xususiyatiga ega (14.8-rasm). Shuning uchun u cho'ziluvchi va qisqaruvchi to'qimalarda, qon tomirlari, boylamlar, o'pkada va ko'p miqdorda uchraydi. Masalan, aortda elastin to'qima umumiy massasining 30–60 %ini, boylamda esa — 70–80 %ni tashkil etadi.

Elastinning yarim yashash davri 75 yilni tashkil etadi.



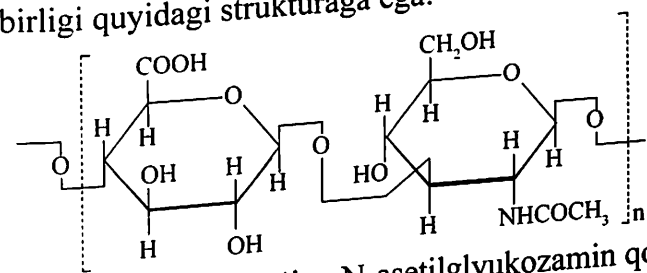
14.8-rasm. Elastinning cho'zilishi va qisqarishi

14.3. Proteoglikanlar

Biriktiruvchi to'qimaning hujayradan tashqari moddasini proteoglikanlar hosil qiladi va ular to'qima quruq massasining 30 %ini tashkil etadi. Bular yuqori molekulyar og'irlikka ega bo'lgan polianion moddalar bo'lib, katta miqdorda turli geteropolisaxarid yon zanjirlarini tutadi va ular polipeptid zanjiri bilan kovalent bog'langan. Oddiy glikoproteinlardan farqli ravishda proteoglikanlar 95 %gacha uglevodlarni saqlaydi. O'z xususiyatlari bo'yicha oqsillardan ko'ra polisaxaridlarga ko'proq o'xshaydi. Proteoglikanlarning polisaxarid guruhlarini proteolitik ferment ta'sir ettirib, ajratib olish mumkin. Bu guruhlarini avval mukopolisaxaridlar deb atashar edi. Bugungi kunda ularni glikozaminoglikanlar deyiladi, chunki ularning hammasi glyukozamin yoki galaktozaminni saqlaydi. Glikozaminoglikanlarning 6 asosiy sinfi tafovut etiladi:

- gialuronat kislota;
- xondroitin-4-sulfat;
- xondroitin-6-sulfat;
- dermatansulfat;
- keratansulfat I va II;
- geparan sulfat va geparin.

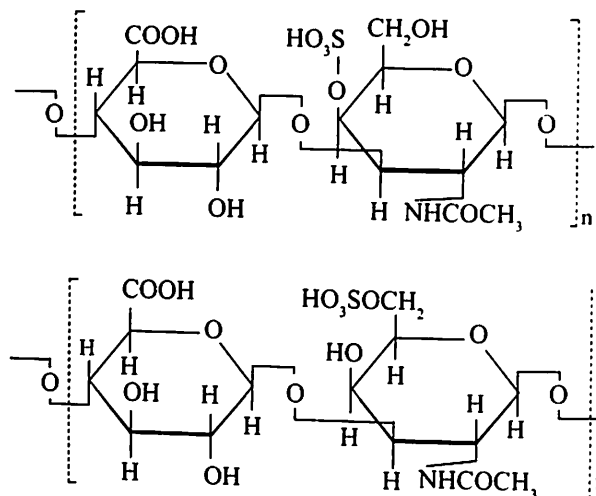
Gialuronat kislota. Bu glikozaminoglikanning qaytariluvchi disaxarid birligi quyidagi strukturaga ega:



D-glyukuron kislota qoldig'i N-asetilglyukozamin qoldig'i

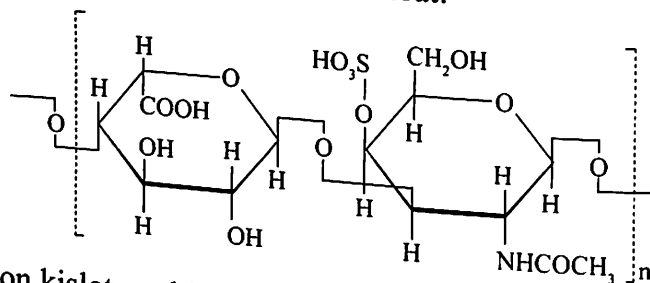
Molekulyar og'irligi 10^5 dan 10^7 gacha. Ko'pchilik to'qimalarda kam miqdorda uchraydi, lekin proteoglikan agregatlarini hosil qilishda muhim struktur vazifani bajaradi.

Xondroitinsulfatlar keng tarqalgan glikozaminlar – xondroitin-4-sulfat va xondroitin-6-sulfat N-asetilgalaktozaminning 4- yoki 6-gidroksil guruhida sulfat efrining joylashishi bilan farqlanadi:



Molekulyar og'irligi 10^4 – 10^6 D, ko'pchilik preparatlar polidispers hisoblanadi. Turli to'qimalardan ajratilgan preparatlarning sulfatlanish darajasi turlichadir. To'qimalarda xondroitin-4-sulfat yoki xondroitin-6-sulfat, yoki ularning aralashmasi bo'ladi. Qaytariluvchi disaxarid birliklardan tuzilgan zanjir polipeptid zanjiridagi serin bilan kovalent bog'langan. Bunda qo'shimcha fragment bo'lib trisaxarid – galaktozil-galaktozil-ksiloza hisoblanadi.

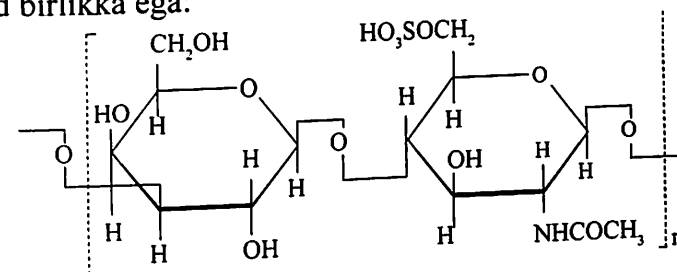
Dermatansulfatlar. Xondroitinsulfatlardan farqli ravishda, bularning molekulasida L-iduron kislotasi bo'ladi va quyidagi qaytariluvchi disaxarid birliklaridan iborat:



L-iduron kislotasi qoldig'i N-asetilgalaktozamin-4-sulfat qoldig'i

Qaytariluvchi birlikda ko'p bo'lmagan miqdorda iduron kislotasi o'rniga glyukuron kislotasi ham topilgan. Bu glikozaminlar, polipeptid zanjir bilan xondroitinsulfatlardagi kabi bog'langan.

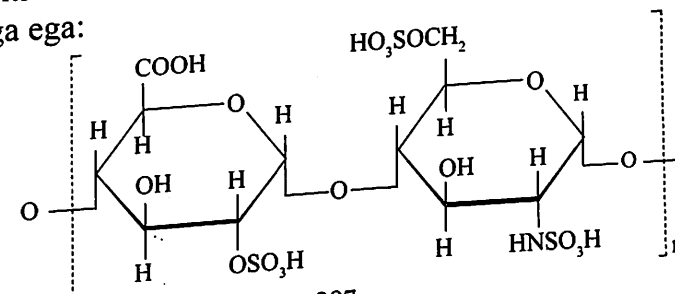
Keratansulfatlar. Keratansulfat I va II quyidagi qaytariluvchi disaxarid birlikka ega:



D-galaktoza qoldig'i N-asetilglyukozamin-qoldig'i 6-sulfat

Lekin ular bir-biridan uglevodlarning umumiy miqdori bilan farqlanadi va turli to'qimalarda uchraydi. Ko'z shox pardasidan ajratilgan keratansulfat I fukoza, sial kislotasi va mannozani ham saqlaydi. Uning qaytariladigan oligosaxarid birliklaridan tuzilgan zanjiri polipeptid zanjiri, bilan qon zardobidagi glikoproteidlarga o'xshab, bog'langan. Nasetilglyukozaminil-asparaginil bog'i yordamida bog'langan. Tog'ay va suyaklardan ajratilgan keratansulfat II disaxarid birlikka kiruvchi uglevodlardan tashqari N-asetilglyukozamin, fruktoza, sial kislotasi va mannozani saqlaydi. Keratansulfat II aminosaxarid zanjiri oqsil bilan serin yoki treonin orasida N-asetilgalaktozamin bilan O-glikozid bog' hosil qilish orqali bog'langan.

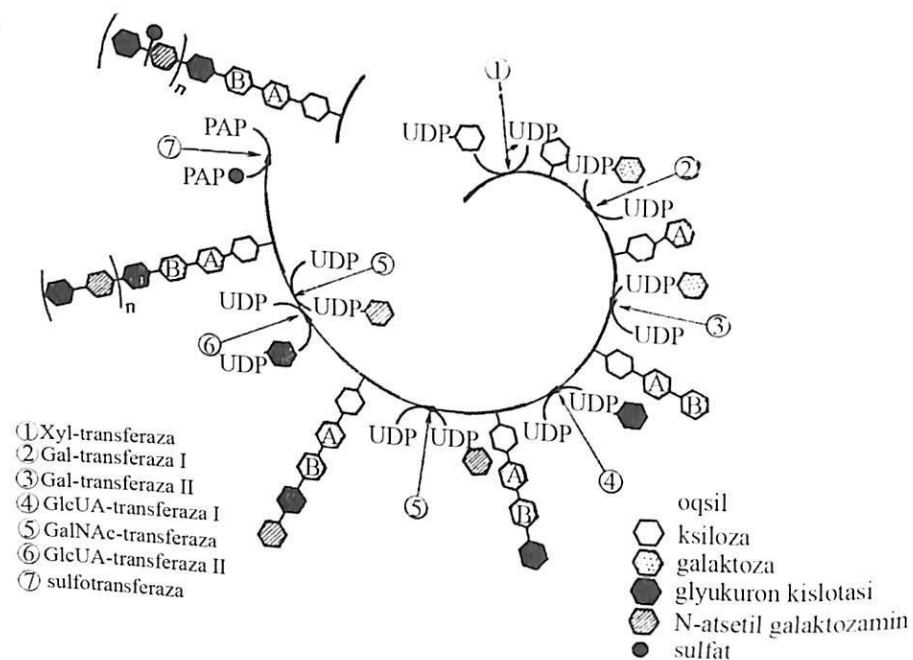
Geparin va geparansulfat. Geparin ko'pchilik hujayralarni yuzasida bo'ladi. U shuningdek semiz hujayralarni hujayra ichi komponenti hamdir. Uni qaytariluvchi disaxarid birligi quyidagi strukturaga ega:



Ba'zi glyukozamin qoldiqlari N-sulfat guruh o'rniga N-asetil guruhini saqlaydi. Geparansulfat o'xshash disaxarid birliklaridan iborat, lekin ko'proq N-asetil, kamroq N-sulfat guruhlarini saqlaydi va O-sulfatlanish darajasini pastligi bilan xarakterlanadi. Dermatansulfat kabi, D-glyukuron kislota o'rniga oz miqdorda, iduron kislota saqlashi mumkin. Geparin muhim antikoagulyantdir.

