

А.Я. Николаев



БИОЛОГИК ХИМИЯ

*СССР Олий ва ўрта махсус таълим ми-
нистрлиги олий ўқув юртларининг медицина
ихтисослиги бўйича таълим олувчи сту-
дентлари учун дарслик сифатида рухсат
этган*

БИБЛИОТЕКА
Ташкент

ТОШКЕНТ
ИБН СИНО НОМИДАГИ НАШРИЕТ
1991

Рецензентлар: Н. Н. Пирогов (кафедра 2-Москва давлат медицина институти биохимия кафедраси) ва проф. А. И. Арчаков) ва проф. Д. М. Зубицкая (С. В. Курашов номидаги Қозон давлат медицина институти)

Таржимонлар: 2-ТошДавТО биохимия кафедраси мудири, проф. О. Аброров А. Шомаҳмудов.

СУЗ БОШИ

НЛАРИ

Биохимия курсининг мақсади студентларга организмнинг хиявий таркиби ва молекуляр жараёнлари тўғрисидаги билим-арни норма характеристикалари ва патология белгилари сифада уқиб олиб, буларни кейинги фанларни ўзлаштириб боришда а врачлик касби фаолиятида татбиқ эта билишга ўргатишдир. Ҳундан келиб чиқиб, молекуляр жараёнларнинг ҳужайра ва организм физиологик (биологик) функцияларига бевосита боғлиқ-иги тўғрисидаги маълумотларга ушбу дарсликда алоҳида эъти-ор берилади. Масалан, умумий биохимиянинг асосий масалала-идан бири — ферментатив катализ тўғрисидаги масала, шу нуқ-аи назардан олганда, бизга организмдаги субстратларнинг пецификлиги ва ферментларнинг жуда ҳам турли-туманлиги тўғ-рисидаги масалага қараганда камроқ муҳим бўлиб кўринади.

Касалликлар патогенезининг молекуляр механизмлари тўғри-ида ҳар бир бобда келтирилган маълумотлар билим бериш билангина қолмай, балки асос солувчи ролни ҳам ўйнайди, чунки биохимиянинг клиник фанларни ўрганиш учун, касб-кордаги кел-уси фаолият учун аҳамияти борлигини таъкидлайди. Шу билан бирга биохимия фундаментал фан характерини сақлаб қолиши ва бошқа медицина-биология фанлари билан биргаликда медицина-нинг назарий асосини ташкил этиши керак.

Бу китобни ишро қилишда биохимиянинг умумлаштириб, яқун-лар чиқариб олишга осонроқ бўлган шундай фактлари, конкрет ҳодисалари ва хусусий ҳолларини танлаб олишга ҳаракат қилдик-ки, токи буларга асосланиб туриб, биохимия мундарижасини таш-кил этадиган худди шу тоифадаги бошқа конкрет ҳодисаларни тушуниб олиш ва юзага чиқариш мумкин бўлсин, дедик. Ана шундай ёндошув ахборот эскиб қолишига алоқадор муаммони ҳам ҳал этишга имкон беради: биохимиянинг асосий концепцияла-ри, қонуниятлари ва методларини билиб олиш студентга (врачга) биохимияга тааллуқли янги ахборотни топиб, тушуниб олишга ва уни медицина муаммоларини ҳал қилишда татбиқ этиб боришга имкон беради.

Дарсликни ёзишда биохимияни ўрганишга киришадиган сту-дентларда молекулалар ва молекуляр жараёнлар тўғрисида ўрта мактабда ва биохимия курсидан олдин ёки у билан бир вақтда ўқитиладиган кимёвий фанлар курсидан олинган запас билимлари

бориши ва декуляр про-лар — химия, даланани ва н бўлиб ҳи-диган асосий ия материя алки биоло-дан, табиат-«молекуляр

Н 59 Николаев А. Я. Биологик химия: Олий ўқув юрт. мед. студ. учун дар-лик.—Т.: Ибн Сино, 1991. 533 б. расм., жадвал.

Николаев А. Я. Биологическая химия: Учебник для студ. мед. спе-вузов.

ISBN 5-638-00335-5

Дарсликда одам организми физиологик функцияларининг молекуляр асослар касалликлар патогенезининг молекуляр механизмлари, касалликларнинг олдин олиш ва уларга даво қилишнинг биохимиявий асослари, касалликларни аниқли олиш ва давонинг самарадорлигини текширишнинг биохимиявий методлари ба қилинади. Муаллиф бўлгуси врачга биохимия курсини ўрганишда олинган билим ларни касб-корда татбиқ этишни ўргатишни мақсад қилиб қўяди ва медицин муаммоларини ҳал қилиш учун улардан амалда фойдаланиш йўлларини кўри чиқади.

Н 2007020000—007
354(04)—91 Эълон қилинмаган

БББ28.072я7:

ISBN 5-638-00335-5

© А. Я. Николаев, 1991

ва саноат- Бундай ия доира- ишланма-

даража- ларнинг улалари, ураккаб тобелик

бўлишига асосланиб уни кўрдик. Шунинг учун ҳам биз биохимиявий жараёнларнинг биологик маъноси ва аҳамияти баёнининг мантиқни сақлаб қолиш учун ўша жараёнлар химизми баёнининг мантиқини бир қанча ҳолларда буздик. Биохимияга доир дарсликларни тузиш анъанасидан анчагина четга чиқилганига сабаб шу.

Дарслик асосан одам биохимияси тўғрисидаги маълумотларни ўзига жо қилган. Бироқ унга биологик эволюциянинг молекуляр механизмлари, ўсимликлардаги фотосинтез биохимияси тўғрисидаги масалалар ҳам киритилган, чунки бу масалалар методологик жиҳатдан олганда катта аҳамиятга эга.

Китобнинг ҳар бир навбатдаги бўлимида уни олдинги бўлимларидан олинган билимларга асосланиб туриб, бир карра ўқиб чиққанда олиш мумкин бўлгандан кўра кўпроқ маълумот борки, буни эсда тутиш китобхон учун муҳим. Мураккаб кооператив системаларни, ҳамма қисмлари бир бўлиб, яхлит тарзда ишлайдиган системаларни тасвирлашда бу одатдаги ҳолдир. Биология объектлари, хусусан, биохимия объектлари худди ана шундай системалар жумласига киради.

Бу дарслик И. М. Сеченов номидаги I-Москва медицина институтида биохимияни ўқитишнинг кўп йиллик инкишофи натижасини акс эттиради.

Дарсликни тузиш пайтида рағбат бериб, қўллаб-қувватлаб боргани ва ёрдам бериб тургани учун муаллиф кафедра ўқитувчилари коллективига қалбдан ташаккур билдириб қолади. У дарсликни қўлёзма ҳолида ўқиб чиққан СССР Медицина фанлар академиясининг академиги И. П. Ашмаринга, шунингдек, М. В. Ломоносов номидаги Москва давлат университети ҳайвонлар биохимияси кафедраси ходимлари томонидан қўлёзманинг муҳокамадан ўтказилишини уюштиришга лутфан розилик билдирган академик С. Е. Северинга чуқур миннатдорчилик билдиради. Муаллиф ушбу китобни нашрга тайёрлашда уларнинг маслаҳатлари ва танқидий мулоҳазаларидан бажону дил фойдаланди. Дарсликнинг расмий тақризчилари: проф. Д. М. Зубаиров ва А. И. Арчаковга ҳам муаллиф миннатдорчилик билдиради. Буларнинг батафсил тақризлари қўлёзмада мавжуд бўлган бир қанча ноаниқликларни бартараф этишга ёрдам берди ва уни яхшилашга анчагина ҳисса қўшди.

А.Я.НИҚОЛАЕВ

Д. Шаймуродов
Д. Шаймуродов
 Динчоза
 1002-франк
 1985
 1002

БИОХИМИЯНИНГ БОШҚА БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ ОРАСИДА ТУТГАН УРНИ

Биологик химия организмларнинг ривожланиб бориши ва функцияларини адо этиб туришига асос бўлган молекуляр процессларни ўрганади. Биохимия «молекуляр» фанлар — химия, физик химия, молекуляр физика методларидан фойдаланади ва шу жиҳатдан биохимиянинг ўзи ҳам молекуляр фан бўлиб ҳисобланади. Лекин биохимиянинг пировардида кўзлайдиган асосий вазибалари биология соҳасига тааллуқлидир: биохимия материя ҳаракатининг химиявий шакли қонуниятларини эмас, балки биологик шакли қонуниятларини ўрганади. Иккинчи томондан, табиатнинг биохимиклар томонидан кашф этиб борилаётган «молекуляр



1-расм. Биологиянинг қатма-қат тахи.

ихтиролари» билимнинг биологиядан бошқа соҳаларида ва саноатда қўлланилмоқда (молекуляр бионика, биотехнология). Бундай ҳолларда биохимия метод бўлиб роль ўйнайди, биология доирасидан четга чиқадиган муаммолар эса текширишлар ва ишланмалар предмети бўлади.

Биохимиянинг биологик текширишларнинг молекуляр даражаси сифатидаги ўрнини 1-расм кўрсатиб турибди. Текширишларнинг даражалари энг оддий системалар (организмлар молекулалари, молекуляр даража)дан тортиб ердаги ҳаддан ташқари мураккаб биологик системалар (биосфера даражаси)гача бўлган тобелик

қаторини ҳосил қилувчи биологик системалар структуравий тузилиши даражаларининг ишъикосидир. Биология соҳалари ўртасидаги ҳақиқий боғланишлар I-расмдагидек оддийгина бир схемалар ёрдамида тасаввур қилиш мумкин бўлганидан кўра анча мураккабдир. Хусусан, тирик системалар тузилишининг анча оддий бўлган ҳар қайси бир даражаси (шунга яраша уларнинг текшириш даражаси ҳам) бирмунча мураккаб даражаларнинг бир қисмидир. Энг биринчи даража — молекуляр даража — шу жиҳатдан ўзига хос, беназирки, у бошқа барча даражалардаги биология системаларининг таркибий қисмидир. Шунга яраша биохимиянинг, масалан, молекуляр генетика, биохимиявий экология сингари бўлимлари ажратилади. Олий даража — биосфера даражаси — бошқа ҳамма даражаларни ўзига мужассам қилади.

БИОХИМИЯ ТАРАҚҚИЁТИНИНГ АСОСИЙ БОСҚИЧЛАРИ

Биохимия тарихининг дастлабки босқичлари органик химия тарихига мос тушади. XIX аср ўрталарига қадар органик химия деб ҳайвон ва ўсимлик организмлари таркибига кирадиган моддалари, яъни ҳайвонот дунёси («Органик дунё») моддаларини ўрганадиган фанни атаб келинди. Кейинчалик синтетик химия тараққий этиб боргани муносабати билан «Органик химия» терминининг маъноси ўзгариб қолди — эндиликда углерод бирикмалари химияси ана шундай ном билан аталадиган бўлди, тирик организмларнинг химиявий таркибини ва буларда бўлиб турадиган химиявий процессларни ўрганадиган фанни физиологик химия, кейинчалик биологик химия деб аташадиган бўлди. Биологик химия органик бирикмаларнигина эмас, балки организмларда бўладиган аорганик (минерал) бирикмаларни ҳам ўрганади. Равшанки, органик химия билан биологик химия табақалашиб ажралганидан кейин ҳам улар бир талай умумий методлар ва умумий вазибалар билан яккаш бўлган ўзаро маҳкам алоқада ривожланиб бормоқда.

Биохимия (билан органик химия) тарихини баъзи бирикмалар — мочевина (сийдикчил), лимон кислота, олма кислота ва бошқалар организмлардан биринчи марта соф ҳолда ажратиб олинган пайтдан, XVIII аср охирларидан бошланган, деб ҳисоблаш расм бўлган. Уша замонларда бу моддаларнинг тузилиши тўғрисидаги тасаввурлар ҳали йўқ эди. Биохимия тараққийотининг узоқ — то XX аср ўрталаригача давом этиб келган даври тирик табиатда янгидан-янги моддаларни кашф этиш, уларнинг тузилишини ва организмларда қандай ўзгаришларга учрашини текшириш билан ўтди. Асосий биополимерлар — оқсиллар билан нуклеин кислоталарнинг умумий тузилиш плани ва моддаларнинг организмларда химиявий ўзгаришларга учраши асосий йўллари (метаболизм)нинг аниқланиши шу даврда қўлга киритилган энг муҳим ютуқлар бўлди. Уша даврнинг ўзида биохимияда янада табақаланиш бўлиб ўтди: унда организмларнинг химиявий таркибини ўрганадиган *статик биохимия*; метаболизмни ўргана-

диган *динамик биохимия*; химиявий процесларнинг физиологик (биологик) функциялар билан боғланишини ўрганадиган *функционал биохимия* ажратила бошлади.

Асримизнинг ўрталари биохимия тарихида ўзгариш ясалган босқич бўлди. Молекуляр даражадаги текширишларнинг сўнгги 30—40 йил мобайнидаги тараққиёти нафақат биохимия, балки бутун биология структурасини — унинг методларини, эмпирик асосларини, назарий элементларини, амалий татбиқи шакллари-ни, биология бўлимларининг классификациясини қайтадан қуриб чиқишга олиб келди.

Бу давр биохимиясининг муҳим хусусияти оксиллар ва нуклеин кислоталар якка вакилларининг тузилиши билан хоссаларини ҳар томонлама ўрганишга, тирик ҳужайрадаги ҳар бир якка оксил ва нуклеин кислота функциясини аниқлашга ўтишдан иборат бўлди. Моддаларни ажратиб олиш ва тузилишини ўрганиш методларининг, шунингдек, молекулалар доирасидан юқориқоқдаги структуралар — ҳужайра органеллаларини ажратиб олиш ва текширишнинг биохимия учун хос методларининг зўр бериб ривожлангани бунинг учун шарт-шароит бўлиб хизмат қилди. Функционал биохимия олдинги даврда юзага келиб, эндигина ривожлана бошлаган бўлса, ҳозирги кунда у биохимияда етакчи йўналиш бўлиб қолмоқда. Органик химия билан алоқалари аввалгидек сақланиб, мустақкамланиб бормоқда, лекин шу билан бир вақтда, биохимиянинг бошқа биология фанлари — цитология, физиология, генетика билан алоқаларининг аҳамияти кескин ортиб бормоқда. Ирсият ва ўзгарувчанлик сингари асосий ҳаёт хоссаларининг молекуляр механизмлари очиб берилганлиги ана шунинг энг ёрқин ифодаси бўлди.

Асримизнинг 50—60-йилларида, генлар репликацияси механизмини тушунтириб беришга имкон очган ДНК тузилиши аниқланган маҳалларда текширишларнинг шу йўналишини белгилаш учун янги ном — *молекуляр биология* деган ном пайдо бўлди. Молекуляр биология, деб аввалига биохимиянинг умумбиологик ҳодисалар — ирсият, ўзгарувчанлик, биологик эволюциянинг молекуляр асосларини ўрганадиган бир соҳасини аташди. Лекин жуда ҳам тез орада бу терминнинг маъноси ўзгариб қолди ва буни бирмунча кенг маънода ишлата бошлашди, ҳаттоки, гап шунга бордики, «молекуляр биология» ва «биохимия» деган терминларни баъзи биохимиклар синонимлар деб ҳисоблашади.

XX асрнинг ўрталарига қадар биохимияда моддаларнинг организмда бирикмалар ковалент структурасининг бошқача бўлиб қолиши билан бирга давом этиб борадиган химиявий ўзгаришлари (метаболизм)ни текшириш устун мавқени эгаллаб келди. Бироқ бирикмалар ковалент структурасининг бошқача бўлиб қолишига алоқадор бўлмаган физик-химиявий процеслар ҳам моддалар алмашинувида ва организмнинг функцияларни адо этишида каттагина аҳамиятга эга эканлиги вақт ўтиши билан аниқ бўлиб қолди. Ҳаёт-фаолиятнинг физик-химиявий ва моле-

куляр физик асосларини ўрганадиган биохимия соҳаси «*физик-химиявий биология*» деб аталади.

Молекулаларнинг организмдаги ҳар қандай ўзгаришини икки йўналишида ўрганиш мумкин. Бу йўналишларнинг бири — тирик ҳужайра, орган ва организмнинг функцияларини адо этиб бориши учун ушбу жараённинг қандай роли борлигини аниқлашдир. Бу ҳолда молекуляр процесслар биологик ҳодисаларни тушунтириб бериши учун хизмат қилади. Йўналишларнинг иккинчиси — ушбу жараённинг химиявий ва физик асосларини аниқлаш, яъни молекулаларнинг организмда нима бўлишини, ундаги атворини материя ҳаракатининг химиявий ва физик шакллари қонунарига асосланиб туриб изоҳлаб беришдир. Бу соҳадаги текширишлар биоорганик химия мазмунини ташкил этади. Биоорганик химия органик химия билан ёндош ҳолатни эгаллайди, ундан фарқ қилиб бирикмаларнинг ҳаммадан аввал организмдаги функцияси билан бевосита боғлиқ бўлган хоссаларини ўрганади. Бундан ташқари, биоорганик химия организмдаги айрим бирикмалар функциялари ва таъсирининг механизмидан келиб чиқиб, синтетик биологик бирикмалар, яъни организм функцияларини маълум бир тарзда ўзгартирадиган моддалар (дори-дармонлар, танлаб таъсир кўрсатадиган инсектицидлар ва бошқалар)ни яратиш принципларини ишлаб чиқади.

Бу ўринда биохимиянинг умумбиологик аҳамиятга эга бўлган асосий йўналишлари тилга олиб ўтилди. Бундан ташқари, конкрет текшириш объектлари ва вазифаларига қараб биохимиянинг бошқа бўлимлари ҳам ажратилади, масалан, вируслар биохимияси, ўсимликлар биохимияси, ҳайвонлар биохимияси шулар жумласидадир.

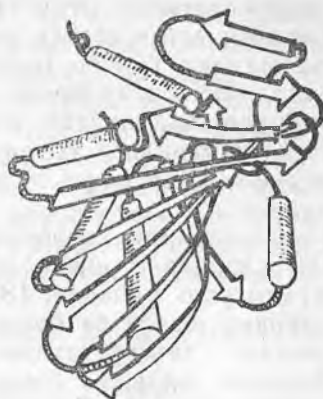
XX асрнинг ўрталарига қадар медицинанинг назарий негизини асосан морфологик ва физиологик фанлар ташкил этар эди. Энделикда буларга биохимия, анатомия, медицина биохимияси (одам биохимияси) ҳам қўшилди. У барча умумбиохимия йўналишларини, лекин буларнинг инсон саломатлиги ва касалликларига алоқадор қисмини ўз ичига олади. Модомики шундай экан, медицина биохимияси соғлом инсон организми ривожланиб, функцияларини адо этиб боришининг молекуляр асосларини, касалликларнинг молекуляр механизмларини, диагностика ва даволашнинг биохимиявий методлари (клиник биохимия)ни, одамнинг биохимиявий экологиясини ўрганади.

Шундай қилиб, биохимия умуман тузилиши жиҳатидан барча даражадаги тирик системаларнинг ривожланиши ва функцияларини адо этиб боришига сабаб бўлувчи химиявий ва физик-химиявий процессларни ўрганади. Кўриб турибмизки, замонавий биохимия бўлимлари бир-бири билан маҳкам боғланган ва кескин ажратиб қўйилиши мумкин бўлмаган сертармоқ билимлар соҳасидир.

Ушбу дарсликнинг мундарижаси функционал биохимия ва медицина биохимияси деб аталмиш нарсага кўп жиҳатдан яқин туради.

1-қисм

АХБОРОТ МОЛЕКУЛАЛАРИНИНГ ТУЗИЛИШИ ВА МАТРИЦАЛИ БИОСИНТЕЗЛАР



1-боб

ОҚСИЛЛАРНИНГ ТУЗИЛИШИ, ХОССАЛАРИ ВА ФУНКЦИЯЛАРИ

* * *

Организмда мавжуд бўлган неча ўн минглаб оқсилларнинг ҳар бири тимсоли йўқ, ўзига хос тузилишга эга бўлиб, унинг ҳужайрадаги қанчадан-қанча ҳар турли молекулалар орасидан маълум бир молекулани таний оладиган ва шуни танлаб туриб, у билан ўзаро таъсир қила оладиган фаол маркази бор. Оқсилларнинг ана шу хоссаси туфайли тирик ҳужайрадаги моддаларнинг структура тузилиши, химиявий ўзгаришлар ва физик-химиявий процессларнинг йўналиши билан тартиби таъминланиб боради.

* * *

Оқсиллар бирикмаларнинг бир тоифаси, синфидир, деган фикр XVIII—XIX асрларда пайдо бўлди. Шу даврда ҳайвонот дунёсининг турли-туман объектлари (ўсимлик уруғлари ва ширалари, мускуллар, кўз гавҳари, қон, сут ва бошқалар)дан ўхшаш хоссаларга эга бўлган моддалар ажратиб олинди: бу моддалар ёпишқоқ, қуюқ эритмалар ҳосил қилар, қиздирилганида ивиб қолар, қуритилганида шохсимон масса ҳосил бўлар, «олов билан анализ қилиб кўрилганида» жизғанақ бўлган жун ёки шох ҳиди келар ва аммиак ажралиб чиқар эди.

XIX аср бошларида моддалар элемент анализининг бирмунча такомиллашган методлари пайдо бўлади ва оқсилларнинг элемент таркибини текширишга киришилади. Оқсилларда углерод, водород, азот, кислород, олтингугурт ва фосфор борлиги топилди. Голланд химиги ва врач Г. Я. Мульдер (1802—1880) оқсилларнинг тузилиши тўғрисидаги биринчи назарияни таклиф этди. Оқсиллар элемент таркибини текширишга асосланиб туриб, Мульдер буларнинг таркибида битта олтингугурт, ёхуд фосфор, ё бўлмаса шуларнинг иккаласи ёрдамида биргаликда бириккан бир нечта $C_{40}H_{62}N_{10}O_2$ группалари («радикаллар») бўлади, деган хулосага келди. У мана шу группани белгилаш

учун «протени» деган термини таклиф этди (юнонча protein — биригчи деган сўздан олинган), чунки бу модда «органик оламда маълум бўлган жисмларнинг, шак-шубҳасиз, энг муҳими ва усиз, чамаси, сайёрамизда ҳаёт бўлиши мумкин эмас»*, деб ҳисоблади. Ана шундай группа бор, деган фикр тез орада рад этилди; «протенилар» терминининг маъноси эса ўзгариб қолди ва бу термин ҳозир «оқсил» терминининг синоними тариқасида ишлатилади.

Оқсилларни кислоталар ва ҳазм ширалари билан парчалаш методларининг ривожланиши уларнинг тузилишини ўрганишда муҳим роль ўйнайди. 1820 йили А. Браконно (Франция) ҳайвонларнинг териси ва бошқа тўқималарига сульфат кислотани неча соатлаб таъсир эттириб кўрди, кейин аралашмани нейтраллаб, фильтрат олди, бу фильтрат буғлантириб кўрилганида, модда кристаллари чўкиб тушди, у шу моддага гликокол («елим қанди») деб ном берди. Бу — оқсиллардан ажратиб олинган дастлабки аминокислота эди.

XIX аср охирларига келиб оқсиллардан ўндан ортиқ аминокислота ажратиб олинди. Оқсиллар гидролизи маҳсулотларини ўрганиш натижаларига асосланиб туриб, немис химиги Э. Фишер (1852—1919) оқсиллар аминокислоталардан тузилган деб тахмин қилди. Шу фикр унинг аминокислоталар ва оқсиллар химияси устидаги кўп йиллик текширишлари учун асос бўлди, бу текширишлар XX аср бошларида *оқсиллар тузилишининг пептид назариясини* яратиб билан поёнига етди. Э. Фишер ишлари натижасида оқсилларнинг амид (пептид) боғи билан бир-бирига бириккан α -аминокислоталарнинг чизиқли полимерларидан иборат эканлиги, бу синфга кирадиган бирикмаларнинг жуда ҳам хилма-хил бўлиши эса аминокислоталар таркиби ва полимер занжиридаги турли аминокислоталарнинг навбатлашиб бориши тартибига боғлиқ бўла олиши равшан бўлиб қолди. Бироқ бу нуқтаи назарияни ҳамма ҳам дарров эътироф қила қолмади: оқсилларнинг тузилиши тўғрисида яна уч, ўн йилликлар давомида бошқа назариялар, жумладан, аминокислоталар оқсилларнинг структура элементлари бўлмасдан, балки оқсиллар, кислоталар ёки ишқорлар иштирокида парчаланганида иккиламчи маҳсулотлар тариқаси юзага келади, деган назариялар ҳам пайдо бўлиб турди.

Оқсиллар устидаги дастлабки текширишлар тухум оқсили, қон зардоби, ўсимлик ва ҳайвон тўқималарининг экстрактлари сингари оқсил аралашмалари, гоҳида эса табиий ҳолдаги тўқималар билан олиб борилди. Оқсилларни нейтрал тузлар ёрдамида чўктириш йўли билан ажратиб олиш методлари XIX асрнинг охирларидагина расм бўла бошлади. XX асрнинг 30-йилларида кристалл ҳолдаги дастлабки оқсиллар олинди. Моддани кристалл кўринишида олиш препаратнинг тозалигини (гомогенлигини) исбот этадиган ишончли далилларнинг бири бўлиб хизмат қилади.

* Кўчирма А. Н. Шамининг «История химии белка» китобидан олинди. М.: Наука, 1977, 80-бет.

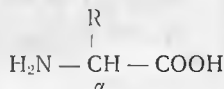
Жумладан, 1926 йили Д. Самнер канавалия уругларидан уераза оқсиллини (ферментини) кристалл ҳолда ажратиб олди; 1930—1931 йилларда Д. Нортроп ва М. Кунитц пепсин ва трипсин кристалларини ҳосил қилишди. Ана шу дастлабки ишлардан кейин якка оқсилларни ажратиб олиш биохимия тарихида, айниқса, фракциялашнинг замонавий методлари — целлюлозали ва бошқа гидрофил ион алмаштиргичларда олиб бориладиган хроматография, гелфильтрация («молекуляр элаш»), янги электрофорез методлари ва бошқаларни қўлланишга киришилган, 50-йиллардан кейин, тез-тез учрайдиган ҳодиса бўлиб қолди. Ҳозирги вақтга келиб маълум бўлган якка оқсиллар сони, жуда тахминий ҳисобларга кўра, бир неча мингга боради.

Ҳозирги замонда оқсилларни ўрганишнинг асосий йўналишлари куйидагилардир:

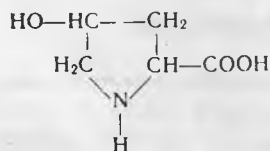
- 1) якка оқсилларнинг фазовий тузилишини ўрганиш;
- 2) турли оқсилларнинг биологик функцияларини ўрганиш;
- 3) якка оқсилларнинг функцияларини адо этиб бориш механизмларини ўрганиш (оқсил молекуласининг айрим атомлари ва атом группалари даражасида).

ОҚСИЛЛАРНИНГ ПЕПТИД АСОСИ

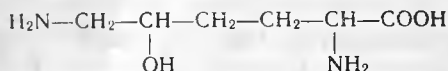
Оқсилларнинг мономерлари бўлиб α -аминокислоталар хизмат қилади, буларнинг умумий белгиси иккинчи углерод атоми (α -углерод атоми) да карбоксил группаси ва аминогруппа бўлишидир:



Оқсилларда одатда 20 та ҳар хил аминокислота топилади (1-жадвал), жумладан, анигини айтганда, иминокислота бўлмиш пролин ҳам шу ҳисобга киради. Баъзи оқсилларда камдан-кам учрайдиган бошқа аминокислоталар ҳам бор. Масалан, коллаген таркибида гидроксипролин ва гидроксизин бўлади:



4-гидроксипролин (Нур)




5-гидроксизин (Нул)

Кам учрайдиган аминокислоталар оддий аминокислоталардан улар оқсил молекуласига қўшилганидан кейин ҳосил бўлади.

Тирик табиатда учрайдиган α -аминокислоталар, одатда, L-конфигурацияга эга бўлади. Бироқ талайгина микроорганизмлар ҳу жайраларида, жумладан, ҳужайра девори моддасида ва баъзи антибиотиклар таркибида D-аминокислоталар ҳам бор.

Оқсилларнинг асосий аминокислоталари


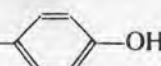
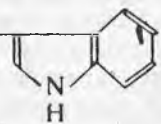
Аминокислоталар	Символлари		Ён занжирининг тузилиши
	Ўзбекчаси	лотинчаси	
Алифатик каторга мансублари			
+ Глицин	Гли	Gly, G	—H
+ Аланин	Ала	Ala, A	—CH ₃
— Валин	Вал	Val, V	—CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
— Лейцин	Лей	Leu, L	—CH ₂ —CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
— Изолейцин	Иле	Ile, I	—CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{—CH}_3 \end{matrix}$
Гидроксиаминокислоталар			
+ Серин	Сер	Ser, S	—CH ₂ OH
— Треонин	Тре	Thr, T	—CH—CH ₃ OH
Дикарбоксил аминокислоталар			
+ Аспарагинат кислота	Асп	Asp, D	—CH ₂ —COOH
+ Глутамат кислота	Глу	Glu, E	—CH ₂ —CH ₂ —COOH
Дикарбоксил аминокислота амидлари			
+ Аспарагин	Асп	Asn, N	—CH ₂ —CONH ₂
+ Глутамин	Гли	Gln, Q	—CH ₂ —CH ₂ —CONH ₂
Ён занжирларида катион ҳосил қилувчи группалари бор аминокислоталар			
4/5 Гистидин	Гис	His, H	—CH ₂ — 
— Лизин +	Лиз	Lys, K	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NH ₂
5/6 Аргинин +	Арг	Arg, R	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NH—C(=NH)—NH ₂

Аминокислоталар	Символлари		Ён занжирининг тузлиши
	ўзбекчаси	лотинчаси	

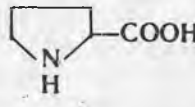
Оптунгузуртли аминокислоталар

Цистеин	Цис	Cys, C	$-\text{CH}_2-\text{SH}$
Метионин	Мет	Met, M	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$

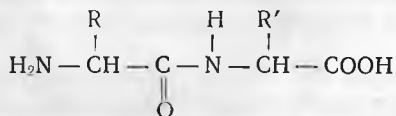
Ароматин аминокислоталар

Фенилаланин	Фен	Phe, F	$-\text{CH}_2-$ 
Тирозин	Тир	Tyr, Y	$-\text{CH}_2-$ 
Триптофан	Три	Trp, W	$-\text{CH}_2-$ 

Иминокислота

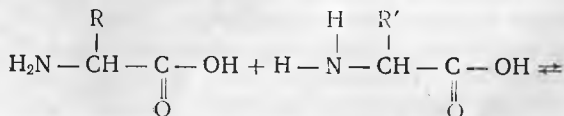
Пролин	Про	Pro, P	
--------	-----	--------	---

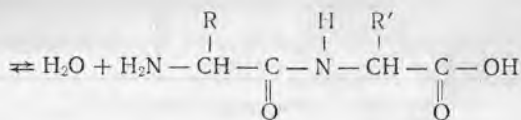
Бир аминокислотанинг α -карбоксил группаси ва бошқа аминокислотанинг α -аминогруппаси аминокислоталар қолдиқларини бир-бири билан бириктириб, амид боғи ҳосил қилиши мумкин:



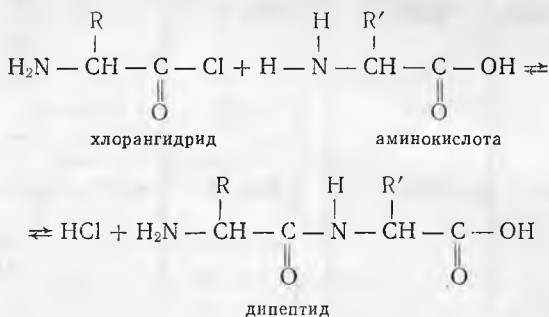
Мана шу амид боғи *пептид боғ* деб аталади, аминокислоталари пептид боғлари билан бириккан бирикмалар эса *пептидлар* (дипептидлар, трипептидлар ва ҳоказо: олигопептидлар; полипептидлар) дейилади.

Пептид боғи ҳосил бўлишини ўзаро таъсир қилаётган карбоксил группа билан аминогруппадан сув ажралиб чиқиши деб тасаввур қилиш мумкин:





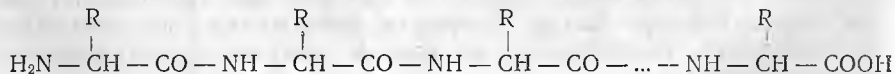
Сув муҳитида бу реакция мувозанати эркин аминокислоталар ҳосил бўлиш томонига қараб сурилади, яъни пептидлар гидролизи бўлиб ўтади. Пептидлар синтези химиявий лабораторияларда бўлсин, тирик ҳужайрада бўлсин, билвосита йўл билан юзага чиқади. Масалан, аминокислоталарни олдин хлорангидридларга айлантириш, улардан эса пептидлар ҳосил қилиш мумкин:



Э. Фишер таркибида бир-бири билан кетма-кет бириккан йигирматача аминокислотаси бор пептидларни худди ана шундай йўл билан синтез қилди. Бу моддалар ўз хоссалари жиҳатидан оқсилларга ва оқсилларнинг қисман гидролизи маҳсулотларига ўхшар эдики, шу нарса оқсиллар пептидлардан тузилган, деган назарияни яратиш учун энг муҳим далилларнинг бири бўлди.

Ҳозирги вақтда ҳар қандай узунликдаги ва берилган ҳар қандай тузилишдаги пептидларни ҳосил қилишга моҳият эътибори билан имкон берадиган синтез методлари ишлаб чиқилган. Оқсилларнинг тирик ҳужайрада синтезланиши IV бобда баён қилинган.

Оқсиллар молекулаларида $-\text{NH}-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CO}-$ группаси кўл марта такрорланиб, пептид занжири асосини:



ҳосил қилади. Мана шу пептид асоси ҳамма оқсилларга хос бўлган структурадир. Ҳар бир пептидда иккита учки аминокислота қолдиқларидан бири эркин аминогруппага (N-учки аминокислота), иккинчиси эса эркин α-карбоксил группага (C-учки аминокислота) эга бўлади. Пептидлар структурасини N-учки аминокислотадан бошлаб тасвирлаш расм бўлган; аминокислоталар қолдиқларини номерлаш ҳам ўшанинг ўзидан бошланади. Бунда

аминокислота қолдиқлари символлар билан белгиланади. Масалан:



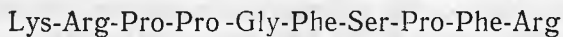
Бундай ёзув эркин α -аминогруппаси аланин қолдиғига (N-учи), эркин α -карбоксил группаси эса цистеин қолдиғига (C-учи) мансуб бўлган пептидни тасвирлайди. Шундай ёзувни ўқишда сўнги аминокислотадан ташқари барча аминокислоталар номларининг суффикси *-ил* деб ўзгартирилади. Масалан, Ala-Tyr-Leu трипептиди мана бундай деб ўқилади: аланил-тирозил-лейцин.

Турли пептидлар ва оқсилларнинг ўзига хос, яъни специфик хусусиятлари пептид занжирининг узунлигига (шунга яраша молекуляр массасига ҳам), таркибидаги аминокислоталарнинг хилга ва аминокислоталар қолдиқлари (яъни пептид асоси радикаллари R) нинг навбатланиш тартибига боғлиқдир.

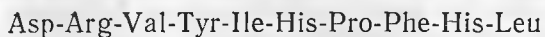
Организмда учрайдиган пептидлар билан оқсиллардаги пептид боғининг узунлиги кенг доираларда ўзгаради — аминокислота қолдиқлари иккитадан тортиб неча юз ва ҳатто неча мингтагача боради. Оқсиллар, деб аслида йигирма-ўттиз ва бундан кўра кўп аминокислоталардан иборат полипептидларни айтилади.

ОҚСИЛЛАРНИНГ АМИНОКИСЛОТАЛАР ТАРКИБИ

Бир хил узунликдаги пептидлар ҳам, агар улар аминокислоталари таркиби жиҳатидан фарқ қиладиган бўлса, ҳар хил моддалардир. Масалан, иккита декапептидни — каллидин билан ангиотензин I ни бир-бирига солиштириб кўрайлик:



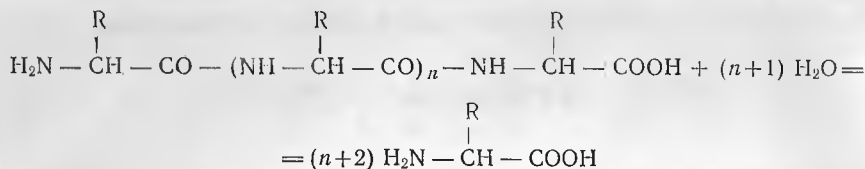
каллидин



ангиотензин I

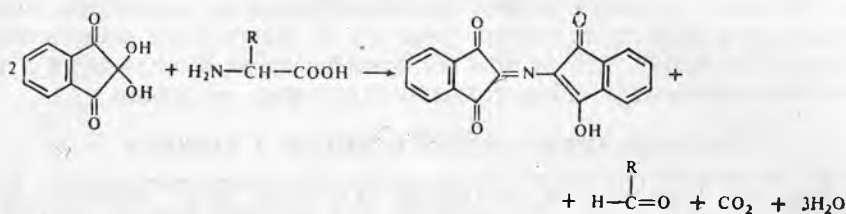
Буларнинг биринчисида лизин, глицин ва серин қолдиқлари бор, иккинчисида эса бу қолдиқлар йўқ. Шу билан бирга иккинчисида изолейцин, аспарагинат кислота ва тирозин қолдиқлари борки, булар биринчисида йўқ. Ана шу икки модда химиявий хоссалари жиҳатидан ва ҳайрон қоларли даражада биологик хоссалари жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади: каллидин маҳаллий таъсир кўрсатиб, қон томирлари тонуси ва капиллярлар ўтказувчанлигини идора этиб, ростлаб турадиган гормондир (XVIII бобга қаралсин), ангиотензин I эса физиологик жиҳатдан нейтрал, лекин бошқа бир пептид — қон босимини идора этиб борадиган ангиотензин II нинг ўтмишдошидир (XIV бобга қаралсин).

Аминокислоталар таркибини аниқлаш учун оқсиллар (пептидлар) гидролиз қилинади:



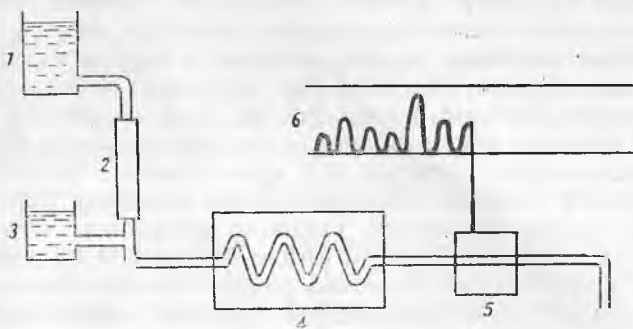
Нейтрал муҳитда бу реакция жуда секин ўтади, аммо кислоталар ва ишқорлар иштирокида тезлашади. Оқсил одатда кавшарланган ампуладаги 6 моль/л хлорид кислотада 105°C да гидролиз қилинади; мана шундай шароитларда тахминан бир кеча-кундузда батамом парчаланиб бўлади. Сўнгра гидролизат аминокислоталари ионалмашинувчи смолаларда хроматография методи билан ажратилади ва ҳар қайсиси алоҳида-алоҳида ажратиб олинади.

Хроматография маҳалида ҳосил бўладиган фракциялардаги аминокислоталарни аниқлаш учун нингидрин билан ўтказиладиган реакциядан фойдаланилади:



Бу реакцияда рангсиз нингидрин қизил-бинафша рангли маҳсулотга айланади. Рангнинг оч ёки тўқлигини ўлчаб кўриб, гидролизатдаги ҳар бир аминокислота концентрациясини ва текшириляётган оқсилдаги аминокислоталардан ҳар бирининг қолдиқлари сонини ҳисоблаб чиқиш мумкин. Ҳозирги вақтда бундай анализ автомат асбоблар — аминокислота анализаторлари ёрдамида ўтказилади (2-расм). Асбобга оқсил гидролизати солиб қўйилади, шунда бошқа ишларнинг ҳаммаси автомат равишда бажарилади. Анализ натижасини асбоб айрим аминокислоталар концентрацияларининг графиги кўринишида чиқариб беради (2-расм, 6).

Аминокислоталарнинг баъзилари оқсилларда кўпроқ, баъзилари камроқ учрайди. Масалан, глицин триптофанга қараганда 10 барабар бот-ботроқ учраб туради: оқсиллардаги ҳар бир минг аминокислота қолдиқларидан тахминан 70 таси глицин улушига, тахминан 7 таси триптофан улушига тўғри келади. Қолган аминокислоталар оқсилларда нечоғли кўп топилишига қараб оралиқ ҳолатни эгаллайди ва мана бундай қаторни ҳосил қилади: (аланин ≈ валин ≈ лейцин ≈ серин) > (глутаминат кислота ≈ глутамин ≈ лизин ≈ аргинин ≈ пролин) > (аспарагинат кислота ≈ аспарагин ≈ изолейцин ≈ треонин ≈ фенилаланин) > (тирозин ≈ цистеин ≈ метионин ≈ гистидин). 2-жадвалда баъзи оқсилларнинг аминокислоталар таркиби келтирилган.



2-расм. Аминокислоталар анализатори схемаси:

1 — элюацияловчи эритма (Узгарувчан рН ли буфер); 2 — хроматографик колонка (колонканинг юқоридаги қисмига оқсил гидролизати солиниб, кейин элюацияга киришилади); 3 — нингидрин эритмаси; 4 — сув ҳаммоми (нингидрин билан аминокислоталар реакциясини тезлаштириш учун қиздириш зарур бўлади); 5 — спектрофотометр ва ёниб борувчи мослама; 6 — хроматограмма; чизиқнинг ҳар бир чуққиси битта аминокислотага тўғри келади, чуққининг юзаси эса шу аминокислотанинг гидролизатдаги концентрациясига мутаносиб бўлади.

2 - ж а д в а л

Баъзи оқсилларнинг аминокислоталар таркиби (оқсил молекуласига тўғри келадиган аминокислота қолдиқларининг сони)

Аминокислоталар	Кортикотропин	Цитохром С	Миоглобин	Лютеинлаштирувчи гормон	Тромбин	Гликоген фосфоорилазаси
Глицин	3	13	15	10	24	48
Аланин	3	6	12	11	12	63
Валин	3	3	7	18	19	62
Лейцин	1	6	17	12	20	79
Серин	3	2	7	14	15	29
Г л у т а м и н а т кислота	4	8	14	8	12	64
Глутамин	1	3	7	8	8	31
Лизин	4	18	20	9	19	48
Аргинин	3	2	2	13	18	63
Пролин	4	4	5	23	13	36
А с п а р а г и н а т кислота	2	3	3	8	14	51
Аспарагин	0	4	8	5	14	45
Изолейцин	0	8	8	6	15	49
Треонин	0	7	4	15	11	35
Фенилаланин	3	3	7	5	9	38
Тирозин	2	5	2	6	11	36
Цистеин	0	2	0	22	6	9
Метионин	1	3	3	4	7	21
Гистидин	1	3	9	6	5	22
Триптофан	1	1	2	1	7	12
Жами	39	104	152	205	259	841

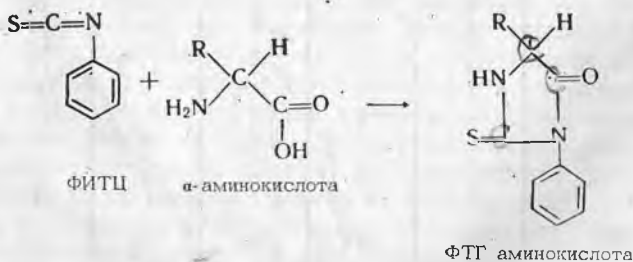
Кўпчилик оқсиллар аминокислоталари таркиби жиҳатидан бир-бирдан жуда ҳам кескин фарқ қилмайди. Бироқ, ихтисослашган баъзи оқсиллар борки, уларнинг аминокислоталари таркиби алоҳида бўлади. Масалан, бириктирувчи тўқима асосий оқсилли—коллагеннинг 1/3 қисми глицин қолдиқларидан тузилган бўлса, 1/5 қисмига яқини пролин билан оксипролинга тўғри келади. Хромосомаларда тахминан 1/3 қисми лизин билан аргинин қолдиқларидан тузилган гистонлар деган оқсиллар бор.

Тирозин билан триптофан (арзимас даражада фенилаланин ҳам) ультрабинафша нурларни ютади, бунда 280 нм даги нурлар ҳаммадан кўп ютилади. Эритмалардаги оқсиллар концентрациясини ўлчашнинг спектрофотометрик методи шунга асосланган.

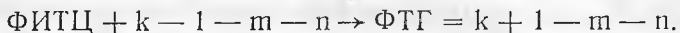
ОҚСИЛЛАРНИНГ БИРЛАМЧИ СТРУКТУРАСИ

Бирламчи структура деб аминокислота қолдиқларининг оқсилда навбатлашиб бориши тартибини (изчиллигини) айтилади. Занжирининг узунлиги ва аминокислоталарининг таркиби бир хил бўлган пептидлар ҳам ҳар хил моддалар бўлиши мумкин. Масалан, иккита аминокислота — аланин билан тирозиндан иккита дипептид: Ala-Тур ва Тур-Ala дипептидларини тузиш мумкин. Учта ҳар хил аминокислотадан бирламчи структураси ҳар хил бўлган олтига трипептид ҳосил қилса бўлади. n донга ҳар хил аминокислоталардан тузилган полипептид изомерларининг сони n элементларнинг ўрин алмашига олиш сонига тенг келади. $n = 20$ бўлганида ҳосил бўла оладиган изомерлар сони $2 \cdot 10^{18}$ бўлиб чиқади. Пептид занжири таркибида аминокислоталарнинг ҳар бири бир мартадан кўпроқ учрай олиши назарда тутилмаган бўлса, изомерлар сони ақл бовар этмайдиган бўлиб қолади. Алифбо ҳарфларидан ҳар хил жумлалар тузиш имконияти нечоғли битмас-туганмас бўлса, аминокислоталардан ҳар хил оқсиллар тузиш имконияти ҳам шу қадар битмас-туганмасдир. Бироқ тирик табиатда шу имкониятларнинг ҳаммаси ҳам юзага чиқавермайди. Тахминий ҳисобларга қараганда, инсон организмда 100 мингга яқин ҳар хил оқсиллар бор.

Оқсилнинг бирламчи структурасини фенилтиогидантоин методи ёрдамида аниқлаш мумкин. Бу метод фенилизотиоцианат (ФИТЦ) билан α -аминокислоталар реакциясига асосланган. Шу реакция натижасида аминокислоталар фенилтиогидантоинлари (ФТГ-аминокислоталар) ҳосил бўлади:



Фенилизотиоцинат эркин аминокислоталар билангина эмас, балки пептидларнинг N-учки аминокислотаси билан ҳам реакцияга киришади ва уни пептиддан ажратиб чиқаради. Масалан, $k-1-m-n$ тетрапептиди анализ қилинаётган бўлса, у ҳолда реакция қуйидагича бўлиб ўтади:

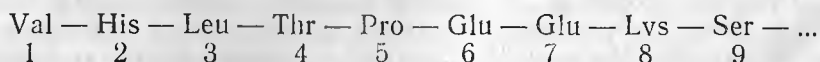


Реакциядан кейин ФТГ-к ажратиб олиниб, идентификация қилинади; фараз қилайликки у глицин фенилтиогидантини бўлиб чиқди. Текширилаётган тетрапептид тартибини энди мана бундай деб ёзишимиз мумкин: $\text{Gly} - 1 - m - n$. Сўнгра биринчи реакциядан кейин қолган трипептид $1 - m - n$ ҳам худди шу тариқа текшириб чиқилади ва иккинчи аминокислота қолдиғи (1) билиб олинади ва ҳоказо. Ана шу реакциядан фойдаланиб туриб, бир неча ўнтача аминокислота қолдиқларидан тузилган пептидларнинг бирламчи структурасини ўрганишга имкон берадиган автомат асбоблар — *секвенаторлар* яратилган. Бирмунча йирикроқ оқсил аввал фракцияларга (айрим қисмларга) ажратилиб, айрим фрагментларининг структураси, яъни тузилиши ўрганилади, кейин эса дастлабки оқсил молекуласидаги фрагментларнинг тартиби аниқлаб олинади.

Фрагментларга ажратиш методларидан бири бромциан (CNBr) ни қўлланишга асосланган. Бу модда метиониннинг карбоксил группаси билан бошқа ҳар қандай аминокислотанинг аминогруппасидан ҳосил бўлган пептид боғини танлаб узади. Бромциан билан ишлов берилганида оқсил молекуласидаги шундай боғларнинг ҳаммаси узилади ва тегишли миқдорда фрагментлар ҳосил бўлади. Фрагментларга ажратиш учун маълум пептид боғларини танлаб гидролизлайдиган баъзи ферментлар ҳам қўлланилади.

Бу текширишлар, худди уларнинг принциплари сингари, осон бўлади деб ўйлаш ярамайди: ўртача катталиқдаги оқсилнинг бирламчи структурасини ўрганиш бир неча ойга чўзиладиган ишдир. 3-расмда оқсил (фермент) — аспаргатаминотрансферазанинг Ю. А. Овчинников ва А. Е. Браунштейн лабораторияларида аниқланган бирламчи структураси кўрсатилган. Бирламчи структураси ўрганиб чиқилган оқсиллар сони ҳозирги вақтда бир ярим мингтага етиб қолди.

Бирламчи структуранинг арзимас ўзгаришлари ҳам оқсил хоссаларини анчагина ўзгартириб қўлиши мумкин. Соғлом одамлар эритроцитларида А(НbА) гемоглобин бўлади, унда аминокислоталари мана бундай тартибда жой олган фрагмент бор:



Баъзи одамларда шу гемоглобин структураси туғилишдан бошқача, одатдан ташқари бўлади: уларнинг эритроцитларида олтинчи ҳолатда глутаминат кислота ўрнига валин турадиган HbS бўла-

Ala -Pro-Pro-Ser-Val-Phe-Ala-Glu-Val-Pro-Gln-Ala-Gln-Pro-Val-Leu-Val-
 20 30
 Phe-Lys-Leu-Ile-Ala-Asp-Phe-Arg-Glu-Asp-Pro-Asp-Pro-Arg-Lys-Val-Asn-
 40 50
 Leu-Gly-Val-Gly-Ala-Tyr-Arg-Thr-Asp-Asp-Cys-Gln-Pro-Trp-Val-Leu-Pro-
 60
 Val-Val-Arg-Lys-Val-Glu-Gln-Arg-Ile-Ala-Asn-Asn-Ser-Ser-Leu-Asn-His-
 70 80
 Glu-Tyr-Leu-Pro-Ile-Leu-Gly-Leu-Ala-Glu-Phe-Arg-Thr-Cys-Ala-Ser-Arg-
 90 100
 Leu-Ala-Leu-Gly-Asp-Asp-Ser-Pro-Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Arg-Val-Gly-Gly-
 110
 Val-Gln-Ser-Leu-Gly-Gly-Thr-Gly-Ala-Leu-Arg-Ile-Gly-Ala-Glu-Phe-Leu-
 120 130
 Ala-Arg-Trp-Tyr-Asn-Gly-Thr-Asn-Asn-Lys-Asp-Thr-Pro-Val-Tyr-Val-Ser-
 140 150
 Ser-Pro-Thr-Trp-Glu-Asn-His-Asp-Gly-Val-Phe-Thr-Thr-Ala-Gly-Phe-Lys-
 160 170
 Asp-Ile-Arg-Ser-Tyr-Arg-Tyr-Trp-Asp-Thr-Glu-Lys-Arg-Gly-Leu-Asp-Leu-
 180
 Gln-Gly-Phe-Leu-Ser-Asp-Leu-Glu-Asn-Ala-Pro-Glu-Phe-Ser-Ile-Phe-Val-
 190 200
 Leu-His-Ala-Cys-Ala-His-Asn-Pro-Thr-Gly-Thr-Asp-Pro-Thr-Pro-Glu-Gln-
 210 220
 Trp-Lys-Gln-Ile-Ala-Ser-Val-Met-Lys-Arg-Arg-Phe-Leu-Phe-Pro-Phe-Phe-
 230
 Asp-Ser-Ala-Tyr-Gln-Gly-Phe-Ala-Ser-Gly-Asn-Leu-Glu-Lys-Asp-Ala-Trp-
 240 250
 Ala-Ile-Arg-Tyr-Phe-Val-Ser-Glu-Gly-Phe-Glu-Leu-Phe-Cys-Ala-Gln-Val-
 260 270
 Phe-Ser-Lys-Asn-Phe-Gly-Leu-Tyr-Asn-Glu-Arg-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Lys-
 280
 Val-Ala-Lys-Glu-Pro-Asp-Ser-Ile-Leu-Arg-Val-Leu-Ser-Gln-Met-Gln-Val-
 290 300
 Ile-Val-Arg-Val-Thr-Trp-Ser-Asn-Pro-Pro-Ala-Gln-Gly-Ala-Arg-Ile-Val-
 310 320
 Ala-Arg-Thr-Leu-Ser-Asp-Pro-Glu-Leu-Phe-His-Glu-Trp-Thr-Gly-Asn-Arg-
 330 340
 Lys-Thr-Met-Ala-Asp-Arg-Ile-Leu-Ser-Met-Arg-Ser-Glu-Leu-Arg-Ala-Arg-
 350
 Leu-Glu-Ala-Leu-Lys-Thr-Pro-Gly-Thr-Trp-Asn-His-Ile-Thr-Asp-Gln-Ile-
 360 370
 Gly-Met-Phe-Ser-Phe-Thr-Gly-Leu-Asn-Pro-Lys-Gln-Val-Glu-Tyr-Leu-Ile-
 380 390
 Asn-Glu-Lys-His-Ile-Tyr-Leu-Leu-Pro-Ser-Gly-Arg-Ile-Asn-Met-Cys-Gly-
 400
 Leu-Thr-Thr-Lys-Asn-Leu-Asp-Tyr-Val-Ala-Thr-Ser-Ile-His-Glu-Ala-Val-
 410
 Thr-Lys-Ile-Gln

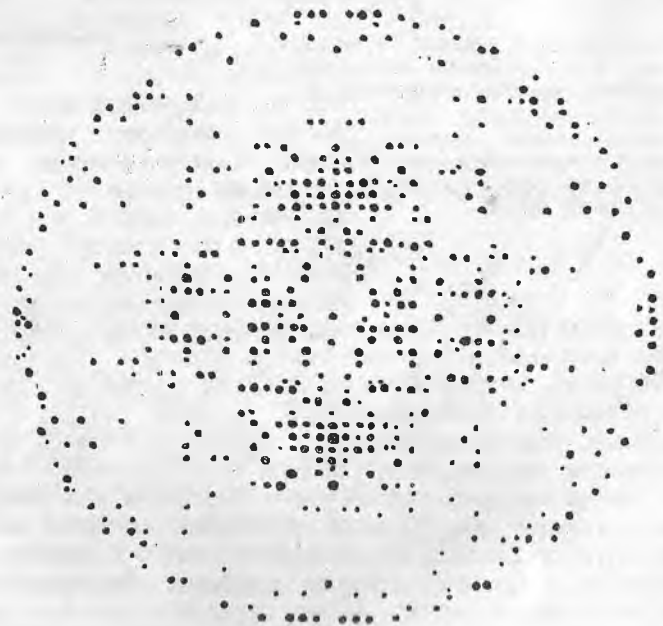
3-расм. Аспаратаминотрансферазининг бирламчи структураси.

ди. Бундай гемоглобин физик-химиявий ва биологик хоссалари жиҳатидан нормал гемоглобиндан катта фарқ қилади: ана шундай аномалия билан туғилган болалар ўроқсимон ҳужайрали анемия касаллигидан ёш гўдаклигида ўлиб кетади (бу касаллик тўғрисида мукаммалроқ маълумот олиш учун V бобга қаралсин).

Иккинчи томондан, оқсилнинг бирламчи структурасида унинг функционал хоссаларига ҳеч таъсир қилмайдиган ўзгаришлар бўлиши мумкин. Масалан, НвС олтинчи ҳолатда глутамат кислота ўрнига лизинга эга бўлган НвА нинг бир туридир; НвС ўз хоссалари жиҳатидан НвА дан ҳеч бир фарқ қилмайди ва эритроцитларида НвС бор одамлар амалда соппа-соғ бўлади.

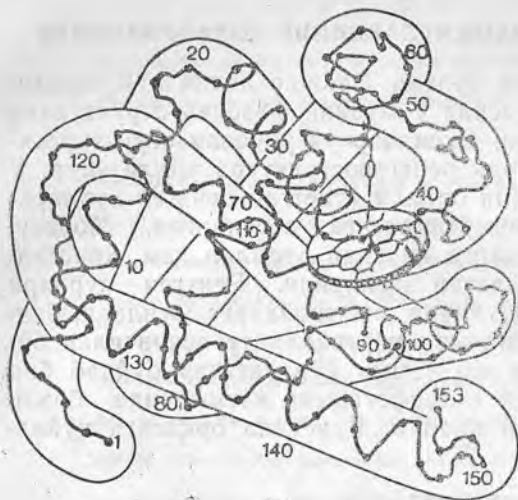
ОҚСИЛЛАРДАГИ ПЕПТИД ЗАНЖИРЛАРИНИНГ КОНФОРМАЦИЯСИ

Пептид боғ анча мулойим бўлади. Занжир ичида рўй берадиган ўзаро таъсирлар натижасида у муайян фазовий структурани (конформацияни) касб этади. Оқсиллар уч ўлчовли структурасини ўрганишнинг асосий методи рентгеноструктура анализидир. У ўрганилаётган модда кристали орқали ўтаётган рентген нурларининг дифракцияси ва интерференциясига асосланган. Молекулалар, демак, шу молекулаларга кирувчи атомлар ҳам, кристалда муқим бўлиб қолган ҳолатни эгаллайди. Рентген нурлари кристалл орқали ўтиб бораётганида электронларга ютилади, бунда шу электронлар ўзи иккиламчи тартибда нур сочувчилар бўлиб қолади. Иккиламчи нурлар ҳамма йўналишлар бўйлаб бир текис сочилиб туради, лекин интерференция натижасида баъзи йўналишларда улар зўрайиб қолади. Кристалл орқасига қўйил-



4-расм. Аспаратаминотрансфераза рентгенограммаси.

ган фотопленкада уни ишлаб, очирилганидан кейин, сочилмаган нурлар дастасидан марказда ёруғ тушиб, қорайиб қолган доғ топилади, ўша марказ атрофида ҳар хил даражада қорайган бошқа кўпгина доғлар маълум тартибда жойлашган бўлади (4-расм). Ана шу доғларнинг жойлашуви ва нечоғли қуюқлиги электронлар тўдаларининг кристалда тарқалишига боғлиқ бўлади. Электрон тўдалар атомларда бўлганлигидан доғларнинг жойлашуви анализ қилинаётган кристалдаги атомларнинг жойлашувиغا боғлиқ



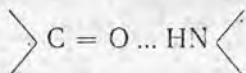
5-расм. Миоглобиннинг фазовий тузилиши: (диск — гем). Ҳар бир унинчи аминокислота қолдигининг номерлари курсатилган.

деб айтиш мумкин. Ана шундай рентгенограммаларнинг бир қанчасидан фойдаланиб туриб, кристалдаги ҳар бир атом ҳолатини, демак, оқсил молекуласидаги аминокислоталар қолдиқларининг фазода олган жойини ҳам ҳисоблаб чиқиш мумкин (5-расм).

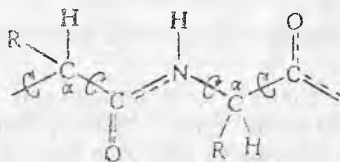
Оқсилларда пептид занжирлари конформациясининг икки даражаси — иккиламчи ва учламчи структураси тафовут қилинади.

ОҚСИЛЛАРНИНГ ИККИЛАМЧИ СТРУКТУРАСИ

Оқсилларнинг иккиламчи структураси пептид асосининг хоссаларига боғлиқ. Карбонил группа билан Н-группа ўзаро водород боғи ҳосил қилиши мумкин:



Эркин энергия минимуми пептиднинг ундаги ҳамма шу группалар водород боғи билан бирикиб турган ҳолатига тўғри келади. Бошқача айтганда, пептид водород боғлари ҳаммадан кўп, яъни максимум бўладиган конформацияни олишга интилади. Иккинчи томондан, пептид занжирининг фазода жойланиш имкониятлари шу билан чекланадики, пептид боғи қисман табиатан қўшқават бўлади ва шу сабабдан унинг атрофида айланиш ҳодисаси бўлиши мумкин эмас. Пептид группанинг кислород ва водород атомлари *транс*-ҳолатни эгаллайди. — СН — группанинг иккала боғи атрофида, аксинча айланиш ҳодисаси бемалол бўлиши мумкин:



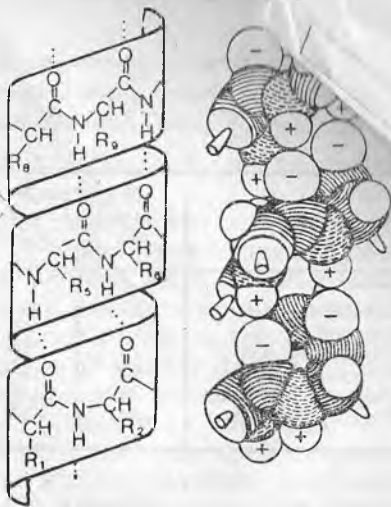
Ана шундай чекланишлар борлигидан водород боғлари ҳосил бўлишида пептид занжири ихтиёрий эмас, балки мутлақо тайинли бир конформацияни олади.

Пептид занжирлари иккиламчи структурасининг учта асосий хили маълум: α -спираль, β -структура (бурмали қават, бурмали варақ) ва бетартиб коптокча. α -Спиралда мазкур аминокислота қолдигининг NH-группаси ундан ҳисоблаганда тўртинчи қолдиқнинг CO-группаси билан ўзаро таъсир қилади. Натижада, пептид асоси ҳар бир ўрамига 3,6 аминокислота қолдиги тўғри келадиган спираль ҳосил қилади. Водород боғлари спираль ўқи бўйлаб йўналиб унинг ўрамларини бирлаштириб туради (6-расм). Бурмали қават (β -структура) да пептид боғлари бир-бирига параллель ҳолда бир қават бўлиб жойлашади ва қатқат қилиб тахланган вараққа ўхшаш шаклни ҳосил қилади (7-расм). Бу қават иккита ёки бундан кўп пептид занжирларидан ҳосил бўлиши мумкин, қаватдаги қўш занжирлар N-учлари билан қарама-қарши томонга (антипараллель) ёки бир томонга (параллель) қараб туради.

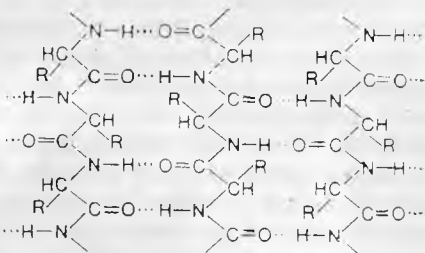
Аминокислоталар α -спираллар ёки β -структуралар ҳосил бўлишида қатнаша олиш хусусияти жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади: пролин, аспарагин, тирозин, глицин α -спираллар таркибида; глутаминат кислота, пролин, аспарагин, гистидин, лизин, серин β -структура таркибида камдан-кам учрайди.

α -Спираллар билан β -структураларнинг турли оқсиллардаги миқдори бир хил эмас (3-жадвал). Жадвалдан кўриш мумкин бўлганидек, пептид занжирининг ҳаммаси ҳам спираль ёки β -структура тарзига кирмайди. Баъзи жойлари қандай бўлмасин бирор мунтазам, фазода даврий тузилишга эга бўлмайди, буларни бетартиб коптокча, деб айтилади.

Бироқ ҳар бир оқсилда бундай жойлар ўзининг муқим бир конформациясига эга бўлади, ўша жой аминокислоталарининг таркиби, шунингдек «бетартиб коптокча»ни ўраб турган қўшни соҳаларнинг иккиламчи ва учламчи структураси шу конформацияни



6-расм. α -Спираль. Чапда схемаси ўнгда молекуллар модели. Моделида водород боғлари билан бириккан водород ва кислород атомлари тегишлича «+» ва «-» ишоралари билан белгиланган.



7-расм. Қатма-қат қават (β -структура).

Оқсилларда α -спираллар билан β -структураларнинг учраши (α -спираллар билан β -структураларга кирадиган аминокислоталар сон, оқсилдаги умумий аминокислоталар сонига нисбатан % ҳисобида)

Оқсил	α -Спираллар	β -Структуралар	Оқсил	α -Спираллар	β -Структуралар
Химотрипсин, трипсин	14	45	Лизоцим	40	12
Карбоангидраза	20	37	Лактатдегидрогеназа	45	20
Тубулин	22	30	Инсулин	52	6
Рибонуклеаза	26	35	Миоглобин	80	0
Карбоксипептидаза	38	17	Тропомозин	100	0

белгилаб беради. Шундай бўлса-да, бетартиб коптокча соҳаларида пептид занжири нисбатан осон букилиши, конформациясини ўзгартириши мумкин, ваҳоланки, спираллар ва бурмали қатлам етарлича пишиқ структуралардир.

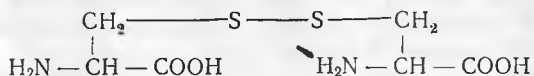
ГЛОБУЛЯР ОҚСИЛЛАРНИНГ УЧЛАМЧИ СТРУКТУРАСИ

Молекуласининг шакли ва фазовий структурасининг хусусиятлари жиҳатидан оқсиллар икки гурпуага бўлинади — *глобуляр* ва *фибрилляр* оқсиллар. Глобуляр оқсилларнинг шакли калта ва узун ўқларининг нисбати 1 : 50 гача борадиган сферик ёки эллипсоид шаклга яқин. Фибрилляр оқсилларнинг молекулалари чўзиқ шаклда бўлиб, кўп молекулали ипсимон агрегатларни — *фибриллаларни* ҳосил қилиши мумкин. Фибрилляр оқсиллар асосан таянч функциясини бажариб, тўқималарнинг мустаҳкамлигини таъминлаб боради; глобуляр оқсиллар функцияларига кўра беқиёс даражада хилма-хилдир. Бу гурпуа оқсиллари физик-химиявий хоссалари жиҳатидан ҳам бир-биридан катта фарқ қилади. Фибрилляр оқсиллар тузилишининг хусусиятлари ва хоссалари шу бобнинг кейинги бўлимларидан бирида батафсилроқ тасвирланган.

Глобуляр оқсилларнинг учламчи структураси α -спираллар, β -структуралар ва даврийлиги йўқ структура қисмлари бор пептид занжирининг қўшимча равишда тахланиши йўли билан ҳосил бўлади. Бу аввало аминокислоталар ён гурпалари ўртасидаги ўзаро таъсирлар натижасида рўй беради. Учламчи структура ҳосил бўлишида бўш, яъни кучсиз боғлар (водород боғлари, ионли, гидрофоб боғлар) билан дисульфид боғлар асосий ролни ўйнайди.

Дисульфид боғ цистеиннинг сульфгидрил (тиол) гурпалари ҳисобига юзага келади. Эркин цистеиннинг икки молекуласи ўр-

тасидаги дисульфид боғнинг туташуви натижасида ҳосил бўлган бирикма *цистин* деб аталади:



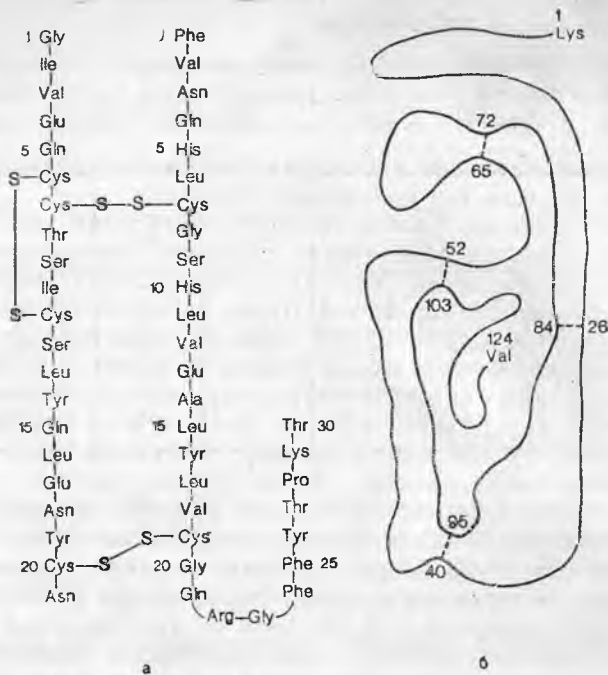
Пептид занжирларининг дисульфид боғ билан бириккан цистеин қолдиқлари яримцистин қолдиқлар дейилади.

Дисульфид боғлар ҳосил бўлиши шунга олиб келадики, пептиднинг бир-биридан олис турган соҳалари яқинлашиб, қўзғалмас, муқим бўлиб олади. Масалан, рибонуклеаза молекуласида тўртта дисульфид боғлар бўлиб, булар саккизта яримцистин қолдиқларни жуфт-жуфтдан қилиб шундай бириктирадики, муқим бўлиб олган қовузлоқлар ҳосил бўлади (8-расм). Дисульфид боғлар, масалан, инсулиндаги сингари, ҳар хил полипептид занжирлари орасида ҳам бўлиши мумкин (8-расм, *a* га қаралсин).

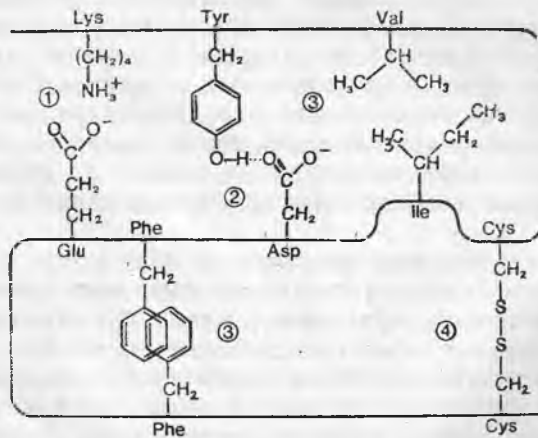
Дисульфид боғлар қайтарувчилар таъсирида осон емирилиб, SH-группалар ҳосил қилади. Жуда кўп оқсилларда дисульфид боғлар бор, лекин ҳамма оқсилларда ҳам бўлавермайди. Чунончи, миоглобин билан гемоглобинда бундай боғлар йўқ.

Учламчи структура ҳосил бўлишида ковалент дисульфид боғдан ташқари аминокислоталарнинг радикаллари ўртасидаги ноковалент ўзаро таъсирлар ҳам иштирок этади. Оқсиллар таркибига кирадиган аминокислоталар радикаллариининг физик-химиявий хоссалари жиҳатидан фарқ қилади. Қутблимас (гидрофоб) радикаллари бор аминокислоталар ўртасида гидрофоб ўзаро таъсирлар бўлиши мумкин; қутбли радикаллар ўртасида водород боғлари, зарядланган қутбли радикаллар ўртасида эса ион боғлари юзага келади (9-расм). Мана шу боғларнинг ҳаммаси бўш (кучсиз) боғлар жумласига киради: сув муҳитида уларнинг энергияси молекулаларнинг уй температурасидаги иссиқлик ҳаракати энергиясидан айтарли даражада ортиқ бўлмайди, шу сабабдан уларнинг ҳосил бўлиши ва емирилиши — осонлик билан қайтадиган процесслардир. Аминокислоталар хоссаларининг хилма-хиллиги пептид занжирлари бирламчи структурасидаги фарқлар бирга қўшилиб, учламчи структура даражасида битмас-туганмас миқдорда ҳар хил конформациялар бўла олишини мумкин қилиб қўяди.

Аминокислота қолдиқлари ўртасида кўпдан-кўп бўш боғлар юзага келиши натижасида пептид занжирининг ҳамма қисмлари бир-бирига нисбатан қўзғалмас, муқим бўлиб қолади ва зич структура — *глобула* ҳосил қилади. Бунда қутблимас (гидрофоб) аминокислоталарнинг талайгина қисми глобуланинг ички муҳитларида ботиб турадиган бўлади, ҳолбуки қутбли (гидрофил) аминокислоталар асосан глобула юзасидан жой олиб, сув фазасига тақалиб туради (4-жадвал). Аминокислоталарнинг шу тариқа тақсимланиши асосан сув хоссаларига боғлиқ. Сув молекулалари қутбли бўлиб, бир-бири билан ҳам, бошқа қутбли молеку-



8-расм. Инсулин (а) ва рибонуклеаза (б) молекулаларида дисульфид боғларнинг жойлашуви.



9-расм. Оқсиллар учламчи структурасини барқарорлаштирадиган боғлар:

1 — ион боғлари; 2 — водород боғлари; 3 — гидрофоб боғлар; 4 — дисульфид боғлари.

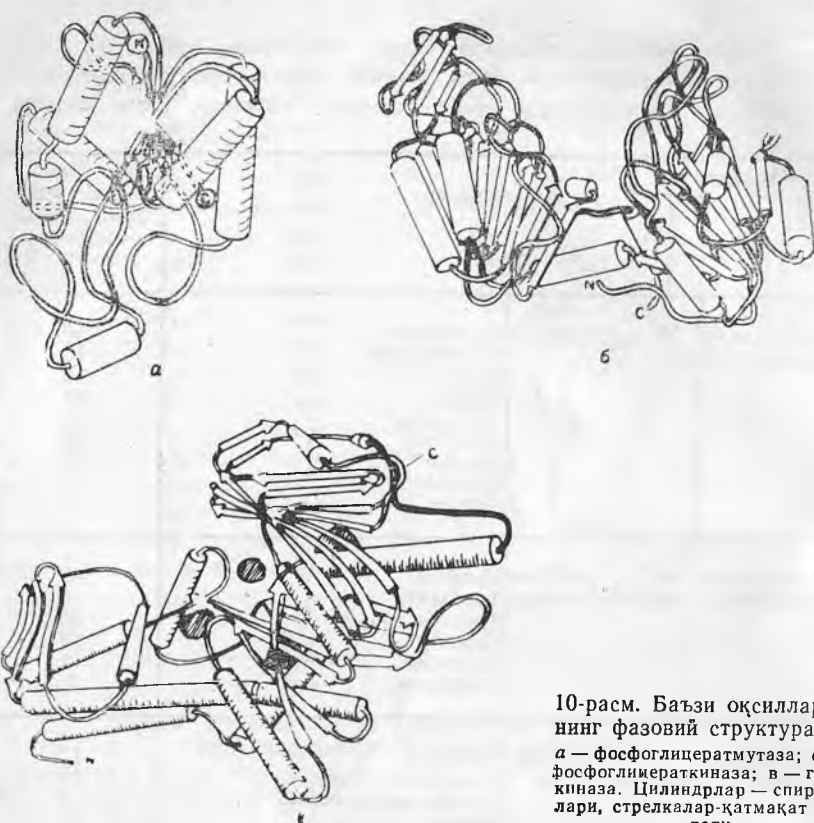
Турли аминокислоталарнинг оқсил глобуласида жойлашуви (аминокислоталарнинг жой олиш тартиби радикаллари гидрофоблиги камайиб ёки гидрофиллиги ортиб боришига тахминан тўғри келади)

Аминокислоталар		Ботиб тура- диган амино- кислоталар улуши, %
Радикаллари аминокислоталар	қутблмас Изолейцин Фенилаланин Валин Лейцин Триптофан Метионин Алаанин Глицин Пролин	60 50 54 45 27 40 38 36 18
Радикаллари зарядланмаган	қутбли аминокислоталар Цистеин Тирозин Треонин Серин Глутамин Аспарагин	48 15 23 22 12 7
Радикаллари зарядчанган	қутбли аминокислоталар Гистидин Глутаминат кислота Аспарагинат кислота Лизин Аргинин	17 18 15 3 1

лалар билан ҳам водород боғлари ҳосил қилади (молекулалар гидратацияси). Қутблмас молекулалар гидратацияланмайди. Иккинчи томондан, қутблмас молекуланинг сув молекулалари муҳитига ўтиши сув молекулалари ўртасидаги водород боғларининг узилишини талаб қилади. Шу сабабдан сув фазаси билан қутблмас фаза ўртасидаги айиргич юзани кичрайтиришга интиладиган кучлар юзага келадики, худди шу нарса қутблмас молекулаларнинг бирикишига, оқсиллар мисолида эса гидрофоб радикалларнинг сув муҳитидан глобула ичига «итарилиб ўтишига» олиб келади.

Цистеин қолдиқлари, гарчи гидрофилъ бўлса-да, буларда ҳам ботиб турадиганларининг улуши катта: бу уларнинг кўпчилиги дисульфид боғлар ҳосил бўлишида иштирок этишига боғлиқ.

Фазовий жойланиши характерини пептид занжирининг амино-



10-расм. Баъзи оқсилларнинг фазовий структураси: а — фосфоглицератмутаза; б — фосфоглицераткиназа; в — гексокиназа. Цилиндрлар — спираллари, стрелкалар-қатмақат қавати.

кислоталар таркиби ва ундаги аминокислоталарнинг галланиб бориши белгилаб беради. Модомики, шундай экан, пептид занжирининг конформацияси (фазовий структура), худди бирламчи структура сингари, мазкур оқсилнинг ўзига хос характеристикасидир. Ҳозирги вақтга келиб неча ўнлаб ҳар хил оқсилларнинг фазовий структураси ўрганиб чиқилган. Бунга баъзи мисоллар 10-расмда келтирилган.

Оқсил глобуласи мутлақо қаттиқ структура эмас: пептид занжирларининг қисмлари бир-бирига нисбатан маълум чегараларгача қайтар ҳаракат қилиб, баъзи бир бўш боғлар узилиши ва янгидан ҳосил бўлиши мумкин. Эритмадаги молекуланинг турли қисмлари гўё дапқир-дапқир уриб туради. Бундай ўзгаришларнинг пептид занжири айрим қисмларининг иссиқлик (броунча) ҳаракати, деб қараш мумкин. Булар молекула конформациясининг асосий шакли-шамойилини, худди кристалдаги атомларнинг иссиқлик тебранишлари кристал суюқланишга бошлайдиган даражада температура юқори бўлмаса, ўзгартира олмаганидек, бузмайди.

Оқсил молекулалари бошқа молекулалар билан ўзаро таъсир қилганида ҳам уларнинг конформацияси бироз ўзгаради. Масалан, кислородни ўзига бириктириб олган гемоглобин конформацияси кислороди йўқ гемоглобин конформациясидан бироз фарқ қилади. Глобулада аминокислоталар ҳам пептид боғлари, ҳам бир талай бошқача боғлар ёрдамида бир-бири билан бириккан бўлгани учун оқсил молекуласи кооператив хоссаларга эга бўлади, яъни таъсиротга яхлит, бир бутун тузилма тариқасида жавоб беради: молекуланинг бирор қисмида юзага келган ўзгариш барча бошқа қисмларида ўзгаришлар бўлишига олиб келади. Буни резина коптокнинг бирор жойига босиб кўрилганида шакли ўзгариб туришига қиёс қилиш мумкин (11-расм). Оқсилларнинг конформацион ўзгаришлари уларнинг тирик ҳужайрадаги функцияларини адо этиб боришида муҳим аҳамиятга эга.



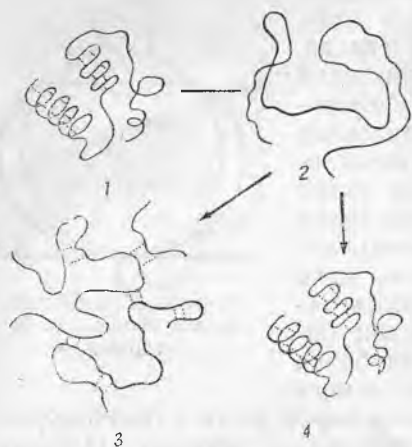
11-расм. Копток шаклининг кооператив ўзгариши.

ОҚСИЛЛАР ДЕНАТУРАЦИЯСИ

Оқсил молекуласининг фазовий структурасини барқарор қилиб турган боғларнинг кўпгина қисми узилганида пептид занжирининг батартиб, ҳар бир оқсил учун ўзига хос бўлган конформацияси бузилиб, молекуланинг ҳаммаси ёки каттагина қисми тартибсиз тасодифий бир коптокча шаклига киради (шу маънода тасодифийки, мазкур оқсилнинг ҳар бир молекуласи конформацияси жиҳатидан бошқа ҳамма молекулалардан бошқача бўлади).

Оқсилнинг шу хилдаги ўзгаришини *денатурация*, дейилади. 60—80°C гача қиздириш ёки оқсиллардаги ковалентмас боғларни емирувчи омилларни таъсир эттириш йўли билан денатурацияни юзага келтириш мумкин. Денатурация фазаларнинг айирғич юзаларида бир қанча органик бирикмалар — спиртлар, феноллар ва бошқалар таъсирида кислотали, ёки аксинча, ишқорий муҳитларда юзага чиқади, денатурация учун аксари мочевина ёки гуанидинхлорид қўлланилади. Бу моддаларнинг ҳаммаси пептид асосининг аминокислоталари ёки карбонил группалари билан ва аминокислоталар радикалларининг баъзи группалари билан водород боғлари ҳосил қилиб, бунинг эвазига оқсилдаги ўз ички водород боғларини йўқотади, шунга кўра иккиламчи ва учламчи структуралар ўзгаради.

Денатурация, одатда, оқсил эрувчанлиги камайиши билан бирга давом этиб боради; айни вақтда кўпинча «ивиб қолган оқсил» чўкмаси ҳосил бўлади, лекин эритмада оқсил концентратияси етарлича катта бўлса, у вақтда эритманинг бутун массаси «ивиб қолади», товуқ тухуми пиширилганида ана шундай бўлади. Денатурацияда оқсилларнинг биологик активлиги йўқолиб кета-



12-расм. Оқсиллар денатурацияси ва ренативацияси:

1 — табиий ҳолдаги оқсил; 2 — қиздирилганда занжирининг ичидagi кучсиз боғлар узилади; 3 — тез совутилганда занжир ичидagi боғлари ҳам, занжирлар орасидаги боғлари ҳам тартибсиз ҳолда ҳосил бўлади.

ди. Антисептик тариқасида фенолнинг сувдаги эритмасини (карбол кислотани) қўлланиш шунга асосланган.

Оқсиллар фазовий структура-сининг лабиллиги ва хилма-хил таъсирлардан уларнинг денатурацияга учраш эҳтимоли кўплиги оқсилларни ажратиб олиш ва ўрганишда, шунингдек медицина ва саноатда улардан фойдаланишда каттагина қийинчиликларни туғдиради.

Қиздириш йўли билан денатурацияланган оқсил эритмаси аста-секин совутилганда маълум шароитларда дастлабки (табиий, натив) конформация аслига келиб қолади — *ренативация* рўй беради (12-расм, 4). Бу — пептид занжирининг фазода жойланиш характери оқсилнинг бирламчи структурасига боғлиқ эканини

тасдиқлайди. Оқсил натив конформациясининг ҳосил бўлиш жараёни ўз-ўзидан юзага чиқадиган жараёнدير, яъни бу конформация молекула эркин энергиясининг минимумига мос келади. Оқсилнинг фазовий структураси пептид занжирларидаги аминокислоталарнинг тартиби билан кодланган, деб айтиш мумкин. Бунинг маъноси шуки, аминокислоталарининг навбатлашиб бориши жиҳатидан бир-бирига ўхшаш полипептидлар (масалан, миоглобиннинг пептид занжирлари) конформацияси ҳам ўхшаш бўлиб қолади. Лекин бунинг аксича бўлади, яъни конформацияси ўхшаш оқсилларнинг бирламчи структураси ҳам ўхшаш бўлади, деб айтиш хато бўлур эди. Бир хил ёки деярли бир хил коонформацияга эга оқсиллар бирламчи структураси жиҳатидан бир-биридан катта фарқ қилиши мумкин. Масалан, миоглобин, гемоглобиннинг α -протомерлари билан β -протомерлари деярли бир хил конформацияга эга (5-расмга қаралсин), лекин уларнинг бирламчи структураси бир-биридан катта фарқ қилади: тахминан 70 фоиз аминокислоталар жойланишига кўра, бир-бирига мос келмайди. Бироқ мос келмайдиган аминокислоталар бундай ҳолларда, одатда, ён занжирларининг физик-химиявий хоссалари жиҳатидан бир-бирига ўхшаш бўлади.

ОДДИЙ ВА МУРАККАБ ОҚСИЛЛАР

Талайгина оқсилларда пептид занжирларидан ташқари табиятан аминокислоталарга кирмайдиган таркибий қисм бўлади, — простетик группа деб шунини айтилади. Бундай оқсиллар фақат

аминокислоталардан тузилган оддий оқсиллардан фарқ к мураккаб оқсиллар деб аталади.¹

Простетик группа табиатан ҳар хил моддалардан иборат бу-лиши мумкин (5-жадвал). 5-жадвалда кўрсатилган оқсилларнинг сўнгги уч группаси (протеогликанлар, липопротеинлар, нуклеопротейнлар), булар энди оқсиллардан кўра кўпроқ молекулалардан устун структуралар, мураккаб таркиб ва тузилишга эга бўлган ҳужайра ичи органеллаларидир (III, X, XVIII бобларга қаралсин).

5 - ж а д в а л

Баъзи мураккаб оқсиллар

Синфи	Простетик группаси	Синфи	Простетик группаси
Металлопротеинлар Фосфопротеинлар Гемопро-теинлар Флавопротейнлар Гликопротеинлар	Металл ионлари H ₃ PO ₄ Гем Флавиноуклеотидлар Моносахаридлар, олигосахаридлар	Липопротеинлар	Триацилглицеринлар ва мураккаб липидлар
Протеогликанлар (мукопротеинлар)	Гликозамингликанлар (мукополисахаридлар)	Нуклеопротеинлар: рибонуклео-протейнлар (рибосомалар, информосомалар), дезоксири-бонуклеопротейнлар (хроматин)	РНК ДНК-

Пептид занжирлари билан простетик группа орасидаги боғлар ковалент боғлар бўлиши ҳам, ковалентмас боғлар бўлиши ҳам мумкин. Масалан, фосфопротеинларда серин ёки треонин қолдиқларининг гидроксил группаларига мураккаб эфир боғлари билан боғланган фосфат қолдиқлари бор. Миоглобин билан гемоглобин простетик группаси (гем) фақат ковалентмас боғлар билангина оқсил қисмига бириккан.

Мураккаб оқсил (холопротеин) оқсил қисми (апопротеин) ва простетик группага диссоциланиши мумкин:

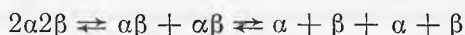


Бу реакция мувозанати кўпинча, айниқса, пептид билан простетик группа ўртасида ковалент боғлар бўлганида анча чапга сурилган бўлади. Бошқа ҳолларда холопротеиннинг диссоциланиш маҳсулотлари асосан мувозанат ҳолатида бўлиши мумкин.

¹ Адабиётда, асосан эски адабиётда, мураккаб оқсиллар баъзан протейнлар (нуклеопротейнлар, гликопротейнлар ва ҳоказо) деб аталади.

ОҚСИЛЛАРНИНГ ТЎРТЛАМЧИ СТРУКТУРАСИ

Кўпгина оқсиллар ковалентмас боғлар билан бир-бирига бириккан иккита ёки бундан кўра кўпроқ пептид занжирларидан тузилгандир. Ана шундай оқсиллар муҳитдаги унча катта бўлмаган ўзгаришлар пайтида, масалан, озгина кислота, ишқор, гидрoфоб моддалар қўшилганида, совутилганида, шунингдек денатурацияловчи омиллар таъсир эттирилганида ўзларини ҳосил қилган пептид занжирларига парчаланиши мумкин. Бунга эритроцитларнинг асосий оқсили — гемоглобин (Hb) мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин. У тўртта пептид занжиридан — иккита α занжир ва иккита β занжирдан тузилган. Тетрамер Hb тузилиши $2\alpha 2\beta$ формуласи билан тасвирланади. Юқорида кўрсатилган йўллар билан таъсир ўтказилганида тетрамер гемоглобин аввал иккита димерга, кейин эса мономерлар (протомерлар) га ҳам парчаланади:



$\alpha\alpha$ ва $\beta\beta$ димерлари ҳам ҳосил бўлиши мумкин. Димерлар билан протомерларни оқсил суббирликлари дейилади; протомерлар энг кичик суббирликлардир. Диссоциани юзага келтирган агентни эритмадан чиқариб ташланса, суббирликлар бирикиб, яна тетрамер молекулани ҳосил қилади, яъни гемоглобин молекулалари ўз-ўзидан қайтадан йиғилади.

Молекулалари худди гемоглобинга ўхшаб бир нечта полипептид занжирларидан (аслида кичикроқ бўладиган бир нечта оқсиллардан) тузилган оқсиллар олигомер оқсиллар деб аталади. Протомерлар сони, уларнинг бирикиш усули ва фазода бир-бирига nisбатан жойлашиш тартиби *оқсилнинг тўртламчи структураси* дейилади.

Молекуляр массаси 50 000 дан ортиқ оқсиллар ҳамиша деярли олигомер оқсиллар бўлади. Олигомер оқсиллардаги протомерлар сони аксари ўнtagача боради, лекин анча кўп бўлиши ҳам мумкин; димерлар билан тетрамерлар ҳаммадан кўп учрайди. Протомерлар бир-бирига ўхшаш бўлиши ҳам, ҳар хил бў-

б - ж а д в а л

Базии олигомер оқсиллардаги протомерлар сони

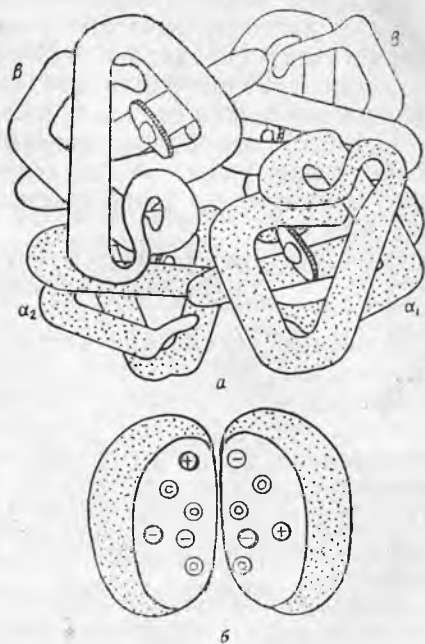
Оқсил	Протомерлар сони*	Оқсил	Протомерлар сони*
Гексокиназа	2	Серин-треонин-дегидратаза	1 + 1
Оқсил S-100	3	XIIa қон ивиш омили	2 + 2
Пируваткиназа	4	Гемоглобин	2 + 2
Глутаматдегидрогеназа	6	Миозин	2 + 4
Изоцитратдегидрогеназа	8	Тропонин	1+1+1
Ферритин	24	РНК-Полимераза 1	1+1+1+1-2+2

лиши ҳам мумкин (6-жадвал. Баъзи олигомер оқсилларнинг ҳужайра шароитларидаги диссоциация мувозанати шундайки, ҳужайрада олигомер ва унинг суббирликлари қиёс қилса бўладиган миқдорларда бўлади. Оқсилнинг тўртламчи структураси ҳам, ҳамма даражалардаги бошқа структуралари сингари, мазкур оқсилнинг жуда ҳам ўзига хос уникал характеристикасидир.

ПРОТОМЕРЛАРНИНГ КОМПЛЕМЕНТАРЛИГИ

Протомерлар гидрофоб, ион. водород боғлари ҳосил бўлиши натижасида бир-бири билан бирикади. Айни вақтда протомерлар ўз юзасининг ҳар қандай қисми билан ўзаро таъсир қилмасдан, балки маълум бир қисми билан (контакт юзаси билан) ўзаро таъсир қилади. Ўзаро таъсир қиладиган ҳар қайси контакт қисмлар жуфти орасида неча ўнлаб боғлар ҳосил бўлади.

Ўз-ўзидан йиғилиб бунёд бўлиш процесси юқори даражада специфик бўлиши билан ажралиб туради. Эритмада гемоглобин протомерлари билан бир қаторда бошқа оқсиллар ҳам бўлса, булар гемоглобин протомерлари билан бирикмалар ҳосил қилмайди. Мазкур оқсил протомерлари фақат бир-бири билан бириккадиган маҳалда бир-бирини «топиб», «таниб» қолади. Протомерларнинг бир-бирини бўлиб, таниб олиши контакт юзаларининг алоҳида тузилишига боғлиқ. Контакт юзаларда талайгина гидрофоб аминокислота қолдиқлари бўлиб, булар протомерлар бир-бирига бирикканида олигомер оқсилнинг гидрофоб ядросини ҳосил қилади. Айни вақтда боғлар ҳосил қиладиган группаларнинг битта протомерда олган жойи уларнинг бошқа протомерда олган жойига мос келади (13-расм). Бирор юзада дўнг бўлса, бошқа юзанинг тегишли жойида чуқурча бўлади, контакт маҳалида дўнг шу чуқурчага кириб туради; ҳар хил номдаги зарядлар билан зарядланган ион группалари ёки водород боғлари ҳосил қила оладиган группалар ё бўлмаса юзаларнинг гидрофоб қисмлари контакт маҳалида шунга яраша мос келадиган бўлиб қолади. Ана шу хилдаги юзаларни *комплементар* юзалар, дейилади:



13-расм. Гемоглобиннинг тўртламчи структураси:

а — гемоглобин молекуласининг модели, ҳар бир протомерда гем бор/диск шаклида тасвирланган; б — протомерлар тақаладиган юзаларининг комплементарлик схемаси.

улар худди калит қулфга тушганидек бир-бирига тўғри келади. Ҳар бир протомер печа ўнлаб нуқталарда бошқа протомер билан ўзаро таъсир қилади; бу нотўғри, хато бирикиш амалда бўлмайди деган маънони билдиради (олигомернинг нотўғри йўналишда бўлиши ёки бошқа оқсиллар билан бирикиши).

Организмдаги барча биохимиявий процессларнинг асосида молекулалар (оқсил молекулаларидан ҳам бошқа молекулалар)нинг комплементар ўзаро таъсири ётади.

МОЛЕКУЛАЛАРДАН УСТУН СТРУКТУРАЛАРНИНГ ЎЗ-ЎЗИДАН ЙИГИЛИБ, БУЊЕДГА ҚЕЛИШИ

Олигомер оқсилларни қатъий маънода айтиладиган бўлса, молекулалар, деб бўлмайди: улар кўпроқ молекулалар билан рибосомалар, хромосомалар, мембраналар ва бошқалар сингари ҳужайра органеллалари ўртасида оралиқ ҳолатни эгаллайдиган молекулалар усти структураларидир. Шундай қилиб, бу ўринда материя ҳаракатининг биологик шакли учун характерли бўлган структура ва хоссалар қандай химиявий ва физик-химиявий хоссалар асосида юзага келишини тушуниб олиш учун йўл очилиб қолади.

Ҳужайра органеллаларининг ўз-ўзидан йиғилишига мисол тариқасида оддий структура—микронайчаларнинг ўз-ўзидан йиғилиб бунёдга келишини кўриб чиқайлик. Бу ҳужайра органеллалари ташқи диаметри 24 нм ва ички диаметри 15 нм келадиган ичи кавак узун цилиндрлардир; деворларининг қалинлиги 5 нм. Кўпчилик ҳужайралардаги микронайчаларнинг узунлиги бир неча микрометрни ташкил этади, лекин нерв ҳужайралари аксонларига у бир неча сантиметрга етади. Микронайчалар ҳамма ҳужайраларда бўлади, шу билан бирга тинмай янгиланиб туради; гоҳ парчаланиб, гоҳ янгидан яна пайдо бўлиб туради. Улар ҳужайранинг цитоскелети ҳосил бўлиши ва ҳужайра шакли сақланиб боришида, моддаларнинг ҳужайра ичида ташилишида, ҳужайра бўлинаётган маҳалда хромосомаларнинг ҳаракатланишида (митотик урчуқ асосан микронайчалардан тузилган), ҳужайра қисмларининг жойини ўзгартиришида иштирок этади.

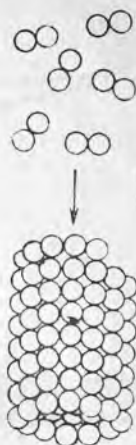
Микронайчалар тубулин деган оқсилдан тузилган; бу иккита ҳар хил протомердан ташкил топган димер оқсил бўлиб, молекуляр массаси 111 500 га боради. Тубулинни баъзи тўқималардан бирмунча осонлик билан соф ҳолда ажратиш олма бўлади. Тубулин эритмасига магний тузи (Mg^{2+} ионлари) қўшиладиган бўлса, бу ҳолда микронайчалар ҳосил бўла бошлайди (14-расм). Найча учки томонларига димерлар келиб бирикиши натижасида узайиб боради; пайчанинг ҳар бир ҳалқасида 13 та протомер бўлади, бирикиб бориш тартиби эса тегишли контакт қисмлар бор-йўқлиги билан белгиланади. Микронайчаларнинг ўсиб бориши ёки, аксинча, парчаланишини махсус усул-амаллар ёрдами билан тирик ҳужайрада ҳам кузатса бўлади.

Микронайчани тўртламчи структурали оқсил деб ҳам, ҳу-

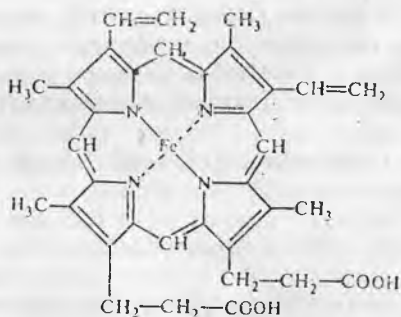
жайра органелласи деб ҳам қараш мумкин. Кейинги бобларда бирмунча мураккаб структура-лар — рибосомалар (III боб), мембраналар (VII боб) нинг ўз-ўзидан йиғилиб, бунёдга келиши тасвирлан-ган.

ПРОТОМЕРЛАР КОНФОРМАЦИЯСИНИНГ КООПЕРАТИВ ЎЗГАРИШЛАРИ

Олигомер оқсилларнинг алоҳида бир хоссалари борки, бундай хоссалар тўртламчи структурага эга бўлмайдиган оқсилларда йўқ. Буни, мускуллар оқ-сили миоглобин билан эритроцитлар оқили гемо-глобинни бир-бирига солиштириб чиқиб, кўриш мум-кин. Миоглобин билан гемоглобин протомерлари-нинг иккиламчи ва учламчи структуралари бир-би-рига жуда ўхшаш (5-расм билан 13-расмни солиш-тириб кўринг). Бу оқсилларнинг иккаласи ҳам гемо-протейнлар бўлиб, организмда кислородни қайтар равишда бириктириб олиш хусусиятига асосланган функцияларни бажаради. Бу оқсилларнинг протес-тик группаси—гем ясси молекула бўлиб, унда тўртта пиррол цикли ва булар билан бириккан темир атоми бор:

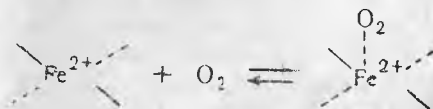


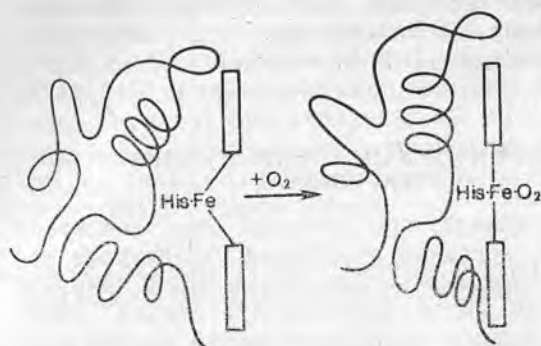
14-расм. Мик-ронайчалар-нинг тубулин димерлари-дан ўз-ўзи-ни йиғиши.



гем (ферропротопорфирин)

Гем пиррол цикллр билан аминокислоталарнинг гидрофоб радикаллари орасидаги гидрофоб боғлар билан оқсил қисмига (глобинга) бирикади. Бундан ташқари, глобиндаги гистидин қол-диқларидан бирининг имидазол ҳалқаси билан темир атоми ўр-тасида уйғунлаштирувчи боғ бор. Яна битта уйғунлаштирувчи боғ ҳисобига темир атомига кислород молекуласи бирикиб, окси-миоглобин ёки оксигемоглобин ҳосил бўлиши мумкин; бунда те-мир валентлиги ўзгармайди:

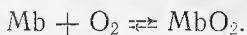




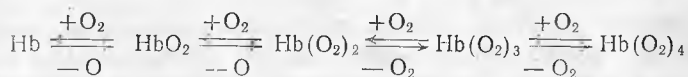
15-расм. Кислород билан бирикнишда миоглобин ва гемоглобин протомерлари конформациясининг ўзгариши.

Гемнинг пиррол ҳалқалари бир текисликда жойлашган, ҳолбуки темир атоми шу текисликдан сал чиқиб туради (15-расм). Кислород келиб бирикиши гем молекуласини «тўғрилаб қўяди»: темир пиррол ҳалқалар текислигига ўтади. Темир пептид занжиридаги гистидин қолдиғи билан бирикканлигидан пептид занжирининг ўша қисми ҳам сурилиб қолади, яъни оқсил конформацияси бир қадар ўзгаради. Шундай қилиб, кислород бирикиши фазовий структура ўзгариши билан бирга давом этиб боради. Шу жиҳатдан олганда, миоглобин билан гемоглобин бир хил, аммо улар конформацияси ўзгариб қолишининг оқибатлари ҳар хил бўлади.

Қуйидаги схема миоглобин (Mb) нинг оксимиоглобинга айланишини акс эттиради:



Гемоглобинда тўртта протомер бор, буларнинг ҳар бири гемга эга бўлиб, кислород бириктириб олиши мумкин:



Биринчи O_2 молекуласи ўзи бириккан протомер конформациясини ўзгартиради. Бу протомер талайгина боғлар орқали бошқа протомерлар билан бириккан бўлгани учун бошқа протомерларнинг конформацияси ҳам ўзгаради. Ана шу ҳодиса *протомерлар конформацияси ўзгаришининг кооперативлиги* деб аталади. Конформация ўзгаришлари шундай бўладики, гемоглобин иккинчи O_2 молекуласига кўпроқ яқин бўлиб қолади. Иккинчи, кейин эса учинчи O_2 молекулаларининг бирикиши ҳам, ўз навбатида, конформацияни ўзгартиради ва кейинги O_2 молекулалари келиб би-

рикишини осонлаштиради. Гемоглобиннинг тўртинчи O_2 молекуласига яқинлиги биринчи молекулага яқинлигига қараганда тахминан 300 баравар ортиқроқ бўлади. Оксигемоглобин ҳосил бўлишида рўй берадиган конформацион ўзгаришлар рентгеноструктура анализи билан тасдиқланган.

Миоглобиннинг кислород билан тўйиниши кислород парциал босимига боғлиқлигини кўрсатадиган график гиперболола кўринишида бўлади; мана шу боғлиниш гемоглобин учун ҳам S-симон эгри чизиқ билан ифодаланади (16-расм). Кислород босими паст бўлганида ҳар бир гемоглобин молекуласининг ҳамма протомерлари ҳам у билан бирикавермайди; кислород босими ортганида эгри чизиқнинг кўпроқ тик бўлиб бориши қисман оксигенлашган гемоглобин молекулаларининг кислородга яқинлиги кучайганини акс эттиради.

Гемоглобин ўпкадаги альвеоляр ҳаводан кислородни бириктириб олади. Бу ерда гемоглобиннинг тўйиниши юз фоизга яқин бўлади. Веноз қонда гемоглобиннинг кислородга тўйиниши 75 фоизга тенгдир. (кислород босими 5,3 кПа, ёки симоб устуни ҳисобида 40 мм га баробар бўлади); шундай қилиб 25 фоиз кислород тўқималарга ўтади. Веноз қон яна ўпкага ўтиб, гемоглобин юз фоизга қадар кислород билан тўйинади ва цикл такрорланади. Кислород босими 5,3 кПа (симоб устуни ҳисобида 40 мм) бўлиб турганида миоглобин амалда ҳамон тўла тўйинганича қолаверадиган бўлганидан унинг бу функцияни адо эта олмаслиги 16-расмдан кўриниб турибди. Миоглобиннинг функцияси бошқа: у кислородга кўпроқ яқин бўлгани ҳолда, гемоглобин томонидан етказиб келинган кислородни ўзига бириктириб қолади ва митохондрийларга — кислород истеъмол қилинадиган асосий жойга ҳужайра нчида кислород етказиб берувчи оралиқ ҳалқа бўлиб хизмат қилади. Бундан ташқари, бироз миқдор кислород мускулларда оксимиоглобин шаклида запас бўлиб тўпланиб туриши мумкин; мана шу хоссаси асосан сувга шўнғийдиган ҳайвонлар (ўрдаклар, тюленлар, китлар ва бошқалар) учун аҳамиятга эга. Шундай қилиб, бу иккала оқсил — миоглобин ҳам, гемоглобин ҳам ўзларининг функциясини бажаришга мослашгандир.

Олигомер оқсиллар конформациясининг кооператив ўзгаришлари биргина гемоглобин эмас, балки талайгина бошқа оқсиллар, жумладан, аллостерик ферментлар функционал активлигини идора этувчи механизмнинг асосини ташкил этади (II бобга қаралсин).

Тўйиниш
даражаси, %



16-расм. Миоглобин (1) ва гемоглобин (2)нинг кислород билан тўйиниш графиги.

Доменли оқсиллар. Доменли тузилишга эга бўлган оқсиллар олигомер оқсилларга ўхшашдир. Худди олигомер оқсиллар сингари, доменли оқсилларда ҳам хийла даражада тахассуслашган глобуллар — протомерларга ўхшаб кетадиган *доменлар* бор. Бироқ доменли оқсилларда бу глобуллар битта пептид занжирининг ўзида ҳосил бўлган. Мана бундай қиёсга қараб доменли оқсилларнинг тузилишини тушуниб олиш осон: ипнинг бир учини коптокча қилиб ўралса-да, кейин эса ипни узмасдан туриб бошқа бир копток ўрашга киришиладиган бўлса, бу ҳолда ўралмай қолган ип билан бирикиб турадиган иккита коптокча («домен») ҳосил бўлади. (10-расм, б га қаралсин). Доменлар ўртасидаги пептид тортмалар иккита бўлиши ҳам мумкин. Оқсилларда доменлар пептид тортмаларидан ташқари худди олигомер оқсиллардаги протомерларга ўхшаб бўш боғлар билан ҳам боғлангандир. Доменларни ажратиш учун тортмадаги қандай бўлмасин бирор пептид боғни гидролизлаш, шунингдек, бўш боғларни емириш керак. Функционал хоссалари жиҳатидан доменли оқсиллар олигомер оқсилларга ўхшашдир.

Шундай қилиб, оқсилларда структура тузилишининг тўртта даражаси тафовут қилинади: бирламчи структураси — аминокислота қолдиқларининг пептид занжирларида навбатланиб бориш тартибидир; иккиламчи ва учламчи структуралари — пептид занжирлари конформацияси; тўртламчи структураси — олигомер оқсиллардаги протомерлари сони, уларнинг фазода олган жойи ва бирикиш усулидир.

Бирламчи структура алоҳида биологик маънога эга, чунки у тузилишнинг бошқа ҳамма даражаларини белгилаб беради. Бирламчи структура берилган бўлса, структура тузилишининг бошқа даражалари ўз-ўзидан юзага келиши мумкин. Масалан, гемоглобиннинг бирламчи структурасида унинг иккиламчи, учламчи ва тўртламчи структуралари тўғрисида, демак, гемоглобиннинг биологик функциялари тўғрисида ҳам ахборот бўлади, деб айтиш мумкин. Оқсиллар структураси наслдан-наслга ўтиб борадиган, яъни ирсий хоссадир. Ирсий аппаратда айнан шу бирламчи структура тўғрисидаги ахборот бўладигани, буни биз кейинчалик кўриб чиқамиз.

3.4. ОҚСИЛ МОЛЕКУЛАЛАРИНИНГ МОЛЕКУЛЯР МАССАСИ, КАТТАЛИГИ ВА ШАКЛИ

Оқсиллар ва юқори молекулали бошқа моддаларнинг молекуляр массасини аниқлашнинг кенг расм бўлган методларидан бири ультрацентрифугалашда моддалар седиментацияси тезлигини ўлчашга асосланган. Ультрацентрифуганинг айланиб турган роторида марказдан қочирма тезланиш 100 000 — 500 000 g га етади (g — эркин тушиш тезлиги). Ультрацентрифуга кюветасига қуйилган буфер эритма юзига юпқа қатлам қилиб оқсил эритмаси туширилади ва кювета роторга қўйилади. Ротор айланганида оқсилнинг эритувчидан зичроқ бўлган молекулалари айланиш ўқи-

дан четга томон йўналишда ҳаракатлана бошлайди. Центрифугалаш вақтида қюветадаги оқсил зонасининг ҳолати нурни синдириш кўрсаткичига қараб махсус оптик система ёрдамида қайд қилиб борилади, нурни синдириш кўрсаткичи оқсил зонасида буфер эритмадагидан кўра каттароқ бўлади.

Центрифугалаш натижаларига қараб седиментация s коэффициентини ҳисоблаб чиқилади:

$$s = \frac{dx}{dt} \cdot \frac{1}{\omega^2 x}$$

бу ерда x — айланиш ўқидан оқсил зонасигача бўлган масофа; t — вақт (dx/dt — седиментация тезлиги); ω — бурчак тезлиги (рад/с). Седиментация коэффициенти вақт ўлчовига эга. Седиментация коэффициенти бирлиги қилиб сведберг * деб аталадиган ва S ҳарфи билан белгиланадиган 10^{-13} с катталиқ шартли равишда қабул қилинган.

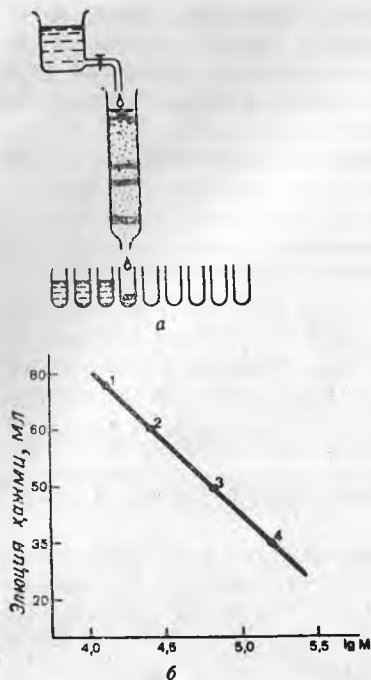
Кўпчилик оқсилларнинг седиментация коэффициенти $1 - 20 S$ атрофида ётади.

Оқсилнинг молекуляр массаси седиментация коэффициентига, диффузия коэффициенти ва зичлигига мутаносибдир. Бир-бирига боғлиқ бўлмаган, мустақил тажрибаларда диффузия коэффициенти билан зичлиқни ўлчаб чиқиб, молекуляр массани ҳисоблаб топса бўлади. Диффузия коэффициентини ўлчаш анча қийин бўлганлигидан аксари оқсил, шунингдек юқори молекулали бошқа моддалар ва зарраларнинг седиментация коэффициентини кўрсатиб ўтти билангина чекланишади, *холос ($20 S$ -оқсил, $60 S$ -зарра, $18 S$ -РНҚ ва ҳоказо). Мана шу катталиқлар молекулалар ва зарраларнинг нисбий размерларини баҳолашга имкон беради, лекин седиментация коэффициентининг молекуляр массага боғлиқлиги чизикли бўлмаслигини ҳисобга олиш керак.)

†Оқсил молекуляр массасини *гель-филтрация методи* ёки молекулаларни элаш методи билан анча осон аниқласа бўлади. Бу метод бўртган доналари (гранулалари) да маълум катталиқда тешиклари бўладиган алоҳида полимер моддаларни қўлланишга асосланган. Кўпинча сефадексдан фойдаланилади, унинг гранулалари уч ўлчовли декстран полисахарид занжирлари тўридан тузилган. Эриган моддаларнинг кичик молекулалари сефадекс доналари ичига диффузияланиб ўтади, шу билан бир вақтда йирик молекулалар диффузияси қийин бўлади. Моддаларни *гель-филтрация методи* билан ажратниш (молекулаларни элаш) асосида ана шу ҳодиса ётади.

Бўртиб чиққан *гельсимон сефадекс* массаси шиша найга (колонкага) жойланиб, *гель юзига оқсил эритмаси қатлам қилиб* туширилади ва сўнгра колонка орқали буфер эритма ўтказилади

* 1925 йили биринчи ультрацентрифугаларни қурган швед олими Т. Сведберг номидан олинган. Булар икки қаватли уйдек бинони эгаллаган улкан иншоотлар бўлиб, ротори мойли турбиналар билан ҳаракатга келтирилар эди. Ҳозирги ультрацентрифугалар кичикроқ ёзув столидек келади.



17-расм. Сефадексли колонкада оқсилларни молекуляр массалари бўйича фракцияларга ажратиш: а — хроматография асбоби; б — сефадексли хроматография натижаларига қараб молекуляр массани ҳисоблаб чиқиш графиги; 1 — РНКоза; 2 — химотрипсин; 3 — зардоб альбумини /мономери/; 4 — γ -глобулин.

бориш йўли билан молекуляр массаси жиҳатидан фарқ қиладиган оқсиллар фракцияси олинади: оқсиллар молекуляр массаси камайиб борадиган тартибда колонкадан ювилиб тушади (элюцияланади). Оқсиллар молекуляр массасини гель-филтрация методи билан аниқлаш ана шунга асосланган.

Элюцияцияланган ҳажм билан молекуляр масса логарифми ўртасида қизиқли боғланиш бор (17-расмга қаралсин). Элюцияцияланган ҳажм колонканинг катта-кичиклигига, сефадекс маркаси, унинг колонкага нечоғли зич жойлангани ва бошқа омилларга боғлиқ бўлади. Шу муносабат билан сефадексли колонкани аввал калибрланади. Бунинг учун ундан молекуляр массаси маълум бўлган оқсиллар эритмалари ўтказилади ва 17-расмда кўрсатилганидек калибрлаш графиги тузилади. Кейин худди шу колонканинг ўзидан молекуляр массасини аниқлаш керак бўлган оқсил ўтказилади; унинг элюцияцияланган ҳажми аниқланади ва графика қараб шу ҳажмга мос келадиган 1 g M қиймати топилади.

(17-расм). Оқсил эритмаси буфер билан биргаликда сефадекс доналари орасида колонка бўйлаб ўтиб боради. Диффузия натижасида оқсил молекулалари гранулалар ичига кириб, бирмунча вақт ўша ерда туриб туриши мумкин. Шунинг учун оқсиллар колонкадан буфер эритмага қараганда секинроқ ўтади, секинроқ ўтганида ҳам уларнинг молекуляр массаси нечоғли кичик бўлса, шунча секинроқ ўтади, чунки молекуляр массаси камроқ оқсилларнинг молекулалари гранулалар ичига осонроқ диффузияланиб ўтади. Натижада, колонкада айрим оқсиллар зоналари ҳосил бўлади, шу билан бирга бунда оқсилнинг молекуляр массаси нечоғли катта бўлса, зонаси шунчалик пастда жойлашган бўлади. Борди-ю рангли оқсиллар (гемоглобин, цитохромлар ва бошқалар) аралашмаси гельфилтрация йўли билан ишланаётган бўлса, у ҳолда аралашманинг бўлиниб қолишини тўғридан-тўғри кузатиб бориш мумкин.

Буфер эритмани колонкадан ўтказишни давом эттириб ва колонкадан оқиб тушадиган суюқликни кичик-кичик порциялар тариқасида бир қанча пробиркаларга йиғиб

7-жадвалда баъзи оқсиллар молекуляр массасининг қийматлари келтирилган; 8-жадвалда баъзи оқсилларнинг катта-кичиклиги ва шаклини таърифлайдиган миқдорлар ҳамда солиштириб кўриш учун баъзи ҳужайра органеллалари ва ҳужайраларнинг катта-кичиклиги берилган.

7 - ж а д в а л

Одам баъзи оқсилларининг молекуляр массалари

Оқсил	М	Оқсил	М
Соматотропин	21 500	Церулоплазмин	150 000
Интерферон	26 000	Пируваткиназа	240 000
Эритроцитлар		XIIIа омил	320 000
карбоангидразаси	29 000	Фибриноген	340 000
Пепсин	35 500	Апоферритин	450 000
Касл омили	44 200	Пируваткарбоксилаза	600 000
Қон зардоби альбумини	66 500	α_2 -Макроглобулин	720 000
Трансферрин	88 000	Иммуноглобулин 1gM	950 000
n-Оксифенилпируват-диоксигеназаси	100 000		

8 - ж а д в а л

Баъзи молекулалар, ҳужайра органеллалари ва ҳужайраларнинг катталиги

Зарра	Катталиги, нм	Калта ўқининг узун ўқига нисбати
Аланин	0,5 (буйи)	—
Миоглобин	4,4 x 4,4 x 2,5	1:1,7
Фосфоглюкоизомераза	7 x 7 x 10	1:1,4
Гемоглобин	6,8 (эни)	—
Карбоксилептидаза А	5 x 4,2 x 3,8	1:1,6
Трансферрин	4 x 5 x 10	1:2,5
Пируваткиназа	7,5 x 9,5 x 12,5	1:1,7
Глутаматдегидрогеназа	13 (эни)	—
Фибриноген	3,8 x 3,8 x 70	1:18
Миозин	2 x 2 x 150	1:75
Тропоколлаген	1,5 x 1,5 x 300	1:200
Рибосома (80S)	23 (эни)	—
Плазматик мембрана	8 (қалинлиги)	—
Жигар ҳужайралари		
митохондрияси	1500 (буйи)	—
Эритроцит*	8000 x 8000 x 1500	—
Гепатоцит	20 000 (эни)	—

1. 2. ОҚСИЛЛАРНИНГ ИОНЛАНИШИ, ГИДРАТАЦИЯЛАНИШИ

ВА ЭРУВЧАНЛИГИ

Лизин, аргинин, гистидин ва дикарбоксил аминокислоталарнинг радикалларида ионлашга қодир группалар бор. Бундан ташқари, пептид занжирларининг учларида эркин α -аминогруппалар ва α -карбоксил группалар борки, булар ҳам ионланади. Оқсил молекуласидаги ионоген группалар ҳар 100 та аминокислота қолдигига 15—20 тадан бўлиши мумкин. Шундай қилиб, оқсиллар полиэлектrolитлардир. Оқсилларда мусбат зарядланган группалар ҳам, манфий зарядланган группалар ҳам бўлганлигидан, улар амфолитлар бўлиб ҳисобланади.

Оқсил эритмасига кислота қўшилганида анион группаларининг ионланиш даражаси пасайса, катион группаларининг ионланиш даражаси ортиб боради; оқсил эритмасига ишқор қўшилганида бунга қарама қарши ўзгаришлар рўй беради. рН қиймати маълум даражага етганида мусбат ва манфий зарядланган группалар сони бир хил бўлиб қолади; ана шундай ҳолат *изоэлектрик* (молекула зарядининг йиғиндиси нульга тенг бўлган) ҳолат деб аталади. рН нинг оқсил изоэлектрик ҳолатда бўладиган қиймати *изоэлектрик нуқта* деб аталади ва рI деб белгиланади. Кўпчилик оқсилларнинг изоэлектрик нуқтаси кучсиз кислотали зонада ётади. Бу шунга боғлиқки, оқсилларда анионоген аминокислоталар катионоген аминокислоталарга қараганда кўпроқ бўлади. Бироқ ишқорий оқсиллар ҳам бор, масалан, хроматин таркибига кирадиган ва талайгина лизин билан аргининга эга бўладиган гистонлар шулар жумласидандир.

Оқсил изоэлектрик ҳолатда бўлмаса, у ҳолда оқсил молекулалари электр майдонида йиғинди заряд чорасига қараб катод ёки анод томонига ва йиғинди заряд миқдорига мутаносиб бўлган тезлик билан ҳаракат қилиб боради (электрофорез). рI қиймати ҳар хил бўлган оқсилларни шу метод билан ажратиш мумкин.

Қутбли оқсил группалари, булар хоҳ ионоген бўлсин, хоҳ ноионоген бўлсин (3-жадвалга қаралсин), сув билан ўзаро таъсир қилиши, гидратацияланиши мумкин. Оқсил билан бириккан сув миқдори 100 г оқсилга нисбатан олганда 30—50 г га етади. Гидрофил қутбли группалар (демак, шунга яраша булар билан бириккан сув ҳам) оқсил глобуласининг ичидагидан кўра юзасида анча кўп бўлади, шунинг учун ҳам баъзан оқсил молекуласининг «гидрат пардаси» бор деб айтилади. Кўпчилик оқсилларнинг гидрофил юзаси бўлади, лекин юзаси асосан гидрофоб аминокислота радикалларида ҳосил бўлган гидрофоб оқсиллар ҳам бор. Бундай оқсиллар сувда эримайди-ку, лекин липидларда

эрийди: гидрофоб аминокислоталарнинг радикаллари липидларнинг молекулалари билан ўзаро таъсир қилади (сольватланади). Гидрофоб оқсиллар асосан ҳужайра мембраналарида учрайди.

Оқсилнинг сувда эрувчанлиги гидрофил группаларининг сонига, молекулаларининг катта-кичиклиги ва шаклига, йиғинди зарядининг миқдорига боғлиқдир. Изоэлектрик ҳолатда оқсилларнинг эрувчанлиги одатда кам бўлади, чунки молекулалар ўртасида уларни бир-биридан итарадиган электростатик куч бўлмайди ва улар эритмада тура олмайдиган кўп молекулали йирик агрегатлар ҳосил қилишга мойил бўлади.

Оқсилларнинг эрувчанлиги эриган бошқа моддалар бор-йўқлигига ҳам боғлиқдир. Масалан, баъзи оқсиллар дистилланган сувда эрмайди-ю, лекин кичик концентрациялардаги нейтрал тузлар иштирокида эрийди. Нейтрал тузлар концентрациялари юқори бўлганида оқсиллар чўкиб тушади, шу билан бирга турли оқсилларни чўктириш (чўкмага тушириш) учун тузларнинг ҳар хил концентрациялари керак бўлади. Модомики шундай экан, бу усул билан оқсилларни фракцияларга ажратиш мумкин. Оқсилларни чўкмага тушириш методи билан фракцияларга ажратиш учун кўпинча аммоний сульфатидан фойдаланилади. Туз чиқариб ташлаганидан кейин (масалан, диализ йўли билан) чўкмага тушган оқсил яна эрийди: бунда унинг табиий хоссалари сақланиб қолади.

Оқсиллар эрувчанлиги денатурация пайтида ҳам пасаяди. Эритмалардан оқсилларни чиқариб ташлаш учун кўпинча денатурациядан фойдаланилади.

Ҳужайрада бир хил оқсиллар цитозолда эриган ҳолатда бўлади, бошқалари ҳужайра структуралари — мембраналари, рибосомалари, микронайчалари, фибриллалари ва бошқа тузилмалари таркибига киради. Оқсил миқдори цитозолда тахминан 20 %, қон плазмасида — 7—9 % бўлади.

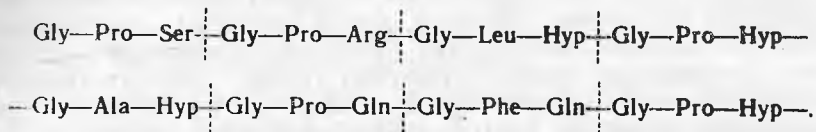
ФИБРИЛЛЯР ОҚСИЛЛАР

Фибрилляр оқсилларнинг характерли структура хусусияти молекулаларининг чўзиқ, ипсимон шаклда бўлишидир. Бу молекулалар кўпмолекулали ипсимон комплексларни — фибриллаларни ҳосил қилади.

Фибрилляр оқсил *коллаген* ҳайвонлар дунёсида ҳаммадан кўп тарқалган оқсилдир; одам организмида умумий оқсиллар миқдорининг тахминан $\frac{1}{3}$ қисми шунинг улушига тўғри келади. Коллаген (тропоколлаген) учта пептид занжиридан тузилган, бу пептид занжирларининг ҳар бирида 1000 тага яқин аминокислота қолдиғи бўлади. Коллагеннинг аминокислоталар таркиби одатдиган бошқача: ҳар қайси учинчи аминокислота бу — глицин, 20 фоизни пролин ва гидроксипролин, 10 фоизни аланин қолдиқлари ташкил этади, қолган 40 фоизи бошқа аминокислоталардан иборат. Коллаген таркибида гидроксипролин бўладиган бирдан-бир оқсилдир. У аминокислота пептид занжирлари ҳосил бўлиб қол-

ганидан кейин бир қисм пролин қолдиқларининг гидроксилла-ниши йўли билан юзага келади. Лизин қолдиқларининг бироз қисми ҳам гидроксилланиб, гидроксизинга айланади (форму-лаларини 11-бетдан кўринг).

Коллагеннинг пептид занжирлари Gly—X—Y триплетлари тартибидан иборат бўлиб, у ерда X ва Y ҳар қандай аминокис-лота бўлиши мумкин; X ҳолатини кўпинча пролин, Y ҳолатини эса гидроксипролин эгаллайди. Қуйида коллаген пептид занжи-рининг бир қисми (фрагменти) келтирилган (Нур — гидрокси-пролин):

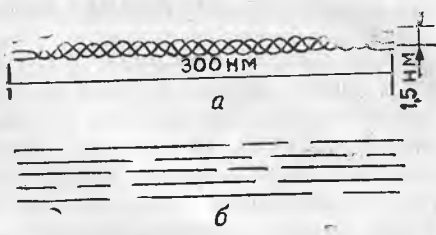


Коллаген пептид занжирларининг ҳар бири α -спиралдан фарқ қиладиган спирал шаклига эгадир; коллаген молекуласида учта спирал, ўз навбатида, бир-бири билан ўралиб, қаттиққина тизим-ча ҳосил қилади (18-расм). Спираллар ўртасида пептид группа-лари ҳисобига водород боғлари ($—C=O \dots H—N—$) ҳосил бўлади. Ҳар бир занжирнинг ичида ҳам худди шундай водород боғлари бор. Коллаген молекуласининг учала занжири параллель равишда йўналган, яъни коллагеннинг бир учидан N-занжир уч-лари бўлса, иккинчисидан C—учлари бўлади. Коллаген мурак-каб оқсил, гликопротеиндир: таркибида баъзи оксизин қолдиқ-ларининг гидроксил группалари билан бириккан моносахарид (галактозил) ва дисахарид (галактозил-глюкозил) қолдиқлари бор. Коллаген молекулалари «ёнма-ён» бирикиб, микрофибрил-лалар ҳосил қилади (18-расмга қаралсин); микрофибриллалар-дан бирмунча йўғонроқ фибриллалар, булардан эса толалар ва тола дасталари юзага келади. Фибриллалардаги коллаген моле-кулалари орасидаги боғлар ковалент боғлардир; улар оксизин қолдиқларининг ўзаро таъсири ҳисобига вужудга келади. Колла-ген толалар ҳужайрааро матриксининг бошқа полимер моддала-ри билан биргаликда бириктирувчи тўқиманинг таянч функция-сини таъминлаб берадиган асосини ташкил этади (XVIII бобга қаралсин).

Бириктирувчи тўқимада коллаген билан бир қаторда *эластин* бор, эластин тузилиши ва хоссалари жиҳатидан коллагендан бирмунча фарқ қилади: жумладан, у анча эластик бўлади. Қон томирлари, ўпка, баъзи бойламлар (масалан, энса бойлами) сингари вақт-бавақт чўзилиб, қисқариб турадиган тўқималарда эластин айниқса кўп.

Тери эпидермиси, соч, тирноқларда α -кератинлар деган фиб-рилляр оқсиллар бор. Ана шу оқсилларнинг пептид занжирлари α -спирал шаклида бўлади. Сочда суперспирал ҳосил қилиб бура-либ кетган учта ана шундай занжир бирламчи агрегатни (прото-

фибриллани) юзага келтиради. Бир нечта протофибриллалардан тузилган спиралсимон тизимча микрофибриллани, микрофибриллалардан тузилган тизимча эса макрофибриллани ҳосил қилади. Умуман олганда, кўп томирли арқон тузилишига ўхшаш бир нарса ҳосил бўлади. Битта соч толасида сочининг узунасига қараб йўналган неча юзлаб макрофибриллалар бўлади. Макрофибрилладаги керотин молекулалари дисульфид боғлари билан бир-бирига бириккан, бу—бутун структурага пишиқлик ва қаттиқлик беради.



18-расм. Коллаген молекуласининг тузилиши (а) ва коллаген фибриллаларида молекулалар жойланишининг схемаси (б), шу схема коллаген толаларининг микроскопда кўринадиган кўндаланг чизиқларини тушунтириб беради.

Фибрилляр оқсиллар сувда эримайди. Улар кўпчилик ҳайвонлар ва одамнинг ҳазм йўлида ҳазм бўлмайди, шунинг учун овқат бўлиб хизмат қилолмайди (биноқ баъзи турдаги бўғимоёқлилар тери, қуш патлари, жуннинг фибрилляр оқсиллари билан озиқланишга мослашиб олган, масалан, куя шулар жумласидандир).

ОҚСИЛЛАРНИНГ ФУНКЦИЯЛАРИ

Оқсилларнинг тирик ҳужайрада жуда ҳам турли-туман ва ниҳоятда қизиқ функцияларни адо этиб боришига шак-шубҳа йўқ. Юқорида айтиб ўтилганидек, одам организмидagi турли оқсилларнинг сони неча ўн мингга боради. Ҳар бир оқсил фақат ўзига хос бўлган ягона бир тузилишга ва худди шу даражада ягона бўлиб, бошқа ҳамма оқсилларнинг функцияларидан ажралиб турадиган хос функцияга эгадир. Баъзи оқсилларни уларнинг функцияси ўхшашлиги белгисига қараб группаларга бирлаштирса бўлади:

1. Транспорт оқсиллар: гемоглобин, зардоб альбумини, трансферрин ва бошқалар; трансмембрана транспорти оқсиллари.
2. Ферментлар.
3. Регулятор-оқсиллар: оқсил гормонлар, ферментлар ва бошқа оқсилларнинг оқсил ингибиторлари ва активаторлари.
4. Структура оқсиллари: нуклеосомалар, бириктирувчи туқма оқсиллари, тромбларнинг фибрини.
5. Ҳимояловчи оқсиллар (иммуноглобулинлар).
6. Қисқарувчи оқсиллар.
7. Ривожланиб келаётган эмбрионнинг озиқланиши учун мўлжалланган оқсиллар (аминокислоталарни ғамлаб бориш шакли): сут казеини, тухумлар овальбумини, ўсимлик уруғларининг запас оқсиллари.

ЛИГАНДЛАР БИЛАН УЗАРО ТАЪСИР

Ҳар қандай оқсилнинг ўз функциясини адо этиб бориши асосида унинг қандай бўлмасин бошқа модда — лиганд билан танлаб ўзаро таъсир қилиши ётади. Паст молекулали модда ҳам, макромолекула, жумладан, бошқа оқсил ҳам лиганд бўлиши мумкин. Лиганд оқсил молекуласи юзасидаги маълум бир жойга — бириктириш маркази (актив марказ) га келиб бирикади. Ўзаро таъсирнинг спецификлиги (таниб олиш) аксари бириктириш маркази структурасининг лиганд структурасига, худди гемоглобин протомерлардан ўзича бунёдга келганида бўлганидек, қомпонентлар бўлиб тушиши билан таъминланади. Баъзан селективлик асосан лиганд қайси атомга келиб бирикадиган бўлса, шу атомнинг реакция хусусиятига боғлиқ бўлади. Қислороднинг миоглобин ёки гемоглобиндаги темир атомга келиб бирикиши бунга мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин. Бироқ ана шундай ҳолларда ҳам селективлик молекуланинг оқсилли қисмига кўп даражада боғлиқ бўлади. Бошқа оқсиллардаги — цитохромлардаги худди шундай темир атоми (гем таркибида) тамомила бошқача функцияни бажаради. У электронларни ташиб берувчи бўлиб хизмат қилади ва бир хил моддалардан электронларни олиб, иккинчисига ўтказиб беради (бунда темир дам икки валентли, дам уч валентли бўлиб қолади).

Оқсил билан лиганд ўртасидаги боғлар ковалент боғлар бўлиши ҳам, ноковалент боғлар бўлиши ҳам мумкин.

Бириктириш маркази баъзан оқсил молекуласи юзасининг кичикроқ бир қисмини эгалласа (гемоглобинда қислородни бириктирувчи марказ темир атоми соҳасининг ўзидир, холос), баъзан юзанинг каттагина қисмини эгаллаб олади (масалан, гемоглобин протомерларининг контакти, яъни тақалиш юзалари).

Оқсил молекуласида спецификлиги бир хил ёки ҳар хил бўлган бир, икки ва бундан кўра кўпроқ актив марказлар бўлиши мумкин. Масалан, гемоглобиннинг ҳар бир протомерида учта бошқа протомерлар билан бирикиш учун учта марказ ва гемни бириктириб олиш учун битта марказ бўлади. Тетрамер гемоглобин молекуласида қислород бириктириб оладиган тўртта актив марказ (темир атомлари) бор.

Актив марказ пептид занжирида аксари бир-биридан узоқда турадиган аминокислота қолдиқларидан юзага келади. Иккиламчи ва учламчи структура ҳосил бўлиши натижасида улар бир жойда тўпланиб туриб қолади. Шу муносабат билан оқсиллар денатурацияланганида актив марказлар емирилиб, биологик активлик йўқолиб кетади.

Оқсил P билан лиганд L ўртасидаги ўзаро таъсир мана бундай тенглама билан тасвирланади:



Бу ерда $K_{\text{дисс}}$ PL комплекси диссоциацияси константасидир: $K_{\text{дисс}}$ нечоғли кичик бўлса, L нинг P га яқинлиги шунча кўп бўлади. Мана шу процессни тасвирлашда баъзан $K_{\text{дисс}}$ га тескари миқдор бўлмиш бириктириш (ассоциаланиш) константаси $K_{\text{бр}}$ дан фойдаланилади:

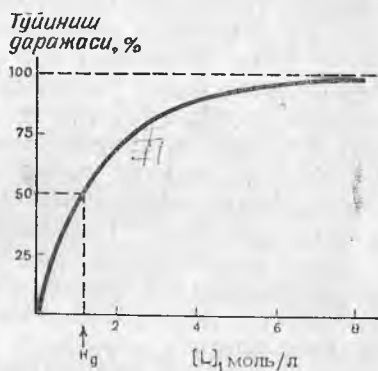
$$K_{\text{бр}} = 1/K_{\text{дисс}} = [PL]/([P][L])$$

Шунга яраша $K_{\text{бр}}$ ва L нинг P га яқинлиги ўртасида тўғри мутаносиблик бор: $K_{\text{бр}}$ нечоғли катта бўлса, яқинлик шунча катта бўлади.

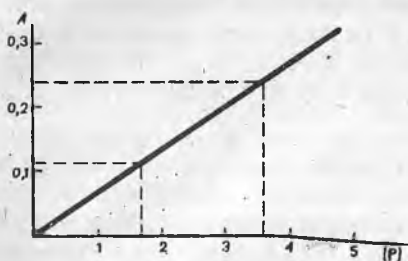
Комплексе ҳосил бўлишини, агар бу комплекснинг ҳосил бўлиши бирор янги хосса юзага келиши, масалан, ранг ўзгариши ёки спектр ультрабинафша қисмининг ютилиши билан бирга давом этиб борадиган бўлса, эркин лиганд концентрацияси камайиб ёки PL комплекси концентрацияси ортиб боришига қараб кузатиш мумкин. Бу усулдан индивидуал оқсиллар миқдорини аниқлаш учун ҳам фойдаланилади (пастроққа қаралсин).

P концентрацияси доимий ва L концентрацияси ортиб борадиган маҳалда PL концентрацияси гипербола эгри чизиғи бўйлаб ортиб боради ва оқсилнинг ҳаммаси лиганд билан бирикканида максимумга қараб интилади (тўйиниш эгри чизиғи). Олигомер оқсиллар учун тўйиниш эгри чизиғи S-симон шаклда бўлиши мумкин. Тўйиниш даражасини оқсилнинг бошланғич (лиганд қўшилмасидан аввалги) концентрацияси — $[P]_0$ га нисбатан олинган комплекс [PL] концентрацияси процентларида ифодаласа бўлади: тўйиниш даражаси = $([PL]/[P]_0) \cdot 100$ (19-расм, яна 16-расмга ҳам қаралсин).

$[P] = [PL]$ бўлса, $K_{\text{дисс}} = [L]$ бўлиши реакция мувозанати тенгласидан кўриниб турибди. $[P]$ ва $[PL]$ тенглиги оқсилнинг ярим тўйинганини, яъни оқсил молекулаларининг 50 фоизи лиганд билан бириккан, 50 фоизи эса эркин қолган ҳолатни билдиради: $[P] = [PL] = \frac{1}{2} [P]_0$. Модомики шундай экан, $K_{\text{дисс}}$ сон жиҳатидан олганда, лиганднинг оқсил ярим тўйиниб оладиган концентрациясига тенгдир. 19-расмда тўйиниш эгри чизиғига қараб $K_{\text{дисс}}$ ни қай тариқа аниқлаш ва шу билан лиганднинг оқсилга яқинлигини қай тариқа билиб олиш мумкинлиги кўрсатилган. Миоглобин билан гемоглобиннинг ярим тўйиниши кислород босими симоб устуни ҳисобида тегишлича 2 ва 26 ммга (0,26 ва 3,46 кПа га) етганида юзага чиқади (16-расмга қаралсин).



19-расм. Оқсилнинг лиганд билан тўйиниш графиги.



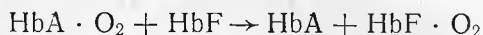
20-расм. Ёруғлик ютилишининг Р оқсил концентрациясига қараб ўзгариши, PL комплекси концентрациясини акс эттиради (L лиганд концентрацияси тўйинтирувчи).

Индивидуал оқсилларнинг миқдорини аниқлаш ана шунга асосланган. PL комплекси концентрациясини тажрибада одатда тўғридан-тўғри ўлчаб бўлмайди, шу муносабат билан қандай бўлмасин бирор хоссасининг ўзгариши, масалан, $[\Delta A]$ комплекси юзага келиши туфайли ёруғлик ютилишининг ўзгариши ўлчанади. Ёруғлик ютилиши комплекс концентрациясининг ўзгаришига мутаносиб бўлади, шунинг учун тўйинтирувчи лиганд концентрацияси боғлиқлигини ифодаловчи график чизиқли шаклда бўлади (20-расмга қаралсин). Графикка асосланиб ҳар хил намуналардаги Р оқсил концентрациясини солиштириб кўрсатилса бўлади: масалан, шу намуналардан бирида ютилиш 0,1 га, бошқасида эса 0,3 га тенг бўлса, демак, оқсил концентрацияси ҳам биринчи намунада иккинчисидagi қараганда уч баравар камроқдир. Ана шундай метод таркибида мазкур лигандни бириктириб олмайдиган бошқа оқсиллар кўп бўлган мураккаб аралашмадаги маълум бир оқсил концентрациясини ўлчашга имкон беради.

ИЗОФУНКЦИОНАЛ ОҚСИЛЛАР

Тирик ҳужайрада маълум бир функцияни адо этиб борадиган оқсил бир неча шаклда бўлиши мумкин, изофункционал оқсиллар ёки *изооқсиллар*, деб шуларни айтилади. Масалан, одам эритроцитларида гемоглобиннинг бир нечта шакли топилган: катта ёшли одамда устун турадиган шакллари HbA (бутун гемоглобиннинг 96 фоизи шунинг улушига тўғри келади), HbF ва HbA₂ дир (ҳар қайсисига тахминан 2 фоиздан). Гемоглобинларнинг ҳаммаси ҳар хил тўплам протомерлари α , β , γ , δ дан тузилган тетрамерлардир: HbA формуласи— $2\alpha 2\beta$, HbF формуласи— $2\alpha 2\gamma$, HbA₂ формуласи $2\alpha 2\delta$. Барча гемоглобинларнинг умумий белгиси—протомерлари борлигидир. Турли протомерлар бирламчи структураси жиҳатидан бир-бирига ўхшаш бўлади, иккиламчи ва учламчи структуралари жиҳатидан ҳам протомерлар бир-бирига

анча ўхшаб кетади (13-расмга қаралсин). Гемоглобинларнинг ҳамма шакллари бир хилдаги функцияни адо этади—кислородни бириктириб олиб, тўқималарнинг ҳужайраларига етказиб беради, бироқ гемоглобиннинг бу шакллари функционал хоссалари жиҳатидан бир-биридан маълум даражада фарқ қилади. Масалан, НbF кислородга НbA дан кўра кўпроқ яқин бўлади ва НbA дан кислородни ажратиб олиши мумкин:



НbF одамнинг эмбрионал ривожланиш даври учун характерлидир (фетал гемоглобин); ҳомиладорликнинг сўнгги ҳафталари ва туғруқдан кейинги дастлабки ҳафталардагина у аста-секин НbA га алмашиб боради. Ҳомила қони билан она қони аралашмайди; ҳомила онасининг қон томирларидан плацентада ҳомиланинг қон томирларига кислород диффузияланиб ўтиши ҳисобига кислород билан таъминланиб боради. Фетал гемоглобиннинг кислородга кўпроқ яқин бўлиши она билан ҳомила томирлари орасида кислород концентрацияларининг фарқи кам бўлганида диффузия юзага чиқаверишини мумкин қилиб қўяди.

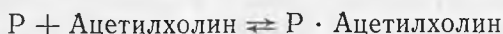
Миоглобин гемоглобинлар билан камроқ даражада яқин бўлади: тузилиши ва кислородни бириктириб олиш хоссаси жиҳатидан у гемоглобин протомерларига жуда ўхшаш, лекин қонда айланиб юрадиган ва ўпкадан (ёки плацентадан) тўқималарга кислород етказиб берадиган гемоглобиндан фарқ қилиб миоглобин мускулларда қўзғалмай туради ва гемоглобиндан митохондрийларга кислород етказиб беришда, шунингдек мускулларда кислород резерви ҳосил қилишда оралиқ воситачи бўлиб хизмат қилади.

Изофункционал оқсиллар умуман айтганда, бир хилдаги функцияни адо этиб борадиган оқсиллар оиласидир, лекин бу оила баъзи аъзоларида алоҳида бир кичикроқ хусусият бўлиши физиологик жиҳатдан муҳим аҳамият касб этиши мумкин. Бир турдаги организмларда топиладиган оқсилнинг кўпдан-кўп молекуляр шакллари изооқсиллар деб аталади; ҳар хил биологик турларга мансуб организмларнинг буларда бир функцияларни бажариб борадиган оқсиллари (гомологик оқсиллар) изооқсиллар қаторига киритилмайди. Масалан, одам гемоглобини билан қуён гемоглобини, гарчи бир хилда функцияни адо этиб борадиган ва эволюцияда битта умумий маъбадан келиб чиқадиган бўлса-да, изооқсиллар эмас. Изофункционал оқсилларга V бобда анча аниқ таъриф берилган. Кўпдан-кўп изооқсиллар оилалари маълум; изофункционал ферментлар айниқса яхши ўрганилган (II бобга қаралсин). Организмдаги оқсилларнинг агар ҳаммаси бўлмаса ҳам, лоақал талайгина қисми иккита ёки ундан кўпроқ сондаги изофункционал шакллардан иборат деб ҳисоблаш учун асос бор.

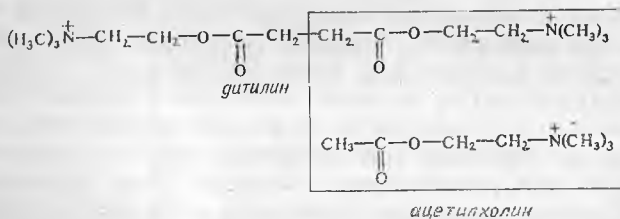
ОҚСИЛЛАР ФУНКЦИЯЛАРИ ИНГИБИТОРЛАРИ

Оқсилнинг лиганд билан ўзаро таъсири жуда ҳам специфик бўлиши билан ажралиб турса-да, лиганднинг структура аналогий бўлган ва бирикиш марказига ҳам комплементар келадиган табиий ёки синтетик моддани ҳаммиша топиб олса бўлади. Ана шундай аналогий организмга киритилса, у табиий лиганд ўрнига тегишли оқсил билан бирикади, шунинг натижасида оқсил функцияси юзага чиқмай қолади. Оқсилнинг актив маркази билан ўзаро таъсир қилиб, унинг функциясини юзага чиқармайдиган, блоклаб қўядиган моддалар *ингибиторлар* деб аталади (кўпинча бу термин ферментлар функциясини блоклаб қўядиган моддаларга nisбатан қўлланилади). Масалан, ис газини СО молекуласи гемоглобинга бириктириш учун кифоя қиларли даражада кислоталар О₂ молекуласига ўхшашдир. СОнинг гемоглобинга яқинлиги кислородга яқинлигига қараганда тахминан 200 барабар кўп, шу сабабдан ҳаводаги ис газининг концентрацияси паст (0,1—0,3%) бўлганида ҳам гемоглобиннинг талайгина қисмини ис газини блоклаб қўяди ва унинг шу қисми кислород ташишда иштирок этмайди. Натижада, кўпинча ўлимга ҳам олиб борадиган оғир заҳарланиш ҳодисаси бошланиши мумкин. Демак, табиий лигандларнинг структура аналоглари заҳарлар бўлиши мумкин.

Нерв-мускул синапсларида нервдан мускулга қўзғалишни ўтказувчи медиатор бўлиб, ацетилхолин хизмат қилади. Қўзғолишнинг ўтиш жараёнида ацетилхолин рецептор-оқсил (Р) билан бирикади.



Дитилин ацетилхолиннинг структура аналогидир:



Дитилин ҳам ацетилхолин рецептори билан бирикиши мумкин:



Дитилин организмга юборилганида ацетилхолин рецепторларини эгаллаб олади, блоклайди, шунинг натижасида импульс ўтиши издан чиқиб, мускуллар бўшашади (фалаж бўлиб қолади). Дитилинни қисқа муддатли операциялар ва эндоскопик текширишлар маҳалида мускулларни бўшаштириш учун қўлланилади (миорелаксант). Дитилин кураресимон дорилар группасининг вакилидир: улар таъсирининг механизми индеецлар камон ўқларини заҳарлаш учун ишлатган баъзи жанубий Америка

Ўсимликлари заҳари — Кураре таъсири механизмига ўхшашдир. Шундай қилиб, табиий лигандларнинг аналоглари дори моддалар бўлиши мумкин.

Ҳозир талайгина дори-дармонларнинг организмда қандай оқсиллар билан бирикиши маълум (кейинги бобларда бунга кўи мисоллар келтирилган). Дори-дармонларнинг таъсир механизми тўғрисида ХХ аср бошларидаёқ П. Эрлих томонидан тақлиф этилган назария шунда ўз ривожини топди. Бу назария моҳият-эътибори билан шундан иборатки, дорининг организмда борадиган аниқ жойи, нишони, «хеморецептори» бор (П. Эрлих термини). ана шундай хеморецептор ролини маълум бир модда бажаради. У назария, жумладан, дорилар таъсирининг турли касалликларга турли дорилар даво бўлиши билан намоён бўладиган спецификлигини тушунтириб беради. Ҳар қандай дардга даво бўлаверадиган битта дори бўлиши мумкин эмаслигини шундан тушуниб олиш қийин эмас. Дорилар оқсилларнинг бириктириш марказлари билан ўзаро таъсир қила оладиган моддалардир деган фикр ҳозир химиотерапия ва янги дори моддаларини қидириб топиш учун асосли негиз бўлиб хизмат қилади. Равшанки, аввал оқсиллар билан эмас, балки организмдаги бошқа моддалар билан ўзаро таъсир қиладиган талайгина дорилар ҳам бор.

Маълум бир бирикма ёки бирикмалар группасини «таниб олиш» ва бошқа ҳамма бирикмаларга «парво қилмай» фақат шуларнинг ўзини танлаб, булар билан ўзаро таъсир қилиш — ҳар қандай индивидуал оқсилнинг асосий структура-функционал хусусиятидир. Организмда мавжуд бўлган ҳар қандай модда учун шу моддани таниб оладиган тегишли оқсил ҳам бор. Оқсилларнинг мана шу хоссаси ҳужайранинг молекуладан устун структуралари ҳосил бўлиши, моддаларни мураккаб организм ҳужайраси ва органлари ўртасида танлаб ва тегишли томонга ташиб бериш асосида ётади; бу хусусият организмда моддаларнинг тартиб билан, маълум бир томонга қараб химиявий жиҳатдан ўзгариб боришини таъминлаб беради. Табиатда бирикмаларнинг бошқа бир синфи йўқки, у ўзи бажарадиган функцияларининг хилма-хиллиги жиҳатидан оқсиллар билан тенг кела оладиган бўлсин.

ИНДИВИДУАЛ ОҚСИЛЛАРНИ АЖРАТИБ ОЛИШ

Қандай бўлмасин бирор оқсилни ажратиб олиш иши тўқима оқсилларини эритмага ўтказишдан бошланади. Бунинг учун тўқима майдаланиб, ҳужайралари гомогенизаторлар деган махсус асбоблар ёрдамида ёки шунчаки қумга аралаштириб эзиш йўли билан емирилади. Тўқиманинг эримайдиган қисмлари центрифугалаш йўли билан гомогенатдан чўктириб олинади. Чўкма устидаги суюқлик (экстракт) да эрувчан оқсиллар бўлади. Ажратиб олинаётган оқсил қандай бўлмасин бирор ҳужайра структуралари билан маҳкам боғланган бўлса; гомогенатни детергентлар би-

лан ишлаб, уни эритмага ўтказиш мумкин. Экстрактда табиатан оқсил бўлмаган моддалар билан бир қаторда талайгина ҳар хил оқсиллар бўлади, шу билан бирга изланаётган оқсил кўпинча жуда оз, барча оқсиллар процентининг ўндан бир бўлакларини ташкил этадиган миқдорларда бўлади.

Индивидуал оқсилни ажратиб олишнинг асосий қийинчилиги уни бошқа оқсиллардан алоҳидалаб чиқариб олишдан иборатдир. Барча оқсиллар битта синф бирикмалари бўлганидан ўхшаш хоссаларга эгадир, шунга кўра буларни фракцияларга ажратиш турли оқсиллар хоссаларида бироз тафовутлар бўлишига асосланган. Ажратиб олиш процессида денатурацияга сабаб бўладиган таъсиротлардан имкони борича сақланиш йўли тутилади: иш 0°C га яқин температурада олиб борилади, кучли кислотали ёки кучли ишқорли эритмалар қўлланилмайди.

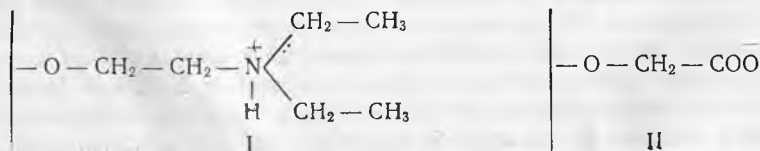
Селектив денатурация. Кўпгина оқсиллар эритмасини 50—70°C гача қиздирилганида ёки унга кислота қўшилиб, рН 5 гача етказилганида денатурацияга учраб, чўкмага тушади. Ажратиб олинаётган оқсил ана шу шароитларга бардош бера оладиган бўлса, бу вақтда ёт оқсиллар қисмини эритмадан худди шу усул билан чиқариб ташлаш мумкин.

Эрувчанлигидаги тафовутлар. Кўпинча оқсиллар эрувчанлигининг аммоний сульфат концентрациясига боғлиқлигидан фойдаланилади. Оқсиллар эритмасига бироз миқдор $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ қўшилса (масалан, 100 мл эритмага 10 г), у вақтда ҳаммадан кам эрийдиган оқсиллар чўкиб тушади. Центрифугалаш йўли билан чўкмаси ажратилади, чўкма устидаги суюқликка эса яна 10 г $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ қўшилади ва иккинчи чўкма олинади. Ана шу ишни давом эттириб, бир қанча фракциялар олинади: шуларнинг бирини изланаётган оқсил бошқаларидагидан кўра кўпроқ миқдорда бўлади.

Тобора кўпроқ миқдорда ацетон ёки спирт қўшиб бориш йўли билан оқсилларни худди шунга ўхшаш усулда фракцияларга ажратса бўлади.

Ионоген группаларининг миқдори ва табиатидаги тафовутлар. Оқсилларнинг бу хоссалари уларни ион алмашилиш хроматография ва электрофорез методлари билан фракцияларга ажратишга имкон беради.

Оқсиллар хроматографияси учун целлюлоза ёки бошқа гидрофил полимерлар асосидаги ион алмаштирувчи моддалардан, масалан, таркибида катион группалари (I) бўладиган диэтил-миноэтилцеллюлоза (ДЭАЭ-целлюлоза) ёки таркибида анион группалари (II) бўладиган карбоксиметилцеллюлоза (КМ-целлюлоза) дан фойдаланилади:

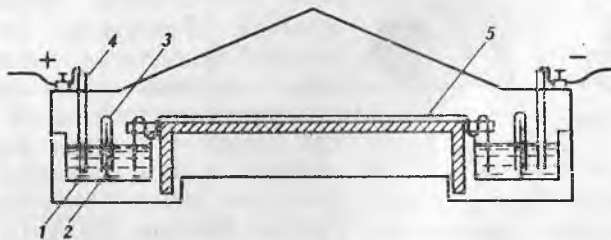


Оқсил молекуласида карбоскил группалар нечоғли кўп бўлса, оқсилларнинг ДЭАЭ-целлюлоза билан бирикиши шунча пишиқроқ бўлади. ДЭАЭ-целлюлозага адсорбланган оқсилларни концентрацияси ортиб борадиган NaCl эритмалари билан ювиб олиш (элюнациялаш) мумкин: аввал суст бирикадиган оқсиллар, NaCl концентрацияси ортиб борган сайин эса бошқа оқсиллар ҳам уларнинг ДЭАЭ-целлюлозага яқинлиги ортиб борадиган тартибда ювилиб тушади. КМ-целлюлоза ҳам худди шунга ўхшаш йўл билан ишлатилади, лекин оқсилларнинг унга яқинлиги оқсил молекуласидаги аминогруппалар сонига мутаносиб бўлади.

Оқсилларни ажратиш олиш учун кўпгина вариантлардаги электрофорез усули қўлланилади. 21-расмда энг оддий вариант— қоғоздаги электрофорезнинг принципаал схемаси кўрсатилган. Буфер эритма сингдирилган бир тилиш фильтр қоғозга оқсиллар эритмаси туширилади ва уни доимий ток электр занжирига уланади. Қоғоз тилишини қуриб қолишдан сақлаш учун герметик равишда бекиладиган камерага жойланади. Қоғоз тилишини оқсиллар билан бирикадиган бўёқлар, одатда, бромфенол кўки ёки амид қораси билан ишлаб электрофореграммадаги оқсиллар билиб олинади (22-рсм, а). Бундай метод оқсилларни яна ўрганиш учун кифоя қила оладиган миқдорда оқсиллар ажратиш олишга унча ярамайди. Кўп миқдорда тозаланган оқсил олиш учун қоғоз тилиши ўрнига қандай бўлмасин инерт материал — крахмал, целлюлоза порошогидан иборат қалин блок ёки геллар ҳосил қилувчи полимерлар — агар, полиакриламиддан фойдаланилади.

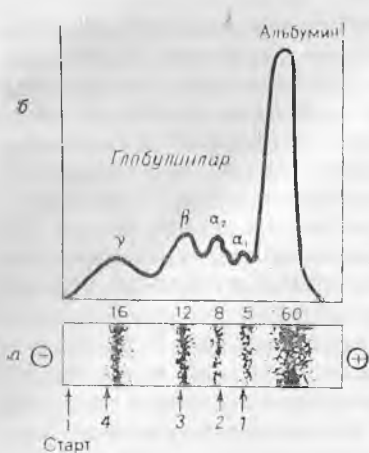
Молекуляр массасидаги тафовутлар оқсилларни гель-фильтрация ва ультрацентрифугалаш методлари билан ажратиш олишга имкон беради, бу методлар юқорида кўздан кечириб ўтилган.

Лигандаларга специфлигидаги тафовутлардан афин хроматографияси ёки яқинлик бўйича хроматография деган методдан фойдаланилади. Хроматографиянинг бу хилида сорбент тариқасида ажратиш олиниши керак бўлган оқсилнинг специфик лиганди бириктирилган инерт полимер қўлланилади. Бу методнинг



21-расм. Қоғоздаги оқсиллар электрофорези.

Электрофорез асбобида чиқариб олинadиган иккита кювета /1/ бор, булар тўсиқ /2/ билан икки қисмга бўлинган, шу қисмлари бир тилиш фильтр қоғоз /3/ билан бир-бирига туташадн (электр ўтказувчи кўприкча). Кюветаларнинг ташқи қисмларига электродлар /4/, ички қисмларига эса қоғоз тилишларининг учлари /5/ туширилади; оқсиллар шу қоғоз тилишларида бир-бирдан ажралади.



22-расм. Қон плазмаси оқсилларининг очирилган электрофореграммасы (а) ва электрофореграмма оптик зичлигининг ўзгаришини тасвирлайдиган эгри чизиқ (б), шу чизиққа қараб фракциядаги оқсиллар концентрациясини ҳисоблаб чиқиш мумкин. Оқсилларнинг асосий фракциялари, уларнинг плазмадаги миқдори (плазмадаги жами оқсиллар концентрациясига нисбатан процент ҳисобида) ва баъзи индивидуал оқсилларнинг ҳолати кўрсатилган (стрелкалар):

1 — α_1 -анитрипсин; 2 — гаптоглобин ва церулоплазмин; 3 — трансферрин; 4 — фибриноген.



23-расм. Афин хроматография. Сорбент колонқасидан оқсил эритмаси ўтказилади; фақат актив маркази лигандга комплементар бўлган оқсилгина сорбент билан бирикади [а]; бошқа оқсиллар колонкани ювиш йўли билан кетказилади. Сўнгра колонкадан эркин лиганднинг концентрацияси юқори бўлган эритма ўтказилади; ана шундай шароитларда оқсил билан лиганднинг эркин комплекси ҳосил бўлиб [б], колонкадан элюацияланади.

моҳияти ва қўлланилишининг мисоли 23 ва 24-расмларда кўрсатилган.

Индивидуал оқсилни ажратиб олиш талайгина усул-амалларни бирма-бир татбиқ қилиб чиқишни талаб этади. (1-схема ва 9-жадвалга қаралсин).

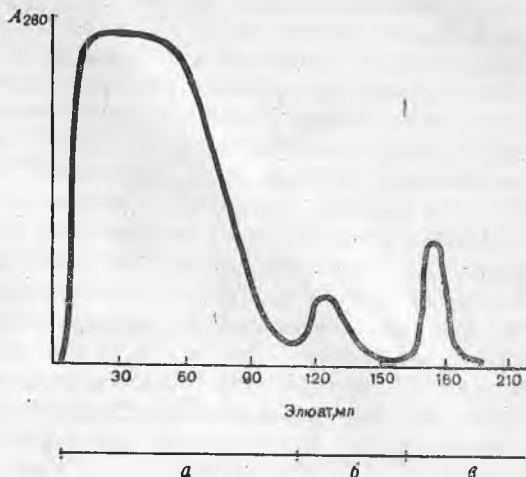
Оқсиллар ажралиши қай тариқа бораётганини ҳар бир босқичдан кейин препаратда ажратиб олинаётган оқсил миқдорининг кўпайиб бораётганига қараб назорат қилиб турилади. Ажратиб олинаётган оқсилнинг препаратлардаги концентрациясини шу препаратларнинг специфик лигандларни юқорида тасвирлаб ўтилганидек, бириктириб олиш хусусиятига қараб солиштирилади (функционал активлиги).

Активлик шартли birlikларда, масалан, нур ютиш birlikларида (оптик зичлик birlikларида) ифодаланади ва 1 мл препаратга нисбатан ҳисоблаб чиқилади. Бундан ташқари, эритмадаги оқсилларнинг умумий концентрацияси аниқланади (биурет реакцияси, Лоури методи ёки тўлқин узунлиги 280 нм келадиган ультрабинафша нурлари ютишига қараб). Препарат активлиги миқдорини барча оқсиллар концентрациясига тақсим қилиб, унинг солиштира тезлиги билиб олинади. Равшанки, ёт оқсиллар чиқариб ташланган сайин солиштира активлик ортиб боради; солиштира активликнинг нечоғли кўп ортиб боришига қараб тозалашнинг ҳар бир босқичи қанчалик самарали эканлиги тўғрисида фикр юритса бўлади. Башарти тозалашнинг қандайдир бирор босқичидан бошлаб солиштира активлик ортиқ кўпаймайдиган бўлса, у ҳолда

* Ферментлар активлиги улар катализлайдиган реакция тезлигига қараб ўлчанади (II бобга қаралсин).

24-расм. Афин сорбентдаги плазминоген хроматографияси.

Сорбентда эрмайдиган асосга ϵ -аминогруппа билан бириккан лизин қолдиқлари бор; бу қолдиқлар плазминоген учун хос лигандлардир. Зардоб туширилгандан кейин колонкани рН 7,5 бўлган буфер эритма билан /а/, сўнгра носпецифик сорбция натижасида ушланиб қолган оқсилларни кет-кизиш учун 0,5 М NaCl эритмаси билан /б/ ва, ниҳоят, ϵ -аминокапронат кислота эритмаси билан ювилади, ϵ -аминокапронат кислота эритмаси ҳам плазминоген учун лиганд бўлиб ҳисобланади, шу билан бирга у лизинга қараганда яқинлиги кўпроқ бўлиши билан ажралиб туради бу эритма плазминогенни колонкадан элюациялайди /в/.



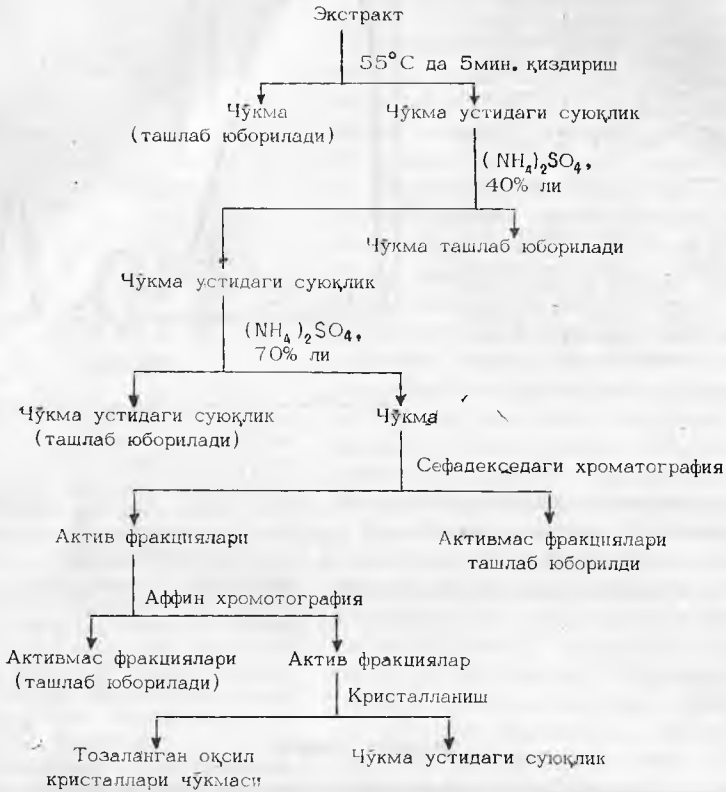
ёт оқсилларнинг ҳаммаси чиқариб ташланган, яъни индивидуал (ёки гомоген) оқсил олинган деб ҳисоблаш мумкин. Тозалаш процессида солиштирма активлик неча баробар органлигини кўрсатадиган миқдор тозалаш даражаси, деб аталади (9-жадвалга қаралсин).

9 - ж а д в а л

Оқсилни тозалаш

Тозалаш босқичлари	Эритма ҳажми, мл	Умумий оқсиллар концен-трацияси, мг/мл	Активлик, мл даги бирлик	Солиш-тирма актив-лик, 1мг оқсилда-ги бир-лик	Чиқиши, %	Тозалаш даражаси
Экстракт	440	3	15	5	100	1
55° С да 5 мин давомида қиздириш	420	1,25	15	24	95	4,8
Аммоний сульфати билан чўктириш (40-70% тўйиниш)	3,6	1	80	80	45	16
Сефадекс G-100 даги хромато-графия	1,5	0,45	120	260	28	52
Афин хромато-графияси	1,5	0,9	110	1200	25	240
Кристаллаш	1	0,05	130	2600	20	520
Қайта кристаллаш	1	0,05	130	2600	20	520

1-Схема. ОҚСИЛНИ ТОЗАЛАШ



Тозалаш процессида ажратиб олинаётган оқсил муқаррар нобуд бўлади: бу нобудгарчиликда денатурацияга, шунингдек ажратиб олинаётган оқсилнинг бир қисми ташлаб юбориладиган фракцияларга ўтиб қолишига боғлиқдир.

Ҳар бир оқсилни тозалашда бу ишнинг усул-амаллари ва тартиби синов ва хатолар методи билан, эмпирик равишда танлаб олинади. Шу муносабат билан янги оқсилни ажратиб олиш йўллари ишлаб чиқиш қийин ва кўп меҳнат талаб этадиган вазифа бўлиб қолмоқда.

ОРГАНИЗМ ОҚСИЛ ТАРҚИБИНИНГ УЗГАРИШЛАРИ

Катта ёшли соғлом одам организмнинг оқсил таркиби бир қадар доимий, ўзгармасдир, лекин физиологик активлик, овқатнинг таркиби ва овқатланиш тартиби, циклик ўзгаришлар (биоритмлар) га қараб айрим оқсиллар миқдори ўзгариб туриши мумкин. Организмнинг ривожланиб бориш процессида, айниқса,

энг илк босқичларида (зиготадан тортиб ихтисослашган функцияларга эга бўлган табақалашган органлар юзга келгунича) оқсил таркиби анчагина ўзгаради. Ихтисослашган ҳужайраларнинг тузилиши билан функцияларидаги тафовутлар асосида улаб химиявий таркиби, ҳаммадан аввал оқсиллар таркибидаги тафовутлар ётади. Масалан, эритроцитларда қоннинг кислород ташиб беришини таъминлайдиган гемоглобин бор, мускул ҳужайраларида қисқарадиган актин ва миозин оқсиллари бўлади, кўз тўр пардасининг ҳужайраларига фотонларни ушлаб қолишга лаёқатли бўлган родопсин оқсили бор ва ҳоказо. Кўпгина оқсиллар барча ёки деярли барча ҳужайралар таркибида бўлади-ю, лекин ҳар хил миқдорларда бўлиши мумкин. Касалликлар вақтида тўқималарнинг оқсил таркиби ўзгариб қолади. Касалликларнинг ана шу кўринишлари *протеинопатиялар* деб аталади. Протеинопатияларнинг иккита тури тафовут қилинади — ирсий ва туғилишдан кейин бошланган, турмушда орттирилган протеинопатиялар.

Ирсий протеинопатиялар организм генетик аппаратидаги бирламчи шикастлар натижасидир. Бунда қандай бўлмасин бирор оқсил умуман ҳосил бўлмай қолади ёки тузилиши бошқача, «нотўғри» оқсил синтезланади. Уроқсимон ҳужайрали анемия касаллиги (гемоглобинопатияларнинг бир тури) бунга мисол бўлиб хизмат қила олади, бу касалликда HbA ўрнига кислород ташиш функциясини унча яхши адо эта олмайдиган HbS ҳосил бўлади. Кўпгина ҳолларда ҳаттоки битта оқсил синтезининг издан чиқиши организм учун ҳалокатли бўлади ёки оғир касалликка олиб келади. Масалан, HbS жиҳатидан гомозигот бўлиб туғилган болалар ёш гўдаклик чоғида камқонликдан ўлиб кетади.

Турмушда орттирилган протеинопатиялар, афтидан, ҳар қандай касаллик билан бирга давом этиб боради, аммо клиника амалиётида етарлича ифодаланган ҳолларигина аҳамиятга эга бўлади, холос. Турмушда орттирилган протеинопатияларда оқсилларнинг бирламчи структураси ўзгармайди, оқсилнинг миқдори ёки тўқималарда тақсимланиши ўзгаради, ё бўлмаса, ҳужайрадаги шароитлар ўзгариб қолганлиги муносабати билан оқсил функцияси издан чиқади. Масалан, гастритнинг баъзи формаларида меъда шиллиқ пардаси ҳужайраларида витамин В₁₂нинг сўрилишини таъминлайдиган оқсил ҳосил бўлмай қўяди. Натижада, оғир формадаги анемия бошланади (хавфли анемия, VI боб).

Организм тўқималари ва суюқликларидаги у ёки бу оқсил миқдорини аниқлаш аксари касалликлар диагностикасининг қулай, кўпинча эса, аниқса, ирсий протеинопатиялар вақтида ҳаммадан аниқ методи бўлиб хизмат қилади. Масалан, эритроцитларда HbS борлиги касалнинг қандай бўлмасин бошқа бирор формадаги анемияга эмас, балки уроқсимон ҳужайрали анемияга гирифтор эканлигини кўрсатади.

ФЕРМЕНТЛАР

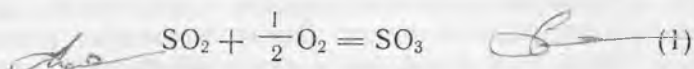
Энзимология (ферментлар ёки энзимлар ҳақидаги таълимот) нинг аввал боши ачитқилар сабаб бўладиган спиртли бижғиш, крахмалли хом ашёни шакарга бойитиш учун унган арпа донлари (солод) дан фойдаланиш, нон ёпишда хамиртуруш ишлатиш сингари инсон томонидан маданият энди пайдо бўлиб келаётган даврда қўлланилган технологик процессларга бориб тақалади. *Фермент* сўзи латинча *fermentum* — хамиртуруш деган сўздан олинган; ферментларнинг *энзимлар* деган иккинчи бир номи юнонча *en zyme*, яъни ачитқиларда, деган сўздан олинган.

Петербургда Фанлар Академиясининг аъзоси К. С. Кирхгоф 1814 йили солоддан тайёрланган экстракт крахмалнинг бирмунча оддий қандларга айланишига сабаб бўлишини топди. Бошқача айтганда, дастлаб фермент препарати тирик ҳужайралар таркибида олинмасдан, балки эритма кўринишида олинди. 1897 йили Э. Бухнер деган немис олими янчилган ачитқиларни пресслаш йўли билан уларнинг ширасини олди, бу шира ҳам гарчи ҳужайралари бўлмаса-да, спиртли бижғишга сабаб бўла олар эди. Мана шу хилдаги тажрибалар тирик ҳужайраларда муайян реакцияларни катализлайдиган моддалар бўлади ва бу моддаларни ҳужайралардан ажратиб олиб, химия методлари билан ўрганиб чиқиш мумкин, деган тасаввурни тасдиқлаб берди. XX асрнинг 30-йилларида баъзи ферментлар юксак даражада тозаланган кристаллик ҳолда олинди. Химиявий табиатига кўра бу кристаллар оқсил моддалари бўлиб чиқди ва шу нарса ферментлар оқсиллардан иборат эканлигини исбот этувчи дастлабки ишончли далил бўлди.

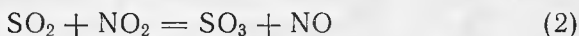
Ферментларни ўрганиш тарихи умуман катализни ўрганиш тарихи билан чамбарчас чирмашиб кетади. Катализ, деб жуда кам, ностехиометрик миқдорлардаги маълум моддаларни — катализаторни қўшиш натижасида химиявий реакциянинг тезлашувига айтилишини эслатиб ўтамиз. Масалан, платина водород пероксиднинг кислород билан сувга парчаланишини тезлаштиради, кислоталар, оқсилларнинг аминокислоталарга, крахмалнинг глюкозага, мочевиначининг CO_2 ва NH_3 га парчаланишини тезлаштиради ва ҳоказо. Реакция поёнига етганидан кейин катализатор қандай миқдорда қўшилган бўлса, худди шундай миқдорда аралашмада топилаверади. Швед химики Я. Берцелиус 1835 йили бир асарини эълон қилиб, унда, бир томондан, бижғиш, солонинг крахмалга таъсири, меъда ширасининг ҳазм қилувчи таъсири ва, иккинчи томондан, кислоталар таъсири остида крахмалнинг парчаланишини, водород пероксиднинг платина билан парчаланиши ва бошқаларни солиштириб чиқди. У мана шу жараёнларни бирлаштириб турган муштарак қондани: катализа-

тор реакцияда ностехиометрик миқдорларда иштирок этади, деган умумий қондани қайд қилиб ўтди; бундай қараганда катализатор реакцияда умуман иштирок этмайдиган, балки ўзининг борлиги билангина унга таъсир ўтказиб борадигандек бўлиб кўринади. «Катализ» деган терминни ҳозирги маъносига айнан шу Берцелиуснинг ўзи ишлатди (авваллари бу термин «парчаланиш» терминининг синоними тариқасида қўлланилар эди).

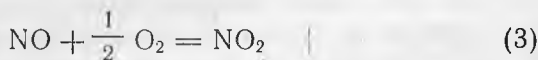
Равшанки, катализатор реакцияни ўзининг шунчаки борлиги билан тезлаштирмай, балки реакцияга киришаётган моддага таъсир ўтказиш йўли билан тезлаштиради. Мана бундай бир мисолни кўриб чиқайлик. Олтингугурт (II)-оксиди (сульфид ангидрид) кислород билан ўзаро таъсир қилганида оксидланиб, олтингугурт (III)-оксиди (сульфат ангидриди) га айланади:



Реакцияга киришадиган ана шу аралашмага азот диоксиди қўшиладиган бўлса, у ҳолда SO_3 ҳосил бўлиши тезлашади. Сабаби шуки, азот диоксиди иштирокида яна битта реакция бошланиб, у ҳам SO_3 ҳосил бўлишига олиб боради:

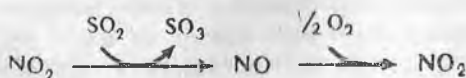


Ҳосил бўладиган азот оксиди ўз навбатида кислород билан оксидланиб, яна диоксидга айланиши мумкин:

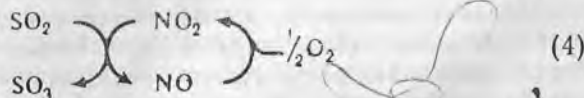


Мана шу ҳол азот диоксидини бошқа реагентлар орасида катализатор деб ажратишга имкон беради. Азот диоксиди сарфланиб кетмайдиган бўлгани учун (аниқроғи, олдин сарфланади-ю, лекин дарров яна янгидан ҳосил бўлади), уни жуда оз, «каталитик» миқдорларда қўшиш мумкин, ҳолбуки, бошқа реагентлар (SO_2 ва O_2) эквимоляр, стехиометрик миқдорларда керак бўлади.

Шундай қилиб, аралашмада бир вақтнинг ўзида (1) реакция билан (2) ва (3) реакциялари системаси давом этиб боради. (2) ва (3) реакциялари ягона процессни ташкил этади, чунки булар кетма-кет борадиган реакциялардир:



Мана шу схеманинг боши билан охири бир хил, шунинг учун уни мана бундай ифодалаш мумкин:



Катализатор дам NO_2 ва дам NO шаклига кириб, циклик ўзгаришларни бошдан кечириши ва шу ўзгаришлар давомида SO_2 молекуласига кислород атомини ўтказиб бериши схемадан кўриниб турибди. Модомики, шундай экан, бир молекула катализатор ҳар қанча кўп миқдордаги SO_2 ни SO_3 га айлантириб бериши мумкин.

(1) реакция билан (4) реакциялар системасида дастлабки моддалар билан охириги маҳсулотлар бир хил, бу реакцияларнинг бориш йўлларигина ҳар хилдир. Бошқача айтганда, катализатор дастлабки моддаларни реакция маҳсулотларига айланишининг янги, қўшимча йўлини очиб беради ва шу билан маҳсулот ҳосил бўлиш тезлигини оширади. Каталитик процесс тезлиги каталитикмас реакция тезлиги билан бир хилда бўлса, у ҳолда катализатор қўшилганидан кейин маҳсулот ҳосил бўлишининг умумий тезлиги икки барабар ортди. Демак, каталитик реакцияларнинг асл маъноси улар тезлигининг катта бўлишидан ҳам кўра кўпроқ (бу тезлик катта бўлмаслиги ҳам мумкин), шу реакцияларда реагентлардан бири (катализатор) нинг бир шаклдан бошқа шаклга дамба-дам ўтиб туришида, кейин яна дастлабки шаклга келишида ва ҳар бир циклда дастлабки моддани қайта ишлаб, битта-битта молекуладан маҳсулотга айлантириб боришидир, деб айтиш мумкин.

Биологик эволюция процессида организмларда, шунингдек химиявий технологик процессларни ишлаб чиқишда техникада реакцияларни жуда тез — тегишли нокаталитик реакцияларга қараганда неча минг, миллион, ҳатто, миллиард барабар тезлаштириб берадиган моддалар катализаторлар тариқасида сараланиб, танланиб олинган. Реакция тезликларида ана шундай тафовут бўлиши катализланмайдиган процессни умуман ҳисобга қўшмасликка имкон беради ва модданинг ҳаммаси катализатор иштирокида химиявий ўзгаришга учрайди, деб ҳисоблашга имкон беради. Юқорида кўздан кечириб чиқилган (4) каталитик процесс сульфат кислота олишнинг нитроз методи асосини ташкил этади; бу процесс тезлиги (1) каталитикмас реакция тезлигидан шу қадар каттаки, NO_2 иштирокида амалда SO_2 нинг ҳамма молекулалари SO_3 молекулаларига айланади, яъни маҳсулот ҳосил бўлишида (1) реакция улушини назарга олмаслик мумкин. Одам организмда сутка сари 0,5 кг га яқин глюкоза CO_2 ва H_2O гача парчланади; катализатор бўлмаса, худди шундай физик шароитларда бунинг учун 10 000 йил атрофида вақт керак бўлур эди. Шундай қилиб, бу ҳолда ҳам организмда глюкозанинг амалда ҳаммаси катализланадиган реакцияларда парчланади, деб ҳисоблаш мумкин.

Юқорида кўздан кечириб чиқилган катализ (SO_3 синтези) ми-соли *ковалент катализдир*; катализатор дастлабки модда билан ковалент бирикма ҳосил қилади. *Ковалентмас катализ* ҳам бор: бу ҳолда катализатор суст ўзаро таъсирлар, масалан, адсорбцион ўзаро таъсирлар ҳисобига реагентлар билан бирикади. Бироқ

ҳамма ҳолларда ҳам катализ учун умумий, муштарак бўлган нарса шуки, катализатор модданинг катализаторсиз ҳам ҳосил бўла оладиган реакция маҳсулотларига айланиши учун янги оралиқ ҳолатлар орқали янги йўл очиб беради. Ферментлар билан катализланадиган реакцияларда, оралиқ маҳсулотларда ковалент боғлар ҳам, ковалентмас боғлар ҳам пайдо бўлади.

Реакция тезлиги кўпинча активланиш энергияси билан, яъни химиявий ўзгариш бошланиши учун молекулаларга берилиши керак бўлган энергия билан белгиланади: активланиш энергияси нечоғли катта бўлса, реакция тезлиги шунчалик кам бўлади. Активланиш энергияси реакцияга киришувчи молекулалари табиатига, уларнинг ички тузилишига боғлиқдир. Масалан, SO_2 билан кислород реакциясининг активланиш энергияси SO_2 билан NO_2 реакциясининг активланиш энергиясига қараганда кўпроқдир. Одатда, молекулаларнинг иссиқлик ҳаракати активланиш энергияси манбаи бўлиб хизмат қилади (шу муносабат билан температура кўтарилганида реакция тезлиги кучаяди).

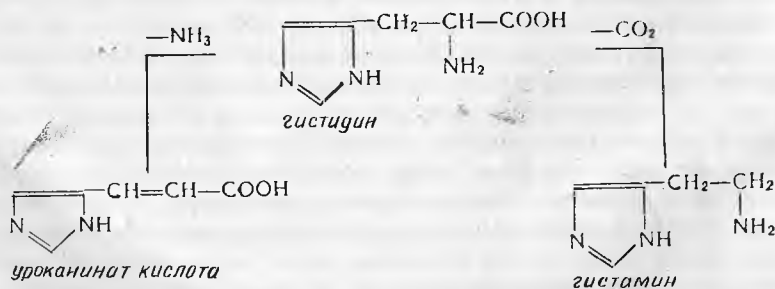
1 Тез ўтадиган катализланувчи реакцияларнинг активланиш энергияси катализланмайдиган тегишли реакцияларнинг активланиш энергиясидан кўра камроқ бўлади. Шунга асосланиб туриб кўпинча катализатор реакциянинг активланиши энергиясини камайтиради, деб айтишади. Бироқ катализланадиган реакция, бу бошқа реакция эканлигини эсда тутиш керак ва катализатор иштирокида активланиш энергияси юқори реакция ўрнини активланиш энергияси паст реакция эгаллаб олади, деб гапириш тўғрироқ бўлур эди.

Ферментлар оқсиллардир ва ҳамма оқсиллар сингари улар маълум моддаларни — лигандларни танлаб, саралаб, селектив равишда бириктириб олиши мумкин. Бироқ бошқа оқсиллардан фарқ қилиб, фермент лиганднинг химиявий ўзгаришини катализлайди. Химиявий ўзгаришга учрайдиган лиганд фермент *субстрати*, деб аталади; реакция маҳсулотлари эритмага ажралиб чиқади. Ферментлар тўғрисидаги таълимот (энзимология) анъанага кўра биохимияда етакчи ўринни эгаллаб келади, ферментлар эса оқсилларнинг ҳаммадан кўра кўпроқ ўрганилган синфи бўлиб ҳисобланади. Бунинг сабаби ферментларнинг муҳим роль ўйнашига боғлиқ: организмда ҳар қандай моддаларнинг химиявий ўзгаришлари шу ферментлар иштироки билан юзага чиқади. Бироқ ферментларга алоҳида эътибор берилишининг буларнинг биологик ролига алоқадор бўлмаган бошқа сабаби ҳам бор. Гап шундаки, ферментларни кўпчилик бошқа оқсиллардан фарқ қилиб, топиб олиш ва ўзлари катализлайдиган реакцияга қараб миқдорини ўлчаш бирмунча осон. Барча оқсиллар учун характерли бўлган талайгина хоссалар аввал ферментлар устида ўрганиб чиқилган. Актив марказ, ингибиторлар, изоферментлар (изооқсиллар), аллостерик регуляция сингари тушунчалар энзимологияда юзага келиб қарор топган ва фақат кейинчалик бошқа оқсилларга ҳам татбиқ этиладиган бўлган.

5. ФЕРМЕНТЛАР ТАЪСИРИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ, СПЕЦИФИКЛИГИ

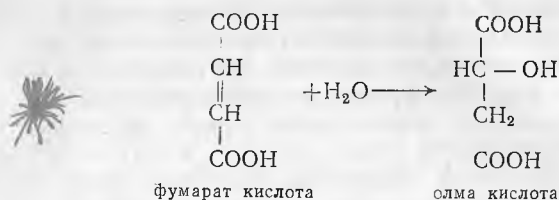
Ферментларни бошқа катализаторлардан ажратиб турадиган энг характерли хусусияти улар таъсирининг ниҳоят даражада ўзига хос, специфик бўлишидир. Худди бошқа оқсиллар сингари ферментларнинг актив маркази ҳам пептид занжиридаги аминокислоталар қолдиқларининг ён группаларидан ҳосил бўлган. Турли реакцияларни катализлайдиган ферментлар актив марказларининг тузилиши турличадир. Фермент актив марказининг структураси субстратининг структурасига комплементардир, шунга кўра, фермент тирик ҳужайрада мавжуд бўлган кўпдан-кўп моддалар орасидан фақат ўз субстратини бириктириб олади. Мана шу хусусиятни *ферментнинг субстрат спецификлиги* дейилади. Масалан, гистидаза ферменти актив марказининг структураси гистидин аминокислотаси структурасига комплементардир, шунинг учун гистидаза — гистидин фермент-субстрат комплекси ҳосил бўлиши мумкин; бошқа моддалар, жумладан, аминокислоталар гистидаза билан бирикмайди.

Бундан ташқари, ферментлар актив маркази функционал группаларининг бир қисми шундай тузилиш ва реакцион лаёқатга эгаки, субстратнинг химиявий ўзгаришга учраб, янги моддаларга — ферментатив реакция маҳсулотларига айланиши таъминланади. Ҳар бир фермент субстратда юзага чиқа оладиган химиявий ўзгаришлардан ҳар бирини эмас, балки қандай бўлмасин бирортасини катализлайди, холос. Мана шу хоссасини *ўзгариш йўлининг спецификлиги* деб атайлик. Масалан, гистидаза билан гистидиндекарбоксилаза бир хилдаги субстрат спецификликка эга, лекин гистидиннинг турли ўзгаришларга учрашини катализлайди. Гистидаза таъсирида аминогруппа (NH_2 шаклида), гистидиндекарбоксилаза таъсирида эса карбоксил группа (CO_2) шаклида ажралиб чиқади:

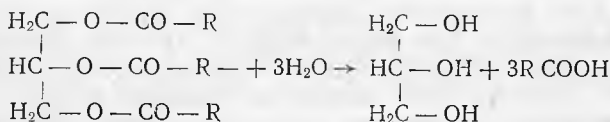


Ферментларнинг абсолют ва группа спецификлиги фарқ қилинади. Абсолют спецификликка эга фермент қандай бўлмасин битта субстратнинг ўзгаришини катализлайди. Масалан, фумараза

фумарат кислота билан сув ўртасидаги реакцияни катализлайди, холос.



Группа спецификлигига эга ферментлар ўхшаш тузилишдаги моддаларнинг бир типдаги ўзгаришларини катализлайди. Масалан, липаза ёғлар (триацилглицеринлар) нинг глицерин билан ёғ кислоталарига гидролизланишини тезлаштиради:



Ёғлар айрим вакиллари ёғ кислота қолдиқлари (R радикаллари) нинг табиии жиҳатидан бир-биридан фарқ қиладиган бирикмалар группасидир. Липаза ҳар хил ёғ кислота қолдиқларини ўз ичига оладиган ёғларни парчалайди. Группа спецификлигига яна бир мисол пептидлар билан оқсилларни гидролизловчи ферментлар таъсиридир: одатда бу ферментлар турли аминокислоталардан ҳосил бўлган пептид боғларини парчалайди.

Моддалар стереоизомерларининг фазовий структураси ҳар хил бўлади, шу муносабат билан битта стереоизомерга комплементар бўлган фермент актив маркази бошқа стереоизомерларга ҳам комплементар бўлавериши шарт эмас. Ана шунинг учун ҳам кўпгина ферментлар стереоизомерлардан фақат биттасининг ўзгаришини катализлайди, — стереоспецификлик деб шуни айтилади. Масалан, фумарат кислотанинг цис-изомери бўлмиш малеинат кислота фумараза субстрати бўлиши мумкин эмас:

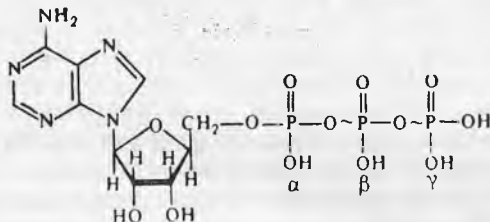


Аминокислоталарнинг ўзгаришида иштирок этадиган ферментларнинг кўпчилиги фақат аминокислоталар L-изомерларига таъсир ўтказса, углеводларнинг ўзгаришини катализлайдиган ферментлар углеводларнинг —D-изомерларига таъсир қилади, холос.

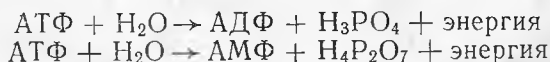
ЭНЕРГЕТИК ЖИХАТДАН БОҒЛАНГАН ФЕРМЕНТАТИВ РЕАКЦИЯЛАР

Ферментлар ҳам, худди бошқа катализаторлар сингари, мувозанат ҳолатини ўзгартирмасдан, балки шу ҳолатга етиш вақтини тезлаштиради. Масалан, фумарат кислота эритмасига фермент тушириладиган бўлса, у ҳолда фумарат—малат реакциясини қайд қилиш мумкин*; борди-ю шу ферментнинг ўзини олма кислота (малат) эритмасига солинадиган бўлса, у ҳолда малат → фумарат реакциясини кузатса бўлади. У ҳолда ҳам, бу ҳолда ҳам (фумарат)/(малат) нисбати ≈ 1:4 бўладиган мувозанат ҳолати қарор топади. Химиявий реакцияларнинг системада Гибсс энергияси камайишига алоқадор томонга қараб ўз-ўзидан давом этиб боришини эслатиб ўтамиз (экзергоник реакциялар). Мувозанат ҳолатида Гибсс энергияси ҳаммадан кам, минимал миқдорда бўлади. Гибсс энергияси ортиб боришига алоқадор реакциялар (эндергоник реакциялар) термодинамик жиҳатдан тежамли эмас, улар ўз-ўзидан давом этиб боролмайди. Лекин ташқи энергия манбаи бўлса, шундай реакциялар ҳам юзага чиқиши мумкин; аynи вақтда эндергоник реакция системаси билан энергия етказиб берадиган системасининг умумий Гибсс энергияси камайиб боради.

Тирик ҳужайрада эндергоник реакциялар учун кўпинча аденозинтрифосфат кислота (АТФ) гидролизининг экзергоник реакцияси энергия манбаи бўлиб хизмат қилади. АТФ аденин, рибоза ва фосфат кислота унумидир:



γ-Фосфат қолдиғи ёки пирозфосфат қолдиғи гидролитик йўл билан парчаланганида (α- ва β-фосфат қолдиқлари ўртасидаги боғ гидролизланади- талайгина миқдорда — 50 кЖ/моль атрофида энергия ажралиб чиқади:

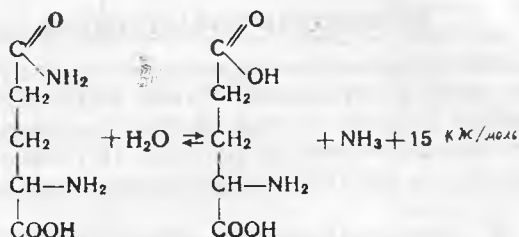


(бу ерда АДФ—аденозиндифосфат кислота, АМФ—аденозинмонофосфат кислота). Ана шу реакцияларда гидролизладиган

* Тўқнималарда кислоталар асосан ионлашган шаклда бўлади, шу сабабли уларни белгилаш учун биохимияда кўпинча ионларнинг номларидан фойдаланилади (булар анча қисқа бўлади ҳам): глутамат (глутамат кислота), аспарат (аспарагинат кислота), фумарат (фумарат кислота), 2-оксоглутарат (2-оксоглутарат кислота) ва ҳоказо.

боғлар юқори энергияли (макроэргик) боғлар, деб аталади ва ~ (тильда) белгиси билан белгиланади. Ҳар қандай гидролиз реакцияларида энергия ажралиб чиқишини, лекин макроэргик боғлар гидролизидан кўра камроқ миқдорларда энергия ажралиб чиқишини айтиб ўтамиз (бу боғлар тўғрисида батафсилроқ маълумот олиш учун VIII бобга қаралсин).

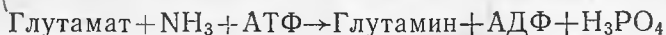
Куйидаги мана бу мисолни кўриб чиқайлик. Сувдаги эритмада глютамин ўз-ўзидан гидролизланиб, глютамаат билан аммиак ҳосил қилади:



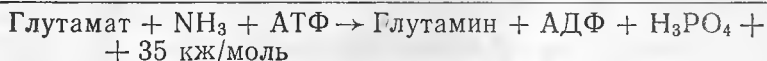
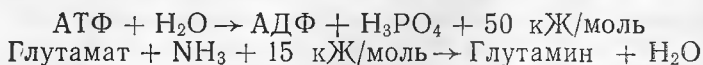
Бу реакция мувозанати анча ўнга сурилган (реакция амалда қайтмас) бўлади. Гидролиз тезлиги катализаторсиз катта бўлмайди, тирик ҳужайрада бу реакцияни глютаминаза деган фермент катализлайди.

Реакциянинг тескари йўналиши ўз-ўзидан юзага чиқмайдиган процессдир: глютамин синтезланиши учун ташқи энергия манбаи, шунингдек шу энергиядан фойдаланиш механизми керак бўлади; бундан ташқари, реакция етарлича тез борадиган бўлиши учун катализатор керак. Мана шундай реакцияларда АТФ энергия манбаи бўлиб хизмат қилади, лигаза ферментлари (синтезазалар) эса бошқа иккита функцияни бажаради.

Глютамин синтези глютамин синтетаза иштирокида юзага чиқади:



Бу реакцияни бир-бирига боғлиқ ҳолда ўтадиган иккита реакция деб тасвирласа бўлади:



Биринчи реакция ўз-ўзидан юзага чиқадиган, экзергоник реакциядир; иккинчиси—ўз-ўзидан юзага чиқмайдиган, эндергоник реакция. Биринчи реакцияда ажралиб чиқадиган энергиянинг бир қисми иккинчи реакцияда ютилади. Бошқа қисми эса иссиқлиқ кўринишида сочилади, натижада системадаги Гиббс энергияси умуман камаяди. Шунга кўра, бир-бирига боғланган мана шу бутун процесс умуман ўз-ўзидан юзага чиқадиган, экзергоник процесс бўлади.

Иккита реакциянинг бир-бирига боғланиши АТФ билан глутаматдан оралиқ бирикма ҳосил бўлиши натижасида ферментнинг актив юзасида рўй беради: АТФ нинг учки томонидаги фосфат қолдиги глутаматнинг γ -карбоксил группаси билан бирикади. Аммиак ана шу юксак энергетик оралиқ бирикма билан реакцияга киришади.

Синтетазалар катализлайдиган кўпдан-кўп реакциялар организмда энергия сарфланишининг асосий йўлларида биридир.

ФЕРМЕНТЛАР КОФАКТОРЛАРИ

Каталитик активлигини юзага чиқариш учун кўпгина ферментлар табиатан пептид бўлмаган баъзи моддалар — кофакторлар иштирок этишига муҳтож бўлади. Кофакторларнинг иккита группаси тафовут этилади — металл ионлари (шунингдек, баъзи анорганик анионлар) ва органик моддалардан иборат коферментлар.

+ 1 МЕТАЛЛГА БОҒЛИҚ ФЕРМЕНТЛАР *Ca, Zn, Fe, Mn*

Маълум бўлган барча ферментларнинг тахминан учдан бир қисми таркибида металл ионини тутади ёки металл ионлари билан активланади. Металларни фермент оқсил қисми билан бириктириб турадиган боғ пишиқлиги кенг доираларда ўзгаради. Баъзи ферментлар ишланиб чиқиш жараёнида диссоциация туфайли металл ионини йўқотиб қўяди. Шунга кўра, фермент активлигини ўлчада ана шу ионларни қўшишга тўғри келади — у металллар билан активланадиган ферментлардир. Бошқа ферментлар тозалаш вақтида металл ионини сақлаб қолади — улар металлоферментлардан (металлопротеинлар) дир. Ферментларни ана шундай группаларга бўлиш шартли, чунки бориб турган шу формалар ўртасида бир қанча оралиқ формалар мавжуд.

Ҳар хил металл ионлари кофактор ролини ўйнаши мумкин (10-жадвалга қаралсин). Металл иони субстратни бириктириб олишда, асл катализда, фермент молекуласи оптимал конформацияси, яъни шаклини турғун ҳолга келтиришда, тўртламчи структурани турғун ҳолга келтиришда иштирок этиши мумкин. Металлга боғлиқ ферментлар таркибидаги металл йўқолганидан кейин активлиги ё батамом йўқолиб кетади, ёки сезиларли даражада пасайиб қолади.

+ 1 КОФЕРМЕНТЛАР

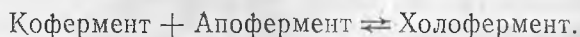
Коферментлар, одатда, табиатан аминокислота бўлмаган, фермент таркибида бевосита катализда иштирок этадиган органик моддалардир.

II-жадвалда ҳаммадан кўп тарқалган баъзи коферментлар келтирилган. Талайгина коферментлар витаминлар — алмаштириб бўлмайдиган озик омиллари унумларидир (VI боб). Коферментлар орасида таркибида металл бўладиган коферментлар борлигини айтиб ўтамиз: кобаламидлардаги кобальт, гемдаги темир шулар жумладидандир.

