Ё. Х. ТЎРАҚУЛОВ

БИОХИМИЯ

Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги университетларнинг биология факультетлари талабалари учун дарслик сифатида тавсия этган

Тошкент
«ЎЗБЕКИСТОН»
1996

28.072
Т 87

Тўрақулов Ё. Х.
Т 87 Биохимия.—Т.: Ўзбекистон, 1995.— 480 б.

ISBN 5—640—01867—4

Биохимия дарслиги университетлар ва педагогика институтларининг биология факультетлари, тиббиёт, қишлоқ хўжалик ва фармацевтика институтлари талабалари учун мўлжалланган.

Дарсликни ёзишда муаллиф биохимия предметининг барча бўлимларини замонамиз талабига жавоб берадиган тартибда баён қилган. Шунинг билан бирга, муаллиф биохимиянинг барча соҳаларида сўнгги ўн йилликлар ичида тўпланган маълумотларни, ривожланган янги ғоялар ва таълимотларни етарли даражада беришни лозим кўрди. Шунингдек, уларни кенгроқ ёритиш учун, дарсликка бир нечта айрим боб ва бўлимлар, жумладан, оксидловчи фосфорланиш, уч карбон кислоталар цикли, аллостерик регуляция, простагландинлар, ген инженерлиги, молекуляр касалликлар ва бошқалар киритилди.

Дарслик биохимия ва биотехнология билан қизиқадиган ёш мутахассислар, педагоглар, аспирантлар, врачлар, экологлар, лицей ва ўрта мактабларда умумий биологиядан дарс берадиган ўқитувчилар учун ҳам қўлланма сифатида тавсия қилинади.

ББК 28.072я73

Муҳаррир — Р. Тоирова

Такризчилар: биология фанлари доктори, профессор *Валихонов М. Н.*, тиббиёт фанлари доктори, профессор *Обидов А. А.*

№ 706—94
Алишер Навоий номидаги Ўзбекистон Республикасининг давлат кутубхонаси.

1910000000—11
Т ——————— 96.
М 351(04) 96

© «Ўзбекистон» нашриёти, 1996 й.

СЎЗ БОШИ

Биология фанлари мажмуасининг назарий асосини ташкил этувчи соҳалардан бири бўлган биохимия университетлар ва педагогика институтларининг биология факультетлари, тиббиёт, қишлоқ хўжалиги ва фармацевтика институтлари талабалари ва биотехнология билан шуғулланадиган мутахассислар учун муҳим аҳамиятга эга.

Бундан тахминан юз йил илгари алоҳида фан сифатида шаклланган биохимия ҳозирги даврда биология фанларининг назарий асосини ташкил қиладиган, тиббиёт, қишлоқ хўжалиги, биотехнологиянинг илмий пойдевори бўлган кўп тармоқли кенг билим соҳасидир. Биохимиядан қониқарли билим олиш маълум дастур асосида мунтазам ўқишни ва амалий машғулотлар ўтказилишини, бинобарин, замонавий дарсликларнинг яратилишини тақозо этади. Университет ва педагогика институтларининг биология факультети талабалари учун ўзбек тилида шу кунгача бир нечта дарсликлар чоп этилган. Лекин айни вақтда фаннинг янги ютуқларини ўзида мужассам қилган дарсликларга бўлган эҳтиёж жуда каттадир.

Тавсия этилаётган мазкур китоб муаллифнинг ўзбек тилида чоп этилган «Биохимия» дарслиги (Е. Х. Тўрақулов, «Биохимия», «Ўқитувчи» нашриёти. Тошкент, 1970 й.) асосида ёзилди. Лекин ўтган, деярли, чорак аср давомида биохимия ва унга ёндош молекуляр биология фанларининг тез ривожланиши, турли соҳалар бўйича муҳим янги материалларнинг тўпланиши дарсликнинг кўп бобларини қайтадан ёзишни, бир нечта янги бобларнинг киритилишини тақозо қилди. Жумладан, статик биохимия бўлимидан: мураккаб углеводлар, лектинлар, липидлар таснифи, фосфолипидлар ва стеринлар, содда ва мураккаб оқсиллар, нуклеин кислоталарни ажратиб олиш, молекуляр оғирликни белгилаш; ферментлар структураси, фаол марказни ва таъсир механизмини аниқлаш қисмларига кўп ўзгартишлар киритилди, нуклеин кислоталар, витаминлар, гормонлар боблари янгидан ёзилди. Айниқса, динамик биохимия бўлимига катта ўзгаришлар киритилди. Ҳужайра метаболизмининг ҳал қилувчи жараёнлари: гликонеогенез, ёғ кислоталарнинг оксидланиши, уч карбон кислоталар ҳалқаси, фосфорловчи оксидланиш кейинги йилларда олинган маълумотлар асосида кенгайтирилиб айрим боб ёки бўлимлар шаклида берилган; ҳужайра метаболизмининг бошқарилиши янги нуқтаи назар асосида тасвирланган. Молекуляр биологиянинг фундаментал таълимотлари: оқсил биосинтези, нуклеин кислоталар структураси, функцияси ва алмашинуви, ген, репликация боблари қайтадан ёзилди, молекуляр касалликлар, вирусларнинг молекуляр тузилиши, ген инженерлиги кенг ёритилди.

Дарслик ҳақидаги фикр ва мулоҳазалар «Ўзбекистон» нашриётига юборилиши илтимос қилинади.

Манзилгоҳ: Тошкент, Навоий кўчаси, 30- уй.

БИОЛОГИК ХИМИЯНИНГ МАВЗУИ ВА ТАРИХИ

Биологик химия — барча тирик организмларда, уларнинг энг майда ҳамда энг соддалари бўлган вируслар ва микроорганизмлардан тортиб, энг катта ва мураккаблари — ўсимлик ҳамда ҳайвон организмларигача бўлган вакилларида кечадиган химиявий жараёнлар билан шуғулланувчи фандир. Бу жараёнлар организмда, унинг тўқима ва аъзоларида ҳужайра ҳамда унинг таркибидаги структураларда (тузилмаларда) доим содир бўлиб турадиган моддалар ва энергия алмашинувидан иборат. Моддалар алмашинувини ўрганишдан олдин турли организмлар таркибидаги ўзгариб турадиган моддалар билан танишиб чиқиш керак. Тўқима ҳамда ҳужайраларнинг структураларини ташкил этувчи ёки озиқ моддалар тариқасида организмга қабул қилинадиган химиявий бирикмаларнинг тузилиши ва хоссалари асосан химия фанининг органик химия курсида ўрганилса ҳам, улар биохимия мақсадлари нуқтаи назаридан текширилиши зарур. Бинобарин, биохимия оқсиллар, нуклеин кислоталар, углеводлар, липидлар, витаминлар ҳамда ноорганик бирикмаларнинг химиявий тузилишлари, хоссалари, уларни организмнинг турли қисмларида, жумладан, ҳужайра ва унинг элементларида тарқалиши, жойланиши (*химиявий топография*) билан шуғулланади. Биохимиянинг бу соҳаси *биохимиявий статикани*, моддаларнинг организмдаги ўзгаришлари, хусусан, моддалар алмашинуви эса *биохимиявий динамикани* ташкил қилади.

Биохимиянинг қисқача тарихи. Биохимия биология ва химия фанлари оралиғидаги бир соҳа бўлганлиги учун, у шу икки фаннинг маълумотлари ва ғояларига асосланади. Биохимия алоҳида фан сифатида биология ва химия фанларининг маълум ривожланиш босқичида пайдо бўлган. Биохимия ҳақидаги дастлабки тушунча машҳур француз олими Лавуазье (1743—1794)нинг XVIII аср охирларида олиб борган тажрибаларидан бошланган деб ҳисобланади. Унинг оксидланиш ва бу жараёнда кислороднинг роли ҳақидаги классик тадқиқотлари танадаги «ёниш» ҳодисасининг химиявий асосини аниқлашга олиб келади. Лавуазье бу реакцияда кислород ютилиб, карбонат ангидрид ажралиб чиқади ва иссиқлик ҳосил бўлади деган хулосага келган эди.

Биохимиянинг бошланғич тарихи органик химиянинг пайдо бўлиши ва химикларнинг ўсимлик ҳамда ҳайвонлардан турли моддаларни ажратиб олишдаги муваффақиятлари билан боғлиқ. Маълумки, бу ишлар Вёлер (1800—1882) томонидан танада азот алмашинувининг охирги маҳсули сийдикчил (мочевина)ни синтез қилишдан бошланди. Бу муҳим кашфиёт туфайли ҳайвон маҳсулотлари табиатдан ташқари қандайдир кучлар таъсирида пайдо бўлади, деб даъво қилиб келган *витализм* назариясига қаттиқ зарба берилди ва шу билан органик химия тарихининг биринчи саҳифалари очилди. Ана шу даврда Либих (1803—1873) барча ўсимликларнинг озиқ манбаи *пластик* аҳамиятга молик бўлган *оқсил*, *углевод*, *ёғ* ва *минерал моддалардан* ташкил топишини қайд этди.

Органик химиянинг бундан кейинги эришган ютуқлари, хусусан, Шеврель (1786—1889) томонидан ёғлар тузилишининг ўрганилиши, рус олими А. М. Бутлеров (1828—1886) ва немис олими Эмиль Фишер (1852—1919)нинг углеводлар, Коссель (1853—1927) ва Фишернинг нуклеопротеидлар ҳамда оқсиллар устидаги ишлари озиқ моддалар ва ҳужайраларнинг таркибий қисмларини аниқлашга имкон берди. XIX асрнинг иккинчи ярмида ўсимликлар ва ҳайвонлар физиология-

сини ўрганишда ҳам катта муваффақиятларга эришилди: физиологик тадқиқотларда организмнинг химиявий таркибий қисмлари ва улардаги химиявий жараёнларни текшириш ишлари кўлами кенгайиб борди. Машҳур француз олими Луи Пастер (1822—1895) ачиш жараёнининг табиатини, И. П. Павлов (1849—1936) ҳайвонлар озиқланишининг физиологиясини, К. А. Тимирязев (1843—1920) ўсимликлардаги фотосинтез жараёнини ўрганиши бунга мисол бўла олади.

Бюхнер (1860—1917) ачиш билан боғлиқ ҳодисаларни текшириб, ҳаёт жараёнларининг ҳақиқий тезлатувчилари — ҳужайранинг катализаторлари бўлган ферментлар (энзимлар) тўғрисида ҳозирги замон концепциясини яратди. Овқатланиш ва овқат моддалар таркибида қандайдир номаълум омилларнинг етишмаслиги билан боғлиқ касалликларни текшириш асосида витаминлар ҳақидаги таълимот пайдо бўлди.

XIX асрнинг охири ва XX аср бошларида физик химиянинг асосий тушунчалари — электролитик диссоциация, водород ионлари концентрацияси — pH, оқсилларнинг коллоид табиати, оксидланиш-қайтарилиш потенциали ва уларнинг биологик ҳодисаларга татбиқи ҳақида асосий маълумотлар олинди. Шу йилларда вируслар ва уларнинг нуклеопротеид табиати, ички секреция безлари ҳамда уларнинг моддалар алмашинувини бошқаришда асосий роль ўйнайдиган гормон номли биологик фаол химиявий маҳсулотлари аниқлана бошланди. Варбург (1883—1970), Виланд (1877—1957), А. Н. Бах (1857—1946), В. Н. Палладин (1859—1922), Кейлин (1887—1963) ва Теорелл ишлари асосида ҳужайранинг оксидланиш жараёнлари ҳақидаги дастлабки назариялар майдонга келди. Шу даврда биринчи биохимия кафедралари ташкил этилди, дарсликлар ва журналлар нашр қилина бошланди. Кейинги йилларда биохимиянинг тез суръатлар билан тараққий этишига шу даврдаги тадқиқот ишларини олиб бориш учун бир қатор аппарат (асбоб)лар ва янги усулларнинг кашф этилиши ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлди. Булар қаторида тўқималарнинг нафас олишини текшириш учун Баркфорт — Варгбургнинг қимматли манометрлик аппарати, Сведбергнинг ультрацентрифугаси, Тизелиуснинг электрофорез аппарати ва кейинроқ изотоплар усули ҳамда 1908 йилда рус олими Цвет кашф этган хроматография усулининг модификацияси — қоғоз хроматографиясининг биологик ва химиявий текширишлар учун татбиқ қилиниши муҳим ўринни эгаллади.

Ҳозирги замон биохимияси Мейергоф ва Хиллнинг қисқарувчи мускулларда сут (лактат) кислота ҳосил бўлиши билан кислород ютилиши ва иссиқлик ажралиши орасидаги корреляция (келишилган боғланиш)ни аниқлашдан бошланган деб ҳисобланади. Бу кашфиёт химиявий реакциянинг айрим физиологик функция билан боғланиши йўлидаги дастлабки қадам эди. Субстрат (маълум бир жараённинг бориши учун зарур бўлган модда ёки структура) ва унинг ферментларини мускул экстрактидан ажратиб олиниши гликоген (ёки глюкоза) билан сут кислота орасидаги бирин-кетин химиявий реакцияларни оралиқ босқич сифатида қайта тиклаш (реконструкция қилиш) имкониятини туғдирди. Бу жараён (гликолиз) ҳайвон организмининг бошқа тўқималарида, шунингдек, ачитқилар ва бактерияларда (ачиш) ҳам тасдиқлангандан сўнг унинг фундаментал аҳамияти яққол кўринди. Гликолиз ҳамда ачиш жараёнлари углеводларнинг мускуллар ва микроорганизмларда ўтадиган анаэроб (кислородсиз) шароитда парчаланишидан иборат бир хил жараённинг ўзи эканлигини ва уларнинг оралиқ босқичларини аниқланиши ҳужайра метаболизми (моддалар алмашинуви)ни тушунишда янги саҳифа бўлди.

Ҳозирги замон биохимиясининг яратилишида ҳужайра нафас олишининг ферментлари ва кофакторлари (фермент фаолиятида иштирок этадиган қўшимча моддалар) кашф этилиши, ҳар бир оксидланиш реакцияси водород ҳамда электрон ташишни ўз ичига оладиган бир қанча босқичлардан иборат ва шу туфайли ҳужайра энергияни кичик улушларда ажратиш хусусиятига эга бўлади, деган фикрнинг илгари сурилиши ҳам муҳим ўрин тутади. Аэроб (кислородли) шароитда АДФ (аденозиндифосфат)нинг АТФ (аденозинтрифосфат)га айланиши ва Липман томонидан АТФ терминал (охирги) пирофосфат боғларининг энергия сақловчи резервуар эканлигининг аниқланиши биохимиянинг организмда энергия алмашинувига оид қуйидаги асосий принципини белгилаб берди: фотосинтез

жараёнида ўсимликлар томоиидан ютилган ва уларда озиқ моддаларнинг синтез қилиниши учун сарф бўлган қуёш нурлари энергияси ҳайвонлар организмида оксидланиш жараёнининг водород ва электрон ташиш босқичлари даврида АТФ нинг терминал пирофосфат группалари боғларига айланади. АТФ нинг пирофосфат боғлари тарзида тўпланган энергия тирик органнзмда энергиянинг сарф бўлиши билан юз берадиган барча жараёнлар, хусусан, оқсиллар синтези, мускулларнинг қисқариши, нерв импульсларининг ўтказилиши, ҳужайраларнинг бўлиниши, дифференциацияланиши учун бирдан-бир қулай, универсал энергия манбаи бўлиб хнзмат қилади.

Ҳужайра метаболизмини тушуниш учун пируват кислотанинг аэроб оксидланишини аниқлаш ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлди. Кребс ёки уч карбон кислоталар цикли (ҳалқаси) деб аталадиган, бирин-кетин келадиган ўнта босқичдан иборат айланма реакциялар йиғиндиси фақат пируват кислотанинг оксидланишидан эмас, балки ёғ кислоталари ва аминокислоталарнинг оксидланишидан ҳосил бўлган оралиқ маҳсулотларни ҳам ўз доирасига олади. Ана шу йўл билан ҳужайрада углеводлар, ёғлар ҳамда оқсиллар алмашинувини интеграциялайди, яъни бир бутун системага солади. Бу цикл барча озиқа маҳсулотларининг умумий оксидланиш йўли, улардан энергия ажратиб чиқарадиган умумий механизмдир. Кейинги йилларда уч карбон кислоталар цикли, водород ҳамда электронларни ташувчи система ва бу жараёнларда ажраладиган эркин энергияни АТФ шаклида боғловчи реакциялар маълум тартибда махсус субцеллюляр (хужайрадан паст, кичик) структура — митохондрияларда жойлашганлиги тасдиқланиб, митохондриялар ҳужайраларнинг «электр станцияси» функциясини бажариши аниқланди.

МОЛЕКУЛЯР БИОЛОГИЯНИНГ ПАЙДО БЎЛИШИ

Сўнгги йилларда биохимиянинг бир қанча соҳаларида ажойиб муваффақиятлар қўлга киритилди. Жумладан, биологик макромолекулаларнинг икки асосий синфи — оқсиллар ва нуклеин кислоталарнинг структураси, биологик синтези ва функцияси аниқланди, бу биология ва умуман, фан, амалиёт учун алоҳида аҳамиятга эга. Шу соҳага оид биринчи ишлар Сэнджернинг оқсил гормон — инсулин таркибида аминокислоталарнинг тартибини тўла ўрганиши ва Дю Виньо томонидан гипофизнинг орқа қисмида ишлаб чиқариладиган гормонал октапептид (саккизта аминокислотадан тузилган пептид) структурасининг бевосита синтез йўли билан аниқланиши бўлди. Бундан 10—15 йиллар аввал жуда мураккаб бўлиб кўринган бу муаммонинг кутилмаган даражада тез ҳал қилиниши оқсилларни текшириш усулларининг такомиллаштирилиши билан боғлиқ эди. Бу усуллар орасида қоғоз ва колонка хроматографияси, ион алмаштирувчи смолалардан фойдаланиш, материалларни автоматик анализ қилиш ва фракцияларни алоҳида-алоҳида ажратиб олиш, тўплаш асбобларидан биргаликда фойдаланиш муҳим роль ўйнайди. Бу техника аминокислоталарнинг таркибини тўла аниқлаш имкониятини яратади (Стейн ва Мур); кўп вақт ўтмай, яна ҳам мураккаб оқсиллар — рибонуклеаза ферменти, тамаки мозаикаси вирусининг оқсили, мускул гемоглобини — миоглобин ва бир қатор бошқа фаол протеинларнинг аминокислота тартибини аниқлашга муваффақ бўлинди. Шу билан бирга, оқсил ва нуклеин кислоталарнинг фазодаги иккиламчи структурасини аниқлаш усуллари ҳам белгиланди. Шундай қилиб, уч хил асосий биологик фаол оқсил молекулалар — фермент, гормон ва вирусларнинг тузилишига оид жуда ҳам муҳим маълумотлар олинди.

Нуклеин кислоталарнинг тузилиши, биосинтези ва биологик функцияларини аниқлашда ҳам катта ютуқларга эришилди. Уотсон ва Крик таклиф этган ДНК (дезоксирибонуклеин кислота) молекуласининг жуфт чатишган шаклида бўлиши ҳақидаги гипотеза тасдиқланди. Очоа томонидан РНК (рибонуклеин кислота) ва Корнберг томонидан ДНК ферментатив йўл билан синтез қилинди. Ниҳоят, оқсиллар синтези механизми ҳам ҳал бўлди. Бу жараён бир неча босқичдан иборат бўлиб, бир томондан аминокислоталарнинг АТФ иштирокида фаоллантирилиши, иккинчи томондан фаолланган аминокислоталарни специфик ташувчи РНК лар томонидан оқсил синтези бажариладиган рибосомаларга

кўчирилишини ўз ичига олади. РНК ҳар бир ҳужайра, ҳар бир тур учун тегишли бўлган оқсил молекуласининг синтезланишини шу йўл билан бошқаради. Бу жараённинг бажарилиши ҳам маълум морфологик структура — субцелюляр компонент — рибосомаларга боғлиқ, шунинг учун ҳам уларни оқсиллар фабрикаси дейилади.

Биохимиянинг кейинги вақтларда кўп олимларнинг диққатини ўзига жалб қилаётгаи яна бир бўлими — биохимиявий генетика жуда тез ривожланиб, қисқа муддат ичида табиатнинг ажойиб сирларини очиб берди. Ҳозиргача олинган маълумотлар ДНК хромосомалардаги генларни сақловчи, ирсиятни ташувчи модда эканлигини тўла тасдиқлади. Аввало, микроорганизмларнинг бир типи иккинчи типидан олинган ДНК билан ишланганда унинг хусусиятлари биринчи тнп микроорганизмларга ўтишининг кузатилишига асосланган ДНКнинг генетик роли ҳақидаги тушунча тўхтовсиз ривожланмоқда. Экспериментал текширишлар ирсий белгиларнинг бир авлоддан иккинчи авлодга ўтишини белгилайдиган генлар ДНК молекуласининг алоҳида сегментларидан (чегараланган қисмлардан) иборат эканлигини тасдиқлади. Ана шу сегментлар махсус РНК синтез қилиш орқали ҳужайра цитоплазмасида специфик оқсилни вужудга келтириш билан ДНК молекуласидаги информацияни амалга оширади. Ҳужайра ва умуман организмнинг ўзига хос хусусиятлари эса маълум вақтда, тегишли ўринда, керакли миқдорда специфик оқсилнинг пайдо бўлиши билан белгиланади. Эндиликда оқсил молекуласининг специфик синтези механизми ва бу жараённинг хромосомаларда жойлашган ДНК молекулалари томонидан идора қилиниши йўллари кашф этилиб, ирсий белгиларнинг бир авлоддан иккинчисига ўтиши ва унинг юзага чиқиш механизми аниқланди. Оқсиллар ва нуклеин кислота молекулаларининг структураси билан уларнинг биологик функцияси орасидаги боғланишнинг аниқланиши, биринчи навбатда, биология фанининг биохимиявий маълумотларга асосланган энг ёш соҳаси — молекуляр биологиянинг дастлабки, аммо энг муҳим ютуқларидандир.

Шундай қилиб, ҳозирги замон биохимияси ҳаётий жараёнларнинг энг чуқур сирларини очиш, оқсил синтези, моддалар алмашинуви ва наслни идора қилиш муаммоларини ҳал этиш арафасида турибди. Бу муҳим вазифаларнинг ҳал этилиши қишлоқ хўжалик ўсимликлари ҳосилдорлиги ва ҳайвонлар маҳсулдорлигини ошириш, одамлар учун энг оғир офат бўлган рак, вирус касалликлари, ирсий касалликлар ва юрак-томир касалликларини енгиш, инсон умрини узайтириш каби муаммоларни ҳал қилишнинг назарий асосини яратади.

БИОХИМИЯНИНГ АЙРИМ СОҲАЛАРИ

Бошқа фан соҳаларида бўлгани каби, биохимия шуғулланадиган муаммоларнинг кенгайиши ва тобора чуқурлашиши туфайли, ундан янги шахобчалар ажралиб, мустақил тармоқлар пайдо бўлди. Илгарироқ ажралиб ҳозирги даврда кенг соҳаларга айланган энзимология, витаминология, эндокринология қаторига кейинги ўн йиллар ичида мембраналар биохимияси, нейробиохимия, аналитик биохимия, квант биохимия ва бошқалар қўшилди. Аммо биология фанларида кейинги чорак аср ичида юз берган фундаментал ўзгаришлар молекуляр биология ва молекуляр генетика ва бу ажойиб соҳаларнинг ривожланиши асосида дунёга келган ген ва ҳужайра, оқсил инженерлиги ва умуман биотехнологиянинг мислсиз муваффақиятлари билан боғлиқ.

Биохимия, аввало табиатшунослнкнинг — юксак даражаси пойдевори сифатида хизмат қилган бўлса, энди унинг тобора тезлашиб кечаётган жараёнларини янги ғоялар билан суғориб туради. Чунки жонли ҳаётнинг ҳар бир қадами ҳужайрадаги чексиз химиявий жараёнларнинг йиғиндисидан иборат. Демак, улар биохимия шуғулланиши зарур бўлган объектдир.

Биохимия, ўзининг ривожланиши ва предметининг кенгайиши туфайли ажралиб чиққан янги тармоқлари билан медицина, қишлоқ хўжалик фанлари ва биотехнологиянинг назарий асосигина бўлиб қолмай, бу соҳаларнинг қўлланилишига катта таъсир кўрсатиб, уларнинг самарадорлигини оширишга, маҳсулотларнинг сифатини яхшилаш учун хизмат қилиб келмоқда. Бевосита бу соҳаларнинг муаммолари ўсимликлар биохимияси, қишлоқ хўжалик ҳайвонлари

биохимияси, клиник биохимия (медицина химияси), техник биохимия (биотехнология) ва микроблар биохимияси фанларининг вазифасидир. Бу фанларнинг ҳар бири умумий биохимия таълимоти ва методологияси асосида дунёга келиб, эришган янги босқичларни ўз доирасидаги амалиёт билан боғлаш орқали муаммоларни тобора чуқур ва мукаммал ҳал қилмоқдалар. Бунга биохимия тарихидан бир қанча ажойиб саҳифалар яққол мисол бўла олади: авитаминозларни йўқотиш ва витаминларни кенг миқёсда қўллаш, гормонларни кашф этиш ва бир қатор хавфли эндокрин касалликлар (буқоқ, тиреотоксикоз, қандли диабет ва бошқалар)ни даволаш, гормонал препаратларнн, ферментларни, биологик стимуляторларни медицина ва чорвачиликда татбиқ қилиш йўли билан ҳайвон организмида моддалар алмашинувини идора қилиш, ўсимликларни минерал ва органик ўғитларга бўлган талабини чуқур тушуниш асосида маҳсулотлар сифатини яхшилаш, биологик материалларни фермент препаратлари билан ишлаш ва бошқалар.

Биохимиянинг тиббиёт, қишлоқ хўжалик ва биотехнология равнақи учуи берган ғоялари ва усуллари қанчалик муҳим бўлмасин, унинг жонли табиатини тушуниш, бизнинг дунёқарашимизни шаклланишида қўшган ҳиссаси инсоният маданияти ва тараққиёти учун бениҳоя каттадир.

1.1. ҲУЖАЙРАНИНГ УМУМИЙ ТУЗИЛИШИ

Ўтган асрнинг охирги чорагидаёқ ҳар қандай биологик муаммонинг ечимини ҳужайрада қидириш лозим эканлиги олимлар учун аён бўлган эди. Бинобарин, ҳужайранинг химиявий таркибини, унинг ички тузилишини чуқурроқ ўрганиш биологиянинг ривожланишидаги асосий йўналиш бўлиб қолди. Лекин ҳужайрада тўхтовсиз кечиб турадиган ҳаётий жараёнларнинг асоси моддалар алмашинуви эканлиги маълум бўлса ҳам, уларнинг вақт ва масофада ташкил топиши, тўла мосланган ҳолда ўтишининг идора қилиниши ва бунда айрим ҳужайра компонентлари ва органеллаларининг иштироки эндигина ўрганила бошланган эди. Бу структураларни ва ҳодисаларни чуқур тадқиқ этиш, цитоплазмада жойлашган ядро, митохондриялар ва бошқа киритмаларни, ҳужайра мембранасини яхшироқ кўрсатадиган электрон микроскоп ёрдамида тадқиқ этиш олимлар кўз олдида ҳужайра ва органеллаларнинг бутунлай янги қиёфасини тасвирлаб берди.

Ҳужайра (юнонча китос, лотинча целла — бўшлиқ) атамаси биринчи марта инглиз микроскопчиси Роберт Гук томонидан таклиф қилинган. Юнонча атама энди ҳужайрага тааллуқли ҳамма сўзлар таркибига киради: цитология (ҳужайра ҳақидаги фан), цитоплазма (ҳужайра плазмаси).

Ҳужайра элементар тирик система, у мустақил яшаш, ўзидан кўпайиш ва ривожланиш қобилиятига эга. Тўла-тўкис ҳужайра кўпинча унинг марказида жойлашган қаттиқ думалоқ масса — ядродан ва ўзида майда аъзочалар — органеллалар ёки органоидлар тутувчи тиниқ, ярим суюқ масса цитоплазмадан тузилган системадир.

Илмий далолатлар асосида биринчи жонли организмлар — бир ҳужайрали майда бактериялар Ерда тахминан 3,5 миллиард йил илгари пайдо бўлган деб гумон қилинади. Бактериялар дунёсида ҳужайралар содда структурага эга — улар цитоплазма, уни ўраб турадиган юмшоқ ҳужайра мембранаси ва қаттиқ ҳужайра деворидан, баъзан яна, иккинчи ташқи мембранадан тузилган. Прокариотлар деб аталадиган содда ҳужайранинг бундай типи жуда майда, узунлиги 1—2 мкм, диаметри 0,5—1,0 мкм келади, уларнинг ажралган ядролари, ихтисослашган мембранали тузилмалари бўлмайди. Прокариотларни энг яхши ўрганилган вакили ичак таёқчаси *E. Coli* молекуляр биологиянинг жуда кўп тадқиқотларининг асосий объекти сифатида маълум.

Юксак организмларнинг ҳужайралари эукариотик ҳужайралар деб аталади. Улар прокариотларга қараганда анча йирик, цитоплазмада ядродан ташқари жуда кўп ҳужайра ичидаги мембраналар билан боғлиқ структураларга эга. Типик эукариотик ҳужайра реал мавжуд бўлмаса ҳам уларнинг кўпчилиги учун умумий структура таърифи қабул қилинган.

1.1.1. Ҳужайрани электрон микроскоп ёрдамида кузатиш

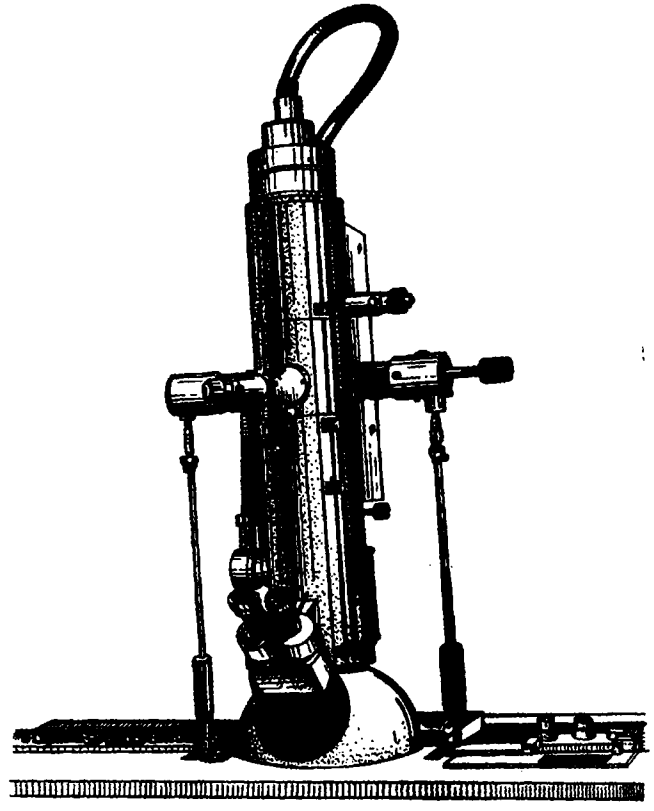
Молекуляр биологиянинг объектлари жуда майда, уларнинг катталиклари миллиметрнинг мингдан, миллиондан кичик улушлари билан ўлчанади. Морфологик объектларнинг катталигини кўз олдига келтириш учун бу катталикларнинг аниқ ўлчовини келтирайлик. Метрик система бўйича 1 мм 1 м нинг мингдан бири (10^{-3}м), 1 мм нинг мингдан бири микрон, микрометр (мкм —10^{-6}м), 1 мкм нинг мингдан бири 1 нанометр (нм —10^{-9}м) деб белгиланади. Жуда кичик объектлар атом — молекулалар катталиги, улар орасидаги масофалар янада кичикроқ

ўлчам — Ангстрем (Å) белгиси билан ҳам ифодаланади. 1 Å 1 мм нинг 10 миллионидан, 1 мкм нинг 10 мингидан бири ёки 1 нанометрнинг 0,1 (10^{-10}м) га тенг. Баъзи ҳужайра компонентлари ва молекулаларини таққослаш учун қуйидаги маълумотларни келтирсак бўлади: атом катталиги 1 Å ёки 0,1 нм, аминокислота 1 нм, оқсил молекуласи 5—10 нм, вируслар 10—100 нм, бактерия ҳужайралари 0,3—0,9 мкм, эритроцитлар 10 мкм.

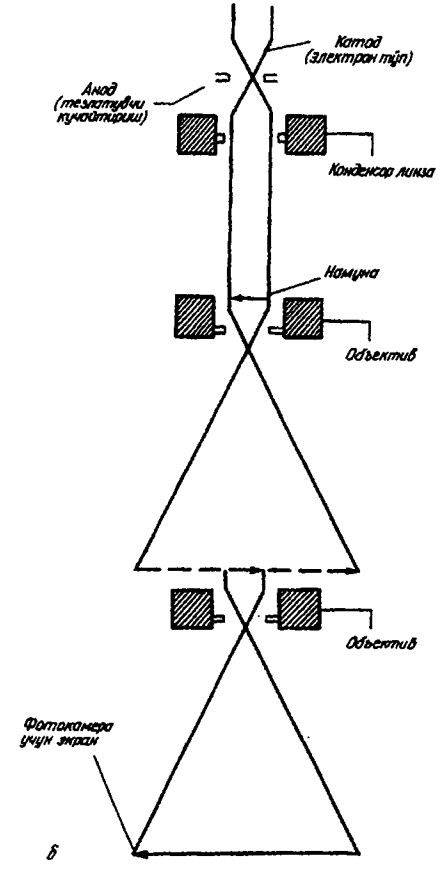
Ўлчамлар м ларда (логариф-мик шкалада)		Объектлар турлари, ҳужайралари	Ҳужайра органеллалари, молекулалар, атомлар
10^2		катта дарахт —	
		одам —	
1	метр		
10^{-2}		сичқон — 10 мм	
		олча — 10 мм	
10^{-3}	1 мм (милли-метр) = 10^{-3}м		
10^{-4}		қум зарраси	
		амёба катталиги — 100 мкм	
		эукариотик ҳужайралар — 50 — 100 мкм	
10^{-5}		гепатоцит — 20 мкм	
		эритроцит — 10 мкм	хлоропласт ва ядро диаметри — 10 — 5мкм
10^{-6}	1 мкм (микро-метр) = 10^{-6} м	прокариотик ҳужайралар — 5 мкм — 1 мкм	митохондрия — 1 мкм
		бактерия ҳужайралари — 0,3 — 0,9 мкм	
10^{-7}		энг катта вирус — 300 нм	коллаген молекуласи узунлиги — 300 нм
		энг кичик вирус — 20 нм	
10^{-8}			рибосома — 20 нм
10^{-9}	1 нм (нано-метр) = 10^{-9} м		кичкина оқсил диаметри — 4 нм
			аминокислота диаметри — 0,5 нм
10^{-10}	1 Å (ангстрем) = $=10^{-10}$ м		атомлар диаметри — 1 Å

1-расм. Биологик объектлар рўйхати.

Ҳужайра ва унинг органеллаларининг тузилишини фақат катталаштириб кўрсатадиган шиша линзалар ўрнатилган ёруғлик микроскоп ва электрон оқими билан нурлатадиган электрон микроскоп орқали текшириш мумкин. Электрон микроскопнинг принципиал схемаси ёруғлик микроскопиникидан фарқланмайди, фақат электрон микроскопда объект тўлқин узунлиги тахминан 0,5 мкм, яъни 500 нм га тенг ёруғлик нурлари ўрнига, тўлқин узунлиги жуда калта электрон оқими билан ёритилади. Электронларнинг тўлқин узунлиги уларнинг тезлигига боғлиқ. Луи де Бройль принципига мувофиқ электронлар тезлиги қанчалик катта бўлса, тўлқин узунлиги шунча қисқа бўлади. Ҳозирги вақтда электронлар



а



б

2- расм. Электрон микроскоп: а) электрон микроскопнинг умумий кўриниши, б) электрон микроскопдаги нурлар йўли.

тезлигини ошириш қийин муаммо эмас: электр кучланиши 40000—100000 В бўлганда, электроилар тезлиги жуда катта — бир секундда 200000 км га, Де Бройль формуласи бўйича бундай тезликда тўлқин узуилиги деярли 0,05 Å га етади. Бу эса атомлар орасидаги масофанинг 1/20 қисмига тенг. Аммо бундай қисқа тўлқинли электронларни линзалар системаси ёрдамида тўплаб, электрон микроскопдан фойдаланишнинг имконияти йўқ.

Электрон микроскопда электронлар учраган атом ва молекулалар билан тўқнашиб ўз йўлидан четланмаслиги учун, албатта вакуум бўлиши керак, электронлар оқимининг йўналишини кучли электр майдонлари ёки магнит майдонлари ёрдамида эҳтиёжга қараб ўзгартириш мумкин.

Шундай қилиб, электрон микроскопда ҳам ёруғлик микроскопига ўхшаш икки нукта орасидаги масофани катталаштирадиган линзалар — объектив, окуляр, нурларни йиғувчи конденсор бор, фақат ёруғлик линзалари ўрнига магнит линзалар қўлланади. Улар ёрдамида тезлаштирилган электронлар оқими конденсор орқали тўқиманинг махсус тайёрланган жуда юпқа кесимига фокусланади.

Электронлар оқими ҳужайра компонентлари томонидан уларнинг тиғизлигидаги фаркка қараб турлича ютилиши, кесикдан ўтиши ва қайтарилиши фотосезгир пластинка ёки экранга тушиб, объектнинг фотосурати — электрон микрофотографияси (электронограммаси) ҳосил бўлади. Электрон микрофотография объектларини жуда катталаштириб кўрсатганидан ҳужайра структураларининг нафис тузилишларини тўла тасвирлаш имкониятини берди.

Кўрувчи асбобларнинг рухсат этадиган кучи (кўриш куввати) яқин турган, алоҳида-алоҳида кўриладиган иккита нукта орасидаги масофа билан белгиланади. Одам кўзи иккита нукта орасидаги масофа 0,1 мм дан кичик бўлганида, уларни айрим нуқталар шаклида кўра олмайди. Кўрувчи асбобларнинг кўриш қуввати объектига йўналтирилган нур тўлқини узунлигига боғлиқ — унинг ярмига тенг. Ёруғлик микроскопнинг кўриш қуввати, у тўлқин узунлиги 5000 Å га тенг. Рангсиз нур билан ёритилганда (0,25 мкм) ёруғлик нури тўлқин узунлигининг ярмига тенг. Қоида бўйича у одам кўзиникидан тахминан 500 марта ортиқ. Электрон микроскопда қўлланадиган электронлар оқимининг тўлқин узунлиги жуда қисқа бўлса ҳам, ҳозирги замонда унинг кўриш қуввати 2 Å (0,0002 мкм) га етказилган. Бу эса ёруғлик микроскопнинг кўриш кувватидан анча ортиқ.

Электрон микроскоп фақат жуда нозик ҳужайра қалинлиги диаметрининг мингдан бир улушига тенг кесикларни текшириш имкониятини беради. Махсус ультрамикротомлар ёрдамида ҳужайрагина эмас, унинг органеллалари ҳам майда-майда кесикларга бўлинади. 1940 йилдан бошлаб тобора такомиллашиб ҳозирги кунларда кўриш кучи 2 Å га етказилган электрон микроскоп ёрдамида ҳужайра ва унинг компонентларини мукаммал текшириш, ҳужайра органеллаларини ультрацентрифуга ёрдамида ажратиб олиш, ҳужайрадан ташқари муҳитда функцияларини текшириб кўриш, тоза ҳолда олинган оқсил, нуклеин кислоталарни рентгенструктура анализи йўли билан таҳлил қилиш бу компонентларнинг структураси билан бажарадиган иши орасида тўла уйғунлик борлигини аниқлади.

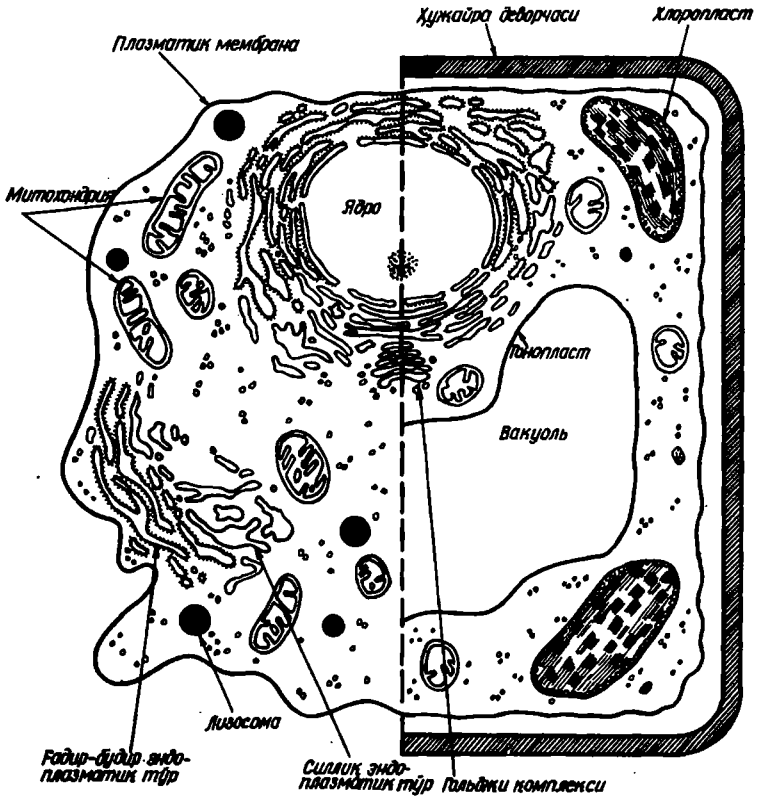
Бундай структур — функционал муносабатлар барча ҳужайралар учун характерли универсал хусусиятдир; ҳужайранинг ҳаёти, ўз-ўзидан кўпайиши, модда алмашинувининг асосий йўллари, оқсил синтези, насл белгиларини сақлаш ва узатиш каби фундаментал реакциялар механизми бир ҳужайрали бактерияда, ўсимлик ва ҳайвон ҳужайраларида ҳам умумийдир.

Бу қоида тирик организмларнинг бирлигини, уларни ягона умумий аждоддан келиб чиққанлигини тасдиқлайдиган энг ишончли далилдир.

1.2. ҲУЖАЙРА АЪЗОЧАЛАРИ

Ҳужайра аъзочалари ёки органеллалари (органоидлари) бир бутун системанинг айрим таркибий қисмлари бўлиб, улар ҳужайралардан содда тузилиши ва алоҳида функцияга эга структура бўлганидан уларни субҳужайра компонентлари деб ҳам юритилади. Улар қаторига ҳужайра мембранаси ва ядросидан ташқари ҳужайранинг нафас олиши ва унда энергия шаклини ўзгартириш (трансформация қилиш) органлари митохондриялар, турли синтетик жараёнларда иштирок этувчи эндоплазматик ретикулум (ҳужайра ичидаги тўр), оқсил синтезловчи машина сифатида ишловчи рибосомалар, уларнинг рибонуклеин кислота (РНҚ) занжирига тизилган қатори полисомалар, ўсимликларда фотосинтезни бажарувчи хлоропластлар, синтезланган оқсил молекулаларини қабул қилиб тахт қиладиган, мембрана билан ўралган ясси пуфакчалар, Гольджи аппарати киради. Бу асосий органоидлардан ташқари ҳужайра ичида яна бир қатор мембрана тузилишига эга аъзочалар — ичида турли ферментлар тутувчи, оқсил, пероксид, липид табиатли бирикмаларнинг парчаланишида, синтетик жараёнларда қатнашадиган алоҳида найчалар, халтачалар шаклидаги лизосомалар, микротаначалар, пероксисомалар, гликосомалар ва ниҳоят вакуолалар, баъзи эҳтиёж моддалар доначалари мавжуд.

Ҳужайра таркибидаги бу компонентлар ўз функцияларини маълум даражада мустақил равишда тегишли суръатда бажариб турсалар ҳам, ҳужайра фаолиятида улар минглаб хилма-хил реакцияларни беҳато кечишида тўла уйғунликда автоматик тарзда иштирок этадилар.



3-расм. Эукариотик ҳужайранинг соддалаштирилган схемаси.

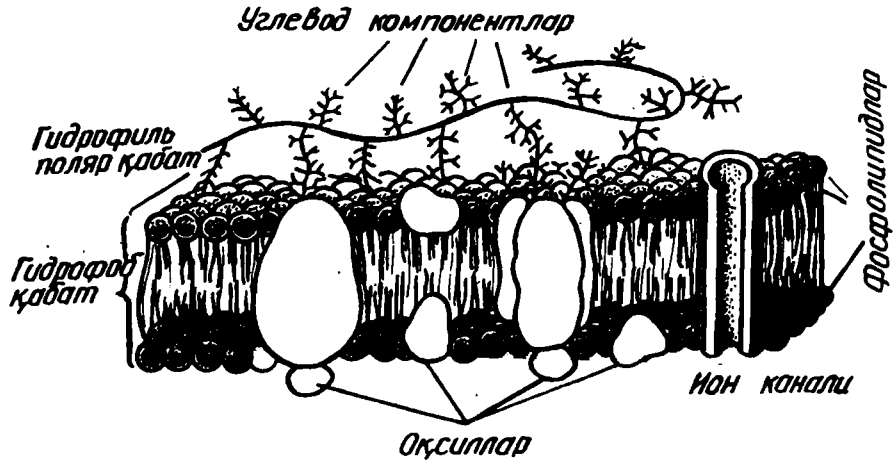
Плазматик мембрана

Ҳар бир ҳужайра плазматик мембрана, ёки ҳужайра мембранаси деб аталадиган, липид ва оқсиллардан иборат юпқа қават билан ўралган. Плазматик мембрана ҳужайрани ташқи муҳитдан ажратиб, цитоплазмадаги турли моддаларни ҳужайралар орасидаги суюқликда эриган моддалар билан аралашиб кетмаслигини, уларнинг ҳар икки томондаги концентрацияси фарқини таъминлаб

туради. Мембрана молекулалар ва ҳатто ионларни ҳам танлаб ўтказиш қобилиятига эга.

Плазматик мембрана ўсимлик ҳужайраларининг ёруғлик микроскопида яхши кўринадиган ва ҳужайра деворини ташкил қиладиган қаттиқ эгилмас целлюлоза пардаси эмас. Ўсимликларда ҳам бу пардадан ташқари, ҳайвон ва бактериал ҳужайралардаги каби ҳаракатчан, мураккаб, цитоплазмадан ажралиб турадиган юпқа ҳужайра пардаси мавжуд, бу ўша плазматик мембранадир. Ўсимлик ҳужайраларида у бевосита целлюлоза пардаси тагида жойлашган. Асосий плазматик мембрана узлуксиз равишда ядро мембранаси билан боғланган (шунингдек, ҳужайра ичидаги бошқа мембраналар билан ҳам боғлиқдир). Шунинг учун эукариотик ҳужайрада ҳар бир айрим мембранани умумий мембрана системасининг ихтисослашган сегменти деб қараш мумкин. Бу сегментлардан бири плазматик мембрана бўлса, иккинчиси ядро, бошқаси митохондрия, эндоплазматик тўр мембраналари. Баъзан ҳужайранинг қуруқ қисмининг 80 фоизини ташкил қиладиган катта мембрана системаси узлуксиз тузилма бўлса ҳам унинг химиявий таркиби бир хил эмас. Ҳар бир сегмент ўзига хос ўхшаши йўқ таркиб ва структурага эга.

Мембрананинг химиявий таркиби ва архитектоникаси, яъни таркибий қисмларнинг бир-бирига нисбатан жойланиши, унинг типи ва функциясига боғлиқ. Ҳужайра мембранасининг қалинлиги 75—95 Å га тенг. Маҳсус бўялган мембрана электрон микроскопда қаралганда, унинг иккита жуда юпқа қават (тахминан 20 Å) ва улар орасида бўялмаган қалинроқ (35 Å) қаватдан тузилганлигини кўриш мумкин. Бу структуранинг икки четидаги (ташқи ва ички) қаватлари оқсилдан, ўртасидаги бўшроқ қават эса икки қатор липид молекулаларидан ташкил топган. Шунинг учун ҳам уни икки бурда нон орасига ёғ қавати суртилган бутербродга ўхшатиш мумкин. Ташқи ва ички томондаги оқсил қаватлари яхлит қатлам ҳосил қилмаганларидан липид қавати муҳитдаги ёғ моддалар билан бевосита тўқнаша олади. Шу йўл билан сувда эримайдиган (гидрофоб) мойсимон моддалар ҳужайра ичига осонлик билан ўтади.



4-расм. Ҳужайра мембранасининг схематик тасвири.

Электрон микроскопик текшириш плазматик мембрана учун характерли бўлган тузилиш, ҳужайранинг бошқа компонентлари — ядро, митохондриялар, эндоплазматик тўр, Гольджи аппарати мембраналари учун ҳам хос эканлигини тасдиқлади. Улар бир-биридан мембранани ташкил қиладиган липидлар ва оқсиллар таркиби ва уларнинг жойланиш тартиби билангина фарқланадилар.

Ҳужайра пардаси унинг яримсуюқ цитоплазмасини ушлаб турадиган халтагина эмас. У молекулалар ва ионларни ташқи муҳитдан цитоплазмага ва аксинча, цитоплазмадан ташқарига чиқишини ростлаб туради, ташқи муҳитдан химиявий моддалар шаклида келадиган сигналларни қабул қилиб ҳужайранинг ичига ўзгартирилган (трансформацияланган) шаклида узатади. Мембрананинг ички ва

ташқи қаватларида жойлашган ферментлар, каналчалар, биологик актив моддалар билан танлаб реакцияга кирадиган рецептор деб аталувчи махсус молекуляр тузилмалар ҳужайранинг ҳамма функцияларини ташқи муҳит билан уйғунликда ўтишини таъмин қиладилар.

Ядро

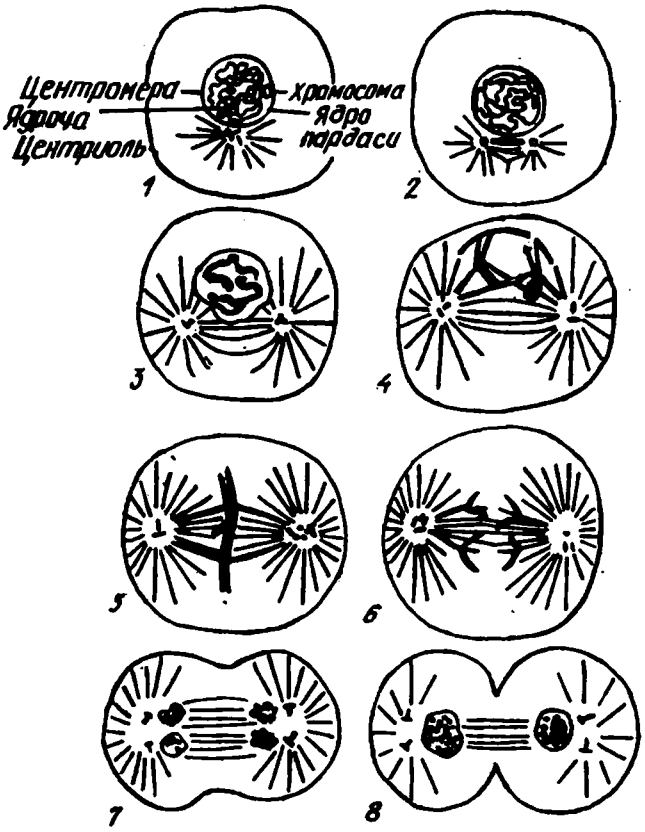
Ҳужайра ядроси унинг ҳаётини идора қилиб турадиган асосий органелладир. Ядродан ҳужайранинг иш бажарадиган қисми — цитоплазма компонентларига буйруқлар ва кўрсатмалар узатиб турилади. Мана шу информация ҳужайранинг типини аниқлайди, цитоплазмада қандай оқсиллар, ферментлар қай миқдорда синтезланиши лозим эканлигини тайинлайди.

Ядро ҳужайра ичидаги энг йирик органелладир; типик ҳайвон ҳужайраси ядросининг диаметри 5 мкм, ҳажми 65 мкм^3 га тенг. Ядро морфологик тиғиз, думалоқ масса шаклида бўлиб, цитоплазмадан икки қаватли мембрана билан ажралиб туради. Электрон микроскоп билан кузатилганда ядро мембранасида анчагина ғовакчаларни кўриш мумкин. Ғовакчаларнинг катталиги ҳужайраларнинг типига қараб 30 нм дан 100 нм гача бўлганидан, макромолекулалар, хусусан, оқсил ва нуклеин кислота фрагментларининг катта парчалари улар орқали ўтиб туриши мумкин.

Ядронинг ички бўшлиғи нуклеоплазма деб аталади. Унинг учун ҳам нафис структура хос. Электрон микрофотографияда унинг танасида жуда ҳам тиғиз РНҚ молекулаларига бой доира — ядроча шаклида кўринади. Кейинги маълумотларга биноан ядроча рибосомалар РНҚ си синтезланадиган жой ҳисобланади. Нуклеоплазмада ядрочага қараганда электрон оқимида унча зич бўлмаган яна бошқа зона ҳам мавжуд. Бу зона хроматин деб аталади. Мана шу зоналарда эукариотик (ядроли) ҳужайра ДНҚ сининг 95 % и ишқор табиатига эга оқсил — гистон билан боғланган ҳолда бўлади.

Хроматин ҳужайранинг тинч — бўлинмаётган даври-интерфазада нуклеоплазмада озми-кўпми текис тақсимланган, турли узунликдаги тўғри, баъзан букилган таёқчалар шаклида кўринади. Ҳужайранинг бўлиниш даврида ядрода қатор ажойиб ҳодисалар юз беради ки, уларнинг марказида хроматин доначаларидан ҳосил бўлган хромосомалар — рангли (ишқорий бўёқлар билан бўяладиган) таначалар туради. Ҳужайра бўлиниши олдидан тарқоқ бўлган хроматин аввало тиғизланади ва характерли таёқча шаклини олади. Ҳужайранинг бўлиниш даври — митозда улар турли шаклларга кирадилар. Ҳар бир хромосома узунасига иккига бўлинади, ҳужайрада мураккаб иплар системаси пайдо бўлиб, хромосомаларнинг иккала яримта бўлакларини бир-биридан ажратиб, ҳужайранинг қарама-қарши томонларига тортади.

Мана шундай ажойиб меха-



5- расм. Митоз. 1-3 — профаза, 4 — прометафаза, 5 — метафаза, 6 — анафаза, 7-8 — телофаза.

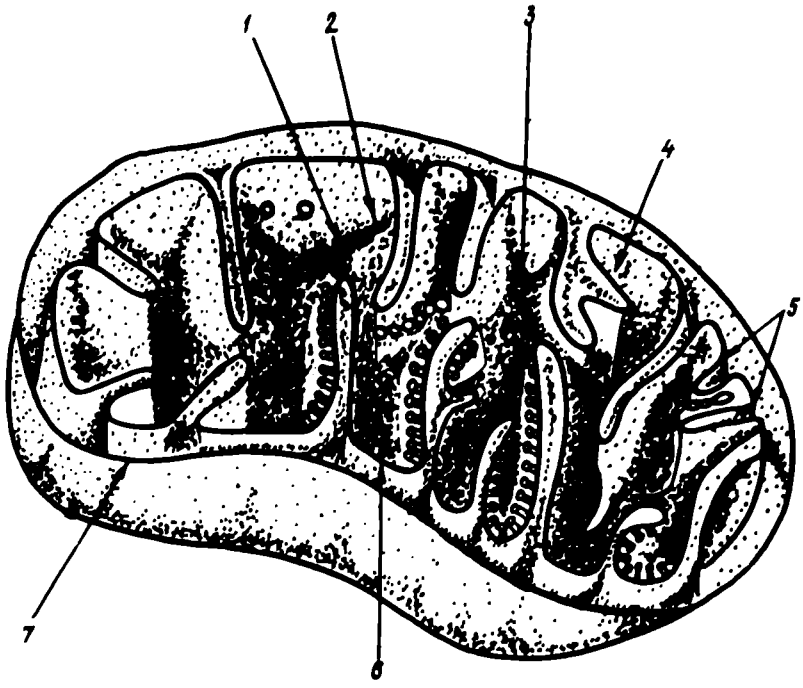
низм туфайли она ҳужайра билан ундан ҳосил бўлган иккита бола ҳужайралар хромосомалари тўла идентик (бир хил) бўлиб чиқадилар.

Ҳужайра ядросидаги информация материали хромосомаларда жойлашган ДНҚ молекулалари бўлиб, унинг геномини ташкил қилади. Бинобарин ҳужайра бўлинишида хромосомаларни икки бола ҳужайраларига бир текис тақсимланиши туфайли улар тенг ва бир хил информация билан таъминланади.

Митохондриялар

Митохондриялар химиявий молекулаларда сақланадиган потенциал энергиянинг турини ўзгартириб, ҳужайра эҳтиёжида фойдаланишни қулай шаклга келтиради. Шунинг учун ҳам уларни энергия трансформаторлари, ҳужайра электростанцияси деб ҳам юритилади. Митохондриялар ёруғлик микроскопида майда таёқчалар шаклида кўринсалар ҳам уларнинг ички тузилиши фақат электрон микроскоп ёрдамида тўла тасвирланди. Митохондриялар 0,2—5—7 мкм катталикда, уларнинг сони, шакли ва тузилиши анча ўзгариб турса ҳам ҳамма ҳужайралардаги митохондриялар электрон микроскопда икки қават мембрана билан ўралган ички бўшлиқ — матриксга эга тузилма ҳолида кўринади. Митохондриялар микроб ҳужайраларида бўлмайди.

Митохондрияларда модда алмашинувининг оралиқ маҳсулотлари — метаболитлар тўла оксидланиб, сув ва карбонат ангидридга айланади. Бу жараёнда ажраладиган энергия ҳисобига ҳужайранинг эҳтиёжлари учун фойдаланиладиган аденозин трифосфат (АТФ) нинг энергияга бой фосфат боғлари тузилади.



6- расм. Митохондрия. 1 — нафас дастаси, 2 — ДНҚ, 3 — рибосома, 4 — кристаллар, 5 — матрикс, 6 — ички мембрана, 7 — ташқи мембрана.

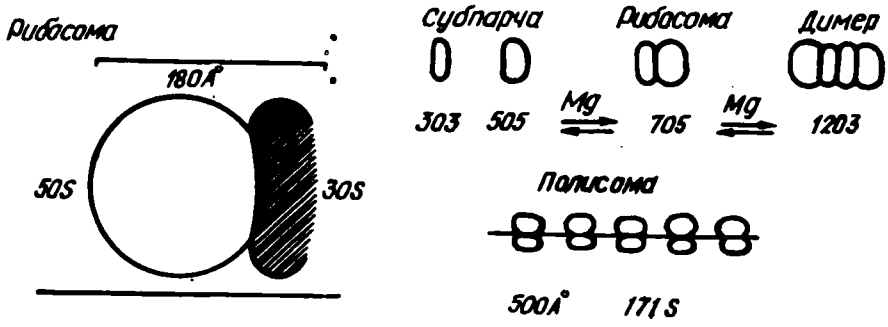
Рибосомалар

Рибосомалар, полисомалар — цитоплазма ичидаги майда, думалоқ тузилмалар. Улар ё эркин ҳолда, ёки эндоплазматик тўрга тизилган, ғадир-будир ретикулум ҳолида бўладилар. Рибосомалар иккита кичикроқ бўлакчалар (суббирликлар)дан ташкил топганлар. Бу бўлакчаларнинг катта-кичиклиги ультрацентрифугада чўкиш тезлиги — седиментация коэффициенти *S* билан ифодаланади. Бактерия рибосомаси 70*S* га, унинг кичик бирлиги 30*S* ва каттаси 50*S* га тенг.

Рибосомалар ҳужайрада жуда ҳам зарур ишни — оқсил синтезини бажаришга

мосланган махсус машинадир. Бу вазифани амалга ошириш жараёнида улар РНК нинг бир тури — матрица РНК сига қатор тизилиб полисомалар ташкил қиладилар ва оқсил синтезловчи фабрика шаклида ҳам механик, ҳам химиявий ҳаракатларни бажарадилар. Бир ҳужайрадаги рибосомалар сони 10—100 минг атрофида бўлади.

Рибосома химиявий таркиби бўйича нуклеопротеид парчадир. Унинг ҳар иккала суббирлигига ҳам уч хил РНК ва бир нечта ўнлаб турли хил оқсил молекулалари фақат битта нусхада кирадилар.



7-расм. Рибосомалар ва полисомалар.

Цитоплазмани тўлатиб турадиган яна бир қатор тўр тузилишига эга структуралар — лизосомалар, Гольджи аппарати, эндоплазматик ретикулум ва бошқа алмашинув маҳсулотларининг синтези, транспорти, тахланиши, парчаланиш вазифаларини бажарадилар.

Молекуляр биология ўрганадиган объектлар қаторига тирик организм шаклида мустақил ҳаёт кечира оладиган, аммо бунинг учун бошқа жонли ҳужайрадан фойдаланадиган жуда майда заррачалар — вируслар ва бактериофаглар ҳам киради. Ҳужайрадан ташқарида уларнинг ҳаёт белгилари билинмайди, улар жонсиз ва жонли табиат чегарасида турадиган нуклеин кислота ва оқсилдан ташкил топган нуклеопротеид танача деб қаралади. Вирус ўсимлик ва ҳайвонларда, одамларда турли касалликларни чақиради, бактериофаг (бактерияни емирувчи) ва бактерия ҳужайрасида кўпаювчи мавжудот.

Ҳужайра ва органоидларининг тузилиши ва функцияси унинг таркибига кирадиган оқсил ва нуклеин кислоталарининг химиявий муносабатлари ва реакцияларининг узлуксиз ўзгариб туришларига боғлиқ.

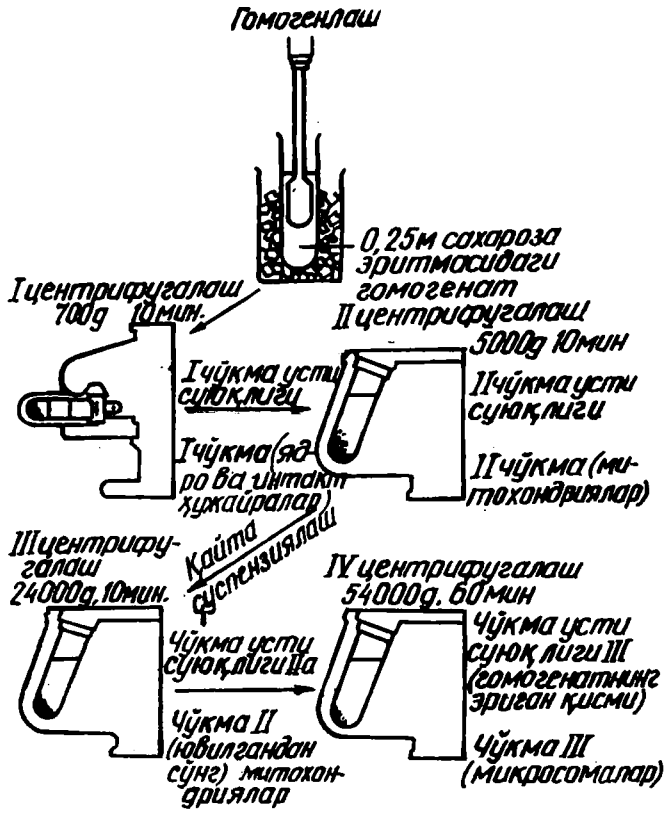
1.3. ҲУЖАЙРА КОМПОНЕНТЛАРИНИ АЖРАТИБ ОЛИШ

Ҳужайрада кечадиган жараёнлар механизмини ва айрим органеллаларнинг бу жараёнлардаги иштирокини аниқлаш учун молекуляр биология ҳам биохимия каби ҳужайра компонентларини тоза ҳолда ажратиб олиб уларни ҳужайрасиз системаларда тадқиқ этади. Ҳужайра ичидаги киритмаларга шикаст етказмай, уларни алоҳида-алоҳида тўплаш учун ҳамма операцияларни оҳисталик билан совуқ хоналарда ўтказилади.

Биринчи босқичда ҳужайра гомогенизатор деб аталадиган махсус шиша ёки бошқа қаттиқ инерт материалдан ишланган ҳовончаларда электромотор ёрдамида айлантириладиган сопи ёрдамида ишқаланиш билан майин бир масса — гомогенатга айлантирилади. Сўнгра гомогенат катта тезликда айланадиган ультрацентрифуга пробиркаларида айлантирилиб, алоҳида-алоҳида фракцияларга бўлинади. Бу босқич дифференциал центрифугалаш дейилади. Ультрацентрифуга ёрдамида йирик молекулалар ва ҳужайра органоидларини ажратиш компонентларнинг бир-бирларидан тиғизлиги (массасининг ҳажмига нисбати)га қараб фарқ қилишга асосланган.

Гомогенат ультрацентрифуга кюветасида ёки пробиркада катта тезликда айлантирилганда оғирроқ парчалар камроқ тезлик, кичикроқ марказдан қочиш

кучи ва қисқароқ вақт ичида чўкадилар, енгилроқ парчаларнинг чўкиши учун эса каттароқ тезлик, кучлироқ марказдан қочиш кучи, кўпроқ вақт керак бўлади. Марказдан қочиш кучи таъсирида заррачаларнинг центрифуга пробиркасида чўкиши мана шу кучнинг катталигига, парчаларнинг ўлчови, шакли ва тиғизлигига боғлиқ. Ҳозирги замон ультрацентрифугаларида юксак вакуумда айлантирадиган электр двигателлардан фойдаланилади. Уларнинг айлантириш тезлиги 1 мин да 75000. Бу қийматни марказдан қочиш кучига солиштирсак, Ерни тортиш кучи (g) 400 000 га тенг бўлиши мумкин. Мана шундай куч таъсирида заррачанинг чўкиши седиментация дейилади. Компонентларни ультрацентрифугалашда ўтириш тезлиги седиментация коэффициенти деб аталиб, у парчаларнинг муҳим характеристикаси ва марказдан қочиш кучининг бир бирлигига нисбатан ифодаланади. Бу бирлик швед олими Сведберг шаънига Сведберг деб аталиб, S ҳарфи билан ёзилади. 1S жуда кичик ўлчам катталик у вақт ўлчовида (секундларда) белгиланади, яъни $1 \cdot 10^{-13}$ с га тенг. Унга тўғри келадиган марказдан қочиш кучи $\frac{dx}{dt} \cdot \frac{1}{w^2 x}$ бўлиб, бунда w — ротор айланишининг бурчак тезлиги ва x — ротор марказидан эритма солинган пробирканинг ўртасигача бўлган масофа. Молекуляр биология доирасида текшириладиган парчаларнинг седиментация коэффициенти 1—200 S орасида. Седиментация коэффициенти айниқса химиявий таркиби аниқ белгиланмаган, кўпинча бир неча хил молекулалар ассоциациясидан ташкил топган йирик молекулалар, ҳужайра компонентлари ва уларнинг фрагментларини таъриф этишда кенг қўлланилади. Текширилаётган молекула, субҳужайра компоненти қанча зич ва катта бўлса, унинг седиментация коэффициенти ҳам шунча катта бўлади.



8-расм. Ҳужайра компонентларининг ультрацентрифугалаш ёрдамида фракцияларга бўлиш.

1.4. ҲУЖАЙРАНИНГ ХИМИЯВИЙ ТАРКИБИ

Биохимия тирик системаларда моддалар алмашинувини, яъни организмга ташқаридан овқат тариқасида қабул қилинган моддалардан тортиб, то чиқариб ташланадиган охирги маҳсулотларигача бўлган жараённи текширар экан, бу фан, биринчи навбатда, организмнинг химиявий таркиби, яъни турли химиявий моддаларнинг тўқима ва органларда, ҳужайра ва ҳужайра компонентларида тарқалиши ҳақида тўла маълумотга эга бўлиши керак. Ҳозирги вақтда организмларнинг умумий химиявий таркиби ва ҳужайрада молекулаларнинг жойланиши етарлича ўрганилган десак бўлади. Ҳужайрада жуда кам миқдорда учрайдиган, ҳали аниқланмаган беқарор химиявий бирикмалар, эҳтимол, бордир, лекин бундай моддаларнинг топилиши ҳужайранинг структураси ва функцияси ҳақидаги маълумотларимизга сезиларли таъсир эта олмаса керак.

Тирик организмларда ҳозиргача 40 га яқин элементларнинг бирикмалари топилган. Уларнинг организмдаги миқдори Ер юзида элементларнинг тарқалиши билан солиштириб қаралса, ҳаётнинг пайдо бўлиши биологик системада маълум элементларнинг танланиб тўпланиши билан боғлиқ эканлиги яққол кўринади. Ҳақиқатан ҳам Ер қобиғининг учдан бир қисмини ташкил қилувчи силиций ва алюминий организмлар таркибида деярли учрамайди, аксинча, углерод, азот ва фосфор Ер қобиғидагига қараганда 10—200 марта кўп учрайди. Организмда учрайдиган 40 га яқин элементдан энг муҳимлари C, N, O, P ва S бўлиб, улар организм тўқималари таркибида асосий ўринни эгаллайди. Булардан ташқари, кам миқдорда учрайдиган Cl, F, J, Na, K, Ca, Mg, Fe ва жуда кам учрайдиган Cu, Mn, Zn, Mo ва Co каби элементларнинг ҳар бирини ҳам организм учун ўзига хос аҳамияти аниқланган. Бу элементлар организмда органик бирикмалар, қисман, минерал тузлар таркибига кирган ҳолда учрайди.

Ҳар бир организм танасининг асосий массасини сув ташкил қилади. Унинг ўртача миқдори ҳайвонларда организм вазнининг 60 % ига тенг, аммо баъзи органларда 90, бошқаларида эса 20—10 % га тенг. Танадаги қуруқ моддаларнинг асосий компонентлари оқсил, липид (ёғ ва ёғсимон моддалар), углеводлар, нуклеин кислоталар ва минерал тузлардир. Уларнинг организмдаги тахминий миқдорини 1- жадвалдан кўриш мумкин.

1- жадвал.

Вазни 70 кг бўлган одам танасининг химиявий таркиби

Моддалар	Моддаларнинг тахминий миқдори	
	кг	%
Сув	42,0	60 %
Оқсил	14,0	20 %
Липидлар	10,5	15 %
Углеводлар	0,7	1 %
Нуклеин кислоталар	0,7	1 %
Минерал моддалар	3,5	5 %

Бу нисбий бўлиниш организмнинг турига, ёшига ва овқатланишига қараб ўзгариб туради. Ўсимлик организмида бутунлай бошқача ҳолатни кўриш мумкин. Уларнинг танасида қуруқ моддалар, асосан, углеводлар ва углевод ҳосилаларидан иборат бўлиб, оқсил миқдори жиҳатдан иккинчи ўринда туради. Оқсиллар, липидлар, углеводлар ва нуклеин кислоталарнинг тўқималар орасида, ҳужайра ичидаги компонентларда бўлиниши ва организмдаги роли бир хил эмас. Улар

орасида, нисбий миқдоридан қатъий назар, биологик аҳамияти жиҳатидан биринчи ўринда оқсил ва нуклеин кислоталар туради. Таркибида азот бўлган юқори молекуляр ана шу иккита синфга оид моддалар ҳужайрадаги ҳар бир элементнинг тузилишида ва функциясида муҳим роль ўйнайди. Оқсиллар ҳужайранинг асосий қурилиш (пластик) моддаси ҳисобланади. Углевод ва ёғлар эса ҳайвон организмида, биринчи навбатда, энергетик модда ролини ўйнайди. Улар овқатланиш ва моддалар алмашинувининг тезлигига қараб, эҳтиёт модда (ёғ, гликоген, крахмал) ҳолида анчагина миқдорда тўпланиши мумкин.

Оқсил, липид ва углеводлар асосий озиқ моддалардир. Овқатнинг таркибий қисми сифатида улар организмнинг тузилиши ва энергетик функцияси учун материал етказиб туради. Турли алмашинув жараёнлари натижасида озиқ моддалар организмнинг доимо янгиланиб турадиган тўқималарнинг тузилишига сарф бўлади, улар оксидланиб, парчаланиб, узлуксиз давом этиб турадиган ҳаётий фаолиятини энергия билан таъминлайди.

Турли тўқималар ўзига хос тузилган, уларнинг таркибий қисмлари ҳам бир хил эмас. Ҳужайра ичида ҳам химиявий компонентлар бир текисда тарқалмаган, яъни ҳужайранинг айрим тузилмалари структура элементларида, уларнинг функцияларига қараб, турлича бўлинган. Биохимиянинг ҳозирги замон йўналиши ҳужайранинг айрим субҳужайра компонентлари (таркибий қисмлари)нинг тузилиши ва функциясини чуқурроқ аниқлашга қаратилган бўлганидан, уларда қандай химиявий бирикмаларнинг борлиги, улар қандай миқдорда тарқалганлиги ва қай тартибда жойланганлиги, яъни ҳужайранинг химиявий топографияси ҳақида тўла маълумотга эга бўлиш зарур.

Оқсил ёки **протеин** номи билан юритиладиган, таркибида азот тутувчи юқори молекуляр бирикмалар синфи ҳаётий жараёнларда, ҳужайранинг тузилишида алоҳида аҳамият касб этади. Улар барча тирик организмлар, бир ҳужайрали сув ўсимликлари ва бактериялар, кўп ҳужайрали ҳайвонлар ҳамда одам организми, тирик организмлар билан жонсиз табиат чегарасида турувчи вируслар таркибининг ажралмас қисмини ташкил қиладилар. Ҳужайрада юз берадиган ҳар қандай химиявий ўзгариш оқсиллар иштирокисиз амалга ошмайди: бу жараёнларда оқсил ё субстрат, ё энзим ёки бир вақтда ҳам субстрат, ҳам энзим сифатида иштирок этади. Ҳаётнинг барча кўринишлари ва жараёнларида оқсиллар ҳал қилувчи роль ўйнаганидан Ф. Энгельс ўтган асрнинг 70- йилларида, ҳаёт — оқсилларнинг яшаш шакли, биология эса оқсил химияси деб таърифлаган эди. Биологиянинг, айниқса, биохимия ва физиологиянинг тарихи Энгельснинг ҳаёт ва оқсиллар тўғрисида айтган бу фалсафий-назарий таърифини тўла тасдиқлаб келмоқда.

Тухум оқига ўхшаш, таркибида азот тутувчи шу хилдаги моддаларни голланд олими Мульдер (1802—1880) мунтазам равишда тадқиқ қилган, ўша замоннинг машҳур химиги Берцелиуснинг (1779—1848) таклифига кўра, биринчи марта 1838 йили бу моддаларга нисбатан п р о т е и н (юнонча — протос — биринчи даражали демак) номи қўлланилди, бу атама уларнинг ҳаёт учун жуда муҳим аҳамиятга эга эканлигини ифодалайди.

Оқсил номи тухум оқи сўзидан келиб чиққан содда атама. Биохимия адабиётида протеин ва оқсил атамалари бир хил маънода (синонимлар сифатида) ишлатилади. Оқсиллар ҳақида XIX асрнинг иккинчи ярмида ва XX асрнинг биринчи чорагида олинган маълумотлар, асосан, гидролиз қилиш йўли билан улар таркибига кирадиган аминокислоталарни аниқлаш ва сўнгра оқсил таркибида пептид шаклида боғланишини белгилаш билан чегараланади. Оқсиллар химияси соҳасидаги бу бошланғич маълумотларни олишда машҳур рус олими А. Я. Данилевский (1838—1923), немис олими Эмиль Фишернинг (1852—1919) тадқиқотлари катта аҳамиятга эга бўлди. Аммо оқсиллар химияси ва биохимияси XX асрнинг иккинчи чорагидан бошлаб, асосан, уларни ажратиб олиш (электрофорез), молекуляр оғирлигини аниқ белгилаш (ультрацентрифугалаш), биринчи кристалл оқсиллар — ферментларни изоляциялаш, оқсилларни турли йўллар билан гидролизлаб, барча аминокислоталарнинг тўла сифати ва миқдорини аниқлаш (хромотография) ва ниҳоят, бир қатор содда оқсилларнинг структурасини мукаммал ўрганиш (рентгенструктура анализи) ҳамда химиявий йўл билан синтез қилиш асосида юксак даражага кўтарилди.

Ҳайвон организми умумий вазнининг, тахминан, 15 % и оқсилларга тўғри келади. Улар ҳужайранинг барча элементлари таркибига — цитоплазма ва ядро, митохондрия, микросома ва бошқа компонентлари ҳамда мембранасига киради. Ҳужайра ҳамда, умуман, организмларнинг ҳамма структура ва функциялари оқсиллар иштирокисиз юзага чиқмайди. Ҳужайрада оқсилларнинг хиллари чексиз даражада кўп. Организмларнинг ҳар бир тури ўзига хос оқсилларга эга. Энг содда организмлардан бўлган, биохимиявий томондан яхши ўрганилган бактерия — ичак таёқчаси (*E. Coli*) ҳужайрасида 3000 га яқин айрим оқсил молекулалари мавжуд. Одам организмидаги оқсилларнинг хиллари 5 000 000 га етади, лекин

ҳозирча уларнинг жуда кам қисми, тахминан 2000 га яқини кашф этилган ва яхши текширилган.

Оқсиллар, асосан пептид боғлар орқали бирин-кетин бириккан аминокислоталардан тузилган юқори молекуляр полимердирлар.

Уларнинг таркибига кирадиган аминокислоталар ўзаро ковалент боғлар орқали бириккан бўлиб, улар орасидаги боғ пептид боғи, ҳосил бўлган маҳсулот пептид деб аталади. Полимер таркибидаги аминокислоталарнинг сонига қараб, улар 50 дан кам бўлса пептидлар (полипептидлар) ва ортиқ бўлса оқсиллар деб аталади.

2.1. ОҚСИЛЛАРНИНГ ФУНКЦИЯЛАРИ

Оқсиллар ҳужайрада бошқа бирикмаларга (химиявий компонентларга) қараганда анча кўп жараёнларда хилма-хил функцияларни бажарадилар. Ҳамма протеинларнинг структура элементлари бир хил аминокислоталардан иборат бўлса ҳам, уларнинг оқсил молекуласидаги нисбий миқдорлари ва жойланиш ўринлари турличадир. Кўп минглаб оқсилларни систематик ва мантиқий классификацияси уларнинг химиявий структурасига асосланган бўлиши керак. Аммо бу вазифа жуда мушкул ва ҳозирча бажарилиши мумкин бўлмагани учун, классификация соддароқ принциплар — уларнинг функцияси, келиб чиқиши, жойланиши, эриш хусусияти содда ёки мураккаблиги асосида тузилган. Протеинлар бажарадиган функциялар фақат оқсил молекулалари учунгина хос бўлиб, аксари такрорланмасдир. Энг муҳимлари қуйидагилар:

1. **Қатталик функцияси** — шу вақтгача кашф этилган барча биологик катализаторлар — ферментлар оқсиллардир. Бир ҳужайрада уларнинг сони 2000 дан ортиқ. Бу функция фақат оқсиллар учунгина хосдир.

2. **Эҳтиёт озиқа моддаси сифатида** оқсиллар чегараланган миқдорда қонда, баъзи тўқималарда, кўп миқдорда ўсаётган ҳомилада, ўсимликлар донида, тухумда ва сутда бўлиб, зарур бўлган шароитда сарфланадилар.

3. **Транспорт функцияси** — қонда кислородни ташиш тамомила оқсил — гемоглобин томонидан бажарилади. Протеинлар қонда липидлар, баъзи гормонлар, витаминлар, металл ионлари билан комплекс ҳосил қилиб, уларни тегишли тўқималарга етказадилар.

4. **Қўриқлаш функцияси** — барча иммун таналар оқсиллардир. Улар организмга кирган бактерияларни, ёт оқсилларни юксак спецификлик билан боғлайдилар, парчалайдилар, зарарсизлантирадилар.

5. **Қисқариш функцияси** — Мускулларнинг қисқариши оқсиллар иштирокида кечади. Уларнинг энг муҳимлари актин ва миозин қисқарувчи мускул толаларини ташкил қиладилар. Миозин яна ферментлик фаолиятига ҳам эга.

6. **Оқсил гормонлар** — бир қатор ички секреция безларининг маҳсулотлари пептид ва оқсил табиатига эга. Масалан, инсулин, ўсиш гормони ва бошқалар. Улар организмда моддалар алмашинувини ростлаб турадилар.

7. **Структура функцияси** — Оқсиллар бириктирувчи тўқиманинг асосий кўриш материалидир: кератин, коллаген, эластин ана шулар жумласидан. Лекин оқсиллар ҳужайра скелети, хромосомалар, мембрана, рибосомалар, рецепторлар таркибида бошқа моддалар билан биргаликда қатнашадилар.

Бу кўрсатилиб ўтилган асосий функциялардан ташқари оқсиллар яна жуда куп биологик фаол структураларнинг тузилишида ва функциясида иштирок этадилар. Масалан, ҳайвон заҳарларининг аксари ҳам оқсил табиатига эга, кўриш пигменти родопсин. информацияни ҳужайра ичига узатадиган мембрана юзасидаги махсус тузилма — рецепторлар оқсилларни бошқа молекулалар билан берган комплексидир, қон оқсили-фибриноген қон ивишида қатнашади.

Оқсилларни уларнинг таркибига қараб икки категорияга бўлиш мумкин: содда оқсиллар — протеинлар ва мураккаб (конъюгирланган) оқсиллар — протеидлар. Биринчи категорияга тегишли оқсиллар фақат протеин молекуласидан иборат бўлиб, бошқа қўшимча компонент тутмайдилар. Мураккаб оқсиллар полипептид занжирдан ташқари, унга боғланган, пептид бўлмаган органик ёки анорганик группани сақлайдилар. Простетик группа (юнонча *prostheto* қўшимча демак) аталадиган бу компонентнинг химиявий табиатига қараб конъюгирланган оқсиллар қуйидаги группаларга бўлинади: гликопротеинлар — углевод, металлопроте-

инлар — металл иони, гемопротеинлар — гем, флавопротеинлар — флавинлар, фосфопротеинлар — фосфат кислота қолдиғи ва липопротеинлар — липид группасини тутадилар.

Оқсилларни эриш қобилияти ва молекуласининг шаклига қараб, сувда эрийдиган глобуляр (думалоқ) ва сувда эримайдиган фибрилляр (ипсимон) протеинларга, келиб чиқиши ва тарқалишига қараб ҳайвон ва ўсимлик, қон, сут, мускул оқсилларига бўлиш мумкин.

2.2. АМИНОКИСЛОТАЛАР

Барча оқсилларнинг асосий қуриш элементлари **аминокислоталар** эканлиги кўпдан бери маълум бўлса ҳам, оқсилларнинг тўла аминокислота таркиби фақат XX асрнинг 30-йилларидагина батамом белгиланади. Бунинг сабаби, бир томондан аминокислоталар ҳали яхши ўрганилмагани, оқсил таркибига қайси аминокислоталар кирганлиги аниқ маълум бўлмаганлиги бўлса, иккинчидан, уларнинг айрим вакилларини сифат ва миқдор анализи усуллари ҳали мукаммал бўлмаганлиги эди. Бу муаммо фақат 40-йилларнинг бошларида қоғоз хроматографияси усули қўлланилиши билан ҳал бўлди.

Табиатда 300 га яқин аминокислоталар учрайди. Уларнинг ярмидан ортиғи, умуман оқсил таркибига кирмайди, қолган ярмисининг кўп қисми ҳам фақат айрим организмларда, баъзилари алоҳида оқсиллар ва пептидлар таркибида бўлади. Ҳамма организмларда оқсиллар таркибига кирадиган аминокислоталар сони 20 га тенг. Улар протеиноген аминокислоталар деб аталади.

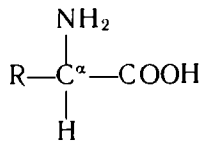
Оқсилларни гидролизлаш ва аминокислоталарни ажратиш

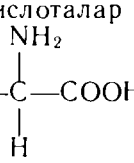
Оқсил молекуласи юксак полимер бўлганидан унинг таркибига кирадиган аминокислоталарни аниқлаш учун оқсилни тўла гидролиз қилиш керак.

Оқсиллар гидролизланганда, яъни сув қўшиб парчаланганда уларнинг таркибий қисмлари — аминокислоталар ажралиб чиқади. Оқсил препаратлари ё тўқима намуналарини кислота билан қайнатиш, ёки оқсилни парчаловчи фермент, кўпинча, трипсин ёхуд оқсилларни гидролитик парчаловчи бир нечта протеолитик ферментлар аралашмаси таъсирида гидролизланади. Ишқор билан гидролиз қилиш усулидан деярли фойдаланилмайди, чунки бунда аминокислоталар рацемирланади ва аргинин билан цистин бузилиб кетади. Гидролиз қилиш учун сульфат кислота анча қулай, чунки маълум муддат (15—20 соат) давомида қиздирилгандан сўнг ортиқча кислота осонлик билан сульфат шаклида ажралади. Протеолитик ферментлар таъсирида гидролизлаш узоқ вақт талаб қилади ва кўпинча тўла бўлмайди. Лекин ферментатив гидролизнинг афзаллиги шундаки, кислотали гидролизда бузилиб кетадиган триптофан бу усулда сақланиб қолади. Бундан ташқари, баъзи ферментлар оқсил молекуласидаги айрим боғларни танлаб узиши сабабли, улар протеинлар анализида махсус мақсадлар учун фойдалидир. Ҳосил бўлган гидролизатдан аминокислоталар химиявий хоссаларига қараб алоҳида шаклда ажратиб олинади. Моноаминокислоталарнинг кўпчилиги бутил спирт билан экстракцияланади, дикарбон кислоталар кальций тузи шаклида спиртда чўктириб олинади, ишқорий аминокислоталар фосфовольфрамат кислота билан чўктириб ажратилади.

2.2. 1. Аминокислоталарнинг классификацияси

Химиявий тузилиши бўйича аминокислоталар аминокарбон кислоталар бўлиб, улар таркибида карбоксил — COOH ва амино — NH_2 группалари мавжуд. Амино группа ҳамма протеиноген аминокислоталарда α-углерод атомида жойлашганлигидан, улар α-аминокислоталар қаторини ташкил қиладилар. Уларнинг умумий формуласи қуйидагича:



Демак, барча аминокислоталар бир-биридан фақат таркибидаги радикали R — билан фарқланади,  қисми эса, ҳамма аминокислоталарда бир хил.

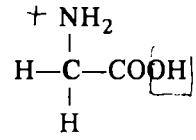
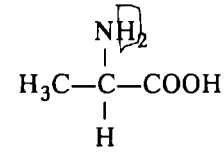
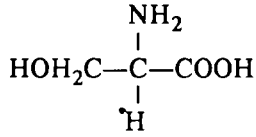
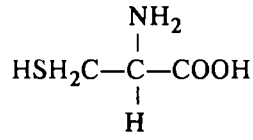
Пептидлар ва, умуман оқсил молекулаларининг аминокислота таркиби ёзилганда, уларнинг номи бошланғич уч ҳарфдан тузилган қисқартмаларидан фойдаланилади. Масалан: Аланин — Ала, Фенилаланин — Фен. R — нинг табиати, унда қўшимча амино — , карбоксил — ва бошқа функционал группаларнинг мавжуд бўлишига қараб аминокислоталар қуйидаги (2- жадвал) группаларга бўлинади.

2- жадвал

Аминокислоталарнинг классификацияси

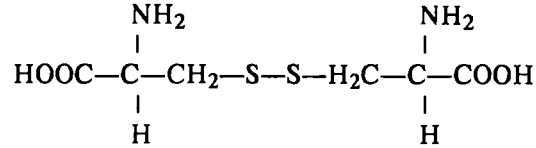
I. Очиқ занжирли (ациклик), алифатик аминокислоталар

1) Моноамино монокарбон кислоталар — молекулада битта $—NH_2$ ва битта — COOH группа тутадилар.

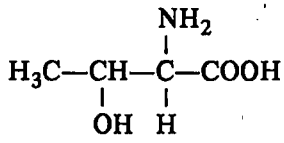
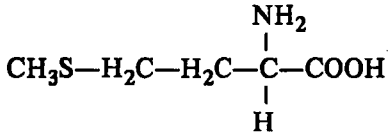
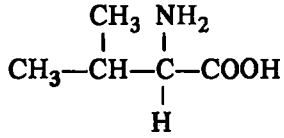
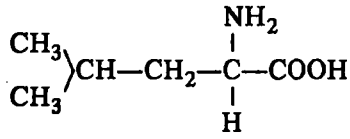
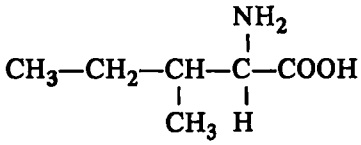
Глицин (гликокол, α-амино- ацетат кислота) — Гли, *Gly*		
Аланин (α-амино - пропионат кислота) — Ала, *Ala*		
Серин (α-амино—β-окси пропионат кислота) — Сер, *Ser*		таркибида HO—группа бор
Цистеин (α-амино—β-меркаптопропионат кислота) — 1/2 Цис, *Cys*		таркибида HS—сульфигидрил группа бор

Иккита цистеин молекуласи сульфгидрил группаларининг оксидланишидан ҳосил бўлган дисульфид кўприги — S — S — орқали боғланиб, аминокислота цистинни ҳосил қиладилар ва оқсил молекуласида шу тарзда битта аминокислота шаклида кўрсатилади:

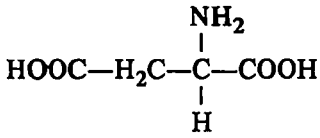
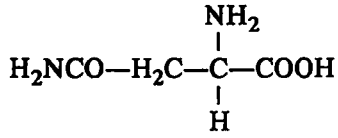
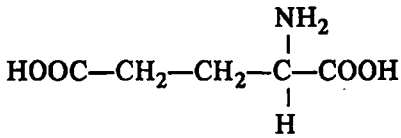
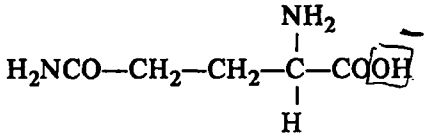
Цистин Цис, *Cys*

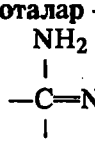


Шунинг учун цистеин полипептид занжирда 1/2 цистин шаклида кўрсатилади.

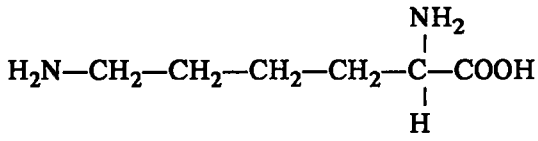
Треонин (α-амино—β-оксимой кислота) Тре, *Thr*		таркибида OH группа бор
Метионин (α-амино—γ-тиометил мой кислота) Мет, *Met*		
Валин (α-амино-валерианат кислота) Вал, *Val*		
Лейцин (α-амино-капронат кислота) — Лей, *Leu*		
Изолейцин (α-амино—β-этил—β-метил пропионат кислота) — Иле, *Ile*		

2) **Моноаминодикарбон кислоталар** — молекулада битта NH_2 ва иккита — COOH группаларни тутадилар.

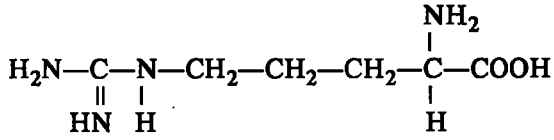
Аспартат кислота (α-амино қаҳрабо кислота) — Асп, *Asp*		
Аспарагин (Аспартат кислота амиди) — Асп, *Asn*		
Глутамат кислота (α-аминоглутарат кислота) — Глу, *Glu*		
Глутамин (Глутамат кислота амиди) Глн, *Gln*		

3) **Диаминокислоталар** — молекулада битта COOH ва иккита NH_2 ёки NH_2 ва гуанидин группа  бор.

. Лизин (α, ε-диаминокапронат кислота) — Лиз, *Lys*



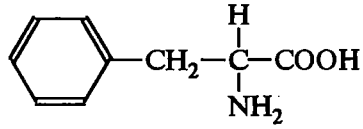
Аргинин (α-амино-β-гуанидил валерианат кислота) — Арг, *Arg*



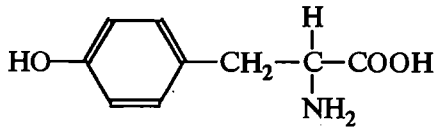
II. Циклик (ҳалқали) аминокислоталар.

1) Ароматик аминокислоталар

Фенилаланин (α-амино—β-фенил пропионат кислота) — Фен, *Phe*



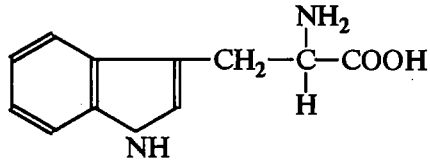
Тирозин (α-амино—β-гидроксифенил пропионат кислота) — Тир, *Tyr*



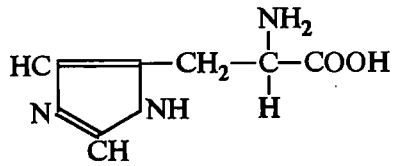
Гидроксил группа тутади

2) Гетероциклик аминокислоталар

Триптофан (α-амино—β-индолил пропионат кислота) — Три, *Trp*

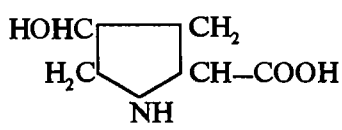


Гистидин (α-амино—β-имидазол пропионат кислота) — Гис, *His*

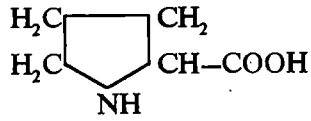


III. Иминикислоталар

Пролин (Пирролидин—α-карбон кислота) — Про, *Pro*



Оксипролин Опр, *Opr*



Пролин унуми. Гидроксил группа сақлайди

Аминокислоталарни таркибидаги ишқорий ва кислотали группаларнинг нисбати ва қутбли группаларнинг мавжудлигига қараб нейтрал, ишқорий ва кислотали, қутбли ва қутбланмаган аминокислоталар группасига бўлиш ҳам мумкин:

Нейтрал аминокислоталар (R — группа ўқланмаган)

Глицин
Аланин
Валин
Лейцин
Изолейцин
Метионин
Фенилаланин
Серин
Треонин
Аспарагин
Глутамин
Пролин
Гистидин

Қислотали аминокислоталар (R) группа манфий зарядли бўлиши мумкин)

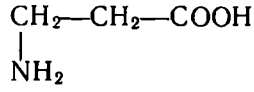
Аспартат кислота
Глутамат кислота
Цистеин
Тирозин

Ишқорий аминокислоталар (R) группа мусбат зарядли бўлиши мумкин)

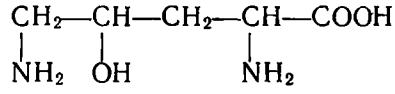
Аргинин
Лизин
Гистидин

Қуйида келтирилган аминокислоталар, одатда, оқсил гидролизатида учрамайди, лекин алоҳида оқсиллар таркибида бўлиши, эркин ҳолда ёки бошқа соддароқ бирикма таркибида учраб, моддалар алмашинувига аралашиши аниқланган.

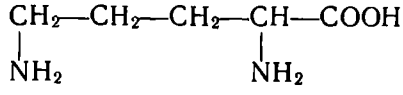
β-**аланин** мускуллар таркибидаги карнозин ва анзерин номли дипептид ҳамда пантотенат кислота деб аталувчи витамин молекуласига киради:



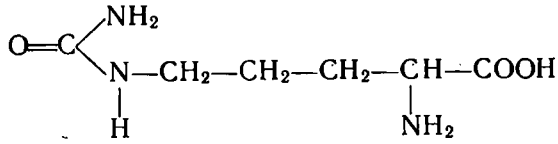
Оксилизин, α, τ- диамино — δ- гидроксикапронат кислота — желатина таркибида ва бошқа баъзи оқсилларда учрайди:



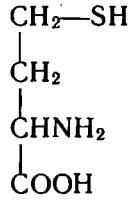
Орнитин, α, ε - диаминовалерианат кислота — кўпчилик ҳайвонларда зот алмашинувидаги сўнгги асосий маҳсулот бўлган сийдикчил синтезида муҳим роль ўйнайди. У аргниниидан энзиматик ёки ишқорий гидролиз натижасида ҳосил бўлади:



Цитруллии δ- карбамид — α- аминовалерианат кислота сутэмизувчи ҳайвонлар организмида сийдикчил синтезида катта роль ўйнайди, у орнитиндан ҳосил бўлади:



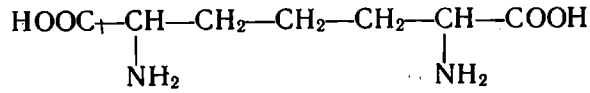
Гомоцистеин цистеиннинг юқори гомологи бўлиб, организмда метионин алмашинуви натижасида ҳосил бўлади.



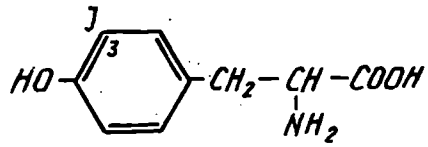
γ-аминомой кислота бактерияларда, яшил ўсимликларда, ачитқида ва мияда учрайди:

$$H_2N—CH_2—CH_2—CH_2—COOH$$

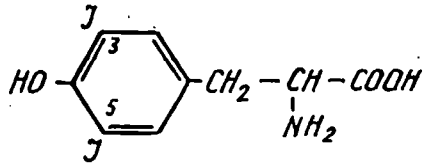
α,ε-диаминопимелинат кислота бактерияларнинг ҳужайра деворларидан топилган. Баъзи микроорганизмларда лизиннинг олд моддаси сифатида моддалар алмашинувида иштирок этади:



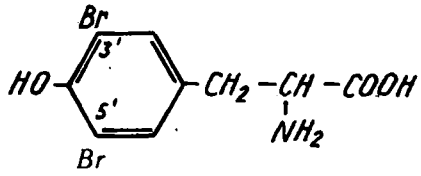
3-монойодтирозин, қалқонсимон без оқсили тиреоглобулин таркибига киради:



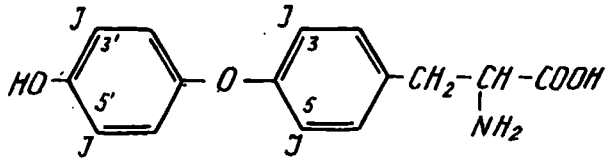
3,5-дийодтирозин, тиреоглобулин таркибида учрайди:



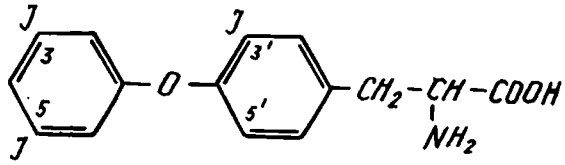
3,5-дибромтирозин, баъзи маржон полиплари скелетининг оқсиллари таркибида бўлади:



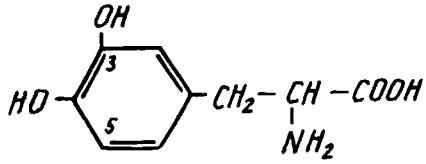
Тироксин, 3,5-дийод — 4-(3′, 5′-дийодо — 4-оксифенокси) фенилаланин қалқонсимон безнинг асосий гормони, тиреоглобулин таркибида ва эркин ҳолда қонда учрайди:



3,5,3′- трийодтиронин, тиреоглобулин таркибида ва қонда эркин ҳолда учрайдиган қалқонсимон безнинг актив гормони:



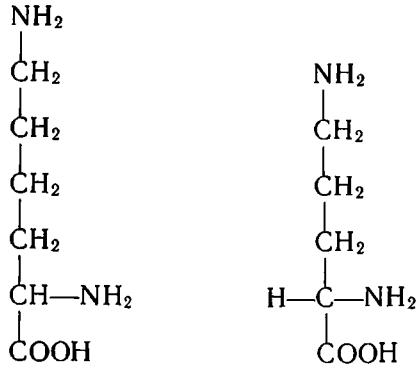
Диоксифенилаланин (ДОФА), 3,4-диоксифенилаланин, меланин — пигментлар ва адреналиннинг ҳосил бўлишидаги муҳим оралиқ маҳсулот;



Юқорида формулалари келтирилган аминокислоталардан ташқари, яна бир қатор табиий аминокислоталар борки, улар айрим организмларнинг тўқималарида кам миқдорда бўлади. Уларнинг моддалар алмашинувидаги аҳамияти сезиларли эмас. Табиий маҳсулотлар таркибида, масалан, турли антибиотиклар ва алкалоидларда бир қатор ғайритабиий стериоизомерлар, аминокислоталарнинг *D*-изомерлари (*D*-фенилаланин, *D*-лейцин, *D*-аланинлар) ҳам учрайди.

2. 2. 2. Аминокислоталарнинг умумий хоссалари

Оқсиллар таркибига кирадиган аминокислоталар оқ кристалл моддалар бўлиб, одатдаги температурада, қаттиқ ҳолатда турғундир. Сув эритмаларида аминокислоталар 100—200°С да қисқа муддатда қиздирилганда бузилмайди, аммо кислота ёки ишқор иштирокида оқсиллар гидролизланганда бир қатор аминокислоталар бузилиб кетади. Аминокислоталар сувда турли даражада эрийди. Цистин ва тирозин энг кам, пролин ва оксипролин эса жуда яхши эрийдиган аминокислоталардир. Аминокислоталарнинг кўпчилиги мутлақ спиртда анча кам эрийди. Оқсиллар таркибига кирувчи барча аминокислоталар тузилишига кўра, α-аминокислоталарнинг худди ўзи, яъни улар таркибидаги NH_2 группа карбоксилга қўшни бўлган углерод атомида туради. Агар аминокислота таркибида иккинчи NH_2 бўлса, у ҳар доим энг четдаги углерод атомига боғланган бўлади. Бунга лизин ва орнитин мисол бўла олади:



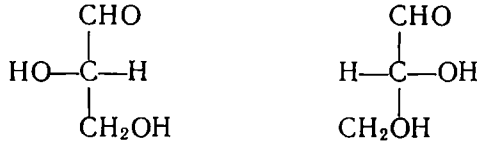
Лизин

Орнитин

Аминокислоталарнинг оптик изомерлиги

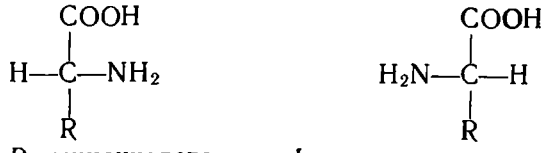
Деярли ҳамма аминокислоталар оптик фаолиятга (қутбланган нур сатҳини буриш қобилиятига) эга (фақат глицин бу қаторга кирмайди). Бу хусусият уларнинг α-углерод атоми тўртта валентлиги билан тўрт хил группага боғланганидан келиб чиқади. Бундай тузилишдаги молекула хираллик хусусиятига эга, яъни унда симметрия маркази ва симметрик сатҳ бўлмайди. Хиралликка эга бирикма тузилиши бўйича бир-бирини ойнадаги аксини ифодалайдиган қўш изомерлар шаклида бўлади. Улар бир-биридан α-атомга боғланган группаларнинг фазодаги йўналишлари билан фарқланадилар. Бунинг натижасида пайдо бўладиган икки конфигурация *D*- ва *L*-стереоизомерлар деб юритилади. Бу изомерларнинг бири иккинчисининг устига қўйилса, улар ўнг ва чап кафт каби бир-бирини қопламайди. Улар энантиомерлар деб аталади. Хираль бирикмалар бир хил химиявий ва физик хусусиятга эга бўлиб, фақатгина қутбланган нур сатҳини чапга ёки ўнгга буриш белгиси билангина фарқланадилар, уларнинг буриш бурчаклари ҳам бир-бирига тенг. Бу хил қобилиятни + ёки — белгиси билан кўрсатилади, лекин нур сатҳини буриш белгиси молекуланинг *D* ёки *L* конфигурациясига мувофиқ келиши шарт эмас. *L* (*leve*, чап) ва *D* (*dexter*, ўнг) белгилар энантиомерларнинг тузилиши жиҳатидан қайси қаторга киришини кўрсатади.

Бирикмани қайси қаторга оид эканлигини белгилашда мўлжал сифатида глицератальдегиднинг иккита энантиомери қабул қилинган. Агар CHO группа фазода, юқорида ва тасвир орқасида, —CH_2OH пастда ва тасвир орқасида кўрсатилса, *L* шаклда OH чапда бўлган, *D*-шаклда ўнгда бўлган ҳолатга мувофиқ келади:



L-глицератальдегид *D*-глицератальдегид

Бу шартга мувофиқ *D* ва *L* аминокислоталар қуйидагича ёзилади:



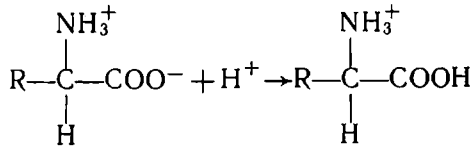
D-аминокислота *L*-аминокислота

Аминокислоталарнинг фазодаги структураси асосида уларни икки қаторга ажратиш биологик аҳамиятга эга. Оқсиллар таркибига фақат *L*-аминокислоталар киради. Лекин организмдан баъзи бир *D*-аминокислоталар ҳам ажратиб олинган. Айрим *D*-аминокислоталар эркин ҳолда ва бактерия ҳужайрасининг пардасида ва пептид антибиотикларда учрайди.

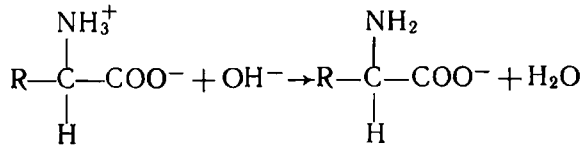
Аминокислоталарнинг ионлик хусусиятлари. Аминокислоталарнинг диссоциланишини Брёнстеднинг кислота ва асослар назарияси бўйича яхши тушунса бўлади. Бу назарияга биноан протон бериши мумкин бўлган ҳамма бирикмалар кислоталар қаторига, уни қабул қила оладиганлари асослар қаторига киритилади. Шу нуқтаи назар бўйича COOH ва NH_3^+ группаларни кислота, COO^- ва NH_2 ни асос деб ҳисоблаш керак. Барча аминокислоталар сувли эритмаларида икки қутбли ионлар ёки цвиттер ионлар шаклида, яъни аминокислоталарнинг карбоксил группаси диссоцияланган, амино группаси протонирланган ҳолатда бўлади:

Диссоцияланмаган шакли Диссоцияланган шакли

Аминокислоталарнинг кўш қутбли бўлишлари уларнинг физик-химиявий хоссаларига таъсир қилади, хусусан, аксари аминокислоталарнинг сувда яхши эриб, органик эритмаларда кучсиз эриши уларнинг мана шундай ионланишига боғлиқ. Аминокислоталар ўзларининг амфотерлик табиатларига биноан муҳитнинг pH ига қараб анион, катион ёки электронейтрал биполяр ионлар шаклида бўладилар: кучли кислотали эритмаларда аминокислоталар мусбат ионлар



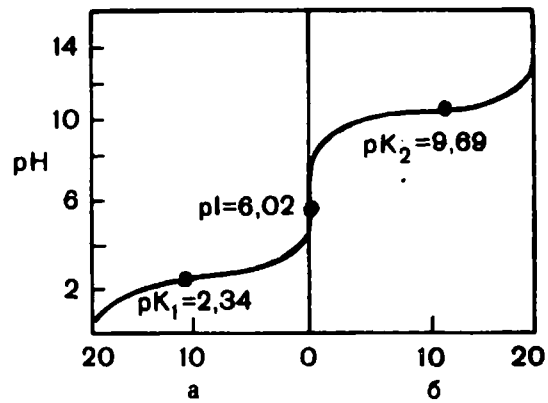
ишқорий эритмаларда манфий ионлар шаклида



бўлади.

Карбоксил ва аминогруппаларнинг диссоцияланиш константаси (K_1 ва K_2) ёки уларнинг манфий логарифмлари (pK_1 ва pK_2) диссоцияланган ионларнинг диссоцияланмаган шаклларига нисбати 1 га тенг, яъни аминокислоталарнинг 50 % и диполь ва 50 % и анион ҳолида катионлар шаклида бўлган ҳолатда водород ионлари концентрациясининг сонига тенг. Карбоксил ва аминогруппаларнинг диссоцияланиш константалари катталикларини электрометрик титрлаш усули билан аниқланса бўлади. Буни аланин мисолида кўриш мумкин. Агар аланинни сувдаги эритмасига (масалан, 0,1 м) аста секин кучли кислота (0,1 м HCl эритмаси) ёки кучли ишқор (0,1 м NaOH эритмаси) қўшилса, аланиннинг титрлаш эгри чизиғини оламиз. Бу барча нейтрал аминокислоталар учун мувофиқ келади.

Аминокислоталарни титрлаш икки босқичли характерга эга бўлганидан титрлаш эгри чизиғи иккита аниқ ажраладиган тармоқдан иборат. Бу тармоқларнинг кесишган нуқталари аланин учун 2,34 ва 9,69 га тенг. pH катталиги pK_1 дан паст бўлганида ҳамма нейтрал аминокислоталар мусбат, pH pK_2 дан юқори бўлганида манфий ўқланган бўладилар. Тармоқларнинг ўтиш нуқталарида аминокислота молекуласи ўқланган эмас, чунки мусбат ва манфий зарядларнинг сони баробардир. Аминокислотанинг жами заряди нолга тенг, яъни молекула электронейтрал бўлган pH кўрсаткичи изоэлектрик нуқта (ИЭН) деб аталади. pH нинг бу кўрсаткичида аминокислота электр майдонида силжимайди. Моноаминомонокарбон кислоталарнинг изоэлектрик нуқтасини pK_1 ва pK_2 лар йиғиндисини 2 га тақсим қилиб топиш мумкин. Юқорида келтирилган мисолда у (2,34+9,69)=6,02 га тенг.



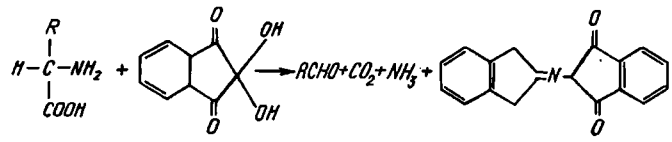
9-расм. Аланиннинг титрлаш эгри чизиғи.

Аминокислоталарнинг ютиш спектрлари. Оқсиллар таркибига кирадиган йигирмата аминокислотанинг биттаси ҳам спектрнинг кўринадиган қисмида (<220 нм) нурни ютмайди. Бир нечта аминокислоталар ультрабинафша нурларни ютиш қобилиятига эгадирлар. Фенилаланин, тирозин (ароматик аминокислота-

лар) ва айниқса триптофан эркин ҳолда ва оқсил молекуласи таркибида ҳам ультрабинафша нурларни 260—280 нм соҳасида ютадилар. Бу хусусиятдан миқдорий анализ учун фойдаланилади.

Аминокислоталарнинг химиявий реакциялари

Айрим аминокислоталар эркин ва протеинлар таркибида боғланган шаклида ҳам бир қатор реактивлар билан рангли реакция берадилар. Булар орасида энг муҳими нингидрин реакциясидир. Бу реакция аминокислоталарни аниқлашда ва уларнинг миқдорини белгилашда кенг қўлланади. Нингидрнн аминокислотанинг α — аминогруппасини ажратади, айнан шу вақтда декарбоксилланиш реакцияси ҳам ўтади:

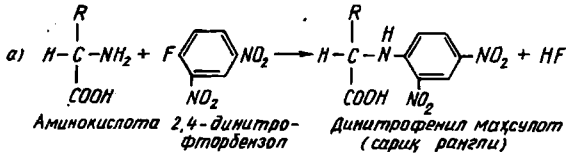


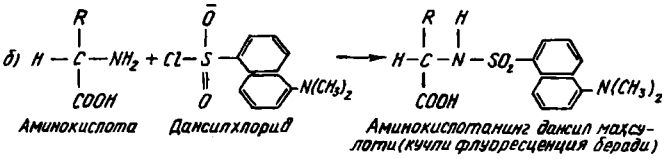
Кўк-бинафша маҳсулот

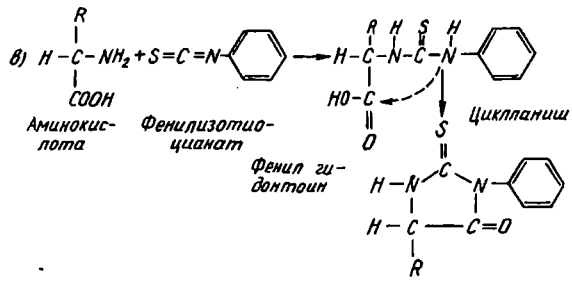
Ҳосил бўлган рангли маҳсулот 440 нм да спектрофотометрда аниқланади.

Аминокислоталарни очиш учун ишлатиладиган бошқа рангли реакциялар: Мнллион ва ксантопротеин реакциялар (тирозин ва фенилаланнн учун). Фолин — Чиокалтеу реакцияси (тирозин учун) ва бошқалар бнохимиядан амалий машғулотлар китобларида келтирилади.

Пептид занжирининг *N* — учидаги аминокислотани белгилаш учун: а) 2,4-динитрофторбензол, б) 5-диметиламинонафталин сульфохлорид (дансил хлорид) ва в) фенилизотиоцианатни амино группа билан берадиган реакциялари жуда қулай келади. Ҳосил бўладиган маҳсулотни хромотографик ажратиб, рангидан, флуоресценциясидан, УБ — нурларни ютишидан идентификация қилинади.





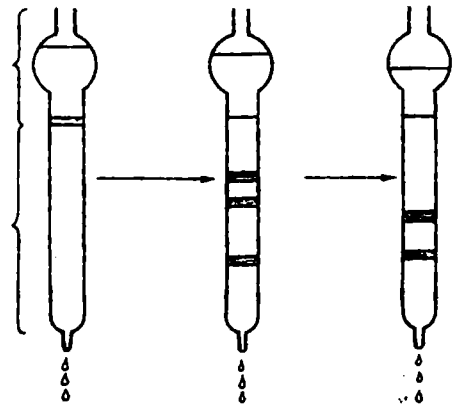


2.2.3. Аминокислоталарнинг хроматографик анализи

Хроматографик усул деб аралашма компонентларини иккита: бири ҳаракатсиз (турғун), иккинчиси шу стационар қават орқали фильтрланиб ўтадиган ҳаракатчан оқим (элюент) шаклидаги фазалар бўйича бўлиниш асосида ажратадиган физик-химиявий усулга айтилади. Бу усул 1906 йил рус олими М. С. Цвет томонидан кашф этилган. У биринчи бўлиб турли бирикмаларнинг адсорбиловчи материал устуни (колонкаси) да турлича ютилиши асосида хлорофилл ва бошқа ўсимлик пигментларини ажратишга муваффақ бўлди. Текширилаётган моддалар колонкада рангли ҳалқалар шаклида ажралганидан Цвет бу усулни хроматография (юнонча *хрома* — бўёқ, *графо* — ёзаман) деб атади.

Бу усул бошқа усуллар ёрдамида бажариб бўлмайдиган химиявий яқин бирикмаларни бўлиш имкониятини яратганлиги туфайли органик ва биологик химияда инқилобий ўзгаришларга олиб келди. Бугунги кунда хроматография эритмадаги мураккаб аралашмаларни бўлишда, идентификация қилишда, айрим компонентларни миқдорий ажратиб олишда асосий усул бўлганидан, унинг турли вариантлари мукаммал ишлаб чиқилган. Ҳаракатсиз (стационар) фаза сифатида қоғоздан, турли қаттиқ адсорбеитлардан фойдаланилади, ҳаракатчан фаза кўпинча суюқлик ёки газ (газ хроматографияси) шаклида бўлади. Турғун фазанинг функцияси асосида адсорбцион, тақсимловчи, ион алмаштирувчи, молекуляр элак (гель ичига кирувчи), аффин (яқинлик асосида), биоспецифик хроматографиялар, стационар фазанинг типига қараб яна қоғоз хроматографияси, юпқа қаватли хроматография, колонкали хроматография, газ хроматографияси фарқланади.

Цвет қўллаган колонкали хроматографияда тик қўйилган узун шиша най адсорбцияловчи материал (крахмал, тальк, алюминий оксид, кальций фосфат гели, алюминий ёки силиций оксиди) билан тўлатилиб, экстракция қилиб олинган моддалар аралашмаси — оқсил гидролизати колонка тепасидан қуйилади (адсорбцион хроматография). Суюқлик колонкадаги масса орқали фильтрланганда унинг ичидаги моддалар адсорбент билан бир хил боғланмаганлиги сабабли, устуннинг турли баландлигида жойлашади. Агар текширилаётган модда рангли бўлса, колонкада турли баландликда рангли ҳалқалар ҳосил бўладики, уларни алоҳида ажратиб олиб текшириш мумкин. Бу усул рангсиз моддаларни бўлиш учун ҳам муваффақият билан қўлланилади. Бунинг учун, кўпинча, хроматографик бўлинган моддалар махсус реактивлар таъсирида бўялади ёки адсорбцион колонкадан турли суюқликлар ёрдамида биринкетин ювиб чиқарилиб, алоҳида-алоҳида анализ қилинади.



10-расм. Уч хил моддани адсорбент устунида хроматографик ажратиш.

Хроматографик усулнинг принципиал янги хили — қоғозда бўлиш хроматографияси (тақсимловчи хроматография) 1941 йилда инглиз олимлари Консден, Мартин ва Синдж томонидан аминокислоталарни ажратиш учун қўлланилганидан бери биохимиявий анализнинг энг кенг ишлатиладиган усулларидан бири бўлиб келмоқда. Қоғозда бўлиш хроматографияси турли органик эритувчилар аралашмаси шимдирилган фильтр қоғозида ҳар хил моддаларнинг турлича диффузияланишига асосланган. Бунинг учун лента шаклидаги намланган фильтр қоғозининг бир учига жуда кам миқдорда (бир неча ўн микрограмм) текширилади-ган аралашма томизилиб, лента герметик беркиладиган, қоғоз намлансин учун сув ва органик эритувчи боғлари билан тўйинтирилган камерага жойлаштирилади.

Қоғознинг бир учи сув билан тўйинтирилган органик эритма солинган нов шаклидаги идишга ботириб қўйилади.

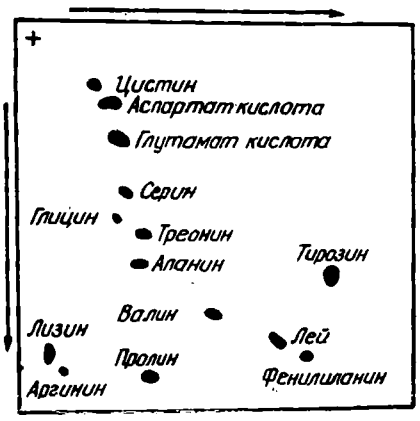
учун лента шаклидаги намланган фильтр қоғозининг бир учига жуда кам миқдорда (бир неча ўн микрограмм) текшириладиган аралашма томизилиб, лента герметик беркиладиган, қоғоз намлансин учун сув ва органик эритувчи боғлари билан тўйинтирилган камерага жойлаштирилади. Қоғознинг бир учи сув билан тўйинтирилган органик эритма солинган нов шаклидаги идишга ботириб қўйилади.

Капилляр кучлар таъсирида қоғоз бўйлаб кўтарилаётган суюқлик унга жойлаштирилган модда томчисини ўзига илаштириб, қоғознинг иккинчи учига силжий бошлайди. Бунда қоғоз юзасида икки қават — қоғоз ғовакларидаги билан мустаҳкам боғланган сув ва унинг устидан силжиб турадиган органик суюқлик қаватлари ҳосил бўлади. Иккала аралашмайдиган суюқликда қисман эрийдиган модда бир суюқлик оқими билан иккинчи суюқлик шимилган қоғоз сатҳи бўйлаб аста-секин силжиб боради. Силжиш тезлиги ҳар бир модда учун унинг мувозанат ҳолатда ҳаракатланмайдиган ва ҳаракатланувчи фазаларидаги бўлиниш коэффициентига боғлиқ. Эритувчининг қоғоз сатҳи бўйлаб силжиш тезлиги унда эриган моддаларнинг силжишидан тездир. Қоғозда эритма етиб борган масофа (эритма фронти) га қоғозга жойлашган аралашмадаги ҳар бир модда босиб ўтган масофанинг нисбати (Rf)

$$Rf = \frac{\text{модда босиб ўтган масофа (см)}}{\text{эритма фронти (см)}}$$

маълум шароитда (эритувчи, қоғоз типи, температура) характерлидир.

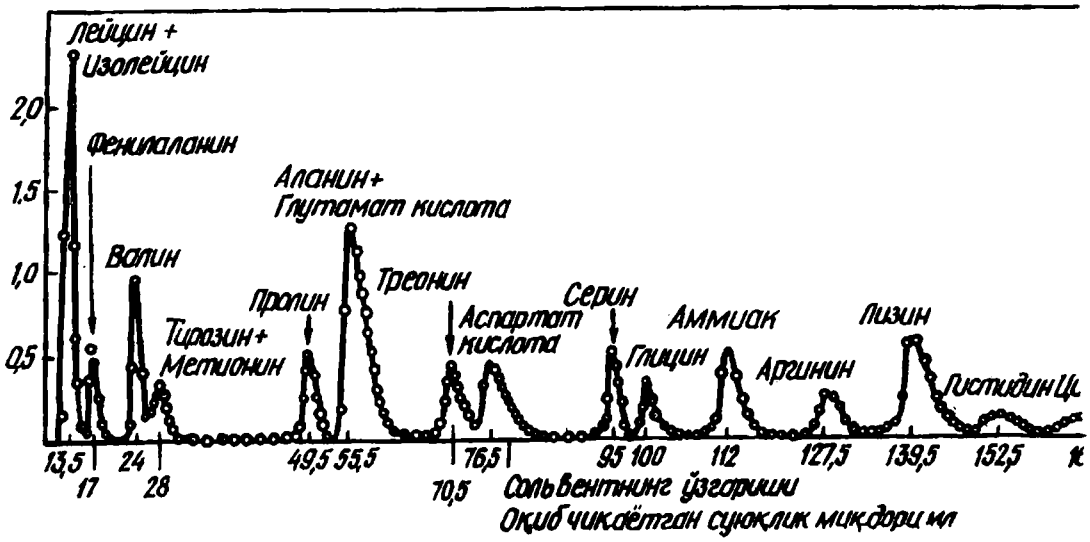
Аммо ҳўлланган системада бир нечта аминокислота бир хил Rf га эга бўлиши мумкин. Шунинг учун б и р ў л ч о в л и хроматографиядан ташқари, и к к и ў л ч о в л и хроматография ҳам қўлланилади. Бунда қоғоз бўйлаб бир йўналишда бир хил эритувчилар аралашмаси, сўнгра (у қуритилгандан кейин) иккинчи йўналишда бошқа хил эритувчилар аралашмаси юборилади. Бу йўл билан барча аминокислоталарни бир-биридан ажратиш мумкин. Аминокислоталар рангсиз моддалар бўлганидан хроматографиядан сўнг қоғоз қуритилганда уларнинг ўрнини аниқлаш қийин. Қоғоздаги доғни кўриш учун хроматографик қоғоз қуритилиб, унга нингидрин эритмаси пуркалади. Қоғозда турли баландликда жойлашган рангли доғлар пайдо бўлади, улар маълум аминокислоталарга тегишлидир.



11-расм. Аминокислоталар аралашмасининг икки ўлчовли қоғоз хроматограммаси.

Қоғоз хроматографияси аминокислоталар аралашмасини бўлиш ва сифат анализи учун қимматли усул бўлса ҳам уларнинг миқдорини белгилаш учун унча қулай эмас. Ҳосил бўлган доғларни ювиш ёки қоғоз кесикларида уларнинг интенсивлигини, сатҳини белгилаш йўли билан аминокислоталар миқдорини ўлчаш мумкин, албатта. Лекин бу усул етарли даражада аниқ эмас, жуда мураккабдир. Оқсиллар гидролизатида ва табиий материалларда аминокислоталар миқдорини автоматик анализ қилиш системасини Стейн ва Мур ишлаб чиқдилар. Бу усулда гидролизат ионалмаштирувчи колонкаларда ажратилади, аминокислоталар турли эритувчилар билан ҳар хил pH да ювиб чиқарилади ва нингидрин билан бўялади. Ҳосил бўлган рангнинг тўқлиги фотоэлектроколориметрда автоматик равишда ўлчанади ва ёзилади. Бу усулда ҳамма жараёнлар автоматик режимда бажарилади.

Мураккаб аралашмаларда аминокислоталарни аминокислота анализаторларида анализ қилиш учун оқсилнинг минимал миқдори (пикомоллар) ёки биологик материалнинг кам миқдори ва қиска вақт (45 мин) талаб қилинади.



12-расм. Оқсил гидролизати аминокислоталарининг Стейн ва Мур бўйича хроматографик ажратиш ва уларнинг миқдорини аниқлаш.

2.3. СОДДА ОҚСИЛЛАР, ПРОТЕИНЛАР

2.3.1. Оқсилларни ажратиб олиш ва тозалаш

Оқсилларни химиявий ўрганишдаги дастлабки иш уларни ҳужайра массасидан ёки биологик суюқликлардан тоза ҳолда ажратиб олишдир, лекин оқсилларни ажратиб олиш унча ҳам осон эмас. Оқсилларни ажратишдаги асосий қийинчилик уларнинг беқарорлиги билан боғлиқ. Улар юқори температура, кучли кислота ва ишқорлар, жуда кўп реактивлар таъсирида ўзларининг табиий «натив» хусусиятларини йўқотадилар. Бу жараён д е н а т у р а ц и я дейилади. Оқсилларни ажратиб олиш ва тозалашнинг ҳамма босқичларини, уларнинг беқарорлигини ҳисобга олиб, юмшоқ шароитда ўтказилиши оқсиллар химиясининг асосий шартидир. Оқсилларни ажратиб олишда учрайдиган иккинчи қийинчилик биологик материалдан олинадиган мураккаб аралашмаларда оқсил молекулаларидан, улар билан аралашган ҳолда бирга бўладиган ва улар билан комплекслар ҳосил қиладиган бошқа органик бирикмалар липидлар, углеводлар, нуклеин кислоталардан қутулишдир. Масалан, оқсилларни ажратиш кўп ҳужайра протеинларининг сувда эримайдиган липидлар билан боғланиши туфайли, уларнинг экстракциясини қийинлаштиради. Ҳужайра компонентлари ёки бошқа моддалар билан бириккан оқсилларни эритма шаклига ўтишини детергентлар (юза фаоллигига эга моддалар) нинг кучсиз эритмалари ва органик эритувчилар (эфир, бутанол) енгиллаштиради.

Умуман, оқсилларни ажратиб олишнинг ҳамма даврида температура мумкин қадар паст даражада сақланиши, ишлаш учун энг қулай температура эритувчининг музлаш даражасига яқин чегарада тутилиши керак.

Муҳитнинг кислоталилик ва ишқорийлик даражаси диққат билан кузатиб борилиши ва имкони борича оқсил натив шароитига яқин тутилиши лозим. Оқсилларнинг эрувчанлиги эритманинг pH ига қараб кучли даражада ўзгаради. Ҳар бир оқсил учун унинг эрувчанлиги энг паст бўлган pH чегараси бор. Турли оқсилларнинг температура ва pH ўзгаришларига чидаш хусусиятидан уларни бир-биридан ажратишда мукаммал фойдаланилади.

Оқсилларни сувли эритмаларидан ажратиш учун эритмага анорганик тузларнинг етарли миқдорини қўшиб чўктириш усули кўп қўлланилади. Бу мақсад учун энг кўп ишлатиладиган туз сувда юқори эриш хусусиятига эга бўлган аммоний сульфатдир. Бу тузни қўшиб эритмани турли даражада тўйинтириш йўли

билан оқсиллар бир-биридан ажратилади. Бошқа сульфатлар, масалан, магний сульфат ва натрий сульфатнинг эрувчанлиги аммоний сульфатга қараганда камроқ бўлса-да, уларнинг афзаллиги шундаки, бу тузлар билан чўктирилган оқсилда азот миқдорини бевосита анализ қилиш мумкин. Сульфатлардан ташқари, натрий, калий фосфатлардан ҳам чўктирувчи омнл сифатида фойдаланилади. Нейтрал тузларнинг яна бир муҳим хусусиятн шуки, улар оқсилларни эритмада турғунлаштиради, температура ҳамда кислоталиликнинг бузувчи таъсиридан сақлайди.

Органик эритувчилар, жумладан, этанол, метанол, ацетондан ҳам оқсилларни сувли эритмалардан чўктириш учун фойдаланилади. Бу усул жуда паст (—10°С га яқин) температурада яхши натижа беради.

Оқсилларни ажратиб олиш ва тозалаш учун уларнинг сатҳи катта турли коллоид заррачалар юзасида турлича адсорбция қилиниши ва электр майдонида турли тезликда ҳаракатланишидан фойдаланадиган хроматография ва электрофорез усулларининг турли вариантлари айниқса юқори самара билан ишлатилади.

Эритмада адсорбентга шимилган оқсилни сўнгра pH ни ўзгартириш ёки ион концентрациясини ошириш билан ажратиб олиш мумкин. Оқсиллар адсорбция — элюция йўли билан кўпинча, хроматография устунларида ажратилади (хроматографик адсорбция).

Оқсилларни, уларнинг умумий электр ўқи фарқли бўлганидан ион алмашинадиган хроматография усулида ажратиш қулайдир. Устунли хроматографиянинг бу усулида оқсиллар эритмасини фаол ионоген группа тутадиган ионалмаштирувчи қаттиқ полимер масса — смола билан тўлдирилган колонка орқали ўтказилади. Смолалар (ионитлар) ҳаракатчан алмашинадиган катион (катионитлар) ёки анион тутадилар (анионитлар). Маълум шароитда ионитларнинг эркин ионлари оқсилнинг қарама-қарши ўқланган ионлари билан ўзаро таъсирга киради. Мусбат ўқланган анион алмашинадиган ионитлардан полистерол ва целлюлозани органик асослари ва аминлар тутадиган унумлари, манфий ўқланган катионалмашинадиганлардан сульфо— ёки карбоксил группалар тутадиган полистероллар ва карбоксиметил целлюлоза кўпроқ қўлланади.

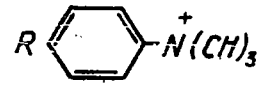
$$RSO_3^-H^+ + H_3N^+ - R^1 \rightleftarrows R - SO_3^- - H_3N^+ - R^1 + H^+$$

катионалмашинувчи смола — оқсил

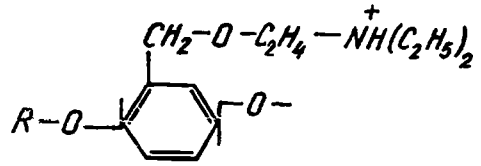
$$R - CH_2 - \underset{\underset{(CH\alpha)\alpha}{|||}}{\overset{+}{N}} \pm OH^- + OOC - R' \rightleftarrows R - CH_2 - \underset{\underset{(CH\alpha)\alpha}{|||}}{N} \pm OOC - R^1 + OH^-$$

оқсил

анионалмашувчи смола



Триметиламино-полистерол



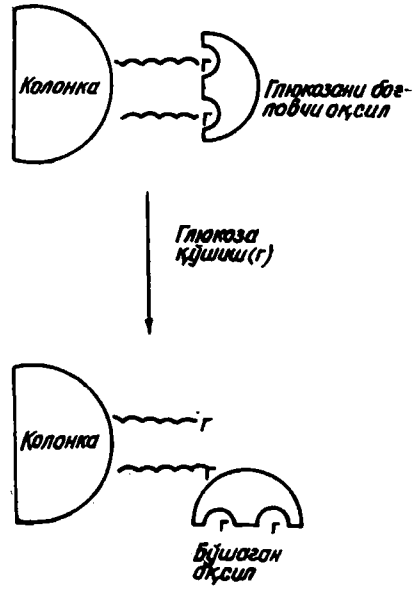
Диэтиламино этилцеллюлоза

Ажратиладиган оқсилнинг зарядига қараб, мувофиқ ионалмаштирадиган смоладан фойдаланилади. Уларнинг функционал туркуми билан оқсилнинг бир қисми алмашиб, оқсил колонкада ушланиб қолади, бошқалари тўхтамай ўтиб кетаверади. Сўнгра колонкада «ўтириб қолган» оқсил кучлироқ концентрацияли туз эритмалари ёрдамида ёки pH ини ўзгартириш йўли билан ажратиб олинади.

Аффин хроматография яқинлиги (тузилиши ва хоссасидан фойдаланиб хроматография усулида ажратиш) оқсил (ёки бошқа макромолекулаларни) ташувчига уланган (иммобилизация қилинган) махсус моддалар — лигандлар

билан муносабатига асосланган. Бундай лигандлар ферментларга нисбатан кофермент ёки субстрат, антигенга — антитело, гормонга — рецептор ва аксинча бўлиши мумкин. Специфик лиганд уланган ташувчи билан тўлдирилган хроматографик колонка орқали оқсил аралашмаси тутувчи эритма ўтказилганда лигандга юксак яқинлиги туфайли фақат битта оқсил боғланади. Боғланган оқсилни колонкада pH и ўзгартирилган буфер аралашмалар ўтказиб ювиб олинади. Бу усул билан керакли оқсилни тоза ҳолда ажратиб олиш мумкин.

Гель хроматография — препаратив мақсадлар учун, айниқса оқсилларни аралашмалардан тозалашда молекуляр элак усули ёки гель хроматография кенг қўлланилади. Бу усулда сефадекс деб аталадиган доначалар шаклидаги препаратдан фойдаланилади. Сефадекслар (*Sephadex* номи учта сўзнинг бош бўғинларидан тузилган: *Separation* — ажратиш, *Pharmacia* — Швециядаги фармацевтик фирма, *dextran* — декстран) полисахарид декстранни эпихлоргидрин билан ишлаш орқали тайёрланади. Бунда полисахарид молекулалари турли даражада ўзаро кўндаланг боғлар билан уланиб, йирик, сувда эримайдиган гидрофиль доначалар ҳосил бўлади. Доначалар сувни яхши кўрганларидан сувли муҳитда қаттиқ шишиб гель ҳосил қиладилар. Хроматографик колонка шу гель билан тўлатилади. Бу усул бўйича моддаларни ажратиш катта молекулалар гелни стационар фазаси бўлган ички муҳитига кира олмасдан ташқарида қолишлари ва ҳаракатчан фаза билан колонка бўйича пастга силжишларига асосланган; аксинча, кичик молекулалар доналар ичига эркин равишда шимилади ва шунинг учун колонка бўйича секинроқ сўрилади. Катта молекуляр массага ва катталикка эга оқсиллар сефадекс доначаларининг ичига диффундирланмай колонкадан молекуляр массанинг катталигига қараб элюирловчи суюқлик билан бирга биринчи бўлиб колонкадан чиқадилар. Бу усулдан фойдаланиб турли оқсилларни молекулаларнинг ўлчамига қараб бир-биридан ажратиш, уларнинг молекула оғирликларини белгилаш ҳам мумкин.



13- расм. Аффин хроматография.

Электрофорез усуллари билан оқсилларни ажратиш оқсил заррачаларининг электр майдондаги ҳаракатчанлигини белгилашга асосланган. Оқсиллар молекуласида кўп — NH_3^+ ва COO^- группалар мавжуд бўлганидан улар манфий ва мусбат ўқланган заррачалардир. Электр майдонида силжиш тезлиги, асосан молекуланинг зарядига, шунингдек, шакли ва ўлчамига боғлиқ.

Эритмада ўқланган молекуланинг электр майдонидаги эркин ҳаракати Тизелиуснинг электрофоретик аппаратида белгиланади, бу асбоб аниқ натижа берса ҳам анчагина мураккабдир.

Кейинги йилларда оқсилларни турли ташувчилар, хусусан қаттиқ тутиб турувчи муҳитлар — қоғоз, крахмал гели, агар гели, ацетат целлюлоза мембранаси, полиакриламид гели (ПААГ) ва бошқаларда зонал электрофорез анча кенг қўлланмоқда. Бу усулда оқсилларни текшириш учун буфер билан ҳўлланган лента шаклидаги фильтр қоғози ёки гель караватига нуқта ёки чизиқ ҳолида бир неча томчи оқсил эритмаси томизилиб, қоғознинг учлари электродлар ўрнатилган буфер эритмага ботириб қўйилади. Электродлар орқали турғун электр оқими юборилганда пайдо бўлган электр майдони кучи таъсирида қоғозга томизилган оқсиллар зарядининг миқдори ва белгисига қараб анод ёки катод томонга бир неча сантиметр силжийди. Буфер билан намланган тутиб турувчи муҳитлар шундай электрофоретик муҳит туғдирадиларки, уларда оқсил ҳам электр ўқи ҳамда молекуланинг катталиги бўйича ҳаракат қилади, чунки геллар молекуляр элак сифатида ҳам хизмат қиладилар.

Электрофоретик усуллар қаторига изотахофорез ва изоэлектрофокусирлаш ҳам тааллуқлидир. Изотахофоресда ўқланган ионлар аввало ўзларининг зарядлари ва ҳаракатчанликларига қараб тақсимланадилар, сўнгра айни тажрибадаги бир хил ва турғун тезликлар билан силжийдилар.

Изоэлектрофокусирлаш усули оқсилларни бир вақтда кучланиш градиентида ҳамда pH га қараб ажратиш имкониятини беради.

2.3.2. Оқсилларнинг умумий хоссалари

Оқсилларнинг асоси физик-химиявий хоссалари уларнинг юқори молекуляр полимер бирикма эканлигидан келиб чиқади. Протеинларнинг эритмалари юксак ёпишқоқлик, жуда кам диффузияга, шуниигдек кенг миқёсда шишиш қобилиятига, оптик фаолият, электр майдонида ҳаракатчанлик, паст осмотик босимга эгадирлар. Уларнинг ультрабинафша нурларни 280 нм да ютиш қобилиятлари, оқсил молекуласи таркибида ароматик аминокислоталар мавжуд эканлигига боғлиқ бўлиб, оқсиллар миқдорини белгилашда қўлланади.

2.3.3. Оқсилларнинг молекуляр массаси

Оқсиллар юқори молекуляр бирикмалар қаторига кирадилар; оқсилнинг макромолекуляр структурасига юзлаб, ҳатто минглаб аминокислота қолдиқлари киради. Оқсиллар молекула оғирлигини пастки чегараси 6 000 дальтон, юқори чегараси 1 000 000 ва ундан ҳам кўп. Аксари оқсиллар 30 000—50 000 дальтон молекуляр массага эга бўлиб, кўпинча битта полипептид занжиридан тузилган бўлади, лекин бундан катта оқсиллар кўпинча бир макромолекуляр структурада йиғилган ва бир нечта полипептид занжирлардан ташкил топган бўладилар. Бундай оқсиллар олигомерлар деб аталиб, таркибидаги айрим занжирлар уларнинг суббирликлари (яъни тўла бирликдан паст қисмлари) ҳисобланади. Мана шунинг учун оқсилларнинг молекуляр массасини аниқлаш шубҳасиз энг муҳим вазифадир. Юқори молекуляр полимер моддаларнинг молекуляр массасини аниқлаш махсус усуллар ишлаб чиқилишини талаб қилди. Бу мақсад учун седиментация анализи, махсус гелларда хроматография (гельфильтрация) ва электрофорез усуллари қўлланади.

Оқсилларнинг молекуляр массасини ультрацентрифугада седиментация — ўтириш (чўкиш) тезлигини белгилаш асосида аниқлаш кўп йиллар давомида бирдан-бир энг аниқ ва муҳим усул бўлиб келди. Оқсиллар юқори молекуляр бирикма бўлганлигидан уларга кучли центрифуга майдони билан таъсир этиш ва оқсил заррачаларининг айланиш марказидан қочиш тезлигини ўлчаш йўли билан молекула оғирлигини белгилаш мумкинлигига биринчи марта Сведберг эътибор берган эди. Унинг 1925 йил кашф этган ультрацентрифуга деб аталган асбоби ёрдамида оқсил молекуласининг седиментация коэффициенти (S) аниқ белгиланади. Оқсил заррачаларининг чўкиш тезлиги ротор идишидаги ёруғликни ўтказадиган горизонтал тирқиш орқали кузатиб борилади. Агар гомоген оқсил эритмаси центрифугаланса, унда эриган оқсил ўтириши билан оқсил қавати ва соф эритма орасида (ёруғликни синдириш константасида) фарқ пайдо бўлади. Бу фарқ маълум вақт оралиғида автоматик равишда ёзилиб туради.

Оқсил молекуласининг эритмадан чўкиш тезлиги, бошқа белгилар орасида, молекула ўлчамининг функцияси бўлганлиги сабабли, унинг молекула оғирлигини седиментация тезлиги асосида қуйидаги формула бўйича аниқлаш мумкин.

Молекула оғирлиги M седементация катталиги S билан қуйидаги формула бўйича боғланган:

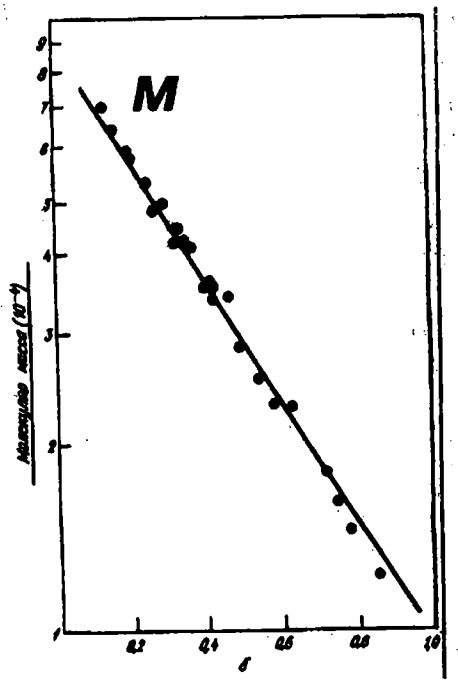
$$M = \frac{RTS}{D(1-v\rho)}$$

R — газ турғунлиги, T — Кельвин шкаласидаги мутлақ температура;

D — диффузия коэффициенти, v — парциал солиштирма ҳажм ва ρ — эрувчи тиғизлиги.

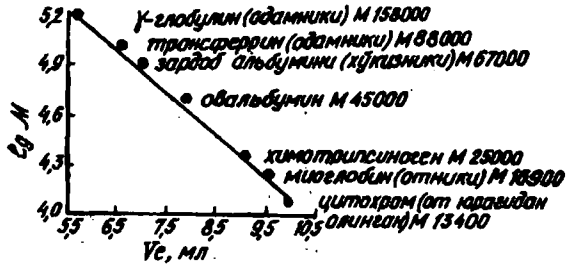
Молекуляр массани ультрацентрифугалаш усули ёрдамида аниқлаш машаққатли, кўп вақт ва қимматбаҳо аппаратура талаб қилганидан, кейинги вақтларда бошқа қулай ва арзон иккита усул ишлаб чиқилган: гельфильтрация ва гель электрофорез.

Натрий додецилсульфат (НДДС) гель электрофорезида молекуляр массани аниқлашда бу гелнинг махсус хусусияти (амфипатик — гидрофоб қисми билан оқсил молекуласига боғланиши ва манфий зарядга эга бўлиши) дан фойдаланилади. Додецилсульфат таъсирида оқсиллар денатурирланади ва субъбирликларга диссоцияланади. Оқсилнинг додецилсульфат билан шундай комплекси ҳосил бўладики, алифатик додецил группалар комплекснинг ичида, сульфокислота группаси эса — ташқи юзасида жойлашади. Бундай комплексларни жами электр ўки манфий бўлиб, бир хил ғовакли гелларда молекуляр массасига тескари мутаносиб тезликда силжийдилар. Қуйидаги 14-расмда оқсиллар аралашмасини НДДС иштирокида ПААГ электрофорезида бўлиниши келтирилган. Бу гель орқали кичик молекулалар йирик молекулаларга қараганда тезроқ ўтадилар. Текширилаётган оқсилнинг молекуляр оғирлиги унинг НДДС гелидан ўтиш суръатини молекуляр оғирликлари маълум оқсиллар билан олдиндан колибрланган чизиққа солиштириб аниқлаиади:



14-расм. Гельэлектрофорез усулида молекула оғирлигини аниқлаш.

Молекуляр элак гельфильтрация оқсилнинг молекуляр массасини аниқлаш ўзаро тиқилган полимер (агароза, декстран ёки полиакриламид ППА) гели доначалари билан тўлатилган колонкага эритма шаклида киритилган оқсилни



15-расм. Гельфильтрация усулида молекуляр массани аниқлаш.

ювиб чиқариш учун сарф бўладиган суюқлик ҳажми билан белгиланади. Колонкадаги гель доначалари сувни шимиб шишади ва кичик молекулалар унинг ғовакларига кириб тўхтаб қолади ёки колонкадан ўтиши секинлашади. Йирик молекулалар эса тез суръатда ўтаверадилар ва уларни ювиб чиқарилиши учун суюқликнинг кам ҳажми етарлик. Бинобарин молекула қанча катта бўлса бу элакдан шунча кам ҳажм, қанча кичик бўлса муносиб равишда кўп ҳажмда суюқлик билан ювилади: Молекуляр массанинг логарифми билан элюирлаш (ювиш) ҳажми V_e орасида тўғри мутаносиблик бор. Буни бир нечта молекуляр оғирликлари маълум оқсилларни колонкадан ўтишини текшириб олинган колибрловчи чизиқдан аниқланади.

Қуйидаги жадвалда оқсилларнинг молекуляр оғирликлари келтирилган.

3-жадвал

Баъзи оқсилларнинг молекуляр оғирлиги

Оқсил	Молекуляр оғирлиги
Инсулин	6 000
Цитохром с	13 000
Рибонуклеаза	14 000
От миоглобини	17 000
Одамнииг ўсиш гормони	21 500
Пепсин	34 000
Тухум альбумини	35 500
Сут глобулиии	35 200
Пепсиноген	42 200
От гемоглобини	65 000
Зардоб глобулини	160 000
Каталаза	250 000
Фибриноген	330 000
Уреаза	480 000
Тиреоглобулин	660 000
Гемоцианин	280 0000

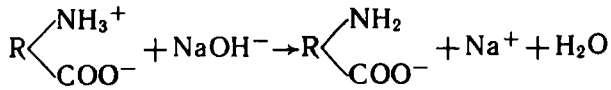
Келтирилган бу маълумотлардан оқсилларнинг молекула оғирлиги 10 000 дан бир неча 10 миллионгача бўлиши кўриниб турибди. Ультрацентрифугада белгиланган молекуляр оғирлиги заррачанинг ҳақиқий катталигини кўрсатса ҳам, кўп вақтларда, шу оқсилнинг энг кичик бирлигига тўғри келмайди. Турли оқсиллар ультрацентрифугалашда ажралмайдиган бир неча суббирликлардан (айрим полипептид занжирлардан) иборат. Улар ўзаро беқарор боғлар орқали қўшилиб, оқсил макромолекуласининг яна ҳам йирик агрегатларини ташкил қилади. Бундай агрегатлар муҳит шароитига, эритма концентрациясига қараб, диссоцияланиши ва қайтадан ассоцияланиши мумкин.

2.3.4. Оқсилларнинг кислотали ва асосли хоссалари

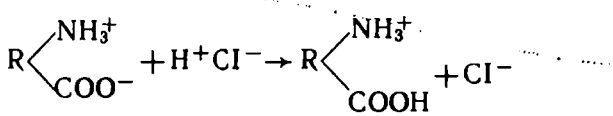
Оқсил молекуласида жуда кўп мусбат ва манфий зарядли группалар мавжуд. Оқсилларнинг заряди полипептид занжири охирларидаги эркин NH_2 ва COOH группалардан ташқари, пептид боғи ташкил қилишда аралашмаган асос группалар — лизиннинг ε- аминогруппаси, аргининнинг гуанидин, гистидиннинг имидазол, дикарбон кислоталарнинг кислота γ ва ε- эпсилон карбоксил группалари, шуиингдек тирозиннинг фенол ва цистеиннинг сульфгидрил туркумлари ҳисобига ҳам пайдо бўлади. Ҳам манфий, ҳам мусбат зарядли группалар мавжудлиги туфайли, оқсиллар ҳам аминокислоталарга ўхшаш амфотерлик хусусиятига эга. Шунинг учун оқсилларни, тахминан $(H_2N)_n R^{\cdot}(COOH)_n$ шаклида ёзиш мумкин. Улардаги ўқланган группалар сони муҳитнинг pH ига қараб ўзгаради. Оқсиллар коллоид табиатга эга бўлганлигидан ҳам уларнинг ҳоссалари

кўп жиҳатдан молекуланинг ўқланган группаларига боғлиқ бўлади ва pH ўзгариши таъсирида турли даражада ўзгаради.

Сувли эритмада оқсилларнинг ишқор ва кислота группалари орасида протонларнинг кўчиши туфайли, таркибида кўп — NH_3^+ ва — COO^- группаларни тутувчи амфион $(NH_3)^+ R^* (COO^-)_m$ ҳосил бўлади. Агар манфий ва мусбат зарядларнинг сони баравар бўлса, оқсил молекуласининг заряди амалий жиҳатдан нолга тенг бўлиб, электр майдонида ҳеч қаёққа силжимайди, аммо pH ишқорий бўлганда протеин ортиқча COO^- группаларга эга бўлади ва электрофорезда манфий ион сифатида анодга қараб ҳаракат қилади:



Аксинча, pH кислотали бўлганда оқсил ортиқча NH_3^+ группаларга эга бўлади ва мусбат ион сифатида катодга қараб ҳаракат қилади:



Амфионлар шаклида оксил молекуласи заряддан маҳрум бўлади ва бундай коллоид заррача эритмада турғунлигини йўқотади. Молекуланинг турли қисмида бўлган манфий ва мусбат зарядли группалар бошқа молекуланинг тескари ўқланган группалари билан электростатик муносабатда бўлиб қўшилади ва осонлик билан чўкади.

Оқсилларнинг мусбат ва манфий зарядлари йиғиндиси нолга тенг бўлиб, электр майдонида на катод ва на анод томонга силжийдиган pH катталиги оқсилларнинг изоэлектрик нуқтаси деб аталади. Турли оқсилларнинг изоэлектрик нуқтаси pH нинг ҳар хил ўлчамига тўғри келади, чунки оқсил молекулаларида ишқор ва кислота табиатига эга бўлган группаларнинг сони бир-бирига тенг эмас, pH нинг турли катталикларида уларнинг диссоциация даражаси бараварлашиб, молекула, умуман, электронейтрал ҳолатга келади. Кўп оқсилларнинг изоэлектрик нуқтаси 4—7 pH орасида, яъни уларда карбоксил группаларнинг диссоцияланиш даражалари асос группаларининг диссоцияланиш даражаларидан бир оз устун, лекин баъзи асос оқсиллар (протамин, цитохром с, рибонуклеаза) нинг изоэлектрик нуқтаси pH=7 дан ортиқ бўлади. Пепсин ҳам ўзининг изоэлектрик нуқтаси жуда паст — pH=1 бўлиши билан бошқа оқсиллардан фарқ қилади.

4- жадвал

Оқсилларнинг изоэлектрик нуқталари

Пепсин	1	Химотрипсин	8,1
Тухум альбумини	4,6	Рибонуклеаза	9,45
β- лактоглобулин	5,2	Химотрипсиноген	9,5
γ- глобулин	5,2	Лизоцим	10,5
Фосфорилаза	5,8	Цитохром с	10,7
Гемоглобин	6,6		
Миоглобин	6,8		

Оқсилларнинг коллоид эритмалари изоэлектрик нуқтада энг кам турғун бўлади.

2.3.5. Оқсилларнинг коллоид ҳолатлари

Оқсил молекулаларининг ўлчами сувдаги эритмада 0,001 микрон (мк) дан катта бўлгани учун уларнинг эритмалари коллоид хусусиятга эга, ҳайвон ва ўсимлик мембраналаридан ўта олмайдилар, яъни диализланмайдилар.

Оқсиллар гидрофиль, сувсевар коллоидлар қаторига киради. Улар маълум шароитда сувда яхши эриши билан сув ёқмас, яъни гидрофоб коллоидлардан фарқланади. Оқсилларнинг сувда эриши уларнинг ҳар бир молекуласини алоҳида йўналган сув молекулалари билан ўралишига боғлиқ. Бунда сув диполлари оқсилнинг қутбли группалари билан ушланиб, унинг атрофида боғланган сув пардасини ҳосил қилади. Оқсилларнинг сувда ва тузларнинг сувли эритмаларидаги эрувчанлиги уларнинг қутбли ён шохлари сонига ва электр зарядига боғлиқ. Оқсиллар эрувчанлигининг турғунлиги уларнинг физик-химиявий хоссаларини характерловчи муҳим хусусиятлардан биридир. Одатда, оқсилларнинг эрувчанлиги температуранинг маълум даражагача кўтарилиши билан ортади, аммо баъзи оқсилларнинг эрувчанлиги кескин камаяди. Бир қатор оқсиллар тоза сувда эримасдан ишқорий металл тузларининг кучсиз эритмаларида яхши эрийди.

Оқсил эритмаларнинг маълум шароитда гель ҳосил қилиши уларнинг муҳим хоссаларидандир. Барча ҳужайраларнинг тирик моддаси коллоид система бўлганидан уларнинг эритмадан гель ҳолига ўтиши оқсилларнинг биологик функциялари учун, шубҳасиз, муҳим аҳамиятга эга. Геллар коллоид заррачаларнинг ёпишиши туфайли ҳосил бўладиган ғовак структура бўлиб, унинг оралари эритувчи модда (сув молекулалари) билан тўлади. Натижада жемга ўхшаш қаттиқ, лекин асосан, сув ва оқсил молекулаларидан иборат дирилдоқ структура ҳосил бўлади. Мускул оқсиллари, тери, ҳужайра мембраналари мана шундай гель тузилишига эга. Таркибида жуда кўп сув сақлайдиган турли организм тўқималарининг эластиклик ва ёпишқоқлик хоссалари маълум шаклда бўлиши, протоплазма таркибига кирадиган оқсил молекулаларининг ғовак структура бериши ва сув молекулаларини боғлашидан келиб чиқади. Гель ҳосил бўлганда озгина оқсил молекуласидан ташкил топган ғовак орасида жуда кўп сув тутилиши мумкин, масалан, медузаларнинг танаси 99 % сув тутса ҳам улар маълум шаклни сақлайди.

Оқсил эритмалари, бошқа жуда кўп коллоид эритмалар каби, бекарор бўлиши билан фарқланади. Турли омиллар оқсилнинг эритмадан чўкишига сабаб бўлади. Биринчи навбатда, оқсилнинг чўкмага тушиши унга боғланган сув пардасининг бузилишига боғлиқ. Сув шимувчи моддалар, органик эритувчилар — этил спирт, метил спирт, ацетон, ишқорий металлар — нейтрал тузларнинг концентрик эритмалари оқсилнинг сув пардасини бузиб, унинг эрувчанлигини камайтириб юборади. Оқсил эритмасига мана шу органик суюқликлар, аммоний сульфат, натрий сульфат, натрий хлорид, натрий фосфат ва бошқа эритмалар қўшилганда оқсил одатда чўкади.

Оқсил эритмаларига турли тузлар қўшилганда унинг чўкмага тушиши тузланиш дейилади. Бу жараёнда оқсил молекулалари гидрат пардаларидан холи бўлиб, бир-бири билан осон қўшилади ва йирик агрегатлар ҳосил қилади. Тузланиш оқсилнинг натив (бошланғич, табиий) ҳолатини кўпинча ўзгартирмайди, чўкмадан туз ионлари диализ йўли билан четлатилганда оқсил қайтадан эритмага ўтади. Шунинг учун ҳам, айниқса, аммоний сульфат ва натрий сульфат билан тузлаш усули оқсилларни бузмай ажратиб олинишида кенг қўлланилади. Ҳар хил оқсил эритмаси туз билан турли даражада тўйинтирилганда чўкмага тушади. Шунинг учун аммоний сульфатнинг концентрланган эритмаси билан оқсиллар аралашмасидан иборат бўлган эритмани тўйинтириб, айрим оқсилларни алоҳида-алоҳида чўктириш мумкин. Масалан, қон зардоби аммоний сульфат билан чала тўйинтирилганда ундан глобулинлар ажралиб чиқади, глобулинлар чўкмасини фильтрлаб, эритма тўла тўйингунча туз кукуни қўшилса, альбуминлар фракцияси чўкади.

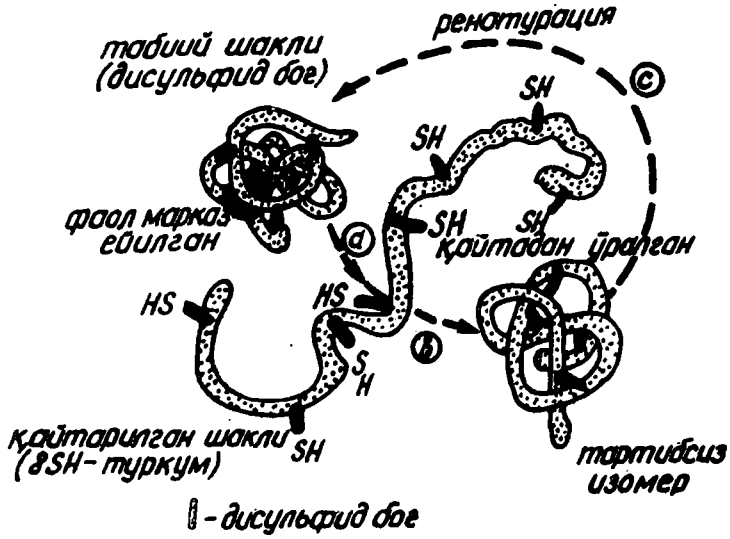
Оғир металл (мис, симоб, рух, кумуш, қўрғошин ва ҳоказо) тузлари оқсил эритмаларига бутунлай бошқача таъсир этиб, уларни кам концентрацияда ҳам чўктиради. Улар оқсил молекуласидаги муҳим группалар, биринчи навбатда, сульфгидрил группа — SH билан комплекс ҳосил қилиб, оқсил молекуласининг структурасини ўзгартиради. Оғир металл тузлари билан чўктириш, кўпинча, қайтмайдиган жараёндир, яъни чўккан оқсилни қайтадан эритма ҳолига келтириб бўлмайди. Оқсилларни сувга аралашадиган спирт, ацетон каби органик эритувчилар билан чўктнриш оқсил молекуласига боғланган сувни тортиб олишга

боғлиқ. Оқсиллар, айникса, сувли эритмада органик эритувчиларга жуда сезгир бўлгаилигидан уларни чўктириш 0° да олиб борилиб, чўкма эритмадан тез ажратиб олинади. Агар чўкма спирт билан узоқ вақт бирга қолса, оқсилнинг натив ҳолати йўқолиб, у сувда эримайдиган ҳолатга ўтади. Оқсиллар органик кислоталар ажратадиган анионлар билан ҳам бирикади. Пикрат кислота, сульфосалицилат кислота, трихлорацетат кислота оқсиллар билан эримайдиган чўкма ҳосил қилади. Бу реактивлардан бири — трихлорацетат кислота эритмалардан оқсилларни четлатиш, яъни д е п р о т е и н л а ш учун жуда кенг қўлланилади.

2.3.6. Денатурация

Оқсилларнинг характерли хоссаларидан бири уларнинг турли физик ва химиявий таъсирлар остида натив (табиий) хусусиятларини йўқотишларидир. Бу ҳодиса денатурация деб аталиб, эритмани қиздириш натижасида яққол намоён бўлади ва аввало, оқсилнинг эриш қобилияти ўзгариши билан характерланади. Оқсил эритмалари қиздирилганда, унинг ивиб, чўкма ҳолига келиши денатурациядир, аммо оқсил ишқорий металл тузлари, аммоний сульфат билан тузланганда чўкса ҳам денатурацияланмайди, у қайтадан эриб, натив ҳолатга ўтади. Денатурация ҳодисаси пептид боғларининг гидролитик парчаланишига алоқасининг йўқлиги, аммо ўзига хос специфик конфигурациянинг ўзгариши билан боғлиқлиги кўпгина текширишлар асосида тасдиқланади. Денатурация туфайли юз берадиган биологик ўзгаришлардан муҳимлари оқсил табиатига эга бўлган гормон ва ферментларнинг ўз фаолиятини йўқотишидир.

Денатурация жуда мураккаб ҳодиса бўлиб, бу жараёнда оқсил молекуласидаги бир қатор боғлар: водород боғлари, лейцин, валин, фенилаланин, триптофан ва пролинга тегишли гидрофоб боғлар бузилади, улар бир-бирига ёпишиб, сув билан яхши аралашмайдиган мицеллалар ҳосил қилади: мусбат ва манфий ўкланган группалар орасидаги туз алоқалари ёки ионли кўприклар ва молекулалар ўртасида дисульфид — S — S — группалар орқали ҳосил бўлган кўндаланг боғлар ҳам ўзгаради. Мана шу боғларнинг ўзгариши сабабли натив ҳолатда оқсил молекуласининг айрим қисмлари ва молекулалари орасида ўрнатилган мустаҳкам структура ва маълум тартиб денатурация жараёнида бузилади.



16- расм. Рибонуклеазанинг денатурацияси ва ренатурацияси.

Денатурациянинг икки хили мавжуд: бирида ўралган оқсил молекуласи ёйилиб, унинг ичкаридаги группалари ташқарига чиқади. Бу ҳодисани альбумин

молекуласига таъсир этганда кўриш мумкин. Молекуланинг ёйилишини денатурацияланган оқсилда натив оқсилга қараганда баъзи группаларнинг кўпроқ очилиши билан тасдиқлаш мумкин. Ҳақиқатан ҳам натив молекулада «яширин» группалар денатурация жараёнида юзага чиқади: дисульфид боғлар узилиб, SH группалар, тирозиннинг фенол группаси, гистидин ва триптофаннинг ҳалқали ядролари кўпроқ очилади.

Денатурациянинг иккинчи хилини, масалан, сийдикчил тамаки мозаикаси вируси молекуласига таъсир этганда кузатиш мумкин. Бунда оқсил молекуласи кичикроқ бирликларга ажралади, у ёйилиши ёки ёйилмаслиги мумкин. Денатурациянинг бу икки хили оқсил молекуласининг табиатига боғлиқ. Биринчисида, битта узун полипептид занжири, иккинчисида эса иккиламчи боғлар орқали бирга ушлаб туриладиган оқсил субъбирликлари ҳосил бўлади.

16-расмда 124 аминокислота қолдиғидан тузилган рибонуклеаза ферментининг сийдикчил ва меркаптоэтанол таъсирида денатурацияси ва бу моддалар диализ йўли билан четлатилгандан сўнг молекулани ренатурацияси кўрсатилган. Сийдикчил қўшилганда рибонуклеаза молекуласида водород боғлар узилади, сўнгра меркаптоэтанол цистиннинг дисульфид боғларини узади.

Денатурация ҳодисаси иситиш натижасида ва бир қатор органик ҳамда анорганик моддалар, кислота, ишқор, энзимлар, ультрабинафша ва ионлаштирувчи нурлар, ультратовуш ҳамда юза актив моддалар (детергентлар) таъсирида кузатилади. Юқорида келтирилган сийдикчилнинг денатурациялаш таъсири унинг оқсил молекуласидаги водород боғларини узишига ва ўзи билан шундай боғларни ўрнатишига боғлиқ (сийдикчилнинг ўзи пептид табиатига эга). Оқсиллар зарядининг жами, кўпинча 3—10 pH орасида бўлади, денатурация, аксари, бу чегарадан паст ёки баланд pH да юз беради. Бундан ташқари, кўпчилик оқсилларни вакуумда, намликни музлатилган ҳолатда буғлатиб юбориш орқали қуритилганда (лиофиллаш, лиофиль қуритиш) бузилмаслиги амалий аҳамиятга эга. Бу усул ҳозир лаборатория тажрибасида ва биологик препаратларни тайёрлашда кенг қўлланилади. Денатурацияланган оқсил а г р е г а ц и я ва к о а г у л я ц и я г а (чўкишга) мойил, аммо коагуляция бу жараёнда иккиламчи ҳодиса бўлиб, баъзи шароитда, масалан, етарли даражада ишқорланганда ёки кислоталанганда юз бермайди. Бу ҳодиса кучли ишқорий ва кислотали шароитда коллоид парчалар юзасида пайдо бўладиган зарядларнинг бир-бирига яқинлашиши ва қўшилишига йўл қўймаслиги билан изоҳланади.

Дисульфид боғларнинг кўндаланг кўприклари денатурация жараёнида узилиб, қайтадан молекула тикланганда бутунлай тасодифий боғланишлар пайдо бўлиши мумкин. Натижада бошланғич молекуладан мутлақо бошқача структура пайдо бўлади. Шунга ўхшаш ҳодисани, масалан, кўп дисульфид боғланишларга эга инсулин ортиқча цистеин таъсирида ишланиб, сўнгра дисульфид боғларни қайтадан тиклаш учун оксидлантирилганда кўриш мумкин, бунда ҳосил бўлган янги молекула инсулиннинг гормонал хусусиятига эга бўлмайди.

2.3.7. Глобуляр ва фибрилляр оқсиллар

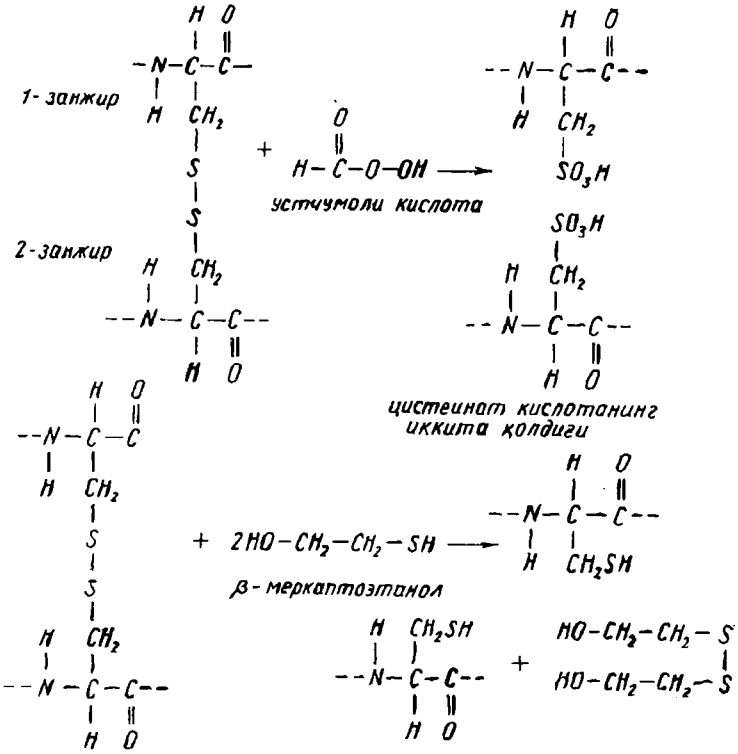
Полипептид занжирининг турлича жойлашиши туфайли, оқсил молекулалари глобула (шар) ёки узун тола шаклида бўлиши аниқланди. Улар г л о б у л я р (думалоқ) ва ф и б р и л л я р (толасимон) оқсиллар деб аталади. Бундай таърифга биноан, глобуляр оқсил молекуласи дум-думалоқ бўлиши кутилмаса ҳам улар молекуласининг узун ва қисқа диаметрлари ўлчами унчалик кўп фарқ қилмайди. Аксинча, фибрилляр оқсиллар узун ва қисқа диаметрларининг нисбати жуда катта — бир неча мингга тенг бўлади.

Г л о б у л я р о қ с и л л а р, одатда, сувда ва тузларнинг кучсиз эритмаларида яхши эрийди. Улар думалоқ — эллипс шаклида бўлиб, заррача кичик ўқининг узунлиги 20—60, узун ўқининг ўлчами 40—200 Å га тенг. Яхши ўрганилган глобуляр оқсиллар узун диаметрининг қисқа диаметрига нисбати 20 дан ортмайди. Глобуляр оқсилларга ҳужайра мембранаси бузилгандан сўнг сув билан

Бирламчи структурани ўрганишдаги кейинги босқичлар тартиби қуйидагича: 1. Полипептид занжирини маълум жойларидан гидролиз қилиб калтароқ бўлакчалар (фрагментлар)га парчалаш. 2. Олинган бўлакчаларда аминокислоталар тартибини аниқлаш. 3. Аминокислоталар тартиби аниқланган пептид фрагментларининг умумий занжирдаги ўрнини белгилаш.

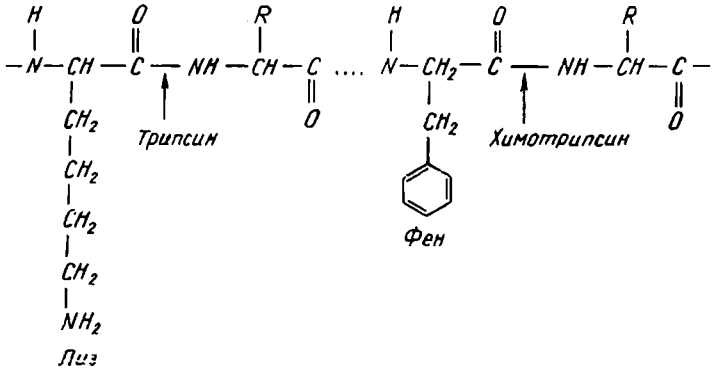
Полипептид занжирини фрагментларга парчалашдан олдин унинг таркибидаги дисульфид боғлар узилиши керак. Бунинг учун цистиннинг — S — S — боғи

устчумоли кислота H—C—O—OH билан оксидланиб, — SO_2OH группаларга ўтказилади ёки қайтариш йўли билан HS группаларига айлантирилади:



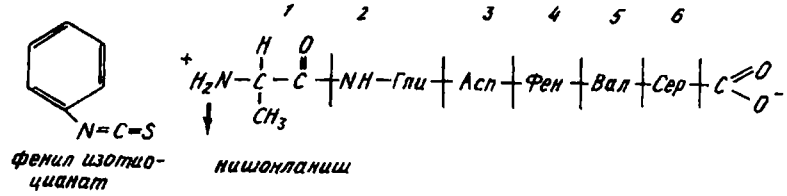
Оқсилни танланган жойидан фрагментларга бўлишга протеолитик ферментлар (трипсин, химотрипсин ва бошқалар) ёрдамида эришилади. Оқсилларни парчалайдиган бу ферментлар алоҳида аминокислоталар ҳосил қилган пептид боғларни танлаб узиш қобилиятига эга.

Трипсин Лиз ва Арг, химотрипсин эса ароматик аминокислоталар (Тир, Фен ва Трп)нинг карбоксил группалари ташкил қилган пептид боғларни узадилар:

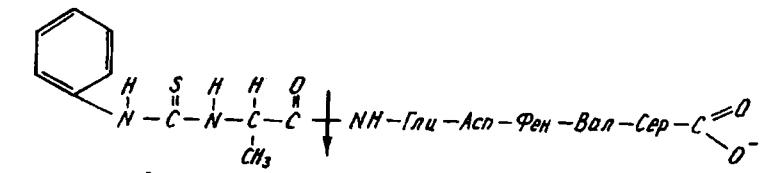


Бир неча ферментлар билан гидролиз қилиниб қатор пептидлар олинади. Бу пептидларни бир-биридан ажратиш учун юқори вольтли электрофорез ва хроматографиядан фойдаланилади. Сўнгра ҳар бир пептидни алоҳида-алоҳида анализ қилиб ундаги аминокислоталар тартиби аниқланади.

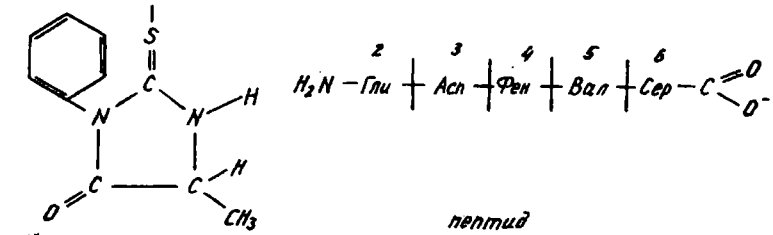
Бу мақсадга эришиш учун пептид фрагменти «N» учи томонидан гидролиз қилиниб, аминокислоталар бирин-кетин ажратилиб текширилади. «N» учидаги аминокислоталарни динитрофенол (ДНФ) ёки дансилхлорид билан текширишни анча афзаллиги бўлса ҳам, бу усулларни бир пептид занжирда икки марта қўллаб бўлмайди, чунки улар пептиднинг «N» учидаги аминокислотага боғланганидан сўнг гидролиз қилинганда пептид молекуласи тўла парчаланиб, фақат «N» учидаги аминокислотагина ДНФ ёки дансил ҳосиласи шаклида ажралиб чиқади. Бунинг билан биз фақат оқсил (пептид)нинг «N» учидаги аминокислотанигина белгилаймиз, холос. Пептид молекуласида ички аминокислоталар тартибини белгилаш учун Пер Эдман ишлаб чиққан фенилизоционат билан «N» учидаги аминокислотани нишонлаш ва уни гидролизлашдан фойдаланилади. Эдман бўйича деградация деб аталадиган бу усул аминокислоталарни «N» учидан бирин-кетин ажратиш ва уларни идентификация қилишдан иборат. Пептид фенилизоционат билан ишланганда ҳалқали фенилтиокарбомил ҳосил бўлади. Сўнгра кучсиз нордон шароитда «N» учидаги аминокислотанинг ҳалқали унумигина ажралиб, бузилмасдан қолган пептид фақат бир аминокислотага қисқаради. Ажралиб



фенил изотиоцианат *нишонланиш*

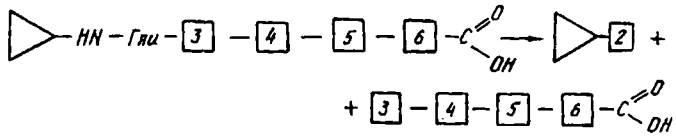


фенилтиогидантоин маҳсулотининг ажралиши



„N" учидаги аминокислота фенилгидантоини *пептид*

чиққан ҳалқали маҳсулот пентиднинг «N» учидаги аминокислотанинг фенилгидантоинидир. Пептиднинг парчаланмаган қолдиғи билан бу жараён такрорланиб, унинг «N» учидан 2-, 3-, ... ва бошқа аминокислоталар қатори бирин-кетин белгиланади:



Энг охирида бирламчи структураси аниқланган барча пептид фрагментлардан бутун оқсил молекуласини тиклаш, яъни ҳар бир пептидни занжирдаги ўрнига қўйиш керак. Бу иш катта маҳорат, тажриба ва ўткир тафаккур, жиддий акл ишини талаб қилади. Пептидларнинг учларини бир-бирларига тўғри қўйишда оқсилни бир нечта протеолитик ферментлар ва бошқа реактивлар ёрдамида танланган боғлардан узиш, олдиндан мўлжалланган фрагментларга бўлиш асосий усул ҳисобланади. Пептидларни бирин-кетин келиш тартиби уларни бир-бирларини қопловчи фрагментлари бўйича белгиланади. Масалан:

Триптик пептидлар

Гли — Фен — Тре — Арг		Ала — Сер — Три — Лиз		Цис — Асп — Мет — Гис
а		б		в

Химотриптик пептидлар

Гли — Фен		Тре — Арг — Ала — Сер — Три		Лиз — Цис — Асп — Мет — Гис
г		д		е

бўлса, а пептид химотриптик гидролизатнинг г пептидни тўла ва д пептидини бир қисмини тутади. Демак, оқсил молекуласида д пептид беовсита г пептид орқасидан келиши керак ва ҳоказо.

Бирламчи структурани аниқлаш давомида оқсил молекуласининг таркиби ҳақида ҳам тўла маълумот олинади, дисульфид боғларнинг жойлари ҳам белгиланади.

Бирламчи структура оқсилнинг физик-химиявий хоссалари келиб чикишининг асосидир, унинг олий структура даражалари ва биологик функциясини тушуниш учун керакли информация беради.

Оқсиллар ичида биринчи бўлиб ошқозоности бези бета (β) ҳужайралари ишлаб чиқарадиган гормон инсулиннинг бирламчи структураси 1953 йил инглиз олими Сенгер томонидан белгиланди. Бу тарихий воқеа оқсиллар биохимияси ва молекуляр биологиянинг шаклланишида муҳим қадам бўлди. Инсулиннинг ўзи ҳам биологлар ва шифокорларнинг диққат марказида эди, чунки инсулин етишмаганда одамларда қандли диабет деб аталадиган, кенг тарқалган хавфли касаллик келиб чиқади. Унинг ривожланиши ва даволаш усулларини тушуниш учун инсулиннинг химиявий табиатини тўла ўрганиш ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Ҳозирги кунда ҳам бу гормон диққат марказидадир, унга эҳтиёж йил сайин ортиб бормокда, унинг табиий манбаи (ҳайвонларнинг ошқозоности безлари) талабни тўла қониқтирмайди, касал одамларни даволаш учун тўла мувофиқ эмас, чунки ҳайвонлар инсулини одам инсулинидан бирламчи структураси бўйича анча фарқланади. Буни кейинроқ кўрамиз.

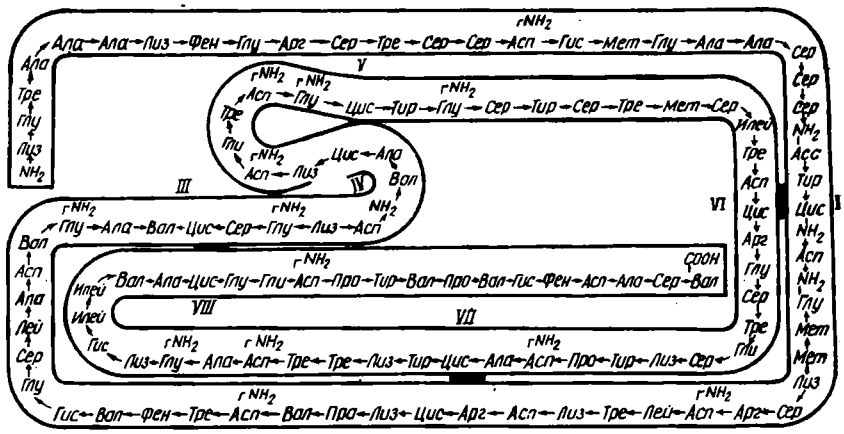
Сенгер инсулин структурасини кашф этиш давомида умуман оқсилларнинг бирламчи структурасини аниқлаш методологиясини ишлаб чикди. Инсулиннинг тузилиши ва унинг бирламчи структурасини аниқлаш оқсил молекуласини ўрганиш учун классик мисол бўлганидан бу тадқиқот устида тўлароқ тўхташ маъқул.

Инсулин молекуласининг учларидаги аминокислоталар ўрганилганда «N» учида иккита амино кислота Гли ва Фен, «С» учида ҳам иккита аминокислота Асп ва Ала топилди. Бинобарин у иккита полипептид занжирдан тузилган экан. Биринчи занжир «А» занжир деб белгиланиб, у 21 аминокислота қолдиғидан, иккинчи занжир «В» занжир — 30 аминокислота қолдиғидан тузилганлиги аниқланди. Маълумки бундай занжирлар дисульфид кўприк орқали боғланган бўладилар. Инсулин молекуласида учта дисульфид кўприги мавжуд, улардан иккитаси А ва В занжирлар орасида, биттаси А занжирнинг ичида эканлиги ва уларни жойлари белгиланади.

Турли ҳайвонлар инсулиннинг бирламчи структураларидаги фарқ, А ва В занжирларининг маълум қисмларида бир аминокислота ўрнига бошқа аминокислотанинг ўрнашганлигидан келиб чиқади. Бу оқсилнинг тур спецификлигига мисолдир. Лекин бундай алмашинувлар кўп эмас. Барча ҳайвонларнинг инсулини иккита занжир ва 51 аминокислота қолдикларидан ташкил топган бўлиб, улар деярлик бир хил биологик таъсирга эга.

Сенгернинг биринчи кашфиётидан кейин тезда бошқа оқсилларнинг бирламчи структураси ҳам кенг миқёсда ўрганила бошланди. Тез вақт ичида бир қатор биологик муҳим оқсиллар — гипофиз гормони кортикотропин, тамаки мозаикаси вирусининг оқсили, фермент рибонуклеаза, кислород боғловчи, темир тутувчи оқсиллар, миоглобин, гемоглобинлар ва цитохромларнинг тузилиши аниқланди. Бу кашфиётлар оқсил молекуласидаги аминокислоталарнинг бирин-кетин келишининг биологик аҳамиятини, турли филогенетик муносабатда бўлган организмлардан олинган бир хил оқсиллар структураси орасидаги муносабатларни яққол очиб бердилар, кенг аҳамиятга молик хулосалар шаклланди. Турли организмлардан ажратиб олинган бир хил функцияни бажарадиган бир хил оқсилларда аминокислоталар тартиби ўхшаш бўлади. Бунга 38 тур вакиллари (ачитқилардан приматларгача) дан олиниб, ягона занжирда аминокислоталарнинг бирин-кетин келиши ўрганилган цитохром с ажойиб мисолдир. Мана шу 38 организмнинг цитохромлари молекуласи 104—112 аминокислота қолдиғидан иборат, ҳаммасида ҳам 35 та аминокислота бир хил (идентик), уларнинг 70—80 тасидан 11 таси барча организмларда идентик фрагмент ҳосил қилади. Ҳар хил организмлар цитохром с лари орасидаги ўхшашлик даражаси уларнинг филогенетик яқинлигига мувофиқ келади. Масалан, от билан ачитқи цитохромлари 48 позицияда, ўрдак билан товуқ 1 позицияда фарқланади, одам билан шимпанзе иккаси ҳам приматлар қаторига мансубдир, цитохромлари орасида умуман фарқ йўқ.

Қуйидаги расмда рибонуклеазада аминокислоталар тартиби келтирилган.



17-расм. Рибонуклеаза.

Меррифильд синтез қилган 124 аминокислотадан тузилган р и б о н у к л е а з а ферменти табиий рибонуклеаза каби биологик фаол бўлиб чиқди. Бу фақат табиий ферментга хос барча хусусиятлар синтез қилинган полипептиднинг структурасида мужассамланганини тасдиқлайди.

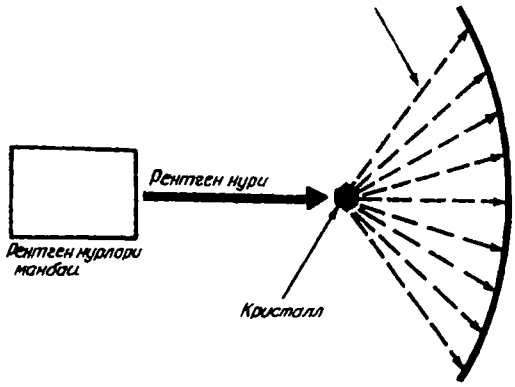
Оқсил молекуласида аминокислоталар тартиби маълум даражада, унинг биологик функциясини бузмасдан алмашнишга рухсат беради. Бунга инсулин занжирларида, цитохромларда анчагина аминокислоталар алмашинганда ҳам оқсил ўз вазифасини бажариши мисол бўла олади. Яна ҳам ёркин намуналар қонда кислород ташиш функциясини бажарадиган оқсил гемоглобин (Нв) ни чуқур тадқиқ этишда олинган. Нормал ҳаракатланадиган гемоглобинларнинг кўп вариантлари очилган. Демак, бу ўзгаришлар рухсат берилган алмашинувларга киради. Аммо ўроксимон камқонлик касаллигида гемоглобинни текшириш тамомила бошқа ҳодисанинг очилишига олиб келди. Барвақт ўлимга сабаб бўладиган бу касаллик гемоглобин молекуласини ва қизилқон таначалар (эритроцитлар)ни ўзгариши туфайли уларнинг кислород боғлаш қобилиятини камайишига боғлиқ. Бу бузғунликлар гемоглобинни ташкил қиладиган 574 та аминокислота қолдиқларидан тузилган оқсил занжирларидан бирида, фақат биттагина аминокислотанинг алмашинувидан келиб чиқади: нормал гемоглобин

(НвА) нинг β — занжирида 6 ўринда турган глутамат кислота ўроқсимон ҳужайра гемоглобини (НвS) да валин билан алмашган. Бу патологик гемоглобиндан ташқари яна бир қанча бошқа нонормал гемоглобинлар хам мавжуд.