14.4. Proteoglikanlar biosintezi

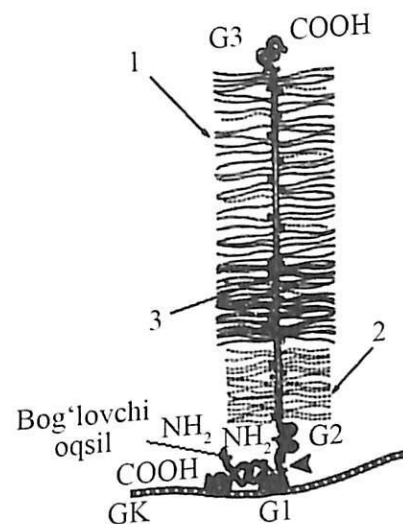
Proteoglikanlarning oligosaxarid fragmentlari glikoziltransferazalarning ketma-ket ta'siri natijasida sintezlanadi. Bu fermentlar nukleotid-uglevoddan monosaxaridlarning tegishli akseptorga o'tkazish reaksiyasini katalizlaydi, bu akseptor boshqa uglevod yoki polipeptiddagi aminokislota qoldig'i bo'lishi mumkin. Oligosaxarid qism bosqichma-bosqich, har gal 1 qoldiqqa uzayadi (14.9-rasm).



14.9-rasm. Proteoglikanlar biosintezi

Xondroitinsulfat biosintezida 6 xil glikoziltransferaza va 1 sulfo-transferaza qatnashadi. Glikozillash sekretor hujayralarning Goldji apparatida vujudga keladi. Ribosomadan ajralgan proteoglikanning polipeptid zanjiri endoplazmatik retikulum kanallari bo'yicha Goldji apparatiga o'tadi, u yerda membranalar bilan bog'langan transferazalar ketma-ket oligosaxarid guruhlarining sintezini boshlaydi. Sintezlangan molekulalar Goldji apparatidan hujayra plazmatik membranasi sohasiga o'tadi va hujayradan chiqariladi.

To'qimadan ajratilgan proteoglikanlar *proteoglikan agregatlari* deb ataladi. Ularning asosiy qismini proteoglikan subbirliklari tashkil etadi. Gialuron kislota va bog'lovchi oqsil proteoglikan umumiy mas-sasining 1 %ini tashkil etadi. Polipeptid zanjir proteoglikan subbir-ligining asosi hisoblanadi. Proteoglikan agregatlari tuzilishi bo'yicha tor shisha idishlari yuvadigan cho'tkaga o'xshaydi (14.10-rasm).



14.10-rasm. Gialuron kislota bilan bog'langan agregan:
1 - xondroitinsulfat zanjirlari; 2 - keratansulfat zanjirlari; 3 - peptid zanjir; GK - gialuron kislota.

Proteoglikan subbirliklari elektrostatik bog'lanishlar hisobiga kollagen bilan bog'lanadi.

14.5. Proteoglikanlar funksiyasi

Turli proteoglikanlar polivalent anionlar bo'lib, o'ziga kationlarni tortadi va bog'lab oladi. K^+ va Na^+ ionlari ham mustahkam bog'langanligi uchun ularning ion xususiyatlari namoyon bo'lmaydi. Barcha proteoglikanlar agregatsiyaga moyil, bu jarayon polivalent kationlar, masalan Ca^{+2} ta'sirida kuchayadi. Uzun zanjirlar, ayniqsa, gialuron kislota zanjirlari, betartib o'ralib, katta masofani egallaydi va ular asosan suv bilan to'lgan. Bu joyga past molekulalar yoki ionlar kirishi mumkin, lekin katta molekulalar (masalan, albumin) kira olmaydi.

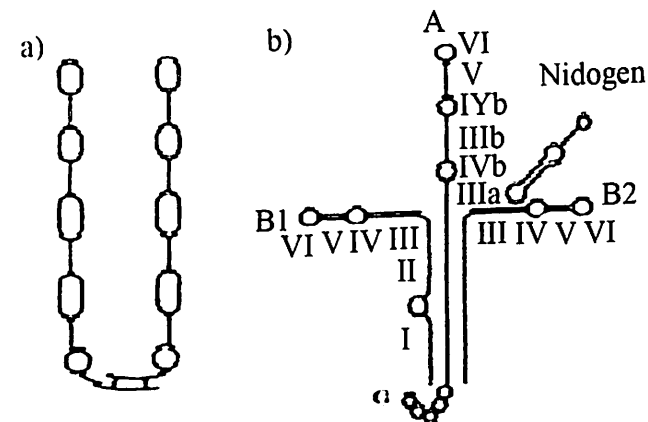
Gialuron kislota eritmalari yuqori yopishqoqlik xususiyatiga ega bo'lib, bo'g'imlarda moylovchi modda vazifasini bajaradi. Revmatik kasalliklarda bo'g'im suyuqligi yopishqoqligining o'zgarishi proteoglikanlar strukturasi o'zgarish natijasidir. Proteoglikanlar tashqi bosim ta'sirida suvning harakatlanishiga qarshilik ko'rsatadi va to'qimalarga elastiklik, siqilishga nisbatan chidamlilik beradi. Ular molekulyar elaklar sifatida ishlaydi: yirik ionlarning harakatlanishini chegaralaydi, proteoglikan domenlari orasiga albumin va immunoglobulin hajmiga ega bo'lgan molekulalarning kirishiga qarshilik ko'rsatadi.

Gialuron kislota morfogeneza ishtirok etib, embriogeneza mezenximal hujayralarning agregatsiyasini boshqaradi. Yoshga bog'liq holda hujayralarda proteoglikanlar tarkibi o'zgaradi. To'qimalarda keratansulfatlar konsentratsiyasi hayot davomida ortadi, lekin tog'ay va umurtqalararo disklarda xondroitin sulfat, shuningdek terida gialuron kislotasi miqdori kamayadi. Turli yoshlarda organizmga o'sish gormoni kiritilsa, proteoglikanlar sintezi va ularning tarkibi yosh organizmnikidek bo'ladi. O'sish gormonining ta'siri somatomedin orqali amalga oshiriladi va bunda tog'ay hujayralarining proliferatsiyasi tezlashadi va proteoglikanlarga sulfatlarning kiritilishi stimullanadi. Testosteron ta'sirida qator to'qimalarda (yurak klapani, teri) gialuron kislotasi sintezi tezlashadi. Revmatizm yoki artrit bilan jarohatlangan bo'g'im sinovial suyuqligida gialuron kislotaning miqdori me'yoridan ko'p, lekin u depolimerlangan holda. Bir qator adrenokortikosteroidlar kiritilganda gialuron kislotasi repolimerlanadi va uning *de novo* sintezi keskin

pasayadi. Qandli diabetda infeksiyalarga moyillik, yaralar bitishining pasayishi, tomirlar degeneratsiyasining tezlashishi organizmning mukopolisaxaridlarni sintezlash qobiliyatining pasayishi bilan bog'liqdir.

14.6. Fibronektin

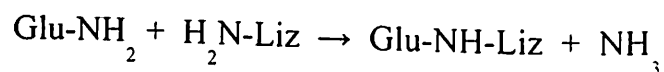
Fibronektin ko'pgina hujayralarda sintezlanadi va hujayraaro bo'shliqqa chiqariladi. Fibronektin dimer bo'lib, bir xil yoki bir-biridan bir oz farq qiladigan, taxminan 250 kDa molekulyar og'irlikka ega, S-uchi sohasida ikki antiparallel disulfid bog'lari bilan bog'langan subbirliklardan tashkil topgan. Peptid zanjir bir necha globulyar domenlarni hosil qiladi. Molekulalar cho'ziq shaklga ega. Fibronektin molekulasida boshqa fibronektin molekulari, kollagen, sulfirlangan glyukozaminoglikan, integrinlar bilan spetsifik bog'lanish markazlariga ega (14.11-rasm).



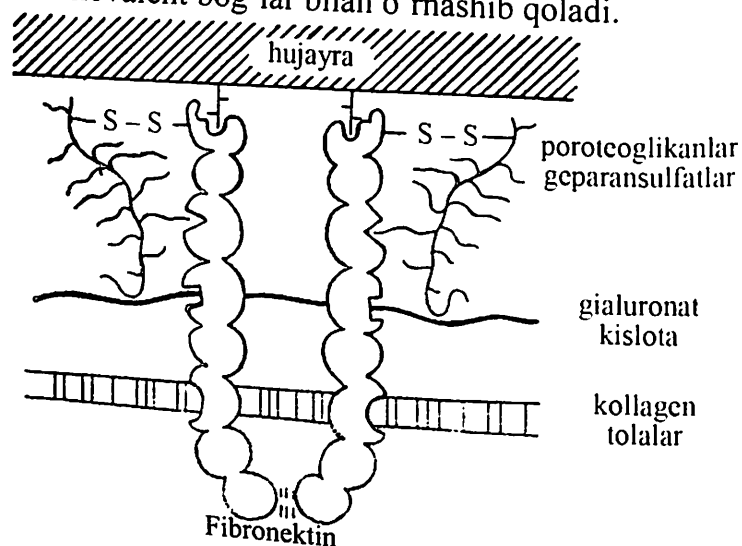
14.11-rasm. Fibronektin (a) va laminin-nidogen kompleksining (b) tuzilishi: dumaloq va ovalar – globulyar domenlar; GA – laminin zanjiri C-uchlari globulyar domenlari.

Fibronektinni talaygina hujayralar sintezlab, hujayralararo bo'shliqqa chiqarib turadi. Hujayralarning yuzalarida, bazal membranalarda, biriktiruvchi to'qima hujayralararo moddasining bag'rida, shuningdek qon plazmasida fibronektin bor.

Fibronektin hujayralar plazmatik membranasi sialoglikolipidlari (ganglioizidlar) yoki sialoglikoproteinlarning uglevodli guruhlariga, shuningdek, kollagen, gialuronat kislota va sulfirlangan glikozamino-glikanlarga birikadi. Mana shu birikmalardan har biri uchun fibronektin molekulasida maxsus biriktirish markazi bor. Shu tariqa polivalent bo'lgani uchun fibronektin hujayralararo modda tuzilishida integratsiyalovchi rol o'ynay oladi. Bundan tashqari, fibronektin molekulasida bir oqsil molekulasining glutamin qoldig'i bilan ikkinchi oqsil molekulasining lizin qoldig'i o'rtasidagi reaksiyani katalizlab, ularni bir-biri bilan choklab qo'yadigan ferment – transglutaminazani biriktirib olish markazi bor:



Transglutaminaza fibronektinga birikib olganidan keyin fibronektin molekulalarini bir-biriga, kollagen va boshqa oqsillarga ko'ndalang choklar bilan choklab qo'yadi (14.12-rasm). O'z-o'zidan yig'ilish vujudga kelish yo'li bilan paydo bo'ladigan strukturalar shu usulda mustahkam kovalent bog'lar bilan o'rtnashib qoladi.



14.12-rasm. Hujayralararo modda molekulari bilan tashqi yuzasining o'zaro ta'siri

14.7. Biriktiruvchi to'qimaning qarilik va kollagenozlarda o'zgarishi

Qarilikda biriktiruvchi to'qimada suv va asosiy moddaning tolaga nisbati kamayadi. Bu koeffitsiyentning pasayishi kollagen miqdorining ortishi va glikoproteinlar konsentratsiyasining pasayishi hisobiga bo'ladi. Birinchi navbatda gialuron kislota miqdori kamayadi. Kollagenning fizik-kimyoviy xususiyatlari o'zgaradi (kollagenning eruvchi fraksiyalari pasayadi, molekulalar ichidagi ko'ndalang bog'lari soni va mustahkamligi ortadi, elastikligi va bo'kish xususiyati pasayadi, kollagenazaga rezistentligi rivojlanadi va h.k.). Kollagen tolalarining struktur stabiligi, ya'ni biriktiruvchi to'qima fibrillalarining yetilish jarayoni kuchayadi. Qarilikda metabolik jarayonlarning o'zgarishi natijasida kollagenning molekulyar struktura o'zgaradi.