Металга бәглик баъзи ферментлар

Фермент	Металл номи	Металл ионининг функцияси
Аденилатдезаминаза	K^+	Учламчи структурани барқарорлаштириш
Гексокиназа	Mg^{2+}	Субстратни бириктириб олиш
Енолаза	$3Mg^{2+}$	Субстратни бириктириб олиш ва катализ
Пириуваткиназа	Mg^{2+} K^+	Бу ҳам шундай
Лейцинаминопептидаза	Mn^{2+} ёки Mg^{2+}	Субстратни бириктириб олиш
Аргиназа	$4Mn^{2+}$	Субстратни бириктириб олиш ва катализ
Пириуваткарбоксилаза	$4Mn^{2+}$	Катализ
α -Амилаза	Ca^{2+} (ва Cl^- аниони)	Учламчи структурани барқарорлаштириш
Транскетолаза	Ca^{2+}	Тўртламчи структурани барқарорлаштириш
Карбоксипептидаза А	Zn^{2+}	Катализ
Фосфатаза (инкорий)	$2Zn^{2+}$	Субстратни бириктириб олиш ва катализ
Аспараттранскарбомилаза	$6Zn^{2+}$	Тўртламчи структурани барқарорлаштириш
Супероксиддисмутаза	$2Zn^{2+}$, $2Cu^{2+}$	Катализ
Тирозиназа	$2Cu^{2+}$	"
Моноаминоксидаза	$4Cu^{2+}$	"
Церулоплазмин	$3Cu^{2+}$	"
n-Оксифенилпируват оксигеназаси	$2Fe^{2+}$	"
Ксантиноксидаза (ФАД)	$2Mo^{6+}$, $2Fe_4S_4$	"

Таркибида кофермент бўладиган фермент *холофермент* деб, бундай ферментнинг оқсил қисми эса *апофермент* деб аталади. Холофермент ҳосил бўлиш реакцияси қайтар реакциядир:



Тирик ҳужайра шароитларида мувозанат баъзи ҳолларда чапга анча сурилади ва кофермент реакция пайтида субстрат билан

Энг муҳим коферментлар ва уларнинг таркибига кирадиган витаминлар

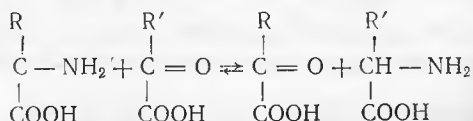
Кофермент	Асосий функцияси	Витамин
Дегидрогеназалар коферментлари: НАД, НАДФ, ФАД, ФМН	Водород олиб ўтиш	Никотинат кислота, Витамин В ₂ (рибофлавин)
КоА (кофермент Q) Липоат кислота Тиаминпирофосфат	α-Кетокислоталарни декарбоксиллаш	Витамин В ₁ (тиамин)
Ациллаш коферменти (КоА)	Ацилгруппаларни олиб ўтиш	Пантотенат кислота
Тетрагидрофолат кислота	Бир углеродли группа- ларни олиб ўтиш	Фолат кислота
Пиридоксальфосфат	Аминогруппаларни олиб ўтиш	Витамин В ₆ (пиридок- син)
Биотин	СО ₂ ни олиб ўтиш	Биотин
Гем	Электронларни олиб ўтиш	—
Кобаламинлар	Акиль группаларни олиб ўтиш	Витамин В ₁₂

биргаликда апоферментга бирикади. Бориб турган бошқа бир ҳол—таркибида маҳкам бириккан коферменти бўладиган турғун хлорферментлардир. Бундай ферментлар мураккаб оқсиллардан иборат бўлади.

Коферментнинг апофермент билан ўзаро таъсири юксак даражада специфик бўлиши билан ажралиб туради. Бунинг сабаби, худди субстрат спецификлиги мисолида бўлгани каби, апоферментда коферментга комплементлар бириктириш маркази борлигидадир.

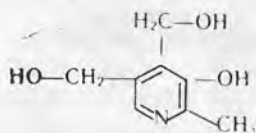
Қуйида коферментлар иштирокида ферментлар билан катализи ланадиган баъзи муҳим реакция турлари келтирилган.

Аминотрансферазалар. Бу ферментлар *трансаминланиш* — аминогруппани α-аминокислотадан α-кетокислотага ўтказиш реакциясини катализлайди:

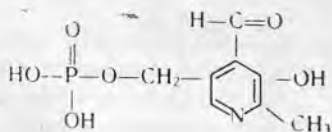


Трансаминланиш реакцияларини А. Е. Браунштейн билан ҳамкорлари кашф этган ва батафсил ўрганиб чиққан (1937).

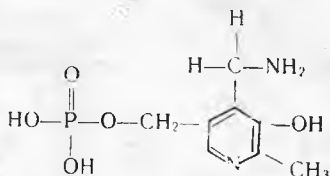
Аминотрансферазалар коферменти бўлиб пиридоксальфосфат—пиридоксин (витамин В₆) унуми хизмат қилади. Пиридоксальфосфат трансаминланиш реакцияси давомида пиридоксаминфосфат ҳосил қилади:



пиридоксин



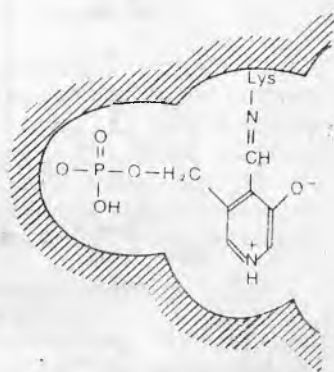
пиридоксальфосфат



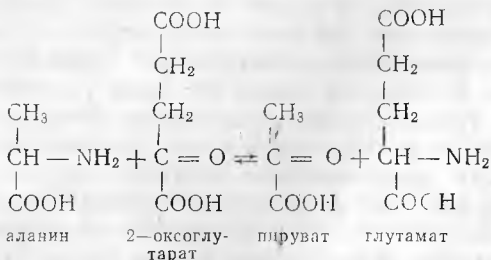
пиридоксаминфосфат

Пиридоксальфосфат оқсил молекуласидаги бириктиш марказига пептид занжиридаги лизин (Lys 258) қолдиқларидан бирининг ϵ -аминогруппаси билан альдимин боғ ҳосил қилиши ҳисобига бирикади (25-расм, 3-расмга ҳам қаралсин). Бундан ташқари, оқсил билан пиридоксальфосфат ўртасида пиридин циклидаги фосфат қолдиғи ва зарядланган азот атоми иштирокида ион боғлари ҳосил бўлади.

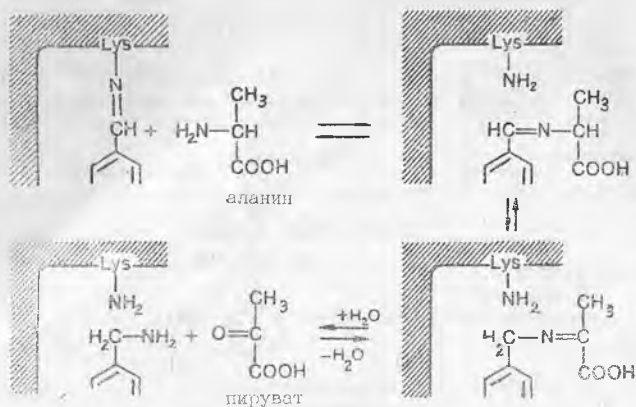
Одам организмида субстрат спецификлиги жиҳатидан фарқ қиладиган бир неча аминотрансферазалар бор. Аланин-2-оксоглутаратаминотрансфераза аланиндан 2-оксоглутарат (α -кетоглутарат) га аминогруппа ўтишини катализлайди:



25-расм. Ферментнинг актив марказидаги пиридоксальфосфат.

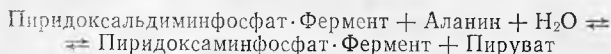


Трансаминланиш реакциялари икки босқичда (ярим реакцияларда) ўтади. Фермент эритмасига иккита субстратдан фақат биттаси — аланин қўшилса, у вақтда биринчи ярим реакция юзга чиқади (26-расм). Аланин аминогруппаси фермент альдимин группасининг углеродига бирикади: кофермент билан оқсил ўртасидаги альдимин боғи кофермент билан аланин ўртасидаги аль-

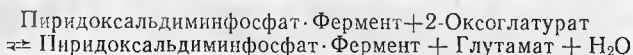


26-расм. Трансаминланиш ярим реакцияси

димин боғига алмашинади. Сунгра альдимин боғи соҳасида молекула ичи қайта тузилиши (26-расмга қаралсин) ва кейин гидродлиз бўлиб ўтади-да, коферментда аминогруппа ва аввалги аминокислотада (бу кислота энди α -кетокислота бўлиб қолади) кетогруппа ҳосил бўлади. Умуман бу яримреакция натижасида пиридоксальфосфат (аниқроғи, пиридоксальдиминфосфат) пиридоксаминфосфатга, аланин эса пируватга айланади:



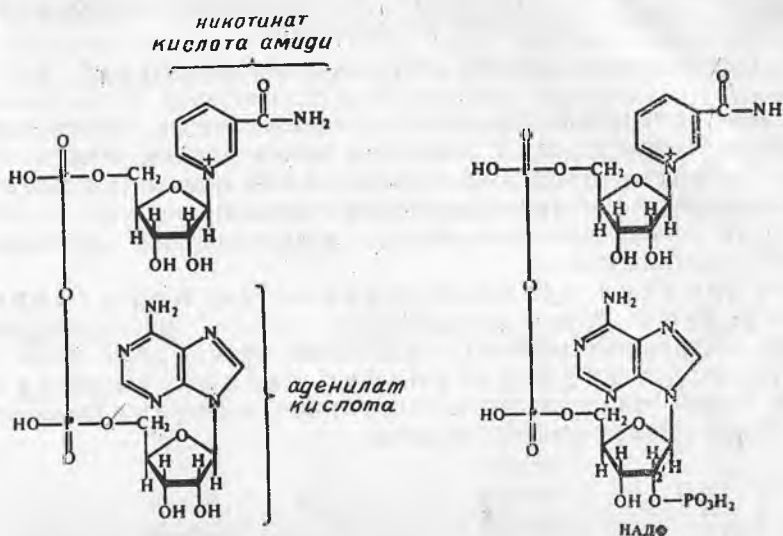
Иккинчи субстрат — 2-оксоглутарат кислота бўлганида иккинчи ярим реакция юзага чиқади:



Бу ярим реакцияда фермент дастлабки (альдимин) шаклига ўтади ва реакциянинг иккинчи маҳсулоти — глутамат ҳосил бўлади. Бу ярим реакциянинг механизми биринчи ярим реакция механизми билан бир хил, лекин бу ярим реакция тескари йўналишда ўтади. Иккала ярим реакциянинг йиғинди натижаси аланиндан 2-оксоглутаратга аминогруппа ўтказишдир.

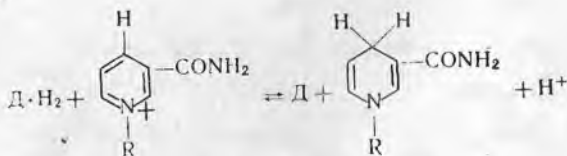
Бу процесда коферментнинг ўзигина иштирок этиб қолмасдан, балки фермент оқсил қисмининг функционал группалари ҳам иштирок этади, албатта. Турли аминотрансферазаларнинг субстрат спецификлиги фақат оқсил қисми билан белгиланади, чунки кофермент ҳамма ҳолларда бир хил бўлади. Ўзгаришлар йўлининг спецификлиги ҳам оқсил қисмига боғлиқдир, чунки пиридоксальфосфат трансаминланиш реакцияларидагина эмас, балки бошқа типлардаги баъзи реакцияларда (изомерланиш, декарбоксилланиш, дегидратация реакцияларида) ҳам кофермент тариқасида майдонга чиқади.

НАД га боғлиқ дегидрогеназалар. Мана шу ферментлардан катализланадиган реакцияларда никотинамидадениндинуклеотид (НАД) кофермент тариқасида иштирок этади. НАД молекуласининг фосфат кислота қолдиқлари ўртасидаги боғ билан таркиккан иккита ярми бир хилдаги планга мувофиқ тузилган:



Бир ярми нуклеотид (аденилат кислота) қолдиғидир. Иккинчи ярми — бу ҳам нуклеотид; унинг таркибида азоти бор гетероциклик группаси никотинат кислота амидидан иборат. Никотинат кислота витамин РР дир.

НАД га боғлиқ дегидрогеназалар моддаларнинг оксидланиш реакцияларини дегидратациялаш йўли билан катализлайди; айни вақтда оксидланадиган модда водород берувчи, яъни водород донори ($D \cdot H_2$) бўлиб хизмат қилади, НАД эса водород акцептори ролини бажаради, яъни қайтарилади. НАД молекуласидаги никотинамид қолдиғи



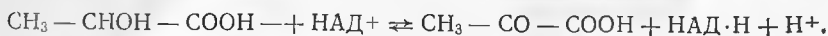
реакциясида бевосита иштирок этади.

Субстратдан ажраладиган иккита водород атоми (2 протон + 2 электрон) дан битта протон (иккинчиси муҳитга ўтади) ва иккита электрон НАД га бирикади, бунинг натижасида НАД пиридин циклининг мусбат заряди йўқолади. Шу муносабат

билан реакция тенгламаларида оксидланган ва қайтарилган НАД қуйидагича тасвирланади;



Масалан, лактатдегидрогеназа сут кислота дегидратланиб, пирозум кислота ҳосил бўлишини катализлайди:

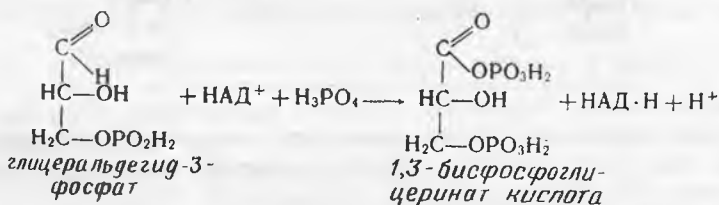


НАД + Апофермент \rightleftharpoons Холофермент реакциясининг мувозанати анча чапга сурилган: НАД цитозолда эркин ҳолатда бўлади ва реакция пайтида фермент билан ўзаро таъсир қилади; шу жиҳатдан у ферментлар субстратларига ўхшаб кетади.

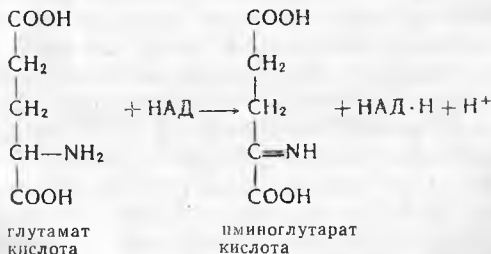
НАД га боғлиқ дегидрогенезалар реакцияларнинг қуйидаги типларини катализлайди.

1. Гидроксил группаларининг дегидратацияланиши. Бунга лактатдегидрогеназа билан катализланувчи юқорида келтирилган реакция мисол бўлиб хизмат қила олади.

2. Алдегид группаларининг дегидратацияланиши. Бунга глицеральдегид-3-фосфатнинг дегидратацияланиши мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин:



3. Аминогруппаларнинг дегидратацияланиши. Масалан, глутаматдегидрогеназа глутаминат кислотанинг дегидратацияланишини катализлайди:

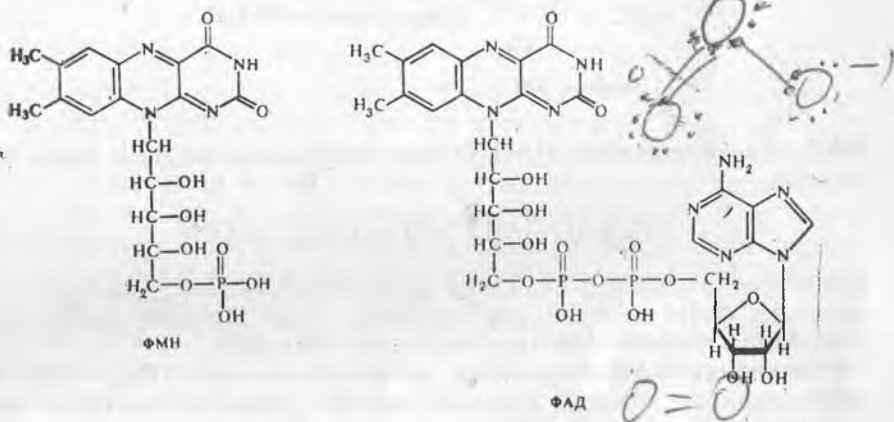


Кофермент тариқасида никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) дан фойдаланадиган дегидрогеназалар ҳам худди шун-

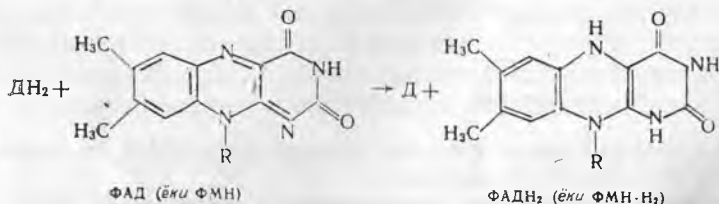
* Иминоглутарат кислота тургун эмас, шунга кўра ферментлар иштирокида кетоглутарат кислота билан аммиакка парчаланади (XI бобга қаралсин).

дай типдаги реакцияларни катализлайди. Бу кофермент мол аденил қисмидаги рибоза қолдиғининг 2' ҳолатида қўшимча фат қолдиғи бўлиши билангина НАД дан фарқ қилади. Ле НАД билан НАДФ нинг биологик функциялари ҳар хил (бу тўғрида батафсилроқ маълумот учун VIII бобга қаралсин).

Флавиинли дегидрогеназалар дегидрогеназаларнинг бошқа бир группасини ташкил этади. Булар учун флавинадениндинуклеотид (ФАД) ёки флавиномононуклеотид (ФМН) кофермент бўлиб ҳисобланади. У коферментлар рибофлавин (витамин В₂) унумларидир. Рибофлавин таркибида циклик изоаллоксазин группачаси ва беш атомли спирт рибитол қолдиғи /7,8-диметил-10 (1'-рибитил) изоаллоксазин/ бор. ФМН рибофлавин-5'-фосфатдир, ФАД да эса, бундан ташқари, аденилат кислота қолдиғи бор (формуларига қаралсин).

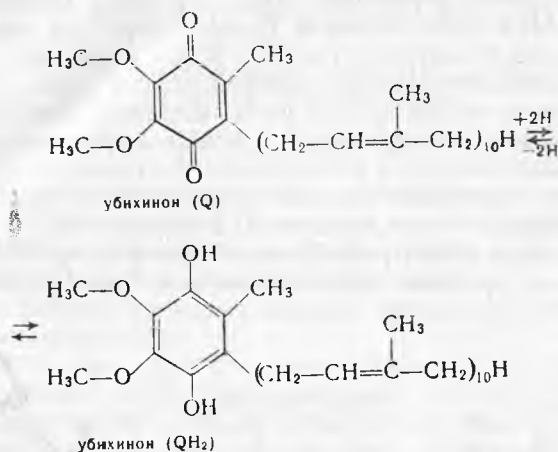


Флавиинли коферментлар апоферментлар билан маҳкам боғланган бўлади, демак, флавиинли дегидрогеназалар мураккаб оқсиллардир. Реакция давомида субстратдан ажралиб чиқадиган водород атомлари коферментнинг изоаллоксазин группачасига бирикади:



Таркибида ФМН бўладиган флавиинли ферментлар жумласига НАД·Н-дегидрогеназа киради, у НАД·Н ни оксидлайди. Бу реакцияда кофермент Q (убихинон) водород акцептори бўлиб хиз-

мат қилади, кофермент ҳужайрада оксидланган ва қайтарилган шаклларда бўлиши мумкин (Q ва QH₂):

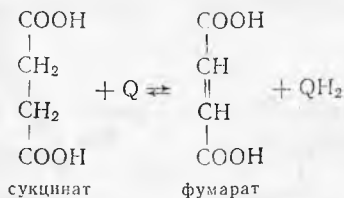


НАД·Н-дегидрогеназа НАД·Н дан убухинонга водород олиб ўтказди:



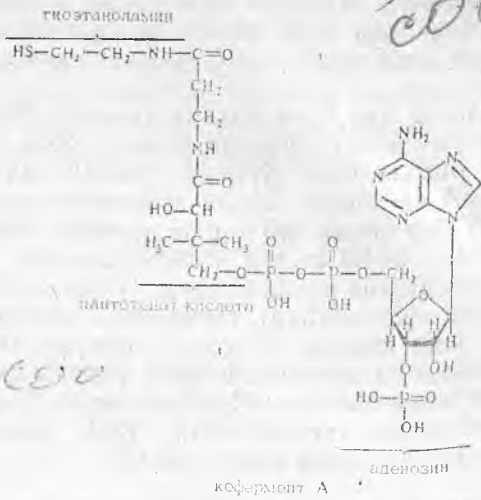
Айни вақтда водород атомлари аввал НАД·Н-дегидрогеназа таркибидаги ФМН га бирикади (биринчи ярим реакция), кейин эса убухинонга ўтказилади (иккинчи ярим реакция).

Таркибида ФАД бўладиган дегидрогеназалар — CH₂ — CH₂ — группаларидан водород ажралиб чиқиб, қўшбоғ ҳосил бўлишини катализлайди. Қаҳрабо кислота оксидланишини катализлайдиган сукцинатдегидрогеназа бунга мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин; бу ҳолда ҳам убухинон водород акцептори бўлиб хизмат қилади:



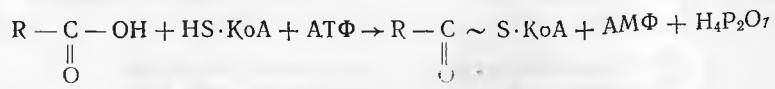
Водород атомлари аввал фермент таркибидаги ФАД га бирикади, кейин эса убухинонга ўтказилади.

Ацилланиш коферменти (кофермент А, коэнзим А, КоА). Кофермент А молекуласи мураккаб эфир боғи билан пантотенат кислотага бириккан аденозин-3'-фосфат-5'-пирофосфатдан тузилган, пантотенат кислота ўз навбатида амид боғи билан β-меркаптоэтиламинга (тиоэтанолламинга) бириккан.

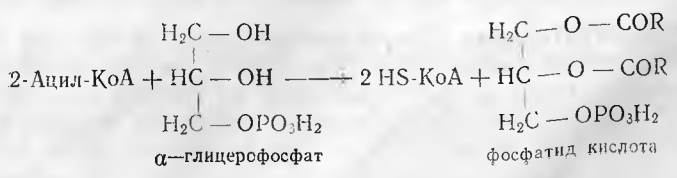


Пантотенат кислота витаминдир. Кофермент А тирик ҳужайрадаги карбон кислоталарнинг кўпгина ўзгаришларида иштирок этади. Карбон кислоталар ўзининг карбоксил группаси билан кофермент А нинг Н-группасига бирикиб, тиоэфир боғини ҳосил қилади. Мана шу боғ табиатан юксак энергияли бўлади. Реакциялар тенгламаларида кофермент HS-КоА симболи билан, ацил унумлари эса ацил-S-КоА ёки шунчаки ацил-КоА (ацетил-КоА, пальмитил КоА, сукцинил-КоА ва ҳоказо) деб аталади.

Ацил-КоА унумлари аксари ацил-КоА-синтезасалар группасига кирадиган ферментлар таъсирида ҳосил бўлади. Бу реакцияни қуйидагича тасвирлаш мумкин:



Бу реакцияда ATP ацил-КоА да юқори энергияли тиоэфир ҳосил бўлишида -нергия манбаи тариқасида сарфланади. Ацил-КоА таркибидаги ацил қолдиғи кўпдан-кўп ўзгаришларга учраши ёки ўзгармасдан туриб бошқа моддага олиб ўтилиши мумкин. Олиб ўтилиш реакциясини ацилтрансферазалар группаси ферментлари катализлайди. Масалан, ёғлар синтезида юқори ёғ кислоталарининг α-глицерофосфатга олиб ўтилиши ана шу йўл билан боради:



КоА ва унинг ацил унумлари ҳужайрада эркин ҳолатда бўлади ва реакция маҳалида субстрат билан биргаликда аслида ферментнинг иккинчи субстрати бўлиб, фермент билан ўзаро таъсир қилади.

Коферментлардан ҳар бири циклик равишда бири иккинчисига айланиб турадиган иккита шаклда мавжуд бўла олиши юқорида қараб чиқилган мисоллардан кўриниб турибди: ФАД ва ФАД · Н₂, КоА ва ацил-КоА ва ҳоказо. Баъзи коферментларни фермент актив марказининг бир қисми деб қараш мумкин, масалан, пиридоксальфосфат, ФАД, ФМН шулар жумласидандир. Бошқа коферментлар эса ферментатив реакцияларда кўпроқ субстратлар (регенерацияланадиган субстратлар) тариқасида иштирок этади, улар қаторига НАД, КоА киради; бу ҳолда коферментнинг бир шаклдан иккинчи шаклга айланишига иккита ҳар хил фермент таъсири сабаб бўлиши мумкин. Масалан, КоА нинг ацил-КоА га айланишини ацил-Коа-синтетаза катализлайди, КоА регенерацияси эса ацилтрансфераза таъсирида юзага чиқади.

ФЕРМЕНТЛАР КЛАССИФИКАЦИЯСИ ВА НОМЕНКЛАТУРАСИ

Ферментлар классификацияси улар таъсирининг ўзига хос, яъни специфик бўлишига асослангандир. Барча ферментлар ўзларининг катализлайдиган реакцияларининг типига қараб олтига асосий синфга бўлинади (12-жадвал). Ҳар бир синфи кенжа синфларга ва яна худди шу принципга мувофиқ, яъни реакцияларининг типига қараб кичик кенжа синфларга ажратилган.

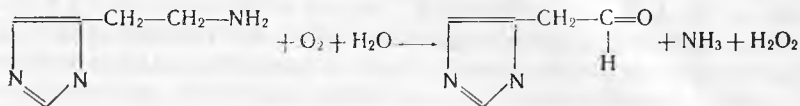
12-жа д в а л

Ферментларнинг синфлари

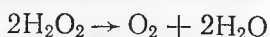
Синф номери	Синфнинг номи	Катализлайдиган реакциялари
1	Оксидоредуктазалар	Оксидланиш-қайтарилиш
2	Трансферазалар	Группаларни олиб ўтиш
3	Гидролазалар	Гидролиз
4	Лиазалар	C—C боғларини ногидролитик йўл билан парчалаш, группаларни ажратиш, қўш боғлар ҳосил қилиш, қўш боғга бириктириш
5	Изомеразалар	Изомер ўзгаришлар
6	Лигазалар (синтетазалар)	Юқори энергияли АТФ боғлари (ёки юқори энергияли бошқа бирикмалар) энергиясидан фойдаланиб, икки молекулани бир-бирига бириктириш

Оксидоредуктазалар. Оксидоредуктазалар синфи ҳар хил типдаги оксидланиш-қайтарилиш реакцияларини катализловчи ферментларни ўз ичига олади. Жумладан, бу синфга юқорида кўздан кечириб чиқилган НАД га қарам ва флавиноли дегидрогеназалар киради.

Оксидоредуктазаларнинг бошқа бир типи оксидазаларди ферментлар кислород бириктириш йўли билан субстратлар оксидланишини катализлайди. Чунончи, аминоксидазалар амларни оксидаб, альдегидлар билан аммиак ҳосил қилади. Масалан, гистаминнинг оксидланиш реакцияси:



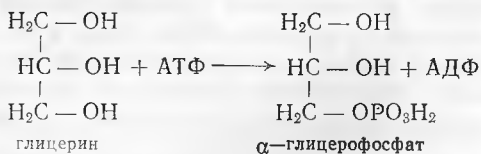
Бундай реакцияларда ҳосил бўладиган водород пероксиди яна оксидоредуктаза — каталаза билан парчаланadi (гемопротеин):



Трансферазалар. Трансферазалар синфига юқорида кўздан кечириб чиқилган аминотрансферазалар ва ацилтрансферазалар, шунингдек, метилтрансферазалар, гликозилтрансферазалар, фосфотрансферазалар ва бошқалар киради.

Фосфотрансферазалар кенжа синфига *киназалар* деб аталмиш бир группа ферментлар киради; булар аденозинтрифосфат кислота (АТФ) дан фосфат қолдиғи донори тариқасида фойдаланилади.

Киназалар γ -фосфат қолдиғини бошқа моддаларга ўтказишни катализлайди; айти вақтда АТФ АДФ га айланади. Масалан, глицеринкиназа глицериннинг α -гидроксил группаси бўйлаб фосфорилланишини катализлайди.



Организмда турли киназалар таъсири натижасида кўпдан-кўп фосфорилланган бирикмалар синтезланади. Жумладан, мураккаб оқсиллар — фосфопротеинлар протеинкиназалар иштирокида ҳосил бўлади; фосфат кислота қолдиқлари пептид занжирининг серин ёки треонин гидроксил группаларига бирикади:



Барча киназалар максимал активлигини намоён қилиш учун Mg^{2+} ёки Mn^{2+} ионларига муҳтож бўлади.

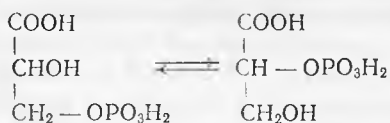
Гидролазалар. Бу ферментлар турли-туман боғларнинг парчаланиши ва шу парчаланган жойга сув бириктириш реакцияларини катализлайди:



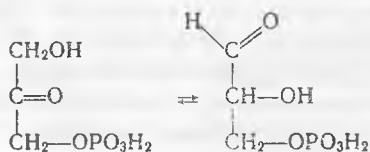
Гидролазалар синфига мураккаб эфир боғларини парчалайдиган эстеразалар (масалан, липаза, холинэстераза); пептидазалар ёки пептид гидролазалар (пепсин, трипсин, карбоксипептидаза ва бошқалар); гликозид боғларни гидролизлайдиган гликозидазалар киради ва ҳоказо.

Лиазалар. Лиазалар жумласига органик кислоталардан карбоксил группасини ажратиб оладиган декарбоксилазалар, масалан, юқорида тилга олиб ўтилган гистидиндекарбоксилаза; углевод-углерод боғини парчалаб, альдегидлар ҳосил бўлишига олиб келадиган альдолазалар; қўшбоғ бўйлаб сув бириктирадиган гидратазалар (масалан, фумараза); бирикмалардан сув молекуласини ажратиб олиб, қўшбоғ ҳосил қиладиган дегидратазалар мансубдир.

Изомеразалар. Ҳайвонларнинг организмда икки типдаги изомерланиш реакциялари: группаларни молекула ичида олиб ўтиш ва молекула ичидаги оксидланиш-қайтарилиш реакциялари ҳаммадан кўп учрайди. Биринчи типдаги реакцияларни молекулалар ичи трансферазалари деб аталадиган изомеразалар катализлайди. Масалан, фосфоглицеромутаза 3- фосфоглицерат кислотани 2- фосфоглицерат кислотага айлантиради:



Иккинчи типдаги изомерланиш реакцияларини молекулалар ичи оксидоредуктазалари катализлайди. Мана шундай реакциялар жумласига алдозлар билан кетозларнинг бир-бирига айланиши киради. Масалан, триозофосфатизомераза диоксиацетонфосфат билан глицеральдегидфосфатнинг бир-бирига айланишини катализлайди:



Лигазалар (синтетазалар). Бу синф ферментлари катализлайдиган реакцияларнинг ўзига хос хусусияти энергия манбаи сифатида АТФ дап фойдаланишидир (юқорига қаралсин).

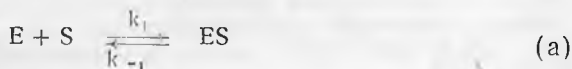
Ферментлар номенклатураси. Ферментларнинг тарихан юзага келган (тривиал) номлари кўпинча субстрат номидан олиниб, суффиксни *-аза* га ўзгартириш йўли билан тузилади (фумараза, гистидаза, аргиназа ва ҳоказо). Халқаро биохимия иттифоқининг

Ферментлар бўйича комиссияси ферментлар рационал номен- тураси қоидаларини ишлаб чиқди. Шу қоидаларга мувофиқ фермент номида унинг субстратлари ва фермент қайси синфга мансуб бўлса, шу асосий синф кўрсатилади. Ҳар бир фермент синф, кенжа синф, кичик кенжа синф номерини ҳамда кичик кенжа синфдаги фермент номерини кўрсатадиган махсус шифр билан белгиланади. Масалан, 2.6.1.2 — аланин: оксоглутарат-аминотрансфераза; 4.3.1.3-гистидин-аммиак-лиаза (гистидаза); 1.1.1.28 — лактат: НАД-оксидоредуктаза (лактатдегидрогеназа). Рационал номлар кўшимча изоҳлар бермасдан туриб мазкур фермент катализлайдиган реакцияни тасаввур қилишга имкон туғдиради. Бироқ улар аксари анча узун бўлади, шу муносабаб билан бу номлар билан бир қаторда тривиал номлардан ҳам фойдаланилади.

ФЕРМЕНТАТИВ РЕАКЦИЯЛАР КИНЕТИКАСИ 2

МИХАЭЛИС—МЕНТЕН ТЕНГЛАМАСИ

Ферментатив реакция тезлиги вақт бирлиги ичида S субстрат камайиб бориши ёки P маҳсулот кўпайиб боришига қараб ўлчанади. Энг оддий ҳолда реакцияни икки босқичли процесс деб тасаввур қилса бўлади. Биринчи босқичи фермент-субстрат комплекси ҳосил бўлиши, яъни фермент E нинг актив марказига субстратни бириктириб олишдир:



Бу реакция мувозанати константаси *субстрат константаси* деб аталади:

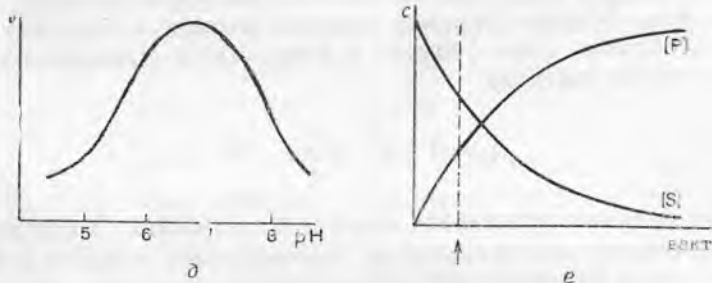
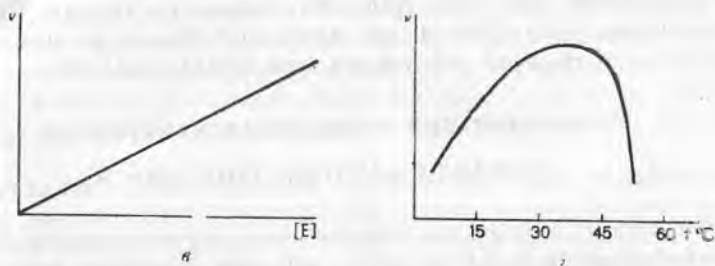
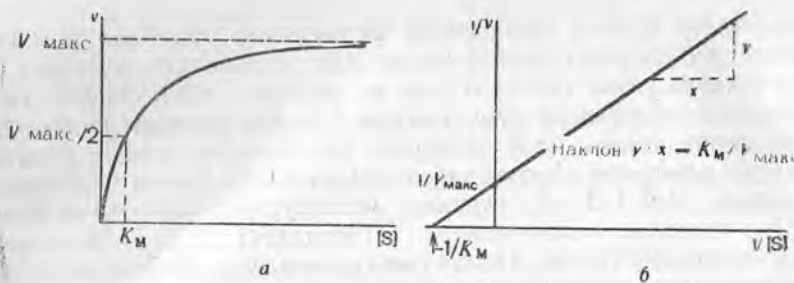
$$K_s = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[E][S]}{[ES]} \quad (б)$$

Субстрат константаси ҳар қандай оқсилнинг лиганд билан ўзаро таъсири мувозанати константасига ўхшашдир (1- бобга қаралсин).

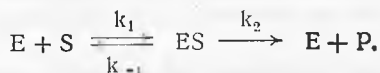
Фермент бошқа оқсиллардан фарқ қилиб, лиганд (субстрат) ни бириктириш билангина қолмай, балки унинг химиявий ўзгаришга учрашини катализлайди ҳам — бу процесснинг иккинчи босқичидир: ҳосил бўлган маҳсулот ферментдан ажралади:



(а) ва (б) реакцияларидан кўриниб турганидек, комплекс ES фақат битта (k_1 константали) реакцияда ҳосил бўлади ва иккита реакцияда E билан S га (k_{-1} константали реакцияда) ва E билан P га (k_2 константали реакцияда) парчланади:



27-расм. Ферментатив реакцияларнинг субстрат концентрацияси (а, б), фермент концентрацияси (в), температура (г), рН (д) ва вақт (е) га боғлиқлиги.



ES комплекси парчаланадиган реакциялар константалари йиғиндисининг шу комплекс ҳосил бўладиган реакция тезлиги константасига бўлган нисбат *Михаэлис константаси* K_M деб аталади.

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

$k_{-1} \gg k_2$ бўлса, $k_M \approx k_S$ бўлишини кўриш осон.

Ферментатив реакция тезлигининг субстрат концентрациясига боғлиқлигини ифодаловчи график гипербола кўринишида, яъни

оқсилнинг лиганд билан тўйиниш эгри чизигига ўхшаш бў (27-расм, а). Субстрат концентрацияси юқори бўлиб, фермент барча молекулалари ES шаклида (тўла тўйиниш) турганида, акция тезлиги ҳаммадан катта, максимал бўлади ($V_{\text{макс}}$). Ра шанки, ярим тўйиниш маҳалида (яъни фермент молекулаларининг ярми ES шаклида турганида) реакция тезлиги $1/2 V_{\text{макс}}$ бўлади. Субстратнинг ана шу тезлик юзага чиқадиган концентрацияси Михаэлис константасининг сон миқдорини беради (шу сабабдан Михаэлис константаси *Михаэлис концентрацияси* деб ҳам аталади).

Реакция тезлигининг субстрат концентрациясига боғлиқлиги Михаэлис—Ментен тенгламаси билан тасвирланади:

$$v = \frac{V_{\text{макс}} [S]}{K_m + [S]}$$

Бу формулани K_m га нисбатан ҳал қилсак,

$$K_m = [S] \left(\frac{V_{\text{макс}}}{v} - 1 \right)$$

бўлиб чиқади.

Бундан $v = \frac{1}{2} V_{\text{макс}}$ бўлса, у ҳолда $K_m = [S]$ бўлиши ҳам маълум.

Реакция давомида реакция системасидаги фермент икки шаклда — E ва ES шаклларида бўлади; мана шу икки шакл концентрацияси (йиғиндиси) ферментнинг дастлабки (субстрат қўшилмасидан олдинги) концентрацияси $[E]_0$ га тенгдир:

$$[E]_0 = [E] + [ES] \quad (1)$$

Реакция маҳсулоти ҳосил бўлиш тезлиги фермент-субстрат комплекси концентрациясига мутаносибдир:

$$v = k_2 [ES] \quad (2)$$

Субстратнинг тўйинтирувчи концентрациясида ферментнинг ҳаммаси ES шаклида, яъни $[ES] = [E]_0$ бўлади, тезлиги эса ҳаммадан катта бўлиб қолади:

$$V_{\text{макс}} = k_2 [E]_0 \quad (3)$$

$[ES]$ концентрацияси унинг k_1 константали реакцияда ҳосил бўлиш тезлиги билан k_{-1} ва k_2 константали реакцияларда парчаланиш тезликларининг баланси билан белгиланади:

$$v_{\text{ҳос}} = k_1 [E] [S] = k_1 ([E]_0 - [ES]) [S]; \quad (4)$$

$$v_{\text{пар}} = k_{-1} [ES] + k_2 [ES] = (k_{-1} + k_2) [ES] \quad (5)$$

Фермент концентрацияси реакция аралашмада субстрат концентрациясидан анча паст бўлади. Мана шундай шароитларда ES комплексининг стационар концентрацияси қарор топади, яъни $v_{\text{ҳос}} = v_{\text{пар}}$ бўлади; модомики шундай экан,

$$k_1 ([E]_0 - [ES]) [S] = (k_{-1} + k_2) [ES]. \quad (6)$$

Ҳадларини ўзгартирсак,

$$\frac{[S] ([E]_0 - [ES])}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M \quad (7)$$

булиб чиқади.

Бу тенгламани $[ES]$ га нисбатан ечасак,

$$[ES] = \frac{[E]_0 [S]}{K_M + [S]} \quad (8)$$

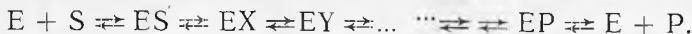
ҳосил бўлади.

Бу тенгламага (2) тенгламадан $[ES]$ ва (3) тенгламадан $(E)_0$ қийматини қўйиб чиқиб Михаэлис—Ментен тенгламасини ҳосил қиламиз:

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

Организмдаги кўпчилик реакцияларда бир эмас, балки, икки субстрат иштирок этади, масалан, $A + B \rightleftharpoons C + D$. Ферментнинг субстратлардан ҳар бири билан қиладиган ўзаро таъсири ўз константа K_M си билан характерланади. Бу константа иккинчи субстрат концентрацияси доимий (одатда, тўйинтирувчи) бўлганида реакция тезлигининг мазкур субстрат концентрациясига боғлиқлигига қараб аниқланади.

Биз ферментатив реакциянинг энг оддий бир ҳолини кўриб чиқдик. Ҳақиқатда эса, оралиқ босқичлар бундан кўп ва уларнинг ҳаммаси қайтар бўлиши мумкин.



Бундан ташқари, баъзи оралиқ маҳсулотлар ҳосил бўлишига олиб борадиган, параллель равишда ўтадиган бошқа реакциялар ҳам бўлиши мумкин. Лекин шундай ҳолларда ҳам Михаэлис—Ментен тенгламаси тўғри бўлиб чиқади, фақат K_M хусусий реакциялар тезлиги константаларининг бирмунча мураккаб функциясидан иборат бўлади.

K_M ва V_{\max} — ферментнинг муҳим характеристикаларидир. Буларни ҳар хил S концентрациялардаги v ни, 27-расмда кўрсатилгандек ўлчаш натижаларига қараб аниқласа бўлади. Лайнувер—Бэрк методи анча аниқ натижа беради. Лайнувер—Бэрк тенгламаси Михаэлис—Ментен тенгламасининг аксидир:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M + [S]}{V_{\max} [S]} = \frac{K_M}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

$1/v$ нинг $1/[S]$ га боғлиқлигини ифодаловчи график ординаталар ўқида $1/V_{\max}$ кесмасини ажратадиган ётиқ K_M/V_{\max} эгри чизиқдир (27-расм, б).

ФЕРМЕНТАТИВ АКТИВЛИК БИРЛИКЛАРИ

Ферментатив реакция тезлигининг фермент концентрациясига боғлиқлиги табиатан чизиқли бўлади (27-расм, в). Фермент миқдорини кўпчилик ҳолларда абсолют миқдорлар (масалан, грамм-

лар ҳисобида) ўлчаш мумкин бўлмаганидан реакция тезлигини фермент миқдорига чизиқли тарзда боғлиқлигига асосланган шарҳли бирликлардан фойдаланишга тўғри келади.

Фермент бирлиги (Е) деб 1 мкмоль модданинг 1 мин ичида химиявий ўзгаришга учрашини катализлайдиган фермент миқдorigа айтилади. Тўқималардаги фермент бирликларининг сонни мана бундай формулага мувофиқ аниқланади:

$$\frac{\text{Ўзгаришга учраган субстрат миқдори, мкмоль}}{\text{тўқима намунаси, г} \times \text{инкубация вақти, мин.}} = nE.$$

Масалан, лактатдегидрогеназани аниқлаш учун 100 мг жигар тўқимаси олинган эди, тортиб олинган шу намуна субстрат эритмасига 15 минут давомида инкубацияланди ва 210 мкмоль маҳсулот ҳосил бўлганлиги топилди, демак, жигарда тўқимасининг ҳар бир граммига 210: (0,1×15) = 140 бирлик лактатдегидрогеназа бор.

Кўпинча ферментнинг солиштирма активлиги аниқланади: солиштирма активлиги намунадаги фермент бирликларининг шу намунадаги оқсил (мг ҳисобида олинган оқсил) массасига бўлинган

13 - ж а д в а л

Жигар гистидазасини тозалаш

Тозалаш босқичи	Эритма ҳажми, мл	Оқсиллар умумий концентрацияси, мг/мл	Активлиги, мл даги бирлик	Солищ. активлиги, 1/ мг оқсилдаги бирлиги	Чиқиши %	Тозалаш даражаси
Экстракт	795	19,5	44,8	2,3	100	1
60 ^о да 20 мин қиздириш	680	5,6	35,7	6,5	74	3
35—75% тўйинган аммоний сульфати билан чўктириш	50	27	515,4	19,1	72	8
ДСАО-целлюлозадаги хроматография	180	0,8	128	160,0	-65	50
6В-СЕ сефарозадаги хроматография	63,5	0,4	238,7	597	42,5	260
Гидроксипапа-даги хроматография	21	0,1	111,6	1116	6,6	488

сонга тенгдир. Масалан, 1 г жигар тўқимасида 140 бирлик лактат-дегидрогеназа ва 200 мг оқсил бўлса, бу ҳолда жигардаги лактат-дегидрогеназанинг солиштирма активлиги $140/200=0,7$ (мкмоль/мин)/мг бўлади. Солиштирма активликдан ферментларни тозалаш вақтида айниқса кўп фойдаланилади: чет оқсиллар чиқариб ташланган сайин препаратда ажратиб олинаётган фермент улуши ортиб боради, демак, солиштирма активлик ҳам кучайиб боради. (13-жадвал, 9-жадвалга ҳам қаралсин). Солиштирма активликнинг ортиб боришига қараб тозалаш айрим босқичларининг самарадорлигига баҳо берилади.

Тозаланган, индивидуал фермент бўлса, унинг моляр активлигини ўлчаш мумкин: моляр активлиги намунадаги фермент бирликларининг микромоллар ҳисобида ифодаланган фермент миқдори га бўлинган сонига тенгдир. Масалан, таркибида 0,002 мкмоль фермент бўлган фумараза эритмасида 240 бирлик фермент (мкмоль/мин ҳисобида) топилган бўлса, фумаразанинг моляр активлиги $\frac{240 \text{ мкмоль/мин}}{0,002 \text{ мкмоль}} = 12 \cdot 10^4 \text{ мин}^{-1}$ бўлади.

Моляр активлик бир молекула ферментнинг бир минут ичида субстрат молекулаларининг нечтасини ўзгартиришини кўрсатади (эски адабиётда моляр активлик кўпинча «оборотлар сони» деб аталади). 14-жадвалда баъзи ферментларнинг моляр активлиги келтирилган.

14 - ж а д в а л

Баъзи ферментларнинг моляр активлиги

Фермент	Активлиги, мин ⁻¹	Фермент	Активлиги, мин ⁻¹
Карбоангидридреза С	36 000 000	Фумараза	120 000
Δ ⁵ -3-Кетостероиди-зомераза	17 100 000	β-Галактозидаза	12 500
Супероксид-дисмутаза	4 800 000	Фосфоглюкомутаза	1 240
Каталаза	1 200 000	Сукцинатдегидрогеназа	1 150
β-Амилаза	1 100 000		

4.6

ФЕРМЕНТАТИВ РЕАКЦИЯ ТЕЗЛИГИНИНГ ТЕМПЕРАТУРА, pH ВА ИНКУБАЦИЯ ВАҚТИГА БОҒЛИҚЛИГИ

Реакция тезлигининг температурага боғлиқлиги. Бошқа ҳамма реакциялар сингари ферментатив реакциялар тезлиги ҳам температурага боғлиқ бўлади: температура ҳар 10°C га кўтарилганида реакция тезлиги тахминан икки баравар ортади (Вант-Гофф қондаси). Бироқ ферментатив реакция учун бу қоида фақат паст — 50—60°C гача бўлган температуралар соҳасидагина тўғри келади.

Бирмунча юқори температураларда фермент денатурацияси ташади, бу унинг миқдори камайиб кетади деган гап бўлиб, шун яраша реакция тезлиги ҳам пасаяди (27-расм, г). 80—90°C температурада кўпчилик ферментлар амалда бир лаҳзада денатурацияга учрайди. Ферментлар миқдорини аниқлаш ишини 25°C да ўтказиш тавсия этилади.

Реакция тезлигининг рН га боғлиқлиги. рН нинг ўзгариши актив марказдаги ионоген группаларнинг ионланиш даражаси ўзгариб қолишига олиб келади, бу эса субстратнинг актив марказга яқинлигига ва катализ механизмига таъсир қилади. Бундан ташқари, оқсил ионланишининг ўзгариши (актив марказ соҳасидан ташқарида ҳам) фермент молекуласида конформацион ўзгаришлар юзга келишига сабаб бўлади. Эгри чизиқнинг қўнғироқсимон шаклда бўлиши (27-расм, д) ферментнинг субстрат билан ҳаммадан яхши бирикишини ва реакция катализини таъминлаб берадиган маълум бир оптимал ионланиш ҳолати бўлади, деган маънони билдиради. Кўпчилик ферментлар учун рН оптимуми 6 билан 8 атрофида ётади. Лекин бундан истисно ҳоллар ҳам бор: масалан, пепсин рН 2 бўлганида ҳаммадан кўра актив бўлади. Ферментларни миқдор жиҳатдан аниқлаш иши мазкур фермент учун оптимал рН да ўтказилади.

Реакция тезлигининг вақтга боғлиқлиги. Инкубация вақти ортиб борган сайин реакция тезлиги камаяди (27-расм, е). Бу нарсa субстрат концентрацияси камайиб, тескари реакция тезлиги ортиши (тўғри реакция маҳсулоти тўпланиб бориши натижасида), реакция маҳсулотининг ферментни ингибациялаб қўйиши, ферментнинг денатурацияга учраши туфайли рўй бериши мумкин. Ферментларни миқдор жиҳатидан аниқлаш ва кинетик текширишлар вақтида реакциянинг дастлабки тезлиги (бевосита реакция бошланганидан кейинги тезлиги) ўлчанади. Тезликни йўл қўйса бўладиган тахмин билан бошланғич тезлик деб ҳисобласа бўладиган вақт ҳар бир фермент учун ва мазкур шароитлар учун 27-расм, е да келтирилган график асосида тажриба йўли билан танлаб олинади. Графикнинг нулинчи вақт белгисидан бошланадиган тўғри чизиқли қисми реакция тезлиги бошланғич тезликка тенг ёки унга яқин бўлиб турадиган вақт оралиғига тўғри келади (расмда бу оралиқ пунктир чизиқ билан белгиланган).

ФЕРМЕНТЛАР ИНГИБИТОРЛАРИ

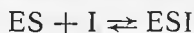
Ферментлар ингибиторлари деб, уларнинг активлигини пасайтириб қўядиган моддаларга айтилади. Ферментнинг актив маркази билан ўзаро таъсир қиладиган ингибиторлар ҳаммадан кўра кўпроқ диққатга сазовордир. Бу хилдаги ингибиторлар, аксари субстратнинг структура аналогларидан иборат ва демак, фермент актив марказига комплементар бўлади. Шу муносабат билан улар фақат бир фермент ёки актив маркази жуда ўхшаш тарзда тузилган ферментлар группаси активлигини сусайтиради, холос. Рақобат қиладиган ва рақобат қилмайдиган, қайтар ва қайтмас ингибиторлар тафовут қилинади.

Малонат кислота $\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ қахрабо кислотанинг структура аналогидир, шунинг учун у сукцинатдегидрогеназининг актив марказига келиб бирика олади (юқорига қаралсин). Бироқ малонат кислотанинг дегидратацияланиши мумкин эмас. Реакция юзага чиқадиган аралашмада бир вақтнинг ўзида ҳам қахрабо кислота, ҳам малонат кислота бўлса, у вақтда қуйидаги процесслар бўлиб ўтади:



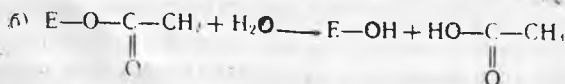
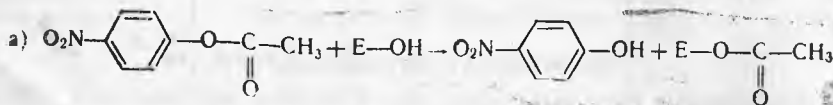
Ферментнинг баъзи молекулалари ингибитор (I) билан банд бўлиб қолади ва субстратнинг ўзгариш реакциясида иштирок этмайди: демак, маҳсулот ҳосил бўлиш тезлиги пасаяди. Субстрат концентрацияси ошириладиган бўлса, у ҳолда ES комплекси улуши кўпайиб, EI комплекси улуши эса камаяди: субстрат билан ингибитор ферментнинг актив маркази учун бир-бири билан рақобат қилади. У рақобат қиладиган ингибирланиш мисолидир. Субстрат етарлича юқори концентрацияда бўлганида ферментнинг ҳаммаси ES комплекс шаклда бўлади ва реакция тезлиги ингибитор борлигига қарамасдан ҳаммадан катта, яъни максимал даражага боради.

Баъзи ингибиторлар эркин фермент билан комплекс ҳосил қилмасдан, балки фермент-субстрат комплекси бўлиб бирикади:



Бу ҳолда субстрат концентрациясининг ортиши ингибитор таъсириги камайтирмайди: бундай ингибиторлар *рақобат қилмайдиган ингибиторлар*, деб аталади.

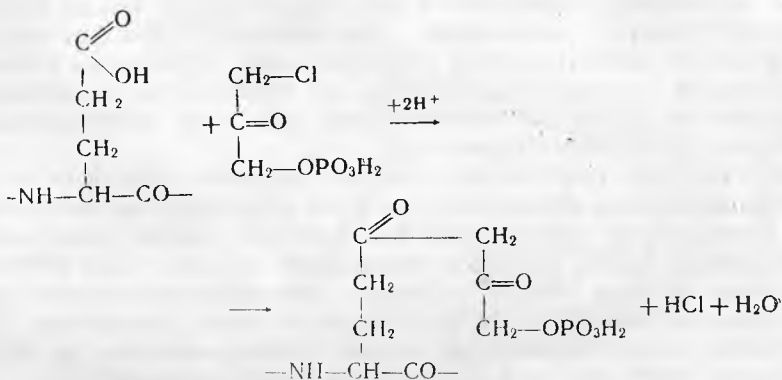
Баъзи ҳолларда ингибитор фермент таъсири остида химиявий ўзгаришга учраши мумкин. Масалан, *n*-нитрофенилацетат химотрипсин деган протеолитик фермент таъсирида гидролизланади; бу гидролиз икки босқичда ўтади:



Аввал, ацетил қолдиғи ферментнинг актив марказидаги серин қолдиғининг гидроксил группасига келиб бирикади (реакция а), кейин эса ацетил-фермент гидролизга учрайди (реакция б). Биринчи босқич тез, иккинчиси эса жуда секин ўтади, шу муносабат билан *n*-нитрофенилацетат кичик концентрацияларида бўлганида ҳам

фермент молекулаларининг талайгина қисми ацетилланган шаклда бўлади ва табиий субстрат (пептидлар) гидролизининг тезлиги пасаяди. Ана шундай ингибиторлар *псевдосубстратлар* ёки *ёмон субстратлар*, деб аталади.

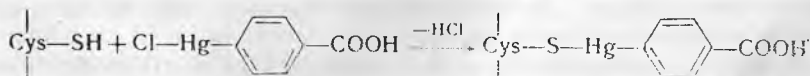
Актив марказдаги ингибиторнинг химиявий ўзгариши баъзан ферментдан ажралиб чиқолмайдиган маҳсулот ҳосил бўлишига олиб келади: *қайтмас ингибирланиш* ёки *инактивация* деб шунини айтилади. Масалан, 3-хлорацетолфосфат триозофосфатизомераза-ни қайтмас тарзда ингибирлайди, яъни бўғиб қўяди. Бу ингибитор диоксиацетонфосфатнинг структура аналоги бўлиб ҳисобланади ва фермент актив марказидаги глутаминат кислота қолдигига қайтмас тарзда бирикади:



Субстратлар аналогларигина эмас, балки чин кофермент ўрнини эгаллай оладиган, ammo унинг функциясини бажара олмайдиган коферментлар аналоглари ҳам ингибиторлар бўлиши мумкин.

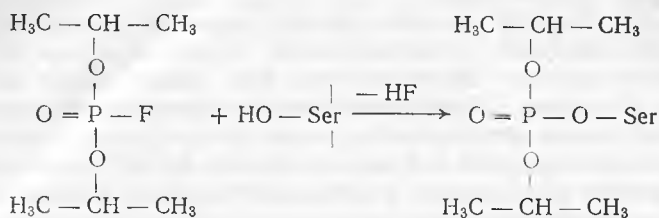
Ферментнинг ингибитор билан қиладиган ўзаро таъсири кўпинча худди субстрат ёки кофермент билан бўладиган таъсири сингари жуда ўзига хос, спецификдир. Мураккаб фермент системаси ёки организмдаги бирор фермент активлигини тапплаб туриб сусайтириб қўйиш учун ингибиторлардан фойдаланиш ана шунга асосланган. Жумладан, кўпгина дори моддалар ферментларнинг ингибиторларидир.

Камроқ даражада тапплаб таъсир кўрсатадиган ингибиторлар бор. Масалан, *p*-хлормеркурибензоат оқсиллардаги сульфгидрил гурппаларга специфик реагентдир:



Шу сабадан *p*-хлормеркурибензоат таркибда катализда иштирок этувчи SH-гурппалари бўладиган ҳамма ферментларни ингибирлайди. Актив марказида серин бўладиган пептидгидролазалар

билан эстеразаларнинг диизопропилфторфосфат таъсирида ингибирланиши яна бир мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин. Унда ингибитор серин қолдиғига қайтмас тарзда бирикади:



Актив марказдан ташқаридаги серин қолдиқлари бунда қандай бўлса, шу ҳолича қолаверади. Диизопропилфторфосфат ниҳоят даражада заҳарли бўладиган фосфорорганик группалар вакилидир. Заҳарли таъсири ферментларни ва биринчи галда ацетилхолинэстеразани худди шу тариқа бўғиб қўйишига, ингибирлашига боғлиқдир (XXII бобга қаралсин).

Ингибиторлар ферментлар актив марказининг тузилиши ва катализ механизмини текшириш учун жуда қўл келадиган воситалардир. Ферментнинг актив марказига қайтмас тарзда бирикадиган ингибиторлар актив марказни «нишонлаб қўяди»: энди фермент гидролизланадиган бўлса, у вақтда аминокислоталарнинг бири гидролизатда ингибитор билан боғланган ҳолда қолаверади. Шу йўл билан актив марказнинг қандай аминокислоталар ва функционал группалардан вужудга келиши билиб олинади.

ФЕРМЕНТЛАРНИНГ ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ 2.

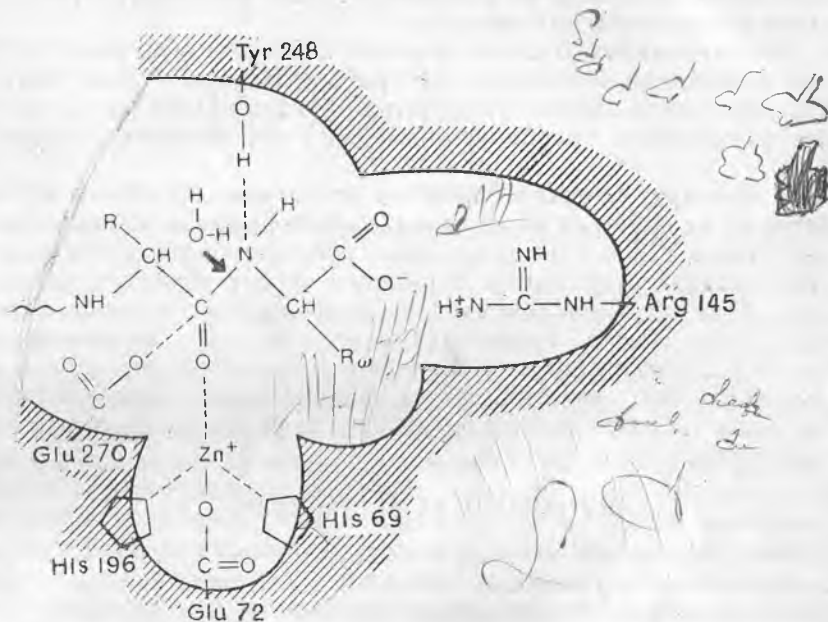
Мисол тариқасида яхши ўрганилган карбоксипептидаза А деган ферментни кўриб чиқайлик. Бу ферментнинг таъсир механизми шу ферментнинг турли ингибиторлар ва псевдосубстратлар билан ҳосил қилган комплексларини рентгеноструктура методи ёрдамида текшириш йўли билан аниқлаб олинган.

Карбоксипептидаза А 307 та аминокислота қолдиғини ўз ичига оладиган битта пептид занжиридан тузилган; ферментнинг актив марказида Zn атоми бўлади. Молекуласининг катталиги $5 \times 4,2 \times 3,8$ нм. Ферментнинг актив маркази чуқурлиги 1 нм келадиган тоқчада жойлашган. Карбоксипептидаза А меъда ости безида ҳосил бўлиб, шу без ширасининг таркибида ичакка тушиб турадиган ҳазм ферментидир. Ичакда у оқсилларни ҳазм қилишда қатнашади: пептидлардан С-учи томондаги аминокислота қолдиқлари ажралиб чиқишини катализлайди.

28-расмда карбоксипептидаза А актив марказидаги пептиднинг С-учи томонидаги қисми (иккита аминокислота қолдиғи) кўрсатилган. Субстратни боғлаб олиш ва катализда Tyr 248,, Arg 145, Glu 270 аминокислота қолдиқлари, Glu 72 нинг карбоксил группаси билан ва бундан ташқари, иккита координацион боғлар билан — имидазол цикллари His 69 ва His 196 билан бириккан Zn

иони иштирок этади. Актив марказда таркибида гидрофоб аминокислоталар радикаллари тутадиган чуқурча (гидрофоб чўнтак) бўлади. Субстрат аминокислотасининг С- учки томонидаги радикал шу чўнтакка киради, шу муносабат билан карбоксипептидаза А нинг энг яхши субстратлари С- учиди гидрофоб аминокислотаси бўладиган пептидлар (26-расмдаги R ω радикали) дир.

Реакция R ω нинг гидрофоб чўнтак билан ўзаро таъсир қилиши ва субстрат карбоксил группасининг Arg 145 гуанидин группаси билан ион боғи ҳосил қилишидан бошланади. Айни вақтда Arg 145 соҳасидаги пептид занжири субстрат карбоксил группаси томони-



28-расм. А карбоксипептидаза актив марказидаги субстрат.

та тортилади (тахминан 0,2 нм га). Бу актив марказнинг бошқа қисмларида ҳам конформацион қайта тузилишлар бўлиб ўтишига олиб келади: Glu 270 (0,2 нм га) ва Tyr 248 (1,2 нм га) субстрат томонига қараб сурилиб қолади. Натижада, субстрат карбонил группаси Glu 270 карбоксил ва Zn атоми билан, шунингдек, пептид боғи азот атоми Tyr 248 нинг ОН- группаси билан ўзаро таъсирга киришади. Бунда пептид боғ бўнашиб, унда R аминокислота қолдири ва С- учки томон қолдиғининг аминогруппасидан карбоксил группаси ҳосил бўлишига олиб келадиган гидролиз бўлиб ўтади. Бу группалар актив марказнинг функционал группалари билан ўзаро таъсир қилолмайди, яъни комплементарлик бузилади: гидролиз маҳсулотлари актив марказни ташлаб чиқади, фермент эса аввалги конформациясини тиклайди.

Турли ферментлар актив марказининг тузилиши ва таъсири-

нинг механизмлари турлича бўлади — улар субстратнинг тузилиш хусусиятларига ва реакция типига мос келади. Лекин юқорида келтириб ўтилган мисол ферментатив катализ учун характерли бўлган баъзи умумий хусусиятларни тушунтириб беради. Қўйида ана шу хусусиятлар бирма-бир кўрсатиб ўтилган.

1. Ферментнинг актив маркази пептид занжирининг қисмларидан ва таркибида ҳар хил функционал группалар бўладиган айрим аминокислота қолдиқларидан шаклланади. Субстрат бир нечта нуқтада актив марказ билан бирикади: бу бирикишнинг юксак даражада селектив бўлишини (субстрат билан актив марказнинг комплементарлигини) ва реакция катализи учун зарур бўлган субстрат йўналишини таъминлайди.

2. Актив марказ, одатда, фермент юзасидаги чуқурчада (тоқчада) жойлашади. Натижада, субстрат актив марказ билан бирикиб, ҳужайра цитозолининг сув муҳитида бўлмасдан, балки актив марказ функционал группаларининг ўзига хос қўршовида туриб қолади.

3. Субстрат бирикиб бораётган ва катализ бўлаётган маҳалда фермент ва субстрат молекуласида конформацион ўзгаришлар бўлиб ўтади. Ўзаро таъсирдан аввал субстрат билан актив марказнинг аъзовий структураси бир-бирига фақат тахминан тўғри келади, рўйи рост комплементарлик конформация ўзгариши натижасида ўзаро таъсир процессида юзага чиқади (индукцияланган мослик). Конформацион ўзгаришлар узиладиган боғларнинг «чўзилишига» ёки, аксинча, синтез реакцияларида молскулаларнинг бир-бирига яқинлашишига ёрдам беради ва шу билан реакциянинг тезлашувига улуш қўшади.

ФЕРМЕНТЛАР ВА МЕТАБОЛИЗМ

Метаболизм деб, моддаларнинг организмда химиявий ўзгаришларига айтилади (юнонча *metabole* — ўзгариш, айланиш деган сўздан олинган). Метаболизмда иштирок этувчи моддалар метаболитлар, деб аталади. Метаболизм ферментлар таъсирининг натижасидир: тирик ҳужайрадаги моддалар балансини белгилаб берадиган реакцияларнинг ҳаммаси ферментлар билан катализланади.

Тирик ҳужайраларда неча-неча минглаб турли-туман моддалар бўлади. Шуларнинг ҳар бири моҳият-эътибори билан олганда таллайгина бошқа моддалар билан реакцияга кириша олади. Бироқ ҳар бир модда амалда камдан-кам реакцияларда, аксари фақат битта реакцияда қатнашади. Масалан, мускул ҳужайраларида глюкозанинг ҳаммаси фақат АТФ билан реакцияга киришиб, глюкозо-6-фосфатга айланади. Сабаби шуки, бундай ҳужайраларда глюкозо-6-фосфат ҳосил бўлиш реакциясини катализлайдиган фермент бўлади; аслида глюкоза билан юзага чиқа оладиган реакцияларни катализлаши мумкин бўлган ферментлар мускулларда йўқ, катализланмайдиган реакциялар эса шу қадар секинлик билан давом этиб борадики, глюкоза балансига амалда таъсир кўрсат-

майди. Глюкозо-6-фосфат кейин яна бир хос фермент иштирокида бошқа метаболитга айланади ва ҳоказо. Шундай қилиб, реакциялар билан метаболитларнинг муайян тартиби — г л ю к з а н и н г м е т а б о л и т й ў л и юзага келади. Ҳар бир метаболит хос, яъни специфик фермент иштирокида ўзининг ўтмишдосидан ҳосил бўлади ва ўз навбатида кейинги фермент учун субстрат бўлиб хизмат қилади. Бошқа моддалар ҳам ўзларига характерли бўлган метаболик йўллари билан худди шу тарзда бошқа моддаларга айланиб боради. Барча моддаларнинг метаболик йўллари умумий метаболитлар билан бир-бирига боғланган бўлиб, ягона реакциялар тўртини ҳосил қилади.

Шундай қилиб, тирик ҳужайрадаги ферментатив катализ юзага чиқиши мумкин бўлган кўпдан-кўп реакциялардан фақат маълумларини ажратиб олиш воситаси бўлиб хизмат қилади. Биологик эволюция давомида тирик система учун фойдали бўлиб чиққан реакцияларнинггина катализловчи ферментлар тўплами юзага келган. Шунга кўра, организмда бетартиб юзайин реакциялар бўлмай, балки муайян реакциялар системаси — метаболизм мавжуд бўлади.

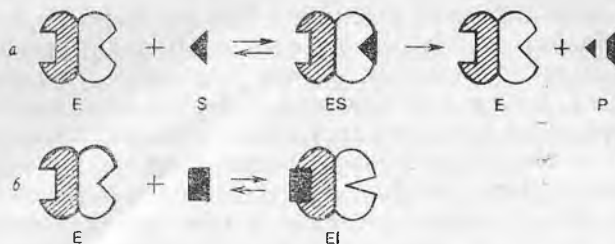
Метаболизм тўғрисида гапирилар экан, аввало, паст молекулали моддаларнинг ўзгаришларга учраши назарда тутилади ва метаболитлар деб одатда паст молекулали моддаларни айтилади. Бироқ талайгина ферментлар юқори молекулали бирикмаларнинг химиявий ўзгаришларини (модификациясини) катализлайди — мономерлардан бир қисмини ажратиб чиқариш, янги мономерлар қўшиш, бошқа моддаларни бириктириб олиш, масалан, фосфопротеин ҳосил бўлишида оқсилларга фосфат кислота бириктириш ёки гликопротеинлар ҳосил бўлишида углеводларни бириктириш ва бошқалар шулар жумласидандир. Ана шундай қайта қурилишлар натижасида полимерларнинг функционал ҳоссалари ўзгариб қолади, шу муносабат билан полимерлар модификациясининг кўпгина реакциялари метаболизмни идора этишда муҳим ролни ўйнайди.

Полимерлар, жумладан, оқсиллар ва ферментлар синтези реакциялари, шунингдек, тўқималарда полимерларнинг мономерларга парчаланиш ҳамда овқатдаги полимер моддаларнинг меъда-ичак йўлида парчаланиш реакциялари паст молекулали бирикмалар метаболизми билан макромолекулалар модификацияси реакциялари ўртасида оралик ўринни эгаллайди. Табиий субстратлари полимерлардан иборат ферментлар сони паст молекулали субстратларга таъсир ўтказадиган ферментлар сонидан ортиқ.

ФЕРМЕНТЛАР ТАЪСИРИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ 3+ 1

Метаболизмни таъкил этувчи химиявий реакциялар тезлиги муҳит шароитлари ва физиологик ҳолатга қараб ўзгариб туради (идора этиб борилади). Метаболизмни идора этувчи асосий механизмларнинг бири ферментлар активлигининг идора этилиши, регуляциясидир, ача шундай регуляциянинг бир неча усули бор.

Аллостерик регуляция. Кўпгина ферментлар ферментни сусай-

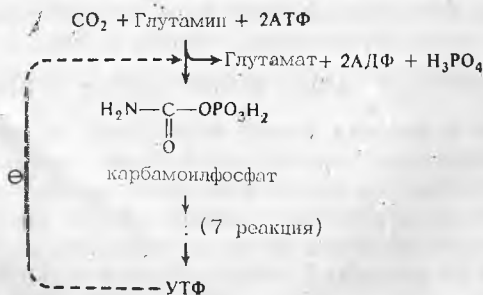


29-расм. Ферментларнинг аллостерик ингибирланиш механизми: ингибитор йўқлигида (а) ва унинг иштирокида (б).

тириб қўядиган ёки активлаштирадиган муайян метаболитларни қайтар тарзда бириктира олади. Ана шундай метаболитлар *эффекторлар*, деб аталади.

Эффектор ферментнинг каталитик актив марказига бирикмасидан, балки махсус регулятор марказга келиб бирикади, бу марказни аллостерик марказ («бошқа жойга ўрнашган марказ»), деб ҳам айтилади. Аллостерик ферментлар одатда, иккита ёки ундан кўра кўпроқ суббирликлардан тузилгандир. 29-расмда аллостерик фермент ингибирланишининг схемаси кўрсатилган. Суббирликнинг биттасида каталитик марказ (каталитик суббирлик), иккинчисида регулятор марказ (регулятор суббирлик) бўлади. Аллостерик ингибитор бўлмаганида субстрат каталитик актив марказга келиб бирикади ва реакция юзага чиқади. Муҳитда аллостерик ингибитор бўлса, у регулятор марказга келиб бирикади, бу нарса регулятор суббирлик конформацияси ўзгаришига олиб келади; шунинг натижасида каталитик суббирлик, жумладан, каталитик актив марказ конформацияси ҳам ўзгаради. Натижада, фермент активлиги пасаяди. Аллостерик ингибитор концентрацияси нечоғли юқори бўлса, бу ингибитор шунча кўп фермент молекулаларини блоклаб қўяди ва субстратнинг ўзгариш тезлиги шунча кам бўлади. Аллостерик активаторлар таъсири маҳалида ферментларнинг активланиши ҳам худди шу тариқа юзага чиқади.

Мисол тариқасида уридинтрифосфат (УТФ) синтезининг идора этилишини кўриб чиқайлик (схемага қаралсин). Тузилиши жиҳатидан УТФ АТФ га ўхшашдир (УТФ тузилиши ва синтези тўғрисида батафсилроқ маълумот олиш учун III ва VII бобларга қаралсин).

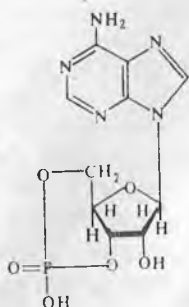


УТФ синтезининг метаболик йўли саккизта реакцияни ўз ичига олади. Биринчи реакцияни карбамоилфосфат синтетеза II ферменти катализлайди. Бу реакция маҳсулоти — карбамоилфосфат — углерод диоксида, глутаминнинг амид группаси ва АТФ нинг фосфат қолдиғидан ҳосил бўлади; АТФ энергия манбаи бўлиб хизмат қилади. Карбамоилфосфатсинтетеза II бу — аллостерик ферментдир: метаболик йўлнинг охириги маҳсулоти — УТФ — унинг аллостерик ингибиторидир. УТФ концентрацияси нечоғли катта бўлса, биринчи реакция, демак, қолган ҳамма реакциялар тезлиги шунча кам бўлади, чунки булар учун субстратлар кам ҳосил бўлади. Шу усул билан УТФ синтезининг тезлиги унинг сарфлаиш тезлигига, яъни ҳужайранинг шу моддага эҳтиёжига тенглашиб қолади. Бу ўринда биз манфий тесқари, алоқа механизми бўйича юзага чиқадиган регуляцияни кўриб турибмиз. Кейинги бобларда шундай регуляциянинг бошқа талайгина мисоллари тасвирланган.

Келтириб ўтилган мисолда фермент таъсири химиявий табиати жиҳатидан субстратдан фарқ қиладиган эффектор иштирокида идора этилади: булар *гетеротроп аллостерик ингибиторлар ва активаторлардир*. Фермент ўхшаш протомерлардан тузилган, яъни ҳар бир протомер каталитик актив марказга эга бўлса, бу вақтда аллостерик регуляцияни субстратнинг ўзи юзага чиқариши мумкин: субстратнинг битта апромерга бирикиши бутун оқсил конформациясини ўзгартириб қўяди, шунга кўра бошқа протомерлар активлиги ҳам ўзгариши мумкин (*гомotrop аллостерик регуляцияси*).

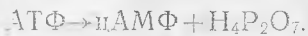
Аллостерик регуляция механизмлари ферментлар учунгина характерли бўлиб қолмасдан, балки бошқа функцияларни адо этиб борадиган оқсиллар учун ҳам характерлидир. Масалан, гемоглобиннинг кислород ташиб бериши гомотроп аллостерик активланиш механизми бўйича идора этиб борилади: битта протомерга бирикиб қолган кислород молекуласи бошқа протомерларнинг кислотда яқинлигини кучайтиради.

Циклоаденозинмонофосфат (3', 5'- цикло-АМФ ёки цАМФ) синтезини бирмунча мураккаб аллостерик регуляция механизми назорат қилиб боради:



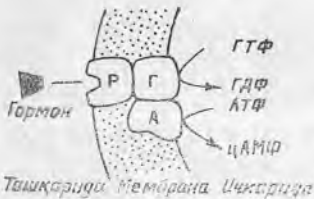
Циклоаденозинмонофосфат аденилатциклаза таъсир қилганида АТФ дан ҳосил бўлади:





Баъзи гормонлар (адреналин, глюкагон ва бошқа бир қанча гормонлар) аденилатциклаза эффекторлари бўлиб хизмат қилади. Регуляцияда яна иккита оқсил — гормон рецептори ва ГТФ-бириктирувчи оқсил иштирок этади: бу оқсилларни аденилатциклаза суббирликлари деб қараш мумкин. Суббирликларнинг учаласи ҳам плазматик мембранада жойлашган (30-расм). Гормон рецептори бириктириш маркази билан мембрананинг ташқи юзасига қараб туради ва унга ҳужайрааро суюқликдан гормон келиб бириқиши мумкин. Каталитик суббирлик (аслида аденилатциклаза) ўзининг актив маркази билан мембрананинг ички юзасига чиқади. Гормон рецептори эркин турган маҳалда ГТФ-бириктирувчи оқсил ГДФ билан бириккан бўлади; системанинг шу ҳолатида аденилатциклаза фаолмас (активмас) бўлади. Рецепторга гормон келиб бирикса, ГТФ-бириктирувчи оқсилдаги ГДФ ГТФ га алмашинади ва бу янги комплекс аденилатциклазани активлаштиради — цАМФ синтези бошланади.

ГТФ — бириктирувчи оқсил гормон иштирокида ўзи ҳам активлашади — ГТФ ни кичик тезлик билан ГДФ ҳамда H_3PO_4 га гидролизлай бошлайди. Бунда ГДФ билан комплекс ҳосил бўлади, бу комплекс аденилатциклазани активлаштирмайди, лекин рецептор аввалгидек гормон билан бириккан бўлса, у ҳолда комплексдаги ГДФ яна ГТФ билан алмашинади ва аденилатциклаза активлашади. Аденилатциклаза активлиги гормон бириқиши туфайли учала оқсилда бўлиб ўтадиган конформацион қайта тузилишлар натижасида ўзгаради.



30-расм. Аденилатциклаза таъсирининг идора этилиши. Р — гормон эритмаси; Г-ГТФни бириктириб оладиган оқсил; А — аденилатциклазанинг каталитик субстрати.

Р суббирлик юзасида цАМФ бириктириш маркази бор; цАМФ бирикканидан кейин оқсил конформацияси ўзгаради ва Р суббирликининг С суббирликка яқинлиги камаяди — комплекс диссоциацияси бўлиб ўтади:



Бу процесс қайтар бўлгани учун ҳужайрада цАМФ концентрация-

сининг ортиши протеинкиназалар активланишига, пасайиши эса ингибирланиб қолишига олиб келади.

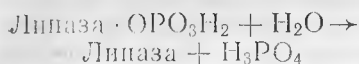
Протеолитик ферментларнинг оқсил ингибиторлари кенг тарқалган. Бу ингибиторларнинг функцияси организм тўқималари ва суюқлиқларидаги оқсилларни бемаврид парчаланиб кетишидан сақлашдир. Жумладан, қон плазмасида протеиназаларнинг оқсил ингибиторлари физиологик актив пептидлар ҳосил бўлиши ва парчаланиши, қон ивиши, қон лахталарининг эриб кетиши сингари процессларни идора этишда қатнашади (батафсилроқ маълумот олиш учун XVIII бобга қаралсин).

Оқсилли эффекторларнинг таъсир механизми метаболитлар билан юзага чиқадиган аллостерик регуляциядаги каби фермент конформациясининг ўзгаришига алоқадор бўлиши мумкин.

Фосфорилланиш — дефосфорилланиш йўли билан ферментларнинг идора этилиши. Протеинкиназалар оқсилларнинг фосфорилланишини катализлайди. Фосфорилланадиган оқсиллар ҳам ферментлар бўлса, у ҳолда фосфорилланиш натижасида уларнинг активлиги баъзи пайтларда камаяди, бошқа пайтларда кучаяди. Масалан, ёғ тўқимаси ҳужайраларида липаза бор, у икки шаклда — фосфопротеин ва оддий оқсил шаклида бўлади. Бу шакллари бири иккинчисига айланиши мумкин. Фосфопротеин протеинкиназа таъсирида ҳосил бўлади:



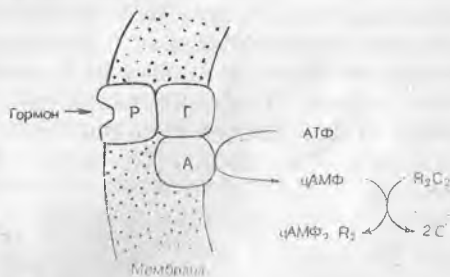
Фосфорилланган липаза фосфопротеинлардан гидролитик йўл билан фосфат кислота ажратадиган фермент — фосфопротеинфосфатаза таъсирида яна оддий оқсилга айланиши мумкин:



Фосфорилланган липаза фосфорилланмаган липазага қараганда анча актив бўлади.

Протеинкиназалар ўзига хослиги, спецификлиги билан ажралиб турадиган ферментлар гуруҳасидир: турли протеинкиназалар турли оқсилларни фосфориллайди. Бундай механизм талайгина ферментларнинг активлигини идора этиб боради.

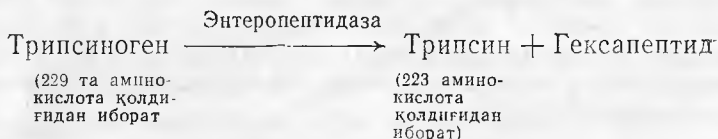
Аденилатциклаз системаси. Аденилатциклаза билан протеинкиназалар физиологик сигнални ҳужайрадан ташқаридаги муҳитдан ҳужайра ичига ўтказиш учун хизмат қиладиган ягона регулятор системани (реакциялар шалоласини) ҳосил қилади (31-расм). Сиг-



31-расм. Ҳужайра ташқарисидagi муҳитдан ҳужайра ичига физиологик сигнал шу тарққа ўтади.

налнинг дастлабки даракчиси бўлиб, аксари аденилатциклазанинг активлаштирадиган баъзи гормонлар хизмат қилади. Натижада, цАМФ — сигналнинг иккинчи (ҳужайра ичидаги) даракчиси ҳосил бўлади; цАМФ протеинкиназаларни активлаштиради, протеинкиназалар баъзи ферментларни фосфориллаб, уларнинг активлигини ўзгартиради. Шу тариқа гормон, ҳужайрага ўтмай туриб, ундаги метаболизмни ўзгартириб боради.

Қисман протеолиз йўли билан активланиш. Кўпгина ферментлар пептид занжирининг бир қисми ажралиб чиқиши натижасида активмас оқсиллар (проферментлар) дан ҳосил бўлади. Масалан, трипсин деган протеолитик ҳазм ферменти трипсиноген деган проферментдан ҳосил бўлади. Трипсиноген меъда ости бези ҳужайраларида синтезланади ва меъда ости безининг ўн икки бармоқ ичакка қуйилиб турадиган ширасига ажралиб чиқади. Ичак ҳужайралари энтеропептидаза деган протеолитик фермент чиқаради, бу фермент трипсиноген молекуласининг N- учидан гексапептидни ажратади:



Пептид занжирининг бир қисми ажралиб чиқиши натижасида фазовий структура қайта қурилиб, актив марказ шаклланади, яъни активмас ўтмишдош трипсин ферментига айланади.

Баъзи ҳолларда қисман протеолиз реакциялари худди бир шалладек бўлиб, бирин-кетин юзага чиқиб боради, унда активлашиб олган олдинги фермент ўз навбатида кейингисини активлаштиради ва ҳоказо. Масалан, қон ивиши бир қанча ферментларнинг шалладек бўлиб ўтадиган активланиш реакциялари натижасида юзага чиқади, бу ферментларнинг сўнггиси қон плазмасининг эрийдиган фибриноген оқсилни эримайдиган фибрин оқсилга айлаштиради. Қон ивиши XX бобда батафсилроқ кўздан кечириб чиқилади.

Қисман протеолиз йўли билан активланиш механизми протеолитик ферментлар учун (пептидогидролазалар учун) ҳаммадан кўра характерлидир. Бу шунга боғлиқки, пептидогидролазаларнинг субстратлари бўлмиш оқсиллар ҳужайра структура функционал аппаратининг асосини ташкил этади; пептидогидролазаларнинг таъсири идора этилмаганида эди, ҳужайра учун хатарли бўлиб қолиши мумкин эди.

Шу муносабат билан эволюция давомида протеолитик ферментлар активмас ва бехатар проферментлар шаклида ҳосил бўлиши ва шу шаклда сақланиб туришини, керакли пайтда активлашиб қолишини таъминлайдиган механизм юзага келади.

Бошқа изофункционал оқсилар сингари изоферментлар ҳам бир хилдаги функцияни бажаради, яъни бир хилдаги реакциянинг ўзини катализлайди. Бироқ бир қанча хусусиятлари жиҳатидан, масалан, молекуляр активлиги, реакциясининг кинетикаси, регуляциясининг усуллари, турғунлиги жиҳатидан фарқ қилиши мумкин. Изоферментлар хусусиятларининг асосида бирламчи структурасининг генетик йўл билан юзага келган тафовутлари ётади, бундай тафовутлари одатда катта бўлмайди. Молекулаларининг модификацияси натижасида синтездан кейин ҳосил бўладиган шаклдаги ферментларни изоферментлар деб аталмайди. Масалан, ёғ тўқимасининг фосфорилланган ва дефосфорилланган липазаси изоферментлар бўлиб ҳисобланмайди.

Изоферментларга мисол тариқасида глюкокиназа билан гексокиназани келтириб ўтамиз. Ана шу иккала киназа глюкозанинг глюкозо-6-фосфатга айланишини катализлайди, лекин Михаэлис константаси қиймати жиҳатидан, шунингдек, организмда олган ўрни жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади: глюкокиназа жигар ферменти бўлса, гексокиназа, жигар, мускуллар ва кўпгина тўқималарда топилаверади. Глюкокиназа билан гексокиназа шу тафовутларининг физиологик аҳамияти IX бобда тасвирланган.

Фермент олигомер структурага эга бўлиб, бир-бирига ўхшамайдиган протомерлардан тузилган бўлса, изоферментлар, ферментмас оқсил гемоглобин (A, F, A₂ гемоглобинлар) мисолида бўлганидек, протомерларнинг ҳар хил тарзда комбинацияланиши натижасида юзага келиши мумкин. Масалан, лактатдегидрогеназа икки хил — H ва M протомерлари бўла оладиган тетрамердир. Тетрамер молекуласида бу протомерлардан бешта комбинация бўлиши мумкин: M₄, M₃N₁, M₂N₂, M₁N₃ ва N₄. Бешта комбинациянинг ҳаммаси организмда бўлиб туради. M ва N протомерлари электрофоретик ҳаракатчанлиги жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади, шу сабабдан лактатдегидрогеназа ферментларини электрофорез методи билан ажратиш осон.

Бир-бирига ўхшаш ферментлар изоферментларми ёки уларни турли ферментлар жумласига киритиш керакми, деган масалани ҳал қилиш ҳамisha ҳам осон бўлавермайди. Мисол тариқасида карбамоилфосфатсинтетаза I ва II ларни кўрсатиб ўтамиз. Мана шу ферментнинг иккаласи карбамоилфосфат синтезлайди (юқорига қаралсин), лекин реакциялари шу билан фарқ қиладики, буларнинг биринчиси амин группасини аммиак ҳисобига ҳосил қилса иккинчиси глутаминнинг амид группаси ҳисобига ҳосил қилади. Шундай қилиб, иккала ҳолда ҳам реакциялар маҳсулоти бир хил, лекин фермент субстратлари эса, гарчи бир-бирига ўхшаш бўлса ҳам, айнан бир хил бўлмайди. Карбамоилфосфатсинтетаза I ва II лар ҳужайрада оладиган жойи жиҳатидан ҳам, физиологик роли жиҳатидан ҳам бир-биридан фарқ қилади. I фермент митохондрияларда бўлиб, мочевина синтезининг метаболик йўлида иштирок этса, иккинчиси цитозолда бўлиб, пиримидинли нуклеотидлар син-

тезида қатнашади. Чамаси, бу ферментларни ҳам изоферментлар деб, ҳам ҳар хил ферментлар деб қараш учун бирдек асослар бор.

† Ферментларнинг организмда тақсимланиши

Кўпгина ферментлар амалда организмнинг барча ҳужайраларида топилади. Булар нуклеин кислоталар ва оқсиллар синтези, мембраналар ва бошқа асосий ҳужайра органеллаларини ҳосил қилиш, энергия алмашинуви сингари ҳужайранинг ўз ҳаётини таъминловчи процессларда иштирок этадиган ферментлардир. Иккинчи томондан, ҳар хил ихтисослашган функцияларни бажарадиган табақаланган ҳужайралар ферментлари таркиби жиҳатидан ҳам бир-биридан фарқ қилади. Масалан, жигар ҳужайраларида мочевино синтези учун зарур бўлган ҳамма ферментлар бўлса, буйрак-усти безлари пўстлоғининг ҳужайраларида стероид гормонлар синтези қиладиган ферментлар бўлади, мускул ҳужайраларида креатинфосфокиназалар кўпдир. Баъзи ферментлар фақат бир-иккита органларда топилади (органоспецифик, яъни органга хос ферментлар, деб шуларни айтилади). Масалан, уроканиназа фақат жигарда, гистидаза жигар билан терида, нордон фосфатаза асосан простата безида бўлади.

Ферментлар ҳужайраларнинг ичида ҳам бир текис тарқалган эмас. Баъзи ферментлар цитозоль таркибида коллоид-эриган ҳолатда бўлса, бошқалари ҳужайра органеллаларига тўплангандир (плазматик мембранадаги аденилатциклаза сингари). Турли органеллалар — ядро, митохондриялар, лизосомалар, мембраналар — ўзига хос ферментлар тўпламига эгадир. Органеллаларда тўпланиб жой олган ферментларда каталитик актив марказдан ташқари, органеллаларнинг маълум таркибий қисмлари билан бириктишга имкон берадиган ўзига хос марказлар ҳам бўлади, шу сабабдан улар ҳужайрадаги ўз ўрнини ўзлари топиб, эгаллаб олади. Шундай қилиб, ҳужайрада ферментлар тўплами ҳар хил бўладиган, демак, метаболизми жиҳатидан бир-биридан фарқ қиладиган бўлимлар (компаратментлар) юзага келади (*метаболизмнинг компартменталланиши*).

Организм фермент таркибининг ўзгариши. Организмнинг нормал физиологик ўзгаришларида, масалан, онтогенезда ёки ўзгарувчан муҳит шароитларига мосланиб бориш маҳалида ферментларнинг каталитик активлигига ўзгариб қолмасдан (регулятор механизмлар таъсири натижасида), балки уларнинг миқдори ҳам ўзгариши мумкин (батафсилроқ маълумот олиш учун IV ва VIII бобларга қаралсин). Ферментларнинг активлиги, миқдори, шунингдек, компартментланиши касалликлар вақтида ҳам ўзгаради. Касалликларнинг ана шундай кўринишларини *энзимопатиялар* деб аталади; улар протеинопатияларнинг хусусий бир ҳолидир.

Умуман протеинопатиялар сингари энзимопатиялар ҳам ирсий (бирламчи) ва турмушда орттирилган (иккиламчи) бўлади. Масалан, гистидаза ферментининг туғилишдан бўлмаслиги гистидинемия деган ирсий касаллик тарзида намоён бўлади. Гистидин ме-

таболлизми издан чиқиши туфайли унинг касаллар қони билан сийдигидаги концентрацияси соғлом одамлардагига қараганда анча кўп бўлади. Бу эса ўз навбатида бошқа моддалар алмашинуви ҳам издан чиқишига ва шунинг оқибати ўлароқ жисмоний ва ақлий жиҳатдан ривожланишнинг бузилишига олиб келади, бунда жисмоний ва ақлий ривожланиш шу қадар кескин издан чиқадики, касаллар вояга етмасдан туриб ўлиб кетади. Шундай қилиб, лоақал битта ферментнинг етишмаслиги ҳаёт билан сиғиша олмайдиган ҳодиса бўлиб қолиши мумкин.

Турмушда орттирилган энзимопатиялар ҳам, умуман протеинопатиялар сингари, афтидан, ҳар қандай касаллик билан бирга давом этиб боради. Масалан, жуда кўп касалликлар учун характерли бўлган яллиғланиш пайтида шу яллиғланиш ўчоғидаги зарарланган ҳужайралардан атрофдаги тўқималарни емира оладиган протеолитик ва бошқа ферментлар ажралиб чиқиши мумкин. Бу ҳолда ферментларнинг компартментланиши издан чиққан бўлади.

Бир қанча бошқа энзимопатияларнинг сабаблари ва кўринишлари дарсликнинг бошқа бўлимларида батафсилроқ кўриб чиқилади.

Соғлом одамлар қонининг плазмасида ферментлар хили ҳужайралардагига қараганда кам, буларнинг концентрацияси эса ҳужайралардагига нисбатан анча паст бўлади. Компартментланиш айнаб, бузилганида ферментлар ҳужайралардан қонга ўтиши мумкин. Турли касалликларда қон фермент таркибининг ўзгариши ҳар хил бўлади, шу муносабат билан қон зардобидидаги ферментларни аниқлашдан касалликлар диагностикасининг методи ва давонинг нечоғли наф бераётганини назорат қилиб бориш методи тариқасида фойдаланилади.

Диагностика мақсадида махсус асбоблар ёрдамида органдан олинган тўқима бўлақлари (жигар, мускул, ичак шиллиқ пардаси ва бошқа орган бўлақлари) — *биоптатлардаги* ферментлар активлиги ҳам аниқланади.

ФЕРМЕНТЛАРНИНГ МЕДИЦИНАДА ҚўЛЛАНИЛИШИ 5+

Ферментларнинг дорилар тариқасида қўлланилиши. Баъзи ферментлар шифобахш воситалар тариқасида қўлланиладиган бўлиб қолди. Масалан, меъда ширасидаги пепсин миқдори камайиб кетадиган меъда касалликларида иштаҳани очиш учун пепсин препаратлари буюрилади (ўринбосар терапи). Жароҳатларни биринчи бор тозалаб, даволаш вақтида турли протеолитик ферментлар қўлланилади: бу ферментлар емирилган ҳужайраларнинг оқсилларини гидролизлаб, жароҳатнинг тозаланишига ва яллиғланиш ҳодисаларининг камайишига ёрдам беради. Нуклеазалардан баъзи вирусли касалликларга даво қилишда фойдаланилади. Масалан, вирусли конъюнктивитга даво қилишда таркибида ДНКза бўладиган томчи дорилар кўзга муваффақият билан ишлатилади: фермент вирусдаги ДНКни парчалайди ва шу билан дардга даво бўлади. Қон томирларининг қон дахталари билан текилиб қолиши,

яъни тромбозларга йўл қўймаслик ёки буларга даво қилиш учун баъзи протеолитик ферментлар айниқса кенг қўлланилади (мукамалроқ маълумот олиш учун XX бобга қаралсин).

Аспарагиназа лейкозлар (оқ қон раки) нинг баъзи формалари- га даво қилиш учун қўлланилади. Бу даво шунга асосланганки, лейкозга учраган ҳужайраларда аспарагин (оқсиллар синтези учун зарур аминокислоталарнинг бири) синтезланмайди ва ҳужайралар бу аминокислотани қон плазмасидан олади. Бемор қонига аспарагиназа юбориладиган бўлса, у вақтда қон плазмасидаги аспарагин парчаланиб кетади ва лейкозга учраган ҳужайраларда оқсиллар синтези тўхтади — ҳужайралар ҳалок бўлиб кетади. Хавфли ўс- маларга даво қилиш учун ярайдиган ва худди шундай механизм билан таъсир кўрсатадиган бошқа ферментлар ҳам маълум: улар ўсма тўқимасининг ўсиб бориши учун зарур бўлган қандай бўлма- син бирор моддани парчалайди.

Ферментларнинг аналитик реактивлар тарзида қўлланилиши. Ферментларнинг субстратга нисбатан юқори даражада специфик бўлиши уларни ниҳоятда ўзига хос аналитик реактивлар қилиб қўяди: фермент ёрдамида таркибида бир талай бошқа моддалар бўлган аралашмадаги субстратни аниқлаб олса бўлади. Қон ва организмнинг бошқа суюқлиқларидаги метаболитлар концентрацияларини ферментлар ёрдамида аниқлаш методлари клиник лаборатория анализи амалиётида тобора кенгрок расм бўлиб бормоқда. Глюкоза, мочевино, урат кислота (сйдик кислота), сўт кислота, креатинин, холестерин, триацилглицеринлар ва бошқа моддалар миқдори ана шу методлар билан ўлчаб аниқлаб оли- нади.

III боб

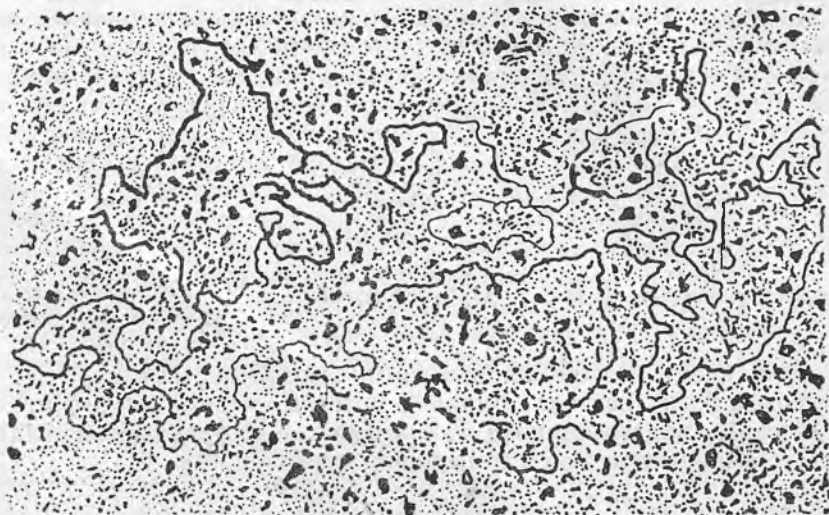
НУКЛЕИН КИСЛОТАЛАРНИНГ ТУЗИЛИШИ

1869 йили швейцариялик биолог Ф. Мишер ҳужайралар ядроси- дан ўша замонларда маълум бўлган ҳужайра таркибий қисмлари- дан ўз хоссалари жиҳатидан фарқ қиладиган бир моддани ажра- тиб олди. Бу моддани у *нуклеин* деб атади. Бизнинг асримизга келиб, шу модданинг тузилиши маълум бўлиб қолганидан кейин унга ДНК ни текшириш давомида кейинчалик кашф этилган *ри- бонуклеин кислота* (РНК) дан фарқ қилиб, *дезоксирибонуклеин кислота* (ДНК) деган ном берилди. Мишер ишларидан атиги бир неча йил кейин организм белгиларининг наслдан-наслга ўтишида нуклеин (яъни ДНК) иштирок этади деб тахмин қилишга имкон берган тажриба маълумотлари пайдо бўлади. Бироқ, бу фикр XX асрнинг 50-йилларидагина узил-кесил асосланиб, ривожлантирил- ди, холос; РНК функциялари ҳам ўша пайтларда аниқлаб олинди.

Оқсиллар биосинтези процесси, организмларнинг ирсий ва гене- тик ўзгарувчанлиги механизмлари, ирсий касалликларнинг келиб чиқиши ва авж олиб бориш механизмларини тушуниш учун нукле- ин кислоталарнинг тузилиши тўғрисидаги билимлар зарур бўлади.

Нуклеин кислоталар юқори молекулали бирикмалардир. Улар-

нинг молекулалари ипсимон шаклда бўлади (32-расм). Молекулаларнинг шундай шаклда бўлиши нуклеин кислоталар эритмаларининг ёпишқоқлиги юқори бўлишига олиб келади. Одам ҳужайраларидаги ДНК молекулаларининг узунлиги бир неча сантиметрга



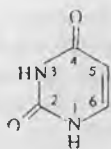
32-расм. ДНК молекуласининг электрон микросколда олинган фотосурати.

боради. Ҳар бир хромосома ДНК си ниҳоят даражада катта битта молекуладан ёки камгина сондаги шундай молекулалардан иборат бўлса, ажаб эмас. Одамнинг 23 жуфт хромосомаларидаги ДНК нинг умумий узунлиги тахминан 1,5 м га тенг. Вирионлар ва бактерия ҳужайраларида аксари ягона ДНК молекуласи бўлади. РНК молекулалари калтароқдир: уларнинг узунлиги одатда 0,01 мм дан сртмайди.

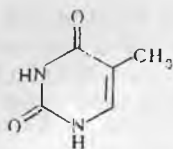
ДНК нинг асосий қисми ҳужайранинг ядросида — хроматин таркибида бўлади; митохондрияларда бироз миқдорда ДНК бор (ҳужайрадаги барча ДНК нинг 0,2 фонзи атрофида). РНК ҳужайранинг ҳамма қисмларида ҳам топилаверади.

ЭНГ КЎП ТАРҚАЛГАН ҲУЖАЙРА НУКЛЕОТИДЛАРИ 1

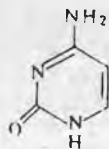
Нуклеин кислоталар нуклеотидларнинг полимерларидан иборатдир. Нуклеотидлар ўз навбатида учта таркибий қисмдан — пиримидин ёки пурин асоси, пентоза ва фосфат кислотадан тузилган. Асослар ва пентозаларнинг тузилиши қуйида кўрсатилган:



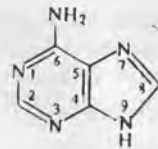
урацил
(2,4-диокси-
пиримидин)



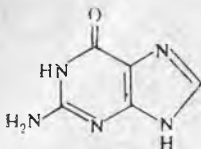
тимин
(5-метил 2,4-диок-
сипиримидин)



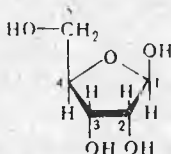
цитозин
(2-окси-4-аминопи-
римидин)



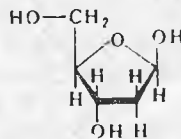
аденин
(6-аминопурин)



гуанин
(2-амино-6-оксипурин)

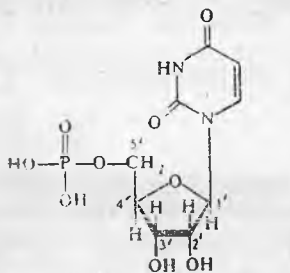


D-рибоза
(β-D-рибофураноза)

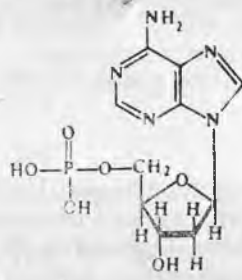


D-2-дезоксирибоза
(β-D-2-дезоксирибофу-
раноза)

Асос билан пентоза бирикмаси *нуклеозид* деб аталади. Боғ (β-гликозид боғи) пентоза биринчи углерод атомининг пиримидин нуклеозидларидаги биринчи азот атоми ҳамда пурин нуклеозидларидаги тўққизинчи азот атоми билан ҳосил бўлган.

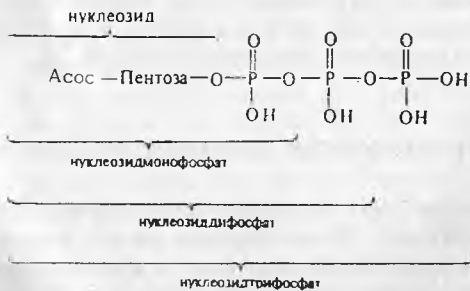


Уридилат кислота
(УМФ)



Дезоксиаденилат кислота
(d-АМФ)

Нуклеотидлар нуклеозидмонофосфатлардир. Масалан: хужайраларда нуклеозиддифосфатлар ва нуклеозидтрифосфатлар ҳам бор:



Пентоза қолдигининг табиатига қараб нуклеотидлар икки типга бўлинади — рибонуклеотидлар ва дезоксирибонуклеотидлар. Ҳаммадан кўп тарқалган нуклеозидлар билан нуклеозидфосфатлар 15-жадвалда келтирилган.

Дезоксирибонуклеотидлардан организмда ДНК ҳосил қилиш учун фойдаланилади. Рибонуклеотидлар функцияси анча хилма-хил. Уларнинг асосий қисми РНК ҳосил бўлишига сарфланади. Бундан ташқари, рибонуклеотидлар баъзи трансфераза реакцияларида (хусусан, полисахаридлар синтезида) коферментлар ролини адо этади. Аденил рибонуклеотидлар НАД, НАДФ, ФАД, КоА коферментлари таркибига киради. Организмда энергия ўзгаришларида АТФ ўзига хос бир ролни ўйнайди (VIII бобга қаралсин). Ҳамма нуклеозидларда, худди АТФ дагидек, юксак энергияли боғлар, яъни гидролизга учраганида анчагина миқдорда (50 к Ж моль атрофида) энергия ажралиб чиқадиган боғлар бўлади; булар фосфат қолдиқлари орасидаги боғлардир.

Пурин ва пиримидинлар тўлқинининг узунлиги 260 нм атрофида келадиган ультрабинафша нурларни ютади. Нуклеотидлар ва нуклеин кислоталар концентрациясини аниқлаш методи шунга асосланган.

15-жадвал
Энг кўп тарқалган нуклеозидлар билан нуклеозидфосфатлар номенклатураси

Нуклеозидлар	Нуклеозидмонофосфатлар	Моно-, ди- ва трифосфатнуклеозидларнинг қисқартирилган белгиси
<i>Рибонуклеозидлар</i>	<i>Рибонуклеозидмонофосфатлар</i>	
Аденозин	Аденозин-5'-монофосфат (аденилат кислота)	АМФ, АДФ, АТФ
Гуанозин	Гуанозин-5'-монофосфат (гуанилат кислота)	ГМФ, ГДФ, ГТФ
Цитидин	Цитидин-5'-монофосфат (цитидилат кислота)	ЦМФ, ЦДФ, ЦТФ
Уридин	Уридин-5'-монофосфат (уридилат кислота)	УМФ, УДФ, УТФ
<i>Дезоксирибонуклеозидлар</i>	<i>Дезоксирибонуклеозидмонофосфатлар</i>	
Дезоксиаденозин	Дезоксиаденозин-5'-монофосфат (дезоксиаденилат кислота)	дАМФ, дАДФ, дАТФ
Дезоксигуанозин	Дезоксигуанозин-5'-монофосфат (дезоксигуанилат кислота)	дГМФ, дГДФ, дГТФ
Дезоксицитидин	Дезоксицитидин-5'-монофосфат (дезоксицитидилат кислота)	дЦМФ, дЦДФ, дЦТФ
Тимидин*	Тимидин-5'-монофосфат*	дТМФ, дТДФ, дТТФ

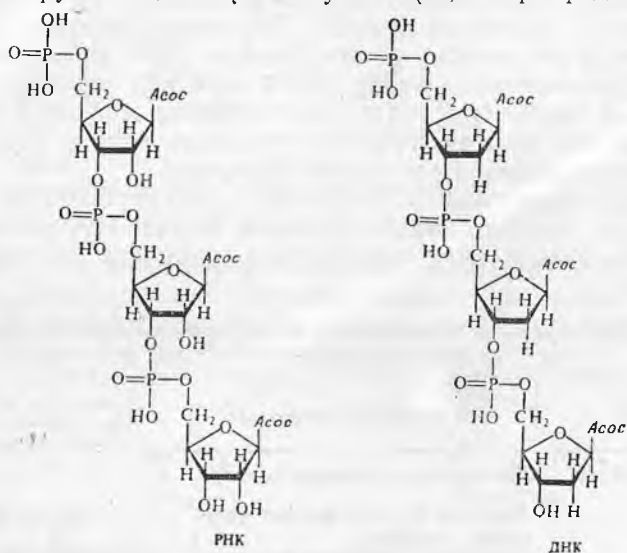
* Дезокси-қўшимчасининг йўқлиги шунга боғлиқки, тимин фақат деярли дезоксирибонуклеотидларда учрайди (бирок қисқартирилган белгиларда «д» олд қўшимчаси сақланиб қолади).

1. НУКЛЕИН КИСЛОТАЛАРНИНГ БИРЛАМЧИ СТРУКТУРАСИ

Нуклеазалар группасига мансуб ферментлар (РНКазалар, ДНКазалар) таъсирида нуклеин кислоталар гидролитик йўл билан нуклеозидмонофосфатларга — нуклеин кислоталар мономерларига

парчаланеди. Бунда РНК гидролизатида тўрт типдаги рибонуклеозидмонофосфатлар, ДНК гидролизатида эса тўрт типдаги дезоксирибонуклеозидмонофосфатлар топилади (15-жадвалга қаралсин). РНК ва ДНК мономерларининг азотли асослари уч ҳолда бир-бирига мос келса, бир ҳолда ҳар хил бўлади: РНК да УМФ (урацил асоси), ДНК да ТМФ (тимин асоси) бўлади.

Нуклеин кислоталар молекулаларидаги мономерлар мураккаб эфир боғи билан бириккандир, бу боғ бир мононуклеотиднинг фосфат қолдиғи билан бошқа мононуклеотидпентоза қолдиғининг 3-гидроксил группасидан ҳосил бўлган (3', 5'- фосфодиэфир боғ):

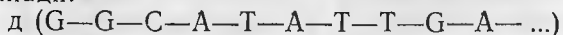


Шундай қилиб, нуклеин кислоталар нуклеозидмонофосфатларнинг чизиқли полимерлари — полинуклеотидлардир. Полинуклеотиднинг учлари тузилиши жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади: бир учида эркин 5'- фосфат группаси (5'- учи) бўлса, иккинчи учида эркин 3'-ОН-группа (3'- учи) бўлади.

Турли нуклеин кислоталар молекуласидаги мононуклеотид қолдиқларининг сони, нуклеотид таркиби ва нуклеотид қолдиқларининг навбатлашиб бориш тартиби билан бир-биридан фарқ қилади (аслида асосларнинг навбатлашиб бориш тартиби билан, чунки барча мономерларнинг пентозофосфат қисмлари бир хил бўлади). Нуклеин кислоталарнинг бирламчи структурасини қисқача тасвирлаш учун бир ҳарfli нуклеозидлар символларидан фойдаланилади: А — аденозин, G — гуанозин, С — цитидин, U — уридин, Т — тимидин. Масалан, РНК нинг бирламчи структураси мана бундай ёзув тарзида ифодаланиши мумкин:



ДНК структурасининг ёзуви «д» (дезоксид-) олд қўшимчаси билан белгиланади:



[мана шу иккала ёзув «д» символидан ташқари яна шу билан бир-биридан фарқ қиладики, биринчиси (РНҚ) да Т символи учрамайди, иккинчиси (ДНК) да эса U символи учрамайди].

Ана шундай ёзувда чап томонда 5'-учи, ўнг томонда 3'-учи бўлади деб мўлжалланади. Баъзан полинуклеотидларни бунга қарама-қарши тарзда ёзишга тўғри келади; бу ҳолда адаш бўлмаслиги учун қўшимча префикслар қўйилади: (5' → 3') А — U — А — ... — А — G — ... — бу ўринда 5'-учи чап томонда; ёки (3' → 5') G — ... — А — А — U — А — ... — 5'-учи ўнгда.

Худди Морзе алифбосининг иккита белгиси — нуқта ва чизиқ — ёрдамида битмас-туганмас миқдордаги ҳар хил текстларни ёзиб чиқиш мумкин бўлганидек, тўртта ҳар хил нуклеотиддан ҳам бирламчи структураси жиҳатидан фарқ қиладиган қанчадан-қанча нуклеин кислоталарни тузиш мумкин. Шу жиҳатдан олганда нуклеин кислоталар оқсилларга ўхшаб кетади.

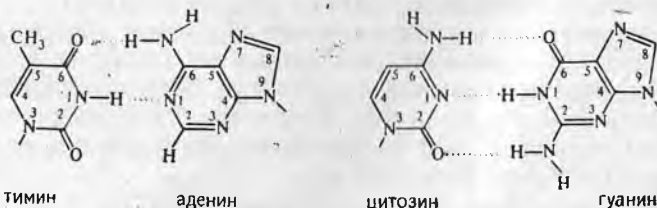
ДНК НИНГ ИККИЛАМЧИ СТРУКТУРАСИ

ДНК нуклеотид таркибининг хусусияти шуки, аденилли нуклеотидларнинг сони цитидилли нуклеотидлар сонига тенг: А = Т, G = C, демак, А + G = Т + C, яъни пуринли нуклеотидлар сони пиримидинли нуклеотидлар сонига тенг бўлади (Чаргафф қоидалари). Бундай муносабатлар РНҚ га хос эмас.

ДНК нинг нуклеотид таркиби тўғрисидаги Чаргафф қоидаларига асосланиб ҳамда рентгеноструктура текширишларининг натижаларидан келиб чиқиб, Ж. Уотсон ва Ф. Крик (Буюкбритания) ДНК нинг тузилиш моделини таклиф этишди (1953). Қуйида шу моделнинг асосий хусусиятлари таърифлаб ўтилган.

1. ДНК молекуласи антипараллель равишда йўналган ва бошидан охиригача водород боғлари билан бир-бирига боғланган иккита полинуклеотид занжирларидан тузилгандир (мононуклеотидларнинг ҳар бири водород боғлари ҳосил қилишда қатнашади).

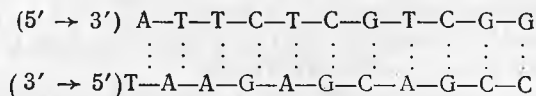
2. Занжирлар орасидаги водород боғлари бир занжир аденин қолдиғининг иккинчи занжир тимин қолдиғи билан (А . . . Т жуфти билан) ва бир занжирнинг гуанин қолдиғи билан иккинчи занжирнинг цитозин қолдиғи (G . . . C жуфти) нинг ўзига хос тарзда ўзаро таъсир қилиши ҳисобига ҳосил бўлади:



Жуфтни ҳосил қилувчи асослар шу маънода бир-бирига комплекментар бўладики, буларнинг ўртасида водород боғлари бошқа комбинациялардагига қараганда (масалан, А ва G, А ва С ва ҳоказога қараганда) осонроқ вужудга келади; бу — асослар жуфтлари

орасида водород боғлари ҳосил бўлишида иштирок этувчи группаларнинг жойлашиш геометрияси билан умуман ДНК молекуласи геометриясига боғлиқдир.

3. ДНК молекуласи бир занжирнинг бирламчи структураси иккинчи занжир бирламчи структурасига комплементардир. Қуйидаги схема



кўздан кечириб чиқиладиган бўлса, буни тушуниб олиш осон. Биринчи занжирнинг n ҳолатида ($5'$ -учидан ҳисоблаганда) дезоксиаденилат кислота қолдиғи (А) турган бўлса, у ҳолда иккинчи занжирнинг n ҳолатида ($3'$ -учидан ҳисоблаганда) қандай бўлмасин бошқа бирор мономер эмас, балки унга комплементар бўлган тимидилат кислота қолдиғи (Т) бўлади. Шундай қилиб, ДНК молекуласи битта занжирнинг бирламчи структураси маълум бўлса, у ҳолда асослар комплементарлиги билан занжирлар комплементарлиги қондаларидан келиб чиқиб, иккинчи занжирнинг бирламчи структурасини ёзиб чиқиш осон бўлади.

Занжирлар комплементар бўлади, деган гап бирламчи структуралари ўхшашдир деган маънони англамаслигини айтиб ўтиш керак: масалан, юқорида келтириб ўтилган молекулада бирламчи занжирда тимидилат кислотанинг тўртта қолдиғи бўлса, иккинчисида фақат битта қолдиғи бор; биринчи занжирда $\text{C} - \text{T} - \text{C}$ тартибдаги уч нуклеотид бор, иккинчи занжирда бундай учлик йўқ.

4. Иккала занжир умумий ўққа эга бўлган спирал ҳолида ўралган; занжирларни эшиб ёзиш йўли билангина бир-биридан ажратиш мумкин (бундай спираллар плектонемик спираллар деб аталади). Пурин ва пиримидин асослари спирал ичига қараган; уларнинг текисликлари спирал ўқиға тик ва бир-бирига параллелдир, шунга кўра асослар даста бўлиб туради. Шу дастадаги асослар ўртасида гидрофоб ўзаро таъсирлар юзага чиқиб, булар қўшалок спиралнинг турғун ҳолатда бўлишига занжирлар орасидаги водород боғларидан кўра кўпроқ бўладиган асосий ҳиссани қўшади. Рибоза фосфат қисмлари четки томонларда жойлашиб, спиралнинг ковалент ўзагини ҳосил қилади (33, 34-расмлар).

ДНК структураси организмларнинг ўз-ўзини бунёдга келтириши, ирсият, ўзгарувчанлик сингари асосий биологик ҳодисаларнинг молекуляр механизмини тушунтириб беришга имкон очади. Шу сабабдан Ф. Крик билан Ж. Уотсонлар ДНК тузилиши моделини ишлаб чиқишган 1953 йилни молекуляр биология юзага келган йил деб ҳисоблаш расм бўлган.

РНҚ ТУЗИЛИШИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ 2

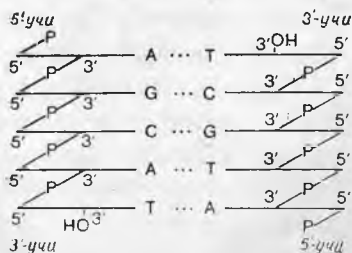
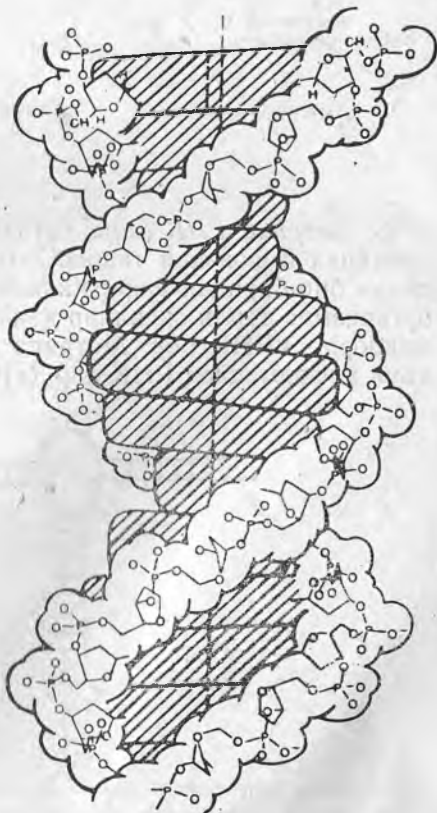
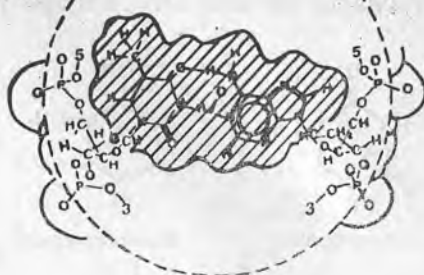
Юқорида айтиб ўтилганидек, ҳар бир ҳужайрада биров миқдор ДНК молекулалари, ажабмаски, ҳар бир хромосомага фақат биттадан тўғри келадиган улкан молекула бўлади. РНК молекулаларининг жуда хилма-хил бўлиши билан ажралиб туради. Тузили-

ши ва функцияларининг хусу-
сиятлари жиҳатидан РНК нинг
учта асосий типи тафовут қи-
линади.

1. *Рибосома РНК лари*
(*рРНК*) — рибосомаларнинг
таркибий қисмларидир (113-
бетга қаралсин). рРНК улу-
шига ҳужайрадаги бутун РНК
нинг тахминан 80% ҳақи тўғ-
ри келади. рРНК нинг уч ту-
ри: молекуляр массаси 1,5 млн.
атрофида бўладиган 28 S-
рРНК (нуклеотид қолдиқлари-
нинг сони тахминан 4 000 та);
молекуляр массаси 700 000 ат-
рофида бўладиган 18 S-рРНК;
молекуляр массаси 30 000 ат-
рофида (нуклеотидларининг
қолдиғи тахминан 100 та) бў-
ладиган 5 S-рРНК бор.

2. *Транспорт РНК лар*
(*тРНК*) ҳужайрадаги бутун
РНК нинг тахминан 15 фоизи-
ни ташкил этади. тРНК нинг
бирламчи структураси билан
бир-бирдан фарқ қиладиган
неча ўнлаб тури бор. тРНК
нинг молекуляр массаси 25 000
атрофида. тРНК бирламчи
структурасининг характерли
хусусияти молекулаларида
одатдаги мономерлардан таш-
қари *минор нуклеотидлар* деб
аталувчи (кам миқдорларда

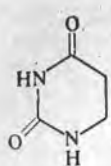
Юқоридан
кўриниши



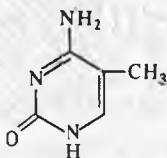
33-расм. ДНК молекуласи
фрагментининг схемаси. Горизонтал
чизиклар дезоксирибоза
қолдиқларини билдиради.

34-расм. ДНК фрагментининг модели
(қўш спирали).

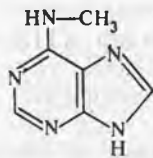
бўладиган) мономерлар ҳам борлигидир. Минор нуклеотидлар таркибида одатдан ташқари асослар (масалан, метилланган асослар) бўлади; Псевдоуридилаткислотада асос билан рибоза қолдиғи ўртасидаги боғ одатдан ташқари (N — C эмас, балки C — C) дир;



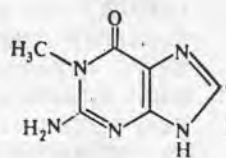
дегидроурацил



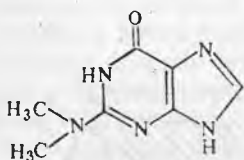
5-метилцитозин



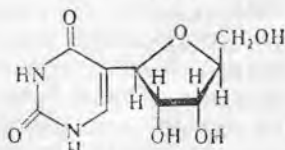
N⁶-метиладенин



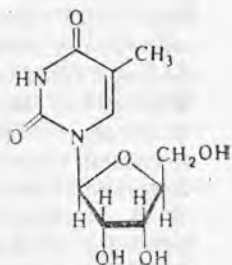
1-метилгуанин



N¹N²-диметилгуанин

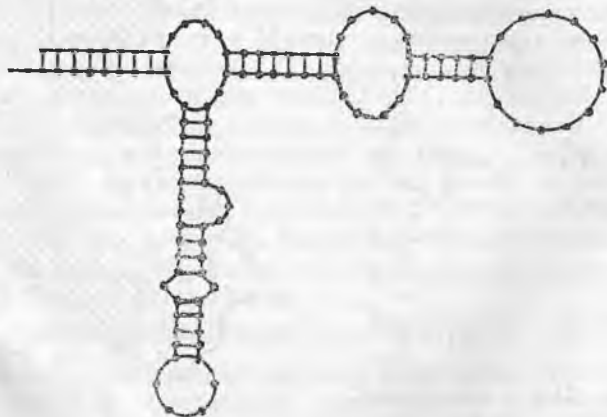


псевдоуридин



риботимидин

3. Матрица РНК лари (мРНК) ҳужайрадаги барча РНК нинг тахминан 2 фоизини ташкил этади. Бирламчи структураси жиҳатидан бир-биридан фарқ қиладиган жуда ҳам кўп миқдордаги — организмда турли оқсиллар қанча бўлса, шундан кам келмайдиган миқдорда мРНК бор. Матрица РНК ларини ахборот, РНК лари, яъни информатсион РНК лар (иРНК) деб ҳам айтилади.

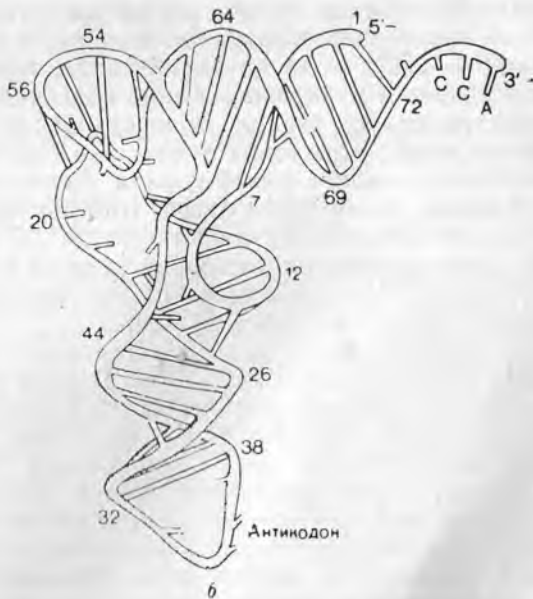
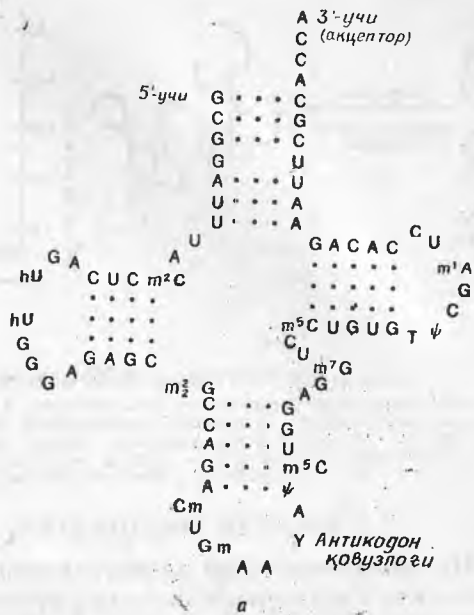


35-расм. Одам рибосомаси 5SPHK сининг иккиламчи структураси.

РНК нинг иккиламчи структураси

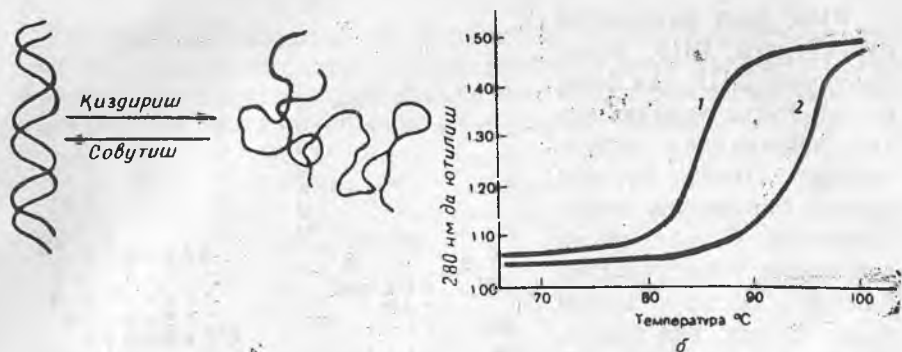
РНК молекуллари, ДНК дан фарқ қилиб, битта полинуклеотид занжиридан тузилгандир. Лекин бу занжирда бир-бирига комплементар бўлган қисмлар борки, улар қўш спираллар ҳосил қилиб ўзаро таъсир эта олади. Бунда А...U ва G...C нуклеотид жуфтлари бирикади. Спирал ҳолига келган ана шундай қисмларда (буларни шпилькалар деб аталади) одатда кам миқдордаги нуклеотид жуфтлари бўлади (20—30 тача) ва улар спирал ҳолига келмаган қисмлари билан навбатлашиб боради (35-расм).

тРНК ларнинг иккиламчи структураси характерлидир. Бу РНК ларда спирал ҳолига келган тўртта қисми ва бир занжирли учта (баъзида тўртта) қовузлоғи бўлади. Ана шундай структура текисликда тасвирланганида «беда барги» деб аталадиган шакл юзага келади (36-расм). Ҳужайрада бўладиган неча ўнлаб турли-туман тРНК ларнинг ҳаммаси фазовий структураси бир хилда бўлгани ҳолда, лекин тафсилотлари жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади.



36-расм. тРНКнинг иккиламчи структураси:

а — схемаси /мнор нуклеотидлар алоҳида қилиб ажратилмаган/; б — фазовий модели /баъзи нуклеотидларнинг номерлари кўрсатилган/.



37-расм. ДНК денатурацияси:

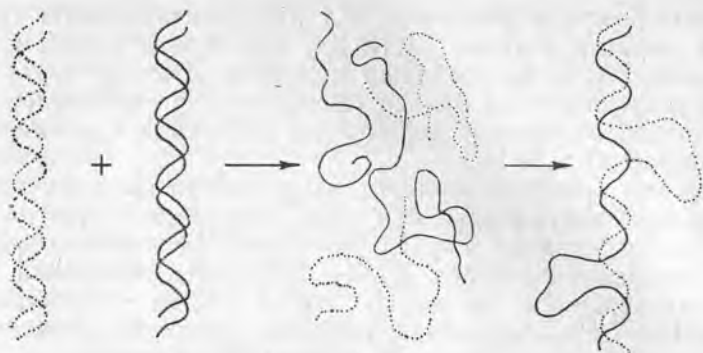
а — пккиламчи структурасининг ўзгариш схемаси; б — икки ДНК намунаси денатурацияси /суюқланиши/ графиги; суюқланиш температураси бир мунча юқори бўлган 2 намунада $G-C$ жуфтлар 1 намунадагига қараганда кўпроқ. Нисбий ютилиш—уй температурасидаги ДНК эритмасига ультрабинафша нурлар ютилишининг графикада кўрсатилган температураларда ютилишга бўлган нисбатидир.

НУКЛЕИН КИСЛОТАЛАРНИ ДУРАГАЙЛАШ 2.

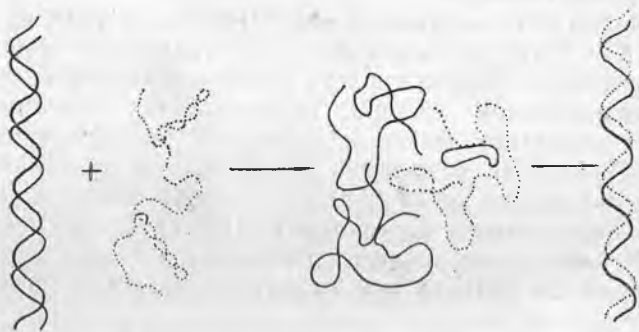
Нуклеин кислоталар денатурацияси. Нуклеин кислоталарнинг иккиламчи структураси асослар ўртасида водород боғлари билан гидрофоб боғлар юзага келиши, яъни кучсиз ўзаро таъсирлар ҳисобига ҳосил бўлади. Шу муносабат билан, худди оқсиллар мисолида бўлганидек, ўртача даражадаги таъсирлар натижасида нуклеин кислоталар денатурацияга учраши мумкин. Нуклеин кислоталар $70-100^{\circ}C$ гача қиздирилганида, шунингдек кучли кислотали ёки ишқорли муҳитларга тушиб қолганида, мочевина қўшилганида денатурация юз беради. Водород боғлари билан гидрофоб боғлар емирилиши натижасида занжирлар бир-биридан қочиб, тартибсиз коптокча шаклига кириб қолади. Денатурация 260 нм да ютилиш зўрайиши билан бирга давом этиб боради (гиперхром эффект деб шуни айтади). Ютилиш тахминан $1,5$ барабар ортиши мумкин. Бу денатурациянинг боришини кузатиб боришни осон қилиб қўяди (37-расм). Денатурацияни эритма ёпишқоқлигининг камайиб қолганига қараб ҳам топса бўлади.

Қиздириш йўли билан денатурацияга учратилган нуклеин кислота эритмаси совутилса, у ҳолда бўш боғлар яна пайдо бўлади ва муайян шароитларда дастлабки (денатурациядан олдинги) препарат структураларига ўхшаб кетадиган қўш спиралли структуралар ҳосил бўлади; яъни ренативация ҳодисаси юзага чиқади. Молекулаларни дурагайлаш методи денатурация ва ренативация ҳодисаларига асосланган, нуклеин кислоталарнинг тузилишини ўрганиш, шунингдек уларни фракцияларга, яъни таркибий қисмларга ажратиш учун ана шу метод қўлланилади.

ДНК ни ДНК билан дурагайлаш. Ҳар хил турдаги организмлардан (масалан, бақа ва қуёндан) ажратиб олинган ДНК эритмалари бир-бирига аралаштирилиб, шу аралашма қиздирилса (яъни ДНК лари денатурацияга учратилса), кейин эса, совутилса,



Бақа ДНКси Қуён ДНКси Денатурацияланган ДНК ДНК-ДНК дурағайи
а



Қуён ДНКси Қуён РНКси Денатурацияланган ДНК ва РНК ДНК-РНК дурағайи
б

38-расм. Нуклеин кислоталарни дурағайлаш:

а — ДНК—ДНК қилиб дурағайлаш; б — ДНК—РНК қилиб дурағайлаш.

у ҳолда яна қўш спиралли структуралар пайдо бўлади. Бунда дастлабки ДНК молекулаларига ўхшаш қўш спиралли молекулалар билан бирга битта нуклеотид занжири бақа ДНК ларидан, иккинчи занжири эса қуён ДНК ларидан иборат бўлган дурағай молекулалар юзага келиши мумкин (38-расм). Бу хилдаги дурағай молекулалар мукамал бўлмайди: уларда спирал ҳолига келган қисмлар спираллашмаган қисмлар билан навбатлашиб боради; равшанки, спираллашмаган қисмларда полионуклеотид занжирлар бир-бирига комплементар бўлмайди. ДНК билан ДНК дурағайлари (ДНК — ДНК дурағайлари) нинг номукамаллигини электромикроскоп ёрдамида билиб олса бўлади. ДНК—ДНК дурағайлашни ўрганиш биология учун муҳим бўлган қуйидаги хулосаларни чиқариб олишга имкон берди.

1. Битта организмнинг барча орган ва тўқималаридаги ДНК лар бир-бирига ўхшашдир.

2. Битта биологик турга мансуб турли индивидларнинг тўқималаридан ажратиб олинган ДНК лар бир-бирига ўхшаш бўлади. Бироқ кичик тафовутлар бўлиши мумкинки, буларни дурагайлаш методи билан топиб ола бўлади (комплементармас қисмларда 3—5 тадан ортиқ нуклеотид қолдиқлари бўлганида қўш спираллар юзага келмайди).

3. Ҳар хил биологик турларга мансуб индивидлардан олинган ДНК лар бир-бирига ўхшаш бўлмайди, номукамал дурагай молекулалар ҳосил қилади. Турлар ўртасидаги филогенетик қон-қардошлик нечоғли узоқ бўлса, ДНК—ДНК дурагайларининг номукамаллик даражаси шу қадар юқори бўлади. Шу муносабат билан ДНК—ДНК дурагайлаш методи ни организмлар систематикасини аниқлаш учун қўлланиш мумкин бўлиб чиқди.

ДНК ни дурагайлаш методи билан ўрганиш ДНК нинг бирламчи структураси турга хос, специфик бўлиши билан характерланишини кўрсатиб берди.

ДНК билан РНК ни дурагайлаш. ДНК билан РНК ни дурагайлаш (ДНК—РНК дурагайлаш) ҳам худди шу тариқа юзага чиқиши мумкин; бу ҳолда дурагай молекуласида битта дезоксирибонуклеотид занжири ва битта рибонуклеотид занжири бўлади (38-расмга қаралсин). Битта организмнинг ўзидан ажратиб олинган ДНК билан РНК (бирламчи транскриптар) дурагайланганида мукамал гибридлар ҳосил бўлади. Бошқача айтганда, организмдаги РНК нинг ҳаммаси шу организм ДНК сига комплементардир. Бу—ДНК нинг турга хослиги тўғрисидаги ҳамма мулоҳазалар бирдек даражада РНК га ҳам тааллуқлидир деган маънони билдиради.

ХРОМАТИННИНГ ТУЗИЛИШИ 1

Тирик ҳужайрадаги нуклеин кислоталар нуклепротеинлар—оқсиллар билан бириккан бирикмалар шаклида бўлади. тРНК гина асосан цитозолда эркин эриган ҳолатда топиллади. Нуклепротеинли асосий структуралар *хроматин* (дезоксирибонуклеопротеин) ва *рибосомалар* (рибонуклеопротеин) дир.

Хроматиннинг структура тузилиши мураккаб бўлиб, тўла-тўқис ўрганилган эмас. Ҳужайра циклига қараб хроматин ҳолати ўзгариб туради. Тинчлик фазасида хроматин бутун ядро ҳажми бўйлаб бир текис тарқалган бўлади ва одатдаги микроскопик методлар билан текшириб кўрилганида топилмайди. Ҳужайранинг бўлиниш фазасида хроматин оддий микроскопда кўринадиган муъжазгина зарралар—*хромосомаларни** ҳосил қилади.

* «Хромосомалар» термини кўпинча умуман генетик материални белгилаш учун аича кенг маънода ишлатилишини назарда тутиш керак. Шу маънода олганда тинчлик ҳолатидаги ҳужайра хроматини ҳам хромосомалардир; прокариотларда ядро йўқ ва тор маънодаги хромосомалар бўлмайди, лекин буларнинг генетик материални ҳам хромосомалар деб шу сўзнинг кенг маъносидан айтилаверади.

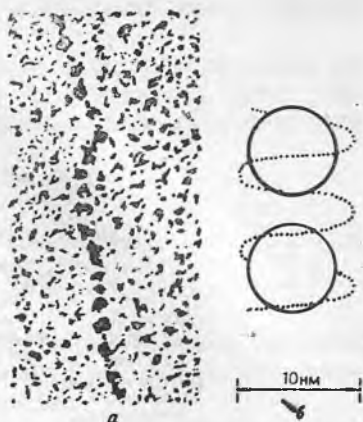
Хроматин массасининг тахминан 2/3 қисмини оқсиллар ташкил қилса, 1/3 қисми ДНК дан иборатдир. Хроматинда РНК ҳам бор (10 фоизгача). Хроматиндаги барча оқсилларнинг ярми молекулалари унча катта бўлмайдиган оқсиллар — гистонлардир (молекуляр массаси 11 000—22 000). Гистонларнинг характерли хусусияти таркибида лизин ва (ёки) аргинин кўп бўлишидир; бу нарса уларга ишқор табиатини ва ДНК нинг кислота группалари билан ўзаро таъсир қилиш хусусиятини беради.

Хроматиннинг электрон-микроскопик фотосуратларида ипга терилган мунчоқларга ўхшаб кетувчи тузилмалар кўришиб туради (39-расм). Ҳар бир мунчоқ донасида 8 та гистон молекуласи ва шуларга ўралган 150 та нуклеотид жұфтига яқин узунликдаги ДНК бўлади. Ана шундай структурани *нуклеосома* дейилади. 39-расмда хроматиннинг нуклеосома тузилиши кўрсатилган. ДНК молекулалари шу тарзда жойланганида узун молекулага қараганда тахминан 7 баравар кичрайдди. Бу ДНК жойланишининг фақат биринчи даражасидир, холос.

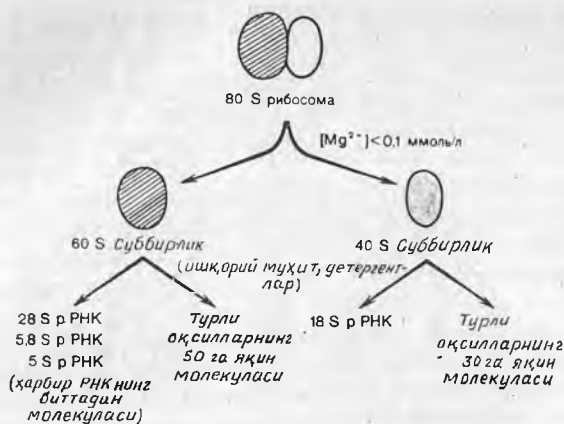
Одам ДНК си молекулаларининг узунлиги сантиметрлар билан ўлчанса (3—5 см атрофида бўлади), хромосомаларнинг узунлиги атиги бир неча миллиметр келади. Демак, хромосомаларнинг жойланишида ДНК нинг қисқариш (ихчамланиш) даражаси неча миллионга бориши керак. Мунчоқлар нуклеосома ипининг яна буралиб ўралиши натижасида ана шундай бўлади. ДНК жойланишининг юқори тартибдаги даражалари етарлича ўрганилган эмас.

РИБОСОМАЛАРНИНГ ТУЗИЛИШИ

Рибосомалар седиментация коэффициентини 80S ва молекуляр массаси 4,5 млн га борадиган субҳужайра зарраларидир. Улар иккита — катта (60S) ва кичик (40S) суббирликлардан ташкил топган; эритмадаги Mg^{2+} ионлари концентрацияси 0,1 мМ гача пасайганида 80S-зарра суббирликларга парчаланиб кетади. Суббирликларнинг ҳар бирида РНК ва оқсиллар бўлади. Суббирликлар рН қиймати паст бўлган эритмаларда ва детергентлар иштирокида таркибий қисмларга парчаланаяди (40-расм). Суббирликларнинг нуклеин кислоталари, жумладан, оқсилларни маълум бир тартибда бирлаштириш учун синч ролини ўйнайди. Умуман рибосома оқсиллар синтези учун зарур қурилма тариқасида ишлаб боради (IV бобга қаралсин).



39-расм. Нуклеосомали хроматин занжирининг электрон микроскопда олинган фотосурати (225 000 баравар катталаштирилган) (а) ва нуклеосомаларнинг тузилиши (б).



40-расм. Эукариотлар рибосомаларининг таркибий қисмлари.

IV боб

НУКЛЕИН ҚИСЛОТАЛАР ВА ОҚСИЛЛАР БИОСИНТЕЗИ (МАТРИЦАЛИ БИОСИНТЕЗЛАР)

Энг муҳим биополимерлар — оқсиллар ва нуклеин кислоталарнинг бирламчи структурасини ҳарфлар билан битилган ёзувга қиёс қилса бўлади: «маънога эга бўлган» элементлар — мономерлар ёки ҳарфлар у ҳолда ҳам, бу ҳолда ҳам, ихтиёрий суратда навбатлашиб бормасдан, балки қатъий бир тартиб билан навбатлашиб боради. Ана шунга асосланиб туриб нуклеин кислоталар билан оқсилларни ахборотга эга бўлган, яъни информатсион молекулалар деб аталади. Мана шундай молекулаларни ҳосил қилиш учун мономерларни аралаштириб, пептид ёки фосфодиэфир боғи юзага келадиган шароитларни яратиб беришнинг ўзи кифоя қилмайди, яна ўсиб бораётган полимер занжирига турли мономерларнинг келиб бирикиш тартибини белгилаб берадиган программа ҳам зарур бўлади. Янги нуклеин кислоталар ва оқсиллар молекулаларининг биосинтезида «нуклеин кислоталар» ана шундай программани етказиб бериб туради; уларни ана шундай роли боисидан матрицалар деб аталади. Матрицали синтез давомида матрица сарфланмайди ва қайта-қайта ишлатилавериши мумкин; шу жиҳатдан у катализаторга ўхшаш бўлади.

Матрицали биосинтезларнинг учта асосий типи тафовут қилинади:

① мавжуд ДНК молекулаларнинг ўзидан матрица тариқасида фойдаланиш йўли билан юзага чиқадиган ДНК биосинтези (ДНК репликацияси);

② ДНК матричасида бўлиб ўтадиган РНК биосинтези (транскрипция);

3) матрица тариқасида мРНК дан фойдаланиб юзага чиқадиган оқсиллар биосинтези (трансляция).

РНК матричасида ДНК биосинтези (тескари транскрипция) ва РНК матричасида РНК синтези (РНК репликацияси) бўлиб ўтиши ҳам мумкин («Вирус геноми репликациясининг хусусиятлари» бўлимига қаралсин).

ДНК БИОСИНТЕЗИ (РЕПЛИКАЦИЯСИ)

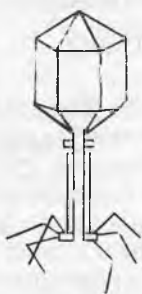
ДНК ВА ИРСИЯТ

ДНК нинг тузилиши, биосинтези ва функцияларини ўрганиш тарихи умумбиологик жиҳатдан муҳим бўлган ирсият муаммоси юзага келиши ва уни ечиш билан боғлиқдир.

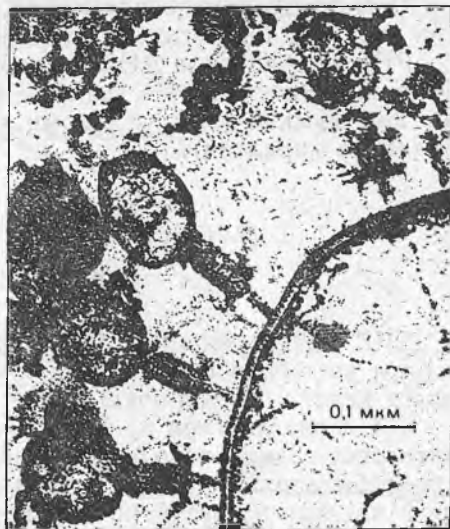
XIX асрнинг охири ва XX асрнинг бошларидаги генетик ҳамда цитологик тадқиқотлар белгиларнинг наслдан-наслга ўтиб бориши хромосомаларга боғлиқдир деган хулосага олиб келди. Белгиларнинг наслдан-наслга ўтиб боришида хромосоманинг маълум бир қисми — ген билан ўтадиган бирор ирсий белгини ажратса бўлади. Организм барча белгиларининг тўпламига барча хромосомалар генларининг тўплами — генотип тўғри келади. Белгиларнинг наслдан-наслга ўтиб бориш механизмининг изоҳи генотип ўз-ўзини пайдо қилиб туради (репликацияланади) деган тушунчани ҳам ўз ичига олади; ўз-ўзини пайдо қилиши натижасида ҳужайра геноти-пи икки барабар ортади ва кейинги бўлинишда қиз ҳужайраларнинг ҳар бири тўла генлар тўпламини олади. Бу тушунча митоз процессида хромосомаларнинг икки барабар ортиб, тарқалиб бориш манзарасига асосланади.

Хромосомалар таркибида оқсил ва ДНК бўлганлиги учун ирсий белгиларнинг наслдан-наслга ўтиб боришида шу моддаларнинг қайси бири иштирок этади, деган савол юзага келди. XX асрнинг 40—50-йилларида ирсий ахборот ДНК молекулалари томонидан наслдан-наслга ўтиб боради деган кўпгина тажриба маълумотлари пайдо бўлди. Бактерияларда паразитлик қилиб яшовчи вируслар — бактериофагларнинг кўпайишини ўрганиш ана шунинг ёрқин далилларидан бири бўлиб хизмат қилди. Ичак таёқчасида кўпаядиган T4 бактериофаг морфологияси анча мураккаб бўлган ДНК-ва оқсил пардасидан тузилган (41-расм, а, б). Фагнинг икосаэдрик шаклдаги бошчаси ва ичи кавак цилиндрга ўхшаш думи бор, бошчасида битта РНК молекуласи зич бўлиб жойлашган, думининг учидан олти та илгичка ип чиқиб келади. Думи қўш девор-лиқ бўлиб, каттароқ диаметрдаги найча ичига киритиб қўйилган найчага ўхшайди, гўё. Бактерияга фаг юқин процесси молекулалар иштироки билан бирма-бир давом этиб борадиган мураккаб ҳолисалардир. Фаг бактерия юзига думидаги иплари ёрдамида бирикиб олади, шунда думнинг учи бактерия пардасида маҳкам ўрнашиб қолади. Фагнинг бактерияга бирикиши думидаги иплари ва думи учидан оқсилларнинг бактерия деворидаги моддалар би-

A - T - G - C



а



б

41-расм. Т4 бактериофагнинг тузилиши (а) ва *E. coli* деворига ёпишиб олган фагларнинг электрон микроскопда олинган фотосурати (б).

дан комплементар тарзда ўзаро таъсир қилишига асосланган. Кейин думининг ташқи найи қисқариб, ички найи бактерия пардаси орқали ўтади ва бошчасидан шу парда орқали бактерия ичига фаг ДНК си «отилиб тушади», айнаи вақтда фагнинг оқсилли пардаси бактерия юзасида қолади. Унлаб минутлар билан ўлчанадиган бирмунча вақтдан кейин бактерияда энди оқсилли пардаси ҳам, унинг ичида жойлашган ДНК си ҳам бўладиган неча юзлаб фаг зарралари топилади. Бундан фагнинг тузилиши тўғрисидаги ахборотнинг ҳаммаси унинг ДНК сида бўлар экан, деган хулоса келиб чиқади.

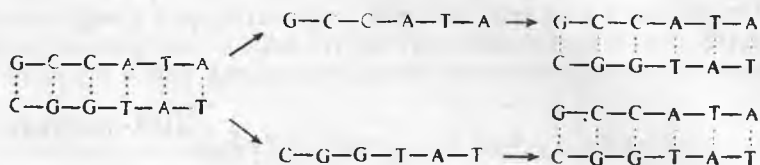
Ирсиятнинг моддий асосини аниқлаб олишга бағишланган тадқиқотлар йўналиши ана шу хилдаги ишлар билан поёнига етди; бу йўналишнинг боши дастлабки кузатувларга ва ирсият ҳодисаларини англаб етишга бориб тақалади, унинг роли биологик эволюция назарияси пайдо бўлганидан кейин жуда ҳам яққол бўлиб қолди.

РЕПЛИКАЦИЯ МЕХАНИЗМИ

7.

Ирсий материалнинг химиявий табиати аниқлаб олинганидан кейин хромосомалар, аниқроғи, генотипнинг ўз-ўзини пайдо қилиши (репликацияси) тўғрисидаги муаммо ДНК репликацияси муаммасига айланиб қолди. Ф. Крик ва Ж. Уотсон томонидан 1953 йили ДНК тузилиши моделининг ишлаб чиқиши ана шу муаммони ҳал қилиш учун биринчи даражали аҳамиятга эга бўлди. Қўш

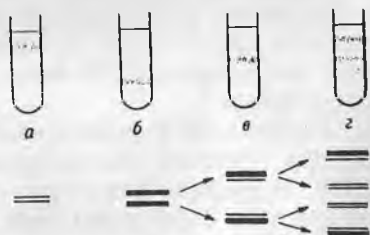
спирал структураси оддий ДНК репликацияси механизмини тасав-
вур қилишга имкон берди: қўш спирал аввалига ёзилиб, занжир-
лар бир-бирдан ажралади, кейин эса ДНК молекуласининг бир
занжирли ҳар бир ярми камини тўлдириб, икки занжирли, бут
молекулагача қурилиб олади:



Янги синтезланаётган занжирлар нуклеотидларининг тартиби
мавжуд занжирдаги асослар комплементарлиги ва нуклеотидлари-
нинг тартиби билан белгиланади. Бошқача айтганда, мавжуд нук-
леотид занжирлари янги занжирлар синтези учун матрица бўлиб
хизмат қилади; натижада дастлабки молекулага тўла-тўқис ўх-
шаш бўлган икки занжирли иккита ДНК молекуласи юзага ке-
лади.

Репликациянинг ана шундай усули ярим консерватив усул деб
аталадиган бўлди (аслида бошқача — консерватив механизм бў-
лиши ҳам мумкин, унда янги синтезланадиган нуклеотид занжири
тўғридан-тўғри қўшалоқ ДНК спиралининг ўзиде, у спирал ёзил-
масдан туриб, ҳосил бўлаверади).

ДНК репликациясининг ярим кон-
серватив механизми ичак таёқчалар
и ҳужайралари устиде олиб бо-
рилган тажрибаларда тасдиқланди.
E. coli культураси неча авлодлари
давомида бирдан-бир азот манбаи
 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ дан иборат муҳитда ўсти-
риб борилди. Шундан кейин E. coli
ҳужайраларининг таркибига азот
кирадиган ҳамма моддалари одат-
даги ^{14}N га эмас, балки оғир ^{15}N га
эга бўлиб қолди. Таркибиде ^{14}N бў-
ладиган ДНК таркибиде ^{15}N бўла-
диган ДНК га қараганда каттароқ
зичликка эга бўлади ва буни цен-
трифугалаш йўли билан топиш
мумкин (42-расм). ^{15}N - ДНК си бор
кумуруни нишонланмаган азот
($^{14}\text{NH}_4\text{Cl}$) ли муҳитга кўчириб ўт-
казилса, у ҳолда биринчи авлод
ҳужайралари ^{15}N - ДНК ва ^{14}N -
ДНК зичликлари ўртасидеги ора-
лиқ зичликка эга бўлади; иккинчи

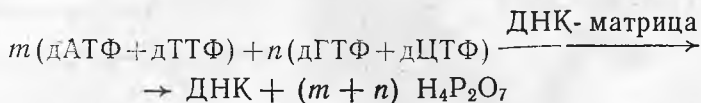


42-расм. ДНК репликацияси-
нинг ярим консерватив ме-
ханизмининг исбот этувчи тажриба.
Пробиркада штрихлаб қўйил-
ган жойлар ДНК нинг центри-
фугалашдан кейинги ҳолатини
кўрсатади:

а ва б- $^{14}\text{NH}_4\text{Cl}$ /а/ ва $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ /б/
қўшилган муҳитда ундирилган E.
coli ҳужайралари ДНКси; в ва
г- $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ ли муҳитдан $^{14}\text{NH}_4\text{Cl}$
ли муҳитга олиб экилгандан кей-
инги биринчи /в/ ва иккинчи /г/
авлод ҳужайралари ДНКси. Паст-
да центрифугалаш натижаларини
изоҳлаб берадиган схема. Горизон-
тал чизиқларнинг ҳар бир жұфти
икки занжирли ДНК ни тасвир-
лайди: ингичка чизиқ-ёнгил нукле-
отид занжири, йўғон чизиқ-оғир
занжир (таркибиде ^{15}N бор).

авлод ҳужайраларида икки хил — оралиқ зичликда ва енгил бўладиган ДНК (^{14}N -ДНК) топилади. ДНК репликациясининг ярим консерватив механизидан келиб чиқилган бўлса, бундай натижаларни изоҳлаб бериш осон (42-расмга қаралсин). Кейинчалик эукариот ҳужайраларда ҳам ДНК репликацияси ярим консерватив усул билан юзага чиқиши аниқланди.

Организмдан ажратиб олинган ферментлардан фойдаланиб туриб ДНК синтези реакциясини *in vitro* юзага чиқариш ва ўрганиш мумкин. Бу реакцияни схема билан тасвирлаб берса бўлади:



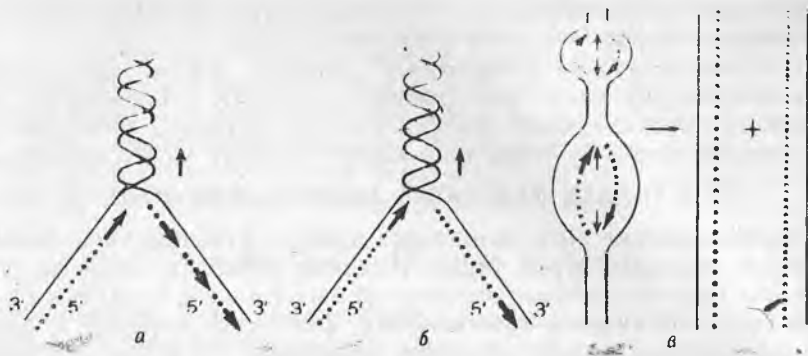
Бу реакциянинг энг муҳим хусусиятларини айтиб ўтайлик.

① Субстратлар бўлиб, дезоксирибонуклеозидларнинг трифосфатлари хизмат қилади. Реакция давомида шуларнинг ҳар биридан пирофосфат қолдиғи ажралиб чиқади; шундай қилиб, ДНК молекуласига ҳар бир мономернинг келиб қўшилиши юқори энергетик боғлар энергияси сарфланишини талаб қилади.

② Реакция матрица ролини адо этувчи тайёр ДНК иштирокидагина боради, холос. Янгидан синтезланадиган ДНК молекулаларининг ҳаммаси ДНК-матрицанинг бирламчи структураси билан бир хилдаги бирламчи структурага эга бўлади.

③ ДНК молекуласида нуклеотид қолдиқлари $\text{А} \dots \text{Т}$ ва $\text{Г} \dots \text{С}$ жуфтларини ҳосил қиладиган бўлганидан, реакцияда бир хил миқдордаги дАТФ билан дТТФ (стехиометрик коэффициент m) ва бир хил миқдордаги дГТФ билан дЦТФ (стехиометрик коэффициент n) сарфланади.

Репликация репликатив комплекс ҳосил қилувчи мураккаб оқсиллар тўплами иштирокида юзага чиқади. Бунга, жумладан, ДНК спиралини ёзадиган оқсиллар киради, шунинг натижасида репликатив айри ҳосил бўлади (43-расм). Сўнгра ДНК-полимераза (репликаза) иштирокида янги полинуклеотид занжирлар ҳосил бўлади. Янги занжирлар синтези ҳаммаша 5'-учи томонидан 3'-учи томонига қараб боради. Шу муносабат билан репликатив айри шохларидан биттасида янги занжир ДНК-матрица ёзилиб борган сайин тинмай ўсиб боради (43-расм, a даги чап шох). Иккинчи шохда эса, (43-расм, a -нинг ўнг шохи). ДНК ёзилган сайин янги занжирнинг қиска фрагментлари — Оказаки фрагментлари ҳосил бўлиб боради. Кейин шу фрагментларнинг учлари ДНК-лигаза таъсири натижасида бир-бири билан бирикади. Бу ўринда репликациянинг асосий босқичлари тилга олиб ўтилди; ҳақиқатда эса бу процесда кўпдан-кўп босқичлар бўлиб ўтадики, буларда махсус оқсиллар иштирок этади. Репликатив комплекслар ҳаммаси бўлиб ўнтакча ҳар хил оқсиллардан ташкил топган.



43-расм. ДНК синтези.

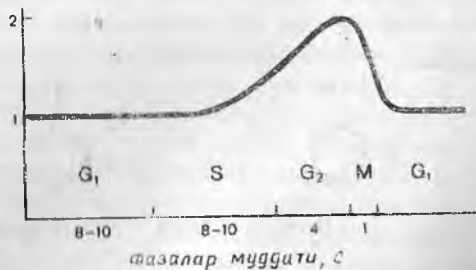
а — репликатив айрининг бир шоҳида туташ нуклеотид занжир, иккинчисида Оказаки фрагментлари синтезланмоқда; б — Оказаки фрагментлари ДНК-лигаза таъсири натижасида бир-бири билан боғланган, янги занжир ўсиб борган сайин репликатив айри ДНК бўйлаб сурилиб бораверади; в — репликация узун ДНК молекуласининг кўпгина жойларида бирдан бошланади, занжир ажралиб кетадиган ҳар бир жойда қарама-қарши томонга қараб ҳаракатланиб борадиган иккита репликатив айри ҳосил бўлади. 32-расмда тасвирланган ДНК молекуласида ДНК икки ҳисса кўпайиб қолган тўртта жойни кўриш мумкин.

РЕПЛИКАЦИЯ ВА ҲУЖАЙРА ЦИКЛИ ФАЗАЛАРИ I

Ҳужайранинг митотик циклида морфологик жиҳатдан ҳам, биохимиявий процессларининг хусусиятлари жиҳатидан ҳам бир-бирдан фарқ қилса бўладиган фазалар ажратилади (44-расм). ДНК синтези S фазасида бўлиб ўтади. G₁ фазаси вақтида одам соматик ҳужайралари диплоид, яъни икки нусха генотипга эга бўлади. S фазаси давомида ДНК репликацияси натижасида шу нусхалардан ҳар бири икки баравар кўпаяди ва ҳужайра тетраплоид бўлиб қолади. Митоз (M) вақтида хроматин конденсацияланиб, хромосома-лар (тетраплоид тўплам) ҳосил бўлиб боради, кейинги бўлинишда эса диплоид қиз ҳужайралар ҳосил бўлади.

Модомики шундай экан, ҳужайрада митотик цикл даврийлигига мос келадиган, ДНК репликацияси даврийлигини идора этадиган механизм бор. Бу механизм ҳозирча аниқланган эмас. Шу масалани текшириш замонавий биохимиянинг муҳим вазифаларидан биридир, бу ўринда жароҳатларнинг битиши ёки тў-

1 ҳужайрага туғри келадиган ДНК миқдори



44-расм. ДНК синтези ва ҳужайра циклининг фазалари.

қималарнинг регенерациясида ҳужайраларнинг кўпайиш тезлигини бошқариб бориш учун йўл очилиши мумкин.

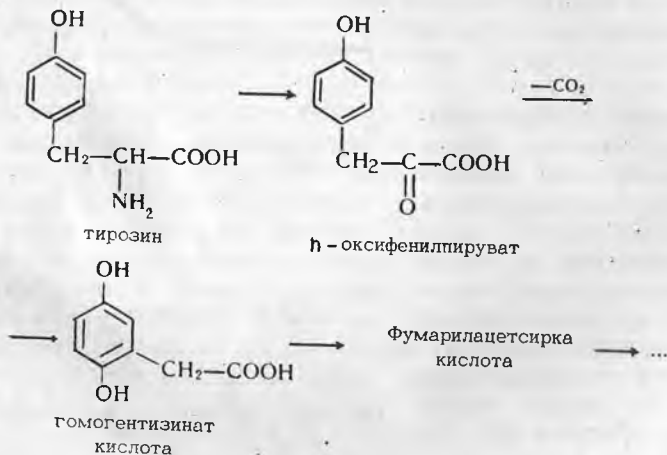
ДНК молекуласини ахборотнинг ёзилиш шакли деб қараш мумкин бўлса, бу ҳолда она ҳужайрадаги ДНК репликацияси ва кейинчалик нусхаларнинг қиз ҳужайралар ўртасида баббаравардан тақсимланиши бу — наслдан-наслга ахборот узатилишидир.

ГЕНОТИПДАН ФЕНОТИПГА АХБОРОТ УТИШ ЙУЛИ 2.

Репликациянинг янги авлодларга ахборот ўтказиш учун хизмат қилишини юқорида кўриб ўтдик. Иккинчи томондан, ДНК да (генотипда) ёзилган ахборот организм фенотипик белгиларининг ҳосил бўлишини таъминлайди, фенотипга айланиб қолади (трансформацияланади). Ахборот оқимининг бу йўналиши анча мураккаб табиатга эга бўлиб, матрицали биосинтезларнинг иккита бошқа-типини — транскрипция билан трансляцияни ўз ичига олади.

Классик генетика; гул ранги, дрозофила пашнаси қанотларининг шакли, қўйлар жунининг узунлиги ва бошқалар сингари фенотипик белгилардан фойдаланади. Бундай белгилар генотипнинг фенотипга айланиш (трансформацияланиш) механизмини молекуляр процесслар терминлари билан таҳлил қилишга имкон бермайди. Лекин 1902 йили инглиз врач Гаррод одамда учрайдиган алкаптонурия касаллигига доир текширишлари натижасини эълон қилди. Бу касаллик учун сийдик билан бирга талайгина миқдорда гомогентизинат кислота чиқиб туриши характерлидир, бу модда ҳаво кислороди билан оксидланиб, қора пигмент ҳосил қилади. Бу касаллик туғма бўлади ва уни одатда бола йўрғакларида қора доғлар пайдо бўлиб туришига қараб билиб олинади.

Гаррод алкаптонуриянинг бошқа белгилар билан туташмаган, ягона рецессив белги тариқасида наслдан-наслга ўтиб боришини аниқлади. Бундан у генлар оддий биохимиявий реакцияларни назорат қилиб боради, деган хулоса чиқарди. Кейинроқ гомогентизинат кислотанинг тўпланиб қолиш сабаби аниқланди: бу модда тирозин парчаланишининг оралиқ маҳсулоти бўлиб чиқди:



Гомогентизинат кислота соғлом одамларда гомогентизинат кислота оксидазаси таъсирида фумарилацетосирка кислотага айланади. Алкаптоноурияси бор касалларда бу фермент бўлмайди ёки унинг активлиги жуда паст бўлади, шу сабабдан тирозиннинг химиявий ўзгаришга учраб бориши ушбу босқичда тўхтаб қолади. Ана энди генлар ферментларнинг синтезини назорат қилади деб хулоса чиқариш ва ген билан фенотипик белги ўртасидаги боғлашни қуйидагича қилиб тасвирлаш мумкин бўлди:

Ген → Фермент → Реакция маҳсулоти

Реакциянинг баъзи маҳсулотлари бевосита кўриниб турадиган классик типдаги фенотипик белгилар тариқасида намоён бўлади, масалан, гул пигменти шулар жумласидандир. Бироқ геннинг биринчи маҳсулоти фермент бўлиши шарт эмас, у ҳар қандай оқсил бўлиши мумкинки, қандай бўлмасин бирор хилдаги фенотипик белгини шу оқсилнинг хоссалари белгилаб беради. Масалан, ёруғликни идрок этиш лаёқати кўз тўр пардасининг кўрув пурпурига (родопсинга) боғлиқдир. Жун ёки шох қоплами пайдо бўлиши кератинлар фибрилляр оқсиллари синтезига боғлиқ ва ҳоказо.

Генотип билан фенотип ўртасидаги боғлашни тўғрисидаги шу фикр турли организмлардан олинган талайгина ферментлар ва бошқа оқсиллар устида тажриба йўли билан 40—50-йиллари тасдиқлаб берилди; бу тажрибаларнинг натижалари *битта генга битта оқсил* деган афоризмнамо таърифда ўз аксини топди.

Хўш, оқсиллар синтезини генлар қай тариқа назорат қилиб боради? Иккита механизмни тасаввур қилиш мумкин: а) ген оқсил синтезини шунчаки ишга туширади ва тўхтатиб қўяди; б) генда оқсилнинг тузилиши тўғрисида йўл-йўриқ бўлади.

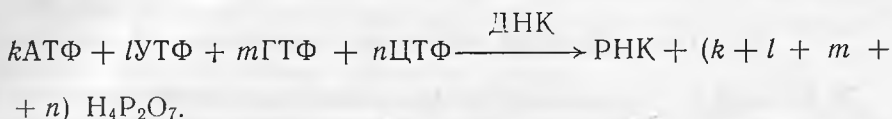
Одамда учрайдиган бошқа бир ирсий касалликни — ўроксимон хужайрали анемияни текшириш ана шу масалани ҳал қилишда ёрдам берди. Л. Полинг (АҚШ) 1949 йили бу хилдаги касаллар гемоглобини электрофоретик ҳаракатчанлиги жиҳатидан соғлом одамлар гемоглобинидан фарқ қилишини топди. Кейинчалик бу тафовутнинг гемоглобин β-занжиридаги 6 Glu нинг Val билан алмашиниб қолганига боғлиқлиги аниқ бўлиб қолди. Бундан ген оқсилларнинг бирламчи структурасини белгилаб беради, деган хулоса чиқарилди. Айна вақтда, нуклеотид қолдиқларининг маълум тарзда навбатлашиб бориши йўли билан ёзилган ахборот аминокислота қолдиқларининг навбатлашиб бориши билан ёзилган ахборотга айлантирилади. Буни Морзе алифбоси ёрдамида ёзилган хатни ҳарфлар билан ёзилган хатга айлантиришга қиёс қилса бўлади.

Эукариотлар хужайраларида ДНК асосан хужайра ядросида жойлашгандир, оқсиллар синтези эса хужайранинг ДНК дан маҳрум қисмларида ҳам бўлиб туради. Ахборотни ДНК дан оқсил синтезланадиган жойларга етказиб берувчи оралиқ юккаш ролини рибонуклеин кислоталар бажаради. Хужайрада информация оқи-

мининг генотипдан фенотипга қараб бориши мана бундай тасвирланеди: ДНК → РНК → оқсиллар. Бошқача айтганда, **ДНК РНК синтези учун матрица бўлиб хизмат қилса, РНК оқсиллар синтези учун матрица бўлиб хизмат қилади.** Ана шу қоидани молекуляр биологиянинг асосий постулати дейилади.

РНК БИОСИНТЕЗИ (ТРАНСКРИПЦИЯСИ) 2 .

РНК синтезини мана бундай схема билан тасвирласа бўлади:



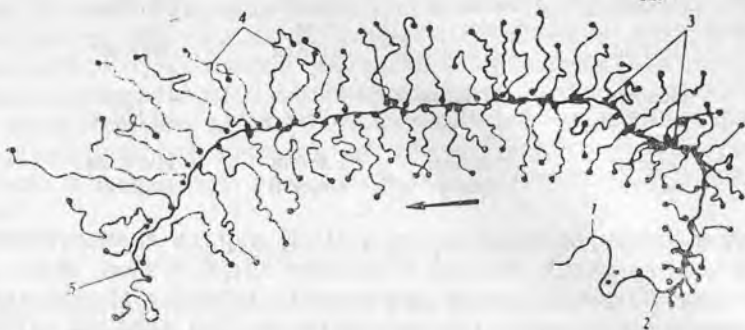
Реакция субстратлари бўлиб рибонуклеозидларнинг трифосфатлари хизмат қилади, демак, РНК синтези энергия сарфи билан боғлиқдир.

Реакция матрица ролини бажарадиган ДНК иштирокидагина боради (ДНК занжирларидан бири матрица бўлиб хизмат қилади). Синтезланган РНК молекулаларининг ҳаммаси матрицага (яъни ДНК занжирларидан бирига) комплементар структурага эга бўлади. РНК бир занжирли молекуладан иборат бўлганлигидан (спираллашган қисмлари молекуланинг бир қисмини ташқил этади, ҳолос), тўрттала субстратининг стехиометрик коэффициентлари ҳар хил бўлади.

Транскрипцияни РНК-полимераза ферменти катализилаб боради. Бу фермент матрицага унинг ҳар қандай жойига келиб бирикмасдан, балки промотор қисмлар деб аталадиган махсус жойларига келиб бирикади: ДНК молекуласининг шу жойларида РНК-полимераза томонидан таниб олинадиган тартибдаги нуклеотидлар бўлади. РНК-полимеразанинг промотор билан бирикиши шу жойдаги нуклеотид занжирларининг қисман ажралишига олиб келади; занжирлардан бири матрица бўлиб хизмат қилади. РНК молекуласи РНК полимеразанинг ДНК бўйлаб сурилиб бориш йўли билан ўсади, бунда ДНК дезоксирибонуклеотидига комплементар бўлиб, мазкур пайтда РНК полимераза актив маркази соҳасида турган навбатдаги рибонуклеотидлар бирма-бир келиб бириккаверади. ДНК нинг ген тугалланадиган жойида маълум тартибдаги нуклеотидлар (терминал колон) бўлади, РНК полимераза ва синтезланган РНК шу жойга етиб келганидан кейин ДНК дан ажралиб чиқади. Шундай қилиб, айрим РНК молекулалари ҳосил бўлади, бу молекулаларнинг ҳар бири битта ген ахборотини ўзида тутади.

РНК синтези 5'-учидан 3'-учи томонига қараб боради. Промотор ажралиб, эркин бўлиб чиққан сайин унга янги РНК-полимераза молекулалари келиб бирикиши мумкин, шунга кўра ген бир йўла талайгина миқдордаги фермент молекулалари билан транскрибцияланиши мумкин (45-расм).

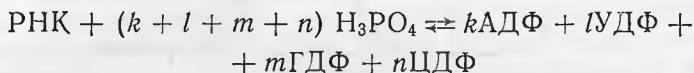
РНК-полимеразадан ташқари, ҳужайраларда бошқа фермент ҳам бўлади. Бу — полициклеотидфосфорилазадир, шу фермент ёр-



45-расм. РНК синтези:

1 — ДНК; 2 — инициация соҳаси; 3 — полимераза; 4 — ўсиб бораётган РНК занжирлари;
 5 — терминация соҳаси. Стрелка РНК-полимеразалар сурилиб борадиган томонни кўрсатиб турибди.

дамида РНК ни *in vitro* синтезлаш мумкин. Тирик ҳужайрада бу фермент РНК молекуласидаги 3', 5'-фосфодиэфир боғлар фосфорозини катализлайди, шу билан бирга реакция маҳсулотлари нуклеозиддифосфатлардан иборат бўлади:



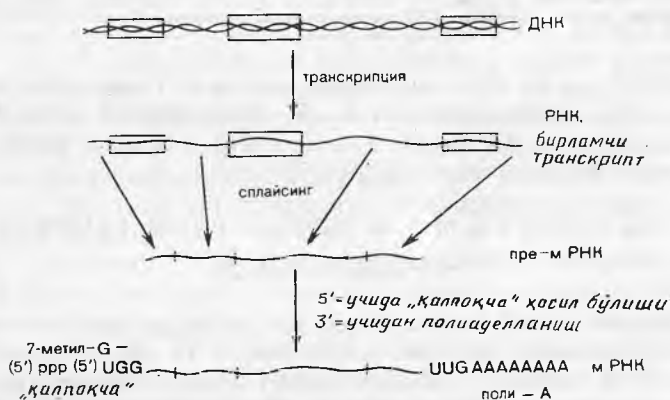
Бу реакция қайтар реакциядир, шу сабабдан уни нуклеозиддифосфатлар ортиқча бўлган шароитларда *in vitro* ўтказилганида реакция РНК синтези томонига қараб боради. Бунда ҳеч қандай матрица талаб қилинмайди. Шунга кўра, ўсиб бораётган РНК занжирига навбатдаги нуклеотид қолдиқларининг келиб бирикиш тартиби тасодифга боғлиқ бўлади ва синтезланган РНК молекулари орасида тузилиши жиҳатидан бир-бирига ўхшайдиган лоқал иккитасини топиш амри маҳол бўлиб қолади, ҳолбуки, матрицали синтезда битта матрицанинг ўзида синтезланадиган РНК молекулаларининг ҳаммаси шу матрицага комплементар ва бир-бирига ўхшаш бўлади. Матрицали синтезларнинг матрицасиз юзага чиқадиган синтезлардан туб фарқи ана шунда.

РНК нинг ҳамма хиллари (рРНК, тРНК, мРНК лар) бир хил тарзда синтезланади. Шу муносабат билан организмда бўладиган ҳар қандай РНК молекуласи учун ДНК нинг шу молекулага комплементар бўладиган қисмини топиш мумкин (ДНК—РНК дурагайлаш методи билан).

Оқсиллар биосинтезида РНК нинг ҳамма хиллари иштирок этади, лекин уларнинг бу процессдаги функциялари ҳар хил бўлади. Оқсилларнинг бирламчи структурасини белгиловчи матрица ролини матрица РНК (мРНК) лар бажаради. Молекуляр биологиянинг асосий постулатини энди қуйида тасвир этилганидек қилиб келтирса бўлади:

Пепсин гени ДНКси	Аргиназа гени ДНКси	Глобин гени ДНКси	Инсулин гени ДНКси
↓	↓	↓	↓
Пепсин мРНКси	Аргиназа мРНКси	Глобин мРНКси	Инсулин мРНКси
↓	↓	↓	↓
Пепсин (оқсил)	Аргиназа (оқсил)	Глобин (оқсил)	Инсулин (оқсил)

Эукариотлар, жумладан, одам ДНК ларида транскрипцияланмайдиган бир талай жойлар бўлишини айтиб ўтамиз: жами ДНК нинг ярми, балки 3/4 қисми ҳам шулар улушига тўғри келади. Булар аксари кўп қайта такрорланадиган бир хилдаги нуклеотид қолдиқлари тартибларидан иборат бўлади. Транскрипцияланмайдиган ДНК ларнинг биологик функциялари маълум эмас.



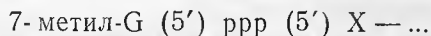
46-расм. мРНК нинг етилиши: рамкаларда — ДНК ва РНК (бирламчи транскрипт) нигронлари. Сплайсинг пайтида РНК нитронлари бир бирдан узоқлашади.

РНК нинг етилиши. Транскрипция натижасида тРНК, рРНК ва мРНК ўтмишдошлари ҳосил бўлади. Сўнгра ядрога шу ўтмишдошларнинг транскрипциядан кейинги ишлови (етилиши, процессинги) бўлиб ўтади ва функционал жиҳатдан актив рибонуклеин кислоталар ҳосил бўлади. Ўтмишдошлар одатда, нуклеотид занжирининг учларида ортиқча қисмларга эга бўлади, булар етилганида специфик РНКазалар таъсири билан ажралиб чиқади.

мРНК етилишининг бир қанча хусусиятлари бор. Эукариот геномида структура ахборотига эга бўлмайдиган ва оқсилларни кодловчи генларга турли жойларда суқилиб кириб оладиган ДНК қисмлари — интронлар бўлади. Шундай қилиб, ген бир қанча бўлакларга бўлиниб қолади. Транскрипция маҳалида структура қисмларига ҳам, интронларга ҳам комплементар бўлган жойларни ўз ичига олувчи РНК (бирламчи транскрип) ҳосил бўлади (46-расм). Бундай РНК мРНК га қараганда бир неча барабар узун

бўлади. Етилиш давомида интронларга мос келадиган фрагментлар бир-биридан узоқлашади, структура қисмлари эса бирикади (*сплайсинг*). Интронларнинг биологик аҳамияти маълум эмас.

Бундан ташқари, мРНК етилишида унда «қалпоқча» юзага келади: бу қалпоқчада кейинги нуклеотиднинг 5'-учига учта фосфат кислота қолдиғи (р) орқали «терс томони билан», яъни 3'-учи билан эмас, балки 5'-учи билан бириккан 7-метилгуанилат кислота бўлади:



мРНК молекулаларидан кўпчилик қисмининг 3'-учида 100—200 нуклеотид қолдиқлари узунлигида полиаденил тартиблари (полиА-мРНК) ҳосил бўлади. Қалпоқчалар ва полиА-тартиблар мРНК ларни ҳужайра РНКазалари таъсирида гидролизга учрашидан ҳимоя қилиб турса, ажаб эмас.

ОҚСИЛЛАР БИОСИНТЕЗИ (ТРАНСЛЯЦИЯСИ)

Оқсиллар биосинтези механизмларини аниқлаб олиш учун ҳужайрасиз системалардан фойдаланиш (50-йиллардан бошлаб) муҳим аҳамиятга эга бўлди. Тўқималар гомогенатларини лоақал биттаси нишонланган аминокислоталар аралашмаси билан инкубация қилинса, у ҳолда нишоннинг оқсилга ўтишига қараб оқсиллар биосинтезини қайд қилиб бориш мумкин. Гомогенат турли фракцияларини ана шундай метод билан текшириш натижасида оқсиллар биосинтези учун қуйидаги таркибий қисмлар зарурлиги аниқланди:

аминокислоталар

инициация, элонгация,
терминация омиллари

транспорт РНК лар
аминоацил-тРНК-синте-
тазалар

АТФ

матрица РНК си

ГТФ

рибосомалар

Mg²⁺ ионлари

Синтезланаётган оқсилнинг бирламчи структураси системага қўшилган мРНК бирламчи структураси билан белгиланади. Ҳужайрасиз система глобин мРНК сидан тузилган бўлса (буни ретикулоцитлардан ажратиб олиш мумкин), глобин (α - ва β -глобин занжирлари) синтезланади; система гепатоцитлардан ажратиб олинган альбумин мРНК си билан тузилган бўлса, қон альбумини синтезланади ва ҳоказо.

БИОЛОГИК КОД

Оқсиллар биосинтези (трансляцияси) бошқа типдаги матрицали биосинтезлар — репликация ва транскрипциядан иккита принципиал хусусиятлари билан фарқ қилади:

1) матрица ва реакция маҳсулотиди ишоралар (мономерлар) сони ўртасида мувофиқлик бўлмайди (мРНК да тўртта ҳар хил нуклеотид, оқсилда 20 та ҳар хил аминокислота бўлади);

2) рибонуклеотидлар (матрица мономерлари) билан аминокислоталар (маҳсулот мономерлари) нинг структураси шундайки, булар ўртасида А...Т ёки G...C жуфтлари ҳосил бўлишига ўхшаш танилаб ўзaro таъсир қилиш ҳодисаси бўлиши мумкин эмас, бошқача айтганда мРНК (матрица) ва оқсил пептид занжири (маҳсулот) ўртасида комплементарлик йўқ.

Бундан оқсиллар биосинтезида матрицадан фойдаланиш механизми ДНК ёки РНК синтези мисолидагидан кўра бошқача бўлиши керак, деган хулоса келиб чиқади. Репликация билан транскрипцияни шунчаки текстни кўчириб ёзишга қиёс қилиш мумкин бўлса, трансляция нуклеотидлар тартиби ёрдамида ёзилган (кодланган) аминокислоталар тартиби тўғрисидаги ахборотни мағзини чақиш, аниқлаб олишдир. Оқсиллар бирламчи структураси тўғрисидаги ахборотнинг нуклеин кислоталарда шифрланиш усули биологик код деб аталадиган бўлди (буни генетик, нуклеотид, аминокислота коди деб ҳам айтилади).

Биологик код структурасини аниқлаш маҳалида туғиладиган дастлабки масалалардан бири, бу — код сони тўғрисидаги, яъни оқсилга битта аминокислота қўшилишини кодловчи нуклеотид қолдиқларининг сони тўғрисидаги масаладир. Раёшанки, код сони 1 га тенг бўлиши мумкин эмас, чунки бу ҳолда тўртта нуклеотид ёрдамида фақат тўртта аминокислотани кодлаш мумкин бўлар эди, холос. Код сони 2 га тенг бўлганида турли нуклеотид жуфтларининг сони 2 тадан бўлган тўртта элементдан ҳосил бўлувчи комбинациялар сонига тенг, яъни $4^2 = 16$ га тенг бўладики, бу ҳам барча аминокислоталарни кодлаш учун кифоя қилмайди. Учта учтадан бўлиб бирлашган ҳар хил нуклеотидлар комбинацияларининг сони $4^3 = 64$ га тенг. Бу 20 та аминокислотани кодлаш учун зарур бўлган энг кичик сондан уч баравардан кўра кўпроқ ортиқдир. Биологик кодда код сони учга тенг эканлиги тажриба йўли билан исботланган: учта-учтадан бўлиб, битта аминокислота қўшилишини кодловчи нуклеотид қолдиқлари (триплет) кодон деб аталади.

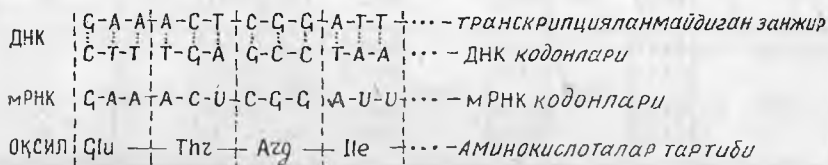
Кодонлар маъносини билиб олиш, яъни кодонлардан ҳар бири қайси бир аминокислотага мос келади, деган масалани аниқлаб олиш учун оқсиллар синтезининг ҳужайрасиз системаларидан фойдаланилди. Бундай системада нуклеотидлар тартиби маълум бўлган синтетик рибонуклеин кислоталар, масалан, поли (U) матрица бўлиб хизмат қилиши мумкин. Шу РНК да фақат бир типдаги — UUU триплетлар бўлади:

U — U — U — U — U — U — U — U — U — U — U — U — ...

Матрица тариқасида поли (U) бўлган ҳужайрасиз системада полифенилаланин синтезланади. Бундан UUU триплети фенилаланин кодони бўлиб хизмат қилади деган маъно келиб чиқади. Мат-

рица тариқасида поли (С) дан фойдаланиладиган бўлса, бу ҳолда полипролин синтезланади; демак, ССС триплети пролин аминокислотасини кодлайди. Бошқа кодонларнинг маъносини билиб олиш учун триплетлари маълум бўлган синтетик аралаш рибонуклеотидлар полимерлари қўлланилди. Бундай тажрибалар код сонининг учга тенг эканлигини исбот этувчи далил бўлиб ҳам хизмат қилди.

64 та триплетнинг 61 тасидан аминокислоталарни кодлаш учун фойдаланилса, учта триплет — UAA, UAG ва UGA триплетлари матрицанинг охири учини билдиради: шу триплетларга келганда пептид занжири энди яна ўсмай қўяди — терминацияловчи триплетлар деб шуларни айтилади (16-жадвалга қаралсин). Ҳар бир триплетнинг қандай бўлмасин фақат битта аминокислотани кодлаб беришини айтиб ўтамиз. Коднинг мана шу хоссасини специфиглиги ёки бир зайллиги деб айтилади. Иккинчи томондан, битта аминокислота иккита ёки бундан кўра кўпроқ (олтитача) бўладиган ҳар хил триплетлар билан кодланиши, яъни код айнаган бўлиши мумкин. Ахборотнинг ДНК дан оқсилга ўтиб борадиган йўлини қуйидагича тасвирланади:



Ҳозир вируслар билан бактериялардан тортиб то олий даражадаги ҳайвонларгача бўлган кўпдан-кўп турли-туман организмларда биологик код ўрганиб чиқилган. Ҳамма ҳолларда ҳам у бир хил бўлиб чиқди. Коднинг шу тариқа универсал бўлиши Ердаги барча ҳаёт шаклларининг ягона бир манбадан келиб чиққанлигини яна бир қарра исбот этадиган далилдир.

тРНК НИНГ АДАПТОР ФУНКЦИЯСИ

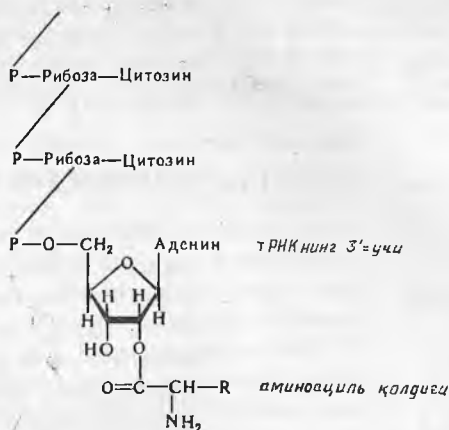
Аминокислоталар билан нуклеотидлар (ёки нуклеотидлар триплетлари) ўртасида А...Т (ёки А...U) ва G...C нуклеотид жуфтлари ҳосил бўлишига ўхшаш специфик, комплементар ўзаро таъсирлар бўлиши мумкин эмас. Шу муносабат билан ҳар бири, бир томондан, маълум кодон билан ва, иккинчи томондан, маълум аминокислота билан ўзаро таъсир қила оладиган адаптор-молекула бор деб тахмин қилинди. 1957 йили ана шундай молекула топилди, булар транспорт РНК (тРНК) лар бўлиб чиқди. Равшанки, 20 та ҳар хил аминокислотани уларга мос келадиган кодонларга адаптациялаш учун камида 20 та ҳар хил тРНК: ҳар бир аминокислотага ўзига яраша тРНК керак бўлади. Бундай тРНК лар қуйидагича белгиланади: тРНК^{Ala}, тРНК^{Ile},

Биологик код

Биринчи нуклеотид	Иккинчи нуклеотид				Учинчи нуклеотид
	U	C	A	G	
U	UUU } Phe UUC }	UCU } Ser UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC }	UGU } Cys UGC }	U C A G
	UUA } UUG }		UAA } UAG } Tepm }	UGA } UGG }	
C	CUU } CUC }	CCU } CCC }	CAU } His CAC }	CGU } CGC }	U C A G
	CUA } CUG }	CCA } CCG }	CAA } CAG }	CGA } CGG }	
A	AUU } Ile AUC }	ACU } ACC }	AAU } Asn AAC }	AGU } Ser AGC }	U C A G
	AUA } AUG }	ACA } ACG }	AAA } AAG }	AGA } AGG }	
G	GUU } GUC }	GCU } GCC }	GAU } Asp GAC }	GGU } GGC }	U C A G
	GUA } GUG }	GCA } GCG }	GAA } GAG }	GGA } GGG }	

тРНК^{Val} ... ва ҳоказо (аланин тРНКси, гистидин тРНКси ва ҳоказо). Бироқ код айнаган бўлганлигидан турли тРНК лар сони 20 тадан кўра кўпроқ бўлади (маънодор кодонлар сонидан, яъни 61 дан кам бўлмайди).

тРНК нинг аминокислоталар билан ўзаро таъсири аминокислота билан тРНК ўртасида ковалент боғ ҳосил бўлишига олиб келадиган ферментатив процесдир. Бу хилдаги бирикмалар аминоацил-тРНК (aa-тРНК) деб аталади. Аминокислота тРНК нуклеотид занжирининг 3'-охирига (барча тРНК лар учун умумий бўлган А—С—С— тартиби бор жойга) келиб бирикади; айни вақтда аминокислота карбоксил группаси билан тРНК даги аденилат кислота учки қолдигининг гидроксил группаси ҳисобига мураккаб эфир боғи ҳосил бўлади:



Бу боғ табиатан юқори энергетик боғдир, шунга кўра аа-тРНК ҳосил бўлишини аминокислотанинг активланиши деб қараш мумкин. Аминокислоталарнинг тРНК билан юзага чиқарадиган реакциялари энергияга муҳтож бўлади (АТФ сарфланиб боради) ва аминоксил-тРНК-синтезазлар ёрдамида катализланиб боради:

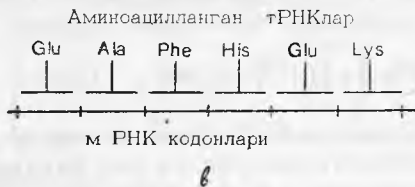
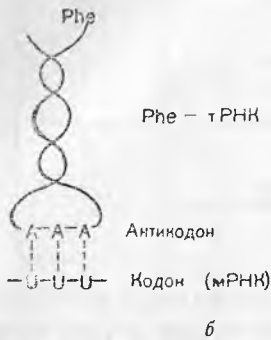
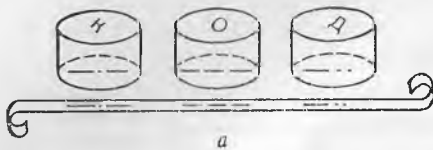


Қаида йигирмата ҳар хил аминоксил-тРНК-синтезазлар бор, булар субстратга хослиги, спецификлиги жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади: мана шу ферментларнинг ҳар бири 20 та аминокислотанинг шу аминокислотага тўғри келадиган тРНК билан юзага чиқарадиган фақат битта реакциясини катализлайди. Масалан, аланил-тРНК-синтезаза аланин билан аланин тРНК си реакциясини катализлайди:



Шундай қилиб, аминоксил-тРНК-синтезазларнинг актив марказида аминокислоталардан бирига комплементар бўлган жой ва тРНК лардан бири молекуласининг қандайдир бир қисмига комплементар бўлган жойи бўлиши керак. Субстратга ана шундай хос бўлганлиги туфайли ҳар бир аминоксил-тРНК-синтезаза 20 та аминокислота ва неча ўйлаб тРНК лар аралашмасидан маълум бир жуфтни—тегишли аминокислота билан унга тўғри келадиган тРНК ни «таниб», «танилаб олади» ва бу жуфтни бирлаштиради.

аа-тРНК нинг мРНК кодон билан ўзаро таъсири шу билан таъминланадики, тРНК молекулалари қовузлоқларнинг бирида қандай бўлмасин бирор кодонга комплементар келадиган нуклеотидлар триплети бўлади. Ана шундай триплетни ацтцкодон деб айтилади, аа-тРНК ҳосил бўлишини, масалан, Морзе алифбоси белгиларини ҳарфлардан иборат алифбо белги-



47-расм. Трансляция жараёнида мРНК ва тРНК нинг роли:

а — телеграф лентасини қўшалок ҳарф ёрдамида ўқиш; б—кодон-антикодон ўзаро таъсири; в—мРНК кодонлари тартибини аминокислоталар тартибига айлантириш

боғи билан бириктиришгина қолади, холос. Шундай қилиб, мРНК кодонларининг тартиби тегишли оқсилдаги аминокислота қолдиқларининг тартибига *коллинеардир*. Бу схема нуклеотид тартибини (аниқроғи, кодонлар тартибини) аминокислоталар тартибига айлантиришнинг принципиал механизмини акс этиради холос.

РИБОСОМАЛАРНИНГ ИШЛАШИ.

Оқсиллар синтези процесси ҳақиқатда рибосомалар ва бир қанча бошқа омиллар иштирокида юзага чиқади. Рибосомаларда мРНК билан аа-тРНК ўртасидаги ўзаро таъсири, пептид боғи ҳосил бўлиши ва тайёр оқсил ажралиб чиқишини таъминлайдиган

ларига айлантириш учун қўлланиладиган қўшалок шрифти тайёрлашга ўхшатса бўлади (47-расм).

МАТРИЦА РНК СИНИНГ РОЛИ

Қўшалок шрифтига эга бўлинса, Морзе алифбоси билан ёзилган текстни ўқиб чиқиш осон. Шрифтни телеграф лентасига Морзе алифбоси белгиларига мос келадиган қилиб қўйиб чиқилса бас. мРНК нинг трансляциядаги роли мана шу мисолдаги телеграф лентаси ролига ўхшаб кетади: мРНК нинг тегишли кодонларига аа-тРНК антикодонлари билан бирикади, шунинг натижасида аминокислота қолдиқлари мРНК да кодонлар қандай тартиб билан жойлашган бўлса, худди шундай тартибда жой олиб қолади (47-расм). Энди бирламчи структураси маълум тузилишда бўлган пептид занжирини (оқсилни) ҳосил қилиш учун аминокислота қолдиқларини пептид

ферментлар ва бошқа оксиллар бўлади. Пептид занжири ҳосил бўлиши процессининг ҳаммасини урта босқичга ажратиш мумкин: инициация, элонгация ва терминация.

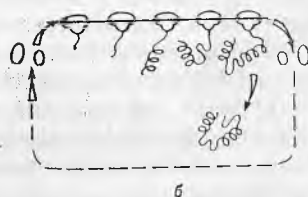
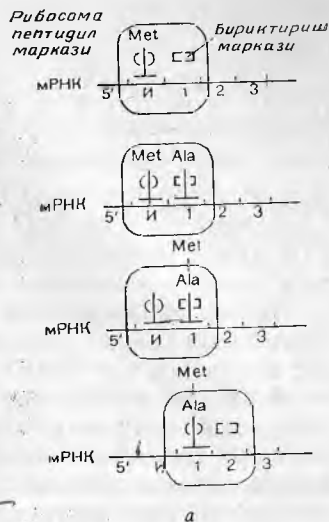
Инициация. Оқсил синтези бошлаб берувчи, яъни инициацияловчи комплекс ҳосил бўлишидан бошланади. Ядродан цитоплазмага ўтган мРНК рибосоманинг кичик (40S) суббирлиги ва инициацияловчи аа-тРНК билан бирикади, ҳар қандай оқсил синтези вақтида инициацияловчи аа-тРНК ролини Met-тРНК^{met} бажаради. Сўнгра шу комплексга рибосомаларнинг катта (60S) суббирлиги келиб бирикади. Met-тРНК^{met} ўз антикодони билан мРНК даги AUG ёки GUG кодонлари билан ўзаро таъсир қилади; бу кодонлар инициацияловчи кодонлар деб аталади—ҳар қандай оқсил синтези шуларнинг биттасидан бошланади (лекин бу кодонлар мРНК нинг бош томонида бўлмаса, улар оқсилга тегишлича метионин ёки валин қўшилишини кодлайди). Бундан ташқари, Met-тРНК^{met} рибосома зарраси турли қисмларидаги рибосома оқсиллари билан ҳам ўзаро таъсир қилади; осон бўлиши учун мана шу жойларнинг ҳаммасини пептидил марказ деб белгилаймиз (48-расм). Инициацияловчи комплекс ҳосил бўлишида рибосомалардан ташқаридаги оқсиллар—инициация омилилари (саккизтага яқин ҳар хил оқсиллар) қатнашади; комплекс ҳосил бўлганидан кейин бу оқсиллар яна цитозолга ўтиб кетади.

Элонгация. Бу мураккаб процессни ундан алоҳида фазаларни ажратиб туриб кўриб чиқиш осонроқ бўлади.

а) аа-тРНК¹ ни бириктириб олиш. Инициацияловчи комплексга биринчи (инициацияловчи кодондан кейинги) мРНК га тўғри келадиган аа-тРНК¹ кодони келиб бирикади. Бу тРНК мРНК билан ҳам (ўзининг антикодони билан), рибосоманинг маълум жойлари билан ҳам — бу жойларни бириктириш марказлари деб айтайлик — ўзаро таъсирлашади.

аа-тРНК ни бириктириш энергия сарфланиб бориши билан боғлиқ бўлади—битта ГТФ молекуласи сарфланади. Бу реакцияда рибосомадан ташқаридаги оқсил — элонгация омили EEF иштирок этади.

б) Пептид боғи ҳосил бўлиши. Метионин қолдиги Met-тРНК^{met} дан аа-тРНК¹ даги аминокислота қолдигининг аминокруппасига



48-расм. Рибосома (а) ва полирибосома (б) ана шундай ишлайди.

ўтказилади. Айни вақтда 1 кодон—билан ва бириктириш маркази билан боғланган дипептидил-тРНК¹ ҳосил бўлади.

в) Транслокация — рибосоманинг мРНК билан дипептидил-тРНК¹ га нисбатан сурилиши. Ана шундай сурилиш натижасида дипептидил-тРНК¹ рибосома пептидил маркази соҳасига келиб қолади, лекин аввалгидек мРНК нинг 1-кодони билан боғланган бўлади. Айни вақтда тРНК^{Met} комплексдан ажралиб чиқади. Транслокация маҳалида энергия сарфланади, бу энергия манбаи ГТФ (икки молекула) дир. Бу ўринда ҳам рибосомадан ташқаридаги оқсил — элонгация омили EF2 иштирок этади.

Пептид занжири энди шу фазаларнинг такрорланиб бориши йўли билан узаяди, лекин бу сафар мРНК нинг иккинчи кодониға мос келадиган аа-тРНК² келиб бирикади. Сўнгра пептидил қолдиғи тРНК¹ дан тРНК² билан бириккан аминокислотаға ўтказилади, яъни иккинчи пептид боғи ҳосил бўлади (трипептид вужудға келади) ва ҳоказо. Элонгация тезлиғи анча катта: 100 та аминокислотадан иборат пептиднинг синтези тахминан 2 минут давом этади.

Инициацияда иштирок этадиган ва ўсиб бораётган пептид занжирида N-учки ҳолатни эгаллайдиган метионин қолдиғи специфик пептидгидролаза иштирокида элонгация пайтидаёқ ажралиб чиқади (лекин баъзи оқсилларда сақланиб қолади).

Терминация. Пептид занжирининг узайиб бориши рибосома йўлида РНК нинг терминацияловчи триплетларидан биттаси — UAA, UAG ёки UGA учрамагунча давом этаверади. Ана шу триплетлар соҳасида рибосомадан ташқаридаги оқсиллар — *терминация омилилари* — иштирокида пептид билан охириги тРНК ўртасидаги боғ гидролитик тарзда парчаланаяди ва тайёр оқсил ажралиб чиқади.

