

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ
БИОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТИ**

ФИЗИОЛОГИЯ ВА БИОФИЗИКА КАФЕДРАСИ

5140100 - Биология таълим йўналиши

Абдуғаниева Севара Абдураззоқ қизи

**«Бензонал таъсирида ҳайвонларнинг кислород истеъмоли ва юрак
митохондриясининг оксидланишли фосфорланишини ўзгариши»
мавзусидаги**

БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШИ

Илмий раҳбар:
катта ўқитувчи И.И.Каримова

Тошкент – 2018

МУНДАРИЖА

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ	3
КИРИШ	4
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.....	8
1.1. Митохондриянинг тузилиши ҳақида қисқача маълумот	8
1.2. Ҳужайрада кечадиган жараёнларда митохондрияларнинг роли.....	10
1.3. Оксидланишли фосфорланиш жараёни	22
1.4. Организмда кислород истеъмоли ва энергия алмашинуви	27
1.5. Бензонални организмдаги физиологик ва патологик жараёнларга таъсири	35
II БОБ. МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР	37
2.1. Митохондрияларни ажратиш.....	37
2.2. Оксил миқдорини аниқлаш	38
2.3. Митохондрияларнинг нафас олиш тезлиги ва оксидланишли-фосфорланиш параметрларини ўлчаш.....	38
2.4. Ҳайвонларда кислород истеъмолини аниқлаш.....	40
2.5. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш	41
III БОБ. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ МУҲОКАМАСИ	42
3.1. Бензонални организмдаги асосий алмашинувга таъсири	42
3.2. Юракдаги энергетик метаболизмга бензонални таъсири	45
ХУЛОСА	49
ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ	50

ҚИСҚАРТМАЛАР РҰЙХАТИ

АДФ - аденозиндифосфат

ANT - АДФ/АТФ - антипортер

АТФ - аденозинтрифосфат

АТФаза - АТФ-синтетаза

НЗ – нафас олиш занжири

NAD - никотинамиддинуклеотид

ОФ – оксидланишли фосфорланиш

РК – қизил рутен

АМ – ажратиш муҳити

ИМ – инкубация муҳити

ТБК - тиобарбитур кислота

ЦсА - циклоспорин А

ЭГТА - этиленгликоль-бис-аминоэтил-тетраацетат

ЭДТА - этилендиаминтетраацетат

$\Delta\mu\text{H}$ – протон-электрохимический потенциал

MPT – митохондрия ўтказувчанлигининг ўзгариши

NADH (НАДН) - қайтарилган никотинамидадениндинуклеотид

NADPH - қайтарилган никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ROS – кислороднинг реактив формалари

VDAC – потенциалга боғлиқ анион канали

КИРИШ

Мавзунинг асосланиши ва долзарблиги. Хужайрада содир бўладиган турли жараёнларнинг энергия алмашинуви билан ўзаро алоқадорлигини аниқлаш замонавий биологиянинг долзарб вазифаларидан ҳисобланади. Маълумки, митохондриялар хужайра физиологияси ва патофизиологиясида марказий ўринни эгаллайди (Duchen, 2004; Brian O'Rourke, 2006). Фосфорланиш реакциялари кўплаб хужайра жараёнларини масалан, АТФ га боғлиқ K^+ -каналлари (K_{ATP} -канал), саркоплазматик ретикулумнинг (СР) кальцийни чиқариб юбориш каналлари ва потенциалга боғлиқ бўлган кальций каналлари сингари ион каналларининг фаолликларини бошқарадилар. Бундан ташқари, митохондрия, глюкозанинг гомеостазини сақлашда иштирок этади, ошқозон ости беи β -хужайраларининг инсулин секрециясига ёрдам беради, гипоталамик глюкоза-сезгир нейронларнинг кўзғалишига имкон беради (Ashcroft & Gribble, 1998). Улар кислород ва бошқа муҳим митохондриал субстратларининг сенсори сифатида нафас олишни бошқаришлари мумкин.

Маълумки, тиббиётда бензонал (1-бензонал-5-этил-5-фенилбарбитур кислотаси) препарати болаларда тутқаноқ (эпилепсия) касалига қарши фойдаланилиб келинади. Бензонал кимёвий таркиби бўйича фенобарбиталдан фарқли равишда уйқусираш эффектини бермайди, нафас олишни қийинлаштирмайди, кумулятив хусусиятлари жуда кам. Ҳозирги пайтда турли хил касалликлар, шу жумладан эпилепсия ва гипертония касалликларини даволашда самарали фойдаланилиб келинмоқда.

Кейинги йилларда бензонални антитоксик ва антигипоксик хусусиятлари борлиги аниқланди. Антигипоксик фаоллиги бўйича гутимин ва пирацетат каби антигипоксиклардан қолишмайди. Аммо бензонални организмдаги асосий алмашинувга, митохондрияларнинг функционал параметрларидан бири бўлган нафас олиш ва оксидланишли фосфорланиш жараёнларига қандай таъсир кўрсатиши тўлиқ ўрганилмаган.

Ишнинг мақсади. Бензонални ҳайвонларнинг кислород истеъмоли ва каламуш юрагидан ажратилган митохондриялардаги оксидланишли фосфорланиш жараёнига таъсирини ўрганиш.

Ишнинг вазифалари:

- бензонални организмнинг кислород истеъмолига таъсирини ўрганиш;
- бензоналнинг митохондрияларнинг НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишга таъсирини ўрганиш;
- бензоналнинг митохондрияларнинг ФАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишга таъсирини ўрганиш.

Ишнинг объекти. Каламуш юрагидан ажратилган митохондрия, мембрана, оксидланишли фосфорланиш, ионлар, бензонал.

Ишнинг предмети каламушларда энергия истеъмоли ва юрак митохондриялари функциясига бензоналнинг таъсир механизмларидан иборат.

Ишнинг илмий янгилиги. Каламушларнинг организмига бензонални юборилиши асосий алмашинувни ва тана ҳароратини пасайишига олиб келди ва бу жараёнлар бензоналнинг миқдорини кўпайишига мос ҳолда тезлашди. Бензонал жигар митохондрияларида субстратларнинг оксидланишини секинлаштириб, оксидланишли фосфорланиш эффективлигини белгиловчи кўрсаткичларни – $\text{НОК}_\text{ч}$ ва АДФ/О коэффициенти ошишига олиб келди. Бензонал митохондрияда глутаматни оксидланишига нисбатан сукцинатни оксидланишини сезиларлироқ даражада пасайтириши аниқланди. Бу бензонални организмга гипометаболик таъсир кўрсатишидан дарак беради.

Мавзу бўйича қисқача адабиётлар таҳлили. Бензонал дори воситасининг организмнинг бир қатор системаларига патологик ҳолатларда кўрсатадиган таъсирлари кенг ўрганилган. Жумладан,

бензоналнинг ўртача гипоксия ва атроф-муҳитнинг мўътадил юқори ҳароратида газ-кислород алмашинувини пасайтириши, чуқур гипоксия ва атроф-муҳитнинг юқори ҳароратида кучсиз метаболитик таъсир кўрсатиши аниқланган. Маълум бўлишича, ушбу препарат мўътадил юқори ҳароратда ҳайвонларнинг ҳаётчанлигини оширади (Ахмеров ва б., 2002). Ширинованинг ҳаммуаллифликда олиб борган ишларида каламуш организмига илон захари юборилганда жигар ва юрак митохондрияларида кардиолипидлар сонининг 1,88 ва 1,82 марта, фосфатидилэтаноламинлар - 1,56 ва 1,42 марта ва фосфатид кислотаси - 1,14 ва 1,29 марта камайганлиги кўрсатилган. Жигар митохондрияларида фосфатидилинозитлар миқдори 3,09 марта, юрак митохондрияларида эса аксинча, 1,28 марта камайган. Ана шу фонда каламушларга бензонал юборилганда фосфатидилсерин миқдори нафақат меъёрига яқинлашиб қолмасдан, балки ортган ҳам (Ширинова ва б., 2005). Хакимов, Рахматуллаевлар ишларида (2012) бензоналнинг жинсий етилмаган куёнлар жигарининг узоқ вақт сиқилиш синдромининг посткомпрессион босқичидаги ютувчи-ажратувчи функциясига таъсири ўрганилганда кардиогрин фармакокинетикасининг бузилган параметрларини йўқолганлиги ва жигарда қон оқими тезлиги соғлом ҳайвонлар даражасигача тикланган.

Тадқиқотда қўлланилган услублар. Ишни бажарилишида замонавий биофизика ва физиологияда кенг қўлланиладиган дифференциал центрифугалаш, фотометрия, спектрофотометрия, полярография ҳамда статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти. Ушбу малакавий битирув иши доирасида якунланган тадқиқот натижалари тирик организмлар ҳужайраларининг органиоидларидан бири бўлган митохондриялар ва уларнинг функционал параметрларининг дори воситаси таъсирида қандай ўзгариши тўғрисидаги назарий билимларимизни кенгайтиради. Ҳозирги замон фармакологиясида

ишлатиб келинаётган дори воситаларининг яна бир хоссасини ўрганиш эса унинг таъсир спектри тўғрисидаги маълумотларни кенгайтиради.

Лицей ва коллеж ўқувчиларига биологик фанларни ўтишда ушбу битирув малакавий иши натижаларидан фойдаланиш мумкин.

Битирув-малакавий ишининг тузилиши ва ҳажми: иш кириш, адабиётлар таҳлили (1 боб), материал ва методлар (2 боб), олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси (3 боб), хулоса ва 32 та фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш 54 бетда ёритилган бўлиб, 5 та расм, 3 та жадвални ўз ичига олади.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

1.1. Митохондриянинг тузилиши ҳақида қисқача маълумот

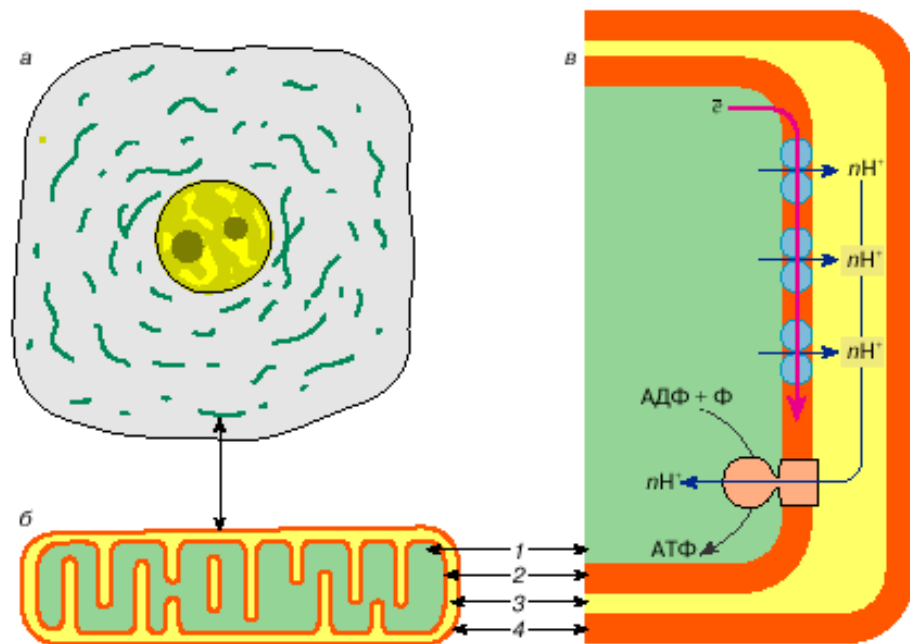
Митохондриялар ультраструктураси ва функцияси, хужайра метаболизмидаги роли бошқа органоидларга нисбатан яхши ўрганилган. Митохондрия ҳайвон ва ўсимлик хужайралари органоиди, АТФ ни синтез қилиб хужайрани энергия билан таъминлайди, цитозолдаги Ca^{2+} ионлари миқдорини бошқаради ва хужайрадаги Ca^{2+} -сигнализацияда иштирок этади. Бактериялар, кўк-яшил сув ўтлари ва бошқа прокариотларда митохондриялар аниқланмаган, уларнинг функциясини хужайра мембранаси бажаради. Митохондрия шар, таёқча, ип, цилиндр ва бошқа шаклларда бўлиб, катталиги хужайра турига кўра 0,5-2-7 мкм атрофида бўлади. Уларни оддий микроскопда кўриш мумкин. Хужайрадаги митохондрияларнинг сони хужайра турига қараб турли хил бўлади. Юрак ва жигар хужайраларида уларнинг сони 1000 дан ортиқ, сперматозоид хужайраларида 20-24 та, буйрак каналчалари хужайрасида эса 300 тагача, гигант амёба хужайрасида 500 мингтагача бўлади.

Барча митохондрияларнинг тузилиши ўхшаш бўлиб, ички қисми **матрикс** дейилади ва у ташқи ва ички мембрана билан ўралган. Ички мембрана, айнан «боғловчи» мембрана бўлиб, оксидланишли фосфорланиш жараёнини амалга оширади. Ички мембрана электролитлар ва зарядсиз молекулаларга нисбатан тубан ўтказувчанликка эга бўлиб, амалда яхши изоляторлик хоссаси билан ташқи мембранадан фарқланади. У айрим ионлар ҳамда метаболитларга нисбатан танлаб ўтказувчанлик хоссасига эга.

Ички мембрананинг юзаси кўп марта тахланиб кристаллни ҳосил қилганлиги сабабли, ташқи мембрананинг юза майдонига қараганда анча катта бўлади. Ҳисоблашларга кўра, каламуш жигари митохондриялари ички мембранасининг майдони тахминан 40 м^2 га етади, юракда эса бу катталик 200-250 м^2 ни ташкил қилади. Кўк гўшт чивинининг учиш мускулида - 400 м^2 дан кўпроқ. Ички ва ташқи мембраналар, оксил ва

липид таркиби билан ўзаро кескин фарқланса-да, ультраструктура параметрлари жиҳатидан бир-биридан деярли фарқланмайди.

Ҳозирги вақтда митохондриянинг мураккаб тузилиши ва функцияси мукаммал текширилган (1.1-расм). Митохондрияларда дезоксирибонуклеин кислота (ДНК), рибонуклеин кислота (РНК)нинг барча типлари топилган. Митохондрия ёғ кислоталарининг β -оксидланиш системаси ҳамда уч карбон



1.1-расм. Митохондриянинг тузилиши ва функцияси:

а - митохондриялар (стрелкалар билан кўрсатилган); **б** – митохондриянинг ультраструктураси:

1 – митохондрия матрикси, 2 – митохондриянинг ички мембранаси, 3 – мембраналараро бўшлиқ, 4 – митохондриянинг ташқи мембранаси; в – митохондрия функциясининг асосий схемаси: мембраналараро бўшлиқда оксидланиш занжирида электронлар ташилганда протонлар йиғилади ва маълум бир потенциалга етгандан сўнг матриксга қайтади; ушбу потенциалнинг энергияси АТФ синтезига сарфланади.