Biriktiruvchi to'qimaning ko'p o'zgarishlari orasida kollagenozlar asosiy o'rinni egallaydi. Ular uchun biriktiruvchi to'qima struktur tarkibiy qismlarining o'zgarishi o'ziga xos bo'lib hisoblanadi (tola, hujayra, hujayralararo matriks). Kollagenozlarga revmatizm, revmatoid artrit, sistemali qizil bo'richa, sistemali sklerodermiya, dermatomiozit va tugunchali periartirit kiradi. Kollagenozlarning rivojlanishi to'g'risidagi ko'plab nazariyalar orasida, infeksiyon-allergik nazariya yetakchi bo'lib hisoblanadi. Revmatoid artritli bemorlarda yallig'lanish jarayoni faolligini aniqlash uchun qon zardobida glikoproteinlar miqdorini aniqlashdan keng foydalaniladi.

Revmatik artrit biriktiruvchi to'qimaning sistemali kasalligi bo'lib, kollagen va proteoglikanlar almashinuvining o'zgarishi bilan kechadi. Shuning uchun, glikozaminlar miqdorini qon zardobida aniqlash muhim diagnostik ahamiyatga egadir. Bu maqsadda qon zardobida DNK va RNK miqdori ham aniqlanadi. Kollagenozlarda interfibrillar modda – proteoglikan va kollagen bo'lmagan oqsillarning metabolizmi keskin o'zgaradi. Geksozamin va gialuron kislotalari miqdori ortadi, kollagen bo'lmagan oqsillar to'planadi. Kollagen tolalari parchalanishining kuchayishi kuzatiladi. Faol revmatik jarayonda

kollagen fibrillalari destruksiyasining ortishi kollagen va oksiprolin saqlovchi yirik peptidlarning qon zardobida paydo bo'lishiga olib keladi. Natijada kollagenozlarda erkin oksiprolin va kichik peptidlar bilan bog'langan peptidlarning ekskresiyasi kuzatiladi (oksiprolinning siydik bilan me'yorda ajralishi 15 mg/sut). Uning miqdorining ortishi revmatik jarayon faolligiga to'g'ri proporsional va uning mezonini bo'lishi mumkin. Oksiprolinning kollagenozlardagi ekskresiyasi glyukokortikosteroid preparatlari bilan me'yorlanadi.

Kollagen gidroksillanishining buzilishi singa kasalligida biokimyoviy yetishmovchiliklaridagi nuqsonlardan biridir. Askorbat kislota bo'lmaganda yoki yetishmaganda sintezlangan kollagen gidroksillanmagan bo'ladi, natijada, u past erish temperaturasiga ega. Bunday kollagen normal strukturali tolani hosil qila olmaydi. Bu esa terining jarohatlanishi va tomirlarning yorilishiga olib keladi, bu singada yaqqol rivojlangan.

15-bob.

NERV TIZIMI BIOKIMYOSI

Nerv tizimi nerv to'qimasining boshqa tuzilmalari va alohida neyronlarning morfofunktsional majmui bo'lib, barcha a'zo va organizm tizimlarining tashqi muhit bilan doimiy o'zaro ta'sirini birlashtiradi. U tashqi va ichki ta'sirotlarni qabul qiladi, kelayotgan axborotni tahlil qiladi va qayta ishlaydi, o'tgan faollik izlarini (xotira mexanizmlari) saqlaydi va shunga muvofiq organizm funksiyalarini tartibga soladi va muvofiqlashtiradi. Yuqorida aytib o'tilganlar asosida shuni xulosa qilish mumkinki, nerv tizimi butun organizmning kommunikativ, integrativ va adaptiv funksiyalarini bajaradi.

Kommunikativ funksiya organizmda struktur-funksional o'zaro bog'liqlikni, integrativ funksiya – a'zo va to'qimalar o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni, adaptiv funksiya esa – organizmning tashqi qo'zg'atuvchilarga mos ravishda javobini ta'minlashdan iborat.

Nerv to'qimasi har qanday hujayraga xos bo'lgan umumiy va o'ziga xos xususiyatlarga ega. O'ziga xos xususiyatlar nerv to'qimasining kimyoviy tarkibi va metabolizmida namoyon bo'ladi.

Nerv to'qimasi uch hujayraviy elementlardan iborat: neyronlar (nerv hujayralarining o'zi); neyrogliyalari – bosh va orqa miya nerv hujayralarini o'rab turuvchi hujayralar; o'z ichiga mikroglia – glial makrofaglarni (Ortega hujayralari) olgan mezenximal elementlar.

Bosh miyaning asosiy massasi nerv hujayralari va neyrogliyadan tuzilgan. Kul rang modda ko'proq neyronlardan (bosh miya moddasining 60–65 %) tashkil topgan bo'lsa, MNTning oq moddasi va periferik nervlar esa – ko'proq neyrogliya elementlari va ularning hosilasi – mielindan tashkil topgan.

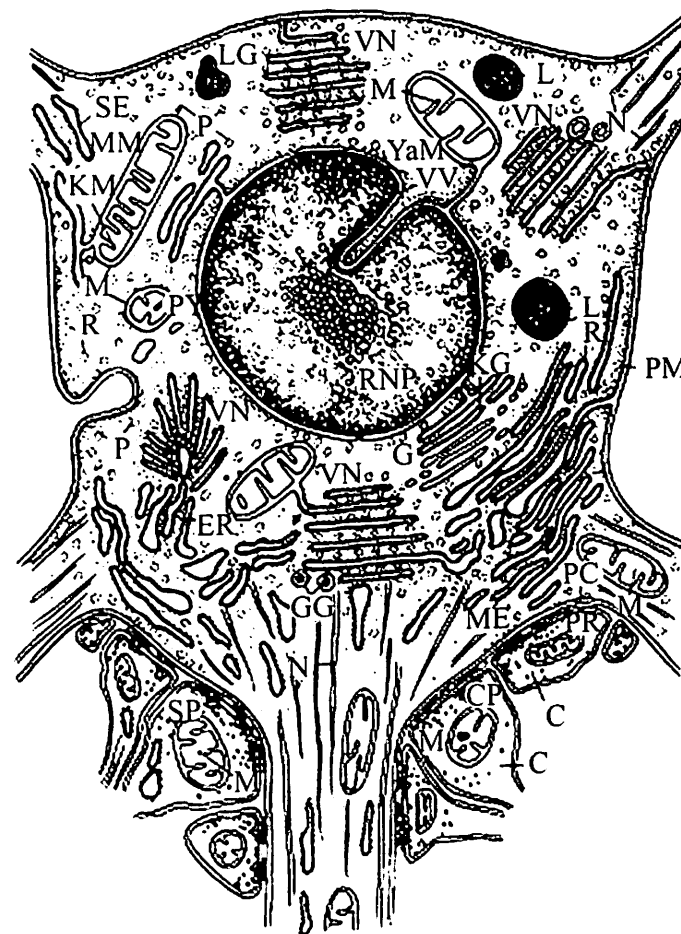
15.1. Neyronning tuzilishi

Inson bosh miyasida chamasi 10^{11} ta neyronlar bor. Neyron dendritlar (ko'p sonli shoxlangan kalta o'simtalar) va aksondan (bitta uzun o'simta) iborat tanaga ega (15.1-rasm). Dendritlar va aksonlar

A diagram of a multipolar neuron. Label 1 points to the cell body (soma). Label 2 points to the nucleus. Label 3 points to the myelin sheath. Label 4 points to the axon. Label 5 points to the axon hillock. Label 6 points to the axon terminals.

15.2.-rasmda neyronning ultratuzilishi sxematik tarzda keltirilgan. Neyron tanasi plazmatik membrana – plazmalemma bilan o‘rab olingan. Neyron sitoplazmasining asosiy ultratuzilishi – membranalar bilan cheklangan pufakchalar, naychalar va zichlashgan xaltacha yoki sisternalardan iborat endoplazmatik to‘rdir. Ribosomalar endoplazmatik to‘r membranasi yuzasida joylashgan va sitoplazmada erkin holdagi granulalar ko‘rinishida bo‘ladi. Rasm ostidagi matnda ular **polisomalar** deb belgilangan.

Plastinasimon majmua (Goldji apparati) neyron sitoplazmasining muhim komponentidir: u yerda hujayraning lipid komponentlari to'plangan. Neyron mitoxondriyalarida boshqa hujayra mitoxondriyalariga qaraganda yog' kislotalari va aminokislotalarni oksidlash jarayonida ishtirok etuvchi fermentlar kamroq bo'ladi.



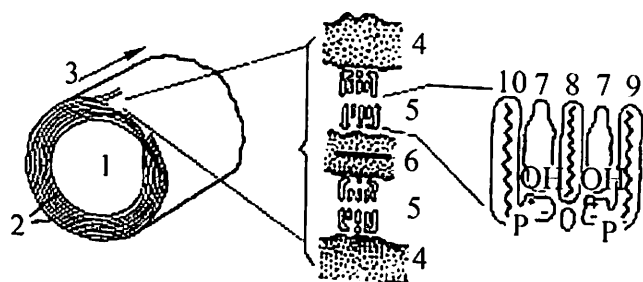
297

Neyron yadrosining kattaligi 3 dan to 18 mkm gacha o'zgarib turadi, kattaroq neyronlarda tanasining ¼ qismini tashkil qiladi.

15.2. Nerv tolasining tuzilishi

Dendritlar va aksonlar neyron tanasi plazmatik membranasining davomi bo'lgan naychalardan iboratdir. Tola bo'shlig'i tarkibida sitoplazma (aksoplazma) bor bo'lib, tubulin oqsilidan hosil bo'lgan mikronaychalar uning asosiy organellalaridir. Shuningdek, aksoplazma tarkibida aktindan hosil bo'lgan neyrofilamentlar (diametri 10 nm) va mikrofilamentlar (diametri 5 nm) bor. Bu tuzilmalarning roli aksoplazmatik oqim hosil qilish, ya'ni aksoplazmani neyron tanasidan sinapslar tomon harakatidan iborat. Aynan shu oqim bilan turli xil metabolitlar, oqsillar va hattoki subhujayraviy tuzilmalar – mitoxondriyalar, lizosomalar va endoplazmatik retikulum sinaptik tugallanmalarga ko'chib o'tadi. Sinapslardan neyron tanasiga qaytuvchi oqim esa kuchsizroq. Nerv tolalari mielin qobig'i bilan o'rab olingan. Periferik nerv tanalarining mielin qobig'i lemmotsitlardan, miyada esa gliya hujayralari (oligodendroglial hujayralar)dan iborat.

Aslini olganda mielin – bu nerv o'simtalari atrofidagi neyrogliya hujayralarining bir necha bor qatlanadigan membranalardan hosil bo'lgan tizimdir.



15.3-rasm. Mielin qobig'ining molekulyar tuzilishi (X.Xiddenga ko'ra). 1 – akson; 2 – mielin; 3 – tola o'qi; 4 – oqsil (tashqi qatlam); 5 – lipidlar; 6 – oqsil (ichki qatlam); 7 – xolesterin; 8 – serebrozid; 9 – sfingomielin; 10 – fosfatidilserin.

Mielin moddasi murakkab oqsil-lipid majmuasidan iborat. Bunda lipidlarga bu majmuaning 80 %i to'g'ri keladi; barcha lipidlarning 90 %i xolesterin, fosfolipid va serebrozidlardan iborat. 15.3-rasmda mielin qobig'ining molekulyar tuzilishi keltirilgan.

15.3. Miyaning kimyoviy tarkibi

Bosh miyaning kul rang moddasi neyron tanalarida, oq moddasi esa – aksonlarda o'z aksini topgan. Shu sababdan, miyaning ikki bo'limi kimyoviy tarkibiga ko'ra ancha farq qiladi. Tafovutlar, avvalambor, miqdoriy xususiyatga ega. Bosh miyaning oq moddasiga qaraganda kul rang modda tarkibida suv ancha ko'p bo'ladi (15.1-jadval).