А гемоглобин	Вал	— Гис	— Лей	— Тре	— Про	— Глу	— Глу	— Лиз
S гемоглобин	Вал	— Гис	— Лей	— Тре	— Про	— Вал	— Глу	— Лиз
	1	2	3	4	5	6	7	8

2.5. ИККИЛАМЧИ ВА УЧЛАМЧИ СТРУКТУРА

Оқсил структурасининг бу текисликлари молекуланинг фазодаги шакли, унинг айрим қисмларини бир-бирига нисбатан жойланиши ва пептид занжирининг эгилган холатини таърифлайди. Оқсилнинг бундай конфигурацияси унинг бирламчи структурасидан келиб чиқади ва ундаги қўшимча ковалент дисульфид ва кучсиз водород боғлари билан мустаҳкамланади.



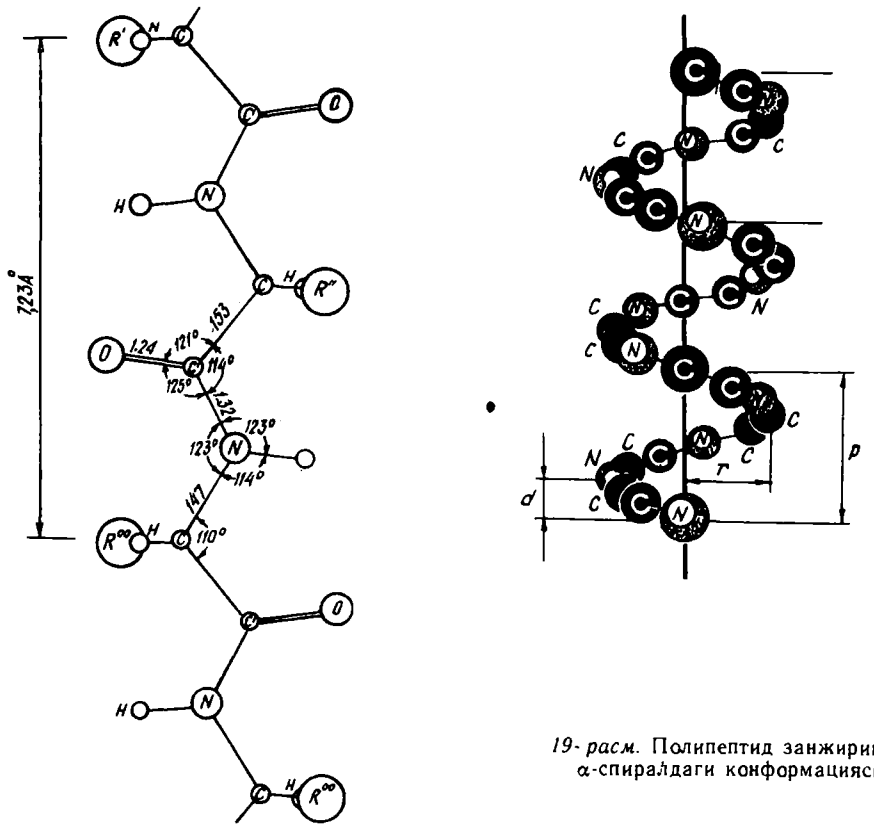
18- расм. Рентген структура анализини ўтказиш схемаси.

Полипептид занжирининг фазода ориентацияси пептид боғининг структура хусусиятидан келиб чиқади. Пептид боғининг ўлчовлари 50- йилларда рентген-структура анализи усули ёрдамида машҳур америка олимлари Л. Полинг ва К. Корилар томонидан аниқланган. Оқсил молекуласи орқали рентген нурлари (жуда кичик тўлқинли юксак энергияли нурлар) ўтганда уларни бир қисми атомлар атрофидаги электронлар томонидан қайтарилади ёки тарқатилади (диффракция) ва экранга ёки рентген плёнкага тушиб оқсил кристаллини дифрактограммасини беради. Бу суратда минглаб турли тиғизликда нуқтали чизиклар (рефлекслар) кўрилади, уларни электрон ҳисоблаш машиналарида махсус тузилган программалар бўйича ҳисобланиб олинган информация асосида молекуланинг фазодаги уч ўлчовли тасвири чизилади.

Ипсимон оқсиллар (соч, жун, ипак) ни рентген нурлари билан дастлабки текширишдаёқ рентгенограммаларда мунтазам такрорланадиган элементлар аниқланган эди. Бундай кўринишни молекула қандайдир буралган шаклда бўлиши билангина тушуниш мумкин. Рентгенограммалар ва бошқа мулоҳазалар асосида молекула айрим участкаларида буралган (спираль) шаклида эканлиги тасдикланиб, унга а-спираль номи берилди. Структура аминокислота қолдиқларининг CO ва NH группалари орасидаги водород боғлар орқали стабил (турғун) ликка эришади.

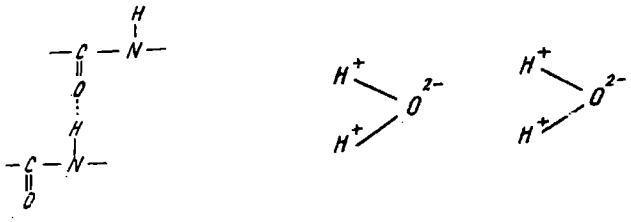
Полинг ва Кори пептид-группа таркибидаги тўрт атом бир сатҳда жойлашгани, C — N орасидаги алоқа бошқа бундай якка боғларга қараганда қисқароқ ва қисман қўшбоғ характерига эга бўлишини рентгенограммалар асосида тушунти-

риб, оқсилнинг спираль назариясини яратдилар. Бу структурани спиралнинг бир айланиши 3,6 аминокислота қолдиғига тўғри келадиган айланма нарвонга ўхшатиш мумкин, унинг ҳар бир пилла пояси битта аминокислотанинг қолдиғи бўлиб, баландлиги 1,5 А га, бинобарин, спиралнинг бир қадами 5,4 А га тенг бўлади.



19-расм. Полипептид занжирининг α-спиралдаги конформацияси.

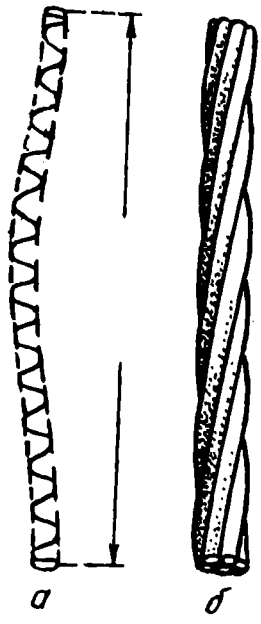
α-спиралдаги ҳар бир аминокислота қолдиғидаги CO ва NH группалари занжирдаги бошқа аминокислотанинг амино ва карбонил группалари билан иккита водород боғларини ҳосил қиладилар. Умуман водород боғлари электр манфий атом (O, N, Cl)га боғланган водородни иккинчи манфий зарядли атомга тортилиши туфайли ҳосил бўлган кучсиз алоқа. У ковалент боғдан деярли 20 марта кучсиз бўлиб, нуқтали чизиқ билан кўрсатилади. Масалан, сув молекулаларида бундай алоқа қуйидагича ифодаланади:



Оқсил молекуласидаги асосий водород боғлари қисман мусбат ўқланган, ковалент боғланган N га водород билан қисман манфий заряд ташувчи ковалент боғланган кислород орасида ҳосил бўлади. α-спиралда бу боғлар ҳар бир карбонил ва

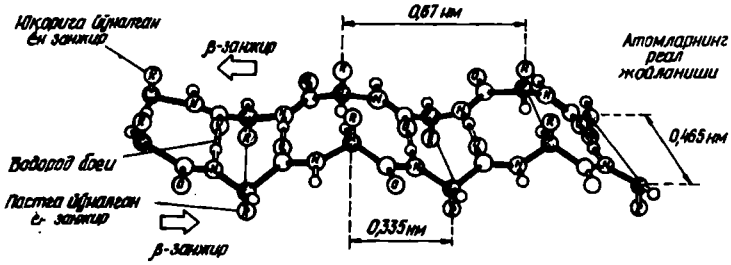
тўртинчи NH группа орасида тузилади: α-спираль оқсил молекуласи иккиламчи структурасининг асосидир. Унинг 5,4 Å га тенг бир айланмаси (кичик қадами)дан ташқари 5 айланмадан иборат катта қадами ҳам бор. У 18 аминокислота қолдиғига эга бўлиб, узунлиги 27 Å га тенг.

α- спираль маълум таъсирлар натижасида (сувда ишқор иштирокида иситилганда) чўзилиб, занжир ичидаги водород боғлар узилиб бета структурага ўтади. Умуман β- структура баъзи фибрилляр (ипсимон) оқсилларнинг табиий шаклидир. Бунда спиралнинг бир айланаси 7 Å га тенг бўлади. Водород боғлари молекулалар орасида, полипептид занжирининг ҳар хил участкалари орасида бўлади, занжирлар чўзилиб бир-бирларига параллель, узунасига, ёнма-ён ётадилар. Ён шохлар (Р) қоғоз сатҳига нисбатан перпендикуляр жойлашадилар. β- структура *қатлам варақча* деб аталади. Улар икки турда — параллель ва антипараллель бўлишлари мумкин: агар ҳар иккала занжир ҳам бир томонга йўналган бўлса бундай жойланиш *параллель*, агар занжирлар қарама-қарши йўналишга эга бўлсалар *антипараллель* жойлашган бўлади.

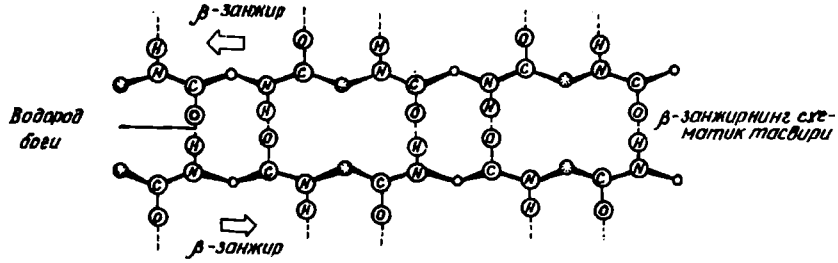


20- расм. Мураккаб спираль.

Полипептид спиралининг фазодаги ориентацияси ёки унинг тахланишига учламчи структура дейилади. Бу тушунча бутун молекуланинг шакли, ҳажми ҳақида маълумот беради.



21- расм. β- структура, қатлам варақча.

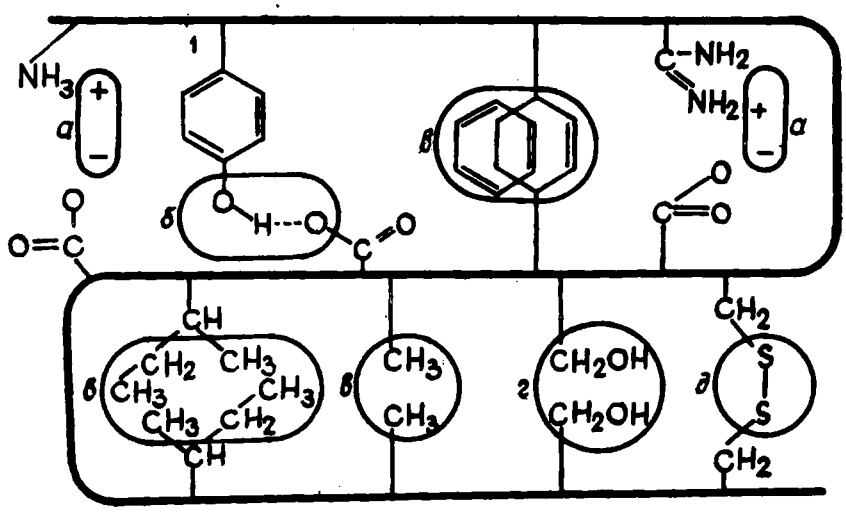


22- расм. β- структура параллель ва антипараллель занжирлар

Учламчи структура рентген структура анализи ёрдамида олинган тасвирни ишлаш орқасида чизилади. Учламчи структурани қандай кучлар барқарор қиладилар? Ҳозирги вақтда маълумки, оқсил молекуласининг фазодаги шаклини мустаҳкамлашда унинг полипептид занжирини ташкил қиладиган ковалент (пептид ва дисульфид) боғлардан ташқари қатор ковалент бўлмаган алоқалар иштирок этадилар. *Бўш алоқалар* деб аталадиган бу ўзаро кучсиз боғлар

қаторига водород боғлари, ўқланган группаларнинг электростатик муносабатлари, қутбланмаган, гидрофоб группаларнинг ўзаро таъсирлари ва бошқа кучлар киради. Оқсилнинг барча биологик хоссалари табиий конформация деб аталадиган мана шу структуранинг сақланишига боғлиқ. Унинг ўзи рибосомада оқсил синтези тугаб, полипептид занжир рибосомадан ажралиши билан автоматик равишда пайдо бўлади, у батамом бирламчи структурадаги информациядан келиб чиқади.

Оқсил молекуласининг учламчи структурасини мустаҳкамлаб турадиган алоқалар қуйидаги расмда келтирилган.



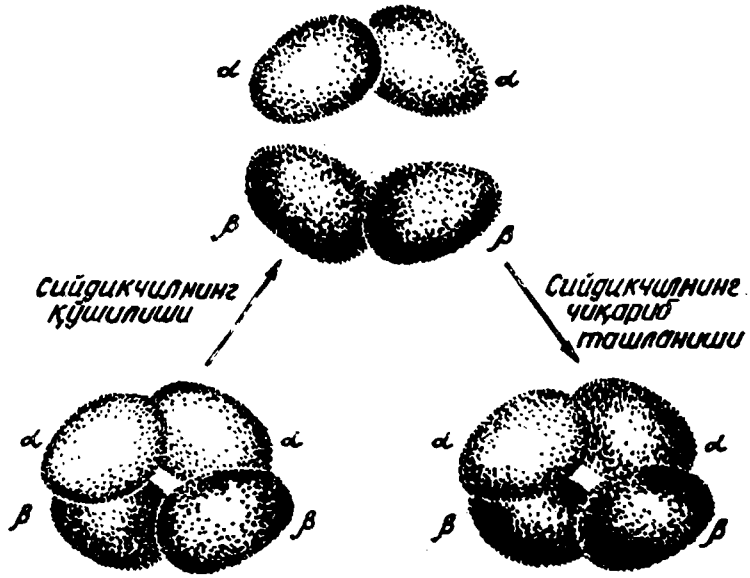
23- расм. Оқсил молекуласининг учламчи структурасини мустаҳкамловчи алоқалар.

а. Электростатик алоқалар; *б* — водород боғи; *в* — қўтибланмаган группаларнинг гидрофоб таъсирланиши; *г* — дипол-дипол алоқалар; *д* — дисульфид (ковалент) боғ.

2.6. ТЎРТЛАМЧИ СТРУКТУРА

Кўпчилик оқсиллар тўртламчи структурага ҳам эгадирлар. Бу олий тузилиш даражаси айрим полипептид занжирларнинг фазодаги тахланиши (шакли) ни тасвирлайди. Молекула массаси 30—50 мингдан ортиқ оқсиллар аксари бир нечта бир хил (ёки ҳар хил) занжирлардан тузилганлар. Улар протомер деб аталади, бутун молекуланинг бир қисми (суббирлиги) ни ташкил қилиб, тўла биологик фаолиятга эга бўлмайдилар. Мана шундай суббирликлар тегишли равишда тўпланиб, тўла функционал фаол оқсил бирлиги (олигомер)ни яратадилар. Ковалент боғ билан эмас, балки нековалент алоқалар орқали анча барқарор сақланадиган бундай бутун тузилма, олигомер оқсилнинг тўртламчи структурасини ташкил қилади.

Бундай тузилишни гемоглобин мисолида яққол кўриш мкин. Қонда кислородни ташувчи бу мураккаб оқсил тўрт суббирликдан иборат; улар α ва β — полипептид занжирлар (глобин)дан ва оқсил бўлмаган темир тутувчи гемдан ташкил топганлар. Иккита α- ва иккита β- суббирликлар тўпланиб биологик фаол гемоглобин молекуласи ($\alpha_2 \cdot \beta_2$)ни тузадилар. Бу тўла молекула маълум шароитларда, тузлар, сийдикчил иштирокида ёки pH кескин ўзгарганда α ва β-суббирликларга диссоцияланади. Улар орасидаги водород боғлари узилади. Муҳитдан тузлар ва сийдикчил четлатилгач қайтадан тўла молекула синтезланади.



24-расм. Гемоглобин суббирликларининг ассоциацияси ва диссоциацияси.

2.7. АНТИТАНАЛАР (ЗИДЖИСМЛАР)

Биз юқорида биологик функцияси яхши ўрганилган бир нечта энг муҳим оқсиллар инсулин, цитохром с, гемоглобинлар устида тўхталиб ўтган эдик. Специфик тузилишга ва ажойиб функцияга эга оқсилларнинг бир группаси зиджисмлардир. Улар организмга зарарли таъсир кўрсатадиган моддалар, микроорганизмларга қарши курашадиган иммун системанинг маҳсулоти — оқсил бирикмалардир. Зиджисмлар организмга нисбатан ёт модда (асосан оқсил табиатли) ёки микроорганизмлар — антигенга жавобан қон ҳужайралари— етишган В лимфоцитлар (В — ҳужайралар) томонидан синтез қилинади. Улар қон плазмаси оқсили — глобулинларнинг гамма фракциясини гамма глобулинлари ташкил қиладилар ва иммуноглобулинлар дейилади. Иммуноглобулинларнинг беш типи маълум: γG, γA, γM, γD ва γE. Зиджисмлар антигеини боғлаб чўктирадилар, эритадилар, умуман зарарсизлантирадилар.

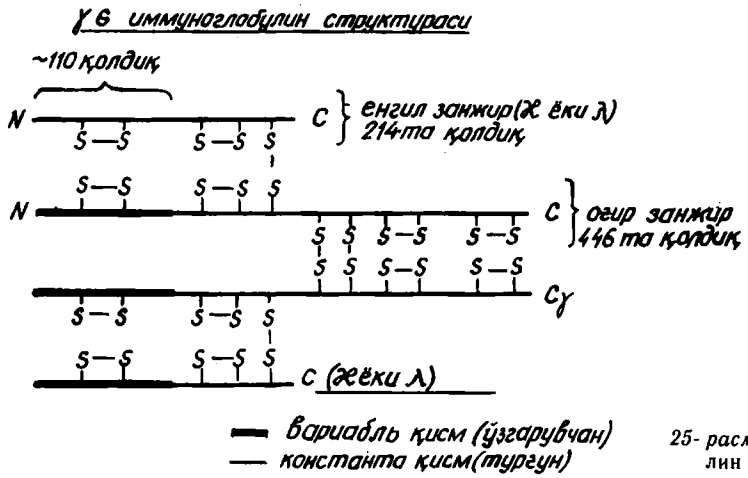
Энг яхши ўрганилган ва иммуноглобулинларнинг кўп қисмини ташкил қиладиган γG иккита бир хил қўш полипептид занжирдан тузилган, ҳар бир қўш занжирнинг ўзи иккита фарқли занжирлардан иборат. Тўртта занжир — S — S — кўприги орқали боғланган бўлиб, $yx_2\gamma_2$ формула билан ифодаланади. Формулада x_2 молекула массаси 25 000 га тенг енгил занжирни, γ- молекуляр массаси 50 000 га тенг оғир занжирни ифодалайди.

x ва γ занжирларни аминокислота тартибида ажойиб тузилиш хусусияти аниқланган: γG зиджисмлар ҳар бир занжирда юксак даражада барқарор (турғун) С қисм ва юксак даражада ўзгарувчан (вариабел) γ қисмни тутадилар. Улар антигенни боғлайдиган участкаларни ташкил қилишда қатнашадилар.

Зиджисмлар ўзларининг биологик функцияларидан ташқари тадқиқот ишларида жуда ҳам муҳим қуролдирлар. Улар ёрдамида турли биологик муҳим моддалар (антиген, оқсил)ларни жуда кам миқдорларини радиоиммун (РИА) ва иммунфермент анализ (ИФА) усуллар билан аниқлаш мумкин. Бу усуллар текширилаётган модда (антиген, оқсил)ни зиджисм билан специфик боғланиш реакциясига асосланган:

$$АнТ + АнГ \rightarrow АнТ \cdot АнГ$$

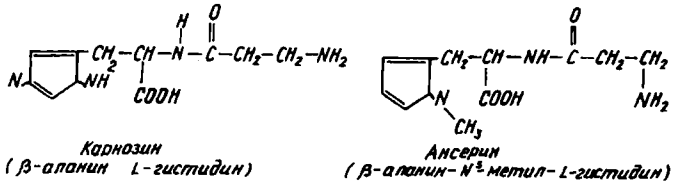
АнТ — антитана
АнГ — антиген



25- расм. Иммуноглобулин структураси.

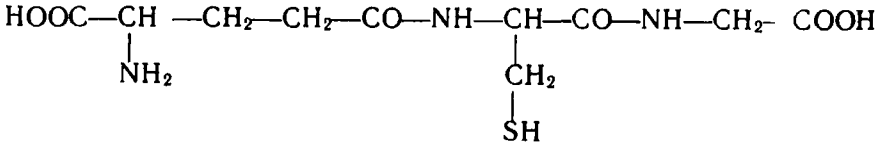
2.8. БИОЛОГИК АҲАМИЯТГА ЭГА ТАБИИЙ ПЕПТИДЛАР

Тирик организмда оқсил билан боғланмаган юзлаб эркин пептидлар учрайди. Уларнинг кўплари: бир қатор ички секреция безларининг қонга ажратадиган маҳсулоти — гормонлар (инсулин), хайвон ва ҳашаротларнинг заҳарлари, нерв ҳужайраларида синтез қилинадиган кичик молекулали бирикмалар — нейропептидлар, асосан микроорганизмлар ишлаб чиқарадиган антибиотиклар биологик фаол молекулалардир. Энг кичик пептидлар — дипептидлар ансерин ва карнозин мускулларда учрайди. Трипептид глутатион — γ-глутаминил цистеинил глицин, молекуласида SH группаси бўлганлиги туфайли ҳайвон ва ўсимлик ҳужайраларида оксидланиш-қайтарилиш реакцияларида фаол қатнашади.



Глутатион

Глутатионнинг асосий роли ҳужайрада — SH группалари фондини орттириб, оқсилларнинг сульфгидрил группаларини оксидланишдан сақлашдир. Бу жараёнда унинг — SH группалари оксидланиб, глутатион (*Glu*)нинг оксидланган шакли гексапептид ҳосил бўлади:



Глутатион бир неча фермент реакцияларида кофермент сифатида ҳам қатнашади (қ. 84- бет).

Нейропептидлар қаторига кирадиган опиоид пептидлар, гипофиз орқа бўлагининг ҳалқали тузилишига эга иккита гормонлари окситоцин ва вазопрессин гормонлар бобида келтирилган (қ. 231- бет).

2.9. ОҚСИЛЛАР КЛАССИФИКАЦИЯСИ

Турли ўсимлик, ҳайвон ва микроб ҳужайраларидан, ҳужайра компонентларидан, тўқималар экстрактларидан хилма-хил оқсил препаратлари ажратиб олинган. Организмнинг турли аъзолари ва тўқималарида ўзига хос оқсиллар учрайди. Ҳар хил турга мансуб ўсимлик ва ҳайвонларнинг оқсиллари ҳам бир-биридан фарқ қилади, умуман оқсилларнинг турга хослиги табиат қонунидир. Шунинг учун ҳам бир турдаги ҳайвоннинг қони иккинчи тур вакилининг танасига қуйилса, кучли реакция, ҳатто ўлимга олиб борувчи шок ҳолати рўй беради.

Маълумки, барча оқсиллар, асосан 20 хил табиий аминокислотадан ташкил топган. Оқсилларнинг бир-биридан фарқи улар таркибидаги турли аминокислоталар миқдорига ва полипептид занжирида бирин-кетин жойлашиш тартибига (оқсилнинг бирламчн структурасига) боғлиқ. 20 та аминокислотадан сони деярли чексиз бўлган хилма-хил оқсилларни тузиш мумкин. Масалан, назарий ҳисобга биноан 12 та аминокислотадан молекуляр оғирлиги 34 000 га тенг 10^{300} хил оқсил изомерларини тузиш мумкин. Агар Ерда мана шу изомерлардан фақат бир донадан бўлса, уларнинг умумий оғирлиги 10^{280} г бўлар экан. (Ернинг умумий оғирлиги фақат 10^{26} г га тенг). Демак, тирик табиатда учрайдиган оқсилларнинг хиллари 20 та аминокислотанинг турли миқдори ва ҳар хил тартибида боғланишидан келиб чиқиши мумкин бўлган имкониятларига нисбатан жуда ҳам кичик қисмидир. Табиатда учрайдиган аксари оқсил молекулаларида 100 дан ортиқ аминокислота қолдиқлари учраганидан, полипептид занжирида аминокислота қолдиқлари кўп марта такрорланади. Лекин бу такрорланишда оқсил молекулалари учун қандай бўлмасин, умумий қонуният топилгани йўқ. Баъзи оқсилларда айрим аминокислоталар мутлақо учрамаслиги ёки жуда кам бўлиши мумкин.

Оқсилларнинг хили жуда кўп бўлиб, олимлар уларни айрим группаларга бўлиш устида кўпдан бери иш олиб борсалар ҳам ҳалигача қониқарли классификация топилгани йўқ. Бунинг сабаби уларнинг бир хил элементлардан тузилган тип бўлганлари, шунингдек хилма-хил структура вариантлари ва функционал хусусиятларининг мавжудлигидадир. Бундан ташқари, жуда ўхшаш тузилган баъзи оқсиллар функциясининг ҳар хил бўлиб чиқиши ҳам классификация учун қулай эмас. Шунинг учун содда оқсилларни уларни турли эритувчиларда эриш хусусиятлари асосида айрим синфларга бўлиш энг қулай бўлиб чиқди.

2.9.1. Содда оқсиллар

Оқсиллар эриш хусусиятига кўра қуйидаги группаларга бўлинади:

Альбуминлар сувда эрийди, қиздирилганда чўкади. Улар барча ҳужайралар таркибида учрайдиган энг кўп тарқалган оқсиллардир. Эритма аммоний сульфат билан тўла тўйинтирилганда альбуминлар чўкади. Уларнинг асосий вакиллари: сут альбумини, тухум альбумини, зардоб альбумини, лейкозин (буғдой донидан) дир.

Глобулинлар ҳужайра ва тўқималар таркибида доим альбуминлар билан бирга учрайди, сувда эримайди, қиздирилганда коагуляцияланади, суюлтирилган туз эритмаларида эрийди, туз концентрацияси ортиши билан чўкади. Аммоний сульфат билан ярим тўйинтирилганда чўкиши туфайли альбуминлардан фарқланади. Асосий вакиллари: миозиноген (мускуллардан), эдестин (каноп уруғидан), тухум сариғи глобулини, кон зардоби глобулини, легумин (нўхатдан).

Глутелинлар нейтрал эритувчиларда эримайди, аммо суюлтирилган кислота ва ишқорларда эрийди. Улар донлар (буғдой, арпа, қора буғдой) таркибида учрайди. Гуручдан олинадиган оризенин, буғдойдан олинган глутенин шу группага киради.

Проламинлар ва **глиадинлар** 70—80 % ли спиртда эрийди, лекин сувда, туз эритмалари ва мутлақ спиртда эримайди. Уларнинг асосий вакили — глиадин буғдой донининг эндоспермида учрайди. Проламинлар қаторига яна арпа таркибидаги гордеин ва маккажўхори дони зеини киради. Улар таркибида нисбатан кўп миқдорда пролин бор.

Гистонлар сувда эрийди, лекин суюлтирилган аммиакда эримайди. Бошқа оқсиллар эритмаси гистонларни чўктиради. Улар қиздирилганда пайдо бўлган чўкмалар суюлтирилган кислоталарда эрийди. Гистонлар кучсиз ишқор табиатига эга эканлиги билан бошқа оқсиллардан фарқланади. Бу хусусият гистонлар таркибида диаминокислоталар — аргинин ва лизин миқдори ҳаддан ташқари кўплигидан келиб чиқади. Уларнинг изоэлектрик нуқталари ҳам ишқорий муҳитга тўғри келади. Оқсиллар изоэлектрик нуқталарда чўкадиган бўлганлигидан гистонлар қайнатилганда фақат ишқор иштирокида ивийди. Уларнинг вакиллари: глобин (гемоглобин), буқоқ безн гистони, скомброн (скумбрия балиғидан олинган).

Протаминлар оқсилларнинг энг соддаси бўлиб, ишқорий оқсиллар қаторига киради, лекин уларнинг таркибида аргинин ва лизин миқдори кўпроқ (80 % гача, ҳатто, ундан ортиқ) бўлганидан кучли ишқор хоссасига эга. Буларнинг таркибида триптофан ҳамда олтингугуртли аминоқислотлар йўқ, кўпинча тирозин ва фенилаланин хам бўлмайди. Протаминлар сувда эрийди, қиздирилганда чўкмайди, лекин бошқа оқсил эритмалари таъсирида чўкади. Протамин ва гистонларинг ҳужайрадаги муҳим аҳамияти шундаки, улар ҳужайра ядроси таркибига кирадиган мураккаб оқсиллар (нуклеопротеидлар)нинг компонентларидир. Шунинг учун ҳам уларни ядро моддасига бой тўқималардан, жумладан бўқоқ безидан олиш қулай. Протаминларнинг вакиллари сальмин, стурин, клупеин, скумбрин балиқлар уруғида эриган ҳолда бўлади.

Склеропротеинлар, скелет оқсиллари группасига тери, суяк, пай, мугуз, соч, жун, ипак ва бошқа тўқима протеинлари киради. Уларнинг барчаси фибрилляр (ипсимон) оқсиллардир. Таянч тўқима оқсиллари, протеиноидлар, яъни оқсилсимон моддалар деб аталадиган бу группа оқсилларининг характерли хусусияти шундаки, улар сувда, туз эритмаларида, суюлтирилган кислота ва ишқорларда, сув қўшилган спиртда эримайди. Уларнинг молекуляр оғирлиги юқори бўлиб, аниқ белгиланган эмас. Толали тузилишдаги бу оқсиллар аморф бўлиб, қисқариш ва қайтадан бўшашиш қобилиятига эга. Протеиноидларнинг кўпчилиги, масалан, мугуз, туёқ, жун оқсиллари ошқозон-ичак ферментлари таъсирида ҳазм бўлмайди. Шу сабабли улар овқат учун ярамайди. Склеропротеинларнинг айрим вакиллари, бириктирувчи тўқима таркибига кирадиган коллаген ва унинг олд моддаси — проколлаген, пай ва тоғайларнинг оқсил моддаси — эластин, соч мугуз, тирноқ, жун ва тери эпидерминнинг характерли оқсили — кератин, ипак оқсили — фиброиндир.

2.10. МУРАККАБ ОҚСИЛЛАР

Мураккаб оқсиллар — протеидлар оқсил бўлмаган бўлакларининг табиатига қараб, қуйидаги группаларга бўлинади. (Кейинги вақтда конъюгирланган оқсилларни аташда протеидлар ўрнига протеинлар қўлланиладиган бўлди.)

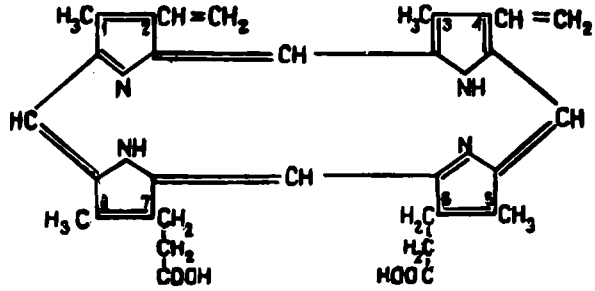
2.10.1. Нуклеопротеидлар

Нуклеопротеидлар оқсил билан нуклеин кислоталарнинг бирикишидан (конъюгирланишидан) ҳосил бўлади. Нуклеин кислоталарнинг табиатига қараб, улар дезоксирибонуклеопротеидлар ва рибонуклеопротеидлар, оқсил компонентининг табиатига қараб, нуклеогистонлар ва нуклеопротаминлар деб аталади. Нуклеопротеидлар безли тўқималарда, дон куртакларида кўп бўлади. Нуклеин кислоталар организмда алоҳида аҳамиятга эга ва улар китобнинг айрим бобларида батафсил ўқилади.

2.10.2. Фосфопротеинлар

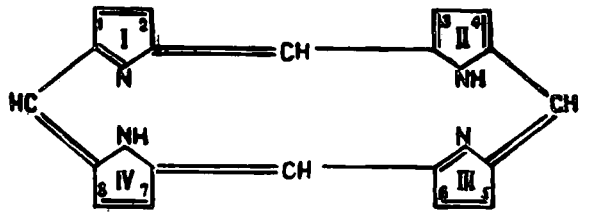
Фосфопротеинлар оқсил молекуласининг фосфат кислота билан ҳосил қилган комплексидир. Улар гидролиз қилинганда аминокислоталардан ташқари, фосфат кислота ҳам ажралиб чиқади. Фосфопротеинлар молекуласида фосфат кислота

Метин (—CH) группалари орқали боғланган тўрт пиррол ҳалқасидан иборат порфин скелети гем таркибида икки валентли темир атоми билан координацияловчи алоқада бўлади. Порфин скелетидаги пиррол ҳалқаларининг 8 та водород атомининг турли ён шохчалар билан алмашинуви натижасида айрим порфиринлар ҳосил бўлади. Порфиринларнинг химиявий структураси 1910—1940 йилларда, асосан, Ганс Фишер ва Ненцкий томонидан аниқланган. Гем молекуласида темир билан боғланган IX протопорфирин катта порфиринлар оиласининг аъзоларидан бири бўлиб, унинг структурасида иккита винил, тўртта метил ва иккита пропионат кислота қолдиқлари маълум тартибда пиррол ҳалқаларидаги водород атомларининг ўрнини олади:



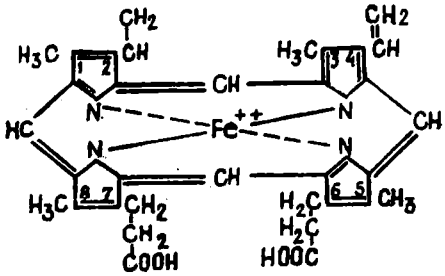
Протопорфирин IX (1, 3, 5, 8—тетраметил—2, 4—дивинил 6, 7—дипропионат порфин)

Гем молекуласи марказида жойлашган икки валентли темир атоми икки пирол ҳалқаларининг азот атомларига асосий боғлар билан, қолган иккитасига қўшимча боғлар билан бирлашган:



Порфин

Гем ва унинг ҳосилаларининг хоссалари бу бирикма таркибидаги темир атомининг электрон ҳолатига боғлиқ. Гемоглобин таркибида тўрт темир атоми, яъни тўртта гем бор:



Гем молекулалари гистон типидаги оқсил глобин билан боғланган. Глобиннинг ўзи тўртта полипептид занжиридан иборат бўлиб, бу занжирларнинг ҳар жуфти бир хил тузилишга эга. Улар α ва β занжирлар деб белгиланган ва бирламчи структуралари аниқланган: α-занжир 141 β-занжир 146 аминокислота қолдиғидан ташкил топган. Юқори ривожланган умуртқалилар гемоглобини симметрик тузилган бўлиб, бир хилдаги иккита яримпалладан иборат. Катта одам гемоглобинининг ҳар бир яримпалласида биттадан α ва β занжирлари бор, лекин гемоглобиннинг бошқа хилларида бу жуфтлар бошқача бўлиши мумкин. Масалан, ҳомиланинг гемоглобинида иккитадан α ва γ занжирлар мавжуд. Туғилишдан

кейинги ривожланиш даврида қон гемоглобини кам миқдорда δ-занжирлар ҳам тутади.

Гем оқсил компонент билан глобин молекуласидаги гистидин қолдиқлари орқали, боғланган деб ҳисобланади. Бу боғланиш темирнинг қўшимча валентликлари билан иккита имидазол ҳалқасининг N атомлари орасида пайдо бўлиб, оқсил ва унинг простетик группаси ўртасида мустаҳкам комплекс боғ ҳосил қилади. Гем билан гемоглобин комплекси фақат ишқор таъсирида парчаланади, лекин бундай парчаланиш натижасида гем эмас, балки уч валентли темир атоми тутадиган темирпорфирин бирикмаси ажралиб чиқади. Масалан, қон эритмаси ош тузи иштирокида концентрланган сирка кислота билан қиздирилганда гем ўзининг оксидланган шакли — гемин ҳолида ажралади. Тажриба микроскопик ойна устида ўтказилганда ҳосил бўлган гемин кристаллари жуда характерли кўринишда бўлганидан бу реакция қонни текшириш учун қулай ҳисобланади.

HbA дан ташқари катта одам қонида яна HbA_2, янги туғилган бола қонида HbF шаклида белгиланадиган фетал (чақалоқ) гемоглобини ҳам бор. HbA_2 кондаги гемоглобиннинг фақат 2,5 % ини ташкил қилади, у ҳам тўртта полипептид занжирига эга. Уларнинг иккитаси α, қолган иккитаси эса δ-занжирлардир. δ-занжирларнинг бирламчи структураси ўзаро фарқланади, лекин бу ҳолат ҳали тўла тасдиқланган эмас. Янги туғилган бола бир ёшга етгунча унинг қонидаги HbF аста-секин HbA билан алмашинади, лекин катта одам қонида ҳам тахминан умумий гемоглобин миқдорининг 1,5 %и фетал гемоглобинга тўғри келади. Одамлар қонида доимий мавжуд бўлган нормал гемоглобинлардан ташқари жуда кўп мутант гемоглобин типлари кашф этилган. Электрофорез ва хромотография усуллари (бармоқлар тамғаси усули) дан биргаликда фойдаланиш одамлар қонида шакли, химиявий таркиби ва зарядининг катталиги билан фарқланадиган 150 га яқин мутант гемоглобинларнинг учрашини тасдиқлади. Аномал гемоглобинлар кўпинча нуклеин кислота молекуласида ягона аминокислотани кодловчи триплетнинг ўзгаришидан келиб чиққан мутация оқибати бўлиб, наслдан-наслга ўтади. Кўпинча бундай мутант гемоглобинларда нордон аминокислота асос ёки нейтрал аминокислота билан алмашинган бўлади.

Барча турларда ҳам гемоглобин молекуласининг гетерогенлиги аниқланган. Умуртқалилар гемоглобини сингари нафас пигментлари жуда кўп умуртқасизлардан ҳам топилган. Одам ва турли ҳайвонлар гемоглобинларининг тур спецификлиги гемга эмас (у ҳамма гемоглобинларда бир хил), балки металлопротеиднинг оқсил қисми — глобинга боғликдир.

Химиявий томонидан гемоглобинга яқин яна бир қатор темир — порфиринли протеинлар мавжуд. Улар қаторига умуртқалилар ва умуртқасизларнинг мускулларидаги нафас пигменти — миоглобин киради. Металлопротеин молекула оғирлиги 17000 га тенг якка полипептид занжиридан иборат бўлиб, бир молекулада 1 та темир атоми бор. Миоглобин ҳам глобинга ўхшаш, кислород билан қайта бирикиш қобилиятига эга. Бу қатордаги бошқа муҳим темир протеинлар ҳужайранинг цитохромлари деб аталадиган нафас пигментлари группасидан иборат. Улар барча аэроб организмлар ҳужайрасидан топилган. Цитохромларнинг энг тўла ўрганилган вакили — цитохром с нинг молекуляр оғирлиги 13000 га тенг бўлиб, у таркибида битта темир тутади. Организмда кенг тарқалган темир тутувчи фермент — каталаза бир қанча манбалардан кристалл шаклида олинган. Унинг молекула оғирлиги, тахминан, 24500 га тенг бўлиб, таркибида тўртта темир атоми бор. Бошқа оксидловчи фермент — пероксидазанинг молекуляр оғирлиги 44000 га тенг, таркибида бир атом темир тутади.

Таркибида темир тутувчи бу протеинларнинг простетик группаси гем темирнинг протопорфирин IX билан ҳосил қилган комплексдир. Шунинг учун уларни гемпротеинлар деб атаса бўлади. Турли гемпротеинлар бир-биридан таркибидаги оқсил молекуласининг табиати ва унинг гем билан боғланишидаги фарқи туфайли ажралади. Тубан ҳайвонларнинг баъзи оилаларида гемоглобинга ўхшаш, кислород ташиш қобилиятига эга бўлган гемоцианин номли хромопротеин ҳам топилган. Бу пигмент таркибида темир ўрнига мис атоми тутиши билан гемоглобиндан фарқланади. Уни простетик группасининг табиати ҳам аниқ маълум эмас.

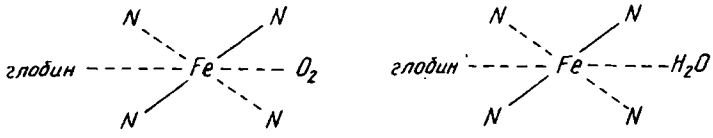
Яқинда гемнинг, таркибида азот тутувчи моддалар, шу жумладан, аминокислоталар, пиридин, никотин ва бошқалар билан берадиган барча бирикмаларига гемохромоген деган умумий ном берилган. Бу нуқтаи назарга кўра, гемнинг юқорида келтирилган турли комплекслари гемохромогенларнинг айрим вакилларидир.

Гемоглобин Нв табиатда учрайдиган барча моддалар орасида молекуляр кислород билан қайталама бирикиш қобилиятига эга бўлган бирдан-бир моддадир. Бу хусусият гемоглобиннинг қизил қон таначалари ичида кислородни ташиб юришдан иборат ғоят муҳим биологик аҳамиятини белгилайди. 1 г гемоглобин эритмада нормал шароитда, тахминан, 1,36 мл кислород билан бирикади. Унинг простетик группаси ёки оқсил қисми бирор химиявий ўзгаришга учраса, бу хусусият йўқолади. Гемоглобин CO ва бошқа газлар билан осон бирикади, лекин қонда гемоглобиннинг бундай қосилалари учрамайди, чунки бу газлар нафас орқали организмга кирганда қосил бўлади. Гемоглобининг турли қосилалари ўзига хос ютиш спекторига эга, яъни улар орқали ёруғлик ўтказилганда маълум тўлқин узунлигидаги нурлар ютилиши туфайли, экранда қора чизиқлар пайдо бўлади. Ютиш спекторларини текшириш орқали гемоглобиннинг қосилаларини жуда кам концентрацияда ҳам хатосиз аниқлаш мумкин Гемоглобиннинг қуйидаги қосилалари муҳим аҳамиятга эга.

Оксигемоглобин $НвO_2$ — гемоглобиннинг кислород билан тўғридан-тўғри бирикишидан қосил бўлади. Бу бирикма беқарор бўлиб, унинг қондаги миқдори кислороднинг парциал босимига қараб ўзгариб туради: кислород парциал босими баланд бўлган ўпка альвеолаларида қон кислород билан тўйинади ва $НвO_2$ миқдори ортади. Тўқималарда кислороднинг парциал босими паст бўлганидан оксигемоглобин бу ерда диссоцияланиб, ҳужайраларга кислород беради. Демак, гемоглобиннинг ташиб юрадиган кислороди миқдори қуйидаги оддий тенглама бўйича кислороднинг парциал босимига боғлиқ бўлади:

$$Нв + O_2 \rightleftharpoons НвO_2$$

Оксигемоглобинда кислород гем молекуласидаги темир атомига ковалент боғлар орқали бириккан эмас, бинобарин, темирнинг валентлиги иккига тенглигича қолади ва кислороднинг бирикиши ёки ажралиши туфайли ўзгармайди:



Оксигемоглобин *Гемоглобин*

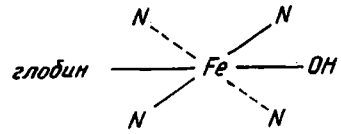
Гемоглобин эритмаси билан мувозанатда бўлган кислороднинг парциал босими камайтирилганда қайтарилган гемоглобин қосил бўлиб, унда темирнинг валентлиги ҳам иккилигича қолади.

Карбоксигемоглобин Нв CO — гемоглобиннинг углерод (II)-оксид CO (ис гази) билан қосил қилган бирикмаси. Бу модда одам ва ҳайвонлар нафас олган ҳаво таркибида CO бўлганда вужудга келади. Бу комплексда Нв ва CO орасидаги боғ Нв билан O_2 ўртасидаги боғга қараганда 200 марта мустаҳкам. Нв CO нинг диссоцияланиш даражаси кучсиз бўлганидан ис гази оксигемоглобиндан кислородни осонлик билан сиқиб чиқаради. Шунинг учун нафас олгандаги ҳавода 1% CO бўлгандаёқ гемоглобиннинг 95% и карбоксигемоглобинга айланади. Бундай гемоглобин кислород билан бирика олмай, ўзининг кислород ташиш функциясини бажармайди. Натижада тўқималар, биринчи навбатда, мия тўқимаси кислороднинг йўқлиги туфайли нобуд бўлади. Ис гази билан заҳарланишнинг ўлимга олиб келиши сабаби ҳам ана шу. Карбоксигемоглобинда ҳам темир атоми икки валентли.

Метгемоглобин — метНв оксигемоглобин ёки гемоглобинни оксидлаш туфайли (масалан, қизил қон тузи $K_3[Fe(CN)_6]$, азот оксидлари, метилен кўки билан) қосил бўлади:

$$НвO_2 + K_3[Fe(CN)_6] + KOH \rightarrow НвOH + K_4[Fe(CN)_6] + O_2$$

Бу комплексда темир уч валентли бўлиб, гемоглобин кислород билан бирикиш қобилиятини йўқотади.



Метгемоглобин

Мет Нв қонда баъзи оксидловчи моддалар бўлганда, маълум миқдорда учрайди. У ҳам ўпкадан тўқималарга кислород ташиш функциясини бажара олмаганидан қонда метгемоглобин кўп бўлганида, кислород етишмаслиги туфайли ўлим юз беради. Метгемоглобинга цианид кислота таъсир эттирилганда кучсиз токсик хусусиятли циан-метгемоглобин ҳосил бўлади. Шу йўл билан метгемоглобиннинг миқдорини белгилаш мумкин. Цианид кислота оксигемоглобин ёки қайтарилган гемоглобин билан реакцияга киришмаганлигидан цианид кислотадан заҳарланганда, қонда кислород ташиш қобилиятининг йўқолиши ўлимга олиб бормайди.

2.10.7. Хлорофилл

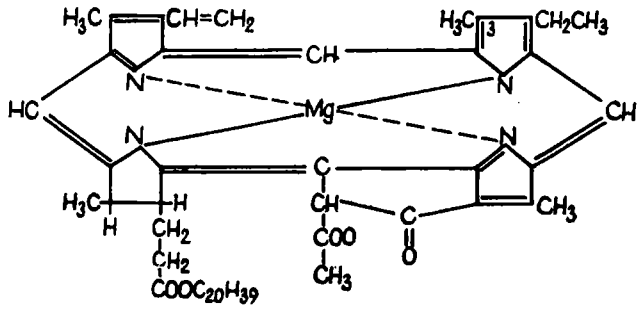
Протопорфиринларнинг жуда муҳим вакили — ўсимлик япроқларидаги яшил пигмент хлорофиллдир. Бу пигмент ўсимликнинг яшил баргларида хлоропласт деб аталадиган диск шаклидаги тузилмаларда доначалар ҳолида жойлашган. Хлоропластлар яшил ўсимликларга ўтадиган ҳаводаги карбонат ангидридни боғлашдан иборат бўлган фотосинтез жараёнининг барча босқичларини тўла таъмин этади. Ер юзида ҳаётни табиий органик материал билан таъмин этиб турадиган бу фундаментал жараённинг кечишида хлорофилл ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Фотосинтез жараёнида хлорофилл қуёш нури энергиясининг квантлари билан биринчи бўлиб реакцияга киришади ва молекуладан электрон ажралиши даражасидек юқори энергиягача тўлқинланади. Электроннинг ажралиб чиқиши фотосинтезда бошланғич эффект ва реакцияларнинг бундан кейин келадиган узун занжири шу электроннинг бошқа молекулалар билан таъсирининг оқибати бўлади.

Ўсимлик қоронғи жойда ўстирилганда сарғимтир-яшил протохлорофилл номли пигмент ҳосил бўлади. Ёруғлик таъсирида у яшил пигмент хлорофиллга айланади. Бу жараёнда протохлорофилл иккита водород атомини қўшиб олади, яъни қайтарилади. Ўсимликда хлорофилл икки хил: хлорофилл **а** ва хлорофилл **в** шаклида мавжуд. Бу иккала модификация бир-бирига жуда яқин бўлиб, бир-бирларидан хлорофилл в да битта CHO, хлорофилл **а** да эса CH_3 группа мавжудлиги билан фарқланадилар. Бу иккала модданинг химиявий анализи қуйидаги формулаларни беради:

хлорофилл **а**, $C_{55}H_{72}N_4O_5Mg$

хлорофилл **в**, $C_{55}H_{70}N_4O_6Mg$

Хлорофилл таркибидаги порфирин Mg атоми билан боғланган:



Хлорофилл **в** 3- ўринда — CH_3 ўрнига CHO группани тутади.

3.1. ФЕРМЕНТЛАР ҲАҚИДАГИ ТАЪЛИМОТНИНГ ШАКЛЛАНИШИ

Ҳаётнинг ҳамма шакллари химиявий ўзгаришлар билан боғлиқ. Бу ўзгаришлар хилма-хил ва жуда мураккаб бўлишига қарамай, тирик организмларда уларнинг ҳаёт шароитига мувофиқ температура, босим ва кислотали-ишқорли муҳит, моддалар концентрациясида физиологик функцияларнинг нормал кечишини таъминловчи суръатда ўтади. Аммо, шуниси қизиқки, организмда кечадиган деярли барча химиявий реакциялар, бундай шароитда ташқи муҳитда шу қадар секин ўтадики, уларнинг суръатини ўлчаш қийин, ҳатто кўпинча белгилаб ҳам бўлмайди. Бунинг сабаби шуки, организмдаги барча реакциялар ферментлар (энзимлар) деб аталадиган махсус катализатор иштирокида боради. Ферментлар бениҳоят қудратли катализаторлардирлар, уларнинг самарадорлиги синтетик катализаторларникидан кўп марта ортиқдир. Агар реакцияларни зарур даражада тезлаштирмаса, мавжуд шароитда организмларда ҳаёт учун муҳим бирорта физиологик жараённинг кечиши ҳам мумкин бўлмас эди. Ферментлар химиявий табиатига кўра оқсил модда бўлиб, реакция суръатига катализатор сифатида таъсир кўрсатади, яъни реакциянинг фаолланиш энергиясини камайтиради ва уни энергетик тўсиғи (барьери) паст бўлган айланма йўл орқали ўтказади. Организмда кечадиган химиявий реакциялар учун катализаторлар унинг ўз ҳужайраларида синтез қилинади. Бу ферментлар ҳаёт жараёнида тўхтовсиз янгиланиб, зарурий меъёрида бевосита (лозим бўлган ўрнида ва муддатда) тайёрланиб, ҳаётнинг узлуксиз кечишини таъминлайди. Бинобарин, улар биологик катализаторлардир.

Ферментларнинг роли ҳақидаги дастлабки тушунчалар овқатнинг ҳазмланиши ва бижғиши (ачиши) химиявий механизмини ўрганиш жараёнида пайдо бўлди. Фермент сўзи, биринчи марта, XVII асрнинг бошларида машҳур голланд табиатшуноси Ван-Гельмонт томонидан овқат ҳазмланиши жараёнида озиқ моддаларнинг ҳақиқий химиявий ўзгариши учун зарур бўлган махсус агентларга нисбатан қўлланган эди. Бу сўз лотинча *fermentare* — тўлқинлатувчи деган маънони англатади. Ошқозон шираси таъсирида гўшт ҳазмланганда, сўлак ва ўсимликлардан олинган турли экстрактлар таъсирида крахмални қандга айланишида қандайдир каталитик жараёнлар кечиши ҳақида дастлабки маълумотлар XIX асрнинг бошида олинди. Петербург Фанлар Академиясининг ҳақиқий аъзоси К. С. Кирхгофф 1814 йили унаётган арпа дони (солод) дан олинган экстракт таъсирида крахмал қандлашиб, мальтозага айланишини кўрсатди. 1883 йилда Пайон ва Персо арпа дони экстрактидан спирт билан чўктириш орқали крахмални қандга айлантирувчи диастаза деб аталадиган ферментни ажратиб олишга муваффақ бўладилар. Ана шундай диастаза активлиги сўлакда ҳам учрайди. Шундай қилиб, жонсиз табиатда учрайдиган катализаторлар каби, тирик ҳужайраларда ва улардан тайёрланган экстрактларда ҳам реакцияларни тезлатувчи махсус биологик катализаторлар мавжуд эканлиги ва келиб чиқиши икки хил бўлган бу катализаторларнинг таъсир этиш усулида фарқнинг йўқлиги аниқланди.

Дастлабки даврда фермент сўзи фақат ачиш жараёни билан боғлиқ ҳолда қабул қилиниб, ачитқиларнинг ўзи ачиш ферменти деб қаралиб, уларнинг таъсири тирик организм билан боғлиқ деган хулосага келинди. Ҳужайрадан ташқарида

таъсир этадиган биокатализатор, яъни ташкил топмаган ферментлар 1878 йилда Кюне томонидан фанга киритилган э н з и м (юнонча *enzyme* — «ачитқи ичида» деган маънони беради) номи билан юритила бошланди.

Машҳур француз олими микробиолог Луи Пастер (1822—1895) ачиш жараёнини ҳар томонлама ўрганиб, спиртли бижғиш фақат тирик микроорганизмлар — ачитқилар ҳаёти билан боғлиқ деб, улардаги ферментларни ҳужайрадан ташқарида таъсир кўрсатадиган «ташкил топмаган» ферментларга — энзимларга қарши қўяди. Немис олими Либих (1803 — 1873) ва унинг тарафдорлари ферментларни бундай тубдан фарқланадиган икки группага бўлинишига эътироз билдириб, ачитқилар ва бошқа организмларнинг ачитиш хоссалари бу организмларнинг ҳаёт фаолиятига эмас, балки энзимлардан принципиал фарқи бўлмаган ҳужайра ичидаги ферментларга боғлиқ эканлигини таъкидлайдилар. Аммо у вақтда бу фикрни тажриба йўли билан исботлаш имконияти бўлмади. Ачитқилардан қанднинг ачишини таъминловчи ферментларни ажратиб олишга қаратилган, узоқ вақт давом этган уринишлар муваффақиятсиз тугаб, кўпчилик олимлар Пастернинг нотўғри фикрини маъқуллаб келдилар. Бу муаммо фақат 1897 йили Бюхнер томонидан ҳужайрадан глюкозани тирик ачитқилар сингари этил спирт ва карбонат ангидридга парчалайдиган эркин ачитқи экстракти олиниши билан узил-кесил ҳал қилинди, фермент ва энзим номлари орасидаги фарқ йўқолди. Ҳозирги вақтда фермент ва энзим сўзлари тўла синоним бўлиб, бир маънода қўлланади. Адабиётларда ҳар иккала терминдан деярли тенг фойдаланилади. Ачитқилардан ажратиб олинган экстракт — ачиш энзими з и м а з а деб аталади. Бу экстракт ачитқилар ширасидан иборат бўлиб, Бюхнер қуритилган ачитқиларни ҳовончада туйиб, юқори босим (500 атм) остида уни ажратиб олган эди. Тез вақт ичида рус олими А. Н. Лебедев қуритилган ачитқиларни илиқ сувда ивитиб, зимазани содда усул билан олиш йўлини топди. Мана шу вақтдан бошлаб ачиш жараёнининг химиявий асосини чуқур ўрганишга киришилди. Ачиш зимаза таъсирида ҳужайрадан ташқарида ўтиши тасдиқланса-да, глюкозанинг спиртга айланиши битта ёки бир неча фермент талаб қиладими, деган савол жавобсиз қолиб келди. Фақат бундан кейинги 35 йил давомида олиб борилган биохимиявий текширишлар натижасида бу муҳим жараённинг алоҳида реакциялари ҳамда айрим энзимлари, умуман, ачишнинг асосий схемаси аниқланди. Спирт ачиши билан мускуллардаги гликолиз бир хил жараён бўлиб, уларнинг ҳар иккаласи ҳам углеводларнинг кислородсиз (анаэроб) шароитда парчаланишидан иборат эканлиги тасдиқланди.

Ачиш жараёнининг барча босқичларини ва унда иштирок этадиган ферментларни, уларнинг таъсир шароити ҳамда қўшимча омилларини ўрганиш давомида умумий биохимиявий тушунчалар, текшириш усуллари ва ферментлари ҳақидаги таълимот кенг ривожланди, аста-секин ҳозирги тушунчалари шаклини олди, аммо XX асрнинг учинчи йилларида ҳам ферментларнинг ўзи нима, уларнинг химиявий табиатининг қандай эканлиги деярли қоронғу эди.

3.2. ФЕРМЕНТЛАРНИНГ ОҚСИЛ ТАБИАТИ

Ферментларни турли биологик материаллардан тоза ҳолда ажратиб олиш ва тозаланган фермент препаратларининг физик-химиявий хоссаларини ўрганиш жараёнида уларнинг оқсил моддалар эканликлари аниқланди. Ферментлар оқсиллар каби, юқори молекуляр, коллоидал табиатга эга бўлиб, яримўтказгич парда орқали ўтмайди, температурага чидамсиз (термолябиль), юқори температурада денатурацияга учрайди. Температура кўтарилиши билан ферментлар табиатининг ўзгаришини кузатиб бориш жуда қулай, чунки содир бўлган ўзгаришлар дарҳол уларнинг фаоллигида ўз аксини топади.

Фермент препаратлари иситилганда денатурация жараёни фермент активлигининг пасайиши билан бирга боради. Оқсил тўла денатурацияга учратилганида, яъни 100°С гача қиздирилганда фермент фаоллиги ҳам йўқолади.

Денатурацияга сабаб бўладиган бошқа омиллар, масалан, минерал кислота ва ишқорлар, оғир металл тузлари, алкалоид реактивлар, эритмани узоқ вақт

чайқатиш, ультрабинафша ва рентген нурлари билан нурлаш ҳам ферментларни бузади ва уларнинг фаоллигини йўқотади. Ферментлар ҳам оқсилларга ўхшаш амфотер электролит хусусиятига эга бўлиб, эритмадаги водород ионларининг концентрациясига кўра катион, анион ва амфион шаклида бўлади. Шунинг учун ферментларнинг фаоллиги муҳит рНига жуда ҳам боғлиқ. Юқорида келтирилган далиллар ферментлар оқсил ёки оқсиллар синфига яқин моддалар бўлиши керак деган фикрни қувватлаб келса-да,фақат йигирманчи йилларнинг ўрталарида ва ундан кейинги йилларда бир қатор ферментлар кристалл шаклида олингач, барча ферментлар, оқсил модда, ферментатив фаоллиги, шубҳасиз, оқсилга мансуб хусусият эканлиги тасдиқланди.

Кристалл ферментлар. Биринчи кристалл фермент — уреаза 1926 йилда Самнер томонидан олинди. Бу препарат биринчи марта соф ҳолда ажратиб олинган кристалл ҳолидаги оқсил эди. Йигирманчи йилларнинг охирида ва ўттизинчи йилларда Самнер ҳамда Нортроп эритмани аммоний сульфат билан турли даражада тўйинтириш, ферментларни спирт ва ацетон билан чўктириш орқали бир қатор ферментларни химиявий тоза кристалл ҳолида ажратишга муваффақ бўлдилар. Булар орасида ошқозон-ичакнинг протеолитик ферментлари — пепсин, пепсиноген, трипсин, трипсиноген, химотрипсин, карбоксипептидаза ва бошқалар бор. Ҳозирги вақтда мингга яқин ферментлар кашф этилган ва уларнинг кўпчилиги кристалл ҳолда ажратиб олинган. Кристалл ферментлар юксак каталитик фаолликка эга. Фермент қайта кристалланганда ҳам унинг фаоллиги йўқолмайди. Фаолликнинг камайиши доимо молекуланинг денатурацион ўзгаришига боғлиқ бўлади. Химиявий тоза фермент қатъий аминокислота таркибига, физик-химиявий ва иммунобиологик хоссаларга эга, аммо кейинги йилларда бир қатор энзимлар, масалан, лактат кислота дегидрогеназаси бир-биридан фарқланадиган шаклларда учраши аниқланди. Изоэнзимлар (изозимлар) деб аталадиган бундай бир хил номли ферментлар оиласи электрофорезда ҳаракатчанлиги, таъсирининг рН оптимуми, реакциялари ва бошқаларга қараб ўзаро фарқланадн. Тоза ҳолда ажратиб олинган айрим изоферментларнинг аминокислота таркибида ҳам фарқ борлиги исботланди.

Бир компонентли ва икки компонентли ферментлар. Тоза ҳолда олинган ферментлар оқсил модда эканлиги тўла тасдиқланган бўлса ҳам кўпдан бери бир қанча фермент молекулаларида простетик группаларнинг мавжудлиги, яъни улар мураккаб оқсил эканлиги, бошқаларининг таъсири учун протеин қисми билан қаттиқ боғланмаган, лекин ферментатив катализ жараёнида улар билан муносабатга кирадиган қўшимча омилнинг кераклиги аниқланган.

Ўтган асрнинг охирларида ачитқилардан олинган шира — з и м а з а диализ қилинганда, унинг икки компонентга ажралиши ва ҳар икки компонент алоҳида-алоҳида ферментатив активликка эга бўлмай, фақат бирга қўшилгандагина қандни ачитиб, спиртга айлантириши эътиборни жалб қилган. Натижада фермент икки компонентли система бўлиб, унинг бир қисми диализланадиган, иккинчи қисми эса коллоидал, яъни диализланмайдиган модда деган фикр туғилган. Кейинги текширишлар диализланадиган компонент температурага чидамли (термостабиль) паст молекуляр органик бирикма эканлигини кўрсатди. Бу қисм козимаза номини олган. Диализланмайдиган юқори молекуляр (термолябиль) компонентнинг оқсил эканлиги тасдиқлангач, икки компонентли ферментларнинг мураккаб оқсиллар эканлиги маълум бўлди. Уларнинг простетик группаси (юнонча *prostheto* — бириктираман, қўшаман) баъзан оқсил қисмига мустаҳкам боғланган бўлиб, осонлик билан ажралмайди, бунинг учун ферментнинг протеин компоненти денатурацияланиши зарур. Бошқа ҳолларда эса оқсил бўлмаган компонент протеин билан шу қадар бўш боғланганки, у оддий диализ натижасида ажралиб кетади. Бундай системада фермент молекуласи осонлик билан диссоцияланади ва бир томонда оқсил билан простетик группа, иккинчи томондан эса диссоцияланмаган фермент орасида ҳаракатчан мувозанат вужудга келади: фермент⇌оқсил+простетик группа, лекин простетик группа деганда, кўпинча, оқсил билан етарли даражада мустаҳкам бирикқан оқсил бўлмаган компонент тушунилади. Протеин молекуласи билан диссоцияланиш алоқасида бўлган ва

ундан ажралгач эркин яшай оладиган, ферментнинг таъсири учун зарур паст молекулали компонент кофермент, коэнзим, умуман, кофактор номини олди.

Ферментнинг юксак молекуляр, диализланмайдиган оқсил қисми апофермент ва бу икки компонентнинг бирикишидан ҳосил бўлган тўла система холофермент (бутун фермент) деб аталади. Бу маънода козимаза зимазанинг, кокарбоксилаза карбоксилазанинг, кодегидрогеназа дегидрогеназанинг кофакторидир. Ферментнинг бу қисмини яна ферментнинг асосий таъсир этувчи, яъни фаол компоненти деб қаралиб, актив группа — агон (юнонча — таъсир этувчи) деб ҳам атаганлар. Ферментдан актив группа ажралгандан сўнг қолган қисми эса апофермент, коллоид ташувчи — ферон (юнонча-ташувчи) деб ҳам юритилади. Аммо коферментга нисбатан агон (фаол группа), апоферментга эса ферон (коллоид ташувчи) номлари унча мувофиқ эмас, чунки бу номлардан простетик группа фаол муҳит, оқсил қисми эса нофаол, фақат фаол группани ташувчи деган хулоса чиқиши мумкин. Ҳолбуки, ферментатив фаоллик, асосан, унинг оқсил компонентига, яъни апоферментга боғлиқ. Коферментларнинг химиявий тузилишини ўрганиш уларнинг в и т а м и н л а р, кўпинча уларнинг фосфорланган хосилалари эканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, барча ферментлар оқсил моддалар, уларнинг катта группаси б и р к о м п о н е н т л и, фақат оқсилнинг ўзидан иборат, иккинчи группасига и к к и к о м п о н е н т л и, оқсил қисмидан ташқари, простетик группага ҳам эга. Баъзи икки компонентли ферментларда простетик группа оқсил молекуласи билан мустаҳкам конъюгирланиб мураккаб оқсил — протеид ҳосил қилади. Булар қаторига, масалан, ҳужайра нафас олишининг асосий ферментлари — цитохромалар, каталаза, пероксидаза киради. Уларнинг таркибидаги простетик группа қаттиқ боғланиб, м е т а л л о п р о т е и н л а р н и ҳосил қилган. Бир компонентли ферментлар қаторига, асосан, гидролитик ферментлар киради. Ҳақиқатдан ҳам кристалл шаклида олинган оқсил ва унга яқин бирикмаларнинг маҳсулотларини гидролитик парчалайдиган пепсин, пепсиноген, трипсин, трипсиноген, папаин, уреаза ва бошқа бир қатор ферментлар гидролизланганда улардан аминокислоталардан бошқа ҳеч қандай компонент олишга муваффақ бўлинмайди. Аксинча, оксидловчи-қайтарувчи группаларни кўчирувчи ферментларнинг аксари икки компонентли эканлиги тасдиқланди. Булар қаторига, масалан, дегидрогеназалар, оксидазалар ва турли феразалар киради.

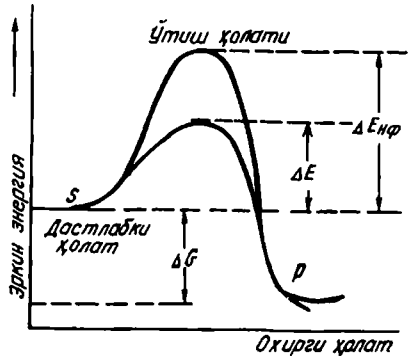
3.3. ФЕРМЕНТАТИВ РЕАКЦИЯНИНГ ЭНЕРГЕТИК МЕХАНИЗМИ

Ферментлар фаолланиш энергиясини пасайтириш билан химиявий реакцияларни тезлатадилар. Ферментлар таъсирида реакция суръатини ўзгариши умумий каталитик реакцияларнинг кечиш қонуниятлари асосида ўтади. Кўпинча, фермент таъсирида реакция шу қадар юксак даражада тезлашадики, бунда худди ферментлар улар иштирокисиз ўтмайдиган реакцияларни ҳам бошлаб юборгандай кўринади. Аммо синчиклаб текшириш шуни кўрсатадики, ферментлар биологик характерда бўлмаган бошқа катализаторлар сингари, ўз-ўзича кечиши, термодинамика қоидаларига кўра ўтиши мумкин, бироқ катализаторлар иштирок этмаганда муайян шароитда (температура, концентрация, pH ва ҳоказо) жуда ҳам секин борадиган реакцияларнигина тезлатади. Натижада химиявий реакцияга таъсир этадиган махсус ферментлар иштирокида реакциянинг мувозанат нуқтасигача анча тезроқ эришилади. Реакция охирида фермент унчалик ўзгармайди.

Катализ ҳақидаги ҳозирги давр тушунчамизга биноан, молекулалар реакцияга киришиш олдидан «фаоллашган ҳолат» деб аталувчи конфигурация даврини ўтиши лозим. Бундай ҳолатда молекулалар нормал шароитдагига нисбатан ортиқроқ энергияга эга бўлади. Бу энергия «фаолланиш энергияси» деб аталиб, химиявий реакция суръатини аниқловчи асосий омилдир. Реакциянинг фаолланиш энергияси қанча юксак бўлса, унинг суръати ҳам шунча секин ва аксинча, фаолланиш энергияси қанчалик кам бўлса, реакция ҳам шу қадар тез боради. Фаолланиш энергияси молекулаларнинг яқинлашиши ва реакцияга киришувига тўсқинлик қилиб турадиган кучларни (энергетик тўсиқни) енгиш учун зарур. Демак, реакцияга шу реакциянинг энергетик тўсиғидан ортиқроқ энергияга эга

бўлган молекулалар киришади. Фаолланган молекулаларнинг сони қанча кўп бўлса, реакция суръати ҳам шунча тез бўлади. Тебранган молекулалар сони реакция суръати билан тўғри ва фаолланиш энергияси билан тескари мутаносибдир. Аммо молекулаларни фаоллантириш учун энергия (иссиқлик, ёруғлик) сарф этиш керак.

Расмда нормал ҳолати А га мувофиқ энергия баландлигига эга бўлган реакцияга киришувчи моддалар энергия баландлиги В га мувофиқ маҳсулотлар шаклигача парчаланишидан аввал энергия баландлигига — Б га тенг фаоллашган ҳолатга кўтарилиши тасвирланган. Бунда $\Delta E_{нф}$ — ноферментатив реакциянинг фаолланиш энергияси бўлиб, $\Delta E_{ф}$ — ферментатив реакциянинг фаолланиш энергиясига мувофиқ. Катализаторнинг функцияси фаолланиш энергиясини пасайтиришдан иборат. Катализатор бундай реакцияни фаолланиш энергияси паст бўлган бошқа айланма йўналиш билан бажаради.



26- расм. Реакциянинг энергетик механизми.

Фермент таъсири механизмининг ҳозирги замон тушунчасига мувофиқ, каталитик реакцияда энзим (Е) аввало у таъсир этадиган, ферментатив кинетикада субстрат номи билан юритиладиган модда — S билан қайталама парчаланадиган фермент субстрат комплексни ҳосил қилади. Сўнгра бу комплекс реакция маҳсулотларига (Р) парчаланиб, фермент эркин ҳолда ажралиб чиқади:

$$E + S \rightleftarrows ES \rightarrow E + P$$

Реакция фаолланиш энергиясининг катталиги унинг энергия ажратиши (экзэргоник) ёки энергия ютиши билан (эндэргоник) боришига боғлиқ бўлмай, фақат реакция иссиқлиги ва эркин энергиянинг реакция давомида ўзгариши билан бошланғич ва охирги маҳсулотларнинг иссиқлик заҳиралари, яъни иш бажариш қобилиятлари йиғиндиларининг фарқигагина боғлиқ. Фаолланиш энергиясининг катталиги эса, булардан қатъи назар, реакция бориши учун молекулаларнинг ортиқча энергияга эга бўлишининг зарурлигини кўрсатади. Юқоридаги расмда эркин энергия пасайиши билан кечадиган реакция давомида энергия ўзгариши келтирилган. Агар ферментатив реакция эндэргоник бўлса, у бошқа бир экзэргоник реакция билан боғланган ҳолда ўтадики, бунда реакциянинг умумий энергетик баланси мусбат бўлади. Фаолланиш энергияси (энергетик тўсқин)нинг катталиги

5- жадвал

Фаолланиш энергиясининг турли катализаторлар иштирокида ўзгариши

Реакция	Катализатор	Фаолланиш энергияси, кал/ мол
H_2O_2 нинг парчаланиши	Катализаторсиз	18 000
	Коллоидал платина	11 700
	Жигар каталазаси	5 500
Сахароза инверсияси	HCl	26 000
	Ачитқи инвертазаси	11 500
Казеин гидролизи	HCl	20 600
	Трипсин	12 000
Этил бутират гидролизи	H^+	13 200
	Ошқозоности ширасы липазаси	4 200

турли реакциялар учун ҳар хил бўлиб, 1 моль/калория ҳисобида ифодаланади. Қуйидаги 5- жадвалда бир қатор химиявий реакцияларнинг фаолланиш энергияси ва унинг ферментлар таъсирида пасайиши келтирилган.

Шуни таъкидлаб ўтиш зарурки бундай фаолланиш энергияси қандай миқдорда камайса, реакция ҳам шу даражада тезлашади деб хулоса чиқариш керак эмас. Фаолланиш реакциясининг бир қадар камайиши реакция суръатини анча ошириб юбориши мумкин.

Ферментлар — биологик катализаторлар. Ферментлар ҳам бошқа барча катализаторлар каби, бир қатор хусусиятларга эга. Биринчидан, ферментлар бошқа катализаторлар каби, фақат ўз-ўзидан ўтиши термодинамик жиҳатдан эҳтимол тутилган, аммо катализаторлар иштирок этмаганда жуда паст суръатда ўтадиган химиявий жараёнларнигина тезлатади. Бундан ташқари, ферментлар ва катализаторларнинг қуйидаги хусусиятларини таъкидлаб ўтиш лозим:

1. Улар жуда кам миқдорда ҳам юксак самара берадилар: 1 минут давомида 1 моль фермент иштирокида ўзгарадиган субстрат миқдори 100 моль дан 3 000 000 моль гача бўлиши мумкинлиги ферментатив реакцияларнинг қандай тезлик билан кечишини кўрсатади.

2. Катализаторлар реакция охирида ўзгармай қолади. Ферментлар реакция давомида фермент — субстрат комплексини ҳосил қилиб, оралиқ реакцияга киришади, лекин реакция цикли тугаши билан фермент қайта тикланади. Аммо ферментлар оқсил модда бўлгани учун реакция давомида қисман денатурацияли ўзгаришларга учраши мумкин.

3. Катализатор реакция муҳитида субстратга қараганда жуда кам миқдорда бўлади, қайталама реакциянинг мувозанат ҳолатига таъсир этмайди ва реакцияни тезлатади.

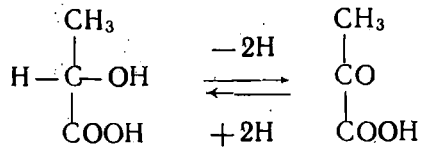
4. Ферментлар ва бошқа катализаторлар ҳам химиявий реакцияларни тезлатишда спецификликка (ўзига хосликка) эга, яъни катализаторларнинг каталитик таъсири маълум типдаги химиявий реакция билан чегараланади. Спецификлик оқсил бўлмаган катализаторларга қараганда ферментлар учун юксак даражада характерлидир.

3.4. ФЕРМЕНТЛАРНИНГ СПЕЦИФИКЛИГИ

Каталитик реакциялар учун ўзига хослик шарт. Анорганик катализаторларда бу хусусият у қадар чуқур эмас, уларда субстрат билан катализатор орасидаги муносабат модда юзасида содир бўладиган адсорбцион ҳодисаларга боғлиқ бўлса керак. Ферментларнинг спецификлиги оқсил молекуласининг структурасига, унинг маълум қисмлари билан субстратнинг тегишли группалари ўртасида химиявий алоқалар ўрнатилишига боғлиқ. Ферментларнинг спецификлиги анча нозик бўлиб, улар чуқур маънога эга. Ҳар бир фермент фақат маълум субстратга (чегарали субстратлар группасига) ёки молекулада химиявий боғнинг маълум типигагина таъсир этади. Фермент субстратга калит қулфга тушгандай мувофиқ келиши зарур. Ферментлар спецификлигининг қуйидаги хиллари фарқ қилинади.

Стереохимиявий спецификлик. Организмда синтезланадиган ёки метаболик алмашинувларда парчаланадиган моддаларнинг аксари қисми оптик фаолиятга эга бўлиб, иккала стереоизомер шаклида одатда фақат табиий моддаларда учрайди ва барча жараёнларда қатнашади. Масалан, қандларда, асосан, *d*(*g*)-қатор изомер[illegible]нокислоталардан эса *l*-қатор изомерлари организмда ўзгаришларга киради. Ўсимлик, ҳайвон ва микроорга-атор углеводларга ва *d*-қатор аминокислоталарга и учраши ва алмашиниши мумкин, лекин бу қоида сноликдир. Шунинг учун ҳам энзимларнинг кўпчилиги қат биригагина хос яқинликни кўрсатиши ажабланарли явий спецификлик дейилади. Бунга жуда кўп мисоллар ан, мускулларнинг лактат дегидрогеназа ферменти

лактат кислотанинг фақат *l*(+) изомеринигина дегидрирлаб, пироузум кислота ҳосил қилади:



l-лактат кислота Пироузум кислота

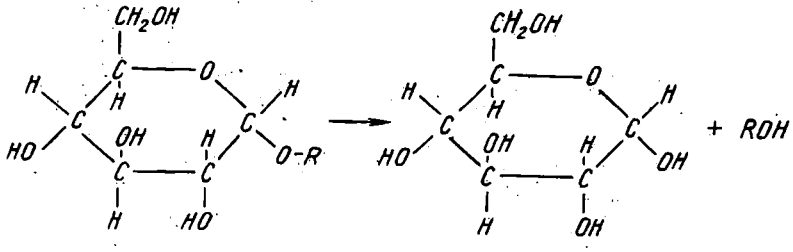
Бу фермент оптик жиҳатдан нофаол пироузум кислотага таъсир этиб, тескари реакцияни катализ қилганда димо *l*-лактат кислота ҳосил бўлади, ҳеч қачон *d*-изомер пайдо бўлмайди. Стереохимиявий спецификлик кўпчилик ферментларга тегишли умумий хосса. Ферментлар спецификлигининг қолган хиллари танлаб таъсир этиш қоидаларига тааллуқли. Бундай хилларни тасвирлаш учун қуйидаги соддалаштирилган схемани олайлик. Ҳар қайси бирикмани маълум боғ орқали бириккан икки қисм А ва В дан иборат деб тасвирлаш мумкин: А — В. Масалан, энзим таъсирида гидролитик парчаланиш реакцияси қуйидагича ўтади:

$$A-B+HOH \rightleftharpoons AOH+HB$$

Мана шу бирикмага таъсир этадиган энзим молекуланинг учта элементи (А, В ва специфик боғ)нинг биттасига, иккитасига ёки учала қисмига нисбатан ҳам спецификлик кўрсатиши мумкин.

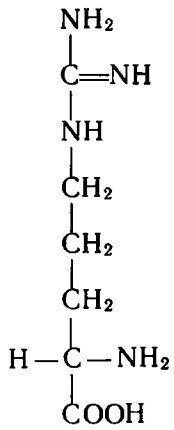
Нисбий спецификлик. Агар энзим фақат химиявий боғга нисбатан спецификликка эга бўлса, унинг таъсири учун А ва В элементларининг табиати ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлмайди. Фермент маълум химиявий боғга эга бўлган моддаларнинг катта группасига таъсир этади. Масалан, липаза ва эстеразалар $R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-R$ боғига эга бўлган ёғ моддалар ва жуда кўплаб мураккаб эфирларни парчалайди. Шу каби пептидазалар ҳам $R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{H}{|}}{N}-R$ боғига эга оқсиллар ва пептидларни, глюкозидазалар эса $R-O-R$ боғига эга полисахарид ва олигосахаридлар гликозидларнинг гидролизини тезлатади. Спецификликнинг бу типи нисбий спецификлик дейилади, у кўп тарқалмаган. Пептидазалар, гликозидазалар ва эстеразалар доирасида ҳам пептид, гликозид ва мураккаб эфирларнинг айрим вакилларига танлаб таъсир этадиган тор спецификликка эга анчагина ферментлар бор. Аммо, кўпинча, бундай энзим маълум субстратга катта активликда таъсир қилиш билан бирга, шу группага кирадиган бошқа бирикмаларга ҳам каталитик таъсир кўрсатади.

Группа спецификлиги. Кўп ҳолларда фермент таъсир этиши учун тегишли боғдан ташқари, яна А ёки В нинг биттаси қатъий маълум радикал ёки қолдиқ бўлиши зарур. Бундай спецификликни группа спецификлиги дейилади. Бу типдаги энзимларга углеводларга таъсир этадиган бир қатор гликозидазалар мисол бўлиши мумкин. Масалан, α-глюкозидазалар таъсир этиши учун гликозид молекуласида углерод компоненти албатта α-глюкоза бўлиб, у эфир боғи орқали иккинчи радикалга боғланган бўлиши керак:

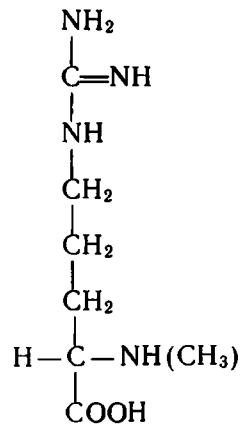


Демак, α-глюкозидазалар α-глюкозидлар группасининг барча вакилларини парчалайди. Бунинг учун субстратда α-глюкозид боғи бўлиши лозим. α-глюкоза бошқа углевод, ҳатто, α-галактаза ёки β-глюкоза билан алмаштирилса ҳам унинг таъсири бўлмайди. Аммо R турли табиатли бўлиши, масалан, иккинчи углевод қолдиғи метил, фенил ва бошқа радикал бўлиши мумкин. Карбогидразалар қаторида биз яна β-глюкозидаза, β-фруктозидаза, β-галактозидазалар билан ҳам дуч келамиз.

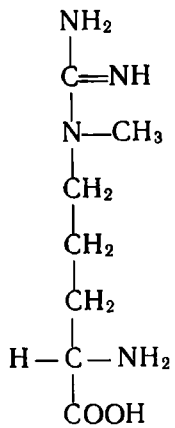
Мутлақ спецификлик. Спецификликнинг энг қатъий ва энг кўп тарқалган типи мутлақ спецификликдир. Бу типдаги спецификликка эга бўлган фермент фақат биттагина субстратга таъсир этади ва субстрат молекуласида рўй берган озгина ўзгариш ҳам унинг активлигини йўқолишига олиб келади. Жигарда учрайдиган аргиназа ферментини бунга мисол қилиб келтириш мумкин. Унинг субстрати *l*-аргинин бўлиб, фермент бу аминокислотанинг бошқа ҳосилаларидан биронтасига (σ-N-метиларгинин, α-N-метиларгинин, агматинга) ҳам таъсир этмайди:



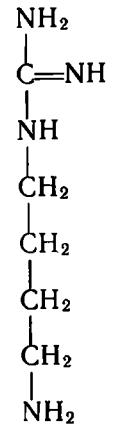
l-аргинин



α-*N*-метиларгинин

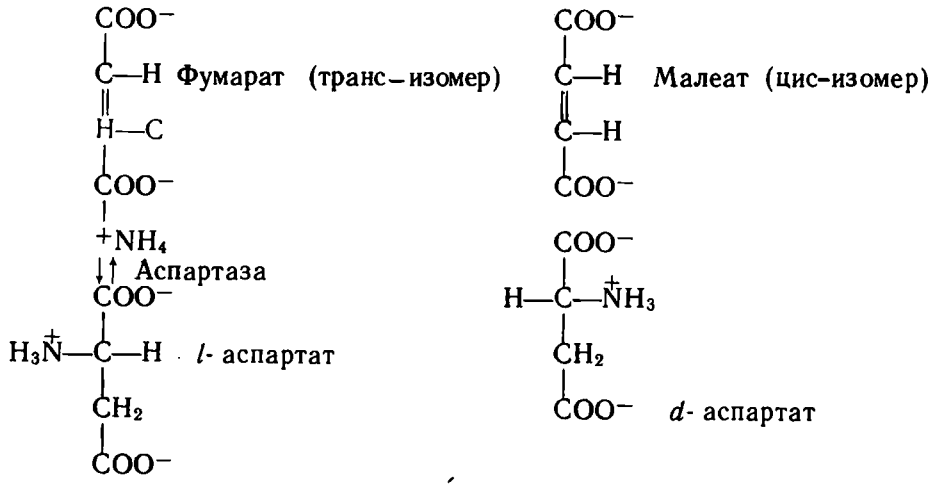


σ-*N*-метиларгинин

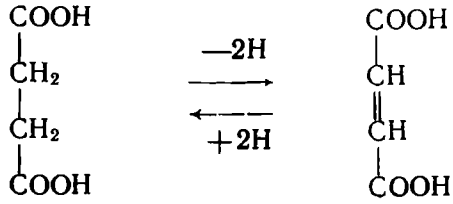


Агматин

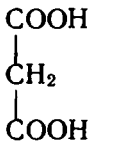
Аспартаза тўғри реакцияда фумаратга, тескари реакцияда *l*-аспартатга нисбатан мутлақ спецификликка эга. У на малеат (фумаратнинг цис-изомери), на *d*-аспартатга ҳужум қилмайди:



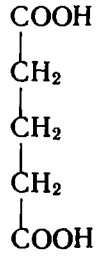
Оксидловчи-қайтарувчи ферментларнинг муҳим вакили сукцинат дегидрогеназа ҳам мутлақ спецификликка эга. У фақат каҳрабо кислотани дегидрирлайди:



Аммо фермент сукцинатдан фақат битта метилен группани ортиқ ё кам сақлайдиган малонатга ёки глутаратга таъсир этмайди:



Малонат кислота



Глутарат кислота

3.5. ФЕРМЕНТАТИВ КИНЕТИКАНИНГ АСОСИЙ ТУШУНЧАЛАРИ

Ферментатив кинетика химиявий кинетиканинг бир бўлими тарзида ферментлар катализ қиладиган реакция тезлигининг реакцияга киришувчи моддалар (субстрат, фермент) табиати ва уларнинг таъсир этиш шароити (компонентлар концентрацияси, pH, температура, муҳит таркиби, активловчи ва тормозловчи моддалар таъсири ва бошқалар)га боғлиқ бўлиши қонуниятларини ўрганади. Маълумки ҳар қандай химиявий реакция реакциянинг термодинамик константаси билан характерланади. Бу константа система химиявий мувозанатга эришган ҳолатни ифодалайди. Мувозанат константаси (мК) тўғри (К+1) ва тескари реакциялар константалари (К—1) нисбатидан аниқланади, яъни мК=К+1/ К—1.

Ферментатив реакциялар кинетикаси химиявий кинетика назарияси ва химиявий мувозанат ҳақидаги таълнмотга асосланса ҳам ферментларнинг ўзига хос хоссалари ва улар катализ қиладиган реакцияларнинг хусусиятларига кўра алоҳида табиатга эга. Булардан бири ферментатив реакция учун характерли бўлган тўйиниш эффектидир. Бу эффектнинг маъноси шундан иборатки, субстрат концентрацияси жуда паст бўлганда ферментатив реакция суръати ҳам жуда кичик бўлиб, субстрат концентрацияси ортиши билан аста-секнн кўтарила боради. Лекин субстрат концентрацияси ортаборган сари реакция суръатининг қўшимча кўтарилиши кичиклаша боради. Ниҳоят шундай пайт келадики, бунда субстрат қанча қўшилмасин, реакция жуда кам даражада кўтарилади, лекин бир текисликка (платога) етиб тўхтамайди. Реакциянинг энг юқори тезлиги V_{max} деб аталадиган бу платода фермент субстратга тўйинган бўлади. Бу кузатиш ферментатив катализ жараёнида фермент субстрат билан комплекс ҳосил қилади, деган хулосага олиб келган эди. Бу ғояни Михаэлис ва Ментенлар ривожлантириб, 1913 йил ферментлар таъсирининг умумий назариясини яратдилар. Бу назарияга биноан фермент аввало ўзининг субстрати S билан нисбатан тез ва қайталама боғланади:

$$E+S \rightleftharpoons ES$$

Сўнгра ҳосил бўлган фермент — субстрат комплекси, секинроқ ўтадиган қайталама реакцияда реакция маҳсулоти Р ва эркин фермент Е ни ҳосил қилиб парчаланади:

$$ES \rightleftharpoons E+P$$

Бу иккинчи — секинроқ ўтадиган реакция бутун жараён тезлигини чегараловчи босқич бўлганидан фермент катализ қиладиган реакциянинг умумий суръати фермент — субстрат комплекси ES концентрациясига мутаносиб бўлиши керак.

Энди биз иккита асосий реакция — фермент — субстрат комплексининг ҳосил бўлиши ва парчаланиш реакциясини ёзайлик:

$$E+S \underset{K_{-1}}{\overset{K_{+1}}{\rightleftharpoons}} ES$$

$$ES \underset{K_{-2}}{\overset{K_{+2}}{\rightleftharpoons}} E+P$$

Бу ўринда Е — энзим, S — субстрат, $к_{+1}$, $к_{-1}$ ва $к_{+2}$, $к_{-2}$ реакцияларнинг константаларидир. Каталитик реакция жараёнида вақтнинг ҳар бир онида фермент икки хил шаклда бўлади: эркин, боғланмаган ҳолда ва ES комплекси таркибида, бинобарин, каталитик реакцияларнинг тезлиги барча фермент ES шаклига ўтганда, эркин фермент Е нинг концентрацияси мумкин қадар паст бўлган шароитда максимумга етади. Келтирилган формулага биноан ES иинг ҳосил бўлиш тезлиги V_1

$$V_1=к_1[(E_y - ES)][S]$$

бўйича ифодаланади. Бу ерда E_y — умумий ферменти, квадрат қавс моддалар концентрацияларини кўрсатади. Е ва Р дан тескари реакцияга биноан ESнинг ҳосил бўлиш тезлиги жуда паст бўлгани туфайли ҳисобга олинмайди. ES нинг парчаланиш тезлиги V_2 унинг иккита реакция бўйича парчаланиш суръати константалари $К_1$ ва $К_2$ га тенг:

$$V_2=к_1 [ES]+к_2[ES]$$

Фермент — субстрат комплексининг ҳосил бўлиш тезлиги унинг парчаланиш тезлигига тенг бўлган шароитда ES нинг концентрацияси турғун бўлади ва реакция стационар режимда кечади.

ES нинг ҳосил бўлиш тезлиги-ES нинг парчаланиш тезлиги:

$$к_1([Ey]-[ES])[S]=к_{-1}[ES]+к_2[ES]$$

Тенгламанинг чап томонини қуйидагича ўзгартириш мумкин:

$$к_1[Ey\cdot[S]-к_1[ES][S].$$

Унинг ўнг томони соддалаштирилса, $к_1+к_2$ [ES] ни оламиз.

Демак,

$$к_1[Ey][S]-к_1[ES][S]=(к_1+к_2)[ES]$$

Агар $К_1[ES][S]$ ни тенгламанинг ўнг томонига кўчирилса ва унинг белгиси ўзгартирилса;

$$к_1[Ey][S]=к_1[ES][S]+(к_1+к_2)[ES]$$

олинади. Бундан кейинги соддалаштириш қуйидаги тенгламага олиб келади:

$$к_1[Ey][S]=к_1[S]+(к_1+к_2)[ES]$$

Бу тенгламани [ES] учун ечиш мумкин:

$$[ES]=\frac{к_1[Ey][S]}{к_1[S]+к_1+к_2}$$

Тезлик константаларини бир тенгламада бирлаштириш билан тенгламани яна соддалаштириш мумкин:

$$[ES]=\frac{[Ey][S]}{[S]+(к_2+к_1)/к_1}$$

Энди бошланғич тезлик V_0 ни [ES] орқали ечиш мумкин. Михаэлис — Ментен назариясига мувофиқ бошланғич тезлик фермент — субстрат комплексининг парчаланиш тезлиги, яъни тезлик константаси $К_2$ га тенг суръати деб тайинланади. Демак, уни қуйидагича ёзишимиз мумкин:

$$V_0=к_2[ES]$$

Лекин [ES] нинг катталигини юқорида келтирилган ифодасига мувофиқ

$$V_0=\frac{к_2[Ey][S]}{[S]+(к_2+к_{-1})/к_1}$$

кўринишни берсак бўлади. Бу тенгламада $N_2+к_{-1}/к_1$ ни $к_м$ (Михаэлис — Ментен константаси) ва $к_2[Ey]$ ни V_{max} билан алмаштириб, уни соддалаштирсак бўлади. V_{max} барча фермент Е фермент — субстрат комплекси ES шаклида бўлган шароитда кузатиладиган реакциянинг энг юксак тезлигидир. Бу катталикларни юқоридаги тенгламага киритиб, қуйидаги формулани оламиз:

$$V_0=\frac{V_{max}[S]}{[S]+к_м}$$

Мана шу ифода Михаэлис — Ментен тенгламаси, яъни бир субстратли ферментатив реакция **тезлик тенгламасидир.** У реакциянинг Михаэлис — Ментен константаси $к_м$ орқали боғланган дастлабки тезлиги V_0 ни реакциянинг энг юксак тезлиги V_{max} ва субстратнинг бошланғич концентрацияси орасидаги миқдорий нисбатларини ифодалайди.

Реакциянинг дастлабки тезлиги максимал тезликнинг аниқ ярмига танг, яъни $V_0=\frac{1}{2}V_{max}$ бўлган махсус ҳолатни қаралса, Михаэлис — Ментен тенгламаси асосида муҳим ракамли нисбат

$$\frac{V_{max}}{2}+\frac{V_{max}[S]}{к_м+[S]}$$

6- жадвал

Баъзи ферментларнинг pH оптимуми

Фермент	Олинган манбаи	Субстрат	pH оптимуми
Пепсин	Ошқозон	Турли оқсиллар	1,5—2,5
Трипсин	Ошқозоности бези	«—»	8—11
Амилаза	Сўлак	Крахмал	6,7—6,9
	Ошқозоности бези	«—»	6,7—6,9
	Солод	«—»	5,2
α-глюкозидаза	Ичак	Мальтоза	6,1
	Ачитқи	«—»	6,6
Сукцинат дегидрогеназа	Мускуллар	Сукцинат кислота	9,0
Липаза	Жигар	Этил бутират	8,3
	Ошқозоности бези	«—»	7—8,5
	Қанакунжут дони	Трибутирин	5
D-аминокислота	Жигар, талоқ	*D*-аланин	9,0
Ишқорий фосфатаза	Қон	α-глицерофосфат	9,5
Нордон фосфатаза	Қон	α-глицерофосфат	4,5

олинади. Агар тенгламанинг ҳар икки томонини V_{max} га тақсим қилинса

$$\frac{1}{2}=\frac{[S]}{K_м+[S]}$$

келиб чиқади. Тенгламани $K_м$ га нисбатан ечилса

$$K_м+[S]=2[S]$$

$K_м+[S]$ (V_0 аниқ $\frac{1}{2}$ V_{max} га тенг бўлганида).

Метаболизмнинг кўп ферментатив реакцияларида турли субстратларнинг иккита, баъзан ҳатто учта молекуласи иштирок этади ва фермент билан боғланади. Бундай реакцияларда фермент ҳар қайси субстрат учун $K_м$ нинг турли катталигига эга.

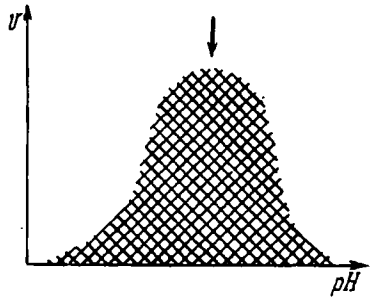
3.6. ФЕРМЕНТАТИВ РЕАКЦИЯ ТЕЗЛИГИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР

Энзиматик реакциянинг кечишига бир қатор омиллар таъсир кўрсатади.

Субстрат концентрациясининг таъсири. Юқорида келтирилган далилларга кўра, фермент таъсирининг тезлиги фермент субстрат комплексининг концентрациясига боғлиқ. Ферментнинг максимал таъсири учун субстратнинг катта, одатда, организмда учрайдиган миқдоридан анча юксак концентрацияси талаб қилинади. Бинобарин, ферментларнинг организмда таъсири экспериментал шароитдагига қараганда камроқ самаралидир. Энзим — субстрат комплекси массалар таъсири қонуни бўйича диссоциацияланганлигидан субстратнинг юқори концентрацияси унинг диссоциациясини босиб туради. Михаэлис — Ментен формуласига биноан субстрат концентрацияси $K_м$ га тенг бўлганда, фермент — субстрат билан тўйинганда кузатиладиган максимал тезликнинг фақат ярмигагина эришилади. Субстрат концентрацияси деярли паст бўлганда реакция суръати концентрациянинг тўғри чизиқли функциясини ифодалайди. Михаэлис константаси нақадар кичик бўлса, энзим — субстрат комплекси ҳам шу қадар мустаҳкам бўлади. $K_м$ нинг аҳамияти шундаки, у энзимнинг яхши аниқланадиган муҳим миқдори характеристикасини беради. Бундан ташқари, экспериментал йўл билан эришиб бўлмайдиган шароитда (масалан, субстрат етарли даражада эримайдиган ҳолларда) $K_м$ ни аниқлаш орқали энзиматик таъсирни ҳисоблаб чиқариш имконини беради.

Водород ионлари концентрациясининг таъсири. Энзимларнинг каталитик фаоллиги муҳит pH ига боғлиқ. Ҳар бир энзим, одатда pH нинг маълум чегарасида,

аксари, тор чегарада максимал фаолликка эга бўлади. pH нинг катталиги ферментнинг pH оптимуми дейилади. Энзим оптимумга яқин pH чегарасида ҳам таъсирини йўқотмайди, лекин унинг фаоллиги пасайиб кетади. Масалан, сўлак амилазасининг активлигига pH нинг таъсири 27-расмдаги эгри чизиқ билан тасвирланади.



27-расм. Сўлак амилазаси фаоллигига pH нинг таъсири.

Протеолитик ферментлар ҳам маълум pH чегарасида фаол бўлиб, масалан, пепсин 1,5—2,5 орасида тебранадиган оптимумга эга, шу билан бирга, турли оқсилларга нисбатан оптимуми фарқли эканлиги аниқланган (6-жадвал). Ферментларнинг маълум pH чегарасида максимал фаолликка эга бўлиши, уларнинг оқсилга хос табиатидан келиб чиқади. Ферментлар барча оқсиллар каби, амфотер электролит бўлганидан муҳит pH ига қараб турли ион шаклларида мавжуд бўлади. Барча ион шаклларидан, асосан, pH оптимумида учрайдиган фақат биттасини каталитик фаолликка эга деб фараз қилиш мумкин. Юқори кислотали ва ишқорли даражаларда денатурация ўзгаришлари туфайли энзимларнинг кўпчилиги фаоллигини йўқотади (фаолсизланади).

Температура таъсири. Химиявий реакция тезлигига температуранинг ўзгариши катта таъсир кўрсатади ва кўпинча, температура кўтарилиши билан реакция суръати ортади. Ферментатив реакциялар ҳам мана шу умумий қоидага бўйсунади. Аммо ферментлар оқсил модда бўлиб, юқори температурада денатурацион ўзгаришларга учраганидан температура кўтарилиши билан, бир томондан, реакция тезлашса, иккинчи томондан, фермент бузилиб, унинг фаоллиги йўқола боради.

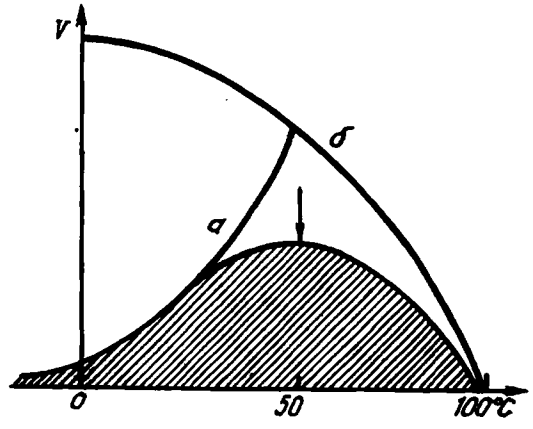
Температура 10°C/ га кўтарилганда химиявий реакциянинг тезлиги тахминан, 2—3 марта ортиши маълум. 20—30°C да аксари энзиматик реакцияларнинг температура коэффициенти 2—3 га тенг бўлади:

$$Q_{10}=\frac{V_t+10}{V_t}$$

Бунда:

V_t — бошланғич температурадаги реакция тезлиги;

V_t+10 — температура 10°C га етганда ва ундан юқори кўтарилганда ферментлар тезда бузилади. Яна шуни таъкидлаб ўтиш лозимки, ферментатив реакциянинг температура оптимуми турли шароит ва муддат учун қатъий, ўзгармас омил эмас. Агар тажриба қисқа вақт давом этса, температура оптимуми баландроқ бўлиши мумкин, чунки бу орада ферментнинг денатурация ўзгариши чуқур бормайди, аммо бу вақтда температура реакция суръатини янада орттиради. Паст температурада реакциянинг кечиши секинлашади ва у кўпинча, 0° атрофида бутунлай тўхтайди. Шунинг учун биологик материалларни совуткичда сақлаш, кўп тажрибаларни совуқ хоналарда ўтказиш уларни ферментатив парчаланишдан ва шунингдек, ферментларни бузилишдан сақлайди.



28-расм. Фермент фаоллигига температуранинг таъсири.

Специфик ингибиторлар таъсири. Ферментатив реакция бир қатор химиявий моддалар таъсирида ингибирланиши мумкин. Бундай моддалар оқсилларга таъсир этиб, уларнинг конформациясини бузадиган денатурацияга сабабчи бўлади ва ҳар хил ферментларни тормозлайди. Масалан, оғир металл тузлари (Ag^+, Cu^{2+},

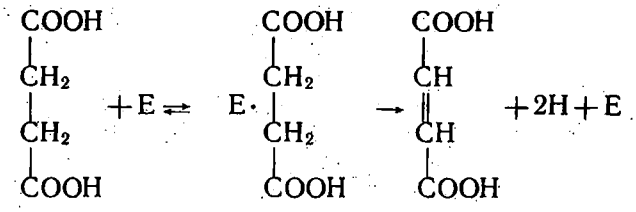
Pb^{2+}) формальдегид, SH группаси билан реакцияга киришадиган бирикмалар (иприт, хлормеркурий — бензоат), алкалоид реактивлар (таннин, пикрат кислота, фосфовольфрамат кислота ва бошқалар), умуман, оқсил структурасини ўзгартириш, уларни чўктириш туфайли мана шундай таъсир кўрсатади. Бу *носпецифик тормозланишдир*.

Бир қатор бирикмалар борки, улар фақат айрим ферментларнинг фаоллигини тормозлайди, одатда, уларнинг бундай таъсири жуда паст концентрацияда ҳам юз беради. Бундай моддалар *специфик ингибиторлар* бўлиб, уларнинг таъсири оқсилнинг умумий структурасини ўзгартириш билан эмас, балки фермент молекуласида каталитик фаоллик учун зарур бўлган марказлар (айрим группалар) ни ишдан чиқариши (блокировка)га боғлиқ. Специфик ингибиторлардан фойдаланиб, бирин-кетин келадиган реакцияларни бир-биридан ажратиб, метаболизмнинг оралиқ звеноларини ўрганиш ва кўпгина ферментларнинг фаол группаларини текшириш мумкин бўлди. Масалан, фторид гликолиз ва спиртли бижғишнинг энзими *энолазани*, йодацетат *триозофосфат дегидрогеназани* ингибирлайди. KCN, CO азидлар таркибида металл атомлари тутадиган ҳужайранинг нафас олиш ферментларини тормозлайди. Энзимларнинг тормозланиши *қайтар* ёки *қайтмас* бўлиши мумкин. Қайтар тормозланишда ингибитор четлатилгандан кейин энзимнинг фаоллиги қайта тикланади.

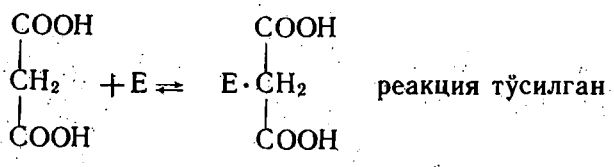
Рақобатлашиб (конкурентли) тормозлаш ингибирлашнинг муҳим типидир. Бу ҳодиса тузилиши жиҳатидан субстратга ўхшаш бўлиб, фермент билан боғлангандан сўнг осон ажралиб кетмайдиган модда (квазисубстрат) ва ҳақиқий субстрат ўртасида ферментнинг фаол группасига нисбатан рақобат туфайли келиб чиқади. Субстрат энзим билан бирикиб, энзим — субстрат комплекси ES пайдо қилганидек, ингибитор ҳам шундай диссоцияланиш қобилиятига эга бўлган комплекс ҳосил қилади:

$$E + J \rightleftarrows EL$$

Лекин энзимнинг ингибитор билан берган комплекси охирги маҳсулотларга парчаланмаганидан энзимнинг маълум қисмини маҳкам тутиб, уни ферментатив реакция доирасидан чиқаради. Демак, ингибитор субстрат билан айни энзиматик фаол юзалар учун курашади, шу сабабли ҳам энзим таъсирининг тезлиги энзим ва тормозловчи модда концентрацнясига боғлиқ бўлади. Конкурентли тормозлашга сукцинат кислота ва малонат кислоталар билан сукцинатдегидрогеназа ферменти орасидаги муносабат яққол мисол бўла олади. Малонат кислотанинг структураси сукцинатга ўхшаш бўлганидан у ферментнинг маълум сатҳи билан боғланади, ҳосил бўлган комплекс эса парчаланмайди, энзимни блокирлаб туради:



сукцинат кислота энзим сукцинат фумарат кислота



малонат кислота энзим малонат

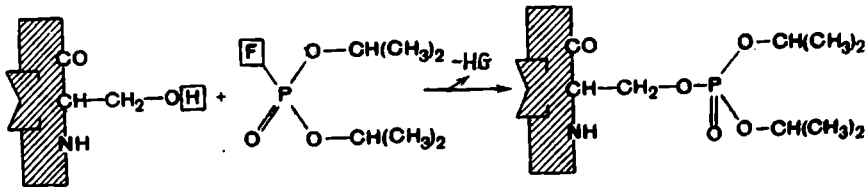
Малонат кислота иштирокида EL комплексининг ҳосил қилиниши учун Михаэлис константаси каҳрабо кислота иштирокида ESнинг пайдо бўлишига зарур $K_м$ дан кичик бўлганидан ингибитор паст концентрациядаёқ сукцинатдегидрогеназани анча тормозлайди. Рақобатсиз тормозлашда субстрат концентрациясини ошириш ингибитор билан энзим орасидаги боғни узмайди. Рақобатли тормозлашда эса субстрат концентрациясининг ортиши қайталама мувозанатда массалар таъсири қонуни асосида ингибирлашдан устун келади.

3.7. ФЕРМЕНТЛАРНИНГ ФАОЛ МАРКАЗИ

Ферментатив катализнинг жуда нозик спецификлиги ва бошқа хусусиятларини ўрганиш оралиқ комплекснинг ҳосил бўлишида ферментнинг бир эмас, балки бир неча функционал группалари субстрат молекуласининг мувофиқ, яъни химиявий ва фазовий (топографик) комплементар группалари билан муносабатга кириши ҳақидаги хулосага олиб келди. Бу фикр фермент молекуласини ферментатив реакцияда қатнашадиган аксари субстрат молекуласига нисбатан анча катта ўлчамли бўлишидан ҳам келиб чиқади. Бинобарин, фермент — субстрат комплексининг ҳосил бўлишида субстрат молекуласи билан бевосита алоқага ферментнинг пептид занжири чегараланган қисмигина кириши керак. Мана шу мунозаралар энзимологиянинг келгуси ривожланишида ферментларнинг фаол маркази ҳақидаги тушунчада мужассамлашди. Ферментнинг фаол маркази деб оқсил фермент молекуласининг субстрат билан бирикишини ва унинг химиявий ўзгаришини таъминлайдиган маълум қисмларига айтилади. Ферментнинг фаол маркази функционал тушунча бўлса ҳам, уни молекуланинг учламчи структураси ва умумий геометрияси ва юксак каталитик фаолликни таъмин қиладиган фермент молекуласининг участкасини унинг химиявий табиати белгилайди. Фаол марказ кўпинча фермент молекуласининг юзасида ботиқ ёки тирқиш кўринишидаги участкасидир. Шакли бўйича фаол марказ унинг ичига кирадиган субстрат молекуласида комплементар мос келади. Фаол марказ ферментнинг спецификлигини ва каталитик активлигини таъминлайдиган фазода маълум равишда ориентацияланган бир қатор функционал группалардан иборат. Улар орасида субстратга яқинликни, яъни специфик боғланишни таъминлайдиган контакт ёки алоқа қисми ҳамда субстратни химиявий ўзгаришини таъминлайдиган каталитик фаол марказ фарқ қилинади. Бундан ферментатив активлик учун полипептид занжир қолган қисмининг зарурлиги йўқ деган хулосани чиқариш керак эмас, чунки молекуланинг бошқа қисмлари фаол марказнинг фазода уч ўлчовли конформациясини белгилаб, группаларнинг реакция қобилиятини таъминлайди. Фаол марказни ташкил қилишда оқсил молекуласи таркибига кирадиган аминокислоталарнинг озгина қисмигина қатнашади. Уларнинг баъзилари каталитик актда иштирок этса, баъзилари бирикишга, субстрат ва коферментни каталитик марказга қаратишда муҳим роль ўйнайди. Қоида бўйича фаол марказни ҳосил қиладиган функционал группалар полипептид занжирларининг турли қисмларида ўрнашган, лекин занжирлар ўралган бўлганлигидан оқсилнинг табиий молекуласида фазовий (стерик) жиҳатдан бир-бирига яқинлашган ва маълум равишда ориентацияланган.

Фаол марказнинг ташкил топишида оқсил молекуласининг бир қатор группалари алоҳида аҳамиятга эга. Улар қаторига эркин карбоксил ва аминогруппалар, гистидиннинг имидазол группаси, серин ва треониннинг гидроксил группалари, сульфгидрил, дисульфид ва тиоэфир, триптофан ва фенол группалари киради. Булардан гистидиннинг имидазол группаси бир қатор эстеразалар, протеазалар ва рибонуклеазанинг таъсири учун зарур эканлиги тасдиқланган. Мураккаб эфирлар ва пептид боғларни узадиган ферментларнинг каталитик таъсирида имидазол қолдиғи билан бирга сериннинг гидроксил группаси ҳам қатнашади. Серин гидроксилнинг муҳим роли ацетил холинэстераза ва бошқа эстеразаларга диизопропилфторфосфат (ДФФ) каби заҳарловчи фосфорорганик бирикмаларнинг таъсир механизмини текширишда аниқланган эди. Нерв заҳарлари деб аталадиган типга тегишли бу препарат ацетилхолинни холин ва сирка кислотага гидролиз қиладиган холинэстеразанинг фаол марказини тўла ишдан чиқаради. Бу ингибиторнинг структураси ацетилхолинникига яқин эканлиги

ва унинг каби фаол марказдаги серин қолдиғининг ОН группаси билан реакцияга кириши аниқланади. ДФФ нинг мана шу хусусиятидан фойдаланиб, ингибиторли анализ ёрдамида турли группаларга тегишли ферментларнинг фаол марказларининг умумийлигини ҳам тасдиқлашга уриниб кўрилди ва бу агент бир қатор ферментларнинг фаол марказида серинни фосфорирлаб, уларни фаолсизлантириши белгиланди.



29- расм. Диизопропилфторфосфат томонидан серин қолдиғини блокирлаш.

Шуниси эътиборга моликки, ДФФ унга сезгир бўлган ҳар бир ферментда фақат функционал фаолликка эга ягона серинни танлаб фосфорирлайди. Бу механизм бир қатор эстеразалар ва протеазаларнинг фаол марказини ташкил топишида серин қолдиқларининг иштирок этишини қатъий тасдиқлайди.

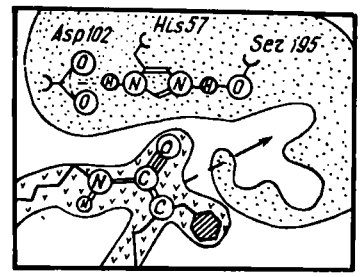
Фермент оқсилининг функционал группалари орасида SH группалар алоҳида ўрин тутади. Улар жуда кўп, хилма-хил химиявий ўзгаришлар (ионланиш, ацилланиш, фосфорланиш, оксидланиш, алкилланиш ва ҳоказо) га қатнашишлари туфайли, ферментатив функциянинг бажарилишида муҳим роль ўйнаши мумкин. Ҳозирги вақтда таркибидаги SH группалар блокировка қилинган (тўсилган) да тормозланадиган 100 дан ортиқ фермент маълум. Улар **тиолли ферментлар** деб аталади. Бу ферментлар орасида оксидоредуктазалар, трансферазалар, гидролазалар ва бошқа синфларнинг вакиллари бор. Тиол группаларнинг турли ферментатив реакцияларида оралиқ бирикмалар (масалан, ацетилтиоэфирлар) ни ҳосил қилишда, субстрат ва кофермент металлар ва простетик группани бирга боғлашда ва ферментнинг каталитик фаол конформациясини сақлашдаги алоҳида аҳамияти аниқланган.

S — S группаларнинг аҳамияти SH группага қараганда анча чегарали: улар, асосан, фермент молекуласининг иккиламчи ва учламчи структурасини сақлашда иштирок этади.

Рентген структура анализи бир қанча ферментларнинг фаол марказларини, ферментларнинг каталитик таъсири билан унинг учламчи структураси орасидаги муносабатларни аниқлаш имкониятини берди. Фаол марказ кўпинча фермент молекуласи юзасидаги тирқиш ёки ботиқ бўлиб, унинг шакли субстрат молекуласига комплементардир. Баъзан рентген структура анализи ёрдамида фермент — субстрат комплексининг структура анализи ёрдамида фермент — субстрат комплексининг структурасини ҳам аниқлашга муваффақ бўлинади. Химиявий усуллар ва рентген структура анализи ёрдамида энг яхши ўрганилган фермент цистин қолдиқларининг дисульфид боғлари орқали бир-бири билан боғланган учта полипептид занжирдан иборат химотрипсиндир. Химиявий тадқиқотлар бу фермент диизопропилфторфосфат билан фаолсизлантирилганда полипептиднинг 195-ўрнидаги серинниг ковалант маҳсулотини ҳосил бўлишини, 57-ўрнидаги гистидин ва 102-ўрнидаги аспартат кислотани ҳам каталитик жараёнда қатнашишини кўрсатдилар. Бу қолдиқлар полипептид устунда бир-биридан узоқ ўринда, ҳатто алоҳида-алоҳида полипептид занжирларида жойлашган бўлсалар ҳам, рентген структура анализи маълумотлари химотрипсиннинг ўралган молекуласида улар фазода бир-бирига жуда яқин турганларини кўрсатди. Бу аниқ маълумотлар химотрипсиннинг каталитик таъсирини бир нечта механизмларини таклиф қилиш имкониятини берди.

Рентген структура тадқиқотлари ферментга субстратнинг бирикиши ва уларнинг кейинги ўзаро таъсирлашишида фермент молекуласида конфармацион

ўзгаришларнинг пайдо бўлишини ҳам аниқлаб берди. Қуйидаги 30-расмда химотрипсиннинг каталитик таъсирида юқорида айтилган *His* — 57, *Asp* — 102 ва *Ser* — 195 лар иштирокининг гумон қилинадиган механизми келтирилган.



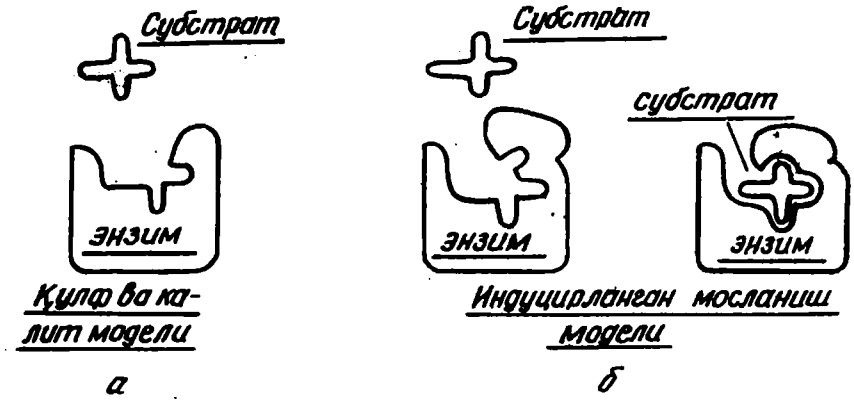
30-расм. Химотрипснинг фаол маркази ва унга субстратнинг бирикиши.

Фермент молекуласида фаол марказдан ташқари аллостерик марказ (юнонча *allos* — бошқа, ёт ва *steros* — фазога, структурага оид) ҳам бўлиши мумкин. Аллостерик марказ дейилганда фермент молекуласининг субстратидан фарқланадиган кичик молекулали эффекторлар ёки модификаторлар деб аталадиган моддаларни боғлайдиган қисми тушунилади. Аллостерик марказга эффекторнинг бирикиши фермент молекуласининг учламчи, баъзан тўртламчи ва унга мувофиқ равишда, фаол марказнинг конфигурациясини ўзгартириб, энзиматик фаолликнинг кучайиши ёки пасайишига олиб келади. Аллостерик ферментлар одатда олигомер тузилишга эга бўлиб, бир-биридан маълум масофада жойлашган бир нечта фаол марказ ва бир нечта аллостерик регулирловчи марказга эга бўладилар.

3.8. ФЕРМЕНТЛАРНИНГ КАТАЛИТИК ТАЪСИР МЕХАНИЗМИ

Ферментларнинг каталитик таъсир механизмини аниқлаш энзимологиянинг асосий ва энг мураккаб вазифаларидандир. Ферментлар таъсирида активлашишнинг умумий назарияси йўқ, ҳар бир ферментнинг таъсир механизми унинг ўзига хос специфик учламчи структураси, функционал группалари, субстрат билан тўқнашганидаги конформацион ўзгариши билан таъминланади. Аммо ферментатив жараённинг бунёд бўлиши учун субстрат билан ферментнинг қўшилиб, фермент — субстрат комплексининг ҳосил бўлиши ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Фермент — субстрат комплекси ҳосил бўлиши жараёнида субстрат ферментга яқинлашади, унинг каталитик марказига нисбатан мувофиқ ориентация олади.

Кўп йиллардан бери субстратни ферментга мос келиб бирикишини калитни қулфга тўғри тушишига ўхшатадилар. Қулф ва калит моделига биноан энзим, мураккаб қулфга ўхшаш, фақат шакли аниқ мос тушадиган субстрат (калит)га тўғри келади. Субстратни ферментга мос келиши ва унга «ёпишиши» уларнинг ўзаро таъсирланишини шартлайдиган бир қатор хусусиятларга боғлиқ: энзим юзасида ўқланган группалар тартибини субстрат сатҳидаги ўқланган группага, субстратнинг гидрофоб қисмини ферментнинг гидрофоб қўлқопи ёки чўнтакчаси комплементар (мос) бўлиши; фермент субстратнинг гидроксил ёки амино-



31-расм. *а* — фермент билан субстратнинг бирикишидаги қулф-калит модели; *б* — ферментнинг фаол маркази билан субстратнинг кучлантирилган молекуласи орасидаги индуцирланган мосланиш.

группалари билан водород боғлари ҳосил қиладиган группаларни мувофиқ позициясига эга бўлиши. Кейинроқ бу нуқтаи назар бирмунча ўзгартирилиб индуцирланган (қўзғатилган) мосланиш ғояси юзага чиқди. Бу фикрга биноан субстратни ферментнинг фаол маркази билан бирикиши кутбланиш, электронларнинг силжиши ёки реакцияда қатнашадиган боғларнинг деформацияси туфайли, субстрат молекуласини маълум ўзгаришларга, юқори энергияга эга фаолланиш ҳолатига келтиради.

Ферментнинг нисбатан кичик фаол марказига субстратнинг бирикиши фермент конформациясининг субстрат структурасига мослаштиради. Демак, фаол марказнинг шаклланишида субстрат ҳам иштирок этади.

Пайдо бўлган дастлабки оралиқ маҳсулот фаолланган комплексга айланади ва сўнгра реакциянинг охирги маҳсулотлари комплексдан ажралади. Фермент—субстрат комплексининг ҳосил бўлишида турли боғлар — ковалент, координацион, ион ва бошқа типдаги кучсизроқ алоқалар турли нисбатда қатнашиши мумкин. Бундай комплекс реакциянинг охирги маҳсулотларига жуда тез парчаланиб кетадиган бўлганидан уларнинг мавжуд эканлигини кейинги йилларгача бевосита аниқлаб бўлмаган эди. Фақат ферментларнинг тоза препаратлари олиниши билан оптик, спектрофотометрик, изотоп, айниқса, рентгеноструктура анализи ва бошқа физик-химиявий усуллар ёрдамида фермент — субстрат бирикмасини кузатиш имконияти туғилди. Субстрат молекуласи ва кофермент ёки фермент оқсилининг функционал группалари орасида ковалент боғлар орқали қўшилган барқарор ёки химиявий ишлаш билан турғун ҳолга келтирилган комплексларни олиш ҳам ферментларнинг каталитик таъсир механизмини ўрганиш учун қулай модель бўлиб хизмат қилади. Ферментларнинг оқсил молекулаларида учламчи структурани стерик ва электрон конфигурацияси нисбатан қатъийдир; у динамик ўзгариб туради. Фермент молекуласининг полипептид занжири фаол марказ соҳасида доим ҳаракатда бўлади ва шу ҳаракат орқали энзим таъсири учун зарур бўлган конформация пайдо бўлади. Бундан ташқари ферментнинг фаол марказида протонларни кучли донор ёки акцепторлари бўлган аминокислоталар группаси шаклланиши мумкин. Икки компонентли ферментларда уларнинг оқсил қисми (апофермент) субстрат билан боғланишни (ферментнинг ўзига хослигини) таъминлайди. Бу комплексда субстратнинг химиявий ўзгариши каталитик реакцияда бирга қатнашаётган коферментга боғлиқ.

3.9. ФЕРМЕНТЛАРНИНГ АКТИВАТОРЛАРИ, КОЭНЗИМЛАР ВА ПРОСТЕТИК ГРУППАЛАР

Кўпчилик энзиматик реакцияларда фермент деб аталадиган оқсил молекуласидан ташқари, оқсил хоссасига эга бўлмаган бир қатор органик ва анорганик моддалар иштирок этиши маълум бўлди. Энзим таъсири учун зарур бўлган бу қўшимча омилларга кофакторлар номи берилган. Бундан ташқари, баъзи ферментлар ишлаб чиқарилган жойда фаол бўлмай, каталитик таъсирнинг амалга ошиши учун аввал активаторлар деб аталадиган турли моддалар иштирокида фаолланиши лозим. Активаторларнинг баъзи хиллари билан кофакторлар орасида аниқ чегара ўтказиш қийин, лекин бошқа шаклларининг таъсири ферментнинг аниқ белгиланган махсус химиявий ўзгариши билан боғлиқ бўлади.

Ҳужайрадан нофаол равишда ажратиладиган ферментларга профермент ёки зимоген номи берилган. Бундай ферментларнинг классик намунаси сифатида ошқозоности бези ишлаб чиқарадиган трипсиногенни келтириш мумкин. У фаол бўлмаган оқсил шаклида ажратилиб, ингичка ичакдаги бошқа энзим ёки энзимсимон модда — энтерокиназа (энтеропептидаза) таъсирида фаол протеолитик фермент — трипсинга айланади. Трипсиногеннинг трипсинга айланиши унинг молекуласи N — учи охиридан нордон полипептиднинг ажралишига, яъни чала протеолизга боғлиқ. Бундай полипептид трипсиннинг фаол марказини яшириб турган деб ҳисобланиб, бу хилдаги фаолланиш ниқобсизланиш (демаскировка) деб аталади. Ошқозон ширасининг ферменти пепсиногеннинг пепсинга айланиши ҳам худди шундай механизмга асосланган.

Активлашнинг иккинчи хилини тормозсизлантириш деб қараш мумкин. Бунинг маъноси мавжуд бўлган ва энзимни фаолсизлайдиган моддаларни четлатишдан иборат. Кўп энзимлар кучсиз оксидловчи моддалар таъсирида инактивлашади ва кўпинча, бу жараён муҳитдаги оғир металларнинг жуда кам миқдори (излари) билан катализ қилинади. Бундай вақтда қайтарувчилар, жумладан, цистеин ёки қайтарилган глутатион қўшилиши натижасида энзим активлиги тикланади. Бу моддаларнинг таъсири таркибида эркин SH группаларни сақловчи тиолли энзимларни, масалан, сукцинатдегидрогеназа, папаин ёки катепсинларнинг сульфгидрил группаларининг қайтарилган ҳолда сақланишини таъминлашдан иборат. Оксидланган глутатион ёки оғир металл ионлари эса бу энзимларни, кўпинча, қайта фаолсизлайди.

Турли ионларга ҳам энзимларнинг активаторлари ёки энзиматик реакциянинг кофактори сифатида қаралади. Ҳозирги вақтда ферментнинг простетик группа таркибида мустаҳкам боғланган металл атомларидан ташқари, энзиматик реакцияда осонлик билан диссоцияланадиган жуда кўп оғир ва енгил металл ионлари иштирок этиши тасдиқланган. Уларни энзим билан боғланган ҳолда ажратиб олиб бўлмайди. Металл ионлари энзим билан субстрат орасида боғ ҳосил бўлишида иштирок этиши мумкин. Маълумки, фосфатазалар ва синтетик жараёнларни катализловчи бир қатор ферментлар Mg^{2+} ва Mn^{2+} иштирокисиз таъсир этмайди, глутамин синтезини катализловчи энзим Mg^{2+}, Mn^{2+} ва Co^{2+} га муҳтож бўлиб, фосфат группаси ташувчи аденозинтрифосфатаза Na^{+}, K^{+} ва Mg^{2+} ионлари билан активланади. Бу хил активаторлардан ферментларнинг органик кофакторларини фарқлаш зарур. Кофермент ферментни активлашда эмас, балки энзиматик реакциянинг ўзида иштирок этиши билан ҳам активаторлардан фарқ қилади. Шу билан бирга, ферментнинг органик кофактори бўлган коэнзим ва простетик группалар орасида ҳам фарқ бор. Икки компонентли ферментларнинг осонлик билан диссоцияланадиган ва ферментдан ажралган ҳолда ҳужайрада мавжуд бўлган паст молекуляр қисми кофермент ёки коэнзим деб аталади. Уларни ферментнинг оқсил компоненти (апоферменти)ни бузмай ажратиб олиш мумкин (7- жадвал).

7- жадвал

Металлар фаоллаштирадиган ферментлар

Фермент	Металл
Цитохромлар	Fe^{2+} ёки Fe^{3+}
Каталаза	« »
Пероксидаза	« »
Цитохромоксидаза	Cu^{2+}
Аскорбатоксидаза	Cu^{2+}
Тирозиназа	Cu^{2+}
Пируваткиназа	K^{+}
Нитратредуктаза	Mo
Альдегидоксидаза	Mo
Гексокиназа	Mg^{2+}
Глюкозофосфатаза	Mg^{2+}
Амилаза	Ca^{2+}
Липаза	« »
Карбоангидраза	Zn
Лактатдегидрогеназа	« »
Карбоксипептидаза	« »
Холинэстераза	Mn
Глутатионпероксидаза	Se

Простетик группа номи билан, кўпинча, апоферментга маҳкам боғланган, диссоцияланиши қийин коферментлар юритилади. Бу ном оқсилларнинг тасвирий

химиясидан олинган бўлиб, мураккаб оқсиллар (протеидлар)нинг оқсил бўлмаган қисмини кўрсатади. Простетик группа каталитик цикл давомида флавиннуклеотидлар ёки пиридоксаль фосфатлар каби, апоферментнинг бир молекуласига боғланган ҳолда қолади ва шу маънода унинг таъсири ферментнинг бир молекуласидан иккинчи молекуласига ўтиши билан боғлиқ бўлган ташувчи коферментлардан фарқланади, лекин бундай фарқ доимий эмас, балки шартлидир. Масалан, никотинамидадениндинуклеотид баъзи вақтларда ҳақиқий диссоциланувчи кофермент шаклида, бошқа ҳолларда эса специфик оқсил билан мустаҳкам боғланган простетик группа шаклида реакцияда иштирок этади.

3.10. КОФЕРМЕНТЛАР КЛАССИФИКАЦИЯСИ

Коферментларнинг химиявий тузилишини ўрганиш уларнинг кўпчилигини витаминлардан иборат эканлигини тасдиқлади. Бир қатор коферментлар таркибига витамин B_1 (тиамин), B_2 (рибофлавин), B_6 (пиридоксаль), PP (никотинат кислота амиди), биотин, пантотенат кислота, фолат кислота, B_{12} (кобаламин), С витамин (аскорбинат кислота), липоат кислота ва бошқалар киради. Витаминларнинг баъзилари ўзгармаган ҳолда, иккинчилари маълум модификацияларга учраган (кўпинча, фосфат кислота билан фаолланган), учинчилари эса бошқа компонентлар билан бириккан ҳолда энзимнинг фаол группасини ташкил қилади. Юқорида келтирилган витаминларнинг барчаси сувда эрийдиган витаминлар қаторига киради, уларнинг фермент активлигида қатнашуви биокатализаторларнинг биологик функциясини белгиласа керак. Аммо ёғда эрийдиган витаминлар (А, Д, Е, К)нинг коферментлик функцияси ва умуман, уларнинг биологик жараёнларда иштирок этиш йўли ҳозирча тўла аниқлангани йўқ.

Бир қатор коферментларнинг витаминларга алоқалари бўлмаса ҳам, улар органик бирикмаларнинг турли синфлари (нуклеотид фосфатлар, қанд фосфатлари ва бошқалар)га тааллуқлидир. Коферментларни химиявий тузилишига қараб синфларга бўлиш мумкин. Улар орасида алифатик, карбоциклик ва гетероциклик қаторларга тааллуқли бирикмалар, углеводлар, пептидлар ва бошқалар бор. Лекин бундай классификация коферментлар қатнашадиган химиявий реакцияларнинг типлари ва уларнинг биологик функцияси ҳақида маълумот бермайди. Шунинг учун коферментларни маълум ферментларга боғлаб, энзиматик реакцияларнинг типлари асосида синфларга бўлиш мақсадга тўлароқ жавоб беради.

Коферментларни ферментатив реакциядаги функциялари асосида қуйидаги группаларга бўлиш мумкин:

1)водород ва электрон ташувчи коферментлар — бу группага оксидоредуктаза синфига тааллуқли ферментлар билан боғлиқ никотинамидли коферментлар, флавинли коферментлар, липоат кислота ва глутатион киради;

2)группаларни кўчирувчи коферментлар — булар қаторига трансферазалар синфи билан боғлиқ бўлган аденозинтрифосфат, углеводларнинг фосфатлари, ацетиллаш (ациллаш) коферменти, тетрагидрофолат кислота ҳамда пиридоксаль фосфатлар киради;

3)синтез, изомерланиш ва углерод-углерод боғларини узувчи коферментлар — бу группага лиазалар, изомеразалар ва лиазалар синфига оид ферментлар билан боғлиқ бўлган биотин ва кобамид коферментлар киради. Коферментлар орасида энг кўп тарқалгани нуклеотид типидаги бирикмалар, кобамид ферментлар ва металлопорфиринлардир.

Қуйидаги 8-жадвалда айрим коферментлар ва уларнинг асосий функциялари келтирилган.

8- жадвал

Айрим коферментлар ва уларнинг функциялари

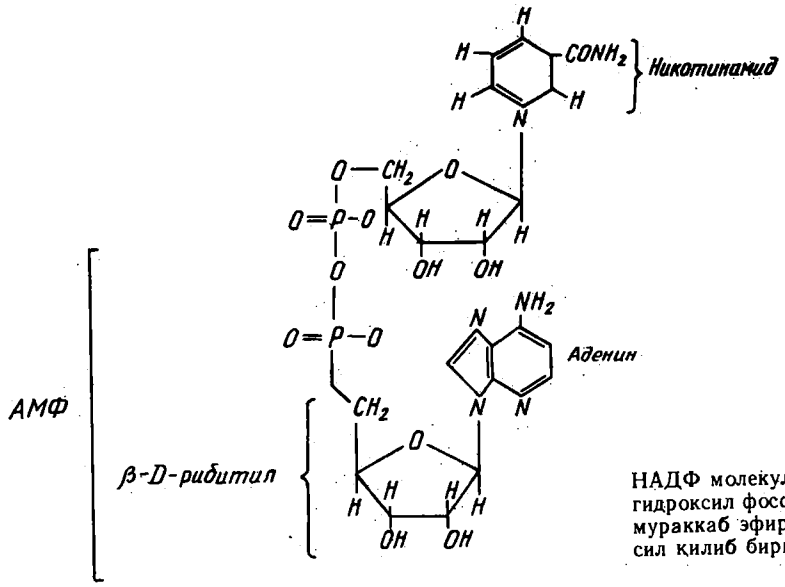
Номи	Катализ, қилинадиган реакция типи	Кўчириладиган группа	Олдбирикмаси (витамин)
Никотинамидадеинин динуклеотид ($НАД^+$)	Оксидланиш-қайтарилиш	Н (электронлар)	Никотинамид
Никотинамидадеинин динуклеотид фосфат (НАДФ)	« »	« »	« »
Флавинаденин динуклеотид (ФАД)	« »	« »	Рибофлавин
Флавинмононуклеотид (ФМН)	« »	« »	« »
Кофермент Q	« »	« »	—
Гем (цитохромники)	« »	Электронлар	—
Кофермент А	Группаларни фаоллаш ва кўчириш		Пантотенат кислота
Липоат кислота	Ацил группаларни кўчириш		Липоат кислота
Тиаминпирофосфат	« »	« »	Тиамин
Биотин	CO_2 ни боғлаш	CO_2	
Пиридоксальфосфат	Аминокислоталарни переаминирлаш ва бошқа реакциялар		Пиридоксин
Тетрагидрофолат кислота	Бир углеродли фрагментлар метаболизми		Фолат кислота
Кобамид коферментлар	Махсус реакциялар (қ. 102- бет)		B_{12} витамин

ЭНГ МУҲИМ КОФЕРМЕНТЛАРНИНГ ТУЗИЛИШИ ВА ТАЪСИР УСУЛИ

3.11. ВОДОРОД ВА ЭЛЕКТРОН ТАШУВЧИ КОФЕРМЕНТЛАР

Никотинамидли коферментлар

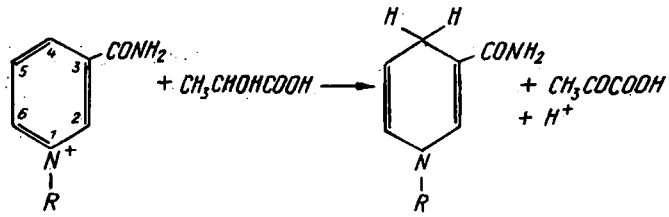
Каталитик фаол группа сифатида таркибида никотинат кислота амиди (никотинамид) ни тутувчи нуклеотидлар энг кенг тарқалган ва биологик ролига кўра универсал водород ва электрон ташувчи коферментдир. Уларнинг иккита асосий вакили: никотинамидадениндинуклеотид НАД (илгариги номлари — козимаза, кодегидраза-I, дифосфопиридин нуклеотид ДПН) ва никотинамидаденин динуклеотид фосфат НАДФ (илгариги номлари фосфокозимаза, кодегидраза-II, трифосфопиридин нуклеотид, ТПН) мавжуд. Бу икки коферментнинг фарқи фақат НАДФ да аденозиннинг 2- углерод атомида қўшимча фосфат кислота қолдиғининг бўлишидир. Уларнинг ҳар иккаласи ҳам структурасига биноан алмашинган пиридиннинг β- N- рибофуронозид фосфатлари ҳисобланади:



НАДФ молекуласида бу гидроксил фосфат билан мураккаб эфир боғи хосил қилиб бирикади.

Эстерификацияланган НАД ва НАДФ ачитқилардан олинади. 1959 йилда НАД никотинамид, Д- рибоза ва аденозин — 5′- фосфатдан синтез ҳам қилинган. Никотинамидли коферментлар миқдорини аниқлаш учун уларнинг қайтарилган шакллари (НАД-H_2 ва НАДФ-H_2)нинг ультрабинафша (УБ) спектрида ютиш чизиқлари (полосалари)ни пайдо бўлишидан фойдаланилади; ютиш чизиқларининг максимуми 340 ммк га тенг. Мана шу характерли хусусиятлари асосида коферментларнинг ўзини, улар билан боғланган дегидрогеназалар ва субстрат концентрацияси спектрофлуорометрик усуллар билан аниқланди. Никотинамиднуклеотидли коферментлар жуда кўп биохимиявий редокс жараёнларда қатнашадилар. Улар пиридин-нуклеотидларга боғлиқ кодегидразалар деб аталадиган оксидоредуктазаларнинг коэнзимларидир. Турли ўзига хос дегидрогеназалар билан мустаҳкам ёки диссоцияланиш даражаси бўшроқ боғланган никотинамид коферментлар иштирокида тирик ҳужайраларнинг барча типларида спирт, оксикислота ва баъзи аминокислоталарнинг қайталама дегидрогенланиш реакциялари ўтади. Никотинамид коферментлар ҳужайранинг нафас олиш жараёнида оксидланувчи субстратдан водород ва электронни қабул қилиб навбатдаги ташувчига узатадилар. Бу оксидоредукция реакцияларида субстратдан иккита водород атоми (2H ёки $2H^+ + 2\bar{e}$) ажралади, аммо кофермент молекуласига фақат

бир водород атоми (пиридин ҳалқасининг тўртинчи углероди ўрнида) боғланиб, иккинчи водород эса унга электронини беради ва ўзи протонга (H^+) айланади. Бу химиявий реакциялар кофермент молекуласиниг никотинамид компоненти иштирокидагина боради. Реакция механизмини қуйидаги формуладан кўриш мумкин:



Бу жараёнда бир атом водород бирикса ҳам қайтарилган кофермент НАД-H_2 ёки НАД-Н+H^+ шаклида ифодаланиши лозим:

$$НАД \rightarrow НАД\text{-}H_2 \text{ ёки } НАД \rightarrow НАД\text{-}Н + H^+$$

Фақат шу ҳолда реакцияда иккита водород иштирок этгани кўринади. Никотинамиддинуклеотидлар бир қатор ўзига хос дегидрогеназаларнинг актив группаси сифатида оксидоредукция реакцияларида иштирок этади. Булар орасида энг муҳимлари қуйидаги: алкоголь дегидрогеназалар:

$$RCH_2OH + НАД^+ \text{ (ёки } НАДФ^+) \rightleftharpoons$$
$$RCHO + НАД - Н \text{ ёки } НАДФ - Н + H^+$$

альдегиддегидрогеназалар:

$$RCHO + H_2O + НАД^+ \text{ (ёки } НАДФ^+) \rightarrow$$
$$RCOOH + НАД\text{-}Н \text{ (ёки } НАДФ\text{-}Н) + H^+$$

глюкозадегидрогеназа:

$$\alpha\text{-Д-глюкоза} + НАД^+ \text{ (ёки НАДФ)} \rightleftharpoons$$

Д-глюконат кислотанинг σ-лактони+НАД-Н (ёки НАДФ-Н)+H^+ Д-глюкоза (6)-фосфат дегидрогеназаси: Д-глюкоза (6)-фосфат + $НАД^+$ — Д-глюконат 6-фосфат кислотанинг σ-лактони +НАДФ-Н+H^+

L-глутамат кислота дегидрогеназаси:

L-глутамат кислота +$НАД^+$ (ёки $НАДФ^+$)+$H_2O \rightleftharpoons$ *L*-кетоглутарат кислота + NH_4^++НАД-Н (ёки НАД-Н);

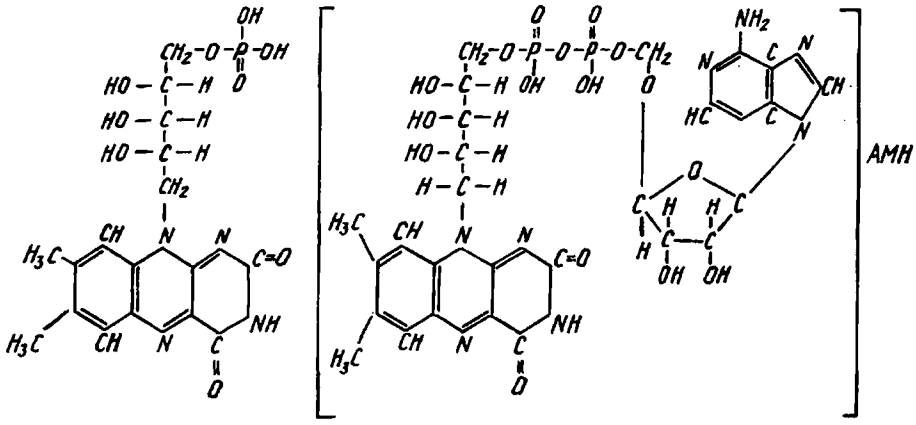
Лактат ва малат (олма) кислота дегидрогеназаси:

$$R-CHOH-COOH + НАДФ^+ \rightleftharpoons R-CO-COOH + НАДФ\text{-}Н + H^+ \text{ дир.}$$

Флавинли коферментлар

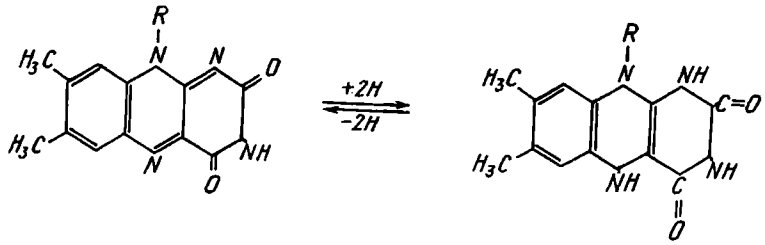
Таркибида простетик группа сифатида флавиннуклеотидларни тутувчи флавопротеидлар ҳам оксидланиш-қайтарилиш реакцияларида, айниқса, нафас олиш занжирининг оксидоредуктазалари орасида муҳим аҳамиятга эга. Улар ҳам бу реакцияларда водород ва электрон ташиш функциясини бажаради. Флавин коферментлар бир молекула азот асоси, бир молекула углевод ва фосфат кислотадан ташкил топган флавинмононуклеотид ФМН ва икки мононуклеотиднинг қўшилишидан ҳосил бўлган флавинадениндинуклеотид ФАД шаклида икки хил структурада бўлади.

Булардан ташқари, полипептид занжирида тегишли аминокислотага флавин группаси ковалент боғланган, ФАД дан фарқланадиган коферментнинг учинчи типи ҳам таърифланган. Бундай кофермент сукцинат (каҳрабо) кислотани оксидловчи флавопротеин-сукцинатдегидрогеназа таркибида учрайди. Барча



ФМН (рибофлавин фосфат) *ФАД*

флавинли коферментларнинг таркибига рибофлавин B_2 витамини киради. Коферментларнинг асосий физик-химиявий хоссалари, уларнинг характерли сариқ ва тўқ-сариқ ранглари, ёруғлик таъсирида парчаланиши ва характерли ютиш чизиқлари рибофлавин таркибидаги изоаллоксазин ҳалқасига боғлиқ. Эркин флавонуклеотидлар максимуми 520—540 нм орасида характерли ютиш спектрига эга. Кофермент таркибига изоаллоксазин структурасидан ташқари, рибитил (беш атомли спирт қолдиғи) ва фосфат кислота молекулалари ҳам киради. Флавиннуклеотидларнинг оксидоредукция реакцияларида иштирок этиши уларнинг изоаллоксазин ҳалқасини осонлик билан водород ва электрон қабул қилиб оладиган бошқа моддалар (акцепторлар) иштирокида оксидланишига боғлиқ. Флавинларнинг қайтарилиш реакцияси анча мураккаб бўлиб, у бир қатор оралиқ моддалар, эркин радикаллар — семихинонлар ҳосил бўлиши билан давом этади. Реакциянинг умумий натижасини қуйидагича ифодалаш мумкин:



Флавопротеидларнинг ҳужайранинг нафас олишида содир бўладиган оксидланиш-қайтарилиш жараёнлари занжирдаги асосий функцияси қайтарилган никотинамид нуклеотидлар ва сукцинатдан электронлар (ва водород) ни цитохромларга ташишдан иборат. Бундан ташқари, улар пируват ва α-кетоглутаратларнинг оксидланишида дегидролипоамиддан водородни НАД га ўтказишни ҳам катализ қилади:

$$\text{Дигидролипоамид} + \text{НАД}^+ \rightleftharpoons \underset{\text{флавопротеин (НАД редуктаза ёки диафораза)}}{\text{липоамид}} + \text{НАД-Н} + \text{Н}^+$$

Бу реакциялардан ташқари, флавин кофакторлар иштирокида кечадиган муҳим биологик ферментатив оксидланиш реакциялари қуйидагилар: альдегид ва пуринларнинг альдегид ҳамда ксантиноксидазалар билан оксидланиши, аминокислоталарнинг аминокислота оксидазалари томонидан оксидланиши, ёғ кислоталари КоА тиол эфирларининг дегидрирланиши ва бошқалар.

$$R \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO\ S\ КоА + ФАД \rightleftarrows RCH = CHCOSКоА + ФАДН_2$$

Юқорида кўрсатилгани каби, баъзи флавин ферментлар таркибида комплекс шаклида боғланган ўзгарувчан валентли металлар мавжуд. Бундай металлофлавопротеинлар қаторига юқорида кўрсатилган реакция бўйича ёғ кислоталари КоА тиол эфирларининг оксидланишида иштирок этадиган иккита муҳим дегидрогеназа киради. Улардан бирининг таркибида ФАД дан ташқари, Cu^{2+} ҳам борлиги аниқланган. Флавин дегидрогеназаларнинг кўпчилиги мураккаб олигомер тузилмалардир. Флавинли фермент электрон ва протонларни Q коферментга узатадиган темир олтингугуртли оқсил билан зич боғланган.

Липоат кислота

Липоат кислота ҳам ўсимлик, ҳайвон ва микроорганизмлар ҳужайрасида кенг тарқалган бўлиб, илгари альфа-липоат кислота, пируватни оксидловчи омил ва бошқа номлар билан юритилиб келинган. Липоат кислотанинг биологик роли тиаминпирофосфатга қўшилган шаклда пируват кислотанинг оксидланиши билан декарбоксилланишида каталитик функцияни бажаришдан иборат. Бу жараён пируватнинг декарбоксилланишида ҳосил бўладиган ацетат альдегиднинг тиамин пирофосфат (ТПФ) билан комплекс ҳосил қилишини ва сўнгра ацетальдегид группасининг липоат кислота билан реакцияга киришишини ўз ичига олиши эҳтимол:

$$1)\ \text{пируват} + ТПФ \xrightarrow{Mg^{2+}} \text{ацетальдегид} - ТПФ + CO_2$$

2) липоат кислота + ацетальдегегид — ТПФ → S — ацетилдигидролипоат кислота;

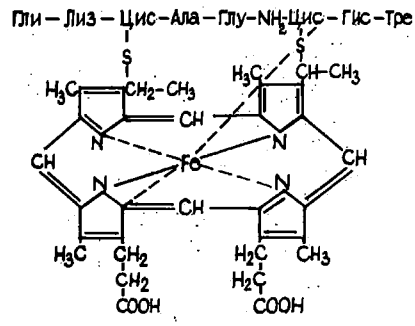
3) S-ацетилдигидролипоат кислота + КоА → дегидролипоат кислота + ацетил КоА.

3.12. ЦИТОХРОМЛАР

Гемоглобин, миоглобин, каталаза ва пероксидазадан бошқа барча ҳужайра ичидаги гемпротеинлар (*цитохромлар*) деб аталади. Ҳужайра ичида характерли ютиш спектрига эга бўлган рангли моддаларни биринчи марта 1886 йилда Мак Муни кузатган эди, аммо бу муҳим кашфиётга у вақтда жиддий эътибор берилмаган. Кейлиннинг 1925 йилда олиб борган ажойиб ишлари туфайли цитохромларнинг табиати ва таъсир механизми аниқланди. Ҳозирги вақтда бу группага кирадиган 20 дан ортиқ айрим бирикмалар аниқланган. Барча цитохромлар темирпорфирин структурасига эга бўлиб, кўпчилиги митохондриялар, ўсимлик пластидлари, бактериал ҳужайра органоидларига ўрнатилган нафас олиш занжирининг электрон ташувчи системаларига киради. Баъзилари фермент бўлиб, бошқаларининг биологик функцияси аниқ эмас, аммо уларнинг ҳаммаси ҳам таркибидаги темир атоми валентлигининг қайталама ўзгариши орқали ўз вазифасини бажаради. Булар орасида энг яхши ўрганилганлари митохондриялар ва уларнинг фрагментлари — электрон ташувчи парчалар (ЭТП) да мавжуд бўлган $НАДН_2$ ва $НАДФН_2$ ни оксидлайдиган нафас олиш занжирининг цитохромларидир. Айрим цитохромлар микросомаларда ва цитоплазманинг эрийдиган оксилларида ҳам топилган.

Кейлин кашфиёти асосида цитохромлар спектрларидаги ютиш чизиқларининг ўрнига қараб, **а**, в, **с** деб уч типга бўлинган эди. Уларни нафас олиш занжирида жойланишига қараб цитохром **в**, $\mathbf{c}_1$, **с**, $\mathbf{a}_1$, $\mathbf{a}_3$ тартибида ёзилади. Бу тартибда в, $\mathbf{c}_1$, **с** цитохромлар электронларнинг оралиқ ташувчилари бўлиб, $\mathbf{a}_1$ $\mathbf{a}_3$ цитохром эса кислород билан бевосита реакцияга киришадиган терминал (охирги), нафас олиш ферментидир. Текширилаётган цитохромнинг маълум группага тааллуқли эканлиги амалда унинг α- чизиғи ўрнини, гемнинг эфирда эришини ва баъзи химиявий реакцияларини аниқлаш асосида белгиланади. Кейлин битта **а** цитохром деб қабул қилган модда иккита индивидуал **а** ва $\mathbf{a}_3$ цитохром эканлиги, сўнгра $\mathbf{a}_3$ Варбургнинг нафас ферменти билан бир хиллиги тасдиқланди ва *цитохромоксидаза* номи билан аталди. Бу иккита цитохром битта энзим шаклида ажратилади. Кейинги йилларда цитохромларнинг бир қанча янги вакиллари кашф этилиб, табиатда

уларнинг сони тахминан 25—30 га етди. Кейлин белгиланган **а, в, с** группалари доирасида ўзига хос спектрал хусусиятга эга бўлган айрим группалари рақамли индекслар (**в, $в_1$, $в_2$, $в_3$** ва ҳоказо) билан кўрсатилади. Цитохром тоза ҳолда кўпгина ўсимликлар ва ҳайвонлардан ажратиб олинган. Турли манбалардан олинган **с** цитохромларнинг молекуляр оғирлиги тахминан 11 700—12 500 атрофида. Тўқималарда у бошқа цитохромларга қараганда кўпроқ бўлиб, сувда эрийди. Юрак мускулидан олинган тоза цитохром **с** 104 та аминокислотадан тузилган, унинг молекуляр оғирлиги 11 800 га тенг. Унинг оқсил билан мустаҳкам боғланган простетик группаси таркибида 2,4 ҳолатда иккита винил группа ўрнига этил группалар тутиши билан протопорфириндан фарқланади. Бу иккита этил группа цитохром оқсилининг полипептид занжирига кирадиган цистеин қолдиқларининг иккита олтингугурт атоми билан тиоэфир шаклида боғланган:



Цитохром **с** да темир пиррол ҳалқасининг азотларидан ташқари, оқсил занжиридаги гистидиннинг имидазол группаси билан ҳам боғланган.

Митохондрияларда цитохром **с** электрон ташувчи занжирнинг оқсил-липид структурасига ўрнатилган. Цитохромлар нафас олиш системасида бир-бирига электрон узатиш функциясини бажаради, яъни улар бирин-кетин жойлашган (конденсацияланган система) бўлиб, бир-бирини оксидлайди. Уларнинг нафас олиш занжиридаги ўрни ва бир-бирини оксидлаш қобилияти оксидланиш-қайтарилиш потенциалига боғлиқ. Турли цитохромларнинг оксидланиш-қайтарилиш потенциали бирдай эмас. Масалан, **с** цитохром учун оксидланиш-қайтарилиш потенциали 0,25 В, **а** цитохромники эса 0,29 В га тенг.

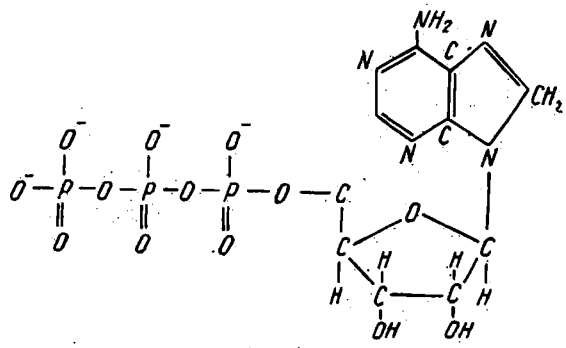
Тўқима нафас олиши ферментлари — нафас катализаторларининг компонентлари, асосан митохондриялар билан боғланганлар. Никотинамидадегидрогеназа-нуклеотидли коферментлар ва уч карбон кислоталар ҳалқасининг баъзи ферментлари митохондриялар матриксида жойлашганлар, цитохромлар, убихинон ва металлофлавопротеинлар эса ички мембрананинг липид фракциялари билан ассоциялангандир.

3.13. ГРУППАЛАРНИ КЎЧИРУВЧИ КОФЕРМЕНТЛАР

3.13. 1. Аденозинфосфатлар

Аденозинфосфатлар барча ҳужайраларда, ҳатто, олтингугуртни оксидловчи бактерияларда ҳам учрайди. Бу системада асосий роль ўйнайдиган аденозинтрифосфат-АТФ 1928 йилда Ломан томонидан ажратиб олинган эди. АТФ аденозин 5'- монофосфат (мускул аденилат кислотаси)нинг ҳосиласидир (қ. 91- бет).

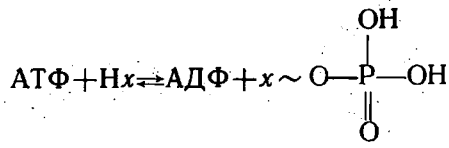
Икки ортофосфат орасидаги пирофосфат типидаги боғлар узилганда ҳар бири бир моль ҳисобига 7000—8000 кал дан энергия ажратади. Шунинг учун улар *энергияга бой фосфат боғи, макроэргик боғлар* дейилади. Бундай боғлар фосфатнинг спирт билан бирикишидан ҳосил бўлган боғлар (масалан, рибоза қолдиғининг биринчи фосфат билан боғи) дан фарқ қилади ва формулада тўлқинли чизиқ ~ билан кўрсатилади. АТФнинг ҳужайрада ҳосил бўлиш ва парчаланиш



Аденозинтрифосфат (АТФ)

реакцияларини, шунингдек, бу реакцияларда энергия алмашинувини текшириш АТФ ҳужайранинг энергетик режимида асосий ўрин тутишини кўрсатди. АТФнинг бундай алоҳида мавқеи унинг таркибидаги учта фосфат боғидан охирги иккитаси узилганда кўп миқдорда энергия ажралиб чиқишига ва бу боғларнинг кўп реакцияларда қайта парчаланиши ва тикланишига боғлиқ. Шу туфайли АТФ ва унга яқин бирикмалар аденозиндифосфат АДФ ва аденозин монофосфат АМФ фосфат группани ҳамда энергияни кўчириш билан ўтадиган жуда кўп реакциялар иштирок этади. Бинобарин, аденозин монофосфат ва полифосфатга фосфат группаларини ташувчилар деб қараш мумкин. Реакция натижасида бир жараённинг энергияси иккинчисига (—) кўчади. АТФнинг турли биохимиявий функциялари фосфат, пирофосфат ва аденозин 5′-монофосфат қолдикларини кўчириш билан боғлиқ. Бу реакцияларнинг бир турида АТФ ва АДФнинг пирофосфат боғидаги энергия янги ҳосил бўлаётган фосфорланган бирикмага ўтади ва қуйидаги қайталама реакциялар содир бўлади:

1. АТФ охирги (терминал) фосфат группасининг специфик киназалар таъсирида кўчирилиш реакциялари натижасида АДФ ва таркибида энергияга бой боғ тутувчи бирикма — фосфоамид, фосфоенол, фосфоангидрид бирикмалар ҳосил бўлади:



Бу реакциялар ўнгдан чапга силжиганда турли субстратлардаги энергия (макроэргик фосфат боғи) АДФ га кўчирилиб, АТФнинг ҳосил бўлиши таъминланади.

2. Пирофосфаттрансферазалар таъсирида АТФ пирофосфат қолдиғининг кўчирилиши:

АТФ + 5- рибозофосфат ⇄ АМФ + фосфорибозил — 1- пирофосфат.
АТФ + тиамин ⇄ АМФ + тиаминпирофосфат.

3. АТФ, АДФ ва бошқа нуклеотидил фосфатларнинг нуклеотидил қолдикларини турли акцептор группаларга кўчириш. Реакцияни нуклеотидил трансферазалар таъминлайди:

АТФ + ФМН ⇄ ФДН + пирофосфат;
АТФ + т-РНК ⇄ т-РНК$_{n+1}$ + пирофосфат.

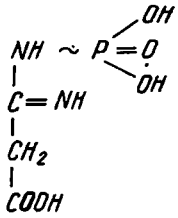
Реакциянинг иккинчи турида АТФнинг терминал фосфат группаси кўчирилиш жараёнида энергия қисман ёки тўла ажралиб кетади. Натижада ҳосил бўлган фосфат эфири боғи энергияга бой бўлмайди, реакция ҳам қайталама бўлмайди:

4. АТФ + Д-гексоза → АДФ + Д-гексоза — 6- фосфат.

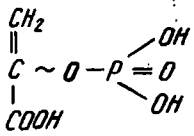
Аденозин фосфатлар бошқа фосфат бирикмалар билан динамик мувозанатда бўлади. Масалан, гуанозин фосфат (ГТФ) АДФ билан қайталама реакция:

ГТФ+АДФ⇄ГДФ+АТФ беради. Илгари синтезланган энергияга бой боғ янги синтетик реакцияларга сарф бўлиши, бошқа бирикмаларга кўчирилиши ёки электр энергия генерацияси, фаол ташиш, сўрилиш жараёнлари, биолюминэсценция ҳосил қилиши мумкин.

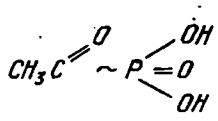
Энергияга бой фосфат боғлари бошқа нуклеозид полифосфатлар — гуанозин, инозин, цитидин, уридин трифосфатлар (ГТФ, ИТФ, ЦТФ, УТФ) да ҳам бор, аммо ҳужайрада уларнинг миқдори кам, метаболик жараёнларда иштирок этиш даражаси билан АТФ га яқин кела олмайди, АТФ ҳужайрада энергиянинг тўпланиши, сақланиши, кўчирилиши ва сарф қилинишида бирдан-бир универсал омилдир. Ломан ва Липманн АТФнинг ҳужайра энергетикасидаги функциясини ўрганиш асосида энергияга бой фосфат боғлар ҳақидаги таълимотни яратди. Макроэргик фосфат боғлар нуклеозидпирофосфатлардан ташқари, фосфоамид (фосфокреатин ва бошқа фосфогенлар), фосфоенол (фосфоенолпироузум кислота), фосфоангидрид (карбамилфосфат, ацетилфосфат) ва бошқа бирикмаларда ҳам бор:



Креатинфосфат



Фосфоенолпироузум кислота



Ацетилфосфат

Асосий фосфат ташувчи АДФ эканлигини барча тадқиқотчилар тасдиқлаган бўлсалар ҳам, бошқа нуклеозидфосфатлар фосфат группаларнинг ташувчилари бўлиши мумкинлиги инкор этилмайди. Нуклеозиддифосфаткиназа ферменти таъсири туфайли, фосфат ташувчи турли бирикмалар ҳужайрада ўзаро боғланган қуйидаги системаларни ташкил қилиши мумкин:

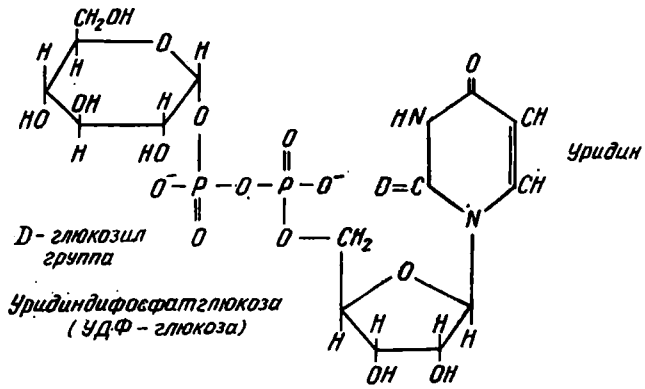
$$X\sim Ф+ГДФ=X+ГТФ;$$
$$ГТФ+АДФ=ГДФ+АТФ;$$
$$АТФ+У=АДФ+У\sim Ф.$$

Бу реакцияда ГДФ ва АДФ фосфат ташувчилар сифатида иштирок этади. Гуанозиндифосфат (ГДФ) субстрат тезкислигида фосфат ташувчи сифатида ҳам қатнашиши мумкин:

$$Сукцинил\sim SKoA+анорганик\ фосфат+ГДФ\rightleftarrows сукцинат+ГТФ+HSKoA$$

Баъзи нуклеозид 5′-фосфатлар, хусусан, УДФ, ЦДФ ва ГДФ гликозил группаларни ташишда қатнашади, лекин бу реакциялар фосфатнинг каталитик кўчирилиши билан тугайди. Масалан, сахароза биосинтезида уридинфосфат ҳам, глюкоза ҳам фосфат ташувчи сифатида иштирок этади:

$$УДФ+АТФ=УТФ+АДФ$$



Уридиндифосфатглюкоза (УДФ-глюкоза)

УТФ+глюкоза-1-фосфат=УДФ-глюкоза+пирофосфат

УДФ-глюкоза+фруктоза-УДФ→сахароза+2УДФ

Галактоза ва глюкоза галактовальденаза ферменти таъсирида УДФ иштирокида қуйидаги реакция бўйича ўзаро айланади деб фараз этилади:

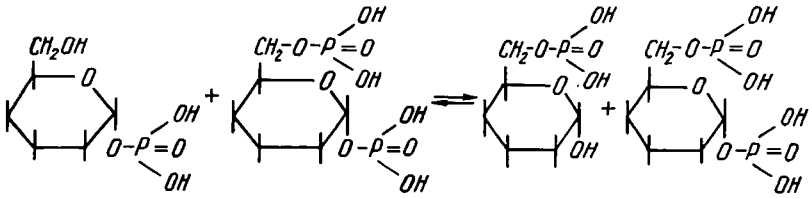
УДФ-глюкоза+галактоза-1-фосфат⇄УДФ-галактоза+глюкоза-1-фосфат

УДФ-галактоза⇄УДФ-глюкоза

Бу реакцияда 4-углероднинг конфигурацияси ўзгаради. УДФ инверсия қандга бўлишдан илгари қўшилади ва инверсия тугагач, бошқа молекулага кўчиш билан четланади.

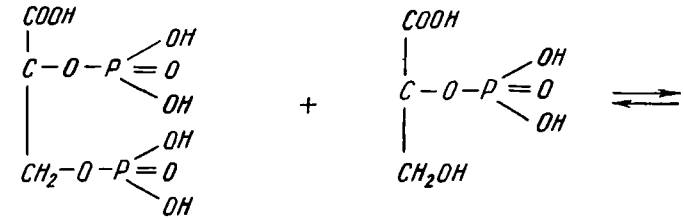
Қанд фосфатлари

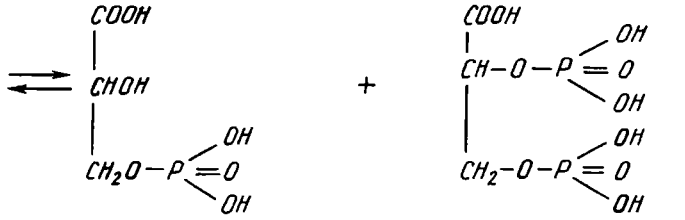
Қанд фосфатлари ҳам фосфат группаларини бир молекуладан иккинчи молекулага кўчиришда иштирок этади. Улар молекула ичида фосфат группани бир ўриндан иккинчи ўринга кўчиришдан иборат бўлиб кўринган реакцияларни катализ қилувчи фосфомутазалар (фосфоглюкомутаза, фосфоглицеромутаза) нинг фаол группаси шаклида қатнашади. Маълум бўлишича, глюкоза-1-фосфатнинг глюкоза-6-фосфатга айланиши муҳитда ҳеч бўлмаганда глюкоза-1,6-дифосфатнинг нишонаси бўлишини талаб қилади. Бу шароитда бир молекуланинг 1-ўриндаги фосфат иккинчи молекуланинг 6-ўрнига кўчирилади (*«бошидан думига кўчириш»*). Бинобарин, глюкоза-1,6-дифосфат реакциянинг коферменти деб қаралади:



Глюкоза-1,6-дифосфатнинг ўзи АТФ+глюкоза-1-фосфат→АДФ+глюкоза-1,6-дифосфат реакцияси бўйича синтезланади.

Фосфоглицерат кислотанинг мутазаси ҳам худди шундай таъсир этади:

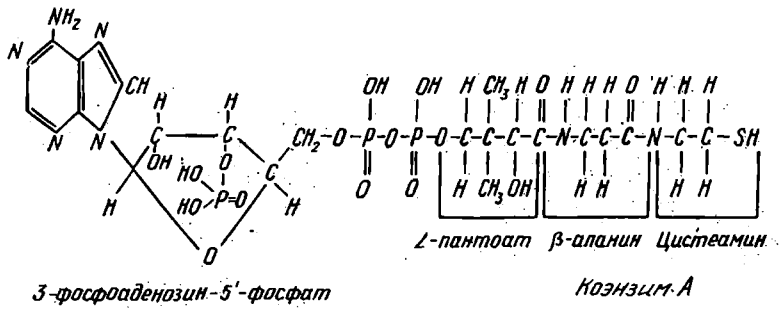




Бу реакцияда ҳам йўқолган ҳар бир 2- фосфоглицерат ўрнига бир молекула 3- фосфоглицерат ҳосил бўлади, 2,3- дифосфоглицератнинг миқдори эса ўзгармай қолади. У каталитик функцияни бажаради, аммо дөнларнинг фосфоглицеромутазаси кофакторга муҳтож эмас, шунинг учун у изомеразалар группасига тааллукли ҳисобланади.

3.13.2. Ацил группаларни ташувчилар, кофермент А, коэнзим А

Бу жуда муҳим кофермент 1947 йилда Липман томонидан ацетиллаш коферменти сифатида очилган эди. У ацил (карбон кислота қолдиклари) билан ўзининг тиол — SH группаси орқали боғланиб, энергияга бой тиол эфири (Ацил ~ SKoA) ҳосил қилади. Коэнзим А химиявий структура бўйича 3- фосфоаденазиндифосфат-пантоил-β- аланилцистеаминдир:



3-фосфоаденозин-5'-фосфат *Коэнзим А*

Коэнзим А тузилиши жиҳатдан адениндинуклеотидга ўхшаш бўлиб, унинг иккинчи нуклеозиди пантотеилцистеамин билан алмашинган. НАД га ўхшаш, у учинчи фосфат группага ҳам эга, аммо уни рибозанинг 2- эмас, балки 3- углерод атомида тутади. Коэнзим А нинг функционал группаси молекуланинг энг четида SH бўлганидан у KoASH шаклида ҳам кўрсатилади. Ҳужайра метаболизмида муҳим роль ўйнайдиган ацетил «икки углеродли фрагмент» ёки «фаол ацетил» ацетил КоА $CH_3C(=O)\sim S\text{-KoA}$ нинг ўзидир. Коэнзим А бошқа кислота қолдиклари

билан ҳам бирикади ва умуман, ацил КоА ($RC(=O)\sim SKoA$) ҳосил қилади ва уларнинг

бир молекуладан иккинчисига кўчишини таъминлайди. Коэнзим А цитрат кислота цикли, ёғ кислоталар оксидланиши ва синтези, стероидлар, каротиноидлар, нейтрал ёғлар ҳамда фосфатидлар синтезининг маълум босқичларида қатнашади. У иштирок этадиган реакцияларнинг ўнлаб типларидан энг муҳимлари қуйидагилар:

1. АТФ энергиясидан фойдаланиш ҳисобига эркин кислоталардан коэнзим А нинг тиол эфирларини ҳосил бўлиши:

$$R{-}COO^- + АТФ \rightleftharpoons АМФ{-}C(=O){-}R + аФ{-}R$$

$$АМФ{-}C(=O){-}R + HSKoA \rightleftharpoons АМФ + R{-}C(=O){-}SKoA$$

2. Ацил группаларни коэнзим А га ёки ундан бошқа молекулаларга кўчирилиши:

$$RCOSKoA + B{-}{-}{-}H \rightleftarrows RCOB + HSKoA$$

3. α- углерод-атоми бўйича конденсацияланиши:

$$CH_3CH_2COSKoA + CO_2 \rightarrow OOCCH(CH_3)COSKoA + H^+$$

Пропионил КоА Метилмалонил КоА

$$CH_3COSKoA + HOOC{-}CH_2{-}CO{-}COOH + H_2O \rightleftarrows$$

Оксалоацетат кислота

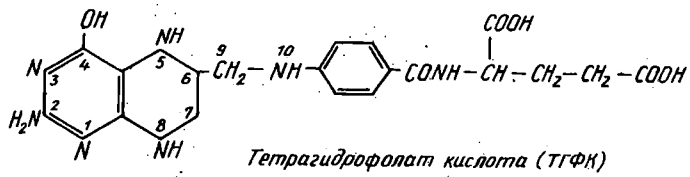
$$\rightleftarrows HSKoA + H^+ + HOOCH_2C{-}\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle COO^-}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}{-}COOH$$

Лимон кислота

3.13.3. Бир углеродли группаларни ташувчилар

Тетрагидрофолат кислота

Пурин асослари, баъзи аминокислоталарнинг синтези ва уларнинг парчаланишида битта углерод атоми бор группаларни кўчириш реакциялари кузатилади. Бу реакцияларда формиат кислота, формальдегид ёки метил спирт қатнашса ҳам улар эркин ҳолда моддалар алмашинувининг оралиқ маҳсулоти бўла олмайди. Кўчириладиган бир углеродли компонент оксиметил, формил ёки уларга яқин группа шаклида бўлади ва фолат кислота витаминларининг вакиллари билан бирикиб, фаолланган ҳолда реакцияга киришади. Шунинг учун ҳам фолат кислота етишмаган каламушларда C^{14}- формиат кислота глицин молекуласига деярли кўчирилмаслиги ва натижада серининг β- углерод атомига жуда кам миқдорда кириши тасдиқланган. Яхшилаб тозаланган фермент препаратлари билан ўтказилган тажрибаларда ҳам бир углеродли қолдиқларни кўчирувчи энзимнинг кофактори фолат кислотанинг қайтарилган шакли — 5, 6, 7, 8- тетрагидрофолат (тетрагидроптериол глутамат) кислота (ТГФК) дир:

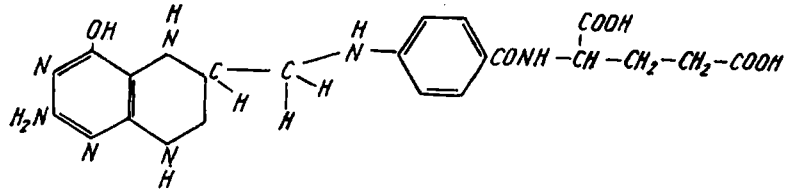


Тетрагидрофолат кислота (ТГФК)

Шунингдек, у полиглутамилнинг ҳосиласи эканлиги ҳам аниқланади. Фолат кислотанинг номи лотинча foleum (япроқ) сўзидан олинган. У жигар, буйрак, замбуруғ, ачитқилардан ташқари, яшил баргларда ва кўкатларда айниқса кўп учрайди. Химиявий жиҳатдан фолат кислота птеридин ядросининг глутамат кислота ва *п*- аминобензоат кислоталар билан бирикиши ҳосиласидир. Фолат

кислотанинг бир қатор ҳосилалари табиий манбалардан ҳам ажратиб олинган. Улар қаторида N^{10}-формил-H_4-фолат кислота, N^5-формил — 5, 6, 7, 8-тетрагидрофолат кислота (фолинат кислота), таркибида уч ёки етти γ-глутамат кислота қолдиқларини тутувчи птероил-γ-полиглутамат кислоталари ва бошқа ҳосилалар бор.

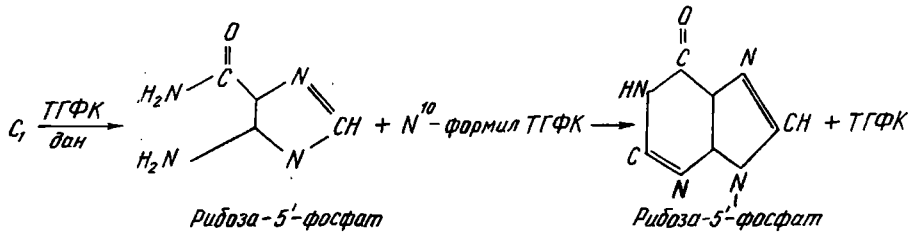
Тетрагидрофолат кислотанинг молекуласидаги этилендиамин группаси унинг каталитик марказини ташкил этади:



Мана шу группаларда махсус ферментлар иштирокида формальдегид ва фумарат кислота қолдиқлари фиксация қилинади, активланади ва каталитик ўзгаради (формилланади, оксиметилланади, метил группа ҳосил қилади). Бу уч жараён тетрагидрофолат кислотанинг коферментлик функциясига боғлиқ. Формальдегид тетрагидрофолат билан ферментсиз реакцияга киришади, аммо формиатнинг ТГФК билан реакцияси АТФ ва тегишли синтетаза иштирокида ўтади:

$$\text{ТГФК}+\text{АТФ}+\text{HCOOH} \xrightleftharpoons{Mg^{2+}} N^{10}\text{-формил ТГФК}+\text{АДФ}+H_3PO_4$$

Ҳосил бўлган формил бирикма бу бир углеродли группани турли акцепторларга кўчиради. Масалан, унинг иштирокида пурин ҳалқаси бекилиб, инозинат кислота ҳосил бўлади.



Тетрагидрофолатга боғланган, кўчадиган формил группа баъзи ўзгаришларга учраши, масалан, оксиметил группага айланиши мумкин. Натижада формил группа ташувчига қўшилиб, акцепторга-оксиметил группа кўчирилади. Бу қайталама реакция 10-оксиметил-ТГФ-дегидрогеназа ферменти таъсирида катализ қилинади:

$$\text{НАДФН}+H^+ + \text{10-формил ТГФК} \rightleftarrows \text{НАДФ}+\text{5,10-метилен-ТГФК}+H_2O$$
$$\text{10-оксиметил ТГФК}$$

10-оксиметил ТГФ ёки ҳалқали 5,10-метилен ТГФК оксиметил группа ферментатив йўл билан сериндан ТГФК га кўчирилганда ҳам ҳосил бўлади:

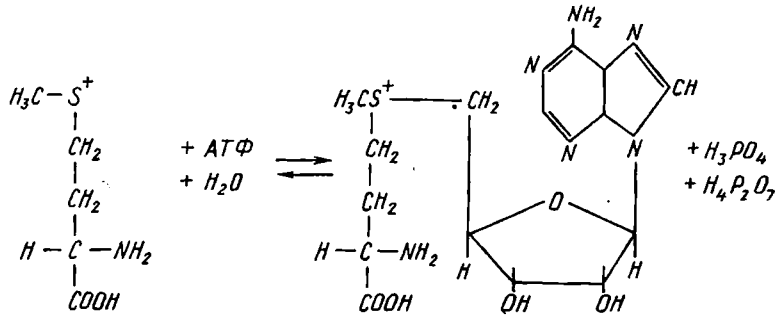
Серин билан глициннинг бир-бирига ўтишини таъминлайдиган бу реакция биосинтез реакциялари учун оксиметил группаларни етказиб бериши туфайли муҳим аҳамиятга эга. НАД·H_2 дегидрогеназа иштирокида метилен кўприкли маҳсулотни 5-метил ТГФ ҳисобланадиган метил ҳосиласига қайтариши мумкин. Оксиметил группа ҳам молекула ичидаги оксидоредукция реакцияси натижасида метил группага айлана олади:

$$HOCH_2\text{-ТГФК} \rightarrow CH_3\text{-ДГФК} + H_2O$$

Ҳосил бўлган метил группа урацилга кўчирилиб, тимин синтезланади ва ҳали яхши характерланмаган фермент система томонидан B_{12} витаминга ҳам кўчирилади.

Метил группа аденозилгомоцистеин ва B_{12} витамини томонидан ҳам кўчирилади.

Метионининг метил группаси кўчирилганда АТФ ва иккита ферментнинг зарурлиги аниқланди. Биринчи фермент метионинаденозилтрансфераза S-аденозилметионинни ҳосил қилади ва бир молекуладан фосфат ҳамда пирофосфат ажратади. Иккинчи реакцияда ҳосил бўлган бирикмадан CH_3^+ группа бошқа бирикмага, масалан, никотинамид ёки гуанидинацетатга кўчирилиб, аденозилгомоцистеин қолади. Кейинги реакция специфик метилтрансфераза томонидан катализ қилинади ва у қайталама бўлганидан аденозилгомоцистеин метил группаларни кўчирувчи сифатида иштирок этади:

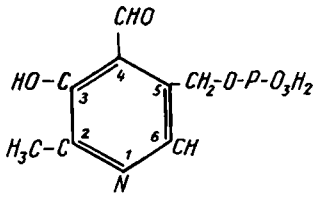


Метионин

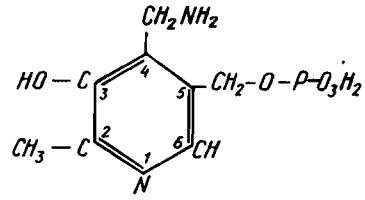
3.13.4. Пиридоксаль-5-фосфат ва пиридоксамин-5-фосфат

Пиридоксалли ферментлар организмда аминокислоталарнинг турли ўзгариш реакцияларига қатнашиб, азот алмашинуви жараёнида жуда муҳим роль ўйнайди. Бу ферментларнинг коферментлари витамин B_6 (пиридоксин)нинг ҳосилалари пиридоксаль-5-фосфат ва пиридоксамин-5-фосфатлардир. Уларнинг формулалари тўла химиявий синтез йўли билан аниқланган.

Пиридоксаль-5-фосфат ва пиридоксамин-5-фосфат илгари фақат қайта аминланиш реакциясининг кофермента ҳисобланар эди. Кейинги йилларда

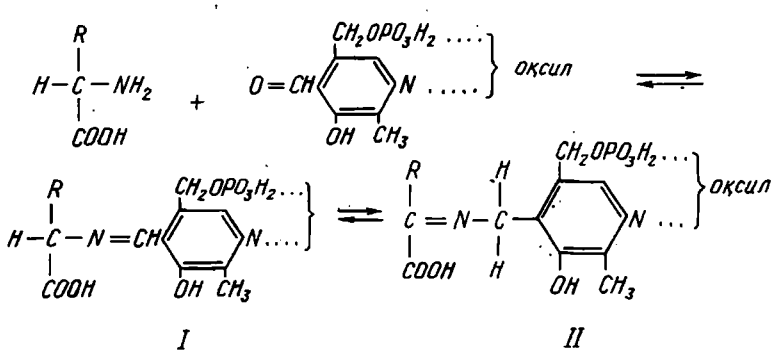


Пиридоксальфосфат



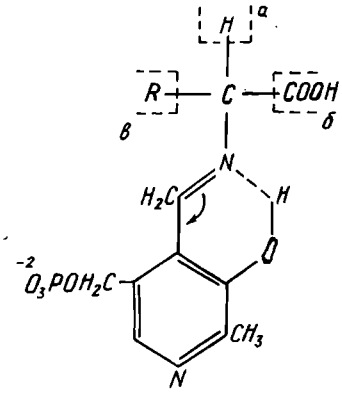
Пиридоксаминфосфат

пиридоксаль фосфат иштирокида анчагина ва ҳар хил энзиматик реакцияларнинг ўтиши тасдиқланди. У амино- ва кетокислоталар орасида переаминланиш реакциясида, аминокислоталарнинг декарбоксилланиши ҳамда рацемирланишида, аминокислоталар β- ва γ-алмашинган ҳосилаларининг парчаланиш ва конденсация реакцияларида ҳамда бир қатор бошқа биохимиявий ўзгаришларда қатнашади. Пиридоксамин-5-фосфат эса фақат переаминланиш реакциясидагина коферментлик функциясини бажаради, бошқа реакцияларда эса пиридоксаль фосфатнинг ўрнини боса олмайди. Пиридоксаль фосфатнинг коферментлик функцияси учун, биринчи навбатда, пиридин молекуласининг 4-ўрнида альдегид группа бўлиши зарур. Мана шу группа аминокислотанинг амино группа билан реакцияга киришиб, I ва II Шифф асослари деб аталадиган оралиқ маҳсулот ҳосил қилади:



I *II*

Шифф асослари сўнгра ферментнинг ўзига хослиги, яъни унинг оқсил компоненти (апофермент)нинг табиатига ва аминокислотанинг структурасига қараб, турли ўзгаришларга учрайди. Бу ўзгаришларнинг кечиши аминокислота α-углерод атомининг барча алмашинган группалар билан боғлари (*а, б, в*) бўшашиши натижасида енгиллашади:

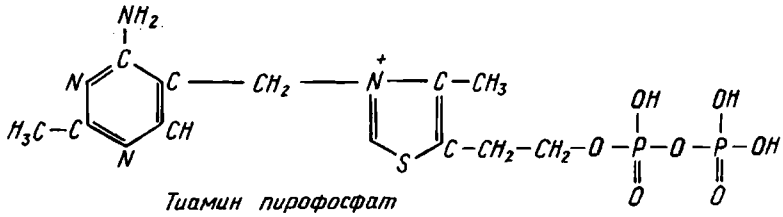


Шифф асосларининг тузилиши пиридоксаль фосфат таъсирида катализланадиган турли реакцияларнинг кечиш механизмини, масалан, II формулада α-углерод атомининг симметрияси йўқолганидан р а ц е м а з а л а р таъсирини осонлик билан тушунтира олади. Аминоферазалар таъсирида шу тарзда қўшбоғ гидролитик парчаланса кетокислота ва бу реакциянинг тескари йўналишида аминокислота ҳосил бўлади. Аминокислота д е к а р б о к с и л а з а л а р и таъсир этадиган реакцияларда ҳосил бўлган маҳсулотдан карбоксил группаларнинг осон ажралиши ҳам тушунарлидир. Мана шу типдаги ва бошқа бир қатор ўзгаришлар туфайли пиридоксаль ва пиридоксамин фосфат жуда кўп алоҳида реакцияларнинг катализ қилинишини таъминлайди. Улардан энг муҳимлари: α-*L*-аминокислоталарнинг переаминланиши; аминокислоталарнинг α-декарбоксилланиши; α-аминокислоталарнинг рацемизацияси; серин→пироузум кислота+NH_3, серин+ТГФК,глицин+ +оксиметил ТГФК ва бошқалар.

3.13.5. Синтез, изомерланиш ва углерод-углерод боғларининг узилиш коферментлари

Тиамин пирофосфат

Тиамин пирофосфат B_1 витамин ёки тиаминнинг пирофосфат ҳосиласидир. Унинг пироузум кислотанинг декарбоксилланишида коферментлик функцияси 1937 йилда Ломан ва Шустер томонидан кашф этилган эди. У оксил билан нисбатан анча мустаҳкам боғланиб, *пируватдекарбоксилазанинг* простетик группаси сифатида коферментлик функциясини бажарганидан унга *кокарбоксилаза* номи берилган. Ҳозирги вақтда у α-кетокислоталар ва кетокандларнинг бир қатор ферментатив алмашинувларида иштирок этиши маълум. Тиамин пирофосфатнинг скелети метилен группа орқали боғланган пиримидин ва тиазол ҳалқаларидан иборат бўлиб, қуйидагича тузилган:

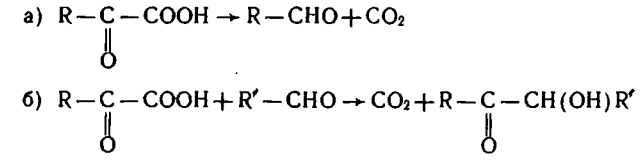


Тиамин пирофосфат

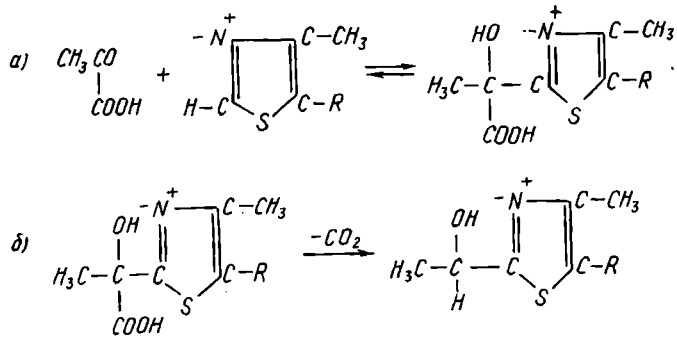
Кофермент кам миқдорда ҳайвон тўқималарида, жигарда, буйракда учрайди. Ачитқилардан эса кристалл ҳолида олинган. Тиаминпирофосфат (ТПФ) пироузум кислота, α-кетоглутарат кислоталарнинг декарбоксилланиши, углеводларнинг альдоль синтези ва парчаланиши каби муҳим реакцияларнинг ва ацетоин ҳосил қилиш системасининг коферменти вазифасини бажаради. Тиаминпирофосфат иштирок этадиган реакциялар қуйида келтирилган.