цикли ферментларни ўз ичига олади. Митохондриялар хужайрада оксидланиш ва қайтарилиш жараёнларининг маркази бўлиб, уларда карбон кислоталар оксидланишни таъминловчи, энергияга бой фосфор боғларини (АТФ) ҳосил қилувчи механизмлар жойлашган.

Митохондрияларнинг мураккаб тузилганлиги унинг функцияларининг бажарилишини таъминлайди. Хужайрадаги барча биологик жараёнларнинг энергетик манбаи бўлган АТФ синтези айнан митохондрияларда кечиши сабабли, улар хужайранинг “электр станциялари” ҳисобланади.

1.2. Хужайрада кечадиган жараёнларда митохондрияларнинг роли

Энергияни трансформацияланишида иштирок этадиган фермент комплекслари “боғловчи” мембраналар қаторига киради, митохондрия ички мембранаси, хлоропласт тилакоидлари мембранаси, фотосинтезловчи бактериялар ҳамда кўк-яшил сув ўтларининг плазматик мембраналари ана шулар жумласидандир. Ташқи энергия манбаларининг нисбатан кескин фарқланишига қарамай, мазкур мембраналардаги АТФ синтезига масъул механизмлар ва асосий фермент ансамблларига ўхшаб кетади.

Митохондрия мембранасида амалга ошадиган, АДФ ва P_n дан АТФ ҳосил бўлиш жараёни оксидланишга боғлиқ фосфорланиш, тилакоид мембранасида амалга ошадиган ёруғликка боғлиқ фосфорланиш эса фотофосфорланиш деб аталади.

АТФ-синтетаза осонликча ажраладиган иккита таркибий қисмлар F_0 ва F_1 - факторлардан иборат бўлиб, F_0 -фактор мембранани тешиб ўтиб, протон канали ҳосил қилади. F_0 -факторни ёпиб турувчи F_1 -фактор бўлмаган шароитда, протон токи шунтланади.

Сўнгги йилларда митохондрия ички мембранасида икки тип АТФ-аза комплексларининг ишлаши ҳақидаги масала муҳокама этилмоқда. Уларнинг ҳар иккаласи ҳам протон насослари бўлса-да, АТФ синтезлаётганда содир бўладиган протонлар ташилиши турли йўналишда амалга ошади. Иккинчи тип АТФ-синтетаза, электронлар ташилиш энергиясини, эҳтимол бир вақтнинг ўзида, III- комплекснинг фосфорланиш пунктида, ҳам АТФ синтези ҳам протонларнинг концентрацияси градиентига қарши йўналишда ташилишини таъминлайди.

Митохондрия ички мембранасида тўпланган энергиянинг бир қисми иссиқликка айланиш эвазига, АТФ синтези учун ишлатиладиган энергия улушини камайтиради. Демак, бунга мос равишда, Р/О нисбати ҳам камаяди. Аммо одатдаги боғланган нафас занжирининг фосфорланиш жойларидан бирига эркин оксидланиш шунти қўйилса, натижада бутунлай бошқача бўлиб чиқади. Бунда фосфорланиш узилиб қолмайди, чунки фосфорланишнинг қолган пунктлари ишлаб, протон юрувчи куч ҳосил қилаверади. Энергиянинг қўшимча сочилиши барча жараёнларни термодинамик жиҳатдан фойдали ва тезкор қилади. Бошқача айтганда, системанинг кучайиши содир бўлиб, вақт бирлигида, АТФ чиқишининг ошишига олиб келади. Натижада, $[АТФ]/[АДФ] \cdot [P]$ нисбати АТФ концентрацияси ошадиган томонга силжийди.

Митохондрия ички мембранаси турли хил транспортёрларга (ташувчилар) эга бўлиб, уларнинг бир қисми нафас занжирини шакллантиради. Ноорганик фосфат митохондриядан мембрана потенциали фарқига боғлиқ равишда, электроген йул билан ташқарига чиқарилиши ҳам мумкин. Мазкур унипортни амалга оширувчи оксил, $H_2PO_4^-/H^+$ -симпортёр сингари, SH- группани ингибирловчи реагентлар томонидан ингибирлагани учун, ҳар иккала транспорт бир оксил томонидан амалга оширилади, деган фараз мавжуд.

Нафас олиш тезлигини чекловчи омилларидан бири митохондрия ички мембранаси орқали амалга ошиб турадиган аденин нуклеотиди транспортидир. Бу транспортни нуклеотидларнинг қандай бўлишидан катъий назар, яъни АДФни→АТФга ёки АДФни→АДФга 1:1 нисбатида алмаштирувчи транслоказа амалга оширади.

АДФ мавжуд бўлган шароитдаги нафас тезлигининг, АДФ бўлмаган шароитдаги нафас тезлигига бўлган нисбати нафас олиш назорати деб аталиб, мазкур параметр митохондрия препарати интактлигининг мезони бўлиб ишлайди. Митохондриялар нафас олиш жараёнини оксидланиш билан борадиган фосфорланишдан ажратиб қўювчи моддаларнинг бошқа

бир катта гуруҳи - ионофорлар ва протонофорлардир. Ионофорлар ион билан вақтинча бирикиб комплекс ҳосил қилади, мембрананинг иккинчи томонига ўтганда эса комплекс ионофор ва ионга парчаланади. Протонофорлар эса протонни мембранадан ўтказди, натижада мембрананинг протон қаршилигини нол ёки деярли нол даражага тушириб қўяди. Улар водород иони билан липофиль комплекслар ҳосил қилади.

АТФ гидролизи натижасида ажралиб чиқадиган энергия хужайра томонидан деярли ҳамма реакциялар ва жараёнларга (мускул қисқариши, биосинтез, электронейтрал зарядли моддаларнинг градиентга қарши ташилиши, электрогенез ва ҳоказоларга) сарф этилади.

Нафас занжирида электронларни ташилиши АТФнинг макроэргик молекулаларига (заҳира энергияга) боғлиқ ҳолда кечади, яъни оксидланишли фосфорланиш рўй беради. Оксидланишли фосфорланиш жараёнларини айнан митохондрияларда кечишини биринчи бўлиб Ленинджер аниқлаган.

Митохондриянинг ташқи мембранаси кўпчилик эриган кичик молекуляр бирикмалар учун яхши ўтказувчан бўлса, ички мембрана эса, фақат сув учун ўтказувчандир. Баъзи бир нейтрал молекулалар (глицерин, ёғ кислоталари) учун калта занжирда ўтказувчандир. Ички мембрана Na^+ , K^+ , Mg^{2+} катионлари учун ўтказувчан эмас, Cl^- , Br^- , NO_3^- анионлари учун ва қандлар учун, масалан, сахароза, кўпгина аминокислоталар учун ҳам ўтказувчан эмас. У бундан ташқари, НАД^+ , НАДФ^+ , $\text{НАД}^+\text{Н}$ ва $\text{НАДФ}^+\text{Н}$, нуклеозид-5-моно-, ди- ва трифосфатлар учун ҳамда КоА ва унинг эфирлари учун ҳам ўтказувчан эмас. Бундай хусусиятлар эвазига ички мембрана митохондриянинг ички чегарасида бу кофермент ва нуклеозидларнинг оқим йўналишига эга бўлади. Ички мембрана махсус метаболитларни мембрана орқали ўтказадиган бир қанча пермеазаларга эга эканлиги аниқланган. Бундай ўтказувчилар ферментларни эслатади, чунки улар ферментлар сингари маълум моддалар учун специфик бўлиб, субстратнинг юқори концентрацияда етарли даражада тўйиниш ва махсус

ингибирланиш хусусиятига эга. Каламушлар жигари митохондрияларида АДФ ва АТФ учун фосфатлар ҳам трикарбон кислоталарнинг баъзи бир оралиқ махсулотлари учун идентификацияланган ўтказувчилар аниқланди.

Митохондриялар кўпинча, АТФ зарурати туғилган ҳужайралар структураси яқинида жойлашади. Фаол ишловчи мускул ҳужайраларида, масалан, ҳашаротларнинг учиш мускуллари ҳужайраларида, митохондриялар миофибриллалар яқинида тўғри қатор бўлиб жойлашади. Шу каби жойлашиш туфайли, бу митохондрияларда ҳосил бўлган АТФ молекулалари миофибрилланинг элементларига етиб бориш учун жуда қисқа масофа қолади. Секретор функциясини бажарувчи эпителиал ҳужайралар концентрациялар градиентига қарши ҳосил бўлган турли ионлар ташиш ва қанд молекулалари аминокислоталар оқимининг ҳаракат йўналиши билан митохондриялар жойлашуви кўпинча мос келади, қайсики, ҳосил бўлиши учун АТФ зарурати бўлади. Кўпинча улар ёғ кислотали “ёқилғи” манбаи сифатида оксидланиш жараёнида ишлатиладиган цитоплазмадаги ёғ томчилари атрофида жойлашади. Баъзан митохондриянинг ҳажмий улуши ҳужайранинг катта қисмини эгаллайди. Масалан, жигар ҳужайрасида унинг улуши 22% га етади.

Митохондрия ташқи мембранасини ички мембранадан ва матриксдан ажратиш мумкин. Митохондрияларга детергент моддалар ёки фосфат билан ишлов берилганда унинг ташқи мембранаси ажралади ва уни сахароза зичлиги градиентига дифференциал центрифугалаш усули орқали ажратиб олиш мумкин. Матриксни ўзида тутувчи ички мембранани интакт кўринишда олиш мумкин. Ташқи, ички мембрана ва матриксни алоҳида ҳолда уларнинг кимёвий таркиби ва ўзида тутадиган ферментларини аниқлаш мақсадида ўрганиб чиқилган.

Митохондриянинг ички мембранасида *b*, *c*, *a* ва *a₃* цитохромларни мавжуд. Бундан ташқари оксидловчи фосфорланиш механизми билан боғлиқ бўлган АТФ-азага эга, шу билан бирга сукцинат- ва НАДН-дегидрогеназага эга. Ташқи мембрана ҳеч қандай нафас олиш занжири

компонентларини ўзида тутмайди, бироқ унда ички мембранада учрамайдиган қатор махсус ферментлар учрайди. Булар ичида биринчи ўринда турли хил моноаминларни, айниқса, триптоаминни оксидланишини катализловчи моноаминооксидаза эътиборни ўзига тортади. Митохондриянинг ташқи мембранаси мавжудлигини кўрсатувчи ўзига хос маркер моноаминооксидаза ҳисобланади.

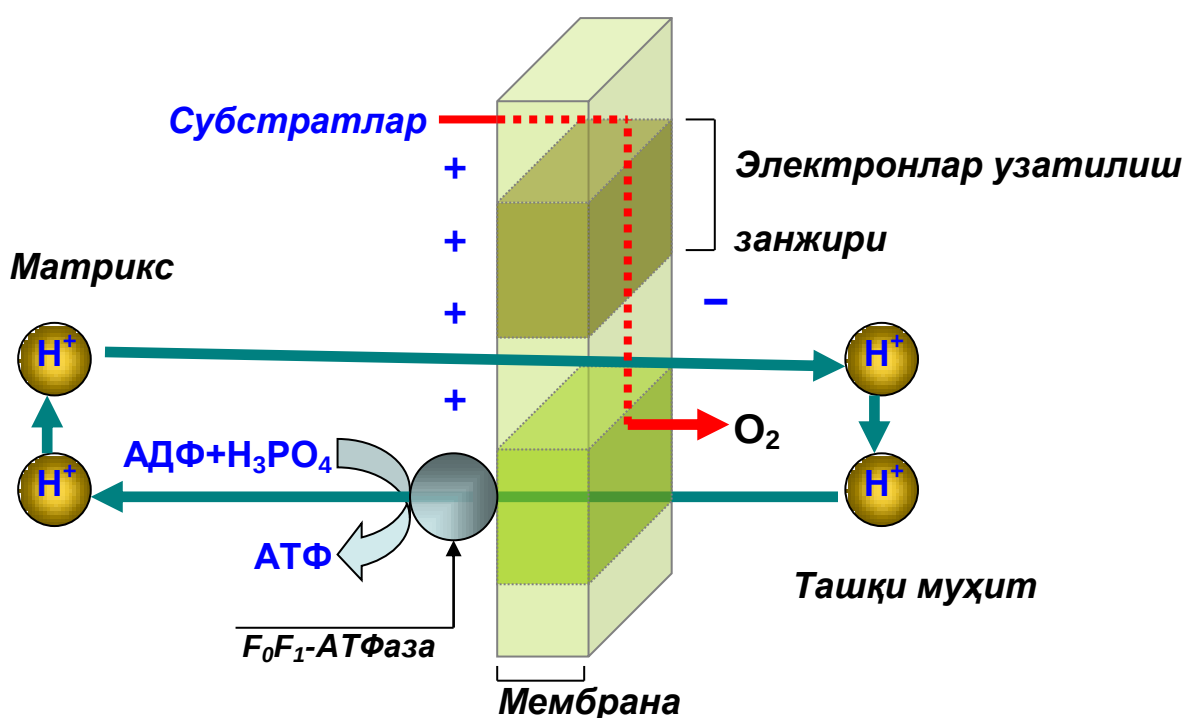
Изоляцияланган интакт митохондриялар нафас олиш жараёнида ўзини ўраб турган муҳитдаги баъзи бир 2 валентли катионларни аккумуляция қилиш хусусиятига эга. Агар каламуш жигари турган фосфатли муҳитга Ca^{2+} қўшилса, бу ионлар тезда муҳитдан матриксга ўтиб кетади. Бу ҳолат агар муҳитга 2,4-динитрофенол ёки цианид, ротенон, антимицин А каби нафас олишни ингибирловчи моддалар қўшилса тўхтайди, ва бу унинг нафас олиш занжирини ташкил қилувчи энергияга боғлиқлигини кўрсатади. Росси ва Ленинджерларнинг кўрсатишича, Ca^{2+} ионларининг тўпланиши ва электронлар ташилиши жараёнларининг ўртасида стехиометрик боғлиқлик бор экан. НАДН ни кислородга ташувчи ҳар бир электронлар жуфтига 5та Ca^{2+} иони тўғри келар экан, захира энергия бўлган ҳар бир участкага ўртача 1,7 дан тўғри келади. Муҳитдан Ca^{2+} ионининг чиқиб кетиши билан бир вақтда ҳар бир участкадан ҳам 1 та ноорганик фосфат молекуласи стехиометрик равишда чиқиб кетади. Ca^{2+} ионининг транспортида АДФ фосфорланиши юз бермайди. Бу иккита алоҳида алтернатив жараён бўлиб, электрон ташиш энергияси митохондрия томонидан фақат Ca^{2+} тўпланиши учун ёки АТФ синтези учун сарфланиши мумкин. Аммо бу иккита жараён учун энергия бир вақтда сарфланмайди. Sr^{2+} ва Mn^{2+} ионлари ҳам митохондрияларда тўпланади. Митохондрияларнинг Ca^{2+} ва фосфат ионларини тўплаш ва зарур пайтда қўйиб юбориш хусусияти уларга биологик кальцийланиш ва декальцийланишда иштирок этиш имкониятини яратади, шу билан бирга

мускуллар толиққанда Ca^{2+} ионларини изоляция қилиш жараёни юз беради.