15.1-jadval

Odam bosh miyasi oq va kul rang moddasining kimyoviy tarkibi (ho'l to'qima massasiga nisbatan foizlarda)

Tarkibiy qismlar	Kul rang modda	Oq modda
Suv	84	70
Quruq qoldiq	16	30
Oqsil	8	9
Lipidlar	5	17
Mineral moddalar	1	2

Miya to'qimasining asosiy moddalari – bu oqsillar va lipidlardir. Kul rang moddada oqsillar barcha quruq moddalarning yarmini tashkil qilsa, oq moddada – uchdan bir qismini tashkil qiladi. Biroq, miyaning nam massasiga hisoblaganda oqsillar miqdori taxminan teng, bu esa shu bo'limlardagi aynan suv miqdorining farq qilishi bilan shartlangan. Oq moddadagi lipidlar hissasiga quruq moddalarning yarmidan ko'pi to'g'ri kelsa, kul rang moddada esa – faqatgina 30 %i to'g'ri keladi.

Oqsillar. Oqsillar bosh miya massasining taxminan 40 %ini tashkil qiladi. A.Ya. Danilevskiy ilk bor miya to'qimasi oqsillarini ikki fraksiyaga ajratgan: 1) suvda va tuz eritmasida eriydigan oqsillar;

2) erimaydigan oqsillar. A.V. Palladin hamkorlari bilan nerv to'qimasi oqsillarini 4 fraksiyaga ajratishgan: 1) suv bilan ajraladigan; 2) 4,5 %li KCl eritmasi bilan ajraladigan; 3) 0,1 %li NaOH eritmasi bilan ajraladigan; 4) erimaydigan qoldiq. Kul rang modda oqiga qaraganda suvda eriydigan oqsillarga boyroq (30 va 19%ga to'g'ri keladi). Oq modda esa aksincha, kul rang moddaga (5%) qaraganda tarkibida ancha ko'proq erimaydigan oqsil qoldiqlar bor (22%). Hozirgi vaqtda, oqsillarni ajratib olishning turli xil zamonaviy uslublari miya to'qimasidan 100 ga yaqin turli xil eriydigan oqsil fraksiyalarni ajratib olish imkonini berdi.

Nerv to'qimasi tarkibida oddiy va murakkab oqsillar bo'ladi.

Miyaning oddiy oqsillariga neyroalbuminlar, neyroglobulinlar, kation oqsillar (gistonlar va b.) va tayanch oqsillar – neyroskleroproteinlar kiradi.

Bosh miyadagi neyroglobulinlar boshqa barcha eriydigan oqsillarga nisbatan o'rtacha 5 %ni tashkil qiladi. Neyroalbuminlar nerv to'qimasi fosfoproteinlarining asosiy oqsil komponentlaridir, ularning ulushiga eriydigan oqsillarning asosiy qismi (89–90%) to'g'ri keladi. Ular erkin holatda juda kam uchraydi; ular asosan lipidlar, nuklein kislotalar, uglevodlar (karbonsuvlar) va boshqa oqsil bo'lmagan komponentlar bilan o'zaro bog'langan.

Gistonlar nerv to'qimasi kation oqsillarining eng muhim vakillaridir, ular tarkibidagi lizin, arginin va glitsin miqdoriga qarab 5 fraksiyaga ajratiladi.

Neyroskleroproteinlar struktur-tayanch oqsillaridir. Ularning asosiy vakillari – neyrokollagenlar, neyroelastinlar, neyrostrominlar va boshqalardir. Ular asosan bosh miyaning oq moddasi va periferik nerv tizimida uchraydi va oddiy oqsillarning umumiy miqdoridan taxminan 8–10 %ini tashkil qiladi.

Nerv to'qimasining murakkab oqsillari – nukleoproteinlar, lipoproteinlar, fosfoproteinlar, glikoproteinlar va proteolipidlardir.

Nukleoproteinlar yo dezoksiribonukleoproteinlarga yoki ribonukleoproteinlarga mansub. Bu oqsillarning bir qismi miya to'qimasidan suv yordamida ajraladi, boshqa qismi – tuz eritmalar yordamida, uchinchi qismi esa – 0,1 % li ishqor eritmasi yordamida ajraladi.

Lipoproteinlar miya to'qimasining suvda eruvchi oqsillarining ko'p qismini tashkil qiladi. Fosfoglitsitridlar va xolesterin – ularning lipid komponentidir. Proteolipidlar – oqsil-lipid birikmalari bo'lib, ular miya to'qimasidan organik eritmalar yordamida ekstraksiyalanadi. Lipoproteinlardan farqli ravishda ular suvda erimaydi, biroq xloroform-metanol aralashmasida eriydi. Lipidlardan ozod bo'lgan oqsillar suv va tarkibida gidrofob aminokislotalarning ko'pligi tufayli xloroform-metanol aralashmasida eriydi. Proteolipidlarning eng ko'p miqdori mielinda to'plangan bo'lib, kam miqdorlarda ular sinaptik membranalar va pufakchalar tarkibiga kiradi.

Fosfoproteinlar boshqa a'zo va to'qimalarga qaraganda miya tarkibida ko'proq miqdorda bo'ladi (barcha murakkab oqsillarning umumiy miqdoridan 2 %ni tashkil qiladi). Ular nerv to'qimasining turli xil morfologik strukturalari membranalarida aniqlangan.

Glikoproteinlar oqsillarning o'ta darajada geterogen guruhini o'zida ifoda etadi. Oqsil va uglevodlar miqdoriga ko'ra ular 2 guruhga ajratiladi:

- 5 dan 40 % gacha uglevod va ularning hosilalarini o'z ichiga olgan glikoproteinlar; oqsil qismi asosan albumin va globulindan tashkil topgan;

- 40 dan 85 % gacha uglevodlarni o'z ichiga olgan glikoproteinlar, ularda tez-tez lipid komponentlari ham aniqlanadi; tarkibiga ko'ra ular glikolipoproteinlarga mansub.

Shuningdek, miya to'qimasida yanada murakkab supermolekulyar strukturalar: liponukleoproteinlar, lipoglikoproteinlar va, ehtimol, lipoglikonukleoproteinlar majmualari ham bor. Nerv to'qimasida bir qator o'ziga xos oqsillar, masalan, S-100 va 14-3-2 oqsillari aniqlangan.

S-100 oqsili (Mur oqsili, nordon oqsil) tarkibida juda ko'p miqdorda glutamin va asparagin kislotalari mavjud. U asosan neyrogliyada to'plangan (85–90 %), neyronlarda esa u oqsil umumiy miqdoridan 10-15 % ni tashkil qiladi. Qizig'i shundaki, hayvonlarni o'rgatish (ya'ni mashq qildirish) chog'ida uning miqdori ortib boradi. Biroq, xotirani hosil qilish va saqlashda uning tutadigan o'rni masalasi ochiq qolmoqda. Ehtimol bu jarayonlarda u bilvosita ishtirok etar.

14-3-2 oqsili ham nordon oqsildir. U asosan neyronlarda uchraydi; neyrogial hujayralar tarkibida unchalik ham ko'p emas. Hozircha nerv to'qimasining o'ziga xos funksiyalarini bajarishdagi tutgan o'rni aniq emas.

Fermentlar. Miya to'qimasi tarkibida uglevodlar, lipidlar va oqsillar almashinuvini katalizlaydigan fermentlar bor. Sut emizuvchilar MNTsidan faqat ayrim fermentlar (atsetilxolinesteraza, kreatinkinaza) kristall ko'rinishida ajratib olingan. Miya to'qimasining ko'plab fermentlari bir necha molekyar ko'rinishida (izofermentlar) bo'ladi: laktatdegidrogenaza, kreatinkinaza, geksokinaza, malatdegidrogenaza, glutamatdegidrogenaza, xolinesteraza, nordon fosfataza, monoaminoksidaza va b.

Lipidlar. Nerv to'qimasining lipid tarkibi 15.2-jadvalda keltirilgan. Umuman, nerv to'qimasida lipidlar miqdori anchagina. Bosh miya lipidlari fosfoglitseridlar, xolesterin, sfingomielinlar, serebrozidlar, gangliozidlar va oz miqdorda neytral yog'da o'z aksini topgan.

Bosh miyaning kul rang moddasida fosfoglitseridlar ko'p bo'ladi (barcha lipidlarning 60 %idan ortig'i), oq moddada esa ular 40 %ga yaqin. Oq moddada xolesterin, sfingomielin va serebrozidlar ko'proq bo'ladi.

15.2-jadval
Nerv to'qimasining lipid tarkibi

Lipidlar	Kul rang modda	Oq modda	Mielin
umumiy miqdori, quruq massaga nisbatan %da	32,7	54,9	70
xolesterin	22,0	27,5	27,7
serebrozidlar	5,4	19,8	22,7
gangliozidlar	1,7	5,4	3,8
fosfatidiletanolaminlar	22,7	14,9	15,6
fosfatidilxolinlar	26,7	12,8	11,2
fosfatidilserinlar	8,7	7,9	4,8
fosfatidilinozitollar	2,7	0,9	0,6
plazmalogenlar	8,8	11,2	12,3
sfingomielinlar	6,9	7,7	7,9

Uglevodlar. Miya to'qimasida glikogen va glyukoza bo'lsa-da, ammo boshqa to'qimalar bilan solishtirganda u uglevodlarga uncha boy emas. Turli hayvonlarning bosh miyasi tarkibidagi glyukoza miqdori – 1–4 mkmol/g, glikogen esa – 2,5–4,5 mkmol/g ga teng. Qizig'i shundaki, embrion va endigina tug'ilgan hayvonlar miyasi tarkibidagi glikogen miqdori kattalarnikiga qaraganda ancha yuqori. Masalan, endigina tug'ilgan sichqonlarda glikogen darajasi kattalarnikiga qaraganda 3 baravar yuqori. Miyaning o'sishi va differensiyatsiyalangan sari glikogen konsentratsiyasi pasayadi va katta hayvonga nisbatan doimiy bo'lib qoladi.

Shuningdek, miya to'qimasida uglevodlar almashinuvining quyidagi oraliq mahsulotlari mavjud: geksozo- va triozofosfatlar, sut, pirouzum va boshqa kislotalar (15.3-jadval).

15.3-jadval
Kalamush bosh miyasi tarkibidagi uglevodlar (karbonsuvlar) almashinuvining ayrim metabolitlari haqida o'rtacha ma'lumotlar

Metabolit	Miqdori, mkmol/g	Metabolit	Miqdori, mkmol/g
Glyukozo-6-fosfat	0,039 – 0,049	3-fosfoglitserat	0,085 – 0,100
Fruktozo-6-fosfat	0,017 – 0,023	2-fosfoglitserat	0,010 – 0,016
Fruktozo-1,6-bisfosfat	0,010 – 0,017	Fosfoenolpiruvat	0,035 – 0,097
Dioksiatsetonfosfat	0,024 ↓	Piruvat	0,120 – 0,190
Glitseraldegid-3-fosfat	0,021 – 0,046 ↓	Laktat	1,26 – 1,70

Adeninnukleotidlar va kreatinfosfat. Miya to'qimasidagi adeninnukleotidlar ulushiga barcha erkin nukleotidlardan 84 %iga yaqini to'g'ri keladi. Ularning taqsimlanishi 15.4-jadvalda keltirilgan. Qolgan nukleotidlarning katta qismini guanin hosilalari tashkil qiladi. Umuman olganda nerv to'qimasidagi yuqoriyergik birikmalar miqdori uncha yuqori emas. Siklik nukleotidlar (sAMF va sGMF)

miqdori boshqa ko'pgina to'qimalarga qaraganda bosh miyada ancha yuqori. Miyadagi sAMF miqdori o'rtacha 1–2 nmol/g, sGMFniki esa – 0,2 nmol/g ga teng. Miya o'zining siklik nukleotidlar metabolizmi fermentlarining yuqori faolligi bilan ajralib turadi.