П и р у в а т д е к а р б о к с и л а з а т а ъ с и р и д а:

1. Пируват (ва бошқа α-кетокислоталар)нинг декарбоксилланиши ва ацетоинлар синтези:

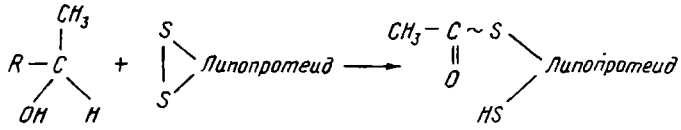


Пируват алмашинуви жараёнларида декарбоксилланиш натижасида коэнзимга боғланган «фаол ацетальдегид» қолдиғи ҳосил бўлиши аввалдан маълум эди. Кейинги текширишлар ацетальдегид тиазол ҳалқаси N ва S атомлари орасидаги реакция қобилияти С га боғланганлигини кўрсатди. Аввал унга пируват бирикиб, иккинчи босқичда декарбоксилланиш юз беради:

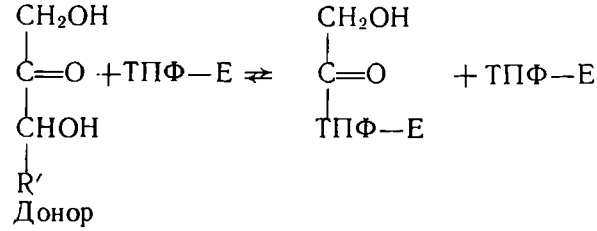


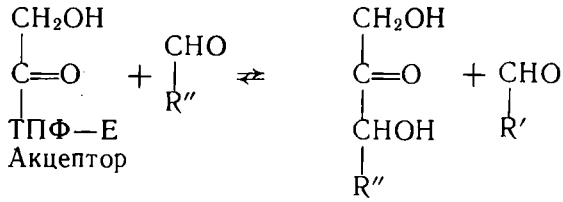
Реакция натижасида ҳосил бўлган α-оксиэтилтиаминпирофосфат фаол ацетальдегиднинг қолдиғидир.

2. Пируват ва α-кетоглутарат декарбоксилазалар катализлайдиган оксидланувчи декарбоксилланиш. Бу реакцияда тиамин пирофосфатдан ташқари, липоат кислота ҳам иштирок этади. Ҳосил бўлган фаол ацетальдегид липоат (липоилпротеид) ацетил унуми ҳосил бўлгунча оксидланади, сўнгра ацетил группа қайтарилган липоатга кўчирилади:

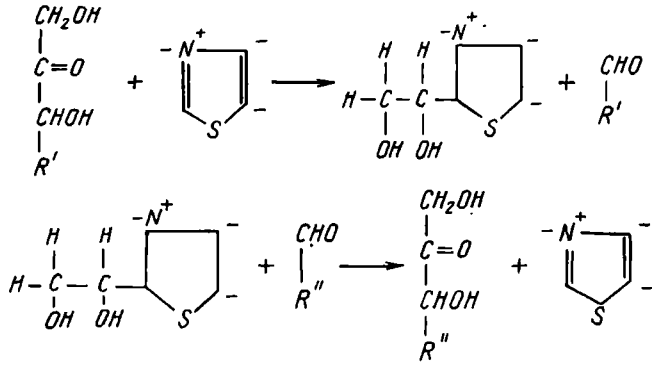


3. Трансальдолаза ва транскетолазалар таъсирида фосфорланган иккита қанд молекулалари орасида альдегид ёки кетон группа қолдиқларини кўчириш:



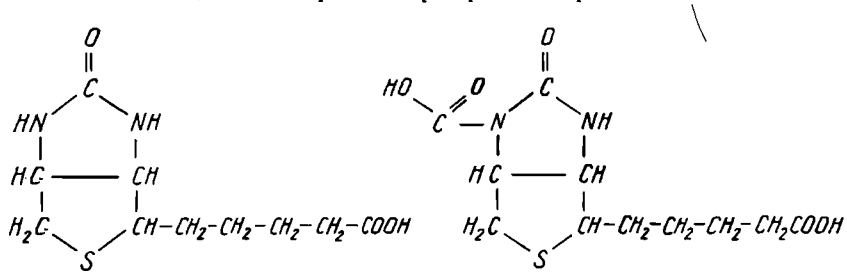


Транскетолазали реакцияларда оралиқ маҳсулот сифатида диоксиэтиламин пирофосфат — «фаол гликоль альдегид» ҳосил бўлади деб ҳисобланади:



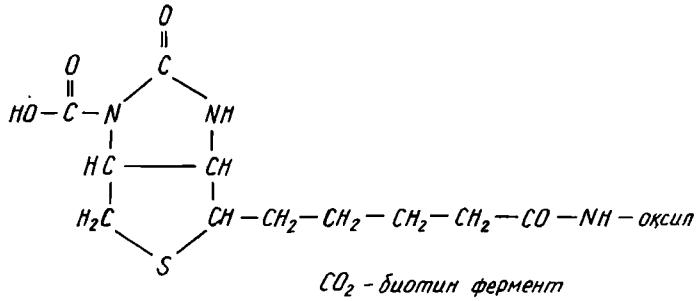
Биотин

Биотиннинг коферментлик функцияси Ф. Линен тадқиқотлари туфайли тўла аниқланди. Биотин кофермент сифатида қайталама карбоксилланиш реакцияларида иштирок этадиган бир қатор ферментлар билан бирга таъсир этади. Шунинг учун ҳам биотин етишмаслигидан организмда баъзи карбоксилланиш реакциялари бузилади. Биотин оксил билан мустаҳкам боғланган ҳолда CO_2 ни кўчирувчи ферментнинг простетик қисмини ташкил қилади. Бу шаклда «фаолланган CO_2» биотиндаги 1′N га бирикса керак. Бу комплекснинг ҳосил бўлиши бир молекула АТФ нинг АДФ ва анорганик фосфатга парчаланиши билан боғлиқ:



Биотин *1 - N-карбоксибиотин*

Фермент молекуласида биотиннинг карбоксил группаси оксил компонентидаги лизиннинг ε-аминогруппаси билан амид боғи орқали бириккан:



CO_2 - биотин фермент

Биотин катализлайдиган реакцияларга малонил-КоА ва оксалоацетат ҳосил бўлишини мисол қилиб келтириш мумкин:

1. Ацетил-КоА + CO_2 + АТФ → малонил-КоА + АДФ + Ф
2. Пируват + CO_2 + АТФ → оксалоацетат + АДФ + Ф

Кобамидли коферментлар

B_{12} витамин группасига тегишли бу коферментлар мураккаб ҳалқали система марказида кобальт атомини сақлаши билан характерланади. Кобальт B_{12} витамин молекуласида диметилбензимидазол ва цианид группалар билан координацион боғлар ҳосил қилади. Кобамидли коферментлар эса таркибида B_{12} витамин (химиявий номи цианкобаламин) дан цианид қолдиғи ўрнига 5′ дезоксиаденозин қолдиғи ва қайтарилган кобальт атоми тутиши билан фарқланади. Кобальт бу молекулада аденозиннинг 5-углерод атомига ковалент боғ орқали қўшилган. Ёруғлик ёки HCN таъсирида кофермент парчаланиб, B_{12} витаминнинг тегишли хосиласига айланади. Кобамидли коферментлар бир қатор изомерланиш реакцияларида, жумладан, глутаматмутаза, метилмалонилмутаза реакцияларида глутамат ва β-метиласпартат кислоталарни бир-бирига ўтиши, метилмалонил-коэнзим А ни сукцинил коэнзим А га қайта ўтишида қатнашади. Булардан ташқари, кофермент метионин ҳамда тимин синтезида метил группаларнинг кўчирилиши, оксил ва дезоксирибозанинг ҳосил бўлиши каби муҳим жараёнларда, дисульфид боғларнинг қайтарилишида иштирок этади. B_{12} ҳақида тўла маълумот «Витаминлар» бобида келтирилган.

3.14. ЭНЗИМЛАР НОМЕНКЛАТУРАСИ ВА КЛАССИФИКАЦИЯСИ

Ферментларнинг рационал номи энзим таъсир этадиган модда (субстрат) ёки реакция номининг охирига *аза* қўшимчасини қўшиш билан тузилади. Бинобарин, аза билан тугайдиган сўзлар, албатта, маълум ферментни кўрсатади. Масалан, оқсил (протеин)ни парчаловчи фермент *протеиназа,* гидролизни тезлатувчи фермент *гидролаза,* оксидловчи ферментлар *оксидаза* деб аталади. Шунга ўхшаш, крахмал (*amylum*), ёғ (*lipos*), гликозид, пероксид, сийдикчил (*urea*) га таъсир этадиган энзимлар амилаза, липаза, гликозидаза, пероксидаза, уреаза деб аталади. Айрим ферментларнинг илмий адабиётга кириб қолган тривиал (тарихий) номлари ҳам сақланган, масалан, пепсин, трипсин, папаин ва бошқалар.

Ферментларнинг умумий классификацияси уларнинг химиявий тузилиши ёки биохимиявий функциясига, яъни фермент таъсир этадиган реакциянинг характерига асосланиши мумкин. Биринчи принципни ҳозирча амалга ошириш қийин, биз ҳали оксилларнинг тузилиши, ферментларнинг структураси ҳақида етарли маълумотга эга эмасмиз. Простетик группага қараб ферментлар системалаштирилса бўлар эди, лекин бу фақат икки компонентли ферментларга нисбатан қўлланиши мумкин. Шунинг учун ҳозир ферментларни уларнинг таъсирига қараб синфларга бўлиш қабул қилинган. Фермент катализлайдиган реакцияга мувофиқ классификация қилинганда узиладиган боғларнинг ва кўчириладиган группаларнинг характерини ёки фермент таъсир этадиган субстратнинг химиявий табиатини асос қилиб олиш мумкин. Масалан, битта фермент мана шу иккита белги асосида ҳам эстераза, ҳам липаза бўлиши мумкин. Бу ерда эстераза номи ферментнинг мураккаб эфир боғига таъсир этишини кўрсатса, липаза номи,унинг субстрати ёғ эканлигини билдиради. Кўп ҳолларда ферментнинг номида ҳар икки белги ҳам ифодаланади.

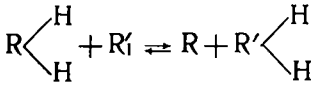
Ҳозирги вақтда бутун дунё бўйича энзимларнинг умумий классификацияси ва индексацияси қўлланилади. Халқаро Биохимия Иттифоқи ассамблеяси томонидан 1961 йили Москвада маъқулланган бу классификацияга кўра, барча ферментлар олти синфга ва бу синфлар чегарасида улар паст ва паст-паст синфларга бўлинади. 1961 йилдан сўнг номенклатурани тузатиш ва бу соҳадаги кейинги маълумотлар билан тўлдириб бориш учун Доимий қўмита тузилган. Қўмитанинг кейинги йиллардаги ҳисоботида аввалги номенклатурага бир қатор ўзгаришлар киритилиб, ферментлар рўйхати анча тўлдирилган. Рус тилида 1966 йилда нашр этилган бу ҳисоботда келтирилган Халқаро Биохимия Иттифоқи тавсия қилган ферментлар номенклатурасида етарли даражада характерланган 875 фермент рўйхатга киритилган. Қуйида фермент синфларининг характеристикаси, классификацияси ва номерацияси (индексацияси) изоҳлаб берилган.

3.14.1. Оксидоредуктазалар

Оксидоредуктазалар оксидланиш-қайтарилиш реакцияларини катализлайди. Бу синфга барча дегидрогеназалар, оксидазалар, пероксидазалар, цитохромредуктазалар киради.

Оксидоредуктазалар водород кўчирилиши, электронлар ташилиши, молекуляр кислород, гидропероксид ва бошқа оксидловчи моддалар билан оксидланиш каби реакцияларни катализ қилади. Айрим ферментларнинг номи қуйидагича тузилади: донор (группани берувчи) ва акцептор (группани қабул қилиб олувчи) оксидоредуктаза. Масалан, алкоголь: НАД-оксидоредуктаза; *L*-аминокислота; O_2-оксидоредуктаза. Оксидоредуктазалар ўзи таъсир этадиган химиявий боғлар ва молекулалар (донор) характерига қараб паст синфларга ва ҳар бир паст синф акцептор характерига қараб паст-паст синфларга бўлинади. Оксидоредуктазалар ферментларнинг энг катта синфидир. Оксидоредуктазаларнинг вакиллари, асосан, қуйидаги группаларга киради:

Дегидрогеназалар: — субстрат оксидланиши водород (протон ва электрон) ажратилиши (дегидрогенланиш) билан борадиган барча реакцияларни катализлайди. Донордаги ажралиб чиқадиган водород турли акцепторларга кўчирилади:



Акцептор сифатида, кўпинча, НАД ва НАДФ иштирок этади.

НАД ва НАДФнинг оксидланган шаклини $НАД^+$ ва $НАДФ^+$, водород атомлари қўшилгандан сўнг ҳосил бўлган қайтарилган коферментни $НАДН+H^+$ ва $НАДФН+H^+$ тарзида ифодалаш қабул қилинган. Масалан:

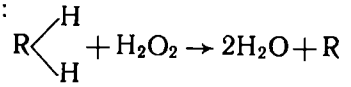
$$\text{Алкоголь}+НАД^+ \rightleftarrows \text{Альдегид}+НАДН+H^+$$

Оксидазалар — агар водород донордан бевосита кислородга кўчирилса, бундай реакцияни катализловчи ферментлар оксидазалар (эскича аэроб дегидрогеназалар) деб аталади. Улар қаторига альдегидоксидаза, глюкозооксидаза, аминокислота оксидазалари ва баъзи бошқа флавинли ферментлар киради. Масалан:

$$L\text{-аминокислота}+O_2=\text{2-оксикислота}+NH_3+H_2O_2$$

Цитохромлар оксидланиш-қайтарилиш реакцияларида электрон ташиш вазифасини бажарадиган ферментлар, масалан, цитохромоксидаза цитохромларнинг биридан электронларни молекуляр кислородга кўчиради.

Пероксидаза ва каталаза нафас олишнинг қўшимча ферментлари ҳисобланади. Улар оксидланиш жараёнида ҳосил бўлган заҳарли модда H_2O_2 ни четлатади. Бу функцияни пероксидаза субстрат водородини гидропероксидга кўчириш билан бажаради:



Каталаза эса гидропероксиднинг сув ва молекуляр кислородга парчаланишини тезлатади:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O+O_2$$

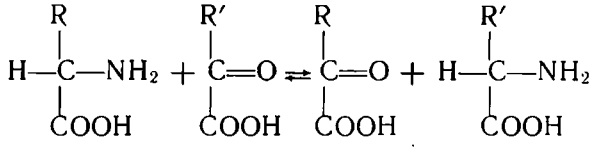
3.14.2. Трансферазалар

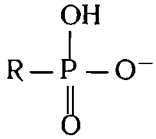
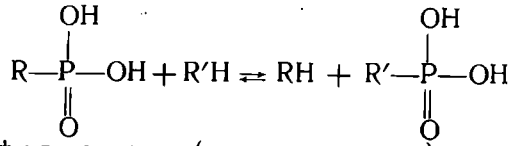
Трансферазалар турли химиявий группалар ва қолдиқларнинг молекулалараро кўчирилишини катализлайди. Улар кўчирадиган радикалларнинг табиати ҳар хил ва бу синфга кирадиган ферментларнинг аҳамияти ва сони йил сайин ортиб бормоқда. Трансферазалар амино, фосфат, метил, сульфгидрил группаларни, кислота, гликозил, альдегид ва кетон, бир углеродли қолдиқларнинг кўчирилишини таъминлаб, жуда кўп метаболик жараёнларда иштирок этади. Айрим ферментларнинг номи қуйидагича тузилади: донор-акцептор — кўчириладиган группа—трансфераза. Масалан: АТФ; ацетат-фосфотрансфераза, ацетил КоА; *L*-глутамат-N-ацетил трансфераза.

Трансферазалар кўчириладиган қолдиқнинг типига қараб, паст синфларга, масалан, бир углеродли қолдиқларни, альдегид ёки кетон қолдиқларини, ацил қолдиқларини кўчирувчи ферментларга бўлинади. Паст синфларнинг ўзи кўчириладиган қолдиқ типини аниқлаш асосида паст-паст синфларга бўлинади. Масалан, бир углеродли қолдиқларни кўчирувчи ферментларнинг қуйидаги паст-паст синфлари: метилтрансферазалар, оксиметил, формил ва уларга ўхшаш группа трансферазалари, карбоксил ва карбомил трансферазалар бор.

Трансферазалар синфига қуйидаги асосий фермент группалари киради:

Аминотрансферазалар (трансаминазалар) — аминогруппани бир моддадан иккинчи моддага кўчиради:

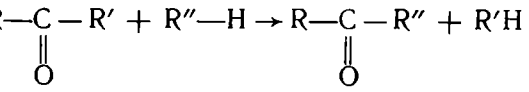


Фосфотрансферазалар — бу муҳим ферментлар қаторига бир неча типдаги реакцияларни катализловчи ферментлар киради. Масалан, фосфат қолдиғи  ни макроэргик фосфат бирикмадан, асосан полинуклеотид фосфатлардан бошқа бирикмаларга кўчирувчилар (киназалар), макроэргик бўлмаган фосфат қолдиғининг бир хил бирикмалар таркибида ўрнини ўзгартирувчи ферментлар (фосфомутазалар) ва нуклеотидил трансферазалар. Умуман, бу ферментлар таъсирида фосфат группа бир молекуладан иккинчи молекулага кўчирилади: 

Ацилтрансферазалар (трансацилазалар) — ацил (карбон кислота қолдиғи)ни кўчирувчи ферментлар. Бу ферментлар коэнзим А иштирокида функционирланади. Масалан, аминокислоталарнинг ацетил трансферазалари қуйидаги реакцияни катализлайди:

Ацетил=КоА+*L*-глутамат⇄КоА+*N*-ацетилглутамат.

Умумий кўринишда реакция қуйидагича боради:



Гликозилтрансферазалар (трансгликозидазалар) қанд қолдиқларини турли акцепторларга, айниқса, бошқа қандларнинг OH группасига, эркин фосфатга ва гетероциклик ҳалқадаги азот атомига кўчиради. Бу группага кирадиган энг машҳур гликозил трансфераза — фосфорилаза глюкозани фосфат бирикмасидан полисахарид занжирининг қайтармайдиган учига кўчиради.

Метилтрансферазалар — биологик метиллаш донордан (кўпинча, *S*-аденозилметиониндан) метил группани кўчириш орқали бажарилади. Масалан, қуйидаги реакция:

S-аденозилметионин+*L*-гомоцистеин=*S*-аденозил-гомоцистеин+*L*-метионин

гомоцистеин метилтрансфераза таъсирида боради.

Трансальдолаза ва транскетолазалар — транскетолаза гликоальдегидни, трансальделаза эса диоксиацетонни бир альдегиддан иккинчи альдегидга кўчиради. Ҳар иккала фермент ҳам фотосинтез жараёнида ва пентоза фосфатларнинг оксидланувчи алмашинувларида муҳим роль ўйнайди.

Алкилтрансферазалар — мураккаб тузилишга эга бўлган бирикма-

ларда углерод атомлари ёнида кўчиш реакцияларини катализлайди. Масалан, метионин аденозилтрансфераза қуйидаги реакцияни таъминлайди:

$$АТФ + L\text{-метионин} + H_2O = H_3PO_4 + H_4P_2O_7 + S\text{-аденозилметионин}$$

Сульфид ва сульфотрансферазалар — сульфид ва сульфат группаларни кўчириб, тиоционат ва органик сульфатларнинг ҳосил бўлишини таъминлайди. Сульфид трансферазаларга роданеза мисол бўла олади:

$$Тиосульфат + цианид = сульфит + тиоцианат$$

Арил (фенол) сульфаттрансфераза фенолсульфатнинг ҳосил бўлишини катализлайди:

$$3'\text{-фосфоаденилилсульфат} + фенол = аденозин\text{-}3'\text{-}5'\text{-дифосфат} + арилсульфат.$$

3.14.3. Гидролазалар

Гидролазалар молекула ичидаги боғларнинг гидролитик парчаланишини тезлатадиган ферментлар. Бу синфга мураккаб эфирлар, гликозидлар, оксиллар, пептидлар, амидларни парчаловчи ферментлар киради. Гидролазаларнинг номи қуйидагича тузилади: субстрат гидролаза. Масалан, пептидгидролаза, ацетилхолин гидролаза. Алоҳида группаларни парчаловчи гидролазаларда бу группа префикс қўшиб аталиши мумкин. Масалан, ацилфосфат фосфогидролаза, аденозин аминогидролаза. Гидролазалар гидролизланадиган боғларнинг типига қараб, паст синфларга ва ҳар хил типдаги боғларнинг аниқланиши асосида паст-паст синфларга, масалан, паст синф мураккаб эфир боғларига таъсир қиладиган ферментлар, паст-паст синф карбон кислота эстерлари гидролазалари, тиол эстерлар гидролазалари, фосфомоноэстер гидролазалари ва ҳоказоларга бўлинади. Гидролазаларнинг энг муҳим вакиллари қуйидаги паст синфларга оид.

Эстеразалар группасига жуда ҳам ўзига хос бир қатор ферментлар киради. Улар мураккаб эфир боғларининг гидролизини катализ қилади ва бир хил тезликда бўлмаса ҳам жуда кўп эфирларга сув бириктириб, уларни парчалайди.

Эстеразалар каторига карбон кислота эфирларини гидролизлайдиган липазалар:

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-R' + HOH \rightleftarrows RCOOH + R'OH,$$

тиол эфирларни парчаловчи тиол эстеразалар, масалан, ацетил КоА-гидролаза:

$$CH_3-CO-KoA + HOH = CH_3-COOH + KoASH,$$

фосфат кислота эфирларини гидролизловчи фосфомоно, ди- ва трифосфоэстеразалар (фосфатазалар) киради:

Масалан: $R-O-\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{P}}-OH + HOH \rightleftarrows ROH + HO-\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{P}}-OH$

ва сульфат кислота эфирларини парчаловчи сульфатазалар киради.

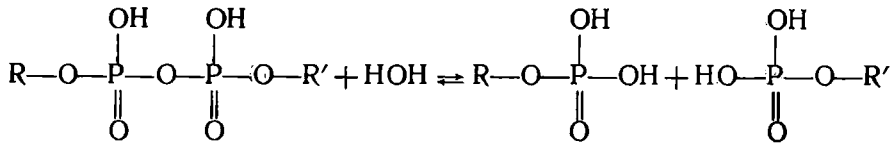
Масалан: $C_6H_5-O-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{S}}=O + HOH = C_6H_5OH + H_2SO_4.$

Гликозидазалар группасига фақат ҳақиқий гликозидларгина эмас, балки *N* — гликозид боғларни узувчи ферментлар, *S*-гликозидил бирикмаларни гидролизловчи битта фермент ҳам киради. Ҳақиқий гликозидазалар содда гликозидларни, олиго ва полисахаридларни парчалайди. Масалан, α ва β амилазалар полисахариддаги 1—4 гликозид боғларни гидролитик йўл билан узади.

Пептидазалар ва таъсири жиҳатдан уларга ўхшаш бошқа

ферментлар. Бу группага оқсил пептид боғи —C(=O)—NH— ни парчаловчи пептидазалар ва пептид боғидан фарқли —C—N— алоқаларни узувчи амидазалар, амидиназалар ва бошқалар киради.

Пептидазалар катта оқсил молекулаларига таъсир этади (протеиназалар), аммо кичик пептидларни ҳам алоҳида аминокислоталарга парчалайди. Уларнинг таъсири парчаланадиган пептид боғи ёнидаги химиявий группалар табиатига кўра маълум даражада ўзига хос бўлади. Бундан ташқари, баъзи пептидазаларнинг таъсирини парчаланадиган боғ яқинидаги эркин карбоксил ёки аминогруппалар тормозлайди. Шунинг учун улар молекуланинг ичидаги пептид боғларни узиб, оқсилни йирик парчаларга бўлиб ташлайди (*эндопептидазалар*). Булар қаторига оқсилларга таъсир этадиган пепсин, трипсин, химотрипсин, папаин, катепсин ва бошқалар киради. Бошқа пептидазалар, аксинча, ўз таъсирлари учун қўшни эркин амино ёки карбоксил группага муҳтождир. Шу сабабли улар кичик пептидларга ёки полипептидларга уларнинг эркин COOH ёки NH_2 группаси томонидан таъсир этади (экзопептидазалар). Турли дипептидазалар, карбоксипептидаза, аминопептидазалар шуларга тааллуқли. Пирофосфатазалар фосфоангидрид боғларни гидролизлайди:



Бу группага аденозин трифосфатаза (АТФ-аза), нуклеозид дифосфатаза, нуклеотид пирофосфатаза ва бошқалар киради.

3.14.4. Лиазалар

Лиазалар синфига кирадиган ферментлар группаларнинг қўшбоғ бўйича бирикишини ва аксинча, шундай группаларнинг субстратда қўшбоғ ҳосил қилиб узилишини катализлайди. Бу ферментлар таъсирида гидролитик парчаланиш бўлмайди. Бу синфга сув элементлари, аммиак, CO_2 бириктирувчи ва ажратувчи ферментлар киради. Реакция типини кўрсатиш учун «гидро», «аммоно» ва бошқа префикслардан фойдаланилади. Масалан: *L*-малатгидролиаза, *L*-триптофан-карбоксилаза. Лиазалар узадиган боғларнинг типига қараб, паст синфларга ва ажраладиган группаларига кўра, паст-паст синфларга бўлинади. Масалан, паст синф углерод-углерод лиазаларга қуйидаги паст-паст синфлар: карбоксилиазалар, альдегид-лиазалар, кетокислота лиазалари киради. Лиазаларнинг ҳужайра метаболизмида муҳим аҳамиятга эга бўлган группалари қуйидагилар.

Декарбоксилазалар, асосан, кето ва аминокислоталардан CO_2 группани ажратиб, улардаги C—C боғларни узади. Булардан энг муҳими пируватдекарбоксилаза кетокислоталардан CO_2 ажратиб, альдегид ҳосил қилади:

$$\text{2-оксокислота} \rightarrow \text{альдегид} + CO_2$$

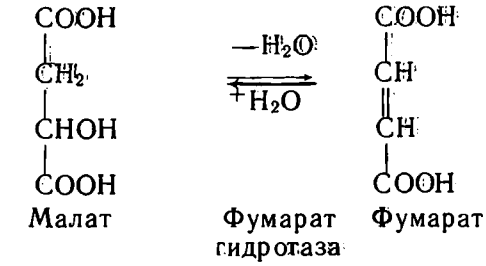
Пируватдекарбоксилаза ва яна бир қатор декарбоксилазалар тиамин пирофосфат протеидларидир. Аммо кўпчилик декарбоксилазалар таркибида азот тутувчи бирикмалар (аминокислоталар)га таъсир этади, улар пиридоксальфосфат протеиндир.

C—C боғларни узувчи ферментлар қаторига углеводлар алмашинувида муҳим роль ўйнайдиган, таъсири альдоль конденсация ва тескари реакцияга асосланган альдолазалар киради. Масалан: кетозо-1-фосфат диоксиацетон фосфат+альдегид реакцияси шундай фермент томонидан катализланади. Иккита кичикроқ фрагментлардан т-ди- ва трикарбон кислоталарнинг синтезланиш реакцияларини

катализловчи кетокислота лиазалари ҳам шу группага тегишлидир. Буларнинг муҳим вакили цитрат синтаза уч карбон кислоталар циклининг бошланғич реакциясини катализлайди:

$$\text{цитрат} + \text{КоА} \rightleftharpoons \text{ацетил-КоА} + H_2O + \text{оксалоацетат}$$

Гидролиазалар оксикислоталардан сув молекуласини ажратади (гидратазалар). Яхши маълум бўлган фумарат ва аконитат гидратаза, енолаза шулар жумласидан:

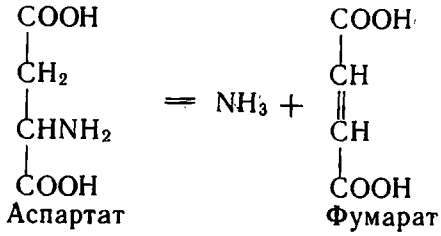


Малат Фумарат гидротаза Фумарат

Гидролиазалар оксиаминокислоталарга бошқа молекулаларни бириктириш билан кечадиган парчаланиш реакцияларини ҳам катализлайди:

$$L\text{-серин} + H_2O = \text{пируват} + NH_3 + H_2O$$

Лигазалар (синтетазалар) АТФ ёки унга ўхшаш нуклеотидтрифосфатларнинг ҳосил бўлиши билан борадиган дезаминлаш реакциясини тезлатади, масалан, аспартат-аммиак лиаза (аспартаза) қуйидаги реакцияни тезлатади:



Аспартат Фумарат

3.14. 5. Изомеразалар

Изомеразалар — изомерланиш реакцияларини катализловчи ферментлар. Изомерланиш натижасида молекула ичидаги турли группаларнинг ўрни ўзгаради. Реакциянинг типига қараб, изомеразалар паст синфларга бўлинади. Масалан, *рацемазалар* ва *эпимеразалар, цис-транс-изомеразалар, молекулаичи оксидоредуктазалар, молекулаичи трансферазалар, молекулаичи лиазалар.* Изомерланиш реакциясининг типи префикслар ёрдамида кўрсатилади. Масалан: малеинат цис-транс-изомераза, фенилпируват кето-енол- изомераза. Изомерланиш молекула ичида группаларнинг кўчишидан иборат бўлса, фермент *мутаза* деб аталади. Асимметрик группаларнинг инверсиясини катализловчи изомеразалар субстрат молекуласида битта ёки биттадан ортиқ, асимметрик марказ бўлишига қараб, *рацемаза* ёки *эпимераза* деб аталади. Изомеразаларнинг паст-паст синфлари изомерланиш реакциясининг типларини белгилайди.

3.14. 6. Лигазалар

Лигазалар (синтетазалар) АТФ ёки унга ўхшаш нуклеотидтрифосфат молекуласида пирофосфат боғи узилиши билан бирга ўтадиган икки молекуланинг бирикиши синтетик жараённи катализловчи ферментлардир. Бу реакциялар натижасида АТФ дан АДФ ёки АМФ ҳосил бўлади. Лигазаларнинг систематик номи X:Y—лигаза (АДФ) шаклида тузилади. Бу ерда X ва *Y* бирикадиган молекулаларни, кавс ичидаги модда нуклеотидтрифосфатдан ажралиб чиқадиган маҳсулот (кўпинча, АДФ ёки АМФ)ни кўрсатади. Бу маҳсулот

характеридан реакциянинг типи ва қайси нуклеотид фосфат реакцияда қатнашиши кўриниб туради. Жумладан, юқоридаги мисолда реакция қуйидаги тенглама бўйича боради:

$$X + Y + АТФ = X - Y + АДФ + фосфат$$

Лигазалар янги ҳосил бўладиган боғларнинг табиатига қараб, паст синфларга (C—O, C—S, C—N, C—C боғлар ҳосил қилувчилар) ва C—N боғларни тузувчи паст синфнинг ўзи синтезланадиган бирикмаларнинг табиатига кўра, паст-паст синфларга бўлинади.

Индекслаш мақсадида ҳар бир синфга—паст синфга ва паст-паст синфга ҳамда айрим ферментларга тўрт рақамли ўнлик код бўйича номерлар қўйилган. Бу системага кўра, индекснинг биринчи рақами асосий синфни, иккинчиси паст синфни, учинчиси паст-паст синфни кўрсатади. Бу билан фермент катализ қиладиган ўзгаришнинг табиати аниқланади. Тўртинчи рақам эса айни паст-паст синф чегарасидаги ферментнинг тартиб сонини кўрсатади. Масалан: гексокиназа (АТФ: *D*-гексоза 6-фосфортрансфераза) 2.7. 1.1 бўлади. Демак, у трансфераза (2-синф), фосфор тутувчи группаларни кўчирувчи (7-паст синф), спирт группага кўчирувчи (1-паст-паст синф) тартиб сони 1 фермент сифатида белгиланади.

Ферментларнинг систематик номи узун ва мураккаб бўлганидан кундалик иш учун уларнинг тривиал номлари ҳам аниқланган. Бу номлар содда ҳамда қисқа бўлиб, тўла ва жуда аниқ эмас. Тривиал номлар сифатида, кўпинча, ферментларнинг эски умум қабул қилинган номлари қолдирилган, аммо бир қатор ферментларнинг эски номлари мувофиқ топилмай, янги номлар билан алмаштирилган. Масалан, уриказа ўрнига урат оксидаза, фумаразага фумарат гидратаза, диафоразага липоамид дегидрогеназа, енолазага фосфопируват гидратаза номлари берилган ва ҳоказо.

3.15. ФЕРМЕНТЛАР КЛАССИФИКАЦИЯСИ ВА НОМЕРАЦИЯСИ (ИНДЕКСИ)НИНГ КАЛИТИ

1. Оксидоредуктазалар

1.1. Донорларнинг CH—OH группасига таъсир этади

1.1.1. Акцептор бўлиб НАД ёки НАДФ хизмат қилади.

1.1.2 Акцептор бўлиб цитохром хизмат қилади

1.1.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади

1.1. 99 Бошқа акцепторлардан фойдаланади

1. 2 Донорларнинг альдегид ёки кетон группаларига таъсир этади

1.2.1 Акцептор бўлиб НАД ёки НАДФ хизмат қилади

1.2.2 Акцептор бўлиб цитохром хизмат қилади

1.2.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади

1.2.4 Акцептор бўлиб липоат кислота хизмат қилади

1.2. 99 Бошқа акцепторлардан фойдаланади

1.3 Донорлардан CH—CH группаларига таъсир этади

1.3.1 Акцептор бўлиб НАД ёки НАДФ хизмат қилади

1.3.2 Акцептор бўлиб цитохром хизмат қилади

1.3.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади

1.3. 99 Бошқа акцепторлардан фойдаланади

1.4 Донорларнинг CH—NH_2 группаларига таъсир этади

1.4.1 Акцептор бўлиб НАД ёки НАДФ хизмат қилади

1.4.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади

1.5 Донорларнинг C—NH группасига таъсир этади

1.5.1 Акцептор бўлиб НАД ёки НАДФ хизмат қилади

1.5.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади

1.6 Қайтарилган НАД ёки НАДФ га таъсир этади

1.6.1 Акцептор бўлиб НАД ёки НАДФ хизмат қилади

1.6.2 Акцептор бўлиб цитохром хизмат қилади

1.6.4 Акцептор бўлиб дисульфид

бирикма хизмат қилади
1.6.5 Акцептор бўлиб хинонлар ёки уларга яқин бирикмалар хизмат қилади
1.6.6 Акцептор бўлиб азотли бирикма хизмат қилади
1.6. 99 Бошқа акцепторлардан фойдаланади
1.7 Бошқа азотли бирикмаларга донор сифатида таъсир этади
1.7.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади.
1.7. 99 бошқа акцепторлардан фойдаланади
1.8. Донорларнинг таркибида олтингугурт тутувчи группаларга таъсир этади
1.8.1 Акцептор бўлиб НАД ёки НАДФ хизмат қилади
1.8.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади
1.8.4 Акцептор бўлиб дисульфид бирикма хизмат қилади
1.8.5 Акцептор бўлиб хинонлар ёки уларга яқин бирикмалар хизмат қилади
1.8.6 Азотли бирикма акцептор бўлиб хизмат қилади
1.9. Донорларнинг гем группаларига таъсир этади
1.9.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади
1.9.6 Акцептор бўлиб азотли бирикма хизмат қилади
1.10. Донорлар сифатида дифенолларга ва уларга яқин бирикмаларга таъсир этади
1.10.3 Акцептор бўлиб O_2 хизмат қилади
1.11 Акцептор сифатида H_2O_2 га таъсир этади
1.12 Акцептор сифатида водородга таъсир этади
1.13 Айрим доноргa кислород бириктириб таъсир этади (оксигеназалар)
1.14 Қўш донорлардан бирига кислород бириктириб таъсир этади (гидроксилазалар)
1.14.1 Қайтарилган НАД ёки НАДФ нинг биттаси донор сифатида хизмат қилади
1.14.2 Аскорбат кислота донорлардан бири сифатида хизмат қилади
1.14.3 Донорларнинг биттаси бўлиб қайтарилган птеридин хизмат қилади

2. Трансферазалар

2.1 Бир углеродли қолдиқларни кўчиради
2.1.1 Метилтрансферазалар
2.1.2 Оксиметил, формил ва уларга яқин группаларнинг трансферазалари
2.1.3 Карбоксил ва карбомоилтрансфераза
2.1.4 Амидинотрансферазалар
2.2 Альдегид ёки кетон қолдиқларни кўчиради
2.3 Ацил қолдиқларни кўчиради
2.3.1 Ацилтрансферазалар
2.3.2 Аминоацилтрансферазалар
2.4 Гликозил қолдиқларни кўчиради
2.4.1 Гексозил трансферазалар
2.4.2 Пентозилтрансферазалар
2.5 Алкил ёки уларга яқин қолдиқларни кўчиради
2.6 Азотли группаларни кўчиради
2.6.1 Аминотрансферазалар
2.6.3 Оксиаминотрансферазалар
2.7 Таркибида фосфор тутувчи группаларни кўчиради
2.7.1 Акцептор ролида спирт группали фосфотрансферазалар
2.7.2 Акцептор ролида карбоксил группали фосфотрансферазалар
2.7.3 Акцептор ролида азот группали фосфотрансферазалар
2.7.4 Акцептор ролида фосфат группировкали фосфотрансферазалар
2.7.5 Молекула ичида кўчириш кўриладигандай фосфотрансферазалар
2.7.6 Пирофосфотрансферазалар
2.7.7 Нуклеотидилтрансферазалар
2.7.8 Бошқа алмашинган фосфат группировкаларни кўчиради
2.8 Таркибида олтингугурт тутувчи группаларни кўчиради
2.8.1 Сульфидтрансферазалар
2.8.2 Сульфотрансферазалар
2.8.3 КоА — трансферазалар

3. Гидролазалар

3.1 Мураккаб эфир боғларга таъсир этади
3.1.1 Карбон кислоталар эфирларининг гидролазалари
3.1.2 Тиол эфирлар гидролазалари
3.1.3 Фосфомоноэфирлар гидролазалари
3.1.5 Трифосфомоноэфирлар гидролазалари
3.1.6 Сульфоэфирлар гидролазалари
3.2 Гликозил бирикмаларга таъсир этади
3.2.1 Гликозидлар гидролазалари
3.2.2 N-гликозил бирикмалар гидролазалари
3.2.3 S-гликозил бирикмалар гидролазалари

3.3 Эфир боғларга таъсир этади
3.3.1 Тиоэфирлар гидролазалари
3.4 Пептид боғларга таъсир этади (пептидгидролазалар)
3.4.1 α-аминоацил-пептид-гидролазалар
3.4.2 Пептидил аминокислота гидролазалари
3.4.3 Дипептид-гидролазалар
3.4.4 Пептидил-пептид-гидролазалар
3.5 Пептид боғлардан фарқли С — N боғларда таъсир этади
3.5.1 Тўғри чизиқли амидларда
3.5.2 Ҳалқали амидларда
3.5.3 Тўғри чизиқли амидинларда
3.5.4 Ҳалқали амидинларда
3.5.5 Цианидларда (нитрилларда)
3.5.99 Бошқа бирикмаларда
3.6 Кислота ангидриди боғларига таъсир этади
3.6.1 Таркибида фосфорил тутувчи ангидридларда
3.7 С — С боғларга таъсир этади
3.7.1 Кетобирикмаларда
3.8 Галоидли боғларга таъсир этади
3.8.1 С — галоид бирикмаларда
3.8.2 С — галоид бирикмаларда
3.9 Р — N боғларга таъсир этади

4. Лиазалар

4.1 Углерод — углерод лиазалар
4.1.1 Карбоксилазалар
4.1.2 Альдегидлиазалар
4.1.3 Кетокислоталар лиазалари
4.2 Углерод-кислород лиазалар
4.2.1 Гидролиазалар
4.2.99 Бошқа углерод-кислород лиазалар
4.3 Углерод-азот лиазалар
4.3.1 Аммонолиазалар
4.3.2 Амидин лиазалар
4.4 Углерод-олтингугурт лиазалар
4.5 Углерод-галоид лиазалар
4.99 Бошқа лиазалар

5. Изомеразалар

5.1 Рацемазалар ва эпимеразалар
5.1.1 Аминокислоталар ва уларнинг ҳосилаларига таъсир қилади
5.1.2 Оксикислоталар ва уларнинг ҳосилаларига таъсир қилади
5.1.3 Углеводлар ва уларнинг ҳосилаларига таъсир қилади
5.1.99 Бошқа бирикмаларга таъсир қилади
5.2 Цис-транс изомеразалар
5.3 Молекулаичи оксидоредуктазалар
5.3.1 Альдозалар ва кетозаларни бир-бирига айлантиради
5.3.2 Кетон ва енол группаларни бир-бирига айлантиради
5.3.3 С — С боғларнинг ўрнини ўзгартиради
5.4 Молекулаичи трансферазалар
5.4.1 Ацил группаларни кўчиради
5.4.2 Фосфорил группаларни кўчиради
5.4.99 Бошқа группаларни кўчиради
5.5 Молекулаичи лиазалар
5.99 Бошқа лиазалар

6. Лигазалар

6.1 С — О боғларни тузади
6.1.1 Аминокислоталар — РНК лигазалари
6.2 С — S боғларни ҳосил қилади
6.2.1 Кислота-тиол лигазалари
6.3 С — N боғларни ҳосил қилади
6.3.1 Кислота-аммиак лигазалари (амидсинтетазалар)
6.3.2 Кислота-аминокислота лигазалари (пептид синтетазалар)
6.3.3 Циклолигазалар
6.3.4 Бошқа С — N лигазалар
6.3.5 N — донор ролидаги глутамин билан С — N лигазалар
6.4 С — С боғларни ҳосил қилади

3.16. ФЕРМЕНТЛАРНИ АЖРАТИБ ОЛИШ ВА ТОЗАЛАШ УСУЛЛАРИ

Организмда ферментлар турли оқсил ва бошқа моддалар билан аралашма ҳамда комплекс ҳолида учрайди. Ферментлар ҳам оқсил модда сифатида физик-химиявий табиати жиҳатидан ўхшаш бошқа оқсиллар аралашмасида жуда кам учраганидан уларни ажратиб олиш анча мураккаб. Лекин бу жараёнда ферментнинг фаоллигини кузата бориб аралашма таркибида унинг бор ёки йўқлигини, концентрациясининг ортиб бориши ёки қандайдир нокулай шароитлар таъсирида камайиши ёки бутунлай йўқолиб кетишини назорат қилиб туриш мумкин.

Ферментларни ажратишнинг дастлабки даврларида улар билан бирга қўшилиб экстракция қилинган жуда кўп бошқа оқсиллардан қутулиш керак. Бунинг учун оқсиллар массаси иситилганда уларнинг танлаб денатурация қилинишидан фойдаланиш мумкин. Бунда, кўпинча, фермент фаоллигини сақлаб қолган ҳолда йўлдош инерт оқсиллар денатурацияга учраб чўкади, улар фильтрлаш ёки центрифугалаш йўли билан бартараф қилинади. Қўшимча оқсилларнинг кўпгина қисмидан озод қилингандан сўнг фракциялаб чўктириш орқали эритмадан энг катта ферментлик активлигига эга фракция олинади. Бунинг учун эритма нейтрал тузлар, асосан, аммоний сульфат $(NH_4)_2SO_4$ билан турли даражада тўйинтирилади. Эритма аммоний сульфат билан тўла тўйинтирилганда барча оқсиллар ҳам ажралиб чўкмага тушади. Олинмоқчи бўлган фермент эритма аммоний сульфат билан қай даражада тўйинтирилганда унинг чўкиши тажриба йўли билан аниқланади. Чўктириш учун спирт, ацетон, диоксан ҳам қўлланади.

Ферментларни тоза ҳолда ажратиб олиш учун оқсиллар химиясининг барча қудратли ва нозик усуллари: электрофорезнинг турли вариантлари, ион алмашинув, биоспецифик (аффин) хроматография, гель (сефадекслар) орқали фильтрлаш ва препаратив ультрацентрифугалашдан фойдаланилади (к. 37- бет).

3.17. ФЕРМЕНТЛАР ФАОЛЛИГИНИ ОРГАНИЗМДА ВА БИОЛОГИК МАТЕРИАЛДА ЎЛЧАШ

Фермент фаоллиги. Текширилаётган биологик материалда ферментнинг бор-йўқлиги ва миқдори ҳақида, кўпинча, унинг специфик субстратга таъсири асосида хулоса чиқарилади. Бинобарин, ферментнинг бор-йўқлиги у катализ қиладиган химиявий реакция кўринишларига қараб, унинг миқдори эса шу реакциянинг суръатини аниқлаш асосида белгиланади. Кўпинча, ферментнинг миқдори мутлақ катталиклар, масалан миллиграммларда ёки ферментнинг моль ларида ўлчаш мумкин бўлмагани учун шартли *фермент бирликларида* ифодаланади. Халқаро биохимиклар иттифоқининг «Ферментлар номенклатураси» китобида ферментнинг стандарт бирлиги (МЕ) деб субстратнинг бир микромоль ини бир минутдаги (стандарт шароитда) ўзгаришини катализловчи миқдори қабул қилинган эди. Лекин, МЕ СИ системасига кўра атала олмайди, чунки минут бу системада қабул қилинган эмас. 1972 йил Биохимиявий номенклатура комиссияси катал номи билан бошқа бирликни қабул қилади. Катал (рамзи-кат) реакциянинг 1 секундда 1 моль га тенг суръат билан бажара оладиган каталитик фаоллигини ифодалайди. Бинобарин, 1 каталга тенг фаоллик 1 моль/сек дир. У жуда катта катталик бўлганидан амалий татбиқ учун микрокатал (мк-кат), нанокатал (нкат) қўлланади. Бу катталиклар 1 секундда микромоль, наномоль ларга тўғри келади. Ферментнинг илгариги бирлиги 1 мк-моль/мин$^{-1}$/60 мк-моль/сек-16·67 нмоль/сек га тенг. Қондаги ферментларнинг фаоллиги СИ ситемасига мувофиқ катталларда ифодаланади. Ўлчанган суръат асосида текширилаётган материалда ферментнинг нечта бирлиги мавжуд эканлиги ҳақида хулоса чиқариш мумкин. Ферментнинг солиштирма фаоллиги (бир миллиграммдаги бирликлар сони) катал/кг ва унинг молекуляр фаоллиги катталларда ферментнинг грамм·моль га нисбатан таъминланади. Ферментнинг фаоллиги белгиланганда реакция стандарт шароитда ўтказилиши керак. Бунда, биринчидан, температура эътиборга олиниши лозим, мумкин бўлган вақтда 30° температура қабул қилиниши керак. Бошқа шароит, айниқса, pH ва субстратнинг концентрацияси мумкин қадар оптимал бўлиши лозим. Ферментнинг фаоллигини аниқлаш маълум муддатда ўзгарган субстрат миқдорига эмас, балки, р е а к ц и я н и н г б о ш л а н ғ и ч т е з л и г и н и ўлчашга асосланиши керак, чунки вақт ўтиши билан реакцияни тормозловчи маҳсулотларнинг ҳосил бўлиши ёки қайталама реакция суръатининг сезиларли даражада бориши натижасида энзиматик реакциянинг тезлиги анча пасаяди.

Юқорида келтирилган ферментнинг стандарт бирлиги асосида яна бир нечта бирликларни чиқариш мумкин. Масалан: фермент эритмасининг к о н ц е н т р а ц и я с и одатда ферментнинг 1 мл эритмадаги фаоллиги ва ферментнинг солиштирма

фаоллиги (1 мг оқсилга нисбатан бирликлар сони). Кейинги катталик ферментнинг тозалиги билан бевосита боғлиқ: фермент препарати қанча тоза бўлса, унинг солиштирма фаоллиги шунча юқори бўлади.

Ферментлар фаоллигини тўқималарда текшириш. Организмда кечадиган метаболик жараёндаги ферментлар иштирокини бутун организмда фақат ташқаридан киритилган моддаларнинг алмашинуви жараёнида ҳосил бўладиган метаболитлар ёки чиқинди моддаларни тўқима ва суюқликлар (қон) таркибида ўзгариши, баъзан янги моддаларнинг пайдо бўлишига қараб текшириш мумкин. Лекин бундай текшириш модда алмашинувининг тўқималарда кечадиган оралиқ босқичларини ўрганиш имкониятини бермайди. Кўп органларнинг иштироки организмга ташқаридан киритилган модда охирги маҳсулотга айлангунча босган йўлни кузатишда қўшимча қийинчиликлар туғдиради. Организмдаги моддалар алмашинувини текшириш, асосан физиология фанининг вазифаси бўлиб, бу мақсад учун анчагина мукаммал усуллар қўлланилади. Моддалар алмашинувида иштирок этадиган ферментларни аниқлаш учун биохимик организмга нишонланган молекулалар киритиб, тўқималардан тайёрланган гомогенатлар, экстрактлар ажратилиб олинган ҳужайра компонентларида метаболизм босқичларининг оралиқ маҳсулотларини, улардаги энзимлар фаоллигини текширади. Айрим ферментатив реакцияларни аниқлашда энзимлар фаоллигини блокирлаб, реакцияни аниқ бир босқичда тўхтатиб қўядиган турли ингибиторлардан ҳам фойдаланилади. Ҳар бир усул маълум вазифани ҳал қилишга қаратилган ва ферментларни турли тегисликдаги функцияси ва таъсир механизмини аниқлаш учун муносиб усул қўлланиши керак.

Маълум аъзонинг метаболик жараёнлардаги иштирокини ва унинг фермент аппарати интеграл фаоллигини текшириш учун органлар перфузияси усулидан фойдаланилади. Бунда текширилиши керак бўлган модда таркиб жиҳатидан қонга яқин суюқликка қўшилиб, орган орқали юборилгандан сўнг, вақт-вақти билан органлардан оқиб чиқадиган суюқлик (перфузат) анализ қилинади. Бу усул тўла физиологик бўлмаса ҳам маълум модданинг шу органда қандай ўзгаришларга учраши ва қандай маҳсулотларга айланишини текшириш имкониятини беради.

Тўқима қирқимлари усулида тўқима ёки органлардан жуда юпқа кесиклар тайёрланиб, оптимал pH ли тегишли буфер системада, оптимал температурада, кислород билан тўлатилган идишларда маълум вақт давомида сақланади (инкубация қилинади). Кўпинча, идишлар Варбург аппаратида чайқатилиб, реакция натижасида ҳосил бўлган CO_2 ёки ютилган кислород босими идишларга бириктирилган махсус манометрларда ўлчанади. Масалан, бу йўл билан тўқиманинг нафас олишини, оксидловчи-қайтарувчи ферментларнинг фаоллигини, фотосинтезни ўрганиш қулай. Тўқималардаги оксидловчи-қайтарувчи ферментларнинг фаоллиги (тўқиманинг кислородни ютишига қараб) полярография усули билан ҳам текширилади. Бирон бир молекуланинг ўзгаришидаги оралиқ босқич ва бунда иштирок этадиган ферментларни текшириш учун модда инкубация муҳитига қўшилади ва маълум вақтдан сўнг ҳосил бўлган маҳсулотлар ҳамда уларнинг миқдори аниқланади. Тўқима қирқимларидаги реакциялар бузилмаган ҳужайраларнинг метаболик жараёнларини ифодалайди, лекин қирқимларда жуда кўп (мульти) энзим системалар мавжуд бўлгани учун уларда хилма-хил реакциялар кечади. Шунинг учун улардаги оралиқ маҳсулотларни ажратиб кўриш ва аниқлаш қийин. Тўқима қирқимларида ҳужайралар бутунлигича қолганидан унинг мембраналари орқали компонентларнинг ўтиши чегараланган.

Гомогенатлардан фойдаланиш. Ҳужайра деворини механик равишда бузиб (тўқимани янчиб), гомогенатлар тайёрланади. Уларга текширилаётган моддаларни қўшиб, инкубация қилиш натижасида энзимлар ва турли компонентларнинг таъсири устида қўшимча маълумотлар олиш мумкин. Тўқима экстрактлари усулида тўқима қирқимлари ва гомогенатидан ҳар хил экстракциялочи муҳитларда ивитиш йўли билан тайёрланган экстрактлар ёки улардан тез айланувчи центрифугаларда ажратилиб олинган компонентлар айрим фермент системаларининг функцияси ва ҳужайра органеллаларида жойлашишини ўрганиш

учун ишлатилади. Бундай ҳужайралардан озод экстрактлар (ҳужайрасиз система) индивидуал ферментларни ажратиб олиш ва характерлаш учун бошланғич нуқтагина ҳисобланади. Лекин бир қатор энзимлар ҳужайранинг структура элементларига ва субҳужайра компонентларига боғланган ва улар билан конъюгирланган ҳолда қолиб, эритмага ўтмайди. Уларни ажратиш учун ҳужайрани оқсилларнинг липид ва бошқа молекулалар билан алоқасини узадиган химиявий моддалар — детергентлар қўлланиши лозим бўлади. Умуман турли тўқима препаратларидан олинган материаллар тирик организмдаги жараёнлар ва улардаги ферментлар фаоллиги ҳақида бир-бирига боғлиқ мукаммал маълумот бера олмайди. Табиий шароитда бу жараёнлар маълум вақт, суръат ва тартибда, қатъий регуляцияланган ҳолда рўй беради. Шунинг учун ҳам турли препаратлардан фойдаланиб айрим жараёнлар ва энзимларнинг мавжуд эканлигини ҳамда уларнинг таъсир механизми кинетикасини ўрганиш мумкин, аммо организмдаги ва ҳатто, битта ҳужайрадаги муносабатларни тўла ҳал қилиб бўлмайди. Тирик организмда ва ҳужайрада кечадиган метаболик жараёнлар организмни нормал ҳолати бузилмаган ҳолда нишонланган бирикмалар ёрдамида ўрганилади. Бу усул ва ферментатив реакцияларни ўрганиш принциплари моддалар алмашинувини текшириш бобида келтирилган (к. 274- бет). Бу ерда шуни айтиб ўтиш мумкинки, ферментлар фаоллигини реакция кечишини узлуксиз, кўпинча автоматик кузатиш ёки реакция бораётган муҳитдан вақти-вақти билан олинган намуналарни анализ қилиш орқали текшириш мумкин.

Ферментатив реакцияларнинг кечишини аниқлаш ва миқдорнинг ифодасини олиш учун спектрофотометрик, флуоресенцеметрик, манометрик, электрометрик, полярографик, хроматографик, электрофоретик усуллар ва бошқа турли химиявий, физик-химиявий ва физик усуллар қўлланилади.

3.18. ФЕРМЕНТЛАРНИНГ ҲУЖАЙРА ИЧИДАГИ ТАЪСИРИ

Ферментларнинг организмда асосий моҳияти уларнинг ҳаёт жараёнлари билан чамбарчас боғланишидир. Тирик ҳужайрада тўхтовсиз ўтиб турадиган жуда кўп химиявий реакциялар орасида ферментатив катализ билан боғлиқ бўлмаган реакция деярли учрамайди. Шунинг учун ҳам ферментсиз ҳаёт йўқ ва бўлиши ҳам мумкин эмас дейишга тўла асос бор. Ферментларнинг ҳужайра ичидаги функцияси моддалар алмашинуви деб аталадиган бир-бири ҳамда ташқи муҳит билан боғланган жуда мураккаб, суръат ва йўналиши ниҳоят даражада аниқ координацияланган реакциялар тўрининг бузилмай кечишини таъминлашдир. Бу вазифа бутун организм тўқималарида ва ҳужайра компонентларида фермент аппаратининг жуда аниқ жойланиши асосидагина бажарилиши мумкин.

Ферментларнинг бутун организмда ва ҳужайра компонентларида жойлашиши (локализацияси)

Ферментлар барча ҳужайраларда, биологик суюқликлар (ўсимлик ширалари, ошқозон-ичак ширалари, қон, лимфа, орқа мия суюқлиги, сийдик ва бошқалар)да доимо мавжуд. Улар бутун организмда ва ҳужайрада бир текисда, баравар миқдорда тарқалган эмас. Маълумки, пепсин ошқозонда, трипсин ва липаза ўн икки бармоқ ичак ширасида кўп миқдорда учрайди. Амилаза ошқозоности бези ширасидан ташқари сўлакда, кам миқдорда қонда, жигарда, мускулларда, униб чиқаётган донларда кўп миқдорда бўлади. Жигар аргиназа, эстераза ва каталаза ферментларига бой. Барча ҳужайраларда ҳозир бўлиб, унинг ҳаётий жараёнлари (овқатланиш, нафас олиш, кўпайиш ва бошқалар)ни таъмин қилиб турадиган мажбурий фермент аппаратидан ташқари ҳар бир аъзо ўзининг махсус функциялари (мускул ҳаракати, нерв фаолияти, секреция) учун зарур ферментлар йиғиндисига эга бўлади.

Ўсимлик ва микроб ҳужайраларида ҳам ҳайвон ҳужайраларидаги каби компонентлар мавжуд. Бироқ, бактериал ҳужайра кўринадиган ядрога эга эмас,

лекин уларда ядроларга хос структуралар — хромосомалар бор. Ўсимлик ҳужайралари эса фотосинтетик аппаратлар *хлоропластларга* эга. Хлоропласт таркибида фотосинтез жараёни кечиши учун лозим бўлган энзимлар системаси ва қуёш нурини ютадиган махсус молекула *хлорофилл* мавжуд.

Ҳужайра оқсилларининг кўпчилик қисми структурасини ташкил қилишда иштирок этади. Ферментатив фаолликка эга бўлган оқсилларнинг миқдори кўп эмас, лекин шундай бўлса ҳам, уларнинг миқдори нормал шароитда содир бўладиган алмашинув реакцияларига қараганда бир неча марта ортиқ ҳажмдаги реакцияни таъмин эта олиши мумкинлиги маълум. Ферментларнинг ҳужайрада жойланишини ўрганиш учун тўқима қирқимларини фермент таъсир этадиган субстрат билан ишлаб, сўнгра ҳосил бўлган маҳсулотни бўяш орқали микроскоп остида текшириш (гистохимиявий усул) айниқса кенг қўлланади. Тўқима гомогенатини *дифференциялovчи центрифугалаш* йўли билан ҳужайра компонентларини ажратиб олиб, айрим субҳужайра парчаларида энзиматик фаолликни текшириш ҳам мумкин.

Гистохимиявий, химиявий, электрон микроскопик усуллар ёрдамида олинган маълумотлар ҳужайранинг ферментатив аппарати структура ва динамик жиҳатдан ташкил топганлигини тасдиқладилар. Унинг структура тартиби ҳужайра ичида тарқалиши, яъни ҳужайра компонентларида ферментларнинг жойланиши билан белгиланади. Динамик томони моддалар алмашинувида ферментларнинг функционал муносабатларини ифодалайди. Турли бирикмаларнинг алмашинуви бирин-кетин келадиган қатор химиявий ўзгаришлардан иборат бўлиб, бу жараёнларнинг ҳар бир босқичи специфик фермент билан катализланади. Лекин бирикманинг бу занжирда тўла ўзгариши кўпинча, интеграцияланган ферментлар системаси билан таъминланади.

Бир модданинг метаболизми билан боғлиқ бўлган ва бирин-кетин келадиган қатор реакцияларнинг таъмин этувчи ферментлар ҳужайра структурасида тартибли равишда бир-бирига яқин (конденсацияланган ҳолда) жойлашади. Фермент системалари ҳам ҳужайранинг турли органоидлари ва цитоплазмасида ҳужайра компонентлари бажарадиган специфик функцияларга мувофиқ тарқалган. Ҳужайра компонентларидан митохондрияларда жойлашган фермент системалари субстратларнинг аэроб оксидланишини таъминлаб, ажралиб чиқадиган энергияни ҳужайрада кечадиган эндотермик жараёнларда фойдаланиш учун қулай шаклга — энергияга бой (макроэргик) фосфат боғига айлантиради. Ҳужайра энергетикасида муҳим аҳамиятга эга бўлган бу жараён — *оксидланувчи фосфорилирлаш*, бир томондан, лимон (цитрат) кислотанинг циклик алмашинуви (оксидланиш) ва иккинчи томондан, электрон ташиш жараёнида фосфат кислотани боғлашни ўз ичига олади. Бу жараёнларнинг узвий боғланган ҳолатда ўтишини таъминлайдиган митохондриялар ҳам цитрат циклининг барча энзимларига ҳамда фосфорловчи системаларга эга. Булардан ташқари, сийдикчилнинг ҳосил бўлиши ва ёғ кислоталар синтезини таъминловчи ферментлар ҳам митохондриялар структураси билан боғлиқ. Ҳужайрада оқсил синтези, асосан, рибосомаларда содир бўлганидан улар билан бирга ассоциацияда бўлган микросомалар таркибида бу жараён учун зарур ферментлар системаси мавжуд. Дифференциал центрифугалаш орқали барча структурали элементлар ажратиб олинганидан кейин қолган ҳужайра плазмаси (*цитоплазма*) гликолитик энзимларнинг тўла йиғиндиси ва бошқа жараёнларни катализловчи ферментларни тутади (9-жадвал).

3.19. МУЛЬТИФЕРМЕНТЛИ КОМПЛЕКСЛАР ВА КОНЪЮГАТЛАР

Баъзан ҳужайранинг ферментатив аппарати молекуляр текисликдан баланд даражада ташкил топган бўлади. Бундай структуралар турли каталитик фаолликка эга ковалент (конъюгатлар) ёки нокovалент алоқалар билан боғланган (комплекс) икки ёки ундан ортиқ ферментлардан иборат. Мультиферментли конъюгатлар битта полипептид занжирда жойлашган пептид боғлар билан бириккан бир неча фермент молекулаларидан ташкил топадилар. Мультиферментли комплекс структура ва функционал жиҳатдан фарқли энзимларнинг бирин-

кетин келадиган боскичларни катализлайди. Ҳужайрада 2—7 фарқли парчалардан тузилган нокавалент алоқалар билан боғланган, молекуляр массаси 160 000 дан бир неча миллионгача тенг стабил мультифермеит комплекслар мавжуд.

9- жадвал

Кемирувчи ҳайвонлар жигари ҳужайраларидан олинган компонентларда ферментларнинг жойланиши

Фермент	Ҳужайра фракциялари			
	ядро	митохондриялар	микросомалар	чўкма усти суюқлиги (цитоплазма)
Никотинамид мононуклеотид (НМН) аденил трансфераза	+++	—		+
Изоцитрат дегидрогеназа	—	++++	—	—
Сукцинат дегидрогеназа	—	++++	—	—
Глутамат дегидрогеназа	—	++++		—
Цитохромоксидаза	—	++++		
Ацетил-КоА-ацилтрансфераза	—	++++	—	—
Рибонуклеаза	—	+++	+	+
Дезоксирибонуклеаза	±	+++	±	+
Нордон фосфатаза	—	+++	+	±—
Ишқорий фосфатаза	±	±	++++	±
Холинэстераза	±	±	++	—
Глюкоза-6-фосфатаза	+	+	+++	—
Ацетил-холин эстераза	±	+	++	—
Лактатдегидрогеназа	—	—	—	++++
Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа	—	—	—	++++
Глюкокиназа				+++
Фосфоглюкомутаза		—	—	++++
Альдолаза	+	—	—	++++
Аспартат аминотрансфераза				

Улар pH, температура ўзгариши билан қисман ферментнинг кичик фаол группалари, ярим молекулаларгача ёки уларнинг асосий парчаларигача (одатда нофаол) парчаланиши ва кўп вақтларда реассоцияланиб, физиологик фаол шаклга ўтиши мумкин. Мультифермент комплексда ва конъюгатларда ферментларнинг фаол марказлари бир-бирига яқин жойлашганлиги ва уларнинг субстратга яқинлиги туфайли реакциялар тез ўтади. Оралиқ маҳсулотлар бир энзимдан иккинчисига бевосита узатилади ва уларни комплексдан ажралишига эҳтиёж бўлмайди. Ҳозирги кунда 15 дан ортиқ мультифермент конъюгатлар яхши тасвирланган. Улар орасида энг машҳури учта ароматик аминокислота-фениланилин, тирозин ва триптофанларнинг еттита бирин-кетин келадиган боскичлар орқали биосинтезини катализлайдиган конъюгат аромдир. У бактерияларда ва ўсимликларда кашф этилган. Унинг структура генлари бир бутун комплексни ташкил қилади. Мультифермент комплексларга пироузум кислота ва α-кетоглутарат кислотани оксидлаш йўли билан декарбоксиллайдиган

пируватдегидрогеназа ва α-кетоглутарат дегидрогеназалардан иборат α-кетокислота дегидрогеназалари (10-жадвал) ва ёғ кислота синтетазалари характерли мисолдир. Мультифермент комплексларнинг энг содда вакилларидан бири *E. CoLi* дан олинган триптофансинтетазадир. Иккита фермент α ва β дан иборат комплекс таркибида ҳар бир ферментнинг иккитадан нусхаси ўзаро мувозанатда бўлади:

$$a_2\beta_2 \rightleftarrows 2\alpha + 2\beta$$

Ачитқилардан олинган ёғ кислоталар синтетазаси $2{,}4 \cdot 10^6$моль массага эга икки мультифермент: α ва β конъюгатларнинг олигомер (гексамер) комплекси $\alpha_6\beta_6$ дир. Ҳайвонлар жигари ва миясидан олинган ёғ кислота синтетазаси комплекси фақат 500 000 моль массага эга. Баъзан *ферментлар ансамбли* деб аталадиган бундай мультифермент комплекслар қандай бўлмасин органелла (митохондриялар, рибосомалар) ёки мембрана билан боғланган бўлиб, субҳужайра структураси шаклланишининг муҳим элементи сифатида қатнашади.

10- жадвал

Ичак таёқчасининг α-кетокислота дегидрогеназалар комплекси

1. Пируват дегидрогеназа комплекси — энзимлар	Олигомер энзим молекуласи		Бир энзим молекуласига суббирликлар		Умумий суббирликлар
	протомерлар сони	М.м.	п	М.м.	
Пируват ДГ	12	192 000	2	96 000	24
***D,L*-трансацетилаза**	1	$1{,}7 \cdot 10^6$	24	67 500	24
***D,L*-ДГ (флавопротеин)**	6	112 000	2	56 000	12
Комплекс	19	$4{,}67 \cdot 10^6$			60
2. α-кетоглутарат дегидрогеназа комплекси					
α- кетоглутарат ДГ	12	190 000	2	95 000	24
***D,L*-трансацетилаза**	1	$1{,}1 \cdot 10^6$	24	46 000	24
***D,L*-ДГ флавопротеин**	6	112 000	2	60 000	12
	19				

3. 20. ИЗОФЕРМЕНТЛАР

Ферментлар бир турда, бир тўқимада, ҳатто, бир ҳужайранинг ўзида ҳам бир-биридан фарқланадиган иккита ва ундан ортиқ шаклларда учраши аниқланди. Бу ферментлар айни битта реакцияни катализ қилсалар ҳам бир-бирларидан субстратга яқинликлари, таъсирнинг оптимуми, катализ қиладиган реакциянинг энг юқори суръати ёки регулирланиш хоссалари бўйича ўзаро фарқланадилар. Ферментларнинг **изоферментлар** ёки **изозимлар** деб аталадиган бундай кўп шаклли вариантлари оқсил молекуласининг бирламчи структурасида наслий фарқ бўлишидан келиб чиқади. Олигомер тузилишига эга изоферментларнинг бир ажойиб хусусиятлари бор: бутун комплекснинг фаоллиги айрим суббирликларнинг бир-бирига нисбатан жойлашишига боғлиқ. Кейинги йилларда жуда кўп ферментларнинг изозимлари аниқланган: ачитқилар, одам ва ҳайвон ҳужайраларидаги глицератальдегидфосфат дегидрогеназа, пируватгидратаза, гексокиназа ва бошқалар.

Бу группага мансуб ферментлардан биринчилар қаторида яхши ўрганилгани кайталама оксидланиш-қайтарилиш реакциясини катализ қилувчи лактат дегидрогеназа бўлди:

$$\text{Лактат} + \text{НАД}^+ \rightleftharpoons \text{Пируват} + \text{НАДН} + \text{H}^+$$

Турли органлардан кристалл шаклида олинган, бир хил молекуляр оғирликка эга лактатдегидрогеназа электрофорез йўли билан айрим компонентларга ажратилади. Бир турдаги организмларнинг турли органларида унинг беш хил изозими учрайди. Ҳар бир лактатдегидрогеназа шаклининг молекуляр массаси 33 500 га тенг, бир-бири билан ноковалент боғланган тўртта полипептид занжирларидан ташкил топган. Бешта изоферментнинг ҳар бири аминокислота таркиби ва бирламчи структураси бўйича фарқланадиган икки полипептид занжирларидан: А — занжир ёки М — занжир (ингл. «muscle» — мускул сўзидан) ва Б — занжир ёки Н — занжир (ингл. «*heart*» — юрак сўзидан) тузилган. Бинобарин фаол фермент бу тўрт суббирликларнинг комбинацияларидан бирига: НННН, НННМ, ННММ, НМММ, ММММ ($Н_4$, $Н_3М$, $Н_2М_2$, $НМ_3$, $М_4$) ва лактатдегидрогеназанинг қуйидаги изоферментлари $ЛДГ_1$, $ЛДГ_2$, $ЛДГ_3$, $ЛДГ_4$, $ЛДГ_5$ га тўғри келади. Скелет мускулларида мавжуд лактатдегидрогеназанинг изо шакли асосан тўрт М — занжирлардан, юрак-мускул тўқимасидагиси эса асосан Н — занжирлардан ташкил топган. Лактатдегидрогеназанинг изоэнзим таркибининг баъзи касалликларда ўзгариши ундан диагностика мақсадларида фойдаланиш умидини туғдирди. Изоферментлар миқдорини қон зардобида ўзгаришига қараб, қайси аъзо касалликка дучор бўлганини, патологик жараёни нақадар оғир эканлигини аниқлаш мумкин.

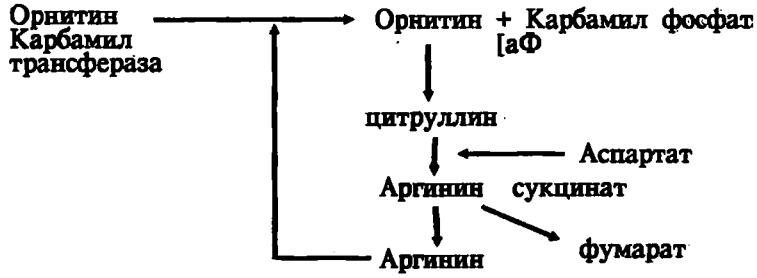
3.21. ҲУЖАЙРАДА ФЕРМЕНТЛАР МИҚДОРИНИ БОШҚАРИШ

Ферментлар ҳужайрада тўхтовсиз алмашиниб туради, синтезланади ва парчаланади. Ферментларнинг биосинтези, умуман, оқсил синтези каби *генетик код* томонидан назорат қилинади. Бундан ташқари, фермент синтезига турли метаболитлар (ҳужайра метаболизмининг маҳсулотлари) гормонлар таъсир этади. Бу жараённинг суръати ферментлар фаоллигини бошқаришнинг асосий механизмларидан биридир. Энзим мураккаб оқсил бўлганидан унинг простетик группаси ҳам синтез қилиниши лозим. Кўп ҳолларда организмлар, асосан, ҳайвонлар ва микроорганизмлар ҳамма простетик группаларни оддий моддалардан синтез қила олмайди. Бундай вақтда фаол ферментнинг ҳосил бўлиши учун овқат билан витаминлар берилиши лозим. Маълумки, микроорганизмлар ўзи ўсаётган муҳитнинг ўзгаришига осонгина мослашади. Муҳитга янги субстрат киритилганда агар бу муҳитда бошқа одатий овқат моддалар, масалан, глюкоза кам бўлса, ҳужайраларда янги қўшилган субстратни ҳазм қиладиган ферментлар синтезлана бошлайди ёки бу фермент илгаридан синтезланадиган бўлса, у кескин жадаллашади. Бу ҳодиса ферментларнинг *индукция* (қўзғалиш) ёки мослашиши (*адаптация*) туфайли пайдо бўлиши дейилади. Аммо организм мутлақо йўқ ферментнинг янги синтезини бошлай олмаслиги маълум бўлди, чунки бунинг учун зарур генетик информация йўқ, бинобарин, индукция, кам миқдорда бўлса ҳам бу ҳужайрада синтезланадиган фермент ишлаб чиқарилишининг кучайишидан иборат. Ферментларнинг индуктив ҳосил бўлиши микроорганизмлар учун айниқса катта аҳамиятга эга, аммо ҳайвон организмида ҳам овқатга баъзи субстратлар кўп миқдорда қўшилганда фермент миқдори бир қанча ортиб кетганлиги кузатилган. Масалан, ичак таёқчаси ўсаётган муҳитга триптофан қўшилиши билан триптофаназанинг синтези ортиб кетади, каламушлар овқатига турли миқдорда оқсил қўшилса, уларнинг жигаридаги аргиназа ферментининг фаоллиги оқсил миқдорига мутаносиб шаклда ўзгаради. Асосан, парчаланиш (катаболик) жараёнларида қатнашувчи ферментларнинг индуктив равишда ҳосил бўлиши кузатилган.

Индукциянинг тескарисича, бактериялар ўсаётган муҳитга баъзи метаболитлар қўшилганда ферментлар синтези тўхтайди, яъни *репрессияланади*. Бу ҳодиса энзимларнинг тормозланиши ёки ингибирланишидан бутунлай фарқ қилади. Ингибирлаш мавжуд ферментларнинг фаоллигини босишдан иборат бўлса, репрессия янги фермент синтезининг камайишидир. Репрессия, кўпинча,

синтезловчи (анаболик жараёнларда қатнашувчи) ферментларда кузатилади. Масалан, муҳитда валин, метионин, триптофан ва бошқа аминокислоталар ёки азот асослари — урацил, тимин, цитозин, аденин, гуанин кўп бўлса, уларнинг ҳосил бўлишида иштирок этадиган ферментлар синтези камаяди. Демак, репрессия муҳитга юқори концентрацияда қўшилган метаболит таъсирида шу метаболитнинг синтезида иштирок этадиган ферментлар системасининг синтезини тўхташидир. Моддалар алмашинуви давомида айни метаболит миқдорининг камайиши билан ферментларнинг синтези тикланади, яъни дерепрессияланади. Демак, системадаги ферментларнинг миқдорини уларнинг охирги маҳсулотлари концентрацияси бошқариб туради: маҳсулот концентрациясининг ортиши уни ҳосил қиладиган фермент синтезини тормозлайди ва аксинча, метаболит концентрациясининг пасайиши ферментнинг пайдо бўлишига сабаб бўлади.

Дерепрессия ва индукция бир-бирига ўхшашдир. Бу ерда фарқ шундан иборатки, анаболик (биосинтетик) жараёнларда репрессиянинг вужудга келиши учун охирги маҳсулот нисбатан ортиқроқ миқдорда бўлиши зарур. Индукцияни эса дерепрессия деб қараш мумкин. Бунга орнитин ва аргининнинг орнитин-карбомоил трансфераза номли аргинин системасига тегишли фермент синтезига қарама-қарши таъсири яққол мисол бўла олади:



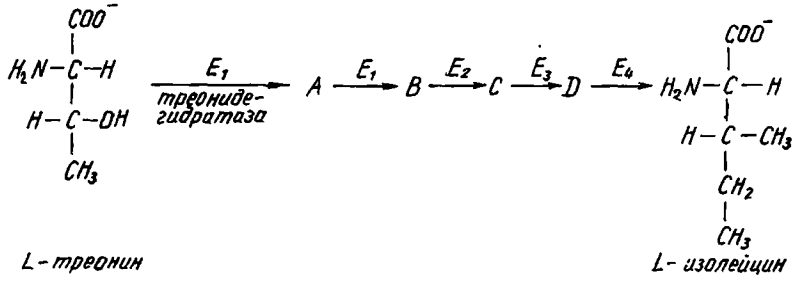
Системанинг охирги маҳсулоти аргинин бу ферментни репрессия қилади, унинг субстрати орнитин эса аргинин билан рақобат қилиб, ферментни индукциялайди, яъни аргининнинг таъсирини бартараф қилади. Индукция ҳамда репрессия ҳодисалари ва оқсил синтези ҳақидаги ҳозирги замон тушунчаларига биноан, ферментлар синтезининг бошқарилиш механизми ҳужайрада ферментлар фаоллигини идора қилишда ҳал қилувчи роль ўйнайди.

Кўп ферментлар системаси томонидан катализланадиган бирин-кетин бирга боғланиб келадиган реакциялар занжирида айрим босқичларнинг суръати бир хил эмас ва умумий жараённинг тезлигини энг секин кечадиган реакция белгилайди. Шу реакцияни катализ қилувчи фермент бутун жараённи бошқариб туради, у маълум сигналлар таъсирида ўзининг каталитик фаоллигини ошириш ва пасайтириш қобилиятига эга. Мана шундай ферментлар таъсирида метаболик реакцияларнинг ҳар бир қатори тезлиги ҳужайранинг талабига қараб, бир дамда ўзгаради. Мультифермент системаларнинг аксариятида бундай фермент реакциялар занжирининг биринчи ҳалқасини катализлайди. Бу типдаги молекуляр сигналлар таъсирида ўз фаоллиги ўзгарадиган бундай фермент — дирижёр регулятор фермент деб аталади. Метаболитлар таъсирида ферментлар фаоллигини бошқарилишининг иккита асосий типи мавжуд: биринчиси, ковалент модификация орқали регуляция қилиш ва иккинчиси, аллостерик, яъни улар билан нековалент боғланган модуляторлар орқали бошқариш. Биринчи типдаги регуляцияда реакция маҳсулоти тўпланиши билан реакция суръатининг пасайишини кўрамиз. Бунинг сабаби, реакция маҳсулотининг субстрат билан бир қаторда ферментнинг фаол маркази учун курашувидир. Бунга гексокиназа реакциясининг тормозланишини мисол қилиб келтириш мумкин: глюкоза +АТФ=глюкоза — 6- фосфат+АДФ. Реакция гексокиназасининг фаол марказини специфик блоклайдиган глюкоза — 6- фосфат томонидан кучли даражада тормозланади. Метаболитнинг тормозлаш эффекти унинг фермент фаол марказларига стерик яқинлиги туфайли келиб чиқади (изостерик бошқариш).

3.22. АЛЛОСТЕРИК РЕГУЛЯЦИЯ ФЕРМЕНТАТИВ РЕАКЦИЯНИНГ ТЕСКАРИ АЛОҚА АСОСИДА БОШҚАРИШНИНГ АСОСИЙ ҚЎРИНИШИ

Баъзи мультифермент системаларда биринчи (регулирловчи) фермент характерли хусусиятга эга: у мультифермент системанинг охирги маҳсулоти томонидан ингибирланади. Бу типдаги таъсирнинг механизми биринчи реакция ферментини ферментга стерик муносабати бўлмаган охирги маҳсулот томонидан тормозланишига боғлиқ. Бу ҳодиса охирги маҳсулот билан тормозлаш, *ретроингибирлаш* ёки *тескари алоқа орқали тормозлаш* деб аталади. Ретроингибирлаш метаболитнинг реакцияга аралашиши, ферментнинг фаол маркази билан стерик комплементарликни талаб қиладиган рақобатли курашуви билан боғлиқ эмас. Шунинг учун Жакоб ва Моно фермент билан субстратнинг стерик мувофиқликка асосланмаган муносабатига аллостерик муносабатлар деб ном бердилар. Бу реакцияларда аллостерик эффектга эга бўлган метаболит қандай бўлмасин ўзгаришга учрамайди, аммо фермент молекуласининг маълум қисми билан муносабатга кириб унинг конформациясини бузади (қ. 81-бет).

Аллостерик ингибирлаш ҳам ҳужайрада кенг тарқалган бўлиб, ферментатив фаолликни бошқаришда муҳим роль ўйнайди. Аллостерик ингибирлашга треонин ҳамда изолейцин синтезини мисол қилиб келтириш мумкин. Бу жараёнда бешта бирин-кетин келадиган реакциялар орқали *L*-треонин *L*-изолейцинга ўтади. Реакциялар занжирининг охирги маҳсулоти изолейцин биринчи реакцияни катализловчи фермент треониндегидратазанинг фаоллигини тескари алоқа механизми асосида тормозлайди:



L-треонин *L*-изолейцин

Аллостерик эффектлар бир қатор гормонлар ва бошқа моддалар таъсирида ҳам кузатилади. Масалан, глутамат дегидрогеназанинг катта молекуласи эстрогенлар таъсирида қайталама тикланадиган майда суббирликларга парчаланади. Демак, гормон энзиматик реакцияда иштирок этмаса ҳам унинг полипептид занжири конформациясини ўзгартиради. Гормонларнинг ферментлар билан аллостерик муносабатлари уларнинг бошқарилиш механизмларида маълум ўринни эгаллаши мумкин.

3.23. ФЕРМЕНТЛАРНИНГ АМАЛИЁТДА ҚЎЛЛАНИШИ

Энзимологиянинг жадал ривожланиши жуда кўп химиявий реакцияларни катта тезлик билан ўтишини таъмин қиладиган бу кучли омилни амалда тобора кенг қўлланишига олиб келмоқда. Ферментлар саноатдаги биологик хом ашёни ишлашда (нон ёпиш, вино, пиво пиширш, пишлоқ тайёрлашда, чой, тамаки, тери ва мўйнани, кулинарияда гўштни етказишда) қўлланади. Кейинги йилларда химиявий технологияда органик моддаларни ўзгартириш (оксидланиш, қайтарилиш, дегидратация, конденсация, декарбоксилланиш) реакцияларини бошқариш учун ҳам қўллана бошлади. Саноатда ферментларни ишлатиш тез ривожланаётган биотехнологиянинг марказий қисми бўлиб, уни *саноат энзимологияси* деб аталади. Унинг ҳозирги вақтда жадал ривожланиши саноатда моддаларни синтез қилиш,

тозалаш, уларни химиявий модификация қилиш учун биринчи навбатда ферментларни қаттиқ органик ёки ноорганик полимер ташувчиларга ковалент боғлар орқали уланиб тайёрланган шакллари — иммобилизация қилинган ферментларнинг қўлланишига боғлиқ. Ферментларни қаттиқ асосга боғлаб, уларни қимирламайдиган қилиш энзимларнинг турғунлигини орттиради, спецификлигини таъминлайди, қўлланишини осонлаштиради ва препаратлардан қайта-қайта фойдаланиш имкониятини туғдиради. Иммобилизация қилинган ферментларни саноатда қўллаб, бир қатор аминокислоталар, клетчаткадан крахмал, турли фармокологик препаратлар, масалан, преднизолон, жуда ширин қандсиз модда аспартам ва бошқалар олинган. Ферментлар комплексидан фойдаланиб (ҳужайрасиз муҳитда) ҳаводан азотни боғлаш, оқсил молекуласини синтез қилиш муаммоларини ҳал қилишга ҳам уринилмоқда.

Медицинада ферментлар уч йўналиш бўйича тадқиқ қилинади ва қўлланади. Биринчиси бир қатор касалликлар айрим энзимларнинг насли етишмаслигидан келиб чиқиши маълум бўлган. Масалан, қонда сут шакари лактозадан ҳосил бўладиган галактоза миқдорининг ортиқча бўлиши билан характерланадиган галактоземия бу моносахариднинг ўзлаштирилишини катализлайдиган β-галактозидаза ферментининг етишмаслигидан келиб чиқади; руҳий фаолиятнинг бузилиши билан кузатиладиган фенилкетонурия эса аминокислота фенилаланинни оксидлаб тирозинга ўтказувчи фермент тирозиназа фаоллигининг камлигига боғлиқ ва бошқалар. Бу йўналиш энзимопатология деб аталади. Иккинчиси қонда, сийдикда, тўқима препаратларида ферментлар миқдорини белгилаш орқали касаллик диагнозини аниқлаш ва уни кузатиб бориш. Масалан, лактатдегидрогеназа ва аминоферазалар изозимларининг қондаги миқдорини белгилаш орқали юрак ва жигар касалликларини бир-биридан ажратиш ва касалликнинг кечишини кузатиш — энзимодиагностика. Учинчиси — энзимотерапия — энзимлар билан даволаш, масалан, чандиқларни протеолитик ферментларни киритиш билан сўрилишини тезлатиш, ферментларнинг етишмаслиги билан боғлиқ наслий касалликларни ташқаридан энзим препаратлари киритиб даволаш ва бошқалар.

4.1. НУҚЛЕИН ҚИСЛОТАЛАРНИ ЎРГАНИШ ТАРИХИ

Нуклеин кислоталар янги бир биологик модда сифатида 1868 йили швейцариялик биолог олим Фридрих Мишер томонидан кашф этилган эди. У йирингни ташкил қиладиган қон элементлари — лейкоцитлар («йиринг ҳужайралари») ядросидан фосфорга бой номаълум бирикмани ажратиб олиб, унга «нуклеин» номини беради. Кейинроқ бу бирикма кислота хусусиятига эга бўлганидан «нуклеин кислота» деб аталади. Лекин узоқ йиллар давомида бу бирикмалар биологларнинг эътиборини жалб қилмайди. Натижада уларнинг ҳужайрадаги аҳамияти ўрганилмай қолди ва, асосан химиявий объект сифатида тадқиқ қилиб келинди. 1891 йилда немис олими Коссель бу моддаларни гидролиз қилиб, улар уч хил компонентдан: пурин ва пиримидинлар қаторига кирадиган гетероциклик азотли асослар, углевод ва фосфат кислотадан ташкил бўлганлигини аниқлади. Шунингдек, у нуклеин кислоталарнинг икки типи мавжуд эканлигини кўрсатди. Улар кейинроқ таркибига кирадиган углевод компоненти — пентозанинг рибоза ёки дезоксирибоза бўлишига қараб рибонуклеин кислота (РНҚ) ва дезоксирибонуклеин-кислота (ДНҚ) номини олдилар. Ундан илгари нуклеин кислоталарнинг биринчи типи олинган манбага қараб ачитқи ёки цитоплазма нуклеин кислотаси, иккинчи типи буқоқ бези (тимус)дан ажратиб олингани учун *тимонуклеин кислота* ёки *ядро нуклеин кислота* деб аталар эди.

Нуклеин кислоталарни гидролиз қилиб, уларни полимер бирикма ва мономерлари азот асоси, углевод ва фосфат кислотадан ташкил топган нуклеотидлар РНҚ — рибозополинуклеотид ва ДНҚ — дезоксирибозополинуклеотид эканлиги тасдиқланди. Аммо 1950 йилгача нуклеин кислота молекуласи тўрт хил нуклеотидларнинг тартибли такрорланиши — тетрануклеотидлардан иборат деган фикр қабул қилинган эди. Бу тушунчанинг нотўғри эканлигини турли манбалардан ажратилиб олинган ДНҚ молекулаларининг нуклеотид таркибини синчиклаб ўрганиб, улар орасидаги катта фарқни америка олими Чаргафф аниқлади. Нуклеин кислоталарнинг аниқ тузилиши 50- йиллардан кейин, уларнинг биологик функцияси, биосинтези ва бошқа хусусиятларини тадқиқ этиш жараёнидагина тўла тушунила бошланди, ҳозирги кунда ҳам бу ишлар давом этади. Нуклеин кислоталарнинг ҳужайра ичида тарқалиши ва биологик роли ҳақида муҳим маълумотлар цитологиянинг цитохимия усули ёрдамида ва классик генетикада хромосома назариясининг қабул қилиниши билан тўплана борди. Натижада бу йўналишда олиб борилган изланишлар 40- йилларда улуғ кашфиётга олиб келди.

Йигирманчи йилларнинг охирида ҳужайра ядросидаги хромосомада дезоксирибонуклеин кислота кўп миқдорда топилишига эътибор бера бошладилар. Аввало гистохимиявий Фельген реакцияси (фуксин сульфит кислота билан қизил ранг ҳосил қилиши)дан фойдаланиб, ДНҚ нинг хромосомаларда ва РНҚ нинг цитоплазмада жойланиши аниқланди. Худди шу йилларда наслий белгиларнинг авлоддан авлодга ўтиши хромосомаларда жойлашган генларга боғлиқ эканлигини тасдиқловчи фактлар ирсиятнинг хромосома назариясини узил-кесил қабул қилинишига олиб келди. Шунингдек, генларнинг ферментларни идора қилиши, яъни биохимиявий жараёнларни бошқариши ҳақида кўплаб маълумотлар тўплана бошланди. 1928 йилда инглиз олими Фрэд Гриффитс пневмококкларнинг касал қўзғатмайдиган турли ҳужайраларини уларнинг касал қўзғатадиган, лекин юқори

температурада қайнатиш билан ўлдирилган (касал қўзғатиш қобилиятини йўқотган) ҳужайралари билан қўшиб каламушнинг танасига киритиб, унда касалликнинг пайдо бўлганини кузатди. Бу тажриба бактериянинг бир турига хос хусусиятни (касалликни қўзғатиш) унинг (ўлдирилган ҳужайрасидан) иккинчи, турга ўтиб унинг тирик ҳужайраларини ўзгартиришини тасдиқлади. Бу ҳодиса микроблар трансформацияси деб аталиб, ўлдирилган ҳужайрада тирик ҳужайрани ўзгартира оладиган қандайдир омил (трансформация чиқарувчи)нинг мавжуд бўлишига боғлиқ деб қабул қилинди.

Бу фараз кенг тадқиқот қилинса ҳам трансфирловчи агентнинг химиявий табиати деярли яна 10 йил мобайнида ноаниқ бўлиб турди. Бу омилни тозалаш ва унинг химиявий табиатини аниқлаш устида олиб борилган тадқиқотлар 1944 йилда улуғ кашфиётга сабаб бўлди. Мана шу йили америкалик олим Эвери ўзининг касбдошлари Мак Леод ва Мак Картилар билан 10 йиллик ишлари якунини эълон қилди. Бу машҳур мақолада пневмококкларнинг бир турини иккинчи турга айлантирадиган модда бу ДНҚ эканлиги тасдиқланди. Демак, ДНҚ наслий белгини ташувчи молекула, чунки ўлдирилган пневмококкларнинг касаллик чақириш қобилияти ДНҚ молекуласига боғлиқ ва ДНҚ таъсирида бу қобилият тирик, лекин касал чақириш қобилиятидан маҳрум бўлган бактерияларга узатилади ва ҳужайра кўпайганда авлоддан авлодга ўтади. Шубҳасиз бу кашфиёт молекуляр биологиянинг пойдеворига салмоқли ҳисса қўшди. Бу йиллар асосий тадқиқотлар бактериялар ва вирусларда ўтказилиб, уларнинг наслий хусусиятини сақланиши, узатилиши, трансформациясининг молекуляр механизмини аниқлашда қатор-қатор муҳим кашфиётларга олиб келди. 1941 йилда «бир ген — бир оқсил» формуласи фанда умумий қоида сифатида қабул қилинади. Бидл ва Татум тасдиқлаган бу қоиданинг маъноси генлар оқсил (фермент)лар синтезини идора қилиши принципини аниқлаб беришдадир. Бактерияларни емирувчи бактериофаг деб аталувчи энг майда микроорганизмнинг наслий материали ҳам ДНҚ эканлиги исботланади.

ДНҚ молекуласининг химиявий таркибини ўрганиш ҳам янги муҳим босқичга кўтарилди. ДНҚ таркибига кирадиган тўрт хил нуклеотидларни турли организмлардан ажратиб олинган ДНҚ молекулаларида текшириш азот асослари аденин (А, А), гуанин (Г, G), цитозин (Ц, С) ва тимин (Т, Т)нинг маълум нисбатида бўлишларини тасдиқлайди. Бу муносабатларни аниқлаш ДНҚ нинг таркибига қараб турларни филогенетик характерлаш имкониятини беради. Академик А. Н. Белозерский жуда кўп бактериялар, сув ўтлари, юксак ўсимликлар ва ҳайвонлар нуклеин кислоталарининг нуклеотид таркибини текшириб ДНҚ нинг нуклеотид таркиби организмлар эволюцион систематикасининг характеристикасидан бири бўлиб хизмат қилиши мумкин эканлигини кўрсатди.

Тўпланган маълумотлар ДНҚ нинг полимер занжиридаги генетик информация тўрт мономерлар звеноларининг бирин-кетин келиши тартибида ёзилган деган концепцияни ифодалаш имкониятини берди. Бу вақтгача ДНҚ молекуласининг дастлабки рентгенограммалари инглиз олимлари М. Уилкинс ва Р. Франклин томонидан олинган эди. Жадал олиб борилган тадқиқотлар 1953 йил Ж. Уотсон ва Френсис Крик томонидан ДНҚ нинг қўш спирали моделининг яратилиши билан якунланди.

ДНҚ молекуласининг ўз-ўзидан кўпайиши ғояси ДНҚ молекуласининг қўш спирали моделидан келиб чиқиши табиий эди. Бу жараён репликация, яъни нусха кўчириш деб аталади ва унинг табиий шароитда содда бажарилишини вирусларда кузатиш қулай. Репликацияни бажарувчи фермент ДНҚ — полимераза Артур Корнберг (1957 й.) томонидан кашф этилиб, кейинроқ у шу ферментдан фойдаланиб ДНҚ молекуласини сақловчи тирик мавжудот — вирусни, жаҳонда биринчи бўлиб сунъий равишда синтез қилишга муяссар бўлди.

50-йилларда оқсил синтезининг рибосомаларда бажарилиши тасдиқланди. Лекин информацияни ДНҚ дан рибосомаларга кўчирадиган воситачи (информацион РНҚ) мавжуд деган тушунча фақат 1961 йилда Ф. Жакоб ва Ж. Мано томонидан эълон қилинган.

Нуклеин кислоталар функциясини ўрганишда асосий босқичлардан бири

информацияни ДНК да ёзилиш усули ва уни оқсил структурасига узатиш принципи, яъни генетик кодни расшифровка қилиш бўлди. Бу кашфиётгача РНК нинг уч типи информацион ёки матрица РНК си (мРНК), рибосома РНКси (рРНК) ва транспорт РНКси (тРНК) мавжуд эканлиги, уларни оқсил синтезида иштирок этишини белгилади.

Генетик коднинг мазмуни шундан иборатки, оқсил молекуласидаги ҳар бир аминокислотага учта нуклеотиддан иборат триплет мувофиқ келади. Оқсил синтези рибосомаларда кечар экан уларга бириккан матрица РНК си (мРНК)да тегишли аминокислотага мувофиқ кодон фаолланган аминокислотани ташувчи транспорт РНК си (тРНК)нинг антикодони билан вақтинча боғланиб, ҳар бир аминокислотани ДНК да ёзилган информация асосида синтезланаётган оқсил занжирида ўз ўрнига қўяди. Мана шу механизм туфайли ДНК да ёзилган информация РНК воситасида оқсил молекуласида аминокислоталар тартиби сифатида реализация қилинади. Информация оқимини ДНК→РНК→Оқсил йўналишида узатилиши молекуляр биологиянинг асосий постулатидир.

Генетик код кашф этилиши билан нуклеин кислоталарни тузилиши ва функциясини ўрганишда янги босқич очилди: ДНК молекуласи ҳужайрада специфик ферментлар — эндонуклеазалар, рестриктазалар томонидан махсус жойларидан кесилиши, уланиши, турли модификацияларга дучор бўлиши, РНК матрицасида ДНК синтезланиш феномени (тескари транскрипция) ва унинг ферменти аниқланди. Мана шундай механизмлардан фойдаланиб П. Берг (1972 й.) ҳужайрадан ташқарида иккита фарқли вируслар ДНКсини улашга эришади. Шунинг билан турли организмларнинг генетик материали, яъни уларнинг ДНК молекулаларини маълум фрагментларини улаш, чатиштириш (рекомбинация) орқали янги сунъий организмларни олиш имкониятини берадиган ажойиб соҳа — генетика инженерлиги пайдо бўлди. Генетик инженерликнинг асосий қуроли рестриктазалар — жуда ҳам специфик ферментлардир. ДНК фрагментларини олиш учун рестрикцион эндонуклеазалардан, уларни улаш учун ДНК — лигазалардан фойдаланилади. Ирсий белгиларни ташувчи бундай рекомбинацияланган ДНК ни ҳужайрага киритиб, ёт информацияни амалга ошириш, репликация, транскрипция, оқсил синтезини таъминлаш усуллари ишлаб чиқилди. Ёт организмларда, масалан, бактерияларда ҳайвонларнинг тегишли генларини ўқилишини (экспрессиясини) таъмин қиладиган системаларини тузиш тайин қилинган белгиларга эга тирик организмларни яратиш имкониятини туғдирди. Тез орада бундай имкониятлар биотехнологияда амалга оширила бошлаиди. Одатда ҳайвон ва одам организмидан синтезланадиган хилмахил оқсилларни биосинтез қилиш қобилиятига эга микроблар олинди, хусусан рекомбинацияланган генлардан фойдаланиб одамлар учун зарур гормонлар ва ферментлар — инсулин, ўсиш гормони, интерферон ва бошқаларни олиш жорий қилинди. Бу соҳа кенг миқёсда жадал ривожланмоқда.

4.2. НУКЛЕИН КИСЛОТАЛАРНИНГ ТУЗИЛИШИ ВА ФИЗИК-ХИМИЯВИЙ ХОССАЛАРИ

Ҳар бир тирик организмда нуклеин кислоталарининг ҳар икки тури — рибонуклеин кислота (РНК) ва дезоксирибонуклеин кислота (ДНК) мавжуд. Фақат вирусларгина буларнинг бир турини (ДНК ёки РНК ни) тутади. Нуклеин кислоталар ва оқсиллар ҳаётнинг материал асосини ташкил қиладилар. Улар ўзаро узвий боғлиқ, аммо уларнинг ҳужайрадаги ўрни ва функцияси принципиал фарқ қилади: оқсиллар асосан қурилиш ва ҳужайранинг ишчи органлари материали; нуклеин кислота эса информацион материал, у организмнинг тузилиши, ўсиши, ривожланишига тегишли информациянинг сақланиши, такрорланиши, алмашинуви ва авлоддан авлодга кўчирилишини таъминлайди.

Узоқ авлодлардан миллиард йиллар давомида узилмай келган информация биополимерларнинг бу икки турини ўзаро келишиб ишлаши жараёнида амалга ошади. Ҳаётнинг маъноси ҳам наслни сақлаш, ўз-ўзини такрорлаш бўлса, бу жараён нуклеин кислотада нуклеотидларни бирин-кетин келиши тартиби шаклида химиявий тилда ёзилган информацияни оқсил молекуласида аминокислоталар

тартибига ўтказишда реализация қилинади. Демак, нуклеин кислотадаги рамзий буйруқ организмнинг реал оқсилларида ифодаланади. Оқсил эса ҳар қандай ҳужайранинг морфологиясини ҳам, функциясини ҳам белгилайди.

Демак, нуклеин кислоталарнинг биологик роли чексиз буюкдир. Барча нуклеин кислоталар юксак молекуляр бирикмадир. Уларнинг энг кичик вакилларини молекуляр массаси 25 минг атрофида бўлса, энг катталариники 1 млрд га етади. ДНҚ молекулалари ҳужайрадаги энг катта молекулалар қаторига кирадилар.

РНҚ ва ДНҚ нинг биохимиясини тушунишда кейинги йилларда ажойиб муваффақиятларга эришилган, бу маълумотлар асосида организмлар генини ўзгартириш, тузатиш, янги генлар комплекси, яъни сунъий йўл билан янги организмларни яратиш даври ҳам очилди.

4.2.1. Нуклеотидлар — нуклеин кислоталарнинг структура элементларидир

РНҚ ҳам ДНҚ ҳам нуклеотидлар деб аталадиган мономерлардан тузилган, шунинг учун нуклеин кислоталарни полинуклеотидлар дейилади. Ҳар бир мононуклеотид учта химиявий фарқли компонентлар: анорганик фосфат, моносахарид рибоза ёки дезоксирибоза ва азот асоси, пурин ёки пиримидин асосидан ташкил топган. ДНҚ ва РНҚ молекулалари таркибига кирадиган моносахарид ва азот асослари бирмунча фарқланади. ДНҚ таркибидаги моносахарид дезоксирибоза бўлганидан унинг мононуклеотидлари ҳам дезоксирибоза мононуклеотидлар, ДНҚ нинг ўзи дезоксирибозополинуклеотид; РНҚ эса рибозомононуклеотидлардан ташкил топган рибозополинуклеотидлар. Азот асосларидаги фарқ фақат пиримидин асосларига оид бўлиб РНҚ таркибига урацил, ДНҚ таркибига эса тимин киради. Бу фарқлар қуйидаги 11- жадвалда кўрсатилган.

11- жадвал

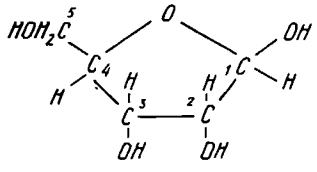
Нуклеин кислоталарнинг таркиби

Компонентлар	РНК	ДНК
Фосфат кислота	Фосфат кислота	Фосфат кислота
Углевод — моносахарид пентоза	Рибоза	Дезоксирибоза
Азот асослари		
Пурин асослари	Аденин, Гуанин	Аденин, Гуанин
Пиримидин асослари	Урацил, Цитозин	Цитозин, Тимин

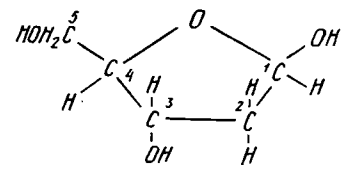
Энди бу компонентлар ва уларнинг бирикишидан ҳосил бўладиган нуклеотидлар билан танишайлик.

Рибоза ва дезоксирибоза

Бу иккала моносахарид ҳам бешта углерод атоми тутадиган пентозалар бўлиб, альдегид группани сақлаганларидан альдопентозалар қаторига кирадилар ва фураноза структурасига эгадирлар. Улар орасидаги фарқ фақат иккинчи углерод атомига тегишли рибозада 2- углерод ОН билан боғланган, дезоксирибозада ОН группаси ўрнида Н атоми туради, яъни 2- углерод О атомидан маҳрум, шунинг учун ҳам унинг номига «дезокси» префикси қўшилган:

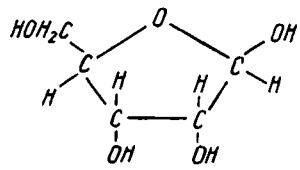


β, D - рибоза



β, D - дезоксирибоза

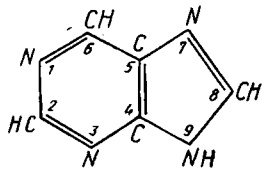
Кўпинча бу структуралар ёзилганда углерод атомлари ҳалқада кўрсатилмайди:



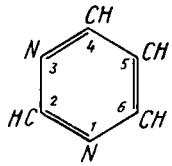
β,D - рибоза

Азот асослари: пуринлар ва пиримидинлар

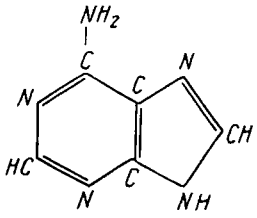
РНК ва ДНК таркибига киradиган азот асослари пуринлар — аденин (А, А) ва гуанин (Г, G) ва пиримидинлар — цитозин (Ц, С), тимин (Т, Т) ва урацил (У, U) дир. Уларнинг структуралари ва систематик номлари қуйида келтирилган:



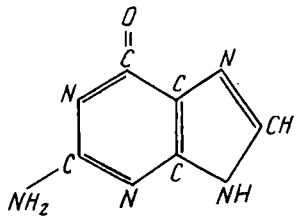
Пурин



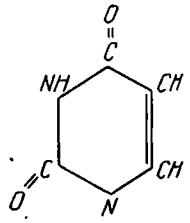
Пиримидин



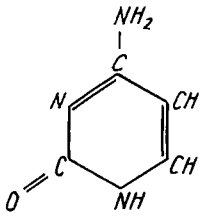
Аденин (А)
6-аминопурин



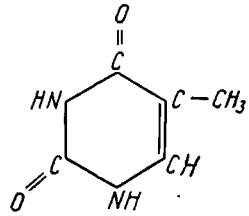
Гуанин (Г, G)
2-амино-6-оксопурин



Урацил (У)
2,4-диоксопиримидин

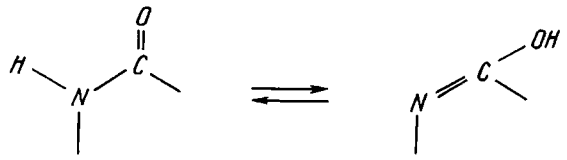


Цитозин (Ц,С)
2-оксо-4-аминопиримидин

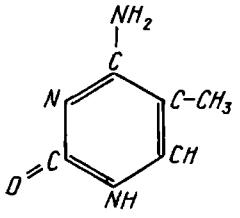


5-метил
2,4- диоксопиримидин

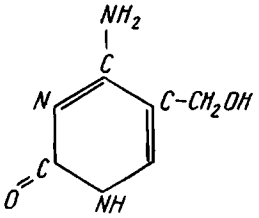
Улар учун кето-енол таутомерия маълум:



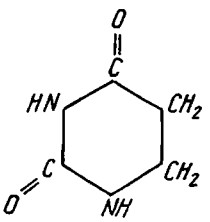
Асоси азот асосларидан ташқари нуклеин кислоталар таркибида кам миқдорда бир нечта сийрак минор асослар ҳам учрайди. Булар қаторига ДНК таркибида топилган 5- метил цитозин, 6- метил аденин, 5- гидроксиметил цитозин, транспорт РНК сида топилган тиоурацил, дегидроурацил, нуклеотид псевдоуридинлар киради:



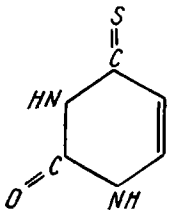
5-метилцитозин



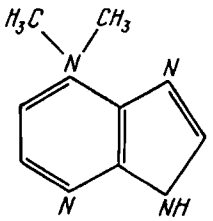
5-гидроксиметил цитозин



Дигидроурацил



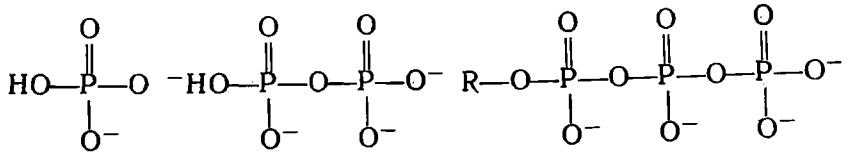
4-тиоурацил



6-диметил аденин

Фосфат группа

Нуклеотидлар таркибига ортофосфат киради. У молекулада битта (моно-), иккита (ди-), учта (три-) бўлиши мумкин:



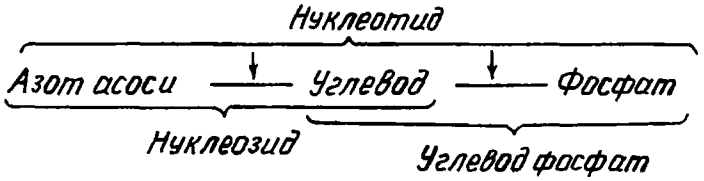
анорганик фосфат (аФ)

анорганик пирофосфат (ФФ)

трифосфат

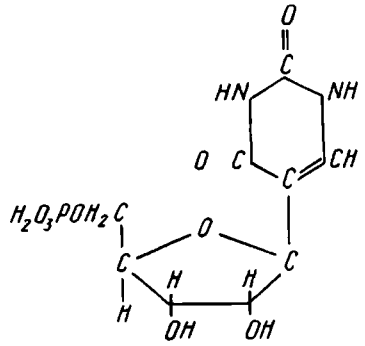
Нуклеотидлар структураси

Нуклеотид структурасига азот асоси (А), углевод қолдиғи (У) ва фосфат кислота (Ф) киради. Уч компонентли молекулада улар А — У — Ф тартибида жойлашганлар. Бу тартиб нуклеотидни икки хил гидролиз қилиш билан аниқ тасдиқланиши мумкин. Биринчи гидролизда углевод билан фосфат кислота орасида боғ узилиб, азот асоси ва углеводдан иборат гликозид (нуклеозид) ҳосил бўлади. Иккинчи хил гидролизда азот асоси эркин ҳолда ажралиб углевод билан фосфат кислотадан иборат моносахарид — фосфат ҳосил бўлади. Демак нуклеотид молекуласида углевод ўртада жойлашган:



Нуклеотид таркибида азот асослари ва углевод компонентларидаги атомларни аниқ белгилаш мақсадида рибоза ва дезоксирибоза молекуласидаги углерод атомлари номерлари устига штрих қўйилади. Нуклеозидлар таркибидаги азот асоси номига қараб аденозин, гуанозин, уридин ва цитидин, ДНК да учрайдиган дезоксирибозонуклеотидлар дезоксиаденозин, дезоксигуанозин ва тимидин деб аталадилар. (Тимидин номида дезокси олд қўшимчасининг йўқлигига сабаб тимин рибоза билан ҳосил қилган нуклеотиднинг деярлик учрамаслигида.)

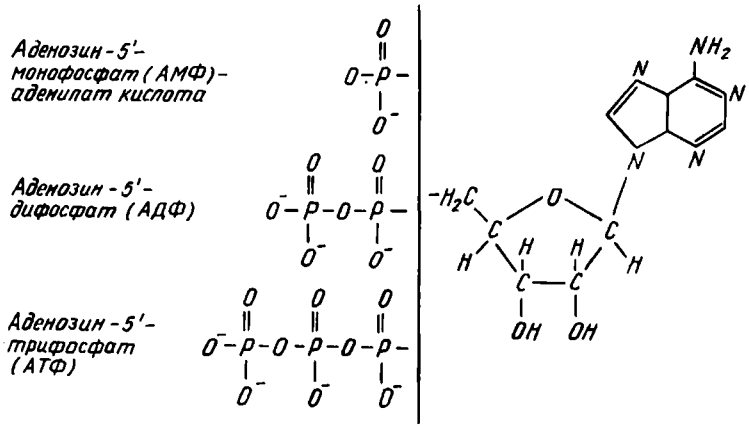
Нуклеотидлар молекуласидаги углевод (рибоза ёки дезоксирибоза) ўзининг $1'$ углерод атоми билан пурин асосларнинг 9- пиримидин асосларнинг 1-азотига бириккан. Бу қоидадан юқорида айтилган псевдоуридилат кислота мустаснодир. Унинг молекуласида рибозанинг $1'$- углероди урацилнинг 1- азоти билан эмас, балки 5- углерод атоми билан бириккан.



5′-рибозилуридин (псевдоуридилат кислота)

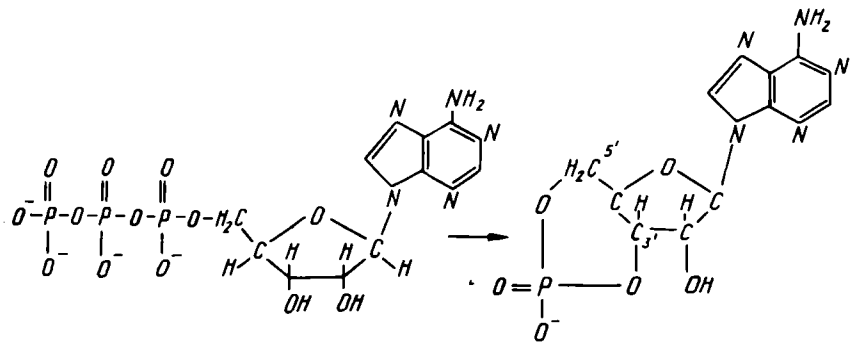
Нуклеозид нуклеотид молекуласининг фрагментидир. Унга фосфат кислота бирикиши билан нуклеотид ҳосил бўлади. Фосфат кислота қолдиғи нуклеозиднинг углевод компонентини 5′-углеродига бирикади. Бириккан фосфат кислота қолдикларининг сонига қараб нуклеозид монофосфат, нуклеозиддифосфат, нуклеозидтрифосфатлар фарқланади. Нуклеотидларнинг бу уч хили доимо ҳужайрада мавжуд.

Нуклеотидлар номенклатураси икки принцип асосида тузилиши мумкин; улар нуклеотидларнинг фосфат эфири сифатида қаралганда аденозин унумларини аденозин 5′-монофосфат (АМФ), аденозин 5′-дифосфат (АДФ), аденозин 5′-трифосфат (АТФ) деб аталади. Ёки кислотали фосфат группаси бўлганидан уларни нуклеозидларнинг кислота унумлари сифатида аденилат, дезоксиаденилат, уридилат ва тимидилат кислоталар деб аталади:



4.2.2. Аденозин уч фосфатнинг ҳужайра энергетикасидаги роли

Нуклеозид 5′ – трифосфатлар биринчи навбатда нуклеин кислоталарнинг синтези учун зарур. Улар полинуклеотид занжирининг ҳалқаларини ташкил қиладилар. Бундан ташқари жуда кўп каталитик реакцияларда кофермент сифатида иштирок этадилар. Барча трифосфонуклеотидлар орасида аденозин 5′-трифосфат алоҳида муҳим аҳамиятга эга. Ундан аденозинциклаза ферменти таъсирида 3′, 5′-циклик аденилат (3′, 5′-циклик аденозин монофосфат) ҳосил бўлади. Бу циклик нуклеотид биологик фаол моддалар, асосан гормонлар таъсири элчиси сифатида ҳужайра метаболизмини идора қилишда ҳал қилувчи роль ўйнайди. Циклик АМФ дан ташқари 3′, 5′-циклик гуанозин монофосфат (цГМФ) ҳам гормон элчиси сифатида биохимиявий жараёнларни ростлаб туришда иштирок этади ва кўпинча цАМФга нисбатан тескари таъсир кўрсатади.



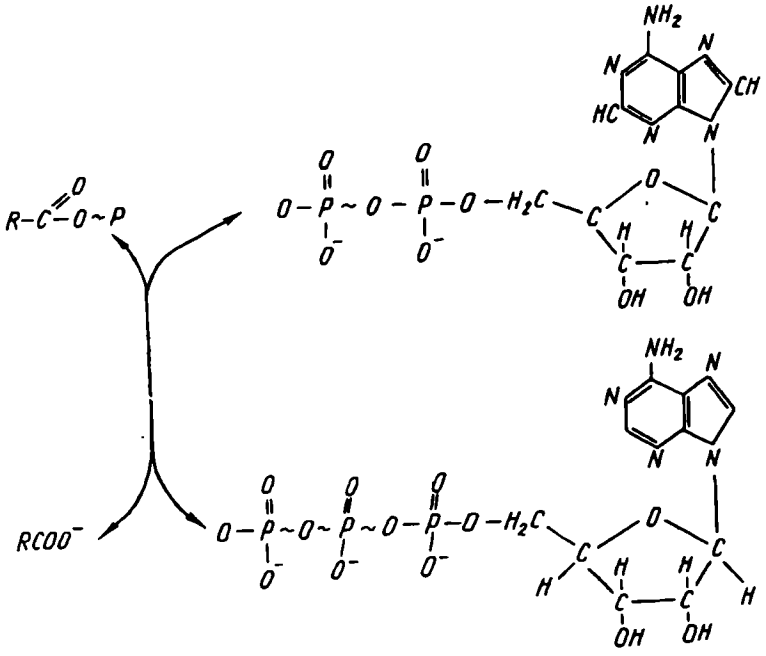
Аденозинтрифосфат *3′5′-циклик аденозин монофосфат (цАМФ)*

Лекин аденозин трифосфатнинг биоэнергетик жараёнлардаги ўрни уни барча функцияларидан бениҳоя юксак туради. АТФ барча тирик ҳужайраларда энергияни сақловчи ва ташувчи молекула вазифасини бажаради. АТФ нинг бундай ажойиб ўзига хос функцияси унинг таркибидаги фосфат кислота қолдиқлари орасидаги химиявий боғларнинг юксак энергияга эга бўлиши, яъни улар узилганда оддий химиявий боғларнинг узилишига қараганда 4—5 марта ортиқ энергия ажралишига боғлиқ. АТФ молекуласида бундай боғлардан иккитаси, АДФ АТФ да эса биттаси мавжуд. Бундай боғлар тўлқинли чизиқ билан кўрсатилади. АТФ нииг парчаланиши энергиянинг ажралиши билан боради, унинг синтезланиши учун энергия сарф қилиниши зарур:

Гидролиз АТФ→АДФ+аФ+Еэ (7.0) Еэ — эркин энергия (kcal ларда)

АТФ→АМФ+ФФ+Еэ (8.6).

Синтез учун зарур энергия бошқа хил энергияга бой бўлган молекула томонидан етказилади:



Группалар бир молекуладан иккинчисига кўчирилганда АТФ нинг юксак потенциали ортофосфат ва пирофосфат қолдиқлари билан бирга узатилади; бундай кўчириш реакцияларда АТФ парчаланиб, эркин анорганик фосфат ёки пирофосфат ҳосил бўлмайди ва энергия ажралиб, иссиқлик шаклида ёйилмайди.

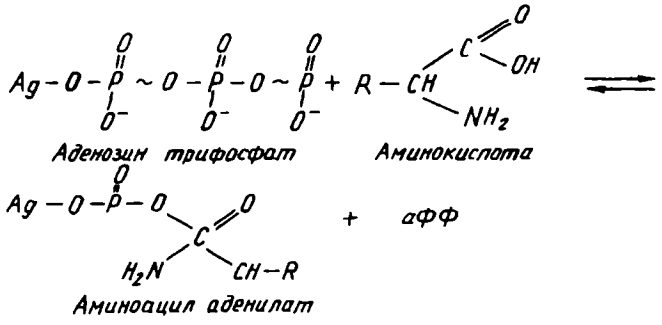
Ҳужайрада энергияга бой бирикмалар (ёғ кислоталар, углеводлар) парчаланганда ажралиб чиқадиган энергия макроэргик боғ шаклида оралиқ маҳсулотларида ушланади ва АДФ фосфорилирланиб (анорганик фосфат бириктириб) АТФ ҳосил қилиши учун зарур энергияни таъминлайди. Шундай қилиб, ҳужайрада химиявий энергия алмашинувининг универсал йўли макроэргик фосфатни кўчириш ва анорганик фосфатни боғлашга асосланган.

Оксидланиш реакцияларининг энергияси ҳисобига анорганик фосфатнинг боғланиши фосфорловчи оксидланиш деб аталади ва у асосан митохондрияларда содир бўлади:

$$АТФ \rightleftarrows АДФ + аФ + Е$$

$$Ф—О \sim Ф + АДФ \rightleftarrows АТФ + Ф—ОН$$

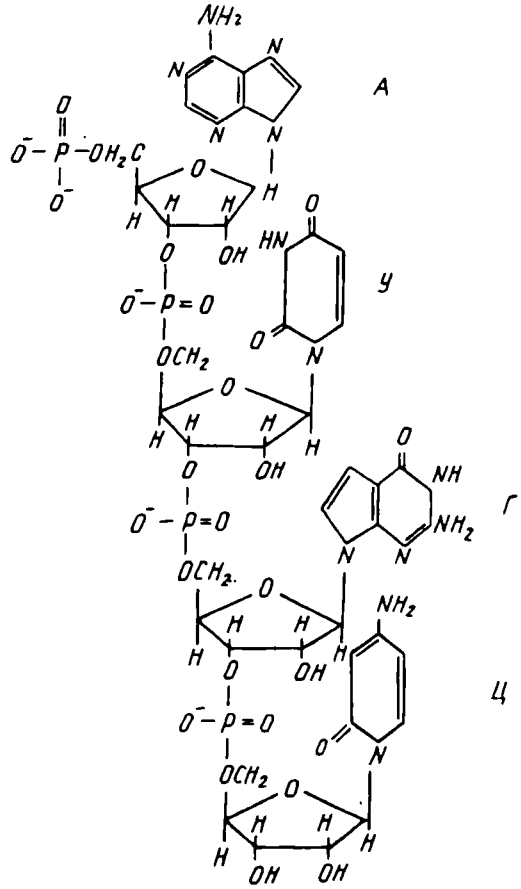
АТФнинг юксак потенциали яна АМФ қолдиғини кўчириш билан кечадиган турли синтетик реакцияларда сарф бўлади. Бу жараён синтетаза (фосфокиназа) ферментлари иштирокида пирофосфат кислотанинг ажралиши билан боради:



4.2. 3. Полинуклеотидларнинг тузилиши

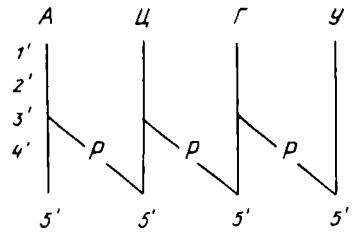
Нуклеин кислоталар химиявий тузилишлари бўйича молекуляр оғирликлари 20 000 дан бир қанча миллионларга тенг полинуклеотиддирлар. РНК ДНК га нисбатан анча содда, молекуляр оғирлиги ҳам кичикроқ, таркибига кирадиган мононуклеотидлар сони 70—100 минг орасида, ДНК да эса 100 миллионгача етади.

Полинуклеотид молекуласида мононуклеотидлар ўзаро фосфат кислота орқали уланганлар. Фосфат группа иккита қўшни нуклеотидларнинг углевод қолдикларини 3′- ва 5′- атомлари билан эфир боғлари ҳосил қилганидан уни 3′ — 5′ фосфодиэфир боғ деб аталади. Полинуклеотид занжири узун шохланмаган тузилма ҳосил қилганидан унинг бир учида эркин 5′ ОН, иккинчи учида эркин 3′ ОН бўлади. Полинуклеотидларда мононуклеотидларни бирин-кетин келиши унинг бирламчи структурасини ташкил қилади. Уни белгилаш жуда ҳам муҳим ва катта қизиқиш туғдиради, чунки нуклеотидларни нуклеин кислота молекуласидаги тартиби химиявий код бўлиб, уларнинг биологик функциясини аниқлайди:



Бу схемада тетрануклеотид формуласи келтирилган: чапда 5′-учи фосфат группа тутади, ўнг учида 3′-углерод эркин ОН группасини сақлайди. Полинуклеотид занжири узун бўлгани учун унинг формуласини тўлиқ ёзмоқ анча машақкатли ишдир. Шунинг учун нуклеин кислота формуласини қисқартирилган шаклда ёзиш қабул қилинган. Бунда ҳар бир нуклеотид ҳарф билан кўрсатилади: N — нуклеотид, А, Г, Ц, У, Т — аниқ нуклеотидлар: А — аденин, Г — гуанин, Ц — цитозин, У — урацил, Т — тимин. Бунда фосфат кислота қолдиғи (Ф) олдинда бўлса, у мономернинг 5′- учини, орқасида бўлса 3′- учини кўрсатади. Нуклеотидларни вертикал чизиқлар шаклида ифодалаб, унинг 1- учида азот асоси,

5′- учида фосфат группани ва уни 3′- ўриндаги С билан боғланганлиги кўрилади:



Нуклеин кислоталарнинг бирламчи структурасини аниқлаш ҳозирги вақтда жуда ҳам такомиллаштирилган ва автоматлаштирилган. Лекин бундан чорак аср илгари ҳам ҳал бўлиши гумон, кийин ва мураккаб муаммо деб ҳисобланар эди.

Аввало РНК ва ДНКни ҳужайралардан, ҳужайрадан паст фракциялардан ёки вируслардан ажратиб олиш, тозалаш усуллари ишлаб чиқилди.

Нуклеин кислоталар таркибида фосфат кислота бўлганидан, улар кислота хусусиятига эга ва физиологик шароитда манфий ўкланганлар. Ҳужайрада улар мусбат зарядли оқсиллар (асосан гистонлар) билан бирикиб нуклеопротеид шаклида учрайдилар ва биологик материал майдаланган (гомогенизациялаштирилган)дан сўнггина бу бирлик бузилади. Бунинг учун майдаланган материал NaCl нинг кучли эритмаси ёки фенол билан ишланиб, ажралиб чиққан нуклеин кислота этанол билан чўктирилади. Бу процедура оқсилни денатурациялайдиган компонент (масалан, натрий додецил сульфат ёки натрий салицил) иштирокида ўтказилса центрифугалашда денатурацияланган оқсил фенол фазасида, нуклеин кислоталар эса сув муҳитида қолади. Сўнгра нуклеин кислоталар совуқда этанол билан чўктирилади.

Ҳозирги вақтда РНК ва ДНК аралашмасини компонентларга ажратиш учун ион алмашинувчи, адсорбцион, гель ичига кирадиган ва аффин хроматография ва концентрация градиентида ультрацентрифугалаш усулларидан фойдаланилади. Бу ва бошқа (масалан, гибридлаш) усуллар амалий қўлланмаларда батафсил келтирилади (к. 135- бет, 33- расм.— Градиентлар тиғизлигида ультрацентрифугалаш ёрдамида тақсимлаш).

4.2.4. Нуклеин кислоталарнинг нуклеотид таркиби

Нуклеин кислоталарда азот асослари А, Г, Ц, У, Т ларнинг фоиз нисбатини ўрганиш бир қатор муҳим кашфиётларга олиб келди. Полинуклеотид таркибидаги нуклеотидларни аниқлаш учун нуклеин кислота тўла гидролиз қилиниб, ҳосил бўлган нуклеотидлар хроматографик усул билан (одатда, ион алмашинувчи устунчада) анализ қилинади. Полимерни мономерларга парчалаш учун нуклеин кислоталарнинг гидролизини катализловчи нуклеозалар деб аталадиган ферментлардан фойдаланилади.

Ҳар бир РНК ва ДНК молекуласи айни нуклеотидлар таркибига эга бўлсалар ҳам, бу унинг структурасининг (уникал) ягона характеристикаси эмас. Нуклеин кислотанинг ноёблигини таркибидаги асосларнинг бирин-кетин келиши белгилайди. Аммо ДНК молекулалари нуклеотидлари таркиби учун уларнинг ажратиб олинган манбаидан қатъи назар, муҳим умумий қонуниятлари ҳам маълум. Бу қонуниятлар уларни кашф этган олим шарафига Чаргафф қоидалари деб аталади. Улар қуйидагилардир:

1. Пурин асослари (А+Г) сони пиримидин асослари (Ц+Т) га тенг, яъни пуринларни пиримидинларга нисбати бирга тенг.

2. Аденин қолдиқларининг сони тимин қолдиқлари сонига тенг, яъни аденинни тиминга нисбати бирга тенг (А/Т=1).

Бу қоидалар ДНҚ молекуласининг фазодаги структурасини аниқлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлди.

4.3. НУКЛЕАЗАЛАР

Нуклеин кислоталарда нуклеотидлар тартибини аниқлашда полинуклеотидларни гидролитик парчалайдиган нуклеаза (ёки яна фосфодиэстераза деб аталадиган) ферментлардан асосий қурол сифатида фойдаланилади. Нуклеазалар тирик ҳужайраларда жуда муҳим функцияларни бажарадилар, илмий тадқиқотларда ДНҚ ва РНҚ нинг нозик тузилиши, уларни ўзгартиришда, хромосомаларни генетик харитасини тузишда ажойиб ускуна сифатида қўлланилади. Нуклеазаларнинг жуда муҳим спецификлигидан (ўзига хослигидан) фойдаланиб полинуклеотид занжирини хоҳлаган жойидан кесиб, олдиндан белгиланган фрагментларни олиш мумкин. Бундай нозик операцияни бажаришда нуклеазаларнинг рестриктазалар деб аталадиган, кейинги йилларда кашф этилган гуруҳи жуда ҳам қулай келди. Рестриктазалар бактериал ҳужайраларда уларни емирувчи вируслар билан курашда жуда муҳим қуролдир. Улар рестрикцион эндонуклеазалар деб ҳам аталадилар ва нуклеотидларнинг тегишли тартибига нисбатан ўзига хос ва фақат маълум боғларгагина таъсир этадилар. Ҳозирги кунда турли бактериал ҳужайралардан бир неча юз рестрикцияловчи эндонуклеазалар топилган. Рестриктазаларнинг бундай аниқ таъсир механизми лаборатория шароитида ДНҚ молекуласини маълум боғлар бўйича парчалаб, специфик фрагментларнинг кичик йиғиндисини олиш имкониятини беради. Китобнинг XIX бобида бу ажойиб ферментлар гуруҳи ҳақида қўшимча маълумотлар берилган. Нуклеазалар фосфодиэфир боғининг Р атомини четдаги нуклеотид ёки ичкаридаги нуклеотид томонидан узилишига қараб эндо- ва экзонуклеазалар группасига бўлинади. Нуклеин кислоталарни ўрганишда қўлланадиган специфик нуклеазаларнинг кўпчилиги турли бактериялардан ажратиб олинган.

РНҚ нинг бирламчи структурасини аниқлашда асосан экзонуклеазалар ёрдамида полинуклеотид занжирининг бир учидан айрим нуклеотидларни бирин-кетин гидролиз йўли билан ажратиш ҳал қилувчи роль ўйнайди. Шу йўл билан Холли (1965 й.) ходимлари билан биргаликда биринчи бўлиб энг кичик нуклеин кислоталардан бири 77 нуклеотиддан тузилган аланин транспорт РНҚ сининг бирламчи структурасини аниқлаган. Мана шу усулдан фойдаланиб, аввало 70—120 нуклеотидлардан тузилган транспорт нуклеин кислоталар ва рибосома нуклеин кислоталардан бир типи 5S рРНҚ лар, сўнгра катта РНҚ молекулаларининг бирламчи структураси ҳам аниқланди. ДНҚ ва катта РНҚлар структурасини аниқлашда аввало молекула бир нечта танлаб олинган рестриктазалардан фойдаланиб 100—200 нуклеотидлардан иборат кичик фрагментларга бўлинади, фрагментлар узунлигига қараб электрофорез ёрдамида ажратиб олинади ва уларда нуклеотидлар тартиби белгиланади. Нуклеин кислоталарда асосларнинг бирин-кетин келишини аниқлаш усули Сенгер ва Гильберт томонидан мукаммал ишлаб чиқилган. Бу усул РНҚ ва ДНҚ нинг полипептид занжирлари қанчалик узун бўлмасин уларнинг тузилишини батафсил ўрганиш имкониятини беради. Ўз кашфиётлари учун Сенгер ва Гильберт 1980 йилда Нобель мукофотига сазовор бўлганлар.

4.4. ДНҚ СТРУКТУРАСИ

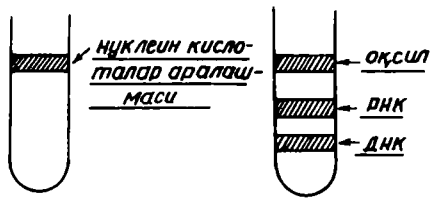
Дезоксирибонуклеин кислота барча тирик организмларда ва бир қанча вирусларда мавжуд. У генетик (насли) информацияни сақлайди ва авлоддан авлодга узатади. Нуклеин кислоталарнинг тузилиши энг содда тирик организмлар — прокариотларда тўлароқ ўрганилган. Прокариотлар қаторига бактериялар, кўк-яшил ўсимликлар, микроплазмалар киради. Уларда мембрана билан чегараланган ядро бўлмайди, бир донагина хромосомаси ягона ДНҚ молекуласидир.

Якка хромосоманинг ДНКси — якка гигант ДНК занжири ичак таёқчасиникидан 10—20 марта узун деб қабул қилишга генетик асослар бор. Ичак таёқчасининг узунлиги тахминан 1,5—2 мкм, митохондрияники 0,5—2 мкм га тенг.

Эукариотик ҳужайра ДНК сининг 95 %и ядрода жойлашган бўлиб, у ерда оқсиллар билан боғланган шаклда хромосомалар ҳосил қилади. Митохондриялар ва хлоропластларда ҳам ДНК мавжуд (экстрахромосомал ДНК); митохондриал ДНК умумий ДНК нинг 1—2 % ини, хлоропластлар ДНК си эса яқин 5 % ни ташкил қиладилар. Ҳужайрадаги ДНК миқдори турли организмларда жуда кенг фарқланади, аммо айни организмнинг барча ҳужайраларида турғундир (бундан фақат соматик ҳужайрадаги миқдорнинг ярмини тутадиган гаплоид жинсий ҳужайраларгина истиснодир).

4.4.1. ДНК нинг физик-химиявий хоссалари

ДНК молекуласи ядрода компакт ҳолатда йиғилган бўлади. Унинг турли аралашмаларини бир-биридан ва РНК дан ажратиш, умуман тиғизлигини аниқлаш учун сахароза ёки цезий хлорид эритмаларининг тиғизлик градиенти (фарқи) да центрифугалашдан фойдаланилади. Бунинг учун центрифуга пробиркасида сахароза эритмасини катта тезликда айлантирилиб пробирка бўйича концентрациялар фарқи ҳосил қилинади. Иккинчи вариантда градиент олдиндан яратилмайди: CaCl ни центрифугалаш жараёнида узлуксиз тиғизлик градиенти шаклланади. Энди пробиркадаги эритма устига нуклеин кислоталар аралашмаси солиниб центрифугалаш давом эттирилса, айрим фракциялар пробиркадаги эритманинг тегишли тиғизлик баландлигида тўхтайди. Центрифугалаш тугагандан сўнг фракцияларнинг миқдори УБ нурларининг ютилишига караб белгиланади.



33-расм. Нуклеин кислоталарни тиғизлик градиентида ажратиш.

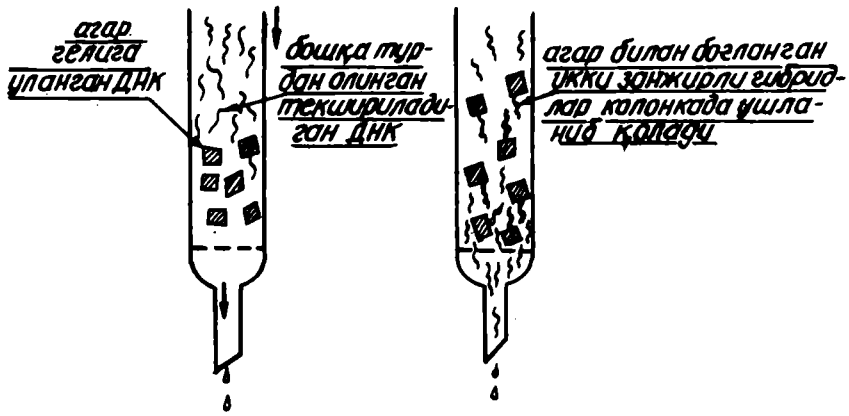
Молекуланинг эритмани маълум градиентида сузиб юриши унинг сузиш тиғизлиги дейилади. ДНК молекулаларининг сузиш тиғизлиги 1,69—1,73 оралиғида бўлиб, у физик ҳолати ва химиявий таркибига боғлиқ. Маълум бўлдики, сузиш тиғизлиги катталиги молекуладаги Г+Ц кўш асосларининг миқдорига мутаносиб. Чунки биринчидан, Г — Ц орасида учта водород боғининг бўлиши уларнинг иккита водород боғи билан бирикқан А+Г кўш асосидан тиғизроқ қилади. Иккинчидан, табиий ДНК нинг тиғизлиги денатурацияланган, яъни иккита занжири тўла ёки қисман ажралиб кетган ДНК дан камроқ бўлади. Хуллас, ДНК нинг сузиш тиғизлигини турли шароитда текшириб унинг таркиби, денатурация даражаси ҳақида муҳим маълумот олиш мумкин.

ДНК ни натив ҳолатдан денатурацияланган ҳолатга ўтганлигини аниқлашда бир қанча усуллардан фойдаланиш мумкин. ДНК молекуласидаги азот асослари УБ зонасида 260 нм да жадал ютиш қобилиятига эгалар. ДНК занжири бузилганда ютиш қобилияти ортади. Гиперхром эффект деб аталадиган бу феномен денатурация жараёнида нур ютадиган асосларни тўсиб турган структураларнинг четланишига боғлиқ.

Молекуладаги водород боғларини узувчи барча ташки муҳит таъсирлари ДНК ни денатурациялайдилар. Денатурацияловчи агентлардан энг кучлиси иситишдир. ДНК иситилганда унинг икки занжири бир-биридан ажралади, яъни ечилади. Бу ҳодиса кичик температура оралиғида бўлганидан уни юмшаш дейилади. ДНК нинг 50% и денатурацияланган температурани юмшаш температураси деб аталади. ДНК нинг юмшаш температураси азот асосларининг нисбатига (Г+Ц ва А+Т) боғлиқ. Молекулада Г+Ц кўш асослар қанча кўп бўлса, юмшаш температураси ҳам А+Т никидан шунча баланд бўлади, чунки Г—Ц да учта кўш боғ бор.

Тез қизитиш билан денатурацияланган, яъни икки занжирга ажратилган ДНК секин совитилса ажралган занжирлар қайтадан бирикиб кўш занжирли ДНК ни ҳосил қиладилар. Бу ҳодиса р е н а т у р а ц и я деб аталади. Турли занжирлар ўзаро

комплементарлик асосида бирикишлари мумкин, бирикиш даражаси уларнинг гомологиясига боғлик. Бир ДНК молекуласининг икки занжири тўла бирикади, чунки улар 100 % бир-бирига гомологдир. ДНК нинг бир занжири билан унинг транскрипти (яъни унинг асосида транскрипция қилинган РНК) ҳам тўла бирикади. Бу жараён гибридизация (чатишиш) деб аталади. Демак, икки занжир орасида гомология қанча яқин бўлса, гибридизация ҳам шунча тўла бўлади. Буни гибридлаш усули ёрдамида аниқлаш қабул қилинган. Бу усул бўйича нуклеин кислоталарнинг икки занжири ўртасидаги гомологиянинг нисбати бу занжирлардаги нуклеотид асосларнинг комплементарлигини текшириш асосида белгиланади. Бунинг учун денатурацияланган (бир занжирли) ДНК агар пластинкасига уланиб, колонкага киритилади. Энди шу колонкага бошқа турдан олинган нишонланган ДНК ёки матрица РНК эритмаси қўшилади. Комплементарлик асосида ҳосил бўлган агарли гибридлар колонкада ушланиб қоладилар, боғланмаганлари колонкадан ўтиб кетади. Ушланиб қолган радиоактивликнинг миқдори гомология даражасини кўрсатди.



34-расм. Гибридлаш усулида ДНК молекулаларининг бир хиллигини белгилаш.

Гибридизация усули илмий тадқиқот учун ҳам, тажриба учун ҳам катта аҳамиятга эга. Бу усулдан фойдаланиб молекулаларни, улардан олинган турларни генетик яқинлик даражасини аниқлаш мумкин.

4.5. РНК НИНГ ТИПЛАРИ

Бажарадиган функциясига қараб РНК лар асосан уч синфга бўлинади: мессенжер (элчи), информацион РНК (мРНК), рибосомал РНК (рРНК) ва транспорт (ташувчи) РНК (тРНК). Улар ҳам иккиламчи ва учламчи структурага эга. Вируслар РНК си мРНК га жуда ўхшаш.

Эукариотик ҳужайраларда РНК ядрода, цитоплазмада ва цитоплазма органеллалари (рибосома, митохондрия, хлоропластлар)да бўлади. Ядро РНК синтезланадиган асосий жойдир. Барча РНК типларининг функцияси тирик ҳужайрада ДНК да ёзилган генетик информацияни маълум ўзгаришлар билан кўчириб олиб (дезоксирибоза ўрнига рибоза, тимин ўрнига урацил алмаштириб) оқсил синтез қилинадиган жой (рибосомалар)га етказиш ва оқсил синтези жараёнида шу информацияни амалга ошириш трансляция (таржима қилиш) га қаратилган.

РНК нинг ҳар уч типи ҳам оқсил синтезида қатнашади, лекин уларнинг ҳар бирини бу жараёнда махсус, такрорланмас функцияси бор.

Эукариотик ҳужайраларда РНК нинг бошқа типлари ҳам топилган, лекин уларнинг функциялари ҳали аниқланган эмас, шунинг учун уларнинг белгилари

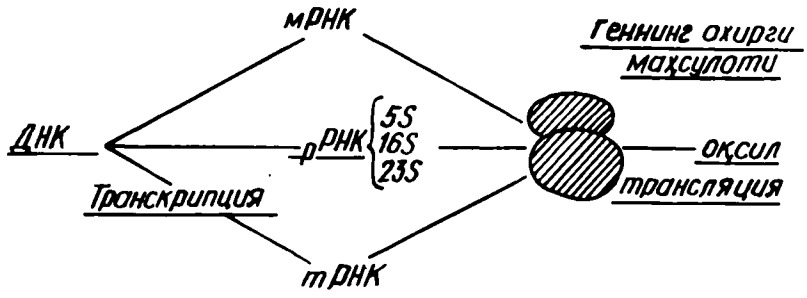
12-жадвал

Ичак таёқчаси РНҚ типлари

Синф	РНҚларининг хоссалари			
	Седиментация тезлиги	Молекуляр оғирлиги	Нуклеотид қолдиқларининг тахминий сони	РНҚ нинг ҳужайрадаги умумий миқдори, %
мРНҚ	6—25s	25000—1 000 000	75—300	2
тРНҚ	4s	23000—30000	73—93	16
рРНҚ	5s	35000	100	
	16s	550000	1500	82
	23s	1100000	3100	

ҳам йўқ. Уларнинг баъзилари ядрода, бошқалари цитоплазмада учрайдилар.

РНҚ нинг турли типлари функцияларини қуйидагича тасвирласа бўлади:

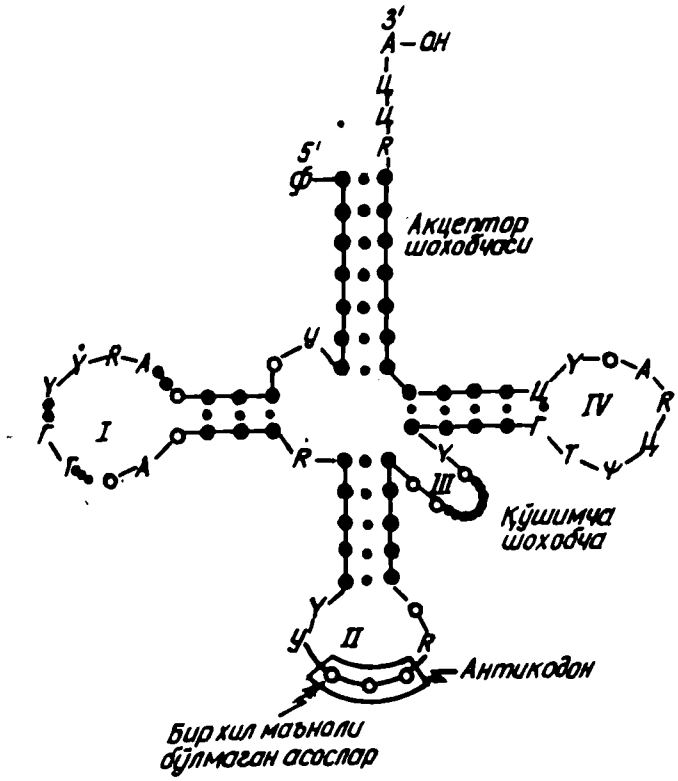


35-расм. РНҚ типларининг функцияси.

Матрица РНҚ си. РНҚ нинг бу типи информацион РНҚ деб ҳам аталади. У транскрипция жараёнида ДНҚ нинг занжирларидан бирида ҳосил бўлиб, унинг айрим бўлагини аниқ нусхасини ташкил қилади. Фақат углевод компоненти бўйича фарқ қилади (дезоксирибоза ўрнига рибоза) ва тимин ўрнига урацил тутади. РНҚ нинг бу типи ДНҚ даги информацияни ташувчиси бўлгани учун информацион РНҚ (иРНҚ) деб аталса, у матрица РНҚ си (мРНҚ) номи билан юритилиши оқсил синтезида матрица (қолип, андаза) сифатида хизмат қилгани учун берилган. Информацион РНҚ энг узун РНҚ ва унинг умри жуда қисқа: синтезланган жойи — ядродан цитоплазмага ўтиб рибосомага ўрнашади ва полипептид занжири синтезида матрица ролини ўйнайди.

Транспорт РНҚлар — тРНҚлар энг кичик РНҚлар бўлиб, барча тирик ҳужайраларда мавжуд ва оқсил синтези учун зарур компонентдирлар. Турли тРНҚлар 73 дан 93 гача мононуклеотидлар тутадилар, уларнинг молекуляр оғирликлари 24 000—31 000 га тенг. Ҳар бир ҳужайрада ҳар бир аминокислота учун камида битта тРНҚ мавжуд. Бир ҳужайрада 50 дан 70 гача тРНҚ бор, бинобарин битта аминокислота учун иккита ёки кўпроқ, лекин специфик тРНҚ тўғри келади. тРНҚ нинг кўп турлари шакллари органеллаларга, келиб чиқиш манбаига боғлиқ. тРНҚнинг келиб чиқиш ва с п е ц и ф и к л и г и унинг ёзилишида кўрсатилади, масалан, $тРНК^{вал}$ валин тРНҚси, $РНК^{вал}$ ачитқи — унинг ачитқидан олинганини кўрсатади.

50 дан ортиқ турли тРНҚларнинг бирламчи структураси аниқланган. Энг биринчи бўлиб ачитқи аланининг тРНКси 1965 йилда У. Холли томонидан кашф этилган эди. Унинг таркибида бир нечта нодир нуклеотидларнинг мавжуд бўлиши, уларни бирин-кетин келишини аниқлашни қулайлаштирди.



36-расм. тРНК молекуласининг беда барги модели.

Молекуласида нуклеотидлар тартиби энг биринчи бўлиб батафсил ўрганилган нуклеин кислота 76 нуклеотидлар қолдиғидан ташкил топган; бу нуклеотидлардан 10 тасининг структураси одатда тўртта нуклеотиддан озми-кўпми фарқланади. Улар метилирланган нуклеозидлар ($м^1$-1-метилинозин, м-G-I метилгуанозин, $м^2$-G-диметилгуанозин), гидрогенланган (дигидроуридин UH_2), инозин (I), риботимидин (T), псевдоуридин (Ψ) нуклеотидлардан иборат: тРНҚ ларнинг аксарида 5′ ўринда фосфорланган гуанилат кислота қолдиғи (pG), барча тРНҚ ларнинг 3′-учида —C—C—A (3″) қатори туради. тРНҚларнинг структурасини ўрганиш унинг полинуклеотид занжирининг анчагина қисми водород боғлар орқали боғланган GC ва AT жуфтлар иштирокида тузилган қўш занжир ҳосил қилишини кўрсатди; тРНҚнинг хусусиятларидан бири шуки, унда G ҳам C билан, ҳам U билан жуфт ҳосил қилиб бирикиши мумкин; аммо G — U жуфти G — C жуфтидан мустаҳкам эмас. тРНҚнинг структура формуласида молекула ичидаги A — U, G — C ва G — U жуфтлар максимал бўлган ҳолда унинг тасвири «беда барги» ни эслатади. Беда баргида икки ипли тўрт шохча ва учта ҳалқа фарқланади. Узунроқ тРНҚларда яна бир қўшимча қисқароқ тармоқ ҳам бўлади (34-расм). Бу тармоқлардан иккитаси бевосита тРНҚнинг адапторлик функциясида иштирок этади. Акцептор шохчаси специфик аминокислотани бириктириб олади, антикодон шохчаси антикодон деб аталадиган специфик триплетга эга бўлиб мРНҚнинг тегишли кодони билан боғланади. Ҳар бир тРНҚ

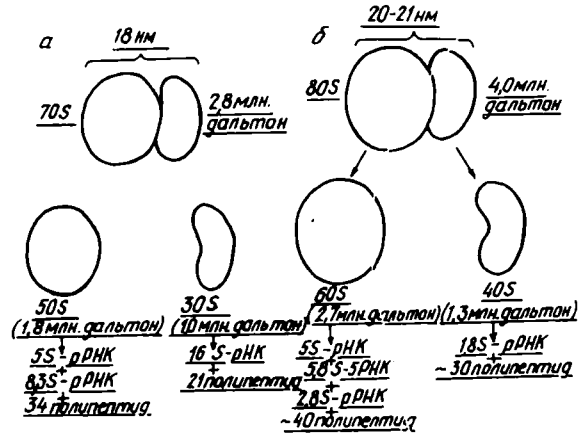
ўзининг махсус антикодонига эга. Қолган иккита асосий шохчалар дигидроуридилли шохча ва псевдоуридилат риботимидилли шохча деб аталадилар. Уларнинг биринчиси одатда нуклеотидлардан фарқли равишда дигидроуридин UH_2, иккинчиси эса РНҚ ларда учрамайдиган риботимидин (Т) ва нуклеозид псевдоуридин (Ψ) ни тутадилар. Псевдоуридин фақат тРНҚ ларда учрайдиган ғайритабиий нуклеозиддир: унинг структурасида асосан пентоза билан N—С эмас, балки С — С боғлар орқали бириккан.

РНҚ молекулаларида асосларнинг жуфтланиши ДНҚ даги каби қатъий бўлмаганидан, тРНҚ нинг жуфтлашган қисмларига қатъий тартиб хос эмас ва тРНҚ структурасида анча ўзгаришлар кузатилиши мумкин.

Антикодон шохчасининг бошида антикодон ҳалқаси жойлашган, у доимо жуфтланмаган еттита нуклеотидни тутади.

тРНҚ нинг аминоацилсинтетаза иштирокида аминокислотани бириктириши оқсил синтези бобида келтирилган.

Рибосомал РНҚ лар — рибосомалар мультимолекуляр агрегатлар бўлиб оқсил (35 %) ва РНҚ (65 %) молекулаларидан ташкил топганлар. Рибосомалар таркибидаги РНҚ лар рибосомал РНҚ лар деб аталади ва интакт рибосоманинг ҳар иккала суббирликлари таркибида бўлади. Оқсил биосинтези жараёнида рибосомалар бир бутун структура (бактериал ҳужайра 70S интакт комплекс) ва иккита суббирликлар (30S, 50S) шаклида иштирок этади. Қуйидаги расмларда рибосоманинг диссоциацияси ва ассоциацияси келтирилган.



37- расм. а — 70S рибосоманинг диссоциацияси ва ассоциацияси. *б* — 70S ва 80S рибосомаларининг таркиби.

Интакт комплекс суббирликларга диссоциланади, суббирликларнинг ўзи эса РНҚ ва оқсил молекулаларига ажралади. Рибосомалар таркибига кирадиган барча оқсил ва рибосома молекулаларининг бирламчи структураси тўла ўрганилган 5S рРНҚ 120 мононуклеотид, 16S рРНҚ 1542 ва 23S рРНҚ 2904 нуклеотид тутади. Улар рибосома тузилмаси каркасини тузишдан ташқари, оқсил молекулалари билан специфик муносабатда бўладилар. Рибосома таркибидаги бу компонентлар, шу жумладан, оқсил молекулалари ҳам фақат биттадан нусхада мавжуддир. Шубҳасиз рибосомалар реконструкцияси ҳужайрада кечадиган табиий жараён, шунинг учун уни «тўплаш, йиғиштириш» ҳам дейилади. Агар тўла диссоциациядан сўнг компонентлар қайтадан йиғиштирилса, улар ўз-ўзидан саранжомлаб интакт суббирликларни ва сўнгра бутун рибосомани ҳосил қиладилар.

5.1. УГЛЕВОДЛАР ВА УЛАРНИНГ ҲОСИЛАЛАРИ

Углеводлар — ўсимлик ва ҳайвон организмлари таркибига кирадиган, углерод, водород ва кислороддан ташкил топган бирикмалар группасидир. Уларни углевод деб аташни жуда маъқул деб айтиб бўлмайди. Ҳақиқатан ҳам углеводлар таркибидаги атомлар нисбати кўпинча $(C \cdot H_2O)_n$ формулага мувофиқ, яъни углерод ва сув элементлари нисбатини акс эттиради, лекин доимо бундай эмас. Атомлар нисбати бошқача бўлган углеводлар ҳам маълум ва аксинча, мана шундай нисбатда атомларни тутадиган, лекин углеводлар қаторига кирмайдиган бирикмалар ҳам кўп, масалан, сут кислота $C_3H_6O_3$. Бу номнинг унча мувофиқ келмаслигини асосий сабаби шундаки, «углевод» атамаси, унинг таркибидаги атомлар нисбатини ифодалашдан ташқари бошқа маъно бермайди.

Углеводлар ва уларнинг турли хил унумлари, айниқса ўсимликларда кўп миқдорда учрайдилар. Ўсимликларнинг турли қисмлари қуруқ моддасининг 70—80 % ини ташкил қилиб, ўсимликлар ҳаётида муҳим роль ўйнайдилар. Одам ва ҳайвонлар организмида углеводлар миқдори 2 % га ҳам етмайди, лекин улар овқат билан кўп миқдорда қабул қилиниб, доимо катта миқёсда алмашиниб турадилар.

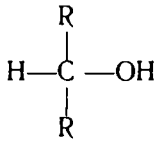
Аксари организмларда углеводларнинг унумлари асосан содда қанд — глюкоза шаклида тўқималарнинг энергияга бўлган эҳтиёжини, шунингдек, оқсил, нуклеин кислоталар ва ёғ моддалар синтези учун лозим бўлган углерод атомларининг аксари қисмини таъмин қиладилар. Ўсимликларда углеводларнинг бир неча тури фотосинтез жараёнида қуёш нури энергияси ҳисобига CO_2 ва H_2O молекулаларидан синтезланиб, бошқа барча органик бирикмаларнинг бошланғич асоси сифатида хизмат қиладилар. Ҳосил бўлган мураккаб вакиллари — табиий полисахаридлар икки хил вазифани бажарадилар: 1) ҳужайра ва тўқималар тузилишида структура функциясини (масалан, целлюлоза) ва 2) эҳтиёт энергетик депо функциясини (масалан, крахмал ўсимликларда, гликоген ҳайвонларда).

Кўп ҳолларда углеводлар бошқа синфга мансуб компонентлар билан қўшилиб мураккаб бирикмалар, оқсиллар билан гликопротеидлар, ёғлар билан гликолипидлар ҳосил қиладилар. Бу бирикмалар миқдори жиҳатдан кўп бўлмасалар ҳам организмда ўзига хос, ихтисосланган специфик функциялар (ҳужайраларни бир-бирларини таниш ва уларнинг ўзаро алоқаларида, иммунологик хоссаларин, қон ивиши жараёнини таъминлашда) қатнашадилар.

Углеводлар таркибларининг мураккаблигига қараб уч туркумга бўлинади: 1) моносахаридлар (мономер единицалар), уларни содда қандли деб ҳам юритилади; 2) олигосахаридлар, икки ёки бир нечта мономерларнинг бирикиб ҳосил қилган знжирлари — дисахаридлар, трисахаридлар ва ҳоказолар; 3) полисахаридлар — юксак молекуляр массага эга 100 ва мингдан ортиқ мономерлар тутадилар. Моносахаридлар химиявий структурасига кўра, альдегид ёки кетоноспирт бўлиб, уларнинг молекулалари бундан кичик углевод бирликларидан ҳосил бўлган эмас. Улар орасида айниқса беш углеродли (масалан, рибоза) ва олти углеродли (масалан, глюкоза ва фруктоза) вакиллари кўп тарқалган бўлиб, муҳим аҳамиятга эга. Олигосахаридлар орасида энг муҳимлари: дисахаридларидан қамиш шакари — сахароза, сут шакари — лактоза, крахмалнинг парчаланиш маҳсулоти — мальтоза, трисахарид — рафинозалардир.

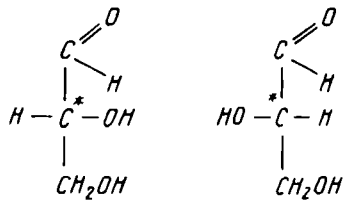
Олигосахаридлар билан полисахаридлар орасида кескин чегара йўқ; бу кейинги туркум бир неча ўндан то бир неча минггача моносахаридларнинг гликозид боғлар орқали қўшилган агрегатларидан иборат. Полисахаридларнинг энг кўп

қилувчи атом ёки группалар билан боғланган. Масалан, иккинчи углерод атомини ва шунингдек 3-, 4- ҳамда 5- углерод атомларини қуйидагича ёзиш мумкин:



Вант-Гофф формуласига биноан, мумкин бўлган изомерлар сони $x=2^n$ га тенг, бу ерда n асимметрик атомлар сонини кўрсатади. Демак, тўрт асимметрик углерод атомига эга альдогексозалар изомерларининг сони $16(x=2^4)$ дир. Бу изомерлар бир-биридан асимметрик углерод атрофида Н атоми ва ОН группанинг турлича жойлашуви билан фарқланади.

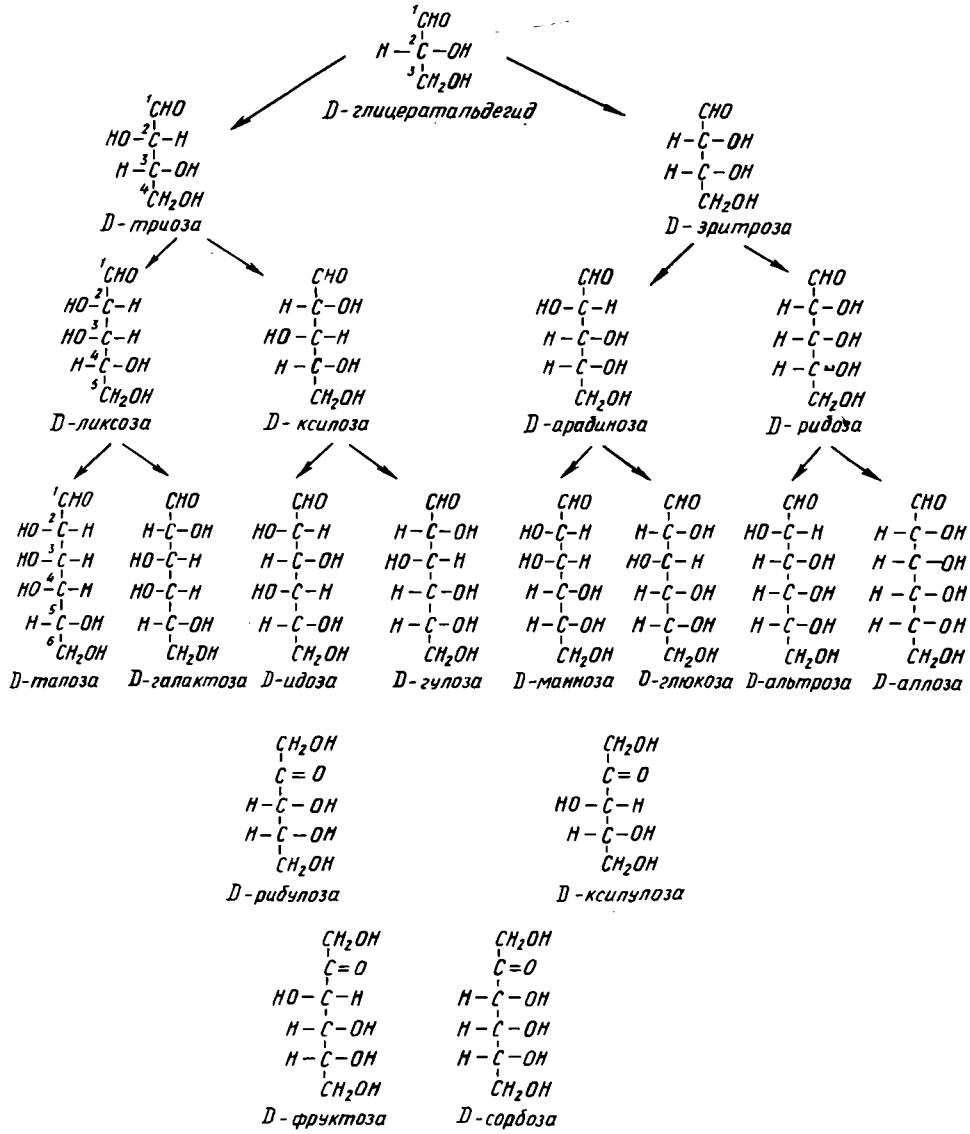
Ҳар бир изомернинг стериохимиявий конфигурациясини аниқлаш органик химиянинг вазифаси. Умуман, альдозаларнинг барча стериоизомерларини энг содда тузилган уч атомли углевод глицераталь дегид формуласидан чиқариш мумкин. Бу альдегидроспирт таркибида битта асимметрик углерод атоми (* ишораси билан белгиланган) бўлганидан, у икки хил ($x=2^1$), ўнгга бурувчи (+) ва чапга бурувчи (—) изомер шаклида бўлади:



D(+) глицераталь-дегид *L (-) глицераталь-дегид*

Лекин уларнинг оптик, яъни қутбланган нур сатҳини ўнг ёки чапга буриш фаолияти изомерларнинг стерик конфигурациясига ҳар доим ҳам мувофиқ келавермайди. Бирикмаларнинг физик-химиявий хоссалари ва биологик хусусиятлари учун стерик изомерларнинг нурни буриш белгиси эмас, балки молекуланинг фазода ўрин олиши ҳал қилувчи аҳамиятга эгадир. Шунинг учун ҳам улар қутбланган нур сатҳини ўнгга (+) ёки чапга (—) буриш белгиларига эмас, балки стерик конфигурацияларига қараб, *Д* ёки *L* қаторига киритилади. Углевод молекулалари қаторнинг қайси бирига тааллуқли эканлигини аниқлаш учун бирламчи спирт группаси (CH_2OH) га қўшни асимметрик углерод атомининг Н ва ОН группаларини жойланиши ориентир (мўлжал) қилиб олинган: унинг ўнг томонида ОН группа жойлашган углеводлар *Д* қаторга, чап томонида ОН группа жойлашганлари эса *L* қаторга киритилади. Бу принцип асосида глицератальдегиднинг ҳар бир изомерига альдотетрозаларнинг иккитадан ($x=2^2$), альдопентозаларнинг тўрттадан ($x=2^3$), альдогексозаларнинг саккизтадан ($x=2^4$) стерик изомерлари тўғри келади. Демак, альдотетрозаларнинг иккита, альдопентозаларнинг тўртта ва альдогексозаларнинг саккиз хил вакили бўлиб, улар *Д* ва *L* шаклли 4,8 ва 16 та айрим конфигурацияга эга. Табиатда учрайдиган углеводлар аксари *Д* қаторга тааллуқли, шунинг учун бу ерда уларнинг *Д* қаторга кирадиган шакллари келтирилган. Уларнинг *L* қаторга кирадиган шакллари *Д* конфигурациянинг аксидир.

Кетозаларнинг табиатда кўп учрайдиган асосий вакили кетогексоза — фруктозадир. *Д*-фруктозанинг структураси *Д*-глюкозага мувофиқ, лекин фарқ шундаки, фруктоза молекуласида карбонил группа кетон шаклида бўлади. Бундан ташқари, *Д*-глюкоза қутбланган нур сатҳини ўнгга, *Д*-фруктоза эса чапга буради. Кетогексоза вакилларидан яна бири — сорбозани эслатиб ўтиш мумкин.



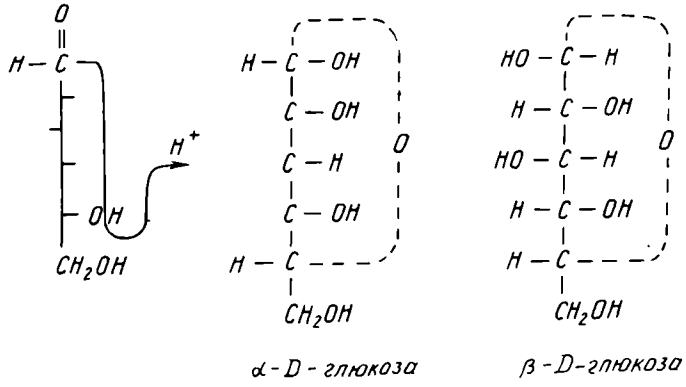
Энг муҳим кетопентозалар ва кетогексозалар.

Структураси *Д*-фруктозага жуда ўхшаш бўлган бу гексоза олти атомли спирт сорбитнинг баъзи микроорганизмлар таъсирида оксидланишидан пайдо бўлади. Сорбоза аскорбат кислота (витамин *С*) нинг синтезида ҳам оралиқ маҳсулот сифатида ҳосил бўлади.

Д-қандлар ва *L*-қандлар — энантиомерлардир, яъни улар бир-бирини қоплай олмайдиган ойнадаги аксни ташкил қилади. Ҳар қандай икки стереоизомер бир-бирини кўзгу изомери бўлмаса улар диастереоизомерлар деб аталади. Агар иккита диастереоизомерлар фақат биттагина хираль углерод (...- бетга қаранг) конфигурацияси билангина фарқланса улар эпимерлар деб аталади.

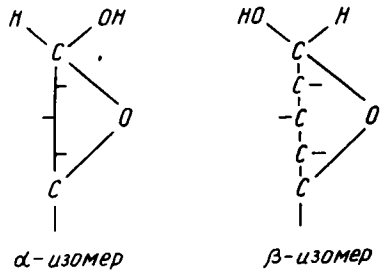
5.2.2. Моносахаридларнинг ҳалқали шакллари

Юқорида келтирилган моносахаридларнинг формулалари барча талабларга жавоб бермайди. Чунончи, глюкоза альдегид кўринишга эга бўлса ҳам у фуксинсульфит кислота билан альдегидларга хос реакцияни (SO_2 таъсирида рангсизлантирилган анилин бўёқ фуксин билан қизил-бинафша ранг ҳосил қилиш) бермайди. Бундан ташқари, глюкозанинг турли эритмалардан янги кристаллизация қилиб олинган намуналарида қутбланган нур сатҳини ҳар хил даражали (111° ва 19°) бурчакка бурадиган иккита изомери борлиги аниқланган. Бир оз вақт ўтгандан сўнг уларнинг ҳар иккаласини ҳам буриш бурчаги +52° га тенг бўлиб қолади. Демак, глюкозанинг буриш бурчаги ўзгариб турар экан (мутаротация). Глюкоза метил спирт билан ишланганда ундан икки хил буриш бурчагига эга бўлган иккита метилглюкозид олинган. Моддаларнинг оптик фаолияти (қутбланган нур сатҳини буриш белгиси ва буриш даражаси) уларни характерловчи белги бўлганидан бирикма оптик активлигининг ўзгариши унинг структураси ҳам ўзгарганлигидан дарак беради. Умуман, тузилиши альдегидоспиртларга ўхшаш γ ва σ оксикислоталар осонлик билан ҳалқали структура лактонлар ҳосил қилиши маълум бўлгандан юқорида келтирилган фактлар асосида глюкоза ҳам шундай ўзгаришларга учраса керак деган хулосага келиш қийин бўлмайди. Шунда биринчи углерод атоми билан молекуланинг қуйи қисмидаги атомлар кислород кўприги орқали бирикади ва натижада яна бир асимметрик углерод вужудга келади:



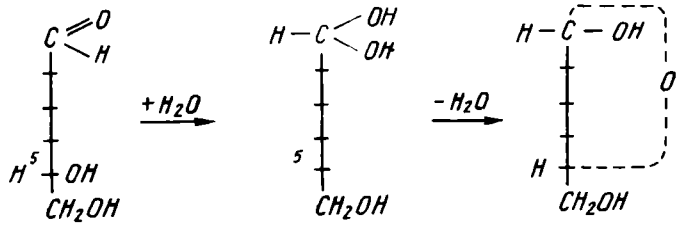
C_1 — C_5 алока уланиб альдогексоза ҳалқали яримацеталнинг ҳосил бўлиши.

Бу структурага мувофиқ, биринчи углерод атоми ҳам асимметрик бўлганидан унинг атрофида H ва OH икки хил жойланиши мумкин. Ҳосил бўлган изомерлар эса α ва β шакл кўринишида белгиланади:

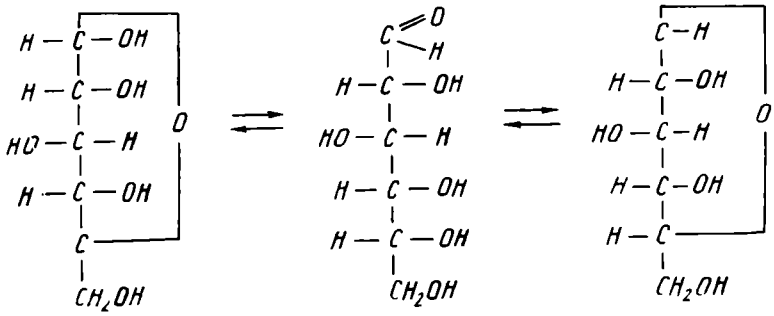


Энди юқорида келтирилган фактлар осон тушунтирилиши мумкин. Глюкозанинг кристаллаб олинган янги изомерлари шу α-(буриш бурчаги 111°) ёки β-(буриш бурчаги 19°) шакллардан биридир. Улар бир оз тургандан кейин буриш бурчагининг 52° га келиб тўхташи ҳар иккала изомер орасида турғун мувозанат пайдо бўлганлигини кўрсатади. Глюкозанинг янги эритмаси буриш бурчагининг тўхтовсиз ўзгариб туриши (мутаротация) бу икки шаклнинг бир-бирига ўтиб туришидан келиб чиқади. Метиллаш натижасида ҳосил бўлган икки хил метилглюкозид ҳам мана шу α ва β шаклларга мувофиқ.

Шундай қилиб, глюкоза ва бошқа моносахаридлар ҳам очиқ занжирли ва ҳалқали (циклик) шаклда бўлади. Альдогексозаларнинг циклик структурасида асимметрик углерод атомларнинг сони 5 та бўлганидан уларнинг изомерлари сони (x) ҳам Вант-Гофф формуласига биноан 32 га тенг ($x=2^5$). Энди 8 та альдогексозанинг *Д* ва *L* конфигурацияси α ва β шаклида ҳам бўлади. Ҳалқали шаклнинг келиб чиқиши карбонли группанинг гидратацияси ва ҳосил бўлган гидроксил группа билан 5- ёки 4- углерод атомидаги гидроксил группадан сув ажралиб, шу атомлар орасида кислород кўприги вужудга келишига боғлиқ. Бу кўприк молекуланинг худди шу 5- ёки 4- углерод атомига ўрнашиши текширишлар натижасида тасдиқланган:

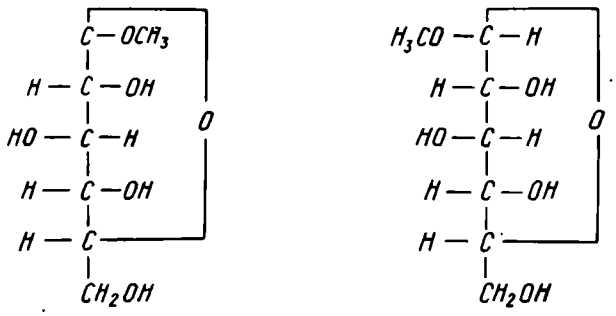


Демак, α ва β глюкозани ҳамда α ва β метилглюкозидни қуйидагича ёзиш керак:



α-D-глюкоза

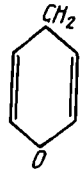
β-D-глюкоза



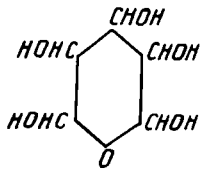
Метил-α-D-глюкозид

Метил-β-D-глюкозид

Кислород кўприги 1- ва 5- углерод атомлари орасида тузилганда кислород тутувчи олти аъзоли халқа ҳосил бўлади, бунга глюкозанинг п и р а н шакли деб қараш мумкин:



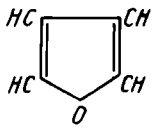
Пиран



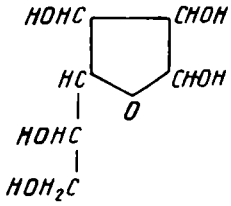
Пираноза

Бундай гексозалар п и р о н а з а л а р деб аталади.

Агар кўприк 1- ва 4- углерод атомлари орасида тузилса, 5 аъзоли цикл ф у р а н пайдо бўлиб, унинг ҳосилалари ф у р а н о з а л а р дейилади:

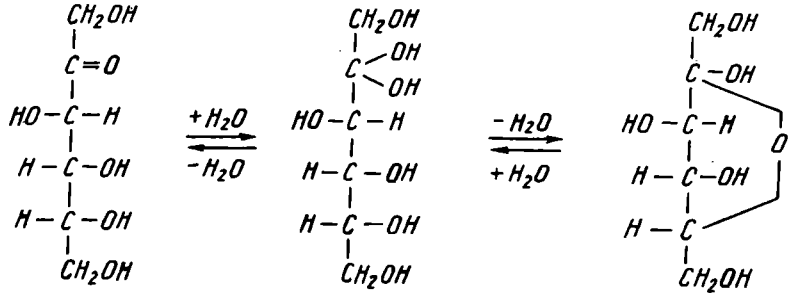


Фуран



Фураноза

Кетогексозалар ҳам циклик структурали бўлади, лекин уларда карбонил группа иккинчи углерод атомида жойлашганидан кислород кўприги ҳам шунга мувофиқ 2- билан 5- ёки 2- билан 6- углерод атомлари орасида тузилади:

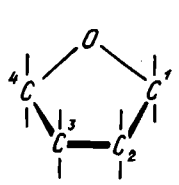


D-фруктоза — Гидрат шакли — α-D-фруктоза

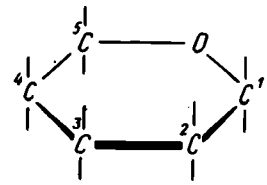
Структура формулалар Фишер проекциясида яримацетал структуранинг геометрик тасвирини тўла бера олмаслиги яққол кўриниб турибди.

1929 йилда Хеуорс углеводларнинг ҳалқали формалари моделларини перспективада кўринадиган шаклда ёзишни таклиф қилади: бунда беш аъзоли ва олти аъзоли ҳалқали структуралар бир сатҳдаги текис (планар) система шаклида ифодаланадики, ҳар бир углерод атомидаги гидроксил группа ва водород ҳалқа юзасидан ё юқорига ёки пастга қаратилган бўлади. Хеуорс проекцияси қанднинг ҳақиқий фазовий ҳолатини тасвирламаса ҳам, бу геометрик усул ОН группани ориентациясини тездан белгилаш имкониятини беради. Фишер проекциясидан Хеуорс системасига ўтилганда қуйидаги қоидаларга итоат қилиш керак: 1) Фишер формуласида углерод атомининг ўнг томонида жойлашган атомлар Хеуорс формулаларида ҳалқа сатҳининг остида (пастда); 2) чапдаги группа — ҳалқа сатҳи устида жойлашган; 3) занжир учидаги CH_2OH группа ҳам Хеуорс

проекциясида юқорига қаратилган (L- қаторидаги қандлар бу қоиданинг тескарисича ёзилади):



Фураноза структураси

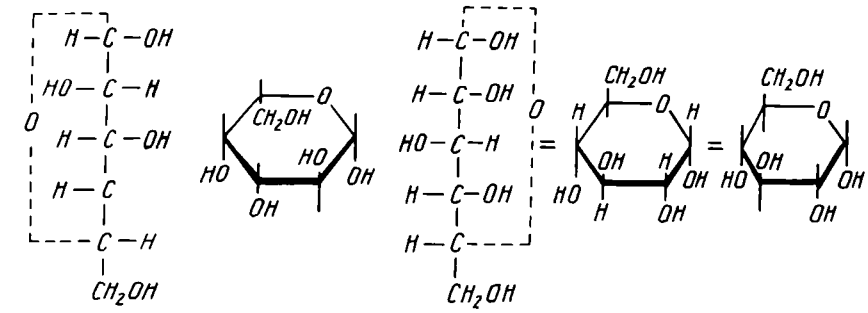


Пираноза структураси

Бу қоидаларни тасвирлаш учун қуйида α- *Д*- глюкопираноза, β- *L*-галактопираноза ва α- *Д*- фруктопиранозаларни Фишер формуласидан Хеуорс формуласига ўтиши келтирилган.

Қандлар конформацияси устида узоқ гапириш мумкин. Масалан, пиран ҳалқаси эритмада текис сатҳ шаклида эмас, балки циклогексан ва унинг аналогларига хос бўлган «курси» типидаги структурани афзалроқ кўради. Лекин келгуси бобларда асосан Хеуорс формулаларидан фойдаланамиз, улар қандларнинг алмашинув жараёнидаги ўзгаришларини таърифлаш учун ҳам етарли.

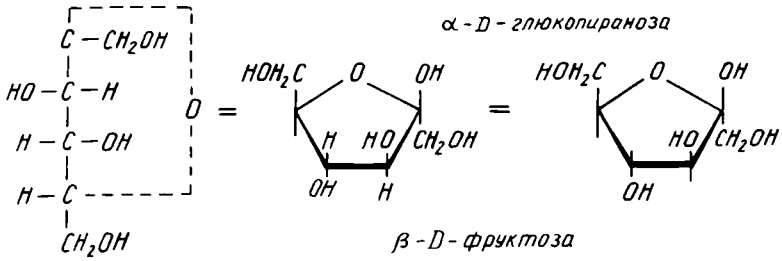
Углеводларнинг ҳалқали шаклида карбонил группа аниқ кўринмаса ҳам уларнинг эритмалари альдегид ва кетонларга хос реакцияларни беради. Бунинг сабаби шуки, улар сув бириктириб, карбонил шаклдан гидрат шаклига ўтганда ҳосил бўлган (альдозаларда 1- углероддаги, кетозаларда 2- ўриндаги) гидроксил яширин карбонил туркумнинг ўзидир. Бу гидроксил г л и к о з и д г и д р о к с и л деб аталиб, молекуладаги бошқа гидроксиллардан фарқ қилади. У водородни турли радикалларга осонлик билан алмаштириб, гликозидлар ҳосил қилади. Углеводнинг ҳалқали шакли очиқ занжирли шаклга ўтганда альдегид ёки кетон группасини тиклайди. Демак, г л и к о з и д г и д р о к с и л н и я ш и р и н к а р б о н и л группа деб қаралса бўлади. Углевод молекуласида эркин гликозид гидроксил бўлганда улар альдегид ва кетонларга хос реакцияларни беради.



Фишер формуласи | *Хеуорснинг соддалаштирилган формуласи* | *Фишер формуласи* | *Хеуорснинг тўла формуласи* | *Хеуорснинг соддалаштирилган формуласи*

β - Z - галактопираноза

α - D - глюкопираноза

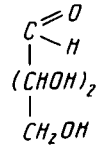


β - D - фруктоза

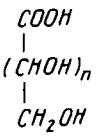
Уларнинг биологик аҳамиятга молик энг муҳим реакциялари фосфат кислота эфирлари ва нуклеозиддифосфатлар ҳосил қилиши билан боғлиқ. Натижада ҳужайра модда алмашинувида кенг иштирок этадиган бир қатор триозо-, тетрозо-, пентозо-, гексозо-, гептозо фосфат ва дифосфатлар, нуклеозид ди- ва трифосфатлар ҳосил бўлади. Улар билан тегишли бобларда мукаммал танишамиз.

5.2.3. Моносахаридларнинг умумий хоссалари

Моносахаридлар сувда яхши, суюлтирилган спиртда қисман эрийдиган кристаллик моддалардир. Улар мутлақ спирт, эфир ва бошқа органик эритувчиларда деярли бутунлай эримайди. Моносахаридлар бир қатор рангли реакциялар беради, кучли минерал кислоталар таъсирида сув ажратиб, фурфурол ҳосилаларига айланди. Гидроксиламин билан оксим ва фенилгидразин билан гидразон ҳосил қилиш уларнинг характерли реакцияларидандир. Бу ерда биз моносахаридларнинг алмашинуви учун аҳамиятли бўлган бир неча хил ўзгаришлари ҳақидагина тўхтаб ўтамиз. Моносахаридлар металл оксидлари каби кучсиз оксидловчилар билан оксидланганда уларнинг карбонил туркуми карбоксил группага айланиб, альдогексозалардан тегишли онат кислоталар, масалан, глюкозадан глюконат галактозадан галактонат кислота ҳосил бўлади. Моносахаридларнинг бир қатор хоссалари ва уларнинг миқдорини белгилаш методлари ана шу реакцияларга асосланган:



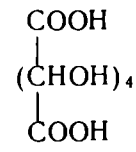
Альдогексоза



Онат кислота

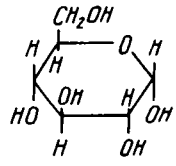
Бу мақсад учун энг кўп ишлатилган реактив Фелинг суюқлиги. Фелинг суюқлиги ишқор (NaOH) ва мис (II)-сульфат $CuSO_4$ нинг калий ва натрий тартарат билан бирга эритмаси. Бенедикт суюқлиги эса натрий нитрат билан ишқор (Na_2CO_3) ва мис (II)-сульфат эритмасидир. Бу реактивлар моносахарид билан бирга қиздирилганда қизил рангли мис (I)-оксид чўкмага тушади. Қайтарилган 1 валентли мис миқдорини аниқлаш билан эритмадаги қанд миқдори ҳам белгиланади.

Нитрат кислота таъсирида глюкозанинг биринчи ва олтинчи углероди оксидланиб, икки асосли қанд кислота ҳосил бўлади:

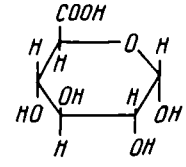


Қанд кислота

Галактозадан нитрат кислота таъсирида қанд кислотанинг изомери — шилимшиқ кислота олинади. Маълум шароитда альдогексозанинг фақат олтинчи углеродигина оксидланиб ҳам альдегид, ҳам кислота функциясига эга бўлган уронат кислоталар, жумладан, глюкозадан глюкуронат, галактозадан галактуронат, маннозадан маннуронат кислоталар ҳосил бўлади:



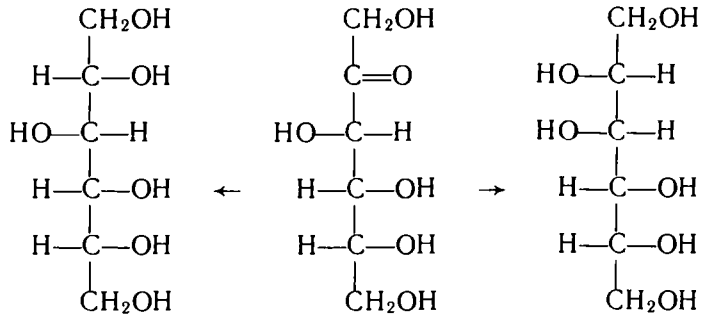
Глюкоза



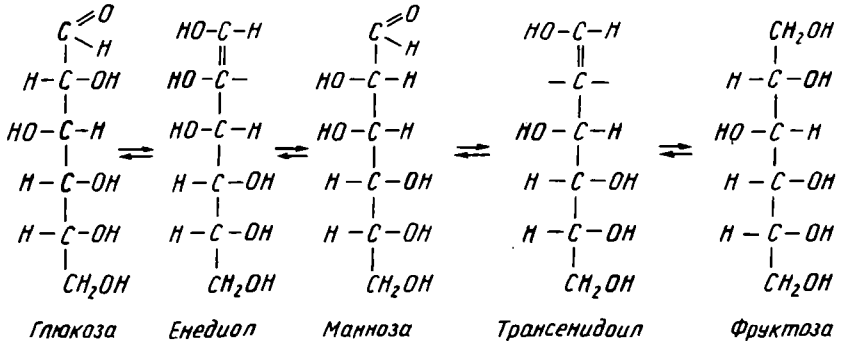
Глюкуронат кислота

Глюкуронат кислота муҳим физиологик аҳамиятга эга. У гликозид боғлари билан бириккан шаклда бир қатор мураккаб қанд моддалар таркибида учрайди. Жигарда глюкуронат кислота ичакдан сўриладиган ҳар хил зарарли моддаларни заҳарсизлантиришда, турли гормонларнинг ортиқча қисмини биологик актив бўлмаган инерт бирикмалар шаклида сақлашда иштирок этади. Глюкуронат кислота билан боғланган моддалар қўш эфир (глюкуроконъюгатлар) шаклида сийдикда ҳам пайдо бўлади.