Бир валентли катионлар, масалан, K^+ оддий шароитда нафас оладиган митохондрияларда тўпланмайди, чунки мембрана K^+ , Na^+ ва бошқа шу каби ионларни ўтказмайди. Баъзи антибиотиклар K^+ иони билан комплекслар ҳосил қилади ва ўзининг гидрофоб хусусиятга эга эканлиги туфайли мембрана орқали ўта олади. Валиномицин мембрана орқали K^+ ионини ташийди (Na^+ ни эмас), грамицидин эса K^+ ионини ҳам Na^+ ионини ҳам таший олади. Агар шу моддалар иштирокида нафас олиш юз берса, K^+ ионлари митохондрия ичига киради, бунда митохондрияда АДФ фосфорланиши юз бермайди. Нафас олиш жараёнига боғлиқ ҳолда икки валентли Ca^{2+} , Mn^{2+} , Sr^{2+} ва бир валентли K^+ ва Na^+ ионларининг тўпланиши муҳим функционал рол уйнайди, чунки матриксда бу ионларнинг тўпланиши митохондриядан эквивалент миқдордаги H^+ ионларининг муҳитга чиқариб ташланишига олиб келади. Нафас олиш занжири бўйича келган ҳар бир электрон жуфтига ҳар бир участкадан 2 тадан H^+ иони тўғри келади, натижада ҳар бир занжирга 6 та H^+ иони тўғри келади.

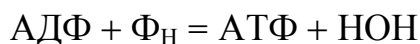
Бу маълумотларнинг барчаси кимёвий уйғунлашувнинг альтернатив гипотезаси бўлиб хизмат қиладиган оксидланишли фосфорланиш механизмининг хемиосмотик назарияси (Митчелл) учун асос бўлиб хизмат қилади. Митчелл шундай тахмин қиладики, нафас олиш занжири атрофида электрон ташиш жараёнида мембрана юзасида бир йўналишдаги H^+ ионларининг концентрация градиенти ҳосил бўлади. Митчелл фикрига кўра, бу градиент митохондрия ички бўшлиғидан чиқаётган H^+ ионларининг натижасида юзага келади ва электрон ташиш жараёнини бошқарувчи эркин энергиянинг камайиши ҳисобига ўзини тутиб туради. Шунини айтиш керакки, бундай градиент фақатгина агар мембрана H^+ ионларини ўтказмасагина мавжуд бўлади. Катта миқдорда энергия талаб

килувчи H^+ иони градиенти митохондрия матриксида H^+ ионларининг ҳосил бўлиши ва уларнинг цитоплазмага “чиқариб ташланиши” электрон ташиш реакцияларига боғлиқ ҳолда юзага келади деб тахмин қилинади. Бу жараёнда реакциялар ферментлар билан катализланади, уларнинг актив маркази митохондрия мембранаси юзасида шундай жойлашганки, бунда зарур бўлган H^+ иони эса фақат ташқарига чиқиши мумкин. Нафас занжиридан кислородга олиб келинган ҳар бир электронга матрикс ичидан ферментлар ёрдамида ташқи муҳитга олиб чиқилган 3 жуфт H^+ иони тўғри келади (1.2-расм).



1.2-расм. Митохондрия нафас занжирида оксидланишли-фосфорланиш жараёни (П.Митчелл назарияси бўйича)

Электрон ташилиш энергияси ҳисобига яратилган энергияга бой H^+ иони градиентининг мавжудлиги ҳақидаги ғоя АТФ нинг АДФ ва фосфатдан ҳосил бўлиш жараёнини тушунтириш учун керак эди. Бу жараённи дегидратация реакцияси сифатида қараш мумкин:



Бу реакциянинг стандарт эркин энергияси $\Delta G^0 = +7,3$ ккал, реакция катта тезликда АТФ ҳосил бўлиш томонига силжийди. Митчелл шундай фикрга келдики, фосфат ва АДФ дан сувни тортиб оладиган АТФаза митохондрия мембранаси юзасига шундай жойлашганки, бунда АДФ ва фосфатдан сув молекуласи H^+ ва OH^- ионлари кўринишида ажралади, бу ионлардан биринчиси рН нисбатан юқори қийматга эга бўлган митохондрия ички бўшлиғига тушади, иккинчиси эса - рН жуда паст бўлган ташқи бўшлиққа тушади. Шунга қарамай, сувнинг ион йиғиндиси жуда кам ($KW = [H^+][OH^-] = 1 \times 10^{-14}$) АДФ ва фосфатдан ажралиб чиққан H^+ ионлари митохондриянинг ички бўшлиғида мавжуд бўлган кўп миқдордаги OH^- ионлари билан эффектив боғланиб, сув ҳосил қилади, ташқи юзада бўлган OH^- ионлари эса ташқи муҳитдаги H^+ ионларининг кўп миқдори билан боғланади.

H^+ нинг трансмембранавий ион градиенти жуда юқори бўлмайди, деб тахмин қилинган, чунки система стационар ҳолатда бўлиб, унда градиентнинг ҳосил бўлиш тезлиги АТФ ҳосил бўлиши эвазига унинг парчаланиш тезлигига тенг бўлади. 2,4-динитрофенол ва шунга ўхшаш агентлар липидларда эрийдиган ва липидлар билан бирга мембраналарга ютиладиган кучсиз ароматик кислоталар тутганлиги сабаблигина оксидланишли фосфорланишни умумлаштиради. Бундай моддалар, протон ташувчилари каби ҳосил қилади. АТФ учун зарур бўлган рН градиентини бузиб, мембрананинг икки томонидаги H^+ ионлари концентрациясини тенглаштиради.

Хемиосмотик гипотезани тасдиқловчи ёки шунга мос келувчи фактлар мавжуд. Буларга қисман электрон ташилиши билан боғлиқ бўлган Ca^{2+} ионлари тўпланишида H^+ ионларининг «итарилиб чиқарилиш» жараёнининг йўналганлиги ва стехиометрияси ҳам киради.

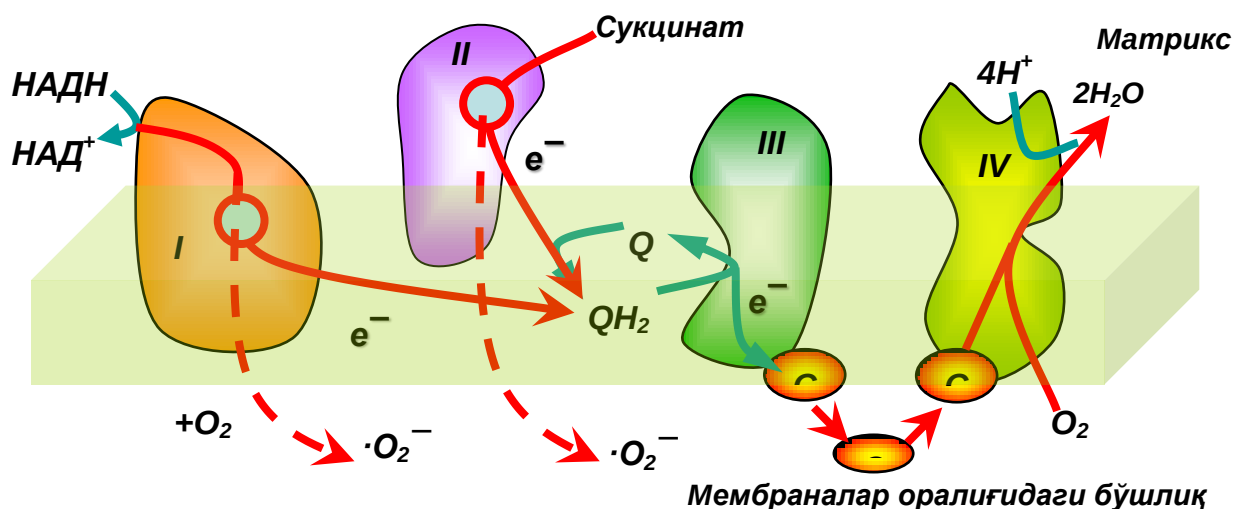
Митохондрияларнинг кальций тўплаш хусусияти, митохондрия ферментлари активлигини кальцийга боғлиқ ҳолда бошқарилиши орқали

энергетик талабни бириктириш билан АТФ маҳсулотлари ошишини таъминлайди. Митохондрияларда Ca^{2+} нинг тўпланиши турли хужайралардаги кальций каналлари сигналларининг ҳудудий ва вақт динамикасига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин (Nicholls, 2005; Yi, 2006; Szabadka, Duchon, 2008).

Сўнгги йиллардаги тадқиқотлар хужайранинг апоптотик ва некротик ҳалокатида митохондрияларнинг асосий рол ўйнашини кўрсатди. Маълумки, хужайра ўлиш арафасида мембраналари потенциали камайиши натижасида апоптоз-индуцирлайдиган фактор ва цитохром с каби “ўлим оксиллари” ни сақлайдилар ва уни ажратадилар (Судаков и др., 2007; Gao et al., 2001). Шунга мувофиқ, митохондриянинг хужайра физиологиясидаги марказий ўрни турли касалликларда митохондриянинг функционал бузилишининг критик аҳамиятини белгилайди. Ўткир митохондриал дисфункцияларда, масалан, ишемия ва анокцияда энергия етишмовчилиги ҳамда хужайранинг некротик ҳалокатига сабаб бўлади. Энергетик метаболизмда митохондриянинг аномалияси организм қаришида шунингдек, маълум нейрогенератив касалликлар, жумладан, Паркинсон касаллигида, амиотроф лотерал склероз ва бошқа касалликларда аҳамиятлидир (Полевая, 2004; Виноградова, Дубова, Шевцова, 2013; Захарова, 2001) ҳам диабетга сабаб бўлишлари мумкин (Kim, Wei, Sowers, 2008). Кўпгина энцефаломиопатиялар, парфириялар – митохондриядаги қатор ферментатив йўллардаги генетик нуқсонлардир. Демак, митохондриядаги АТФ синтези хужайра синтетик статусини, осмотик бошқарилиш, рН-назорати, цитозолдаги Ca^{2+} -гомеостаз ва хужайра сигнализациясини критик бошқариш мумкин (Daniel et al., 2015).

Митохондриядаги интермедиант АТФни оксидланиши орқали генерацияланиш системасини оксидланиш-фосфорланиш деб аталади (Скулачев, 1989). Учкарбон кислоталар циклининг субстратлар билан таъминланиши НАД^+ нинг НАДНга ФАД нинг ФАДН₂ га қадар қайтарилишига ёрдам беради. e^- оксидланишда улар нафас олиш

занжирини электролитлар билан таъминлайди. Сўнгра, электронлар нафас олиш занжирининг (НЗ) фермент комплекслари орқали сувга қайтариладиган кислородга етиб боради. Митохондрия ички мембраналари орқали протонлар транслокацияси жараёнида потенциал градиенти -150, -200 мВ ($\Delta\mu$ тарзида белгиланади) тикланадиган АТФ синтези маълум қисмларда, яъни протон каналидан иборат (F_0 суббирлик) АТФ синтетазаларда ва бевосита АТФ-синтетазаларда (F_1 суббирлик) амалга ошади. Фермент протонни F_0 -канал орқали олиб ўтади ва АТФ ҳосил қилиш билан АДФ ни фосфорлайди, ҳосил бўлган АТФ эса аденин-нуклеотид-транслоказа (АНТ) ёрдамида митохондрияда ташилади. АНТ-шакллар митохондриянинг ЦсА-боғлиқ поралари ҳисобланади. НАДН кислород билан оксидланишни катализлайдиган НАДН-оксидаза системаси НЗ нинг асосий механизмини ташкил этади (Скулачев, 1989). Бу система учта фермент комплексини ўз ичига олади: НАДН-СоQ-редуктаза (I комплекс), СоQH₂-цитохром редуктаза (*bc1* комплекси ёки III комплекс) цитохром оксидаза (IV комплекс). Яна бир комплекс, сукцинат-СоQ-редуктаза (Сукцинат дегидрогеназа ёки II комплекс) сукцинатдан СоQга НАД⁺ иштирокисиз қайтарилиш элементларини ўтказди (1.3-расм). НАДН нинг кислород билан оксидланиши матриксдан митохондриянинг мембраналараро бўшлиғига 10 донагача H⁺ ионларининг ўтиши билан содир бўлади. Юқорида санаб утилган комплексларнинг ҳар бири мембраналар орқали протонларни транслокация қилиш хусусиятиги эга, ва шунинг учун, $\Delta\mu$ Н генератор ферментлари ҳисобланади. Митохондрия мембраналарида $\Delta\mu$ Н энергия манбаи ҳисобланади, мембраналарсиз бўлимларда бу вазифани АТФ ёки бошқа юқори энергетик бирикма бажаради. $\Delta\mu$ Н энергияси қайтар тарзда АТФ энергиясига айланиши мумкин. Бундай турдаги жараёнлар АТФ-синтетаза ёрдамида амалга ошади.



1.3-расм. Митохондрия нафас занжири компонентлари:

I комплекс (таркибига ФМН, 5FeS киради, 850 кДа. НАДН: Q-оксидоредуктаза иштирокида реакция амалга ошади). II комплекс (таркибига ФАД, 3FeS киради, 150 кДа. Сукцинат: Q-оксидоредуктаза иштирокида реакция амалга ошади). III комплекс (таркибига цитохром b-562, b-566, c1, FeS киради, 300 кДа. QH₂: цит. c-оксидоредуктаза. цит. bc1 – комплекс реакциялар амалга ошади). IV комплекс (таркибига цитохром a, a₃, 3Cu киради, 160 кДа. Цитохром c: O₂– оксидоредуктаза иштирокида реакциялар амалга ошади).