Ҳар бир аминокислотанинг оқсилға қўшилиши учун тўртта юқори энергетик боғ энергияси сарфланади: битта АТФ молекуласи (аа-тРНК синтези босқичида) ва учта ГТФ молекуласидан фойдаланилаяди (аа-тРНК нинг бирикиши ва транслокация босқичларида).

Инициацияловчи комплекс ҳосил бўлишида рибосома мРНК нинг 5'-учига келиб бирикади ва трансляция давомида 3'-учига томон сурилиб боради. 5'-учи бўшаган сайин мРНК га янги рибосомалар бирикиб, уларда ҳам пептид занжири ўсиб боради. Ҳар бир рибосома РНК нинг узунлиғи тахминан 30 кодонға борадиган қисмини эгаллайди. мРНК молекуласида бир нечта рибосома жо бўлиши мумкин, бундай структуралар *полирибосомалар* деб аталады (48-расмға қаралсин). Кодланаётган оқсилнинг пептид занжири нечоғли узун бўлса, РНК молекуласи ҳам шунча узун ва полирибосомадаги рибосомалар сони шунча кўп бўлады.

Баъзи мРНК лар бир нечта оқсиллар тўғрисидаги ахборотни ўзига жо қилган — *полицистрон мРНК* лар деб шуларни айтилады. Оқсилларнинг ҳар бири мРНК нинг алоҳида бир жойида — ўзининг инициацияловчи ва терминацияловчи кодонлари бўладиган *цистронда* кодлангандир.

Оқсилларнинг иккиламчи ва учламчи структуралари пептид

занжир узайиб борган сайин трансляция процессида шаклланиб боради. Бизга маълумки, пептид занжирининг конформацияси бирламчи структурага боғлиқ бўлади. Иккинчи томондан, иккиламчи ва учламчи структуралар шаклланиши натижасида оқсилларнинг актив марказлари ҳосил бўлади. Демак, генларда оқсиллар актив марказларининг тузилиши тўғрисидаги ахборот кодланган бўлади, деб айтиш мумкин.

Транскрипция билан трансляция ҳужайра циклининг ҳамма фазаларида бўлиб туради ва фақат митоз маҳалида кескин секинлашиб қолади.

ОҚСИЛЛАРНИНГ ТРАНСЛЯЦИЯДАН КЕЙИН ҚУРИЛИБ БУТ БУЛИБ ОЛИШИ

Трансляция натижасида ҳаммиша ҳам функционал жиҳатдан актив оқсил бирдан ҳосил бўлавермайди. Кўпгина ҳолларда трансляциядан кейин қўшимча ўзгаришлар бўлиб ўтиши зарур бўлади. Масалан, инсулин специфик протеазалар таъсири остида пептид занжирининг бир қисми ажралиб чиқиши натижасида ўтмишдоши (проинсулин) даён ҳосил бўлади (49-расм). Кўпгина проферментлар ҳам худди шундай йўл билан, яъни қисман протеолиз йўли билан активлашади.

Мураккаб оқсиллар ҳосил қилиб, протетик группани бириктириб олиш ва олигомер оқсиллар протомерларини бирлаштириш ҳам трансляциядан кейин юзага чиқадиган ўзгаришлар жумласига киради. Баъзи оқсилларда пептид занжирининг синтези поёнига етганидан кейин аминокислота қолдиқлари модификацияга учрайди, масалан, пролин билан лизин коллагенларда гидроксипролин билан гидроксизинга айланади, аргинин билан лизин гистонларда метилланади, тирозин тироглобулинда йодланади.

МАТРИЦАЛИ БИОСИНТЕЗЛАР ИНГИБИТОРЛАРИ

Матрицали биосинтезларнинг тўхтаб қолиши ҳужайранинг нобуд бўлиб кетишига олиб келади. Юқумли касалликлар билан хавфли ўсмаларга даво қилиш учун матрицали биосинтезлар инги-



Ажралиб чиқадиган пептид

49-расм. Проинсулиннинг инсулинга айланиши: протеаза таъсирида гидролизланадиган боғлар пунктир билан ажратилган; ажралиб чиқадиган пептидда 33 та аминокислота қолдиғи бор.

биторларини қўлланиш шунга асосланган. Жумладан, талайгина антибиотиклар — микроорганизмлардан, асосан, микроскопик замбуруғлардан ажратиб олинадиган моддалар ана шундай ингибиторлар жумласига киради. 17-жадвалда бунга баъзи мисоллар кўрсатилган.

17- ж а д в а л

Матрица биосинтезларини сусайтириб қўядиган, ингибициялайдиган антибиотиклар

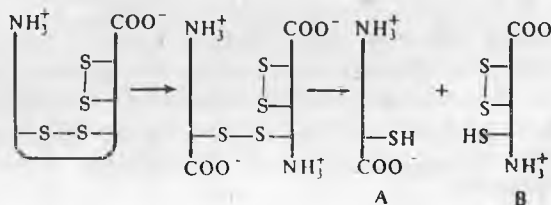
Антибиотик	Таъсир механизми
<i>Ўсмаларга қарши препаратлар</i>	
Актиномицин D (дактиномицин)	ДНК асослари орасига кириб олиб (интеркалланиб) у билан ковалентмас бирикмалар ҳосил қилади. РНК синтезини ва, камроқ даражада, ДНК синтезини ингибициялайди.
Рубомицин С (дауномицин)	Актиномицин сингари таъсир кўрсатади.
Митомицин С	ДНК занжирлари орасида ковалент чоклар ҳосил қилади. ДНК синтезини ингибициялайди.
<i>Бактерияларга қарши препаратлар</i>	
Тетрациклин	Рибосомалар кичик суббирлигида аа-тРНК бирикиш марказини блоклайди. Элонгацияни ингибициялайди.
Левомецетин (хлорамфеникол)	Рибосомаларнинг катта суббирлиги билан бирикади. Пептидилтрансфераза активлигини сусайтириб қўяди.
Эритромицин	Рибосомаларнинг катта суббирлиги билан бирикади. Транслокацияни сусайтиради.
Стрептомицин	Рибосомаларнинг кичик суббирлиги билан бирикиб, функциясини издан чиқаради.
Фузидиат кислота	Рибосомаларнинг катта суббирлиги билан бирикади. Трансляцияни сусайтириб, рибосомалардан ГДФ ажратиб чиқишига тўсқинлик қилади.

ДНК билан ўзаро таъсир қиладиган антибиотиклар ДНК нинг матрица функциясини издан чиқариб, репликация ёки транскрипцияни, ё бўлмаса, шу иккала процессни сусайтириб қўяди. Буларни ўсмаларга даво қилиш учун ишлатилади. Ўсмаларга қарши антибиотиклар ҳар қандай ҳужайралардан, хоҳ нормал, хоҳ ўсма ҳужайраларидан ажратиб олинган ДНК билан амалда бир хил таъсир қилаверади, яъни улар танловчи, селектив бўлиши билан ажралиб турмайди. Уларнинг ҳужайрага таъсиридаги селективлик ДНК га боғлиқ бўлмай, балки бошқа омилларга, масалан, ҳужайра мембраналаридан ҳар хил даражада ўтишига ёки метаболизмнинг хусусиятларига боғлиқ бўлади. Лекин бу селективлик мутлоқ ўзгармайдиган нарса эмас, даволаш вақтида соғлом ҳужайралар ҳам зарарланиши мумкин, шу нарса ўсмаларга қарши ишлатиладиган антибиотиклардан клиникада фойдаланишда эҳтиёт бўлишни талаб қилади.

Рибосомаларнинг оқсиллари билан ўзаро таъсир қиладиган антибиотиклар трансляцияни сусайтириб қўяди, ингибирлайди. Улар асосан бактерияларга қарши воситалар тариқасида ишлатилади, юқори даражада танлаб таъсир кўрсатадиган ва одам учун аксари кам заҳарли бўлиши билан фарқ қилади. Сабаби шуки, бактерияларда умуман рибосомалар, шунингдек, рибосомалар таркибига кирадиган айрим ферментлар ва бошқа оқсиллар тузилиши жиҳатидан эукариотларнинг рибосомалари ва тегишли оқсилларидан бироз фарқ қилади.

ОҚСИЛЛАР СИНТЕЗИНИНГ ДИФТЕРИЯ ТОКСИНИ БИЛАН ИНГИБИРЛАНИШИ 3

Бактериал инфекциялар авж олиб боришининг баъзи механизмлари матрицали биосинтезларнинг ингибицияга учрашига, сусайиб қолишига боғлиқдир. Дифтерия патогенези бунга мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин. Бу касалликнинг қўзғатувчиси *Corynebacterium diphtheriae* томоқ ва қўшни соҳалар шиллиқ пардасининг юзаки қатламида кўпаяди. Бацилла ҳужайралари табиатан оқсил бўлган токсин ишлаб чиқаради. Бу оқсил молекуляр массаси 60 000 атрофида бўладиган битта полипептид занжиридан тузилгандир. Одам ҳужайралари протеолитик ферментларининг таъсири остида оқсил иккита фрагментга парчаланadi:



Фрагмент А АДФ-рибозил қолдиғини НАД дан элонгация омили EF2 га олиб ўтказадиган АДФ-рибозилтрансфераза ферментидир:



Модификацияга учраб, шу тахлитга кирган элонгация омили рибосома транслокациясида иштирок эта олмайдиган бўлиб қолади, шунга кўра трансляция тўхтайдди. Оқсилнинг заҳарли таъсири худди ана шунга боғлиқ. Фрагмент В ферментатив активликка эга бўлмайди ва заҳарли эмас, лекин у фрагмент А ни ҳужайра мембранаси орқали ҳужайра ичига ўтказиб олиш учун зарур бўлади.

Дифтерия касаллигининг барча асосий аломатлари токсин таъсирига алоқадордир. Бациллалар томоқ шиллиқ пардасида кўпайиб, токсин ишлаб чиқаради, шунинг натижасида энг яқин жойдаги ҳужайралар бир неча соат ичида ҳалок бўлиб кетади. Бу нарса бациллаларнинг кўпайиш шароитларини яхшилайди, шунингдек

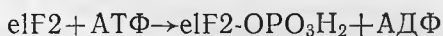
яллиғланиш реакцияси бошланишига сабаб бўлади. Лейкоцитлардан, экссудат ва ўлик ҳужайралардан парда ҳосил бўлади. Шу парда ҳиқилдоқда ҳосил бўлса, ёки томоқдан ҳиқилдоққа тушиб борадиган бўлса, дифтериянинг ҳаммадан хатарли аломати бошланади, одам бўғилиб қолади (асфиксия). Бундан ташқари, дифтерия токсини юрак зарарланишига сабаб бўладигани, бу касалликнинг кўп учрайдиган асоратидир.

Вируслар туфайли пайдо бўладиган кўпгина юқумли касалликларнинг авж олиб бориши ҳам матрицали синтезларнинг ингибицияланиб қолиши, издан чиқишига боғлиқдир: вирионлар ҳужайрага кириб қолганидан кейин кўп ўтмай, РНК ва одам ҳужайралари оқсилларининг синтези тўхтаб, аппарат вирус нуклеин кислоталари ва оқсилларини синтезлашга ўтади. Чечак, полиомиелит, грипп ва бошқа касалликлар юққан маҳалида худди ана шундай ҳодиса рўй беради. Ингибицияланиш механизми ҳозирча маълум эмас.

ИНТЕРФЕРОНЛАР

Интерферонлар деб ҳужайранинг баъзи функцияларини, жумладан, ҳужайранинг вирус инфекциясига кўрсатадиган реакциясини идора этиб борадиган оқсиллар группасига айтилади. Одам организмда бир-бирига ўхшаш, яқин бўлса-да, лекин тузилиши ҳамда хоссалари жиҳатидан бир-биридан ҳарқалай бирмунча фарқ қиладиган ўнга яқин интерферонлар бор.

Интерферонлар синтези вирус зарраларининг баъзи таркибий қисмлари, жумладан, кўпгина вирусларда бўладиган қўш спиралли РНК таъсирида бошланади (индукцияланади). Интерферон ўз навбатида инициация омилларидан бири — омил eIF2 омилнинг фосфорилланишини катализлайдиган протеинкиназа ферменти синтезини бошлаб беради:



Шу реакция натижасида инициация омили активлигини йўқотиб қўяди ва ҳужайрада барча оқсиллар синтези тўхтайдиган бўлади. Бундан ташқари, реакциялар мураккаб тартиб билан бориши натижасида интерферонлар латент РНКазани активлаштиради, бу фермент матрица ва рибосома РНК ларини парчалайди. Бу, албатта, ҳужайранинг ҳалок бўлишига олиб келади, лекин ҳужайра билан биргаликда вирионлар ҳам ҳалок бўлиб кетади. Шундай қилиб, ҳужайралардан бироз қисмининг ўз-ўзини қурбон қилиши умуман организмни касалликдан сақлаб қолиши мумкин.

Организмга интерферон юбориш баъзи вирус касалликларидан сақлайди ва, бундан ташқари, хавфли ўсмаларнинг ўсишини сусайтириб қўяди. Интерферонни дори воситаси сифатида қўлланишга шу нарса ҳалал берадигани, уни ажратиш олиш методлари мураккаб ва етарли миқдорда препарат олишни таъминлаб беролмайди.

Баъзи касалликларга даво қилишда интерферонлар муваффақият билан қўлланилишига қарамасдан, уларнинг шифобахш таъсири механизми ва одам организмида қандай таъсир кўрсатиши ҳали етарлича ўрганилган эмас.

ОҚСИЛЛАР БИОСИНТЕЗИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

ОҚСИЛЛАРНИНГ АЛМАШИНИБ, АЙЛАНИБ ЮРИШИ

Оқсиллар ҳам, худди ҳужайранинг бошқа таркибий қисмлари сингари, динамик ҳолатда бўлади, яъни тинмасдан янгиланиб туради. Буни оддий бир тажрибада кўра бўлади. Ҳайвонга таркибида нишонланган аминокислоталари (^{14}C -аминокислоталар) бўлган озуқа бериб турилса, бу аминокислоталар янгидан синтезланадиган оқсилларга ўтиб қўшилади ва вақт ўтиши билан оқсилларнинг ҳаммаси нишонланган бўлиб қолади. Борди-ю ҳайвонни энди одатдаги озуқага ўтказилса, у ҳолда тўқималаридаги нишонланган оқсиллар миқдори камая бошлайди. Шундай усул билан оқсил ярим умри вақтини аниқлаш мумкин: бу вақт оқсилдаги нишон миқдори икки баравар камайдиган вақтга тенг бўлади. Оқсиллар ярим умрининг ўртача вақти бу — бутун организм оқсилларининг ярми янгиланиб оладиган вақтдир. Айрим оқсилларнинг яримумр вақтини ҳам ўлчаса бўлади. Масалан, эрийдиган жигар оқсиллари ярим умрининг вақти 12 минутдан 25 кунгача боради. 18-жадвалда жигарнинг тез янгиланадиган баъзи оқсилларининг янгиланиш тезлиги келтирилган. Жигар моддалар шид-

18 - ж а д в а л

Каламушлар жигарида тез янгиланиб турадиган баъзи оқсилларнинг янгиланиш жадаллиги

Оқсил	Ярим умри вақти, соат	Оқсил	Ярим умри вақти, соат
Орнитиндекарбоксилаза	0,2	Серин-треонин-дегидратаза	4,0
РНК-полимераза I	1,3	Фосфоенолпируват-карбоксикиназа	5,0
Тирозинаминотранс-фераза	1,5	Глюкокиназа	12
Тимидинкиназа	2,6	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	15

дат билан алмашилиб турадиган органдир. Суяклар ва пайларда оқсилларнинг ярим янгиланиш муддати ойлаб, гоҳида йиллаб ҳам давом этади. Фибрилляр, яъни ипсимон оқсиллар—коллаген, эластин айниқса секинлик билан янгиланади. Одамда тананинг бутун оқсиллари 12 ҳафта давомида, жигар оқсиллари икки ҳафта

давомида, мускул оқсиллари 27 ҳафта давомида ярмига янгиланади. Оқсил синтези тезлиги билан парчаланишининг тезлиги бир хил бўлса, у ҳолда оқсил концентрацияси бир хилда, ўзгармас бўлиб тураверади (стационар, турғун ҳолат).

Ҳужайрадаги кўпгина оқсиллар концентрацияси доимий бўлмайди ва шароитларга қараб, масалан, овқат миқдори ва таркибига қараб, онтогенез процессида, организмга баъзи дори моддалар юборилганида ўзгаради. Бу ҳодиса оқсиллар синтези билан парчаланиши тезликларининг идора этилиши натижасида рўй беради. 50-расмда ҳужайрадаги оқсиллар концентрациясини ўзгартира оладиган ва регулятор механизмларни ишга тушириб бера оладиган процесслар кўрсатилган.



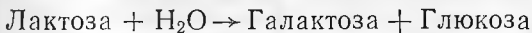
50-расм. Ҳужайрадаги оқсил концентрацияси ана шу асосий жараёнлар тезлигига боғлиқ:

1 — транскрипция; 2 — мРНК нинг этилиши ва ядродан цитоплазмага ташиб ўтказилиши; 3 — трансляция; 4 — посттрансляцион модификациялар; 5 — мРНК нинг парчаланиши; 6 — оқсил парчаланиши.

радиган бўлганидан, ҳайвонлар биохимиясини ўрганиш учун ҳам муҳим бўлиб ҳисобланади.

Регулятор механизмлар таъсири остида оқсиллар биосинтезининг тезлиги икки томонга қараб ўзгариши — ортиши (*синтез индукцияси*) ёки камайиши (*синтез репрессияси*) мумкин.

Оқсиллар синтези индукциясига бир мисолни кўриб чиқайлик. Ичак таёқчаси озик модда тариқасида лактоза дисахаридидан фойдаланиши мумкин. *E. coli* ҳужайраларида лактозанинг ўзгаришларга учраши β-галактозидаза (лактаза) иштирокида бўладиган гидролиздан бошланади:



E. coli лактозасиз муҳитда ўстириладиган бўлса, ҳужайраларда β-галактозидаза жуда кам миқдорларда топилади. Борди-ю, муҳитга лактоза қўшилса, фермент миқдори бир неча минут ичида неча юз баравар кўпаяди, яъни фермент синтези индукцияси юз беради. Мана шу ҳодисанинг молекуляр механизмларини ўрганиш *оперон назарияси* яратилишига олиб келди (Ф. Жакоб, Ж. Моно, А. Львов, Франция). *Оперон* деб ДНК нинг муайян оқсиллар *структура генларини* ва регулятор қисмларини ўзига жо қилган

ТРАНСКРИПЦИЯ ДАРАЖАСИДА ИДОРА ЭТИШ

Ҳайвонлар ҳужайраларидаги оқсиллар концентрациясининг идора этилиши етарлича ўрганилган эмас. Бактериялардаги регуляция механизмлари, аниқ-са, оқсиллар синтезининг транскрипция даражасида идора этилиши анча яхши ўрганилган. Бу мисоллар генлар таъсири идора этилишининг умумий молекуляр асослари тўғрисида тушунча бера

бўлагига айтилади. 51-расмда лактоза оперони схемаси келтирилган.

Опероннинг *промотор* деб аталадиган қисми билан РНК-полимераза бирикади. У оперон бўйлаб ҳаракатланиб борганида β -галактозидаза, ҳужайрага лактоза етказиб бериш учун зарур бўлган пермеаза ва галактозидтрансацилазанинг (бу фермент функцияси номаълум) структура генлари транскрипцияга учрайди. Айни вақтда учала оқсилнинг ҳаммасига керакли матрица (цистронлар) га эга бўлган битта мРНК молекуласи ҳосил бўлади (полицистрон мРНК). Кейин шу мРНКнинг трансляцияси юқорида кўрсатиб ўтилган оқсиллар ҳосил бўлишига олиб келади.

Ген-регулятор транскрипцияси натижасида оқсил-регулятор синтези учун матрица бўлиб хизмат қиладиган мРНК ҳосил бўлади. Бу оқсил *операторга* келиб бирикиши ва шу билан структура генлари транскрипциясини блоклаб қўйиши мумкин. Оқсил-регулятор лактоза билан ҳам бирикиши мумкин; бунда унинг операторга яқинлиги йўқолиб кетади.



51-расм. Лактоза оперони.

Муҳитда лактоза бўлса, у вақтда оқсил регулятор шу лактоза билан бириккан, оператор эркин турган бўлади ва транскрипция юзага чиқа олади — лактозани ўзлаштириш учун зарур оқсиллар синтезланади. Борди-ю муҳитда лактоза бўлмаса, оқсил регулятор оператор билан бирикади, транскрипция бўлмайди ва шундай шароитларда ҳожати йўқ оқсиллар синтезланмайди. Мана шундай регуляциянинг биологик жиҳатдан мақсадга мувофиқлиги ўз-ўзидан равшан: моддалар ва энергия тежалиб қолади.

Мана шу регуляция механизмининг зарур шarti мРНК нинг турғунмас бўлишидир: муҳитда лактоза тугаганидан кейин энди кераксиз бўлиб қолган оқсиллар синтези тўхталиши учун мРНК тездан парчаланиб кетиши керак. РНКазалар таъсири остида мРНК гидролизланиши йўли билан ана шундай ҳодиса юзага чиқади. Бактериялар ҳужайраларидаги мРНК яримумрининг вақти бир неча минутлар билан ўлчанади.

Salmonella typhimurium бактерияларининг гистидин оперони

синтез репрессияси йўли билан идора этилишга мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин. Бу оперон гистидин синтези учун зарур бўладиган 10 та ферментни кодловчи 10 та структура генини ўзига жо қилган. Ферментлар муҳитда тайёр гистидин йўқ ва ҳужайралар бу моддани бошқа моддалардан ўзлари синтезлашга мажбур бўладиган маҳалдагина юзага келади; муҳитга гистидин қўшиш ферментлар синтези тўхтаб қолишига олиб келади. Оқсиллар синтези индукцияси билан репрессиясининг натижаси бир-бирига қарама-қарши бўлишига қарамай, уларнинг молекуляр механизмлари жуда ўхшашдир. 51-расмдаги «лактоза иштирокида» ўрнига «гистидин йўқлигида», «лактоза йўқлигида» ўрнига «гистидин иштирокида» деб ёзилса ва лактоза оперони учта структура генлари ўрнига гистидин синтези учун ферментларни кодловчи 10 та структура генларини қўйиб чиқилса, гистидин оперонининг қандай ишлашини тушуниб олиш осон бўлади.

Оқсиллар биосинтезининг транскрипция даражаси идора этилиши одам организмда ҳам бўлиб турадиган ҳодисадир. Масалан, стероид гормонлар ва тироксин хроматин билан ўзаро таъсир қилиб, баъзи мРНК лар ва тегишли оқсиллар синтезини жонлантиради (XIII боб). Вируслар юққанида ҳайвонлар ҳужайраларида интерферон синтези индукцияси ва инициация омилини фосфориллайдиган протейкиназа синтезининг интерферон билан индукцияланиши юқорида айтиб ўтилган эди.

Ҳайвон ҳужайраларининг матрица РНК лари бактериал ҳужайралардаги шундай РНК ларга қараганда анча узоқ умр кўрадиган молекулалардир: уларнинг умри соатлар, кунлар, баъзи ҳолларда, ҳатто, ҳафталар билан ўлчанади. Шу сабабдан трансляция даражасидаги, ўзгармас мРНК концентрациясидаги идора этиш механизмлари катта аҳамиятни касб этади. Глобин синтезининг трансляция даражасида идора этилиши XX бобда тасвирланган.

ГЕНЛАР ТАЪСИРИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ ВА ҲУЖАЙРАЛАРНИНГ ТАБАҚАЛАШУВИ 3 8

Ҳайвонлар ҳужайраларида генлар таъсири идора этилишининг икки турини ажратса бўлади:

1) маълум модда — гормон, метаболит концентрацияси ўзгарганида юзага чиқадиган қисқа муддатли, адаптив индукция ва репрессия (идора этишнинг бу типи бактериялардаги индукция билан репрессияга жуда ўхшайди);

2) узоқ давом этадиган, аксари ҳужайранинг ёки ҳатто талайгина ҳужайра авлодларининг бутун умри бўйи сақланиб қоладиган индукция ва репрессия (бундай индукция ва репрессия ҳужайранинг табақаланиб бориши давомида юзага келади).

Одам танасидаги ҳужайраларнинг хили 200 тага бориб қолади. Бу ҳужайраларнинг фенотипик тафовутлари оқсиллари таркибидаги тафовутлар билан белгиланади. Иккинчи томондан, ДНК ни дўрагайлаш ва битта соматик ҳужайрадан кўп ҳужайрали яхлит организм (кўпгина ўсимликлар, бақа) етиштириб чиқаришга оид

тажрибалар мураккаб организмнинг табақалашган ҳар хил ҳужайраларида, одатда, бир хилдаги генлар тўплами бўлишини кўрсатади. Демак, табақаланиш вақтида ҳужайралардаги тафовутлар баъзи генларнинг мудом репрессияда ва бошқа генларнинг дерепрессияда бўлиши натижасида келиб чиқади. Шу хилдаги регуляциянинг молекуляр механизмлари ҳозирча номаълум. Ҳужайра табақалашуви биохимиясини ўрганиш замонавий биохимиянинг асосий йўналишларидан бирини ташкил этади; у медицина учун ҳам муҳим аҳамиятга эга, чунки шикастланган ёки ҳатто йўқотилган органларнинг аслига келиши, янгидан пайдо бўлиши, яъни регенерацияланиши процессларини бошқариб бориш воситаларини очиб бериши мумкин.

АНТИТЕЛОЛАР ТУЗИЛИШИ, ФУНКЦИЯЛАРИ ВА БИОСИНТЕЗИ ИДОРА ЭТИЛИШИНING ХУСУСИЯТЛАРИ

Антителолар ёки *иммуноглобулинлар* (Ig) тузилиши, функциялари ва биосинтезининг идора этилишида характерли хусусиятлари бўладиган оқсиллар группасидир. Юқумли касалликларга берилмаслик шу оқсилларга боғлиқ (*иммунитет*). Антителолар В лимфоцитларда синтезланади (асосан лимфа тугунлари ва талоқда) ва қонга ажралиб чиқиб, қон плазмаси иммуноглобулинлари фракциясини ҳосил қилади.

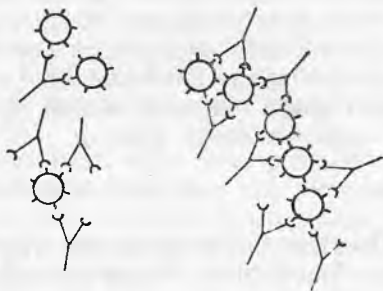
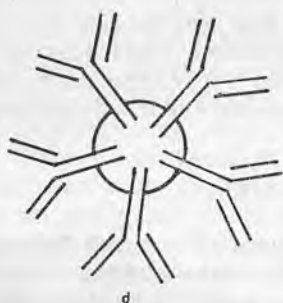
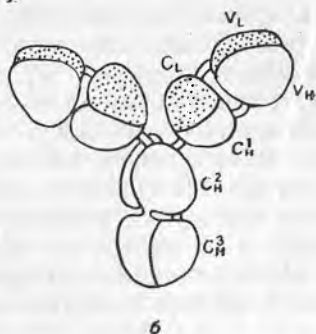
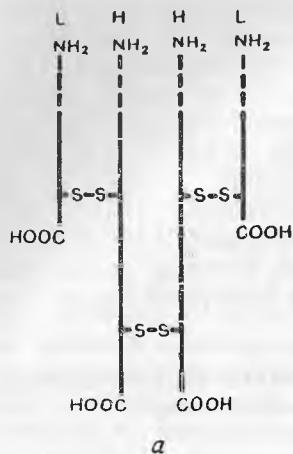
АНТИТЕЛОЛАРNING ТУЗИЛИШИ

Имуноглобулинларнинг структура асосини дисульфид боғлари билан бир-бирига боғланган тўртта пептид занжирлари ташкил этади, буларнинг иккитаси молекуляр массаси 50 000 га борадиган (450 тадан 700 тагача аминокислота қолдиғи бўладиган) оғир занжирлар (H занжирлар) ва иккитаси молекуляр массаси 25 000

19 - ж а д в а л

Одам иммуноглобулинларининг синфлари

Синфи	H занжири	Молекуласидаги занжирларининг миқдори	Молекуляр массаси	Қон зардобидаги концентрацияси, г/дл
IgG IgA	γ α	$\chi 2\gamma 2$ ёки $\lambda 2\gamma 2$ ($\chi 2\alpha 2$) _n ёки ($\lambda 2\alpha 2$) _n	150 000 360 000-720 000	0,6-1,7 0,14-0,42
IgM	μ	(n-2,3 ёки 4) ($\chi 2\mu 2$) ₅ ёки ($\lambda 2\mu 2$) ₅	950 000	0,05-0,19
IgD IgE	δ ϵ	$\chi 2\delta 2$ ёки $\lambda 2\delta 2$ $\chi 2\epsilon 2$ ёки $\lambda 2\epsilon 2$	160 000 190 000	0,003-0,04 0,00001-0,00014



52-расм. Иммуноглобулинларнинг тузилиши:

а — иммуноглобулинларнинг пептид занжирлари /вариабел, яъни ўзгариб турадиган соҳалари пунктир билан ажратиб кўрсатилган/; б — иммуноглобулин молекуласининг модели; пептид занжирлари домен структурасига эга: енгил занжирларда иккитадан, оғирларнда тўрттадан /IgM да бештадан/ домен бор; в — пентамер IgM молекуласининг схемаси; мономерлари дисульфид боғлар билан бир-бирига бириккан; г — антиген-антитело комплекслари.

га борадиган (200 тага яқин аминокислота қолдиғи бўладиган) енгил занжирлар (L занжирлар) дир. (52-расм). Мана шундай структурани одатда мономер деб айтилади. Пептид занжирларида ўзгарувчан (V) ва доимий ёки констант (C) соҳалар тафовут қилинади.

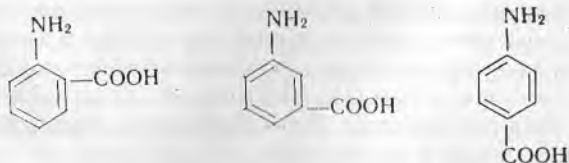
Енгил занжирлар доимий соҳаларининг бирламчи структурасидаги тафовутларига қараб икки типга (χ ва λ), оғир занжирлар бешта типга бўлинади (19-жадвал). Мономерлар таркибига кирадиган оғир занжирлар типига қараб ҳамма иммуноглобулинлар бешта синфга бўлинади. Ҳар бир синфи ўзгарувчан соҳаларининг бирламчи структураси жиҳатидан бир-биридан фарқ қиладиган низоҳатда кўп миқдордаги иммуноглобулинларни ўз ичига олади;

барча синфдаги индивидуал иммуноглобулинларнинг умумий сони тахминан 10^7 га тенг. IgG, IgD ва IgE синфларга мансуб антителоларнинг молекулалари мономердир: улар Y-симон шаклга эга бўлади. IgA антителолар тўрт занжирли 2—4 структурадан (мономерлардан) тузилган бўлса, IgM бешта структурадан тузилгандир.

АНТИГЕН — АНТИТЕЛО РЕАКЦИЯСИ

Антителолар синтези организм ички муҳитига ёт макромолекулалар, масалан, бактериал ҳужайра оқсиллари тушиб қолишига жавобан бошланади. Антителолар синтези бошланишига сабаб бўладиган, шу синтезни индукциялайдиган моддалар *антигенлар* деб аталади. Эркин молекулаларгина эмас, балки, қандай бўлмасин бирор йирик зарралар юзасига, масалан, бактериал ҳужайра юзасига ўрнашиб олган молекулалар ҳам антиген ролини бажариши мумкин. Организмнинг ўз макромолекулалари нормада антителолар синтезини индукцияламайди (антигенлар бўлиб ҳисобланмайди).

Антителолар уларнинг вужудга келишига сабаб бўлган антигенни бириктириб олиши ва шу билан организмни ёт макромолекулалар, бактериялар ёки бошқа зарраларнинг кўрсата оладиган зарарли таъсирдан сақлаб қолиши мумкин. Антителонинг антигенни бириктириб олиш реакцияси юксак даражада специфик бўлиши билан ажралиб туради. Чунончи, дифтерия қўзғатувчилари (*C. diphteriae*) нинг оқсиллари индукциялаган антителолар шу оқсилларни бириктириб олади-ю, лекин дизентерия таёқчаси ёки бошқа бактерияларнинг оқсиллари билан реакцияга киришмайди. Синтетик антигенлар билан ўтказиладиган тажрибаларда антителоларнинг спецификлиги янада яққолроқ намоён бўлади. Паст молекулали моддалар антителолар синтезини ўз ҳолича индукцияламайди, лекин улар оқсил молекуласига келиб бирикиб олганидан кейин оқсилга нисбатан ҳам, бириктириб олинган паст молекулали модда — гаптенга нисбатан ҳам антителолар ҳосил бўлиши жонланади. Жуда ўхшаш моддалар, масалан, аминобензоат кислота изомерлари гаптен ролини бажарган тақдирда ҳам шу моддаларнинг ҳар бирига фақат ўзига хос бўладиган, бошқа иккита гаптен билан реакцияга киришмайдиган, специфик антителолар синтезланади:



Ўзаро таъсирнинг селективлиги антитело актив маркази структураси билан антигеннинг бир қисми — *антиген детерминанти* структураси ўртасида комплементарлик борлигига боғлиқ. Оқсил юзасининг аминокислота радикалларидан ҳосил бўлган қисми, гап-

тен ёки оқсилнинг простетик группаси (айниқса гликопротеинларнинг полисахарид группалари) антиген детерминанти бўлиши мумкин. Битта антиген юзасининг кўпгина қисмлари антиген детерминантлари бўла олади. Бошқача айтганда, битта антигенга бир нечта ҳар хил антитело бўлиши мумкин.

Антителоларнинг актив марказлари (бириктириш марказлари) пептид занжирларининг ўзгариб турадиган соҳаларида жойлашгандир. IgG синфига кирадиган антителолар икки валентли, яъни иккита бириктириш марказига эга бўлади. Шундай қилиб, антителонинг ҳар бир молекуласи икки молекула антигенни бириктириб олиши мумкин. Иккинчи томондан, ҳар бир антиген молекуласига бир нечта антитело молекулалари келиб бирика олади, чунки антигенда бир нечта антиген детерминанталари бўлиб, улардан ҳар бирига антителолар юзага келади. Натижада, мураккаб молекуляр комплекслар пайдо бўлади (52-расм, 2 га қаралсин). Бундай комплекслар чўкиб тушадиган бўлиши мумкин, антителолар ёки антигенларни аниқлаш учун қўлланиладиган *преципитация реакцияси* ана шунга асосланган. Антиген эркин бўлмасдан, балки ҳужайралар мембранасида турадиган бўлса, бунда антителолар ҳужайраларини бир-бирига ёпиштириб қўяди (агглютинация). *Агглютинация реакциясидан* ҳам антителолар билан антигенларни топиш учун фойдаланилади (жумладан, қон группаларини аниқлашда). Антителолар таъсири натижасида ҳужайра пардаси емирилиб кетиши мумкин — бунда ҳужайралар *лизисга* учрайди. Ҳужайралар лизисидан антителолардан ташқари қон плазмасида бўладиган мураккаб фермент системаси — *комплемнт* иштирок этади.

Антитело — антиген комплекслари пировард натижада фагоцитлайдиган ҳужайралар томонидан ютилади ва комплекснинг ҳамма таркибий қисмлари мономерларгача парчаланади. Ёт макромолекулалар ва ҳужайраларни зарарсизлантириш шу тариқа поёнига етади.

АНТИТЕЛОЛАР СИНТЕЗИ ИНДУКЦИЯСИ

Организм янги антиген (масалан, патоген микроорганизм) билан биричи бор тўқнашганида антителолар 2—3 кундан кейин синтезлана бошлайди ва қондаги концентрацияси тахминан бир ҳафтадан кейин энг юқори даражага етади, кейин эса камайиб боради. Бу бирламчи иммун жавобдир. Бирламчи иммун жавобдан кейин қонда ҳаммиша авваллари учрамайдиган бироз миқдор антителолар топилади. Катта ёшли одам қонидан неча юзлаб антителолар топиладик, бу — авваллари турли антигенларга дуч келинганлигининг натижасидир.

Битта антигеннинг ўзи такрор марта тўқнаш келганида (ойлар, йиллар ўтганидан кейин) антителолар синтези эртароқ бошланади ва уларнинг қондаги концентрацияси юқорироқ бўлади — бу иккиламчи иммун жавобдир. Демак, организмда антиген билан авваллари бўлиб ўтган тўқнашув тўғрисидаги хотира —

иммунологик хотира сақланиб қолади. Иккиламчи жавоб тез ва зўр бўлиши туфайли битта микроорганизмнинг такрор марта юқиб қолиши касаллик кўринишига кириб зўрайиб боришга улгурмайди — юқумли касалликка нисбатан турмушда орттирилган иммунитет юзага келиши, яъни одамнинг ўша касалликка берилмайдиган бўлиб қолишининг моҳияти ана шундан иборат. Юқумли касалликларнинг олдини олиш мақсадида сунъий иммунлаш, яъни эмлаш ҳам худди шунга асосланган. Авж олиб бўлган (биринчи марта юққанида) касалликка даво қилиш учун худди шу касалликни келтириб чиқарган микроорганизм турига таъсир кўрсатадиган тайёр антителилар қўлланилади.

ҲУЖАЙРА ИММУНИТЕТИ 4

Иммуноглобулинлар ва буларни синтезловчи В-лимфоцитлар гуморал иммунитетни таъминлаб берувчи организм иммун системанинг фақат бир қисмидир, холос. Иммун системанинг иккинчи қисми Т-лимфоцитлардан иборат. Бу ҳужайралар ҳам антиген киришига жавобан *антиген рецепторлари* деб аталадиган, лекин структураси жиҳатидан иммуноглобулинлардан фарқ қиладиган оқсилларни синтезлайди. Антиген рецепторлари қонга ажралиб чиқмасдан, балки ташқи юзасида актив маркази бўладиган Т-лимфоцитлар ҳужайра мембранасида қолади. Т-лимфоцитлар мембраналарида рецептор-оқсилларга антигенлари бор ҳужайраларга келиб бирикади ва бу ҳужайраларни емиради (ҳужайра иммунитет). Ёт трансплантатнинг кўчиб тушиши асосида ҳужайра иммунитетни ётади (тўқималарнинг бир-бирига тўғри келмаслиги, сиғишолмаслиги). Бундан ташқари, Т-лимфоцитлар бактериялардан бўлмаган инфекциялар — вирус, замбуруғ, паразит инфекцияларидан сақланишда жуда катта роль ўйнайди. Ҳужайра ва гуморал иммунитет системалари бир-бири билан маҳкам боғланган бўлиб, организмнинг ягона иммун системаси тарзида ишлаб боради. Ҳужайра иммунитетининг молекуляр механизмлари гуморал иммунитет механизмларига қараганда камроқ ўрганилган.

ИММУН СИСТЕМАНИНГ АҲАМИЯТИ 7

Организмнинг яшаб кетиши учун иммун системаси зарурдир. Иммун системанинг ирсий етишмовчилиги устидаги кузатувлар шуни жуда ҳам яққол қилиб кўрсатиб туради. Иммун системаси етишмаслиги, яъни иммунодефицит ҳолатларнинг уч группаси тафовут қилинади. Энг оғир формалари ҳам В-лимфоцитларни, ҳам Т-лимфоцитларни пайдо қиладиган ствол ҳужайраларнинг табақаланиши издан чиқишига боғлиқдир. Ана шундай нуқсонни бор болалар туғилиши биланоқ ҳар хил инфекцияларга касалликларга — бактериялар, вирусли, замбуруғли касалликларга учраб туради; шунинг натижасида бир неча ойдан ортиқ умр кўролмайди.

Иммунодефицитликнинг иккинчи группаси Т-ҳужайралар табақаланишининг издан чиқиши натижасидир. Бунда В-лимфоцитлар нормал миқдорларда бўлса-да, антиген киришига улар сует жавоб

кўрсатади, бу — иммунитет иккала тури — гуморал ва ҳужайра иммунитетининг ўзаро боғланганлигини кўрсатади. Олиб келади-ган оқибатлари жиҳатидан бу группа ўзгаришлар биринчи группа ўзгаришларига ўхшашдир.

Иммунодефицитликнинг учинчи группаси В-ҳужайралар табақаланишининг издан чиқишига боғлиқдир. Бундай касалларнинг организми вирусли инфекцияларни бартараф этади-ю, (ҳужайра иммунитети сақланиб қолган бўлади), лекин бактериал инфекцияларга берилувчан бўлади. Доим антибиотиклар ишлатилиб, иммуноглобулинлар юбориб туриладиган бўлса, бундай касаллар 20—30 йилча умр кўради.

АНТИТЕЛОЛАР СИНТЕЗИ ИНДУКЦИЯСИНИНГ МЕХАНИЗМЛАРИ ТЎҒРИСИДА

Иммун система биохимиясининг асосий хусусиятлари қуйидагилардир: 1) антителолар жуда ҳам хилма-хил бўлади; 2) антителолар синтези фақат организмга антигенлар тушишига жавобан бошланади; 3) нормада организмнинг ўз макромолекулалари эмас, балки фақат ёт макромолекулалар антигенлар бўлиб хизмат қилади («ўзимникини — ўзганиники» таниш, ажратиш). Бу хусусиятларнинг молекуляр асосларини ўрганишга эндигина киришилди.

Лимфоцитлар томонидан антителолар шаклида ҳосил қилинадиган ҳар хил актив марказлар (бириктириш марказлари) нинг сони тахминий ҳисобларга қараганда 10^7 ни ташкил этади; бу бошқа ҳамма ҳужайралар биргаликда олинганида шулар томонидан бошқа ҳамма оқсиллар шаклида ҳосил қилинадиган ҳар хил бириктириш марказлари сонидан анча (тахминан икки тартибга) кўпдир. Антителоларнинг хилма-хиллигига В-лимфоцитларнинг хилма-хиллиги мос келади. Лимфоцитларни *in vitro* шароитларида ўстириш тажрибалари кўрсатиб берганидек, битта ҳужайрадан етиштириб чиқарилган ҳужайралар колонияси (моноклонал культура) бир типдаги антителоларни синтезлайди, ҳолбуки, ҳар хил лимфоцит ҳужайраларидан етиштириб чиқарилган моноклонал колониялар ҳар хил антителоларни синтезлайди. Демак, организмдаги лимфоцитлар популяцияси гетерогендир. Чамаси, ҳар бири фақат бир типдаги антителоларни синтезлайдиган 10^7 лимфоцит клонлари бор.

Антигенлар йўқ маҳалида антителолар шу қадар кам ҳосил бўладики, уларни қонда топиб бўлмайди. Хўш, антигенлар антителолар синтезига қай тариха сабаб бўлади, қандай қилиб бу синтезни индукциялаб, бошлаб беради? Кенг тарқалган фикрга мувофиқ бу ҳодиса қуйидагича рўй беради. Лимфоцитларнинг плазматик мембранасида антителолар (ёки уларнинг фрагментлари) бўлади, бўлганда ҳам, ҳар хил клон ҳужайраларида ҳар хил антителолар бўлади. Организмга тушиб қолган антиген бириктириш маркази мазкур антигенга комплекментар келадиган антителоли лимфоцитларга келиб бирикади. Бириккан антиген битта процесс: шу клон лимфоцитлари пролиферацияси ва уларда анти-

телолар синтези тезлашуви процесслари бошланиши учун сигнал бўлиб хизмат қилади. Натижада, қондаги антителолар миқдори тез кўпайиб бориб, иммун жавоб юзага келади.

Гаметаларда ниҳоят даражада кўп бўладиган антитело генларининг ҳаммаси борми ёки булар лимфоцитларнинг ўтмишдошлари бўлмиш ҳужайралар табақалашаётган маҳалда, онтогенез процессида лимфоцитларда юзага келадими, деган масала энг муҳим масалаларнинг биридир. Бу масала кейинги бобда кўриб чиқилади.

ВИРУС ГЕНОМИ РЕПЛИКАЦИЯСИНING ХУСУСИЯТЛАРИ

Вирусларнинг бошқа организмлардан фарқи иккита хусусияти борлигидадир: 1) вирус зарраси (вирион) да нуклеин кислоталарнинг фақат бир тури — ё ДНК ёки РНК бўлади; 2) вирионлар тирик мавжудотлар учун одатдан ташқари содда тузилган бўлиши билан ажралиб туради — улар ўз метаболизмига, ҳужайра органеллалари, жумладан, рибосомаларга эга бўлмайди ва жуда кўп ҳолларда оқсил пардага ўралган нуклеин кислотанинг ўзидангина иборат бўлади. Шу муносабат билан вируслар бошқа ҳужайра метаболик аппаратидан фойдаланиш ҳисобигагина кўпаяди, яъни улар *ҳужайра ичида яшайдиган паразитлардир*.

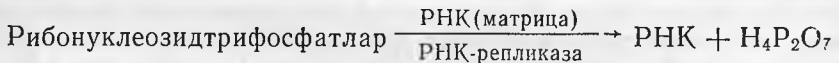
Вируснинг кўпайиш цикли ҳужайра юзасига ёпишиб, бирикиб қолишидан бошланади. Вирионда ҳўжа-ҳужайра мембраналарининг маълум моддаларини таниб оладиган махсус оқсиллар бўлади; мана шу моддалар *вирус рецепторлари* дейилади. Масалан, Т4 бактериофаг фақат *E coli* ҳужайраларига, полиовирус одам, шунингдек маймуннинг маълум ҳужайраларига, грипп вируси нафас йўллари шиллик пардаси ҳужайраларига ёпишиб, бирикиб олади, холос. Елишиб олганидан кейин вирион мембрана орқали ҳужайра ичига ўтади; баъзан ҳужайрага вирионнинг фақат нуклеин кислотаси тушади. Сўнгра ҳўжа-ҳужайра аппаратидан фойдаланиб туриб вирус геноми репликацияси ва вирус оқсиллари синтези бошланади; шулардан ўз-ўзини йиғиб, бунёдга келтириш йўли билан янги вирионлар ҳосил бўлади, булар ё ҳужайрани емириб (ҳужайралар лизиси), ёки ҳужайрани емирмасдан мембранаси орқали ўтиб, ҳужайрадан ажралиб чиқади.

Кўпгина вирусларда генетик материал тариқасида ДНК бўлади, лекин бир гурппа вируслар борки, уларнинг геноми рибонуклеин кислотадан иборат. Вируслар геноми катта бўлмайди. Масалан, Т4 бактериофаги ДНК сида 135 та ген топилган. Шу генларнинг 36 таси фаг пардаси таркибига кирадиган ҳар хил оқсилларни, кодлайдиган бўлса, қолганлари ҳўжа-ҳужайра аппаратининг вирус таркибий қисмлари синтезига киришувини таъминловчи оқсиллар генлари, шунингдек, вирионларнинг ўз-ўзини йиғиб бунёдга келтиришида ёрдамчи ролни ўйнайдиган оқсиллар генларидир. фХ174 деган кичкина бактериофаг геномида (бу бактериофаг ҳам *E. coli* да паразитлик қилиб яшайди) атиги 9 та ген бор. Баъзи вируслар нуклеин кислоталарининг катталиги 20-жадвалда кўрсатилган.

Баъзи вируслар нуклеин кислоталарининг катталиклари

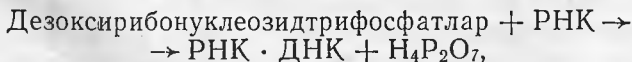
Вирус	Нуклеотид-лар сони	Вирус	Нуклеотид-лар сони
РНК си бор вируслар		ДНК си бор вируслар	
Полиовирус	6 000	φX174 бактериофаг	5400
Қутуриш вируси	16 000	SV40 вируси	5000
Везикуляр стоматит вируси	16 000	Папиллома (сугал) вируси	8000
Реовирус	23 000	Аденовирус	36000
Грипп вируси	6100	T4 бактериофаг	120 000
Риновируслар	7 600	Герпес вируси	156 000
		Чечак вируси	240 000

ДНК си бор вируслар геноми репликациясининг механизми моҳият эътибори билан олганда, бошқа организмлар ДНК си репликациясидан фарқ қилмайди. РНК си бор вируслар геноми репликациясининг механизми жиҳатидан икки гурпуага бўлинади. Бир гурпуага полиовирус, грипп, қутуриш, везикуляр стоматит вируслари, реовируслар, тепки, қизамиқ вируслари ва бошқалар киради. Бу вируслар РНК сининг репликацияси РНК-репликаза (РНК га боғлиқ РНК-полимераза) иштирокида юзага чиқади; бу фермент матрица тариқасида ҳам РНК дан фойдаланиб, РНК синтезини катализлайди:

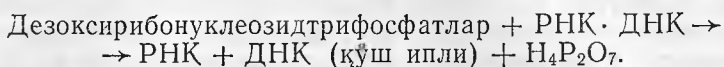


Хўжа-организм ҳужайраларида бундай фермент бўлмайди: у вирус зарраларининг ўзида бўлади ва инфекция ўтаётган ҳужайрага шу зарралар билан биргаликда тушади. РНК-полимераза таъсири натижасида вирус РНК си молекулаларининг миқдори кўпайиб боради. Шу билан бир вақтда бу РНК лар трансляцияси юзага чиқиб, вирус оқсиллари, жумладан, РНК-репликаза ҳосил бўлади. Кўпайиш цикли вирионни ўзини-ўзи йиғиб, бунёдга келтириши билан тугалланади.

РНК си бор иккинчи гурпуа вируслари геномининг репликацияси орада ДНК ҳосил бўлиши орқали бўлиб ўтади. Бу вирусларда *тескари транскриптаза* (РНК га боғлиқ ДНК-полимераза) бўлади. Тескари транскриптаза матрица тариқасида РНК дан фойдаланиб, ДНК синтезини катализлайди; бунда аввал РНК—ДНК дурагай молекула ҳосил бўлади:



кейин эса ДНК занжирида унга комплементар бўлган иккинчи занжир синтезланади. Натижада қўш ипли ДНК молекуласи юзага келади:



Вирус ДНК си кейин хўжа-хужайра геноми билан интеграцияланади, яъни бошдан-оёқ хужайра ДНК сига қўшилиб, унда хужайранинг ўз генлари билан бир қаторда вирус генлари группасини ҳосил қилади. Геном таркибида вирус ДНК си транскрипцияси бўлиб ўтади ва кўп миқдорда вирус РНК си ҳосил бўлади. Бу РНК дан вирус оқсиллари синтези учун фойдаланилади. Сўнгра шу оқсиллар ва РНК дан вирионлар ўз-ўзини йиғиб, бунёдга келтиради. Ана шундай механизмлар билан кўпаядиган вируслар ҳайвонлардаги ўсма касалликлари бошланишига сабаб бўлади (онкоген вируслар).

V боб

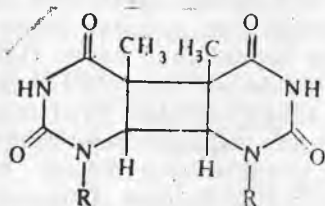
ИРСИЙ УЗГАРУВЧАНЛИКНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ

Аввалги бобда матрицали биосинтезларни нусха кўчириш, генотип ҳамда тегишли фенотипни аниқ такрор вужудга келтиришнинг механизми деб кўздан кечириб ўтилди. Нусха кўчириш ҳаётнинг асосий хоссаларидан бири — ирсиятнинг молекуляр асосини ташкил этади. Бунга қарама-қарши бўлган хосса — ўзгарувчанлик ҳам худди шунчалик муҳимдир, чунки ирсият билан бир қаторда табиий танланиш ва биологик эволюция бўлиб туришини таъминлайди.

Одам популяцияларининг гетерогенлиги, ирсий касалликлар борлиги ва касалликларга мойил бўлишлик сингари медицина учун муҳим ҳодисалар ўзгарувчанлик билан алоқадордир. Ўзгарувчанликни ўрганиш организм иммунологик системасининг рўлини янгичасига очиб беради, тўқималарнинг бир-бирига тўғри келмаслиги, сиғиша олмаслиги (трансплантацион сиғишолмаслик) ҳодисасининг келиб чиқиши ва сабабларини тушунтириб беради.

Организмлар ўзгарувчанлигининг молекуляр асосини ДНК бирламчи структурасининг паслга ўтадиган ўзгаришлари — мутациялари ташкил этади. Мутациялар репликация жараёнида ДНК синтези хато йўлга кириши натижасида ёки ҳар хил ташқи омиллар туфайли ДНК га етган шикастлар репарацияланаётган, яъни ўрни тўлаётган маҳалда юзага келади. Ўзгарувчанликнинг яна бир механизмини рекомбинациялар — жинсий кўпайиш пайтида гомологик хромосомаларнинг ДНК қисмлари билан алмашинуви ташкил этади.

Бир қанча экзоген омиллар — ультрабинафша, ионлаштирувчи нурлар, талайгина химиявий бирикмалар — ДНК да хилма-хил ўзгаришларни келтириб чиқаради. Масалан, ультрабинафша нурлар таъсири учун тимидилат кислота димерлари ҳосил бўлиши характерлидир:

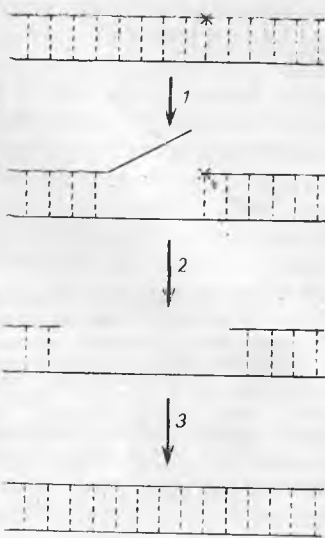


Ионлантирувчи нурлар нуклеотид боғларининг узулишига ва азот асосларининг хилма-хил ўзгаришларга учрашига сабаб бўлади. Ионлаштирувчи радиациянинг ўлимга олиб борадиган таъсири ана шундан келиб чиқади. Турли химиявий бирикмалар таъсирида кўпдан-кўп шикастлар рўй беради — ДНК занжирлари орасида ковалент боғлар ҳосил бўлиши, асосларнинг дезаминланиши, асосларнинг ажралиб чиқиши ва бошқалар шулар жумласидандир.

Ана шундай ўзгаришлар тирик ҳужайрада ўз-ўзидан, яъни иссиқлик энергиясининг чекланган флюктациялари натижасида, шунингдек фон (жумладан, космик) нурлари ва организмга муҳитдан тушиб қолган баъзи моддаларнинг таъсири остида рўй бериши мумкин. Айни вақтда кўпинча пурин асослари гидролитик йўл билан ажралиб кетади (ДНК нинг депуринланиши, пуринсизланиши). Пуринсизланиш натижасида одам диплоид ҳужайраларининг ДНК сидан бир кеча-кундуз давомида $5 \cdot 10^4$ та нуклеотид йўқолиб туради. 70 йиллик умрга айлантриб ҳисоблаганда бу организмдаги барча пурин асосларининг тахминан 40 фоизи йўқолиб кетади, деган маънони билдиради. Цитозиннинг дезаминланиши ва депиримидинланиши камроқ тезлик (2—3 тартибга кам бўладиган тезлик) билан боради.

Ана шундай шикастлар бартараф этиб турилмаганида эди, улар, равшанки, фожиали оқибатларга олиб борган бўлур эди. Ҳужайрада шикастларни қидириб топадиган ва бартараф этадиган фермент механизмлари — ДНК репарацияси системалари бўлади. Репарация умуман айтганда, қуйидагича бўлиб ўтади. Агар азот асослари шикастланган (масалан, улар дезаминланган) бўлса, булар ДНК гликозидазалар томонидан топиб олиниб, чиқариб ташланади. Бу ферментлар шикастланган асос билан дезоксирибоза қолдиғи ўртасидаги боғни гидролитик йўл билан узади, шунинг натижасида ДНК молекуласида пуринсиз ёки пиримидинсиз бир жой, яъни азотли асослари бўлмайдиган пентозо-

фосфат занжири пайдо бўлади. Специфик эндонуклеазалар ана шу жойларни таниб, топиб олади ва улардаги 3', 5'-фосфодиэфир боғларни гидролизлайди (53-рasm, 1). Пурин сизланиш ёки пиримидин сизланиш ҳодисаларига шикастловчи агентнинг ўзи сабаб бўлса, у ҳолда репарация бирдан эндонуклеазалар таъсиридан бошланади. Сўнгра экзонуклеазалар узилган жойнинг икки томонидаги бирмунча миқдор нуклеотид қолдиқларини чиқариб ташлайди (53-рasm, 2) ва нихоят, ДНК полимераза матрица тариқасида сақланиб қолган занжирдан фойдаланиб, шикастланган нуклеотид занжирини бутлайди (53-рasm, 3). Турли хилдаги шикастларни барта-раф этадиган бир нечта репарация системалари маълум.



53-рasm. ДНК даги зарарланган жойлар репарацияси.

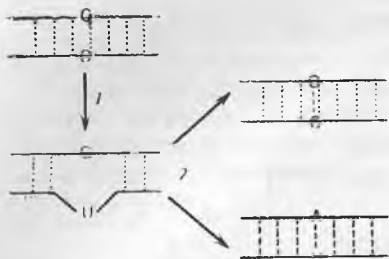
2 МУТАГЕНЕЗ 4

Мутациялар деб кенг маънода олинганда геномда бўладиган жуда хилма-хил ўзгаришларни айтилади. Бу ўзгаришлар яккаю ягона ДНК нуклеотидига (нуқтасимон мутациялар) ёки бирмунча узун фрагмент, бутун-бутун генлар, хромосомаларга (хромосома аномалиялари) ва ҳатто бутун геномга тааллуқли бўлиши мумкин (полиплоидия). Аксари мутациялар деб фақат фенотипик жиҳатдан маълум берадиган ДНК ўзгаришларинигина айтилади; баъзан наслга ўтиб борадиган ҳар қандай ДНК ўзгаришлари мутациялар жумласига киритилади. Геномда ўзгаришлар вужудга келиш процесси (мутация) ҳам, шу процесснинг натижаси ҳам мутация деб белгиланади.

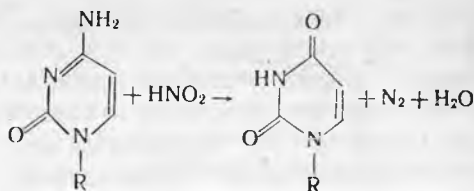
Ушбу бўлимда биз фақат ген мутацияларини — нуқтасимон бўладиган ёки геннинг нисбатан кичик бўлақларини ўз ичига оладиган мутацияларнигина кўриб чиқамиз.

ГЕН МУТАЦИЯЛАРИ 4 2

Ген мутациялари моҳият-эътибори билан ДНК бирламчи структурасининг наслга ўтиб борадиган, репарацияланмаган ўзгаришларидан иборатдир, бундай ўзгаришлар ё шикастланган ген томонидан кодланадиган оқсил синтези тўхтаб қолишига ёки «нотўғри», ўзгарган оқсил синтезланишига олиб боради. Опероннинг регулятор қисмларидаги мутациялар оқсил синтези идора этилишининг издан чиқаришига ёки тўхтаб қолишига олио келади. Мутациялар механизми мураккаб ва етарлича ўрганилган эмас.



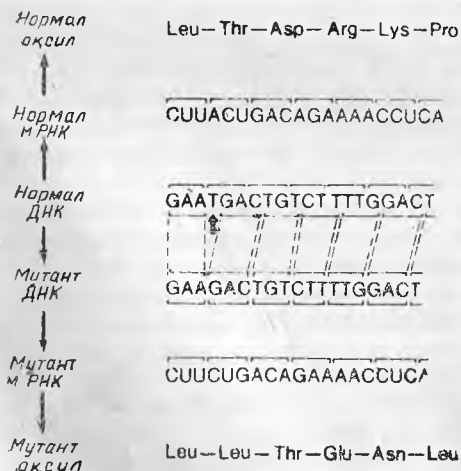
54-расм. Цитозиннинг дезаминлашиши туфайли рўй берган мутация: 1 — цитозиннинг урацилга айланиши; 2 — матрица ДНК си занжирларининг бир-бирдан ажралиши ва уларда комплементар занжирлар синтезланиши. Қиз хужайраларидан бири, иккинчи қиз хужайрадан фарқ қилиб, А—U жуфти бўлган ДНК ни олади, иккинчи қиз хужайра, худди она хужайра сингари, ДНК нинг шу жойида GC жуфтига эга бўлади.



Цитозиннинг мутаген йўл билан урацилга айланиши (оксидловчи дезаминланиш) бунга нисбатан оддий мисол бўла олади, ҳужайрага нитрат кислота билан таъсир кўрсатиб, шундай ўзгаришни юзага чиқариш мумкин. Урацил ҳам РНК нинг нормал азотли асоси бўлганлигидан бундай ўзгаришни репарацияловчи системалар «пайқамай қолиши» мумкин. Натижада геннинг наслга ўтадиган ўзгариши юзага келади (54-расм). Бу ДНК да битта мономер ўзгаришидан иборат бўладиган нуқтасимон мутацияларга бир мисолдир.

Нуклеотиднинг алмашилиб қолиши кодон маъносининг ўзгаришига (*миссенс-мутация*) ва, демак, бошқача оқсил синтезланишига олиб келиши мумкин. Масалан, ўроқсимон хужайрали анемия тарзида намоён бўладиган мутация ана шундай вужудга келган: глутамат кислотанинг гемоглобин β-занжиридаги б ҳолатга келиб қўшилишини таъминлайдиган кодон валин кодони-га айланиб қолган.

Алмашиниш натижасида терминацияловчи кодонлардан бири — UAA, UAG ёки UGA (*нонсенс-мутация*), ҳосил бўлса, бу вақтда пептид занжири синтези шу кодонда узилади, тугалланмаган оқсил ҳосил бўлади. Код айнаган бўлгани учун нуклеотиднинг алмашилиб қолиши кодон маъносини ҳамиша ҳам ўзгартиравермайди — ўша аминокислотанинг бошқа кодони ҳосил бўлиши ҳам мумкин; ДНК нинг шу хилдаги ўзгариши фенотипик жиҳатдан маълум бермайди.



55-расм. Рамка сурилишига алоқадор мутация (мутацияда йўқолиб кетадиган нуклеотид йўғон стрелка билан курсатилган).

Мутация мономерларнинг йўқолиб кетиши (*делеция*) ёки,

аксинча, қўшимча мономерлар кириб қолиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Битта мономер делецияси маҳалида кейинги барча кодонларнинг ўқилиши ўзгаради — бу «рамкаси сурилган» мутациядир (55-расм). Ана шундай мутация натижасида аминокислоталари «бемаъни» тартибда жойлашган, қандай бўлмасин бирор функцияни бажаришга мослашмаган оқсил синтезланади. Иккита мономер делециясида ҳам рамка сурилиб қолади. Борди-ю, учта мономер (ёки учга каррали бўлган сондаги мономер) йўқолган бўлса у ҳолда рамка сурилмайди-ю, лекин битта (ёки бир нечта) аминокислотага қисқарган оқсил синтезланади. Қўшимча нуклеотидлар (учга каррали бўлмаган сондаги нуклеотидлар) кириб қолиши ҳам рамканинг сурилишига олиб келади.

МУТАЦИЯЛАРНИНГ БИОЛОГИК ОҚИБАТЛАРИ 42

Мутациялар нейтрал, фойдали ёки зарарли бўлиши мумкин. Нейтрал мутациялар қаторига, жумладан, оқсилдаги аминокислота қолдигининг алмашилиб қолиши унинг функциясига таъсир этмайдиган мутациялар киради. Бир аминокислота хоссалари жиҳатидан — ён группасининг катта-кичиклиги, заряди, гидрофоблиги жиҳатидан ўхшаш бўлган бошқа аминокислотага алмашилиб қолганида (эквивалент алмашилиш) шундай бўлиши мумкин. Мутация натижасида оқсил хоссалари ўзгариб, индивид яшаб кетиш учун афзалликларга эга бўлиб қоладиган бўлса, у ҳолда бундай мутация биологик жиҳатдан фойдали бўлади. Бироқ мутациялар кўпинча зарарли бўлади. Бу — мутацияларнинг табиатан тасодифийлигига боғлиқдир: ДНК ўзгаришлари шу маънода тасодифий бўладикки, молекуланинг ҳар қандай жойида бир хилдаги (ёки деярли бир хилдаги) эҳтимоллик билан рўй бериши мумкин. Ўзгаришнинг табиати — тўртта нуклеотиддан исталган ҳар бирининг алмашилиб қолиши, делецияга учраши ёки қўшилиб қолиши ҳам табиийдир. Мураккаб тузилган, эволюцияда маромига етиб олган системага кўл уриб, тасодифан аралашининг унинг учун фойдали бўлиб чиқиши амри маҳол, аксинча, бунинг оқибати зарарли бўлишининг эҳтимоли анча кўп.

Мутациялар соматик ҳужайраларда ҳам, жинсий ҳужайраларда ҳам рўй бериши мумкин. Жинсий кўпайишда фақат жинсий ҳужайралар мутациялари наслдан-наслга ўтади, холос.

7 МУТАЦИЯЛАРНИНГ НЕЧОҒЛИҚ ТЕЗ-ТЕЗ РҮЙ БЕРИШИ 2

Мутациялар, ДНК нинг аслига қайтадиган, яъни репарацияланадиган шикастларидан фарқ қилиб, нисбатан кам учрийдиган ҳодисалардир. Якка генга айлангириб ҳисоблаганда ҳар қайси 100 000—1 000 000 гаметалардан бирида янгидан вужудга келган мутация бўлади. Бироқ генотип учун мутация умуман олганда унчалик ноёб ҳодиса эмас: одамдаги генлар сонини 100 000 га тенг деб қабул қилинса, у вақтда гаметаларнинг талайгина қисми янги мутацияга эга бўлиб чиқади. Мутацияларнинг кўпчилики

қисми ҳужайранинг яшашга лаёқатини кескин издан чиқаради; гаметаларнинг 70 фоизгача қисми мутациялар натижасида ривожланишининг энг илк даврларида ҳалок бўлиб кетади.

Эволюция процессида сақланиб қолган мутацияларнинг нечоғлиқ тез-тез рўй бериб туришини турли ҳайвонлардаги қандай бўлмасин бирор оқсил бирламчи структурасининг тафовутларига қараб чамалаш мумкин. Масалан, тахминан 70 турдаги ҳар хил организмлар *C* цитохромининг бирламчи структураси маълум. Баъзи турлар *C* цитохромидаги алмашинадиган аминокислоталар сонини одам *C* цитохроми билан солиштириб кўриб (21-жадвал), филогенетик қон-қардошлик нечоғлиқ кам бўлса,

21 - ж а д в а л

Турли организмлар цитохромларидаги аминокислоталарнинг одам *C* цитохромига нисбатан олинган алмашинув сони

Тур	Алмашинув сони	Тур	Алмашинув сони
Шимпанзе	0	Бақа	18
Резус маймун	1	Карп балиқ	18
Қуён	9	Ипак қурти	
Ит	11	капалаги	31
Товуқ	13	Бугдой	43
		Ачитқилар (<i>Saccharomyces</i>)	45

тафовутлар шунча кўп бўлишини пайқаш осон. Масалан, сувда ва қуруқликда яшовчилардан то сутэмизувчиларгача бўлган эволюция учун қанча вақт кетганлиги маълум бўлса, неча марта алмашинув бўлиб ўтганини ҳисоблаб чиқиш мумкин. *C* цитохром учун 100 млн йил мобайнида уч марта алмашинув рўй берган бўлиб чиқади. Бошқа оқсиллар учун 100 млн йил мобайнидаги алмашинувлар сони 0,2 дан 60 тагача бўлиб чиқди. Бу катталиклар барча мутацияларнинг фақат арзимас бир қисмини акс эттиради, албатта, чунки мутацияларнинг кўпчилиги зарарли бўлади ва табиий танланиш давомида элиминацияланиб кетади. Бундай метод билан бугун генотип мутациялари эмас, балки битта ген мутацияларининг нечоғлиқ тез-тез бўлиб туриши аниқланишини айтиб ўтамиз.

Битта генининг авлодларда сақланиб қоладиган ўзгаришлари шу ген ва тегишли оқсилнинг филетик эволюциясини акс эттиради. Филетик эволюция натижасида индивид геномидаги умумий генлар сони ўзгармайди. Бироқ бунда популяция генофондидаги генларнинг турли-тумаллиги ортиб боради.

ФИЛОГЕНЕЗДА ГЕНЛАРНИНГ ИККИ ҲИССА КУПАЙИШИ ВА
ДИВЕРГЕНЦИЯСИ

4

3

Филогенез геномнинг мураккаблашиб бориши билан характерланади, бу мураккабланишув генлар ва шунга яраша, оқсиллар миқдори ҳамда тур-хилларининг кўпайиб бориши билан намоён бўлади. Ичак таёқчаси геномида $3,8 \cdot 10^6$ жуфт нуклеотид бор. Ўртача оқсил тахминан 300 та аминокислота қолдигидан тузилган; демак, ўртача геннинг катталиги тахминан 900 жуфт нуклеотид. Шундай қилиб, ичак таёқчаси ҳужайрасидаги ДНК тахминан 4 000 оқсилни кодлаб чиқиш учун етарли бўлур эди. Бироқ ДНКнинг бир қисми структура генлари таркибига кирмасдан, балки оперонларда регулятор функцияларни адо

10

Val - Leu - Ser - Pro - Ala - Asp - Lys - Thr - Asn - Val - Lys - Ala - Ala - Trp - Gly - Lys - Val -

20

Gly - Ala - His - Ala - Gly - Glu - Tyr - Gly - Ala - Glu - Ala - Leu - Glu - Arg - Met - Phe - Leu -

40

Ser - Phe - Pro - Thr - Thr - Lys - Thr - Tyr - Phe - Pro - His - Phe - Asp - Leu - Ser - His - Glu -

60

Ser - Ala - Glu - Val - Lys - Gly - His - Gly - Lys - Lys - Val - Ala - Asp - Ala - Leu - Thr - Asn -

70

Ala - Val - Ala - His - Val - Asp - Asp - Met - Pro - Asn - Ala - Leu - Ser - Ala - Leu - Ser - Asp -

90

Leu - His - Ala - His - Lys - Leu - Arg - Val - Asp - Pro - Val - Asn - Phe - Lys - Leu - Leu - Ser -

110

His - Cys - Leu - Leu - Val - Thr - Leu - Ala - Ala - His - Leu - Pro - Ala - Glu - Phe - Thr - Pro -

120

Ala - Val - His - Ala - Ser - Leu - Asp - Lys - Phe - Leu - Ala - Ser - Val - Ser - Thr - Val - Leu -

130

140

Thr - Ser - Lys - Tyr - Arg

α занжир

10

Val - His - Leu - Thr - Pro - Glu - Glu - Lys - Ser - Ala - Val - Thr - Ala - Leu - Trp - Gly - Lys -

20

Val - Asp - Val - Asp - Glu - Val - Gly - Gly - Glu - Ala - Leu - Gly - Arg - Leu - Leu - Val - Val -

40

Tyr - Pro - Trp - Thr - Glu - Arg - Phe - Phe - Glu - Ser - Phe - Gly - Asp - Leu - Ser - Thr - Pro -

60

Asp - Ala - Val - Met - Gly - Asp - Pro - Lys - Val - Lys - Ala - His - Gly - Lys - Lys - Val - Leu -

70

Gly - Ala - Phe - Ser - Asp - Gly - Leu - Ala - His - Leu - Asp - Asp - Leu - Lys - Gly - Thr - Phe -

90

Ala - Thr - Leu - Ser - Glu - Leu - His - Cys - Asp - Lys - Leu - His - Val - Asp - Pro - Glu - Asn -

110

Phe - Arg - Leu - Leu - Gly - Asp - Val - Leu - Val - Cys - Val - Leu - Ala - His - His - Phe - Gly -

120

Lys - Glu - Phe - Thr - Pro - Pro - Val - Gln - Ala - Ala - Tyr - Gln - Lys - Val - Val - Ala - Gly -

130

140

Val - Ala - Asp - Ala - Leu - Ala - His - Lys - Tyr - His

β занжир

56-расм. А гемоглобин пептид занжирларининг бирламчи структураси.

этади, шу муносабат билан ичак таёқчаси ҳужайрасидаги турли оқсиллар сони 4 000 дан кам бўлади.

Одам ҳужайраси гаплоид тўпламдаги хромосомаларининг ДНК сида $2,3 \cdot 10^9$ жуфт нуклеотид, яъни *E. coli* дагига қараганда уч тартибга ортиқ жуфт нуклеотид бор. Шунча миқдордаги ДНК 2,5 млн. оқсилни кодлаш учун етган бўлур эди. Одам (ва бошқа эукариотлар) ҳужайраларида структура генлари билан банд бўлган ДНК улуши прокариотлардагига қараганда анча кам: тахминий ҳисобларга кўра, одам организмида 50—200 минг ҳар хил оқсиллар синтезланади (*E. coli* дагига қараганда 20—60 баравар кўп). Иммуноглобулинлар бу ҳисобга кирмайди, уларнинг турли-туманлигини бошқа ҳамма оқсиллар синтездан фарқ қиладиган механизмлар таъминлаб беради (қуйига қаралсин).

(Филогенезда геном икки процесс натижасида: генларнинг икки ҳисса кўпайиши ва уларнинг мустақил мутациялари натижасида мураккаблашиб боради.) Икки ҳисса кўпайиш натижасида



57-расм. Миогемоглобин ҳамда гемоглобин протомерларининг келиб чиқиши.

бир молекула ДНК да (битта хромосомада) геннинг икки нусхаси пайдо бўлади, яъни геномда қўшимча локус юзага келади. Қайта-қайтадан икки ҳисса кўпайиб бориш бир талай нусхалар ҳосил бўлишига олиб келади. Одамнинг гаплоид тўпламдаги кўпгина генлари иккита ёки бундан кўпроқ сондаги нусхалардан иборат. Баъзи (жуда камдан-кам) ҳолларда нусхалар сони анча кўп бўлади; масалан, гистон генларининг 1000 тача нусхаси бор, улар ДНК молекуласида кетма-кет (тандэм кўринишида) жойлашган.

Ген икки нусхада бўлганида улардан бирининг «нотўғри» оқсил синтезига олиб борадиган мутацияга учраши ҳужайра учун ҳалокатли бўлмайди, чунки иккинчи нусхаси «тўғри» оқсил синтезини таъминлаб беради. Демак, мутант ген табиий танланиш йўли билан элиминацияланмайди ва у кодлаб берадиган мутант оқсил мутациялар тўпланиб бориши натижасида бир қанча авлодлардан кейин организм учун фойдали бўлиб чиқиши мумкин. Бу — янги ген пайдо бўлади, деган гапдир. Ана шундай қон-қардош генлар кодонларининг тартиби жиҳатидан, тегишли оқсиллар эса аминокислоталарининг тартиби жиҳатидан бир-бирига ўхшаш бўлади Масалан, шу хилдаги оқсиллар оиласи миоглобинни ва гемоглобин протомерларини ташкил этади. Катта ёшдаги одам организмида гемоглобиннинг учта асосий шакли бўлади; HbA (96 %), HbF (2 %) ва HbA₂ (2 %). Буларнинг ҳаммаси тетрамерлардир; HbA формуласи — 2α2β; HbF ва HbA₂ молекулаларида β-протомерлар ўрнига γ ва δ-протомерлар бўлади: HbF — 2α2γ, HbA₂ — 2α2δ. Барча протомерларнинг бирламчи тузилиши пептид занжирининг кўпгина қисмларида бир-бирига ўхшаш бў-

лади (56-расм). Протомерлар бирламчи структурасидаги тафовутлар соннинг ҳисобга олиб, шунингдек, турли ҳайвонлар гемоглобинларининг бирламчи структураларини солиштириб кўриладиган бўлса, миоглобин ва гемоглобин протомерлари умумий манбадан, яъни ўтмишдошдан генларнинг икки ҳисса кўпайиши ва мустақил мутациялар рўй бериши натижасида келиб чиққан деб ҳисоблаш мумкин (57-расм).

Барча гемоглобинларнинг асосий функцияси бир хил. Шунинг учун уларни изооқсиллар деб қараш мумкин. Демак, генларнинг икки ҳисса кўпайиши ва нусхаларининг кейинчалик юзага чиқадиган мустақил мутациялари изооқсиллар, жумладан, изоферментлар ҳосил бўлиш механизми билан биридир. Мутацияларнинг қон-қардош генларда яна тўпланиб бориши тегишли оқсиллар хоссаларининг тағин ҳам кўпроқ дивергенцияга учрашига (бошқача бўлиши, ажралиб кетишига) олиб келади. Масалан, трипсин, химотрипсин, эластаза, тромбин, плазминни ўз ичига олувчи протеолитик ферментлар группаси қон-қардош оқсиллар оиласини ташкил этади. Бу ферментлар субстратга нисбатан спецификлиги ва организмда бажариб борадиган роли жиҳатидан бир-бирдан фарқ қилади, шунга кўра «изоферментлар» деган номни уларга татбиқ этиш унча ҳам тўғри келмайди. Мутацияларнинг тўпланиб боришида давом этиши пировард натижада шунга олиб келадики, умумий ўтмишдошининг икки ҳисса кўпайиши натижасида юзага келган генлар қон-қардошлик белгиларини йўқотиб қўяди, улар кодлайдиган оқсиллар эса тамомилан бошқача бирламчи структура ва функцияга эга бўлиб қолади. Худди ана шу йўл филогенезда генлар миқдори ва турли-туманлигининг кўпайиб боришига олиб келади. Генларнинг икки ҳисса кўпайиши ва мустақил мутациялар йўли билан дивергенцияга учрашган генлар ва тегишли оқсиллар дихотомик эволюциясининг механизмини ташкил этади.

Организм ўзининг генетик бир хиллигини сақлаб бориш учун ДНК ни юқори аниқлик билан репликациялаб туриши керак. Репликациянинг аниқлигини таъминловчи механизмларнинг таъсири билан шикастларни бартараф этадиган репарацияловчи системаларнинг таъсири ана шунга қаратилгандир. Шундай бўлсада, эволюция бўла олиши учун ДНК репликациясида ёки шикастлар репарациясида организм бирмунча миқдор хатога йўл қўймоғи даркор. Мутациялар табиий таъминловчи таъсир кўрсатиб бориши учун зарур бўлган фенотиплар турли-туманлиги юзага келишининг бирламчи сабабидир. Бошқа бир сабаби — иккиламчи сабаб — жинсий кўпайишда мутант генларнинг қайтадан комбинацияланиши, рекомбинациясидир.

ОҚСИЛЛАР ПОЛИМОРФИЗМИ

Турли индивидларда турли генлар вариантлари (мутациялари) ёки битта геннинг вариантлари пайдо бўлиб туради. Айрим индивидларда юзага келадиган ген вариантлари, агар улар летал, яъни ўлимга олиб борадиган бўлмаса, наслдан-наслга ўтиб бо-

риш натижасида популяцияда аста-секин тарқалиши мумкин. Популяцияларнинг фенотипик ҳар хилликка ҳам олиб борадиган, генотипик ҳар хиллиги шу тариқа шаклланиб боради. Генотипик гетерогенлик оқибати сифатидаги оқсиллар полиморфизми — бир хил ёки жуда ўхшаш функцияларни бажарадиган ҳар хил мавжуд оқсил шакллари (изооқсиллар) молекулалар даражасида ҳаммадан кўра кўпроқ ўрганилган. Кўпинча ферментлар полиморфизми (яъни изоферментлар борлиги) ўрганилади, чунки уларнинг катализлайдиган реакцияларига қараб бу ферментларни топиш бошқа оқсилларни топишга қараганда осон бўлади.

Маълумки, геннинг хромосомада (ёки ДНК молекуласида) эгаллаган жойи *ген локуси* деб аталади. Гомологик хромосома-ларда гомологик локусларни эгаллайдиган битта ген вариантлари (яъни бир улчовли ДНК иплари фазосида бир хил жойни эгаллайдиган вариантлари) *аллеллар* дейилади. Популяцияда битта геннинг талайгина аллеллари бўлиши мумкин, ҳолбуки, айрим бир индивидда фақат иккита аллель бўлади, чунки одам ҳужайралари диплоиддир (гаплоид жинсий ҳужайраларда фақат битта аллель бор). Жинсий ҳужайраларнинг гомологик хромосомалари мейоз процессида (профаза I да) аллеллар ёки буларнинг қисмлари билан алмашилиши мумкин (*рекомбинация*). Рекомбинация маҳалида яхлит аллель генлар алмашинмасдан, балки бўйи қисқароқ ДНК қисмлари алмашинадиган бўлса, у ҳолда бундай алмашинув аввалги аллелларнинг шунчаки янги комбинациялари эмас, балки популяцияда авваллари бўлмаган, янги аллеллар юзага келишига олиб келиши мумкин. Гаметалар бир-бирига қўшилганидан диплоид зигота тўпламида кейин ҳар хил аллель комбинациялари юзага келади, улар популяцияда аввалдан мавжуд бўлган аллеллардан ҳам, мазкур зиготани юзага келтирган гаметалар жуфтида мейоз процессида янгидан пайдо бўлган аллеллардан ҳам иборат бўлади. Аллеллар (гомологик локуслар) бир хил бўлса, диплоид ҳужайра мазкур ген бўйича гомозигот ва бу аллеллар ҳар хил бўлса, гетерозигот бўлади.

Рекомбинациялар мутацияларга қараганда бирмунча кўпроқ рўй бериб турадиган ҳодисалардир, шу муносабат билан тур ичидаги формаларнинг ҳар хил бўлиши асосан худди ана шу рекомбинацияларга боғлиқдир.

Популяцияда битта ген ва тегишли оқсилларнинг иккита ёки ундан кўра кўпроқ аллеллари бўлиши *аллеломорфизм* деб аталади (полиморфизмнинг хусусий бир ҳоли). Аллеломорфизм генларнинг филоетик эволюцияси процессида юзага келади. Популяцияда турли аллелларнинг тарқалиши (нечоғлиқ кўп учраб туриши) бир хил эмас. I фоиздан кўра кўпроқ ҳолларда учраб турадиган аллеллар полиморф бўлади деб ҳисоблаш расм бўлган; аллеллар бундан кўра камроқ учрайдиган бўлса, у ҳолда ўзгариб қолган локус мавжудлигини фақат такрорий мутацияларнинг ўзига боғлиқ деб тушунтириш мумкин.

Дихотомик эволюцияда генлар икки ҳисса кўпайиб қолади, яъни янги ген локуслари ҳосил бўлади: аввалига у дастлаб-

ки ген нухасидан иборат бўлади, лекин нухаларнинг мустақил, ҳар хил бўладиган кейинги мутациялари организмда изооқсиллар вужудга келишига олиб боради. Бу ҳолда оқсил вариантлари аллел генлар маҳсулоти бўлмай, балки ҳар хил ген локуслари маҳсулоти бўлади. Оқсил вариантлари битта локус маҳсулотлари, яъни аллеломорфларми ёки турли локуслар маҳсулотими, буни исботлаб бериш амалда ҳамиша ҳам осон бўлавермайди.

Шундай қилиб, изооқсиллар тур генофондида биттадан ортиқ структура гени бўлишининг натижаси ўлароқ, бир биологик тур организмлари доирасида топиладиган кўп томонлама оқсил шакллари дир. Кўп томонлама генлар кўп томонлама аллеллар тарикасида ёки кўп томонлама ген локуслари тарзида бўлиши мумкин.

Оқсиллар полиморфизмининг баъзи мисолларини кўриб чиқайлик.

ГЕМОГЛОБИН

Деярли барча одамларнинг эритроцитларида А ($2\alpha 2\beta$), F ($2\alpha 2\gamma$), $A_2(2\alpha 2\delta)$ гемоглобинлар бор. Бу оқсилларнинг генлари аллел эмас — улар ҳар хил локуслардан жой олади. Бу генлар ўтмишдош — ген дубликацияси ва нухаларининг мутацион дивергенцияси натижасида юзага келган. Бироқ баъзи одамларнинг қонида аллел генларнинг маҳсулотлари бўлмиш бошқа гемоглобинлар топилади (одатда камдан-кам ҳолларда). Жумладан, А гемоглобиннинг талайгина аллел вариантлари маълум. Шу вариантларнинг бири HbS дир, у HbA дан β -занжирнинг олтинчи ҳолатидаги битта аминокислота билангина фарқ қилади ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$).

HbA ва HbS аллеллари жиҳатидан ҳамма одамлар генотиплари AA, AS ва SS бўладиган учта группага бўлинади. Биринчи группага мансуб одамлар эритроцитида HbA, иккинчи группага кирадиган одамлар эритроцитида HbA ва HbS, учинчи группа одамлар эритроцитида HbS бўлади: аллел географик жиҳатдан бир хилда тарқалган эмас (яъни генотиплари AS ва SS бўлган одамлар географик жиҳатдан ҳар хил тарқалган): бу аллел Осие ва Африканинг баъзи халқларида 35 фоизгача учраса, оврў-полиларда камдан-кам учрайди.

Гемоглобиннинг яна бир варианты бор: HbS ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$).

Ана шу аллеллар жуфтита AA, AC ва CC генотиплари бўлади. Энди барча одамларни генотипик ва фенотипик жиҳатдан ҳар хил бўладиган бешта группага ажратиш мумкин: AA, AS, SS, AC ва CC. HbA нинг 300 га яқин ҳар хил вариантлари маълум; шуларнинг баъзилари 22-жадвалда келтирилган. Демак, А гемоглобинининг барча аллеллари бўйича одамлар генотипик жиҳатдан бир-биридан фарқ қиладиган 600 га яқин группаларни ҳосил қилади (вариантларда жуда ҳам камдан-кам учрайдиган гетерозиготларни, масалан, SC ни ҳисобга олмаганда).

ПРОТЕИНАЗАЛАР ИНГИБИТОРИ α_1 -АНТИТРИПСИН

Оқсиллар полиморфизмига баъзи протеолитик ферментлар ингибитори α_1 -антитрипсин яна бир мисол бўлади. Бу оқсилнинг фи-

зиологик роли, афтидан, яллиғланиш ўчоғида лейкоцитлар томонидан ажратиб чиқариладиган протеолитик ферментлар активлигини идора этиб боришдан иборатдир. α_1 -Антитрипсиннинг 94, 2, 3, 2 ва 1,3% атрофида тарқалган тўртта варианты ҳамда камданкам учрайдиган яна ўнтача варианты топилган. Бу вариантлари электрофоретик ҳаракатчанлигидаги тафовутига қараб бир-биридан осон ажратиб олинади.

22 - ж а д в а л

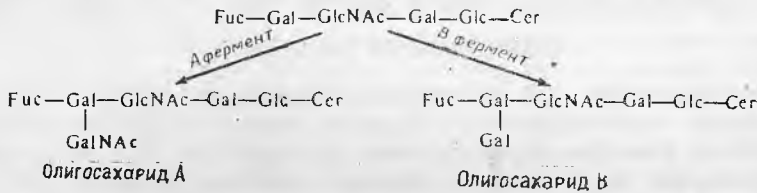
Одам А гемоглобинининг баъзи вариантлари

Номи	Мутация	Аномал хоссаи
Алмашиб қолган аминокислоталар		
HbI Torino	$\alpha 16$ Lys—Glu $\alpha 43$ Phe—Val	Йуқ Ген билан боғланиши бузилган; беқарор
Nasharon Buda Iwate	$\alpha 47$ Asp—His $\alpha 61$ Lys—Asn	Беқарор, тургунмас O2 га яқинлиги сусайган
Denmark Hill	$\alpha 87$ His—Tyr	O2 га яқинлиги сусайган; осонгина
HbC Hbs	$\alpha 95$ Pro—Ala	Met Hb га оксидланади $\alpha 1 \beta 2$ -боғланиши бузилган; O2 га яқинлиги кучайган
Baltimore Genova Zurich	$\beta 6$ Glu—Lys $\beta 6$ Glu—Val	Йуқ Эрувчанлиги ва O2 га яқинлиги сусайган
Köln Kansas	$\beta 28$ Leu—Pro $\beta 63$ His—Arg	Йуқ O2 га яқинлиги кучайган O2 га яқинлиги кучайган; беқарор, тургунмас
San Diego	$\beta 98$ Val—Met	Бу ҳам шундай
Hiroshima	$\beta 102$ Asn—Thr $\beta 109$ Val—Met $\beta 146$ His—Asp	$\alpha 1 \beta 2$ -боғланиши бузилган O2 га яқинлиги кучайган $\alpha 1 \beta 2$ -боғланиши бузилган O2 га яқинлиги сусайган O2 га яқинлиги жуда кучайган
Аминокислоталар делециялари		
Leiden Tochigi Green Hill	$\beta 6$ ёки 7—O $\beta (56—59)$ —O (Leu-His-Cys-Asp- Lys) $\beta (91—95)$ —O	Беқарор, тургунмас Беқарор, тургунмас Беқарор, тургунмас; O2 га яқинлиги кучайган
Аминокислоталар қўшилиши		
Tak	Занжири C- учидан 10 та қолдиққа узайган	O2 га яқинлиги кучайган

ҚОН ГРУППАЛАРИ

Одамлар қонининг группасида бўладиган тафовутлар яхши ўрганилган. Қон қуйиш амалиёти учун муҳим аҳамиятга эга бўлган АВО система ҳаммадан кўра кўпроқ маълум. Етилиб келаётган эритроцитлар плазматик мембранасининг ташқи юзасида мана бундай тартибдаги моносахаридлар: фукоза — галактоза — N-ацетилглюкозамин — R билан бошланадиган олигосахарид бор. Бу олигосахарид мембрана структурасига кирадиган липид билан ковалент тарзда бириккан. Эритроцит етилиб келаётганида олигосахарид битта моносахарид қолдиғига узаяди.

Қўшимча моносахарид келиб бирикишини гликозилтрансфераза ферменти катализлайди. Одам популяцияларида шу ферментнинг учта аллел гени (А, В ва О) ва шунга яраша ферментнинг худди шу ҳарфлар билан белгиланадиган учта аллел варианты учрайди. Ферментнинг А ва В вариантлари субстрати специфик бўлиши билан бир-биридан фарқ қилади: А варианты олигосахаридга N-ацетилгалактозани, В вариант эса галактозани бириктиради:



Аллел О ген ферментатив активликка эга бўлмайдиган оқсил синтезини кодлайди. Шундай қилиб, организмда рўй бериб турадиган турли ҳодисалар занжири турли аллелларга боғлиқ:

А аллел → А фермент → А олигосахарид

В аллел → В фермент → В олигосахарид

О аллель — активмас оқсил; олигосахарид тузилиши чала бўлганича қолаверади.

Тармоқланган А ва В олигосахаридлар антигенлар (аниқроғи, антиген детерминантлари) дфр: шуларнинг ҳар бирига антителолар (А-анти ва В-анти) ҳосил бўлиши мумкин. А-анти эритмаси эритроцитларида А-антиген бор қон билан аралаштирилганида эритроцитлар бир-бирига ёпишиб қолади, яъни агглютинация ҳодисаси рўй беради. В-анти таркибида В-антиген бўлган эритроцитларга дуч келганида ҳам худди шундай ҳодиса юзага келади.

Учта А, В ва О аллеллари бўйича олтита диплоид генотиплар бўлиши мумкин (23-жадвал). У ёки бу хилдаги антигени борлигига қараб бу генотиплар тўртта грушпага бўлинади. Одамлар қонида эритроцитлар антигенларига ҳам антителолар бор, лекин улар популяцияда шундай тарқалганки, битта индивиднинг ўзида тегишли антиген билан дуч келмайди. Қон қуйишда ҳам худди шу қоидага амал қилинади: донор қони билан реципиент қонида бир-бири билан реакцияга киришадиган антиген билан антитело бўлмаслиги керак, акс ҳолда эритроцитлар агглютинацияси рўй бериб, гемолиз бошланади.

Қон группалари

Генотиплар		Эритроцитлардаги антигенлар	Қон плазмасидаги антителолар (агглютининлар)	Қон группаси	Қанча учраши, %
гомозиготалар	гетерозиготалар				
ОО		Йуқ		О (I)	40
АА	АО	А	А-анти, В-анти	А (II)	44
ВВ	ВО	В	В-анти, А-анти	В (III)	12
	АВ	А,В	Йуқ	АВ (IV)	4

АВО системасидан ташқари аллел вариантлари ва бошқа оқсиллари билан бир-бирдан фарқ қиладиган қон группалари маълум; турли қон группаларининг умумий сони 30 дан ортиқ.

БИОХИМИЯВИЙ ТАНҲОЛИК 5

Ҳозирги вақтда кўп томонлама ҳар хил шакллари топилган неча ўнлаб оқсиллар маълум. Буларни аниқлаш учун оммавий текширишлар ўтказиш керак бўлади, шу сабабдан кўп миқдордаги намуналарни тез анализдан ўтказиб кўришга имкон берадиган оддий методлар қўлланилади. Кўпинча электрофорездан фойдаланилади. Шак-шубҳа йўқки, бошқа методларни қўлланиш электрофорез методи билан аниқлаб бўлмайдиган янгидан-янги вариантларни ҳам топиб беради. Неча ўн минглаб одам геномининг структура локусларидан талайгина қисми учун аллеллар бўлади деб ўйлашга асослар бор. Бунинг маъноси шуки, турли генотиплар сони амалда битмас-туганмас бўлиши мумкин.

Оқсиллар, демак, бошқа биохимиявий структура ва процеслар полиморфизми шу қадар кўпки, биохимиявий танҳолик тўғрисида гапирса бўлади. Ҳар бир одамни жаҳонда ўхшаши йўқ, ҳеч қачон бўлмаган ва вафотидан кейин ҳам бўлмайдиган яккаю ягона, танҳо бир киши деб айтса бўлади. Ривожланиш ва саломатликнинг индивидуал, яъни ҳар кимнинг ўзига хос хусусиятлари ҳам биохимиявий танҳоликка боғлиқдир.

АНТИТЕЛОЛАР ТУРЛИ-ТУМАНЛИГИНИНГ КЕЛИБ ЧИКИШИ 5

В-лимфоцитлар томонидан антителолар шаклида ҳосил қилинадиган актив марказларнинг сони бошқа ҳамма ҳужайралар томонидан ҳосил қилинадиган барча бошқа оқсилларни биргаликда олганда шуларнинг актив марказларидан тахминан икки тартибга кўп бўлади деб олдинги бобда айтиб ўтган эдик. Антителоларнинг актив марказлари Н-занжирлар (V_H) ва L-занжирлар (V_L) нинг ўзгариб турадиган соҳаларидан юзага келишини эслаиб ўтамиз. Мана шу занжирларнинг муқим, яъни констант соҳа-

лари (C_H ва C_L) антигенни бириктириб олишда бевосита иштирок этмайди. Антителоларнинг хилма-хил бўлиши асосан ўзгариб турадиган соҳаларнинг хилма-хиллигига боғлиқ, ҳолбуки, констант соҳалар атиги бир неча типда бўлади.

Антителолар синтези тўғрисида кенг тарқалган клонал-селекцион назарияга мувофиқ организмда бўладиган В-лимфоцитларнинг ҳаммаси катта сонли клонларни ҳосил қилади. Ҳар бир клон фақат бир турдаги, яъни полипептид заижириларида ўзгариб турадиган бир хил соҳалари бўладиган антителоларни синтезлайди, холос. Битта одам организмда синтезлана оладиган турли-туман антителоларнинг сони 10^7 га тенг. Одам танасидаги В-лимфоцитлар сони 10^{12} ни ташкил этади; модомики шундай экан, булар ҳар бир клонда 10^5 тадан ҳужайра бўладиган 10^7 та клон ҳосил қилади (келтирилган бу катталикларнинг ҳаммаси тахминийдир). Антиген организмга тушганидан кейин лимфоцитларнинг 10^7 та ҳар хил клонларига дуч келади ва шулардан фақат бир клон лимфоцитларини танлаб олади. Бу хилда танлаб олиш шунга боғлиқки, лимфоцитларда энди тайёр турган антителолар бўлади, бўлганда ҳам ҳар бир клон ҳужайраларида шу клонни бошқа барча клонлардан ажратиб турадиган ўз турига хос антителолар бўлади. Антителолар ҳужайра юзасидан жой олади ва антиген рецепторлари бўлиб хизмат қилади. Организмга тушиб қолиши мумкин бўлган ҳар қандай ёт модда учун лимфоцитларнинг 10^7 клонлари орасида антителоларида шу моддага комплекслар бириктириш маркази бўладиган лоақал битта клон ҳар дам тошлади.

Шундай қилиб, мазкур антигенга қаранли антителолар бўлиши антиген ўз таъсирининг натижаси эмас: организмда у авваллари ҳеч қачон дуч келмаган жуда кўп миқдордаги турли-туман ёт моддаларни бириктириб олиши мумкин бўлган тайёр антителолар тўплами олдиндан тахт туради. Бироқ антигенга дуч келмасидан олдин унга қарашли антителолар концентрацияси организмда арзимас миқдорда бўлади. Антиген тегишли клон лимфоцитларига бирикиб олганидан кейин шу клоннинг кўпайиб боришига (пролиферациясига) сабаб бўлади ва шу клон ҳужайраларида антителолар синтезланиб, ажралиб чиқишини (секрециясини) активлаштиради, холос.

Антителолар турли-туманлигининг келиб чиқиши тўғрисидаги масалани энди В-лимфоцитлар турли-туманлигининг келиб чиқиши тўғрисидаги масала деб тасаввур қилса бўлади. Шу хусусда иккита асосий гипотези: гамета клонлари гипотезаси ва лимфоцитлар геномининг соматик ўзгаришлари гипотезаси таклиф этилган.

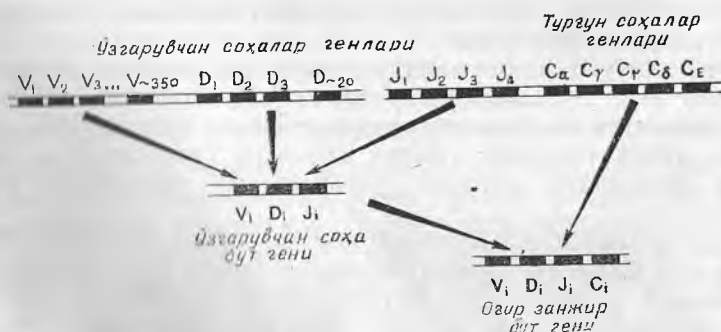
Биринчи гипотезага мувофиқ ҳар хил бўладиган 10^7 антителолардан ҳар бирининг гаметалар билан наслга ўтиб борадиган ўз гени бўлади. Клонлар ҳам бошқа ҳар қандай ихтисослашган ҳужайралар сингари ҳужайранинг табақаланиб бориши натижасида юзага келади; генларнинг баъзилари активлашиб боради, бошқалари, аксинча, латент ҳолатга ўтади. Клонлар ҳосил бўлишида

V-лимфоцитлар ўтмишдош-ҳужайралар геномини, жумладан, турли антителолар 10^7 V-генларини сақлаб қолади, лекин шу 10^7 V-генлардан фақат биттаси мазкур клон ҳужайраларида фаол бўлиб боради, ҳолбуки, бошқаларининг ҳаммаси мудом суст бўлиб тураверади.

Лимфоцитлар геноми соматик ўзгаришлари гипотезаси лимфоцитларнинг табақаланиб боришида махсус рекомбинациялар ва мутацияланиш механизмлари таъсир кўрсатиб, ҳар хил V-генларга эга бўлган клонлар вужудга келишига сабаб бўлади деган фикрга асосланади. Демак, бу ҳолда биринчи гипотезадан фарқ қилиб V-лимфоцитлар клонлари фенотипик жиҳатдангина эмас, балки генотипик жиҳатдан ҳам ажралиб туради; улар организмнинг бошқа ҳужайраларидан, жумладан, гамметаларидан V-генлари жиҳатидан ҳам фарқ қилади.

Мана шу гипотезаларни ишлаб чиқиб, маромига етказиш уларни бирлаштиришга олиб келди. Эмбрионал даврда антителолар пептид занжирларининг турли соҳаларини кодловчи генларнинг лимфоцитлар ўтмишдошларида ёнма-ён жой олмасдан, балки ДНК молекуласининг турли қисмларида жойлашган бўлиши аниқланди. Онтогонез процессида лимфоцитлар табақаланиб, клонлар ҳосил бўлади. Табақаланишнинг энг муҳим нуқтаси алоҳида бир тахлитдаги генлар рекомбинациясидир: у шундан иборатки, битта ДНК молекуласи доирасида генлар (ёки қисмлари) бир жойдан иккинчи бир жойга ўтиб қолади. Ана шундай рекомбинацияни *генлар транспозицияси* деб айтилади.

Бу жараёнини оғир занжирларни кодловчи генлар рекомбинацияси мисолида кўриб чиқайлик. Лимфоцитлар ДНК сида беш синфга мансуб констант соҳалар генлари (19-жадвалга қаралсин) ва уч типга мансуб ўзгарувчан соҳа генлари: 300—400 та ҳар хил V-генлар, 20 га яқин ҳар хил D-генлар ва тўртта ҳар хил J-генлар бор. Бу ген группалари ДНК нинг турли қисмларида жойлашган (58-расм). Транспозиция натижасида учта V, D ва J генлари бирлашиб, H занжир ўзгарувчан соҳасининг тўла (бут) генини ҳосил қилади. Айни вақтда ҳар бир ген тегишли ген группаларидан тасодифий равишда танланади: неча юзлаб V-генлардан ҳар



58-расм. Эмбрионал лимфоцитлар табақалашаётганида иммуноглобулинлар оғир занжир генининг ҳосил бўлиши.

қандай V_i -ген D ва J группасининг ҳар қандай D_i ва J_i генлари билан бирикиши мумкин. Сўнгра яна транспозиция йўли билан ўзгарувчан соҳанинг бут ҳолга келган тўла гени констант соҳанинг генларидан ҳар бири билан бирикиши мумкин, натижада, тегишли H-занжирнинг бут гени (H_1 , H_2 ва ҳ. к.) юзага келади. H-занжир бут гени вариантларининг умумий сони тахминан 4000. Енгил занжирлар генлари ҳам худди шунга ўхшаш йўл билан ҳосил бўлади; буларда ҳам 4000 атрофида вариант бўлиши мумкин. Иммуноглобулинлар ҳосил бўлишида H ва L занжирлари ҳар хил тарзда бир-бири билан қўшилиши мумкин (19-жадвалга қаралсин), шу муносабат билан ҳар хил иммуноглобулинларнинг сони 10^7 атрофига етиши мумкин ($4000 \times 4000 = 1,6 \cdot 10^7$)

Транспозицияда генлар табиатан тасодифий равишда бирикдиган бўлгани учун турли лимфоцитлардаги иммуноглобулин занжирининг бут генида V, D, J ва C генлар ҳар хил тарзда бир-бирига қўшилади, яъни лимфоцитлар табақаланиб, генотипик ва фенотипик жиҳатдан фарқ қиладиган клонлар ҳосил бўлади (муайян тарзда специфик бўладиган антителолар синтезлай олиш хусусиятига қараб фарқ қиладиган клонлар).

Бу ўринда келтириб ўтилган маълумотлар асосан сичқонлар иммун системаси генетик аппаратини ўрганишда қўлга киритилган, бироқ у олий даражадаги барча ҳайвонлар, жумладан, одамда ҳам моҳият-эътибори билан бир хилда бўлади, деб ҳисоблашга асослари бор.

5 ТРАНСПЛАНТАЦИОН СИҒИША ОЛМАСЛИК

Трансплантацион сиғиша олмаслик оқсиллар полиморфизми билан бир қаторда иммунологик реакцияларга боғлиқдир. Трансплантат ҳужайраларида реципиент вариантларидан фарқ қиладиган оқсил аллел вариантлари бўлади. Донорнинг бу оқсиллари реципиент организми учун антигенлар бўлиб, ҳужайра иммунитет реакциялари бошланишига олиб келади, шунинг натижасида трансплантация қилинган (кўчириб ўтқазилган) тўқима кўчиб тушади. Полисахаридлар ёки тузилиши донор билан реципиентда ҳар хил бўлган бошқа моддалар ҳам антигенлар родини бажариши мумкин. Бироқ бу ҳолда ҳам тафовутларнинг бирламчи сабаби оқсиллар полиморфизмидир, чунки организмда барча моддалар ферментлар, яъни оқсиллар иштирокида синтезланади. Трансплантатнинг кўчиб тушишида ҳужайралар плазматик мембранасининг ташқи юзасида жойлашган антигенлар (оқсиллар ва полисахаридлар) ҳал қилувчи ролини ўйнайди.

Трансплантатнинг кўчиб тушиши тўқима сиғиша олувчанлигининг бош комплексига ҳаммадан кўра кўпроқ боғлиқдир — геномнинг энг кўп миқдордаги (камида учта) структура генларига эга бўлган қисми ва шу генлар томонидан кодланадиган оқсиллау шундай деб аталади. Тўқима сиғиша олувчанлигининг бош комплекси гликопротеинлардир; улар ҳужайралар плазматик мембраналарининг интеграл оқсиллари бўлиб ҳисобланади. Тўқима сиғиша олувчанлигининг бош комплекси ҳаддан ташқари юқори

даражадаги полиморфизм билан ажралиб туради: шу система генларига алоқадор турли аллеллар комбинацияларининг сони неча-неча миллионга етади. Бу — одамнинг ҳозирги вақтда маълум бўлган энг полиморф системасидир. Генлар полиморфизмининг юқори даражада бўлиши шу генлар томонидан кодланган оқсилларнинг худди шунчалик юқори даражада ўзига хос бўлишини ҳам таъминлаб беради. Сиғиша олувчанлик бош комплекси оқсилларининг антиген хоссалари жиҳатидан бир-бирига ўхшаш донор блан реципиентни танлаб олиш трансплантатнинг пайваздланиб, битиб кетиш эҳтимолини анча оширади. Трансплантология йўлида асосий ғов бўлиб турган тўсиқни — трансплантацион сиғиша олмасликни енгиш мақсадида мана шу комплекс ҳозирги вақтда зўр бериб ўрганилмоқда.

ИММУНОЛОГИК НАЗОРАТ КОНЦЕПЦИЯСИ

Равшанки, ёт ҳужайраларга жавобан юзага келадиган шундай реакция трансплантатни кўчириб тушириб юбориш учун биологик эволюция даврида юзага келган эмас. Ҳужайра иммунитетининг ҳақиқий биологик роли вирусли ва бошқа баъзи инфекциялардан ҳимоя қилишдан ташқари, афтидан, соматик мутациялар натижасида юзага келадиган, ўзгариб қолган ҳужайраларни йўқотиб туришдан иборатдир. Одам организмидаги ҳужайраларнинг умумий сони ҳаддан ташқари катта — 10^{18} атрофида, шунинг учун мутант ҳужайралар сони ҳам жуда катта бўлади: ҳар бир пайтда бундай ҳужайралар сони миллионлар билан ўлчаниши мумкин. Нормал функцияларни адо этиб бора олмайдиган мутант ҳужайраларнинг кўпайиб бориши организм учун зарарли бўлиб қолиши мумкин эди. Ҳужайра иммунитетининг таъсири ҳам шуларга қаратилган. Организм ҳужайра таркибининг доимо бир хилда сақланиб туриши устидан шу усул билан иммунологик назорат олиб борилади. Иммунологик назорат мутант ҳужайралар пайдо бўлишига қарши мудофаанинг гўёки иккинчи истеҳкоми бўлиб хизмаг қилади (мудофаанинг биринчи истеҳкомини ДНК репарацияси системалари ташкил этади).

ИРСИЙ КАСАЛЛИКЛАР

Оқсилларнинг аллел вариантлари функционал хусусиятлари жиҳатидан бир-биридан фарқ қиладиган бўлиши мумкин. Масалан, кислороод ташиш вазифасини HbS HbA га қараганда ёмонроқ бажаради. Оқсил функцияси анчагина издан чиққан бўлса, у ҳолда «ёмон» аллел ирсий касаллик (ирсий протейнопатия) тариқасида маълум беради. Келиб чиқиш механизмига қараб ирсий касалликларни икки гурппага ажратиш мумкин. Ирсий касаллик мазкур индивидни етиштириб чиқарган гаметалар ёки зиготада бўлиб ўтган мутациялар натижасида пайдо бўлиши мумкин. Бу ирсий касалликларнинг биринчи гурппаси бирламчи мутациялардир. Бирламчи мутация балоғат ёшигача ўлимга олиб бормайдиган бўлса, у вақтда мутант аллел кейинги авлодларга ўтиши ва яна касаллик тариқасида намоён бўлиши мумкин. Бу ирсий касалликларнинг иккинчи гурппаси.

Бирламчи ген мутацияси натижасида мазкур локус бўйича гетерозиготлик юзага келади, чунки диплоид ҳужайра иккита гомологик локусининг бирийўла зарарланиш эҳтимоли кам. Гетерозигот ҳолатда «ёмон» аллел аксари касаллик тариқасида намоён бўлмайди ёки яшаш қобилиятини унча пасайтирмайдиган касаллик сабаби бўлади. Шу муносабат билан бундай аллеллар популяцияда сақланиб қолиши ва тарқалиб бориши мумкин. Вужудида гетерозигот ҳолатдаги мутант аллели бўлган ота-оналардан худди шу аллели гомозигот бўлган болалар туғилиши мумкин: бу ҳолда аксари оғир бўладиган касаллик юзага келади.

Уроқсимон ҳужайрали анемияга яна қайтайлик. SS гомозиготалар қонида фақат HbS бўлади. HbS ли эритроцитлар HbA ли эритроцитларга қараганда камроқ турғун бўлганлиги учун бундай гомозиготаларда эритроцитлар кўпроқ тезлик билан парчаланиб, анемия бошланади. Уроқсимон ҳужайрали анемия умуман дармонсизлик, ривожланишда орқада қолиш, бадан сарғайиши билан намоён бўлади; касаллар одатда ёш гўдаклик чоғида ўлиб кетади. Хўш, айрим индивидлар учун зарарли бўлган ана шундай аллел танлаш йўли билан йўқолиб кетмасдан, қай тарққа популяцияда сақланиб қолади? Гап шундаки, умуман популяция учун уни зарарли деб бўлмайди. AS-гетерозиготалар эритроцитларида HbA ҳам, HbS ҳам бўлади; улар амалда соғлом бўлишади ёки уларда касалликнинг билинар-билинамас аломатлари топилади. Иккинчи томондан, гетерозиготалар эритроцитларида безгак плазмодийлари ёмонроқ ривожланади, шунга кўра гетерозиготалар безгак билан оғирмайди ёки бу касалликни енгил ўтказди. Ана шунинг учун ҳам безгак тарқалган жойларда S аллел кўп — 35 фоизгача борадиган ҳолларда учрайди. Шундай қилиб, мутация натижасида қачонлардир юзага келиб қолган уроқсимон ҳужайралилик гени одамлардан бир қисмининг (гомозиготаларнинг) уроқсимон ҳужайрали анемиядан ўлиб кетишига (йил сари миллионгача болаларнинг ўлиб кетишига) олиб келади, лекин танлаш жараёнида безгак плазмодийси муҳим омил бўлган муҳитга популяция умуман мосланиб олади. Безгак тугатилганидан кейин S аллел одамлар генофондидан барҳам топиб кета бошлайди.

Ирсий касалликнинг оғирлиги мутант оқсил функциясининг нормал оқсил функциясига қараганда нечоғлиқ зарарланганига боғлиқ бўлади. Масалан, HbC ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$) ўз хоссалари жиҳатидан HbA дан кам фарқ қилади; ҳаттоки, SS гомозиготалар ҳам амалда соғлом ёки енгил формадаги анемиялар билан оғирган бўлади. Касалликнинг оғирлиги мазкур оқсил адо этиб борадиган функциянинг нечоғлиқ муҳимлигига ҳам боғлиқ, албатта. Алоҳида олинган ҳар бир ирсий касаллик унча кўп учрайвермайди, лекин ирсий касалликлар умуман олганда анча кўп учрайди ва 2—4 фоизга етиб қолади. Ҳозирги вақтда 1500 тага яқин ҳар хил ирсий касалликлар маълум; шулардан кўпчилигининг биохимиявий табиати номаълум бўлиб қолмоқда.

Юқорида наслдан-наслга ўтиб бориши табиатан яққол касал-

ликлар устида гапириб ўтилди. Булардан ташқари, баъзи касалликларга, жумладан, атеросклероз, қандли диабет, подагра, меъда яраси, шизофрения, эпилепсия сингари кўп учраб турадиган касалликларга ирсий (оилавий) мойиллик ҳам бўлади. Ирсий жиҳатнинг бундай ҳолларда ҳам оқсиллар полиморфизмига боғлиқ эканлигига шубҳа қилиш қийин, лекин бу хилдаги мойилликнинг қайси бир оқсиллар ва аллел формалар туфайли юзага келиши номаълум бўлиб қолмоқда.

Ирсий касалликлар билан муҳит омиллари туфайли юзага келадиган касалликлар ўртасида кескин чегара йўқ. Масалан, S гемоглобиннинг наслдан-наслга ўтишида анемия пайдо бўлиши муҳитга боғлиқ эмас; 59-расмдаги 1 устунча ана шундай касалликларга тўғри келади. Иккинчи томондан, шикастланиш, захарланиш туфайли юзага келадиган касалликлар, инфекциян касалликлар ва бошқалар ирсиятга кам боғлиқ бўлади — буларга 59-расмдаги 7 устунча тўғри келади. Бу ўринда сўз муҳитнинг шикастлантирувчи агентларига берилувчанлик тўғрисида бормоқда. Лекин кейинчалик касалликнинг қай тариқа авж олиб бориши ҳаммиша генотипнинг ўз хусусиятларига боғлиқ бўлади. Масалан, жароҳатлар баъзи одамларда тезроқ, бошқаларда секинроқ битади.



59-расм. Касалликлар пайдо бўлишида ирсият ҳамда муҳит омилларининг аҳамияти.

Хоҳ ирсий касалликлар бўлсин, хоҳ муҳит омиллари пайдо қилган касалликлар бўлсин, буларнинг жуда бориб турган формалари ўртасида узлуксиз оралик формаларини қатори бўлади.

α_1 -Антитрипсин етишмаслигига алоқадор ўпка эмфиземаси ана шундай оралик формага мисол бўлиши мумкин. Қон зардобиди бўладиган α_1 -антитрипсин оқсили баъзи протеолитик ферментлар ингибиторидир. Унинг функциялари гарчи аниқ маълум бўлмасида, бу оқсил яллиғланиш реакциясининг идора этилишида иштирок этса, ажаб эмас. Мана шу оқсил баъзи аллел вариантларининг ингибитор-

лик хусусияти суёт бўлади. Ана шу аллеллари жиҳатидан гомозигот индивидлар ўпка эмфиземасига мойил бўлишади, бу касаллик уларда одатда 40—50 яшарлик маҳалда авж олади. Агар шу кишилар таъсирлантирувчи моддаларни нафасга оладиган бўлса (корхона ёки турмушда ифлос ҳавони, тамаки тутунини), у ҳолда эмфизема эртароқ авж олади. Буни ҳам қўяверинг, шундай шароитларда эмфизема ушбу аллели жиҳатидан гетерозиготаларда ҳам пайдо бўлади, ҳолбуки, тоза ҳаво шароитларида яшаганида булар соғлом бўлиб қолаверади.

Шундай қилиб, «ёмон» аллел яширин ҳолатда, пинҳон бўлиб туриши мумкин, у фақат муайян шароитлардагина маълум беради. Бу нарса баъзи дори моддаларни кўтара олмаслик ҳоллари-

да айниқса яққол намоён бўлади. Қон плазмасида ҳар хил холинэстераза аллеломорфлари бўлган одамларнинг дитилинга кўрсатадиган реакциясини кўздан кечириб чиқайлик. Бу фермент нерв тўқимасининг ацетил холинэстеразасига ўхшайди-ю (XXII боб), лекин субстратга анча кенг доирада специфик бўлиши билан фарқ қилади: у наинки ацетилхолинни, балки бошқа баъзи эфирларни, жумладан, дитилинни ҳам гидролизлайди (II бобга қаралсин). Дитилиннинг баъзи хирургик операциялар ва эндоскопик текширишлар маҳалида, масалан, бронхоскопия пайтида миорелаксанти тартиқасида ишлатилишини эслатиб ўтамиз. Дитилин одатдаги дозаларда ишлатилганида одатда қисқа муддат — бир неча минут таъсир кўрсатади. Бу шунга боғлиқки, плазмадаги холинэстераза таъсирида у тез парчаланиб кетади. Лекин камдан-кам ҳолларда (тахминан 2000 та касалнинг биттасида) мускуллар фалажи неча соатлаб давом этади: касалнинг ҳаётини қутқариб қолиш учун шу вақтнинг бошидан охиригача унга сунъий йўл билан нафас бериб боришга тўғри келади. Мана шундай кишиларнинг қон плазмасидаги холинэстераза активлиги одатдагига қараганда анча паст бўлиши маълум бўлди; бундай одамларнинг қариндош-уруғларида ҳам шу фермент камроқ актив бўлиб чиқади. Модомики, шундай экан, бу ферментнинг аллел формалари бор; булар активлиги жиҳатидангина эмас, балки бошқа хоссалари, жумладан, электрофоретик ҳаракатчанлиги жиҳатидан ҳам бир-биридан фарқ қилади. Қон плазмасидаги холинэстераза активлиги кам бўладиган одамлар доимо соғ-саломағ юрaveraди, аллел гени уларга дитилин юборилгандагина ўз қорини билдиради.

Дитилинни кўтара олмаслик рўйирост ифодаланган ярсий камчилик оқибатидир. Шу нуқтаи назардан олганда организмга дитилин юборилганидан кейин бошланадиган касалликни 59-расмининг 1 устунчасига қўйиш мумкин бўлур эди. Иккинчи томондан, кўтара олмасликдан иборат бу касаллик муҳит омили — дитилин таъсир қилган маҳалдагина юзага чиқади, демак, уни 7 устунчада турган касалликлар тоифасига киритиш мумкин. Умуман олганда дитилинни кўтара олмаслик генетик камчилик билан ташқи омилга бирдек боғлиқдир, шунинг учун уни 59-расмдаги 4 устунча касалликлари гуруҳига киритиш тўғрироқ бўлади. Баъзи озик моддаларни кўтара олмаслик тартиқасида намоён бўладиган генетик камчиликлар катта аҳамиятга эга, чунки озик моддаларни, дори-дармонларга қарши ўлароқ, одамларнинг ҳаммаси ва доимо истемол қилаверади.

Катта ёшдаги баъзи одамларда доимо лактозани кўтара олмаслик кузатилади: сут ва сут маҳсулотлари бундай кишилар ичагида ел тўпланиб қорин оғриб туришига ва ич суришига сабаб бўлади. Лактозани кўтара олмаслик ичакда лактаза ферменти бўлмаслигига боғлиқдир.

Лактаза чақалоқ болалар ичагида бўлади ва кўкрак сути лактозасини глюкоза билан галактозага парчалаб, унинг сингишини таъминлаб беради. Болани эмизиб боқишга барҳам берилади-

ган вақтга келиб ёки бундан сал кейинроқ ичакдаги лактаза активлиги сезиларли даражада пасаяди, баъзи болаларда эса бутунлай йўқолиб кетади. Европа халқларида катта ёшли одамларнинг тахминан 15 фоизда ва Шарқ халқлари, негрлар, Америка ҳиндуларининг тахминан 80 фоизда лактаза бўлмайди. Лактазани кўтара олмаслик оддий доминант белги тариқасида наслдан-наслга ўтиб боради. Бу генетик камчилик лактаза генининг зарарланишига боғлиқ бўлмайди, чунки эмадиган болалик даврида бу фермент синтезланиб туради. Афтидан, онтогенез давомида лактаза генини ишга тушириш ва ишдан тўхтатишда иштирок этадиган қандайдир бирор оқсилнинг аллеломорфлари бор. Инсон суддор молни урчитишни ўрганиб олган пайтдан бошлабгина сўннинг катта ёшли одамлар учун одатдаги озиқ бўлиб қолганини айтиб ўтамиз; катта ёшли одамларда лактазанинг сақланиб қолишини таъминлаб берадиган аллелнинг популяцияларда тарқалиши худди ана шу вақтдан бошланган бўлиши мумкин.

Дори-дармонлар ёки озиқ моддаларни кўтара олмаслик хусусида бу ўринда кўриб чиқилган мисоллар касалликларга ирсий мойиллик билан битта тоифадаги ҳодисалар группасига киради. Худди шунингдек, озиқ-овқат камчил бўладиган даврларда (уруш вақтлари, карточка системаси жорий этилган пайтлар ва бошқаларда) диабет билан атеросклероз камроқ учрайди ва озиқ-овқат мўлроқ бўлиб қолиши билан бу касалликлар ҳам кўпаяди. Афтидан, баъзи одамларда бўладиган бир хил аллел оқсилларнинг функцияси озиқ-овқат мўл-кўл бўладиган шароитларда етишмай қолади, худди шу нарса моддалар алмашинуви бузилишига ва бошқа касалликлар пайдо бўлишига олиб келади.

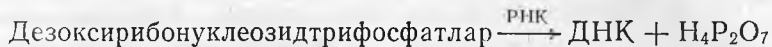
ГЕН ИНЖЕНЕРИЯСИ

Биохимиянинг сўнги ўн йилликларда қўлга киритган ютуқлари организм генотипини, демак, генотипик белгиларини ҳам ўзгартириш мақсадида генлар билан турли амалларни бажаришга имкон берувчи методларни ишлаб чиқишга олиб келди. Ана шу йўналишдаги тадқиқотлар ген инженерияси деб аталадиган бўлди. Бундай тадқиқотларнинг асосий мақсади битта организмдан олинган генларни иккинчи организм геномига тўғридан-тўғри кўчириб ўтқазини йўли билан янги фенотиплар яратиш, шунингдек, бу метод билан геномнинг ирсий нуқсонларини тузатиш, яъни ирсий касалликларга даво қилишдир. Ген инженериясининг дастлабки ютуқлари одам учун фойдали маҳсулотлари, жумладан, дори моддалар синтезлаб берадиган янги микроорганизм формаларини яратиш билан боғлангандир.

Генни кўчириб ўтқазини иши қўйидагиларни ўз ичига олади: 1) генни олиш; 2) рекомбинант (дурагай) ДНК олиш; 3) рекомбинант ДНК ни ҳужайрага киритиш; 4) рекомбинант ДНК (рекомбинант ҳужайралар) ни клонлаш (кўпайтириш).

Генни олиш. Оқсилнинг бирламчи структураси ва биологик коддан келиб чиқиб, шу оқсил генидаги нуклеотидлар таркибини билиб олиш, кейин эса химиявий йўл билан генни синтезлаш мум-

кин. Мана шу усул билан узунлиги йигирматача кодонга борадиган кичикроқ генларни олиш мумкин. Хужайра геномидан тайёр генни ажратиб олиш янада қийин, вазифа: бу шунга боғлиқки, ҳар бир ген улушига бутун геномнинг кичик бир қисмигина тўғри келади ва бундан ташқари, кўпгина генлар интронлар билан бўлақларга бўлинган бўлади. Тескари транскриптаза ёрдамида генлар олишнинг машаққатлари ҳаммадан кўра камроқ. Таркибида РНК бўладиган баъзи вируслар зарраларида ана шундай фермент бор: бундай вирусларда генетик ахборот ДНК да сақланмасдан, балки РНК да сақланади (IV бобга қаралсин). Тескари транскриптаза матрица тариқасида РНК дан фойдаланиб ДНК синтезини катализлайди:



Шу фермент билан *in vitro* даги реакцияда инкубацион аралашмага муайян бир мРНК (масалан, интерферон мРНК си) қўшилса, мана шу мРНК га комплементар ген синтезланади, бу генда тегишли оқсил (масалан, интерферон) структураси кодланган бўлади.

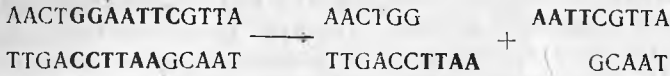
Турли хужайра мРНК ларининг мураккаб аралашмасидан талайгина индивидуал мРНК ажратиб олиш ва булардан генлар синтези учун фойдаланиш мумкин.

Рекомбинат ДНК ни олиш. Генни хужайрага шундай қилиб жойлаш керакки, токи у хужайра нуклеазалари таъсирида парчаланиб кетмасдан, балки хужайра геномида тегишли жой оладиган (унга интеграцияланиб қоладиган) бўлсин. Бунинг учун генни *in vitro* ўтказгич (*вектор*) ролини бажарувчи маълум ДНК билан қўшилади. Вектор тариқасида кўпинча плазмидалардан — ДНК нинг бир нечта генлари бўлган кичикроқ ҳалқали молекулаларида фойдаланилади. Ген инженериясига доир тадқиқотларда одатда, ичак таёқчаси *E. coli* дан фойдаланилади. Бу бактерия геноми мембранага бириккан битта хромосома (ДНК молекуласи) ва цитозолда «қалқиб юрадиган» плазмидалардан иборат. Плазида, асосий ДНК молекуласидан тахминан минг барабар кичик бўлади. Хужайрада бир нечта ҳар хил плазида бўлиши мумкин, уларнинг ҳар бири кўп миқдордаги (неча юзтага борадиган) нусхалардан иборат бўла олади. Плазмидалар репликацияси асосий генетик материал репликациясидан мустақил ҳолда боради. Баъзи плазмидалар хромосомага ўрнашиб олиши ва ундан яна ажралиб чиқиши мумкин. Хужайралар конъюгацияси пайтида плазмидалар битта бактерия хужайрасидан иккинчисига ўта, олади.

Рекомбинант ДНК олиш учун плазмидаларни *E. coli* дан ажратиб олиб, улардан ҳалқали ДНК молекуласининг бир қисми чиқариб ташланади. Бунинг учун рестрикрицион эндонуклеазалар (рестриктазалар) қўлланилади. Рестриктазаларнинг субстратга спецификлиги шунда намоён бўладики, уларнинг ҳар бири муайян бир нуклеотид тартибини таниб олади. Масалан, *EcoRI* рестриктаза

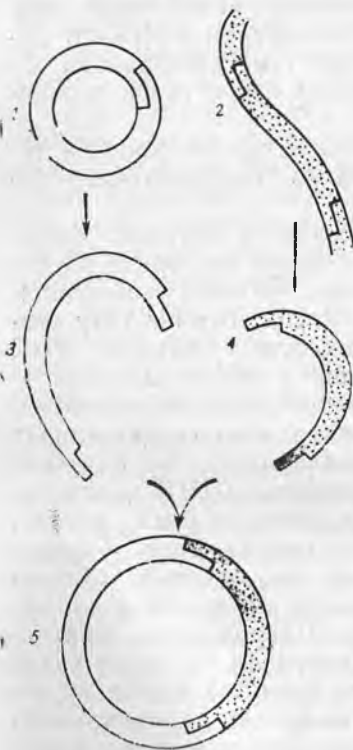
GAATTC
CTTAAG

тартибини таниб олади ва G ҳамда A нуклеотидлари ўртасидаги боғни гидролизлайди:



Бу ўринда ДНК занжирларининг рестриктаза таниб оладиган тартиблари алоҳида қилиб, гидролизга учрайдиган жойлари эса тик стрелкалар билан ажратиб кўрсатилган.

Ҳар хил спецификликка эга бўлган рестриктазадан фойдаланиб ДНК ни керакли жойидан узиш мумкин. ДНК молекуласининг комплементар занжирлари турли жойлардан кесиб олинади, натижада, занжирларнинг уларга комплементар полинуклеотидларни бириктира оладиган «ёпишқоқ» учлари — туташмай турган қисмлари ҳосил бўлади. Кўчириб ўтқазиб учун танлаб олинган генда ҳам рестриктазаланган плазмиданинг ёпишқоқ учларига комплементар ёпишқоқ учлар ҳосил қилинади. Энди ген билан плазида қўшилидиган бўлса, улар ёпишқоқ учлари билан бир-бирига бирикиб қолади (60-расм). Сўнгра лигаза ферменти ёрдамида иккала молекуланинг учки нуклеотидлари ўртасида фосфодиэфир боғи ҳосил қилинади ва яна ҳалқали ДНК молекуласи олинади, лекин энди унда кўчириб ўтқазиб учун танлаб олинган плазида ДНК си нинг қисми ўрнига ген бўлади. Ана шу рекомбинант ДНК ёки рекомбинант плазмидадир.



60-расм. Рекомбинат ДНК олиш:

плазида /1/ ва кўчириб ўтқазибга мўлжалланган гени бор ДНК /2/; рестриктазалар билан кесилдиган жойлари синиқ чизиқ билан кўрсатилган. Рестриктазалар билан ишлов берилганидан кейин плазида ДНК си /3/ ва «учлари ёпишқоқ» ген /4/ ҳосил бўлади. Араштирилганда улар бирикиб, рекомбинат ДНК /5/ ҳосил қилади.

Рекомбинат ДНК ни клонлаш. Юқорида тасвирлаб ўтилган иш қийин бўлиб, жуда кам миқдордаги рекомбинант ДНК ни олишга имкон беради, холос. Клонлаш рекомбинант ДНК ни йиғиб, тўплаб бориш усулидир.

E. coli культурасига рекомбинант плазмидалар қўшилса, маълум шароитларда улар бактерия ҳужайраларига кириб ўрнашиб олади — рекомбинант бактериялар ҳосил бўлади. Ҳужайрада плазмидалар репликациялана бошлайди. Бактериялар кўпайганида ҳосил бўладиган бактерия ҳужайраларида ҳам шундай плазмидалар

мидалар бўлади. Энди бактерия массасидан етарли миқдорда рекомбинант ДНК ажратиб олиш мумкин бўлади.

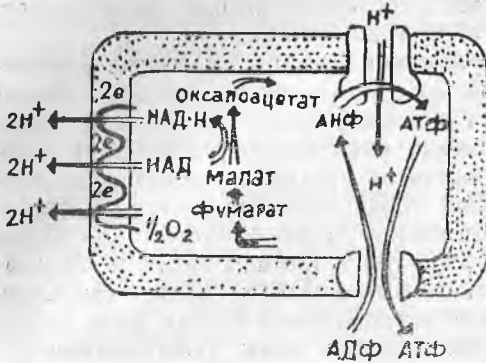
Рекомбинат микроорганизмларнинг амалий аҳамияти. Микроорганизмлар талайгина табиий маҳсулотларни sanoat йўли билан олиш учун жуда қулай объектдир: улар жуда тез кўпаяди (биомассаси атиги ярим соат давомида икки баравар кўпайиши мумкин), биомассасини ўстириб бориш ва ишлаш процессларини технологик жиҳатдан йўлга қўйиш осон, автоматлаштира бўлади. Ген инженерияси ривожланиши билан микроорганизмларни одамга керакли бошқа методлар билан олиш қийин бўлган моддаларни синтезлашга мажбур қилиш имконияти туғилди. Масалач, дори тариқасида ишлатиладиган интерферонни ё одам қони лейкоцитларидан ёки шу оқсилни синтезловчи одам ҳужайралари ўстириладиган культура суюқлигидан олинади. Бундай методлар жуда қиммат тушади ва етарли миқдорда интерферон олишга имкон бермайди.

Яқинда (1980 йили) одам интерферони генига эга бўлган рекомбинант плазмида олинди. Бу плазмида *E. coli* ҳужайраларига ўтказилди, шунда улар бактериянинг табиий штамлари синтезламайдиган оқсилни — интерферонни ишлаб чиқара бошлади. Ҳозирги вақтда сомостатин, соматотропин, инсулин деган одам гормонларини ва урокиназа деган одам ферментини синтезловчи микроорганизмлар ҳам ген инженерияси методлари билан яратилган. Мана шу оқсилларнинг ҳаммаси касалликларга даво қилишда ишлатилади. Рекомбинат микроорганизмлардан фойдаланиб, шундай дори-дармонларни sanoat йўли билан ишлаб чиқариш ҳозирча йўлга қўйилган эмас, лекин бундай ишлаб чиқаришни ташкил этишга киришилган, ҳозир.

Ген инженерияси ва ирсий касалликлар. Плазмидаларни бактерия ҳужайраларигагина эмас, балки эукариотлар ҳужайраларига ҳам жойлаш мумкин. Бунда плазмидалар ҳужайра геномига (хромосомаларига) ўрнашиб олиб, матрица тариқасида ишлаб бориши мумкин; демак, ҳужайрада плазмида генлари томонидан кодланган оқсиллар синтезланади. Ҳайвонлар устидаги тажрибаларда ана шундай натижалар олинган. Бу ген инженерияси методлари билан — беморда қайси ген зарарланган бўлса, шу генли рекомбинант ДНК ни тайёрлаш ва бемор геномига киритиш йўли билан ирсий касалликларга узил-кесил даво қилиш истиқболларини очиб беради.

2 қисм

МОДДАЛАР АЛМАШИНУВИ ВА ЭНЕРГИЯ



МОДДАЛАР АЛМАШИНУВИГА КИРИШ

Моддалар алмашинуви натижасида овқат билан бирга истеъмол қилинадиган моддалар ҳужайранинг ўз моддалари ҳамда структураларига айланади ва, бундан ташқари, организм ташқи иш бажариш учун энергия билан таъминланади. Организмнинг ўз-ўзини бунёдга келтириши, яъни структураларнинг тўхтовсиз янгиланиб туриши ва кўпайиши тирик организмлардаги моддалар алмашинувининг энг характерли хусусияти бўлиб, уни тирикмас табиатдаги моддалар алмашинувидан ажратиб туради.

Организмдан моддалар узлуксиз оқим бўлиб ўтиб туради ва бу оқимнинг тўхтаб қолиши ҳаёт тўхтади деган гап бўлади. Бироқ бундан моддалар алмашинуви фақат тирик мавжудотларга характерлидир деган хулоса келиб чиқмайди. Муҳит билан моддалар ҳамда энергияни алмаштириб турадиган системалар муҳит билан ёлғиз энергия алмаштириб борадиган ёпиқ системалардан фарқ қилиб, термодинамик очиқ системалар деб айтилади. Ичига руда ва бошқа таркибий қисмлар жойланиб, охирида чўян, шлак, газсимон маҳсулотлар ҳосил қилинадиган домна печи анчагина мураккаб тарзда моддалар алмашиниб борадиган тирикмас очиқ системага мисолдир.

Тирик организмлардаги моддалар алмашинуви организмга муҳитдан моддалар кириб туришини (озиқланиш ва нафас олиш натижасида), моддаларнинг организмда бир жойдан иккинчи жойга ўтиши ва ўзгаришини (оралиқ алмашинуви) ҳамда алмашинувининг охириги маҳсулотларини чиқариб ташлашни ўз ичига олади.

Моддалар алмашинувининг энг мураккаб қисми оралиқ алмашинувдир. У қуйидаги молекуляр жараёнларни ўз ичига олади:

1. Молекулаларнинг улар ковалент структуралари ўзгармасидан туриб ўзаро таъсир қилишини: протомерлардан олигомер оқсиллар ҳосил бўлиши; ҳужайра органеллалари, жумладан, мембраналарнинг ўз-ўзини йиғиши, бунёдга келтириш; қўшалок ДНК спирални ҳосил бўлиши; аминоксил-тРНК нинг мРНК ва рибосомаларга келиб бирикиши; аллостерик эффекторларнинг ферментлардаги регулятор марказларга келиб бирикиши; кислороднинг гемоглобинга бирикиши ва бошқаларни. Мана шу ўзаро таъсир-

ларнинг ҳаммаси физик-химиявий процесслардир. Шу нарса б химиянинг асосан ушбу тоифадаги ҳодисаларни ўрганадиган ҳасини сўнги пайтларда физик-химиявий биология деб аташга асос бўлди.

12. Молекулаларнинг улар ковалент структуралари ўзгариб қолиши билан тугалланадиган ўзаро таъсирлари, яъни асл химиявий процессларни. Айнан шу процесслар мажмуаси, одатда, метаболизм деб аталади (metabole—ўзгариш, айланиш деган сўздан олинган). Бизга энди маълум бўлганидек, организмдаги барча химиявий реакцияларни ферментлар катализлаб боради. Ферментатив реакция давомида физик-химиявий процесслар ҳам бўлиб туради, масалан, фермент билан субстрат ўртасида ковалентмас боғлар ҳосил бўлиши, конформациянинг ўзгариб туриши ва бошқалар шулар жумласидандир.

13. Моддаларни ташиб бериш, ўтказишни. Моддаларни организмда ташиб, етказиб беришнинг турли механизмлари ва маршрутлари бор.

а) Қон ва лимфа томирлари бўйлаб айланиб турган суюқлик билан ташиб, етказиб бериш. Бу механик жараён дир. Бироқ кўпгина моддаларни, худди $Hb \cdot O_2$ шаклида кислород ташилиши сингари, махсус юккаш (ташувчи, транспорт) оқсиллар билан бириккан шаклда ташиб, етказиб берилади. Қонда талайгина бирикмалар — гормонлар, витаминлар, липидлар, металл ионлари ва бошқаларни ташиб, етказиб берадиган транспорт оқсиллари, яъни юккаш оқсиллар бор. Транспорт оқсилнинг ташилиши керак бўлган модда билан комплекс ҳосил қилиши ва бу комплекснинг парчаланиши одатда моддаларнинг ковалент структураси ўзгаришига алоқадор бўлмаган физик-химиявий процесслар дир.

б) Мембрана орқали ўтказиб, ташиб бериш, бу ҳужайралар орасида ва ҳужайра ичида бўлиши мумкин. Ҳужайралараро ташиб беришнинг асосий шакллари қуйидагилар дир:

ичак эпителийси ҳужайралари ва капиллярлар деворлари мембраналари орқали ичакдан қонга ўтиш йўли;

турли органларнинг ҳужайралараро бўшлиқдан ўтиш йўли; малари орқали қон ва ҳужайраларо бўшлиқдан ўтиш йўли;

худди шу мембраналарнинг ўзи орқали ҳужайралараро модда ёки қонга ҳужайралардан ўтиш йўли;

буйрак коптокчаларидан қондан бирламчи сийдикка, буйрак каналчаларида эса, бирламчи сийдикдан қонга тегишли ҳужайраларнинг мембраналари орқали ўтиш йўли.

Ҳужайра ичида мембрана оша ташиб беришга ядродан цитоплазмага мРНК етказиб бериш мисол бўла олади. Мембрана оша ташиб беришга бошқа бир қанча мисоллар V ва VII бобларда батафсил кўздан кечириб ўтилган. Мембрана оша ташиб беришнинг оддий диффузия йўли билан юзага чиқадиغان хили ҳам, ташиб берувчилар иштироки билан борадиган хили ҳам физик-химиявий процесс дир.

Шундай қилиб, физик-химиявий ўзаро таъсирлар организмда молекулалар даражасида рўй бериб турадиган барча энг муҳим процессларнинг асосини ташкил этади:

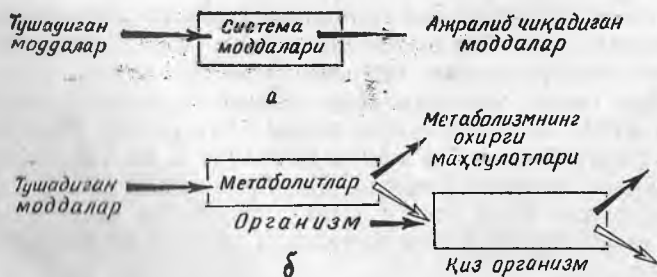
Комплементарлик (таниб олиш) га асосланган физик-химиявий ўзаро таъсирлар

Молекулалардан устуи структуралар ҳосил бўлиши, ҳужайралараро алоқалар	Молекулалар функционал активлигининг ўзгариши (ферментлар ва бошқа оқсиллар активлигини идора этиш, зарарсизлантириш, генлар таъсирини идора этиш)	Транспорт оқсиллари иштирокида моддаларни ташиш	Ферментнинг химиявий реакцияларни танлаб каталлаштириши	ДНК билан РНКнинг матрица тартиқасида ишлаб бориши
--	--	---	---	--

Физик-химиявий процессларнинг роли тўғрисидаги бундай тушунчалар биохимиянинг тахминан сўнгги 20 йил ичидаги тараққиёти натижаси ўлароқ пайдо бўлди; авваллари моддаларнинг организмларда қандай химиявий ўзгаришларга учрашини текшириш, яъни метаболизм биохимиянинг асосий предметини ташкил этар эди. Тирик организмларда бўлиб турадиган молекуляр физик-химиявий процессларнинг энг характерли хусусияти молекулаларни комплементар юзалар (бириктириш марказлари) ҳисобига бириктириб олишдир.

Организмлардаги моддалар алмашинуви натижаларининг бири уларнинг ўз-ўзини бунёдга келтириб туришидир. Ўз-ўзини бунёдга келтириш, қайтадан пайдо қилиш деганда ташқаридан келадиган моддаларни организмнинг ўз моддалари ва структураларига айлантириб, шунинг натижасида тўқималарнинг тинмай янгилашиб туриши, организмнинг ўсиши ва кўпайиши тушунилади (61-расм). Ҳаётнинг энг муҳим мезони ва тирик мавжудотлардаги моддалар алмашинувининг энг муҳим хусусияти айнан ўз-ўзини бунёдга келтириш, қайтадан пайдо қилиб туришдирки, бу нарса тирикмас очиқ системалардаги моддалар алмашинуви учун характерли эмас.

Организмга моддалар кириб туриши ва метаболизм маҳсулот-



61-расм. Тирикмас (а) ва тирик (б) очиқ системалардаги моддалар алмашинуви.

ларини чиқариб туриш иккаласи бир бўлиб, муҳит билан организм ўртасидаги моддалар алмашинувини ташкил этади. Одамдаги моддалар алмашинувининг шу томонини таърифлаб берадиган баъзи катталиклар 24-жадвалда келтирилган.

24 - ж а д в а л

Одамда бўлиб турадиган суткалик алмашинув (катталиклар яхлитланиб олиingan; танасининг массаси 70 кг атрофидаги катта ёшли одам)

Моддалар	Организмдаги миқдори, г	Суткада истеъмол қилиниши, г	Суткада чиқарилиши, г
O ₂	—	850	—
CO ₂	—	—	1000
Сув	42 000	2200	2600
Органик моддалар:			
оқсиллар	15 000	80	—
липидлар	10 000	100	—
углеводлар	700	400	—
нуклеин кислоталар	700	—	—
мочевина (сийдикчил)	—	—	30
Минерал тузлар	3 500	20	20
Ж а м и	71 900	3650	3650

Катта ёшли соғлом одам организми шу маънода муқим бир ҳолатда бўладики, унинг массаси ўзгармасдан сақланиб боради. Бу — истеъмол қилинадиган моддалар массаси худди шунча вақт ичида ажратиб чиқариладиган моддалар массасига тенг бўлади, деган маънони билдиради.

Одам танасидаги органик моддаларнинг умумий массаси тахминан 25 кг ни ташкил этади (шуларнинг ярмидан кўра кўпроғи оқсиллар улушига тўғри келишини айтиб ўтамиз). Ҳар куни овқат билан бирга истеъмол қилиб туриладиган органик моддалар тахминан 0,6 кг га тенг бўлади; демак, одам ўз танасида қанча бўлса худди шунча массадаги органик моддаларни 40—50 кун давомида истеъмол қилади.

Организмнинг ҳар бир ҳужайрасида унинг структура-функционал таркибий қисмлари тинмай парчаланиб туради ва шунинг ҳисобига аминокислоталар, моносахаридлар, ёғ кислоталари, нуклеотидлар ва бошқа моддалар ҳосил бўлиб боради. Булар овқатдан ҳосил бўладиган худди шундай моддалар билан аралашиб, организмнинг умумий метаболитлари фондини ташкил этади. Мана шу фонд икки йўналишда сарфланиб боради: бир қисмидан ҳужайранинг парчаланиб кетган структура-функционал таркибий қисмларини тиклаш, аслига келтириш учун фойдаланилади; иккинчи қисми моддалар алмашинувининг организмдан чиқариб юбориладиган охириги маҳсулотларига айланади. Моддалар алма-

шинувнинг охири маҳсулотларигача парчаланганида энергия ажралиб чиқади, бу энергия катта ёшли одамда суткасига 8000—12000 кЖ (2000—3000 ккал) га тенг бўлади. Организм ҳужайралари ҳар хил турдаги ишни бажариш учун, шунингдек тана температурасини доимий бир даражада сақлаб бориш учун шу энергиядан фойдаланади.

Организмдаги турли моддаларнинг миқдори билан уларнинг суткалик истеъмолининг катталиги ўртасида мувофиқлик йўқ. Масалан, оқсиллар учун миқдор /истеъмол нисбати тахминан 180 га барабар бўлса, углеводлар учун у 2 дан камдир, яъни оқсиллар билан углеводлар шу коэффиценти бўйича деярли юз карра фарқ қилади. Бу шунга боғлиқки, озиқ-овқатларда бўладиган углеводларнинг жуда кўпчилик қисмидан фақат энергия манбаи тариқасидагина фойдаланилади, углеводларнинг шу кўпчилик қисми ҳужайранинг структура-функционал таркибий қисмларига қўшилиш босқичини четлаб ўтиб, алмашинувнинг охири маҳсулотларигача парчаланadi. Бу гап ёғларга ҳам кўпгина даражада тааллуқлидир.

Озиқ моддалари, шунингдек одам танасини ҳам бунёдга келтирадиган элементларнинг асосий қисмини углерод, водород, кислород ва азот ташкил этади. Моддалар алмашинуви асосий охири маҳсулотлари — CO_2 , H_2O ҳамда мочевина $\text{H}_2\text{N} - \text{CO} - \text{NH}_2$ таркибига ҳам худди шу элементлар киради. Органик моддаларнинг водороди H_2O шаклида чиқариб ташланади, шу билан бирга организм сувни истеъмол қилганидан кўра кўпроқ чиқариб туради (24-жадвалга қаралсин): органик моддалар водороди билан нафасга олинadиган ҳаво кислородидан организмда сутка сари тахминан 400 г сув ҳосил бўлиб туради (метаболик сув). Органик моддаларнинг углероди билан кислороди CO_2 шаклида, азот эса мочевина шаклида чиқарилади.

Одам сийдик, ахлат, тер, нафасдан чиқариладиган ҳаво билан бирга бошқа кўпгина моддаларни ҳам чиқариб туради, лекин булар арзимас миқдорларда бўлади, шу туфайли буларнинг организм билан муҳит ўртасидаги умумий моддалар алмашинувига қўшадиган ҳиссаси катта эмас. Бироқ шундай моддаларни чиқариб туришнинг физиологик аҳамияти муҳим бўлиши мумкинлигини айтиб ўтмоқ керак. Масалан, гемнинг парчаланish маҳсулотларини ёки ёт бирикмалар, жумладан, дори-дармонлар метаболизми маҳсулотларини чиқариб ташлашнинг бузилиши моддалар алмашинуви ва организм функцияларида оғир ўзгаришлар юзата келишига сабаб бўлиши мумкин.

ОВҚАТЛАНИШ БИОХИМИЯСИ

Одам овқатда талайгина ҳам органик, ҳам минерал химиявий бирикмалар бўлади. Шуларнинг бир қисмидан организм ҳужайраларининг структура-функционал таркибий қисмларини тузиш ва энергия олиш учун фойдаланади — булар асл озиқ моддаларидир (25-жадвал). Овқатда организм учун кераксиз, баъзан эса

Катта ёшли одамнинг озиқ моддаларга бўлган ўртача эҳтиёжи

Озиқ моддалар	Суткалик эҳтиёжи	Озиқ моддалар	Суткалик эҳтиёжи
Углеводлар	400—500 г	Б и о т и н D (холекальциферол)	0,15—0,3 мг 0,04 мг
Ёғлар: кўп тўйинмаган ёғ кислоталар	80—100 г 3—6 г	P (рутинат)	25 мг
Оқсиллар	80—100 г	B9 (фолиат кислота)	0,1—0,5 мг
Аминокислоталар: триптофан глутаминат кислота ва бошқалар (ҳар бири)	1 г 16 г 2 дан 6 г гача	E: (токоферол) K (2-метил-3-фигил-1,4- нафтохинон)	2—6 мг 2 мг
Витаминлар:		Минерал моддалар: сув	~2 л
C (аскорбинат кислота)	70—100 мг	NaCl	~10 г
B1 (тиамин)	1,5—2,0 мг	кальций	0,8—1 г
B2 (рибофлавин)	2,0—2,5 мг	фосфор	1—1,5 г
PP (никотинат кислота)	15—25 мг	калий	2,5—5 г
B3 (пантотенат кислота)	5—10 мг	магний	0,3—0,5 г
A (ретинол)	1,5—2,5 мг	темир	15 мг
B6 (пиридоксин)	2—3 мг	рух	10—15 мг
B12 (кобаламин)	0,005— 0,080 мг	марганец	5—10 мг
		мис	2 мг
		молибден	0,5 мг
		селен	0,5 мг
		йод	0,1—0,2 мг

унга зарар ҳам қиладиган моддалар бўлади. Овқат органик моддаларининг жуда катта қисмини асосий озиқ моддалари — углеводлар, ёғлар, оқсиллар ташкил этади. Органик моддаларнинг бир қисми оз миқдорларда керак бўладиган *минор озиқ моддаларидир*. Буларга жумладан витаминлар киради.

Озиқ моддалари алиштирса бўладиган ва алиштириб бўлмайдиган хиллардан иборат бўлиши мумкин. Алиштирса бўладиганлари организмда бошқа моддалардан юзага келиши мумкин бўлган моддалардир. Масалан, ёғлар углеводлардан, углеводлар аминокислоталардан ҳосил бўлиши мумкин, баъзи аминокислоталар бошқа аминокислоталардан ёки углеводлардан ҳосил бўлади. Алиштириб бўлмайдиган озиқ моддалари бошқа моддалардан синтезланмайди ва шу сабабдан овқатда тайёр ҳолда бўлиши керак.

Асосий озиқ моддаларининг кўпчилик қисми полимерлардир. Меъда-ичак йўлида улар гидролазалар синфига мансуб фермент-

лар иштирокида мономерларга гидролизланади: овқат ҳазми аслини айтганда ана шундан иборат. Ҳазм процессида моддаларнинг турли-туманлиги камайиб боради: тузилиши ҳар хил бўлган сонсиз-саноқсиз оқсиллар, полисахаридлар, ёғлардан 20 хил аминокислота, кичик бир сондаги моносахаридлар (асосан глюкоза, галактоза), глицерин, ёғ кислоталари (асосан олеинат, стеаринат, пальмитинат кислоталар) ҳосил бўлади. Паст молекулали моддалар бўлмиш мономерлар ичак эпителийси ҳужайра мембраналари орқали анча осон ўтади (полимерлар амалда сўрилмайди). Мономерлар қон билан барча орган ва тўқималарга етиб боради ва ҳужайралар томонидан сарфланади.

АЛИШТИРИБ БЎЛМАЙДИГАН АМИНОКИСЛОТАЛАР

Овқат ҳазми натижасида ҳосил бўладиган мономер моддаларнинг кўпчилиги алиштирса бўладиган моддалардир. Масалан, одам ҳужайралари ўзига зарур бўладиган ҳар қандай моносахаридни синтезлай олади. Бироқ мономерлар орасида алиштириб бўлмайдиганлари ҳам бор. Жумладан, баъзи аминокислоталар алиштириб бўлмайдиган аминокислоталардир. Оқсиллар таркибига кирадиган аминокислоталарни қуйидаги группаларга бўлиш мумкин:

1. Алиштириб бўлмайдиганлари

Валин
Лейцин
Изолейцин
Треонин
Метионин
Фенилаланин
Триптофан
Лизин

2. Қисман алиштирса бўладиганлари

Гистидин
Аргинин
3. Шартли равишда алиштирса бўладиганлари
Цистеин
Тирозин

4. Алиштирса бўладиганлари

Аланин
Аспарагинат кислота
Аспарагин
Глутаминат кислота
Глутамин
Пролин
Глицин
Серин

Алиштирса бўлаверадиган аминокислоталар овқатда бўлмаса, бу ҳолда ҳужайралар шундай аминокислоталарни бошқа моддалардан синтезлайди ва оқсиллар синтези учун зарур бўлган аминокислоталар тўплами шу йўл билан бут сақланиб боради. Борди-ю, алиштириб бўлмайдиган аминокислоталардан лоақал биттаси бўлмай қолса, у ҳолда оқсиллар синтези тўхтаб қолади. Сабаби шуки, жуда кўпчилик оқсиллар таркибига 20 та аминокислотанинг ҳаммаси киреди; бу деган гап шулардан лоақал биттаси бўлмаса, оқсиллар синтезланиши мумкин эмас.

Қисман алиштирса бўладиган аминокислоталар организмда синтезланади, лекин синтез тезлиги, айниқса болаларда, бутун эҳтиёжни қондириш учун етарли бўлмайди. Шартли равишда алиштирса бўладиган аминокислоталар алиштириб бўлмайдиган аминокислоталардан: цистеин — метиониндан, тирозин — фенил-

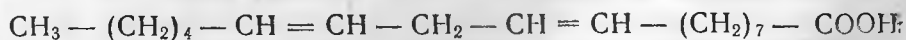
аланиндан синтезланиши мумкин (XI бобга қаралсин). Бошқача айтганда, цистеин ва тирозин — овқат билан метионин ва фенилаланин етарлича кириб турадиган шароитларда алиштирса бўладиган аминокислоталардир.

Қандай бўлмасин бирор хилдаги оқсилнинг озиқлик қиммати таркибидаги алиштириб бўлмайдиган аминокислоталарининг миқдорига боғлиқ. Оқсилда алиштириб бўлмайдиган аминокислоталарнинг ҳаммаси одам учун зарур нисбатларда бор бўлса, у ҳолда бундай оқсилнинг озиқлик қиммати юқори бўлади. Ҳайвонларнинг кўпгина оқсиллари ана шу талабга жавоб беради. Ўсимликлар оқсиллари таркибида алиштириб бўлмайдиган аминокислоталар, одатда лизин, метионин ва триптофан етарли миқдорда бўлмайди, шу нарса бундай оқсилларнинг озиқлик қимматиини пасайтиради.

Оқсилга ёлчимаслик (оқсил етишмовчилиги, танқислиги). Иқтисодий жиҳатдан суст ривожланган мамлакатларда овқатнинг асосий қисмини ўсимлик маҳсулотлари ташкил этади. Буларда оқсиллар, асосан оқсиллардаги алиштириб бўлмайдиган аминокислоталар миқдори гўшт маҳсулотларидагига қараганда кам бўлади. Шунинг натижасида оқсилга ёлчимаслик, оқсил етишмовчилиги бошланади, бундай ҳодиса болалик чоғларида айниқса оғир бўлади. Болаларда оқсил етишмовчилик туфайли юзага келдиган касаллик *квашиноркор* деб ном олган. Африкали элатлардан бирининг тилида бу сўз «тилларанг (қизил) бола» деган маънони билдиради: шу касалликнинг белгиларидан бири негр болалари бадан териси билан сочларининг ранги қизил тусли бўлиб қолишидир. Квашиноркорда бўй ўсишдан қолиб, камқонлик бошланади, жигар ва буйраклар зарарланади. Ҳазм ширалари секретцияси, демак, оқсилларнинг ҳазм бўлиши ҳам издан чиқади, бу эса оқсил етишмовчилигини тагин ҳам кучайтиради. Квашиноркор жаҳоннинг суст ривожланган районларида болалар ўлимининг асосий сабабларидан биридир. Бу касаллик аксари ўсимликлардан иборат овқатда лизин кам миқдорда бўлишининг оқибатидир. Бемор болаларга ўз вақтида гўшт ва сутли овқат бериб бориладиган бўлса, бу касаллик аломатлари йўқолиб кетади.

АЛИШТИРИБ БЎЛМАЙДИГАН ЁҒ КИСЛОТАЛАРИ

Одамга зарур ёғ кислоталарининг кўпчилиги организмда углеводлардан синтезланиши мумкин. Алиштириб бўлмайдиган овқат ёмиллари жумласига линолат кислота киради:



Бу тўйинмаган ёғ кислотаси одам организмда арахидонат кислота ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади, арахидонат кислота ўз навбатида простагландинлар — маҳаллий таъсир кўрсатадиган бир группа гормонлар синтези учун зарурдир (XVII бобга қаралсин). Чамаси, линоленат кислота ҳам алиштириб бўлмайдиган ёғ

кислотасидир. Алиштириб бўлмайдиган ёғ кислоталарининг, жумладан, липоленат кислотанинг овқатдаги асосий манбалари ўсимлик мойларидир.

ВИТАМИНЛАР

Витаминлар алиштириб бўлмайдиган овқат омилларининг энг муҳим группасидир. Тўқималардаги витаминлар концентрацияси ва уларга бўлган суткалик эҳтиёж катта эмас, лекин организмга витаминлар етарли миқдорда кириб турмаса, характерли ва хавфли патологик ўзгаришлар рўй беради. Витаминлар бери-бери, чинга (лавша) ва бошқалар сингари касалликларни ўрганишда кашф этилган, бундай касалликларнинг витаминлар етишмовчилиги орқасида пайдо бўлиши ҳозир маълум. Академик В. А. Энтельгардт таъбири билан айтганда, витаминлар ўзини организмда борлиги билан эмас, балки йўқ бўлиб қолгани билан маълум қилиб қўйган.

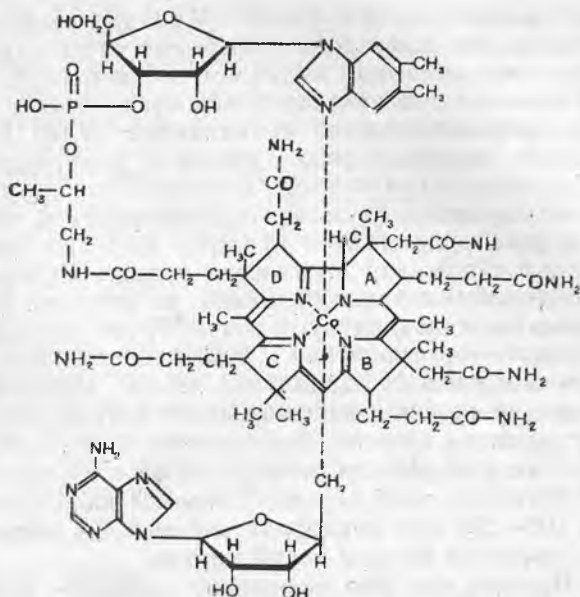
Витамин В₁₂ етишмовчилги. Мана бундай бир мисолни кўриб чиқайлик. В. деган 50 яшар бемор иштаҳаси йўқолиб, ўзи озиб кетгани, дармони қуриб, меъда соҳаси огриётганидан нолиб клиникага келган. Лаборатория текширишлари натижасида қуйидаги нормадан ташқари ўзгаришлар топилган:

қондаги эритроцитлар $1,7 \cdot 10^{12}/л$ (норма $5 \cdot 10^{12}/л$);
суткалик меъда секрецияси 0,4 л (нормада суткасига 2,5 л);
меъда ширасидаги рН 7,0 (норма 1,5)

Бемор эритроцитлари одатдан ташқари шаклда ва катта бўлиб чиқди: диаметри 12—14 мкм эди (норма 7—8 мкм). Унга Аддисон—Бирмер касаллиги деб диагноз қўйилди.

Аддисон—Бирмер касаллиги (хавфли анемия, пернициоз анемия касаллиги) бундан 100 йилдан кўра кўпроқ илгари тасвирланган бўлиб, узоқ вақтгача бедаво дард деб ҳисоблаб келинди. Бу касалликдан соғайишнинг дастлабки ҳоллари 1926 йили, даво учун хом жигар қўлланиб кўрилган маҳалда қайд қилинди. Жигарда бўладиган ва шифобахш таъсир кўрсатадиган моддани дарҳол излаб топишга киришилди. Шу модда — витамин В₁₂ 1948 йили ажратиб олинди. Унинг жигардаги миқдори жуда кам — 1 г жигарга тахминан 1 мкг дан тўғри келади, яъни жигар оғирлигининг 1/1 000 000 қисмини ташкил этадиган бўлиб чиқди. Етти йил ўтганидан кейин витамин В₁₂ (кобаламин) нинг тузилиши аниқлаб олинди (62-расм).

Организмга витамин В₁₂ юбориладиган бўлса, хавфли анемия касаллигидан одам тез соғайиб кетади. Лекин бунда шу витаминни организмга юбориш усулининг аҳамияти борлиги маълум бўлиб қолди: бу витамин мускуллар орасига юборилганда анемияга шифо бўлиши, оғиздан ичилганида эса кор қилмаслиги аниқланди. Борди-ю, витамин В₁₂ ни меъда шираси билан бирга оғиздан ичиладиган бўлса, бунда ҳам одам шифо топиб кетади.



62-расм. Витамин В₁₂ (аденозилкобаламин).

Ана шундан меъда ширасида витамин В₁₂ ичилганида унинг сингиши учун зарур бўладиган аллақандай модда бор, деган фикр келиб чиқади. Мана шу модда (ички омил, Қасл омили) ҳозир ажратиб олинган: у соғлом одамларда меъда ҳужайраларида синтезланиб, меъда ширасига ажралиб чиқиб турадиган гликопротеин бўлиб чиқди. Ички омил витамин В₁₂ ни танлаб бириктириб олади (битта витамин молекуласи битта оқсил молекуласига бирикади); сўнгра, энди ичакда, бу комплекс энтероцитлар мембраналаридаги ўзига хос рецепторларга бирикади, шунда витамин уларнинг мембранаси орқали олиб ўтилади, яъни сўрилади.

Хавфли анемия касаллиги одатда гастрит асорати тариқасида, шунда ҳам меъда шираси ҳосил бўлиши кескин қамайиб кетадиган формаларининг асорати тариқасида пайдо бўлади. Меъда соҳасининг оғриб туриши, иштаҳа бўлмаслиги сингари симптомлар шунга боғлиқ. Бундай пайтларда меъдада ички омил бўлмайди ва, демак, витамин В₁₂ нинг сўрилиши ҳам мумкин эмас; овқатда бўладиган витамин ахлат билан бирга ташқарига чиқиб кетаверади. Анемия бошланиши бу энди тўқималарда витамин В₁₂ етишмаслигининг оқибатидир.

Витамин В₁₂ кофермент функцияларини бажаради. Одам организмида витамин В₁₂ (кобаламин) нинг иккита кофермент шакли: цитоплазмада метилкобаламин ва митохондрияларда дезоксиаденозилкобаламин бўлади. Метилкобаламинда кобальт атоми билан бириккан аденозил группаси ўрнига (62-расмга қаралсин) метил группа бор. Анемия бошланишида метилкобала-

мин етишмай қолиши асосий ролни ўйнайди, метилкобаламин трансметилланиш реакцияларида кофермент бўлиб хизмат қилади (бу тўғрида мукамалроқ маълумот олиш учун XI бобга қаралсин). Жумладан, нуклеотидлар билан нуклеин кислоталар синтези пайтида трансметилланиш реакциялари бўлиб ўтади. Шу муносабат билан метилкобаламин етишмай қолганида нуклеин кислоталар синтези издан чиқади. Бу нарса аввало ҳужайралар зўр бериб ўсиб борадиган (ҳужайра пролиферацияси жадал бўлиб турадиган) тўқималарда намоён бўлади. Қон яратувчи тўқима ҳам ана шундай тўқималар жумласига киради. Эритроцитар қаторга мансуб ҳужайраларнинг бўлиниши ва етилиши издан чиқади, ҳужайралар одатдагидан кўра катта бўлиб кетади, уларнинг талайгина қисми — эритроцитлар ўтмишдошларининг кўпгина қисми — кўмикнинг ўзидаёқ парчаланиб кетади, айланиб юрадиган қондаги эритроцитлар сони кескин камайиб кетади, эритроцитларнинг ўзи катталашган бўлади. Даво қилинмайдиган бўлса, бошқа тўқималарда ҳам ўзгаришлар бошланади ва касаллик беморнинг нобуд бўлиб кетишига олиб келади. Тахминан икки ҳафта давомида ҳар куни 100—200 мкг миқдорда витамин В₁₂ юбориб туриладиган бўлса, касаллик барҳам топиб кетади.

Витамин В₁₂ нинг яна бир кофермент шакли — дезоксиаденозилкобаламин — организмда углерод атомлари тоқ сонда бўладиган ёғ кислоталаридан, шунингдек, углерод занжири тармоқланиб кетган аминокислоталардан юзага келадиган метилмалонат кислота метаболизмида иштирок этади (бу тўғрида мукамалроқ маълумот олиш учун X бобга қаралсин). Витамин В₁₂ етишмай қолганида метилмалонат кислота организмда тўпланиб бориб, кўп миқдорда сийдик билан бирга чиқиб туради; унинг сийдикдаги миқдорини аниқлашдан хавфли анемия касаллиги диагностикаси учун фойдаланилади.

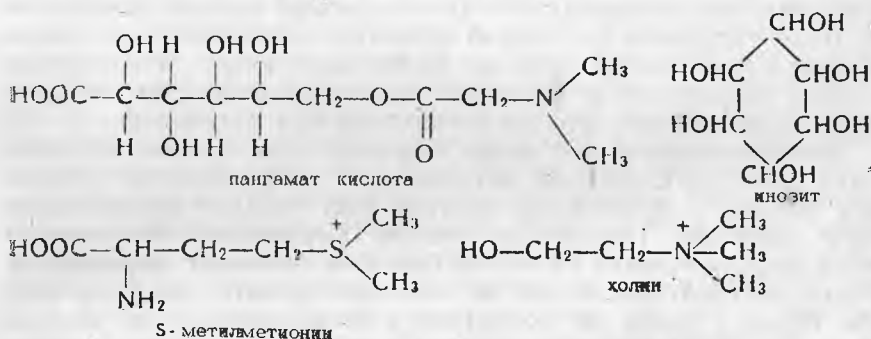
Метилмалонат кислота нерв тўқимаси учун захарлидир, шунга кўра даво қилинмайдиган бўлса, у орқа миянинг орқа томондаги ён устунлари дегенерацияга учраб, айнаб кетишига сабаб бўлади.

Табиатда витамин В₁₂ нинг бирдан-бир манбаи бошқа моддалардан шу витаминни синтезлайдиган микроорганизмлардир; бу витамин тупроқдан ўсимликларга ўтади, ўсимликлар билан эса ҳайвонлар организмга тушади. Одам учун асосий витамин В₁₂ манбаи ҳайвон маҳсулотларидан иборат овқатдир. Жигар бу витаминга ҳаммадан кўра бой — 100 г жигарда 100 мкг атрофида витамин бор; мол гўштидаги витамин миқдори 100 г гўштга тахминан 5 мкг дан тўғри келади. Одамнинг бу витаминга суткалик эҳтиёжи 2,5—5 мкг ни ташкил этади.

Витаминларнинг умумий таърифи. Витаминларнинг ўн бештага яқин хили маълум (25-жадвалга қаралсин). Эрувчанлигига қараб витаминлар икки гурпуга бўлинади: ёғда эрийдиган витаминлар (витамин А, D, E, K) ва сувда эрийдиган витаминлар (қолган ҳамма витаминлар). Витаминларнинг кўпчилиги коферментлар таркибига киради ва худди шу сабабдан организмга зарур бўлади. Витамин А табиатан фермент бўлиб ҳисобланмайдиган оқсил —

родопсин ёки кўрув пурпурининг кофактори бўлиб хизмат қилади; кўз тўр пардасида бўладиган шу оқсил ёруғлиқни идрок этишда қатнашади. **Витамин D** (аниқроғи унинг унуми — кальцитриол) кальций алмашинувини идора этади; таъсирининг механизмига кўра у алмашинув ҳамда организм функцияларини идора этувчи моддалар бўлмиш гормонларга кўпроқ ўхшаб кетади. **Витамин E** (токоферол) нинг моддалар алмашинувида қай тариқа иштирок этиши аниқ бўлмай қолиб келяпти. Ҳар бир витаминнинг функциялари дарсликнинг бошқа бўлимларида батафсилроқ кўздан кечириб ўтилади.

Бир гуруҳ моддалар борки, булар том маънода олганда, витаминлар қаторига кирмайди-ю (моддалар алмашинувидаги иштироки механизми жиҳатидан), лекин муайян шароитларда уларнинг етишмовчилигига хос ҳодисалар бошланиши жиҳатидан витаминларга ўхшаб кетади: **витаминсимон моддалар** деб ана шуларни айтилади. Бундай моддалар жумласига пангамат кислота (витамин B₁₅), **S-метилметионин** (витамин И), **инозит**, **холин** ва баъзи бошқа бирикмалар киради:



Овқатда алиштириб бўлмайдиган метионин аминокислотаси етарли миқдорда бўлмаса, чамаси, фақат ана шундай маҳалларда пангамат кислота билан S-метилметионинга эҳтиёж туғилади. Мана шу иккала моддада, худди метионинда бўлганидек, бир қанча бошқа бирикмалар синтези учун сарфланадиган метил группалари бор. S-Метилметионин меъда яра касаллигига даво қилишда яхши наф берадиган дори тариқасида ишлатилади.

Инозит билан холин мураккаб липидлар таркибига киради; холин, бундан ташқари, бошқа бирикмалар синтезида метил группалари манбаи бўлиб хизмат қилиши ҳам мумкин. Соғлом одам организмида бу иккала модда глюкоза (инозит) ёки серин ва метиониндан (холин) зарур миқдорларда синтезланиб туради.

Гиповитаминозлар. Организм тўқималаридаги витаминлар концентрацияси пасайиб қоладиган ҳолатлар гиповитаминозлар деб аталади. Улар овқатда витамин етишмаслиги ёки уларнинг меъда—ичак йўлида сўрилиши издан чиқиши туфайли пайдо бўлади.

Гиповитаминозлар клиник жиҳатдан жуда характерли тарзда намоён бўлиши мумкин: витамин В₁₂ етишмовчилигида хавфли анемия, витамин D етишмовчилигида рахит, витамин С етишмовчилигида лавша, витамин В₁ етишмовчилигида бери-бери пайдо бўлади ва ҳоказо. Гиповитаминозларнинг давоси организмга витаминлар юбориб туришдан иборат бўлади (овқат ёки дори препаратлари таркибида). Даво қилинмайдиган бўлса, гиповитаминоз кучайиб боравериб, муқаррар равишда ўлимга олиб келади.

Гиповитаминозларнинг аниқ-тайин ифодаланмаган қасаллик тариқасида намоён бўлувчи енгил формалари ҳаммадан кўра кўпроқ учрайди. Буларнинг сабаби, одатда, умуман овқатланишнинг издан чиқишидан иборат бўладики, бунда бирийўла кўпгина витаминлар етишмай қолади. Ана шу хилдаги гиповитаминозлар шахарлар аҳолисида қишда сабзавотлар етарли истеъмол қилинмаслиги ва узоқ сақланган маҳсулотларда витаминлар миқдори камайиб қолиши натижасида қиш охирида қолган кезларда кўпроқ учрайди.

Кўпгина витаминлар одам ичагида яшайдиган микроорганизмлар томонидан синтезланиб туради ва шуманба ҳисобига одам организмнинг витаминларга бўлган эҳтиёжи қисман қондирилади. Ичак флорасини сусайтириб қўядиган антибиотиклар, сульфаниламидлар ва бошқа дорилар билан даво қилиб борилаётган маҳалда гиповитаминоз бошланиб қолиши мумкин. Шу сабабдан бундай даво пайтида бирийўла витаминлар ҳам буюрилади.

Гиповитаминозларнинг ирсий шакллари ҳам бўлади. Юқорида айтиб ўтилгандек кўпчилик витаминлар коферментлар таркибига киради. Коферментлар синтези ҳам, худди организмдаги барча химиявий реакциялар сингари ферментлар иштирокида юзага чиқади. Қандай бўлмасин бирор витаминнинг коферментга айланишида иштирок этувчи ферментнинг ирсиятга алоқадор нуқсонли бўлса, у ҳолда шу кофермент етишмайдиган бўлиб қолади. Бу ҳодиса тўқималардаги витамин концентрацияси аини вақтда юқори бўлса-да, тегишли витамин етишмовчилиги (гиповитаминоз) тариқасида намоён бўлади.

Гипервитаминозлар. Витаминларни ортиқча миқдорда истеъмол қилиш моддалар алмушинуви ва организм функцияларининг издан чиқишига олиб келади, бу ўзгаришлар қисман витаминнинг моддалар алмашинувидаги специфик ролига боғлиқ бўлиб, қисман носпецифик заҳарланиш тусига киради. Гипервитаминозлар нисбатан кам учрайди, чунки тўқималардаги ортиқча витаминларни йўқотиб турадиган механизмлар бор, витаминлар кўп миқдорларда истеъмол қилинадиган бўлсагина хавфли бўлиши мумкин. Ёнда эрийдиган витаминлар, айниқса витамин А ва D бошқа витаминларга қараганда кўпроқ заҳарлидир. Масалан, Арктикага янги келиб, билмасдан оқ айиқ жигарини овқатга ишлатиб қўядиган кишиларда учрайдиган гипервитаминоз маълум (маҳаллий аҳоли оқ айиқ жигарини емайди): бироз миқдор жигар ейилдиган бўлса, одам боши оғриб, қусади, кўзи хира тортади ва ҳатто ўлиб қолиши мумкин. Бу—оқ айиқ жигарида витамин А кўп бў-

лишига боғлиқ: бир неча грамм миқдоридаги жигар одамнинг шу витаминга бўлган йиллик эҳтиёжини қондириши мумкин.

Витаминларнинг келиб чиқиши. Ўсимликларда улар тўқималарини ташкил этадиган ҳамма органик моддалар, жумладан, витаминлар (витамин В₁₂ бунга кирмайди), шунингдек барча аминокислоталар ҳам синтезланади (ўсимликлар учун алиштириб бўлмайдиган аминокислоталар йўқ). Кўпгина микроорганизмлар ҳам шу моддаларнинг ташқи манбаларига муҳтож бўлмайди. Ҳайвонлар организмига витаминлар ва алиштириб бўлмайдиган аминокислоталар асосан ўсимликлардан, ўтхўр ҳайвонларда бевосита ўсимликнинг ўзидан, йиртқич ҳайвонларда буларнинг ўтхўр ҳайвонлари билан овқатланиши натижасида ўсимликлардан кириб туради. Витамин В₁₂ ни фақат микроорганизмлар синтезлайди. Қавш қайтарувчи ҳайвонлар қатқоринида яшайдиган ва гўнгда ҳам кўпаяверадиган микроорганизмлар витамин В₁₂ ни айниқса фаоллик билан ҳосил қилиб боради: молхоналардан чиқадиган оқава сувларда витамин В₁₂ концентрацияси ҳайвонлар жигаридагига қараганда 1000 барабар юқори бўлиши мумкин.

Гетеротроп организмлар эволюциясида, бундай организмлар овқатида тайёр витаминлар ва аминокислоталар бўлади, шу моддалардан кўпчилигини синтезлаш учун ўз ферментларини ҳосил қилиб туриш зарурияти қолмаган, шунга кўра тегишли генлар ҳам йўқолиб кетган. Айни вақтда метаболик система соддалашиб, ҳужайра ресурслари тежалиб қолади. Шу билан бир вақтда организм бу моддаларнинг ташқи манбаларига муҳтож бўлиб қолади, бу моддалар алиштириб бўлмайдиган озиқ омилларига айланади. Алиштириб бўлмайдиган озиқ омилларининг хили ҳар хил турдаги ҳайвонлар учун турличадир. Масалан, аскорбинат кислота (витамин С) одам, маймунлар, денгиз чўчқаси учун витамин бўлса, итлар, каламушлар ва бошқа кўпгина ҳайвонлар унга муҳтож эмас. Улар организмида аскорбинат кислота глюкозадан синтезланаверади. Витамин РР ўсимликлардан тортиб то одамгача бўлган деярли барча организмларда синтезланиб туради; триптофан унинг ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади. Лекин одамда бу синтез тезлиги организмнинг шу витаминга бўлган эҳтиёжини батамом қондириш учун етарли эмас. Мушукларда витамин РР мутлақо синтезланмайди.

МИНЕРАЛ МОДДАЛАР

Овқатда асосан минерал тузлар ёки ионлар шаклида бўладиган бир қанча элементлар ҳам алиштириб бўлмайдиган озиқ моддалари қаторига киради. Овқат минерал моддаларининг асосий қисмини, массаси жиҳатидан олганда, хлоридлар, фосфатлар ҳамда натрий, калий, кальций ва магний карбонатлари ташкил этади. Бундан ташқари, ниҳоят даражада кам миқдорларда керак бўлганлиги учун микроэлементлар деб аталувчи элементлар ҳам мутлақо зарурдир, темир, рух, мис, марганец, молибден, йод, селен ана шундай элементлар жумласига киради (25-жадвалга

қаралсин). Кобальт одам организмга минерал тузлар шаклида кирмасдан, балки тайёр витамин В₁₂ таркибида кириб туради.

Микроэлементлар организмга асосан сув ва ўсимлик овқати билан бирга киради. Одамда микроэлементлар етишмовчилиги бирмунча кам учрайди. Темир етишмовчилиги билан йод етишмовчилиги бундан мустасно, темир етишмовчилиги темирга ёлчмаслик натижасида юзага келадиган анемия шаклида намоён бўлса (XX бобга қаралсин), йод етишмовчилиги тупроғи билан сувида шу элемент кам бўладиган жойларда учрайди (XVII бобга қаралсин).

МЕТАБОЛИЗМ

Организмда моддалар аввал битта метаболитга айланишини, кейин шундан иккинчи ва ҳоказо метаболитлар кетма-кет ҳосил бўлиб боришини эслатиб ўтамиз. Ўзгаришларнинг ана шундай маълум тартиб билан кетма-кет бориши *метаболик йўллар* деб аталади. Метаболизм — барча метаболик йўллар мажмуасидир; уни метаболизм харитаси шаклида ифода қилса бўлади.

КАТАБОЛИЗМ ВА АНАБОЛИЗМ

Метаболизмда моддалар ўзгаришининг иккита асосий томони — *катаболизм* билан *анаболизм* тафовут қилинади (63-расм).



63-расм. Тармоқланмаган метаболизм йўлидаги турғун (стационар) ҳолатнинг гидродинамик модели.

Катаболизмда органик моддалар пировард натижада углерод диоксида ва сувгача парчаланadi. Катаболизм процесси экзергоник процессдир. Анаболизм бу — бирмунча содда моддаларнинг бирмунча мураккаб моддаларга, коферментлар, гормонлар, оқсиллар, нуклеин кислоталар ва бошқалар сингари хужайранинг структур-функционал таркибий қисмлари бўлиб хизмат қилувчи моддаларга айланишидир. Қўпгина анаболизм реакциялари эндергоник реакциялар жумласига киради; булар учун катаболизм процесси энергия манбаи бўлиб хизмат қилади. Бундан ташқари, катаболизм энергияси хужайра функционал активлигини (ҳаракат активлиги ва бошқаларни) таъминлаш учун сарфланади.

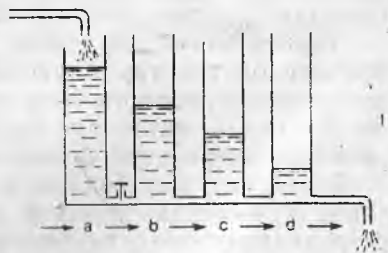
Хужайраларнинг структура-функционал таркибий қисмлари тинмай янгиланиб боради. Организмда структура-функционал таркибий қисмлар тўхтовсиз ҳам парчаланиб, ҳам синтезланиб туради; парчаланишда ҳосил бўладиган метаболитлар катаболизмга учраши мумкин ёки яна структура-функционал таркибий қисмлар синтези учун сарфланади. Усиб-униб бораётган организмда структура-функционал таркибий қисмларнинг ҳосил бўлиш тезлиги парчаланиш тезлигидан юқори бўлиб, бу қисмларнинг умумий массаси ортиб боради. Катта ёшли одамда бу процессларнинг тезлиги бир хил бўлади.

МЕТАБОЛИТЛАРНИНГ СТАЦИОНАР (ЎЗГАРМАС) КОНЦЕНТРАЦИЯЛАРИ

Моддалар алмашинуви узлуксиз давом этиб боради. Овқатланиш натижасида организм метаболит ўзгаришларга учрайдиган дастлабки моддаларнинг янги-янги миқдорларини олиб туради; организмдан метаболитнинг охириги маҳсулотлари чиқариб турилади. Шундай қилиб организм термодинамик жиҳатдан олганда очиқ химиявий системадир. Метаболит системанинг энг оддий мисоли — тармоқланмаган алоҳида метаболит занжиридир:



Моддалар тинмай келиб турадиган бўлса, ҳар бир метаболитнинг ҳосил бўлиш тезлиги сарфланиш тезлигига тенг бўлган маҳалда бундай системада динамик мувозанат қарор топади. Бу ҳар бир метаболит концентрацияси ўзгармай, бир зайлда тураверади демакдир. Системанинг ана шундай ҳолатини стационар (ўзгармас, турғун) ҳолат деб, шу ҳолатдаги моддалар концентрациясини эса стационар концентрациялар деб аталади. 64-расмда тармоқланмаган метаболит занжирнинг гидродинамик модели кўрсатилган. Бу асбобда цилиндрлардаги суюқлик устунининг баландлиги тегишлича $a-d$ метаболитлари концентрациясини ифодаласа, цилиндрлар ўртасидаги бириктирувчи найчаларнинг ўтказувчанлиги тегишли ферментатив реакциялар тезлигини ифодалайди. Бу системага суюқлик доимий бир тезлик билан тушиб турадиган бўлса, барча цилиндрлардаги суюқлик устунининг баландлиги ўзгармай, бир хил бўлиб тураверади: бу стационар ҳолатдир. Суюқликнинг тушиш тезлиги ортадиган бўлса, барча цилиндрлардаги суюқлик устунининг баландлиги ҳам кўтарилади ва суюқликнинг бутун система орқали оқиб ўтиш тезлиги ортади:



64-расм. Тармоқланмаган метаболит йўлидаги турғун (стационар) ҳолатнинг гидродинамик модели.



65-расм. Моддалар алмашинуви схемаси.

система янги стационар ҳолатга ўтади. Тирик ҳужайрадаги метаболик процессларда ҳам худди шунга ўхшаган ўзгаришлар бўлиб туради.

МЕТАБОЛИТЛАР КОНЦЕНТРАЦИЯСИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

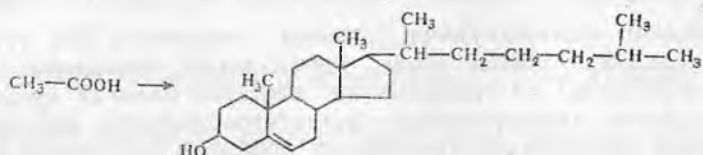
Метаболит занжирда одатда бошқа реакцияларга қараганда анча секинлик билан ўтиб борадиган реакция бўлади,— йўлнинг лимитловчи босқичи деб шуни айтилади. Расмда биринчи цилиндр билан иккинчи цилиндр ўртасидаги ингичка бириктирувчи найча ана шундай босқични ифодалайди. Лимитловчи босқич дастлабки модданинг метаболик занжир охирига маҳсулотига айланишининг умумий тезлигини белгилаб беради. Лимитловчи реакцияни катализлайдиган фермент кўпинча идора этувчи фермент бўлади: ҳужайра ингибиторлари ва активаторлари таъсирида унинг активлиги ўзгариши мумкин. Метаболик йўлнинг идора этилиши шу тариқа таъминланиб боради. 64-расмда биринчи цилиндр билан иккинчи цилиндр ўртасига қўйилган бурамали оралик найча идора этувчи ферментни ифодалайди: бурамасини кўтариш ёки паст тушириш йўли билан системани янги стационар ҳолатга, суюқликнинг оқиб умумий тезлиги бошқача ва цилиндрлардаги суюқлик сатҳлари бошқача бўладиган ҳолатга ўтказиш мумкин.

Тармоқлашган метаболик системаларда идора этувчи ферментлар одатда тармоқланиш жойидаги биринчи реакцияларни, масалан, 65-расмдаги $b \rightarrow c$ ва $b \rightarrow i$ реакцияларини катализлайди. Бу билан метаболик система ҳар бир тармоғини мустақил равишда идора этиб бориш имконияти таъминланади.

Талайгина метаболизм реакциялари қайтар реакциялардир; тирик ҳужайрада уларнинг қайси томонга қараб бориши кейинги реакцияда маҳсулотнинг сарфланишига ёки реакция майдонидан, масалан, экскреция йўли билан маҳсулотнинг чиқариб ташланишига боғлиқ бўлади (65-расм).

Организм ҳолати ўзгариб қоладиган маҳалларда (овқат пайтида, тишчиликдан ҳаракат активлигига ўтиш пайти ва бошқаларда) организмдаги метаболитлар концентрацияси ўзгаради, яъни янги стационар ҳолат қарор топади. Бироқ бир хилдаги шароитларда, масалан, кечаси ухлаб турилганидан кейин (нонуштадан аввал) улар соғлом одамларнинг ҳаммасида тахминан бир хил бўлади; ҳар бир метаболитнинг концентрацияси идора этувчи механизмлар таъсири туфайли шу метаболитга характерли бўлган даражада сақланиб боради. Ана шу концентрацияларнинг ўртача қийматлари (кўп деганда қанчагача ўзгариши мум-

лалар методини қўлади: у нишон тариқасида организмда ўзгаришларга учрамайдиган фенол радикалидан фойдаланди. Тахминан XX асрнинг 40-йилларидан бошлаб молекулаларида радиоактив ёки оғир элемент изотоплари бўладиган моддаларни қўллаш расм бўлиб борди. Масалан, тажриба ҳайвонларига таркибида углерод (^{14}C) бўладиган турли бирикмаларни едириб кўриб, холестерин молекуласидаги углерод атомларининг ҳаммаси ацетат углерод атомларидан юзага келиши аниқланди:



холестерин

(холестерин синтези тўғрисида мукамалроқ маълумот олиш учун X бобга қаралсин). Оқсиллар ва бошқа бирикмаларнинг ярим умри, яъни тўқималарнинг янгиланиб туриш тезлиги ҳам изотоп нишонлари ёрдамида ўрганилади.

Яхлит организмлар устидаги текширишларда организмнинг озиқ моддаларига бўлган эҳтиёжлари ҳам ўрганилади: рациондан қандай бўлмасин бирор моддани чиқариб ташлаш организмнинг ўсиши ва ривожланиши ёки физиологик функциялари бузилишига олиб келадиган бўлса, демак, бу модда алиштириб бўлмайдиган овқат омилidir. Озиқ моддаларнинг зарур миқдори ҳам шунга ўхшаш йўл билан аниқлаб олинади.

ДЕЗИНТЕГРАЦИЯЛОВЧИ МЕТОДЛАР

Дезинтеграцияловчи методлардан фойдаланилганда организмнинг ажратиб олинган қисмлари—айрим органлар, тўқималарнинг кесмалари, субхужайра фракциялари, боринги, масалан индивидуал фермент ёки унинг субстратини тутувчи система ёхуд фермент, субстрат ва аллостерик ингибитордан иборат система сингари жуда оддий биохимиявий системалар ҳам текшириш объектлари бўлиб хизмат қилади. Равшанки, бу методлар пировард мақсадга эришмоқ учун—яхлит организмнинг функцияларини тушуниб етмоқ учун зарур бўлган бир босқич тариқасидагина қимматlidir.

Ажратиб олинган органлар. Ажратиб олинган орган артериясига қандай бўлмасин бирор модда эритмасини юбориб, венадан оқиб тушадиган суюқликдаги моддалар анализ қилиб кўриладиган бўлса, бояги модданинг ордан қандай ўзгаришларга учраганини билиб олиш мумкин. Масалан, жигарда аминокислоталар азоти ҳисобига мочевина (сийдикчил) ҳосил бўлиши шу йўл билан топилган эди. Шунга ўхшаш тажрибаларни

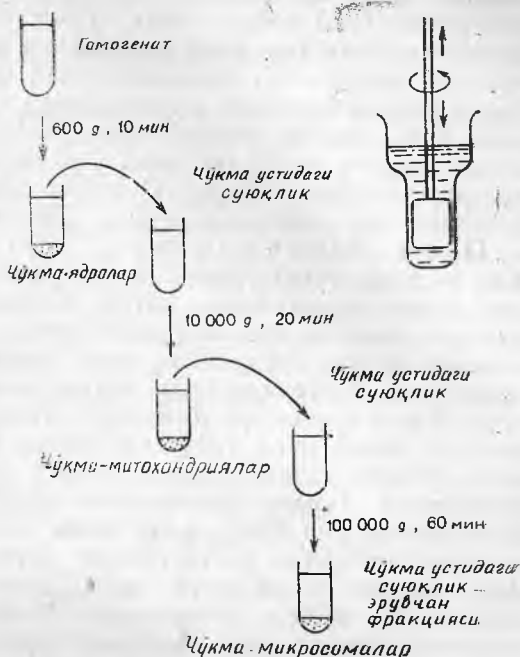
органлар устида уларни организмдан ажратиб олмасдан туриб ҳам ўтказса бўлади (артерия-вена тафовути методи): бундай ҳолларда орган артерияси билан венасига қўйиб қўйилган канюлалар ёрдамида ёки шприц ёрдамида анализ учун қон олинади. Шу йўл билан, масалан, ишлаб турган мускулдан оқиб чиқаётган қонда сут кислота концентрацияси кўпайиб қолганини, жигардан ўтиб келадиган қон эса сут кислотадан халос бўлиб қолишини аниқлаш мумкин.

Тўқималар кесмалари. Кесмалар микротом ёрдамида тайёрланадиган ёки шунчаки устара тиги билан кесиб олинadиган юнқа-юнқа тўқима бўлакларидир. Бундай

кесмалар таркибида озиқ моддалар (глюкоза ёки бошқа моддалар) ҳамда мазкур ҳужайраларда қандай ўзгаришларга учраши текшириладиган модда бўладиган эритмада инкубация қилинади. Инкубациядан кейин текшириладиган модданинг инкубацион суюқликдаги метаболизми маҳсулотлари анализ қилиб кўрилади. Кесмаларни қўлланишни чеклаб қўядиган нарса шуки, ҳужайра мембраналари кўпгина моддаларни ўтказмайдиган бўлади.

Тўқима гомогенатлари. Гомогенатлар ҳужайрасиз препаратлардир. Уларни тўқималарни қум билан бирга ишқалаб ҳужайра мембраналарини емириш йўли билан ёки гомогенизаторлар деб аталадиган махсус асбобларда олинади (66-расм). Гомогенатлардан қўшиладиган субстратлар билан ферментлар ўртасида ўтказувчанликни чеклаб қўядиган тўсиқ бўлмайди.

Гомогенатларни фракцияларга ажратиш. Гомогенатлардан ҳам ҳужайра органеллалари, ҳам айрим бирикмалар (ферментлар ва бошқа оқсиллар, нукленин кислоталар, метаболитлар) кўринишидаги субҳужайра зарраларни ажратиб олиш мумкин. Масалан, табақалаштириб центрифугалаш йўли билан ядролар, митохондриялар, микросомалар (микросомалар эндоплазматик ретикулумнинг қисмларидир) фракцияларини ажратиб олса бўлади. Бу ҳужайра органеллалари катта-кичиклиги ва зичлиги жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади ва шу жиҳатдан турли



66-расм. Ультрацентрифугалаш методи билан гомогенатни фракцияларга ажратиб олиш.

тезлик билан центрифугаланганида чўкиб тушади. Микросомалар чўкиб тушганидан кейин чўкма устидаги суюқликда ҳужайранинг эрувчан таркибий қисмлари — эрувчан оқсиллари, метаболитлари қолади. Шу фракциялардан ҳар бирини турли методлар билан яна фракциялаб, уларни ҳосил қилувчи таркибий қисмлардан биохимиявий системаларни, масалан, «фермент+субстрат» кўринишидаги оддий системани ва оқсиллар ҳамда нуклеин кислоталар синтези сингари III бобда тасвирлаб ўтилган мураккаб системаларни қайтадан тузиш мумкин.

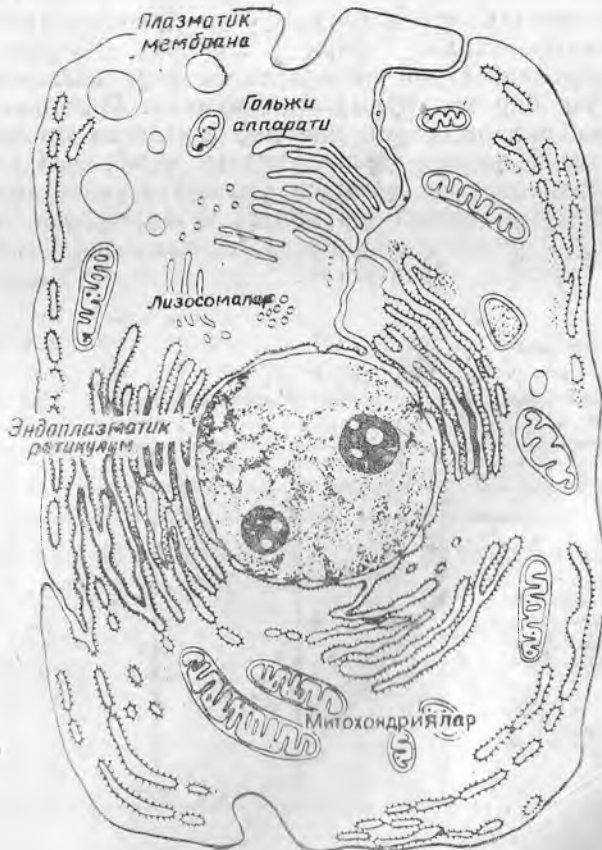
Одам биохимиясини ўрганишнинг хусусиятлари. Ерда яшаб турган турли-туман организмлардаги молекуляр процессларда жуда катта ўхшашлик бор. Матрица биосинтезлари, энергия трансформациясининг механизми, моддаларнинг метаболит ўзгаришларининг асосий йўллари сингари муҳим процесслар бактериялардан тортиб юқори даражали ҳайвонларгача бўлган барча организмларда тахминан бир хилдир. Шу муносабат билан ичак таёқчаси устида ўтказилган текширишларнинг кўпгина натижаларини инсонга нисбатан татбиқ қилса ҳам бўлаверади. Турлар филогенетик жиҳатдан бир-бирига нечоғлиқ яқин қон-қардош бўлса, улар молекуляр процессларидаги ўхшашлик ҳам шу қадар катта бўлади. Одам биохимияси тўғрисидаги билимларнинг жуда катта қисми мана бундай йўл билан қўлга киритилади: бошқа ҳайвонларда бўлиб турадиган маълум биохимиявий процессларга асосланиб туриб мазкур процесснинг одам организмда бўлиши эҳтимолга ҳаммадан яқин варианты тўғрисида фараз қилинади, кейин эса, одам ҳужайралари ва тўқималари устида бевосита ўтказиладиган тадқиқотлар билан бу фараз текшириб кўрилади. Ана шундай йўл тутиш одамдан олинadиган камроқ миқдордаги биологик материал устида текшириш ўтказишга имкон беради. Кўпинча, хирургик операциялар вақтида олиб ташланадиган тўқималардан, қон ҳужайралари (эритроцитлар ва лейкоцитлар) дан, шунингдек *in vitro* ўстириладиган одам тўқималари ҳужайраларидан фойдаланилади.

Одамда учрайдиган ирсий касалликларни ўрганиш уларга даво қилишнинг самарали методларини ишлаб чиқиш учун зарур бўлса, шу билан бир вақтда одам организмдаги биохимиявий процесслар тўғрисида ҳам талайгина ахборот беради. Жумладан, ферментнинг туғма камчилиги организмда шу фермент субстрати тўпланиб боришига олиб келади; алмашинувнинг ана шундай ўзгаришларини ўрганиш маҳалида баъзан янги фермент ва реакциялар кашф этилади, улар миқдор жиҳатидан арзимас даражада бўлса-да (шунинг учун ҳам улар нормани ўрганиш пайтида пайқалмасдан қолган бўлади), лекин ҳаёт учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлади.

БИОЛОГИК МЕМБРАНАЛАР

Мембраналар энг кўп тарқалган ҳужайра органеллаларидир. Ҳужайранинг мембранали асосий структуралари ҳужайрани қўшни ҳужайрадан ёки ҳужайралараро моддадан ажратиб турадиган плазматик мембрана, эндоплазматик ретикулум, Гольжи аппарати, митохондрия ва ядро мембраналаридир (67-расм). Шу мембраналардан ҳар бири муҳим структура хусусиятларига эга бўлиб, ҳужайрада махсус вазифаларни адо этиб боради-ю, лекин уларнинг ҳаммаси ягона бир типга мувофиқ тузилган бўлади.

Тўқималар ҳосил бўлишида ҳужайраларнинг ўзаро таъсири, ҳужайраларнинг озиқланиши, фагоцитоз, секреция, ҳужайрадаги энергия трансформацияси сингари процессларни тушуниб, билиб



67-расм. Ҳужайранинг асосий мембрана структуралари.

олмоқ учун биологик мембраналарни ўрганиб чиқиш зарур. Мембраналарнинг структураси билан функциялари бир қанча касалликларда бузилади ва аксари касаллик патогенезининг муҳим босқичини ташкил этади.

МЕМБРАНАЛАРНИНГ ТУЗИЛИШИ

Мембраналар тузилишининг асосий қисмлари оқсиллар ва липидлардир. Кўпчилик мембраналарда 50—75 фоиз оқсиллар бўлади; мембраналарнинг қолган қисми асосан липидлар улушига тўғри келади. Плазматик мембраналарда 10 фоизгача углеводлар топилади, булар гликопротеинлар билан гликолипидларнинг углевод қисмини ташкил этади; бошқа мембраналарда углеводлар анча кам (5—10 барабар кам) бўлади.