Моносахаридлар қайтарилганда (масалан, натрий амальгамаси билан) олти атомли спирт ҳосил бўлади. Масалан, глюкоза сорбитга, фруктоза эса ҳам сорбитга, ҳам маннитга айланади, чунки фруктозанинг иккинчи углерод атоми асимметрик ҳолатга ўтиб, икки хил изомер бериши мумкин:



Глюкоза эритмасига кучсиз ишқор, масалан, барий гидроксиднинг тўйинган эритмаси қўшилиб, маълум вақт ўтгандан сўнг текширилса, глюкоза, фруктоза ва манноза аралашмаси ҳосил бўлгани аниқланади. Бундай трансформация манноза ёки фруктозадан бошланганда ҳам юз беради. Бунинг сабаби, ҳар уч моносахариднинг учинчи углероддан бошланган барча структураси бир хил эканлиги, юқоридаги фарқ қилувчи 1- ва 2-С атомлари эса умумий оралиқ енол конфигурацияга ўтишидир.



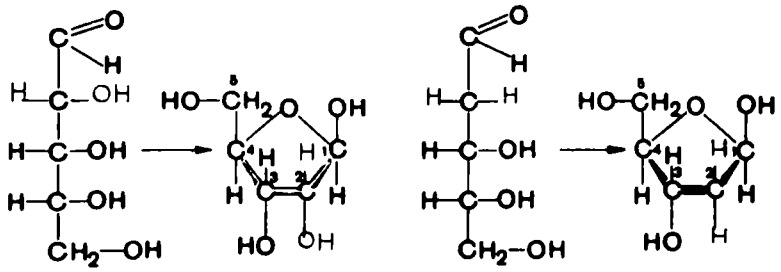
Бу учта моносахариднинг бир-бирига ўтиш ҳодисаси ингичка ичакнинг кучсиз ишқор шароитида ҳам кузатилса керак.

5.2.4. Пентозалар

Альдопентоза ва кетопентозалар биологик аҳамиятга эга бўлиб, улар фақат фосфат эфирлари тарзида учрайди. Булар орасида альдопентозалардан муҳимлари *Д*- рибоза, *Д*- ксилоза, *L*- арабиноза ва 2- дезокси — *Д*- рибозадир.

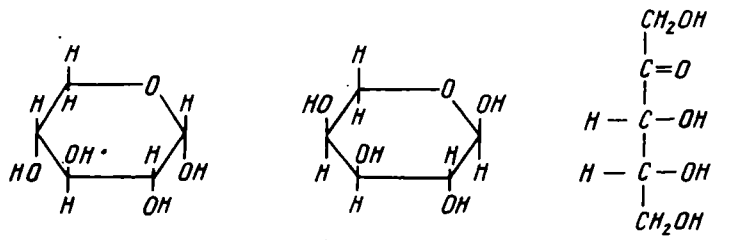
Д — рибоза ва дезоксирибоза нуклеотидлар таркибида нуклеин кислоталарнинг

углевод компонентини ташкил қиладилар. Рибоза бундан ташқари фотосинтез жараёнида карбонат ангидридини фиксация қилувчи кетопентоза унуми рибулозодифосфолинни ҳосил қилади. Бу фундаментал жараёнда бош ролни ўйнайдиган рибулоза (фосфатлар) углеводлар алмашинувида оралиқ маҳсулот сифатида ҳосил бўлади:



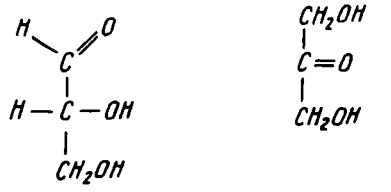
D-рибоза β-D-рибофураноза D-2-дезоксирибоза β-D-2-дезоксирибофураноза

Ксилоза ва арабиноза ўсимликларда шилимшиқ моддалар ва гемицеллюлоза таркибига киради. Кетопентозалардан баъзилари биологик аҳамиятга эга. Уларнинг вакили *Д*- рибулозадир:



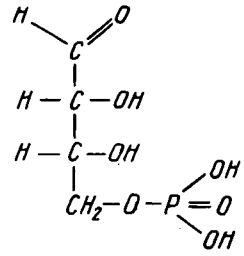
α-D-ксилоза β-L-арабиноза, D-рибулоза

Углеводлар алмашинувида оралиқ маҳсулотлар сифатида 3-, 4- ва 7-углерод атомли сийрак учрайдиган моносахаридлар ҳам ҳосил бўлади. Улар ҳайвон ва ўсимлик организмида фақат фосфат эфирлари шаклида учрайди. Уч атомли углеводлар — т р и о з а л а р қаторига глицератальдегид ва диоксиацетон киради:



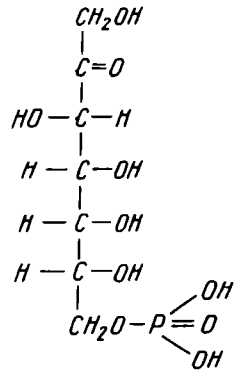
Глицератальдегид Диоксиацетон

Тетрозанинг фақат биргина вакили — *Д*-эритрозофосфат фотосинтез жараёнида ва глюкозанинг бевосита оксидланишида оралиқ маҳсулот сифатида ҳосил бўлади:



Эритрозо-4-фосфат

7-углерод атомли моносахаридлар вакили кетогептоза — седогептулоза -7- фосфат глюкозанинг бевосита оксидланиш жараёнида ҳосил бўлади:



Седогептулоза-7-фосфат

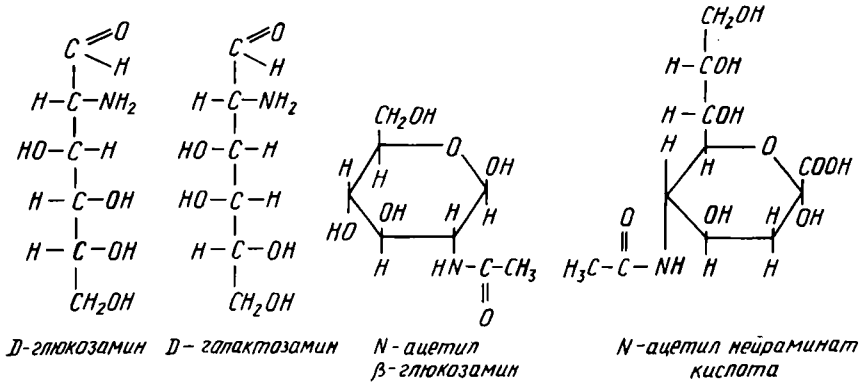
Моносахаридларнинг асосий унумлари гликозид гидроксилнинг — ОН группасини содда эфир боғи орқали иккинчи радикал билан боғланишидан ҳосил бўладиган гликозидлардир. Пираноза унумлари пиронозидлар деб аталади. Ҳар икки ҳолда ҳам гликозид гидроксил иштирокида ҳосил бўлган боғ гликозид боғ деб аталади. Унинг биологик аҳамияти жуда катта. Айнан мана шу боғ орқали, аксари, моносахаридлар олиго- ва полисахаридлар таркибида бир-бирларига уланадилар. Битта қанд қолдиғининг α-ёки β- углерод атомлари турли конфигурацияларида ва бошқа қанд қолдиғининг ОН группани турли ҳолатида гликозид боғларнинг ҳар хил типлари ҳосил бўлади. Бундай уланишлар ҳар иккала қанд молекулаларининг боғланган углерод атомларининг жойига қараб α ва β 1→1; 1→4; 1→6; 1→2 ва ҳоказо уланишлар шаклида кўрсатилади. Буларни биз қуйида дисахарид ва полисахаридлар тузилишида доимо учратамиз.

Табиатда, айниқса ўсимликлар дунёсида гликозидларни хиллари жуда кўп. Улар қаторига фармацевтик аҳамиятга эга юксак гликозидлар (дигитоксин, строфантин ва бошқалар) киради. Бир катор антибиотиклар, масалан, стрептомицин, пуромицин ҳам шулар жумласидан.

Қандларнинг бошқа унумларидан **аминоқандларнинг** биологик роли ҳам катта.

5.2.5. Аминоқандлар

Аминоқандлар альдозанинг гидроксил амино (NH_2) ёки ацетил амино ($HN — CO — CH_3$) группаси билан алмашинувидан ҳосил бўлади. Бу бирикмалардан энг муҳимлари глюкозамин (2- амино-2- дезокси — *Д* — глюкоза), галактозамин (2- амино-2- дезокси — *Д*- галактоза) ва N- ацетил нейраминат кислоталардир.



N_2 глюкозамин хитин, глюкуронат кислота, гепарин, мукополисахаридлар ва бактерия полисахаридлари таркибига киради. Нейраминат кислоталар ва уларнинг N-ацетил маҳсулоти ҳужайраларда ва плазмада учрайди. Химиявий структураси бўйича, нейраминат кислота маннозамин билан пироузум кислотанинг конденсациясидан ҳосил бўлганлиги кўриниб турибди.

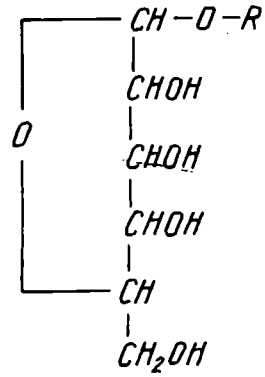
Ҳайвон организмида топилган полисахаридларнинг баъзи типлари структурасида сульфогруппа — SO_3 сақлайдиган қанд қолдиқларини тутадилар.

5.3. ДИСАХАРИДЛАР

Дисахаридлар иккита моносахарид молекуласидан бир молекула сув ажралиб чиқиши натижасида ҳосил бўлади. Улар моносахаридларнинг ангидриди деб қаралиши мумкин. Биологик нуқтаи назардан аҳамиятли бўлган дисахаридлар иккита гексоза қолдиғидан иборат:

$$C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6 = H_2O + C_{12}H_{22}O_{11}$$

Тузилишига кўра, дисахаридлар гликозид характерига эга, фақат уларнинг таркибида гликозид гидроксилнинг водород атоми ўрнига жойлашган радикал R ҳам моносахарид қолдиғидир:



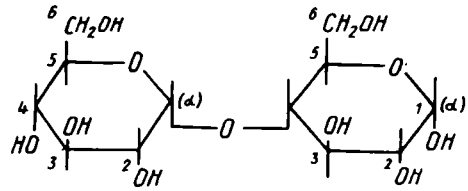
Фақат гексозалардан таркиб топган, яъни $C_{12}H_{22}O_{11}$ умумий формулага эга дисахаридларнинг ҳам турли типлари мавжуд. Улар кўп жиҳатдан бир-биридан фарқланиши мумкин: а) дисахарид молекуласини ташкил қилувчи моносахарид қолдиқларига қараб (катта аҳамиятга эга бўлган дисахаридларни ташкил қилувчи моносахаридлар қуйида келтирилган):

Мальтоза	Сахароза
α-Д- глюкоза α-Д- глюкоза	α-Д- глюкоза β-Д- фруктоза
Лактоза	Целлобиоза
α-Д- глюкоза β-Д- галактоза	β-Д- глюкоза β-Д- глюкоза

б) моносахаридлар ҳалқасининг типига (пираноза ёки фураноза шаклида бўлишига) қараб; в) гликозид боғини ҳосил қилишда иштирок этадиган гидроксил группаларнинг ўрнига ва г) гликозид боғининг характерига қараб фарқ қилади.

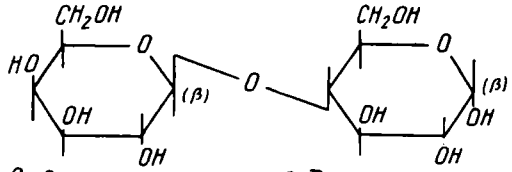
Дисахарид ҳосил бўлганда иккита моносахаридни боғлайдиган кислород кўприги ҳар иккала моносахариднинг гликозид гидроксили (потенциал карбонил группалари) ҳисобига тузилиши мумкин. Бу типдаги дисахаридлар (масалан, сахароза) қайтариш қобилиятига эга эмас. Дисахарид молекуласидаги моносахарид қолдиқлари ўзаро бирикканда битта гликозид гидроксил (потенциал альдегид туркум, демак қайтариш қобилияти ҳам) сақланиб қолиши мумкин. Бундай структураларда моносахаридлар, асосан, 1→4, баъзан, 1→6 боғлар орқали бириккан бўлади. Муҳим биологик аҳамиятга эга бўлган дисахаридлардан мальтоза, лактоза ва целлобиоза 1→4 боғли бўлиб, уларда биттадан гликозид гидроксил эркин ҳолдадир. Дисахаридлар таркибидаги гликозид боғининг характери ҳам аҳамиятли. Бунда фарқ 1→4 боғнинг α ёки β типда, яъни кислород кўприги ҳосил қилишда иштирок этадиган гликозид гидроксилининг α ёки β ҳолатда бўлишидан келиб чиқади. Дисахаридларнинг рационал номлари улардаги боғни ва уларнинг тўла номларини кўрсатиш орқали қайд қилинади. Бу ҳолда гликозид гидроксилини йўқотган моносахарид номининг охири ид (масалан, глюкоза эмас, глюкозид) бўлиб ўзгаради, глюкозид гидроксили сақланиб қолган моносахариднинг номи ўзгармайди.

Мальтоза. 4—0- α-Д- глюкопиронозил — α-Д- глюкопироноза. Парчаланганда икки молекула α- Д- глюкопироноза ҳосил бўлади. Улар 1→4 боғ билан бирикканидан битта глюкоза қолдиғида гликозид гидроксил сақланган, бинобарин, мальтоза қайтариш қобилиятига эга. Мальтоза табиатда эркин ҳолда бўлмайди, у крахмал ва гликоген структурасидаги асосий элемент бўлиб, уларнинг гидролитик парчаланиши натижасида ошқозон-ичак йўлида ҳосил бўлади. Униб чиқаётган донларида крахмал гидролизи туфайли ҳам мальтоза пайдо бўлади:



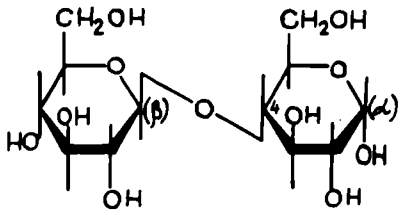
4-О-α-Д-глюкопиранозил-α-Д-глюкопираноза

Лактоза, сут шакари— 4—0- β- галактопиранозил — β- Д- глюкопироноза. Сут таркибида учрайдиган дисахарид. Бир молекула α- Д- глюкоза ва бир молекула β- Д- галактозадан таркиб топган. Бу моносахаридлар галактозанинг 1- углероди билан глюкозанинг 4- углероди орасида ҳосил бўлган гликозид боғи орқали бириккан (1→4). Ҳосил бўлган галактопиранозил битта эркин гликозид гидроксили бўлганидан у Фелинг суюқлигини қайтариш қобилиятига эга бўлади.



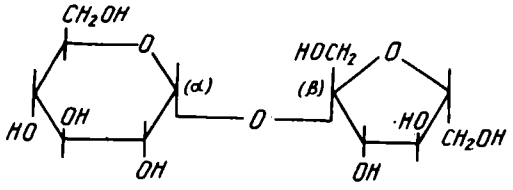
4-О-β-галактопиранозил-β-D-глюкопираноза лактоза

Целлобиоза — 4 — 0-β- глюкопиранозил — β-*Д*- глюкопираноза. Биологик аҳамиятга эга бўлган дисахаридларнинг яна бир вакили целлобиозадир. У муҳим полисахарид — клетчатканинг парчаланишидан ҳосил бўлади ва гидролизланганда икки молекула глюкоза беради. Целлобиозанинг структураси ҳам мальтозанинг айнан ўзи, улар орасидаги боғ ҳам 1→4 β- гликозид боғидир. Фақат целлобиозани ташкил қилган глюкопираноза β- конфигурацияга эга.



целлобиоза

Сахароза, камиш шакари, лавлаги шакари—2—0-α-*Д*-глюкопиранозил β- *Д*-фруктофуранозид. У бир молекула β- *Д*-фруктоза ва бир молекула α- *Д*- глюкопиранозадан тузилган. Бу икки моносахарид сахароза молекуласида ўзининг гликозид гидроксиллари билан 1→2 боғ орқали бириккан. Шунинг учун сахарозада эркин гликозид гидроксил йўқ, у Фелинг суюқлигини қайтариш қобилиятига эга эмас. Мана шу хусусияти билан сахароза 1→4 боғларга эга мальтоза, лактоза ва целлобиозадан фарқ қилади. α- *Д*- глюкозанинг 1- углероди, β- *Д*-фруктозанинг 2- углероди орасидаги боғланишини аниқ тасвирлаш учун фруктофуранозани айлантириб ёзиш маъқул.



α-*D*-глюкопиранозил-β-*D*-фруктофуранозид

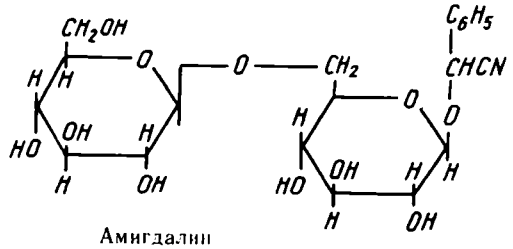
Сахароза барча фотосинтезловчи ўсимликларда учрайди, у одам ва ҳайвонлар овқатидаги кичик молекуляр оғирликка эга бўлган энг муҳим углеводдир.

Табиатда учрайдиган биохимиявий жиҳатдан аҳамиятли бошқа дисахаридлардан трегалоза, гентиобиоза ва мелибиозаларни кўрсатиб ўтиш мумкин.

Трегалоза [1 — α- *Д*- глюкопиранозил — α- *Д*- глюкопиранозид] замбуруғларда, ачитқиларда ва турли ҳашаротларнинг гемолимфасида топилган.

Гентиобиоза [6 — (β- *Д*- глюкопиранозил) β- *Д*- глюкопираноза] 1→6 боғ тутиши билан характерланади. У гликозид амигдалин таркибида учрайди.

Мелибиоза [6 — (β- *Д*- галактопиранозил) α- *Д*- глюкопираноза] трисахарид раффиноза таркибида лавлаги патокаси ва чигит шелухасида бўлади. Раффиноза молекуласида мелибиоза шаклида боғланган галактоза ва глюкозадан ташқари, β- *Д*-фруктофураноза ҳам бор:



Амигдалин

5.4. ПОЛИСАХАРИДЛАР

Полисахаридларнинг хили жуда кўп бўлиб, уларнинг кўпчилиги моносахарид қолдиқларидан ташкил топгандир.

Полисахаридларнинг вакиллари бир-биридан тузилиши билан фарқланади. Аввало, улар таркибига кирадиган мономерлар бир хил бўлиш-бўлмаслигига қараб икки синфга бўлиниши мумкин. Уларнинг биринчи синфи гомополисахаридлар деб аталиб, таркибидаги барча қолдиқлар (мономерлар) идентик, тўла бир хил бўлади. Иккинчи синф — гетерополисахаридлар турли қолдиқлардан ташкил топганлар. Бундай гетерополимерлар одатда такрорланадиган икки хил мономерлардан тузилганлиги учун информация ташувчи молекула бўлиб ҳисобланмайдилар. Полисахаридлар яна мономер орасидаги гликозид боғларнинг табиатига ва қолдиқларнинг бирин-кетин келишига қараб ҳам фарқланадилар.

Полисахаридларнинг бир группаси ўсимлик ва ҳайвон организмларида структура элементи вазифасини бажаради, уларнинг скелетини тузишда қатнашиб, механик мустаҳкамликни таъминлайди. Бу группага ўсимликлардаги клетчатка, ҳашаротлардаги хитин моддаси киради. Иккинчи группаси озиқ материали бўлиб, ўсимлик ва ҳайвонларда моносахаридларнинг метаболик резерви ролини ўйнайди. Булар ўсимликларда, асосан, крахмал ва инулин, ҳайвонларда эса гликогендан иборат. Полисахаридларнинг бу икки катта группасидан ташқари, улардан анча фарқ қиладиган, асосан, бактерия ва замбуруғларда учрайдиган бошқа полисахаридлар ҳам мавжуд. Улар асосан гетерополисахаридлар синфига тааллуқлидир.

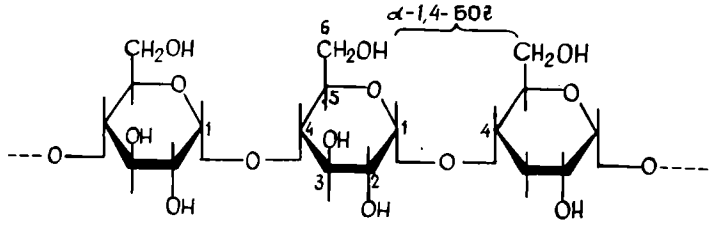
Крахмал $(C_6H_{10}O_5)_n$ ўсимликларнинг типик резерв полисахариди. У доначалар шаклида ўсимликларнинг турли қисмларида, айниқса, картошканинг тугунагида, илдизида, буғдой, шоли ва маккажўхори донида тўпланади. Турли ўсимликлардан олинган крахмал доналарининг шакли ва ҳажми ҳар хил бўлиб, шу ўсимлик учун характерли. Донларда крахмалнинг миқдори ҳам фарқли, у бугдойда 75 %, маккажўхорида 72 % ва гуручда 80 % га етади. Картошкада эса тахминан 12—24% бўлади.

Крахмал доначалари совуқ сувда эримайди, иссиқ сувда шишиб ёрилади ва крахмал клейстери деб аталадиган коллоид эритма ҳосил қилади. Деярли барча крахмаллар икки хил полисахарид аралашмасидан иборат. Уларнинг бири амилоза, иккинчиси амилопектин деб аталиб, ҳар иккала фракция ҳам тўла гидролизланганда Д-глюкоза молекулаларига парчаланади. Амилоза сувда эрийди ва йод таъсирида тўқ кўк ранг беради, амилопектин эса сувда эримайди, йод таъсирида у бинафша ранг ҳосил қилади. Крахмал клейстерининг ёпишқоқлиги амилопектин хусусиятидан келиб чиқади. Турли крахмалда амилоза билан амилопектиннинг нисбати ҳам бир хил эмас, лекин асосий донлар ва картошка крахмалида амилоза, тахминан 10—20 % ни, амилопектин эса 80—90 % ни ташкил қилади. Амилоза турли усул билан амилопектиндан ажратилган ҳамда уларнинг тузилишларидаги фарқ аниқланган. Донлар ва картошкадан олинган амилозанинг молекуляр оғирлиги бир неча мингдан 500 000 гача етади. Бу умуман гомоген бўлмаса ҳам, унинг барча компонентлари бир хил типда боғланган глюкоза қолдиқларидан тузилган. Турли амилаза амилоза деб аталувчи гликозидаза ферменти таъсирида энзиматик гидролиз қилинганда, асосан, дисахарид мальтоза ҳосил бўлади:

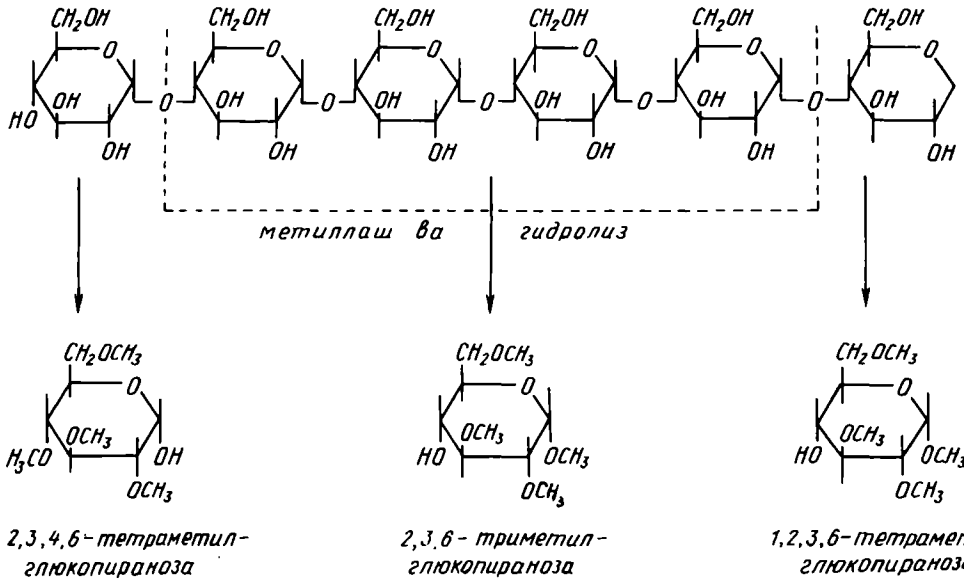
$$(C_6H_{10}O_5)_n \xrightarrow{+nH_2O} nC_{12}H_{22}O_{11}$$

Амилоза — Амилаза — Мальтоза

Мальтоза 1→4 боғ билан бириккан α- глюкозил глюкоза бўлганидан амилозада ҳам шундай боғлар бирлигининг қабул қилиниши табиий эди:



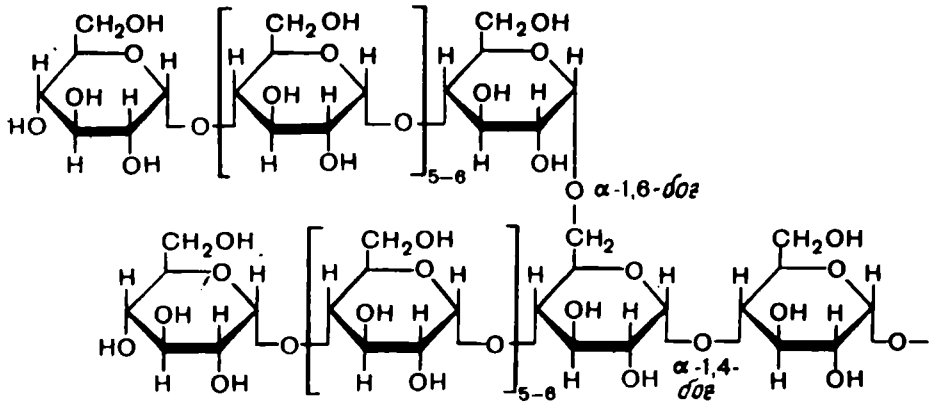
Бу хулоса Хевортс томонидан олигосахарид ва полисахаридлар структурасини аниқлаш учун таклиф қилинган м е т и л л а ш усули билан тўла тасдиқланган. Бу усул углеводларни диметильсульфат $(CH_3)_2SO_4$ билан ишлаб, ҳосил бўлган метилланган маҳсулотни гидролизлаш ва уларнинг структурасини аниқлашдан иборат. Метил группа фақат эркин гидроксил билан эфир боғи (—OCH_3) шаклида бирикканидан пайдо бўлган ҳосилада — CH_3 сони ва унинг ўрни углеводдаги эркин гидроксил группаларга мувофиқ келади. Амилоза шу йўл билан ишланганда, асосан, 2, 3, 6-триметилглюкоза ва озроқ миқдор (барча маҳсулотнинг, тахминан, 0,5 фоизи) 2, 3, 4, 6-тетраметилглюкоза ҳосил бўлади. Амилоза глюкоза бирликларининг 1→4 гликозид боғлари билан қўшилган узун занжири деб қабул қилинса, олинган натижага тўла мувофиқ келади:



Бу схемадан кўриниб турибдики, тетраметилли маҳсулот фақат молекуланинг икки учидаги («у ч г р у п п а л а р») бирликлар ҳисобига ҳосил бўлар экан. Шу усул билан умумий молекулага тўғри келадиган уч хил группалар сонини аниқлаб, полисахаридлар занжирининг ўртача узунлигини белгилаш мумкин. Амилоза молекуласи кўпинча 200—300 глюкоза бирлигидан тузилган шохланмаган узун спираль шаклидаги занжирдан иборат. Масалан, молекуляр оғирлиги 35 000 га тенг амилоза, тахминан, 200 глюкоза қолдиғидан ташкил топган.

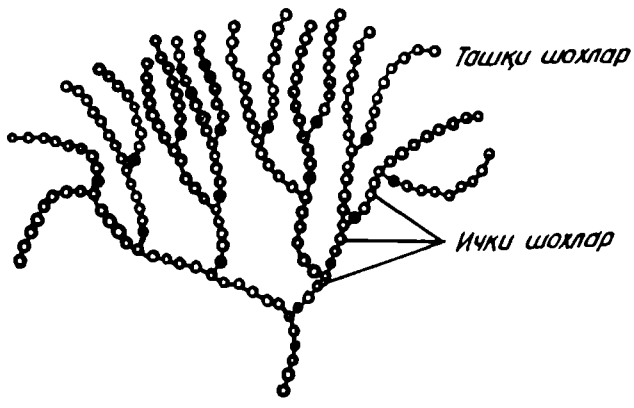
Амилопектин «уч группалар» усули ёрдамида анализ қилинганда ундан, асосан, 2, 3, 6 — триметил глюкоза (тахминан, 91 %), анча кам миқдор 2, 3, 4, 6 —

тетраметилглюкоза (тахминан, 4 %) ва 2, 3 — диметилглюкоза (тахминан, 5 %) олинган. Тетраметилглюкозанинг амилозадагига нисбатан анча кўп миқдорда ҳосил бўлиши 1→4 гликозид боғлар билан уланган глюкоза занжирининг амилопектин молекуласидан калта бўлиши кераклигини, бундан ташқари, гидролиз маҳсулоти орасида маълум миқдор диметилглюкозанинг бўлиши амилопектинда баъзи глюкоза бирликларининг 6 — гидроксили ҳам гликозид боғлар тузилишида қатнашганлигини кўрсатади. Бундай 1→6 боғлар 24—30 глюкоза қолдикларидан иборат занжирни иккинчи қават занжир билан боғлайди:



Амилопектин молекуласининг тузилиши

Аммо юқорида келтирилган амилопектиннинг формуласи унинг тахминий структурасини кўрсатади, бу икки занжирни улайдиган 1—3 боғларнинг борлиги ҳам амилопектиннинг чала гидролизланиш маҳсулотидан 3 — (α- *Д*- глюкопиранозил) — *Д*- глюкозанинг ажратиб олиниши билан тасдиқланади. Турли крахмаллардан ажратиб олинган амилопектиннинг тармоқланиши бир хил эмас. Умуман, «уч группалар» усули бўйича олинган диметилглюкоза миқдорининг кўп бўлиши занжирларни уловчи 1→6 боғларнинг кўплигини кўрсатади. Масалан, молекуляр оғирлиги, тахминан, 500 000 га тенг бўлган гуруч крахмалидан ажратилган амилопектинда 30 та глюкоза бирлигидан иборат 80 дан 90 гача тўғри занжирларни улайдиган шундай боғлар бор. Амилопектин препаратларидан ҳам турли молекуляр оғирликка эга компонентлар олинган, уларнинг фарқи турли шохланиш даражасини акс эттирса керак. Хуллас, амилоза ҳам, амилопектин ҳам α- *Д*- глюкоза бирликларидан иборат. Амилоза таркибидаги глюкоза қолдиқлари (1→4) — боғлар орқали уланганда, у тўғри чизикли структурага эга. Аксинча,



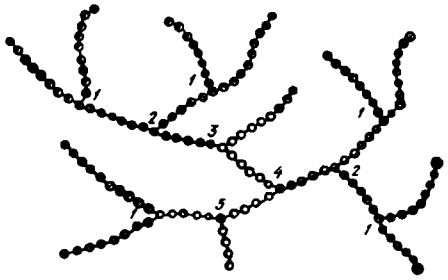
38- расм. Полисахарид молекуласидаги шохланишлар.

амилопектин молекуласида қисман α(1→6) боғлар ҳам мавжуд бўлганидан у шохланган тузилишга эга. Амилоза, асосан спиралсимон тузилган деб ҳисобланади. Амилопектин учун афзалроқ структура аниқланган эмас.

Крахмал таркибида, асосан, унинг амилопектин фракциясида, тахминан, 0,2 % фосфор фосфат кислота ҳолида учраши аниқланган. У қандай шаклда бўлишидан қатъи назар, гидроксил группа орқали эфир боғи ҳосил қилиб уланади. Крахмал ферментлар ёки кислота таъсирида чала гидролизланганда мураккаблиги турли даражада бўлган бир қатор полисахаридлар — декстринлар пайдо бўлади. Демак, декстринларни крахмал молекуласининг парчалари деб қараш мумкин. Улар йод таъсирида турли рангга бўялади. Мураккаблиги жиҳатдан крахмалга яқин декстринлар — амилодекстринлар йод таъсирида кўк рангга киради; эритродекстринлар эса қизил рангга бўялади. Мальтозага яқин турган мальтодекстринлар қайтариш қобилиятига эга бўлиб, йод таъсирида рангли бирикма ҳосил қилмайди.

Инулин. Баъзи ўсимликлар таркибидаги бошқа бир озиқ полисахарид — инулиндир. У гидролизланганда фруктоза молекулаларига ажралади. «Уч группалар» усули билан текшириш инулин α(2→1) — гликозид боғлар билан уланган 33 та фруктофуранозид занжиридан иборат эканлигини кўрсатди.

Гликоген. Ҳайвон крахмали ёки гликоген $(C_6H_{10}O_5)_n$ ҳайвонларнинг асосий резерв полисахариди сифатида углеводлар алмашинувида муҳим роль ўйнайди. У, асосан, жигар ва мускулларда сақланади. Гликоген сувда эрийди ва йод таъсирида тўқ қўнғир рангга киради. Химиявий тузилиши жиҳатдан у амилопектинга жуда яқин, лекин амилопектинга қараганда унинг молекуляр оғирлиги анча ортиқ — 1—4 миллионга етади. Гликоген ҳам гидролизланганда, крахмал каби, α-*Д*-глюкоза молекулаларини ҳосил қилади. Турли ҳайвонлардан олинган гликогенни метиллаш, перйодат кислота билан оксидлаш, энзиматик гидролиз йўли билан текшириш унинг молекуласи юқори даражада тармокланганлигини, 1→4- гликозид боғлар орқали бириккан 11 дан 18 гача глюкоза бирликларидан тузилган занжирларнинг 1→6 боғлар орқали ўзаро туташганлигини кўрсатди. Жигардаги гликоген миқдори овқатланишга, физиологик ҳолатга қараб кескин ўзгариши мумкин. Нормал шароитда у 3—5 % бўлади, лекин, масалан, куёнларни карам ва сабзи билан боқиб, уларнинг жигаридаги гликоген миқдорини орган оғирлигининг 20 фоизигача етказиш мумкин. Гликогенни ажратиб олиш учун ҳайвонларнинг жигари ва мускулларидан фойдаланилади. Бунинг учун аъзо кучли NaOH да эритилиб, гликоген спирт билан чўктирилади.



39-расм. Гликоген молекуласининг тузилиши.

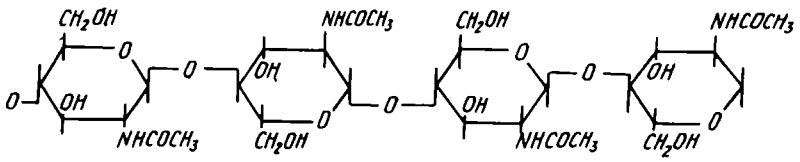
Целлюлоза, клетчатка. Ўсимликларнинг энг муҳим структура полисахариди клетчатка ёки целлюлозадир. У тўла гидролизланганда β-*Д*-глюкоза молекулалари, чала гидролизланганда эса β-гликозид целлобиоза ҳосил бўлади. Клетчаткани метиллаш усули билан текшириш натижасида у β(1→4) боғлар орқали бириккан глюкоза бирликларининг тўғри (линеар) занжиридан иборат эканлиги аниқланган. Турли манбалардан олинган клетчатканинг молекуляр оғирлиги 100 000—2 000 000 бўлади. Бу катта вазнли парчалар тахминан, 35 000 га тенг айрим глюкозид занжирларининг агрегатларидан ташкил топган деб ҳисобланади. Клетчатка юқори даражада эримайдиган модда бўлиб, анча қийинчилик билан гидролизланади. Клетчатка одамлар ошқозон-ичак йўлида ҳеч қандай фермент таъсирида парчаланмаганлиги сабабли ҳазм бўлмай ўтади. У фақат йўғон ичакдагина бактериялар таъсирида қисман парчаланади, кавш қайтарувчи ҳайвонларнинг кўп ҳужайрали ошқозонидагина микроблар таъсирида ҳайвонлар ўзлаштирадиган бўлакларга ажралади.

Декстран, тузилиши жиҳатдан крахмал ва гликогенга жуда яқин бўлиб, молекуляр оғирлиги, тахминан, 50 000 га тенг полисахариддир. Декстран баъзи

бактериялар ёрдамида сахарозадан синтезланади. У 1→6 ва 1→4 боғлар билан бириккан *Д*-глюкопираноза бирликларидан ташкил топган, аммо гликоген ва амилопектин структурасининг аксинча декстран молекуласида асосий занжир 1→6 боғлар ёрдамида тузилиб, шохланиш 1→4 боғлар орқали боради. Декстраннинг ёпишқоқлиги қон плазмасининг ёпишқоқлигига яқин бўлганидан унинг сувли эритмалари қон ўрнини босувчи модда сифатида ишлатилади.

Пектин моддалар. Кўпгина ўсимлик тўқималари, айниқса, мевалар (олма, нок, узум ва цитрус мевалари), баъзи илдизмевалар (лавлаги, сабзи) ва ширалар таркибида пектин моддалар деб аталадиган структура полисахаридлари учрайди. Улар α(1→4) глюкозид боғлар билан қўшилган *Д*-галактуронат кислотанинг узун занжиридан иборат. Турли мевалардан олинган пектат кислоталарнинг молекуляр оғирликлари 25 000—100 000. Пектин моддалар таркибига пектат кислоталардан ташқари, галактоза молекулаларидан иборат галактан ва арабиноза қолдиқларидан тузилган арабан номли полисахаридлар ҳам киради. Пектин моддалар сахароза ва кислоталар билан дирилдоқ масса (жем) ҳосил қилади.

Хитин. Умуртқасизларнинг муҳим структура полисахариди — хитиндир. У краб ва омар каби умуртқасиз ҳайвонлар ва ҳашаротларнинг қобиқ қаватини ташкил қилади. Хитин оддий эритувчиларда эримайди ва ишқорлар таъсирида гидролизланмайди. У β(1→4) гликозид боғлар билан туташган N-ацетил-*Д*-глюкозамин бирликларидан тузилган бўлиши эҳтимоли:



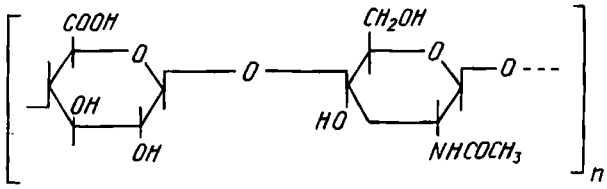
Хитин

5.5. МУКОПОЛИСАХАРИДЛАР

Ҳайвон углеводлари орасида структура полисахаридлари қаторига мукополисахаридлар, уларнинг уронат кислоталар ва аминоқандлардан иборат вакиллари киради. Мукополисахарид тўқималар таркибида эркин ҳолда ва оқсиллар билан мукопротеид комплекси шаклида учрайди. Ҳозирги вақтда яхши ўрганилган мукополисахаридларнинг энг муҳим структура элементи *Д*-глюкуронат кислота бўлганидан улар *нордон мукополисахаридлар* деб аталади. Буларнинг асосий вакиллари гиалуронат кислота, хондроитин сульфат кислота ва гепариндир.

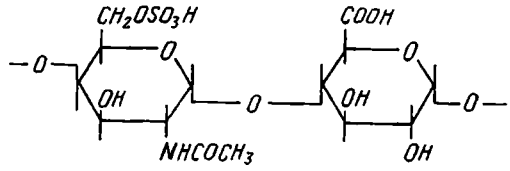
Гиалуронат кислота кўзнинг шишасимон жисми, киндик ва гизимчаси ва бўғимларнинг синовиал суюқлиги каби тўқималардан олинган мукополисахаридлар учун берилган умумий атамадир. Синовиал суюқликнинг юқори даражада ёпишқоқлиги ва мойлаб туриш хусусияти унинг таркибидаги гиалуронат кислота миқдорига боғлиқ. Гиалуронат кислота тўқималар ва ҳужайралараро бириктирувчи тўқима таркибига кириб, уларни ёпиштириб («цементлаб») туради. У тўқималарга турли хил шикаст етказувчи моддаларнинг киришига тўсқинлик қилади. Баъзи бактериялар гиалуронат кислотани парчалайдиган гиалуронидаза номли ферментлар комплексини ишлаб чиқиб, тўқима ва ҳужайра оралиғидаги гиалуронат кислотани бузади. Уларнинг тўқималар орасига ёриб кириш кобилияти шу ферментлар таъсирига боғлиқ деб ҳисоблайдилар. Гиалуронат кислота препаратларини физик-химиявий жиҳатдан ўрганиб, унинг молекуляр оғирлиги 100 000 дан 4 миллионгача катта, юқори даражада асимметрик заррачалардан иборат эканлиги аниқланди. Бу мукополисахарид *Д*-глюкуронат кислота ва N-ацетил глюкозамин молекулаларидан тузилган бўлиб, N-ацетилгиалдиуронат кислота бирликлари узун занжирнинг асосий элементини ташкил қилади.

Гиалуронат кислотанинг тахминий структураси қуйидагича:



Гиалуронат кислота молекуласининг фрагменти

Хондроитин сульфат кислоталар сульфатланган мукосахаридлар группасини ташкил қилади. Уларнинг бир нечта типи бор: А хондроитин сульфат тоғайда, катталар суяги ва кўзнинг шох қаватида, В хондроитин сульфат терида, пайларда, юрак қопқоқчаларида ва С хондроитин сульфат тоғай ҳамда пайларда бўлади. Умуман, хондроитин сульфат кислоталар, айниқса тоғайда кўп миқдорда оқсил моддалар билан боғланган хондромукоид номли комплекс шаклида учрайди. А ва С хондроитин сульфатнинг асосий полисахарид структураси гиалуронат кислотага ўхшаш, аммо фарқ глюкозамин қолдиғи ўрнига галактозамин қолдиғининг бўлишидир. Улар гидролизланганда, тахминан, тенг миқдорда *Д*-глюкуронат кислота, *Д*-галактозамин сульфат ва ацетат кислота ҳосил қилади. В- хондроитин сульфат таркибида глюкуронат кислота ўрнида *L*- идуронат кислота (*L*- идозадан келиб чиққан) бўлади:



α-N-ацетил амино-галактоза сульфат кислота *α-D-глюкуронат кислота*

Хондроитин сульфат кислоталарнинг молекуляр оғирлиги тахминан 200 000 га тенгдир.

Гепарин. Ҳайвон тўқималари (жигар, ўпка, талоқ ва бошқалар) қон ивишининг кучли ингибитори бўлган гепарин номли мукополисахаридлар группасини сақлайди. Гепарин тўла гидролизланганда гиалуронат кислота, глюкозамин, ацетат кислота ва сульфат кислота ҳосил бўлади. Унинг молекуляр оғирлиги 17 000—20 000 га тенг. Гепарин таркибидаги сульфат кислота фақат гидроксил группа билан боғланган бўлмай, балки сульфамин (— $NHSO_2OH$) шаклида аминогруппага ҳам бириккандир. Шундай қилиб, гепаринни мукополисахаридлар орасида энг соддаси деса бўлади. У тўқималарда бир қатор оқсил моддалар, шу жумладан, ферментлар ва углеводлар билан ҳам комплекс ҳосил қилади. Гепарин медицина ва лаборатория практикасида қонни стабилловчи (ивишдан сақловчи) модда сифатида кенг қўлланади.

Гликопротеинлар — анча кўп оқсиллар углеводли простетик группа сақлайдилар. Бу группа тўғри чизиқли ёки тармоқланган олигосахаридлардан иборат бўлиб, оқсил молекуласи қолдиқларининг маълум ён занжирларига бирикканлар. Организмларнинг ҳамма типларида гликопротеинлар аксари ҳужайраларо суюқликларда ва ҳайвон ҳужайраларида учрайдилар.

Гликопротеинлар гормонлар, антитаналар, ферментлар, рецептор оқсиллар, транспорт оқсиллар, ҳужайраларнинг ёпишқоқлигини, уларнинг бир-бирини ташишини таъмин қиладиган мембрана юзасидаги оқсиллар таркибига кирадилар. Уларнинг ҳужайраларо контактидаги ва ташқи муҳитдан ҳужайра юзасига таъсир этиб турадиган химиявий сигналларни таниш механизми ҳали тўла ўрганилган эмас.

Гликопротеинларда углевод компоненти 80 % бўлиши мумкин. Таркибида 4 % дан ортиқ углевод тутувчи оқсиллар мукопротеинлар деб ҳам аталади.

Мукопротеинлар муцин номлари тўқималарда учрайдиган, простетик группаси мукополисахаридлардан иборат мураккаб оқсилларга, яъни оқсиллар билан мукополисахаридларнинг қўш бирикмаларига нисбатан қўлланади. Мукопротеинлар қаторига углевод компоненти гексозамин ва бошқа қанд қолдиқларидан иборат бўлган ва таркибида глюкуронат ёки сульфат кислота тутмайдиган нейтрал полисахариддан иборат турли конъюгирланган оқсиллар ҳам киради.

Нейтрал мукополисахаридлар. Қон плазмаси, сийдик, жағ ости бези ва тухум оқидан бир қатор мукопротеинлар ажратиб олинган. Уларнинг полисахарид қисми ацетил гексозамин (балки N- ацетил- глюкозамин) ва гексоза (манноза, галактоза) дан ташкил топган. Булардан ташқари, бу конъюгирланган (туташган, қўш бирикма) протеинларнинг умумий компоненти яна фукоза ва сиалат кислотадир. Нейраминат кислотанинг N- ацетил ҳосиласи бўлган сиалат кислота ишқор таъсирида ёки баъзи бактерияларнинг гликозидаза ферменти иштирокида парчаланганда пироузум кислота ва осонлик билан эпимерланиб, ацетил глюкозаминга айланадиган N- ацетил *Д*- маннозамин ҳосил қилади. Мукопротеинлар таркибида сиалат кислота ва бошқа моносахаридларнинг ўзаро ҳамда молекуланинг оксил қисми билан боғланиш тартиби ҳозирча аниқ эмас.

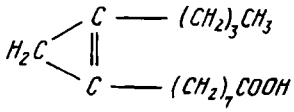
Мукопротеинлар қаторига қон группаси моддалари деб аталадиган оқсил-полисахарид комплекси ҳам киритилиши мумкин. 1900 йилда қизил қон таначалари агглютинацияси бу ҳужайраларда А қон группаси моддаси ва В қон группаси моддаси, ҳамда қон зардобида α ва β- моддалар («изоагглютининлар») мавжуд эканлигига боғлиқ бўлиши кашф этилгандан бошлаб, ирсий назорат қилинадиган тўрт хил қон борлиги аниқланган. Маълумки, улар А, В, АВ ва О группалар деб юритилади. Ландштейнернинг бу соҳадаги биринчи ишларидан кейин А, В, АВ ва О қон группалардан ташқари, бошқа табиатга эга бўлган группалар ҳам борлиги аниқланган. Лекин турнинг ўзига хос хусусиятига эга бўлган қон группаси моддаларни тегишли турга тааллуқли шахсларнинг қизил қон таначаларидагина эмас, балки турли тана суюқликларида, шу жумладан, ошқозон шираси, сўлак, тухумдон халтачаси (кистаси) суюқлигида ҳам топилган. Шу манбалардан ажратиб олинган ва қисман тозаланган препаратларнинг ҳаммаси ҳам мукополисахарид — оқсил комплексидан иборат эканлиги белгиланган. Улар таркибига гексозамин (глюкозамин ва галактозамин), *L*- фукоза, галактоза ва турли аминокислоталар киради. Қислотали гидролиз натижасида ажралиб чиқадиган гексозамин сиалат кислотага ўхшаш N- ацетил гексозаминнинг бузилиш маҳсулоти бўлиши мумкин.

Юқорида келтирилган полисахаридлар ва уларнинг оқсил комплексларидан ташқари, бир қатор бактериал ҳужайраларнинг ҳам турли полисахаридларни ишлаб чиқариши аниқланган. Улар қаторига антиген хусусиятга эга, яъни ҳайвон организмига киритилганда ўзига хос зид жисм (антитана) ишлаб чиқарилишини таъминлайдиган пневмококкларнинг полисахаридлари, бошқа микроорганизмлар томонидан ҳосил қилинадиган декстран (*Д*- глюкопиранозадан) ва леван (*L*- фруктофуранозадан тузилган) номли бактерия полисахаридлари киради. Бу группа вакиллари орасида яхши ўрганилганлари пневмококкларнинг турли штаммларидан олинган полисахаридлардир. Пневмококклар ҳар хил типларининг антигенлик табиатидаги фарқ уларнинг капсулалари таркибига кирадиган мана шу полисахаридларнинг табиатига боғлиқ.

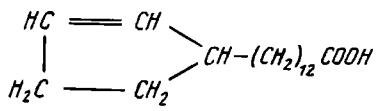
Лектинлар. Ўсимликлар дунёсида яна лектинлар деб аталадиган оқсиллар группаси ҳам топилган. Улар таркибида специфик боғланиш ўринлари мавжуд бўлиб, гликопротеинлар молекуласида углеводларнинг махсус группаларини танийдилар. Ўсимликларда лектинлар организмни қўриқлашда эмас, балки микроорганизмларни таниш механизмида иштирок этиши фараз этилади. Энг яхши ўрганилган лектин конковалин А нўхатдан ажратиб олинган, унинг структураси ва боғланиш жараёнлари ўрганилган. Конковалин А ҳужайра юзасини биохимиявий текширишда ва агрегация (ҳужайралар агглютинацияси) механизмини ўрганишда анча кенг қўлланади.

Олеат кислота	$CH_3(CH_2)CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	ҳайвон, ўсимлик ва бактериялар ёғи
Цис-вакценат кислота	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_9COOH$	бактериялар ёғлари
Линолат кислота	$CH_3(CH_2)_3CH_2CH{=}CH_2(CH_2)_7COOH$	ўсимлик мойлари (зиғир мойи ва чигит мойи)
Олеостеарат кислота	$CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_3(CH_2)_7COOH$	ўсимлик уруғи ёғлари
Линолеант кислота	$CH_3(CH_2CH{=}CH)_3(CH_2)_7COOH$	зиғир мойи
γ-линолеант кислота	$CH_3(CH_2)_3(CH_2CH{=}CH)_3(CH_2)_4COOH$	примула уруғи мойи
Арахидонат кислота	$CH_3(CH_2)_3(CH_2CH{=}CH)_4(CH_2)_3COOH$	ҳайвон ёғлари

Тоқ ёки жуфт углерод тармоқланган занжирли ёғ кислоталарнинг бир нечта вакили ҳайвон ёғлари ва бактериялардан топилган. Ҳалқали ёғ кислоталаридан энг аҳамиятлилари ўсимликлардан олинган хоулмограт кислота (циклопентан ҳосиласи) ва стеркулат кислота (циклопропан ҳосиласи)дир:

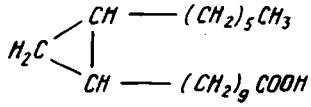


Стеркулат кислота



Хоулмограт кислота

Хоулмограт кислота бир вақтлар моховни даволаш учун ишлатилган эди. Сут кислота бактериясидан олинган кислота структура жиҳатидан стеркулат кислотага яқиндир:



Сут кислота бактериясининг кислотаси

Табиатда бошқа хил ёғ кислоталар — структурасида қўш боғ тутган тўйинмаган гидроксил группага эга оксикислоталар ҳам учрайди. Окси ёғ кислоталардан энг муҳими бу канакунжут мойи таркибига кирадиган рицинолат кислотадир.

$$CH_3(CH_2)_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$$

Табиий ёғлар таркибида тўйинган ёғ кислоталардан энг кўп учрайдигани ва кенг тарқалгани пальмитат $CH_3(CH_2)_{14}COOH$ ва стеарат кислота $CH_3(CH_2)_{16}COOH$ ларидир. Улар қаттиқ консистенцияли бўлиб, ёғ молекуласи таркибига кўп миқдорда кирганда ёғи ҳам қаттиқ консистенцияга эга бўлади.

Табиий ёғлар ва мойлар таркибига кирадиган тўйинмаган ёғ кислоталари орасида олеат кислота $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$ биринчи ўринда туради. Унинг умумий формуласи $C_{17}H_{33}COOH$, яъни у C_{18} ли битта қўш боғ тутган кислотадир. У оддий шароитда суюқ консистенциялидир. Ёғлар таркибига кўп миқдорда кирганда, уларнинг суюқ консистенцияли ҳолатига сабабчи бўлади. Олеат кислота ҳайвон ва ўсимликлар таркибидаги қўш боғли тўйинмаган кислоталарнинг асосий вакили бўлса ҳам бактерияларда кўпроқ C_{18} ли, қўш боғнинг 11-углерод атомида турадиган вакценат кислота

$$CH_3(CH_2)_7\overset{12}{C}H=\overset{11}{C}H(CH_2)_9COOH$$ учрайди.

Битта қўш боғли тўйинмаган ёғ кислоталар структураси текширилганда, улар цис- ва транс-изомер шаклида бўлиши аниқланган. Бу изомер энг содда шаклда фумарат ва малеинат кислоталар структурасида содир бўладиган геометрик изомернинг ифодасидир:

$$\begin{matrix} CH_3(CH_2)_7CH \\ \| \\ HOOC(CH_2)_7CH \end{matrix}$$

Цис-изомер, олеат кислота

$$\begin{matrix} CH_3(CH_2)_7CH \\ \| \\ HC(CH_2)_7COOH \end{matrix}$$

Транс-изомер, элоидат кислота

Тўйинмаган ёғ кислоталар табиатда, асосан цис-шаклда учрайди, аммо шуниси қизиқки, ошқозони кўп бўлимли бўлган кавш қайтарувчи ҳайвонлар танасида транс-изомерлар кўпроқ (танадаги умумий ёғ кислоталарнинг 20 % и гача) бўлади. Ҳайвон танасидаги транс-изомерлар манбаи маълум эмас, лекин улар кавш қайтарувчи ҳайвонлар ошқозонида яшайдиган бактериялар иштирокида овқатдаги ёғ кислоталарнинг цис-шаклидан ҳосил бўлиши шубҳасиздир.

Таркибида бирдан ортиқ қўш боғ тутадиган ёғ кислоталар кўпинча ўсимлик мойларида, оз миқдорда ҳайвонлар ёғида ҳам учрайди. Булардан муҳимлари линолат кислота

$$CH_3(CH_2)_3\overset{14}{C}H_2\overset{13}{C}H=\overset{12}{C}H\overset{11}{C}H_2\overset{10}{C}H=\overset{9}{C}H(CH_2)_7COOH$$

ва линоленат кислота

$$CH_3(CH_2)_3\overset{14}{C}H_2\overset{13}{C}H=CH\overset{9}{C}H_2\overset{8}{C}H=\overset{7}{C}H\overset{6}{C}H_2CH=CH(CH_2)_4COOH$$

зиғир, чигит мойларида кўп миқдорда бўлади. Ҳайвон организмида тўртта қўш боғли арахидонат кислота $CH_3(CH_2)_3(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_3COOH$ ҳам бор. Ўта тўйинмаган ёғ кислоталар ҳайвонлар организмида ҳали яхши аниқланмаган. Қаламуш, сичқон ва итларнинг, ҳатто одамларнинг ҳам нормал ўсиши учун ҳеч бўлмаганда бу кислоталардан биттаси овқат билан киритилиши керак. Шунинг учун бундай тўйинмаган ёғ кислоталар алмашинмайдиган ёғ кислоталар, ҳатто витаминлар деб қабул қилинади. Булар каторига α-кетокислоталар алмашинувида муҳим витаминлик функцияси аниқланган липоат кислота ҳам киритилиши керак.

Ёғ кислоталар формулалари соддалаштириб ёзилганда ҳар бир чизиқ углерод водород боғларига мувофиқ бўлиб, қўш атомлар сони қуйидагича кўрсатилади:

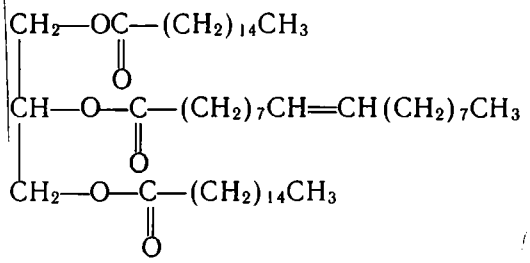
лар. Бундан ташқари глицеринлар таркибига кирган ёғ кислоталар ҳам бир хил эмас. Бинобарин, уларнинг ацил ён шохчалари фарқлидир. Натижада ацилглицеринларнинг турли вариантлари ҳосил бўлади. Табиатда учрайдиган ёғлар ва мойлар, асосан, бир-бирларига маълум даражада яқин бўлган триацилглицеринлар аралашмасидан ташкил топгандир. Ҳар қандай ҳолатда ҳам содда ацилглицерин функционал ионли группаларни тутмайди ва шунинг учун нейтрал ёғлар қаторига киради. Аммо табиий ёғлар таркибига триацилглицеридлардан ташқари оз миқдорда эркин ёғ кислоталар ва мураккаб липидлар, стеринлар ҳам аралашган бўлади.

Ёғлар деганда уларнинг қаторига мойлар (ўсимлик мойлари) ҳам киритилади. Улардаги фарқ эса асосан, табиий ҳолатда қаттиқ ёки суюқ бўлишига боғлиқ. Ёғни консистенцияси биринчи навбатда ёғлар таркибида тўйинган ва тўйинмаган ёғ кислоталарининг нисбатига боғлиқ. Ўсимлик уруғларидан олинадиган ацилглицеринлар таркибида қўш боғ тутадиган ёғ кислоталар миқдори устун бўлиб, улар суюқ консистенцияга эгадирлар. Ҳайвон ёғлари, аксинча кўпроқ тўйинган ёғ кислоталар тутадилар, бинобарин улар қаттиқ консистенцияга эгадирлар.

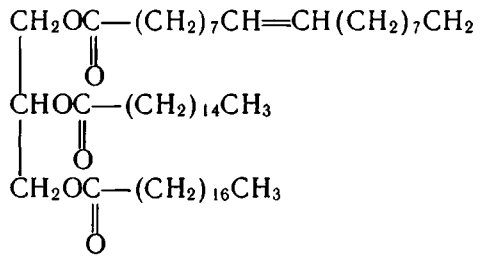
Ёғлар ҳайвон ва ўсимлик организмида, асосан, энергетик вазифани бажаради. Уларнинг калория (ёнганда иссиқлик чиқариш) қиммати углевод ва оқсилларникидан деярли икки марта ортиқ. Ҳақиқатан ҳам 1 г углевод ёнганда 4,2 ккал, 1 г оқсил 4,3 ккал иссиқлик ажратса, 1 г ёғ тўлиқ оксидланганда 9,3 ккал иссиқлик ҳосил қилади. Бундан ташқари, ёғлар таркибида узун занжирли ёғ кислоталарнинг борлиги, шунингдек, кислороднинг жуда камлиги туфайли ҳар бир ёғ оксидланганда кўп миқдорда сув молекулалари ҳосил бўлади. Бу факторнинг маълум шароитдаги аҳамиятини ҳисобга олмай бўлмайди. Масалан, сув кам бўлган шароитда яшайдиган ҳайвонларнинг сувга талаби ва тухумидан жўжа очишида сувга бўлган эҳтиёжи, асосан, ёғ кислоталарнинг оксидланиши ҳисобига қондирилади. Ёғ кислоталари занжиридаги углерод атомлари ҳужайрада углерод манбаи сифатида ҳам аҳамиятга эга.

Ёғлар организмда захира модда сифатида ёғ деполарида тўпланади. Ҳайвон организмида бундай деполар қаторига тери ости ёғ қавати, чарви, паренхимали органлар (буйрак, юрак, жигар) атрофида тўпланиб, ёстиқ вазифасини ўтайдиган ёғ қаватлари киради. Организм оч қолганда, биринчи навбатда, ана шу ёғ захиралари сарф бўлади, аммо организм, ҳатто очликдан ҳалок бўлганда ҳам унинг тўқима ва ҳужайралари таркибида маълум миқдор ёғ модда қолади. Бу структура ёғи, асосан, ҳужайра пардаларининг яримўтказиш хусусиятини таъминлайдиган мембрананинг оқсил-липид комплекси таркибига киради. Ўсимликларда захира ёғ, асосан, уруғлар, айниқса, мойли уруғларда (писта, чигит, канакунжут) кўп бўлади.

Табиий ёғ ва мойлар иккита ёки учта ҳар хил ёғ кислоталарининг бирликларини сақловчи триглицеридлардир. Триглицерид таркибига кирган ёғ кислота қолдиқларининг учаласи ҳам битта ёғ кислотага тегишли бўлса, у содда триглицерид деб аталади. Масалан, *триолеин, тристеарин;* улар лабораторияларда синтез қилинган. Агар триглицерид бир неча хил ёғ кислота қолдиқларидан ташкил топган бўлса, у аралаш триглицерид деб аталади; уларнинг вакиллари олеодипальмитин ва олеопальмитостеаринлар табиий ёғлар таркибига киради:



β-олео-α, α′-дипальмитин

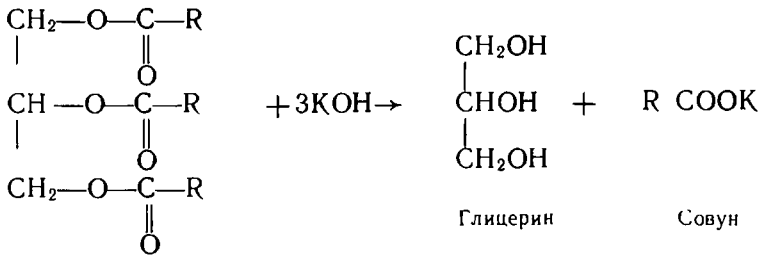


α-олео-β-пальмито-α′стеарин

Триглицеридлар таркибидаги ёғ кислоталар ўрнини аниқ кўрсатиш аҳамиятга эгадир. Бунинг учун глицериннинг углерод атомлари α, β, α′ билан кўрсатилади. Уларда кислота қолдиқларининг ҳолатига кўра, триглицеридларнинг изомерлари бўлиши мумкин. Масалан, триглицериддаги β-углерод асимметрик бўлиши учун бир хил қимматга эга, α ва α′ углерод атомларида икки хил кислота қолдиғи жойлашиши керак. Буни α- олео- β-пальмито- α′- стеаринда кўрамиз, лекин β- олео- α, α′- дипальмитинда β-углерод асимметрик эмас.

6.4.1. Ёғларнинг физик-химиявий хоссалари

Ёғларнинг асосий хусусиятларидан бири уларнинг совунланишидир:



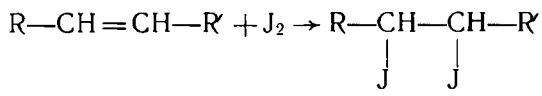
Турли ёғ ва мойларнинг таркиби, яъни уларнинг таркибидаги триглицеридларнинг бир-бирига нисбати аниқ белгиланган эмас. Глицеридларнинг структура анализи уларнинг молекуласидаги кислота қолдиқларининг бир гидроксилдан иккинчисига кўчиши туфайли ҳам қийинлашади. Лекин турли ёғларни аниқ характерлайдиган бир қатор турғун сонлар борки, улар *ёғ константалари* деб аталади. Қуйида келтирилган ёғ константалари ёғ ва мойларнинг амалий аҳамиятга эга бир қатор физик-химиявий хоссаларини таърифлайди.

Совунланиш сони — 1 г ёғ (ёки мой)дан ажраладиган ва нейтраллаш учун сарф бўладиган KOH нинг миллиграмм миқдори. Бу сон ёғларнинг ишқор гидролизида ҳосил бўладиган ёғ кислоталар миқдорини кўрсатади. Совунланиш сони триглицерид таркибидаги ёғ кислоталар занжирининг узунлигига ҳамда уларнинг молекуляр оғирлигига боғлиқ.

Кислота сони — 5 г триглицеридлар аралашмасидаги эркин ёғ кислоталарни нейтраллаш учун сарф бўладиган 0,1 н KOH нинг мл сони бўлиб, ёғлар таркибидаги эркин ёғ кислоталар миқдорини билдиради.

Рейхерт — Мейссел сони — 5 г триглицеридлар аралашмасидан олинган учувчан ёғ кислоталарни нейтраллаш учун сарф бўладиган 0,1 н KOH нинг мл миқдоридир. Учувчан ёғ кислоталар қаторига углеводлар сони 12 тагача бўлган кислоталар киради. Бу сон ёғ таркибидаги қисқа занжирли ёғ кислоталар миқдорини кўрсатади. Масалан, сариёғда Рейхерт — Мейссел сонининг катта бўлиши унда учувчан ёғ кислоталарнинг кўплигидан дарак беради.

Йод сони — 100 г ёғ аралашмаси бириктириб оладиган J_2 нинг грамм миқдори. Бу константа текширилаётган моддадаги тўйинмаган ёғ кислоталар миқдорини кўрсатади, чунки J_2 молекуладаги қўш боғ ҳисобига бирика олади:



Ёғлар таркибида қўш боғ тутган ёғ кислоталарнинг борлиги сабабли, маълум шароитда улар водород бириктириб гидрогенланишини ва кислород иштирокида

оксидланишини кутиш мумкин. Катализаторлар (палладий ёки платина) иштирокида ёғлар таркибидаги тўйинмаган ёғ кислоталар гидрогенланиб, тўйинган ёғ кислоталарга айланади. Масалан, олеат, линолат кислоталарнинг гидрогенланиши натижасида стеарат кислота ҳосил бўлади. Табиий ёғлар гидрогенланганда суюқ ҳолатдан қаттиқ ҳолатга ўтиши сабабли бу жараён ёғ моддалар, масалан, маргарин ишлаб чиқаришда аҳамиятга эгадир.

Ёғ таркибидаги ёғ кислоталарнинг оксидланиши уларнинг бузилишига — тахирланишига сабаб бўлади. Ёғ кислота занжири тегишли катализаторлар (металлар, гемин ва бошқалар) иштирокида ҳосил бўлган пероксидлар ўрнашган жойидан узилиб, қисқа молекулали ёғ кислоталар, альдегидлар ва спиртлар ҳосил бўлади. Ҳосил бўлган қисқа занжирли маҳсулотлар қўланса ҳидли бўлиб, улар асосан ёғнинг бузилишига сабабчи бўлади. Бу жараён саноат аҳамиятига эга бўлганидан ёғларнинг оксидланишини олдини оладиган самарали антиоксидантларни топишга катта эътибор берилмоқда. Антиоксидант таъсирига эга бўлган бирикмалар орасида феноллар (гидрохинон, пирогаллол ва ҳоказо) ва табиий биологик фаол моддалар (аскорбат кислота, глютатион, токофероллар, госсипол) бор.

Липидларнинг тузилишига кўра қутбланмаган бирикма эканлиги алоҳида аҳамиятга эга. Уларнинг физик-химиявий хоссалари, сувда мутлақо эримасликларини ва поляр эритувчилар (масалан, хлороформ, углерод, сульфид, эфир ва иссиқ спирт) да эриши липид молекуласини қутбланмаганлигига боғлиқ. Ёғ кислоталарнинг углеводород занжирида мавжуд бўлган кўп сонли С — С ва С — Н группалари, унинг бир учида сув билан аралашадиган кичкина қутбланган — СООН группанинг бўлишига қарамай, бутун молекулага сезиларли даражадаги қутбсизлик табиатини бахш этади.

Мана шундай структурага эга бўлган ёғ кислота сув юзасида ёки сув билан органик эритувчи орасида ўзига хос хусусиятга эга бўлади. Сувга қўшилган мой тезда сув сатҳи бўйлаб тарқалиб, бир молекулали қабат ҳосил қилади. Бунда ёғ кислота молекуласининг қутбли учи (—СООН) сувга ботиб, унинг углеводород занжири суюқликдан ташқарига чиқиб туради. Ёғ кислота сув билан органик эритма ўртасида тарқалганда унинг қутбли учи сувга ботиб турса, углеводород группаси органик эритувчи ичига кириб туради. Липидларнинг бундай хусусияти уларни сувда эримаслигини ва биомембранада тўпланиш характерини ҳам белгилайди.

6.4.2. Мумлар

Содда липидлар қаторига ёғлар ва мойлардан ташқари, мумлар ва уларга яқин бошқа бирикмалар ҳам киради. Липидларнинг бу группаси таркибида уч атомли спирт — глицерин ўрнига узун занжирли спиртни тутиши билан ёғлардан фарқланади. Мумлар таркибида кўп учрайдиган спиртлар: цетил спирт ($C_{16}H_{33}OH$), церил спирт ($C_{26}H_{53}OH$) ва мирицил спирт ($C_{30}H_{61}OH$) дир. Масалан, асалари муминнинг асосий массаси пальмитат кислотанинг мирицил спирт билан ҳосил қилган мураккаб эфири $CH_3(CH_2)_{14}COO(CH_2)_{29}CH_3$ кашалотнинг бош миясидан олинадиган спермацет пальмитат кислота билан ацетил спиртнинг мураккаб эфири $CH_3(CH_2)_{14}COO(CH_2)_{15}CH_3$ дир. Мумлар асосан сувда эримайди. Табиий мумлар одатда моддалар алмашинувининг сўнгги маҳсулоти сифатида ҳайвонларда ҳосил бўладилар (қушларнинг патлари ва ҳайвонларнинг териси мум билан қопланиб, уларни намланишдан сақлайди).

Ўсимликлар новдаси, япроғи, гулбарглари, мева пўстини мойлаб турадиган мум узун занжирли бирламчи ва иккиламчи спиртлар, кетонлар ва парафин углеводородлар билан бирга учрайдиган эркин ёки эфир шаклида боғланган узун занжирли (C_{24} дан C_{36} гача) ёғ кислоталардан иборат. Ҳайвон организмида, баликлар липидида юкори молекуляр спиртларнинг ёғ кислоталар билан ҳосил қилган мураккаб эфирлари учрайди. Булар қаторига қон плазмасида ва тўқималарда учрайдиган кўп ҳалқали спирт — холестериннинг ёғ кислоталар билан берган эфири ҳам киради. Мумлар саноатда турли суртма дорилар, лаббўёқлар ва

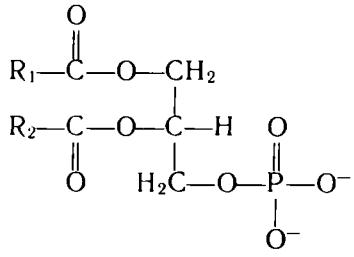
шам тайёрлаш учун, шунингдек, маҳсулотларни ялтиратувчи моддалар сифатида ишлатилади.

6.5. МУРАККАБ ЛИПИДЛАР

Мураккаб липидлар ўз таркибида ёғ кислоталар ва глицерин (ёки узун занжирли бир атомли спирт)дан ташқари фосфат кислота ва азот асоси, бошқа кучли қутбланган группани сақлайдилар. Уларни таркибига қараб уч синфга бўлиш мумкин: 1 — фосфоацилглицеринлар, 2 — сфинголипидлар ва 3 — гликолипидлар.

Фосфоацилглицеринлар ва сфинголипидлар таркибида фосфат кислота қолдиқлари бўлганидан улар фосфолипидлар, ёки фосфатидлар деб ҳам аталадилар. Фосфоацилглицеринларнинг турлари кўп бўлса ҳам уларни асоси ва минор (кичик) вакилларини фарқлаш мумкин. Ҳужайрада фосфолипидлар фақат мембраналар таркибида бўлади. Уларнинг кўп қисмини фосфатидил холин ва фосфатидил этаноламин ташкил қилади. Лекин мембрана липидларининг таркиби жуда мураккаб бўлиб, уларда жуда кам миқдорда фосфатидилглицерин, холестерин ва бошқа липидлар ҳам мавжуд. Минор компонентлар қаторини фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, дифосфатидилглицерин (кардиолипин) ва фосфатидат кислота ташкил қилади.

Фосфоацилглицеринларда глицериннинг 1 ва 2 гидроксил группалари иккита ёғ кислотанинг карбоксил группалари билан эстерификацияланган. Учинчи гидроксили фосфат кислота билан эстерификация қилинган. Ҳосил бўлган бирикма фосфатидат кислота ёки диацил глицерин — 3- фосфат деб аталади.



Фосфатид кислота тузилишига кўра энг содда фосфоацилглицериндир.

Мембранада фосфатид кислота жуда кам миқдорда учраса ҳам бу бирикма қолган ҳамма фосфолипидларнинг синтезида оралиқ маҳсулот сифатида марказий ўринни эгаллайди. Фосфолипидларнинг бошқа барча вакиллари фосфатид кислотанинг фосфат группасини этаноламин, холин, серин, инозитол, глицерин каби спиртларнинг ОН группаси билан эстерификация қилиниши орқали ҳосил бўлади. Демак, турли фосфоацилглицеринлар асосан, спиртларнинг табиатига кўра фарқланадилар. Бундан ташқари уларнинг таркибига кирадиган ёғ кислоталар, ҳатто бир организмда ҳам бир-биридан фарқ қиладилар.

6.5.1. Лецитин ва кефалин

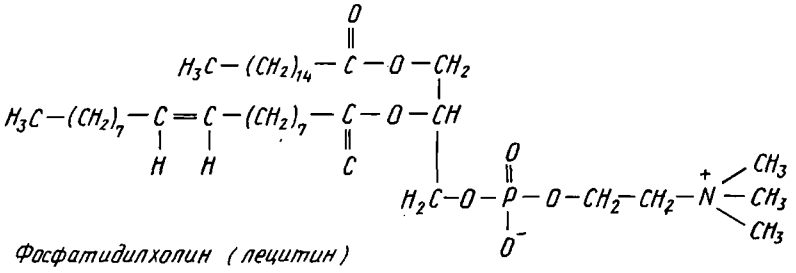
Лецитин ва кефалин мия тўқимасида, тухум сариғида, балиқ тухумида, жигарда, нўхат ва ачитқида айниқса кўп бўлади. Турли манбалардан олинган лецитин ва кефалиннинг структураси бир хилдир. Лецитин таркибидаги азот асоси **холин** метилланган оксиэтил аммонийдир:

$$HOCH_2—CH_2—N^+(CH_3)_3$$

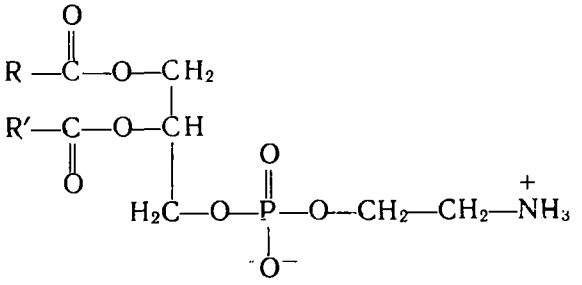
Кефалин таркибига оксиэтиламин ёки коламин киради:

$$HOCH_2—CH_2—NH_2$$

Фосфоацилглицеринлардаги ёғ кислоталар, кўпинча, табиий ёғ таркибидаги узун занжирли (пальмитат, стеарат, олеат, линолеат ва бошқалар) кислоталарнинг ўзгинасидир, лекин лецитин молекуласида тўртта қўш боғ тутувчи арахидонат кислота ҳам бўлиши мумкин. Миядан олинган фосфатидлар таркибида (нисбатан кўп миқдорда) C_{22} қаторига кирадиган тўйинмаган ёғ кислоталарини тутиши билан фарқланадилар. Лецитинларнинг кўпчилигидаги икки молекула ёғ кислотанинг бири тўйинган, иккинчиси тўйинмаган бўлса ҳам, уларнинг орасида фақат тўйинган ёки фақат тўйинмаган ёғ кислота тутувчи вакиллари ҳам учрайди. Жигар ва тухум сариғидан олинган лецитинларда ҳам иккала типга тегишли ёғ кислоталар бор, улар глицериннинг маълум углерод атомларига бириккан: тўйинмаган ёғ кислота β- ҳолатда, тўйинган ёғ кислота эса фақат α- ҳолатда бўлади. Лецитин ва бошқа глицерофосфатидларда фосфат кислота ва азот асоси α- ҳолатда бўлганидан, α- фосфатид деб аталади:



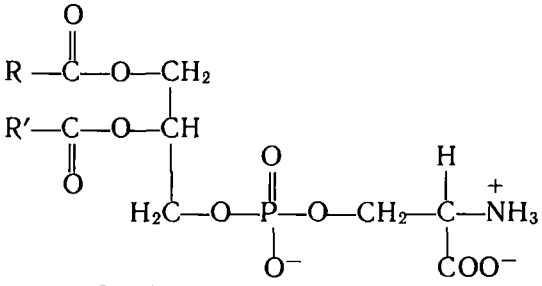
Фосфатидилхолин (лецитин)



Фосфатидилэтаноламин (Кефалин)

Лецитин ва бошқа глицерофосфатидлар молекуласида глицериннинг β-углероди атрофида асимметрия маркази бор. Табиатда учрайдиган — лецитин ва структураси унга яқин бўлган бирикмалар *L*- α - глицерофосфат ҳосилаларидир. Лецитин ва кефалин структурасида яна шу нарсага эътибор бериш керакки, улар диполь ионлар бўлиб, таркибидаги фосфат кислотанинг манфий заряди тўртламчи азотнинг мусбат заряди билан нейтралланиб туради, лекин этаноламин таркибидаги аминогруппа холиндаги тўртламчи азотга қараганда кучсизроқ асосли бўлганидан, кефалинлар баъзан кўпроқ кислота табиатга эга.

Серин — фосфатидлар таркибида азот асоси ўрнида оксиаминокислота — серин туради:



Фосфатидилсерин

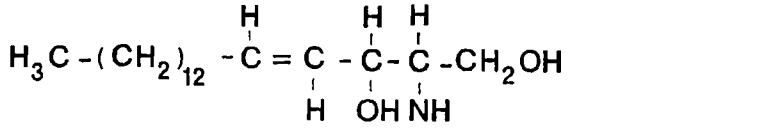
6.5.2. Фосфатидилинозитлар

Фосфоацилглицеринларда қутбланган группа сифатида олти углеродли ҳалқали спирт инозит мавжуддир. Турли ҳайвон, ўсимлик аъзоларидан ва бактериялардан ажратиб олинган инозит фосфатидларнинг уч тури маълум. Улардан бири — инозит монофосфат жигар, юрак, ўпкада, айникса нерв ҳужайраларининг миэлин пардасида кўп учрайди.

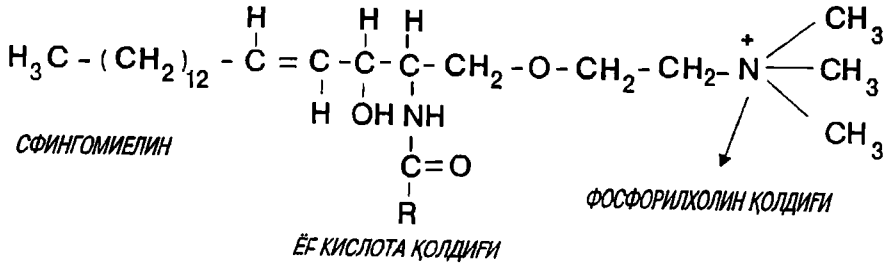
Кейинги йилларда фосфатидил инозитларнинг ҳужайра метаболизмининг бошқарилишида (р е г у л я ц и я с и д а) иштироки борлиги аниқланди. Фосфатидил инозитларнинг фосфорилирланган вакиллари ҳужайра ичида Са алмашинувини бошқаришда иккиламчи рецептор сифатида иштирок этадилар. Уларнинг таъсирида С протеинкиназанинг фаолланиши муҳим роль ўйнайди. Цитоплазмада Ca^{2+} миқдорининг кўпайиши ва бу жараённи С протеинкиназа томонидан фаоллаштиришда фосфатидилинозитол полифосфатларнинг гидролитик парчаланиш маҳсулотлари қатнашади. Фосфатидил инозитлар простогландинлар синтезида бошланғич модда сифатида иштирок этади деб ҳам тахмин қилинади.

Мураккаб липидларнинг иккинчи асосий синфи сфинголипидлардир. Уларнинг таркибида глицерин бўлмай, қутбланган компонент сифатида узун занжирли аминоспирт сфингозин қатнашади.

Сфингозинлар аминоспиртлар оиласини ташкил қилиб, ҳайвон ва ўсимлик ҳужайраларида уларнинг бир қатор бошқа вакиллари дигидросфингозин ва унинг 4- окси ҳосиласи (фитосфингозин) ҳам учрайди. Сфингозин молекуласидаги қўш боғ транс-ҳолатда жойлашган. Энг кўп тарқалган сфингозинлар занжирида 18 та углерод атоми бор, шунингдек, 16, 17, 19 ва 20 та углерод тутадиган вакиллари ҳам учрайди:



Сфингозин



СФИНГОМИЕЛИН

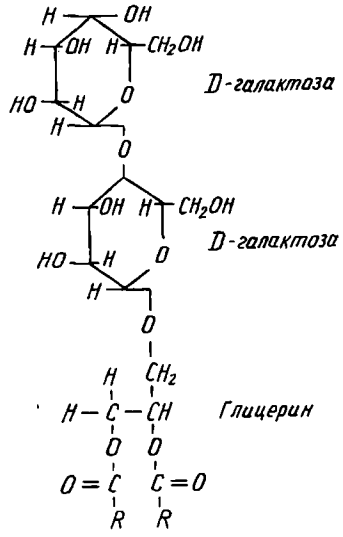
ФОСФОРИЛХОЛИН ҚОЛДИҒИ

ЁҒ КИСЛОТА ҚОЛДИҒИ

6.5.3. Гликолипидлар

Мураккаб липидларнинг учинчи синфи гликолипидлар таркибига фосфат кислота кирмайди ва улар электр зарядини ташимайдилар. Молекулада углевод қолдиқларининг мавжудлиги уларни гликолипидлар деб аташга имкон бериши тушунарли. Бу синф вакиллари, асосан, мия тўқимасида учрагани учун цереброзидлар ва углевод компонентларининг катта қисми Д- галактоза бўлгани учун галактолипидлар деб аталади. Цереброзидларнинг қутбланган «боши» бир ёки бир неча қанд молекуласи қолдиқларидан тузилган.

Гликолипидлар синфига таркиби ва тузилиши билан фарқланадиган бир неча хил бирикмалар киради. Уларнинг гликозилдиацилглицерин деб аталадиган хили ўсимлик баргларидан ажратиб олинган, хлоропластлар билан ўзига хос боғланган ҳисобланади. Уларнинг таркибига икки молекула ёғ кислота билан эстерификацияланган глицерин ва глицерин билан β- гликозид боғ орқали бириккан битта ёки иккита *Д*- галактоза киради:



Дигалактозилдиацилглицерин

Глико (галакто-) сфинголипидлар таркибида бир ёки бир неча *Д*-галактоза қолдиқлари ёғ кислота билан церамид шаклида боғланган сфингозиннинг ОН группасига β-гликозид боғи орқали уланган. Асосан мияда учрайдиган галактоцереброзиддан ташқари бошқа тўқима ҳужайралари мембранасида қутбланган группаси *Д*-глюкозадан иборат гликоцереброзидлар ҳам мавжуд.

Бу типнинг таркибига кирадиган ёғ кислоталар C_{24} каторга тегишли бўлиб, турли цереброзидларда уларнинг қуйидаги вакиллари учрайди:

Керазин: лигноцерат кислота — $CH_3(CH_2)_{22}COOH$

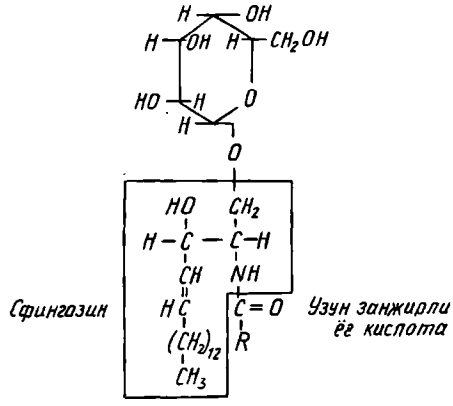
Френозин: цебронат кислота — $CH_3(CH_2)_{21}(CHOH)COOH$

Нервон: нервонат кислота — $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_{13}COOH$

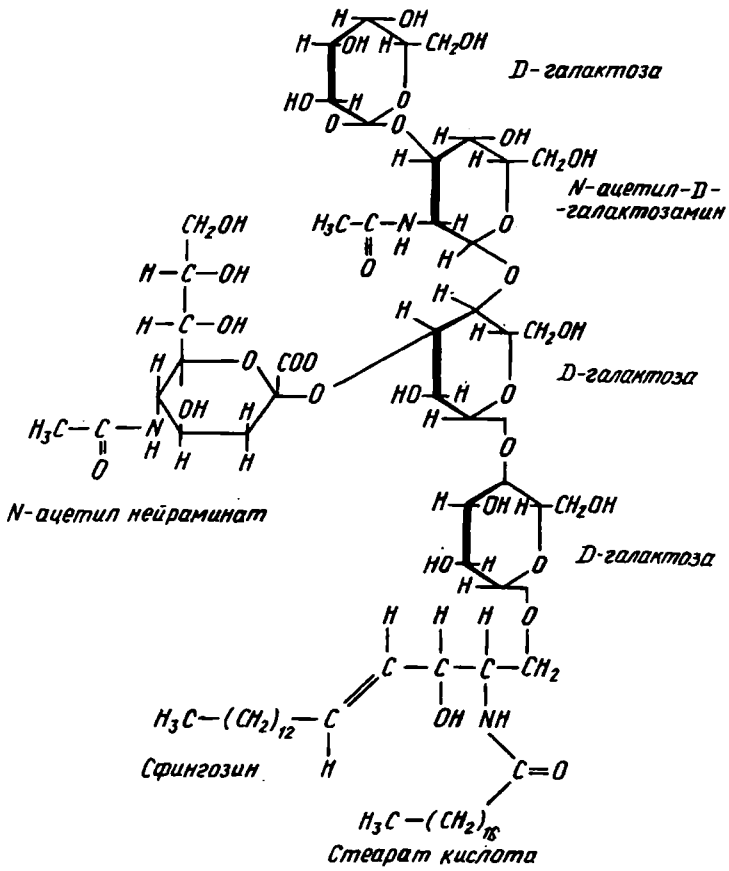
Оксинервон: оксинервонат кислота — $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_{12}(CHOH)COOH$

Цереброзидлар фақат миядагина учраб қолмай, балки улар бошқа тўқималарда, масалан, баъзи патологик ҳолларда жигарда ва талоқда ҳам бўлиши аниқланган.

Таркибида икки, уч, тўрт моносахарид *Д*-галактоза, *Д*-глюкоза ёки *N*-ацетил-*Д*-галактозамин қолдиқлари сақлайдиган янада мураккаброқ цереброзидлар ҳам учрайдилар. Улар асосан ҳужайра мембранасининг ташқи қаватида жойлашадилар ва ҳужайра сатҳини муҳим компоненти сифатида ташқи муҳитдаги турли молекула ва ҳужайра муносабатларида қатнашадилар.



Аммо энг мураккаб сфинголипидлар бу ганглиозидлардир. Улар нерв тўқимасининг тугун (ганглий) ҳужайраларида бўладилар. Тузилиши жиҳатидан ганглиозидлар мураккаб бирикма бўлиб, уларнинг таркибига сфингозин, узун занжирли ёғ, бир неча қанд молекулалари қолдиғидан иборат ва таркибида кислота-гексоза (асосан, галактоза, кам миқдорда глюкоза)дан ташқари камида бир молекула *N*-ацетилнейраминат (сиалат) кислота ҳам киради. Ганглиозидларнинг углевод компонентлари *Д*-глюкоза, *Д*-галактоза, *N*-ацетилглюкозамин, *N*-ацетилгалактозамин ва *N*-ацетилнейраминат кислота тутади. Ганглиозидлар молекуласидаги *N*-ацетилнейраминат кислота қолдиғида эркин карбоксил группа бўлганидан улар нордон табиатлидир. Ганглиозидлар жуда хилма-хилдир. Улар мия кулранг моддаси ҳужайра мембранаси липидларининг 6 % ини ташкил қилади:



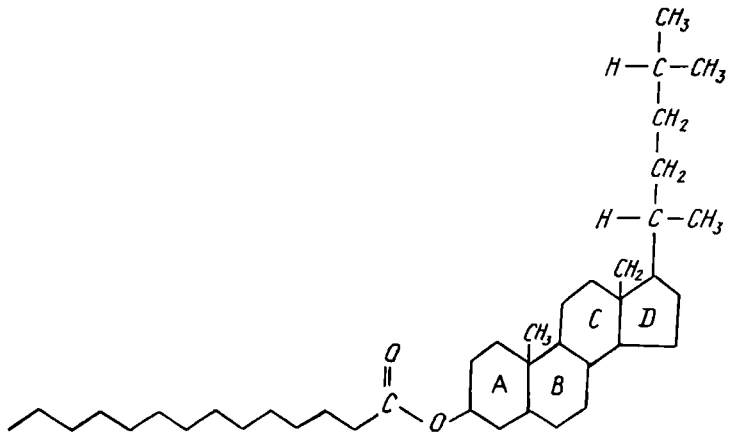
Гликосфинголипидлар ҳужайра мембранасининг тузилишида муҳим ўрин эгаллайди. Улар мембрананинг қаттиқ бўлишини таъминлашда ва бир қатор мембрана функцияларининг бажарилишида қатнашадилар. Гликолипидлар ҳужайранинг антиген маркерлари (танитувчилари) нинг шаклланишида, ташқаридан келадиган химиявий сигналларни қабул қилишда ва уларни қайта ишлашда, ҳужайраларнинг ўзаро алоқаларида, мембрана ўтказувчанлик хусусиятининг бажарилишида, ферментлари фаолиятини аниқлашда ҳал қилувчи ўринни эгаллайдилар.

6.6. СТЕРИН (СТЕРОЛ)ЛАР ВА СТЕРОИДЛАР

Стеринлар (стероллар) ҳайвон, ўсимлик ва микроорганизмлар дунёсида кенг тарқалган липидларнинг махсус группасидир. Улар липидларнинг бошқа барча типларидан совунланмаслиги, шунингдек характерли структуралари билан

фарқланадилар. Биологик аҳамиятга эга бўлган бу типдаги бирикмаларнинг барча вакиллари таркибида ОН группа мавжуд, шунинг учун, стеринлар атамаси кенг қўлланса ҳам, уларни химиявий атамаларнинг интернационал принципи асосида **стероллар** деб аташ тўғри бўлар эди.

Умуртқалилар тўқималарининг асосий стерини — холестерин (холестерол, хол — грекча ўт) бўлиб, таркибида 27 та углерод атоми тутадиган кўп ҳалқали тўйинмаган спиртдир. Унинг структураси Виланд, Виндаус ва бошқаларнинг оламшумул тадқиқотлари асосида аниқланган. Барча стеринлар тўрт кондерсирланган ҳалқали углеводород — циклопентанопергидрофенантрен скелетига эга. Умуман стеринлар структураси учун 17-ўринда $C_8 - C_{10}$ узунлигида углеводород ён шохчасининг ва 3-ўринда гидроксил группанинг бўлиши характерлидир. Холестерин яна 5- билан 6-углерод атомлари орасида битта қўш боғга, 10 ва 13-углеродларда CH_3 группаларга эга. Химиявий томондан холестерингa яқин, унга алоқадор бирикмалар стероидлар номи билан юритилади:



Ёғ кислота *Холестерин эфири*

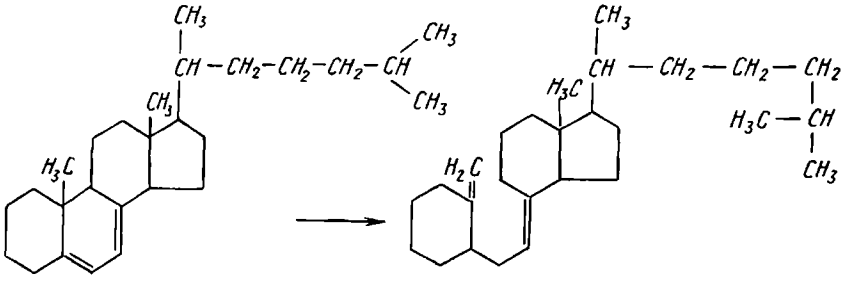
Холестерин қон плазмасида эркин ва ёғ кислотаси билан эстерификацияланган мураккаб эфир шаклида бўлади. Стеридлар 3-С даги гидроксил группа билан ёғ кислота карбоксил группасининг боғланишидан ҳосил бўлади. Холестерин кўп мембраналар таркибига кирадиган муҳим компонентдир. У эукариот ҳужайраларда мавжуд ва прокариотларда деярли учрамайди. Холестерин айниқса ҳужайра мембранасида мўл бўлиб, мембрананинг қаттиқлик (мустаҳкамлик) хусусиятини таъминлайди.

Холестерин ва унинг узун занжирли ёғ кислоталари билан ҳосил қилган эфирлари қон плазмаси липопротеинларнинг асосий компонентларидир. Плазмадаги холестериннинг қондаги умумий миқдори 100 мл, яъни тахминан, 200 мг ни ташкил этади. Бу миқдорнинг тўртдан биригина эркин холестерингa тўғри келади. Плазмадаги деярли барча холестерин (эркин ва стерификацияланган) плазманинг оқсил фракциялари билан комплекс ҳосил қилиб, липопротеинлар шаклида учрайди. Умумий холестериннинг, тахминан 50 % дан ортиғи плазма оқсилларининг β-глобулинлари билан, қолган қисми эса α_1- ва α_2-глобулин фракциялари билан боғланган ҳолда силжиб юради.

6.7. БОШҚА ТАБИИЙ СТЕРИНЛАР

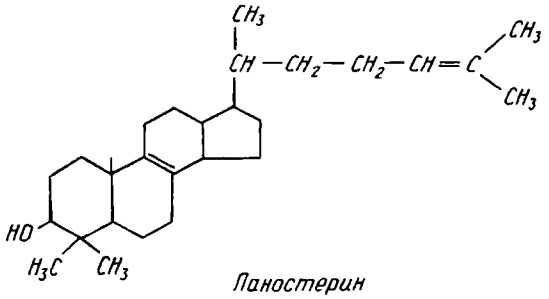
Холестерин ҳайвонларнинг асосий стерини бўлганлиги сабабли, у зоостеринлар қаторига киритилади. Ҳайвон тўқималарида холестерин билан бирга қонда, терида яна бир қанча зоостерин, ўсимликларда фитостерин ва замбуруғларда микостеринлар учрайди, аммо ўсимлик ҳамда ҳайвон манбаларидан олинган турли стеринлар орасида кескин фарқ йўқ. Масалан, фитостерин деб қаралади-

ган — ситостерин фақат юқори ўсимликлардангина эмас, балки бир қатор умуртқасиз ҳайвонлар тўқимасидан ҳам олинган. Ҳайвон тўқималарида холестерин билан бирга, дигидрохолестерин (холестанол) ва жуда оз миқдорда — 7-дегидрохолестерин ҳам учрайди. Бу стериннинг биологик аҳамияти шундаки, ультрабинафша нурлар билан нурланганда, у *Д* витаминлар группасининг аъзоларидан бири бўлган $Д_3$ витаминга айланади. $Д_3$ витамин балиқ жигари мойида бўлади, шунингдек, 7-дегидрохолестеринга терида ультрабинафша нурлар таъсир эттирилганда ҳосил бўлади. Қўқлам чиқиши билан, айниқса, ёш болаларда қишда авж олган рахит касаллиги белгиларининг йўқолиб кетиши, шунингдек, рахит касаллигини ультрабинафша нур тарқатувчи кварц лампаси билан нурлатиб даволаш терида $Д_3$ витаминининг ҳосил бўлишига боғлиқ:



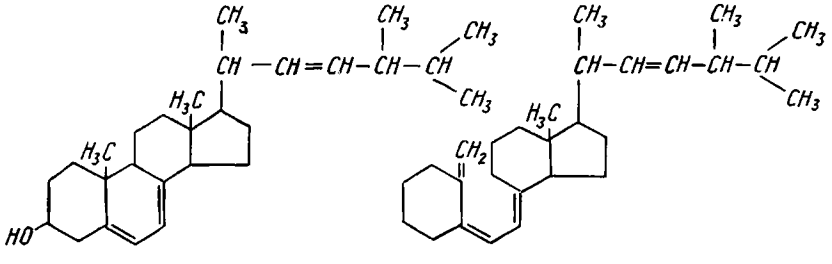
7-дегидрохолестерин *$Д_3$ витамини*

Ҳайвон стеринларининг яна бир қанча вакиллари бор. Уларнинг энг муҳим аъзоларидан бири C_{30} қаторига кирадиган, жун мойининг асосий муҳим компоненти ланостерин (крипостерин) дир. Ланостерин жигарга ачитқилар танасида жуда кам миқдорда бўлади. Лекин унинг яна бир муҳим аҳамияти шундаки, у холестериннинг биосинтезида оралиқ маҳсулот сифатида пайдо бўлади. Тузилиши жиҳатдан ланостеринга ачитқиларда учрайдиган зимостерин яқиндир:



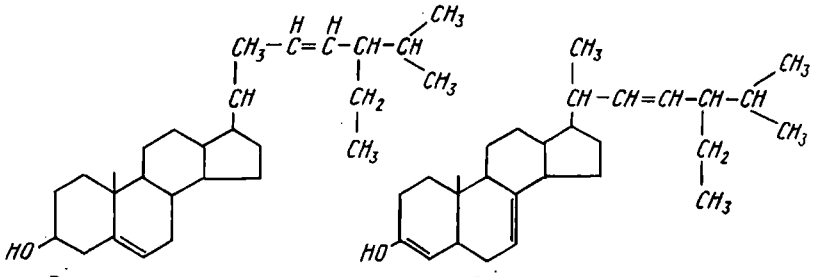
Ланостерин

Ачитқи, замбуруғ ва баъзи микроорганизмларда учрайдиган эргостерин микостеринлар деб аталадиган замбуруғ стеринларининг энг асосий аъзосидир. У C_{28} қаторига тегишли бўлиб, структурасида учта қўш боғ бор (5, 7, 21), улардан иккитаси ҳалқада, учинчиси ён шохчададир. Эргостерин ультрабинафша нурлар билан нурланганда $Д_2$ витамин (кальциферол) га айланади:

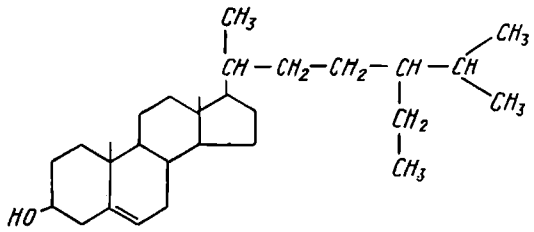


Эргостерин *$Д_2$ витамини (эргокальциферол)*

Ўсимлик стеринлари — фитостеринларнинг асосий вакиллари C_{29} қаторига кирадиган компонентлардир. Уларнинг энг муҳим аъзолари стигмастерин (нўҳат мойидан), Δ^7 — стигмастерин (буғдой куртаги мойидан), бир неча спинастерин (шпинат ва карамдан) ҳамда ситостеринлар (ўсимликлардан) бир-бирига яқин структурага эга:



Стигмастерин Спинастерин



Холестерин яна бир неча қатор муҳим стероидларнинг олдмоддаси сифатида организмда муҳим ўрин тутади. Буларнинг бир группаси Д витаминлар оиласидир (уларни юқорида кўриб ўтдик). Стероидларнинг бошқа бир группа — ўт кислоталари ва алоҳида аҳамиятга эга катта группаси стероид гормонлар — кортикостероидлар ва жинсий стероидлар. Улар ҳақида тегишли маълумот VIII-бобда келтирилган.

6.8. ЛИПОПРОТЕИНЛАР

Липопротеинларда липид ва полипептид молекулалари ўзаро ковалент боғлар орқали бириккан бўлмасалар ҳам, анча мустаҳкам боғланганлар.

Липопротеинлар ҳужайра ва субҳужайра компонентларнинг мембраналарини ташкил қилади, турли мембранали тузилишлар (митохондриялар, эндоплазматик тўр, хлоропластлар)да жойлашган конденсацияланган мультиэнзим системаларнинг структура ва функционал бирликдаги фаолиятини таъминлашда ҳам муҳим роль ўйнайди.

Қон плазмаси ва баъзи тўқималардаги фосфолипидларнинг кўп қисми оқсил молекулалари билан комплекс ҳосил қилиб, липопротеинлар шаклида бўлади. Бундай комплекс холестерин учун ҳам характерлидир. Қон плазмасидаги холестерин мана шундай комплекс ҳолида қонда айланиб юради. Липопротеинлар таркибига кўп миқдор стеарат, пальмитат ва олеат кислоталар киради; баъзи липопротеинларда бошқа тўйинмаган ёғ кислоталар ҳам учрайди.

Липидларнинг оқсиллар билан ҳосил қилган комплекслари заррачаларининг катталиги, эрувчанлиги ва бошқа физик-химиявий хоссалари билан фарқланадилар. Электрофорезда бу комплекслар, асосан, плазма оқсилларининг α- ва β- фракциялари билан бирга силжийди. Шунинг учун ҳам улар α- ва β- липопротеинлар деб аталади. Ёғлар ҳазм қилиниб, ингичка ичакдан сўрилгандан сўнг қонда пайдо бўладиган хиломикронлар (диаметри 1 микронга яқин томчилар ёки заррачалар) ҳам липопротеин комплексидан иборат.

Қон плазмасида липопротеинларнинг асосий уч группаси мавжуд бўлиб, уларда липидлар миқдори 50—90% ни ташкил этади. Қон плазмасининг липопротеинлари қутбланган липидлар, триацилглицерин ва холестерин ҳамда унинг эфирларидан ташкил топган.

Сутэмизувчилар (одам, ит, чўчқа, ҳўкиз ва бошқалар) қон плазмасидаги фосфолипидлар, асосан, лецитин ва сфингомиэлиндан иборат, яъни улар холинфосфатидлар ҳамда сфингофосфатидлар типига киради, аммо қушлар қонидаги фосфолипидларнинг асосий қисми кефалинларга тегишли, яъни уларнинг азот асоси этаноламиндир. Турли ҳайвонлар қонида фосфолипидларнинг умумий миқдори 120—200 мг % (100 мл қонда 120—200 мг) га тенг.

Липопротеин комплексида қутбланмаган триацилглицерин ва холестерин эфирлари полипептид занжирларининг сувда эрийдиган гидрофил қисмлари ва фосфолипидларнинг қутбланган «бошлари» дан ташкил бўлган парда билан ўралиб, улар заррача ичига беркитилган ҳолатда бўлади. Шунинг учун липидларга бой бу тузилма сувда эриш қобилиятига эга ва ёғ моддаларини ингичка ичакдан ёғ деполарига ва бошқа тўқималарга қон орқали транспорт қилиш учун қулайдир.

Қон плазмасининг липопротеинлари, хиломикронлардан ташқари уч асосий синфга бўлинади: жуда паст тиғизли липопротеинлар (ЖПТЛП), паст тиғизли липопротеинлар (ПТЛП) ва юқори тиғизли липопротеинлар (ЮТЛП). Липопротеинларнинг бу синфлари таркибидаги липид фракцияларининг нисбати билан ҳам фарқланадилар: ЖЛТЛП таркибида оқсил миқдори 10, триглицеридлар 60, фосфолипидлар 18 ва холестерин 15 % ни, ПТЛП да мувофиқ равишда, 25, 10, 22 ва 54 % ни, ЮТЛП да 50,33 ва 18 % ни ташкил қилади. Хиломикронларни деярли 96 % и триацил глицеринлар бўлиб, улар юпқа оқсил қавати билан қопланган. Уларнинг классификацияси липопротеин комплексининг тиғизлигига асосланган. Тиғизликнинг бирлиги эса, ўз навбатида, оқсил ва турли липидларнинг нисбатига боғлиқ. Липидлар миқдори қанча кўп бўлса, липопротеинларнинг тиғизлиги шунча паст ва улар қон плазмасини катта тезликда центрифугалаш давомида шунча тезлик билан юқорига сузиб чиқадилар.

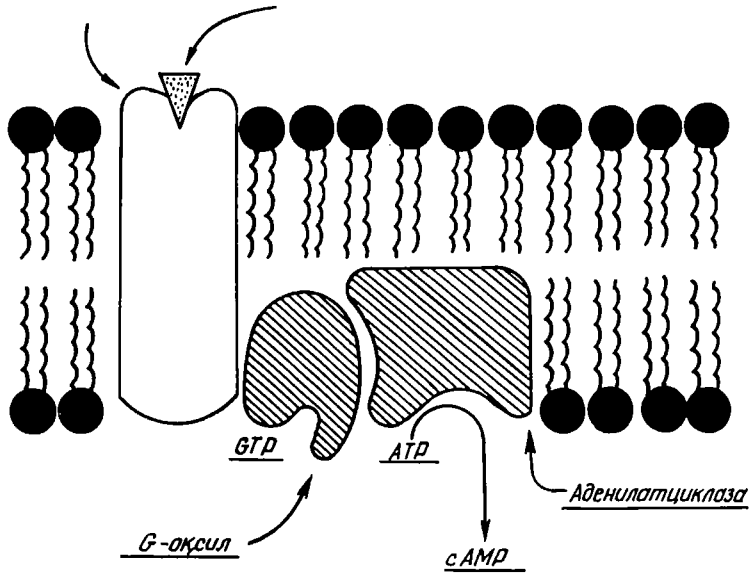
Кейинги вақтларда медицинада қон плазмаси таркибида липопротеинлар фракцияларининг миқдорини аниқлашга катта аҳамият берилмоқда. Чунки, жуда кўп далиллар асосида атеросклероз номли оғир ва кенг тарқалган юрак-томир касаллигини пайдо бўлиши қонда ПТЛП миқдорининг камайишига боғлиқ деган фикр тасдиқланмоқда. Плазма липидлари таркибидаги ўзгариш холестерин ва унинг эфирларини қон томирларининг ички юзасида ўтириб қолишига сабаб бўлади.

6.9.ЛИПИДЛАРНИНГ БИОЛОГИК МЕМБРАНАЛАР ТУЗИЛИШИДАГИ ИШТИРОКИ

Барча ҳужайраларнинг ички соҳаси ташқи муҳитдан ҳужайра мембранаси деб аталадиган сатҳ орқали ажратилган. Эукариотик ҳужайраларнинг ички соҳаси мембраналар ёрдамида бир нечта ҳужайраларга (компартаментларга) бўлинган. Ядро, митохондрия, хлоропласт, лизосома ва бошқа ҳужайра органеллалари, ҳужайрадан паст системалар, масалан, Гольджи аппарати ва эндоплазматик ретикулум мембраналар билан ўралганлар ёки ўзлари мембранадан ташкил топганлар. Ташқи ёки плазматик мембрана ва ҳужайра органеллаларининг мембраналари эркин ҳолда ажратилиб, уларнинг молекуляр таркиби ҳам ўрганилган. Барча мембраналарда қутбланган липидлар мавжуд бўлиб, мембраннинг типига қараб унинг 20—80 % ини ташкил қилади. Мембраналар таркибига анча кам миқдорда гликопротеинлар ва гликолипидлар шаклида углеводлар ҳам киради. Уларнинг миқдори мембрана моддасининг 0,5—10 % ини ташкил қилади.

Мембранада молекулаларнинг жойланиши кўп йиллардан бери ҳар томонлама ўрганилиб, унинг ультраструктураси ҳақида бир қатор самарали ғоялар таклиф этилган. Умумий қабул қилинган фикрга биноан биомембраналарнинг липидлари қўш (би) қаватли структура ҳосил қилиб жойлашган. Ҳар бир айрим (моно) қаватда мураккаб липидлар ва баъзан (масалан, плазматик мембранада) холестерин шундай тарзда жойлашганки, унинг қутбланмаган гидрофоб думлари ва гидрофиль қутбли учлари ўзаро зич контактда бўладилар. Барча муносабатлар

фақатгина ноковалент табиатга эга. Қўш қават ҳосил бўлганда икки моноқаватнинг гидрофоб думлари бир-бирига қараган ҳолда жойлашадилар. Натижада ички қутбланмаган соҳа ва иккита қутбланган ташқи сатҳга эга қўш қаватли структура тузилади. Липидли қўш қаватнинг қалинлиги 35—40 Å (3,5—4,0 нм) га тенг (40- расм).



40- расм. Мембранада ион каналлари ва рецепторларини жойланиш схемаси.

Табиий мембраналарнинг ўзи ҳам жуда юпқа, қалинлиги 6—9 нм, улар ярим-суюқ ҳолатда бўладилар.

Лабораторияда икки қаватли мембраналар сунъий йўл билан тайёрланади. Бундай структура катта сатҳга эга бўлганидан мембраналарда кечадиган электр ҳодисаларини, масалан, унинг электр ўтказувчанлиги (ионларни ўтказиш қобилияти)ни ўрганиш учун анча қулайдир. Жуда кўп тадқиқотлар қўш мембрананинг ионлар ва аксари қутбланган молекулаларни ўтказиш қобилияти жуда паст эканлигини кўрсатдилар. Бу қоида фақат сув учун истиснодир, унинг молекулалари мембрана орқали ҳар икки томонга ўта оладилар.

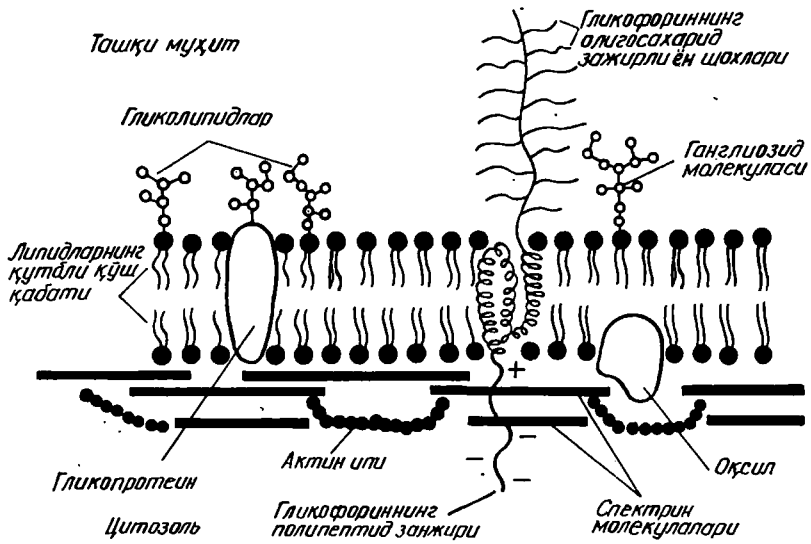
Мембраналарнинг тузилиши ва функциясини таъминлашда липидларнинг аҳамияти катта бўлса ҳам, мембрана жараёнларининг аксариятида уларнинг таркибидаги оқсиллар етакчи роль ўйнайди. Мембрана липидлари айрим тўсиқларни ҳосил қилиб, ўтказувчанликни чегаралайдилар, ажратилган бўлимчалар — компартаментларни яратадилар, оқсиллар эса транспорт, алоқа ўрнатиш, энергияни ўзгартириш (трансформация) функцияларини бажарадилар. Бу ўзига хос жараёнларнинг амалга ошиши мембранада жойлашган ферментлар, транспорт каналлари, ионларни концентрация градиентига қарши ўтказувчи насослар иши билан боғлиқ.

Мембранадаги оқсилларнинг бир группаси унинг юзасида жойлашган ва майин ишлаш усули (масалан, юксак ион кучи, 1 М NaCl) билан экстракция қилинганда, ажралиб чиқади. Бошқалари мембрана қаватига чуқур ботиб турадилар, улар мембрана липидларининг углевод компонентлари билан мустаҳкам боғланганлар. Мембрана қалинлиги бўйича ўтадиган трансмембран оқсиллар ион каналларини ҳосил қиладилар.

Мембраналар динамик тузилмалар, уларнинг оқсил ва липид компонентлари доимо ҳаракатда, мембрана сатҳи бўйича диффузия йўли билан тездан силжиб турадилар (латерал диффузия). Аммо оқсил ва липидларнинг мембрананинг бир томонидан иккинчи томонига ўтиши (кўндаланг диффузия — флип-флоп сакраш) жуда секинлик билан кечади. Мембрананинг суюқлик даражаси (ёйилиши) қисман

молекулалар занжирининг узунлигига ва уларни ташкил қилган ёғ кислоталарининг тўйинганлигига боғлиқ.

Мембраналар жуда фаол биохимиявий система бўлиб, ҳужайранинг ташқи муҳит билан муносабатини, моддаларни, шу жумладан, ионларни ҳам танлаб ташқаридан ичкарига киришини ва ичкаридан ташқарига чиқарилишини, гормонлар ва бошқа бошқарувчи молекулаларнинг боғланишини, ферментлар катализлайдиган реакцияларнинг кечишини, электр импульсларнинг узатилишини таъминлайдилар. Мембраналар ўзаро фарқланадилар, ҳар бир мембрана фақат ўзи учун хос функцияни бажаради. Умуман мембраналарнинг структураси маълум вазифани бажариш учун олий даражада мослашган бўлади. Масалан, АТФ биосинтезини таъмин қилувчи митохондрияларнинг ички мембранаси электронлар транспорти энергиясини макроэргик боғлар шаклида аккумулирлаш, бир қатор



41- расм. Эритроцит мембранаси участкасининг схематик тасвири.

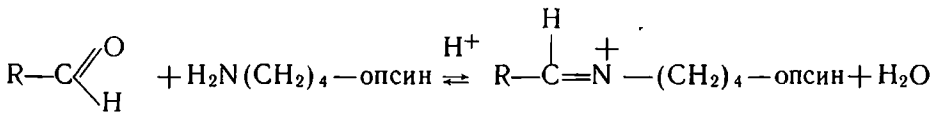
гормонларнинг рецепторлари гормонал сигнални унинг оралиқ ташувчиси бўлган 3′, 5′ — циклик аденозин монофосфатга айлантириш, динамик ҳолатда бўладиган махсус ион каналлари ионларни танлаб ўтказиш қобилиятига эга (40- расм).

Эритроцитлар мембранаси жуда яхши ўрганилган. Уларнинг таркибига кирадиган оқсил молекулалари ва улар билан бириккан жуда кўп олигосахарид занжирларнинг тузилиши ва мембранадаги жойини ўрганиш ҳеч бўлмаганда айрим мембраналарнинг скелети бор деган тушунчанинг шаклланишига олиб келади. Бундай структурани ташкил қилишда глигофорин номли гликопротеид асосий ўринни эгаллайди. У мембрананинг липид қабати ичидан ўтиб, унинг ички ва ташқи сатҳида қутбланган углеводларнинг шохчалари кўринишда мембрананинг ташқи сатҳига чиқиб, ёки ички сатҳида цитозолга ботиб туради. Гликофориннинг қанд молекулаларига бой боши қон группалари (А, В ва О)ни аниқлайдиган антиген детерминатларга эга. Эритроцитлар мембранасининг бошқа муҳим оқсили спектрин мембрананинг ички сатҳида жойлашган. У маълум оқсил ва липид молекулалари билан бирикиб юмшоқ тўр ҳосил қилади; мана шу тўр мембрана скелети ролини ўйнаса керак.

Бошқа ҳужайранинг плазматик мембранаси яна ҳам мураккаб тузилган.

7.3.1. А витамин ва кўз кўриши

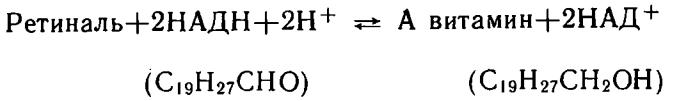
А витаминнинг функцияси унинг кўриш учун зарур бўлган модда — кўзнинг пигментли ҳужайралари (пурпури) таркибига киришига боғликдир. Родопсин деб аталадиган бу пигмент мураккаб оқсил — хромолипопротеин бўлиб, А витаминнинг альдегид шакли ретиналнинг опсин номли оқсил билан берган комплексидир. Молекулада 11-цис ретиналь опсин молекуласига лизин группаси орқали шифф асосини ҳосил қилиб боғланган. Родопсин кўз пардасининг ёруғлик рецепторларидан бири — таёқчаларда жойлашган:



11-цис ретиналь протонланган шифф асоси

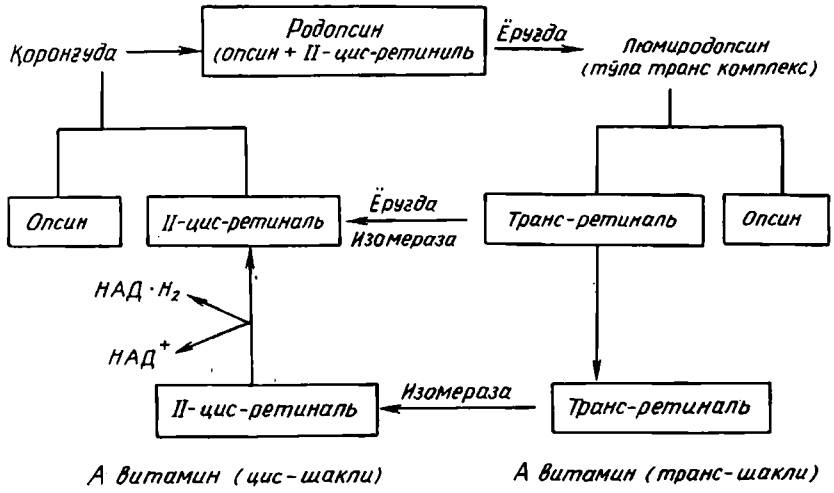
Родопсин ёруғликка жуда сезгир, у фотохимиявий сенсибилизатор ролини ўйнайди. Кўриш тебраниши жараёнида биринчи акт родопсиннинг 11-цис ретиналь группани тўла трансретиналга ўтишидир. Изомерланиш натижасида ретиналнинг геометрияси кескин ўзгариб, родопсин бир қатор рангли оралиқ моддалар орқали рангсиз моддага ўтади. Бу реакцияларнинг охирги маҳсулоти тўла трансретиналь ва оқсил опсиндир. Қоронғида родопсин қайтадан тикланади, аммо бу жараён ретиналнинг опсин билан бирикиши орқали ўтмайди, чунки у тўла трансшаклда бўлгани ҳолда родопсиннинг каротиноид бўлаги 11-цис структурага эга. Шу билан бирга, ретиналь осонлик билан қайтарилиб, A_1 витаминга айланади ва жигарга етиб бориб, 11-цис тузилишли нео-в-витамин A_1 га ўтади. Бу бирикма тўр пардага ютилади ва бу ерда тегишли альдегидгача оксидланади, сўнгра опсин билан бирга родопсин ҳосил қилади. Шундай қилиб, А витаминнинг функцияси унинг овқат билан қабул қилинган витамин томонидан янгиланиб туришига боғлиқ. Истеъмол қилинган витамин уч соат ичида кўзнинг тўр пардасида пайдо бўлади. У қонда спирт шаклида айланиб юради, аммо жигарда эфир ҳолида сақланади.

Ретинални тўр пардада А витамингача қайтарувчи ва витаминни альдегидгача оксидловчи фермент система — ретиналь редуктаза алкогольдегидрогеназа бўлиб, ўз таъсири учун кофермент сифатида НАДга муҳтождир. Бу реакция қуйидагича ифодаланади:



Шу ферментнинг ўзи чучук сувда яшовчи балиқлар жигарида ретиналь билан A_2 витамин орасидаги қайталама реакцияни ҳам таъминлайди.

Қуйидаги схемада ғира-шира ёруғликдаги кўриш ҳолатида тўр парда таёқчаларида юз берадиган биохимиявий ўзгаришлар келтирилган.



7.3.2. Д витамин — кальциферол (антирахитик витамин)

Д витамин рахит касаллигини даволаш хусусиятига эга, химиявий тузилишига кўра стероидлар группасига оид бир нечта бирикмалар шу ном билан юритилади. Улар орасида ҳақиқий витаминлар $Д_2$ витамин — кальциферол ва $Д_3$ витаминлардир. Д витаминларнинг топилиши рахит касаллигини даволаш йўлини аниқлаш соҳасида эришилган муҳим кашфиёт бўлди.

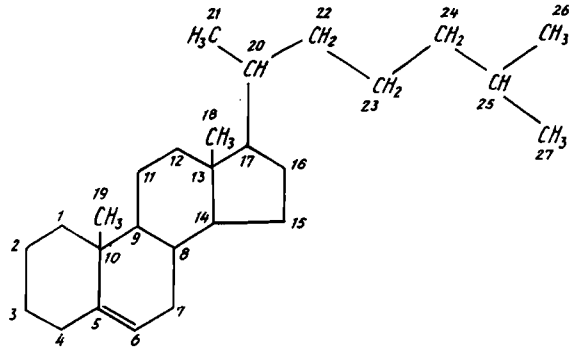
1921 йилда Мелланби балиқ мойи истеъмол қилинганда рахитнинг олди олинишини аниқлади. Мак Коллум бу витамин аввал маълум бўлган А витаминдан бошқачароқ эканлигини кўрсатди, Стенбок эса 1924 йили бир қанча орқа моддалар ультрабинафша нурлар билан нурланганда рахитни даволаш қобилиятига молик бўлишини аниқлади. Рахитга қарши фаолиятга эга бўлган модда Д витамин номини олди. Бундан бир оз илгарироқ рахит билан оғриган болаларни ҳам ультрабинафша нурлар билан даволаш мумкин эканлиги кузатилган эди. Кейинги текширишлар ультрабинафша нурлар озиқа моддалар таркибидаги липидларга, хусусан эргостерин ва 7-дегидрохолестеринга таъсир этиб, уларни Д витамин фаолиятига эга бирикмага айлантиришини тасдиқлади. Лекин бу иккала стериндан ультрабинафша нурлар таъсирида биологик фаолияти бир-биридан бир оз фарқланадиган моддалар келиб чиқади.

А. Виндаус 1932 йилда эргостеринни ачитқилардан ажратиб олди ва уни ҳақиқий Д витамин эмаслигини кўрсатди. Лекин эргостерин нурланганда **стерининг бир қатор изомерлари ҳосил бўлади. Улардан бири кальциферол** — рахитга қарши кучли таъсир этади. Бу бирикма $Д_2$ витамин, сўнгра эргокальциферол номини олди, чунки ундан илгарироқ олинган бошқа моддага $Д_1$ витамин номи берилган эди. Кейинроқ $Д_1$ витамин яхши тозаланмаган кальциферол препарати эканлиги маълум бўлди.

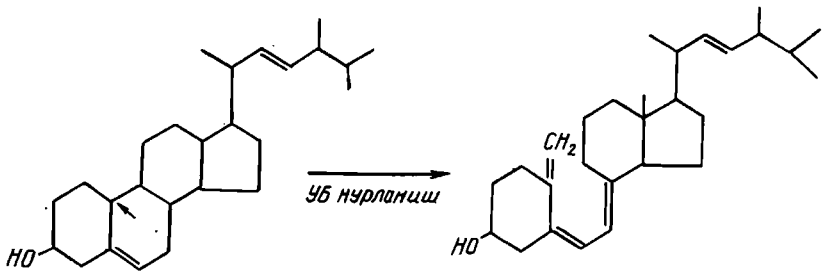
Химиявий тузилишига кўра Д витамин группасига оид бирикмалар бир атомли тўйинмаган кўп ҳалқали циклик спиртлар бўлиб, бу қаторнинг дастлабки вакили холестериндир. Эргостерин, $Д_2$ витамин (эргокальциферол), 7-дегидрохолестерин ва $Д_3$ витамин (холекальциферол) холестерин ҳалқасидаги ва унинг ён шохидаги ўзгаришлар туфайли ҳосил бўладилар.

Д витамин биохимиясининг жуда муҳим томони стерин табиатига эга олдмоддалардан ультрабинафша (УБ) — нурланиш таъсирида ҳосил бўлиши билан боғлиқ. Эргостерин УБ — нурланишда $Д_2$ витаминни ҳосил қилади, бунда бир қатор оралиқ маҳсулотлар (люмистерин, тахистерин) ҳам келиб чиқади, 7-дегидрохолестерин нурлатилганда у $Д_3$ витаминга ўтади;

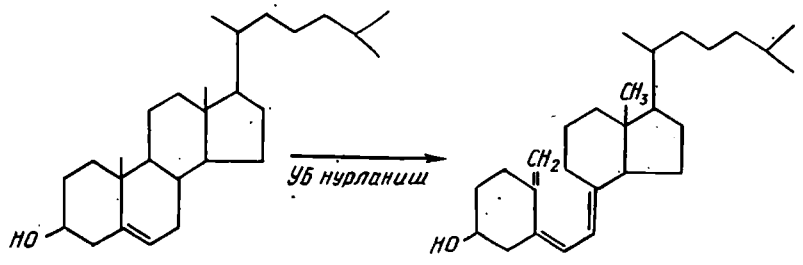
$Д_3$ витамин эргостериндан эмас, балки 7-дегидрохолестериндан келиб чиқишини ҳам 1937 йил А. Виндаус кашф этган: шуни айтиб ўтиш зарурки, одам териси липидлари таркибида холестерин ва 7-дегидрохолестерин бўлганидан



Холестерин



Эргостерин — $Д_2$ витамин



7-дегидрохолестерин — $Д_3$ витамин

офтоб нурлари таъсирида ёки танани ультрабинафша нурлар билан нурлантирилганда терида Д витамин ҳосил бўлади. Бу эса рахитни даволашда кенг қўлланадиган тадбирдир.

Д авитаминоз. Д витамин овқатда бутунлай ёки етарли миқдорда бўлмаганида рахит касаллиги келиб чиқади. Касаллик организмда кальций ва фосфор алмашинувининг бузилиши билан характерланади. Беморларнинг суягида кальций ва фосфор тузлари, асосан, кальций фосфат миқдори камайиб, суяклар юмшайди, оёқ суяклари қийшаяди, калла катталашиб, унинг шакли ўзгаради. Рахит билан оғриган болаларнинг тишлари яхши ўсмайди, калла суякларининг ораси (лиқилдоқ) тез битмайди.

Беморлар қонидаги анорганик фосфорнинг миқдори 3, ҳатто 2 мг % гача камайиб кетади (нормал ҳолатда у 5 мг % га тенг). Шу билан бирга, қонда фосфатаза ферменти анча фаоллашади ва касал даволанганда нормал катталикка қайтади. Қондаги фосфатаза ферментининг pH-оптимуми 9 бўлганидан у ишқорий фосфатаза деб аталади ва тоғай, суяк, буйрак, ичакнинг шилимшиқ пардаси ҳамда жигардаги нордон фосфатазадан фарқланади. Бу фермент қон зардобида жуда кам. Болалардаги рахитда ишқорий фосфатазанинг фаолияти кучаяди. Рахитнинг асосий белгилари суяк тўқимаси яратилишининг бузилиши билан боғлиқ. Натижада болаларда суяк юмшаши — остеомаляция кузатилади, катта-

ларда эса кальций фосфатнинг ювилиб кетишидан суяк ғоваклашади ва мўрт бўлиб қолади — остеопороз.

Кейинги йилларда Д витамин ўзининг биологик функцияларини бажариши учун аввало фаолланган шаклга 1,25— диоксихолекальциферол [1,25(OH)$_2$D$_3$] ва 24,25- диоксикальциферол [24,25(OH)$_2$Д$_3$] га ўтишини тасдиқладилар. Шуниси қизиқки, витаминнинг 25- ҳолатида гидроксилланиши жигарда ўтса, 1- ҳолатидаги гидроксилланиши буйракда кузатилади. Мана шундай гидроксилланган шаклда қонда айланиб юрган бу метаболитлар (асосан 25- оксихолекальциферол шаклида) витаминдан кўра гормонларга яқинроқ, чунки улар биокаталитик вазифани эмас, балки гомеостаз системасида кальцийнинг алмашинувини ва суякнинг яратилиши (остеогенез)ни ростлаб туриш функциясини бажарадилар. Организмда кальций алмашинуви маълум даражада бир-бирини қоплайдиган учта механизм (ичакдан кальций ва фосфатнинг қонга сўрилиши, суяклардан қонга ўтиши, буйраклардан қайтадан сўрилиши ва тескари жараёнлар) орқали бажарилади. Кальций гомеостази ҳам учта омил: Д витаминлар, қалқонсимон без ёнидаги безлар гормони — паратгормон ва тиреокальцитонин томонидан ростланиб турилади. Кальций бошқарувчи механизмнинг ўзаро келишиб ишлаши қондаги кальций концентрациясига, унинг қонга кириши ва қондан сўрилиш тезлигига, шунингдек боғланган ва ионланган шаклларининг нисбатига боғлиқ. Жуда нозик йўллар билан бошқариладиган кальций ва фосфор гомеостазини таъминлашда Д витаминлар ўзига хос биологик функцияни бажаради. Хусусан [1,25(OH)$_2$Д$_3$] кальций ва фосфорнинг ичакдан сўрилишида, суяк тўқимасининг сўрилишида, кальций ва фосфорнинг буйрак каналчаларида реабсорбциясида қатнашади. Остеогенез ва суяк ҳужайраларининг сўрилиш ва қайтадан тузилиши жараёнини 24,25 (OH)$_2$Д идора қилади.

Д витамин асосан ҳайвон маҳсулотларида, сариёғда, тухум сариғида, жигарда, ёғларда ва балиқ мойида бўлади. Бундан ташқари у ўсимлик мойларида ва ачитқиларда ҳам етарли миқдорда мавжуд.

7. 3.3. Е витаминлар группаси, токоферолл ар

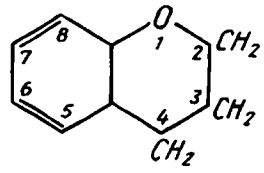
Е витамин **кўпайиш витамини** деб аталади. Бу моддаларга бўлган эътибор синтетик диета билан боқилган ҳайвонлар нормал ўсса ҳам, уларнинг кўпайишида бузилиш содир бўлиши билан боғлиқ. Ҳақиқатан ҳам казеин, крахмал ёки сахароза, лярд (чўчқа мойи), тузлар, балиқ мойи ва ачитқидан иборат синтетик диетада боқилган каламушлар кўпайиш қобилиятини йўқотади ва насл бермайдиган бўлиб қолади. Уларнинг нормал кўпайиши учун зарур баъзи табиий маҳсулотлар — яшил япроқлар, дуккаклилар, ёнғоқ ва айниқса, донлар муртагидаги топилган кўпайиш фактори Е витамин ёки антистерил фактор номини олди. Е витамин ҳам А ва Д витаминлар каби, ёғларда ва эритувчиларда эрийди, сувда эса эримайди. У иссиққа айниқса чидамли, 170°С гача қиздирилганда ҳам бузилмайди, шунингдек, кислоталар таъсирига чидамли, лекин осон оксидланади ва ультрабинафша нурлар таъсирида бузилади.

А ва Д витаминлар сингари, Е витамин ҳам ёғ ва мойларнинг совунланмайдиган фракцияси таркибида учрайди. Е витамин фаоллигига эга бўлган моддани дастлаб Эмерсон ва Эванслар буғдой дони муртаги мойининг совунланмайдиган фракциясидан ажратиб олиб, уларга токоферол (юнонча *tocos* — бола туғилиши, *fero* — ташийман деган маънода) деб ном берганлар. Аввал улардан иккитаси топилиб, α- токоферол ва β- токоферол деб аталган. α- токоферол биологик нуқтаи назардан β- шаклидан анча катта фаолиятга эга, унинг 1—3 мг ми ҳам фаолдир. Кейинроқ α- токоферол пахта мойидан ҳам ажратиб олинди.

γ- токоферол ва унинг бошқа бир қанча вакиллари ҳам топилди. Асосий токоферолларнинг биологик таъсир кучи таққослаб кўрилганда α- токоферолники 100 деб қабул қилинса, β- токоферолники 25, γ- токоферолники 19 га тенг.

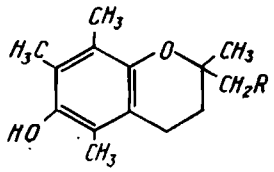
Токоферолларнинг тузилиши 1936 йилда аниқланди ва тезда синтез ҳам қилинди. α- токоферолнинг таъсири айниқса кучли бўлганидан амалиётда унинг синтетик тайёрланган маҳсулоти қўлланади.

Токоферолар х р о м а н ҳосиласидир.

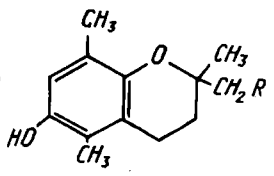


Хроман

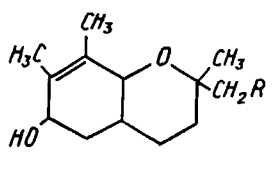
Табиатда учрайдиган токоферолар кўп бўлса ҳам, биологик аҳамиятга эга бўлганлари α, β ва γ-токоферолларидир. Уларнинг ҳаммаси ҳам хроман структурасининг бензол ҳалқасида метил ва гидроксил группалар ҳамда ёншох — ф и т о л группасини сақлайди. Токоферолар бир-биридан метил группаларининг ҳалқадаги сони ва жойланиши билан фарқланади. Қуйида α, β ва γ-токоферолар ҳалқасининг тузилиши келтирилган, R фитол қолдиғини кўрсатади:



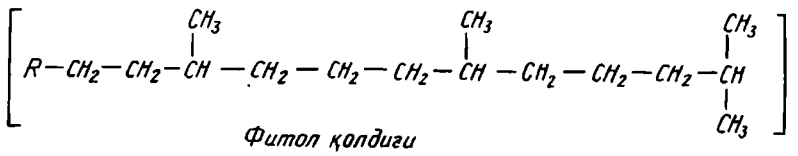
α-токоферол



β-токоферол



γ-токоферол



Фитол қолдиғи

Тўла фаолият учун бензол ҳалқасига учта метил группа боғланиши зарур, уларнинг аналоги соя мойидан олинган σ-токоферол битта метил группа тутади. У деярли биологик фаолликдан маҳрум. α-токоферолнинг структураси билан кофермент Q (убихинон) ва K_1 витамин тузилиши орасида катта ўхшашлик бор.

Е витамин авитаминози ёки гиповитаминози деярли учрамайди. Лекин Е витамин етишмаганда эркак ва урғочи ҳайвонларнинг жинсий аъзоларида турли патологик ўзгаришлар юз беради. Эркакларда эмбрион эпителияси атрофияланиб, аста-секин сперма ҳосил бўлмай қолади. Сперматозоидларнинг шакли ўзгаради, думчаси йўқолади ва ҳаракатсиз бўлиб қолади. Улар насл бермайди, айни вақтда жинсий гормонлар ишлаб чиқариш ҳам тўхтаб, жинсий мойиллик йўқолади. Урғочи ҳайвонлар овқатида Е витамин бўлмаганда уларнинг тухуми урчиса ҳам ҳомила охиригача етказилмайди, ҳомила ва йўлдош сўрилиб кетади. Е авитаминоздаги насл бермаслик витамин етишмаслигининг дастлабки белгиси эмас. Бундай организмда аввал бир қатор умумий ўзгаришлар юз беради. Е авитаминознинг характерли белгиларидан бири тарғил чизиқли мускулларда кузатиладиган дистрофия ҳодисасидир. Бунда мускулларнинг чизиқлари йўқолади, толалари ингичкалашади, емирилади ва нобуд бўлади. Мускуллардаги морфологик ўзгаришлар улардаги моддалар алмашинувида ҳам рўй берадиган маълум бузилишлар билан бирга кечади. Мускулларда NaCl кўпайиб, миозин, гликоген К, Mg, креатин ва Р миқдори камаяди, сийдикда эса креатин кўп ажралади (креатинурия). Бу ўзгаришлар миофибриллаларнинг парчаланишидан дарак беради. Е авитаминознинг яна бир қизиқ белгиси бор. Қасал ҳайвонлар ва уларнинг ажратиб олинган мускуллари кислородни нормал ҳолатдагига қараганда 2—2,5 марта кўп ўзлаштиради. Мана шу ҳодиса асосида Е витамин нафас ферментларига таъсир этиб, уларнинг фаолиятини пасайтиради деб тахмин қилиш мумкин, аммо бу таъсир қандай рўй бериши маълум эмас. Бу витамин билан липидларнинг оксидланиши орасида тескари муносабат борлиги белгиланган.

Е витаминнинг антиоксидантлик роли айниқса мембраналардаги юксак тўйинмаган ёғ кислоталарини оксидлашдан сақлашда муҳим аҳамиятга эга. Бундан ташқари ҳужайрада токоферолларнинг селен элементи алмашинувида қандайдир иштироки борлиги сезилган. Селен мембраналарни пероксид радикаллари таъсирида бузилишдан сақлайдиган глутатионпероксидаза ферменти таркибига киради. Демак витаминнинг бу таъсири ҳам мембрананинг бутунлигини сақлашга қаратилган. Токоферолллар электрон ва протонларни ташиш механизмида ҳам иштирок этади деб ҳисобланади, лекин бу фикр ҳали ўз тасдиғини топгани йўқ.

Е витамин антиоксидант (оксидланишни сустлаштирувчи) модда сифатида ҳам таъсир кўрсатади. Масалан, токоферолллар каротин ва А витамин оксидланишини камайтириб, бу витаминдан организмда яхшироқ фойдаланиш имкониятини туғдиради. Аксинча, Е витамин етишмаганда А витамин тез оксидланиб, организмда А авитаминоз белгилари кузатилиши мумкин. Умуман, Е витаминнинг биохимиявий функцияси аниқ эмас. Одамларда Е авитаминоз ҳам, Е гиповитаминоз ҳам кузатилмайди, шунингдек Е витамин мускул дистрофияси ва ҳомиласизликка даво бўла олмайди. Катта ёшдаги одамга бир суткада, тахминан, 30 мг табиий токоферолллар аралашмаси берилиши лозим.

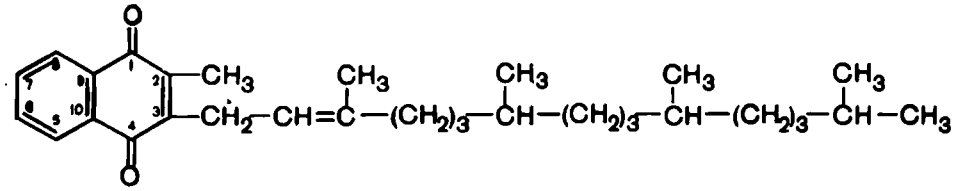
Токоферолллар ҳайвон ва ўсимлик маҳсулотларида жуда кенг тарқалган. Улар яшил сабзавотлар, картошка, нўхат, қора ундан ёпилган нон, зиғир ва пахта мойида, гўшт, тухум, сут, сариёғ таркибида мавжуддир. Баъзи ҳайвонлар тўқималари таркибида (йўлдош, гипофиз, жигар ва мускулларда) доим маълум миқдорда токоферолллар захираси бўлади, шунинг учун озиқада токоферолллар етишмаганда авитаминоз тез ривожланмайди.

7.3.4. К витаминлар группаси

Бу группага структурасида 1,4- нафтахинон ҳалқасига ва изопреноид занжирларидан иборат ёншохга эга $К_1$ ва $К_2$ витаминлар киради. К витаминнинг очилиши 30- йилларнинг охирида Дам ва сўнгра Алмквистнинг жўжалар сунъий диетада боқилганда, уларда қоннинг ивиши секинлашиб, қон оқишининг чўзилишини кузатишдан бошланди. Қасаллик қон плазмасида қон ивиши учун зарур бўлган оқсиллардан бири — протромбин миқдорининг камайиб кетишидан келиб чиқиши маълум бўлди.

К витамин биринчи марта 1939 йили бедадан ва чириган балиқ унидан ажратиб олинган, аммо антигеморрагик (қон оқишига қарши) фаолиятга эга бўлган бу моддалар бир хил эмас экан. Уларнинг бири $К_1$ витамин, иккинчиси $К_2$ витамин деб белгиланди. К витаминини кашф этганлари учун К. Э. Дойзи ва Х. Дам 1943 йил Нобель мукофотига сазовор бўлдилар.

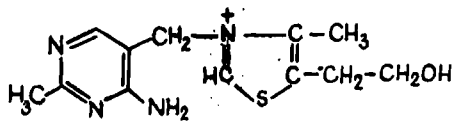
$К_1$ ва $К_2$ витаминлар 2- метил — 1,4- нафтахинон ҳосилалари бўлиб, бир-биридан ёншохчалари билан фарқланади. $К_1$ витаминнинг ёншохи фитол қолдиғидир:



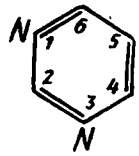
$К_2$ витамин учун менахинон номи берилган. Унинг ён шохида 6 дан 9 гача изопрен занжирлари бўлиши мумкин. Уларнинг сони рақамлаб кўрсатилади.

$К_1$ ва $К_2$ витаминлардан ташқари нафтахинонларнинг анчагина унумлари ҳам витаминлик хусусиятга эга. Хусусан 1,4- нафтахиноннинг ўзи ҳам сезиларли антигеморрагик таъсир кўрсатади. К витаминларнинг бундай синтетик аналоглари 3- ҳолатда узун ёншох тутмасликлари ҳам мумкин. Улардан бири А. В. Палладин синтез қилиб олган викасолдир:

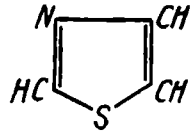
Уильямс B_1 витаминни кристалл ҳолида ажратиб олди ва 1937 йилда унинг химиявий структурасини белгилади. Тиамин молекуласи бир-бири билан CH_2 группа орқали боғланган пиримидин ва тиазол ҳалқаларидан тузилган:



B_1 витамин сувда эрийдиган оқ кристаллардан иборат. У ёғларни эритувчи суюқликларда эримайди. Кислотали эритмаларда тоза витамин анча барқарор бирикмадир, 120°С гача қиздирилганда ҳам фаоллигини йўқотмайди. Нейтрал ва ишқорий шароитда эса тез бузилади; иккита асосий компонент — п и р и м и д и н ва **тиазол** ҳалқаларига парчаланади:



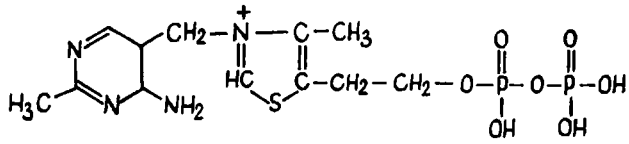
Пиримидин



Тиазол

Оксидловчилар таъсирида тиамин кўк флуоресценцияга эга бўлган т и о х р о м номли бирикмага айланади. Бу реакция (т и о х р о м р е а к ц и я с и)дан тиамин миқдорини белгилашда фойдаланилади. Ўсимликлар ва бир қатор микроорганизмлар тиаминни синтезлаш қобилиятига эга. Одамлар, маймунлар ва қушлар эса уни синтезлай олмайди ва овқат билан истеъмол қилинишига муҳтож. Микроорганизмларнинг баъзи турлари тиаминни синтез қилиш учун тайёр пиримидин ва тиазол ҳалқаларини талаб қилади ва фақат икки ҳалқани қўшиб, уни синтез қила олади. Овқат билан киритилган витамин бузилмаган ҳолда ёки пиримидин ва тиазол ҳосилалари шаклида сийдик орқали чиқарилади.

Биохимиявий функцияси. Тиамин углеводлар алмашинувига, хусусан, пироузум (пируват) кислота метаболизмига аралашади. B_1 витамин етишмаган каптар миясида ва полиневрит билан касалланган одамларда пироузум кислотанинг оксидланиши ва кислороднинг ютилиши жараёнлари пасайиши тасдиқланган. Натижада мияда ва бошқа тўқималарда пируват кислота тўпланади. Бу бузғунлик B_1 витаминнинг бажарадиган функциясининг модда алмашинувида етишмаслиги оқибатидир. B_1 витамин тўқималарда, асосан, тиаминпирофосфат (ТПФ) шаклида бўлиб, пироузум кислотанинг декарбоксилланишини катализ қилувчи пируватдегидрогеназа ферменти комплексига киради, у яна ҳужайра метаболизмида марказий ўринни эгаллайдиган уч карбон кислоталар циклида α-кетоглутарат кислотани декарбоксилланиши ва оксидланишини таъминлайди. ТПФ транскетолаза ферменти таркибида гликольальдегид радикалини кетоқандлардан альдоқандларга ўтказишда қатнашади. Тиаминпирофосфат АТФ га боғлиқ специфик фермент тиаминфосфокиназа иштирокида тиаминнинг АТФ билан фосфорланишидан ҳосил бўлади:



Бу реакциялар қаторида пироузум кислотани оксидлаш билан декарбоксилланиб «фаол ацетат» (ацетил коэнзим А)га айланишини таъминлаш ҳужайра метаболизмида ҳал қилувчи реакциялардан биридир. Бу мураккаб реакция механизми ферментлар бобида келтирилган.

Организмнинг B_1 витаминга бўлган кундалик эҳтиёжи, тахминан, 2—3 мг тиаминга тенг. Бу эҳтиёж озиканинг таркиби ва унинг калориясига боғлиқ. Углеводли озиқа истеъмол қилинганда витаминга бўлгаи эҳтиёж ёғли овқатдагига нисбатан анча кўп бўлади. Тиамии қуруқ пиво ачитқисида айниқса кўп. Қуруқ нон ачитқиси, турли донлар, ёрмалар, нон (айниқса, қора нон) таркибида тиамин етарли миқдорда бўлади. Ҳайвон маҳсулотларидан жигарда, сабзавотлардан карам таркибида ҳам В витамин кўп миқдорда мавжуд.

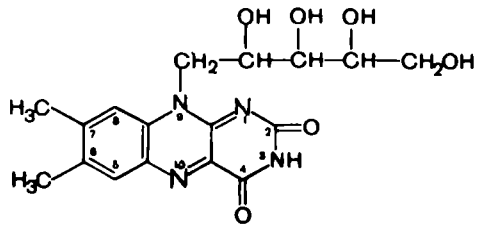
7.4.3. B_2 витамин, рибофлавин

B_2 витамин баъзи микроорганизмларнинг, ёш каламушлар ва бошқа ҳайвонларнинг ўсиши учун зарур. Шу сабабли ҳам B_2 авитаминозининг асосий белгиси ўсишнинг тўхташидир. Одам организмида бу витамин ичак микрофлораси томонидан синтезланиб туради. Шунинг учун одамларда B_2 авитаминозини ҳосил қилиб бўлмайди, лекин узоқ вақт озиқа билан B_2 витамини истеъмол қилинмаганда лабларнинг бичилиши, тил шилимшиқ пардасида яллиғланиш ҳодисалари кузатилади.

Одамнинг B_2 витаминга бўлган кундалик эҳтиёжини аниқ белгилаш қийин бўлса ҳам кундалик озиқа таркибида организмга кирадиган ва ундан чиқадиган витаминнинг миқдорига қараб, ҳамда ҳайвонларда олиб борилган тажрибалар асосида бу эҳтиёж 1,5—2,5 мг эканлиги аниқланган. Рибофлавин асосан, ҳайвон маҳсулотларида (гўшт, буйрак, мия), балиқ, тухум, сут таркибида, айниқса, ачитқиларда кўпдир. Сабзавотларда эса унинг миқдори камроқ. Кундалик аралаш овқат, одатда, одам эҳтиёжини тўла таъминлаб туради.

B_2 витамин биринчи марта сутдан ва бир қатор бошқа овқат маҳсулотларидан ажратилиб олинган. B_2 витаминнинг ранги сариқ ҳамда флуоресценцияси сариқ-яшил бўлганлиги туфайли уни топиш қулай. Характерли сариқ рангли, сувда эрийдиган моддалар табиий маҳсулотларда кўп бўлиб, флавинлар деб аталади. Флавинлар қаторига кирувчи сут таркибидаги пигмент — лактофлавин ажратиб олиб текширилганда унинг B_2 витамин билан бир хил эканлиги маълум бўлди. Бу бирикма таркибида 5 углеродли спирт рибитол бўлганидан у рибофлавин деб аталган. Рибофлавиннинг химиявий тузилишини ўрганиш оксидловчи сариқ ферментнинг оқсил бўлмаган қисмини ўрганиш билан бир вақтга тўғри келди. Бу иккала модданинг бир-бирига яқин эканлиги ва кейинроқ B_2 витаминнинг сариқ оксидловчи ферментнинг кофермепти таркибига кириши маълум бўлди.

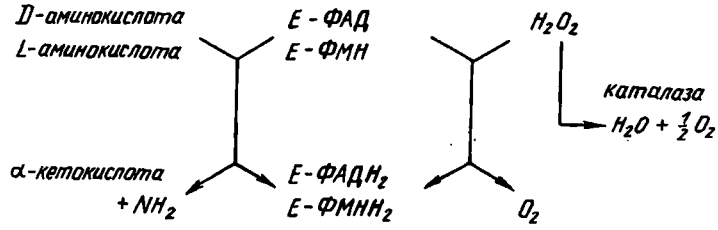
Рибофлавиннинг химиявий тузилиши уни синтез қилган Кун ва Каррер томонидан узил-кесил белгиланган. Рибофлавин изоаллоксазиннинг ҳосиласи — 6,7- диметил-9-Д- рибитил-изоаллоксазиндир:



Рибофлавин сувда яхши эрийдиган сариқ-қизғиш рангли кристалл модда, у иссиққа чидамли ва овқат пиширилганда масаллиқдаги витамин бузилмайди, лекин ультрабинафша нурлар таъсирида осонлик билан парчаланади. Бунда ишқорий муҳитда люмифлавин, кислотали муҳитда люмихром ҳосил бўлади. Бинобарин, рибофлавин эритмалари ёруғлик таъсирида фаоллигини тез йўқотади.

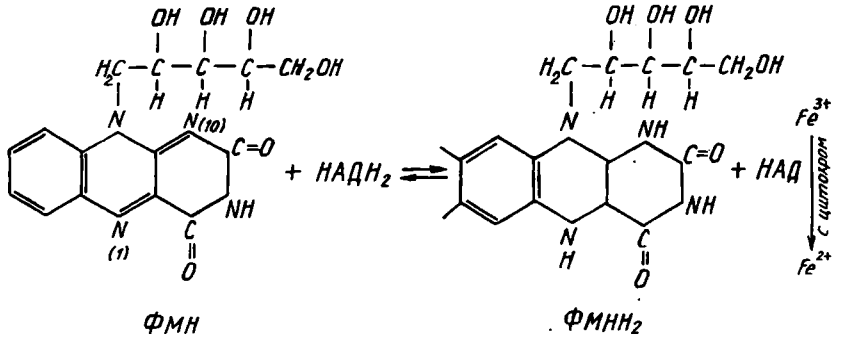
Биохимиявий функцияси. B_2 витаминнинг таъсир механизми унинг флавопротеидлар деб аталадиган ферментлар группасининг простетик қисмини ташкил қилишга боғлиқ. Бу ферментлар нафас олиш занжирида субстратнинг

иккита водородини молекуляр кислород ёки цитохром система билан оксидланишини таъминлайди. Флавин ферментлар таркибида рибофлавии фосфорланган шаклда флавинмононуклеотид (ФМН) ёки флавинаденидинуклеотид (ФАД) коферментларини ҳосил қилади. Таркибида ФМН ва ФАД тутувчи ферментлар катализлайдиган химиявий реакциялар икки хил механизм бўйича ўтади. Биринчи хилда фермент субстратни бевосита оксидлайди: бундай дегидрогенланишда электрон ва протонларни оксидланувчи бирикмадан кислородга узатади. Бу ҳақиқий оксидаза бўлиб, унинг қаторига Д- ва *L*-аминооксидазалар, глицин оксидаза, альдегидоксидаза, ксантиноксидаза ва бошқалар киради. Иккинчи хил оксидланишда электрон ва протон оксидланувчи бошланғич моддадан эмас, балки қайтарилган пиридин коферментлардан кўчирилади. Бу группанинг ферментлари биологик оксидланишда асосий ролни ўйнайдилар:



Реакция натижасида ҳосил бўлган гидропероксид заҳарли бирикма, у дарҳол **каталаза** ферменти таъсирида сув ва кислород ҳосил қилиб парчаланади.

Каталитик циклда водород атомлари ФАД ва ФМН нинг изоаллаксазин ҳалқасининг 1- ва 10- азот атомларига бирикиб унинг рангсиз қайтарилган шакли ҳосил бўлади. У қайталама реакцияда электронларии цитохромга узатиб осонлик билан оксидланади:



ФАДнинг ўзи тўқималарда ФМН дан махсус АТФ га боғлиқ фермент ФМН — аденинтрансфераза таъсирида синтезланади:

$$\text{ФМН} + \text{АТФ} \xrightarrow{Mg^{2+}} \text{ФАД} + \text{Пирофосфат}$$

Турли флавопротеинларда простетик группа оқсил компоненти билан бир хилда мустаҳкам бириккан эмас. Кўпчилик флавопротеинларда бу компонентлар анча қаттиқ боғланган, аммо *Д*- аминокислоталар оксидазасида боғланиш у қадар мустаҳкам эмас. Бу комплекс диссоцияланади. Шунинг учун ҳам B_2 авитаминозда кўпчилик флавин ферментларнинг активлиги ўзгармайди, лекин *Д*- аминооксидазанинг миқдори камаяди, чунки кофермент етишмаганида ферментнинг оқсил қисми ҳам ортиқчалик қилади ва сўрилиб кетади.

7.4.4. PP витамин, никотинат кислота, ниацин

Никотинат кислота 1911 йилда биринчи марта Функ томонидан витамин тариқасида ажратиб олинган ва каптарлардаги бери-бери касаллигини даволашда унинг самара бермаслиги кўрсатилган эди, аммо Гольдоергер бу бирикма одамларда учрайдиган пеллагра ва итлардаги «Коратил» касалликларини даволашини аниқлагач, никотинат кислота витаминлар қаторига қўшилди. У пеллаграга қарши витамин деб ҳам аталади. PP витаминнинг етишмаслиги одамларда оғир касаллик — пеллаграни пайдо қилади. Бу касалликнинг характерли белгилари дерматит, диарея (ич кетиш) ва оғир ҳолларда деменция (ақл пасайиши, нерв ва психик бузилишлар)дир.

Пеллагра сўзи итальянча pela agra — ғадир-будир тери маъносини англатади ва касалликнинг энг муҳим белгисини — дерматитни эслатади. Унинг келиб чиқиши ёмон овқатланиш, асосан, маккажўхори унидан тайёрланган овқатларни истеъмол қилиш билан боғлиқ эди. Лекин пеллагра касаллигининг сабаби фақат никотинат кислотанинг етишмаслигидан эмас. Бу касалликни даволашда никотинат кислотадан ташқари, таркибида аминокислота — триптофанни кўп тутадиган озиқ моддаларнинг муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Агар PP — авитаминозига дучор бўлган каламушлар озиғига триптофан қўшиб берилса, авитаминознинг белгилари енгиллашади, лекин касаллик бутунлай тузалиб кетмайди. Бу ҳодиса одам ва ҳайвонлар организмида, шунингдек ўсимликларда триптофаннинг никотинат кислотага ўтиши билан боғлиқ. Одамнинг бир суткада никотинат кислотага бўлган эҳтиёжи 12—18 мг деб ҳисобланади, бироқ озиқанинг калорияси ортиши билан витаминга бўлган эҳтиёж ҳам кўпайиб боради.

Пеллаграга қарши витамин озиқа маҳсулотларида етарлича бўлганидан одатдаги овқатланишда пеллагра ёки PP — гиповитаминози кўп учрамайди. Никотинат кислота донлар кепагида, ачитқиларда, жигарда айниқса кўпдир. Шоли қипиғида унинг миқдори 100 мг % га етади. Тухум ва сутда никотинат кислота унча кўп бўлмаса ҳам улар оқсилларининг аминокислота таркиби мақсадга мувофиқ бўлганидан пеллаграни даволашда қимматли маҳсулот ҳисобланиши мумкин.

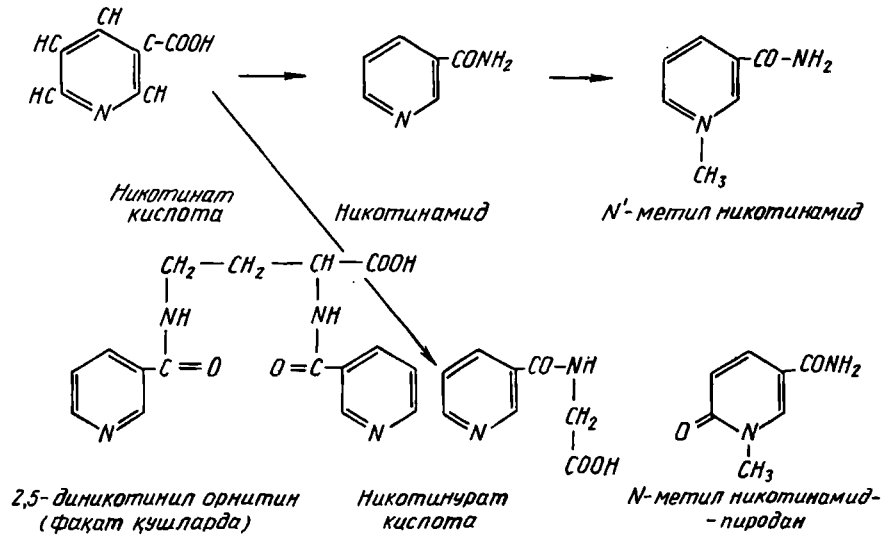
Химиявий тузилиши ва биохимиявий функцияси. Никотинат кислотанинг витаминлик хоссаси аниқланишидан илгари Варбург унинг никотинат кислота амиди — никотинамиднинг НАД ва НАДФ таркибига киришини белгилаган эди. Бу компонент динуклеотид молекуласининг иккита водород билан бирикадиган пиридин ҳалқасини ташкил қилади:

Никотинат кислота ва унинг амиди барқарор, иссиқлик таъсирига чидамли бирикмадир. Синтетик йўл билан олинган мана шу кристалл модда ниацин деб аталади.

НАД дан НАДФ махсус фермент катализи натижасида ҳосил бўлади. Организмда ҳар иккала нуклеотид ҳам ферментатив реакция натижасида тез парчаланади. Организмга киритилган никотинат кислота ва никотинамид бир неча хил маҳсулот шаклида ташқарига чиқарилади. Булар орасида энг муҳими метилникотинамиддир. Бу бирикма витаминлик хусусиятига эга эмас. У сийдик орқали ташқарига чиқарилади, қисман жигарда оксидланиб, N'- метилпиридонга айланади. Бу бирикма ҳам организмдан чиқариб юборилади. Қуйидаги схемада никотин кислотанинг алмашинув йўллари ва охирги маҳсулотлари келтирилган.

Никотинат кислотанинг биохимиявий аҳамияти унинг НАД ва НАДФ молекуласи таркибида никотинамид тутувчи дегидрогеназаларнинг катта группасини коферменти сифатида жуда кўп оксидланиш-қайтарилиш реакцияларида қат-

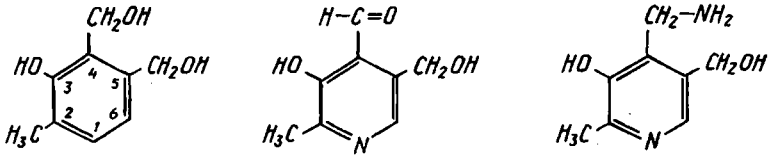
нашувига боғлиқ. Барча организмлардаги асосий метаболик жараёнлар гликолиз, фотосинтез, углеводларнинг пентозофосфат йўлида алмашинуви, аминокислота-



ларнинг дезаминланиши, уч карбон кислоталар цикли, липидлар алмашинуви, юксак энергияли боғлар синтези мана шу коферментлар иштирокисиз ўтмайди. Никотин кислота ёки никотинамид одамлар ва сутэмизувчи ҳайвонларнинг РР витаминга бўлган эҳтиёжини қондиргани ҳолда баъзи микроорганизмларнинг ўсиши учун, албатта, никотинамид талаб қилинади. Демак, уларнинг организмида никотин кислотанинг никотинамидга ўтишини таъминлайдиган ферментлар системаси йўқ. Айни вақтда, ўсиш учун тайёр никотинамид рибозофосфат кислота ёки НАД талаб қиладиган бактериялар ҳам мавжуд.

7.4.5. B_6 витамин, пиридоксин, адермин

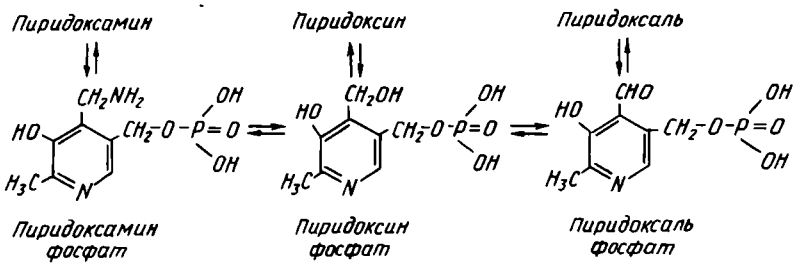
B_6 витаминнинг кашф этилишига ёш каламушлар таркибида тиамин ва рибофлавин бўлган сунъий озиқа билан боқилганда ҳам уларда тери касаллигини — дерматит келиб чиқишига сабаб бўлди. Бу дерматит пеллаграда учрайдиган тери яллиғланишига ўхшаса ҳам, никотинат кислота билан даволанмайди, аммо овқатга жигар, ачитқи, шоли кепаги қўшилса, анча тез тузалиб кетади. 1938 йили жигар ва ачитқилардан дерматитни даволайдиган модда ажратиб олиниб, унга B_6 витамин — пиридоксин-адермин деган ном берилди. У тез вақт ичида синтез қилинди. Пиридоксин ажратиб олингандан сўнг микробиологик текширишлар асосида витаминлик фаолиятига эга бўлган яна иккита модда — пиридоксаль ва пиридоксамин ҳам топилди. Уларнинг учаласи ҳам 3-оксипиридин унумларидир:



Ёш каламушларда витамин етишмаганда пайдо бўладиган терининг шиши ва яллиғланиши бу группага кирувчи ҳар учта витамин билан даволанади. Одамларда B_6 авитаминоз алоҳида ҳолда деярли учрамайди. Одамнинг B_6 витаминга бўлган кундалик эҳтиёжи, тахминан, 1,5—2 мг ҳисобланади.

Пиридоксинни ичак ичидаги микрофлора синтез қилиши эҳтимол, чунки ташқарига чиқариладиган пиридоксин деградация маҳсулоти (асосан, 4-пиридоксинат кислота) овқат билан қабул қилинган витамин миқдоридан доимо кўп бўлади. B_6 витамин ҳайвон ва ўсимлик маҳсулотларида кенг тарқалган. Пиридоксин ва унинг ҳосилалари шоли кепагида, буғдой муртагида, нўхат ва ловияда, ачитқиларда, ҳайвонларнинг жигари, буйраги ва гўштида айниқса кўп бўлади.

Биохимиявий функцияси. Пиридоксин группасининг ҳар уч аъзоси организмда фосфорланган шаклда учрайди. Улар ўзаро бир-бирига ўтиши мумкин, аммо буларнинг орасида фаол кофермент пиридоксальфосфатдир. Қуйида уларнинг ўзаро муносабатлари кўрсатилган:

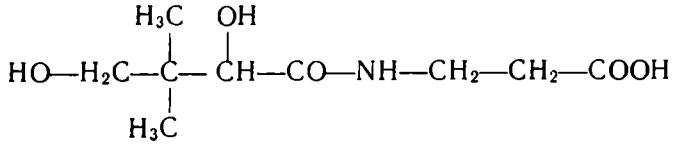


Кофермент пиридоксамин фосфат шаклида тўқимада сақланиши эҳтимол. Пиридоксальфосфат ва пиридоксамин фосфат аминокислоталар алмашинувининг кўп реакцияларида коферментлик вазифасини бажаради. Ҳозирги вақтда барча тирик организмларда аминокислоталар алмашинувининг асосий реакцияларини тезлатадиган 20 дан ортиқ пиридоксаль ферментлар маълум. Уларнинг энг муҳимлари аминокислоталарнинг декарбоксилазалари, трансаминазалар, рацимазалар, триптофан алмашинуви энзимлари, цистотионазалардир. Туберкулёз касаллигини даволашда кенг қўлланиладиган изоникотин кислота гидразиди B_6 витаминга қарши кучли таъсир кўрсатувчи препаратдир. Бу препарат қўлланганда организмда B_6 витаминнинг етишмаслигини кўрсатувчи белгилар пайдо бўлиши мумкин. Азот алмашинувида B_6 витамин ва пиридоксальфосфатнинг роли ва пиридоксаль катализи механизмини аниқлашда асосий кашфиётлар А. Е. Брауштейн, Э. Снелл, Д. Мешлер ва А. Майстер номи билан боғлиқ.

7.4.6. Пантотенат кислота — B_3 витамин

Ачитқи ва сут ачитувчи микробларнинг ўсиш шароитини ўрганиш давомида 1933 йили шоли кепагидан уларнинг ўсиш омили топилган эди. Бу омил ҳайвон ва ўсимликларнинг барча тўқималарида тарқалгани учун ажратиб олинган моддага пантотенат кислота ёки пантотен (юнонча — ҳамма ерда деган маънони англатади) номи берилган эди. Бу омил етишмаганда ҳайвонларда ҳар хил патологик белгилар: жўжаларнинг ўсишдан тўхташи, дерматит, каламуш ва бошқа ҳайвонлар жуни ҳамда патининг оқариши, каламушларда буйрак усти бези некрози ва қон қуйилиши, иштаҳанинг йўқолиши, нерв фалажлари, ички аъзолар касалликларининг белгилари пайдо бўлади. Шунинг учун бу модда турли номлар: антидерматик фактор, жигар фильтрати фактори, ачитқи фактори ва жўжалардаги пеллаграга қарши фактор каби номлар билан аталган.

Пантотенат кислота структурасини аниқлашда β-аланин ачитқиларнинг ўсишига сабаб бўлувчи фактор эканлиги маълум бўлиши ва пантотенат кислотанинг ачитқилардан ажратиб олиниши ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлди. Унинг формуласи қуйидагича:

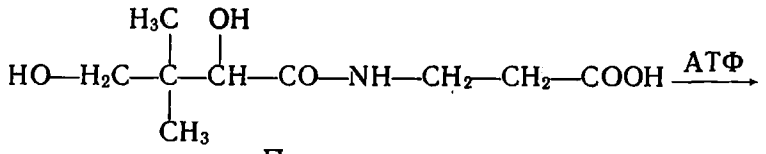


Пантотенат кислота

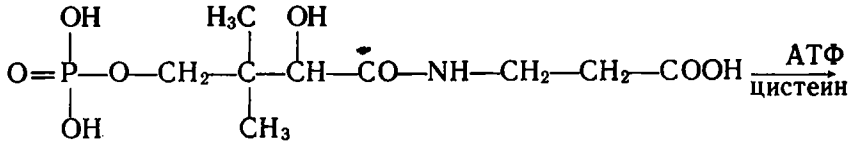
Ачитқи, жигар ва тухум сариғи пантотенат кислотанинг бой манбаларидир. Ўсимликларнинг яшил япроқларида ҳам пантотенат кўп бўлади. Умуман, бу ҳар хил ўсимлик ва ҳайвон маҳсулотларида мавжуд. Одамларнинг пантотенат кислотага бўлган бир кунлик эҳтиёжи 10 мг деб ҳисобланади.

Биохимиявий функцияси. Пантотенат кислота коэнзим А (кофермент А)нинг таркибий қисми эканлиги маълум бўлиши билан унинг жуда кўп муҳим биохимиявий реакцияларда иштирок этишини белгилади. Коэнзим А ҳужайра алмашинувида муҳим аҳамиятга эга бўлган ацил (кислота қолдиқлари)ни кўчириш реакцияларининг коферментидир. Коэнзимнинг кашф этилиши аввало Липманнинг жигарнинг ҳужайрасиз экстрактида сульфаниламиднинг ацетилланиши учун тузилиши номаълум кофакторнинг зарур эканлигини аниқлашидан бошланди. Айни вақтда Нахманзон холиннинг ацетилхолинга ацетилланиши учун кофактор кераклигини белгилади. Тез орада бу иккала кофактор бир хил модда эканлиги, β- аланин эса унинг структурасининг бир қисмини ташкил қилиши маълум бўлди. Сўнгра бу янги кофактор коэнзим А эканлиги ва пантотенат кислота унинг таркибига кириши аниқланди. Коэнзим А жигарда айниқса кўп учрайди. Унинг миқдори 1 кг жигарда 400 мг га етиши мумкин. Коэнзим А активацетат — ацетил КоА ҳосил қилиб, жуда муҳим синтетик ва трансацетиллаш реакцияларини таъминлайди. Бундан ташқари, у α- кетоглутаратнинг оксидланишида сукцинил радикалини қабул қилади ва бошқа реакцияларда сукцинил қолдиғини беради. Коэнзим А бошқа кислота қолдиқлари билан ҳам боғланади, масалан, гиппурат кислота синтезида бензоил қолдиғини кўчиришда, ёғ кислоталар синтезида ацил қолдиқларининг ўзгаришида кофактор функциясини бажаради. Коэнзим А қатнашадиган асосий реакциялар ферментлар бобида келтирилган.

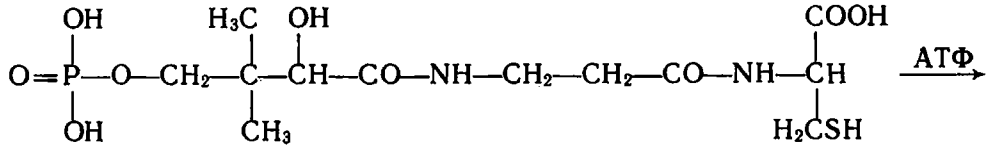
КоА нинг синтез механизми тўла аниқланган, у қуйидаги реакциялар орқали ўтади:



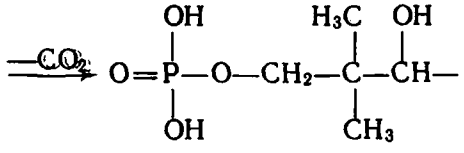
Пантотенат кислота



4′-фосфопантотенат кислота



4′-фосфопантотеинил цистеин

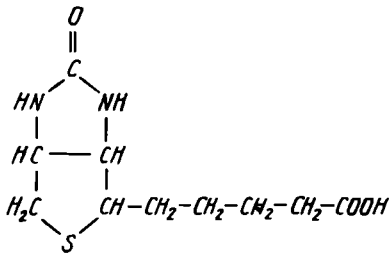


—CO—NH—CH2—CH2—CO—NH—CH2—CH2SH + АТФ ⟶ коэнзим А

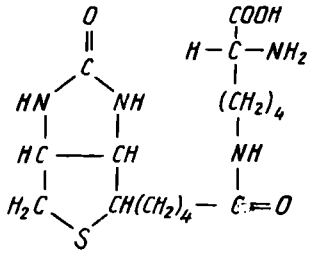
4′- фосфопантоеинил к- меркаптоэтаноламин

7.4.7. Биотин — H витамин

Биотинни ачитқиларнинг ўсиши учун зарур бўлган «биос» (ҳаёт) деб аталувчи омилнинг компонентларини ўрганиш жараёнида Кёгл (1935 йили) тухум сариғидан тоза ҳолда ажратиб олган эди. Кёгл 250 кг қуритилган тухум сариғидан 1,1 мг биотин ажратиб олишга муваффақ бўлди. Бир неча йил ўтгач, бу модда каламушларни (ва ҳайвонларни) ҳам тухум оқининг заҳарли таъсиридан сақлайдиган номаълум фактор H витамин билан бир хил эканлиги аниқланди. Ҳайвонларда хом тухум оқсилининг заҳарли таъсири шундан иборатки, улар бошқа томондан мукаммал диетада боқилган тақдирда ҳам ортиқча тухум оқи оғиз орқали берилса, яллиғланувчи қизариш, бутун тананинг қипиқланиши, сочнинг тўкилиши ва тирноқларнинг шикастланиши билан характерланувчи махсус дерматит пайдо бўлади. Биотин одам ва ҳайвонлар овқатининг доимий таркибий қисмидир, аммо тухум оқидаги а в и д и н номли гликопротеид биотин билан витамин фаолиятига эга бўлмаган мустаҳкам б и о т и н-а в и д и н к о м п л е к с и н и ҳосил қилади. Натижада биотин ошқозон-ичак йўлида сўрилмай авитаминоз пайдо бўлади. Биотиннинг химиявий тузилиши асосида тиофен ҳалқаси бўлиб, унга сийдикчил ва ёншохча сифатида валерианат кислота қўшилган:

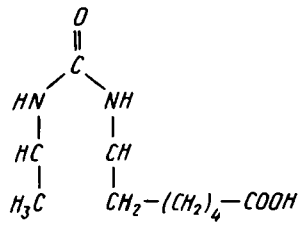


Биотин



Биоцитин

Табиатда биотин ҳайвон ва ўсимлик тўқималарида, асосан, боғланган шаклда топилган. Ачитқиларда у лизин билан бирикиб, б и о ц и т и н ҳосил қилган. Бактерияларда учрайдиган д е с т и б и о т и н ҳам биотин каби биологик самарага эга, чунки микроорганизмлар бу моддадан биотинни синтез қила олади:



Дестибиотин

Асосан Ф. Линеннинг тадқиқотлари биотиннинг биохимиявий функциясини мукаммал аниқлаб берди.

Биотин бир қатор карбоксилланиш ва декарбоксилланиш реакцияларида муҳим роль ўйнайди. Булар орасида ёғ кислоталар синтезида иштирок этадиган специфик комплекс алоҳида аҳамиятга эга. Ацетил КоАнинг пальматит кислотага айланиши оралиқ маҳсулот сифатида малонат орқали ўтади деб ҳисобланади. Ёғ кислота синтезига олиб борадиган бу реакциянинг биринчи босқичи CO_2 нинг фиксация қилиниши учун биотинга муҳтождир:

$$CH_3CO\ KoA + CO_2 + АТФ \xrightarrow{\text{Биотин}} HOOCCH_2CO\ KoA + АДФ + аФ$$

Малонил КоА нинг ацетил КоА га қўшилиши натижасида углерод занжири узаяди. Бнотин пуринлар синтезида углерод (IV)-оксидли фиксация қилиш босқичида, пропионат кислотанинг сукцинат кислотага ўтишида ва мевалонат кислота синтезида β-окси — β-метил глутарил КоА ҳосил бўлишида кофермент-лик ролини ҳам ўйнайди.

Бу типдаги реакциялар қаторига яна пируват-карбоксилаза ферменти катализ қиладиган пируват томонидан CO_2 нинг фиксация қилинишини келтириш мумкин. Бу уникал реакция натижасида ҳайвонлар организмида CO_2 ўзлаштирилади, 3-углеродли пируват 4-углеродли оксалоацетатга ўтиб Кребснинг цитрат циклидаги субстратни бойитади. Бу типдаги реакция «анаплеротик», яъни «бойитувчи» реакция деб аталади:

$$\text{Пируват} + CO_2 + \text{АТФ} + H_2O \rightleftharpoons \text{оксалоацетат} + \text{АДФ} + \text{аФ} + 2H^+$$

Реакция икки босқичда ўтади: биринчи босқичда энергиянинг сарфланиши ҳисобига CO_2 фаолланади, у биотиннинг фаол марказига боғланади (Е — биотин);

$$CO_2 + \text{Е-Биотин} + \text{АТФ} + H_2O \rightleftharpoons \text{Е-биотин}—COO^- + \text{АДФ} + \text{аФ} + 2H^+$$

Иккинчи босқичда CO_2 комплексдан пируватга кўчирилиб, оксалоацетатга ўтади ва фермент эркин ҳолда ажралади:

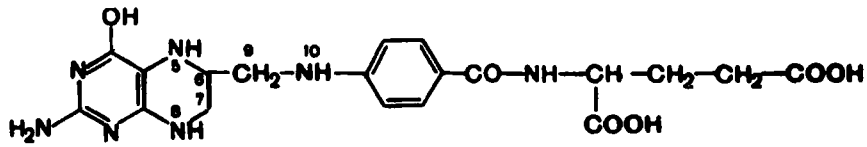
$$\text{Е-Биотин}—COO^- + CH_3COCOOH \rightarrow \text{Е-биотин} + HOOCCH_2COCOOH$$

Биотин табиатда жуда кўп тарқалган, аммо турли материалларда кам миқдорда учрайди. У ҳайвон маҳсулотларидан жигар ва тухум сариғида анчагина бўлади. Биотин микроорганизмлар ва ачитқилар, ҳатто барча юқори ривожланган ҳайвонларнинг нормал ҳаёти учун ҳам зарур. Одамларнинг биотинга бўлган кундалик эҳтиёжи 0,025 мг ҳисобланади, аммо у овқат билан махсус киритилиши шарт эмас, чунки ичакдаги микроорганизмлар фаолияти натижасида ҳосил бўладиган витамии организм талабини тўла таъмин этиб туради.

7.4.8. Фолат кислота ва унинг ҳосилалари

Сутни ачитувчи баъзи бактерияларнинг ўсиши учун жигар экстрактида мавжуд бўлган қўшимча факториинг зарурлиги аниқланган эди. Сутни ачитувчи стрептококкнинг турли маҳсулотлар қўшилган муҳитда ўсишини синаш билан, бу фактор буйракда, замбуруғларда, ачитқида, айниқса яшил япроқлар ва кўкатларда кўп эканлиги тасдиқланди. 1941 йилда Вильямс бу моддани жигардан ва шпинат япроқларидан ажратиб олиб, унга фолат кислота («фолиум» япроқ демакдир) номини берди.

Фолат кислота химиявий тузилиши жиҳатидан птеринларга яқиндир. Птеринлар ва уларнинг ҳосилалари — птеридлар организмларда учрайди. Масалан, ксантоптерин ва эритроптерин ҳашаротларнинг қанотларида бўлиб, уларнинг рангини белгилайди. Фолат кислота птеридин, *n*-аминобензоат кислота ва глутамат кислотадан ташкил топган. Птеридиннинг *n*-аминобензоат кислота билан бирикмаси птероилат кислота деб аталганидан фолат кислота птероил глутамат кислота деб ҳам юритилади:



Табиатда фолат кислотанинг ўзи ва унинг глутамат кислота молекулалари билан боғланган ҳосилалари — птероилтриглутамат ва птертилгептаглутамил глутамат кислоталар ҳам маълум.

Фолат кислота фақат уни синтез қила олмайдиган баъзи микроорганизмларнинг ўсиш омили бўлибгина қолмай, балки ҳайвонлар ва одамлар учун ҳам зарур

витаминдир. Фолат кислота жўжалар, ҳайвонлар, шу жумладан, маймунларнинг ўсиши ва уларда қон ҳосил бўлиши учун зарур. Қаламуш ва итлар бу витаминга муҳтож эмас, чунки ичакнинг микрофлораси уни етарли миқдорда синтез қилиб туради.

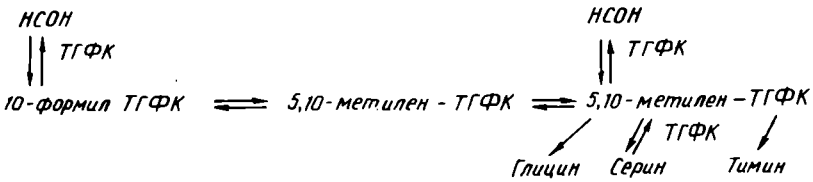
Одамларда фолат кислота етишмаслиги, бошқа бир қатор витаминларнинг етишмаслиги каби, ичак флораси антибиотик моддалардан зарарланганда келиб чиқиши мумкин. Бундай шароитда ичакда фолат кислота синтезланмайди, шунингдек ичакда витаминларнинг сўрилиши бузилганда рўй бериши мумкин. Бошқа шароитларда ҳайвонларда ҳам фолат кислота етишмаслигини туғдириш қийин. Фолат кислота авитаминозининг энг характерли белгиси қон ҳосил бўлишининг бузилиши ва унинг билан боғлиқ бўлган камқонлилик белгиларидир. Баъзи макроцитар (қизил қон таначаларининг ҳажми катталашган) ва ҳомиладорликдаги макроцитар камқонлик фолат кислота билан даволанади. Ичак микрофлораси одамларни ҳам фолат кислота билан таъминлаб турса керак. Ичакдаги микроорганизмлар бир кеча-кундузда 0,1—0,2 мг гача фолат кислота синтезлайди деб тахмин қилинади. Жигарда ҳам доимо етарли миқдорда фолат кислота мавжуд. Шуни ҳам айтиш керакки, парааминобензоат кислотага муҳтож бўлган микроорганизмлар унинг ўрнига деярли тенг миқдорда фолат кислотани истеъмол қилади.

Биохимиявий функцияси. Фолат кислота ва унинг ҳосилаларининг асосий роли якка углерод фрагментлари истеъмол қилиниши билан бўладиган пурин, пиримидин ва баъзи аминокислоталарнинг синтезини таъмин этишдир. «Актив формальдегид» ва «актив формилат» деб аталадиган, таркибида формил — CHO ва гидроксиметил — CH_2OH группалар тутадиган бирикма тетрагидрофолат кислота (ТГФК) нинг ана шу бир углеродли фрагмент билан ҳосил қилган комплекси эканлиги яхши маълум. Якка углерод группаларини бошланғич манбаи сифатида формиат кислота, формальдегид ва метанолдан ташқари сериннинг β- углерод атоми, глициннинг α- углерод атоми, метионин, холиннинг метил группалари углероди, триптофан индол ҳалқасининг 2- углерод атоми, гистидиннинг имидазол ҳалқасидаги 2- углерод атоми хизмат қилади. ТГФК нинг келиб чиқиши фолат кислотани дигидрофолат ва тетрагидрофолат кислотага айлантирадиган ферментнинг иштирокига боғлиқ:

$$\text{Фолат кислота} + \text{НАДФН} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{7,8- дигидрофолат кислота} + \text{НАДФ}$$

$$\text{7,8- дигидрофолат кислота} + \text{НАДФН} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{5,6,7,8- тетрагидрофолат кислота (ТГФК)} + \text{НАДФ}$$

Формиат 10- формил H_4ФК ҳосил қиладиган фермент таъсирида фаолланади ва шу ҳолда бир қатор муҳим алмашинув реакцияларига киришади. ТГФК нинг углеродли бирикмаларни кўчиришдаги иштироки унинг 5 ёки 10- азот атомига бу фрагментларни ковалент боғ орқали улашга ёки атомлар орасида кўприк ҳосил қилиб бириктириш қобилиятига боғлиқ. Уларнинг йўналиши қуйидаги схемада кўрсатилган:

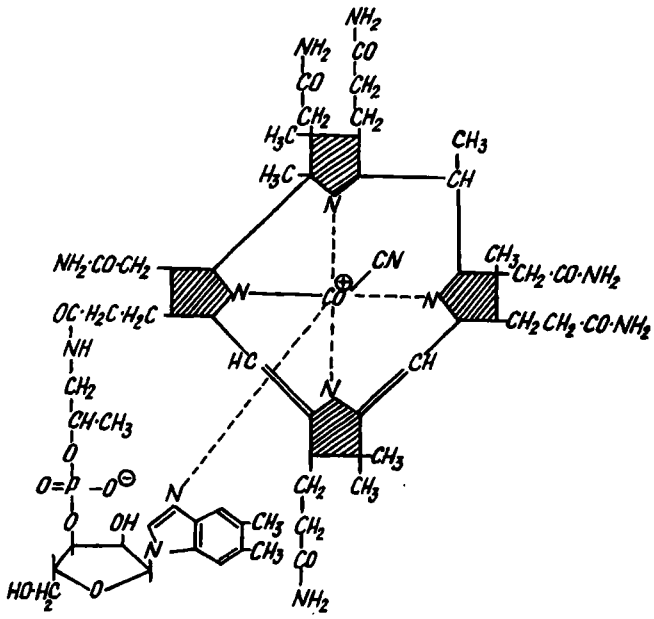


Фолат кислотанинг бир қатор сунъий аналоглари (масалан, птероилглутамат кислотанинг 4- амино ҳосилалари ва бошқалар) фолат кислота антагонистлари ролини ўйнаши мумкин. Уларнинг баъзилари нуклеин кислоталар биосинтезини зарарловчи модда сифатида таъсир этади ва шу туфайли зарарли шишларни даволашда қўлланади.