Қайтарилувчи эквивалентлар оксидланадиган субстратнинг редокс-потенциалидан келиб чиққан ҳолда нафас олиш занжирига тушиши мумкин. Агар бу потенциал -0,3 В (НАДН/НАД⁺ жуфтнинг редокс потенциали) атрофида бўлса, у ҳолда субстратнинг оксидланишида бутун нафас олиш занжири иштирок этади. Агар оксидланадиган субстратларнинг редокс потенциали НАДН/НАД⁺ жуфти редокс потенциалидан манфийроқ бўлса, у ҳолда энергия ҳосил қилиш учун нафас олиш занжирига водородни етказиш учун махсус механизмлар қўшилади (α-кетоглутаратнинг оксидланиши ана шундай фосфорланишга мисол бўлади). Агар субстратнинг редокс потенциали НАДникига қараганда пастроқ бўлса, қайтарилувчи эквивалентлар нафас олиш занжирининг ўрта ёки сўнгги қисмига кўчирилади. Сукцинат (+0,33 В) ва ацил-СоА ана шу

тарзда оксидланади. Сукцинат ва ацил-СоА дегидрогеназа нафас олиш занжирининг bc_1 комплекс даражасида электронларга тўйинади.

Митохондриянинг циклоспорин А сезгир пораси (мегаканал) ҳисобланиб, максимал ўтказувчанлиги ~ 1200 pS, диаметри ~ 2 нм.га тенг. Митохондриянинг Ca^{2+} -индуцирланган бўкишини дастлаб Havorth ва Hunter (1979) аниқланган ва даврдан бери бу феномен кўп тадқиқотларга мавзу ҳисобланмокда. ЦсА-боғлиқ пора кўп факторлар таъсирида очилади ва энг катта таъсир этувчи факторлардан бири, АТФ/АДФ нисбатининг камайиши ҳамда аорганик фосфат P_i миқдорининг ошишига сабаб бўлувчи $[Ca^{2+}]_m$ нинг ички митохондриал концентрациясининг ошишидир. Митохондриянинг ўтказувчанлиги ҳолати индукторлари мавжуд: - моддалар ва таъсирлар, Ca^{2+} -боғлиқ поранинг очик ҳолатга келтирувчи: матрикс рН кўрсаткичининг ва мембрана потенциалининг ўзгариши, АДФ/АТФ-антипортер ингибиторлари - антрактилат ва карбоксиантрактилат, ацил-СоА, эркин ёғ кислоталари, лизофосфолипидлар, оғир металлар, тиреоид гормонлар ва бошқалар (Andrea Rasola and Paolo Bernardi, 2014).

Каналнинг хусусияти АНТ нинг альтернатив функцияси билан боғлиқ, АНТ изоляцияланган ҳолатда ҳам Ca^{2+} нинг юқори концентрацияларида ўтказувчанлик қобилятини намоён этади. Каналнинг энг муҳим хусусиятларидан бири унинг циклоспорин А (ЦсА) (Crompton et al., 2002) билан ёпилишидир. Бунда циклоспорин А циклофилин Д (ЦфД) билан бирикиб, канал қайтадан очилади. Митохондрияларнинг ЦсА-сезгир пораси бензодиазелин рецепторларидан иборат бўлган мультипептид комплекси таркибига киради (Siemen, Ziemer, 2013).

Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, ЦсА-сезгир поранинг очилиши хужайранинг охир-оқибат ҳалокатига сабаб бўлувчи митохондрия мембраналарининг деполяризацияси натижасида юзага келади.

Мембраналарнинг деполяризацияси митохондриянинг функционал ҳолатининг бузилишига сабаб бўлади. Шуниси аҳамиятлики, деполяризация бирор-бир жараёнга нисбатан специфик ҳисобланмайди. Ca^{2+} ёки K^{+} ионларининг оқими мембраналар деполяризациясига олиб келади; канални очади, ЦсА-сезгир порани юқори ўтказувчанликка олиб келади ёки протонофорлардек таъсир қилиб, қайсики, мембраналар орқали протонларни ташийди, $\Delta\psi_m$ пасайтиради. Интакт нафас олиш занжири деполяризация бўлиши билан максимал равишда кислород ола бошлайди. Бундай шароитларда синтезнинг ҳаракатлантирувчи кучи АТФ ҳисобланади ва АТФ тескари йўналишда ишловчи FoF1-АТФ-синтетаза томонидан сарфланади. АТФ-синтетазанинг мувозанати $\Delta\psi_m$ ва АТФ/АДФ+P_i нисбат билан белгиланади. Деполяризацияга жавобан, ферментнинг активлиги АТФ-азалик активликка ўзгаради, яъни фермент АТФ ни гидролизлайди ва протонларни ташқарига олиб чиқади. Фосфорланиш субстрати кислород ёки углеводород шакарининг йуқотилиши ёки ингибиторлар таъсирида нафас занжири нафас олишни тўхтатади. Шундай қилиб, ҳужайраларнинг “энергия станция”лари АТФ занжирларини тамомлайди ва ҳужайра нобуд бўлишини тезлаштиради. Замонавий тадқиқотлар митохондрия ҳужайра физиологиясида тутган марказий ўрнини исботлайди ва турли касалликларда митохондриянинг функциясини кўрсатади.

Митохондрия АТФ синтездан ташқари нормал физиологиянинг турли аспектларида муҳим роль ўйнайди (Allen et al., 2004). Митохондриянинг физиологик «парчаланиши» сут эмизувчиларнинг гўдакларида термогенез жараёнида иссиқликни генерацияловчи сифатида асосий ролни ўйнайди.

1.3. Оксидланишли фосфорланиш жараёни

Ҳужайрада кимёвий энергия юқори энергетик метаболитлар кўринишида тўпланади. Бундай метаболитларнинг энг муҳими АТФ

ҳисобланади. АТФ синтези, юқори эндоэргик реакция бўлганлиги сабабли, бошқа бир юқори экзоэргик жараён билан бирга кечиши керак. П. Митчелл назариясига кўра, АТФ молекуласида пирогосфат боғини ҳосил бўлиши учун водород ионларининг электрокимёвий потенциали градиентининг энергияси ишлатилади. Бундай градиент оксидланиш-кайтарилиш жараёни неатижасида ҳосил бўлади. Ушбу механизм оксидланишли фосфорилланиш дейилади. ОФ нинг асосий элементлари юқоридаги 1.3-расмда келтирилган, улар митохондрия физиологияси тўғрисида тушунчалар беради.

Субстратларни трикарбон кислоталар циклига етказилиши НАД⁺ ни НАДН гача ва ФАД ни ФАДН₂ гача қайтарилишига ёрдам беради. Реоксидланишда улар электронни нафас занжирига етказди. Сўнгра электронлар нафас занжирининг фермент комплекслари орқали сувгача қайтарадиган кислородгача ўтади. Протонларни митохондрия ички мембранаси орқали транслокация жараёнида ташилишини потенциал градиенти ($\Delta\psi_m$) -150-200 mV генерациялайди. АТФ маълум бир жойларда, АТФ-синтетазаларда, синтезланади (Faustin et al., 2004).

Бу синтетаза протон канали (F₀ суббирлик) ва бевосита АТФ-синтетазадан (F₁ суббирлик)дан ташкил топган. Фермент протонларни F₀-канал орқали ўтказди ва АДФни фосфориллайди. Натижада Митохондрия ичида аденин-нуклеотид-транслоказа (АНТ) ёрдамида ташиладиган АТФ ҳосил бўлади. АНТ-формалар митохондриядаги ЦсА-сезгир поранинг бир қисми ҳисобланади.

НАДНни кислород билан оксидланишини катализлайдиган НАДН-оксидаза системаси уйғунлашган нафас занжирининг бош механизмини намоён қилади (Скулачёв, 1989). Ушбу система 3 та фермент комплексини ўз ичига олади: НАДН-СоQ-редуктаза (I комплекс), СоQH₂-цитохром с-редуктаза (bc₁ комплекси ёки III комплекс) ва цитохромоксидаза (IV комплекс). Яна бир комплекс, сукцинат-СоQ-редуктаза (сукцинатдегидрогеназа ёки II комплекс), қайтарилган эквивалентларни

сукцинатдан CoQ га НАД⁺ иштирокисиз етказди. НАДН ни кислород билан оксидланиш жараёни Митохондрия матриксидан мембраналараро бўшлиққа 10 та Н⁺ ионларини чиқиши билан уйғунлашган. Ҳар бир комплекс протонларни мембрана орқали ўтказиш хоссасига эга бўлганлиги учун улар ферментлар - ΔμН генераторларига киради. Митохондрия мембранасида ΔμН энергетик сарфлар учун “тўловчи” ҳисобланади. Мембранасиз қисмларда эса ушбу вазифани АТФ ёки б. юқори энергетик моддалар бажаради. ΔμН энергияси қайтмас ҳолда АТФ энергиясига айланиши мумкин. Бу жараёнларни АТФ-синтетаза катализлайди.

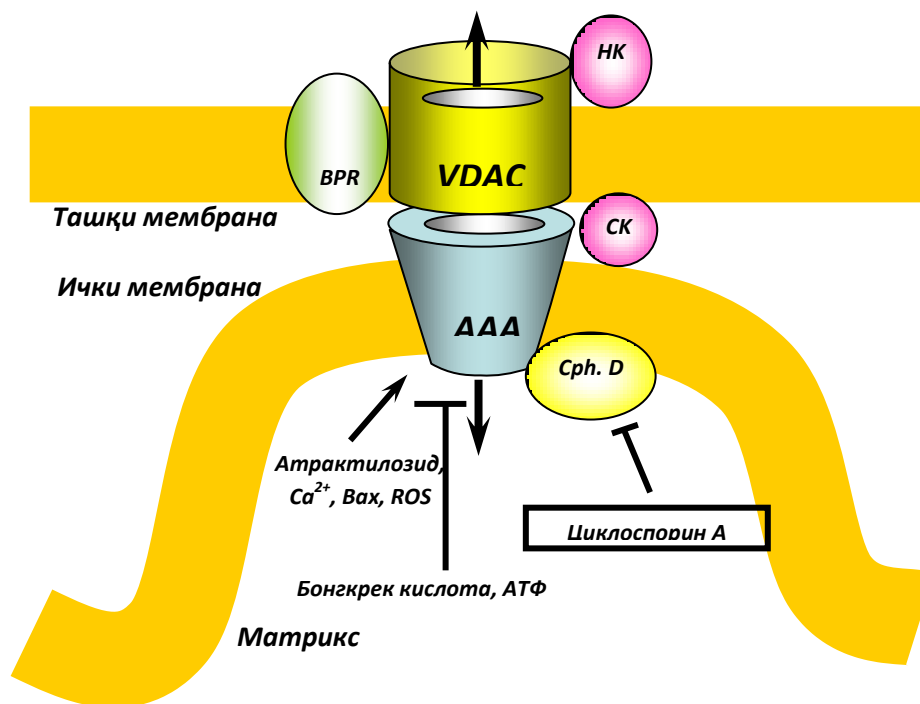
Қайтарилган эквивалентлар нафас занжирига оксидланаётган субстратнинг редокс-потенциалига боғлиқ ҳолда унинг турли даражаларида тушиши мумкин. Агар ушбу потенциал -0,3 В (НАДН/НАД⁺ жуфтлигининг редокс-потенциал) яқин бўлса, у ҳолда бундай субстратнинг оксидланишида нафас занжирининг барчаси катнашади. Оксидланиш субстратларининг редокс-потенциаллари НАДН/НАД⁺ жуфтлигининг потенциалидан анча манфий бўладиган бўлса, у ҳолда энергия тўпланишининг махсус механизми водород ташилишини нафас занжиригача жалб қилиши мумкин (α-кетоглутаратнинг оксидланиши субстратли фосфорилланишга мисол бўла олади). Агар субстратнинг редокс-потенциали НАД га нисбатан анча кам бўлса, қайтарилган эквивалентлар нафас занжирининг ўрта ёки охириги участкасига ўтказилади. Шундай йўл билан сукцинат (+0,33В) ва ацил-CoA оксидланади. Сукцинат- ва ацил-CoA-дегидрогеназа bc₁ комплексидаги электронларни “истеъмол қилади”.

Нафас занжири маълум бир комплексларини блоклайдиган айрим агентлар маълум, булар - АТФ-синтетаза (олигомицин) ва протонофорлар (СССР ва FCCP, ДНФ) ингибиторларидир. Улар ионли концентрацион градиентни камайтирувчи электрокимёвий протон потенциалини ўзгартиради ва нафас олиш ва оксидланиш фосфорилланишни парчалайди.

Митохондрия нафас олишининг натижаларидан бири тоқ электронлар (e^-) нинг генерациясидир. e^- билан O_2 билан бирикиши эркин радикаллар ёки кислороднинг реактив кўринишидаги супероксид ионини ҳосил бўлишига олиб келади (ROS) (Duchen, 2004). Ундан ташқари, радикалларнинг бошқа турлари, масалан, гидроксил-ион ($OH^\cdot$) ва H_2O_2 юқори концентрацияда ЛПОни ривожланиши ва хужайра мембранаси ва ДНКни бузилиш эҳтимолини кучайтиради. Митохондрия барча хужайраларда ROS нинг асосий манбаи ҳисобланади. Бундан макрофаг ва нейтрофиллар мустаснодир, чунки улар ROSни ҳосил бўлишига ихтисослашган. Митохондрия антиоксидант ҳимоя системаси билан таъминланган (Duchen, 2004; Hütter et al., 2005).

Митохондриянинг ички мембранасида турли каналлар ва катион ва анионларнинг ташувчилари, ҳамда Ca^{2+} ёрдамида бошқариладиган ЦсА–сезгир пора фаолият кўрсатади (Cheng et al., 2006). Митохондриядаги Ca^{2+} -га боғлиқ ЦсА–сезгир пора ўсимлик ва ҳайвон хужайралари ҳаётида муҳим рол ўйнайди. Яна бир маълумотларга кўра, ушбу пора канал ҳисобланади ва у орқали хужайранинг нормал ҳаёти давомида митохондриядан Ca^{2+} чиқишини бошқаради ва ички хужайравий Ca^{2+} -сигнализацияда иштирок этади. Бу пора турли патологияларда митохондрия мембранасини юқори ўтказувчан ҳолатга ўтишини таъминлайди (permeability transition pore - PTP) (Crompton et al, 2002).