Мембраналарнинг турли-туман хиллари юқорида санаб ўтилган асосий типларининг ўзидангина иборат эмаслигини айтиб ўтмоқ керак. Ҳар хил тарзда ихтисослашган ҳужайралардаги бир хил типдаги мембраналар ҳар хил бўлади. Масалан, эритроцитларнинг плазматик мембранаси мускул ҳужайраларининг плазматик мембранасидан фарқ қилади. Устига — устак битта ҳужайранинг турли қисмларидаги бир типга мансуб мембрананинг ўзи бир хил бўлмаслиги мумкин. Масалан, ичак эпителийс ҳужайралари секрет чиқариб турадиган учининг плазматик мембранаси қарама-қарши учудаги мембранадан фарқ қилади. Мембраналарнинг ҳаммаси умумий тузилиш планига эга бўлади-ю, лекин химиявий таркиби ва тузилишидаги тафсилотлари билан бир-биридан фарқ қилади. 26-жадвалда баъзи мембраналарнинг таркиби кўрсатилган.

26 - ж а д в а л

Баъзи ҳужайра мембраналарининг таркиби (%)

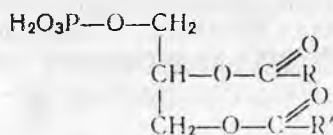
Мембраналар	Оқсиллар	Фосфо-липидлар	Холестерин	Углеводлар
Мислисини мембраналар (одам миёси)	18	60	19	3
Одам эритроцитлари плазматик мембранаси	49	32	11	8
Жигар митохондрияларининг ички мембранаси	76	22	2	—
Жигар ҳужайраларининг цитоплазматик ретикулуми	55	42	3	—

МЕМБРАНАЛАРНИНГ ЛИПИДЛАРИ

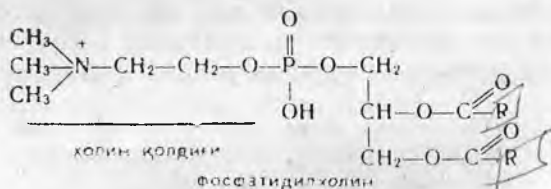
Хужайра структуралари бўлиши мембраналарнинг ҳосил бўлишида липидлар асосий ролни ўйнайди: мембраналарнинг пластинкасимон, «мембрана тахлит» шакли ва асосий физик-химиявий хоссалари худди ана шу липидларга боғлиқ. Мембраналардаги липидларнинг асосий (90 фоизгача) қисми фосфолипидлар, гликолипидлар ва холестериндан иборатдир.

Фосфолипидлар. Мембраналарда икки хил фосфолипидлар бўлади — глицерофосфолипидлар ва сфингофосфолипидлар.

// Глицерофосфолипидлар. Бу липидлар фосфатид кислота (диацилглицеринфосфат) унумларидир:

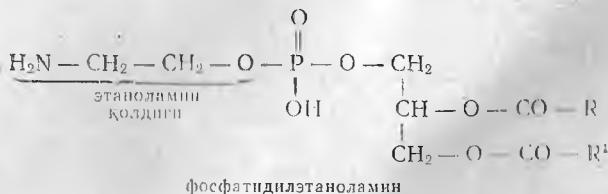


(бу ерда R ва R¹ — ёғ кислоталарининг углеводородли радикаллари). Фосфолипидлар таркибига ҳам тўйинган, ҳам тўйинмаган ёғ кислоталари киради, булар углерод занжирининг узунлиги кўпинча 16 тадан то 20 тагача углерод атомидан иборат бўлади. Ҳаммадан кўп тарқалган глицерофосфолипидлар фосфатидил холинлардир (буларнинг эскирган номи — лецитинлар). Уларнинг муҳим хусусияти молекуласида фосфат кислота билан бириккан холин қолдиги борлигидир:

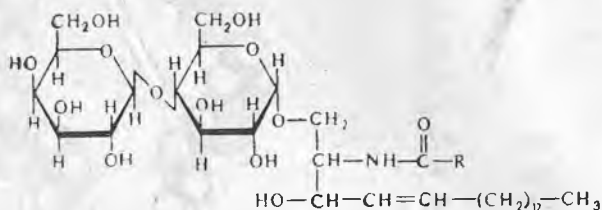


Фосфатидилхолинлар группасига кирадиган бирикмалар ўз таркибидаги ёғ кислота қолдиқлари (R радикаллари)нинг табиати жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади.

Бошқа глицерофосфолипидлар — фосфатидилэтанолламинлар ва фосфатидилсеринлар ҳам худди шу типда тўзилгандир, уларнинг таркибида тегишлича этанолламин ва серин бўлади:



рамидда лактоза (дисахарид) қолдигидан иборат бўлиши мумкин:



ТАКТОИЛТЕРМИД

Одам эритроцитларининг плазматик мембранасида барча гликолипидларнинг катта қисмини қуйидагилар ташкил этади:

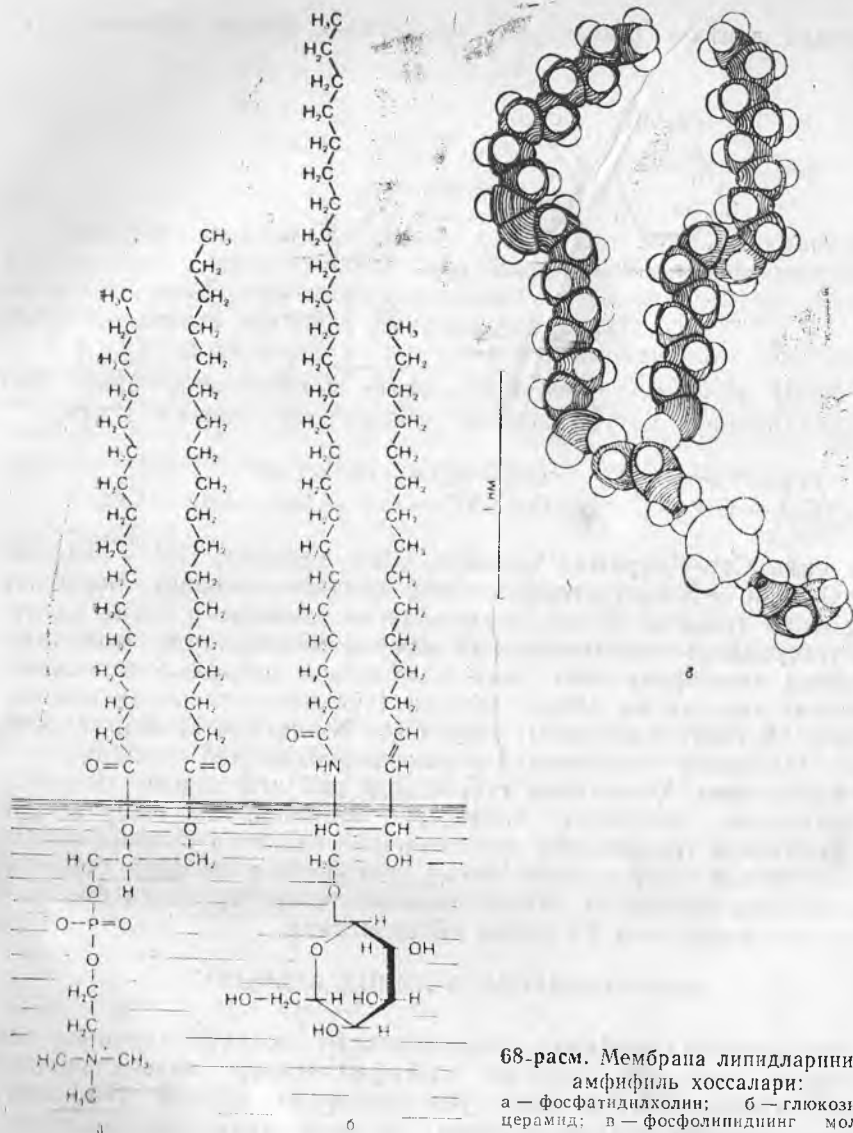


(бу ерда Cer — церамид қолдиғи, Glc — глюкоза, Gal — галактоза, GalNAC — N-ацетилгалактозамин қолдиғи симболи). Бирмунча мураккаб тузилган бўлиб, тармоқланган занжирлар ҳосил қилувчи углеводлар гликолипидларда камроқ миқдорларда топилади. Углевод занжирларининг учки қолдиқлари аксари N-ацетилнейраминат кислотадан иборат бўлади (тўққизта углеродли моносакхарид, IX бобга қаралсин); таркибида N-ацетилнейраминат кислота бўладиган гликолипидлар ганглиозидлар деб аталади.

Холестерин. Холестерин стероидлар деб аталадиган липидлар группасининг вакилидир. Холестерин тузилишининг характерли хусусиятлари тетрациклик группачаси ва саккизта углерод атомига эга бўлиб, тармоқланиб кетган углеводород занжири борлиги; полициклик қисмининг учинчи ҳолатида спирт группаси бор (холестерин формуласи VI бобда келтирилган).

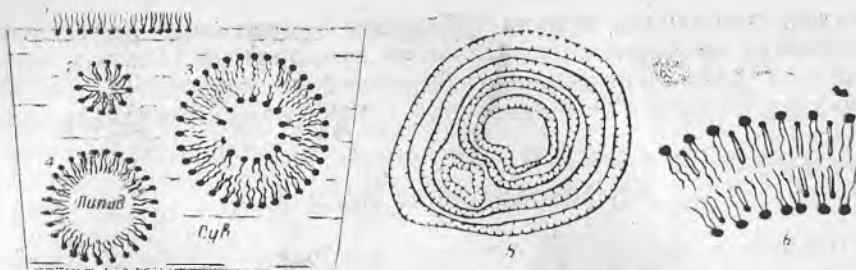
МЕМБРАНАЛАРДАГИ ЛИПИД ҚУШҚАВАТ

Фосфолипидлар билан гликолипидлар молекулаларининг характерли хусусияти уларнинг амфифиллигидир: молекуласининг бир учи гидрофоб, иккинчи учи гидрофил бўлади. (68-расм). Молекуласининг гидрофоб учини ёғ кислоталари ва сфингозининг углеводородли радикаллари ташкил этади; бу учи молекула бўйининг каттагина қисмини — 3/4 гача борадиган қисмини эгаллайди. Гликолипидлар молекулаларининг гидрофилл учи углевод қисмидан, фосфолипидлар молекулаларининг гидрофилл учи холин, этаноламин ёки серинни бириктириб олган фосфат қолдигидан ҳосил бўлган. Бу липидлар амфифил бўлганлиги учун сувли муҳитда молекулалари тартиб билан жойлашган кўп молекулали структураларни ҳосил қилади (69-расм); гидрофоб қисмлари сув муҳитидан сиқиб чиқарилади ва улар бир-бири билан ўзаро



таъсир қилади (гўёки бири иккинчисида эриб кетади), гидрофил қисмлари эса сув билан тўқнашиб, гидратацияланади (гўёки сувда эрийди). Тузилиши ва физик-химиявий хоссаларининг худди мана шу хусусияти фосфолипидлар билан гликолипидларнинг биологик мембраналар тузилишидаги ролини белгилаб беради: мембрананинг асосий қисмини биомолекуляр липид қавати ташкил этади (70-расм).

Холестерин, таркибида гарчи кичикроқ гидрофил группаси (3



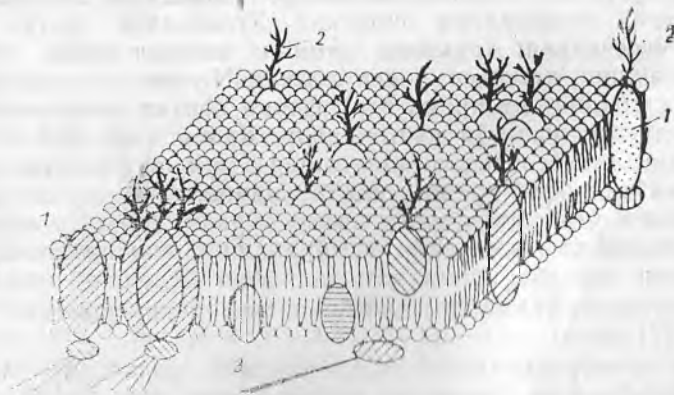
69-расм. Амфифиль липидлар сув муҳитида шундай структураларни ҳосил қилади:

1 — сув юзасидаги молекулалар моноқавати; 2 — мицелла; 3 — сув томчисини ўраб турадиган бимолекуляр қават /липосома/; 4 — амфифилмас липид томчиси юзасидаги амфифиль липидлар моноқатлами; 5 — мураккаб липосома тузилишининг схемаси; 6 — липид биқатламда холестерин ана шундай жой олади.

ҳолатдаги гидроксил) бўлса-да, асосан, гидрофобдир, унинг амфифиллиги сусти ифодаланган. Холестерин молекуласи чузиқ шаклга эга:



Мебраналарда холестерин молекулалари амалда бошидан охиригача бимолекуляр липид қаватининг гидрофоб қисмида бўлади. Бунда гидроксил группаси фосфолипид молекулаларининг гидрофил бончаларига тақалиб туради, умуман, холестерин молекуласи эса фосфолипидларнинг гидрофоб занжирларига па-



70-расм. Биологик мембраналарнинг тузилиш схемаси:

ташки юзасининг оқсиллари /1/ ва липидларида углеводли таркибий қисмлари /2/, одатда, тармоқланган олигосахаридлар бўлади. Мембрананинг ички юзасига ҳужайранинг скелет ва қўқарувчан структуралари-микрофибриллалар ва микронайчалар билан бириккан оқсиллар /3/ тақалиб туради.

раллель жойлашган бўлади (68-расмга қаралсин). Холестерин плазматик мембраналарда талайгина миқдорларда (баъзи ҳужайраларда барча липидларнинг 50 фоизигача миқдорда) бўлади; ҳужайра ичдаги мембраналарда у анча кам (26-жадвалга қаралсин).

МЕМБРАНАЛАРНИНГ ОҚСИЛЛАРИ

Оқсиллар қисман ёки бутунлай мембраналарга ботиб турган (интеграл оқсиллар) ёки мембрана юзасида жойлашган (периферик оқсиллар) бўлиши мумкин. Интеграл оқсилларнинг ботиб турадиган қисми гидрофобдир, яъни таркибида гидрофоб ради-калларига эга кўпмиқдор аминокислоталар бўлади. Гидрофоб ўзаро таъсирлар оқсилларнинг мембрана липид қаватида сақланиб, маълум томонга қараб туришини таъминлаб беради: гидрофил қисми кўтарилиб турган оқсил шу қисми билан гидрофоб қатлами томонига қараб бурилиши мумкин эмас.

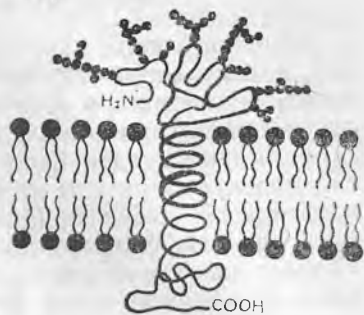
Мембрана оқсилларининг бир қисми таркибида углевод бўладиган оқсиллар — гликопротеинлардан иборат. Гликопротеинлар асосан плазматик мембраналарда топилади. Бу оқсилларнинг углеводли қисмини (простетик группасини) ковалент тарзда бириккан моносахарид қолдиқлари ёки олигосахарид занжирлари ташкил этади.

Баъзи интеграл оқсиллар мембранани тешиб ўтиб, унинг иккала томонидан ташқарига чиқиб туради. Эритроцитлар плазматик мембранаси таркибига кирадиган углеводли оқсил гликофорин бунга мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин. Шу мембранадаги жами оқсилларнинг 10 фоизга яқини ушбу оқсил улушига тўғри келади. Гликофорин тахминан 200 та аминокислота қолдиғига эга бўлган битта полипептид занжиридан тузилгандир; пептидга узунлиги 12 та моносахаридгача борадиган 20 тага яқин олигосахарид занжирлари бириккан. Углеводлар бутун гликопротени массасининг тахминан ярмини ташкил этади. Углевод занжирларининг ҳаммаси молекуланинг N-учки қисмида тўпланган, молекуланинг шу қисми гликофорин пептид занжирининг ярмидан сая камроғини ўз ичига олади. Кейин занжирнинг тахминан 30 та аминокислотадан тузилган ва α -спирал конформациясига эга бўлган гидрофоб қисми келади; мембранани худди ана шу қисми тешиб ўтиб, ташқарига чиқиб туради. Бунда углеводлари бўлган гидрофил учки қисми мембрананинг ташқи юзасида, S-учки қисми эса (бу қисми ҳам гидрофил бўладию, лекин углевод занжирлари бўлмайди) мембрананинг ички юзасида туриб қолади (71-расм).

Турли мембраналарнинг оқсил таркиби турличадир. Масалан, жигар ҳужайралари плазматик мембранасида неча ўнлаб ҳар хил оқсиллар бўлса, кўз тўр пардаси таёқчалари ташқи сегментларининг мембранаси таркибига фақат битта оқсил — родопсин (кўрув пурпур) киради. Эритроцитлар мембранасида оқсиллар мембрана юзасининг 25 фоизини эгаллайди; юзанинг қолган 75 фоизи

липидлар улушига тўғри келади. Баъзи бошқа мембраналарда оқсиллар эгаллаб турадиган сатҳ каттароқ бўлади — бутун юзанинг 2/3 қисмигача боради.

Мембраналарнинг оқсиллари хилма-хил функцияларни адо этиб боради: булар структура оқсиллари ҳам, ферментлар ҳам, моддаларни мембрана оша ўтказиб берадиган оқсиллар ҳам, гормонлар ёки ҳужайра функцияларининг бошқа регуляторлари рецепторлари ҳам бўлиши мумкин. Кўрув таёқчаларининг юқорида тилга олиб ўтилган родопсини ёруғлиқни тутиб олади: бу — кўрув сезгисига олиб борадиган молекуляр ҳодисалар занжиридаги биринчи ҳодисадир.



МЕМБРАНАЛАР АСИММЕТРИЯСИ

Ҳужайра мембрана структураларининг ҳаммаси туташ бўлади: улар маълум бир ҳажмни муҳит ёки ҳужайранинг бошқа қисмларидан ажратиб, чеклаб туради (мембрана бўшлиқлари). Бу нарса мембрана структураси сферик шаклга яқинлашиб келадиган оддий геометрик шаклда бўлган, масалан, плазматик мембрана ёки ядро мембранасига ўхшаб кетадиган ҳолларда тушунарлидир. Лекин бу гап митохондрийлар, эндоплазматик ретикулум, Гольжи аппарати мембраналари сингари мураккаб шакли мембраналарга ҳам тўғри келади. Модомики шундай экан, ҳар бир мембрананинг ички ва ташқи юзалари бўлади.

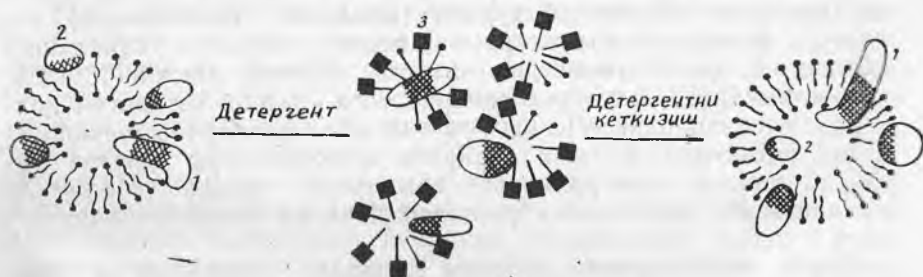
Битта мембрананинг юзалари липидлар, оқсиллар ва углеводларининг таркиби жиҳатидан бир-биридан фарқ қилади (кўндаланг асимметрия). Масалан, эритроцитлар плазматик мембранасидаги қўш липид қаватининг ташқи моно қаватида фосфатидилхолинлар устун турса, ички моноқаватида фосфатидилэтанолламинлар билан фосфатидилсеринлар устун туради. Гликолипидлар билан гликопротеинларнинг углеводли қисмлари ташқи юзга чиқиб, баъзан сидирға ҳужайра пўстини — гликокаликс деб аталадиган тузилмани ҳосил қилади; ички юзасида углеводлар бўлмайди. Гормонлар рецепторлари бўлмиш оқсиллар плазматик мембрананинг ташқи юзасидан, булар идора этиб борадиган аденилатциклаза эса ички юзасидан жой олади (II бобга қаралсин). Қуйида мембраналар структура ва функционал асимметриясининг бошқа ҳоллари ҳам кўздан кечириб ўтилади.

МЕМБРАНАЛАРНИНГ СУЮҚЛИК ТАБИАТИ

Қўшалоқ липид қават суяқ кристаллик тузилишга эгадир; липид молекулалари тартиб билан жойлашган, лекин улар қават доирасида мембрана юзасига параллель равишда диффузияланиш хусусиятини сақлаб қолади (латерал диффузия). Бошқача айтганда, липид қавати икки ўлчовли суяқликка ўхлаб кетади. Оқсил молекулалари ҳам латерал диффузияга қодирдир: улар липид қаватида гўё сузиб юради. Бироқ оқсил молекулаларининг катталиги улар диффузияси тезлигини чеклаб қўяди, бундан ташқари, кўпгина мембраналарда оқсиллар етарлича зич жойлашган бўлади (мембрана юзаси бутун сатҳининг ярмини, гоҳида эса $2/3$ қисмини ҳам эгаллаб туради). Мембраналардаги кўндаланг диффузия тўғрисида гапириладиган бўлса, бундай диффузия чекланган миқдорда бўлиши мумкин, холос.

МЕМБРАНАЛАРНИНГ ЎЗ-ЎЗИДАН ЙИГИЛИШИ, БУЊЕДГА КЕЛИШИ

Хужайра мембраналарини ажратиб олишнинг шундай методлари борки, булар уларни содалаштирилган шароитларда ўрганиб чиқишга имкон беради. Эритроцитларнинг мембраналари текшириш учун қулай объект бўлиб чиқди. Эритроцитлар гипотоник эритмага тушириладиган бўлса, улар хужайра ичига осмос йули



72-расм. Мембраналарнинг емирилиши ва ўз-ўзини бунёдга келтириши: ўргала детергент /3/ ва мембрана таркибий қисмларидан ҳосил бўлган мицеллалар. Ўз-ўзини бунёдга келтиришдан кейин /5/нда/ оқсил /1/ йўналиши ўзгариб қолган, оқсил /2/ эса мембрананинг ички юзасига ўтиб кетган.

билан сув ўтиши натижасида бўртиб чиқиб, мембраналар ёрилади, ичидагиси эритмага ўтади ва бўш мембраналар қолади,— эритроцитларнинг «соялари» деб шуларни айтилади. Муайян шароитларда центрифугалаш методи билан ана шундай аралашмалардан соф мембраналарни ажратиб олса бўлади.

Эритроцитлар сояларини детергент эритмасига солинадиган бўлса, у ҳолда мембраналар парчаланиб кетади; детергент концентрацияси етарлича бўлганида ҳамма мембрана молекулалари детергент мицеллаларига кириб олади. (72-расм). Энди қандайдир бирор усул билан детергентни чиқариб ташланадиган бўлса, у ҳолда мембраналарнинг таркибий қисмлари бир-бири билан яна бирикади ва мембрана нуфакчалари ҳосил бўлади.

Мембраналар ҳамиша туташ структуралар шаклида бўлади. Сабаби шуки, мембрананинг очиқ четида юза тортиш кучи бошқа жойлардагига қараганда зўрроқ бўлади, шунга кўра четлари битта нуқтада жипслашгунча тортилиб келади (худди халтанинг оғзи тизимча билан тортиб бекитилганидек). Тирик ҳужайрада ҳам мембраналарнинг ҳаммаси туташ бўлади, лекин уларнинг шакли кўпинча сферик шаклдан фарқ қилади.

Мембраналарнинг ўз-ўзидан йиғилиши, бунёдга келиш процесси, аслини айтганда, олигомер оқсиллар, микронайчалар, рибосомалар ва бошқалар сингари бошқа ҳужайра структураларининг ўз-ўзидан бунёдга келишидан кам фарқ қилади. Ўз-ўзини йиғишда иштирок этадиган молекулалар у ҳолда ҳам, бу ҳолда ҳам шундай тузилган бўладикки, уларнинг ихтиёрий жойлашуви эмас, балки бир-бири билан бирикканида тартиб билап, муайян тарзда жойлашуви энг кам миқдордаги эркин энергияга тўғри келади. Бошқача айтганда, структура тўғрисидаги ахборот ҳам, унинг тузилишига зарур энергия ҳам қурилиш блокларининг ўзида бўлади. Бироқ оқсил структураларининг ўз-ўзидан йиғилишида иштирок этадиган физик кучлар мембраналарнинг ўз-ўзидан йиғилишида иштирок этадиган кучлардан кўра анча хилма-хилдир: сўнгги ҳолда мембрана таркибий қисмлари ўртасидаги гидрофоб ўзаро таъсирлар ва шу таркибий қисмларнинг атрофидаги сув муҳити билан гидрофил ўзаро таъсирлари кўпроқ аҳамиятга эга бўлади.

Мембраналарнинг *in vitro* ўз-ўзидан йиғилишида кўндаланг асимметрия йўқолиб кетиши мумкинлигини айтиб ўтish керак (71-расмга қаралсин). Тирик ҳужайрадаги мембраналарнинг асимметриклиги ферментлар ва метаболик процессларнинг компарментланиш натижасидир, бундай компарментланишни бояги мембраналарнинг ўзи ва, бундан ташқари, моддаларни улар синтезланадиган жойдан улар функциясини юзага чиқарадиган жойга ўтказиб берувчи махсус механизмлар юзага келтиради.

Мембраналарнинг юқорида тасвирлаб ўтилган ўз-ўзидан йиғилишига ўхшаб кетадиган процессдан берилган таркибдаги сунъий мембрана пуфакчалари — *протеолипосомалар* яратиш учун фойдаланилади. Бунинг учун танлаб олинган липидлар ва оқсиллар детергент эритмасида эритилади, кейин эса детергент диализ йўли билан чиқариб ташланади. Бунда асимметрик мембраналар олиш ҳам мумкин: гидрофил ва гидрофоб қисмлари бўлган оқсилли тайёр липосомалар суспензиясига қўшиладиган бўлса, у ҳолда бу оқсил липосоманинг фақат ташқи юзасига киради, холос. Липосомалардан мембрана хоссаларини моделлаш ва ўрганиш учун кенг фойдаланилади. Липосомаларни организмга дорилар юбориш учун капсулалар тариқасида ишлатиш имконияти ўрганилмоқда. Меъда-ичак йўли орқали киритилган липосомалар конга ўтади, кейин эса, органларда (асосан жигар ва талоқда) ушланиб қолиб, шуларнинг ҳужайраларида парчланади. Тегишли мембрана таркибий қисмларини танлаб олиш йўли билан у ёки бу органни танлаб, тўплаиб борадиган липосомалар ҳо-

сил қилиш мумкин; ана шундай липосомалар ёрдамида дорини керакли жойига — зарарланган органнинг ўзига аниқ юборса бўлади. Бу текширишлар ҳозирча ҳайвонлар устидаги тажрибаларда ўтказилмоқда.

МОДДАЛАРНИ МЕМБРАНА ОРҚАЛИ ЎТКАЗИБ БЕРИШ

Ҳужайра мембраналари моддаларнинг бир жойдан иккинчи жойига ўтиб туриши учун анчагина тўсқинлик қилади-ю, лекин тешик-тирқишсиз бутунлай ёпиқ тўсиқлар бўлиб ҳисобланмайди. Мембраналарнинг асосий функцияларидан бири моддалар ўтишини идора этиб боришдир. Масалан, плазматик мембрана ҳужайрага керакли моддаларни ҳужайрага киритиб, сақлаб туриши ва нокеракларидан халос бўлиб бориши керак. Ҳужайра мембранаси орқали бир вақтнинг ўзида неча юзлаб ҳар хил моддалар икки томонга ўтиб туради. Мембрана орқали моддалар ўтишининг учта усули — оддий диффузия, енгиллашган диффузия ва актив транспорт усули тафовут қилинади.

ОДДИЙ ДИФФУЗИЯ

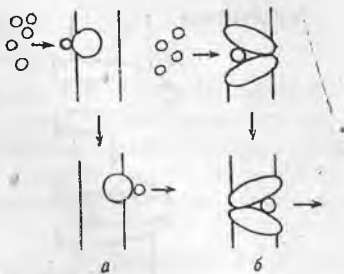
H_2O , CO_2 , O_2 типдаги кичикроқ нейтрал молекулалар, шунингдек паст молекулали гидрофоб органик моддалар қандай бўлмасин бирор хил махсус механизмлар иштирокисиз мембрана орқали диффузияланиб ўтиши мумкин. Моддалар концентрацияси трансмембрана градиенти (мембрананинг бир томонидаги концентрация иккинчи томонидаги концентрациядан катта) бўлса, бу ҳолда концентрация кам томонга диффузияланиш тезлиги тескари томонга диффузияланиш тезлигидан кўра катта бўлади ва концентрация градиенти сақланиб қолар экан, моддалар бир томондан иккинчи томонга ўтаверади.

ЕНГИЛЛАШГАН ДИФФУЗИЯ

Енгиллашган диффузияда ҳам моддалар концентрация градиенти туфайли, аммо махсус мембрана ташувчи-оқсиллари (транслоказа, пермеаза) ёрдамида мембранадан ўтади. Бу оқсилларнинг роли гидрофил моддани мембрананинг гидрофоб қатлами орқали ўтказиб беришдан иборатдир. Енгиллашган диффузиянинг асосий механизмлари 73-расмда тасвирланган. Чамаси, моддани транслоказага бириктириб олиш ва конформациясини ўзгартириш йўли билан ўтказиб бериш ҳаммадан кўра кўпроқ тарқалгандир, шунинг натижасида мембранада гидрофил канал очилади ва модда мембрананинг иккинчи томонига ўтади (73-расм, б).

Ташувчи-оқсилнинг ташиб ўтказиладиган моддага комплекслар бўлган бириктириш маркази бор, бу муносабат билан енгиллашган диффузияга оддий диффузиядан фарқ қилиб юқори даражадаги селективлик, яъни танлаб ўтказиш характерлидир. Масалан, одам эритроцитлари мембраналаридан глюкоза ташув-

чиси ажратиб олиниб, сунъий липосомаларга киритилган. Бундай липосомалар D-глюкозани атрофдаги эритмадан ичкарига катта тезлик билан олиб ўтади-ю, лекин L-глюкоза ёки бошқа моддаларни олиб ўтолмайди. Ҳар бир модда ёки бир гуруҳ ўхшаш моддалар учун ҳужайра мембраналарида ўзининг ташувчиси бўлади. Тирик ҳужайрада оддий ва энгиллашган диффузия йўли билан юзага келадиган турли йўналишдаги моддалар оқимлари ҳеч қачон бир-бири билан кетишмайди, чунки концентрация ҳеч қачон барабарлашиб олмайди: ҳужайрага ўтадиган моддалар, масалан, кислород, глюкоза метаболик процессларда сарфланади, уларнинг сарфланган қисми эса мембрана оша ўтиш ҳодисаси туфайли доим ўрни тўлиб туради.



73-расм. Энгиллашган диффузиянинг механизмлари ана шундай бўлиши мумкин:

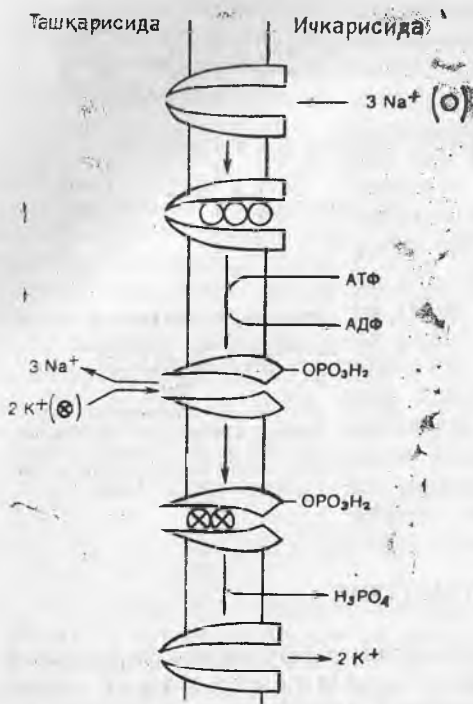
а — ўтказиб берувчининг қўндаланг диффузияси; б — ташилаётган модда ўтказиб берувчига келиб бирикканидан кейин очиладиган канал.

АКТИВ ТРАНСПОРТ

Бу процесда оддий ва энгиллашган диффузиядан фарқ қилиб моддалар концентрация градиенти қаршисига қараб олиб ўтилади. Қўпгина минерал ионларнинг ҳужайралар орасидаги суюқликдан ҳужайрага ёки тескари томонга ўтиши, аминокислоталарнинг ичак бўшлигидан ичак ҳужайраларига ўтиши, глюкозанинг бирламчи сийдикдан буйрак каналчалари ҳужайралари орқали қонга ўтиши шу йўл билан юзага чиқади. Моддаларнинг концентрация градиенти қаршисига томон ўтиб бориши ўз-ўзидан рўй берадиган процесс эмас: бу энергия сарфи билан боғлиқдир. Энергия манбаи ё АТФ гидролизи (бирламчи-актив транспорт) ёки ўз концентрацияси градиенти томонига қараб ҳаракатланиб бораётган бошқа моддани бирийўла олиб ўтишдан иборат бўлиши мумкин (иккиламчи-актив транспорт).

Баъзи минерал ионларнинг актив транспорти *транспорт АТФ-азалар* ёки *ион насослари* иштирокида АТФ энергияси ҳисобига юзага чиқади. Ион насослари олиб ўтилаётган ионни танлаб туриб бириктириб олиш ва АТФ ни гидролизлашга қодир бўлган оқсилли тузилмалардир; айни вақтда АТФ гидролизи энергияси мембрананинг иккала томонидаги ионлар концентрацияси фарқининг энергиясига айланади.

Na, K-АТФаза. 74-расмда Na, K-АТФаза таъсирининг механизми (натрий насоси таъсирининг механизми) тасвирланган. АТФаза га учта Na^+ ионлари бирикиши (1 ва 2 босқичлар) ферментни активлаштиради ва у АТФ нинг парчаланишини катализлайди, шу билан бирга фосфат қолдиғи АТФазага бирикади. Натижада фермент конформацияси ўзгаради: ион канали мембрананинг ички томонидан ёпилиб, ташқи томонидан очилади (3-бос-



74-расм. Na⁺ K-АТФазининг таъсир механизми.

қич); шу билан бирга бириктириш марказларининг Na⁺ ионига яқинлиги камаяди (тахминан 10 баравар). Na⁺ ионлари ферментни ташлаб чиқади, ферментга эса (махсус бириктириш марказларига) K⁺ ионлари бирикади (4-босқич). K⁺ ионлари ферментни шу тариқа ўзгартирадигани, фосфат қолдиғи гидролитик йўл билан ферментдан ажралиб кетади. Натижада фермент конформацияси яна ўзгариб қолади: ион канали ташқи томондан ёпилиб, ички томондан очилади, K⁺ ионларига яқинлик камайиб, улар цитозолга ажралиб чиқади (5-босқич). АТФ гидролизининг энергияси айнан мембрананинг иккала томонида ионларга яқинликни ўзгартириш учун керак бўлади.

Насоснинг тўла бир цикл даги иши туфайли ҳужайралар орасидаги моддага учта Na⁺ иони, тескари томонга иккита K⁺ иони ўтади. Катионларнинг ўтиши эквивалент бўлмагани

учун улар концентрацияси ҳар хил бўлиб қолиши билан баравар электр потенциаллари ҳам ҳар хил бўлиб қолади, яъни потенциаллар фарқи юзага келади. Бошқача айтганда, натрий насоси электроген режимда ишлайди. Потенциаллар фарқи жуда кичик, 0,1 В дан кам бўлади. Бироқ зарядланган соҳалар ўртасидаги масофа ҳам жуда қисқа, шу муносабат билан электр майдонининг кучланганлик даражаси анча — 100 000 В/см атрофида бўлади. Шу тариқа трансмембрана Δφ электрохимиявий потенциал юзага келади, у Δφ электр потенциаллари фарқи энергияси ва мембрананинг иккала томонидаги Δс моддалар концентрацияси фарқининг энергиясидан таркиб топади:

$$\Delta\mu = F\Delta\phi + RT\Delta\ln c$$

(F — Фарадей соини; R — газ доимийси; T — температура).

Натрий насоси ҳужайраларнинг плазматик мембранасига жойлашган ва, чамаси, ҳамма ҳужайраларда бор. Шу насоснинг иши туфайли цитозол билан ҳужайралар орасидаги суюқлик ўртасида ионлар концентрацияларининг фарқи юзага келади. Масалан, мускул тўқимасидаги ионлар концентрацияси (ммоль/л):

Хужайра ичидаги Na^+ ва K^+ ионлари олдин эритроцитлар орқали бирмунча ўта олмайди. Булар фарқи камайишига олиб келадиган ўзгартирмай доим бир даражада олиб кетадиган аза тинмай ишлаб туриши керак, шунинг учун олиб келиб чиқиб, ўрни бўшаб туради.

Органик моддаларнинг хужайра ичидаги хужайралар орасидаги суюқликка қараганда олмайди. Ана шу моддаларнинг кўпчилиги, ҳам мембрана орқали бемалол ўта олмайди, шунинг учун олиб келиб чиқиб, ўрни бўшаб туради. Натрий насосининг муҳим функцияларида бири ҳам айнан хужайраларнинг бўртишига тўққинлик қилиб туришдан иборатдир; унинг иши ионларнинг шу тариқа тақсимланишига олиб келадигани, мембрананинг иккала томонида хужайра ичидаги ортиқча моддалар концентрациясини тенглаштириб турадиган потенциаллар фарқи юзага келади (*Доннан мувозанати*).

Масалан, ирсий микросфероцитар гемолитик анемия касаллигида эритроцитлар туғилишдан нуқсонли — уларнинг мембранаси ионларни нормадагидан кўра кўпроқ ўтказадиган бўлади. Ана шундай беморларнинг эритроцитларида Na , K -АТФаза жуда зўр бериб ишлайди, талайгина миқдор АТФ сарфланиб боради. Шундай бўлса ҳам, катта тезликдаги оддий диффузия натижасида хужайра ичидаги Na^+ ионлари концентрацияси нормадагига қараганда юқори бўлади, шунга яраша эритроцитларга сув кўпроқ ўтиб туради, яъни улар бўртиб чиқиб, ана шу касалликка характерли бўлган сферик шаклга кириб қолади. Бу хилдаги эритроцитлар унча турғун бўлмай, талоқда нормал эритроцитларга қараганда каттароқ тезлик билан парчаланиб боради, мана шу нарса камқонликнинг бевосита сабаби бўлиб қолади.

Натрий насоси нерв импульсини ўтказиш учун зарур бўлган ионлар концентрацияси градиентини юзага келтириш ҳамда Na^+ ва K^+ ионларидан ташқари яна бошқа моддаларни ҳам мембрана орқали ўтказишда иштирок этади (симпорт ва антипорт, кўйига қаралсин).

Тажриба шароитларида ион насослари тескари йўналишда ишлаши, яъни ионлар концентрациялари градиенти энергияси ҳисобига АДФ ва H_2PO_4 дан АТФ синтезлаши мумкин. Масалан, ажратиб олинган плазматик мембраналар (мембрана пуфакчалари) устидаги тажрибаларда пуфакча ичидаги суюқлик билан ташқи эритма ўртасида сунъий йўл билан юқори ионлар концентрацияси градиентини юзага келтириш мумкин. Бу ҳолда ионлар Na , K -АТФаза орқали концентрация градиенти бўйлаб юра бошлайди ва 74-расмда тасвирланган процесснинг ҳамма босқичлари тескари йўналишда ўтиб боради. Натижада сунъий йўл билан

юзга келтирилган ионлар градиенти энергияси (электрохимиявий потенциал) юксак энергияли АТФ боғлари энергиясига айланади.

Са-АТФаза. Кўпгина ҳужайраларнинг мембраналарида Ca^{2+} ионларини АТФ энергияси ҳисобига концентрация градиенти қаршисига олиб ўтадиган Са-АТФаза бор (гидролизланадиган битта АТФ молекуласига иккита ионни олиб ўтади).

Ҳужайрадан ташқаридаги суюқликда кальций концентрацияси ҳужайра ичидагига қараганда анча катта: масалан, қон плазмасида 3 ммоль/л, эритроцитларда эса 0,001 ммоль/л дан кўра камроқ бўлади. Концентрациядаги минг баравардан ортиқроқ келадиган тафовутни плазматик мембраналар кальций насосининг иши сақлаб туради.

Саркоплазматик ретикулумда Са-АТФаза мембрана барча оқсилларининг ярмидан кўра кўпроғини ташкил этади; у мускул толаси қисқариши — бўшашуви циклини идора этиб турадиган механизмнинг бир қисмидир (XXI бобга қаралсин).

H⁺-АТФазалар. Ҳужайралар ичидаги баъзи мембраналарда протон насосларига ўхшаб ишлаб турадиган транспорт АТФазалар бор: улар водород ионларини мембрана орқали ҳайдаб ўтказиб беради. Айни вақтда протонлар концентрациялари фарқи (pH фарқи) ҳам, электр потенциаллари фарқи ҳам юзга келади, улар жам бўлиб, протон электрохимиявий потенциали $\Delta\mu\text{H}^+$ ни ҳосил қилади:

$$\Delta\mu\text{H}^+ = F\Delta\psi + RT\Delta\ln [\text{H}^+] = F\Delta\psi - 2,3 RT\Delta\text{pH}.$$

H⁺ АТФаза иши ҳисобига ҳужайранинг баъзи бўлимларида кислотали муҳит юзга келади (масалан, лизосомаларда, буйрак усти безлари мия моддаси хромаффин ҳужайраларининг секретор гранулаларида).

Митохондриялар мембранасида бир хил оқсил бор, у тажрибаларда АТФ гидролизи энергияси ҳисобига трансмембрана H⁺ концентрациялари градиенти ҳосил қила олади, яъни протон насоси сингари ишлаб боради. Лекин тирик ҳужайрада бу оқсилнинг функцияси бунинг аксича бўлади: у H⁺ концентрацияси градиенти ҳисобига АТФ синтезлайди, шунинг учун уни H⁺-АТФ-синтетаза деб аталади (VIII бобга қаралсин).

Симпорт ва антипорт. Моддалар бошқа модда концентрацияси градиентининг энергияси ҳисобига мембрана орқали актив равишда ўтиб туриши мумкин. Бу ҳолда уларнинг ташувчиси шу иккала моддани бириктириб оладиган махсус марказларга эга бўлади (75-расм). Агар X модда концентрацияси ташқарида ичкаридагидан кўра катта бўлса, бу модда енгиллашган диффузия йўли билан ўтиб бориши мумкин. Ташувчида бирйўла X модда билан ўтиб борадиган Y модда учун ҳам бириктириш маркази бўлади (симпорт), шу билан бирга Y модда ўз концентрацияси градиентининг тескарисига қараб ташилиши ҳам мумкин. Моддаларнинг ўз концентрацияси градиентига қарши, бошқа модданинг унинг

Ўз концентрацияси градиенти бўйлаб қиладиган ҳаракатига теокари йўналишда ўтиб бориши — **антипорт** ҳам худди шунга ўхшаш тарзда юзага чиқади (75-расм, б).

Симпорт ва антипорт Na , K -АТФаза юзага келтирадиган Na^+ ионлари концентрацияси градиенти энергияси ҳисобига бўлиб туриши мумкин. Масалан, аминокислоталарнинг ичакдан ва глюкозаларнинг бирламчи сийдикдан сўрилиши шу йўл билан боради. Демак, бундай

ҳолларда бирламчи энергия манбаи бўлиб АТФ хизмат қилади: АТФ гидролизи энергияси аввал трансмембрана Na^+ концентрацияси градиенти энергиясига айланади, кейин эса шу градиент энергияси аминокислоталар ёки глюкозанинг сўрилиб ўтиши учун сарфланади (иккиламчи-актив транспорт).

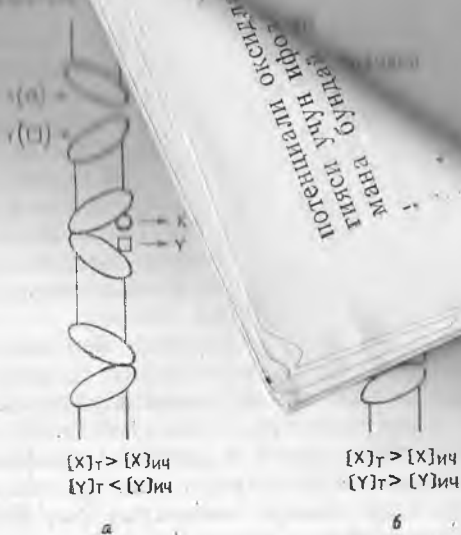
Буйрак усти безлари мия моддасининг хромаффин ҳужайраларида, махсус секретор гранулаларида адреналин ва норадреналин гормонлари тўпланиб боради. Гранулалар мембранасида протонларни цитозолдан гранула ичига олиб ўтказадиган H^+ -АТФаза бўлади, шунинг натижасида протон электрохимиявий потенциали $\Delta\mu\text{H}^+$ юзага келади. Сўнгра электрохимиявий потенциал энергияси ҳисобига гормонлар ўтиб олади: грануладан ўз концентрацияси градиенти бўйича чиқиб келадиган иккита протонга цитозолдан гранула ичига битта гормон молекуласи ўз концентрацияси градиентининг қаршисига юриб, ўтиб олади.

Иккиламчи-актив транспорт углеводлар, аминокислоталар ва бошқа метаболитларни олиб ўтиш учун бошқа механизмларга қараганда, афтидан, энг катта аҳамиятга эга.

МЕМБРАНА ОРҚАЛИ ЎТКАЗИШ КИНЕТИКАСИ

Мембрана орқали юзага чиқадиган оддий диффузия тезлиги диффузияланаётган модда градиентига чизиқли тарзда боғлиқдир.

Ташувчилар иштироки билан (енгиллашган диффузия, актив ташиш йўли билан) моддалар ташилиши учун тўйиниш кинетикаси характерлидир: ташиб ўтказилаётган модда концентрацияси



75-расм. Симпорт (а) ва антипорт (б).

маълум (тўйинтирувчи) даражада бўлганида моддани ташвишда ташувчининг ҳамма молекулалари иштирок этади ва ташвиш тезлиги энг охириг катталиқ ($V_{\text{макс}}$) га этади. Масалан, бирламчи сийдикдан глюкоза қайта сўрилишини таъминлаб берадиган глюкоза ташувчиси учун глюкозанинг тўйинтирувчи концентрацияси 180 мг/дл — буйрак бўсағасига тенг бўлади. Қондаги глюкоза концентрацияси 180 мг/дл дан кўра кўпроқ бўлса, у ҳолда глюкозанинг бир қисми охириг сийдикда қолади ва организмдан ташқарига чиқариб ташланади (глюкозурия). Буйракка алоқадор ирсий глюкозурияда буйрак бўсағаси пасайган бўлади, шунга кўра гликозурия энди қондаги глюкоза концентрацияси 150 мг/дл атрофида бўлганида ҳам бошланаверади. Бу, афтидан, глюкоза ташувчисининг нуқсонига боғлиқ.

Мембраналар оша ўтказиб берадиган ташувчиларнинг ингибиторлари маълум. Баъзи юрак гликозидлари Na, K-АТФазани ингибициялайди. Юрак гликозидлари бирқанча юрак касалликларига даво қилишда қўлланиладиган дори моддалар группасидир. Шуларнинг бири — убаин (строфантин G) — натрий насосини текшириш маҳалларида кенг қўлланилади. Убаин плазматик мембрананинг ташқи томонидан Na, K-АТФага келиб бириқади. Нишонланган убаиндан фойдаланиб туриб мембранадаги Na, K-АТФаза молекулалари сонини ҳисоблаб чиқса бўлади. Эритроцитларда битта ҳужайрада 100—200 тадан фермент молекулалари топилади; бошқа ҳужайраларда битта ҳужайрага шу фермент молекулаларидан миллионтача бўлади.

Флоридзин — баъзи ўсимликлар илдизида учрайдиган флавоноллар группасига мансуб модда бўлиб, организмга юборилганида гликозурияга олиб келади. Флоридзиннинг бу таъсири нефронлар ҳужайраларидаги глюкоза ташувчисини ингибициялаб қўйишига боғлиқ, шунинг натижасида буйрак таначаларида глюкозанинг қайтадан сўрилиши секинлашиб қолади ёки тўхтади.

ЭНДОЦИТОЗ

Эндоцитоз ҳужайраларнинг жуда кенг тарқалган функцияси бўлиб, мембрана пуфакчалари ҳосил қилиш йўли билан ҳужайрага муҳитдан плазматик мембрана қисми билан бирга моддаларни олиб ўтишдан иборат. Эриган моддалар ҳам (эритувчининг томчилари билан бирга), эримайдиган моддалар (заррачалар) ҳам ҳужайрага ана шундай йўл билан ўтади. Эриган моддаларнинг ҳужайрага ўтиши *пиноцитоз*, эримайдиган моддаларнинг ўтиши эса *фагоцитоз* деб аталади. Ҳужайраларнинг ҳаммаси бўлмаса ҳам кўнчилиги эндоцитозга қодирдир. Лейкоцитлар, макрофаглар, капиллярлар эндотелийсининг ҳужайралари шу жиҳатдан айниқса актив бўлади.

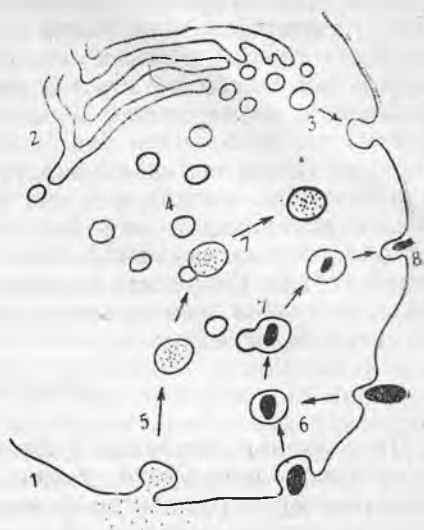
Эндоцитоз пуфакчаси ташқаридан қандай бўлмасин бирор хилдаги сигналлар келмасидан туриб ҳосил бўла бошлаши мумкин (76-расм): кўнгина ҳужайралар ҳужайра ташқарисидаги суюқлиқни ва шу суюқлиқда мавжуд заррачаларни ютиб олиб, эндоцитоз пуфакчаларини доимий бир тезликда, бир маромда

ҳосил қилиб боради. Бошқа ҳолларда эндоцитоз мембрана маълум моддаларга дуч келганида бошланади. Организмнинг нормал таркибий қисмлари бўлмиш баъзи моддалар учун мембраналарда қон ёки ҳужайра орасидаги суюқликдан ўзларига комплементар бўлган лигандларни ушлаб оладиган махсус рецепторлар бўлади; лиганднинг рецепторга бирикиши эндоцитозни бошлаб беради. Масалан, гепатоцитлар плазматик мембранасининг рецепторлари қон плазмасининг талайгина гликопротеинларини ушлаб олади, кейин эса бу оқсиллар эндоцитозланади (IX бобга қаралсин). Лейкоцитларда иммуноглобулинлар ва буларнинг антигенлар билан ҳосил қилган комплексларини бириктириб оладиган рецепторлар бор.

Эндоцитоз пуфакчасининг ҳосил бўлишида бир қанча махсус оқсиллар иштирок этади. Мембрана клатрин деган оқсил цитозоль томонидан эндоцитоз чуқурчаси ҳосил бўладиган жойда тўпланиб боради (чети жиякли чуқурча деган нарса ҳосил бўлади). Мембрана ҳужайранинг қисқарувчи структуралари — микрофиламентлар иштироки билан ҳаракатланади. Микрофиламентларда мускулларнинг актини билан миозинига ўхшаб кетадиган қисқарувчан актин ва миозин оқсиллари бўлади. Бу процессда тубулин оқсидан тузилган микронайчалар ҳам иштирок этади.

Эндоцитоз энергияга муҳтож бўладиган процессдир; энергия манбаи бўлиб АТФ хизмат қилади. Энергияни бевосита сарфлайдиган истеъмолчилар, чамаси, қисқарадиган микрофиламентлардир. Лиганднинг рецепторларга келиб бирикиши, афтидан, уларнинг конформациясини ўзгартиради, шундан кейин уларга микрофибриллалар келиб бирикади, уларнинг қисқариши мембрана ичга тортилиб, пуфакча ажралиб чиқишига олиб келади. Эндоцитоз молекуляр механизмларининг тафсилотлари етарлича ўрганилган эмас.

Эндоцитоз натижасида ҳужайра ўзининг талайгина миқдордаги плазматик мембранасини ютади. Масалан, фибробластлар ўз мембранасининг ярмини 1 соат ичида, макрофаглар эса ҳатто 15 минут давомида «еб қўяди». Бундай нобудгарчилик худди шунга тенг тезлик билан янги мембрана ҳосил бўлиб бориши



76-расм. Эндоцитоз ва экзоцитоз:

1 — плазматик мембрана; 2 — Гольжи аппарати; 3 — Гольжи аппарати ҳосил қилган мембрана пуфакчасининг плазматик мембранага қўшилиши; 4 — бирламчи лизосомалар; 5 — пиноцитоз; 6 — фагоцитоз; 7 — иккиламчи лизосома ҳосил бўлиши; 8 — қолдиқ танача экзоцитози.

туфайли ўрни тўлиб туради, албатта, натижада ҳужайра юзининг сатҳи ўзгармасдан, бир хилда бўлиб сақланиб тураверади. Янги мембрана синтези Гольжи аппаратида бўлиб ўтади. Гольжи аппарати ҳам мембрана структураси бўлиб, морфологик жиҳатдан катта-кичик цистерналар, бўшлиқлар, найчалардан иборатдир. Плазматик мембранани синтезлаб бориш мана шу аппарат адо этадиган талайгина функцияларининг биридир. Унда мембрананинг таркибий қисмлари ҳосил бўлади, кейин мембрана қисми Гольжи аппаратидан ажралиб чиқиб, пуфакча ҳосил қилади; бу пуфакча плазматик мембранага томон сурилиб бориб, унга қўшилиб кетади (76-расмга қаралсин). Мембрананинг липид таркибий қисмларини ҳам қоннинг транспорт липопротеинлари етказиб бериши мумкин.

ЛИЗОСОМАЛАР

Лизосомалар мембрана пуфакчаларидан иборат бўлган ҳужайра органеллалари бўлиб, уларда гидролитик ферментлар бўлади. Лизосомаларда бўладиган гидролазалар шу қадар хилма-хилки, улар организмда мавжуд бўлган ҳар қандай полимерни деполимерлаши мумкин. Лизосомалар суюқлигининг характерли хусусияти муҳитининг кислотали реакцияда ($pH \approx 5$) бўлишидир, ҳолбуки, ҳужайранинг бошқа қисмларида реакцияда нейтрал реакцияга яқин бўлади. Лизосомалардаги кислотали муҳит протонлари лизосомалар ичига ҳайдаб ўтказиб берадиган мембранадаги H^+ -АТФаза таъсири ҳисобига юзага келади. Лизосомалар ҳам, худди плазматик мембрана сингари Гольжи аппаратида ҳосил бўлади (бирламчи лизосомалар).

Лизосомаларнинг вазифаси эндоцитозланадиган моддаларни ҳам, ҳужайранинг ўз таркибий қисмларини ҳам «ҳазм қилиш», яъни деполимерлашдан иборатдир, эндоцитозланадиган моддаларни «ҳазм қилиш» гетерофагия деб аталса, ҳужайранинг ўз таркибий қисмларини «ҳазм қилиш» *аутофагия* деб аталади.

Гетерофагия. Бу жараён эндоцитоз ва лизосомалар таъсирининг бирга қўшилган, жам бўлган натижасидир. Цитоплазмадаги эндоцитоз пуфакчалари бирламчи лизосомалар билан қўшилиб, иккиламчи лизосомаларни ҳосил қилади (76-расмга қаралсин). Эндоцитоз пуфакчасининг суюқлиги иккиламчи лизосомада деполимерлашиб, мономерлари ҳужайра томонидан ўзлаштирилади. Баъзан ҳужайра ичига лизосомалардаги ферментлар томонидан ҳазм қилинмайдиган моддалар эндоцитланади (ютилади). Улар лизосомада сақланиб қолиб, қолдиқ танача ҳосил қилади. Қолдиқ таначалар баъзи ҳолларда лизосоманинг плазматик мембранага қўшилиб кетгани йўли билан ҳужайрадан чиқариб ташланиши мумкин (эндоцитоз, 76-расм).

Гетерофагиянинг ҳаммадан кўра кўпроқ маълум бўлган мисоли бактериялар фагоцитози билан боғлиқдир: бу процесс инфекциялардан ҳимоя қилувчи механизмларнинг муҳим ҳалқаси бўлиб ҳисобланади. Баъзи микроорганизмларда уларнинг лейкоцитларга бирикиб қолишига тўсқинлик қиладиган сиртқи структура-

си (капсуласи) бўлади, шундай қилиб микроорганизмлар цитланишдан халос бўлиб қолади, бироқ иммуно жавобдориялар капсуласидаги моддаларга антителолар ҳосил антителолар бактериялар сиртини қоплаб олади, шунда бактериялар иммуноглобулинлар учун рецепторлари бор эритроцитлар томонидан фагоцитланади.

Ҳужайра ичида паразитлик қилиб яшайдиган микроорганизмлар (мохов, сил, бруцеллёз ва бошқа касалликлар қўзғатувчилари), шунингдек баъзи вируслар ҳужайрага кириб олиши учун эндоцитоз механизмидан фойдаланади. Улар ҳар хил усуллар билан лизосомаларнинг емирувчи таъсиридан сақланиб қолади: баъзиларида эндоцитоз пуфакчаларининг лизосомаларга қўшилиб кетишига тўсқинлик қиладиган ингибиторлар бўлади, бошқаларида лизосома ферментларидан ҳимоя қиладиган механизмлар бор, шунга кўра улар лизосомалар ичида паразитлик қилиб яшайди.

Патоген организмлар фагоцитози гарчи аниқ-тайин аҳамиятга эга бўлса-да, лекин эндоцитланадиган ва сўнгра лизосомаларга ўтадиган материалнинг асосий қисмини организмнинг қариб келаётган ва халок бўлаётган ўз ҳужайралари, ҳужайра фрагментлари, эриган макромолекулалари ташкил этади. Масалан, одамда фагоцитлар айланиб турган қон оқимидан ҳар куни $4 \cdot 10^{11}$ га яқин эритроцитларни (барча эритроцитларнинг $1/120$ қисмини) йўқотиб туради. Кўз тўр пардасининг пигментли эпителиал ҳужайралари таёқчалар ташқи сегментларининг қариб қолган қисмларини эндоцитлайди. Пигментли ҳужайраларнинг шу функцияси издан чиқадиган бўлса, бу пигментоз ретинит бошланиб, одам кўр бўлиб қолишига олиб келади. Шундай қилиб, гетерофагия, ҳужайралар пролиферацияси билан биргаликда организмдаги ҳужайралар популяцияларининг янгиланиб туришини таъминлаб боради.

Гетерофагиянинг яна бир вазифаси ҳужайранинг озиқланиши билан алоқадордир. Эндоцитоз ва кейинчалик лизосомаларда юзага чиқадиган деполимерланишнинг ҳар қандай кўриниши ҳужайранинг моддалар фондини тўлдириб боради. Бундан ташқари, гетерофагиянинг ҳужайрага маълум моддаларни етказиб беришигагина қаратилган хиллари бор.

Аутофагия. «Қариб қолган» ёки шикастланган молекулалар ёхуд ҳужайра ўз органеллаларининг лизосомаларга ютилиши ва буларда ҳазм қилиниши худди янги молекулалар ва органеллалар ҳосил бўлиши сингари бу тузилмалар янгиланиб туришининг зарур томонидир. Лизосомаларнинг ҳужайра ичидаги материални қай тариқа ушлаб олиши унчалик аниқ эмас. Бу материал аввал эндоплазматик ретикулум мембраналари ҳосил қиладиган пуфакчаларга кириб қоладиган, кейинчалик эса бу пуфакчалар лизосомалар билан қўшилиб кетадиган бўлса, ажаб эмас.

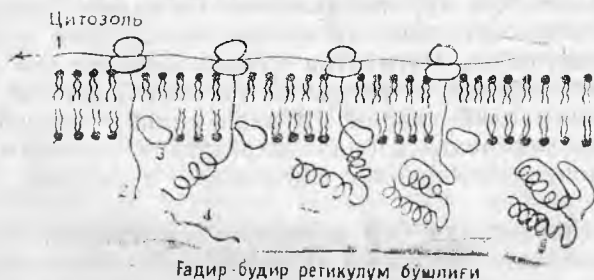
Яллиғланиш процессларида ҳужайраларнинг мембрана структуралари, жумладан, лизосомаларнинг мембраналари ҳам зарарланади. Лизосома ферментлари ажралиб чиқиб, ҳужайрани ҳазм қилиб юборади; мана шу процесс яралар ҳосил бўлишига олиб

келиши мумкин. Ревматоид артрит, миодистрофия, миокард инфаркти сингари касалликларда бириктирувчи тўқима матриксининг емиридиши лизосома ферментлари ажралиб чиқишига боғлиқдир.

Қандай бўлмасин бирор лизосома ферментидида туғма нуқсон бўлса, у ҳолда шу фермент субстрати деполимерланмасдан лизосомаларда тўпланиб боради (лизосома касалликлари). Лизосома касалликлари кўпинча полисахаридлар парчаланиши (гликозидозлар, IX бобга қаралсин) ёки мураккаб липидлар парчаланишига боғлиқдир (липидозлар, X бобга қаралсин).

СЕКРЕЦИЯ

Кўпгина ҳужайралар «четга чиқариш», яъни организмнинг бошқа қисмларида фойдаланиш учун макромолекулалар синтезлайди. Буларга ҳужайралар орасидаги матрикс оқсиллари билан гетерополисахаридлари, қон плазмаси оқсиллари, ҳазм ферментлари, оқсилли гормонлар, сут оқсиллари билан липидлари киради. Макромолекулаларни мембрана ўтказмайдиган бўлгани учун макромолекулалар экзоцитоз йўли билан, яъни ҳужайра ичида ишланиб чиқиладиган модда билан тўла мембрана пуфакчалари



77-расм. Секретланиб чиқадиган оқсиллар синтези ва мембрана орқали ўтиши:

1 — полирибосома таркибидаги мРНК; 2 — синтезланадиган оқсилнинг учки гидрофоб қисми; 3 — пептиднинг гидрофоб учини узатган пептидгидролаза; 4 — узилиб чиққан гидрофоб пептид; 5 — тайёр оқсил.

ҳосил қилиш ва уларни ҳужайрадан ташқаридаги муҳитга бўшатини йўли билан секрецияланади. Мембрана пуфакчаларининг ичида тўпланиб, сақланиб борадиган паст молекулали баъзи моддалар, масалан, буйрак усти безлари мия моддаси ҳужайраларида адреналин, синапсларда нейромедиаторлар худди шу усул билан ҳужайралардан ажралиб чиқади.

Секретланадиган оқсиллар ғадир-будир эндоплазматик тўр рибосомаларида синтезланади. Юқорида айтиб ўтилганидек, ҳужайранинг ҳамма мембраналари туташ структуралар ҳосил қилади. Эндоплазматик мембраналарнинг бўшлиғи цитоплазманинг қолган қисмидан ажралиб турадиган бўлади. Рибосомалар мем-

браналарнинг ташқи юзасига бириккандир, четга чиқари мўлжалланган оқсиллар эса синтез давомида мембрана цистернага ўтади (77-расм).

Оқсиллар гидрофил моддалар бўлганлигидан уларнинг гидрофоб қатламидан ўтказиш учун махсус мосламалар зарур бўлади. Бундай мосламаларнинг бири шундан иборатки, секретланаётган оқсил гидрофоб N-учки қисм билан таъминланади. Ана шу гидрофоб учи мембрана орқали ўтиб, канал ҳосил қилади, пептид занжирининг гидрофил қисми шу канал орқали тортиб ўтказилади (77-расм). Мембрананинг ички юзасида (цистерна бўшлиғида) гидрофоб қисми мембрананинг махсус протеолитик ферменти таъсирида ажралиб чиқади. Эндоплазматик ретикулум цистерналаридан оқсиллар Гольжи аппаратига ўтади, ичида секретланаётган оқсиллар бўладиган пуфакчалар (секретор гранулалар) Гольжи аппаратида ажралиб чиқади.

Секретланадиган кўпгина оқсиллар гликопротеинлардир; уларнинг углеводли қисми оқсил эндоплазматик ретикулум ва Гольжи аппарати цистерналаридан ўтиб бораётган пайтда синтезланади. Секретор гранулалар плазматик мембрана билан қўшилиб, ичидаги суюқлигини ташқарига тўкади, яъни асл экзоцитоз бўлиб ўтади (секрециянинг охириги босқичи).

Экзоцитознинг липидлар секрецияси учун характерли бўлган, масалан, сут безларида сут ҳосил бўлишида иштирок этадиган бошқа механизми ҳам бор. Сут бези ҳужайраларидаги ёғлар цитозолда эркин осифлиқ ҳолатда бўладиган томчиларни ҳосил қилади. Ёғ томчилари плазматик мембранага яқинлашиб келар экан, дўмбайма юзага келишига сабаб бўлади ва пировард натижада плазматик мембранада ичида ёғ бўладиган пуфакча ажралиб чиқади. Баъзи вируслар ҳам ҳужайрани худди шу тарзда тарк этиб чиқади; аини вақтда хўжа ҳужайра плазматик мембранасининг ушланиб қолган бўлакчаси вирионга унинг ҳужайрадан ташқарида яшаш даврида парда бўлиб қолади.

VIII боб

ЭНЕРГИЯ АЛМАШИНУВИ

Одам ҳам, барча гетеротроп организмлар сингари овқатдаги органик моддаларнинг парчаланиши ҳисобига энергия олиб туради. Ер юзаси шароитларидаги органик моддалар термодинамик жиҳатдан турғун бўлмайди — улар ўз-ўзидан (қайтмас тарзда, бадар) парчаланиб туради. Ўз-ўзидан юзага чиқадиган процесслар экзергоник процесслардир, яъни улар эркин энергияси ($-ΔG$) камайиб бориши билан бирга давом этади ва шу сабабдан улар тирик ҳужайранинг яшаб, базифаларини адо этиб бориши учун энергия манбаи бўлиб хизмат қилиши мумкин. Ўз-ўзидан парчаланиш натижасида пировард натижада термодинамик жиҳатдан турғун маҳсулотлар ҳосил бўлади. Одам организмиде озик

моддаларнинг парчаланишидан ҳосил бўладиган ана шундай охирги маҳсулотлар углерод диоксида ва сувдир. Алмашинувнинг асосий охирги маҳсулотларидан яна бири мочевина, яъни сийдикчил. Бу модда термодинамик жиҳатдан турғун моддалар жумласига кирмайди; мочевина ҳосил бўлиши энергия алмашинуви билан фақат билвосита боғланган бўлиб, организмдан ортиқча азотни чиқариб ташлаш учун хизмат қилади, шу сабабдан мочевина синтези аминокислоталар алмашинувига боғлаб туриб, XI бобда батафсилроқ кўздан кечириб чиқилади.

Термодинамик жиҳатдан турғунмас моддалар кинетик жиҳатдан етарлича турғун бўлиши мумкин. Масалан, глюкоза организмдан ташқарида неча юз йиллаб сақлана олади, ҳолбуки, одам организмда ҳар кеча-кундузда тахминан 0,5 кг атрофида глюкоза парчаланиб туради. Кинетик жиҳатдан турғунлик ҳужайрада ферментатив катализ натижасида бартараф этилади.

Одам организмни энергия билан таъминлаб борадиган асосий моддалар овқат углеводлари билан ёғларидир (27-жадвал). Оқ-

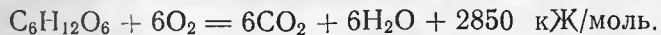
27 - ж а д в а л

Катта ёшли одамда асосий озиқ моддалари билан олинадиган энергиянинг ўртача суткалик сарфи

Модда	Солиштирма калориялидиги		Суткалик сарфи		
	ккал/г	кЖ/г	г	ккал	кЖ
Оқсиллар	4,1	17	80	328	1 360
Ёғлар	9,3	39	100	930	3 900
Углеводлар	4,1	17	400	1640	6 800
Жами	—	—	580	2898	12 060

силлар камроқ аҳамиятга эгадир, лекин асосан оқсилли овқатлар билан овқатланиладиган маҳалда ва очлик пайтда уларнинг роли анча ортади.

Глюкозанинг охирги алмашинув маҳсулотларигача парчаланишини маана бундай тенглама билан тасвирласа бўлади:



Углеводлар, ёғлар ва оқсиллар (аминокислоталар) таркибида кислород миқдори шу моддалар парчаланишининг охирги маҳсулотларидагидан кўра камроқ бўлади. Бошқача айтганда, бу моддалар катаболизм кислород истеъмол қилиш ва оксидланиш реакциялари билан боғлиқдир. Дастлаб Лавуазье (1777) тушунтириб берган нафас моҳияти ана шундан иборат.

ж.б. Ок.

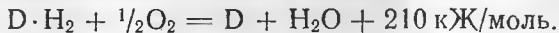
Органик моддаларнинг тирик тўқималарда рўй бериб
род истеъмол қилиш ва углерод диоксиди ажратиб чиқа
лан бирга давом этиб борадиган парчаланиши тўқима нафаси деб
аталади. Тўқима нафасини тўқима кесмаларидан фойдаланиб ту
риб кузатиш мумкин. Кесмаларни ёпиқ идишдаги глюкоза эрит
масида ўстириладиган бўлса, эритмада глюкоза, суяқлиқ устида
ги ҳавода эса кислород камайиб, углерод диоксиди миқдори кў
пайиб боради. Тўқима нафасининг жадаллиги турли тўқималар
да бир хилда эмас (28-жадвал).

28 - ж а д в а л

Турли тўқималарда кислород истеъмоли
(Қо₂ 1 мг қуруқ тўқима моддасига мкл/соат ҳисобида)

Тўқима	Қо ₂	Тўқима	Қо ₂
Куз тўр пардаси	31	Ўпка	8
Буйрак	21	Меъда ости бези	6
Жигар	15	Юрак мускули	5
Бош мия пўстлоғи	12	(тинчликда)	
Буйракусти безлари	10	Скелет мускуллари	3
		(тинчликда)	
		Тери	0,8

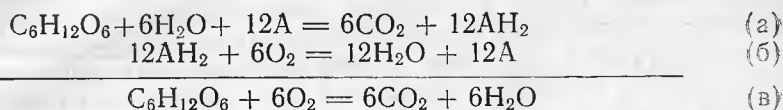
Тажрибани нишонланган кислород иштирокида ўтказиладиган
бўлса, у ҳолда истеъмол қилинадиган кислороднинг ҳаммаси сув
молекулаларига ўтиб қолиши, ҳолбуки, юзага келадиган углерод
диоксидида нишонланган кислород бўлмаслиги маълум бўлиб
қолади. Бундан нафасга олинадиган кислород оксидланаётган
субстратлар (бизнинг тажрибамизда глюкоза) водороди ҳисобига
сув синтезланиши учун сарфланади деган хулоса келиб чиқади.
Бу процессни мана бундай тенглама билан тасвирласа бўлади:



Бу ўринда D · H₂ — дегидрланадиган субстрат, водород донори бў
либ хизмат қилади (водородини беради), кислород эса водородни
қабул қилиб олади, яъни водород акцептори ролини бажаради.

Оксидланаётган моддалар углероди шу моддаларнинг ўзидаги
кислород билан сув кислороди ҳисобига углерод диоксидига ай
ланади. Бунинг таркибида нишонланган кислород бор органик мод
далар ва сувдан фойдаланиб ўтказиладиган тажрибаларда исбот
этиш мумкин. Шу ўринда келтириб ўтилган тажрибалар натижа
ларини ҳисобга олиб, глюкозанинг охириги маҳсулотларга айлани

шини (а) ва (б) тенгламалари билан тасвирласа бўлади, бу тенгламалар жамланадиган бўлса, (в) тенглама келиб чиқади:

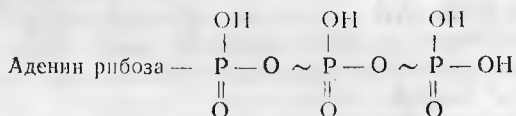


(а) Тенглама глюкоза оксидланишидаги мураккаб метаболик йўлнинг йиғинди натижасини акс эттиради, бу метаболик йўл талайгина реакциялар ва оралиқ маҳсулотларни ўз ичига олади. Баъзи оралиқ маҳсулотлар дегидрогеназаларнинг субстратларидир: бу маҳсулотлар дегидрланади, шу билан бирга коферментлар — водород ташувчилар (тенгламаларда булар А ҳарфи билан белгиланган) водород акцепторлари бўлиб хизмат қилади. Сўнг-ра коферментлардан водород кислородга олиб ўтилади [(б) тенглама]. Бу ҳам кўп босқичда ўтадиган жараён бўлиб, митохондриялардаги махсус фермент системаси иштироки билан юзага чиқади.

Бошқа моддалардан (ёғлар, аминокислоталардан) энергия манбалари тариқасида фойдаланилганда улар ҳам худди шундай усул билан—дегидрланиш реакциялари ва кейин сув синтези иштироки билан оксидланади.

5. АДФ НИНГ ФОСФОРИЛЛАНИШИ

Оксидланаётган моддалар энергияси АДФ дан АТФ синтезланиши учун сарфланади. АТФ молекуласида иккита юксак энергияли боғ (макроэргик боғлар) бор; қуйида келтирилган формулада бу боғлар ~ (тильда) белгиси билан белгиланган:



АДФ молекуласида фақат битта юксак энергияли боғ бўлади; оксидловчи фосфоринланиш йўли билан АТФ синтезланиши натижасида яна битта боғ қўшилади, яъни субстратнинг оксидланиш энергияси АТФ молекуласидаги химиявий боғлар энергиясига айланади.

Турли моддаларнинг гидролизланиш реакцияларида ажралиб чиқадиган энергия одатда кам бўлади. Агар бу энергия 30 кЖ/мольдан ортиқ келадиган бўлса, у ҳолда гидролизланаётган боғни юксак энергияли боғ деб айтилади. Равшанки, юксак энергияли бирикмалар билан паст энергияли бирикмалар ўртасидаги бу чегара шартлидир. 29-жадвалда баъзи бирикмалар гидролизи эркин энергиясининг қийматлари келтирилган. Бу жадвалда келтирилган катталиклар рН 7,0 ва стандарт шaroитлар учун, яъни модда концентрацияси 1 моль/л, температура 25°C, босим 1,01·10⁵ Па (1 атм) бўлган шарoитлар учун ҳисоблаб чиқилган.

Баъзи бирикмалар гидролизининг Гиббс энергияси

Бирикма	Парчланиш реакцияси	$-\Delta G$, кЖ/моль
Фосфоенолпируват	Пируват + H_3PO_4	61,9
1,3-Бисфосфоглицерат	3-Фосфоглицерат + H_3PO_4	54,5
Карбамоилфосфат	Карбамат + H_3PO_4	51,5
Ацетилфосфат	Ацетат + H_3PO_4	47,7
Креатинфосфат	Креатин + H_3PO_4	43,1
АТФ	АМФ + $H_4P_2O_7$	37,4
АТФ	АДФ + H_3PO_4	34,5
АДФ	АМФ + H_3PO_4	36,3
АМФ	Аденозин + H_3PO_4	9,6
$H_4P_2O_7$	$2H_3PO_4$	33,4
Ацетангидрид	2 Ацетат	48,9
Ацетил-КоА	Ацетат + $HS-CoA$	35,0
Сукцинил-КоА	Сукцинат + $HS-CoA$	43,5
Глицерофосфат	Глицерин + H_3PO_4	9,2
Глюкозо-6-фосфат	Глюкоза + H_3PO_4	13,8
Глюкозо-1-фосфат	Глюкоза + H_3PO_4	20,9
Мальтоза	2 Глюкоза	16,7
Аланилглицин	Аланин + глицин	16,7
Аспарагин	Аспартат + NM_3	15,1
Лактоза	Глюкоза + галактоза	12,5

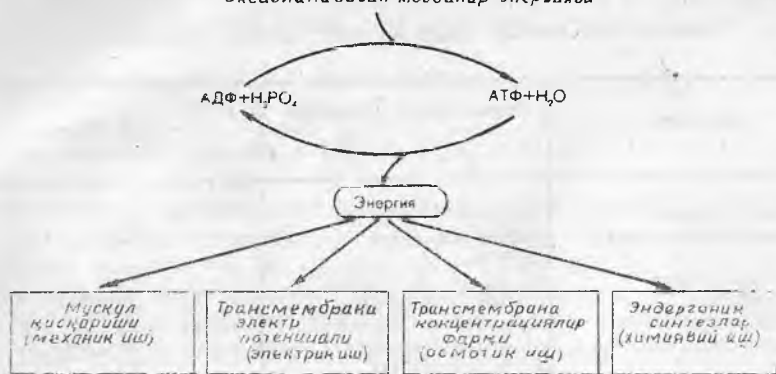
Тирик ҳужайрадаги шароитлар стандарт шароитлардан тамомила бошқача бўлади (айниқса концентрациялар хусусида), шу муносабат билан ҳужайрадаги моддалар гидролизининг эркин энергияси жадвалда кўрсатилган қийматлардан анча фарқ қилиши мумкин. Бундан ташқари, ҳужайранинг турли қисмларида шароит бир хил эмас. АТФ гидролизи энергияси ҳужайрада олган жойига қараб тахминан 40 кЖ/моль дан 60 кЖ/моль гача доирада ўзгариб туриши мумкин; ўртача уни 50 кЖ/моль га тенг деб ҳисоблаш расм бўлган.

АДФ дан АТФ синтезланишининг асосий йўли оксидловчи фосфорилланишидир. Бунда АДФ аорганик фосфат билан фосфорилланади:



Бу реакция қайтарилган коферментлардан кислородга водород ўтиши билан боғлиқдир. Ана шу водород ўтаётган пайтда оксидланаётган моддалар энергиясининг асосий қисми ажралиб чиқади. Газсимон H_2 ва O_2 дан сув синтезланишининг энергияси 230 кЖ/моль ни ташкил этади; агар органик бирикмалар таркибига кирадиган водород сарфланадиган бўлса, буида ҳам энергия амалда худди шунча бўлиб чиқади. Водород ўтиши ва АТФ синтези реакцияларининг энергетик томони митохондриялар мембра-

Оксидланадиган моддалар энергияси



78-расм. Энергия алмашинуви схемаси.

наси ва H^+ -АТФ-синтетаза иштирокига боғлиқдир.

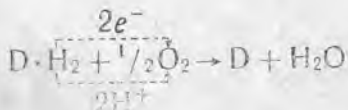
АДФ дан АТФ синтезланишининг бошқа бир йўли субстратнинг фосфорилланишидир; бу ҳолда боғланиш механизми мембраналар иштирокини талаб этмайди (қуйига қаралсин).

АТФ гидролизи энергиясидан ўз навбатида турли-туман эндергоник процессларни таъминлаш учун фойдаланилади (78-расм). АДФ нинг фосфорилланиш ва кейинчалик АТФ дан энергия манбаи тариқасида фойдаланиш реакциялари циклик процессни (АДФ — АТФ циклини) ҳосил қилади.

Шундай қилиб, озиқ моддалар энергияси ҳужайрада аввал АТФ энергиясига айланади, кейин эса АТФ биохимиявий ва физиологик процессларда бўладиган ҳар хил ишларни бажариш учун бевосита энергия манбаи бўлиб хизмат қилади. Энергиянинг худди мана шу ўзгаришлари энергия алмашинуви деб аталадиган нарсанинг худди ўзидир. Ушбу бобда энергия алмашинувининг АТФ синтези билан поёнига етадиган қисми кўздан кечириб чиқилади, холос. АТФ энергиясидан фойдаланиш процессларига келганда эса улар ушбу дарсликнинг кўпчилик бўлимларида кўздан кечириб ўтилади.

3. НАФАС ЗАНЖИРИ

Нафас процессида субстратларнинг оксидланишини электронлар билан протонларнинг (яъни умуман айтганда, водород атомларининг) органик моддалардан кислородга ўтиши деб тасаввур қилса бўлади:



Бу жараён талайгина босқичларни ўз ичига олади; унда электронлар билан протонларни олиб ўтувчи занжир ёки нафас занжирини ҳосил қиладиган бир қанча оралиқ ташувчилар иштирок этади.

Бирламчи донорлардан водород II бобда тасвирланган НАД га боғлиқ дегидрогеназалар билан ФАД га боғлиқ дегидрогеназалар иштирокида нафас занжирига ўтказилади (79-расм, а ва б реакциялар). ФАД га боғлиқ дегидрогеназалар водородни убихинонга олиб ўтади (QH_2 убихинол ҳосил бўлади), НАД га боғлиқ дегидрогеназалар эса водородни НАД га ўтказидади (НАД·Н ҳосил бўлади).

Сўнгра НАД·Ндан ҳам водород убихинонга ўтказилади; бу реакцияни НАД·Н-дегидрогеназа катализлайди (79-расмдаги 1-реакция):



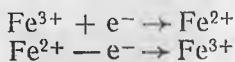
НАД·Н-Дегидрогеназа таркибида ФМН бўладиган ферментдир. Реакция жараёнида водород аввал фермент билан бириккан ФМН га келиб қўшилади, кейин эса убихинонга ўтказилади.



79-расм. Митохондрия нафас занжири.

QH_2 ҳосил бўлиш босқичида НАД га боғлиқ дегидрогеназалар ва ФАД га боғлиқ дегидрогеназалар томонидан нафас занжирига киритиладиган водород атомларининг икки оқими бир-бирига қўшилиб кетади.

Сўнгра нафас занжирида электронлар билан протонларнинг йўли бир-бирдан ажралади. Электронлар цитохромлар ёрдамида олиб ўтилади. Цитохромлар гемопротеинлар (гемли ферментлар) дир. Цитохромлар гемидаги темир атоми электронни бириктириб олиш ёки бериш йўли билан валентлигини ўзгартириши мумкин:



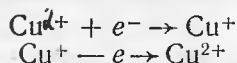
Нафас маркази цитохромлари латинча: *b*, *c*₁, *c*, *a* ва *a*₃ ҳарфлари билан белгиланади.

b ва *c*₁ цитохромлар комплекси QH_2 -дегидрогеназа тариқасида таъсир кўрсатиб боради: у QH_2 дан *c* цитохромга электронларни олиб ўтади:

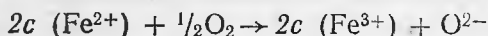


Электронлар *в* ва *c*₁ цитохромлардаги темир атомлари орқали бирма-бир ўтиб боради, кейин эса *c* цитохромга тушади; айни вақтда протонлар эритмага ажралиб чиқади. Цитохром символи олдида турган стехиометрик коэффициент 2 шунга боғлиқки, QH₂ дан иккита электрон ўтади, цитохромлар эса бир цикл давомида биттадан электронни олиб ўтади.

a ва *a*₃ цитохромлар комплекси *цитохромоксидаза* (*c* цитохромоксидаза) тариқасида таъсир кўрсатиб боради. Цитохромоксидаза таркибида гемдан ташқари мис ионлари бўлади, булар ҳам, электронларни ташишда иштирок этиб, валентлигини ўзгартиради:



Бу цитохромлар комплекси *c* цитохромдан кислородга электронларни олиб ўтади:



Электронлар *a* ва *a*₃ цитохромлардаги темир ионларига, кейин мис ионига бирма-бир бирикади ва, ниҳоят, кислородга ўтади.

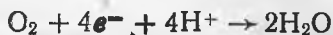
Митохондрияларга қондан ўтадиган кислород *a*₃ цитохром ге-

30 - ж а д в а л

Митохондрия нафас занжирининг асосий таркибий қисмлари

Таркибий қисми	Молекуляр массаси	Суббирликларининг сони	Простетик группалари
НАДН Дегидрогеназа (I комплекс)	850 000	16	1ФМН, 16 — 24FeS
Сукцинатдегидрогеназа (II комплекс)	125 000 -	4	1ФАД, 1 гем, 8FeS
Убихинон	108	-	-
Убихинолдегидрогеназа (III комплекс)	250 000	6—8	3 гем, 2FeS
Цитохром <i>c</i>	13 000	-	1 гем
Цитохромоксидаза (IV комплекс)	110 000	12	2 гем, 2Cu
H ⁺ -АТФ-Синтетаза	~500 000	8—10	-

мидаги темир атоми билан O_2 молекуласи шаклида бирикади (худди гемоглобин билан бириккани каби). Сўнгра O_2 молекуласи атомларининг ҳар бири иккитадан электрон ва иккитадан протонни бириктириб олиб, сув молекуласига айланади:



Нафас занжири таркибий қисмларининг баъзи характеристикалари 30-жадвалда келтирилган.

Ўзиқ моддаларнинг водород атомлари шу йўл билан нафас занжири орқали охирига акцепторга — атмосфера кислородига етиб боради. Одам организмда тўқима нафаси ҳисобига бир кеча-кундузда 300—400 мл сув ҳосил бўлиб туради (метаболик сув). Жуда ҳам қуруқ чўлларда яшайдиган баъзи қора кўнғизлар ўсимликларнинг шамол учуриб олиб келадиган чангсимон қуруқ қолдиқлари билан овқатланиб, фақат тўқима нафаси ҳисобига сув олиб туради, холос.

4. ЭЛЕКТРОН ТАШУВЧИЛАРНИНГ ОКСИДЛАНИШ-ҚАЙТАРИЛИШ ПОТЕНЦИАЛЛАРИ

31-жадвалда стандарт шароитлар учун ҳисоблаб чиқилган оксидланиш-қайтарилиш потенциаллари келтирилган. Бу рўйхатда электронларни бериш (яъни оксидланиш) хусусияти юқоридан пастга томон камайиб боради, электронларни бириктириб олиш (қайтарилиш) хусусияти эса юқоридан пастга томон кучайиб боради. Электронлар нафас занжирида оксидланиш-қайтарилиш градиенти бўйлаб силжиб боради. Оксидланиш-қайтарилиш

31 - ж а д в а л

Нафас занжири баъзи таркибий қисмларининг оксидланиш-қайтарилиш потенциаллари

Модда		E^0 , В (рН 7)
Қайтарилган шакли	Оксидланган шакли	
НАД ⁺ Н	НАД	-0,32
Убихинол	Убихинон	+0,10
в—Цитохром (Fe^{2+})	в—Цитохром (Fe^{3+})	+0,12
c ¹ —Цитохром (Fe^{2+})	c ¹ —Цитохром (Fe^{3+})	+0,21
c—Цитохром (Fe^{2+})	c—Цитохром (Fe^{3+})	+0,25
a ³ —Цитохром (Fe^{2+})	a ³ —Цитохром (Fe^{3+})	+0,29
$2H_2O$	O_2	+0,82

потенциали оксидланиш-қайтарилиш реакцияларининг эркин энергияси учун ифодалаш шаклидир; E ва G^0 ўртасидаги муносабат мана бундай тенглама билан тасвирланади:

$$-\Delta G^0 = nF\Delta E^0,$$

бу ерда ΔG — реакциянинг стандарт эркин энергияси; n — реакцияда иштирок этадиган электронлар сони; F — Фарадей доимийси; ΔE^0 — дастлабки моддаларнинг оксидланиш-қайтарилиш потенциаллари қиймати билан реакция маҳсулотлари оксидланиш-қайтарилиш потенциаллари қиймати ўртасидаги тафовут.

НАД·Н билан O_2 ўртасидаги оксидланиш-қайтарилиш потенциалларининг умумий тафовути 1,14 В [0,82—(−0,32) = 1,14] га тенг; олиб ўтиладиган ҳар жуфт электронларга айлантириб ҳисоблаганда 220 кЖ га баробар бўладиган ΔG эркин энергиялар тафовути шунга мос келади. Шунча миқдордаги энергия тўрт молекула АТФ синтезлашга етган бўлур эди. Лекин аслида кўпи билан учта АТФ молекуласи синтезланиши мумкин. Молекуляр водород билан молекуляр кислороддан сув синтезланишининг энергияси 230 кЖ/моль га тенг келишини, яъни тирик ҳужайрада НАД·Н дан молекуляр кислородга водород олиб ўтишдаги сув синтези энергиясидан кўп фарқ қилмаслигини айтиб ўтамыз.



МИТОХОНДРИЯЛАРНИНГ ТУЗИЛИШИ

80-расм. Митохондрияларнинг тузилиши:

1 — ташқи мембранаси; 2 — ички мембранаси; 3 — матрикс; 4 — ички мембрана ҳосил қилган кристаллар.

Митохондриялар одатда узунлиги 1—4 мкм ва эни 0,3—0,7 мкм га борадиган, иккала учи думалоқлашиб келган цилиндр шаклида бўлади. Бироқ турли ҳужайраларда

митохондрияларнинг катта-кичиклиги билан шакли жуда бешқача бўлиши ҳам мумкин. Турли ҳужайралардаги митохондрияларнинг сони ҳам турлича бўлади. Масалан, сперматоцитда 100—200 та митохондрия бўлса, гепатоцитда 2000 тага яқин митохондрия бор.

Митохондрияларнинг ташқи ва ички мембраналари борки, бу худди халта ичида турадиган халтага ўхшайди. Ички мембранаси бир талай бурмаларни ҳосил қилади, — кристаллар деб шуларни айтилади (80-расм). Ички мембрана билан чекланиб турадиган бўшлиқнинг ичи матрикс деб аталади.

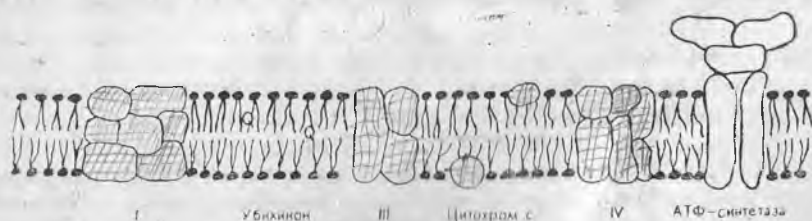
Ташқи ва ички мембраналари таркиби, хоссалари ва функциялари жиҳатидан бир-биридан катта фарқ қилади. Ташқи мембранаси молекуляр массаси тахминан 5000 гача борадиган молекулаларни бемалол ўтказаверади, ҳолбуки, ички мембрананинг ўтказувчанлиги чекланган ва селектив (яъни танлаб ўтказадиган) бўлади: бу махсус транспорт системалари борлигига боғлиқ. Шунга кўра мембраналар орасидаги бўшлиқнинг химиявий тар-

киби цитозоль таркибидан кам фарқ қилади, ҳолбуки, матрикс таркиби анча бошқача бўлади.

Митохондрияларда баъзи оқсилларнинг жойлашуви

Ташқи мембранаси	Ички мембранаси
Моноаминоксидаза	НАД·Н-Дегидрогеназа
Еғ кислоталари занжирини узайтириш системаси	Сукцинатдегидрогеназа
Холинфосфотрансфераза	v, c ₁ , c, a, a ₃ цитрохромлар
А фосфолипаза	Н⁺-АТФ-Синтеза
	Карнитин-ацилтрансфераза
	АДФ-АТФ-Транслоказа
	Фосфаттранслоказа
	Глутамат-аспартаттранслоказа
	Глутамат-ОН -транслоказа
	Пируваттранслоказа
	Малат-цитраттранслоказа
	Малат-α-кетоглутараттранслоказа

НАД га боғлиқ дегидрогеназалар (кўлгина ФАД га боғлиқ дегидрогеназалар ҳам) митохондрийларнинг матриксида, нафас занжирининг бошқа таркибий қисмлари эса ички мембранасида бўлади. НАД·Н-дегидрогеназа билан сукцинатдегидрогеназанинг актив марказлари мембрананинг матриксли томонида кўтарилиб туради: бу ферментларнинг субстратлари матриксда ҳосил бўлади. Нафас маркази ферментлари улушига ички мембрана барча оқсилларнинг 30—40 фоизи тўғри келади. НАД·Н-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, QH₂-дегидрогеназа ва цитрохромоксидазалар — булар камҳаракат бўладиган йирик-йирик комплекслардир, ҳолбуки, убихинон унча катта бўлмайдиган липофиль молекула. Убихинон мембрананинг липид қаватида силжиб бориб, I—III комплекси билан II—III комплекси ўртасида электронлар ўтишини таъминлайди. с Цитрохром III комплекс билан IV комплекс ўртасидаги мембранага жойлашгандир (81-расм).



81-расм. Митохондриялар ички мембранасидаги нафас занжири таркибий қисмларининг жойлашуви шундай бўлса, ажаб эмас.

6. ОКСИДЛАНИШНИНГ ФОСФОРИЛЛАНИШ БИЛАН БОҒЛАНИШ МЕХАНИЗМИ

Электронларни ўтказиб берадиган занжир ферментлари митохондрия мембранасида шундай жойлашганки, уларнинг таъсири векторли бўлади, яъни катталиги билангина эмас, балки худди

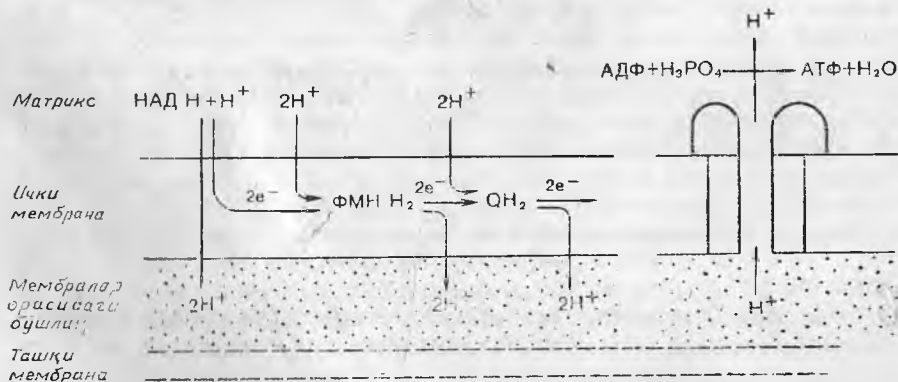
транспорт АТФазаларининг таъсири сингари фазовий йўналишга эга бўлиши билан ҳам характерланади. Нафас занжири векторлигининг асосий кўриниши водород ионларининг мембрана ички томонидан (матрикс томонидан) ташқи томонига ўтишидир. Бу ҳодиса 82-расмда кўрсатилганидек бориши мумкин. Электронлар НАД·Н дан ФМН га — НАД·Н-дегидрогеназа коферментига ўтади, протонлар эса мембрананинг ички томонидан ажралиб чиқади. ФМН нинг қайтарилиши учун зарур бўлган протонлар матриксдан келади. Кейинги босқичда яна шунга ўхшаш жараён бўлиб ўтади. Электронлар ФМН·Н₂ дан убихинонга, протонлар эса мембраналар орасидаги бўшлиққа ўтади; убихинон эса протонларни матриксдан олади. Цитохромоксидаза соҳасида ҳам протонлар мембрана оша ўтиб боради (бу расмда кўрсатилган эмас). Шундай қилиб, электронларни ўтказиб берадиган занжир худди протон насоси каби ишлаб, матриксдан водород ионларини мембрананинг ташқи томонига ҳайдаб чиқаради. Натижада мембрананинг иккала томонида протонлар концентрациялари фарқи ва шу билан бир вақтда ташқи юзада плюс ишорали бўладиган электр потенциаллари фарқи юзага келади. Бошқача айтганда, моддалар оксидланиш-қайтарилиш потенциаллари фарқининг энергияси протоннинг электрохимиявий $\Delta\mu_{H^+}$ потенциали энергиясига айланади.

Электрохимиявий потенциал протонларни тескари томонга — ташқи юзадан ичкарига қараб ҳаракатланишга мажбур этади. Лекин мембрана, махсус қисмлари — протон каналларини айтмаганда, буларни ўтказмайди (81-расм, ўнг томонда). Ички мембрана ички юзасидаги шу каналлар соҳасида:



реакциясини катализлайдиган H^+ -АТФ-синтетаза жойлашган бўлади.

Ташқи томонда протонлар ортиқча бўлганида канал орқали ўтаётган протонлар оқими энергияси ҳисобига бу реакция чапдан



82-расм. Митохондрияларда протонларни мембрана орқали ўтказиш ва АТФ синтези.

ўнг томонга қараб боради. Транслоказа иштирокида ҳосил бўладиган АТФ матриксдан мембрананинг ташқи томонига ўтиб бориб, цитозолга тушади. Худди шу транслоказа бир вақтнинг ўзида АДФ ни тескари томонга — цитозолдан митохондрия матриксига ўтказиши мумкин. (АДФ-АТФ-транслоказа).

Сунъий шароитларда, *in vitro* даги тажрибаларда ички мембрананинг ички юзаси томонидан орқича миқдорда АТФ ҳосил қилиш мумкин. Бу ҳолда реакция ўнгдан чапга қараб боради, яъни фермент протонларни олиб ўтказадиган транспорт АТФаза сингари ишлайди (H^+ -АТФаза). Айни вақтда мембрана энергияга эга бўлиб қолади: АТФ гидролизи энергияси ҳисобига $\Delta\mu H^+$ ҳосил бўлади.

Оксидланишнинг фосфорилланиш билан боғлиқлиги тўғрисида бу ўринда баён этилган фикрлар моҳият-эътибори билан олганда тажрибалар билан яхшилаб асослаб берилган, аммо кўпгина тафсилотлари ҳамон етарлича аниқ бўлмай қолмоқда. Жумладан, H^+ нинг мембрана ташқи томонига ўтиш механизми 82-расмда кўрсатилганидек бўлмаслиги ҳам мумкин (ёки бошқача йўл билан бориши ҳам мумкин). H^+ -АТФ-синтетазанинг электрохимиявий потенциал энергиясидан фойдаланиш механизми ҳозирча номаълум.

ФОСФОРИЛЛАНИШ КОЭФФИЦИЕНТИ

Нафас заنجирда электронларни олиб ўтиш АТФ синтези билан боғланиб кетадиган учта жой (фосфорилланиш нуқталари) бор: биринчиси НАД \cdot Н-дегидрогеназа билан убихинон орасида, иккинчиси *b* цитохром билан *c*₁ цитохром ўртасида, учинчиси *a* цитохром билан *a*₃ цитохром соҳасидадир (79-расмга қаралсин). Бир жуфт электронлар олиб ўтиладиган маҳалда шу жойларда юзага келадиган энергия тафовути юксак энергияли битта боғ синтезлангани учун етарли бўлади. Бошқача айтганда, ютилган ҳар бир кислород атоми ҳисобида олганда митохондрийлар кўпи билан учта АТФ молекуласини ҳосил қилади (яъни учта H_3PO_4 молекуласини АДФ билан бириктиради). Бириккан H_3PO_4 миқдорининг ютилган кислород (О) миқдорига бўлган нисбати фосфорилланиш коэффициенти деб аталади ва P/O кўринишида белгиланади; P/O коэффицент $P/O \leq 3$ бўлади. ФАД га боғлиқ дегидрогеназалар водородни бирламчи донорлардан биринчи боғланиш нуқтасини четлаб ўтиб, тўғридан-тўғри убихинонга олиб боради. Демак, бу ҳолда P/O коэффицент иккидан орқич бўлиши мумкин эмас.

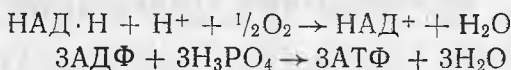
Бу катталар АТФ синтезининг назарий максимумини ақс эттиради. Аслида электрохимиявий потенциал энергиясининг бир қисми АТФ синтези учун сарф бўлмай, балки моддаларни транслоказалар иштирокида импорт ва антипорт механизмлари бўйича митохондрия мембранаси орқали олиб ўтказиш учун сарфланади.

Одам бир кеча-кундузда ҳаводан 600 л (~ 27 моль) атрофида кислород олиб истеъмол қилиб туради. Бу кислороднинг жуда кўп

қисми (тахминан 90 фоизи) нафас занжири иштирокида сувгача қайтариледи. Митохондрияларда 25 моль O_2 (яъни 50 моль атомар кислород) қайтариледи, P/O коэффициенти эса 2,5 га тенг деб ҳисобланадиган бўлса, у ҳолда организм митохондрияларида бир кеча-кундузда $50 \cdot 2,5 = 125$ моль АТФ, яъни 62 кг га яқин АТФ синтезланади. Худди шунча миқдордаги АТФ бир кеча-кундузда парчаланиб ҳам туради, албатта: бу катталик организмдаги умумий АТФ массасини эмас, балки АТФ—АДФ даврасининг тезлигини характерлайди. Организмда АТФ миқдори кўп эмас—20—30 г атрофида бўлади. Ҳар бир АТФ молекуласи бир кеча-кундузда 2,5 минг марта парчаланиб, яна янгидан пайдо бўлиб туради, модомики шундай экан, унинг ўртача умри 1 минутдан кўра камроқ бўлади.

НАФАС НАЗОРАТИ

Митохондрияларда оксидланишнинг фосфорилланиш билан боғлиқлиги мустақкам бўлиш билан ажралиб туради: агар АТФ синтезланиши мумкин бўлмаса, у ҳолда нафас занжирида электронлар ўтиб туриши ҳам тўхтаб қолади. Нафас занжирида НАД·Н оксидланиши ва фосфорилланишнинг йиғинди натижасини мана бундай тасвирласа бўлади:



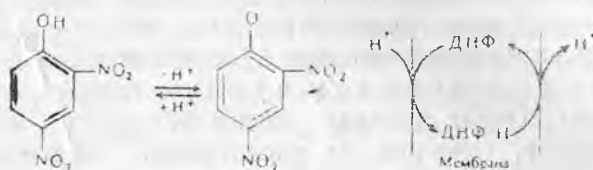
Бу реакцияларни *in vitro* шароитидаги митохондриялар суспензиясида ўрганиш мумкин. Инкубацион аралашмада АДФ дан ташқари ҳамма дастлабки моддалар бўлса, у ҳолда O_2 ютилиши (нафас) кузатилмайди. АДФ қўшилганидан кейин ўша заҳоти нафас ҳам, АТФ синтези ҳам бошланади; АДФ сарфланиб борган сайин нафас тезлиги сусайиб, АДФ ning ҳаммаси АТФ га айланиб қолганида бутунлай тўхтайди.

Митохондриялар нафасининг АДФ концентрациясига боғлиқлиги *нафас назорати* деб аталади. Идора этишнинг бу механизми жуда катта аҳамиятга эга, чунки таъсирининг натижасида АТФ синтези тезлиги ҳужайранинг энергияга эҳтиёжи билан белгиланадиган бўлади: ҳужайра процессларида АТФ сарфи кучайганида (синтезавалар катализлайдиган реакцияларда, ионларни ташиш вақти ва бошқаларда) АДФ концентрацияси ортиб боради, бу эса нафас ва фосфорилланишнинг ўз-ўзидан тезлашувига олиб келади. Митохондриялар ишининг суръати аслида АТФ сарфига боғлиқ деб айтиш мумкин.

Нафас назорати механизми юксак даражада сезгир ва аниқ бўлиши билан ажралиб туради, шунинг учун тўқималардаги АТФ ва АДФ ning нисбий концентрациялари тор доираларда ўзгаради, ҳолбуки, ҳужайранинг энергия истеъмол қилиши (яъни АДФ—АТФ цикли оборотларининг сони) неча ўн баравар ўзгариб туриши мумкин.

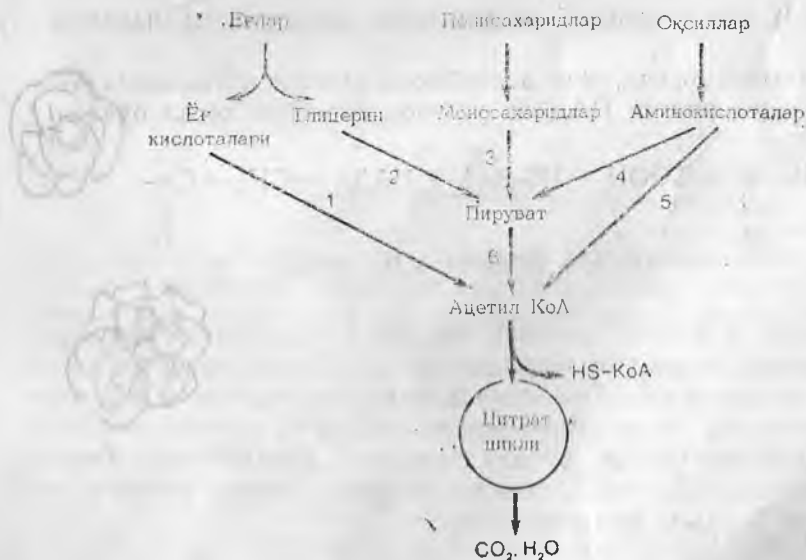
ОКСИДЛАНИШ БИЛАН ФОСФОРИЛЛАНИШНИИГ АЖРАЛИШИ

Баъзи моддалар оксидланиш билан фосфорилланишни ажратиб қўяди. Бунга 2,4-динитрофенол мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин:

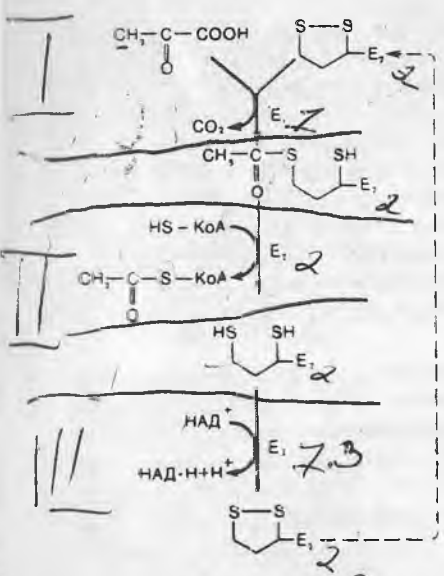


Бу липофил модда хоҳ ионлашган шаклда бўлсин, хоҳ ионлашмаган шаклда бўлсин митохондрия мембранаси орқали осонгина диффузияланиб ўтади ва, демак, водород ионларини мембрана орқали шу ионлар концентрацияси кам бўлган томонга олиб ўтиши мумкин. Шунинг учун 2,4-динитрофенол митохондрия мембранаси $\Delta\mu H^+$ сини йўқотиб юборади, бу энергия эса иссиқлик шаклида сочилади. Бунда кислород истеъмоли ва субстратларнинг оксидланиши давом этиб борадию, лекин, табиийки, АТФ синтезланиши мумкин эмас.

Оксидланиш билан фосфорилланиш ажралганида оксидланиш энергияси иссиқлик шаклида сочиладиган бўлгани учун буларни ажратувчи моддалар тана температурасини кўтаради (пироген таъсири).

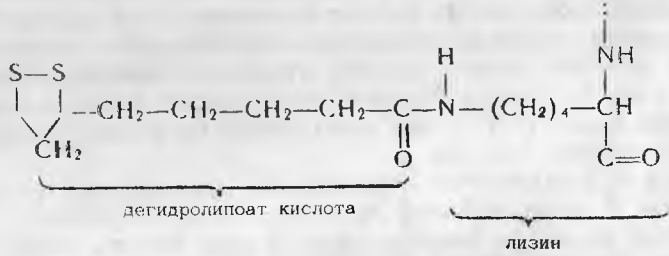


83-расм. Асосий озиқ моддалар катаболизми:
1—5—катаболизмнинг махсус (специфик) йўллари; 6, 7—умумий катаболизм йўли.



84-расм. Пироузум кислотанинг оксидловчи декарбоксилланиши.

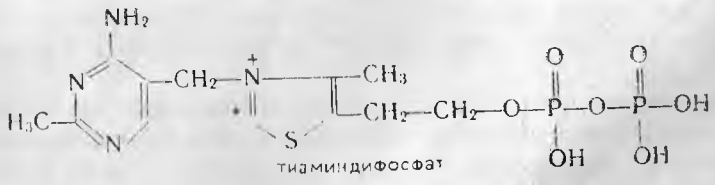
Процесснинг биринчи реакцияси ни пируватдекарбоксилза катализлайди (84-расм, E₁). Бу ферментнинг субстратлари бўлиб пируват ва дегидролипоат кислота хизмат қилади, дегидролипоат кислота иккинчи фермент — дигидролипоат-ацетилтрансферазанинг простетик группасидир (E₂). Липоат кислотада беш ҳадли гетероцикл таркибидаги дисульфид группа билан ён занжир бўлади; липоат кислота ўзининг карбоксил группаси билан амид бдғи орқали ацетилтрансфераза пептид занжирига кирадиган лизин қолдиғининг ε-аминогруппасига бириккандир:



ацетилтрансфераза таркибидаги липоил қолдик

Пируватдекарбоксилаза (E₁) таъсири натижасида пироузум кислотадан карбоксил группаси ажралиб чиқади, ацетил қолдиғи эса, липоат кислотадаги олтингугурт атомига бирикади, яъни ацетиллипоат — E₂ ҳосил бўлади.

Пируватдекарбоксилаза мураккаб оқсилдир: унинг таркибида кофермент ролини бажарадиган тиаминдифосфат бор:



Тиаминдифосфат витамин В₁ (тиамин) ва пирозиндифосфат кислота унумидир. Пируватнинг декарбоксилланиши бевосита тиаминдифосфат иштироки билан боради: реакция давомида тиазоль ҳалқа (юлдузча билан белгиланган) углерод атомига пируватнинг ўзгаришидан ҳосил бўладиган оралик маҳсулот — оксиэтил қолдиғи $\text{CH}_3\text{—C(=O)—}$ бирикади, у кейин липоат кислотага ўтиб, айни вақтда ацетил қолдиғи $\text{CH}_3\text{—CO—}$ га айланади.

Комплекснинг иккинчи ферменти — дигидролипоат-ацетил-трансфераза — ўзининг протетик группасига бириккан ацетил қолдиғи КоА га ўтишини катализлайди; бунда дигидролипоат кислота (ацетилтрансфераза таркибида) ва ацетил—КоА ҳосил бўлади.

Учинчи фермент дигидролипоат кислота дегидрогеназасидир (Е₃). Реакцияда НАД водород акцептори бўлиб хизмат қилади. Дегидратацияланиш натижасида дигидролипоат кислота бошланғич шакли — дегидролипоат кислотага айланади ва пируват дегидрогеназа комплекси навбатдаги пируват молекуласи билан реакцияга киришиши мумкин. Дигидролипоилдегидрогеназа таркибида кофермент таркибасида ФАД бўлади, у оралик водород акцептори бўлиб хизмат қилади.

Шундай қилиб, пируватнинг оксидловчи декарбоксилланишида бешта кофермент иштирок этади. Шулардан 3 таси — тиаминпирозиндифосфат, липоат кислота ва ФАД — комплекс ферментлари билан маҳкам боғланган, қолган иккитаси — КоА билан НАД эса эркин эриган ҳолатда бўлади ва асосий охириги маҳсулотлар — ацетил қолдиғи билан водород атомлари акцепторлари бўлиб хизмат қилади. Ацетил қолдиғи кейин цитрат циклида оксидланади, водород эса НАД·Н дан электронлар билан протонларни олиб ўтувчи занжирга тушади.

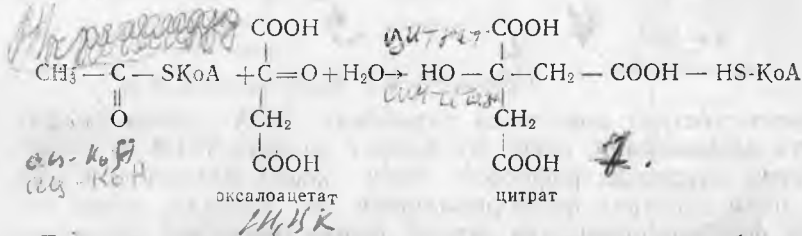
Пируват дегидрогеназа комплекси молекуляр массаси 7—10 млн. га борадиган йирик заррадир. Унинг таркибига тахминан ўттизтадан Е₁ ва Е₂ молекулалари ҳамда 10 тага яқин Е₃ молекулалари кирилади. Айрим ферментлар бир-бири билан шу тариқа бирикканки, липоат кислотанинг етарлича узун ва қайишқоқ углеводород занжири билан Е₂ га бириккан олтингурутли қисми Е₁ актив марказга, ўзининг актив марказига ва Е₃ актив марказга галма-галдан «ташриф буюриб туриши» мумкин. Шу муносабат билан комплекс машинадан машинага ярим маҳсулот ўтиб турадиган конвейерга ўхшаб ишлайди. Пируватдегидрогеназа комплексининг шу тариқа таркиб топганлиги процессни анча самарадор қилиб қўяди: оралик маҳсулотлар эритмага ажралиб чиқмайди, ва, демак, реакцияга киришадиган моддаларнинг бири-бирига дуч келиши диффузия билан тасодифларга боғлиқ бўлмай қолади.

Пируватдегидрогеназа комплекси митохондрия ферментидир: у матрикс томонидан ички мембрана билан бириккан; пируват комплексга матриксдан ўтади, комплексга ацетил-КоА билан НАД·Н ҳам ажралиб чиқади.

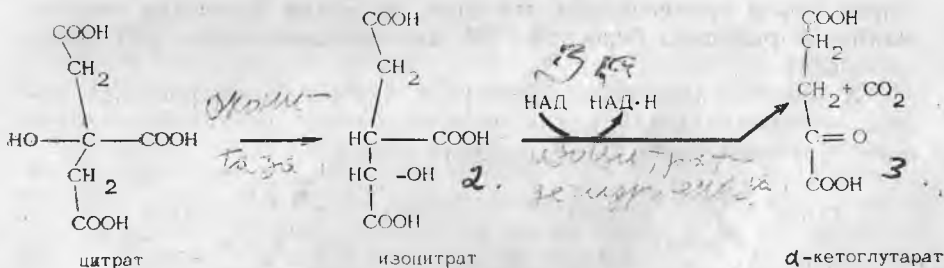
ЦИТРАТ ЦИКЛИ

Лимон кислота цикли (цитрат цикли, Кребс цикли, трикарбок-сил кислоталар цикли) да ацетил-КоА таркибига кирадиган аце-тил қолдиғи қатор бирламчи водород донорларини ҳосил қилади. Сўнгра водород дегидрогеназалар иштирокида нафас занжирига ўтади. Цитрат цикли билан нафас занжирининг пайваста бўлиб таъсир кўрсатиб бориши натижасида ацетил қолдиғи CO_2 билан H_2O гача оксидланади.

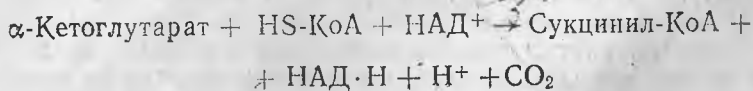
Бу процесс цитратсинтаза иштирокида ацетил қолдиғи (аце-тил-КоА дан) ва оксалоацетат (оксалоацетат кислота) конденса-цияланишидан бошланади; реакцияда лимон кислота (цитрат кис-лота) ҳосил бўлади:



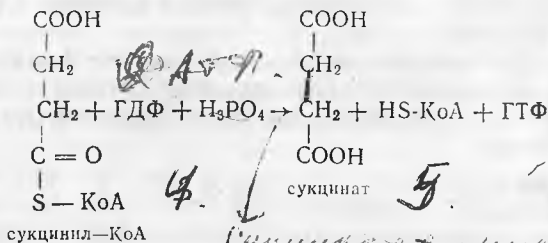
Лимон кислота аконитаза иштирокида изомерланиб изолимон кислотага айланади (оралиқ маҳсулот тариқасида фермент суб-страти комплекси таркибида аконитат кислота ҳосил бўлади). Сўнгра изоцитратдегидрогеназа таъсирида изолимон кислота де-гидратацияланиб, бир йўла декарбоксилланади-да, α-кетоглута-рат кислотага айланади:



Сўнгги кислота маҳсулоти, пируват сингари, α-кетокислотадир: буларнинг умумий формуласи $\text{R} - \text{CO} - \text{COOH}$. α-Кетоглутарат, пируват сингари оксидловчи декарбоксилланишга учрайди; бу ре-акцияни α-кетоглутаратдегидрогеназа комплекси катализлайди, бу комплекс тузилиши ва катализлайдиган реакциялари жиҳати-дан пируватдегидрогеназа комплексига ўхшаш бўлади. α-Кето-глутаратдегидрогеназа комплекси таъсирининг йиғинди натижаси қуйидагича:



Сукцинил-КоА ацетил-КоА аналогидир. Ацил қолдиқларини КоА билан бириктирадиган боғ юксак энергияли боғдир. Сукцинил-КоА ҳолида бу боғ энергияси юксак энергияли ГТФ боғини ҳосил қилиш учун сарф бўлади; бу реакцияни сукцинаттиокиназа катализлайди:

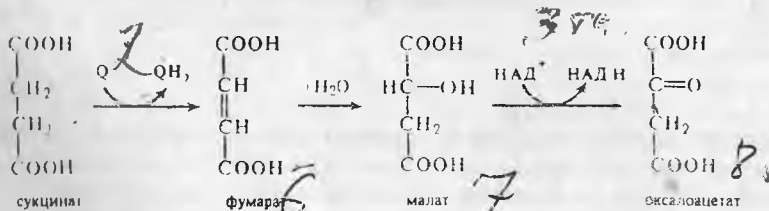


Фермент-субстрат комплекси таркибида КоА аввал фосфат қолдиғига алмашинади, кейин бу фосфат қолдиғи ГДФ га ўтади. Макроэргик нуклеозидтрифосфат боғи ҳосил бўлишининг ана шундай йўли субстрат фосфорилланиши деб аталади; унинг оксидловчи фосфорилланишдан асосий фарқи химиявий шаклдаги энергиянинг олдин мембрана электрохимиявий потенциали энергиясига айланиб олмаслигидир. ГТФ энергияси нуклеозиддифосфаткиназа таъсирида АТФ энергиясига айлана олади:



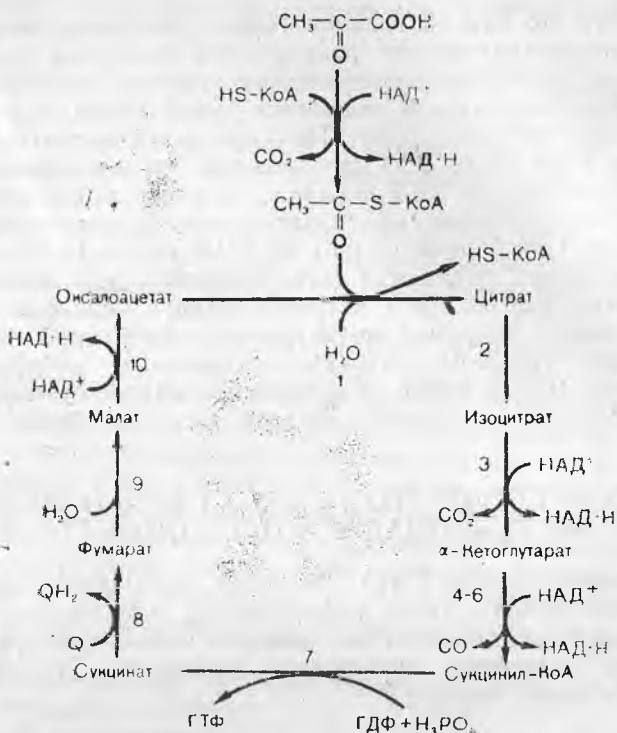
Бироқ баъзи процессларда, масалан, оқсиллар синтезида энергия манбаи тариқасида бевосита ГТФ дан фойдаланилади (III бобга қаралсин).

Сукцинатдегидрогеназа, фумараза ва малатдегидрогеназа билан катализланадиган циклнинг сўнгги учта реакцияси оксалоацетат регенерацияси билан поёнига етади:



85-расмда умумий катаболизм йўлининг бир қисми бўлмиш цитрат циклининг схемаси келтирилган.

Катаболизмнинг умумий йўлида уч углеводли модда — пирозум кислота парчланади; шунга яраша уч молекула CO_2 ҳосил бўлади (1 молекула пируватга айлантириб ҳисоблаганда): шуларнинг бири пируватнинг оксидловчи декарбоксилланишида ва иккитаси цитрат циклда ацетил қолдиғининг оксидланиши ҳисобига юзага келади (3 ва 4 реакциялар). Одам нафасдан чиқадиган



85-расм. Умумий катаболизм йўли.

ҳаво билан бир кеча-кундуз мобайнида 500 л атрофида карбонат ангидрид гази ажратиб туради; унинг жуда кўпчилик қисми (тахминан 90 фоизи) катаболизмнинг умумий йўлида, кўрсатиб ўтилган реакцияларда ҳосил бўлади.

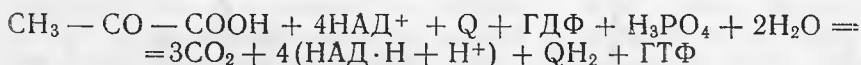
Юқорида айтиб ўтилганидек, пируватдегидрогеназа комплекси митохондрийлар ички мембранасининг ички юзасида жойлашган. Сукцинатдегидрогеназа ўз молекуласининг бир қисми билан матриксга чиқиб турадиган бўлса, бир қисми билан ички мембранага ботиб туради: матриксдаги қисмида сукцинатнинг бириктириш маркази, ботиб турадиган қисмида эса убихиноннинг бириктириш маркази бор. Цитрат циклининг қолган ҳамма ферментлари митохондрийлар матриксда туради.

ЭНЕРГИЯ АЛМАШИНУВИДА КАТАБОЛИЗМ УМУМИЙ ЙЎЛИНИНГ РОЛИ

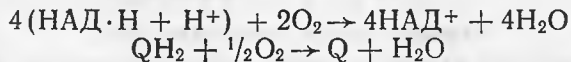
Катаболизмнинг умумий йўли — бу аввало органик моддалар водородини нафас занжирига етказиб бериш йўлидир. Пируват калориметрик бомбада ёндирилганида қуйидаги тенгламага мувофиқ оксидланади:



Пируватга жо бўлган энергия тирик ҳужайрада бошқача йўл билан — дегидратацияланиш реакциялари иштироки билан чиқариб олинади: катаболизмнинг умумий йўлида ҳаммаси бўлиб бешта дегидратацияланиш реакцияси бўлиб ўтади, буларда 10 та водород атоми иштирок этади. Лекин пируват кислотаси таркибидан атиги 4 та, яъни атиги 2 та дегидрланиш реакциясига етадиган водород атоми бўлади. Қолган олтига водород атоми цитрат цикл реакцияларида истеъмол қилинадиган иккита сув молекуласидан (85-расмдаги 1 ва 9 реакциялар) ва ГДФ билан H_3PO_4 нинг ГТФ га айланишидаги 7 реакцияда ҳосил бўладиган сув молекуласидан ўтади. Демак, цитрат цикл метаболитларига учта сув молекуласининг водороди (пируват молекуласига айлантириб ҳисоблаганда) қўшилиб, пируват натижада гидрланган коферментлар — НАД·Н ёки QH_2 га ўтади. Катаболизм умумий йўли реакцияларининг йиғинди натижасини қуйидаги тенглама билан тасвирласа бўлади:



Процесснинг чапдан ўнгга тўхтовсиз давом этиб бориши учун қайтарилган ҳолатга ўтган коферментлар яна оксидланиши керак. Уларнинг оксидланиши митохондрия нафас занжирида коферментлардан атмосфера кислородига водородни ўтказиб бериш йўли билан юзага чиқади:



Шундай қилиб, катаболизмнинг умумий йўли ва нафас занжири ягона процесс бўлиб, унинг шу икки қисми бири иккинчисидан ажралган ҳолда ўз вазифасини адо этиб бориши мумкин эмас.

Катаболизм умумий йўлининг дегидратацияланадиган субстратларидан атмосфера кислородига водород ўтказиш энергиясидан АТФ синтези учун фойдаланилади. Тўртта дегидратацияланиш реакциясида НАД·Н ҳосил бўлади; нафас занжирида ҳар бир НАД·Н молекуласидан водород олиб ўтишда учта пайвасталик нуқтаси ишга тушади, демак, $4 \cdot 3 = 12$ та АТФ молекуласи синтезланади. Битта реакцияда (сукцинатдегидрогеназа билан катализланадиган реакцияда) водород убихинонга олиб ўтилади; нафас занжиридаги кейинги ўтиш пайтида бу ҳолда иккита пайвасталик нуқтаси ишлаб боради, иккита АТФ молекуласи синтезланади. Ва, ниҳоят, цитрат циклда яна битта АТФ молекуласини берадиган субстрат фосфорилланиш реакцияси бўлиб ўтади. Атиги 1 моль пируват парчаланганида 15 моль АТФ ҳосил бўлади. Шулардан 3 таси пируватнинг оксидловчи декарбоксилланишида ва 12 таси цитрат циклида ҳосил бўлишини айтиб ўтаемиз. Ана шу катталиклар назарий жиҳатдан юзага чиқа оладиган энг кўп АТФ синтезини акс эттиради; ҳақиқатда АТФ камроқ синтезланади, чунки электрохимиявий потенциалнинг бир қисми турли

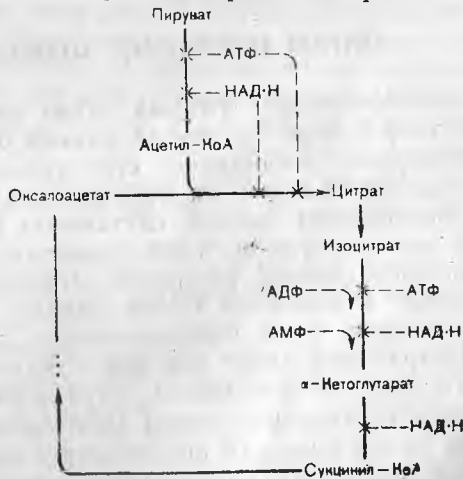
моддаларнинг транслоказалар иштирокида мембрана орқали ўтишига сарф бўлади.

КАТАБОЛИЗМ УМУМИЙ ЙЎЛИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

Юқорида кўриб ўтганимиздек, митохондриялардаги нафас ва фосфорилланиш тезлиги АДФ концентрациясига боғлиқ бўлиб, пировард натижада АТФ сарфланишининг тезлиги (нафас назорати) билан белгиланади. Митохондрияларга водород етказиб берувчи катаболизм умумий йўли реакцияларининг тезлиги ўз навбатида митохондриялар нафаси ва оксидловчи фосфорилланиш тезлигига боғлиқдир.

Мана шу боғлиқлик механизмларидан бири юқорида кўрсатиб ўтилди — у НАД⁺ регенерациясининг зарурлигига алоқадордир; НАД·Н дан митохондриялар нафас марказига водород ўтиб бориши натижасида НАД⁺ регенерацияланиб туради. Бундан ташқари, аллостерик ферментлар иштироки билан юзага чиқадиган манфий тескари алоқа типи бўйича идора этилиш усули бор. НАД·Н катаболизм умумий йўлининг баъзи ферментларини сусайтириб қўяди (86-расм). Митохондриялар нафаси сусайганида камроқ НАД·Н сарф бўлади, унинг концентрацияси ортиб, юқорида кўрсатиб ўтилган реакциялар сусайиб қолиши натижасида катаболизм умумий йўли реакцияларининг секинлашиб боришига олиб келади.

Катаболизм умумий йўлининг бир қанча реакциялари аденилат нуклеотидлар — АТФ, АДФ, АМФ концентрациясига боғлиқ. Хужайрада аденилат нуклеотидларнинг йиғинди концентрацияси доимий бўлади, лекин нисбий концентрациялари у бирикмалар бири иккинчисига айланиб туриши натижасида ўзгариб туриши мумкин. Кўпгина хужайралардаги АТФ, АДФ ва АМФ концентрациялари ўзаро тахминан 100:10:1 нисбатда бўлади (биноқ бу тахминий баҳо эканлигини айтиб ўтамиз — ҳар хил типдаги хужайраларда сезиларли тафовутлар бўлиши мумкин). Бундан



86-расм. Катаболизм умумий йўлининг идора этилиши.

АТФ концентрациясининг андек бир ўзгаришлари ҳам иккала нуклеотид концентрацияларининг анчагина ўзгариб қолишига олиб келиши мумкин деган хулоса келиб чиқади. Масалан, бутун АТФ нинг 1/10 қисми АДФ га айланса, у ҳолда АДФ концен-

трацияси икки барабар ортади. Бунинг каттагина аҳамияти бор, чунки аллостерик ферментлар активлигининг ўзгаришлари эффекторлар концентрацияси ўзгаришининг катталигига боғлиқдир.

Аденилат нуклеотидлар системасининг метаболик процессларга кўрсатадиган таъсирини баҳолаш учун ҳужайра энергетик заряди катталигидан фойдаланилади:

$$\text{Энергетик заряд} = \frac{(\text{АТФ}) + \frac{1}{2}(\text{АДФ})}{(\text{АТФ}) + (\text{АДФ}) + (\text{АМФ})}$$

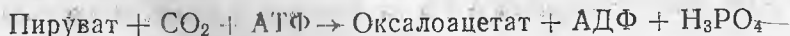
Борди-ю, аденилат нуклеотидларнинг бутун фонди фақатгина АТФ дан (максимум юқори энергияли боғлардан) иборат бўлса, у ҳолда энергетик заряд бирга тенг бўлади. Ҳужайрада фақатгина АМФ бўлса (юқори энергетик боғлар бўлмаса), бунда энергетик заряд нульга тенг бўлади. Кўпчилик ҳужайраларда энергетик заряд 0,8—0,9 га тенгдир, яъни ҳужайранинг аденилат системаси энергия билан деярли тўйинган бўлади. Энергетик заряд камайганида [(АТФ) камайиб, (АДФ) билан (АМФ) кўпайганида] катаболизм умумий йўли реакцияларнинг тезлиги пасаяди, ортагина эса кучаяди (86-расм).

Скелет мускулларида тинчлик вақтида бўлсин, жадал мускул иши бажарилаётган пайтда бўлсин, энергетик заряд 0,94 га тенг бўлаверади. Мускулларда энергетик заряд, афтидан, идора этиш вазифасини бажармайди.

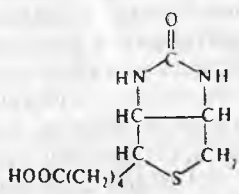
ЦИТРАТ ЦИКЛИНИНГ АНАБОЛИК ФУНКЦИЯЛАРИ

Катаболизмнинг умумий йўли анаболик функцияларни ҳам адо этиб боради. Бу шунда намоён бўладикки, баъзи оралик маҳсулотлардан ҳужайранинг структура-функционал таркибий қисмларини синтезлаш учун фойдаланилади. Пируват, α -кетоглутарат ва оксалоацетат аланин, глутаминат кислота ва аспарагинат кислота кетоналоглари бўлиб, трансаминланиш йўли билан мана шу аминокислоталарга айланиши мумкин. Ацетил-КоА ёғ кислоталарининг ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади. Сукцинил-КоА дан гем синтези учун фойдаланилади.

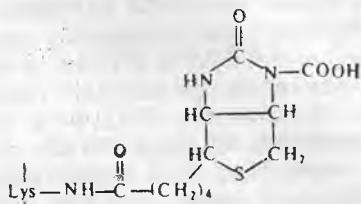
Цитрат циклининг ҳар бир давраси натижасида циклнинг кейинги давраси бошланиши учун зарур бўладиган оксалоацетат кислота регенерацияланади (қайтадан юзага келади). Шу муносабат билан циклдаги оксалоацетат кислота ёки ўтмишдошларини бошқа метаболик процессларга чиқариб ташлаш циклнинг узилиб қолишига олиб келган бўлур эди. Бунга шу билан йўл қўйилмайдикки, цитрат циклдан чиқиб кетаётган метаболитлар ўрнини пируватум кислота бир қисмининг асосан пируваткарбоксилаза билан катализланадиган реакцияда оксалоацетат кислотага айланиб туриши тўлдириб боради.



Пируваткарбоксилаза фақат митохондрияларда бўлади. Бу фермент тўртта суббирликлардан тузилган, шу суббирликларнинг ҳар бирида мустақкам бириккан Mn^{2+} иони ва кофермент функциясини бажарадиган витамин—биотин бор. Биотин лизин қолдигининг ϵ -аминогруппаси орқали амид боғи билан ферментга бириккан:



биотин



фермент таркибидаги карбоксибиотин

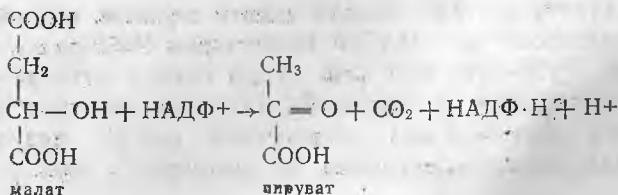
Реакция давомида CO_2 аввал биотинга бирикади (карбоксибиотин ҳосил бўлади), кейин пируватга ўтади.

АНАБОЛИҚ РЕАКЦИЯЛАР УЧУН ҚАЙТАРУВЧИ ЭКВИВАЛЕНТЛАР ҲОСИЛ БУЛИШИ

Қўпгина бирикмаларнинг тирик ҳужайрада синтезланишида гидратацияланиш йўли билан қайтарилиш реакциялари бўлиб туради. Қайтарилиш синтезлари учун цитрат циклининг баъзи метаболитлари водород манбаи бўлиб хизмат қилса, ундай реакцияларда НАДФ водородни ўтказиб (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) водородни ташиб берувчи оралиқ воситачи бўлади. Водород ташиш реакцияларида НАДФ иштирокининг механизми худди НАД даги билан бир хил: никотинамид қолдиги пиримидин циклига битта протон ва иккита электрон бирикади, битта протон эритмада қолади. Лекин НАДФ билан НАД нинг биологик функциялари ҳар хил.

Цитрат циклининг иккита метаболити—олма кислота билан изолимон кислота НАДФ-га боғлиқ дегидрогеназалар иштироки билан дегидратацияланиши мумкин.

НАДФ-га боғлиқ малатдегидрогеназа (малик-фермент) ҳужайра цитозилида жойлашган бўлади. Митохондриядаги НАД-га боғлиқ малатдегидрогеназадан фарқ қилиб (85-расм, 10-реакцияга қаралсин), НАДФ-га боғлиқ малатдегидрогеназа малатнинг дегидратацияланиши билан бир вақтда декарбоксилланишини ҳам катализлайди:

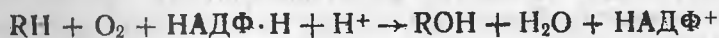


НАД-га боғлиқ изоцитратдегидрогеназа қандай реакцияни катализласа (85-расм, 3-реакцияга қаралсин), НАДФ-га боғлиқ изоцитратдегидрогеназа ҳам худди шундай реакцияни катализлайди, фарқи фақат шуки, водород акцептори бўлиб НАДФ хизмат қилади (НАДФ·Н + Н⁺). Бу фермент митохондрияларда ҳам, ҳужайралар цитозолида ҳам бўлади. НАДФ·Н НАД·Н дан фарқ қилиб нафас занжирига водород ўтказиб бера олмайди; НАДФ·Н нинг водороди қайтарилиш реакцияларида сарфланади. Ёғ кислоталари ва стероидлар синтезида қайтарилиш реакциялари айниқса кўп бўлиб туради; мана шу моддалар жадал синтезланиб борадиган органларда (жигар, ёғ тўқимаси, буйрақусти безлари пўстлоглида) НАДФ-га боғлиқ дегидрогеназалар активлиги ҳам юқори бўлади. Малат ва изоцитрат қайтарилиш синтезларида сарфланадиган барча водороднинг тахминан ярмини етказиб беради: унинг иккинчи ярми глюкоза парчаланишининг пентозофосфат йўлида ҳосил бўлади (IX бобга қаралсин).

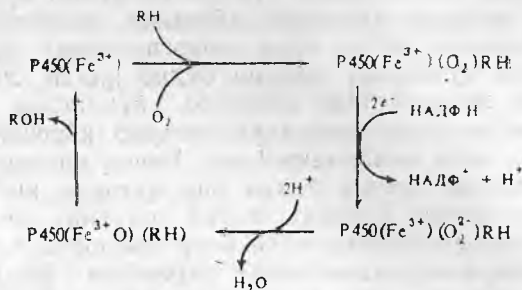
Қайтарилиш синтезларида юқори энергияли НАДФ·Н водороднинг энергияси сарфланмайди: у янгидан синтезланган моддаларда сақланиб қолади ва кўпгина ҳолларда шу моддалар катаболизмида фойдаланилиши мумкин. Овқат билан бирга организмга кирадиган углеводларнинг ёғ тўқимасида тўпланиб борадиган ёғларга айланишида энергиянинг шу тариқа трансформацияланиши айниқса муҳим аҳамиятга эга.

МИКРОСОМАЛ ОКСИДЛАНИШ

НАДФ·Н дан фойдаланишнинг муҳим йўли микросомал оксидланиш билан боғлиқдир. Силлиқ эндоплазматик ретикулум мембраналарида, шунингдек баъзи органларнинг митохондрия мембранасида (жумладан, буйрак усти безлари пўстлоглининг митохондрияларида) кўп миқдордаги ҳар хил субстратларнинг гидроксилланишини катализлаб борадиган оксидловчи система бор. Бундай реакцияларда молекуляр кислороддан фойдаланилади: кислороднинг бир атоми гидроксил группа ҳосил бўлишига сарфланса, иккинчиси сув ҳосил қилиб қайтарилади (монооксигеназ оксидланиш). Иккинчи кислород атомининг қайтарилиши учун НАДФ·Н дан фойдаланилади. Микросомал гидроксилланиш реакциясини мана бундай тасвирласа бўлади:



Бу оксидловчи система лоқал иккита оқсилли таркибий қисмни: P450 цитохром ва НАДФ·Н-цитохром-P450-редуктазани ўз ичига олади. P450-цитохром ҳам, худди бошқа цитохромлар сингари, гемопроteniдир; у гидроксилланаётган субстрат (RH) билан кислород молекуласини бириктириб олади, редуктаза эса НАДФ·Н дан иккита электроини шу комплекста олиб ўткази:



Кислород атомларининг сув молекуласи ва оксидланаётган субстрат гидроксил группасига айланиши P450 цитохром таъсири натижасида юзага чиқади. Баъзи ҳужайраларда бу система редуктаза билан P450 цитохром ўртасида электрон олиб ўтадиган қўшимча оралиқ ташувчини ҳам ўз ичига олади.

Ҳужайралардан эндоплазматик ретикулумни ажратиб олишда мембрана ҳар бири туташ пуфакча — микросома ҳосил қиладиган қисмларга парчаланиб кетади. P450 цитохром иштироқи билан борадиган оксидланишни одатда микросома препаратларидан фойдаланиб туриб ўрганилади, унинг микросомал оксидланиш деган номи ҳам шундан олинган.

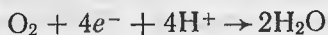
P450 цитохром ёғ кислоталари, стероид гормонлар синтезида, бир қанча моддалар катаболизми ва ёт бирикмалар алмашинувида гидроксил группалар ҳосил бўлишини катализлайди. Гидроксилланадиган субстрат P450 цитохромга келиб бирикади, демак, субстрат спецификлиги системанинг худди шу таркибий қисмига боғлиқ бўлади. P450 цитохромнинг субстрат спецификлиги жиҳатидан бир-биридан фарқ қиладиган талайгина шакллари (изоферментлар) маълум; шу шаклларининг ҳар бири тузилиши жиҳатидан жуда ҳар хил, лекин, одатда, гидрофоб бўладиган кенг доирадаги субстратларни оксидлайди. P450 цитохром гидроксилланишни катализлаш билангина қолмай, балки бошқа типдаги реакцияларни: N-оксидланиш, эпоксидланиш, дезалкилланиш, дезаминланиш, дегалогенланиш, нитрогруппаларнинг қайтарилиши реакцияларини ҳам катализлаб боради. Бу реакцияларнинг метаболизмдаги ва ёт моддаларни зарарсизлаштириш, шунингдек химиявий канцерогенездаги аҳамияти XIX бобда кўздан кечириб чиқилади.

КИСЛОРОДНИНГ ЗАҲАРЛИЛИГИ

Фотосинтезловчи организмлар пайдо бўлмасидан олдин ер атмосферасида кислород, афтидан, деярли бўлган эмас. У қўш нури энергияси ҳисобига суви парчаланш йўли билан фотосинтезловчи организмлар томонидан яратилган ва яратилиб келмоқда (IX бобга қаралсин). Фотосинтез пайтда водороддан органик моддалар синтези (CO_2 қайтарилиш) учун фойдаланилади, кислород эса қўшимча маҳсулот бўлиб ҳисобланади. Атмосферада кислород пайдо бўлиши билан органик моддаларни ушбу бобда кўздан

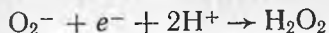
кечириб чиқилган механизмлар бўйича оксидлаш йўли билан шу моддалар энергиясидан (бошқача айтганда, органик моддаларда жам бўлиб тўпланган қуёш нури энергиясидан) фойдаланувчи организмларнинг кўпайиши мумкин бўлиб қолди. Энергия ҳосил қилишнинг ана шундай йўли кислород йўқлигида юзага чиқа оладиган ва анаэроб организмларда таъсир кўрсатиб борадиган йўллардан кўра анча самаралироқдир. Бироқ кислород ҳаёт учун афзалликлар яратиб бериш билан бир қаторда янги бир хавф-хатарни ҳам туғдирди. Ўзининг асосий ҳолатида реакцияга унча ҳам қодир бўлавермайдиган молекуляр кислород ҳаттоки тирик ҳужайрани ўлдира оладиган юксак даражада фаол шаклларни ҳосил қилиши мумкин. Шу муносабат билан кислороддан фойдаланиш механизмлари билан бир қаторда биологик эволюция давомида унинг зарарловчи таъсиридан сақловчи механизмлар ҳам пайдо бўлиб борди. Баъзи анаэроб микроорганизмлар, уларда ҳимоя қилувчи механизмлар суст ривожланганлиги туфайли, кислороднинг заҳарли таъсирига айниқса сезгир бўлади. Ана шундай микроорганизмлар (облигат анаэроблар) кислород ўта олмайдиган жойларда, масалан, ҳайвонларнинг ичаги, гангрена маҳалида нобуд бўлган тўқималарнинг чуқур қатламларида кўпая олади, холос. Иккинчи томондан, фагоцитлайдиган лейкоцитлар бактериялар ҳамда бошқа ҳужайраларни емириш учун кислороднинг фаол шаклларида фойдаланади.

Асосий триплет ҳолатидаги молекуляр кислород O_2 да мустақил ташқи орбиталларни эгаллаб турадиган, бир хилда йўналган спинларга эга бўлган жуфтлашмаган иккита электрон бор. Шу орбиталардан ҳар бири яна битта электронни қабул қилиб олиши мумкин. Биринчи электрон келиб қўшилиши супероксид O_2^- анионни ҳосил қилади; иккита электроннинг келиб бирикиши пероксид O_2^{2-} анионни ҳосил қилади. O_2 нинг $2H_2O$ гача тўла қайтарилиши тўртта электрон келиб бирикишини талаб қилади;

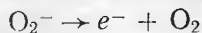


Бироқ организмда кислороднинг қайтарилиши кўпчилик ҳолларда босқичма-босқич, ҳар қайси босқичда битта электронни олиб ўтти билан боради.

Супероксид анион оксидловчи (электрон акцептори) сифатида ҳам, қайтарувчи (электрон донори) сифатида ҳам таъсир кўрсатиши мумкин. Биринчи ҳолда у сув муҳитида яна битта электронни ўзига олиб, водород пероксидга айланади:

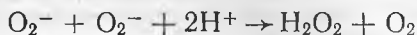


Иккинчи ҳолда супероксид электрондан маҳрум бўлиб, кислородга айланади:



Ҳар хил моддалар электрон донорлари (биринчи реакцияда) ёки акцепторлари (иккинчи реакцияда) бўлиши мумкин. Жумладан, битта супероксид молекуласи донори, иккинчи молекуласи

эса акцептори бўлиб хизмат қиладиган реакция (дисмутация реакцияси) бўлиши ҳам мумкин:



Водород пероксид ўз навбатида супероксид билан қайтарила олади:



Бу реакцияда эркин гидроксил радикали $\text{OH}\cdot$ ҳосил бўлади.

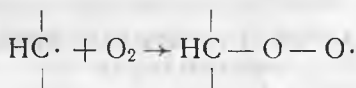
Гидроксил радикали супероксид билан ўзаро таъсир этганида синглет кислород ҳосил қилади:



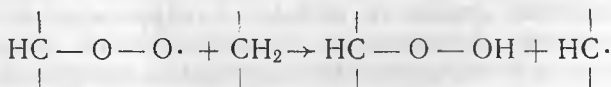
Синглет кислород молекуласида ташқи орбитанинг икки электрони ҳар томонга йўналган спинга эга бўлади.

Супероксид, водород пероксид, гидроксил радикали ва синглет кислород химиявий жиҳатдан жуда ҳам фаол бўлиб, организмдаги талайгина моддалар билан, жумладан, нуклеин кислоталар, оқсиллар ва липидлар билан реакцияга киришаверади. Бу моддаларнинг липидларга шикастлантирувчи таъсири бошқалардан кўра яхшироқ ўрганилган.

Кислороднинг фаол шакллари тўйинмаган ёғ кислотанинг муайян — CH_2 — группаларидан водород ажратиб олиб, бу группаларни эркин — CH — радикал группаларига айлантира олади. Ёғ кислотанинг бундай радикали кислород молекуласини ўзига осон бириктириб олиб, ёғ кислотанинг пероксид радикалига айланади:



Пероксид радикали ёғ кислотанинг бошқа молекуласидан водород ажратиб олиши мумкин:



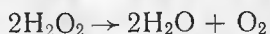
Бу реакцияда пероксид радикали ёғ кислота бошқа молекуласи оксидланиб, эркин радикалга айланиши ҳисобига гидропероксидга қайтарилади. Ана шу иккинчи радикал *a* реакциядан ўтади, кейин яна *b* реакция бошланади, бу реакцияда ёғ кислотанинг учинчи эркин радикали ҳосил бўлади ва ҳоказо. Бошқача айтганда, занжирли химиявий реакция юзага келади. Кислороднинг фаол шакллари занжирли реакцияни бошлаб бериш учунгина керак бўлади, бу реакция бошланганидан кейин эса уни бошлаб берган моддалардан қатъи назар энди давом этиб бораверади. Пероксидлар жуда беқарордир, шунга кўра альдегидлар ҳосил қилиб парфаланиб боради: бу ёғ кислотадаги пероксид группаси билан ёндош турган углерод-углерод боғи узилиши йўли билан юзага чиқади.

Шу тариқа эркин ёғ кислоталари ҳам, бошқа липидлар таркибидagi ёғ кислота қолдиқлари ҳам оксидланиши мумкин. Бу процессни липидларнинг пероксид оксидланиши деб айтилади. Пероксид оксидланиш липидлар гидрофоблигини камайтириб, конформациясини ўзгартиради, липид молекулалари орасида ёки липидлар билан оқсиллар молекулалар орасида ковалент чоклар ҳосил бўлишига олиб келади. Мана шунинг орқасида мембрана липидлари оксидланган пайтда мембраналарнинг тузилиши ва функциялари анча шикастланади.

Организмда бир қанча моддаларнинг ўз-ўзидан (ферментлар иштирокисиз) оксидланиши реакцияларида кислороднинг фаол шакллари ҳосил бўлиб туради. Муҳим мисолларнинг бири гемоглобиннинг оксидланиб, метгемоглобинга айланишидир, бунда супероксид ҳосил бўлади (бу процесс ХХ бобда батафсилроқ кўздан кечириб ўтилади). Ферментлар иштирокида юзага чиқадиган реакцияларда ҳам кислороднинг қайтарилиши электронлар сари ўтиб боради ва фермент-субстрат комплекси таркибида чала қайтарилишнинг оралиқ маҳсулотлари ҳосил бўлади. Бу маҳсулотлар тездан яна ўзгаришларга учрайди, лекин бирмунча қисми атрофдаги эритмага ўтиши ҳам мумкин. Оксидазалар катализлаб борадиган реакциялар, шунингдек супероксид ион дисмутацияси реакциясида водород пероксиди ҳосил бўлади. Кислород фаол шакллариининг талайгина қисми митохондрилар нафас занжирида ва ҳаммадан аввал OH_2 -цитохром-с-редуктаза комплексида электронларни олиб ўтиш жараёнида ҳосил бўлади деб ҳисобланади: бу ҳодиса, афтидан; қайтарилган убихинондан кислородга ферментлар иштирокисиз электрон олиб ўтилиши (ўтиб қолиши) натижасида юзага чиқади.

КИСЛОРОД ЗАҲАРЛИ ТАЪСИРИДАН ҲИМОЯ ҚИЛУВЧИ МЕХАНИЗМЛАР

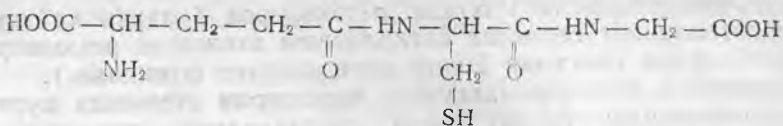
Супероксиддисмутаза ва каталаза. Барча ҳужайраларда супероксид ионнинг дисмутация реакциясини катализлайдиган супероксиддисмутаза ферменти бўлади. Супероксиддисмутаза таъсирида, шунингдек оксидазалар катализлайдиган реакцияларда ҳосил бўладиган водород пероксид каталаза таъсирида парчаланиб кетади, каталаза ҳам ҳамма ҳужайраларда бўлади:



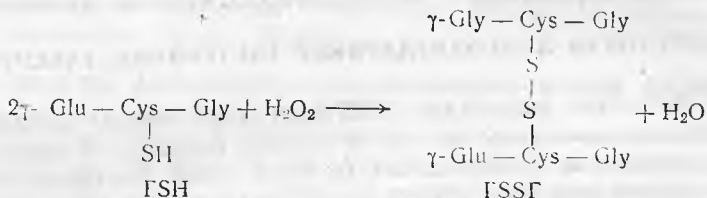
Бу ферментларнинг юксак даражада фаол ва субстратларига ниҳоятда яқин бўлиши ҳужайрада супероксид ва водород пероксид тўпланиб боришига йўл қўймайди.

Глутатионпероксидаза. Бу фермент глутатионнинг оксидланиши ҳисобига водород пероксиднинг қайтарилишини катализлаб боради.

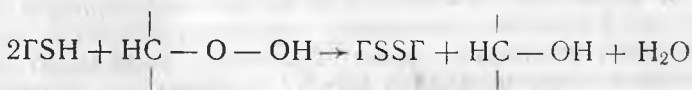
Глутатион трипептид γ -глутамилцистеинилглицидир; у пептиддаги глутаминат кислота қолдиғи ўзининг γ -карбоксил гурпаси билан кейинги аминокислотага бириккан:



Бу ўринда глутатионнинг қайтарилган шакли (GSH) келтирилган. SH-группаси бўйлаб дегидратацияланишида оксидланган шакли (GSSG) ҳосил бўлади; айти вақтда иккита глутатион молекуласи дисульфид боғи билан бирикади. Глутатионпероксидаза катализлаб борадиган реакция мана бундай қилиб тасвирланади:



Фермент органик пероксидларни ҳам қайтарди:

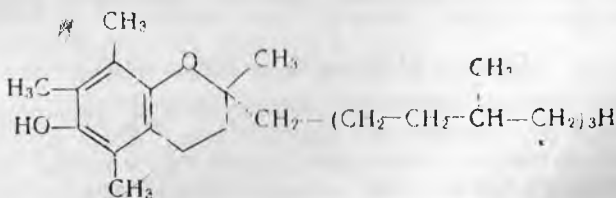


Глутатион-пероксидаза эритроцитларда, жигарда, кўз гавҳарида топилган. Бу ферментнинг структура хусусияти пептид занжирида селеноцистеин — цистеин аналогининг қолдиги борлигидир, селеноцистеинда олтингугурт атоми ўрнини селен атоми эгаллаган. Селеноцистеин ферментнинг фаол маркази таркибига кириди.

Мана шу реакцияларда сарфланиб борадиган қайтарилган глутатион глутатионредуктаза таъсирида регенерацияланади:



Витамин Е. Бир-бирига ўхшаш бир нечта бирикмалар Е витаминлар ёки токофероллар группасини ҳосил қилади; шулардан ҳаммадан кўра кўпроқ тарқалгани α-токоферолдир:



α-Токоферолнинг энг муҳим хоссаси оксидланиб (электрон бериб) кам фаол бўладиган эркин радикал ҳосил қила олмишдан иборат. Жумладан, ёғ кислоталарининг эркин радикаллари элек-

трон акцепторлари бўла олади: α -токоферол буларни қайтариб, O_2 кислоталарнинг пероксид оксидланиши занжирли реакциясини тўхтатиб қўяди (витамин Е нинг антиоксидант функцияси).

Витамин Е етишмовчилигининг характерли кўрinishи мускуллар атрофиясидир. Бу шу билан изоҳланадики, гиповитаминоз пайтида липидларнинг зўр бериб пероксид оксидланиши туфайли липосома мембраналари шикастланади ва ажралиб чиқадиган гидролазалар ҳужайрани емиради. Витамин Е дан ташқари бошқа кўпгина моддалар: табиий ва синтетик феноллар, ароматик аминлар, гидратацияланган пиридинлар ҳам антиоксидант хосларга эгадир; улар витамин Е етишмовчилиги туфайли юзага келган мускул атрофиясини секинлаштириб қўйиши мумкин.

ФАГОЦИТЛОВЧИ ЛЕЙКОЦИТЛАРНИНГ БАКТЕРИЦИД ТАЪСИРИ

И. И. Мечников томонидан 1883 йили кашф этилган фагоцитоз иммунитетнинг энг муҳим механизмларидан биридир. Фагоцитларнинг бактерияларни ўлдирадиган бўлиши, яъни бактерицидлигининг молекуляр асослари сўнгги йиллардагина аниқлаб олинмоқда. Фагоцитловчи асосий лейкоцитлар гранулоцитлар (полиморф ядроли лейкоцитлар), макрофаглар ва эозинофиллардир. Бу ҳужайраларда фагоцитоз процессида кислород ютилиши кучайиб, кислород фаол шакллари ҳосил бўлишига сарфланиб боради. Кислороднинг фаол шакллари махсус ферментлар таъсирида ҳосил бўлади; НАДФ·Н-оксидаза, НАДФ·Н-оксидаза, пиелопероксидаза шулар жумласига киради.

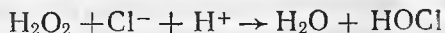
НАДФ·Н-Оксидаза супероксид иони ҳосил бўлишини катализлайди:



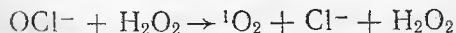
НАД·Н-Оксидаза водород пероксид ҳосил қилади:



Пиелопероксидаза водород пероксид билан хлоридлардан гипохлорат кислота ҳосил бўлишини катализлайди:



Гипохлорат кислота аниони водород пероксиднинг бошқа молекуласи билан реакцияга киришиб, синглет кислород ҳосил қилиши мумкин:



Бактерия ҳужайраларининг молекулалари (нуклеин кислоталари, оқсиллари, липидлари) кислороднинг фаол шакллари таъсирида шикастланади, лейкоцитларнинг бактерицид таъсири моҳият-этибори билан олганда шундан иборат бўлади. Бактерицид таъсирда, чамаси, водород пероксид ва гипохлорит асосий ролни ўйнайди. Гипохлорит ҳам кучли оксидловчидир: қадим замонлардан бери у дезинфекцияловчи восита тариқасида (хлорли оҳак

Са (С1) ОС1 шаклида), шунингдек заҳарли модда сизлантириш ҳамда газлама ва қоғозни оқартириш учун келинади.

Кислород фаол шакллари таъсири натижасида лейкоцитнинг ўзи ҳам ҳалок бўлиб кетиши мумкин. Тўқималарнинг қуҳужайралари ҳам кислороднинг фаол шакллари таъсирида бўлисин, ҳалок бўлган ҳужайралардан ажралиб чиқадиган лизосома гидролазалари таъсирида бўлсин шикастланиб қолади. Бундай процесслар яллиғланиш реакцияси учун характерлидир.

Хроник грануломатоз деган ирсий касаллик бор: бу касалликда лейкоцитларда кислород актив шакллари ҳосил бўлишида иштирок этувчи ферментлар нуқсонли бўлади, шунга кўра грануломатоз билан оғриган касаллар бактериал инфекцияга ортиқ даражада мойил бўлишади.

ЭНЕРГИЯ АЛМАШИНУВИ ВА ИССИҚЛИҚ ҲОСИЛ БЎЛИШИ

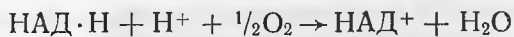
Шундай қилиб, организмда озиқ моддалар энергиясининг ўзгариб бориши қуйидаги асосий босқичларни ўз ичига олади:

- 1) донорлар \rightarrow НАД \cdot Н ёки QH₂ да юқори энергияли электронлар тўпланиб бориши (аккумуляция);
- 2) митохондрия мембранаси электрохимиявий потенциали шаклига айланиши;
- 3) АТФ да тўпланиб бориши;
- 4) иш бажариш учун АТФ дан фойдаланиш.

Равшанки, энергия ўзгаришларининг ана шу барча босқичларида унинг бир қисми иссиқлик шаклида сочилади:



Нафас занжирида НАД \cdot Ннинг оксидланиши йиғинди реакциясини мана бундай тасвирласа бўлади:



Бу реакциянинг эркин энергияси — 220 кЖ/мольга тенг. Битта макроэргик боғ ҳосил бўлишида АТФ да 50 кЖ/моль запас бўлиб боради, фосфорилланиш коэффициенти эса учга тенг деб қабул қилинадиган бўлса, у вақтда мана шу босқичда 150 кЖ/моль — бутун энергиянинг ярмидап сал кўпроги сарфланадиган бўлиб чиқади; қолган қисми эса сочилиб кетади.

Иш бажариш учун АТФ дан фойдаланилганда ҳам энергиянинг анчагина қисми иссиқликка айланади. Бир талай АТФ синтезланиб, сарфланиб турадиган зўр жисмоний иш вақтида одам худди шунинг учун ҳам исиб кетади: шунча иссиқлик ҳосил бўладики, ортиқчасини организмдан чиқариб ташлаш учун махсус физиологик механизмлар ишга тушиб кетади. Аксинча, таъна температураси пасайганда иссиқлик ишланиб чиқишини кўпайтириш учун одамни титроққа туширадиган (мускул ҳужайралари айрим

группаларининг пойма-пой қисқаришига сабаб бўладиган) механизм ишга тушади.

Гомойотерм ҳайвонлар тана температурасини сақлаб турадиган асосий иссиқлик манбалари, чамаси, АТФ дан фойдаланиш билан боғлиқдир. Жумладан, иссиқлик ҳосил бўлишига транспорт АТФазалар талайгина ҳисса қўшади. Масалан, энг кўп тарқалган ион насоси Na , K -АТФаза тўхтовсиз ишлаб, моддаларнинг иккиламчи тартибда актив ташилиб боришини таъминлайди ва мембранадан диффузияланиб ўтадиган натрий ҳамда калий ионлари ўрнини тўлдириб туради. Ионларни актив равишда олиб ўтиш ва уларнинг тескари йўналишда оддий диффузияланиши натижасида АТФ энергияси пировардида иссиқликка айланади.

Постабсорбтив даврда ва тинчлик ҳолати, ётилган ёки ўтирилган вазиятда ташқи иш учун ҳаммадан кам миқдорда энергия сарфланади ва иссиқлик ҳосил қилиб туриш организм томонидан энергия сарфлаб боришнинг асосий йўли бўлиб қолади. Энергия алмашинувининг ана шундай ҳолати *асосий алмашинув* деб аталади. Асосий алмашинувнинг жадаллигини иссиқлик ҳосил қилиш катталигига қараб миқдор жиҳатидан баҳолаш мумкин. Катта ёшли одам учун у тахминан 350 кЖ/соатга (бир кеча-кундузда 8400 кЖ ёки 2000 ккал) га тенг; бу 100-ваттли лампочка қуввати (360 кЖ/соат) га мос келади. Бироқ энергия сарфи тананинг катта-кичиклигига боғлиқ ва тана сирти юзасига тахминан чиқиқли мутаносиб бўлишини айтиб ўтиш керак.

Бошқа ҳолатларда энергия сарфлари асосий алмашинув энергияси ва ташқи иш учун сарфланадиган энергиядан таркиб топади: одам оҳиста пиёда юриб сайр қилаётган пайтда 450 кЖ/соат атрофида энергия сарф бўлса, оғир жисмоний иш (масалан, дарахт кесувчининг иши сингари иш) вақтида 2000 кЖ/соатгача энергия сарф бўлиб боради. Истеъмол қилинадиган овқат калорияларининг сони ана шу сарфларга тенг бўлиши лозим; шунга яраша кислород истеъмоли ҳам ортиб боради.

Терминологияга доир баъзи масалалар. Организмда бўладиган энергия ўзгаришларини тасвирлашда энергия алмашинуви деган термин билан бир қаторда *тўқима нафаси* ва *биологик оксидланиш* деган терминлардан ҳам кўп фойдаланилади. Бу терминларнинг маъноси бир-бирига қисман мос келади, холос.

Энергия алмашинуви деганда озиқ моддалар энергиясининг ўзгаришига учраб, АТФ энергиясига ёки конвертланадиган бошқа энергия шакллари ($\text{НАДФ}\cdot\text{H}$, $\text{НАД}\cdot\text{H}$, $\Delta\mu\text{H}^+$ га) айланиши ва шу шакллардаги энергиядан ҳужайранинг иш бажариш учун фойдаланиши назарда тутилади.

Тўқима нафаси деган термин ҳаммадан аввал процесснинг кислород ютилиши ва карбонат ангидрид гази ажралиб чиқиши билан боғланган томонига ишора қилади. Кислороднинг ютилиши электрон ва протонларни олиб ўтувчи митохондрия занжири таъсири натижасида рўй беради, шу сабабдан уни нафас занжири деб ҳам айтилади. Юқорида кўриб ўтганимиздек, CO_2 ажралиб чиқиши катаболизм умумий йўлидаги декарбоксилланиш реакциялари ҳисобига боради.

Биологик оксидланиш деган термин ҳаммадан қ, терминдир: уни баъзан тўқима нафаси билан бирдек ишлатилади. Лекин аксари бу тушунчага анча кенг ҳодисалар қўшилади ва организм томонидан энергия ўзларилишига алоқадор бўлмаган талғийгина оксидланиш-қайтарил. реакциялари биологик оксидланиш қаторига қўшилади.

ГИПОЭНЕРГЕТИК ҲОЛАТЛАР

Тирик ҳужайра мудом АТФ га муҳтож бўлиб туради, чунки ҳужайрада АТФ дан фойдаланишга алоқадор бўлган турли-туман процесслар ҳеч қачон тўхтамай, давом этиб бораверади. Масалан, оксилларнинг янгиланиши учун асосий алмашинув (яъни тинчлик ҳолатидаги алмашинув) барча энергиясининг тахминан 15 фоизи сарфланса, натрий ва калий ионлари концентрацияларининг транс-мембрана градиентини сақлаб бориш учун тахминан 30 фоизи сарфланади. Мускул активлигига ўтилганда АТФ га бўлган эҳтиёж неча-неча барабар ортади.

Ҳужайрада АТФ амалда запас бўлиб турмайди. Масалан, юрак мускулида АТФ синтези тўхтатиб қўйилган бўлса, бу мускулда АТФ бир неча минут ичида тугаб қолади. Модомики шундай экан, АТФ синтезини давом эттириб бориш учун ҳужайра озик моддалар (водород донорлари) ва кислородни тўхтовсиз равишда олиб туриши керак. Очлик маҳалида энергия манбалари тариқасида тўқималарнинг ўз моддаларидан фойдаланилади. Бундай шароитларда энергия алмашинуви кучайган бўлади: икки ҳафта очликдан кейин кислород истеъмоли 40 фоизга камаёди (гипоэнергетик ҳолатнинг алиментар формаси). Организмдаги озик моддалар резерви бир неча ҳафталик тўла очликка етади, кислород запаслари эса бўлмайди, шунинг учун организм кислороддан маҳрум бўлганида 2—3 минутдан кейин ўлиб қолади. Гипоксия гипоэнергетик ҳолатларнинг ҳаммадан кўп учрайдиган сабаби бўлса (32-жадвал), мия гипоксияси ўлимнинг ҳаммадан кўп учрайдиган бевосита (сўнгги) сабабидир. Шу муносабат билан реанимация муолажалари орасида органларни кислород билан таъминлашни аслига келтиришга қаратилган чора-тадбирлар етакчи ўринни эгаллайди.

Энергия алмашинуви ва гиповитаминозлар. Ушбу бобда кўздан кечириб чиқилган энергия алмашинуви процессларида таркибида В₁, РР, В₂ витаминлар, пантотенат кислота ва биотин бўладиган коферментлар иштирок этади.

В₁ витамин етишмовчилиги бери-бери касаллиги тариқасида намоён бўлади. Айни вақтда одам тоши камайиб, мускуллари атрофияга учрайди, невритлар пайдо бўлади, мускуллар заиф бўлиб қолади, неврозлар бошланиб, одамнинг ақл-заковати айтаб қолиши мумкин. Гиповитаминоз РР да пеллагра деган касаллик пайдо бўлади, бу касалликнинг характерли аломатлари бадан терисининг қуёш нурлари тушиб турадиган қисмларида дерматитлар бошланиши, стоматит, диарея пайдо бўлиши, меъда-ичак йўли шиллиқ пардасига қон қуйилиб туришидир. В₂ витамин

Гипоэнергетик ҳолатлар

Гипоэнергетик ҳолатларнинг хиллари	Келиб чиқиш сабаблари
I. Алиментар хиллари	Очлик, гиповитаминозлар
II. Гипоксик хиллари	
A. Қонга кислород ўтиб туриши издан чиқишига алоқадор хиллари:	
экзоген гипоксия	Нафасга олинадиган ҳавода O_2 етишмаслиги
ўпкага (нафасга) боғлиқ гипоксия	Ўпка вентиляцияси ёки альвеолалардан қонга O_2 ўтиб туриши издан чиқиши
B. Тўқимага кислород етиб келиши издан чиқишига алоқадор хиллари:	
гемодинамик гипоксия	Қон айланишининг издан чиқиши (умумий сабаблари — юрак пороклари, қон кетиб қолиши, шок ва бошқалар; маҳаллий сабаблари — томирлар спазми, артерио-веноз шунт)
гемоглобинга алоқадор гипоксия	Гипогемоглобинемия, заҳарлар таъсирида гемоглобиннинг ишдан чиқиб қолиши, патологик вариантлардаги гемоглобин
III. Митохондрияларга тегишли (яъни ҳужайраларда кислороддан фойдаланиш издан чиқишига алоқадор) хиллари	Нафас занжири ферментлари ингибиторлари, оксидланиш билан фосфорилланишни ажратувчи моддалар, мембранатроп моддалар таъсирида митохондриялар функцияларининг бузилиши.

етишмовчилигида себорея дерматити пайдо бўлиб, одамнинг лаблари ва оғиз бурчаклари ёрилиб кетади, кўз шох пардаси томир отади. Мана шу гиповитаминозлар аломатларининг авж олиб боришидаги молекуляр механизмлар маълум эмас.

Одамда пантотенат кислота билан биотин етишмовчилигининг белгилари ўрганилган эмас. Бу иккала витамин табиатда кенг тарқалган, талайгина озиқ-овқат маҳсулотларида етарли миқдорларда бўлади, ичак флораси томонидан синтезланиб туради, шу сабабдан овқатланиш умуман издан чиқиб, бошқа витаминлар ҳам етишмай қоладиган маҳалларда бу гиповитаминозлар пайдо бўлади.

IX боб

УГЛЕВОДЛАРНИНГ АЛМАШИНУВИ ВА ФУНКЦИЯЛАРИ

Одам организмида ҳар хил бўладиган неча ўнлаб моносахаридлар ва жуда кўп (неча минглаб) турли-туман олиго- ва полисахаридлар бўлади. Организмдаги углеводларнинг функцияси қуйидагилардан иборат:



87-расм. Глюкоза метаболизмининг умумий схемаси:

1 — углеводларнинг гликоген кўринишида запас бўлиб тўпланиш; 2 — гликогеннинг сафарбар этилиши; 3 — 6 — глюкозанинг анаболик узгарishi; 7 — глюкоза катаболизми.

1. Углеводлар энергия манбаи бўлиб хизмат қилади: одамнинг энергияга бўлган бутун эҳтиёжининг тахминан ярми углеводлар оксидланиши ҳисобига қондириб борилади. Энергия алмашинувида асосий ролни глюкоза билан гликоген ўйнайди.

2. Углеводлар ҳужайраларнинг структура-функционал таркибий қисмлари жумласига киради. Булар қаторига нуклеотидлар билан нуклеин кислоталарнинг пентозалари, гликолипидлар билан гликопротеинлар углеводлари, ҳужайрааро модданинг гетерополисахаридлари киради.

3. Организмда углеводлардан бошқа синфларга мансуб бирикмалар, жумладан, липидлар ва баъзи аминокислоталар синтезланиши мумкин (87-расм).

Шундай қилиб, углеводлар кўпгина турли-туман функцияларни адо этиб боради ва шу функцияларидан ҳар бири организм ҳаёти учун муҳимдир. Лекин миқдор томондан олиб гапириладиган бўлса, у ҳолда энергия манбаи тариқасида углеводлардан фойдаланиш биринчи ўринда туради.

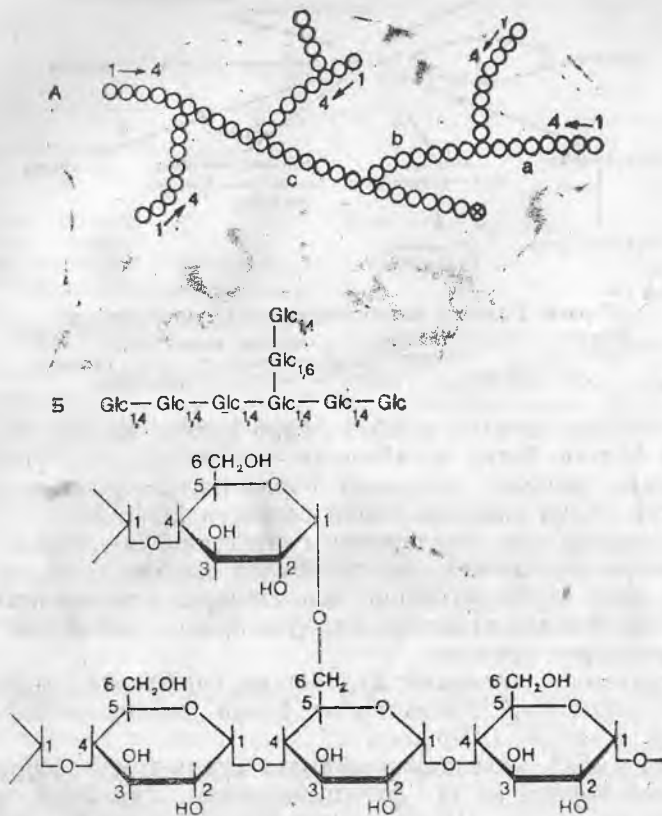
Ҳайвонлар углеводининг ҳаммадан кўп тарқалган тури глюкозадир. Глюкоза углеводларнинг энергетик ва пластик функциялари ўртасида боғловчи ҳалқа ролини ўйнайди, чунки бошқа ҳамма моносахаридлар глюкозадан ҳосил бўлиши ва аксинча — турли-туман моносахаридлар глюкозага айланиб бориши мумкин.

Организм углеводларининг манбаи бўлиб овқат углеводлари — асосан крахмал, шунингдек сахароза ва лактоза хизмат қилади. Бундан ташқари, организмда глюкоза аминокислоталардан, шунингдек ёғлар (триацилглицеринлар) таркибига кирадиган глицериндан ҳосил бўлиши мумкин.

УГЛЕВОДЛАРНИНГ ҲАЗМ БЎЛИШИ

Овқат углеводлари ҳазм йўлида гликозид боғлар гидролизини катализловчи ферментлар — гликозидазалар таъсири билан мономерларга парчаланadi.

Крахмал оғиз бўшлиғидаёқ ҳазм бўла бошлайди: сўлакда α-

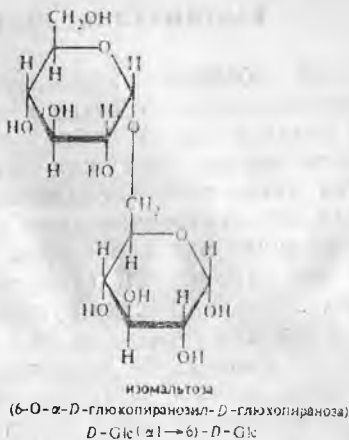
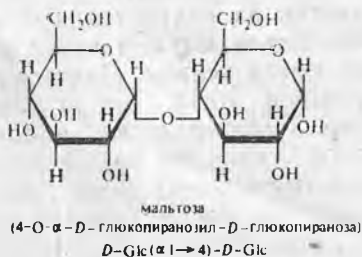


88-расм. Крахмал ва гликогеннинг тузилиши:

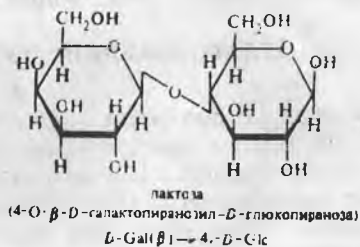
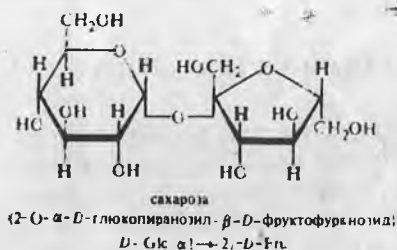
А — умумий схемаси; а — учки занжирлари; б — ички занжирлари, с — эркин гликозид гидроксиди бор глюкоза қолдиғига /бу қолдиқ крестча билан кўрсатилган/ эга бўлган молекуладаги бирдан-бир занжир—редукциялангандаги учки. Гликоген кўн шоҳланганлиги билан крахмалдан фарқ қилади. Гликогеннинг тармоқлари орасидаги занжирида ўртача 12 та, крахмалда 24 та мономер бўлади. Б. шоҳланиш нуқтасини ўз ичига олган молекула фрагменти. В. Крахмал ва гликоген молекуласидаги гликозид боғлар 1→4—циклик қисмлардаги, 1→6—тармоқланиш жойидаги боғлар

1,4-гликозид боғларни парчалайдиган амилаза (α -1,4-гликозидаза) бор (88-расм). Оғиз бўшлиғида овқат узоқ турмайдиган бўлгани учун крахмал бу ерда қисман ҳазм бўлади, холос.

Крахмал ҳазм бўладиган асосий жой ингичка ичакдир, ингичка ичакка амилаза меъда ости беши шираси таркибида тушиб туради. Амилаза дисахаридлардаги гликозид боғни гидролизламайди, шу сабабдан, ичак амилазасининг таъсири қор қилмайдиган асосий маҳсулот мальтоза деган дисахариддир. Крахмал молекуласида 1,6-гликозид боғи билан бириккан глюкоза қолдиқларидан дисахарид изомальтоза ҳосил бўлади:



Бундан ташқари, овқат билан организмга сахароза ва лактоза дисахаридлари кириб туради:



Мальтоза, изомальтоза, лактоза ва сахароза алоҳида гликозидазалар — тегишлича мальтаза, изомальтаза, ликтаза ва сахараза таъсирида гидролизланади. Бу ферментлар ичак ҳужайраларида синтезланади-ю, лекин ичак йўлига ажралиб чиқмайди: дисахаридлар, афтидан, ичак ҳужайралари юзасида, балки, ичак ҳужайраларининг ичида ҳам гидролизланади.

Углеводларнинг бутунлай ҳазм бўлишини юзага келадиган маҳсулотлар — глюкоза, галактоза ва фруктоза ичак ҳужайралари орқали қонга ўтади. Моносахаридлар ичакдан қонга сўрилганида ҳужайра мембраналари орқали махсус олиб ўтувчилар иштирокида енгиллашган диффузия йўли билан ўтиб боради. Бундан ташқари, глюкоза билан галактозани олиб ўтишнинг яна бошқа усули — Na, K-АТФ аза юзага келтирадиган натрий ионлари концентрацияси градиенти ҳисобига симпорт механизми бўйича актив равишда олиб ўтиш усули ҳам бор. Бу механизм моносахаридларни концентрация градиенти қаршисига олиб ўтишни таъминлайди ва шу сабабдан глюкоза ёки галактозанин ичакдаги концентрацияси катта бўлмаган пайтда ҳам ишлаб бориши мумкин.

ВАҚТИНЧАЛИҚ ЛАКТАЗА ЕТИШМОВЧИЛИГИ

Ирсий сабабларга кўра лактаза бўлмаслиги ва катта ёшли кўпгина одамларнинг сутни кўтара олмаслиги тўғрисида юқорида айтиб ўтилган эди (V бобга қаралсин). Бироқ, лактазани кўтара олмаслик аксари турмушда орттирилган ва вақтинчалик бўлади: кўпгина меъда-ичак касалликларида, баъзи юқумли касалликлар пайтида, меъда резекциясидан кейин юзага келади. Лактаза етишмовчилигининг энг характерли кўриниши одам сут ичганидан кейин ичи суравериши (диарея) дир. Гидролизланмаган лактоза ингичка ичакнинг пастки бўлимларига тушиб, шу ерда ичак флораси таъсирида бижғийди ва газлар (метеоризм) ҳамда кислота-лар ҳосил қилади; бу кислоталар осмотик босим туфайли талайгина сувни ичакка тортади — ич суриши бошланади. Метеоризм ичак санчиқларига сабаб бўлади. Одам асосий касалликдан фориг бўлиб кетганидан кейин лактаза етишмовчилиги барҳам топади. Эмадиган болаларда вақтинчалик лактаза етишмовчилиги айниқса хавфли бўлади, чунки бундай болаларнинг асосий овқати сут-дир; бу фермент етишмовчилиги ўз вақтида аниқлаб олинмаса, оғир дистрофия бошланиши мумкин.

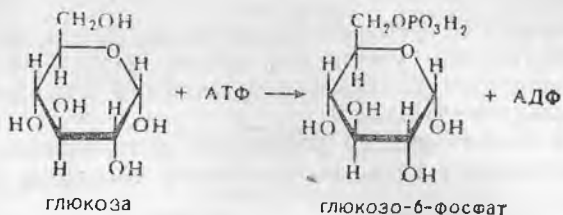
УГЛЕВОДЛАРНИНГ ҲУЖАЙРАЛАРГА УТИБ БОРИШИ

Овқат углеводлари ҳазм бўлиши натижасида юзага келадиган асосий моносахарид глюкозадир, чунки крахмал глюкоза полимери бўлиб ҳисобланади ва сахароза ҳамда лактоза дисахаридларининг ярми глюкозадан тузилган бўлади. Ичак йўлидан ўтадиган глюкоза қопқа вена қони билан жигарга бориб, бу ерда бир қисми ушланиб қолади, бир қисми эса умумий қон оқими билан бошқа орган ва тўқималарнинг ҳужайраларига етиб боради.

Глюкозанинг қондан ҳужайраларга ўтиб, етиб бориши меъда ости безида ишланиб чиқадиган инсулин гормонига боғлиқдир. Овқат ҳазми вақтида қондаги глюкоза концентрацияси кўтарилди (алиментар ёки абсорбтив гиперглюкоземия) ва бу қонга гормон ажралиб чиқишига сабаб бўлади. Инсулин ҳужайралар плазматик мембранасини глюкоза учун кўпроқ ўтказувчан қилиб қўяди, бунинг натижасида қондан ҳужайраларга глюкоза ўтиши тезлашади. Деярли барча органларда ҳужайраларга глюкоза ўтиб туриши инсулинга боғлиқ бўлади. Муҳим истиснолар мия билан жигардир: бу органлар ҳужайраларига глюкоза ўтиб туришининг тезлиги глюкозанинг қондаги концентрациясига боғлиқ бўлади.

МОНОСАХАРИДЛАРНИНГ ФОСФОРИЛЛАНИШИ

Ҳужайраларда глюкозанинг бошдан кечирадиган биринчи химиявий ўзгариши АТФ билан ўзаро таъсир қилиши натижасида фосфорилланишидир:



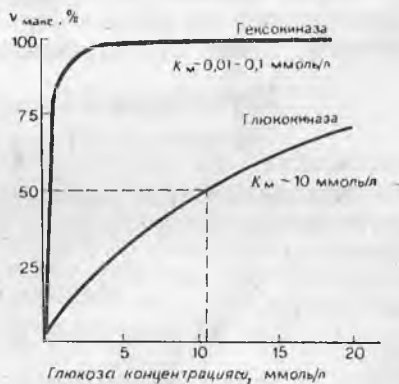
Глюкоза ҳужайра мембраналари орқали ўта олади, ҳолбуки глюкоза-6-фосфатни мембраналар ўтказмайди. Шундай қилиб, фосфорилланиш натижасида глюкоза ҳужайрага «қамалиб олади». Жигарнинг паренхиматоз ҳужайраларида бу реакцияни катализлаб борадиган иккита фермент (изофермент) — гексокиназа билан глюкокиназа бор (бошқа органларда фақат гексокиназа бўлади). Гексокиназа глюкозага юқори даражада яқин бўлади ($K_m < 0,1$ ммоль/л); демак, глюкоза концентрацияси паст бўлиб турганида реакция тезлиги энг юқори даражага етади (89-расм). Глюкозо-6-фосфат гексокиназани ингибициялаб қўяди.

Глюкокиназа K_m қиймати глюкоза учун юқори — 10 ммоль/л бўлиши билан гексокиназадан ажралиб туради ва глюкозо-6-фосфат таъсирида ингибицияланмайди. Унинг мана шу хоссалари жигарда ўз вазифаларини адо этиб бориш шароитларига мос келади. Постабсорбтив ҳолатда қондаги глюкоза концентрацияси 5 ммоль/л атрофида бўлади. Ана шундай концентрацияда глюкокиназа реакциясининг тезлиги энг катта тезликнинг тахминан 1/5 қисмини ташкил этади, яъни фермент тўла қувват билан ишламайди. Овқат ҳазми вақтида қопқа венага ва кейин жигарга кўчмиқдорда глюкоза ўтади, унинг жигар ҳужайраларидаги концентрацияси 10 ммоль/л дан ортиб кетиши мумкин. Шунга яраша глюкокиназа реакцияси тезлиги ортади ва глюкозанинг талайгина қисми жигарда ушлаиб қолади. Мана шу нарса бошқа механизмлар билан бир қаторда (XIV бобга қаралсин) овқат ҳазми пайтида периферик қонда глюкоза концентрацияси ҳаддан ташқари ортиб кетишига йўл қўймайди.

Глюкозо-6-фосфатаза таъсирида глюкозо-6-фосфат яна глюкозага айланиши ҳам мумкин:



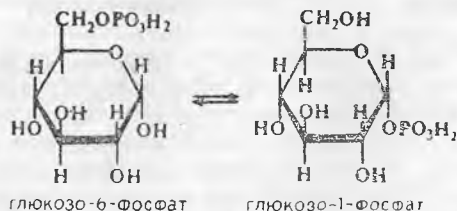
Глюкозо-6-фосфатаза жигар, буйрак, шунингдек ичак эпителиysi ҳужайраларида бўлади. Бошқа орган ва тўқималарда, жум-



89-расм. Гексокиназа ва глюкокиназа активлигининг глюкоза концентрациясига боғлиқлиги.

ладан, мускулларда бу фермент бўлмайди ва, демак, шу органлар ҳужайраларига глюкоза ўтиши қайтмасдир (ҳужайраларда глюкоза фосфорилланиши ва глюкозо-6-фосфатни ҳужайра мембранаси ўтказмаслиги туфайли).

Глюкозо-6-фосфат қайтар реакцияни катализловчи фосфоглюкомутаза иштирокида глюкоза-1-фосфатга айланиши мумкин.



Гликоген парчаланганида ҳам глюкозо-1-фосфат ҳосил бўлади (пастроққа қаралсин).

Ичак йўлидан ўтадиган галактоза ва фруктоза тегишлича галактокиноза ва фруктокиназа ферментлари иштирокида биринчи углерод атоми бўйича фосфорилланади:



Фосфорилланиш («активланиш») моносахаридларнинг кейинги ҳар қандай ўзгаришларида дастлабки босқич бўлиб хизмат қилади.

ГЛЮКОЗА КАТАБОЛИЗМИ

АЭРОБ ПАРЧАЛАНИШ

Аэроб организмларда глюкоза катаболизмининг асосий йўли аэроб парчаланишдир. Бу процесснинг уч қисмини ажратса бўлади:

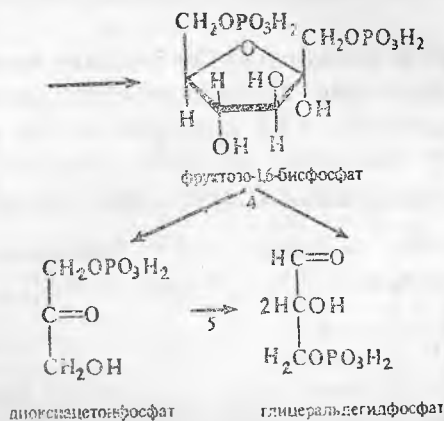
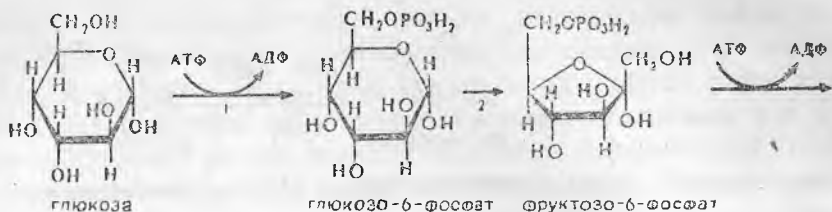
глюкоза учун хос бўлиб, пируват юзага келиши билан поёнига етадиган ўзгаришлар (аэроб гликолиз);

катаболизмининг умумий йўли (пируватнинг оксидловчи декарбоксилланиши ва цитрат цикли);

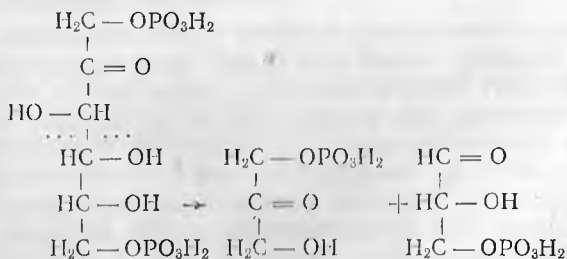
митохондрияларда электронларни олиб ўтиш занжири.

Мана шу процесслар натижасида глюкоза CO_2 ва H_2O гача парчаланади, ажралиб чиқадиган энергиядан эса АТФ синтези учун фойдаланилади. Иккинчи ва учунчи қисмлари VIII бобда кўздан кечириб ўтилган, бу ўринда эса биз глюкоза учун хос бўлган ўзгаришларини келтириб ўтамиз.

Глюкозанинг пируватгача парчаланишини ўз навбатида икки босқичга: глюкозадан то глицеральдегид фосфатгача ва глицеральдегидрофосфатдан пируватгача бўлган қисмларга ажратиш мумкин. Биринчи босқич реакцияларида гексозага фосфат қолдиқлари қўшилади ва гексоза триозага айланади:

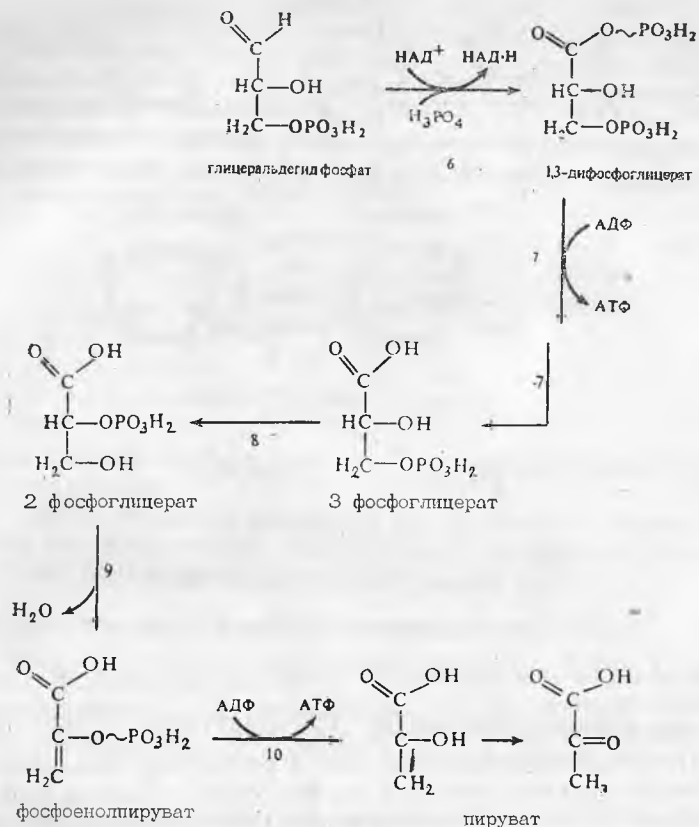


Бу босқич реакцияларини қуйидаги ферментлар катализлаб боради: гексокиназа ёки глюкокиназа (1); фосфоглюкоизомераз (2); фосфоглюкокиназа (3); фруктозо-1,6-бисфосфат альдолазасы (4); фосфотриозоизомераз (5). 4 реакцияда альдолаза таъсирида гексоза иккита триозага парчаланеди (альдоль парчаланishi). Фруктозо-1,6-бисфосфатни чизиқли (очиқ) шаклда тасвирланадиган бўлса, бу реакцияни тушуниб олиш осонроқ бўлади:



Дигидроксиацетонфосфат ҳам глицеральдегидфосфатга айланидиган бўлгани учун (5-реакция) бу босқич пировард натижада ҳар бир глюкоза молекуласининг иккита глицеральдегидфосфат молекуласига айланиши билан нобинга етади.

Глюкоза парчаланishiининг иккинчи босқичи АТФ синтезига алоқадор реакцияларини ўз ичига олади. Бу босқичда ҳам бешта фермент иштирок этади: глицеральдегидфосфат дегидрогеназасы (6); фосфоглицераткиназа (7); фосфоглицеромутаза (8); енолаза (9); пируваткиназа (10):



6-реакцияда глицеральдегидфосфат дегидрланади, шу билан бирга НАД водород акцептори бўлиб хизмат қилади; реакцияда анорганик фосфат кислота иштирок этади, юзага келадиган 1—3 бисфосфоглицератда эса юқори энергияли ангидрид боғи бўлади. 7-реакцияда фосфат қолдиғи 1,3-бисфосфоглицератдан АДФ га ўтади, яъни субстрат фосфорилланиши йўли билан АТФ синтезланади (мана шу реакцияни катализлайдиган фермент тескари реакцияси бўйича фосфоглицераткиназа деб аталган). 9-реакцияда 2-фосфоглицератнинг дегидрланиши натижасида юқори энергияли боғи бўладиган фосфоенолпируват юзага келади ва субстрат фосфорилланишининг яна битта реакцияси (10 реакция) юзага чиқини мумкин бўлиб қолади. 10-реакцияда пируватнинг енол шакли ҳосил бўлади, у фермент иштирокисиз кето-шаклга айланади.

90-расмда глюкозанинг аэроб парчаланиши тасвирланган (схема тарзида). Аэроб парчаланишда олти дегидрланиш реакцияси: глицеральдегидфосфат босқичида битта реакция ва катаболизмнинг умумий йўлида бешта реакция бўлиб ўтади.

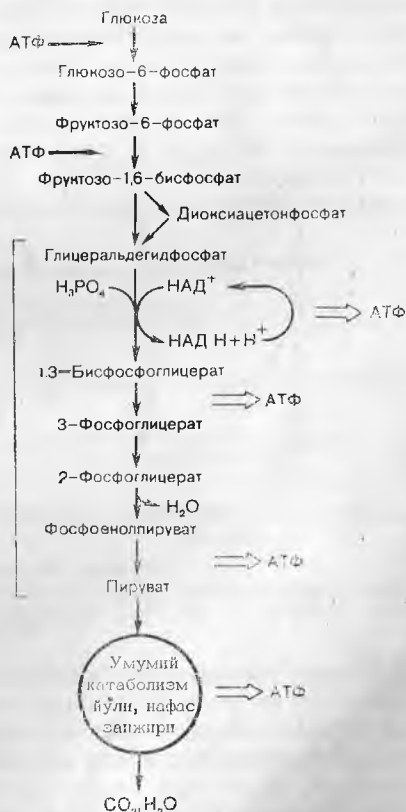
Қайтарилган коферментлардан водород митохондрия нафас занжири орқали пировард натижада ҳаво кислородига ўтиб кетади. Худди мана шунинг учун ҳам кўздан кечириляётган ушбу процесс анаэроб процесс деб аталади. Кислород бўлмаганда эди, ҳужайрада мавжуд бўлган барча оксидланган коферментлар (НАД ва бошқалар) запаслари қайтарилган шаклларга айланиб қолар ва шунга кўра глюкозанинг яна оксидланиб бориши мумкин бўлмас эди.

Аэроб йўл билан глюкоза парчаланишида АТФ чиқиши. Аэроб йўл билан глюкоза парчаланишининг физиологик жиҳатдан бажариб борадиган асосий вазифаси АТФ синтези учун унинг энергиясидан фойдаланишдир. Мана шу метаболик йўлнинг АТФ синтезига олиб борадиган бир қанча босқичлари бор:

Учта субстрат фосфорилланиш реакцияси (7-, 10- ва цитрат циклида бир реакция)	3 АТФ
Бешта дегидрланиш реакцияси, акцептори НАД+(P/O=3) 15 АТФ	
Битта дегидрланиш реакцияси, акцептори убихинон (P/O=2)	2 АТФ
<hr/>	
Ж а м м	20 АТФ

АТФ синтезига алоқадор реакцияларнинг ҳаммаси тексоза иккита триозага парчаланганидан кейин бўлиб ўтади. Шу муносабат билан, стехиометрик коэффициентни ҳисобга олиб туриб, олинган катталиқни 2 га кўпайтириши керак, яъни парчаланган ҳар 1 моль глюкозага айлантириб ҳисоблаганда 40 моль АТФ синтезланади. Бошланғич босқичларда (1 ва 3-реакцияларда) 2 моль АТФ сарфланади; ана шунини айириб ташласак, ҳар 1 моль глюкозага тўғри келадиган АТФ миқдорини ҳисоб қиламиз — бу 38 моль АТФ бўлиб чиқади.

Глюкоза парчаланишининг тўла энергияси 2880 кЖ/мольни ташкил этади. Юксак энергияли



90-расм. Глюкозанинг аэроб парчаланиши (чап томондаги 2 рақами квадрат қапе билан белгилаб қўйилган ҳамма реакциялардаги стехиометрик коэффициент).

АТФ боғи гидролизининг эркин энергияси 50 кЖ/моль га тенг. Глюкоза оксидланганида АТФ синтези учун $38 \cdot 50 = 1900$ кЖ сарфланади, у глюкоза парчаланишида ҳосил бўладиган жами энергиянинг тахминан 65 фоизини ташкил этади. Бу — глюкоза энергиясидан фойдаланишда эришса бўладиган энг катта самарадорликдир. Ҳақиқий самарадорлик анча кам бўлиши мумкинлигини назарда тутиш керак; 1 моль глюкозага ҳаммаси бўлиб 25 моль атрофида АТФ ҳосил бўлса ҳам ажаб эмас.

Моксифат механизмлар. Глюкозанинг пируват босқичигача парчаланишини катализлаб борадиган ферментлар цитозолдан жой олган; қолган ҳамма фермент митохондрияларда жойлашгандир. Дастлабки ўнта реакция қаторида НАД⁺ иштироки билан юзага чиқадиган дегидрланиш (6-реакция) бор. Бу ўринда ҳосил бўладиган НАД·Н водородни тўғридан-тўғри нафас марказига ўтказиб беролмайди, чунки митохондрия мембранаси НАД·Н ни ўтказмайдиган бўлади. Цитозолдаги НАД·Н дан митохондрияга водород ўтиши *моксифат* механизмлар деб аталувчи махсус механизмлар иштирокида боради. У механизмлар моҳият эътибори билан шундан иборатки, цитозолдаги НАД·Н митохондрияга ўта оладиган бир бирикмани қайтаради; митохондрияда бу бирикма оксидланиб, митохондрия ичидаги НАД ни қайтаради ва яна цитозолга ўтади. 91-расмда ана шундай механизмларнинг бири — малат-аспартат мокиси тасвирланган.



91-расм. Малат-аспартат мокиси:

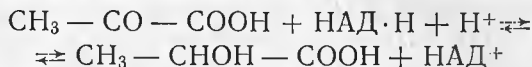
1 — малат-кетоглутарат-транслоказа; 2 — глутамат-аспартат-транслоказа; 3 ва 4 — митохондриялар матрикси ва цитозолда қарама-қарши йўналишларда борадиган трансаминланиш реакцияси.