7.4.9. B_{12} витамин. Антианемик витамин. Кобаламин

Кўп вақтлардан бери шифокорлар жигардан камқонликни даволаш учун муваффақиятли фойдаланиб келганлар. Лекин унинг даволаш таъсири нимага боғлиқ эканлиги қоронғу эди. 1929 йилда америкалик гематолог В. Б. Қасл камқонликни даволашда иккита фактор иштирок этади, уларнинг биринчиси, ошқозон ширасидаги «ички фактор» ва иккинчисини овқат таркибидаги «ташқи фактор» деган фикрни баён қилди. Мана шу икки Қасл факторларининг қўшилишидан ҳосил бўлган махсус комплекс камқонликнинг давосидир. У иликда эритроцитларнинг етишиши учун зарурдир. Бу факторлардан бирттаси етишмаса ҳам хавфли камқонлик юз беради. 1948 йилда жигар экстрактидан камқонликни даволайдиган бирикма кристалл ҳолда ажратиб олиниб, унга B_{12} витамин ёки антианемик витамин номи берилди. B_{12} витаминини ажратиб олиш ва уни камқонликдаги ажойиб таъсири ўрганилишн асосида «ички фактор»нинг табиати ҳам аниқланди. Ички фактор ошқозон ширасидаги оқсил — мукопротеид бўлиб чиқди. B_{12} витамин аиа шу оқсил билан боғланган ҳолда ошқозоничак йўлида яхши сўрилар экан. Хавфли камқонликка дучор бўлган касалларнинг ошқозонида ана шу оқсил — ички факторнинг бўлмаганидан B_{12} витамини яхши сўрилмайди. B_{12} авитаминозининг асосий белгиси қон ҳосил қилиш функцияси ва нерв системасининг бузилиши билан кечадиган камқонликдир. Қасаллик ошқозон шираси кислотасининг кескин пасайиши билан кузатилади, лекин хавфли камқонлик авитаминоз бўлса ҳам, у ошқозоннинг органик шикастланиши — ошқозон шилимшиқ пардасида Қаслнинг «ички фактори»ни ишлаб чиқарилмаслиги туфайли келиб чиқади.

B_{12} витаминнинг химиявий тузилиши. Жигардан соф ҳолда ажратиб олинган B_{12} витаминининг молекуляр оғирлиги (унинг таркибидаги кристаллизация суви миқдорига қараб) 1360—1575 бўлиши мумкин. B_{12} витамин тўқ қизил кристалл модда бўлиб, химиявий тузилишининг энг характерли белгиси таркибида кобальтнинг 4,5 % миқдорда мавжуд бўлишидадир. Бу бирикма таркибида азот билан координацион боғланган металл бўлган ягона витаминдир. Кобальт атоми қисман гидрогенланган тетрапирролнинг азот атомларига, CN группага ва нуклеотид: 5,6-диметил-1 (- Д- рибофуранозил)-бензимидазол-3′-фосфатга координацион боғлар билан боғланган. Унинг структурасини Д. Ходжкин (1955 йил) аниқлади ва бу кашфиёти учун Нобель мукофотига (1964 йил) сазовор бўлди:

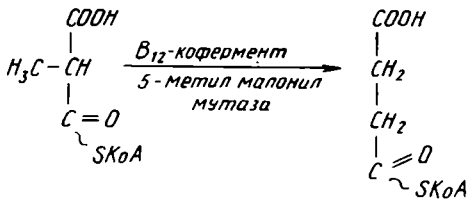


Тузилиши ва биологик фаолияти жиҳатдан B_{12} витаминга яқин бир қанча бирикмалар маълум бўлганидан бу группага умуман кобаламин (ёки кобамид) номи берилган. Группанинг асосий вакили бўлган B_{12} витамин таркибида CN группа тутганидан у цианкобаламин дейилади, Streptomyces дан ажратиб олинган, CN ўрнига OH группа тутувчи B_{12} витамин эса оксикобаламин деб аталади. Бир қанча кобаламинлар синтез йўли билан олинган ва табиий манбалардан ажратилган. Микроорганизмлар культурасидан ва жигардан коферментлик фаолиятига эга бир қатор кобамид бирикмалар ажратилган. Улар қаторига иккита аденин қолдиғи тутадиган адинилкобамид коферменти ва ундан ташқари, бензимидазол кобамид коферменти, 5,6-диметил бензимидазол коферменти киради. Кейинги йилларда цианкобаламин метаболик нофаол эканлиги ва B_{12} — кофакторлар таркибига CN ўрнига аденозин ёки метил группаси кириши аниқланган. Улар метилкобаламин ва дезоксиаденозил кобаламин деб аталадилар. Эркин B_{12} витаминни организмда B_{12} — коферментларга айланиши махсус ферментлар ҳамда кофакторлар ФАД, қайтарилган НАД, АТФ ва глутатион иштирокида бир неча босқичлар орқали ўтади.

Биохимиявий фуикцияси. B_{12} витамин ва шу оилага мансуб бирикмаларнинг жуда кўп биохимиявий реакцияларга киришиши аниқланган. Уларнинг бир тури трансметиллаш реакциясида метил кобаламин метил группасининг оралиқ ташувчиси функциясини бажаради. Масалан, метионинниинг синтези реакцияси шундай реакциялардан ҳисобланади:

$$N{-}CH_3{-}\text{ТГФК} + \text{Гомоцистеин} \xrightarrow[\text{тетрагидроптероил глутамат трансфераза}]{\text{Метил кобаламин}} \text{Метионин} + \text{ТГФК}$$

B_{12} витамин коферментлари изомерланиш реакцияларида водородни кўчириш жараёнини бажарадилар. Бундай ўзига хос реакциялардан бири метилмалонил коэнзим А ни сукцинил — КоА га ўтишидир. Бу реакция кофермент сифатида 5′-дезоксиаденозил коферментига муҳтож:



Кобаламил коферментлар бекарор метил группалари бир углеродли фрагментлардан синтезлаш ёки кўчиришида, шунингдек тимидин ва бошқа дезоксирибозидларни ҳосил қилишда асосий роль ўйнаса керак. Аммо витаминнинг қизил қон таначалари етишишидаги таъсир механизми аниқ эмас. B_{12} витамин турли микроблар, шу жумладан, одамнинг ичак микрофлораси томонидан ҳам синтез қилинади. Ҳайвон маҳсулотлари орасида B_{12} витаминга энг бойи қорамол ва жўжаларнинг жигаридир. Уларнинг 100 г оғирлигига, тахминан, 50 мкг витамин тўғри келади.

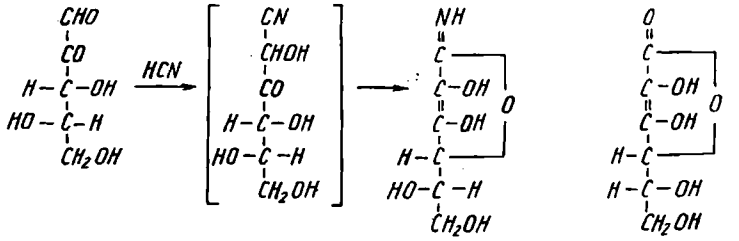
7.5. С витамин. Аскорбат кислота

Озиқа таркибида С витаминнинг йўқлигидан цинга (лавша) ёки скорбут касаллигининг келиб чиқиши қадимдан маълум. Бу касаллик узоқ сафардаги денгизчилар, қуршовда қолган шаҳар аҳолиси орасида кўп учраган, умуман, цинга ўрта асрларда Европа халқлари орасида кенг тарқалган даҳшатли касаллик бўлган. Қасалликнинг қиш фасли ва эрта баҳорда айниқса кўп тарқалишига сабаб, унинг овқатида кўкат ва меваларнинг етишмаслигидадир деган фикрга олиб келган. Мевалар орасида цитрусларнинг, айниқса лимоннинг бу касалликка даво

эканлиги маълум эди. Бироқ цинганинг келиб чиқиш сабаблари ва уни даволаш усули фақат 1907—1912 йилларда денгиз чўчқаларида ўтказилган тажрибаларда аниқланди. Денгиз чўчқачалари ҳам одамлар ва бошқа приматлар каби, цинга билан оғрир экан. Бошқа ҳайвонларда, шу жумладан, асосий лаборатория ҳайвонларидан каламушларда ҳам цинга касаллигини чақириб бўлмайди. Бу тажрибалар касаллик овқатда қандайдир махсус факторнинг етишмаслигидан келиб чиқишини тўла тасдиқлади. Скорбутдан сақлайдиган бу фактор С витамини + антискорбут витамини номини олади, лекин бу модданинг химиявий табиати у вақтда маълум эмас эди.

Цинганинг асосий белгилари майда қон томирлари, айниқса, капиллярларнинг шикастланиши натижасида тери остига нуқталар кўринишида қон қуйилиши ва милкдан қон кетишидир. Касаллик даврида қон томирчаларининг деворлари мўртлашиб, улар осонлик билан ёрилади, томир деворларининг ўтказувчанлиги ортиб, қон элементлари ташқарига чиқади. Цинга касаллиги суяклар ва тишларни ҳам шикастлайди. Бунда суякларнинг синиши, бўғимларнинг шишиб оғриши, тишилдизларининг бўшашиб қолиши кузатилади. Цинга касаллигида дастлабки дефект бириктирувчи тўқима оқсили — коллагеннинг ҳосил бўлишидаги бузилиш билан боғлиқ. С авитаминозли денгиз чўчқачаларининг суякларида коллаген миқдорининг камайиб кетиши аниқланган. Бундан ташқари, С витамин етишмаганда коллагеннинг тола шаклидаги олдбирикмаси (прокаллоген) тўпланади. Бу ҳодиса ҳужайралар орасини цементлаб турувчи ва организмда таянч структуралар ҳосил қилувчи моддаларда мукополисахаридлар алмашинувининг бузилганлигидан дарак беради.

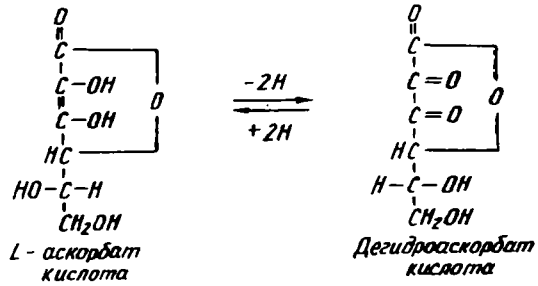
С витаминнинг химиявий тузилиши. Кўпгина олимлар С витаминни ажратиб олиш ва унинг тузилишини ўрганиш устида кўп йиллар мобайнида иш олиб бордилар. Бу соҳадаги энг муҳим тадқиқотлар Сцент Дьёрдьи ва Хэворслар номи билан боғлиқ. Сцент Дьёрдьи биринчи бўлиб буйракусти безидан бу бирикмани тоза ҳолда олиб, унга **гексуронат кислота** номини берди. Унинг ўзи лимон шираси ва янги қизил қалампирдан кўп миқдорда кристалл ҳолда ажратиб олган модда гексуронат кислота билан бир хил бўлиб чиқди. Хэворс химиявий синтез йўли билан унинг структурасини аниқлади. *Д*- глюкоза ёки *Д*- галактозадан тайёрланиши мумкин бўлган тегишли озазон гидролизидан олинадиган ксилозондан бошланиб, қуйидаги босқичлардан ўтади:



L-ксилозон — Нитрил — Имино-*L*-аскорбат кислота — *L*-аскорбат кислота

L- аскорбат кислота таркибида диенол группа тутувчи лактондир. С витамин таркибида эркин карбоксил группа бўлмаса ҳам у кислота хусусиятига эга. Бирикманинг кислоталик табиати молекулада водород ионларни ажратиш билан диссоцияланадиган иккита диенол гидросилнинг бўлишига боғлиқ. Витаминлик фаолияти учун диенол группанинг мавжудлиги шарт бўлса ҳам унинг ўзи етарли эмас. Аскорбат кислотанинг кучли қайтарув хусусиятини ҳам шу диенол группа белгилайди. Аскорбат кислота оптик фаолиятга эга, сувда яхши эрийди, ҳавода, айниқса, жуда кам миқдорда Cu^{++} ёки Fe^{+++} бўлганда осонлик билан оксидланади. Оксидланиш натижасида енол группалар кетон группаларга айланади. Ҳосил бўлган дегидроаскорбат кислота витаминлик қобилиятига эга, лекин у жуда беқарор бўлади, организмда ва *in. Vitro* шароитда осонлик билан аскорбат кислотага қайтарилади. Аскорбат кислота иссиққа чидамсиз, овқат тайёрлашда ҳаво кислороди иштирокида унинг кўп қисми парчаланиб кетади.

Шундай қилиб, аскорбат кислота ҳамда унинг дегидро шакли водород, яъни протон ва электрон қабул қилиш, уни узатиш қобилиятига эга бўлган оксидловчи ва қайтарувчи система ташкил қилади. Аскорбат кислотанинг қайтариш хоссасидан унинг миқдорини аниқлашда фойдаланилади. Бунинг учун аскорбат кислота оксидловчи бўёқ, масалан 2,6-дихлорфенол индофенол билан титрланади. Реакция натижасида қайтарилган рангсиз индикатор ҳосил бўлади.



Юқорида айтилганидек, одам организмида, приматларда, денгиз чўчқасида С витамин синтезланмайди, аммо бошқа ҳамма ҳайвонлар танасида у синтез қилинади. Шунинг учун ҳам уларда С авитаминоз ҳосил қилиб бўлмайди. Одамнинг аскорбат кислотага бўлган эҳтиёжи бошқа витаминларга нисбатан анча катта. Бир суткадаги минимал эҳтиёж 20 мг ҳисобланса ҳам тажриба асосида кунига 75 мг истеъмол қилиниши тавсия этилади. Ҳомиладорлар ва ўсмирларга бу витамин кунига овқат билан 100—200 мг миқдорда берилиши керак. Бир қатор олимлар (жумладан Л. Полинг) баъзи касалликлардан сақланиш учун соғлом одам бир суткада бир неча грамм С витамин қабул қилиши лозим деб ҳисоблайдилар.

Аскорбат кислота табиатда кенг тарқалган витаминлар қаторига киради. У ҳайвон маҳсулотлари таркибида кўп эмас, фақат жигарда маълум даражада учрайди. С витаминнинг асосий манбаи ҳўл мевалар ва сабзавотдир. У қалампир, еркалампир (хрен), кўксултон, қулупнай, маймунжон, хом мевалар (ғўра), кўкпиёз, лимон, апельсин ва мандаринларда айниқса кўп бўлади. Қартошка ва карамда аскорбат кислота миқдори нисбатан мўл бўлмаса ҳам бу маҳсулотлар овқат сифатида кўп истеъмол қилинганидан витаминнинг асосий манбаи ҳисобланади. Овқатда ишлатилмайдиган бир қатор ўсимликлар, масалан, наъматак, нинабаргли дарахтларнинг ниналарида аскорбат кислота жуда ҳам кўп: наъматак мевасида 5% га етади. Бу маҳсулотлардан С витаминнинг манбаи сифатида фойдаланиш мумкин. Ҳайвон маҳсулотларидан буйракусти бези таркибида С витамин айниқса кўп.

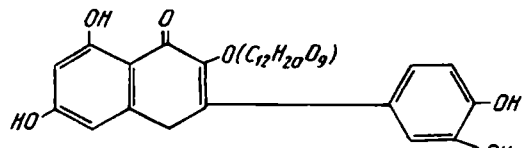
Одам ва ҳайвонларга аскорбат кислота кўп берилса, унинг асосий қисми тезда сийдик орқали чиқарилади. Агар организмда витамин етишмаса, ташқаридан киритилган аскорбат кислотанинг кўп қисми ушланиб қолади. Организмнинг аскорбат кислотага тўйиниш даражасини шу йўл билан аниқлаш мумкин. Ўсимликлар танасида витаминни дегидроаскорбат кислотага оксидловчи фермент — аскорбатоксидаза бор.

Биохимиявий функцияси. С витамин организмда оксидланиш-қайтарилиш реакцияларида, асосан гидроксиллаш реакцияларида қатнашса керак деган гумон бор, аммо шу вақтга қадар С витаминдан кофермент сифатида фойдаланадиган ферментлар системаси очилган эмас. Цинга касаллигида коллаген ва проколлаген синтезининг бузилиши бу синтезда С витаминнинг иштирок этишини кўрсатади. Коллаген таркибида оксипролин фавқулодда кўп бўлганидан пролиннинг оксипролинга айланиши учун аскорбат кислота зарур деган хулоса чиқарилган, лекин бу реакцияда витамин иштирокининг механизми аниқ эмас. Аскорбат кислота тирозин ва фенилаланин алмашинувда, хусусан, *п*- оксифенилпироузум кислотанинг гомогентизат кислотага оксидланиш босқичида муҳим роль ўйнайди,

аммо бу ҳодисада ҳам витаминнинг роли аниқ эмас. Аскорбат кислота микросомаларда гидроксилланиш реакцияларида ва электрон ташишда ҳам қатнашади деб ҳисобланади.

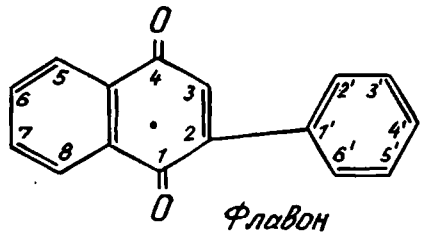
7.6. Р витамин, ўтказувчанлик витамини, цитрин

С витаминнинг соф ҳолда олиш жараёнида у билан бирга табиий маҳсулотларда учрайдиган бошқа бир омилнинг ҳам мавжудлигига эътибор берилган эди. Сцент Дьёрдьи цинга касаллигида қон томирларининг мўртлиги С витаминнинг етишмаслигига боғлиқ эмаслигини кўрсатди. Чунки цинга касаллигини аниқ белгиларн лимон ширази истеъмол қилинганда йўқолади, лекин С витаминнинг ўзи бу касалликни тузатмайди. Капиллярларнинг мўртлигини кўрсатиш учун тери устида кучсиз вакуум ҳосил қилинади. Патологик ҳолларда жуда кучсиз вакуум натижасида ҳам томирлар ёрилиб, қоннинг нуқталар шаклида қуйилиши кузатилади. Лимон ширази, унинг пўстлоғи, қизил қалампирдан капиллярларнинг мўртлигини тузатадиган бир қатор флавон пигментлар олинган. Флавон пигментлар томирлар деворини мустаҳкамлаб, уларнинг ўтказувчанлигини камайтиради. Шунинг учун ҳам бу группага оид бирикмалар номи инглизча— permeability — ўтказувчанлик сўзининг бош ҳарфидан олинади ва Р витамин деб аталади. Бу витамин етишмаганда одамлар ва денгиз чўчқаларида қон томирлари деворининг ўтказувчанлиги ортади. Р витамин группасига кирадиган флавон пигментлар гликозидлар бўлиб, улар орасида энг зўр фаолнятга эга бўлгани рутин (кверцитрин глюкозидн)дир. Унинг структураси қуйидагича:



Рутин

Чой ўсимлиги баргидан Р витамин препарати ҳам олинган. Унинг асосий таъсир этувчи моддаси катехин ва галлат эфирлардир. Цитрус мевалари пўстидан гесперидин (цитрин) ҳам ажратиб олинган. Рутин ва гесперидин тузилишининг асосини флавон скелети ташкил қилади:



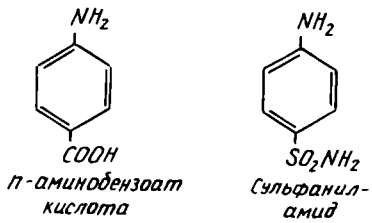
Флавон

7.7.ВИТАМИНСИМОН МОДДАЛАР

7.7. 1. Парааминобензонат кислота

Парааминобензонат кислота микроорганизмларнинг ўсиши учун жуда зарурдир. Бундан ташқари бу бирикма билан сичқонлар жунининг оқаришини даволаш ҳам мумкинлиги маълум бўлди. Шунингдек, парааминобензонат кислотанинг ўсиш, жун, соч ва терининг нормал бўялиши учун зарур эканлиги аниқланди. Парааминобензонат кислотанинг организмдаги аҳамияти унинг

мураккаб витамин—фолат кислотанинг таркибига киришига боғлиқ. Парааминобензонат кислотага бўлган қизиқиш Вуд томонидан қайд этилган воқеадан сўнг айниқса кучайиб кетди. У йирингли касалликлар (зотилжам, менингит, сўзак ва бошқалар) ни даволаш учун кенг татбиқ қилинадиган сульфамид препаратларнинг бактериостатик таъсири муҳитга парааминобензонат кислота қўшилганда пасайиб кетишини кўрсатди. Бу икки бирикма тузилишининг ўхшашлиги уларнинг бактериялар танасида ўсиш учун зарур бўлган битта сатҳ учун курашди, деган фикрни келтириб чиқарди. Рақобатли тормозлаш деб аталувчи бу тушунчага биноан, микробларнинг ўсиши учун зарур парааминобензонат кислота боғланадиган сатҳни сульфаниламид эгаллаб олса, муҳитда витамин етарли бўлган тақдирда ҳам унинг боғланадиган ўрни банд бўлганлигидан микроорганизм учун зарур парааминобензонат кислота етишмаслиги вужудга келиб, микроб кўпая олмайди ва маълум вақтдан сўнг нобуд бўлади. Қуйида келтирилган формулада парааминобензонат (витаминсимон модда) ва микробларни ўсишидан тўхтатадиган, медицинада кенг қўлланадиган сульфамид препаратлар структурасининг ўхшашлиги яққол кўринади:

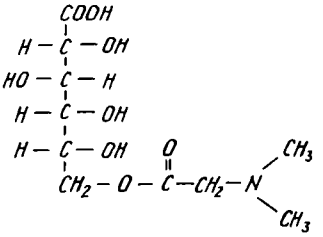


п-аминобензоат кислота — Сульфаниламид

Парааминобензонат кислота жигарда, ачитқиларда, буғдой муртагида нисбатан кўп, сабзавотларда эса камроқ бўлади.

7.7. 2. Пангамат кислота

B_{15} витамин, пангамат кислота 1951 йили жуда кўп ўсимлик уруғлари, шоли кепаги, ачитқи ва жигардан ажратиб олинган. Унинг номи (юнонча *pan*—ҳамма ерда, *gami*—уруғ) ҳам уруғларда кенг тарқалган деган маънони ифодалайди. Одамларда бу витамин етишмаслик белгилари маълум бўлмаса ҳам, касалхонада унинг препаратлари жигар, буйрак-томир касалликларида, мия қон томирларининг склеротик ўзгаришларида қўлланилади. Химиявий жиҳатдан пангамат кислота *D*—глюконат кислота ва ацетат кислота мураккаб эфирининг октометилланган азотли ҳосиласидир:

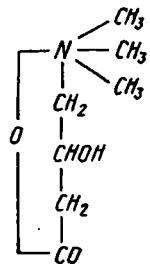


Унинг биологик роли таркибидаги метил группаларни кўчириш қобилияти билан боғлиқ бўлса керак. Ҳақиқатан ҳам пангамат кислота метил группаларнинг фаол донори сифатида холин, метионин ва креатин синтезида иштирок этади деган фикр бор.

7.7. 3. B_T витамин, карнитин

Витаминсимон моддалар группасига киритиладиган яна бир бирикма карнитиндир. Бу бирикмани ўз вақтида Гулевич мускуллардан ажратиб олган эди, аммо унинг витаминлик функцияси фақат кейинги йилларда маълум бўлди. Бу

фактор ун қурти Genebrio molitor озиғида бўлмаса, унинг личинкаси нобуд бўлар экан. Маҳсулотлардан тоза ҳолда ажратилиб олинган моддага B_T витамин номи берилди. У γ- амино—β- оксимой кислотанинг бетаинидир:

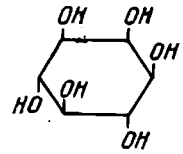


Карнитин

Шу вақтга қадар карнитин ҳашаротларнинг уч тури учун зарур эканлиги маълум. Карнитинни умуртқалилар организмига ташқаридаи кириши учун эҳтиёж йўқ, чунки унинг мускулларида етарли миқдорда эканлиги ҳайвонларнинг бу бирикмани синтез қила олишидан дарак беради. Карнитин ҳужайрада узун занжирли ёғ кислоталарнинг оксидланишида қатнашади: уларни цитоплазмадан митохондрия матриксига кўчирилишини таъминлайди (қ. 332- бет). Ёғ кислоталарнинг оксидланиш жараёни худди шу ерда ўтади.

7.7. 4. Инозит

В витаминлар комплексига киритиладиган инозит ҳайвон ва ўсимлик тўқималарида қадимдан маълум бўлган компонент. Химиявий тузилишига кўра гексагидрогексооксибензол бўлиб, унинг изомерларидан фақат мезоинозит витаминлик хоссасига эга:



Мезоинозит

Инозитнинг В витаминлар группасига киритилиши Вуллининг ёш сичқонларни синтетик диета билан боқиб ўтказган тажрибаларига асосланган. Ёш сичқонлар боқилган диетада барча маълум витаминлар мавжуд бўлса ҳам уларнинг ўсиши сусайиб, жуни тўкилиб кетган. Баъзан ҳайвонларда биотин етишмагандаги каби «кўзойнакли кўз» белгиси ҳам кузатилади. Жуннинг ўсишига таъсир этадиган пантотенат кислота, биотин ёки парааминобензонат кислоталарининг диетага қўшилиши ҳам бу касалликни даволай олмаган. Диетага дондан олинган фитин ёки жигардан олинган инозит қўшилганда эса касаллик йўқолган. Инозит баъзи ачитқи ва замбуруруғларнинг нормал ўсиши учун ҳам зарур. Инозит ҳайвон ва ўсимликлар дунёсида кенг тарқалган. Ҳайвонлар организмида у эркин ҳолда ёки фосфатидлар таркибида, мускуллар, жигар, буйрак, мия ва бошқа тўқималар таркибида учрайди. Ўсимликларда у, кўпинча метил эфири ёки инозит фосфат кислотанинг кальцийли ва магнийли тузи — фитин шаклида учрайди.

Инозитнинг озиқа таркибида организмга киритилиши зарур эканлиги каламуш ва сичқонларга нисбатан кўрсатилган. Унинг бошқа ҳайвонлар ва одамлар учун витаминлик аҳамияти маълум эмас. Инозитнинг биологик роли фосфоглицеридларнинг алмашинуви билан боғлиқ. Кейинги йилларда фосфоацилглицеринлар алмашинувида гормонлар таъсирининг медиатори ҳосил бўлиши аниқланади. Инозитнинг фосфоацилглицерин унумлари ҳужайра ичидаги Ca^{2+} ионлари концентрациясини бошқариш орқали муҳим фосфорловчи фермент протеинкиназа активлигини идора қилишларини кашф этилиши инозитнинг биологик функцияси ҳақидаги янги саҳифани очди.

7.7.5. Холин

Холин лецитин ва бошқа фосфолипидлар таркибига кирадиган азот асоси бўлиб, организмда унинг бошқа функциялари ҳам бор: у ацетилхолинни ҳосил қилади ва лабиль (беқарор) метил группалар манбаи сифатида моддалар алмашинувида иштирок этади. Холиннинг озиқа таркибидаги аҳамияти қуйидагилардан маълум: агар ошқозоности бези кесиб ташланган итлар диетасида холин бўлмаса, уларнинг жигарида ёғ тўпланади (ёғли айниш —дегенерация). Холиннинг етишмаслиги бошқа ҳайвонларда ҳам жигарнинг ёғли дегенерацияси ва буйракнинг геморрагик ўзгаришларига олиб келади, лекин бу ҳодисаларнинг юз бериши озиқа таркибига ҳам боғлиқ. Агар озиқа таркибида оқсил, айниқса, метионин тутувчи оқсил кўп бўлса, холинга бўлган эҳтиёж тўла қондирилади. Холин ҳайвонлар организмида синтез қилинади ва унинг таркибига кирадиган метил группалар қисман бир углеродли компонентлар томонидан, қисман метиониндан кўчирилади. Бу синтез фосфатид таркибида боғланган сериндан бошланиб, холин ҳамда фосфатидил холин шаклида намоён бўлади:

$$R—O_3^-—PO—CH_2—CH—NH_2—COOH$$

фосфотидил серин

$$\downarrow {}^{-}CO_2$$

$$R—O_3^-—PO—CH_2—CH_2—NH_2$$

фосфотидил аминоэтанол

$$\downarrow {}^{+}CH_3$$

$$R—O_3^+—PO—CH_2—CH_2NHCH_3$$

фосфатидил метил аминоэтанол

$$\downarrow {}^{+}CH_3$$

$$R—O_3^-—PO—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$$

фосфатидил-диметил аминоэтанол

$$\downarrow {}^{+}CH_3$$

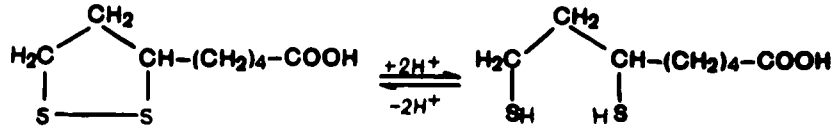
$$R—O_3—PO—CH_2—CH_2—CN(CH_3)_3 \rightarrow HOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3$$

фосфатидил холин (лецитин) холин

Тухум сариғи холинга бой манбадир. Жигар ва буйракда холин етарли миқдорда бўлади. Холин донларнинг муртак қисмида кўп тўпланади. Холин бир қанча биологик функцияларга эга бўлса ҳам, унинг коферментлик роли йўқ. Бундан ташқари, озиқада оқсил етарли бўлганида унинг авитаминози кузатилмайди. Шунинг учун баъзи олимлар холинни витаминлар ҳисобига киритмайдилар.

7.7.6. Липоат кислота

Липоат кислота тиаминпирофосфат билан бирга пироузум кислотанинг декарбоксилланишида иштирок этади. Бу жараёнда у кофермент вазифасини бажаради, шу сабабли у витаминсимон моддалар қаторига киритилади. Баъзи микроорганизмлар бу моддани синтез қила олмаганлигидан улар учун липоат кислота ўсиш омили ҳисобланади. Липоат кислота химиявий тузилиши жиҳатидан 6,8-димеркапто-каприлат кислотанинг ҳалқали дисульфиди ёки 6,8-дитиооктонат кислотадир. У оксидланган ва қайтарилган шаклларда бўлиши мумкин.



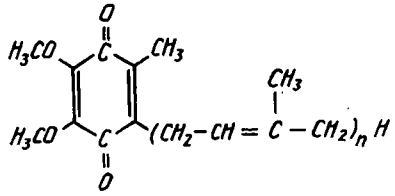
Бундай қайталама ўтиш қобилияти оксидланиш ва қайтарилиш реакцияларида унинг коферментлик функцияни бажариши учун асосдир. Унинг асосий функцияси тўқималарда L- кетокислоталар (пироузум ва L- кетоглутарат кислоталар)нинг

оксидловчи декарбоксилланишида бевосита қатнашувидир. Бу жараёнда у тиамин пирофосфат ва КоА билан биргаликда мураккаб мультиэнзим комплекс пируват ва L- кетоглутарат дегидрогеназа системасининг простетик группасини ташкил қилади.

Пируват кислота оксидланувчи декарбоксилланишда липоат кислота «актив ацетальдегид», яъни тиамин пирофосфат (ТПФ) нинг ацетальдегид комплекси билан реакцияга киришади. Ҳосил бўлган S- ацетилдегидролипоат кислота КоА иштирокида ацетил КоА ва дегидролипоат кислотага парчаланади (318- бетга қаранг).

7.7.7. Q коэнзим. Убихинон

Q **коэнзим (ёки** *Q* **кофермент)** КоQ химиявий структураси бўйича бензохинонлардан бўлиб, ўсимликларда бундай ҳалқага эга аналог-пластихинон мавжуд. *Q* коэнзим табиатда жуда кенг тарқалганлигидан унга убихинон (ҳар ерда тайёр хинон) номи ҳам берилган. Бензохинон ҳалқасининг 2- ва 3- ўрнида метокси, 5-ўринда метил ва 6-ўринда изопрен занжирлари бўлганидан убихинон 2,3-диметокси-5-метил-6-изопренил 1,4-бензохинон деб аталади. Турли манбалардан олинган убихинон молекулаларида изопрен занжирларининг сони 6—10 та бўлиб, у Ко *Q* ёнида рақам



билан кўрсатилади. Масалан, одам ва ҳайвонлар убихинонида фақат 10 та изопрен занжири бор. Убихинон жониворларнинг барча тирик ҳужайраларида аниқланган бўлиб, у фақат митохондриялар ва бошқа уларга яқин мембрана тузилмаларида жойлашган.

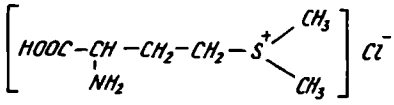
Q коэнзимнинг биологик функцияси митохондрияларнинг нафас занжирида мембрана дегидрогеназалари (масалан, НАДН-дегидрогеназа, сукцинат дегидрогеназа)дан электронларни цитохромларга кўчиришидан иборат. Мана шундай функцияни фотосинтез жараёнида пластихинонлар бажаради.

Одам организмида убихинон меволанат кислота ва фенилаланин ҳамда тирозин алмашинуви маҳсулотларидан синтезланиши мумкин. Унинг етишмаслиги сезилмайди, авитаминози эса учрамайди.

7.7.8. U витамин

U витамин (*S*—метилметионин, ярага қарши омил) номи уни яра (лотнича — *ulcus*) ни даволаш хусусияти асосида берилган. Меъда ярасинииг тузалишига сабзавотлар (масалан, карам) шираси яхши даво эканлиги амалиётдан маълум бўлганидан, унинг таркибида шундай таъсир кўрсатадиган витамин табиатли модда бўлиши керак, деган фикрнинг туғилиши табиий эди. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида 1950 йилда хом сабзавотлардан, янги соғилган сутдан ва жигардан изланган омил кашф этилди: меъда ярасини даволашда топилган модда карам ширасига нисбатан 1000 марта фаолроқ бўлиб чиқди. Лекин бу касалликда *U* витамин қандай таъсир этиши маълум эмас.

Химиявий табиати бўйича *U* витамин *S*—метилметионин структурасига эга:

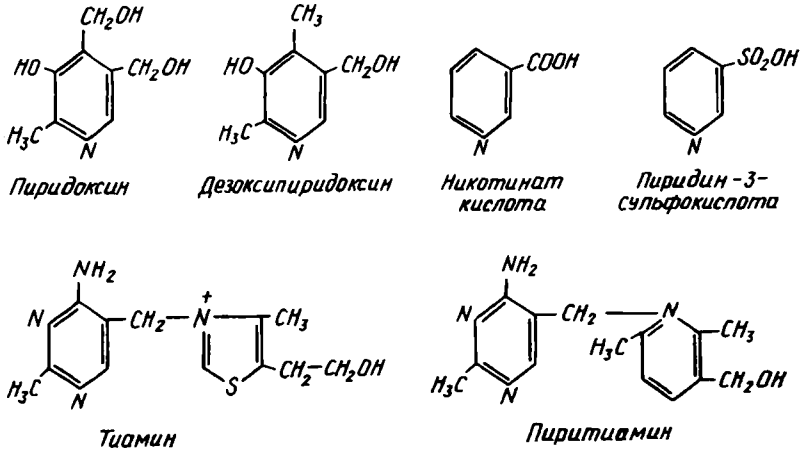


U-витамин (метилметионин сульфоний хлорид)

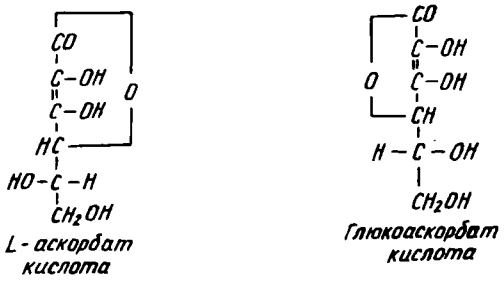
Қаламушларда *U* витамин алмашинмайдиган аминокислота метионин ўрнини тўла боса олиши, метионин, холин, креатин синтезида иштирок этиши аниқланган.

7.8. АНТИВИТАМИНЛАР

Ҳайвонлар ва микроорганизмларда авитаминоз ва гиповитаминоз ҳолати озиқада витаминларнинг етишмаслиги ёки ҳайвон организмида уларнинг ичакдан яхши сўрилмаслигидан ташқари, витаминларга қарама-қарши таъсир этадиган моддалар туфайли ҳам вужудга келиши мумкин. Бундай моддалар антивитаминлар номини олган. Улар химиявий тузилишига кўра, тегишли витаминларга яқин бўлиб, биохимиявий системаларда ҳақиқий витаминларнинг ўрнини олиши мумкин, лекин улар витаминга ўхшаш таъсирга эга бўлиш у ёқда турсин, витаминлар таъсирининг юзага чиқишига тўсқинлик қилади. Демак, антивитаминларнинг таъсири, биохимиявий системадан витаминларни сиқиб чиқариш, улар боғланадиган жойни банд қилиш билан бирга витаминлик функциясини бажармасликдан келиб чиқади. Бундай антагонизмга *n*- аминобензонат кислота билан сульфаниламид, пиридоксин билан дезоксипиридоксин, никотинат кислота билан пиридин 3-сульфокислота, тиамин билан пиритиамин орасидаги структура муносабатлари мисол бўла олади:



Бу ҳодисага К витамин билан дикумарин, фолат кислота билан аминоптерин орасидаги муносабатларни ҳам мисол қилиб келтириш мумкин. Шунингдек, глюкоаскорбат кислота аскорбат кислотага структураси жиҳатидан яқин бўлиб, унга нисбатан антивитаминлик таъсирига эга:

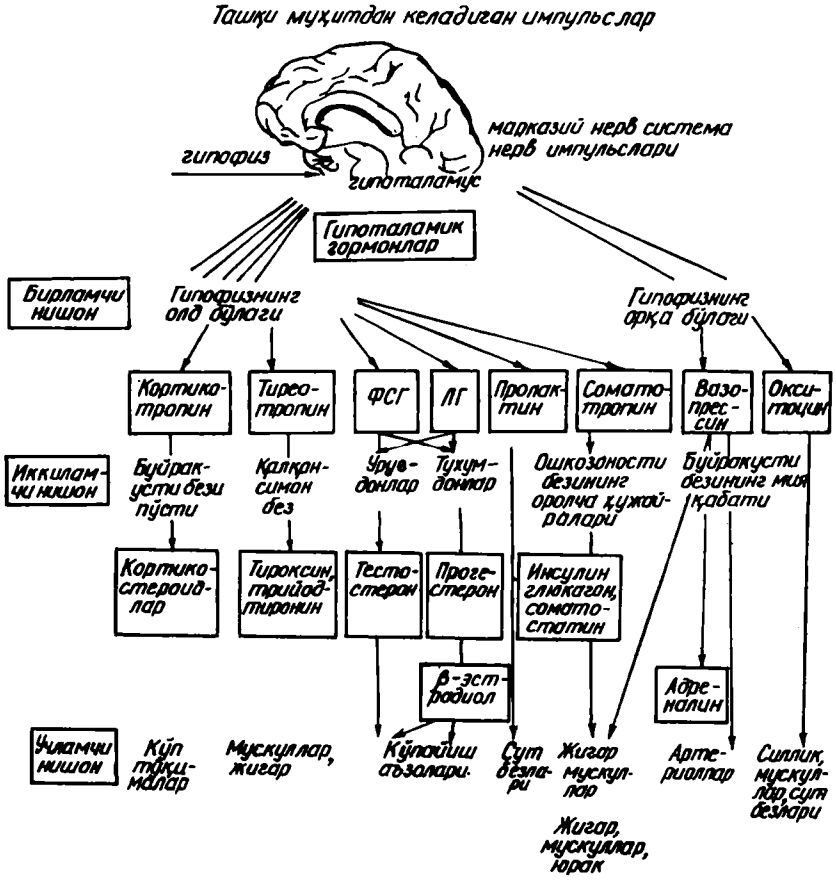


Моддалар алмашинувининг турли жараёнларини ўрганишда метаболик реакцияларни тормозловчи, ингибирловчи (жабрловчи) организмнинг ўзида ишлаб чиқариладиган яна бир неча типдаги химиявий бирикмалар билан тўқнашамиз. Улар ўзининг специфик таъсирига қараб, антиметаболит, анти-

гормон, антифермент, антижисм деб аталади. Тормозловчи агентлар кўпинча тузилиши жиҳатдан биологик актив молекулага ёки унинг маълум қисмига ўхшаш (структура аналоги) бўлиб, ҳужайра компонентларининг ўз метаболизмига зарур моддаларни боғлайдиган юзалари учун метаболит гормон, фермент ёки витамин билан рақобат қилади. Бу агентларнинг бошқача таъсири биологик актив моддаларнинг ўзи билан реакцияга киришиб, уларни нейтраллаш, фаол қисмларини блокирлаш, боғлаш, чўктириш, хуллас, турли йўллар билан уларнинг фаолиятини йўқотишдан иборат. Бу типдаги бирикмалар қаторига антибиотик деб аталадиган, бир организмда ишлаб чиқарилиб, иккинчисига зарарловчи таъсир этадиган бирикмалар ҳам киради. Антибиотиклар ўсимликлар ҳамда ҳайвон организмларида топилган бўлса ҳам уларнинг синтезланиши ва функцияси замбуруғлар, микроблар, ачитқилар фаолиятида катта аҳамиятга эга. Антибиотикларнинг бу организмларда ҳосил бўлиши улардан бирининг иккинчисидаги зарарли таъсирдан химиявий қўриқланиш чораси деб қаралиши мумкин. Ҳақиқатан ҳам бир микроорганизмда яратилган антибиотик бошқа турдаги микроорганизмнинг ўсишини ва ривожланишини тўхтата олади, шунинг учун ҳам антибиотиклар тиббиёт ва ветеринарияда юқумли касалликларни даволашда кенг қўлланади. 1929 йили Флеминг кашф этган, фан ва тажрибада антибиотиклар замонасини бошлаб берган пенициллин, Ваксман кашф этган туберкулёзни самарали даволашда янги саҳифа очган стрептомицин, Гаузе ажратиб олган грамицидин, шунингдек тетрациклинлар, хлорамфеникол, неомицин, тиротрицин ва бошқалар энг машҳур антибиотиклар жумласидандир. Баъзи антибиотиклар оқсиллар синтезининг айрим босқичларини тормозлайди. Шунинг учун оқсил синтезининг механизми ўрганилганда пуромицин, Д-актиномицин, хлорамфеникол ва бошқа антибиотиклардан кенг фойдаланилади.

Организмда кечадиган барча метаболик жараёнларнинг физиологик бошқарилиши (регуляцияси) нерв ва гуморал механизмлар орқали ўтади. Гуморал, яъни суюқликлар орқали бажариладиган алоқалар асосан, ички секреция безларининг маҳсулоти гормонлар деб аталадиган химиявий молекулалар иштирокига боғлиқ.

Ички секреция безлари келиб чиқиши ва анатомик жиҳатдан алоҳида аъзолар бўлсалар ҳам, мослашиб ишлайдиган бир бутун система — эндокрин системани ташкил қиладилар. Уни бошқариб турадиган марказ миянинг ихтисослашган чегарали доираси—гипоталамус бўлиб, у марказий нерв системадан келадиган сигналларни қабул қилади ва интегрирлайди. Қабул қилинган сигналларга жавобан гипоталамус рилизинг факторлар деб аталадиган бир қатор гипоталамик регулирловчи гормонларни ишлаб чиқаради ва бевосита унинг тагида жойлашган гипофизга узатади. Пептид табиатига эга бўлган бу гормонларнинг



42- расм. Эндокрин системасининг регуляция йўллари.

ҳар бири гипофизнинг олд бўлагиининг гормон ишлаб чиқарадиган ҳужайраларига етиб бориб, уларни гормонал секрециясини айрим-айрим стимуллайди (либеринлар), ёки тормозлайди (статинлар). Гормон секрецияси стимулланганда гипофиз гормонлари қонга ажратилади ва қон орқали периферик эндокрин безлар (қалқонсимон без, буйракусти безларнинг пўст қисми, жинсий безлар)га бориб уларда гормонларнинг ишлаб чиқарилиши ва ажратилишини кучайтиради. Натижада бу безларнинг гормонлари—тироксин, кортикостероидлар, жинсий стероидлар ва бошқалар қонга ажратилиб, қон оқими орқали организмнинг ҳамма қисмларига етиб боради ва мана шу гормон учун нишон ҳисобланган тўқима ҳужайралари томонидан қабул қилиниб, уларга ўз таъсирини кўрсатади.

Қуйидаги расмда эндокрин системанинг асосий тармоқлари ва нишон тўқималар келтирилган.

Гормон таъсирига мойил ҳужайраларнинг мембранасида ҳар бир гормонни алоҳида таниб ва унинг билан қатъий специфик муносабатга кирадиган махсус химиявий структуралар мавжуд; уларни рецепторлар деб атайдилар.

8.1. ИЧКИ СЕКРЕЦИЯ БЕЗЛАРИ ВА УЛАРНИНГ МАҲСУЛОТИ

Эндокринология фанининг вужудга келишиини физиолог Адольф Бертольднинг хўрозларни бичиш оқибатларини хўроз уруғдонини уларнинг қорин бўшлиғига кўчириб ўтказиш йўли билан йўқотиш мумкинлигини кўрсатган тажрибалари эълон қилинган 1849 йилдан ҳисобласа бўлади. Бу тажрибада маълум органларда ишлаб чиқариладиган моддалар қон орқали (гуморал йўл билан) ўтиб, бошқа органларда моддалар алмашинувига бошқарувчи таъсир кўрсатиши аниқланди.

Эндокринологиянинг ривожланишида 1855 йили буйракусти безининг бузилиши билан боғлиқ касалликнинг инглиз олими Томас Аддисон томонидан тасвирланиши катта аҳамиятга эга бўлди. Келгусида Аддисон касаллиги номини олган бу паталогик ҳолат секреция безларининг яққол таърифланган биринчи касаллиги эди. Ички секреция, яъни ўз маҳсулотини (секретини) қон оқимига чиқариши ҳақидаги тушунчани француз физиологи Клод Бернар киритган. Гормон атамаси (юнонча hormaco — қўзғатаман, тебратаман маъносида) фанга 1905 йили инглиз олимлари Бейли ва Старлинг томонидан киритилган. Бу термин биринчи марта 1902 йилда улар кашф этган, ўникки бармоқли ичакда ишланиб қон орқали ошқозоности бези шираси ва ўт ажратилишини кучайтирадиган секретин номли моддага нисбатан қўлланган эди.

Эндокринологиянинг бундан кейинги тараққиёти айрим гормонларнинг очилиши, уларни тоза ҳолда ажратилиб олиниши, физиологик таъсири ва биохимиявий фаолиятининг ўрганилиши билан боғлиқ. Кейинги ўн йиллар давомида кўп гормонларнинг синтез қилиниши ва таъсир механизмининг ўрганилиши, гормонлар миқдорини ва алмашинув маҳсулотларини текширишнинг янги усулларини ишлаб чиқилиши, турли эндокрин касалликларнинг молекуляр асосларини аниқлаш йўли билан оқилона даволаш усулларининг яратилишн эндокринологиянинг бугунги юксак мавзуини кўрсатади. Гормонлар ҳақидаги таълимотга кўра маълум бир модданинг гормонлар қаторига киритиш учун қуйидаги учта талабга жавоб бериш керак:

1) гормон ишлаб чиқарадиган аъзо кесиб олиб ташланганда гормонал таъсирнинг йўқолишининг яққол белгиларини рўй бериши;

2) гормон йўқлиги белгиларини ауто, ёки гомотрансплантатлар ёки гормон ишлаб чиқарадиган орган экстракти воситасида бартараф қилиниши;

3) органнинг хом экстрактидан ажратилган тоза модданинг (иложи бўлса), шу модданинг синтез йўли билан олинган тоза препаратини одамларнинг ички секреция безларига хос, сифат жиҳатдан специфик гормонал таъсирга эга бўлиши. Бу талабларга тўла ҳажмда классик ички секреция безлари маҳсулотлари тўлиқ жавоб беради.

Ички секреция безларининг функцияси бузилганда турли касалликларнинг пайдо бўлиши кузатилади. Булар айрим безлар функциясининг зўрайиб кетиши натижасида гормонни ортиқча ишлаб чиқариши (гиперфункция) ёки

фаолиятнинг сусайиши натижасида кам ажратилиши (гипофункция) га боғлиқ. Аммо бундай бузилишларда без қандайдир янги, бошқа бир физиологик фаол химиявий модда ишлаб чиқармайди.

Организмларнинг бир қисмида ишлаб чиқариладиган гормонни унинг бошқа бир соҳасидаги тўқималарга ташиш йўли билан моддалар алмашинувини тартибга солиши фақат сутэмизувчи ҳайвонлар учунгина хос эмас; умуртқасиз ҳайвонлар ва ўсимликларда ҳам баъзи гормонлар ишлаб чиқарилади ва уларда ҳам шу усулда маълум жараёнлар бошқарилиб турилади. Аммо гормонлар орқали бошқариш фақат ҳайвонот дунёсининг олий синфлари, айниқса одамларда тўла ривож топган.

Сутэмизувчи ҳайвонларнинг гормон ишлаб чиқарадиган ички секреция безлари қаторига асосан қуйидагилар киради: гипоталамуснинг гормон яратувчи нерв ядролари, гипофиз ёки мия ўсиғининг олд бўлаги, калқонсимон без, калқонсимон без олди безлари, буйрак усти безлари, ошқозон ости безининг алоҳида қисми, жинсий безлар: уруғдонлар, тухумдонлар, буқоқ бези. Бундан ташқари яна бир қатор аъзолар ва тўқималарнинг ҳам гормонал функцияси маълум. Лекин бу безлар ёки махсус ҳужайралар тўплами ишлаб чиқарадиган маҳсулотлар юқорида айтилган талабларга тўла жавоб бермайди. Хусусан, уларнинг етишмаслигидан келиб чиқадиган қандайдир характерли касалликлар ҳозирча тасвирланган эмас. Бу безлар қаторига ошқозон-ичак безлари, ҳомиладорлик даврида йўлдош, дуккаксимон без (эпифиз) ва бошқалар киради.

8.2. ГОРМОНЛАР НОМЕНКЛАТУРАСИ ВА КЛАССИФИКАЦИЯСИ

Гормонлар химиявий табиати, келиб чиқиш жойига ва таъсирига қараб номланганлар ҳамда шу асосда уларнинг классификацияси тузилган. Ҳозирги кунда деярли ҳамма маълум гормонларнинг, шу жумладан аксари оқсил пептид гормонларнинг химиявий табиати тўла ўрганилган. Гормонларни уларнинг табиий синтезланадиган жойига қараб, гипоталамус, гипофиз, қалқонсимон без, буйракусти безлари, ошқозоности бези, жинсий безлар, буқоқ бези ва бошқа гормонлар деб юритамиз. Лекин бу асосда уларнинг классификациясини тузиш қулай эмас, чунки бунда баъзи ноаниқликлар туғилади. Масалан, бир бездан баъзан таъсирига кўра фарқ қиладиган бир нечта гормонлар ишлаб чиқарилади, масалан, жинсий гормонлар асосан жинсий ва қисман буйракусти безида ҳам синтез қилинади. Бундан ташқари бир хил гормонлар бир ерда ишлаб чиқарилса ҳам иккинчи без орқали секреция қилинади. Масалан, окситоцин ва вазопрессин гормонлари гипоталамусда синтезланиб гипофизнинг орқа бўлагига етказилади ва шу ердан секреция қилинади. Гормонларни уларнинг химиявий табиатига қараб, классификация қилиш қаноатланарли бўлмаса ҳам, ҳозирги кунда бошқа мезон критерияларга, масалан, физиологик таъсир механизмига асосланган ҳолда ёндашишга қараганда афзалроқдир.

Бундай классификацияга мувофиқ барча гормонларни қуйидаги синфларга бўлиш мумкин:

1. Оқсил-пептид гормонлар — бу синфга мураккаб оқсиллар табиатига эга гликопротеид гормонлар: фолликулостимулловчи гормон (ФСГ), лютеинирловчи гормон (ЛГ), тиреотроп гормон (ТТГ) ва бошқалар; содда оқсил табиатига эга инсулин, паратиреоид гормон (ПТГ) ва бошқалар; пептидлар: кортикотропин (АҚТГ), глюкагон, кальцитонин, соматостатин, вазопрессин, окситоцин ва бошқалар.

2. Аминокислоталар унумлари: катехоламинлар, тиреоид гормонлар ва бошқалар.

3. Стероид бирикмалар — буйракусти бези стероидлари (кортикостероидлар), жинсий гормонлар (андрогенлар, эстрогенлар, гестогенлар ва бошқалар).

4. Простагландинлар.

Гормонлар биохимияси уларнинг химиявий структураси, организмда синтезланиши, нишон тўқималарга етказилиш йўллари, у ерда функционал алмашинуви ва таъсир механизмини ўрганади. Гормонларнинг химиявий тузилиши ҳақидаги дастлабки маълумот нисбатан содда бирикма — адреналинга тегишли бўлиб, у асримизнинг бошида олинган эди, бундан кейинги муҳим қадамлар 1915 йили тироксинни ажратиб олган Кендалл ва 1927 йили унинг структурасини аниқлаган Харрингтонлар номи билан боғлиқ. Стероид гормонларни ажратиб олиш, уларнинг структурасини аниқ белгилаш ишлари эса анча қийин бўлади. Бу соҳадаги дастлабки ишларни 1930 йили Бутенанд, Дойзи, Ружечка бошлаган, кейинчалик Кендалл, Райхштейн ва Витерштейнерлар давом эттирган ишлар гормонлар биохимиясининг порлоқ саҳифаларидан бирини очди. Лекин олимлар олдида оқсил ва полипептид табиатли гормонларнинг катта группасини ўрганиш каби қийин масалалар турар эди. Бу вазифани ҳал қилиш учун аввало жуда кам миқдорда учрайдиган моддаларни мураккаб аралашмалардан тоза ҳолда ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқилиши лозим эди.

Оқсиллар химияси усулларининг ривожланиши, умуман молекуляр биологиянинг муваффақиятлари, оқсил-пептид гормонларни ўрганиш билан боғлиқ ҳамма муаммоларни янгича ёндашиш усулида ҳал қилиб берди. Бу усуллар биринчи марта инсулин структурасини аниқлаш жараёнида ишлаб чиқилди.

50-йилларда ннсулин ва бир қатор гипофиз гормонлар тоза ҳолда ажратиб олиниб, уларнинг аминокислота таркиби аниқланди. Бу соҳада, айниқса, Сенджер, Дю-Виньо, Эванс ва Ли ишлари биохимия тарихида биринчи даражали аҳамиятга эга бўлган ишлар қаторига киритилди. Эндиликда ҳар қандай оқсил гормоннинг химиявий тузилишини у нақадар мураккаб бўлмасин белгилаш ҳал қилиб бўлмайдиган масала эмас ва ҳали структураси тўла аниқланмаган оқсил табиатли гормонлар (баъзи гликопротеид гормонлар) бор экан, бу масаланинг тез кунда ечилиши муқаррардир. Гормонлар биосинтези ҳақидаги маълумотлар уларнинг структурасини аниқлаш билан параллел равишда ривожланди. Химиявий тузилиши маълум бўлган гормонларнинг организмда синтезланиш йўли ҳам деярли тўла аникланган.

8.3. ГОРМОНЛАРНИНГ ТАЪСИР МЕХАНИЗМИ

Гормонларнинг функционал метаболизми уларнинг таъсир механизми билан бевосита боғлиқ. Бу соҳа гормонлар биохимиясининг энг мураккаб муаммосидир. Гормонлар ҳужайра структуралари билан ўзига хос химиявий реакцияларга киришади. Уларнинг физиологик таъсири фақатгина мана шу бирламчи фаолликнинг кечиктирилган оқибатидир. Лекин биз гормонларнинг тўқималардаги химиявий ўзгариш реакциялари билан уларнинг биологик фаоллигини намоён бўлиши орасидаги боғланишни ҳали яхши билмаймиз. Бунинг учун, бир томондан, гормонларнинг ҳужайра сатҳининг рецептор қисмлари билан боғланиши, ҳужайра ичига ўтиш механизми, субцеллюляр структуралари билан молекуляр муносабатлари ва, иккинчи томондан, гормон молекуласиннг фазовий (стерик) ҳолатлари ва муносабатга кирадиган фаол марказлари ҳақида етарли маълумот бўлиши керак. Бу масалаларнинг кўпчилиги ҳали ёритилмаган.

Аксари гормонларнинг организм ва ҳужайра текислигидаги физиологик эффектлари кўп томонлама бўлиши ҳар бир гормоннинг таъсир механизмига битта фундаментал биохимиявий жараён—ҳужайранинг ўтказувчанлигини орттириш, маълум ферментлар активлигини кучайтириш, митохондрияларда оксидланувчи фосфорланишни ўзгартириш асос бўлади, деган ғоянинг олдинга сурилишига сабаб бўлди. Умуман кўп гормонлар хилма-хил ферментларни фаоллаштириши тасдиқланган, аммо уларнинг физнологик эффектини доим шу механизм билан тушунтириб бўлмайди. Кейинги чорак аср ичида гормонал эффект, асосан ҳужайранинг генетик аппаратини ҳаракатга солиши билан боғлиқ деган фикр тобора мукаммал тасдиқланмоқда. Бу генлар специфик энзимлар синтези учун жавобгар информацион РНК ишлаб чиқаришни таъминлайди. Бинобарин, гормонлар фаоллигига хос бўладиган жараён генетик шартланган специфик оқсил

билан белгиланади. Бу ғоя бир қатор гормонлар учун шубҳасиз далилларга эга. Лекин унинг механизми ва регуляциясини аниқлаш қўшимча экспериментал текширишларни талаб қилади.

Гормонлар тўқималарга ва ҳужайралар ичидаги тегишли структураларга танлаб таъсир этадилар. Бир қатор гормонларнинг эффекти бўйича ҳужайраларда кузатилса ҳам аксари гормонлар аъзо ва тўқималарга танлаб таъсир этадилар, масалан, жинсий гормонлар жинсий безларга, инсулин, жигар, диафрагмага, тироксин гипофиз олд бўлаги ҳужайраларига ва мускулларга, партгормон буйрак каналчаларига, суякларга таъсир қилади. Бу тўқималарни гормонлар учун нишон деб қаралади.

Нишон тўқимага етиб борган гормон ҳужайра метаболизмини идора қилиши учун аввало ҳужайра мембранаси орқали унинг ичидаги метаболик реакцияларни бошқарувчи механизмларга уланиши керак. Кейинги бир неча ўн йиллар давомидаги тадқиқотлар натижасида маълум бўлдики, бир гуруҳ гормонлар, асосан стероидлар, ҳужайра мембранасида танланиб, унинг липид қавати орқали ҳужайра ичига кирадилар ва у ерда махсус молекулаларга бирикадилар. Иккинчи гуруҳ гормонлар, асосан оқсил-пептид табиатига эга бўлганлари катехоламинлар, ҳужайра ичига кирмай плазматик мембранада жойлашган специфик рецептор билан боғланади. Гормон билан рецептор боғланишида ҳосил бўлган комплекс гормон ҳужайра ичига кирмаса ҳам унинг охирги эффектларини амалга оширилишини таъминлайдиган биохимиявий реакцияларни бошлайди. Шундай қилиб, гормон-рецептор алоқалари гормон таъсир механизмида бошланғич реакция, у бир гуруҳ гормонлар учун плазматик мембрана сатҳида, бошқалари учун ҳужайра ичида жойлашган рецепторларда амалга ошади. Лекин бундай жараён гормон таъсирида фақат биринчи босқичдир. Рецептор тушунчаси ҳали гормонлар таъсирини тушунтириш учун қўлланмаган йилларда ҳам, бир қатор гормонлар (радиоактив нишонланган инсулинин) ҳужайра мембранасига боғланиши кўрсатилган. Аммо бундан кейинги воқеалар қандай тарзда ривожланиши, яъни қандай йўл билан гормон ҳужайрада кечадиган жараёнларга таъсир этиши, ферментлар фаолиятини орттириши қоронғу бўлиб қолган эди.

Гормонлар таъсир механизмини тушунишда Америка биохимиги Э. Сазерландни циклик аденозин 3′, 5′ — монофосфат (цАМФ)ни гормонлар таъсиридаги роли ҳақидаги фикри янги саҳифани очиб берди. У жигар кесикларида гликогеннинг парчаланишида адреналин таъсирини текшириш натижасида адреналиннинг гликолизга таъсири бевосита эмас, у қандайдир омилларга муҳтож деган хулосага келди. Бу фактор кристалл шаклида ажратилиб олиниб, уни аденозин фосфатнинг циклик ҳалқали эфири, қисқача 3′, 5′ цАМР (цАМФ) эканлиги аниқланди. Бу бирикма адреналин таъсирида ҳосил бўлиб, гормоннинг э л ч и с и, унинг таъсирини т а ш у в ч и с и ролини ўйнайди. Тажриба ўтказилаётган муҳитда адреналин бўлмаса ҳам энди цАМФ унинг функциясини бажаради. цАМФ и к к и л а м ч и э л ч и, т а ш у в ч и, м а с с е н д ж е р деб аталиб, гормонни ўзи (ички секреция бези махсули) бирламчи элчи ҳисобланади.

Циклин 3, 5- аденозин монофосфат ҳужайра мембранасида жойлашган аденилатциклаза ферменти иштирокида ҳужайра ичидаги АТФ дан ҳосил бўлади. «Иккиламчи элчи» гипотезасининг асосий маъноси шундан иборатки, бу ғояга биноан гормон (оқсил ва пептид гормонлар, катехоламинлар ва бошқа биологик фаол бирикмалар) ҳужайра ичига кирмай, мембранада специфик рецептор билан боғланади, рецепторга бириккан аденилатциклазани фаоллаштиради ва шу туфайли ўз элчиси цАМФ ни ҳосил қилади. Рецептор билан аденилатциклаза мембранада бир комплекс шаклида шундай жойлашганки, унда рецептор мембрананинг ташқи сатҳида бўлиб, гормонни боғлайди, аденилатциклаза эса ички сатҳида бўлиб, цитоплазмадаги эркин АТФ билан реакцияга кира олади. Лекин бу соддалаштирилган схематик структура. Ҳақиқийси эса анча мураккабдир. Гап ҳужайранинг ташқаридан гормон шаклида келган химиявий информацияни ҳужайра ичига ўтказишида ва уни трансформацияси устида кетмоқда. Гормон рецептор комплекси ҳосил бўгандан сўнг аденилатциклазанинг фаолланиши механизми аниқ эмас. Кейинги йилларда бу механизм жуда синчиклаб ўрганилмоқда. Информация гормон рецепторидан аденилатциклазага

махсус регулятор *G*-оқсил орқали ўтишини тасдиқловчи далиллар бор. Бу оқсил икки хил шаклда бўлади: ГТФ билан комплексда у аденилатциклазага фаоллаштирувчи таъсир кўрсатса, ГДФ билан тормозловчи комплекс ҳосил қилади. Аденилатциклазани фаоллаштиришда Ca^{2+} ионлари Са—боғловчи кальмодулин номли оқсил билан бирга қатнашади. Бундан ташқари цАМФ нинг концентрацияси уни эркин нофаол АМФ гача парчалайдиган фосфодиэстераза ферменти томонидан идора қилинади. Бу жараёнда ҳам Ca^{2+}ни кальмодулин билан комплекси иштирок этганидан, Ca^{2+} ионлари ҳам цАМФ билан бир қаторда иккиламчи элчи сифатида қаралади.

Ўз навбатида, ҳосил бўлган цАМФ эффекти ҳужайра ичидаги протеинкиназа ферменти орқали реализация қилинади. Бу фермент иккита регулятор (R) ва иккита каталитик (С) бирликлардан тузилган. цАМФ йўқ вақтида бу суббирликлар нофаол комплекс (тетрамер) шаклида бўладилар. цАМФ иштирокида бу комплекс қайталама диссоцияланади. Ажралиб чиққан иккита каталитик бирлик фермент фаолиятига эга, бошқа ферментларни фосфорлаш орқали уларнинг ферментатив активлигини ўзгартиради.

Стероид гормонлар таъсири цитоплазмадаги специфик рецепторлар орқали амалга оширилади. Ҳосил бўлган стероид оқсил комплекс ҳужайра ядросига кўчирилади (транслокация) ва хроматинга боғланиб ДНК нинг экспрессиясини ўзгартиради.

Натижада специфик янги мРНК молекулалари синтези (транскрипция) стимулирланади. Янги мРНК молекулалари синтези ёки транскрипцияни қўшимча кучайиши тегишли оқсиллар синтезини зўрайтиради.

Бу механизм, яъни генетик аппаратни стимуллаб янги оқсил молекулалари (ферментлар) синтезини кучайтириш бошқа гормонлар (ўсиш гормони, инсулин, тироксин) нинг ҳам умумий таъсир усулидир. Лекин бу фундаментал масалада ҳам ҳал бўлмаган муаммолар бор.

8.4. ГИПОТАЛАМУС ГОРМОНЛАРИ

Гипоталамус (hypothalamus, лотинча гипо—таги, таламус—дўмбоқ) дўмбоқости, оралиқ мия бўлими, таламус тагида жойлашган ва III мия қоринчасининг таги, вегетатив нерв системасининг пўстлоқ остидаги олий марказини ташкил қилади. Марказий нерв системасининг олий бўлимлари билан эндокрин система орасидаги алоқалар бевосита бош миянинг мана шу структурасида юзага чиқади. XX асрнинг ўрталаригача бу муносабатлар аниқ бўлмасдан нерв регуляцияси ва эндокрин регуляция алоҳида-алоҳида қаралар, ҳатто бир-бирига қарама-қарши ҳам кўйилар эди. Фақат кейинги ўн йиллар давомида бу икки система орасидаги алоқаларнинг материал асослари аниқланиб, энди бир бутун организм учун ҳақли равишда нейроэндокрин регуляция ҳақида гапирилади. Маълум бўлдики, марказий нерв системаси билан эндокрин система орасидаги муносабатлар гипоталамуснинг нерв ҳужайраларида ишлаб чиқариладиган гуморал (*humor* — лотинча суюқлик деган маънони билдиради) факторлар орқали амалга ошар экан. Жуда кучли биологик фаолиятга эга бўлган бу химиявий бирикмалар аввало гипоталамус гормонлари деб ном олдилар. Сўнгра уларни нейрогормонлар, ва асосий эффекти гипофизда ишлаб чиқариладиган периферик безлар фаолиятини идора қиладиган троп гормонларни ажратишни (балки синтезини ҳам) бошқариш бўлганидан, бир гуруҳи рилизинг (инглизча *relase* — ажратиш) факторлар ёки *либеринлар* деб аталади. Уларнинг баъзилари гипофиз гормонлари секрециясини (балки ишлаб чиқарилишини ҳам) тормозлаш қобилиятига эга бўлганидан статинлар (юнонча *statiros*, тўхтатиш сўзидан олинган) деб аталдилар. Ҳозиргача ажратилиб олинган 7 та либерин ва 3 та статинлар қуйидагилардир: кортиколиберин, тиреолиберии, люлиберин, фоллиберин, соматолиберин; соматостатин, пролактостатин ва меланостатин. Гипоталамик гормоилар 3—15 тагача аминокислота қолдиқларидан иборат калта пептидлардир. Уларни тоза ҳолда ажратиб олиш ва фаолиятини аниқлаш кўп йиллар машаққатли тадқиқот ишларини олиб боришни талаб қилди. Бу тушунарли, чунки гипоталамик омиллар тўқимадан бошқа гормонларга қараганда жуда кам миқдорда ажратилади. Масалан, 1 мг тиреолиберинни ажратиб олиш учун кушхоналарда тўпланган 4 тонна ҳайвон гипоталамусидан фойдаланилди. Биринчи бўлиб гипоталамус гормонларини америка олимлари Р. Гиллимин ва Э. Шелли 70- йилларда соф ҳолда олдилар ва унинг химиявий структурасини аниқладилар. Бу муҳим тадқиқотлари учун Гиллимин, Шелли ва улар билан бирга, пептид гормонлар миқдорини белгилаш учун жуда сезгир радиоиммунологик усулни ишлаб чиққан америка олимаси Р. Ялов (1977 й.) Нобель мукофотига сазовор бўлдилар. Қуйидаги 15-жадвалда гипоталамусда ажратиладиган асосий гормонларнинг химиявий структуралари ва баъзи белгилари келтирилган.

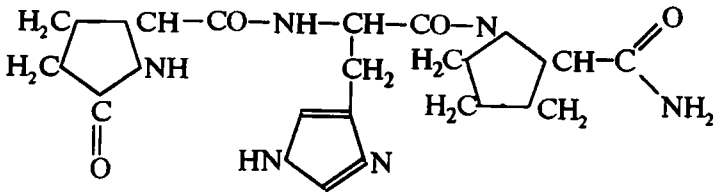
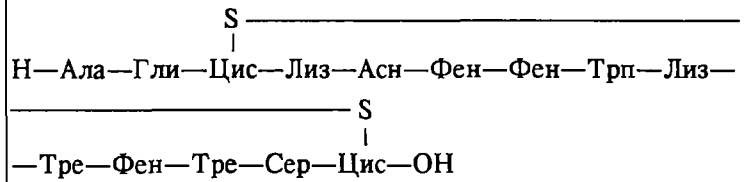
Гипоталамик гормонлар гипоталамуснинг нерв учларида синтезланади деб ҳисобланади. Мана шу ерда уларни ва биоген аминларни энг юксак концентрацияси белгиланган. Тиреолиберин ва, шунингдек, люлиберин ва соматолиберин синтези ҳам глутамат кислотани пироглутамат кислотага айлантирувчи SH — сақловчи синтетаза иштирокида ўтади: умуман, синтез глутамат кислота бўлганда, рибосомалар иштирокисиз пролиннинг амидланишини таъминлайдиган ва пептид боғи ҳосил қиладиган ферментлар системаси томонидан бажарилса керак. Гипоталамик гормонлар умумий қон оқимига чиқарилмайди, бевосита яқин жойлашган гипофизга портал (дарвоза) капиллярлари орқали етказилади.

Булардан ташқари, меланолиберин ва меланостатинларнинг структуралари ҳам аниқланган. Меланолиберин химиявий структураси окситоциннинг очиқ занжири химиявий структурасининг айнан ўзи (трипептид ёншохисиз) бўлиб чиқди.

Меланостатин — меланотропин ингибирловчи омил, трипептид Пиро-Глу-Гис-Гли-NH_2 ёки пентапептид: Пиро-Глу-Гис-Фен-Арг-Гли-NH_2 структурасига эга.

15- жадвал

Гипоталамуснинг асосий гормонлари

Номи	Химиявий структураси	Функцияси
1. Тиреолиберин		Тиреотропиннинг ажралишини стимуллайди
2. Кортиколиберин	Полипептид, лекин аниқ структураси маълум эмас	Адренокортикотроп гормоннинг (АКТГ) ажралишини стимуллайди
3. Соматолиберин (декапептид)	Н—Вал—Гис—Лей—Сер—Ала—Глу—Глн—Лиз—Глу—Ала—ОН	Соматотропиннинг ажралишини стимуллайди
4. Соматостатин (циклик тетрадекапептид)		Соматотропиннинг ажралишини тормозлайди
5. Люлиберин	Пиро—Глу—Гис—Трп—Сер—Тир—Гли—Лей—Арг—Про—Гли—NH_2	Лютеинловчи гормоннинг ажралишини стимуллайди
6. Пролактолиберин		Пролактиннинг ажралишини стимуллайди
7. Пролактин-ингибирловчи гормон		Пролактиннинг ажралишини тормозлайди
8. Фоллилиберин		Фолликулстимулловчи гормоннинг (ФСГ) ажралишини стимуллайди

8.5. ГИПОФИЗ ГОРМОНЛАРИ

Калла суягининг асосида жойлашган бу кичкина без эндокрин системада дирижёрлик қилади. У ўзининг гормонлари орқали бошқа кўп ички секреция безларининг фаолиятини идора қилиб туради. Гипофиз турли эмбрионал келиб чиқишга эга, бир-биридан ажралиб турадиган олд ва орқа бўлаклардан, улар ўртасида жойлашган кичкина оралиқ бўлакдан иборат. Гипофизнинг учта бўлаги ҳам оқсил-пептид гормонлар ишлаб чиқаради. Лекин ҳар уч бўлакда бу гормонларнинг ишлаб чиқарилиши ва секрецияси ўзига хос механизм орқали бажарилади, уларнинг организмдаги жараёнларга таъсир этиш йўллари ҳам тубдан фарқланади. Гипофизнинг олд бўлаги асосий гормон ишлаб чиқарувчи без бўлиб, у аденогипофиз деб ҳам юритилади. Бу ерда бир нечта анчагина узун полипептид гормонлар ишлаб чиқарилади. Улар ўзларидан паст табақали безларга стимулловчи таъсир қилганларидан троп гормонлар (ёки тропинлар) деб аталадилар. Булар қаторига қалқонсимон безни стимулловчи тиреотроп гормон ёки тиреостимулловчи гормон (тиреотропин), буйракусти без пўст қабатини стимулловчи гормон (кортикотропин) ва бошқалар кирадилар. Қуйидаги 16-жадвалда асосий гипофиз гормонлари, молекуляр оғирликлари, уларнинг секрецияси бузилганда кузатиладиган касалликлар ёки белгилар келтирилган.

16-жадвал

Гипофиз гормонлари

Гормон	Молекуляр массаси	Касаллик ёки унинг белгилари	
		ортиб кетганда	етишмаганда
Гипофизнинг олд бўлаги гормонлари			
Соматотроп гормон, СТГ соматотропин, ўсиш гормони	21 500	Гигантизм (ортиқча ўсиб кетиш), акромегалия (номутаносиб ўсиб кетиш)	Паканалик, пастбўйлик
Аденокортикотроп гормон, АКТГ Кортикотропин	4 500	Иценко — Кушинг синдроми	Буйракусти бези пўст қабатининг иккиламчи етишмаслиги
Тиреотропик гормон, тиреоидстимулловчи гормон, ТСГ Тиреотропин	28 000	Гипертиреоз	Иккиламчи гипотиреоз
Пролактин, лактоген гормон, ЛГ	23 500	Аменорея; бепуштлик, галакторея	Сут бўлмаслиги
Фолликулстимулловчи гормон, ФСГ	34 000	Барвақт балоғатга етиш	Жинсий безларнинг иккиламчи гипофункцияси, бепуштлик
Лютеинирловчи гормон, лютропин	28 500	Барвақт балоғатга етиш	«—»
Линотропин	11 800	Ориғлаб кетиш	Семириш
Гипофиз орқа бўлаги гормонлари			
Вазопрессин	1070	—	Қандсиз диабет
Окситоцин	1070	—	

Гипофизнинг орқа бўлагидан 9 та аминокислотадан ташкил топган иккита пептид вазопрессин ва окситоцин ишлаб чиқарилади. Гипофиз гормонларининг секрецияси гипоталамус томонидан бошқариб турилади.

Кейинги ўн йил давомида ҳайвонлар мия тўқимасидан анчагина кичик молекулали пептидлар ажратилиб олинган. Улар нейропептидлар деб аталиб, асосан, ҳайвон хулқига оид реакцияларни, ўқиш, ўрганиш, эслаб қолиш жараёнларини белгилайдилар, уйқуни бошқарадилар, морфин каби оғриқни қолдирадилар. Масалан, ажратиб олинган нейропептидлардан бири 31 та аминокислота қолдиғидан тузилган β-эндорфин оғриқсизлантирувчи модда сифатида морфинга қараганда 30 марта фаол эканлиги аниқланди. Нейропептидларнинг таъсир йўллари ҳар хил, уларнинг баъзилари ухлатиш хусусиятига эга, бошқалари каламушларда қоронғудан қўрқиш (скотофобин), ёки электр қўнғироқни қаттиқ овозидан қўрқмайдиган қилиш (амелетин) ва бошқа таъсирга эга. Бу соҳадаги тадқиқот зўр жадаллик билан олиб борилмоқда ва яқин кунларда одамлар хулқини идора қиладиган нейропептидларнинг очилиши ҳам ажабланарли бўлмас.

Энди гипофизнинг энг муҳим гормонлари тузилиши ва функциясига оид асосий маълумотларни келтирамиз.

8.5.1. Гипофизнинг олд бўлаги гормонлари

Соматотроп гормон (ўсиш гормони, соматотропин, СТГ)

Бу гормоннинг ўсиш жараёнига таъсири олимлар диққатини жалб қилиб келган. Аммо ҳайвон танасига юборилган гормон ёғлар, углеводлар, оқсиллар ва минерал моддалар алмашинувида ҳам тегишли ўзгаришларга олиб келади, бу факт гормоннинг организмда модда алмашинувига тенг таъсирга эга эканлигини кўрсатади. Ёш ҳайвонларда гипофизэктомия қилинса, улар нормал ўсмай, карлик бўлиб, жинсий томондан ҳам ривожланмайди (инфантилизм). Клиник кузатишлар ҳам руҳий жиҳатдан нормадан четлашмаган карликлар мия ўсиғи ривожланмаган шахслар эканлигини тасдиқлайди. Бунинг аксича гигантизм деб аталадиган ҳодиса фавқулодда баланд бўйли, асосан оёқ-қўл суякларининг ҳаддан ташқари ўсишига боғлиқ. Бундай зўр, бир томонлама ўсиш нормал ўсишни эслатади, у организмда қандай бўлмасин масса, масалан, сувнинг ёки ёғнинг тўпланишига боғлиқ эмас ва фақат ёшлик даврида гипофизнинг гипертрофияси ва гиперфункцияси натижасида келиб чиқади. Суяклари қотган катта ёшли кишилар организмда ўсиш тоғай ҳали сақланган жойлардагина рўй беради, натижада ўсиш номутаносиб бўлиб, фақат чиқиб турган қисмлар (бурун, қовоқ, пастки лаб, қўл панжалари, оёқ товонлари) катталашади. Бу касаллик акромегалия деб аталади. Унинг характерли белгиларидан бири тилнинг ҳаддан ташқари катталашиб, худди оғизга сиғмайдигандек ҳолда кўринишидир.

Эванс биринчи марта гипофиздан актив материал олди ва уни каламушларга юбориб, гигантизмнинг пайдо бўлишини аниқлади. Гормон, асосан, суякларнинг эпифизар тоғайларини зўрайтириб, скелет ўсишини кучайтиради, шунингдек, бошқа яхлит тўқималарнинг ўсишига ҳам таъсир кўрсатади. Гормон қондаги аминокислоталардан тўқима оқсиллари синтезини тезлатади. Умуман, ўсиш гормони кўп органларга ва ҳар хил ҳужайраларга таъсир этиши билан эффекти маълум органга (айниқса, ички секреция безига) қаратилган гипофизнинг бошқа гормонларидан фарқланади. Ўсиш гормонининг морфогенетик эффекти, шубҳасиз, унинг моддалар алмашинуви жараёнига бўлган таъсирига боғлиқ. Унинг оқсил алмашинувига анаболик таъсири туфайли, қон плазмасида аминокислоталар миқдори камайиши билан бир вақтда сийдик билан чиқариладиган азот ҳам озаяди. Соматотроп гормон кислороднинг ютилишини оширади, липолизни, глюкозанинг оксидланишини ва унинг глюкуронат кислота йўли билан алмашинувини кучайтиради. Соматотропиннинг анаболик таъсирини андрогенлар кучайтиради, АКТГ эса кортикостероидлар орқали катаболик, яъни соматотроп гормонга қарама-қарши таъсир кўрсатади. Соматотропиннинг ёғларни сафарбар қилишига

таъсири ёғларнинг парчаланишини кучайтириши билан бир вақтда, уларнинг атрофдаги тўқималардан жигарга ўтишини ва кетон танлар ҳосил бўлишини тезлатишдан иборат.

Соматотроп гормоннинг углеводлар алмашинувига таъсири инсулинникига тескаридир. У қонда глюкоза миқдорининг ортиши билан боғлиқ, шунинг учун диабетогеник таъсир деб аталади.

Қорамол гипофизидан олинган соф гормоннинг молекуляр оғирлиги 46 000 га тенг ва у 396 аминокислота қолдиғидан иборат эканлиги аниқланган. Соф гормон препарати карбоксипептидаза билан инкубация қилинганда ундан бир қанча аминокислота ажралиб кетса ҳам препаратнинг фаоллиги сезиларли даражада камаймаслиги маълум бўлган. Гипофизнинг бошқа гормонларида ҳам кузатилган бу факт гормонал фаоллик учун бутун оқсил молекуласи структурасининг зарур эмаслигини кўрсатади, лекин пепсин ёки трипсин билан гидролизланганда гормоннинг активлиги йўқолади. Ҳозирги кунда одам, қорамол ва қўй соматотроп гормонининг структураси тўла аниқланган. Одам соматотропини 191 та аминокислота қолдиғидан тузилган оқсилдир. Унинг структурасида иккита дисульфид боғ бор, полипептид занжирнинг С ва N учидаги аминокислоталар фенилаланин. СТГ кўпчилик эффектлари гормон таъсирида жигарда ҳосил бўладиган оқсил табиатли фактор орқали амалга оширилади. Бу оралиқ модда тоғайларга сульфатнинг киришини, ДНК га тимидин ва РНК га уридиннинг киришини кучайтиради. Шунинг учун у илгари сульфоловчи ва тимидил омили деб аталиб келган. Бу бирикма ўзининг биологик ролига мувофиқ соматомедин, яъни СТГ таъсири элчиси, медиатори деб аталди. Соматомедин 8000 Д молекуляр оғирликка эга пептид бўлиб чиқди.

Соматотропин хайвонларда ўтказилган тажрибаларда ўсишни кучайтирувчи таъсирни кўрсатган. Шунинг учун уни одамнинг бўйини ўстириш мақсадида қўллашга бўлган қизиқиш тушунарлидир. Бу мақсадда аввало хайвонлар гипофизидан, кейинроқ, одамлар гипофизидан ҳам олинган гормон препаратлари ишлатиб кўрилди. Ниҳоят кейинги йилларда ген инженерлиги йўли билан тайёрланган одамнинг ўсиш гормони одамларда ўсишни стимулловчи препарат шаклида синалмоқда. Ҳозирча кутилган самарани олишга муваффақ бўлинмади.

Гонадотропинлар (гонадаларни ҳаракатга солувчи гормонлар)

Кўп вақтлардан бери гипофизда жинсий безларга таъсир кўрсатадиган бир нечта гормон мавжуд эканлиги маълум эди. Улар илгари пролан деб аталиб, сўнгра гонадотропинлар номи берилган. Ҳайвонларда гипофиз эктомиядан кейин жинсий органларнинг дегенерацияси ва гормонал фаолиятининг йўқолиши кузатилади. Лекин ҳар бир гормоннинг таъсирини алоҳида аниқлаш осон эмас. Тухумдон фолликулаларининг ўсиши фолликулаларни стимулловчи гормон, сариқ тананинг ривожланиши эса лютеинловчи гормонга боғлиқ. Ҳар иккала гормон ҳам гипофизнинг олд бўлагида синтез қилинади. Баъзи олимлар гипофизнинг лактоген гормонини ҳам шу группага киритадилар.

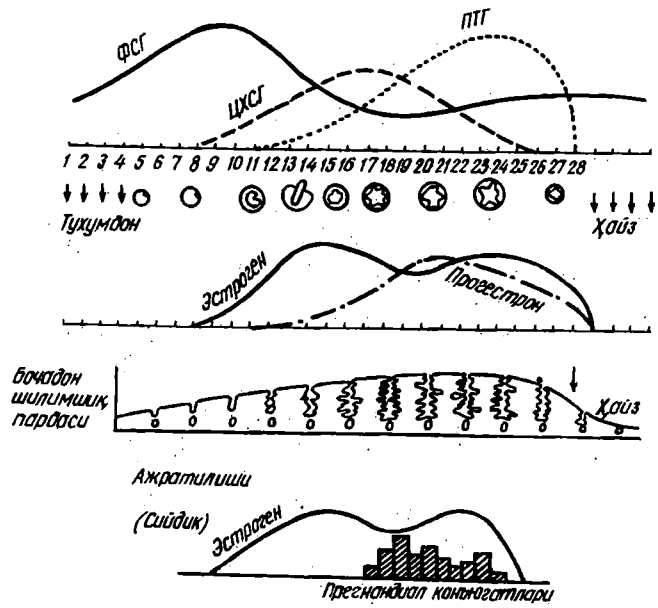
Фолликулаларни стимулловчи гормон (ФСГ). Бу гормон таъсирида тухумдон фолликулаларнинг ўсиши ва гормон ишлаб чиқариши тезлашади, натижада тухумдоннинг оғирлиги ҳам бир неча марта ортади. Гормон менструация (ҳайз кўриш) циклига катта таъсир кўрсатади, у лютеинловчи гормон таъсири учун ҳам зарур. Бу гормон уруғдонда сперматогенезни кучайтиради. ФСГ химиявий табиатига кўра гликопротеиддир. Қўйлар гипофизидан тайёрланган гормоннинг молекуляр оғирлиги 34 000 га тенг, унинг таркибида аминокислоталардан ташқари, 4,5- манноза ва 5,8- гексозамин ҳам топилган.

Лютеинловчи гормон, лютропин ёки интерстициал (оралиқ) ҳужайраларни стимулловчи гормон (ИХСГ). Гормон балоғатга етмаган урғочи каламушларда тухумдоннинг ўсишини, сариқ танадан прогестерон чиқарилишини, гипофиз эктомияланган каламушларда эса оралиқ ҳужайраларнинг тикланишини ва балоғатга етмаган эркак каламушларда уруғ

пуфакчаларининг ўсиши, моякнинг Лейдиг ҳужайраларида тестостерон ишлаб чиқарилишини стимуллайди. Гипофиз эктомияланган урғочи ҳайвонларда бу гормон якка ҳолда ҳеч қандай таъсир кўрсатолмайди, аммо ФСГ билан бирга юборилганда тухумдонлар оғирлигини янада оширади. Лютропин молекуласининг химиявий структураси тўла аниқланган. У иккита α- ва иккита β- суббирликлардан ташкил топган. β- суббирликларни структураси кўпчилик ҳайвонларда бир хил, 96 та аминокислота қолдиқлардан иборат ва 2 углевод радикалини сақлайди. Одамларда α- суббирлик полипептид занжирнинг *N*-учи томонидан 7 та аминокислотага қисқартирилган, 22 та аминокислота қолдиғи ҳайвонларникидан фарқланади. Одам ва чўчқа лютропинини β-суббирлигининг аминокислоталари таркиби ҳам аниқланган. Шунисига эътибор бериш керакки, α-ва β-суббирликлар алоҳида гормонал фаолликка эга эмаслар, фақат уларнинг қўшилишидан ҳосил бўладиган тетрамергина биологик фаолият кўрсатади.

Гипофизнинг гонадотропик гормонларидан бошқа гонадотропинлар ҳам маълум. Уларни қуйидагича классификация қилиш мумкин: 1) одамлар хорионик гонадотропини — ҳомиладор хотинлар сийдигида, қонида ва тўқималарида учрайди; 2) одамлар хорионига тегишли бўлмаган гонадотропин (одамлар менопаузал гонадотропини), у тухумдони кесиб ташланган ва ҳайз қони келишидан кейинги оралиқ даврда хотинлар қонида ва сийдигида бўлади; 3) бўғоз биялар гонадотропини — бўғоз бия қонида ва йўлдоши тўқимасида учрайди. Аёллар йўлдоши гонадотропинидан химиявий таркиби ва эстрогенларининг ҳосил бўлишини тезлаштириши билан фарқланадиган бу гормон сийдикда, умуман, пайдо бўлмайди ва узоқ муддат давомида таъсир этади. Унинг бу хусусиятидан даволаш мақсадида фойдаланилади. Биялар гонадотропинининг тозаланган препаратлари таркибида углеводлар миқдори, тахминан, 45% га етади.

Хорионик гонадотропин йўлдошда ишлаб чиқарилади ва таъсирига кўра гипофизнинг лютропинига эквивалент бўлади. У эстроген ва прогестероннинг ишлаб чиқарилишини ҳамда бачадоннинг катталашишини тезлаштиради. Химия-



43- расм. Ҳайз кўриш циклининг айрим босқичларидаги гормонлар ўзгаришлари.

вий таркибига кўра, бу гипофизлар гормонга ўхшаш гликопротеиддир. Одамлар менопаузал гонадотропини фолликулаларни стимулловчи гормонга ўх-

шаш таъсир кўрсатади, унга гипофизар гормоннинг ўзгариши маҳсулоти деб қаралади.

Релаксин тухумдонда, йўлдошда ва, балки бачадонда ҳам ишлаб чиқариладиган аёллар жинсий гормони. У ҳомиладорлик даврида ўз таъсирини кўрсатади: чаноқ симфизларининг бириктирувчи тўқимасини юмшатиб, туғиш вақтида суяклар орасининг кенгайишига ёрдам беради. Гормон икки ги 12000, Да А занжири 22 ва В занжири 26 та аминокислота қолдиғидан иборат.

Жинсий циклнинг вақт-вакти билан такрорланиши гипофиз ва жинсий гормонлар ўртасидаги мураккаб боғланиш назорати остида ўтади. Аёлларда жинсий цикл тухумдонда фолликулаларнинг маълум даврларда етишиши, бачадон шилимшиқ пардасининг ҳам муайян даврдаги ўзгаришлари билан характерланади. Бу цикл, яъни ҳайз кўриш, шилимшиқ қаватнинг тўла кўчиши билан тугайди. Бу циклик ўзгариш даврида жинсий безлар билан гипофизнинг ўзаро муносабати тескари алоқа принципида бошқарилиб турилади. Аввало ФСГнинг тезлаштирувчи таъсири остида фолликулалар етила бошлайди, эстрогенларнинг ишлаб чиқарилиши эса кучаяди. Қонда эстрогенлар миқдорининг ортиши гипофизда ФСГ секрециясини камайтириб, ИҲСГнинг ишлаб чиқарилишини кучайтиради. Бу гормон таъсирида фолликула ёрилиб, сариқ танага айланади ва прогестероннинг ишланиши ортиб боради. Прогестерон миқдорининг ортиши, ўз навбатида, гипофизда ИҲСГ чиқишини камайтиради ва ФСГ секрецияси қайтадан стимулланади. Натижада, цикл янгидан бошланади.

Лактотроп гормон, лактотропин, пролактин. Унинг таъсирида сут чиқарилиши (кўкрак безларидан сут ажралиши) стимулланади. Бундан ташқари, ҳомиладорлик даврида сут безларининг катталашиши, сут келишининг бошланиши шу гормоннинг самарасига боғлиқ.

Эванс ва бошқалар пролактин кристалини олишга муваффақ бўлдилар. Қўй гипофизидан ажратиб олинган тоза препаратнинг молекуляр оғирлиги 23500 Да га тенг бўлиб, корамол, қўй ва одамлар пролактинининг аминокислоталар тартиби аниқланган. У 199 та аминокислота қолдиғидан ташкил топган йирик оқсилдир.

Ҳомиладорлик даврида пролактин бир оз стимулланса ҳам кўкрак безидан сут ажралмайди. Бунинг сабаби шуки, бу даврда йўлдошда ишланадиган жинсий гормон сут безларининг ўсишини тезлаштирса ҳам айни вақтда пролактиннинг секрециясини тўхтатиб туради.

Туғиш олдидан ва бола туғилгандан кейин йўлдошнинг тормоз қилиш таъсири йўқолиб пролактин чиқарилади ва сут ажрала бошлайди.

Липотроп гормонлар ЛТГ, липотропинлар.
Гипофизнинг олд бўлаги гормонлари орасида кейинги ўн йил ичида липотроп таъсирга эга, яъни ёғларни уларнинг эҳтиёт жойларидан сафарбар қиладиган бир қатор омиллар кашф этилган, уларнинг структураси ва опиатсимон хусусиятга эга нейропептидлар билан муносабати аниқланган. Липотропинлардан энг яхши ўрганилганлари α ва β- ЛТГ дир.

α-липотропин 91 та аминокислота қолдиғидан ташкил топган. Ҳар хил турлардан олинган молекулалари орасида анчагина фарқ борлиги тасдиқланган. β-липотропин ёғни сафарбар қилишдан ташқари кортикотропинлик, меланоцитларни стимуллаш ва гипокальцемик фаолиятга эга, инсулинсимон таъсир кўрсатиб глюкозани тўқималарда оксидланишини тезлатади: ипотроп эффект аденилатциклаза — цАМФ — протеинкиназа системаси орқали амалга оширилади ва натижада нофаол триацилглицерол — липаза активланиб нейтрал ёғларни диацилглицерол ва олий ёғ кислотага парчалайди деб гумон қилинади. Аммо бу хусусиятлар гормонал фаолиятдан маҳрум. β-липопротеиннинг ўзига эмас, балки унинг чегараланган протеолизидан чиқадиган маҳсулотларга тегишлидир.

Мия тўқимасида ва гипофизнинг оралиқ бўлагида синтезланадиган опиатсимон биологик таъсирга эга нейропептидларнинг келиб чиқиши липотроп гормонларга

восита алоқадордир. Қуйида опиатсимон таъсир кўрсатадиган бир нечта пропептидларнинг формуласи келтирилган:

Тир — Гли — Гли — Фен — Мет
Метионин — энкефалин

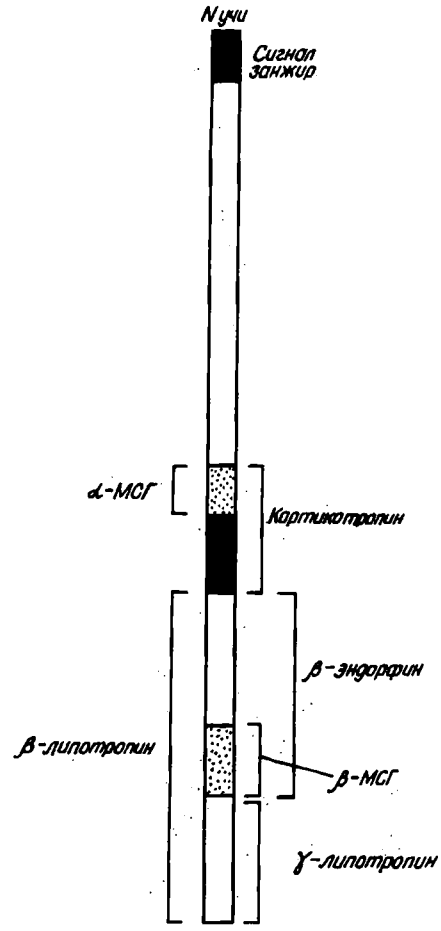
Тир — Гли — Гли — Фен — Лей
Лейцин — энкефалин

р — Гли — Гли — Фен — Мет — Тре — Сер — Глу — Лиз — Сер — Гли—
е — Про — Лей — Вал — Тре — Лей — Фен — Лиз — Асп — Ала — Иле—
Вал — Лиз — Асп — Ала — Гис — Лиз — Лиз — Гли — Гли
β- эндофрин

Учта бирикма учун структуранинг умумий типини *N*-учидаги тетрапептид тартиби аниқлайди. 31 та аминокислота қолдиғини тутадиган β-эндорфинни гипофизнинг йирикроқ гормони β-липотропин (91 та аминокислота қолдиғи) дан ҳосил бўлиши тасдиқланган. Унинг ўзи АКТГ билан бирга молекуляр оғирлиги 29000 бўлган умумий олд бирикма, прогормон проопиокортиндан келиб чиқади.

Ўз навбатида АКТГ ва β-липотропиндан чегараланган протеолиз йўли билан мувофиқ равишда, α- ва β-меланоцитстимулловчи гормонлар пайдо бўлади. Бу узун полипептиднинг номи унинг молекуласи ҳам опиатсимон ҳамда кортикотроп гормонларга нисбатан прогормон эканлигидан келиб чиққан. Иккита меланоцит стимулловчи гормонлар: α-МСГ ва β-МСГ ҳам проопиокортин молекуласида кортикотропин ва β-липотропиннинг таркибий қисмлари сифатида жойлашганлар. Бу муносабатлар схематик равишда қуйидаги расмда келтирилган.

Проопиотропиндан ажралиб чиқадиган эндорфинларнинг икки типи морфин ва бошқа наркотик препаратларга ўхшаш аналгетик (оғриқсизлантирувчи) таъсир кўрсатадилар. Эндорфинлар организмнинг «хусусий нашасидир». Эндорфиннинг *N*-учи томонидан бешта аминокислота қолдиғини ўзига оладиган пентапептид энкефалин («мияда ҳозир бўлган») деб аталади. У миянинг опиат рецепторлари билан боғланиб, жуда юксак морфийсимон таъсир кўрсатади. Кейинги йилларда қилинган бу муҳим кашфиётлар ва нейропептидлар ҳақидаги маълумотлар оғриқ ва наркомания каби олий нерв система функцияси доирасига оид сирли воқеаларнинг биохимиявий механизмини тушунишда янги ғоялар туғдирмоқда.



44- расм. Пропиокортин ва ундан ажраладиган гормонлар.

Тиреотроп гормон, ТТГ, тиреотропин

Бу гормон тиреостимуллovчи гормон (ТСГ) деб аталади. Тиреотропин қалқонсимон без гормонал функциясининг барча босқичларига ва безнинг моддалар алмашинувига кучли таъсир кўрсатади. ТСГ қалқонсимон безнинг қондан йодни ютишини, унинг органик шаклда боғланиб, тироксин ва трийодтиронин молекулаларига айланишини, тиреоглобулин гидролизланиб, эркин гормонларнинг ҳосил бўлишини ва уни қонга ажратиб чиқарилишини тезлаштиради. Бундай стимуллаш тиреоид фолликулалар эпителиал ҳужайраларининг морфологик ўзгаришлари (активланиш) билан кузатилади. Тиреостимуллovчи гормоннинг қалқонсимон безга даст-

лабки таъсири тиреоглобулиннинг протеолитик парчаланишини тезлатишдан иборат. Гормон юборилгандан кейин 5—15 минут ўтгач, қонда тироксин, трийодтиронин ва йод миқдори ортади. ТСГ нинг тиреоид гормонлар синтезига кўрсатадиган асосий таъсири моно- ва дийодтирозинлар конденсациясини кучайтириб, фаол тиронин структурасини ҳосил қилишдир. Тиреотропиннинг қалқонсимон безда шу моддалар алмашувига таъсири кислороднинг ютилиши, глюкозанинг оксидланиши, фосфолипидларнинг айланиши ва РНҚ синтезининг кучайтирилишини ўз ичига олади. Булар орасида глюкозанинг оксидланишига таъсири муҳим аҳамиятга эга бўлиб, у ҳужайра ичига глюкозанинг ўтишини кучайиши ҳамда углеводларнинг парчаланиши, оксидланиши ва айникса, гексозомонофосфат йўлининг стимулланиши билан характерланади. Қондаги қалқонсимон без гормонининг миқдори тиреотроп гормоннинг ишлаб чиқарилишини бошқарувчи асосий омилдир. Қонда тироксин миқдори камайганда ТТГ ажралиб чиқиши кучаяди ва у қалқонсимон безни фаоллаштиради. Агар қонда қалқонсимон без гормонининг миқдори ортса, тиреотроп гормоннинг чиқарилиши камаяди. Демак, бу иккита безнинг функцияси ҳам тескари алоқа механизми принципида бошқарилади.

Тиреотропин молекуляр оғирлиги 25 000 Да га тенг мураккаб гликопротеиддир. Унинг таркибида 23% углеводлар бор. Бир нечта ТСГ молекулаларнинг бирламчи структураси аниқ. У α- ва β- занжирларидан иборат. α- занжирнинг структураси лютеинлаштирувчи гормон структурасига ўхшаш. Гормон гипофиз олд бўлагининг базофил ҳужайраларида гипоталамуснинг тиреотропин рилизинг гормони таъсирида ишлаб чиқарилади ва ажратилади.

Адренокортикотроп гормон (АҚТГ)

Андренокортикотроп гормон ёки кортикотропин гипофиз олд бўлагининг базофил ҳужайраларида гипоталамуснинг кортикотропин рилизинг гормони томонидан стимулланганда ишлаб чиқариладиган гормон. У гипофиз олд бўлагида ҳосил бўладиган полипептидларнинг энг кичиги. Одам кортикотропиннинг бирламчи структураси 33 (бошқа муаллифларда 39) та аминокислота қолдиғидан тузилган:

Сер — Тир — Сер — Мет — Глу — Гис — Фен — Арг — Трп — Гли — Лиз — Про — Вал — Гли — Лиз — Лиз — Арг — Арг — Про — Вал — Лиз — Вал — Тир — Про — Асп — Гли — Ала — Глу — Асп — Глу — Лей — Глу — Фен

Фақат 31—33 аминокислоталаргина турлар учун специфик, молекулаларнинг биологик фаолиятини фақат биринчи жойланган 20 та аминокислота қатори белгилайди. 13- аминокислота тартиби α- меланотропин билан индентикдир.

Кортикотропинлар буйракусти бези пўст қаватининг глюкокортикоидларни синтез қилиш ва циркуляцияга чиқаришини жуда ҳам тезлаштиради. АҚТГ юборилганда ҳам нормал, ҳам гипофиз эктомияланган ҳайвонларнинг буйракусти бези катталашади. Агар гипофиз олиб ташланса, буйракусти безларининг мия қавати ўзгармай қолган ҳолда, унинг пўст қавати кичраяди. Бу бузилишни гипофиздан тайёрланган экстракт билан даволаш мумкин, аммо буйракусти бези пўст қавати гормонлари тузилмайди. Андренокортикотроп гормоннинг буйракусти безига таъсирининг моҳияти шундаки, у холестериндан стероид гормонларнинг синтезини тезлатади. Унинг таъсири аденилатциклаза системаси орқали амалга ошади: АҚТГ ҳужайра мембранаси юзасидаги специфик рецепторлар билан бирикиб аденилатциклазани фаоллаштиради. Аденилатциклаза таъсирида ҳужайра ичида АТФдан цАМФ ҳосил бўлади. У ўз навбатида протеинкиназани активлайди. Бу фермент эса холестериннинг эфирларини эркин холестерингa айлантирувчи холестераза ферментини фосфорлайди. Холестерин буйракусти бези митохондрияларида кортикостероидларга айланади.

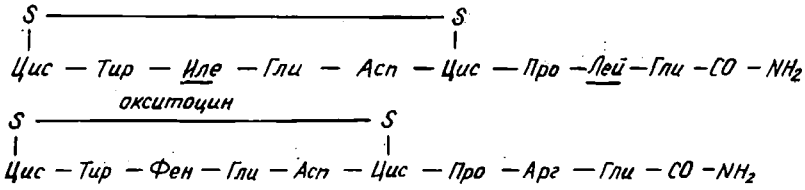
АҚТГ нинг бошқа бир қатор эффектлари ва улар орасида буйракусти бези таъсири билан боғлиқ бўлмаганлари ҳам бор. У ҳайвон танасига киритилганда қон оқими тезлашади, қонда эозинофиллар миқдорини камайтиради, эркин ёғ кислоталарининг ажралишини тезлаштиради, буйракусти безида аскорбат кислота миқдорини камайтиради.

8.5. 2 Гипофизнинг орқа бўлаги, нейрогипофиз гормонлари

Гипофизнинг орқа бўлаги гормонлари окситоцин ва вазопрессин гипоталамуснинг нейросекрецияси маҳсулидир. Улар гипоталамуснинг нерв ядроларида ҳосил бўлиб, ҳар хил нейронлар орқали гипофизнинг орқа бўлагида тўпланади. Гипофизнинг орқа бўлагидан тайёрланган сувли экстракт (питуитрин) бола туғилишини кучайтириш учун илгаридан ишлатиб келинган. Бу экстрактдан иккита алоҳида гормонал модда ажратиб олинган. Улардан бири — вазопрессин қон босимини оширади ва сийдикнинг ажралишини камайтиради (антидиуретик таъсир); иккинчиси — окситоцин (юнонча «тез туғиш» деган маънони англатади) силлиқ мускулатурани, айниқса бачадон мускулларини қисқартиради. У сутэмизувчи ҳайвонларда сутнинг ажралишини стимуллаш хусусиятига ҳам эга.

Вазопрессин таъсирида қон босимининг ортиши тўқималар артериолаларининг (мия ва буйрак артериолаларидан бошқалари) қисқариши туфайли юз беради. Вазопрессин таъсирида сийдикнинг кам чиқарилиши буйрак каналчаларида сувнинг қайтадан сўрилиши (ресорбция)га боғлиқ. Ҳақиқатан ҳам нейрогипофизнинг нобуд бўлиши натижасида вужудга келадиган қандсиз диабет деб аталувчи, кўп сийиш билан характерланадиган касалликда вазопрессин юборилса, сийиш камаяди ва сийдикнинг концентрацияси ошади. Орқа бўлак экстрактларнинг бундай антидиуретик таъсири ҳам вазопрессинга боғлиқ бўлганидан уни антидиуретик гормон (АДГ) деб ҳам атайдилар.

Дю-Виньо электрофоретик усулдан фойдаланиб, окситоцин ва вазопрессинни бир-биридан ажратишга муваффақ бўлди ва уларнинг структурасини аниқлади. Окситоцин ва вазопрессин структура жиҳатдан жуда ўхшаш, тўққизтадан аминокислота тутадиган ҳалқали пептидлар бўлиб, битта узунроқ пептиддан ҳосил бўладилар.



Сутэмизувчилардан ташқари барча умуртқалиларда вазотоцин деб аталган ўзига хос варианти ҳам мавжуд. Бу гормон кўприклари ичидаги ҳалқасида окситоцин структурасини,ташқаридаги учта аминокислотадан иборат ёншохчасида вазопрессин думини тутади. Бу гибрид молекулани ҳам табиий гормон ажратиб олинишидан илгари В. Дю-Виньо синтез йўли билан олган эди. Унинг химиявий синтез йўли билан олинган бошқа аналоглари ҳам кўп. Сунъий аналоглардан энг фаоли окситоцин 4-аминокислота ўрнида треонинни тутади. Тузилишларига кўра улар бошқа нейропептидларга алоқадордирлар. Қуйи табақа умуртқалиларда бошқа яна тўртта нейрогипофизиал гормонлар топилган, улар окситоцин ва вазопрессиннинг вариантлари бўлиб, молекулаларида 4- ёки 8- ўриндаги аминокислоталар алмаштирилган.

Окситоцин ва вазопрессин рибосомал механизм билан гипофизнинг махсус нейронларида синтезланар эканлар, айни вақтда гипофизда уларга ноковалент усулда бирикиб, уларни нейросекретор доначаларга транспорт қиладиган махсус оқсиллар — нейрофизинлар ҳам синтез қилинади. Окситоцин I- нейрофизин билан, вазопрессин II—нейрофизин билан комплекс ҳосил қиладилар ва шу шаклда аксон бўйи силжиб, гипофизнинг орқа бўлагига етиб борадилар. Бу ерда нейрофизин-гормон комплекси парчаланиб, эркин гормон қонга ажралади. Нейрофизинлар ҳам эркин ҳолда ажратиб олиниб, уларнинг химиявий структураси аниқланган. Нейрофизин I ва II 92 ва 97 аминокислота қолдикларидан ташкил топган.

8.5.3. Гипофиз ўрта бўлагининг гормони

Кўп ҳайвонларнинг гипофизида аниқ ажралиб турадиган оралиқ бўлак бор. Бу бўлакдан ажраладиган гормон тубан умуртқали ҳайвонлар терисидаги пигмент ҳужайраларга таъсир этади. Меланоцит стимулловчи гормон (МСГ) деб аталадиган бу гормоннинг *in vivo* ва *in vitro* таъсирида меланин доначалари ҳужайра ичида кенг ёйилиб, балиқ ҳамда амфибиялар териси қораяди. Гипофиз кесиб ташланганда терининг ранги оқроқ бўлиб қолади, чунки терини бўёвчи модда ҳужайранинг пигмент сақловчи марказида тўпланиб қолади. Юксак умуртқали ҳайвонларда тездан пигмент реакцияси кузатилмаганидан МСГнинг биологик роли аниқ маълум эмас. МСГ меланогенезга таъсир этади, одамларда ҳам қоронғига тез мосланишда қандайдир роль ўйнайди, деган фикр мавжуд, аммо бу фикр тажриба йўли билан етарли даражада тасдиқланган эмас.

Турли ҳайвонлар гипофизидан олинган ва одамлар гипофизида ҳам топилган соф меланоцитстимулловчи гормон молекуласи унча катта бўлмаган полипептидлардир. Улар икки типда бўлиб, α-МСГ ва β-МСГ деб белгиланганлар. Барча текширилган ҳайвонларда α-МСГ бир хил тузилишга эга ва 13 та аминокислота занжиридан иборат эканлиги аниқланди:

CH_3– — CO — Н — Сер — Тир — Сер — Мет — Глу — Гис — Фен — Арг — Трп — Гли—Лиз — Про — Вал — CO —NH_2

Формуладан α-МСГ молекуласининг *N*-учи ацетилланган ва С-учидаги аминокислота валинамид эканлиги кўриниб турибди.

β-МСГ нинг таркиби ва структураси мураккаброқ бўлиб чиқди. Кўпчилик ҳайвонларнинг β-МСГ молекуласи 18 та аминокислотадан иборат, уларнинг полипептид занжирининг 2, 6 ва 16- ўриндаги аминокислоталарнинг тур фарқи ҳам бор. Одам гипофизи оралиқ бўлагидан ажратиб олинган гормон структураси бошқа ҳайвонлардан ажратилган α-МСГ молекуласидан N-учи томонидан 4 та аминокислотага узунроқ. Бинобарин у 22 аминокислота қолдиғидан тузилган полипептид бўлиб, унинг аминокислоталар тартиби қуйидагича:

Ала — Глу — Лиз — Лиз — Асп — Глу—Гли — Про — Тир — Арг — Мет — Глу — Гис — Фен — Арг — Трп — Гли — Сер — Про — Про — Лиз — Асп — ОН

АКТГ ва МСГ полипептидларнинг аминокислоталар тартибидаги ўхшашлик организмда баъзан полипептид занжирининг битта фрагменти турли оқсиллар синтези учун тайёр блок шаклида ишлатилиши мумкин эмасми, деган фикрни туғдирди.

Кейинги йилларда гипоталамо-гипофизлар гормонлар ва нейропептидларнинг битта умумий олд бирикмаларидан ҳосил бўлишининг очилиши бу фикрни табиатда турли шаклда амалга ошишига ёркин мисол бўла олади.

8.6. ЭПИФИЗ ГОРМОНЛАРИ

Эпифиз ёки дўмбоқсимон (пинеал) без мия учинчи қоринчасининг орқа қисмида жойлашган кичкина тузилмадир. У боланинг етти ёшидан ривожлана бошлайди. Эпифиз жинсий ривожланишни секинлаштиришдан иборат эндокрин функцияга эга деган фикр ҳам бор. Ҳеч қайси функцияси аниқ исбот қилинган бўлмаса ҳам, баъзи патологик ўзгаришлар унинг функциясини йўқолиши ёки гиперфункцияси билан боғланди. Яқинда эпифизнинг калқонсимон без функциясига таъсир этиши каламушларда эпифизни кесиб ташлаш ва эпифиз эктомияланган ҳайвонларга без экстрактини юбориш йўли билан исботланди. 1958 йили Лернер томонидан топилган эпифиз гормони мелатонин оксиндол бўлиб чиқди, унинг гормонал эффекти аниқланган эмас.

8.7. БУҚОҚ БЕЗИ, ТИМУС ГОРМОНЛАРИ

Лимфоид тўқиманинг бир қисми бўлган буқоқ бези организм балоғатга етгунча функцияланади. Аммо туғилишдан кейинги биринчи даврда тимус лимфатик

тўқиманинг ўсишини стимуллайди ва лимфоид тўқиманинг маълум ҳужайраларини ўсиши ва етилишига таъсир қиладиган спецификк гормонлар ажратади. Ҳайвонларда ўтказилган тажрибаларга кўра буқоқ безидан тайёрланган экстрактларни бутун организмни ўсиши, иммунитетнинг ҳужайра ва гуморал звеноларини нормал ишлаб туриши учун зарурлиги кўп вақтдан бери маълум бўлса ҳам гормонал фаол препаратларнинг химиявий табиатига оид масалалар аниқ эмас эди.

Ҳозирги кунгача буқоқ бези экстрактларидан бир нечта гормонлар ажратиб олинган ва унинг таъсири ўрганилган. Улар асосан паст молекуляр полипептидлар бўлиб чиқди. Булар орасида энг муҳимлари бузоқ буқоқ безидан олинган тимопоэтин II ва тимозиндир. Бу гормонлар Т — лимфоцитларнинг яратилиши ва дифференциалланишини регуляция қилишда муҳим роль ўйнасалар керак деб ҳисобланади. Уларнинг аминокислота тартиби ўрганилган. Тимопоэтин 49 аминокислота қолдиғидан тузилган, молекуляр оғирлиги 5562 Да, тимозин α- 28 аминокислота қолдиғидан иборат. Яқинда тимусдан Т — ҳужайралар дифференциациясини кўзғатувчи ўз фаолияти икки валентли рух ионларига мухтож яна бир гормон олинган.

8.8. ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ГОРМОНЛАРИ

Қалқонсимон без ички секреция безлари системасининг асосий элементларидан бири. Бу без организмнинг умумий гормон балансида муҳим ўрин эгаллаб, унинг асосий функциялари ўсиш — ривожланиш ва моддалар алмашинувини бошқаришга кўрсатадиган кучли таъсири билан боғлиқлигини кўрсатади. Организмда қалқонсимон без йод алмашинувини асосий органи сифатида ҳайвонот дунёси эволюцион тараққиётининг маълум даврида пайдо бўлади. У барча умуртқалиларда ва баъзи хордалиларда мавжуд. Одам қалқонсимон бези таркибида йод 10 мг бўлиб, у организмдаги барча йоднинг тахминан, учдан бир қисмини ташкил қилади. Одамларда қалқонсимон без халқумнинг икки ёнида жойлашган, икки бўлакчадан иборат 25—30 г оғирликдаги қизил ясси тузилма. Организмда йод алмашинуви жараёнида қалқонсимон без бир қанча функцияларни бажаради. У қонда айланиб юрадиган йодидни жуда шиддатли концентрлаб, физиологик фаол специфик гормонларга айлантиради, тиреоид (қалқонсимон без) гормонларининг резервуари сифатида хизмат қилади ва уларни махсус оқсил тиреоглобулин шаклида тутиб, ўз фолликулаларида сақлайди, захира бўлиб тўпланган гормонларнинг гипофиз назорати остида қонга ажралишини таъминлайди.

Қалқонсимон без, асосан, таркибида тўртта йод атоми тутувчи тироксин номли гормонни ишлаб чиқаради. Бу бирикма ва таркибида йод тутувчи яна бир нечта компонент без паренхимасини ташкил қиладиган фолликулалар ковагида сақланадиган шаффоф сарғимтир коллоид ичидаги оқсил — **тиреоглобулин** таркибида боғланган шаклда бўлади. Қалқонсимон безда гормон ишлаб чиқарилишининг бузилиши одамларда бир қатор касалликларга сабаб бўлади. Безнинг функцияси сусайганда гормон кам миқдорда чиқарилади, организмда гипотиреоз ҳолати пайдо бўлади. Агар бу касаллик ёшликда безнинг атрофияси натижасида юз берса, микседема ва кретинизмга олиб келади. Бундай касалларнинг ўсиши ва ривожланиши орқада қолади, улар кўпинча хомсемиз бўлиб тери ости клетчаткасида оқсилга бой шилимшиқ модда тўпланади. Қасал болалик ёшида пайдо бўлса, боланинг бўйи паст, тана тузилиши нотўғри, атрофдаги воқеаларга бефарқ, нутқи яхши тараққий қилмаган бўлади. Қалқонсимон без касалликларидан яна бири айниқса, баъзи районларда эндемик (шу жойга хос) шаклда (эндемик буқоқ) кўп тарқалган. Бу касалликнинг асосий белгиси қалқонсимон безнинг ҳаддан ташқари катталашиб кетиб (гипертрофия) буқоққа айланишидир. Буқоқнинг пайдо бўлиши ташқи муҳитда (сувда, тупроқда, ўсимликларда, озиқ-овқатларда) йоднинг етишмаслиги билан боғлиқ.

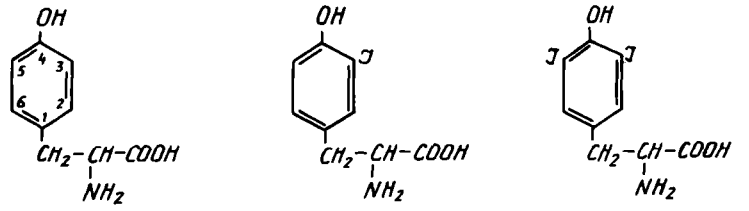
Қалқонсимон безнинг функцияси ортиб кетса, яъни гипертиреоз ҳолати

вужудга келса, микседемага зид белгилар кузатилади. Касалларда моддалар алмашинуви тезлашганидан улар озиб кетади, кўпинча кучли тебранувчан бўлиб қолади, юраги тез уради, қўллари қалтирайди, баъзида бунга экзофтальм — кўз соққасининг бўртиб, кўз косасидан чиқиб кетай деб туриши касаллиги ҳам қўшилади. Бу белгилар тиреотоксикоз ёки базедов касаллигига дучор бўлган одамларда яққол кўзга ташланади. Тиреотоксикозда қалқонсимон безда йод алмашинуви тезлашиб, безнинг қондан йодидни ютиши кучаяди, бунда қонда гормонлар миқдори ортиқча бўлади.

Қалқонсимон без гормонлари моддалар алмашувининг ҳамма турларига таъсир кўрсатади. Булардан энг муҳимлари қуйидагилар: қалқонсимон без гормони кислороднинг ютилиши ва карбонат ангидриднинг ажралишини кучайтиради, асосий алмашинув тезлигини орттиради, итбалиқ думининг сўрилиб бақага айланишини (метаморфоз) кучайтиради, оксиллар алмашинувини тезлаштиради, қонда холестерин ва умумий липидлар миқдорини камайтиради, сийдикда креатин ажралишини орттиради, қонда кальций ва фосфор миқдорини кўпайтиради. Қалқонсимон без фолликулаларида тўпланадиган безнинг асосий оқсили тиреоглобулин — таркибида 0,1—1,2 % йод тутади. Гидролиз қилинганда турли йодланган компонентларни ажратиб парчаланади. Турли гидролиз усулларини қўллаб ва гидролиз маҳсулотининг фаоллигини текшира бориб Кендалл ва Остерберг 1915 йилда қалқонсимон бездан гормонал фаолликка эга химиявий моддани ажратиб олишга муваффақ бўлдилар. Бу модданинг структурасини ўрганиб уни тироксин деб атадилар. Аммо тироксиннинг тўғри формуласини 1926 йил Харрингтон ишлаб чиқди ва уни химиявий синтез йўли билан исботлади.

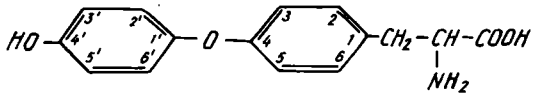
Шундай қилиб, қалқонсимон безнинг ҳақиқий гормони тироксин, тиреоглобулин эса йоднинг сақланиш шакли — тироксиннинг потенциал манбаи эканлиги аниқланди.

Қалқонсимон без ёки тиреоглобулин гидролиз қилинганда ундан таркибида йод тутувчи бир нечта компонент олинади. Уларнинг бир қатори йодланган тирозинлар бўлиб, гормонал таъсирга эга эмас, иккинчи қатори — йодланган тиронинлар эса безнинг ҳақиқий гормонал фаоллигини ташкил қилади. Аминокислота тирозин ҳосилалари йодланган тирозинлар — монойодтирозин ва дийодтирозин, асосан, тиреоглобулин таркибида, қисман, оз миқдорда эркин ҳолда ҳам учрайди. Улар ҳақиқий гормонлар синтези учун материалдир:



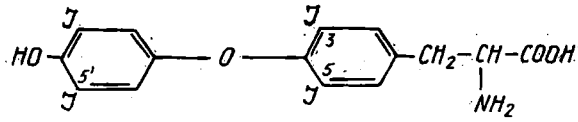
Тирозин — 3'-монойодтирозин (МИТ) — 3,5-дийодтирозин (ДИТ)

Қалқонсимон безнинг гормонлари тиронин структурасига эга ва таркибида 3 ёки 4 атом йод тутадиган аминокислоталардир:



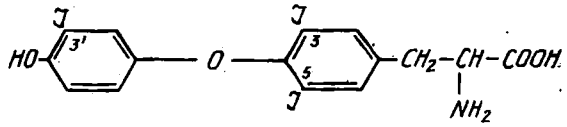
Тироксин

Тироксин таркибида 4 атом йод тутади, у 3, 5, 3', 5' — тетрайодтирониндир:



3,5,3',5'-тетрайодтиронин, тироксин (T_4)

Бундан ташқари, қалқонсимон без гидролизатларидан ёки тиреоглобулиндан яна бир нечта йодланган тиронинлар ажратиб олинган бўлса ҳам улар ичида энг муҳими 1952 йили бир вақтда икки группа олимлари: Англияда Гросс ва Питт-Риверс, Францияда Рош, Мишель ва Лисицкийлар кашф этган 3, 5, 3'- трийодтирониндир:



3,5,3'-трийодтиронин (T_3)

Қавслар ичида йодланган компонентларнинг умум қабул қилинган белгиси келтирилган. Бу кейинги гормон тироксинга ўхшаш таъсир этса ҳам, унга қараганда, тахминан, 5 марта кучли ва ҳужайрага тезроқ кириб, тезроқ таъсир кўрсатади, аммо қонда унинг миқдори тироксинга нисбатан анча кам. Қонда айланиб юрадиган гормонларнинг 3/4 қисмини тироксин ташкил қилади. Юқорида келтирилган барча йодланган бирикмалар ён шохда асимметрик α-углерод атомига эга бўлганидан *L*- ва *D*- шаклларида бўлади. Гормонал фаол йодтиронинлар *L*- конфигурацияга эга, *D*- изомерларининг биологик таъсири уларникидан 20 марта кучсиз.

8.8. 1. Тиреоид гормонларнинг биосинтези

Тиреоид гормонлар қалқонсимон безнинг фолликулалар деб аталадиган морфологик тузилмаларида синтез қилинади. Ҳар бир фолликула секретор функцияга эга эпителий ҳужайралари билан ўралган ковак бўлиб унинг ичи коллоид деб юритиладиган оқсил — мукосахарид массаси билан тўла. Коллоиднинг асосий қисми тиреоглобулиндан иборат. Тиреоид гормонлар биосинтези ва йод алмашинувини ўрганишда 40-йиллардан бошлаб радиоактив йоддан кенг ва самарали фойдаланиб келинмоқда.

Радиоактив йод I^{131} организмда оддий йод I^{12} каби алмашинади, яъни биологик маънода ундан фарқланмайди. Биринчи вақтда нишонланган йоднинг ярим-парчаланиш даври 8 кунга тенг радиоактив изотопи I^{131}, кейинги йилларда эса кўпроқ ярим-парчаланиш даври 52 га тенг изотопи I^{125} нишонланган атом сифатида қўлланилади. Бундан ташқари, организмга киритилган йод, асосан қалқонсимон безда тўпланганидан I^{131} нинг катта энергияли заррачалар ва гамма нурлар тарқатиб радиоактив парчаланишидан фойдаланиб, экспериментал мақсадда ёки ортиқча, фаол безни (тиреотоксикозда) даволаш мақсадида безни бомбардимон қилиш ва уни бузиш мумкин.

Тиреоид гормонлар биосинтези аввало қондан йодидларни шиддатли равишда сўриб олишига боғлиқ. Безга кирган йодид махсус фермент йодидпероксидаза таъсирида оксидланиб, фаол йод шаклига ўтади ва дарҳол тирозинни йодлайди:

$$2I^- \rightarrow I + 2e$$

унинг фаол шакли I^- (гипойодат) ҳам бўлиши мумкин:

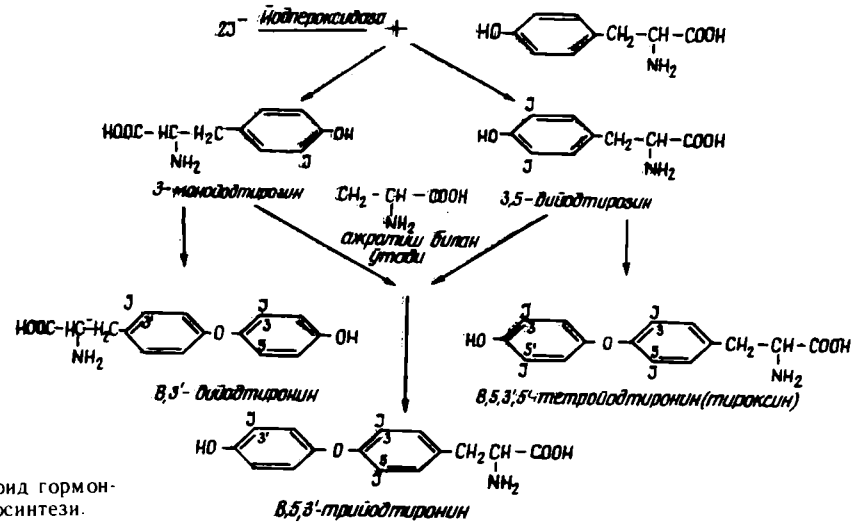
$$\text{Тир} + I_{2=} = \text{МИТ} + \text{HI}$$
$$\text{МИТ} + I_{2=} = \text{ДИТ} + \text{HI}$$

Ҳосил бўлган моно- ва дийодтирозинлар оксидланиш йўли билан конденсатланиб, тиронин структурасини ҳосил қилади. Тиронин структураси схемасини 236- бетда берилган 45- расмда кўриш мумкин.

Қалқонсимон без гормонларининг биосинтези эпителиал ҳужайралар ичида юз беради; тирозин, асосан, боғланган шаклда тиреоглобулинда йодланади, ҳосил бўлган МИТ, ДИТ ларнинг конденсацияси ҳам оқсил молекуласи ичида содир бўлади. Гормон эркин ҳолда қонга ўтиши учун тиреоглобулин парчаланиб, ўзидан йодланган компонентларни ажратиши зарур. Бу боскич қалқонсимон безда топилган бир нечта протеолитик ферментлар иштирокида бажарилади.

Қалқонсимон безнинг ўзига хос оқсили — т и р е о г л о б у л и н седиментация коэффициенти 19S ва молекуляр оғирлиги 660 000га тенг компакт молекуладир. У, тахминан, тенг тўртта суббирликдан ташкил топган деб ҳисобланади. Тиреоглобулин гликопротеид бўлиб, таркибида, тахминан, 10% углевод тутади.

Қалқонсимон безнинг баъзи наслий касалликларида тиреоид гормонлар синтезининг айрим боскичларида ферментлар етишмаслигидан патологик тиреоглобулиннинг ҳосил бўлиши ёки йод оксидланмаслиги, тироксин синтез қилинмаслиги мумкин. Бундай молекуляр паталогия шакллари яхши ўрганилган бездан дефектли тиреоглобулин молекуласида аминокислоталар таркиби бузилиши тасдикланган.



45- расм. Тиреоид гормонларнинг биосинтези.

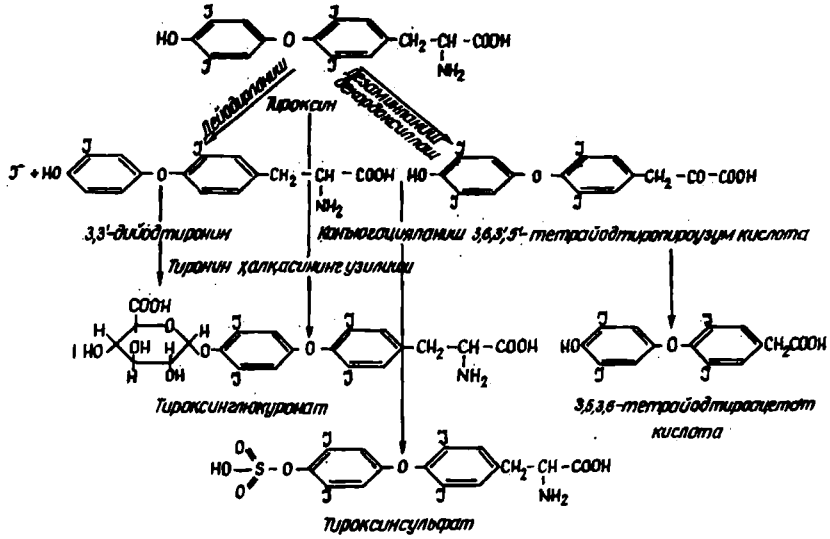
Тиреоглобулиннинг биосинтези бирин-кетин ўтадиган куйидаги уч даврни ўз ичига олади: а) полипептид занжирнинг тузилиши; б) полипептид занжирнинг глобуляр суббирликларга тахланиши ва в) суббирликларнинг қўшилиб, 19S тиреоглобулинни ҳосил қилиши. Бу даврлардан бири ёки бир нечтасида молекула йодланади ва унга углеводлар бирикади.

Тиреоид гормонларнинг қонда ташиб юрилиши. Нормал шароитда тиреоглобулин циркуляцияда бўлмайди, бу иммунологик реакциялар билан ҳам тасдикланган. Қонга ажратиб чиқарилган гормонлар (асосан, тироксин) кон оқсиллари билан боғланиб о қ с и л г а б о ғ л а н г а н йод шаклида периферик органларга етказилади. Нормал организмда оқсилга боғланган йод миқдори 100 мл қонда 4—8 мкг бўлади. Гормон эркин ҳолда ҳужайра ичига ўтади, унинг рецепторлари билан боғланиб, ўзгаради ва ўз таъсирини амалга оширади. Қонда қалқонсимон без гормонларнинг (оқсилга боғланган йод) ва, айникса, эркин шаклдаги гормонларнинг миқдори қалқонсимон безнинг функционал ҳолатини ифодалайди. Безнинг функцияси зўрайиб кетса (гипертиреоз) унинг миқдори ортиқ, сусайиб кетса (гипотиреоз) эса нормага караганда паст бўлади. Қонда тироксин миқдори гипофизнинг тиреотроп гормони томонидан қатъий тартибга солиниб турилади. Гипофизнинг тиреотроп функцияси билан қондаги тироксин миқдори т е с к а р и а л о қ а (реципрок) муносабатида бўлади. Тироксин қонда кўпайиб кетса у тиреотроп гормоннинг чиқарилишини камайтиради, аксинча, қонда тироксин миқдори камайса, гипофиз гормони кўпрок ҳосил бўлиб, қалқонсимон безни стимуллайди, натижада тироксин кўпрок ишланади ва унинг қондаги миқдори

ортади. Бу муносабатларга марказий нерв системаси гипоталамус орқали ўзининг бошқарувчи таъсирини кўрсатади, импульслар нервлар орқали бевосита қалқонсимон без фаолиятига аралашиши ҳам мумкин.

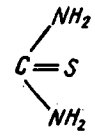
Тиреоид гормонларнинг алмашинуви. Ҳужайра ичига кирган гормонлар таъсир этиш жараёнида турли ўзгаришларга учрайди. Бу ўзгаришлардан энг муҳими тироксинни дейодланишидир. Реакция ҳамма аъзоларда ўтса ҳам асосан жигарда, мускулларда ва гипофизнинг олд бўлагида жуда жадал кечади. Тироксин 5α ўрнида дейодланиб ундан анча фаол 3,5, 3α — трийодтиронин ҳосил бўлади.

Тироксиннинг тўқималарда бошқа алмашинув йўллари ҳам мавжуд: глюкуронат ва сульфат кислота билан конъюгирланиши, декарбоксилланиши, дезаминланиши ва бошқалар анча кам миқдорда ўтади, натижада гормон фаолияти камаяди ёки у эҳтиёт модда шаклида сақланади. Бу ўзгаришлар қуйидаги 46- расмда келтирилган.

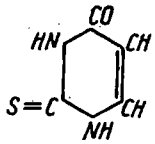


46- расм. Тироксиннинг тўқималаридаги алмашинув йўллари

Қалқонсимон без функциясини камайтирадиган химиявий бирикмалар антитиреоид препаратлар деб аталади. Бу группага жуда кўп, турли структурали бирикмалар кирса ҳам уларнинг энг муҳимлари тиоурацил, тиосийдикчил ва буларнинг ҳосилалари, анорганик бирикмалардан перхлорат ClO_4 ва роданид SCN- дир. Тиббиёт тажрибасида ва экспериментал мақсадда аксари 6-метилтиоурацил (МТУ), пропилтиоурацил (ПТУ) ишлатилади. Йодиднинг ўзи ҳам маълум дозада антитиреоид таъсирга эга:



Тиосийдикчил



Тиоурацил

8.8.2.Тироксиннинг таъсир механизми

Қалқонсимон без гормонлари таъсириннг характерли томонлари жуда кўп, биринчи қарашда, ўзаро боғланмаган физиологик эффектларнинг юзага чиқишидир. Қалқонсимон без гормонлари ёш ва катта ҳайвонларда иссиқ ҳосил қилиш (калориген) таъсиридан ташқари, яхши аниқланган бир қатор эффектларга ҳам эга: ҳайвонларнинг ўсиш ва ривожланишига, итбалиқлар метаморфозининг бошланиши ёки тезланишига, туз ва сув алмашинувига таъсир этади; оқсил ва ёғларнинг синтези ва парчаланишига, мускуллар структураси ва фаолиятига, олий

нерв системасининг ривожланиши ва функциясига, юрак ҳаракатига, кальций ва суяк тўқимаси алмашинувига таъсир кўрсатади. Шу вақтга қадар тиреоид гормонларининг калориген эффекти фаолиятининг энг асосий белгиси деб қабул қилинган эди. Жуда кенг тарқалган нуқтаи назарга биноан, гормоннинг калориген таъсири нафас олишга боғлиқ фосфорланишнинг ажралиши натижасида митохондрия нафас олишнинг компенсатор ортиши билан изоҳланади.

Кейинги ўн йиллар давомида тиреоид гормонларнинг асосий нишони ҳужайра ядроси эканлигини кўрсатдилар. Гормон (асосан трийодтиронин) ядро мембранасидаги рецептори билан боғланиб, ДНК нинг маълум локусларини фаоллайди. Натижада янги мРНК синтезланади, у эса оқсиллар (ферментлар) синтезини кучайтиради ва шу йўл билан ҳужайра метаболизмини стимуллайди.

8.9. ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ЁНИДАГИ (ПАРАТИРЕОИД) БЕЗЛАР ГОРМОНИ

Қалқонсимон без ёнидаги безлар (ёки эпителиал таначалар) қалқонсимон без атрофида жойлашган, асосан, тўртта майда таначадир. Уларнинг умумий оғирлиги одамларда тахминан, 0,05 г дан 0,3 г гача бўлиб, ўртача 0,15 г га тенг. Бу безларнинг физиологик аҳамияти аввал буқоқ ёки тиреотоксикоз туфайли операция қилиниб, қалқонсимон без олиб ташланганда баъзан рўй берадиган оғир белги — тетания (тиришиш, титраш) натижасида маълум бўлган эди. Тажриба ўтказиладиган ҳайвонлар (ит, мушук) да ҳам қалқонсимон без ёнидаги безлар бутунлай олиб ташланса, нерв системасининг қўзғалувчанлиги ортиб, такрорланиб турадиган тетания рўй беради ва натижада ҳайвон нобуд бўлади. Тетания қон плазмасида кальций миқдорининг жадал пасайиб кетиши билан бирга кузатилади. Паратиреоидэктомия қилинган ҳайвон организмига бездан таёрланган экстракт юборилса, тиришиш йўқолади, плазмада кальцийнинг концентрацияси ортади. Қалқонсимон без ёнидаги безлардан олинган экстрактга паратгормон (паратиреокрин) номи берилган.

Қорамол қалқонсимон бези ёнидаги безлар экстрактидан тайёрланган тоза гормоннинг молекуляр оғирлиги, тахминан, 9500 Да га тенг, у 84 аминокислота қолдиғидан ташкил топган полипептид бўлиб, таркибида битта тирозин, битта триптофан, иккита метионин қолдиғи бор. Лекин паратгормоннинг аминокислоталар тартибида фарқ қиладиган бир неча вариантлари ҳам мавжуд.

H_2 Ала. Вал. Сер/Глу. Глу. Фен. Млей. Глу/ Асп/Лиз. Гис. Гис. Сер. Лей. Лей. Мет. Лиз/ /Глу. Глу. Про. Про. Ала. Ала. Лиз. Лиз. Лиз/ /Глу. Глу. Лей. Асп. Сер. Глу. Глу. Вал. Вал. Асп. Гис. Лиз. Лиз./ /Сер. Арг. Глу. Арг. Асп. Сер. Глу. Про. Арг/ Асп. Ала. Ала. Глу. Глу. Лиз. Сер. Асп. Вал. Вал. Иле Лей. Лей. Лей. Асп. Тир. Лиз/. /Глу. Лей. Вал. Арг./ /Лиз. Лиз/ Глу. Трп. Гис. Иле. Мет. Глу. Сер. Фен. Ала. Вал. Лей. Глу. СООН

Паратиреоид гормоннинг аминокислота тузилиши

Безда паратгормон прогормон шаклида бўлади, бу шакл молекуласининг ичига қўшимча гексапептид уланган. Паратгормоннинг асосий таъсир этадиган жойи буйраклар ва скелет суякларидир. Уларга гормон бевосита таъсир қилади.

Паратгормоннинг организмга таъсири анча мураккаб, унинг биохимиявий таъсир механизми деярли номаълум, лекин гормоннинг невромускуляр ва химиявий таъсирга эга эканлиги аниқланган. Қалқонсимон без ёнидаги безлар тўла кесиб ташлангандан пайдо бўладиган мускулларнинг тиришиши ва бутун тананинг кучли титраши (конвульсия) каби ҳодисалар қон ва тўқималарда кальций миқдорининг

кескин камайиб кетишига боғлиқ. Қонда кальций пасайиши билан унинг сийдик билан чиқарилиши ҳам камайиб кетади: аммо бу даврда қонда фосфатлар миқдори ортиб нормал шароитда 100 мл қондаги 5 мг ўрнига 9 мг гача ва ундан ҳам ортиши мумкин. Шунинг ўзи ҳам нерв-мускул қўзғалишининг кучайишига сабаб бўла олади.

Нормал ҳайвонга паратгормонни киритилиши қондаги кальций миқдорини орттиради. Қон плазмасида кальций концентрациясининг ортиши сийдикда кальций ҳамда анорганик фосфатнинг чиқарилишини кўпайишига ва қонда фосфат ионларининг камайишига олиб келади. Бундай ўзгаришлар паратгормон таъсирида буйракдаги тескари сўрилиш ва суяк тўқимасидаги суякланиш жараёнларига таъсири оқибатидир. Бу таъсир натижасида суякдаги кальций ҳамда фосфат эриб, қон ва сийдикда пайдо бўлади, айни вақтда буйрак коптокчаларидан фильтрланиб каналчаларга ўтган бирламчи сийдикдан қайта сўрилиши камаяди. Шу туфайли плазма фосфати озайиб, ўз навбатида, кальций миқдорининг ортишига сабаб бўлади. Паратгормонни қалқонсимон без ёнидаги безлардан секреция қилиниши ионланган кальций томонидан бошқарилади. Секреция суръати Ca^{2+} га тескари мутаносибликда ўзгаради. Қондаги кальций миқдорининг бошқарилишига қалқонсимон без ёнидаги безлардан ташқари плазмада кальцийнинг концентрациясини пасайтирадиган к а л ь ц и т о н и н ва яна $Д_2$ витамин ҳам таъсир этади. Д витаминнинг бу жараёндаги иштироки унинг фаол шакли 1,25 дигидрокси кальциферол томонидан ичакдан кальцийнинг сўрилиши ва буйрак каналчаларидан резорбцияни камайтириш билан юзага чиқади. Бундан ташқари, тўқималарда, айниқса, суяк тўқимасидаги кальций ва фосфат муносабатлари, умуман, суякланиш ҳам Д витаминнинг назорати остида бўлади. Аммо бу жараёнларда организмда кальций гомеостазини таъминлаб турадиган учта биологик фаол омилларнинг муносабати тахмин қилинганга қараганда анча мураккаб эканлиги маълум бўлди. Паратгормоннинг буйрак ва суяк тўқималарига таъсири аденилатциклаза цАМФ орқали амалга оширилиши тасдиқланган.

8.10. КАЛЬЦИТОНИН ЁКИ ТИРЕОКАЛЬЦИТОНИН

Қалқонсимон безнинг махсус парафолликуляр ёки С ҳужайраларида қонда кальций миқдорини камайтирадиган — кальцитонин номли гормон ишлаб чиқарилади.

Пептид табиатига эга бу гормонни қалқонсимон без гормонларига ва йод алмашинувига ҳеч қандай алоқаси йўқ. Биринчи бўлиб қонда кальций миқдорини турғун тексликда ростлаб турадиган модда — кальцитониннинг мавжуд эканлигини Д. Копп (1962 й.) очган эди, аммо у бу гормон қалқонсимон без ёнидаги безларда ишлаб чиқарилади деб ҳисоблаган.

Сўнгра кальцитонин қалқонсимон безда эпителиал ҳужайралар билан бир қаторда фолликулалар атрофида жойлашган ҳужайралардан тоза ҳолда ажратилиб олинган, унинг структураси белгиланган ва синтез йўли билан тасдиқланган. У 32 та аминокислотадан ташкил топган полипептиддир:

Цис — Гли — Асп — Лей — Сер — Тре — Цис — Мет — Лей — Гли — Тре—
Трп — Тре — Гли — Асп — Фен — Асн — Лиз — Фен — Гис — Тре — Фен—
Про — Гли Тре — Ала — Лей — Гли — Вал — Гли — Ала — Про — $CoNH_2$

Турли хайвонлар ва одам қалқонсимон безидан олинган кальцитонин препаратлари структураси ва таъсири жиҳатидан кўп фарқланмайдилар. Полипептид занжирнинг 1 ва 7 аминокислота қолдиқлари орасида дисульфид кўприги, «С» учида пролинамид мавжуд. Кальцитонин организмда паратгормон эффектига қарши таъсир кўрсатади. Унинг қонда кальцийнинг концентрациясини пасайтириши айни вақтда фосфат миқдорининг камайиши билан ҳам кузатилади. Бу эффект суякдан Са ионларининг ва унинг билан боғлиқ фосфатни қонга сўрилишини камайтиришга боғлиқ. Шундай қилиб, қонда кальций концентрациясининг ростланиб туриши асосан иккита қарама-қарши эффектга эга гормонлар — паратгормонлар ва кальцитониннинг таъсиридир. Бу жараёнга яна Д витамин ҳам аралашади. Натижада қонда кальций концентрацияси доимо 2,2—2,6 ммоль га тенг тексликда тебраниб туради.

8.11. ОШҚОЗОНОСТИ БЕЗИ ГОРМОНЛАРИ

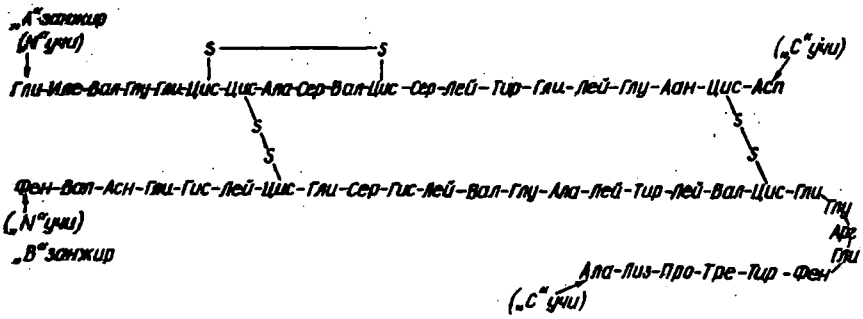
Ошқозоности бези ёки панкреас иккита алоҳида функцияга эга эканлиги кўпдан бери маълум: у ингичка ичакка махсус чиқариш йўли орқали таркибида асосий овқат ҳазм қилиш ферментлари амилаза, липаза, трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, нуклеаза ва бошқаларни тутадиган шира (панкреатик сокни) ишлаб чиқаради (унинг ташқи секрецияси) ва шунингдек бевосита қон оқимига бир нечта гормон ишлаб чиқаради (унинг ички секрецияси). Панкреаснинг асосий гормонлари инсулин ва глюкагон углеводлар алмашинувини бошқаришда асосий ўринни эгаллайдилар. Булардан ташқари ошқозоности безининг соматостатин ва панкреатин номли унча катта аҳамиятга эга бўлмаган маҳсулоти ҳам бор. Ошқозоности безининг гормонлари «Лангерханс оролчалари» деб аталадиган эндокрин тўқимада ишлаб чиқарилади. Катта ёшдаги одамда 80—90 г келадиган без массасининг, тахминан 0,65 граммини, яъни 0,01 қисмини ташкил этадиган оролча тўқимаси специфик полипептид гормонлар синтез қиладиган ҳар хил типдаги ҳужайралардан тузилган.

8.11. 1. Инсулин

Ошқозоности безининг асосий гормони — инсулин безнинг Лангерханс оролчаларида (insula — лотинча орол) ишлаб чиқарилиши сабабли шундай ном олган. Бу гормоннинг таъсир механизмини ўрганишда биринчи марта ички секреция безини олиб ташлаш (эктомия) усули қўлланилган эди. 1889 йилда Меринг ва Минковский итларда ошқозоности бези олиб ташлангандан сўнг сийдикда қанд пайдо бўлиши ва илгари сабаби маълум бўлмаган қанд касаллигининг бошқа белгиларини кузатиб, қанд диабети номи билан юритиладиган бу касалликнинг ошқозоности безига бевосита боғлиқ эканлигини кўрсатиб бердилар. Мана шу тажрибаларга асосланиб, одамларда диабет касаллигини бутун ошқозоности безидан тайёрланган препаратлар билан даволашга уриниб кўрилди. Аммо бу препаратлардан фойдаланиш ижобий самара бермади. Кейинроқ маълум бўлишича, бунинг сабаби панкреас таъсирида инсулиннинг бузилиб кетишида экан. Ёш рус олими Л. В. Соболев 1901 йилда ошқозоности безининг чиқариш йўли боғлаб қўйилганда безнинг овқат ҳазм қилиш ферментлари ишлайдиган ҳужайралари бузилса ҳам диабет пайдо бўлмаслигини, яъни диабетга қарши модда ҳосил қилдиган ҳужайралар сақланиб қолишини аниқлади. Мана шу асосда у диабетни даволаш учун қўлланадиган препаратни ё овқат ҳазм қилувчи ферментлар ишлайдиган ҳужайралари ҳали ривожланмаган, лекин оролча аппарати фаол ҳолатда бўлган янги туғилган бузоқларнинг ошқозоности безидан, ёки безнинг чиқариш йўли боғланиши туфайли протеолитик ферментлар ишлайдиган қисми дегенерацияга учраган, аммо Лангерханс оролчалари функцияланиб турган ошқозоности безидан олишни таклиф қилди. Орадан йигирма йил ўтгандан кейингина Бантинг ва Бест Соболев таклиф этган усулдан фойдаланиб, панкреатик безнинг фаол препаратини олишга муваффақ бўлдилар. Сўнгра инсулиннинг тозаланган препарати (кристалл ҳолида) олинди. Металл тузлари) айниқса, рух тузлари бўлганда инсулин ошқозоности безининг спиртли экстрактидан осонлик билан кристалланади. Бунда нормал панкреатик тўқиманинг рухга бой бўлишининг аҳамияти ҳам бўлса керак.

Инсулин бирламчи структураси аниқланган биринчи оқсил бўлди. Бу улуғ тадқиқот инглиз олими Сенжер томонидан 1948—1953 йилларда бажарилди. Оқсилларнинг бирламчи структураларини белгилаш борасида Сенгер ишлаб чиққан усулнинг барча босқичлари дарсликнинг II бобида келтирилган.

Инсулин молекуляр оғирлиги 5700 га тенг бўлган, 51 та аминокислота тутувчи иккита — А ва В полипептид занжирлардан тузилган оқсилдир. Оқсилнинг А занжири 21 та ва В занжири 30 та аминокислота қолдиқларидан ташкил топган бўлиб, улар ўзаро иккита дисульфид кўприклар орқали боғланган. Бундан ташқари А занжирда 6- ва 11- аминокислота қолдиқлари орасида ҳам S-S кўприги бор.

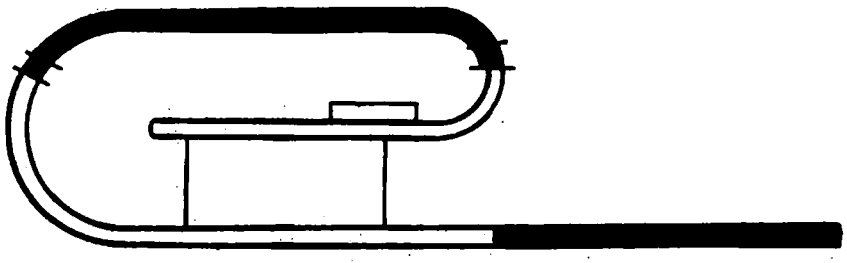


47- расм. Қорамол инсулини структураси.

Инсулин молекуласида А занжирда 8,9 ва 10-аминокислоталар тартиби ҳайвонларнинг турига қараб фарқланади. Юқорида келтирилган қорамоллар инсулини структурасига нисбатан бошқа турдаги ҳайвонларда қуйидаги фарқ мавжуд: одамлар инсулини структураси бўйича чўчқа инсулинига яқин. Улар орасидаги фарқ фақат В занжирининг 30- ўрнидаги аминокислотага оид. У одам инсулинида Ала, чўчқаникида Тре:

Қорамол	инсулини	8	9	10
Чўчқа	—"—	Ала	Сер	Вал
Қўй	—"—	Ала	Сер	Лей
От	—"—	Ала	Гли	Вал
Кит	—"—	Тре	Гли	Илей
Одам	—"—	Тре	Сер	Илей
		Тре	Сер	Лей

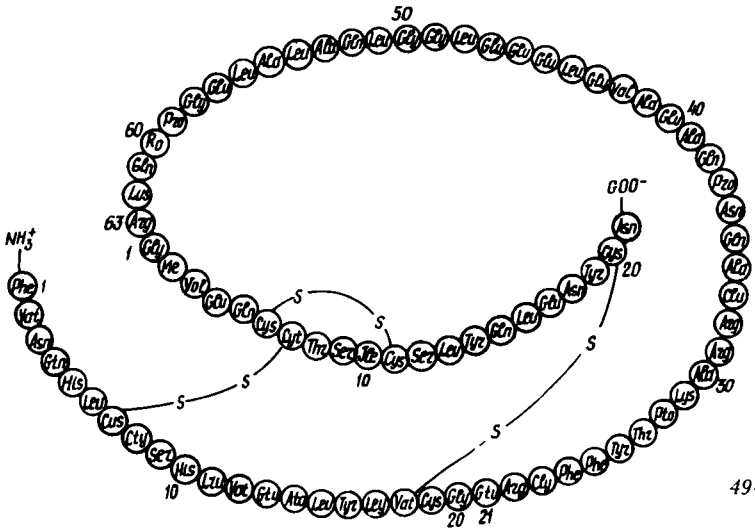
Инсулин ошқозоности безининг β- ҳужайраларида нофаол олд бирикма сифатида синтез қилинади. Унинг бевосита олдбирикмаси 1966 йил Д. Стайнер кашф этган проинсулин — бир занжирли полипептид, молекуласида ҳайвон турига қараб 78 дан 86 тагача аминокислота тутади, қорамол ошқозоности безининг проинсулини 81 та аминокислота қолдиғидан ташкил топган, у занжирлараро учта дисульфид кўпригига эга.



48- расм. Проинсулин структурасининг схематик кўриниши.

Проинсулин структурасида инсулинни А ва В занжирлари орасида 33 та аминокислота қолдиғидан иборат қўшимча пептид жойлашган. У занжирнинг С учи томонида жойлашганидан «С пептид» номини олган. Проинсулин оролча тўқиманинг β- ҳужайралари ичидаги доначаларда тўпланади ва унга эҳтиёж туғилгани ҳақида сигнал келмагунча сақланиб туради. Шундай сигнал келиши билан проинсулин молекуласи специфик пептидазалар таъсирида фаол инсулинга айланади. Бу жараён проинсулин молекуласининг икки жойида пептид боғлари узилиб унинг ўртасидан бир фрагментининг кесиб олиниши билан боғлик. Сўнгра пептидаза бу фрагментнинг ҳар икки учидан иккитадан аминокислота қолдиғи кесиб ташлагач, С пептид ҳосил бўлади. С пептиднинг бирламчи структураси инсулиннинг А ва В занжирларидаги аминокислоталар тартибига қараганда кўпрок ўзгаришларга дучор бўлиб туради. Лекин инсулиннинг бошланғич олд

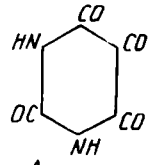
бирикмаси проинсулиндан ташқари унинг N учида 23 аминокислота қолдиғидан ташкил топган лидер ёки сигнал занжир сақловчи препроинсулин эканлиги тасдиқланган. Проинсулин ҳосил бўлганда бу сигнал пептид махсус пептидаза таъсирида ажралиб чиқади. Бу муҳим биологик жараённинг механизми ҳали тўлиқ ўрганилган эмас.



49-расм. Проинсулин структураси.

Инсулиннинг Лангерханс оролчаларининг β-ҳужайраларидан қон оқимига чиқарилиши мураккаб жараёндир. Секреция суръати биринчи навбатда қондаги глюкоза концентрациясига боғлиқ, унинг концентрацияси қанча баланд бўлса инсулин ҳам шунча кўп ажратилади ва, аксинча, глюкоза миқдорининг пасайиши секрецияни секинлаштиради. Тескари алоқа типи асосида ҳаракатда бўлган бу контрол механизм қонда глюкоза миқдорини ростлаб туришда асосий ўринни эгаллайди. Инсулин секрецияси Ca^{2+} ионлари иштирокида ўтади, унга яна аминокислоталар, глюкагон ва секретин ҳам таъсир кўрсатади. Бу жараёнда циклаза системасининг ролини ҳам тасдиқловчи далиллар келтирилган. Бу фикрга биноан глюкоза аденилатциклазани фаоллаштирувчи сигнал сифатида таъсир этади, бу системада ҳосил бўлган цАМФ — инсулин секрециясига сигнал бўлади.

Инсулиннинг таъсирини ўрганиш учун биринчи навбатда, панкреас бези олиб ташланиб, аллоксан номли препарат бериб, ошқозоности бези Лангерханс оролчаларининг β-ҳужайралари бузилиши натижасида ҳосил қилинган экспериментал диабет моделидан фойдаланиб келинган. Албатта диабет касаллигига дучор бўлган беморлар устида мунтазам кузатишлар оркали ҳам инсулин таъсирини аниқлаш борасида зарур маълумотлар тўпланган:

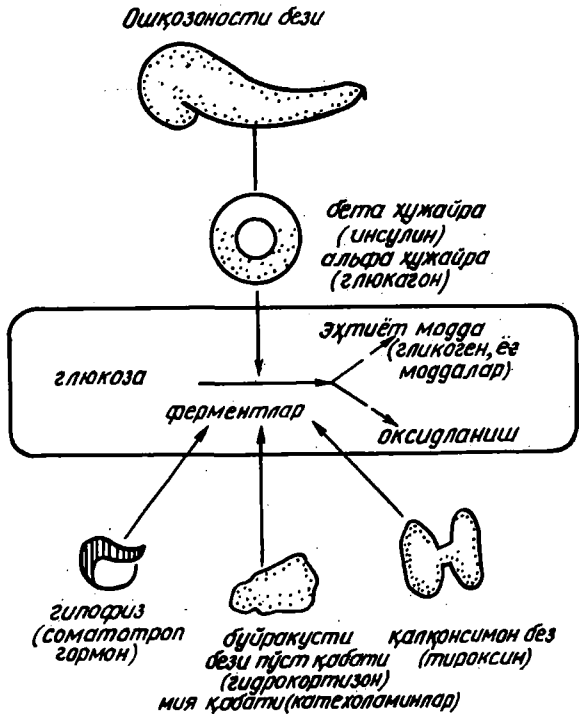


Аллоксан

Диабетнинг экспериментал моделидан фойдаланиш диабетда моддалар алмашинувининг бузилишини ва инсулиннинг таъсир механизмини ҳар томонлама ўрганишни осонлаштиради. Ошқозоности бези кесиб ташланганда ёки юқорида айтилган бошқа йўл билан диабет пайдо бўлганда: 1) гипергликемия (қонда қанд миқдорининг кўпайиши) ва глюкозурия (сийдикда қанд пайдо бўлиши); 2) мускул ва жигарда тўпланган гликоген захираларининг камайиши; 3) нафас коэффициенти $\frac{QCO_2}{QO_2}$ нинг пасайиши; 4) сийдикда азот чиқарилишининг ортиши; 5) ацетон

таналар (β- оксимой кислота, сиркаацетат кислота ва ацетон) кўп пайдо бўлиши каби ҳоллар рўй беради. Инсулин етишмаганидан юзага чиқадиган барча метаболик жараёнларни организм ўз ихтиёрида бўлган овқат моддаларни ҳаммасини қон глюкозасига айлантиришига интилишининг оқибати деб қараш мумкин. Диабет касаллигида ҳужайраларга глюкозанинг қондан ўтиши қийинлашади, натижада қонда глюкоза миқдори нормадан (100 мл қонда 3,5—5 ммоль ёки 80—120 мг %) анча баланд 300—500 мг % (10—15 мм) бўлса ҳам ҳужайра глюкозага ўч бўлади. Бундай тўсиқни енгиш учун ҳужайра қонда қанд миқдорини орттиришга қаратилган метаболик механизмларни ишга солади. Жигар ва мускуллардаги гликоген парчаланиб глюкозага айланиши гликогенолиз ёғ моддалар ва аминокислоталарнинг парчаланиб углеводларга ўтиши (глюконеогенез) кучаяди. Қасалликнинг олдини олиш чоралари кўрилмаса, инсулиннинг етишмаслиги белгилари борган сари ортиб бориб қон ва тўқималар кислотали реакцияга эга бўлади (ацидоз). Охирида рўй берадиган оғир ҳолат — д и а б е т и к к о м а натижасида организм нобуд бўлади. Панкреатэктомияланган ҳайвонга ёки диабетли беморга инсулин юбориш йўли билан бу белгиларнинг ҳаммасини олдини олиш мумкин. Сийдикда азот чиқиндиларининг ортиқча чиқарилиши аминокислоталар дезаминланиб глюкозага, амино группаларини сийдикчил ва бошқа азот чиқиндиларига айланишининг белгисидир. Ацетон таналар миқдорининг ортиши ва ацидоз ёғ кислоталарининг оксидланишини ортиб кетиши, қонда тўлиқ оксидланмаган кислотали маҳсулотларнинг тўпланганлигини кўрсатади.

Диабетнинг пайдо бўлиши ва ривожланишида бошқа эндокрин факторларнинг иштироки ҳам маълум, уларни қуйидаги схема ҳолида ҳам тасвирлаш мумкин:



50- расм. Диабет пайдо бўлишида бошқа эндокрин факторларининг иштироки.

Ҳақиқатан ҳам қандли диабет касаллигини инсулин билан даволаш барча юксак ривожланган мамлакатлар аҳолиси орасида тобора кенг тарқалиб бораётган бу оғир хасталикнинг асосий чорасидир. Жаҳонда қанд диабетига мубтало бўлган касаллар сони бир неча юз миллионга етади. Уларни шу вақтгача қорамол ва чўчқа ошқозоности безидан тайёрланган инсулин препаратлари билан даволаб келганлар. Лекин касаллар сони кўпая борган сари инсулин билан таъминлаш ҳам қийинлашиб кетди. Бундан ташқари инсулинни кўп йиллар давомида организмга киритиб туриш касалларда инсулинга чидамлилик ҳолатини

яратиши маълум бўлди. Бу қийинчиликлар кейинги йилларда ген инженерлиги технологияси асосида инсулинни синтез қилиш билан ҳал этилди. Энди одамнинг Лангерханс оролчалари β- ҳужайраларидан инсулин генини ажратиб олиб, уни бактериялар ёки ачитқиларга киритиб, мана шундай содда организмларда завод миқёсида одам инсулини етарли миқдорда олинмоқда.

Кейинги йилларда қанд диабети касаллигининг бошқа муҳим муаммолари ҳам пайдо бўлди. Диабет касаллигининг келиб чиқиши ва ривожланиш механизми бир хил эмас. Унинг бир типи юқорида айтилган инсулиннинг етишмаслигига боғлиқ ва инсулин билан даволанадиган бўлса, иккинчи типи инсулин организмда етарлича бўлганида ҳам унинг ҳужайра текислигидаги таъсирининг бузилиши туфайли келиб чиқар экан. Қандли диабетнинг қайд этилган сўнгги хили инсулинга боғлиқ эмас ва II тип диабет деб аталади. Унинг келиб чиқиши инсулиннинг ҳужайра мембранасида жойлашган рецепторлари билан алоқасининг бузилишига боғлиқ. Бу типдаги беморлар инсулин билан даволанмайдилар, уларга асосан, қонда қанд миқдорини туширадиган препаратлар тайинланади.

Нормал ҳайвонларга инсулин юборилганда, улар қонидаги қанд миқдори камаяди. Гормонни биологик стандартлаш гормон таъсирида кузатиладиган гипогликемия даражасини ўлчашга асосланган. Умуман, организмга инсулин юборилганда қуйидаги белгилар кузатилади: 1) тўқималарда глюкозанинг оксидланиши ва 2) тўқималарда, биринчи навбатда жигарда гликогенга айланиши ёки ёғларга ўтиши тезлашади; 3) жигарда углевод бўлмаган манбалардан углеводлар синтези (гликонеогенез) ва 4) ортиқча кетон таналарнинг ҳосил бўлиш жараёнлари тормозланади.

Таъсир механизми. Организмда инсулин билан моддалар алмашинуви жараёнлари орасидаги боғланиш устида жуда кўп маълумотлар бўлишига қарамай, унинг таъсир механизми ҳали ҳам аниқ эмас. Кенг тарқалган гипотезалардан бири бўйича инсулиннинг углеводларни тўқималарда оксидланишини тезлатиши глюкозанинг ҳужайра мембранаси орқали ҳужайра ичига киришини орттиришига боғлиқдир. Бу гипотезанинг организмда тарқалиш фазаси (ҳажми) нинг инсулин таъсирида ортишини кўрсатадиган тажриба билан тасдиқланади. Аммо бу эффект иккиламчи бўлиб, маълум ферментлар активлигининг ортиши билан белгиланиши мумкин. Ҳақиқатан ҳам Кори, тахминан 20 йиллар илгари инсулин глюкозани АТФ билан фосфорлаб глюкоза -6- фосфат ҳосил қилувчи гексокиназа ферментининг фаоллигини кучайтириши ҳақида хабар берган эди. Кейинги йилларда инсулин қонда глюкозанинг концентрацияси кам бўлганда оптимал таъсирга эга бўлган гексокиназа ферментидан ташқари, глюкозанинг физиологик концентрациясида уни фосфорлаб, глюкоза -6- монофосфат ҳосил қиладиган бошқа махсус фермент — гликокиназанинг пайдо бўлишини кучайтириши аниқланди. Инсулин бўлмаганда ёки оч қолинганда гликокиназанинг миқдори паст, лекин инсулин таъсирида унинг концентрациясини 10 марта ортиши тасдиқланган. Бу эффект оқсиллар синтезини тормозловчи ингибитор пуромицин таъсирида тормозланадиган бўлганидан инсулин шу фермент (оксил)нинг биосинтезини кучайтиради, деган хулоса чиқариш мумкин. Бундай фикр гормонларнинг умумий таъсир механизми ҳақида қабул қилинган концепцияга мувофиқдир. Ҳақиқатан ҳам, инсулин таъсирида гликокиназа ферменти жигарда кўп миқдорда синтезланар экан, глюкозанинг фосфорланиши зўрайиб, глюкоза -6- фосфатнинг миқдори ортиб кетади, ва шу туфайли, глюкозанинг бевосита оксидланишигина кучайиб қолмай, унинг гликогенга айланиши ҳам ортади. Ниҳоят, глюкозанинг ортиқча фосфорланиши ҳужайра ичида эркин глюкоза концентрациясини камайтириб, ҳужайрага қанд ўтишини тезлаштиради. Хуллас, бу фикрга биноан, инсулиннинг бирламчи таъсири глюкозанинг фосфорловчи энзимлар биосинтезини кучайтиришидан иборат бўлиб, қолган эффектлар, шу жумладан, ҳужайра ўтказувчанлигининг глюкоза учун ортиши ҳам иккиламчи бўлиб чиқади. Оқсил ва пептид гормонларнинг таъсир механизми мембрана сатҳида гормон-рецептор комплексининг ҳосил бўлишига ва шу комплекснинг трансформацияси орқали гормон молекуласида бирламчи мессенжер-элчи химиявий тилда ифодаланган информацияни ҳужайра ичига кўчирилишига боғлиқ. Аксари ҳолатларда бу информация аденилатциклаза — цАМФ системаси (икки-

ламчи мессенжер, гормон элчиси) орқали реализация қилинади, махсус протеинкиназаларни фаоллаштиради, бу эса специфик оқсиллар (ферментлар) нинг фаоллигини орттириш орқали метаболик жараёнларни кучайтиради. Инсулиннинг рецептори энг яхши ўрганилган рецепторлардан биридир. У тоза ҳолда олинган ва структурасининг инсулин билан боғланиш механизми ҳам аниқланган. Аммо бундан кейинги воқеаларнинг ривожланиши, иккиламчи мессенжернинг ҳосил бўлиши ва кейинги жараёнлардаги иштироки тасдиқланмаган.

8.11.2. Глюкагон

Инсулиннинг одатда ишлатиладиган препаратлари организмга юборилганда, кўпинча, аввал қонда қанд миқдорининг ортиб кетишига эътибор берилган эди. Аммо бу гипергликемия тез ўтиб кетиб, кейин узоқ давом этадиган гипогликемия характеридаги эффект кузатилади. Дастлабки гипергликемик эффект тоза бўлмаган инсулин препаратларида қанд миқдорини орттирадиган қўшимча моддага боғлиқ эканлиги аниқланиб, бу гормонал моддага глюкагон (гипергликемик — гликогенолитик омил) номи берилди. Сўнгра бу материал кристалл шаклида олинди ва унинг Лангерханс оролчаларининг α- ҳужайраларида ишлаб чиқарилиши аниқланди. Аммо уни ошқозоности безининг вена қонига ўтишини тасдиқлаб бўлмайди. Глюкагоннинг 0,1 микрограмми мушукнинг 100 мл қонидаги глюкоза миқдорини 25 мг га кўтаради. Глюкагон 29 та аминокислотадан тузилган полипептид бўлиб, молекуляр оғирлиги 3482 га тенг. Глюкагон таркибида цистин йўқ, аммо бу гормон инсулин молекуласида бўлмаган метионин ва триптофан қолдиқларига эга. Унинг структураси қуйидагича:

Гис — Сер — Гли — Гли — Тре — Фен — Тре — Сер — Асп — Тир —
Сер — Лиз — Тир — Лей — Асп — Сер — Арг — Арг — Арг — Ал — Гли —
Асп — Фен — Вал — Гли — Тир — Лей — Мет — Асп — Тре.

Кейинги йилларда глюкагоннинг ҳам олд бирикмаларидан проглюкагон ва препроглюкагоннинг бор эканлиги тасдиқланди. Проглюкагон полипептиднинг С учида қўшимча октапептид (8 аминокислота қолдиғи)га, препроглюкагон эса *N* учида яна қўшимча сигнал пептид занжирларига эга. Глюкагон қонда глюкоза миқдорини оширади, яъни инсулинга қарама-қарши таъсир кўрсатади.

Глюкагоннинг углеводлар алмашинувига таъсири адреналиннинг таъсирини эслатади (249- бет). У жигарда гликогеннинг парчаланишини кучайтириб, қонда глюкоза миқдорини оширади. Жигар ҳужайралари мембраналарининг ташқи юзасида глюкагоннинг специфик рецепторлари топилган. Глюкагон рецептор билан боғланганда худди адреналин таъсирида кузатиладиган бирин-кетин келадиган қатор реакциялар бошланади ва улар глюкозанинг ҳосил бўлиши билан тугайди. Лекин глюкагоннинг таъсири адреналиннинг таъсиридан фарқ қилади. У жигарда глюкозани гликолитик йўл билан парчаланишини ингибирлайди, инсулинга қараганда унинг таъсири анча узоқ давом этади. Булардан ташқари глюкагон юрак қисқариши тезлигини ва қон босимини орттиради.

Қон глюкозаси қуйидаги учта асосий реакция натижасида ҳосил бўлади:

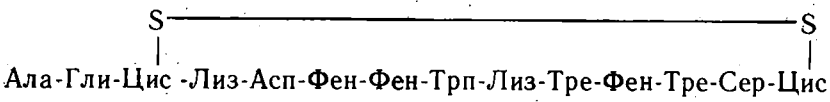
1) гликоген + H_3PO_4 $\xrightleftharpoons{\text{фосфорилаза}}$ глюкоза-1-PO_4

2) глюкоза-1-PO_4 $\xrightleftharpoons{\text{фосфоглюкомутаза}}$ глюкоза-6-PO_4

3) глюкозо-6-PO_4 $\xrightleftharpoons{\text{фосфатаза}}$ глюкоза + H_3PO_4

Жигарда фосфоглюкомутаза ва фосфатаза фосфорилазадан фаолроқ бўлганидан қон глюкозасининг ҳосил бўлиши тезлигини чегаралайдиган босқич 1-реакциядир. Глюкагон бўлганда жигар қирқимларида глюкоза-1-PO_4 ва глюкоза-6-PO_4 концентрациясининг ортиши, бу ҳодиса фосфорилаза ферменти фаоллигининг кучайиши натижаси эканлиги аниқланган.

Соматостатин — полипептид гормон, биринчи марта гипоталамус экстрактларида кашф этилган эди. Сўнгра унинг ошқозоности безининг ҳужайраларида ва ошқозон ичак йўлининг бошқа яқин ҳужайраларида ҳам синтезланиши аниқланди. Соматостатин 14 та аминокислота қолдиғидан тузилган. Унда занжир ичидаги битта дисульфид боғи бор:



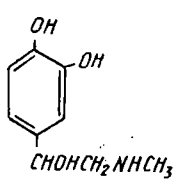
Соматостатин гипоталамусда соматотропинни ва гипофиз олд бўлагининг бошқа бир нечта гормонлари синтезининг ингибитори сифатида хизмат қилади. Ошқозоности безида ҳосил бўлган самотостатин мураккаб йўл билан инсулин ва глюкагоннинг секрециясига таъсир қилади.

8.12. БУЙРАҚУСТИ БЕЗЛАРИ ГОРМОНЛАРИ

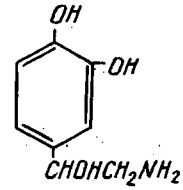
Буйракусти безлари буйрак устида жойлашган қўш орган бўлиб, уларнинг умумий оғирлиги одамларда 10—12 г га тенг. Ҳар бир без морфологик ва функционал жиҳатдан кескин чегараланган икки қисмдан — пўст қавати ва мия каватидан иборат. Мия қавати ўзгарган симпатик ганглий (тугун)дан иборат бўлиб, симпатик нерв системаси каби, хромаффин ҳужайралардан тузилган. У а д р е н а л и н ва н о р а д р е н а л и н номли гормонларни ишлаб чиқаради. Одам, маймун ва мушуклар буйракусти безида жуда кам миқдорда изопропил норадреналин ҳам топилган. Пўст қавати эса лизодермал тўқимадан, целомик эпителийдан ривожланади. Безнинг бу қисмида ҳаёт учун эссенциал (шартсиз зарур) бўлган эстран скелетига эга бир қатор гормонлар ишлаб чиқарилади. Жинсий безлар ҳам шу ҳужайралардан бошланиши туфайли, буйракусти безларининг пўст қавати гормонлари билан жинсий безларнинг гормонлари бир хил химиявий структурага эга бўлиши ажабланарли эмас. Шундай қилиб, буйракусти безлари худди сунъий равишда қўшилган иккита айрим эндокрин бездан ташкил топгандек кўринади. Ҳақиқатан ҳам буйракусти безининг пўст ва мия қаватлари балиқларда алоҳида органларда жойлашган.

8.12.1. Буйракусти безининг мия қавати гормонлари

А д р е н а л и н (э п и н е ф р и н) ни биринчи марта 1901 йилда Таккамине буйракусти безини илиқ кислотали сув билан экстракция қилиб ажратиб олган эди. Адреналин кристалл шаклида олинган биринчи гормон бўлиб, унинг структураси ҳам бошқа гормонлардан олдинроқ аниқланган. Адреналин синтетик йўл билан ҳам тайёрланади. Химиявий структураси бўйича адреналин катехол бўлиб, унга гидроксиэтилметиламиннинг ёншохчаси уланган. Шунинг учун катехоламин деб ҳам юритилади (1-шаклга қаранг):



Адреналин



Норадреналин

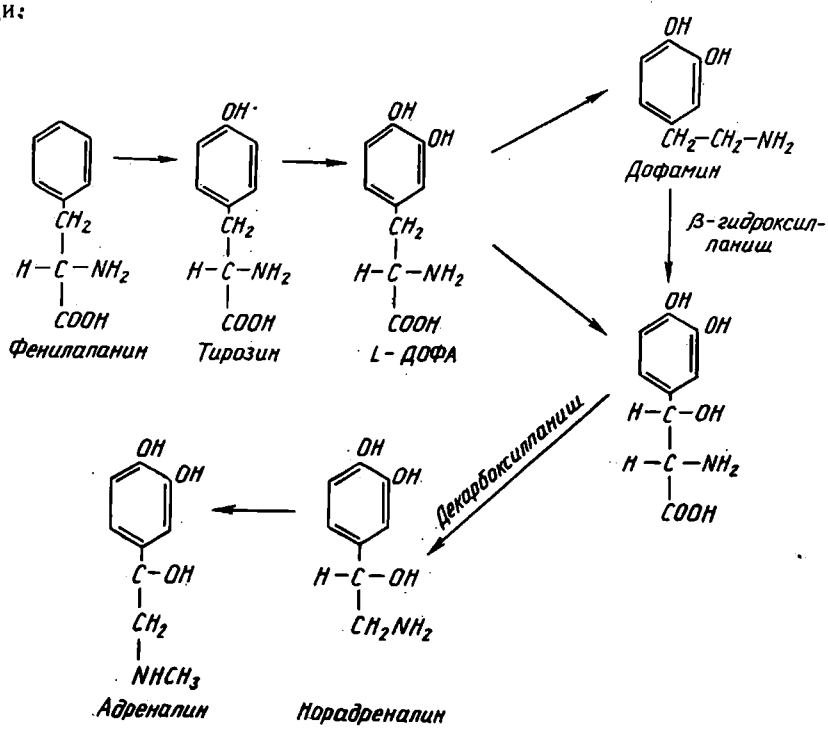
Адреналиннинг ёншохчасида асимметрик углерод атоми бўлганидан у *D* ва *L*-изомерлар шаклида бўлади. Актив гормон — *L*-конфигурацияга эга, у *D*-изомерга қараганда 15 марта кучли таъсир кўрсатади. Буйрак усти безининг иккинчи гормони н о р а д р е н а л и н ёки н о э р п и н е ф р и н структурасига кўра, адреналиндан фақат метилл группасининг йўқлиги билан фарқланади (2-шаклга қаранг).

Адреналин, норадреналин, шунингдек адреналин биосинтези йўлида ҳосил бўладиган яна бир оралиқ маҳсулот, дофамин номи билан маълум 3,4-дигидроксифенил этиламин, катехоламинлар группасини ташкил қиладилар.

Буйракусти безида норадреналин миқдори адреналиннинг 10—20 % игагина тенг, аммо танада норадреналин метилланиш реакцияси йўли билан буйракусти бези энзимлари, АТФ ва метионин иштирокида адреналинга ўта олади.

Адреналин ва норадреналин биосинтези

Адреналин ва норадреналин буйракусти бези мия қаватининг митохондрияларида синтез қилинади. Организмга C^{14} билан нишонланган фенилаланин ва тирозин юбориш орқали шу аминокислоталар гормонларнинг биосинтези учун асос бўлиши аниқланган. Метил группаси бўйича нишонланган метионин юбориб, адреналин молекуласидаги CH_3 — метионидан келиб чиққанлиги ҳам тасдиқланган. Биосинтез жараёни фенилаланин ва тирозинни оксидланишидан бошланиб *L*-3,4-диоксифенилаланин (ДОФА) ва 3,4-диоксифенилсерин ёки окситирамин орқали ўтади. Декарбоксилланиш йўли билан ҳосил бўлган норадреналин сўнгра АТФ ва метионин иштирокида метилланиб, адреналинга айланади:

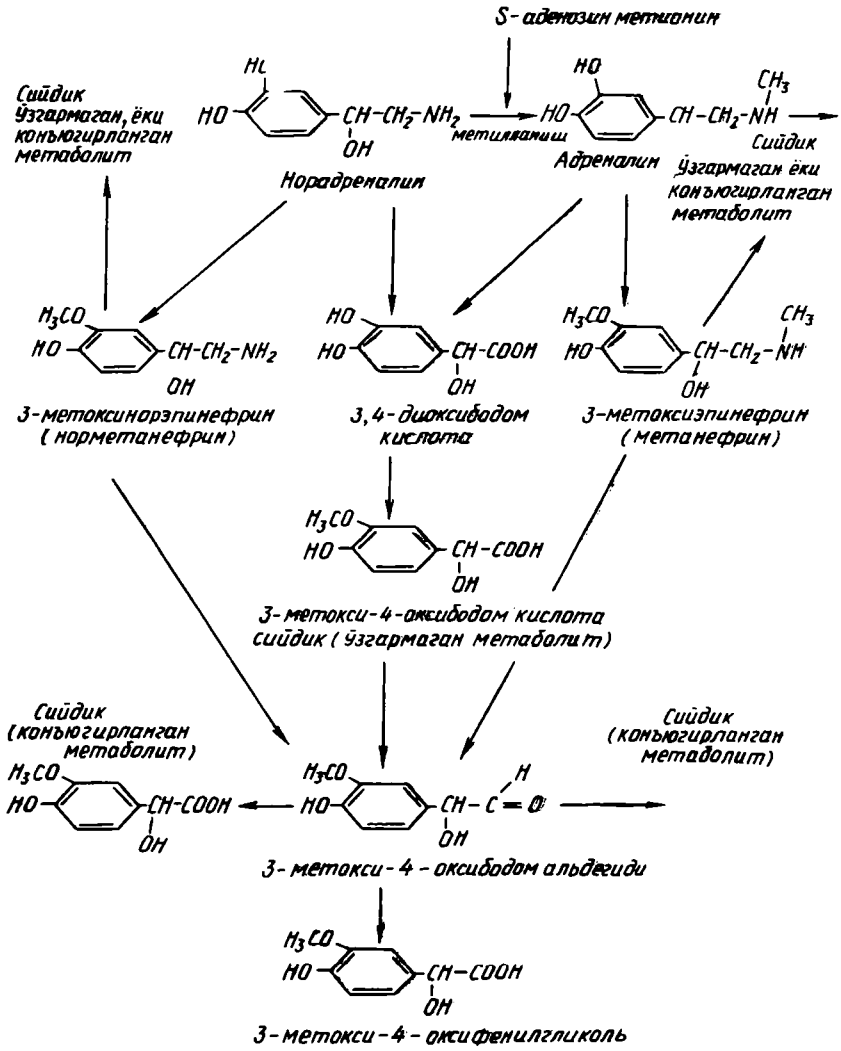


Адреналиннинг периферик метаболизми ҳали тўлиқ аниқланган эмас. Унинг бир қатор парчаланиш ва конъюгация маҳсулотлари *in vitro* системаларда ва *in vivo* тажрибаларда топилган. Қонга юборилган адреналиннинг кўп қисми тез вақт ичида тўқималарда боғланади, жигарда глюкуронат кислота билан қўшилиб, глюкуронид шаклида сийдик билан чиқарилади.

Энзиматик о-метилланиш. Тўқималарда катехоламинлар алмашинувининг асосий йўлидир. Энзим катехол -о- метил трансфераза мускуллардан бошқа барча органларда топилган. У адреналин ва норадреналинни физиологик энерт метадреналин ва метнорадреналинга айлантиради. Бу компонентлар нормал одамлар сийдигида учрайди ва у ердаги адреналин ҳамда норадреналиннинг 55 %ини ташкил этади.

Оксидланиш йўли билан дезаминланиш. Бу реакция алифатик амин группасининг карбонил қолдиғи билан алмашинувидан иборат бўлиб, моноаминооксидаза (МАО) таъсирида катализланади. Реакция О-метилла-

нишдан кейин 3-метокси — 4-оксибодом кислота (ванилил бодом кислота) ҳосил қилади. Бу компонент сийдик билан чиқариладиган катехоламинларнинг 12—30 %ини ташкил қилади, аммо одамлар сийдигида тахминан, 12 % га яқин эркин 3,4-диоксибодом кислота ҳам топилган. Бу факт МАО адреналин ва норадреналинга метилланишсиз ҳам бевосита таъсир этишини, яъни реакцияларнинг бундай тартиби мажбурий эмаслигини кўрсатади. Қуйида катехоламинлар метаболизми келтирилган:



Аммо *in vivo* шароитда оксидланиш фақат моноаминооксидаза иштирокида ўтса керак. Адреналиннинг қон босимига таъсири ҳам шу ферменти билан боғлиқ бўлади. Бу фермент бир хил специфик ингибиторлар, масалан, ипрониазид ва унга яқин гидрозинлар билан тормозланади: улар организмга юборилганда сийдикнн ванинил бодом кислота ўрнига метадреналин ва норметадреналин кўп марта ортиқ чиқади. Глутатион ва аскорбат кислота қон ва тўқималарда адреналинни оксидланишдан сақлаб турса керак.

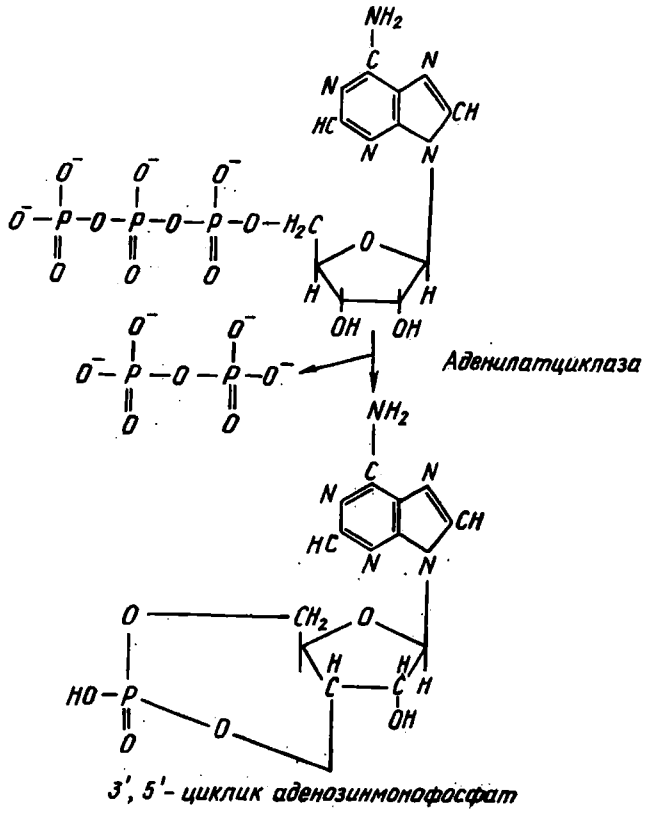
Биологик таъсири

Буйракусти безининг мия қаватини нерв системасининг бир қисми деб қараш мумкин. Умуман, адреналиннинг таъсири симпатик нерв системаси қўзғаганда кузатиладиган ўзгаришларга ўхшайди. Бу ажабланарли эмас, албатта, чунки симпатик нервлар қўзғалганда уларнинг учидаги аппаратлар ажратадиган

симпатин деб аталувчи моддалар адреналин билан норадреналин аралашмасидан иборат бўлиши эҳтимол.

Адреналин ва норадреналин бир хил биологик таъсирга эга бўлиб, уларнинг таъсири фақат миқдор жиҳатдан фарқланади. Бу иккала гормоннинг энг муҳим биологик эффекти томирларни қисқартириб қон босимини оширишдан иборат. Норадреналиннинг бу таъсири адреналинникига қараганда кучлироқ. Аммо юрак ва мускул артериолалари эса адреналин таъсирида кенгаяди. Адреналиининг бу каби таъсири туфайли физиологик нагрузка давомида бир қатор органлар ва қон томирларнинг силлиқ мускуллари қисқаради, тўқималар қон билан яхши таъминланади, юрак ҳаракати тезлашади. Мана шундай хусусиятлари туфайли адреналин айрим ҳолларда, масалан, ўткир юрак етишмаслигида бебаҳо доридир. У астма приступларини бўшатишда ҳам қўлланилади.