Ҳозирда митохондриядаги ЦсА–сезгир поранинг молекуляр тузилиши аниқланган (Halestrap et al., 2004). Ушбу пора митохондриянинг ички ва ташқи мембранасининг оралиғида шаклланган. У ўз ичига ADP/ATP-антипортер (ANT) (Dolder et al., 2001), потенциалга боғлиқ анион канали (VDAC) ва циклофилин Dни олади (1.4-расм). Поранинг очик конформациясида сув ва эритмалар матриксга киради ва Митохондриянинг матриксли шишиши рўй бериб, ташқи мембрана бузилади.



1.4-расм. ЦсА-сезгир поранинг тузилиши.

ANT – ADP/ATP-антипортер, BPR – бензодиазепин рецептор, CK – креатинин киназа, HK - гексокиназа, VDAC – потенциалга боғлиқ анион канали, Cph. D – циклофилин D. Турли индукторлар (атрактилозид, Ca^{2+} , Вах, кислороднинг реактив кўринишлари (ROS)) ва ингибиторлар - (циклоспорин А, бонгкрек кислота, АТФ). Поранинг очилиши таъсир қиладиган участкасига қараб келтирилган.

Митохондрия матрикси ҳажмининг ортиши митохондрия ЦсА-сезгир поранинг фаоллашуви натижасидир. Бу Ca^{2+} ионларининг паст физиологик концентрацияларида K^{+} ионларининг электрофоретик транспортини таъминлайди. Митохондрия функционал ҳолатининг физиологик Ca^{2+} га боғлиқ бошқарилиши митохондрия ЦсА-сезгир пораси даражасида амалга ошиши бунинг исботидир (Pfeiffer et al., 2001). Бу маълумот замонавий физик-кимёвий биологиянинг муҳим янгилigi ҳисобланади. ЦсА-сезгир пора эффектив диаметри ўзгарадиган бир нечта ҳолатларда бўлиши мумкин. Аниқланишича, пора диаметри озгина катталашганда ($6,0\text{-}7,0\text{-}8,0\text{\AA}$) у K^{+} ионлари транспортининг электрофоретик системаси сифатида, навбатдаги катталашувида эса нонспецифич пора сифатида фаолият кўрсатади (Pfeiffer et al., 2001).

mPTP очилишининг механизмларидан бири – бу матриксдаги Ca^{2+} юқори концентрацияси ва прооксидантларнинг комбинациясидир. Пора АТР ва ADP нинг ингибирланиши билан ҳам очилади. Ундан ташқари АТР гидролизи пора очилишини енгиллаштиради.

Митохондрия ички мембранасидаги носпецифик поранинг ҳолатига ЛПОни таъсири ўрганилганда митохондриянинг ички мембранасининг шишиш ва ОФни парчаланиши билан характерланадиган ўтказувчанлигини ошиши аниқланган ОС давомида ўтказувчанлик тез ўзгаради ва мембрана деполяризацияланиб ҳужайра ўлимига олиб келади. Митохондриянинг функционал параметрларига таъсири эндоген фосфолипазаларнинг таъсири орқали бўлиши мумкин.

Фосфолипаза A_2 ингибиторлари ва Ca^{2+} -каналларининг блокаторлари прооксидант билан чақирилган ўтказувчанликнинг ошиши ва мембрана потенциалининг камайишини бутунлай тўхтатади. Митохондрия функциясига прооксидант таъсирининг сабаби фосфолипаза A_2 нинг активацияси бўлиши мумкин. ЦсА прооксидантга боғлиқ шишиш потенциал ингибитори ҳисобланади, митохондрия мембранасининг ЦсА таъсири билан боғланган участкаси фосфолипаза A_2 ҳужумидан ҳимоя қилади.

1.4. Организмда кислород истеъмоли ва энергия алмашинуви

Барча ҳужайраларда митохондрия бўлади. Организм қанча кўп ҳаракат қилса, ҳужайраларда митохондриялар шунча кўп бўлади. Янги туғилган каламушларнинг митохондрияларини азотли муҳитда солиниб қўйилса, аденин нуклеотидларнинг суммаси камайиб эмбрионларнинг митохондрияларидаги суммага тенглашиб қолади. Бунда ҳайвончалар оцепенения ҳолатига тушиб қолади, шу муҳитга кислородни киритилиши билан яна аввалги ҳолатга қайтади. Демак, митохондрияларнинг нормал фаолият кўрсатиши, яъни АТФ синтези учун кислород жуда муҳим экан.

Жигар, бош мия, кўндаланг-тарғил мускуллар ва кўнғир ёғ тўқималаридаги митохондрияларнинг нафас олиш занжирида жойлашган цитохром a ни миқдори аниқланганда ёшга оид ўзгаришлар кузатилган. Бу текширилган барча тўқималарда цитохром a нинг миқдорларини ёшга оид ўзгаришлари бир-биридан фарқ қилади. Цитохромларнинг миқдорий ўзгаришлари бошқа тўқималарга қараганда кўнғир ёғ тўқималарида кузатилган. Туғилгандан кейин 4-кундаёқ кўнғир ёғ тўқималарида цитохромларнинг миқдори оша бошлайди. Кейинчалик 16 кунга борганда кўнғир ёғ тўқимасида цитохромларнинг миқдорини ошиши янада тезлашади, аммо кейинчалик ёшнинг ошиши билан цитохромларнинг миқдорлари камая бошлайди, кейинчалик аста-секин кўпайиб вояга етган ҳайвонлардаги кўрсаткичларга етади.

Ана шундай ҳолатдаги ўзгаришлар жигар ҳужайраларидаги цитохромнинг миқдорини ёшга оид ўзгаришида ҳам кузатилади. Жигар тўқимасида цитохром a нинг миқдорини ўзгариши туғилгандан кейин 1 кунданок кузатилади, 16 кунга борганда максимал даражага кўтарилади, кейинчалик 20 кунга борганда камая бошлайди. 30-кунга бориб цитохром a нинг миқдори яна кўпая бошлайди, кейин ёшнинг улғайиб то вояга етишигача цитохром a нинг миқдори камая бошлайди.

Постнатал онтогенезда жигар тўқималаридаги цитохром c нинг миқдори ҳам аниқланган. Жигар тўқималаридаги цитохром a ва цитохром c нинг нисбатларида ёшга оид ўзгаришлар кузатилмайди. Аммо, бу кўрсаткич жигар тўқималарида 1 ва 16 кунлик каламушларда пасаяди, бунга сабаб цитохром a кескин ошиб кетиши сабаб бўлади. Агар, 16 кунлик ҳайвонларда жигарда цитохром c ни цитохром a га нисбати 0,45 га тенг бўлса, 20 кунликда –1,0 га тенг бўлади. Каламушларнинг жигар тўқималарида цитохромоксидаза (ҳамда сукцинатдегидрогеназа ва глютаматдегидрогеназа) ларнинг ёшга оид фаолликлари аниқланганда, 15 кунлик ҳайвонларнинг цитохромоксидаза-ларининг фаоллиги 10 кунликка нисбатан деярли 3 мартага ошиб кетиши кўрсатилган, кейинчалик 20-кунга

бориб деярли 50% камайган. Демак, цитохромоксидазаларнинг фаолликларидаги ўзгаришлар цитохром a нинг ўзгаришлари билан боғлиқ.

Мия ва мускул тўқималаридаги цитохром a нинг миқдорини ёшга оид динамикаси жигар тўқималаридаги цитохром a дан кескин фарқ қилади. Бош мия тўқимасида цитохром a нинг миқдори 12-кундан кейин то 30 кунлик етук давргача ва кейинчалик сезиларли ўзгаришлар кузатилмайди. Скелет мускулларидаги цитохром a нинг миқдори 20-кунгача амалий жихатдан ҳеч қандай ўзгаришларга учрамайди, ундан кейин оша бошлайди, жинсий етилиш даврини бошланиши, яъни 45 кунги ёшда максимумга кўтарилади ва ундан кейин 3 ойлик давригача пасая бошлайди.

Жигар ва қўнғир ёғни оғирлигини ошиш тезлиги 12-кундан то 16-кунгача унчалик сезиларли эмас, айти пайтда 16-кундан бошлаб то 20-кунгача бу аъзоларнинг оғирликлари кескин ошиб кетади. Бундай ошиш тезлиги то вояга етиш давларида ҳам кузатилмайди. Бундай тезликни ошишини муаллифлар аъзолар паренхимасини кўпайиши билан боғлашади, лекин бу даврда митохондрияларнинг миқдори кўпаймайди, ёки жуда кам ошади. Ҳақиқатдан ҳам, агар цитохром a нинг миқдорини бутун аъзога нисбатан ҳисобланса, 16-20 кунлик давларда бу цитохромнинг миқдори деярли ўзгармайди. Шундай қилиб, 16-кундан кейин цитохромни миқдорини пасайиши дифференцировкадан олдин хужайрани кўпайиши билан энергетик аппарат митохондриялар ривожланиши орасидаги нисбатни ўзига хос ўзгаришларини кўрсатади. Бундай ҳолат жигарда каламушларнинг аралаш овқат рационига ўтиши билан боғлиқ бўлса, қўнғир ёғда – уячаларидан чиқиши билан боғлиқ ҳарорат бошқарилуви фаолиятидаги ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Органларнинг морфофизиологик статусини ўзгариши аввалига митохондрия аппаратининг кўпайиш тезлиги билан ва кейинчалик хужайра массаси ва хужайралараро бўшлиқни кенгайиши билан боғлиқ бўлишини тассавур қилиш мумкин. Митохондрия аппаратини биокимёвий

ривожланиши дифференцировка жараёнини бошқа морфологик ўзгаришлари орқали кечиши адабиётларда келтирилган (Судаков, 2008).

Вистар линиядаги каламушларнинг ривожланишини ўсиш тезлиги 16-кунлик ривожланишида кескин пасайишини, муаллифларнинг фикрича цитохромларнинг миқдорини камайишидан бўлиши мумкин.

Одамларда бош мия тўқимасидаги цитохром a нинг миқдори ҳаёт давомида бир текисда ўзгармайди: туғилгандан кейин биринчи ойларда жуда кам ўзгаради, сезиларли ўзгаришлар 1-1,5 ёшда кузатилади ва кейинчалик аста-секин кузатилади. Туғилгандан кейин биринчи икки ойликда миянинг массасини кўпайиши 74 г ни ташкил қилади. 2-ойдан бошлаб 1 ёшгача мия масасини ойлик ўсиши жуда кам бўлади ва ўртача 40 г атрофида бўлади. 1-2 ёшга борганда мия массасининг кўпайиши сезиларли даражада ўзгаради ва ҳар ойда ўртача 9 г дан камаяди. Айнан ана шу даврда мия тўқималарида цитохромларнинг миқдорлари сезиларли даражада кўпаяди. Кейин то вояга етган даврларгача цитохромларнинг миқдорлари асталик билан камая бошлайди. Олинган натижалар асосида муаллифлар 1-1,5 ёшда бош мия тўқималарида дифференцировка жараёнига боғлиқ структуравий ва биокимёвий ташкилланишда сезиларли ўзгаришлар кузатилади. Муаллифлар олган маълумотларга биноан, бош мияни катта ярим шарларини айрим соҳаларидаги кўк ва оқ моддаларидаги цитохромларини алоҳида-алоҳида текширилганда олинган натижалар ҳам айтиб ўтилган ўзгаришлар тўғрисида гувоҳлик беради. Бола 1,5 ёшга етганда пўстлоқни кўк моддаларида цитохром a нинг миқдорини кўпайиши сезиларли даражада тезлашади. Оқ моддасида эса унинг миқдорини кўпайиши секинроқ бўлади ва буни муаллифлар миелинизация жараёни билан боғлашади. Шу сабабли оқ ва кўк моддалардаги цитохром a нинг миқдорий нисбатлари кескин ўзгаради. Агар, 1,5 ёшли болаларда бу нисбат 1 га тенг бўлса, вояга етган одамларда 1,5-2,5 атрофида бўлади. Биринчи ойнинг охири ва иккинчи ойнинг бошларида бош мия пўстлоғининг барча майдонларида пирамида хужайраларнинг ўсиши

кучаяди. Бунда миянинг ўзтакувчи йўллари ташкил қилувчи аксонларнинг миелинизацияланиш жараёни кучаяди.

Бир ёшлик болаларнинг миясини диэнцефал ва ствол бўлимлари структураларидаги цитохром a нинг миқдорлари пўстлоқдаги цитохром a нинг ўртача миқдоридан кўп бўлади, айти пайтда 1,5 ёшдан бошлаб то вояга етганича тескари нисбат кузатилади. Бу олинган фактлар тажриба учун олинган ҳайвонларнинг миясини ҳар хил бўлимларидаги нафас олиш фаоллигини ёшга оид ўзгаришларига мос келади. Болаларни диэнцефал-ствол бўлими, гипоталамус, кўприк қобиғи ва ўрта мияда цитохром a нинг миқдорлари вояга етган одамларникидан деярли фарқ қилмайди.

Таламусда цитохром a нинг миқдори туғилишдан 12 ёшгача сезиларли даражада ошади. 1,5 ёшдан бошлаб бу миқдор диэнцефал-ствол тизими орасида худди у катта ва ёши улуг одамларникидек катталиги аниқланган. Узунчоқ мияда цитохром a нинг миқдори 1 ёшдан бошлаб аста-секин камай бошлайди.

Пўстлоқдаги цитохром a нинг сохалар бўйича солиштирилганда барча ёшдаги болаларда унинг максимал миқдори марказий райондаги жўякчаларда кузатилган, бошнинг орқа соҳасидаги жўякчаларда ўртача миқдорда бўлиши ва энг ками пешона томонда жойлашган жўякчаларда жойлашганлиги аниқланган. Бу бош мия пўстлоғидаги ҳаракат ва сезги анализаторларини эртароқ функционал етилишига мос келади.

Катта ёшли одамларда цитохром a нинг энг кўп миқдори бошнинг орқа томонидаги пўстлоқда аниқланган, иккинчи ўринда пешона қисмидаги пўстлоқда ва энг ками марказий райондаги жўякчаларда жойлашганлиги кўрсатилган. Қари одамларда пўстлоқда цитохром a нинг миқдори камайди, бу камайиш айниқса пешона соҳасидаги жўякчаларда жуда сезиларли бўлади.