Мияда глюкозанинг аэроб йўл билан парчаланиши. Глюкоза ҳамма орган ва тўқималарда аэроб йўл билан парчаланиб бориши мумкин. Лекин талайгина органлар бошқа энергия манбалари ёки АТФ синтезининг бошқа усулларидан ҳам фойдаланади. Глюкозанинг аэроб йўл билан парчаланишига мия ҳаммадан кўра кўпроқ қарам бўлади. Мия бир кеча-кундузда 100 г атрофида глюкоза сарфлаб туради. Асосий алмашинув ҳолатида организмга кириб турадиган жами кислороднинг тахминан 20 фоизини мия истеъмол қилади (мия улушига тана массасининг атиги 2 фоизи тўғри келишини айтиб ўтамиз). Шу муносабат билан хоҳ глюкоза етишмовчилиги бўлсин, хоҳ кислород етишмовчилиги бўлсин, ҳам-

мадан аввал марказий нерв системасига тегишли симптомлар — бош айланиши, ўздан кетиб беҳуш бўлиб қолиш, талвасага тушиш сингари аломатлар билан намоён бўлади.

АНАЭРОБ ГЛИКОЛИЗ

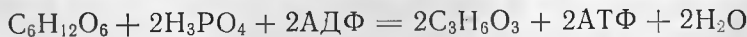
Ҳайвонлар ва одам ҳужайраларида лактатдегидрогеназа деган фермент кенг тарқалган, бу фермент пирузум кислотанинг қайтар равишда сут кислотага айланишини катализлаб боради:



Глюкозани пируватга айлантириб берадиган ўнта цитозоль ферменти лактатдегидрогеназа билан бирга қўшилиб, кислород йўқлигида, анаэроб шароитларда АТФ синтезланиб боришини таъминлаб бера олади. Айни вақтда пирузум кислота водород акцептори бўлиб хизмат қилади, у қайтарувчи эквивалентлар, яъни водород тўплагичи, резервуари вазифасини бажарувчи сут кислотага айланади (92-рasm). Митохондрия нафас заنجирига муҳтож бўлмайдиган анаэроб процессда АТФ иккита субстрат фосфорилланиши реакцияси ҳисобига ҳосил бўлади. Бу реакцияларда 1 моль глюкозага айлантириб ҳисоблаганда 4 моль АТФ ҳосил бўлиб туради; дастлабки босқичларда истеъмол қилинадиган 2 моль АТФ ни айириб ташлагандан кейин гликолизда чиқадиган соф АТФ миқдорига эга бўламиз, — 1 моль глюкозага 2 моль АТФ тўғри келади. Гликолизнинг йиғинди натижаси мана бундай тенглама билан ифодаланади:



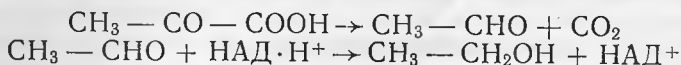
92-рasm. Глюкозанинг анаэроб парчаланishi.



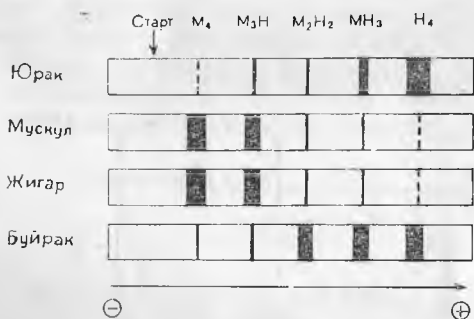
Ана шу тенгламада қатнашадиган аорганик фосфат кислота глицеральдегидрофосфат дегидрогеназаси томонидан катализланадиган реакцияда сарфланади.

Бактерияларда бўлиб турадиган худди шундай процессни сут кислотали бижғиш деб аталади: сутни ивитиб талайгина маҳсулотлар тайёрлаш ана шу процессга асосланган. Ачитқиларда анаэроб шароитларда шунга ўхшаш процесс — спиртли бижғиш бўлиб ўтади: бу ҳолда пируват аввал сирка альдегиди ҳосил қилиб

декарбоксиланади, кейин сирка альдегиди қайтарилиб, этил спиртга айланади:



Ҳайвонлар ва одамда гликолиз кўпгина типдаги ҳужайраларда бўлиб туриши мумкин, лекин унинг аҳамияти турли органлар учун турличадир. Зўр бериб ишлаб турган скелет мускулларида митохондрияларга кислород етказиб берувчи механизм қуввати билан митохондриядаги АТФ синтезловчи аппарат қуввати энергияга бўлган бутун эҳтиёжни қондириш учун етарли бўлмайди; ана шундай шароитларда АТФ синтезининг анаэроб йўли кескин кучаяди ва мускулларда сут кислота тўпланиб олади: тунги уйқудан кейин қондаги лактат концентрацияси 1—2 ммоль/л ни ташкил этса, оғир мускул ишидан кейин 20 ммоль/л га етиши мумкин. Қисқа муддатли зўр иш маҳалида анаэроб гликолиз айниқса



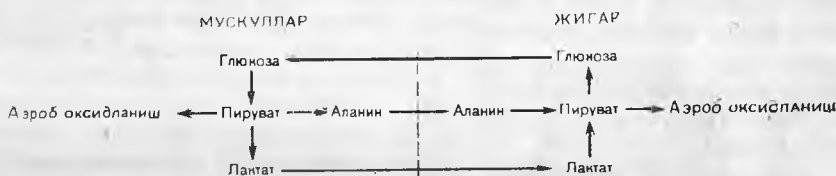
93-расм. Турли органлардаги ЛДГ изоферментларининг электрофореграмада тақсимлангани ва нисбий миқдорлари.

катта аҳамиятга эга бўлади. Чунончи, тахминан 30 секунд давомида югуриш (200 м атрофидаги масофага) анаэроб гликолиз билан тўла-тўқис таъминлаб берилади. Айни вақтда анаэроб гликолиз тезлиги анча жадаллик билан камайиб борса, аэроб парчаланаш тезлиги ортиб боради. Одам 4—5 минут югурганидан кейин (1,5 км атрофидаги масофага энергиянинг ярмини аэроб, ярмини анаэроб процесс етказиб турадиган бўлса, 30 минутдан кейин (10 км атрофидаги масофада) деярли бутунлай аэроб процесс етказиб бериб турадиган бўлади. Ишнинг биринчи миноти давомида анаэроб процесс тўфайли ишнинг кейинги давридагига қараганда анча катта қувватга етишиш мумкин бўлади. Узоқ иш маҳалида аэроб процессда глюкозадан эмас, балки ёғ кислоталаридан тобора кўпроқ миқдорда фойдаланиб борилишини айтиб ўтамиз (X бобга қаралсин).

Эритроцитларда митохондрийлар умуман бўлмайди ва уларнинг АТФ га эҳтиёжи бутунлай анаэроб гликолиз ҳисобига қондириб борилади. Хавфли ўсмалар ҳужайралари учун ҳам жадал гликолиз характерлидир. Юрак мускули, мия, буйрак учун бу процесс камроқ аҳамиятга эга.

Тирик тўқималарда анаэроб шароитлар бўлмаслигини айтиб ўтамиз. «Анаэроб парчаланаш» терминидаги «анаэроб» деган сўз бу процессда кислороддан фойдаланилмаслигини кўрсатади, холос.

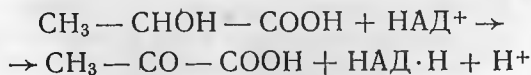
Лактатдегидрогеназа изоферментлари. Лактатдегидрогеназа икки хил — М (инглизча muscle — мускул деган сўздан) ва Н (инглизча heart — юрак деган сўздан) протомерлари бўладиган тетрамердир. Протомерларининг хили билан бир-биридан фарқ қиладиган бешта изофермент маълум: M_4 , M_3H_1 , M_2H_2 , M_1H_3 , H_4 . Турли органлар изофермент таркиби бир хилда эмас. Масалан, скелет мускулларида M_4 изофермент, юрак мускулида H_4 изофермент устун туради (93-расм). Изоферментлар молекуласининг йиғинди заряди ҳар хил бўлади, бу уларни электрофорез методи билан ажратиб олиш ва ҳар бир изофермент активлигини (миқдорини) ўлчаб чиқишга имкон беради. Бир қанча касалликларда қонда лактатдегидрогеназа пайдо бўлади; қандай органнинг зарарланганини, унинг изоферментлари таркибини текшириб кўриб, билиб олса бўлади. Клиника амалиётида диагностика учун ана шу методдан фойдаланилади.



94-расм. Глюкозолактат ва глюкозоаланин цикллари.

ГЛЮКОЗА БИОСИНТЕЗИ (ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ)

Сут кислота алмашинувининг охириги маҳсулоти эмас, лекин унинг ҳосил бўлиши метаболизмнинг боши берк йўлидир: сут кислотадан фойдаланишнинг ягона усули ўша лактатдегидрогеназининг ўзи иштироки билан сут кислотанинг қайтадан пируватга айланиши билан боғлиқдир.

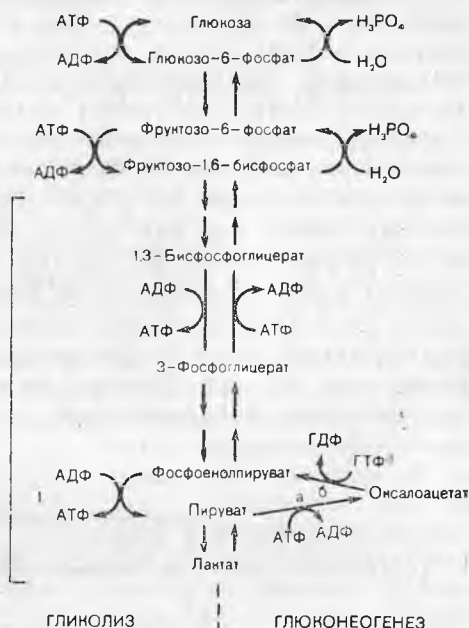


Ҳосил бўладиган сут кислота гликолиз рўй бериб турадиган ҳужайралардан қонга ўтади ва асосан жигарда ушланиб қолиб, шу ерда пируватга айланади. Жигарда пируват қисман оксидла-

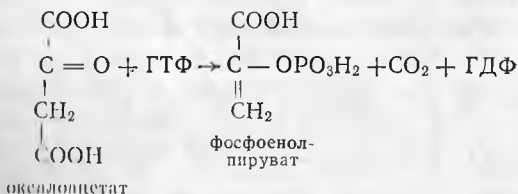
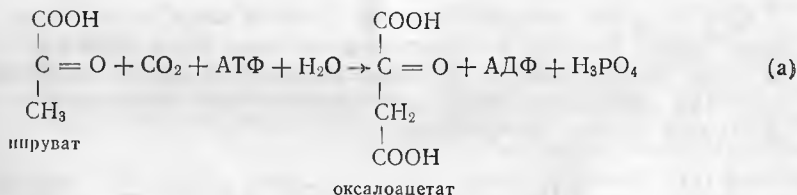
нади, қисман глюкозага айланади, — *Кори цикли* ёки *глюкозо-лактат цикл* деб шуни айтилади. (94-расм). Пируватнинг бир қисми мускулларда трансминланиш йўли билан аланинга айланади, аланин жигарга боради ва бу ерда яна пируват ҳосил қилади, — буни *глюкозо-аланин цикли* деб айтилади.

Гликолиз қандай йўл билан бора, глюконеогенез ҳам асосан шу йўл билан, лекин тескари йўналишда боради. Лекин гликолизнинг учта реакцияси қайтмас бўлади ва шу босқичларда гликонеогенез реакциялари гликолиз реакцияларидан фарқ қилади (95-расм, I, II, III босқичлар).

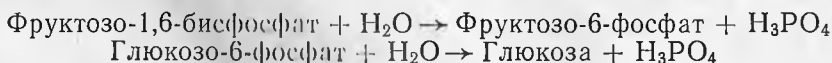
Пируватнинг фосфоенолпируватга айланиши (1 қайтмас босқич) иккита фермент — пируваткарбоксилаза (а) ва фосфоенолпируват карбоксикиназаси (б) иштирокида юзага чиқади:



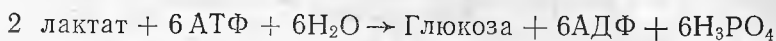
95-расм. Гликолиз ва глюконеогенез реакциялари.



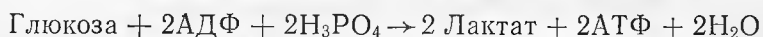
Иккита босқич қайтмас босқичларни *фруктозо-1,6-бисфосфат фосфатазаси* билан *глюкозо-6-фосфат фосфатазаси* катализлаб боради:



Глюконеогенезда ҳар бир лактат молекуласига учта А. лекуласи (аниқроғи иккита АТФ ва битта ГТФ молекуласи) ланади; глюкоза ҳосил бўлиши учун иккита лактат молекуласи зарур бўлганидан, глюконеогенезнинг йиғинди процесси мана бундай тасвирланади:



Ҳосил бўлган глюкоза яна мускулларга ўтиши ва ўша ерда сут кислотага айланиши мумкин. Глюконеогенезнинг йиғинди реакциясини гликолизнинг йиғинди реакциясига қиёс қилиб кўрайлик:



Мана шу қиёсдан Кори цикли таъсири натижасида ишлаб турган мускуллар жигарда 6 АТФ сарфланиши ҳисобига 2 АТФ га эга бўлади, деган хулоса келиб чиқади.

92-расмдан организмда мавжуд бўлган глюкозанинг ҳаммаси (овқат билан бирга кирадиган глюкоза ҳам, синтезланадиган глюкоза ҳам) пировард натижада аэроб йўл билан CO_2 ва H_2O гача оксидланиши кўришиб турибди. Бошқача айтганда, анаэроб йўл билан парчаланиши глюкоза энергиясидан фойдаланишнинг қўшимча йўли бўлиб хизмат қилади ва маҳаллий (масалан, эритроцитларда) ёки вазиятга қараб, вақтинчалик (ишлаб турган мускулда) аҳамиятга эга бўлади; анаэроб парчаланиш маҳсулоти — сут кислота ҳам пировард натижада аэроб йўл билан оксидланади.

Глюкоза лактатдангина эмас, балки глюконеогенезнинг қандай бўлмасин бирор оралиқ маҳсулотларига — пируват, оксалоацетат, глицеральдегидфосфатга айлана оладиган бошқа моддалардан ҳам синтезланиши мумкин. Глюкозанинг сут кислотадан синтезланишидан ташқари глицерин билан аминокислоталардан глюкоза пайдо бўлиб туриши ҳам муҳим аҳамиятга эга (X, XI бобларга қаралсин). Катта ёшли одам организмда бир кеча-кундуз давомида асосан жигарда, шунингдек буйрақларнинг пўстлоқ моддаси ҳамда ичак шиллиқ пардасида 80 г атрофида глюкоза синтезлана олади. Глюконеогенезнинг биологик аҳамияти лактатни углеводлар метаболик фондига қайтариб беришдангина иборат бўлиб қолмай, балки организмда углеводлар етишмай турганида, масалан, углеводларга ёлчимаслик ёки тула очлик маҳалинда, қандли диабет пайтида мияни глюкоза билан таъминлаб туришдан ҳам иборатдир.

ГЛИКОЛИЗ ВА ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

96-расмда аллостерик эффекторлар кўрсатилган бўлиб, гликолиз билан глюконеогенез тезлиги шуларнинг концентрациясига боғлиқ. Идора этувчи таъсирларнинг шу процесслар қайтмас босқичларига қаратилган бўлишини айтиб ўтамиз. Идора этишнинг тафси-



96-расм. Гликолиз ва глюконеогенезнинг ҳужайра энергетик ҳолати билан идора этилиши.

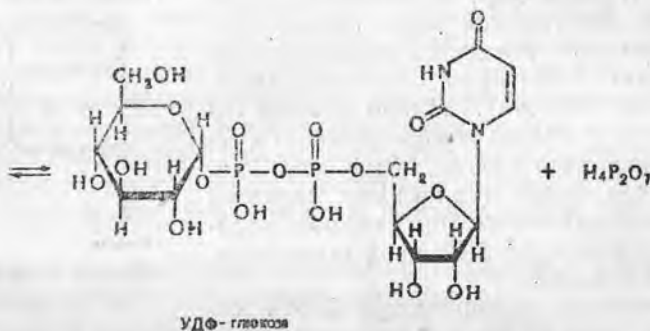
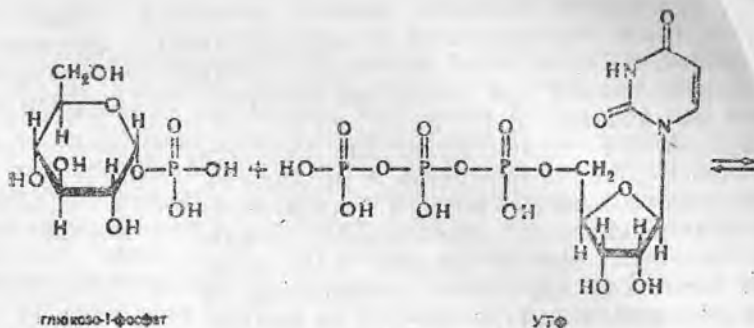
лотлари турли органларда турличадир. Гликолиз ва глюконеогенез тезликларининг ҳужайра энергетик ҳолатига боғлиқ бўлиши умумий хусусият бўлиб ҳисобланади. АТФ ва НАД·Н нинг юқори концентрациялари гликолизни ингибициялаб қўяди ва шу билан бу моддаларнинг яна тўпланиб бориши мумкин бўлмай қолади. АТФ концентрацияси юқори бўлганида АДФ ва АМФ концентрациялари паст бўлганлигидан карбоксилаза ва фруктозо-1,6-дифосфатазанинг ингибицияланиши тўхтайдди ва глюконеогенез тезлиги ортади. АДФ ва АМФ нинг юқори концентрациялари, аксинча, гликолизни жонлантириб, глюконеогенезни сусайтириб қўяди.

Бундан ташқари, шу процессларнинг тезлиги ҳужайраларга дастлабки субстратлар келиб туришига боғлиқ бўлади. Мускулларда қисқариш маҳалида қондан мускул ҳужайраларига глюкоза тез ўтиб бориши натижасида гликолиз тезлиги ортади. Ана шундай шароитларда жигарда мускуллардан зўр бериб лактат келиб туриши натижасида глюконеогенез тезлашади. Мускулларда глюконеогенез умуман бўлмаслигини эслатиб ўтамиз. Жигарда ва буйраклар пўстлоғида глюконеогенез ҳам, гликолиз ҳам бўлиб туриши мумкин, бироқ гликолиз жадаллиги, афтидан, катта эмас. Бу органларда регулятор механизмлар туфайли глюкоза парчаланиши тўхтаб, организмнинг энергия эҳтиёжига яраша унинг синтези бошланади (ёки бунинг акси бўлади).

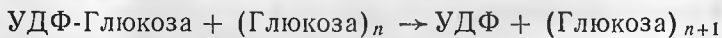
ГЛИКОГЕН БИОСИНТЕЗИ

Ҳазм вақтида ҳужайрага ўтадиган глюкозанинг талайгина қисми ҳужайраларда гликогенга — овқат маҳаллари орасида ўтадиган вақтда сарфланиб борадиган запас полисахаридга айланади.

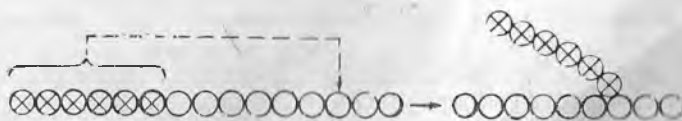
Гликоген тузилиши жиҳатидан крахмалга ўхшаш. Гликоген биосинтезида глюкоза қолдиқларини бевосита бериб турадиган донор глюкозо-1-фосфат ва УТФ нинг ўзаро таъсир қилиши натижасида ҳосил бўладиган маҳсулот — уридиндифосфатглюкоза (УДФ-глюкоза) дир:



Бу реакция қайтар бўлади ва тескари реакцияга қараб фермент УДФ-глюкозопирофосфорилаза деб аталади. Бироқ тирик ҳужайрада бу реакция УДФ-глюкоза синтези томонига қараб бо-ради, чунки ҳосил бўладиган пирофосфат ($H_4P_2O_7$) ўша заҳоти пирофосфатаза таъсири билан H_3PO_4 гача гидролизланади. Гликоген синтезида 1,4-гликозид боғи билан боғланган учта ёки бун-дағ кўра кўпроқ глюкоза қолдиқларидан тузилган олигосахарид-лар ё бўлмаса мавжуд гликоген молекулалари УДФ-глюкозадан глюкоза қолдиқларини оладиган акцептор ролини бажаради:



Бу реакцияни гликогенсинтаза (глюкозилтрансфераза) ката-лизлайди; бунда гликоген молекулаларининг чизиқли қисмларида 1,4-гликозид боғлар ҳосил бўлади. Шоҳланиш ферменти (амило-1,4 \rightarrow 1,6-гликозилтрансфераза) таъсири натижасида шоҳланиш ҳодисаси бўлиб ўтади. Бу фермент беш-еттита мономерлардан

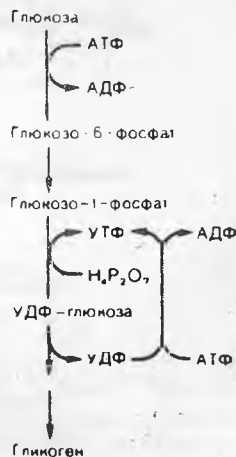


97-расм. Шоҳланиш ферменти таъсирининг схемаси (○ — глю-коза қолдиқлари).

иборат фрагментни молекула чизиқли қисмининг учидан унинг ўртасига томон яқинроқ олиб келади (97-расм); фрагмент 1,6-гликозид боғи билан келиб бирикади. Сўнгра гликогенсинтетаза иштирокида иккала учи узаяди ва буларда яна шохлар юзага келади ва ҳоказо.

Шундай йўл билан молекуляр массаси $1 \cdot 10^6$ дан $2 \cdot 10^8$ гача борадиган, 6 мингдан то 1 млн. гача глюкоза қолдиқлари бўладиган ғоятда кўп молекулалар синтезланади. Ҳужайрада гликоген эриган ҳолатда бўлмасдан, балки битта ёки бир нечта молекулани ўз ичига оладиган, диаметри 40—200 нм келадиган доналар (гранулалар) кўринишида бўлади. Энергетик материални запас қилиб туپлашда глюкозанинг гликогенга айланишининг зарурлиги шунга боғлиқки, ҳужайраларда осон эрийдиган глюкоза тупланиб қолиши осмотик шокка — ҳужайра мембранасининг емирилиб кетишига олиб келган бўлур эди. Гликогеннинг запас бўлиб тупланиши гликоген таркибига кирадиган ҳар бир глюкоза молекуласига икки молекула АТФ сарфланиши билан боғлиқ (98-расм).

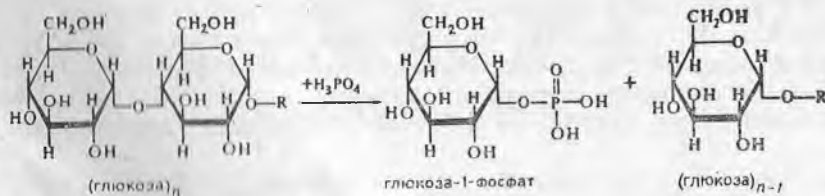
Гликоген амалда организмнинг барча ҳужайраларида ҳосил бўлиб туради, аммо жигар билан мускулларда унинг концентрацияси ҳаммадан кўп бўлади, жигарда 2 фоизгача гликоген топилади. Мускулларнинг умумий массаси катта бўлганлигидан организмдаги жами гликогеннинг кўп қисми мускулларда бўлади.



98-расм. Гликоген синтези схемаси.

ГЛИКОГЕННИНГ САФАРБАР ЭТИЛИШИ

Гликоген шаклида тупланиб турган глюкоза гликоген фосфоорилаза иштирокида турган жойидан ажралиб чиқади. Бу фермент редуцияланмайдиган гликоген учларининг 1,4-гликозид боғи фосфорлизини катализлайди:



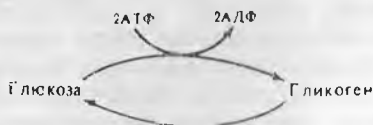
Глюкоза қолдини глюкозо-1-фосфат шаклида ажралиб чиқади (схемада R-гликоген молекуласининг қолган қисми). Тармоқла-ниш нуқталарида 1,6-гликозид боғи амило-1,6-гликозидаза таъси-рида гидролитик йўл билан парчаланиб, эркин глюкоза ҳосил қи-лади.

24 соат давомида оч қолиш жигар ҳужайраларидаги гликогенинг амалда бутунлай йўқолиб кетишига олиб келади. Ле одам бир маромда овқатланиб борадиган бўлса, ҳар бир гликоген-молекуласи анча узоқ муддат мавжуд бўлиб туриши мумкин: овқат ҳазми бўлмай қолган ва тўқималарга глюкоза ўтмай турган маҳалда гликоген молекулалари периферик тармоқларининг парчаланиши ҳисобига кичрайиб боради, яна овқат ейилганидан кейин эса тагин ўсиб, катталиги аввалгидек бўлиб қолади. Шунга ўхшаш процесслар мускул тўқимасида ҳам бўлиб туради, лекин бу ерда улар мускул иши режимига кўп даражада боғлиқ бўлади.

Гликогендан ҳосил бўладиган глюкозо-1-фосфат фосфоглюкомутаза иштирокида глюкозо-6-фосфатга айланади, бу бирикманинг жигар ва мускуллардаги тақдири кейинчалик ҳар хил бўлади. Жигарда глюкозо-6-фосфат глюкозо-6-фосфатаза иштирокида глюкозага айланади, глюкоза қонга чиқиб, бошқа орган ва тўқималарда сарфланади. Мускулларда бундай фермент бўлмайди, шу сабабдан глюкозо-6-фосфат аэроб ёки анаэроб йўл билан парчаланиб, шу ернинг ўзида мускул ҳужайраларида сарфланаверади.

✓ ГЛИКОГЕН ТЎПЛАНИБ БОРИШИ ВА САФАРБАР БЎЛИШИНING ИДОРА ЭТИЛИШИ

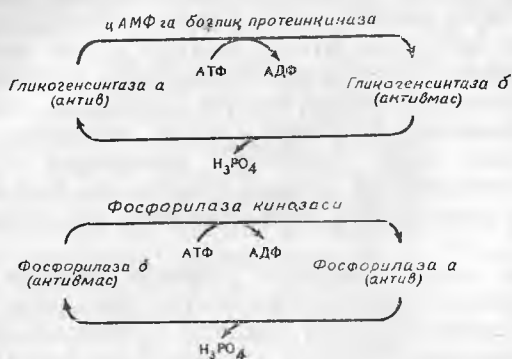
Глюкозанинг запас шакли бўлмиш гликоген овқат ҳазми вақтида ҳужайраларда тўпланиб боради ва овқат маҳаллари орасидаги вақтда сарфланади. Равшанки, ана шу даврда алмашинганида гликоген синтези ва парчаланишининг нисбий тезликлари ўзгариши керак. Бундан ташқари, тинчлик ҳолатидан активликка ўтилганида ва аксинча бўлганида организмнинг энергияга эҳтиёжлари ўзгариб туради ва гликогеннинг сарфланиш тезлиги шунга яраша идора этиб бориладиган бўлиши керак. Ниҳоят, битта ҳужайранинг ўзида гликоген бир вақтнинг ўзида ҳам синтезланиб, ҳам парчаланиб борадиган бўлса, бу хосиятсиз давра юзага келишига олиб келар ва бунинг бирдан-бир натижаси АТФ нинг беҳуда сарфланиши бўлар эди:



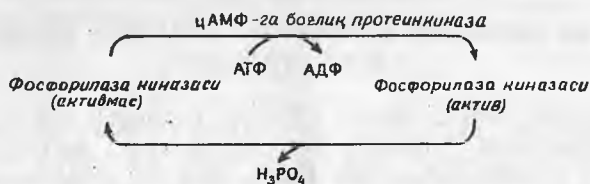
Демак, идора этувчи механизмлар шундай бўлиши керакки, токи битта жараён ишга тушганида иккинчиси ўз-ўзидан ишдан тўхтаб қоладиган бўлсин.

Гликоген синтези ва парчаланишини идора этишда асосий ролни гликоген синтетаза ва гликоген фосфорилаза ўйнайди. Мана шу ферментларнинг ҳар бири бири-иккинчисига айлана оладиган ва активлиги жиҳатидан бир-биридан фарқ қиладиган икки шакл-

да мавжуд бўлади. Ферментларнинг фосфорилланиши ва дефосфорилланиши натижасида активлиги ўзгаради:



а Гликогенсинтаза цАМФ га боғлиқ протеинкиназа таъсири билан фосфорилланади. Бу фермент фосфорилаза киназасини ҳам фосфориллайди:



Фосфорилаза киназаси (актив шакли) ўз навбатида б фосфорилзани фосфориллайди.

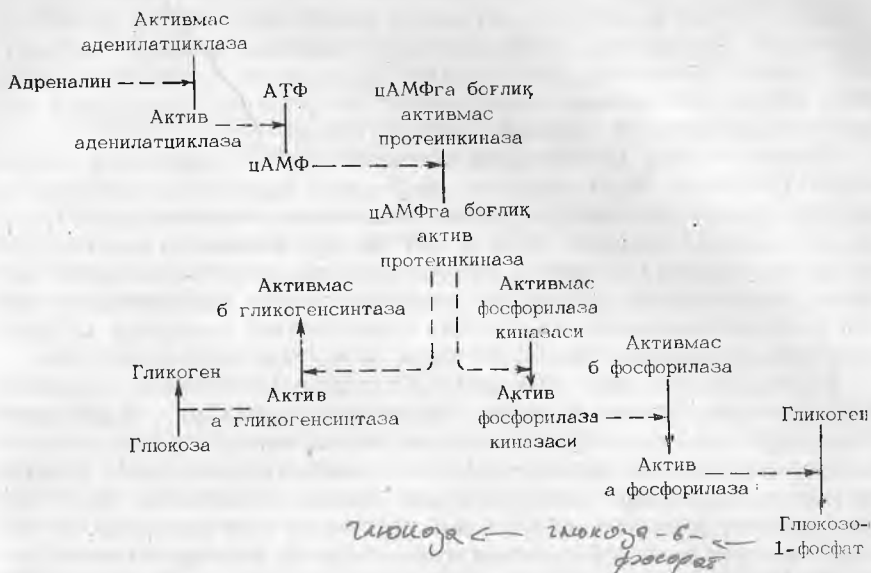
Гликогенсинтаза билан гликогенфосфорилазанинг фосфорилланиши булар активлигининг қарама-қарши тарзда ўзгаришига олиб келишини айтиб ўтиш муҳим: гликогенсинтаза активлиги йўқотади (инактивланади), гликоген фосфорилаза эса активланади.

Ферментлар фосфат қолдиқларининг гидролитик йўл билан парчаланишини катализловчи фосфопротеинфосфотаза иштирокида дефосфорилланади.

Гликогеннинг сафарбар этилиши 99-расмда кўрсатилган шалоласимон реакцияларнинг охирги ҳалқасидир (II бобга ҳам қаралсин). Бу шалолладаги биринчи фермент—аденилатциклазанинг активланиши инвард натижада гликоген парчаланишининг кучайиши ва шу билан бир вақтда синтезининг сусайиб қолишига олиб келади.

МУСКУЛЛАРДАГИ ГЛИКОГЕННИНГ САФАРБАР ЭТИЛИШИ

Гликоген сафарбар этилишининг шалола механизми мускуллар учун ҳаммадан катта аҳамиятга эга. Мускулларга қисқа муддат зўр келадиган маҳалда қисман қондан мускулга ўтадиган, қис-



99-расм. Гликоген сафарбар этилиши ва синтезини идора этишнинг шалола механизми (сидирга стрелкалар — ўзгаришлари, пунктир чизқлар — активланиш ёки катализ).

ман мускул ҳужайраларининг ўзида запас бўлиб турган гликогендан (глюкозо-1-фосфат шаклида) ҳосил бўладиган глюкоза энергия етказиб берадиган асосий манба бўлиб хизмат қилади. 100 г гликогеннинг тахминан 15 минут давомида югуришни таъминлаб бера олишини айтиб ўтамиз.

Тинчлик ҳолатидан жадал мускул ишига ўтилган пайтда скелет мускулларининг энергияга бўлган эҳтиёжи қисқа вақт (секундлар улуши) ичида неча юз баравар ортади. Шалола механизми энергия етказиб берадиган реакцияларнинг тез бошланишини таъминлайди. Бу процесс организмдан ташқарида — зўришни бажариш зарурлиги муносабати билан, масалан, спорт мусобақаларида, хавф-хатардан қочиш пайти ва бошқаларда ҳистуйғулар жўшиб, шайланиш ҳолати юзага келишидан бошланади. Марказий нерв системасининг сигналига мувофиқ буйрак усти безлари мия моддасидан қонга адреналин ажралиб чиқади, бу адреналин мускул ҳужайралари мембраналарининг рецепторлари билан ўзаро таъсир қилиб, шалола тахлит реакцияларни ишга туширади (99-расмга қаралсин). Бу шалолода сигнал кучаядиган поғоналар бор. Битта адреналин молекуласи битта аденилатциклаза молекуласини активлаштиради — бу ўринда кучайиш ҳодисаси йўқ. Бироқ битта аденилатциклаза молекуласи талайгина цАМФ-молекулаларини синтезлаши мумкин — сигналнинг кучайиш ҳодисаси рўй беради. Сигнал худди шу тариқа тўрттала ферментатив босқичларнинг ҳаммасида кучайиб боради. Шулардан ҳар бирида кучайиш ўн қарра бўладиган бўлса, у ҳолда шалоланинг йиғинди натижаси сигнални 10 000 баравар кучайтириш деган гап

бўлади. Бошқача айтганда, ҳужайра мембранасига бир молекула адреналин бирикиши 10 000 молекула глюкоза-1-фосфат молекуласи ҳосил бўлишига олиб келади. Бу шалола механизми қисқа вақт ичида кўп миқдор глюкозанинг катаболизм процессига тушишини таъминлаб беради, деган гапдир.

Мускул ишига ҳожат қолмаганидан кейин адреналин секрецияси тўхтайди. Энди ажралиб чиқадиган адреналин парчаланиб кетади, бунинг натижасида аденилатциклаза инактивлашиб қолади. Ҳужайрада мавжуд бўлган цАМФ фосфодиэстераза таъсири билан парчаланаяди, демак, протеинкиназалар инактив ҳолга келади; гликогенфосфорилаза ва гликогенсинтаза фосфотазалар билан дефосфорилланади ва система гликогеннинг сафарбар бўлиши сусайган, лекин синтези бўлиб тура оладиган ҳолатга келади.

Адреналиннинг иш қобилиятига таъсири гликогенни сафарбар этиб беришга боғлиқ бўлиши билангина қолмайди. Адреналин ёғларнинг сафарбар бўлишини ҳам жонлантиради (буларни ҳам шалола механизми орқали — II ва X бобларга қаралсин). Бундан ташқари, адреналин юрак мускули қисқаришларининг сони билан кучини, демакки, қон оқими тезлигини ҳам оширади. Натижада мускулга кислород, шунингдек глюкоза ва энергия манбалари бўлиб хизмат қиладиган бошқа моддалар етиб келиши кўпаяди.

Мускул иши вақтида гликоген сафарбар бўлишини тезлаштиришнинг яна битта механизми бор. Фосфорилаза киназаси Са-га боғлиқ ферментдир. Тинч ҳолатда турган мускулда саркоплазмадаги Са²⁺ концентрацияси жуда паст ва фосфорилаза киназаси амалда активмас бўлади. Нервдан импульс келганида Са²⁺ ионлари саркоплазматик ретикулум цистерналаридан саркоплазмага ўтади ва фосфорилаза киназаси активлашади.

Мускуллардаги шалола механизми зўр ва шошилинч иш бажариш зарур бўлгандагина ишга тушади, холос. Уртача нарузкалар пайтида мускулларда *a* фосфорилаза амалда бўлмайди, лекин шунга қарамай гликоген парчаланаверади. Бу шунга боғлиқки, *b* фосфорилаза бошқача усул билан *a* фосфорилазага айланмасдан туриб активланиши мумкин. Ишлаб турган мускулларда АТФ парчаланishi натижасида Н₃РО₄ концентрацияси ортиб боради. Бундан ташқари, аденилаткиназа таъсири натижасида АМФ концентрацияси ортади:



АМФ ва Н₃РО₄ *b* фосфорилазанинг аллостерик активаторларидир. Активланган *b* фосфорилаза ўртача жисмоний ишни бажариш учун етарли миқдорда гликоген сафарбар бўлиши тезлигини таъминлаб беради. Ҳужайраларида фосфорилаза киназаси бўлмайдиган ва, демак, умуман *a* фосфорилаза ҳосил қила олмайдиган мутант сичқоқлар етиштириб чиқарилган. Одатдаги вазиятларда бу сичқоқлар ҳаракат активлиги жиҳатидан нормал сичқоқлардан фарқ қилмайди, жумладан, сувда узоқ сузиши мумкин, айни вақтда уларнинг мускулларида гликоген сарфланиб бо-

ради. Лекин ана шундай сичқонни мушук билан қўрқитилса, у ҳолда бу сичқон жон-жаҳди билан қочиш ўрнига гликогенни тездан ва зўр бериб сафарбар эта олмаслиги натижасида талвасага тушиб қолади.

ГЛИКОГЕННИНГ ЖИГАРДА ТУПЛАНИБ БОРИШИ ВА САФАРБАР ЭТИЛИШИ

Жигарда гликоген алмашинуви бир қанча хусусиятлари борлиги билан ажралиб туради. Бу ўринда гликоген синтези билан парчаланиши тезликларининг асосий аҳамияти қондаги глюкоза концентрациясини доим бир хилда сақлаб боришдан иборат бўлади.

Постабсорбтив ҳолатда қондаги глюкоза концентрацияси нормада 3,5—5,5 ммоль/л (60—100 мг/дл) ни ташкил этади ва кўпгина очлик кунлари давомида шу даражада сақланиб туриши мумкин. Овқат ҳазми вақтида унинг концентрацияси бирмунча ортади. Овқат ҳазми вақтида овқатдаги глюкоза қондаги глюкозанинг асосий манбаи бўлиб хизмат қилса, постабсорбтив ҳолатда жигар гликогени ва жигар билан буйраклардаги глюконеогенез глюкоза манбаи бўлиб хизмат қилади. Барча орган ва тўқималар глюкозани қондан олиб истеъмол қилади. Қондаги глюкоза концентрацияси унинг қонга тушиб туриши ва сарфланиб бориши тезликларининг нисбати билан белгиланади. Мана шу тезликлар мувозанатдан чиқиб кетганида қондаги глюкоза концентрацияси норма доирасидан четга чиқади — пасайиб кетади (гипоглюкоземия) ёки кўпайиб кетади (гиперглюкоземия).

Қонда глюкоза концентрациясининг ўзгармай туриши миянинг озиқланиши учун ҳаммадан катта аҳамиятга эга. Бу иккита нарсага боғлиқ: 1) миянинг энергияга бўлган эҳтиёжи нуқул деярли глюкоза ҳисобига қондирилади, ҳолбуки бошқа тўқималар ёғ кислоталаридан ҳам фойдаланиши мумкин; 2) мия ҳужайраларига глюкоза ўтиши концентрация градиентига доир диффузия йўли билан рўй беради ва, демак, глюкозанинг қондаги концентрациясига бевосита боғлиқ бўлади. Ана шу сабабдан гипогликемия аввало марказий нерв системаси функцияларининг бузилиши — бош айланиши, ҳушдан кетиш, талвасага тушиб, тирришиш билан намоён бўлади.

Гиперглюкоземияда буйрак тўқимаси глюкозани кўп ўтказиб юборадиган бўлиб қолиши ва гликозурия юзага келиши — глюкоза сийдик билан бирга чиқиб туриши мумкин.

Соғлом одамларда гиперглюкоземия (алиментар гиперглюкоземияни ҳисобга олмаганда) ва гипоглюкоземия назорат қилиб борувчи бир қанча механизмлар таъсири туфайли юзага келмайди. Бу ўринда биз шу механизмларнинг фақат гликоген парчаланиши ва синтези билан боғлиқ бўлган хилларини кўриб ўтамиз, холос (буни идора этишнинг бошқа усуллари тўғрисида XV бобга қаралсин).

Жигарга овқат ҳазми маҳсулотларини, жумладан, глюкозани ўзига жо қилган қопқа вена қони келиб тушади. Қопқа вена қо-

нидаги глюкоза концентрацияси 10 ммоль/л дан ортиқ келиши, яъни қон ўзанининг бошқа бўлимларидагига қараганда кўпроқ бўлиши мумкин. Глюкозанинг талайгина қисми жигарда ушланиб қолади. Бу, биринчидан, глюкокиназанинг алоҳида хоссалари билан (257-бетга қаралсин), иккинчидан, шу концентрациядаги глюкозанинг жигардаги гликоген фосфорилаза билан гликогенсинтаза дефосфорилланишини бевосита жонлантириб бориши билан таъминланади. Натижада гликоген синтези кучайиб, шу билан бир вақтда парчаланиши сусаяди.

Постабсорбтив ҳолатда жигар, аксинча, қонга глюкоза чиқара бошлайди. Бу ҳодиса гликоген парчаланишининг меъда ости бе-зи гормони — глюкагон таъсирида кучайиши натижасида рўй беради. Глюкагон, худди мускул ҳужайраларидаги адреналинга ўхшаб, афтидан, гликоген фосфорилазаси активланиши шалола механизмини ишга туширади. Бундан ташқари, глюкагон глюко-неогенезни жонлантиради. Қондаги глюкоза концентрациясининг андек пасайиб қолиши эндокрин ҳужайралардан глюкагон ажра-либ чиқиши учун сигнал бўлиб хизмат қилади. Жадал мускул иши пайтида жигарда гликоген фосфоролизи ва глюконеогенез янада зўраяди. Умуман олганда жигар гликоген парчаланиши ва глюконеогенез ҳисобига бир кеча-кундузда 300 г атрофида қонга глюкоза чиқариб туради, шунинг тахминан 2/3 қисми гликоген-дан ҳосил бўлади.

✓ ГЛИКОГЕН ҚАСАЛЛИКЛАРИ

Гликоген касалликлари деб гликоген алмашинув процессида иштирок этадиган ферментлардан қандай бўлмасин бирортаси-нинг етишмаслиги муносабати билан шу процессда юзага кела-диган ирсий камчиликларни айтилади. Етишмовчилик фермент активлигининг пасайиб ёки мутлақо йўқолиб кетганлиги билан ифодаланади; гомозигот ҳолатдаги тегишли ферментнинг мутант аллели наслдан-наслга ўтиб борган ҳолда ана шундай ҳодиса рўй беради.

Гликогенозлар. Гликогеннинг сафарбар этилиши бузил-ган бўлса, бу ҳолда гликоген тўқималарда кўп миқдор тўпланиб қолади, шу нарса ҳужайраларнинг емирилиб кетишига олиб кели-ши мумкин. Ана шундай гликоген касалликларини *гликогенозлар* деб айтилади. Гликогенозларнинг бир неча хили маълум, улар турли органларда турли ферментлар ёки битта ферментнинг ўзи етишмаслигига боғлиқ бўлади. 33-жадвалда гликогенозларнинг ҳаммадан кўра кўпроқ ўрганилган баъзи хиллари келтирилган.

Гликогенозларнинг клиник симптомлари шу касалликнинг ҳар бир хили учун характерлидир. Жигар катталашиб, мускулларнинг заиф бўлиб қолиши, овқат ейилмаган пайтда гипоглюкоземия бў-лиши ҳаммадан кўра кўпроқ кузатилади. Қасаллар, одатда, кам-роқ умр кўради, кўпинча, ёш болалик чоғида ўлиб кетади.

Аг гликогенозлар. Гликоген синтези издан чиққан бўлса (масалан, гликогенсинтаза нуқсони туфайли), бу ҳолда ҳужай-ралардаги гликоген миқдори камайиб кетади: гликоген касаллик-

Гликогенозларнинг баъзи формалари

Гликогеноз хили	Нуқсонли фермент	Зарарланадиган орган
I. (Гирке касаллиги)	Глюкозо-6-фосфатаза	Жигар, буйраклар
II. (Помпе касаллиги)	α -1,4-Глюкозидазаси	Ҳамма органлар
III. (Кори касаллиги)	(лизасома глюकोзидазаси Амило-1,6-глюкозидаза	Жигар, юрак ва скелет мускуллари, лейкоцитлар
IV. (Андерсен касаллиги)	Тармоқланиш ферменти	Жигар, мускуллар, буйраклар, лейкоцитлар
V. (Мак-Ардль касаллиги)	Фосфорилаза (мускул фосфорилазаси)	Мускуллар
VI. (Херс касаллиги)	Фосфорилаза (жигар фосфорилазаси)	Жигар

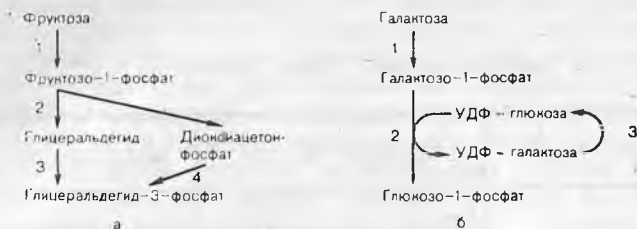
ларининг шу формалари *агликогенозлар* деб аталади. Агликогенозларнинг энг характерли белгиси овқат ейилмаган пайтда, айниқса, кечаси ухлаб турилганидан кейин наҳорга кескин гипоглюкоземия бўлишидир (чунки гликоген запаслари бўлмайди). Гипоглюкоземия натижасида одам қайт қилиб, талвасага тушиши, ҳушдан кетиб ўзини билмай қолиши мумкин. Миянинг мудом оч қолиши ҳақли жиҳатдан ривожланишдан орқада қолишга олиб келади. Бундай касаллар одатда, гўдак маҳалида ўлиб кетади; болани бот-бот овқатлантириб туриш касаллик кўринишларини анча сусайтириши мумкин.

Гликоген касалликлари унча кўп учрамайди, тахминан, 40 000 кишига биттадан тўғри келади.

ФРУКТОЗА ВА ГАЛАКТОЗА АЛМАШИНУВИ

Фруктоза триозофосфатлар босқичида глюкоза парчаланаш йўлига қўшилади (100-расм, а). Одамнинг туғилишдан фруктозани кўтара олмайдиган бўлиши фруктозо-1-фосфаталдолаза (схемадаги 2 фермент) нинг ирсий етишмовчилигига боғлиқдир. Бу ҳолда овқатда фруктоза бўлган маҳалларда тўқималарда фруктозо-1-фосфат тўпланиб бориб, (2-реакция блокланиб қолиши натижасида), фруктозо-1,6-бисфосфат альдолазасини ингибициялаб қўяди. Натижада глюкоза парчаланishi ҳам, синтези ҳам издан чиқади. Бундан ташқари, фруктозо-1-фосфат гликоген фосфорилазасини ингибициялайди. Ана шу сабаблар таркибида фруктоза бўладиган овқат ейилганидан кейин гипоглюкоземия бошланишига олиб келади. Бу касаллик одатда болани кўкрак бериб боқиндан таркибида сахароза бўладиган овқат бериб боқишга ўтилганда маълум беради ва овқатдан кейин тўсатдан қайт қилиш ва талавасага тушиб туриш билан намоён бўлади. Овқатдан фруктоза истисно қилинганда болалар одатдагича ўсиб-униб боради.

Алмашинувнинг ирсий камчилиги — фруктоземия ҳам маълум,



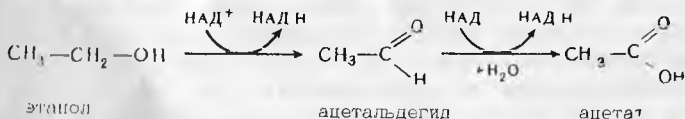
100-расм. Фруктоза (а) ва галактоза (б) алмашинуви:
 а: 1 — фруктокиназа; 2 — фруктозо-1-фосфат альдозазаси; 3 — глицеральдегидкиназа; 4 — триозофосфатизомераза. б: 1 — галактокиназа, 2 — галактозил-1-фосфат—уридилтрансфераза; 3 — УДФ-галактоза эпимеразаси.

бу ҳодисага фруктокиназа етишмовчилиги сабаб бўлади. Организмга тушган фруктоза ҳеч қандай ўзгаришларга учрамай, қонда топилади ва сийдик билан бирга чиқариб турилади. Фруктоземиянинг қандай бўлмасин бошқа симптомлари кузатилган эмас.

Галактоза глюкозо-1-фосфатга айланиш йўли билан метаболизмга қўшилади (100-расм, б). *Галактоземия* деган ирсий касаллик маълум, бунда галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза (б схемадаги 2 фермент) етишмайдиган бўлади. Бу касаллик бола туғилганидан кейин дастлабки кунларда сут эммай қўйиш, қайт қилиш, ич кетиши билан намоён бўлади. Кўз гавҳарининг хира тортиб бориши (катаракта) галактоземия учун характерлидир. Болани таркибида галактозаси йўқ овқат билан овқатлантиришга ўтиш касалликнинг ҳамма кўринишларини батамом бартараф этади. Лекин катаракта юзага келган бўлса, энди у бу билан йўқолмайди.

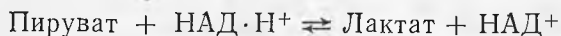
ЭТИЛ СПИРТНИНГ УГЛЕВОДЛАР АЛМАШИНУВИГА ТАЪСИРИ

Этил спирт метаболизи дегидрланиш реакцияларини ўз ичига олади, шу реакциялар натижасида сирка кислота ҳосил бўлади:



Кейин сирка кислота ацетил-КоА ҳосил қилади ва ацетил қолдиғи шу шаклда цитрат циклига қўшилади. Бу — организмдаги этанол метаболизмининг асосий йўлидир, организмга тушган барча спиртнинг 70—90 фоизи шу йўлдан ўтади. Этанол қисман бошқа йўллар билан — микросома оксидланиш ферментлари иштирокида оксидланади. Этанол метаболизи асосан жигарда бўлиб ўтади (тахминан 90 фоизи).

Кўп миқдордаги этанолнинг тез дегидрланиши натижа-сида жигар ҳужайраларида НАД⁺ концентрацияси камайиб, НАД·Н концентрацияси ортади. Бир кеча-кундузда истеъмол қилинадиган углеводлар, яъни 500 г миқдордаги глюкозани оксидлаш учун қанча НАД⁺ сарфланадиган бўлса, 125 г этанолни оксидлаш учун ҳам худди шунча НАД⁺ керак бўлади. Овқат ейилганидан кейин овқат глюкозасининг кўпгина қисми гликоген шаклида тўпланади ва аста-секин сарфланиб боради. Этанол ал-машинуви, айниқса, биринчи реакцияси — ацетальдегид ҳосил бў-лиш реакцияси жуда қисқа вақт ичида бўлиб ўтади, шу сабабдан, алкоголь ичилганидан кейин (НАД⁺) / (НАД·Н) нисбатан камаяди. Бу шунга олиб келадикки, НАД⁺ билан НАД·Н га боғлиқ бўлган барча реакцияларнинг тезлиги ўзгариб қолади. Жумладан, пиру-ват билан лактатнинг стационар концентрациялари ўзгаради:

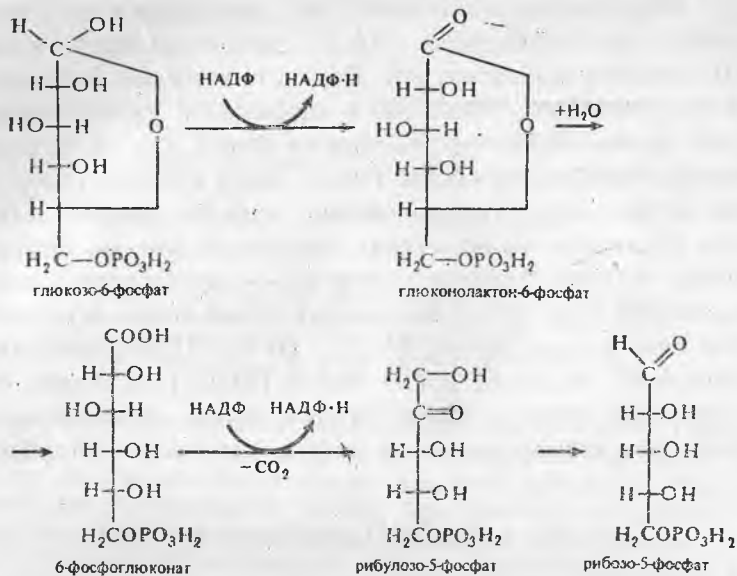


Ҳужайралар ва қондаги пируват концентрацияси камайса, кама-ди, лактат концентрацияси эса ортиб боради. Шунинг натижаси-да жигардаги глюконеогенез тезлиги пасаяди, чунки пируват глю-коза ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади. Глюконеогенез қон глю-козасининг маъбаларидан бири бўлгани учун гипоглюкоземия юзага келади. Жигар ва мускулларда гликоген запаслари бўлма-ган пайтда — наҳорга, анча зўр жисмоний ишдан кейин алкоголь ичилганида, ишгаҳаси доимо паст бўладиган хроник алкоголь-ларда гипоглюкоземия айниқса сезиларли бўлади. Одам алкоголь-дан заҳарланиб қолганида гипоглюкоземия ҳушдан кетиб, ўзни билмай қолишга сабаб бўлиши мумкин.

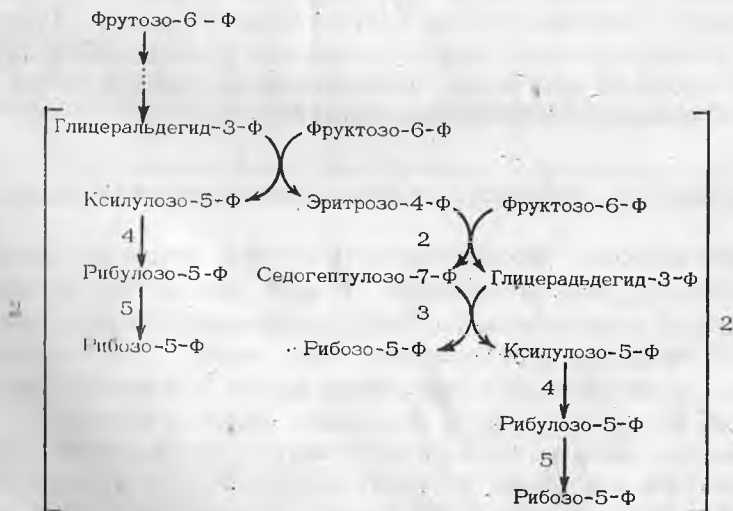
ГЛЮКОЗА ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ ПЕНТОЗОФОСФАТ ЙЎЛИ

Пентозофосфат (фосфоглюконат) ли йўл ҳужайрани қайтарув-чи синтезлар учун қайтарилган НАДФ билан ва нуклеотид-лар синтези учун пентозалар билан таъминлаб боради. Демак, бу процесс анаболик функцияларни адо этади. Пентозофосфатли йўлнинг икки қисмини — пентозалар ҳосил бўлишининг оксидла-нувчи ва оксидланмайдиган йўллариин ажратса бўлади.

Оксидланувчи йўли иккита дегидрланиш реак-циясини ўз ичига олади, бу реакцияларда НАДФ водород акцеп-тори бўлиб хизмат қилади. Шу реакцияларнинг иккинчисида бир-йўла декарбоксилланиш ҳам бўлиб ўтади — углерод занжири бит-та углерод атомига қисқаради ва пентозалар ҳосил бўлади.

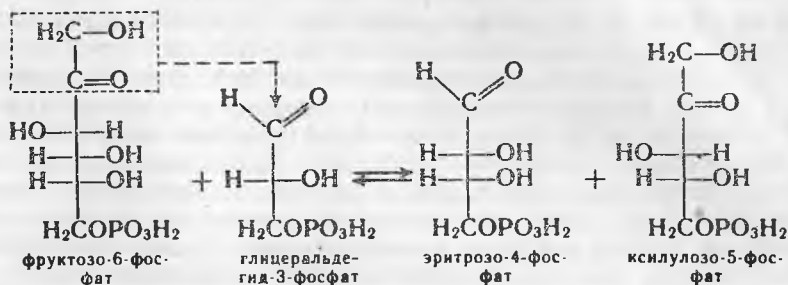


Оксидланмайдиган йўл анча мураккаб. Бу йўлда дегидрланиш реакциялари бўлмайди ва демак, бу йўл фақат пентозалар синтези учун ёки, аксинча, пентозаларнинг глюкозага айланиши учун хизмат қилиши мумкин, холос. Пентозалар ҳосил бўлишидаги оксидланмайдиغان йўлнинг умумий схемаси 101- расмда кўрсатилган.

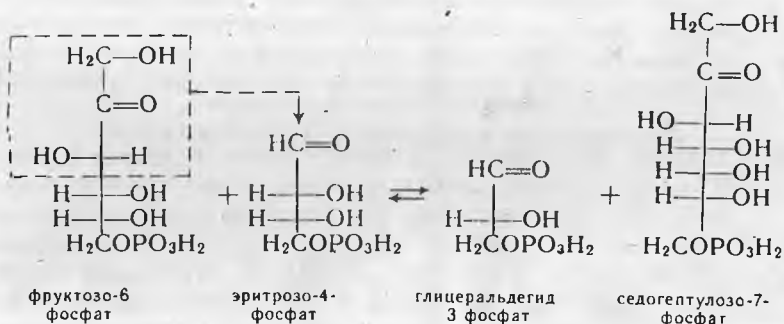


101-расм. Пентозаларнинг оксидланишдан бошқа йўл билан ҳосил бўлиши (квадрат қавслардаги барча бирикмаларда стехиометрик коэффициентлар иккига тенг; Ф — фосфат).

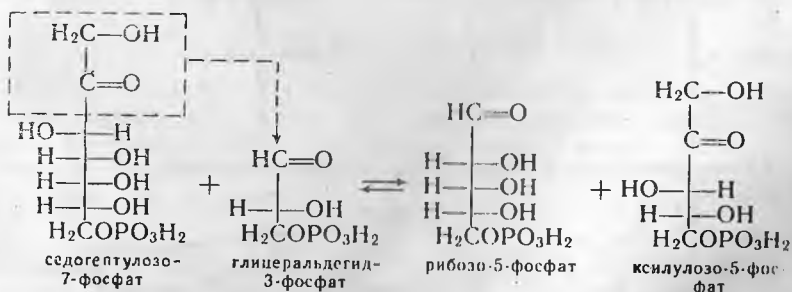
Дастлабки моддалар — глицеральдегид-3-фосфат ва фруктозо-6-фосфат — ушбу бобнинг бундан олдинги бўлимларида тасвирланган реакцияларда глюкозадан ҳосил бўлади. Сўнгра 1 реакцияни транскетолаза катализлайди (99-расмга қаралсин):



Шу реакцияда ҳосил бўладиган эритрозо-4-фосфат трансальдолаза иштирокида фруктозо-6-фосфатнинг бошқа молекуласи билан ўзаро таъсир қилади (2-реакция):



Бу реакция маҳсулотлари бир-бири билан ўзаро таъсир этиб, пентозалар ҳосил қилади:



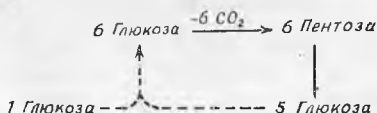
1 ва 3-реакцияларда ҳосил бўладиган ксилоулозо-5-фосфат кейин бошланадиган, изомерлар билан катализланадиган иккита

реакция (4 ва 5-реакциялар) натижасида рибозо-5-фосфатга айланади.

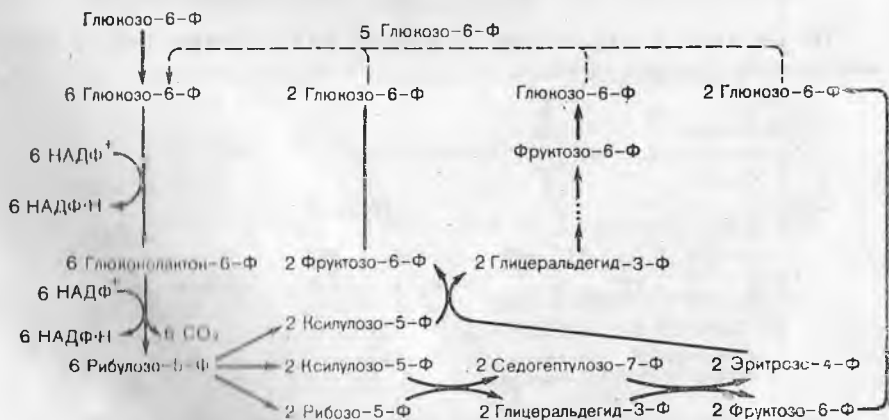
101-расмда кўрсатилган процессда дастлабки моддалар бешта фруктозо-6-фосфат молекулаларидир, буларда ҳаммаси бўлиб 30 та углерод атоми бўлади; реакция натижасида ҳосил бўладиган маҳсулот олтига рибозо-5-фосфат молекуласидир, уларда ҳам ҳаммаси бўлиб 30 та углерод атоми бор. Дастлабки моддалар ўз навбатида глюкозадан юзага келадиган бўлгани учун бу процессда бешта глюкоза молекуласи модда ҳеч бир йўқолмагани ҳолда олтига пентоза молекуласига айланади деб айтиш мумкин.

Пентозалар ҳосил бўлишидаги оксидланмайдиган йўлнинг барча реакциялари қайтар реакциялардир. Модомики шундай экан, олтига пентоза молекуласи бешта глюкоза молекуласига айландиган процессни, яъни пентозаларнинг гексозалар фондига қайтиб келиш йўлини тасаввур қилиш мумкин. Турли метаболизм процессларида, масалан, нуклеотидлар парчаланishiда ёки пентозалар шу усул билан ўзлаштирилиши мумкин.

Пентозалар ҳосил бўлишининг оксидланувчи йўли билан пентозаларнинг гексозаларга қайтиб келиш йўли бир қўшилиб мана бундай циклик процессни ташкил қилади:



Бу циклнинг бир давраси давомида битта глюкоза молекуласи тамомила парчаланиб, олтига углерод атомларининг ҳаммаси CO_2 га айланади. Углерод диоксиди чиқариб ташланмайдиган маҳсулотдир, бирдан-бир фойдали маҳсулот эса циклнинг оксидланувчи қисмида ҳосил бўладиган НАДФ·Н бўлиб ҳисобланади (102-расм). Ана шундай процессни *пентозофосфат цикли* деб ёки



102-расм. Ер туқимисидagi пентозофосфат цикли (Ф-фосфат).

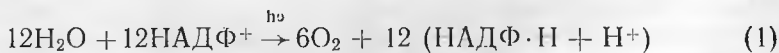
глюкоза парчаланишининг апотомик йўли деб айтилади. Парчаланадиган глюкоза энергияси НАДФ·Н энергиясига, кейин эса, қайтарилувчи синтезлар учун НАДФ·Н водородидан фойдаланилгандан кейин, бошқа моддалар, масалан, ёғ кислоталар энергиясига айланади.

Пентозофосфат йўли кўп миқдор липидлар синтезланиб турадиган органларда — жигар, ёғ тўқимаси, сут бези, буйрақусти безлари пўстлоғида айниқса фаоллик билан ишлаб боради. Бу шунга боғлиқки, липидлар синтезида гидрланиш реакциялари рўй бериб, буларда НАДФ·Н водород донори бўлиб хизмат қилади. Хужайраларнинг НАДФ·Н га бўлган эҳтиёжининг тахминан ярмиси пентозалар синтезининг оксидланувчи йўли ҳисобига таъминланиб боради (НАДФ·Н нинг қолган қисми НАДФ га боғлиқ малатдегидрогеназа билан изоцитратдегидрогеназа таъсири натижасида ҳосил бўлади — VIII бобга қаралсин).

Кўпчилик органларда пентозалар ҳосил бўлишидаги оксидланувчи ва оксидланмайдиган йўлларнинг нечоғлиқ тарқалганлиги ва физиологик роли етарлича ўрганилган эмас. Пентозофосфат циклини айтиладиган бўлса, бу цикл, афтидан, фақат ёғ тўқимасида ишлайди, холос. Пентозофосфат циклининг баъзи оралиқ маҳсулотлари глюкозанинг гликолитик ва аэроб парчаланиши йўлига қўшилиши мумкинлигини ҳамда АТФ синтези учун энергия манбаи бўлиб хизмат қила олишини айтиб кетиш керак.

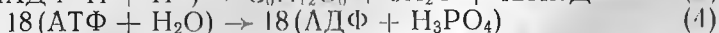
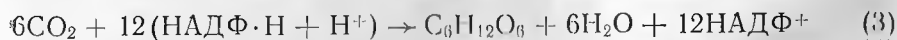
УСИМЛИКЛАРДА УГЛЕВОДЛАР ФОТОСИНТЕЗИ

Фотосинтезда ёруғлик энергияси органик бирикмаларнинг химиявий боғлари энергиясига айланади. Фотосинтезнинг икки қисми тафовут қилинади — ёруғлик ва қоронғилик процесслари. Ёруғлик процесси ёруғликни ютиш, сувни водород билан кислородга парчалаш (фотооксидланиш), НАДФ⁺ нинг қайтарилиши (фотоқайтарилиш), АДФ фосфорилланиши (фотофосфорилланиш) ни ўз ичига олади:



(1) ва (2) реакциялар пайваста ёки алоҳида-алоҳида бўлиши мумкин (қуйига қаралсин). Усимликлар ажратиб чиқариб турадиган кислород ёруғлик процессида ҳосил бўлади.

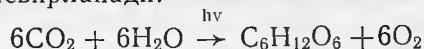
Фотосинтезнинг қоронғилик процесси НАДФ·Н водороди ва АТФ энергияси ҳисобига углерод диоксидининг қайтарилишидир:



(3) ва (4) реакциялар энергетик жиҳатдан олганда пайвастадир: (4) экзергоник реакция энергиясидан (3) эндергоник процессда фойдаланилади. Қоронғилиқ процессида водород атом-

ларининг ярми НАДФ·Н дан глюкоза молекуласига қўшилади, иккинчи ярми эса кислород қайтарилишига сарфланади.

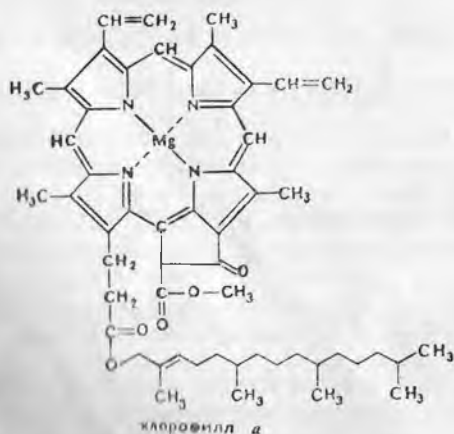
Ёруғлик ва қоронғилик процессларининг йиғинди натижаси мана бундай тасвирланади:



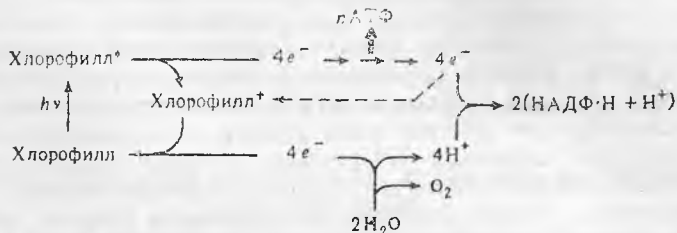
Усимликлар ажратиб турадиган кислород сувдан унинг ёруғлик процессида фотопарчаланишида ҳосил бўлишини, углерод диокси-ди кислороди эса қоронғилик процессида сув молекуласига қўши-лишини яна бир карра айтиб ўтамиз. Бу хусусиятлар фотосинтез-нинг йиғинди тенгламаси билан акс эттирилмайди.

Фотосинтезда асосан спектр қизил соҳасининг ёруғлиги ютилади. Олти моль CO_2 ни қайтариши учун 54 моль атрофида ёруғ-лиқ квантлари зарур. 1 моль қизил нур квантларида 172 кЖ миқ-дорида энергия бўлганлигидан, 1 моль глюкозага сарфланадиган энергия тахминан $54 \cdot 172 = 9288$ кЖ ни ташкил этади. Мана шу миқдордан глюкоза молекуласида 2875 кЖ, яъни 30 фоизга яқини сақланиб қолади; энергиянинг қолган қисми сочилиб кетади. Ле-кин бу ўсимликлар ўзига тушиб турадиган ёруғлик энергияси-нинг учдан бир қисмини органик бирикмалар энергиясига айлан-тиради, деган гап эмас. Ҳозир келтириб ўтилган ҳисоб бевосита фотосинтетик реакцияларга тааллуқлидир. Шуниси ҳам борки, энергиянинг каттагина қисми олдин бўлиб ўтадиган босқичларда йўқолиб кетади: фотосинтетик аппаратнинг ёруғлик тўпловчи пиг-ментларига («антенналарига») фотонларнинг ҳаммаси ҳам туша-вермайди; энергияни «антенналар» дан фотосинтетик реакциялар-ни таъминлаб борадиган актив марказларга ўтказиб беришда ҳам исрофгарчилик бўлиб туради. Усимлик ўзига тушиб турадиган ёруғлик энергиясининг атиги тахминан 1 фоиздан фойдаланади, холос.

Ёруғлик жараёнининг механизми. Ёруғлик оқсиллар билан би-риккан хлорофиллга ютилади. Хлорофилл таркибида магний бў-ладиган порфирин унумидир:



Ёруғликни ютадиган хлорофилл-оқсил комплекслари хлоропластларнинг мембрана структуралари — тилакоидларида бўлади. Ёруғлик ютилганида хлорофилл юксак энергияли, қўзғалган ҳолатга ўтади. Шу ҳолатда у юксак энергияли электрон донори бўлиб қолади. Электрон тилакоидлар мембранасининг электрон олиб ўтувчи занжирига акцептланади, хлорофилл молекуласи эса эркин радикалга айланади:



Ўсимликлар хлоропластларидаги ёруғлик жараёни

Хлорофилл билан оқсилнинг шу комплекси сувнинг фотопарчаланишини юзага чиқаради:



Сув қайтарилганида ҳосил бўладиган электронлар хлорофилл радикалларига акцептланади, хлорофилл дастлабки, қўзғалмаган ҳолатга қайтади.

Тилакоид мембраналарнинг электрон олиб ўтказувчи занжирида электронларни ташувчилар бор, улар ишлашининг механизмига кўра моҳият-эътибори билан митохондридаги электрон олиб ўтувчи занжир ташувчиларига ўхшашдир. Худди митохондрилардаги каби, электронларни олиб ўтиш протонларни мембрана оша ўтказиш билан бирга давом этиб боради, шунинг натижасида электрохимиявий $\Delta\mu\text{H}^+$ протон потенциали ҳосил бўлади. Протонлар градиенти энергиясидан H^+ -АТФ-синтетаза АДФ нинг фосфорилланиши учун фойдаланади. Тилакоид мембранасида охириги электронлар акцептори бўлиб НАДФ⁺ хизмат қилади, у қайтарилиб, НАДФ·Н га айланади. Хлорофилл радикали ҳам (схемадаги пунктир стрелка) электрон ўтказувчи занжирдан электронлар оладиган акцептор бўлиши мумкин. Бу ҳолда АТФ синтезланади, сув фотолизи билан НАДФ нинг қайтарилиши эса юзага чиқмай қолади. Иккинчи томондан, электрон олиб ўтказувчи занжирда АТФ синтезланмасдан туриб сув фотолизи ва НАДФ қайтарилиши бўлиб ўтиши мумкин (электронлар олиб ўтиш ва АДФ фосфорилланишининг ажралиб қолиши).

Шундай қилиб, тилакоидлар фотосистемалари ёруғлик энергиясини аввал қўзғолган электронлар энергиясига, кейин мембрананинг электрохимиявий потенциалига ва, ниҳоят, макроэргик АТФ боғлари ҳамда юксак энергияли НАДФ·Н водороди энергиясига айлантиради.

Қоронғилик жараёни реакциялари. Ўсимликларда глюкоза синтези схемаси 103-расмда кўрсатилган. CO_2 ни жо қилиш реакциясини рибулозо-1,5-бисфосфаткарбоксилаза катализлаб боради:

литлар синтези учун фойдаланилади. Сўнгра ўсимликларнинг ўзида ва ўсимликларни ейдиган организмларда шу бирикмалардан тирик табиатнинг жуда хилма-хил бўладиган барча органик моддалари ҳосил бўлади.

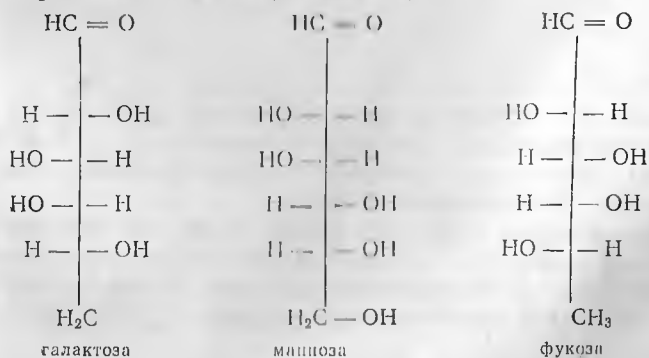
Фотосинтезловчи организмлар қуёш энергиясидан фойдаланиб, CO_2 ва H_2O дан органик моддалар бунёдга келтиради. Айни вақтда қўшимча маҳсулот тариқасида кислород ҳосил бўлади. Фотосинтезни қуёш энергиясининг органик моддалар энергиясига айланиши деб қараш мумкин. Ҳайвонлар органик моддаларни кислород билан оксидаб, қайтадан CO_2 ва H_2O га айлантириш йўли билан ўсимликлар томонидан консервлаб қўйилган шу қуёш энергиясини ажратиб оладилар.

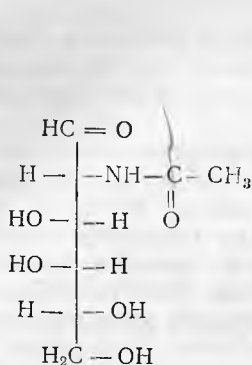
ҲУЖАЙРА СТРУКТУРА-ФУНКЦИОНАЛ ТАРҚИБИЙ ҚИСМЛАРИНИНГ УГЛЕВОДЛАРИ

Ушбу бобнинг олдинги бўлимларида углеводларнинг, хусусан, глюкозанинг асосан организм учун энергия манбаида шулардан фойдаланишга алоқадор бўлган алмашинуви кўздан кечириб чиқилди. Пентозофосфат йўли ва фотосинтез бундан мустаснодир, булар анаболик функцияларни адо этади. Ушбу бўлимда ҳужайрада структура вазифаларини ва бошқа махсус функцияларни адо этувчи гликолипидлар ҳамда гликопротеинлар молекулаларининг таркибий қисми тариқасида бўладиган углеводлар тасвирланган. Ҳужайрааро матрикси билан бириктирувчи тўқимага характерли бўлган структура углеводлари XVIII бобда кўздан кечириб ўтилган.

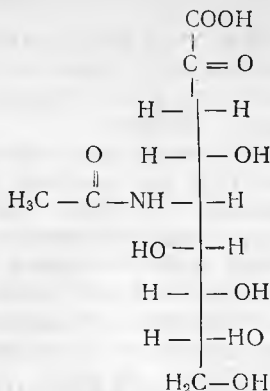
ГЛИКОЛИПИДЛАР ВА ГЛИКОПРОТЕИНЛАР

Углеводли қисмининг тузилиши. Гликолипидлар билан гликопротеинларнинг углеводли қисми моносахаридлардан, шунингдек, одатда турли моносахарид қолдиқларидан тузилган полисахаридлардан (гетерополисахаридлардан) иборат бўлиши мумкин. Углеводли қисмида қуйидаги моносахаридлар ҳаммадан кўра кўпроқ учраб туради: галактоза (Gal), манноза (Man), глюкоза (Glc), β-дезоксимоносахарид фукоза (Fuc), N-ацетилгалактозамин (GalNAc), N-ацетилглюкозамин (GlcNAc) ва снлат кислота (N-ацетилнейраминат кислота, NeuNAc):





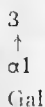
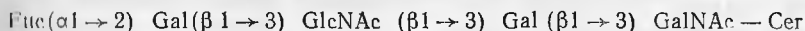
N-ацетилгалактозамин



N-ацетилнейрамин кислота

Мана шу моносахаридларнинг ҳаммаси организмда глюкозадан синтезланади.

Полисахаридларда моносахаридлар гликозид боғлари билан бириккандир, буларнинг ҳосил бўлишида битта моносахариднинг яримаацетал (гликозид) гидроксيلي ва бошқа моносахариднинг ҳар қандай бир гидроксил группаси иштирок этади. Альдогексозалар учун мана бундай боғлар бўлиши мумкин: $1 \rightarrow 1$, $1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 3$, $1 \rightarrow 4$, $1 \rightarrow 5$, $1 \rightarrow 6$. Бунда гликозид гидроксيلي α - ва β -конфигурацияга эга бўлиши мумкин. Ана шундай хусусиятлари туфайли ҳаттоки кам сондаги мономерлардан ҳам қанчадан-қанча чизиқли ва тармоқланиб кетган жуда ҳар хил олигосахаридларни ҳосил қилиш мумкин. Масалан, учта моносахариддан 1056 та турли-туман трисахаридларни ҳосил қилса бўлади. Учта ҳар хил аминокислотадан атиги олтига ҳар хил трипептид ҳосил бўлишини эслатиб ўтамиз. Мисол тариқасида қон группалари АВО системаси В антигени тузилишини келтирамиз (Сег — церамид қолдиғи):



Ҳаммадан кўп тарқалган гликолипидлар церамид унумлари бўлмиш гликоцерамидлар (гликосфинголипидлар) дир (VII бобга қаралсин). Жумладан, эритроцитлар мембраналарининг А ва В антигенлари гликоцерамидлардир.

Гликопротеинларда углеводли қисми серин ёки треонин гидроксил группалари ҳисобига (О-гликозид боғи) ёки аспарагин амид группаси ҳисобига (N-гликозид боғи) оқсил билан боғланган бўлиши мумкин. Битта оқсил молекуласи билан турли миқдорда —

биттадан тортиб неча ўнтагача борадиган углевод занжирлари бириккан ва занжирлар ҳар хил тузилишда бўлиши мумкин.

Углевод қисмининг синтези. Гетерополисахаридлар гликозил-трансферазалар деган ферментлар иштирокида синтезланади, гликогенсинтетаза (глюкозилтрансфераза) ҳам шу ферментлар жумласига киради. Нуклеозиддифосфат қандлар — УДФ-глюкоза тарзидаги бирикмалар моносахарид қолдиқлари донорлари бўлиб хизмат қилади. Гликолипидлар синтези биринчи моносахарид қолдиғининг церамидга келиб бирикишидан, масалан, мана бундай бошланади:



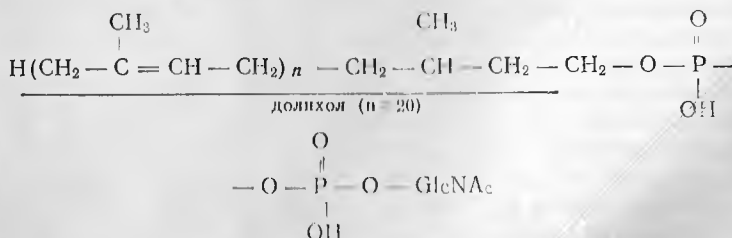
Бу реакцияни N-ацетилгалактозамин трансферазаси катализлайди; бу фермент моносахарид донорига ҳам, акцепторига ҳам спецификдир. Сўнгра иккинчи моносахарид келиб бирикади:



Бу ўринда бошқа фермент — галактозилтрансфераза ишга тушади, бу ҳам моносахарид донорига бўлсин, акцепторига бўлсин, спецификдир. Келтирилган шу иккита реакция В антиген синтезининг бошидир. Бу синтез поёнига етиши учун ҳар хил субстрат спецификликка эга бўлган яна бир неча трансферазалар керак бўлади.

Гликозилтрансферазалар ферментларнинг жуда катта бир группаси бўлиб, хилма-хил гетерополисахаридлар шу ферментлар ёрдамида ҳосил бўлади. Гетерополисахаридлар синтези гарчи матрица синтезлари жумласига кирмаса ҳам, натижаси шу жиҳатдан ўхшаш бўлиб чиқадики, юзага келадиган полимерлардаги мономерлар ихтиёрий тарзда жойлашмасдан, балки аниқ белгиланган тартибда жойлашган бўлади.

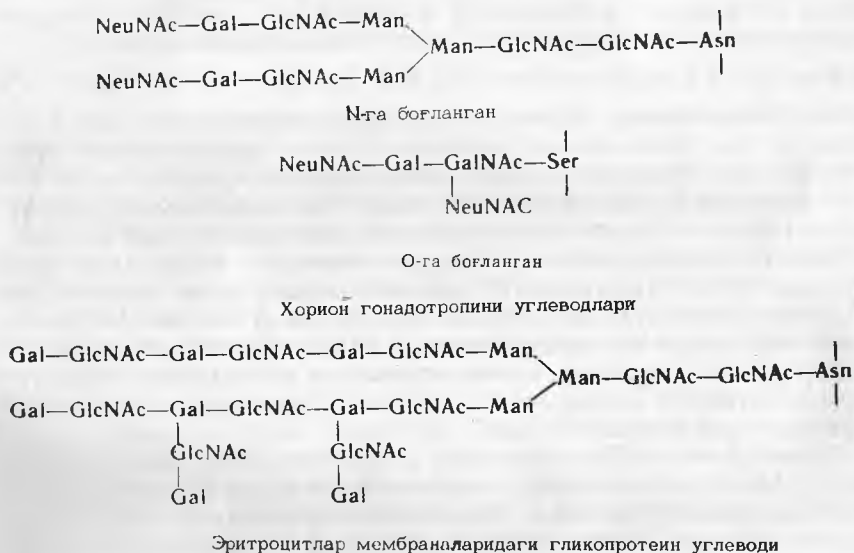
Гликопротеинларнинг оксилга O-гликозид боғи билан бириккан углеводли қисми худди гликолипидлар мисолида айтилгандек синтезланади. N-Гликозид боғи билан бириккан полисахаридлар синтези бошқача бўлиб ўтади: бу ҳолда оралиқ олигосахарид ташувчиси *долихолфосфат* — изопреноид табиатли модда иштирок этади. Долихолфосфат амфифил моддадир. У гидрофоб учи билан мембранага ботиб турса, кўтарилиб турадиган гидрофил учи эса биринчи моносахарид — GlcNAc акцептори бўлиб хизмат қилади. Бу реакция натижасида N-ацетилглюкозаминилдифосфорил-долихол ҳосил бўлади:



Сўнгра бир қанча специфик гликозилтрансферазалар таъсири билан бошқа моносахаридлар ҳам бирма-бир келиб бирикади ва

ўндан ортиқроқ мономерларни ўз ичига оладиган олигосахарид ҳосил бўлади. Бу олигосахарид махсус трансфераза иштирокида яхлит ҳолича пептид занжири таркибидаги аспарагиннинг амид группасига олиб ўтилади. Сўнгра олигосахаридни битказиш поёнига етади: мономерларнинг бир қисми ажралиб чиқади, ўрнига бошқалари келиб бириқади. Натижада турли гликопротеинларнинг ҳар хил углеводли таркибий қисмлари ҳосил бўлади.

Гликопротеинлар барча синфдаги оқсиллар — ферментлар, гормонлар, транспорт оқсиллари, структура оқсиллари ва бошқалар орасида бўлади. Қуйида гликопротеинларнинг олигосахаридли структураларига мисоллар келтирилган:



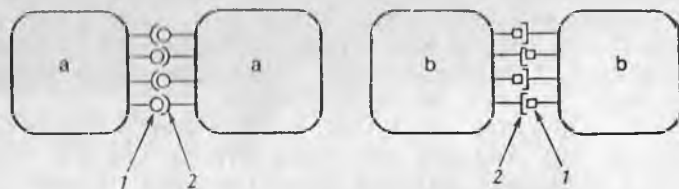
Баъзи ҳолларда гликолипидлар таркибида ҳам, гликопротеинлар таркибида ҳам бир хилдаги полисахаридлар топилади. Масалан, АВО система антигенлари эритроцитларда керамид билан боғланган бўлса, сулакда оқсил билан боғлангандир.

Гликолипидлар фақат мембраналарда ва асосан плазматик мембранада учрайди. Гликопротеинлар мембраналарда ҳам, цитозолда ҳам, организм суюқлиқларида ҳам бор.

Мембрана углеводларининг функциялари. Плазматик мембрана гликолипидлари ва гликопротеинларининг углеводли қисми ҳамisha мембрананинг ташқи юзасида бўлади ва ҳужайралараро моддага тақалиб туради. Плазматик мембрана углеводлари оқсиллар учун специфик лигандлар ролини адо этиб боради. Улар маълум оқсиллар келиб бириқадиган таниб олиш қисмларини ҳосил қилади; келиб бириккан оқсил ҳужайранинг функционал ҳолатини ўзгартириши мумкин.

Эритроцитларнинг ташқи мембранасидаги баъзи полисахаридларда занжирларининг учиди N-ацетилнейраминад кислота бўлади. Эритроцитларни қондан ажратиб олиб, *in vitro* N-ацетилнейраминат кислотани мембрана углеводларидан ажратиб олувчи нейраминидаза билан ишланса ва ўша ҳайвоннинг қонига яна юборилса, у ҳолда бундай эритроцитларнинг қондаги ярим умри бир неча барабар қисқариб қолади: улар талоқда ушланиб қолиб, парчаланиб кетади. Талоқ ҳужайраларида нейраминат кислота учки қолдиқларини йўқотиб қўйган углеводни таниб, билиб оладиган рецептор борлиги аниқланди. Талоқнинг қариб қолган эритроцитларни танлаб олиб, парчалаб туришини ана шундай механизм таъминлаб борадиган бўлса, ажаб эмас.

Маълумки, қандай бўлмасин бирор тўқимада ажратиб олинган ҳужайралар суспензиясида бирмунча вақтдан кейин ҳужайралар агрегатлари ҳосил бўлади, шу билан бирга ҳар бир агрегатдаги ҳужайралар, одатда, бир хил ҳужайралардан иборат бўлиб чиқади, масалан, гаструдадан олинган ҳужайралар суспензиясида уч турдаги агрегатлар юзага келади: улардан ҳар бирини битта эмбрион варағининг ўзига — эктодерма, мезодерма ёки энтодермага мансуб ҳужайралар бўлади. Ҳужайраларни бир-биридан ажратиб, таниб олиш, жумладан, бир ҳужайра мембрана углеводларининг бошқа ҳужайра оқсил-рецепторлари билан ўзаро таъсири туфайли таъминланади (104-расм). Ана шундай билиб, таниб олиш механизмлари гистогенез ва морфогенез процессларида иштирок этиши мумкин.



104-расм. Мембрана углеводлари иштироки билан ҳужайралар ўртасида бўладиган ўзаро таъсирлар:

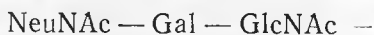
1 — оқсил-рецепторлар; 2 — углеводлар; а ҳужайралар худди б ҳужайралар сингари, комплементар бўлса, а ҳужайралар б ҳужайраларга комплементар эмас.

Ҳужайра мембранаси полисахаридлари оқсиллар билан бир қаторда ҳужайра иммунитетни юзага келишида, жумладан, трансплантатни кўчириб тушириб юборувчи реакцияда антигенлар ролини ўйнайди. Патоген вируслар ва микроорганизмлар юқиб қолганида улар таниб олиш жойлари бўлиб ҳам хизмат қилади. Масалан, гриппи вируси ҳужайрага ўтганида муайян структурадаги полисахарид билан ўзаро таъсир қилиб, аввал унинг мембранасига келиб борилади.

Мембраналардан ташқаридаги гликопротеинлар углеводли қисмининг роли. Гликопротеин углеводи оқсилли қисмини протеолитик ферментлар таъсиридан сақлаб, ҳимоя қилиб бориши мум-

кин. Масалан, витамин В₁₂ ни ичак ҳужайраларига олиб ўтишни таъминлайдиган Каслнинг ички омили овқатни ҳазм қилувчи протеиназалар таъсирига анча чидамли бўладиган гликопротеиндир. Шу оқсилга углеводли қисмини емирадиган гликозидазалар таъсир эттириладиган бўлса, у протеиназалар таъсирига осон бериладиган бўлиб қолади ва тез ҳазм бўлиб кетади.

Қон плазмаси оқсили церулоплазмин ҳам гликопротеиндир. Қўпчилик қон гликопротеинларида бўлгани каби церулоплазмин (сиалоцерулоплазмин) углевод қисмида ҳам занжирларининг учларида сиалат кислота бор:



Қонда бу оқсилнинг янгиланиб туриш тезлиги анча катта: ярим умри бир неча соат билан ўлчанади. Борди-ю, учки сиалат кислота қолдиғи олиб ташланса, оқсил (асиалоцерулоплазмин) нинг ярим умри бир неча минутларгача қисқаради: бундай церулоплазмин дисахарид қолдиқлари Gal — GlcNAc — га комплементар бўлган гепатоцитлар рецепторлари томонидан ушланиб қолади. Асиалоцерулоплазмининг рецепторларга келиб бирикиши эндоцитоз механизми ишга туширади, сўнгра эндоцитоз пуфакчаси лизосома билан қўшилиб кетади ва асиалоцерулоплазмин лизосома ферментлари таъсирида парчаланadi. Церулоплазминдан галактоза қолдиғи ҳам олиб ташланадиган бўлса, у вақтда рецептор билан у энди ўзаро таъсир қилолмай қолади ва қондаги церулоплазминнинг ярим умри яна узайиб, дастлабки церулоплазмин ярим умри билан бир хил бўлиб қолади. Шундай қилиб, бу ўринда ҳам, худди эритроцитлар устидаги мисолда бўлганидек, гликопротеиннинг углеводли қисми унинг қонда кечирадиган умрини белгилаб беради.

Неча ўнлаб оқсиллар маълумки, уларни жигар худди церулоплазмин билан бир хилдаги механизм бўйича қондан ажратиб олади. Учида галактоза қолдиғи бор углеводни таниб олувчи рецепторлардан ташқари, учида фукоза, фосфоманноза, манноза, N-ацетилглюкозамин бўладиган гликопротеинларни таниб олувчи рецепторлар бор. Бундай рецепторлар гепатоцитларнинг плазматик мембранасидан ташқари, Купфер ҳужайраларида, фибробластларда, буйрақларнинг баъзи ҳужайраларида ва, ажабмаски, бошқа кўпгина органларда ҳам бўлади. Ҳар хил типга мансуб ҳужайралардаги рецепторлар тўплами бир хил бўлмаслиги мумкин. Масалан, баъзи асиалогликопротеинларни, агар улардан кейинги моносахаридлар ҳам олиб ташланадиган бўлса, энди жигар эмас, балки буйрақлар ушлаб қолади. Қаламушлар қони га изотоплар билан нишонланган лимфоцитлар юборилганидан кейин бирмунча вақт ўтгач, уларнинг талоқда тўпланиб қолганини топиш мумкин. Борди-ю, шу лимфоцитларни юборишдан олдин лимфоцитлар юзасидаги углеводлардан фукозаси фермент ёрдамида олиб ташланадиган бўлса, бу ҳолда шу лимфоцитларнинг босиб ўтадиган йўли ўзгариб, улар энди жигарда туриб қолади.

Шундай қилиб, гликопротеинларнинг углеводли қисми йўллан-

мадек бир нарса бўлиб хизмат қилади, бундай йўлланмада гликопротеин етиб борадиган жойининг адреси моносахаридларнинг муайян тартибда навбатлашиб жойлашгани билан ёзиб қўйилган бўлади, дейсиз. Бу гап секретланиб чиқадиган оқсилларгагина тааллуқли эмас. Ҳужайра ичида бўладиган талайгина гликопротеинлар муқим жой олиб туради ва ўзи синтезланиб чиққан жойдан ўзга жойда ишлайди: улар ўзининг углеводли қисми ҳамда ҳужайра маълум бўлимидаги тегишли рецепторлари ёрдамида узил-кесил жойини топиб олади.

Қон плазмасида бир талай ҳар хил гликопротеинлар бор. N-Ацетилнейраминат кислотасини йўқотиб қўйган гликопротеинлар (асиалогликопротеинлар) молекулалари кўпинча жигарда ушланиб қолади ва шу ерда парчаланadi. Жигарнинг баъзи касалликларида унинг бу функцияси бузилади ва қондаги асиалогликопротеинлар концентрацияси кўпайиб кетади: соғлом одамнинг 1 мл қон плазмасида 1 мкг дан 5 мкг гача асиалогликопротеинлар бўлса, гепатит, жигар циррози, раки сингари касалликларда икки-уч баравар кўпайиб кетади. Қондаги асиалогликопротеинлар концентрациясига қараб кўпинча жигарнинг нечоғлиқ оғир зарарланганини ҳам билиб олса бўлади. Масалан, жигар ракида ўсма катталиги билан асиалотрансферрин/сиалотрансферрин нисбати ўртасида бевосита боғланиш кузатилади. Қондаги асиалогликопротеинлар концентрациясини ўлчаш усулларида жигар касалликлари диагностикаси ҳамда давонинг нечоғлиқ наф бераётганини текшириб бориш учун фойдаланилади. Дори моддаларни керакли органга ёки ҳужайрага етказиб бериш учун полисахарид «йўлланмаси» ни ишлатишга уриниб кўрилмақда. *In vitro* шароитларида оддий оқсилларга (гликопротеин бўлмаган оқсилларга) асиалогликопротеинлар учун характерли бўлган олигосахаридларни бирикитириб, кейин шу оқсилларни қонга юбориладиган бўлса, жигар мана шундай суңбий асиалогликопротеинтарни ҳам қондан жуда тез ажратиб олади. Мана шу усул билан, масалан, гликогенез билан оғриган касал ҳужайраларига гликогенфосфорилаза юбориш ва тўпланиб қолгани гликогенни чиқариб ташлаш мумкин бўлур эди. Турли орган ва ҳужайраларнинг издан чиққан функцияларини ростлайдиган бошқа дори-дармонларни ҳам худди шундай йўл билан аниқ адресга юбориш мумкин.

ГЛИКОЗИДОЗЛАР

Организмдаги барча моддалар сингари, гликолипидлар билан гликопротеинларнинг гетерополисахаридлари ҳам узлуксиз янги-ланиб туради. Гетерополисахаридлар алмашинувида иштирок этувчи ферментларнинг ирсий етишимовчилигида бу полисахаридлар ҳужайрада тўпланиб қолади — гликозидоз бошланади. Бундай касалликлар аксари гетерополисахаридларни парчалайдиган ферментлар — гликозидазалар нуқсонига алоқадор бўлади. Гетерополисахаридлардаги турли гликозид боғларини гидролизлайдиган гликозидазаларнинг бир неча ўнтаси маълум. Бу ферментлар асосан лизосомаларда жойлашган. Гликозидозларнинг кўпгина

формалари бор: улардан ҳар бири одатда қандай бўлмасин битта гликозидаза нуқсонига боғлиқ бўлади ва ҳужайраларда (лизосомаларда) маълум бир гетерополисахарид ёки бир гуруҳ ўхшаш гетерополисахаридлар тўпланиб қолиши билан характерланади. 34-жадвалда гликолипидлар углеводли қисми метаболизми бузилишига алоқадор гликозидозларнинг баъзи формалари (гликолипидозлар) келтирилган. Бириктирувчи тўқима ва ҳужайрааро матрикси гетерополисахаридлари метаболизми издан чиқадиган гликозидозлар XVIII жабда тасвирланган.

Гликозидозлар кўпинча ҳаётнинг дастлабки ҳафталаридан бошлаб намоён бўлади ва одатда бола ривожланишининг кескин издан чиқиши билан боғлиқ бўлади. Бундай касаллар узоқ умр кўрмайди, кўпинча, ёш гўдаклигида ўлиб кетади. Гликозидозлар ҳар юз минг кишига тахминан биттадан учраб туради.

34 - ж а д в а л

Гликолипидозларнинг баъзи типлари

Касаллик номлари	Тўпланган маҳсулотлар	Дефектли фермент
Гоше касаллиги	Glc—Ce	Глюкоцереброзид- β -гликозидаза
Краббе касаллиги	Gal—Cer	Галактоцереброзид- β -галактозидаза
Церамидлактозид-липидоз	Gal—Glc—Cer	Нейтрал β -галактозидаза
Метахроматик лейкоцистрофия	Gal(3-OS03)—Cer	A-Арилсульфатаза
Фабри касаллиги	Gal—Gal—Glc—Cer	Церамидтригексозид- α -галактозидаза
Тей-Сак касаллиги	GalNAc—Gal—Glc—Cer	A гексозаминидаза
Зандгофф касаллиги	NeuNAc GalNAc—Gal—Gal— —Glc—Cer	A ва P гексозаминидазалар
СМГ-Ганглиозидоз	Gal—GalNAc—Gal—Glc—Cer NeuNAc	β -Галактозидаза

X 605

ЛИПИДЛАР АЛМАШИНУВИ ВА ФУНКЦИЯЛАРИ ✓

Одам организми липидлари тузилиши жиҳатидан ҳам, тирик ҳужайрада адо этиб борадиган функциялари жиҳатидан ҳам бири-бирдан анча фарқ қиладиган бирикмаларни ўз ичига олади. Липидларнинг энг муҳим группалари қуйида келтирилган.

1) Ёғ кислоталари, тузилиши жиҳатидан энг содда липидлар. Улар организмда асосан бошқа липидлар парчаланиши ёки синтезида ҳосил бўладиган оралиқ маҳсулотлардир.

2) Ёғлар (триацилглицеринлар) асосан резерв энергетик ма-

териал вазифасини бажаради. Овқат липидлари асосан (таъминан 99 фоизи) ёғлардан иборатдир.

3. Фосфолипидлар билан гликолипидлар (мураккаб липидлар) — ҳужайра мембраналарининг энг муҳим таркибий қисмларидир.

4. Стероидлар; буларнинг ҳаммадан кўп тарқалган вакили холестерин. У ҳужайра мембраналари таркибига структура элементи бўлиб қиради, шунингдек бир қанча бошқа стероидлар — ўт кислоталари, стероид гормонлар, витамин D₃ ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади.

5) Простагландинлар бешуглеродли циклга эга бўлган ёғ кис-

35 - ж а д в а л

Одам липидларининг баъзи ёғ кислоталари

Номи	Формуласи	Рақамлар билан белгиладиган симболи
Тўйинган ёғ кислоталари		
Мой кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2 \text{COOH}$	4 : 0
Миристинат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12} \text{COOH}$	14 : 0
Пальмитинат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14} \text{COOH}$	16 : 0
Стеаринат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16} \text{COOH}$	18 : 0
Арахинат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18} \text{COOH}$	20 : 0
Бегенат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20} \text{COOH}$	22 : 0
Лигноцеринат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22} \text{COOH}$	24 : 0
Тўйинмаган ёғ кислоталари		
Пальмитоолеинат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	16 : 1 (9)
Олеинат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18 : 1 (9)
Линолат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18 : 2 (9,12)
α -Линоленат кислота	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18 : 3 (9,12,15)
γ -Линоленат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	18 : 3 (6,9,12)
Арахидонат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	20 : 4 (5,8,11,14)
Нероинат кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$	24 : 1 (15)

лота унумлари. Идора этувчи, яъни регулятор функцияларни ба-
жаради.

Ҳар хил жинсда бўлган мана шу моддалар асосан ўзларининг
умумий хоссаларига қараб — бутун молекуласи ёки молекуласи
талайгина қисмининг гидрофоб бўлишига қараб липидлар синфига
бирлаштирилади. Липидлар метаболизми ва функцияларининг бир
қанча хусусиятлари уларнинг гидрофоблигидан келиб чиқади.

Ёғ босиши, ўт-тош касаллиги, метаболик/ацидоз, атеросклероз
сингари бир қанча патологик ҳолатлар липидлар алмашинуви-
нинг издан чиқишига боғлиқдир.

ЁҒ ҚИСЛОТАЛАРИ АЛМАШИНУВИ

Одам липидларида жуда ҳам турли-туман ёғ кислоталари бў-
лади; улардан баъзилари 35-жадвалда келтирилган. Ёғ кислота-
сининг рақамлардан иборат символ: биринчи рақам молекула-
сидаги углерод атомлари сонини, икки нуқтадан кейинги рақам
қўш боғларининг сонини, қавслар ичидаги рақамлар эса қўш
боғининг ҳолатини, яъни қўш боғ билан бириккан иккита угле-
род атомларидан бири (карбоксилга яқин тургани) номерини
кўрсатади.

Организмдаги ёғ кислоталарининг жуда кўпчилигида углерод
атомлари жуфт сонда бўлади. Турли липидлар группаларининг
ёғ кислота таркиби турличадир. Одам ёғ тўқимасининг триацил-
глицеринларида (ёғларида) олеинат, пальмитинат, линолат кис-
лоталар ҳаммадан кўра кўп миқдорда бўлади (36-жадвал).

36 - ж а д в а л

Одам ёғ тўқимаси триацилглицеринларидаги асосий ёғ
кислоталарининг тахминий миқдори

Ёғ кислотаси	Миқдори, %	Ёғ кислотаси	Миқдори, %
Миристинат кислота	3	Олеинат кислота	55
Пальмитинат кислота	20	Линолат кислота	10
Стеаринат кислота	5	Арахидонат кислота	0,2
Пальмитоолеинат кислота	5		

Бу ёғ кислоталари бошқа липидларда ҳам кўпгина бўлади,
лекин ҳужайра мембраналари гликолипидлари билан фосфолипид-
ларининг ёғ кислота таркиби турли-тумандир. Нерв ҳужайралари-
нинг мураккаб липидларида характерли ёғ кислоталари кўп
топилган.

Организм ёғ кислоталарининг манбаи бўлиб овқат липидлари
(асосан ёғлар) ва углеводлардан синтезланадиган ёғ кислоталари

хизмат қилади. Ёғ кислоталари асосан уч йўналишда сарфланади: 1) резерв ёғлар таркибига қўшилади; 2) мураккаб липидлар таркибига қўшилади; 3) углерод диоксида ва сувгача оксидланиб, энергиясидан АТФ синтези учун фойдаланилади. Тўқималарда эркин ёғ кислоталар кичик концентрацияларда бўлади, чунки улар бошқа липидлар синтези ва парчаланishiда оралиқ маҳсулотлар бўлиб хизмат қилади, холос. Қонда ёғ тўқимаси триацилглицеринлари гидролизиди ҳосил бўладиган ёғ кислоталари (альбуминлар билан бириккан ҳолда) айланиб юради.

Ҳужайраларда эркин ёғ кислоталарининг бошдан кечирадиган барча ўзгаришлари ацил-КоА ҳосил бўлишидан (ёғ кислоталари активланишидан) бошланади:



105-расм. Ёғ кислоталарининг асосий ўзгариш йўллари.



Бу реакцияни ацил-КоА-синтетазалар катализлайди. Ёғ кислоталари оксидланганида ҳам, синтезланганида ҳам оралиқ маҳсулот сифатида ацетил-КоА ҳосил бўлади. Ёғ кислоталари алмашинувининг асосий йўллари 105-расмда схема тарзида кўрсатилган. Ёғ кислоталари метаболизми бошқа барча липидлар метаболизми билан маҳкам боғланган.

ЁҒ КИСЛОТАЛАРИНИНГ ОКСИДЛАНИШИ

Ёғ кислоталари катаболизмида уч қисмини ажратса бўлади:

1) β-оксидланиш — ёғ кислоталари учун ўзига хос оксидланиш йўли бўлиб, ёғ кислота молекуласининг бир нечта ацетил-КоА молекуласига айланиши билан поёнига етади;

2) цитрат цикли, бунда ацетил қолдиқлари оксидланади;

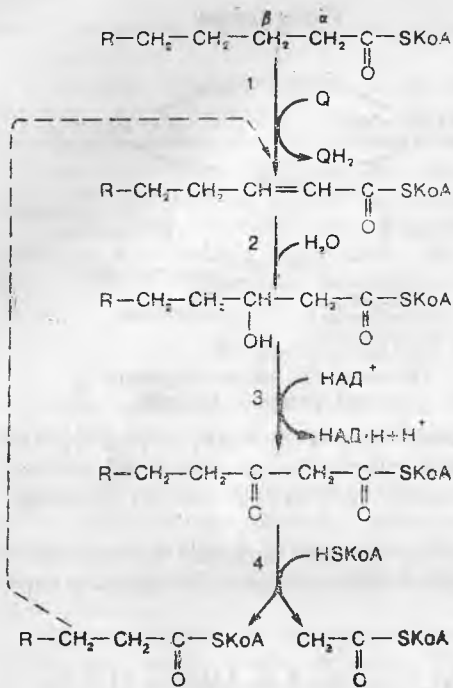
3) митохондрия нафас занжири.

β-Оксидланишда ёғ кислотанинг β-ҳолатидаги —CH₂ группаси —C—группасига қадар оксидланади (106-расм, 1—3 реакция-

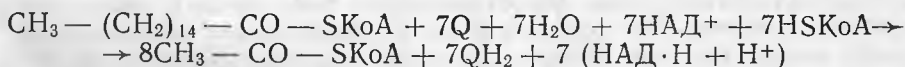


ларга қаралсин). Бунда иккита босқичда: ацетилдегидрогеназа иштирокида (1-реакция, флавили фермент, водород убихинонга ўтади) ва β-оксиацилдегидрогеназа иштирокида (3-реакция, во-

Сенга



106-расм. Ёғ кислоталарининг оксидланиш схемаси.



Дегидратацияланиш реакцияларида ҳосил бўладиган қайтарилган коферментлар водородни нафас занжирига ўтказди: шунинг ҳисобига 1 моль пальмитинат кислота β-оксидланганида 35 моль АТФ синтезланиши мумкин.

Ацетил қолдиғи цитрат циклида оксидланади. Пальмитинат кислотада ҳосил бўладиган 8 моль ацетил-КоА оксидланиши ҳисобига 96 моль АТФ синтезланиши мумкин. 1 моль пальмитин-КоА оксидланганида тўла-тўқис чиқадиган АТФ 131 мольни ташкил этади. Пальмитинат кислотанинг CO_2 билан H_2O гача парчаланишининг бутун энергиясидан тахминан 60 фоизи АТФ га жоб бўлади. Битта углерод атомига ҳисоблаганда АТФ чиқиши пальмитат оксидланиши учун 8,1 ни ва глюкоза оксидланиши учун 6,3 ни ташкил этади; шундай қилиб, ёғ кислоталарининг энергетик сиғими глюкоза энергетик сиғимига қараганда анча катта.

β-Оксидланишда иштирок этадиган ферментларнинг ҳаммаси митохондриларда бўлади. Митохондрилар мембранаси ёғ кислоталарини ўтказмайди; булар карнитин иштирокида олиб ўтилади:



дород акцептори NAD^+) дегидрланиш бўлиб ўтади. Сўнгра тиолаза ферменти таъсирида (4-реакция) β-кетоацил-КоА ацетил-КоА билан ацил-КоА га парчланади, ацил-КоА аввалгига қараганда иккита углерод атомига қисқарган бўлади. Мана шу ацил-КоА яна оксидланишга учрайди.

Шу процесснинг кўп қайта такрорланиши ёғ кислотанинг ацетил-КоА гача батамом парчаланишига олиб келади. Масалан, таркибида 16 та углерод атоми бўладиган пальмитинат кислота (пальмитил-КоА) 7 та β-оксидланиш цикли мобайнида 8 та ацетил-КоА молекуласига айланади. Пальмитил-КоА оксидланишининг йиғинди натижасини мана бундай тасвирласа бўлади:

Карнитин-ацилтрансфераза таъсир этганида карнитиннинг спиртли группасига ёғ кислота келиб бирикади (мураккаб эфир боғи билан):

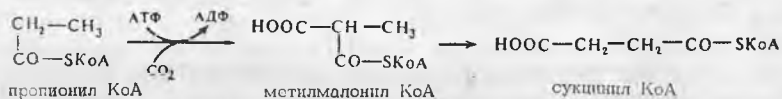


Ацилкарнитин митохондрияга диффузияланиб ўтиши мумкин.

β-оксидланиш йўли билан ёғ кислоталаридан фойдаланиш кўпгина тўқималарга хос. Узоқ жисмоний иш пайтида скелет мускул-са катта бўлади. Юрак мускули истеъмол қиладиган кислородлари ҳамда юрак мускулида шу энергия манбаининг роли айниқнинг тахминан 70 фоизидан ёғ кислоталарини оксидлаш учун фойдаланилади. Нерв тўқимаси ёғ кислоталаридан энергия манбаи сифатида фойдаланмайди.

Пропионат кислота алмашинуви. Организмда углерод атомларининг сони жуфт бўладиган ёғ кислоталари кўпчиликни ташкил этади. Организмда кам миқдорларда бўладиган тоқ сондаги углерод атомларига эга ёғ кислоталаридан β-оксидланишнинг охири босқичида пропионил-КоА ҳосил бўлади. Бундан ташқари, пропионил-КоА баъзи аминокислоталар (валин, изолейцин, треонин, метионин) парчаланганида ҳам ҳосил бўлади.

Пропионил-КоА алоҳида йўл билан оксидланади:

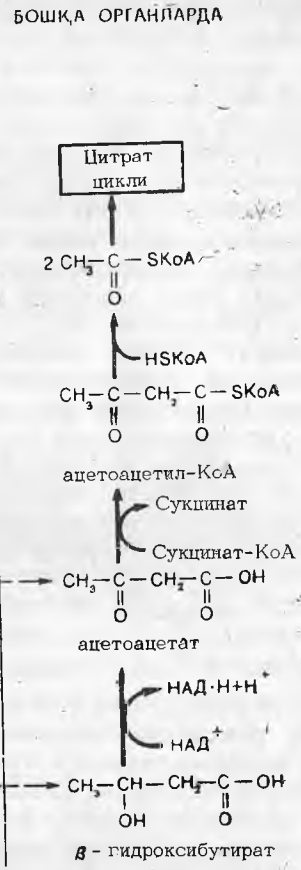
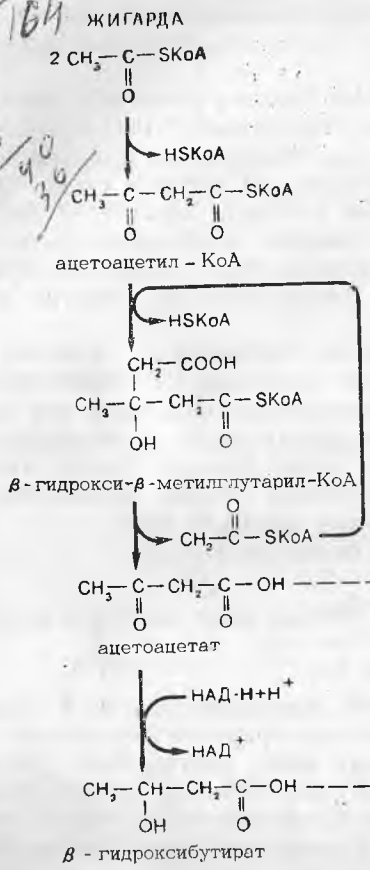


Аввал карбоксилланиш рўй бериб, метил-малонил-КоА ҳосил бўлади; шу реакцияни катализлайдиган фермент таркибида, худди пируват карбоксилазасида бўлгани каби, биотин бор. Сўнгра метил малонин-КоА метилмалонилмутаза таъсири остида сукцинил-КоА га айланади. Фермент молекула ичида — CO — SKoA группасининг метил радикалига олиб ўтилишини катализлайди. Метилмалонилмутаза таркибида кофермент тариқасида витамин В₁₂ нинг иккита кофермент шаклларида бири — дезоксиаденозилкобаламин бўлади. Витамин В₁₂ етишмаслигида бу реакция сусайиб қолади ва сийдик билан кўп миқдор метилмалонат билан пропионат чиқиб туради.

Кетон таналари синтези ва булардан фойдаланиш. Жигарда ёғ кислоталарининг бир қисми кетон таналари деб аталадиган бирикмаларга — ацетосирка ва β-гидрооксимой кислоталарига айланади. Бу моддалар кейин қонга ўтади ва бошқа орган ҳамда тўқималарда улардан энергия манбаи тариқасида фойдаланилади (107-расмга қаралсин). Кетон таналарининг бевосита ўтмишдонини ацетил-КоА дир, у ёғ кислоталаридан ҳам углеводлардан ҳам ҳосил бўлиши мумкин. Бироқ кетон таналари синтези учун асосан ёғ кислоталаридан ҳосил бўладиган ацетил-КоА дан фойдаланилади: идора этувчи махсус механизмлар таъсири туфайли шундай ҳодиса юзага чиқади (409—410-бетларга қаралсин).

Постабсорбтив ҳолатда кетон таналари қонда ё бўлмайди, ёки уларнинг концентрацияси жуда кам — 3 мг/дл гача бўлади. Организм учун ёғ кислоталари асосий энергия манбаи бўлиб хиз-

1500/9
164
9/60
56/40
30



107-расм. Кетон таналари синтези ва улардан фойдаланиш схемаси.

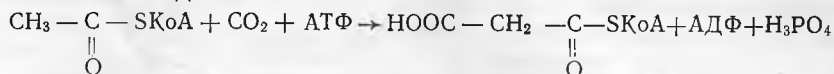
мат қиладиган пайтларда—узоқ давом этадиган мускул иши, очлик, баъзи касалликлар сингари ҳолатларда қондаги кетон таналари миқдори кўпаяди. Икки кеча-кундуз очликдан кейин қондаги кетон таналари концентрацияси 5—6 мг/дл га, бир ҳафтадан кейин 40—50 мг/дл га етади. Қандли диабет касаллигида кетон таналари концентрацияси 300—400 мг/дл гача кўтарилиши мумкинки, бу метабولىк ацидозга олиб келади (XIV бобга қаралсин).

ЕҒ КИСЛОТАЛАРИ БИОСИНТЕЗИ

Еғ кислоталари ацетил-КоА дан синтезланади. β -Оксидланишнинг ҳамма реакциялари қайтар реакциялар бўлганига қарамай, еғ кислоталарининг синтези учун шу йўлдан фойдаланилмайди. Асосий синтез жойи, митохондрияларда бўлиб ўтадиган β -оксидланишдан фарқ қилиб, цитозолдир.

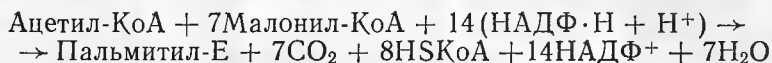
Еғ кислоталари синтези учун сарфланадиган ацетил-КоА нинг

кўп қисми аввал ацетил-КоА-карбоксилаза таъсирида малонил-КоА га айланади:



Бошқа карбоксилазалар сингари, бу фермент таркибида ҳам биотин бор, CO_2 нинг субстратга ўтишида шу биотин бевосита иштирок этади.

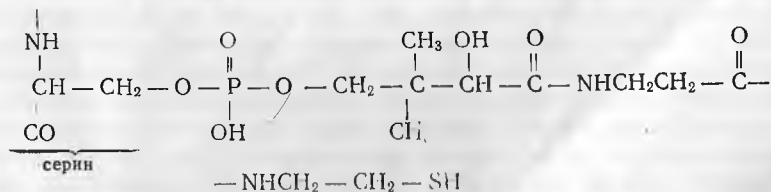
Ёғ кислоталари синтезида пальмитилсинтетаза (ёғ кислоталари синтетазаси) асосий ролни ўйнайди. Пальмитилсинтетаза талайгина функцияларни адо этиб борадиган оқсилдир; у бир қанча реакцияларни катализлайди, шу реакцияларнинг йиғинди натижаси қуйидагичадир:



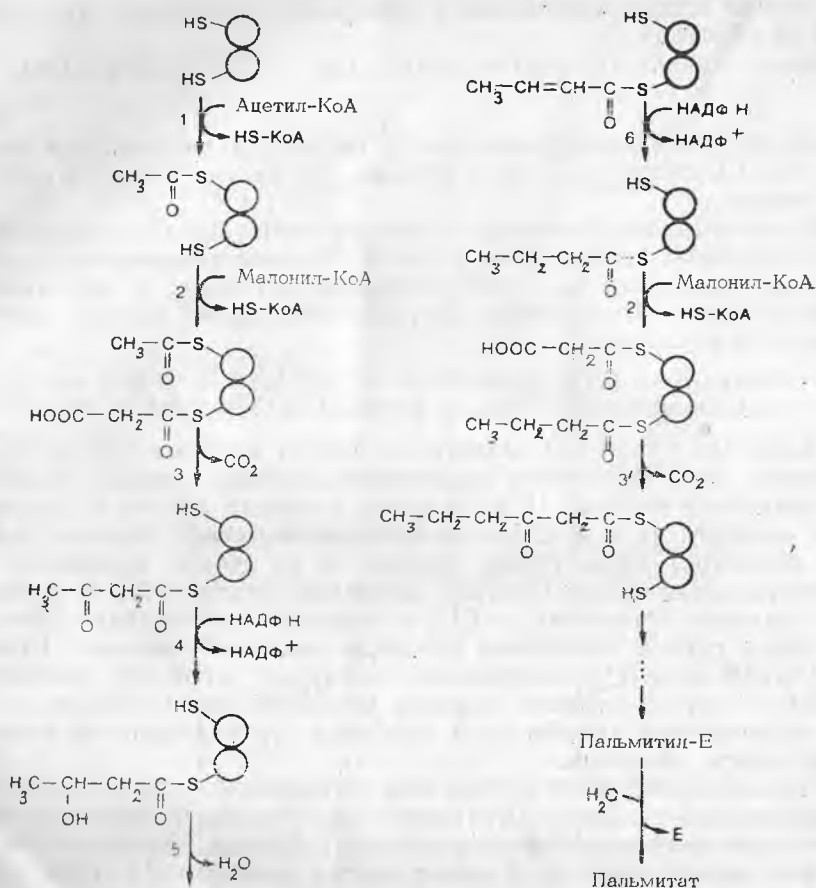
Бу жараёнда еттита CO_2 молекуласи еттита малонил-КоА молекуласининг эркин карбоксил группалари ҳисобига ҳосил бўлади.

Пальмитинат кислота 16 та углерод атомидан иккитаси ацетил-КоА ҳисобига ($\text{CH}_3 - \text{CH}_2 -$ пальмитатнинг метил учигаги углерод атомлари) ҳосил бўлса, қолган 14 та атоми малонил-КоА ҳисобига ҳосил бўлади. Синтез давомида еттита $-\text{CO}-$ карбонил группаси еттитагача $-\text{CH}_2-$ группага қайтарилади (битта карбонил группа пальмитил қолдиқда сақланиб қолади). Бунга 14 ($\text{НАДФ} \cdot \text{Н} + \text{Н}^+$) сарфланади: шулардан еттитаси ҳисобига $-\text{CH}_2-$ группаларининг водород атомлари ҳосил бўлади, қолган еттитасининг ҳисобига эса карбонил группаларининг кислороди сувга айланади.

Пальмитилсинтетаза молекуласи бир-бирига ўхшаш иккита суббирликдан тузилган. Шуларнинг ҳар бирида фосфорилланган пантотенат кислота (4'-фосфопантетеин) бўлади. Фосфопантетеин фосфат кислота орқали фермент пептид занжиридаги серин қолдиғи билан бириккан:



Пальмитилсинтетаза каталитик активликка эгадир, шунга кўра ацетил қолдиғи билан малонил қолдиғи пантотенат кислота SH-группасига олиб ўтилади (ацилтрансфераз активлик, 108-расм, 1 ва 2-реакциялар). Сўнгра 3-реакцияда ацетил қолдиғи малонил қолдиқнинг карбоксил группаси ўрнига олиб ўтилади; бунда карбоксил группа CO_2 кўришишида ажралиб чиқади (иккита ацетил қолдиғининг конденсацияланиш реакцияси). Сўнгра β -карбонил группалар бирин-кетин қайтарилади (4-реакция), сув ажралиб чиқиб, α - ва β -углерод атомлари орасида қўш боғ ҳосил бўлади



108-расм. Пальмитинат кислота синтези.

(5 реакция), қўш боғ қайтариледи (гидрланади, 6-реакция). Натижада ёғ кислотанинг фермент билан бириккан тўртуглеродли қолдиғи (бутирил-Е) юзага келади. Мана шу реакцияларнинг ҳаммасини битта оқсилнинг турли актив марказлари катализлаб боради: юқорида айтиб ўтганимиздек, пальмитилсинтетаза кўпгина функцияларни адо этадиган ферментдир. Пальмитилсинтетаза суббирлиги доменли оқсилдир, унинг ҳар бир домени юқорида кўрсатиб ўтилган олтита реакциядан бирини катализлайди. Оралиқ маҳсулотлар пантотенат кислота орқали мудом фермент билан бириккан ҳолда қолади ва ана шундай «боғланган» ҳолда актив марказининг биридан иккинчисига кўчиб туради.

Мой кислота (тўртуглеродли, бутирил-Е) ҳосил бўлганидан кейин ферментнинг эркин SH-группасига малонил-КоА дан янги малонил қолдиғи келиб бирикади (2 реакция); унинг карбоксил группаси бутирил қолдиғи билан алмашинади (конденсация, 3' реакция). Сўнгра 4—6 реакцияларга ўхшаш 4'—6' реакциялари бўлиб ўтади. Натижада олтуглеродли кислота қолдиғи ҳосил бўлади.

Кейин цикл яна такрорланади; циклнинг етти даврасидан кейин пальмитил-Е юзага келади. Пальмитил-Е пальмитилдеацилаза иштирокида гидролитик йўл билан пальмитинат кислота ва фермент (Е) га парчаланеди.

Палмитат пальмитилсинтетаза таъсирида ҳосил бўладиган асосий маҳсулотдир, лекин бошқа ёғ кислоталари—углерод занжири бирмунча қисқа ёки бирмунча узун ёғ кислоталари ҳам бироз миқдорда ҳосил бўлади.

Ацетил-КоА ни митохондриялар мембранаси орқали ўтказиш. Ацетил-КоА ҳосил бўлиши митохондриялар процесс бўлгани ҳолда пальмитил синтетаза цитозолда туради. Митохондриялар мембранаси ацетил-КоА ни ўтказмайди. Ацетил қолдиғи цитозолга цитрат иштирокида олиб ўтилади. Митохондрияларда ацетил қолдиғининг ацетил-КоА дан цитратга қўшилишини айтиб ўтамыз (цитрат циклининг биринчи реакцияси):

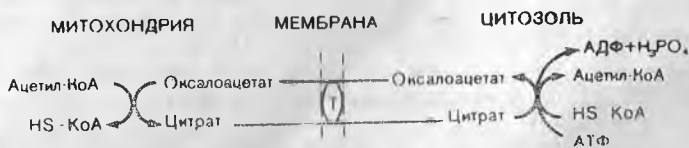


Цитратнинг бир қисми цитрат циклига тушмасдан, балки митохондрия мембранасидаги махсус транслоказа иштирокида цитозолга етказиб бериледи (109-расм). Цитозолда цитратни яна ацетил-КоА билан оксалоацетатга айлантирадиган фермент *цитратлиаза* бор:

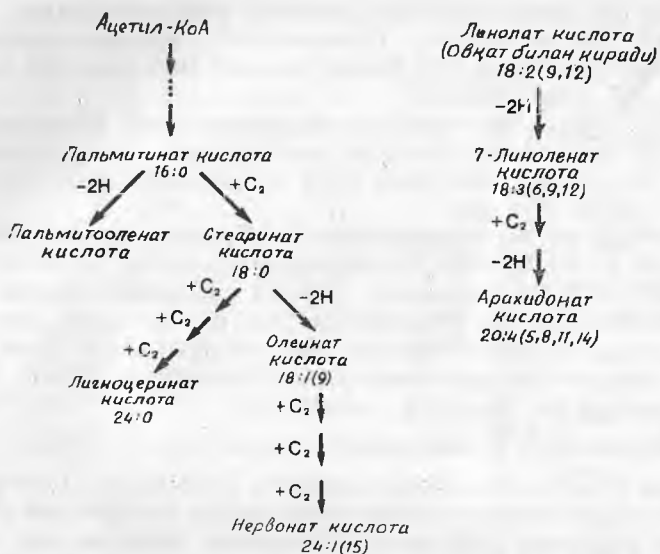


Пальмитат углеводли занжирининг узайиши. Пальмитат кислота организм бошқа ёғ кислоталарининг ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади. Углеводли занжири цитозолда ҳам, митохондрияларда ҳам бўладиган ферментлар ёрдамида қўшимча ацетил-КоА ёки малонил-КоА келиб бирикиши ҳисобига узайиб боради. Пальмитат кислотага ацетил-КоА келиб бирикиши ва кейин β-карбонил группасининг қайтарилиши стеаринат кислота ҳосил бўлишига олиб келади (18.0). Бунда пальмитилсинтетаза катализлайдиган реакцияларга ўхшаш реакциялар бўлиб ўтади. Занжири бундан ҳам узунроқ—24 тагача углевод атомига эга бўладиган ёғ кислоталари ҳам шу йўл билан ҳосил бўлиб туради.

Тўйинмаган ёғ кислоталари синтези. Чеклимас ёғ кислоталарининг кўпчилиги чекли кислоталарнинг дегидроланиши йўли билан ҳосил бўлади. *Линолат кислота* 18:2 (9, 12), балки *α-линоленат кислота* 18:3 (9, 12, 15) ҳам одам организмда синтезланмайди, шунга кўра овқат билан бирга кириб туриши керак. Баъзи ёғ кислоталарининг ҳосил бўлиш йўллари 110-расмда кўрсатилган.



109-расм. Ацетил қолдиғининг митохондриялардан цитозолга олиб ўтилиши (Т-транслоказа).



110-расм. Баъзи ёғ кислоталарининг биосинтез йўллари.

Ёғ кислоталари жигар, ёғ тўқимаси, сут безларида ҳаммадан жадаллик билан синтезланади.

ЁҒЛАР АЛМАШИНУВИ

Табийй ёғлар ёғ кислоталарининг таркиби жиҳатидан биридан фарқ қиладиган триацилглицеринлар аралашмасидир. Ёғларда одатда аралаш, яъни битта молекуласида ҳар хил ёғ кислоталари қолдиқлари бўладиган триацилглицеринлар топилади, масалан, 1-олеил-2-пальмитил-3-стеарилглицерин, 1,3-диолеил-2-пальмитилглицерин ва бошқалар шулар жумласидандир. Одам триацилглицеринларида тўйинмаган ёғ кислоталар кўп бўлади (36-жадвалга қаралсин), шу сабабдан одам ёғининг суюқланиш температураси паст — 10—15°C дир; шундай қилиб, ҳужайраларда ёғ суюқ ҳолатда бўлади.

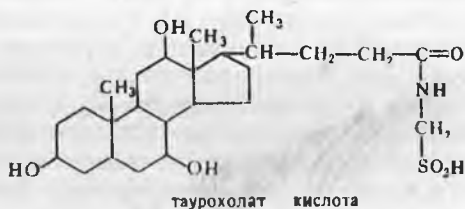
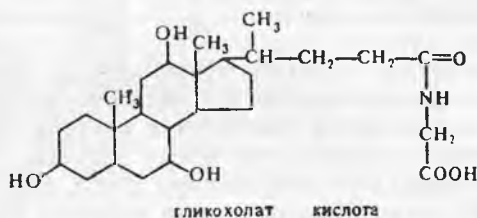
Ёғлар сувда эримайди, алмашинувининг бир қанча хусусиятлари, жумладан, қон ҳамда лимфа билан ташиш учун махсус механизмлар зарурлиги, шунингдек ҳужайраларда худди гликоген сингари тўйлашиб бориш мумкинлиги ёғларнинг сувда эримаслиги билан боғлиқдир. Ёғларнинг биологик функцияси ҳам гликоген функциясига ўхшаб кетади—шу иккала модда энергетик материални гамлаб бориш шакллари бўлиб хизмат қилади.

ЁҒЛАРНИНГ ҲАЗМ БЎЛИШИ ВА ИЧАҚ ҲУЖАЙРАЛАРИДА ҚАЙТА СИНТЕЗЛАНИШИ (РЕСИНТЕЗИ)

Ёғлар одам асосий озиқ моддаларининг бир группасидир. Ёғларга бўлган суткалик эҳтиёж 50—100 г ни ташкил этади. Ёғлар энергияга бўлган организм эҳтиёжининг 50 фоизгача бўлган қисмини таъминлаб беради.

Ёғларнинг ҳазм бўлиши. Ун икки бармоқ ичакка ёғларни ҳазм қилиш учун зарур бўлган ўт ва меъда ости бези шираси туриб туради. Меъда ости бези ширасида триацилглицеринлардаги мураккаб эфир боғини гидролизлайдиган липаза бўлади. Ёғлар сув муҳитларида эрмайдиган, липаза эса ёғларда эрмайдиган бўлгани учун гидролиз ҳодисаси шу фазалар ажралиб турадиган юзалардагина бўлиб ўтади ва, демак, ҳазм тезлиги шу юза сатҳига боғлиқ бўлади.

Ўт таркибида қонъюгацияланган ёғ кислоталари, жумладан, гликохолат ва таурохолат кислоталар бўлади:

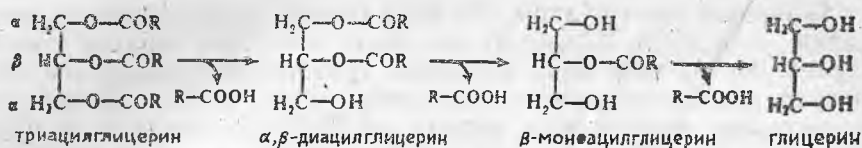


Ўтда бошқа ўт кислоталари ҳам бор; уларнинг тузилиши, шунингдек ўт кислоталари синтези холестерин алмашинувига бағишланган бўлимда кўздан кечириб чиқилади.

Ўт кислоталари амфифил хоссаларга эгадир. Ёғ-сув бўлиниб турадиган юзада улар шу тариқа йўналган бўладикки, гидрофоб циклик қисми ёққа, гидрофил ён занжири эса сув фазасига ботиб туради, шунинг натижасида турғун эмульсия ҳосил бўлади. Ёғларнинг эмульсияланиши фазалари бўлиниб турадиган юзани кенгайтиради. Липаза мицеллалар юзасига адсорбланади, ёғ ҳам шу ерда гидролизга учрайди.

Ўтда ҳам липазани активлаштириб турғун ҳолга келтирувчи модда бор, унинг табиати аниқланган эмас. Липаза рН нинг оптимуми ўт иштирокида 8 дан 6 гача сурилади, яъни ёғлиқ овқат ейилганидан кейин ичакнинг юқори бўлимида бўладиган рН қийматигача етиб қолади.

Липаза таъсири остида ёғ кислоталар триацилглицериндан бирма-бир, аввал α -углеродли атомларидан, кейин β -углеродли атомидан ажралиб чиқа бошлайди:

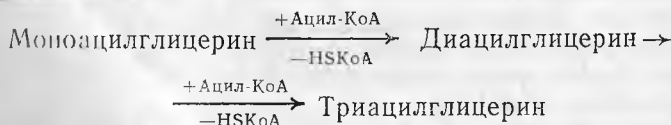


Ёғ кислоталари, диацилглицеринлар ва моноацилглицеринлар ҳам эмульсияловчи таъсирга эгадир.

Ҳазм маҳсулотларининг сўрилиши. Ҳазм давомида ҳосил бўлган маҳсулотларнинг ҳаммаси ҳужайраларга сўрилиши мумкин, лекин парчаланмаган ёғлар ҳам жуда оз миқдорда сўрилади. Бироқ триацилглицеринларнинг кўп қисми моноацилглицеринларга парчаланади, сўрилиб ўтадиган барча маҳсулотларнинг тахминан 3/4 қисми шулар улушига туғри келади. Сўрилиш ҳам ўт кислоталари иштирокида боради: ўт кислоталари ёғ кислоталари ҳамда моноацилглицеринлар билан ичак шиллиқ пардаси ҳужайраларига ўтадиган мицеллаларни ҳосил қилади. Ичак шиллиқ пардаси ҳужайраларида ўт кислоталари қонга, қон билан эса жигарга ўтади ва ўт ҳосил бўлишида яна иштирок этади. Ўт кислоталарининг бир қисми сўрилмайди ва ахлат билан бирга чиқариб ташланади (бир кеча-кундузда 0,2—0,5 г). Глицерин сувда эрийдиган модда бўлганидан ўт иштирокисиз сўрилади.

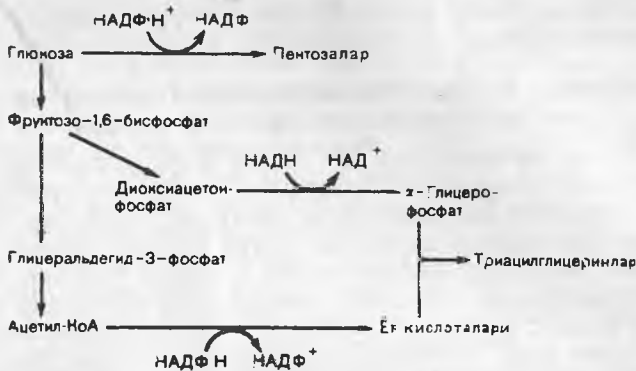
Ўт ҳосил бўлиши ёки ўт ажралиб чиқиши бузилган маҳалларда (масалан, ўт йўли ўт тоши, ўсма билан тикилиб қолганлиги туфайли) ёғларнинг ҳазм бўлиши ва гидролиз маҳсулотларининг сўрилиши шароитлари ёмонлашади ва ёғларнинг анчагина қисми ахлат билан бирга чиқиб туради (стеаторрея). Бунда ёғда эрийдиган витаминлар ҳам сўрилмайдики, бу нарса гиповитаминоз бошланишига олиб келади.

Ёғларнинг ичак ҳужайраларида қайтадан синтезланиши (ресинтези). Ҳазм давомида ҳосил бўлган маҳсулотларнинг кўп қисми ичак ҳужайраларида яна триацилглицеринларга айланади. Ёғ кислоталари ацил-КоА ҳосил қилади, кейин эса ацил қолдиқлари трансацилазалар иштирокида моноацилглицеринга ўтказилади:



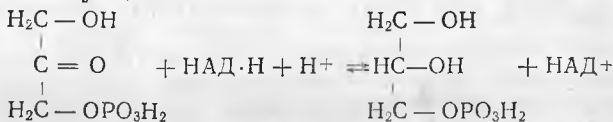
УГЛЕВОДЛАРДАН ЁҒЛАР ҲОСИЛ БУЛИШИ

Овқат билан бирга кирадиган углеводларнинг бир қисми, айниқса, углеводлар миқдори жигар ва мускуллардаги гликоген запасларини аслига келтириш учун керагидан ортиқча бўлса, организмда ёғларга айланади. Уларнинг шу тариқа айланиши схемаси III-расмда кўрсатилган. Глюкоза ацетил-КоА манбаи бўлиб хизмат қилади. Ёғ кислоталари шу ацетил-КоА дан синтезланади. Қайтарувчи реакциялар учун зарур НАДФ·Н пентозофосфат



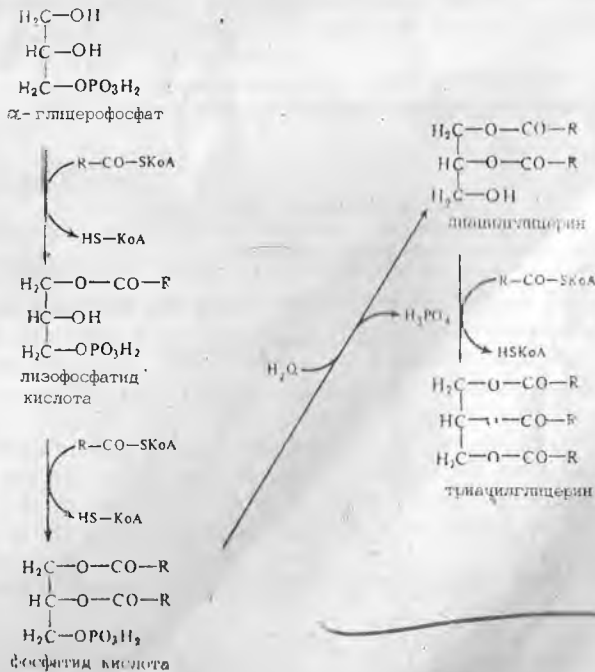
111-расм. Глюкозадан ёғлар ҳосил бўлиши (схемаси).

Йўлида глюкоза оксидланиши ҳисобига, шунингдек НАДФ га боғлиқ малатдегидрогеназа ва изоцитратдегидрогеназа реакциялари ҳисобига етказиб берилади. Глицерофосфат гликолизнинг оралиқ маҳсулоти бўлмиш диксиацетонфосфатнинг қайтарилиши йўли билан ҳосил бўлади:



Шундай қилиб, ёғлар синтези учун нимаки зарур бўлса, шуларнинг ҳаммаси глюкозадан ҳосил бўлади.

Триацилглицеринларнинг α -глицерофосфат билан ацил-КоА дан синтезланиши мана бундай схема бўйича боради:

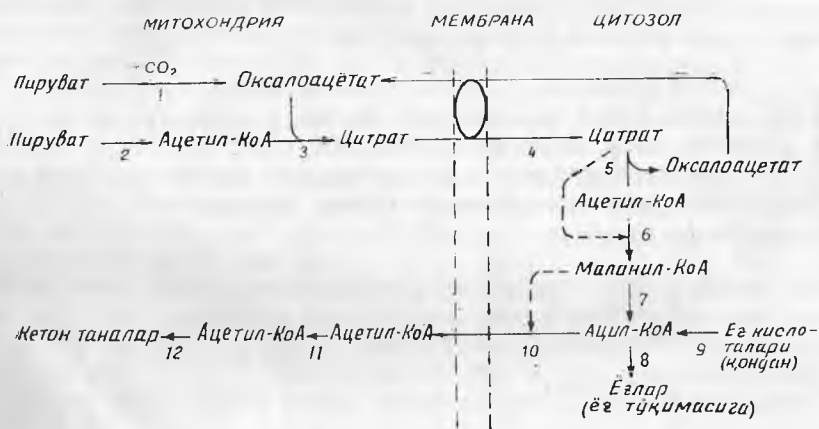


Углеводлардан ёғлар синтезланиши жигарда ҳаммадан актив тарзда ўтадиган бўлса, ёғ тўқимасида камроқ активлик билан боради.

ЖИГАРДА ЁҒ КИСЛОТАЛАРИ ОКСИДЛАНИШИ ВА СИНТЕЗЛАНИШИНИНГ ИДРА ЭТИЛИШИ

Жигар бошқа органлардан шу билан фарқ қиладики, унда ёғ кислоталарининг синтезида иштирок этадиган фермент системалари ҳам, уларнинг парчаланишида иштирок этадиган фермент системалари ҳам юқори даражада актив бўлади. Бироқ бу процесслар фазо ва вақт эътибори билан олганда бир-бирдан алоҳида ажралган бўлади. Фазовий алоҳидалиги тўғрисида юқорида айтиб ўтилган эди: ёғ кислоталарининг оксидланиши митохондрияларда бўлиб ўтса, синтезланиши цитозолда бўлиб ўтади. Вақт узра алоҳидаланишига идора этувчи механизмлар таъсири билан, жумладан, ферментларнинг аллостерик активланиши ва ингибицияланиши йўли билан эришилади.

Ёғ кислоталари ва ёғлар синтезининг тезлиги углеводли овқат ейилганидан кейин ҳаммадан катта бўлади. Бундай шароитларда жигар ҳужайраларига кўп миқдор глюкоза келиб, пируват тўпланиб боради, унинг бир қисми оксалоацетатга айланади (112-

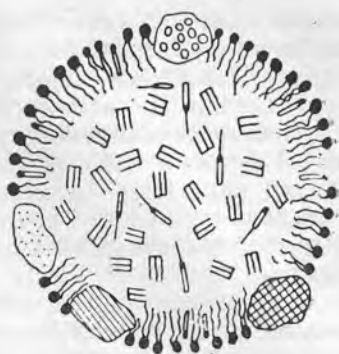


112-расм. Ёғ кислоталарининг жигарда оксидланиши ва синтезининг идора этилиши:

1—8 реакциялар—овқат ҳазми вақтида; 9—12 реакциялар—постабсорбтив даврда.

расм). Ёғ кислоталари синтези учун зарур ацетил қолдиқларининг митохондрилардан оксалоацетат иштирокида цитозолга етказиб берилишини эслатиб ўтамиз. Оксалоацетат концентрациясининг ортиши цитозолга келиб турадиган ацетил қолдиқлари оқимини кучайтиради. Шу муносабат билан цитозолда цитрат концентрациясининг ортиши ацетил-КоА-карбоксилазани активлаштирадики, бу нарса малонил-КоА концентрацияси ортиши ва ёғ кислоталари синтези бошланишига олиб келади. Малонил-КоА карнитин-ацил-трансферазани ингибициялаб қўяди, натижада митохондриларга ёғ кислоталар ўтиши тўхтайдди, демак, уларнинг оксидланиши ҳам тўхтайдди. Шундай қилиб, ёғ кислоталар синтезланишига тушгани-

да уларнинг парчаланиши ўз-ўзидан тўхтаб қолади. Постабсорбтив даврда, оксалоацетат концентрацияси камайиб қоладиган пайтда ацетил группаларининг цитозолга оқиб келиши, аксинча сусаяди, ёғ кислоталари синтези тўхтайди. Малонил-КоА концентрациясининг камайиши митохондрияларда ёғ кислоталари учун йўл очади, шунга кўра митохондрияларда улар оксидланиб, кетон таналарига айланиб боради. Идора этишнинг шу механизми углеводлардан биринчи навбатда фойдаланишни таъминлаб беради: углеводлар бўлган пайтда жигар организмдаги ёғлар запасини асраб қолади ёки ҳатто тўлдириб боради ва углеводлар тугаб борган сайин ёғдан фойдаланишга ўтилади, холос.



113-расм. Липопротеинларнинг тузилиши.

TRANСПОРТ ЛИПОПРОТЕИНЛАРИ

Ёғлар ва бошқа липидлар сув ва организм суюқликларида эримайдиган ёки жуда кам эрийдиган бўлганидан, ана шу моддаларнинг қон билан ташилиши учун махсус механизмлар зарур бўлади. Бундай ташиш, яъни транспорт алоҳида заррачалар — липопротеинлар таркибида юзага чиқади (113-расм). Қонда липопропротеинларнинг бир нечта шакли топилади; уларнинг асосий хили хиломикронлар, зичлиги жуда паст липопропротеинлар (ЗЖПЛ), зичлиги паст липопропротеинлар (ЗПЛ) ва зичлиги юқори липопропротеинлар (ЗЮЛ). Липопропротеинлар зичлиги ҳар хил бўлгани учун уларни центрифугалаш методи билан бир-биридан ажратиш олса бўлади (37-жадвал).

Липопропротеинлар электрофоретик ҳаракатчанлиги жиҳатидан ҳам бир-биридан фарқ қилади: рН 8,6 бўлганида хиломикронлар

37 - ж а д в а л

Одам қони липопропротеинлари

Липопропротеинлар	Зичлиги, г/мл	Молекуляр массаси	Диаметри, нм	Қон плазма-сидаги кон-центрацияси, г/л
Хиломикронлар	0,95	1—10 млрд	30—500	1—2
ЗЖПЛ (пре-β)	0,95—1,00	5—100 млн	30—75	1—1,5
ЗПЛ (β)	1,00—1,06	2—4 млн	20—25	2—4
ЗЮЛ (α)	1,06—1,21	200—400 минг	10—15	1—3

туширилган жойининг ўзида қолади, ЗЖПЛ лар қон зардоби β-глобулинлари фракцияси олдига ўтиб олади (пре-β-липопротеинлар), ЗПЛ β-глобулинлар билан (β-липопротеинлар), ЗЮЛ α-глобулинлар (α-липопротеинлар) билан бирга бўлади.

Липопротеинларнинг тузилиши. Липопротеинларнинг юза қисми (113-расм) маълум томонга йўналган фосфолипидлар ва оқсиллар қаватидан (аполипопротеинлардан) ҳосил бўлган. Фосфолипидлар гидрофил учлари билан ташқи юзасини ҳосил қилади, гидрофоб учлари эса зарралар ичидаги липид фазасида «эриган» бўлади.

Липопротеинлар таркибида бир неча ҳар хил оқсиллар топишган. Мана шу оқсилларнинг ҳаммаси учун гидрофил ва гидрофоб қисмлари бўлиши характерлидир; гидрофил қисми қон плазмасига, гидрофоб қисми липопротеин ичидаги липидларга тақалиб туради.

Турли липопротеинлардаги оқсиллар туплами турличадир. Липопротеиннинг ички қисми — гидрофоб ядроси таркибида асосан триацилглицеринлар билан холестерин бўлади. Липопротеинларнинг таркиби 38-жадвалда кўрсатилган. Келтирилган катталиклар табиатан тахминийдир, ҳолос, чунки липопротеинлар ишга тушган маҳалда таркиби тинмай ўзгариб туради.

38-жа д в а л

Одам қони липопротеинларининг таркиби (%)

Липопротеинлар	Оқсиллар	Триацилглицеринлар	Холестерин		Фосфолипидлар
			эфирлари	эркин хили	
Хиломикронлар	100	85	4	2	7
ЗЖПЛ	25	50	15	7	18
ЗПЛ	25	7	40	7	21
ЗЮЛ	45	5	20	5	25

Липопротеинларнинг зичлиги ва электрофоретик ҳаракатчанлиги оқсилларининг миқдорига тўғри мутаносиб ва триацилглицеринларининг миқдорига тескари мутаносибдир.

Липопротеинларнинг ҳосил бўлиши ва функциялари. Липопротеинлар ичак шилиқ пардаси ҳужайраларида (хиломикронлар ва ЗЖПЛ), гепатоцитларда (ЗЖПЛ ва ЗЮЛ), қон плазмасида (ЗПЛ ва ЗЮЛ) ҳосил бўлади.

Ҳужайрада синтезланган ёғлар ғадир-будир ретикулумда фосфолипид қўш қаватларининг орасига ўтиб, томчи ҳосил қилади. Фосфолипид яқка қавати пировард натижада томчи атрофида туташади, яъни алоҳида липопротеин зарраси шаклланади. Бунда липопротеин ретикулум бўшлиғига жойлашган бўлиб қолади. Сўнгра липопротеинлар сурилиб Гольжи аппаратида ўтади, у ерда липопротеинлар билан тўлиб турадиган секретор доналар ҳосил бўлади. Липопротеинларнинг қон ёки лимфага ажралиб чиқиши экзцитоз йўли билан бўлиб ўтади. Липопротеинларнинг

ўтмишдошлари ҳужайра ичида ҳосил бўлиб, булар қонда тезгина етук липопроteinларга айланади. Улар етилиб боришининг муҳим нуқтаси турли липопроteinларнинг бир-бири билан юзадаги таркибий қисмларини алмашилишидир.

Хиломикронлар ва ЗЖПЛ ёғларни қон ўзани бўйлаб ташиб беришга хизмат қилса, ЗПЛ ва ЗЮЛ холестеринни ташиб беришга хизмат қилади.

Ичак ҳужайраларида ҳазм маҳсулотларидан синтезланадиган ёғлар худди шу ҳужайраларнинг ўзида липопроteinларга, асосан хиломикронлар, шунингдек ЗЖПЛ га қўшилиб кетади. Хиломикронлар билан ЗЖПЛ ичак лимфа капиллярларига, сўнгра ичак-тутқич лимфа томирлари орқали кўкрак лимфа йўлига ва у ердан бўйинтуруқ венаси орқали умумий қон оқимига тушади.

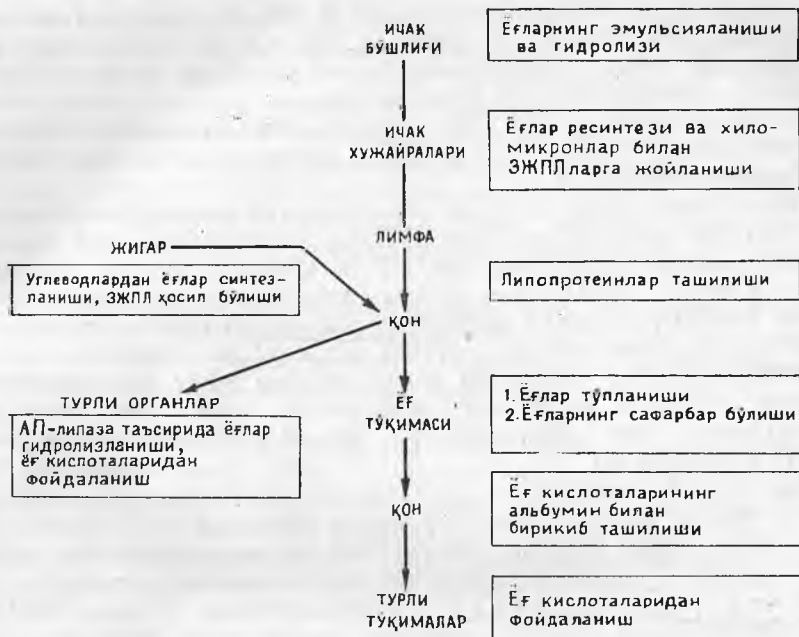
Жигарда ҳосил бўладиган ёғлар зичлиги жуда паст липопроteinлар (ЗЖПЛ) га ўралиб, жойланади, улар қонга тушади. Жигар қонга бир кеча-кундузда 20—50 г ёғ чиқариб туради (ЗЖПЛ таркибида).

Овқат ҳазми вақтида қондаги липопроteinлар миқдори кўпаяди, шу билан бирга баъзан шу қадар кўпаядики, қон плазмаси оқиб тусга кириб қолади. Липопроteinлар концентратсияси овқат ейилганидан 4—5 соатдан кейин энг юқори даражага етади.

Липопроteinлипаза. Хиломикронлар билан ЗЖПЛ бир кеча-кундузда 70—150 г экзоген (овқат билан бирга тушадиган) ва эндоген (жигарда синтезланадиган) ёғларни орган ва тўқималарга тақсимлаб беради. Турли органлар капиллярларининг эндотелийсида липопроteinлар ёғларини гидролизлайдиган липопроteinлипаза ферменти бор. Липопроteinлипаза капиллярлар ички юзасининг гликозамингликанлари билан бириккан ва бевосита қонга тақалиб туради. Липопроteinлипазанинг бириктириш маркази ва ёғлар гидролизи учун каталитик маркази бор. Гидролиз маҳсулотлари ҳужайрага тушади, у ерда улар оксидлашиши ёки бошқа метаболизм реакцияларида иштирок этиши мумкин. Хиломикронлар ва ЗЖПЛ аста-секин триацилглицеринлардан ажралиб бориб, ЗПЛ га, шунингдек, ажабмаски ЗЮЛ га ҳам айланади. Қондаги хиломикронлар билан ЗЖПЛ нинг ярим умри 5 соат атрофида. ЗПЛ ва ЗЮЛ жигар, ичак, ёғ тўқимаси, буйрак, буйрақусти безлари ҳужайраларига эндоцитоз йўли билан ютилади ва лизосомаларда парчаланади.

ЁГЛАРНИНГ ТУПЛАНИБ БОРИШИ ВА САФАРБАР ЭТИЛИШИ

Ёғлар ёғ тўқимасининг ихтисослашган алоҳида ҳужайраларида—адипоцитларда (липоцитларда) тупланиб боради (деполаганади). Ёғ тўқимаси массасининг 90 фоизга яқини ёғлар улushiга тўғри келади. Ёғ ҳужайраси ҳажмининг кўп қисмини юққа цитоплазма қатлами билан ўралиб турадиган ёғ томчиси ташкил этади, ёғ ҳужайрасида ядроси, митохондриялари ва бошқа ҳужайра структуралари бўлади. Ёғ тўқимасида ёғ иккита манба ҳисобига тупланиб боради: липопроteinлардан келади ва ёғ ҳужайраларининг ўзида глюкозадан ҳосил бўлади.



114-расм. Ёғларнинг ташилиши ва ўзгаришлари.

Липопротеинларнинг ёғи липопротеинлисаза таъсирида ёғ тўқимаси капиллярларида парчаланadi. Ёғ кислоталари ёғ хужайраларига ўтиб, бу хужайраларда яна триацилглицеринлар таркибига қўшилиб кетади: бунда ёғ хужайраларида глюкозадан ҳосил бўладиган α -глицерофосфатдан фойдаланилади.

Деполарда тўпланиб турган ёғ хужайраларидаги липазалар таъсирида ёғ кислоталари ҳамда глицерингача гидролизланиши йўли билан сафарбар бўлади. Ёғ кислоталари қонга тушиб, бу ерда альбумин билан ноковалент бирикмалар ҳосил қилади ва шу шаклда қон ўзани бўйлаб ташиб борилади. Глицерин эриган ҳолатда ташилади ва, асосан, жигарда ушланиб қолади; жигарда глицерин α -глицерофосфатга айланади, у глюконеогенез реакциясига киришиши ёки гликолиз реакциялари билан катаболизм умумий йўли реакцияларида оксидланиши мумкин. 114-расмда ёғларнинг ташиб бериш ва ўзгартиришнинг умумлаштирилган схемаси кўрсатилган.

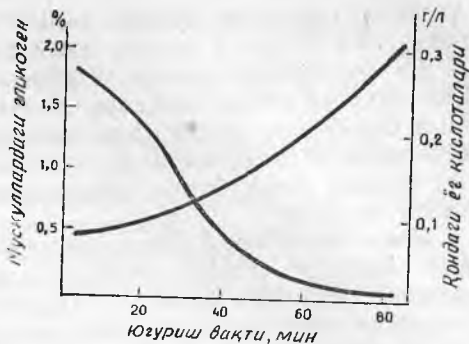
Қондаги ёғ кислоталари концентрацияси катта эмас, барча қон липидларининг атиги 1—3 фоизи уларнинг улушига тўғри келади, холос. Қондаги ёғ кислоталарининг ярим умри ҳам жуда қисқа — атиги 2—4 минут. Бунинг маъноси шуки, ёғ кислоталари ёғ тўқимасидан истётмолчи органларга жадал оқим бўлиб ўтиб туради, деган маънони англатади. Бу оқим тезлиги юқори бўлганлигидан ташиб берилаётган модда концентрацияси паст бўлган

тақдирда ҳам талайгина миқдорда — суткасига 150 г атрофида ёғ кислоталари етказиб беришни таъминлайди.

Адреналин худди гликогени сафарбар этиш маҳалидагидек механизм билан, яъни цАМФ синтезини, протеинкиназининг активланиши ва липазанинг фосфорилланишини ўзичига олувчи кетма-кет реакциялар орқали таъсир кўрсатиб, тўпланиб турган ёғларнинг сафарбар этилишини активлаштиради. Буйрақусти безлари хроммафин тўқимасининг ўсмаларида — феохромоцитомалар деган касалликда қондаги адреналин (шунингдек норадреналин) концентрацияси жуда кўпайиб кетган бўлади; шунга кўра бундай касаллар қонидаги ёғ кислоталар концентрацияси соғлом одамлардагига қараганда неча ўн барабар кўп бўлиб чиқади.

Тўпланиб турган энергетик материалнинг икки шакли — гликоген билан ёғлар — ўз навбати билан сафарбар бўлади: очликда, жисмоний иш вақтида биринчи навбатда асосан гликоген запасларидан фойдаланилади, кейин эса ёғлар сафарбар бўлишининг тезлиги аста-секин ортиб боради. Қисқа муддатли жисмоний нагрузкалар амалда гликоген ҳисобига энергия билан тўла-тўқис таъминланади, узоқ давом этадиган жисмоний нагрузкалар пайтида ёғлар ҳам сарф бўлиб боради. Масалан, узоқ югуриш пайтида мускуллардаги гликоген ва қондаги ёғ кислоталари миқдорининг ўзгаришига қараб шу тўғрида фикр юритса бўлади (115-расм).

Ёғ босиши, семизлик. Овқат билан кирадиган ва жигарда синтезланадиган ёғларнинг кўп қисми ёғ тўқимасида тўпланиб бориш босқичидан ўтади. Асосан углеводли овқат билан овқатланилганда ёғ запаслари жигарда углеводлардан ёғлар синтезланиши ҳисобига ҳосил бўлади. Эти ўртамиёна, нормал бўлган одамда ёғлар тана массасининг тахминан 15 фоизини ташкил этади. Бутунлай очлик пайтида бу запас 5—7 ҳафта давомида сарфланади; яъни у гликоген запасларидан кўра анча кўпроқ вақтга етади. Соғлом одам нормал овқатланиб юрганида организмдаги ёғ миқдори ўзгармайди. Лекин ана шундай шароитларда ҳам ёғ тўқимасидаги ёғлар тинмай янгиланиб туради. Бошқача айтганда ёғ бир вақтнинг ўзида ва доимий суратда бир хилдаги тезлик билан тўпланиб боради ва сафарбар бўлиб туради. Натижада ёғ тўқимаси ёғлари бир неча кун ичида батамом янгиланиб олади. Узоқ очлик вақтида ва муптазам жисмоний нагрузкалар пайтида ёғлар сафарбар бўлишининг тезлиги тўпланиб боришининг тезлигидан катта бўлади ва тўпланиб турган ёғ камайиб боради.



115-расм. Югуриш маҳалида мускуллардаги гликоген миқдори (1) билан қондаги ёғ кислоталари миқдорининг ўзгариши (2).

Аксинча, сафарбар бўлиш тезлиги мудом тўпланиб бориш тезлигидан кам бўлса, у вақтда одам семириб, уни ёр боса бошлайди.

Ёр босишнинг ҳаммадан кўра кўп учрайдиган сабаби истеъмол қилинадиган овқат миқдори билан организм энергия сарфларининг бир-бирига тўғри келмай қолишидир. Одам ҳаддан ташқари кўп овқат ейдиган маҳалда, гиподинамия пайтида ва айниқса ана шу иккала омил бирга қўшилганида шу хилдаги номувофиқлик юзага келади.

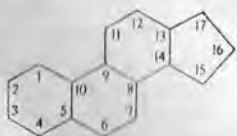
Овқат истеъмоли билан энергия сарфининг бир-бирига нечоғлиқ аниқ мос келиши лозимлиги мана бундай ҳисобдан кўриниб турибди: ҳар куни атиги 3 г (қуруқ моддасига айлантириб ҳисоблаганда) ортиқча овқат ейилганида 10 йил мобайнида тахминан 10 кг атрофида ортиқча тана массаси тўпланиб қолган бўлур эди. Очлик, иштаҳа ва тўқлик ҳиссига алоқадор механизмларнинг ўзи ана шундай аниқликни таъминлаб бериши амр маҳол.

Юқорида кўриб ўтганимиздек, АТФ синтезига олиб келадиган барча асосий метаболит жараёнларнинг тезлиги АТФ сарфи тезлиги билан мусбат тесқари алоқа механизми бўйича идора этиб борилади: АТФ нечоғлиқ кўп сарфланадиган бўлса, синтезининг тезлиги шунча катта бўлади (нафас назорати, гликолиз, цитрат циклини идора этиш). Организм ташқи иш бажариш учун тегишли энергия сарфланмаган пайтда ҳам озиқ моддаларни катаболизмга кирита оладиган бир қадар имкониятга эга бўлса ажаб эмас. Ана шу механизм ортиқча овқат истеъмол қилинганида ёр тўпланиб боришига йўл қўймаслиги мумкин бўлади.

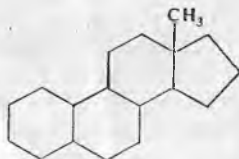
Овқат истеъмоли ва катаболизмини идора этишда эндокрин системаси қатнашади, шу муносабат билан семириш, ёр босиши талайгина эндокрин касалликларининг характерли белгисидир.

✓ СТЕРОИДЛАРНИНГ АЛМАШИНУВИ ВА ФУНКЦИЯЛАРИ *2 маъну.*

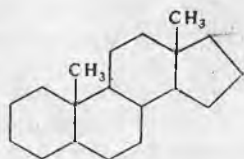
Стероидларни 13 ҳолатида (*эстран*) ёки 10 ва 13 ҳолатларида (*андростан*) метилланган тўйинган тетрациклик углеводород циклопентанпергидрофенантрен унумлари деб қараш мумкин:



циклопентанпергидрофенантрен
(стероид)



эстран



андростан

Кўпгина стероидларда 17 ҳолатда ёр занжири бўлади. Ана шу ёр занжирининг тўйилишига қараб, шунингдек функцияларидаги тафовутларига қараб одам тўқималари стероидлари тўртта группани ҳосил қилади:

1) саккиз углеродли ён группаси бўладиган *стеринлар* (асосий вакили — холестерин);

2) ён группасида бешта углерод атоми бўладиган *ёғ кислоталари*;

3) ён группаси икки углеродли *кортикостероидлар* ва *прогестерон*;

4) аёл ва эркак жинсий гормонлари (*эстрогенлар* ва *андрогенлар*), буларнинг 17 ҳолатда ён группаси мутлақо йўқ.

Ушбу бўлимда биз асосан холестерин билан ўт кислоталарининг алмашинуви ҳамда функцияларини кўздан кечириб ўтамиз.

✓ ХОЛЕСТЕРИННИНГ ТАРҚАЛИШИ ВА ФУНКЦИЯЛАРИ

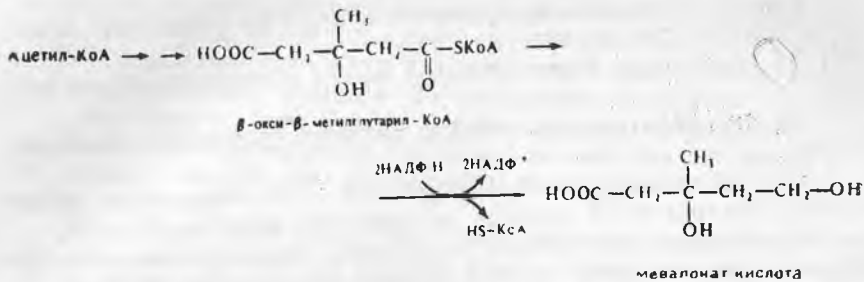
Организмдаги барча стероидларнинг асосий қисми холестерин улушига тўғри келади. Одам тўқималарида 140 г атрофида холестерин бор; тарқалганлиги жиҳатидан кейинги ўринда турадиган стероидлар группаси — ўт кислоталарининг миқдори 5 г атрофида. Нерв тўқимаси (миелинли мембраналари) ва буйрақусти безларининг пўстлоғи холестеринга ҳаммадан кўра бой. Тўқималар холестериннинг бир қисми юқори ёғ кислоталари, одатда олеинат кислота билан этерификациялангандир. Холестерин эфирлари — булар, одатда, холестериннинг тўпланиб турган ёки ташиладиган формаси бўлади. Масалан, қон липопротеинлари холестериннинг 70 фоизи этерификацияланган. Буйрақусти безлари ҳужайралари холестеринларида ҳам шунча эфир бор, бу ерда улар цитоплазмадаги томчилар шаклида тўпланиб туради. Бошқа кўпгина органларда эфирлар бутун холестериннинг камроқ қисмини ташкил этади; масалан, жигарда улар 20—25 фоиз.

Холестерин организмда икки хил функцияни адо этиб боради: биринчидан, у ҳужайра мембраналари таркибига структура қисми сифатида киради; иккинчидан, бошқа стероидлар — ўт кислоталари, стероид гормонлар, витамин D₃ синтезида ўтмишдош бўлиб хизмат қилади.

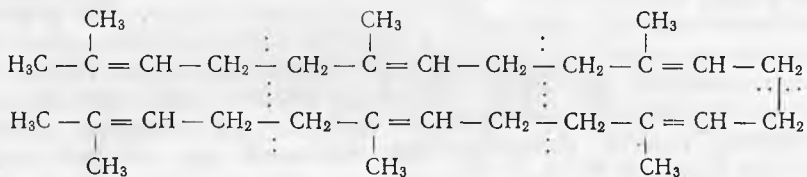
Организмнинг холестерин фонди овқат холестерини ва организмнинг ўзида холестерин синтезлангани ҳисобига юзага келади. Одам таркибида холестерин кам бўладиган ўсимлик овқатлари билан овқатланганида холестерин синтези асосий аҳамиятга эга бўлади.

✓ ХОЛЕСТЕРИН БИОСИНТЕЗИ

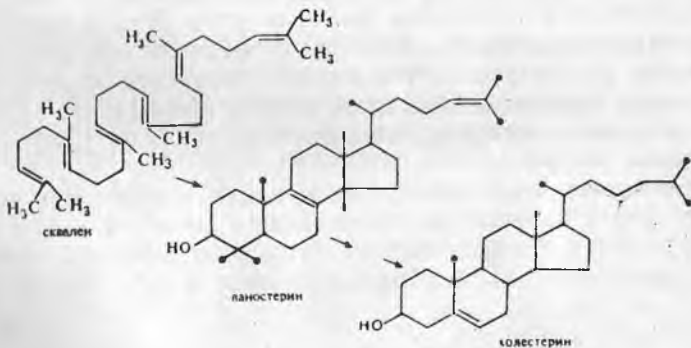
Мураккаб холестерин молекуласи бошдан-оёқ ацетил-КоА нинг ацетил қолдиқларидан ҳосил бўлади (VI бобга қаралсин). Ораллиқ маҳсулотларининг бири β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) дир, у кетон таналари синтезида ҳам ҳосил бўлади. Холестерин биосинтези учун дастлабки хос реакция ГМГ-КоА-редуктаза таъсирида ГМГ-КоА қайтарилиб, *мевалонат кислотага* айланишидир:



Мевалонат кислота кейин бир қанча ўзгаришларга учрайди, шу ўзгаришлар давомида карбоксил группаси ажралиб чиқади, олти молекула мевалонат кислотанинг бешуглеродли қисмлари эса конденсацияланиб, *скавален* ҳосил қилади. Скавален олтига изопрен бирликлардан тузилган чизиқли симметрик молекуладир:



Скавален кейин ланостеринга айланади, ланостеринда энди холестерин учун характерли тетрациклик группа бўлади. Ланостериндан бир нечта босқичлардан кейин холестерин ҳосил бўлади:



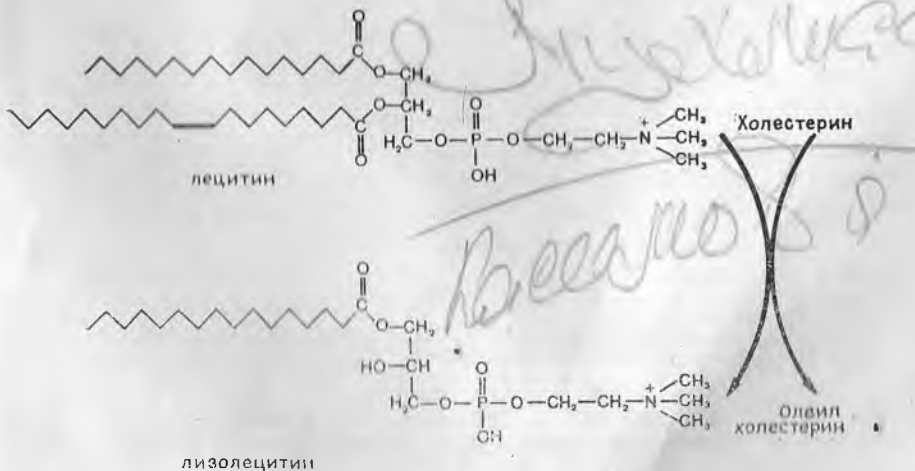
Холестериннинг жуда қўпчилик қисми—тахминан 80 фоизи—жигарда синтезланади; иккинчи ўринни ингичка ичак ҳужайралари эгаллайди, организмдаги бутун холестериннинг 10 фоизга яқини шуларда ҳосил бўлади; яна тахминан 5 фоизни тери ҳужайралари қўшиб туради. Холестерин синтези учун зарур бўладиган ферментлар, етук эритроцитларни айтмаганда, ҳамма ҳужайраларда бор. Одам организмда бир кеча-кундузда синтезланадиган холестериннинг умумий миқдори 1 г га боради.

Холестерин синтезининг тезлиги манфий тескари алоқа механизми бўйича идора этилади. Идора этишнинг асосий нуқтаси мевалонат кислота ҳосил бўлиш реакцияси — холестерин синтези йўлининг биринчи хос реакциясидир: холестерин ГМГ-КоА-редуктазани ингибициялаб, унинг синтезини сусайтириб қўяди. Одамнинг суткалик овқатида 2—3 г холестерин бўладиган маҳалларда унинг ўз холестерини деярли бутунлай синтезланмай қўяди.

ХОЛЕСТЕРИН ТАШИЛИШИ

Гепатоцитлар ва ичак ҳужайраларининг алоҳида роли шундан иборатки, буларда ўз эҳтиёжлари учунгина эмас, балки «четга чиқариш» учун ҳам холестерин синтезланиб туради. Бундай ҳужайраларда қон оқимиغا тушиб турадиган липопротеинлар ҳосил бўлади. Липопротеинларда холестерин ва холестерин эфирлари бор. Эркин холестерин юзадаги фосфолипид якка қават (моноқават) таркибига киради ва шу қаватнинг интеграл қисми бўлиб ҳисобланади: холестерин молекулалари фосфолипид молекулаларининг гидрофоб учлари орасидан жой олади. Холестерин эфирлари липопротеин заррасининг ядросида туради; улар юза қатлам бўлиб, саф тортиб туролмайди.

Қонда айланиб юрадиган липопротеинлар ўртасида холестерин алмашилиб туради, бу алмашинув ЗПЛ билан ЗЮЛ ўртасида айниқса актив боради: липопротеин зарралари бир-бири билан тўқнаш келганида холестерини битта заррадан иккинчисига диффузияланиб ўтади. Бундай алмашинув табиатан икки томонлама бўладию, лекин умуман олганда бошқа ҳамма липопротеинлардан ЗЮЛ га кўпроқ холестерин ўтиб туради. Бу шунга боғлиқки, ЗЮЛ да *лецитин-холестерин-ацилтрансфераза* (ЛХАТ) таъсирида этерификация актив равишда бўлиб туради. ЛХАТ лецитин (фосфатидилхолин) нинг β-ҳолатидан холестеринга ацил қолдиғи ўтишини катализлайди:



Олеинат ва линолат кислота эфирлари ҳаммадан кўп миқдорларда ҳосил бўлади. Бошқа липопротеинларда эфирлар ЗЮЛ дагига қараганда кичикроқ тезлик билан ҳосил бўлиб туради. ЛХАТ ЗЮЛ нинг юза қатламидан жой олган бўлади; бу ўринда юзага келадиган холестерин эфирлари зарра ичига ботиб туради. Шунинг натижасида юза қатламдаги холестерин концентрацияси камаяди ва бошқа липопротеинлардан холестерин келиши учун жой бўшайди.

Липопротеинлар ҳужайраларга тўқнаш келганида ҳам холестерини диффузия йўли билан икки томонлама алмашинади. Бу ҳолда ҳам оқимларнинг устун турадиган томонлари бўлади: ЗЮЛ ҳужайра мембраналаридан холестеринни чиқариб олади, ЗПЛ эса, аксинча, ҳужайраларни холестерин билан таъминлаб туради. Холестеринни қамраб олган ЗЮЛ ичак, шунингдек жигар ҳужайралари томонидан эндоцитоз йўли билан қон оқимидан чиқариб олинади. ЗПЛ талайгина органлар ҳужайраларига ютилади.

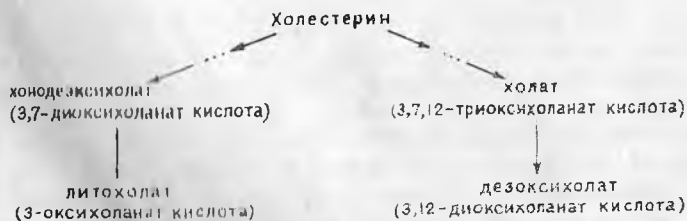
Ҳужайралар билан липопротеинлар ўртасида холестерин билан алмашиниб бориш механизми турли органлар ҳужайраларидаги холестерин гомотазини сақлаб туради: ЗЮЛ ёрдамида ҳужайраларда ортқча холестерин тўпланиб қолишига йўл қўйилмайди, ЗПЛ эса холестеринга эҳтиёж ортган маҳалда (масалан, ҳужайраларнинг ўсиши ва бўлиниши пайтида, унда янги мембраналар юзага келишига холестерин сарфланиб туради) ҳужайраларни холестерин билан таъминлаб боради.

ЎТ ҚИСЛОТАЛАРИ БИОСИНТЕЗИ

Жигарда холестериннинг бир қисми ўт кислоталарига айланади. Ўт кислоталарини холанат кислота унумлари деб қараш мумкин:



Холанат кислота ўз ҳолича организмда ҳосил бўлмайди. Гепатоцитларда холестериндан тўғридан-тўғри хенодесоксихолат ва холанат кислоталар — бирламчи ўт кислоталари ҳосил бўлади:



Буларнинг ҳосил бўлиши гидроксилазалар иштирокида гидроксил группаларининг қўшиш реакцияларини ва холестерин ён занжирининг қисман оксидланиш реакцияларини ўз ичига олади.

Ўт ичакка ажралиб чиққанидан кейин ичак флораси ферментлари таъсири билан бирламчи ўт кислоталаридан литохолат ва дезоксихолат кислоталар, яъни иккиламчи ўт кислоталари ҳосил бўлади. Булар ичакдан сўрилиб, қопқа вена қони билан жигарга боради, кейин эса ўтга тушади. Ичак микроорганизмлари 20 га яқин ҳар хил иккиламчи ўт кислоталари ҳосил қилишини айтиб ўтиш керак, лекин сезиларли миқдорларда фақат дезоксихолат кислота билан камроқ даражада литохолат кислота сўрилади; қолганлари ахлат билан бирга чиқариб ташланади.

Ўтда асосан конъюгацияланган, яъни глицин ёки таурин билан бириккан ўт кислоталари бўлади. Глицин ёки таурин қолдигига эга ён занжир гидрофилл бўлади, шу билан бир вақтда молекуланинг иккинчи учи (циклик группалари) гидрофобдир. Ўт кислоталарининг амфифил табиати уларнинг юза актив хоссаларини ва ёғларнинг ҳазм бўлишида иштирок этишини белгилаб беради.

Ўтдаги ўт кислоталари концентрацияси тахминан 1 фоизга тенг; ўтда фосфолипидлар (асосан фосфатидилхолинлар, 0,5%), холестерин (0,5%), ҳамда билирубин, оқсиллар, минерал тузлар ҳам бўлади. Ўт концентрацияси ўзгариб туришини айтиб ўтиш керак: ўт пуфагида сув сўрилиб кетиши туфайли ўт қуюқ тортиб бориши, яъни концентрланиши мумкин. Ўт айрим таркибий қисмларининг nisбий концентрациялари ҳам ўзгариб туради.

Ўт кислоталари, холестерин ва фосфатидилхолинлар ўт пуфагида аралаш мицеллалар ҳосил қилади. Ичакда ёғларни эмульсия ҳолига келтириш ва ёғлар ҳазм бўлганида юзага келадиган маҳсулотларнинг сўрилишида ёлғиз ўт кислоталарининг ўзигина иштирок этмасдан, балки аслида ана шу мицеллалар, яъни уларнинг ҳамма таркибий қисмлари иштирок этади.

ЎТ КИСЛОТАЛАРИ ВА ХОЛЕСТЕРИННИНГ ЭНТЕРОГЕПАТИК ИУЛДА АЙЛАНИБ ЮРИШИ ВА ТАШҚАРИГА ЧИҚАРИЛИШИ

Ўт кислоталарининг асосий қисми (90—95 фоизи) ичак бўшлиғидан ҳужайраларга сўрилиб, қопқа вена қони билан ичакка боради ва ўт ҳосил бўлишида яна ишлатилади. Шунинг натижасида ичак микроорганизмлари иштироки билан юзага келадиган иккиламчи ўт кислоталари ўтнинг тенг ҳуқуқли функционал таркибий қисмлари бўлиб қолади. Энтерогепатик даврани ўт кислоталари бир кеча-кундузда 5—10 марта айланиб чиқади.

Ўт кислоталарининг кичик бир қисми — суткасига 0,5 г га яқин қисми—ахлат билан бирга чиқариб турилади. Ана шу сарфийат ўрнини жигарда худди шунча миқдорда янги ўт кислоталари синтеzlаниши қоплаб боради; ўт кислоталарининг фопди тахминан 10 кун ичида тўла-тўқис янгиланади.

Холестерин ҳам ичакдан тўла сўрилмайди ва қисман ахлат билан, асосан ўт кислоталари аралашган мицеллалар тарки-

бида чиқариб турилади. Катта ёшли одам организмида ҳар кеча-кундузда тахминан 1,3 г холестерин янгилашиб туради (тўқималарда; ичак бўшлиғидаги алмашинуви бу ўринда ҳисобга олинган эмас). Бу тўқималарда 1,3 г янги холестерин молекуласи пайдо бўлади ва улардан худди шунча холестерин молекулалари чиқариб ташланади деган гап. Холестерин фонди икки йўл билан: тўқималарда холестерин синтезланиши (суткасига 1 г атрофида) ва ичакдан ўтиб туриши йўли билан (суткасига 0,3 г атрофида) тўлиб боради. Холестериннинг тўқималардан чиқиб кетиши ҳам икки йўл билан: унинг жигарда ўт кислоталарига оксидланиб, кейин ахлат билан ўт кислоталари чиқариб ташланиши (суткасига тахминан 0,5 г) ва ўзгармаган холестеринни (яна ахлат билан бирга) чиқариб туриш йўли билан боради.

Ичакда овқатдан ўтадиган холестерин ва ўт билан тушадиган холестерин бўлади. Одам овқат билан бир кеча-кундузда 0,5 г атрофида холестерин олиб туради; бундан уч-тўрт барабар кўп холестеринни ўт (сафро) етказиб беради. Холестерин асосан ингичка ичакнинг пастки бўлимларида сўрилади. Холестериннинг ҳаммаси сўрилмасдан, атиги 30 фоизга сўрилишини айтиб ўтиш муҳим. Турғун ҳолатда овқат билан ичакка тушадиган холестерин ва тўқималарда синтезланадиган холестериннинг йиғинди миқдори ташқарига чиқариб ташланадиган холестерин билан ўт кислоталарининг йиғинди миқдорига тенгдир:

$$\text{Холестерин}_{\text{овқ.}} + \text{Холестерин}_{\text{синт.}} = \text{Холестерин}_{\text{эскр.}} + \text{Ўт кислот}_{\text{эскр.}}$$

Холестерин ва ўт кислоталарини чиқариб ташлаш организм учун ортиқча холестериндан халос бўлишнинг асосий йўлидир. Овқатда холестерин мутлақо бўлмаса тўқималарда у энг катта тезлик билан синтезланади (суткасига 1 г атрофида) ва шу холестериннинг ҳаммаси қисман ўзгармаган ҳолда, қисман эса ўт кислоталарига айланганидан кейин чиқариб ташланади (тахминан тенг қисмдан). Овқат билан нечоғлиқ кўп холестерин тушиб турадиган бўлса, тўқималарда холестерин шу қадар камроқ синтезланади (МГ-КоА-редуктаза билан идора этилиши туфайли) ва ташқарига чиқариб ташланадиган холестериннинг шунча кўпроқ улушини овқат холестерини ташкил этади. Ўт кислоталарига келганда уларнинг синтези билан экскрецияси холестериннинг овқат билан бирга кириб туришига кам боғлиқ бўлади.

Мана шу механизмлар организмдаги холестерин концентрациясининг доим ўзгармас бир даражада сақланиб боришини таъминлаб беради. Бир томондан овқат билан холестерин тушиб туриши ва организмдаги синтези ўртасидаги мувозанат, иккинчи томондан ўт кислоталари ҳамда холестериннинг чиқариб ташланиши ўртасидаги мувозанат бузиладиган бўлса, у ҳолда тўқима ҳамда қондаги холестерин концентрацияси ўзгариб қолади. Бунинг энг жиддий оқибатлари қондаги холестерин концентрациясининг кўтариллишига (*гиперхолестеринемия*) боғлиқдир: бунда атеросклероз ва ўт-тош касалликлари билан оғриб қолиш эҳтимоли ортади.

УТ-ТОШ ҚАСАЛЛИГИ

Ут-тош касаллигида ўт таркибий қисмлари чўкиб тушиб, кристалланиб қолиши натижасида ўт пуфаги ёки ўт йўлларида тошлар ҳосил бўлади. Ут тошларининг асосий қисми одатда холестеринга ва гемнинг парчаланиш маҳсулоти бўлмиш билирубинга тўғри келади. Ут тошларининг икки типни тафовут қилинади: таркибида 70 фоиздан кўра кўпроқ холестерин бўладиган асосан холестерин тошлари ва асосан билирубин тошлари. Холестерин тошлари кўпроқ, барча беморларнинг тахминан 2/3 қисмида учрайди. Ушбу бўлимда биз холестерин тошларининг пайдо бўлишини кўздан кечириб ўтамиз.

Холестерин ўтда учта фазада мавжуд бўлиши мумкин. Шу фазаларнинг бири таркибида холестерин, ўт кислоталари ва фосфатидилхолин бўладиган *аралаш мицеллалардир*. Иккинчи фазаси ўтдаги сув билан ўралиб турадиган, мицеллалардан ташқарида бўладиган *суюқ кристаллик холестерин*. Учинчи фазаси *қаттиқ кристаллик холестерин*, чўкма. Суюқ кристаллик фазаси турғун бўлмайди: холестерин ундан ё мицеллаларга ёки чўкмага ўтиб кетишга ҳаракат қилади. Ут кислоталари синтези (ёки экскрецияси) камайиши ёхуд холестерин синтезининг кучайиши холестериннинг нисбатан олганда ортиқча бўлиб қолишига, мавжуд мицеллалар ўт холестеринининг ҳаммасини ўзига жо қила олмайдиган ҳолатга олиб келиши мумкин, бунда ўт холестерин билан тўйиниб қолади. Қаттиқ кристаллик фазаси, яъни холестеринли тошлар худди ана шундай шароитларда ҳосил бўлади. Утнинг димлашиб қолиши, ўт пуфаги ва йўллариининг яллиғланиш касалликлари холестерин чўкиб тушишига қулайлик туғдиради.

Оқсил конгломератлари ёки кўчиб тушган эпителий хужайралари кристалланиш маркази бўлиб хизмат қилади, холестерин шуларнинг устига қават-қават бўлиб чўкиб тушаверади. Тошлар кўпинча навбатлашиб борадиган холестерин ва билирубин қаватларидан иборат бўлади. Тошлар якка ёки бир талай, йирик (товуқ тухумидек келадиган) ёки майда (қум) бўлиши мумкин. Тошлар ўт пуфаги ва йўллариининг тортишиб-қисқариб туришига, яъни спазмига сабаб бўлади, бу беморга оғриқ хуружлари бўлиб сезилади. Тошлар ўт йўлидан ўт оқиб ўтишини қийинлаштиради, баъзида эса бутунлай тўхтатиб қўядики, бу тошларнинг янада тезроқ ўсиб, катталаниб боришига олиб келади.

Ут-тош касаллигига даво қилишнинг асосий усули ҳозир ҳам тошларни хирургик йўл билан олиб ташлаш деб ҳисобланади. Бироқ эндиликда давонинг бошқа усулини — *хенодезоксихолат* кислота юбориш усулини қўлланишга киришилди: холестериннинг эрувчанлиги ҳаммадан кўра кўпроқ даражада шу ўт кислотасига боғлиқдир; бундан ташқари, хенодезоксихолат кислота ГМГ-КоА-редуктазани ингибириб қўяди. Қунига 1 г хенодезоксихолат кислота ичиб турилганида холестерин синтези икки баравар суспенди, унинг ўтдаги концентрацияси камаяди; ўт кислоталари концентрацияси препарат юборилганлиги туфайли организмнинг ўз ўт кислоталари кўнайиб қолиши натижасида, аксинча, ортади.

Бундай шароитларда холестерин чўкиб тушиши тўхташи билан бир қаторда мавжуд тошларнинг эриб кетиши ҳам мумкин бўлиб қолади; катталиги нўхатдек келадиган тошлар тахминан ярим йил давомида эриб кетади. Равшанки, тошлар асосан холестериндан иборат бўлса, ана шу ҳолдагина давонинг бундай усулини қўлланиш мумкин; билирубиннинг эрувчанлиги ўт кислоталарига унча боғлиқ эмас.

ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯЛАР

Липопротеинлар қонда ҳамиша бўлади-ю, лекин овқатланиш маромига қараб концентрацияси ўзгариб туради. Овқат ейилганидан кейин липопротеинлар концентрацияси ортиб, 4—5 соатдан сўнг энг юқори даражага етади, кейин эса яна пасайиб боради. Соғлом одамларда овқатдан 10—12 соат кейин бўладиган липопротеинлар миқдори нормал миқдор деб ҳисобланади (постабсорбтив ҳолат; анализ учун қон эрталаб нонуштадан аввал олинади). Ана шундай ҳолатда соғлом одамлар қонида хиломикронлар бўлмайди ва фақат ЗЖПЛ (барча липопротеинларнинг 15 фоизга яқини), ЗПЛ (60%) ва ЗЮЛ (25%) топилади.

Қон плазмасидаги барча холестерин ва барча ёғлар амалда липопротеинларда бўлади. Нормада қондаги холестерин миқдори 200 ± 50 мг/дл (эркин ва этирификацияланган холестериннинг жами); ёғлар миқдори 100 ± 90 мл/дл га тенг. Қондаги липопротеинлар миқдори кўпайиб кетганида (гиперлиппротеинемия пайтида) холестерин билан ёғлар миқдори ҳам бир йўла кўпаяди. Холестерин концентрацияси кўпроқ ЗПЛ ва ЗЮЛ концентрациясига, ёғлар концентрацияси эса хиломикронлар ёки ЗЖПЛ концентрациясига боғлиқдир. Шу муносабат билан гиперлиппротеинемиянинг учта формаси тафовут қилинади:

1) гиперхолестеринемия (ЗПЛ ёки ЗЮЛ концентрацияси ортаган бўлади);

2) гипертриацилглицеринемия (хиломикронлар ёки ЗЖПЛ концентрацияси кучайган);

3) аралаш формаси.

Гиперлиппротеинемиялар алмашинувнинг жуда кенг тарқалган ўзгаришларидир: улар тахминан ҳар ўн кишинининг биттасида топилаверади. Гиперлиппротеинемияларнинг асосий хавфи шунга боғлиқки, бунда атеросклероз бошланиш эҳтимоли ортади.

Келиб чиқиш механизмига қараб гиперлиппротеинемиялар ирсий (бирламчи) ва турмушда орттирилган (иккиламчи) хилларга бўлинади.

Ирсий гиперлиппротеинемияга *гиперхиломикронемия* мисол бўлиши мумкин. Бу касалликда липопротеинлипаза туғилишдан нуқсонли — активлиги соғлом одамлардагига қараганда бир неча марта пасайиб кетган бўлади. Шунинг натижасида қондаги хиломикронлар миқдори, демакки, ёғлар миқдори ҳам кескин кўпайиб кетади: қондаги ёғлар концентрацияси нормадагига қараганда 10—40 баравар кўп (сутдаги билан тахминан бир хил) бўлиб қолади. Шу билан бир вақтда холестерин миқдори нормадан сал ортиқча бўлиб чиқади, холос. Бундай касалларнинг қони баъзан

қаймоқ қўшилган қизилчали карим шўрва рангига ўхшаб туради: қон центрифугадан ўтказилганида юзаси «қаймоқ боғлаб туради» — хиломикронлар қатлами ҳосил бўлади. Гиперхиломикронемиянинг кўп учрайдиган асорати панкреатитдир, панкреатит шу касалликда бўладиган ўлим ҳолларининг асосий сабаби ҳисобланади. Овқат билан ёғлар истеъмол кескин чеклаб қўйиладиган (суткасига 25 г дан кам ёғ истеъмол қилинадиган) бўлса, гиперхиломикронемия ва бошқа касаллик аломатлари йўқолиб кетади ёки камроқ ифодаланган бўлиб қолади. Гиперхиломикронемия қиёсан кам учрайди.

Иккинчи мисол оилавий *гиперхолестеринемия* ёки *β-липопротеинемиядир*. Бу формаси анча кўпроқ — ҳар ўн кишига тахминан биттадан учраб туради. β-Липопротеинемиядаги ирсий нуқсон ҳужайраларга ЗПЛ ютилишининг издан чиқиши, демак, ЗПЛ катаболизми тезлигининг пасайишидан иборат. Шунинг натижасида қонда ЗПЛ концентрацияси ортиб кетади, шунингдек холестерин концентрацияси ҳам ортади, чунки холестерин ЗПЛ да кўп бўлади. Шу муносабат билан β-липопротеинемия учун тўқималарда, жумладан, терида, артериялар деворида холестерин тўпланиб қолиши характерлидир (бадан терисида холестерин тўпланишига ксантомалар дейилади). Юрак артерияларида холестерин тўпланиб қолиши юрак ишемия касаллиги билан миокард инфарктининг кўп учраб туришига сабаб бўлади, бундай касалларда миокард инфаркти жуда ёшлик чоғда, ҳаттоки 10 яшарлик пайтда ҳам бўлиши мумкин.

Иккиламчи гиперлипопротеинемиялар қандли диабет, некрозлар, гепатитлар, хроник алкоголизм сингари хроник касалликлар пайтида учрайдиган одатдаги ҳодисадир.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Гиперлипопротеинемия ва шу ҳолат билан бирга давом этиб бораётган гиперхолестеринемия атеросклероз билан касалланиш хавфини оширади. Қондаги ЗПЛ ва ЗЮЛ концентрациялари нисбати нечоғлиқ юқори бўлса, шу касалликка учраш эҳтимоли шунча кўп бўлади. ЗПЛ ҳужайраларни холестерин билан таъминлаб туришини, ЗЮЛ эса улардан ортиқча холестеринни чиқариб юборишини эслатиб ўтамиз.

Биохимиявий жиҳатдан олганда атеросклерознинг асосий ифодаси артериялар деворларида холестерин тўпланиб, ўтириб қолишидир. 1913 йилда Н. Аничков қўёнлар овқатида холестериннинг кўп бўлиши уларда гиперхолестеринемия билан атеросклероз бошланишига олиб келишини аниқлади. Аничков атеросклероз гиперхолестеринемия ҳамда қондан артериялар деворига холестерин сингиб ўтиши натижасидир, деган назарияни таърифлаб берди. Атеросклероз патогенезига замонавий қарашлар ҳам ана шу назарияга асосланган.

Атеросклеротик ўзгаришлар артериялар ички юзасида яшиқ доғларни ва йўллари пайдо бўлишиндан бошланади. Бундай доғлар ва йўللар аортада дастлаб одамнинг болалик чоғида, тахминан уч ёшидан бошлаб пайдо бўлади. Вақт ўтиши билан улар

нинг сони кўпайиб боради; улар томирлар ўзанининг бошқа жойларида — юракнинг тож томирларида (15—20 яшарлик пайтга келиб), оёқ артерияларида ҳам пайдо бўлади. Сўнгра шу доғлар ва йўллар ўрнида қалинлашмалар юзага келади, атеросклеротик пилакчалар деб шуларни айтилади. Ана шундай пилакчани кесиб кўрилса, бутунлай деярли холестерин эфирларидан иборат бўладиган бўтқанамо сариқ модда ситилиб чиқади. Пилакчалар яра бўлиб кетиши мумкин, бундай яраларда бириктирувчи тўқима юзага келиб (чандиқ пайдо бўлади), унга кальций тузлари ўтириб боради, томирларнинг деворлари шакли айнаб, қаттиқ бўлиб қолади, томирлар ҳаракатчанлиги бузилади, йўли торайиб битиб ҳам кетади.

Атеросклерознинг энг хавфли ва кўп учраб турадиган асорати юрак ишемиа касаллиги, миокард инфаркти, инсульт, облитерацияловчи эндартериит ва буйракка алоқадор гипертония формаларининг бири, — оёқлар гангренадир.

Гиперхолестеринемия артерияларга холестерин тўпланиб, ўтириб қолишининг асосий сабабидир. Лекин томирларда юзага келадиган бирламчи шикастлар ҳам муҳим аҳамиятга эга. Эндотелийда гипертония, яллиғланиш процесслари, қон ивнининг издан чиқиши натижасида, заҳарли моддалар (масалан, никотин) таъсир қилган пайтда шикастлар пайдо бўлиши мумкин. Ана шундай шикастлар пайдо бўлиши натижасида томир девори ўтказувчанлигининг барбери ишдан чиқади, жумладан, эндотелиал ҳужайралар орасидаги камгаклар катталашиб қолганида шундай бўлади. Артериялар эндотелийси юзасига ўтириб қоладиган холестерин ҳам (доғлар ва йўллар босқичи), афтидан, худди шундай таъсир кўрсатади.

Эндотелий шикастланган соҳада артерия деворига қон таркибий қисмлари, жумладан, липопротеинлар ўтади. Оралиқ модда учун ёт бўлган ана шу материал макрофагларга ва фагоцитловчи бошқа ҳужайраларга ютилади. Бундан ташқари, у томирлар силлиқ мускул ҳужайраларининг ўзига хос реакция кўрсатишига сабаб бўлади: мускул ҳужайралари кўпайишга бошлаб, улар ҳам липопротеинларни (қоннинг бошқа таркибий қисмлари билан бир қаторда) фагоцитлашга киришади. Фагоцитланган липопротеинларнинг холестериндан ташқари ҳамма моддалари ҳужайраларда лизосомалар ферментлари таъсирида парчаланиб кетади: бу ҳужайраларда этерификацияни айтмаганда, холестериннинг қандайдир бирор тарзда ўзгаришига олиб келадиган ферментлар йўқ. Шунинг учун холестерин ҳужайраларда кўп миқдорларда тўпланиб боради; цитоплазмадаги холестерин эфирлари томчилари ҳужайраларга гилати кўпиксимон кўриниш бериб туради. Пировард натижада ҳужайралар ҳалок бўлиб, холестерин ҳужайрааро бўшлиққа чиқиб қолади ва бириктирувчи тўқима билан ўралиб боради — атеросклеротик пилакча ҳосил бўлади.

Артериялардаги холестерин тўпланлари билан қон липопротеинлари ўртасида икки томонлама холестерин алмашилиб туради, лекин гиперхолестеринемияда артериялар деворига холестерин кўп ўтиб боради. Атеросклерознинг олдини олиш ва унга даво

қилиш методлари одатда гиперхолестеринемияни камайтириш йўли билан холестериннинг тескари томонга ўтиб боришини тезлаштиришга қаратилган бўлади. Бунинг учун таркибида холестерин кам бўладиган овқат буюрилади, холестерин экскрециясини кучайтирадиган ёки унинг синтезини сусайтириб қўядиган дорилар берилади, гемодиффузия методи билан тўғридан-тўғри қондан холестерин чиқариб ташланади ва ҳоказо.

Атеросклероз холестерин синтези, катаболизми ва уни чиқариб ташлаш, липопротеинлар ҳосил қилиш ва уларни етилтириб олиш, липопротеинларнинг ҳужайралар томонидан ушланиб қолиши, ҳужайралар ва липопротеинлар ўртасида таркибий қисмларни алмаштириб бориш, липопротеинлар катаболизмини ўз ичига олувчи жуда мураккаб биохимиявий системанинг бузилиши натижасидир. Ҳозир айтиб ўтилган ҳалқаларнинг ҳар бири ўз навбатида мураккаб молекуляр ҳодисалар занжиридан иборат бўлади. Бутун мана шу системани кўп жойларда идора этувчи махсус механизмлар назорат қилиб боради. Мана шу системанинг турли жойларида рўй берган айрим ўзгаришлар бир хилдаги натижага — гиперхолестеринемия ҳамда томирлар деворига холестерин ўтириб қолишига олиб келиши мумкинлигини тасаввур қилиш қийин эмас. Атеросклероз касаллиги кўп тарқалганлигининг молекуляр асоси шикастловчи омиллар таъсир кўрсата оладиган нишонлар сонининг кўпчилигига алоқадор бўлса, ажаб эмас.

Атеросклероз пайдо бўлишининг молекуляр механизмлари ҳусусида шу ўринда келтириб ўтилган манзарани узил-кесил деб ҳисоблаб бўлмайди. Кейинги биохимиявий текширишлар атеросклероз тўғрисидаги замонавий тушунишчага, муҳими эса, унинг олдин олдин ва даво қилиш усулларига каттагина ўзгартиришлар киритиши мумкин. Бундай текширишларнинг жуда зарур, долзарб эканлиги шундан аёнки, атеросклероз ҳеч истисносиз барча кишиларда ҳар хил даражада топилади, унинг асоратлари эса, ўлим сабаблари орасида дастлабки ўринларнинг бирини эгаллайди.

МУРАККАБ ЛИПИДЛАР АЛМАШИНУВИ

Энергетик материал тарқасида фойдаланиладиган ёғлар ва ёғ кислоталари (оддий липидлар) дан фарқ қилиб, мураккаб липидлар пластик функциялари бажариб боради ва асосан биологик мембраналарнинг структура таркибий қисмлари сифатида иштирок этади. Мураккаб липидларнинг барчасида ёғ кислоталари қолдиги бўлади. Спиртли қисми глицерин, сфингозин, инозитдан иборат бўлиши мумкин.

Мураккаб липидлар жумласига кирадиган бирикмаларнинг асосий гуруҳларни қуйида келтириб ўтилган.