Қатехоламинларнинг организмда метаболик эффекти, асосан углеводлар алмашинуви регуляциясида кузатилади. Хусусан,адреналин жигар гликогенининг парчаланишини кучайтириб, қонда глюкоза миқдорини кўпайтиради. Айни вақтда мускул гликогени парчаланиши туфайли қонда лактат кислота концентрациясининг кўтарилиши, жигарда гликоген миқдорини нормаллаштиради. Натижада мускул гликогени парчаланади. Норадреналиннинг гипергликемик эффекти адреналинникига қараганда, тахминан, йигирма марта кучсиз. Адреналиннииг углеводлар алмашинувига биохимиявий таъсири механизми гликоген фосфорилазасини фаол бўлмаган дефосфо шаклини фосфорлаб, унинг фаол шаклига ўтказиши билан боғлиқ:



3', 5'- циклик аденозинмонофосфат

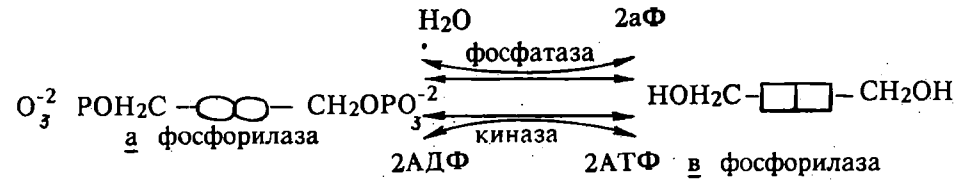
Эрл Сезерленднинг 50—60-йилларда кашф этган гормонларнинг ҳужайра ичидаги элчиси ҳақидаги таълимоти адреналин таъсирида гликогеннинг парчаланишини стимуллаш механизмини тўла тадқиқ қилиш жараёнида шаклланган эди (қ. 251-бет). Буфер муҳитда суспензияланган жигар кесикларига адреналин қўшилганда гликогеннинг эркин глюкоза ажратиб парчаланиши анча тезлашиши-

ни ва бу жараённинг суръати гликогенни глюкозо -1- фосфатгача парчалайдиган гликоген фосфорилаза ферменти фаолиятининг ортиб кетишига боғлиқ эканлигини аниқлади. Бу тажрибаларни давом эттириб Сезерленд гликоген фосфорилазанинг фаолиятини адреналин таъсирида жигарда ортиб кетиши муҳитда қандайдир паст молекуляр термостабил омилнинг пайдо бўлишига боғлиқ эканлигини кўрсатди. Бу омил 3′, 5′ — циклик аденозинмонофосфат (цАМФ), яъни ҳалқали нуклеотид эканлиги аниқланган эди.

цАМФ нормал шароитда ҳужайрада жуда кам миқдорда мавжуд, лекин адреналин таъсирида унинг концентрацияси кўп марта ортиб кетади. Кейинги тадқиқотлар цАМФ миқдорининг ортиши ҳужайраларнинг плазматик мембранасида АТФни Mg^{2+} иштирокида парчаланишига боғлиқ эканлигини ва бу ўзгаришда анорганик пирофосфат ажралиб цАМФ нинг ҳосил бўлишини белгиладилар.

Бу реакцияни катализловчи фермент — аденилатциклаза кўпгина ҳайвон тўқималарида топилган. У плазматик мембранани ички томонида жойлашган ва гормон рецепторлари билан мустаҳкам боғланган.

Аденилатциклазанинг каталитик таъсирида ҳужайра ичида ҳосил бўлган цАМФ гликоген фосфорилазани нофаол *в* шаклини фаол *а* шаклга ўтказади. Бу реакциянинг ўзи фосфорилаза киназаси таъсирида икки молекула АТФ дан иккита фосфат қолдиғини *в* фосфорилазанинг махсус серин қолдиқларига кўчирилиши орқали бажарилади:



2АТФ +фосфорилаза в ⟶ 2АДФ+а фосфорилаза

Фаол *а* фосфорилаза фосфатаза таъсирида дефосфорланиб нофаол *в* шаклга ўтиб ҳам туради. Мана шу усулда фаол ва нофаол фосфорилазаларни бир-бирига ўтиб туриши орқали гликогеннинг фосфоролиз йўли билан парчаланиш суръати бошқарилиб туради.

Лекин *в* фосфорилазани АТФ иштирокида фосфорлайдиган фосфорилаза киназаси ўзи ҳам фаол ва нофаол шаклда бўлади. Уни фаолланиши ҳам АТФ дан фосфат кислотани кўчириш билан боғлиқ. Бу реакцияни цАМФ бажармайди, **протеинкиназа** номли махсус фермент томонидан Ca^{2+} ионлари иштирокида фосфорланади:

Фосфорилаза киназаси+АТФ—Фаол протеинкиназа, Ca^{2+}
(нофаол шакли)

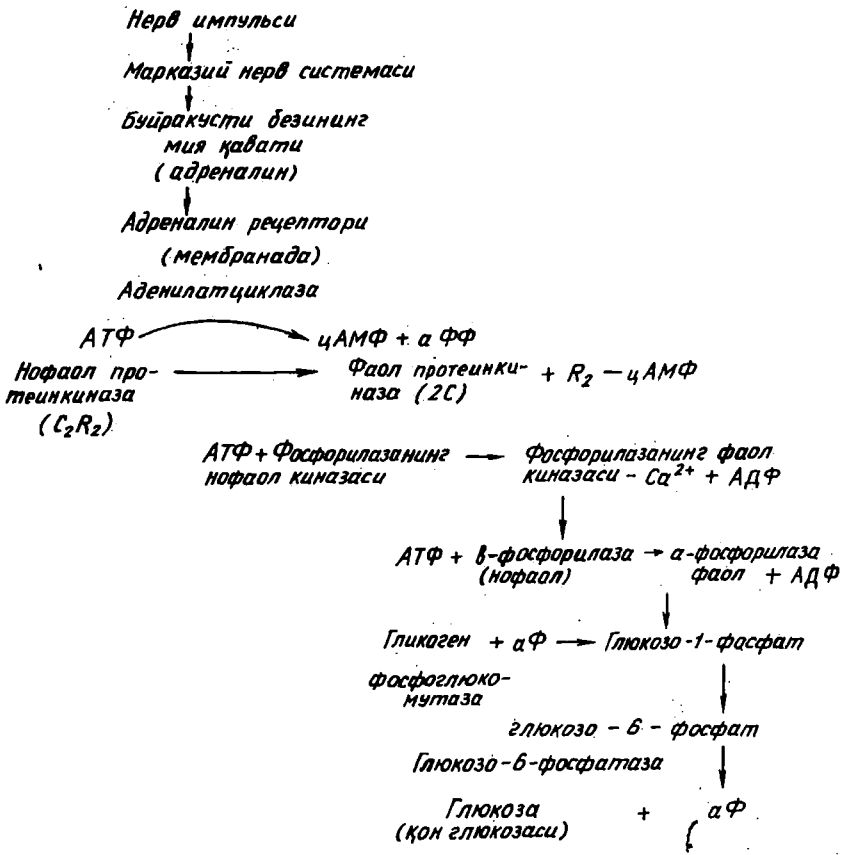
Р — фосфорилаза киназаси+АДФ
(фаол шакли)

Демак, гликогенолизни бошловчи асосий фермент гликоген фосфорилаза фаол ҳолда бўлиши учун унинг киназаси фосфорланиши керак экан.

Бу реакция протеинкиназага боғлиқ. Бинобарин, гликоген фосфоролизини калити протеинкиназа қўлида. Протеинкиназа аллостерик ферментдир, у фаол ва нофаол шаклларда бўлади. Яъни ферментнинг фаоллиги фазовий структураси томонидан унга ёт бўлган (allos — бошқа) кўпинча фермент таъсирининг сўнгги маҳсулоти томонидан тескари алоқа принципи бўйича ингибирланади. Протеинкиназа нофаол ҳолатида иккита каталитик (С) ва иккита регулятор (R) суббирликлардан ташкил топган (C_2R_2). У аллостерик стимулятор сифатида цАМФга таъсир

этади. Тўрт молекула цАМФ бу комплекснинг иккита регулятор суббирликларини специфик участкалари билан боғланганда тўла C_2R_2 структураси ферментатив фаолиятга эга эркин каталитик суббирликларга ва цАМФ боғланган ҳолда сақланиб қоладиган R_2—цАМФ комплексига ажралади. Шу йўсинда цАМФ протеинкиназа фаолиятини тормозланишдан бўшатади.

Энди фаолланган протеинкиназа адреналин таъсирини қуйидаги каскад орқали амалга оширади:



Кейинги текширишлар цАМФ фақат адреналиннигина эмас, балки кўпгина бошқа гормонлар таъсирини ҳам элчиси сифатида иштирок этишини тасдиқлади. цАМФ таъсирида фаолланган протеинкиназа бир қатор муҳим ферментларни турли хил ҳужайраларда фосфорлаши мумкин.

Адреналин фақат жигарга таъсир этиб қолмай, балки бошқа органларга, хусусан скелет мускулларига ва юракка ҳам таъсир этади. Бу аъзоларда ҳам унинг таъсири цАМФ ни ҳосил қилиш орқали мускул фосфорилазасини фаоллаштириш билан боғлиқ. Аммо мускулларда глюкоза -6- фосфатаза бўлмаганлигидан бу аъзоларда гликоген парчаланишининг охирги маҳсулоти глюкоза эмас, балки глюкозо -6- фосфатдан гликолиз жараёнида ҳосил бўладиган лактат кислотадир. Демак, мускулларда гликогеннинг парчаланишини адреналин таъсирида стимулланиши гликолиз суръатини ва АТФнинг синтезланишини орттиради, мускул фаолиятини тезда кучайтиради.

Ҳайвон симпатик нерв системасининг тонуси ортган ҳолатда қонга адреналиннинг янги улушлари ажратилиб ҳужайраларда цАМФнинг концентрацияси баланд текисликда сақланиб туради; гликоген парчаланишининг юксак суръати қонда глюкоза миқдорини, гликолиз тезлигини ва бошқа барча бир-бирига боғлиқ метаболик ва физиологик жараёнларини таъминлайди. Лекин тебраниш ҳолати йўқолгач адреналин секрецияси тўхтайди, ҳужайраларда цАМФ ҳосил бўлиши камаяди, ортиқча цАМФ фосфодиэстераза таъсирида парчаланиб, фаолиятини йўқотади.

$$3'5'\ \text{ц АМФ} + H_2O \xrightarrow{\text{фосфодиэстераза}} 5'\ \text{АМФ}$$

Адреналин гликогеннинг парчаланишини стимуллашдан ташқари, айни вақтда, уни жигарда глюкозадан синтезланишини тормозлайди ва шу йўсинда глюкозани қонга максимал миқдорда ажратилишига шароит яратади. Бундай таъсир ҳам цАМФ ва протеинкиназа иштирокида гликогенсинтетаза ферментининг фосфорланишини кучайтириш билан боғлиқ. Аммо гап шу ердаки, глюкоза бирликларидан гликоген синтезини стимуллайдиган гликогенсинтаза ферменти дефосфорилланган шаклда фаол бўлиб, уни протеинкиназа таъсирида фосфорланиши нофаол шаклга ўтказади. Демак адреналиннинг бу таъсири ҳам эркин глюкоза миқдорини орттирилиши ва организмни фавқулодда ҳолларда ёқилғи билан таъминлашга қаратилган.

Адреналин
↓
Рецептор
↓
Аденилатциклаза
↓
АТФ → цАМФ=аФФ
↓
Нофаол протеинкиназа → Фаол протеинкиназа
↓
АТФ+фаол гликоген синтаза → Нофаол гликоген синтаза+АДФ (Фосфорирланган шакл)

Адреналин ва норадреналиннинг буйракусти безидаги умумий миқдори 10 мг га тенг. Адреналиннинг 100 мл веноз қондаги миқдори 0,1 мг дир, норадреналин концентрацияси бундан икки марта ортиқ. Ўрта ҳисоб билан, буйракусти безлари қонга тананинг 1 кг оғирлигига 1 минутда 0,25 мк г адреналин чиқариб туради. Буйракусти бези гормонларнинг секрецияси симпатик нерв системаси томонидан бевосита бошқарилиб туради. Турли қўзғатувчи таъсирлар, ҳаяжон, кўркув, ваҳима, курашга ёки қочишга тайёрлик ҳолатларида симпатик тонуснинг ортиши ҳар гал гормоннинг ишлаб чиқарилишини кучайтиради. Бунда секундлар, минутлар ичида қонда адреналиннинг концентрацияси 1000 марта ортиб кетади, секреция таркибидаги миқдори норадреналинга нисбатан кўпаяди.

Буйракусти бези мия қаватининг шиши — феохромоцитомада катехоламинлар организмда узоқ вақт ортиқча миқдорда бўлиб, беморларнинг қон босими касаллигининг зўрайган шаклида ортиб туради ёки турғун гипертония рўй беради.

8.12.2. Буйракусти безининг пўст қавати гормонлари

Буйракусти безининг пўст қавати бир қанча стероидлар аралашмасини ишлаб чиқаради. Булардан баъзиларигина гормон сифатида таъсир қилади. Пўст қавати гистологик кўриниши бўйича уч қисм: коптокча (ташқи), тугунча ватурли (ички) зоналардан тузилган. Мана шу учта зонанинг ҳар бирида асосан ўзига хос биологик таъсири бўйича уч группага бўлинадиган гормонлар ишлаб чиқарилади. Коптокча зонасида электролит ва сув балансига жавоб берадиган гормонлар — минерал кортикоидлар, тугунча зонасида углевод ва оқсил алмашинуви регуляциясига жавобгар глюкокортикоидлар ишлаб чиқарилади. Турли зонада жинсий гормонлар қаторига кирадиган андрогенлар ҳам синтезланади. Уларнинг ҳосил бўлишига АКТГ таъсир этмайди. Умуман, буйракусти безида жинсий гормонлар қаторига кирадиган эстрон, прогестерон ва андростерон ҳосил бўлишини бу безнинг хусусий гормонларининг синтезланишида оралиқ босқич деб қараш мумкин, чунки жинсий стероидларнинг асосий манбаи гонадалардир. Бироқ патологик шароитда буйрак усти безлари стероидларининг ишлаб чиқарилиши

бузилганда бу оралиқ маҳсулотларнинг миқдори ортиб кетади. Масалан, вирилизм ҳолатида организмда тўпланиб қоладиган андростерон эркаклар жинсий гормони сифатида таъсир этиб, аёлларда тегишли ўзгаришларга (масалан, мўйлов чиқишига) сабаб бўлади.

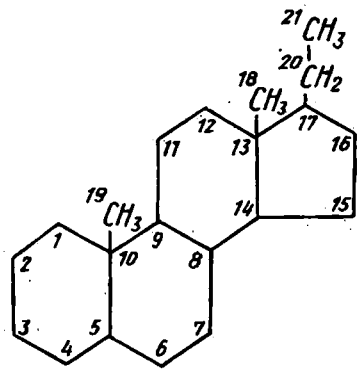
Эксперимент ўтказилаётган ҳайвонларда адреналэктомия оқибатларини биринчи марта Броун-Секар кузатган эди. Агар бундай ҳайвонларга кортин (буйрак усти безларидан тайёрланган экстракт) юбориб турилмаса, улар тез вақт ичида нобуд бўлиши аниқланган. Адреналэктомияланган ҳайвонларнинг ўлиши буйрак усти безининг пўст қавати гормонлари йўқлигининг оқибатидир. Адреналэктомия натижасида ҳайвонлар қон зардобида Na^+, Cl^-, бикарбонат ва глюкоза миқдори пасаяди, мускулда Na^+ камаяди, K^+ ва сув миқдори ортади, зардобда K^+ ва оксил бўлмаган азот ортади; жигар ва мускулда гликоген миқдори камаяди. Сийдик билан Na^+, Cl^- ва бикарбонатнинг чиқарилиши кўпайиб, K^+ ҳамда умумий азотнинг чиқарилиши камаяди.

Бу химиявий ўзгаришлар туфайли, организмда адинамия белгилари — умумий мускуллар заифлиги, қон босимининг камайиши, иштаҳа йўқолиши, турли нагрузкаларга бардош бера олмаслик юз беради. Организм ташқаридан киритиладиган калий тузларига ортиқча сезгир бўлиб қолади. Ҳужайрадан ташқаридаги суюқликда калий миқдорининг ортиши билан ифодаланадиган минерал алмашинувининг бузилиши ёки гипоэлектролитик шокнинг ривожланиши кўпинча ўлимга сабаб бўлади. Бу ўзгаришлар одамларда аддисон касаллигида кузатиладиган белгиларга жуда ўхшаш. Бундан яқин бир ярим аср илгари Аддисон тасвирлаган касаллик буйракусти безлари пўст қаватининг бузилишидан келиб чиқади. Бу касалликни буйракнинг пўст қаватнинг экстракти ёки II-дезоксикортикостерон билан муваффақиятли даволаш мумкин. Адреналэктомияланган ҳайвонларни кам калийли диетада боқиш, айни вақтда уларга ош тузи эритмасини юбориш билан умрини анча чўзиш мумкин.

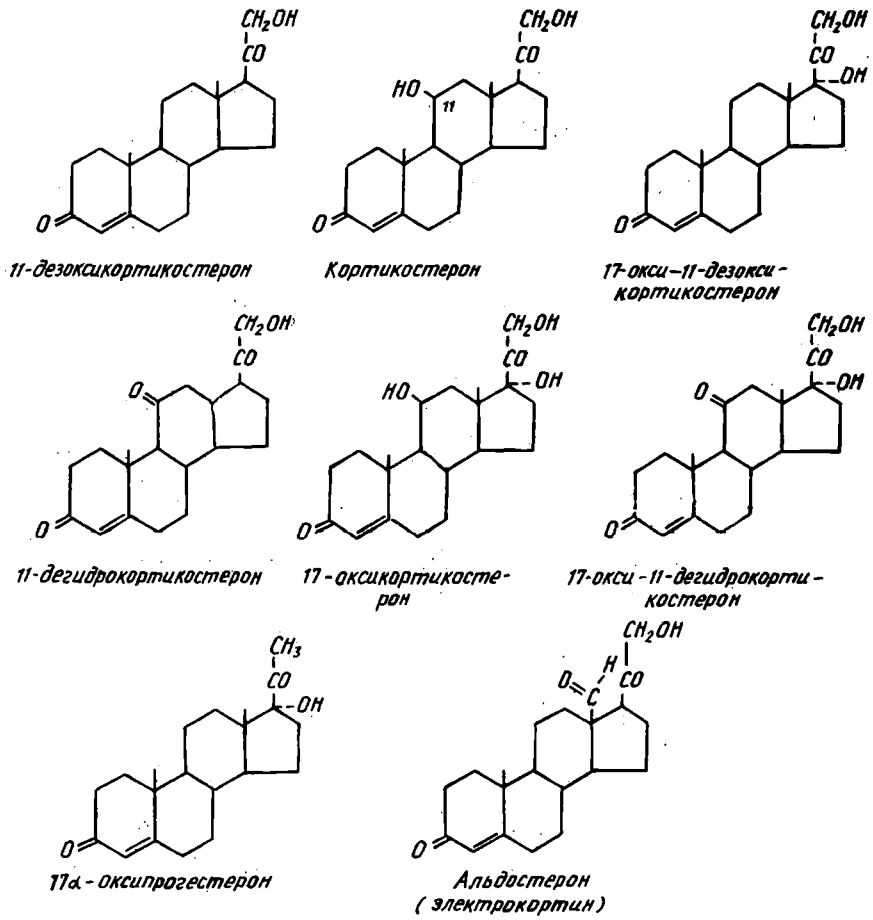
Адренал кортикостероидлар

Ҳозирги вақтгача одамлар, чўчқа ва қорамол буйрак усти безидан ва сийдигидан 50 дан ортиқ стероид ажратиб олиниб, уларга кортикоидлар ёки кортикостероидлар номи берилган. Уларнинг гормонал таъсирларини ўрганишда Кендалл бу моддаларнинг липоидлардаги эрувчанлигини аниқлаши катта аҳамиятга эга бўлди. Кортикостероидларни ажратиш, уларнинг химиявий структураси ва биологик таъсирини ўрганиш устида олимларнинг бир нечта катта группаси иш олиб борганидан ажратилган стероидларнинг номи бир хил бўлмай, кўпларининг синонимлари бор, аммо, кўпинча, уларнинг номи биринчи бўлиб ажратилган кортикостероид кортикостерон номидан чиқарилади. Ҳозирги вақтда кортикостероидлардан 8 таси маълум даражада буйракусти бези экстрактининг таъсирига эга эканлиги аниқланган. Улардан кортикостерон, гидрокортизон (кортизол), кортизон, II-дегидрокортикостерон, II-дезоксикортикостерон ва II-дезоксикортизол, гликокортикоидлар, дозоксикортикостерон ва альдостерон минерал кортикоидлар қаторига киради. Хусусий кортикостероидлардан ташқари, буйракусти безида хотинлар гормонлари (эстрон, прогестерон) ёки эркаклар жинсий гормонлари андростендион, адреностерон, II-оксиандростендион ва II-оксиандреностерон қаторига кирадиган бирикмалар ҳам оз миқдорда синтез қилиниши тасдиқланган. Барча биологик актив кортикостероидлар тўрт ҳалқали циклопентанопергидрофенантрен скелетига эга прегнан ҳосилаларидир.

Барча актив кортикостероидларнинг структурасида 21 та углерод атоми мавжуд бўлиб, 3-углерод атомида кетон группаси ва 4—5-углерод атомлари орасида қўшбоғ бор. 11-углерод атоми алмашинмаган (дезокси қатор) кетон ёки алкоголь функциясига эга (11-оксидланган қатор). Кортикостероидларнинг баъзилари адреналэктомиядан кейин кузатиладиган метаболик бузилишларнинг фақат биттасига нисбатан фаол, жумладан, 11-дезоксикортикотерон Na^+ ва сув ушланишини таъминлайди, аммо нормал углеводлар метаболизми сақланишига унинг таъсири йўқ. Бу қаторга тегишли кортикостероидлар минералкорти-



к о и д л а р деб аталиб, бу каторга дезокси кортикостероиддан ташқари кейинроқ кашф этилган а л ь д о с т е р о н (электрокортин) ҳам оиддир. Аммо альдостерон кучли минералкортикоид бўлиши билан бирга, углевод алмашинувига ҳам зўр таъсир кўрсатади, яъни у ўзида гликокортикоидлик ва минералкортикоидлик хусусиятларини мужассамлаштирган. У 11- С да кортикостеронга ўхшаш кислород атомига эга, аммо 13- ўринда метил группаси ўрнига альдегид группасини сақлаши билан ундан фарқланади. Аксинча, гликогеник функция 11- С да кислородга (айниқса, кетон шаклида) эга бўлган кортикостероидларга хос эканлиги аниқланиб, уларга



Биологик актив кортикостероидлар

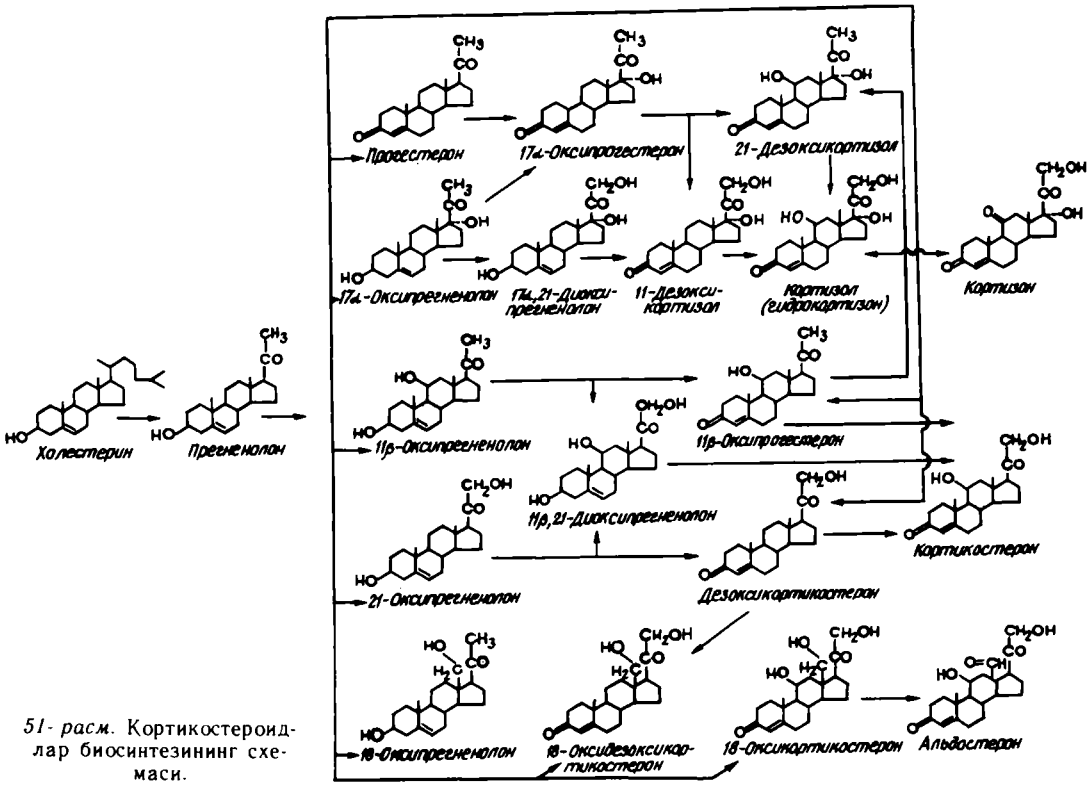
гликокортикоидлар номи берилди. Бу қаторга кортизон, гидрокортизон (кортизол) ва кортикостерон киради. Аммо кортикостероидларни бундай иккита группага ажратиш шартли эканлиги альдостерон мисолида яққол кўриниб турибди. У ҳам гликоген синтезига, ҳам электролитлар балансига таъсир этади.

Кортикостероидлар биосинтези. Экспериментлар асосида кортикостероидлар синтезининг дастлабки моддаларидан бири холестерин эканлиги тасдиқланди. Ҳақиқатдан ҳам ажратилган буйракусти безларидан радиоактив холестерин қўшилган қон ўтказилганда перфузатда сезиларли даражада нишонланган кортикостерон ва 17- оксикортикостерон пайдо бўлади. Лекин бундай шароитда радиоактив кортикостероидлар нишонланган ацетат кислотадан ҳам ҳосил бўлиши аниқланган. Ацетат кислотадан холестериннинг синтезланиши маълум бўлганидан кортикостероидлар ацетат кислотадан бевосита ҳосил бўлмасдан, балки холестерин орқали синтезланади деб фараз қилиш мумкин бўлди. Аммо кейинчалик маълум бўлишича ацетат кислота перфузия қилинганда ҳосил бўладиган кортикостероидларнинг радиоактивлиги нишонланган холестерин қўшилганда пайдо бўладиган гормонларнинг фаоллигидан бир неча марта ортиқ экан. Бу маълумотлар асосида ацетат кислота холестерин ҳосил қилмасданоқ, бошқа йўл билан кортикостероидларга ўтиши мумкин, деган хулосага келиш қийин эмас эди. Аммо организмга буйрак усти бези секрециясини бошқариб турадиган гипофизнинг адренокортикотропик гормони (АҚТГ) юборганда бездаги холестерин ва аскорбат кислота миқдори камайиб, айни вақтда кортикостероидларнинг секрецияси кучаяди. Демак, буйракусти бези стимуляция қилинганда кортикостероидлар, асосан, холестериндан синтез қилинар экан.

Кортикостероидлар биосинтезида асосий оралиқ маҳсулотлардан бири прегненолон ва прогестрон эканлиги аниқланган. Прогестероннинг бундан кейинги кортикостероид гормонларга айланиши унинг молекуласида тегишли углерод атомларининг бир неча марта гидроксилланиши билан боғлиқ. Стероидларнинг гидроксилланиши специфик реакция, махсус энзимлар иштирокида маълум тартибда боради, бунда озгина хатога йўл қўйилса, гормонал бошқарилишда катта ўзгаришлар юз бериши мумкин, чунки турли кортикостероидларнинг бир-биридан нозик фарқлари шу гидроксил группаларнинг жойлашувига боғлиқ. Прогестрон икки йўл билан гидроксилланиши мумкин: аввал, 21 — С ёки 17 — С атоми оксидланади. Демак, худди шу ердан бошлаб, стероидлар алмашинуви иккига бўлинади. Гидроксилловчи энзимлар НАДФ га муҳтож бўлиб, улар ҳужайранинг микросома ва митохондрияларида жойлашган. Бу жараённинг кечиши учун аскорбат кислота ҳам зарур бўлади, чунки АҚТГ таъсирида буйракусти безида кортикостероидлар синтези кучайганда безда аскорбат кислота миқдори камайиб кетади, лекин биосинтезнинг қайси босқичида С витаминнинг иштирок этиши ҳали аниқланган эмас. Қуйида кортикостероидлар биосинтезининг схемаси келтирилган.

Кортикостероидларнинг таъсир механизми. Глюкокортикоидларнинг баъзи эффектлари инсулин таъсирига қарама-қаршидир. Кортизол аминокислоталардан глюконеогенезни стимуллайди, конда глюкоза миқдорини орттиради, тўқималарда глюкоза истеъмол қилинишини камайтиради ва жигарда гликогеннинг тўпланишини кучайтиради. У яна ёғ кислоталарнинг сарф бўлишини зўрайтириб кетон таналарнинг ҳосил бўлишини стимуллайди. Бундан ташқари глюкокортикоидлар яллиғланишга қарши таъсирга ва антиаллергик эффектга эгадирлар. Глюкокортикоидларни ортиқча секрецияси Иценко — Кушинг касаллигининг келиб чиқишига сабаб бўлади. Бу касалликнинг асосий белгилари тез-тез чарчаш, мускуллар массасининг камайиши, аминокислоталарнинг углеводларга ортиқча миқдорда айланиши туфайли оқсилларнинг йўқолиши ва, шунингдек, танада ёғларни қайта тақсимланиши натижасида қиёфани ўзгариши. Минералкортикоидлар организмда минерал — сув алмашинувини ростлаб турадилар. Бу биохимиявий ўзгаришларнинг асосий кортикостероидларнинг специфик мРНК синтезига таъсири билан боғлиқ эканлиги кўп тажрибаларда тасдиқланган.

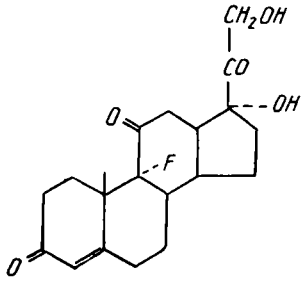
Буйракусти бези пўст қавати гормонлари липидларда осонлик билан эрийди ва нишон тўқималар ҳужайра мембранаси орқали цитоплазмага ўтиб, у ерда ҳужайра



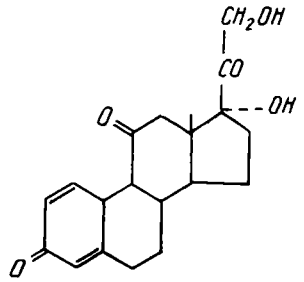
51-расм. Кортикостероидлар биосинтезининг схемаси.

ичидаги специфик оқсиллар — рецепторлар билан боғланадилар. Ҳосил бўлган гормон — рецептор комплексларни гормоннинг ҳужайра ичидаги элчиси деб қараш мумкин, улар маълум ўзгаришларга учрайди ва тездан ҳужайра ядросига кўчирилади (транслокация). Ядрода гормон хроматин билан комплекс ҳосил қилиб маълум генларни фаоллаштиради ва шу йўл билан махсус оқсиллар, специфик мРНҚ ва ферментлар синтезини стимуллайди. Ўзгаришларнинг бу занжири гормонлар таъсири оқибатига жавобгардир.

Химиявий синтез йўли билан кортикостероидларнинг структура аналоглари ҳам олинган. Уларнинг баъзилари тегишли табиий гормонларга қараганда анча кучли таъсир этади. Кортизон ва кортизол аналоглари преднизон ва преднизолон, фтор кортизон шулар жумласидан бўлиб, тиббиётда кенг қўлланади:



Фторкортизон (фторгидрокортизон; C_{11}-OH)



Преднизон (преднизолон C_{11}-OH)

Кортикостероидларнинг биологик фаоллиги ҳали уларнинг табиий шароитда буйракусти безидан қонга секреция қилинадиган гормон эканлигини тасдикламайди. Қонга чиқариладиган гормонлар ҳақида буйракусти безидан оқиб чиқадиган

қонда кортикостероидлар таркибини синчиклаб ўрганиш орқали тўғри тушунча олишга муваффақ бўлинди. Уларнинг бир суткада синтезланадиган миқдори ҳақида тўла маълумот бўлмаса ҳам умумий стероид гормонлар (кортикостероидлар ва жинсий гормонлар) нинг маҳсулоти 20—40 мг га тенг деб ҳисобланади. Бу миқдорга нисбатан буйракусти безида сақланадиган стероидлар анча кам, экстракция йўли билан уларни етарли миқдорда олиб бўлмайди. Шунинг учун ҳам кортикостероидларни синтетик усул билан олишнинг анча қулай йўлини топиш муҳим муаммолардан ҳисобланади.

Циркуляцияга чиқариладиган кортикостероидлар умумий миқдорининг 80 % га яқини кортикостерон ва 17- оксикортикостерондан иборат; бунинг 1—2 % и альдостерон ҳисобига тўғри келади. Бундан ташқари, итларнинг буйракусти бези венасида баъзан 17- окси- 11-дезоксикортикостерон ҳам учрайди. Шундай қилиб, кейинги маълумотларга кўра, буйракусти безлари нормал шароитда қонга фақат учта кортикостерон: гидрокортизон, кортикостерон ва альдостерон чиқариб туради. Ҳақиқатан ҳам мана шу учта бирикма буйракусти бези кесиб ташланганда юз берадиган барча бузилишларни бартараф қила олади.

Кортикостероидлар секрециясининг регуляцияси. Буйракусти бези пўст қаватининг функцияси гипофизнинг олд бўлагидан ажраладиган адренокортикотропик гормон (АҚТГ) ёки кортикотропин томонидан идора қилинади. Гипофиз кесиб ташланганда буйракусти безлари атрофияланади. Гипофизни кўчириб ўтказиш орқали бу ҳодисани тўхтатиш мумкин. Организмга АҚТГ юборилганда буйракусти бези пўст қавати гормонлари, айниқса, гликокортикоидлар маҳсулоти кучаяди, аммо альдостерон ва андрогенларнинг ҳосил бўлишида АҚТГ таъсир кўрсатмайди. АҚТГ безнинг маълум қисмигагина таъсир этганда шундай фарқ ҳосил бўлиши мумкин. Қондаги кортикостероидларнинг миқдори ўз навбатида, гипофизда ҳосил бўладиган АҚТГ миқдорини тартибга солиб туради: кортикоид гормонлар миқдорининг пасайиши АҚТГ чиқарилишини тезлаштиради, кўтарилиши эса экскрецияни камайтиради. Демак бу ерда ҳам эндокрин регуляцияда кенг ривож топган тескари алоқа механизм. ҳал қилувчи аҳамиятга эга. АҚТГ секрециясининг ўзи гипоталамуснинг гормони кортиколиберин томонидан идора қилиниб турилади. Бу бошқарувчи таъсирлар организмнинг бошқа ҳамма функциялари сингари, марказий нерв системасининг умумий назорати ва таъсири остида бўлади. Аммо буйракусти бези пўст қаватининг функциясига нерв системасининг бевосита таъсири ҳали аниқланган эмас.

Кортикостероидлар алмашинуви. Қонда буйракусти бези пўст қавати гормонларининг миқдори анча ўзгариб туради. Унинг ўртача миқдори 100 мл плазмада мкг ҳисобида қуйидагича бўлади: кортизол 7,0, кортизон 4,0, кортикостерон 8,0, альдостерон 0,03. Қондаги гормонлар тезлик билан тўқималарга ўтади. Уларнинг асосий алмашинув органи жигардир. Бу ерда кетостероидлар глюкуронат кислота билан боғланиб, циркуляцияда (қонда) глюкуронид шаклида пайдо бўлади. Ташқаридан киритилган нишонланган гидрокортизоннинг 90 % и сийдик билан, асосан, глюкуронид шаклида ва озгина қисмигина эркин гормон шаклида организмдан чиқарилади. Буйракусти бези пўст қавати гормонларининг тўқималардаги деградацияси (бузилиши) натижасида жуда кўп ҳар хил парчаланиш маҳсулотлари ҳосил бўлади. Уларнинг алмашинуви, асосан, уч йўл билан боради.

Организмдан, асосан, глюкуронат кислота, баъзи ҳайвонларда эса, сульфат кислота билан боғланиб, эфир шаклида чиқариладиган гормонлар кўп ҳолларда, А ҳалқасида (3,4 ва 6- углерод атомларида) қайтарилади. Бундай реакция натижасида тетрагидробирикмалар ҳосил бўлади. Кортизон ва кортизол тегишли тетрагидрокортизон ва тетрагидрокортизолга айланиб, сийдик билан бирга чиқади (урокортизол, урокортизон). Улар бир-бирига ўтиши ҳам мумкин. Кортизон ва кортизол алмашинувининг иккинчи йўли уларнинг 17- кетостероидларга, C_{19}-типдаги бирикмаларга айланишидир. Бу йўл билан фақат 17- ўринда гидроксил группага эга кетостероидларгина парчаланиши мумкин, чунки жараён ёншохдаги икки углерод атомининг оксидланиши йўли билан ажралиб кетишига боғлиқ, лекин

бу йўл билан стероидларнинг фақат 3—5% игина алмашинади. Учинчи алмашинув йўли ёншохнинг қайтарилиши билан характерланади, аммо кортикостерон амалда бу йўл билан парчаланмайди. 17-ўринда ОН группага эга бўлмаган кортикостерон ва альдостерон организмдан глюкуронат кислота билан боғланади ёки эркин ҳолда чиқарилади.

Сийдик билан чиқариладиган гормон ва уларнинг алмашинув маҳсулотларининг миқдори жинсга ва ёшга боғлиқ. Клиник нуқтаи назардан сийдикда ва қон плазмасида кортикостероидлар ва уларнинг айрим фракцияларини текшириш буйракусти безининг функционал ўзгаришларини уларнинг реактив ҳолатини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга.

8.13. ЖИНСИЙ ГОРМОНЛАР

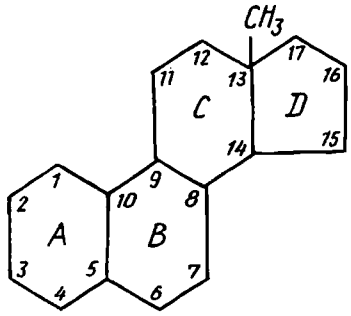
Жинсий гормонлар жинсий безлар, гонадаларда, эркакларда уруғдонда, аёлларда тухумдонда ишлаб чиқарилади. Жинсий безларнинг организмдаги специфик аҳамияти бичилган шахсларда кузатиладиган ўзгаришлардан қадимдан маълум. Аммо бу безларнинг функцияси махсус химиявий моддаларга боғлиқ эканлигини аниқлаш, ишлаб чиқариладиган фаол бирикмаларни ажратиб олиш ва текшириш учун уларнинг биологик таъсирини аниқ ўлчаш усулини топиш зарур эди. Жинсий органларнинг ўсиши ва иккиламчи жинсий аломатларнинг ривожланиши (ўғил болаларда терида жуннинг ўсиши, овоз тембрининг ўзгариши, қизларда сут безларининг ўсиши, характерли қоматнинг шаклланиши) жинсий гормонлар таъсирида рўй беради. Эркаклар безидан тайёрланган фаол экстракт бичилган хўрозларда тожнинг ўсишини тезлаштиради. Тожнинг ўсиши маълум катталикда экстрактнинг фаоллигига тўғри муносабатда бўлиши туфайли экстрактдаги эркаклар жинсий гормони миқдорининг ўлчови бўлиши мумкин. Шунингдек тухумдондан тайёрланган экстракт балоғатга етмаган урғочи сичқонларга юборилса, уларнинг бачадони катталашади, қинининг шилимшиқ қаватида характерли ўзгаришлар пайдо бўлади ва ҳайз қони келишининг бошқа белгилари кузатилади.

Жинсий гормонларни синаш ва стандартлашнинг биологик усулларининг ишланиши сийдикдан бирин-кетин бир қатор фаол моддалар ажратишга йўл очди. 1929 йили Бутенандт сийдикдан жинсий гормонлардан бири эстрон (фолликулин) ни ажратиб олишга муваффақ бўлди. Бир йил ўтгач, иккинчи эстроген — эстриол ва кейинроқ учинчи эстроген — эстрадиол ҳам тоза ҳолда ажратилди. 1931—1935 йилларда эркаклар жинсий гормонлари — андрогенлар ҳам ажратилиб олинди. Ҳозирги вақтда барча жинсий гормонлар изоляция қилинган ва уларнинг химиявий структураси ўрганилган, шунингдек бир нечтаси синтез йўли билан ҳам тайёрланади. Аёллар ва эркаклар жинсий гормонлари стероидлардан иборат, улар ўзаро ва буйракусти бези пўст қавати гормонларига яқин. Уларнинг организмда алмашинув йўллари бир-бири билан чатишиб кетган. Шунинг учун ҳам эркаклар ва урғочилар организмида ҳам эркак, ҳам урғочи жинсларга тегишли гормонлар бир вақтда учраши ажабланарли ҳол эмас. Шундай бўлса ҳам ҳар икки жинсда гормонларнинг ишлаб чиқарилиш миқдори ва биологик таъсири ўзига хос хусусиятларга эга.

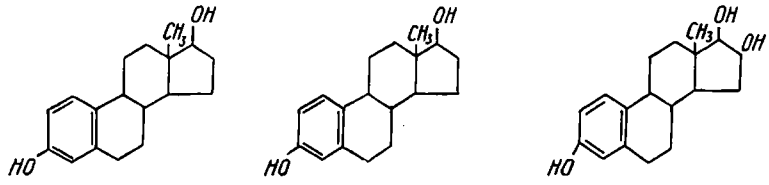
8.13.1. Аёллар жинсий гормонлари

Аёллар жинсий гормонлари — экстрогенлар (юнонча oistros — «зўр интилиш» сўзидан олинган), асосан тухумдон ва сариқ танада ишлаб чиқарилади. Бу икки манбадан ишлаб чиқариладиган гормонларнинг организмдаги функциясида ҳам фарқ бор. Тухумдон гормонларини асосан эстрадиол намоён қилади: тухум чиқиб кетгандан сўнг, унинг ўрнида ҳосил бўладиган сариқ танада ишланадиган гормон прогестинлар деб аталиб, уларнинг асосий вакили прогестерон эстрогенлар биосинтезида олд бирикма сифатида ҳам иштирок этади. Гипофизнинг олд бўлаги гормонлари — гонадотропинлар (фоллитропин ва лютропин) стимуляцияси остида тухумдонда ҳосил бўладиган бу иккала гормон бачадондаги циклик ўзгаришларини идора қилиб туради.

Тухумдон гормонлари — эстрогенлар қаторига эстрон, эстриол ва эстрадиол киради. Уларни ажратиш ва ўрганишдаги асосий ишларни 1930 йилларда Бутенандт, Дойзи ва уларнинг группаси бажарди. Биринчи эстрогенлар эстрон ва эстрадиол сийдикдан ажратиб олинган эди. Тухумдоннинг асосий гормони эстрадиол кейинроқ фолликулалардан олинган. Аёллар тухумдони бир кеча-кундузда 1 мг га яқин эстрадиол ишлаб чиқариши аниқланган. Ҳомиладор хотинлар сийдигида ва хотинлар йўлдошида топилган эстрон (фолликулин) ва эстриол эстрадиолнинг алмашинув маҳсулоти ҳисобланади. Улар яна буйракусти безида ва йўлдошда ҳам синтез қилинади. Эстрогенлар углеводород эстроннинг ҳосиласидир. Эстроннинг ўзи эса циклопентанопергидрофенантрендан 13- углерод атомида CH_3 группанинг бўлиши билан фарқланади:



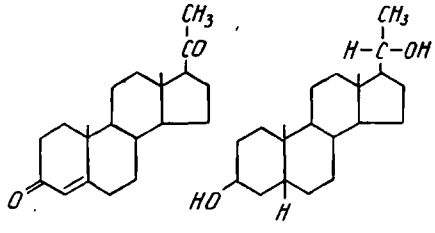
Тухумдон гормонлари структурасида А ҳалқа ҳақиқий ароматик ва ОН фенол гидроксил группасидир:



Эстрадиол *Эстрон (фолликулин)* *Эстриол*

Бу компонентларда 17-ўринда ОН группа бўлса, у β-ҳолатда (яъни ҳалқали системанинг олдида) жойлашади. Аёллар жинсий гормонлари тухумдонда холестерин ёки ацетатдан синтезланади. Шу билан бирга тухумдон тўқимасида ароматик ҳалқага эга бўлмаган андрогенлар (эркаклар жинсий гормонлари) ҳам эстрогенларга ўтиши аниқланган.

Сариқ тана гормонлари — прогестинлар қаторига прогестерондан ташқари прегнандиол ҳам киради. Улар яна гестогенлар деб аталадилар. Бу гормон аёлларда ҳар ойлик ҳайз кўриш (менструал) циклининг иккинчи ярмида, айниқса, ҳомиладорлик даврида кўп миқдорда ҳосил бўлади. У фолликула етишаётган даврда ҳосил бўлиб, урчиган тухумнинг бачадонга ёпишиши ва дастлабки даврда ривожланиши учун ҳам зарур. Сийдик билан чиқариладиган прегнандиол прогестероннинг парчаланиш маҳсулоти бўлиб, у гормонал фаолликка эга эмас:



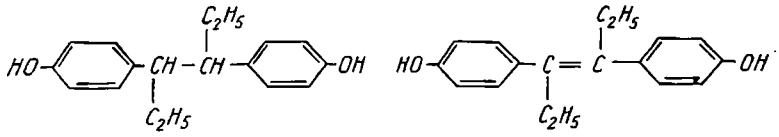
Прогестерон *Прегнандиол*

Прогестерон стероид гормонларнинг биосинтезида оралиқ модда сифатида асосий ўринни эгаллайди, ундан буйракусти безида кортикостероидлар, тухумдонда эстрогенлар, уруғдонда андрогенлар ҳосил бўлади. Прогестерон қайтарилганда ҳосил бўладиган прегнандиол кетон группалари ўрнига 3- ва 20- ўринда α- ҳолатдаги ОН группаларга эга. Айни вақтда 5- углерод атомига бириккан водород β- ҳолатда бўлади. Эстрогенлар алмашинувида асосий ўрин жигарга тегишлидир. Эстрадиол жигар орқали перфузия қилинганда (суюқлик таркибида ўтказилганда) қисман бўлса ҳам эстрон ва эстриолга айланади, эстрон перфузия қилинса, қисман эстрадиол ва эстриолга ўтади, лекин эстриол жигар орқали ўтказилганда фаол маҳсулот ҳосил бўлиши тасдиқланмаган. Бундан ташқари, жигарда эстроген оқсил билан боғланиб, биологик фаол бўлмаган протеи — эстроген комплексини ҳосил қилса керак. Қонда тўқималарга ташиб юриладиг н эстрогенларнинг 2/ 3 қисми мана шундай шаклда бўлади.

Эстрогенлар, . ·осан, глюкуронат кислота ва сульфат кислота билан боғланган ҳолда ташқарига чиқарилади. Бундай конъюгацияланиш жараёни асосан жигарда рўй берса керак. Аёллар жинсий гормонларининг ишлаб чиқарилиши ҳайз кўриш циклининг айрим даврларига мувофиқ доим ўзгариб туради. Ҳомиладорликда эса бутунлай бошқа тус олади. Стероид гормонлар чиқарилишининг жадаллиги ҳақида сийдикда уларнинг парчаланиш маҳсулотлари қандай миқдорда чиқишига қараб хулосага келиш мумкин. Сийдикнинг эстроген фаоллиги биологик усул билан, прогестерон ишлаб чиқарилиши эса химиявий усуллар билан аниқланадиган прегнандиол миқдорига қараб белгиланади. Ҳомиладорликнинг охирида эстрогенлар ва прогестероннинг кўп миқдорда чиқарилиши туғиш жараёнининг яхши ўтишига таъсир этади. Эстрогенлар хилма-хил биологик таъсирга эга. Уларнинг бачадонда моддалар алмашинувига таъсири тўқиманинг кислород ютишини, фосфат ва нуклеин кислоталар алмашинувини ва оқсиллар синтезини кучайтиради. Улар таъсирида гликолиз зўраяди, аминокислоталарнинг фаоллиги ортади, бир қатор оксидловчи ферментларнинг фаоллиги ўзгаради.

Таъсир механизми. Сўнгги вақтларда олинган маълумотлар жинсий гормонларнинг бошланғич таъсири ҳам специфик оқсил молекулалари — ферментлар синтезини стимуллашдан иборат эканлигини кўрсатди. Бу маънода улар нуклеин кислоталарга боғлиқ оқсил синтезининг (қандай бўлмасин) босқичларидан бирига таъсир этиб, ўзига хос ферментларнинг ҳосил бўлишини бошқариш орқали моддалар алмашинувига таъсир кўрсатса керак.

Табиий эстрогенларни биологик материалдан ажратиб олишдан ташқари, тиббиётда фойдаланиш учун таъсири шу гормонларга яқин бирикмаларни синтез қилиш амалий аҳамиятга эга, *n*- оксифенил группасига эга бўлган бир қатор бирикмалар кучли эстроген фаолликка эга эканлиги маълум бўлди. Булардан энг машҳурлари синэстрол ва диэтилстильбестролдир:



Синэстрол *Стильбестрол*

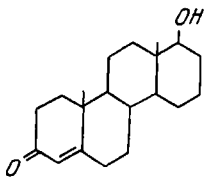
Бу препаратлар эстрогенлар таъсирига жуда ўхшаш эффектга эга бўлиб, табиий гормонлар қаторида тухумдонлар функциясининг пасайиши билан боғлиқ баъзи касалликларда ишлатилади. Бундан ташқари, стильбестрол ва шунга ўхшаш синтетик бирикмалар эркакларда простата бези ракининг ўсишини тўхтатиш учун ҳам тиббиёт амалиётида қўлланилади.

8.13.2. Эркакларнинг жинсий гормонлари — андрогенлар

Уруғдонлар (мояклар) урчиш учун зарур бўлган сперматозоидлар ишлаб чиқаришдан ташқари, қонга эркакларнинг иккиламчи жинсий белгиларининг

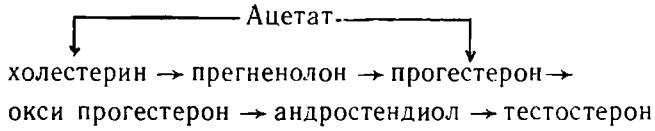
ривожланишини таъминлайдиган гормон ҳам ажратадилар. Бундай гормон биринчи марта сийдикда топилган эди. Гормоннинг биологик таъсири ва унинг химиявий структурасини ўрганишда Ружичка муҳим тадқиқотлар олиб борди. Эркаклар жинсий гормонлари таъсирини бичилган хўрозчалар тожисининг ўсиши асосида содда усул билан аниқлаш мумкин. Мана шу усулдан фойдаланиб, Бутенандт сийдикдан биринчи фаол стероид — а н д р о с т е р о н (юнонча *andros* — эркак) ни олишга муваффақ бўлди.

Этиохоланолон (5- изоандростерон) андростерондан фақат 5- ўриндаги водород атоми циклик структурасининг олдида жойлашуви билан фарқланади. Аммо эркакларнинг асосий жинсий гормони т е с т о с т е р о н эканлиги аниқланган. У биринчи марта қорамолларнинг моягидан ажратиб олинган. У ҳам андростеннинг ҳосиласи (Δ^4 — андростен- 3 ОН- 17- он) деб қаралса бўлади. Андростерон балоғатга етган эркакларнинг моягида ҳосил бўлади. Бичиш оқибатида андрогенлар етишмаганидан танадаги ёғ аёллар танасидаги сингари жойлашади, баданда жун, соқол-мўйлов ўсмайди:



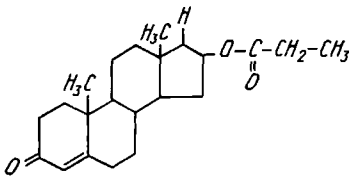
Тестостерон

Андрогенлар биосинтези асосан уруғдонларда бажарилса ҳам қисман тухумдонларда ва буйракусти безида ҳам кузатилади. Тестостерон биосинтези ҳам бошқа стероидларникига ўхшаш ацетатдан ва холестериндан бошланиши аниқланган. Бу жараёнда оралиқ маҳсулот сифатида прогестерон иштирок этади. Эркаклар сийдигидан ажратиб олинган андростерон ва этиохоланолон етарли даражада гормонал фаолликка эга бўлса ҳам уларни тестостероннинг парчаланиш маҳсулоти деб қараш керак, лекин андростероннинг буйракусти безида 17-оксипрогестерондан ҳосил бўлиши ҳам исботланган. Бу синтезнинг барча босқичлари аниқ белгиланган бўлмаса ҳам унинг йўналишини қуйидагича қабул қилиш мумкин:

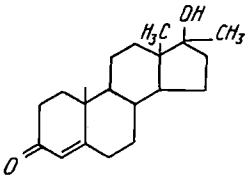


Андростерон ва бошқа 17- кетостероидлар (17- ўринда кетон группаси тутадиган стероидлар) эркаклар ва аёллар сийдигида ҳам топилган, аммо улар бичилган эркаклар, уруғдони кесиб ташланган аёллар сийдигида ҳам учраганидан жинсий безлар доимо бу стероидларнинг манбаи деб бўлмайди. Стероид андрогенларнинг баъзилари фақат моякда (тестостерон), бошқалари буйракусти безида (дегидроэпиандростерон, андростерон), учинчилари эса (α- андростерон 3,17- дион) ҳам моякда, ҳам буйракусти безида ишлаб чиқарилади. Жинсий гормонлар, шу жумладан, тестостерон ҳам жигарда парчаланади. Унинг деградация (бузилиш) маҳсулотларидан андростерон ва яна бештача кетостероид сийдик билан чиқарилиши аниқланган. Эстрогенлар каби тестостерон ҳам (ҳеч бўлмаганда унинг бир қисми) глюкуронат ва сульфат кислоталар билан конъюгацияланган ҳолда организмдан чиқарилади. Тестостерон тиббиёт амалиётида эркакларнинг жинсий заифлиги, евнухоидлик, аёллар кўкрак безининг хавфли ўсмаларини даволашда тестостерон — пропионат, метил — тестостерон каби препаратлар шаклида қўлланади:

(Δ^4) — қўшбогнинг ўрнини кўрсатиш учун қўлланадиган белги.



Тестостерон пропионат

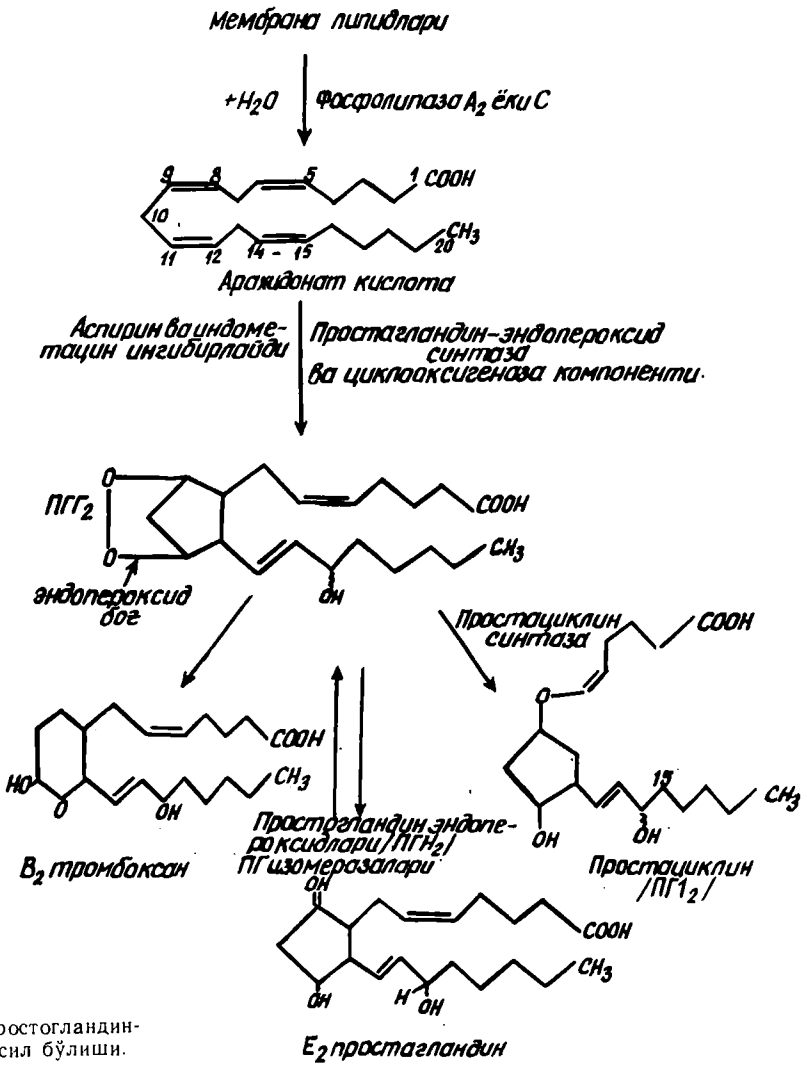


Метилтестостерон

Бундай шаклда уларнинг сўрилиши секинлашиб, таъсири узоқроқ давом этади, ошқозон-ичак йўли орқали берилганда парчаланиш камаяди. Тестостерон организмда оқсиллар синтезини тезлаштиради (анаболик фаоллик). Бу самара тана скелет мускуллари оғирлигининг ортиши, сийдикда азот ажралишининг камайиши билан намоён бўлади.

8.14. ПРОСТАГЛАНДИНЛАР

Простагландинлар беш углеродли ҳалқа тутувчи узун занжирли ёғда эрийдиган органик кислота оиласидир. Простагландинлар термини фанга 30-йилларда Эйлер томонидан киритилган. У простата безида қон томирларини ва бачадонни



52-расм. Простогландинларнинг ҳосил бўлиши.

силлиқ мускулатурасини қисқартирадиган махсус модда ишлаб чиқарилади деб тахмин қилди ва тасдиқлади. Лекин бу фикр ўз вақтида эътиборни жалб этмай, фақат 60-йилларда швед олими С. Бергстрём кашфиётлари туфайли янгича маънода фанга кириб келди. Бу бирикмалар чин гормон бўлмасалар ҳам гормонлар таъсирини ростлаб туришга хизмат қиладилар. Простагландинлар эркакларни кўпайиш тўқималарини бошқаради, деган аввалги гумонлар ҳам тўғри чиқмади, аксинча улар деярли ҳамма тўқималарда фаол эканлиги маълум бўлди.

Кейинги ўн йиллар давомида простагландинлар ва уларга яқин бирикмалар (лейкотриенлар, простациклинлар ва тромбоксанлар)ни турли тўқималарда кенг тарқалганликлари уларни силлиқ мускуллар функциясига, буйраклар гемодинамикасига, ошқозоннинг секрет ишлаб чиқариши, ёғ, сув ва туз алмашинувига кучли фармокологик таъсир қилиши тасдиқланди.

Бир қатор простагландинлар аденилатциклаза таъсирини кучайтириш орқали ўз самарасини кўрсатади. Простагландинлар алмашинувининг беқарор маҳсулотлари бўлган тромбоксанлар тромбоцитлар ва бошқа ҳужайралар фаолиятини идора қилишга қатнашадилар, деган фикр бор.

Барча простагландинларнинг олд бирикмаси юксак тўйинмаган ёғ кислоталар линолат ва линоленат кислоталар, хусусан улардан ҳосил бўладиган арахидонат кислота мембрана фосфоглицеридлари (фосфолипидлар)дан ажралиб чиққач ферментатив алмашинув йўналишига қараб, простагландинлар ёки лейкотриенлар ҳосил қилиш йўли бўйича ўзгаради.

Бу ерда эскидан маълум бўлган оғриқ қолдирувчи модда аспирин ва индометацин простагландинлар синтезида қатнашадиган простагландинсинтаза ферментининг қудратли ингибиторидир. Бу таъсир айрим простагландинлар оғриқ сезиш жараёнида қандайдир роль ўйнасалар керак деган фикрни туғдиради.

Ички секреция безларида ишлаб чиқариладиган гормонлардан ташқари бошқа гормонал моддалар ҳам кашф этилган. Улар орасида ошқозон-ичак йўлида синтез қилинадиган 20 дан ортиқ гормонал фаол пептидлар асосий ўринни эгаллайди. Лекин кейинги йилларда турли тўқималарда гормон ҳосил қиладиган айрим тарқоқ ҳужайралар тўплами топилди. Улар ўзига хос умумий хусусият — аминларнинг олд бирикмалари (аминокислоталарни) ютиш ва декарбоксиллашга эга бўлганларидан инглизча Amine precorsc uptake and Decarboxy — lation сўзларининг биринчи ҳарфларидан олиб АРИД (АПУД) система деб бирлаштирилган. Бу ҳужайралар серотонин ва мелатонин, адреналин ва норадреналин, гистамин, гипофизнинг баъзи гормонлари, инсулин, гастрин ва бир нечта илгари маълум бўлмаган гормонларни ишлаб чиқарадилар. Уларнинг кўплари тўқима гормонлари тушунчасига яқин. Бу биологик фаол моддаларнинг бир муҳим группаси нейропептидлар, асосан нерв элементларида синтезланиб, оғриқ сезгиси, биологик ритмлари, уйқу, хотирани назорат қилиш, ориентация ва хулқни оптималлаштиришда специфик роль ўйнайдилар.

8.15. ТЎҚИМА ГОРМОНЛАРИ

Тўқима гормонлари эндокрин безларда ишлаб чиқариладиган гормонларга хос умумий хусусиятга эга бўлса ҳам, махсус безларда ишлаб чиқарилмаслиги ёки ҳосил қилинадиган жойнинг ўзида таъсир этиши билан улардан фарқланади. Тўқима гормонлари қаторига ошқозон-ичак йўли гормонлари ва асосан ҳосил бўлган ерида гормонсимон таъсир этадиган биологик фаол моддалар группаси киради.

Овқат ҳазм қилиш аъзолари гормонлари ичак безлари секрециясини кучайтиради. Булар қаторига қуйидаги гормонларни киритиш мумкин:

а) Секретин — Бейли ва Старлинг томонидан ингичка ичакнинг юқори қисми шилимшиқ пардасидан олинган модда, конга юборилганда панкреатик суюқликнинг чиқарилишини стимуллаганидан бу моддага биринчи марта **гормон**

номи берилган эди. Секретин ошқозон ости безининг овқат ҳазм қилиш шираси ва бикарбонат ҳосил қилишини тезлаштиради, лекин панкреас энзимларини кўпайтирмайди, гастриннинг ҳосил қилинишини тормозлайди. Химиявий томондан тоза секретин 27 та аминокислота қолдиғидан тузилган полипептид;

б) Панкреозимин — панкреасда ишлаб чиқарилади ва ошқозоности безида ферментларнинг ҳосил бўлишини кучайтиради. Бунда панкреатик ширанинг умумий миқдори деярли ўзгармайди;

в) Холецистокинин — ўт пуфагининг қисқаришига таъсир этиб, ўтнинг ажралиб чиқишини тезлаштиради; у ингичка ичак шилимшиқ пардасидан ажратиб олинган. Бу модда химиявий табиатига кўра, секретинга ўхшаса ҳам у билан бир хил эмас;

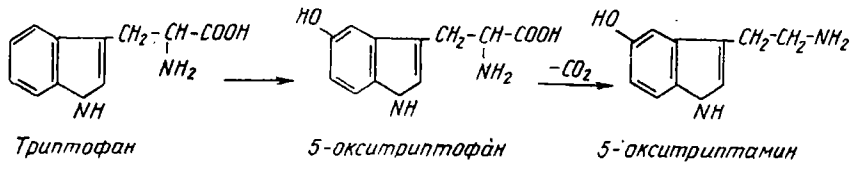
г) Гастринлар — ошқозоннинг пилорик қисми шилимшиқ пардасида бир нечта оксил-полипептид гормонлар ишлаб чиқарилади. Улар ошқозонда хлорид кислотанинг ишлаб чиқарилишини тезлаштиради. Унинг таъсири гистаминга ўхшаш. Гастринлар ошқозон ва ингичка ичак мускулларининг қисқаришини, ошқозоности бези гормонлари инсулин ва глюкагон секрециясини кучайтирадилар. Гастринлардан бири оқсил, молекуляр оғирлиги 20 000 *Да*, қолганлари пептидлардир. Ошқозон ҳужайраларида хлорид кислота секрецияси каскад механизм асосида бажарилади деб ҳисобланади. Бу фикрга биноан гистамин гастриннинг медиатори аденилатциклазани, у эса нофаол карбоангидразани фаол шаклга ўтказади. Бу охирги фермент HCl секрецияси учун зарурдир;

д) Энтерогастрон (ингичка ичакда) ва урогастрон (сийдикда) — гастриннинг антагонистларидир; улар ошқозонда хлорид кислотанинг ишлаб чиқарилишини тормозлайди.

Маҳаллий таъсир этувчи тўқима гормонлари ишлаб чиқарилган жойгагина таъсир этади. Махсус ҳужайраларда ишланмай, умуман айрим ҳужайралар метаболизми маҳсули бўлган ва организмнинг бошқарилиш механизмида иштирок этадиган бирикмаларни гормонсимон моддалар деб юритилади. Улар қаторига адреналин ва норадреналиндан ташқари, ацетилхолин, гистамин, окситриптамин, тирамин, γ — аминомой кислота ва ангиотензин каби биологик фаол моддалар киради. Булар нейрогормонлар ҳисобланади.

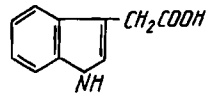
Ацетилхолин кўпчилик парасимпатик ёки холинэргик (вагус) нерв учларининг химиявий медиаторидир. У ҳаракат нерв-ганглий ҳужайралари билан нерв-мускул учи пластинкалари орасида нерв импульсларининг ўтказилишини таъминлайди. Ацетохолин эркин ҳолатда нерв толасининг бутун узунлиги бўйлаб, марказий нерв системасининг барча бўлинмаларида учрайди. Унинг синтези, ажратилиши ва парчаланиши жуда тез ўтадиган биохимиявий жараёнлардир.

5-окситриптамин, серотонин кўп тўқималарда топилган бўлса ҳам, асосан, мияда, тромбоцитларда ва ичак шилимшиқ қаватининг хромаффин ҳужайраларида бўлади. У кучли маҳаллий вазоконстриктордир. Кейинги йилларда серотониннинг тарқалиши ва физиологик ролини аниқлаш учун ҳар томонлама текширишлар ўтказилди, лекин унинг моддалар алмашинувига таъсирини тасдиқлаб бўлмади. У химиявий медиатор ҳисобланади, бироқ унинг нерв учларида ҳосил бўлиши аниқланган эмас. 5-окситриптамин триптофандан 5-оксиндол орқали ҳосил бўлса керак:



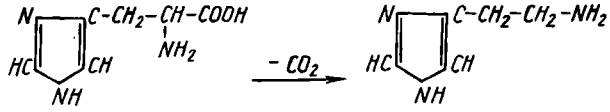
Триптофан *5-окситриптофан* *5-окситриптамин*

Серотонин турли тўқималарда моноаминооксидаза ферменти иштирокида оксидланиш йўли билан фаоллигини йўқотади, унинг дезаминланиш ва оксидланиш маҳсули — 5-оксиндолацетат кислота сийдик орқали чиқарилади:



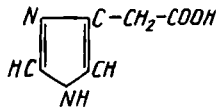
5-оксииндолацетат кислота

Гистамин капиллярларни кенгайтириб, уларнинг ўтказувчанлигини орттиради, яна нерв қўзғалишини ўтказишда иштирок этади деб ҳисобланади. Унинг таъсирида ошқозон ширасида эркин хлорид кислота ҳосил бўлади. Гистамин организмда юқори молекуляр полисахарид — гепарин ва бошқа юқори молекуляр бирикмалар билан боғланган ҳолда бўлиб, маълум шароитда тўқималарнинг ёки бутун организмнинг функционал ҳолатига мувофиқ равишда аста-секин ажралиб туради. Бир қатор ҳолатларда баъзи моддалар таъсирида гистаминнинг ажралиши кучаяди, энзиматик парчаланиши эса камаяди ва натижада унинг миқдори ортиб, терининг қичиши ва маҳаллий оғриқларнинг пайдо бўлиши кузатилади. Шунинг учун ҳам гистамин маҳаллий оғриқ гормони ҳисобланади. У яна капиллярлар ўтказувчанлигини кучайтириб, терининг бўртиб чиқишига сабаб бўлади. Яллиғланиш ва шикастланишда гистаминнинг кўпроқ ҳосил бўлиши аниқланган. Гистамин гистидиннинг декарбоксилланиш маҳсулидир. Бундай декарбоксилловчи энзим ичакнинг шилимшиқ пардасида топилган:

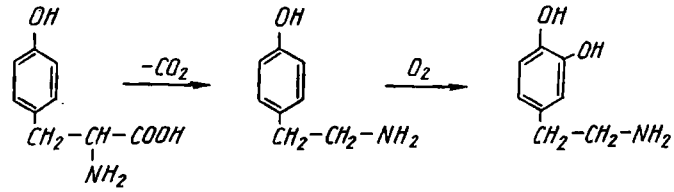


Гистидин Гистамин

Гистамин организмда гистаминаза номли моноаминооксидаза таъсирида оксидланиш йўли билан дезаминланади. Унинг парчаланиш маҳсули — имидазолацетат кислота сийдикда пайдо бўлади:

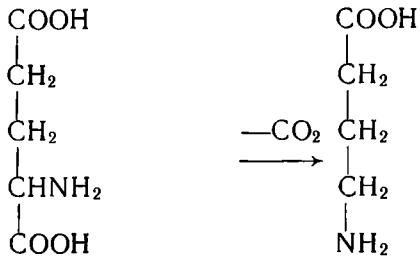


Тирамин ва окситирамин (ДОФА — амин) ҳам биологик фаол модда деб қаралади. Тирамин таъсирида қон босими ва мускуллар тонуси ортади. Окситирамин, бир томондан, адреналин ва норадреналинни бевосита ҳосил қиладиган бош маҳсулот бўлса, иккинчи томондан, у симпатик ёки адренэргик нервлар учида пайдо бўладиган норадреналиннинг бевосита олд қўшнисидир:



Тирозин Тирамин ДОФА-амин

γ — аминомой кислота мия тўқимасида анчагина миқдорда бўлади. Унинг миқдори бу тўқимада 1 мг дан ортиқ. γ- аминомой кислота ҳам химиявий медиатор ҳисобланади, лекин унинг нерв учларида пайдо бўлиши аниқланган эмас. Бу гормонсимон модда. глутамат кислотанинг декарбоксилланишидан ҳосил бўлади:



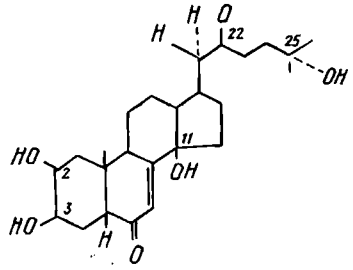
Глутамат кислота — γ — аминомой кислота

Ангиотензин артериялар босими ва мускуллар қисқаришига сабабчи деб хисобланади. Ангиотонин ва гипертензин деб аталадиган бу бирикманинг 10 та аминокислотадан иборат пептид (декапептид) эканлиги ва унинг структураси ҳам аниқланган. Ангиотензиннинг физиологик аҳамияти аниқ бўлмаса ҳам, буйрак гипертонияси деб аталадиган патологик ҳолатга жавобгар эканлиги тасдиқланган. Бу гормон кондаги глобулин фракцияларининг биридан буйракда ишлаб чиқариладиган ренин номли энзим таъсирида ажралиб чиқади.

Брадикинин турли энзимлар иштирокида плазмадан ажратиб олинган биологик фаол пептид. У томирларда ацетилхолин каби таъсир этадиган томир кенгайтирувчи ва силлиқ мускулатурани қисқартирувчи кучли омилдир. Брадикинин безларнинг функционал гиперемиясида муҳим роль ўйнаши мумкин.

8.16. УМУРТҚАСИЗЛАР ГОРМОНИ

Умуртқасиз ҳайвонларнинг ҳам бир қатор гормонлари маълум. Булар орасида энг яхши ўрганилганлари ҳашаротлардан олинган ва уларнинг метаморфозини таъмин этадиган гормонлардир. Ҳашаротлар катта организм шаклини олгунча бир неча даврни: личинкалик (қуртлик), ғумбаклик ва капалаклик даврларини ўтади. Бу даврларнинг алмашинуви (метаморфоз) миянинг нейросекретор ҳужайралари томонидан идора қилинади. Нейросекреция асосий метаморфоз гормони — экдизон ишлаб чиқарадиган бошқа безни ҳаракатга солади. Экдизон алмашинув босқичларини бошлаб, қуртнинг ғумбакка ва ғумбакнинг капалакка айланишини таъминлайди. Личинка ёшлик (ювениль) гормони деб аталадиган бошқа гормон иштирокида пайдо бўлади. Бунда учта гормондан Карлсон ва унинг ҳамкасблари томонидан фақат экдизон ажратиб олиниб, унинг тахминий структураси белгиланган эди. Бу гормон кутилмаганда стероид структурага эга бўлиб чиқди:



Гўшт пашшасида у тирозин алмашинувига аралашиб, ғумбакнинг пайдо бўлишига олиб боради. Энг кейинги ўтказилган тажрибалар кўрсатишича экдизон хромосомаларининг маълум локусларини фаоллаштиради.

Ёшлик гормони кучли таъсирга эга экстракт шаклида олинган. У умуртқали ҳайвонларда ҳам топилган.

Феромонлар

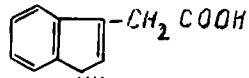
Карлсон ва Люшер бир турга тегишли индивидлар орасидаги гуморал боғланишларни таъминлайдиган моддалар группасини феромонлар деб атадилар. Буларга урғочиларда ишланиб, эркакларни ўзига жинсий интилишга

жалб қиладиган ва баъзан узоқ масофада ҳам жинсий фаол бўлган **аттрактантлар** яхши мисол бўла олади. Уларнинг кўплари монотерпенлар структурасига эга. Ипак қуртида бу омил ҳид олиб юрувчи безларда ҳосил бўлар экан. Бу модда тоза ҳолда олиниб, унинг бир нечта конъюгацияланган қўш боғли тўйинмаган спирт эканлиги аниқланган.

8.17. ЎСИМЛИК ГОРМОНЛАРИ

Ўсимлик гормонлари ёки фитогормонлар атамаси ўсимликларда кам миқдорда синтез қилиниб, ўзи ҳосил бўлган тўқимадан узоқлашган ерда ўсиш ва дифференциацияга кучли таъсир этадиган табиий (эндоген) ўсимлик регуляторларига нисбатан қўлланади. Фитогормонлар ўсимликлар биохимиясининг махсус боби бўлса ҳам, ҳайвон ва ўсимликлар гормонлари орасида маълум муносабат мавжуд. Чунончи, баъзи фитогормонлар одамлар сийдигидан, хотинлар жинсий гормони эса ўсимлик экстрактларидан топилган. Ҳайвон гормонларининг аксича, ўсимлик гормонлари кўп хил фаолиятга ва паст таъсир — спецификликка эга. Яхши ўрганилган ўсимлик гормонлари, булар ауксинлар, гибереллинлар ва цитокининдир. Ингибирловчи таъсирига эга бўлганлари абсцизат кислота, гуллаш гормони ва меванинг етилиш гормонидир. Ўсимликларда гормонлар алоҳида безларда ишлаб чиқарилмайди, улар куртакларда ёки ўсиш марказларида ҳосил бўлади. Фитогормонлар орасида ўсишни, ҳужайранинг бўлинишини ва гуллашини тезлатувчи типлари бор деб ҳисобланади. Айтилган эффектларнинг ҳаммаси ҳам бир хил гормонларга боғлиқ бўлиши мумкин, аммо бу типлардан фақат ўсиш гормонларигина яхши ўрганилган бўлиб, бошқаларининг химиявий табиати ва биологик таъсири тўлиқ аниқланган эмас. Ўсимлик гормонлари ёки ўсишни тезлатувчи моддалар илдизларнинг ўсишини, уруғсиз меваларнинг ҳосил бўлишини стимуллайди, сақлаб қўйилган картошканинг ўсиб кетишини, мевалар (олма, шафтоли)нинг вақтидан илгари тўкилишини тўхтатади, бундан ташқари, ёввойи ўтларни танлаб нобуд қилиш хусусиятига эга. Ўсиш гормонлари ўсимликларнинг фототропизми (нурга қараб) ва геотропизми (новданинг юқори томонга, илдизларнинг ерга қараб ўсишини) таъминлайди. Фитогормонларнинг бундай таъсири ҳужайраларнинг узунасига катталашишига боғлиқ.

Ўсишни тезлатувчи гормонлар илгаридан ауксин номи билан юритилади. Бу терминни Кёгл ўсимликлардан ажратиб олинган иккита фаол циклопентан ҳосилалари (ауксин *а* ва ауксин *в*) га нисбатан қўллаган эди, аммо кейинги текширишлар уларни гормонал фаолиятини тасдиқламади. Энди ауксин сўзи ўсишни тезлатувчи барча моддаларнинг умумий номи бўлиб қолди. Ҳақиқий табиий ауксинлар индол ҳосилалари бўлиб триптофандан синтезланадилар. Энг муҳим ауксин индол — 3-ацетат кислота — гетероауксин деб аталади. Ауксин ўсимлик новдасининг уч қисмида, барглар учида, уруғдан чиқиб келаётган колеоптиль деб аталадиган биринчи баргда ҳосил бўлиб, ўзидан пастда жойлашган ҳужайраларга таъсир кўрсатади. Колеоптилнинг учини кесиб, кесилган жойнинг бир чеккасига ауксин шимдирилган агар-агар блоки қўйилганда, колеоптиль тескари томонга эгилади, чунки ауксин қўйилган четида ҳужайра узунасига ўса бошлайди. Колеоптиль учининг эгилиш даражаси ауксин миқдорига мутаносибдир.

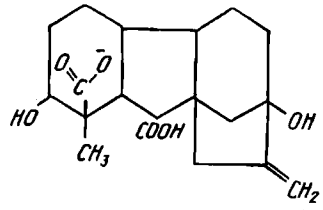


Индолил-3-ацетат кислота

Индолил-3-ацетат кислота 1934 йилда Кёгл томонидан одамлар сийдигидан ажратиб олинган эди, бу ерда у ўсимлик овқат истеъмол қилиниши туфайли пайдо бўлса керак. Унинг табиий ўсимлик гормони эканлиги 1950 йилда кашф этилган. Кейинги вақтлар, ўсимлик ҳужайраларида ауксинларнинг бошланғич таъсирини қабул қиладиган маълум рецепторлар мавжуд деган фикр тобора тасдиқланмоқда. Бу фикрга биноан ауксинларни шу рецепторларга таъсири

жиддий биохимиявий ўзгаришларга сабаб бўлади ва улар ўз навбатида, турли физиологик эффектларга олиб келади:

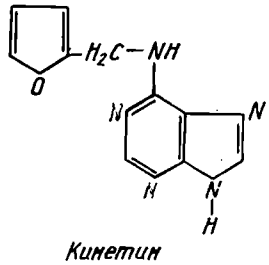
Ўсиш гормонлари қаторига фитопатоген замбуруғлардан ажратиб олинган гибереллинат кислота ҳам киради. Бу модда топилгандан бери юксак ўсимликлардан ҳам жуда кўп гиберелинлар олинган. Бу группага кирадиган бирикмалар тетрациклик карбон кислоталар структурасига эга бўлиб, энг кўп тарқалгани A_3 гиберелиндир.



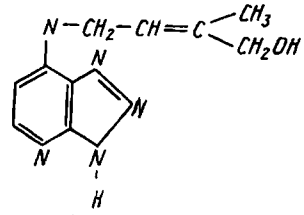
Гиберелин A_3

Улар ҳам ҳужайраларнинг чўзилишини ва ўсимликлар шаклининг жуда катта бўлишини таъминлайди. Бундан ташқари гиберелинлар ҳужайраларнинг бўлинишини ҳам тезлаштириши ва бошқа бир қатор биологик фаолликка, шу жумладан, гипотетик «гуллаш гормони» хусусиятига эга эканлиги ҳам тасдиқланди.

Цитокининлар — кининлар ҳужайраларнинг бўлинишини ва умуман ўсимлик метаболизмини, хусусан РНК ва оқсил синтезини тезлатувчи ўсимлик гормонлари группасидир. Цитокининлар, асосан аденининг 6-амино группаси алмашган унумларидир:



Кинетин



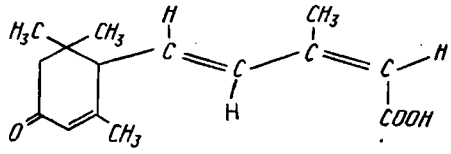
Зеатин

Бошқа ўсимлик гормонлари (гиберелинлар ва ауксинлар) билан бирга цитокининлар ўсимликларни ташқи муҳит омилларига жавоб беришида дастёрлик қиладилар.

Кинетинлар аксари ўсимлик илдизларида синтезланиб, ундан бошқа жойга кўчмайдилар. Энг муҳим цитокининлар кинетин, зеатин ва дигидрозеатиндир. Бир қатор синтетик цитокининлар ҳам юксак фаолиятга эга.

Фитогормонларнинг тўртинчи группасини ўсиш ингибиторлари ташкил қилади. Улар орасида асосий ўрин абсцизат кислотага тегишлидир. У ўсимлик организмининг турли аъзоларида, ўсимликни тинч ҳолатида анчагина миқдорда тўпланади.

Абсцизат кислота ҳам гиберелинлар каби меволонат кислотадан ҳосил бўлади:



Абсцизат кислота

Физиологик таъсири бўйича абсцизат кислота индолилацетат кислота, гиберелинлар ва цитокининларга антагонистдир. Маълум аъзонинг ўсиш ва морфогенетик қобилиятини кўпинча фитогормонлар билан абсцизат кислота орасидаги баланс белгилайди.

9.1. МОДДАЛАР АЛМАШИНУВИ ҲАҚИДА УМУМИЙ ТУШУНЧА

Барча тирик организмлар ташқи муҳитдан турли моддаларни олиб ўзлаштиради, уларни орган ва тўқималарнинг тузилиши учун зарур материал ва энергия манбаи сифатида сарфлаб, чиқинди моддаларни ташқарига ажратиб туради. Моддалар ва энергия алмашинуви деб аталадиган бу жараёнлар ҳаётнинг физик-химиявий асосини ташкил қилади. Моддалар алмашинуви организм эҳтиёжи учун химиявий энергияни фойдаланилиши мумкин бўлган шаклда етказиб туради, ташқаридан қабул қилинган моддаларни ҳужайра структураларининг қурилиши учун зарур блокларга айлантиради ва улардан йирик молекулалар йиғилишини таъминлайди.

Овқатланиш типига қараб, барча организмларни иккита катта группага бўлиш мумкин. Буларнинг бирига кирадиган организмлар яшил ўсимликларга ўхшаш, фақат содда анорганик моддаларга муҳтож бўлиб, улардан ташқи муҳитдан олинадиган энергия ёрдамида ҳаёт учун зарур барча моддаларни синтезлайдилар. Бу группага кирадиган яшил ўсимликлар ўзларидаги хлорофилл пигменти иштирокида қуёш энергияси ҳисобига ҳаводаги CO_2 ни тўплаб, сув, туз ва содда азот манбаларидан мураккаб, энергияга бой бирикмаларни ҳосил қилади. Бу группага яна фотосинтетик бактериялар ва синтетик жараёнлар учун баъзи анорганик моддаларни, масалан, аммиакни нитрат ёки нитритга, гидросульфидни элементар олтингугуртга оксидланиш энергиясидан фойдаланиладиган хемосинтетик микроорганизмлар киради. Бу группанинг барча вакиллари автотроф (ўзини ўзи овқатлантирадиган) организмлардир. Аксинча, иккинчи группа вакиллари ҳайвонларга ўхшаш мураккаб, энергияга бой бирикмаларни овқат сифатида доим қабул қилиб тургандагина яшаши, ўсиши ва кўпайиши мумкин. Улар гетеротроф (бошқалар ҳисобига озиқланадиган) организмлар деб аталади.

Кўпчилик организмларда моддалар алмашинуви ташқи муҳитдан тўхтовсиз равишда кислородни ютиш, яъни нафас олиш билан бирга кечади (аэроб организмлар). Жуда кам жониворларгина кислород йўқ шароитда ҳаёт кечириши мумкин (анаэроб организмлар). Моддалар алмашинуви жараёнида озиқ моддалардан ажраладиган эркин энергия организм учун зарур бўлган химиявий бирикмаларни синтез қилиш, мускул ҳаракати ва секреция учун сарф бўлади, иссиқлик энергиясига айланади. Моддалар алмашинуви бутун организмда, унинг ҳамма тўқима ва ҳужайраларида бирин-кетин борадиган қатор ферментатив реакциялар йиғиндисидан иборат. Моддалар алмашинувининг энг муҳим хусусияти унинг барча босқичлари ва айрим реакцияларининг бутун организм ва унинг айрим қисмларида юқори даражада мослашган, тартибли, ўзаро боғланган тарзда боришидир. У жуда аниқ ва ишончли бошқарилган ҳолда тўхтовсиз ишлаб туради. Моддалар алмашинувининг моҳияти барча тирик организмларда бир хил; у организм танасини янгилаб туриш орқали тирик организмнинг сақланиши ва кўпайишини таъминлашга қаратилган. Организмнинг ташқи муҳит билан узлуксиз боғланиши бу жараённинг гаровидир, шунинг учун ҳам тирик организмни бундай алоқасиз тасаввур этиш қийин.

Моддалар алмашинуви метаболизм деб ҳам аталади. Лекин бу термин кўпинча ҳужайраларда кечадиган оралиқ алмашинув жараёнларига нисбатан қўлланади.

Метаболизм икки фазадан тузилади — анаболизм ва катаболизм. Анаболизм (юнонча *ana* — баландга, *ballein* — ташлаш) кичик молекулалардан йирик биомолекулалар синтезланишини таърифласа, катаболизм (*kata* — пастга, *ballein* — ташаш сўзларидан) мураккаб молекулаларнинг парчаланишини белгилайди. Ташқи муҳитдан қабул қилиниб, метаболизм доирасига кирган моддалар ва организмда моддалар алмашинуви жараёнида ҳосил бўладиган маҳсулотлар метаболитлар деб аталади. Организмдан ташқарига чиқариб юбориладиган моддаларга чиқинди ёки моддалар алмашинувининг охирги маҳсулотлари дейилади. Озиқ модданинг қабул қилиниши метаболик жараённинг биринчи муҳим босқичи бўлиб, охирги маҳсулотларнинг организмдан ажралиши унинг энг сўнгги босқичидир. Бу икки жараён орасида озиқ модда турли химиявий ўзгаришларга учрайди. У организмнинг структура элементларига айланади, энергия ажратиш билан эса парчаланади. Бу йўлда бир қатор йирик босқичлар ва жуда кўп тармоқлар бўлиб, уларнинг умумий йўналиши барча организмларда бир хил кўринса ҳам ўсимликлар, микроорганизмлар ва ҳайвонлар метаболизми ўзига хос хусусиятга эга.

Ўсимликларда барча жараён уруғнинг униб чиқишидан бошланади: уруғда (донда) маълум миқдорда тўпланган эҳтиёт моддалар — оқсиллар, ёғ ва углеводлар у ердаги ферментлар таъсирида парчаланиб, ўсимликнинг биринчи барги — колеоптилнинг пайдо бўлишида уни пластик материал ва энергия билан таъминлайди. Дон униб чиққач, унинг яшил япроқлари қуёш энергиясидан фойдаланиб фотосинтезни, автотрофик типдаги метаболизмни бошлаб юборади. Бинобарин, донларда ҳам моддалар алмашинуви мураккаб бирикмаларнинг гидролитик парчаланишидан бошланади. Шунинг учун ҳам уруғ униб чиқаётганда ўзида, асосан, крахмал тўплаган углеводли донларда амилаза, мальтоза, ёғли уруғларда, масалан, чигит, кунгабоқарда, айниқса липаза ферментларининг фаоллиги жуда кучаяди.

Микроорганизмлар моддалар алмашинувига кўра бир-биридан кескин фарқланадиган жуда кўп турга бўлинади. Улар орасида автотрофлар, гетеротрофлар ва оралиқ типдаги моддалар алмашинувига эга бўлган хиллари ҳам бор. Тайёр органик моддаларга муҳтож микроорганизмлар ҳам мураккаб бирикмаларни парчалаб, улардан ўз массасини тузишда пластик ва энергетик модда сифатида фойдаланади. Микроорганизмларнинг химиявий фаолиятлари натижасида уларнинг ҳаётини таъминлаш билан бирга жуда кўп хилма-хил бирикмалар жадал равишда синтезланади. Улар орасида ферментлар, антибиотиклар, токсинлар, витаминлар, гормонлар, аминокислота ва оқсиллар бор. Бу синтетик жараёнларга муҳитни ўзгартириш орқали таъсир этиш ва маълум йўналишга солиш осон бўлганидан микроорганизмларнинг химиявий фаолиятларидан фойдаланиб, улардан биологик фаол моддалар, сунъий оқсил ва аминокислоталар, антибиотик ва бошқа бирикмалар тайёрлаш амалий ҳамда саноат аҳамиятига эгадир.

Ҳайвон организмлари ва одамларда моддалар алмашинуви ташқи муҳитдан тайёр озуқа углеводлар, ёғлар, оқсиллар, витаминлар ва минерал моддаларни истеъмол қилиш, уларни ошқозон-ичак йўлида парчалашдан бошланади. Бу ерда мураккаб бирикмалар оғиз бўшлиғидан бошлаб бирин-кетин, қатъий тартиб билан ўтадиган ферментатив гидролитик парчаланиш орқали соддалаштирилади, организмнинг ички муҳити қон ва лимфа, тўқима ва ҳужайраларга сўрила оладиган ҳамда метаболик ўзгаришларга тайёр ҳолга келади: мураккаб кандлар моносахаридларга, ёғлар глицерин ва ёғ кислоталарга, оқсиллар аминокислоталаргача парчаланади. Бу босқичда озиқ моддалар чукур химиявий ўзгаришларга учрамайди, бу босқичда ўтадиган реакциялар оксидланиш, энергия ажратиш билан боғлиқ эмас, озуқа таркибидаги мураккаб бирикмалар ошқозон-ичак йўлида фақатгина ўзининг блокларигача парчаланиб, шу синфга тааллукли бўлиб қола беради. Ошқозон-ичак бевосита ташқи муҳит билан алоқада бўлиб, ундаги моддаларнинг миқдори ва сифати истеъмол қилинган овқат компонентларига боғлиқ. Овқат ҳазм қилиниши гидролитик парчаланиш натижасида ажралиб чиққан маҳсулотларнинг қонга сўрилиши билан тугаллана-

ди. Ичакдан конга ўтган барча моддалар қопқа вена орқали жигарга киради, ёғ моддалар, қисман, лимфа томирлари орқали конга ўтади.

Ҳайвон организмининг энг муҳим химиявий лабораторияси бўлган жигар озиқ моддалар шаклида келадиган ташқи муҳит таъсирини организмни ички муҳитга мослаш, бу таъсирлар зарбини юмшатиш, керакли моддалар етарли миқдорда бўлмаса, уларни ўзида синтез қилиш йўли билан ички муҳитнинг турғунлигини сақлашда асосий вазифани бажаради. У овқат ҳазм қилиши туфайли қанд, аминокислота ва ёғлар сўрилса, уларни маълум миқдорда ўзида сақлаб қолади, заҳарли моддаларни эса зарарсизлантиради. Жигар ўзининг хилма-хил функцияларини бажариш билан бирга, ташқи ва ички муҳит ўртасида тўсиқ бўлиб, организмнинг ички муҳитини ниҳоят даражада бир меъёрда турғун бўлишини (гомеостаз) таъминлаб туради. Қон айланиш доирасига тушган моддалар организмнинг барча бурчакларига, унинг тўқима ва ҳужайраларига етказилади. Бу ерда дастлабки ишланиш давридан ўтган озиқ моддалар организмнинг эҳтиёжига қараб, турли сунъий жараёнларга сарф бўлади ва тўқима компонентларига айланади. Уларнинг бир қисми парчаланиш ва оксидланиш реакцияларида энергия ажратади, ўзи ҳам охирги маҳсулотларга айланиб, махсус органлар орқали ташқарига чиқарилади.

Ҳужайра метаболизмида турли моддаларнинг алмашинувидан ҳосил бўладиган метаболитлар ҳужайранинг умумий фондини ташкил қилади. Масалан, ҳужайрада пайдо бўлган пироузум кислота оқсил ёки липид, углевод парчаланиши натижасида пайдо бўлишидан қатъи назар, у умумий м е т а б о л и к қ о з о н г а тушади ва ҳужайранинг умумий эҳтиёжига мувофиқ сарф бўлади. Мана шу туфайли ва метаболик реакциялар қайталама бўлганидан моддалар алмашинувининг турли тармоқлари бир-бирига боғланиб, м е т а б о л и к т ў р ҳосил қилади.

9.2. МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРНИНГ АСОСИЙ ЙЎЛЛАРИ

Анаболизм ва катаболизм. Ҳужайра метаболизмининг энг характерли томони шуки, реакцияга кирадиган бошланғич модда ўзининг охирги ҳосиласига бирдан эмас, балки бир-бирига уланган қатор звенолардан иборат реакциялар занжири орқали ўтади. Бундай механизм реакцияларнинг текис ўтишини, энергиянинг ҳужайра ҳаётига зарар етказмайдиган ва фойдаланиш ёки сақлаш мумкин бўлган кичик улушларда ажралиши ва ютилиши, реакция суръатини турли йўллар билан ишончли ва самарали идора қилиш имкониятини туғдиради. Бундай берин-кетин ўтадиган реакциялар бир-бирига боғлиқ ва бирин-кетин таъсир этадиган ферментлар тўплами – м у л ь т и ф е р м е н т с и с т е м а томонидан катализланади. Субстратнинг бирин-кетин парчаланиши маҳсулотлари айни метаболик йўлда маълум тартибда уланадилар, бунда биринчи ферментнинг катализи натижасида ҳосил бўлган маҳсулот иккинчи фермент учун субстрат бўлади.

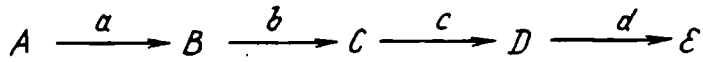
Метаболизм олий даражада ташкил қилинган ва маълум мақсадга қаратилган ҳужайра фаолияти бўлиб, бир вақтда жуда кичик ҳажмда кечадиган минглаб реакцияларни координацияси бундай системанинг яшаш гаровидир. Ҳужайрада узоқ йиллар давомида ривожланиши бундай мураккаб вазифани бехато бажариш учун тегишли механизмлар яратилган. Улардан энг муҳимлари қуйидагилар:

1. Асосий озиқа моддалари оқсиллар, ёғлар, углеводлар алмашинувида бир хил умумий марказий маҳсулотларнинг пайдо бўлиши ва мана шундай оралиқ бирикма орқали метаболизмнинг турли тармоқларини бир-бирига боғланиши, бир хил ферментлар билан уларнинг алмашинувини идора қилиниши.

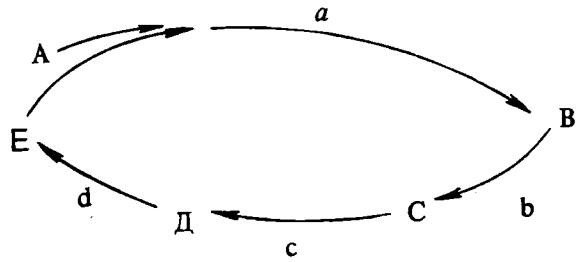
2. Метаболизмнинг айрим йўллари мембраналар ёрдамида алоҳида хоналарга ажратилиши — к о м п а р т а м е н т а л и з а ц и я. Натижада, масалан, асосий оксидланиш реакциялари митохондрияларда, нуклеин кислоталарнинг синтези ядрода, кўп гидролитик парчаланишлар лизосомаларда ўтади. Бу жараёнларнинг кечиши учун лозим бўлган субстратлар, энзимлар, коферментлар ҳам шу органеллаларда, етарли миқдорда ҳозир бўладилар.

3. Метаболик жараёнларнинг бирин-кетин келадиган босқичлари ўз таъсири бўйича бир-бирига уланган энзимлар системаси орқали бажарилади. Кўп метаболик йўллар ёпиқ халқалар-цикллар шаклида ўтади. Бундай реакциялар

занжирида жараён суръати энг паст тезлик билан борадиган реакцияларга боғлиқ ва жараённи ҳал қилувчи битта энзим фаоллигини идора қилиш орқали бошқариш мумкин.

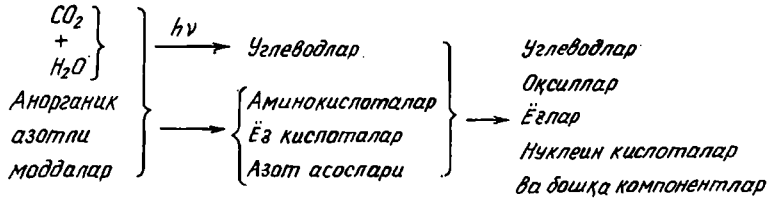


Бирин-кетин келадиган реакциялар ёпиқ занжири (цикли). Қатта ҳарфлар субстрат ва метаболитларни, кичик ҳарфлар эса тегишли ферментларни кўрсатади. Бирин-кетин келадиган реакциялар ёпиқ занжири (цикли):



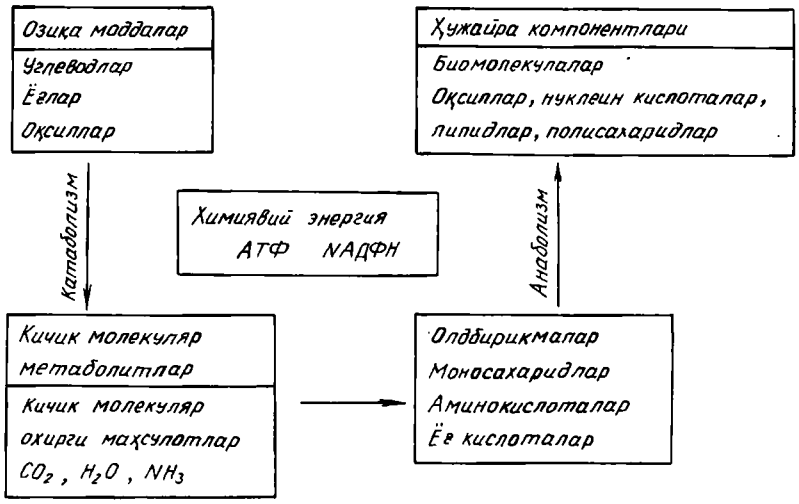
Ҳужайра метаболизми. Метаболизмнинг икки йўналиши — катаболизм (парчаланиш, диосимиляция) ва анаболизм (курилиш, яратилиш) бир-бирига узвий боғлиқ ва қарама-қарши жараёнлар йиғиндилари ҳужайрада бир вақтда, турли компартаментларда кечадилар. Катаболик реакциялар натижасида ҳужайрага кирган ёғ, углевод ва оқсилларнинг гидролитик парчаланиш маҳсулотлари глюкоза, ёғ кислоталар ва глицерин, аминокислоталар энди чуқур ўзгаришларга учрайдилар, улар оксидланиш ва қайтарилиш, дезаминланиш ва декарбоксилланиш реакциялари учун субстрат бўлиб бирин-кетин келадиган реакциялар занжири натижасида моддалар алмашинувининг охирги маҳсулотлари CO_2, H_2O, аммиак ва бошқа кичик молекулаларга айланадилар. Катаболизм мураккаб органик бирикмаларнинг парчаланишида эркин энергиянинг ажралиб чиқиши билан кузатилади. Унинг кўп қисми катаболик йўналишларнинг айрим босқичларида уларга уланган ферментатив реакциялар воситасида энергияга бой (макроэргик) фосфат боғлар, асосан аденозинтрифосфат АТФ шаклида ушланади. АТФ ҳужайрада энергия алмашинувининг марказий субстратидир. Энергия унинг молекуласида иккита пирофосфат боғлар шаклида кичик улушларда сақланади, энергия талаб қилинадиган жараёнларга анаболик реакцияларга етказилади ва сарфланади. Энергия сақланишининг иккинчи муҳим оқими никотинамидаденин нуклеотиднинг оксидланган шакли НАДФни унинг қайтарилган шакли $НАДФН_2$ га ўтиши билан боғлиқ. Мана бу кофактордаги водород ҳужайранинг нафас олиши жараёнида оксидланиб, АТФ молекулаларининг синтезланишини таъминлайди.

Анаболизм жараёнлари кичик молекулалардан ҳужайра структураларини ташкил қиладиган оқсил, нуклеин кислоталар ва бошқа макромолекулаларни ҳосил бўлиш реакциялари йиғиндисидир. Бу жараёнларда молекула мураккаблашади, катталашади, органеллалар яратилади. Структура текислигининг баландроқ даражага кўтарилиши билан боғлиқ бундай ходисалар энергиянинг ютилиши билан кузатилади. Зарур энергияни, асосан АТФ етказиб туради. Реакция жараёнида у АДФ ва анорганик фосфатга айланади. Анаболик жараёнлар учун ҳужайрада субстрат сифатида катаболик реакцияларда ҳосил бўлган оралиқ маҳсулотлар — метаболитлар хизмат қилади. Лекин тирик организмларни ташкил қиладиган барча молекулалар ва энергия билан таъмин қиладиган мураккаб бирикмалар қуёш энергиясининг ютилиши билан кечадиган фотосинтез жараёнининг маҳсулотларидир. Бу оламшумул жараён Ер юзида ҳаётнинг бирдан бир манбаи, ҳаётнинг пайдо бўлишидан тортиб, доимо уни субстрат ва энергия билан таъминлаб туради. Организмнинг ўзи ҳам, улардаги метаболик жараёнлар ҳам қуёш энергиясининг аккумуляция қилинишидан келиб чиққан ва фотосинтез туфайли кечиб туради.



Бинобарин ҳужайранинг ўзига хос оқсили, нуклеин кислоталари ва бошқа биомолекулалари ташқаридан киритилган мураккаб озиқа моддалари углевод ва ёғ молекулаларининг блокларидан синтезланади. Демак, ҳужайра ташқи муҳитдан олинган организм учун бегона молекулаларни унинг блокларигача чала парчалаб, улардан ўзига хос бирикмаларни синтез қилиш учун хом ашё сифатида фойдаланади.

Қатаболик ва анаболик реакцияларни метаболик жараёндаги умумий йўналишларини қуйидагича схематик ифодалаш мумкин:



Организмда оралиқ моддалар алмашинувини ўрганиш усуллари. Ҳайвон, ўсимлик ва микроорганизмларда моддалар алмашинувининг маълум босқичлари ўзига хос бўлса ҳам, ҳужайрада кечадиган оралиқ моддалар алмашинуви реакциялари, углевод, липид, оқсил ва нуклеин кислоталар ҳамда уларнинг парчаланиш маҳсулотлари метаболизми, асосан, умумий йўллар билан боради. Шунинг учун энг майда микроорганизмларда, ҳайвон ҳужайраларида ҳам бир хил метаболитлар, ферментлар, бир хил типдаги реакцияларга дуч келамиз. Барча организмларга хос характерли белгилар шундан иборатки, уларда кечадиган моддалар алмашинуви жараёнлари тўқима ва ҳужайраларнинг барча компонентларини ўз ичига олади. Бинобарин, ҳужайранинг барча қисмлари ва ҳамма тўқималарнинг таркиби доим ўзгариб, янгиланиб туради. Бу ҳодиса тана таркибий қисмларининг динамик ҳолати деб таърифланади. Демак, организмдаги ҳар бир молекула ва улардан ташкил топган энг кичик ҳамда катта бўлакларнинг узунми ёки қисқами ўз умри бор. Уларнинг янгиланиши я р и м я ш а ш д а в р и билан белгиланади. Бу давр ичида тўқима ҳужайра ёки молекулаларнинг ярми нобуд бўлиб, янгидан тузилади. Организм компонентларининг динамик ҳолатини биринчи марта Шонхаймер (1942 йили) изотоплардан фойдаланиб, яққол кўрсатиб берди. Оралиқ алмашинувни текшириш усуллари хилма-хилдир. Уларнинг ҳар бири ўз афзаллиги ва камчилигига эга бўлганидан қўйилган масалани ҳал қилиш учун бир неча усуллар биргаликда қўлланади. Классик биохимиявий тадқиқот турли экспериментал шароитларда организмга кирадиган моддалар ва ажратила-

диган маҳсулотларни, ҳосил бўладиган оралиқ маҳсулотларнинг химиявий табиати ва миқдорини мукаммал анализ қилишни ўз ичига олади. Бу экспериментлар мумкин қадар нормал ҳолатга яқин шароитда ўтказилиши керак, акс ҳолда, биз тажриба ўтказиладиган ҳайвонга қандайдир номувофиқ омил таъсирини ёки тўқималарда моддалар алмашинувининг табиий оқимини ўзгартирган ҳолда текширган бўламиз.

Албатта биз нормал шароитда организм қабул қиладиган ва чиқарадиган моддаларни (CO_2, H_2O, сийдикчил, сийдик кислота), ҳатто, қон таркибини текшириш билан ҳам тўқима ва ҳужайрада кечаётган оралиқ алмашинув жараёнлари ҳақида етарли маълумотга эга бўла олмаймиз. Бунинг учун, кўпинча, оралиқ маҳсулотларнинг ҳосил бўлиши ва тўпланишини таъминлаш мақсадида нормал кечадиган жараённи тўхтатиш ёки организмнинг айрим қисмларини ажратиб, организмдан ташқарида текшириш лозим бўлади.

Биохимиявий тадқиқот учун органлар, тўқима кесиклари, гомогенатлар, ҳужайрасиз экстрактлардан фойдаланилади. Оралиқ моддалар алмашинувини организмнинг қисмлари ва ҳужайранинг айрим компонентларида, нормал ҳолат ва турли экспериментал ёки патологик шароитларда ўрганиш реакциялар механизмини аниқлаш имкониятини беради. Лекин бутун организмда метаболизм жараёнида айрим моддалар босиб ўтадиган йўлни ва муносабатларини, бошқарилиш механизмларини, тўқима компонентлари ва молекулаларнинг янгиланиш тезлигини ўрганишда изотоплар усули муҳим аҳамиятга эга. Фақат радиоактив ва стабил изотоплар билан нишонланган бирикмалардан фойдаланиб қабул қилинган озиқ моддаларнинг организмга киргандан охирги маҳсулот чиқиб кетгунича босиб ўтган йўлини мунтазам равишда кузатиш ва ҳосил бўлган оралиқ моддаларни аниқлаш мумкин. Нишонланган атомлар ёрдамида бутун организм ва унинг барча қисмларини динамик ҳолати аниқланади, ҳужайра метаболизми ва айрим молекулаларнинг алмашинув босқичлари, уларнинг бирин-кетин келиш тартиблари ўрганилади. Нишонланган молекулалардан фойдаланиш албатта реакциялар механизмини ўрганишда ҳам катта аҳамиятга эга ва у кенг қўлланади, аммо бу усул бутун организмда, анатомик ва физиологик муносабатларни бузмай туриб, унда кечадиган жараёнларни текшириш имкониятини бергани учун ҳам алоҳида ўринда туради.

Изотоплар усули. Изотопларни нишонланган атомлар сифатида қўллаш атомларнинг стабил (радиоактив бўлмаган, парчаланмайдиган) ва радиоактив (доимо нур ва заррачалар сочиб, парчаланиб турадиган) хиллари табиий элементдан массалари (атом огирликлари) ва радиоактивликлари билан ажралиб турса ҳам биологик хоссалари, организмдаги алмашинувлари бўйича фарқланмасликларига асосланган. Демак, биз организмга шу изотопни (масалан, ^{15}N, ^{14}C ни) нишонланган атом, молекула тариқасида озгина миқдорда киритиб, шу нишонланган бирикманинг ўзгаришига қараб организмдаги шу атом ва молекуланинг ҳамма массасининг алмашинуви устида ҳукм чиқаришга ҳақли бўламиз. Бунинг учун нишонланган молекуланинг босган йўлини кузатиб боришимиз лозим. Агар аминокислота аланиннинг метаболизм босқичларини текширмоқчи бўлсак, организмга унинг ^{15}N ёки ^{14}C, ҳатто бир вақтда икки изотоп билан нишонланган синтетик препаратини киритамиз. Бу молекулада биринчи ёки

$$CH_3-\overset{*}{C}H-COOH$$
$$\quad\quad\quad

17-жадвал

Биохимиявий ишларда қўлланиладиган изотоплар

а) стабиль изотоплар

Элемент	Атом номери	Масса сони	Организмдаги нисбий миқдори
Водород	1	1	99,99
Дейтерий	1	2	0,003
Углерод	6	12	99,3
Углерод	6	13	0,7
Азот	7	14	99,86
Азот	7	15	0,14
Кислород	8	16	99,81
Кислород	8	17	0,16

б) радиоактив изотоплар

Изотоп	Атом номери	Ярим парчаланиш даври	Радиация типи
H^3 (тритий)	1	31 йил	β^-
C^{11}	6	20,35 минут	β^+
C^{14}	6	10^4 йил	β^-
Na^{24}	11	14,8 соат	β^-, γ
P^{32}	15	14,3 кун	β^-
S^{35}	16	87,1 кун	β^-
C^{38}	17	37 минут	β^-
K^{42}	19	12,4 соат	β^-
Ca^{45}	20	180 кун	β^-, γ
Fe^{59}	26	47 кун	β^-, γ
I^{131}	53	8 кун	β^-, γ
I^{125}	$1\frac{1}{2}$	57,4 кун	γ

β^- — *манфий бета заррача (электрон).*
β^+ — *мусбат бета заррача.*

нинг оксил таркибида пайдо бўлиш суръати ва миқдори асосида молекуланинг янгиланиш даври, яъни «умрининг узоқлиги» аниқланади; организмга киритилган, нишонланган сирка кислотанинг углерод атомларининг холестерин ҳалқасида топилиши ацетатнинг шу молекуланинг синтезланишида иштирок этишини, нишонланган глюкоза углеродларининг ёғ кислота ва аминокислота таркибида пайдо бўлиши углеводларнинг ёғ ва оқсилларга ўтишини тасдиқлайди. Нишонланган атомлар усули моддалар алмашинувида бу усулсиз аниқлаб бўлмайдиган жараёнларни, баъзан мутлако кутилмаган реакцияларнинг кашф этилишига ва уларнинг нозик механизмларини аниқлашга олиб келди. Изотоплар усули жуда ҳам сезгир эканлигини таъкидлаб ўтиш керак. Радиоактив нурларни ўлчаш орқали моддаларнинг 10^{-17}г миқдорини ҳам аниқлаш мумкин, ҳолбуки, энг сезгир оғирлик ва ҳажмий анализ усуллари модданинг 10^{-6} г, жуда нозик спектроскопия эса моддаларнинг фақат 10^{-10} г ни белгилаш имкониятини беради.

9.3. ОРГАНИЗМДА ЭНЕРГИЯ АЛМАШИНУВИ

Моддалар алмашинуви доим энергия алмашинуви билан бирга содир бўлади. Химиявий реакцияларга энергиянинг муносабатини текшириш биохимия учун муҳим аҳамиятга эга, чунки ҳужайранинг ҳаёти доимо химиявий моддалар (озиқадаги) потенциал энергиянинг физиологик функциялар (мускулнинг қисқариши, нерв импульсларининг ўтказилиши, турли синтетик жараёнлар ва ҳоказо) ни бажариш учун фойдаланиладиган (утилизация қилинадиган) шаклга айланишига боғлиқ.

Тирик системаларда энергия алмашинувини термодинамиканинг биологияга татбиқи билан шуғулланадиган б и о э н е р г е т и к а фани ўрганади. Бу соҳа биофизиканинг бир бўлими бўлганидан бу ерда биз фақат биохимия учун зарур бўлган бир қатор асосий тушунчалар ҳақида тўхтаб ўтамиз. Материал система (масалан, химиявий реакция)нинг бир ҳолатдан иккинчи ҳолатга ўтишини таъминловчи қонунларни ўрганадиган т е р м о д и н а м и к а н и н г асосий қоидасига кўра, системанинг бир ҳолатдан иккинчи ҳолатга ўтиши энергиянинг ўзгариши билан кечади. Ҳар бир система атом ҳамда молекулалар ҳаракати ва ўзаро таъсири билан белгиланадиган ички энергияга эга. Ички энергиянинг мутлақ миқдорини ўлчаб бўлмайди, аммо барча мулоҳазалар учун унинг ўзгариши аҳамиятга эгадир:

$$E_B - E_A = \Delta E$$

Бу ерда, E_A — системанинг дастлабки ҳолатидаги ички энергия, E_B — охирги ҳолатдаги ички энергия ва ΔE — ички энергиянинг ўзгаришини ифодалайди. ΔE ўрнига термодинамикада энтальпия (турғун босимда системанинг иссиқлик миқдори ўзгариши)ни ифода қиладиган ΔH белгиси қўлланади. Ташқаридан киритилган энергия системанинг ички энергиясини ортишига ва ташқи ишнинг бажарилишига сарф бўлади. Система ички энергиясининг ўзгариши жараённинг иссиқлик эффекти (Q) ва бажарилган иш (W) билан ифодаланади:

$$Q = \Delta H + W$$
$$\Delta H = Q - W$$

Термодинамика системанинг А ҳолатдан Б ҳолатга ўтишида қандай иш бажарилади ва қанча миқдорда энергия сарф бўлади, деган саволга жавоб беради. Жараёнларнинг умумий энергетик балансини тузишда Гесс қонуни муҳим роль ўйнайди. Бу қонунга кўра, химиявий жараённинг иссиқлик эффекти оралиқ босқичларга боғлиқ эмас, у фақат системанинг дастлабки ва охирги ҳолати билан белгиланади. Масалан, ёғ ёки углевод калориметрик бомбада ёнганида ҳам, организмда аста-секин оксидланганида ҳам охирги маҳсулот CO_2 ва H_2O дир. 1 г ёғдан 9300 калория ва 1 г углеводдан 4200 калория иссиқлик ажралади. Аммо оқсилларнинг ёниши ва организмда оксидланишидан ажраладиган энергия миқдори бир хил эмас. 1 г оқсил калориметрик бомбада 5700 калория берса, организмда оксидланганида 4300 калория иссиқлик ажратади. Бунинг сабаби шуки, оқсиллар организмда парчаланишининг асосий маҳсулоти — сийдикчил $H_2N\diagdown$ $\diagup H_2N$ $\rangle C=O$ калориметрик бомбада ҳосил бўладиган маҳсулотлардан ўзида ортиқча энергия сақлаши билан фарқланади.

Энергиянинг ҳамма турлари бир-бирига эквивалент нисбатда ўта олади, лекин энергия турларидан бири бўлган иссиқлик бошқа шаклларга тўла ўта олмайди. Маълумки, ҳар қандай энергиянинг бир шаклдан иккинчи шаклга ўтиши маълум беҳуда йўқотишлар билан кузатилади. Энергиянинг бир қисми иссиқликка айланиб тарқалиб кетади ва ундан фойдаланиб бўлмайди. Бу ҳодисани анализ қилиш қуйидаги муҳим хулосага олиб келди: системанинг умумий энергияси бир хил эмас, унинг бир қисми фойдали иш қилиши мумкин, у **эркин энергия** деб аталиб ва G ҳарфи билан ифодаланади. Иккинчи қисми эса айни шароитда ишга ва

энергиянинг бошқа шаклларига ўта олмайди, у боғланган энергия деб аталади. Ёпиқ системада эркин энергия ўз-ўзича минимумга интилади, яъни иссиқлик иссиқроқ жисмдан совуқроғига ўтади. Бинобарин, иссиқликнинг ишга айланиши икки жисм орасидаги температура фаркига боғлиқ. Лекин иссиқликнинг бир қисмигина ишга айланади ва иссиқлик двигателларида ўтиш даражаси иситгич билан совитгич орасидаги температура фарқига боғлиқ бўлади:

$$A = Q\,\frac{T_1 - T_2}{T_1}$$

Бунда: T_1 — мутлақ шкалада иситгич температураси, T_2 — совитгич температураси. Бу мулоҳазалар фақат иссиқлик двигателларигагина хос эмас, балки ҳар бир система учун ҳам температуралар фарқи канча кичик бўлса, боғланган энергия шу қадар катта бўлади. Иссиқликнинг бу қимматини йўқотган қисми энтропия деб аталади ва у S ҳарфи билан ифодаланади.

S жараённинг қайтарилмаслик ва энергиянинг қайтадан ўзича бошқа шаклларга ўта олмайдиган хилига айланиш ўлчовидир. Бинобарин S катталиги T га боғлиқ ва у TΔS шаклида белгиланади. Эркин энергиянинг ўзгариши системанинг умумий энергияси (H) ва энтропия ўзгаришидан келиб чиқади:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Бу формулада энтальпия ўзгаришининг символи ΔH эркин ва боғланган энергия йиғиндисини, TΔS эса боғланган энергиянинг ўзгаришини ифодалайди.

Химиявий реакциялар, одатда, иссиқлик эффектлари билан бирга кузатилади, кўпинча ΔG манфий, демак, эркин энергиянинг камайиши билан кечади, реакция экзэргоник бўлади. Агар ΔH мусбат бўлса, реакция система ички энергиясининг ортиши билан боради, у эндэргоник. Аммо экзэргоник реакция давомида ажралиб чиқадиган иссиқлик эркин энергиянинг ўзгаришини акс эттирмайди, чунки энтропия ўзгаришини ҳам ҳисобга олиш керак. Одатдаги химиявий реакциялар учун биз фақат ΔH ни иссиқлик эффекти бўйича белгилай оламиз ($-\Delta H = +Q$) ва унинг қиймати баъзи ҳисоблаш йўллари билан топилиши мумкин.

Эркин энергиянинг ўзгариши катталиги ΔG моль ва калорияларда (кал/ моль), ёки моль/ Жоулларда (Ж) ифодаланиши мумкин. Калорияларни Жоулларга осонлик билан ўтказса бўлади: 1.00 кал=4.184 Ж.

Организмда биохимиявий реакциялар одатда 7,0 га яқин pH қийматида (нейтрал шароитда) кечадилар, ва кўпинча H^+ ионларининг ҳосил бўлиши ва истеъмол қилиниши билан кузатилади. Шунинг учун энергия ўзгаришининг стандарт шароити деб pH=7,0(25°C да) қабул қилинган ва ΔG° символи билан кўрсатилади. ΔG° бошланғич моддаларнинг эркин энергияси билан реакция маҳсулотларининг эркин энергияси орасидаги фарқ. Айни химиявий реакция учун стандарт эркин энергиянинг ўзгариши турғун катталикдир.

Баъзан энтропиянинг ўзгариши шу қадар кичик бўладики, ΔG тахминан ΔH га тенг, лекин шундай ҳолатлар ҳам учрайдики, унда энтропиянинг ўзгариши катта бўлганидан реакция эндэргоник бўлса ҳам эркин энергиянинг камайишига олиб келади. Химиявий реакциянинг қайси томонга бориши, унинг термодинамик эҳтимоллиги эркин энергиянинг ўзгаришига боғлиқ. Фақат ΔG° ни билишгина реакциянинг ўз ҳолича ўтиши ёки унинг бориши учун бошқа жараёнларнинг иштирок этиши лозимлиги ҳақида ишончли ўлчов бўла олади. Агар ΔG° нолга тенг бўлса, система химиявий мувозанат ҳолатида, у мусбат бўлса (яъни эркин энергия ортиб борса), реакция фақат энергиянинг ташқи манбаи иштирокида боради, агар у манфий бўлса (яъни эркин энергия камайиб борса), реакция ўз-ўзича кечиши мумкин. Масалан: 1) АТФ нинг гидролизланиши ўз-ўзича ўтадиган реакция бўлиб, унда эркин энергиянинг ўзгариши манфийдир:

$$АТФ + H_2O \rightarrow АДФ + H_3PO_4$$
$$\Delta G = -7000 \text{ кал/моль};$$

2) пептид боғининг ҳосил бўлишида (+) мусбат белгига эга:

$$\text{аланин} + \text{глицин} \rightarrow \text{аланилглицин} + H_2O$$

$$\Delta G = 4130 \text{ кал/моль.}$$

Бу реакция ўз-ўзича кеча олмайди, лекин тескари реакцияда манфий белгига эга бўлиб, ўз ҳолича ўтади. Химиявий реакцияда мусбат, яъни эндэргоник бўлса ҳам организмда бундай реакциялар кечиши мумкин. Аммо бунинг учун системага зарур энергия энергия ўзгариши манфий бўлган бошқа экзергоник реакция томонидан таъминланиши лозим. Бу типдаги реакциялар биргаликда ўтадиган уланган реакциялар дейилади. Масалан, ацетил коэнзим А нинг бевосита ацетат ва КоА дан ҳосил бўлиши ташқаридан энергиянинг келтирилишини талаб қилади:

$$\text{ацетат} + \text{КоА} \rightarrow \text{ацетил КоА}; = +7000 \text{ кал/моль.}$$

Бундай ва бошқа синтетик реакциялар учун энергия манбаи сифатида АТФ иштирок этади. Маълумки, унинг таркибидаги энергияга бой пирофосфат боғларидан биттаси узилганда $\Delta G - 7000$ кал/моль га тенг бўлади.

Шу иккала реакциянинг биргаликда ўтиши ацетил СоА нинг синтезланишини таъминлайди:

$$\text{ацетат} + \text{АТФ} \rightarrow \text{ацетил АМФ} + \text{пирофосфат}$$
$$\text{ацетил АМФ} + \text{КоА} \rightarrow \text{ацетил КоА} + \text{АМФ}$$

Қуйидаги жадвалда бир қатор характерли химиявий реакцияларнинг стандарт эркин энергияларининг ўзгариши келтирилган:

18- жадвал

Баъзи химиявий реакциялар учун стандарт эркин энергиянинг ўзгариши

Реакциялар	ккал/моль
Гидролиз:	
$АТФ + H_2O \rightarrow АДФ + H_2O$	−7,3
Глюкоза—6—фосфат $+ H_2O \rightarrow$ Глюкоза фосфат	−3,3
Глутамин $+ H_2O \rightarrow$ Глутамат $+ NH_4^+$	−3,4
Мальтоза $+ H_2O \rightarrow 2$ глюкоза	−3,7
Группаларнинг қайтадан тузилиши:	
Глюкоза—1—фосфат → глюкоза—6—фосфат	−1,74
Фруктоза—6—фосфат → глюкоза—6—фосфат	−0,40
Сув ажралиши:	
Малат → фумарат $+ H_2O$	+0,75
Молекуляр кислород билан оксидланиш:	
Глюкоза $+ 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$	−686
Пальмитат кислота $+ 23O_2 \rightarrow 16CO_2 + 16H_2O$	−2338

Юксак энергияли фосфат бирикмалар. Организмда энергия алмашинуви моддалар алмашинуви билан боғлиқ равишда ҳужайралардаги энергетик цикллар шаклида ўтади. Гетеротроф ҳужайралар учун химиявий шаклда қабул қилинадиган эркин энергия манбаи сифатида озиқа моддалар (асосан ёғлар ва углеводлар) молекулаларнинг парчаланиши ва катаболизми хизмат қилади. Бу энергия мураккаб биомолекулаларни уларнинг олдбирикмаларидан синтез қилиниши, ҳужайранинг ҳаракати, тонусининг сақланиши, моддаларни мембрана орқали концентрация градиентига қарши ташилиши, генетик информациянинг аниқ такрорланишини таъминлаш учун сарф қилинади. Ҳужайрада энергиянинг

ажратилиши ва уни истеъмол қилиниши билан кечадиган жараёнларнинг ўзаро уланиши юксак энергияли фосфат бирикмалар орқали бажарилади. Бу системада марказий ўринда аденозин трифосфат АТФ туради. Ҳужайрада катаболик жараёнлар натижасида ажраладиган энергиянинг бир қисми эркин энергиянинг сарфланишини талаб қиладиган реакция аденозин дифосфат (АДФ) ва анорганик фосфат (аФ) дан АТФ синтезланиши учун ушлаб олинади. Энергия АТФ нинг энергияга бой (макроэргик) боғларида сақланади. Сўнгра АТФ, АДФ ва анорганик фосфатга парчаланиб ўзидаги энергиянинг кўп қисмини энергия талаб қиладиган жараёнларга узатади. Шундай қилиб, АТФ энергияни ушловчи, сақловчи ва ташувчи молекула сифатида ҳужайра энергетикасида ўзига хос функцияни бажаради. АТФ 1929 йил бир вақтда немис олими Ломан ва америка олимлари Фиске ва Суббаровлар томонидан скелет мускулларида кашф этилган эди. Аввало АТФ фақат мускул қисқаришида муҳим роль ўйнайди деб ҳисобланган, аммо кейинроқ унинг организмларнинг ҳамма типлари — ҳайвон, ўсимлик, бактериал ҳужайраларида учраши, ҳужайра жараёнларининг ҳар хил шаклларида қатнашиши аниқланди. 1941 йил Фриц Липман бу кузатувларни универсал аҳамиятга молик эканлигига ишониб, умумлаштирувчи концепцияни таклиф қилди. Бу концепцияга биноан АТФ ҳужайрада химиявий энергияни ташишда асосий ва универсал ролни ўйнайди. Шунинг билан бирга Липман биринчи бўлиб, ҳужайрада АТФ — цикли мавжуд эканлигини тахмин этди.

Фосфат бирикмаларнинг юксак энергетик ва паст энергетик группалари бор. Бу икки группага кирадиган бирикмалар орасидаги фарқ фақат фосфат боғи гидролизи эркин энергиясининг катталигидадир. Энергияга бой (макроэргик) боғ устида сўзланганда уни айни химиявий боғни тутувчи бирикмаларнинг эркин энергияси билан улар узилгандан сўнг ҳосил бўлган бирикмалар эркин энергияси орасидаги фарқ сифатида таърифланади. Фақат гидролизланганда система эркин энергиясининг ўзгариши (ΔG) 21 кЖ/моль ёки 5 ккал/моль дан кам бўлмаса у макроэргик боғ қаторига киради.

Ҳужайра энергетикасида марказий ўринни АТФ, АДФ ва АМФ дан ташкил топган адениннуклеотидлар системаси ҳамда анорганик фосфат эгаллайди. АТФ термодинамик беқарор молекула бўлгани туфайли осонлик билан гидролизланиб АДФ ва АМФ ҳосил қилади. Мана шу жараёнда ажраладиган энергия ҳужайранинг энергетик эҳтиёжларини қоплашга сарф бўлади.

Энергияга бой бирикмалар қаторига яна бошқа нуклеотидтрифосфатлар: УТФ, ГТФ, ЦТФ, ТТФ, креатинфосфат, пирофосфат, баъзи тиоэфирлар (масалан, ацетил КоА), фосфоенолпируват, 1,3- бифосфоглицерат, карбомил фосфат ва бошқа бир қатор бирикмалар киради.

Бошқа барча фосфат бирикмалар паст энергияли фосфатлар бўлиб, улар гидролизланганда эркин энергиянинг ўзгариши бир неча марта кичик. АТФ стандарт шароитда (бошланғич ва охирги маҳсулотлар концентрацияси 1. ОМ, pH-7,0 температура 37°С ва ортиқча магний ионлари бўлганда) гидролизланганда ($АТФ+H_2O \rightarrow АДФ+аФ$) эркин энергияни ўзгариши ($-\Delta G$) 30,4 кЖ/моль га тенг. Физиологик шароитда $\Delta G50$ га яқин, чунки ҳужайрада бошланғич моддалар ва уларнинг маҳсулотлари, магний ионлари концентрацияси бошқача, бундан ташқари pH қиймати ҳам четланиши мумкин.

АТФ молекуласида иккита фосфат боғи: охирги (терминал) ва ўртадаги пирофосфат боғлар макроэргик, рибозанинг 5′ углероди билан қўшилган биринчи боғи оддий пастэргик боғ. Шунинг учун АТФ нинг фосфат боғларидан энергия ажралишининг икки варианти мавжуд: асосий варианти — охирги фосфатнинг ажралиши ($АТФ+H_2O \rightarrow АДФ+H_3PO_4$) ва бошқа варианти АТФ дан пирофосфатнинг ажралиши: $АТФ+H_2O \rightarrow АМФ+H_4P_2O_7$. Бу реакциядан ҳужайра биохимиявий жараёнларда камроқ фойдаланади. Электронларнинг ташилиши ва оксидланиш билан кечадиган фосфорланиш ҳужайранинг нафас олиши кульминациясидир, у митохондрияларнинг ички мембранасида ўтади. Нафас занжири простетик группалари билан мустаҳкам боғлиқ электронларни бириктириш ва қайтиб бериш қобилиятига эга қатор оқсиллардан ташкил топган. Бу оқсиллар бирин-кетин шундай тартибда жойлашадики, уларнинг ҳар бири олдингисидан электронларни қабул қилиб кейингисига узата олади. Бундай ташувчилар

занжирига кирган электронлар энергияга бой бўлади, аммо бир ташувчидан иккинчисига ўтиш жараёнидаги ҳаракатида улар ўз энергияларини йўқотадилар. Энергиянинг кўп қисми нафас занжирининг маълум участкаларида АТФ шаклида ушланади. Оксидланиш жараёнида нафас занжирининг учта участкасида АДФ ва аФ дан АТФ синтезланади, бу участкалар фосфорланиш нуқталари деб аталади.

Эукариотик ҳужайраларда пируват ва бошқа ҳужайра ёқилғилари, асосан уч карбон кислоталар орқали оксидланиши, бу жараённи таъминлайдиган махсус дегидрогеназаларнинг деярли ҳаммаси митохондрияларнинг ички компартаментларида — уларнинг **матриксида** жойлашган. Ички митохондриал мембранада нафас занжирини ташкил қиладиган электрон ташувчилар ва АДФ ҳамда аФ дан АТФ молекуласини синтез қиладиган ферментлар жойлашган.

Электронларни ташиш занжирида қайтарилган эквивалентларни бириктириб олиш ва қайтадан юбориш қобилиятига эга группаларнинг сони жуда кўп, улар 15 тадан кам эмас. Улар маълум тартибда жойлашиб, бирин-кетин келадиган 3 участкага бўлинадилар. Ҳар бир участка ўзини махсус компонентларига эга ва ўзига хос функцияни бажаради. Занжир таркибига доимо оқсил билан боғланган, электронларни ташишга мўлжалланган бир неча хил химиявий группалар киради. Улар қаторига турли дегидрогеназалар таркибида ишлайдиган никотинамидаденин нуклеотид (НАД, НАДН — дегидрогеназа) билан боғланган флавин мононуклеотид (ФМН); бир ёки бир нечта оқсиллар билан бирга ҳаракатда бўладиган ёғларда эрийдиган кофермент φ(убихинон); икки хил типга оид темир сақловчи оқсиллар, темир-олтингугурт марказлари (Fe—S) ва цитохромлар, ва ниҳоят aa_3 цитохромдаги мис киради. Қўш электронларнинг кўпчилиги нафас занжирига электрон акцептори сифатида $НАД^+$ ёки $НАДФ^+$ коферментлардан фойдаланадиган дегидрогеназалар воситаси орқали киради. Шунинг учун бу группа ёппасига **НАД(Ф) га боғлиқ дегидрогеназалар** деб аталади. Ҳужайрада, шу жумладан митохондрияларда бошқа дегидрогеназаларда ҳам мавжуд. Лекин $НАД^+$ турли субстратлардан, шунингдек НАДФ га боғлиқ дегидрогеназалар орқали келадиган қайтарувчи эквивалентларни битта молекуляр НАДН шаклида тўплайди. Бу функция пиридиннуклеотид — трансгидрогеназа номли, қуйидаги реакцияни катализлайдиган мураккаб фермент туфайли бажарилади:

$$НАДФН + НАД^+ \rightarrow НАДФ^+ + НАДН$$

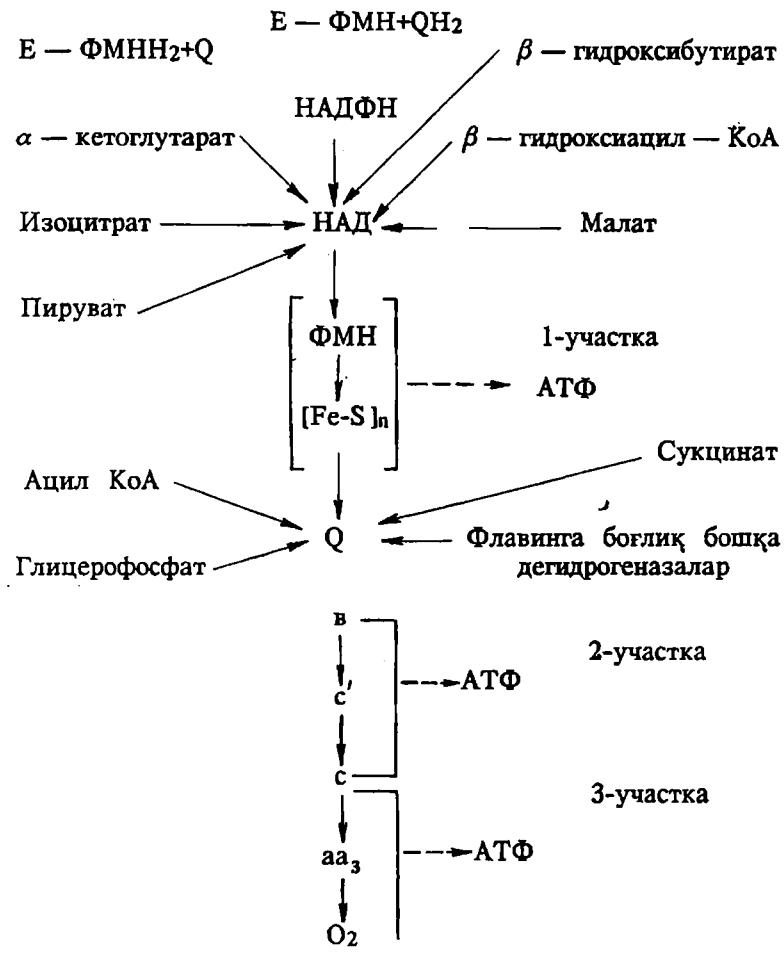
Навбатдаги босқичда қайтарувчи қўш эквивалентлар НАДН дан ички митохондриал мембранада жойлашган НАДН — дегидрогеназага кўчирилади. НАДН — дегидрогеназанинг простетик группаси флавинмононуклеотид (ФМН) дир, демак НАДН — дегидрогеназа флавинга боғлиқ дегидрогеназалар ёки флавопротеинлар синфига киради. Формулада НАДН — дегидрогеназа Е — ФМН шаклида ёзилган:

$$НАДН + H^+ + Е—ФМН \rightarrow НАД^+ + Е—ФМНН_2$$

Флавинга — боғлиқ дегидрогеназалардан етказиладиган қайтарувчи эквивалентларнинг кўпчилиги фосфорланишнинг биринчи нуқтасидан ўтмайди, шунинг учун улар ҳисобига фақат икки молекула АТФ ҳосил бўлади. Навбатдаги босқичда қайтарилган эквивалентлар $ФМНН_2$ дан убихинонга кўчирилади. Шундай қилиб бу жараён НАДН — дегидрогеназа, темир ва олтингугурт тутадиган оқсил комплекси (НАДН убихинон — оксидоредуктаза) орқали қайтарилган эквивалентларни коэнзимда тўпланишига олиб келади (53-расм).

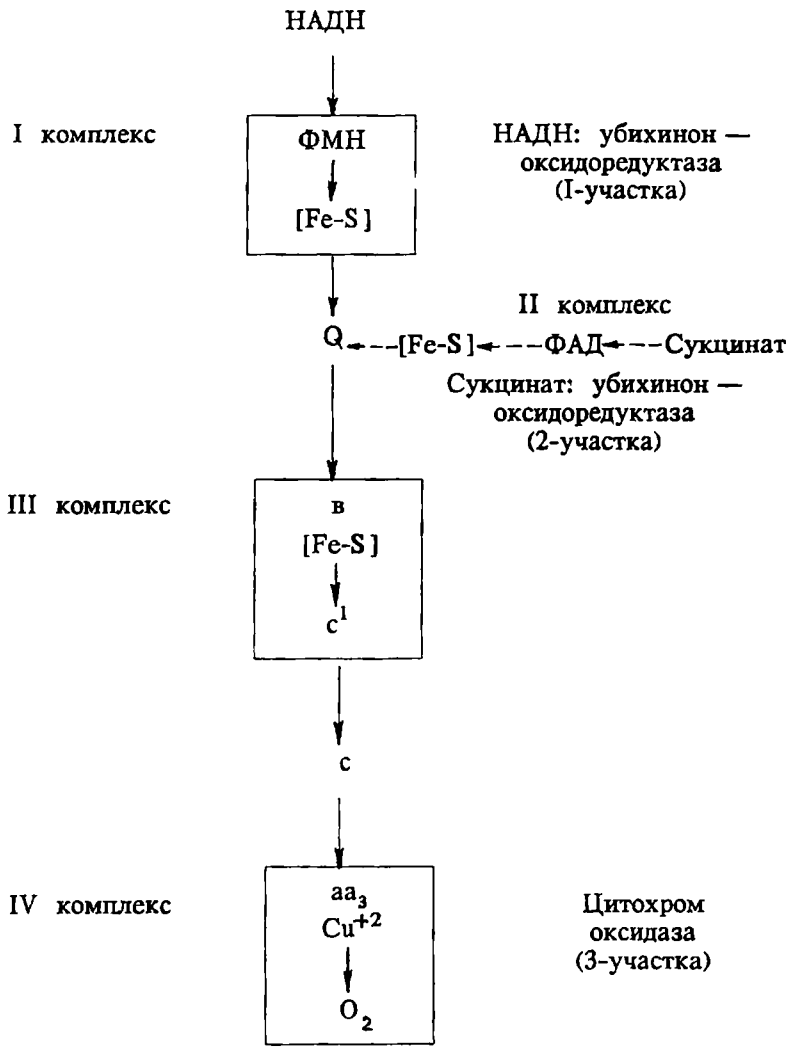
Кейинги босқич цитохром системасида бажарилади. Гемопротеинлар синфига кирадиган темирпорфирин группаси ёки гем деб аталадиган бу мураккаб оқсиллар маълум тартиб билан ишга тушиб электронларни убихинондан кислородга кўчирадилар.

Цитохромлар ўтган асрда кашф этилиб, дастлаб гистагематинлар деб аталиб келган. Фақат 1925 йилда Дэвид Кейлин уларнинг функцияси биологик оксидланиш билан боғлиқ эканлигини аниқлади. Улар қизил ёки қўнғир тусли бўлганидан Кейлин уларга цитохромлар номини берди, улар озиқа моддалардан электронларни кислородга кўчиришларини гумон қилди. Цитохромларнинг ютиш спектрлари билан фарқланадиган уч синфи **а, в,** с мавжуд. Улар маълум навбат билан таъсир қиладилар, бу қаторда энг кейингиси электронларни кислородга узатади.



53- расм. Нафас занжиридаги НАД ва убихинонда қайтарувчи эквивалентларнинг тўпланиши.

Митохондриал мембранадан ўзаро функционал боғланган ташувчиларнинг структурасидан алоҳида ажралган комплекслари ажратиб олинган. I комплекс бир-бири билан зич алоқада ишлайдиган НАДН — дегидрогеназа ва унинг темир-олтингугурт марказларидан иборат. II комплекс сукцинат дегидрогеназа ва унинг темир-олтингугурт марказларини, III комплекс **в** цитохром ва унинг бир специфик темир-олтингугурт марказини ўз ичига олади. IV комплекс **а** ва a_3 цитохромлардан ташкил топган: Убихинон I, II ва III комплексларни, с цитохром эса III ва IV комплексларни ўзаро боғлаб туради.



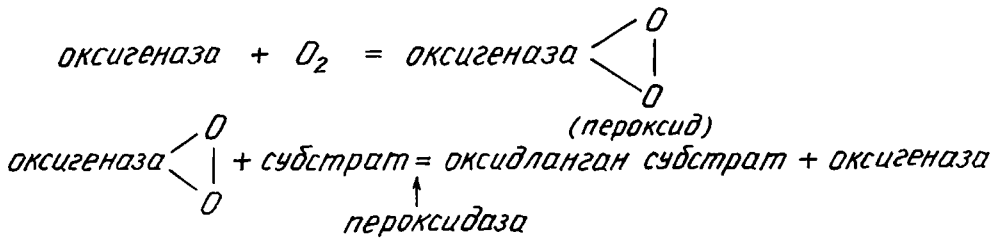
54- расм. Электрон ташувчи комплекслар.

X боб. БИОЛОГИК ОКСИДЛАНИШ

Барча тирик организмларнинг ҳаёт кечириши учун зарур бўлган энергия уларнинг таналарида мураккаб бирикмалар химиявий боғларининг узилиши натижасида ҳосил бўлади. Энергия ажратиш билан борадиган бу реакция биологик системаларнинг юксак шаклларида, асосан, тўқима ва ҳужайраларда кечадиган оксидланиш ҳодисаларидан иборат. Мураккаб бирикмаларнинг организмда кислород бириктириб парчаланиши натижасида ҳосил бўладиган охирги маҳсулотлар ташқи муҳитда ёниш жараёнида келиб чиқадиган H_2O ва CO_2 нинг ўзи эканлиги аниқланган. Лавуазье давридан бошлаб, бу жараён аста-секин ёниш деб тушуниб келинган.

Кўпгина микроорганизмлар энергияни молекуляр кислород иштирокисиз ўтадиган химиявий реакциялар орқали олиши мумкин, ҳайвон организми ҳужайралари ҳам кислород етишмаганда мураккаб бирикмаларнинг анаэроб парчаланиши жараёнидан энергия манбаи сифатида фойдаланади. Лекин бир ҳужайрали аэроб организмларда ва кўп ҳужайрали турларда химиявий энергиянинг асосий қисми озиқ моддаларнинг молекуляр кислород билан оксидланиши натижасида келиб чиқади. Бу жараёнлар тўқима ва ҳужайраларда кечганидан организмлардаги биологик оксидланиш ҳодисаси тўқиманинг нафас олиши ёки ҳужайранинг нафас олиши деб аталади.

XIX асрнинг охирларида биологик оксидланиш оксидаза номли ҳужайра ичи ферментлари иштирокида бажарилиши аниқланди. Аммо бу жараённинг механизми кўп вақтгача аниқланмади. Жуда кўп экспериментлар молекуляр кислороднинг ўзи метаболитларни оксидлай олмаслигини кўрсатди. Молекуляр кислородни фаоллаш орқали ҳужайра ичидаги ферментлар оксидланиш реакциясини амалга оширади, бу жараёнда металли компонентлар муҳим роль ўйнайди, деган фикр туғилади ва унга далил сифатида бир қатор тажрибалар мисол қилиб келтирилади. «Кислороднинг фаолланиши» ғоясининг ривожланишида рус олими А. Н. Бахнинг (1857—1946) пероксид назарияси катта ўрин тутади. Бу назария бўйича кислороднинг фаолланиши оксигеназа номли моддаларнинг молекуляр кислородни бириктириб, пероксид ҳосил қилишига боғлиқ. Мана шу пероксидлар таркибидаги кислород субстратни пероксидаза номли фермент таъсирида оксидлайди:



Аммо бу механизм бир қатор моддаларнинг ўсимликларда оксидланишини етарли даражада тушунтира олса ҳам, умуман, ҳужайранинг нафас олишидаги

асосий метаболитларнинг оксидланишига алоқаси йўқ эканлиги аниқланди. Ҳужайранинг нафас олишида кислороднинг фаолланиш назарияси билан бир қаторда, биологик оксидланиш субстратдан водороднинг четлатилиши (дегидрирланиши) билан боғлиқ эканлигини тасдиқлайдиган экспериментлар ҳам тўплана борди. Бу ғоя машҳур рус олими, физиолог ва биохимик В. И. Палладин (1859—1922) томонидан 1908 йилда олдинга сурилган эди. Сўнгра дегидрогенланиш водороднинг фаолланиши маъносида Тунберг ва Виланд ишларида янада ривожлантирилди.

В. И. Палладиннинг фикрича, нафас олиш жараёнида кислороднинг роли ўсимликларда кенг тарқалган рангсиз, аммо кислород таъсирида осонлик билан оксидланиб, пигментга айланадиган нафас хромогенлари номли моддаларни оксидлашдан иборат. Оксидланиш натижасида ҳосил бўлган рангли модда турли субстратдан ажраладиган водородни қабул қилиб рангсиз хромогенга қайтарилади. Бу жараён такрорланиб туриши туфайли субстрат водород ажратиш билан оксидланади. Шундай қилиб, организмда оксидланадиган моддалар — оқсиллар, углеводлар, ёғлар, водород д о н о р л а р и (берувчилари), молекуляр кислород эса унинг а к ц е п т о р и (қабул қилувчиси) сифатида нафас олиш жараёнида қатнашади.

Оксидланиш ва қайтарилиш ҳодисаси. О к с и д л а н и ш ва қайтарилиш ҳодисаси дастлаб моддага кислороднинг бирикиши ёки бирикмадан кислороднинг ажралиши билан юз берадиган реакцияларни ифода қилади. Умумий химиянинг назарий асосларини яратиш жараёнида бу таърифнинг тўлиқ эмаслиги маълум бўлди. Биринчидан, оксидланиш жараёни давомида оксидланаётган модда атомининг қандай бўлмасин мусбат валентлигини ортиши ва, аксинча, қайтарилаётган атом валентлигининг камайиши аниқланди. Атом тузилиши ҳақидаги ҳозирги замон тушунчаларига биноан, элементнинг валентлиги унинг ташқи орбитасидаги электронлар сонига боғлиқ бўлиб, ундан электрон (е) ажратилганда элементнинг валентлиги ортади, электрон бириктирилганда эса камаяди. Масалан:

$$Fe^{++} - 1e \rightarrow Fe^{+++}$$

Органик бирикмаларнинг оксидланиши, кўпинча, улардан водороднинг ажралиши билан, қайтарилиши эса водород бириктириш билан боради. Шундай қилиб, оксидланиш деганда бирикмага кислороднинг бирикишини, ундан водород ҳамда электроннинг йўқотилишини тушунамиз. Қайтарилиш эса кислороднинг йўқотилиши, бириктирилиши ёки электрон қўшилишидан иборатдир. Бир модданинг оксидланиши ҳамма вақт иккинчи модданинг қайтарилиши билан бирга кечади, шунинг учун о к с и д л а н и ш-қ а й т а р и л и ш жараёни билан доим бир вақтда тўқнашамиз.

Ҳужайранинг нафас олиши деб аталадиган жараён углевод, ёғ ва оқсиллар алмашинувидан келиб чиқадиган метаболитларнинг кислород билан бирикиб, охирги маҳсулотни ҳосил қилишидан иборат. Бу жараён учун зарур бўлган молекуляр кислород атмосферадан ўпкага, қизил қон таначаларидаги гемоглобин орқали тўқималарга етказилади. Бу ерда кислороднинг парциал босими камайиши туфайли кислород эркин ҳолда ажралади ва химиявий реакция давомида ҳужайра томонидан ютилади. Метаболитларнинг оксидланиши химиявий боғларнинг узилиши ва энергиянинг ажратилиши билан содир бўладиган комплекс реакциялардан иборат. Бу жараёнда кўпчилик биологик оксидланиш реакцияларининг биринчи босқичи метаболитларнинг д е г и д р и р л а н и ш и билан боғлиқ. Бундан кейин келадиган босқичлар водородни ёки электронни бир қатор босқичлар орқали кўчириб, охирида кислородга узатиш ва улардаги химиявий энергияни ҳужайрадаги жараёнларда фойдаланиш учун яроқли шаклда ажратиб беришни ўз ичига олади. Мана шу асосда водород ва кислород юмшоқ шароитда, иссиқликни ташқарига беҳуда сарф қилмай бирикади. Оксидланиш жараёнида ажраладиган энергия бирдан кўп миқдорда тарқалмай, кичик улушларда тирик модданинг функцияси учун сарфланадиган энергияга бой химиявий боғларда тўпланади.

Тирик ҳужайралар метаболитларни оксидловчи катализаторларга эга бўлиши керак деган ғоя Отто Варбург томонидан илгари сурилган эди. У органик компонентларнинг оксидланиши металл ионлари, хусусан, темир томонидан катализланишига диққатни жалб этди. 1927 йили у тўқимада нафас олиш ферментининг борлиги ва унинг таркибига гемпротеин шаклида органик боғланган темирнинг кириши ҳақида хабар берди. Бу фермент таркибидаги уч валентли темир ферри Fe^{+++} метаболитдан электрон олиб қайтарилади, яъни ферро, Fe^{++} шаклга ўтади:

метаболит+фермент Fe^{+++}→оксидланган метаболит+фермент—$Fe^{++}+H^{+}$

Қайтарилган фермент молекуляр кислород билан реакцияга киришиш орқали қайта оксидланади:

$$\text{фермент}—Fe^{++}+O_2\rightarrow\text{фермент}—Fe^{++}O_2$$

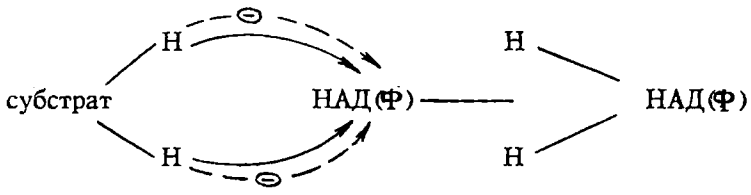
(активланган комплекс);

$$\text{фермент}—Fe^{++}O_2+2H^{+}\rightarrow\text{фермент}—Fe^{+++}+H_2O(\text{ёки } H_2O_2)$$

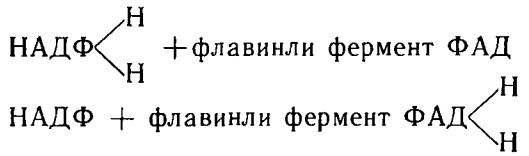
Оксидланган фермент энди қайтадан метаболит билан реакцияга киришади. Бу назарияга кўра, фаолланган комплекснинг ҳосил бўлиши кислороднинг фаолланишини мужассамлаштиради. Ҳужайранинг оксидланишини дегидрирланиш деб қабул қилувчи В. И. Палладин ва Виланд назарияси субстратдаги боғланган водороднинг фаолланишини кўзда тутади. Субстратдан ажраладиган водород каталитик реакцияда водород акцептори деб аталадиган компонент томонидан қабул қилинади. Биологик оксидланишда акцепторлик ролини қайта оксидланиб-қайтарилиб турадиган коферментлар НАД, НАДФ, ФМН ёки ФАД бажаради.

Аммо реакциянинг давом этиши учун акцептор вақтинча бириктириб олган водород атомларини бошқа акцепторга узатиб, ўзи субстратнинг янги молекулаларини қайтадан оксидлаш учун тайёр бўлиши керак. Бу жараёнда водороднинг энг сўнгги (терминал) акцептори сифатида молекуляр кислород қатнашади. Шуни таъкидлаб ўтиш керакки, биологик оксидланиш таълимотининг яратилиши даврида Виланд водородни қабул қиладиган оралиқ ташувчиларга диққатни жалб этиб, кислород фақат шу ташувчиларнинг қайта оксидланиши учун зарур эканлигига эътибор берган эди. Варбург эса металл ионларнинг иштирок этишига ва молекуляр кислороднинг бевосита таъсирига эътибор берди. Кейинги вақтларда биологик оксидланиш таълимотининг ривожланиши ҳужайранинг нафас олиши қатор реакциялар занжиридан ташкил топганлигини ва у Виланднинг дегидрирланиш жараёнидан бошланиб, акцептор қабул қилган водород бир нечта водород ташувчилар орқали ўтгандан сўнг металл ион ташувчи комплекслар иштирокида фаолланиб, молекуляр кислородга қўшилиши билан тугалланишини тасдиқлади. Бу жараёнда қатнашувчи, таркибида металл иони тутадиган оксидазалар молекуляр кислород билан бевосита бирикиш реакцияларини ҳам ўз ичига олади. Варбургнинг нафас ферменти темир атоми сақлайдиган цитохромоксидаза деб аталадиган фермент билан бир хил бўлиб чиқди. Водороднинг фаолланишида ҳам ундан электронларни қабул қилиб кислородга узатувчи, таркибида темир тутадиган бир нечта гемпротеидлар — цитохромлар қатнашади. Бинобарин нафас олиш системаси мураккаб тузилма бўлиб, у водород донори метаболит, дегидрогеназа ферменти, водороднинг оралиқ ташувчилар (НАД, НАДФ), простетик группаси Fe ва ФАД бўлган флавопротеидлар, коэнзим Q, цитохромлар ва молекуляр кислороддан ташкил топади. Тўқима нафас олиши ферментлари — нафас олиш катализаторларининг компонентлари, асосан митохондриялар билан боғланган. Никотинамиддинуклеотидли коферментлар ва уч карбон кислоталар ҳалқасининг баъзи ферментлари митохондриялар матриксида жойлашган, цитохромлар, убихинон ва металлофлавопротеинлар эса ички мембрананинг липид фракциялари билан ассоциланган. Субстрат бевосита кислород билан реакцияга киришмай, қатор оралиқ ташувчилар орқали ундан ажратилган. Ҳужайранинг нафас олишидаги биринчи реакцияда субстрат специфик дегидрогеназа таъсирида дегидрирланади. Бу жараёнда ажраладиган водород атоми (протон ва электрон) дегидрогеназа ферментининг юзасида НАД ёки НАДФ томонидан қабул қилинади.

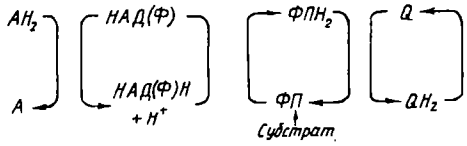
Натижада никотинамидадениндинуклеотидларнинг қайтарилган шакли ҳосил бўлади:



Қайтарилган НАД дан водородни флавин ферментлар қабул қилиб олади. Натижада $НАДФН_2$ оксидланиб, қайтадан субстрат билан муносабатга кира оладиган (водород акцептори) ҳолатига келади, флавин фермент энди қайтарилган шаклга ўтади:



Флавин ферментларнинг баъзилари фақат қайтарилган НАД ва НАДФ дангина водородни қабул қилиб олади. Бошқалари эса оксидланишнинг асосий субстрати билан бевосита реакцияга киришади, яъни дегидрогеназа ёки оксидаза сифатида қатнашади. Ҳозир маълум бўлган флавопротеидларнинг сони қирққа яқин бўлиб, уларнинг тахминан ярмиси таркибида металл атомлари (Fe, Cu, Mo, Zn) дан бирининг борлиги тасдиқланган. Металлфлавопротеидларнинг бир группасидаги металл атомлари электронни бириктириб олиши ёки йўқотиши туфайли валентлигини осонгина ўзгартириб туради ва шу йўл билан флавопротеинларнинг қайтарилган шаклидан цитохром системада электронни узатади. Флавинли ферментлар орасида сукцинат, бутирил CoA, лактатни дегидратлайдиган бир қатор муҳим дегидрогеназалар ҳам бор. Флавинли ферментларнинг оксидазалар қаторига кирадиган вакиллари, масалан, *L* — аминокислота ва *D* — аминокислота оксидазалари, глюкозооксидаза, альдегидоксидаза ва ксантиноксидаза водородни субстратдан бевосита молекуляр кислородга узатади. $НАД \cdot H_2$ ва сукцинат кислотани дегидрирловчи флавопротеидларнинг ягона умумий водород акцепторлари бор. Қайтарилган флавопротеидларнинг бу вакиллари водород атомларини *Q* — энзимга беради. Бинобарин, $НАД \cdot H_2$ ни оксидлайдиган фермент $НАД \cdot 2H$ — коэнзим *Q* — редуктаза, сукцинат дегидрогеназа эса сукцинат — коэнзим *Q* — редуктазадир. Демак нафас олиш занжирининг субстратдан водородни ажратиб, оралиқ ташувчиларга узатувчи бу бўлимини қуйидагича тасвирлаш мумкин:



Нафас олиш занжирининг келгуси қисми электрон ташувчи цитохромлар системаси билан боғлиқ. QH_2 — цитохром — **с** — редуктаза номли фермент қайтарилган коэнзим *Q* билан цитохромни боғловчи звенодир. Цитохром **в** бу энзимнинг таркибий қисми бўлиши мумкин. Мана шу воситачи иштирокида қайтарилган коэнзим *Q* га боғланган водород атомларининг электронлари цитохром с таркибидаги уч валентли темирни қайтаради, электрон ажралгандан

сўнг водород атомидан қолган протон муҳит таркибида бўлади. Қайтарилган цитохром **с** дан электронлар цитохром **а** ($а_3$) иштирокида молекуляр кислородга ўтказилади. Электронлар билан бирга кислородга муҳитдаги протон ҳам қўшилиб, сув ёки гидропероксид H_2O_2 ҳосил бўлади. Бу жараёнда ҳар бир кислород молекуласига цитохромлардан 4 электрон, муҳитдан 4 протон кўчирилади.

Шундай қилиб, электронни қайтарилган флавин ферментлардан Q — коэнзим (цитохром в комплекси) иштирокида молекуляр кислородга кўчиришида бир нечта цитохромдан иборат система: цитохром **в** (коэнзим Q — редуктаза комплексида), цитохром **с** (кўпинча, аэроб система **в** ва **а** цитохромлар орасида оралиқ ташувчи сифатида таркибида цитохром $с_1$ ҳам тутади), цитохром **а** ва $а_3$ иштирок этади. Уларнинг электрон ташиш занжирига бирин-кетин қўшилиши оксидланиш ва қайтарилиш потенциалига боғлиқ. Асосий цитохромлар **а, в, с** учун бу кўрсаткичлар қуйидаги қийматга эга:

цитохром **в**.....—0,04
цитохром **с**.....+0,26
цитохром **а**..... +0,29

Оксидланишли фосфорланиш

Ҳужайранинг нафас олиши кульминацияси электронларнинг ташилиши ва оксидланиш билан борувчи фосфорланиш жараёнида оксидланиш реакцияси энергиясининг энергияга бой боғлар шаклида тўпланишидир. Нафас олиш занжирида реакциянинг ҳамма энергияси бирдан эмас, балки кичик улушлар билан ажралиб чиқади ва занжирининг маълум нуқталарида анорганик фосфат молекуласини эстерланишини таъминлаб биттадан макроэргик фосфат боғи ҳосил қилади. Нафас катализаторлари занжири орқали водород НАД·H_2 дан молекуляр кислородга кўчирилганда 3 молекула анорганик фосфатнинг боғланиши ва бу жараёнда бир атом кислороднинг сарф бўлиши аниқланган. Ҳужайранинг нафас олиши жараёнида анорганик фосфатнинг макроэргик боғлар орқали бириккан фосфат эфирларига айланиши, яъни электронлар транспорти билан уланган ҳолда НАДФ ва аФ дан АТФ ҳосил бўлиши оксидланишли фосфорланиш дейилади. Унинг ҳосиласи ёки эффекти боғланган фосфор атомларининг ютилган кислород атомлари сонига нисбати (Р:О) билан белгиланади.

Энергияга бой боғларнинг синтезланиши нафас олиш жадаллигига боғлиқ. Қулай шароитда ҳар бир кислород атомига 3 макроэргик фосфат боғи — ЗАТФ молекуласи ҳосил бўлади, яъни оксидланиш фосфорланишнинг эффекти 3 га тенг бўлади.

Электронлар ташилиши ўрганилганда бу жараёнларни маълум босқичларини тўсадиган махсус ингибиторлардан фойдаланиш қулайдир. Булар орасида энг машҳурлари: ротенон — НАДН дан убихинонга электронларни ташиш участкасини тўсади; заҳарли антибиотик антимицин А — электронларни убихинондан с цитохромга кўчирилишини тўсади; ва цианид — $а \cdot а_3$ катализ қиладиган кислороднинг қайтарилишини тўсадиган кучли заҳар. $аа_3$ цитохромни бўғадиган яна бир кучли ингибитор углерод II-оксид (СО) дир. Занжирда бўғилган босқичдан бевосита олдинда турган электрон ташувчилар кучлироқ қайтарилган, бу босқичдан кейинда турганлари кучлироқ оксидланган бўладилар. Компонентларнинг бу шаклларини спектрофотометр ёрдамида осонгина аниқлаш мумкин.

Кейинги йилларда митохондриянинг ички мембранасида АТФ — синтезловчи фермент комплекси ажратиб олинган. У АТФ — синтетаза деб аталиб, икки оқсил компонентлари F_0 ва F_1 омилларидан иборат эканлиги аниқланган. Лекин ҳужайра энергетикасининг марказий жараёнида электронлар ташиш занжири АТФ — синтетаза билан қандай муносабатга кириши ва бундай АДФ ни АТФ гача оксидловчи фосфорланиш механизми ҳали ҳам очиқ қолмоқда. Ҳозирги замон биохимия ва биофизикасининг бу муаммоси ҳалигача тўла аниқланган эмас. Тадқиқотчилар бу жуда мураккаб жараённинг ҳар бир босқичини, унинг компонентларини бирин-кетин келишини ва фосфорланиш ўринларини аниқлашда занжирнинг айрим звеноларини ва маълум реакцияни катализловчи фермент

препаратларни ажратиб олиб текшириш, нафас олишни заҳарловчи турли ингибиторларни қўшиб, алоҳида реакцияларни тормозлашдан кенг фойдаланганлар. Бу борада бир нечта самарали гипотезалар таклиф этилган. Улардан бири Ленинджер олдинга сурган химиявий уланиш гипотезасидир. Бу гипотезага кўра нафас олиш занжирининг фосфорловчи ҳар уч нуқтасида электрон кўчирилиши энергияга бой боғни ҳосил қилиш билан бирга ўтганда электрон ташувчи фосфат ёки қандайдир бошқа компонент — (Х) билан уланади. Бу оралиқ маҳсулот сўнгра ўзида ҳосил бўлган Ф боғни АДФ га узатиб, АТФ ни беради:

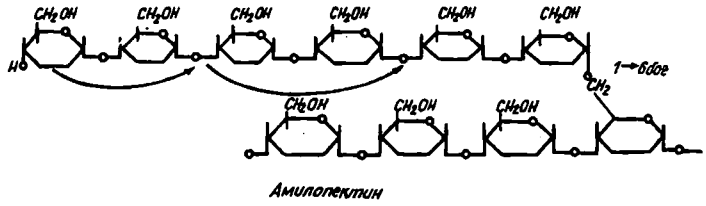
1) ташувчи + Х → ташувчи ~ Х
2) ташувчи ~ Х + Ф анорганик → ташувчи + Ф ~ Х
3) ФР ~ Х + АДФ → Х + АТФ

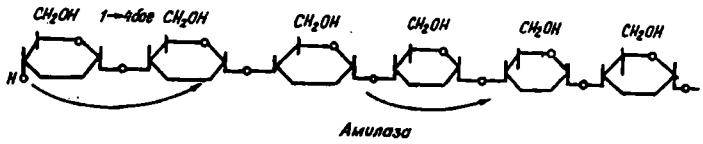
Бу фикр, митохондрияларда электрон ташиш тамомила тўхтатилганда ҳам АТФ нинг охирги фосфати молекулада икки реакция орқали ҳосил бўлиши билан тасдиқланади. Буларнинг бири АТФ билан нишонланган P^{32} орасида алмашинув реакцияси бўлиб, бунда P^{32} тезда ва бевосита АТФ нинг охирги фосфатида пайдо бўлиши мумкин. Иккинчисида эса P^{32} ёки C^{14} билан нишонланган АДФ нинг ўзи янгидан АТФ молекуласини ҳосил қилади. АТФ — АДФ алмашинувидан иборат бу реакциянинг ферменти тоза ҳолда олинган. Ҳар иккала реакциянинг ҳам оксидланиш билан борувчи фосфорланишга бевосита алоқаси, бу жараённи ингибирловчи динитрофенол билан заҳарланиши асосида тасдиқланади.

Лекин химиявий уланиш гипотезаси тўла экспериментал тасдиқ топмади. Кўп йиллар астойдил ўтказилган изланишларга қарамай ҳужайрада электронларнинг ташилишини АТФ синтези билан боғловчи (фараз қилинган) юксак энергияли оралиқ маҳсулотни топиб бўлмади. Бугунги кунда оксидланувчи фосфорланиш механизмини аниқ тушунтирадиган фараз тамомила бошқа принципга асосланган. Инглиз биохимиги Питер Митчелл томонидан таклиф этилган хемиосматик гипотезага биноан митохондрияларнинг ички мембранасида электронларни ташиш функцияси митохондрия матриксидан H^+ ионларини ташқи муҳитга кўчириш ва шу йўл билан мембранани ажратиб турадиган икки сув фазасида H^+ ионлари концентрацияси градиентини яратишдир. H^+ ионлари концентрацияси митохондриялар ичидагидан баланд бўлган бундай градиент потенциал энергияга эга. Хемиосматик назарияга биноан электронларни ташиш энергияси ҳисобига ташқарига чиқарилган H^+ ионлари қайтадан бу ионлар учун $F_0 — F_1$ + АТФ аза молекулаларидаги махсус каналлар ёки «ғоваклар» орқали ичкарига киришга интиладилар. Мана шундай ҳолда улар концентрация градиенти бўйича силжийдилар ва АТФ аза молекулалари орқали ўтишида эркин энергия ажралади. Худди мана шу энергия АДФ ва аФ дан уланган АТФ синтези учун ҳаракат кучи бўлади.

Демак, хемиосматик фараз ҳеч қандай юксак энергияли химиявий омилга муҳтож эмас. Аммо бу механизмни амалга ошиши учун мембрана бутун, яъни интакт митохондрияларда у батамом ёпиқ бўлиши зарур. Ўз-ўзидан аниқки, мембрана бутун бўлмаса, унинг ҳар икки томони орасида H^+ ионлари концентрация градиенти туғилиши мумкин эмас. Шунингдек, турли ажратувчи агентлар иштирокида «H^+ ионлари оқиб чиқиб кетса» градиент пасаяди, энергетик уланиш бўшашади. Лекин хемиосматик гипотеза ҳам оксидланувчи фосфорланиш механизмининг ҳамма масалаларини охиригача ҳал қилиб берган йўқ. Масалан, электронлар ташиш занжири қандай қилиб H^+ ионларини матриксдан ташқарига итариб чиқаради деган саволга ҳали жавоб йўқ.

Микросомалардаги оксидланиш — ҳужайрада митохондриал оксидланишдан ташқари микросомаларда кечадиган оксидланиш реакцияларининг ҳам аҳамияти бор. Микросомалар деб, тўқима гомогенлаштирилганда эндоплазматик тўр мембраналаридан ҳосил бўладиган ёпиқ пуфакчаларга айтилади. Микросомал оксидланиш асосан жигар ва буйрак фракцияларида кузатилиб, митохондриялардаги оксидланишдан фарқланади. Митохондриал оксидланиш асосан дегидрирланиш механизми орқали ўтиб, бу жараёнда кислород электронларнинг





55- расм. β — амилазанинг амилопектинга ва амилазага таъсири.

Гидролитик парчаланиш реакцияси қайталама бўлмай, бу йўлнинг аҳамияти фақат мураккаб углеводларни моносахаридларгача парчаланиши билан чегаралана нади. Овқат ошқозонга тушганда сўлак амилазаси бу ердаги кучли кислота шароитда тез бузилади ва узоқ таъсир кўрсата олмайди. Овқат лукма ошқозонда ҳўлланиб, унинг ичига хлорид кислота ҳали тўла ўтмаган дас лабки 15—20 минут ичидагина сўлак амилазасининг крахмалга таъсири давом этади.

Крахмал ва гликогеннинг, улардан ҳосил бўлган дисахарид мальтоза ҳам овқат билан қабул қилинган қанд ва сут шакарининг моносахаридларга тў парчаланиши ўниккибармоқ ичакда ҳамда ингичка ичакда бошқа бир қатор карбогидразалар томонидан таъминланади. Ўниккибармоқ ичакда кучсиз ишқорий шароитда овқат аралашмалари билан қўшилиб чиққан ошқозоннинг кислота табиатига эга ширасы нейтралланади ва панкреатик амилаза таъсирида крахмалнинг парчаланиши давом этади. Ҳосил бўлган декстринлар ичак ширасида топилган амилаза 1→6 глюкозидазалар таъсирида парчаланади. Шундай қилиб, β-амилаза ва 1→6 гликозидазалар иштирокида крахмал ҳамда гликоген мальтоза молекулаларига тўла парчаланади. Энди дисахаридлар мальтоза, сахароза, лактоза деб аталадиган α- глюкозид β- фруктозид ва β- галактозид боғларини узадиган ингичка ичакдаги ферментлар таъсирида ўзларининг таркибий қисмларига гидролизланадилар: сахарозадан α-*D*- глюкоза ва β-*D*-фруктоза, мальтозадан икки молекула α-*D*- глюкоза ва лактозадан α-*D*-глюкоза ҳамда β-*D*- галактоза ҳосил бўлади. Ичак бўшлиғида ҳосил бўлган моносахаридлар аралашмаси энди унинг девори орқали қонга сўрила бошлайди. Бу жараён, умуман, бошқа моддаларнинг ҳам ичакдан сўрилиши каби, фақат содда диффузиягина бўлмай, балки фаол транспорт (ташиш), яъни моддани унинг паст концентрацияли еридан юқори концентрацияли томонига кўчиришдан иборат энергияни талаб қиладиган жараёндир. Турли гексоза ва пентозаларнинг ичак девори орқали баравар тезликда сўрилмаслиги бу фикрни қисман тасдиқлайди. Ҳақиқатан ҳам моносахаридлар ичак девори орқали сўрилиш тезлигига қараб, қуйидаги тартибда қўйилса бўлади:

галактоза > глюкоза > фруктоза > манноза > ксилоза > арабиноза.

Демак, молекула катталиги бир хил бўлган гексозалар ичак девори орқали бир хил тезликда ўтмайди, молекулалари кичикроқ бўлган пентозалар эса гексозаларга қараганда анча суст сўрилади. Ичак девори орқали сўрилиш фаол жараён эканлигини яна бошқа йўл билан ҳам текшириш мумкин. Фаол жараён энергия талаб қилгани учун, бу жараённи энергия билан таъмин этувчи ичак шилимшиқ пардасидаги углеводлар алмашинуви тўхтатилса, сўрилиш фақат диффузиягагина

боғлиқ бўлган даражагача сусайиши ёки бутунлай тўхташи керак. Лекин жараён АТФ ёки Na^+ га мухтож эмас, Na^+ ни мембрана орқали ўтишини тўхтатадиган оубаинга сезгир ҳам эмас, у мембрана ташувчисига боғлиқ бўлса керак. Глюкозани мембрана орқали транспорт қилувчи бундай оқсил инсулинга сезгир тўқима, мускулларда ва ёғда топилган. Жигар ҳужайрасига глюкоза содда пассив диффузия орқали ўтиши мумкин, эритроцитларда глюкоза транспортери мембранага жойлашган бўлса керак, у глюкозага ҳужайранинг ташқи сатҳида боғланиб сўнгра транслокацияга учрайди, натижада глюкоза мембрананинг ички томонига ўтиб қолади.

Моносахаридлар аралашмаси ичак бўшлиғидан сўрилиш даврида уларнинг бир қисми бир-бирига ўтиши мумкин, масалан, фруктоза ва галактоза *D*-глюкозага айланади деб ҳисобланади, аммо бу реакциялар, асосан, жигарда ўтса керак, ана шу йўл билан қопқа вена орқали жигарга келган барча моносахаридлар парчаланганда фақат α-*D*-глюкоза берадиган полисахарид-гликогенга айланади.

Углеводларнинг бир тури бўлган клетчатка одам ва сутэмизувчи ҳайвонлар ошқозон-ичак йўлида ҳазм бўлмай, ўзгармаган ҳолда ахлат билан чиқариб юборилади. Ҳақиқатан ҳам уни парчалайдиган фермент — целлулаза одам ва ҳайвонлар организмида йўқ. Клетчатка сабзавот, мева, умуман, ўсимлик озиқа билан қабул қилинади, у ўзи ҳазм бўлмаса ҳам ҳазм қилинаётган озиқа массасини ичак йўли орқали нормал ўтиши учун зарур. Аммо ингичка ичакнинг пастки қисмлари ва йўғон ичакда клетчатка симбиотик равишда ҳаёт кечирадиган микроорганизмлар фаолияти туфайли одам организмида қисман, кавш қайтарувчи ҳайвонларда эса деярли тўла парчаланади. Бу жараён ўсимлик тўқималари ва ҳужайралари деворларини бузиб, ундаги моддаларга овқат ҳазм қилиш ферментлари таъсирини енгиллаштиради. Клетчатканинг парчаланишидан жуда кўп кичик молекуляр бирикмалар, асосан, органик кислоталар ва газлар CO_2, H_2O ва CH_4 ҳосил бўлади. Қонга сўрилган органик кислоталар (сирка, мой, сут, сукцинат кислоталар) озиқа модда сифатида истеъмол қилиниши мумкин. Бу манбанинг одам овқати учун аҳамияти йўқ, аммо ем-хашак истеъмол қиладиган ошқозони кўп ҳужайрани кавш қайтарувчи ҳайвонлар учун клетчатка асосий озиқадир. Бинобарин, ўтхўр ҳайвонларда клетчатканинг микроорганизмлар фаолияти туфайли парчаланиши углеводларнинг ҳазм бўлиши асосий қисмидир. Клетчатканинг парчаланишида ҳосил бўлиб, қонга сўриладиган сирка кислота бу ҳайвонлар озиғида муҳим ўрин тутади.

11.2. УГЛЕВОДЛАРНИНГ ТЎҚИМАЛАРДА ТЎПЛАНИШИ ВА САРФ ҚИЛИНИШИ

Жигар ошқозон-ичак йўли орқали организмга таъсир этадиган ташқи муҳитни организмнинг ички муҳитидан бўлиб турадиган чегараловчи органдир. Қопқа вена орқали овқат моддалар жигарга (истеъмол қилинган таом таркибига қараб) турли миқдорда келтирилиши мумкин, аммо жигардан чиқадиган қонда, яъни организмнинг ички муҳитида турли моддалар маълум чегарада сақланади. Жигар турли озиқа моддаларни ўзида сақлайди, янгидан яратади ва қондаги миқдорини бошқариб туради. Углеводлар алмашинувида жигар алоҳида аҳамиятга эга.

Жигар гликогени. Углеводлар алмашинувида жигарнинг асосий функцияси овқат ҳазм қилиниши натижасида қопқа вена орқали келадиган моносахаридлардан гликогенни синтез қилиш — гликогенез ва захира модда ҳолида тўпланган гликогенни парчалаб, қон қандини ҳосил қилиш — гликогенолиздан иборат.

Организм овқат билан озуқа етказиб берилмаганда ҳаёт функциялари учун зарур энергияни биринчи навбатда жигар гликогенини истеъмол қилиш орқали олади. Жигарда гликоген миқдори организмнинг овқат режимига боғлиқ. Одатда, унинг миқдори жигар оғирлигига нисбатан 3—5 фоизни ташкил қилади, одам жигарида унинг миқдори 150 г гача етади. Оч қолинганда жигарда гликоген миқдори кескин камаяди, лекин у батамом тугамайди.

Гликоген, асосан, ингичка ичакдан сўрилган моносахаридлардан синтезланса ҳам, у қисман овқатнинг бошқа компонентларидан, хусусан, аминокислоталар,

яъни оқсиллардан ҳам янгидан ҳосил қилинади (глюконеогенез). Шу билан бирга, қопқа вена орқали жигарга келган глюкозанинг бир қисми гликогенга айланмай, тўғри қонга ўтади. Углеводларнинг ҳазм бўлиши ва сўрилиши натижасида жигарга учта моносахарид: глюкоза, фруктоза ва галактоза етказилади. Ҳақиқатан ҳам организмга C^{14} билан нишонланган галактоза ёки фруктоза киритилса, изотопни жигар гликогенида топиш мумкин. Аммо бундай гликоген парчаланганда ундан C^{14} глюкоза молекулалари ажралиб чиқади. Демак, фруктоза ва галактоза глюкозанинг маълум бир шаклига ўтиб, гликоген таркибига киради. Гликоген синтезланадиган глюкозанинг бу шакли глюкозо-1-фосфатдир. Лекин глюкозо-1-фосфат галактозадан ва фруктозадан ҳосил бўла олса ҳам, асосан, глюкозанинг ўзидан синтезланади. Жигарда бу реакцияларни таъминлайдиган бир қатор ферментлар бор. Улардан энг муҳимлари гексокиназа ва глюкокиназалардир. Жигардаги гексокиназа глюкозани АТФ иштирокида глюкозо-1-фосфатга айлантиради:

глюкоза + АТФ → глюкозо-6-фосфат + АДФ
гексокиназа.

Ҳосил бўлган глюкозо-6-фосфат фосфоглюкомутаза таъсирида глюкозо-1-фосфатга ўтади:

глюкозо-6-фосфат → глюкозо-1-фосфат
фосфоглюкомутаза

Фруктоза икки йўл билан глюкозо-1-фосфатга айлана олади. Гексокиназа таъсирида фруктозадан фруктозо-6-фосфат хосил бўлганда у фосфогексоизомераза томонидан глюкозо-6-фосфатга изомерланади, бу оҳирги маҳсулот юқорида келтирилган реакция бўйича глюкозо-1-фосфатга айланади:

а) фруктоза + АТФ → фруктоза-6-фосфат
гексокиназа;
б) фруктозо-6-фосфат → глюкозо-6-фосфат
фосфогексоизомераза;
в) глюкозо-6-фосфат → глюкозо-1-фосфат
фосфоглюкомутаза.

Иккинчи йўлга мувофиқ, фруктоза фруктокиназа ферменти иштирокида тўғри фруктозо-1-фосфатга ўта олади. Галактоза 4-углерод атомида Н ва ОН нинг тескари жойланиши билан глюкозадан фарқланади. Аммо жигарда галактозо-1-фосфат ҳосил бўлганидан сўнг 4-углеродда ОН инверсиясини таъмин этадиган фермент — уридинилтрансфераза ҳам мавжуд. Бу фермент коэнзим сифатида уридинилдифосфат глюкоза (УДФГ) га муҳтож. Реакциялар қуйидагича боради:

а) галактоза + АТФ → галактозо-1-фосфат + АДФ
галактокиназа;
б) галактозо-1-фосфат + УДФГ → глюкозо-1-фосфат + УДФ
галактаза

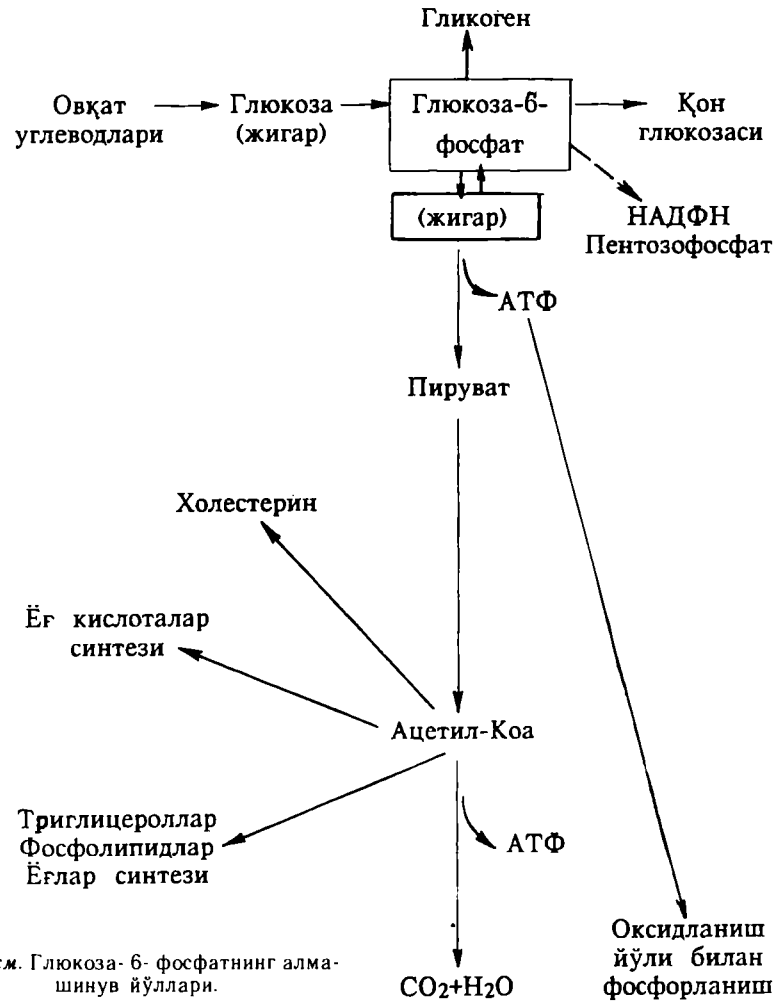
УДФ галактозанинг инверсиясини НАД иштирокида галактовальденаза ферменти таъминлайди ва бу реакция сўнгра глюкозо-1-фосфат ҳосил бўлиши билан тугалланади:

УДФ-галактоза ⇄ УДФ-глюкоза
УДФ-глюкоза + пирофосфат ⇄ глюкозо-1-фосфат + УТФ

11.3. ЖИГАРДАГИ УГЛЕВОДЛАР АЛМАШИНУВИ

Қопқа вена орқали жигарга келадиган моносахаридлар ва жигарда тўпланган гликоген доимо ҳаракатда бўлади. Жигарда қандлар метаболизмининг бешта йўли мавжуд, лекин бу йўлларни ҳаммаси ҳам глюкозо-6-монофосфат орқали бажарилади. Аввало истеъмол қилинган эркин *Д*-глюкозанинг асосий қисми АТФ ёрдамида фосфорланиб, глюкозо-6-Р ҳосил қилади. *Д*-галактоза, *Д*-фруктоза, *Д*-манноза ҳам фосфорланиб, шу компонентга ўтадилар. Бинобарин,

глюкозо-6-фосфат жигарда углеводлар алмашинувининг барча йўлларини чорраҳасида туради. У энди беш йўл билан алмашинув реакцияларига киради: 1) қон глюкозасига айланади; 2) гликоген синтези учун истеъмол қилинади; 3) ёғ ва холестерин синтези учун сарф бўлади (гликолиз йўли билан); 4) уч карбон кислоталар ҳалқаси орқали CO_2 ва H_2O гача парчаланади; 5) пентоза фосфат йўли билан тўла оксидланади. Қуйидаги схемада углеводларнинг жигардаги алмашинув йўллари келтирилган:



56- расм. Глюкоза-6-фосфатнинг алмашинув йўллари.

Бу ерда биз жигар марказий ролини ўйнайдиган углеводлар алмашинувининг иккита йўлини: гликоген синтези ва қон глюкозасининг ҳосил бўлиши устида тўхталиб ўтамиз. Глюкозо-6-фосфат алмашинувининг қолган учта йўли мускуллар, ёғ ва бошқа тўқималар метаболизмида ҳам муҳим ўрин тутганидан умумий алмашинув йўли сифатида ўз жойида қаралади.

11.4. ЖИГАРДА ГЛИКОГЕН СИНТЕЗИ

Глюконеогенез — гликоген синтези учун зарур глюкоза овқат билан етказилиб турилса-да, у доимий равишда бошқа метаболитлардан ҳам синтез қилинади. Ҳамма олий ҳайвонларда Д-глюкоза биосинтези мутлақ зарур жараёндир, чунки қон Д-глюкозаси асаб системаси, буйрак, эритроцитлар, ҳомиланинг барча тўқималари учун ягона ёки асосий энергия манбаидир. Одам миясининг ўзи бир кунда 120 г глюкоза истеъмол қилади ва бу эҳтиёжни тўхтовсиз таъмин қилиш

зарурлиги тушунарли. Ҳайвон организмида *Д*-глюкоза доимо соддарок олд бирикмалар, пироузум кислота, баъзи аминокислоталардан синтезланиб туради. Айникса, жигар ва мускулларда гликоген синтези катта аҳамиятга эга. Жигар гликогени глюкозанинг эҳтиёт манбаи, у қон глюкозасини таъминлаб туради. Мускул гликогени эса гликолиз жараёнида парчаланиб, мускул қисқариши учун зарур энергия АТФ ни етказиб беради. Гликоген синтези учун зарур бўлган гексозалар кичик углерод молекулаларидан ҳам ҳосил бўладилар (қ. 310-бет. Гликонеогенез).