Болаларда цитохром a нинг миқдори катта ёшдаги одамларга нисбатан марказий жўякчаларда кўпроқ бўлиши аниқланган, пешона ва бошнинг орқа томонидаги пўстлоқлардаги жўякчаларда болаларда камроқ

бўлиб вояга етган сайин кўпая бошлайди. Туғилишдан то 12 ёшгача гиппокамп тўқималарида цитохром a нинг миқдорини кўпайиш тенденцияси кузатилган. Шундай қилиб, адабиётларда келтирилган маълумотларга асосан одам миясининг турли бўлимларида митохондрия аппаратининг ривожланиши ҳақида тасаввур қилиш мумкин. Мия тўқимасининг оксидланувчи тизимини ҳолати онтогенез жараёнида одам миясининг ҳар хил бўлимларидаги ўзига хос бўлган функционал ўзига хосликларга мос келади.

Одам ва ҳайвонларнинг бош мияси тўқималаридаги цитохромларни миқдорларидаги ёшга оид ўзгаришларини таққослаганда мия энергетикасини ривожланиши бир биридан кескин фарқ қилиши аниқланган. Агар, каламушларда цитохром a нинг максимум миқдори жинсий даврига етмасиданоқ кузатилса ва кейинчалик ўзгармаса, одамларда эса 1-1,5 ёшида цитохром a нинг миқдорини кескин кўпайиши ва вояга етгунча бу даража деярли сақланиб қолиши кузатилади.

Муаллифларнинг аниқлашича, болаларда цитохром a нинг кўпайишини максимал даражаси 9-11 ёшида, яъни ҳаракат фаолияти энг кучайган пайтида кузатилади. Электрон микроскопда олинган маълумотларга қараганда 11 ёшли ўғил болаларни митохондриялари, катта ёшли одамларникига қараганда йирикроқ бўлади. Муаллифларнинг фикрича ёшни ўсиб бориши билан митохондрияларда кузатилган ўзгаришлар мускул тўқималарини қисқартирувчи элементларининг ривожланиши билан боғлиқ.

Одамларда ҳам, туғилгандан кейин то 9-11 ёшга етгунча скелет мушаги ҳужайраларини митохондрия аппаратини ривожланиши мускул массасини кўпайишига мос ҳолда кечади, жинсий етилиш пайтининг бошланишида мускул массасининг кескин кўпайиши кузатилади ва бу жараён цитохром a нинг камайиши билан кечади. Шундай қилиб, жинсий етилиш даври бошланишидан бошлаб мускул тизимининг ривожланиши сезиларли даражада ўзгармайди: дифференцировка жараёни охирига етади,

тўқималарнинг ўсиши сезиларли даражада кучаяди. Бошқача қилиб айтганда, онтогенезда одамнинг мускул тизимининг ривожланиши қонуниятлари принцип нуқта назардан каламушларнинг скелет мушаги митохондрия аппаратининг ривожланишига мос келади.

Каламушларда олиб борилган тадқиқотларда жигарда митохондрияларнинг сони эмбрион туғилгандан кейин, постнатал онтогенезнинг бошланғич даврларида ва то вояга етгунича тахминан бир хилда бўлади. Жигар ҳужайралардаги аденин нуклеотидларнинг умумий миқдорлари онтогенетик ривожланиш даврларига боғлиқ эмас.

Каламушларда олиб борилган тадқиқотларда олинган натижаларга биноан, эмбрион туғилиши билан унинг жигари митохондрияларида аденин нуклеотидларнинг миқдори жуда кам бўлади, орадан 15-20 дақиқа ўтгандан кейин аденин нуклеотидларнинг миқдори кескин кўпаяди. Янги туғилган каламушчалар цитозолдан аденин нуклеотидларни аввалига тез ва кейинчалик секин “сўриб” ола бошлайди, туғилгандан кейин 2-3 ҳафта ўтгач, ҳарорат бошқарув аппаратининг ва юрак-томир тизимининг шаклланиши тугагандан кейин аденин нуклеотидларнинг миқдорлари кескин ошгандан кейин стабиллашади. Шундай қилиб, биогенетик қонуният, Геккел томонидан айтилган “онтогенез филогенезни қайтаради” молекула даражасида ҳам юзага чиқади.

Митохондрияларда оксидловчи энзимларнинг потенциал фаоллиги (цитохромоксидаза, 2,4-динитрофенол таъсиридаги нафас олиш), транслоказа, H^+ -АТФ-синтаза онто- ва филогенезда деярли ўзгармайди.

Каламуш онтогенезида жигар митохондрияларининг етилиши ҳужайралардаги умумий аденин нуклеотидларга нисбатан митохондрияларнинг ичидаги аденин нуклеотидларнинг миқдори оша бошлайди. Ана шу жараён умуртқали ҳайвонларнинг филогенезида ҳам кузатилади.

Митохондрияларнинг етуклик даврига ўтиши, яъни эндоген АТФ нинг миқдори кислороднинг ташилиш тезлигига мос бўлади: агар каламуш

хомила артерияси қонидаги кислороднинг тиғизлиги атиги 8-15 мм симоб устунига тенг бўлса, одам ҳомиласида – 20-25 га тенг бўлади. Онадан туғилгандан кейин 1 соат ўтгач, артериая қонида pO_2 – 64, орадан 7 кун ўтгач – 77 мм симоб устунига тенг бўлади. Туғилиши билан тез орада кислород истеъмолининг бир неча маротабага кучайиши барча сут эмизувчи турларга хослиги аниқланган. Демак, митохондрияларнинг максимал фаолияти учун кислороднинг миқдори асосий ролни ўйнайди. Буни япон олимлари (Nakazawa, Nunokawa, 1977) ўтказган тажрибалар ҳам тасдиқлайди. Вояга етган каламушлардан ажратиб олинган митохондрияларни 2 соат давомида гипоксия муҳитида, яъни N_2 (90%), O_2 (5%) ва CO_2 (5%) газлар аралашмасидаги Кребс-Рингер эритмасида сақлаб турилса, аденин нуклеотидларнинг “пул”и тахминан 10 мартага камаяди ва туғилиш олдида турган каламуш эмбрионларидаги кўрсаткичларга (Aprille, Asimakis, 1980) мос келади. Эмбрион жигари митохондрияларида оксидланишли фосфорланиш тезлиги вояга етган ҳайвонларнинг юраги митохондрияларидаги кўрсаткичга нисбатан 2-2,5 мартага, Чанс бўйича нафас олиш кўрсаткичи (V_3/V_4) деярли 2 мартага камайиб кетади. Агар, гипоксик перфузияни муддатини 3 соатга узайтирилса нафас олиши 7 мартага, транслоказа фаоллиги 7-10 мартага, электронларни қайтар ташилиши 10 мартага пасаяди. Митохондрияларнинг биоэнергетик функциясини бундай кескин пасайиб кетишини сабаби тўқималардаги кислороднинг тиғизлигини ўта пастлиги томонидан чақирилган митохондриянинг ичидаги АТФ нинг миқдорини 0,29-0,30 наномоль/мг га тушиб қолишидир. Одатда, вояга етган каламушларда митохондрия ичидаги АТФ нинг миқдори 7,7 наномоль/мг атрофида бўлади (Nakazawa, Nunokawa, 1977). Демак, бу олинган натижалардан митохондрияларнинг нормал фаолият кўрсатиши ва АТФ синтези учун кислороднинг миқдори жуда муҳим рол ўйнайди. Аммо, митохондрияларда одатдаги кислороддан ташқари кислороднинг фаол шакли кўпайиб кетса нима бўлади? Постнатал онтогенезда

митохондрияларда кислород истеъмоли билан бир вақтда кислороднинг фаол шаклини ҳосил бўлиши қандай кечади? Бу муаммо шу вақтгача яхши ўрганилмаган.

1.5. Бензонални организмдаги физиологик ва патологик жараёнларга таъсири

Бензонал аналгетик ва седатив хоссаларга эга бўлиб, тутқаноққа қарши фойдаланилади. Бензонал орқа миyaning реффлекторлик фаолиятини пасайтиради, буйракдаги филтрланиш ва каналлардаги реабсорбцияни кучайтиради.

Биринчи марта бензонални жигарда монооксигеназа энзим тизимини индуктори сифатида қўллаш мумкинлигини Зуфаров К.А. ва б. (1979) кўрсатган. Бензонални ўта кучли боғловчилик хоссаси фенобарбитал молекуласига цитохром Р-450 билан кучли комплекс ҳосил қилувчи бензонал радикалини киритиш билан тушунтирилади. Бунинг натижасида бензонал узоқ вақт гемопротеиднинг фаоллик марказида ушланиб туради ва юқори даражада липоэрувчан ҳолатликда сақланади.

Бензонал чақалоқларнинг гемолитик касалликларида гипобиллирубинемик дори воситаси сифатида, гипертиреозда, ўпканинг сурфактант тизимининг фаоллигини оширувчи препарат сифатида, ҳар хил шаклли дерматозларни, жигарнинг ўткир ва сурункали касалликларни, ўн икки бармоқ ичак ярасини, ўпканинг йирингли касалликларини, перитонитларни даволашда қўллаш тавсия қилинади.

Бензонал антиаритмик хусусиятга эга, кардиомицитларнинг реператив регенерация жараёнларини кучайтиради ва экспериментал инфаркт миокардида некрозга учраган соҳаларни камайтиради. Экспериментал миокард инфарктида юрак хужайраларида адениннуклеотидларнинг миқдорини ва нисбатини яхшилади. Бензонал псариоз ва ревматоидли артрит билан касалланган бемор организмда иммун тизимининг фаолиятини яхшилаши аниқланган.

Ўпкани бир қисми олиб ташлангандан кейин бензонал таъсирида ўпканинг қолган иккинчи қисмида сурфактант синтези ошади, липидларнинг миқдори нормага яқинлашади, митохондрияларнинг сони кўпаяди ва оксидланишли фосфорланиш эффективлиги тезлашади. Бензонал пневмоэктомия қилинган ҳайвонларнинг қолдирилган ўпкалари хужайралари митохондрияларида асосий фосфолипидларнинг миқдорини кўпайтиради, лизошаклли фосфолипидларнинг ва эркин ёғ кислоталарининг миқдорларини камайтиради.

Бензонал ҳар хил генезли кислород етишмаслигида гипоксияга қарши хусусиятларни намоён қилади (Асанова, 2002). Антигипоксик фаоллиги бўйича бензонал шу вақтгача фойдаланиб келинаётган гутимин ва пирацетам каби доривор препаратлардан қолишмайди.

II БОБ. МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР

Тажрибалар 160-180 ли зотсиз оқ каламушларда олиб борилди. Ҳайвонларни озиқлантириш ва уларни сақлаш виварий шароитида олиб борилди ва у меъёрий даражада ушланди.

Тажрибаларда ЭГТА, ЭДТА, 2,4-динитрофенол, АДФ, ротенон, сахароза, глутамат, малат, сукцинат, трис-НCl, CaCl₂ ва б. реактивлардан фойдаланилди.

Ишда эпилепсияга қарши ишлатиладиган, антитоксик ва антигипоксик хусусиятларга эга бўлган бензонал (Benzonalum)- 1-бензонал-5-этил-5-фенилбарбитурат кислота препарати ишлатдик.

2.1. Митохондрияларни ажратиш

Митохондриялар каламуш юрагидан Шнейдер бўйича (Schneider, Hogeboom, 1951) дифференциал центрифугалаш методи ёрдамида ажратилди. Ҳайвонни декапитациялаб, кўкрак бўшлиғидан юрак ажратиб олинди ва стакандаги музлатилган ажратиш муҳитига солинди. Ажратиш муҳити таркиби: 250 мМ сахароза, 10 мМ трис-хлорид, 1 мМ ЭДТА, pH 7,5. Совутилган юрак ёғ ва катта қон томирларидан ажратиб олинганидан сўнг, фильтр қоғози билан бироз қуритилиб, массаси ўлчаб олинади. Сўнгра уни механик прессдан ўтказиб тефлон гомогенизаторда 10:1 нисбатдаги ажратиш муҳитида гомогенизация қилинди. Биринчи марта 1000-1500 g айланишда 7 минут давомида $0\pm 1^{\circ}\text{C}$ да бурчакли типдаги роторли ЦЛР-1 центрифугада айлантирилиб, ядро ва хужайра фрагментлари ажратиб олинди. Супернатантни иккинчи марта 6000 g да 15 минут давомида юқоридаги температурада центрифугаланди. Чўкмани ажратиш муҳитида 10:1 нисбатда (граммдаги юрак массасига АМ нинг мл даги миқдори) суспензияланди. Тажриба давомида митохондрия муз ҳаммомида сақланди.

2.2. Оқсил миқдорини аниқлаш

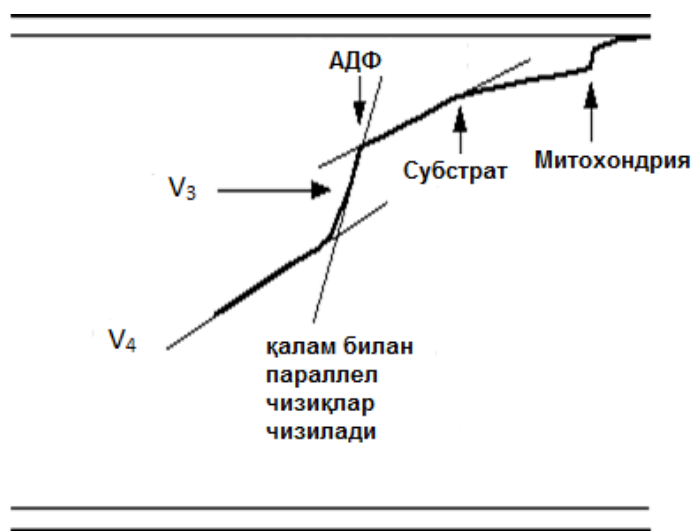
Оқсилни биурет реакцияси (Gornal, 1949) бўйича аниқладик. Биурет реактивини тайёрлаш учун 750 мг мис купороси ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) ва 3 г натрий калий виннокислий ($\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \times 4\text{H}_2\text{O}$) 500 мл H_2O да эритдик. Тайёрланган эритмага оксидланишни тўхтатиш учун 150 мл 10% ли NaOH ва 1 г KJ қўшдик ва 1 л ҳажмга келтириб полиэтилен идишда сақладик.

Митохондрия суспензиясидаги оқсилни аниқлаш учун 0,1 мл препарат суспензиясига мембраналарни бузиш учун 0,9 мл 2 н KOH ва 10 мг дезоксихол кислотасини қўшдик. Оқсил тўлиқ эриб бўлгандан сўнг 4 мл биурет реактивини солиб хона ҳароратида 30 мин.га қолдирдик. Бир вақтнинг ўзида назорат намунасини (1 мл 2н KOH + 10 мг дезоксихол кислота + 4 мл биурет реактиви) тайёрладик. Сўнг қалинлиги 10 нм бўлган кюветаларда 540 нм да калориметрладик. Оқсилни қорамол зардоби альбумини стандартларини калориметрлаб олинган калибровка эгрилиги бўйича ҳисобладик.