I. Фосфолипидлар.

1. Глицерофосфолипидлар: фосфатидилхолинлар (лецитинлар), фосфатидилэтанолламинлар (кефалинлар), фосфатидилсеринлар, фосфатидилглицеринлар, фосфатидилинозитлар.

2. Сфингофосфолипидлар (сфингомиелинлар).

II. Гликолилипидлар (гликофосфолипидлар, гликозилцерамидлар).

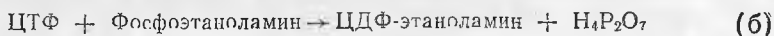
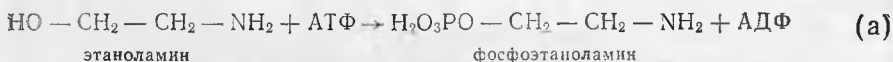
1. Цереброзидлар (углеводли қисмида сиал кислоталар бўлмайди).

2. Ганглиозидлар (сиалогликофинголипидлар).

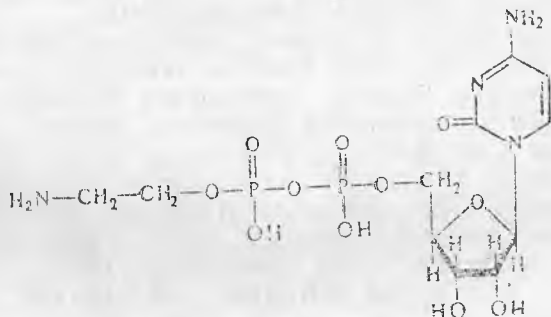
Гликолипидларнинг алмашинуви ва функциялари VII ва IX бобларда тасвирланган; мембраналар таркибига кирадиган фосфолипидларнинг тузилиши ва функциялари VII бобда баён этилган. Ушбу бўлимда биз фосфолипидларнинг ҳосил бўлиш йўллари устида тўхталиб ўтамиз.

Фосфолипидларнинг асосий группасини глицерофосфолипидлар ташкил этади. Глицерофосфолипидлар синтези, худди триацилглицеринлар синтези каби, фосфатид кислота босқичидан ўтади.

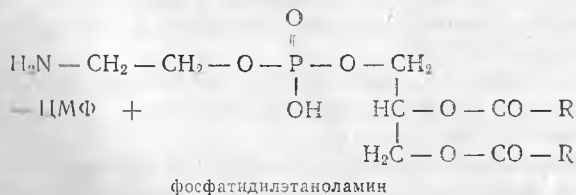
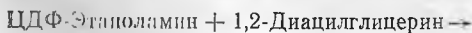
Фосфатидилэтанолламинлар, фосфатидилхолинлар ва фосфатидилсеринлар синтези. Фосфатидилэтанолламинларнинг бевосита ўтмишдошлари бўлиб диацилглицерин ва ЦДФ-этанолламин деган бирикма этанолламиннинг фосфорилланиши (а) ва фосфоэтанолламиннинг ЦТФ билан ўзаро таъсир қилиши (б) йўлида ҳосил бўлади:



ЦДФ-Этанолламиннинг тузилиши куйидагича:

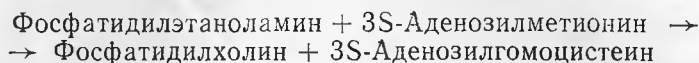


Фосфоэтанолламин қолдиғи кейин ЦДФ-этанолламиндан 1,2-диацилглицериннинг глицерин қолдиғига олиб ўтилади:



Этанолламин ўрнига холин $\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ дан фойдаланиладиган худди шундай реакциялар тартиби фосфатидилхолин ҳосил бўлишига олиб келади (фосфатидилхолин форму-

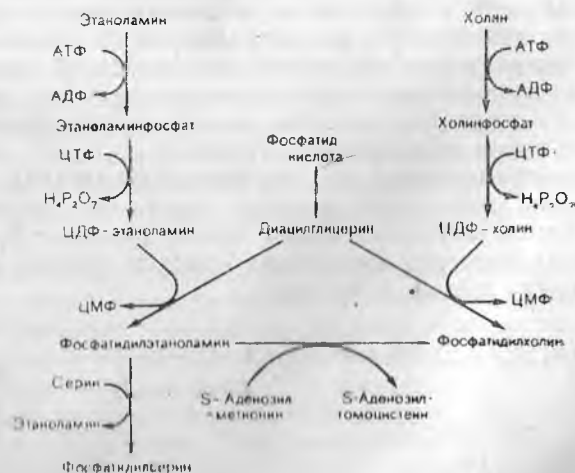
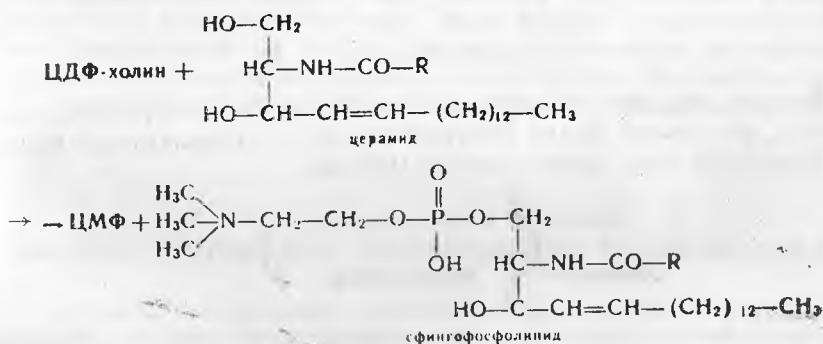
ласи VII бобда келтирилган). Бундан ташқари, фосфатидилхолин фосфатидилэтаноламиннинг S-аденозилметионин метил группаларидан фойдаланиб туриб метилланиши йўли билан ҳосил бўлиши мумкин (XI бобга қаралсин):



Фосфатидилсерин фосфатидилэтаноламин билан сериннинг алмашинув реакциясида ҳосил бўлади:

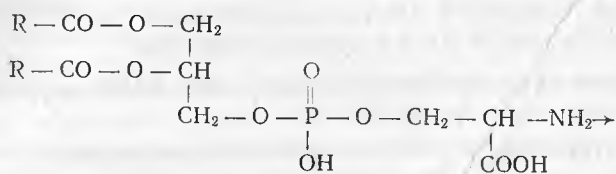


116-расмда фосфатидилэтаноламинлар, фосфатидилхолинлар ва фосфатидилсеринлар синтезининг умумий схемаси келтирилган. Сфингофосфолипидлар ҳам худди шу тариқа синтезланади, лекин диацилглицерин ўрнига церамид (N-ацилсфингозин) дан фойдаланилади:

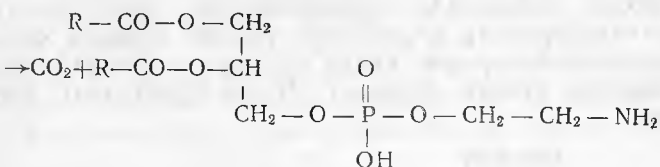


116-расм. Фосфатидилэтаноламинлар, фосфатидилхолинлар ва фосфатидилсеринлар синтезининг схемаси.

Мана шу бирикмаларнинг ҳосил бўлиши учун этаноламин билан холин манбалари туғрисидаги масала тўла-тўқис аниқ бўлмасдан қолиб келмоқда. Эҳтимол тутилган изоҳларнинг бири ҳужайраларда фосфатидилсеринни декарбоксиллайдиган фермент бўлади, деган фикрга боғлиқ.

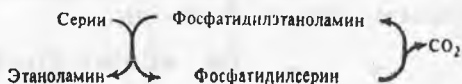


фосфатидилсерин



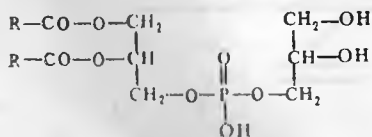
фосфатидилэтанолламин

Ана шу реакция фосфатидилэтанолламин билан сериннинг алмашинув реакцияси билан биргаликда серин этаноламинга айланиб қоладиган цикл ҳосил қилиши мумкин:

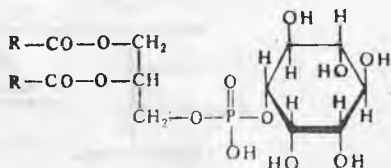


Этанолламиндан кейин юқорида тасвирлаб ўтилган йўл бўйича янги фосфатидилэтанолламин молекулалари синтези учун фойдаланилади (112-расмга қаралсин), трансметилланиш реакциясида эса фосфатидилэтанолламин фосфатидилхолинга айланади. Бироқ этаноламин билан холиннинг асосий манбаи бўлиб, овқат, айниқса, ҳайвон маҳсулотларидан иборат овқат хизмат қилса ажаб эмас, чунки бу моддалар ҳужайра мембраналари фосфолипидлари таркибида хийла миқдорларда бўлади.

Фосфатидилглицеринлар ва фосфатидилинозитлар. Бу бирикмалар тузилиши жиҳатидан юқорида тасвирлаб ўтилган фосфолипидларга ўхшаб кетади-ю, лекин азотли группаси ўрнига уларнинг таркибида глицерин ёки инозит қолдиғи бўлади: инозит қолдиғи олти атомли циклик спиртдир:

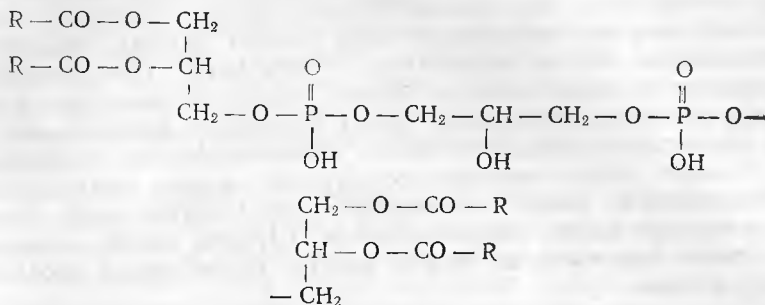


фосфатидилглицерин



фосфатидилинозит

Митохондрияларнинг ички мембранасида талайгина миқдорда (барча фосфолипидларга нисбатан 20 фоизгача) дифосфатидил-глицеринлар ёки кардиолипинлар бўлади. Бу бирикмалар қуйидагича тузилишга эгадир:



Кардиолипиннинг барча эфир боғлари гидролизида 4 моль ёғ кислота, 3 моль глицерин ва 2 моль фосфат кислота юзага келади. Кардиолипинлар иккита фосфатидилглицерин молекулаларининг ўзаро таъсири натижасида ҳосил бўлади. Фосфатидилинозитлар мембраналарда ҳам бору, лекин камроқ миқдорларда бўлади.

VI боб

АМИНОҚИСЛОТАЛАР АЛМАШИНУВИ ВА ФУНКЦИЯЛАРИ

Аминокислоталарнинг организм учун аҳамияти ҳаммадан илгари шу билан белгиланадики, улардан оқсиллар ва пептидлар/синтези учун фойдаланилади. Бундан ташқари аминокислоталардан талайгина миқдорда табиатан пептид бўлмаган моддалар юзага келади, улар махсус функцияларни бажаради. Холин, таурин, аминлар, гем, тироксин ва бошқа кўпгина моддалар ана шулар жумласига киради. Аминокислоталар катаболизми АТФ синтези учун энергия манбаи бўлиб хизмат қилиши мумкин. Одам одатдагича овқатланиб борганида аминокислоталарнинг энергетик роли катта бўлмайди, бироқ киши асосан оқсиллар билан овқатланганида, шунингдек очлик маҳалида анча сезиларли бўлиши мумкин.

Организм эркин аминокислоталарининг фонди тахминан 30 г ни ташкил этади. Қондаги аминокислоталар миқдори 35—65 мг/дл га тенг. Организм аминокислоталарининг жуда кўпчилик қисми оқсиллар таркибига киради: катта ёшли одам организмда 15 кг атрофида оқсиллар бўлади.

Организм эркин аминокислоталарининг манбалари бўлиб овқат оқсиллари, организм ўз тўқималарининг оқсиллари, шунингдек углеводлардан синтезланадиган аминокислоталар хизмат қилади.

Одам организмида 400 г чамаси оқсил кун сайин аминокислоталарга парчаланиб туради. Бироқ кун сайин худди шунча оқсиллар синтезланади ҳам. Модомики шундай экан, аминокислоталар катаболизмида ёки табиатан аминокислота бўлмаган моддалар синтези учун аминокислоталардан фойдаланилганда бадар сарфланиб кетувчи аминокислоталар ўрнини тўқима оқсиллари тўлдиролмайди. Худди шунингдек, углеводлар ҳам аминокислоталарнинг биринчи манбаи бўлиб хизмат қилолмайди, чунки улардан аминокислоталарнинг фақат углеродли қисми ҳосил бўлади, аминокислоталарни эса бошқа аминокислоталар етказиб беради. Бунинг устига аминокислоталарнинг деярли ярми алиштириб бўлмайдиган овқат омилларидир, одам организмида буларнинг углеродли қисми синтезланмайди. Шундай қилиб, аминокислоталарнинг бирламчи ва асосий манбаи бўлиб овқат оқсиллари хизмат қилади.

АЗОТ БАЛАНСИ

Аминокислоталар (оқсиллар таркибидаги ва эркин аминокислоталар) улушига организмдаги барча азотнинг 95 фоиздан кўра кўпроғи тўғри келади. Шу муносабат билан аминокислоталар ва оқсиллар алмашинувнинг умумий аҳволи тўғрисида *азот баланси*га, яъни овқат билан бирга тушиб турадиган азот миқдори билан организмдан чиқариб туриладиган (асосан мочевино таркибида) азот миқдори ўртасидаги фарққа қараб фикр юритса бўлади. Катта ёшли соғлом одамда овқат нормал бўлганида *азот мувозанати* қарор топади, яъни организмдан чиқариладиган азот миқдори унга тушадиган азот миқдорига тенг бўлиб туради. Организм ўсиб-униб борадиган даврда, шунингдек ҳолдан тойдирадиган касалликлардан соғайиб келинаётган пайтда организмга тушиб турадиганидан кўра камроқ азот чиқариб турилади,— *мусбат азот баланси* деб шунини айтилади. Одам қариганида, оч қолганида ва ҳолдан тойдирадиган касалликлар маҳалида азот тушганидан кўра кўпроқ чиқиб туради,— *бу манфий азот баланси*дир.

Мусбат азот балансида овқат аминокислоталарининг бир қисми оқсиллар ва хужайра структуралари таркибига кириб, организмда қолиб кетади; организмдаги умумий оқсиллар массаси ортиб боради. Манфий азот балансида умумий оқсиллар массаси, аксинча, камайиб боради (*катаболик ҳолатларда*).

Овқатдан ҳамма оқсилларни чиқариб ташлансаю, лекин овқатнинг бошқа таркибий қисмларини организм энергетик эҳтиёжларини таъминлаб берадиган миқдорларда тўла сақлаб қолинса, у пайтда азот баланси манфий бўлиб қолади. Ана шундай овқат билан тахминан бир ҳафта тирикчилик қилинганидан кейин организмдан чиқариб туриладиган азот миқдори бирдай бўлиб қолади ва суткасига тахминан 4 г гача боради. Бунча миқдор азот 25 г оқсилга (ёки аминокислоталарга) тўғри келади. Демак, оқсилга ёлчмасликда организм кун сайин ўз тўқималарининг тахминан 25 г оқсилларини сарфлаб боради. Овқатдан барча оқсилларни эмас, балки алиштириб бўлмайдиган аминокислоталар-

нинг ўзинигина ёки ҳатто алиштириб бўлмайдиган аминокислоталардан фақат биттасини чиқариб ташланганда ҳам, натижа амалда худди шундай бўлиб чиқаверади.

Тўла очлик маҳалида манфий азот баланси овқатдан фақат оқсиллар чиқариб ташланган пайтдагидан ҳам кўра каттароқ бўлади. Бу шунга боғлиқки, тўқима оқсиллари парчаланганида ҳосил бўладиган аминокислоталар тўла очлик пайтида организмнинг энергетик эҳтиёжларини таъминлаш учун ҳам сарф бўлиб боради.

Калорияларининг сони жиҳатидан етарли бўлган рационда азот мувозанатини сақлаш учун зарур оқсилларнинг энг кам миқдори 30—50 г ни ташкил этади. Аммо бу миқдор саломатлик ва иш қобилияти учун зарур оптимумни таъминлаб бермайди. Катта ёшли одам ўртача жисмоний нарузкада бир кеча-кундузда 100 г атрофида оқсиллар олиб туриши керак.

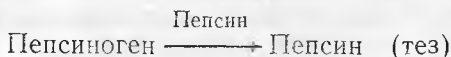
ОҚСИЛЛАННИНГ ҲАЗМ БЎЛИШИ

Меъда-ичак йўлида овқат оқсиллари протеолитик ҳазм ферментлари — пептидгидролазалар иштирокида аминокислоталарга парчаланadi. Пептид гидролазалар субстратга спецификлиги ҳар хил бўладиган бир группа ферментлардир: шу ферментлардан ҳар бири маълум аминокислоталардан ҳосил бўлган пептид боғларини кўпроқ (яъни энг катта тезлик билан) гидролизлайди. Барча ҳазм пептид гидролазаларининг биргалашиб таъсир ўтказиши натижасида овқат оқсиллари аминокислоталарга тўла парчаланadi. Шу йўл билан организм ўз оқсилларини синтезлаш учун мономерлар олади.

ОҚСИЛЛАРНИНГ ҲАЗМ БЎЛИШИ

Меъдада оқсиллар пепсин деган протеолитик фермент таъсирида ҳазм бўлиб боради; бу жараёнда меъда ширасининг хлорид кислотаси муҳим ролни ўйнайди. Хлорид кислота меъда безларининг кўшимча ҳужайраларида ҳосил бўлади ва меъда бўшлиғига ажралиб чиқади, меъда бўшлиғида унинг концентрацияси 0,16 М (тахминан 0,5%) га етади. Шунинг ҳисобига меъда ширасида рН қиммати наст, 1—2 атрофида бўлади.

Меъда безларининг асосий (пепсинли) ҳужайраларида пепсиннинг ўтмишдоши (проферменти) — пепсиноген деган оқсил ҳосил бўлади. Меъда ширасида пепсиногендан молекуласининг 42 та аминокислота қолдиғини (пепсиноген молекуласидаги барча аминокислоталар қолдиқлари сонининг 18 фоизини) ўз ичига оладиган N-учки қисми ажралиб чиқади. Молекула қисми ажралиб чиқиши ва қолган қисмининг конформацион тарзда қайта қурилиши натижасида актив марказ юзага келади — пепсин ферменти ҳосил бўлади. Пепсиногеннинг пепсинга айланиши хлорид кислотаси ёки пепсиннинг ўз таъсири билан, яъни аутокаталитик йўл билан бориши мумкин:



Хлорид кислота иштироки билан юзага чиқадиган реакция аста-секин, ҳолбуки, аутокаталитик жараён жуда тез ўтади. Шундай қилиб, хлорид кислота иштирокида ҳосил бўлган бироз миқдор пепсин меъда шираси ажралиб чиққанидан кейин кўп ўтмай пепсиноген қолган қисмининг тезгина пепсинга айланишига олиб келади.

Пепсин пептид занжирининг учларидан олисдаги пептид боғларини гидролизлайди; бундай пептид гидролазалар *эндопептидазалар* деб аталади. Шу муносабат билан пепсин таъсири натижасида меъдадаги оқсиллар полипептидларга парчаланаяди; эркин аминокислоталар амалда ҳосил бўлмайди. Пепсин рН 1—2,5 бўлганида ҳаммадан катта активлик кўрсатади.

Хлорид кислота пепсиногенни активлаштириб беришдан ташқари бошқа муҳим функцияларни ҳам адо этади. Меъда ширасининг кислотали муҳитида оқсилларнинг кўпчилиги денатурацияга учрайди, бу нарса уларнинг кейин пепсин таъсирида ҳазм бўлишини осонлаштиради. Юқори температурада пиширилган овқат (масалан, қайнатма гўшт) истеъмол қилинадиган бўлса, хлорид кислотанинг бу роли аҳамиятга эга бўлмайди, албатта. Бундан ташқари, кислотали меъда шираси, бактерицид таъсирга эга бўлиб, касал туғдирувчи бактерияларнинг ичакка ўтиши учун тўсқинлик қилиб боради.

Эмадиган ёш болаларнинг меъда ширасида сутни ивитадиган *реннин* ферменти бўлади: Ca^{2+} ионлари иштирокида реннин сутнинг эриган казеинларини эримайдиган шаклга айлаштиради, сутнинг ивиши аслида шунинг ўзидир. Маълумки, суюқликлар меъдада узоқ турмайди. Сутни ивитишнинг физиологик аҳамияти уни оқсиллари ҳазм бўладиган вақтгача меъдада ушлаб туришдан иборатдир. Катта ёшли одамлар меъдасида реннин бўлмайди; уларда сут кислотали муҳит билан пепсиннинг биргаликда таъсир қилиши натижасида ивиб қолади.

Меъда-ичак йўли, шунингдек бошқа системаларнинг кўпчилик касалликларида меъдада хлорид кислота ва пепсиноген ишланиб, чиқиши айнандай. Меъда шираси кислоталари ва пепсин миқдорининг ўзгаришлари пайваста бўлиб, бирга бориши шарт эмас. Кўпинча хлорид кислота миқдори кўпайиб кетади ёки камайиб қолади; иккинчи томондан, пепсин ишланиб чиқишининг бузилганлиги меъданинг анча оғир даражада зарарланганидан далolat беради; пепсин ишланиб чиқмайдиган бўлса, бу ҳолда хлорид кислота ҳам, одатда, ишланиб чиқмайдиган бўлади.

Меъдадаги хлорид кислота ва пепсин концентрациясини ўлчаб, текшириб кўришдан баъзи меъда касалликларини аниқлаб олиш учун фойдаланилади. Хлорид кислота ишланиб чиқишини текширишда аввал меъда суюқлиги зонд ёрдамида тортиб олинади,

ва фосфоенолпируватдир. Шу сабабдан ушбу бирикмаларга айланадиган аминокислоталар глюкоза синтези учун сарфланиши мумкин (аминокислоталардан бошланадиган глюконеогенез); бундай аминокислоталар *гликоген аминокислоталар* деб аталади. Аминокислоталар иштироки билан юзага чиқадиган глюконеогенез одам асосан оқсилли овқатлар билан овқатланганида, шунингдек, очлик маҳалида айниқса фаол боради. Сўнгги ҳолда, яъни очлик маҳалида тўқималарнинг ўзидаги оқсиллар аминокислоталаридан фойдаланилади. Лейцин билан лизин катаболизми пирузум кислота ҳосил бўладиган босқични ўз ичига олмайди; углеродли қисми тўғридан-тўғри ацетосирка билан ацетил-КоА га айланади, булардан углеводлар синтезланиши мумкин эмас: бундай аминокислоталар кетоген аминокислоталардир. Тирозин, фенилаланин, изолейцин ва триптофан бир вақтнинг ўзида ҳам гликоген, ҳам кетоген аминокислоталардир: булар молекулаларидаги углерод атомларининг бир қисми катаболизм маҳалида пируват ҳосил қилади, иккинчи қисми пируват босқичини четлаб ўтиб, ацетил-КоА га қўшилади.

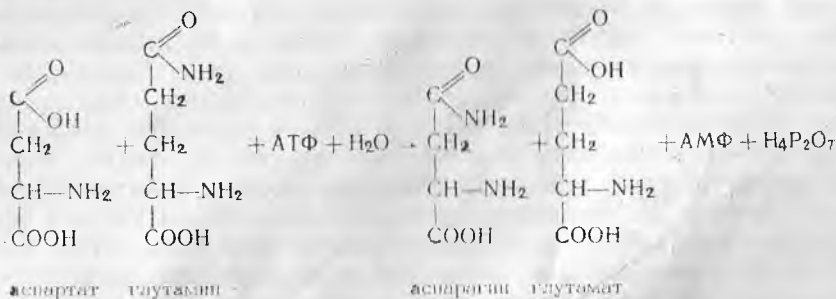
АМИНОКИСЛОТАЛАР СИНТЕЗИ 2

Алиштирса бўладиган аминокислоталардан ҳар бири организмда зарур миқдорларда синтезланиши мумкин. Бунда аминокислотанинг углеродли қисми глюкозадан ҳосил бўлади, аминокислотанинг эса трансаминланиши йўли билан бошқа аминокислоталардан чиқариб олинади.

Аланин, аспарат, глутамат тегишлича пируват, оксалоацетат ва α-кетоглутаратдан ҳосил бўлади. Глутамин глутаминсинтетаза таъсирида глутамат кислотадан ҳосил бўлади:

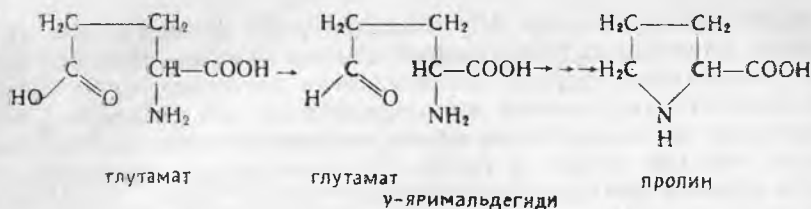


Аспарагин — аспарагинат кислотадан ҳамда амид группасининг донори бўлиб хизмат қилувчи глутаминдан синтезланади; бу реакцияни аспарагинсинтетаза катализлайди:



Пролин глутамат кислотадан ҳосил бўлади:





Гистидин (қисман алиштирса бўладиган аминокислота) АТФ билан рибозадан синтезланади: АТФнинг пурин қисми гистидиннинг имидазол цикли учун $-\text{N} = \text{CH} - \text{NH} -$ ни етказиб беради; молекуланинг қолган қисми рибоза ҳисобига ҳосил бўлади. Алиштирса бўладиган бошқа аминокислоталар синтези ушбу бобнинг кейинги бўлимларида тасвирланган.

Лизин билан треонинни ҳисобга олмаганда, алиштириб бўлмайдиган аминокислоталар трансаминланиш реакцияларида иштирок этади. Модомики шундай экан, тегишли α -кетокислоталар бўлганда организмда булар ҳам (лизин билан треониндан бошқалари) синтезлана олган бўлур эди. Аслида алиштириб бўлмайдиган аминокислоталарга мос келадиган α -кетокислоталарнинг ўзи алиштириб бўлмайдиган моддалар деб ҳисобланади. Бироқ инсон овқатида сезиларли бирор миқдорларда бундай кетокислоталар бўлмайди, шунга кўра овқатнинг алиштириб бўлмайдиган аминокислоталари уларнинг бирдан-бир манбаи бўлиб хизмат қилади. Бундан алиштириб бўлмайдиган аминокислоталарнинг трансаминланиши, алиштирса бўладиган аминокислоталардан фарқ қилиб, улар синтезининг эмас, балки фақат катаболизмнинг бир босқичи бўлиб хизмат қилади, деган хулоса келиб чиқади, алиштирса бўладиган аминокислоталар учун эса трансаминланиш катаболизмининг дастлабки босқичи ёки синтезининг охириги босқичи бўлиши мумкин.

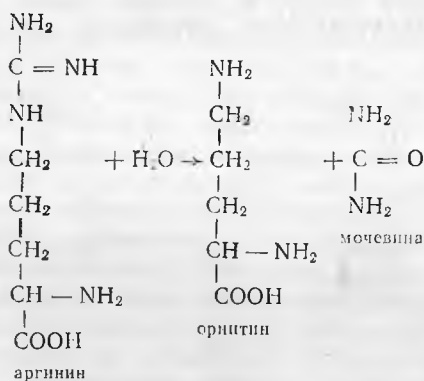
МОЧЕВИНА БИОСИНТЕЗИ

Мочевина, яъни сийдикчил организмдаги азот алмашинувининг асосий охириги маҳсулотидир: ташқарига чиқариб ташланадиган барча азотнинг 90 фоизга яқинини мочевина азоти ташкил этади. Ташқарига чиқариладиган мочевина миқдори овқат билан бирга кирадиган аминокислоталар (оқсиллар) миқдорига боғлиқдир. Суткалик рационда 80—100 г оқсил бўлса, у ҳолда бир кеча-кундузда 25—30 г мочевина ҳосил бўлади ва сийдик билан бирга ташқарига чиқариб турилади. Мочевина синтези жигарда бўлиб ўтади. Бу — Н. П. Павлов лабораториясида жигарни умумий қон оқимидан ажратиб қўйишга доир тажрибаларда аниқланган. Ана шундай шароитларда қон билан сийдикда мочевина концентрацияси пасайиб, аминокислоталар концентрацияси ортиши маълум бўлди. Мочевина ҳосил қилишда жигарнинг роли кейинчалик бош-

қа методлар билан ҳам тасдиқлаб берилди. Мочевина синтези ҳамда чиқариб ташланишининг издан чиқиши тўқималар билан қонда аммиак концентрацияси ортиб кетишига олиб келадигани, бу — ўз навбатида, моддалар алмашинуви ҳамда физиологик функцияларда бошқа бир қанча ўзгаришларни келтириб чиқаради.

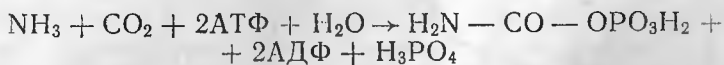
Мочевина анчагина оддий бир бирикма — карбонат кислотанинг тўла амиди $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$ дир. Бироқ жигарда бу модда синтези циклик жараёни ташкил этувчи бир қанча босқичлардан ўтади.

1903 йили немис биохимиги Коссель аргинин гидролизини катализлаб, орнитин билан мочевина ҳосил бўлишига олиб борадиган *аргиназа* деган ферментни кашф этди:

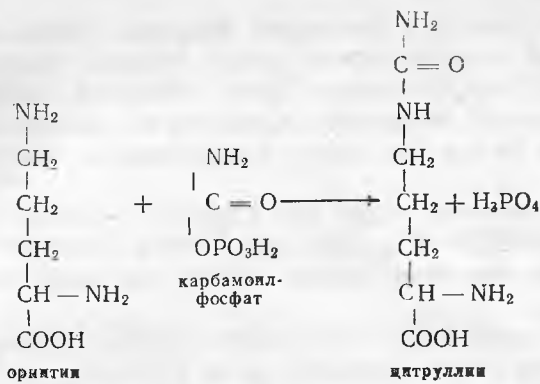


Уша вақтнинг ўзида бу реакция жигардаги мочевина синтезининг охириги босқичи бўлиши мумкин деб тахмин қилинган эди. Ушандан 30 йил ўтганидан кейин Кребс билан Гензелейт жигар кесмалари устидаги тажрибаларда инкубацион муҳитга орнитин қўшиладиган бўлса, мочевина синтези тезланишини аниқлашди. Шунга асосланиб туриб улар циклик жараён бўлади, бу жараёнда аргинин парчаланганида юзага келадиган орнитин кейин яна аргининга айланади деб тахмин қилишди (орнитин цикли, Кребс—Гензелейт цикли). Кейинги ўн йилликлар мобайнида бу циклни қолган реакциялари очиб берилди.

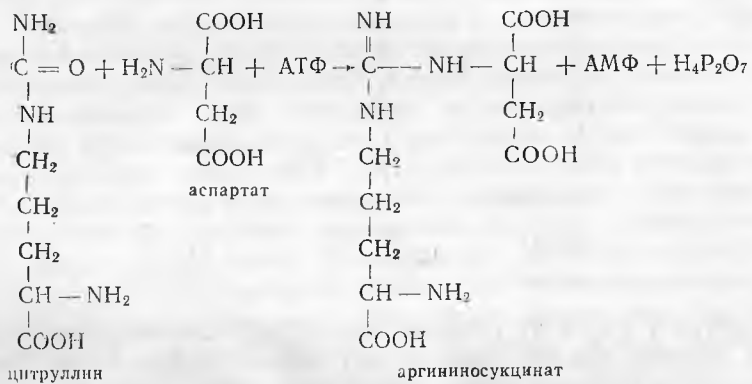
Мочевина азотининг иккита атомидан бири аммиакдан фойдаланиш ҳисобига унга қўшилади. Карбамоилфосфатсинтезага 1 таъсирида карбамоилфосфат ҳосил бўлади:



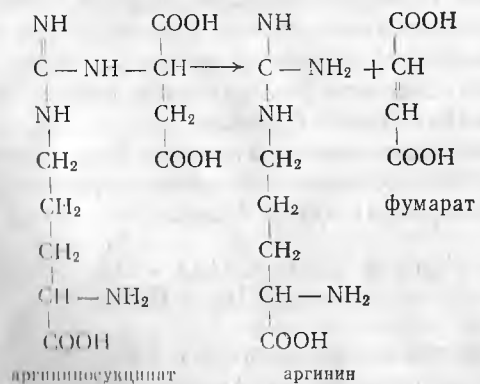
Карбамоил группа кейин орнитинга ўтиб, цитруллин ҳосил бўлади; бу реакцияни орнитин-карбамоилтрансфераза катализлайди:



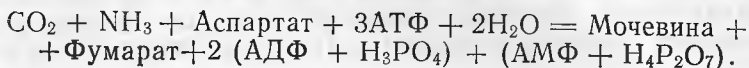
Сўнгра цитруллин аспарагин кислота билан реакцияга киришиб, аргининосукцинатсинтетаза таъсирида аргининокаҳрабо кислотатага айланади.



Аргининокаҳрабо кислота аргининосукциназа иштирокида аргинин билан фумарат кислотатага парчаланеди.

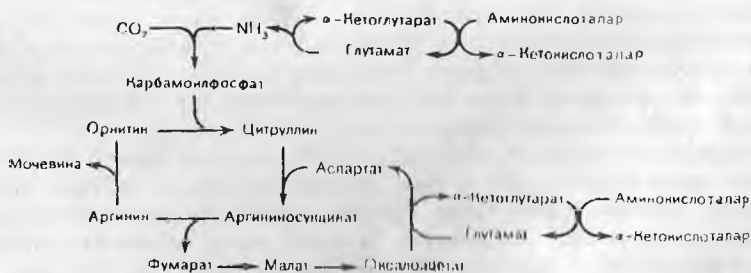


Сўнгра аргинин аргиназа билан гидролизланиб, мочевина ҳосил бўлади. Орнитин циклининг цитруллин ҳосил бўлиш босқичигача борадиган реакциялари митохондрияларда, кейинги босқичлари эса цитозолда бўлиб ўтади. Мочевина синтезининг йиғинди тенгламаси:



1 моль мочевина синтезланишига 3 моль АТФ сарфланади. Сарфланадиган АТФ ўрни шу билан тўлиб борадики, аммиак 1 моль НАД⁺ қайтариладиган (1 моль аммиакка айлантириб ҳисоблаганда) глутаматдегидрогеназа реакциясида ҳосил бўлади; кейин нафас занжиридаги НАД дан водород олиб ўтилиши АТФ синтезини (3 молгача АТФ синтезини) таъминлаб беради.

Мочевина азотининг бир атоми аммиак ҳисобига, иккинчи атоми эса аспарагинат кислота аминогруппаси ҳисобига ҳосил бўлиши тенгламадан кўриниб турипти. 119-расмда аминокислоталар азотининг мочевинага ўтиш йўли кўрсатилган. Орнитин циклида ҳосил бўладиган фумарат оксалоацетатга, оксалоацетат эса трансаминланиш натижасида аспартатга айланади. Шундай йўл билан ҳар қандай аминокислотанинг аминогруппаси (лизин билан треонинни ҳисобга олмаганда) мочевинага қўшилиши мумкин. Организмга азоти нишонланган қандай бўлмасин бирор аминокислота (¹⁵N-аминокислота) юборилса, у вақтда нишон (¹⁵N изотопи) жуда тез орада барча аминокислоталарда, шунингдек, мочевинада ҳам топилаверади. Нишон глутамат кислота, аспарагинат кислота, аланин ва мочевинага айниқса фаол қўшилади. Бу тажриба турли аминокислоталарнинг ўзаро аминогруппалари билан узлуксиз алмашилиб туришини ва аминокислоталар азотининг тўхтовсиз мочевинага ўтиб боришини кўрсатади.



119-расм. Азотнинг аминокислоталар катаболизмидаги йўли.

Аминокислоталар азотининг талайгина қисми бошқа органлардан жигарга аланин таркибида етказиб келинади, аланин трансаминланиш йўли билан пируватдан юзага келади. Мускуллардан ва ичакдан оқиб кетадиган қонда аланин айниқса кўп бўлади. Мускулларда аланин ҳосил бўлиши ва уни жигарга етказиб бо-

риш глюкозо-аланин циклининг бир қисмини ташкил этади. Мускулларда яна битта аминокислота — глутамин кўп миқдорларда ҳосил бўлиб, қонга чиқариб турилади. Қондан глутаминни асосан ичак ҳужайралари ушлаб олиб, шу ерда ундан кейин жигарга етказиб бориладиган аланин синтези учун фойдаланилади. Қондаги аланин билан глутамин концентрацияси бошқа ҳар қандай аминокислота концентрациясидан анча устун туради (40-жадвал).

40 - ж а д в а л

Одам қони плазмасидаги аминокислоталар миқдори

Аминокислота	Миқдори, мг % дл	Аминокислота	Миқдори, мг % дл
Аланин	2,5—7,5	Лизин	1,4—5,8
Аргинин	1,2—3,0	Метонин	0,2—1,0
Аспарагин	0,5—4,4	Фенилаланин	0,7—4,0
Аспарагинат кислота	0,01—0,3	Пролин	1,5—5,7
Глутамат кислота	0,4—4,4	Серин	0,3—2,0
Глутамин	4,5—10	Треонин	0,9—3,6
Глицин	0,8—5,4	Триптофан	0,4—3,0
Гистидин	0,8—3,8	Тирозин	0,8—2,5
Изолейцин	0,7—4,2	Валин	1,9—4,2
Лейцин	1,0—5,2	Цистин	0,8—5,0

Бу — аминокислоталар азотини ташиб беришда буларнинг муҳим роли борлигини кўрсатади. Жадвалда артериал қондаги аминокислоталар концентрациялари келтирилганини айтиб ўтамиз. Қон ўзанининг турли қисмларида концентрациялар сезиларли даражада фарқ қиладиган бўлиши мумкин. Жумладан, мускулларда аланин билан глутамин ҳосил бўлиши, ичак ҳужайраларида аланин ҳосил бўлиши ва глутамин ютилиши, жигарда аланин ютилиши тегишли органлар учун шу аминокислоталар концентрацияларининг артерио-веноз фарқига қараб аниқланган.

Оқсилларга бой рационда жигардаги орнитин цикли ферментларининг сони кўпаяди ва шунга яраша мочевина синтези тезлиги ортади. Бошқача айтганда, бу шароитларда аминокислоталар катаболизми кучаяди. Модомики, шундай экан, мочевина синтези ва уни чиқариб ташлаш азот балансини идора этиб борувчи механизмларнинг биридир.

АММИАК АЛМАШИНУВИ

Организмда асосий аммиак манбаи бўлиб, аминокислоталарнинг глутаматдегидрогеназа иштироки билан билвосита дезаминланиши, шунингдек, циклик АМФ — ИМФ ўзгаришларини ўз ичига оладиган бирмунча мураккаб йўлда дезаминланиши хизмат

қилади. Тўқималарда аммиак асосан кичикроқ концентрациядаги ионлашмаган NH_3 аммиак билан мувозанатда турувчи NH_4^+ аммоний иони кўринишида бўлади. Одам организми суюқликлари ва тўқималаридаги аммиак концентрацияси жуда кичик; қонда 25—40 мкмоль/л (0,4—0,7 мг/л.) аммиак топилади. Бундан бирмунча каттароқ концентрациялардаги аммиак заҳарли таъсир кўрсатади. Қонга 50 мг аммиак (аммоний тузлари шаклидаги аммиак) юбориш кўённи ўлдиради.

АММИАКНИНГ ЗАРАРСИЗЛАНИШИ

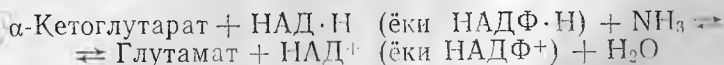
Соғлом одам тўқималаридаги аммиак концентрацияси унинг бирикиншини (зарарсизланишини) таъминлаб берадиган механизмлар ёрдамида паст даражада сақланиб боради.

Жигарда аммиак I карбамоилфосфатсинтетаза таъсири натижасида зарарсиз ҳолга келади: аммиак ҳисобига карбамоилфосфатнинг аминокруппаси ҳосил бўлиб, у пировард натижада мочевинаяга қўшилади ва организмдан чиқариб юборилади.

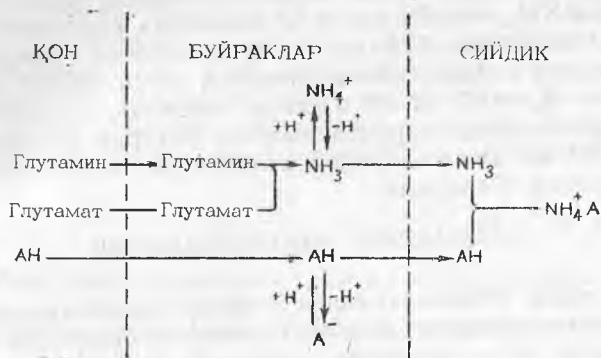
Аммиак зарарсизланишининг асосий реакцияси глутаминсинтетаза иштирокида глутамин синтезланишидир. Глутамин кўпгина орган ва тўқималарда, лекин айниқса фаоллик билан мускуллар, мия, жигарда синтезланади. Глутаминнинг асосий қисми турли органлардан қонга ўтади ва ичак ҳужайралари томонидан ютилади. Ичакдан оқиб кетувчи қонда кўп миқдор аланин бўлади. Ичак ҳужайраларида глутамин ҳисобига, афтидан, аланин ҳосил бўлади (бу реакциянинг қандай йўллари билан бориши маълум эмас). Қопқа венасидаги аланин жигар томонидан ушлаб олинади ва ундан глюконеогенез учун фойдаланилади; бунда аланин аминокруппаси 119-расмда келтирилган реакциялар занжири орқали мочевинаяга қўшилади.

Аммиакнинг глутамин синтезланиши йўли билан зарарланиши анаболик жиҳатдан ҳам аҳамиятга эгадир, чунки глутаминдан бир қанча бирикмалар синтези учун фойдаланилади. Ҳаммадан аввал глутаминнинг оқсиллар таркибига кирадиган 20 та аминокислотанинг бири эканлигини айтиб ўтиш керак. Бундан ташқари, глутаминнинг амид группасидан аспарагин, глюкозамин билан бошқа аминокандлар, пурин ва пиримидин нуклеотидлари синтези учун фойдаланилади. Шундай қилиб, бу реакцияларда аммиак азоти ҳужайранинг турли-туман структура-функционал таркибий қисмига қўшилади.

Аммиакни бириктириб олишнинг яна бир механизми α -кетоглутарат кислотанинг глутаматдегидрогеназа таъсирида қайтарувчи аминланишидан, яъни глутамат кислотанинг оксидловчи дезаминланишига тесқари реакциядан иборат бўлиши мумкин:



Бу реакциянинг аммиак зарарсизланишига қанча улуш қўйиши маълум эмас, лекин унинг қўшадиган улуши, афтидан, каттамас.



120-расм. Аммиак чиқишини кўпайтириш йўли билан ацидозни босиш.

Организмдаги азот алмашинувнинг умумий балансида турли аминокислоталардан глутамат кислота орқали аммиакка ўтадиган азот оқими устун туради, лекин бунинг акси бўлмайди. Бироқ баъзи органларда кетоглутарат қайтарувчи аминланишга учраб турадиган бўлса, ажаб эмас.

БУЙРАҚЛАРДА АММИАҚ ҲОСИЛ БУЛИШИ

Сийдик билан чиқиб турадиган аммиак миқдори, яъни аммиак экскрецияси нормада катта эмас — суткасига тахминан 0,5 г ни ташкил этади. Лекин ацидозда, яъни организмда кислоталар миқдори кўпайганида бу рақам бир неча барабар ортиб кетади. Буйракларда аммиак асосан глутаминнинг амид группаси ҳисобига ҳосил бўлади. Глутамин буйрак каналчалари эпителийси ҳужайраларида бўладиган, фосфат билан активланадиган глутаминаза таъсирида гидролизланади. Аммиакнинг бир қисми (тахминан 30 фоизи) бошқа йўл билан — аминокислоталарнинг билвосита дезаминланиши натижасида ҳосил бўлади.

Ацидоз буйракларда глутаминаза синтезланишини, шунингдек глутаминнинг буйрак ҳужайралари томонидан ютилишини жонлантиради; ҳосил бўладиган аммиак кислоталарни нейтраллайди: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$. Ҳужайраларда ионлашмаган аммиак ва кислоталар уларнинг ионлашган шакллари билан мувозанатда туради. Ҳужайра мембраналари орқали асосан ионлашмаган аммиак ва кислоталар ўтади ҳамда буйрак каналчаси йўлида (яъни сийдикнинг ўзида) аммиак кислота протонини ўзига олиб, акцептлаб, организмдан чиқариб юбориладиган аммоний тузини ҳосил қилади (120-расм). Аммиакнинг буйраклар орқали чиқарилиб туриши азотни чиқариб ташлаш учун эмас, балки айнан кислоталарни чиқариб ташлаш учун хизмат қилади, ацидоз маҳалида экскреция тезлигининг анча ортинини, ҳужайралараро суюқлик билан қонда кислоталар нормал миқдорда бўлганда экскреция тезлигининг сусайиб қолиши ва алкалоз маҳалида аммиак экскрецияси бўл-

маслиги ана шуни кўрсатади. Шу билан бир вақтда бу жараён организмнинг Na^+ ионларини сақлаб қолишини таъминлаб беради, аммоний ионлари бўлмаганида Na^+ ионлари кислота анионлари билан бирга чиқариб ташланадиган бўлур эди. Ацидоз маҳалида кислоталарни чиқариб ташлаш учун зарур миқдорлардаги Na^+ ни йўқотиш ҳужайралараро суyoқлиқ билан қондаги осмотик босимнинг пасайиб кетишига, бунинг натижасида эса ҳужайралараро суyoқлиқ ҳажми камайишига, яъни тўқималарнинг сувсизланиб қолишига сабаб бўлур эди.

Аммоний тузлари ҳосил қилиш ва буларни чиқариб ташлаш организмдаги кислота-ишқорлар, ва сув-туз гомеостазини идора этишнинг бирдан-бир механизми эмас, мутлақо (бошқа механизмлари XIV ва XX бобларда тасвирланган). Лекин унинг издан чиқиши натрий ионларини йўқотиш натижасида организмнинг сувсизланиб қолишига ҳам, ацидозга ҳам олиб келиши мумкин. Масалан, буйрақлар паренхимасининг аммоний тузлари ҳосил бўлиб, чиқариб туриладиган қисми зарарланганида бошланадиган пиелонефритда шундай бўлади.

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ

3

Қондаги аммиак концентрациясининг ортиб кетиши одамнинг ҳадеб қусаверишига, беҳаловат бўлиб, ўздан кетиб қолиши ва талвасага тушишига сабаб бўлиши мумкин. Туғма хроник гипераммониемияда ақлий ривожланишда орқада қолиш кузатилади. Гипераммониемиянинг энг кўп учрайдиган сабаби организмдан азотни чиқариб ташлаш асосий йўли, орнитин цикли ишлаб туришининг издан чиқиндир.

Орнитин циклида бешта фермент иштирок этади; шунга яраша ушбу ферментлардан қандай бўлмасин бирортаси етишмаслигига алоқадор бўлган ирсий касалликларнинг беш хили маълум. Ҳар қандай фермент нуқсонининг бирламчи биохимиявий оқибати зарар кўрган фермент субстрати ўтмишдошларининг тўпланиб боришидир. Аргиназа, яъни мочевина цикли сўнгги ферменти нуқсонли бўлганида аргинин ва ундан олдин ҳосил бўладиган метаболитлар тўпланиб боради; аргининосукциназа нуқсонли бўлганида аргининоқаҳрабо кислота ва ундан аввал ҳосил бўладиган метаболитлар тўпланиб боради ва ҳоказо. Цикл биринчи ферменти — I карбамоилфосфатсинтезаза етишмовчилиги аммиак ҳамда ўтмишдошлари, яъни аминокислоталар тўпланиб қолишига олиб келади; аминокислоталардан асосан глутамин билан аланин тўпланиб боради. Гипераммониемия ва у туфайли рўй берадиган ҳодисалар — орнитин цикли бузилганига алоқадор, беш хил ирсий касалликнинг ҳаммаси учун умумий, умумий бўлганида ҳам ҳаммадан кўра хавфли бўлган белгиси, аломатидир.

Зарарланган фермент активлиги турли беморларда соғлом одамлар ферменти активлигига қараганда ҳар хил даражада пасайган, ҳаттоки, нулгача тушиб қолган бўлиши мумкин. Нуқсонли фермент активлиги нечоғлиқ кам бўлса, гипераммониемия ва бошқа ўтмишдошларнинг тўпланиб бориши шунча кучли бўлади

ва, бундан ташқари, улар оқсилли овқат истеъмол қилинишига мутаносибдир. Гипераммониемиянинг бошқа аломатлари ҳам шунга яраша турли даражада ифодаланган бўлади — моддалар алмашинуви ва функцияларнинг бола туғилганидан кейин кўп ўтмай ўлиб кетишига олиб борадиган оғир ўзгаришлардан тортиб одамнинг гўшти ва оқсилларга бой бошқа овқатни ёқтирмаслиги билангина маълум берадиган хилларгача боради.

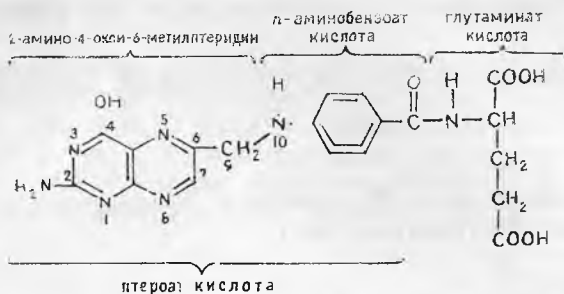
Гипераммониемия хилининг аниқ диагнози қон ёки сийдикдаги орнитин цикли метаболитларини аниқлаш йўли билан, шунингдек, жигар биоптатадаги ферментлар активлигини ўлчаш йўли билан қўйилади. Гипераммониемияга I карбамоилфосфатсинтетаза нуқсони эмас, балки циклнинг тўрт ферментидан ҳар қандай бошқа бирининг нуқсони сабаб бўлган бўлса, қонда пиримидин унумларининг концентрацияси юқори бўлиб чиқади. Бу шунга боғлиқки, ана шундай шароитларда мочевина синтези учун фойдаланилмайдиган карбамоилфосфат цитозолга ўтади ва пиримидинлар синтези учун сарфланади (XII бобга қаралсин).

Болаларда ўткир респиратор касалликлар ва вирусли инфекциялардан кейин баъзан оғир гипераммониемия бошланади. Бунда жигардаги орнитинкарбамоилтрансфераза ва I карбамоилфосфатсинтетаза активлигининг камайиб кетганлиги аниқланади, вирус, афтидан, махсус мана шу ферментлар синтезини издан чиқариб қўяди. Шунинг натижасида орнитин циклининг қуввати пасайиб қолади; бу нарса инфекциядан касалликлар учун характерли тарзда оқсилларнинг зўр бериб парчаланиши (катаболик ҳолат) билан бирга қўшилиб, аммиак тўпланиб боришига олиб келади.

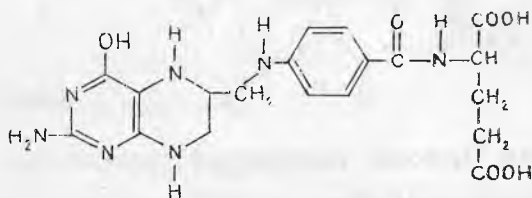
Нормада орнитин цикли ўз тўла қувватининг тахминан 60 фоизи билан ишлайди. Қувватнинг шу тариқа запас бўлиб туриши истеъмол қилинадиган оқсил миқдорлари муқаррар ўзгариб турадиган маҳалларда гипераммониемия бошланиб қолмаслиги учун зарур бўлади. Жигар циррозида жигар паренхимаси массаси камайиб қолиши натижасида орнитин циклининг қуввати пасайиб кетади. Шу муносабат билан жигар циррози бор касалларда катаболик ҳолатлар (инфекцион касалликлар, катта-катта операциялар) бошланиши ҳам гипераммониемияга олиб келиши мумкин.

СЕРИН ВА ГЛИЦИН АЛМАШИНУВИ. БИР УГЛЕРОДЛИ ГРУППАЛАР ҲОСИЛ БЎЛИШИ

Серин билан глициннинг ўзгаришларида кофактори фолат кислота унумларидан иборат бўлган ферментлар асосий ролни ўйнайди. Бу витамин, яъни фолат кислота ҳайвон маҳсулотларида ҳам, ўсимлик маҳсулотларида ҳам, кенг тарқалгандир (бу витаминнинг ном латинча folium — барг, япроқ деган сўздан олинган). Фолат кислотанинг кофермент шакллари унинг тетрагидрофолат кислота (H₄ фолат) га қайтарилганидан кейин ҳосил бўлади. Фолат билан H₄ фолатнинг тузилиши қуйида келтирилган:

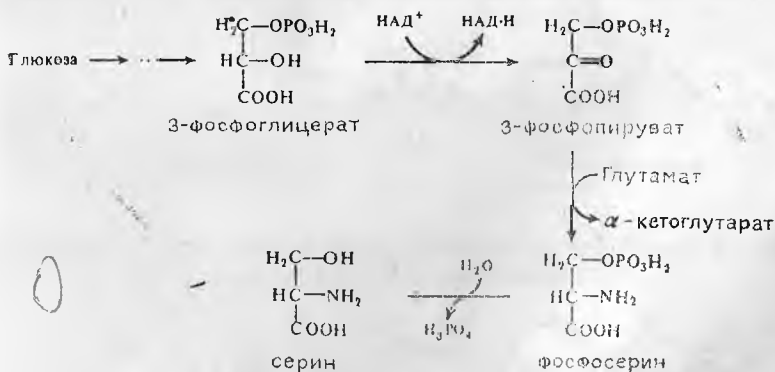


фолиат кислота (птероилглутамат кислота)

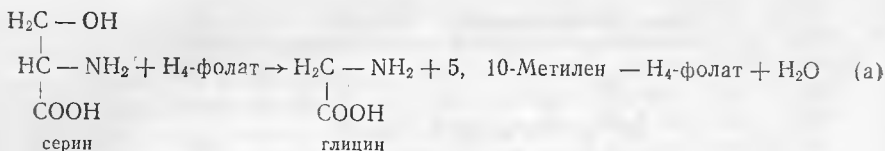


тетрагидро фолиат кислота (H₄-фолат)

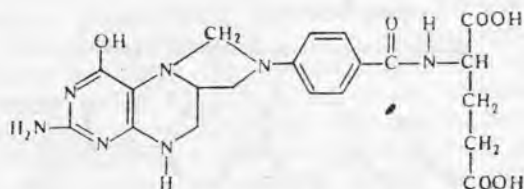
Серин алиштирса бўладиган аминокислотадир, унинг углеродли қисми глюкозадан ҳосил бўлади. Глюкоза метаболити 3-фосфо-глицерат дегидрланиб, α-кетокислотага айланади (3-фосфопируват). Сўнгра трансаминланиш ва гидролитик йўл билан фосфат ажралиб чиқиш реакциялари серин синтезини поёнига етказади:



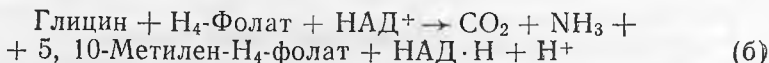
Сериндан серин-оксиметилтрансфераза таъсирида глицин ҳосил бўлади. Бу реакцияда тетрагидрофолат кислота кофермент бўлиб хизмат қилади, у сериннинг бир углеродли фрагментини ўзига қабул қилиб олади, акцентлайди:



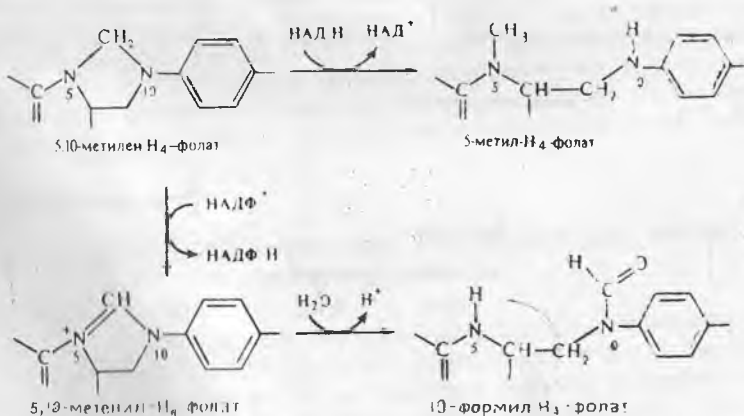
Бу реакцияда ҳосил бўладиган 5, 10-метилентетрагидрофолат кислота қуйидаги тузилишга эга:



Глицин ҳам H_4 -фолат иштирокида парчланади:



Тетрагидрофолат кислота иштироки билан ўтадиган ана шу иккита реакциянинг физиологик аҳамияти шундан иборатки, улар глицин синтези (а-реакция), глицин катаболизми (б-реакция) ва серин катаболизми учун (иккала реакция биргаликда) хизмат қилади. Бу реакцияларда бир углеродли (метиленли) фрагмент ҳосил бўлиши янада каттароқ аҳамиятга эгадир. 5, 10-метилен- H_4 -фолат молекуласидаги метилен группаси махсус ферментлар таъсирида бир углеродли бошқа группаларга айланиши мумкин:

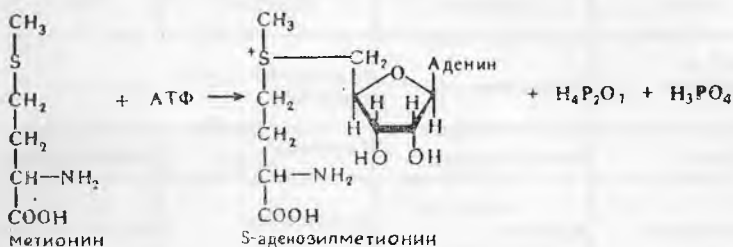


Тетрагидрофолат кислотанинг ана шу барча унумлари бир қанча бирикмалар, жумладан, тимидилат кислота, пуринли нуклеотидлар, метионин синтезида бир углеродли фрагментлар донорлари бўлиб хизмат қилади.

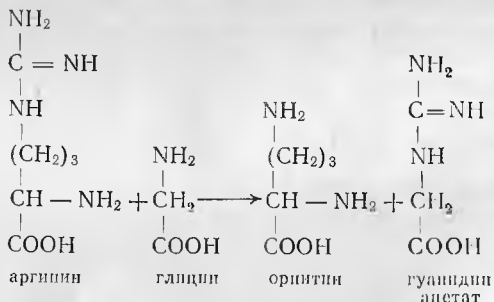
МЕТИОНИН ВА ТРАНСМЕТИЛЛАНИШ РЕАКЦИЯЛАРИ

4.

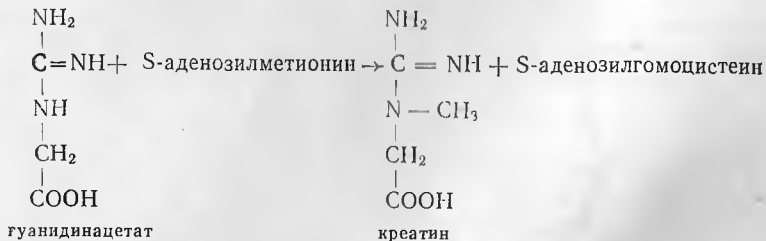
Метиониннинг метил группаси — бу ҳам бир углеродли ҳаракатчан фрагмент бўлиб, ундан кўп сонли хилма-хил бирикмалар метилланиши учун фойдаланилади. Трансметилланиш реакцияларида метионин унуми S-аденозилметионин бевосита метил группа донори бўлиб хизмат қилади, S-аденозилметионин метионин-аденозилтрансфераза таъсири остида метионин билан АТФ дан ҳосил бўлади:



Трансметилланиш реакциясига мисол тариқасида креатин синтезини кўрсатиб ўтаемиз. Бу модда ишлаб турган мускулни аденозинтрифосфат билан таъминлаб боришда муҳим ролни ўйнайди. Креатин синтезида иккита орган — юрак билан жигар иштирок этади. Буйрақларда гуанидинсирка кислота ҳосил бўлади:



Гуанидинацетат қон оқими билан жигарга етиб бориб, бу ерда трансметилланиш реакциясида креатинга айланади:



Трансметилланишга бошқа мисоллар 41-жадвалда кўрсатилган. Трансметилланишнинг муҳим функцияларидан бири ёт бирикмалар, жумладан, дорилар метаболизми ва зарарсизланиши билан боғлиқ; бу реакциялар жигар биохимияси тўғрисидаги бобда келтириб ўтилади.

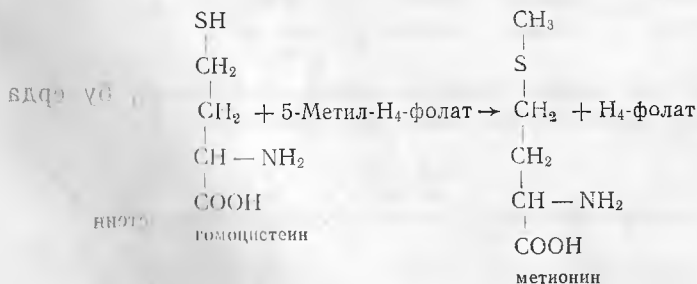
S-Аденозилметиониннинг метил группасидан фойдаланиб туриб трансметилланишга мисоллар

Субстрат	Маҳсулот	Субстрат	Маҳсулот
Норадреналин	Адреналин	N-Ацетил-5-окситриптамин	Мелатонин
Адреналин	Метадреналин	Гистамин	N-Метилгистамин
Гуанидинацетат	Креатин	Фосфатидилэтаноламин	Фосфатидилхолин
Карнозин	Анзерин	Нуклеин кислоталардаги нуклеотидларнинг асослари	Метилланган асослар

Метионин регенерацияси. Трансметилланиш реакцияларида метилланган маҳсулот билан бир қаторда S-аденозилгомоцистеин ҳосил бўлади. Бу модда махсус гидролаза таъсирида аденозин билан гомоцистеинга парчаланadi:



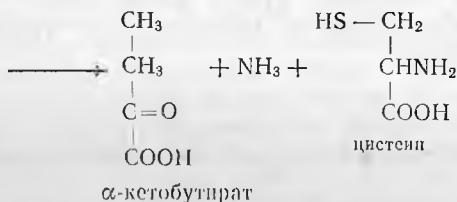
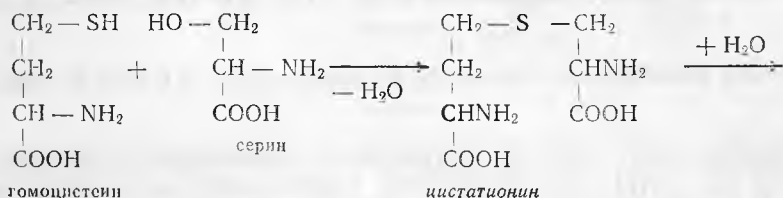
Гомоцистеин 5-метил-Н₄-фолат билан трансметилланиш реакциясида яна метионинга айланиши мумкин:



Бу реакцияда метилкобаламин — витамин В₁₂ унути метил группасини ўртада танииб берувчи бўлиб хизмат қилади. Метионин одам учун аништириб бўлмайдиган аминокислотадир. Метио-

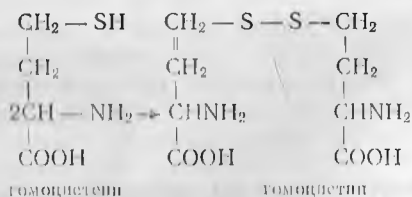
нин билан гомоцистеиннинг бир-бирига айланиб туриши мумкинлигини ҳисобга олинadиган бўлса, гомоцистеинни ҳам бирдек алиштириб бўлмайди деб айтиш мумкин. Бироқ организмда гомоцистеиннинг бирдан-бир манбаи,— бу метиониндир. Овқатда метионин арзимас миқдорда бўлади ва одамнинг метионин билан гомоцистеинга эҳтиёжлари айнан овқат метионини билан қоплашиб боради.

Гомоцистеиндан цистеин синтези учун ҳам фойдаланилади: цистеиннинг углеродли қисми сериндан ҳосил бўлади, гомоцистеин эса олтингугурт атомини етказиб беради. Оралиқ маҳсулот спфатида цистатионин ҳосил бўлади:



Бу реакцияларни катализловчи цистатионин-β-синтаза ва цистатионин-γ-лиаза таркибида кофермент тариқасида пиридоксаль фосфат бўлади.

Гомоцистеиннинг метионин билан цистеинга айланиши издан чиққан маҳалларда тўқималар билан қонда гомоцистеиндан ҳосил бўладиган гомоцистин тўпланиб қолади:



Сийдик билан гомоцистин чиқиб туриши (*гомоцистинурия*) гомоцистеин алмашинувида иштирок этадиган ферментлар ирсий етишмовчилиги, шунингдек гиповитаминозлар (фолат кислота, витамин В₁₂, витамин В₆ етишмовчилиги) аломатидир.

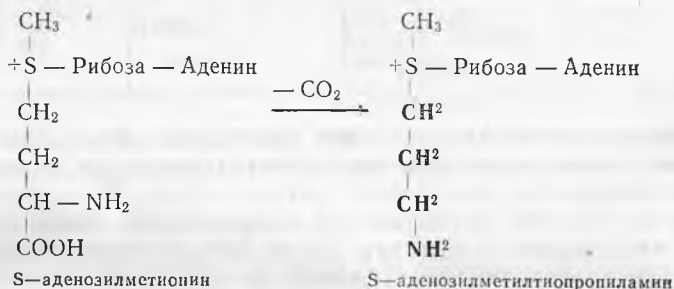
ПОЛИАМИНЛАР СИНТЕЗИ

Ҳайвонлар ҳужайраларида спермидин ва спермин деган полиаминлар бўлади. Орнитин билан S-аденозилметионин шу полиаминларнинг ўтмишдошлари бўлиб хизмат қилади. Орнитиндекар-

боксилаза иштирокида орнитин 1,4-диаминобутан (путресцин) га айланади, шунинг асосида кейин спермидин билан спермин ҳосил бўлади:



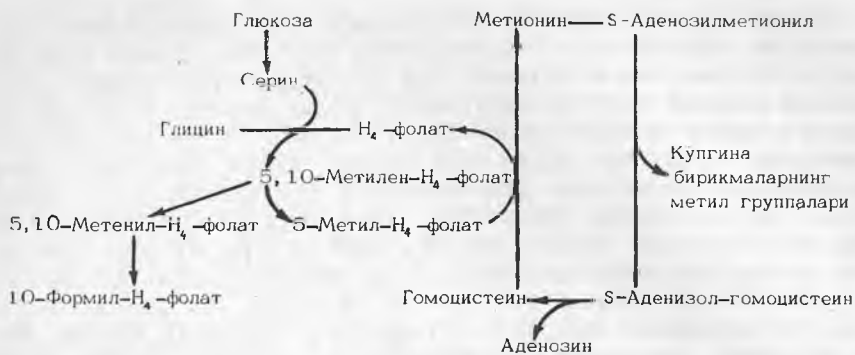
Полиаминлар синтези путресцинга аминопропан — CH₂ — CH₂ — NH₂ қолдиқларининг бирин-кетин келиб бирикиши йўли билан ҳосил бўлишини кўриш қийин эмас. S-Аденозилметиониннинг декарбоксилланиш маҳсулоти шу группалар донори бўлиб хизмат қилади:



Спермидин ва спермин барча органлар ҳужайраларида бўлади ва асосан ядродан жой олади. Улар хроматин таркибига киради ва, афтидан, ДНК репликациясида иштирок этади; ҳужайралар актив равишда бўлиниб, тўқималар ўсиб борадиган даврда бу моддалар концентрацияси хийла ортади.

ФОЛАТ ҚИСЛОТА ЕТИШМАСЛИГИ

121-расмда бир углеродли группаларнинг глюкоза углерод атомлари ҳисобига дастлаб ҳосил бўлиб, кейинчалик охириги акцепторларга қўшилгунча уларнинг босиб ўтадиган бутун йўли кўрсатилган. Н₄-фолатнинг 5, 10-метилен-Н₄-фолатга айланиши учун серин билан бир қаторда сериндан ҳосил бўладиган глициндан ҳам фойдаланилади. 5, 10-Метил-Н₄-фолат ва 10-формил-Н₄-фолатнинг нуклеотидлар синтезида бир углеродли фрагментлар донорлари бўлишини айтиб ўтамиз. Бир углеродли группалар



121-расм. Бир углеродли группалар алмашинуви.

охирги акцепторларининг турли-туманлиги ва бунда ҳосил бўладиган моддалар адо этадиган функцияларининг жуда хилма-хиллиги бир углеродли фрагментлар синтези ва олиб ўтилиши реакцияларининг муҳимлигини белгилаб беради.

Фолат кислота етишмаслигига алоқадор гиповитаминозда бир углеродли группалар алмашинуви издан чиқади. Витамин В₁₂ етишмаслигида ҳам шундай бўлади, чунки бу витамин метионин билан Н₄-фолат регенерацияланадиган муҳим реакцияларнинг бирида иштирок этади (гомоцистеиннинг метионинга айланиш реакциясида).

Фолат кислота етишмаслигининг дастлабки клиник аломати мегалобластик (макроциттар) анемиядир.

Бу касаллик учун эритроцитларнинг катталашиб кетиши, қон оқимидаги эритроцитлар сонни камайиб, қондаги гемоглобин концентрацияси пасайиб қолиши характерлидир. Хавфли анемия касаллигида ҳам худди шундай аломатлар кузатилади (VI бобга қаралсин) ва буларнинг пайдо бўлиш сабаблари иккала ҳолда ҳам бир-бирига ўхшашдир. Қон яратувчи тўқима ҳужайралари тез бўлинадиган ҳужайралар жумласига киради ва шу сабабдан нуклеин кислоталар синтези, аввало ДНК синтези издан чиқишига айниқса сезгир бўлади. Н₄-фолат етишмовчилигида ДНК ўтминдонлари — тимидилат кислота ва пурилли нуклеотидлар танқис бўлиб қолади, нуклеин кислоталарининг метилланиши издан чиқади ва шировард натижада эритропоэзда ўзгаришлар рўй беради. Мегалобластик анемия ҳаминша деярли фолат кислота (кўпинча) ёки витамин В₁₂ етишмаслиги, ё бўлмаса, иккаласининг биргаликда етишмаслиги натижасидир.

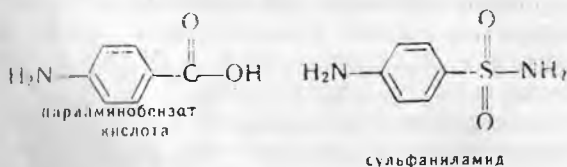
Катта ёшли одамнинг фолат кислотага суткалик эҳтиёжи 0,1—0,5 мг ни ташкил этади. Бу витаминнинг асосий манбалари янги сабзавот ва ошқўқлар, шунингдек, гўштли маҳсулотлар, айниқса жигар. Бундан ташқари, фолат кислотани ичак микроорганизмлари синтезлайди. Катта ёшли одам организмда 7—12 мг фолат кислота, шунинг ярмидан кўра кўпроғи жигарда бўлади.

Фолат кислота одатдаги озиқ-овқат маҳсулотларида кенг тарқалган ва шу сабабдан гиповитаминоз нисбатан олганда кам учрайди. Кўпинча янги сабзавот ва гўштли маҳсулотларни кам истеъмол қилиб нотўғри овқатланиш фолат кислота етишмай қолишига сабаб бўлади; бунда фолат кислота билан бир қаторда метионин, шунингдек холин ҳам танқис бўлиб қоладики, у бир углеродли фрагментлар алмашинувини яна кўпроқ издан чиқаради. Энтеритлар ва сўрилишни издан чиқарадиган бошқа ичак касалликлари ҳам гиповитаминозга олиб келиши мумкин. Гепатит ёки жигар циррозида фолатредуктаза активлиги камайиб кетиши туфайли гиповинаминоз бошланиши мумкин; бу ҳолда фолат кислота кофермент шаклига — N_4 -фолатга айланмай қолади. Фолат кислота етишмовчилиги кўпинча шу моддага эҳтиёж ортиб кетишининг оқибати тариқасида ҳомиладорликда кўрилади.

СУЛЬФАНИЛАМИД ПРЕПАРАТЛАР БАКТЕРИОСТАТИК ТАЪСИРИНИНГ МЕХАНИЗМИ

Фолат кислота ўсимликларга ҳам, ҳайвонларга ҳам, микроорганизмларга ҳам зарурдир. Ўсимликларнинг ҳужайраларида бу модда бошқа бирикмалардан синтезланади, шунга кўра ўсимликлар унинг ташқи манбаларига муҳтож бўлмайди. Ҳайвонлар ва одам учун фолат кислота, аксинча, алиштириб бўлмайдиган овқат омили, витаминдир. Микроорганизмлар орасида фолат кислотани синтезлай оладиган хиллари бор, яна шундай микроорганизмлар борки, фолат кислота булар учун ҳам витамин бўлиб ҳисобланади. Талайгина бактериялар, жумладан, касаллик туғдирадиган бактериялар агар бактериялар муҳитдан фолат кислота асосий таркибий қисмларининг бирини — парааминобензоат кислотани олиб турса ҳужайраларида фолат кислота ҳосил бўлаверади. Бошқача айтганда, бундай бактериялар учун парааминобензоат кислота витамин бўлиб ҳисобланади, бу модда бактериялар ҳужайраларида фолат кислота ва тегишли коферментлари ҳосил бўлиши учун асос бўлиб хизмат қилади.

Сульфаниламид дори препаратлари тузилиши жиҳатидан парааминобензоат кислотага ўхшаб кетадигани (шу модданинг структура аналоги бўлган) сульфаниламид (оқ стрептоцид) унумларидир:



Сульфаниламид препарат бактерия ҳужайрасига тушганида фолат кислота синтезини сусайтириб қўяди. Икки сабабга кўра шундай бўлади. Биринчидан, сульфаниламидлар фолат кислота

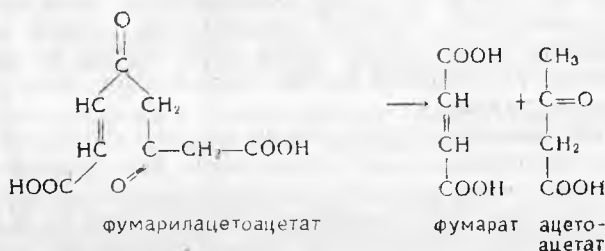
синтези вақтида субстрати парааминобензоат билан бўлган ферментларни ингибирлаб қўяди. Иккинчи ферментлар субстрат спецификлиги етарли бўлмаганда (псевдосубстрат) тариқасида сульфаниламидларни мумкин. Бунда фолат кислота синтези парааминобензоат кислота қолдиғи ўрнига сульфаниламид қисми бўладиган фолат кислота билан бундай бирикма кофермент функцияларини бажаришда тижда бактерия ҳужайрасида фолат кислота синтези олиб, шу модда иштироки билан ўтадиган барча реакцияларда чиқади ва бактерияларнинг кўпайиши мумкин бўлади. Иккинчи томондан, одам организмида сульфаниламидлар бундай ўзгаришларни келтириб чиқармайди, чунки одам тайёр фолат кислотани овқат билан бирга олиб туради ва сульфаниламидлар таъсир ўтказадиган синтез жараёнлари одам ҳужайраларида юзага чиқмайди.

Замонавий медицина турли-туман юқумли касалликларга даво қилиш учун бактерияларнинг кўпайишига йўл қўймайдиган, яъни бактериостатик сульфаниламид дорилардан жуда кўп фойдаланади. Шу дорилар даво амалиётига жорий этилган пайтдан (XX асрнинг 40-йилларидан) бошлаб крупоз пневмония, жароҳат инфекциялари ва бошқалар сингари кўпгина касалликлар врач учун мушкул муаммо бўлмай қолди. Сульфаниламид препаратларнинг каниф этилиши медицинанинг бутун тарихи мобайнида қўлга киритган энг улугвор ютуқларидан биридир. Антибиотиклар медицинада бирмунча кечроқ кенг расм бўлди, улар ҳам бактерияларга қарши таъсир кўрсатадиган худди шундай самарали воситалар бўлиб чиқди. Мана шу иккала гурпуга мансуб дорилардан кўпгина аралаш фойдаланилади, яъни уларни бирийўла ёки кетма-кет буюрилади.

ФЕНИЛАЛАНИН ВА ТИРОЗИН АЛМАШИНУВИ

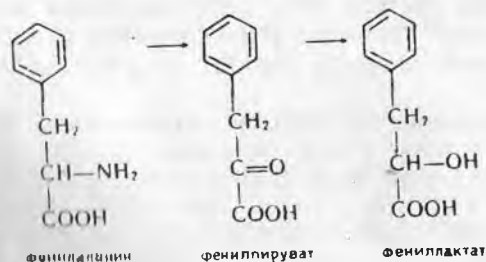
Фенилаланин алиштириб бўлмайдиган, тирозин эса шартли равишда алиштирса бўладиган аминокислотадир, нега деганда тирозин организмда фенил аланиндан ҳосил бўлади. Ана шу иккала аминокислота овқат оқсилларида, жумладан, ўсимлик оқсилларида ҳам етарли миқдорларда бор. Фенилаланиннинг асосий қисми икки йўл билан сарфланади — оқсилларга қўшилади ва тирозинга айланади. Тирозин алмашинуви анча мураккаброқ бўлади: у оқсиллар синтези учун сарфланишидан ташқари, катехоламинлар, меланин, тироксин ўтминдошлари бўлиб хизмат қилади, шунингдек катаболизмга учраб, CO_2 ва H_2O гача парчаланиши мумкин.

Фенилаланин ва тирозин катаболизи. Бу аминокислоталар катаболизмининг ўзига хос қисми фумарат ва ацетоацетат ҳосил бўлиши билан нобенига етадиган бир қанча реакциялардир:

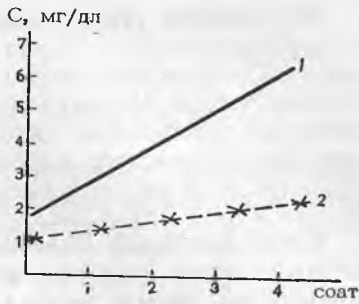


Фенилаланиннинг тирозинга айланиши тирозинни ҳосил қилишдан ҳам кўра кўпроқ фенилаланиннинг ортиқчасини чиқариб ташлаш учун керакдир, чунки тирозин танқислиги одатда бўлмайди. Бу рақцияни фенилаланин-гидроксилаза ферменти катализлайди.

Одам генофондида ферментнинг активмас вариантларини кодлайдиган фенилаланин-гидроксилаза аллел генлари бўлади. Гетерозигот ҳолатда бу аллеллар тахминан 2 фоиз одамларда топилди, лекин фенотипик жиҳатдан одатда маълум бермайди, чунки нормал аллел актив фермент синтезини таъминлаб боради. Гомозигот индивидларда тўқималардаги фенилаланин-гидроксилаза активлиги кўрилмайди (ёки жуда паст бўлади), натижада фенилаланинни тирозинга айлантирувчи рақция тўхтаб қолади. Метаболизмдаги шу нуқсон *фенилкетонурия* касаллиги тариқасида намоён бўлади. Бемор тўқималарида фенилаланин концентрацияси печа ўн барабар ортиб кетади; унинг қондаги миқдори 10—80 мг/дл га етади (нормада 1—4 мг/дл бўлади). Мана шу шароитларда фенилаланиннинг талайгина қисми фенилпируозум кислота билан фенилсут кислотага айланади (нормада улар деярли ҳосил бўлмайди):



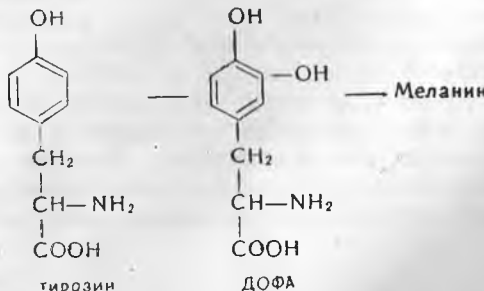
Мана шу бирикмаларнинг ҳаммаси бемор сийдиги билан бирга чиқиб туради. Фенилкетонуриянинг энг оғир кўриниши ақлий ва жисмоний жиҳатдан ривожланишнинг кескин издан чиқишидир (10 яшар бола юра олмайди, атиги бир нечта сўзни билади). Мана шу ўзгаришлар, афтидан, юқори концентрациялардаги фенилаланиннинг заҳарли таъсирига боғлиқдир. Қасалга таркибида фенилаланин кам бўладиган овқат бериб борилса, беморлар қонидаги фенилаланин концентрацияси пасаяди ва касаллик аломатларининг авж олиб бориши секинлашади. Шундай даво бола туғилганидан кейин дарҳол бошланадиган бўлса, мия зарарланишининг анча олди олинган бўлади.



122-расм. Нормада (1) ва гетерозигот ҳолдаги фенилкетонурия гени (2) бўлганда фенилаланин билан нағрузка берилганда қондаги тирозин концентрациясининг ўзгариши.

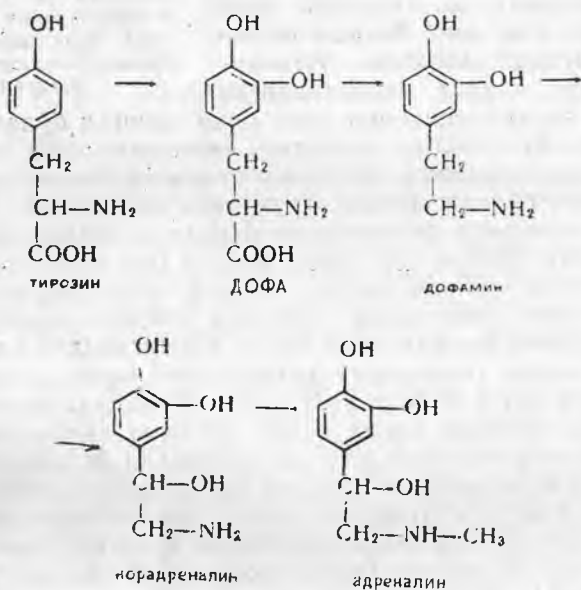
Вужудда гетерозигот ҳолатдаги фенилкетонурия гени бор кишиларни фенилаланинга сезгирлик синамаси билан синаб кўриб аниқлаб олса бўлади. Бунинг учун текшириляётган кишига наҳорга 10 г атрофида фенилаланин берилади (одатда мева сувига аралаштириб), сўнгра ҳар сафар орадан бир соат ўтказиб туриб текшириш учун қон олинади-да, шу қон намуналаридаги тирозин концентрацияси аниқланади. Нормада қондаги тирозин концентрацияси одамга фенилаланин бериб кўрилганидан кейин фенилкетонурия генини гетерозигот ҳолида олиб юрган кишиларга қараганда анча катта бўлади (122 расм). Фенилаланинга сезгирлик синамасидан боланинг касал бўлиб туғилиш хавфи бор-йўқлигини аниқлаш учун генетика консултациясидан фойдаланилади: никоҳланиб турмуш қураётган иккала ёш вужудда фенилкетонурия гени бўлса, у вақтда шулардан касал бола туғилиш эҳтимоли 1:4 га тенг бўлади. Тирозин катаболизмининг гомогентизинат кислота босқичида тўхтаб қолиши билан алоқадор бўлган ирсий касаллик *алкаптонурия IV* бобда тасвирланган.

Меланинлар биосинтези. Пигмент ҳужайралари (меланоцитлар) да тирозин тўқ рангли меланин пигментлари (юнонча *melas* — қора деган сўздан олинган) ўтмишдоши бўлиб хизмат қиладди. Тирозиназа таъсирида тирозин оксидланиб, дигидроксифенилаланин (ДОФА) га айланади, фермент иштирокисиз ўтадиган реакциялар натижасида ундан меланин ҳосил бўлади:



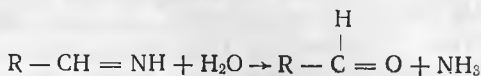
Меланинлар структураси тартибга тушмаган полимер бирик-малар группасидир. Бадан терисининг ранги меланоцитлар миқ-дори ва тақсимланишига ҳамда улардаги меланинлар миқдорига боғлиқ бўлади. Меланинлар кўз тўр пардасида ҳам бор. Мелано-цитларда туғилишдан тирозиназа бўлмаслиги ёки меланоцитлар-нинг ўзи бўлмаслиги *альбинизм* тариқасида намоён бўлади. Бу касаллик учун бадан териси ва сочларда пигментация бўлмаслиги, ёруққа қарай олмаслик, кўзнинг хира бўлиши характерлидир.

Катехоламинлар биосинтези. Буйрак усти безларининг мия моддаси билан нерв тўқимасида тирозин катехоламинлар ўтмиш-доши бўлиб хизмат қилади, шу катехоламинлардан энг муҳимла-ри дофамин, норадреналин ва адреналиндир:



Дофамин билан норадреналин синапсдан нерв импульси ўтиши-да медиаторлар вазифасини бажаради; адреналин буйрак усти безлари мия моддасининг гормони бўлиб, хусусан, деполарда тўплашиб турган углеводлар билан ёғларнинг сафарбар этилиши-ни жонлаштиради.

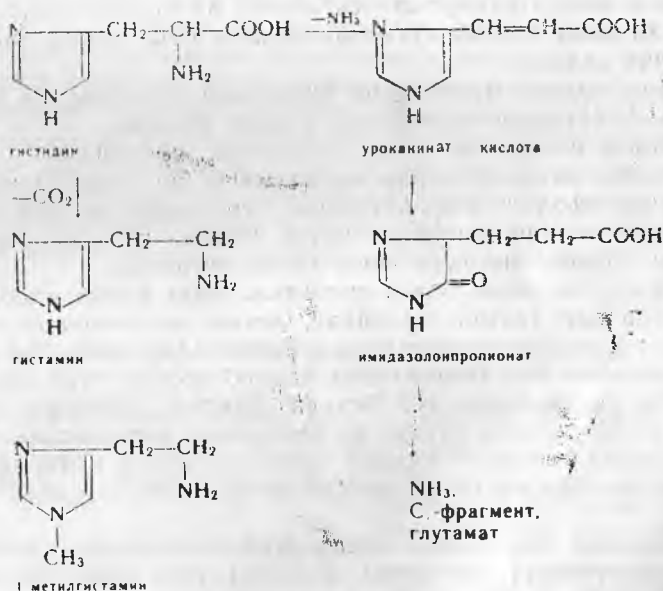
Катехоламинлар асосан икки йўл билан инактивацияланади. Биринчи йўли учинчи ҳолатдаги гидроксил группаси бўйлаб ме-тилланишдир; метил группаси донори бўлиб S-аденозилметионин (катехол-O-метилтрансфераза ферменти) хизмат қилади. Иккинчи йўли моноаминоксидаза таъсирида катехоламинларнинг дезамин-ланиши билан боғлиқдир: дезаминланиш натижасида катехола-мин катехолиминга айланади, катехолимин ўз-ўзидан гидролиз-ланиб, альдегид билан аммиак ҳосил қилади:



Шундай қилиб, моноаминооксидаза аминнинг дегидрланиши-ни катализлайди, шу билан бирга кислород водород акцептори бўлиб хизмат қилади; водород пероксида кейин катализа таъсирида парчаланadi.

ГИСТИДИН АЛМАШИНУВИ

Гистидин катаболизми унинг уруканинаткислота ҳосил қилиб дезаминланиши йўли билан боради, уруканинат кислота кейин бир қанча реакцияларда аммиакка, тетрагидрофолат кислота билан бириккан бир углеродли фрагмент ва глутамат кислотага айланади. Гистидиннинг физиологик жиҳатдан муҳим бўлган ўзгаришларининг йўли унинг декарбоксилланиши ва гистамин ҳосил бўлиши билан боғлангандир:



Гистидиннинг дезаминланишини жигар ва терида бўладиган гистидаза катализлаб боради; уруканинат кислота фақат жигарда бўладиган уруканиназа таъсирида имидазолонпропионат кислотага айланади. Жигар касалликларида қонда шу иккала фермент пайдо бўлади ва улар активлигини ўлчашдан диагностикада фойдаланилади. Гистидаза нуқсони билан боғлиқ бўлган *гистидинемия* деган ирсий касаллик маълум; бу касаллик учун тўқималар-

да гистидин миқдори ортиб кетиши ва жисмоний ҳамда ақлий ривожланишнинг издан чиқиши характерлидир.

Гистидиннинг декарбоксилланиши амалда барча органларнинг бириктирувчи тўқимасида бўладиган семиз ҳужайраларда *гистидиндекарбоксилаза* иштирокида юзага чиқади, асосан. Гистамин мана шу ҳужайраларда оқсил билан бириккан ҳолатда тупланиб боради ва махсус секретор гранулаларда сақланади. Жуда хилма-хил таъсиротлар натижасида — зарб текканида, бадан куйганида, электр таъсир этганида, кўпгина эндоген моддалар таъсир кўрсатганида у ҳужайралараро муҳитга ажралиб чиқиб, қонга тушиши мумкин. Гистамин физиологик жиҳатдан кучли ва кўп турли активликка эгадир. Қонга гистамин юборилганида қуйидаги ҳодисалар кузатилади.

1. Артериолалар билан капиллярлар кенгайди (жумладан, терида ҳам шундай бўлади, тери қизаради); шунинг натижасида қон босими пасаяди.

2. Капиллярлар ўтказувчанлиги кучайиб, қондан ҳужайралараро муҳитга суюқлиқ чиқади, бу — қон ҳажми камайишига олиб келадик, шу нарса қон босими пасайишининг яна бир сабабидир.

3. Бош миёда томирлар кенгайиши ва қондан суюқлиқ чиқиши калла ички босими кўтарилишига ва бош оғриғи пайдо бўлишига олиб келади.

4. Упка силлиқ мускуллари қисқаради, бу — бирдан нафас қисиб қолиб, бўғилиш тариқасида намоён бўлади.

5. Меъда шираси ва сўлак ажралиши жонланади.

Гистамин юборилганидан кейин мана шу ҳодисаларнинг ҳаммаси кучли ифодаланган, патологик характерга эга бўлади, гистамин дозаси етарли даражада катта (денгиз чўчқаси учун тахминан 1 мг) бўлса, гистамин шоки хавфи туғилади.

Нормада гистамин бояғи системаларнинг ўзини идора этишда қатнашади деб тахмин қилинади, лекин концентрациясининг ўзгариши, шунга яраша органлар функцияларининг ўзгаришлари ҳам адаптация ёки гомеостазни сақлаб қолиш учун зарур бўладиган тор доираларда рўй беради. Бундан ташқари, маҳаллий таъсир (зарб тегиши, куйиш ва бошқалар) натижасида семиз ҳужайралардан ажралиб чиққан гистамин қонга айтарли миқдорларда тушмайди ва фақат маҳаллий реакцияга сабаб бўлади, холос.

Организмга баъзи антигенлар (табиатан оқсил, полисахарид бўлган антигенлар, бир қанча дорилар) тушганида организмнинг сезибилланган алоҳида бир ҳолати — дарҳол юзага чиқадиган типдаги ўта сезувчанлик ҳолати юзага келади. Уша антигеннинг ўзи бир неча минут давомида организмга яна тушадиган бўлса, бу — гистамин шокининг деярли аниқ нусхасидан иборат бўлган ўткир реакция бошланишига олиб келади (анафилактик ва аллергик реакциялар). Бу реакциялар механизми семиз ҳужайралардан гистамин ажралиб чиқишини ўз ичига олади, бу ҳужайралардан гистамин уларнинг юзасида ўзаро антиген — антитело таъсири юзага келиши натижасида ажралиб чиқади.

Гистамин тери орасига юборилганида ўша жой қизариб, температураси кўтарилади, шишиб чиқиб, оғриб туради, яъни яллиғланишга характерли аломатлар юзага келади. Шунга асосланиб туриб гистамин яллиғланиш реакцияси авж олиб боришида иштирок этади деб ҳисобланади.

Гистаминнинг инактивланиши метилланиши йўли билан боради; 1-метилгистамин организмдан сийдик билан бирга чиқарилади.

Гистамин меъда секретор функциясини текширишда қўлланилади (юқорига қаралсин): меъда шиллиқ пардаси гистамин юборилишига секрецияни кучайтириш билан жавоб бермайдиган бўлса, у ҳолда бу — секретор ҳужайраларнинг анча зарарланганини (атрофик гастритлар борлигини) кўрсатади.

АМИНОКИСЛОТАЛАР АЛМАШИНУВИНИНГ ИРСИЙ КАМЧИЛИКЛАРИ

Юқорида аминокислоталар алмашинувидаги баъзи ирсий нуқсонлар тасвирлаб ўтилган эди; 42-жадвалда шундай касалликларнинг анчагина катта рўйхати келтирилган, лекин бу рўйхат ҳамма касалликларни ўз ичига олмайди, — ҳозирги вақтда шундай касалликлардан ҳаммаси бўлиб юзтадан ортиғи маълум. Уларнинг кўпчилиги учун клиник кўринишлари жиҳатидан, жумладан, оғирлиги жиҳатидан бир-биридан фарқ қиладиган формалари тасвирлаб ўтилган. Уларнинг оғирлиги жиҳатидан ҳар хил бўлиши тегишли ген аллел вариантларининг сони одам генофондида иккитадан ортиқ эканлигини кўрсатади. Худди бошқа бирикмалар сингари аминокислоталар алмашинувининг талайгина ирсий камчиликлари ҳам мия ривожланиши ва функцияларининг издан чиқишига олиб келади; шунинг сабаблари ҳозирча номаълум.

42 - ж а д в а л

Аминокислоталар алмашинувининг ирсий камчиликлари

Касаллик	Нуқсонли фермент ёки транспорт системаси	Асосий кўринишлари
Гиперглицинемия	Глицинни парчаловчи фермент	Миянинг қаттиқ зарарланиши, талваса тутиб туриши, гипотония, нафаснинг издан чиқиши
Гомоцистинурия	1. Цистатионин-β-синте-таза 2. Метилтетрагидро-фолатредуктаза 3. Витамин В ₁₂ ни метил-кобаламинга айлантиради-ган фермент ёки ичакдан қонга витамин В ₁₂ етказиб	Тўқималарда гомоцистан ва метионин концентрацияларининг юқори бўлиши. Ақлий жиҳатдан ривожланиш билан скелет ривожланишининг издан чиқиши. Гомоцистин концентрацияси юқори, метионин концентрацияси нормал бўлиши, ақлий ривожланишининг издан чиқиши. Гомоцистин концентрацияси юқори, метионин концентрациясининг паст бўлиши; пернициоз анемия.

Касаллик	Нуқсонли фермент ёки транспорт системаси	Асосий кўринишлари
Цистиноз	берадиган оқсиллар. Цистинни ташиб бериш ёки қайтариш	Цистиннинг ҳужайра ичида тулланиб бориб, кўпинча, лизосомаларда кристаллар ҳосил қилиши. Яхши ўсмай қолиши. Буйраклар функциясининг бузилиши.
Цистинурия	1. Буйракларда цистин ташилишининг издан чиқиши. 2. Буйрак ва ичакда цистин, лизин, аргинин ва орнитин ташилишининг издан чиқиши	Сийдик билан анчагина цистин чиқиб туриши; сийдик йўлларида цистин тошлари пайдо бўлиши. Айтиб ўтилган барча аминокислоталарнинг сийдик билан чиқиб туриши; сийдик йўлларида цистин тошлари пайдо бўлиши.
Аспаратат-глутаматурия Формимино-глутаматурия Гипервалинемия	Буйракларда аспаратат ва глутамат ташилиши Жигар глутаматформими-потрансферазаси Валинаминотрансфераза	Симптомсиз ўтади. Гиперкинезия, нутқ ривожланишининг издан чиқиши. Жисмоний ва ақлий жиҳатдан ривожланишининг издан чиқиши, тез-тез қусиб туриш.
Заранг шарбати касаллиги	Тармоқланган углевод занжири бор α -кетокислоталар декарбоксилазаси	Озиб-тўзиб кетиш, неврологик ўзгаришлар. Сийдикдан заранг шарбати ҳиди келиб туради. Қон билан сийдикда лейцин, изолейцин, валин ва тегишли α -кетокислоталар концентрациясининг юқори бўлиши.
Лизин сўрилиши издан чиқиши синдроми	Ичак ва буйракларда лизин ташилиши	Жисмоний ва ақлий жиҳатдан ривожланишининг издан чиқиши. Сийдик билан кўпроқ лизин чиқиб туриши, қонда лизин концентрациясининг паст бўлиши.
Гипераммониемия	1 Карбамоилфосфатсинтезага	Оқсилли овқатни кўтаролмаслик, қусавериш, талвасага тушиш, кома бошланиши.
Гипераммониемия	Орнитин-карбамоилтрансфераза	Қусиш, бош оғриши, талвасага тушиш, кома бошланиши. Сийдик билан оротат кислота чиқиб туриши.
Цитруллинемия	Аргининосукцинат-синтезага	Қон билан сийдикда цитруллин концентрациясининг юқори бўлиши. Турли даражадаги гипераммониемия.
Аргининосукцинатаурия	Аргининосукциназа	Қон билан сийдикда аргининосукцинат концентрациясининг юқори бўлиши. Талваса тугиб туриши, ақлий жиҳатдан ривожланишининг издан чиқиши. Сочлар ривожланишининг издан чиқиши.
Гипераргиниемия	Аргиназа	Ақлий жиҳатдан ривожланишининг издан чиқиши, талвасалар тугиб туриши.
Оқсилларни кўтаролмасликнинг лизину-	Буйраклар, ичак ва гепатоцитлар мембранаси орқали лизин, орнитин ва ар-	Оқсилли овқат ейилганидан кейин ич суриши, қайт қилиш, гипераммониемия бошланиши. Оқ-

Касаллик	Нуксонли фермент ёки транспорт системаси	Асосий кўринишлари
рик хили	гинин ташилиши	силли овқатни хушламаслик (ёки ундан кўнгил қолиши). Лизин, аргинин ва орнитин концентрациясининг сийдикда юқори, қонда паст бўлиши.
Альбинизм	Тирозиназа	Меланин ҳосил бўлиши издан чиқади. Кўёш нурига сезгирлик кучайиб кетади. Кўз хираланиб қолади.
Алкаптонурия	Гомогентизинат кислота диоксигеназаси	Сийдик чиқиб туриши, охроноз, артритлар бўлиши.
Тирозинемия	Тирозинаминотрансфераза	Ақлий жиҳатдан ривожланишнинг издан чиқиши, қўл-оёқ кафталари гиперкератози, кўз шоҳ пардасининг хираланиб қолиши.
Фенилкетонурия	1. Фенилаланингидроксилазаси. 2. Дегидроптеридинредуктаза 3. Дигидробиптеринсинтеттаза	Симптомларини фенилаланин ва тирозин алмашинуви туғрисидаги бобдан кўринг. Бу ҳам шундай
Гистидинемия	Гистидаза	Қон билан сийдикда гистидин концентрациясининг юқори бўлиши. Ақлий жиҳатдан ривожланиш ва пуққининг ҳар хил даражада издан чиқиши. Баъзан симптомсиз ўтади.
Гистидинурия	Буйрак ва ичакда гистидин ташилиши	Гистидин концентрациясининг сийдикда юқори, қонда нормал бўлиши. Ақлий жиҳатдан ривожланишда орқада қолиш мумкин.
Уроканатурия	Урокиназа	Ақлий жиҳатдан ривожланишнинг издан чиқиши.

XII боб

НУКЛЕОТИДЛАР АЛМАШИНУВИ ВА ФУНКЦИЯЛАРИ

Нуклеотидларнинг кўпгина функциялари аввалги бўлимларда тасвирлаб ўтилган. Уларнинг асосийлари қуйидагилардир.

1. Мононуклеотидлар нуклеин кислоталарнинг ўтмишдонлари ва таркибий қисмлари бўлиб хизмат қилади.

2. АДФ—АТФ цикли моддалар оксидланиш энергиясининг организмдаги эндергоник жараёнларда фойдаланиладиган энергияга айланишида иштирок этади. Баъзи реакцияларда бошқа нуклеотидлар ҳам худди шундай ролни адо этиши мумкин.

3. Аденилат кислота қолдиги дегидрогеназалар (НАД, НАДФ, ФАД) коферментлари ва ацилланиш коферменти (КоА) таркиби-

га киради; УГФ, ГТФ ва ЦТФ моносахарид қолдиқларини олиб ўтиш реакцияларида коферментлар ролини бажаради; ЦТФ холинтрансфераза коферменти бўлиб хизмат қилади.

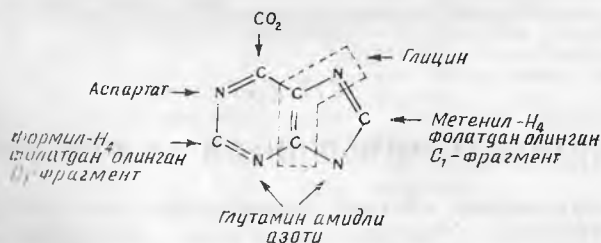
4. Циклик 3', 5'-цАМФ ва 3', 5'-цГМФ мононуклеотидлар ҳужайра ичидаги эффектор системаларга гормонал ҳамда бошқа сигналларни ўтказишда воситачи бўлиб ҳисобланади.

Организмнинг ҳамма ҳужайралари нуклеотидларни синтезлашга амалда қодирдир. Бундан ташқари, овқат ва организм ўз тўқималарининг нуклеин кислоталари, нуклеотидлар манбаи бўлиб хизмат қилади, лекин бу манбалар иккинчи даражали аҳамиятга эга бўлади.

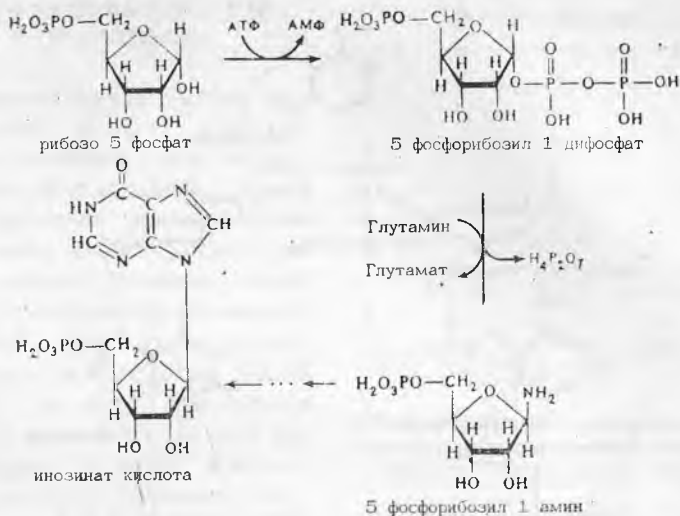
Овқатнинг нуклеин кислоталари ичакда меъда ости бези ширасининг нуклеазалари — ДНКаза ва РНКазалар таъсирида гидролизланади. Гидролиздан ҳосил бўладиган маҳсулотлар мононуклеотидлар (мононуклеозидфосфатлар) ва олигонуклеотидлардир. Ичак фосфодиэстеразалари олигонуклеотидларни мононуклеотидларгача парчалайди. Мононуклеотидлар фосфатазалар иштирокида гидролизланиб, нуклеотид ва фосфат кислота ҳосил қилади; бу ҳодиса қисман ичак йўлида, қисман эса ичак ҳужайраларида уларга мононуклеотидлар сўрилиб ўтганидан кейин рўй беради.

ПУРИНЛИ НУКЛЕОТИДЛАР БИОСИНТЕЗИ

Пуринли нуклеотидлар пурин ядроси атомларининг келиб чиқиши нишонланган моддалар билан ўтказилган тажрибаларда XX асрнинг 50-йилларидаёқ аниқлаб олинган эди. Пурин структурасининг ҳар хил бирикмалар етказиб берадиган майда фрагментлардан юзага келиши маълум бўлди:



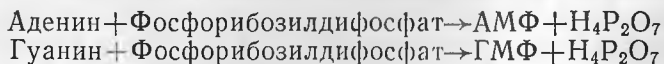
Кейинчалик пуринли нуклеотидлар ҳосил бўлишига олиб борадиган реакцияларнинг тартиби бошидан охиригача ўрганиб чиқилди. Синтез 5-фосфорибозил-1-амин ҳосил бўлишидан бошланади:



сўнгра аминогруппага глицин қолдиғи келиб бирикади ва кейин метинил- H_4 -фолатнинг метинил группаси, яна битта глутаминамид группаси, углерод диоксиди, аспарагинат кислота аминогруппаси, формил- H_4 -фолатнинг формил қолдиғидан фойдаланиб туриб пурин ядроси ҳосил қилиш реакциялари бирик-кетин бўлиб ўтади. Ана шу бир қанча реакцияларнинг натижаси инозинат кислота (ИМФ) ҳосил бўлишидир.

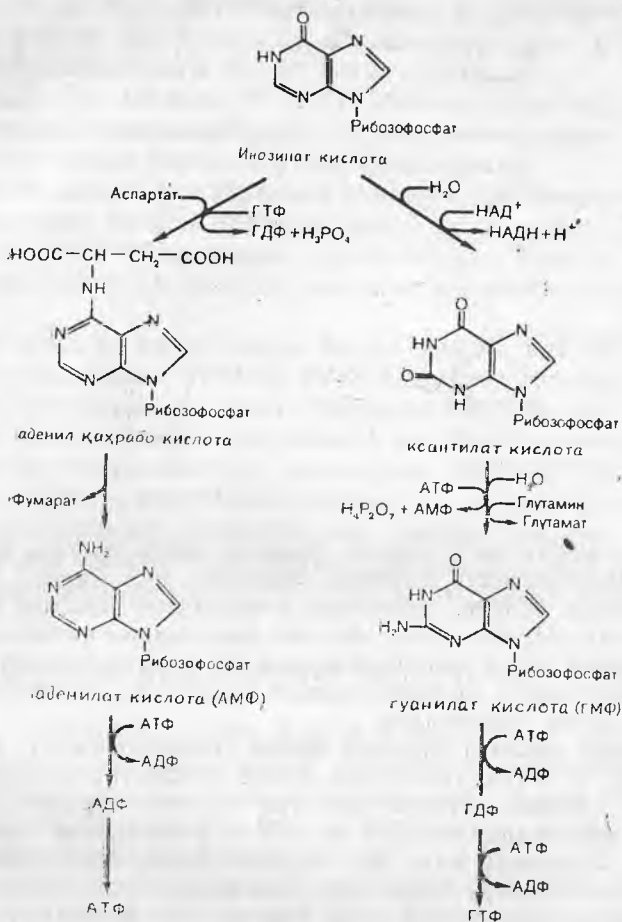
Инозинат кислота пуринли қисми гипоксантиндан иборат нуклеотиддир; у тРНК таркибида минор нуклеотидларнинг бири тарихасида учрайди. Бундан ташқари инозинат кислота асосий пуринли нуклеотидлар — АМФ ва ГМФ ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади, 123-расмда мана шу пуринли нуклеотидларнинг синтези кўрсатилган. Махсус киназалар таъсирида бу нуклеозидмонофосфатлар нуклеозиддифосфатлар билан нуклеозидтрифосфатларга айланади.

Пуринли нуклеотидларнинг аденин ва гуаниндан биологик йўл билан синтезланиши (пуринли нуклеотидлар биосинтези). Нуклеотидларнинг ўзгаришларга учраши натижасида тўқималарда тинмай эркин пурин асослари — аденин ва гуанин ҳосил бўлиб туради. Аденинфосфорибозилтрансфераза ва гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза ферментлари иштирокида булардан нуклеотидлар синтези учун такрор фойдаланиш мумкин:



Иккинчи фермент субстрат тарихасида гипоксантиндан фойдаланиши ҳам мумкин:





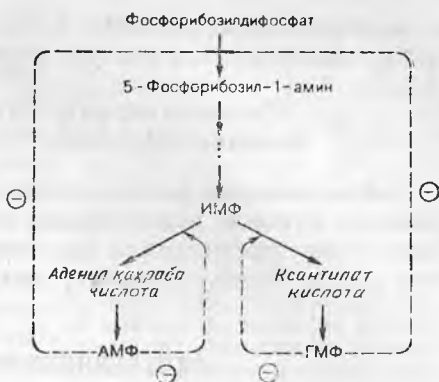
123-расм. Аденилли ва гуанилли нуклеотидлар синтези схемаси.

Азотли асосларнинг метаболизмга такрор қўшилишининг шу механизми «қутқариш йўли» деб аталади.

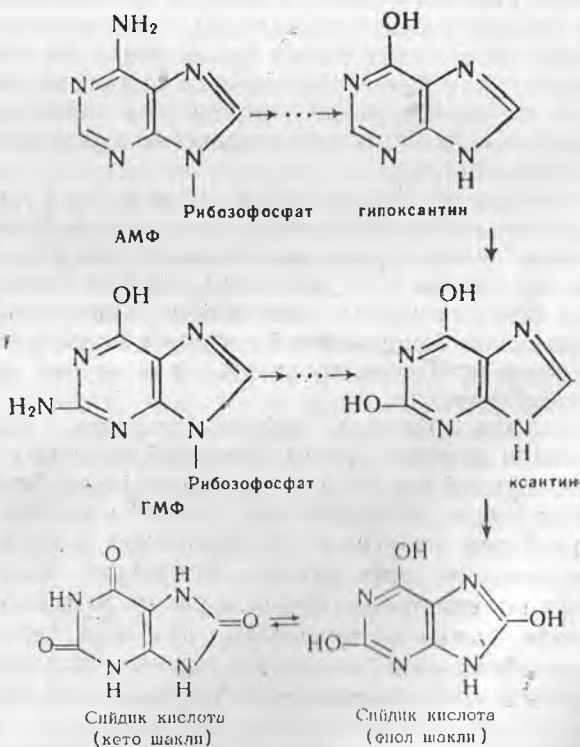
Пурилли нуклеотидлар биосинтезининг идора этилиши. 5-фосфорибозиламни ҳосил бўлиш реакцияси пурилли нуклеотидлар биосинтезини чеклаб қўювчи босқичдир. Ана шу реакцияни катализлайдиган фермент аденилат ва гуанилат кислоталар таъсирида ингибицияланади. Бундан ташқари, шу метаболизм занжири унинг тармоқламини жойида идора этиб борилади: АМФ аденилосукцинат ҳосил бўлиш реакциясини, ГМФ эса ксантилат кислотаси ҳосил бўлиш реакциясини ингибирлайди (124-расм). Идора этишнинг шу механизми умуман олганда АМФ ва ГМФ синтези тезлигини зарур даражада сақлаб боришни таъминлайди.

ПУРИНЛИ НУКЛЕОТИДЛАР КАТАБОЛИЗМИ

Пурилли нуклеотидлар катаболизми фосфат қолдиғи, рибоза қолдиғи (ёки умуман рибозофосфат қолдиғи) ҳамда аминогруппани гидролитик йўл билан ажратиб олиш реакцияларини ўз ичига олади. Ана шу реакциялар натижасида АМФ дан гипоксантин, ГМФ дан эса ксантин ҳосил бўлади; пировард натижада пурилли нуклеотидларнинг пуриин ядроси сийдик кислота (урат кислота) га айланади:

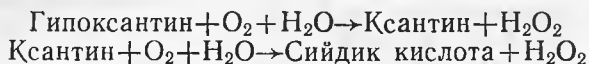


124-расм. Пурилли нуклеотидлар синтезининг тескари манфий алоқа механизми бўйича идора этилиши.



Гипоксантиннинг ксантинга ва ксантиннинг сийдик кислотага айланиши ксантинооксидаза таъсири остида ўтади; бу реакциялар-

да кислород молекуласидан фойдаланилади, унинг бир атоми пуринга, иккинчиси эса водород пероксидга қўшилади:



Сийдик кислота асосан жигарда ҳосил бўлади. Сийдик кислота одамдаги пуринли нуклеотидлар катаболизмининг асосий маҳсулотидир. Одам организмида ҳар кеча-кундузда 0,5—1 г сийдик кислота ҳосил бўлиб, буйраклар орқали чиқариб турилади.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ ВА ПОДАГРА

Соғлом одам қонида 3—7 мг/дл урат кислота бўлади. Сийдик кислота концентрациясининг мудом юқори бўлиб туриши (гиперурикемия) аксари подагра касаллиги пайдо бўлишига олиб келади. Сийдик кислота сувда ёмон эрийди. Нормада қондаги сийдик кислота концентрацияси сувдаги тўйинган эритмадагига қараганда каттароқ бўлади. Бу шунга боғлиқки, сийдик кислотанинг бир қисми оқсиллар ва қоннинг бошқа баъзи таркибий қисмлари билан бириккандир. Қон билан тўқималарда сийдик кислота концентрациясининг андек кўтарилиб кетиши ҳам кристаллар ҳосил бўлишига олиб келади. Подагра касаллигининг асосий симптомлари ҳам ана шунга боғлиқ.

Подагранинг клиник жиҳатдан энг характерли бўлган белгиси бўғимлар, аксари, майда бўғимлар такрор-такрор ўткир яллиғланиш ҳодисалари бўлиб туришидир (подагра кризлари ёки атакалари). Касаллик одатда (3/4 ҳолларда) оёқ бош бармоғининг биринчи бўғими яллиғланишидан бошланади. Криз маҳалида оғриқ шу қадар зўраядики, бемор чойшаб тегишига чидай олмай қолади. Касаллик хуружи неча соатлаб давом этади ва бир неча ой ора-лаб такрорланиб туради.

Подагра кризи бўғимда сийдик кислота моносодийли тузи кристаллари (натрий урати) тўпланиб қолишига боғлиқдир. Хусусан, мана бундай тажриба ана шундан дарак беради: сийдик кислота кристаллари суспензиясини тажриба хайвони бўғимига юбориладиган бўлса, подагра учун характерли реакция бошланади. Урат кристаллари лейкоцитлар томонидан фагоцитланади, лейкоцитларда шу кристаллар таъсири билан лизосома мембраналари емирилади; ажралиб чиқадиган лизосома ферментлари ўз навбатида ҳужайраларни емиради, ҳужайра парчаланишининг маҳсулотлари эса яллиғланишга сабаб бўлади, деб тахмин қилинади.

Подагранинг бошқа бир характерли аломати подагра тугунлари (тофуслари) дир. Булар тегишли жойларда уратлар тўпланиб, кўпайиб бориши натижасида пайдо бўлади. Уларнинг ҳаммадан кўп тўпланадиган жойлари майда бўғимлар, пайлар, тоғайлар,

теридир. Тофус устидаги тери атрофияга учраб емирилади, шунда тофусдан асосан уратлардан ташкил топган кукун тўкилиб туради. Бўғимларда тугунлар пайдо бўлиши уларнинг шаклини ўзгартириб, функциясини издан чиқаради. Буйрак тўқималарида уратлар тўпланиб қолиши буйрак етишмовчилигига — подагранинг кўп учрайдиган асоратига олиб келади. Уратлар буйрак жомларида ҳам тўпланиб қолиб, буйрак тошлари ҳосил қилиши мумкин (подагра билан оғриган касалларнинг тахминан ярмида).



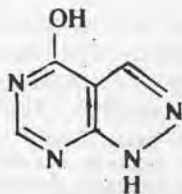
125-расм. Леш — Нихан синдромида пуринли нуклеотидлар метаболизмининг блоккланиб, бўғилиб қолиши (крестчалар билан белгилаб қўйилган).

Подагра кенг тарқалган касалликдир: турли мамлакатларда катта ёшли аҳолининг 0,3 фоиздан 1,7 фоизгача бўлган қисми подаграга гирифтор, шу билан бирга эркаклар бу касаллик билан аёлларга қараганда 20 баравар кўпроқ оғрийди. Подagrани гиперурикемия (аниқроғи — тўқималардаги уратлар концентрацияси кўнаиб кетгани) оқибати деб ҳисоблаш мумкин: қонда сийдик кислота миқдори 7 мг/дл дан 8 мг/дл гача борадиган одамлар орасида подагра билан оғриганлар 20 фоизга борса, 9 мл/дл дан ортиқ гиперурикемияда касаллар сони 90 фоизга бориб қолади.

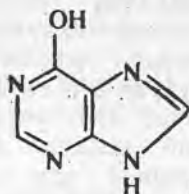
Гиперурикемия аксари табиатан ирсий бўлади; подагра билан оғриган касал қариндош-уруғлари орасида гиперурикемия тасодифан танлаб олинган одамлардагига қараганда неча баравар кўпроқ топилади. Гиперурикемиянинг оғир хили — *Леш-Нихан синдроми* маълум, у Х-хромосома билан туташган рецессив белги сифатида наслдан-наслга ўтиб боради (фарзандларнинг ўғилларида намоён бўлади). Ана шундай болаларда подаграга характерли аломатлардан ташқари церебрал фалажлар кузатилади, ақл-идрок айнаган бўлади, улар ўзига жароҳат етказишга (лаблари, бармоқларини тишлаб қонатишга) уринадилар. Бу касаллик гипоксантин билан гуаниннинг тегишлича ИМФ ва ГМФ га айланишини катализловчи гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза нуқсонига боғлиқдир («қутқариш йўли»): касалларда бу фермент активлиги нормадагига қараганда неча мишг баравар камроқ бўлади. Шунинг натижасида гипоксантин билан гуанин нуклеотидлар синтези учун такрор сарфланмасдан, балки бошдан-оёқ урат кислотага айланадики, шу нарса гиперурикемияга олиб келади (125-расм). Эркакларда подагранинг анча кўп учраб туриши Х-хромосомада жойлашган гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза генининг айни аллел вариантларига боғлиқ бўлса ҳам ажаб эмас. Лекин пуринлар метаболизмининг бошқа ҳалқаларидаги ўзгаришлар ҳам гиперурикемия ва подаграга сабаб бўлиши мумкинлигини тасаввур этиш осон.

Аллопуринол билан подаграга даво қилиш ва унинг олдини

олиш юзасидан қўлга киритилган муваффақиятли тажриба подагрининг асосий сабаби гиперурикемиядир деган фикрнинг тўғрилигидан далолат беради. Аллопуринол гипоксантиннинг структура аналогидир:



аллопуринол



гипоксантин

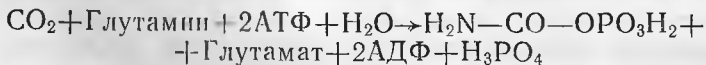
У ксантиноксидазанинг рақобат ингибитори бўлиб ҳисобланади ва уни кунига 0,2—0,8 г миқдоридан ичиб туриш қондаги сийдик кислотани миқдорини камайтириб, нормал рақамларгача туширади. Гипоксантин миқдори, аксинча, ортади. Бироқ гипоксантин қон билан сийдикда сийдик кислотасига қараганда тахминан ўн баравар яхшироқ эрийди ва шу сабабдан организмдан осонроқ чиқиб кетади. Аллопуринол билан даволашда гипоксантин (шунингдек ксантин) ни чиқариб туриш кўпаяди.

Иккиламчи (турмушда орттирилган) гиперурикемия ва подагра нисбатан кам бўлади — қон, буйрақларнинг баъзи касалликларида, қўрғошиндан заҳарланиш пайтида, баъзи дори моддаларни ичиш туфайли бошланади. Иккиламчи гиперурикемияларга одатда ё сийдик кислотани чиқариб ташлаш издан чиқиши ёки пуринли нуклеотидлар метаболизми ферментларининг ташқи агентлар таъсирида зарарланиши сабаб бўлади.

ПИРИМИДИНЛИ НУКЛЕОТИДЛАР АЛМАШИНУВИ

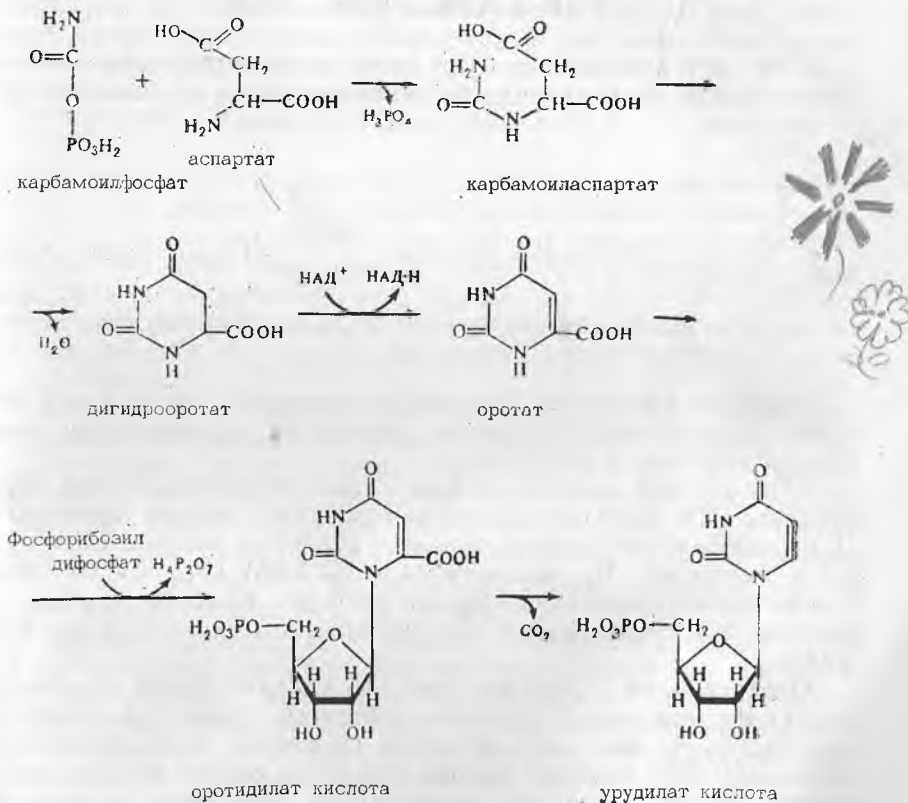
Пиримидинли нуклеотидларнинг пиримидин ядроси углерод диоксиди, глутаминамид группаси, аспарагинат кислотадан ҳосил бўлади. Бир қанча туташ реакциялар натижасида шу моддалардан уридинмонофосфат кислота синтезланади, бу модда ўз навбатида пиримидинли бошқа нуклеотидлар — цитидилли ва тимидилли нуклеотидлар ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади.

Уридилат кислота биосинтези. УМФ синтези йўлининг биринчи реакцияси II карбамоилфосфатсинтеза таъсирида (аниқроғи, полифункционал ферментнинг карбамоилфосфатсинтез актив маркази таъсирида) карбамоилфосфат ҳосил бўлишидир. Бу реакцияда карбамоилфосфатнинг NH₂-группаси глутаминнинг амид группаси ҳисобига ҳосил бўлади:



Мочевина синтезида I карбамоилфосфатсинтетаза билан катализланадиган реакцияда глутаминдан фойдаланилмасдан, балки аммиакдан фойдаланилишини эслатиб ўтамиз. Бу ферментлар олган жойи жиҳатидан ҳам бир-биридан фарқ қилади: I карбамоилфосфатсинтетаза митохондрияларда, асосан, жигарда бўлса, II карбамоилфосфатсинтетаза цитозолда, амалда организмнинг барча ужайраларида бўлади.

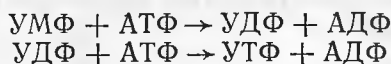
Сўнгра карбамоилфосфат аспарагин кислота билан юзага чиқадиган реакцияда карбамоиласпарагинат кислота ҳосил қилади, у дегидратацияланиб, дигидрооратат кислотанинг пиримидин циклини юзага келтиради:



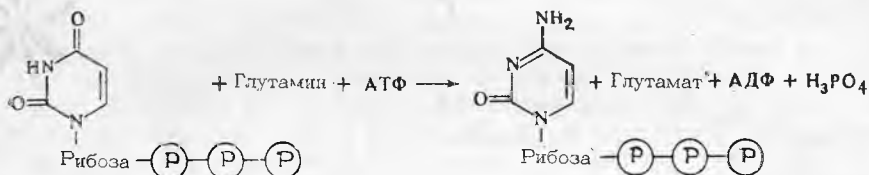
Биринчи 3 та реакцияни — карбамоилфосфат ва карбамоиласпаратат ва дигидрооратат кислоталар ҳосил бўлиш реакцияларини битта оқсил катализлайди, унда шу реакциялардан ҳар бирини катализлаш учун тегишли актив марказлар бўлади. Карбамоилфосфат ва карбамоиласпаратат фермент-субстрат комплексидан ажралиб чиқмайди; шу оқсил таъсири билан ажралиб чиқадиган маҳсулот дигидрооратат кислотадир. Демак, УМФ синтезида ҳосил бўладиган карбамоилфосфат мочевина синтези учун фойдаланилиши мумкин эмас.

Дигидрооротат кислота алоҳида бир фермент (дегидрогеназа) таъсирида оротат кислотага айланади. Кейин бошланадиган иккита реакция — оротидилат кислота ҳосил бўлиши ва унинг декарбоксилланишини ҳам битта оқсил катализлаб боради. Шундай қилиб, пиримидинли нуклеотидлар синтези учун зарур олти каталитик актив центрлар, афтидан, фақат учта структура генлари билан кодланади.

Цитидинли нуклеотидлар биосинтези. УМФ дан махсус киназалар таъсирида УДФ ва УТФ ҳосил бўлади:



УТФ нинг аминланиши йўли билан цитидинтрифосфат кислота ҳосил бўлади; бу реакцияда глутаминнинг амид группасидан фойдаланилади:



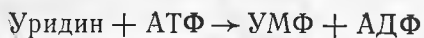
Уридилат кислотадан (шунингдек цитидилат кислотадан) бирмунча мураккаброқ йўл билан тимидинли нуклеотидлар ҳосил бўлади (пастроққа қаралсин).

УМФ синтези манфий тескари алоқа механизми бўйича идора этилади: УТФ мана шу метаболизм занжири биринчи ферменти — П карбамоилфосфатсинтетазанинг аллостерик ингибиторидир (92-бетга қаралсин). Бу механизм биргина УМФ эмас, балки бошқа ҳамма пиримидинли нуклеотидлар УМФ дан юзага келадиган бўлганидан, шу нуклеотидлар ҳам ортиқча синтезланишига йўл қўймайди.

Оротацидурия. Оротацидурия деб сийдик билан кўп миқдор оротат кислота чиқиб туришига айтилади. Ирсий оротацидурия маълум, бунда бир кеча-кундузда 1,5 г гача, яъни нормадагига қараганда 1000 барабар кўпроқ миқдорда оротат кислота чиқиб туради. Беморлар сийдиги совутилганида унда оротат кислотанинг игнасимон кристалларидан иборат чўкма ҳосил бўлади. Бу касаллик УМФ синтезининг сўнгги икки реакциясини — оротидилат кислота ҳосил бўлиши ва декарбоксилланиши реакцияларини катализловчи фермент етишмовчилигига боғлиқдир. Натижада нуклеин кислоталар синтези учун зарур пиримидинли нуклеотидлар етишмай қолиб, оротат кислота эса, аксинча, тўпланиб боради. Ана шундай шароитларда УТФ нинг идора этувчи таъсири бўлмаслиги — биринчи реакция аллостерик ингибиторининг йўқлиги (бунга ҳужайралардаги УТФ концентрацияси, бошқа ҳамма пиримидинли

нуклеотидлар сингари, доимо паст бўлиши сабаб бўлади) ҳам оротат кислотанинг тўпланиб боришига йўл очади. Шунинг натижасида оротат кислота нормадагидан кўра каттароқ тезлик билан синтезланиб боради.

Даво қилинмайдиган бўлса, ирсий оротацидурия ақлий ва жисмоний жиҳатдан ривожланишда бир умрга жуда орқада қолиб кетишга олиб келади; касаллар одатда ҳаётининг дастлабки йилларида ўлиб кетади. Оротат кислота заҳарли эмас; ривожланишнинг издан чиқиши «пиримидин танқислиги» оқибатидир. Шу сабабдан бу касалликка даво қилиш учун суткасига 0,5—1 г миқдорда уридин бериб турилади (урацил билан рибозадан тузилган нуклеозид). Бу издан чиққан реакцияларни четлаб ўтиб, УМФ, демак, бошқа пиримидинли нуклеотидлар ҳам ҳосил бўлиб туришини таъминлайди:



Бундай даво «пиримидин танқислиги» ни бартараф этади ва, бундан ташқари, сийдик билан оротат кислота чиқиб туришини камайтиради, чунки метаболизм йўли биринчи реакциясини тўхтатиб қўядиган механизм ишга тушади. Даво бутун умр бўйи узлуксиз давом эттириб борилиши керак; бундай касаллар учун уридин витаминлар ҳамда алиштириб бўлмайдиган аминокислоталар билан бир қаторда энг зарур озиқ омили бўлиб ҳисобланади, деб айтиш мумкин.

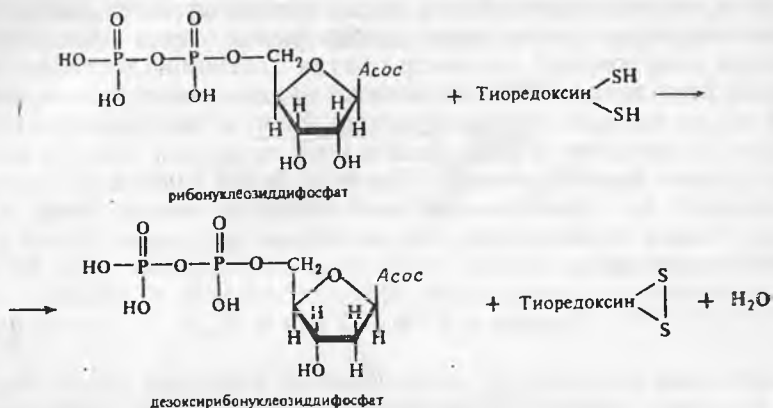
Оротацидурия гипераммониемия пайтида ҳам бошланиши мумкин, гипераммониемия I карбамоилфосфатсинтетаза нуқсонига боғлиқ бўлмасдан, балки орнитин циклининг бошқа ҳар қандай ферментига боғлиқ бўлса, шундай бўлади. Бу ҳолда митохондрияларда ҳосил бўлган карбамоилфосфат мочевина синтези учунгина сарфланмасдан, балки пиримидинли нуклеотидлар синтези учун ҳам сарфланади, барча оралиқ метаболитлар, жумладан, оротат кислота концентрацияси эса, ортиб кетади.

Подаграга даво қилишда беморга аллопуринол бериб туриш ҳам оротацидурияга сабаб бўлиши мумкин. Аллопуринол организмда қисман табиий мононуклеотид аналогига — оксипуринолмононуклеотидга айланади, у оротидилат кислота декарбоксилланиш реакциясининг кучли ингибитори бўлиб, шунга кўра тўқималарда оротат кислота тўпланиб боришига ҳам сабаб бўлади.

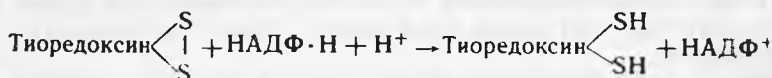
ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДЛАР БИОСИНТЕЗИ

Дезоксирибонуклеотидлар — ДНК ўтмишдошлари — махсус фермент системаси иштирокида рибоза қолдиғининг қайтарилгани йўли билан рибонуклеотидлардан ҳосил бўлади. Рибонуклеозид редуктаза деган фермент иккинчи углерод атомидаги рибоза қолдиғи гидроксил группасининг қайтарилишини катализлайди; бу фермент субстратлари нуклеотидлар дифосфатларидир. Шу реакцияда таркибида SH-группа бўладиган паст молекулали тиоре-

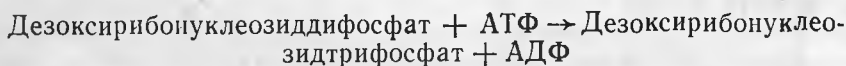
доксин оқсилли водород донори бўлиб хизмат қилади; водороддан гидроксил группа кислородини сув молекуласигача қайтариш учун фойдаланилади:



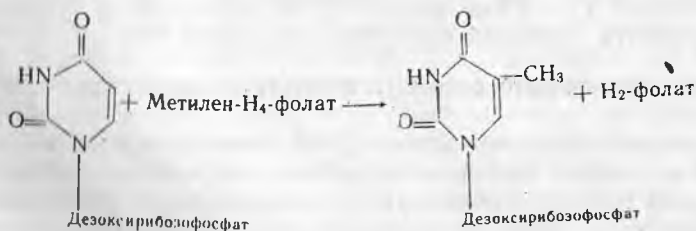
Системанинг бошқа бир ферменти — тиоредоксинредуктаза — оксидланган тиоредоксиннинг гидрланишини катализлайди:



Дезоксирибонуклеозиддифосфатлар киназалар иштирокида дезоксирибонуклеозидтрифосфатларга айланади:

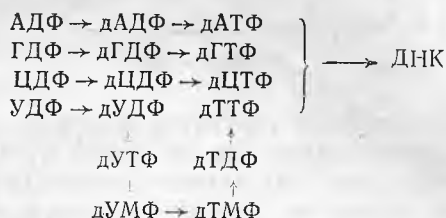


Тимидилли нуклеотидлар биосинтези. Тимидилат кислота (дТМФ) тимидилатсинтеза билан катализланадиган реакцияда дезоксиуридилат кислота (дУМФ) дан ҳосил бўлади. Бу реакцияда дигидрофолат (H_2 -фолат) га айланувчи метилен- H_4 -фолат бир-углеродли фрагмент донори бўлиб хизмат қилади:



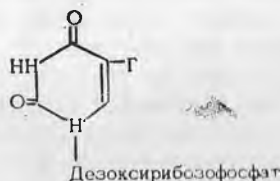
Дезоксирибонуклеотидлар биосинтези ва ҳужайра бўлиниши. ДНК нинг бевосита ўтмишдошлари бўлиб тўртта дезоксирибонук-

леозидтрифосфат хизмат қилади, буларнинг ҳосил бўлиш йўллари қуйидаги схемада жам қилиб кўрсатилган:



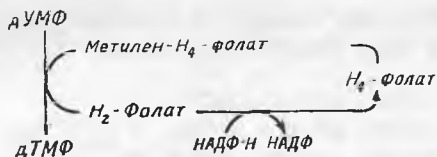
Учта нуклеотид — дАТФ, дГТФ ва дЦТФ — рибонуклеотидредуктаза ва дезоксирибонуклеозиддифосфатлар киназалари таъсири натижасида ҳосил бўлади. ДНК синтези учун зарур тўртинчи нуклеотид (дТТФ) тимидилатсинтетаза билан катализланадиган реакцияни ўз ичига олувчи анча мураккаб йўл билан синтезланади. Рибонуклеотидредуктаза ва тимидилатсинтетаза дезоксирибонуклеозидтрифосфатларнинг ҳосил бўлиш тезлигини чекловчи асосий ферментлардир.

Дезоксирибонуклеотидлар синтези тинч ҳолатдаги ҳужайраларда амалда юзага чиқмайди ва ҳужайра циклининг бўлинишдан олдинги давларида жонланади. Дезоксирибонуклеотидлар синтезининг ингибиторлари ДНК репликацияси ҳамда ҳужайра бўлинишига имкон бермай қўяди; хавфли ўсмаларга даво қилиш учун рибонуклеотидредуктаза ва тимидилатсинтетаза ингибиторларини қўлланиш шунга асосланган. Мисол тариқасида 5-фтордезоксипуридиннинг қўлланилишини кўрсатиб ўтамиз. 5-Фтордезоксипуридин ҳужайраларда 5-Фтордезоксипуридинмонофосфатга айланади:



Бу модда тимидилат кислотанинг структура аналогидир — бешинчи ҳолатда метил группаси ўрнига фтор атоми борлиги билангина ундан фарқ қилади. Бу модда тимидилатсинтетазани кучли ингибициялайди ва шу тариқа ДНК синтезини тўхтатиб қўяди.

дТМФ синтези ингибиторлари таъсири ўтадиган бошқа пишон метилен-Н₄-фолат регенерациясидир. Тимидилатсинтетаза иштирокидаги реакцияда метилен-Н₄-фолат метил группаси донори бўлиб хизмат қилишини эслатиб ўтамиз. У дигидрофолатга (Н₂-фолатга) айланади, дигидрофолат кейин Н₄-фолат ҳосил бўлиш босқичидан ўтиб, яна метилен-Н₄-фолатга айланади:

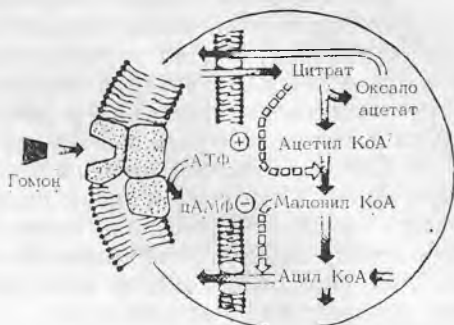


Фолат кислотанинг баъзи структура аналоглари дигидрофолат-редуктазани ингибициялайди ва шу билан дТМФ ҳамда ДНК синтезини тўхтатиб қўяди. Рак химиотерапиясида тўртинчи ҳолатда аминогруппаси бўладиган (фолат кислота молекуласида мавжуд бўлган карбонил группа ўрнига) аминоптерин ҳамда 10-метиламиноптерин бўлиб ҳисобланадиган метотрексат ҳаммадан кўра кўп қўлланилади.

Дезоксирибонуклеотидлар синтезининг ингибиторлари ДНК синтезини нормал ҳужайраларда ҳам тўхтатиб қўяди, шу сабабдан улар организм учун заҳарлидир. Лекин улар ўсма тўқималарига кучлироқ таъсир ўтказди, чунки рак ҳужайралари пролиферация тезлиги анча катта бўлиши билан, демакки, дезоксирибонуклеотидларга эҳтиёжи ҳам катта бўлиши билан ажралиб туради.

3 қисм

МОДДАЛАР АЛМАШИНУВИ ВА ФУНКЦИЯЛАР- НИНГ ГОРМОНЛАР ИШТИРОКИДА ИДОРА ЭТИЛИШИ



ХIII боб

ИДОРА ЭТИШНИНГ УМУМИЙ ТОМОНЛАРИ

Идора этиш механизмларининг таъсири натижасида тирик ҳужайрада барча химиявий реакциялар ва физик-химиявий жараёнлар тезликларининг бир-бирига мослашиб, пайваста бўлишига эришилади, барча органлар функцияларининг уйғунлашуви ва организмнинг ташқи муҳит ўзгаришларига адекват реакция кўрсатиши таъминланади.

Аваллги бўлимларда моддалар алмашинуви ва функциялар идора этилишига оид кўпгина хусусий ҳоллар тасвирлаб ўтилди. Бу ўринда идора этиш механизмларининг бирмунча умумий манзараси келтириб ўтилган ва гормонлар иштирокида идора этишнинг механизмлари батафсил баён этилган.

Идора этиш системасининг таъсири туфайли организмнинг оптимал режимда ишлаб бориши ва ташқи шароитлар ўзгаришига оптимал реакция кўрсатиши таъминланади.

Организмнинг кўпгина характеристикалари, айниқса муҳит шароитлари доимий бўлганида, ўзгармасдан сақланиб қолаверади. Жумладан, бу гап ҳужайралар ва ҳужайрадан ташқари суюқликлардаги бир қанча метаболитлар концентрациясига тааллуқлидир. Масалан, битта одамнинг ўзида кечаси ухлаб турганидан кейин қонидаги глюкоза концентрациясини наҳорга ўлчаб кўрадиган бўлсак, унинг кун сайин, ой сайин амалда ўзгармай қолаверишини (ёки тор доираларда ўзгаришини) билиб оламиз. Организм кўпгина хоссаларининг шу тариқа ўзгармай, бирдек бўлиб туравериши гомеостаз деб аталади. Гомеостазни идора этувчи махсус механизмлар таъсири қўллаб-қувватлаб боради.

Бироқ бир қанча параметрларнинг муайян томонга қараб борадиган ва маълум катталикка эга бўладиган ўзгаришлари организм учун гомеостаздан ҳам кўра кўпроқ характерлидир.

1. *Онтогенез.* Онтогенез жараёнида ҳар хил генлар таъсири маълум бир тартиб билан бошланади ва тўхтаб қолади, метаболлик жараёнлар, оқсил таркиби, органларнинг морфологияси ва функционал ҳолати ўзгариб боради. Турнинг ҳамма индивидлари учун онтогенезнинг қонуний равишда, бир хилда бориши шу жараёнларни идора этувчи механизмлар борлигидан далолат беради.

2. *Циклик ўзгаришлар (биоритмлар).* Масалан, аёлларда ой сари бўлиб турадиган жинсий цикл ана шундай ўзгаришлар тоифасига киради. Ферментлар активлиги, гормонлар, бир қанча метаболитлар концентрацияларининг циклик тарзда ўзгариб туриши маълум (масалан, қондаги холестерин концентрациясининг суткалик ва мавсумий ўзгаришлари).

3. *Физиологик активликнинг ўзгаришлари.* Бунинг энг оддий шакллари ҳаракат активлигининг, нерв системаси, сезги органлари, ҳазм органлари функционал ҳолатининг ўзгариб туриши. Бундай ўзгаришлар асосида биохимиявий процессларнинг идора этиладиган ўзгаришлари ётади.

4. *Организмда ташқи омиллар туфайли юзага келадиган адаптив ўзгаришлар,* масалан, совуқда иссиқлик ҳосил қилишнинг кучайиши, ҳавода кислород миқдори кам бўлган маҳалда қондаги гемоглобин концентрациясининг ортиши, овқатда кислотали кул қолдиғи бўлган маҳалда аммоний тузлари чиқишининг кўпайиб қолиши.

5. *Ташқи муҳитнинг шикастловчи омилларига жавобан юзага келадиган реакция:* антигенларнинг антителолар синтезига сабаб бўлиши, ёт моддаларнинг микросома гидроксиллазалари синтезига сабаб бўлиши, қон томирлари шикастланганида тромблар юзага келиши, яллиғланиш реакцияси, жароҳатларнинг эт олиб битиши.

ИДОРА ЭТУВЧИ СИСТЕМАЛАРНИНГ БОСҚИЧМА-БОСҚИЧ ТОБЕЛИГИ

Идора этишнинг гомеостазни таъминлаб берувчи, шунингдек, ўзгаришларнинг фурсати, йўналиши ва катта-кичиклигини белгилаб берувчи механизмларида учта даражани ажратса бўлади.

Биринчи даражаси идора этишнинг хужайра ичидаги механизмлари. Хужайранинг ўзида ҳосил бўладиган ёки унга ташқаридан ўтадиган моддалар хужайра ҳолатини ўзгартириш учун сигналлар бўлиб хизмат қилади.

Бу моддалар уч усул билан таъсир ўтказиши мумкин:

а) ниғибирлаш ёки активлаштириш йўли билан ферментлар активлигини ўзгартириш;

б) ферментлар ва бошқа оқсиллар синтезини бошлаб юбориш ёки сусайтириб қўйиш йўли билан, ё бўлмаса, буларнинг парчаланishi тезлигини ўзгартириш йўли билан ўша ферментлар ва бошқа оқсиллар миқдорини ўзлаштириш;

в) мембрана билан ўзаро таъсирга киришиб, моддаларнинг мембрана орқали ўтиб бориш тезлигини ўзгартириш.

Идора этишнинг хужайра ичидаги механизмларига талайгина мисоллар аввалги бўлимларда тасвирлаб ўтилган.

Идора этишнинг ҳужайра ичидаги механизмлари бир ҳужайрали организмларда ҳам, кўп ҳужайрали организмлар ҳужайраларида ҳам таъсир кўрсатиб боради. Лекин органлари табақаланиб, махсус функцияларни бажарадиган, мураккаб тузилган кўп ҳужайрали организмларда моддалар алмашинувини органлараро уйғунлаштириб бориш зарурати туғилади. Масалан, мускулларнинг зўр бериб ишлаши жигардаги гликогенни сафарбар этувчи ёки ёғ тўқимасидаги ёғларни сафарбар этувчи жараёнлар бошланишини талаб этади. Органлараро уйғунлаштириш икки йўл билан: гормонлар ёрдамида (эндокрин системаси ёрдамида) қон орқали ва нерв системаси орқали сигналлар бериш билан таъминланади.

✓ Эндокрин система идора этишнинг иккинчи даражасидир. У химиявий сигналлар ўрнини босувчи гормонларни синтезлайдиган безлардан (баъзан айрим ҳужайралардан) иборат. Махсус бир таъсиротга жавобан қанга гормонлар ажралиб чиқади. Нерв импульси ёки эндокрин без орқали оқиб ўтадиган қондаги маълум модда концентрациясининг ўзгариши (масалан, глюкоза концентрациясининг пасайиши) ана шундай таъсирот бўлиши мумкин. Гормон қон билан ташилади ва нишон-ҳужайраларга етиб желганидан кейин ҳужайра ичидаги механизмлар орқали, яъни ферментлар активлиги ёки миқдорини, ё бўлмаса, моддаларни мембранадан ўтказиб бериш тезлигини ўзгартириш йўли билан ўша ҳужайралардаги моддалар алмашинувини тегишлича ўзгартиради. Моддалар алмашинуви ўзгариши натижасида гормон ажралиб чиқишига сабаб бўлган таъсирот барҳам топади (масалан, қондаги глюкоза концентрацияси кўтарилади). Ўз вазифасини бажариб бўлган гормон махсус ферментлар таъсирида парчаланиб кетади.

✓ Идора этишнинг учинчи даражаси — нерв системаси билан ҳам ташқи, ҳам ички муҳитдан келувчи сигналларни қабул қилиб оладиган рецепторлардир. Сигналлар нерв толасининг қутбсизланиш тўлқинига (нерв импульсига) айланади, нерв толаси эффектор-ҳужайра билан ҳосил қилган синапсда медиатор — кимёвий сигнал бўлиб ҳисобланадиган модда ажралиб чиқишига сабаб бўлади. Медиатор идора этишнинг ҳужайра ичидаги механизмлари орқали моддалар алмашинуви ўзгаришига олиб боради. Нерв импульсига гормонни синтезлаш ва ажратиб чиқариш билан жавоб берувчи баъзи эндокрин ҳужайралар ҳам эффектор-ҳужайралар бўлиши мумкин.

Идора этишнинг мана шу уччала даражаси ўзаро жуда маҳкам боғланган бўлиб, ягона бир система тарзида ишлаб боради.

Бу бўлимда асосан идора этишнинг гормонал механизмлари кўздан кечириб чиқилган.

ГОРМОНЛАР ҚЛАССИФИКАЦИЯСИ

Химиявий табиатига кўра гормонлар учта гурпуага бўлинади: пептил (оқсил табиатли) гормонлар, стероид гормонлар ва аминокислоталарнинг пептидмас унумлари.

Барча гормонлар учун рецептор-оқсил билан юзага чиқадиган ўзаро таъсир сигнал ўтказишнинг биринчи ҳалқаси бўлиб хизмат қилади, шу билан ҳар бир гормоннинг ўз рецептори бўлади. Гормоннинг рецептор билан бирикиши қайтар процесдир; банд бўлган рецепторлар сони қондаги гормон концентрациясига тўғри мутаносиб бўлади.

Сигнални нишон-ҳужайрага ўтказиш механизмига қараб гормонларни икки гурпуага бўлиш мумкин.

Биринчи гурпуани пептид гормонлар ва адреналин ташкил этади. Буларнинг рецепторлари плазматик мембрананинг ташқи юзасига жойлашган, шунга кўра гормон ҳужайра ичига ўтмайди. Бундай гормонлар (сигналнинг дастлабки хабарчилари) сигнални иккинчи хабарчи воситасида ўтказидади, шундай хабарчи родини цАМФ бажаради. Гормон рецепторга келиб бирикканидан кейин ҳужайра метаболизмни ўзгартирадиган бир қанча ҳодисалар бошланади (масалан, гликогенини сафарбар этишнинг шалола механизми ишга тушади ва ҳоказо).

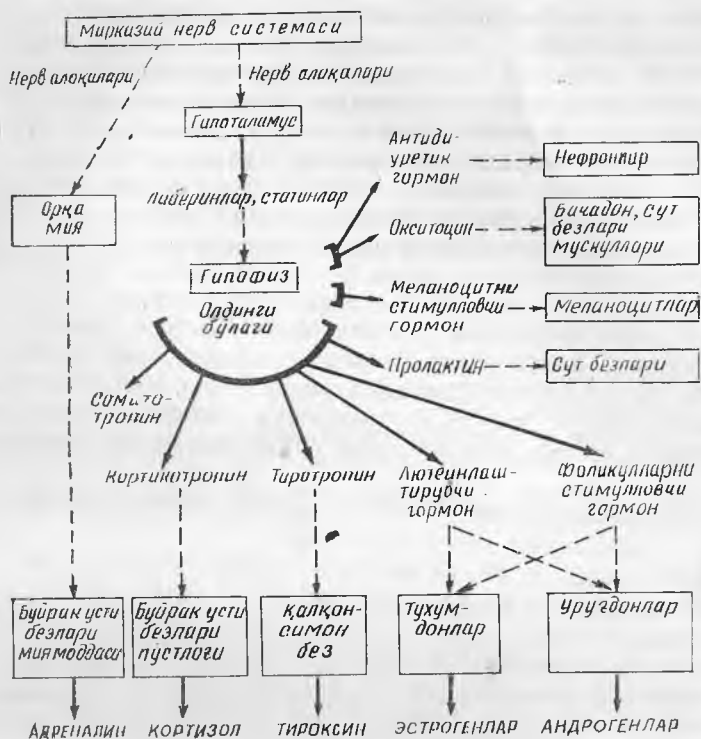
Иккинчи гурпуани стероид гормонлар ва тироксин ташкил этади. Бу гормонларнинг рецепторлари ҳужайра цитозолида бўлади. Гормон қондан ҳужайрага ўтиб, рецептор билан бирикади ва у билан биргаликда ядрога етказиб берилади. Стероид гормонлар ва тироксин оқсиллар транскрипциясига, демак, синтезига ҳам таъсир кўрсатиб, моддалар алмашинувини ўзгартиради.

Гормонларни биологик функцияларига қараб классификациялаш ҳаммадан кўра кўпроқ диққатга сазовордир. Ҳар бир гормон метаболизмни ўзига хос тарзда ўзгартиради ва ҳамма органларга таъсир кўрсатиши шарт эмас. Гормонларнинг органларга таълаб таъсир ўтказиши орган ҳужайраларида мазкур гормон учун рецепторлар борлиги ёки йўқлигига боғлиқ. Бундан ташқари, ҳужайралар ихтисослашган бўлгани муносабати билан битта гормоннинг ўзига турли органларнинг берадиган жавоби ҳар хил бўлиши мумкин. Масалан, жигар ҳужайраларига адреналин таъсирининг асосий натижаси гликоген сафарбар этилиши кучайтиришидан иборат бўлса, ёғ тўқимаси ҳужайраларига таъсирининг асосий натижаси ёғлар сафарбар этилишини кучайтиришидир.

Биологик функцияларига қараб гормонларни қуйидаги гурпуаларга бўлиш мумкин.

1. Углеводлар, ёғлар, аминокислоталар алмашинувини идора этувчи гормонлар: инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортико-стероидлар (кортизол).

2. Сув-туз алмашинувини идора этувчи гормонлар: минерало-



126-расм. Эндокрин ва нерв системаларининг бир-бирига боғланиши. Сидирга чизиқлар гормон синтези (секреция)ни, пунктир чизиқлар гормоннинг нишон-органга таъсирини билдиради.

кортикостероидлар (альдостерон), антидиуретик гормон (вазопрессин).

3. Кальций ва фосфатлар алмашинувини идора этувчи гормонлар: паратгормон, кальцитонин, кальцитриол (витамин D₃ унуми).

4. Репродуктив функцияга алоқадор моддалар алмашинувини идора этувчи гормонлар (жинсий гормонлар): эстрадиол, прогестерон, тестостерон.

5. Эндокрин безлар функциясини идора этувчи гормонлар (тропгормонлар): кортикотропин, тиреотропин, гонадотропин.

Одамнинг баъзи гормонлари ҳамда эндокрин системаси билан нерв системасининг бир-бирига боғланиши 126-расмда кўрсатилган. Буйракусти безларининг миёна моддаси билан гипоталамус нерв системасининг бевосита назорати остида туради; бошқа эндокрин безлар ўртада бўладиган восита орқали — гипоталамус ва гипофиз гормонлари орқали нерв системаси билан боғлангандир.

Гипоталамус ҳужайраларида алоҳида пептидлар — либеринлар (рилизинг-гормонлар) синтезланади. Миёдаги маълум марказлар қўзғалишига жавобан гипоталамус нерв ҳужайраларининг гипофизда тугалланадиган аксонларидан либеринлар ажралиб чиқиб, гипофиз ҳужайраларининг троп гормонлар синтезлаши ва чиқариб туришини жонлантиради. Либеринлар билан бир қаторда гипоталамусда статинлар ишланиб чиқади, улар гипофиз гормонлари синтези ва секрециясини сусайтириб қўяди. Гипофиз функцияларининг гипоталамус иштирокида идора этилиши схемаси қуйида келтирилган:



Гормонларни биологик функцияларига қараб классификациялаш бир қадар шартлидир, чунки талайгина гормонлар кўпгина функцияларни бажаради. Масалан, адреналин билан норадреналин углеводлар билан ёғлар алмашинувини идора этибгина қолмай, балки юрак қисқаришлари сонини, силлиқ мускулларнинг қисқариши, қон босимини ҳам идора этади.

Гормонларнинг функцияларига қараб тузилган классификациясига соматотропин, тироксин ва баъзи бошқа гормонлар киритилган эмас, чунки шу гормонлар организмга юборилганидан кейин организмда кузатиладиган кўпдан-кўп ўзгаришларни ҳануз бирламчи ва иккиламчи хилларга ажратиш мумкин бўлгани йўқ. Маълум гормонларнинг умумий сони 50 тадан ортади ва ҳамон ортиб бормоқда, шу билан бирга сўнгги йилларда асосан пептид табиатли янги гормонлар топилмоқда.

Қонга ажралиб чиқадиган ва синтезланган жойидан узоқдаги органларга таъсир ўтказадиган гормонлардан ташқари маҳаллий таъсир кўрсатадиган гормонлар ҳам бор, булар ўзлари ҳосил бўлган органлардаги моддалар алмашинувини идора этиб боради. Меъда-ичак йўли гормонлари, простагландинлар, гистамин ана шулар жумласига киради.

Гормонларнинг қондаги концентрацияси паст: 10^{-6} — 10^{-11} моль/л атрофида бўлади. Қонда ўтадиган ярим умри минутлар билан, баъзи гормонлар учун бир неча ўн минутлар, камдан-кам ҳолларда соатлар билан ўлчанади. Тегишли таъсирот тушганида қондаги гормон концентрациясининг ортиши гормон синтези тезлиги ёки эндокрип ҳужайрада тайёр турган гормон секрециясининг тезлигига боғлиқ.

Стероид гормонлар ҳужайра мембраналаридан осон ўтадиган

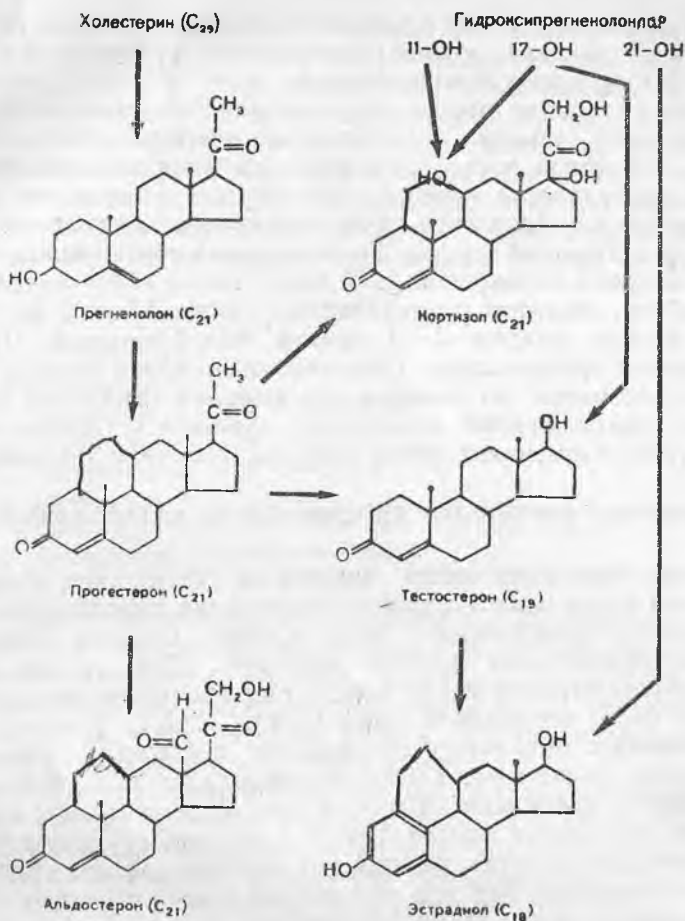
липофил моддалардир. Шу сабабдан улар ҳужайраларда тўпланиб бормайди ва қондаги концентрациясининг кўтарилиши синтези тезлигининг ортисига боғлиқ бўлади.

Пептид гормонлар махсус секретия механизмлари иштирокида қонга ажралиб чиқади. Бу гормонлар синтезланганидан кейин Гольжи аппаратида ҳосил бўладиган мембрана пуфакчаларига — секретор гранулаларга кириб қолади; гормон грануланинг ҳужайра плазматик мембранасига қўшилиб кетиши (экзоцитоз) йўли билан қонга ажралиб чиқади. Гормонлар тез синтезланади (масалан, проинсулин молекуласи 1—2 минут ичида синтезланиб бўлади), ҳолбуки, секретор гранулаларнинг ҳосил бўлиши ва етилиб олиши кўпроқ вақтни—1—2 соатни талаб қилади. Гормоннинг секретор гранулаларда тўпланиб, запас бўлиб бориши таъсиротга организмнинг тез реакция кўрсатишини таъминлаб беради: таъсирот гранулаларнинг мембранага қўшилиб кетишини ва тўпланиб турган гормоннинг қонга ажралиб чиқишини тезлаштиради;

СТЕРОИД ГОРМОНЛАР БИОСИНТЕЗИ ВА КАТАБОЛИЗМИ

Стероид гормонлар келиб чиқиши ва структураси жиҳатидан бир-бирига жуда яқин турадиган бирикмалар группасидир; уларнинг ҳаммаси холестериндан ҳосил бўлади. Стероид гормонлар синтезида прегненолон оралиқ маҳсулот бўлиб хизмат қилади (127-расм). Прегненолон ҳар қандай стероид гормонларни синтезлайдиган барча органларда ҳосил бўлади. Сўнгра ўзгариб бориш йўли айрилади: буйрақсти безларининг нўстлоғида глюкокортикостерондлар билан минералокортикостерондлар (C_{21} -стероидлар), уругдонларда эркак жинсий гормонлари (C_{19} -стероидлар), тухумдонларда аёл жинсий гормонлари (C_{18} -стероидлар) ҳосил бўлади.

Прегненолон тўртта бирикмадан бирга — прогестеронга ёки гидроксигруппалари ҳар хил жойлашган гидроксипрегненолонларга айланиши мумкин. Мана шу бирикмалардан кейин ҳар хил стероид гормонлар ҳосил бўлади, шу билан бирга улардан ҳар бири биттадан кўра кўпроқ йўл билан синтезланиши мумкин. Схемاداги стрелкаларнинг кўпчилиги бир эмас, балки иккитадан тўрттагача реакцияни ифодалайди; бундан ташқари, синтез бўла оладиган йўлнинг ҳаммаси ҳам кўрсатилган эмас. Стероид гормонлар синтезининг йўли умуман олганда жуда мураккаб реакциялар тўрини ҳосил қилади. Ана шу йўлларнинг кўпгина охириги маҳсулотларни ҳам бир қадар гормонал активликка эга бўлади, шу билан бирга битта модданинг ўзи турли жараёнларни — углеводлар алмашинуви, сув-туз баланси, репродуктив функцияларни идора этишида фаоллик кўрсатади. Бироқ ана шу метаболик ва функционал системаларнинг ҳолатини белгилаб берадиган асосий стероидлар бўлиб, *кортизол* (углеводлар билан аминокислоталар алмашинувини идора этишида), *альдостерон* (сув-туз алмашинувини идора этишида), *тестостерон*, *эстрадиол* ва *прогестерон* (репродуктив функцияларни идора этишида) хизмат қилади.



127-расм. Стероид гормонлар биосинтезининг йўллари.

Стероид гормонларнинг инактивланиши ва катаболизми натижасида таркибида 17 ҳолатда кетогруппа бўладиган талайгина миқдорда стероидлар (17-кетостероидлар) юзага келади. Бу моддалар буйраклар орқали чиқариб ташланади. 17-кетостероидларнинг суткалик экскрецияси аёл кишида 5—15 мг ни, эркак кишида 10—25 мг ни ташкил этади. Сийдикдаги 17-кетостероидларни аниқлашдан диагностика учун фойдаланилади: стероид гормонлар кўп миқдорда ҳосил бўлиши билан давом этадиган касалликларда у гормонларнинг сийдик билан бирга чиқиб туриши кўпаяди ва шу гормонлар ҳосил бўлиши сусайган маҳалда уларнинг сийдик билан бирга чиқиб туриши камайиб қолади.

СУВ-ТУЗ АЛМАШИНУВИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

Сув ва унда эриган моддалар, жумладан, минерал тузлар организмнинг ички муҳитини ташкил этади, организмнинг ички муҳити ўзгармай, доимий бўлиб сақланиб тураверади ёки орган ҳамда ҳужайраларнинг функционал ҳолати бошқача бўлиб қолган маҳалда қонуний суратда ўзгариб боради.

Тўқималарда бўладиган сув шунчаки бир эритувчи ёки инерт таркибий қисм эмас: бу структура ва функционал жиҳатдан муҳим ролни ўйнайди. Масалан, оқсилларнинг сув билан ўзаро таъсир қилиши оқсилларнинг шундай конформациясини таъминлайдики, бунда гидрофил группалар асосан оқсил глобуласининг юзиде, гидрофоб группалар эса ичида жойлашган бўлади. Биологик мембраналар ва буларнинг асослари — қўшқават липид қатламининг тузилишида сув янада каттароқ аҳамиятга эга бўлади, липид қўш қаватида ҳар бир моноқаватнинг гидрофил юзалари сув билан ўзаро таъсир қилиб, мембрана ичидаги, моноқаватлар орасидаги гидрофоб бўшлиқни ундан ажратиб қўяди.

Сув ҳужайра ва уни ўраб турувчи кўп ҳужайрали модда доирасида ҳам, органлар ўртасида ҳам моддаларни ташиб етказиб берувчи восита бўлиб хизмат қилади (қон томирлар ва лимфа системаси). Организмда рўй бериб турадиган химиявий реакцияларнинг жуда кўпчилиги қисми сувда эриган моддалар билан бўлиб ўтади. Кўпгина химиявий реакцияларда сув реагент бўлиб хизмат қилади: гидролиз, гидратация, дегидратация реакциялари, тўқима нафасида, гидроксилаза иштирокида ўтадиган реакцияларда сув ҳосил бўлиши ана шундай реакциялар жумласига киради; ўсимликларда сувнинг фотооксидланиши рўй беради ва бунда ҳосил бўладиган водороддан фотосинтез маҳалида карбонат ангидрид газини қайтариш учун фойдаланилади.

Одам танаси массасининг деярли $2/3$ қисми сувга тўғри келади. Суткалик сув истеъмоли яқин 2 л ни ташкил этади, унга тўқима нафасида ҳосил бўладиган 0,3—0,4 л метаболик сув ҳам қўшилади. Одам сув ичмай қоладиган бўлса, тўқималарининг сувсизланиб қолиши натижасида (бунда организмдаги сув миқдори тахминан 12 фоизга камаяди) бир неча кундан кейин ўлиб кетади.

Организмдаги барча сувнинг тахминан 6 фоизи қонда, 25 фоизи ҳужайралараро матриксда бўлади (интерстициал сув). Мана шу иккала ҳавзанинг сувини ҳужайрадан ташқаридаги сув деб айтилади. Организмдаги сувнинг тахминан 70 фоизи ҳужайралар ичидаги сувдир. Учала асосий ҳавзалар ўртасида суюқлик жадаллик билан алмашилиб туради. Масалан, одам танасидаги капиллярлар девори орқали ўтиб турадиган суюқлик (диффузия йўли билан) минутига тахминан 1500 л ни ташкил этади.

Организм суюқ муҳитининг асосий параметрлари, яъни мезонлари осмотик босим, рН ва ҳажмдир. Ҳужайралараро суюқлик би-

лан қон плазмасидаги осмотик босим ва рН бир хилдир; булар турли органлардаги ҳужайраларо суюқликда ҳам бир хил бўлади. Иккинчи томондан, ҳар хил турдаги ҳужайраларнинг ичида рН қиймати ҳар хил бўлиши мумкин; битта ҳужайранинг турли бўлимларида ҳам у турлича бўлиши мумкин. рН нинг ҳар хил бўлиши метаболизм хусусиятларига, турли моддаларни актив равишда ташиб бериш механизмларига, мембраналарнинг моддаларни танлаб ўтказадиган бўлишига боғлиқдир. Лекин мазкур турдаги ҳужайралар учун характерли бўлган рН қиймати доим бир даражада сақланиб туради; рН нинг ортиб кетиши ёки пасайиб қолиши ҳужайра функцияларининг издан чиқишига олиб келади. Ҳужайра ички муҳитининг ўзгармасдан доим бир хилда туриши ҳужайраларо суюқлик ҳамда қон плазмаси, яъни ҳужайрадан ташқаридаги суюқликдаги осмотик босим, рН ва ҳажмнинг доимийлиги билан таъминланади. Ҳужайрадан ташқаридаги суюқлик параметрларининг доимийлиги ўз навбатида буйрақлар ҳамда улар функцияларини идора этиб борувчи гормонлар системаси ишига боғлиқ бўлади.

Ҳужайрадан ташқаридаги суюқликнинг осмотик босими кўп даражада тузга (NaCl) га боғлиқдир, бу суюқликда шу туз энг катта концентрацияда бўлади (43-жадвал). Шу муносабат билан осмотик босимни идора этувчи механизм ё сувни ёки бўлмаса

43 - ж а д в а л

Одам организмидан суюқликлари электролитларининг таркиби
(қийматлари яхлитланиб келтирилган)

Электролит	Қон плазмаси *		Ҳужайралар орасидаги суюқлик		Ҳужайралар ичидаги суюқлик	
	ммол/л	мг/дл	ммол/л	мг/дл	ммол/л	мг/дл
Na ⁺	140	325	140	325	10	22
K ⁺	5	16	5	16	160	510
Mg ²⁺	1	25	0,8	2	7	27
Ca ²⁺	2,5	10	1,3	5	-	-
Cl ⁻	100	360	110	390	2	7
HCO ₃ ⁻	30	200	25	170	8	55
H ₂ PO ₄	1,2	3,5	1,2	3,5	-	-
оқсиллар*	7		0,5		20	

NaCl ни чиқариб туриш тезлигига боғлиқ бўлади, шунга кўра тўқима суюқликларида NaCl концентрацияси, демакки, осмотик босим ҳам ўзгариб туради. Ҳажм ҳам сув, ҳам NaCl чиқариб туриш тезлигини бир вақтнинг ўзида ўзгартириш йўли билан идора этиб борилади. Бундан ташқари, чанқаш механизмлари сув истеъмолини идора этади. рН ни идора этиш сийдик билан кислота ёки иш-

қорларни танлаб-танлаб чиқариб туриш йўли билан таъминланади; шунга қараб сийдикда рН 4,6 дан то 8,0 гача бўлган доирада ўзгариб туриши мумкин.

Тўқималар дегидратацияси ёки шишуви, қон босимининг кўтарилиши ёки пасайиши, шок, ацидоз, алкалоз сингари патологик ҳолатлар сув-туз гомеостазининг бузилишига боғлиқдир.

Сув-туз алмашинуви ва минераллар алмашинуви деган тушунчаларни бир-биридан фарқ қилмоқ керак. Сув-туз алмашинуви деб гапирилар экан, асосий минерал электролитлар ва ҳаммадан олдин сув билан NaCl алмашинуви назарда тутилади (43-жадвалга қаралсин). Минераллар алмашинуви деб организмдаги ҳар қандай минерал моддалар алмашинувини, жумладан, организм суюқ муҳити асосий параметрларига, уларнинг суюқлик ҳажми, осмотик босими ва рН ига таъсир кўрсатмайдиган моддалар (масалан, микроэлементлар) алмашинувини айтилади.

СУВ ВА ТУЗЛАРНИ БУЙРАҚЛАР ОРҚАЛИ ЧИҚАРИШ

Буйрақларнинг асосий функцияси сийдик ҳосил қилишдан иборат, сийдик буйрақларнинг функционал бирликлари — нефронларда ҳосил бўлади. Қондан нефроннинг Боумен капсуласига сув ҳамда плазманинг бошқа ҳамма паст молекулали моддалари филтрланиб ўтади; бу филтрланишнинг ҳаракатлантирувчи кучи коптокча капиллярлари билан Боумен капсуласи бўшлиғидаги гидростатик босим фарқидир. Шундай қилиб, Боумен капсуласи филтрлати (бирламчи сийдик) таркиби ҳамда паст молекулали моддаларининг концентрацияси жиҳатидан қон плазмасидан фарқ қилмайди. Бирламчи сийдик таркибий қисмларининг қонга қайта сўрилиб ўтиши, бундай ҳодиса нефрон каналчаларида бўлиб ўтади, табиатан селективдир, бошқача айтганда, бу ерда моддалар танланиб қайта сўрилади. Селективлик махсус транспорт оқсиллари бўлишига боғлиқ; бунда кўпгина моддалар концентрация градиентининг қаршисига, яъни актив транспорт йўли билан сўрилиб боради. Бунинг асосий ҳаракатлантирувчи кучи Na, K-АТФаза иштирокида юзага келадиган Na^+ ва K^+ ионлари концентрациясининг градиентидир, шу ионлар билан биргаликда эса симпорт ёки антипорт механизмлари бўйича бошқа моддалар ҳам ўтиб туради. Шундай йўл билан буйрак каналчаларида охириги сийдик ҳосил бўладики, у эриган моддаларининг концентрацияси жиҳатидан қон плазмасидан фарқ қилади (44-жадвал).

Нефронларда бир кеча-кундузда 180 л атрофида суюқлик филтрланади ва қайтадан сўрилади. Одам танасида тахминан 45 л суюқлик бўлади; демак, организмдаги бутун суюқлик кунига тўрт мартадан филтрланиб туради. Сув-туз гомеостазини сақлаб бориш учунгина эмас, балки моддалар алмашинуви охириги маҳсулотларини чиқариб ташлаш учун ҳам шундай бўлиши керак, моддалар алмашинувининг сийдикда бўладиган охириги маҳсулотларидан энг асосийси мочевинадир.

Буйрақлар энергия алмашинуви жадал бориши билан ажралиб

Қон плазмаси баъзи таркибий қисмларининг сутка сари филтрланиши, қайта сўрилиши ва чиқариб ташланиши

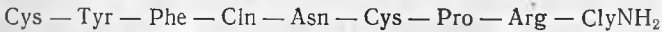
Модда	Филтрланади		Қайта сўрилади		Сийдик билан чиқарилади		С/п*
	ммоль	г	ммоль	г	ммоль	г	
Na ⁺	24500	563	24350	560	150	3,5	0,8—15
K ⁺ 2+	770	30	690	27	80	3	10—15
Mg ²⁺	135	33	127	32,8	8	0,2	2
Ca ²⁺	270	11	267	10,9	3	0,1	2
Cl	19850	700	19700	695	150	5,5	0,8—2
HCO ₃ ⁻	4900	300	4888	300	2	0-3	0-2
H ₂ PO ₄	210	6,5	180	5,5	30	1	25
Мочевина	870	53	460	28	410	25	60
Глюкоза	780	140	780	140	0	0	—
Сув, л	180		178,5		1,5		—

туради (28-жадвалга қаралсин); одам томонидан истеъмол қилинадиган барча кислороднинг 10 фоизи буйрақларда сарфланади, ҳолбуки, буйрақлар массаси тана массасига нисбатан олганда атиги 0,5 фоизни ташкил этади, холос. Бу — сийдик ҳосил бўлишида талайгина миқдордаги моддаларни мембрана орқали актив равишда ўтказиб бериш зарурлигига боғлиқ.

ҲУЖАЙРАДАН ТАШҚАРИДАГИ СУЮҚЛИК ОСМОТИҚ БОСИМИ ВА ҲАЖМИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

Буйрақлар орқали сув ва NaCl чиқариб туришни антидиуретик гормон ва альдостерон идора этиб боради.

Антидиуретик гормон (вазопрессин). Бу гормон қуйидагича тузилган нонапептиддир:



Вазопрессин гипоталамус нейронларида синтезланади; аксонлар бўйлаб гипофизнинг орқа бўлагига етиб келади ва шу аксонларнинг охирларидан қонга ажратиб чиқарилади. Тўқима суюқлиги осмотик босими кўтарилганида гипоталамус осморцепторлари секретор гранулалардан вазопрессин ажралиб чиқишини кўпайтиради. Вазопрессин бирламчи сийдикдан сув қайта сўрилиб ўтиши тезлигини ошириб, шу йўл билан диурезни камайтиради. Бунда сийдик анча концентрланган бўлиб қолади. Шу йўл билан антидиуретик гормон чиқариладиган NaCl миқдорига таъсир қилмасдан туриб организмдаги суюқлиқни зарур ҳажмда сақлаб боради.

Бунда ҳужайрадан ташқаридаги суюқликнинг осмотик босими пасаяди, яъни вазопрессин ажралиб чиқишига сабаб бўлган таъсирот барҳам топади.

Гипоталамус ёки гипофизга зарар етадиган баъзи касалликларда (ўсмалар, травмалар, инфекцияларда) вазопрессин синтези билан секрецияси камайиб, қандсиз диабет бошланади. Бу касалликнинг характерли кўриниши сийдик чиқишининг кескин кўпайиб кетиши, ҳаттоки суткасига 10 л гача боришидир; шунга яраша сув истеъмоли ҳам ортади.

Диурезни камайтиришдан ташқари вазопрессин артериолалар билан капиллярларнинг торайиб қолишига (номи ҳам шундан олинган), демак, қон босими ҳам ортиб кетишига сабаб бўлади. Бу таъсири вазопрессин концентрацияси анча юқори бўлиб тургандагина юзага чиқади ва, чамаси, физиологик жиҳатдан аҳамиятга эга эмас.

Альдостерон. Бу стероид гормон буйракусти безлари пўстлоқ моддасида ишланиб чиқади; таркибида альдегид группаси бор, шу нарса унинг номида акс этган. Бир кеча-кундузда ишланиб чиқадиган альдостерон миқдори, яъни унинг суткалик секрецияси микрограммлар билан ўлчанади. Қондаги NaCl концентрацияси камайганда бу гормон секрецияси кучаяди. Буйракларда альдостерон нефрон каналчаларида Na^+ (ва у билан бирга Cl^-) қайта сўрилиши тезлигини оширади, бу организмда NaCl ушланиб қолишига сабаб бўлади. Шу тариқа, альдостерон секрециясига сабаб бўлган рағбат барҳам топади.

Альдостероннинг ортиқча ишланиб чиқиши (*гиперальдостеронизм*), шунга яраша NaCl нинг ортиқча ушланиб қолишига ва ҳужайралардан ташқаридаги суюқлик осмотик босимининг кўтарилишига олиб келади. Бу эса буйракларда сув қайта сўрилиши тезлаштирадиган вазопрессин ажралиб чиқишига сигнал бўлиб хизмат қилади. Натижада организмда NaCl ҳам, сув ҳам тўпланиб боради: ҳужайрадан ташқаридаги суюқлик ҳажми, унинг осмотик босими нормал даражада сақлангани ҳолда, ортади. Одамга ҳар кун альдостерон бериб туриш организмда қўшимча равишда 400 ммоль гача NaCl (10 г атрофида) ва 3 л гача сув тўпланиб қолишига олиб келади, шундан кейин буларнинг яна тўпланиб бориши тўхтайдн. Ҳужайрадан ташқаридаги суюқлик ҳажми ортиб бориши натижасида қон босими кўтарилади.

Ренин-ангиотензин системаси. Бу система альдостерон ишланиб чиқишини идора этувчи асосий механизм бўлиб хизмат қилади; вазопрессин ишланиб чиқиши ҳам шу системага боғлиқ.

Ренин буйрак коптокчасига қон олиб келадиган артериолани ўраб турувчи люкстагломеруляр ҳужайраларда ишланиб чиқадиган протеолитик ферментдир. Люкста гломеруляр ҳужайралар артериола деворлари чўзилишини сезувчи рецепторлардир; қон олиб келувчи артериолаларда қон босимининг пасайиши қонга ренин ишланиб чиқиши учун сигнал бўлиб хизмат қилади.

Ренин субстрати *ангиотензиноген* — жигарда синтезланадиган қон гликопротеинидир. Ренин ангиотензиноген молекуласида Leu

10 билан Leu 11 ўртасидаги пептид боғини гидролизлайди ва ундан N- учки томондаги декапептид I ангиотензин ажралиб чиқади. I ангиотензин унинг карбоксилли учидан His—Leu дипептидни ажратиб чиқарадиган карбоксидипептидилпептидаза таъсирида

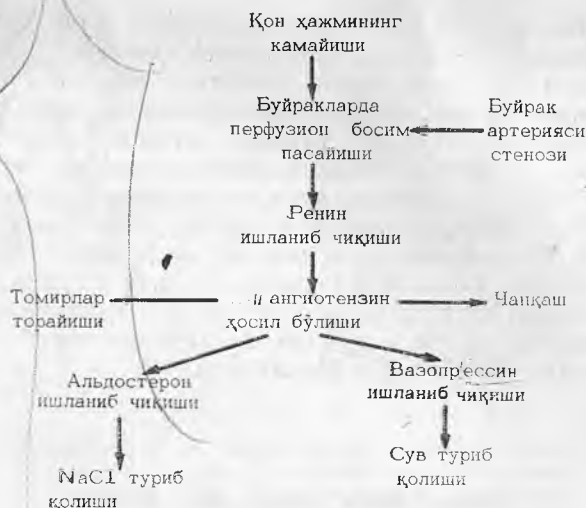
Asp — Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro — Phe — His — Leu — Leu —...	8	9	10	11
ангиотензиноген				
I ангиотензин				
II ангиотензин				

II ангиотензин (октапептид) га айланади. Карбоксидипептидилпептидаза қон томирлари эндотелийсининг плазматик мембранасида бўлади; ўпкада у фермент активлиги айниқса юқори. II ангиотензин томирларни торайтирувчи ҳамма маълум моддаларнинг энг кучлигидир; шу таъсири туфайли у қон босимини оширади. Бундан ташқари II ангиотензин альдостерон, шунингдек вазопрессин ажралиб чиқишини жонлантиради ва чанқайверишга сабаб бўлади. II ангиотензиннинг шу хоссалари унинг сув-туз алмашинувини идора этишдаги ролини белгилаб беради.

Ренин-ангиотензин системаси қон ҳажмини аслига келтиришда муҳим ролни ўйнайди, қон кетиши, ҳадеб қусавериш, ич суриши (диарея), терлайвериш натижасида қон ҳажми камайиб қолиши мумкин. 128- расмда қон ҳажми аслига келаётган маҳалда биринкетин бўлиб ўтадиган ҳодисалар кўрсатилган. II ангиотензин таъсири остида томирларнинг торайиши қон босимини сақлаб бориш учун шошилинч чора ролини ўйнайди. Сўнгра ичиладиган ва овқат билан бирга кирадиган сув ҳамда NaCl организмда нормадагига қараганда кўпроқ ушланиб қолади, бу — қон ҳажми билан босимининг аслига келиши, тикланишини таъминлайди. Ана шундан кейин ренин ажралмай қўяди, қонда мавжуд бўлган регулятор моддалар эса емирилади ва система дастлабки ҳолатига келади.

Буйрак коптокчаларида перфузион босим пасайиши буйрак артерияси торайиб қолиши (стенози) туфайли бошланиши ҳам мумкин. Бу ҳолда ҳам 128- расмда кўрсатилган бутун система ишга тушади. Лекин бундай пайтда қоннинг дастлабки ҳажми билан босими нормал бўлганлигидан, шу системанинг ишга тушиши қон босими кўтарилиб, нормадан ортиб кетишига олиб келади, чунки II ангиотензин таъсирида ҳам томирлар тораяди, ҳам сув билан натрий хлорид сурупкасига ушланиб қолаверадиган бўлади. Гипертониянинг шу формасини *буйракка* алоқадор гипертония дейилади.

Айланиб юрган суюқлиқ ҳажмининг талайгина камайиб қолиши қон босими билан ҳажмини регулятор системалар аслига келтиришга улгурмасдан туриб тўқималарнинг қон билан таъминланиши хавф соладиган даражада издан чиқишига сабаб бўлиши мумкин. Бунда барча органлар ва, аввало, бош мия функциялари



128-расм. Қон ҳажми тикланишининг механизми билан буйракка алоқадор гипертониянинг келиб чиқиш механизми.

бузилади; шок деб аталадиган бир ҳолат юзага келади. Шок (шунингдек шишлар) бошланишида қон ўзани билан ҳужайралараро бўшлиқ орасида суюқлик билан альбуминнинг нормал тақсимланиши ўзгариб қолиши муҳим ролни ўйнайди (XX бобга қаралсин).

Вазопрессин билан альдостерон нефрон каналчалари доирасида таъсир ўтказиб, сув-туз балансини идора этишда иштирок этади — бирламчи сийдик таркибий қисмлари қайта сўрилишининг тезлигини ўзгартириб туради. Яқинда коптокчалар доирасида таъсир ўтказадиган, пептид табиатига эга бўлган бир гормон топилди: бу коптокча аппаратининг филтёрловчи хусусиятини кучайтиради, шунинг натижасида сийдик ҳосил бўлиши, ундаги натрий концентрацияси ўзгармагани ҳолда, кўпайиб боради. Бу гормон синтезланадиган жой ҳам одатдан ташқари бўлиб чиқди, унинг юрак бўлмалари ҳужайраларида синтезланиши аниқланди, шу муносабат билан бу гормонга *атриал натриуретик омил* деган ном берилди. Артериал босимнинг кўтарилиши, афтидан, атриал омилнинг қонга ажралиб чиқиши учун рағбат, бир сабаб бўлиб хизмат қилади.

СУВ-ТУЗ АЛМАШИНУВИ ВА ҲАЗМ ШИРАЛАРИ СЕКРЕЦИЯСИ

Барча ҳазм безлари суткалик секрециясининг ҳажми тахминан 8 л ни ташкил этади (45-жадвал). Нормал шароитларда шу суюқликлардаги сув ичакда яна сўрилиб кетади; юқорида айтиб ўтганимиздек, ҳадеб қусавериш ва ич кетавериш ҳужайрадан

ташқаридаги суюқлик ҳажмининг ҳалокатга олиб борадиган даражада камайиб, тўқималар сустланиб қолишига сабаб бўлиши мумкин. Ҳазм ширалари билан талайгина миқдорда суюқлик йўқотилиши қон плазмаси билан ҳужайралараро суюқликдаги альбумин концентрациясининг кўтарилиб кетишига олиб боради, чунки альбумин секретлар билан бирга ажралиб чиқмайди; шу сабабга кўра ҳужайралараро суюқлик осмотик босими кўтарилиб, ҳужайралардан ҳужайралараро суюқликқа сув ўта бошлайди ва ҳужайралар функцияси издан чиқади. Ҳужайрадан ташқаридаги суюқлик осмотик босимининг юқори бўлиши сийдик ҳосил бўлишининг камайиб кетишига ёки ҳатто тўхтаб қолишига (*анурияга*) ҳам олиб келади ва сув билан туз ташқаридан кириб турмайдиган бўлса, беморда кома ҳолати бошланади.

45 - ж а д в а л

Катта ёшдаги одамда ҳазм безлари секретиясининг суткалик ҳажми

Секрет	Ҳажми, л	Секрет	Ҳажми, л
Сўлак	1,5	Панкреатик шира	0,7
Меъда шираси	2,5	Ичак шираси	3,0
Ўг (сафро)	0,5		

Ичак шираси ажралишини идора этувчи ҳалқаларнинг бири аденилатциклазадир: унинг активланиши шира ажралиб чиқишини кучайтиради, инактив ҳолга келиши тўхтатиб қўяди. Уткир ичак касалликлари (сальмонеллезлар, дизентерия, вабо) да ич кетавериши аденилатциклазанинг активланишига боғлиқдир. Вабода аденилатциклаза вабо вибрионининг дифтерия токсинига ўхшаб кетадиган токсини таъсирида активлашади (II бобга қаралсин). Вабо токсини аденилатциклаза регулятор суббирлиги — ГТФ ни бириктириб олувчи оқсилнинг АДФ-рибозилланишини катализлайди, натижада, бу оқсил ГТФ билан бириккан барқарор комплекс шаклига киради ва аденилатциклаза гормонлар бор-йўқлигидан қатъи назар жуда юқори активликка эга бўлиб қолади. Ичак шираси секретияси тахминан 10 барабар ортади, вабо учун характерли бўлган ич суриши бошланади ва тўқималар жуда сувсираб қолади (129-расм).

Меъда ости безининг баъзи ўсма касалликларида вабога ўхшаш панкреатик синдром кузатилади — таркибида асосан сув ва электролитлар бўладиган, лекин ферментлар кам учрайдиган меъда ости беши шираси зўр бериб ажралиб туриши натижасида одам жуда сувсираб қолади.

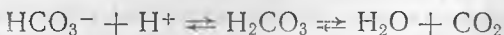


129-расм. Гулдек очилиб юрган 23 яшар жувон (чапда) ва худди шу жувоннинг вабо хуружи бошланганидан бир соат кейинги ва ўллимидан 3/4 соат илгариги кўриниши (ўнгда). Бу расм XIX аср бошларида Европада вабо эпидемияси вақтида олинган.

КИСЛОТА-ИШҚОРЛАР МУВОЗАНАТИНИ ИДОРА ЭТИШДА БУЙРАҚЛАРНИНГ РОЛИ

Ҳужайралар ичидagi суюқлик рН нинг қиймати простата бези ҳужайраларидаги, шунингдек, барча ҳужайралар лизосомаларидаги 4,5 дан остеобластларда 8,5 гача ўзгариб туради. Меъда ширасида рН 1,5—2 бўлади; меъда безларининг қўшимча ҳужайраларида, аниқроғи, хлорид кислота ҳосил бўладиган ҳужайра қисмларида ҳам рН, афтидан, шунга яқин туради. Иккинчи томондан, ҳужайралардан ташқаридаги суюқликда рН нормада 7,36—7,44 атрофида бўлади. рН ни ҳужайралардан ташқаридаги суюқлик буфер системалари, ўпка вентиляциясининг (нафас ҳаракатлари сони ва чуқурлиги) нинг ва буйрақлар орқали кислоталарни чиқариб туриш тезлигининг ўзгариб туриши доим бир хилда сақлаб боради. Патология пайтида идора этувчи механизмлар имкониятлари ҳаддидан чиқиб кетиши мумкин, шунга кўра ацидоз ёки алкалоз юзага келади. Ацидозда рН нинг нормадан энг кўп ўзгариши 7,0 гача ва алкалозда 7,8 гача бўлганида, бу — ҳаёт билан сиғишувни мумкин.

Ҳужайралардан ташқаридаги суюқлиқнинг асосий буфери



системаси бўлиб хизмат қилади.

Бу системада мувозанат ҳаттоки сувдаги эритмада ҳам анча тез қарор топади; организмда эса карбангидраза ферменти ташкил-

ри билан янада тезроқ мувозанатга етиш мумкин бўлади, бу фермент системасининг икки реакциясидан секинроқ ўтадиганини катализлайди:



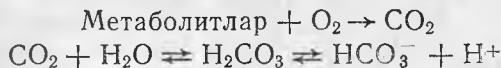
Қарбангидраза эритроцитларда, буйраклар, жигар ва бошқа кўпгина тўқималарда бўлади.

pH қиймати $[\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2]$ нисбати билан белгиланади. pH 7,4 бўлганида бу нисбат 20:1 га тенг бўлади; шу нисбатнинг камайиши pH пасайгани, ацидоз пайдо бўлганини билдиради; кўпайиши pH кўтарилиб, алкалоз бошланганини кўрсатади. Кислота ва ишқорларнинг маълум бир миқдори буфер сизим сонига pH ни ўзгартирмаган ҳолда шу система билан бирикиши мумкин (компенсацияланган ацидоз ёки алкалоз).

$[\text{HCO}_3^-]$ ўзгариши натижасида ҳам, $[\text{CO}_2]$ ўзгариши натижасида ҳам $[\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2]$ нисбати ортиши ёки камайиши мумкин. Қондаги CO_2 концентрацияси уни ўпка орқали чиқариб туриш тезлигига боғлиқ, шу сабабдан нафас функцияси издан чиққан маҳалларда ҳужайралардан ташқари суюқликда pH ўзгариб қолади (нафасга алоқадор ацидоз ёки алкалоз юзага келади). HCO_3^- концентрацияси асосан метаболит ўзгаришлар натижасида ўзгаради, масалан, кетон таналари концентрацияси кўпайганида камайиб қолади (метаболит ацидоз).

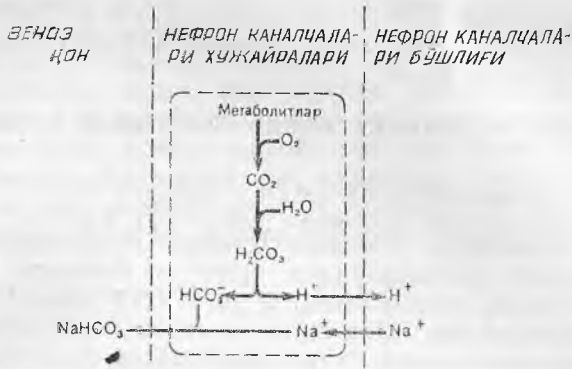
Буйраклар H^+ ажралиб чиқишини ўзгартириб, кислота-ишқорлар мувозанатини идора этишда қатнашади. Юқорида айтиб ўтилганидек, сийдикдаги pH 4,6 дан 8,0 гача ўзгариб туриши мумкин, яъни энг кислотали сийдикдаги H^+ концентрацияси энг ишқорий сийдикдаги концентрациясидан 1000 баравардан зиёд ортиқ бўлади. Водород ионлари ё диссоциланмаган кислоталар, масалан, ацетосирка кислота таркибида ёки NH_4^+ таркибида чиқиб туради.

Бундан ташқари, буйрак ҳужайралари метаболитлар оксидланиши натижасида ҳосил бўладиган қўшимча миқдордаги HCO_3^- ионини қонга етказиб бериб туриши мумкин:



Сўнгра H^+ (кислота) ҳужайралардан нефрон каналчаларига ажратилади (антипорт механизми бўйича Na^+ билан) ва сийдик билан бирга чиқариб юборилади, HCO_3^- (ишқор) эса буйрак ҳужайраларидан NaHCO_3 шаклида қонга ўтиб, унинг кислоталигини пасайтиради (130-расм). Ацидозни бартараф этишда мана шу механизм асосий механизм бўлса, ажаб эмас.

Ҳайвон маҳсулотларидан тайёрланадиган овқатда асосан фосфатларга алоқадор бўладиган кислотали қул қолдиги бор. Шу муносабат билан сийдик ҳам нормада қонга қараганда анча кислотали реакцияда (pH 5,5–6,5) бўлади, чунки ортиқча кислоталар мудом сийдикка ўтиб туради.



130-расм. Буйрақларда метаболитларнинг оксидланиши ҳисобига ацидознинг босилиши.

Гормонлар ҳужайралардан ташқаридаги суюқлик рН ини идора этишда бевосита қатнашмайди, бироқ эндокрин системанинг бир қанча касалликларида кислота—ишқорлар мувозанатининг бузилиши иккиламчи ҳодиса тариқасида учрайди, масалан, диабет маҳалидаги ацидоз шунга мисолдир.

СИЙДИҚ ТАРКИБИНИНГ ЎЗГАРИШИ

Буйрак нефронларида ҳал бўладиган асосий муаммо қондан ўтадиган моддалар оқимини ҳар хил химиявий таркибдаги икки оқимга ажратишдан иборатдир: организм учун қимматли моддаларнинг ҳаммаси (глюкоза, аминокислоталар, витаминлар ва бошқалар) қонга қайтариледи, алмашинувнинг охири маҳсулотлари эса сийдикка ўтказилади. Бунда плазманинг фойдали моддалари ҳам сийдикда бир қадар ўтиб ҳам кетади, лекин уларнинг концентрацияси охири сийдикда катта бўлмайди. Қандай бўлмасин бирор модданинг қондаги концентрацияси ортиб кетадиган бўлса, у вақтда шу модда сийдик билан кўпроқ чиқариб турилади. Моддаларни чиқариб ташлаш тезлиги ортинининг бошқа бир сабаби буйрақлар функциясининг издан чиқишидир. Бунда моддаларнинг қайта сўрилишининг бузилиши маълум бир махсус моддага (масалан, қандай бўлмасин бир аминокислотага) тегишли ёки умумий бўлиши мумкин (42- жадвалга қаралсин). Жумладан, буйракнинг яллиғланиш касалликларида моддаларнинг қайта сўрилиши умуман издан чиқади. Шундай қилиб, қон таркибининг ўзгариши ёки буйрақлар ажратиш функциясининг издан чиқиши билан бирга давом этиб борадиган ҳар қандай касалликда сийдик таркиби ўзгариб қолади, ўзгарганида ҳам кўпинча мазкур касалликка характерли тарзда ўзгаради. Қасалликлар диагностикаси учун сийдик анализидан фойдаланиш шунга асосланган. Сийдикда ҳаммадан кўра кўпроқ глюкоза, креатинин, кетон таналари, билирубин, уро-

билин, оксиллар концентрацияси ўлчаб кўрилади. Баъзи хусусий бир ҳолларда бошқа моддалар, минерал моддалар ҳам, органик моддалар ҳам аниқланади.

СИЙДИК ЙУЛЛАРИДА ПАЙДО БУЛАДИГАН ТОШЛАР

Сийдик-тош касаллиги жуда кўп тарқалган: бу касаллик одамларнинг ҳар юзтасидан биттасида, одатда, ўрта яшар ва ёши қайтиб қолган кишиларда учрайди. Сийдик йўлларидаги тошлар оксалат кислота кристалларидан (оксалат тошлар), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, MgNH_4PO_4 , CaCO_3 , сийдик кислота, цистиндан ҳосил бўлади. Алоҳида тош кристалланиш йўли билан юзага келмай, балки шаклланиб олган кристалларнинг агрегацияланиши йўли билан юзага келади. Тошлар таркибида одатда турли тузларнинг кристаллари аралаш бўладию, лекин шулардан қандай бўлмасин бирор хилдагилари кўпроқ миқдорда бўлиши мумкин; таркибида оксалатлар устун турадиган тошлар ҳаммадан кўра кўпроқ учрайди (ҳамма касалларнинг тахминан ярмида).

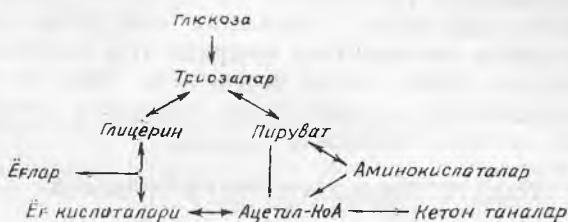
Юқорида айтиб ўтилган таркибий қисмларнинг ҳаммаси нормал сийдикда сувда эрий оладиган миқдоридан анча юқори концентрацияларда бўлади. Уларнинг бир қисми эриган ҳолатда, бир қисми микроскопик кристаллар шаклида бўлади. Бундан ташқари, сийдикда тош ҳосил қилувчи тузларнинг чуқиб тушишига қаршилиқ кўрсатадиган моддалар — магний ионлари, пирофосфат, гликозамингликанлар (айниқса гепарин ва хондроитин сульфатлар) бўлади. Шу моддалар концентрациясининг камайиб қолиши ёки тош ҳосил қилувчи тузлар концентрациясининг ортиб кетиши тузлар кристалланишига ҳамда кристалларнинг агрегацияланишига олиб келади. Бундан ташқари, тошлар юзага келиши сийдикдаги рН ўзгаришига боғлиқ бўлиши мумкин: кислотали сийдикда оксалат ва урат тошлар, ишқорий сийдикда фосфат ва карбонат тошлар ҳосил бўлади. Тош ҳосил бўлиши қайтмас жараёнدير: тошлар сийдикда эримайди. Сийдик йўлларидаги тошларни эритиб юборадиган дори-дармонлар яратиш йўлидаги уринишлар ҳозирча айтарли бир натижага олиб келгани йўқ, шунга кўра, тошларни хирургик йўл билан олиб ташлашга тўғри келади.