Гликогеннинг синтезланиши ва парчаланиши фосфорилаза номли ферментнинг таъсирига боғлиқ. Бу фермент мускул гликогенининг алмашинувида ҳам жуда фаол иштирок этади. Фосфорилаза қуйидаги қайтар реакцияни тезлатади:

$$\text{Гликоген} + n\,H_3PO_4 \rightleftharpoons \text{глюкозо-1-фосфат}$$

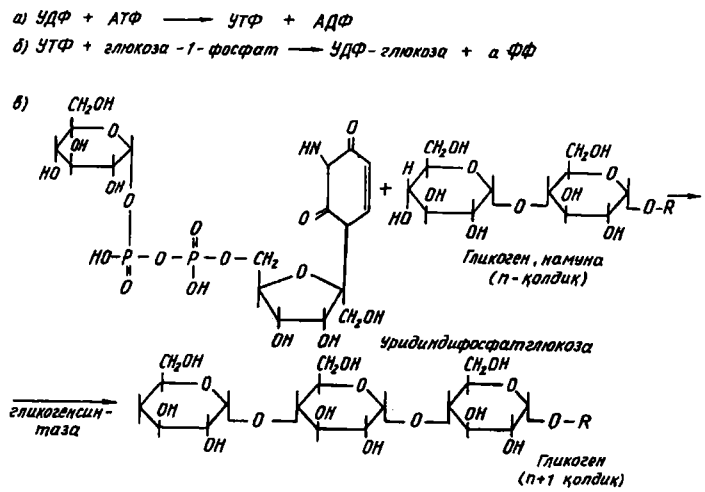
Аммо гликоген, одатда, охиригача парчаланмай, молекуланинг маълум қисми намуна шаклида қолади. Гликоген янгидан синтезланганда глюкоза қолдиқлари шу нусханинг учларига уланиб, занжирнинг узунлиги ортади. Шунинг учун ҳам тўқимадаги гликогенни қатъий бир молекуладан иборат деб айтиб бўлмайди. Унинг молекуляр оғирлиги, ёнзанжирларининг узунлиги ва шохчаларнинг ажралиш жойлари орасидаги масофа ўзгарувчандир. Умуман, гликоген молекуласини тузишда 2000 дан 20000 гача глюкоза қолдиғи иштирок этиши мумкин. Бир вақтлар (фосфоролиз кашф этилган йиллар) гликоген синтези текширилганда гликогенфосфорилаза ҳам гликогеннинг парчаланишини, ҳамда унинг синтезини катализлайди деб ҳисобланар эди. Лекин кейинроқ фосфорилаза ҳужайрада фақат гликогеннинг парчаланишини катализ қилиши, гликогенни синтези эса тамомила бошқа йўл билан бошқарилиши аниқланди. Фосфорилаза таъсирида ўтадиган фосфорилиз реакцияси қайтар бўлиб, фосфорланган глюкозадан гликоген синтези таъминланса ҳам тўқимадаги шароитда, яъни глюкозо-1-фосфат ва анорганик фосфатнинг муҳитда мавжуд концентрациялари муносабатида, реакция доим гликогеннинг парчаланиш томонига қаратилгандир. Ҳақиқатан ҳам адреналин, глюкоген ва юқори Na^+ концентрацияси каби фосфорилаза ферментининг фаоллигини орттирадиган омиллар гликогеннинг парчаланиши (гликогенолиз)ни зўрайтирган ҳолда гликогеннинг синтези (гликогенез) ни кучайтирмайди.

Гликоген синтези учун зарур бўлган гексозаларнинг фосфорли олд бирикмалари овқат углеводларидан, кичик углевод молекулалари пируват ва лактатдан ҳосил бўладилар. Гексозомонофосфатларнинг ҳосил бўлишида гексокиназалар иштирок этади. Умуман, киназа қўшимчаси фосфат эфирини ҳосил қилиш билан кузатиладиган АТФ га боғлиқ фосфатни кўчириш (фосфотрансфераза) реакцияни таъмин қиладиган ферментни кўрсатади. Гексокиназалар, асосан, глюкозага нисбатан юксак фаолликка эга, лекин бошқа гексозалар ҳам улар учун субстрат бўла олади. Баъзи организмларда яна гексокиназа функциясини бажарадиган, аммо глюкозага нисбатан юксак спецификликка эга алоҳида глюкокиназа ферменти ҳам мавжуд.

Гексокиназа реакцияси деярли қайтмас реакция, унинг энг муҳим хусусияти ферментни реакция маҳсулоти глюкозо↔6↔фосфат томонидан ингибирланишидир. Гексокиназанинг бир қисми барча ҳужайраларда митохондрияларнинг ташқи юзаси билан анчагина мустаҳкам боғланган. Глюкозадан глюкозо-6-фосфатнинг ҳосил бўлиш реакциясини катализ қиладиган иккинчи фермент глюкокиназа, гексокиназанинг аксича, глюкозо-6-фосфат билан ингибирланмайди: у етишган организм жигарида асосий ферментдир. Глюкокиназа сутэмизувчиларда эҳтиёт қопқоқ ролини ўйнайди деб ҳисобланади; чунки у қонда глюкоза миқдори кескин ортиб кетгандагина ишга тушади. Гексокиназаларнинг фаоллиги АТФ ва глюкозо-6-фосфат миқдори ортиб кетганда тормозланади, натижада глюкозанинг утилизацияси камаяди.

Гликогеннинг тўла синтези механизмини 1957 йилда Аргентина олими Лелуар аниқлади. У жигар ва скелет мускулларидан полисахарид занжирини синтезлайдиган махсус ферментни ажратиб олишга муваффақ бўлди. Бу фермент иштирокида гликогеннинг синтезланиши учун шу полисахариднинг озгина намунаси (то-

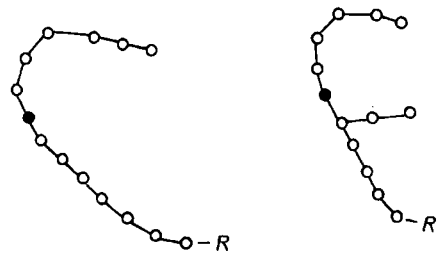
мизғиси) иштирок этиши лозим. Фермент шу мавжуд молекулага уридинтрифосфат глюкозадан (УТФ — глюкоза) биттадан глюкоза қолдиғини улайди. УТФ нинг ўзи эса АТФ иштирокида УДФ дан, УТФ — глюкоза эса УТФ билан глюкозо-1-фосфат ўртасидаги реакция натижасида синтезланади:



Ўсимликларда крахмал ва клетчатка ҳам (ғўзада) асосан шу механизм орқали синтезланади.

Янги гликозил фрагментлари гликогеннинг қайтарилмайдиган учига уланади. УДФ — глюкозанинг фаолланган глюкозил қолдиғи гликогеннинг С-4 учига кўчирилиб 1→4 гликозид боғи ҳосил бўлади. Реакцияни г л и к о г е н - с и н т е т а з а катализлайди. Фермент гликозил қолдикларини полисахарид занжири тўрт қолдиқдан кам бўлмаган фрагментларигагина улай олади. Бинобарин, гликоген синтези учун бошқа синтетаза ҳосил қилган томизғи (затравка) бўлиши шарт.

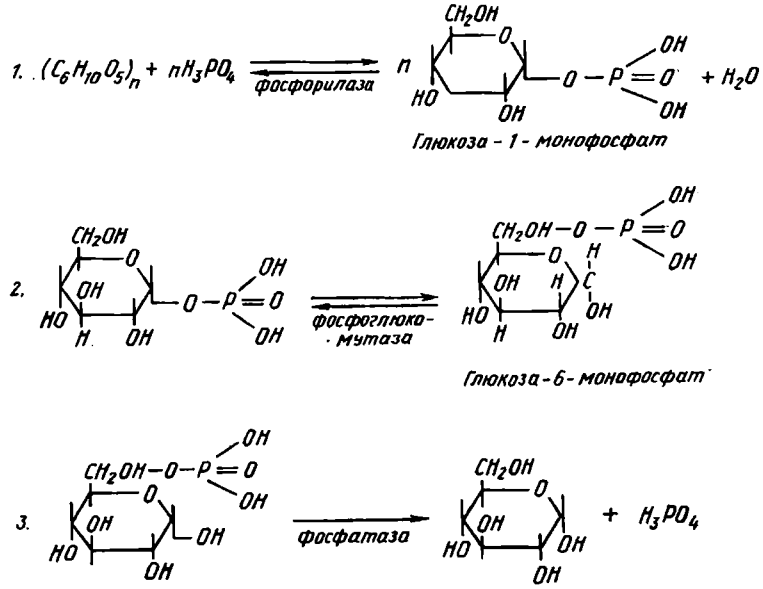
Гликоген синтетаза фақат α-1→4 алоқаларнигина тузади. Гликогенни шохланган полимерларга айланиши учун унда яна 1→6 алоқаларни ҳам тузилиши керак. Бир чизиқли занжирдан тармоқнинг бошланишини ш о х л а н т и р у в ч и ф е р м е н т деб аталадиган бошқа қатъий специфик энзим таъминлайди. Шохча α-1→2 звенонинг узилиб α-1→6 звенони ҳосил бўлиши натижасида тузилади, одатда еттита глюкоза бирликларидан иборат блок молекуланинг ички томонига яқин жойга кўчирилади. Гликоген учун характерли мустаҳкам тахланган шохланган структура амило-(1,4→1,6) — трансглюкозидаза ферменти таъсирида ҳосил бўлади. Жигарда, мускулларда ва мияда бу г л и к о г е н - ш о х л а н т и р у в ч и фермент (илгари тасвирланган шохланиш жойидаги боғларни узадиган ферментдан фарқли) ўсаётган В занжирдан 1:4 алоқалар билан боғланган олтита ёки еттита гликозил қолдиғидан иборат фрагментларни узиб, уларни 8—12 бирлик узоқроқдаги бошқа ёнзанжир учига кўчирилади ва α-1,6 боғ ҳосил қилиб улайди:



Шохланиш гликогеннинг эриш қобилиятини оширади. Бундан ташқари, гликоген-фосфорилаза қайтарилмайдиган учларнинг кўпайишига таъсир этади, гликоген синтетаза гликогеннинг синтезланиш ва парчаланиш тезлигини оширади.

11.5. ҚОН ГЛЮКОЗАСИНИНГ ҲОСИЛ БЎЛИШИ

Қон плазмасининг асосий манбаи ичак бўшлиғидан сўриладиган моносахаридлардир. Лекин овқат қабул қилинишига боғлиқ глюкозанинг қонга сўрилиши унинг қондаги деярли турғун баландлигини таъмин қила олмайди. Қон глюкозасининг маълум чегарада сақлаб туриши жигар функцияси бўлиб, у гликогеннинг глюкозо-1-фосфатгача парчаланиши, глюкозо 6-фосфатга ўтиши, охирида глюкоза ва анорганик фосфатгача гидролизланиши билан боғлик:



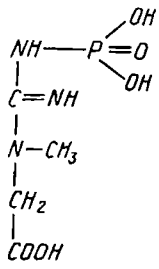
Глюкоза доим тўқималар томонидан қондан олиниши ва ичакдан қонга вақт-вақти билан ўтиб туришига қарамай, унинг одам организмидаги миқдори маълум меъёрда сақланади, 100 мл қонда 80—120 мг (80—120 мг фоиз) атрофида ўзгариб туради. Қон глюкозасининг бундай қатъий чегарада сақланиши нерв системаси ва гормонлар идора қилиб турадиган бир қатор омиллардан иборат механизмга боғлиқ. Бу механизм жигар ва мускулларда, бошқа тўқималарда (анча кам миқдорда) глюкозанинг углевод бўлмаган бошқа манбалардан ҳосил бўлиши, углеводларнинг оксидланиши, углеводларнинг ёғларга айланиши ва глюкозанинг ташқарига чиқарилишини ўз ичига олади. Лекин қонда глюкоза миқдорини маълум меъёрда сақлаб туриш, асосан, жигарнинг нормал функциясига боғлиқ. Агар жигар олиб ташланса, қонда глюкоза миқдори кескин камайиб кетади (гипогликемия). Бу ҳолат бошқа органларда, масалан, мускулларда гликоген захираси сақланганда ҳам юз беради. Бу фактнинг ўзи қон глюкозасининг, асосан жигардан чиқишини тасдиқлайди.

Мускул гликогени. Мускуллар ҳаракати учун зарур энергия углеводларнинг парчаланишидан ажралади. Углеводлар мускулларда ҳам гликоген шаклида тўпланади, аммо унинг манбаи овқат билан қабул қилинган углевод бўлмай, қон билан келадиган глюкозадир. Шунинг учун ҳам жигар гликогени миқдорига қабул қилинган овқат ва умуман, диета табиати катта таъсир кўрсатар экан, бунинг аксича, мускул гликогени деярли турғун меъёрда сақланади ва унинг миқдори, асосан, фаол мускул ҳаракати натижасида камайиб туради. Дам олиш даврида унинг миқдори қайтадан тикланади. Мускул гликогени 0,3—0,9 % миқдорида

бўлса ҳам мускуллар массаси кўп бўлганидан улар организмдаги захира гликогеннинг асосий қисмини сақлайди. Агар одам организмида гликогеннинг умумий миқдори, тахминан, 350 г ҳисобланса, шундан 250 грамми мускулларда бўлади.

Мускул гликогеннинг манбаи қон глюкозасидир. Глюкоза АТФ иштирокида гексокиназа ферменти томонидан глюкозо-6-монофосфатга айлантирилади. Фосфоглюкомутаза уни глюкозо-1-фосфатга ўтказади. Бу охирги маҳсулот, сўнгра АДФ-глюкоза орқали гликоген синтези учун фойдаланилади. Мускул гликогени ҳам жигардаги сингари, асосан, машҳур рус биохимиги Я. О. Парнас (1884—1949) кашф этган ф о с ф о р о л и з йўли билан парчаланади ва қисқариш жараёни учун керакли энергияни беради. Парчаланишнинг биринчи реакцияси фосфорилаза ферменти таъсирида ўтади. Фосфорилаза мускул қисқаришида муҳим роль ўйнайди. Кори кўрсатгани каби, мускулларнинг қисқариши фосфорилаза ферментининг қайтар равишда фаол ва нофаол шаклларга айланиб туриши билан боғлиқ. Қисқариш даврида ферментнинг фаол шакли кўпайиб, дам олиш пайтида, аксинча, камаяди. Ферментнинг фаол ва нофаол шакллари мускулларда ва жигарда ҳам ферментнинг ўзаро фарқли бир-бирига ўтиб турадиган бу икки шакли а фосфорилаза ва в фосфорилаза деб белгиланади. Мускул ҳаракатида энергия ўзгариши ҳақидаги таълимотнинг яратилишида креатинфосфат (КрФ) ва аденозинтрифосфат (АТФ) ларнинг кашф қилиниши алоҳида аҳамиятга эга бўлди.

Креатинфосфат 1927 йили Фиксе ва Суббаров томонидан мускул экстрактидан ажратиб олинди:



У мускулнинг қисқариши даврида йўқ бўлиб кетиб, мускул дам олаётган даврда қайтадан синтезланади. У мускул ҳаракатининг бевосита энергия манбаидир. Лундегард тажрибалари мускул йодацетат кислота билан заҳарланганда ҳам унинг қисқариши мумкин эканлигини, лекин бунда лактат кислота ҳосил бўлмаслигини кўрсатди. Гликоген бундай қисқаришда сарф бўлмайди, креатинфосфат эса тўла парчаланиб кетади ва у батамом тугагач, мускул тиришиб қолади. Демак, бу қисқаришнинг энергия манбаи креатинфосфат экан. Аммо Ломан аденозинтрифосфат гидролизланиб АДФ ҳосил қилмагунча креатинфосфатнинг ўзи сарф қилинмаслигини аниқлади. Демак, АТФ нинг парчаланиши КрФ гидролизланишидан илгарироқ юз беради, бинобарин, мускул қисқариши учун зарур энергия бевосита АТФ нинг гидролизланишидан олинади, креатинофосфат эса АТФ ни тиклаш учун сарф бўлади:

$$АДФ + креатинфосфат \rightleftarrows креатин + АТФ$$

Углеводларнинг ҳужайра ичидаги алмашинуви. Углеводларнинг ҳужайра ичида ёки оралиқ алмашинуви гликоген ёки глюкозадан бошлаб охирги маҳсулотлар CO_2 ва H_2O ҳосил бўлгунча кечадиган барча реакцияларни ўз ичига олади. Углеводларнинг ҳужайра метаболизми бир-бирини инкор қиладиган (альтернатив) бир неча йўл билан ўтиши мумкин. Парчаланиш қандай йўл билан бормасин, унда озми-кўпми энергия ажралиши кузатилади ва бунда бир грамм молекула глюкоза CO_2 ва H_2O гача оксидланганда 686 ккал энергия чикади:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 686 \text{ ккал}$$

Глюкозанинг парчаланиши кислороднинг иштирокисиз (анаэроб) ёки кислород иштирокида (аэроб) ўтади. Бу икки йўл бир-биридан кескин фарқ қилиб, биринчиси а ч и ш, иккинчиси о к с и д л а н и ш деб аталади. Улар энергетик

эффекти бўйича ҳам фарқлидир. Ачиш одам ва юқори ривожланган ҳайвонлар тўқимасида сут кислота ҳосил бўлиши билан тугайди:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2C_3H_6O_3$$

Бу жараёнда эркин энергиянинг ўзгариши фақат 47 ккал га тенг, ажраладиган иссиқлик миқдори яна ҳам кам, тахминан 30 ккалдир. Ачитқиларда бу жараён этил спирт ҳосил қилганидан, у спиртли ачиш деб аталади:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2$$

Ачишнинг бошқа бир неча хиллари ҳам бор.

Углеводлар алмашинуви жараёнида асосий энергия аэроб оксидланиш давомида ажралади. Углеводларнинг аэроб парчаланиши ҳам бир хил эмас. Аэроб оксидланиш, асосан, ачиш натижасида ҳосил бўладиган пироузум кислотадан бошланса, баъзи тўқималарда глюкозанинг бевосита оксидланиш йўли устун туради.

Юқорида келтирилган маълумотлар углеводларнинг оралиқ алмашинуви бир неча йўл билан боришини кўрсатади. Бу йўллар айрим организмлар ва тўқималарнинг энергия ажратиб олиш ва ундан фойдаланишдаги хусусиятларига боғлиқ. Анаэроб йўл энергия ишлаб чиқаришда энг қадимги ва паст (қуйи поғонадаги) шакл ҳисобланади, у ҳужайра иқтисодиёт учун самарали эмас, чунки бу ерда кўп материал сарф қилиниб, жуда кам энергия олинади. Бу йўл асосан, ачитқилар ва бошқа микроорганизмлар учун хос, юқори ривожланган организмлар бу йўлдан кислород етишмаган шароитда баъзи функцияларни (мускул қисқариши) энергия билан таъмин қилиш учун фойдаланади. Бундан ташқари нормал ҳужайра рак касаллигида айниганда ундаги аэроб оксидланиш қобилияти йўқолиб, ҳужайра ҳаёти учун керакли энергияни ачиш реакцияси орқали олади. Бу ҳужайра ўзининг ташкил бўлиши ва функцияси жиҳатидан чин ҳужайрадан қуйи поғонага ўтади деб ҳисобланади.

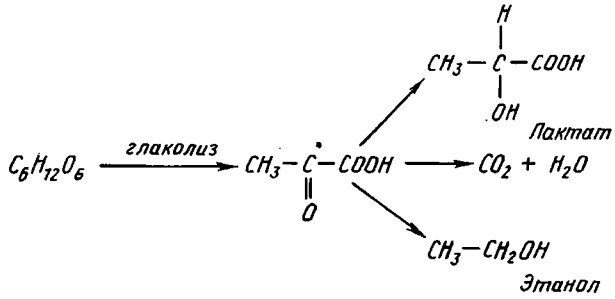
Ачишни ва гликолизни ўрганиш. Ачиш ҳодисаси қадимдан маълум бўлса ҳам унинг ҳақиқий табиати ва умумий механизми машҳур француз олими Луи Пастер тадқиқотлари асосида аниқланди. 1861 йили Пастер глюкозадан этил спирт ва углерод (IV)-оксиднинг ҳосил бўлиши атмосфера кислороди иштирокисиз ўтишини тасдиқлади. Ферментация деб аталадиган бу жараён организмларнинг кислород йўқ шароитда глюкозадан овқат ва энергия олиш қобилиятининг ифодаси деган таърифи фан тарихида буюк аҳамиятга эга бўлди. Аммо бу жараённи у фақат тирик организмлар (ачитқилар ва бошқа микроорганизмлар) ҳаёт фаолиятигагина боғлаб, уларсиз ачиш юз бермаслигини таъкидлаган эди.

Ачиш жараёнини катализ қиладиган ферментларни систематик ўрганиш 1897 йили Бюнхер ҳужайрасиз ачитқи ширасини (зимазани) ажратиб олишга муваффақ бўлганидан, айниқса, А. Н. Лебедев ачитқидан ивитилган (мацерацион) шира олгандан кейин бошланди. Ачиш ферментлари ва субстратларининг бир қатор машҳур олимлар томонидан текширилиши ачитқи ширасининг мураккаб фермент ва коферментлар системасидан иборат эканлигини кўрсатди. Ҳайвон тўқималарида ва баъзи бактерияларда ачиш натижасида лактат кислотанинг ҳосил бўлиши билан бирга, ачитқи, мускул ва жигарда рўй берадиган ачиш жараёнининг реакциялари асосан бир хил эканлиги аниқланди. Спирт ва лактат кислота ачишининг химиявий асосини ўрганиш А. А. Иванов, Гарден ва Йонглар томонидан ҳужайрасиз ачитқи ширасида ачиш учун фосфат кислота лозим эканлиги кўрсатилган ва биринчи фосфат эфири ↔фруктоза-1,6↔ дифосфатнинг ажратиб олиниши деярли бир вақтда бошланди.

1907 йили Флетчер ва Гопкинс лактат кислота мускуллар анаэроб шароитида қисқаргандагига қараганда кўпроқ пайдо бўлишини исботлади. Анаэроб қисқаришда лактат кислота мускуллар чарчагунча тўпланади ва сўнгра мускул кислородли шароитда қолдирилса, лактат кислота йўқолиб, мускулнинг қисқариш қобилияти тикланади. Мейерхоф ҳосил бўлган лактат кислотанинг мускул гликогендан келиб чиқишини аниқлади. Мускулларда кечадиган ачиш реакцияларини ўрганишда 1925 йили Мейерхофнинг in vitro шароитда гликогенни лактат кислотага айлантириш қобилиятига эга бўлган ҳужайрасиз мускул экстрактини тайёрлаши муҳим аҳамиятга молик бўлди. Мускул ҳаракатига боғлиқ реакциялар

ферментлар, коферментлар ва субстратлар мана шу мускул экстрактида ҳар томонлама ўрганилди. Экстракт диализ қилинганда унинг ачиш қобилияти йўқолиб, диализат, ҳатто қайнатиб қўшилганда ҳам унинг бу хусусияти қайтадан тикланиши диализатда тўла фаоллик учун зарур бўлган кофакторлар ва активаторлар бор эканлигини тасдиқлади.

Мускул экстрактидан фойдаланиб, ачиш реакцияларини текшириш жараёнида бир қанча фосфат эфирлари кашф этилди ва уларнинг бу жараёндаги ўрни ҳамда аҳамияти аниқланди. Юқорида айтиб ўтилган фруктоза 1,6-дифосфат (Гарден-Йонг эфири) дан ташқари, турли вақтларда яна глюкозо-6-фосфат (Робисон эфири), фруктоза-6-фосфат (Нейберг эфири), глюкозо-1-фосфат (Кори эфири) ва бошқалар топилди. Аэроб организмларда гликолиз глюкозанинг тўла оксидланишини фақат биринчи а н а э р о б фазаси бўлиб, унинг маҳсулоти пироузум кислота иккинчиси аэроб фазада CO_2 ва H_2O гача парчаланади. Тўқимада кислород етарли бўлмаса, бундай ҳодиса фаол қисқараётган скелет мускулларда кузатилиши мумкин, пируват қайтарилиб, лактат кислотага айланади. Бу фаза скелет мускулларида а н а э р о б г л и к о л и з деб аталади. Лактат кислота сутни ачитадиган анаэроб микроорганизмларнинг фаоллигидан ҳам келиб чиқади. Пироузум кислота метаболизмининг учинчи йўли унинг декарбоксилланиши билан боғлиқ. Ҳосил бўлган ацетат альдегид қайтарилиш йўли билан этанолга ўтади. Бу жараён спиртли ачиш деб аталади:



Скелет мускулларида гликоген метаболизмининг асосий характеристикаси бу жараённинг жигарда ўтишидан анчагина фарқланади. Скелет мускули тинч ҳолатда фақат 1 % гача гликоген тўплайди ва ҳаракат вақтида АТФ миқдорини камайиши билан у фавқулодда тез парчаланиши керак. Жигар эса қонда глюкоза концентрацияси нормал чегарада (ёки ундан ортиқ бўлганда ҳам) оғирлигининг 5 % и миқдорида гликоген тўплаши мумкин. Қонда глюкоза миқдори камайганда жигар гликогени парчаланиб қон оқимига глюкоза ажратади. Бу жараён ҳам анча тез ўтади, лекин унинг суръати қисқараётган мускулларда жуда жадал ўтадиган глюкозо-1-фосфатнинг ҳосил бўлиши тезлигига яқин ҳам келолмайди.

Гликолиз жараёнида ҳосил бўлган пируват уч йўл билан келгуси ўзгаришларга учрайди.

11.6. ГЛИКОЛИЗ

Глюкоза — ҳужайранинг асосий ёқилғисидир, у гликоген шаклида захира модда сифатида сақланади, мускул ҳаракатида жуда тез ўзлаштирилади. Глюкозанинг гликоген ёки глюкозадан бошланиб, икки молекула пироузум кислота ва АТФ молекулаларининг ҳосил бўлиши билан тугайдиган анаэроб парчаланиши г л и к о л и з деб аталади. Гликолиз (юнонча glykys — ширин ва lysis — парчаланиш сўзларидан олинган) ҳужайра метаболизми жараёнлари орасида энг яхши ўрганилганидир. Гликолиз аксари организмларда марказий метаболик йўллардан биридир. 1930 йилнинг ўрталаригача мускул ва жигарда углеводлар алмашинуви фақат глюкозадан бошланади деб ҳисобланар эди. Аммо Я. О. Парнаснинг машҳур ишлари туфайли мускулларда бу жараён, асосан, гликогеннинг фосфат

кислота бириктириб парчаланиши — фосфорилиздан бошланиши кашф этилгандан сўнг фанга гликогенолиз атамаси киритилди. У глюкоза катаболизмининг асосий йўли сифатида деярли универсалдир: глюкоза бу йўл билан ҳайвон ва ўсимлик ҳужайраларида эмас, балки кўпчилик микроорганизмларда ҳам парчаланади.

Гликоген метаболизмининг умумий модда алмашинувидаги моҳияти шундан иборатки, у организм учун маъқул шароитда тўпланади, глюкозага эҳтиёж туғилганда парчаланади. Гликоген синтезида ва парчаланишида мустақил ферментлар системаси иштирок этганидан бу иккала жараён ҳам айни шароитда ҳужайранинг талабига мувофиқ алоҳида йўл орқали бошқарилади. Гликоген метаболизмининг реакциялари барча ҳайвонлар ҳужайраларида бир хилдир. Ундан фақат глюкозо-6-фосфат→глюкоза+фосфат реакциясигина мустасно. Глюкозо-6-фосфатнинг гидролизи жигар, буйраклар ва ичакнинг шиллиқ қаватида, яъни қон айланиши системаси глюкоза ажратадиган аъзолардагина кечади.

Гликолиз давомида глюкозада бўлган эркин энергиянинг бир қисми АТФ иштирокида жамғарилади. Жадал ҳаракатда бўлган скелет мускулларда анаэроб гликолиз жараёнида икки молекула лактат ҳосил бўлади, АДФ ва анорганик Ф дан икки молекула АТФ синтезланади:

$$\text{Глюкоза}+2\text{аФ}+2\text{АДФ}\rightarrow 2\text{Лактат}+2\text{АТФ}+2H_2O$$

Анаэроб гликолизда бу икки реакцияни алоҳида-алоҳида ёзишимиз мумкин, реакцияларда эркин энергиянинг ўзгариши қуйидагича:

1) Глюкоза→лактат

$$\Delta G^\circ = -47{,}0 \text{ } ккал/моль$$

2) $2\text{аФ}+2\text{АДФ}\rightarrow 2\text{АТФ}+2H_2O = +2{,}730 = 1.4.6$ *ккал/моль*

Лекин бу реакциялар мустақил равишда кеча олмайди, улар бир-бирига уланган ҳолдагина ўтиши мумкин. Бу икки реакциядан фойдаланиб, гликолизда АТФнинг ҳосил бўлиши учун стандарт эркин энергиянинг ўзгаришини ёзсак бўлади.

$$\Delta G_2^0 - 47{,}0 + 14{,}6 = -32{,}4 \text{ } ккал/моль \text{ га}$$

Демак, гликолизнинг уланган жами реакцияси эркин энергиянинг камайиши билан кечади, бинобарин, гликолиз стандарт шароитда ҳам, тирик ҳужайраларда ҳам охиригача қайтарилмас жараёндир.

Гликолиз жараёнида ажраладиган энергия умумий эркин энергиянинг анча кам қисминигина ташкил қилади. Глюкоза CO_2 ва H_2O гача тўла оксидланганда, эркин энергиянинг камайиши 686 *ккал/моль* га тенг. Демак, глюкозадаги эркин энергиянинг асосий қисми гликолиз маҳсулотлари — лактатнинг икки молекуласида сақланиб қолади. Шундай бўлса ҳам гликолизни кам самарали жараён деб қараб бўлмайди. Гликолиз глюкозадан оксидланишсиз энергия олиш имкониятини берадиган жараёндир. Ҳайвонлар организмида жигарда жадал ишдан сўнг дам олиш пайтида у қайтадан глюкозагача тикланиши мумкин. Ҳайвонларнинг баъзи турларида анаэроб гликолиз мускулларнинг қисқаришида фавқулодда аҳамиятга эгадир.

11.6.1 Гликолизнинг икки даври

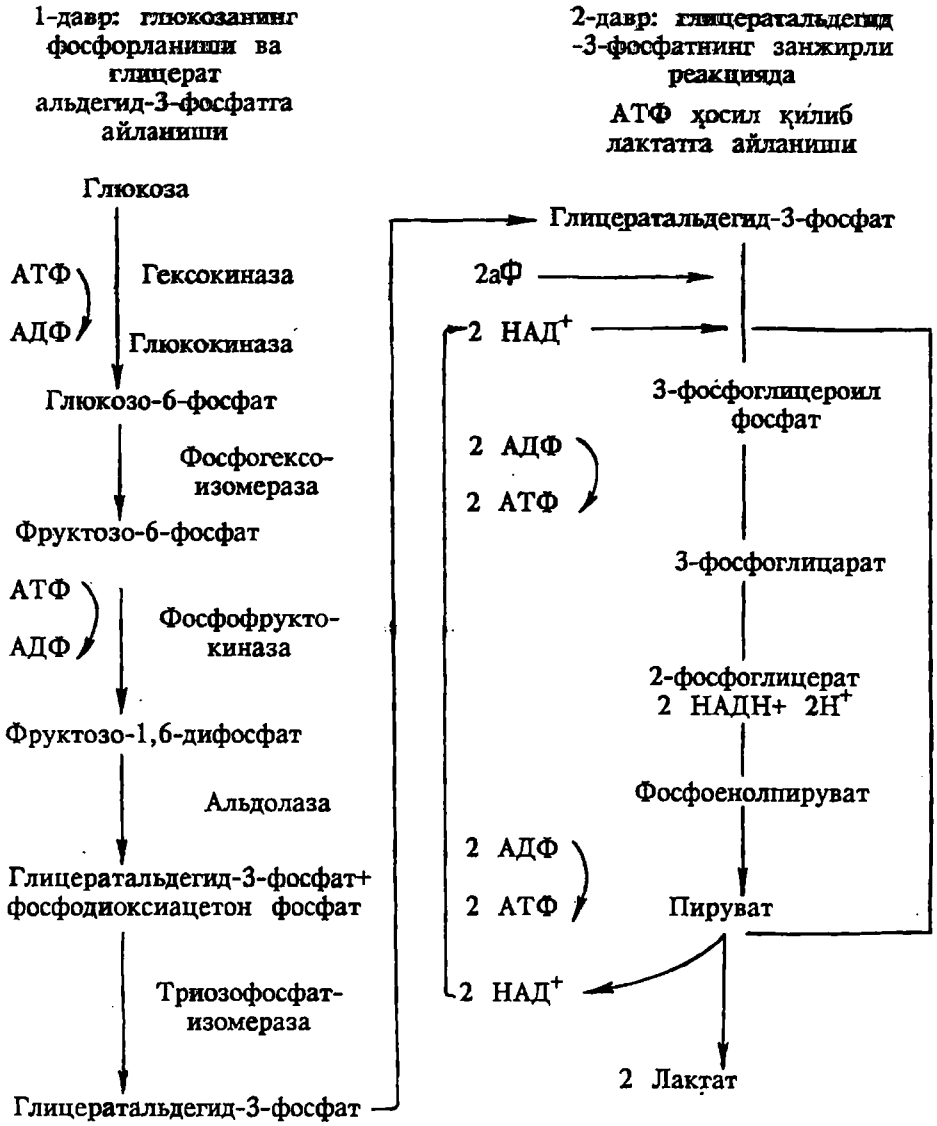
Гликолиз жараёнида глюкозанинг олти углеродли молекуласи ўнта фермент иштирокида иккита уч углеродли пируват молекулаларига парчаланади. Биринчи беш босқич гликолизнинг тайёрланиш даврини ташкил қилади, бу даврда глюкоза фосфорланади, фруктоза- 1,6- дифосфатга айланади ва иккита углеродли бирикмалар — глицератальдегид- 3- фосфат ва диоксиацетонфосфатга парчаланади. Бу иккита триозофосфатлар бир-бирига ўтиши мумкин бўлганидан, биринчи давр битта умумий маҳсулот глицератальдегид-3- фосфатнинг ҳосил бўлиши билан якунланади. Бу даврда глюкоза молекуласини фаоллаштириш учун икки молекула АТФ сарфланади.

Гликолизнинг иккинчи даври ҳам бешта ферментатив реакциядан иборат бўлиб, икки молекула глицератальдегид-3- фосфат икки молекула пируватга

айланади. Бу даврда энергия ҳисобига 4 молекула АДФ фосфорланиб, 4 молекула АТФ ҳосил қилади. Шундай қилиб, гликолиз жараёнида бир глюкоза молекуласи ҳисобига тўғри келадиган АТФ молекулаларининг сони тўртта эмас, иккитадир, чунки икки АТФ гликолизнинг биринчи даврида сарфланган эди.

Яна шуни таъкидлаб ўтиш керакки, гликолиз аксари ҳужайраларда цитозолда, яъни цитоплазманинг гомоген (эриган) фазасида ўтади. Бунинг аксича, углеводларнинг кислород иштирокида ўтадиган оксидланиш реакциялари эукариотик ҳужайрада митохондрияларда, прокариотларда эса плазматик мембранада ўтади.

Қуйидаги 57- расмда анаэроб гликолизнинг икки даври келтирилган.



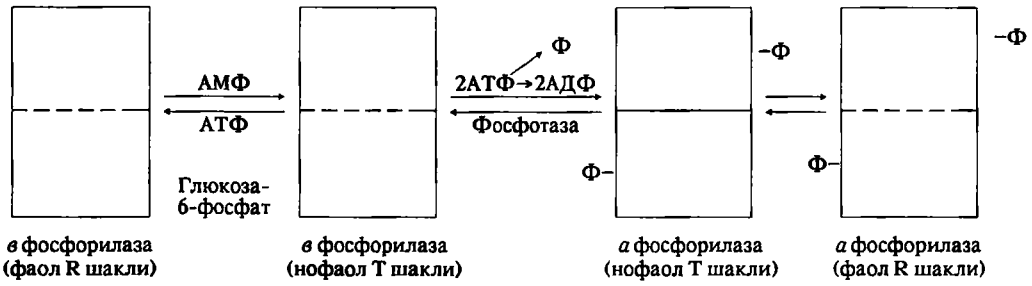
57- расм. Гликолизнинг икки даври.

Глюкоза қолдиқларини гликолиз жараёнига тортилиши икки муҳим реакция орқали таъминланади. Унинг биринчиси гексокиназа катализ қиладиган эркин глюкозани фосфорланиши. Реакцияда АТФ ўзлаштирилиб, глюкозо-6- фосфат ҳосил бўлади. Баъзи тўқималарда, масалан, скелет мускулларида гексокиназа

аллостерик фермент шаклида иштирок этиб, реакция маҳсулоти глюкозо-6-фосфат томонидан ингибирланади. Жигарда эса, бошқа фермент, глюкокиназа устунлик қилади. У глюкозо-6-фосфат томонидан ингибирланмайди. Шунинг учун гликогенни анча миқдорда сақлай оладиган жигарда, қоннинг ортиқча глюкозаси фосфорирланиб, глюкозо-6-фосфатга айланади ва сўнгра глюкозо-1-фосфат орқали гликогенга ўтади.

Гликолиз жараёни учун глюкоза қолдиқларини етказиб берадиган иккинчи реакцияда гликоген субстрат сифатида хизмат қилади. Реакция захира ёқилғи шаклида сақланадиган гликоген билан уни истеъмол қилишга қаратилган гликолиз системаси орасида стратегик позицияни эгаллайдиган гликоген-фосфорилаза томонидан катализ қилинади. Скелет мускулларида у каталитик фаол а фосфорилаза ва нофаол в фосфорилаза шаклида мавжуд. Кристаллик фосфорилазанинг молекуляр оғирлиги 190000 га тенг. Унинг молекуласи иккита бир хил суббирликлардан ташкил топган. Ҳар бир суббирлик калити фаоллик учун зарур фосфорирланган **серин** қолдиғини тутади. Гликогеннинг структура бирликларини глюкозо-6-фосфатга айланиш тезлиги фаол **а** фосфорилаза ва камроқ фаолликка эга **в** фосфорилазалар нисбати билан белгиланади. Бу икки шаклнинг бир-бирига ўтишини фосфорилазанинг ковалент модификациясини катализлайдиган махсус фермент бошқаради. **а** фосфорилазани камроқ фаол **в** фосфорилазага утиши **а** фосфорилазанинг фосфатазаси номли фермент таъсирида фаол фермент таркибидаги фосфат группани гидролитик йўл билан йўқотишига боғлиқ, в фосфорилаза АТФ таъсирида фосфорирланиб, қайтадан фаол **а** фосфорилазага ўтади. Бу реакцияни **а** фосфорилаза **киназаси** номли фермент катализлайди. Шундай қилиб, иккита фермент **а** фосфорилаза фосфатазаси ва **в** фосфорилаза киназасининг таъсири остида ҳужайрада фосфорилазанинг фаол ва камроқ фаол шакллари ўзгариб бир-бирига ўтиб туриши мумкин.

Скелет мускулларида фосфорилаза фаоллигини унинг таркибидаги серин қолдиғини ковалент фосфорирлаш йўли билан ўзгартиришдан ташқари **в** фосфорилазани АМФ билан нокавалент боғланиш орқали алостерик бошқариш механизми ҳам мавжуд. АМФ нуклеотидни боғлаш марказига бирикади ва в фосфорилазанинг конформациясини ўзгартиради, АТФ эса АМФ билан рақобатлашиб, аллостерик ингибитор сифатида таъсир кўрсатади. Гликоген фосфорилаза каталитик нофаол (кучланган) ёки фаол (бўшашган) конформацияни олиши мумкин. Аксари физиологик ҳолатда ферментнинг фаол улушини фосфорланиш ва дефосфорланиш суръати белгилайди:

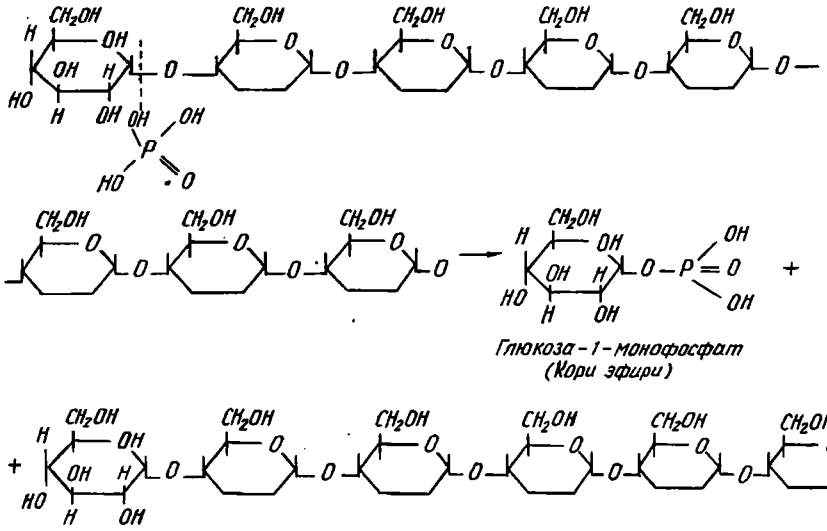


58- расм. Гликоген фосфорилаза фаоллигининг бошқарилиши.

Лекин фосфорилазанинг фосфатазаси ва фосфорилазанинг киназаси фаолликлари адреналин гормони назорати остидадир. Буйракусти бези мия қаватидан чиқариладиган бу гормон организм қийин вазиятга тушиб қолганда углеводларни тездан сафарбар қилиб, ҳужайра фаолияти учун зарур глюкозани етказиб беради. У **в** фосфорилазани фаоллаштирадиган киназани фаоллаштиради ва шу йўл билан гликогеннинг фосфорилитик парчаланишини ва ҳосил бўлган глюкозо-6-фосфатнинг гидролитик парчаланиб, глюкоза ажратишини тезлатади. Бу механизм VIII- бобда мукаммал келтирилган (к. 251- бет).

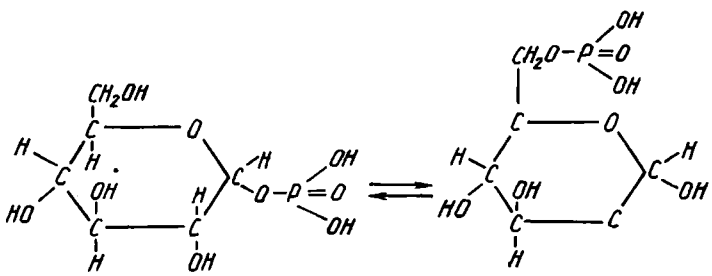
11.6.2. Гликолизнинг айрим реакциялари

1. Биринчи реакцияда гликогенга фосфат кислота қўшилиб, гликоген занжирининг бўш учи томондан глюкоза қолдиғи глюкозо-1-монофосфат шаклида ажралади. Реакция фосфорилаза ферменти таъсирида ўтади ва фосфорилиз деб аталади. Бу реакцияни Я. О. Парнас кашф этган. Олинган бўлган маълумотни биринчи марта К. Кори ва Ж. Корилар ажратиб, унинг химиявий табиатини аниқлаганлиги учун глюкоза-1-монофосфатга Кори эфири номи берилган:



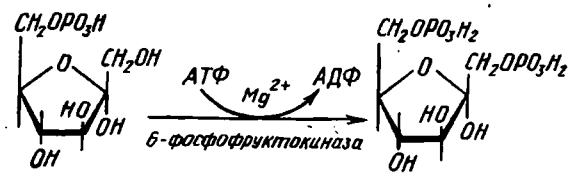
Бу реакция давомида гликоген молекуласининг 1:4 гликозид боғлари эркин глюкоза қолдиғи томонидан узилади ва занжир учидаги глюкоза қолдиқлари бирин-кетин глюкозо-1-фосфат молекулалари шаклида ажралиб чиқади. Аммо гликоген молекуласида 1→4 боғлардан ташқари, 1→6 боғлар ҳам бўлганидан фосфорилазанинг таъсири, тўғри занжирдаги глюкоза қолдиқлари узилиб, шохланиш жойига келганда тўхтайди. Демак, фосфорилаза гликогенни тўла парчалай олмайди ва фосфорилиз маълум даражага етгач, шохланган декстрин қолдиғи ҳосил бўлади. Бу фосфорилаза таъсирида чегараланган декстрин энди шохсизлантирувчи алоҳида фермент таъсирида гидролитик йўл билан парчаланади. Бинобарин, гликоген парчаланганда глюкоза-1-фосфат билан бирга глюкоза молекулалари (тахминан 8 %) ҳам ҳосил бўлади. Бу аралашма анализ қилинганда гликоген намунасида шохланиш нуқталарининг фоизини кўрсаткичи сифатида глюкозанинг глюкозо-1-фосфатга нисбати олинади.

2. Глюкозо-1-монофосфатнинг глюкозо-6-монофосфатга айланиш реакцияси фосфоглюкомутаза таъсирида боради. Реакция механизми кофермент бўлган глюкоза-1,6-дифосфат иштирокида фосфатни «бошдан думга» кўчиришдан иборат:

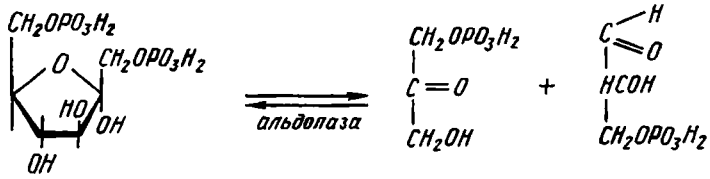


3. Глюкозо-6-монофосфатнинг фруктоза-6-монофосфатга изомерланиш реакцияси фосфоглюко изомераза иштирокида ўтади:

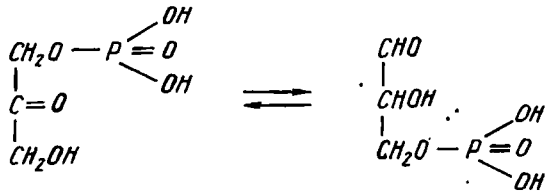
4. Фруктозо-6-монофосфатнинг фосфорланиш реакцияси фосфофруктокиназа таъсирида аденозинтрифосфатдан битта фосфат қолдиғини фруктоза-6-монофосфатга кўчириш орқали фруктоза 1,6-дифосфат ҳосил қилишдан иборат:



5. Фруктозодифосфатнинг парчаланиш реакцияси альдолаза ферменти иштирокида ўтади ва иккита триозофосфат-диоксиацетонофосфат ва Д-глицератальдегид 3-фосфатнинг эквивалент миқдорини ҳосил қилади:



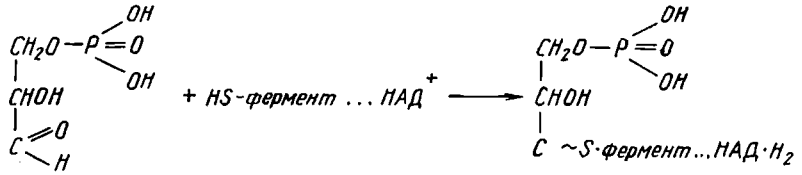
Ҳосил бўлган иккита триозофосфат кислота триозофосфат изомераза таъсирида бир-бирига ўта олади, аммо бу реакция доим диоксиацетоннинг Д-глицератальдегид-3-фосфат кислотага айланишини таъминлайди:

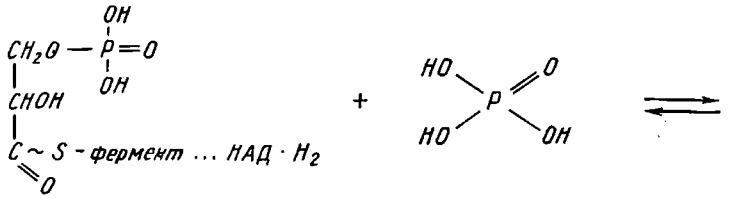


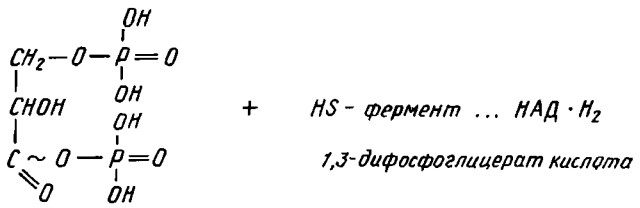
Кейинги реакциялар глицератальдегид-3-фосфат билан ўтади.

Гликолизнинг иккинчи даври глюкозанинг бошланғич молекуласида мужассамланган эркин энергиянинг АТФ шаклида жамғарилишини таъминлайдиган фосфорланиш реакциясини ўз ичига олади: бир молекула глюкозадан икки молекула глицератальдегид-3-фосфат ҳосил бўлганидан гликолизнинг иккинчи даврида глюкозани ҳар иккала ярми ҳам бир реакцияларга киришади. Икки молекула глицератальдегидни икки молекула пируватга айланиши АДФ дан тўрт молекула АТФ ҳосил бўлиши билан кечади. Бу даврда қуйидаги бешта реакция ўтади.

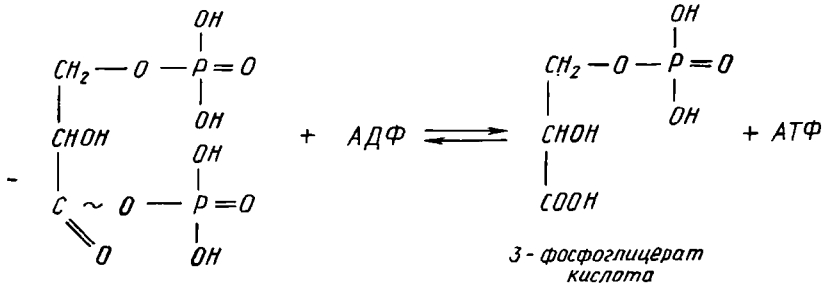
6. Глицератальдегид-3-фосфатнинг оксидланиши гликолизнинг асосий реакцияларидан биридир. Бу мураккаб реакцияда глицератальдегид-3-фосфат НАД ва анорганик фосфат кислота иштирокида ўзига хос оксидланиш реакцияси орқали 1,3-дифосфоглицерат кислотага ўтади. Реакция глицератальдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФД) ферменти иштирокида боради. Аввал субстратдан икки водород ажралиб, 3-фосфоглицерат кислотага айланади ва шу даврда 3-фосфоглицератнинг ацил радикали билан фермент орасида жуда беқарор комплекс ҳосил бўлади:





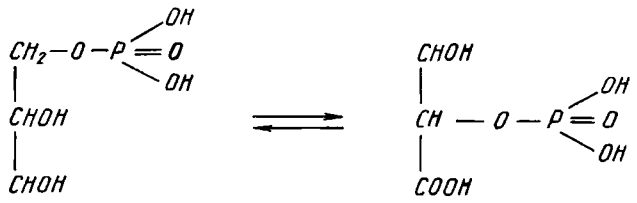


Ҳосил бўлган 1,3-дифосфоглицерат кислота АДФ билан перифосфорланиш реакциясига киришиб, АТФ ҳосил қилади ва 3-фосфоглицерат кислотага айланади. Реакция фасфоглицераткиназа иштирокида боради:



Демак, бу реакциялар комплекси натижасида фосфоглицератальдегиднинг оксидланиш энергияси битта АТФ молекуласининг макроэргик фосфат боги шаклида тўпланади.

7.3- фосфоглицерат кислотанинг 2-фосфоглицерат кислотага ўтиши фосфоглицератмутаза ферменти иштирокида молекула ичида фосфат группа жойининг алмашинуви туфайли 3-фосфоглицерат кислота 2-фосфоглицерат кислотага ўтади:

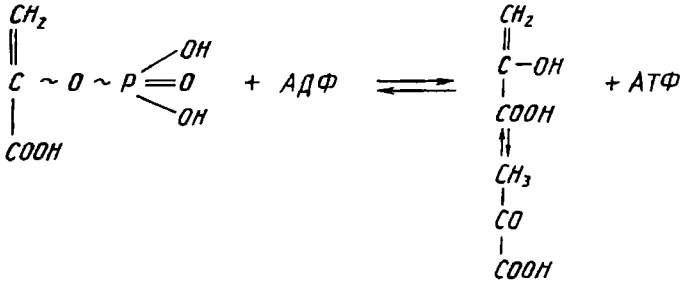


8. 2-фосфоглицерат кислотанинг дегидратацияси. 2-фосфоглицерат кислота енолаза номли фермент таъсирида бир молекула сув йўқотиб, фосфопироузум кислотанинг енол шаклини олади. Реакция фторидлар таъсирида ингибирланади:

Фосфоенолпироузум кислота

Бу реакция давомида молекула ичидаги энергия қайтадан тақсимланиб унинг асосий қисми енолфосфат шаклида макроэргик боғ ҳосил қилади.

9. Пироузум кислота (пируват)нинг ҳосил бўлиши. Юқоридаги реакцияда пайдо бўлган макроэргик боғга эга фосфоенолпироузум кислота пируваткиназа таъсирида фосфат қолдиғини энергияга бой боғ билан бирга АДФ га кўчиради. Натижада яна бир молекула АТФ синтезланиб, пироузум кислота ажралиб чиқади:



10. Лактат кислотанинг ҳосил бўлиши. Анаэроб шароитда пироузум кислота 6-босқичда ҳосил бўлган никотинамидадениндинуклеотиднинг қайтарилган шакли ($НАДН_2$) билан реакцияга киришиб, дарҳол лактат кислотага айланади. Натижада гликолизнинг охирги маҳсулоти бўлган сут кислота тўпланади ва кофермент НАД қайтадан тикланад. Реакция лактатдегидрогеназа ферменти иштирокида ўтади.

$$CH_2COCOOH + НАДН_2 \rightleftarrows CH_3CHOHCOOH + НАД^+$$

Шундай қилиб, ҳар бир фосфоглицератальдегиддан бир молекула лактат кислота ҳосил бўлиб, бир молекула глюкозанинг ачишидан икки молекула сут кислота вужудга келади. Реакция давомида 2 молекула анорганик фосфат боғланиб, икки АТФ молекуласи синтезланади. Демак, глюкозадан бошланадиган гликолиз жараёнининг умумий баланси қуйидаги тенглама билан ифодаланади:

$$глюкоза + 2\ анорганик\ фосфат + 2АДФ = 2\ лактат + 2АТФ,$$

яъни ачиш жараёнида глюкозанинг парчаланадиган ҳар бир молекуласи иккита макроэргик фосфат боғларининг ҳосил бўлишига олиб келади. Ҳақиқатда ҳар бир фосфоглицератальдегид алмашинувида (6- ва 9-реакцияларда) иккита макроэргик боғ ҳосил бўлади, яъни бир молекула глюкозанинг ачишидан 4 макроэргик боғ ҳосил бўлади. Лекин ачиш реакциялари давомида, глюкоза ва фруктоза молекулалари ҳамда фруктозо-6-фосфат фосфорланганда иккита АТФ сарф бўлади ва балансда 4 АТФ дан иккитасигина қолади. Ачиш гликогендан бошланганда биринчи реакция (фосфоролиз) учун АТФ сарф бўлмайди, демак, ҳосил бўлган 4 АТФ дан фақат биттасигина фруктозо-6-фосфатни фосфорлаш учун

сарфланиб, 3 таси қолади, деб ўйлаш мумкин эди. Лекин диққат билан текширилса, бу ерда ҳам ютуқ фақат 2 АТФ дан иборат, чунки гликогенолиз давомида ҳосил бўлган 4 АТФ нинг биттаси фруктозо-6-фосфатни фосфорлашга сарф бўлса, яна биттаси глюкозадан гликогеннинг синтезланишида глюкозани фосфорлаш учун зарур (глюкоза+АТФ →глюкозо-6-фосфат →глюкозо-1-фосфат →гликоген) бўлади. Қуйидаги схемада анаэроб гликолизнинг мускуллардаги йўли келтирилган:

59- расм. Мускулларда анаэроб гликолиз.

11.6.3. Гликолизнинг умумий баланси

Энди биз гликолизнинг тўлиқ балансини ёзиб, жараёнда истеъмол қилинадиган моддаларни ва гликолиз натижасида ҳосил бўладиган маҳсулотларни кўрсатсак бўлади:

$$\text{Глюкоза}+\text{АТФ}+\text{аФ}+2\text{НАД}+\text{НАДН}+2\text{H}^+ +4\text{АДФ}\rightarrow$$
$$2\text{Лактат}+2\text{H}^+ +4\text{АТФ}+2\text{H}_2\text{O}+2\text{НАДН}+2\text{H}^+ +2\text{НАД}+2\text{АДФ}$$

Агар тенгламани ўнг ва чап томонида такрорланадиган аъзоларни ўчириб ташласак, скелет мускулларда анаэроб шароитда кечадиган анаэроб гликолизнинг умумий тенгламасини оламиз:

$$\text{Глюкоза} + 2\text{аФ} + 2\text{АДФ} \rightarrow 2\text{Лактат} + 2\text{АТФ} + 2\text{H}_2\text{O}$$

Бу жараён натижасида бир молекула Д-глюкоза икки молекула лактатга айланади (углерод йўли), икки молекула АДФ икки молекула АТФ га ўтади (фосфат группалари йўли). Тўрт электрон икки молекула НАД^+ ёрдамида икки молекула глицератальдегид-3-фосфатдан икки молекула пируватга кўчирилиб, икки молекула лактат ҳосил қилади.

Аэроб шароитда глюкозанинг гликолитик парчаланиш маҳсулоти лактат эмас, балки пируватдир. Бунда икки молекула глицератальдегид-3-фосфат оксидланганда ҳосил бўлган НАДН пируват ҳисобига янгидан оксидланади. Тенгламанинг умумий кўриниши қуйидагича бўлади:

$$\text{Глюкоза} + 2\text{аФ} + 2\text{АДФ} + 2\text{НАД}^+ \rightarrow 2\text{Пируват} + 2\text{АТФ} + 2\text{НАДН} + 2\text{H}^+ + 2\text{H}_2\text{O}$$

Гликолиз жараёнида цитозолда ҳосил бўлган икки молекула НАДН аэроб шароитда қайтадан ўз электронларини нафас занжирига узатиб, НАД^+ гача оксидланади. Нафас занжирида электронлар охирида кислородга кўчирилиб, H_2O молекуласига қайтариладилар, бунда ажралган энергия АТФ молекулаларининг микроэргик боғлари шаклида тўпланади. Эукариотик ҳужайрада бу жараён митохондрияларда кечади.

Глюкоза ва гликогендан ташқари бошқа моносахаридлар ва дисахаридлар ҳам асосий гликолитик йўл орқали парчаланадилар. Меваларда эркин ҳолда бўладиган ва ингичка ичакда қанддан ҳосил бўладиган Д- фруктоза гексокиназа иштирокида фосфорланади ва Д- фруктозо-6-фосфат шаклида гликолиз йўлига тушади. Бу йўл асосан мускул тўқимасида ва буйракларда кузатилади:

$$\text{Д-фруктоза} + \text{АТФ-6-фосфат} + \text{АДФ}$$

Жигарда фруктоза бошқа йўл билан алмашинади: у аввало фруктокиназа таъсирида 1-углерод атомида фосфорланади ва сўнгра альдолаза ферменти таъсирида Д-глицератальдегид ва диоксиацетонфосфатга парчаланади.

$$\text{Д-фруктоза} + \text{АТФ} \xrightarrow[\text{Фруктокиназа}]{\text{Mg}^{2+}} \text{Д-фруктозо-1-фосфат} + \text{АДФ}$$

$$\text{Д-фруктозо-1-фосфат} \xrightarrow[\text{Альдолаза}]{} \text{Д-глицератальдегид} + \text{Диоксиацетонфосфат}$$

Дисахарид лактоза гидролизида ҳосил бўладиган Д-галактоза аввало галактокиназа таъсирида 1-углероди бўйича АТФ иштирокида фосфорланиб галактозо-1 фосфатга ўтади:

$$\text{Д-галактозо} + \text{АТФ} \xrightarrow[\text{Галактокиназа}]{\text{Mg}^{2+}} \text{Д-галактозо-1-фосфат} + \text{АДФ}$$

ҳосил бўлган Д-галактозо-1-фосфат галактовальдонеза таъсирида ўзининг эпимери глюкозо-1-фосфатга айланади ва гликолиз йўлига киради ёки жигарда гликоген синтези учун ўзлаштирилади.

Дисахаридлар ўзларича гликолиз реакциясига кириша олмайдилар. Аввало улар ичакда гидролизланиб, моносахаридларга ўтишлари керак.

$$\text{Мальтоза} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{Мальтоза}]{} \text{Д-галактоза} + \text{Д-глюкоза}$$

$$\text{Лактоза} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{Лактоза}]{} \text{Д-галактоза} + \text{Д-глюкоза}$$

$$\text{Сахароза} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{Сахароза}]{} \text{Д-фруктоза} + \text{Д-глюкоза}$$

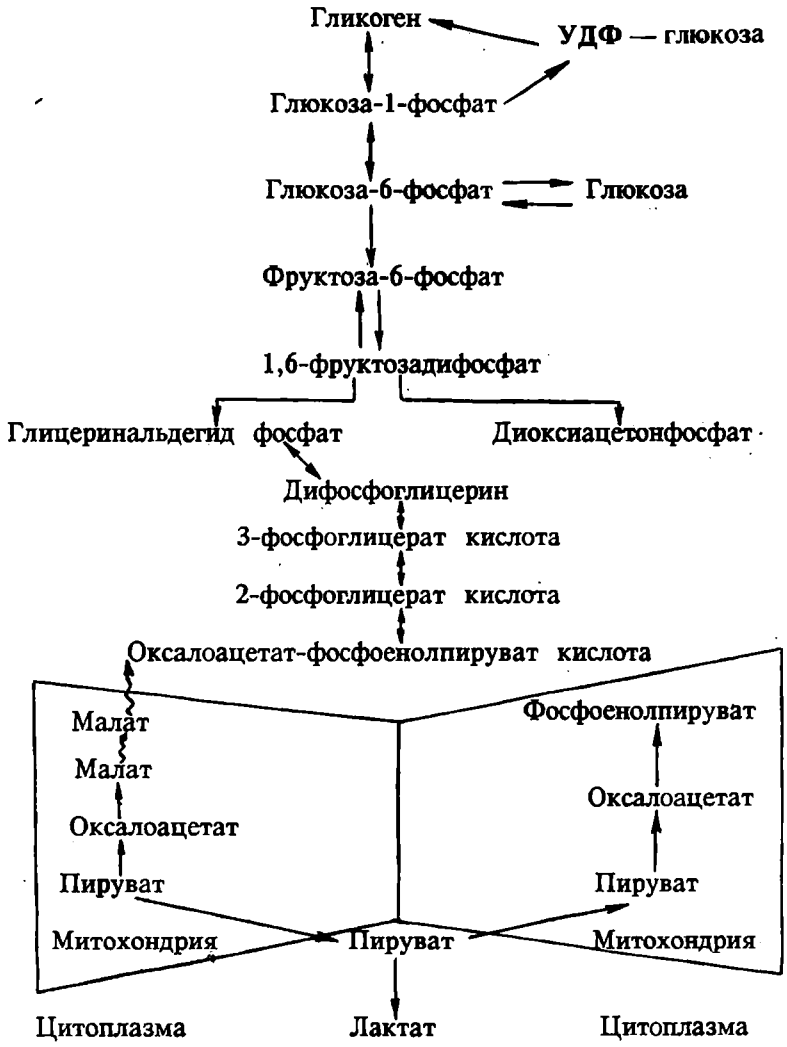
Гликолиз ва гликоген синтезининг қайтарилиши. Юқорида келтирилган реакциялар ва гликолиз балансига кўра, бир молекула глюкоза анаэроб шароитда парчаланганда 2 молекула АТФ ва 2 молекула лактат кислота ҳосил бўлади. Бунда эркин энергиянинг камайиши, тахминан 50 ккал га тенг, лекин бу энергиянинг фақат 16 ккал гина 2 АТФ нинг иккита макроэргик боғларида сақланади. Демак, энергиядан фойдаланишнинг эффекти сут кислотанинг ачишида 32% $\left(\frac{16 \cdot 100}{50}\right)$ ни ташкил қилади. Қолган энергия иссиқлик шаклида тарқалиб кетади. Ачиш жараёнининг маъноси, бир томонидан, мана шу АТФ молекулаларини ҳосил қилишдан, иккинчи томондан, бундан кейинги оксидланиш ва бошқа алмашинув реакциялари учун зарур бўлган пироузум кислотанинг пайдо бўлишидан иборат. Ачиш ва гликолизда эркин энергиянинг ўзгариши, умуман, анча кучли бўлса ҳам унинг алоҳида реакцияларида эркин энергиянинг камайиши унча сезиларли эмас. Гликолизнинг кўп реакциялари қайталамадир, бир нечта экзоэргоник (ташқарига энергия ажратиш билан кечадиган) реакцияларнинг бошқа йўллар билан кечиши натижасида лактат кислотадан гликоген синтезланиб туради. Бу ҳолатнинг физиологик аҳамияти жуда муҳим бўлиб, гликогеннинг организмда, биринчи навбатда, жигарда лактат кислотадан янгидан синтезланишини таъминлайди. Ачиш ва гликолизнинг фақат глюкозани ва фруктоза-6-фосфатнинг АТФ ёрдамида фосфорланиш реакцияларигина эндоэргоник ва қайталама эмасдир. Аммо глюкозо-6-фосфат ДФ-глюкоза йўли билан гликолизнинг қайталама реакцияларида гликоген синтези учун ўзлаштирилиши мумкин. Бу, асосан, анорганик фосфат концентрацияси билан белгиланади: фосфат ортиқча бўлганда гликоген парчаланади, фосфат миқдори кам бўлганда эса синтезланади. Анорганик фосфатнинг фосфат эфирлари шаклида боғланиши билан содир бўладиган оксидланиш реакциялари гликогеннинг синтезланиши учун ёрдам беради. Гликогеннинг қайталама синтез реакциялари ҳар хил озиқа моддаларининг гликогенга айланиши мумкин эканлигини ойдинлаштиради. Аминокислоталар алмашинув жараёнида углеводларнинг оралиқ метаболизмида ҳосил бўладиган бирикмаларга ўхшаш компонентларга айланиб, гликоген синтезида иштирок этади.

Глюконеогенез. Ҳайвонларда *Д*-глюкозани углевод бўлмаган манбалардан синтезланишига глюконеогенез деб аталади. Бу жараённинг асосий олд бирикмалари лактат, пируват, глицерол, аксари аминокислоталар ва лимон кислота ҳалқасининг оралиқ маҳсулотларидир. Глюконеогенез асосан жигарда ва анча кам суръат билан буйракусти безининг пўст қаватида ўтади.

Глюконеогенез жараёнининг марказий йўли пируватнинг глюкозага ўтишидир. Бу йўл глюкоза катаболизмининг анча босқичларини ўз ичига олади. Лекин гликогенез гликолиз реакцияларининг тескари йўналиши эмас. Гликолизнинг ўн босқичидан еттитаси глюкогенез жараёнига киради, аммо қолган учтаси деярли қайталама бўлмаганидан синтетик жараёнга кира олмайди. Улар глюкоза синтези томонга йўналган айланма реакциялардир. Уларнинг биринчиси, пируватни фосфоенолпируватга ўтиши, қуйида тўлиқ тасвирланган. Иккинчиси фруктозо-6-фосфатни эркин глюкоза ҳосил қилиб дефосфорланиши. Уларнинг айланма йўл билан қайтарилиши схемада кўрсатилган. Бу реакциялардан ташқари лактатни гликогенга ўтишида яна битта шундай реакция бор: глюкозо-1-фосфат гликоген.

Пируватни фосфоенолпируватга ўтиши ҳужайранинг типига қараб қуйида келтирилган уч йўлдан бири орқали бажарилиши мумкин. Баъзи бактерияларда бирдан-бир АТФ га боғлиқ фосфоенолпируват синтетаза ферменти бу реакцияни бевосита катализлайди. Олий ўсимлик ва ҳайвон ҳужайраларида пируватни фосфоенолпируватга ўтиши мураккаб йўл билан, оксалоацетат иштирокида бажарилади. Бу жараёнда иккита фермент — пируват карбоксилаза ва фосфоенолпируваткарбоксикиназа қатнашади. Ҳар иккала ферментлар ҳам митохондрияларда жойлашган, лекин бу жараённи қийинлаштирмайди, чунки пируват митохондриал мембранадан бемалол ўта олади. Учинчи йўл ҳам оксалоацетатдан фойдаланиш билан боғлиқ, лекин оксалоацетат митохондриал мембрана орқали ўта олмаганидан у аввало малатдегидрогеназа таъсирида

малатга қайтарилиб, митохондриядан цитоплазмага чиқади, бу ерда у цитоплазматик малатдегидрогеназа таъсирида оксалоацетатга оксидланиб карбоксикиназа реакциясига киради. Гликоген синтези билан боғлиқ бу реакциялар занжири қуйидаги расмда келтирилган.



60- расм. Гликоген метаболизмининг умумий схемаси.

11.6.4. Гликоген алмашинувининг регуляцияси

Углеводлар алмашинуви нерв системаси ва гормонлар томонидан жуда нозик бошқарилиб туради ва регуляция вазияти, аввало қондаги қанд миқдорининг ўзгаришида акс эттирилади. Аммо изоляцияланган жигарнинг ўзи ҳам у орқали ўтадиган қонда глюкоза концентрациясидан таъсирланиб, гликогеннинг парчаланишини ёки синтезланишини кучайтириш орқали таркибида бир хил гликоген миқдорини сақлаб туради. Агар қонда глюкоза миқдори 60—70 мг фоиздан паст ва гликогеннинг парчаланиши 120 мг фоиздан ортиқ бўлса, синтез зўраяди. Бу воқеани ўтган асрнинг ўртасида машҳур француз физиологи Клод Бернар аниқлаган эди.

Углеводлар алмашинувининг регуляциясида нерв системасининг идора қилувчи роли турли асабий тўлқинланишлар, зўр шодлик ва хафачилик билан боғлиқ эффектлар таъсирида қон глюкозаси миқдорининг ўзгаришида яққол кўринади. Клод Бернар миянинг IV қоринчаси шикастланганда қонда қанд ортиб кетишини дастлаб кўрсатган эди. Қонда қанд миқдорининг 70—80 мг фоиздан камайишининг ўзи ҳам гипоталамусда жойлашган олий алмашинув марказларининг қўзғалишига олиб келади. Олий нерв марказларида ҳосил бўлган тебранишлар орқа мия орқали симпатик нерв системасига, сўнгра жигарга ўтиб, гликогеннинг парчаланишини кучайтириб юборади. Аммо қанд миқдорини регуляциялашда ҳам, моддалар алмашинувининг бошқа томонларининг регуляциясидаги каби, олий нерв системасининг таъсири, асосан, гормонлар (гуморал механизм) орқали амалга оширилади.

Углеводлар алмашинуви регуляциясида бир қатор гормонлар қатнашади. Қон қандини меъёрда сақлаш учун улар ўзаро маълум муносабатда бўлади ва фақат гликогеннинг қон глюкозасига айланишигагина таъсир этиб қолмай, бавосита ёки бевосита равишда умумий моддалар алмашинувига, жумладан, тўқималарда углеводларнинг оксидланишига, ёғлар ва аминокислоталар алмашинувига ҳам таъсир кўрсатади. Энг аввал, буйракусти бези мия қаватининг гормони — адреналиннинг қанд миқдорини орттирувчи таъсири аниқланган эди. Кейинроқ ошқозоности бези гормони — инсулиннинг қанд миқдорини камайтирувчи эффекти маълум бўлди. Мана шу дастлабки маълумотлар асосида қонда глюкоза миқдори адреналин билан инсулиннинг қарама-қарши муносабати орқали регуляция қилинади, деган тушунча туғилди. Аммо оралиқ моддалар алмашинувининг жуда кўп йўл ва тармоқларини ўрганиш, айниқса, қанд касаллиги — диабетда метаболизмнинг бузилишини текшириш, юқорида келтирилган муносабатларнинг ўзи углеводлар алмашинуви регуляциясини тушуниш учун етарли эмаслигини кўрсатди. Бу механизмда яна бир қатор бошқа гормонлар — ошқозон ости безининг иккинчи гормони — глюкагон, буйрак усти безларининг пўст қавати гормонлари — кортикостероидлар, гипофизнинг олд бўлагидан чиқадиган соматотроп гормон, қалқонсимон без гормони—тироксин ҳам иштирок этиши аниқланди. Углеводлар алмашинувида бу гормонлар орасидаги муносабат анча мураккаб бўлиб, бир томондан, антагонистик (қарама-қарши) бўлса, бошқа бир томонидан, синергетик (бир-бирини кучайтирувчи), ҳар хил органларга ва моддалар алмашинувининг турли йўлларига нисбатан фарқлидир.

Инсулин кучли гипогликемик таъсирга эга. Инсулиннинг ҳужайра текислигидаги таъсир механизми аниқ бўлмаса ҳам бир қанча эффектлари маълум. Бир қатор экспериментал маълумотлар инсулин ҳужайра мембранаси орқали глюкозага ўтишини кучайтиради деган фикрни тасдиқлайди. Бошқа бир қатор фактлар инсулин углеводлар алмашинувининг бир нечта энзимларига таъсир этиб, гликоген синтезини орттиришини кўрсатди. Учинчи хил фикрга мувофиқ, инсулин глюкозанинг сарфланишига кўра жигардан бошқа периферик тўқималарга (мускулларга) кучли таъсир кўрсатади. Бу фикр тўла қабул қилинган бўлмаса ҳам, маълумки, агар диабетли ҳайвонга инсулин киритилса, диафрагмада углеводлар алмашинуви биринчи дақиқадаёқ ўзгаради, аммо жигарда бир неча соат давомида ҳам сезиларли даражада ўзгариш бўлмайди. Бу факт инсулиннинг жигарга бўлган эффекти унинг мускулларга таъсирига нисбатан иккиламчидир деган хулосага олиб келди.

Бинобарин, инсулин киритилганда қонда қанд миқдорининг кескин пасайиши унинг ҳам жигар, ҳам мускулларга таъсирига боғлиқ. Жигарда инсулин таъсирида гликогенолиз ҳам, янгидан гликогеннинг ҳосил бўлиш жараёни ҳам тормозланади. Демак, гликоген сақланиб қолиши билан бирга қонга қанднинг ажралиши тўхтайди. Айни вақтда ёғ кислоталарининг парчаланиши кескин пасайиб, уларнинг синтези кучаяди, гликонеогенез бўлмаганидан аминокислоталар катаболизми ҳам секинлашади. Мускулларда инсулин таъсирида глюкозанинг сарф бўлиши ортади. Мускул ҳужайралари қондан кўпроқ глюкоза ютади. Уларда глюкозанинг оксидланиши ва гликогенга айланиши кучаяди.

Адреналин таъсирида қон глюкозаси текислиги кўтарилади, жигар ва мускулларда гликоген камаяди. Адреналин киритилганда қонда сут кислота миқдори ҳам ортади, бунинг сабаби гликоген парчаланишининг зўрайиши бўлса керак. Адреналиннинг таъсир механизми у бутун организмга киритилгандан кейин ёки тўқималарга қўшилганда жигарда ва мускулларда фосфорилаза ферментининг фаоллигини ортиши билан боғлиқ эканлиги кўп тажрибаларда тасдиқланган. Мускулларда адреналин глюкозанинг оксидланиш ва гликолиз йўли билан сарфланишини кучайтиради. Адреналиннинг қон қанди миқдорини орттиришга қаратилган таъсири чегаралидир. У фақат жигарда гликоген захираси бўлгандагина таъсир кўрсатади, шунинг учун ҳам диабетда моддалар алмашинувининг бузилишида иштирок этмайди.

Ошқозоности безидан чиқадиган глюкагон ҳам углеводлар алмашинувига адреналинга ўхшаш таъсир кўрсатади, аммо у юрак-томир системасига нисбатан адреналин учун хос эффектга эга эмас.

Кортикостероидлар аминокислоталарда гликогенезни кучайтириши сабабли жигарда гликоген ва қонда глюкоза миқдори ортади. Мускулларда эса глюкозанинг сарфланиши сусаяди. Шу эффектларга биноан, кортикостероидлар инсулинга нисбатан антагонистдир, ошқозоности бези қисман олиб ташланганда бу гормонлар киритилса, қон қандининг меъёри доим юқори бўлиб, диабет касаллигига олиб келади.

Гипофиз безининг соматотроп гормони углеводлар алмашинувига, биринчи навбатда, аминокислота ва ёғлар метаболизмини ўзгартириш орқали эффект кўрсатади. Гормон таъсирида ёғ кислоталарнинг парчаланиши тезлашиб, ацетон таналарнинг ҳосил бўлиши кучаяди, жигарда углеводлар ва аминокислоталар тўпланади. Узоқ вақт давомида соматотроп гормон киритилса, диабет пайдо бўлиши мумкин. У ацетон таналарни ҳосил қилиши бўйича инсулинга нисбатан антагонистик таъсирга эга. Қалқонсимон без гормони — тироксин ҳам ортиқча киритилса, қонда қанд миқдорини ошириб юборади.

Юқорида келтирилган барча маълумотлар шуни кўрсатадики, углеводлар алмашинувини регуляцияловчи барча механизмлар ўзаро боғлиқ, бир-бирига таъсир этадиган кўп қаватли, ўзича идора қилинадиган системадир. Бу системанинг қайси бир звеноси бузилмасин, у углевод алмашинувининг патологиясига сабаб бўлади. Кўпинча, бу бузилиш қонда қанд миқдорининг 120 мг фоиздан ортиб кетиши гипергликемия ва сийдикда қанд пайдо бўлиши глюкозурия кўринишлари билан ошкор бўлади. Глюкозурия қонда қанд миқдори 170—180 мг фоиздан ортиб кетганда кузатилади. Гипергликемия ва у билан боғлиқ бўлган глюкозурия нормал ҳолатда ҳам кучли руҳий тўлқинланишлар, овқат билан кўп миқдорда ширинлик истеъмол қилинганда ҳам кузатилиши мумкин. Албатта, бу патология эмас, вақтинча ҳодисадир, аммо углеводлар алмашинуви патологиясининг асосий шакли қанд касаллиги — қандли диабет ошқозоности безида морфологик ўзгаришлар билан содир бўладиган оғир касалликдир.

11.7. ҚАНДЛИ ДИАБЕТ

Ширин сийдик ажратилиши билан кечадиган касаллик қадимдан маълум бўлган. Унинг асосий белгиси — овқат билан углеводлар истеъмол қилинмаганда ҳам сийдик билан глюкозанинг ажралиши кузатилади. Диабетнинг асосий сабаби ошқозоности безидаги Лангерханс оролчалари дегенерацияси туфайли етарли даражада инсулинни ишлаб чиқармаслигидир. Организмда инсулиннинг мутлақ ёки нисбий етишмаслиги натижасида моддалар алмашинуви бузилади. Диабет касаллигида кузатиладиган асосий белгилар гипергликемия ва глюкозурия, ацетон таналарнинг қонда кўпайиши ва сийдик билан чиқарилиши (ацетонемия ва ацетонурия) оксиллар парчаланишининг зўрайиб, сийдикда кўп миқдорда азот ажратилиши моддалар алмашинувининг кўп томонлама бузилганлигидан дарак беради. Юқорида айтилганлардан ташқари, диабетли беморлар кўп сув ичиб, кўп сияди ва сийдик билан кўп модда йўқотади. Диабетли беморлар сийдигида қанд

концентрацияси 8—10 % ва бир суткада чиқариладиган қанд бир неча юз граммга етиши мумкин. Гипергликемия, бир томондан, ортиқча гликогенолиз ва гликонеогенез туфайли жигардан гликоген кўп миқдорда чиқарилишига, иккинчи томондан, глюкозанинг ҳужайралар ичига ўтиши қийинлашиб, тўқималарда глюкозанинг сарфланишининг сусайиб кетишига боғлиқ. Шунинг учун қонда глюкоза миқдорининг ортиқча бўлиши ҳужайраларнинг бу моддага бўлган эҳтиёжини таъминлашга қаратилган компенсатор (мосланиш) ҳодисаси деб қаралади.

Ацетонурия — диабет касаллигидаги энг хавфли белги. Қонда ацетон таналар — ацетон, β- оксимой кислота ва сирка ацетат кислота миқдорининг кўпайиши тўқималарнинг кислоталилигини орттиради (ацидоз) ҳамда организмни, хусусан, марказий нерв системасини заҳарлайди. Ацетон таналарнинг асосий қисмини ташкил қиладиган β- оксимой кислота бир суткада сийдик билан 150 г гача ажратилиши мумкин. Ацетон таналарнинг сийдик орқали кўп ажратилиши уларнинг ёғ кислоталардан жигарда ҳаддан ташқари мўл ишлаб чиқарилиши ва натижада қонда улар миқдорининг ортиб кетишига боғлиқ.

Углеводларнинг аэроб оксидланиши

Мускул қисқаришида пайдо бўладиган лактат кислота кислородли шароитда сезиларли миқдорда тўпланмайди: кислороднинг мавжудлиги углеводларнинг парчаланиши ва лактат кислотанинг ҳосил бўлишини ингибирлайди. Пастер бу воқеани биринчи марта спиртли ачиш вақтида кузатгани учун нафас олишда ачиш ва гликолизнинг жабрланиши *Пастер эффекти* деб аталади. Пастер эффекти механизмини тушунтириш учун бир қатор гипотезалар олдинга сурилган эди, бу ҳодисани Лайнен ва Жонсон назарияси аниқроқ таърифлай олади. Улар аэроб ҳужайра метаболизмида анаэроб гидролиздагига қараганда анорганик фосфат анча кўп эстерланишини (мураккаб эфир шаклида боғланишини) эътиборга оладилар. Демак, аэроб шароитда ҳужайра ичида анорганик фосфат концентрацияси анча пасайиб кетиши керак, бинобарин, бундай шароит гликогеннинг парчаланишига қараганда унинг синтези учун қулайроқдир ва у гликолизни, демак, лактат кислотанинг пайдо бўлишини тўхтатади.

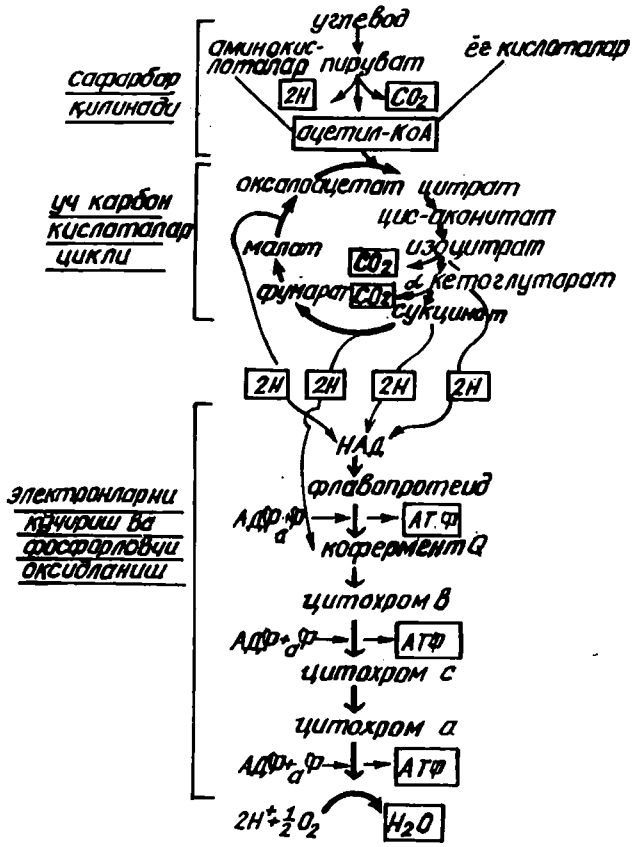
Бир қатор тўқималар, шу жумладан, тез ўсаётган хавфли шиш ҳужайралари, тез ҳаракат қиладиган уруғ ҳужайралари юқори анаэроб гликолизга эга бўлиб, улар кислород мавжуд бўлганда ҳам лактат кислота ҳосил қилади. Рак ҳужайралари юқори тезликда анаэроб гликолизга ўтиши уларда оксидлаш механизми учун лозим бўлган ферментлар системасининг йўқолиши натижасидир. Бошқа тўқима ва ҳужайраларнинг кўпчилигида гликолиз аэроб шароитда ўтади. Кислород иштирок этганда углеводларнинг парчаланиши лактат кислотанинг тўпланишига олиб келмаса ҳам, аэроб ва анаэроб шароитларда гликогеннинг пироузум кислотагача парчаланиши бир хил йўл билан боради. Аэроб шароитда сут кислотанинг сезиларли даражада йиғилиб қолмаслигига икки омил сабабчи. Биринчидан, кислороднинг мавжудлиги қайтарилган НАД ни оксидлаб, ҳосил бўлган пироузум кислотани лактат кислотага ўтиши учун зарур $НАДН+Н^+$ дан маҳрум этади. Иккинчидан, аэроб шароитда пироузум кислота тездан оксидланиб кетиши туфайли лактат кислотага қайтарилмайди. Углеводлар алмашинувида CO_2 ҳосил бўлишининг асосий йўли аэроб оксидланишда пироузум кислотанинг охирги маҳсулотларгача тўла парчаланишидир.

Мускулларда ва бошқа кўпчилик тўқималарда кислород иштирокида пироузум кислотанинг оксидланиши глюкозадан CO_2 ва H_2O гача бўлган йўлнинг энг муҳим йўналишидир. Бу йўл давомида ҳужайра метаболизмида асосий ўрин эгаллайдиган моддалар алмашинувининг турли йўллари чорраҳасида турадиган бир қатор оралиқ бирикмалар ҳосил қилади. Улар дегидрирланиб НАДФ ни қайтарилган шаклига ўтказади ва декарбоксилланиб CO_2 ҳосил қилади. Пироузум кислотанинг оксидланиши фақат углеводларнинг оксидланувчи алмашинувидагина эмас, балки липидлар ва аминокислоталар метаболизмида ҳам муҳим ўрин тутади.

Глюкозанинг парчаланишидан ҳосил бўлган пироузум кислота аэроб шароитда CO_2 ва H_2O гача оксидланиши туфайли ҳужайра метаболизмида марказий ўринни эгаллайди ва бу ҳолат биохимияда ҳ у ж а й р а н а ф а с о л и ш и деб юритилади. Ҳужайранинг нафас олишида пируватдан ташқари ёғ кислоталар ва бир қатор аминокислоталар ҳам тўла оксидланадилар. Бу жараёнда уч давр фарқланади.

Биринчи даврда, ҳужайрада ёқилғи ролини ўйнайдиган органик бирикмалар, яъни углеводлар, ёғлар ва аминокислоталар ацетил-коэнзим А таркибига кирадиган икки углеродли фрагмент — ацетил группа CH_3CO гача оксидланадилар.

Иккинчи даврда, ацетил группалар лимон кислота ҳалқасига кирадилар ва бу циклда юксак энергияли водород атомларини ҳосил қилиш ва органик ёқилғининг охирги маҳсулоти бўлган CO_2 ни ажратиш билан парчаланадилар (61-расм).



61-расм. Ҳужайранинг нафас олиши даврлари.

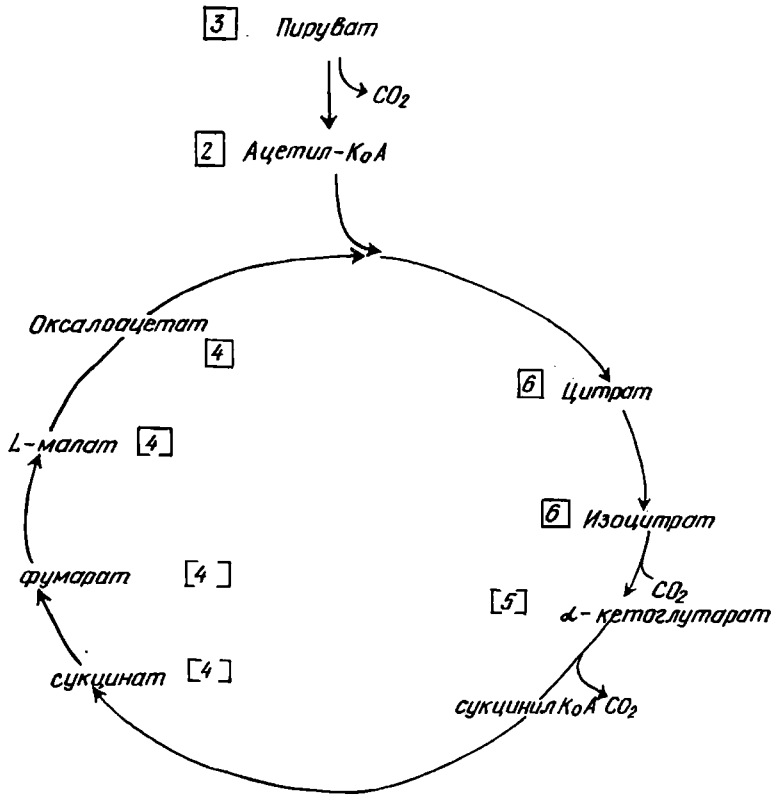
Учинчи даврда водород атомлари протонлар ва электронларга ажраладилар. Энергияга бой электронлар сўнгра митохондрияларнинг ички мембраналарида жойлашган электрон ташувчилар ёки нафас занжири орқали молекуляр кислородга узатиладилар ва H_2O ҳосил қилиб, қайтариладилар. Электрон ташилиш оксидланувчи фосфорланиш деб аталадиган жараёнда кўп миқдорда энергияга бой АТФ молекулаларининг тўпланиши билан бирга ўтади. Глюкоза молекуласи CO_2 ва H_2O гача тўла оксидланганда гликолизга қараганда анча кўп энергия ажралади:

$$\text{Глюкоза} \rightarrow 2\ \text{Лактат}$$
$$\Delta G^\circ = -47\ \textit{ккал/моль}\ \text{га}$$
$$\text{Глюкоза} + 6\ O_2 \rightarrow 6\ CO_2 + 6H_2O$$
$$\Delta G^\circ = -686\ \textit{ккаль/моль}\ \text{га}$$

Ҳужайрада CO_2 ва H_2O гача оксидланадиган ёқилғи лимон кислота ҳалқасига асосан ацетил — CoA шаклида киради. Пироузум кислота ҳам аввало оксидланиш ва декарбоксилланиш реакциялари орқали ацетил — CoA га ўтади. Бу мураккаб реакция эукариотик ҳужайрада митохондрияларда жойлашган пируват дегидрогеназа комплекси деб аталган мультиэнзим система томонидан катализланади:

$$\text{Пируват} + \text{НАД}^+ + \text{CoASH}$$
$$\text{Ацетил} - \text{CoA} + \text{НАДН} + CO_2$$
$$\Delta G^\circ = -8{,}0\ \text{ккал/моль}$$

Оксидланиш билан борадиган декарбоксилланиш деб аталадиган бу реакцияда пируват дегидратланиб, ундан CO_2 ажралади, унинг ацил группаси CoA га уланади. Пируватдан ажралган водород атомларидан бири НАДН таркибида,



62-расм. Лимон кислота циклининг схемаси.

иккинчиси H^+ шаклида топилади. Пируватнинг бирга мужассамланган оксидланиш ва декарбоксилланиш жараёнида учта ҳар хил ферментлар: пируватдегидрогеназа (E_1), дигидролипоил — ацетилтрансфераза (E_2) ва дигидролипоил — дегидрогеназа (E_3) ва бешта коферментлар ёки простетик группалар: тиамин пирофосфат (ТФФ), флавинадениндинуклеотид (ФАД), кофермент А (СоА), никотинамидадениндинуклеотид ($НАД^+$) ва липоат кислота қатнашади. Бу фермент ва коферментлар йиғиндисидан ташкил топган мультифермент системани Лестер Рид ва унинг ходимлари ажратиб олиб, мукаммал ўрганганлар. Организм муҳтож бўлган витаминлардан тўрттаси — тиамин (ТФФ)да, рибофлавин (ФАД да), пантотенат кислота (СоА да) ва никотинамид ($НАД^+$ да) айнан шу системанинг мажбурий таркибий қисмидир. Яна бу системага липоат кислота киради. E. coli дан ажратиб олинган бу йирик мультифермент системанинг молекуляр массаси $6 \cdot 10^6$ дан ортиқ.

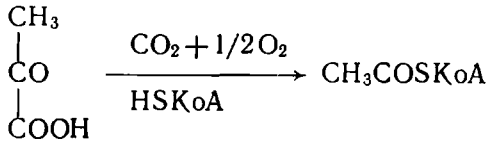
Лимон кислота цикли ёпиқ ҳалқали режимда кечадиган жараёндир. Цикл икки углерод атомли ацетил СоА нинг тўрт углеродли оксалоацетат билан бирикиб олти углеродли бирикма — **цитрат** ҳосил қилишидан бошланади. Ҳалқада кечадиган қатор босқичларда яна олти углеродли изоцитрат, унинг дегидратланишидан ва декарбоксилланишидан беш углеродли кетоглутарат, ундан тўрт углеродли сукцинат келиб чиқади. Сукцинатнинг уч босқичда ўтадиган алмашинув реакциялари натижасида циклни бошидаги тўрт углеродли оксалоацетат қайтадан ҳосил бўлади. Демак, ҳалқанинг бир айланишида унга ацетил — СоА шаклида кирган иккита углерод иккита CO_2 шаклида ажралиб чиқади.

Икки углеродли ацил группани CO_2 гача парчаланиши олти углеродли цитрат кислота орқали ўтиши таажжуб. У ортиқча, мураккаб ва тирик ҳужайранинг биохимиявий ҳолатига тўғри келмайдиган кўриниши бўлиши мумкин. Лекин бу циклнинг кашф этилиши ва уни ҳужайра метаболизмининг турли тармоқлари билан боғланишини ўрганиш бу йўлнинг жуда ҳам самарали ва ягона тўғри йўли эканлигини кўрсатди.

Ҳужайра метаболизмида бундай ҳалқанинг мавжуд эканлиги биринчи марта 1937 йил Ганс Кребс томонидан фараз этилган. Бу ғоя пируватнинг оксидланишига турли органик кислоталар таъсирини ўрганиш жараёнида туғилди. Кребс тадқиқотларидан бироз олдинроқ Венгрияда Альберт Сцент Дъерди каптарнинг кукрак мускуллари қиймасидан тайёрланган экстрактларда тўрт углеродли дикарбон кислоталарнинг оксидланишини текшириш давомида муҳим натижалар олган эди. Кўкрак мускуллари жуда ҳам тез нафас олганларидан тўқиманинг оксидланиш фаоллигини ўрганиш учун қулай объект бўлиб чикди. Сцент Дъерди тажрибаларида бу тўқима қиймасининг кислородни ютиши вақт ўтиши билан астасекин пасайиб бориши кузатилди. Агар шу системага кам миқдорда қуйидаги тўртта дикарбон кислота: сукцинат, фумарат, олма ва оксалоацетатдан бири қўшилса, нафас олиш тезлиги дастлабки миқдорга кўтарилди. Мускулларда бу кислоталарни дегидратлайдиган ферментларнинг борлиги, булардан энг муҳими сукцинатдегидрогеназанинг цитохром системага боғлиқлиги Тунберг ва Кейлиннинг ишларидан маълум эди. Сцент-Дьерди тажрибалари мана шу ферментлар мускул тўқимасининг аэроб оксидланишига каталитик таъсир кўрсатишини аниқлади.

Аэроб оксидланиш йўлини аниқлашда ҳал қилувчи кашфиёт Кребс тадқиқотларига боғлиқ. У цитрат кислота ва α-кетоглутарат кислота ҳам қийма қилинган мускулларга каталитик таъсир этишини аниқлади. Бу тажрибалар асосида Кребс 6 ва 5 углеродли компонентлар ҳам бу жараёнда иштирок этишини ва оксидланиш йўлида дастлабки қадам пироузум кислота (3С ли) нинг оксалоацетат кислота (4 С ли) билан бирикиб, 7 С ли компонент ҳосил қилишидан иборат деган фикрга келади. Бу оралиқ модда сўнгра цитрат кислота, α- кетоглутарат кислота ва турли (4 С ли) карбон кислотага айланади. Ҳақиқатан ҳам Кребс пироузум кислота ва оксалоацетат кислота қиймаланган мускул билан инкубация қилинганда цитрат кислота ажратиб олиниши мумкинлигини кўрсатди. Аммо гипотетик (7 С ли) компонент ҳосил бўлиши аниқланмайди. Липманнинг тадқиқотларидан пироузум кислота (3 С ли) аввал оксидловчи декарбоксилланиш

йўли билан ацетил коэнзим А га айланиши маълум бўлди.



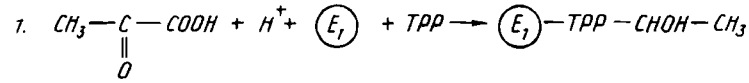
Ҳосил бўлган фаол ацетат энди оксалоацетат билан қўшилиб 6 С ли компонент (цитрат кислота) беради.

Кребс цикли (Кребс ҳалқаси), цитрат кислота цикли ёки, кўпинча, уч карбон кислоталар цикли (УҚЦ) деб аталадиган пироузум кислотанинг оксидланиш жараёни бирин-кетин келадиган қатор реакциялардан иборат. Цикл бошланишидан аввал пироузум кислота парчаланиб, фаол ацетатга айланади.

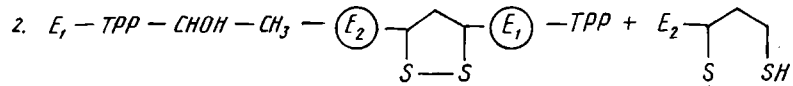
Пироузум кислотанинг оксидланиши бир нечта энзиматик босқичлардан иборат мураккаб жараён бўлиб, ҳайвон ҳужайралари ва микроорганизмларда НАД, тиаминпирофосфат (ТПР), липоат кислота амиди ва коэнзим А(КоА) иштирокида ўтади. Реакциянинг қуйидаги умумий тенглама билан ифодаланади:

$$CH_3COCOOH + НАД^+ + HSKoA \rightarrow CH_3C(=O) \sim SKoA + CO_2 + НАДН + H^+$$

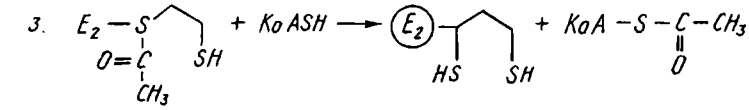
Ҳосил бўлган ацетил СоА макроэргик бирикма бўлиб, унинг таркибида ацил қолдиғи (ацетил) коэнзим А нинг Н группасидаги водороднинг ўрнига кирган. Ацетил коэнзим А энергияга бой — $C(=O)\sim S—H$ — боғга эга бўлганидан у ацетат кислотанинг фаолланган шакли сифатида турли синтетик реакциялар учун осонлик билан истеъмол қилинади. Юқоридаги келтирилган пироузум кислотанинг оксидланиши — пируватдегидрогеназа номли ферментлар комплекси билан таъминланади. Реакциянинг биринчи босқичида пируват пируватдегидрогеназага боғланган тиаминпирофосфат (E_1) билан реакцияга киришиб, декарбоксилланади. Реакция натижасида тиозол ҳалқасидаги гидроксиэтил группага боғланган тиаминпирофосфатнинг гидроксиэтил унуми ҳосил бўлади:



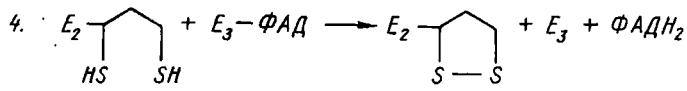
Иккинчи босқичда гидроксиэтилпирофосфатдан водород ва ацетил группа комплексининг марказий ферменти дигидролипоилацетилтрансфераза (E_2) нинг липогеллизилли простетик группасининг оксидланган шаклига кўчирилади. Натижада липоамиднинг дисульфид боғи узилади ва у дегидридланиш натижасида ҳосил бўлган ацетат қолдиғи билан қўшилади:



Учинчи босқичда ацетил қолдиғи коэнзим А га кўчирилиб, липоил группанинг тўлиқ қайтарилган шакли тикланди



Тўртинчи даврда дигидролипоилацетилтрасферазанинг қайтарилган шакли водород атомларини шу фермент системасининг ўзида ФАД га узатиб оксидланган шаклига қайтади:

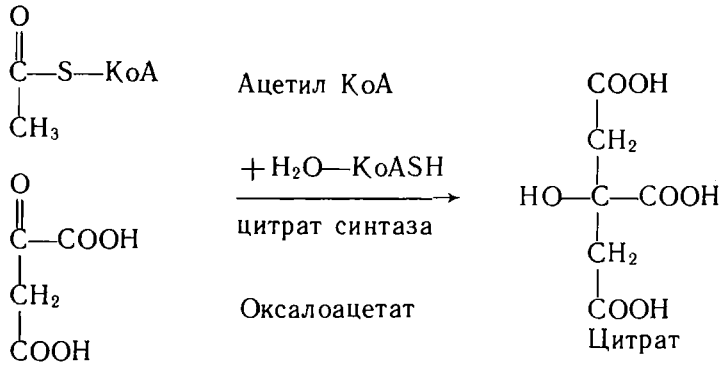


Бу реакцияни простетик группаси флавинадениндинуклеотид (ФАД) бўлган — липоамиддегидрогеназа катализлайди.

Бешинчи босқичда дигидролипоилдегидрогеназанинг қайтарилган ФАД группаси водородни $НАД^+$ га узатиб НАДН ни ҳосил қилади:

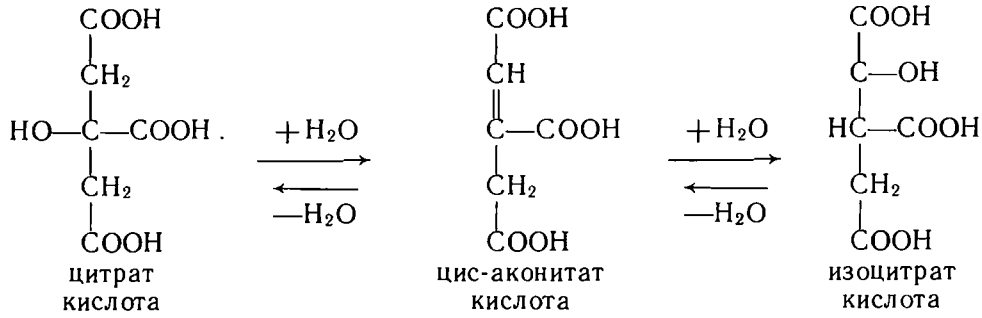
Бу реакцияларнинг баланс тенгламасига липоамид кирмайди, у реакция давомида вақтинча қайтарилиб, сўнгра аввалги оксидланган шаклига қайтади. Пироузумнинг оксидланувчи декарбоксилланиши натижасида қайтарилган НАД углерод (IV)- оксид ва ацетил КоА ҳосил бўлади.

Кребс цикли реакциялари. УҚЦ қуйидаги саккиз босқичлардан иборат. Биринчи босқичда оксалоацетат кислота билан ацетил коэнзим А конденсирланиб, цитрат кислота ҳосил қилади. Бу реакция кристалл ҳолида олинган цитрат синтетаза ферменти иштирокида ўтали:



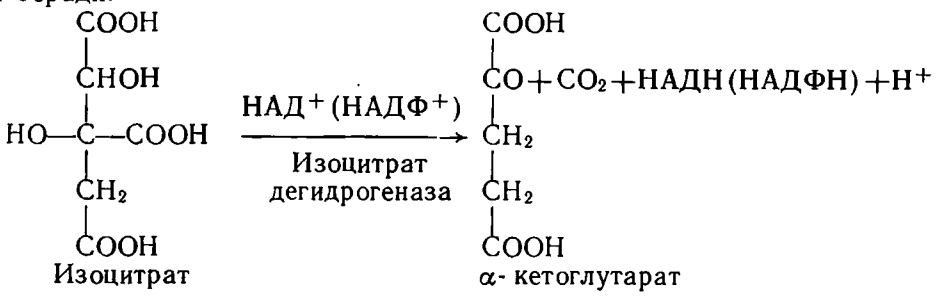
Бу реакция оксалоацетат ва фаол ацетатдан бошланган бир қатор босқичлар орқали ўтиб, қайтадан оксалоацетат кислота ҳосил бўлиши билан тугайди. Ацетат эса ҳалқада декарбоксилланади ва оксидланиб, тўлиқ парчаланади:

Иккинчи реакцияда цитрат кислотанинг *цис* — аконитат кислотат орқали изомерланиб, изоцитрат кислотага айланиши аконитатгидратаза ферменти томонидан катализланади:



Кейинги босқичда изоцитрат изоцитратдегидрогеназа ферменти таъсирида α-кетоглутарат ва CO_2 ҳосил қилиб парчаланади. Изоцитратдегидрогеназанинг икки типи мавжуд: бири акцептор сифатида $НАД^+$ ни, иккинчиси

$НАДФ^+$ ни истеъмол қилади. Лекин ҳар икки фермент иштирокида ҳам реакция бир хил боради:

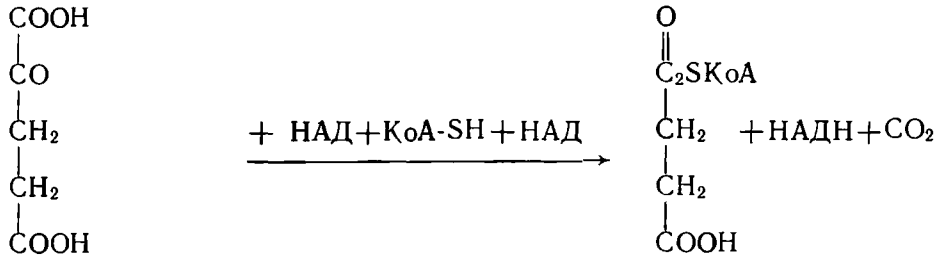


Изоцитрат — α- кетоглутарат

Ҳосил бўлган α- кетоглутарат кислота, худди пироузум кислотага ўхшаш оксидловчи, декарбоксилланиш йўли билан парчаланади. Бу босқич ҳам мураккаб бўлиб, α- кетоглутарат дегидрогеназа энзим комплекси томонидан $НАД^+$, ФАД, ТПФ, CoA ва липоамид иштирокида бажарилади. Фермент арсенит таъсирида ингибирланади. Реакция қуйидаги тенглама билан ифодаланади:

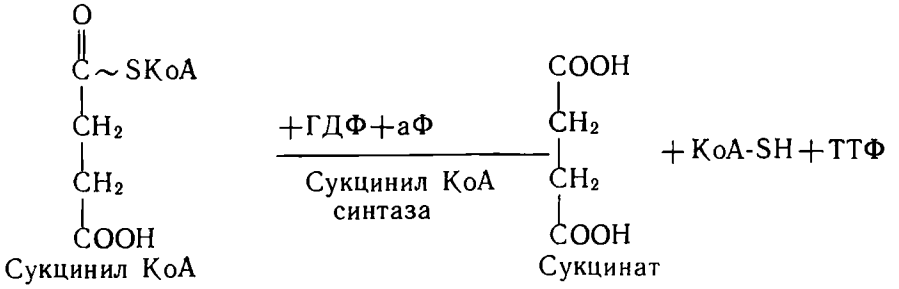
α- Кетоглутарат + $НАД^+$ CoA → Сукцинил- CoA + CO_2 + НАДН

Реакция механизми худди пируватнинг оксидланиши механизмининг ўзидир, аммо бу ерда ацетил коэнзим А ўрнига, шунингдек, макроэргик боғга эга сукцинат (янтарь, каҳрабо) кислотанинг ҳосиласи сукцинил коэнзим А ҳосил бўлади:



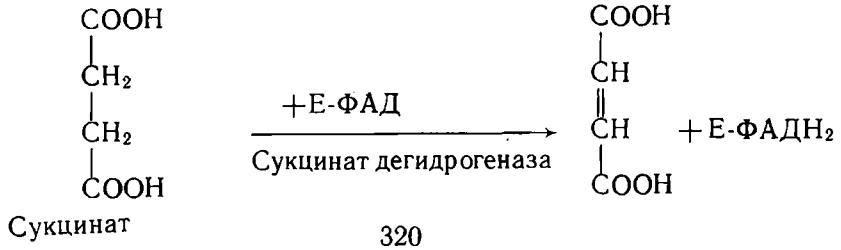
α- кетоглутарат — Сукцинил КоА

Сукцинил — CoA даги энергияга бой боғ анорганик фосфатни макроэргик фосфат боғи шаклида бириктириш учун сарф бўлади, бу реакция махсус фермент ва гуанозин дифосфат (ГДФ) иштирокида бориб, натижада гуанозинтрифосфат (ГТФ) ҳосил бўлади:



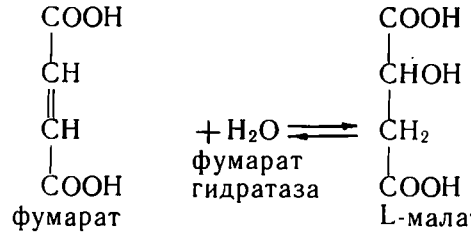
Сукцинил КоА — Сукцинат

Сукцинат кислота сукцинатдегидрогеназа ферменти таъсирида дегидрирланиб, фумарат кислотага ўтади:

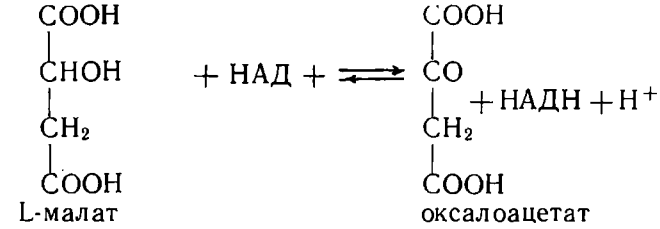


Сукцинат

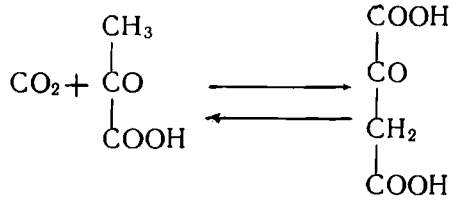
Бу фермент кўпдан бери маълум бўлса ҳам митохондрияларнинг сувда эримайдиган структуралари билан мустаҳкам боғланганлигидан уни фақат кейинги вақтлардагина тоза ҳолда ажратиб олишга муваффақ бўлинди. Сукцинатдегидрогеназа бошқа дегидрогеназалардан субстратдан ажралган водородни уларга бўш боғланган коферментлар орқали эмас, балки ўзининг юзасида кўчириши билан фарқланадиган ўзига хос ферментдир. Фермент ўзида ковалент боғланган флавинадениндинуклеотидни сақлайди. Простетик группаси қайтарилиш қобилиятига эга, водород акцептор вазифасини бажаради. Бу сукцинатдегидрогеназа митохондрияларда дегидрирланишда пайдо бўлган водородни оксидловчи энзим системаси билан боғлиқ. Митохондрия парчаларидан иборат бўлган барча энзим системаси сукцинатоксидаза деб юритилади. Сукцинатнинг дегидрирланишидан келиб чиққан фумарат сув бириктириши натижасида олма кислота (малат)га ўтади. Бу қайталама реакция фумаратгидратаза томонидан катализ қилинади:



Олма кислотанинг малатдегидрогеназа таъсирида дегидратланиб, циклнинг бошланишидаги иштирокчиси оксалоацетат кислотага айланиши ҳалқани ёпади. Реакция НАД иштирокида боради:



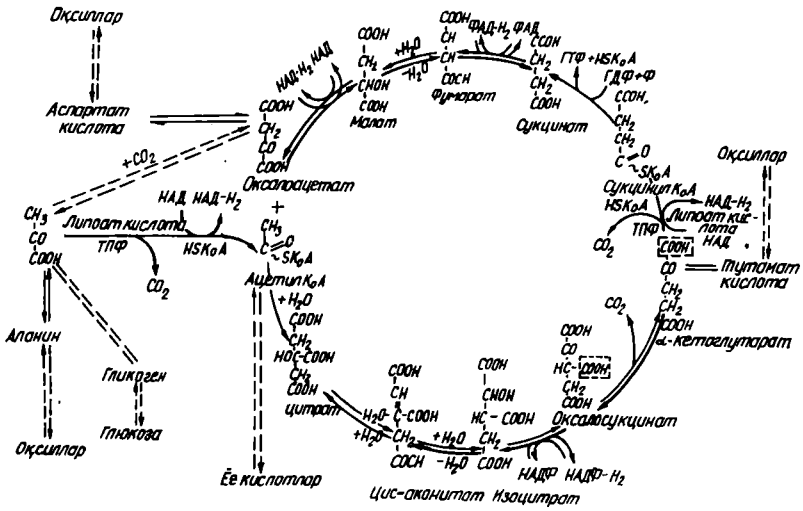
Шундай қилиб, озгина оксалоацетат кислота мавжуд бўлганда, циклнинг ҳар бир айланишида бир молекула пироузум кислота CO_2 ва H_2O гача парчаланиб кетади, реакциянинг бошида қатнашган оксалоацетат янгидан тикланиб туради. Оксалоацетат кислота анча бекарор бирикма бўлиб, тиаминпирофосфат иштирокида фаол β-декарбоксилаза ферменти таъсирида осонлик билан декарбоксилланади ва пироузум кислотага ўтади. Оксалоацетатнинг пируват ҳосил қилиб парчаланиши эркин CO_2 нинг кетокислоталарга бирикиши реакциясининг тескарисидир:



Вуд ва Веркман реакцияси номини олган бу реакция аввал микроорганизмларда аниқланиб, сўнгра ўсимлик ҳужайраларида ва баъзи ҳайвон тўқималарида ҳам топилган. Аммо физиологик шароитда оксалоацетат кислота кам концентрацияда ва доимо айланишда бўлганидан унинг пироузум кислота ҳосил қилиб парчаланиши ҳам муҳим аҳамиятга эга эмас. β-декарбоксилаза

ҳақиқатан жигарда бор, аммо мускулларда бу фермент ҳали топилган эмас.

Уч карбон кислоталар цикли ҳужайра метаболизмининг марказида бўлиб, унинг айрим компонентлари ёғ кислоталар ва айрим аминокислоталарнинг алмашинувига боғлиқ. Масалан, углевод алмашинувининг асосий маҳсулоти пироузум кислота аминокислота, аланин ва оксалоацетат кислота билан қайталама боғликдир. Унинг оксидланувчи декарбоксилланиш маҳсулоти — фаол ацетат кислота ёғ кислоталарнинг парчаланишидан ҳам ҳосил бўлади. Шунингдек, оксалоацетат кислота аспартат кислотанинг, β-кетоглутарат кислота эса глутамат кислотанинг дезаминланиш маҳсулоти бўлиб, улар бир-бирига ўта олади. Мана шу йўл билан уч карбон кислоталар цикли орқали ҳужайрада асосий бирикмалар синфининг алмашинуви бир бутун боғланган тўрга айланади, интеграция қилинади (63- расм).



63- расм. Уч карбон кислоталар цикли.

Расмда келтирилган реакциялар ва схемадан кўринишича, уч карбон кислоталар циклининг бир айланишида битта ацетил радикал оксидланиб, 2 молекула CO_2 ажралади. Оралиқ маҳсулотлар оксидланганда 2 НАД, 1 НАДФ ва сукцинатдегидрогеназанинг флавини қайтарилади. CO_2 молекулалари изоцитрат кислота ва β- кетоглутарат кислота оксидланиш йўли билан декарбоксилланганда ва олма оксидланганда, $НАДФН_2$ эса изоцитрат кислота оксидланганда ҳосил бўлади. Қайтарилган коэнзимлар ва флавин оксидланганда ажраладиган деярли барча энергияни сақлайдилар ва келгусида ҳужайранинг нафас олиши жараёнида молекуляр кислород билан бирикиб, кўп миқдорда макроэргик фосфат боғларни ҳосил қиладилар.

Липидлар, яъни ёғлар ҳамда ёғсимон моддалар ҳайвон ва одам организмига озиқа моддалар билан киритилиб туради. Организм тўқималарида ҳам доим маълум миқдорда липид мавжуд, улар ёғ деполарида заҳира модда сифатида кўп тўпланади, кам миқдорда ҳужайра структурасига киради. Ўсимликларда липидлар углеводлардан синтезланиб, асосан, мева ва донларда, айниқса, мойли уруғларда кўп йиғилган бўлади. Бинобарин, биз заҳира ёғни структура ёғидан фарқлашимиз керак.

Ҳайвон организмида заҳира ёки ҳаракатчан ёғ тери ости ёғ қаватида, чарвида, ички паренхимали аъзолар атрофида тўпланади. Ёғ деполари деб аталадиган бу тўқималарда, шунингдек, жигарда тўпланган заҳира ёғнинг миқдори овқатланиш шароитига қараб, жуда ҳам ўзгариб туради. Умуман, ҳайвонлар деярли чексиз миқдорда ёғ тўплаши мумкинлигини, бу ёғлар заҳира ёқилғи сифатида углевод ва оқсилларга қараганда афзал эканлигини тасдиқлайдиган далиллар бор. Ёғлар бошқа моддаларга қараганда углерод ва водородга бойроқ, шунинг учун бир грамм ёғдаги ёқилғи материали бир грамм углеводдаги ёки оқсилдагига қараганда анча кўпдир. Агар калориметрик бомбада бу моддалар ёндирилса:

1г оқсил 5700 кал
1г углевод 4200 кал
1г ёғ 9300 кал иссиқлик беради.

Ёғлар таркибида водород атомлари кўп бўлганидан улар ёнганда сув ҳам деярли икки марта ортиқ ҳосил бўлади:

1г ёғ ёнганда 1,07 г, 1г углевод ёнганда 0,55 г, 1г оқсил ёнганда эса фақат 0,41 г сув ҳосил бўлади. Бу омил, кўпинча, сув етарли бўлмаган шароитда яшайдиган ҳайвонлар, айниқса, тухумда эмбриоННинг ўсиши учун катта аҳамиятга эга. Товуқ тухуми таркибида маълум ва қатъий чегараланган, умуман айтганда, эмбриоННинг ривожланиши учун етмайдиган миқдорда сув бўлади. Жўжа эмбриони тухум ичида ўсадиган уч ҳафта мобайнида оксидланадиган моддаларнинг 90 %и ёғларга тўғри келади, шу йўл билан организм ўзининг сувга бўлган эҳтиёжини қондиради. Ҳужайра компонентларининг тузилишида иштирок этадиган структура ёки турғун ёғнинг таркиби ва миқдори организмнинг овқатланишига жуда боғлиқ эмас, ҳатто ҳайвон узоқ вақт оч қолганда, унинг заҳира ёғи камайиб кетганда ҳам тўқималарда кўпгина липид моддалар қолади. Улар ҳужайра структураларига боғлиқ ва доимо тўқималар таркибида бўлади.

13.1. ЛИПИДЛАРНИНГ ҲАЗМ БЎЛИШИ ВА СЎРИЛИШИ

Озиқадаги липидлар асосан узун занжирли ёғ кислоталардан тузилган триацилглицеридлардир. Юқори ривожланган ҳайвонларда овқат билан қабул қилинган триацилглицерилларнинг кўп қисми ингичка ичакда ошқозоности

безининг секрециясидаги липаза ферменти таъсирида гидролитик парчаланади. Ошқозон ширасида ҳам кучсиз липаза фаоллиги топилган. Лекин бу липаза фақат эмульсияланган, яъни жуда ҳам майда томчилар шаклида суюқлик ичида тарқалган ёғларга таъсир қилади. Бундай шаклдаги ёғ сут таркибидагина бор, ошқозоннинг ўзида ёғларни эмульсия ҳолига келтирадиган шароит бўлмаганидан ошқозон липазасининг таъсири чекланган дир. Ичакда ёғларнинг эмульсияланиши учун жуда қулай шароит мавжуд. Биринчидан, бу ерда ошқозон ширасининг кислотаси бикарбонат иштирокида нейтралланади. Реакция натижасида ажралиб чиқадиган углерод (IV)-оксид пуфакчалари овқат бўтқасининг овқат ҳазм қилиш ширалари билан яхши аралашишига шароит туғдиради.

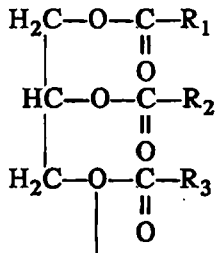
Энзим ошқозоности безидан нофаол зимоген пролипаза шаклида ажратилиб, ингичка ичакда фаол липазага айланади.

Ёғларни ичакда ҳазмланишида ўниккибармокли ичакка қуйиладиган ўт таркибидаги ишқорий реакция берадиган ўт кислоталарнинг тузлари муҳим роль ўйнайди. Фаол липаза ўт кислоталари ва колипаза деб аталадиган махсус оқсил иштирокида триацилглицерид томчиларига бирикади ва четдаги ёғ кислоталар қолдиқларидан бирини ёки иккаласини гидролитик парчаланишини катализлайди. Натижада эркин ёғ кислоталарни Na^+ ёки K^+ туз (совун)ларининг аралашмаси ҳосил бўлади. Бунда триацилглицеридларнинг бир қисми парчаланмасдан қолади:

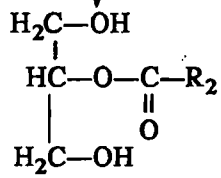
Пролипаза (нофаол)

Колипаза

Комплекс липаза — колипаза (фаол)



Триацилглицерид



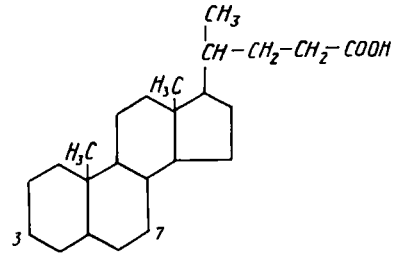
Комплекс липаза — колипаза, ўт кислоталар, Na^+

2- моноацилглицерид

$$+$$
$$R_1COONa$$
$$+$$
$$R_2COONa$$

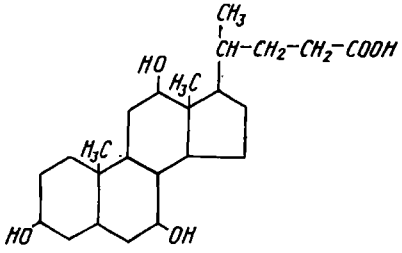
Ёғ кислоталарнинг натрийли совунлари

Улар юза таранглигини кучли даражада пасайтириб, ёғ томчиларини майда заррачаларга бўлиб юборади ва липаза ферментининг таъсирини енгиллаштиради. Ўт кислоталар стероид структурага эга бўлиб, тўла тўйинган стерон ҳалқаси ва 5 углеродли ён шохчадан ташкил топган. Турли организмда фақат таркибидаги ОН группаларнинг сони ва фазодаги ўрни жиҳатидан фарқланадиган ҳар хил ўт кислоталарнинг аралашмалари учрайди. Умуман, ўт кислоталарнинг ҳаммасини ҳам табиатда учрамайдиган холанат кислота структурасидан чиқариш мумкин:

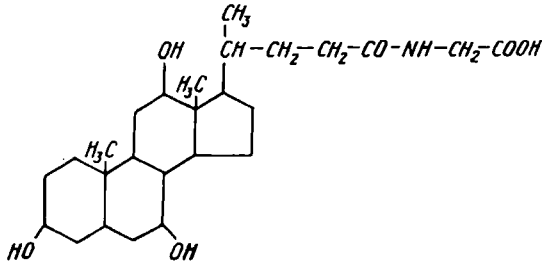


Холанат кислота

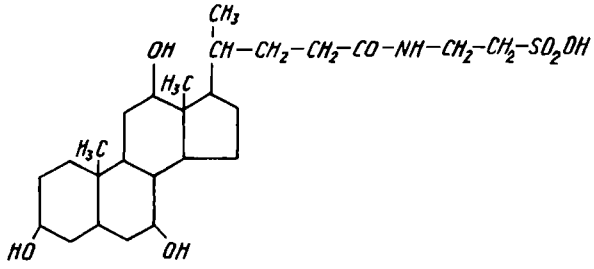
Одамлар ўтида, асосан, қуйидаги ўт кислоталар учрайди: холат кислота — 3, 7, 12- триоксихоланат кислота; дезоксихолат кислота — 3,12-диоксихолат кислота, липохолат — 3- оксихоланат кислота ва хенодезоксихоланат кислота — 3,7- диоксихоланат кислота. Бу ўт кислоталар эркин ҳолда бўлмай, глицин ёки таурин билан бирикиб, қўш кислоталар шаклида ўт таркибига киради. Уларнинг энг муҳимлари гликохолат, гликодезоксихолат, таурохолат ва тауродезоксихолат кислоталардир:



Холат кислота (3,7,12 -триокси холанат кислота)



Гликохолат кислота



Таурохолат кислота

Ёғ ва мойларга ичакда ўт кислоталар таъсир этиши туфайли жуда майда парчалардан иборат нозик эмульсия ҳосил бўлади. Бу парчаларнинг диаметри 0,5 мк дан катта бўлмайди, улар хиломикронлар деб аталади. Бундай эмульсиянинг яратилиши учун ингичка ичакнинг кучсиз ишқорий шароитда ёғ ва ўт кислоталардан ташқари, холестерин, эркин ёғ кислоталар ва моноглицеридлар аралашмасининг пайдо бўлиши катта аҳамиятга эга. Ёғларнинг эмульсияланиши уларнинг липазалар таъсирида глицерин ва ёғ кислоталарга парчалашини таъминлабгина қолмай, балки хиломикронлар шаклида ичак девори орқали сўрилишига ҳам имкон беради. Шунинг билан бирга ҳосил бўлган томчилардан ичак ҳужайралари ёғ кислоталар ва моноглицеринларни шимиб оладилар, ва қайтадан триацилглицеридларни синтез қиладилар. Бу ерда, асосан, ҳайвоннинг айнан бир тури учун специфик таркиби овқат билан қабул қилинган ёғдан

фарқланадиган ёғлар ҳосил бўлади. Лекин, ичак деворининг специфик ёғ синтез қилиш қобилияти чегараланган ва овқат билан қабул қилинган ёғларнинг анчагина қисми ўзгармаган шаклда ёғ деполарида топилади. Ёғ депоси организмда ёт ёғ моддалар тўпланиши мумкин бўлган бирдан-бир жойдир. Бошқа аъзо ва тўқималар ҳужайралари протоплазмаси таркибига кирадиган липидлар юқори спецификликка эга, уларнинг таркибига ва хоссалари овқат ёғларига боғлиқ эмас.

Ичак девори ҳужайраларида ёғлар биосинтези қуйидаги йўл билан ўтади: аввало ёғ кислоталарнинг фаол ацил КоА унумлари ҳосил бўлади, сўнгра моноацилглицеридлар бирин-кетин ацилланиб олдин ди-, охирида триглицеридлар ҳосил бўлади:

Моноацилглицеридлар + Ацил-S′-КоА → Диацилглицерид + КоА
Диацилглицерид + Ацил-S-КоА → Триацилглицерид + КоА

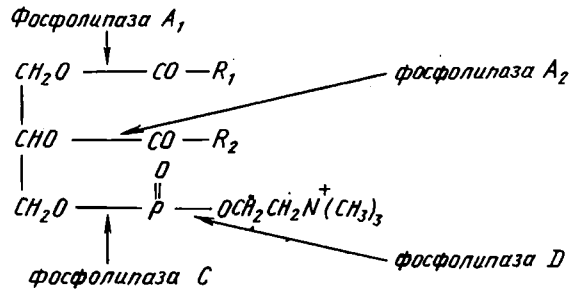
Аммо ингичка ичакнинг эпителиал ҳужайраларида моноацилглицеридни глицерин ва ёғ кислотагача парчалайдиган моноацилглицерид липаза ва ҳосил бўлган (ёки сўрилган) глицеринни глицерин-3-фосфатга айлантирувчи глицеринкиназа ферментлари ҳам мавжуд. Глицерин-3-фосфат ацил — КоА билан реакцияга кириб, диглицерид фосфат кислота ҳосил қилиши мумкин. Бу ҳосил бўлган маҳсулот яна триглицеридлар, айниқса, фосфоглицеридлар ресинтези учун истеъмол қилиниши мумкин. Ёғларнинг ингичка ичакдан қон оқими (циркуляция)га сўрилиш йўли бир хил эмас. Ёғларнинг ичакдан сўрилишида ёғ кислоталар билан ўт кислоталарнинг ҳосил қилган комплекслари кўпдан бери муҳим аҳамиятга эга деб ҳисобланади. Холеинат кислоталар деб аталадиган бу комплексда сувда эримайдиган ёғ кислоталарнинг айрим молекулаларини ўт кислоталар ўраб олиб, эрийдиган ҳолга келтиради. Аммо ўт кислоталарнинг миқдори бу жараённи таъминлаш учун етарли бўлмаганидан холеинат кислоталар комплекси сўрилиш давомида ичак тукларининг эпителий ҳужайраларида қайтадан ўз компонентларига бўлинади, деб қабул қилинган. Эркин ёғ кислоталар қон оқимига ўтади, ажралиб чиққан ўт кислоталар эса баъзи фикрларга кўра, қон орқали жигарга ўтказилиб, қайтадан ўт таркибига киради. Аммо бу ҳақда ўт кислоталар ичак бўшлиғига қайтиб, янги ёғ кислота молекулалари билан бирикади ва уларни қонга ўтказишда қатнашади, деган фикр ҳам бор.

Ёғ кислоталар ўт кислота тузлари бўлганда ичак ширасида глицерин ва фосфат қатнашувида тезроқ сўрилгандан, сўрилишнинг механизмларидан бири ичак шилимшиқ пардасининг юзасида фосфатидлар синтезланиши мумкин деб фараз этилади. Фосфатидлар сув билан яқинроқ муносабатда бўлганидан улар яхшироқ сўрилади. Кўп текширишларга мувофиқ узун занжирли (14 С углерод атомидан ортиқ) тўйинган ва тўйинмаган ёғ кислоталар ингичка ичакдан лимфага сўрилиб, кўкрак йўли бўйича қон оқимига қуйилади. Қалтароқ занжирли ёғ кислоталар бевосита қопқа вена йўли билан қон айланмасига тушади. Узун ёғ кислоталар ацил глицеридлар ҳам хиломикронлар шаклида кўкрак йўли лимфасига сўрилиб, сўнгра қон оқимига ўтади. Шунинг учун ёғлиқ овқат ейилгандан сўнг лимфада, ва ҳатто, қон таркибида майда ёғ томчилари бўлганидан плазма лойқа бўлиб кўринади. Қуйида ёғлар ҳазмланиши давомида кўкрак йўли лимфасига сўрилиб, сўнгра қон оқимига ўтади. Шунинг учун ёғли овқат келтирилган.

Лимфада ёғ кислоталарнинг йўналиши:	Хиломикронлар таркиби:
ацилглицеридлар 82 %	нейтрал липидлар 86 %
фосфолипидлар 10 %	холестерин 3 %
холестерин эфирлари 2 %	фосфолипидлар 8,5 %
эстерификация бўлмаган ёғ кислоталар 6 %	оқсил 2 %
	углеводлар +

Фосфоглицеридлар ва холестериннинг ҳазм бўлиши ва сўрилиши

Овқат билан қабул қилинадиган фосфолипидлар, асосан, тухум сариғи, безли аъзолардаги лецитин ошқозон-ичак йўлида гидролитик парчаланади. Лецитин ошқозоности бези ширасн таъсирида иккита ёғ кислота қолдиғига ажралади. Лецитиннинг турли боғлари махсус фосфолипазалар томонидан узилади деб ҳисобланади. Турли фосфолипазаларнинг таъсирини қуйидагича тасвирлаш мумкин:



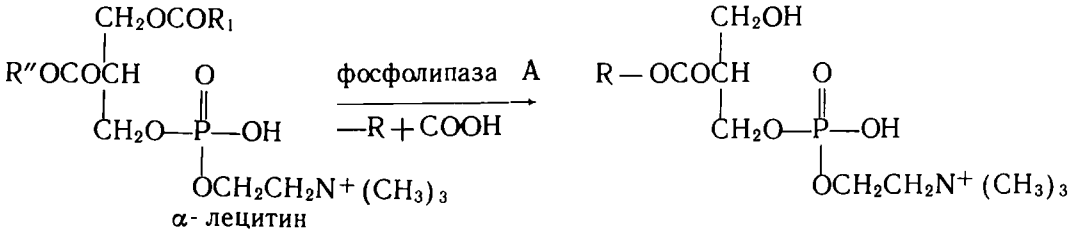
Бунда:

R_1 — тўйинмаган ёғ кислота радикали.

R_2 — тўйинган ёғ кислота радикали.

N^+ — азот асоси холин, коламин қолдиғи.

Чеккадаги (бирламчи) спирт группасидаги тўйинмаган ёғ кислотани ажратувчи фермент — фосфолипаза А фақат ҳайвон ва ўсимлик тўқималарида эмас, балки микроорганизмларда, илон, чаён ва асалари заҳарида ҳам топилган. Бу фермент таъсирида лецитиндан кучли гемолитик (қизил қон таначаларини бузиб ташловчи) таъсирига эга лизолецитин, кефалиндан лизокефалин ҳосил бўлади:

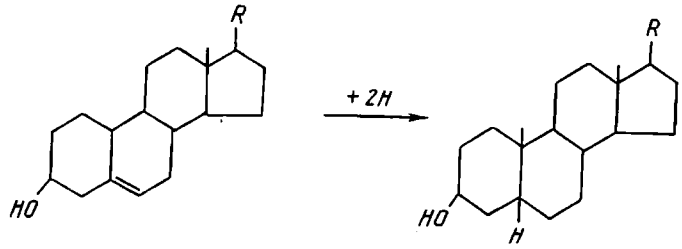


Ичакда лизолецитин фосфолипаза A_2 таъсирида тўйинган ёғ кислотани ажратганидан гемолитик фаолликка эга бўлган бу модда қонга сўрилмайди. Фосфатидлардан ёғ кислоталар ажралиб кетгандан сўнг қолган глицерилфосфорилхолин ёки холин ўрнига этаноламин ёки серин тутадиган аналогларининг ингичка ичакда кейинги парчаланиш механизми ҳақида маълумотлар етарли эмас. Аммо ҳайвонларнинг баъзи тўқималарида улар глицерофосфат ва тегишли асосларгача парчаланади. Умуман, липаза ва, балки махсус фосфолипазалар комплекси таъсирида фосфолипидларнинг маълум қисми ёғ кислоталар, глицерин, азот асоси ва фосфат кислотагача парчаланади ҳамда шу компонентлар шаклида қонга сўрилади ва лимфага сўрилади деб қабул қилинади. Лекин триацилглицеридлар каби, фосфолипидларнинг сўрилиши учун ҳам уларнинг тўла гидролизланиши зарур эмас. Овқат билан қабул қилинган фосфоглицеридларнинг анча миқдори глицерин билан ёғ кислоталар ёки фосфат орасидаги боғлар узилмаган ҳолда лимфага ўтади. Юксак кислоталар фосфолипидлар шаклида киритилганда улар кўкрак лимфасида глицеридлар ва фосфолипидлар молекуласида топилади.

Бу факт уларнинг сўрилишида ҳам, ҳеч бўлмаганда қисман эркин ёғ кислоталарнинг ёки триглицеридларнинг ҳазмланишидаги механизм ўрин тутганлигини тасдиқлайди. Шундай бўлса ҳам фосфолипидлар таркибидаги ёғ кислоталар аксари ўзгармаган фосфолипидлар ҳолида сўрилса керак.

Овқат билан кирадиган турли стеринлардан фақат баъзиларигина ингичка ичакда сўрилади. Стеринларнинг энг муҳим вакили — холестерин эркин ёки эфирлар ҳолида ҳайвон маҳсулотлари, хусусан, тухум сариғида, гўштда, жигар ва мия таркибида овқат билан қабул қилинади. Холестерин эфирлари қисман ошқозоности безининг холестераза номли фермент таъсирида эркин холестерин ва ёғ кислоталарга парчаланади, холестерин ичакдан қонга, асосан лимфа йўли билан ва, тахминан, 50 %и эфир шаклида сўрилади. Сувда эримайдиган холестерин ва унга яқин бирикмалар, ёғ кислоталарга ўхшаш ичакда фақат кислоталар ҳозир бўлгандагина сўриладилар. Ингичка ичакнинг шилимшиқ пардасидаги эстеразаларнинг спецификлиги турли гидроксилланган стероидларнинг сўрилишида муҳим аҳамиятга эга. Бундан ташқари, ичак деворида холестеринни 7-дегидрохолестерингa айлантирувчи стерол дегидрогеназа ҳам бор. Холестерин билан бирга циркуляцияга 7-дегидрохолестерин, эстероген ҳам сўрилади. Лекин ўсимлик стеринлари — ситостерин ва стигмостерин ичакдан сўрилмай, ахлат билан чиқарилади.

Одам қони плазмасида холестерин миқдори ҳайвонларникига қараганда кўпроқ бўлса ҳам холестерин одамларда нисбатан ёмонроқ сўрилади ва унинг анча қисми ахлат билан чиқарилади. Ахлатдаги холестериннинг маълум бир миқдори ўт билан ичакка қуйиладиган моддадан келиб чиқади. Ахлат таркибидаги бошқа муҳим стероид — копростерин ичак бактериялари таъсирида холестериндан ҳосил бўлади:



Холестерин *Копростерин*

Дон ва уруғларда ёғ ҳамда мойлар нисбатан йирик глобулалар (думалоқ парчалар) шаклида бўлади. Тинч ва униш даврида уларнинг ҳажми кичиклашади, етарли намлик бўлганда уруғдаги липазалар таъсирида осонлик билан ёғ кислоталар ва глицеринга парчаланади. Бу маҳсулотлар униш даврида муртакда кўп тўпланмай, бошқа компонентларга, биринчи навбатда, углеводларга айланади. Ёғ кислоталарнинг углеводларга ўтиши ацетил КоА орқали цитрат кислота циклининг компонентлари иштирокида бўлади. Глицерин эса глицерофосфатга ва унинг дегидратланиши туфайли, триозофосфатларга айланади. Булар эса углеводлар алмашинувининг асосий оралиқ моддаларидир.

13.2. ЁҒ ВА ФОСФОЛИПИДЛАРНИНГ ОРАЛИҚ АЛМАШИНУВИ

Ичакдан бевосита қопқа вена ёки лимфа орқали қон айланмасига кирган липидлар плазма оқсиллари билан ўз-ўзидан боғланиб, асосан, хиломикронлар, ёғ кислоталар, фосфолипидлар, холестерин эфирлари ёки липопротеинларнинг компонентлари шаклида тўқималарга етказилади. Циркуляцияга лимфа йўли билан ўтган овқат ёғ кислоталарнинг бир қисми жигарга етиб боришдан аввал бошқа органларга кириб, ички органлар ва ёғ тўқимасида захира ёғ сифатида тўпланиши мумкин. Аммо юқори ривожланган ҳайвонларда жигар ёғ кислоталар ўзгаришининг асосий ўрнидир. Шунга эътибор бериш керакки, жигарда ҳам, ёғ тўқимасида ҳам ёғ доимо оқимда, ёғ кислоталар ёғ тўқимасидан жигарга ва

тескари ҳаракатда бўлади. Тана ёғининг бир қисми доим энергия ажратиб, CO_2 ва H_2O гача оксидланиб туради. Бунинг учун ёғ деполардан тўқималарга эркин ёғ кислоталар шаклида ташилади. Агар қабул қилинган ёғ унинг парчаланиб турган миқдоридан ортиқ бўлса, деполарда захира модда сифатида тўпланади. Деполарда тўпланган ёғнинг таркиби асосан, овқат билан қабул қилинган ёғ таркибини акс эттиради ва ҳайвонларнинг айрим турларида ўзига хос таркибга эга бўлади. Қорамолнинг ёғи бир хил, қўйники бошқача ва отники яна бир бошқа хилдир. Аммо ҳайвонларга овқат билан кўп миқдорда бошқача ёғ киритиш орқали, уларнинг деполаридаги ёғнинг таркибини ўзгартириш мумкин. Масалан, ит кўп миқдорда зиғир мой билан боқилса, унинг деполарида организм учун хос бўлмаган, осон эрийдиган ва анча тўйинмаган ёғ тўпланади. Шу билан бирга, одатдаги шароитда ҳар бир ҳайвон ўзи учун характерли ёғни сақлайди. Лекин деполарда, асосан, узун занжирли (C_{16} ва ундан ортиқ) ёғ кислоталар тўпланади, калта занжирли ёғ кислоталар, масалан, мой кислота тез оксидланади. Деполардаги захира ёғ ҳамма вақт ҳам овқат билан истеъмол қилинган ёғнинг ўзидир. Унинг кўп қисми организмда углеводлардан, қисман, оқсиллардан синтезланади. Демак, тўпланадиган ёғнинг табиати маълум тур учун хос моддалар алмашинуви типига боғлиқ. Турли ҳайвонлар бир хил дастлабки моддадан ўзи учун характерли ёғни синтезлайди. Бу қоида ўсимликлар учун ҳам тааллуқли. Уларда ҳам углеводлардан ҳар бир тур махсус ёғ ва мойларни синтез қилади. Шонхаймер овқатга дейтерий билан нишонланган пальмитат кислотани қўшиб бериш билан ёғ кислоталарнинг тана ёғлари таркибига киришини бевосита тасдиқлайди. Киритилган изотопнинг пальмитат кислотадан бошқа ёғ кислоталар таркибида ҳам топилиши организмда ёғ кислоталари углерод занжирининг чўзилиши, тўйинган кислотадан тўйинмаган кислоталарнинг ҳосил бўлиши ва бир занжир ўртасидан бўлиниб, иккита еноил кислотага айланиши реакцияларнинг кечишини тасдиқлайди:

Стеарат кислота $\rightleftarrows$ Пальмитат кислота $\rightarrow$ калта занжирли кислоталар
C_{18} (тўйинган) C_{16} (тўйинган) (миристат, лаурат)

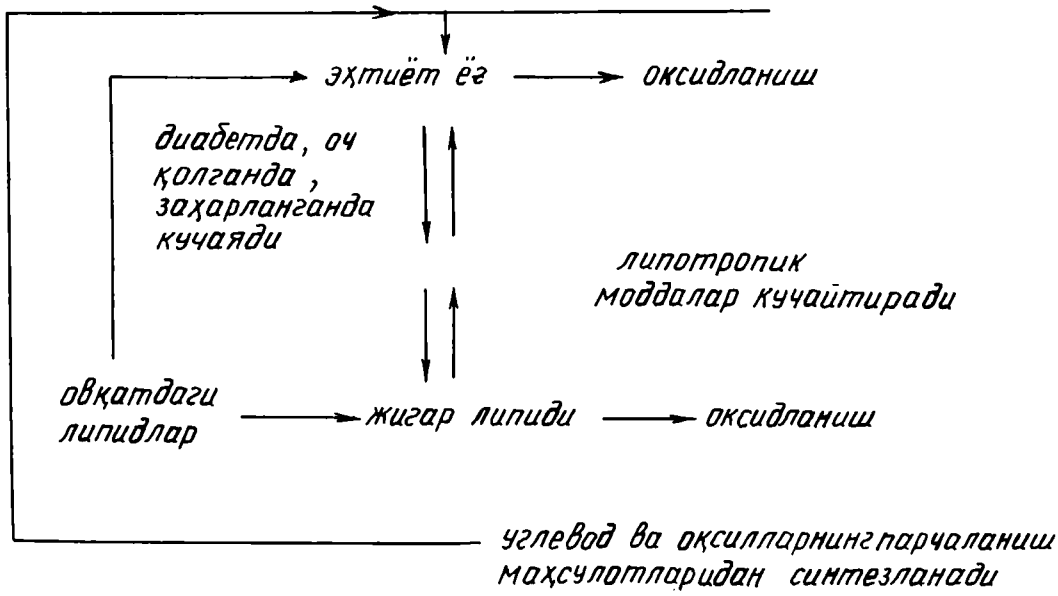
$\uparrow\downarrow$ $\uparrow\downarrow$

Олеат кислота C_{18} (тўйинмаган)

Пальмитоолеат кислота C_{16} (тўйинмаган)

Лекин таркибида иккита ва учта қўшбоғ тутган тўйинмаган ёғ кислота организмда олеат кислотадан ҳосил бўлмайди, улар овқат билан қабул қилиниши лозим. Нормал ҳайвонларда жигардаги липидлар миқдори, тахминан, аъзо оғирлигининг 5 % ига тенг. Аммо баъзан унинг миқдори ортиб ёғли жигар (жигарнинг ёғли айниши — дегенерацияси) пайдо бўлиши мумкин. Бундай ҳодиса оч қолганда деполардаги ёғ сарф қилиниши туфайли, овқат билан кўп миқдор узун занжирли тўйинган ёғ кислоталар истеъмол қилинганда, жигар баъзи химиявий моддалар (масалан, углерод (IV)- хлорид, фосфор) билан заҳарланганда ва баъзи касалликларда кузатилади. Овқат таркибидаги ортиқча холестерин ҳам жигарда тўпланади. Жигарнинг ёғли айнишининг олдини олиш учун организмга липотроп моддалар деб аталувчи холин ёки метионинни киритиш мумкин экан. Холиннинг жигарда ёғ тўпланиб қолишига қарши таъсири унинг бир қатор биохимиявий реакциялар, жумладан, фосфолипидлар синтезида қатнашувига боғлиқ. Метионин ва таркибида бу аминокислота кўп бўлган оқсилларнинг липотроп эффекти эса улар метил группанинг донори сифатида организмда холиннинг синтезланиши учун сарф бўлишига асосланган. Жигар фосфолипидлар алмашинувининг асосий жойи бўлгани учун бу жараённинг жадал ўтиши аъзода ёғ кислоталарнинг тўпланишига имкон бермайди. Аксинча, нормал ёғ қабул қилинганда ҳам диетада холин ёки метионин кам бўлса, жигарда ёғ дегенерацияси кузатилади.

Қуйидаги схемада ёғ алмашинувининг умумий йўналиши келтирилган. Бу жараённинг тезлиги ички секреция безларининг назорати остида бўлади:

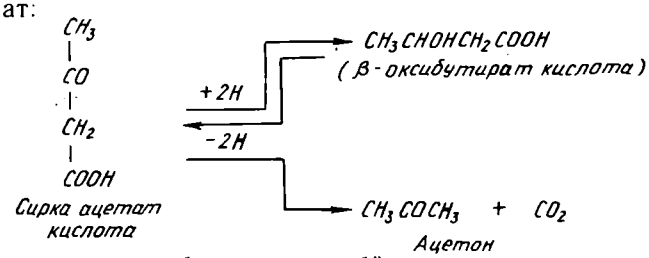


Ёғ кислоталарнинг оксидланиши. Нормал шароитда ёғ кислоталарнинг тўқималарда CO_2 ва H_2O гача оксидланиши кўпдан маълум. Уларнинг таркибида С атомлари кўп, О эса кам бўлганидан ёғ кислоталар оксидланганда нафас олиш коэффициенти (CO_2/O_2) 1 дан анча кичик бўлади. Масалан, пальмитат кислотанинг оксидланиши қуйидаги тенглама асосида ҳисобланса,

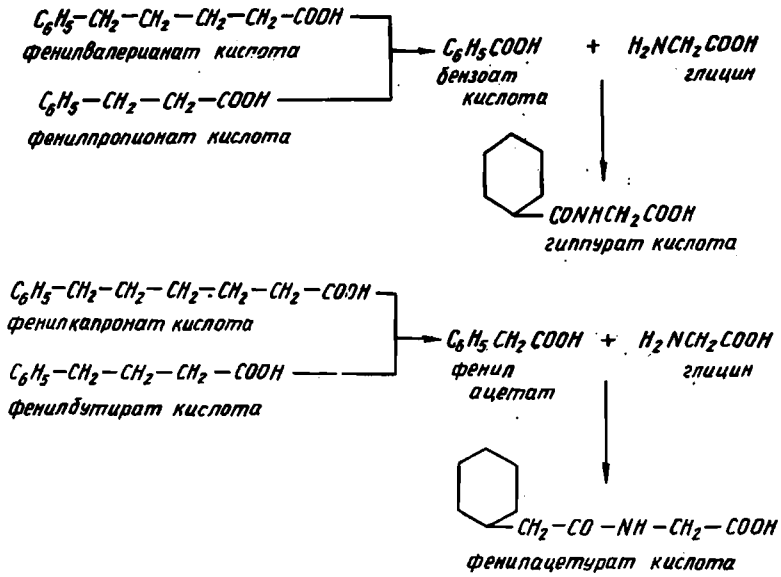
$$C_{16}H_{32}O_2 + 23O_2 \rightarrow 16CO_2 + 16H_2O$$

нафас олиш коэффициенти 16/23=0,7 га тенг эканлигини кўриш мумкин.

Баъзи ҳайвонларда, умуман, маълум шароитда, масалан, овқатда ёғ миқдори кўп бўлганда қонда ацетон ёки кетон таналар деб аталадиган бирикмаларнинг тўпланиши ва сийдикка чиқарилиши кузатилган. Бу таналар сиркаацетат кислота, унинг декарбоксилланишидан келиб чиқадиган ацетон ва β-оксимой (бутират) кислотадан иборат:



Кетон таналарнинг дастлабки моддаси бўлмиш сиркаацетат кислота ҳайвон организмида ёғ кислоталарнинг чала оксидланишидан ҳосил бўлиши кўп йиллардан маълум. Лекин нормал шароитда у тезда охиригача оксидланиб кетганидан организмда сезиларли миқдорда тўпланмайди. Аммо организмга тоқ углерод атомли ёғ кислоталар киритилганда кетон таналар ҳосил бўлмайди. Бу муҳим маълумотлар Эмбденнинг жигар перфузияси билан ўтказган тажрибаларидан аниқланди. Тўпланган экспериментал натижалар ва биринчи марта нишонланган ёғ кислоталардан фойдаланиб ўтказилган тажрибалар асосида Ф. Кнооп ёғ кислоталарни, β-оксидланиш гипотезасини таклиф қилди. 1904 йили Кнооп итларга карбоксил группаси учига фенил радикали уланган (шу йўл билан нишонланган), тоқ ва жуфт углерод атомли ёғ кислоталарни юбориб, сийдикда ажралиб чиқадиган ҳосилаларни текширди. Итга овқат билан жуфт углеродли ёғ кислоталар, фенил мой кислота ва бошқалар берилса, сийдикда фенилацетат кислота, тоқ углеродли ёғ кислоталар (фенил пропионат, фенил валерианат ва бошқалар) киритилса, бензоат кислота чиқарилиши аниқланди. Сийдикда бу кислоталар глицин билан бириккан ҳолда, фенил ацетат ф е н а ц е т у р а т к и с л о т а, бензоат эса г и п п у р а т к и с л о т а шаклида ажратилади:



Кнооп бу хулосаларни ёғ кислоталар оксидланганда улардан иккитадан углерод атоми биргаликда ажралиб, занжир ҳар гал иккита углеродга қисқаради, бу жараён β-углерод атомининг дегидрогенланиши ва кетон группага оксидланиши орқали ўтади деб тушунтирди. Кнооп назарияси қуйидаги схема бўйича ифодаланади:

$$C_6H_5\overset{\beta}{C}H_2\ \overset{\alpha}{C}H_2COOH \rightarrow CH_3COOH$$
$$C_6H_5COOH$$

$$C_6H_5{-}CH_2{-}\overset{\beta}{C}H_2\ \overset{\alpha}{C}H_2{-}COOH \rightarrow CH_3{-}COOH$$
$$\downarrow$$
$$C_6H_5{-}CH_2{-}COOH$$

$$C_6H_5{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\beta}{C}H_2\ \overset{\alpha}{C}H_2COOH \rightarrow CH_3COOH$$

$$C_6H_5{-}\overset{\beta}{C}H_2{-}\ {-}\overset{\alpha}{C}H_2COOH \rightarrow CH_3COOH$$
$$C_6H_5{\leftarrow}COOH$$

Кнооп фикрича, бу оксидланиш жараёнида иккита углерод ацетат шаклида ажралиб чиқиши керак эди, аммо бу маҳсулотни на унинг ўзи ва на бошқалар ажратиб олишга муваффақ бўлдилар. Кнооп назарияси бўйича ёғ кислота занжиридаги β-углерод атоми оксидланганидан бу схема β-оксидланиш назарияси номини олган:

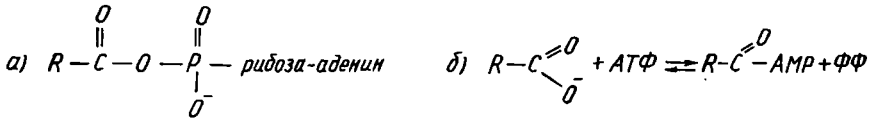
$$CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\beta}{C}H_2{-}COOH$$
$$\downarrow -2H$$
$${-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}COOH$$
$$\downarrow +HOH$$
$${-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2CHOH{-}CH_2{-}COOH$$
$$\downarrow -2H$$
$$-CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\beta}{C}O\ \overset{\alpha}{C}H_2{-}COOH$$
$$\downarrow +HOH$$
$$-CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH + CH_3COOH$$

Кейинги йилларда Шонхаймер ва Риттенберг β-оксидланиш назариясини изотоплар билан ўтказилган тажрибаларда ҳам тасдиқладилар. Ёғ кислоталарнинг оксидланишини таъмин қиладиган ферментлар ҳам ажратилди. Лекин бу жараёнда ажралиб чиқадиган икки углеродли компонент эркин ацетат кислота эмас, балки унинг КоА билан берган ҳосиласи — ацетил КоА эканлиги маълум бўлди. Ҳақиқатан ҳам ёғ кислоталарнинг қадам-бақадам оксидланишининг сири даставвал уларнинг коэнзим А билан бириккан маҳсулотни ҳосил қилиши, яъни уларнинг фаолланишидадир. Бинобарин, ёғ кислоталар оксидланганда ҳар гал ацетил КоА ҳосил бўлиб, у уч карбон кислоталар ҳалқасида тўла оксидланади.

Ҳозирги тушунчаларимиз бўйича, β-оксидланиш бошланишидан илгари ёғ кислоталар кофермент→А билан боғланади. 1949 йил Юджин Кеннеди ва Альберт Ленинджер ёғ кислоталарининг оксидланиш жойи митохондриялар эканлигини аниқладилар. Бундан кейинги тадқиқотлар натижасида ёғ кислоталар митохондрияга киришидан олдин фаолланиши маълум бўлди. Ёғ кислотанинг карбоксил группаси билан КоА нинг сульфгидрил группаси орасида тиоэфир боғи мембранада ўтади, ва унинг натижасида макроэргик боғга эга ацил КоА синтезланади. Реакцияни ацил КоА синтетаза (тиокиназа) ферменти катализлайди:

$$R—CH_2—CH_2—COOH \xrightarrow[АТФ+HSKoA]{Mg^{+2}} R—CH_2—CH_2—CO—SKoA + пиросульфат$$

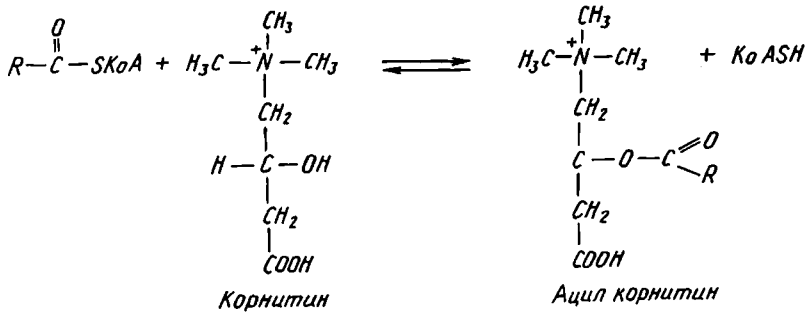
Паул Берг ёғ кислоталарнинг фосфорланиши икки босқичда ўтишини белгилади. Аввало ёғ кислота АТФ билан реакцияга кириб, **ациладенилат** ҳосил қилади. Бу аралаш ангидридда ёғ кислотанинг карбоксил группаси АМФ нинг фосфорил группасига бириккан. АТФ — субстратнинг қолган иккита группаси пирофосфат шаклида ажралади:



Ацил-аденилат *Ёғ кислота*

Сўнгра КоА нинг сульфгидрил группаси фермент билан мустаҳкам боғланган аденилатга таъсир этиб, ацил КоА ва АТФ ҳосил қилади. Ҳосил бўлган пирофосфат пирофосфатаза таъсирида дарҳол гидролизланади. Шундай қилиб реакция давомида иккита макроэргик боғлар (ФФ ва АМФ орасида) узилиб, битта энергияга бой боғ (ацил КоА даги тиоэфир боғи) ҳосил бўлади. Шунинг учун ёғ кислотанинг АТФ иштирокида фаолланиши қайталама реакция эмас ва ациладенилат фақат келгуси оксидланиш босқичидагина ўзгаради. Пирофосфатни гидролиз қилиниши жуда кўп биосинтетик реакцияларни қайталама бўлишига тўсқинлик қиладиган биохимиявий жараёнларда такрорланадиган мақомдир.

Ёғ кислоталар митохондриянинг ташқи мембранасида фаолланади, аммо митохондрияда оксидланадилар. Ёғ кислотанинг ацил КоА си узун занжирли молекула бўлганидан митохондриянинг ички мембранасидан осонлик билан ўта олмайди. Бунинг учун махсус механизм лозим. Узун занжирли фаолланган ёғ кислотанинг ички митохондриал мембранадан ташиб ўтиш вазифасини витамин табиатга эга бирикма — карнитин (к. 211-бет) бажаради. КоА нинг олтингугурт атомидан ацил группа карнитиннинг гидроксил группасига кўчирилиб ацилкарнитин ҳосил қилади, у эса митохондриянинг ички мембранаси орқали сингиб матриксга ўтади. Бу ерда ацил группа қайтадан ацил СоА: карнитинацилтрансфераза иштирокида КоА га кўчирилади. Ўрта занжирли C_8—C_{10} ёғ кислоталарнинг КоА митохондриал матриксига ўтиши учун карнитин талаб қилинмайди. Мана шу жараёнлар натижасида фаолланган ва митохондриал компартаментга кўчирилган узун занжирли тўйинган ёғ кислоталар бирин-кетин такрорланадиган (қуйида келтирилган) тўртта реакция орқали парчаланади.



1. Ацил КоА нинг дегидрогенланиши ацилдегидрогеназа номли флавопротеин томонидан катализланади. Натижада α, β-тўйинмаган ёғ кислота маҳсулоти пайдо бўлади:

$$R—CH_2—CH_2—CO—SKoA + E—ФАД \rightarrow R—\underset{H}{C}=CH—CO—SKoA + E—ФАДН_2$$

Ацил КоА + транс Δ^2 енолил КоА

2. α-оксикислотанинг ҳосил бўлиши тўйинмаган ёғ кислотага сув элементларининг бирикиши орқали ўтади:

$$R—\underset{H}{C}=\underset{H}{C}—CO—SKoA + H_2O \rightleftarrows R—CHOH—CH_2—CO—SKoA$$

Реакцияни енолил КоА гидратаза номли фермент катализлайди.

3. β-кетокислотанинг ҳосил бўлиши ёғ кислотанинг оксидланишидаги навбатдаги босқичдир. Реакция НАД га юқори специфик бўлган *L*-3-гидроксиацилдегидрогеназа ферменти томонидан катализланади ва натижада тегишли β-кетокислотанинг ҳосиласи келиб чиқади:

$$R—CHOH—CH_2—CO—SKoA + НАД^+ \rightleftarrows R—CO—CH_2—CO—S—KoA + НАДН + H^+$$

3 оксаацил КоА

4. β-кетоацил КоАнинг энзиматик парчаланиши. Реакция янги коэнзим А иштирокида тиол боғининг узилиши билан боради:

$$R—CO—CH_2—CO—SKoA + KoASH \rightleftarrows R—CO—SKoA + CH_3—CO—SKoA$$

Ацетил КоА.

Оксидланишнинг бу охирги босқичи, бошланғич ёғ кислотадан иккита углерод атоми кам тутадиган янги ацил-КоАнинг ҳосил бўлишига олиб келади. Реакция α-кетоацил тиолаза ферменти таъсирида боради. Иккита углерод камроқ бўлган янги ацил-СоА қайтадан биринчи реакцияга киришиб, яна ацетил КоА гача парчаланишда давом этади. Шундай қилиб, ёғ кислота қуйидаги умумий формулага биноан, тўла ацетил КоА га айланади:

$$CH_3(CH_2)_nCOOH + АТФ \xrightarrow{n+2} KoASH + {}^n/_2H_2O \rightarrow$$

$$\frac{n+2}{2}\ CH_3COSKoA + 2nH + АМФ + пирофосфат$$

Энди биз ёғ кислота оксидланганда қанча энергия ҳосил бўлишини ҳисоблашимиз керак. Реакциянинг ҳар бир циклида ацил КоА иккита углеродга қисқаради ва бир молекула $ФАДН_2$, $НАДН_2$ ҳамда ацетил КоА ҳосил бўлади. Пальмитил — СоА молекуласининг парчаланиши етти цикл орқали ўтади:

$$Пальмитил\ КоА + 7\ ФАД + 7\ НАД^+ + 7\ КоА + 7\ H_2O \rightarrow$$
$$8\ ацетил\ КоА + 7\ ФАДН_2 + 7\ НАДН_2$$

Маълумки, ҳар бир ФАДН молекуласи оксидланганда иккита, НАДН нафас олиш занжирида учта АТФ, ацетил КоА уч карбон кислоталар циклида парчаланганда 12 АТФ ҳосил қилади. Бинобарин, пальмитил КоА оксидланганда

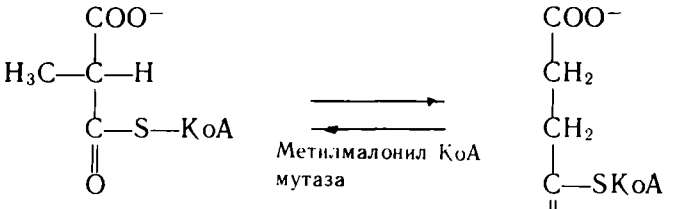
қуйидаги ҳисоб бўйича 131 АТФ молекуласи ҳосил бўлади: 7 $ФАДН_2$ дан 14,7 $НАДН_2$ дан 21 ва 8 ацетил КоА дан 96.

Овқат билан қабул қилинадиган ва тўқималарда оксидланадиган ёғ кислоталар жуфт углерод атомига эга. Шунинг учун улар β-оксидланиш йўли билан парчаланганда тўла ацетил КоА га, сўнгра Кребс циклида CO_2 ва H_2O га айланади. Табиий ёғ кислоталарни оксидлайдиган ферментлар таркибида тоқ углерод атоми тутадиган кислоталарни ҳам оксидлайди. Буларни ацетил КоА билан бирга пропионил КоА ни ҳам қуйидаги реакция бўйича оксидлайдиган энзимлар бор:

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot SKoA + CO_2 + АТФ \rightarrow CH_3 \cdot CHCO \cdot S \cdot KoA + АДФ + фосфат$$

Пропионил КоА — Метилмалонил КоА

Метилмалонил коэнзим А B_{12} коэнзим билан таъсир этадиган изомераза иштирокида сукцинил КоА га ўтади:



Метилмалонил КоА — Сукцинил КоА

Сукцинил-КоА уч карбон кислоталар циклида ҳосил бўладиган маҳсулотлардан биридир. У Кребс циклида CO_2 ва H_2O гача оксидланади. Пропионат кислотанинг оксидланиши бир молекула CO_2 нинг фиксацияланиши билан кечади. Маълумки, бу реакциянинг кофермент биотиндир.

Ацетосирка кислотанинг ҳосил бўлиши. Нормал организм плазмасида ҳам кам миқдорда кетон (ацетон) таналар учрайди, аммо оч қолганда, диабетда, яъни организмда углеводлар захираси камайганда ёғларнинг оксидланиши тезлашиб, кетон таналар миқдори ортиб кетади. Демак, ацетосирка кислота, β-оксимой кислота ва ацетондан иборат ацетон таналар ёғ кислоталардан келиб чиқади. Ёғ кислоталарнинг нормал оксидланиш йўлида ҳам ацетосирка кислотанинг КоА билан комплекси доимо ҳосил бўлиб туради. Лекин организм оч қолганда ва қанд диабети касаллигида ацетосирка кислота асосан глюкоза синтезига сарф бўлиб, ацетил КоА билан конденсацияланмайди, бинобарин уч карбон кислоталар ҳалқасига кирмайди. Бундай шароитда ацетил КоА тездан оксидланмайди, ёғ кислоталар синтези учун сарф бўлмайди, унинг метаболизм йўли ацетоацетат ва Д-3 гидроксибутират ҳосил қилиш томон оғади.

Ацетоацетат ацетил КоА дан уч босқич орқали ҳосил бўлади. Дастлаб ацетоацетил КоА нинг икки молекуласи тиолаза ферменти таъсирида конденсирланиб ацетоацетил КоА ҳосил қилади. Ацетоацетил КоА эса ацетил КоА ва сув билан 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА ва КоАни беради, сўнгра олти углеродли маҳсулот ацетил-КоА ва ацетоацетатга парчаланади.

Мускулларда эркин ацетосирка кислота қуйидаги реакцияга биноан ҳосил бўлиши исбот қилинган:

$$CH_3—CO—CH_2—CO—SKoA + HOOC—CH_2—CH_2—COOH \longrightarrow$$

сукцинат кислота

$$CH_3—CO—CH_2COOH + HOOC—CH_2—CH_2—CO—SKoA$$

сукцинил КоА

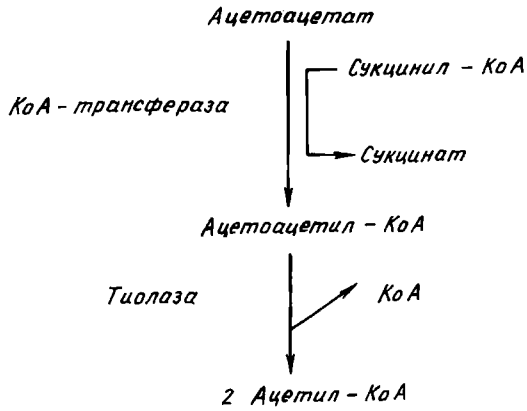
Диабет касаллигида ҳам организмда бу реакция кузатилиши мумкин. Қон орқали мускулларга етказилган ацетосирка кислота сукцинил КоА билан реакцияга киришиб, қайтадан фаолланиши ва шу йўл билан келиб чиққан ацетоацетил КоА цитрат циклида ёндирилиши мумкин.

Организмда тўпланиб қоладиган ацетосирка кислота специфик дегидрогеназа иштирокида НАДН—H^+ истеъмол қилиш билан қайтарилиши ва кетон таналарнинг асосий қисмини ташкил қилувчи β-оксимой кислотага ўтиши мумкин. Қамроқ қисми ўз-ўзича декарбоксилланиб, ацетонга айланади. Нормал шароитда қонда кетон таналарнинг миқдори 0,2—0,7 мг фоизга тенг бўлса, диабетнинг оғир кўринишларида сийдик билан бир суткада 150 г β-оксимой кислота чиқарилиши мумкин.

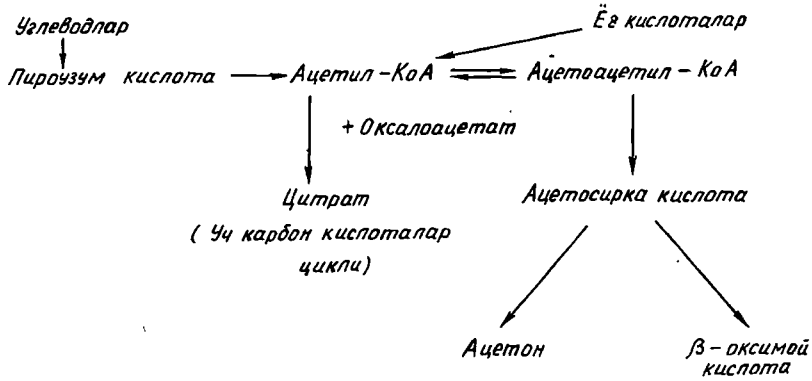
Сўнгги йилларгача кетон таналар — организм учун физиологик аҳамиятга эга бўлмаган алмашинув маҳсулотлари ҳисобланиб келган. Лекин Георг Кэхилл тадқиқотлари уларнинг муҳим энергетик ролини очиб берди. Ацетоацетат ва β-оксибутират баъзи тўқималар (юрак мускулалари, буйракусти безининг пўст қавати)да миқдори томондан катта энергия манбаи сифатида истеъмол қилинади. Одатда энергия манбаи сифатида глюкозани истеъмол қиладиган мия ҳам организм оч қолганда ва қанд диабети касаллигида ацетоацетатни истеъмол қилишга мослашади.

Ацетоацетат сукцинал — КоА дан КоА нинг кўчирилиши орқали фаолланиши, сўнгра тиолаза таъсирида икки молекула ацетил — КоА ҳосил қилиб парчаланиши мумкин. Ацетил КоА эса уч карбон кислоталар циклида тўла оксидланади. Жигар бошқа тўқималарни ацетоацетат билан таъминлай олади, чунки бу аъзода специфик КоА трансфераза йўқ.

Нормал ҳайвонларда жигарда кам миқдорда ҳосил бўладиган ва қон оқимига чиқариладиган сиркаацетат кислота бошқа тўқималарда КоА ҳосилаларига айланади ва тўла оксидланади. Шундай қилиб ацетоацетатни ацетил компонентлари сувда эрийдиган, транспорт қилинадиган шакли деб қараш мумкин:



Қуйидаги схемада жигарда углеводлар билан ёғларнинг оксидланишидаги муносабатлар ва кетон таналарнинг бу жараёндаги ўрни келтирилган.



13.3. ЕҒ КИСЛОТАЛАР СИНТЕЗИ

Юқори молекуляр ёғ кислоталарнинг нишонланган ацетатдан ҳосил бўлиши бу жараён ёғ кислоталар оксидланиш реакцияларининг тескари томон йўналиши орқали ўтади деган фикрни туғдирган эди. Аммо оксидланиш реакцияларининг барча босқичлари ҳам тўла қайтар эмаслиги аниқланди ва Уэйкил, Ваилос ҳамда Линен тадқиқотлари асосида ёғ кислоталар синтези мураккаброқ йўл билан фаол малонат кислота иштирокида ўтиши ва бу жараёнда махсус айил кўчирувчи оқсилнинг иштирок этиши аниқланди. Кейинги йилларда бу механизм ҳамда реакцияларни катализ қиладиган ферментлар батафсил ўрганилди.

Ёғ кислоталар биосинтези йўлининг қуйидаги хусусиятларига эътибор бериш керак:

1) Синтез митохондриялар матриксида кечадиган парчаланишнинг аксича цитозолда ўтади;

2) Ёғ кислоталар синтезининг оралиқ маҳсулотлари ацил ташувчи оқсил (АТО)нинг сульфгидрил группаси билан ковалент боғлангандир. Бунинг аксича ёғ кислоталари парчаланишининг оралиқ маҳсулотлари коэнзим А билан боғланган-дир;

3) Ёғ кислота синтезининг кўпчилик ферментлари олий организмларда ёғ-кислоталар синтетазаси деб аталадиган мультиэнзим комплекси шаклида ташкил қилингандир;

4) Ёғ кислоталар синтезида қайтарувчи сифатида НАДФН иштирок этади;

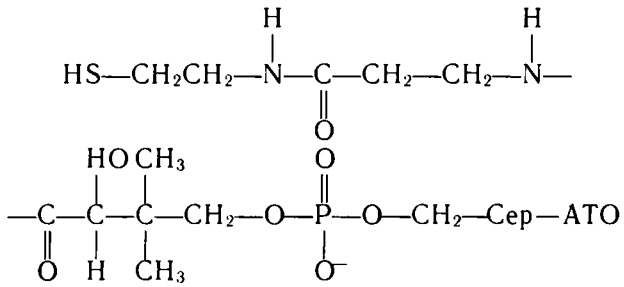
5) Ўсаётган ёғ кислота занжири ацетил КоА дан келиб чикадиган углерод атомли компонентларни бирин-кетин қўшилиши орқали узаяди (элонгация — узайиш) босқичида икки углеродли компонентларнинг фаолланган донори сифатида малонил АТО катнашади. Элонгация реакцияси CO_2 ни ажралиши билан бошланади.

Ёғ кислоталар синтезида малонил кофермент А нинг ҳосил бўлиши ҳал қилувчи босқичдир. Бу жараённинг механизмини очилишида ёғ кислоталар биосинтези учун бикарбонатнинг лозим эканлигининг аниқланиши энг муҳим кашфиёт бўлди. Ҳақиқатдан ҳам ёғ кислоталар синтези ацетил КоА ни карбоксиллаб малонил КоА га ўтишидан бошланади. Реакцияни простетик группа сифатида биотин тутувчи ацетил КоА карбоксилаза ферменти катализлайди. Биотиннинг карбоксил группаси, пируваткарбоксилаза ферментидаги каби лизин қолдиғининг ε — аминогруппасига ковалент боғланган. Реакция икки босқичда ўтади:

$$\text{Биотин—фермент} + \text{АТФ} + H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 - \text{биотин—фермент} + \text{АДФ} + \text{аФ}$$

$$CO_2\text{—биотин} - \text{фермент} + \text{Ацетил} - \text{КоА} \rightleftharpoons \text{Малонил КоА} + \text{биотин} - \text{фермент}$$

Ёғ кислоталар синтезининг оралиқ маҳсулотлари ацил ташувчи оқсил ва айнан унинг фосфопантетеил группасининг сульфгидрил учига улангандир. Ёғ кислота-ларнинг парчаланишида у КоА нинг бир қисми бўлса, уларнинг синтезида АТО нинг серин қолдиғига уланган:



АТО — фосфопантотеил простетик группаси

77 аминокислота қолдиғидан иборат бу якка полипептид занжирини жуда катта простетик группага «макро-КоА» деб қаралса бўлади.

Ёғ кислоталар синтезининг элонгация фазаси ацетил-АТО ва малонил-

АТО ларнинг ҳосил бўлишидан бошланади. Реакцияни ацетилтрансацетилаза ва малонил-трансацетилаза катализлайди.

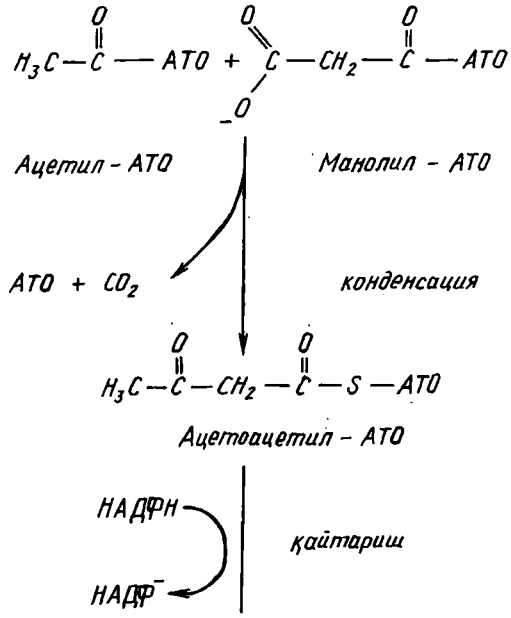
Ацетил КоА + АТО → Ацетил АТО + КоА
Малонил КоА + АТО → Малонил АТО + КоА

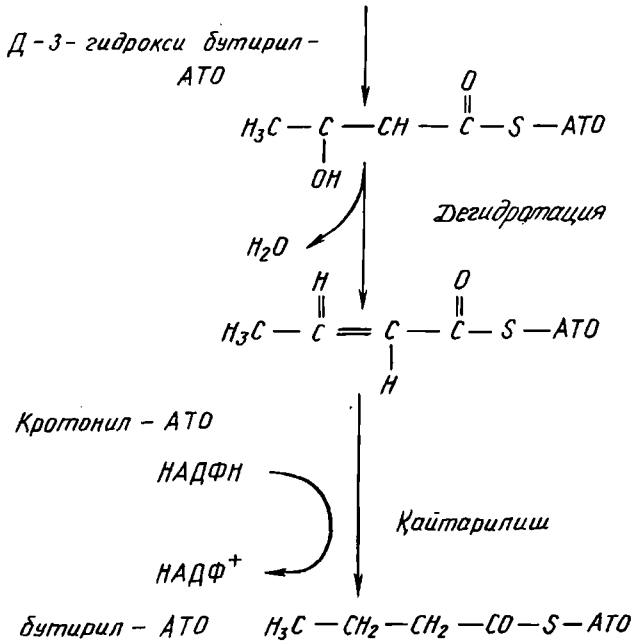
Ацетил АТО ва малонил АТО ўзаро реакцияга киришиб, ацетоацетил АТО ҳосил қиладилар. Бу конденсация реакцияси ацилмалонил АТО конденсирловчи фермент томонидан катализланади:

Ацетил АТО + Малонил АТО → Ацетоацетил АТО + АТО + CO_2

Келтирилган реакцияда икки углеродли ва уч углеродли компонентлардан тўрт углеродли компонент ҳосил бўлиб CO_2 ажралиб чиқади. Тўрт углеродли компонент (ацетил КоА) икки молекула икки углеродли компонент (ацетил КоА) дан ҳосил бўлмай, бир-икки углеродли ва уч углеродли компонент (малонил КоА) дан синтез қилинишининг сабаби, кейинги ҳолда реакция мувозанати кучли даражада ўнг томонга силжиганлигига боғлиқ. Ҳақиқатда конденсация реакцияси АТФ томонидан бошлаб берилган, у ацетил КоАнинг малонил КоА га карбоксилланишида зарур бўлган энергияни берган. Малонил КоА тўпланган эркин энергия ацетоацетил АТОнинг ҳосил бўлишида ажралади. Ёғ кислоталар синтези учун HCO_3^- зарур бўлса ҳам унинг углерод атом ҳосил бўлган маҳсулот таркибига кирмайди. Ёғ кислотанинг жуфт сондаги барча углерод атомлари ацетил-КоА дан келиб чиқади.

Ёғ кислота синтезининг қолган уч боскичи С-3 даги ОН группани метилен группага қайтаришдан иборат. Аввало ацетоацетил АТО Д-3 гидрокси бутирил АТО га қайтарилади. Бу реакция ёғ кислоталарнинг парчаланишидаги реакцияларидан икки томондан фарқ қилади: 1) асосан *L*-эмас, балки Д-эпимер ҳосил бўлади ва 2) қайтарувчи агент сифатида НАДФН истеъмол қилинади, ҳолбуки β-оксидланишда оксидловчи агент сифатида $НАД^+$ қатнашган эди. Бу фарқ қуйидаги умумий принципни ифодалайди: биосинтез реакцияларида НАДФН, энергия ҳосил қиладиган реакциялар натижасида НАДН пайдо бўлади. Сўнгра *Д*-3-бутирил АТО дегидрогенланиб транс-Δ^2-енол АТО беради. Цикл кротонил АТО га қайтарилиши билан якунланади. Кейинги уч қайтарилиш реакциялари натижасида ацетоацетил АТО бутирил АТО га айланади ва цикл янгидан бошланади. Тасвир этилган элонгация цикллари C_{16} АТО ҳосил бўлгунча давом этади. Шундай қилиб, ёғ кислоталар синтезида реакциялар тартиби қуйидагича бўлади:





Натижада занжир иккита углерод атомига узаяди. Бутирил КоА ҳосил бўлгандан сўнг реакция яна такрорланади; малонил КоА навбатдаги молекуласи қўшилиб, ҳар гал занжир C_{16} ва C_{18} АТД ҳосил бўлгунча узайиб боради. Бу йўл билан ўтадиган ёғ кислоталар синтези циклида бир неча пункт диққатга сазовордир. Биринчидан, ёғ кислота занжирининг иккита углеродга узайиши ацетил КоА эмас, балки таркибида 3 та углерод тутувчи малонил КоА ҳисобига ўтади, аммо реакция давомида CO_2 қайтадан ажралиб чиқади. Иккинчидан, синтез давомида ҳосил бўладиган β- кето-АТО ва тўйинмаган Δ^2-еноил АТО нинг қайтарилиши учун ёғ кислоталарнинг оксидланишидаги каби НАД эмас, балки НАДФ талаб қилинади. Аммо бу коэнзим (НАДФ) углеводларнинг гексозомонофосфат йўли билан оксидланишга боғлиқ. Бу жараён кислоталар синтезини қайтарилган НАДФ ($НАДФН_2$) билан таъминлаб туради.

Юқорида келтирилган босқичлар биринчи марта каптар жигаридаги эрийдиган (митохондрияларга боғлиқ бўлмаган) системадан фойдаланиб кўрсатилган эди. Бу механизмдан ташқари ҳайвон организмидаги ёғ кислоталар синтезининг бошқа йўллари ҳам бор. Масалан, митохондриал система қуйидаги механизмни таъминлайдиган ферментлар комплексига ҳам эга:

ацетил КоА+бутирил КоА→капронил КоА+КоА
ацетил КоА+капронил КоА→октанил КоА+КоА

Ёғ кислоталар, демак ёғлар синтези ҳам, асосан, ёғ тўқималарда глюкозани истеъмол қилиш билан ўтади. Ҳайвон организми ёғ кислоталардан глюкозани бевосита синтез қилиш қобилиятидан маҳрум эканлигини таъкидлаб ўтиш лозим. Ацетил КоА ҳайвон тўқималарида пируватга ёки оксалосукцинатга ўта олмайди. Албатта ацетил КоА нинг икки углерод атоми уч карбон кислоталар циклига киради, лекин бу ҳалқадаги декарбоксилланиш реакцияларида иккита углерод атоми ундан ҳам чиқиб кетади. Глюкозани ёғ кислоталар синтезига таъсири бу жараённи энергия билан таъминлашига боғлиқ деб ҳисоблаш керак. Бунинг аксича, ўсимликлар иккита қўшимча ферментга эга бўлиб, ацетил КоА нинг карбоксил группаларини глюкозага айлантира оладилар. Бир нечта қўшбоғга эга тўйинмаган ёғ кислоталар, хусусан, линолат ва линоленат кислоталар бу йўл билан пайдо бўлмайди. Шунинг учун битта қўш боғли ёғ кислоталар организмда тўйинмаган аналоглардан ҳосил бўлса ҳам юқори даражада тўйинмаган ёғлар овқатнинг алмаштирилмайдиган компонентлари бўлиши керак.

Тўйинмаган ёғ кислоталарнинг ҳосил бўлиши. Олеат кислота бевосита стеарат кислотанинг дегидрогенланиши йўли билан оксидланишидан ҳосил бўлмайди. У бир учи $CH_3(CH_2)_7$ бўлган занжирга ацетат кислота қолдикларининг уланишидан ҳосил бўлади, чунки ҳайвон организмига C^{14} билан нишонланган ацетат киритилганда олеат кислота таркибида фаоллик аникланади. Ҳайвон организмида кўп қўш боғли тўйинмаган кислоталардан, асосан, арахидонат кислота учрайди. У плазмада мавжуд бўлмаса ҳам, тўқима ёғлари таркибида сезиларли миқдорда бўлади. Организмга карбоксил группаси C^{14} билан нишонланган ацетат киритилганда ёғ деполаридан ажратиб олинган линолат ва линоленат кислоталар молекуласида радиоактивлик топилмайди. Демак улар ацетатдан бевосита синтез қилинмайди.