15.4-jadval

Kalamush bosh miyasida kreatinfosfat va nukleotidlar miqdori

Yuqori energetik moddalar	Miqdori, mkmol/g
ATF	2,30 – 2,90
ADF	0,30 – 0,50
AMF	0,03 – 0,05
GTF	0,20 – 0,30
GDF	0,15 – 0,20
UTF	0,17 – 0,25
Kreatinfosfat	3,50 – 4,75

Mineral moddalar. Miyadagi Na^+ , K^+ , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} va Mn^{2+} ionlari kul rang va oq moddada nisbatan bir me'yorda taqsimlangan. Kul rang moddaga qaraganda oq moddada fosfatlar miqdori yuqori. Bosh miyadagi ionlar miqdori qon plazmasi bilan solishtirilgan holda 15.5-jadvalda keltirilgan.

15.5-jadval

Inson bosh miyasi va qon plazmasida asosiy mineral komponentlar miqdori

Komponent	Miya to'qimasi, mmol/kg	Qon plazmasi, mmol/l
Na^+	57	141
K^+	96	5
Ca^{3+}	1	2,5
Cl^-	37	101
HCO_3^-	12	28

15.5-jadvaldagi ko'rsatkichlardan ko'rinib turibdiki, miyadagi Na^+ , K^+ hamda Cl^- ionlari miqdori ularning qon plazmasida konsentratsiyasidan keskin farq qiladi. Bundan tashqari, ko'rinib turibdiki, kationlar miqdori anionlardan ancha yuqori. Bu anionlar tanqisligiga olib keladi. Ushbu anionlar tanqisligi lipidlar hisobiga qoplanadi, deb hisoblashadi.

15.4. Nerv to'qimasi metabolizmining o'ziga xos xususiyatlari

Nafas olish. Bosh miya tana vaznining 2–3 %ini tashkil qilgan holda, u tomonidan tinch holatda butun organizm iste'mol qiladigan kislorodning 20–25 %ini iste'mol qiladi. To'rt yoshgacha bo'lgan bolalar miyasi, hatto, butun organizm foydalanadigan kislorodning 50 %ini iste'mol qiladi. Umuman olganda, miyada gaz almashinuvi boshqa to'qimalarning gaz almashinuvidan ancha yuqori, xususan u mushak to'qimasi gaz almashinuvidan salkam 20 baravarga ortiq. Biroq, bosh miyaning turli bo'limlarining nafas olish tezligi har xil: oq moddaning nafas olish tezligi kul rang moddanikiga qaraganda 2 baravar kam. Miya qobig'i va miyacha hujayralari kislorodni g'oyatda shiddat bilan ishlatadi. Bosh miyaning narkoz paytida kislorodni yutishi ancha kamroq bo'ladi. Funksional faollik ko'payganda miya nafas olish tezligi ortib boradi.

Uglevodlar metabolizmi. Miyaning nafas olishida glyukoza asosiy substrat bo'lib hisoblanadi. 1 daqiqada 100 g miya to'qimasi o'rtacha 5 mg glyukoza iste'mol qiladi. Amalda glyukoza to'liqligicha CO_2 va H_2O ga aerob ravishda oksidlanadi. Shuningdek, miyada glyukozani oksidlashning pentozofosfat yo'li mavjud. Inson bosh miyasida umumiy hisobda 750 mg ga yaqin glyukoza bor. Bundan kelib chiqadiki, miyada mavjud bo'lgan glyukoza miqdori faqatgina 10 daqiqaga yetadi, xolos. Shuning uchun glyukoza qondan bosh miya to'qimasiga osonlik bilan diffuziyalanadi. Miyada glikogen bor bo'lsa-da, uning miqdori unchalik ham ko'p bo'lmagani sababli, energetik jihatdan u hech qanday ahamiyat kasb etmaydi. Uglevodlarning aerob metabolizmi bilan bir qatorda miya to'qimasi yetarli darajada shiddatli

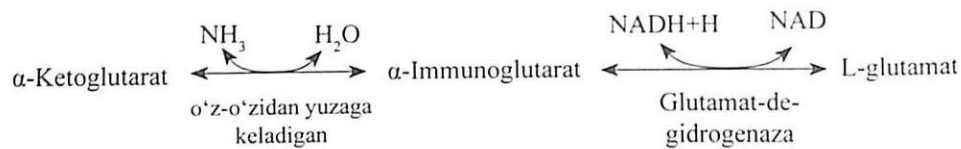
anaerob glikolizga qodir. Ochlik holatida va mushaklar intensiv ishlaganda, miya energiyaga bo'lgan ehtiyojini yarimigacha keton tanachalari hisobiga qondiradi. To'qimasida laktatdehidrogenaza fermenti mavjud bo'lishiga qaramay, miya qonga sut kislotasini ajratib chiqarmaydi. Bundan tashqari, u mushak ishlaganda qonga chiqadigan sut kislotasini shimib oladi. Ehtimol, laktatdehidrogenaza va "laktat-piruvat" tizimi piruvat konsentratsiyasini tartibga soluvchi bufer tizimi sifatida kerakdir.

Miyada energiyaning asosiy iste'molchisi – Na^+, K^+ -ATFaza hisoblanadi. U tinchlik potensialini ushlab turadi va nerv impulsi o'tgandan so'ng, uni qayta tiklaydi. Glyukozaning ko'proq iste'mol qilishi miyani aynan giperglikemiyaga yuqori darajada ta'sirchan qilsa, glyukoza katabolizmining aerob tabiati esa uni gipoksiyaga ta'sirchan qiladi.

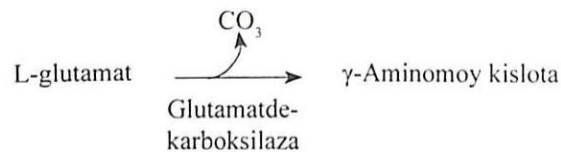
Makroergik fosfatlar metabolizmi. Miyadagi makroergik fosfatlarning yangilanish tezligi juda yuqori. Kislorod kirishi to'xtagan vaziyatda miya labil fosfatlar zaxirasi hisobiga ko'pi bilan 1 daqiqa "yashashi" mumkin. Hatto 10–15 soniyaga ham kislorod kirishi to'xtatilsa, nerv hujayralari energetikasi izdan chiqadi, bu esa hush yo'qotish holatiga olib keladi. Insulinli koma (giperglikemik koma) paytida oksidlanishli fosforlanish jarayoni buziladi, bu ATF konsentratsiyasini kamaytiradi va miya funksiyalarining o'zgarishi sodir bo'ladi. Shuningdek, asablarning qo'zg'alishi va narkoz labil fosfatlar almashinuviga tezda o'z ta'sirini o'tkazadi. Narkoz paytida nafas olishning susayishi natijasida miyaning yuqori energetik moddalarni ishlatilishi kamayib, ATF va kreatinfosfat miqdori yuqoriligicha qoladi. G'azablangan paytda nafas olish tezligi 2–4 baravarga kuchayadi, bu ATF va kreatinfosfat darajasining pasayishiga olib keladi.

Aminokislotalar va oqsillar metabolizmi. Inson miyasidagi aminokislotalar konsentratsiyasi qondagiga qaraganda 8 baravar ko'p. Miyaning aminokislotalar tarkibi ma'lum bir o'ziga xoslikka ega. Masalan, miyadagi erkin glutamin konsentratsiyasi sut

emizuvchilarning boshqa har qanday a'zolariga qaraganda yuqori (10 mkmol/g). Glutamin kislotasi hamda, uning amidi – glutamin va tripeptid glutation ulushi bosh miyaning α -amin azotining 50 % dan ortig'i to'g'ri keladi. Shuningdek, miyada γ -aminomoy, N-atsetilasparagin va sistationin kabi kislotalar mavjud bo'lib, ular sut emizuvchilarning boshqa to'qimalarida uncha ko'p bo'lmagan miqdorda uchraydi. Miya to'qimasidagi aminokislotalar almashinuvi turli xil yo'nalishlarda kechadi. Eng avvalo erkin aminokislotalardan oqsillar va biogen aminlar sintezi uchun foydalaniladi. Bosh miyadagi dikarbon aminokislotalarning funksiyalaridan biri – nerv hujayralari qo'zg'alganda ozod bo'ladigan ammiakni bog'lashdir. Miya to'qimasiga aminokislotalarning kirishi va undan chiqishi, shuningdek, neyron va gliyalarning aminokislotalari sintezi uchun qon glyukozasidan foydalanilishi miyaning turli bo'limlarida turlichadir. Bu gematoensefalik to'siq mavjudligi bilan shartlangan. Bosh miyadagi oqsillar faol yangilanish holatida bo'ladi, biroq uning turli bo'limlarida sintez tezligi va oqsillarning parchalanishi tezligi ham turlichadir. Miya yarim sharlarining kul rang moddasi va miyacha oqsillari juda ham katta tezlik bilan yangilanadi. Bosh miyaning o'tkazuvchi tuzilmalari – aksonlarga (bosh miyaning oq moddasi) boy qismlarida sintez tezligi va oqsil molekularining parchalanishi kamroq. MNTning turli xil funksional holatlarida oqsillarning yangilanish tezligida o'zgarishlar boshlanadi. Masalan, organizmga qo'zg'atuvchi agentlar (farmakologik vositalar va elektr toki) ta'sir qilganda bosh miyada oqsillar almashinuvi tezligi kuchayadi. Narkoz ta'siri ostida oqsillar parchalanishi va sintezi pasayadi. Nerv tizimining qo'zg'ashi nerv to'qimasidagi ammiak miqdorini o'sishi bilan birga sodir bo'ladi. Qo'zg'alish paytidagi ammiakning hosil bo'lishi, birinchi navbatda, AMFning dezaminlanishi hisobiga sodir bo'ladi. Miya to'qimasida ammiak glutamin kislota amidi – glutamin hisobiga neytrallanadi. Amidlash reaksiyasini glutaminsintetaza katalizlaydi. α -Ketoglutar kislota miya to'qimasidagi glutamin kislota manbayidir: u hosil qilish yo'li bilan aminlanadi, keyin α -iminoglutarat NADN yordamida glutamatgacha qaytariladi.



Shuningdek, nerv to'qimasidagi glutamin kislotasi GAMK (γ -aminomoy kislota) hosil bo'lishi bilan dekarboksidlanishi mumkin:



GAMK bosh miyaning kul rang moddasida juda ko'p miqdorda mavjud. Orqa miya va periferik nervlarda u ancha kamroq.

Lipidlar metabolizmi. Lipidlar bosh miya quruq massasining yarimini tashkil qiladi. Kul rang moddaning nerv to'qimalarida fosfoglitseridlar juda ham ko'p bo'lsa, nerv o'zaklarining mielin qobig'ida esa – sfingomielin ko'p bo'ladi. Kul rang moddaning fosfoglitseridlaridan fosfatidilxolin va, ayniqsa, fosfatidilinozitol hammadan ko'ra tezroq yangilanadi. Mielin qobig'i lipidlari almashinuvining tezligi unchalik katta emas. Xolesterin, serebrozidlar va sfingomielinlar juda sekin yangilanadi. Inson bosh miyasida juda ko'p xolesterin mavjud (25 g yaqin). Endigina tug'ilgan chaqaloqlar bosh miyasida xolesterin miqdori faqatgina 2 g bo'ladi. Biroq, hayotining birinchi yilida uning miqdori keskin ravishda ortib boradi (taxminan 3 baravar) va xolesterin biosintezi miyaning o'zida sodir bo'ladi. Kattalar bosh miyasida xolesterin biosintezi keskin pasayadi. yetuk miyada xolesterinning asosiy qismi noeterifikatsiyalangan holatda bo'ladi, xolesterin efirlarining nisbatan yuqori konsentratsiyasi faol mielinlanish joylarida aniqlanadi. Miyadagi fosfoglitseridlar biosintezi yo'llari boshqa to'qimalarda kechayotgan xuddi shu jarayonlar bilan o'xshashdir. Yog' kislotalari asosan glyukozadan hosil bo'ladi, biroq qisman ularning sintezi atsetoatsetat, sitrat va atsetilaspartatdan kechadi.