XV боб

УГЛЕВОДЛАР, ЁГЛАР ВА АМИНОКИСЛОТАЛАР АЛМАШИНУВИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

Углеводлар, ёғлар ва аминокислоталар метаболик йўллари кўпинча бир-бирига чирмашиб кетиши дарсликнинг аввалги бўлимларидан яққол кўришиб турипти. Шу группа моддалар алмашинувининг ўзаро боғлиқлиги булар учун умумий катаболизм йўли борлиги ҳамда уларнинг бир-бирига айланиши мумкинлигида намоён

бўлади. Моддаларнинг бир-бирига айланишининг аввалги бўлимларда кўздан кечириб чиқилган баъзи йўллари 131-расмда жам қилиб кўрсатилган. Углеводлар, липидлар ва оқсиллар (аминокислоталар) нинг овқатда қисман бир-бирининг ўрнини боса олиши уларнинг бир-бирига айлана олишига боғлиқ. Семизликда одамга ёғсиз овқат бериб даво қилишга уринишнинг наф бермаслиги ҳам худди шунга боғлиқ. Пируват билан аминокислоталарнинг ацетил-КоА га айланиши қайтмас жараён эканлигини айтиб ўтиш керак. Бунинг маъноси шуки, ацетил-КоА одам организмда глю-



131-расм. Углеводлар, ёғлар ва аминокислоталарнинг бир-бирига айланиши.

коза, глицерин, аминокислоталар синтези учун сарф бўла олмайди. Ёғ кислоталари β-оксидланганида ацетил-КоА га айланади, демак, углеводлар синтези учун ёғ кислоталаридан ҳам фойдаланиб бўлмайди.

Углеводлар, ёғлар ва аминокислоталарнинг талайгина қисми энергия манбалари тариқасида сарф бўлиб боради. Бу гап углеводларга айниқса тааллуқлидир: истеъмол қилинадиган бутун овқатнинг ярми ёки кўпроғи шу углеводлар улушига тўғри келади, ҳолбуки, организмдаги углеводлар миқдори бошқа ҳамма таркибий қисмларнинг 1/10 қисмини ташкил этади, холос (сув ҳисобга слинмайди). Қон оқими билан органларга тақсимланадиган энергия ташувчилар, яъни энергияга сероб асосий моддалар глюкоза, липопротеинларнинг ёғлари, ёғ кислоталари ва кетон таналаридир (132-расм). Булар асосан жигар ва ёғ тўқимасида ҳосил бўлиб туради; энергияга сероб бу моддаларни ҳамма органлар истеъмол



132-расм. Қон билан етказиб бериладиган асосий энергия ташувчилар.

қилади, лекин миқдор жиҳатдан олганда биринчи ўринда мускул тўқимаси туради, чунки унинг массаси анча катта бўлади.

Овқатнинг таркибига, овқатланиш маромига, физиологик активликка қараб углеводлар, ёғлар, аминокислоталарнинг ўзгаришга учраш тезликлари ўзгариб туради ва шуларнинг биридан фойдаланишдан иккинчисидан фойдаланишга ўтиб борилади. Метаболизмдаги ана шундай қайта қурилишларни гормонлар идора этиб боради.

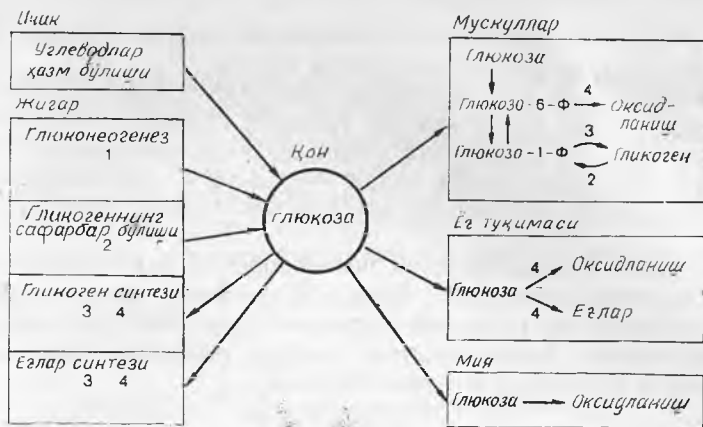
Одам зўр бериб мускулларини ишлатишга киришганида ва унга турли ҳис-ҳаяжонлар таъсир этганида гликоген ҳамда тўпланиб турган ёғларнинг адреналин томонидан сафарбар этилишини бошқариб борадиган механизмлар юқорида (IX, X бобларда) тасвирлаб ўтилган эди. Ушбу бобда углеводлар, ёғлар ва аминокислоталар алмашинувининг овқатланиш маромига қараб ўзгариб бориши кўздан кечириб чиқилган.

ҚОНДАГИ ГЛЮКОЗА КОНЦЕНТРАЦИЯСИ

Одам учун одатдаги овқатланиш мароми 6—7 соатлик иккита танаффус қилиб туриб кундуз куни уч маҳал овқат ейиш ва тунда 10—12 соат давомида танаффус қилиб туришдир. Аралаш овқат ейилганидан кейин углеводларнинг ҳазм бўлиши тахминан 2 соат, оқсиллар билан ёғларнинг ҳазм бўлиши тахминан 4—5 соат ўтгач поёнига етади; мана шу вақт *овқат хазм бўладиган даврдир*. Овқат ҳазм бўладиган даврдан кейин *постабсорбтив давр* бошланади. Эрталаб уйқудан турилгандан кейинги ҳолатни типик *постабсорбтив ҳолат* деб қабул қилинади.

Бир даврдан иккинчисига ўтишда метаболизмда сезиларли ўзгаришлар рўй беради: биринчи давр учун углеводларнинг тўпланиб бориши (гликоген шаклида), ёғларнинг тўпланиб бориши, энергетик эҳтиёжларни қондириш учун асосан глюкозадан фойдаланиш характерлидир; иккинчи давр учун тўпланиб турган углеводлар ва ёғларни сафарбар этиш, энергия манбалари тариқасида асосан ёғлар, шунингдек аминокислоталардан фойдаланиш характерли. Мана шу энергия манбаларидан фойдаланиш глюкозани тежаб-тергаб сарфлашни таъминлайдики, бунинг муҳим аҳамияти бор, чунки мия ҳамда глюкозага муҳтож бошқа баъзи тўқималарнинг озиқланиши учун глюкозани сақлаб қолади. Глюкозанинг мия тўқимасига ўтиш тезлиги бутунлай унинг қондаги концентрациясига боғлиқдир, шу сабабдан концентрацияни етарли даражада сақлаб туриш миянинг нормал овқатланиб бориши ва ишлаб туриши учун зарур шартдир.

Қондаги глюкоза концентрацияси, бир томондан унинг қонга ўтиб туриш тезликлари билан, иккинчи томондан, тўқималарда сарфланиш баланси билан белгиланади (133-расм). Постабсорбтив ҳолатда қондаги глюкоза концентрацияси нормада 60—100 мг/дл (3:3—5:5 ммоль/л) га тенгдир; концентрациясининг бирмунча юқори бўлиши (*гиперглюкоземия*) углеводлар алмашинуви издан чиққанини кўрсатади. Гиперглюкоземия овқат ейилганидан

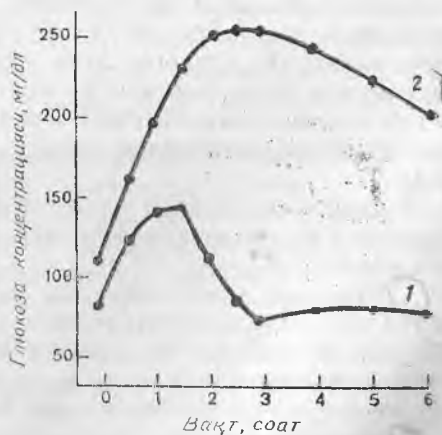


133-расм. Қон глюкозасининг асосий манбалари ва сарфла-
нишининг йўллари:

гормонлар таъсири: 1 — кортизол жонлантиради; 2 — адреналин ва
глюкагон жонлантиради; 3 — адреналин ва глюкагон сусайтиради;
4 — инсулин жонлантиради.

кейин ёки қанд эритмаси — шарбат ичилганидан кейин (қанд
нарузкаси) соғлом одамларда ҳам бўлади, овқатга алоқадор,
яъни алиментар гиперглюкоземия деб шуни айтилади. Бундай
гиперглюкоземия одатда 150 мг/дл дан ортмайди ва овқатдан 1—
1,5 соат ўтганидан кейин пасая бошлайди. Углеводлар алмашину-
ни бузилган маҳалларда (стероид диабет, қандли диабет вақтида)
алиментар гиперглюкоземия 150 мг/дл дан ортиб кетади ва узоқ-
роқ сақланиб туради, яъни глюкозага толерантлик кам а-
йиб қолган бўлади. Глюкозага толерантликни углеводлар
алмашинуви издан чиққан-
чиқмаганлигини аниқлаш мақ-
садида ўлчаб кўрилади. Тек-
шириладиган одамга 1 кг та-
на массасига 1 г ҳисобидан
қанд эритмаси ичирилади
(қанд нарузкаси) ва ҳар са-
фар орадан 30 минут ўтказиб
туриб глюкоза концентрация-
сини аниқлаш учун текши-
ришга қон олинади. Толерант-
ликни ўлчашда олинган типик
натижалар 134-расмда келти-
рилган.

Гиперглюкоземия буйрак
бўсағасидан, яъни 180 мг/дл
миқдордан ортиқ бўлса, у ҳол-
да глюкоза сийдик билан бир-
га чиқа бошлайди (глюкозу-



134-расм. Соғлом одамда (1) ва диабет
билан оғриган касалда (2) глюкозага
толерантликнинг ўзгариши.

рия). Глюкозурия углеводлар алмашинуви издан чиққанлиги ёки буйрақлар зарарланганлигидан дарак беради.

Гипоглюкоземия ҳам патологик ҳолатлар вақтида, жумладан, одам оч қолганида юзага келади. Қондаги глюкоза концентрациясининг камайиб, 40 мг/дл гача тушиб қолиши талвасалар тутишига ва бош мия озиқланиши издан чиққанлиги туфайли функциялари бузилганига хос бошқа симптомлар пайдо бўлишига олиб келади.

Овқат ҳазм бўладиган давр постабсорбтив ҳолат билан алмашганида метаболизмнинг бошқа йўлга ўтиб, қондаги глюкоза концентрациясининг сақланиб туришини кортизол, инсулин, глюкагон, адреналин гормонларини ўз ичига оладиган идора этувчи механизмлар системаси таъминлаб боради.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЛАР ВА ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

Постабсорбтив ҳолатда жигардаги гликоген запаслари тугаб борган сайин глюконеогенез жонланаверади. Мускулларнинг активлиги мана шу ўзгариш бошланишини тезлаштиради. Бундай шароитларда глюконеогенезни идора этишда глюкокортикостероидлар муҳим ролни ўйнайди, шу стероидларнинг асосий хили кортизолдир.

Турли органлар ҳужайраларининг цитоплазмасида глюкокортикостероидларни танлаб бириктириб ола оладиган оқсил-рецепторлар бор. Сўнгра гормон ядрога ўтиб, хроматин билан ўзаро таъсир қилади ва маълум генлар транскрипцияси тезлигини ўзгартиради. Модомики шундай экан, тегишли оқсиллар синтезининг тезлиги ҳам ўзгаради.

Ҳайвон ёки одам организмга кортизол юборилса, қондаги глюкоза концентрацияси кўтарилиб қолади, шу билан бирга бу ҳодиса жигарда гликоген запаслари бўлмаган маҳалда ҳам кузатилаверади. Айни бир вақтда мочевина ҳосил бўлиши ва уни ажратиб чиқариш ҳам кўпаяди. Бундан қонда пайдо бўладиган глюкоза аминокислоталардан юзага келади деган хулоса келиб чиқади.

Аминокислоталардан глюкоза ҳосил бўлиши (глюконеогенез) кучайиши кортизол туфайли юзага чиқадиган иккита жараён натижасидир.

① Кортизол мускулларда ва жигардан ташқари бошқа тўқималарда оқсиллар синтезланишини жуда ҳам сусайтириб қўяди. Шунинг натижасида тўқималар билан қондаги аминокислоталар концентрацияси кўтарилади ва булар жигар билан буйрақлардаги глюконеогенез учун сарфланиши мумкин.

② Жигарда кортизол оқсиллар синтезини, жумладан, глюконеогенезда шитирок этувчи ферментлар (тирозинаминотрансфераза, триптофанширролаза, серин-треонин-дегидратаза, фосфоенолпируват карбоксикиназа) синтезини жонлантиради. Гепатоцитларда-

ги шу ферментлар миқдори бир неча барабар қўлайиши мумкин, шунга яраша глюкокогенез тезлиги ҳам кучайиб қолади.

Қондаги глюкоза концентрациясининг пасайиши глюкокогенезни жонлантириш учун сигнал бўлиб хизмат қилади. Бироқ бу сигнал буйрак усти безларига тўғридан-тўғри таъсир ўтказмасдан, балки бошқа сигналлар занжири орқали таъсир ўтказади (135-расм). Марказий нерв системасининг назорат этувчи механизмла-

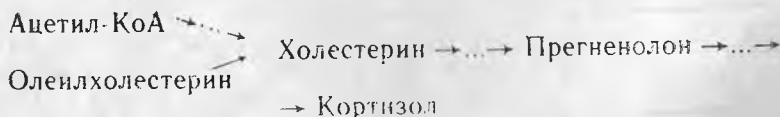


135-расм. Кортизол секрециясининг идора этилиши.

ри қондаги глюкоза концентрацияси пасайиб қолганига реакция кўрсатиб, гипоталамус ҳужайраларидан кортикотропин-либерин ажралиб чиқишини жонлантиради. Либерин нейронлар ўсимталари бўйлаб гипофизга ўтади, бу ерда кортикотропин (адренотропикотроп гормон) ажралиб чиқишини жонлантиради.

Кортикотропин 39 та аминокислота қолдигидан тузилган пептидли гормондир. У қонга тушади, буйракусти безлари пўстлоғи ҳужайралари мембраналарининг махсус рецепторлари томонидан ушланиб қолади ва глюкокортикостероид гормонлар синтезида қатнашадиган бир қанча ферментларни аденилатциклаза система-си орқали активлаштиради.

Буйракусти безларининг стероид гормонлар ишлаб чиқадиган ҳужайраларида бирталай липид томчилари бўлади, буларнинг асосий таркибий қисми олеилхолестериндир. Холестерин шу ҳужайраларда синтезланиши мумкин ёки бу ҳужайраларга қондаги липопротеинлардан ўтади. Холестерин ўз навбатида кортизол ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади:



Прегненолон ҳосил бўлиши шу йўлдаги чеклаб турувчи босқичдир: кортикотропин прегненолон синтезини активлаштиради. Бундан ташқари, олеилхолестерин эстеразаси ва ацетил-КоА дан холестерин синтезловчи ферментлар активлашади.

Одамда бир кеча-кундуз давомида 10 мг атрофида кортизол ҳосил бўлиб, қонга чиқиб туради.

Глюкокортикостероидларнинг ортиқча ҳосил бўлишига манфий тескари алоқа механизми йўл қўймайди: кортизол кортикотропин—либерин ишланиб чиқишини сусайтириб қўяди ва шу билан кортизол ҳосил бўлишига олиб борадиган реакциялар занжирини узати (135-расм).

Глюконеогенез тезлиги одамда соатига 0 дан 3—4 г гача (бир кеча-кундузда 80 г атрофида) ўзгариб туриши мумкин. Углеводларга бой овқат ейилгандан кейинги энг яқин соатларда бу тезлик ҳаммадан кичик бўлади, сўнгра жигардаги гликоген запаслари тугаб боргани сайин ортиб, бир неча соат давом этган очлик пайтида энг юқори даражасига етади.

Глюконеогенез жигарда, буйрақларнинг пўстлоқ қатламида ва ичак ҳужайраларида бўлиб туришини эслатиб ўтамиз.

ИЦЕНКО—ҚУШИНГ ҚАСАЛЛИГИ

Иценко—Қушинг касаллиги кортикостероидлар, асосан кортизол ортиқча ҳосил бўлиб туриши билан характерланади. Бундай ҳолат (*гиперкортицизм*) буйракусти безининг кортикостероидлар ишлаб чиқарадиган тўқимаси массаси кўпайиб кетадиган ўсмаларида, гипофиз ўсмаси ва шу муносабат билан кортикотропин ишланиб чиқиши кучайганида, гипоталамусда либеринлар ҳосил бўлиши издан чиққанида юзага келиши мумкин. Гиперкортицизм айрисимон без, бронхлар, меъда ости бези ва бошқаларда кортикотропинсимон моддалар чиқариб турадиган ўсмалар пайдо бўлиши оқибатида ҳам юзага келиши мумкин.

Иценко—Қушинг касаллигининг симптомларидан бири глюкозага толерантлик пасайиб қолиши, яъни овқатдан кейин ёки қанд нагрузкасидан кейин нормадан ортиқ гиперглюкоземия бўлишидир. Оғир ҳолларда гиперглюкоземия постабсорбтив даврда ҳам бўлиб туради. Қондаги глюкоза концентрацияси буйрак бўсағасидан ортиб кетиши мумкин, шунда глюкозурия бошланади. Бундай ҳолатни стероид диабет деб аталади. Глюкозага толерантлик камайиши ва гиперглюкоземия оқсиллар катаболизми кучайиб, аминокислоталардан глюкоза ҳосил бўлиши кўпайишига боғлиқдир.

Остеопороз, яъни суяк тўқимасининг асосан минераллар таркиби ўзгариб қолиши ҳам гиперкортицизмнинг характерли кўринишидир, суяк тўқимасидаги минераллар таркиби ўзгариши натижасида суяклар жуда мўрт бўлиб қолади. Кортизол коллаген ва гликозамингликанлар ҳосил бўлишида иштирок этувчи баъзи ферментларнинг активлиги билан синтезини сусайтириб қўяди. Худди мана шу сабабга кўра баданнинг узоқ вақтгача кортизол юбориб турилган жойларида тери атрофияга учрайди. Гиперкортицизмда коллаген синтези суякларда ҳам издан чиқади, шу туфайли суяк тўқимасига кальций тузлари ва фосфатлар сингиши бузила-

ди: Иценко—Кушинг касаллигида бу тузлар баланси манфий бўлади.

Иценко—Кушинг касаллиги билан деярли ҳамиша бирга давом этиб борадиган гипертония буйракусти безлари пўстлоқ моддасининг бошқа бир гормони — альдостерон ортиқча ишланиб чиқишига қисман боғлиқ бўлади (гиперальдостеронизм). Бироқ кортикоидларнинг ҳаммаси бир қадар аралаш таъсирга эга бўлишини айтиб ўтиш керак. Жумладан, кортизол, глюкокортикоидларнинг жонлантириш билангина қолмай, балки NaCl ушланиб қолишига ҳам сабаб бўлади. Бу жиҳатдан у альдостеронга қараганда неча юз барабар камроқ активдир, лекин қонда унинг бирмунча юқори (икки тартибга) концентрацияда бўлишини ҳисобга олиб туриб, гиперкортицизм пайтида кортизол гипертония пайдо бўлишига сезиларли ҳисса қўшади, деб ўйлаш мумкин.

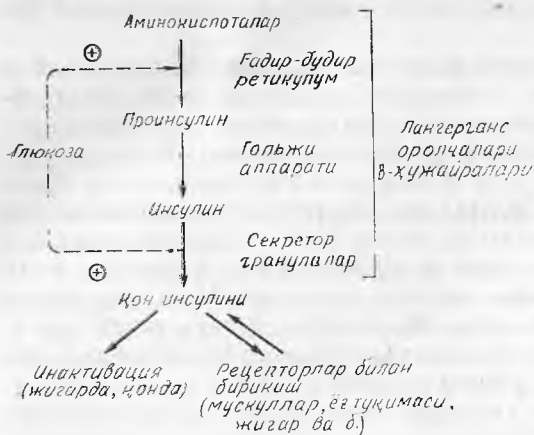
Гиперкортицизмга даво қилишда кортизол синтезини сусайтириб қўядиган моддалар қўлланилади. Ана шундай моддаларнинг бири дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) унуми — хлоридандир. ДДТ нинг ҳайвонлар учун заҳарлилиги шунга боғлиқки, бу модда стероидлар алмашинувини издан чиқаради.

ИНСУЛИН ВА ГЛЮКАГОН

Инсулин кашф этилиши ва ўрганилишининг тарихи қандли диабет сабабларини, авж олиб бориш механизмларини ва унга даво қилиш усулларини излаб топиш ишлари билан маҳкам чирмашиб кетган. XIX асрнинг охирларида ҳайвонларда меъда ости бези олиб ташланганидан кейин гиперглюкоземия, глюкозурия ва диабетнинг бошқа симптомлари пайдо бўлиши аниқланган. 1900 йили Л. В. Соболев меъда ости безининг йўллари боғлаб қўйилганидан кейин без тўқимаси атрофияланиб кетишини, Лангерганс оролчалари эса сақланиб қолишини топди. Бунда диабет пайдо бўлмайди. Мана шу натижалар диабет билан оғриган касалларда оролчалар ўзгаришга учрайди деган маълум факт билан бирга қўшилиб, Соболевга углеводлар алмашинувини идора этиб бориш учун Лангерганс оролчалари зарурдир деб хулоса чиқаришга имкон берди. Канадалик тадқиқотчилардан Бантинг ва Бест 1922 йили диабетга даво қилиш учун тозаланган инсулин препаратларини биринчи марта муваффақият билан қўлладилар. 50- йилларда инсулиннинг структураси аниқланди.

Инсулин Лангерганс оролчаларининг В- ҳужайраларида ҳосил бўлади. 136- расмда инсулиннинг организмдаги ўзгаришларининг асосий босқичлари кўрсатилган. Пронинсулин қисман протеолиз йўли билан инсулинга айланади (49- расмга қаралсин).

Инсулин синтези ва секрециясини глюкоза идора этиб боради. Одам қонида инсулин концентрацияси постабсорбтив ҳолатда $1,3 \cdot 10^{-11}$ моль/л га тенг бўлади. Овқат ейилганидан ёки қанд эритмаси ичилганидан кейин қондаги глюкоза концентрацияси кўтарилади, бу инсулин концентрацияси ортишига олиб келади.



136расм. Инсулин организмда ана шундай ўзгаришларга учрайди.

ралар мембрана орқали ҳужайра ичига глюкоза олиб ўтиш учун инсулинга муҳтож бўлади. Инсулин ўтказувчанликка таъсир қилишидан қатъи назар жигар билан мускуллардаги гликоген синтезини, жигар билан ёғ тўқимасидаги ёғлар синтезини, жигар, мускуллар ва бошқа органлардаги оқсиллар синтезини жонлантиради. Мана шу ўзгаришларнинг ҳаммаси глюкозадан жадаллик билан фойдаланишга қаратилган бўладикки, бу глюкозанинг қондаги концентрацияси камайиб боришига олиб келади. Аминокислоталар концентрацияси ҳам камайиб боради (оқсиллар синтези жонланиши туфайли), липопротеидлар концентрацияси эса кўпайиб қолади (жигарда ёғлар синтези жонланиши туфайли). Инсулин учун асосий нишон-органлар жигар, мускуллар ва ёғ тўқимасидир. Инсулиннинг ҳаммадан аввал қайси нуқталарга таъсир ўтказиши ҳозиргача маълум эмас. Организмга инсулин юборилганида алмашинувда кузатиладиган кўпдан кўп ўзгаришлар учун сабаб-оқибат муносабатларини белгилаб олишнинг иложи бўлмаяпти.

Глюкоза концентрацияси паст бўлиб турган маҳалда инсулин қонга чиқмай қўяди, қонда бор инсулиннинг ўзи эса асосан жигарда парчаланиб кетади — қон бир марта жигардан ўтганида ундаги инсулиннинг тахминан 80 фоизи парчаланиб кетади.

Глюкагон ҳам пептид гормон бўлиб (битта пептид занжири, 29 та аминокислота қолдиғи бор), меъда ости безида, Лангерганс оролчаларининг А-ҳужайраларида синтезланади. Глюкагоннинг қондаги миқдори 100 нг/л ($3 \cdot 10^{-4}$ моль/л атрофида); углеводсиз овқат ейилганидан кейин ва очлик пайтида глюкагон концентрацияси 1,5—2 барабар кўпайиб қолади.

Глюкагон гликоген билан ёғларнинг сафарбар этилишини жонлантиради, шу жуҳатдан у адреналин билан норадреналинга ўхшаб кетади. Глюкагон худди адреналин сингари ҳужайра ичидаги идора этиш механизмларига аденилатциклаза системаси ор-

Инсулин рецепторлари ҳужайраларнинг кўпгина хилларида топилган. Бу рецепторлар плазматик мембрананинг ташқи юзасида бўлади; инсулин ҳужайралар ичига ўтмайди. Бироқ у аденилатциклаза системаси орқали таъсир қиладими ёки қандай бўлмасин бошқа бирор усулда таъсир ўтказадими, бу аниқ эмас.

Инсулин плазматик мембрананинг глюкоза ва баъзи аминокислоталарга ўтказувчанлигини кучайтиради. Кўпгина ҳужай-

қали таъсир ўтказади. Буларнинг ўртасидаги тафовут қўйидагидан иборат: адреналин мускулларга зўр келган пайтларда ёки стресслар таъсири остида қонга ажралиб чиқади ва организмнинг зудлик билан, зўр бериб ишлаб боришини таъминлаш учун хизмат қилади, қондаги глюкогон концентрацияси эса овқатланиш маромига боғлиқ бўлади ва овқат ҳазми поёнига етганидан кейин аста-секин ортиб боради.

Қондаги инсулин ва глюкогон концентрациялари бир-бирига қарама-қарши (реципрок) тарзда ўзгаради: инсулин / глюкогон нисбати овқат ҳазм бўлаётган маҳалда ҳаммадан катта ва очлик пайтида ҳаммадан кичик бўлади. Бу гормонлар моддалар алмашинувиغا ҳам тескари таъсир кўрсатишини таъкидлаб ўтамыз; жумладан инсулин гликоген ва ёғлар синтезини кучайтирса, глюкогон буларнинг сафарбар бўлишини кучайтиради. (46-жадвал).

46 - ж а д в а л

Моддалар алмашинувининг инсулин ва глюкогон таъсиридан ўзгариши (Юқорига қараган стрелка метаболик жараён тезлигининг ортишини билдирса, пастга қарагани бу тезликнинг камайишини билдиради)

Метаболик жараён	Инсулин таъсири	Глюкогон таъсири	Метаболик жараён	Инсулин таъсири	Глюкогон таъсири
Гликоген синтези	↑	↓	Гликогеннинг сафарбар этилиши	↓	↑
Ёғлар синтези	↑	↓		Ёғларнинг сафарбар этилиши	↓
Оқсиллар синтези	↑	↓	Глюконеогенез	↓	↑

Инсулин таъсири остида қондаги глюкоза миқдори камаяди, глюкогон таъсири натижасида эса ортади. Гипоглюкоземик ҳолатларга даво қилиш учун глюкогонни қўлланиш шунга асосланган.

Овқат ҳазми давридан постабсорбтив даврга ўтилганида инсулин / глюкогон нисбати ўзгариши натижасида жигар ёғ кислоталари ва ёғларни синтезлашдан ёғ кислоталарни оксидлаш ва кетон танадарини синтезлашга ўтади (137-расм; 112-расмга ҳам қ.).

Овқат ҳазми вақтида ацетил-КоАнинг каттагина қисми малонил-КоАга ва кейин ёғ кислоталари ҳамда ёғларга айланади. Бундай шароитларда концентрацияси анчагина бўладиган малонил-КоА митохондрияларга ёғ кислоталари боришини ва уларнинг оксидланишини тўхтатиб, бўғиб қўяди, шунга қўра кетон таналар ҳосил бўлмайди. Деполарда тўпланиб турган ёғларнинг сафарбар этилиши, инсулин концентрацияси юқори бўлганлигидан,

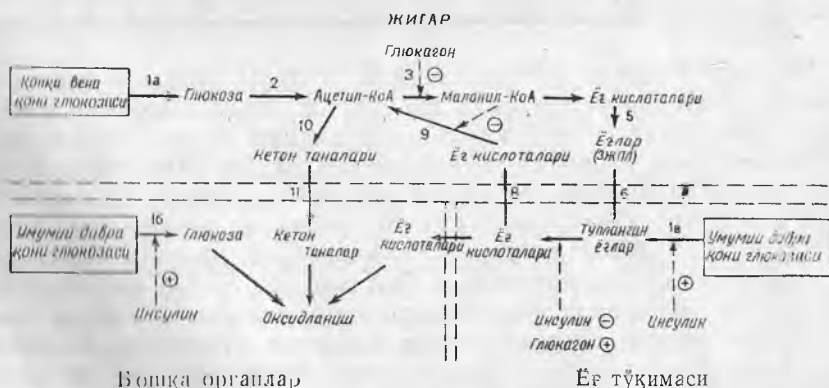
бундай шароитларда секинлашиб қолади. Барча органлар энергия манбаи ўрнида асосан глюкозадан, шунингдек липопротеинларнинг ёғларидан фойдаланади.

Постабсорбтив ҳолатда глюкогон концентрацияси юқори бўлиб, малонил-КоА синтези бўғилиб туради (афтидан, ацетил-КоА-карбоксилаза фосфорилланиши натижасида). Малонил-КоА концентрацияси пасайиб, ёғ кислоталарнинг митохондрияларга ўтиши ва уларнинг β -оксидланиши мумкин бўлиб қолади. Инсулин концентрацияси камайиб, глюкогон концентрацияси ортиши натижасида деполарда тўпланиб турган ёғларнинг сафарбар этилиши ва жигарнинг ёғ кислоталари билан таъминланиши кучаяди. Бундай шароитларда жигардаги ацетил-КоА кетон таналарга айланади. Шундай қилиб, кетон таналар глюкозадан эмас, балки ёғ кислоталардан ҳосил бўладиган ацетил-КоА дан синтезланади. Инсулинга боғлиқ органлар учун бундай шароитларда асосий энергия манбалари бўлиб ёғ кислоталари ва кетон таналари хизмат қилади. Мия ҳужайралари ва инсулинга боғлиқ бўлмаган бошқа ҳужайралар аминокислоталар билан глицериндан юзага келадиган глюкоза билан таъминланади (глюконеогенез ҳисобига).

ОЧЛИҚДА МОДДАЛАР АЛМАШИНУВИДА РЎЙ БЕРАДИГАН ЎЗГАРИШЛАР

Очлик чала (овқатга ёлчимаслик) ва тўла бўлиши мумкин. Чала очликнинг асосий патологик кўринишлари оқсил етишмаслигига боғлиқ бўлади (VI бобга қаралсин). Ушбу бўлимда тўла очлик маҳалида рўй берадиган биохимиявий ўзгаришлар кўздан кечириб чиқиладики, буларни овқатланиш маромининг одатдан ташқари, фавқулодда бузилиши деб ҳисоблаш мумкин.

Фалокатлар ва табиий офатлар маҳалида юз берадиган ҳолатларни ҳисобга олмаганда тўла очлик аксари ҳазм йўлининг касалликлари ва овқат ея олмаслик билан, шунингдек беморнинг овқатдан бош тортишига сабаб бўладиган руҳий касалликларга



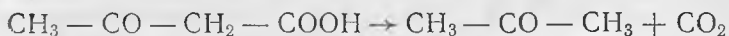
137-расм. Овқат ҳазми вақтида туқималарнинг асосан глюкозани истеъмол қилишдан постабсорбтив даврда асосан ёғ кислоталари ва кетон таналарини истеъмол қилишга ўтиши.

боғлиқ бўлади. Бундан ташқари, баъзи касалликларга одамни тула оч қолдириш йўли билан даво қилинади.

Тула очликда моддалар алмашинувида рўй берадиган ўзгаришларнинг уч фазасини ажратиш мумкин.

Биринчи фазаси тахминан бир кеча-кундуз давом этади. Бу вақт ичида гликоген запаслари тугаб бўлади; қондаги инсулин концентрацияси овқат ҳазми давридагига қараганда 10—15 барабар пасаяди, глюкогон билан кортизол концентрацияси эса ортади. Гормонал ҳолат ўзгариб, идора этишнинг ҳужайра ичи механизмлари ишга тушиши натижасида ёғларнинг сафарбар бўлиш тезлиги ва аминокислоталар билан глицериндан глюкоза ҳосил бўлиш (глюконеогенез) тезлиги аста-секин ортиб боради. Шундай бўлсада, қондаги глюкоза концентрацияси норманинг пастки чегараларигача камаяди (60 мг/дл га яқин) ва очликнинг кейинги даврларида ҳам шу даражада тураверади (глюконеогенез ҳисобига).

Иккинчи фазаси бир ҳафта атрофида давом этади. Ёғларнинг сафарбар бўлиши давом этиб боради, қондаги ёғ кислоталар концентрацияси постабсорбтив ҳолатдагига қараганда 3—4 барабар ортади (постабсорбтив ҳолатда бу концентрация 10—30 мг/дл га тенг бўлади). Жигарда кетон таналари ҳосил бўлиши кучаяди. Одам нормал овқатланиб юрганида қондаги кетон таналари концентрацияси одатда 2 мг/дл дан кам бўлади, бир ҳафта очликдан кейин эса 20—30 мг/дл гача кўпаяди. Кетон таналари ана шундай концентрацияда бўлганида ацетосирка кислота фермент пштироқисиз декарбоксилланиб, ацетон ҳосил қилиш реакциясининг тезлиги сезиларли бўлиб қолади:



Ацетон организмда фойдаланилмайди ва асосан нафасдан чиқариладиган ҳаво билан ҳамда тери орқали чиқариб юборилади: оч ётган кишининг оғзи ва баданининг терисидан учинчи-тўртинчи кунга борибоқ ацетон ҳиди кела бошлайди. Ана шу фазада мускуллар ва бошқа кўпгина органларнинг энергияга бўлган эҳтиёжи ёғ кислоталари ва кетон таналари ҳисобига қопланиб боради. Очликда қондаги инсулин концентрацияси жуда ҳам паст бўлганлигидан, глюкоза мускул ҳужайраларига ўтмайди. Бундай шароитларда инсулинга боғлиқ ҳужайралар ва ҳаммадан аввал мия ҳужайралари глюкоза истеъмолчилари бўлиб қолади, холос. Лекин мияда ҳам бу даврда энергияга бўлган эҳтиёжнинг бир қисми кетон таналари билан таъминланиб боради. Глюконеогенез тўқима оқсиллари парчаланиши ҳисобига давом этади. Моддалар алмашинувининг интенсивлиги умуман сусайган бўлади: бир ҳафта очликдан кейин кислород истеъмоли тахминан 40 фоизга камаяди.

Учинчи фазаси бир неча ҳафта давом этади. Оқсилларнинг парчаланиш тезлиги суткасига тахминан 20 г га етиб, шу даражада муқим туриб қолади; ана шунча миқдорда оқсил парчаланиб турганида суткасига 5 г атрофида мочевина ҳосил бўлиб, ташқарига чиқариб турилади (одатдагича овқатланишда 25—30 г

мочевина ҳосил бўлиб, чиқиб туради). Очликнинг ҳамма фазаларида азот баланси манфий, чунки азот кириб туриши нўлга тенг бўлади. Оқсиллар парчаланишининг тезлиги пасайганига яраша глюконеогенез тезлиги ҳам камаяди. Бу фазада кетон таналари мия учун ҳам асосий энергия манбаи бўлиб қолади. Мана шу фазада организмга аланин ёки бошқа гликоген аминокислоталар юбориладиган бўлса, қондаги глюкоза концентрацияси дарҳол кўтарилади ва кетон таналари концентрацияси пасайиб қолади.

Очлик давом этаверадиган бўлса, мускуллар атрофияси кучайиб боради: бир неча ҳафтадан кейин (одатда 4 ҳафта билан 8 ҳафта орасида) юрак мускули билан мия массаси 3—4 фоиз, скелет мускулларининг массаси 1/3 ҳисса, жигар массаси тенг барабар камайиб қолади. Массаси 70 кг келадиган одам танасида 15 кг атрофида оқсиллар бўлади; барча оқсилларнинг 1/3 дан 1/2 гача қисми сарфланиб кетганидан кейин одам ўлади.

УГЛЕВОДЛАР, ЁҒЛАР ВА АМИНОКИСЛОТАЛАРНИНГ АЛМАШИНУВИГА БОШҚА ГОРМОНЛАРНИНГ ТАЪСИРИ

Юқорида кўздан кечириб чиқилган учта гормон — инсулин, глюкагон ва кортизол — моддалар алмашинувини тўқималарда углеводлар, ёғлар ва оқсиллар тўплаб боришдан овқатни ҳазм қилиш даври тугаб, очлик даври бошланганида (лоақал қисқа муддатли очликда) улардан фойдаланишга ўтказилади. Яна битта гормон — адреналин — жисмоний иш маҳалида ва стресс ҳолатларида гликоген билан ёғларнинг тездан сафарбар бўлишини таъминлайди. Ҳозир кўрсатиб ўтилган гормонлар асосан энергия алмашинувини — углеводлар билан ёғларни запас қилиб тўплаш ва сафарбар қилиб боришни, углеводлар, ёғлар ва аминокислоталар катаболизмини идора этиб боради.

Бироқ бу моддалар алмашинувининг аҳволи бошқа кўлгина гормонларга ҳам боғлиқ бўлади. Жумладан, соматотропин (ўсиш гормони) жигарда оқсил гормонлар — *соматомединлар* ҳосил бўлишини жонлантиради, булар худди инсулинга ўхшаб мускул ва ёғ ҳужайраларига глюкоза ўтишини кучайтиради-ю, лекин ундан фарқ қилиб, жигардаги глюконеогенезни сусайтирмасдан, балки активлаштиради. Бундан ташқари, соматотропин инсулин билан глюкагон секрециясини кучайтиради, ҳолбуки *соматостатин* деган бошқа бир гормон буни бўғиб қўяди. Андрогенлар ва тироксин оқсиллар синтези тезлиги билан глюкозанинг оксидланиш тезлигини оширади. Ҳозир бирма-бир айтиб ўтилган гормонларнинг асосий функцияси, яъни, яъни, яъни ва морфогенез билан алоқадор бўлган анаболизм жараёнларини идора этишдан иборатдир. Уларнинг углеводлар, ёғлар ва аминокислоталар энергияси алмашинувига кўрсатадиган таъсири эса иккиламчи бўлиб ҳисобланади.

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ

Қандли диабет энг кенг тарқалган касалликлардан биридир: қандли диабет билан оғриган касалларнинг сони жаҳонда 30 млн. кишига боради. Бу касалликка асосан инсулин алмашинуви идора

этилишининг бузилиши сабаб бўлади. Диабетнинг баъзи формаларида инсулин синтези сусайиб қолган, шунга кўра унинг қондаги концентрацияси нормадагидан бир неча баравар кам бўлади. Бундай формаларига инсулин билан даво қилиш яхши наф беради: *инсулинга боғлиқ диабет ёки I типдаги диабет* деб касалликнинг шундай формасига айтилади. Бу дарднинг қондаги инсулин концентрацияси нормал бўлиб турадиган формалари — *инсулинга боғлиқ бўлмаган диабет ёки II типдаги диабет* деган хиллари бор; бундай ҳолларда, чамаси, инсулин синтези бузилмай, балки инсулин билан идора этишнинг бошқа ҳалқалари бузилган бўлади.

Қасалликнинг ҳамма формалари ҳам инсулин этишмовчилиги тариқасида намоён бўлади.

Диабетнинг асосий симптомларини ва буларнинг келиб чиқишидаги биохимиявий механизмларни кўздан кечириб ўтайлик.

1. **Гиперглюкоземия ва гликозурия.** Инсулин этишмайдиган бўлгани учун тўқималарнинг глюкозадан фойдаланишидаги ҳамма жараёнлар сусаяди. Ичакдан сўрилиб ўтадиган глюкоза қонда катта концентрацияларда тўпланиб бориб, унда узоқ ушланиб қолади. **Адреналин, кортизол, глюкагон** қондаги глюкоза концентрациясига кўрсатадиган таъсири жиҳатидан инсулин антагонистларидир. Диабетда бу гормонлар таъсир этишда давом этиб, гиперглюкоземияни янада кучайтиради. Овқат ейилганидан кейин қондаги глюкоза концентрацияси нормал алиментар гиперглюкоземияга характерли бўлган миқдордан анча ортиб кетади (134-расмга қаралсин) ва 500 мг/дл га етиши ҳам мумкин. Гиперглюкоземия постабсорбтив ҳолатда ҳам сақланиб қолади. Диабетнинг энг енгил формалари овқат ейилганидан кейингина бошланидиган гиперглюкоземия билан, яъни глюкозага толерантлик пасайиб кетиши билан намоён бўлади (бу қанд нагрузкаси методи билан аниқлаб олинади). *Яширин диабет* деб шунга айтилади.

Қондаги глюкоза концентрацияси бўйрак бўсағаси (180 мг/дл) дан ортиб кетганида глюкоза сийдик билан бирга чиқа бошлайди (гликозурия). Нормада сийдикдаги глюкоза концентрацияси 10—20 мг/дл бўлади; диабетда у бир неча ўн баравар ортиб кетади. Нормада бир кеча-кундузда сийлик билан 0,5 г дан камроқ глюкоза чиқади; диабетда 100 г дан кўп чиқиб туриши мумкин. Бу касалликка *diabetes mellitus* деб ном берилишига худди шу гликозурия сабаб бўлган (*diabetes* — орқали ўтаман, *melle* — асал деган сўзлардан олинган). Касалликнинг бу номи врачлар сийдикни анализ қилиб туриб, мазасини тотиб кўринадиган вақтларда қўйилган.

2. **Кетонемия ва кетонурия.** Инсулин этишмовчилиги туфайли инсулин / глюкагон нисбати камайиб қолади, яъни глюкагон нисбатан ортиқча бўлиб кетади. Шу сабабдан жигар доимо соғлом одамларда постабсорбтив ҳолат учун характерли бўлган режимда ишлаб боради, яъни ёғ кислоталарни зўр бериб, оксидлаб, кетон таналари ҳосил қилиб туради. Инсулин этишмовчилигида глюкозани ҳужайралар яхши ўзлаштирмайди, энергияга бўлган организм эҳтиёжларининг талайгина қисми кетон таналаридан фойдаланиш ҳисобига таъминланади. Бироқ, кетон таналари синтезининг талди

ги уларнинг тўқималар томонидан ана шундай шароитларда ор-тиқча истеъмол қилинишидан ҳам устун келиши мумкин. Кетон таналарнинг қондаги концентрацияси нормада 2 мг/дл дан кам, очлик маҳалида 30 мг/дл гача бўлишини эслатиб ўтамиз. Диабетда кетонемия кўпинча 100 мг/дл атрофида бўлади, 350 мг/дл гача етиши ҳам мумкин. Ана шундай кетонемия маҳалида кетонурия ҳам пайдо бўлади — сийдик билан суткасига 5 г гача кетон таналари чиқиб туради. Тўқималарда ацетосирка кислота декарбоксилланади: касаллардан ацетон ҳиди келиб туради, бу ҳид ҳаттоки бир мунча масофадан ҳам сезилаверадиган бўлади.

Кетон таналари кислоталардан иборат бўлиб, қон буфер сиғими-ни камайтиради, юқори концентрацияларда эса қон рН ини ҳам пасайтириб қўяди — ацидоз вужудга келади. Қонда рН нормада $7,4 \pm 0,04$ га тенг бўлади. Кетон таналарининг миқдори 100 мг/дл ва бундан кўра кўпроқ бўлганида қондаги рН 7 га яқинлашиб қолиши мумкин. Бундай даражага етган ацидоз мия функциясининг кескин издан чиқариб, ҳатто одамнинг ўзидан кетиб қолишига ҳам сабаб бўлади.

3. **Азотемия ва азотурия.** Инсулин етишмовчилигида оқсиллар синтези сусайиб, шунга яраша аминокислоталар катаболизми кучаяди. Қасаллар қонидаги мочевина концентрацияси ортиб, сийдик билан бирга чиқиб туриши кўпаяди.

4. **Полиурия ва полидипсия.** Буйрақларнинг концентрацион лаёқати чекланган бўлади, шу сабабдан диабет маҳалидаги кўп миқдор глюкоза, кетон таналар ва мочевинани чиқариб ташлаш учун талайгина миқдорда сув чиқариш талаб этилади. Қасаллар нормадагига қараганда 2—3 барабар кўп сийдик чиқариб туради (**полиурия**). Шунга яраша уларда сув истеъмоли ҳам ортиб кетади (**полидипсия**). Диабетнинг оғир формаларида организм сувсизланиб қолиши мумкин: бир талай сийдик чиқиб туриши натижасида қон ҳажми қамайиб қолади; ҳужайралараро суюқлик гиперосмолял бўлиб қолади ва ҳужайралардан сувни «сўриб олаверади». Сувсизлик, яъни дегидратациянинг ташқи аломатлари тез авж олиб боради—шиллик пардалар қуруқшаб, бадан териси илвиллаган ва серажин бўлиб қолади, кўзлар ич-ичига тушиб кетади. Бундай пайтда қон босими пасаяди, шунга кўра тўқималарнинг кислород билан таъминланиши ёмонлашади.

Кетон таналари тўпланиб қолишидан вужудга келган ацидоз ва дегидратация диабетнинг энг даҳшатли симптомларидир. Булар диабет комаси, яъни организмнинг барча функциялари кескин издан чиқиб, одам ўзидан кетиб қоладиган ҳолатнинг даракчилари бўлиб ҳисобланади. Кома олди ёки кома ҳолатига тушиб қолган касални қонига инсулин ва кўп миқдор физиологик эритма юборини йўли билан кўчариб қолиш мумкин.

Бу ўрнида диабетнинг энг характерли симптомлари кўздан кечириб ўтилади. Диабетнинг оғирлиги жиҳатидан ҳам, симптомларининг тур-хиллари жиҳатидан ҳам бир-биридан фарқ қиладиган формалари кўп. Углеводлар, ёғлар ва аминокислоталар алмаши-

нுவининг идора этилишида шу ўринда тилга олиб ўтилган гормонларнинг ўзигина эмас, балки бошқа бир қанча гормонлар — соматотропин, соматостатин, тироксин, жинсий гормонлар ҳам иштирок этади. Мана шу системаларнинг турли одамларда турлича ҳолатда бўлиши диабет формаларининг ҳам ҳар хил бўлишига олиб келади. Бундан ташқари, диабетнинг кўринишлари инсулин идора этилишининг қайси ҳалқаси издан чиққанлигига қараб ҳар хил бўлиши мумкин (136-расмга қаралсин): бу — жараённинг кўпдан-кўп босқичларидан ҳар бирида инсулин синтези ёки секрецияси тезлигининг пасайишидан ё бўлмаса жигар билан қонда инсулин инактивланиши тезлигининг кучайишидан ё худ рецепторларга инсулин бирикиши айнашидан иборат бўлиши мумкин. Биринчи икки ҳолда қондаги инсулин концентрацияси камайган (2—10 ба-равар, I типдаги диабет), учинчи ҳолда нормал ёки ҳатто норма-дан ортиқ бўлади (II типдаги диабет).

Касалларнинг қариндош-уруғлари орасида диабет билан оғриш ҳоллари тасодифан олиб текшириб кўрилган одамлар ўртасидаги-га қараганда кўп бўлади. Бу — диабетга ирсий мойиллик бўлишидан далолат беради; мойиллик рецессив белги тариқасида наслдан наслга ўтиб боради. Иккинчи томондан, касалланиш турмуш шароитларига, ҳаммадан аввал овқатланишга ҳам боғлиқ бўлади: ёғлар ва углеводларга бой юқори калорияли овқат диабетга мойил одамларда бу касалликнинг намоёни бўлишига ёрдам беради.

Диабетга даво қилишнинг асосий методи ўринбосар терапия, яъни етишмайдиган гормонни мухтазам суратда организмга юбориб туришдир. Даво бутун умр бўйи давом эттириб борилади. Ўринбосар терапия диабетнинг I типдаги формаларида, қондаги инсулин концентрацияси камайиб кетган маҳаллардагина ўринли бўлади. Касалликнинг бундай формаларига инсулин секрециясини жонлантирувчи препаратлар — сульфанилмочевина унумлари билан ҳам даво қилинади. Шу тариқа даво қилиб борилганида касаллар 100 йилча умр кўришган ҳоллар маълум. Лекин шундай бўлса-да, диабет билан оғриган касалларнинг умри популяцияда ўртача деб ҳисобланадиган умрга қараганда ўрта ҳисоб билан тахминан 1/3 ҳисса қисқароқ бўлади: бу — асосан диабетнинг асо-ратларига боғлиқ.

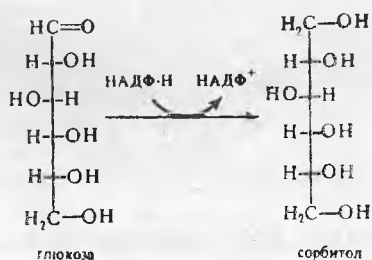
ҚАНДЛИ ДИАБЕТ АСОРАТЛАРИНИНГ БИОХИМИЯСИ

Диабетнинг ҳаммадан кўп учрайдиган асоратлари буйраклар, кўз тўр пардаси ва гавҳари, нервлар, артерияларнинг зарарланишидир. Бу асоратлар аста-секин, кўп йиллар давомида авж олиб боради. Уларнинг сабаби энг аввало гиперглюкоземиядир. Биринчидан, ўртача гиперглюкоземия (масалан, ўртача йиллик гиперглюкоземия) беморда нечоғлик катта бўлса, асоратлар пайдо бўлишининг эхтимоли ва уларнинг авж олиб бориш тезлиги шунча катта бўлади. Иккинчидан, зарарланадиган тўкималар умумий бир хоссага эга: уларнинг хужайраларига глюкоза ўтиши инсулинга боғлиқ бўлмайди. Уларда глюкоза концентрацияси ҳаммаша қондаги билан бир хил бўлади.

Глюкоза заҳарли таъсирининг баъзи механизмлари маълум. Оқсиллар глюкоза эритмасида инкубацияланганида ферментлар иштирокисиз глюкозилланиши мумкин: глюкоза қолдиқлари оқсилларнинг эркин аминокруппаларига бирикиб олади. Бу реакция организмда ҳам бўлиб туради. Глюкоза концентрацияси нормал бўлганида бу реакция тезлиги катта бўлмайди, лекин оқсиллар доимо янгиланиб турадиган бўлгани учун глюкозилланган оқсиллар тўпланиб қолмайди. Диабетда гиперглюкоземия борлиги туфайли глюкозилланиш тезлиги ортади. Масалан, соғлом одамларда барча гемоглобиннинг 5—10 фоизи, диабет билан оғриган касалларда эса 2—3 баравар кўпроқ қисми глюкозилланган бўлади. Оқсиллари секинлик билан янгиланиб борадиган тўқималарда глюкозилланган оқсиллар улуши оқсиллари тез янгиланадиган тўқималардагига қараганда каттароқ бўлади. Глюкозилланиш оқсиллар хоссаларини ўзгартириб, уларнинг функцияларини издан чиқариб қўяди.

Иккинчи бир механизми ферментлар иштирокида глюкозилланиш билан боғлиқдир. Хужайрада глюкоза концентрацияси юқори бўлганида унинг бошқа моносахаридларга айланиш тезлиги ортади, шу туфайли гликолипидлар, гликопротеинлар ва протеогликанлар синтези тезлиги ҳам ортиб боради. Синтез тезлигининг парчаланаш тезлигидан устунлиги жуда кам бўлганида ҳам узоқ вақт (йиллар) мобайнида хужайрада шу моддалар ортиқча тўпланиб, унинг функцияларини бузадиган бўлиб қолиши мумкин.

Глюкоза юқори концентрациясининг метаболизмга ёмон таъсир қилишидаги яна бир механизм баъзи хужайраларда глюкоза ўзгаришининг олти атомли спирт сорбитол ҳосил бўлишига олиб борадиган махсус йўли борлигидир:



Сорбитол кейин иккинчи углерод атоми бўйича дегидрланиб, фруктозага айланади. Артериялар деворларининг хужайраларида, Шванн хужайралари, эритроцитлар, кўз гавҳари ва тўр пардаси, уруғдонларда глюкоза ўзгаришининг шу йўли бўлиб туради. Диабет маҳалида уларда сорбитол билан фруктоза концентрацияси нормадагига нисбатан анча катта бўлиб чиқади. Сорбитол хужайра мембраналаридан яхши ўтмайди, унинг тўпланиб қолиши хужайраларда осмотик босим ортиб, уларнинг шишиб кетиши, бўртишига ва функциялари бузилишига олиб келади.

Диабетда буйрақлар зарарланишига базал мембраналарнинг

қалин тортиб қолиши ва коптокчалардаги капиллярларнинг битиб кетиши характерли. Бу — гликопротеинлар ва протеогликанлар тўпланиб қолишига, коллагеннинг гликозилланишига боғлиқ бўлиши мумкин. Натижада коптокчаларда филтрланиш издан чиқади.

Кўз тўр пардасида ҳам шунга ўхшаш ўзгаришлар юз беради; шу ўзгаришлар туфайли кўз тўр пардасининг шишиб чиқиши ва унга қон қуйилиши аксари диабет билан оғриган касаллар кўзининг кўр бўлиб қолишига сабаб бўлади.

Кўз гавҳари кристаллинлар деган оқсиллардан тузилган, булар жуда ҳам секинлик билан янгиланиб боради, балки умуман янгиланмайди ҳам. Шунинг учун ҳам диабетда йиллар ўтиши билан кристаллинларнинг тобора кўпроқ қисми гликозилланиб боради. Бундай кристаллинлар ёруғликни сочадиган ва, демак, кўз гавҳарини хиралаштириб қўядиган кўп молекулали агрегатлар ҳосил қилишга мойил бўлади—кўз гавҳари хираланиб қолади ёки катаракта юзага келади. Бундан ташқари, кўз гавҳарининг сорбитол тўпланиши туфайли шишиб, бўртиб туриши кристаллинларнинг тартиб билан жойлашган тахини бузади, бу ҳам кўз гавҳарининг хира тортиб қолишига олиб келади. Галактоземияда сорбитол тўпланиб қолиши (бу ҳолда сорбитол галактозадан ҳосил бўлади) катаракта пайдо бўлишининг бирдан-бир сабабидир (IX бобга қ.).

Нервларнинг зарарланиши миелин пардасининг юпқа тортиб қолиши билан намён бўладикки, бу — аксон ўтказувчанлигининг издан чиқишига олиб боради. Бунда тананинг турли қисмлари увишиб қолгандек бўлиб сезилиб туради, туйғу ҳисси айнайди. Мана шу симптомларнинг пайдо бўлишида Шванн ҳужайраларида сорбитол концентрацияси ортиб кетиши, шунингдек капиллярларда худди кўз тўр пардаси билан буйрак коптокчаларидаги сингари ўзгаришлар юзага келиши асосий ролни ўйнайди.

Мана шу ҳамма асоратларнинг пайдо бўлишига тўқималарнинг кислород билан таъминланишининг издан чиқиши кўп қулайлик туғдиради. Тўқималарнинг кислороддан яхши баҳраманд бўлмаб қолишига шу нарса сабаб бўладикки, гемоглобиннинг глюкозилланиши унинг кислородга яқинлигини, кислородни бириктириб олиш хоссасини ўзгартириб қўяди. Бундан ташқари, қон ёпишқоқлиги ортади ва шу туфайли капиллярларда қон айланиши ёмонлашиб қолади. Қон ёпишқоқлигининг ортиши сабабларининг бири плазмадаги оқсиллар концентрациясининг юқори бўлишидир. Қон плазмасининг кўпгина оқсиллари жигарда синтезланадиган гликопротеинлардан иборат бўлиб, қонда ўтадиган ярим умри углеводлар компонентига боғлиқ бўлишни эслатиб ўтамиз. Гиперглюкоземияда углеводлар анча сероб бўлгани учун, афтидан, гликопротеинлар синтези кучайиб қолади.

Диабет асоратларининг биохимиявий механизмлари ҳали етарлича ўрганилган эмас, шунга кўра бу ўринда кўздан кечириб чиқилганларининг ўзи билангина тугамаслиги аниқ.

Асоратлар пайдо бўлишига олиб борувчи ҳодисалар занжирининг дастлабки ҳалқаси қондаги глюкоза концентрациясининг ортиб кетишидан иборат бўлгани учун диабетга даво қилишда бу

концентрацияни имкони борича нормага яқин қилиб сақлаб бо-ришга ҳаракат қилинади. Замонавий даво методлари бу талабни ҳамisha ҳам қондира олмайди. Тадқиқотларнинг натижаларига қараганда, 20 йил ва бундан кўра кўпроқ вақтдан бери диабет билан оғриб келаётган касаллар орасида асоратлар мунтазам ку-затув остида бўлган беморлар группасида доимий назоратсиз да-воланган касаллардагидан кўра тахминан уч баравар камроқ учрайди. Меъда ости беzi ёки В-ҳужайралар суспензиясини кўчи-риб ўтқазиб, шунингдек қондаги глюкоза концентрациясини тин-май ўлчаб турадиган ва бу концентрация кўтарилганида ўзи ҳи-соблаб чиққан дозадаги инсулинни автоматик равишда организмга юбориб турадиган ихчам асбоб яратиш сингари янги даво метод-ларини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар истиқболлидир.

XVI боб

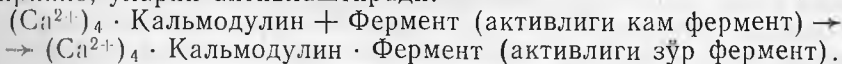
КАЛЬЦИЙ ВА ФОСФАТЛАР АЛМАШИНУВИНИНГ ИДОРА ЭТИЛИШИ

Кальцийнинг асосий функциялари қуйидагилардан иборат:
 ①) кальций тузлари суюқларнинг минерал қисмини ташкил этади;
 ②) кальций ионлари талайгина ферментлар ва ферментмас оқсил-ларнинг кофакторларидир; ③) кальций ионлари кальмодулин деган оқсил билан бўладиган ўзаро таъсирида идора этувчи сигналлар-ни ўтказиб беришда воситачи бўлади (цАМФ сингари).

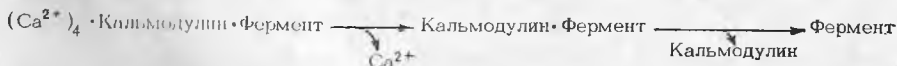
47-жадвалда кальцийни бириктириб олувчи оқсиллар (Са-би-риктирувчи оқсиллар) нинг энг кўп тарқалган хиллари кўрсатил-ган. Кальмодулин Ca^{2+} ионларини қайтар тарзда бириктириб ола-ди (бир молекуласига тўртта ионини):



$(Ca^{2+})_4 \cdot \text{Кальмодулин}$ комплекси талайгина ферментлар билан бирикиб, уларни активлаштиради:



Комплексе концентрацияси Ca^{2+} концентрациясига боғлиқ бўл-ганидан, фермент активлиги ҳам ҳужайрадаги Ca^{2+} концентрация-сига боғлиқ бўлади. Ca^{2+} концентрацияси пасайганида актив-комплексе парчаланиб, фермент активлиги сусайиб қолади:



цАМФ фосфодиэстеразаси, липазалар, баъзи протеинкиназалар, жумладан, фосфорилаза б киназасининг активлиги шу усул билан идора этиб борилади.

Ҳужайрадаги Ca^{2+} концентрацияси Са-АТФазага, кальций ка-наллари ҳамда ҳужайрадан ташқари суюқликдаги Ca^{2+} концен-

Са-бириктиривчи оқсиллар

Оқсил	Функцияси
Ичак шиллиқ пардасининг Са-бириктиривчи оқсил	Ичакда Са ²⁺ сўрилишини идора этиш
Са-АТФаза	Са ²⁺ ни актив равишда мембранадан ўтказиб бериш
Na, Са-ташувчи	Na ва Са ²⁺ ионлари антипорги
Кальмодулин	Са ²⁺ ионларига ферментлар сезгирлигини кучайтириш
Тубулин	Микронайчалар ҳосил бўлишини идора этиш
Тропонин С	Актининг миозин билан ўзаро таъсирини идора этиш
Енгил миозин занжирлари	Бу ҳам шундай

трациясига боғлиқдир, ҳужайрадан ташқари суюқликдаги Са²⁺ ионлари концентрациясини эса гормонлар идора этиб боради.

Катта яшар одам организмида 1,5 кг атрофида кальций бўлади, ана шу миқдордаги кальций катта-кичик иккита фондни ташкил этади. Буларнинг бири суяклардаги кальцийдир. Организмдаги жами кальцийнинг 99 фоизи, фосфорнинг 87 фоизи, магнийнинг 60 фоизга яқини ва натрийнинг тахминан 25 фоизи суяклар таркибига киради. Суякларда кальций гидроксипатит минерали шаклида бўлади, бунинг тахминий таркиби Са₁₀(РО₄)₆(ОН)₂ дир. Суякларнинг минерал қисми суяклар массасининг ярмини ташкил этади; суяк массаси қолган қисмининг 90 фоизи коллагендан иборат бўлган органик матриксдан ҳосил бўлади. Суяк минерал қисмининг зичлиги катта бўлганлигидан, суяк ҳажмининг атиги тўртдан бир қисми, яъни чораги шу қисмига тўғри келади, холос.

Организмдаги кальцийнинг иккинчи фонди суюқликларда эриган ёки суюқликлар ҳамда туқималар оқсиллари билан бириккан Са²⁺ ионларидир. Бу иккала фондлар ўртасида кальций ионлари тинмай алмашишиб туради.

Кальций алмашинуви фосфат кислота алмашинуви билан чамбарчас боғлангандир, фосфат кислота кальций билан ёмон эрийдиган тузлар — Са₃(РО₄)₂, СаНРО₄, Са(Н₂РО₄)₂ ҳосил қилади (бу тузлар эрувчанлиги ортиб борадиган тартибда кўрсатиб ўтилган). Кальций алмашинувининг идора этилишида паратгормон, Д₃ витамин унумлари ва кальцитонин иштирок этади.

ПАРАТГОРМОН

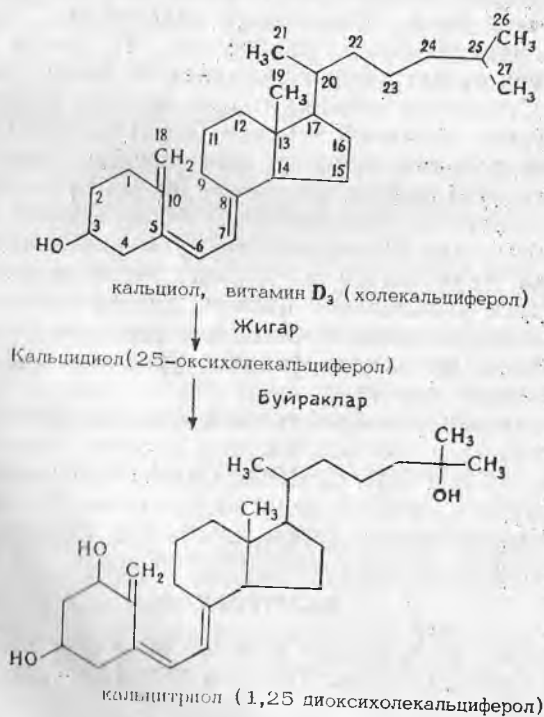
Паратгормон қалқонсимон безнинг орқа юзасида жойлашган паратиреоид безларда ҳосил бўлувчи пептидли (84 та аминокис-

лота қолдиғи бўладиган) гормондир. Унинг синтезланиши ва ажралиб чиқиши (секрецияси) қонда Ca^{2+} концентрацияси пасайганида жонланади ва бу концентрация кучайганида пасайиб қолади. Одам қонидаги паратгормоннинг ярим яшаш даври 20 минут.

Паратгормоннинг асосий нишон-органлари суяқлар билан буйрақлардир. Мана шу органлар ҳужайраларининг мембраналарида аденилатциклаза билан бириккан алоҳида рецепторлар бор, шулар паратгормонни ушлаб қолади. Суюқларда аденилатциклазанинг активланиши остеокластларнинг метаболлик фаоллигини жонлантиради, шунинг натижасида суяқда резорбция бошланиб, Ca^{2+} билан фосфатлар қонга ўтади. Буйрақларда паратгормон Ca^{2+} резорбциясини кучайтириб, фосфатлар резорбциясини камайтиради; натижада Ca^{2+} организм учун тежаб қолинади, фосфатлар эса ташқарига чиқариб ташланади. Қонда Ca^{2+} концентрациясининг нормаллашиб, аслига келиши гормон синтези билан секрецияси тўхташига олиб келади.

ВИТАМИН D₃

Коферментлар тариқасида хизмат қиладиган кўпчилик витаминлардан фарқ қилиб, витамин D₃ гормон сифатида таъсир кўрсатадиган модданинг ўтмишдошидир, бу модда кальцитриол деб аталади. Кальцитриолнинг витаминга айланиши иккита орган — жигар билан буйрақлар иштирокида боради: жигарда кальцидиол ҳосил бўлиб, бу модда буйрақларда кальцитриолга айланади:



Мана шу реакцияларни катализлаб берадиган специфик гидроксилазаларни паратгормон фаоллаштиради.

Кальцитриолнинг нишон-органлари ингичка ичақ билан суяклардир. Ингичка ичақда бу гормон кальций билан фосфатларнинг сўрилишини, суякларда кальций метаболизмини жонлантиради. Бошқа стероид гормонлар сингари, кальцитриол хроматин билан ўзаро таъсир қилиб, муайян оқсиллар синтези тезлигини ўзгартиради. Жумладан, организмга витамин D₃ юборилганида кальцийни бириктириб оладиган ва унинг сўрилишида иштирок этадиган махсус оқсилнинг синтези тезлашади. Шундай қилиб, кальцийни суяклардан сафарбар этиш ва қондаги концентрациясини ошириш хусусида паратгормон билан витамин D₃ синэргистлардир.

Болаларда витамин D етишмай қолганда рахит касаллиги пайдо бўлади. Бу касалликнинг асосий белгиси ўсиб бораётган суякларда минераллар тўпланиб боришининг издан чиқишидир; шунинг натижасида суяклар одатдаги қаттиқлигига эга бўлмай қолади ва рахитга учраган болаларда скелет шакли ҳар хил тарзда ўзгариб қолади — болдирлар ташқарига қараб эгилган, тиззалар ичкарига томон эгилган бўлиб қолади, қовурғаларда «тасбеҳлар» пайдо бўлади, кўкрак «парранда кўкраги» шаклига киради ва ҳоказо. Витамин D билан даво қилинганда рахит одатда йўқолиб кетади, лекин бундай давога берилмайдиган рахит формалари бор. Улар, чамаси, организмда витамин D₃ нинг кальцитриолга айланишининг издан чиққанига боғлиқ бўлади.

Рахитда витамин D₃ нинг шифобахш таъсир кўрсатишини унинг ичақда кальций сўрилишини жонлантиришининг ўзи билангина тушунтириш қийин; афтидан, у суякларда минераллар тўпланиб боришида бевосита иштирок этади, лекин бу тажриба йўли билан ҳозирча тасдиқланган эмас; аксинча, организмга витамин D₃ юборилганида суяклардан кальций сафарбар бўлиши тажриба йўли билан тасдиқланган.

Рахитнинг енгил формалари ёш гўдакларда анча кўп учраб турадиган касалликдир. Сабаби шуки, ҳаётининг дастлабки 1—2 йилини яшаб келаётган болаларнинг одатдаги овқатида витамин D миқдорини етишмайдиган бўлади. Бола қуёш нурларидан кам баҳраманд бўлса, касаллик пайдо бўлиш эҳтимоли ортиб боради: қуёш нури таъсирида холестериндан ҳосил бўладиган 7-дегидро-холестериндан бадан терисида витамин D синтезланади.

Витамин D га энг бой манба балиқларнинг жигар мойидир. Катта ёшли одамнинг витамин D га бўлган суткали эҳтиёжи тахминан 40 мкг га тенг. Бу витаминнинг узоқ муддат ортиқча миқдорда организмга кириб туриши (нормадан бир неча баравар кўп миқдорда) суяклардан минераллар йўқолиб кетишига (демине-ралашишга) олиб боради (бунинг натижасида суяклар салга снниб кетадиган бўлиб қолиши мумкин), қондаги кальций миқдори кўнаиб, унинг юмшоқ тўқималарда тўпланиб қолишига, сийдик йўлларида тошлар пайдо бўлишига сабаб бўлиши мумкин.

КАЛЬЦИТОНИН

Пептидли гормон кальцитонин (32 та аминокислота қолдиги бўлади) паратиреоид безлар билан қалқонсимон безларнинг С-хужайраларида синтезланади. Қондаги кальций миқдори қўпайганида кальцитонин секрецияси кучаяди; шундай қилиб, паратгормон билан кальцитонинни кальций қарама-қарши тарзда идора этиб боради. Кальцитонин учун асосий нишон-орган суяклардир, суякларда у кальций сафарбар бўлишини сусайтириб туради.

ХУЖАИРАДАН ТАШҚАРИ СУЮҚЛИКДАГИ КАЛЬЦИЙ КОНЦЕНТРАЦИЯСИ

Соғлом одамларнинг қон плазмасидаги кальций концентрацияси 9—11 мг/дл га тенг; шу миқдорнинг ярмиси эриган ҳолдаги Ca^{2+} дан иборат бўлса, қолган ярми альбумин билан бириккан ҳолдаги кальцийдан иборатдир. Уч хил гормон — паратгормон, кальцитриол ва кальцитонин биргалашиб таъсир қилиб бориши туфайли унинг шу концентрацияси ўзгармай доимий миқдорда туради (48-жадвал). Бу гормонлар иккита асосий фондлар ўртасидаги кальций алмашинувини — суяклар гидроксипатитидаги кальций билан бошқа тўқималардаги кальцийнинг алмашиниб бори-

48 - ж а д в а л

Кальций алмашинувининг идора этилиши

Гормон	Гормон синтези ва секрециясини идора этувчи мода	Гормон таъсири			Қондаги Ca^{2+} концентрациясига таъсири
		суяклардан Ca^{2+} сафарбар этилиши	буйракдан Ca^{2+} ажралиши	ичакдан Ca^{2+} сўрилиши	
Паратгормон	Ca^{2+} ингибициялайди	Активлаштиради	Ингибициялайди		Қўпайтиради
Кальцитриол	Паратгормон активлаштиради	Бу ҳам шундай		Активлаштиради	—
Кальцитонин	Ca^{2+} активлаштиради	Ингибициялайди			Пасайтиради

шини идора этади; бундан ташқари, бу гормонлар кальцийнинг ичакдан ўтиб туриши ва буйраклар орқали чиқарилишини ростлаб боради. Тескари алоқа механизми, яъни гормонлар синтези билан секрециясининг кальций концентрациясига боғлиқлиги ҳужайралараро суюқликда бу модда концентрациясининг салгина ўзгаришига йўл қўяди, холос. Гипокальциемия ва гиперкальциемия, бунда қон плазмасидаги кальций концентрацияси тегишлича 9 мг/дл дан кам ёки 11 мг/дл дан кўп бўлади, патология борлигидан далолат беради. Ҳужайрадан ташқари суюқликдаги кальций концентрациясининг ўзгариши унинг ҳужайралар ичидаги концентрациясига ҳам таъсир қилади: Ca_2^+ концентрацияларининг трансмембрана градиентлари ўзгаради, ферментлар кальцийси ҳамда регулятор системаларга боғлиқ бўлган кальций насосининг иши издан чиқади.

Гипокальциемияда талвасалар, гиперрефлекслар, ҳиқилдоқ спазмлари кузатилади, булар одамнинг нафаси бўғилиб (асфиксия) ўлиб қолишига сабаб бўлиши мумкин. Бундай ҳодисалар нерв ва мускул ҳужайралари қўзғалиш бўсағаси пасайиб кетишининг оқибатидир: нерв ўзининг ҳар қандай жойидаги енгилгина таъсиротдан ҳам қўзғалавериши мумкин. Оғир гипокальциемия камдан-кам бўлади. Унинг ҳаммадан кўп учрайдиган сабаби қалқонсимон бездаги операцияларда паратиреонид безлар зарарланиб қолиши туфайли бошланадиган гипопаратиреоздир. Бундан ташқари, гипокальциемия, масалан, D гиповитаминозда, овқат таркибида оксалат ёки кальцийни бириктириб оладиган бошқа бирикмалар кўпайиб кетганида ичакда кальций сўрилиши издан чиқиши натижасида бошланиши мумкин.

Гиперкальциемияда нерв-мускул қўзғалувчанлиги пасайиб кетади; қондаги кальций концентрацияси 16 мг/дл га етадиган бўлса, нерв функцияларида чққур ўзгаришлар юзага келади — психозлар, ступор ва ҳатто кома бошланади. Гиперкальциемиянинг характерли белгилари юмшоқ тўқималарнинг кальцийланиши ва сийдик йўлларида тошлар ҳосил бўлишидир. Паратиреонид безлар ҳужайраларидан ўсма пайдо бўлгани натижаси ўлароқ бошланган гиперпаратиреоз кўпинча гиперкальциемияга сабаб бўлади; Витамин D дозаси ошириб юборилганида ҳам гиперкальциемия бўлади.

XVII боб

ЖИНСИЙ ГОРМОНЛАР. ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ГОРМОНЛАРИ. МАҲАЛЛИЙ ТАЪСИР КЎРСАТАДИГАН ГОРМОНЛАР

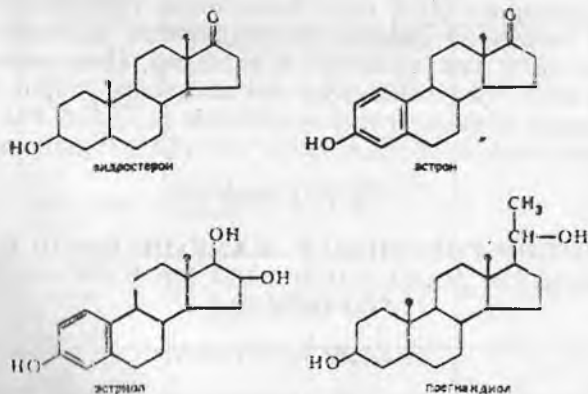
ЖИНСИЙ ГОРМОНЛАР

Гонадалар иккита асосий функцияни адо этиб боради: жинсий ҳужайралар (гаметалар) ҳосил қилади ва жинсий гормонлар ишлаб чиқаради. Жинсий гормонлар ўз навбатида гаметогенезни ва иккиламчи жинсий белгилар ривожланишини идора этиб боради.

Эркаклар билан аёлларнинг жинсий гормонлари ҳар хил бўлади: аёлларда эстрадиол ва эркакларда тестостерон гаметогенезни ҳамда иккиламчи жинсий белгилар ривожланиб боришини идора этади; аёлларда прогестерон ривожланиб келаётган тухум ҳужайранинг пайвандланиб олиши (имплантацияланиши) учун энтометрийнинг децидуал тўқимага айланишини осонлаштиради (ҳомиладорлик гормони). Лекин аёл киши организмда тестостерон, эркак киши организмда эса эстрадиол билан прогестерон ҳам синтезланади. Бу ҳодисанинг биологик жиҳатдан қандай маъноси борлиги номаълум бўлиб қолмоқда. Қарама-қарши жинс учун характерли бўлган гормонлар одатда кам миқдорларда ҳосил бўлади ва эндокрин ҳужайраларда тўпланиб бормайди. Аёллар организмда тестостерон эстрадиол ҳосил бўлиш йўлларининг бирида оралик маҳсулот бўлиб хизмат қилади.

Жинсий гормонлар синтези ва секрециясини гипофизнинг гонадотроп гормонлари назорат қилиб боради, бу гормонлар эркаклар билан аёлларда бир хил бўлади. Жинсий гормонлар қонда плазманинг махсус транспорт оқсилли (гликопротеини) билан бириккан ҳолда бўлади. Жинсий гормонлар ҳам, худди бошқа гормонлар сингари, муайян генлар транскрипцияси тезлигини, демак, тегишли оқсиллар синтези тезлигини ҳам ўзгартириб, моддалар алмашинувига таъсир кўрсатиб боради.

Жинсий гормонлар катаболизми асосан жигарда бўлиб ўтади. Тестостерон катаболизмининг сийдик билан бирга чиқариб туриладиган асосий маҳсулоти андростерондир; эстрадиолнинг кўпчилик қисми эстрон ва эстриолга айланади; прогестерон прегнадиолга айланади:



Бу метаболитларнинг ҳаммаси шунингдек андроген ёки эстроген активликка эга; айни вақтда сийдикда жинсий гормонларнинг бошқа кўпгина метаболитлари ҳам топилади.

Эркаклар жинсий гормонлари. Тестостерон уруғдоннинг интерстициал ҳужайраларида синтезланади (Лейдиг ҳужайралари). Унинг синтези ва секрецияси, 138-расмда кўрсатилганидек, гипоталамо—гипофизар система томонидан идора қилинади. Гипофизнинг гонадотроп гормонлари — *лютеинлайдиган гормон** (интерстициал ҳужайраларни рағбатлантирувчи гормон) ва *фолликулларни қувватлаб турадиган гормон** гликопротеинлардан иборат. Лютеинлайдиган гормон тестостерон синтезини ва ишланишини тезлаштиради, бу ўз навбатида сперматоген эпителийнинг шаклланишини қувватлайди.

Фолликулларни жонлантирувчи гормон тўғридан-тўғри сперматоген эпителийга таъсир кўрсатади. Гонадотроп гормонлар секрециясининг ўзини гипоталамус пептиди — гонадолиберин жонлантириб боради. Бу система манфий тескари алоқа механизмига мувофиқ идора этилади: тестостерон либерин ҳамда гипофиз гонадотроп гормонлари синтези билан секрециясини ингибициялайди.



138-расм. Эркак жинсий гормонлари синтезининг идора этилиши.

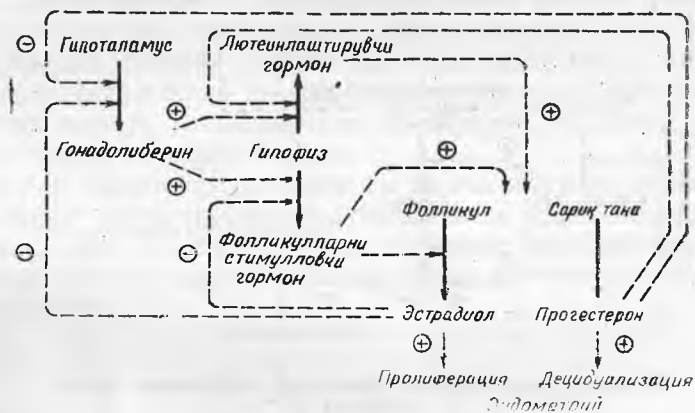
Баъзи органларда, масалан, гипофиз, простата безида тестостерон циклда қўш боғи қайтарилиши натижасида дигидротестостеронга айланади. Дигидротестостерон ҳам гормонал активликка эга бўлади, унинг бу активлиги ҳатто тестостерон активлигидан ҳам кучлироқдир.

Сперматогенез ва иккиламчи жинсий белгилар ривожланишининг андрогенлар таъсири билан молекулалар доирасида жонланиб бориши ҳали ўрганилган эмас ва бу нарсa морфология ҳамда физиология терминлари билан тасвирланади. Лекин, организмга

* Бу гормонларнинг номлари улар аёл организми учун специфик деб ҳисобланган замондан сақланиб қолган.

андрогенлар юбориш азот балансининг мусбат бўлиб қолишига, ДНК, РНК, оқсиллар синтези, структура липидлари билан полисахаридлар синтези тезлашувига, тўқималар массасининг ортиб бориши учун нималар зарур бўлса шуларнинг ҳаммасига яхши таъсир кўрсатиши маълум (анаболик таъсир). Андрогенларнинг андроген активликка эга бўлмайдиган, аммо тананинг ўсншини жонлантириб, мускуллар массаси ортиб боришига ёрдам берадиган баъзи синтетик аналогларини атлетларда спорт кўрсаткичларини яхшилаш учун ишлатиш расм бўлиб қолди, лекин ҳозир уларни ишлатиш соғлиқ учун зарар қилиши мумкинлиги аниқланди.

Аёллар жинсий гормонлари. Эстрадиол тухумдоннинг етилиб келаётган фолликулида, прогестерон эса сариқ тана билан плацентада синтезланади. Гонадотроп гормонлар, эстрадиол ва прогестероннинг биргалашиб таъсир кўрсатиб бориши аёлларда бўлиб турадиган жинсий циклни идора этади (139-расм).



139-расм. Аёллар жинсий гормонлари синтезининг идора этилиши.

Ҳайздан кейинги дастлабки кунларда қонда фолликулаларни жонлантирувчи гормон концентрацияси салгина ортиб, фолликул етила бошлайди. Етилиб келаётган фолликул эстрадиол ишлаб чиқаради; циклнинг шу фазасида эстрадиол эндометрийнинг қалинлашиб кетишига (пролиферациясига) сабаб бўлади. Тахминан циклнинг ўрталарида лютеинлаштирувчи гормон секрецияси кучаяди, шу гормон таъсирида овуляция бошланади — фолликул ёрилиб, тухум ҳужайра ажралиб чиқади. Фолликул сариқ танага айланади, сариқ тана прогестерон ишлаб чиқара бошлайди. Прогестерон таъсири остида эндометрий децидуал тўқимага айланади, ривожланиб келаётган тухум ҳужайра (бластоцид) шу тўқимага

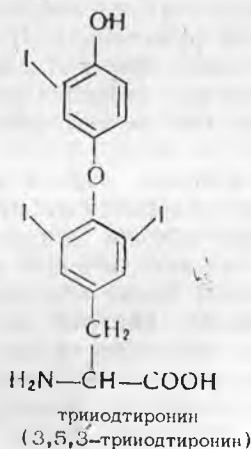
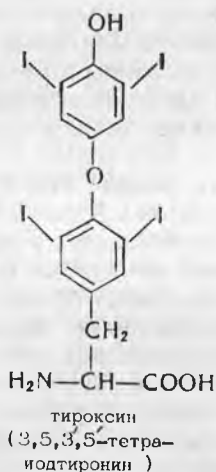
пайвандланади (имплантация) ва эмбрион ривожланиши бошланади. Борди-ю, аёл киши бўйида бўлмай, ҳомиладорлик бошланмайдиган бўлса, у ҳолда сариқ тана дегенерацияга учрайди ва цикл яна ҳайз бошланиши билан тугалланади.

Эстрадиол билан прогестерон гипофиз гонадотроп гормонлари синтези билан секрециясини манфий тескари алоқа механизмига мувофиқ идора этиб боради. Эстрогенларнинг гонадотроп гормонлар синтези билан секрециясини жуда сусайтириб қўядиган, ammo эстрогенларнинг бошқа хоссаларига эга бўлмайдиган синтетик аналоглари контрацептив, яъни бўйида бўлишга қарши воситалар тариқасида ишлатилади.

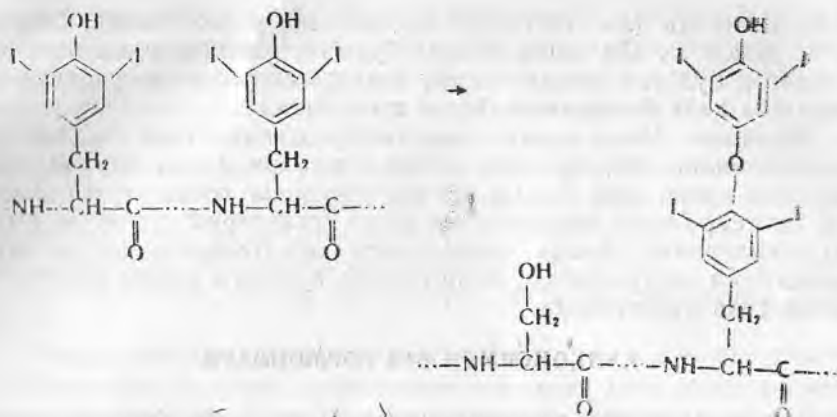
ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ГОРМОНЛАРИ

Қалқонсимон без йодтиронинларни: тироксин (тетраийодтиронин) билан трийодтиронинни синтез қилиб, ажратиб чиқариб туради. Бундан ташқари, бу без кальцитонин ҳосил қилади (паратиреоид безлар билан бир қаторда). Қалқонсимон бездаги йодтиронинлар синтезининг бузилиши оғир касалликлар — диффуз токсик бўқоқ, микседема тариқасида намоён бўлади.

Йодтиронинлар синтези. Йодтиронинлар тирозиннинг йодланган унумларидир:



Йодтиронинлар синтезида тиреоглобулин иштирок этади, бу оқсил йодланиш натижасида йодтиреоглобулинга айланади. Йодланиш тиреоглобулин молекуласидаги баъзи тирозин қолдиқларида махсус фермент системаси иштироки билан бўлиб ўтади. Айни вақтда тирозин қолдиқлари монойодтирозин ва дийодтирозин қолдиқларига айланади. Сўнгра йодланган иккита тирозин қолдиқни конденсацияланиб, оқсил пептид занжирига бириккап йодтиронинлар ҳосил қилади:



Иодланган тирозин қолдиқларидан бири моноиодтирозиндан иборат бўлса, у ҳолда трииодтиронин ҳосил бўлади. Бу реакция етарлича ўрганилган эмас, шунга кўра у бир мунча бошқачароқ ўтадиган бўлиши ҳам мумкин. Иодтиреоглобулин молекуляр массаси 660 000 га борадиган оқсил, гликопротеин бўлиб, таркибида 0,5—1 фоиз иод бор.

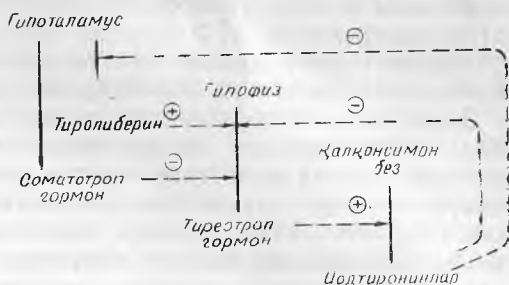
Иодтиреоглобулин қалқонсимон безнинг эпителиал кубоидал ҳужайраларида синтезланади. Бу ҳужайралар пуфакчалар ҳосил қиладиган яккақаватлар (моноқаватлар) ҳолида тўпланади, мана шу пуфакчалар (фолликуллар) бўшлиғида иодтиреоглобулин синтезланади. Фолликуллар коллоид деб аталмиш гомоген гель билан тўлган, шу гелнинг асосий таркибий иодтиреоглобулиндир; у қалқонсимон без гормонларининг запас шакли бўлиб ҳисобланади.

Иодтиреоглобулин эндоцитоз йўли билан яна ҳужайраларга ўтиши мумкин; эндоцитоз пуфакча лизосома билан қўшилиб кетади ва иодтиреоглобулин лизосома ферментлари таъсирида гидролизланади. Айни вақтда қонга ажралиб чиқадиган (қонга секретланиб чиқадиган) эркин иодтиронинлар ҳосил бўлади.

Иодтиронинлар синтези ва секрециясининг идора этилиши. Иодтиронинларнинг синтези билан секрециясини гипоталамо-гипофизар система идора этиб боради (140-расм). Гипоталамуснинг тиролиберини гипофизар тиреотроп гормон секрециясини жонлантириб туради, тиреотроп гормон ўз навбатида иодтиронинлар синтези билан секрециясини жонлантиради. Қонда иодтиронинлар концентрациясининг кучайиши тиролиберин билан тиреотроп гормон синтези ва секрециясини сусайтиради (ингибициялайди — манфий тескари алоқа). Тиреотроп гормон ҳосил бўлишини ўсиш гормони ҳам ингибициялайди.

Иодтиронинлар ишланиб, қонга чиққанидан кейин махсус гликопротеин — тироксинбириктирувчи оқсил билан бириккан ҳолда қон билан тарқалади. Қондаги иодтиронинлар концентрацияси 4—8 мкг/дл га тенг келади; тироксин қонда трииодтиронинга қара-

ганда 15—20 баравар ортиқ бўлади, аммо триодтирониннинг гормонал активлиги тироксинга қараганда тахминан 5 баравар кучлидир. Қондаги иодтиронинларнинг ярим ҳаётини кечирish вақти (ярим умри) беш сутка атрофида.



140-расм. Иодтиронинлар синтезининг идора этилиши.

Иодтиронинлар мия ва гонадалар ҳужайраларини айтмаганда, афтидан, ҳамма ҳужайралар ичига ўтаверади. Нишон-ҳужайраларда иодтиронинлар, худди стероид гормонлар сингари, хроматин билан ўзаро таъсир қилиб, муайян генлар транскрипцияси тезлигини ўзгартириб туради.

Иодтиронинлар икки типдаги процессларни идора этади: 1) тўқималарнинг ўсиши ва табақаланиб боришини (дифференциациясини); 2) энергия алмашинувини (қалқонсимон без функцияси сусайганида — гипофункцияси маҳалида асосий алмашинув пасаяди, кучайганида—гиперфункция пайтида зўраяди.)

Қалқонсимон без гиперфункцияси. Диффуз токсик бўқоқ (Гревс касаллиги, Базедов касаллиги) қалқонсимон без гиперфункциясининг ҳаммадан кўп учрайдиган формасидир. Бу касалликда қалқонсимон без катталашган бўлади, олдинги юзасининг шишиб чиққанлиги (бўқоқ борлиги) қайд қилинади; иодтиронин синтезининг тезлиги кучаяди. Қон плазмасида иодтиронинлар концентрацияси одатдаги даражадан 2—5 баравар ортиб кетади, бу тиреотоксикозга олиб келади.

Қалқонсимон без гипофункцияси. Диффуз токсик бўқоқ (Гревс касаллиги, Базедов касаллиги) қалқонсимон без гиперфункциясининг ҳаммадан кўп учрайдиган формасидир. Бу касалликда қалқонсимон без катталашган бўлади, олдинги юзасининг шишиб чиққанлиги (бўқоқ борлиги) қайд қилинади; иодтиронин синтезининг тезлиги кучаяди. Қон плазмасида иодтиронинлар концентрацияси одатдаги даражадан 2—5 баравар ортиб кетади, бу тиреотоксикозга олиб келади.

Тиреотоксикознинг характерли белгилари мускуллар заифлиги, иштаҳа кучайиб, кўп овқат ейиш ва шу билан бир вақтда озиб кетавериш (манфий азот баланси бўлиши), тана температурасининг кўтарилиб туришидир. Касалликнинг бу кўринишлари анаболик ва катаболик процессларнинг бир йўла зўрайишига боғлиқдир, шу билан бир вақтда катаболизм кўпроқ даражада зўраядики, тана вазнининг камайиб бориши шундан далолат беради. Иодтиронинлар турли органлар ҳужайраларда муайян генлар транскрипциясини активлаштиради, шунга яраша оқсиллар синтезининг тезлиги ортади, бу эса талайгина энергия сарфланиши билан боғлиқ бўлади.

Синтези кучаядиган оқсилларнинг бири Na, K-АТФазадир: бу ферментнинг ҳужайралар плазматик мембраналаридаги миқдори кўпаяди, шунинг натижасида ҳужайралар билан ҳужайралараро муҳит ўртасида ионлар алмашинуви тезлашади. Натрий насосининг ишлаб бориши ҳам анчагина АТФ сарфланишини талаб қилади (нормада натрий насоси организмда синтезланадиган жами АТФ нинг тахминан 20 фоизини сарфлайди). Тиреотоксикозда АТФ сарфининг кўпайиши нафас назорати таъсирли ва умумий

катаболизм йўлининг идора этилиши натижасида озиқ моддалар катаболизи ҳамда АТФ синтези тезлашувига олиб келади. Диффуз токсик бўқоқ билан оғриган одамларда асосий алмашинув нормадагига қараганда 30—60 фоиз кучайган бўлади.

Диффуз токсик бўқоқнинг келиб чиқиш сабаблари маълум эмас. Иодтиронинлар концентрацияси юқори бўлгани туфайли касаллар қонида тиреотроп гормон концентрацияси пасайган бўлади, бу — идора этувчи гипоталамо-гипофизар ҳалқанинг нормал ишлаб бораётганини кўрсатади. Касалларнинг тахминан ярмисининг қонида қалқонсимон бездаги тиреотроп гормонларининг рецепторлари билан бирикиб оладиган иммуноглобулин топилади; бу иммуноглобулин худди тиреотроп гормонга ўхшаб таъсир кўрсатиб боради, яъни иодтиреоглобулин синтезини жонлантиради. Мана шундай ҳолларда қалқонсимон без функциясининг кучайиб кетиши, гиперфункцияси организм иммун реакцияларининг издан чиқиши оқибатида бўлса ажаб эмас, бу — организмда унинг ўз тўқималари оқсилларига таъсир қиладиган антителолар ҳосил бўлиши билан намоён бўлади.

Қалқонсимон без гипофункцияси. Иодтиронинлар етишмовчилигининг характерли белгилари асосий алмашинув билан тана температурасининг пасайишидир, касаллик совуққа яхши бардош бера олмайди. Без функциясининг ёш гўдаклик вақтидан бошлаб пасайиб қолиши, етишмаслиги (гипофункцияси) тананинг ўсишда орқада қолишига ҳамда номутаносиб ривожланиб боришига, психика билан ақлий қобилиятларнинг чуқур даражада издан чиқишига олиб келади. Катта яшар одамлардаги гипофункция микседема (шилимшиқ шиш) тариқасида намоён бўлади: бадан териси ундә протеогликанлар ва сув ортиқча тўпланиб қолиши натижасида қалин тортиб кетади.

Гипофункция иодтиронинлар синтезида иштирок этувчи ферментлар ёки регулятор оқсилларнинг тўғилишдан камчилиги натижасида ёки гипоталамор, гипофиз, қалқонсимон без зарарланганидан бошқа касаллик асорати тариқасида бошланиши мумкин.

Иодтиронинлар етишмовчилигининг формаларидан бири организмга етарли миқдорда иод кириб турмаслигига алоқадор бўлган касаллик — *эндемик бўқоқдир*. Иод Ер пўстлоғида нисбатан кам тарқалган элементдир, шунга кўра баъзи минтақалар борки, буларнинг суви билан тупроғида иод организм эҳтиёжларини қондира олмайдиган миқдорда бўлади. Эндемик бўқоқ (яъни маълум жуғрофий минтақага хос бўлган бўқоқ касаллиги) худди ана шунақа жойларда кўп учрайди. Иод етишмаслиги қалқонсимон безнинг катталаниб кетишига, баъзан анча катталаниб кетишига олиб келади. Бу без асосан бириктирувчи тўқимаси ўсиб кетиши ҳисобига катталаниди; бунда иодтиронинларнинг ишланиб чиқиши кўпаймайди. Суви билан тупроғида иод кам бўладиган жойларда бўқоқ пайдо бўлишининг олдини олиш учун сотиладиган озиқ-овқат маҳсулотларига, одатда ош тузига иод тузлари қўшилади (100 кг га 1—2,5 г калий иодид).

МАҲАЛЛИЙ ТАЪСИР ҚҲРСАТАДИГАН ГОРМОНЛАР

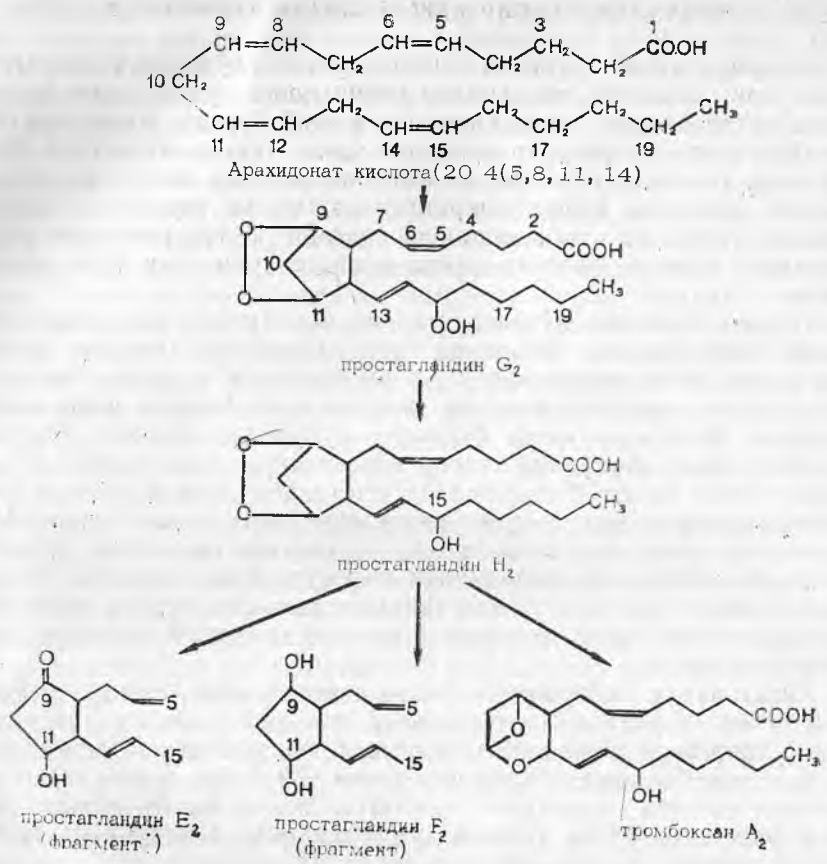
Юқорида кўриб ўтилган гормонларнинг кўпчилиги эндокрин безлардан ишланиб чиққанидан кейин қонга тушиб, қон билан бирга организмнинг барча қисмларига етиб боради. Булар одатда талайгина органларга бир вақтнинг ўзида таъсир кўрсатади ёки, масалан, углеводлар, ёғлар ва аминокислоталар энергетик алмашинуви, организм суюқликларининг ҳажми ва таркиби, тўқималарнинг ўсиши ва табақаланиши сингари бутун организм учун муштарак бўлган система ҳамда процессларни бир йўла идора этади.

Маҳаллий таъсир кўрсатадиган гормонларнинг кор қиладиган соҳаси бирмунча тор бўлади ва битта орган ёки тананинг кичик бир қисми билан чекланади. Бу гормонларнинг тананинг бир жойидан анча наридаги иккинчи жойига етиб бориши шарт эмас, уларнинг йўли жуда қисқа бўлиши — қўшни ҳужайрагача бориши мумкин, холос. Маҳаллий таъсир кўрсатадиган гормонлар ё тўқимада тарқоқ ҳолда бўладиган ихтисослашган ҳужайраларда ёки органдаги паренхиматоз ҳужайраларнинг ўзида ҳосил бўлади. Асл гормонлар билан маҳаллий таъсир кўрсатувчи гормонлар ўртасида кескин чегара ва принципаал тафовут йўқ: улар ҳам, булар ҳам ё қўшни ҳужайралар ёки бир-биридан олис турган органлар функцияларини уйғунлаштирувчи дистант химиявий сигналлар родини ўйнайди.

Гипоталамус либеринлари билан статинларини, аслида, маҳаллий таъсир кўрсатадиган гормонлар жумласига киритса бўлади, чунки улар яқин жойлашган гипофиз функциясини идора этиб боради, холос. Гистамин билан серотонин (XI бобга қаралсин), арахидонат кислота унумлари — простагландинлар ва тромбоксанлар, кининлар, ҳазм йўли гормонлари маҳаллий таъсир кўрсатувчи гормонлардир.

ПРОСТАГЛАНДИНЛАР ВА ТРОМБОКСАНЛАР

Арахидонат кислота маҳаллий таъсир кўрсатувчи гормонлар вазифасини бажарадиган тўйинмаган ёғ кислоталарининг катта группасини ҳосил қилади: 141-расмда шулардан баъзилари келтирилган. Простагландинларда беш ҳадли углерод цикли, тромбоксанларда олти ҳадли гетероцикл бўлади. Дастлабки икки вакилда — простагландинлар G_2 ва H_2 да пероксид группа (простагландинлар эндопероксидлари) бор. Простагландин H_2 простагландинларнинг E_2 оиласи, F_2 оиласи ва тромбоксанларнинг ўтмишдошлари бўлиб хизмат қилади (индекси молекуласидаги қўш углерод-углерод боғларининг сонини кўрсатади, оиланинг бошқа аъзоларида бу сон бирга ёки учга тенг бўлиши мумкин). Кўпгина простагландинлар билан тромбоксанлар ниҳоят даражада беқарор моддалардир: сувдаги эритмаларда уларнинг ярим айланиш вақти минутлар ва ҳатто секундлар билан ўлчанади (масалан, тромбоксан A_2 нинг ярим айланиш вақти 30—40 секундни ташкил этади).



141-расм. Простагландинлар синтези.

Простагландинлар ва тромбоксанлар кўпгина орган ва тўқималарда топилган. Уларнинг турли ҳужайраларга кўрсатадиган таъсирининг талайгина физиологик ва фармакологик томонлари тасвирланган, шу билан бирга турли простагландинлар ва тромбоксанлар таъсири ҳар хил бўлади. Масалан, E оилага мансуб простагландинлар бронхлар билан трахея силлиқ мускулларининг бўшашунига сабаб бўлса, F оиласига мансублари, аксинча, уларнинг қисқаришига сабаб бўлади; тромбоксан A₂ тромбоцитлар агрегациясини кучайтиради, I₂ простагландинлар эса, аксинча, буни сусайтиради. Простагландинлар билан тромбоксанлар таъсирининг молекуляр механизмлари ҳозирча маълум эмас.

Простагландинлар ва уларнинг синтетик аналоглари туғруқ фаолиятини жонлантириш учун акушерлик амалиётида, шунингдек бронхлар спазминини бартараф этиш учун астма маҳалида, тромбозларнинг олдини олиш ва уларга даво қилиш учун, артериал босимни пасайтириш учун дори воситалари тариқасида ишлатилади.

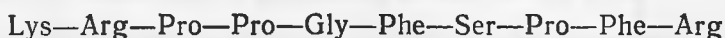
Простагландинлар яллиғланиш процессида иштирок этади: яллиғланиш ўчоғида уларнинг концентрацияси юқори бўлади ва улар яллиғланиш реакциясини кучайтиради. Аспирин (ацетилсалицилат кислота) арахидонат кислотанинг простагландинларга айланишидаги икки реакцияни катализловчи ферментни инактивлаштиради (141-расм); бу иккала реакцияни битта фермент катализлайди. Аспириннинг ацетил группаси ферментни ацетиллайди (ферментнинг ўз каталитик активлиги ҳисобига), шунга кўра фермент активлигини йўқотиб қўяди (инактивланади). Аспириннинг яллиғланишга қарши таъсир кўрсатиши шунга боғлиқ.

КАЛЛИКРЕИН-КИНИН СИСТЕМАСИ

Кининлар келиб чиқиши, тузилиши ва биохимиявий хоссалари жиҳатидан бир-бирига ўхшаб кетадиган кичикроқ пептидлар группасидир. Асосий кининлар брадикинин билан лизилбрадикинин (каллидин) дир:



брадикинин



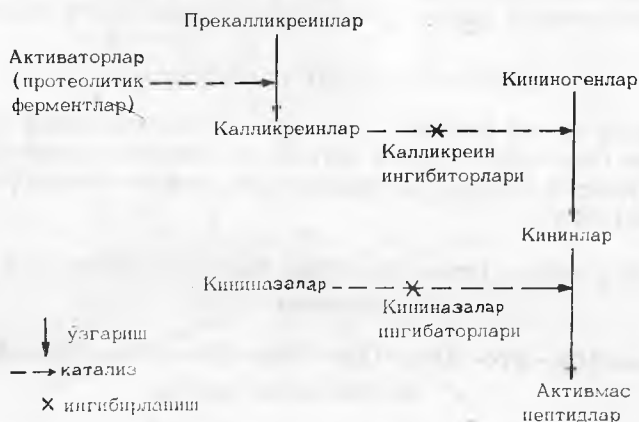
лизилбрадикинин /каллидин/

Кининлар *кининогенлар* деб аталадиган ўтмишдош оқсиллардан тўқималарда, шунингдек қонда ҳосил бўлади; қон кининогенлари жигарда синтезланади. Кининлар кининогенлар пептид занжирининг ўртасидан жой олган кичик бир қисмини ташкил этади, холос. Занжирнинг мана шу қисми кининоген молекуласидан специфик пептидгидролазалар — калликреинлар таъсири билан узилиб чиқади, калликреинлар қон плазмаси ва ҳужайраларида ҳамда талайгина органларда бўлади. Қон плазмаси калликреини билан тўқима калликреини ҳар хил ферментлардир: плазма калликреини кининогенлардан брадикининни, тўқима калликреини эса лизилбрадикининни ажратади.

Кининларнинг ярим яшаш даври (ярим умри) жуда қисқа, атиги 20—30 секунд, улар қон ва тўқималарда бўладиган бир гуруҳ пептидазалар — *кининазалар* таъсирида парчланиб кетади, бу ферментлар кининлардаги ҳар хил пептид боғларини гидролизлайди. Брадикининдаги лоақал битта боғнинг парчланиши уни бутунлай инактивлаб қўяди. Тўқималардаги кининогенлар концентрациясини мураккаб активаторлар билан ингибиторлар системаси идора этиб боради (142-расм). Калликреинлар инактив проферментлардан чала протеолиз йўли билан ҳосил бўлади; калликреинлар билан кининазалар ингибиторлари оқсиллардир.

Кининлар қон томирлар силлиқ мускулларини бўшатиради, яъни томирларни кенгайтирувчи таъсир кўрсатади. Брадикинин организмдаги томирларни кенгайтирувчи моддаларнинг энг кучли

хилидир; томирларнинг кенгайиши артериал босим пасайишига олиб келади. Бундан ташқари, кининлар капиллярларнинг ўтказувчанлигини кучайтиради ва оғриққа сабаб бўлади. Томирларнинг кенгайиши, капиллярлар ўтказувчанлигининг кучайиши ва оғриқ туриши яллиғланиш маҳалида бўладиган ҳодисалардир. Шунга асосланиб туриб, кининлар гистамин ҳамда простагландинлар билан бир қаторда яллиғланиш реакцияси авж олиб боришида иштираётган этади деб ҳисобланади.

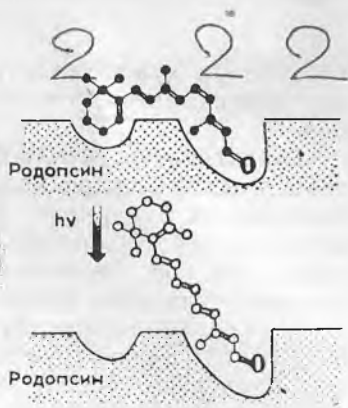


142-расм. Кининлар ҳосил бўлишининг идора этилиши.

Яллиғланиш тўқималарнинг зарарланишига жавобан юзага чиқадаган табиий реакциядир, уни битиш, эт олишнинг бошланғич босқичи деб ҳисобласа бўлади. Бироқ, гистамин, простагландинлар ва кининлар синтези ёки парчаланишининг идора этилиши издан чиққан бўлса, у ҳолда буларнинг тўқималардаги концентрацияси узоқ вақтгача нормадагидан ортиқ бўлиб қолавериши мумкин, бунда яллиғланишнинг ўзи патологик процесс, касаллик бўлиб қолади. Мана шу ҳодиса панкреатитлар, артритлар, ревмокардитлар, аллергия реакциялар, куйиш касаллиги, бронхиал астма, инфекция касалликлари ва бошқалар сингари бир қанча яллиғланиш касалликлари патогенезининг муҳим ҳалқасини ташкил этади.

АЙРИМ ОРГАНЛАР ВА СИСТЕМАЛАР БИОХИМИЯСИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

2



XVIII боб

ҲУЖАЙРАЛАРАРО МАТРИКС БИОХИМИЯСИ

Организмда махсус функцияларни адо этиб борадиган айрим органлар ва системалар химиявий таркиби, химиявий реакциялари ва физик-химиявий процесслари жиҳатидан ҳам бир-биридан фарқ қилади. Биохимиявий хусусиятлар органларнинг ихтисослашган функциялари асосини ташкил этади.

Ҳужайралараро матрикс муайян тарзда тузилган модда бўлиб, ҳужайралар орасидаги камгакни тўлдириб туради. Матрикс асосан тўрт синфга мансуб бирикмалар — коллаген, протеогликанлар, коллаген бўлмаган структура гликопротеинлари ва эластиндан тузилган.

Базал мембраналар бир нав пардалар бўлиб, бириктирувчи тўқима ва қон ҳужайраларидан ташқари организмнинг барча ҳужайралари шу пардада «ўсади». Ҳужайралараро матрикс қандай бирикмалардан тузилган бўлса, базал мембраналар ҳам худди шундай бирикмалардан тузилгандир ва улар, аслини айтганда, шу матрикснинг ихтисослашган бир қисмидир. Масалан, эпителиал ҳужайралар асоси базал мембранадан иборат бўлган қаватни ҳосил қилади. Бундай ҳужайралар тузилиши ва функциялари жиҳатидан рўйи рост асимметрияси борлиги билан ажралиб туради; жумладан, плазматик мембрананинг базал мембранага, қўшни ҳужайраларга тақалиб турадиган қисмлари ва эркин қисми тузилиши ҳамда функциялари жиҳатидан бир хил эмас; Гольджи аппарати одатда ҳужайранинг апикал қисмида жойлашган бўлади. Ҳужайралар десмосомалар ва ҳужайралараро модда билан бириктиришга бириккан бўлса, асоси (базал учи) билан базал мембранага бириккандир, базал мембрана ўз навбатида бириктирувчи тўқиманинг ҳужайралараро моддаси билан боғланган.

Терининг эпидермал ва дермал қаватлари орасида, ҳазм, нафас, сийдик-таносил йўллариининг бўшлиқларини қоплаб турадиган эпителий тагида, қон томирлари эндотелийси тагида, Шванн ҳужайралари, адипоцитлар, мускул ҳужайралари (скелет ва юрак

мускуллари ҳужайралари) атрофида, экзокрин ва эндокрин безлар паренхиматоз ҳужайраларининг асосида базал мембраналар бор.

Бириктирувчи тўқимада, бошқа ҳар қандай тўқимада бўлгани каби, ҳужайралараро модда билан бир қаторда асосан фибробластлар ва буларнинг тур-хилларидан (остеобластлар, хондробластлар, кератобластлар ва бошқалардан) ташкил топган ҳужайралар ҳам бор. Бириктирувчи тўқиманинг бошқа тўқималардан ажратиб турадиган фарқи ҳужайралар орасидаги камгаклар катта ва ҳужайралараро моддасининг шунга яраша кўп миқдорда бўлишидир: бириктирувчи тўқима массасининг кўпчилиги қисми ҳужайралараро модда улушига тўғри келади. Танадаги барча коллагеннинг 80 фоизидан кўра кўпроғи тери, суяклар, бойламлар, пайлар, тоғайларда бўлади. Шунинг учун ҳам ҳужайралараро матриксининг асосий таркибий қисмлари дастлаб худди шу бириктирувчи тўқимада топилган ва узоқ вақтгача фақат шу тўқимага характерли бўлади деб ҳисоблаб келинган эди. Бириктирувчи тўқима ҳужайралари базал мембраналар билан бириккан эмас; улар тўғридан-тўғри ҳужайралараро модда бағрида туради ёки ҳаракатланиб юради.

Ҳужайралараро матрикс жуда ҳам турли-туман функцияларни, жумладан табақалашган турли органларда ихтисослашган функцияларни адо этади. Унинг энг умумий функциялари тўғрисида гапирилганда ҳужайралараро матрикснинг ҳужайралар пролиферацияси ва табақаланишида ҳамда тўқималар ҳосил бўлишида иштирок этишини ҳаммадан олдин айтиб ўтиш керак: бундай процессларда ҳужайралараро матрикс қурилишдаги ҳовозалар ва синчлар ролини ўйнаб, тўқима шунинг устида шаклланиб боради. Бундан ташқари, шаклланган тўқималарда ҳужайраларо матрикс ҳужайраларни мустаҳкамлаб, бир-бирига ёпиштиради, ҳужайралар шакли билан органлар шаклини сақлаб боради, тўқималарга механик мустаҳкамлик бахш этади.

КОЛЛАГЕН ВА ЭЛАСТИН

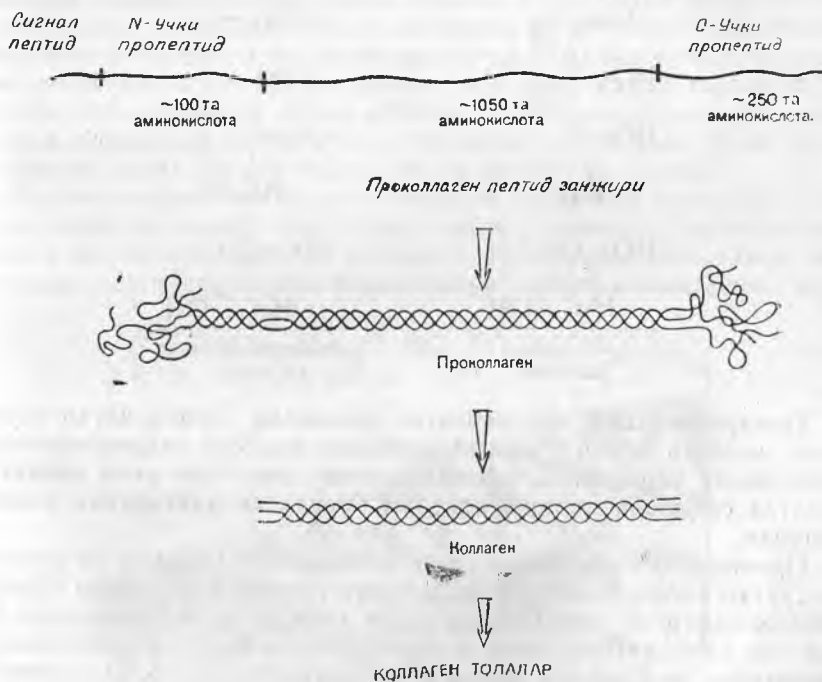
Коллагеннинг тузилиши I-бобда тасвирланган. Одам организмида ҳеч бўлмаганда коллагеннинг беш хили бўлади, булар пептид зашжирларининг бирламчи структураси, функциялари ва организмда оладиган жойи жиҳатидан бир-биридан бир мунча фарқ қилади (49-жадвал). Лекин кўпгина органларда икки-уч хил коллаген учрайди; бундан ташқари онтогенез процессида, шунингдек биёзи касалликлар маҳалида айрим органлардаги коллаген таркиби ўзгариб қолади. Ҳаммадан кўп тарқалгани коллаген I дир.

Коллагенни кўпгина (балки ҳамма) ҳужайралар синтезлайди ва ҳужайралараро муҳитга ажратиб чиқаради, лекин миқдор жиҳатидан олганда бириктирувчи тўқиманинг фибробластлар қатоғига кирадиган ҳужайралари коллаген ишлаб чиқарадиган асосий

Коллагеннинг хиллари (турлари)

Тури	Энг кўп учрайдиган жойи	Тури	Энг кўп учрайдиган жойи
I	Пайлар, бойламлар, суяклар	IV	Базал мембраналар
II	Тоғайлар	V	«—»
III	Қон томирлар, ичак, тери		

тузилмалар бўлиб ҳисобланади (шу тўқимада ҳужайралараро модда кўп бўлганига яраша). Коллаген синтези трансляция, трансляциядан кейин пептид занжирларининг ҳужайра ичида модификацияланиши, мембрана орқали ўтказиш ва коллаген толалари ҳосил бўлиши билан тугалланадиган ҳужайрадан ташқаридаги модификация босқичларини ўз ичига олади (143-расм).



143-расм. Коллаген биосинтези.

Коллаген пептид занжирлари эндоплазматик ретикулум мембраналари билан боғланган полирибосомаларда ҳосил бўлади. Трансляция билан бир қаторда ўсиб бораётган пептид занжирларида пролин ва лизин қолдиқлари гидроксилланади. Бу реакцияда кислород ва α -кетоглутарат сарфланади; кофакторлар тариқасида Fe^{2+} ионлари ва аскорбинат кислота (витамин С) иштирок этади:

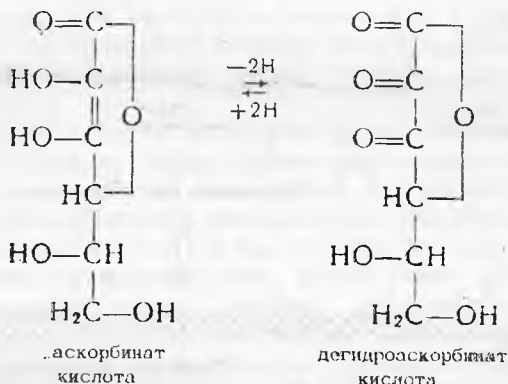
Пептид занжирларидаги пролин
ва лизин қолдиқлари



Пептид занжирларидаги 4-гидроксипролин
ва 5-гидроксилизин қолдиқлари

Иккита кислород атомидан бири аминокислотада гидроксил группаси ҳосил бўлишига, иккинчиси эса қаҳрабо кислотада карбоксил группаси ҳосил бўлишига сарфланади.

Аскорбинат кислота осонгина оксидланиб, дегидроаскорбинат кислотага айланади:



Тескари реакция ферментатив процессда қайтарилган глутатион ҳисобига бўлиб ўтади. Аскорбинат кислота гидроксилазалар коферменти тариқасида, афтидан, темир ионининг икки валентли ҳолатда сақланиб қолишига ёрдам берадиган қайтарувчи ролини ўйнайди.

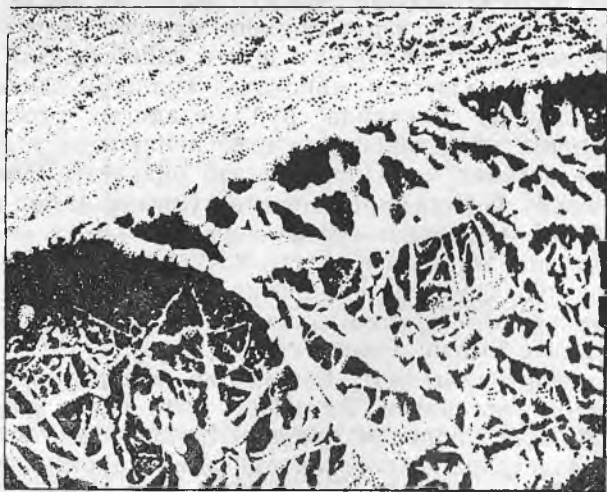
Пролиннинг гидроксилланиши кейинги босқичларда уч спиралли турғун коллаген структураси юзага келиши учун зарур бўлади. Гидроксилланган лизин қолдиқлари (гидроксилланмаганлари билан бир қаторда) коллаген фибрилларини вужудга келтиришда коллаген молекулалари ўртасида ковалент боғлар ҳосил бўлишида иштирок этади. Витамин С етишмаслигидан пайдо бўладиган касаллик — цинга ёки лавшада коллаген синтези пролин ва лизин қолдиқларининг гидроксилланиши босқичида издан чиқади. Пептид занжирлари чала гидроксилланиши натижасида унча турғун ва пишиқ бўлмайдиган коллаген толалари вужудга келади. Лавша касаллигида томирлар мўрт бўлиб қолиб, бир талай майда-майда қонталашлар пайдо бўлиши ана шунга боғлиқ.

Пептид занжирлари ўсиб боргани сайин N-учидаги гидрофоб

сигнал қисми ёрдамида улар мембрана орқали эндоплазматик ретикулум бўшлиғига ўтади, бу ерда дарров сигнал пептид ажралиб чиқади. Бўшлиқда пептид занжирлари гликозилланади ва бирлашиб, уч спиралли проколлаген молекулаларини ҳосил қилади: занжирларнинг тўғри жой олишида учки пропептидлар иштирок этади. Ана шу ўзгаришлар давомида проколлаген эндоплазматик ретикулумдан Гольжи аппаратига ўтиб, секретор гранулаларга қўшилади ва ажралиб чиқади (секретланади). Махсус протеолитик ферментлар группаси таъсирида проколлагендан ҳужайралараро бўшлиқнинг ўзидаёқ учки пропептидлар ажралиб чиқади ва коллаген (тропоколлаген) ҳосил бўлади. Базал мембраналар коллагенида учки пептидлар ажралиб чиқмаслиги ҳам мумкин.

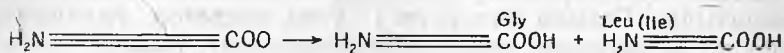
Коллаген фибриллаларининг ҳосил бўлиши—асосан ўз-ўзидан пайдо бўлиш, йиғилиш процессидир, лекин ўз-ўзидан йиғилиш натижасида юзага келадиган структуралар лизин ёки гидроксилезин қолдиқларининг ўзаро таъсири ҳисобига молекулалар орасида ковалент боғлар ҳосил бўлиши йўли билан мустаҳкамланиб олади. 144-расмда базал мембрана ва коллаген толаларнинг электрон микрофото—расми келтирилган. Коллаген толалар механик жиҳатдан жуда пишиқ бўлади; ҳар ёққа қараб тармоқланиб, бир-бирига чирмашиб кетган толалар ҳужайралараро матриксининг бошқа моддалари билан тўлиб турадиган уч ўлчовли тўрни ҳосил қиладики, мана шу тўр тўқималарга пишиқлик беради.

Коллаген секинлик билан янгилиниб борадиган оқсилдир: унинг ярим умри ҳафталар ёки ойлар билан ўлчанади (организмдаги ҳамма коллагенни ҳисобга олганда). Кўпчилик протеолитик ферментлар, шунингдек ҳазм ферментлари табиий коллагенни гидро-



144-расм. Базал мембрана ва унинг тагида жойлашган коллаген фибриллаларининг электрон микроскопда олинган фотосурати.

лизламайди. Коллаген катаболизмида асосий ролни махсус коллагеназа ферменти ўйнайди. Бу фермент коллаген молекуласидаги учала пептид занжирини битта жойидан, тахминан С-учидан ҳисобланадиган масофанинг 1/4 қисмида, глицин билан лейцин (ёки изолейцин) қолдиқлари ўртасидан узади:



Ҳосил бўладиган фрагментлари сувда эрувчан бўлиб, осонгина денатурацияланади, кейин уларнинг пептид боғлари ҳар хил пептидгидролазалар таъсирида гидролизланаверадиган бўлиб қолади. Коллагеннинг парчаланиши организмдаги эркин гидроксипролиннинг бирдан-бир манбаидир. Гидроксипролиннинг жуда кўпчилик қисми катаболизмга учраб, парчаланиб кетади, бир қисми эса асосан бир оз миқдордаги пептидлар (ди- ва трипептидлар) таркибида сийдик билан бирга чиқариб ташланади. Шунинг учун ҳам қон ва сийдикдаги гидроксипролин миқдори коллаген (гидроксипролин манбаи) катаболизми тезлиги билан гидроксипролин катаболизми тезлигининг балансини акс эттиради. Катта ёшдаги одамда бир кеча-кундузда 15—50 мг гидроксипролин чиқиб туради; 10—20 яшарлик маҳалда суткасига 200 мг гача гидроксипролин чиқади. Бириктирувчи тўқима зарарланиши билан алоқадор бўлган баъзи касалликларда коллаген зўр бериб парчаланиб бориши туфайли гидроксипролин чиқиб туриши кўпаяди, масалан, гиперпаратиреонизмда, Пежет касаллигида шундай бўлади (суткасига 1 г гача гидроксипролин чиқиб туради). Ирсий гипергидроксипролинемияда янада кўпроқ гидроксипролин чиқиб туради: бу ҳолда гидроксипролин катаболизмининг издан чиқиши, хусусан гидроксипролин-оксидаза ферментининг камчилиги шунга сабаб бўлади.

Эт олиб, битиб келаётган жароҳатда коллаген синтези зўраяди. Эт олиб, битиш маҳалида рўй берадиган асосий ҳодиса жароҳат соҳасига фибробластлар етиб келиши ва уларнинг ҳужайралараро матрикс моддалари ишлаб чиқариши, синтез қилишидир. Жароҳат ўрнида бириктирувчи тўқиманинг бир тоифаси — чандиқ ҳосил бўлади, унинг асосий таркибий қисми коллагендир. Цирроз маҳалида жигардаги, атеросклерозда артериялар деворларидаги, мускул дистрофияси пайтида мускуллардаги ўлиб бораётган бириктирувчи тўқима ҳужайраларининг ўрни тўлишида ҳам худди шунга ўхшаш ҳодиса рўй беради.

Бириктирувчи тўқиманинг бошқа бир фибрилляр оқсили — эластин камроқ ўрганилган. Эластинда ҳам, худди коллагендаги сингари, бир талай глицин ва пролин бўлади. Лекин коллагендан фарқ қилиб, эластинда гидроксипролин ҳам, гидроксизин йўқ ва валин одатдан ташқари кўп, ҳаттоки пролиндан ҳам кўпроқдир; бошқа гидрофоб аминокислоталар ҳам анчагина. Эластин эластик бириктирувчи тўқима толаларининг асосий таркибий қисмидир. Коллагеннинг эластик чўзила олиш хусусияти катта эмас, ҳолбуки

эластин резинасимон полимердир. У йирик қон томирлар, бойламлар, ўпка сингари вақт-вақти билан чўзилиб, қисқариб турадиган тўқималарнинг ҳужайралараро моддасида кўп миқдорларда бўлади, масалан, аортада эластин тўқима моддаси массасининг 30—60 фоизини ташкил этса, тўпиқ бойламида 70—80 фоизни ташкил этади.

ГЛИКОЗАМИНГЛИКАНЛАР ВА ПРОТЕОГЛИКАНЛАР

Гликозамингликанлар (мукополисахаридлар) такрорланиб борадиган дисахарид бирликларидан тузилган чизиқли гетерополисахаридлардир. Гликозамингликанлар таркибига гексуронат кислоталар (аксари глюкуронат кислота) ва глюкозамин ёки галактозаминнинг N-ацетилгрупплари киради. 50-жадвалда одам тўқималарида бўладиган асосий гликозамингликанлар келтирилган.

50 - ж а д в а л

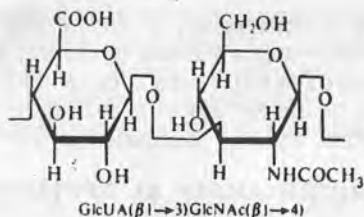
Гликозамингликанларнинг тузилиши

Гликозамингликан	Дисахарид бирлиги		1 дисахарид бирлигига тўғри келадиган сульфат группалари сони
	гексуронат кислота	гексозамин	
Гиалуронат кислота	Глюкуронат кислота	N-ацетилглюкозамин	0
Хондроитин-4-сульфатлар ва хондроитин-6-сульфатлар	—	N-ацетиягалактозамин	0,1—1,3
Дерматансульфатлар	Идуронат ёки глюкуронат кислота	—	1—3
Кератансульфатлар	Галактоза*	N-ацетилглюкозамин	0,9—1,8
Гепарансульфатлар	Глюкуронат ёки идуронат кислота	—	0,4—2
Гепарин	Бу ҳам шундай	—	1,6—3

Гиалуронат кислота такрорланиб борадиган, глюкуронат кислота (C1cUA) ва N-ацетилглюкозаминни ўз ичига олувчи birlikдан тузилган:

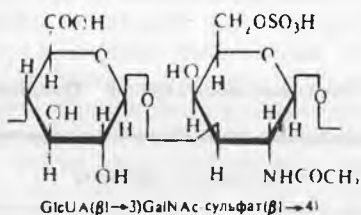
* Уронат кислота эмас.





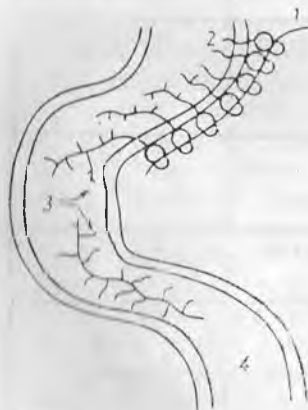
Гиалуронат кислотанинг молекуляр массаси бир неча миллионга боради (молекуласида 20—30 минг мономер бўлади).

Хондроитинсульфатлар таркибида глюкоуронат кислота билан сульфурланган N-ацетилгалактозаминдан иборат такрорланиб боровчи бирлик бор:



Хондроитин-4-сульфатда сульфат кислота қолдиғи тўртинчи ҳолатда туради. Хондроитинсульфатларнинг молекуляр массаси 10—60 минг атрофида. Хондроитинсульфатлар таркибида оқсил бўладиган ва протеогликанлар деб аталадиган бирикмалар қаторига киради.

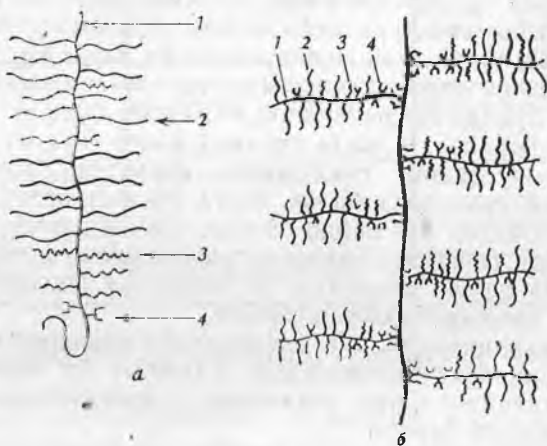
Секретланиб чиқадиган бошқа оқсиллар сингари, протеогликанларнинг оқсил қисми ҳам, эндоплазматик ретикулум билан боғланган полирибосомаларда синтезланади. Пептид занжири мембранани тешиб ўтади ва эндоплазматик ретикулум бўшлиғига ўсиб киради (145-расм). Шу ерда протеогликаннинг гликозамингликан қисми синтезланади. Сериннинг гидроксил группаларига гликозилтрансфераза иштироки билан биринчи моносахарид қолдиғи келиб бирикади, кейин занжир навбатдаги моносахаридларни бириктириб олиш йўли билан узайиб боради. Бу ерда углеводли қисми ҳам сульфурланади. Полисахарид занжирлари синтезланиши



145-расм. Протеогликанлар биосинтези:

1 — мембрана билан боғланган полирибосома таркибидаги мРНК; 2 — ўсиб бораётган пептид занжири; 3 — полисахарид занжирлари; 4 — эндоплазматик ретикулум бўшлиғи.

билан бир вақтда протеогликан молекуласи Гольжи аппарати томон ҳаракатланиб боради, шу ерда у секретор гранулаларга қўшилади ва ҳужайрадан чиқиб кетади (экзоцитланади). Битта полипептид занжирида бир талай гликозамингликан занжирлари ҳосил бўлади, натижада шиша тозаланадиган чўтка — ершчикка ўхшаб кетадиган протеогликан молекуласи юзага келади (146-расм, а). Тоғайдан олинган протеогликан молекуласида 100 та атрофида хондроитинсульфат занжири ва 60 та атрофида керагансульфат занжири бўлади. Бутун молекула массасининг тахминан 5—10 фоизи оқсил улушига тўғри келади. Турли протеогликанлар таркибидаги гликозамингликанларнинг хили, молекуласининг катта-кичиклиги, оқсилнинг нисбий миқдори билан бир-биридан фарқ қилади.



146-расм. Тоғайдан олинган протеогликаннинг тузилиши (а) ва гиалуронат кислота билан протеогликанлар комплексининг бир қисми (фрагменти) (б):
1 — оқсил; 2 — хондроитинсульфатлар; 3 — керагансульфатлар; 4 — сахаридлар.

Ҳужайралараро моддада гликозамингликанлар асосан гиалуронат кислота билан протеогликанларни тутадиган комплекслар таркибида бўлади. Мана шу комплексларнинг тузилиши 146-расмда кўрсатилган («ершчиклардан тузилган ершчиклар»). Протеогликан пептид занжирининг бир учиди бириктириб олиш маркази бор, у гиалуронат кислота моносахаридлари билан ўзаро таъсир қилади. Битта гиалуронат кислота молекуласи сульфатланган 150 та протеогликанларни бириктириб олиши мумкин.

Протеогликанларнинг молекулалари бир номдаги зарядлар билан зарядланиб, сульфатланган гликозамингликанлар занжирларининг бир-биридан қочиши, шунингдек гидратация туфайли битта-мада «тарқоқ» бўлади. Бундан ташқари, худди шу сабабларга кўра айрим молекулалар бир-бирига зич тақалмаган ҳолда жой

олади. Шундай қилиб, молекулалар эгаллаб турадиган ҳажм полисахарид ва пептид занжирларининг ўз ҳажмига қараганда анча катта бўлади. Босим кучайганида молекулалар эгаллаб турган ҳажм қайтар равишда кичраяди: гликозамингликан занжирлари орасидаги камгаклардан суyoқлик сиқиб чиқарилади ва бу занжирлар бир-бирига яқинлашиб қолади. Занжирлар бир номли зарядлар билан зарядланган бўлгани учун молекулалар яқинлашган сари босимга кўрсатиладиган қаршилиқ ортиб боради. Босим тўхтайдиган бўлса, молекулалар яна «тарқоқ» шаклни эгаллайди. Протеогликанларнинг мана шу хоссаси бўғимлар юзаларидаги тоғайлар учун айниқса муҳим, бундай жойларда протеогликанлар рессор ролини ўйнаб, ҳар хил зўриқишларни юмшатиб туради. Тоғайнинг хужайраларо матриксида уни мустаҳкам қилиб қўядиган коллаген толалари бор, толалар орасида тарқалган протеогликан гели эса қисман қисилган пружина сингари тургор ҳосил қилади ва тез ўзгариб турадиган кескин зўриқишларни сўндиради.

Гликозамингликан гели молекулалар ва зарралар учун хужайраларо моддаси диффузияси ҳамда ўтказувчанлигини чеклаб қўяди. Бу мана бундай тажрибада яққол намоён бўлади. Терига игна учида туш юборилса, у ҳолда кичкина доғча (нуқта) ҳосил бўлади. Борди-ю, шу тушни гиалуронат кислотани парчалайдиган фермент — гиалуронидаза билан бирга юбориладиган бўлса, ёйилиб кетган каттакон доғ пайдо бўлади. Баъзи патоген микроорганизмлар (газли гангрена, йирингли инфекциялар қўзғатувчилари) гиалуронидаза ишлаб чиқаради, бу патологик процесснинг қўшни тўқималарга ўтишини осонлаштиради.

Гликозамингликанлар, кўп миқдор Na^{2+} ионларини бириктириб оладиган поливалент анионлардир. Уларнинг бу хоссаси сув-тузлар алмашинувнинг идора этилишида хужайраларо модда иштирокини белгилаб беради.

Баъзи органларда, масалан, кўзнинг шишасимон танаси, бўғимлар суyoқлиги, киндик тизимчасида гиалуронат кислота эркин ҳолда ҳам учрайди. Бўғим суyoқлигида у, чамаси, бўғим юзалари ўртасидаги ишқаланишни камайтириб, мой ролини ўйнайди.

Гепарин яқка қават полисахарид занжирлари шаклида ёки бир нечта полисахарид занжирига эга бўлган оқсиллар — протеогликанлар шаклида мавжуд бўлади. Гепарин қон томирлари деворлари бўйлаб жой олган семиз хужайраларда синтезланади. У қон ивнишида иштирок этади (XX боб).

Мукополисахаридозлар. Гликозамингликанлар катаболизми (мукополисахаридлар катаболизми) бир қанча специфик гликозидазалар иштирокида лизосомаларда бўлиб ўтади, шу гликозидазалардан ҳар бири муайян гликозид боғларини гидролизлайди. Мукополисахаридозлар гликозамингликанларни гидролизлайдиган ферментлардан бирортасининг туғилишдан нуксонли бўлишига боғлиқ бўлган гликозидазалар формасидир (51-жадвал). Мукополисахаридозлар боланинг ривожланиши кескин издан чиқиб, умри қисқариб қолиши билан намоён бўладиган оғир касалликлардир.

Баъзи мукополисахаридозлар

Касаллик номи	Тўпланиб борадиган маҳсулотлар	Нуксонли фермент
Гурлер касаллиги	Дерматансульфат, гепарансульфат	α -L-Идуронидаза
Гюнтер касаллиги	Дерматансульфат	Идуронатсульфатаза
Сауфилиппо касаллиги	Гепарансульфат	Гепарансульфатаза, N-ацетил- α -D-глюкоза-минидоза ёки ацетилтрансфераза
Моркио касаллиги	Кератансульфат, хондроитин-6-сульфат	Хондроитинсульфат-N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатаза
Марото-Лами касаллиги	Дерматансульфат	Хондроитинсульфат-N-ацетилгалактозамин-4-сульфат-сульфатаза
Слай касаллиги	Хондроитинсульфатлар	β -Глюкуронидаза

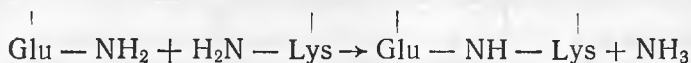
ҲУЖАЙРАЛАРАРО МАТРИКСНИНГ СТРУКТУРА ТУЗИЛИШИ

Ҳужайралараро матрикснинг таркибий қисмлари бир-бири ва ҳужайралар билан бирикиб, ягона тўқима системасини ҳосил қилади. Бу таркибий қисмларнинг бирлашувида махсус оқсиллар коллагенмас структура гликопротеинлари каттагина ролни ўйнайди, буларнинг ҳаммадан кўра кўпроқ ўрганилган хили фибронектиндир. Бу оқсил карбоксил учи яқинида иккита дисульфид боғи билан бир-бирига бириккан иккита бир хил (ёки деярли бир хил) пептид занжиридан тузилган. Ҳар бир занжирида 7—8 та домен бўлади, буларнинг орасида структурага кирмаган эгилувчан қисмлар бор. Молекулалар чўзиқ шаклга эга (тахминий катталиги 60×2 нм).

Фибронектинни талайгина ҳужайралар синтезлаб, ҳужайралараро бўшлиққа ажратиб чиқариб туради. Ҳужайраларнинг юзаларида, базал мембраналарда, бириктирувчи тўқима ҳужайралараро моддасининг бағрида, шунингдек қон плазмасида фибронектин бор.

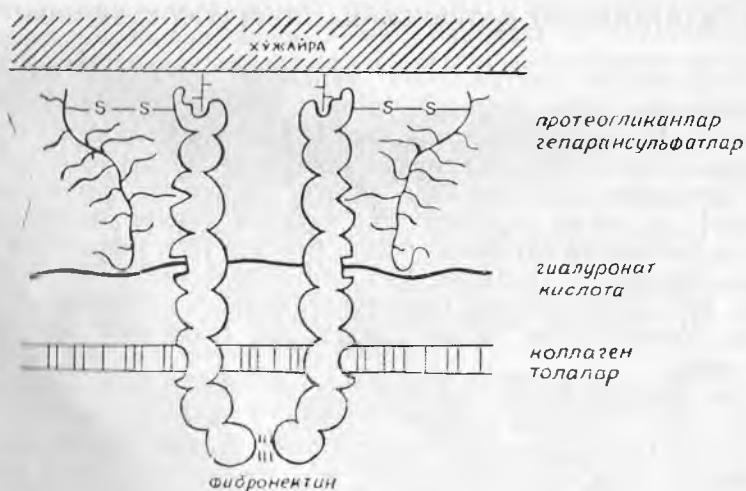
Фибронектин ҳужайралар плазматик мембранаси сиалогликолипидлари (ганглиозидлари) ёки сиалогликопротеинларининг углеводли группаларига, шунингдек коллаген, гиалуронат кислот ва сульфирланган гликозамингликанларга бирикади. Мана шу

бирикмалардан ҳар бири учун фибронектин молекуласида махсус бириктириш маркази бор. Шу тариқа поливалент бўлгани учун фибронектин ҳужайралараро модда тузилишида интеграцияловчи роль ўйнай олади (147-рasm). Бундан ташқари, фибронектин молекуласида битта оқсил молекуласининг глутамин қолдиғи билан иккинчи оқсил молекуласининг лизин қолдиғи ўртасидаги реакцияни катализлаб, уларни бир-бири билан чоклаб қўядиган фермент — трансглутаминазани бириктириб олиш маркази бор:



Трансглутаминаза фибронектинга бирикиб олганидан кейин фибронектин молекулаларини бир-бирига, коллагенга ва бошқа оқсилларга қўндаланг чоклар билан чоклаб қўяди. Ўз-ўзидан йиғилиш, вужудга келиш йўли билан пайдо бўладиган структуралар шу усулда мустаҳкам ковалент боғлар билан ўрнашиб қолади.

Турли тўқималардаги ҳужайралараро матрикс тузилиши ва хусусий функциялари жиҳатидан ҳар хил бўлади; ихтисослашган турли-туман органлар қанча бўлса, ҳужайралараро матрикснинг ихтисослашган структуралари ҳам, афтидан, шундан кам эмас. Жумладан, турли органлардаги бириктирувчи тўқима матрикс структурасининг ўзига хос, специфик бўлиши билан характерланади, унинг шундай структураси, масалан кўз шох пардасида унинг тиниқ тери, пайлар, бойламларда буларнинг пишиқ бўлишини, бўғим

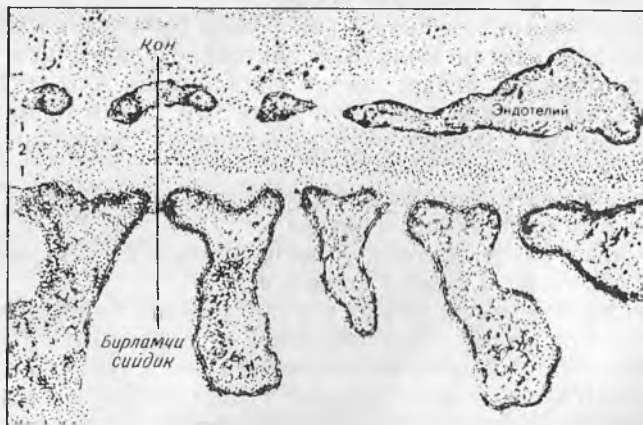


147-рasm. Ҳужайралараро модда молекулалари билан ҳужайра таниқ юзасининг ўзаро таъсири. Бу расм молекулаларнинг ҳақиқий олган ўрнини эмас, балки улар ўртасида бўлиши мумкин бўлган алоқаларни акс эттиради, холос.

юзаларидаги тоғайларда уларнинг рессор хоссаларига эга бўлишини таъминлаб беради. Мускулларда ҳужайралараро матрикс мускул толаларини ўраб олиб, уларни биргаликда функционал анатомик бирлик қилиб бирлаштиради ва мускул қисқариш кучини ўтказиб бериш учун хизмат қилади.

Базал мембрананинг буйрак коптокчаларида бирламчи сийдик ҳосил бўлишидаги роли унинг ихтисослашган функциясига мисол бўлиб хизмат қилиши мумкин. Базал мембраналар одатда бир юзаси билан уни қоплаб турадиган ҳужайраларга, бошқа юзаси билан эса бириктирувчи тўқима ҳужайралараро матриксига тақалиб туради. Буйрак коптокчаларидаги капиллярларнинг базал мембранаси бу қоидадан истисно қаторига киради: унинг иккала юзаси ҳужайраларга тақалиб туради (148-расм). Эндотелий ҳужайралари орасида камгаклар (дарчалар, фенестралар) бор, шулар доирасида қон тўғридан-тўғри базал мембрана билан тўқнашади. Худди ана шу жойда фильтрация бўлиб ўтади, шунинг натижасида Боумен капсуласи бўшлиғига сув ва унда эриган қон плазмаси паст молекулали моддалари ўтади; плазма оқсиллари мембрана орқали ўтмайди.

Базал мембрананинг уч қавати бор: коллагендан тузилган ўрта қават, унинг иккала томонида таркибида протеогликанлар, гиалуронат кислота, шунингдек коллагенмас структура гликопротеинлари (ламинин, фибронектин) бўладиган қаватлар жойлашган. Мембрана икки сабабга кўра плазма оқсилларини ўтказмайди. Биринчидан, мембранадаги молекулалар ўртасидаги камгаклар ўлчами ундан молекуляр массаси юқори (70000дан кўп) бўлган мод-



148-расм. Буйрак коптокчаларидаги капиллярлар деворининг тузилиши.

Базал мембранадаги 1 қаватда протеогликанлар, шунингдек коллагенмас структура гликопротеинлари (ламинин, фибронектин) бор, протеогликанларнинг углеводли қисми гепарансульфат, гиалуронат кислотадан иборат; 2 қават IV типдаги коллагендан тузилган.

даларнинг ўтиш имконини чеклаб қўяди. Иккинчидан, қон плазмаси оқсиллари манфий зарядга эга бўлади, бу уларнинг базал мембрана сульфатланган гликозамингликанлари соҳасига ўтиши учун яна битта тўсиқ бўлади. Заряднинг аҳамиятини мана бундай оддий тажрибада кўриш мумкин: ҳайвоннинг қонига йиғинди заряди мусбат бўлган унча ҳам йирикмас оқсил юбориладиган бўлса; бу оқсил сийдигида пайдо бўлади.

Базал мембраналар ўтказувчанлиги фақат сийдик ҳосил қилишдагина аҳамият касб этмайди. Барча эпителиал ва мускул ҳужайралари капиллярларидан сизиб чиқадиган ҳужайралараро суюқлик билан озиқланади. Ҳужайраларга етиши учун ташиб келтирилаётган молекулалар капилляр эндотелийсини, эпителийнинг базал мембранасини, бириктирувчи тўқима матриксини, озиқ олаётган ҳужайралар базал мембранасини бирма-бир кесиб ўтиши керак. Шундай қилиб, молекулаларнинг ҳужайраларга ета олиши улар билан қон ўртасидаги барча қаватларнинг ўтказувчанлигига боғлиқдирки, шу қаватлар орасида одатда иккита базал мембрана бўлади.

XIX боб

ЖИГАР. МЕТАБОЛИТЛАРНИ ЗАРАРСИЗЛАНТИРИШ ВА ЁТ БИРИКМАЛАР АЛМАШИНУВИ

Жигар ундаги ферментларнинг, демак, моддалар метаболик алмашинувининг турли-туман бўлиши билан бошқа ҳамма органлардан катта фарқ қилади. Жигарнинг организмдаги энг муҳим функциялари қуйидагилардан иборат.

1. «Четга чиқариладиган», яъни бошқа органларда ишлайдиган ёки фойдаланиладиган моддалар синтези. Буларга қон плазмаси оқсиллари, глюкоза, ёғлар, кетон таналари ва кам миқдорларда ҳосил бўладиган, лекин ҳаёт учун жуда ҳам муҳим бошқа кўпгина моддалар киради (мисол учун кальцидиол синтезини кўрсатиб ўтамиз).

2. Организмдаги азот алмашинувининг охириги маҳсулоти бўлган мочевина (сийдикчил) синтези.

3. Ўт кислоталари синтези, ўт ҳосил қилиш ва чиқариб туришга зарур моддалар овқат ҳазм қилиш функцияси.

4. Организмда ҳосил бўлиб турадиган ёки ташқаридан келиб қолган заҳарли (токсик) моддаларни зарарсизлантириш.

5. Акратини функцияси — метаболизмнинг баъзи маҳсулотларини ўт билан бирга ичакка чиқариб туриш. Ортиқча холестеринни организмдан чиқариб ташлашнинг бирдан-бир усули холестеринни ва ундан ҳосил бўладиган ўт кислоталарини ахлат билан бирга чиқариб ташлаш эканлигини эслатиб ўтамиз. Гемнинг парчаланиш маҳсулотлари (ўт пигментлари) ва жигарда зарарсизланиш натижасида ҳосил бўладиган кўпдан-кўп моддалар ҳам ўт билан бирга чиқариб турилади.

Жигар ҳужайраларининг тахминан 80 фоизи гепатоцитларга тўғри келади; 15 фоизга яқинини эндотелиал ҳужайралар ташкил этадики, буларнинг 40 фоизи Купер ҳужайраларидир. Гепатоцитларнинг асосий массаси икки қават ҳужайралардан ҳосил бўладиган пластинкаларда бўлади. Бу қаватлар ўртасида ўт каналчалари бор, пластинкаларнинг эндотелиал ҳужайралар билан зич қопланмаган ташқи юзалари эса синусоидларга чиқади. Синусоидлар шаклан ўзгарган капиллярлардир. Буларда аралаш артериал-веноз қон айланиб туради: қопқа венадан жигарга веноз қон, жигар артериясидан артериал қон келади. Шундай қилиб, гепатоцит юзасининг бир қисми билан синусоидлар қонига, иккинчи қисми билан ўт каналчаларидаги ўтга тегиб туради. Синусоидлардан қон жигар венаси тармоқларида йиғилиб боради, бу вена пастки кавак венага қўйилади.

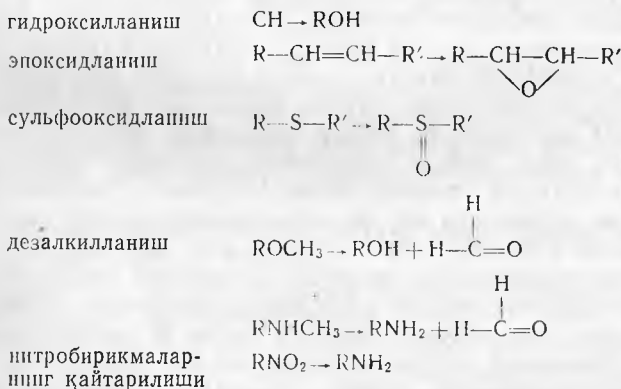
Жигардан минут сайин 1,2 л атрофида қон ўтиб туради, шу билан бирга бу қоннинг 70 фоизи ҳазм йўлидан қон йиғадиган қопқа вена орқали келади. Жигарнинг ана шундай ҳолати ичакдан сўрилиб ўтадиган моддаларнинг ўзгаришида ва қондаги концентрацияси идора этилишида жигар муҳим роль ўйнашини таъминлаб беради. Қопқа вена қони билан келадиган глюкозанинг талайгина қисми жигарда гликоген шаклида тўпланиб туришини ёки ёғларга айланишини эслатиб ўтамиз; ёғ кислоталари ҳам ёғларга айланади. Жигарнинг функцияларидан кўплари олдинги бўлимларда тасвирлаб ўтилди. Бу бобда биз жигарнинг метаболитларни зарарсизлантириш ва ёт бирикмалар алмашинувидаги ролини кўздан кечириб чиқамиз.

Одам организмидаги турли-туман бирикмаларнинг сони жуда катта, лекин атрофдаги муҳитда, жумладан бошқа турларга мансуб организмларда бу сон беқиёс даражада каттадир. Муҳитнинг организм томонидан пластик мақсадлар учун ёки энергия манбаи тариқасида фойдаланилмайдиган моддалари *ёт моддалар (ксенобиотиклар)* деб аталади. Булар озиқ-овқат ёки нафас олиш йўли билан ёхуд тери орқали организмга кириши мумкин; уларнинг кўпчилиги заҳарли (токсик) бўлиши мумкин. Эволюция жараёнида одам ва ҳайвонлар шу моддаларга мудом дуч келиб турган, шу муносабат билан уларнинг заҳарини кесувчи (детоксикацияловчи) ва организмдан чиқариб ташловчи механизмлар юзага келган. Ёт бирикмалардан ташқари организмнинг ўз метаболитлари, масалан, гем парчаланишидан ҳосил бўладиган маҳсулотлар, стероид гормонлар, катехоламинлар ва бошқалар ҳам детоксикацияга (инактивацияга) учраб, ташқарига чиқариб ташланади. Моддалар детоксикацияланадиган асосий орган жигардир, лекин бу процесда бошқа баъзи органлар ҳам иштирок этади.

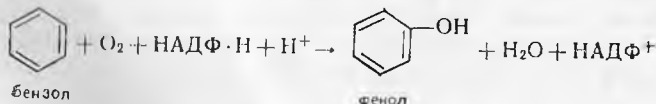
ЖИГАРДАГИ МИКРОСОМАЛ ОКСИДЛАНИШ ВА КОНЪЮГАЦИЯ РЕАКЦИЯЛАРИ

Моддаларнинг зарарсизланиши уларнинг химиявий модификацияга учраши, яъни химиявий ўзгаришга учрашидан иборатдир, бундай модификация одатда икки фазани ўз ичига олади. Биринчи фазасида модда оксидланиш, қайтарилиш ёки гидролизга учрайди, бунинг натижасида —ОН, —СООН, —SH, —NH₂ ва баъзи бошқа группалар ҳосил бўлади. Иккинчи фазасида бу группаларга қандай бўлмасин бирор хил модда — глюкуронат кислота, сульфат кислота, глицин, глутамин, ацетил қолдиғи бирикади (конъюгация реакциялари). Баъзи ҳолларда зарарсизланиш фақат битта фазадан — биринчи ёки иккинчи фазадан иборат бўлади. Талайгина моддалар умуман ҳеч қандай ўзгаришларга учрамасдан туриб, қисман ёки бутунлай чиқиб кетади,

Зарарсизланиш биринчи фазасининг реакцияларида асосий ролни микросома гидроксилазалари (монооксигеназалар) ўйнайди. Оксидланиш микросома системасининг асосий таркибий қисми P450 цитохромдир. Гепатоцитларнинг эндоплазматик ретикулумида P450 цитохромнинг талайгина изоформалари бўлади; уларнинг ҳаммаси субстрат спецификлиги тенг бўлиши билан характерланади, лекин спецификлиги жиҳатидан ҳар қалай бир-биридан фарқ қилади. Улар гидроксилланишни катализилабгина қолмай, балки бошқа типдаги реакцияларни ҳам катализилаб боради (улардан баъзилари қуйида кўрсатилган). Бу реакцияларда НАДФ · Н ва молекуляр кислороддан фойдаланилади:



Бензолнинг гидроксилланиши зарарсизланиш биринчи фазасининг реакцияларига мисол бўла олади:



Баъзи конъюгация реакциялари

Бириктириб олинадиган модда	Актив формаси	Акцепторлари
Глюкуронат кислота	УДФ-Глюкуронат	R—OH, R—COOH, R—NH ₂ , R—SH
Сульфат кислота	Фосфоаденозин-фосфосульфат	R—OH, R—NH ₂
Метил группа	S-Аденозилметионин	R—OH, R—NH ₂ , /R/2NH, /R/3N, R—SH
Ацетил группа	Ацетил-Коа	RNH ₂
Глутамин	Глутамин	KoA—COR*
Глицин	Глицин	KoA—COR*

НОРМАЛ МЕТАБОЛИТЛАРНИ ЗАРАРСИЗЛАНТИРИШ

ГЕМ КАТАБОЛИЗМИ

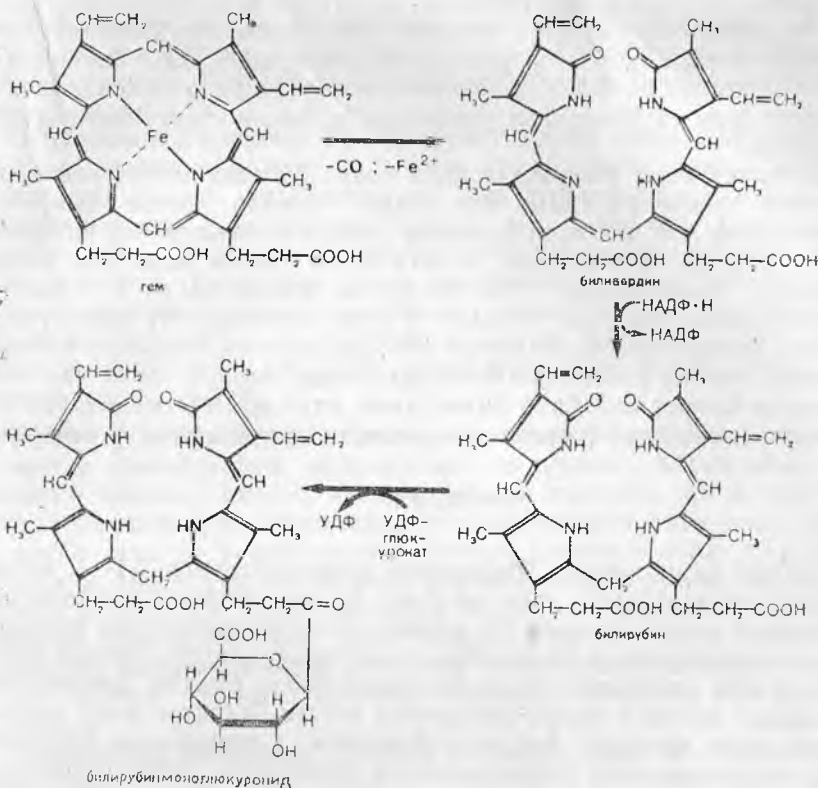
Гем гемоглобин ва гемли ферментларнинг протетик группасидир; организмдаги жами гемнинг 80 фоизга яқини гемоглобинда бўлади, шунинг учун гемнинг алмашилиши ҳаммадан аввал гемоглобин алмашинувининг ҳолатини ақс эттиради.

Эритроцитлар 110—120 кун атрофида умр кўради; қариб, умри битган эритроцитлар асосан талоқда, шунингдек жигар билан кўмикда макрофаглар томонидан фагоцитланади. Гемоглобиндан ажралиб чиқадиган гемдан қайта фойдаланилмайди: у темир ва ўт пигментлари ҳосил қилиб, парчаланиб кетади; темир қайтадан ўзлаштирилади, ўт пигментлари эса организмдан чиқариб ташланади.

Гем парчаланишининг биринчи реакциясини эндоплазматик ретикулум ферменти — гем-оксигеназа катализлайди. Бу реакцияда НАДФ · Н ва O₂ дан фойдаланилади; гем тетрапиррол структурасининг мстен кўприкчаларидан бири оксидланади, метен группа углеродни углерод (II)-оксид (СО) га айланади (149-расм). Бунда гемдан темир ажралиб чиқади ва биливердин — яшил рангли пигмент ҳосил бўлади. Биливердин кейин биливердинредуктаза таъсирида билирубингача қайтарилади; билирубин қизил-жигарранг тусда бўлади.

Билирубиннинг асосий қисми талоқ билан кўмик ретикуло-эндотелиал системаси хужайраларида ҳосил бўлади. Бу органлардан билирубин альбумин билан бириккан ҳолда қон билан жигарга бориб, шу ерда глюкуронат кислота билан конъюгацияланади.

* КоА нинг ароматик кислоталар билан бирикмаларида унинг ўрнини аминогруппа орқали бириккан глутамин ва глицин эгаллайди (амид боғи ҳосил бўлади).



149-расм. Гем катаболизма.

Глюкуронат кислота пропионил қолдиқларнинг карбоксил группаларига бирикиб, билирубин глюкуронидларини ҳосил қилади. Глюкуронат кислота билан конъюгацияланиш билирубиннинг хоссаларини жуда ўзгартириб юборади. Билирубин сувда эримайди; шу сабабли ҳам у қонда альбумин билан бириккан ҳолда ташилади. Билирубинглюкуронид сувда эрийди ва ўт билан бирга ичакка осонгина чиқиб туради. Билирубин айниқса мия учун заҳарлидир; билирубин глюкуронидлари заҳарли эмас. Шу тариқа билирубиннинг конъюгацияланиши натижасида унинг заҳарли хоссалари йўқолади (детоксикацияси рўй беради) ва организмдан чиқиб кетиши осон бўлиб қолади.

Ичакда билирубинглюкуронидлардан бактерия ферментлари таъсири остида глюкуронат кислота гидролитик йўл билан ажралиб чиқади, янгидан ҳосил бўладиган билирубин эса баъзан қуш боғлари бўйлаб қайтарилиб, икки гуруҳ маҳсулотлар: уробилиногенлар ва стеркобилиногенларни ҳосил қилади. Бу моддаларнинг асосий қисми (тахминан 95 фоизи) ахлат билан бирга чиқариб ташланади. Уробилиногенлар билан стеркобилиногенларнинг қол-

ган қисми ичакдан қонга сўрилади ва сўнгра ўтга қўшилади, қисман эса буйраклар орқали чиқариб ташланади. Уробилиногенлар билан стеркобилиногенлар рангсиз моддалардир; ахлат ва сийдик билан тушганидан кейин улар ҳаво кислороди билан оксидланади ва сариқ рангда бўладиган уробилинлар билан стеркобилинларга айланади.

Билирубиннинг ўзгаришларидан ҳосил бўладиган маҳсулотларни, улар рангли бўладими ёки йўқми, бундан қатъи назар, ўт пигментлари деб аталади, уларнинг ҳаммаси маълум бир миқдорда ўт (сафро) да топилади. Катта ёшли соғлом одам бир кечакундузда ахлат билан 200—300 мг ва сийдик билан 1—2 мг ўт пигментларини чиқариб туради. Ўт пигментлари ўт тошларида амалда доимо бўлади, тахминан 1/4 ҳолларда эса уларнинг асосий таркибий қисми бўлиб ҳисобланади. Бадан териси сарғайган маҳалларда бунинг сабабини билиб олиш учун қон ва сийдикдаги ўт пигментлари концентрацияларини аниқлаш усуллари қўлланилади.

САРИҚЛИК

Соғлом одам қонида билирубин концентрацияси 0,1—1 мг/дл (1,7—17 мкмоль/л) га тенг келади. Қонда конъюгацияланмаган билирубин ҳам (тахминан 3/4 қисми), глюкуронидлар ҳам бўлади. Конъюгацияланмаган билирубин сувда эрмайдиган бўлгани учун қонда у қон альбумини билан бириккан ҳолда бўлади. Диазохлорсульфонат кислота билан билирубин пушти-бинафша ранг азобиркма ҳосил қилади; қон ва сийдикдаги билирубинни аниқлаш учун шу реакциядан фойдаланилади. Альбумин билан бириккан, конъюгацияланмаган билирубин спирт қўшилганидан кейингина реакцияга киришади, спирт уни альбумин билан бириккан ҳолатидан ажратиб беради (*билвосита билирубин*); билирубин глюкуронидларини спирт қўшмасдан туриб аниқласа ҳам бўлаверади (*бевосита билирубин*).

Эритроцитлар парчаланиши зўрайганида, ўт йўли тиқилиб қолганида ёки жигар функциялари бузилганида қондаги билирубин концентрацияси кўпайиб кетади, натижада бадан териси, шиллиқ пардалар, кўз шох пардаси сариқ рангга кириб қолади (сариклик пайдо бўлади). Қондаги билирубин концентрацияси 2—3 мг/дл га етганида бадан терисининг сариқ рангга киргани сезиларли бўлиб қолади. Қон ва сийдикдаги ҳар хил ўт пигментларининг концентрациясини аниқлаш сарикликнинг сабабини билиб олишга имкон беради.

Гемолитик сариклик. Эритроцитлар зўр бериб парчаланганида билирубин кўпроқ ҳосил бўлади ва унинг жигарда глюкуронидларга айланиш тезлиги, шунингдек ичакка ажралиб чиқиш (экскрецияланиш) тезлиги ортади. Лекин билирубин ҳосил бўлиши тезлиги жигарнинг уни қондан чиқариб ташлай олиш хусусиятидан устун келиши мумкин. Демак, **гемолитик сарикликда** қонда билвосита билирубин концентрацияси ортади; бундан ташқари, сийдик билан

стеркобилиногенлар ва уробилиногенлар чиқиши кўпаяди, чунки жигар ичакка кўп-кўп миқдорларда билирубин глюкуроидларни чиқариб туради, булардан стеркобилиногенлар ва уробилиногенлар ҳосил бўлади.

Обтурацион сариқлик. Ўт йўллари тикилиб қолганида (ўт тоши, ўсма, чандиқ туфайли) ўт ичакка ўтмай қўяди, лекин гепатоцитлар уни ишлаб чиқараверади. Ана шундай шароитларда ўт пигментлари қон ўзанига тушаверади, шу сабабдан қонда ҳам бевосита, ҳам билвосита билирубин концентрацияси кўпайиб кетади. Бевосита билирубин сувда эрийдиган ва паст молекулали модда бўлганидан Боумен капсуласига филътрланиб ўтади ва сийдик билан бирга чиқариб ташланади. Ичакка билирубин ўтиб турмай диган бўлганидан сийдикда уробилиногенлар билан стеркобилиногенлар бўлмайди.

Жигар ҳужайраларига алоқадор сариқлик. Гепатитлар маҳалида жигар ҳужайралари зарарланади ва шунинг натижасида ўт ишланиб чиқиши камайиб қолади; бундан ташқари, жигар паренхимаси зарарланиши натижасида ўт каналчаларигагина эмас, балки қонга ҳам ўт тушиб туради. Бундан сариқликнинг юқорида ҳозиргина айтиб ўтилган иккита формасига қиёс қилиб, жигарга алоқадор сариқлик маҳалида қонда билвосита билирубин концентрацияси (глюкуроидланиш издан чиққан бўлади) билан бевосита билирубин концентрацияси (ўт қонга ўтиб туради) кўпайиб кетади деб хулоса чиқариш мумкин. Сийдикда бевосита билирубин топилади.

Чақалоқлар сариқлиги. Ҳомила ва янги туғилган чақалоқда эритроцитлар сони тана массаси бирлигига нисбатан олинганда катта ёшли одамлардагига қараганда кўпроқ бўлади, эритроцитлардаги гемоглобин концентрацияси ҳам юқорироқ бўлади. Бола туғилганидан кейин бир неча ҳафта давомида чақалоқ қонидаги гемоглобин миқдори катталарга характерли бўлган миқдорга яқинлашиб қолади; мана шу даврда эритроцитлар парчаланишининг нисбий тезлиги ҳаётнинг кейинги давридагига қараганда каттароқ бўлади. Иккинчи томондан, жигарнинг ҳомилада билирубинни қондан чиқариб ташлаш хусусияти суғ ривожланган (она қорнидаги ҳаёт даврида билирубин, афтидан, плацента орқали чиқариб турилади). Лекин бола туғилганидан кейинги дастлабки соатлар ёки кунларда қондан билирубинни чиқариб ташлаш тезлиги 3—4 баравар ортади.

Чақалоқлар қонида билирубин концентрацияси дастлабки кунларда юқори, шу билан баравар чақалоқларнинг бир қисмида (тахминан 20 фоизда) анча юқори бўлади. Чақалоқлар сариқлиги глюкуроидилтрансферазани кодловчи генларнинг ишга тушиши кечикишига боғлиқ бўлиши мумкин. Яна бошқа сабаблар жигарнинг билирубинни қондан ажратиш олиш хусусияти ва билирубиннинг ичакдан қайта сўрилиб ўта олиши (реабсорбцияси) сустлигиндан иборат бўлиши мумкин. Чақалоқлар сариқлигининг оғир ҳолларида, бунда қондаги билирубин концентрацияси 30 мг/дл дан ортиқ бўлади, мия функциялари зарарланади; бундай шароитлар

да билирубинни организмдан чиқариб ташлаш учун кўплаб қон қуйиш усули қўлланилади.

Ирсий сариқ касалликлари. Глюкуронилтрансферазанинг ирсий, яъни наслдан наслга ўтиб борадиган нуқсонлари маълум. Бу фермент бутунлай инактив (фаолмас) бўлган маҳалларда ўт пигментлари ўтда топилмайди, қонда эса конъюгацияланмаган билирубин концентрацияси юқори (40 мг/дл гача) бўлади.

ГОРМОНЛАР ИНАКТИВАЦИЯСИ

Гормонлар воситаси билан идора этиб бориш, яъни гормонал регуляциянинг зарур шarti гормонга ҳожат қолмаганидан кейин унинг инактивцияланиб туриши — фаолмас бўлиб қолишидир. Инактивацияда кўпгина органлар иштирок этади; инактивация механизмлари ҳам ҳар хил, бундан ташқари гормонлар қисман ўзгармаган ҳолда сийдик билан ҳам чиқариб турилади. Гормонлар инактивациясида жигар каттагина ролни ўйнайди.

Кўпгина пептид гормонлар протеолитик ферментлар иштирокида жигарда гидролизланади. Инсулинни иккита гормон инактивлаштириб туради: буларнинг бири инсулин молекуласидаги дисульфид боғларни қайтаради, натижада ажралган А ва В пептид занжирлари ҳосил бўлади, кейин *инсулиназа* деб махсус ном билан аталадиган пептидгидролаза бу занжирларни гидролизлайди. Қон жигардан бир марта ўтганида инсулиннинг 80 фоизга яқини парчаланиб кетади.

Адреналин ва норадреналин катаболизми моноаминоксидаза таъсирида дезаминланиш, гидроксил группалар бўйича метилланиш ва сульфат ёки глюкуронат кислоталар билан конъюгацияланиш йўли билан ўтади. Мана шу ўзгаришларнинг асосий жойи жигардир; катаболизм маҳсулотлари асосан сийдик билан бирга чиқарилади.

Стероид гормонларнинг талайгина қисми микросома гидроксилазалари иштироки билан жигарда инактивацияланади ва глюкуронат ёки сульфат кислоталар билан ҳосил бўлган конъюгатлар шаклида чиқариб ташланади. Тироксин катаболизмининг кўпчилиги қисми жигарда бўлиб ўтади: бу ерда тироксин трансаминланиш йўли билан кетوماҳсулга айланади, кейин эса глюкуронат ёки сульфат кислоталар билан конъюгацияланади (конъюгация тироксиннинг фенол группаси бўйича юзага чиқади).

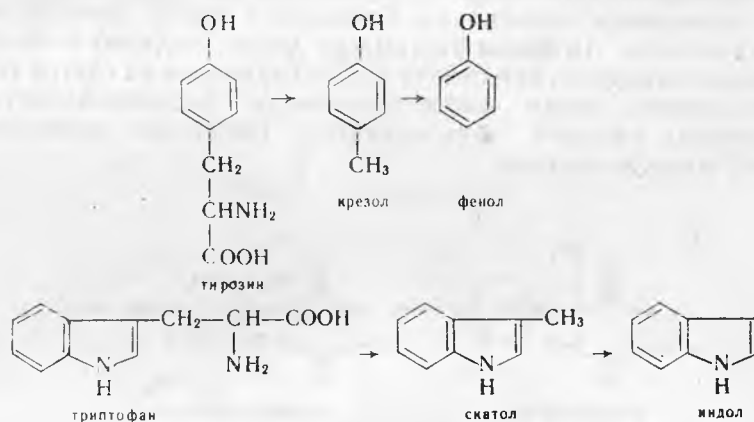
ЁТ БИРИКМАЛАР АЛМАШИНУВИ

Ҳар бир ёт бирикма қисман ўзгармаган ҳолда, қисман организмда ундан ҳосил бўладиган метаболитлар шаклида чиқариб ташланади. Модда сувда ёмон эрийдиган бўлса, одатда, унинг кўпроқ қисми метаболитлар шаклида чиқариб ташланади. Бу шунга боғлиқки, сувда эрийдиган моддалар айланиб турадиган суюқликларга тез ўтиб, қон плазмасидан сийдикка филтрланиб чиқади, ҳолбуки гидрофоб моддаларнинг суюқлик билан бирга айланиб

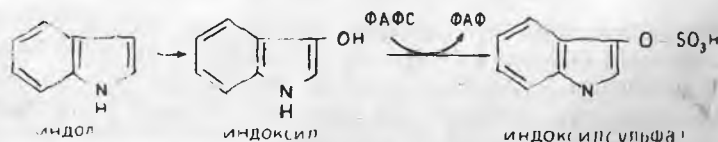
юриши қийин, шунга қўра улар ё оқсиллар билан бириккан ҳолда, ёки липид структураларида — ҳужайра мембраналари, тўпланиб турган ёғларда — тўқималарда ушланиб қолишга мойил бўлади. Метаболик ўзгаришлар натижасида гидрофоб бирикмалар гидрофил бирикмаларга айланади ва шу йўл билан уларни чиқариб ташлаш тезлашади.

ИЧАКДА ОҚСИЛЛАР (АМИНОКИСЛОТАЛАР) ЧИРИШИДАН ҲОСИЛ БУЛАДИГАН МАҲСУЛОТЛАРНИНГ ЗАРАРСИЗЛАНТИРИЛИШИ

Ичак микрофлорасининг ҳаёт-фаолияти натижасида одам метаболизмига хос бўлмаган, аксари заҳарли таъсир ҳам кўрсатадиган бир қанча бирикмалар ҳосил бўлади. Масалан, тирозиндан крезол ва фенол, триптофандан скатол билан индол юзага келади (оқсилларнинг чириш маҳсулотлари деб шуларни айтилади):

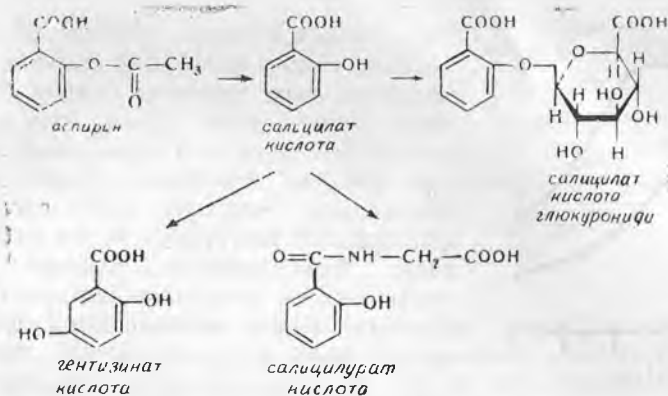


Бу бирикмалар ичакдан сўрилиб ўтади-ю, лекин умумий қон оқимига тушмасдан, балки асосан жигарда ушланиб қолиб, шу ерда зарарсизлантирилади — гидроксилланади (агар модданинг гидроксил группалари бўлмаса) ва глюкуронат ҳамда сульфат кислоталар билан конъюгацияланади. Мисол тариқасида индолнинг зарарсизланишини келтириб ўтамиз:

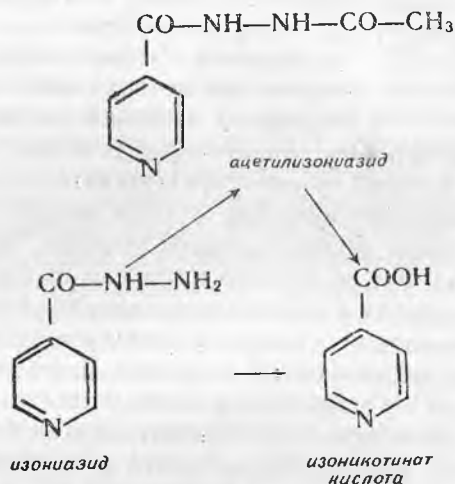


Сувда эрийдиган заҳарлимас конъюгатлар сийдик билан бирга чиқариб ташланади.

Индоксилсульфат кислотанинг калийли тузи ҳайвон индиқанин

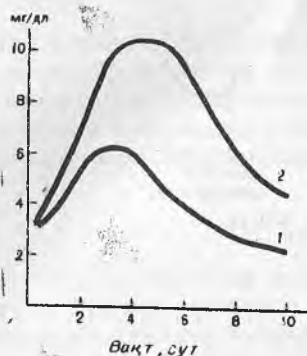


Сил давосига ишлатиладиган изониазид метаболизмининг асосий маҳсулотлари ацетилизониазид ва изоникотинат кислотадир:



Секинлик билан метаболизмга киришадиган ва чиқариб ташланадиган дорилар организмда тупланиб бориши мумкин (кумуляция). Шунинг учун ҳисобга олиб туриб, бундай дорилар билан даволашда дозаси аста-секин камайтириб борилади ёки ичиш вақти оралиғи узайтирилади.

Ёш гўдақларда дорилар метаболизми. Ёт бирикмалар метаболизми ва детоксикацияси механизмлари чақалоқ болаларда унча етилмаган бўлади. Чунончи, бир ойлик болаларда глюкуронил-трансфераза активлиги катта яшар одамлардагига қараганда тахминан тўрт баравар пастдир. Шунга яраша уларда дорилар метаболизми ва буларни чиқариб ташлаш тезлиги паст бўлади. Дорилар таъсирининг организм ёшига боғлиқлиги мана бундай тажри-



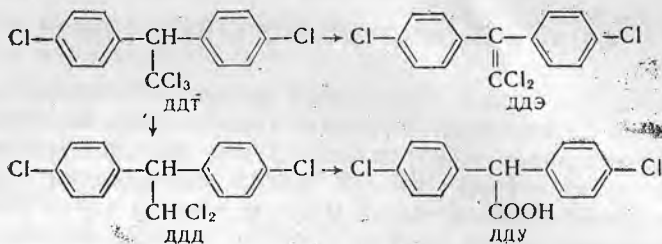
150-рasm. Организмига фенобарбитал юборилган (дастлабкн уч кунда 5 мг дан 10 марта инъекция қилинган, 1 эгри чизик) ва юборилмаган (2 эгри чизик) чақалоқ қонидаги билирубин концентрацияси.

на дориларнинг организмга кўрсатадиган таъсири сусайиб қолади ва давони давом эттириб бориш учун дозани оширишга тўғри келади. Дорилар нафининг камайиб қолиши микросомадаги оксидланиш ва конъюгация реакциялари тезлигининг ортиши туфайли юз бериши мумкин. Баъзи дорилар ва бошқа ёт бирикмалар Р450 цитохром ва конъюгация реакцияларини катализловчи ферментлар синтезини индукциялаши ҳайвонлар устидаги тажрибаларда топилди. Жумладан, фенобарбитал яхшигина индуктор бўлиб чиқди. Мапа шу сабабдан у чақалоқлар сариқ касаллигининг олдини олиш ва бунга даво қилиш учун ишлатиладиган бўлиб қолди.

Сариқ касаллиги туғруқ олдидан онага ва туғруқдан кейин дарҳол болага таҳдид солиб турган маҳалда кичикроқ дозаларда фенобарбитал ишлатишга киришилади; ферментлар синтези индукцияси туфайли жигарнинг зарарсизлантирувчи хусусияти тезроқ кучайиб боради ва қондаги билирубин концентрацияси юқори даражаларга етмай қолади (150-рasm).

БИОСФЕРАДА ДДТ

40—70-йилларда ДДТ ҳаммадан кўп ишлатиладиган инсектицид бўлиб ҳисобланади. У трихлорэтан унуми — 2,2-бис (парахлорфенил) - 1, 1,1-трихлорэтандин. Организмда у жуда секинлик билан дихлорэтилен (ДДЭ), дихлорэтан (ДДД) ва сирка кислота унумлари (ДДУ) га айланиши мумкин:



Мана шу моддаларнинг ҳаммаси ҳам, ДДТ нинг ўзи сингари, заҳарлидир. Жумладан, улар кортикостероидлар синтези билан секрециясини ингибициялаб қўяди ва буйрак усти безларининг атрофиясига сабаб бўлади. Гиперкортицизмга даво қилиш учун баъзи ДДТ унумларини ишлатиш шунга асосланган.

ДДТ ва метаболизмнинг маҳсулотлари одам ва ҳайвонлар организмидан жуда секинлик билан чиқади; сутәмизувчиларда чиқариб ташланадиган (эксекреция қилинадиган) асосий маҳсулотлар ДДТ ва унинг конъюгатларидир. ДДТ, ДДД ва ДДЭ липоид моддалар бўлганлигидан ёғ тўқимасида тўпланиб боради, бу — унинг тирик организмларда концентрланиб боришига олиб келади: организм экологик озиқланиш занжирида нечоғлик юқори ўринни эгалласа, тўқималаридаги нисбий ДДТ концентрацияси шунчалик юқори бўлади. Сувдаги ДДТ концентрациясини бир деб қабул қилинса, унинг концентрацияси планктонда тахминан 800, балиқларда — 25 000, қорабузов деган (балиқлар билан овқатланадиган) йиртқич қушлар танасида — 500 000 га тенг бўлади. 40-йиллардан бошлаб ДДТ одамларнинг шу хусусда махсус текшириб кўрилган барча мурдаларида топилмоқда. Одам танасидаги ДДТнинг абсолют концентрацияси катта эмас. — 10^{-6} фоиз атрофида келади.

Ер юзасидаги шароитларда ДДТ нинг жуда ҳам барқарор бўлиши, турли организмлар ферментлари таъсирига чидамлиги, организмларда тўпланиб, йиғилиб бора олиши ва заҳарли бўлиши ДДТ ни машъумликда машҳур қилиб қўйди, шунга кўра сўнгги ўн йилликларда уни ишлатишга кўпгина мамлакатларда чекланди ёки бутунлай барҳам берилди. Лекин, иккинчи томондан инсон томонидан кашф этилган ҳар қандай моддага қараганда ДДТ кўпроқ ҳаётларни қутқариб қолди ва талайгина дарду касалликларни даф этди, деган фикр билдирилмоқда. Фикрларнинг ана шундай қарама-қаршилиги ҳақиқий аҳволдаги зиддиятни акс эттиради. Масалан, Шри-Ланкада 10 йилдан кўра кўпроқ вақт давомида безгак касаллиги амалда бўлмай қолганидан кейин 60-йилларда шу касалликка қарши ДДТ ишлатишдан воз кечилди. Лекин 1968 йилда касаллик яна кўпайиб 10 млн. аҳолига 1 млн. дан кўпроқ учрайдиган бўлиб қолди, шунда ҳукумат безгак чивинига қарши ишлатиш учун 2500 т ДДТ сотиб олишга мажбур бўлди. ДДТ бизга замонавий одам гигиенаси ва экологияси учун характерли мисолни беради.

ЖИГАР ҲУЖАЙРАЛАРИНИНГ ЕТИШМОВЧИЛИГИ

Гепатитлар, бирдан заҳарланиб қолиш пайтларида ва цирроз бошланиши натижасида жигарнинг зарарланиши метаболик функциялари, жумладан, зарарсизлантирувчи реакцияларининг издан чиқишига олиб келади. Жигари касал одамларнинг дориларга сртиқча сезгир бўлиши яхши маълум; уларда зарарсизлантириш маҳсулотларини ҳосил қилиш сусайган бўлади, масалан, сийдик билан чиқадиган индикан миқдорига қараб буни аниқлаш мумкин. Гормонлар инактивацияланишининг бузилиши организмда улар концентрацияси ўзгариб қолишига олиб келади. Жумладан, цирроз туфайли бошланган хроник жигар етишмовчилигида андрогенлар билан эстрогенларнинг нисбий концентрацияси ўзгариб қоладики, шунинг натижасида гонадалар (жинсий безлар) атрофияга учрайди, одам бепушт бўлиб қолиб, унда бошқа жинсга мансуб иккиламчи жинсий белгилар пайдо бўлади. Жигар циррози кенг тарқалган касалликдир; унинг сабаби кўпинча алкоголизм бўлади. Жигар циррозининг сўнгги босқичлари аммиак, билирубин, ёт бирикмалар сингари зарarli моддаларнинг тўпланиб бориши билан характерланади, бу — жигар комаси бошланишининг сабабларидан бири бўлади.

ХИМИЯВИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Ёт бирикмалар метаболизмининг шу бирикмалар заҳарлилигини камайтирадиган ва уларнинг чиқиб кетишини тезлаштирадиган механизмлари хавф-хатар сола оладиган бир талай моддалар организмга тушиб турадиган муҳитда яшаб қолиш учун шак-шубҳасиз аҳамиятга эга. Бироқ, ёт модда метаболик ўзгаришларга учраганида баъзи ҳолларда заҳарли хоссалари кучайиб кетади. Жумладан, организмда шу йўл билан рақни келтириб чиқарадиган бирикмалар ҳосил бўлади. Химиявий канцерогенни рақнинг энг кўп учрайдиган сабаби деб ҳисобланади (бошқа сабаблари — онкоген вируслар, ультрабинафша ва космик нурлар, туғма генетик нуқсонлардир).

Химиявий канцерогенезни ўрганиш тарихини 1775 йилдан бошланган деб ҳисоблаш расм бўлган, ўшанда инглиз врачлари П. Потт мояк рақи дудбўрон тозаловчиларида айниқса кўп учрашини пайқаб, буни шу кишиларнинг мудом тошқўмир смоласи ва қурумга дуч келиб туриши билан изоҳлаб берган эди. Орадан деярли бир ярим аср ўтганидан кейин бу изоҳ тажриба йўли билан тасдиқлаб берилди: қуёнлар терисига неча ойлар давомида тошқўмир смоласини суриб туриш йўли билан рақ пайдо қилиш мумкин бўлди. XX асрнинг 30-йилларида шу смоладан тери рақини пайдо қиладиган алоҳида моддалар — бензантрацен ва бошқа полициклик углеводородлар ажратиб олинди. Сўнгги икки ўн йилликлар давомида турли синфларга мансуб бирикмаларда канцероген моддалар топилди ва биохимиклар канцерогенезнинг молекуляр механизмларини аниқлаб олишга яқинлашиб келишмоқда.

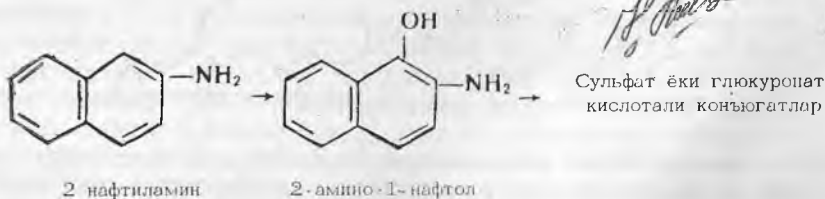
Бензантрацен организмда микросома оксидланиш системаси иштироки билан гидроксилланишга учрайди; оралиқ маҳсулот та-риқасида эпоксид ҳосил бўлади:



Схемада бензантраценнинг асосий «зарарсизланиш» йўли кўрсатилган. «Зарарсизлантириш» сўзи бу ўринда шунинг учун қўш тирноқ ичига олинганки, оралиқ маҳсулот — эпоксид — канцерогендир. У юқори даражада химиявий активликка эга бўлиб, ДНК, РНК ва оқсилларни алкиллайди. Бу — канцерогенезнинг дастлабки ҳалқаларидир, лекин кейинчалик юз берадиган, нормал ҳужайранинг рақ ҳужайрасига айланиб кетишига олиб келадиган молекуляр ҳодисалар ҳозирча маълум эмас.

Канцероген моддалар химиявий тузилиши ва келиб чиқиши жиҳатидан жуда ҳам турли-тумандир. Уларнинг орасида табиий бирикмалар ҳам, антропоген бирикмалар (одам фаолияти натижасида юзага келадиган бирикмалар) ҳам бор. Ҳаммадан кўра кўпроқ маълум бўлган канцерогенлар орасидан баъзи мисолларни келтириб ўтамиз.

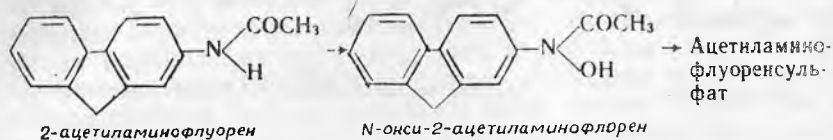
Ароматик аминлар. Бу гурпуага мансуб моддалардан анилин бўёқлар ишлаб чиқаришда кўплаб фойдаланилади. Мана шу ишларда банд бўлган одамларда қовуқ ракиннинг кўпроқ учраб туриши маълум бўлди; шу касаллик сабабларини ўрганиш талайгина ароматик (хушбўй) аминларда канцероген хоссалар борлигини кашф этишга олиб келди. Улардан бири 2-нафтиламиндир. 2-нафтиламин метаболизми асосан жигарда бўлиб ўтади. Канцероген модда 2-амино-1-нафтолдир, лекин у жигарда тезгина безарар канъюгатларга айланади, булар сийдик билан бирга чиқиб кетади:



Конъюгатларнинг бир қисми қовуқда сийдикда бир оз миқдорда бўладиган гидролазалар таъсирида парчаланади ва яна 2-амино-

1-нафтол — канцероген модда ҳосил бўлади, модда одам нафтиламинга қайта-қайта дуч келаверадиган маҳалда қовуқ ҳужайраларининг айнаб, рак ҳужайраларига айланиб кетишига сабаб бўлади.

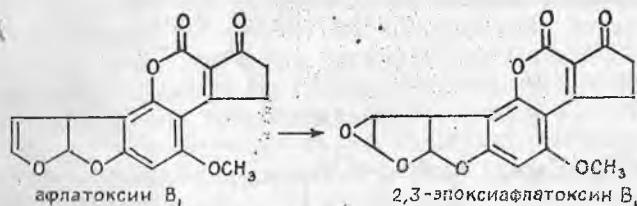
Яна бир амин — ацетиламинофлуорен — жигар ракига сабаб бўлади. Бу модда метаболизми давомида ацетиламинофлуорен-сульфат деган канцероген ҳосил бўлади, у беқарор модда бўлиб, юксак даражада алкилловчи хусусиятга эгадир:



1940 йилда ацетиламинофлуоренга уни истиқболли инсектицид деб патент олинди, лекин канцероген активликка текшириб кўрилгандан кейин бу модда ишлаб чиқаришга туширилмади.

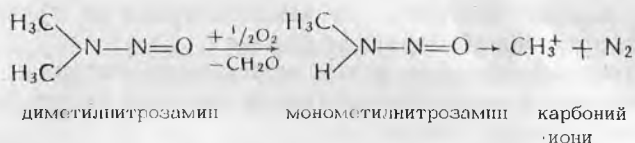
Денгиз чўчқалари учун бошқа ҳайвонлардагидан фарқ қилиб, ацетиламинофлуорен канцероген эмас. Буни қарангки, денгиз чўчқаларида ацетиламинофлуорен метаболизмининг йўли бир мунча бошқача бўлар экан, бу модда азоти бўйлаб гидроксилланмай, балки ароматик цикллари бўйлаб гидроксилланар, шунга кўра канцероген N-сульфат ҳосил бўлмас экан. Бу ёт бирикмалар метаболизмининг ҳар хил турларда ўзига хос бўлишига, тур спецификлигига мисолларнинг биридир. Турга тааллуқли тафовутлар борлиги моддаларни канцерогенликка текшириб кўришни анча қийинлаштириб қўяди, чунки текшириш ишини ҳайвонларнинг бир нечта турида олиб боришга тўғри келади.

Афлатоксинлар. Бу моддалар баъзи турдаги замбуруғларнинг метаболитларидир. В₁ афлатоксин маълум канцерогенларнинг энг кучлисидир: уни бир марта организмга юбориш ҳам тажриба ҳайвонларида жигар ракини пайдо қилади. Жигарда ҳосил бўладиган афлатоксин эпоксиди канцерогендир:



Афлатоксинлар ишлаб чиқарадиган *Aspergillus flavus* авлоди морфолари жуда кўп тарқалган ва, хусусан, дон ва бошқа озиқ-овқат маҳсулотлари ёмон сақланганда пайдо бўлади.

Нитрозаминлар. Нитрозаминлар метаболизми микросома оксидловчи системаси таъсирида юқори даражада актив бўладиган карбоний иони ҳосил бўлишига олиб келади:



Карбоний иони нуклеин кислоталар билан оқсилларни метиллаши мумкин.

Нитрозаминлар жигар, буйрак, ўпка, меъда, қизилўнгачда хавфли ўсмалар пайдо қилади. Организмда иккиламчи алифатик аминлар нитрозаминлар манбаи бўлиши мумкин, булар нитритлар билан ўзаро таъсир қилганида нитрозаминлар ҳосил бўлади. Иккиламчи аминлар ҳам, нитритлар ҳам овқатнинг доимий таркибий қисмларидир: буларнинг биринчиси балиқ маҳсулотлари, овқатга қўшиладиган хушбўй моддаларда бўлади; иккинчиси гўшт, балиқ консервантлари тариқасида ишлатилади ва яшил ўсимликларда бўлади.

Организмда прекарциногенлардан ҳосил бўладиган канцероген метаболитлар юксак даражада реакцияга киришувчанлик хусусияти билан ажралиб туради, уларнинг турғунмас, беқарор бўлиши ҳам шунга боғлиқ. Худди мана шунинг учун канцероген моддалар муҳитда камдан кам тайёр ҳолда бўлади, лекин олдин метаболит ўзгаришларга учраб олишга муҳтож бўлмаган канцерогенлар ҳам маълум. Ўсма пайдо бўлиб, авж олиб бориши учун, одатда, канцерогеннинг узоқ вақт, қайта-қайта таъсир қилиб туриши керак бўлади. Моддаларни канцерогенликка текшириш одатда неча-неча ойлар ёки йилларга чўзилади ва ҳар хил турларга мансуб лаборатория ҳайвонларидан фойдаланиб олиб борилади, текшириладиган модда билан ишлов берилганидан кейин бу ҳайвонларни умри бўйи кузатиб борилади.

XX боб

ҚОН

Қоннинг асосий функциялари унинг томирларда оқиб турадиган ҳаракатчан суюқ тўқима бўлиши билан боғлиқ. Эритроцит қон ўзанида кунига икки километр атрофида йўл босиб ўтади. Қон турли органларда моддалар алмашинувини интеграциялашда транспорт воситаси билан коммуникатив, яъни боғловчи восита ролини адо этади. Қоннинг томирларда ҳаракатланиб юришига алоқадор функциялари орасидан қуйидагиларни айтиб ўтамиз:

1. *Нафас функцияси:* ўпкадан тўқималарга кислородни ва тўқималардан ўпкага углерод диоксидини ташиб бериш.

2. *Трофик функцияси:* ҳазм маҳсулотларини ичакдан турли органларга ташиб бериш; глюкоза билан кетон таналарини жигардан мускулларга, ёғларни жигардан ёғ тўқимасига, сўт кислоталарини

сини мускуллардан жигарга, ёғ кислоталарини ёғ тўқимасидан турди органларга ташиб бериш ва ҳоказо.

3. *Ажраткич, айиркич функцияси:* мочевинани жигардан буйракларга, билирубинни турли тўқималардан жигарга ташиб бериш ва ҳоказо.

4. *Коммуникатив* (идора этувчи, боғловчи, яъни регулятор) функцияси: химиявий сигналлар — гормонлар ва бошқа идора этувчи моддаларни нишон-органларга ташиб бериш.

Қоннинг бошқа функциялари: қондаги антителолар ва фагоцитловчи лейкоцитлар томонидан адо этиб бориладиган ҳимоя функцияси; сув-туз ва кислота-ишқор балансини идора этишдаги иштироки; тўқималар билан ҳаракатланиб турган қон ўртасида иссиқлик алмаштириб туриш йўли билан тана температурасини идора этиш ҳам қоннинг ҳаракатланиб туришига боғлиқдир.

Катта ёшли одам организмдаги қоннинг умумий миқдори тахминан 5 л ни (тана массасига нисбатан олганда тахминан 7 фоизни) ташкил этади. Қонни центрифугаланса, шакли элементлари (эритроцитлари, лейкоцитлари, тромбоцитлари) чўкади, чўқмаси устида эса оч сариқ тиниқ суюқлик—қон плазмаси қолади. Қон плазмасида тахминан 7 фоиз оқсиллар, шунингдек ҳар хил паст молекулалар моддалар бўлади. Плазма бир неча минут давомида турғизиб қўйилса, ивиб қолади — лаҳта ҳосил бўлади, бу лаҳта кейин қисқариб, ундан суюқлик — қон зардоби тушади. Қон зардоби плазмадан фақат шу билан фарқ қиладики, унда **фибриноген** оқсили бўлмайди: плазма ивиган пайтда бу оқсил эримайдиган фибринга айланади, шу фибрин лаҳта ҳосил қилади.

Қон плазмасининг таркиби метаболизмнинг ўзига хос бир кўзгуси бўлиб ҳисобланади, чунки ҳужайралардаги метаболитлар концентрациясининг ўзгариб қолиши, бу ўзгаришлар гарчи айрим органларда юз берса ҳам, шу метаболитларнинг қондаги концентрациясига таъсир ўтказилади. Қон плазмасининг таркиби ҳужайра мембранаси ўтказувчанлиги издан чиққанида ҳам ўзгаради. Мана шу сабабдан, шунингдек анализ учун қондан текширишга намуна олиш осон бўлганидан касалликларни аниқлаш ҳамда давонинг нафисни назорат қилиб бориш мақсадида қон анализидан кенг фойдаланилади. Қон функцияларининг ҳаммадан кўп учраб турадиган бузилишлари эритропоезга зарар етганида ёки эритроцитлар парчаланиши тезлашиб қолганига (анемияларнинг ҳар хил формалари), жигар зарарланганига (чунки қон плазмасининг деярли ҳамма оқсиллари жигарда ҳосил бўлади), шунингдек қон томирларининг ишказланганига (атеросклероз, тромбозлар, томирлар ёрилиши) боғлиқ бўлади.

14 ЭРИТРОЦИТЛАР ВА ГЕМОГЛОБИН

Эритроцитлар қон ҳажмининг 36—48 фоизини эгаллайди. 1 мм³ қонда 4—5 млн. эритроцитлар бўлади; катта ёшли одамнинг бутун қонида $2,5 \cdot 10^{13}$ эритроцит бор. Эритроцитлар қуруқ моддаси

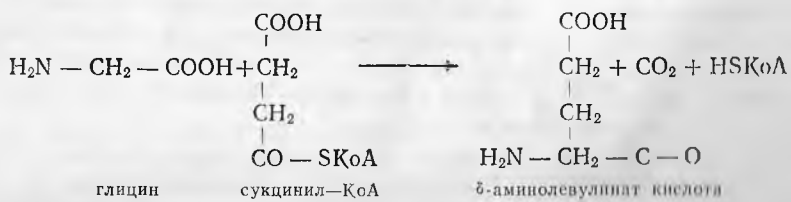
массасининг тахминан 95 фоизи гемоглобинга тўғри келади, эритроцит ўзининг кислород ташиб бериш функциясини худди шу гемоглобин туфайли адо этади. Қондаги гемоглобиннинг умумий миқдори 13—16 г/дл ни ташкил этади; гемоглобинни плазмада шунчаки эритиладиган бўлса, у ҳолда бундай эритма жуда ҳам ёпишқоқ бўлганидан уни томирлардан ҳайдаб ўтказиш қийин бўлур эди. Эритроцитларнинг қон яратувчи ствол ҳужайраларидан ривожланиб етилиб, чиқиши процессидаги ретикулоцитлар босқичида ядроси билан хроматини йўқолади. Ретикулоцитда талайгина глобинга тааллуқли мРНК бўлади ва бундай ретикулоцит фаоллик билан гемоглобин синтезлаб боради; сўнгра ретикулоцитнинг эритроцитга айланишида РНК ва рибосомалари парчаланиб кетади; митохондриялари ҳам йўқолади. Натижада етук эритроцит метаболизмининг оддийлашиб қолганлиги билан ажралиб туради, ундаги метаболизм асосан эритроцит мембранаси билан стромаси структурасини сақлаб қолиш ва гемоглобиннинг оксидланишга йўл қўймасликка қаратилган бўлади.