2.3. Митохондрияларнинг нафас олиш тезлиги ва оксидланишли-фосфорланиш параметрларини ўлчаш

Митохондрия субстратларини оксидланиш тезлигини ОН-105 (Венгрия) ва LP-7 (Чехия) полярографида Кларк типдаги ёпиқ платинали электроддан фойдаланиб 26°C да ўлчадик. Бунинг учун полярография идишчасига “ячейка” 1 мл ўлчаш муҳити (сахароза - 250 мМ, KCl - 50 мМ, KH_2PO_4 – 5 мМ, pH 7,4) қуйилиб, устига оксидланиш субстратларидан бири (10 мМ дан сукцинат ёки глутамат) қўшилади. Полярограф ишга туширилади, полярограф пероси тўғри чизик бўйлаб ёза бошлайди. Ундан кейин полярограф ячейкасига митохондрия (0,05-0,06 мл; 3-4 мг оқсилли) қўшилади. Митохондрия нафас ола бошлайди (V_2 ҳолат), яъни митохондрия ўлчаш муҳитидаги кислородни истеъмол қила бошлайди, буни полярограф пероси ёза бошлайди, орадан 30-40 сония ўтиши билан полярограф ячейкасига 150-200 мкМ АДФ солинди, натижада

митохондриянинг нафас олиши кескин тезлашиб кетди (V_3 ҳолат). Бу митохондрияга қўшилган АДФ ўлчаш муҳитидаги Φ_n билан қўшилиб АТФ ҳосил бўлиши бошланганлигини билдиради ва буни оксидланишли фосфорланиш жараёни деб аталади. Қўшилган АДФ нинг ҳаммаси АТФ га айланиб бўлгандан кейин митохондриянинг нафас олиши кескин секинлашди. Буни (V_4 ҳолат) тинчлик, яъни ишлаб бўлгандан кейинги дам олиш ҳолати деб аталади. Демак, митохондриянинг нафас олиши АДФ қўшилганда қанча тез бўлса, ўшанча кўп АТФ синтезланади, чунки нафас олиш коэффиценти V_3/V_4 га нисбати билан белгиланади. Митохондриянинг нафас олиш коэффиценти Чанс услуби билан (НОКЧ) аниқланди. (V_3/V_4) (Chance B, Williams G.R. 1955). Ундан ташқари, митохондриянинг АТФни синтезлаш фаолиятини баҳолашда АДФ/О (Р/О) коэффицентида ҳам фойдаланилади. Бунда митохондрияга қўшилган АДФ нинг барчаси тўла АТФ синтезланган пайтида сарфланган кислороднинг миқдorigа нисбати ўлчанади. Бу нисбат қанча катта бўлса митохондриянинг энергия ишлаб чиқариши ўшанчалик юқори



3.1-расм. Митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли ва фосфорланишини полярография усули билан аниқлаш.

Стрелкалар билан митохондрия, субстрат ва АДФ ларни ячейкага қўшилиши кўрсатилган.

бўлади. Назарий томондан митохондрияда сукцинатни оксидланишда 2 та, НАД га боғлиқ субстратларнинг оксидланишида 3 та молекула АТФ ҳосил бўлади. Амалда, яхши ҳолатда ажратиб олинган митохондрияларда АДФ/О сукцинат оксидланишида иккита, НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида уч мол АТФ ҳосил бўлади.

Ячейкага оксидланишни фосфорланишдан айирувчи 2,4-динитрофенол кўшилса митохондриянинг нафас олиши кескин тезлашиб кетади ва тугагунча давом этади. Буни эркин оксидланиш деб аталади. Ячейкага кўшилган 2,4-динитрофенол миқдори 5×10^{-5} М ни ташкил қилади.

Митохондрияларнинг нафас олиш тезлиги, нанограмм атом кислород/дақиқа мг оксилда ифодаланади.

2.4. Ҳайвонларда кислород истеъмолини аниқлаш

Ҳайвонларда кислород истеъмолини полярографик метод ёрдамида аниқладик. Бунинг учун ҳайвон ҳаводаги кислород миқдорини сезувчи Кларк электроди ўрнатилган герметик камерага жойлаштирилди. Ушбу камера микронасосга уланган бўлиб, ташқи муҳитдан умуман ажратилган. Микронасос ҳавони циркуляциясига ёрдам беради, бу эса бу ёпиқ система ичидаги O_2 концентрациясини аралашиши ва бир хилда ушлаб турилишини таъминлайди. Қурилма ичига ёпиқ типдаги Кларк электроди ўрнатилган махсус ячейкага уланган. Қурилмадаги барча уланадиган жойларда полиэтилен трубкалардан фойдаланилган. Идишга (герметик қопқоқли шиша банкалар ёки бураладиган қопқоқли ҳажми 500-1000 мл ли бутиллар) ҳайвонларни жойлаштирдик. Ҳайвон нафас олиши натижасида газли муҳитда O_2 миқдори камаяди ва бу ҳаводаги кислород миқдорини сезувчи Кларк электродига уланган полярографик қурилма ёрдамида қайд қилинади.

2.5. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш

Олинган натижаларни Стъюдент-Фишер усули билан статистик қайта ишланди. Ўртача арифметик катталиқни (M), ўртача хатолиқни (m), ишончлилик кўрсаткични (t ва p)лар аниқланди. P катталиқ 0,05 дан кичик бўлганини ишончлилик кўрсаткич деб олинди.

III БОБ. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ МУҲОКАМАСИ

3.1. Бензонални организмдаги кислород истеъмолига таъсири

Тирик ҳужайралар энергетикасининг асоси ҳисобланган биологик оксидланиш жараёни унга молекуляр кислород тушиши билан таъминланади. Кислородни ташилиши ва оксидланиш натижасида ҳосил бўлган углерод оксиди турли синфларга мансуб ҳайвонларида бир хилда бўлмайди. Аммо ташқи муҳит билан организм ички муҳитига газларни диффузияси амалга ошириши етарли даражада бўлиши учун, ҳамда бу қатламни ташқи томонидан алоқада бўлган ҳаво ёки сув оқимидан ёки қайта тушувчи алмашинувда катта юза ва юпқа қатлам умумий қонуният ҳисобланади.

Юксак даражада тузилган ҳайвонлар ва одамларда газлар диффузиясини амалга оширадиган тузилмалар тана ичида жойлашган. Нафас мембранаси ташқи юзасидаги ҳаво алмашинуви махсус мускулларнинг даврий қисқариши билан амалга ошади. Нафаснинг даврий алмашинуви ҳаёт учун ўта муҳимдир. Ўпкадаги ҳаво алмашинуви катталиги қондаги газ таркиби ва водород ионларининг миқдори, цереброспинал суюқлиги, ҳамда марказий асаб тизимининг ҳолати билан белгиланади. Талаб даражасидаги ҳаво алмашинуви ҳажми ўпкадаги ҳаво алмашинувини режимига боғлиқ ҳолда мураккаб омиллар мажмуаси орқали таъминланади. Бундай омилларга энг аввало нафас олиш тезлиги, нафас олиш ва нафас чиқаришни давомийлиги ва шакли, нафас чуқурлиги. Ундан ташқари ўпкадаги ҳаво ва газ алмашинуви эффективлиги ўлик бўшлиқ ҳажмига, альвеоладаги ҳаво алмашинувини бир маромдалигига, ўпканинг диффузион қобилиятига ва бошқа бир қатор омилларга ҳам боғлиқ. Ўпкадаги ҳаво алмашинувини катталиги ва режими танлаш бир неча марказий ва рефлекторли механизмлар орқали амалга оширилади.

Кўпчилик тирик жонзотлар энергияни озуқа моддаларни оксидланиши орқали олади, шунинг учун ҳам энергия алмашинувини ўлчами кислородни истеъмол қилиши ҳисобланади. Аэроб шароитида

хужайрада айланиб юрган озуканинг ҳар бир grammi бераётган энергияни миқдори, анаэробноз шароитдагига нисбатан тахминан 20 марта кўп бўлади (Савина, 1992). Ана шуларни ҳисобга олган ҳолда, организмдаги энергетик метаболизмни ўзгаришини текширишда, биз бутун организмни кислород истеъмоли тезлигини аниқлашни мақсад қилиб қўйдик.

Бензонал таъсирида организмнинг кислород истеъмолини ва ҳароратини ўзгариши тўғрисида олинган натижалар 3.1-жадвалда келтирилган. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, бензонал организм томонидан кислород истеъмолини секинлаштиради ва тана

3.1-жадвал

Бензонални каламушлардаги кислород истеъмоли ва тана ҳароратига таъсири ($M \pm m$; $n = 8-10$).

Бензонал, мг/кг.	Кислород истеъ- моли /мин.кг.	%	Тана ҳарорати, °C	%
0	$1360,5 \pm 131,5$	100	$37,6 \pm 0,3$	100
20	$1152,3 \pm 122,4$	84,7	$35,2 \pm 0,3$	93,7
40	$1010,8 \pm 110,9$	74,3	$30,3 \pm 0,2^*$	80,6
60	$917,0 \pm 98,6^*$	67,4	$26,3 \pm 0,3^*$	70,0
80	$783,6 \pm 88,4^{**}$	57,6	$23,3 \pm 0,2^{**}$	62,1
100	$712,9 \pm 82,8^{**}$	52,4	$21,6 \pm 0,2^{**}$	57,6
120	$661,2 \pm 78,7^{**}$	48,6	$20,1 \pm 0,3^{**}$	53,5

Изоҳ: $*P < 0,05$; $**P < 0,01$

ҳароратини пасайтиради. Кузатилган ўзгаришлар организмга киритилган бензоналнинг миқдорини ошиб боришига қараб кучайди. Каламушларнинг организмга 20, 40, 60, 80, 100 ва 120 мг/кг дан бензонал юборилса улардаги газ-кислород алмашинуви 15,3; 25,7; 32,6; 42,4; 47,6 ва 51,4% ларга секинлашди, тана ҳарорати эса 6,3; 19,4; 30,0; 37,9; 42,4 ва 46,5% ларга пасайди. Олинган натижадан бензонал таъсирида организм томонидан кислород истеъмолини пасайиши тана ҳароратини пасайишидан бировгина устунроқ бўлиши кўриниб турибти. Демак,

бензонал организмни кислород истеъмолини секинлаштиради ва тана хароратини пасайтиради.

Бензонал юборилганда организмни нафас олиш функцияси бунчалик паст даражага тушиб кетишини сабаби нимада? Нима уларни “паст тезликда” кислород истеъмол қилиб ишлашга мажбур қилади? Тўқималарни кислород билан таъминланишини артерия ва вена томирлардаги қонни оқими, капиллярларда қон ҳаракатини тезлиги, қон оқими пульсациясини ривожланиши, ҳамда эритроцитлар ўртасидаги аксиал оқимини PO_2 градиенти катталиги ва ниҳоят тўқималарда кислород истеъмолини ўзгариши аниқлайди. Организмни ҳаётчанлигини сақлашни асосий шарт, сўзсиз ҳужайраларни кислород билан етарли даражада таъминланиши ҳисобланади. Бундай хулоса иссиқлик динамикаси қонунига бутунлай итоат этувчи бизнинг онгимизга боғлиқ бўлмаган ҳолда мавжуд бўлган мавжудотлар тушунчаларидан келиб чиқади. Одам ёки ҳар қандай ҳайвонларнинг ҳужайралари (атроф-муҳит билан мувозанатда бўлмайдиган) атроф-муҳит билан модда ва энергия алмашинуви узлуксиз давом этадиган, айти пайтда модда ва энергиялар мос равишда ҳосил бўлиб турадиган тенг бўлмаган очиқ тизимни намоён қилади.

Олий организм ҳужайралари хемоорганотрофларга мансуб бўлиб, улар донатор электронлар сифатида фақат мураккаб органик молекулалардан фойдаланади, энергияни эса оксидланиш-қайтарилиш реакциялари жараёнларида чиқариб олади. Юқори организмларнинг кўпчилик ҳужайралари кислород иштирокида, ёки кислородсиз шароитда электронларнинг акцептори сифатида оксидланиш-қайтарилиш жараёнини амалга оширадиган факультатив анаэроблар ҳисобланади.

Шундай қилиб, ҳужайраларда мураккаб органик молекулаларнинг (углеводлар, ёғлар ва оқсиллар) катаболитик алмашилиш жараёнлари асосида энергия ишлаб чиқарилади ва улар ўз навбатида кетма-кет келадиган энзимли жараёнларни таъминлайди. Катаболизм жараёнида ажралиб чиққан энергиянинг бир қисми иссиқлик кўринишида тарқалади,

қолган қисми юқори энергетик фосфат боғлари шаклида баъзи бир бирикмаларда тўпланади.

Бензонални шу вақтгача организмдаги углеводлар, ёғлар ва оксилларнинг катаболитик айланиши, айниқса метаболизм даражасида таъсири тўлиқ ўрганилмаганлигини ва юқорида баён этилганлар шу тажрибани қўйишга асос бўлди.

3.2. Юракдаги энергетик метаболизмга бензонални таъсири

Мураккаб органик бирикмаларнинг (углеводлар, оксил ва ёғлар) катаболик айланиш жараёнида кетма-кет келадиган энзимли реакциялар занжирини таъминлаш учун хужайра энергия ишлаб чиқаради. Шу катаболизмда ажралиб чиққан энергиянинг бир қисми иссиқлик кўринишида сочилади, қолган қисми баъзи бир бирикмаларда юқори энергетик фосфат боғлари шаклида тўпланади. Шундай моддаларга мисол қилиб фосфоенолпируват, 1,3-дифосфоглицерат ва АТФларни мисол қилиб кўрсатиш мумкин. АТФга нисбатан глюкозо-1-фосфат, фруктозо-6-фосфат, глюкозо-6-фосфатларнинг фосфат боғларини гидролизидида ажраладиган стандарт эркин энергиялари камроқ. АТФ асосан митохондриядаги оксидланишли фосфорланиш жараёнида нафас олиш занжирида кечадиган ферментатив жараёнда синтезланади ва хужайрадаги бир қатор метаболик жараёнларни бир меъёردа ишлашини таъминлайди. Шуларни ҳисобга олиб навбатдаги тажрибамизда ҳайвонларнинг юрагидаги энергетик метаболизмга бензонални таъсирини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик.