15.5. Nerv impulslarining paydo bo'lishi va o'tkazilishining kimyoviy asoslari

Nerv hujayralari yetkazadigan signallar, tabiatan neyronlar plazmatik membranasi elektr potensialining o'zgarishi bo'lib, boshqachasiga *nerv impulsi* deb ataladi. Nerv impulsi natriy nasosi (Na^+, K^+ -ATFaza) va ikki turdagi kanallar – natriy va kaliy kanallari tufayli hosil bo'ladi. Funktsional jihatdan bu uch moslamaning bari bir-biri bilan bog'liq bo'lsa-da, ularning barchasi maxsus oqsillardan tuzilgan mustaqil struktur birliklardir. Natriy nasosi, ATF energiyasi hisobiga Na^+ va K^+ ionlari konsentratsiyasining transmembran gradiyentini hosil qilgan holda, Na^+ ionlarini tashqariga, K^+ ionlarini esa ichkariga o'tkazib qo'yadi. Natriy va kaliy kanallari ochilib yopilishi mumkin; ular orqali Na^+ va K^+ ushbu ionlar konsentratsiyasi gradiyenti bo'ylab xarakatlanadi.

Tinchlik potentsiali. Tinchlik paytida natriy va kaliy kanallari yopiq bo'ladi, natriy nasosi esa membrananing ikki tomonida Na^+ va K^+ ionlari konsentratsiyalari ayirmasini hosil qilgan holda uzluksiz ishlaydi. Shuningdek, bu ayirma boshqa ionlar taqsimlanishiga ta'sir ko'rsatadi (15.6-jadval), buning natijasida dinamik muvozanat o'rnatilib, elektrokimyoviy transmembran gradiyent nolga teng bo'lib qoladi.

15.6-jadval

Tinchlik potentsialini hosil qiluvchi asosiy ionlar (taxminiy konsentratsiyalari)

Ion	Konsentratsiya, mmol/l		Ion	Konsentratsiya, mmol/l	
	ichkarida	tashqarida		ichkarida	tashqarida
Na^+	10	145	HCO_3^-	10	25
K^+	150	5	A^*	155	5
Cl^-	5	120			

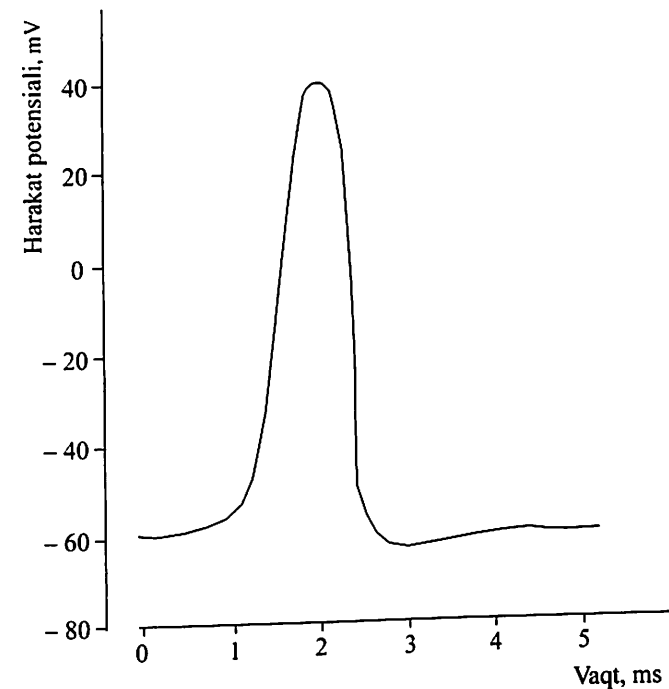
A^* – makromolekulalar va fosfatlarning anion guruhlar

Biroq zaryadlar taqsimlanishi bir tekisda bo'lmay qoladi: akson ichida keragidan ortiq manfiy zaryadlar, tashqarida esa musbat zaryadlar hosil bo'ladi, ya'ni elektr potensiallarining transmembran ayirmasi – tinchlik potentsiali paydo bo'ladi. Tinchlik holatida u 60–70 mV ga teng bo'ladi, akson ichidagi esa manfiy zaryad. Tinchlik potentsiali butun tola davomida bir xil bo'ladi. U nerv hujayralarining o'ziga xos xususiyati hisoblanmaydi. Natriy nasosi barcha hujayralarning plazmatik membranalarida mavjud bo'ladi va uning ta'siri barcha holatlarda tinchlik potentsialining paydo bo'lishiga olib keladi.

Harakat potentsiali. Nerv qo'zg'atilganda akson membranasida Na^+ va K^+ kanallari ochiladi. Ehtimol bu, oqsillarning konformatsion o'zgarishi va ionlashuvi natijasida sodir bo'ladi. Kanallar ham ushbu oqsillardan tashkil topgan. Na^+ kanallari K^+ kanallariga qaraganda oldinroq ochiladi va ularning o'tkazuvchanlik qobiliyati yuqoriroq. Natijada Na^+ ionlari akson ichiga kiradi, bu esa transmembran elektr potentsiali kattaligini o'zgarishiga olib keladi: boshida u nolga teng bo'ladi, ya'ni membrananing qutbsizlanishi ro'y beradi, so'ngra qaytadan qutblanish sodir bo'ladi, biroq endi aksonning tashqarisiga qaraganda uning ichida ko'proq musbat zaryadlar paydo bo'ladi, ya'ni qutblanish inversiyasi ro'y beradi. Bu holatda potentsiallar ayirmasi 40 mV ga yetadi, akson ichida – musbat zaryad. Shunday qilib, tinchlik potentsialidan (-60....-70 mV), to nerv qo'zg'atilganda potentsialning maksimal qiymatigacha (+40 mV) o'zgarishning umumiy amplitudasi taxminan 100 mV ni tashkil qiladi (15.4-rasm).

Undan keyin Na^+ kanallari yopiladi, K^+ kanallari esa ochilib, hujayradan K^+ ionlarining chiqishi boshlanadi, va potentsial +40 mV dan -70 mV gacha, ya'ni tinchlik potentsiali darajasigacha o'zgaradi. Bu hodisalar ketma-ketligini harakat potentsiali deb atashadi va u 1 s dan kam vaqt davom etadi. Butun akson bo'ylab tinchlik potentsialining qiymati bir hil bo'ladi, harakat potentsiali esa aksonning faqatgina uncha katta bo'lmagan qismini egallaydi (mielinlashtirilgan tolalarda – bir Ranve bo'g'izidan yonidagisigacha). Toki qandaydir bir sabab tinchlik potentsialini taxminan 50 mV gacha (bo'sag'a kattaligi) kamaytirib yuborsagina, harakat potentsiali hosil bo'ladi. Xarakat

potentsialining davom etish muddati kanallar ochiq bo'lgan vaqt bilan aniqlanadi. Kanallar yopilayotgan vaqtda ular qutblanishga ta'sirchan bo'lmaydi, va bu davrdagi qo'zg'alishlar xarakat potentsialini yuzaga keltirmaydi (1 ms ga yaqin vaqt davom etadigan refrakter davr).



15.4-rasm. Harakat potentsiali

Harakat potentsialining akson bo'ylab xarakati. Aksonning bir qismida paydo bo'lib, harakat potentsiali ionlar diffuziyalanishi sababli bu qismdan tola bo'ylab qo'shni qismdagi tinchlik potentsialini pasaytiradi va bu yerda ham harakat potentsiali o'sishini keltirib chiqaradi. Ushbu mexanizm harakat potentsialini bir joyda paydo bo'lib, butun aksondan o'tishiga va qabul qiluvchi hujayraga yetib borishiga imkon tug'diradi. Bu tarzdagi harakat potentsialini nerv impulsi deb atashadi.

Mielinlashtirilgan nerv tolalarida Na^+ va K^+ dan iborat ion kanallari Ranve bo'g'izlarining mielinlashtirilmagan qismlarida joylashgan

bo'ladi. Bunday qismlarda akson membranasi hujayralararo suyuqlik bilan aloqa qiladi. Shuning uchun nerv impulsi joydan-joyga "sakrab" harakatlanadi: bitta bo'g'izdagi quvurlar ochilganda Na^+ ionlari akson bo'ylab keyingi bo'g'izgacha diffuziyanadi, bu yerda potensialni 50 mV gacha pasaytiradi va xarakat potensialini induksiylaydi. Diffuziyanish tez sodir bo'ladi, chunki xarakat potensialining maksimumida joylashgan Ranve bo'g'izi va xarakatsiz qo'shni bo'g'iz o'rtasida 100 mV ga yaqin potensiallar ayirmasi paydo bo'ladi. Bunday moslama tufayli mielinlashtirilgan tolada impuls o'tkazish tezligi 30 dan to 50 m/s ga teng bo'ladi. Bu mielinlashtirilmagan tolalarga qaraganda 5-6 baravar ko'p: ularda xarakat potentsiali tekis harakatlanadi. Nerv impulsini keltirib chiqaruvchi qutblanishning bo'sag'a kattaligi Sa^{2+} ionlari konsentratsiyasiga bog'liq. Sa^{2+} ning hujayraichra konsentratsiyasi 0,3 mkmol/l ga teng; gipokalsiemiya paytida u kamayadi, buning oqibatida nervlar qo'zg'atilishining bo'sag'a kattaligi pasayadi va spazmlar (xalq tilida: tomir tortishish) paydo bo'lishi mumkin.

Shvann hujayralari hosil qiluvchi mielin membranalarini elektr izolyatori bo'lib xizmat qiladi. Bu izolyatsion qatlam ko'pgina nerv tolalarini qoplaydi va elektr to'lqin (signal) larning tarqalishini tezlashtiradi; bunda ionlar hujayraga kiradi va izolyator yo'q bo'lgan joylardan qaytib chiqadi. Ayrim kasalliklar, masalan, tarqoq skleroz, nerv impulsi o'tkazilishining buzilishiga olib keluvchi mielinsizlashtirilish xususiyati bilan ajralib turadi.

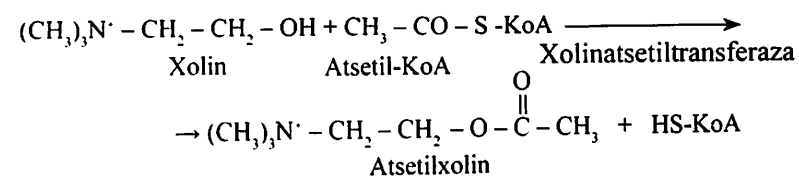
15.6. Nerv impulslarini yetkazishda mediatorlarning roli

Sinapsda akson uzilib qoladi va impulsni boshqa hujayraga yetkazilishi ma’lum bir modda – mediatorni diffuziyalash yo’li bilan sodir bo’ladi. Alohida neyron sinapslarida mediator sifatida qandaydir bir moddadan – atsetilxolin (xolinergik neyronlar yoki sinapslar), noradrenalin (adrenergik neyronlar) va h.k. lardan foydalaniladi.