Эритроцит 110—120 кун умр кўради; катта ёшли одам организмида ҳар куни $2 \cdot 10^{11}$ эритроцит парчаланиб боради ва худди шунчаси янгидан пайдо бўлиб туради. 10 йил давомида ҳосил бўладиган эритроцитларнинг умумий массаси тахминан одам танасининг бутун массасига тенг келади. Эритропоэзин эритропоэтин деган гликопротеин жонлантириб туради. Бу оқсил айланиб юрган қонда бўладиган ўтмишдош-оқсилдан, афтидан, буйракларда ҳосил бўлади. Гипоксия пайтида ва қон йўқотилган маҳалда қонда эритропоэтин концентрацияси ортади. Витамин В₁₂ ва фолиат кислота етишмаслигида эритропоэз издан чиқишига алоқадор анемиялар VI ва XI бобларда кўздан кечириб ўтилган.

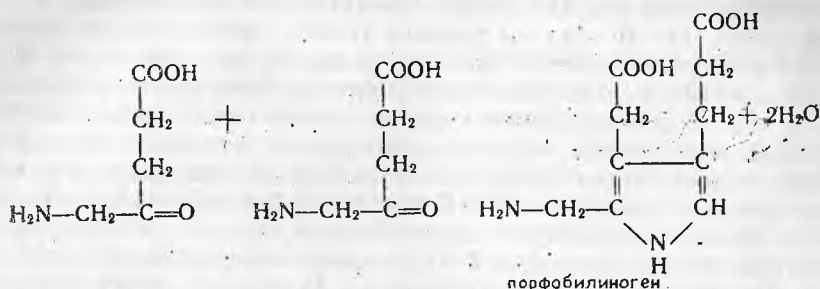
ГЕМОГЛОБИН СИНТЕЗИ

Гемоглобиннинг тузилиши 1 бобда тасвирланган. Ретикулоцитларда гемоглобин α- ва β- пептид занжирлари уйғунлашган ҳолда синтезланади, шунингдек гемоглобиннинг простетик группаси — гем ҳам ретикулоцитда синтезланади, шунга кўра бу таркибий қисмларнинг биронтаси ҳам ё ортиқча миқдорда ёки етишмайди-ган кам миқдорда ҳосил бўлмайди.

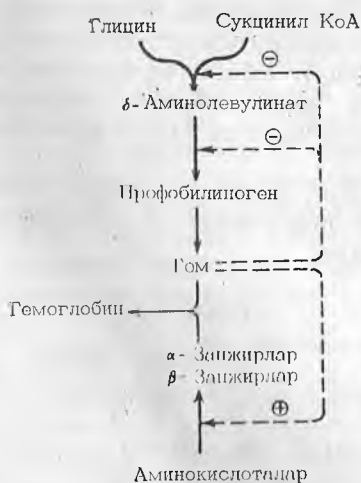
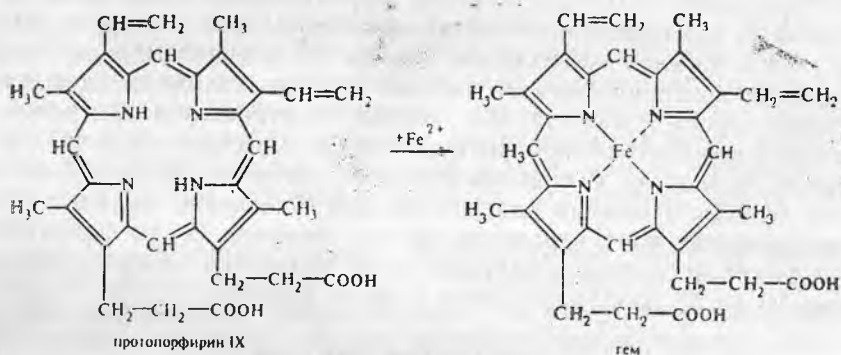
Гем синтезида глицин ва сукцинил-КоА ўтмишдош модда бўлиб ҳисобланади. Булардан σ-аминолевулинатсинтетаза таъсирида σ-аминолевулинат кислота ҳосил бўлади:



Сўнгра иккита σ -аминолевулинат кислота молекуласи конденсатланиб, порфобилиноген ҳосил қилади; бу реакцияни σ -аминолевулинатдегидратаза катализлайди:



Кейин тўртта порфобилиноген молекуласининг конденсатланиши йўли билан тетрапирролли бирикма уропорфириноген ҳосил бўлади, бу сўнгра IX протопорфиринга айланади. IX протопорфирин феррохелатаза таъсирида темирни бириктириб олиб, гемга айланади:



Глицин ва сукцинил КоА дан порфобилиноген синтезланишида иштирок этадиган иккала фермент идора этиладиган ферментлардир; буларни гем ва гемоглобин ингибциялаб қўяди (151-расм). Иккинчи томондан, гемоглобиннинг пептид занжирлари фақат гем иштирокида синтезланади ва ҳосил бўладиган пептид занжирлари дарҳол гем билан бирикади. Гем концентрацияси паст бўлганида ретикулоцитлардаги оқсил синтезини бошлайдиган

151-расм. Гемоглобин синтезининг идора этилиши.

реакция ингибитори активлашади ва глобин синтези секинлашиб қолади.

Гем синтезида иштирок этадиган ферментлар нуқсонига алоқадор ирсий камқонлик касалликлари маълум. Бунда организмда рангли порфиринлар — гем ўтмишдошлари кўпинча ортиқча миқдорда ҳосил бўлиб, сийдик билан бирга ташқарига чиқиб туради (сийдик қизил рангда бўлади). Гем алмашинувининг ана шундай камчиликлари *порфириялар* деб аталади. Бундай касалларнинг бадан териси порфиринлар билан фотосенсибиллашиб қолиши натижасида қуёш нурлари таъсирига сезгир бўлади.

ТЕМИР АЛМАШИНУВИ

Одам организмда 3—6 г темир бўлади; шулардан 65—70 фоизи эритроцитлар гемоглобини таркибида, 20 фоизга яқини мускулларда (асосан миоглобин таркибида), 10—15 фоизи жигар ва талоқда бўлади. Темирнинг бир оз қисми (1 фоизга яқини) гемли ферментлар, шунингдек гемга алоқаси йўқ темир тутувчи оқсиллар таркибига киради. Шундай қилиб, темир алмашинуви миқдор жиҳатдан олганда ҳаммадан аввал эритроцитлар гемоглобинининг синтези ва парчаланишига боғлиқдир, темирнинг етарли миқдорда тушиб турмаслиги ёки ўзлаштирилишининг издан чиқиши аввало камқонлик (*темир етишмаслигидан бўладиган анемиялар*) тариқасида намоён бўлади.

Н ва кислород концентрацияларининг тўқималар учун характерли бўлган қийматларида темирнинг турғун шакли Fe^{3+} дир. Уч валентли темир иони эримайдиган мураккаб гидроксидлар ҳосил қилишга мойил бўлади. Эволюция процессида темирни гем синтезида ташиб келтириш ва ундан фойдаланиш учун қулай бўлган шаклда сақлаб бора оладиган оқсиллар юзага келган. Бу оқсиллар *трансферрин* билан *ферритин* дир.

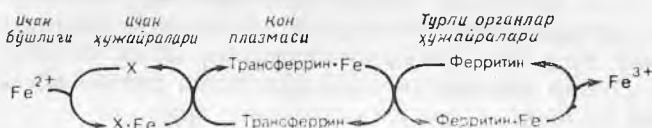
Т р а н с ф е р р и н қон плазмаси гликопротеинидир. Унинг темирни бириктириб оладиган иккита маркази бор; трансферрин таркибида темир уч валентли ҳолатда бўлади ва гидрокарбонат аниони билан биргаликда бирикади. Трансферриннинг асосий функцияси темир тўпланиб борадиган ва ишлатиладиган жойларга қон оқими билан темир ташиб беришдир. Қон плазмасидаги трансферрин миқдори тахминан 0,4 г/дл га тенг.

Ф е р р и т и н—ўзига хос тузилиши билан ажралиб турадиган йирик оқсилдир (молекуляр массаси 450 000 атрофида). Унда 24 та ўхшаш протомер бор, булар диаметри 12 нм атрофида келадиган ичи кавак сфера ҳосил қилади; бўшлиғининг диаметри 7,5 нм. Оқсил пардасида бўшлиғига олиб кирадиган олтига канали бор. Мана шу каналлардан бўшлиғига темир ионлари ўтиб, молекула-нинг темир ядросини ҳосил қилади. Ферритин молекуласидаги темир миқдори бир хилда турмайди: у нулга тенг бўлиши (аноферритин) ва битта ферритин молекуласига 2500 тача (ёки ҳатто бундан кўра кўпроқ) темир атоми тўғри келадиган миқдорда бўлиши мумкин. Ферритиндаги темир таркиби тахминан

$[(\text{FeO} \cdot \text{OH})_x (\text{FeO} \cdot \text{OPO}_3\text{H}_2)]$ кўринишидаги гидроксидфосфат шаклида бўлади. Ферритин функцияси темирни тўплаб боришдир; у озроқ миқдорларда жигарда, талоқ ва кўмикда бўлади, лекин бошқа кўпчилик органларда ҳам бор.

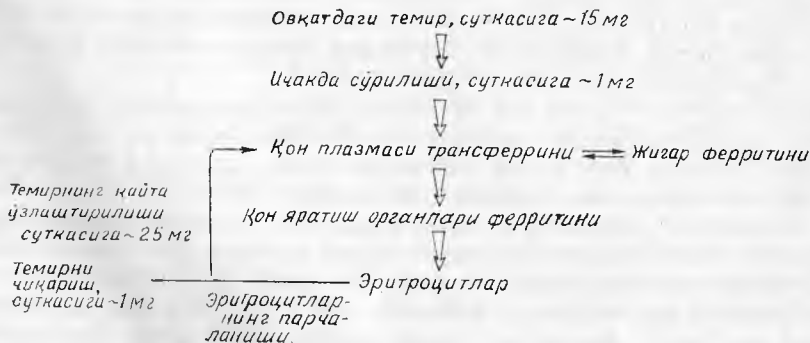
Эритроцитлар парчаланганида гемдан ажралиб чиқадиган темирдан қайта бойдаланилади. Лекин темирнинг бир қисми — ҳар куни 1 мг га борадиган миқдорини организм асосан ўт (сафро) билан бирга йўқотиб туради. Бу камомад ўрнини овқат билан бирга кириб турадиган темир қоплаб боради. Суткали темир истеъмоли 10—20 мг ни ташкил этиши, яъни тўқималардан ўт билан бирга чиқиб кетадиган миқдордан сал кўпроқ бўлиши керак. Бу шунга боғлиқки, овқатда бўладиган темирнинг кичик бир қисмигина ичакдан сўрилади. Аёлларда ҳайз маҳалида қон кетиб туриши туфайли темирга эҳтиёж эркаклардагига қараганда 1,5—2 баравар кўп бўлади.

Ичакдан темир кам ўрганилган, трансферринга ўхшаб кетадиган оқсил иштирокида сўрилади. Сўнгра темир қон трансферринга ўтади, шу трансферрин турли органлар ҳужайраларидаги ферритинга беради (152-расм).



152-расм. Темирнинг сўрилиши, ташилиши ва тўпланиб бориши.

Темир оқсиллар билан бирикканида уч валентли ҳолатда бўлади, лекин бир оқсилдан бошқа оқсилга ўтганида валентлиги ҳар сафар икки марта ўзгаради: Fe^{3+} , Fe^{2+} , ва яна Fe^{3+} бўлиб қолади. Бу жараён, афтидан, махсус оксидловчи-қайтарувчи ферментлар ёки олиб ўтувчи оқсилларнинг ўзлари томонидан катализилаб борилади ва темирнинг оқсиллар билан бириккан ҳолдан ажралиб чиқиши учун зарур бўлади. 153-расмда темир алмашинувининг умумий схемаси келтирилган.



153-расм. Темирнинг алмашинуви.

Темир етишмовчилигига алоқадор анемиялар бошқа формалардаги анемияларга қараганда кўпроқ учрайди. Организмда темир етишмай қолишига узоқ, қайта-қайта қон кетиб туриши, ҳомиладорлик маҳалида темирнинг кўплаб парчаланиши, меъда-ичак йўлидаги операциялардан кейин темир сўрилишининг ёмонлашиб қолиши сабаб бўлиши мумкин. Овқатда темир етишмаслиги туфайли темирга ёлчимаслик бир мунча кам учрайди; гўштли овқатни кам ейдиган, демак гем темирини кам оладиган гўдак болалар бундан мустасно.

ЭРИТРОЦИТ МЕТАБОЛИЗМИ

Етук эритроцитнинг ядроси, хроматини ва трансляция аппарати бўлмаганлигидан эритроцитнинг тахминан тўрт ойлик умрининг бошидан охиригача унда фақат ретикулоцит босқичида ёки эритроцит ривожланишининг бундан ҳам бир мунча илк босқичларида ҳосил бўладиган оқсилларнинг ўзигина ишлаб боради. Иккинчи томондан, кислород концентрацияси эритроцитларда бошқа тўқималарнинг ҳужайраларидагига қараганда кўпроқдир, шунга кўра эритроцитлар кислороднинг зарарловчи таъсирига кўпроқ бериладиган бўлади. Бундан ташқари, эритроцитлар меъда-ичак йўлидан ўтиб турувчи оксидловчи моддаларга бевосита тўқнаш келиб туради. Ферментлар ва бошқа оқсиллар сульфгидрил группаларининг оксидланиши, гемоглобиннинг метгемоглобинга оксидланиши шу оқсилларни инактивлаштириб қўяди. Лекин эритроцитларда қайтарувчи махсус ҳимоя системалари бўлиб, булар кислороднинг зарарли таъсирини сусайтириб туради.

Эритроцитларда митохондриялар йўқ; транспорт АТФазаларнинг ишлаб бориши ва қон плазмаси билан эритроцитлардаги моддалар концентрацияси фарқини сақлаб бориш учун зарур бўлган АТФ гликолиз йўли билан ҳосил бўлади. Қайтарувчи ҳимоя системаларида иштирок этадиган, қайтарилган никотинамидли коферментлар гликолизда (НАД · Н) ва глюкоза оксидланишининг пентозофосфат йўлида ҳосил бўлади (НАДФ · Н). Эритроцитларнинг яшашга лаёқати асосан мана шу иккита метабolik система — гликолиз ва пентозофосфат йўли билан белгиланади. Эритроцитлардаги глюкозанинг тахминан 90 фоизи гликолиз жараёнида ва 10 фоизи пентозофосфат йўлда парчланади.

Кислород ва бошқа оксидловчилар гемоглобинни оксидлаб, *метгемоглобинга* айлантиради, метгемоглобинда темир уч валентли бўлади. Метгемоглобин кислородни бириктириб ололмайди, шунинг учун тўқималар нафасини таъминлаб бериши мумкин эмас. Метгемоглобин узлуксиз ҳосил бўлиб боради, бутун гемоглобиннинг 0,5 фоизга яқини хар куни метгемоглобинга айланиб туради. Метгемоглобин НАД · Н дан фойдаланувчи махсус фермент — *метгемоглобинредуктаза* таъсирида яна қайтарилиб, гемоглобинга айланади, шу сабабдан метгемоглобиннинг қондаги концентрацияси нормада кичик — 1 г/дл дан кам бўлади. Лекин у организмга бир қанча моддалар тушганида анча кўпайиб кетиши мумкин, бунда

метгемоглобнемия бошланади. Нитратлар, нитритлар, анилин, нитробензол, баъзи дори моддалар ёки уларнинг метаболитлари ана шундай моддалар қаторига киради.

Гемоглобиннинг кислород билан оксидланиб, метгемоглобинга айланиши супероксид ион ҳосил бўлишига олиб келади:



Супероксиддисмутаза таъсирида супероксид водород пероксидга айланади, водород пероксид каталаза таъсирида, шунингдек қайтарилган глутатиондан фойдаланувчи глутатионпероксидаза таъсирида парчланади. Қайтарилган глутатион регенерацияси глутатионредуктаза таъсирида бўлиб ўтади, водород донори бўлиб эса, пентозофосфат йўли билан етказиб бериладиган НАДФ · Н хизмат қилади. Бу ўринда бирма-бир кўрсатиб ўтилган реакцияларнинг ҳаммаси VIII бобда тасвирланган. Бу системалар бошқа органларда ҳам ишлаб боради, лекин эритроцитлар учун улар алоҳида аҳамиятга эга, чунки эритроцитларда оқсиллар синтез йўли билан янгиланиб турмайди.

Организмга кўп миқдор оксидловчи моддалар тушиб қолса, зарарсизлантириш системалари актив шаклдаги кислородни бартараф этишни удалай олмай қолади ва эритроцитлар мембраналари зарарланиши натижасида гемолиз бошланиши мумкин. Эритроцитлар метаболизмининг ирсий нуқсонлари устидаги кузатувлар эритроцитларнинг яшаб туриши учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. Масалан, оилавий метгемоглобинемияда эритроцитлардаги метгемоглобинредуктаза активлиги пасайиб кетган бўлади; натижада қондаги метгемоглобин концентрацияси бутун гемоглобинга нисбатан 40 фоизга етиши мумкин, бу — тўқималарнинг кислород билан таъминланиши кескин издан чиқишига олиб келади. Одамларнинг тахминан 1/20 қисмида эритроцитлардаги глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, яъни глюкоза оксидланишидаги пентозофосфат йўли биринчи ферментининг активлиги паст бўлади. Бундай одамлар оксидловчилар таъсирига кўпроқ сезгир бўлишади; жумладан, безгакка қарши препарат примахин билан даво қилинадиган бўлса, уларда гемолиз бошланади.

~~4~~ КИСЛОРОД ТАШИЛИШИ

21 Гемоглобин бир кеча кундузда 600 л атрофида (27 моль; 850 г) O_2 ни ҳаводан ажратиб олиб, тўқималарга етказиб беради. Тўқималарда бир кеча-кундузда 500 л (22 моль; 1000 г) атрофида CO_2 ҳосил бўлиб туради, бу газ ҳам организмдан гемоглобиннинг жуда катта иштироки билан чиқариб ташланади.

Гемоглобиннинг кислород билан ўзаро таъсири I бобда тасвирланган. Ҳар бир грамм гемоглобин 1,34 мл O_2 ни бириктириб олиши мумкин; қондаги гемоглобин концентрацияси тахминан 15 г/дл ни ташкил этадиган бўлгани учун 100 мл тоза қон 20 мл O_2 ни бириктириб олади, ҳолбуки 100 мл қон плазмасида атиги 0,3 мл O_2 эрийди.

Кислородни ўпкадан тўқималарга етказиб беришнинг ҳаракат-лантирувчи кучлари қон оқими ва альвеолалар ҳавоси билан ҳужайралараро суюқлик ўртасидаги кислород концентрациялари градиенти, фарқидир. Альвеолалар ҳавоси атмосфера ҳавосидан бир мунча фарқ қилади, чунки нафасга олинадиган атмосфера ҳавоси ўпкада аввалги нафасдан қолган ҳаво билан аралашади: альвеолалар ҳавосида O_2 парциал босими симоб устуни ҳисобида 100 мм га (13 300 Па га) тенгдир (53-жадвал).

53 - ж а д в а л

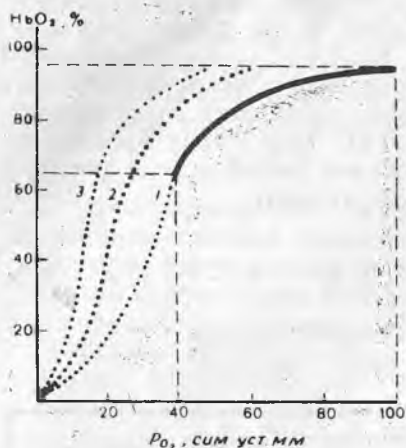
Организмда кислород ва углерод диоксиди концентрацияларининг фарқи, градиенти

Ҳаво ва организм суюқликлари	Парциал босими, сим. ус. мм*		Гемоглобиннинг кислород билан тўйиниш даражаси, %
	O_2	CO_2	
Атмосфера ҳавоси	157	0,3	
Альвеолалар ҳавоси	100	40	—
Артериал қон	93	40	97
Ҳужайралараро суюқлик	35	50	—
Веноз қон	40	46	64

* СИ системасида босим Паскаль (Па) да ўлчанади: 1 мм. сим. уст. = 133 Па

Қондан кислород ўтадиган ҳужайралараро суюқликда парциал босим симоб устуни ҳисобида 35 мм га тенг бўлади; концентрацияларнинг симоб устуни ҳисобидаги худди шу 65 мм ли фарқи кислороднинг альвеолалардан қонга, қондан эса ҳужайралараро суюқликка ўтишини таъминлаб беради. Кислород концентрацияларининг шу фарқи (градиенти) ўз навбатида митохондрияларнинг кислороддан узлуксиз фойдаланиб бориши натижасида юзага келади, митохондрияларда кислород сувга айланади. Цитохромоксидаза таъсири O_2 босими симоб устуни ҳисобида 4—5 мм га етган пайтдаёқ энг катта тезликка етади. Митохондриялар ҳужайраларда гўё кислород вакуумини юзага келтиради, эритроцитлар ёрдамида атмосферадан кислород ана шу вакуумга гўё сўрилиб ўтади.

O_2 нинг альвеолалар ҳавосида мавжуд бўладиган парциал босимида қон гемоглобини 97 фоизга кислород билан тўйинади (154-расм). Қон капиллярлардан ўтиб борганида HbO_2 диссоциланади, кислород ҳужайрааро суюқликка ва кейин ҳужайраларга,

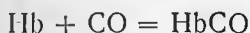


154-расм. Қислороднинг P_{O_2} босими симоб устуни ҳисобида 40 мм бўлганида қонга (1) ва P_{CO_2} босими симоб устуни ҳисобида 40 мм бўлганида (2) ҳамда CO_2 бўлмаганида (3) буфер эритмадаги гемоглобинга бирикшини кўрсатадиган эгри чизиқлар.

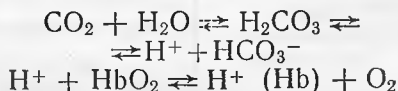
қонда 64 фоизгача). 100 фоизли тўйинишда 100 мл қонда 20 мл O_2 бўлганлигидан (юқорига қаралсин) тўйиниш даражаси 33 фоизга ўзгарганида 6,6 мл O_2 ажралиб чиқишини ҳисоблаб топиш осон — ҳар 100 мл қон тўқималарга шунча миқдор қислород етказиб бериб туради.

Мускул иши пайтида митохондрияларда O_2 сарфи кучайиши натижасида унинг ҳужайралараро суюқликдаги концентрацияси яна пасаяди ва гемоглобин тўқималарга тинчлик пайтидагидан кўра кўпроқ қислородни беради. Мана шу механизм қон оқимининг тезлашуви билан бирга ишлаб турган мускулларга кўп миқдор қислород етказиб беришни таъминлайди. Бироқ, зўр ишга ўтилганида энергия сарфи анча ортадики, буни митохондриялардаги аэроб синтези қислород билан зўр бериб таъминланиб турганида ҳам етказиб бера олмайди. Шу муносабат билан глюкозанинг анаэроб йўл билан парчаланиши ҳам қўшилади: скелет мускуллари ишлаб турган маҳалда аэроб алмашинув неча ўн баравар, анаэроб алмашинув эса неча юз баравар кучаяди.

Углерод монооксиди CO (ис гази) гемоглобин билан худди қислородга ўхшаб бирикиб, карбоксигемоглобин ($HbCO$) ҳосил қилади:



яъни O_2 босими паст соҳага диффузияланиб ўтади. Ҳужайралардан қўшимча миқдорда CO_2 ўтиши оксигемоглобиннинг капиллярларда диссоциаланишига ёрдам беради: углерод диоксиди гемоглобиннинг қислородга яқинлигини пасайтиради (154-расмга қаралсин). Бу ҳодиса карбонат кислота диссоциланганида ҳосил бўладиган протонлар билан гемоглобин оқсилли қисмидаги баъзи кислота группаларининг протонланиши натижасида юзга келади:

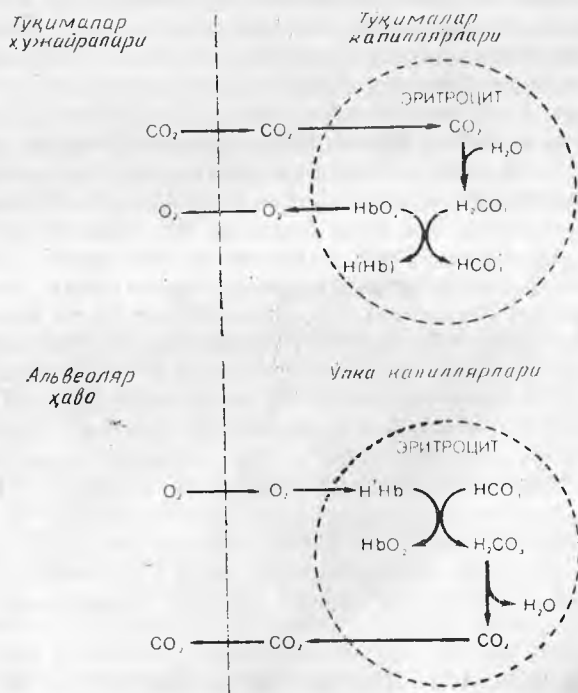


Веноз қонда гемоглобиннинг қислород билан тўйиниш даражаси 64 фоизга тенг. Шундай қилиб, тўйиниш даражаси нафас циклида 33 фоизга ўзгаради (артериал қондаги 97 фоиздан веноз

Гемоглобиннинг CO га яқинлиги O_2 га яқинлигига қараганда 200 баравардан кўра зиёдроқ кўп, шунинг учун ис газни концентрацияси паст бўлганида ҳам гемоглобиннинг талайгина қисми карбоксигемоглобинга айланиб, кислород ташиб беришдан чиқиб қолади. Аниқроқ қилиб айтганда, тетрамер гемоглобин молекуласида протомерларнинг баъзилари углерод монооксиди билан, бошқалари кислород билан банд бўлиб қолади; ана шундай молекулаларда кислород таркибида CO йўқ молекулалардагидан кўра узоқроқ ушланиб туради ва кислороднинг тўқималарда ажралиб чиқиши қийин бўлади. Шундай қилиб, одам ис газни билан заҳарланганида тўқималарида юзага келадиган кислород танқислиги гемоглобин гемларидан бир қисмининг блокланиб қолишига ҳам, CO дан ҳоли бўлган гемлар функциясининг издан чиқишига ҳам боғлиқ бўлади.

УГЛЕРОД ДИОКСИДИНИНГ ТАШИЛИШИ

2 M Хужайралараро суюқлик билан артериал қон ўртасидаги CO_2 парциал босимининг фарқи (градиенти) симоб устуни ҳисобида тахминан 10 мм ни ташкил этади, яъни O_2 концентрациялари градиентидан анча кам бўлади (52-жадвалга қаралсин). Лекин CO_2 диффузиясининг тезлиги O_2 диффузияси тезлигига қараганда тахминан 30 баравар каттароқдир, шунинг учун CO_2 хужайралараро



155-расм. Углерод диоксидининг қон билан ташилиши.

суяқликдан қонга тез ўтади. Эритроцитларда CO_2 карбангидраза таъсирида H_2CO_3 га айланади (155-расм). Сўнгра H_2CO_3 диссоциаланиб, протон ва HCO_3^- иони ҳосил қилади; протон гемоглобинга келиб бирикиб, O_2 ажралиб чиқишини осонлаштиради (юқорига қаралсин). Тўқималар капиллярларидаги ана шу ўзгаришлардан кейин эритроцит веноз қон билан бирга ўпка капиллярларига боради ва бу ерда тўқималарда бўлиб ўтадиган жараёнларга тескари жараёнлар рўй беради. Гемоглобин кислотадан келадиган H^+ билан келадиган HCO_3^- билан тўйинади; кислород бирикиши гемоглобин оқсилли қисмидаги баъзи кислота группаларининг диссоциланиш даражасини оширади (яъни гемоглобиннинг кислоталилиги ортади). Ажралиб чиқадиган протонлар HCO_3^- ни нейтраллайди, карбонат кислота карбангидраза таъсирида гидролизланади, ҳосил бўладиган CO_2 диффузияланиб, альвеолалар ҳавосига ўтади.

$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ реакциясининг мувозанати жуда чапга сурилган бўлади. Тўқималар капиллярларида CO_2 концентрациясининг ортиши ва гемоглобиннинг H^+ ни бириктириб олиши бу реакцияни ўнгга суради; ўпка капиллярларида гемоглобиндан H^+ ажралиб чиқиши ва CO_2 нинг чиқиб кетиши мувозанатни чапга суради. $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ реакцияси сезиларли даражада секин ўтади; эритроцитлар карбангидразаси бу реакцияда мувозанат қарор топишини анчагина тезлаштиради: бу энг фаол ферментларнинг биридир (14-жадвалга қаралсин). Қон артериялар ва веналар бўйлаб оқиб бораётган маҳалда тўғри ва тескари реакциялар тезлиги бир хил бўлади; тўқималарнинг капиллярларида H_2CO_3 ҳосил бўлиш тезлиги унинг CO_2 билан H_2O га парчаланиш тезлигидан ортиқ бўлиб, ўпка капиллярларида эса бу нисбат тескари бўлиб қолади. Ҳар бир эритроцит ўпка капиллярлари орқали бир секунддан камроқ вақт ичида ўтиб олади, зўр жисмоний иш пайтида эса икки баравар тез ўтади ва шу вақт мобайнида CO_2 дан ҳоли бўлиб, батамом оксигенланиб олади.

Hb ўпкада оксигенланганида кислоталилигининг ўзгариши ва гемоглобиннинг тўқималарда CO_2 иштирокида O_2 га яқинлигининг пасайиши лигандлар (O_2 ёки H^+) бирикканида гемоглобин молекуласида конформацион қайта тузилишлар бўлиб ўтишига боғлиқ. Тўқималарда CO_2 гемоглобиндан O_2 ни сиқиб чиқаради ва аксинча, O_2 ўпкада CO_2 ни қондан альвеолалар ҳавосига сиқиб чиқаради деб айтиш мумкин. Бу ҳодиса Бор эффекти деган ном билан юритилади (К. Бор — даниялик физиолог, машҳур Н. Борнинг отаси). Бор эффекти тўқималардан ўпкага тахминан 80 фоиз CO_2 олиб ўтилишини таъминлайди. Қолган қисми плазмада эриган CO_2 шаклида, шунингдек карбгемоглобин, яъни CO_2 гемоглобин N-учки аминокруппалари билан ҳосил қилган бирикмаси шаклида ташилади:



Бу реакция тўқима капиллярларидаги эритроцитларда чапдан ўнгга, ўпкадаги эритроцитларда эса тескари йўналишда боради.

ТЎҚИМАЛАРДАН ТАШҚАРИДАГИ СУЮҚЛИК рН ИНИНГ НАФАС ЙУЛИ БИЛАН ИДОРА ЭТИЛИШИ

1. Бор эффекти тўқималарни кислород билан таъминлаш ва CO_2 ни чиқариб ташлаш учун муҳимлигидан ташқари у қондаги рН ни барқарорлаштиришда ҳам иштирок этади. Тўқималарнинг капиллярларида CO_2 нинг карбонат кислотага айланиши, агар протон гемоглобин билан бирикмайдиган бўлганида, қондаги рН ни кислота томонига ўзгартириб қўйиши мумкин эди; ўпка капиллярларида гемоглобиндан протон ажралиб чиқиши, аксинча, ишқорланишга йўл қўймайди. Гемоглобиннинг буфер хоссалари қон бутун буфер сизимининг тахминан $3/4$ қисмини юзага келтиради ва газ ҳолатдаги CO_2 билан мувозанатда турадиган $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ системасининг буфер хоссалари билан биргаликда қондаги рН ни жуда ҳам аниқ қилиб сақлаб боради. μ

3. Қонда $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ нисбати нормада 20:1 га тенгдир. Ўпка гипервентиляцияси вақтида (одам зўр бериб, тез-тез нафас олаётган пайтда) ҳужайралардан ташқаридаги H_2CO_3 концентрацияси пасайиши мумкин, $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ нисбати ортади ва нафасга алоқадор алкалоз юзага келади. Гиповентиляция вақтида (масалан, ўпка яллиғланган пайтда $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ нисбати аксинча, камаяди ва нафасга алоқадор ацидоз бошланади.

Ҳужайралардан ташқаридаги суюқлик рН нинг қиймати аввалдан нормал бўлиб турган маҳалда ўпка гипервентиляцияси рўй берса, ана шунда нафасга алоқадор алкалоз бошланади. Бордию, метаболик ацидоз мавжуд бўлса (масалан, кетонемия туфайли), у вақтда рН га сезгир бўлган нафас маркази қўзғалади, нафас кучаяди ва ацидоз қисман қайтади. Лекин ацидозни қайтаришда асосий ролни XV бобда тасвирланган буйрак механизмлари ўйнайди. μ

Ц ҚОН ПЛАЗМАСИ

Қон плазмаси органик ва минерал моддаларнинг сувдаги тахминан 10% ли эритмасидир. Оқсиллар концентрацияси тахминан 7% ни, минерал тузлар концентрацияси тахминан 1% ни ташкил этади; қолган қисми оқсил бўлмаган ҳар хил органик бирикмаларга тўғри келади (54-жадвал; қон плазмасидаги аминокислоталар миқдори тўғрисида 40-жадвалга, минерал моддалар миқдори тўғрисида 43-жадвалга қаралсин).

Плазма оқсиллари оддий вариантдаги электрофорез методи билан бешта фракцияларга, яъни таркибий қисмларга ажралади: альбуминлар, α_1 -глобулинлар, α_2 -глобулинлар, β -глобулинлар ва γ -глобулинлар (21-расмга қаралсин). Шу фракцияларнинг ҳар бири ҳар хил оқсиллар аралашмасидан иборатдир; бир мунча юқори натижаларни бера оладиган методлар билан плазмада юзга яқин ҳар хил оқсилларни топса бўлади. Бордию, оқсилларни одатда оқсиллар электрофорезида қилинганидек, турли бўёқлар билан бўялишига қараб аниқламасдан, балки биологик активли-

Қон плазмасининг оқсил бўлмаган баъзи органик бирикмалари
(соғлом одамлардаги концентрациялар диапазоли, мг/дл)

Модда	Концентрацияси	Модда	Концентрацияси
Мочевина	20—30	α -Кетоглутарат кислота	0,2—0,1
Билирубин	0,2—1,4	Аскорбинат кислота	1—2
Индикан	0,2—0,7	Қаҳрабо кислота	0,1—0,6
Креатин	0,2—0,9	Триацилглице-рин лар	50—200
Креатинин	1—2	Ёғ кислоталари	8—30
Сийдик кислота	2—6	Холестерин /этерификация-ла магани/	40—70
Глюкоза	80—120		
Фруктоза	6—8	Холестерин эфирлари	90—190
Суг кислота	8—17	Фосфатидилхо-лин лар	100—200
Пироузум кислота	0,4—2,0	Фосфатидилэта- ноламинлар	0—30
Ацетосирка кислота	0,8—2,8		
Лимон кислота	1,4—30	Холат кислота	0,5—1,5

фига қараб аниқланадиган бўлса, у вақтда тағин ҳам кўпроқ ҳар хил оқсиллар топиладиган бўлиб чиқади. Чамаси, тўқималарнинг эрийдиган жуда кўпдан-кўп оқсиллари қонда оз миқдорларда пайдо бўлиши мумкин.

Қон плазмасининг альбумин фракцияси ҳаммасидан кўра кўпроқ бир жинслидир, у деярли бошдан-оёқ битта оқсил — қон альбуминидан иборат. γ -Глобулинлар фракциясида асосан антителолар (иммуноглобулинлар) бор. Бошқа фракциялари гетерогендир.

Доимо плазмада бўладиган, қонда бўлгани учун ҳам функцияларини адо этиб борадиган оқсилларнинг кўпчилиги жигарда синтезланади.

АЛЬБУМИН

Қон плазмаси барча оқсилларининг ярмидан кўра кўпроғи альбумин улушига тўғри келади: унинг плазмадаги концентрацияси 40—50 г/л га тенг. Альбуминнинг сувни қон билан ҳужайралараро бўшлиқ орасида тақсимлашга иштирок этиши муҳим функциясини ташкил этади. Альбумин молекуласида талайгина дикарбоксил

аминокислоталар бўлади; рН 7,4 бўлиб турадиган қонда альбуминнинг манфий заряди 18 га тенг. Шу туфайли қон плазмасида мусбат зарядланган анчагина ионлар, асосан Na^+ ионлари ушланиб туради ва қон осмотик босимининг каттагина қисми юзага келтирилади.

Альбумин қондан ҳужайралараро суюқликка ўтиб туради, шу суюқликдан лимфа системаси бўйлаб яна қонга қайтиб келади. Альбумин умумий миқдорининг ярмидан сал кўпроғи ҳужайралараро суюқликда бўлади, лекин унинг қон плазмасидаги концентрацияси каттароқдир, чунки қон ҳажми ҳужайралараро суюқлик ҳажмидан тахминан тўрт баравар кам. Капиллярлар ўтказувчанлиги ортганида альбумин кўплаб ҳужайралараро суюқликка чиқиб туради ва унинг осмотик босим ҳосил қилишга қўшадиган ҳиссаси қонда камайиб, ҳужайралараро суюқликда ортади. Тананинг турли қисмларида осмотик босим бирдек бўлиши мумкин бўлмаганлигидан, сув альбумин ҳамда унинг зарядини тенглаштириб турадиган Na^+ ионлари билан қондан ҳужайралараро бўшлиққа ўтиб кетади, ҳужайралараро суюқлик ва қоннинг нисбий миқдорлари ўзгариб қолади.

Мабодо капиллярлар ўтказувчанлиги бирдан ошиб кетадиган бўлса, бундай маҳалларда қон ҳажми кескин камайиб, қон босими пасаяди; клиник жиҳатдан бу шок тариқасида намоён бўлади. Шок одам қаттиқ шикастланган ва куйиб қолган маҳалларда кўп учрайдиган ҳодисадир.

Қон айланиши издан чиққан маҳалларда (юрак касалликлари, тромбозлар пайтида, веналар кенгайиб кетганида) ҳам қон айланиши секинлашиб қолиши туфайли ҳужайралараро бўшлиққа альбумин чиқиши кучаяди. Бундай ҳолларда ўзгаришлар аста-секин авж олиб борадиган бўлганидан, камайиб қолган қон ҳажмининг ўрни ренин-ангиотензин-альдостерон системасининг қон ҳажмини аслига келтирувчи таъсири ҳисобига тўлиб боради. Жумладан, шу системанинг ишга тушиши чанқашга сабаб бўлади, лекин ичиладиган сув қондан яна ҳужайралараро бўшлиққа чиқиб кетадики, бу — шишлар пайдо бўлишига олиб келади.

Қондаги альбумин концентрацияси буйрак касалликларида сийдик билан бирга альбумин чиқиб туриши (альбуминурия) оқибатида ҳам пасайиб қолиши мумкин. Одам жигари бир кеча-кундузда 10—15 г альбумин синтезлаб, қонга чиқариб туради. Баъзи жигар касалликларида (масалан, циррозда) альбумин синтези издан чиқади. Ана шундай ҳолатлар учун ҳам баданга шиш келиши характерлидир.

Альбуминнинг бошқа бир муҳим функцияси моддаларни ташиб, етказиб бериш. Альбумин кўпгина гидрофоб моддаларни бириктириб ола олади; жумладан, ёғ тўқимаси ёғларини сафарбар этинда ёғ кислоталари альбумин билан бириккан ҳолда ташилади, биллирубин ва баъзи гормонлар ҳам шу ҳолда ташилади.

W ҚОН ИВИШИ

Қон томирининг шикастланиши кетма-кет бошланиб кетадиган бир қанча молекуляр жараёнларга сабаб бўлади, шу жараёнлар натижасида қон лаҳтаси — қон оқишини тўхтатиб қўядиган тромб ҳосил бўлади. Шикастланган жойда очилиб қолган ҳужайраларнинг матриксига тромбоцитлар бирикади; улар шакли ўзгариб, юза бўйлаб тарқалиб боради, бир қанча эрувчан моддаларни, жумладан янги тромбоцитлар келиб бирикишига йўл очадиган моддаларни ажратиб чиқаради, натижада тромбоцитлардан иборат тиқин юзага келади. Шу билан бир вақтда плазма эрувчан фибриноген оқсиллини эримайдиган фибринга айлантирадиган реакциялар системаси ишга тушади, натижада, фибрин тромбоцитлардан иборат тиқинга ўтириб, унинг юзида тромб ҳосил бўлади. Тромбда эритроцитлар ҳам бўлади.

Қон ивувчанлик хусусиятининг камайиши қонашнинг кучайишига олиб келади: ҳатто жиндек жароҳат етганида ва бадан саллат еганида ҳам хавф туғдирадиган даражада қон кетиб қолиши ва ички органларга қон қўйилиши мумкин (геморрагик ҳолатлар). Қон ивувчанлиги кучайганида, аксинча, томирлар ичида тромблар ҳосил бўлиб, шикастланмаган томирларнинг битиб қолишига сабаб бўлиши мумкин (тромботик ҳолатлар).

55 - ж а д в а л

Қон ивишида иштирок этадиган омиллар

Омилнинг рақам билан белгиланиши ва номи	Қисқача таърифи
I. фибриноген II. протромбин III. тромбопластин	Эрийдиган оқсил, фибрин ўтмишдоши Тромбин /Ia омил/ проферменти Ҳужайра мембраналарининг фосфолипотеинли фрагментлари, буларни қон плазмасига қўшиш қон ивиш вақтини кескин қисқартиради.
IV. Ca ²⁺	Қон ивишининг кўпгина реакцияларида иштирок этади; кальцийдан маҳрум этилган қон ивимади.
V. проакцелерин	Xa омилни аллостерик механизм буйича активлаштирадиган V омилнинг ўтмишдоши
VII*, проконвертин VIII, антигеомофилик омил	VIIa омил проферменти IXa омилни аллостерик механизм буйича активлаштирадиган VIII ^I омил ўтмишдоши
IX, Кристмас омил X, Стюарт омил	IXa омил проферменти Xa омил проферменти
XI, плазма тромбопластини ўтмишдоши XII, Хагеман омил XIII, трансглутаминаза ўтмишдоши	XI омил проферменти XIIa омил проферменти XIIIa омил /трансглутаминаза/ проферменти
Прекалликреин	Калликреин проферменти

* VI омил йўқ; бу рақам қачонлардир «янги тдан очилган» қон ивиш омилга тегишли бўлиб, кейинчалик у V омил билан бир хил экани аниқланди.

Ўз-ўзидан йиғилиш йўли билан ҳосил бўладиган янги тромб пишиқ бўлмайди: фибрин гели механик таъсир туфайли салга емирилиб кетиши мумкин. Бироқ, фибрин ҳосил бўлганидан кейин янги, химиявий жараён — гелнинг мустақамланиши бошланади. *Трансглутаминаза* ферменти таъсирида шундай бўлади (XVIII бобга қаралсин): гелдаги фибрин молекулалари ковалент боғ ёрдамида бир-бири билан бирикади; трансглутаминаза фибрин билан фибринонектин ўртасида ҳам ковалент боғлар ҳосил қилади. Натижада, тромб пишиқ бўлиб қолади ва шикастланган жойга маҳкам ёпишиб олади. Орадан бир соат ёки бир мунча кўпроқ вақт ўтганидан кейин тромб қисқариб, ихчам тортади (тромб ретракцияси). Ретракция тромбнинг қисқарувчанлиги натижасидир: хужайра ичида микрофилементлар томонидан юзага келадиган зўриқишлар қандай бўлмасин бирор тарзда фибрин ипларига ўтказилади.

Трансглутаминазасида ирсий нуқсонлари бўладиган одамларда қон ивиши соғлом одамлардагидек бўлиб бораверади, аммо тромб мўрт бўлиб чиқади, шунинг учун бундай одамларда яна қон кетиб қолиши осон.

ТРОМБ ҲОСИЛ БУЛИШ ЖАРАЁНИНИНГ БОШЛАНИШИ

Капиллярлар ва майда томирлардан оқаётган қон тромбоцитлардан иборат тиқин ҳосил бўлган пайтдаёқ тўхтаб қолади. Бир мунча йирикроқ томирлардан оқаётган қон тўхташи учун тезлик билан пишиқ тромб ҳосил бўлиши зарур, шунда қон йўқолишини жуда ҳам камайтириш ва ўсиб бораётган тромбнинг оқиб чиқаётган қон билан ювилиб кетмаслигига эришиш мумкин бўлади. Бунга кўпгина босқичларида зўрайиб борадиган бир қанча фермент реакцияларининг кетма-кет бошланиши билан эришилади.

Қон ивишининг икки йўли тафовут қилинади — ташқи ва ички йўллари.

Қон ивишининг ташқи механизми. Бу йўлда тромбопластин (тўқима омили, III омил), проконвертин (VII омил), Стюарт омили (X омил), проакцелерин (V омил), шунингдек Co^{2+} ионлари ва тромб ҳосил бўладиган юзалар мембраналарининг фосфолипидлари иштирок этади (156-расм).

Тромбопластин етарлича ўрганилган эмас. Талайгина тўқималарнинг гомогенатлари қон ивишини тезлаштиради: мана шу таъсирни тромбопластин активлиги дейилади. У, афтидан, тўқималарда қандайдир махсус бир оқсил борлигига боғлиқ.

VII ва X омиллар проферментлардир. Улар қисман протеолиз йўли билан активлашиб, протеолитик ферментларга — тегишлича VIIa ва Xa омилларга айланади.

V омил тромбни таъсирида V' омилга айланадиган оқсилдир; V' омил фермент эмас, лекин Xa ферментни аллостерик механизм бўйича активлаштиради; фосфолипидлар ва Ca^{2+} иштирокида активланиш анча тезлашади.

Қон ивишининг бошланиши ва боришини қуйидагича тасаввур



қилиш мумкин (156-расм). Қон плазмасида ҳамisha юқи деб ата-
ладиган миқдорларда VIIa омили бўлади. Тўқималар ва томир
деворлари зарарланганида III омил — кучли VIIa омил активатори
ажралиб чиқади; VIIa омилнинг активлиги 15 000 баравардан зи-
ёдроқ кучаяди. VIIa омил X омил пептид занжирининг бир қисми-
ни ажратиб олиб, уни ферментга — Ха омилга айлантиради. Ха
омил ҳам худди шу тариқа протромбинни активлаштиради; ҳосил
бўлган тромбин фибриногеннинг фибринга айланишини, шунингдек
трансглутаминаза ўтмишдошининг актив ферментга (XIIIa омил-
га) айланишини катализлайди.



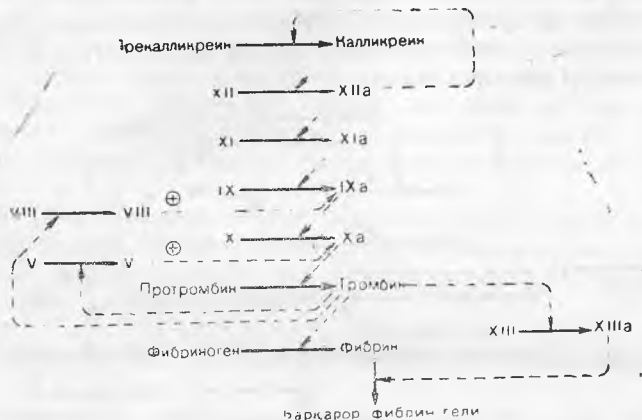
156-расм. Қон ивишининг ташқи йўли:

пунктир стрелкалар—қисман протеолиз йўли билан активланиши;
плюс ишораси билан белгиланган пунктир чизиқлар—аллостерик
типдаги активланиш; узлуксиз чизиқлар—химиявий ўзгаришлар.

Кетма-кет бошланиб борадиган ана шу реакциялар пировард
натижани кучайтирувчи мусбат тескари алоқаларга эгадир. Ха
омил ва тромбин инактив VII омилнинг VIIa ферментга айланиши-
ни катализлайди; бундан ташқари, тромбин V омилни V' омилга
айлантиради, V' омил фосфолипидлар ҳамда Ca^{2+} билан биргалик-
да Ха омили активлигини 10^4 — 10^5 баравар оширади. Мусбат тес-
кари алоқалар туфайли тромбиннинг ҳосил бўлиш тезлиги ва
демакки, фибриногеннинг фибринга айланиш тезлиги ҳам кўчкига
ўхшаб кучайиб боради ва қон 10—12 секунд давомда ивиб қо-
лади.

Қон ивишининг ички механизми. Қоннинг ички механизм бўйи-
ча ивиши анча секин боради ва 10—15 минутни талаб қилади. Бу
механизмни ички механизм дейилади, чунки унинг учун тромбо-
пластин (тўқима омили) талаб қилинмайди ва зарур омиллarning
ҳаммаси қонда бўлади. Лекин қон плазмасидан тромбоцитларни
битта қўймай, батамом олиб ташланса (жадал центрифугаланиш
йўли билан) у ҳолда бундай плазма ивимасдан, узоқ сақланиб ту-
риши мумкин; унга тромбоцитларни қўшиш тез ивиб қолишга
олиб келади. Тромбоцитлар қоннинг ивиши учун зарур бўла-
диган, ҳали етарлича ўрганилмаган бир қанча моддаларни етказиб
беради.

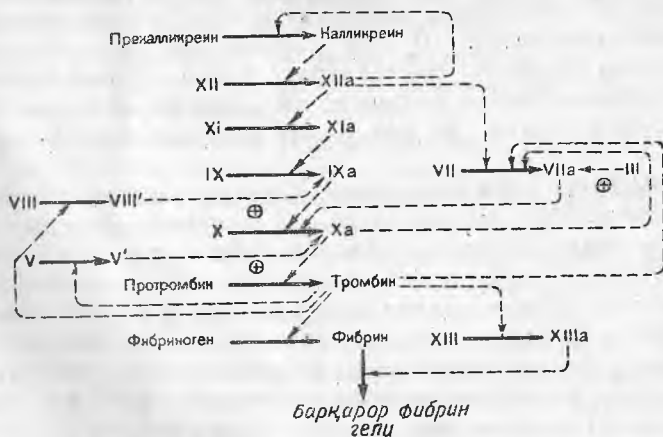
Қон ивишининг ички механизми ҳам ферментларнинг кетма-кет тобора кўпроқ активланиб боришидан иборат жараёндир (157-расм). X омилнинг Xa омилга айланиш босқичидан бошлаб қон ивишининг ташқи ва ички йўллари бир хил бўлиб давом этиб боради. Қон ивишининг ички йўли, худди ташқи йўли сингари, мусбат тескари алоқаларга эгадир: тромбин V ва VIII ўтмишдошларининг V' ва VIII' активаторларга айланишини катализлайди, бу



157-расм. Қон ивишининг ички йўли (шартли белгиларини 156-расмдан қаралсин).

активаторлар пировард натижада тромбининг ўзининг ҳосил бўлиш тезлигини кучайтиради.

Қон ивиши ташқи ва ички механизмларининг ўзаро таъсири. Қон ивишининг ташқи йўли учун хос бўлган VII омил қон ивишининг ички йўлида иштирок этувчи XIIa омил билан активланиши мумкин (158-расм). Мана шу нарса қон ивишининг иккала йўлини ягона бир система ҳолига келтириб қўяди.



158-расм. Мускул толасининг тузилиши.

Қайси босқичнинг активланиши қоннинг ивиш механизмини ишга туширади деган масала шу вақтга қадар ноаниқ бўлиб қолмоқда. Кетма-кет бошланиб борадиган реакцияларнинг дастлабки ҳалқаси деб биз юқорида VIIа омилнинг тўқимада бўладиган III омил билан активланишини кўрсатиб ўтган бўлсак ҳам, аслида жараён прекалликреиндан то тромбингача борадиган ҳар қандай босқичнинг активланишидан бошланиши мумкин: мусбат тесқари алоқалар туфайли ҳамма ҳолларда ҳам жараён тезлиги худди кўчқига ўхшаб ортиб бораверади. Қон ивиши in vivo иккита ёки бундан кўра кўпроқ босқичларнинг активланишидан бошланадиган бўлса, ҳеч ажаб эмас.

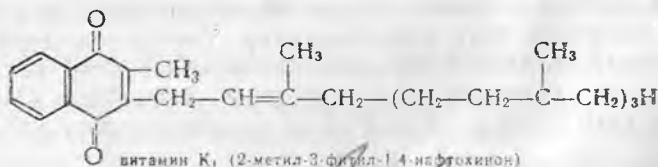
ВИТАМИН К

II, VII, IX ва X омилларнинг пептид занжирларида ғалати бир аминокислота — γ -карбоксиглутамат кислота бор. Бу аминокислота глутамат кислотадан ҳозир айтиб ўтилган оқсилларнинг пост-трансляцион модификацияси натижасида ҳосил бўлади:



II, VII, IX ва X омиллар иштирок этиб борадиган реакциялар Ca^{2+} ва фосфолипидлар билан активлашади; карбоксиглутамат кислота радикаллари шу оқсилларда Ca^{2+} ни бириктириб олиш марказларини ҳосил қилади. Ҳозир айтиб ўтилган омиллар, шунингдек V' ва VII' омиллар Ca^{2+} ионлари иштирокида қўшқаватли фосфолипид мембраналарига ва бир-бирига бирикади ва ана шундай комплекда II, VII, IX ва X омиллар активланади. Ca^{2+} иони қон ивишининг бошқа баъзи реакцияларини ҳам активлаштиради; кальцийдан маҳрум қилинган қон ивимайди.

Глутамин қолдиғининг γ -карбоксиглутамил қолдиғига айланишини коферменти витамин К дан иборат фермент катализлайди:



Витамин К етишмовчилиги камдан-кам рўй берадиган ҳодисадир: бу витамин кўпгина овқат маҳсулотларида бўлади ва бундан ташқари, ичак флораси томонидан синтезланади. У ёғларда эрийдиган витамин бўлгани учун гиповитаминоз бошлашини одатда,

масалан ўт йўллари тиқилиб қолган маҳалларда ёғлар сўрилишининг издан чиқишига алоқадор бўлади.

Тажрибада ҳайвонларда пайдо қилинган гиповитаминоз қон кетишига ортиқча мойил бўлиш, тери остига ва ичкарига қон қуйилиб қолиши билан намоён бўлади. Бу шунга боғлиқки, витамин К йўқ бўлган маҳалларда таркибида γ -карбоксиглутамил қолдиқлари бўлмайдиган II, VII, IX ва X омиллар юзага келади: бундай проферментлар актив ферментларга айлана олмайди.

Тузилиши жиҳатидан витамин К га ўхшаш (унинг структура аналоги бўлган) *дикумарол* глутамин қолдиқларининг γ -карбоксиглутамил қолдиқларига айлантирадиган ферментни ингибициялаб қўяди: витамин К етишмовчилиги қандай оқибатларга олиб келса, организмга дикумарол юбориш ҳам худди шундай оқибатларга олиб келади.

Қон ивишида иштирок этадиган оқсиллар анча тез янгилашиб туради. Улардан кўпчилигининг ярим умри 3—5 кунни ташкил этади. Дикумарол юборилганидан кейин янгидан синтезланадиган II, VII, IX ва X омиллар таркибида γ -карбоксиглутамин қолдиқлар бўлмайди ва нормал омиллар аста-секин нуқсонли омиллар билан алмашилиб боради-да, қон ивувчанлиги пасайиб қолади. Дикумаролни қон ивувчанлиги кучайган маҳалларда тромбозларнинг олдини олиш учун қўлланилади; унинг таъсири организмга юборилганидан тахминан бир кундан кейин маълум бўла бошлайди.

ГЕМОФИЛИЯЛАР

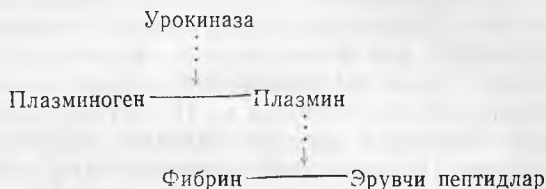
Қон ивишида иштирок этадиган оқсилларнинг ирсий нуқсонлари кўп қонаш, қон кетиб туриши билан намоён бўлади. VIII омил йўқлигидан келиб чиқадиган касаллик — *A гемофилия* ҳаммадан кўра кўпроқ учрайди. VIII омил гени X-хромосомада жойлашган; шу геннинг зарарланиши рецессив белги тариқасида намоён бўлади. шу муносабат билан геномида иккита X-хромосомаси бор аёлларда A гемофилия бўлмайди. Битта X-хромосомаси бор эркакларда нуқсонли геннинг наслдан ўтиши гемофилияга олиб келади. Бу касаллик белгилари одатда ёш гўдакликдаёқ намоён бўлади: баданнинг бирор жойи андек кесилганида, лат еганида, сут тишлари тушиб кетганида, борингки, ўз-ўзидан ҳам қон кетиб, қонталашлар пайдо бўлиб туради; бўғимлар ичига қон қуйилиб қолиши гемофилия учун характерлидир. Тез-тез қон кетиб туриши темир етишмаслигидан бошланадиган анемияга олиб келади. Гемофилияда қон оқишини тўхтатиш учун таркибида VIII омил бўладиган янги донор қони ва VIII омил препаратлари юборилади.

ФИБРИНОЛИЗ

Тромб ҳосил бўлганидан бир неча кун ўтгач сўрилиб кетади. Унинг эриб кетишида протеолитик фермент *плазмин* асосий ролни ўйнайди. Плазмин фибриннинг аргинин ва триптофан

қолдиқларидан ҳосил бўлган пептид боғларини гидролизлайди, шу билан бирга бунда эрийдиган пептидлар ҳосил бўлади.

Организмда айланиб турган қонда плазмин ўтмишдоши — плазминоген бўлади. Уни, чамаси, кўпгина тўқималарда бўладиган урокиназа ферменти активлаштиради. Айланиб турган қонда урокиназанинг ярим умри узоқ чўзилмайди — тахминан 10 минутга боради. Тромб ҳосил бўлаётган вақтда плазминоген ва урокиназа фибринга абсорбланиб, тромбга ўрнашиб қолади; плазминоген аста-секин активлашиб боради ва ҳосил бўладиган плазмин тромб фибринини гидролизлайди:



Урокиназадан ташқари, плазминоген калликреин таъсирида активланиши мумкин, калликреин ҳам тромбда бўлади.

Плазмин томирлар зарарланмасдан туриб, айланиб юрган қонда ҳам активланиши мумкин. Қон ўзанининг дам бир жойи, дам бошқа жойида қандай бўлмасин бирор даражада қон ивиш ҳодисаси бўлиб туради деб ўйлашга асослар бор, лекин плазмин таъсири туфайли тромблар ўсиб, катта бўлиб кетмайди. Айланиб турган қонда плазмин антиплазмин деган оқсилли ингибитор таъсирида тез инактив ҳолга келади, ҳолбуки тромб ичида у ингибитор таъсиридан сақланиб туради.

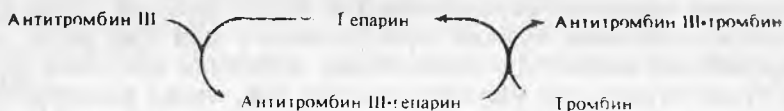
Урокиназа тромбофлебитлар, ўпка томирлари тромбоэмболиялари, миокард инфарктида, катта-катта хирургик операцияларда тромбларни эритиб юбориш ёки уларнинг пайдо бўлишига йўл қўймаслик учун яхши наф берадиган воситадир. Лекин урокиназа олинадиган бирдан бир манба — бу одам сийдигидир, шу сабабдан урокиназа кам расм бўлган. Худди шу мақсадда баъзи турдаги стрептококклардан ажратиб олинадиган протеолитик фермент — *стрептокиназа* қўлланилади, бу фермент ҳам плазминогенни активлаштиради. Лекин у одам учун ёт оқсилдир, антителолар ҳосил бўлишига ва аллергик реакциялар бошланишига сабаб бўлади.

ҚОН ИВИШИГА ҚАРШИЛИҚ ҚИЛАДИГАН СИСТЕМА

Қоннинг ивиш системаси ривожланиб борар экан, эволюция давомида бир-бирига қарама-қарши иккита масала: томирлар шикастланганида қоннинг оқиб чиқиб кетишига йўл қўймаслик, ва шу билан бирга шикастланмаган томирларда қонни суюқ ҳолда сақлаб қолиш масаласи ҳал бўлиб борган. Иккинчи масала қоннинг ивишига қаршилиқ қиладиган система иштироки билан ҳал қилинади, бу система протеолитик ферментларни ингибициялаб қўядиган бир тўп плазма оқсилларидан иборат.

Плазма оқсили III антитромбин, VIIa омилини ҳисобга олмаганда, қон ивишида иштирок этадиган ҳамма протеиназаларни ингибициялаб қўяди. Бу оқсил фосфолипидлар билан ҳосил бўлган комплекслар таркибидаги омилларга таъсир ўтказмай, балки плазмада эриган ҳолда бўлганларигагина таъсир кўрсатади, ҳолос. Демак, у тромб ҳосил бўлишини идора этиш учун керак бўлмасдан, балки тромб ҳосил бўлаётган жойдан қон оқимига тушадиган ферментларни бартараф этиш учун керак бўлади, шу билан бирга у қоннинг ивиши қон ўзинининг шикастланмаган қисмларига тарқалиб боришига йўл қўймайди.

Гепарин III антитромбиннинг ингибициялайдиган таъсирини кучайтиради: гепарин бирикиши ингибиторнинг тромбин ва бошқа омилларга яқинлигини кучайтирадиган конформацион ўзгаришларни бошлаб беради. Лекин бу комплекс тромбин билан бирикканидан кейин гепарин ажралиб чиқади ва III антитромбиннинг бошқа молекулаларига бирикиши мумкин. Шундай қилиб, гепариннинг ҳар бир молекуласи III антитромбиннинг кўп миқдор молекулаларини активлаштириши мумкин; шу жиҳатдан олганда гепарин таъсири катализаторлар таъсирига ўхшаб кетади:



Гепаринни тромботик ҳолатларга даво қилишда антикоагулянт тариқасида қўлланилади.

Қондаги III антитромбин концентрацияси нормадагига қараганда икки барабар кам бўладиган ирсий нуқсон маълум; ана шундай нуқсони бор одамларда тромбозлар бўлиб туради.

III антитромбин афтидан, қон ивишига қаршилик кўрсатадиган системанинг асосий таркибий қисмидир. Бироқ, қон плазмасида бошқа оқсиллар — протеиназалар ингибиторлари ҳам бўлади, булар ҳам қоннинг томирлар ичида ивиб қолиш эҳтимолини камайтира олади. Шулардан бирини — α_2 -макроглобулинни кўрсатиб ўтамиз. У молекуляр массаси 720 000 га борадиган йирик оқсил бўлиб, тўртта ўхшаш суббирликлардан тузилган. Бу оқсил кўпгина протеиназаларни, ҳаттоки, қон ивишида иштирок этадиганларидан бошқаларини ҳам ингибициялайди.

α_2 -Макроглобулин таъсирининг механизми диққатга сазовордир. Унинг таркибида кўпгина протеиназалар учун субстрат бўлиб хизмат қиладиган пептид занжири қисмлари бор; протеиназалар мана шу «тузоқ хўраги»га келиб бирикиб, ундаги баъзи пептид боғларини гидролизлайди, натижада α_2 -макроглобулиннинг конформацияси ўзгаради ва у худди қопқонга ўхшаб ферментни ушлаб олади. Бунинг учун ингибитор ўлчамлари катта бўлиши керак. Бунда фермент зарарланмайди: у ингибитор билан комплекс бўлган ҳолда паст молекулали пептидларни гидролизлай оладию, ле-

кин йирик молекулалар учун ферментнинг актив маркази етмай қолади. α_2 -Макроглобулин билан фермент комплекси қондан тез чиқиб кетади: унинг қондаги ярим умри тахминан 10 минут.

Қонни ивитадиган омиллар активланган ҳолда қонга кўплаб тушиб турадиган бўлса, қоннинг ивишига қаршилик кўрсатадиган система қуввати етмай қолиши мумкин, тромбозлар пайдо бўлиш хавфи туғилади. Жумладан, баданнинг кўп жойлари шикастланганида ва катта хирургик операциялар вақтида ана шундай вазият юзага келади.

XXI боб

МУСКУЛЛАР

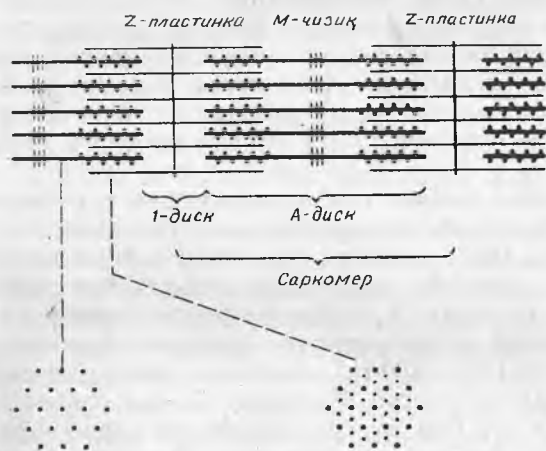
Мускуллар бутун одам танаси массасининг ярмига яқинини ташкил этади. Мускулларнинг функцияси таранг тортиш ва қисқариб, калта тортишдан иборат, шунинг натижасида организмнинг ҳаракатланиши ва механик кучга қаршилик кўрсатиши (статик нагрузкалар) таъминланади. Одам организмда мускулларнинг учта асосий тури тафовут қилинади: одамнинг ўзининг ихтиёри билан қисқарадиган кўндаланг-тарғил скелет мускуллари; ихтиёрдан ташқари қисқараверадиган кўндаланг-тарғил юрак мускули; яна ихтиёрдан ташқари қисқарадиган силлиқ мускуллар. Мускуллар қисқариши АТФ энергияси ҳисобига юзага чиқади ва бунга нерв импульси сабаб бўлади.

Мускул айрим толалардан ташкил топган, мускулнинг шу толалари мускул ҳужайраларидан иборатдир. Мускул ҳужайрасининг йўғонлиги 10—100 мкм га тенг, узунлиги эса мускул узунлигига барабар бўлиши мумкин; одамдаги тикувчилар мускули ҳужайраларининг узунлиги 12 см га етади. Ҳужайра плазматик мембрана (сарколемма) билан ўралган; цитоплазмасида сарколеммасига тақалиб турадиган кўпдан-кўп (100—200 га) ядролари, митохондриялари ва одатда ҳужайраларга мансуб бўладиган бошқа органеллалар бор. Эмбриогенезда ҳар бир мускул ҳужайраси кўпдан-кўп ўтмишдош ҳужайраларнинг бир-бирига қўшилиши йўли билан ҳосил бўлади. Мускул ҳужайрасида алоҳида тахлитда тузилган оқсил дасталари — *миофибриллалар* бор, булар ҳужайра бўйлаб жойлашган. Миофибриллалар ўз навбатида икки хил — йўғон ва ингичка оқсил ипларидан (филаментлардан) тузилган. Йўғон ипларнинг асосий оқсили миозин бўлса, ингичка ипларнинг асосий оқсили актиндир. Миозин ва актин иплари барча қисқарувчи системаларнинг асосий таркибий қисмидир.

Мускулларнинг кўндаланг ва бўйлама кесмаларини электрон микроскопда ўрганиш миофибриллаларда актин ва миозин иплари қатъий тартиб билан жойлашганини кўрсатиб берди (159-расм). Миофибрилланинг функционал бирлиги *саркомер* — миофибрилланинг иккита Z-пластинкалари орасидаги қисмидир (узунлиги 2,5 мкм келади). Саркомер ўрта қисми билан M-плас-



а



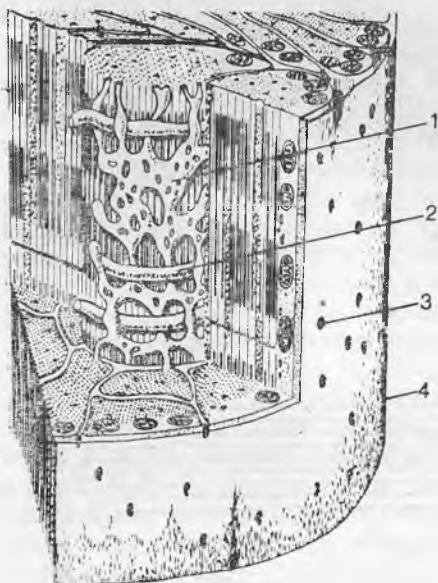
б

159-расм. Мускул толасининг тузилиши:

а — электрон микроскопда олинган фотосурати; б — саркомер тузилишининг схемаси /юқорида-узунасига, пастда кўндалангига олинган кесмалар/.

тинкага бириккан миозин иплари дастасини (М-чизиқ) ва Z-пластинкаларга бириккан актин иплари дасталарини ўз ичига олади. Саркомерларнинг бир неча юзтаси миофибриллани ҳосил қилади.

Миофибриллада йўғон ипли қисмларнинг ингичка ипли қисмлар билан навбатлашиб бориши (А-дисклар ва I-дисклар) мускулларни кўндалангига чизилган шаклда қилиб кўрсатади (мускулларнинг кўндаланг-тарғиллиги). Қисқариб турган мускулнинг электрон микроскопда олинган фоторасмида I-дисклар деярли йўқолиб кетиши, йўғон ипларнинг учлари Z-пластинкаларга, ингичка ипларнинг учи эса М-чизиққа яқинлашиб келиши кўриниб туради. Бу—қисқариш ингичка ва йўғон ипларнинг бир-



160-расм. Мушкул толасининг кўндаланг найчалари ва саркоплазматик ретикулуми:

1 — миофибриллани ўраб турадиган саркоплазматик ретикулум; 2 — Т-найчалар; 3 — Т-найча оғзи; 4 — сарколемма.

бирининг қаршисига қараб сирғалиши йўли билан юзага чиқади демакдир. Қисқарганида саркомерлар 25—50 фоизга калталашади.

Миофибриллаларни ўзига жо қилган саркоплазмани булар орасидан эндоплазматик (саркоплазматик) ретикулумнинг цистерналари ва найчалари тўри, шунингдек кўндаланг найчалар системаси тешиб ўтади, кўндаланг найчалар системаси саркоплазматик ретикулумга зич тақалиб турадию, лекин улар билан туташмайди (160-расм).

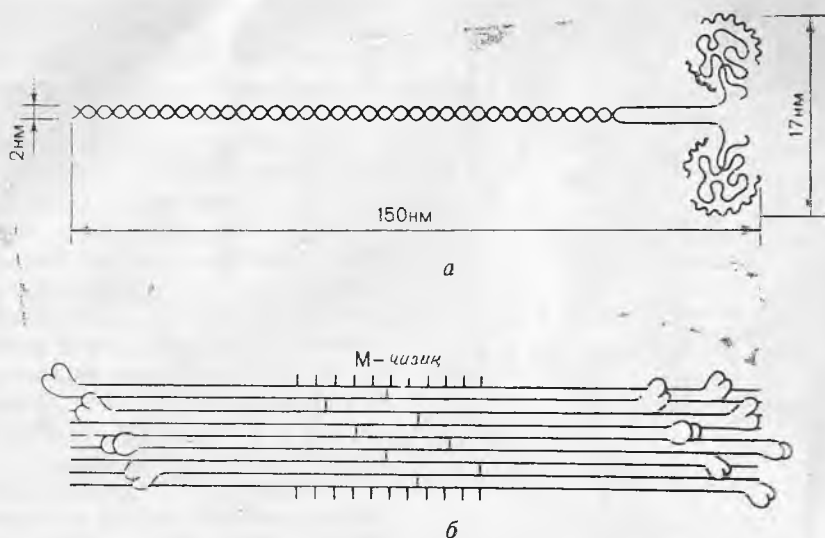
Биохимиклар қачонлардан бери жавобини излаб келишадиган масалалар қуйидагилардан иборат: мушкул қисқаришининг молекуляр механизми қанақа; АТФ энергияси қай тариқа механик энергияга айланади; нерв толаси мембранасининг электр потенциалли, яъни нерв импульси қай

тариқа мушкулнинг қисқариш жараёнини бошлаб беради.

Мушкуллар биохимиясини ўрганиш мушкулларни зарарлайдиган касалликлар (мушкул дистрофиялари, гиподинамиядаги ўзгаришлар) нинг молекуляр механизмларини тушуниб олиш учун, шунингдек спортчилар ҳамда касб-кори яхши жисмоний тайёргарликни талаб қиладиган кишилар (масалан, космонавтлар) ни машқ қилдириб бориш методларни танлаб олиш учун муҳимдир.

МИОЗИН ИПЛАРНИНГ ТУЗИЛИШИ

Миозин иплари миозин оқсилдан ташкил топган; бу оқсилнинг тузилиши 161-расмда кўрсатилган. Миозин скелет мушкулларидаги барча оқсилларнинг деярли ярмини ташкил этади. Миозин молекуласида бир-бирига ўхшаш иккита оғир полипептид занжири билан (ҳар қайсисининг молекуляр массаси 200 000) тўртта энгил полипептид занжири бўлади (буларнинг молекуляр массаси 20 000 атрофида). Ҳар бир оғир занжири С-учки томонидан бўйининг кўи қисмида α -спирал конформациясига эга бўлиб, иккала спиралли бир-бирига ўралиб туради; молекуланинг шу қисми таёқча шаклида бўлади. Ҳар бир занжирнинг қарама-қарши томондаги учлари (N-учлари) глобуляр шаклга эга бўлиб, молекуланинг «бошчаси-



161-расм. Саркомердаги миозин (а) ва миозин ипи (б) нинг тузилиши.

ни» ҳосил қилади. Бошчаларининг ҳар бирига иккитадан энгил занжирлар ковалентмас тарзда бириккан бўлади.

Миозин АТФ гидролизини катализлайди; буни Энгельгардт ва Любимовалар 1939 йилда аниқлашган. Гидролиз энергияси мускулнинг қисқариши учун сарфланади. Бир мунча кейинроқ, каталитик актив марказнинг миозин молекуласи бошчаларида жойлашган бўлиши аниқланди. Миозиннинг АТФаза активлигига эга эканлигининг кашф этилиши мускул қисқаришини текшириш ишларини жуда ҳам жонлантириб юборди, чунки қисқариш энергияси манбаини ҳамда шу энергиядан фойдаланишда миозиннинг ролини кўрсатиб берган дастлабки далил бўлди.

Миозин молекулаларининг таёқчасимон думлари узунасига бир-бири билан бирикиб дасталар ҳосил қилиши мумкин; бошчалари даста юзига дўмбайиб чиқиб, унинг атрофида спирал бўйлаб саф тортиб туради. М-чизик соҳасида дасталар «думи думига тақалиб» бир-бири билан туташиб кетади (161-расм). Шу тариқа саркомер миозин иплари юзага келади, буларнинг ҳар бирида 400 та атрофида миозин молекулалари бўлади.

АКТИН ИПЛАРИНИНГ ТУЗИЛИШИ

Актин иплари таркибига актин, *тропомиозин* ва *тропоин* оқсиллари киради. Иплар асосини актин молекулалари ташкил этади. Актин молекуляр массаси 43 000 бўлиб, диаметри 5 нм атрофида келадиган шарсимон молекулалардан иборат глобуляр оқсилдир; шу шаклдаги актин G-актин (глобуляр актин) деб аталади. G-актин мускулдан ташқаридаги кўпгина ҳужайраларда ҳам бўлади.

G-актин молекулалари ковалентмас тарзда бирикиб, фибрилляр актин ҳосил қила олади, — F-актин деб шуни айтилади. F-актин молекулаларининг шакли бир-бирига ўралиб кетган икки шода мунчоққа ўхшайди (162-расм). Мускул ҳужайраларида актиннинг ҳаммаси F-актин шаклида бўлади.

F-актинга миозин бошчалари келиб бирикиши мумкин, шу билан бирга F-актиндаги ҳар бир G-актин молекуласида миозинни бириктириб олиш маркази бор. Ана шундай ўзаро таъсир натижасида миозиннинг АТФаза активлиги неча юз барабар ортади. F-актиннинг миозин билан ҳосил қилган бирикмаси актомиозин деб аталади. Саркомердаги миозин билан актин иплари ўртасида боғланишлар ҳосил бўлиши мускулнинг қисқариш жараёнида муҳим аҳамиятга эга.

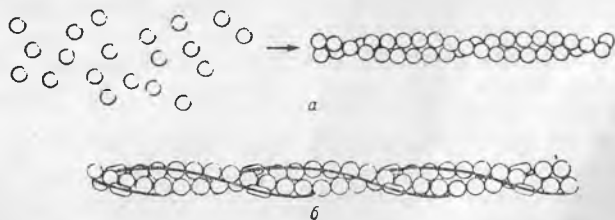
Актин ипларидаги бошқа оқсил — тропомиозин — молекулалари узунлиги 40 нм га борадиган таёқчалар шаклида бўлади. Улар F-актин спирал тасмасининг новлари яқинидан, унинг узунаси бўйлаб жой олади, шу билан бирга ҳар бир тропомиозин молекуласи еттита G-актин молекуласи билан бирикади, учлари эса қўшни тропомиозин молекулаларига тақалиб туради (162-расмга қаралсин).

Актин ипларидаги учинчи оқсил — тропонин — глобуляр шаклга эга; у учта ҳар хил суббирликлардан тузилган. Тропонин тропомиозин ва актин билан ковалентмас тарзда бириккан; ҳар бир тропомиозин молекуласига битта тропонин молекуласи тўғри келади. Тропонин суббирликларидан бирида Са-бириктирувчи марказлар бор: бу суббирлиги тузилиши жиҳатидан кальмодулинга ўхшаб кетади.

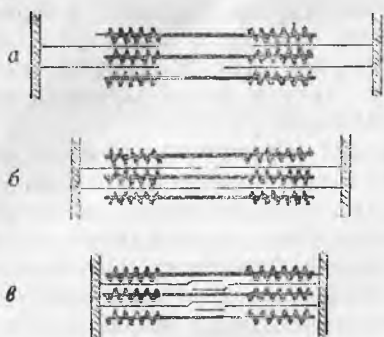
Ингичка иплар пластинкаларга бириккандир, бу пластинкалар ҳам оқсилли структуралардир.

Миофибриллалардаги миозин, актин, тропомиозин ва тропонин миқдори тегишлича тахминан 55, 25, 15 ва 5 фоизга тенг.

Миофибриллалар оқсилларини мускулдан ажратиб олиш ва соф ҳолда ўрганиш мумкин. Улардан *in vitro* миозин ва актин ипларини ажратиб олса бўлади. Миозин ва актин ипларини ҳужайра мембраналари ва миофибриллаларни оҳиста емиргандан кейин мускул тўқимасидан ажратиб олиш ҳам мумкин. Юқорида айтиб ўтганимиздек, миозин бошчаларининг актин ипларидаги G-актин



162-расм. Саркомер G-актини билан F-актини (а) ва актин ипи (б) нинг тузилиши.



163-расм. Саркомернинг қисқариши:
 а — тинчлик ҳолати; б — ўртача қисқариш;
 в — охиригача қисқариш.

молекулаларига бирикиши натижасида ҳосил бўладиган актиномиозин комплекслариши ҳам олиш мумкин (кўндаланг кўприкчаларни). Актиномиозин толалари муайян шароитларда *in vitro* қисқара олади. Мускул қисқариши механизми ўрганиш учун ана шундай модел системалардан фойдаланиш ниҳоят даражада самарали бўлиб чиқди.

МУСКУЛ ҚИСҚАРИШИ МЕХАНИЗМИ

Мускулларнинг қисқариши ҳар бир саркомерининг калта тортиши натижасидир. Саркомер миозин иплари орасидан актин ипларининг М-чизиқ томонга қараб сурилиб кириб бориши йўли билан калта тортади; актин иплар бириккан Z-пластинкалар миозин ипларининг учларига жуда зич тақалиб келганида калта тортиш энг кўп даражага етади (163-расм). Актин ипларининг ҳаракатланиши, ўз навбатида, миофибриллалар тўртта асосий оқсиллари — миозин, актин, тропомиозин ва тропониннинг ўзаро таъсир қилиши натижасидир. Саркомернинг қисқариши АТФ гидролизи билан давом этади ва кальций ионлари томонидан идора этиб борилади.

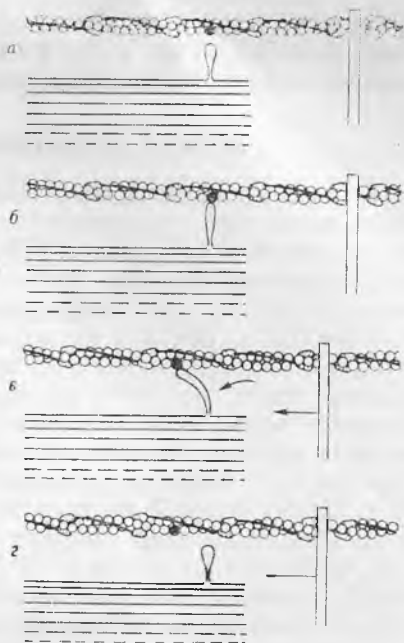
Қисқариш вақтида миозин ва актин иплари ўртасида функцияларнинг тақсимланишини қуйидагича тасаввур этиш мумкин. Миозин ипларида АТФ гидролизи учун актив марказ, АТФ энергиясини механик тортиш кучига айлантириш учун мослама, актин иплари билан туташуш учун мослама ва актин иплари томонидан келадиган идора этувчи сигналларни қабул қилиш учун мослама бор. Актин иплари миозин иплари билан туташуш механизмига ва қисқариш ҳамда бўшашишни идора этувчи механизмларга эгадир.

Саркомер қисқаришининг тажриба натижаларига ҳаммадан кўра кўпроқ мос келадиган модели 164-расмда кўрсатилган. Миозин бошчаларининг АТФга марказлари АТФга юқори даражада яқин бўлиши билан ажралиб туради, шунга кўра мускулда бошчаларнинг кўпчилигида бириккан АТФ бўлади. Актин ипи мономерларида Ca^{2+} ионлари иштирокида миозин бошчаларини бириктириб олиш марказлари очилади. Бу нарса тропониннинг Са-бириктирувчи суббирлигига Ca^{2+} келиб бирикиши натижасида рўй беради (164-расм, а).

Ca^{2+} ионлари бутун тропонин — тропомиозин — актин система-сида биттадан тропонин ва тропомиозин молекуласини ва еттита G-актин молекуласини ўз ичига оладиган конформацион ўзгаришларни келтириб чиқаради: еттита актин мономерининг ҳаммасида миозин бошчалари билан бирикиш марказлари очилади. Миозин бошчаси актин мономерларидан бирига (энг яқиндагисига) келиб

бирикади ва шу йўл билан актин ва миозин иплари туташиб қолади (164-расмдаги б ҳолат).

Бошчанинг актинга келиб бирикши АТФаза марказини активлаштиради, АТФ гидролизланаиб, АДФ билан фосфат актив марказни ташлаб чиқади, бу — миозин конформациясининг ўзгариб қолишига олиб келади: бошча билан миозин молекуласининг думи ўртасидаги α бурчакни кичрайтиришга интиладиган, яъни бошчани М-чизиқ томонига букишга интиладиган кучланиш юзага келади. Бошча актин ипига бирикиб турганлиги учун, у М-чизиқ томонга эгилар экан, актин ипини ҳам худди шу томонга суради (164-расмдаги в ҳолат). Энди АТФаза маркази янги АТФ молекуласини бириктириб олиши мумкин бўлади; унинг бирикши миозин бошчасининг актинга яқинлигини камайтиради, миозин дастлабки ҳолатга қайтади ва



164-расм. Саркомернинг калта тортиш механизми.

актин билан ўзаро таъсирнинг янги цикли бошланади. Янги циклда ўша бошчанинг ўзи энди актиннинг Z-пластинкага яқинроқ турган бошқа мономериға келиб бирикади, чунки актин ипи бошдан охиригача сурилиб қолган бўлади (164-расмдаги г ҳолат).

Ҳар бир миозин ипидаги неча юзлаб миозин бошчалари бир вақтда (лекин барабар эмас) ишга тушиб, актин ипини ичга тортади. Мускул қисқариши секунднинг юздан бир улушлари (0,02 секунд атрофида) зўрайиб бориб, энг охири даражасига етади. Қисқариш кучи ишга тушган миозин бошчаларининг сонига боғлиқ бўлади.

Тинч турган мускул эластик бўлади, осон чўзилади. Қисқарган мускул, аксинча, эластикмас, таранг тортиб турадиган бўлади; актин ва миозин иплари орасидаги боғланишлар чўзилишга тўсқинлик қилиб туради.

Мускулларда АТФ концентрацияси ниҳоятда камайиб кетганда ҳам мускул таранг тортиб, қаттиқ бўлиб қолади, яъни ригидлик юзага келади; мана шундай шароитларда тобора кўпроқ сондаги миозин бошчалари в ҳолатда актин билан боғланган бўлиб қолади (164-расм), чунки бундай ҳолатдан чиқиш учун АТФ керак бўлади.

Ана шундай ригидлик, масалан, кучли гипоксия маҳалида пайдо

бўлиши мумкин. Мурданинг қотиб қолиши ҳам АТФ йўқолиб кетиши туфайли актин иплари билан миозин иплари ўртасида боғлар юзага келишига алоқадордир.

МУСКУЛ ҚИСҚАРИШИНИНГ БОШЛАНИШИ

Мускул қисқариши нерв толасининг ҳаракат потенциали билан бошланади, нерв толасининг ҳаракат потенциали медиатор ёрдамида нерв-мускул синапси орқали Т-система сарколеммалари ва найчаларининг ҳаракат потенциалига айланади. Найчаларнинг тармоқлари ҳар бир миофибриллани ўраб олади, шунингдек саркоплазматик ретикулум цистерналарига тақалиб туради (160-расмга қаралсин). Цистерналарда анча катта концентрацияда кальций бўлади, унинг бир қисми секвестрин деган махсус Са-бириктирувчи махсус оқсил билан бириккан ҳолда сақланади. Найчалардан келадиган ҳаракат потенциали саркоплазматик ретикулум цистерналаридан Ca^{2+} ажралиб чиқишига сабаб бўлади (бунинг механизми ўрганилган эмас). Тинч ҳолатда турган мускулларда ҳужайралар цитозолидаги кальций концентрацияси 10^{-7} моль/л дан бир мунча кам; қўзғалиш маҳалида у 10^{-5} моль/л гача ортади. Ана шундай концентрацияда тропонин молекулалари Ca^{2+} ионлари билан тўйинади ва қисқариш бошланади.

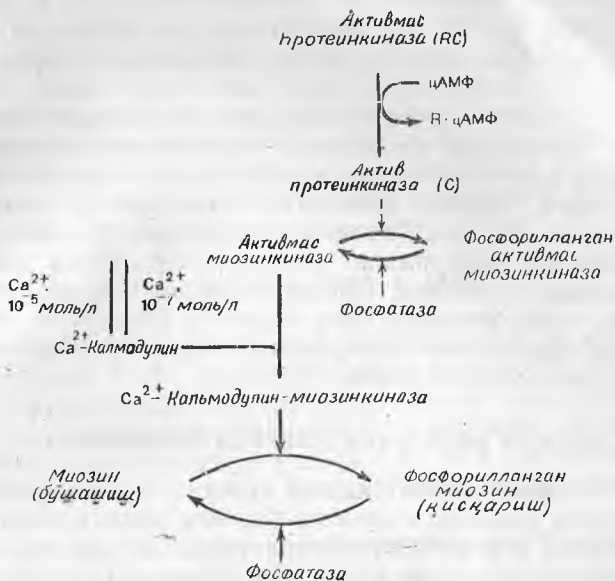
Саркоплазматик ретикулум мембранасида Са-АТФаза бўлади, у шу мембраналарнинг кўпчилик интеграл оқсиллини (барча оқсилларнинг 90 фоизга яқинини) ташкил этади. Цитозолда Ca^{2+} концентрацияси кўтарилганида Са-АТФаза уни ретикулум бўшлиғига қайта ҳайдай бошлайди. Нервдан Ca^{2+} нинг цистерналардан чиқишига сабаб бўладиган янги импульс келмаса, у ҳолда Ca^{2+} концентрацияси цитозолда 10^{-7} моль/л гача камаяди ва мускул бўшашади.

СИЛЛИҚ МУСКУЛЛАРНИНГ ҚИСҚАРИШИ

Силлиқ мускуллар кўндаланг-тарғил мускулларга қараганда бошқача тузилган; улар камроқ ўрганилган, улар ҳам актин ва миозин толаларининг АТФ иштирокида ўзаро таъсир қилиб, бири-бирига нисбатан сурилиб бориши йўли билан қисқариши маълум.

Силлиқ мускулларнинг қисқариши учун ҳам миофибриллалар соҳасидаги Ca^{2+} концентрациясининг ортиши сигнал бўлиб хизмат қилади, лекин бунинг механизми кўндаланг-тарғил мускуллардаги билан бир хил эмас.

Силлиқ мускул ҳужайраларида Ca^{2+} ионлари концентрацияси 10^{-5} атрофида бўлганида Са-бириктирувчи оқсил кальмодулин билан бирикади (165-расм). Са-кальмодулин комплекси миозин киназасига бирикиб, уни активлаштиради. Активлашган киназа миофибриллалар таркибидаги енгил миозин занжирларини фосфориллайди ва бу реакция қисқаришга сабаб бўлади. Мускул Ca^{2+} концентрацияси 10^{-7} моль/л гача камайганидан кейин қис-



165-расм. Силлиқ мускуллар қисқаришининг идора этилиши.

қаради; бунда Са-кальмодулин-киназа комплекси диссоциланиб, фосфатаза таъсирида миозиндан фосфат кислота ажралиб чиқади. Мускул қисқаришини бошлайдиган ва тўхтатадиган мана шу механизм кўндаланг-тарғил мускуллардаги механизмдек унчалик тез ишга тушавермайди.

Силлиқ мускуллар қисқаришини идора этувчи система аденилатциклаза системасига ҳам боғлиқдир. Миозинни фосфорилловчи киназанинг ўзи ҳам цАМФ га боғлиқ бўлган бошқа протеинкиназа таъсирида фосфорилланиши мумкин (165-расм). Фосфорилланган киназа Ca^{2+} -кальмодулинга камроқ яқин бўлади ва кўпгина қисми активлашмаган ҳолда қолаверади. Қондаги адреналин концентрацияси ошиб кетганида қон томирлар ва ички органлар силлиқ мускулларининг қисқариши шунга боғлиқ, чунки адреналин силлиқ мускуллар ҳужайраларидаги аденилатциклазани активлаштиради ва цАМФ концентрацияси ортади.

МУСКУЛМАС ҚИСҚАРУВЧИ ОҚСИЛЛАР

Актин билан миозин ҳамма ҳужайраларда бўлади ва уларнинг ҳаракатланишини — лейкоцитлар, тромбоцитлар, фибробластлар ва бошқа ҳужайраларнинг амёбасимон ҳаракатларини, ҳужайралар ичида юзага чиқадиған ҳаракатларни (масалан, хромосомаларнинг бир-бирдан узоқлашиб, тарқалишини), эндоцитоз билан экзоцитозни, эпителиал ҳужайралар киприкчалари ҳамда микроворсинкаларининг ҳаракатларини таъминлаб беради. Мускул ҳу-

жайраларидагига қарши ўлароқ, бошқа ҳужайраларда миозиннинг нисбий миқдори актин миқдорига қараганда камроқ бўлади; баъзи турдаги ҳужайраларда фақат актин бор, холос. Актив ҳаракат қилиб турадиган ҳужайраларда актин (макрофаглар, тромбоцитларда) цитоплазма оқсилнинг кўпчилигини ташкил этади: унинг миқдори ҳамма оқсилларга нисбатан олганда 20—30 фоизга етади; камроқ ҳаракат қиладиган ҳужайраларда актин 1—2 фоиз миқдорига бўлади. Ҳамма ҳолларда ҳам бу оқсиллар қисқаришга лаёқатли фибрилляр структуралар ҳосил қилади. Бу структураларнинг тузилиши, ҳаракатни юзага чиқариш ва қисқаришни идора этиш механизмлари етарлича ўрганилган эмас. Ҳужайраларнинг ҳаракатида тубулин оқсилларидан тузилган микронайчалар ҳам иштирок этади.

МУСКУЛ ИШИ УЧУН ЭНЕРГИЯ МАНБАЛАРИ

Энг зўр активлик билан ишлаб турган скелет мускули тинч турган мускулга қараганда неча юз баравар кўпроқ энергия сарфлайди, шу билан бирга тинчлик ҳолатидан энг зўр иш ҳолатига ўтиш секунднинг улушлари ичида рўй беради. Шу муносабат билан бошқа органлардан фарқ қилиб, мускуллар учун АТФ синтези тезлигини жуда кенг доираларда ўзгартирадиган, шунингдек бир иш режимидан бошқа иш режимига тез кўчирадиган механизмлар зарур бўлиб қолди.

АТФ ҳосил бўлишини кучайтирадиган механизмлар. Мускуллар ишини энергия билан таъминлаб берадиган кўпгина жараёнлар олдинги бўлимларда кўздан кечириб чиқилган. Булар қаторига мускулларни оксидланувчи субстратлар билан таъминлашни кўпайтириш: жигар ва мускуллар гликогенини сафарбар этиш, сут кислотадан глюкоза ҳосил қилиш (глюконеогенез, Кори цикли ва глюкозоаланин цикли), тўпланиб турган ёғларни сафарбар этиш ва ёғ кислоталари билан кетон таналарининг мускулларга ўтиб туриши киради. Ўпка вентиляцияси ва қон оқимининг тезлиги ҳам ортади, демак, мускулларнинг кислород билан таъминланиши ҳам кучаяди. Мана шу жараёнлар аллостерик идора этишнинг асосий катаболизм ферментлари активлигини кучайтирадиган механизмлари билан биргаликда АТФ синтезини неча-неча баравар кучайтиради.

Ишлаб турган мускулда АТФ — АДФ циклининг давра бўйлаб айланиш тезлиги ортади. Лекин АТФ концентрацияси арзимас даражада ўзгаради: тинч турган мускулдагига қараганда атиги 10—20 фоиз кам бўлади, холос.

Мускулда умумий АТФ миқдори мускул массасининг 1 г га тахминан 5 мкмоль ни ташкил этади. АТФ синтези тўхтаганида бу миқдор тахминан 1 секундли ишга етади. Бундан 1 г мускулга ҳар секундда 5 мкмоль атрофида АТФ синтезланиб туриши керак деган хулоса келиб чиқади. Мана шунга асосланиб туриб, танадаги мускулларнинг 1/3 қисми (тахминан 10 кг мускул) ишга туша-

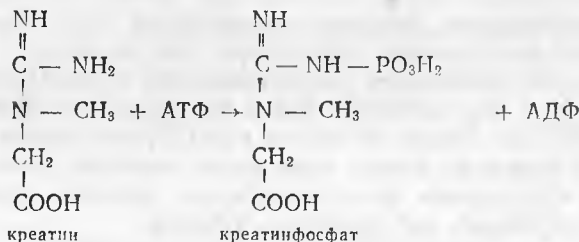
диган ва иш 10 минут давом этадиган бўлса, шу вақт ичида 1,5 кг атрофида АТФ синтезланишини (ва худди шунчаси АДФ га айланишини) ҳисоблаб чиқиш мумкин. Бу рақам тахминий бир катталик бўлиб, кўп даражада ишнинг жадаллигига боғлиқ бўлади, албатта.

Ишлаб турган мускулда митохондрияларнинг кислород билан таъминланиши чекловчи ҳалқа бўлганлигидан, глюкозанинг анаэроб йўл билан парчаланишининг активланиши муҳим аҳамиятга эга бўлади. Гликолиз аденилаткиназа таъсирига боғлиқ, бу фермент қуйидаги реакцияни катализлайди:



Ишлаб турган мускулда АДФ концентрацияси бир мунча ортаган (шунга яраша АТФ концентрацияси камайган) бўлади; шунинг учун аденилаткиназа таъсири натижасида гликолизнинг асосий ферменти — фосфофруктокиназанинг аллостерик активатори бўлмиш АМФ концентрацияси ҳам ортади. Ана шу механизм мускуллар ишлаб турган маҳалда гликолизнинг тезлашувида, афтидан, асосий ролни ўйнайди.

Мускуллардаги энергия алмашинуви тез ўзгартирадиган механизмлар. Мускулларда креатинфосфат деган юксак энергияли модда бор, у креатинкиназа таъсирида креатин билан АТФ дан ҳосил бўлади:



Бу реакция осон қайтадиган бўлади. Тинч турган мускулда креатинфосфат миқдори АТФ миқдоридан кўра 3—8 баравар ортқ келади; бу миқдор мускулларнинг 2—5 секунд мобайнида зўр бериб ишлаб боришини таъминлаб беради. Шу вақт ичида одам 15—50 м масофани югуриб босиб ўтиши мумкин. Тинчлик ҳолатидан ишга ўтишда мускуллар олдинига креатинфосфатдан ҳосил бўладиган АТФ дан фойдаланади — бу АТФ ҳосил бўлишининг тезкор йўли. Шу орада бошқа механизмлар: мускул ҳужайраларидаги гликогенни сафарбар этиш учун кетма-кет бошланиб кетадиган реакциялар механизми (шалола механизми), шунингдек жигар билан ёғ тўқимасидан оксидланиш субстратларини мускулларга зўр бериб отказиб берувчи механизмлар ишга тушади. Мускул ишлаб турган вақтда биринчи навбатда запас углеводлар сарфланишининг узок иш вақтида эса ёғлардан фойдаланиш аста-секин кўпайиб боришини эслатиб ўтамиз. Анаэроб ва аэроб йўл-

лар билан АТФ ҳосил бўлишининг нисбий жадаллиги ҳам ўзгаради: қисқа муддатли зўр иш (масалан, 100 м масофага югуриш) бутунлай деярли гликолиз ҳисобига ўтиши мумкин. Иш давом этаверадиган бўлса, аэроб жараён улуши ортиб, анаэроб жараён улуши эса камайиб боради.

Қизил ва оқ мускуллар. Скелет мускуллари бир хилда бўлмайди, уларнинг бир неча тур-хиллари тафовут қилинади, шуларнинг асосийлари қизил (сусткаш, аэроб) мускуллар билан оқ (тезкор, анаэроб) мускуллардир. Қизил мускулларда митохондриялар кўп, улар глюкоза, ёғ кислоталари, кетон таналарини юқори даражада аэроб йўл билан оксидлаш хусусиятига эга. Бу мускуллар қон билан яхши таъминланиб туради ва миоглобини кўп бўлади, шу миоглобин уларга қизил ранг бериб туради. Оқ мускулларда митохондриялар кам, лекин бунинг эвазига гликолитик ферментлар кўп бўлади, шунга кўра гликогеннинг анаэроб йўл билан парчаланиши бу мускулларда катта тезлик билан юзага чиқади. Бу мускулларнинг функционал имкониятлари ҳам шунга яраша ҳар хил бўлади. Қизил мускуллар узоқ ишга кўпроқ мослашгандир, ҳолбуки, оқ мускуллар тинчлик ҳолатидан максимал активлик ҳолатига тез ўтади, чаққон қисқаради, лекин уларда чарчаш тез бошланади: мускул ҳужайраларидаги гликоген запаслари тез тугаб қолади, қондан глюкоза ўтиши ва оқ мускул ҳужайраларида бундан фойдаланиш эса секинлик билан боради.

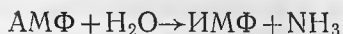
Одам танасида нуқул оқ ёки нуқул қизил мускуллар бўлмайди (кўпгина ҳайвонлар, масалан, паррандалар, қуёнлардан фарқ қилиб). Одам мускуллари ҳам қизил, ҳам оқ мускул толаларидан иборат бўлади; буларнинг нисбий миқдори турли мускулларда бир хил эмас. Ҳар бир одамнинг ўзига хос, яъни индивидуал тафовутлар ҳам бўлади. Мана шу нарса одамларнинг спорт имкониятларига баҳо беришга имкон туғдиради: масалан, мускулларида оқ толалари кўп одамни анча истиқболли спринтер (яқин масофага югуриш спортчиси) деб ҳисобласа бўлади.

ЮРАҚ МУСКУЛИДАГИ АЛМАШИНУВ ХУСУСИЯТЛАРИ

Юрак мускули бир кеча-кундузда 100 000 мартадан кўра кўпроқ қисқариб, 7200 л атрофида қонни ҳайдаб беради. Миокард тузилиши ва хоссалари жиҳатидан қизил скелет мускулларига ўхшашдир. Юрак мускулидаги энергия алмашинувининг хусусияти унинг табиатан бутунлай деярли аэроб бўлишидир. Бунда энергия етказиб берадиган асосий субстратлар ёғ кислоталари бўлиб хизмат қилади: юрак мускули томонидан истеъмол қилинадиган кислороднинг 70 фоизга яқини ёғ кислоталарини оксидлашга сарфланади. Бундан ташқари, глюкоза, сўт кислота билан пирозум кислотадан фойдаланилади. Овқат ейилганидан кейин глюкозадан фойдаланиш ортиб, ёғ кислоталаридан фойдаланиш камаяди; жисмоний иш вақтида юракни энергия билан таъминлаб туришда сўт кислота улуши ортиб боради.

МУСКУЛЛАРДА АММИАК ҲОСИЛ БУЛИШИ

Ишлаб турган мускулда талайгина миқдорда аммиак ҳосил бўлиб боради. АМФ нинг дезаминланиши бевосита аммиак манбаи бўлиб хизмат қилади:



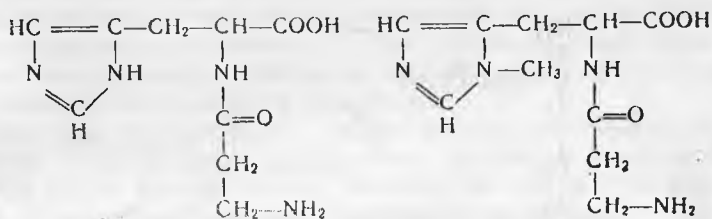
Лекин аспарагинат кислота аминогруппасидан фойдаланиб, АМФ яна қайтадан юзага келади:



Фумарат кейин оксалоацетатга ва сўнгра аспартатга айланади. Шундай қилиб, аммиакнинг бирламчи манбаи деб оксалоацетат билан трансаминланадиган аспарагинат кислота ва бошқа аминокислоталарни ҳисоблаш мумкин. Ана шу реакциялар системаси, афтидан, аминокислоталарнинг билвосита йўл билан дезаминланиши учун хизмат қилади, ҳосил бўладиган кетокислоталардан эса энергия манбалари ўрнида фойдаланилади. Бундан ташқари, аммиак гликолизда ҳосил бўладиган сут кислота туфайли муҳитнинг кислотали бўлиб қолишига йўл қўймаслиги мумкин.

КАРНОЗИН ВА АНЗЕРИН

Мускул тўқимасининг характерли таркибий қисмлари карнозин ва анзерин деган гистидинли дипептидлардир:



карнозин

анзерин

Бу моддалар мускуллар билан миядан бошқа тўқималарда деярли топилмайди; мускулларда уларнинг концентрацияси анчагина катта — 100 г хом тўқимага тахминан 100—200 мг дан тўғри келади. Карнозин билан анзериннинг функциялари маълум эмас.

МУСКУЛ ДИСТРОФИЯЛАРИ

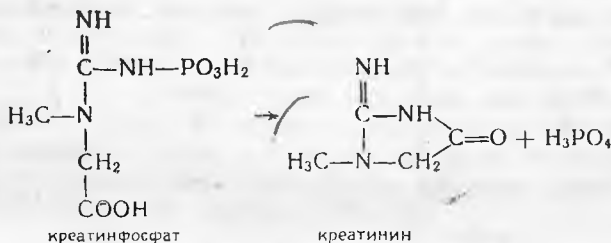
Зўрайиб борадиган бирламчи мускул дистрофиялари (миопатиялар) сезиларли даражада ирсий табиатга эга бўлган оғир касалликлардир. Дард одатда болалик ёки ўсмирлик чоғида бошланади. У мускул ҳужайраларининг аста-секин ҳалок бўлиб, бириктирувчи тўқима билан алмашилиб бориши билан намоен бўлади: мускуллар тобора заиф бўлиб бораверади ва пировард натижада бутунлай йўқолиб кетади. Беморлар одатда инфекция қўшилишидан ўлиб кетади. Мускуллар лизосомалардан ажралиб чиқадиган нордон гидролазалар, айниқса протеиназалар таъсири

натижасида йўқолиб боради. Цитозолда лизосома ферментлари пайдо бўлишига олиб келадиган дастлабки нуқсоннинг нимадан иборат эканлиги маълум эмас.

Е-авитаминоз маҳалида, мускуллар нервлардан маҳрум қилинган, қамирламайдиган қилиб қўйилган (гипслаб боғлаб қўйилган), пайлари кесилганида ҳам мускул толалари зўр бериб нарчаланиб боради (мускуллар атрофияси). Е-авитаминозда мускуллар атрофияси, афтидан, мускул лизосомалари мембраналарининг пероксид иштирокида липидларнинг оксидланиш маҳсулотлари билан зарарланишига боғлиқ, чунки антиоксидант (витамин Е) бўлмаганида бундай оксидланиш анча актив ҳолда боради.

КРЕАТИН ВА КРЕАТИНИН ЭКСКРЕЦИЯСИ

Мускуллар касалликларида, айниқса, уларнинг атрофияси билан бирга давом этиб борадиган дардларида қондаги креатин концентрацияси ортиб, у сийдик билан бирга чиқиб туради. Креатиннинг қондаги концентрацияси — синтези, сийдик билан бирга чиқиб туриши (нормада бир кеча-кундузда 0 мг дан 150 мг гача креатинин сийдик билан бирга чиқиб туради) ва креатининга айланиши тезликларининг балансига креатинин ҳам сийдик билан бирга чиқиб туради, унинг миқдори бир кеча-кундузда 1—2 г га боради. Креатинин креатинфосфатнинг ферментсиз дефосфорилланиши натижасида ҳосил бўлади:



Мускулларнинг касалликларида креатин чиқиши кўпайиб, креатинин чиқиши камаяди. Чамаси, бу — мускулларда креатин фосфорилланиши тезлигининг пасайишига боғлиқ.

Нормада сутка сари чиқиб турадиган креатинин миқдори ҳар бир одам учун ўзгармас, доимий катталиқ бўлиб, мускуллар массасига тўғри мутаносибдир. Қондаги креатинин концентрацияси нормада 1—2 мг/дл бўлади. Креатинин нефронларнинг каналчаларида бирламчи сийдикдан қайта сўрилмайди, шунинг учун чиқариб туриладиган креатинин копточсалардаги фильтрация катталигини акс эттиради: креатинин чиқарилишига қараб буйраклардаги фильтрация ҳажми билан қайта сўрилиш — реабсорбция ҳажмини ҳисоблаб чиқса бўлади. Буйраклар касалланиб, фильтрация издан чиққан маҳалларда креатинин чиқиши камайиб қолади, унинг қондаги концентрацияси эса ортади: қон билан сийдикдаги креатининни диагностика мақсадида аниқланади.

НЕРВ СИСТЕМАСИ

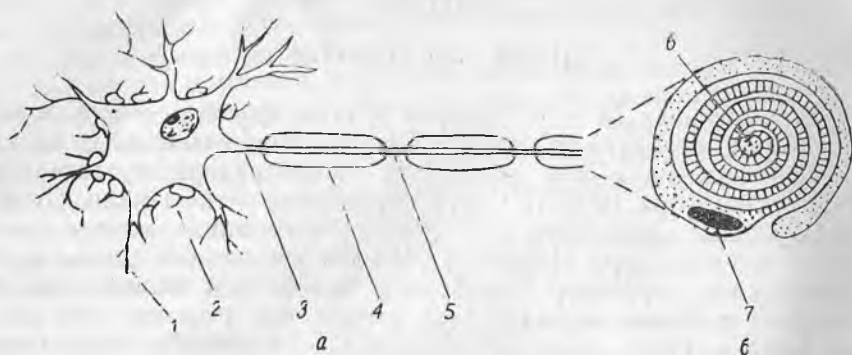
Одам миясида 10^{10} — 10^{11} нейрон бўлади. Ҳар бир нейрон дендритлари ва аксонлари ёрдамида талайгина бошқа нейронлар билан боғлангандир; одам бош миясидаги нейронларо туташмалар (синапслар) сони 10^{13} — 10^{14} тага боради деб белгиланади. Дендритлар билан аксонларни ҳам қўшиб ҳисоблаганда, нейрон юзасининг ярмидан кўра кўпроғини синапслар эгаллаган. Аксон нерв ҳужайрасини эффектор ҳужайралар билан ҳам боғлаб туради. Дендритлар билан аксонлар нерв импульсини ўтказиш учун хизмат қилади. Мияга сезги органларидан, шунингдек мускуллар, пайлар, юрак, қон томирлар, безлардан афферент импульслар оқим бўлиб келиб туради, буларда химиявий таркиб, механик босим, чўзилиш, температура ўзгаришларини идрок этадиган сезувчи нерв охирлари бўлади. Мияда органларнинг функциялари ва юриш-туришни идора этадиган афферент импульслар оқими шаклланади. Шундай қилиб, миянинг иши кўп даражада ахборот берувчи афферент импульсларни расшифровка қилиш, яъни маъносини чақиш ва бошқарувчи афферент импульслар яратишдан иборат бўлади. Бу жараёнлар ихтиёрий ҳаракатларни бошқаради (соматик ҳаракат системаси), ихтиёрдан ташқари ишлайдиган силлиқ мускуллар, юрак, безлар функцияларини идора этиб боради (автоном нерв системаси). Нерв системаси олий функциялари — онг ва тафаккур, шунингдек ҳис-туйғулар, инстинктлар, хотира асосида ҳам шуларнинг ўзи ётади.

Ҳозир нерв импульсининг юзага келиши ва уни ўтказишнинг молекуляр механизмлари, импульсининг синапсдан ўтиш механизмлари зўр бериб ўрганилмоқда. Миянинг интеграл функцияларига келганда, нейробиохимиявий тадқиқотларнинг ҳозирги аҳволини шу муаммога ёндошиш йўлларини топишдаги изланишлар деб таърифлаш мумкин, холос.

Кўпгина кузатувлар нерв системасининг бир қанча касалликлари молекуляр жараёнларнинг издан чиқиши натижасида бошланишини ёки шундай ўзгаришлар бу касалликларнинг патогенезида муҳим босқич бўлишини кўрсатиб турибди. Ана шундай касалликларни вақтида ва тўғри аниқлаб олиш ҳамда уларга даво қилиш учун нерв системаси биохимиясини ўрганиш зарур. Нейробиохимиявий тадқиқотларнинг кўпгина натижалари ҳозирнинг ўзидаёқ медицинада амалда татбиқ этиладиган бўлиб қолди.

НЕРВ ТОЛАСИНИНГ ТУЗИЛИШИ

Дендритлар ва аксонларнинг нерв толалари плазматик мембрананинг давоми бўлиб ҳисобланадиган найдан иборатдир. Нерв импульсини шакллантириб берадиган ва унинг тола бўйлаб ҳаракатланишини таъминлайдиган асосий молекуляр структуралар тола мембранасида жойлашган. Тола бўшлиғида цитоплазма (ак-



166-расм. Нерв ҳужайрасининг тузилиши:

а — нерв ҳужайраси: дендритлари /1/, бошқа нейронларнинг унга тақалиб турган охирилари /2/, миелин парда /4/ билан ўралган аксонни /3/; 5—Ранвье раҳмаси; б — миелин пардасининг кундаланг кесими; 6—аксонни; 7—Шванн ҳужайраси ядроси.

соплазма) бўлади; аксоплазманинг асосий органеллалари тубулин деган оқсилдан ҳосил бўлган микронайчалардир. Булар диаметри 25 нм атрофида бўлиб, толанинг бўйига даста ҳолида жойлашган. Бундан ташқари, аксоплазмада оқсилли бошқа фибрилляр структуралар ҳам бор: кам ўрганилган оқсилдан тузилган, диаметри 10 нм келадиган нейрофиламентлар ва актиндан тузилган, диаметри 5 нм келадиган микрофламентлар шулар жумласидандир. Аксоплазмадаги фибрилляр структуралар аксоплазманинг нейрон танасидан синапсларга томон тўхтовсиз ҳаракатини юзага чиқаришда (аксоплазматик оқимни) иштирок этади. Аксоплазматик оқимнинг тезлиги суткасига тахминан 20 см ни ташкил этади. Метаболитлар, оқсиллар ва субҳужайра органеллалари (митохондриялар, саркоплазматик ретикулум, лизосомалар) шу оқим билан нервларнинг синаптик охириларига етказиб келинади. Нейрон танаси томонга қараб борадиган тесқари оқим ҳам бор, у бир мунча-секин бўлади.

Нерв толалари миелин парда билан ўралган, бу пардани периферик нерв системасида Шванн ҳужайралари, мияда глиа ҳужайралари (олигодендроглиал ҳужайралар) ҳосил қилади. Миелин парда Шванн ёки глиа ҳужайралари плазматик мембранасининг унумидир: мембрана икки букланган бўлиб, аксонни гир айлантириб, кўп марта ўраб туради (166-расм). Миелин парда аксоннинг бўйламасига қараб калта-калта гилофчалар ҳосил қилади, буларнинг орасида миелинсиз жойлар — Ранвье раҳмалари қолади: улар бир-биридан 0,1—1 мм оралиқда жойлашгандир. Миелин парда мембранаси ҳам худди бошқа мембраналар сингари бир хилда тузилган. Миелин парда қуруқ моддасининг массасига нисбатан олганда 70 фоиз липидлардан ва 30 фоиз оқсиллардан иборат. Миелиннинг асосий липидлари 56-жадвалда кўрсатилган. Мия барча липидларининг 65 фоизга яқини миелин пардаларда бўлади.

Одам нерв тўқимаси миелинининг липид таркиби

Липид	Миқдори, %	Липид	Миқдори, %
Холестерин	27,7	Сфингомиелинлар	7,9
Цереброзидлар	22,7	Фосфатидилсеринлар	4,8
Фосфатидил-этаноламинлар	15,6	Плазмалогенлар	12,3
Фосфатидил-холинлар	11,2		

Миелин парда қўшни толалар ўртасида «қисқа туташин» бўлишига йўл қўймайдиган изолятор вазифасини бажаради, асосан эса нерв импульсининг миелинсиз толалардагига қараганда тахминан 6 баравар тез ўтишини таъминлайди (қуйига қаралсин).

Миелин оқсиллари, одатда, гидрофоб, сувда эримайдиган бўладию, лекин мембрана липидлари билан ковалентмас бирикмалар ҳосил қилади: оқсилларнинг баъзиларида ковалент тарзда бириккан ёғ кислоталар бўлади (протеолипидлар).

Миелин барча оқсилларининг тахминан 1/3 қисми сувда эрийдиган, «энцефалитоген» деб аталадиган ишқорий оқсилга тўғри келади ($pI = 10,6$). Шу оқсилни баъзи тажриба ҳайвонларига юбориш уларда *аллергик энцефалит* деган касалликка сабаб бўлади, бу касаллик нерв толаларининг миелиндан маҳрум бўлиши ва фалажлар билан бирга давом этиб боради. Касаллик энцефалитоген оқсилга антителолар юзага келишига боғлиқ бўлади: антителолар кейин нервлар ишқорий оқсилнинг ўзи билан реакцияга киришиб, яллиғланиш жараёни бошланиши ҳамда миелин пардаларнинг шикастланишига сабаб бўлади. Тажрибада ҳосил қилинадиган аллергия энцефалит баъзи жиҳатлардан одамда учрайдиган тарқоқ склерозга ўхшаб кетади ва шу касалликни ўрганиш учун модель тариқасида ундан фойдаланилади. Неврлар бошқа касалликларда, масалан, дифтерия невритлари, липидлар, углеводлар, аминокислоталар алмашинувининг ирсий нуқсонларида ҳам миелинни йўқотиб, ундан маҳрум бўлиб қолади.

НЕРВ ИМПУЛЬСИ

Нерв импульси юзага келиши ва ўтказилишини тажриба шартларида танасидан жудо қилинган нейрон аксониди кузатиш мумкин. Масалан, бақа нерви ҳужайралардан ажратилганидан кейин бир ҳафтадан кўра кўпроқ вақт давомида импульсларни ўтказиб туради. Аксондан аксоплазмани чиқариб ташлаб, уни туз эритмаси билан алиштириб қўйилса ҳам, қолган мембрана пайчаси кўзгалиш ва нерв импульсини ўтказиш лаёқатини сақлаб қолади. Нерв импульсининг электр характеристикалари ва механизми

ми кальмарнинг баҳайбат аксонларидан тайёрланган худдидай найчаларни қўлланиш йўли билан биринчи марта ўрнатилган эди.

Аксон мембранасининг нерв импульсини юзага келтирувчи сий қуроллари натрий насоси (Na, K-АТФаза) ва ионларнинг сувчи икки хил канал — натрий каналлари билан калий каналларидир. Мана шу учала мосламаларнинг ҳар бири махсус оқшардан тузилган мустақил структура бирлигидир. Функционал жиҳатдан учала мослама бир-бирига боғланган. Натрий насоси Na⁺ ионларини ташқарига, K⁺ ионларини эса ичкарига ҳайдаб, энергияси ҳисобига мембрананинг иккала томонида шу концентрациясининг фарқини (градиентини) ҳосил қилади. Натрий ва калий каналлари очилиб, ёпилиши мумкин; Na⁺ ва K⁺ ионларини шу ионлар концентрацияси градиентига қараб ўтказилади. Демак ион каналлари очиқ бўлганда Na, K-АТФазадан юзага келтириладиган градиентни йўқ қилиб юбориб мумкин.

Тинчлик потенциали. Тинчлик ҳолатида натрий ва калий каналлари ёпиқ туради. Натрий насоси узлуксиз ишлаб, ион концентрациялари градиенти томонга чиқиб кетган ионлар ўрнини дириб боради. Натрий насоси мембрананинг икки томонида ҳосил қиладиган Na⁺ ва K⁺ ионлари концентрацияларининг фарқини қараб қолдирилади. Натрий ва калий каналлари тарқалишига ҳам таъсир ўтказилади (57-жадвал).

57 - ж а д в а л

Тинчлик потенциалини ҳосил қиладиган асосий ионлар /тахминий концентрациялари/

Ион	Концентрацияси, ммоль/л		Ион	Концентрацияси, ммоль/л	
	ичида	ташқарисида		ичида	ташқарисида
Na ⁺	10	145	HCO ₃ ⁻	10	25
K ⁺	150	5		A ^{-*}	155
Cl ⁻	5	120			

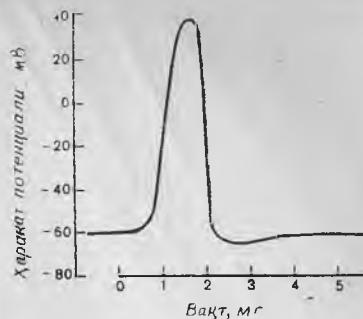
Натижада динамик мувозанат қарор топиб, бунда мембрана ичкеридан кейин натрий насоси мембрананинг иккала томонида электрохимиявий градиент нулга тенг бўлади, зарядлар эса ионларнинг аввалдагидек тақсимланишини тиклайди. Ана шу ҳолат тақсимланади: аксон ичида манфий электр потенциаллари ташқарисида мусбат электр потенциаллари ортиқча бўлади, яъни мембрананинг икки томонида электр потенциаллари фарқи юзага келади, буни тинчлик потенциали дейилади. Мембрана

* A — макромолекулалар ва фосфатларнинг анион группалари

нинг икки томонидаги потенциал фарқини, аксон ичига микроэлектрод киритиб туриб, ўлчаш мумкин: тинчлик пайтида у 60—70 мВ га тенг, манфий заряд аксон ичида бўлади. Тинчлик потенциали бутун толаннинг ичкеридан охиригача бир хил бўлади. Тинчлик ҳолатида кичик доираларнинг потенциаллари ўзгаради, холос. Тинчлик потенциали нерв ҳужайрасининг фақат ўзига хос хусусиятидир. Натрий насоси ҳамма ҳужайрада ионларнинг плазматик мембранасида ички ва унинг таъсири ҳамма ҳолатида мембрананинг икки томонида ички потенциал пайдо бўлиб, плазматик мембрананинг ички потенциаллари манфий зарядлар ортиқча бўлиб туришига олиб келади. **Ҳаракат потенциали.** Нервнинг таъсирланиши аксон мембрананинг натрий ва калий каналларини очади. Бу ҳодиса, афтидан, каналларни ҳосил қилган оқсиллар конформацияси ва ионлашуви таъсири натижасида рўй беради. Натрий каналлари калий каналларига қараганда сал илгарироқ очилади ва уларнинг ўтказиши ортиқроқ бўлади. Na⁺ ионлари оқими натижасида аксон мембрана икки томонидаги электр потенциалининг катталиги ўзгаради: аввал у нулга тенг бўлиб қолади (мембрананинг инверсияси), сўнгра яна қутбланиш рўй беради, лекин энди манфий зарядлар аксон ичида ташқи томонидагидан кўра кўпроқ бўлади (қутблилик инверсияси). Ана шундай ҳолатда потенциал фарқи 40 мВ га етади, мусбат заряд аксоннинг ичида бўлади. Тинчлик қилиб, тинчлик потенциалдан (—60 дан то —70 мВ гача) катта потенциалдан нерв таъсирланганда юзага келадиган потенциал қиймати (—40 мВ) гача бўлган ўзгаришлар амплитудаси тахминан 100 мВ ни ташкил этади. (167-рasm).

Сўнгра натрий каналлари ёпилади, калий каналлари эса очилади, ҳужайрадан K⁺ ионлари чиқа бошлайди-да, потенциал фарқи 40 мВ га етади, мусбат заряд аксоннинг ичида бўлади. Натрий каналлари тарқалиши ортиқроқ бўлади. Натрий насоси мембрананинг икки томонида электр потенциалини ҳосил қиладиган Na⁺ ва K⁺ ионларининг миқдори шу қадар кичик, аксоннинг ички ва ташқи томонидаги ионлар концентрациялари арзимас даражада ўзгаради (тахминан миллиондан бир қисмини ташкил қилади).

Ион каналлари қисқароқ вақт давомида очиқ қолади; уларнинг ичкеридан кейин натрий насоси мембрананинг иккала томонида потенциаллари ташқарисида мусбат электр потенциаллари ортиқча бўлади, яъни мембрананинг икки томонида электр потенциаллари фарқи юзага келади, буни тинчлик потенциали дейилади. Мембрана



167-рasm. Ҳаракат потенциали.

м/сек га тенг бўлиб баравар жадалланиб бор бўлишида калий каналлари сакраб-сакраб

ган бўсага қийма-тириб туриб, ўлчаш мумкин: тинчлик пайтида у 60—70 мВ га тенг, манфий заряд аксон ичида бўлади. Тинчлик ҳолатида кичик доираларнинг потенциаллари ўзгаради, холос. Тинчлик потенциали нерв ҳужайрасининг фақат ўзига хос хусусиятидир. Натрий насоси ҳамма ҳужайрада ионларнинг плазматик мембранасида ички ва унинг таъсири ҳамма ҳолатида мембрананинг икки томонида ички потенциал пайдо бўлиб, плазматик мембрананинг ички потенциаллари манфий зарядлар ортиқча бўлиб туришига олиб келади. **Ҳаракат потенциали.** Нервнинг таъсирланиши аксон мембрананинг натрий ва калий каналларини очади. Бу ҳодиса, афтидан, каналларни ҳосил қилган оқсиллар конформацияси ва ионлашуви таъсири натижасида рўй беради. Натрий каналлари калий каналларига қараганда сал илгарироқ очилади ва уларнинг ўтказиши ортиқроқ бўлади. Na⁺ ионлари оқими натижасида аксон мембрана икки томонидаги электр потенциалининг катталиги ўзгаради: аввал у нулга тенг бўлиб қолади (мембрананинг инверсияси), сўнгра яна қутбланиш рўй беради, лекин энди манфий зарядлар аксон ичида ташқи томонидагидан кўра кўпроқ бўлади (қутблилик инверсияси). Ана шундай ҳолатда потенциал фарқи 40 мВ га етади, мусбат заряд аксоннинг ичида бўлади. Тинчлик қилиб, тинчлик потенциалдан (—60 дан то —70 мВ гача) катта потенциалдан нерв таъсирланганда юзага келадиган потенциал қиймати (—40 мВ) гача бўлган ўзгаришлар амплитудаси тахминан 100 мВ ни ташкил этади. (167-рasm).

СУСАЙТИРИБ

бевосита иштирок томонида шунинг концентрациялари потенциал аксондаги арзимас даражада бўлганида бу ионларнинг мумкин бўлиши мумкин бўлиб қилади. Убаанинг таъсири олади ва потенциал аксоннинг ички ва ташқи томонидаги ионлар концентрациялари арзимас даражада ўзгариши мумкин бўлмай

суб балиқлардан таркибига кирадиган анидин группасининг иккаласи ҳам манфий йўли соҳасида ҳаракат потенциали одотоксин билан таъсир қилади. Булар импульснинг ўз рецепторларига таъсир қилади ва потенциал аксоннинг ички ва ташқи томонидаги ионлар концентрациялари арзимас даражада ўзгариши мумкин бўлмай

ли толалардан битта Ранвье раҳнасида кейингисигача бўлган қисмини) ўз ичига олади.

Қандай бўлмасин бирор сабаб тинчлик потенциални тахминан -50 мВ гача камайтириб қўядиган бўлса (бўсага катталиги), бунда ҳар сафар ҳаракат потенциали пайдо бўлаверади. Тажрибада электр токи ёки аксон ташқариси ва ичкарасидаги ионлар нисбий концентрацияларини ўзгартириб қўядиган эритмаларни қўшиш ана шундай сабаб бўлиши мумкин. Ҳаракат потенциални юзага чиқарувчи механизм «бор ё йўқ» қонуни асосида ишлайди: таъсирот ҳаракат потенциални ўзгартирса-ю, лекин бу ўзгариш 50 мВ га етмаган бўлса, ҳаракат потенциали пайдо бўлмайди; бордию, бўсага қийматига етилган ёки ортиб кетилган бўлса, у ҳолда ҳар сафар бир хилдаги ҳаракат потенциали юзага келаверади.

Ион каналлари очилиши ва ёпилишининг молекуляр механизми унча ҳам аниқ-равшан эмас. Бу структураларнинг оқсиллари мембрананинг қутбланиш даражасига сезгир бўлади ва потенциал 50 мВ гача камайганида каналларни очиб, конформациясини ўзгартиради, деб ўйлаш мумкин. Конформация ўзгаришлари, бир бошланиб олганидан кейин, ионлар концентрацияси қандай бўлишидан қатъи назар давом этиб бораверади ва пировард натижада оқсиллар дастлабки ҳолатига қайтиб келади: худди пружинали эшик зарб билан очилганида ёпилиб қолганидек, каналлар ҳам ёпилиб қолади. Ҳаракат потенциалининг қанча давом этиши каналлар очиқ турадиган вақтга боғлиқ. Каналлар ёпилаётган пайтида улар қутбланишга сезгир бўлмайди ва шу пайтдан таъсирот ҳаракат потенциални келтириб чиқармайди (1 мс атрофида давом этадиган рефрактер давр).

Ҳаракат потенциалининг аксон бўйлаб ўтиб бориши. Ҳаракат потенциали аксоннинг бир қисмида пайдо бўлганидан кейин ионларнинг шу жойдан тола бўйлаб диффузияланиб ўтиши туфайли қўшни жойда тинчлик потенциални камайтириб қўяди ва бу ерда ҳам ҳаракат потенциали пайдо бўлишига олиб боради. Бир жойда юзага келган ҳаракат потенциали ана шу механизм туфайли бутун аксондан ўтади ва қабул қилувчи ҳужайрага етиб боради. Ана шу сифатдаги ҳаракат потенциални нерв импульси деб аталади.

Сутэмизувчиларнинг миелинли нерв толасида натрий ва калий ионлари каналлари Ранвье раҳналарининг миелиндан маҳрум бўлган қисмларида жойлашгандир, бу ерда аксон мембранаси ҳужайралараро суюқликка тегиб туради. Шунинг натижасида нерв импульси (сакраб-сакраб) ўтиб боради: бир раҳнадаги каналлар очиқ турганида аксон ичига ўтадиган Na^+ ионлари аксон бўйлаб кейинги раҳнагача диффузияланиб боради, бу ерда потенциални 50 мВ гача камайтиради ва шу тариқа ҳаракат потенциални пайдо қилади. Диффузия тез бўлиб ўтади, чунки ҳаракат потенциалининг максимумида турган Ранвье раҳнаси билан тинч ҳолатдаги қўшни раҳна ўртасида 100 мВ га яқин потенциаллар фарқи юзага келади; аслида бу диффузия ҳам эмас, балки ионлар электр токи ёки электрофорездир. Ана шундай тузилиш туфайли миелини

бор толада импульсни ўтказиш тезлиги 30—50 м/сек га тенг бўлади; бу миелинсиз толалардагига қараганда 5—6 баравар жадалроқдир, миелинсиз толаларда ион каналлари толанинг бор бўйида бир текис тарқалган бўлади ва ҳаракат потенциали сакраб-сакраб ўтмасдан, балки бир маромда ўтиб боради.

Қутбланишнинг нерв импульси пайдо қиладиган бўсаға қиймати Ca^{2+} ионлари концентрациясига боғлиқдир. Хужайра ичида Ca^{2+} концентрацияси нормада тахминан 0,3 мкмоль/л га тенг бўлади; гипокальцемия вақтида у камайиб қолади, шунинг натижасида нервлар қўзғалишининг бўсаға қиймати пасаяди ва талвасалар бошланиши мумкин.

Мускул хужайраси (сарколемма) плазматик мембранасида ҳам ҳаракат потенциали пайдо бўлиши ва тарқалиб боришининг худди шундай механизми ишлаб туради. Мускулларда ҳаракат потенциали саркоплазма ретикулуми цистерналаридан Ca^{2+} ионлари ажралиб чиқишига сабаб бўлади, бу ионлар қисқариш жараёнида иштирок этади.

ҲАРАКАТ ПОТЕНЦИАЛИ ПАЙДО БУЛИШНИ СУСАЙТИРИБ ҚУЯДИГАН ИНГИБИТОРЛАР

Натрий насоси нерв импульсини ўтказишда бевосита иштирок этмайдию, лекин аксон мембранасининг иккала томонида шунинг учун зарур бўлган натрий ва калий ионлари концентрациялари фарқини таъминлаб беради. Якка ҳаракат потенциали аксондаги натрий билан калий концентрациясини гарчи арзимас даражада ўзгартирса-да, кўп миқдор импульслар пайдо бўлганида бу ионларнинг тақсимланиши анча бошқача бўлиб қолиши мумкин бўлур эди. Na, K-АТФазанинг иши бунга тўсқинлик қилади. Убаин (строфантин G) Na, K-АТФазани танлаб бириктириб олади ва унинг активлигини бўғиб қўяди. Нерв хужайрасининг аксони убаин иштирокида бир неча минг импульсни ўтказа олади, шундан кейин натрий билан калий концентрациялари шу қадар ўзгарадики, ҳаракат потенциалининг юзага келиши мумкин бўлмай қолади.

Тетродотоксин (Tetraodontidae оиласига мансуб балиқлардан ажратиб олинган) ва *сакситоксин* (Gonyaulax қаторига кирадиган денгиз фитопланктонидан олинган) таркибида гуанидин группаси бўладиган полициклик бирикмалардир. Буларнинг иккаласи ҳам натрий каналининг оқсилларига шу каналнинг ташқи йўли соҳасида бирикиб, натрий ионлари ўтишини, демак, ҳаракат потенциали пайдо бўлишини тўхтатиб қўйиши мумкин. Тетродотоксин билан сакситоксинни аксон ичига юбориладиган бўлса, булар импульс ўтишини тўхтатмайди. Бу иккала модда аксондаги ўз рецепторларига жуда юқори даражада яқинлиги билан ажралиб туради ва шу сабабдан ҳаммадан кучли заҳарлар тоифасига киради. 1 мг сакситоксин ўлимга олиб борадиган фалажга сабаб бўлади.

Калий каналларини тетраметиламмоний ва цезий ионлари билан бўғиб қўйиш мумкин; булар шу каналларнинг ички йўли томонидан таъсир ўтказади.

Усимликлардан олинадиган алколоид кокаин ва унинг синтетик аналоглари (новокаин ва бошқалар) маҳаллий анестезия (оғриқсизлантириш) учун қўлланилади. Буларнинг оғриқсизлантирувчи таъсири аксонлар ион каналларини бўғиб қўйишига боғлиқдир.

Ингибиторлар нерв импульсини ўтказишда иштирок этадиган оқсилларнинг олган жойини текшириб, билиб олишга, уларнинг миқдорини аниқлашга (лиганд билан титрлаш), дам бир, дам бошқа ҳалқани ишдан тўхтатиб қўйиш ва шу йўл билан аппарат айрим қисмларининг функцияларини ҳамда нерв импульси ҳосил бўлиши ва уни ўтказишда рўй берадиган ҳодисаларнинг тартибини билиб олишга имкон беради.

НЕРВ ИМПУЛЬСНИНГ СИНАПСДАН УТИШИ

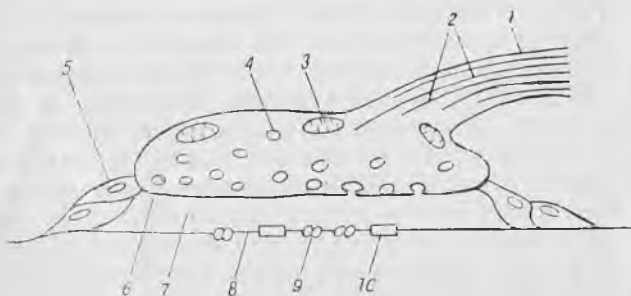
Синапсда аксон узилади ва импульс маълум бир модда — медиаторнинг диффузланиши йўли билан бошқа ҳужайрага ўтади. Ацетилхолин билан норадреналиннинг медиаторлик функциялари бошқаларидан кўра яхшироқ ўрганилган. Битта нейрон синапсларида медиатор сифатида қандай бўлмасин битта моддадан — ацетилхолин (холинэргик нейронлар ёки синапслар), норадреналин (адренэргик нейронлар) ва бошқалардан фойдаланилади.

Импульснинг синапсдан ўтиши жараёнида қуйидаги босқичларни ажратиш мумкин:

а) аксоннинг охиригача етиб борган нерв импульси нерв охиридан синапс тирқишига медиатор ажралиб чиқишига сабаб бўлади (168-расм);

б) медиатор бошқа ҳужайранинг мембранасига (постсинаптик мембранага) диффузияланиб ўтади;

в) постсинаптик мембранада медиатор оқсилга, яъни медиатор рецепторига бирикади ва рецептор конформацияси ўзгариши натижасида қўзғатувчи постсинаптик потенциал юзага келади, у бўсага даражасига етганида ҳаракат потенциалини пайдо қилиши



168-расм. Синапснинг тузилиши:

1 — аксон; 2 — микроайчалар; 3 — митохондриялар; 4 — синапс пуфакчалари; 5 — Шванн ҳужайралари; 6 — пресинаптик мембрана; 7 — синапс тирқиши; 8 — постсинаптик мембрана; 9 — ацетилхолин рецептори; 10 — ацетилхолинэстераза.

мумкин. Постсинаптик мембрана бошқа нерв ҳужайрасининг аксонига тегишли бўлса, ҳаракат потенциали шу аксон бўйлаб юра бошлайди (нерв импульси); бордию, синапс аксонни эффектор ҳужайра билан боғлаб турадиган бўлса, шу ҳужайра учун характерли реакция бошланади, масалан, бездан секрет ажралиб чиқади ёки мускул толаси қисқаради;

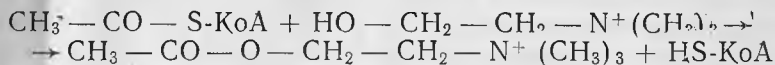
г) синапс тирқишидаги медиатор инактив ҳолга келади ёки ундан чиқиб кетади, шундан кейин синапс кейинги импульсни ўтказишга тайёр туради.

Биохимиянинг синапсдан импульс ўтиши устидаги талайгина текширишлари бош ёки орқа тўқималаридан олинадиган синапс препаратлари билан олиб борилган. Тўқимани гомоген ҳолатга келтиришда нерв охирлари узилиб, шу узилган жойдаги мембрана юмилиб қолади ва тугаш пуфакчалар — синаптосомалар ҳосил бўлади: буларни табақалаштирувчи центрифугалаш методи билан гомогенатнинг бошқа қисмларидан ажратиб олинади. Синаптосомалар уларнинг трансмембрана потенциалини мусбат белги томонига ўзгартириб қўядиган таъсирот тушганида ўзидан медиаторни ажратиб чиқаради.

ХОЛИНЭРГИК СИНАПСЛАР

Бу группага ҳаракатлантирувчи нейронлар ҳосил қиладиган нерв-мускул бирикмалари, автоном нерв системаси преганглионар нейронлари билан парасимпатик нерв системаси постганглионар нейронларининг синапслари киряди. Холинэргик синапслари бўладиган сохалар бош миёда ҳам бор.

Холинэргик нервларнинг охирида холинацетилтрансфераза деган фермент бўлади, у ацетил-КоА билан холиндан ацетилхолин синтезланишини катализлайди:

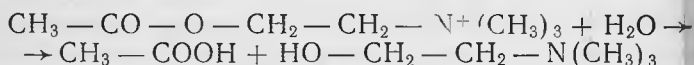


Ацетил-КоА нерв охирларининг ўзида ҳосил бўлади, холин эса қондан ўтади. Ацетилхолин мембрана билан ўралиб турадиган синаптик пуфакчаларда тўпланиб боради. Пуфакчаларда везикулин деган нордон (кислотали) оқсил бўлади, ацетилхолин шу оқсил билан тузсимон бирикмалар ҳосил қилади. Ҳар бир пуфакчада $10^4 - 10^5$ та ацетилхолин молекуласи бўлади.

Нерв охирига ҳаракат потенциали келганида пуфакчаларнинг бир қисми (200—300 таси) пресинаптик мембрана билан қўшилиб кетади ва пуфакчалар ичидагиси синапс тирқишига ажралиб чиқади (экзоцитоз); бу ерда ацетилхолин билан везикулиннинг тузсимон бирикмаси диссоциланади. Экзоцитозда нерв охири цитоплазмасининг қисқарувчан толалари иштирок этади; ҳаракат потенциали нерв охирида Ca^{2+} концентрацияси ортишига сабаб бўлади, Ca^{2+} эса қисқариш механизмини ишга туширади.

Ацетилхолин постсинаптик мембранага диффузланиб ўтади ва шу ерда ацетилхолин рецептори билан бирикади. Рецептор постсинаптик мембрананинг интеграл оқсилдир. Ацетилхолиннинг рецепторга бирикиши — қайтар жараён; синапс тирқишида ацетилхолин концентрацияси нечоғлик юқори бўлса, рецептор молекуларидан шунча кўп миқдори у билан бириккан бўлади. Ацетилхолин рецепторнинг конформацион ўзгаришларга учрашига сабаб бўлади, бу ўзгаришлар постсинаптик мембранадаги натрий ва калий каналларига ўтади, натижада каналлар очилади. 200—300 та пуфакчадан ацетилхолин ажралиб чиқиши синапс тирқишидаги унинг концентрациясини шундай даражага етказадик, бунда кўп миқдор рецепторлар ацетилхолин билан бирикади ва постсинаптик мембранада ҳаракат потенциални юзага келтира оладиган кўзгатувчи потенциал пайдо бўлиши учун етарли миқдордаги ион каналлари очилади. Сўнгра, ҳаракат потенциали, агар бу синапс нейронлараро синапс бўлса, постсинаптик ҳужайра аксони бўйлаб ёки, у нерв-мускул синапси бўлса, саркоlemma бўйлаб, ўз йўлини бошлайди.

Постсинаптик мембранада ацетилхолин рецепторлари билан бир қаторда ацетилхолинэстераза ферменти бўлади; у ацетилхолинни гидролизлайди:



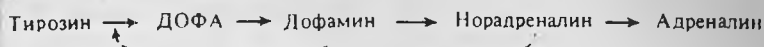
Синапс тирқишига ацетилхолин ажралиб чиққанидан кейин дарров унинг гидролизи бошланади. Гидролиз бўлиб, ацетилхолин концентрацияси камайиб борган сайин ацетилхолин-рецептор комплекси диссоциланиб боради ва пировард натижада рецепторнинг ҳамма молекулалари ацетилхолиндан халос бўлади, рецепторлар билан ион каналларининг конформацияси аввалги ҳолатига келади. Постсинаптик мембрана Na, K-АТФазаси эса ионлар билан электр зарядининг тинчлик ҳолати учун характерли бўлган тарзда тақсимланишини аслига келтиради (тинчлик потенциали).

Холинэстераза таъсири натижасида ҳосил бўладиган холин билан ацетат пресинаптик мембрана орқали нерв охирига етказиб борилади ва яна ацетилхолин синтези учун сарф бўлади. Нерв охирида ацетилхолин билан тўлиб турган пуфакчалар миқдори 2000—5000 импульсни ўтказиш учун етарли бўлади; бу — кучли рағбат бўлганида бир неча минутли ишга етиб туради.

АДРЕНЭРГИК СИНАПСЛАР

Адренэргик синапслар жумласига катехоламинлар — норадреналин, дофамин ва балки, адреналин медиатор бўлиб хизмат қиладиган синапслар киради. Катехоламинлар синтези XI бобда тасвирланган. Катехоламинлар синтезида иштирок этадиган ферментлар нейронлар танасида ҳосил бўлади ва аскоплазматик оқим билан нервлар охириларига етиб боради. Катехоламинлар синтези

тезлиги нерв охиридаги медиатор концентрацияси томонидан тескари манфий алоқа механизми бўйича идора этиб борилади: дофамин билан норадреналин реакциялар занжирининг биринчи ферментини — тирозингидроксилазани бўғиб қўяди:



Медиатор синапс пуфакчаларида тўпланиб боради ва нерв импульси келганида синапс тирқишига ажралиб чиқади. Ажралиб чиқадиган медиатор миқдори ҳам тескари манфий алоқа механизми бўйича идора этиб борилади: пресинаптик мембранада идора этувчи оқсил бўлади, у синапс тирқишида медиатор концентрацияси кўтарилганида бу медиаторни бириктириб олиб, медиаторнинг яна экзоцитозга учраб боришини тўхтатиб қўяди.

Адренэргик синапслар, холинэргик синапслардан фарқ қилиб, синапс тирқишидаги медиаторни парчалаб юборадиган ферментларга эга эмас. Бунинг ўрнига импульс ўтиши медиаторни пресинаптик мембрана орқали қайта ҳайдаб чиқариш билан тугалланади, шу мембранада уни ўтказиб юборадиган махсус система бўлади. Бу ерда медиатор синапс пуфакчаларига қўшилиб кетади ёки моноаминоксидаза таъсирида дезаминланиш йўли билан, шунингдек катехол-О-метилтрансфераза таъсирида метилланиш йўли билан инактив ҳолга келтирилади.

Норадреналин симпатик нерв системасининг постганглионар толалари синапсларида ва бош миянинг турли бўлимларида (дўмбоқости соҳаси, кўрув дўмбоғи, лимбик бўлимларида) таъсир кўрсатиб боради.

Дофамин мия стволидаги қора субстанция нейронлари ҳосил қиладиган синапсларда медиатор бўлиб хизмат қилади; бу нейронларнинг аксонлари тарғил танада тугалланади. Миянинг бу бўлимлари одамнинг ихтиёрый ҳаракатларини назорат қилиб боради. *Паркинсон касаллиги* импульсларнинг дофаминэргик синапслардан ўтиши издан чиқишига боғлиқ. Бу касалликда мускулларнинг таранг тортиб, қаттиқ бўлиб туриши (ригидлиги), ҳаракатлар қийинлашиб, танг бўлиб қолиши, ихтиёрдан ташқари ғалати ҳаракатлар қилавериш (титрашнинг алоҳида бир тури) кузатилади. Паркинсон касаллигидан ўлган кишилар миясининг тарғил танасида дофамин миқдори кескин камайиб кетган бўлади. Беморлар қонига ДОФА юбориш касаллик аломатларини бартараф этади: ДОФА дофаминдан фарқ қилиб, қондан мияга осон ўтади ва шу ерда дофаминга айланади.

БОШҚА МЕДИАТОРЛАР

Мия нейронларининг жуда кўп қисмида — барча синапсларнинг тахминан ярмида — 4-аминомой кислота ва глицин медиаторлар тариқасида хизмат қилиб боради. Бу медиаторнинг иккаласи нейронларда тормозланиш жараёнларига сабаб бўлади, ҳолбуки бошқа медиаторлар қўзғатувчи бўлиб ҳам, тормозловчи бўлиб ҳам хизмат қилиши мумкин. Бундай ҳолларда қўзғалиш ёки тормозланиш пайдо бўлиши медиаторнинг табиатига боғлиқ бўлмасдан, балки унинг постсинаптик мембранадаги рецепторига боғлиқ бўлади.

Медиаторлар қаторига серотонин, адреналин, гистамин, баъзи пептидлар ҳам киритилади. Бу моддалар медиатор вазифасини адо этишини кўрсатадиган етарлича ишончли далиллар уларнинг ҳаммаси учун ҳам олинган эмас. Иккинчи томондан, ҳозир медиаторларнинг ҳаммаси ҳам маълум эмас деб тахмин қилишга асослар бор.

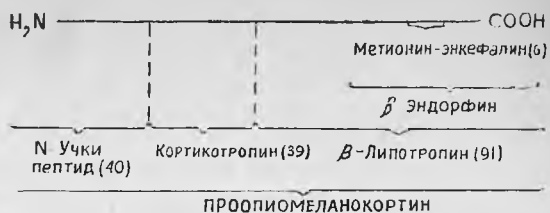
НЕРВ ТУҚИМАСИ ПЕПТИДЛАРИ

Бир қанча нейронларнинг синапсларида махсус пептидлар медиаторлик вазифасини адо эта олиши сўнгги йилларда аниқланди. Булар одатда бир қадар кичик бўлади (трипептидлар, тетрапептидлар), лекин неча ўнлаб аминокислоталардан тузилганлари ҳам бор. Ҳозирги вақтда тахминан ўн бештага яқин пептидлар медиаторлар вазифасини адо этади деган тажриба маълумотлари мавжуд; буларнинг баъзилари 58-жадвалда кўрсатилган. Бу пептидларнинг кўпчилиги, норадреналин билан адреналинга ўхшаб,

58 - ж а д в а л

Нерв системасининг баъзи пептидлари

Номи	Тузилиши
Метисонин-энкефалин Холецистокотинин-8	Arg—Tyr—Gly—Gly—Phe—Met Asp—Tyr—Met—Gly—Trp—Met—Asn—Phe
P модда	Arg—Pro—Lys—Pro—Gln—Gln—Phe—Phe—Gly—Leu—Met
Нейротензин	пиро—Glu—Leu—Tyr—Glu—Asn—Lys—Pro—Arg—Arg—Pro—Tyr—Ile—Leu
Ичак вазоактив пептиди Брадикинин	H ⁺ is—... Asn Arg—Pro—Pro—Glu—Phe—Ser—Pro—Phe—Arg
II ангиотензин	Asp—Arg—Val—Tyr—Val—His—Pro—Phe
Тиролиберин	пиро—Glu—His—Pro
Соматостатин	Ala—Gly—Cys—Lys—Asn—Phe—Phe—Trp—Lys—Thr—Phe—Thr—Cys



169-расм. Энкефалин билан эндорфиннинг ўтмишдош оқсилдан ҳосил бўлиши. Қавсларда пептидлардаги аминокислота қолдиқларининг сони кўрсатилган.

медиаторлар тариқасидагина эмас, балки гормонлар тариқасида ҳам таъсир ўтказиб боради, яъни организмдаги айланиб юрган суюқликлар орқали ахборот ўтказиб туради. Нейропептидлар мия нейронларида ва ичакнинг баъзи ҳужайраларида, афтидан, улар билан нейронлар учун умумий бўлган эмбрион ҳужайраларидан вужудга келадиган ҳужайраларда синтезланади.

Энкефалинлар билан эндорфинлар орқа мияда — оғриқ сезгисини идрок этувчи сенсор нейронларда ва ҳис-туйғуларни идора этувчи лимбик система нейронларида бўлади. Бу пептидлар проопиомеланокортин деб аталган оқсилнинг чала гидролизланиши йўли билан юзага келади: бу оқсил кортикотропин, β-липотропин, β-эндорфин ва метионин-энкефалин ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади (169-расм). β-Липотропин деган пептид қадимдан маълум эди, ўз номини ҳам ёғ тўқимасидаги липолизни бир қадар активлашига қараб олган, лекин унинг физиологик функцияси, афтидан, шу хоссаси билан боғлиқ эмас. Ягона ўтмишдошдан ўхшаш механизмлар бўйича ҳосил бўлиш ҳоллари бошқа нейропептидлар ва пептидли гормонлар хусусида ҳам топилган.

Холецистокининнинг иккита шакли маълум — уларнинг бири 33 та аминокислота қолдиғидан тузилган бўлса, иккинчиси 8 та аминокислота қолдиғидан тузилган. Холецистокинин-8 холецистокинин-33 дан қisman протеолиз натижасида ҳосил бўлади. Холецистокинин мияда, жумладан мия пўстлоғида ва ичак тўқимасида бўлади. У ичакда маҳаллий гормон тариқасида таъсир ўтказиб, ўт пуфагининг қисқаришини ва меъда ости беши шираси ажралиб чиқишини жонлантириб туради. Холецистокининнинг миядаги вазифаси аниқ маълум эмас. Одамнинг бутун мия пўстлоғидаги холецистокинин миқдори 1—2 мг ни ташкил этади, ҳолбуки бошқа нейропептидлар мкг билан ўлчанади. Мияда бўлсин, ичакда бўлсин, устун турадиган шакли холецистокинин-8 дир.

Р модда орқа миянинг сенсор нейронларида ва ичак тўқималарида топилган, у орқа мия нейронларида медиатор тариқасида, ичак тўқимасида эса маҳаллий гормон тариқасида таъсир ўтказиб боради. Бу модда ичак силлиқ мускулларининг қисқаришига сабаб бўлади, сўлак ажралишини жонлантиради, қон босимини пасайтиради (томирларни кенгайтиради).

II ангиотензин сув-туз алмашинуви ҳамда айланиб юрган суюқлик ҳажмини идора этишда қатнашади. Ренин-ангиотензин системасининг ҳамма таркибий қисмлари мияда бор. Миянинг учинчи қоринча атрофидаги соҳаси чанқоқлик ҳисси пайдо бўлиши учун масъулдир. Шу қоринчага II ангиотензин юбориш чанқоқликка сабаб бўлади, шунингдек антидиуретик гормон ишланиб чиқишини жонлантиради. Бундан ташқари, II ангиотензин тўғридан-тўғри марказий вазопрессив таъсир кўрсатади. Эссенциал гипертониянинг келиб чиқиши, чамаси, қон босимининг II ангиотензин билан марказдан туриб идора этилиши издан чиқишига боғлиқ, чунки бундай касалларда орқа мия суюқлигида II ангиотензин концентрацияси кўтарилиб қолгани топилган.

Соматостатин миянинг турли бўлимларида ва ичакда топилган. У гипофиз гормонлари — соматотропин, тиротропин ва пролактин ишланиб чиқишини бўғиб қўяди. Соматостатин миянинг бошқа бўлимларида қандай вазифани адо этиши маълум эмас. Ҳазм йўлида соматостатин маҳаллий гормон тариқасида таъсир ўтказиб, глюкагон, инсулин ва гастрин ишланиб чиқишини бўғиб қўяди.

Нейропептидларнинг медиаторлик вазифалари ва улар идора этиб борадиган физиологик жараёнлар етарлича ўрганилган эмас. Нейропептидларнинг баъзилари ўзи медиатор бўлмагани ҳолда бошқа моддаларнинг медиаторлик вазифаларига таъсир ўтказадиган бўлса ҳам, ажаб эмас.

Медиаторлар ва гормонлар деган тушунчалар ўртасидаги чегаранинг ноаниқ эканлигига диққатни жалб этиб ўтамиз. Либеринлар билан статинлар, буларнинг гипофизда ишланиб чиқишини нерв импульси жонлантириб туради, гипофизгача калта бир йўлни босиб ўтади ва мембраналардаги ўзига хос рецепторлар орқали таъсир ўтказиб, гипофиз ҳужайралари томонидан гормонлар ишланиб чиқишини жонлантиради ёки бўғиб қўяди. Либеринлар билан статинларни маҳаллий гормонлар деб қараш мумкин. Иккинчи томондан, гипоталамус ҳужайраларини гипофиз ҳужайралари билан туташтирувчи каналларни «чўзилиб кетган» синапслар деб, либеринлар билан статинларни эса шу синапслардаги медиаторлар деб қараш мумкин.

Буйрак усти безлари мия моддасининг адреналин билан норадреналин ишлаб чиқарувчи ҳужайралари (хромаффин ҳужайралар) эмбрионал ривожланиш даврида адренэргик нейронлар билан умумий бўлган битта ўтмишдошдан юзага келади. Хромаффин ҳужайралар шундай шакл ўзгаришларига учрайдики, нерв импульсига жавобан медиаторни синапс тирқишига ажратиб чиқармасдан, балки ҳужайралараро суюқликка ажратиб чиқарадиган бўлиб қолади, шу суюқликдан медиатор қонга ўтади. Миядаги пептидларнинг медиаторлик вазифаси билан ичакдаги худди ўша пептидларнинг гормонлик вазифаси ўртасида ҳам худди шунақа муносабатлар бўлса, ажаб эмас.

Медиаторларнинг типик синапслардан ҳужайралараро суюқликка қисман диффузияланиб чиқиб, қонга ўтишини ва аксинча, қондан синапсларга тушиши мумкинлигини айтиб ўтамиз. Шу ке-

Йинги хоссаси мазкур медиаторнинг қандай физиологик функцияларни идора этиб боришини аниқлаб олишга имкон беради. Масалан, тажриба ҳайвонининг қонига ацетилхолин юбориш органларда худди холинэргик нервларни электр токи билан таъсирлашдагидек бир хилдаги реакция келиб чиқишига сабаб бўлади. Медиаторлар ва аналогларини дори воситалари тариқасида ишлатиш худди мана шу хоссасига — уларнинг қондан синапсларга ўта олишига асосланган.

■ НЕРВ ИМПУЛЬСИНING СИНАПСДАН УТИШИГА ТАЪСИР КЎРСАТАДИГАН БИРИКМАЛАР

Нерв импульсларининг синапсдан ўтишини ўзгартирадиган моддаларни қидириб топиш ва *in vitro* ҳамда *in vivo* тажрибаларда уларни ишлатиб кўриш синапслар биохимиясини ва нерв системаси турли бўлимлари функцияларини ўрганиш учун катта аҳамиятга эга. Бу хилдаги кўпгина бирикмалар руҳий функцияларга, эмоционал ҳолат ва хулқ-атворга таъсир қилади. Мана шу тадқиқотлар бир қанча дори ва токсинларнинг таъсир механизмларини тушуниб олишга ва муҳими, нерв системасининг издан чиққан функцияларига даво қилиш учун, жумладан руҳий касалликларга даво қилиш учун маълум бир мақсадни кўзлаб янги дори-дармонлар (психотроп дорилар) яратиш йўлларини белгилаб олишга имкон берди.

Ҳаракат потенциалининг пайдо бўлишини бўғиб қўядиган моддаларнинг ҳаммаси аксондан нерв импульси ўтишини бўғиб қўйишдан ташқари унинг синапсдан ўтишини ҳам бўғиб қўя олади. Чунки унинг синапсдан ўтиши постсинаптик мембранада ҳаракат потенциали пайдо бўлишига боғлиқ. Бундан ташқари, синапсда бошқа жараёнлар ҳам бўлиб турадики, турли моддаларнинг таъсири шуларга қаратилган бўлиши мумкин. Шу жараёнларнинг асосийлари қуйидагилардир: 1) медиатор синтези; 2) медиаторнинг синапс тирқишига ажралиб чиқиши; 3) медиаторнинг рецептор билан ўзаро таъсир қилиши; 4) медиаторнинг бартараф элиши (инактив ҳолатга келтирилиши ёки синапс тирқишидан чиқариб ташланиши).

Синапсларда импульсларнинг турли медиаторлар билан ўтирилишига таъсир кўрсатадиган кўпгина моддалар маълум. Ўшангизки, моддалардан баъзилари тўғрисидаги маълумотлар 59-жадвал келтирилган.

Медиатор рецептори билан ўзаро таъсир қиладиган модданинг таъсири икки хил бўлиши мумкин. Бу моддаларнинг баъзилари худди медиатор сингари постсинаптик мембрананинг қутбсизланишига сабаб бўлади, яъни улар медиаторнинг худди ўзидек таъсир кўрсатади. Бундай лигандлар *агонистлар* ёки *миметиклар* деб аталади. Бошқалари рецепторга келиб бирикканида унда импульс ўтишини таъминлаб берадиган ўзгаришларни келтириб чиқармайди: иккинчи томондан, булар медиаторнинг келиб бирикишига йўл қўймайдн, яъни буни блоклаб қўяди, булар *антагонистлар* ёки *литиклардир*.

ерв импульсининг синапсдан ўтишига таъсир кўрсатадиган бирикмалар

икманинг номи	Бирикма ва таъсирининг таърифи
<i>Холинэргик синапслар</i>	
лотоксин	Клостридийлар деган анаэроб микроорганизмлар оқ-сили. Синапс пуфакчаларидан ацетилхолин ажралиб чиқишини бўғиб қўяди. Яхши сақланмаган гўшт, балиқ ва қўзиқорин маҳсулотлари истеъмол қилинганида заҳарланиб қолишга сабаб бўлиши мумкин.
этин	Тамаки алкалоиди. «Никотин» рецепторларига худди ацетилхолинга ўхшаб таъсир қилади. Amanita Muscaria деган заҳарли қўзиқорин алкалоиди. «Мускарин» рецепторларига худди ацетилхолин сингари таъсир қилади.
карин	Жанубий Америкада ўсадиган баъзи ўсимликлардан олинувчи кураре деган заҳарнинг асосий таркибий қисми. Скелет мускулларидаги нерв-мускул синапслари рецепторларини бўғиб қўяди. Миорелаксант тарихида ишлатилади.
курарин	Юқори даражада кураресимон активликка эга бўлган синтетик бирикма. Миорелаксант тарихида ишлатилади.
илин	Аспидлар оиласига мансуб бунгарлар (крайтлар) деган илонлар заҳарининг пептиди. Никотин рецепторларини бўғиб қўяди.
бунгаротоксин	Итузумдошлар оиласига мансуб ўсимликларнинг алкалоиди. Мускарин рецепторларини бўғиб қўяди. Силлиқ мускулларнинг тортишиб, таранг бўлиб туриши, яъни спазмига алоқадор касалликларга даво қилиш учун, шунингдек кўз тубини текшириш маҳалида кўз қорачиғини кенгайтириш учун қўлланилади.
опин	Калабария дуккаklarининг алкалоиди. Ацетилхолин-эстеразани сусайтириб қўяди, ингибирлайди; глаукома, яъни кўксув касаллигига даво қилишда ишлатилади.
зостигмин	

Адренэргик синапслар

гидроэрготамин	Қорамиз алкалоид эрготаминнинг қайтарилишидан ҳосил бўладиган маҳсулот. α -Адренорецепторларни блоклар қўяди. Мигренга даво қилишда ишлатилади.
апирилин (про-анолол)	Синтетик модда. β -Рецепторларни блоклар қўяди. Стенокардияга, аритмияга (юрак иши мароми, ритми бузилиши) га, гипертониянинг баъзи формаларига даво қилиш учун ишлатилади.
мизин	Синтетик модда. Синапс тирқишидан нерв охирига катехолинаминларнинг қайтиб ўтишини ингибирлайди. Депрессив психозларга даво қилишда қўлланилади.
празид	Синтетик модда. Моноаминоксидазани бўғиб қўяди (ингибирлайди) ва шу йўл билан синапслардаги катехолинаминлар концентрациясини кучайтиради. Депрессив психозларга даво қилишда қўлланилади.
эзерпин	Раувольфия алкалоиди. Синапс пуфакчаларида катехоламинлар тўпланиб боришини сусайтириб қўяди (ингибирлайди). Қон босимини пасайтирадиган дори сифа-

Бирикманинг номи

Бирикма ва таъсирининг таърифи

тида ва шизофренияга даво қилиш учун ишлатилади.

Глицин синапслар

Стрихнин

Кучала уруғларидан олинадиган алкалоид. Глицин рецепторлари билан бирикиб, уларга глицин келиб бирикишига йўл қўймайди [(ингибирлайди)]. Тонусни кучайтирадиган модда тариқасида ишлатилади; дозаси ошириб юборилганида талваса тутиб қолишига сабаб бўлади.

Пептид синапслар

Морфин

Опий алкалоиди, наркотик. Энкефалин рецепторларига бирикиб, уларга ўхшаб таъсир қилади. Оғриқ қолдирадиган восита тариқасида ишлатилади.

Налоксон

Синтетик препарат, морфиннинг структура аналоги. Энкефалинлар антагонисти. Одам морфин билан заҳарланиб қолган маҳалда зиддизаҳар, яъни антидот тариқасида ишлатилади.

Шу хилдаги лигандларнинг таъсирига қараб холинэргик нейронларнинг икки тури ажратилади: *никотин* нейронлари ва *мускарин* нейронлари (никотин билан мускарин антагонистларди). Никотин рецепторлари скелет мускулларининг нерв-мускул синапсларида ва вегетатив ганглияларда; мускарин рецепторлар силл мускуллар ва мияда бўлади. Холинэргитик синапсларнинг шу икки хили уларга антагонистларнинг қандай таъсир қилиши жиҳатидан ҳам бир-бирдан ажралиб туради. Никотин синапслар кураресимон заҳарлар ва аспидлар оиласига кирувчи илонл (масалан, кўзойнакли илон) заҳарлари билан блокланади; мускарин синапсларини атропин блоклаб қўяди. Баъзи антагонистлар рецепторлар билан жуда мустаҳкам бирикмалар ҳосил қилади в синаптосомалар гомогенатларидан оқсилларни ажратиб олишда қўлланилади.

Ацетилхолинэстераза ингибиторлари импульс ўтишини узиб қўяди, чунки ацетилхолин синапс тирқишида йўқолиб кетмайди ва синапс навбатдаги импульсни ўтказишга тайёр бўлмайди. Ацетилхолинэстеразани *физостигмин* деган ўсимлик алкалоиди ва унинг синтетик аналоглари (прозерин ва бошқалар) ингибирлаб қўяди.

Диалкилфосфатлар, жумладан, диизопропилфторфосфат, жуда паст концентрацияларда ацетилхолинэстеразани ингибирлайди ва шу сабабдан ҳаддан ташқари заҳарли деб ҳисобланади: 1 кг тана массасига 0,5 мкг дан тўғри келадиган дозаси ҳайвонларни ўлдиради. Диизопропилфторфосфат ферментнинг актив марказидаги серин колдиғига бирикади; у ацетилхолинэстеразанинг ўзинигина эмас, балки актив марказида серин бўладиган протеолитик ферментларни ҳам (ингибирлаб) бўғиб қўяди.

Норадреналин синапслари ҳам лоақал агонситлари ва антагонистлари жиҳатидан бир-биридан фарқ қилувчи икки хил (α ва β) вариантда бўлади; α -рецепторлар меъда-ичак йўлининг силлиқ скуллари синапсларида. β -рецепторлар юрак ва скелет мускулларида бўлади.

Депрессив ҳолатларга даво қилишда ишлатиладиган кўпгина дддалар — *антидепрессантлар* (имизин, моноаминоксидаза ингибиторлари) — синапс тирқишидаги катехоламинлар концентрацияни турли йўллар билан оширади, шунга кўра постсинаптик мембрананинг жонланиши осонлашади. Резерпин, аксинча, синапс тирқишидаги катехоламинларнинг концентрациясини камайтиради; Иккинчи томондан, қонга резерпин юбориш руҳий депрессияга сабаб бўлиши мумкин. Мана шу кузатувлар депрессиянинг келиб чиқиши тўғрисидаги катехоламинлар гипотезасига олиб келдики, гипотезага мувофиқ, депрессия мияда катехоламинлар етишмаслигига боғлиқ бўлиб, синапс тирқишида катехоламинлар миқдорини кўпайтирадиган дорилар таъсирида барҳам топади.

60-йиллардан бошлаб **шизофрения** давоси учун *аминазин* ва *галоперидол* деган препаратлар кенг қўлланилмоқда. Булар аввалдан ишлатиб келинган дори-дармонларнинг ҳаммасидан шу қадар амаралироқ бўлиб чиқдики, уларни деярли батамом сиқиб чиқариш мумкин. Аминазин билан галоперидолнинг дофамин рецепторларини блоклаб қўйиши ҳозир аниқланган, уларнинг шифобахш таъсири ҳам шунга боғлиқ деб ҳисобланади. Шизофренияда дофаминэргик импульсация, афтидан, зўрайиб кетган бўлади. Бошқа бир тарзда кузатувлар ҳам шундай хулосаларни тасдиқлаб беради. *Фенамин* синапс тирқишидаги дофамин концентрациясини кучайтиради. Бу препарат марказий нерв системасини жонлантирадиган восита тариқасида қўлланилади. Иккинчи томондан, фенамин катта дозаларда кўп қайта қабул қилинганда галлюцинациялар билан ўтаниган ва одамни худди параноид шизофрениядагидек ҳолатга ҳар хил формада бўладиган руҳий қўзғалиш ва пойма-пой ҳаракатлар қилавериш ҳолатига) солиб қўядиган психоз бошланади. Аминазин ва галоперидол фенамин таъсирида юзага келган психоз аломатларини бартараф этади. Шизофрения маҳалида бўладиган депрессия ва психомотор қўзғалиш тўғрисида, шунингдек дорилар таъсири тўғрисида бу ўринда баён этилган фикрлар ана шу ниҳоят даражада мураккаб ҳодисаларнинг молекуляр механизмларини тушуниб олиш йўлида қўйилган биринчи қадамдир, албатта. Лекин уларнинг аҳамияти шундаки, улар кейинги қадамларни қайси томонга қараб қўйиш кераклигини кўрсатиб турибди.

Опиум алкалоидлари — морфин ва бошқа опиатлар оғрикни қолдириши (анальгетик таъсир кўрсатиши) ва эйфорияга сабаб бўлиши қадимдан маълум. Морфин дастлаб қанақа нишон-молекулаларга таъсир қилишини аниқлаб олиш йўлида ўтказилган изланишлар «опиат» рецепторлар деган оқсилларнинг кашф этилишига олиб келди. Кейинчалик эса шу рецепторларнинг табиий лигандлари — энкефалинлар ҳам топилди. Энкефалин рецепторла-

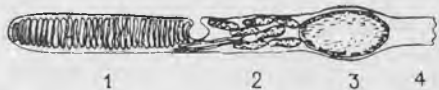
рини ҳозир ҳам кўпинча опиат рецепторлар деб аташади. Опиатлар энкефалинларнинг агонистларидир.

Опий алкалоидлари ҳаммадан яхши қор қиладиган оғриқ қолдирувчи дорилардир. Лекин уларнинг муҳим бир камчилиги бор — уларни ишлатиб туриш одамнинг шу моддаларга ўрганиб, тўқуванд бўлиб қолишига (наркоманияга) олиб келади. Опиатлар бирикадиган оқсилларнинг табиий лигандлари — энкефалинларнинг кашф этилиши оғриқ қолдирадиган воситаларни қидириб топишни мақсадга мувофиқ бир асосга қўяди: энкефалинларнинг фазовий структураси билан улар рецептори актив марказининг структурасини ўрганиб чиққандан кейин энкефалинларнинг шундай аналогларини синтезлашга имкон очиладики, булар худди морфин сингари кўчли оғриқ қолдирувчи таъсирга эга бўлгани ҳолда наркотиклар қаторига кирмайдиган бўлади деб мўлжал қилиш мумкин.

КЎРУВ

Нерв системасида айланиб юрадиган нерв импульслари дастлаб сезги органлари ва ички органлардаги афферент нервларнинг сезувчи (сенсор) охирларида ҳосил бўлади. Ташқи таъсирот энергиясини пировард натижада онг фактига, органларнинг англашилмайдиган реакцияларига айланиб қолишига олиб келадиган узундан-узоқ ва сертармоқ ҳодисалар занжирининг дастлабки ҳалқаси худди ана шу ердан жой олган. Сенсор нерв охирларидаги қайси молекулалар химиявий, механик, термик таъсиротларни қабул қилиб олиб, ҳаракат потенциали энергиясига айлантириб бериши кўпчилик ҳолларда маълум эмас. Ёруғликни қабул қилиб олиш идрок этиш бошқаларидан кўра яхшироқ ўрганилган.

Одам кўзининг тўр пардасида икки хил рецептор ҳужайралар — таёқчалар ва колбачалар бор. Таёқчалар ёруғликни сезиши катта бўлиши билан ажралиб туради — нерв импульси пайдо бўлиши учун атиги бешта ёруғлик кванти кифоя қилади. Бу ҳужайралар ёруғлик кам жойда кўришга мўлжалланган бўлиб, оқ-қораманзарани беради. Колбачалар рангли кўрувни таъминлайди. Колбачаларнинг уч тури бор — спектрнинг кўк, яшил ва қизил қисмларини сезувчи колбачалар.

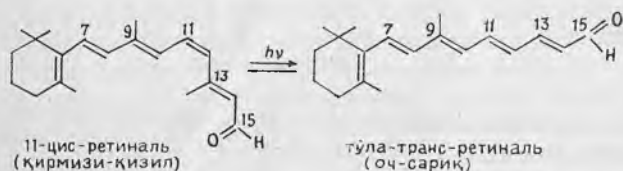


170-расм. Кўрув таёқчасининг тузилиши:

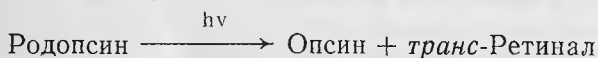
1 — диски бор ташқи сегменти; 2 — митохондрияли тақалиб турувчи сегменти; 3 — ҳужайра танаси ва ядроси; 4 — аксони.

Родопсин. Кўз тўр пардаси таёқчаларида ёруғликни идрок этувчи молекула *родопсин* ёки *кўрув пурпуридир*. Родопсин мембрана структуралари — таёқча ташқи сегментини тўлдириб турадиган дискларда бўлади (170-расм). Ҳар бир диск ясси тортган

туташ мембрана пуфакчасидир; таёқчада даста бўлиб тахланган мингга яқин дисклар бўлади. Дисклар таёқчанинг ёндош турган сегментида синтезланади ва шу ердан ташқи сегментга ўтади. Ташқи сегментнинг қарама-қарши учидан дам-бадам шу сегмент дисклари ажралиб чиқиб, пигмент эпителийси ҳужайраларига олиниб туради. Янги дисклар ҳосил бўлиб, эскирганларини чиқариб ташлаш жараёни бутун умр бўйи давом этиб боради. Мембрана дискларининг асосий оқсилли родопсиндир: мембранадаги барча оқсилларнинг тахминан 80 фоизи унинг улушига туғри келади. Родопсин молекуласи мембранани тешиб ўтади. Родопсин мураккаб оқсил бўлиб, таркибида простетик группа тариқасида 11-цис-ретинал бор. Кўз тўр пардасига ёруғлик тушганида 11-цис-ретинал билан ёруғлик энергияси ҳисобига изомерланиб, *транс*-ретиналга айланади:



ундай реакция маҳалида ретинал молекуласининг геометрия-ийла ўзгариб, унинг структураси билан родопсин оқсиллиги — *опсин* бириктириш марказининг структураси ўртасидаги фикрлик йўқолиб кетади; натижада, родопсин опсин билан *транс*-ретиналга диссоциланади:



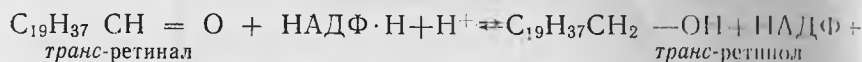
ал ажралиб чиқиши оқибатида оқсилли қисми, яъни опсин эмацияси ҳам ўзгариб қолади.

родопсин қизил (қирмизи-қизил) рангда бўлади, *цис*-ретинал ундай ранг бериб туради; *транс*-ретинал амалда рангсиз. Бунга учун ёруғлик тушганида родопсин рангсизланади. Ажралинган кўз тўр пардасида буни кузатиш осон: бақа ёки қуён пардаси бир неча соат давомида қоронғида сақланганида ўлиб қолади, ёруғ тушириб турилганида эса бир неча мизанга рангсизланади.

бу тушганида таёқчаларнинг ташқи сегментларидаги *транс*-ретинал потенциали ўзгаришини тажрибада кўриш осон. Бу нерв толасида ҳаракат потенциали пайдо бўлишига ўхшайди. У родопсин парчаланганида опсин конформациясининг ўзгариши ва мембрана дискларидаги ион каналларининг фаолияти алоқадор бўлса, ажаб эмас, лекин ҳаракат потенциали пайдо бўлиши ва уни таёқча аксонига ўтказишнинг аниқ механизми ҳали маълум.

Бу кўз идрок этишда такрор қатнашиши учун *транс*-рети-

тал яна *цис*-ретинолга айланиши ва опсин билап бирга родопсин ҳосил қилиши керак. Родопсин бир қанча реакциялар натижасида қайта юзага келади, регенерацияланади. Кўз тўр пардасида бўладиган махсус дегидрогеназа таъсирида *транс*-ретинол (альдегид) *транс*-ретинол (спирт) га айланиши мумкин:



Сўнгра *транс*-ретинол изомерланиб, *цис*-ретинолга айланади. Ретинал (альдегид) ҳам изомерланиб, *цис*-шаклга айланиши мумкин. Изомерланиш ретинолизомераза деган махсус фермент иштирокида бўлиб ўтади деб тахмин қилинади. Изомерланиб, *цис*-шаклга айланиш ҳодисаси қисман кўз тўр пардасида, аммо асосан жигарда бўлиб ўтади. Қонда нормада ҳаммиша плазманинг ретинолни бириктириб олувчи оқсил билан бириккан ретинол бўлади; бу комплекс кўз тўр пардасининг пигментли эпителийс томонидан ушланиб қолади ва ретинол кўрув ҳужайраларига ўтади. 11-*цис*-ретинолнинг опсин билан бирикиши, яъни родопсин ҳосил бўлиши ферментлар иштирокисиз бораверади.

Рангли кўришни таъминлаб берувчи таёқчаларда спектрнинг турли соҳаларига мансуб ёруғлик нурларини — кўк, яшил ва қизил нурларни ютадиган учта пигментли оқсил бор (ютиш максимумлари тегишлича 430, 540 ва 575 нм тўлқин узунликлариди). Шу уччала оқсилнинг ҳаммасида ёруғликни ушлаб қоладиган қисми ҳам, афтидан, 11-*цис*-ретинолдир, тўлқинининг узунлиги ҳархил бўлган ёруғликка сезгирлик эса унга бириккан оқсилларга (опсинларга) боғлиқ бўлади. Ранг кўришнинг ирсий камчиликлари (дальтонизм) таёқчалардаги у ёки бу опсин нуқсонларига алоқадор бўлади.

Витамин А. Ретинол одам организмида синтезланмайди ва ёнда эрийдиган витамин (витамин А) бўлиб ҳисобланади. У организмга овқат билан, айниқса, жигар, шунингдек ёгли балиқ сингари маҳсулотлар билан бирга кириб туради. Балиқ мойи витамин А га ҳаммадан бой маҳсулотларнинг биридир. Лекин одам учун яшил сабзавотлар, мевалар ва баъзи илдиз мевалар (сабзилавлаг) асосий витамин А манбаи бўлиб ҳисобланади. Бу ўсимлик маҳсулотларида *каротинлар*, яъни тузилиши жиҳатидан ретинолга жуда ҳам яқин турадиган моддалар бўлади (ретинол каротиноидларнинг биридир). Одам организмида каротинлар витамин А га айланади.

Овқатда витамин А етишмайдиган бўлса, шабкўрлик — гиповитаминознинг энг илк аломати пайдо бўлади. Шабкўрликда кўрув бўсағаси катталашиб кетади, яъни ҳали кўрув сезгисини келтириб чиқариб турадиган энг кам ёруғлик миқдори анча катта бўлиши керак. Шабкўр бўлиб қолган одамларда кўрув бўсағаси нормадагига қараганда бир неча юз баравар ортиқ бўлиши мумкин, шунга кўра улар ғира-ширада кўрмай қолишади.

номидир. Ҳо-
мин шаклида
тикланиши,
оради; айни
и амниокис-
дан апарат
оламчи ман-

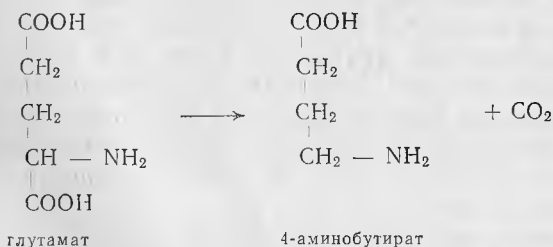
Бу витамин етишмаслиги амалда барча органларнинг ривож-иши ва ишлаб боришига таъсир этади. Шунга асосланиб ту-, витамин А ёруғликни идрок этишдагина эмас, балки ҳали қлаб олинмаган бошқа жараёнларда ҳам иштирок этиб бора-деб тахмин қилинади.

МИЯ МЕТАБОЛИЗМИ

Мия бутунлай деярли глюкозанинг аэроб йўл билан парчала-ни ҳисобига энергия билан таъминланиб боради. Одам тинч-ган маҳалида истеъмол қиладиган кислороднинг тахминан 20 ази мияда сарфланади, ҳолбуки миянинг массаси тана массаси-нинг атиги 2 фоизини ташкил этади. Бир кеча-кундуз давомида яда 100—120 г глюкоза оксидланади. Очлик маҳалида ва узоқ-зом этадиган мускул иши пайтидагина кетон таналари сарфлана-шлайди, бундай шароитларда уларнинг оксидланиши энергияга-тган мия эҳтиёжининг ярмичасини таъминлаб бериши мумкин. Мия тўқимасида лактатдегидрогеназа бўлади, лекин мия қонга-сис кислота ажратиб чиқармайди. Устига устак, мускул-ни пайтида мия қондан сут кислотани ютади. Лактатдегид-рогеназа ва лактат-пируват системаси, афтидан, пируват концен-трациясини идора этиб борадиган бир нав буфер ролини ўйнайди. Мияда асосий энергия истеъмолчиси Na, К-АТФазадир, у тинч-к потенциални сақлаб боради ва нерв импульси ўтиб бўлгани-н кейин буни яна аслига келтиради. Миянинг глюкозани кўн-теъмол қилиб туриши уни гипогликемияга ниҳоят даражада-згир қилиб қўяди, глюкоза катаболизмининг табиатан аэроб бў-ши эса унинг гипоксияга сезгирлигини ошириб юборади.

Мия эркин аминокислоталарининг характерли турда бўлиши-лан ажралиб туради: аминокислоталарининг тахминан 75 фоизи-аспаратат, глутамат ва уларнинг унумлари—глутамин, 4-амино-й кислота, N-ацетиласпаратат ташкил этади.

4-Аминомой кислотанинг ўтмишдоши бўлиб, глутамат кислота-змат қилади:



Бу реакцияни глутаматдекарбоксилаза катализлайди. 4-Амино-ой кислота медиатор эканлигини эслатиб ўтамиз.

Мия тўқимасида тинмай аммиак ҳосил бўлиб туради; АМФ-нинг дезаминланиши унинг бевосита манбаи бўлиб хизмат қилади. МФнинг дезаминланиши, афтидан, худди мускуллардаги синга-

ри, қандайдир бир идора этувчи механизмнинг бир қисмидир. Ҳосил бўлган аммиак глутамат билан бирикади ва глутамин шаклида миядан чиқиб кетади. АМФ нинг ИМФ дан қайтадан тикланиши, регенерацияланиши IX бобда тасвирланган йўлдан боради; аynи вақтда аминогруппанинг бирламчи манбаи бўлиб турли аминокислоталар, ўртадаги ташувчилари бўлиб эса глутамат билан аспарат хизмат қилади. Шундай қилиб, мияда аммиакнинг бирламчи манбаи аминокислоталардир.

МУНДАРИЖА

3 БОШИ	3
Биохимиянинг бошқа биология фанлари орасида тутган ўрни	5
Биохимия тараққиётининг асосий босқичлари	5
	6
<i>ИСМ</i>	
БОРОТ МОЛЕКУЛАЛАРИНИНГ ТУЗИЛИШИ ВА МАТРИЦАЛИ ОСИНТЕЗЛАР	9
<i>Об</i>	
Оқсилларнинг тузилиши, хоссалари ва функциялари	9
Оқсилларнинг пептид асоси	11
Оқсилларнинг бирламчи структураси	18
Оқсиллардаги пептид занжирларининг конформацияси	21
Оқсилларнинг иккиламчи структураси	22
Глобуляр оқсилларнинг учламчи структураси	24
Оқсиллар денатурацияси	29
Оддий ва мураккаб оқсиллар	30
Оқсилларнинг тўртламчи структураси	32
Протомерларнинг комплементарлиги	33
Молекулалардан устун структураларнинг ўз-ўзидан йиғилиб, бунёдга келиши	34
Протомерлар конформациясининг кооператив ўзгаришлари	35
Оқсил молекулаларининг молекуляр массаси, катталиги ва шакли	38
Оқсилларнинг ионланиши, гидратацияланиши ва эрувчанлиги	42
Фибрилляр оқсиллар	43
Оқсилларнинг функциялари	45
Дигандлар билан ўзаро таъсир	46
Изофункционал оқсиллар	48
Оқсиллар функциялари ингибиторлари	50
Индивидуал оқсилларни ажратиб олиш	51
Организм оқсил таркибининг ўзгаришлари	56
<i>Об</i>	
Ферментлар	58
Ферментлар таъсирининг ўзига хослиги, спецификлиги	62
Энергетик жиҳатдан боғланган ферментатив реакциялар	64

Ферментлар кофакторлари	66	206
Металлга боғлиқ ферментлар	66	206
Коферментлар	66	206
Ферментлар классификацияси ва номенклатураси	76	207
Ферментатив реакциялар кинетикаси	79	211
Михаэлис—Ментен тенгламаси	79	212
Ферментатив реакция тезлигининг температура, рН ва инкубация вақтига боғлиқлиги	84	216
Ферментлар ингибиторлари	85	217
Ферментларнинг таъсир механизмлари	88	219
Ферментлар ва метаболизм	90	219
Ферментлар таъсирининг идора этилиши	91	220
Изоферментлар	97	222
Ферментларнинг организмда тақсимланиши	98	225
Ферментларнинг медицинада қўлланилиши	99	226
III боб		
Нуклеин кислоталарнинг тузилиши	100	227
Нуклеин кислоталарнинг бирламчи структураси	103	229
ДНК нинг иккиламчи структураси	105	230
РНК тузилишининг хусусиятлари	106	231
Нуклеин кислоталарни дурагайлаш	110	232
Хроматиннинг тузилиши	112	235
Рибосомаларнинг тузилиши	113	237
IV боб		
Нуклеин кислоталар ва оқсиллар биосинтези (матрицали биосинтезлар).	114	240
ДНК биосинтези (репликацияси)	115	241
ДНК ва ирсият	115	242
Репликация механизми	116	243
Репликация ва ҳужайра цикли фазалари	119	246
Генотипдан фенотипга ахборот ўтиш йўли	120	248
РНК биосинтези (транскрипцияси)	122	249
Оқсиллар биосинтези (Трансляцияси)	125	251
Биологик код	125	251
тРНК нинг адаптор функцияси	127	252
Матрица РНД сининг роли	130	253
Рибосомаларнинг ишлаши	105	256
Оқсилларнинг трансляциядан кейин қурилиб бут бўлиб қолиши	133	256
Матрицали биосинтезлар ингибиторлари	133	256
Оқсиллар синтезининг дифтерия токсини билан ингибирланиши	135	258
Интерферонлар	136	258
Оқсиллар биосинтезининг идора этилиши	137	263
Оқсилларнинг алмашиб, айланиб юриши	137	265
Транскрипция даражасида идора этиш	138	267
Генлар таъсирининг идора этилиши ва ҳужайраларнинг табақалашуви	140	268
Антителолар тузилиши, функциялари ва биосинтези идора этилишининг хусусиятлари	141	271
Антителоларнинг тузилиши	141	272

Антиген-антитело реакцияси	143
Антителолар синтези индукцияси	144
Хужайра иммунитети	145
Иммун системанинг аҳамияти	145
Антителолар синтези индукциясининг механизмлари тўғрисида	146
Вирус геноми репликациясининг хусусиятлари	147
<i>V боб</i>	
Ирсий ўзгарувчанликнинг молекуляр механизмлари	149
ДНК нинг шикастланиши ва репарацияси	150
Мутагенез	151
Ген мутациялари	151
Мутацияларнинг биологик оқибатлари	153
Мутацияларнинг нечоғли тез-тез рўй бериши	153
Филогенезда генларнинг икки ҳисса кўпайиши ва дивергенцияси	155
Оқсиллар полиморфизми	157
Гемоглобин	159
Протеиназалар ингибитори α_1 -антитрипсин	159
Қон гуруҳлари	161
Биохимиявий танҳолик	162
Антителолар турли-туманлигининг келиб чиқиши	162
Трансплантацион сиғиша олмаслик	166
Иммунологик назорат концепцияси	166
Ирсий касалликлар	165
Ген инженерияси	170
2- ҚИСМ	
МОДДАЛАР АЛМАШИНУВИ ВА ЭНЕРГИЯ	174
<i>VI боб</i>	
Моддалар алмашинувига кириш	174
(Овқатланиш биохимияси)	178
Алиштириб бўлмайдиган аминокислоталар	180
Алиштириб бўлмайдиган ёғ кислоталари	181
Витаминлар	182
Минерал моддалар	187
Метаболизм	188
(Катаболизм ва анаболизм)	188
Метаболитларнинг стационар (ўзгармас) концентрациялари	189
Метаболитлар концентрациясининг идора этилиши	190
Моддалар алмашинувини ўрганиш методлари	191
Яхлит организм устида олиб бориладиган текширишлар	191
Дезинтеграцияловчи методлар	192
<i>VII боб</i>	
Биологик мембраналар	195
Мембраналарнинг тузилиши	196
Мембраналарнинг липидлари	197
Мембраналардаги липид қўш қават	199
Мембраналарнинг оқсиллари	1202
Мембраналар асимметрияси	203
Мембраналарнинг суяқлик табиати	204

Мембраналарнинг ўз-ўзидан йиғилиши, бунёдга келиши	206
Моддаларни мембрана орқали ўтказиб бериш	206
Оддий диффузия	206
Енгиллашган диффузия	207
Актив транспорт	211
Мембрана орқали ўтказиш кинетикаси	212
Эндоцитоз	214
Лизосомалар	216
Секреция	216

VIII боб

34 Энергия алмашинуви	217
Тўқма нафаси	219
АДФ нинг фосфорилланиши	220
Нафас занжири	222
Электрон ташувчиларининг оксидланиш-қайтарилиш потенциаллари.	225
Митохондрияларнинг тузилиши	226
Оксидланишнинг фосфорилланиш билан пайваста бўлиб боғланиш механизми	227
Фосфорилланиш коэффициенти	229
Нафас назорати	230
Оксидланиш билан фосфорилланишнинг ажралиши	231
Катаболизмнинг умумий йўли	232
Пироузум кислотанинг оксидловчи декарбоксилланиши	232
Цитрат цикли	235
Энергия алмашинувида катаболизм умумий йўлининг роли	237
Катаболизм умумий йўлининг идора этилиши	239
Цитрат циклининг анаболик функциялари	240
Анаболик реакциялар учун қайтарувчи эквивалентлар ҳосил бўлиши.	241
Микросомал оксидланиш	242
Кислороднинг заҳарлилиги	243
Кислород заҳарли таъсиридан ҳимоя қилувчи механизмлар	246
Фагоцитловчи лейкоцитларнинг бактерицид таъсири	248
Энергия алмашинуви ва иссиқлик ҳосил бўлиши	249
Гипоэнергетик ҳолатлар	251

IX боб

Углеводларнинг алмашинуви ва функциялари	252
Углеводларнинг ҳазм бўлиши	253
Вақтинчалик лактаза етишмовчилиги	256
Углеводларнинг хужайраларга ўтиб бориши	256
Моносахаридларнинг фосфорилланиши	256
Глюкоза катаболизи	258
Аэроб парчаланиш	258
Анаэроб гликолиз	263
Глюкоза биосинтези (глюконеогенез)	265
Гликолиз ва глюконеогенезнинг идора этилиши	267
Гликоген биосинтези	268
Гликогеннинг сафарбар этилиши	270
Гликоген тўпланиб бориши ва сафарбар бўлишининг идора этилиши.	271
Мускуллардаги гликогеннинг сафарбар этилиши	272

Гликогеннинг жигарда тупланиб бориши ва сафарбар этилиши	275
Гликоген касалликлари	276
Фруктоза ва галактоза алмашинуви	277
Этил спиртнинг углеводлар алмашинувига таъсири	278
Глюкоза ўзгаришларининг пентозофосфат йўли	279
Ўсимликларда углеводлар фотосинтези	283
Ҳужайра структура-функционал таркибий қисмларининг углеводлари.	287
Гликолипидлар ва гликопротеинлар	287
Гликозидозлар	293
Х боб	
Липидлар алмашинуви ва функциялари	294
Ёғ кислоталари алмашинуви	296
Ёғ кислоталарининг оксидланиши	297
Ёғ кислоталари биосинтези	300
Ёғлар алмашинуви	304
Ёғларнинг ҳазм бўлиши ва ичак ҳужайраларида қайта синтезланиши (ресинтези)	304
Углеводлардан ёғлар ҳосил бўлиши	306
Жигарда ёғ кислоталари оксидланиши ва синтезланишининг идора этилиши	308
Транспорт липопротеинлари	309
Ёғларнинг тупланиб бориши ва сафарбар этилиши	311
Стероидларнинг алмашинуви ва функциялари	314
Холестериннинг тарқалиши ва функциялари	315
Холестерин биосинтези	315
Холестерин ташилиши	317
Ўт кислоталари биосинтези	318
Ўт кислоталари ва холестериннинг энтерогепатик йўлда айланиб юриши ва ташқарига чиқарилиши	319
Ўт-тош касаллиги	321
Гиперлиппротеинемиялар	322
Атеросклероз	323
Мураккаб липидлар алмашинуви	325
XI боб	
Аминокислоталар алмашинуви ва функциялари	329
Азот баланси	330
Оқсилларнинг ҳазм бўлиши	331
Оқсилларнинг меъдада ҳазм бўлиши	331
Оқсилларнинг ичакда ҳазм бўлиши	333
Тўқима оқсилларининг парчланиши	335
Аминокислоталарнинг трансаминланиши	335
Аминокислоталарнинг дезаминланиши	336
Глутаматдегидрогеназа	337
Аминокислоталарнинг билвосита дезаминланиши	337
Гистидин, серин ва треониннинг дезаминланиши	339
Аминокислоталар оксидазалари	
Аминокислоталар катаболизи ва аминокислоталардан бошланадиган глюконеогенез	339
Аминокислоталар синтези	340
	341

4 Мочевина биосинтези	342
Аммиак алмашинуви	346
3 Аммиакнинг зарарсизланиши	347
Буйрақларда аммиак ҳосил бўлиши	348
4 Гипераммониемия	349
Серин ва глицин алмашинуви. Бир углеводли группалар ҳосил бўлиши.	350
Метионин ва трансметилланиш реакциялари	353
Полиаминлар синтези	355
Фолат кислота етишмаслиги	356
Сульфаниламид препаратлар бактериостатик таъсирининг механизми.	358
Фенилаланин ва тирозин алмашинуви	359
Гистидин алмашинуви	363
Аминокислоталар алмашинувининг ирсий камчиликлари	365
XII боб	
Нуклеотидлар алмашинуви ва функциялари	367
2 Пуринли нуклеотидлар биосинтези	368
Пуринли нуклеотидлар катаболизми	371
3 Гиперурикемия ва подагра	372
9 Пиримидинли нуклеотидлар алмашинуви	374
Дезоксирибонуклеотидлар биосинтези	377
3- ҚИСМ	
МОДДАЛАР АЛМАШИНУВИ ВА ФУНКЦИЯЛАРНИНГ ГОРМОНЛАР ИШТИРОКИДА ИДОРА ЭТИЛИШИ	381
XIII боб	
Идора этишнинг умумий томонлари	381
Идора этувчи системаларнинг босқичма-босқич тобелиги	382
Гормонлар классификацияси	384
Стероид гормонлар биосинтези ва катаболизми	387
XIV боб	
Сув-туз алмашинувининг идора этилиши	389
Сув ва тузларни буйрақлар орқали чиқариш	391
Ҳужайрадан ташқаридаги суюқлиқ осмотик босими ва ҳажмининг идора этилиши	392
Сув-туз алмашинуви ва ҳазм ширалари секрецияси	395
Кислота-ишқорлар мувозанатини идора этишда буйрақларнинг роли.	397
Сийдик таркибининг ўзгариши	399
Сийдик йўлларида пайдо бўладиган тошлар	400
XV боб	
Углеводлар, ёғлар ва аминокислоталар алмашинувининг идора этилиши.	400
Қондаги глюкоза концентрацияси	402
Глюкокортикостероидлар ва глюконеогенезнинг идора этилиши	404
Иценко—Кушинг касаллиги	406
Инсулин ва глюкагон	407
Очликда моддалар алмашинувида руй берадиган ўзгаришлар	410
Углеводлар, ёғлар ва аминокислоталарнинг алмашинувига бошқа гормонларнинг таъсири	412
Қандли диабет	412
Қандли диабет асоратларининг биохимияси	415

XVI боб

Кальций ва фосфатлар алмашинувининг идора этилиши	418
Паратгормон	419
Витамин D ₃	420
Кальцитонин	422
Ҳужайрадан ташқари суюқликдаги кальций концентрацияси	422

XVII боб

Жинсий гормонлар. Қалқонсимон без гормонлари. Маҳаллий таъсир кўрсатадиган гормонлар	423
Жинсий гормонлар	423
Қалқонсимон без гормонлари	427
Маҳаллий таъсир кўрсатадиган гормонлар	431
Простагландинлар ва тромбоксанлар	431
Калликреин-кинин системаси	433

4- ҚИСМ

АИРИМ ОРГАНЛАР ВА СИСТЕМАЛАР БИОХИМИЯСИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ	435
--	-----

XVIII боб

Ҳужайралараро матрикс биохимияси	435
Коллаген ва эластин	436
Гликозамингликанлар ва протеогликанлар	441
Ҳужайралараро матрикснинг структур тузилиши	445

XIX боб

Жигар. Метаболитларни зарарсизлантириш ва ёт бирикмалар алмашинуви.	448
Жигардаги микросомал оксидланиш ва конъюгация реакциялари	450
Нормал метаболитларни зарарсизлантириш	452
Гем катаболизми	452
Сариқлик	454
Гормонлар инактивацияси	456
Ёт бирикмалар алмашинуви	456
Ичакда оқсиллар (аминокислоталар) чиришидан ҳосил бўладиган маҳсулотларнинг зарарсизлантирилиши	457
Дори моддалар метаболизми	458
Биосферада ДДТ	460
Жигар ҳужайраларининг етишмовчилиги	462
Химиявий канцерогенез	462

XX боб.

Қон	465
Эритроцитлар ва гемоглобин	466
Гемоглобин синтези	467
Темир алмашинуви	469
Эритроцит метаболизми	471
Қислород ташилиши	472
Углерод диоксидининг ташилиши	475
Тўқималардан ташқаридаги суюқлик рН нинг нафас йўли билан идора этилиши	477
Қон плазмаси	477

Альбумин	478
Қон ивиши	480
Тромб ҳосил бўлиши ва унинг мустақамланиб, пишиқ булиб олиши	481
Тромб ҳосил бўлиш жараёнининг бошланиши	482
Витамин К	485
Гемофилиялар	486
Фибринолиз	486
Қон ивишига қаршилиқ қиладиган система	487

XXI боб

Мускуллар	489
Миозин ипларининг тузилиши	491
Актин ипларининг тузилиши	492
Мускул қисқариши механизми	494
Мускул қисқаришининг бошланиши	496
Силлиқ мускулларнинг қисқариши	496
Мускулмас қисқарувчи оқсиллар	497
Мускул иши учун энергия манбалари	498
Юрак мускулидаги алмашинув хусусиятлари	500
Мускулларда аммиак ҳосил бўлиши	501
Карнозин ва анзерин	501
Мускул дистрофиялари	501
Креатин ва креатининг экскрецияси	502

XXII боб

Нерв системаси	503
Нерв толасининг тузилиши	503
Нерв импульси	505
Ҳаракат потенциали пайдо бўлишини сусайтириб қўядиган ингибиторлар	509
Нерв импульсининг синапсдан ўтиши	510
Холинэргик синапслар	511
Адренэргик синапслар	512
Бошқа медиаторлар	514
Нерв тўқимаси пептидлари	514
Нерв импульсининг синапсдан ўтишига таъсир кўрсатадиган бирикмалар	517
Кўрув	521
Мия метаболизми	524