Бензонални каламушнинг организмга юборилиб уларнинг юраги тўқималаридаги митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишида кузатилган ўзгаришлар 3.2 ва 3.3-жадвалларда келтирилган.

**Бензонални каламуш юраги митохондриясида сукцинатни
оксидланишига таъсири ($M \pm m$; $n = 8-10$)**

Бензо- нал, мг/кг	Нафас олиш тезлиги, нанограмм атом O_2 /дақиқа мг оксилга			НОК _ч	АДФ/О
	V_3	V_4	$V_{\text{днф}}$		
0	95,8±8,6	31,8±3,4	165,6±13,4	3,01±0,10	1,84±0,06
20	71,8±8,4	23,2±3,2*	125,8±11,6*	3,09±0,09	1,84±0,06
%	74,9	74,8	75,9	102,6	100,0
40	64,2±7,0	19,7±2,8*	112,8±9,4*	3,28±0,08	1,86±0,06
%	67,0	61,9	68,1	108,9	101,1
60	55,5±6,5**	16,6±2,4**	100,0±8,6**	3,34±0,11	1,88±0,07
%	57,9	52,2	60,4	110,9	102,2
80	48,9±6,2**	14,4±2,6**	93,1±7,2**	3,39±0,10	1,89±0,06
%	51,0	45,3	56,2	112,6	102,7
100	42,8±6,2**	12,3±2,6**	83,9±7,8**	3,48±0,09	1,96±0,07
%	44,6	38,7	50,6	115,6	106,5
120	38,3±5,8**	10,6±2,4**	66,9±6,6**	3,61±0,10	2,08±0,06*
%	40,0	33,3	40,4	119,9	113,0

Изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Организмга бензонални юборилиши юрак митохондрияларининг нафас олиш тезлигини секинлаштирди ва бу жараён бензоналнинг миқдорини кўпайишига мос ҳолда тезлашди. Ҳайвон организмини ҳар бир кг вазнига нисбатан 20, 40; 60; 80, 100 ва 120 мг дан бензонал берилганда юрак митохондриясида сукцинатни оксидланишли фосфорланиши (V_3) 25,1; 33,0; 42,1; 49,0; 55,4 ва 60,0%ларга, V_4 - 25,2; 38,1; 47,8; 54,7; 61,3 ва 66,7% ларга пасайди (3.2- жадвал). Организмга кам миқдорда бензонал юборилганда Чанс бўйича нафас олиш коэффиценти (НОК_ч) ва АДФ/О коэффицентида унчалик ўзгаришлар кузатилмади, аммо унинг миқдорини ошиб бориши билан бу кўрсаткичлар ҳам оша бошлади. НОК_ч нинг ошиши организмга 40 мг бензонал киритилишидан бошланса (8,9% га), АДФ/О ни ошиши 100 мг киритилишидан бошланди (6,5% га). Каламуш танасининг ҳар бир кг вазнига нисбатан 120 мг дан бензонал

юборилганида юраги митохондриясида сукцинатни оксидланишида НОК_ч ва АДФ/О коэффиценти 19,9 ва 13,0%ларга кўпайиши аниқланди.

Ҳайвон организмини ҳар бир кг вазнига нисбатан 20, 40; 60; 80, 100 ва 120 мг дан бензонал берилганда юрак митохондриясида сукцинатни динитрофенол таъсиридаги оксидланиши 24,1; 31,9; 39,6; 43,8; 49,4 ва 59,6%ларга кўпайди. Демак, бензонал юрак митохондрияларида сукцинатни турли метаболик ҳолатларда оксидланишини пасайтиради, бунда айниқса V_4 ҳолатдаги оксидланишини пасайиши V_3 га нисбатан тезроқ бўлгани учун НОК_ч ва АДФ/О коэффицентлари бирозгина кўпайди. Бу кўрсаткичларнинг кўпайиши организмга кўпроқ миқдорда бензонал юборилганда кузатилди.

Бензонал таъсирида юрак митохондриясининг нафас олишини секинлашиши, НОК_ч ва АДФ/О коэффицентини ошиши НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида ҳам кузатилди (3.3-жадвал).

3.3-жадвал

Бензонални каламуш юраги митохондриясида глутаматни оксидланишига таъсири ($M \pm m$; $n = 8-10$)

Бензо- нал, мг/кг	Нафас олиш тезлиги, нанограмм атом O_2 /дақиқа мг оксилда			НОК _ч	АДФ/О
	V_3	V_4	$V_{\text{ДНФ}}$		
0	57,0 $\pm$ 5,6	18,4 $\pm$ 2,2	59,4 $\pm$ 6,8	3,09 $\pm$ 0,11	2,65 $\pm$ 0,08
20	47,9 $\pm$ 5,5	15,1 $\pm$ 2,1	50,5 $\pm$ 6,6	3,17 $\pm$ 0,10	2,66 $\pm$ 0,08
%	84,0	82,0	85,0	102,5	100,4
40	43,9 $\pm$ 4,4*	13,2 $\pm$ 1,6*	46,7 $\pm$ 4,8*	3,32 $\pm$ 0,08	2,68 $\pm$ 0,06
%	77,0	71,7	78,6	107,4	101,1
60	38,2 $\pm$ 3,8	11,2 $\pm$ 1,5	40,5 $\pm$ 4,0	3,41 $\pm$ 0,07	2,80 $\pm$ 0,06
%	67,0	60,8	68,2	110,3	105,6
80	34,7 $\pm$ 3,6**	10,3 $\pm$ 1,2*	38,3 $\pm$ 3,8*	3,37 $\pm$ 0,08	2,84 $\pm$ 0,07
%	60,9	56,0	65,5	109,0	107,1
100	32,7 $\pm$ 3,4**	9,5 $\pm$ 1,8****	35,5 $\pm$ 3,6**	3,44 $\pm$ 0,07*	2,96 $\pm$ 0,08
%	57,3	51,6	59,7	111,3	111,7
120	28,6 $\pm$ 3,0**	8,1 $\pm$ 0,9****	31,7 $\pm$ 3,4**	3,54 $\pm$ 0,06**	3,06 $\pm$ 0,06
%	50,2	44,0	53,3	114,5	115,5

Изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Ҳайвон организмини ҳар бир кг вазнига нисбатан 20, 40; 60; 80, 100 ва 120 мг дан бензонал берилганда юрак митохондриясида глутаматни оксидланишли фосфорланиши 16,0; 23,0; 33,0; 39,1; 42,7 ва 49,8%ларга, V_4 - 18,0; 28,3; 39,2; 44,0; 48,4 ва 56,0%ларга, $V_{\text{днф}}$ - 15,0; 21,4; 31,8; 34,5; 40,3 ва 46,7%ларга кўпайди. Глутаматни оксидланишида ҳам оз миқдордаги бензонал таъсирида НОК_ч ва айниқса АДФ/О коэффициентиди сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. Аммо организмга киритилган бензоналнинг миқдорини ошиши бу кўрсаткичларни кўпайишига олиб келди. Ҳайвон организмининг ҳар бир кг вазнига нисбатан 60, 80, 100 ва 120 мг дан бензонал юборилганда НОК_ч 10,3; 9,0; 11,3 ва 14,5% ларга, АДФ/О коэффициенти – 5,6; 7,1; 11,7 ва 15,5% ларга кўпайди. Демак, бензонал юрак митохондрияларида НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишини ҳам секинлаштириб, оксидланишли фосфорланиш эффективлигини белгиловчи кўрсаткичларни ошишига олиб келади.

ХУЛОСАЛАР

1. Каламушларнинг организмига бензонални юборилиши кислород истеъмоли ва тана ҳароратини пасайишига олиб келди ва бу жараёнлар бензоналнинг миқдорини кўпайишига мос ҳолда тезлашди.

2. Бензонал юрак митохондрияларида субстратларнинг оксидланишини секинлаштириб, оксидланишли фосфорланиш эффективлигини белгиловчи кўрсаткичларни – НОК_q ва АДФ/О коэффициентини ошишига олиб келди. Бунда глутаматни оксидланишига нисбатан сукцинатни оксидланишини сезиларлироқ даражада пасайди.

3. Бензонал таъсирида АДФ/О коэффициентининг ошганлиги унинг АТФ синтезини кучайтириш хоссасига эга эканлигини кўрсатади.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Allen K., Frederic J., Renee V., Vladimir V. A novel mechanism of regulation of cardiac contractility by mitochondrial functional state. // The FASEB Journal. – 2004. – V.18. – P.1219-1227.
2. Andrea Rasola and Paolo Bernardi. The mitochondrial permeability transition pore and its adaptive responses in tumor cells //Cell Calcium. 2014 Dec; 56(6): 437–445.
3. Brian O'Rourke. Pathophysiological and protective roles of mitochondrial ion channels. // Journal of Physiology. – 2006. – V.529. - P.23-36.
4. Cheng H., Sheng W., Li-ping W., Verkhatsky A. Editorial Calcium signaling in physiology and pathophysiology. // Acta Pharmacologica Sinica. - 2006. – V.27. – P.760-767.
5. Crompton M., Barksby E., Johnson N., Capano M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their involvement in cell death. // Biochimie. - 2002. – V.84. – P.143 –152.
6. D.G. Nicholls, Mitochondria and calcium signaling. Cell Calcium 38 (2005) 311-7.
7. Daniel P. Lindsay, Amadou K. S. Camara, David F. Stowe, Ryan Lubbe and Mohammed Aldakkak. Differential effects of buffer pH on Ca²⁺-induced ROS emission with inhibited mitochondrial complexes I and III //Front. Physiol., 10 March 2015
8. Dolder M., Wendt S., Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in contact sites: interaction with porin and adenine nucleotide translocase, role in permeability transition and sensitivity to oxidative damage. // Biol Signals Recept. – 2001. - V.10(1-2). – P.93-111.
9. Duchen M.R. Roles of mitochondria in health and disease. // Diabetes. - 2004. - V.53. (Suppl. 1). - P.96-102.

10. Faustin B., Rossignol R., Rocher C., Benard G., Malgat M., Letellier T. Mobilization of adenine nucleotide translocators as molecular bases of the biochemical threshold effect observed in mitochondrial diseases. // J Biol Chem. – 2004. – V.279(19). – P.20411-20421.
11. G. Szabadkai, and M.R. Duchen, Mitochondria: the hub of cellular Ca^{2+} signaling.// Physiology (Bethesda) 23 (2008) 84-94.
12. Gao, W., Pu, Y., Luo, K.Q., and Chang, D.C. Temporal relationship between cytochrom c release and mitochondrial swelling during UV-induced apoptosis in living HeLa cells. Journal of Cell Science, 2001, 114(15), 2855-2862.
13. Gornal A.G., Bardawill C.J., David M. Determination of Serum Protein by Means of Biuret Reaction.// J. Biol. Chem. 1949. V.177. P.751-766.
14. Halestrap A.P., Clarke S.J., Javadov S.A, Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion and its inhibition in cardioprotection. // Cardiovasc Res. – 2004. – V.61 – P.372-385
15. Havorth J., Hunter K.S. Effect of Ca^{2+} channel blockers, external Ca^{2+} and phospholipase A_2 inhibitors on tbutylhydroperoxide-induced lipid peroxidation and toxicity in rat liver slices // Korean J. Intern. Med. – 1979. – V.12(2). – P.193-200.
16. Hütter E., Unterluggauer H., Garedew A., Jansen-Dyrr P., Gnaiger E. Mitochondrial respiratory control and oxygen dependence of ROS production in aging endothelial cells. // Mitochondrial Physiology Network. – 2005. – V.10. – P.123-124.
17. Kim J., Wei Y., Sowers J.R. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. //Circ. Res. -2008. №102, p. 401–414.
18. M. Yi. Mitochondrial calcium signalling and cell death: approaches for assessing the role of mitochondrial Ca^{2+} uptake in apoptosis // Cell Calcium 40 (2006) 553-560.

19. Nakazawa T., Nunokawa T. Energy transduction and adenine nucleotides in mitochondria from rat liver after hypoxic perfusion // J. Biochem. 1977. V. 82. P. 1575-1583.

20. Pfeiffer D.R., Gunter T.E., Eliseev R., Broekemeier K.M., Gunter K.K. Release of Ca^{2+} from mitochondria via the saturable mechanisms and the permeability transition. // IUBMB Life. – 2001. – V.52. – P.205–212.

21. Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical Studies of Mammalian Tissues: the Isolation of Cell Components by Differential Centrifugation. - Cancer. Res., 1951, v.11, p.1-22.

22. Siemen D, Ziemer M. What is the nature of the mitochondrial permeability transition pore and what is it not?// IUBMB Life. 2013 Mar;65(3):255-62.

23. Асанова К.А. Энергетика животных и роль ферментных систем митохондрий в повышении жизнеустойчивости при гипоксии. //Автореф. дис. канд. биол. наук, Ташкент, 2002, 23 с.

24. Ахмеров Р.Н., Алматов К.Т., Асанова К., Кулмаматова И.Э., Ширинова И.А. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2002. - № 2.-С.50-53

25. Виноградова Д.В., Дубова Л.Г., Шевцова Е.Ф. "Действие димебона на неспецифическую проницаемость митохондрий мозга крыс" //Биология – наука XXI века: 17-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых. - Пушино, 21-26 апреля 2013 г., - 2013. С.262.

26. Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс: Автореф. дисс. . д-ра мед. наук. — М., 2001 — 31 с.

27. Зуфаров К.А., Арипов У.А., Наджимутдинов К.Н. и др. Влияние некоторых химических факторов внешней среды на действие лекарственных веществ, метаболизирующихся в печени. // Ташкент: Медицина, 1979, 150 С.

28. Полевая Е.В. Митохондриальные нарушения при болезни Паркинсона: клинико-цитохимическое исследование: Автореф. дисс.. к-та мед. наук. — М., 2004 — 113 с.

29. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран.:Наука,-1989.- 269 с.

30. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Лепехова С.А. Роль митохондрий в реализации механизмов программированной гибели клетки // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2007, № 1 (53)

31. Хакимов З.З., Рахматуллаев Ф.Х. Влияние бензонала и гипербарической оксигенации на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиокислительной системы у больных с острым разлитым перитонитом// Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2001.-N 3.-С.64-66.

32. Ширинова И., Нурдинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Алматов К.Т. Влияние яда среднеазиатской кобры на содержание фосфолипидов в митохондриях печени и сердца крыс и защитный эффект бензонала// Биомедицинская химия.- 2005.-N 5.-С.513-518