Kimyoviy modda bir qator mezonlarga javob bergan vaziyatdagina uni mediatorlar qatoriga kiritisa bo'лади. Misol uchun, nerv tolalarida

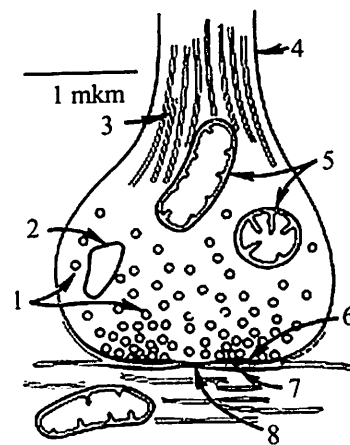
ushbu moddani sintezlash uchun zarur bo'lgan fermentlar bo'lishi kerak. Nervlar qo'zg'atilganda bu modda ajralib chiqishi, postsinaptik hujayrada o'ziga xos retseptor bilan reaksiyaga kirishi va biologik reaksiyani yuzaga keltirishi kerak. Ushbu modda ta'sirini tezda to'xtatuvchi mexanizmlar bo'lishi kerak. Bu mezonlarni barchasiga ikki modda javob beradi – atsetilxolin va noradrenalin. Ular mavjud bo'lgan nervlarni mos ravishda xolinergik va adrenergik deb ataladi. Bunga muvofiq barcha efferent tizimlarni xolinoretseptor va adrenoretseptorlarga ajratiladi. Boshqa bir qator kimyoviy moddalar yuqorida aytib o'tilgan mezonlarning hammasiga javob bermasa ham, lekin ko'plariga javob beradi. Bunday mediatorlarga dofamin, adrenalin, serotonin, oktopamin, gistamin, GAMK va b. kiradi.

Xolinergik sinapslar. Atsetilxolin – sirka kislotasi va xolinning murakkab efiridir. Nerv hujayrasida xolinatsetiltransferaza fermenti yordamida u xolin va atsetilkoenzim A dan sintezlanadi:



Sinaps – bir tomondan presinaptik, boshqa tomondan postsinaptik membrana bilan chegaralangan tor bo'shliqdir (tirqish) (15.5-rasm).

15.5-rasm. Sinapsning sxematik tasviri (Metslarga ko'ra): 1-sinaptik pufakchalar; 2-lizosoma; 3-mikrofibrillalar (neyrofibrillalar); 4-akson; 5-mitoxondriyalar; 6-membraning presinaptik qalinlashishi; 7-membraning postsinaptik qalinlashishi; 8-sinaptik tirqish (20 nm ga yaqin)



Presinaptik membrana nerv tugallanmasi sitoplazmasiga tegishli ichki qatlam va neyrogliyadan hosil bo'lgan tashqi qatlamga ega. Joylarda membrana

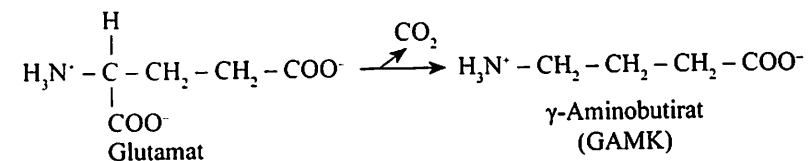
Adrenergik sinapslar. α - va β -adrenoretseptorlar mavjud. β -adrenoretseptorlar, gormonlar va hujayralarning turli funksiyalari o'rtasida universal "ikkinchi vositachi" – siklik adenozin-3',5'-monofosfat (sAMF) yordamida efferent hujayrani o'z ichiga oladi. Noradrenalinning effektor hujayrasi membranasining tashqi sirtida joylashgan β -adrenoretseptorlar bilan o'zaro ta'sirida hujayra membranasining ichki sirtida adenilatsiklaza fermenti faollashishi aniqlangan. Faol harakatga keltirilgan adenilatsiklaza ATFni sAMFga o'zgartiradi; oxirgisi esa hujayra metabolizmiga ta'sir ko'rsatadi. Bunday qator murakkab reaksiyalar noradrenalinning β -adrenergetik retseptorlar bilan bog'lanishiga to'sqinlik qiladigan modda – propranolol tomonidan to'xtatib qo'yilishi mumkin.

Katexolamin mediatorlar metabolizmida monoaminoksidaza (MAO) alohida o'rin tutadi. Bu ferment noradrenalin, serotonin, dofamin va adrenalindan aminoguruhni olib tashlaydi va shu orqali ularni inaktivatsiyalaydi. Oxirgi yillarda mediatorni tezlik bilan olib tashlash mexanizmi mavjudligi ko'rsatilgan. Masalan, simpatik nervlar tomonidan ikkilamchi yutilishi natijasida noradrenalin sinaptik tirqishdan tezda g'oyib bo'lishi mumkin.

Bosh miyaning adrenergik va xolinergik tizimlari miyaning boshqa tizimlari, xususan mediator sifatida serotoninidan foydalanadiganlari bilan uzviy ravishda o'zaro aloqada bo'ladi. Tarkibida serotonin bo'lgan neyronlar, asosan, miya o'zagi yadrosida to'plangan bo'ladi. Serotoninning neyromediatorlik roli uning o'ziga xos serotoninergik retseptorlar bilan o'zaro ta'siri natijasida amalga oshiriladi. Serotonin sintezi ingibitori p-xlorfenilalanin, hamda boshqa ingibitorlar bilan o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, serotonin tush ko'rish jarayonlariga ta'sir qilar ekan.

γ - aminomoy kislota (GAMK) tormozlanish funksiyalarini bajaruvchi muhim neyromediatordir, uning bosh miyadagi miqdori boshqa neyromediatorlarga qaraganda ancha ko'p. Masalan, gipotalamusda GAMK miqdori 600 mkg/g teng bo'lgan vaqtda, undagi atsetilxolin, noradrenalin, dofamin va serotoninlarning jami miqdori 10 mkg/g dan oshmaydi. GAMK K^+ ionlari uchun postsinaptik

membranalar o'tkazuvchanligini oshiradi va bu bilan harakat potentsiali paydo bo'ladigan bo'sag'a darajasidan membrana potentsialini uzoqlashtiradi; GAMK glutamatni glutamatdekarboksilaza bilan dekarboksillanganda hosil bo'ladi:



Terapevtik amaliyotda mediatorlar tizimi orqali ta'sir ko'rsatuvchi katta miqdordagi dori vositalari qo'llaniladi. Gipertoniyani davolashda muvaffaqiyat bilan qo'llanilayotgan ko'pgina dori vositalari adrenergik mediatorlarning to'planishi va ajralib chiqishiga ta'sir qiladi. Masalan, rezerpin katexolaminlarni neyronlarning maxsus granulariga ko'chirish jarayonini o'ziga xos ravishda to'xtatadi va bu bilan ushbu aminlarni endogen MAO ta'siriga yo'l ochadi. Natijada noradrenalin miqdori pasayadi, rezepinning gipotenziv effekti ham shu bilan bog'liq. Boshqa gipotenziv preparat – α -metildofa nerv hujayralari (akson) fermentlari ta'siri ostida o'zining tuzilishiga ko'ra noradrenalinni eslatuvchi moddaga aylanadi. Bu "soxta" mediatorlar tabiiy mediatorlar bilan birga yig'ilib, ularning miqdorini kamaytiradi ("suyultiradi") va ajralib chiqadi, bu bilan ularning effektini pasaytiradi. Ko'pgina antidepressantlar (depressiyaning oldini oluvchi moddalar) sinaptik tirqishdagi katexolaminlar miqdorini oshiradi. Masalan, imipramin noradrenalinni nerv tolalari tomondan yutilishini to'sadi, amfetamin noradrenalin ajralib chiqishiga yordam beradi va uning yutilishini to'sadi, MAO ingibitorlari katexolaminlar metabolizmini bosadi va h.k. Bu natijalar, ruhiy depressiya miyada katexolaminlar yetishmasligi bilan bog'liq degan, depressiv holatlarning katexolamin nazariyasiga asos bo'lgan. 50-yillarning boshida farmakologlar mashhur gallyusinogen modda lizergin kislotasining dietilamini (LSD) kimyoviy tuzilishiga ko'ra serotonin bilan nafaqat o'xshash, balki uning ba'zi farmakologik effektlarini (serotonin retseptorlarini to'sgan holda) neytral holatga keltirishini aniqlashgan. Shuning

uchun serotonin almashinuvini buzilishi o'ziga xos ruhiy kasalliklar paydo bo'lishiga sabab bo'lishi mumkinligi haqida taxmin aytilgan. Tibbiyotning eng muhim muammolaridan biri fikrlashning buzilishi, ruhan ezilganlik holati va yakkalanib qolish xususiyatlari bilan ajralib turadigan shizofreniyadir. Gallyusinatsiyalar va paranoid hodisalar ham kam emas. Shizofreniya patogenezining turli xil nazariyalari mavjud. Ularning biriga ko'ra shizofreniya dofamin neyronlarining giperfaolligi natijasi bo'lishi mumkin. Aminazin (xlorpromazin) va galoperidol kabi antipsixotik vositalar katexolaminlar sintezini oshirgan holda dofamin retseptorlarini to'sib qo'yishga qodir, shu sababli dofaminning funksional tanqisligi paydo bo'ladi.

Impulslarni dofaminergik yetkazib berilishining buzilishi bilan mushaklarning rigidligi (qotib qolishi), harakatlarning erkin emasligi va o'ziga xos g'ayriixtiyoriy harakatlarda namoyon bo'ladigan Parkinson kasalligi ham bog'liq. Parkinson kasalligidan vafot etgan odam miyasining targ'il tanasida dofamin miqdori keskin pasaygan. Bemor qoniga DOFAning (dioksifenilalanin) quyilishi kasallik simptomlarini bartaraf qiladi: dofamindan farqli o'laroq DOFA qondan miyaga osonlik bilan kirib oladi va u yerda dofaminga aylanadi.

Beriluvchan shaxslarda turli xil giyohvand vositalarga (morfin, barbituratlar, spirtli ichimliklar) haddan tashqari qiziqish (mayl) oson paydo bo'ladi. Afyun alkaloidlarini qabul qiladigan shaxslarda dori yo'qligida og'riqli abstinensiya simptomlari sifatida namoyon bo'ladigan jismoniy qaramlik (mutelik) kuzatiladi. Bunda narkotik ta'siriga yuqori chidamlilik (bardoshlik) rivojlanadi, ya'ni narkomanlar oddiy odam uchun halokatli bo'lgan dozalarni oson ko'taradi. MNT da morfinning o'ziga xos retseptorlari mavjud. Tabiatan ular neyromediatorlar va modulyatorlarni bog'lash uchun mo'ljallangan. Misol uchun, pentapeptidlar (enkefalinlar) – metioninenkefalin (1) va leytsinenkefalin (2) afyun ta'siriga qarama-qarshi bo'lgan moddalardir:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (1);

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (2)

Shunday qilib, afyun alkaloidlari miyaning bir qancha tabiiy peptidlari effektini takrorlaydi. Jiddiy farmakologik muammolar shundan iboratki, afyun alkaloidlari eng kuchli og'riqni qoldiruvchi agentlardir, shu bilan birga, og'riq sezgilarini qoldirish qobiliyati giyohvandlikni keltirib chiqaruvchi yashirin qobiliyatga to'g'ri proporsional. Zamonaviy meditsina ixtiyorida samaradorlik va og'riqni qoldirish bo'yicha morfinga teng bo'lgan, ammo ko'nikishni hosil qilmaydigan vosita yo'q.

Giyohvandlik nazariyasi "retseptor-agonist" tizimida giyohvand moddasini retseptorlar bilan bog'lanishi natijasida, qandaydir kompensator o'zgarishlar paydo bo'lishini postulat sifatida faraz qiladi. Masalan, morfin tormozlantiruvchi effektga ega gormonga o'xshab ta'sir ko'rsatadi, ya'ni sAMF miqdorini pasaytiradi. Shu sababli nerv hujayrasining kompensator reaksiyasi rivojlanib boradi. Bu atsenilatsiklaza miqdorining ko'payishi yoki faolligida namoyon bo'ladi va sAMF konsentratsiyasining, ko'payishiga olib keladi. Natijada morfinga mutelik paydo bo'ladi, chunki uning yo'qligida sAMF miqdori juda yuqori bo'lib ketadi.

Anestetiklar – nerv tizimining funksional holatiga ta'sir qiluvchi boshqa muhim vositalar guruhidir. Ularga juda katta molekulyar og'irlikka ega birikmalar, masalan, barbituratlar hamda dietil efiri va galotan (CF_3CHClBr) turidagi oddiy birikmalar kiradi. Hozirga vaqtda galotan juda keng qo'llaniladigan ingalyatsion anestetikni o'zida ifoda etadi. Anestetiklarning ta'sir mexanizmiga nisbatan bir qancha nazariyalar mavjud. Bu turdagi dorilarning samaradorligi ularning lipidlarda eruvchanligiga bog'liq deb hisoblanadi. Biroq, nerv hujayrasida ular ta'sir qiladigan joyni aniqlash g'oyat mushkul. Yaqinda bayon qilingan farazlardan biriga ko'ra anestetiklar vodorod bog'larini uzishga qodir. Anestetiklarning hujayra darajasidagi asosiy effekti natriy ionlari oqimini nerv hujayralari membranalarini orqali kamaytirishdan iborat.

MUNDARIJA

KIRISH.....	3
-------------	---

I QISM MOLEKULAR BIOLOGIYA

1-bob

Nuklein kislotalar: DNK, RNK

1.1. Nuklein kislotalarining strukturasi.....	7
1.2. Xromatin. Gistonlar, nukleosoma va ribosomalar.....	13
1.3. Genomning genetik tashkil etilishi.....	17
1.4. DNK replikatsiyasi.....	21

2-bob.

RNK SINTEZI VA PROTSESSING

2.1. RNK protsessingi.....	37
----------------------------	----

3-bob.

OQSIL SINTEZI VA GENETIK KOD

3.1. Axborot oqimi.....	41
3.2. Genetik kod va oqsil biosintezi.....	42
3.3. Oqsil biosintezida transport RNKlar.....	45
3.4. Oqsil biosintezi.....	48

4-bob.

GENLAR EKSPRESSIYASINING BOSHQARILISHI

4.1. Oqsil biosintezining boshqarilishi va oqsil sintezi ingibitorlari.....	55
--	----

4.2. Prokariotlarda genlar ekspressiyasining boshqarilishi.....	57
4.3. Eukariotlarda genlar ekspressiyasining boshqarilishi.....	60
4.4. Matritsali biosintetik jarayonlar ingibitorlari.....	69

5-bob.

GENETIK O'ZGARUVCHANLIKNING MOLEKULAR MEKANIZMLARI

5.1. Mutagenez.....	74
5.2. Oqsillar polimorfizmi.....	80
5.3. Irsiy kasalliklar.....	84
5.4. Apoptoz.....	86

6-bob.

REKOMBINANT DNK TEXNOLOGIYASI

6.1. Gen muhandisligining asosiy tushunchalari.....	96
6.2. Polimeraza zanjir reaksiyasi.....	101
6.3. Kasalliklarning DNK-diagnostikasi.....	104
6.4. Biologiya va tibbiyotda gen texnologiyalaridan foydalanish..	106

7-bob.

ONKOGENEZ

7.1. O'smalarning paydo bo'lishi sabablari.....	109
7.2. Onkogen viruslar.....	114
7.3. O'sma hujayralari tavsifi.....	115
7.4. Onkogenlar, protoonkogenlar va o'smalarga qarshi supressor-genlar.....	117
7.5. Neoplastik transformatsiya mexanizmlari.....	120
7.6. O'sma kasalligini tashxislash va davolashning asosiy prinsiplari.....	122

II QISM FUNKSIONAL BIOKIMYO

8-bob QON BIOKIMYOSI

8.1. Qonning umumiy va maxsus xususiyatlar.....	126
8.2. Qonning kimyoviy tarkibi.....	127
8.3. Qon plazmasi oqsillari.....	128
8.3.1. Umumiy ma'lumotlar.....	128
8.3.2. Qon plazmasidagi oqsil fraksiyalari.....	132
8.3.3. Yallig'lanishning o'tkir faza oqsillari.....	135
8.3.4. Bolalardagi oqsil fraksiyalari miqdorining o'ziga xosliklari	136
8.3.5. Qon plazmasining fermentlari.....	136
8.3.6. Qonda fermentlar faolligini o'zgarishi sabablari.....	137
8.4. Qonning oqsil bo'lmagan azot komponentlari (qoldiq azot)...	138
8.5. Qonning azotsiz organik komponentlari.....	140
8.6. Qon plazmasidagi mineral komponentlar.....	141
8.7. Temir almashinuvi.....	143
8.8. Eritrotsitlar va gemoglobin.....	147
8.9. Gemning sintezlanishi va uning boshqaruvi.....	150
8.10. Qonning ivish tizimi.....	152
8.10.1. Gemokoagulyatsiya jarayoni to'g'risida tushuncha.....	152
8.10.2. Qon ivishi omillarining qon plazmasidagi miqdori va asosiy vazifalari.....	153
8.10.3. Fibrinogenni fibringa aylanishi.....	156
8.10.4. Qon ivishining tashqi va ichki yo'llari.....	159
8.11. Ivishga qarshi mexanizmlar.....	162
8.12. Fibrinolizning asosiy mexanizmlari.....	164
8.13. Ivish jarayonlarining buzilishi.....	166

9-bob. BUYRAKLAR BIOKIMYOSI

9.1. Siydik hosil bo'lish mexanizmi.....	168
9.2. Buyrakning kislota-ishqor muvozanatni saqlashdagi vazifasi ..	172
9.3. Buyrak to'qimasida me'yorda va patologik holatlarda modda almashinuvinin o'ziga xos tomonlari.....	174
9.4. Siydikning umumiy xususiyatlari va tarkibiy qismlari.....	175
9.5. Siydikning kimyoviy tarkibi.....	178
9.6. Siydikdagi organik moddalar.....	179
9.7. Siydikning anorganik (mineral) tarkibiy qismlari.....	182
9.8. Siydikning patologik tarkibiy qismlari	184

10-bob. SUT BIOKIMYOSI

10.1. Laktatsion funksiyaning umumiy tavsifi.....	187
10.2. Og'iz sutining umumiy tavsifi.....	188
10.3. Yetilgan sutning tarkibi.....	191

11-bob. JIGAR BIOKIMYOSI

11.1. Jigarning vazifalari va tarkibi.....	198
11.2. Jigarning uglevodlar, lipidlar va oqsillar almashinuvidagi ishtiroki.....	199
11.3. Bilirubin metabolizmi va ekskretsiyasi, sariqlik sindromi.....	203
11.4. Jigarning zararsizlantiruvchi funksiyasi: endotoksin va ksenobiotiklar detoksikasi, kimyoviy kanserogeneza.....	208
11.5. O't tarkibi va uning buzilishlari.....	216

12-bob.

KISLORODNING FAOL SHAKLLARI, OKSIDLOVCHI STRESS VA ANTIOKSIDANTLAR

12.1. Kislorodning faol shakllari.....	217
12.2. KFSHning paydo bo'lish va zararsizlantirish mexanizmlari, erkin-radikal oksidlanish reaksiyalarining zanjir mexanizmlari.....	221
12.3. Antioksidantlar.....	232
12.4. Biomolekulalar peroksidatsiya mahsulotlarining zaharli ta'siri.....	243
12. 5. Kasalliklar patogenezida oksidlanuvchi stress.....	246

13-bob.

MUSHAKLAR BIOKIMYOSI

13.1. Mushaklarning kimyoviy tarkibi.....	247
13.2. Mushaklarning tuzilishi.....	249
13.3. Mushak tolasining tuzilishi.....	250
13.4. Mushaklarning qisqarish mexanizmi.....	257
13.5. Silliqlik mushaklar. Turli a'zolarida sillikli mushaklarning vazifalari.....	260
13.6. Mushak ishi uchun energiya manbalari.....	266
13.7. Yurak va sillikli mushaklarning kimyoviy tarkibining o'ziga xosliklari.....	270
13.8. Patologiyada muskullardagi biokimyoviy o'zgarishlar.....	271

14-bob.

BIRIKTIRUVCHI TO'QIMA BIOKIMYOSI

14.1. Kollagen	279
14.2. Elastin	283
14.3. Proteoglikanlar	285

14.4. Proteoglikanlar biosintezi	288
14.5. Proteoglikanlar funksiyasi	290
14.6. Fibronektin.....	291
14.7. Biriktiruvchi to'qimaning qarilik va kollagenozlarda o'zgarishi.....	293

15-bob.

NERV TIZIMI BIOKIMYOSI

15.1. Neyronning tuzilishi.....	295
15.2. Nerv tolasining tuzilishi.....	298
15.3. Miyaning kimyoviy tarkibi.....	299
15.4. Nerv to'qimasining metabolizmining o'ziga xos xususiyatlari.....	305
15.5. Nerv impulslarining paydo bo'lishi va o'tkazilishining kimyoviy asoslari.....	309
15.6. Nerv impulslarini yetkazishda mediatorlarning roli.....	312

**SABIROVA RIXSI ABDUKADIROVNA,
YULDASHEV NOSIRJON MUXAMEDJANOVICH**

BIOKIMYO

II qism

Toshkent – «IJOD-PRINT» – 2020-yil

Ijodiy guruh rahbari:	<i>Zayniddinxo 'ja Shukurxo 'jayev</i>
Muharrirlar:	<i>Gulnora Rahmonberdiyeva, Xudoyberdi Po 'latxo 'jayev</i>
Rassom	<i>Egamberdi Jabborov</i>
Sahifalovchi	<i>Zoxidxo 'ja Po 'latxo 'jayev,</i>
Musahhiha:	<i>Dilnoza Jabborova</i>

Yuldashev N.M. – Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, umumiy genetika” kafedrası mudiri, biologiya fanlari doktori, professor.

Sabirova R.A. – Toshkent tibbiyot akademiyasi “Tibbiy va biologik kimyo” kafedrası professor, tibbiyot fanlari doktori, professor.

Inoyatova F.X. – Toshkent tibbiyot akademiyasi “Tibbiy va biologik kimyo” kafedrası professor, biologiya fanlari doktori, professor.

Karimova SH.F. – Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, umumiy genetika” kafedrası dotsenti, biologiya fanlari nomzodi, dotsent.

Yusupov M.SH. – Andijon Davlat tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo” kafedrası dotsenti, kimyo fanlari nomzodi, dotsent.

Nishantaev M.K. – Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, umumiy genetika” kafedrası dotsenti, biologiya fanlari nomzodi.

Azizova N.M. – Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, umumiy genetika” kafedrası assistenti.

Rashidova D.A. – Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, umumiy genetika” kafedrası assistenti.

Nashriyot litsenziyasi AI № 003, 20.07.2018-y.

Bosishga 25.11.2020-yilda ruxsat etildi.

Qog'oz bichimi 60×84 1/16. Nashr tobog'i 20,5.

Shartli bosma taboq 20.0 Shartnoma 20/22. Adadi 1500.

Buyurtma № 24.

«IJOD-PRINT» MCHJ nashriyoti.

100011, Toshkent shahri, Shayxontoxur tumani, Navoiy 30-uy

MCHJ «IPAK YO'LI POLIGRAF» bosmaxonasida chop etildi

Toshkent sh., 100170, Avayhon ko'chasi, 98 A

ISBN 978-9943-559-18-9



9 789943 559189