Лекин арахидонат кислотада C^{14} фаоллик унинг карбоксил группасида деярли тўла аникланади. Бу фақат арахидонат кислота C^{18} дан келиб чикканлигидан далолат беради. Агар бу шароитда организмга карбоксил группаси C^{14} билан нишонланган линолат кислота киритилса, ажратиб олинган арахидонат кислотада радиоактивлик қуйидагича тақсимланади.

$$C_{17}H_{35}—CH_2—CH_2—COOH$$

0 %, 24,5 % 0,7 % 74,7 %

Демак, линолат кислота арахидонат кислота таркибига ўзгармасдан киради деган хулосани чиқариш мумкин. Бу ҳодисанинг тахминий механизми қуйидагича:

$$CH_3—(CH_2)_4—CH=CH—CH_2—CH=CH—(CH_2)_7—COOH$$

линолат кислота

$$CH_3—(CH_2)_4—CH=CH—CH_2—CH=CH—CH_2—CH=CH—(CH_2)_4—COOH$$

γ-линоленат кислота

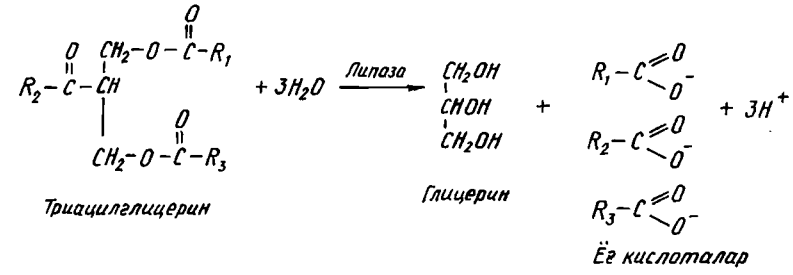
$$CH_3—(CH_2)_4—CH=CH—CH_2—CH=CH—CH_2—CH=CH—(CH_2)_6—COOH$$

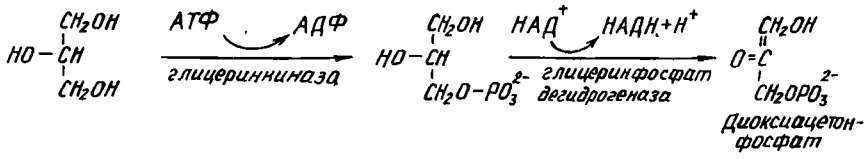
гомо — γ- линоленат кислота

$$CH_3—(CH_2)_4—CH=CH—CH_2—CH=CH—(CH_2—CH=CH—CH_2—CH=$$
$$=CH—(CH_2)_3—COOH$$

арахидонат кислота

Глицериннинг оксидланиши. Липолизда ҳосил бўлган глицерин фосфорланиш ва қайтарилиш реакциялари туфайли диоксиацетонфосфатга айланади, диоксиацетон фосфат эса изомерланиб, глицеральдегид 3-фосфатга ўтади. Бу маҳсулот гликолиз ва гликонеогенезнинг оралиқ маҳсулоти бўлиб, одатдаги оксидланиш йўлига тушади, аввал гликолиз механизми бўйича пироузум кислотага ўтади, сўнгра уч карбон кислоталар циклида CO_2 ва H_2O гача парчаланади. Тескари жараён — диоксиацетонфосфат қайтарилиб глицерин-3-фосфатга айланиши ҳам мумкин. Бу охирги маҳсулот фосфатаза таъсирида гидролизланиб глицерин





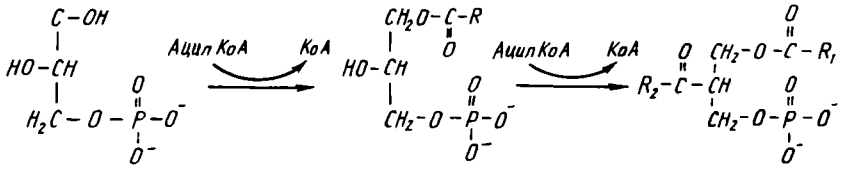
ҳосил қилади. Шундай қилиб глицерин ва гликолизнинг оралиқ маҳсулотлари осонлик билан бир-бирига ўтиши мумкин:

Триацилглицеридлар синтези. Нейтрал ёғлар тўқималарда доимо синтезланиб туради. Синтез учун лозим бўлган глицерин, асосан, углеводлардан ҳосил бўлади. Гликолиз жараёнида ҳосил бўладиган диоксиацетон фосфатни глицерофосфат кислотага ва кейинги бирикмани гидролизлаб, глицерингa айлантирадиган энзимлар маълум. Лекин триацилглицеридлар синтезида *L*-α-глицерфосфат кислотанинг ўзи истеъмол қилинса керак. *L*-α-глицерофосфат АТФ иштирокида глицериндан ҳам пайдо бўлади:

1. Глюкоза → диоксиацетон фосфат.
2. Диоксиацетон фосфат +НАД·2Н m *L*. α- глицерофсофат ёки глицерин+ +АТФ →*L*-α- глицерофосфат+пирофосфат.

L-α-глицерофосфат кислота жигарда икки молекула ёғ кислота қўшилиши билан *L*-α-фосфатидил кислотага ўтади. Аммо бу реакцияга киришадиган ёғ кислоталар фаолланган, яъни ёғ кислота ацил КоА шаклида бўлиши керак. Реакциялар қуйидаги тартибда боради:

3. Ёғ кислота +АТФ — ёғ кислота ациладенилати +пирофосфат.
4. Ёғ кислота циаденилати+КоА →ёғ кислота ацил КоА+АМФ.
5. *L*-α- глицерофосфат +2 ёғ кислота ацил КоА →



Глицерин-3-фосфат *Лизофосфатидат* *Фосфатидат*

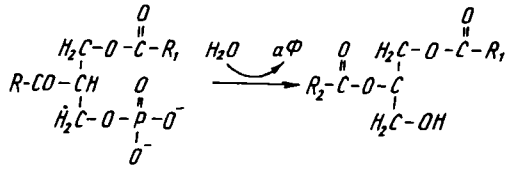
Фосфатидат кислота жигарда учрайдиган маҳсулот, фосфатаза таъсирида парчаланиб диглицерид ажратади.

6. *L*-α-фосфатитад кислота→ *D*-α, β-диглицерид +Ф.

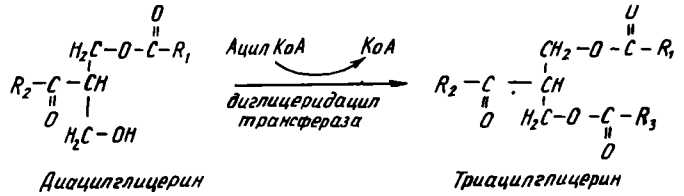
Шуни эътиборга олиш керакки, D-α ,β-диглицерид ҳам, фосфатидат ҳам триацилглицеридлар синтезида дастлабки модда ва оралиқ маҳсулот сифатида қатнашади. Диацилглицеридни триацилглицеридга қандай қилиб ўтиши аниқ маълум эмас, лекин юқорида келтирилган механизмга мувофиқ, яна битта ёғ кислота ацил КоА бирикиб, нейтрал ёғ кислотанинг ҳосил бўлишига ҳеч қандай шубҳа йўқ.

7. D-α, β-диглицерид +ёғ кислота ацил КоА→ Триглицерид +КоА.

Бу реакциялар глицерофосфат ацилтрансфераза томонидан катализланади. Триглицеридлар синтези жараёнида фосфотидат кислота аввало специфик фосфатаза таъсирида парчаланиб 1,2- диглецерид ҳосил қилади.



Фосфатидат кислота *Диацилглицерин*



Диацилглицерин *Триацилглицерин*

13.4 ФОСФАТИДЛАР АЛМАШИНУВИ

Фосфатидларнинг организмда синтезланиши жуда кўп тажрибаларда исбот қилинган. Овқат билан истеъмол қилинадиган фосфатидлар қатъий чегараланганда ҳам одам узоқ вақт нормал ҳаёт кечириши мумкин. Фосфатидлар синтези учун ёғ кислоталар, глицерин ва фосфат кислотадан ташқари азот асослари: холин, этаноламин, серин ва бошқалар ҳам лозим эканлигини эътиборга олиш керак.

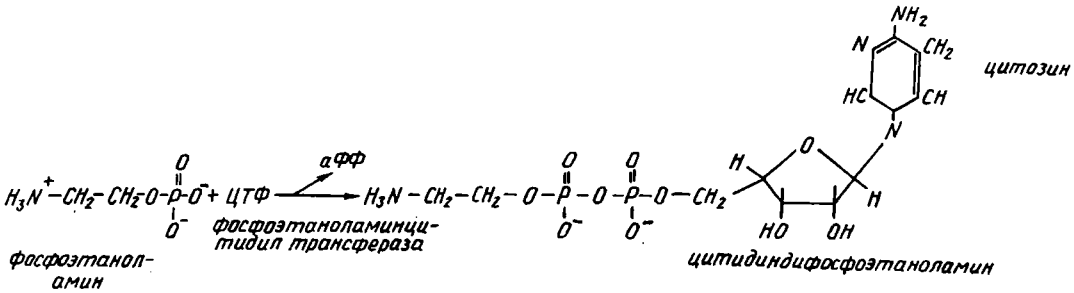
Фосфоглицеридлар фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин — мембрана липидларининг асосий таркибий қисмлари ҳам 1,2 диацилглицеринлардан синтезланадилар. Фосфоглицеринлар шаклланиши жараёнида уларнинг молекулаларига специфик бош қисмлари бирикади. Масалан, фосфатидилэтаноламин синтезида фосфоэтаноламин боши молекуланинг думига диацилглицеролнинг цитидинфосфатэтаноламин ўзаро реакцияси орқали уланади. Бу жараён фосфоэтаноламин — цитидилтрансфераза ферменти таъсирида ўтади. Фосфоэтаноламинни ўзи эса этаноламиндан АТФ иштирокида келиб чиқади:

$$\text{АТФ} + \text{этаноламин} \xrightarrow{Mg^{2+}} \text{АДФ} + \text{фосфоэтаноламин}$$

$$\text{ЦТФ} + \text{фосфоэтаноламин} \dashrightarrow \text{ЦДФ} + \text{Этаноламин} + \alpha\text{ФФ}$$

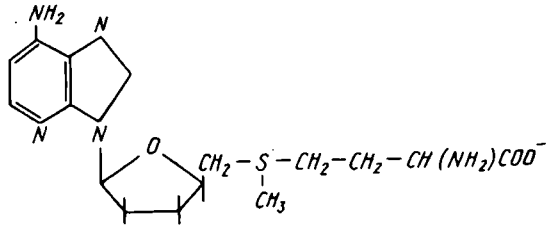
$$\text{ЦДФ} - + \text{этаноламин} + \text{диацилглицерин} — \text{фосфатидилэтаноламин} + \text{ЦМФ}$$

Турли группаларни кўчириш жараёнларида АТФ фаолланган фосфат группаларини УДФ-глюкоза гликоген синтезида глюкозил группаларни молекулараро кўчиргани каби ЦДФ-этаноламин фаолланган фосфоэтаноламин группаларни кўчиради. Бу реакцияларни ҳар тури ўзига хос махсус ташувчи молекулаларга муҳтож. Айни реакция учун цитидин нуклеотидлар специфик бўлиб ҳайвон тўқималарида ҳеч бир нуклеозид-5'-фосфат ЦТФ ўрнини боса олмайди. Цитидин нуклеотидларнинг бундай специфик ролини Юджин Кеннеди кашф этди. Қуйида цитидинфосфатэтаноламин ҳосил бўлиши реакцияси келтирилган:



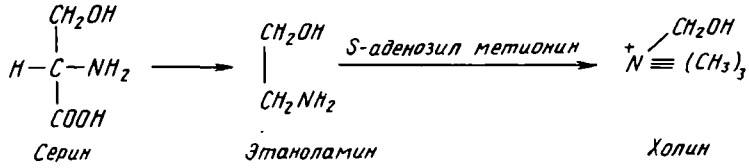
Холин ва ёғлар алмашинуви. Баъзи шароитларда (оч қолиш, диабет, кам оқсил тутувчи диета, баъзи моддалар билан заҳарланиш ҳолларида) жигарда ёғ тўпланиб, унинг функциясини бузилиши, ёғли айниш (дегенерация) ҳодисаси рўй бериши юқорида айтиб ўтилган эди. Организмга липотроп моддалар киритиш билан бу патологик ҳодисанинг олдини олиш мумкин. Липотроп моддаларнинг асосий вакили холин ва бундай аҳамиятга эга бошқа бирикмалар (аминокислоталар, оқсил)нинг эффекти, уларнинг холинни синтезланишдаги иштирокига боғлиқ эканлиги кўрсатилган. Масалан: метионининг липотропик аҳамияти холин синтези учун лозим бўлган лабил метил туркумлар билан таъминлашига асосланган.

Организмда холин бевосита этаноламиннинг метилланиши орқали синтезланади. Этаноламинни ўзи эса сериндан келиб чиқади. Ҳужайраларда сериннинг манбалари кўп, у оқсиллар гидролизланганда ажралиб чиқишидан ташқари, яна икки йўл билан: углеводлардан 3-фосфоглицерат кислота орқали ёки глициндан унга тетрагидрофолат кислота иштирокида бир углеродли компонентни кўчириш орқали синтезланади. Холин синтези учун лозим бўлган фаол метил группа S аденозил метионин орқали кўчирилади. Бу бирикмада метионининг S атоми аденозин рибозасига сульфоний боғи билан уланган:



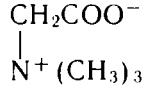
S-аденозил метионин

Сериндан холингача бўлган йўл этаноламин орқали ўтади:



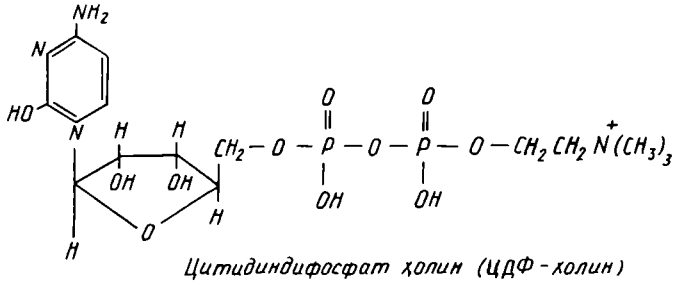
Серин *Этаноламин* *Холин*

Холиннинг липотроп таъсири унинг фосфатидлар синтезини кучайтириш орқали жигардан ёғ кислоталарни лецитин шаклида олиб кетиши билан тушунтирилади. Бундан ташқари, холиннинг липотроп таъсири жигарда ундан ҳосил бўладиган баъзи маҳсулотларнинг ёғ кислоталарнинг оксидланишини кучайтиришга ҳам боғлиқ деган фикр бор. Бетаин каби бирикмалар организмда холинга айланиши мумкин бўлганидан жигарда ёғ тўпланишининг олдини олишда холин ўрнини босиши мумкин:



Бетаин

Фосфатидлар синтезида холин лецитин таркибига киришдан илгари цитидин дифосфат билан қуйидагича комплекс ҳосил қилади.



Цитидиндифосфат холин (ЦДФ-холин)

ЦДФ-холиннинг ўзи АТФ сарф бўлиши билан қуйидаги реакциялар бўйича синтезланади:

Холин + АТФ → АДФ + фосфорил холин;

Фосфорил холин + ЦТФ → 2 холин + пирофосфат + ЦДФ.

Лецитин энди Д→α,β-диглицериднинг холин нуклеотид билан бўлган реакциясидан келиб чиқади:

Д-α, β-диацилглицерид + ЦДФ — холин → α*L*-лецитин + ЦМФ

Фосфатид синтезида сарф бўладиган ЦДФ+холин ЦМФ нинг АТФ билан бирикиши натижасида қайтадан тикланади. Фосфатидил этаноламин ЦДФ — этаноламин ҳосил бўлиши билан лецитин сингари синтезланади. Плазмологеннинг реакция муҳитида пайдо бўлишини ҳам ЦТФ кучайтиради. Аммо фосфатидилсерин синтези ҳақида етарли маълумот йўқ.

Сфингомиэлин синтези учун зарур бўлган азот асоси сфингозин ёғ кислота (пальмитат кислота)нинг углерод скелети ва аминокислота сериндан келиб

чиқади. Сфингомиэлиннинг ўзи ЦДФ холин иштирокида қуйидаги реакция ҳосил бўлади:

N — ацилфингозин + ЦДФ-холин → сфингомиэлин + ЦМФ

Инозит фосфатидлар *L*-α-фосфатидил кислотадан ЦТД-глицерид орқали ҳосил бўлади:

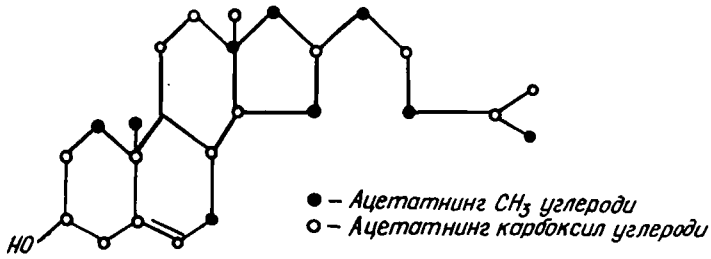
L-α-фосфатидил кислота + ЦТФ → ЦДФ — диглицерид + пирофосфат

ЦДФ-диглицерид + инозит → инозит фосфатид + ЦМФ.

Фосфатидлар организмда бир қатор хилма-хил вазифаларни бажаради. Улар, биринчидан, ҳужайра пардаси, ядро, микросома ва митохондрияларнинг табиий таркибий қисмидир. Ҳужайра компонентлари таркибида липидларнинг 70—90 фоизи фосфолипидлар ва уларнинг ярми лецитиндан иборат. Фосфолипидлар Кребс цикли ферментлари ва электрон ташувчи системанинг митохондрия мембранасидаги структура муносабатларининг сақланиши учун зарур. Бундан ташқари, фосфолипидлар оқсиллар синтези, ионлар ташилиши ва ҳужайра пардасининг ўтказувчанлиги, ёғларнинг сўрилиши ва ташилиши ҳамда қон ивишига алоқадордир.

Холестерин биосинтези. Ҳайвон ва одам организмида холестериннинг доимий равишда синтезланиб туриши кўп тажрибаларда тасдиқланган. Ҳақиқатан ҳам ҳайвонга холестеринсиз овқат бериб турилса ҳам унинг тезаги билан доим холестериннинг қайтарилиш маҳсулоти — копростериннинг чиқиб туришига қарамай, қонда холестерин миқдори нормадаги 120—150 мг % дан камаймайди. Бундан ярим аср илгари биринчи марта Риттенберг ва Шонхаймер бу фикрни оғир сувдан фойдаланиб тасдиқладилар. Ҳайвонга $Д_2О$ берилса, унда дейтерий билан нишонланган холестерин пайдо бўлади. Кейинчалик ҳайвонга берилган ацетатнинг холестерин молекуласига кириши аниқланади. Мана бу тажрибалар асосида холестериндек катта молекула конденсация реакцияси натижасида кичик бирикмалардан ҳосил бўлади деган фикр туғилди.

Блох ҳайвонларга метил ёки карбоксил группаси C^{14} билан нишонланган икки хил ацетат кислота юбориш ва тўқималардан ажратиб олинган холестеринни парчалаб, унинг углерод атомлари радиоактивлигини ўлчаш орқали бу биосинтез реакциясининг бир қатор нозик нуқталарини аниқлади. Қуйидаги расмда холестерин молекуласининг углерод атомлари ацетатнинг қайси углеродидан келиб чиқиши кўрсатилган:



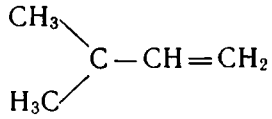
64- расм. Ацетатдан холестериннинг синтез қилиниши.

Кейинроқ Линнен, Редней ва бошқалар холестерин синтезининг ҳамма деталларини аниқладилар. Ацетатни холестеринга ўтиши 35 дан ортиқроқ энзиматик реакцияларни ўз ичига олади.

Сиркаацетат кислота ҳам аввал ацетат кислота молекулаларига парчаланмасдан холестерин синтезида иштирок этиши аниқлангач, 4 углеродли бирикма бу жараёнда ацетат билан холестерин орасида оралиқ маҳсулот бўлса керак, деган фикр туғилади. Холестерин синтези учун изовалерианат кислота ацетат кислотага қараганда афзалроқ эканлиги ҳам белгиланди. Бу бирикмаларнинг муносабатлари қуйидаги формулалардан кўринади:

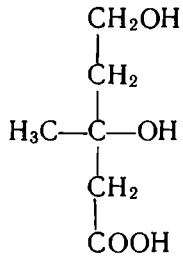
CH_3COOH	$CH_3—CO—CH_2COOH$	$(CH_3)_2C=CH—COOH$
Ацетат кислота	Сирка ацетат кислота	Изовалерианат кислота

Олинган маълумотлар асосида холестерин синтези изопрен структурасига эга бўлган бирликнинг кўп марта конденсацияланишидан иборат бўлиши мумкин деган хулоса чиқарилиб, фараз этилган оралиқ бирикма полиизопреноидни



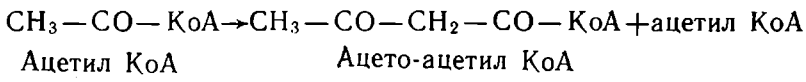
Изопрен

излашга киришилди. Натижада ҳайвонлар жигарида мана шундай компонент — **сквален** топилди ва у нишонланган холестеринга айланиши тасдиқланди. Бундан ташқари, ацетат билан сквален орасидаги бир қатор метаболитлар ва булар ичида асосий ўринда турадиган мевалонат кислота кашф этилди:

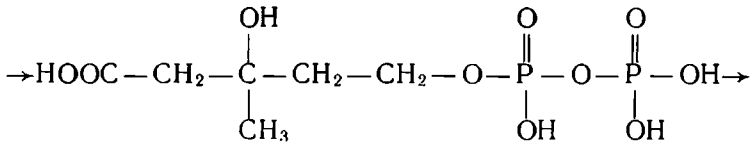


Мевалонат кислота

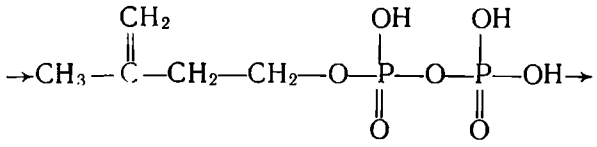
Мевалонат кислота очиқ занжирли метаболит скваленга ўтгандан сўнг ҳалқа ёпилиб, ачитқи, жун мой ва жигарда учрайдиган ланостерин ҳосил бўлади ва яна бир қатор оралиқ маҳсулотлар орқали холестерин келиб чиқади. Холестерин синтезидаги бу узоқ йўлнинг асосий босқичини ажратиш мумкин: биринчиси — фаол ацетат кислотани мевалонат кислотага ўтиши, иккинчиси — мевалонат кислотадан скваленнинг ҳосил бўлиши ва учинчиси — скваленда ҳалқа ёпилиб, уни холестеринга айланиши.



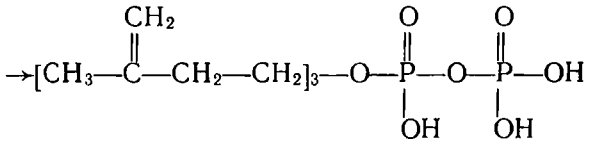
Ацетил КоА Ацето-ацетил КоА



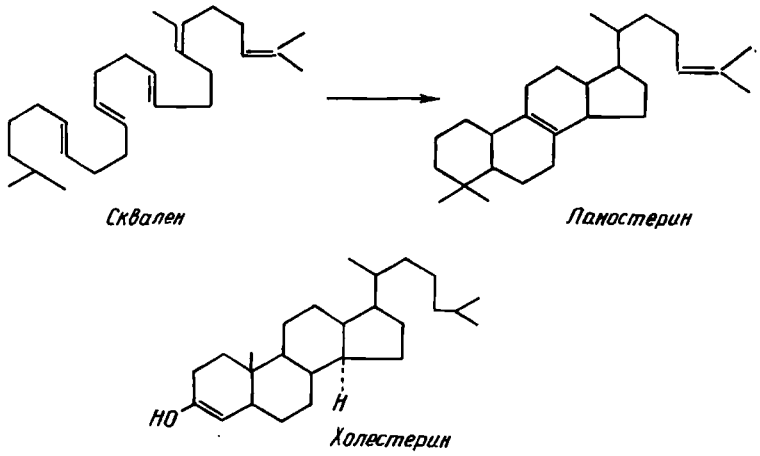
Мевалонат пирофосфат



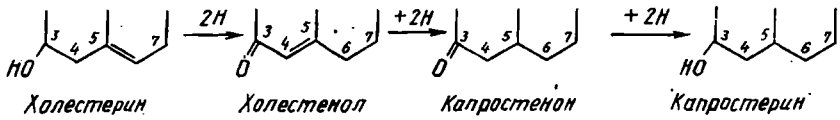
Изопентил пирофосфат



фарнезил пирофосфат



Холестерин организмда биологик аҳамиятга эга бўлган бир қатор стеринларга айланади: ундан буйракусти бези ва жинсий стероид гормонлар, ўт кислоталар, Д витамин ҳосил бўлади. Ортиқча холестерин жигар орқали ташқарига чиқарилади. Ўтда доимо маълум миқдорда холестерин бор, аммо ахлат билан холестериннинг чиқинди маҳсулоти — копростерин ажратилади. Копростерин ичакда холестериннинг бактериялар таъсирида гидрирланишидан келиб чиқадиган тўйинган ҳалқали спиртдир. Бу жараён қуйидаги реакция орқали ўтади:



Копростерин, холестериннинг аксича, ичакдан қайта сўрилмайди. Холестерин ҳосилалари орасида копростериннинг транс шакли бўлган бошқа бир дигидрохолестерин ҳам бор. Холестанол деб аталадиган бу изомер тўқималарда кам миқдорда учрайди ва ахлатда копростерин билан бирга кўп чиқарилади.

13.5. ЎТ ҚИСЛОТАЛАР АЛМАШИНУВИ

Ўт кислоталар холестеридан ҳосил бўладиган асосий маҳсулотлардан ҳисобланади. Блох итга дейтерий билан нишонланган холестерин юбориб, улардан дейтерийланган холат кислота ажратиб олди. Кейинроқ C_{14} холестерин билан ўтказилган тажрибалар ҳам холестерин ўт кислоталар синтези учун дастлабки модда эканлигини тасдиқлади. Организмга юборилган холестериннинг 80—90 % и ўт кислоталарга, қолган миқдори нейтрал стероидларга айланади. Булар орасида ахлатда ажратиладиган копростерин ва холестаноллар ҳам бор. Умуман, одамларда бир кеча-кундузда 0,7 г холестерин ўт кислоталар орқали алмашинуви белгиланган.

Ўт кислоталар қўш кислоталар бўлиб, уларнинг синтези ва алмашинувида жигар ҳамда унинг ферментлари, ичакдаги микроорганизмлар асосий роль ўйнайди. Ўт кислоталар алмашинувини ўрганиш учун кўпинча in vitro тажрибаларда жигар кирқимлари ва гомогенатларидан ёки ўт йўлига фистула қўйилган ҳайвонлардан бевосита ўт тўплаш усулидан фойдаланилади. Ҳайвон организмига маълум ўринда нишонланган холестерин ёки бошқа мўлжалланган оралиқ маҳсулотларни юбориш орқали ўт кислоталар алмашинувидаги ўзгаришлар текширилган. Бу жараёнда бирин-кетин келадиган реакциялар батафсил аниқ бўлмаса ҳам бир қатор муҳим хулосалар чиқарилган.

14.1.ОҚСИЛ АЛМАШИНУВИНИНГ УМУМИЙ ЙЎЛЛАРИ

Бутун организм, унинг ҳар бир тўқима ва органи, айрим ҳужайра ва ҳужайрадан паст даражада тузилган компонентлар ҳаёти учун оқсиллар алмашинуви ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Ҳужайранинг биохимиявий фаоллиги ва унда кечадиган барча метаболик реакциялар оқсиллар алмашинуви билан боғлиқ.Бу жараёнларда оқсиллар ё субстрат, ёки катализатор фермент шаклида иштирок этади. Бу маънода оқсиллар алмашинуви, биринчи навбатда, организм структура элементлари ва биологик зарур компонентларнинг ўзгариши, уларнинг янгиланиши билан боғлиқ эҳтиёжларни қоплашга қаратилган.

Оқсиллар алмашинуви организмларнинг турли синфларида ўзига хос йўллар билан кечса ҳам, бу алмашинувда иштирок этадиган оқсилларнинг структура элементлари аминокислоталарнинг биосинтези, уларнинг оқсил синтези учун сарфланиши ва бошқа метаболик ўзгаришлари муҳим ўрин эгаллайди.А в т о т р о ф организм бўлган ўсимликларда барча органик моддалар қаторида аминокислоталар ва оқсиллар ҳам фотосинтез жараёнида ҳосил бўлган углевод бирикмалари асосида анорганик азотнинг ўзлаштирилиши йўли билан янгидан синтезланади. Аминокислоталар пайдо бўлгач, уларнинг ҳужайра ичидаги алмашинуви ва оқсиллар синтезидаги иштироки барча организмлар учун деярли бир хил умумий йўл ва механизм бўйича ўтади.

Ҳайвон ва одамлар г е т е р о т р о ф организм бўлганидан улар танасининг тузилиши учун зарур бўлган химиявий бирикмаларни ўзи синтезлай олмайди, балки доимо овқат билан киритиб турилишини талаб этади. Ташқаридан ўсимлик ва ҳайвон маҳсулотлари шаклида қабул қилинган оқсил моддалар ошқозон-ичак йўлида ҳазмланиб, ўзининг таркибий қисми бўлган аминокислоталаргача парчаланади. Мана шу шаклда улар қонга ва қондан ҳужайрага сўрилади. Аминокислоталарнинг ҳайвон ва одам организмида ҳужайра ичидаги алмашинуви, охирги маҳсулотлари ва оқсил синтезидаги иштироки деярли фарқланмайди. Лекин бу фақат жараёнга умумий назар солганда шундай кўринади. Азот алмашинувига чуқурроқ қаралганда, шубҳасиз, айрим аминокислоталарнинг алмашинувида ўсимлик ҳужайралари билан ҳайвон ҳужайралари орасида, ҳатто, битта организмнинг турли тўқималари орасида кескин фарқ борлигини кўриш мумкин. Аммо бу фарқ, кўпинча, айрим аминокислоталар метаболизмига тегишли бўлиб, моддалар алмашинувининг, хусусан, оқсил синтезининг механизмига тааллуқли эмас.

Ўсимликларда азот алмашинувининг асосий йўллари. Ўсимлик организмининг кўпчилик турлари учун асосий азот манбаи тупроқдаги нитрат ва аммоний тузларидир. Улар ерда одам ва ҳайвон қолдиқларидан органик шаклдаги азотнинг тупроқ микроорганизмлари иштирокида парчаланишидан ҳосил бўлади. Нитрат ва, шунингдек, аммиак ўсимлик илдизи орқали сўрилиб, оқсиллар аминокислоталари ва бошқа азотли органик бирикмалар синтези учун сарф бўлади.

Ўсимликлар дунёсининг фақат бир тури — дуккакли (беда, люпин, себарга, мош, нўхатлар) ҳаводаги эркин азотни ўзлаштириш хусусиятига эга бўлиб, улар бошқа барча ўсимликлардан кескин фарқланади. Шунинг учун ҳам улар ўғитнинг солинишига муҳтож эмас, ҳатто ерда азотли бирикмаларни кўпайтиради. Дуккаклиларнинг ҳаводаги азотни ассимиляция қилиш қобилияти уларнинг илдизларидаги тугунчаларда яшайдиган бактерияларнинг фаолиятига боғлиқ.

Аммо тугунак бактериялари деб аталадиган бу микроорганизмлар фақат дуккакли ўсимликларнинг тугунчаларида яшагандагина эркин азотни боғлай олади. Демак, бу ҳодиса иккала организм орасидаги симбиотик муносабатга боғлиқ. Лекин бундай алоқанинг химиявий табиати, эркин азотнинг органик шаклда боғланишидаги айрим босқичлар ва бу ферментатив реакцияларнинг бирин-кетин келиш тартиби ҳали тўла белгиланган эмас ва бу жараённи ҳужайрасиз шароитда яратишга эришилгани йўқ.

Тупроқда эркин яшайдиган микроорганизмлардан баъзилари, хусусан, анаэроб бактериялардан Clostridium ва аэробларидан Azotobacter ҳам молекуляр азотни ҳаводан ютиб, уни ўз танасининг аминокислота ва оқсилларига айлантира олади. Ерда азотни кўпайтиришда жуда муҳим аҳамиятга эга бўлган бу жараённинг химиявий табиати ҳам ҳали аниқ эмас. Аммо азотнинг изотоплари оғир стабил азот N^{15} ва радиоактив азот N^{13} дан фойдаланиб, in vitro шароитда Clostridum ва Azoto bacter нинг янчилган ҳужайралардан тайёрланган экстрактларда ҳаво азотининг боғланиши кўсатилди.

Эркин азот боғланишининг дастлабки маҳсулоти аниқ белгиланган бўлмаса ҳам у аммиак бўлиши керак деган фараз эҳтимолдан холи эмас.

Турли дастлабки босқичлардан сўнг бу жараёнлар натижасида боғланган азот, охирида азот алмашинувининг марказий маҳсулоти аминокислоталар таркибида топилади. Юқорида айтилганидек, бу синтез учун лозим бўлган углеводли бирикма фотосинтез орқали етказиб берилади.

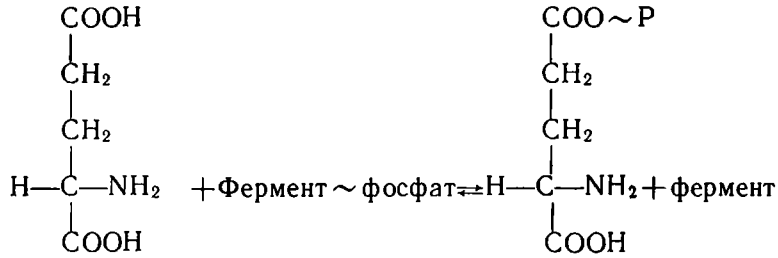
Уруғ униб чиқаётган даврда ҳали фотосинтез бошланмасдан уруғ таркибидаги захира моддалар: оқсил, углевод ва ёғлар парчаланиб, ўсаётган ўсимликнинг янги тўқималари тузилишига сарф бўлади. Уруғ униб чиқиши даврида моддалар алмашинуви жараёнлари жуда ҳам тезлашиб гидролитик, оксидланиш ва синтетик реакциялар юз беради. Уруғ ёки донда тўпланган захира моддалар эрийдиган ҳолда келади ва тегишли жойларга етказиб берилади.

Уруғ таркибидаги оқсил захирасининг ўзгариши уруғдаги *протеиназалар* таъсирида гидролитик парчаланишдан бошланади. Бу ўсимлик энзимлари *папаиназалар* группасига тегишли бўлиб, оқсилларни парчалаб полипептидлар ва оз миқдорда аминокислоталар аралашмаси ҳосил қилади. Сўнгра полипептидлар *пептидазалар* таъсирида аминокислоталарга парчаланади. Ҳосил бўлган аминокислоталар турли ҳужайра компонентларининг тузилишига сарф бўлади ва ҳар хил метаболик ўзгаришларга учрайди.

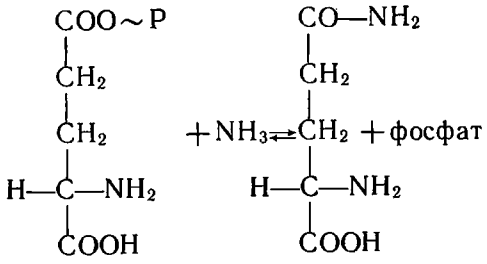
Аминокислоталар алмашинувининг энг муҳим босқичи эркин аммиак ажратиш билан кечадиган *дезаминланиш* реакциясидир. Бунда ҳосил бўлган аммиак заҳарли модда бўлганидан у дарҳол органик бирикма шаклида боғланиб захарсизлантирилади. Ўсимликларда аммиакни боғлаб, уни захира азот манбаи шаклида сақлашда асосий ролни дикарбон аминокислоталар — аспартат ва глутамат кислоталар ўйнайди. Натижада бу кислоталарнинг баъзи ўсимликларда кўп миқдорда тўпланадиган амидлари — *аспарагин* ва *глутамин* ҳосил бўлади. Бу амидларнинг ҳосил бўлишида энергия манбаи сифатида АТФ молекуласи ҳамда Mg ионлари ҳам иштирок этади. Масалан, глутамин синтезининг биринчи босқичида фермент *глутаминсинтетаза* АТФ билан қуйидаги схема бўйича реакцияга киришади:

$$АТФ + Фермент \rightleftarrows Фермент \sim фосфат + АДФ$$

Бунда ҳосил бўлган фермент — фосфат комплекси келгуси босқичда глутамат кислотани фаоллаштиради:



Энди фаоллашган глутамат кислота энергияга бой боғ орқали бириккан фосфат кислотани аммиакка алмаштириши натижасида глутамин ҳосил бўлади:



Глутамин ва аспарагин ўсимликларда аммиак боғланишидан ҳосил бўлган чиқинди модда эмас, у ҳайвон организмида аммиакни зарарсизлантиришдан келиб чиқадиган сийдикчил каби ташқарига чиқариб ташланмайди. Умуман, ўсимлик организми ташқи муҳитдан олган азотни жуда ҳам иқтисод қилиб, турли метаболик жараёнларда ишлатилади. Организмдаги азот кўп марта айланиб, бир бирикмадан иккинчисига кўчиб туради. Ҳосил бўлган амидлар ўсимлик организмидаги аминокислота ва оқсиллар синтези учун зарур аминогруппа манбаидир. Улар парчаланганда бир қатор аминокислоталар синтези учун зарур бўлган маҳсулотлар ажралиб чиқади.

Узоқ вақтлар давомида аспарагин ва глутамин фақат ўсимликлар учунгина хос, улар ҳайвон организмида синтезланмайди деб келинар эди. Аммо ҳозирги вақтда глутамин турли ҳайвон тўқималарида ҳам топилган. Хусусан, у мия фаолияти жараёнида аммиак пайдо бўлиши ва аммиакни боғлашда муҳим роль ўйнайди. Бир қатор ўсимликларда дезаминланиш натижасида ҳосил бўладиган аммиак ҳайвон организмида азот алмашинувининг асосий чиқинди маҳсулоти — сийдикчил шаклида ҳам зарарсизлантирилиши маълум бўлди. Унинг синтези ҳам ҳайвон тўқимасидаги каби орнитин ҳалқаси йўли билан ўтади. Бу мисоллар ўсимлик ва ҳайвон организмларининг ҳар хил турларида ҳам азот алмашинувининг ҳужайра ичи жараёнлари бир хил механизмлар бўйича кечишини кўрсатади. Бу ерда фарқ шундан иборатки, ҳайвон ва одам доимо азот алмашинувининг охирги маҳсулотларини ташқарига чиқариб, уларнинг ўрнини овқат билан қабул қилинадиган оқсил ҳисобига тўлатиб турса, ўсимликлар бу маҳсулотларни ташқарига чиқариб юбормай, улардаги азотдан қайта-қайта фойдаланади.

14.1.1. Ҳайвонларда оқсиллар алмашинуви

Ҳайвон организми оқсил моддаларга бўлган эҳтиёжини кундалик овқат билан таъминлаб туради. Таркибида азот тутувчи бирдан-бир озиқа модда оқсиллар бўлганидан, таркибида деярли азот бўлмаган углевод ёки ёғлар уни қоплай олмайди. Организмнинг ҳаёт фаолияти жараёнида оқсил моддалар доимо сарфланиб, улар таркибидаги азот ташқарига чиқарилиб тургач, овқат билан ҳам маълум миқдор оқсил қабул қилиб турилиши зарур. Оқсил модда танада захира ҳолида сақланиб турмаганидан соғлом организмда унинг кундалик кирими чиқимига тенг бўлиши шарт. Азот озиқ моддалар ичида деярли фақат оқсил таркибида бўлганидан ва организмдан ташқарига чиқариладиган азот ҳам тананинг оқсил моддаларидан келиб чиққанидан, машҳур немис олими Карл Фойт (1831—1908) концепцияси бўйича, оқсиллар алмашинувининг миқдорий томони ҳақида қабул қилинган ва чиқарилган азот миқдори, яъни азот балансига қараб хулоса қилинса бўлади. Бунда оқсиллар таркибида азот ўрта ҳисобда 16 % ни ташкил қилганидан озиқ модда ва чиқинди маҳсулотлардаги азот миқдори 6,25 (100:16=6,25) га кўпайтирилса, қабул қилинган ҳамда парчаланган оқсил миқдори маълум бўлади.

Соғлом организмда кундалик овқатдаги оқсил миқдори организмда парчаланган оқсил миқдорига тенг, яъни организм азот мувозанатида бўлади.

Аммо кундалик овқат билан қабул қилинадиган оқсил организм эҳтиёжини тўла қопламаса у ориқлайди, яъни ўз танасидаги оқсиллар парчаланиши ҳисобига ҳаётий эҳтиёжини таъминлаб туради. Демак, азот баланси манфий бўлади. Бундай ҳодисалар оч қолганда, иситма билан кечадиган касалликларда, овқат яхши ҳазмланмаганда кузатилади. Бунинг аксича, ёш, ўсаётган организмда, иситмали касалликлардан тузалаётган шахсларда азот баланси мусбат бўлади, улар организмда сарф қилинаётган оқсил миқдорига қараганда овқат билан кўпроқ оқсил истеъмол қилиб турадилар. Аммо, кундалик овқатдаги оқсил миқдори қанча бўлиши керак?

Кўп йиллар давомида ўтказилган тадқиқотлар организмнинг оқсилларга бўлган кундалик эҳтиёжи оқсилнинг таркибига боғлиқ эканлигини кўрсатди, яъни овқат билан қабул қилинадиган оқсилларнинг қиммати уларнинг аминокислота таркибига боғлиқ, деган фикрни тасдиқлади. Бу нуқтаи назарга биноан, оқсилларни тўла қимматли ва тўла қиммати йўқ деган икки группага бўлиш қабул қилинди. Тўла қимматли оқсиллар таркибида организмнинг нормал ўсиши ва ривожланиши учун лозим бўлган барча аминокислоталар етарли миқдорда мавжуд. Улар алмаштириб бўлмайдиган (эссенциал) мажбурий аминокислоталар деб аталади. Тўла қиммати йўқ оқсиллар таркибида эса алмашинмайдиган аминокислоталарнинг баъзи вакиллари мутлақо бўлмайди, ё етишмайди. Овқатдаги ҳайвон оқсиллари, айниқса, гўшт, сут, тухум, пишлоқ, балиқ оқсиллари тўла қимматли, ўсимлик оқсиллари, масалан, маккажўхори зеини, буғдой глиадини ва бошқалар эса тўла қиммати йўқ оқсиллардир. Ўсимликлардан дуккаклилар дони, масалан, нўхат оқсилга бой бўлиб, таркибидаги глицинин ҳайвон оқсилларига тенг келмаса ҳам бошқа ўсимлик оқсилларидан афзалроқдир. Замбуруғлар оқсили биологик қиммати жиҳатидан нўхат оқсилига яқин, яъни ўсимликлар дунёсидаги бошқа барча оқсиллардан юқори туради. Шунинг билан бирга айрим оқсиллар таркибида баъзи аминокислоталар бўлмаса ҳам улар тўла қимматга эга эканлиги аниқланди. Масалан, сут оқсили казеин таркибида глицин йўқ, лекин у тўла қимматли. Бинобарин, глицин танада синтезланса керак. Демак организмнинг синтетик қобилияти чегарали, у баъзи аминокислоталарни синтез қила олади, бошқаларини эса синтез қилиш қобилиятига эга эмас. Мана шу организмда синтезланмайдиган, яъни алмашинмайдиган муҳим аминокислоталар, масалан, лизин, триптофан, лейцин доимо оқсиллар таркибида организмга киритиб турилиши лозим. Организмда синтез қилиниши мумкин бўлган, алмашинадиган, организмга киритилиши зарур бўлмаган аминокислоталар, масалан, глицин, аланин, глутамат кислота овқат билан истеъмол қилинмаса ҳам бўлади. Бинобарин, таркибида барча алмашинмайдиган аминокислоталарни етарли миқдорда тутиб, зарур бўлмаган аминокислоталардан бир нечтасини тамомила тутмайдиган ёки кам тутадиган оқсил ҳам тўла қимматли бўлади.

Аммо қайси аминокислоталар организм учун зарур, қайсилари зарур эмаслигини аниқлаш ҳайвонларда турли экспериментал текширишлар ўтказилишини талаб қилди. Бу масалани ҳал қилиш учун экспериментал ҳайвонларни тўла қиммати йўқ, тозаланган оқсил билан боқилиб етишмаган аминокислоталарни қўшиб бериш орқали, уларнинг биологик қиммати текширилади. Аминокислоталарнинг овқат таркибида ҳайвонлар ва одам учун зарур ёки зарур эмаслигини кейинги даврда ҳар томонлама текширган олим Роуз бўлди. Бу мақсад учун Роуз яна икки янги усулдан фойдаланди. Улардан бирида аввал тўла қимматли оқсил, масалан, казеин гидролизланиб унинг барча аминокислоталарини тутувчи гидролизати олинади. Сўнгра аминокислоталар аралашмасидан иборат бўлган гидролизат таркибидаги бир аминокислота тўла бузилади. Энди ҳайвонларни шу гидролизатнинг ўзини ёки етишмаган (бузилган) аминокислотани қўшиб боқиш билан унинг зарур ёки зарур эмаслиги аниқланди (19-жадвал). Агар бундай диетадаги ҳайвонларнинг ўсиши контрол ҳайвонларга нисбатан сусайса ёки азот баланси манфий бўлса, етишмаган аминокислотанинг зарурлиги ва унинг алмашинмаслиги тасдиқланади.

19- жадвал

Аминокислоталарнинг каламушлар ўсишига таъсири нуқтаи назаридан классификацияси

Алмашинадиган аминокислоталар	Алмашинмайдиган аминокислоталар
Глицин	Валин
Аланин	Лейцин
Цистеин (цистин)	Изолейцин
Глутамат кислота	Треонин
Глутамин	
Аспартат кислота	Метионин
Аспарагин	
Тирозин	Фениаланин
Пролин	Триптофан
Серин	Гистидин
Цитруллин	Аргинин
Аргинин ва гистидин (фақат ўсаётган ёш ҳайвонлар учун алмашинмайдиган аминокислота).	

Роуз ўша вақтда маълум бўлган 19 аминокислотани диетага қўшиб берганда ҳам ёш каламушларнинг ўсиши тўхтади, улар ориқлаб кетди. Бу ҳайвонларга оқсил манбаи сифатида казеин гидролизати берилганда улар нормал равишда ўсади. Бу эксперимент казеин гидролизатидан тайёрланган сунъий аралашмада яна қандайдир зарур модда бор деган фикрни туғдирди. Ҳақиқатан ҳам Роуз казеин гидролизатидан шу етишмаган моддани ажратиб олишга муваффақ бўлди, у 20- аминокислота, α- амино-β- оксибутират кислота — т р е о н и н экан. Шундай қилиб, протеин гидролизатининг барча компонентлари топилди ва каламушларда ўтказилган тажрибалар асосида улар учун зарур ва зарур бўлмаган аминокислоталар рўйхати тузилди.

19- жадвалда каламушларнинг ўсишига таъсири асосида Роуз ва бошқалар тузган аминокислоталарнинг классификацияси берилган. Бу классификация одамлар учун ҳам мувофиқ келади. Бир қатор алмашинмайдиган аминокислоталар ҳам организмда бошқа аминокислоталардан маълум ҳажмда синтезланиши мумкин. Масалан, тирозин миқдори овқатда етарли бўлганда у фенилаланинга бўлган эҳтиёжни 70—75 % га камайтиради. Бунинг тескарисича, тирозиннинг ўзи организмда фенилаланиннинг гидроксилланишидан ҳосил бўлади. Диетада цистеин кўп бўлса, у метионинга бўлган талабнинг 80—89 % ини таъминлайди.

Алмашинмайдиган аминокислоталарнинг кўпчилиги тегишли кетокислоталардан а м и н л а н и ш й ў л и билан пайдо бўлиши мумкин. Демак, аминокислоталарнинг α-кето ҳосилалари овқатда уларнинг ўрнини боса олади. Бу маънода ҳайвон организми учун аминокислотанинг углерод скелети алмашинмайдиган, зарур аминокислота деб ҳисобланса бўлади. Фақат аргинин, лизин, гистидин ва треонин бундан, ҳеч бўлмаганда, қисман мустаснодир. Бу факт уларнинг α-кетокислоталари осонлик билан переаминланиш реакциясига киришмаслигини кўрсатди. Бундан ташқари, одамларда ўтказилган кузатишлар уларнинг алмашинмайдиган аминокислоталарга эҳтиёжи каламушларникидан бир оз фарқли эканлигини тасдиқлади. Ўсаётган каламушларнинг аксича, одам азот балансини сақлаш учун аргинин ва гистидинга муҳтож эмас. Демак катта одам организмида етарли миқдорда аргинин ва гистидин синтез қилинади. Аммо бундай аминокислоталарнинг биосинтез йўли микроорганизмлар учун аниқланган бўлса ҳам, бу механизм одамларда тасдиқланган эмас. Қуйидаги 20- жадвалда одам учун алмашинмайдиган аминокислоталар рўйхати, азот балансини сақлаш учун лозим бўлган кундалик минимал талаби ва овқат билан тавсия қилинадиган миқдори келтирилган.

20- жадвал

Одамнинг алмашинмайдиган аминокислоталарга бўлган кундалик эҳтиёжи (г)

Аминокислоталар	Бир кунлик минимум	Бир кунга тавсия қилинадиган миқдор
триптофан	0,25	0,5
фенилаланин	1,10	2,2
лизин	0,80	1,6
треонин	0,50	1,0
валин	0,80	1,6
метионин	1,10	2,2
лейцин	1,10	2,2
изолейцин	0,70	1,4

Овқатда алмашинмайдиган аминокислоталар синтези учун қўшимча азот манбаи (глицин) етарли миқдорда бўлиши керак. Баъзи бошқа ҳайвонларда ҳам алмашинмайдиган аминокислоталарга талаб фарқлидир. Масалан, жўжалар учун глицин ва аргинин ҳам зарур аминокислота эканлиги аниқланган. Аминокислоталарнинг биологик қиммати ҳақида сўзланганда уларнинг оптик изомерлиги ҳам назарга олиниши керак. Аминокислоталарнинг синтетик-рацемик изомерлари ишлатилганда Роуз уларнинг миқдори икки марта кўпайтирилишини тавсия этади, чунки рацемат таркибида фақат чап изомергина фаол ҳисобланади. Роуз ўз тажрибаларида қуйидаги аминокислоталарнинг фақат табиий изомерлари: валин, лейцин, изолейцин, лизин ва треонин ўсишни тезлатишини кўрсатди. Лекин, гистидин, триптофан, фенилаланин ва метионинниинг ҳар иккала изомери ҳам бу маънода фаол эканлиги аниқланди.

Юқорида келтирилган мулоҳазалардан сўнг яна одам учун оқсил минимуми масаласига қайтилса, овқат билан аралаш оқсиллар қабул қилинганда бу миқдор 70—75 г га тенг деб ҳисоблаш мумкин. Лекин одамларнинг овқатланишида оқсиллар миқдори минимумларга тенг бўлмай, балки о п т и м а л, яъни уларнинг соғлиғи ва кундалик сарфини хавфсиз чегарада таъминлайдиган миқдорда бўлиши керак. Бу миқдор ўртача оғирликдаги, жисмоний ва ақлий меҳнат билан шуғулланувчи одамлар учун 100 г, иссиқ иқлимда эса 120 г дан кам бўлмаслиги керак.

Ошқозон-ичак йўлидаги гидролитик парчаланиш тур спецификлигига эга бўлган ҳар хил манбадан келиб чиққан, бошқа тур учун мувофиқ келмайдиган оқсил молекуласини ҳамма ҳайвон турлари учун бир хил бетараф блокларга — аминокислоталарга айлантиради. Энди бу материалдан ҳар бир тўқима ўзига хос оқсил молекуласини ярата олади.

Агар парчаланмаган оқсил бевосита қонга киритилса, организм унга қаттиқ реакция — а н а ф и л а к т и к шок шаклида жавоб беради, чунки бир турнинг оқсили иккинчи тур учун ёт, у билан келишмайди. Организмларнинг ҳар бир тури, ҳар бир орган ва ҳар бир тўқима ўзига хос оқсилга эга. Ошқозон-ичак йўлида турли оқсиллар ҳазмланар экан, уларнинг тур ва тўқима спецификлиги йўқолиб, бу маънода индиферент (фарқсиз) материал — аминокислоталар ҳосил бўлади. Демак, организм учун овқатдаги оқсил аминокислоталар манбаи сифатидагина керак. Биз юқорида кўрганимиздек, организмнинг оқсилга бўлган эҳтиёжини оқсил гидролизати ёки аминокислоталарнинг тегишли аралашмалари билан ҳам таъмин қилиш мумкин.

14.2. ОҚСИЛЛАРНИНГ ОШҚОЗОН-ИЧАК ЙЎЛИДА ҲАЗМЛАНИШИ

Оғиз бўшлиғидан оқсиллар химиявий ўзгаришларга учрамай, майдаланган, сўлак билан ҳўлланган овқат луқмаси ҳолида ошқозонга тушади, ошқозонда оқсилларнинг ҳазмланиши унинг шираси таркибидаги фермент — п е п с и н ва

хлорид кислота таъсирига боғлиқ. Бир кеча-кундузда ошқозондан 2—3 л шира ажралади. Унинг таркиби ҳам сўлак каби 99 % сувдан иборат. Қурук моддалардан муцин номли шилимшиқ гликопротеид, пепсин ферменти, тахминан 0,5 % миқдорда хлорид кислота бор.

Кучли хлорид кислота ошқозонга тушган оқсил моддаларни шишириб, фермент таъсири учун қулай шароит туғдиради. Натижада гидролитик парчаланиш тезлашади. Бундан ташқари, кислотали шароитда пепсиноген шаклида бўлган фермент фаолланиб, пепсинга ўтади.

Ошқозон шираси меъда деворининг шилимшиқ пардасида жойлашган икки хил ҳужайралар — унинг пилорик (кириш) қисмидаги асосий ҳужайралар, марказий ва бошқа қисмларидаги асосий ҳамда чегаравий ҳужайраларда ишлаб чиқарилади.

Овқат билан ошқозонга тушган оқсиллар унинг пилорик қисми шилимшиқ пардасида гастрин номли гормон ишлаб чиқарилишини стимуллайдилар. Гастрин ошқозон шираси ажралишини қўзғатади. Аминокислота гистамин ҳам шу сингари таъсирга эга, лекин гастрин организмнинг ўзида ишланиб, қон орқали таъсир этади. Бу моддаларнинг ҳар иккаласи ҳам хлорид кислотанинг ажралишини кучайтиради. Ошқозоннинг деярли нейтрал моддалардан концентрацияси тахминан 0,5 % кучли минерал кислота ишлаб чиқариши анча эътиборга сазовор ҳодисадир. Хлорид кислота ҳосил қилишда ошқозон шилимшиқ пардасининг ҳужайралари pH ни қондаги 7,4 дан 1—2 гача тушириш қобилиятига эга. Бу ҳодисанинг механизми тўла аниқланган бўлмаса ҳам, уни электрохимиявий жараён деб ҳисоблаш мумкин. Кислота таркибидаги хлорид иони қондаги хлориддан келиб чиқади деб ҳисоблаш қийин эмас. Аммо анча баланд водород ионлари концентрациясининг манбаи ҳақида аниқ бир тушунча йўқ. HCl ишлаб чиқарилишида ошқозон шилимшиқ пардасидаги асосий жараён сувнинг парчаланиши: $H_2O \rightarrow H^+ + OH^-$ деб фараз этилади. Ҳосил бўлган H^+ меъда бўшлиғига ажратилади, OH^- эса CO_2 билан нейтралланади ва қонга ўтади деб ҳисобланади. Хлорид кислотанинг синтезланиши энергия талаб қиладиган реакция. Бу реакцияда АТФ нинг иштирок этиши, ундан гистамин таъсирида ц АМФ нинг ҳосил бўлиши тасдиқланган. HCl нинг синтезланишида цАМФ томонидан протеинкиназанинг фаолланиши ва унинг таъсирида CO_2 ва H_2O дан карбонат кислота синтез қилувчи карбоангидразинининг стимулланиши ҳал қилувчи роль ўйнаса керак. Бу реакциялар қуйидаги умумий формула билан ифодаланади:

$$NaCl + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + HCl \text{ (секреция қилинади)}$$

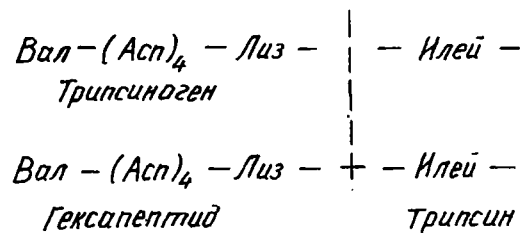
Пепсин ва пепсиноген. Оқсиллар ҳазмланишида асосий аҳамиятга эга бўлган протеолитик фермент — пепсин ошқозоннинг шилимшиқ пардасида нофаол шаклда ишлаб чиқарилади. Унга пепсиноген номи берилган. Маълумки, умуман ферментларнинг фаолланмаган шакли зимоген деб аталади. Пепсин ва пепсиноген кристалл шаклида олинган биринчи оқсиллардандир. Уларнинг физик-химиявий хусусиятлари яхши ўрганилган. Пепсиногеннинг ўзи протеолитик фаол эмас, лекин H^+ ионлари таъсирида у фаол пепсинга айланади. Ҳосил бўлган пепсиннинг ўзи ҳам пепсиногенни фаоллаштиради. Бинобарин, физиологик шароитда бу жараён аутокаталик табиатга эга бўлади. Пепсин таркибида оқсил эмас, простетик группа сақламайдиган, молекула оғирлиги 34500 га тенг содда оқсилдир. Пепсиногеннинг молекула оғирлиги 42500 Да га тенг бўлиб, фаолланиш жараёнида ундан 6 та полипептид ажралиб чиқади. Улардан бири пепсин ингибиторининг молекуляр оғирлиги 3100 Да га, қолган 5 та пептиддан ҳар бирининг молекула оғирлиги, тахминан, 1000 Да га тенг. Шундай қилиб, пепсиннинг фаол шаклга ўтиши унинг фаол юзасини қоплаб турган ингибиторни четлатишдан иборат. Фаолланишнинг бундай хили ниқобсизлантириш деб аталади. Пепсин таъсири учун оптимал водород ионлари концентрацияси 1,5—2,5 орасидадир. Бундай муҳитни ошқозон ширасида эркин хлорид кислота таъмин этади. Пепсин, асосан оқсил молекуласининг ичида, ўрталарида жойлашган пептид боғларини узади (эндопептидаза), натижада катталиги бир-биридан кўп фарқланмайдиган пептид бўлаклари ҳосил бўлади. Аммо пепсин оқсил таркибидаги маълум

пептид боғларни тезроқ парчалаш қобилиятига эга. Бу маълум даражадаги спецификлик узиладиган пептид боғи ёнидаги ёншохчалар ёки аминокислота радикалларига нисбатан намоён бўлади. Пепсин, асосан ароматик аминокислоталарнинг аминогруппалари ҳосил қилган алоқаларни ва шунингдек, Ала-Ала, Ала-Сер ва бир қатор бошқа пептид боғларини енгилроқ узади.

Ошқозоннинг шилимшиқ пардасида сутни ивитиш қобилиятига эга бўлган химозин номли яна бошқа бир протеолитик фермент ишлаб чиқарилади, деб ҳисобланади. Бу фермент таъсирида сут таркибидаги казеиноген казеинга айланади. У эса кальций тузлари таъсирида чўкади. Пепсин ва бошқа протеолитик ферментларнинг препаратлари фақат оқсилларни гидролитик парчалаш эмас, балки сутни ивитиш хоссасига ҳам эга. Пепсин ҳам химозин каби, сутни ивитиш қобилиятига эга, аммо унинг таъсири анча кучсиз. Химозин фақат ёш ҳайвонлар ва ёш болалар ошқозонидагина кўп миқдорда бўлади.

Оқсилларнинг ингичка ичакда ҳазм бўлиши. Ингичка ичакда оқсиллар ва уларнинг чала парчаланиш ҳосилалари пептонлар трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, аминопептидаза ва дипептидазалар таъсирида аминокислоталаргача парчаланади. Ўниккибармоқ ичакка чиқариладиган ошқозоности ширасининг ферментлари трипсиноген, химотрипсиноген А, химотрипсиноген В, прокарбоксипептидаза А, прокарбоксипептидаза В, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза ва амилазадан иборат. Ошқозоности бези секрецияси аниқланмаган оқсил ҳам жуда кам миқдорда ажратилади. Оқсилнинг 72 % и протеолитик энзимлар ҳисобига тўғри келади. Барча сутэмизувчи ҳайвонларнинг ошқозоности безида эластаза номли яна бошқа протеолитик ферментнинг ҳам бор эканлиги аниқланган. Ошқозоности бези ширасининг ажралиши ингичка ичак деворида ишлаб чиқариладиган секретин номли химиявий элчи томонидан стимулланиши 1902 йили Бейлис ва Старлинг томонидан кашф этилган эди. Уларнинг ҳаммаси ҳам нофаол зимогенлар шаклида ажратилиб, ўниккибармоқ ичакда фаолланади. Бу фаолланиш жараёнида трипсин асосий ўринни эгаллайди. Унинг ўзи ошқозоности бези ширасида нофаол шаклда бўлган трипсиногеннинг фаолланишидан келиб чиқади. Секретин молекула оғирлиги 5000 Да га тенг полипептид эканлиги аниқланган. У ошқозоности бези суюқлигида бикарбонатларнинг ажратилишини кучайтиради деб ҳисобланади. Кейинги вақтда ошқозоности безининг функциясини идора қилишда секретиндан ташқари, бошқа бир гормон — панкреозимин ҳам иштирок этади деган фикр тасдиқланмоқда. Бу гормон панкреасда ферментлар ишлаб чиқарилишини тезлаштиради.

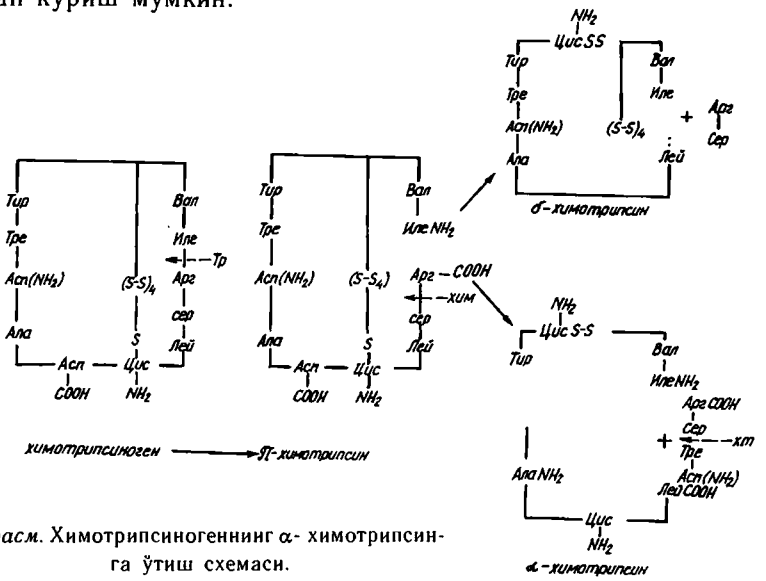
Трипсин ва трипсиноген. Трипсиногеннинг бошланғич фаолланиши И. П. Павлов лабораториясида ингичка ичак ширасида Н. П. Шеповальников топган энтерокиназа номли бошқа бир фермент таъсирига боғлиқ. Трипсиноген трипсин таъсирида ҳам активланганидан физиологик шароитда бу жараён автокаталитикдир. Трипсиноген трипсинга айланганда унинг N-учидан гексапептид ажралиб, трипсиногеннинг молекуляр оғирлиги деярли ўзгармайди, аммо трипсин ва трипсиноген молекулаларининг N-учидаги аминокислота қолдиқлари фарқли бўлиб қолади. Бу ўзгаришни схематик равишда қуйидагича кўрсатиш мумкин:



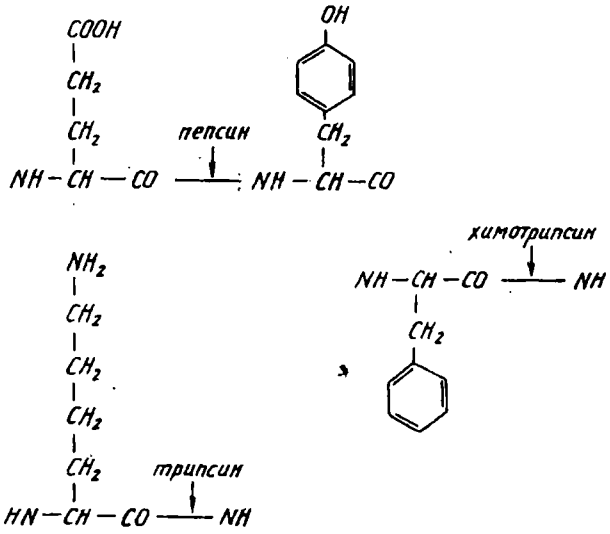
Ошқозоности безидан ажраладиган протеолитик ферментлар зимоген шаклда чиқарилиши туфайли ичак ва ошқозон деворларидаги экзокрин ҳужайралар бу ферментлар таъсирида ҳазмланиб кетишидан сақланганлар. Ошқозоности бези ўз-ўзини ҳазмланишидан бошқа йўл билан ҳам сақланган: бу безда махсус оқсил — трипсин ингибитори ҳам синтез қилинади. Эркин трипсин бошқа протеолитик ферментларнинг фаолланишда асосий ролни ўйнаганидан фаол трипсин пайдо бўлмаслиги бу энзимларни вақтдан илгари ошқозоности безида эркин ҳолда ажралишига йўл қўймайди.

Ошқозон ширасида ҳали ўзгармаган оқсиллар ёки уларнинг чала парчаланиши натижасида ҳосил бўлган полипептидлар таркибидаги пептид боғлари трипсин таъсирида гидролитик йўл билан парчаланиб, эркин карбоксил ва аминогруппаларнинг сони ортади. Кўпинча, эркин аминогруппалар сонининг ортишига қараб, трипсин таъсирида оқсилнинг парчаланиши нақадар чуқур борганлигини ўлчаш мумкин. Пепсин ҳам трипсин каби, оқсил ва пептидлар таркибидаги пептид боғларини гидролитик парчаласа-да, улар молекуладаги бошқа-бошқа, яъни турли аминокислоталарнинг боғланишидан ҳосил бўлган пептид боғларни узадилар. Трипсин, асосан аргинин ва лизиннинг карбоксил группалари иштирокида тузилган пептид боғларини парчалайди.

Химотрипсин. Бу протеолитик ферментнинг бир неча шакли маълум. Улар олдбирикмаси — химотрипсиноген ошқозоности бези ва унинг ширасида нофаол ҳолда бўлади. Химотрипсиногендан турли шароитда трипсин ёки химотрипсин таъсирида α, β, γ, σ химотрипсинлар келиб чиқади. Химотрипсиноген молекуласи бир неча занжир ичидаги дисульфид боғларга эга битта полипептид занжиридир (65- расм). Унинг молекуляр оғирлиги 25000 Да га тенг. У фаолланганида ҳалқа бир неча еридан узилади, бир қатор босқичлардан сўнг, дисульфид кўприклар орқали боғланган учта полипептид занжиридан иборат α-химотрипсин ҳосил бўлади. Бу жараёнда молекуладан иккита дипептид ажралиб чиқади. Химотрипсин ўз таъсири жиҳатидан трипсиндан анча фарқланади. Оқсил молекуласи трипсин билан гидролизлангандан сўнг унга химотрипсин билан таъсир этилса, парчаланиш яна давом этади. Демак, химотрипсин трипсин гидролизлайдиган пептид боғларидан бошқаларини узар экан. Кристаллик химотрипсиннинг турли синтетик субстратларга таъсирини текшириш асосида унинг спецификлиги анча кенг эканлиги аниқланган. У фақат пептид боғларнигина эмас, балки аминокислота эфирларини ва амидларини ҳам парчалайди. Аммо химотрипсин тирозин, фенилаланин ва триптофаннинг карбоксил группалари иштирокида ҳосил бўлган боғларни айниқса осонлик билан узади. Ошқозон-ичак йўлидаги учта протеаза парчалайдиган специфик структураларни қуйидаги мисоллардан кўриш мумкин:

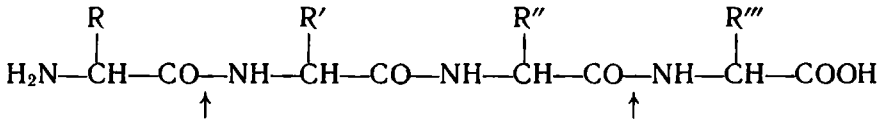


65- расм. Химотрипсиногеннинг α- химотрипсинга ўтиш схемаси.



Химотрипсиноген таъсирида ичакда оқсил ва пептонлардан нисбатан кичик молекулали пептидлар ҳосил бўлади. Шундай қилиб ошқозонда пепсин, ичакда трипсин ва химотрипсин ферментларининг бирин-кетин таъсири натижасида оқсиллар турли даражада мураккаб пептидларга парчаланади. Химотрипсин энг яхши ўрганилган ферментлардан бири. Унинг таъсир механизми, каталитик жараёнда фаол марказнинг шаклланиши учун серриннинг гидроксил группаси ва гистидиннинг протонланмаган қолдиғи зарур эканлиги ва оралиқ маҳсулот ҳосил бўлиши рентген структура анализи ёрдамида тўла тасвирланган (қ. 80-бет, 30-расм).

Пептидазалар. Оқсиллар гидролизининг оралиқ маҳсулоти бўлган пептидлар энди п е п т и д а з а номли фермент иштирокида кейинги гидролитик жараёнларга дуч келиб, охирида эркин аминокислоталарга айланади. Бу функцияни ошқозоности бези ширасидаги к а р б о к с и п е п т и д а з а, ингичка ичак ширасидаги а м и н о п е п т и д а з а ва бир қатор д и п е п т и д а з а л а р бажаради. Карбоксипептидаза молекуласида рух тутувчи оқсил у нофаол прокарбоксипептидаза шаклида ажралиб, трипсин таъсирида фаолланади. Бу ферментларнинг таъсири ҳам маълум спецификликка эга. Карбоксипептидаза пептид молекуласининг эркин карбоксил группаси томонидан, аминопептидаза эса эркин аминогруппа томонидан пептид боғларини дипептид ҳосил бўлгунча бирин-кетин узиб аминокислоталарни ажратади:



Амиопептидаза Карбоксипептидаза

Карбоксипептидазанинг таъсири кўшни эркин аминогруппа, аминопептидазаники эса қўшни карбоксил группа бўлганда тормозланганидан, бу пептидазалар дипептидларни парчалай олмайди. Ичак ширасидаги аминопептидаза ва дипептидазалар ҳали тўла аниқланмаган ферментлар аралашмасидан иборат. Улар орасида фақат трипептидларни эркин аминогруппаси томонидан гидролизлайдиган а м и н о п е п т и д а з а, л е й ц и н а м и н о п е п т и д а з а, д и п е п т и д а з а л а р д а н г л и ц и л г л и ц и н о д и п е п т и д а з а ва бошқалар бор.

Иминокислота пролиннинг пептидлари махсус пролидаза ва иминодипептидаза номли ферментлар таъсирида парчаланади. Бу ферментлар пептидлардан эркин аминокислоталар ажратади. Шундай қилиб, ошқозон-ичак йўлида бир қатор протеолитик ферментларнинг биргалашиб, келишиб таъсир этиши натижасида оқсиллар таркибий қисмларга — аминокислоталарга деярли тўла парчаланади.

Оқсилларнинг сўрилиши. Оқсил моддалар ичакдан қонга қандай шаклда ва қандай механизм бўйича сўрилишини турли йўллар билан текшириш қонга фақат оқсилларнинг тўла парчаланиш маҳсулотлари — аминокислоталаргина ўтишини кўрсатди. Бу фикр қуйидаги фактлар билан тасдиқланади. Оқсил моддаларга бой овқат ейилгандан сўнг қонда аминокисоталар миқдори анча кўпаяди. Ёт оқсил модда ошқозон-ичак йўли орқали ўтказилмай, бевосита қонга юборилганда, организмда бу оқсилларга қарши специфик антитаналар ҳосил бўлади. Демак, улар ошқозон-ичак йўлида парчаланиб, ўзининг тур спецификлигини йўқотади ва «бетараф» аминокислоталар шаклида сўрилади.

Ниҳоят, ҳайвонларни оқсил ўрнига аминокислоталарнинг сунъий аралашмалари билан боқиш тажрибаси ҳам юқоридаги фикрни тасдиқлайди. Аминокислоталарнинг мувофиқ аралашмаларини киритиб, ҳайвонларни, баъзи кузатишларда одамларни ҳам кўп ҳафта давомида азот мувозанатида сақлаш мумкин. Демак, оқсилларни аминокислоталар билан тўла алмаштириш мумкин, яъни организм парчаланмаган оқсилга эмас, унинг таркибидаги аминокислоталарга муҳтож экан. Аминокислоталарнинг ичакдан сўрилишини турли ҳайвонларда текшириш, уларнинг α ва *L*-изомерлари бир хил тезликда сўрилмаслигини кўрсатди. *L*-изомер *D*-изомерга қараганда қонга доим тезроқ ўтади. Ичак девори орқали қонга бир қатор дипептидлар, ҳатто гомологик плазма оқсиллари ҳам сўрилиши мумкинлиги кейинги йиллар давомида кузатилди. Лекин бу ҳодисанинг аҳамияти катта эмас ва у оқсиллар аминокислоталар шаклида сўрилади деган умумий қоидани ўзгартирмайди. Қонга сўрилган аминокислоталар қопқа вена орқали жигарга киради ва ундан умумий қон айланишга ўтади.

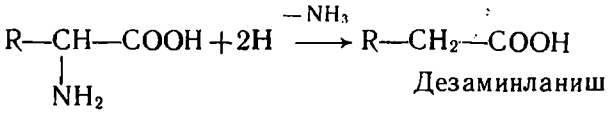
14.2.1. Оқсилларнинг ичакда бактериялар таъсирида чириши

Оқсил моддаларнинг асосий қисми ингичка ичакда, айниқса, унинг ўрта қисмида сўрилади. Баъзи аминокислоталарга нисбатан ичакнинг сўриш фаолияти ўниккибармоқли ичакдан ингичка ичакнинг охирига қараб аста-секин пасайиб боради. Оқсиллар ва уларнинг парчаланиш маҳсулотларининг сўрилмай қолган қисми бошқа сўрилмаган озиқ моддалар билан бирга йўғон ичакка ўтади. Бу ерда сўрилиш натижасида ундаги сув борган сари камайиб, охирида қолган масса ахлат (нажас) тариқасида ташқарига чиқарилади. Нормал ахлат сув, ҳазмланмаган овқат, ошқозон-ичак йўли маҳсулотлари (ўт пигментлари, шилимшиқ ферментлар), чириш маҳсулотлари, газлар, ёғ кислоталар, ичак деворининг эпителий ҳужайралари, микроорганизмлар ва бошқа моддалардан иборат.

Ошқозон-ичак йўлида микроорганизмлар, асосан, патогенмас бактериялар жуда ҳам кўп миқдорда бўлиб, улар йўғон ичакда ҳар бир озиқ модданинг бузилишида муҳим роль ўйнайди. Микроорганизмлар таъсирида овқат ҳазмланиши айниқса ўтхўр ҳайвонларда муҳим аҳамиятга эга, чунки уларда овқатнинг кўп қисми шу йўл билан ҳазмланади. Оқсиллар ҳазмланишида микроорганизмларнинг роли унча катта эмас, чунки ҳайвонларнинг ошқозон-ичак йўлида оқсилларни парчалайдиган барча протеолитик ферментлар мавжуд. Шундай бўлса ҳам ингичка ичакда сўрилмаган аминокислоталарнинг бир қисмидан йўғон ичакда микроблар овқат манбаи сифатида фойдаланади. Микроблар фаолияти туфайли аминокислоталарнинг парчаланиши натижасида газлар (водород, углерод (IV)-оксид, аммиак, гидросульфид, метан), спиртлар, ёғ-кислоталар, аминлар, турли заҳарли маҳсулотлар (индол, скатол, фенол ва бошқалар) ҳосил бўлади. Бу ҳодиса ичакда оқсилларнинг чириши деган жараённи ташкил қилади. Оқсиллар аввало тегишли аминокислоталаргача парчалангандан сўнг дезаминла-

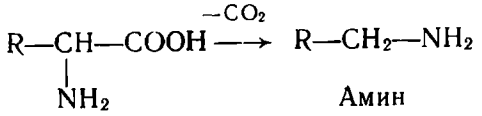
ниш ва декарбоксилланиш реакцияларини ўз ичига оладиган бир қатор ўзгаришларга учрайди.

Дезаминланиш натижасида аминокислоталарнинг аминогруппаси аммиак шаклида ажралиб, турли тўйинган ва тўйинмаган ёғ кислоталар, кетокислоталар ва оксикислоталар келиб чиқади:



Дезаминланиш

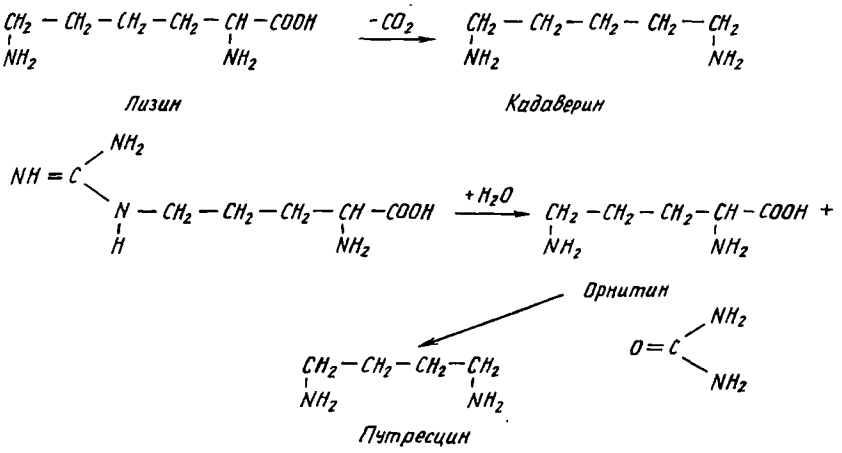
Декарбоксилланиш жараёнида аминокислоталарнинг карбоксил группаси CO_2 шаклида ажралиб, турли аминлар (протеиноген аминлар) келиб чиқади. Уларнинг кўпчилиги фармакологик таъсирга эга, баъзилари эса кучли заҳарли моддалардир:



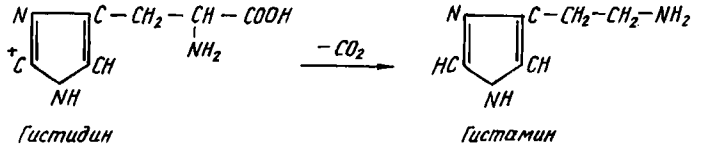
Амин

Протеиноген, яъни микроблар таъсирида аминокислоталардан ҳосил бўладиган аминлардан диққатга сазоворлари *кадаверин, путресцин, гистамин* ва *тираминдир.*

Кадаверин лизиннинг декарбоксилланишидан, путресцин эса аргининнинг гидролизланишидан пайдо бўладиган орнитиннинг декарбоксилланишидан келиб чиқади:

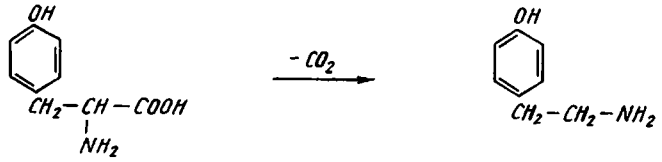


Бу диаминлар мурда чириганда ҳам пайдо бўлганидан улар мурда заҳарлари — птомаинлар қаторига киритилади. Лекин улар кучли заҳарли таъсирга эга эмас. Гистидин декарбоксилланиши натижасида ҳосил бўладиган гистамин кучли фармакологик, катта дозалари эса кучли заҳар таъсирига эга. У организмга киритилганда ошқозон ширасы ажралишини кучайтиради:



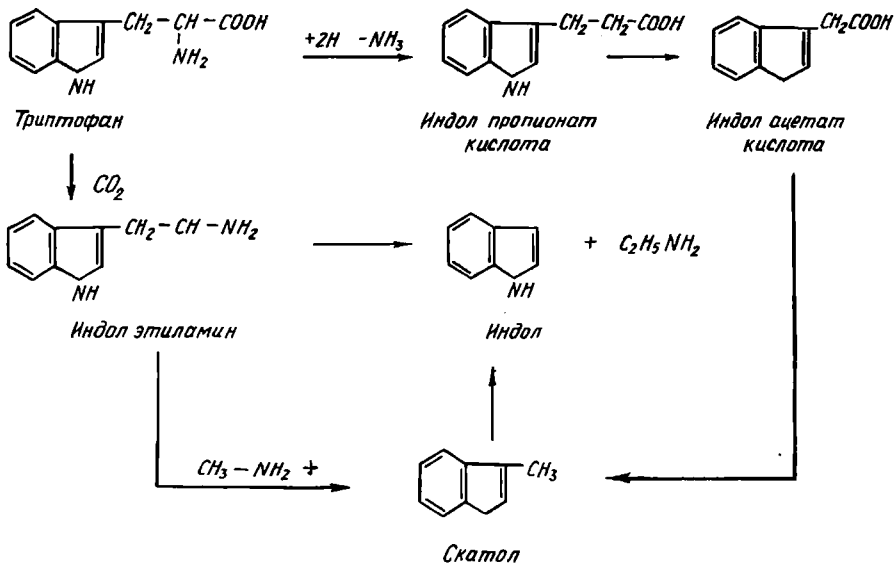
Гистидин Гистамин

Бундан ташқари, гистамин аллергик реакцияга сабабчи модда ҳисобланади. Тирозин декарбоксилланишидан т и р а м и н келиб чиқади:



Тирозин *Тирамин*

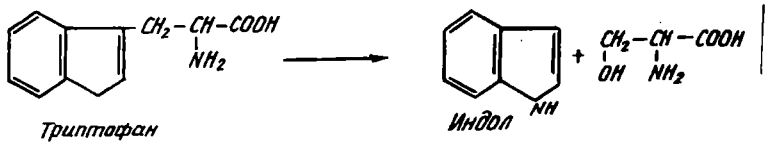
Бу биоген амин қон босимини оширишда адреналин сингари таъсир кўрсатади. Триптофан декарбоксилланишидан ҳосил бўладиган триптамин, фенилаланиндан келиб чиқадиган ф е н и л э т и л а м и н ҳам унча катта аҳамиятга эга бўлмаган протеиноген аминдир. Триптофаннинг дезаминланнши, сўнгра ёншохчанинг оксидланиши ва қисқариши натижасида пайдо бўладиган и н д о л ҳамда с к а т о л қисман аҳлатнинг ўзига хос ҳидига сабабчидир:



Триптофан *Индол пропионат кислота* *Индол ацетат кислота*

Индол этиламин *Индол* *Скатол*

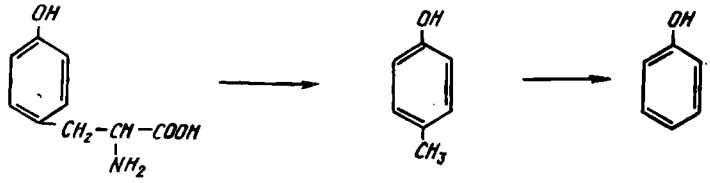
Индол триптофаннинг ёншохчаси серин ёки аланин ҳолида ажралиб кетиши натижасида ҳам ҳосил бўлса керак:



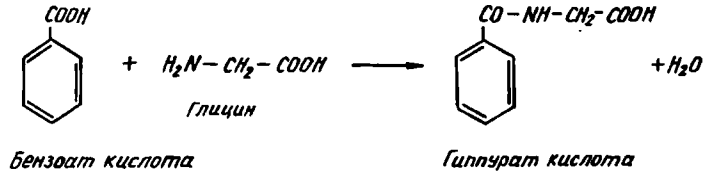
Триптофан *Индол*

14.2.2. Жигардаги заҳарсизлантириш синтезлари

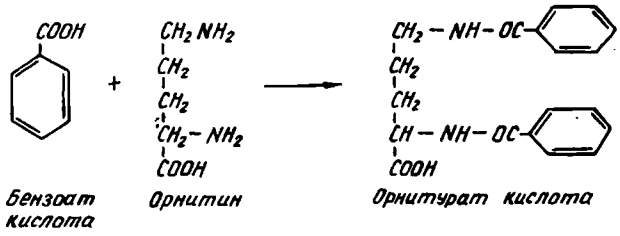
Индол ва скатол заҳарли моддалардир. Улар ичакдан қонга сўрилиб, жигарга ўтади ва бу ерда сульфат ёки глюкуронат кислота билан бирикиб заҳарсизланади ҳамда қўш (конъюгирланган) кислоталар шаклида сийдик билан ташқарига чиқарилади. Бундай заҳарсизлантириш механизми асосан, жигар учун хос умумий реакциялар бўлиб, у з а ҳ а р с и з л а н т и р у в ч и (д е т о к с и к а ц и о н) с и н т е з деб аталади. Тирозиннинг дезаминланиши ва ёншохчасининг қисқариши натижасида ф е н о л ҳамда к р е з о л пайдо бўлади. Улар ҳам заҳарли моддалар бўлгандан қонга вена орқали ичакдан жигарга ўтиб, бу органда заҳарсизлантирилади:



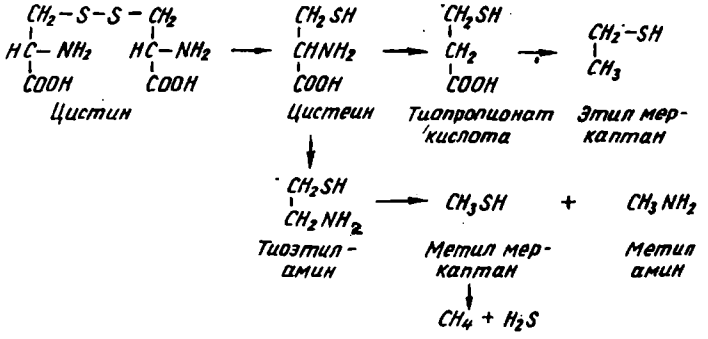
Микроблар таъсирида йўғон ичакда фенилаланиндан фенол ва крезолдан бошқа фенилпироузум кислота, фенил сирка кислота, тирозиндан эса уларга мувофиқ оксифенилпироузум кислота, оксифенил лактат кислота ва оксифенил сирка кислота ҳам ҳосил бўлади. Фенилаланиннинг дезаминланиши ва ёншохчасининг қисқариши натижасида пайдо бўладиган бензоат кислота глицин билан бирикиб, гиппурат кислота шаклида сийдик билан чиқарилади:



Бу синтез, асосан, жигарда бўлганидан одам ва ҳайвон организмига бензоат кислота юборилганда сийдикда гиппурат кислота чиқарилиши жигарнинг детоксикация функциясини аниқлаш учун синов ҳисобланади. Жигар касалликларида гиппурат кислота синтези пасайиб кетади. Паррандаларда бензоат кислота орнитин билан бирикиб, қўш орнитурат кислота ҳосил қилади:

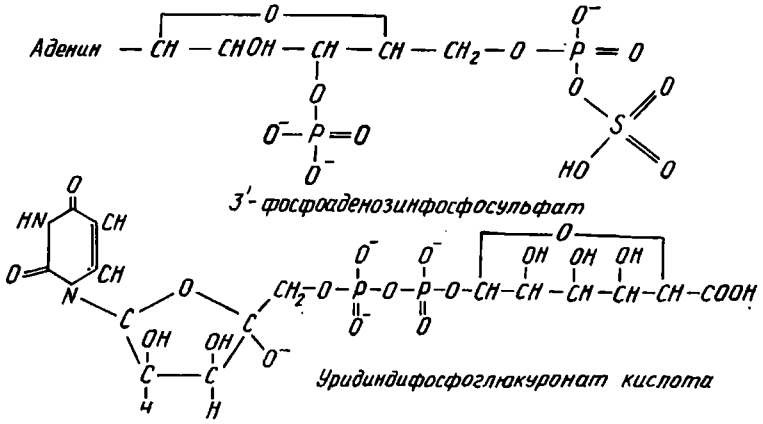


Меркаптан ва гидросульфид таркибида олтингугурт тутувчи аминокислота цистиннинг парчаланишидан келиб чиқади:

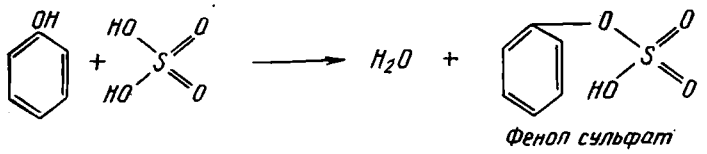


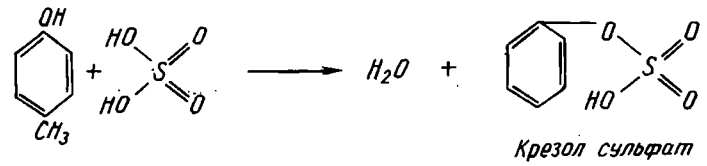
Демак, оқсилларнинг ичакда чириши натижасида ҳосил бўладиган заҳарли маҳсулотлар ўз ҳолида ташқарига чиқарилмай, аввал қонга сўрилиб, жигарда кечадиган детоксикацион синтезлар туфайли заҳарсизлантирилади ва уларнинг кўп қисми қўш кислоталар шаклида сийдик таркибида ажратилади.

Юқорида биз гиппурат кислота синтезланишини кўрдик. Аммо жигардаги детоксикация жараёнида турли токсик маҳсулотларнинг аксари сульфат кислота ёки глюкуронат кислота билан боғланиб, қўш сульфат ёки глюкуронат эфирлар (конъюгатлар) ҳосил қилади. Фенол ва крезол ёки индол ва скатолнинг оксидланиш маҳсулоти бўлган индоксил ҳамда скатолнинг сульфат ёки глюкуронат конъюгатининг ҳосил бўлишида эркин сульфат ва глюкуронат кислоталар эмас, балки уларнинг махсус фаолланган ҳосилалари иштирок этиши маълум бўлди. Қўш сульфат эфирлар синтезланишида фосфоаденозин фосфосульфат (ФАФС), глюкуронат эфирлар синтезланишида уридинфосфатглюкуронат кислота (УДФГК) қатнашади:

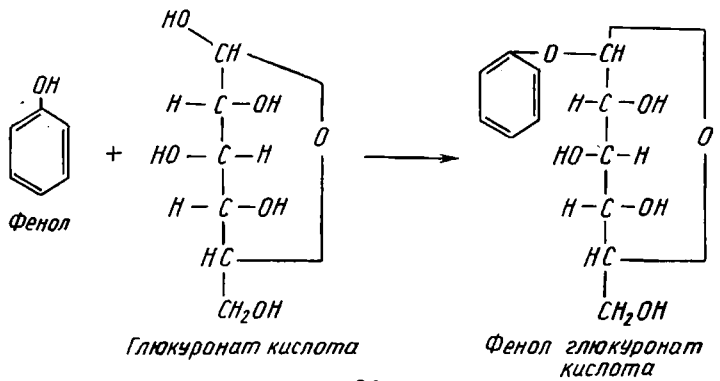


УДФГК уридиндифосфатглюкоза глюкоза қисмининг оксидланишидан ҳосил бўлади. Шундай қилиб, фенол ва крезолдан қуйидаги қўш сульфат кислоталар келиб чиқади. Бу тенгламаларни соддалаштириш учун реакция эркин кислоталар билан кўрсатилган:

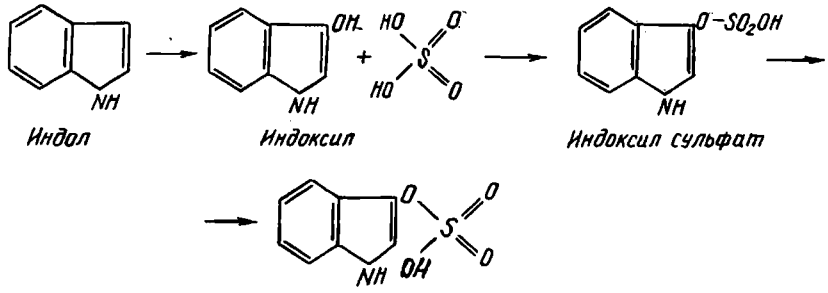




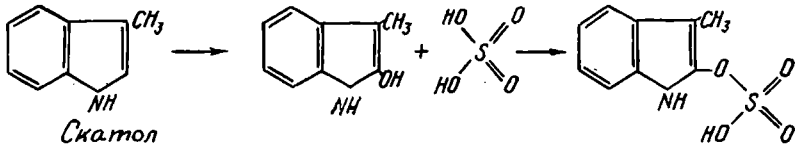
Глюкуронат кислота билан борадиган реакцияни қуйидагича ифодаласа бўлади:



Бу қўш кислоталар доим сийдикда ажралиб туради. Ичакда чириш жараёнлари кучайганда сийдикда қўш глюкуронат эфирларнинг миқдори айниқса ортиб кетади. Триптофан парчаланишидан ҳосил бўладиган индол ва скатол сульфат (ФАФС орқали) ёки глюкуронат кислота (УДФГК орқали) билан конъюгирланишидан аввал оксидланиб, молекулаларида гидроксил группалар ҳосил қилади. Натижада индол индоксилга, скатол скатоксилга айланади. Индоксил билан сульфат кислота бирикиши натижасида ҳосил бўладиган индоксил сульфат кислота сийдикда калий ва натрий ёки натрий тузи шаклида учрайди. Бу бирикма ҳайвон индикани номини олган:



Индоксил сульфат кислота тузларидан ташқари, сийдик билан кам миқдорда индоксил глюкуронат кислота ҳам ажралади. Скатоксил ҳам индоксил каби, сульфат ва глюкуронат эфирлар шаклида буйрак орқали сийдик билан ажратилиб турилади:



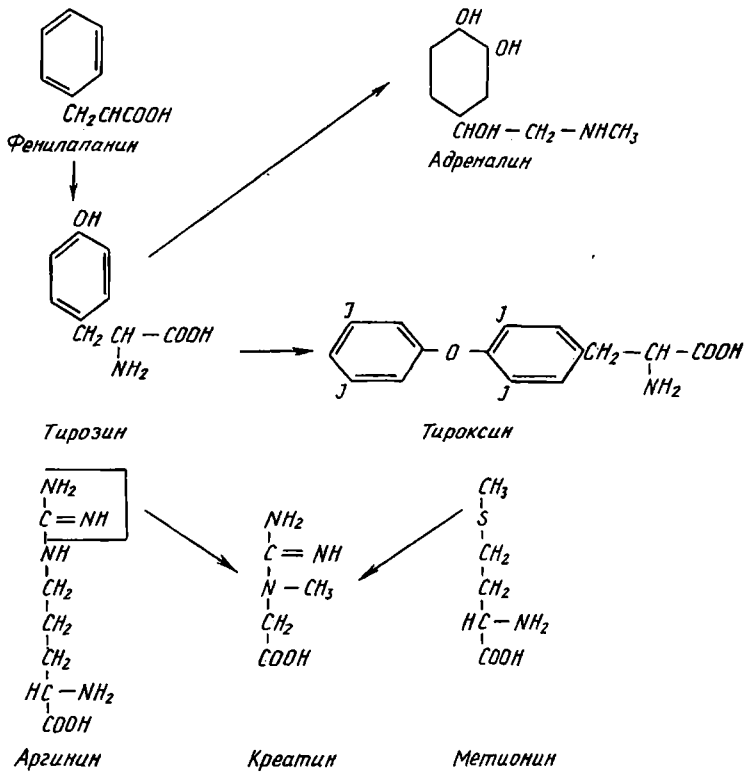
14.3. АМИНОҚИСЛОТАЛАР АЛМАШИНУВИНИНГ УМУМИЙ ЙЎЛЛАРИ

Ичакдан қонга сўрилган аминокислоталар қопқа вена орқали жигарга эркин кислоталар ҳолида келади. Жигарга келадиган қопқа вена системасидаги қонда аминокислоталар миқдори ейилган овқатга қараб ўзгариб турса ҳам, қон айланишида аминокислоталар миқдори маълум чегарада сақланади. Бунинг сабаби, биринчидан, жигарнинг қопқа венадан келган ортиқча аминокислоталарни ушлаб қолиши бўлса, иккинчидан, бошқа органларнинг ҳам қондан аминокислоталарни ўз эҳтиёжига қараб ютишидир. Жигар аминокислоталарни анча тез тўплаш қобилиятига эга, бу хусусият органнинг ҳар томонлама метаболик фаолияти жиҳатидан жуда юксак эканлигига боғлиқ. Жигар организмнинг «химиявий лабораторияси» деб бежиз айтилмайди. Аминокислоталар бу органда қисман парчаланади, қисман бошқа бирикмалар (плазма оқсиллари, углеводлар) синтези учун сарф бўлади. Ҳар хил аминокислоталарнинг қон плазмасидаги миқдорини уларнинг қонга киритилиш ва қондан ютилиш баланси идора қилиб туради. Аминокислоталарнинг плазма ва тўқималардаги миқдорининг ўзаро нисбати динамик ҳолатдадир.

Пептидлар тана суюқликлари ва тўқималарида уларнинг баъзи махсус вакиллари (масалан, глутатион) дан ташқари, деярли учрамайди. Улар ҳужайра текислигида озиқ модда ёки оқсил синтези учун эркин оралиқ модда сифатида аҳамиятга эга эмас. Қон айланишига тушган аминокислоталарнинг асосий аҳамияти тирик ҳужайраларнинг структура ва каталитик функцияларини таъминлаб туришдир. Бу маънода уларнинг биринчи функцияси оқсиллар, шу жумладан, ферментлар, гормонлар ва бошқа муҳим биологик аҳамиятга эга

бирикмалар синтези учун сарф қилинишидир. Агар овқат оқсиллари, одатда бўлгани каби, бу асосий ва энг специфик вазифани бажариш учун зарур миқдордан кўпроқ аминокислота етказган бўлса, ортиқча қабул қилинган аминокислоталар парчаланади, ундан энергия манбаи сифатида фойдаланиш мумкин, аммо бу улар учун зарур функция эмас. Аминокислоталарнинг тўла парчаланиб, охирги маҳсулотларга айланадиган қисми, асосан, овқат таркибига боғлиқ. Аммо овқат билан оқсил моддалар киритилмаганда, очликда ҳам сийдик билан маълум миқдорда азотли моддалар ажратилиб турилади, бунда организм манфий азот балансида бўлади.

Организм бундай шароитда нима учун ўз оқсилларининг парчаланишидан келиб чиқадиган аминокислоталарни бошқа тўқималар учун зарур бўлган янги оқсил синтези учун истеъмол қилмай, азотни «беҳуда» ташқарига чиқариб ташлайди? Бунинг сабаби шуки, ҳар бир оқсил синтези учун аминокислоталарнинг маълум тўплами керак. Барча оқсиллар қатъий аминокислота таркибига эгалигидан зарур аминокислоталардан биттаси бўлмаса ҳам оқсил синтезланиши мумкин эмас. Демак, қолган ҳамма аминокислоталар парчаланади. Уларнинг азоти сийдик билан чиқарилади, углерод скелети эса энергия ажратиш билан охирги маҳсулотлари бўлмиш CO_2 ва H_2O гача парчаланиб кетади. Бундан ташқари, бир қатор аминокислоталар турли биологик фаол бирикмалар синтези учун сарф бўлади. Масалан, фенилаланиндан адреналин ва тироксин гормонлари, аргинин ва метиониндан мускулларда креатин ҳосил бўлади. Демак, алмашинмайдиган аминокислоталарнинг бир қисми доимо оқсил синтезидан бошқа эҳтиёжларни қоплаш учун ишлатилади. Натижада алмашинмайдиган аминокислоталар етишмаганидан бошқа аминокислоталар ҳам оқсил синтези учун керак бўлмай қолади. Шуни ҳам айтиб ўтиш керакки, соч, тирноқ, тери эпидермиси каби бир қатор тўқималарнинг оқсиллари ҳаёт жараёнида қайтарилмайдиган шаклда йўқолиб, янгидан организмнинг алмашинув реакцияларида иштирок эта олмайди.



Организмнинг ҳар бир тўқимаси шу тур учун ўзига хос специфик оқсиллар тўпламига эга. Уларнинг тўхтовсиз парчаланиб, янгидан синтезланиб туриши органнинг функцияси ва ҳаёт фаолияти билан белгиланади. Ҳужайраларда ўз оқсилларини парчалайдиган мураккаб протеолитик ферментлар системаси бор. Улар *катепсинлар* деб аталиб, оқсилларга ҳамда пептидларга таъсир этади. Катепсинлар таъсир табиатига қараб тўрт группага бўлинади. Булардан иккитаси пепсин ва трипсинга, қолган иккитаси аминопептидаза ва карбоксипептидазага мувофиқ келади деб ҳисобланади. Бу ферментлар фақат тўқима оқсилларини парчалаш қобилиятига эга бўлиб, ҳозирги тушунчаларга биноан, синтез реакцияларида иштирок этмайди. Тўқималарнинг нормал ҳаёти, масалан, қон билан таъминланиши, овқатланиши бузилганда ёки тўқима парчаси термостатда, микробсиз шароитда сақланганда кузатиладиган эриш ҳодисаси — а у т о л и з мана шу ферментлар фаолиятига боғлиқ.

14.3.1. Организмда азот бирикмаларининг динамик ҳолати

Кўп йиллардан бери маълумки, организмнинг барча тўқима ва ҳужайралари доимо парчаланиб, янгидан тикланиб туради. Бу фикр Шонхаймер ва Риттенбергларнинг н и ш о н л а н г а н а м и н о к и с л о т а л а р билан ўтказган классик тажрибаларида мукаммал тасдиқланди. Улар азот мувозанатида бўлган, яъни овқат билан бериладиган аминокислоталарга эҳтиёжи катта бўлмаган каламушларга N^{15} билан нишонланган аминокислоталар юборилганда ҳам бу аминокислоталардаги азотнинг 58 фоизини тана оқсиллари таркибидан топганлар. Бу натижалар овқатдаги ортиқча азот сийдик билан чиқарилади деган эски тушунчаларни рад қилади ва овқат билан истеъмол қилинадиган аминокислоталар, ҳатто, организм қабул қилган азот билан ташқарига чиқарилиб турган азот миқдорига тенг, яъни ҳайвон азот мувозанатида бўлган тақдирда ҳам доимо тана оқсиллари таркибига кириб туради, деган фикрни тасдиқлайди.

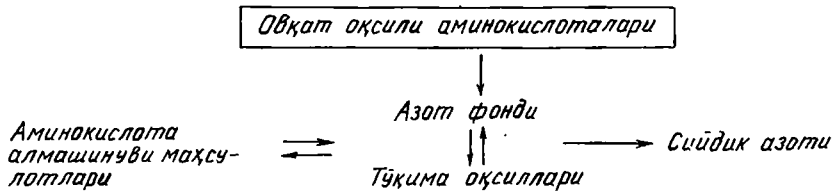
Нишонланган изотоп бирикмани киритиш йўли билан айрим тўқималарда оқсилларнинг айланиш (янгиланиш) тезлигини ўлчаш мумкин. Бу термин маълум вақт бирлигида умумий оқсилнинг изотоп билан алмашинган фоиз миқдорини кўрсатади. Кўпинча, айланиш тезлиги текширилаётган модданинг, масалан, оқсил ёки тўқиманинг я р и м я ш а ш д а в р и, яъни мавжуд миқдорининг ярми янгиланадиган вақт билан ифодаланади. Турли тўқима оқсиллари ва ҳужайра элементларининг яримяшаш даври кескин фарқланади. Айниқса, жигар ва плазма оқсиллари тез айланади, уларнинг яримяшаш даври 6 кунга тенг. Мускул оқсилларининг яшаш даври 180 кунга, баъзи оқсилларники эса 1000 кунга тенг. Демак, тўқима оқсилларининг синтези учун доимо ташқаридан киритиладиган оқсилларга муҳтожлик бор. Оқсил таркибига аминокислота кириши бузилмаган (интакт) молекуладаги аминокислота билан алмашинув орқали бажариладими ёки бунинг учун оқсил молекуласи тўла парчаланиб, янгидан синтезланиши керакми деган савол ҳали узил-кесил ҳал қилинган эмас.

Бошқа бир тажрибада ҳайвонга N^{15} билан нишонланган лейцин киритилгандан сўнг унинг тўқималаридан ажратиб олинган оқсиллар гидролиз қилиниб, N^{15} нинг тарқалиши текширилган. Анализ натижасида нишонланган азот лизиндан бошқа барча аминокислоталар, ортиқча миқдорда глутамат ва аспартат кислоталарда топилганки, бу азотнинг дикарбон аминокислоталар таркибига жуда шиддат билан киришини кўрсатади. Лейцин ўрнига бошқа нишонланган аминокислоталардан

фойдаланилганда ҳам шундай натижа олинган. Демак, организмда аминокислоталар орасида азот атомлари алмашиниб турар экан. Бу ҳодиса организмда азот моддаларнинг динамик ҳолати фақат тўқима оқсилларининг янгиланиб туриши билан чегараланиб қолмай, азот алмашинувининг асосий элементи бўлган аминокислоталарнинг ҳам доимо ўзгариб туришини тасдиқлайди.

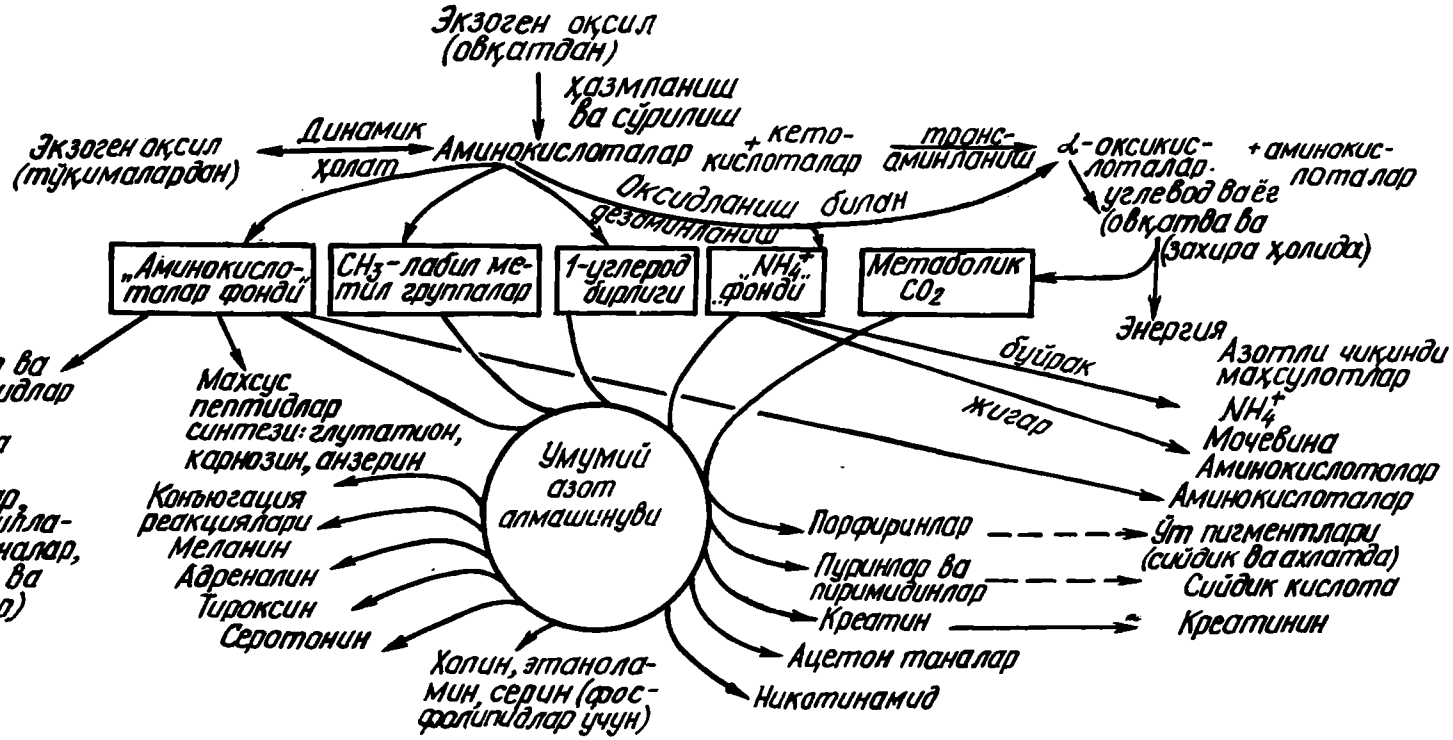
Аминокислоталар орасидаги азот алмашинувини улар метаболизмидаги икки асосий реакция ёрдамида тушунтириш мумкин. Улардан бири трансаминланиш реакцияси аминокислотанинг аминогруппасини кетокислотага кўчиришдан иборат. Бу реакцияда кетокислотадан янги аминокислота синтезланади, аминокислота кетокислотага айланади. Азот алмашинувининг иккинчи имконияти дезаминланиш реакциясига боғлиқ. Бунда аминокислота аминогруппани аммоний шаклида ажратиб, ўзи тегишли кетокислотага айланади. Натижада ажралиб чиққан аммоний овқат билан қабул қилинган нишонланган аминокислотанинг N^{15} атомларига эга бўлади. Энди нишонланган аммоний оқсил молекуласида боғланган аминокислота азотини алмаштириши эҳтимолдан холи эмас. Ҳақиқатан ҳам овқат билан киритилган аммоний аминокислота каби, азот манбаи сифатида истеъмол қилиниши мумкин. Ҳайвонга N^{15} билан нишонланган аммоний цитрат киритилгандан сўнг тўқима оқсиллари гидролиз қилиниб олинган аминокислоталарда изотопнинг топилиши бу фикрни яққол тасдиқлайди.

Аминокислоталардаги азот тўқима оқсиллари молекуласидаги бошқа аминокислоталар таркибида пайдо бўлар экан ҳужайра ва тўқима суюқликларида азот тутувчи бирикмалар синтезини таъминлайдиган маълум азот фонди бўлиши керак. Бу фонднинг материали аминокислоталар бўлиб, азот мана шу шаклда тўқималараро айланиб юради. Азот фондидан аминокислоталарнинг ўзи ёки аммоний иони ҳосил қиладиган унинг бошқа аналоглари истеъмол қилинади. Азот фонди овқат билан қабул қилинадиган ва тўқима оқсилларининг парчаланишидан пайдо бўладиган аминокислоталардан бунёд бўлади. Бу иккала манбадан келиб чиқадиган аминокислоталар бир-биридан фарқланмаслиги тушунарлидир. Қуйида азот фонди, унинг овқат ва тўқима азоти ҳамда азот алмашинуви маҳсулотлари билан муносабати келтирилган:



Бу схема бўйича сийдик билан ажратилган азот фондидан тамомила чиқиб кетади. Тўқима оқсилларига ўтган аминокислоталар, айниқса, жигар ва плазма оқсиллари азот фонди билан қайтарма муносабатда бўлиб туради. Аминокислота алмашинуви маҳсулотлари деб кўрсатилган моддалар аминокислотадан ажралган аминогруппанинг резерв шакли (аммоний фонди) улардаги баъзи группалар иштирокида пайдо бўлган ва дезаминланишдан сўнг қолган углерод скелетининг ўзгаришидан келиб чиқувчи янги бирикмаларни ўз ичига олади.

Қуйидаги 66-расмда аминокислоталар алмашинувининг энг муҳим йўналишлари келтирилган:



66- расм. Аминокислоталар алмашинувининг асосий йўналишлари.

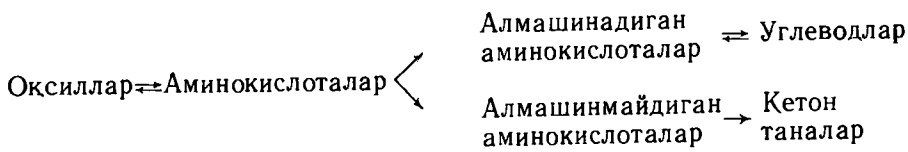
Аминокислоталарнинг метаболик ўзгаришларида дезаминланиш реакцияси муҳим аҳамиятга эга, чунки мана шу жараён туфайли аминокислота ўзидаги азотни йўқотиб, унинг скелети бошқа турли алмашинув йўлларида фойдаланилиши мумкин. Овқат билан қабул қилинган аминокислоталарнинг ортиқча миқдори улар дезаминлангандан сўнг, биринчи навбатда, углеводлар синтези учун истеъмол қилинади, қисман улардан ёғ табиатли моддалар, кетон таналар ҳам ҳосил бўлади. Аллоксан диабетли, флоридзин киритилган ёки оч қолдирилган ҳайвонларни аминокислоталар билан боқиб ўтказилган турли тажрибалар асосида уларнинг углевод ёки ёғ моддаларга ўтишида маълум спецификлик бор эканлиги тасдиқланган. Аминокислоталарнинг кўпчилиги, айниқса, алмашинадиган аминокислоталар глюкозага (гликоген аминокислоталар), бошқалари эса кетон таналарга (кетоген аминокислоталар) ўтади. Бир қанча аминокислоталарнинг бу маънода тақдири аниқ эмас. 21-жадвалда мана шу маълумотлар келтирилган.

21-жадвал

Глюкоген ва кетоген аминокислоталар

Гликоген аминокислоталар	Кетоген аминокислоталар
Глицин	Лейцин
Аланин	Тирозин
Серин	Фенилаланин
Треонин	Изолейцин
Цистеин	
Валин	
Аспартат кислота	
Глутамат кислота	
Аргинин	
Орнитин	
Пролин	
Оксипролин	
Гистадин	
Изолейцин	

Лекин юқорида айтилганидек, бу маълумотлар физиологик бўлмаган шароитда ўтказилган тажрибалардан олинган. Бундан ташқари, эксперимент шароитига қараб, бир неча аминокислотанинг, баъзан глюкозага, баъзан эса ёғ табиатли моддалар — ацетат кислота, сирка ацетат кислота β-оксимой кислотага айланиши кузатилган. Аминокислоталарнинг углеводларга ўтиши гликонеогенез, яъни жигарда углевод табиатига эга бўлмаган моддалардан гликогеннинг синтезланиши ва баъзан бу жараён давомида сийдикда азот ажралишининг ортиб кетишини тушунтиради. Бир қатор аминокислоталар синтезланганда бунинг акси кузатилади. Манфий азот балансидаги ҳайвонга углевод киритилса, сийдик билан азотнинг ажралиши камаяди. Углеводлар алмашинувининг асосий маҳсулоти пироузум кислота, шунингдек, α-кетоглютарат ва оксалоацетат кислоталар бевосита аминокислоталар синтези учун истеъмол қилинади. Алмашинадиган аминокислоталар алмашинмайдиган аминокислоталардан, асосан, углеводлар ҳисобига ҳосил бўлар экан, умуман, аминокислоталарнинг оқсил синтези учун фойдалироқ равишда сарф бўлишини кутиш мумкин. Шу билан бирга, асосан, алмашинадиган аминокислоталар билан углеводлар орасидаги ўзаро ўтиш қайтар бўлса, кетон таналарга айланадиган алмашинмайдиган аминокислоталарнинг ўзаро ўтишига кўпинча, қайтарилмайдиган жараёндир. Буни қуйидагича ифодалаш мумкин:



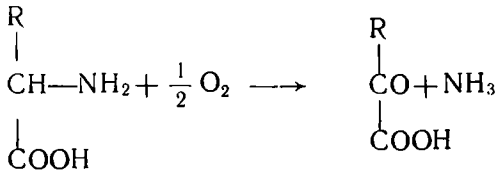
Аминокислоталарнинг алмашинув йўллари

Аминокислоталарнинг оқсил ва бир қатор биологик фаол моддалар синтези учун сарф бўлишидан бошқа алмашинув йўллари уларнинг парчаланиш (деградация) реакцияларидан иборат. Бу йўл юқори ривожланган ҳайвонларда, одатда углевод скелетнинг тўла ёниши билан тугалланади. Бир қатор деградация реакциялари кўпчилик аминокислоталар учун умумийдир. Булар оксидланиш билан дезаминланиш, переаминланиш ва оксидланишли декарбоксилланишдан иборат. Бошқа реакциялар ҳар бир аминокислота учун хос жуда кўп айрим парчаланиш босқичларини ўз ичига олади.

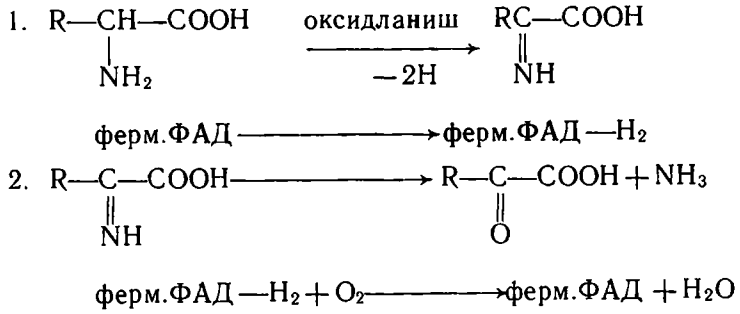
14.3.2. Аминокислоталарнинг умумий деградацияси реакциялари

Дезаминланиш деярли барча аминокислоталар деградациясининг биринчи қадамидир. Фақат бир нечта аминокислота — гистидин, метионин ва триптофаннинг углерод скелети дезаминланишдан илгари маълум ўзгаришларга учрайди.

Оксидланиш билан дезаминланиш. Дезаминланиш, асосан, оксидланиш йўли билан ўтади, бу жараёнда қуйидаги умумий реакция бўйича аминокислотадан аминотуркум аммиак шаклида ажралиб, α-кетокислота ҳосил бўлади:



Жигар ва буйракдан α-аминокислоталарнинг кўпчилигини мана шу реакция бўйича парчалайдиган фермент топилган. Аммо энзим аминокислоталарнинг *D*-қаторига таъсир этиб, табиий овқат билан қабул қилинадиган *L*-қатор аминокислоталарни парчаламайди. Шунинг учун унинг ҳайвонлар тўқимасидаги физиологик аҳамияти шубҳали ҳисобланади. *Д*-аминооксидаза тоза ҳолда олинган коэнзим сифатида ФАД ни сақлаши кўрсатилган. Бир қатор *L*-аминокислоталарни парчалайдиган флавофермент *L*-аминооксидаза ҳам буйракдан топилган. Лекин ҳайвон тўқималарида унинг фаоллиги жуда паст бўлганидан физиологик аҳамиятга эга бўлмаса керак деб ҳисобланади. Шу билан бирга, илон заҳарида ва унинг тўқималарида етарли миқдорда кучли *L*-аминооксидазанинг фаоллиги топилган. *D*- ва *L*-аминокислоталарнинг тегишли аминооксидазалар таъсирида оксидланиши қуйидаги икки босқич бўйича ўтади:



Иккинчи реакция энзиматик эмас. Ҳайвон тўқималаридан яна битта кучли *L*-аминооксидаза топилган, у фақат *L*-глутамат кислотани дезаминлайди. Бу фермент билан дегидрагенланиш реакциясида бирламчи водород акцептори сифатида НАД ёки НАДФ иштирок этиши мумкин. Реакция натижасида α-кетоглутарат кислота ҳосил бўлади. Бу маҳсулот эса осонлик билан переаминланиш асосида бошқа аминокислоталарнинг аминогруппасини қабул қилиб, уларни тегишли оксикислоталарга айлантиради. Натижада, бу иккала реакциянинг боғланган ҳолда ўтиши аминокислотанинг дезаминланишига олиб келади:

дезаминланиш:

глутамат $-2H+H_2O\rightleftharpoons$α-кетоглутарат $+NH_3$

переаминланиш:

аминокислота + α-кетоглутарат $\rightleftharpoons$ оксикислота + глутамат

Умумий тенгламаси:

аминокислота $-2H+H_2O\rightleftharpoons$ кетокислота $+NH_3$

Микроорганизмларда аминокислоталарнинг бошқа йўллар билан дезаминланиши аниқланган. Бундай механизмлар кўп тарқалмаган бўлса ҳам, уларнинг қуйидаги турлари маълум:

Қайтарувчи дезаминланиш:

$$R-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH+H_2\rightarrow R-CH_2-COOH+NH_3$$

Гидролитик дезаминланиш:

$$R-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH+H_2O\rightarrow R-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-COOH+NH_3$$

Молекула ичида дезаминланиш:

$$R-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH\rightarrow R-CH=CH-COOH+NH_3$$

Оксиаминокислоталар (серин, гомосерин) ва тиоаминокислоталар (цистеин, гомоцистеин) специфик ферментлар таъсирида сув ёки гидросульфид элементларини ажратиб, тегишли кетокислотага ўтади:

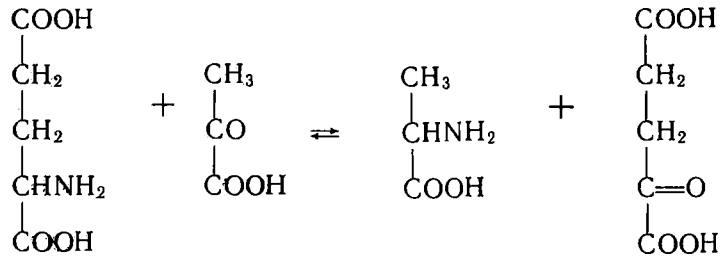
$$\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH_2}}-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH\xrightarrow{-H_2O}CH_2=\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}-COOH$$

Гомосерин

$$CH_3-CH=\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}-COOH\rightarrow CH_3-CH_2-\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}-COOH+NH_3$$

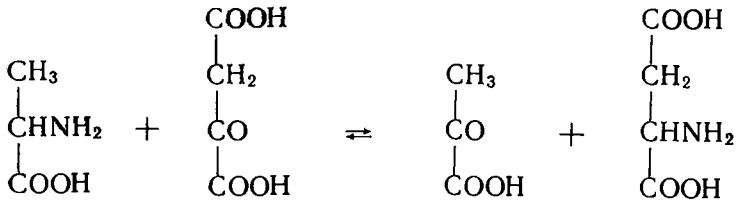
14.3.3. Переаминланиш

Аминокислоталар алмашинувида марказий ўринни эгаллайдиган бу реакцияни 1937 йили Россия олимлари А. Е. Браунштейн ва М. Д. Крицманлар кашф этган. Улар аминодикарбон кислоталар алмашинувини ўрганишда каптар кўкрак мускули α-аминокислотанинг аминогруппасини α-кетокислотага кўчиришини кузатдилар. Энг аввал бу реакция пироузум кислота билан глутамат кислота ўртасидаги алмашинувда текширилган эди. Бунда тез вақт ичида пироузум кислотадан аланиннинг ҳосил бўлиши, глутамат эса α-кетоглутарат кислотага айланиши тасдиқланди:



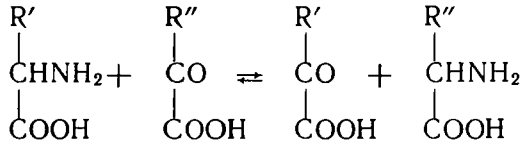
Глутамат кислота | Пироузум кислота | Аланин | α-кетоглутарат кислота

Мана шу шароитнинг ўзида реакция тескари томонга ҳам боради, яъни α-кетоглутарат кислота ва аланиндан тезда пироузум кислота ва α-глутамат кислота ҳосил бўлади. Демак, реакция қайталамадир. Брауштейн ва Крицман биринчи марта α-кетоглутарат кислота ва оксалоацетат кислота бир қатор аминокислоталардан α-аминогруппани қабул қила олиши ҳақида маълумот олдилар. Масалан, аланин билан оксалоацетат орасида борадиган реакцияда пироузум кислота ва аспартат кислота ҳосил бўлади:

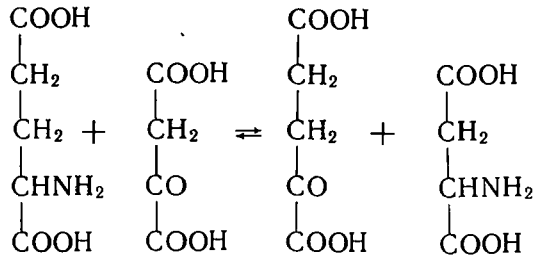


Аланин | Оксалоацетат кислота | Пироузум кислота | Аспартат кислота

Кейинги текширишлар α-аминотуркумнинг аминокислоталардан α-кетокислотага кўчирилиши барча тўқималарда кенг тарқалганлиги ва деярли ҳамма аминокислоталарга тааллуқли эканлигини тасдиқлайди. Бу реакцияда аминогруппа эркин аммиак шаклида ажралиб чиқмасдан, бевосита кўчирилиши сабабли у переаминлаш ёки трансаминлаш деб аталади. Реакцияни умумий шаклда қуйидагича ёзиш мумкин:



Переаминланиш реакцияси монокарбон амино- ва кетокислоталар орасида ўтиши мумкин бўлса ҳам аксари ҳолларда, реакцияда қатнашувчилардан бири дикарбон кислота (аспартат ёки глутамат ва уларга мувофиқ оксалоацетат ёки α-кетоглутарат) бўлиши зарур. Айниқса тез трансаминланиш жараёни глутамат ва оксалоацетат кислоталар орасида ўтади:

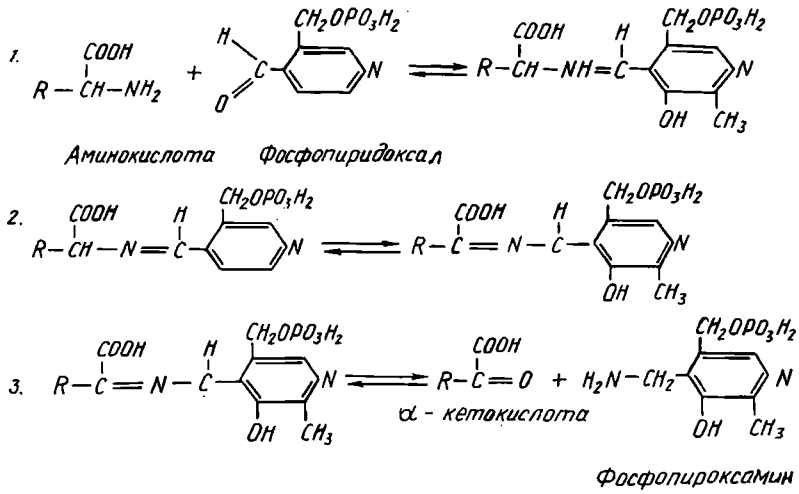


Биринчидан, переаминланишнинг азот алмашинувидаги алоҳида аҳамияти шундан иборатки, бу реакция натижасида α-кетокислоталардан янги аминокислоталарнинг тузилиши таъминланади, α-аминогруппа (аммоний иони) аминокислоталар орасида тегишли равишда тақсимланади. Буни биз организмга N^{15} билан нишонланган аминокислота ёки аммоний тузлари киритилганда кўрган эдик. Иккинчидан, переаминланиш реакцияси деярли барча аминокислоталарнинг аминогруппасини α-кетоглутарат кислотага кўчириш орқали уларнинг дезаминланишини таъминлайди. Ҳосил бўлган глутамат кислота *L*-глутамат дегидрогеназа таъсирида дегидрогенланиб, NH_3 ажратади ва қайтадан α-кетоглутарат кислотага айланади. Бу реакциялар ҳам юқорида келтирилган эди. Бинобарин, переаминлаш реакцияси организмда азот алмашинувининг бир қатор тармоқларини бирга уюштириб, интеграциясини таъминлаб туради, бу моддалар алмашинувининг ҳужайра ичидаги регуляциясида катта аҳамиятга эга.

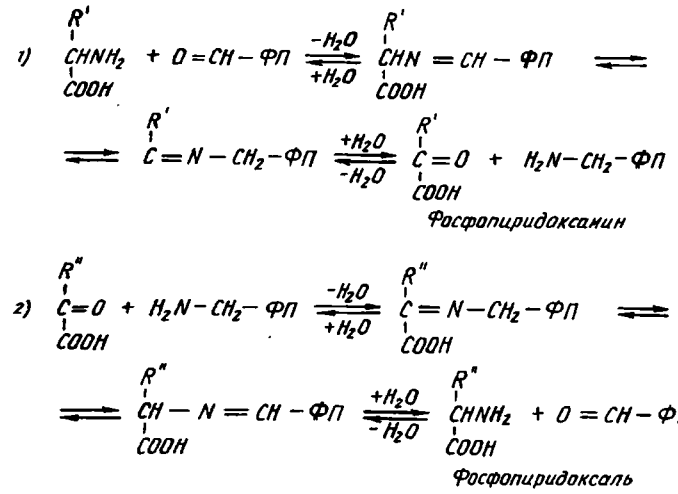
Брауншгейн ва Крицман кашф этган энзиматик трансаминланиш жараёни барча тўқималарда кенг тарқалган махсус ферментлар иштирокида ўтади. Бу ферментлар трансаминаза, аминофераза деб аталиб келган бўлса ҳам энди улар учун, асосан, аминотрансферазалар номи қабул қилинди. Бу ферментлар камида тўртта, одатда, тўрттадан ҳам кўпроқ субстрат қатнашадиган қайталама реакцияларни таъминлайди. Айрим переаминланиш реакциялари учун алоҳида аминотрансферазалар мавжуд эканлиги тасдиқланган. Улар орасида энг муҳимлари *L*-аланин: 2-оксоглутарат-аминотрансфераза (аланин-аминотрансфераза) ва *L*-аспартат: 2-оксоглутарат-амино-трансфераза (аспартат аминотрансфераза)лардир. Аммо энзиматик персаминланиш реакциялари моно- ва дикарбон амино- ва кетокислоталардан ташқари, α, γ ва -аминогруппага эга аминокислота, альдегидлар, аминлар, аминокислоталарнинг ω-аминлари; *D*-аминокислоталар билан ҳам ўтади.

Барча аминокислоталар переаминланиш қобилиятига эга бўлса ҳам реакциянинг тезлиги бир хил эмас. *L*-глутамат, *L*-аспартат кислоталар, *L*-аланин билан бу реакция айниқса тез боради. Глицин, *L*-валин, *L*-лейцин, *L*-изолейцин, шунингдек, гистидин, триптофан, фенилаланин ва тирозин қийинроқ переаминланади.

Аминотрансферазалар пиридоксальфосфат протеидлар бўлиб, уларнинг кофермента оралиқ реакцияда аминокислотадан аминогруппани кетокислотага кўчирадиган фосфоропиридоксальдир. Бу бирикма B_6 витаминининг ҳосиласи бўлганидан B_6 витамини етишмаган диетада тўқима ферментининг фаоллиги камайиб кетади. Энди уларга фосфопиридоксаль берилса, аминотрансферазаларнинг фаоллиги тикланади. Шунингдек, B_6 витамин ва унинг бошқа ҳосиласи фосфопиридоксамин ҳам фермент фаоллигини орттиради. Мана шу асосда переаминланиш реакцияси давомида энзиматик фаолият иккита ҳосила орасида ўзаро алмашиниб туради деган фараз қабул қилинган:



Аминокислота переаминланишида фосфопиридоксалнн O=CH—ФП шаклида кўрсатсак, реакция куйидагича боради деб фараз этиш мумкин:

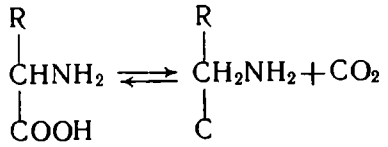


Фосфопиридоксамин

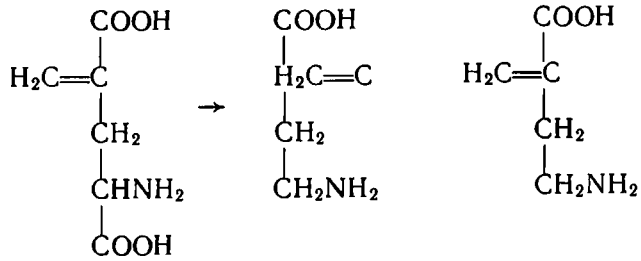
Фосфопиридоксаль

14.3.4. Декарбоксилланиш

Аминокислоталарнинг декарбоксилланиш реакцияси оксидланишсиз ўтиб, натижада аминлар ҳосил бўлади:



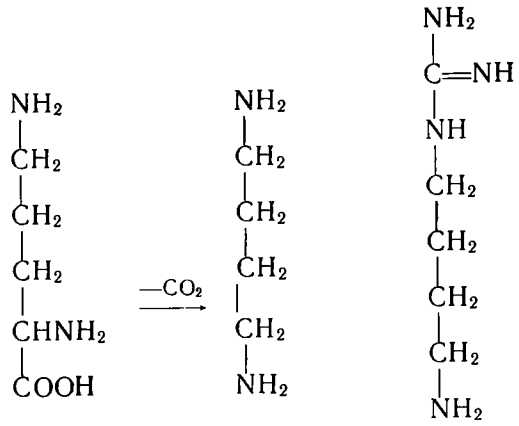
Аминокислота декарбоксилазалари ҳайвон организмида, ўсимликларда ва кўп микроорганизмларда топилган бўлса ҳам аминокислоталарнинг барча вакиллари бу реакцияга учрамайди. Бир қатор декарбоксилазаларнинг коферментлари пиридоксалфосфатдир. Ҳозирги вақтда микроорганизмлар фаолияти натижасида аспартат, глутамат кислоталар, тирозин, лизин, гистидин, аргинин ва орнитиннинг декарбоксилланиши яхши ўрганилган. Баъзи юксак ўсимликларда глутамат кислота декарбоксилазаси кенг тарқалган ва яхши текширилган. Ўсимлик организмида бир қатор ғайритабиий аминокислоталарнинг учраши уларда қўшимча декарбоксилланиш ва бошқа трансформация реакциялар бор эканлигидан дарак беради. Масалан, нўхат, қизил қалампир ва арпа илдизида γ-метиленглутаматнинг декарбоксилланиши, арпа уруғида путресцин ҳамда агматинни ҳосил қилиши аниқланган:



γ-метилен глутамат кислота

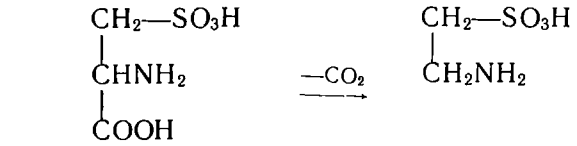
γ-амино α-метилен бутират кислота

Путресцин орнитин декарбоксилланиши натижасида ёки агматиннинг парчаланишидан ҳосил бўлади:



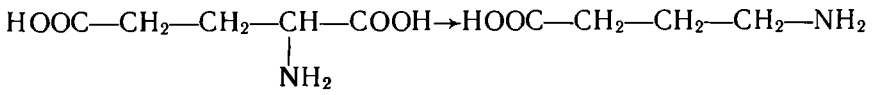
Орнитин Путресцин Агматин

Ҳайвон организмида гистидин, тирозин, 5-окситриптофан, 3,4-диоксифенилаланин (ДОФА), глутамат ва цистеинат кислоталарнинг декарбоксилланиши муҳим аҳамиятга эга. Бу реакциялар натижасида биологик ва кучли фармакологик таъсирли аминлар ҳосил бўлади. Цистеин декарбоксилланишидан келиб чиқадиган таурин ўт кислоталар синтези учун



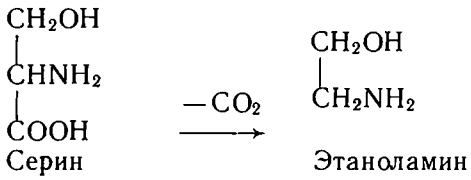
Цистеинат кислота Таурин

зарур, глутамат кислотадан ҳосил бўладиган γ-аминомой кислота миянинг табиий таркибий қисмидир:



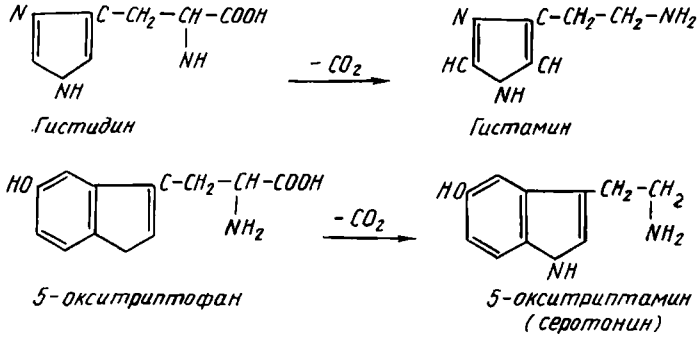
Глутамат кислота γ-аминомой кислота

Серинниг декарбоксилланишидан келиб чиқадиган этаноламин кефалин, холин ва ацетилхолин синтези учун зарур:

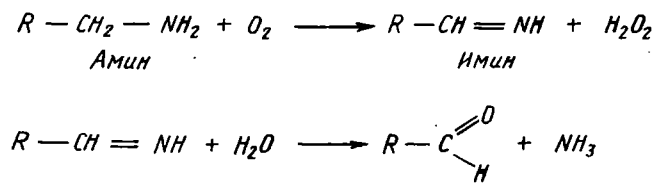


Серин Этаноламин

Гистидиндан ҳосил бўладиган гистамин, 5-окситриптофандан келиб чиқадиган 5-окситриптамин ёки серотонин нерв системасининг баъзи функциялари учун керак:



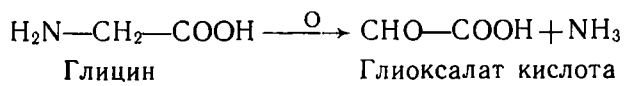
Ҳайвон организмида биологик аминларни альдегидларгача оксидлаш йўли билан тезда бартараф қиладиган фаол фермент — моноаминооксидаза (МОА) мавжуд. Бу йўл билан адреналин, норадреналин ва серотининнинг парчаланиши, уларнинг асосий деградация йўли ҳисобланади:



14.3.5. Айрим аминокислоталарнинг алмашинув реакциялари

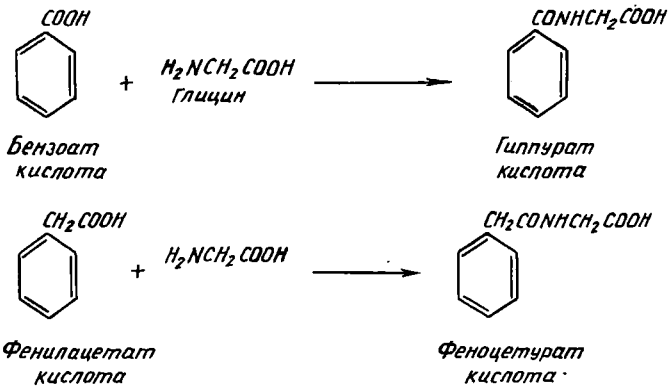
Айрим аминокислоталарнинг алмашинуви уларнинг барча аминокислоталар учун хос оқсиллар гидролизи натижасида ҳосил бўлиши ва оқсиллар синтези учун сарфланишидан ташқари организмда бошқа бирикмалардан келиб чиқиш ва парчаланиш йўлларини ҳам ўз ичига олади. Албатта, аминокислоталарнинг организмда янгидан синтезланиши алмашинмайдиган аминокислоталар учун тааллуқли эмас, лекин, шуни назарда тутиш керакки, одам ва ҳайвонлар учун эссенциал (ташқаридан киритилиши мажбурий) бўлган аминокислота ўсимлик, микроорганизмлар, ачитқиларда янгидан ҳосил қилиниши мумкин. Ўсимлик аминокислоталар алмашинуви ҳақидаги асосий маълумотлар организмга бевосита нишонланган бирикмаларни киритиш ва микроорганизмларга оид ўтказилган тажрибалар асосида олинган. Қитобнинг бир неча бобларида биз цистеин, серин, метионин, аланин, дикарбон кислоталар ва уларнинг амидлари, тирозин ва гетероциклик аминокислоталар алмашинувини кўрдик, кейинги бўлимларда улар билан яна учрашамиз. Бу ерда биз фақат аминокислоталар метаболизми устидагина қисқача тўхталиб ўтамиз.

Глицин $H_2N—CH_2—COOH$ — энг содда алмашинадиган аминокислотадир. Бу таркибида асимметрик углерод сақламайдиган бирдан-бир аминокислота бўлиб, унинг *D* ва *L* шакллари йўқ. Организмга киритилганда глицин углеводларга ўтади, аммо бу жараён бошқа аминокислоталарга қараганда анча кеч кузатилади. Глицин специфик фермент глицинооксидаза таъсирида дезаминланиб, глиоксалат кислотага айланади, аммо ҳайвон организмида у қайси йўл билан глюкозага айланиши аниқ эмас:

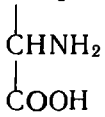


Глициннинг ўзи бир қатор бирикмалар синтезида қатнашади. У креатин, глуатион, ўт кислоталар таркибига киради, порфиринлар ва пигментлар синтезида

иштирок этади. Ниҳоят, глицин организмда ароматик кислоталарни заҳарсизлашда қатнашиб, бензоат кислота билан гиппурат, фенилацетат кислота билан фенацетурат кислота ҳосил қилади:



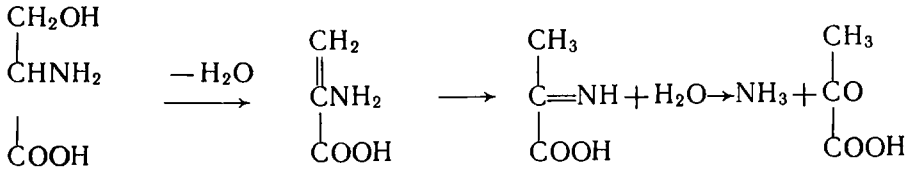
Серин CH_2OH алмашинадиган аминокислота. Унинг алмашинуви глицин



ва I углеродли бирикмалар метаболизми билан боғлиқ. Сериннинг ўзи глициндан ёки пируватдан пайдо бўлиши мумкин. У глициндан ҳосил бўлганда унга бир углерод атоми бирикиб, сериннинг β- углерод атомига айланади (қ. 204- бет).

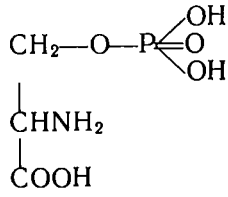
Сериннинг деградация йўллари турли организмларда бир хил эмас. Нишонланган серин билан бутун организмда, турли тўқима препаратларида, микроорганизмларда ўтказилган текширишлар сериннинг глицинга, аланинга айланишини пируват ёки гидроксипируват орқали глюкозага ва ксилулозага ўтишини тасдиқлади. Бу жараёнларнинг кечишида серин-трансгидроксиметилаза, серин-трансаминаза, *D* ва *L*-серин-дегидраза ферментлари иштирок этади. Унинг анаэроб дезаминланишини қуйидаги умумий реакция билан ифодалаш мумкин:

L-серин→пируват+аммиак

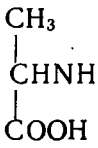


Гликоген

Бу реакциянинг фақат биринчи босқичигина энзиматик бўлиб, унинг ферменти пиридоксал фосфатга муҳтождир. Серин сут оқсили — казеин гидролизатидан фосфосерин шаклида ажратиб олинган. Демак, казеин ва бошқа фосфопротеинларнинг доимий таркибий қисми бўлган фосфат оқсил молекуласига серин қолдиқларининг гидроксили орқали боғланган:



Серинфосфат

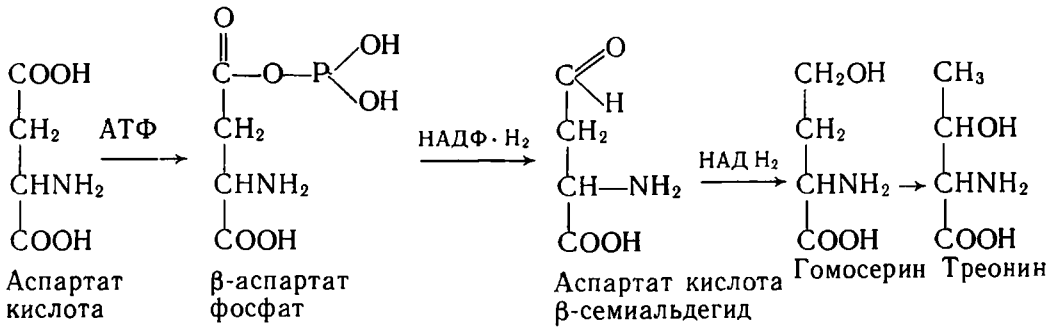


Аланин алмашинадиган аминокислота, у организмда бир неча йўл билан ҳосил бўлади. Бу йўллардан энг муҳими пироузум кислотанинг трансаминланиши ва қайтарилувчи аминланишидир. Аланин *L*-аспартат кислотанинг декарбоксилланиши ва цистеиннинг десульфоланишидан ҳам келиб чиқади.

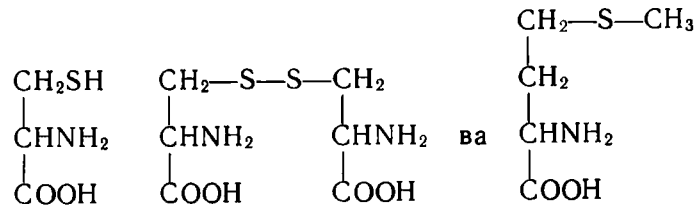
β-аланин $H_2NCH_2CH_2—COOH$ оқсиллар таркибида бўлмаса ҳам бир нечта дипептид (карнозин ва ансерин) таркибида учрайди ва пантотенат кислота таркибида коэнзим А молекуласини ҳосил қилишда иштирок этади. Организмда у бир неча йўл билан ҳосил бўлади.

Треонин алмашинмайдиган аминокислота.

Унинг биосинтези ҳақидаги маълумот баъзи микроорганизмларни текшириш натижасида олинган. Треонинга бевосита ўтадиган олд модда гомосериндир. Ўсиш учун ҳам треонинга муҳтож бўлган баъзи микроорганизмларнинг эҳтиёжини гомосерин билан қаноатланиши, бу бирикма ҳар иккала аминокислота учун ҳам дастлабки модда эканлигини кўрсатди. Гомосериннинг ўзи аспартат кислотадан β-аспартил фосфат ва аспартат кислотанинг β-семиальдегиди орқали ҳосил бўлиш йўли ҳам тасдиқланган:



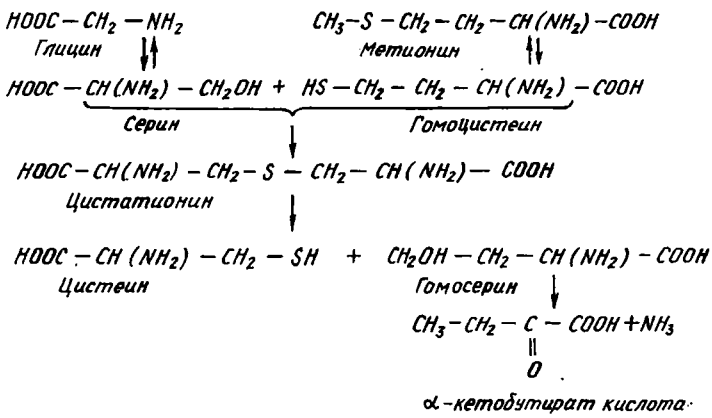
Олтингугурт сақлайдиган аминокислоталарнинг асосий алмашинув йўли



улар таркибидаги сульфгидрил группанинг кўчирилиши, яъни транссульфурлаш реакцияси билан боғлиқ. Транссульфурлаш давомида ҳосил бўладиган цистотионин ҳам синтетик, ҳам деградация йўлида оралиқ маҳсулот сифатида иштирок этади. Трансметиллаш деб аталадиган метионин таркибидаги метил группанинг кўчирилиш реакциясида *S*-аденозил метионин асосий ўринни эгаллайди. Бу интермедиат бир қатор муҳим моддалар, шу жумладан, *N*-метилни-

котинамид, метилгистамин, креатин, холин, адреналин ва бошқа бир қанча бирикмалар синтезида қатнашади. Метиониннинг ўзи гомоцистеиндан трансметилланиш ва бир углерод бирлиги истеъмол қилинадиган реакциялар механизми йўли бўйича синтезланади. Цистеиннинг биосинтези серин истеъмол қилиниши билан чиқадиган транссульфурланиш реакциясини ўз ичига олади. Цистеиннинг деградацияси, бир томондан, олтингугурт атомининг оксидланиши, иккинчидан эса, декарбоксилланиш ва дезаминланиш реакциялари билан боғлиқ.

Метионин кашф этилгунча, цистеин (ёки цистин) алмашинмайдиган аминокислота ҳисобланар эди, аммо кейинроқ метионин овқатда цистеиннинг ўрнини босиши мумкинлиги аниқланди, лекин, аксинча, цистеин метионин ўрнини боса олмайди. Бу ҳодисада каламуш метионин таркибидаги олтингугуртни цистеин олтингугуртига айлантира олиши ва оралиқ модда сифатида цистотионин ҳосил бўлиши тасдиқланди. Реакциянинг яна бир компоненти серин бўлиб, у орқали глицин ҳам шу жараёнда иштирок этади. Бу муносабатлар қуйидаги реакцияларда кўрсатилган:



Олтингугуртли аминокислоталар алмашинувида цистотионин йўли ц и с т и н у р и я л и пациентларга ^{35}S билан нишонланган метионин киритилганда сийдик орқали чиқариладиган цистин таркибида ^{35}S нинг топилиши билан ҳам тасдиқланади. Серин ва гомоцистеиннинг конденсацияси ҳамда цистотионинниинг парчаланишини таъминлайдиган фермент жигардан тоза ҳолда ажратиб олинган. Метиониннинг деметилланиб гомоцистеинга айланиши ва бунинг тескариси — м е т и л л а н и ш р е а к ц и я с и жуда муҳим метаболик жараёндир. Метиониннинг гомоцистеинга айланиши бир қатор бирикмаларни метиллаш қобилиятига эга бўлган лабил метил группасининг ажралиши натижаси деб қаралади. Бу группани метиониндан гуанидин ацетат кислотага кўчирилганда креатин, карнозинга кўчирилганда эса ансерин ҳосил қилади. Трансметиллаш реакциясида метил группаларни холиндан гомоцистеинга кўчирилиши натижасида метионин синтезланади. Бу жараёнда иштирок этадиган муҳим оралиқ маҳсулот — *S*-аденозилметионин махсус фермент таъсирида метионин билан АТФ дан ҳосил бўлади: *L*-метионин + АТФ → «фаол метионин» + пирофосфат + ортофосфат.

Реакция натижасида ҳосил бўлган *S*-аденозилметионин метиониннинг фаолланган шакли бўлиб, унинг таркибидаги сульфоний боғи катта энергияга эга. Фаол метионин энди метил донори сифатида трансметилланиш реакцияларида қатнашади ва метил группа кўчирилгандан сўнг S-аденозил-гомоцистеинга айланади. Бу деметилланган маҳсулот холин ёки бетаиндан метил группани қабул қилиб, метионинга айланади. Метионин метил группасининг гуанидин ацетатга кўчирилиш реакциясини қуйидагича кўрсатиш мумкин:

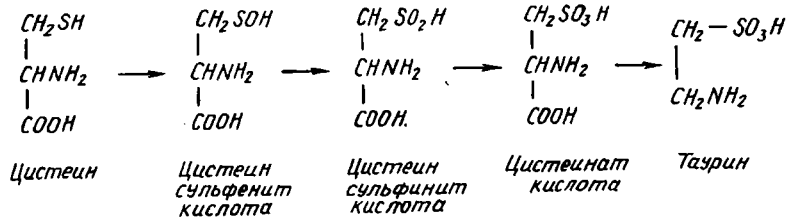
Гуанидинацетат кислота + *S*-аденозилметионин → *S*-аденозил гомоцистеин + + креатин + H^+

Организмда цистеин алмашинуви, биринчи навбатда, унинг таркибидаги сульфгидрил группанинг оксидланиш реакцияси билан боғлиқ. Бундан ташқари,

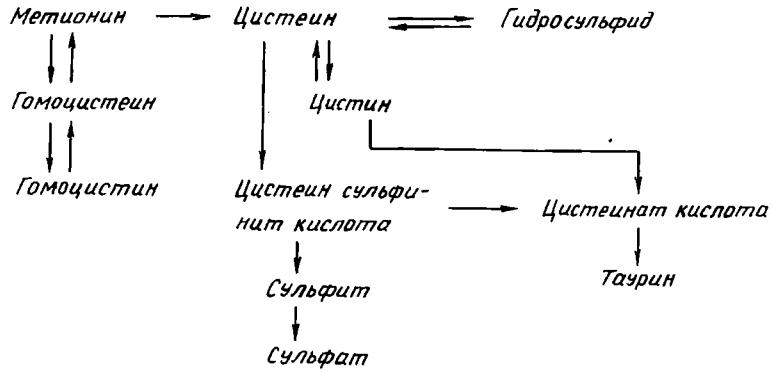
баъзи ҳайвон тўқималари ва микроорганизмларда цистеин қуйидагича умумий реакция бўйича десульфирланиши ҳам тасдиқланган:

$$\text{цистеин} + H_2O \rightarrow \text{пируват} + H_2S + NH_3$$

Реакциянинг қайталама эканлиги ҳақида баъзи хулосалар мавжуд. Цистеиннинг оксидланувчи алмашинувида цистеинат кислота ҳосил бўлиши муҳим босқичдир. Қўшўт кислоталар шаклида ўт таркибида учрайдиган таурин цистеинат кислотанинг бевосита декарбоксилланишидан келиб чиқиши аниқланган. Цистеинат кислотанинг ҳосил бўлиши қуйидаги босқичлар орқали ўтади деб ҳисобланади:



Қуйида келтирилган схема метионин ва цистеиннинг асосий деградация реакцияларини тасдиқлайди:



Цистеиннинг десульфирланиши трансаминланиш реакцияси орқали ҳам ўтиши мумкин. Цистеиннинг α-кетокислота билан трансаминланиши натижасида β-меркаптопируват кислота ҳосил бўлади:

$$\underset{\text{кислота}}{\text{цистеин}} + \underset{\text{кислота}}{\alpha\text{-кетоглутарат}} \rightarrow \underset{\text{кислота}}{\beta\text{-меркаптопируват}} + \underset{\text{кислота}}{\text{глутамат}}$$

Ҳайвон ва бактериялардан олинган турли препаратлар β-меркаптопируватни десульфирлаб, пироузум кислотага айлантиради:

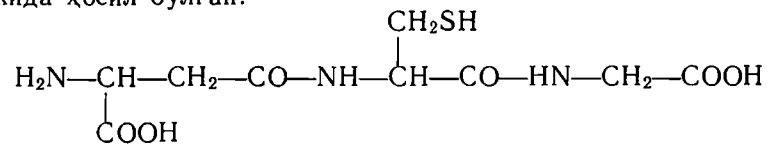
$$HS{-}CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}COOH \rightarrow CH_3{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}COOH + S$$

β-меркаптопируват кислота — Пируват кислота

Цистеин молекулаларининг сульфгидрил группалари, айниқса, осон оксидланиб, цистиннинг дисульфид боғи- S — S ни ҳосил қилиши туфайли, бу иккала аминокислота орасидаги муносабат муҳим аҳамиятга эга. Маълумки, оқсиллар таркибида цистеин қолдиқлари ўзаро қўшилиб, цистин шаклидагина учрайди. Олтингугурт атомлари орасидаги дисульфид кўприги оқсил молекуласининг иккиламчи структурасини ҳосил қилишида муҳим ўрин тутади. Оқсилларнинг

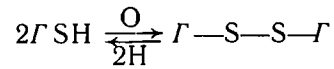
физик-химиявий ва биологик хоссалари уларнинг структураларига боғлиқ бўлганидан, дисульфид боғининг сақланиши ёки қайтарилиши туфайли узилиб, сульфгидрил ҳолига ўтиши молекуланинг биологик фаоллиги учун ҳам ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

Таркибига цистеин кирадиган бошқа бирикмаларда ҳам сульфгидрил группа ўзининг оксидланиши билан дисульфид ҳолига ўтиш хусусиятини сақлайди. Натижада икки молекула ўзаро — S— S- кўприги билан боғланади. Бу ҳодисани биз табиий трипептидглутатион мисолида яққол кўрамиз. Унинг структурасининг ўзига хос хусусияти шундан иборатки, глутамат кислота билан цистеин орасидаги пептид боғи глутаматнинг α-эмас, балки, β-карбоксил группаси иштирокида ҳосил бўлган:

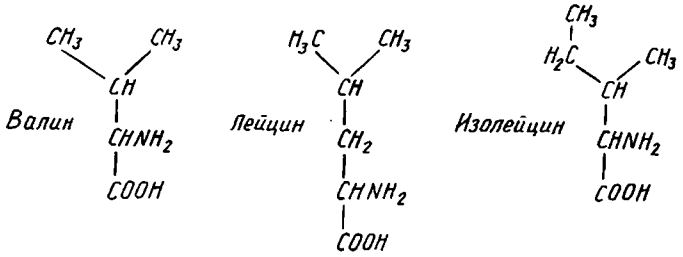


Глутатион
(γ-глутамил — цистеинил — глицин)

Глутатионни $Г-SH$ шаклида ифодалаймиз. У осонлик билан оксидланиб гексапептидга ўтади, бу ерда сульфгидрил группалар ўрнига дисульфид боғ пайдо бўлган:



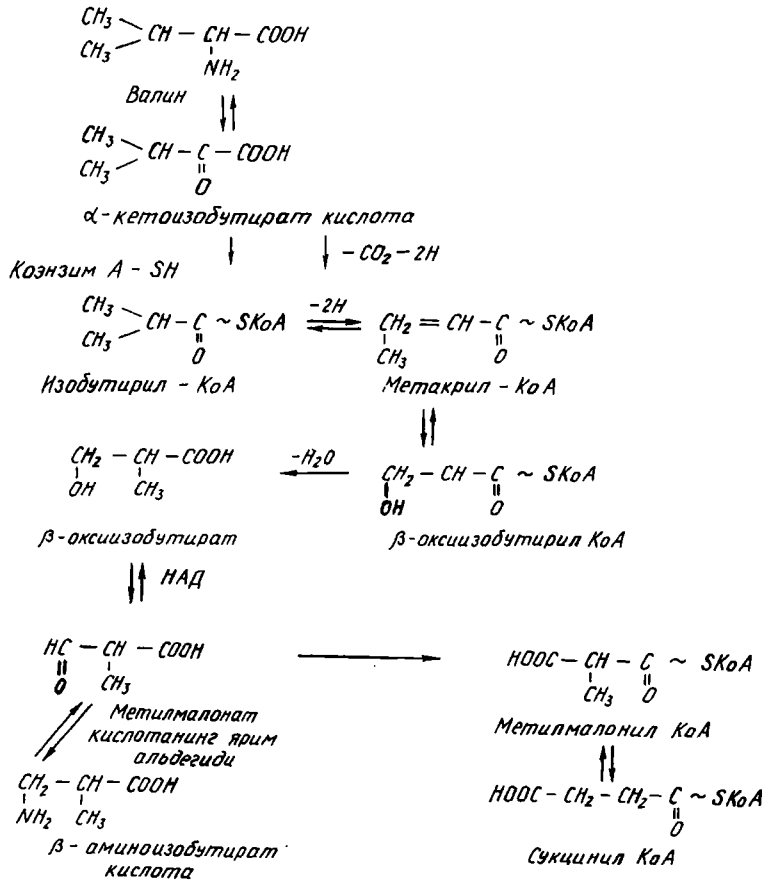
Глутатионнинг организмдаги функционал аҳамияти ҳам мана шу айланиш билан боғлиқ бўлса керак:



Углерод скелети тармоқланган учала аминокислоталар деградациясининг йўли бир хил бўлгани туфайли уларнинг алмашинуви бирга қаралади. Улар ҳайвонларнинг ўсиши учун эссенциал, аммо тубан организмларда синтезланадилар. Бактериялар ва ўсимликларда валин ва изолейцин синтезининг биринчи босқичи 2 молекула пироузум кислота ёки бир молекула пироузум кислота билан ацетальдегиднинг альдоль конденсациясидан иборат деб ҳисобланади. Кейинги реакциялар анча мураккаб ва мукаммал ўрганилган бўлмаса-да, оралиқ маҳсулот сифатида тегишли α, β-диоксикислоталар орқали α-ацетолактатни валинга ва α-ацето-α-оксибутиратни изолейцинга айланиши бир неча лабораторияларда тасдиқланган. Бундан ташқари, нишонланган треонин углерод атомларининг баъзи микроорганизмлардаги изолейцин молекуласида топилганлиги изолейциннинг 1 ва 2-углеродли треониннинг тегишли атомларидан келиб чиқади деб ҳисоблашга имкон беради. Бу йўлда оралиқ маҳсулот сифатида α-кетобутират кислота ҳосил бўлади.

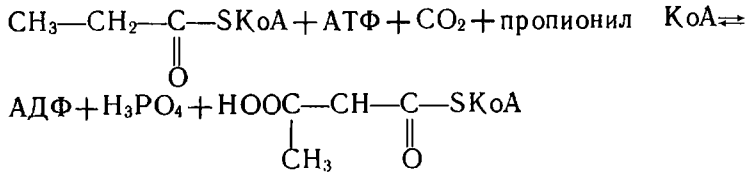
Лейциннинг синтезланишида β-кетоизовалериенат кислотанинг ацетил КоА билан конденсацияси бошланғич ҳисобланади. Ҳосил бўлган 7-углеродли дикарбон кислота бир нечта босқичдан сўнг CO_2 ажратиб β-кетоизокапронат кислота ва ундан кейин лейцинга ўтади. Валин, лейцин ва изолейциннинг парчаланиш йўли улардан аминогруппа ажралиб, тегишли кетокислоталар ҳосил бўлишида

бошланади. Бу кислоталарнинг аминланиш орқали аминокислотага ўтиши уларнинг биосинтези йўлидаги энг охирги босқичдир. Валин деградацияси давомида унинг таркибидаги иккита метил группалардан бири тўла оксидланиб, CO_2 шаклида ажралиб кетади. Бу жараёнда ацетил КоА иштирок этиб, оралиқ маҳсулот сифатида қизиқ метаболик роль ўйнайдиган метил малонил КоА ҳосил бўлади. У йўл-йўлакай пропионат кислотанинг оралиқ алмашинувида қатнашиб, охирида сукцинил КоА га ўтади:



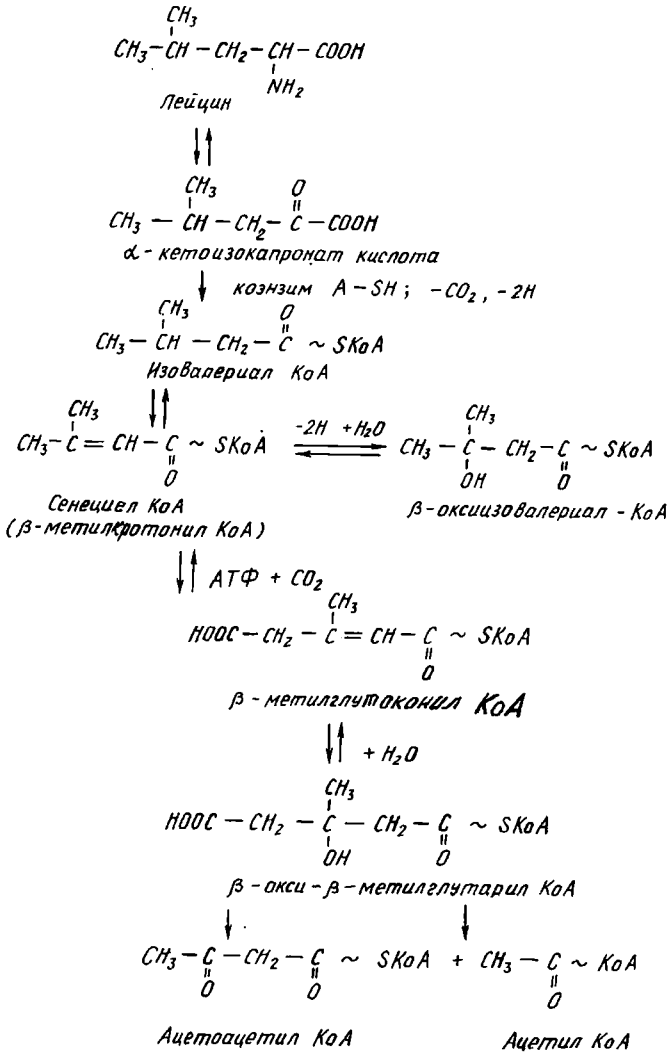
Сукцинат кислота Кребс цикли бўйича тўла парчаланиши ва бу циклнинг оралиқ маҳсулоти сифатида углеводларга айланиши ҳам мумкин.

Метил малонил-КоА пропионат кислотанинг карбоксилланиб, сукцинатга ўтишида оралиқ модда сифатида ҳосил бўлади:



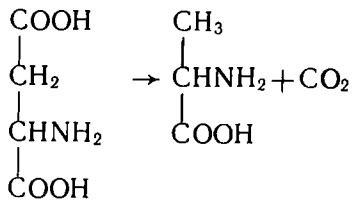
Кофермент сифатида биотинга муҳтож бўлган бу реакция ҳайвон тўқималаридан ва бошқа манбалардан топилган пропионил карбоксилаза томонидан катализланади.

Лейцин ва изолейцин алмашинувининг охирги маҳсулотларидан бири ацетил-КоА бўлганидан организмга киритилганда кетон таналар ҳосил қилади. Аммо баъзи шароитларда изолейциндан углеводлар пайдо бўлиши ҳам кузатилади, масалан, жигар қирқимларида изолейциннинг парчаланишидан ҳам уч ҳамда икки углеродли фрагментлар келиб чиқади. Қуйида келтирилган деградация йўли лейцин ва изолейцин учун ҳам умумийдир. Фарқ улар скелетининг тузилишига боғлиқ бўлиб, охирида лейциндан сиркаацетат кислота билан ацетил-КоА, изолейциндан эса ацетил-КоА билан пропионал-КоА келиб чиқади. Биз фақат деградация схемасини келтирамиз:

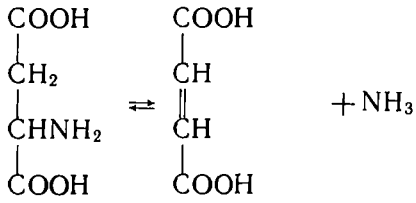


Аспартат кислота $COOH—CH_2—\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}—COOH$—алмашинадиган дикарбон кислотадир. Оксалоацетатдан трансаминланиш реакциясида ҳосил бўлади. Бундан ташқари, аспартат пироузум кислотадан унинг молекуласига биотин иштирокида CO_2 кириши йўли билан ҳам келиб чиқади. Бу гликолитик алмашинувнинг асосий маҳсулоти бўлган пируват углеводларнинг аминокислоталарга ўтиш йўлларидан биридир. Аспартат кислотанинг деградация йўли унинг трансаминланиб, оксалоацетатга айланишидан бошланади. Ҳосил бўлган кетокислота уч карбон

кислоталар циклида оксидланади. Аспартат кислотанинг β-декарбоксилланиши натижасида аланин пайдо бўлади:



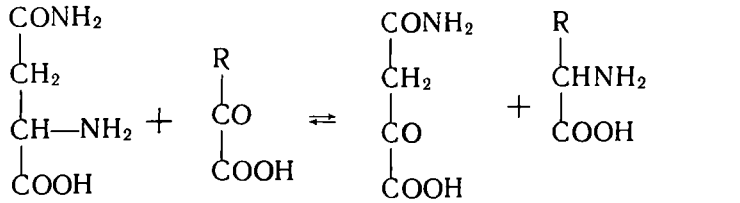
Реакцияни β-карбоксилаза номли пиридоксаль фосфатга мухтож фермент катализлайди. Бир хил микроорганизмлар ва юксак ўсимликларда аспартат кислота аспартаза номли фермент таъсирида фумарат ҳосил қилиб дезаминланади:



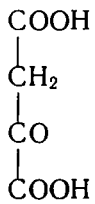
Аспартат азоти сийдикчилнинг ҳосил бўлишида, пурин ҳамда пиримидинлар синтезида иштирок этади. Умумий аминокислота оксидазалари таъсирида аспартат кислота дезаминланмайди. Аспартат кислотанинг муҳим ҳосиласи бўлган аспарагин ўсимликларда, микроорганизмларда ва ҳайвон тўқималарида синтезланади. Баъзи ўсимликларда у айниқса кўп миқдорда азот захира сифатида тўпланади. Аспарагиннинг синтези қуйидаги реакция бўйича ўтади:

$$L\text{-аспартат} + АТФ + NH_3 \rightleftarrows L\text{-аспарагин} + АМФ + пирофосфат$$

Аспарагин ҳам трансаминланиш реакцияси орқали парчаланади. Реакция жараёнида ҳосил бўлган α-кетосукцинамат кислота аммиак ажратиб, оксалоацетат кислотага айланади:



Аспарагин ↓α-кетосукцинамид кислота

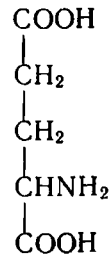


Оксалоацетат кислота

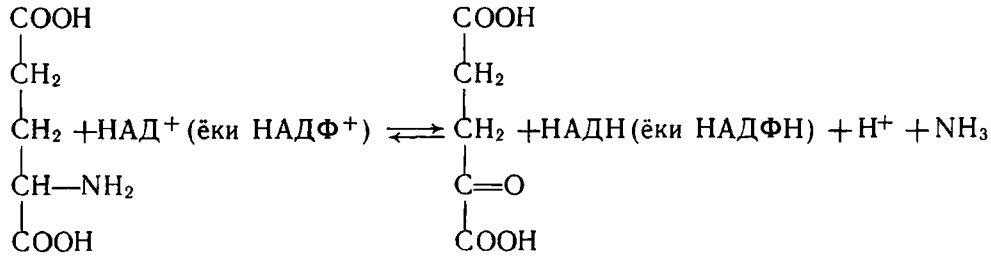
Ҳайвон ва ўсимликларнинг бир қатор тўқималарида ва микроорганизмларда учрайдиган аспарагиназа ферменти аспарагинни юқоридаги механизм бўйича дезаминлайди. Бу специфик амидазанинг таъсири учун кетокислотанинг

лозимлиги реакциядан кўриниб турибди. Фермент аспарагиннинг ўзини бевосита дезаминлай олмайди:

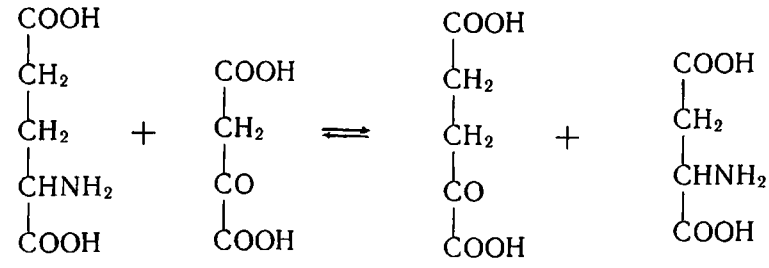
Глутамат кислота



муҳим аминокислота бўлса ҳам ўсиш учун эссенциал эмас. У бир қанча йўллар орқали бошқа бирикмалардан, шу жумладан, углеводлардан осонлик билан синтезланади. α-кетоглутарат кислота глутаматнинг асосий олд бирикмасидир. У дегидрогеназа ва трансаминазалар иштирокида аминланади. Глутамат гистидин ва оксипролиндан, таркибида глутамат кислота тутувчи бирикмалар (глутатион, глутамин) гидролизидан ҳам ҳосил бўлади. Глутамат кислотанинг асосий деградация йўли унинг қайтар дезаминланиш ва трансаминланиш реакцияларидир. Организмда аммиак билан α-аминогруппа орасидаги алмашинув, асосан, глутамат кислотанинг ҳосил бўлиши ва унинг дезаминланиши орқали ўтади. Муҳим метаболик аҳамиятга молик бўлган бу реакция ҳайвон ва ўсимлик тўқималарида, микроорганизмларда кенг тарқалган кофермент сифатида ҳам НАД ҳамда НАДФ дан фойдаланиладиган *L*-глутамат кислота дегидрогеназаси таъсирида ўтади:

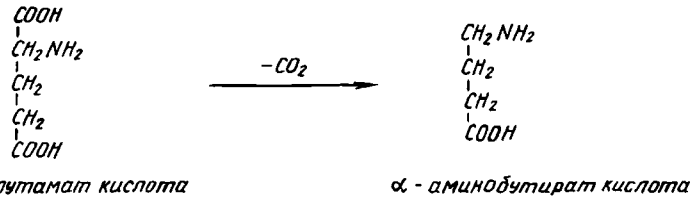


Тўқималарда реакция α-кетоглутаратнинг қайтарилиш йўли билан аминланиши томон йўналгандир. Глутамат кислотанинг кенг миқёсдаги синтези трансаминланиш орқали аспартат кислотанинг ҳосил бўлишини ҳам таъминлаб туради:



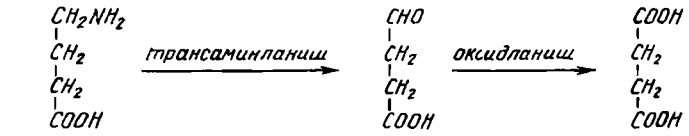
глутамат кислота — оксалоацетат кислота — α-кетоглутарат кислота — аспартат кислота

Глутамат кислотадан келиб чиққан α-кетоглутарат кислота энди бошқа аминокислоталарнинг аминогруппасини трансаминланиш орқали қабул қилиб олади. Глутамат кислотанинг декарбоксилланиши натижасида, асосан, мияда γ-аминобутират кислота ҳосил бўлади:



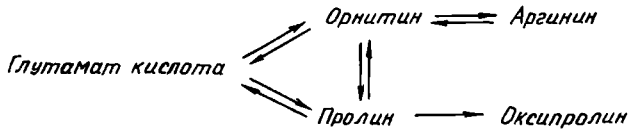
Глутамат кислота — *α - аминобутират кислота*

Бу бирикманинг функцияси нерв импульсини ўтказишга боғлиқ бўлса керак. Бундан ташқари, γ-аминобутират гистидин ва бошқа аминокислоталар билан бирга, пептидлар ҳам ҳосил қилади. γ-аминобутират кислотанинг ўзи α-кетоглутарат кислота билан трансаминланиш реакциясига киришиб, сукцинат кислота семиальдегидини ҳосил қилади ва сўнгра оксидланиб, сукцинат кислотага айланади:



α-аминобутират кислота — *Сукцинат кислота семиальдегиди* — *Сукцинат кислота*

Глутамат кислотадан бир қатор бошқа аминокислоталар келиб чиқади. Моддалар алмашинувида глутамат кислота билан орнитин, пролин ва аргинин орасида қуйидаги боғланишлар кузатилган:



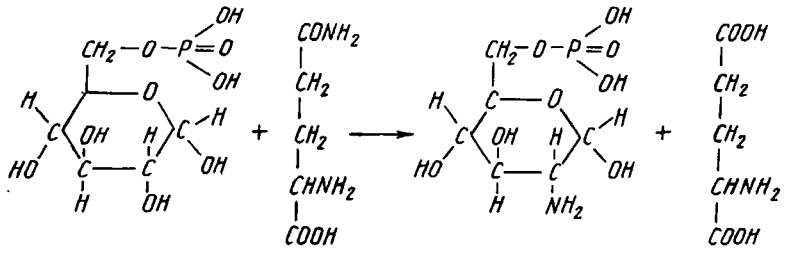
Глутамат кислота ва унинг амиди глутамин оқсиллар таркибида кенг учрайдиган аминокислота бўлишидан ташқари, кислотанинг ўзи трипептид глутатион ва бир қатор γ-глутамил бирикмалар, фолат кислота таркибига ҳам киради.

Глутамин ўсимликларнинг маълум турларида (лавлагида, картошкада) айниқса кўп учрайди, аммо у ҳайвон тўқималарида (мияда, юрак мускулида, қонда), микроорганизмларда ҳам мавжуд. Глутамин глутаминсинтетаза номли фермент иштирокида қуйидаги реакция бўйича синтезланади:

$$\text{глутамат} + \text{АТФ} + NH_3 \rightleftarrows \text{глутамин} + \text{АДФ} + \text{анорганик фосфат}$$

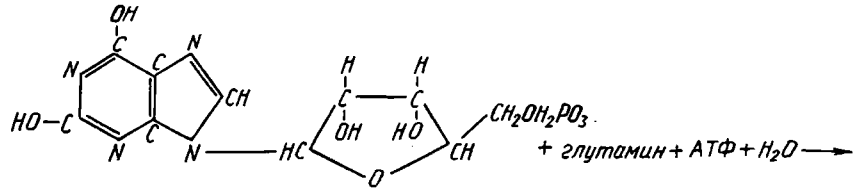
Глутамин аммиакни боғлаш ва ташишда аминогруппани резерв ҳолда сақлаш билан бирга жуда кўп метаболик реакцияларда қатнашади. Бу реакцияларнинг кўпчилиги амид азотининг турли бирикмаларга кўчирилиши ва глутаминнинг глутамат кислотага айланиши билан боғлиқ. Глутаминни гидролизлаб, аммиак

ажратиш билан глутамат кислотага айлантирувчи фермент — глутаминаза анчадан бери маълум бўлса ҳам бу реакциянинг физиологик роли унча аниқ эмас. Реакциянинг бир типи, аспарагин дезаминланишидаги каби, икки босқичдан иборат. Аввало α-аминогруппа трансаминланиш орқали кетокислотага кўчирилиб, глутамат α-кетоглутарат кислотага айланади, сўнгра бу бирикма гидролитик парчаланади. Глутаминаза ферменти буйракда, сўнгра мияда, жигарда ва мускулларда айниқса катта фаолиятга эга. Глутамин амид азотининг кўчирилиш реакциялари бир қатор янги бирикмалар синтезида муҳим ўрин тутади. N^{15} билан нишонланган амид азоти гистидин ҳалқасини тузишда, пурин ҳалқаси биосинтезидаги иккита реакцияда, никотинамидадениндинуклеотиднинг амид группасида, *D*-глюкозамин-6-фосфат синтезида ва бошқа реакцияларда иштирок этади.

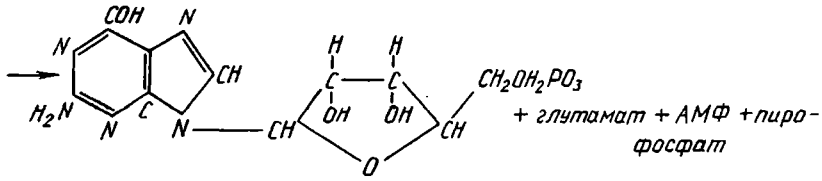


Глюкоза-6-фосфат *Глутамин* *Глюкозамин 6-фосфат* *Глутамат кислота*

Ксантозинофосфат кислотанинг аминланиб, гуанилат кислотага айланиши ҳам глутаминамид группасининг кўчирилишига боғлиқ.



Ксантозинфосфат кислота

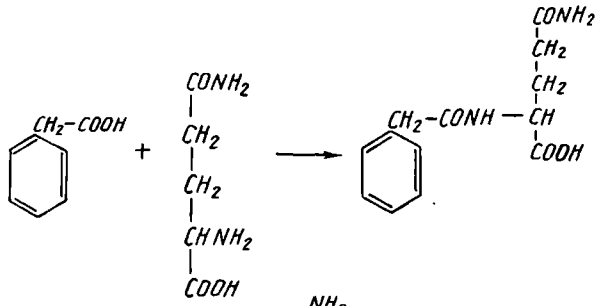


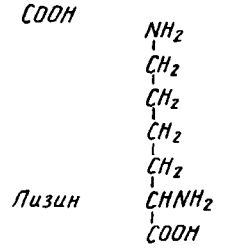
Гуанилат кислота

Қуйидаги схемада глутамин амиди азотининг кўчирилиши билан кечадиган биохимиявий реакциялар келтирилган:

Глутамат кислота → глутамин →
- гуанилат кислота аминопурин ҳалқаси
- НАД амиди
- глюкозамин фосфат
- пиримидин ҳалқаси
- карбамилфосфат

Глутамат кислота ароматик кислоталарни зарарсизлантиришда ҳам иштирок этади. Масалан, одам ва приматларда, организмга киритилган фенилацетат кислота бошқа ҳайвонлардаги каби, глицин билан боғланмай, глутамин билан бирикиб, фенилацетилглутамин шаклида ташқарига чиқарилади:

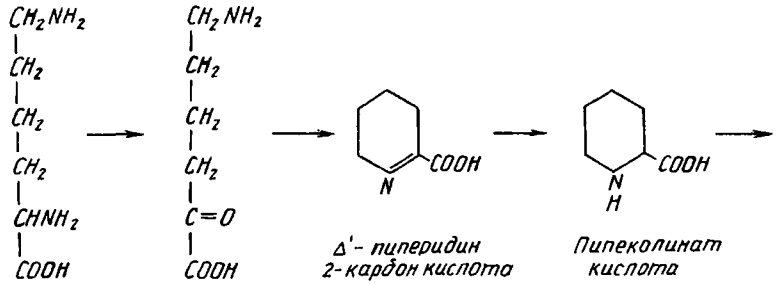




Лизин алмашинмайдиган диамино кислота

микроорганизмлар ва ўсимликларда икки йўл билан синтезланади. Баъзи замбуруғларда ва сувўтларида лизиннинг углерод скелети ацетат α-кетоглутаратдан келиб чиқади ва бу йўлда α-аминоадипинат кислота асосий оралиқ бирикма ролини ўйнайди. Иккинчи йўл ҳам баъзи замбуруғлар, сувўтлари, асосан, микроорганизмлар ва юксак ўсимликларда учрайди. Бу йўлда углерод скелети пируват ва аспартатдан тузилиб, марказий оралиқ бирикма сифатида α-ва ε-диаминопимелинат кислоталари хосил бўлади.

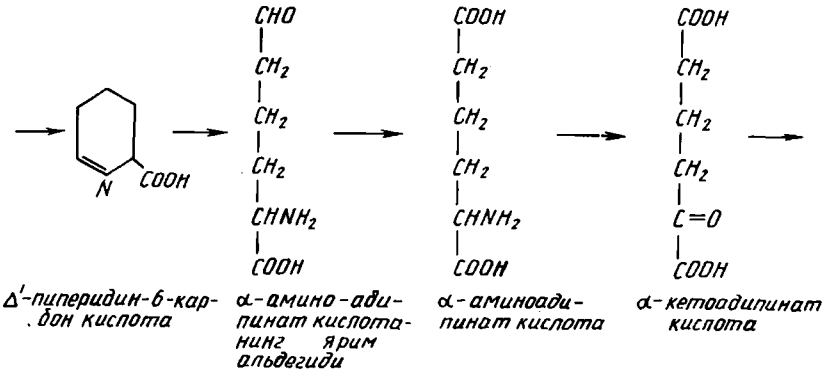
Л и з и н бошқа аминокислоталарга қараганда метаболик нуқтаи назардан инертдир. Унинг α-аминогруппаси дезаминланиш ва трансаминланиш реакцияларига деярли қатнашмайди. Организмга киритилган N^{15} ва C^{14} билан нишонланган лизин ўзгармаган ҳолда оқсиллар молекуласида учрайди. Лизиннинг деградация йўли ўзига хос бўлиб, у α-аминогруппанинг ажралишидан бошланади деб ҳисобланади. Аммо оксидланиш билан α-аминогруппани ажратиш ҳайвон тўқималарида аниқ тасдиқланган бўлмаса ҳам, α-кето-ε-аминокапронат кислота лизиннинг парчаланишида оралиқ бирикма деб қабул қилинган. Сўнгра бир қатор ҳалқа ҳосил қилиш, оксидланиш, қайтарилиш, ҳалқанинг узилиши реакциялари юз беради. Оралиқ моддалар пиридиннинг ҳосиласи, α-аминоадипинат ва глутарил-КоА бўлиб, охирида парчаланиш жараёни ацетил-КоА молекулаларининг ҳосил бўлиши билан тугайди:

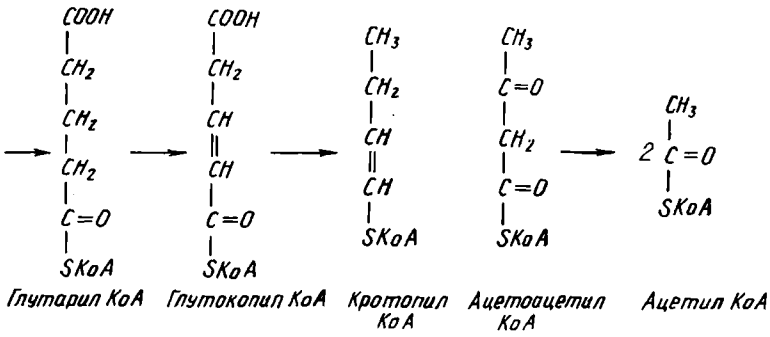


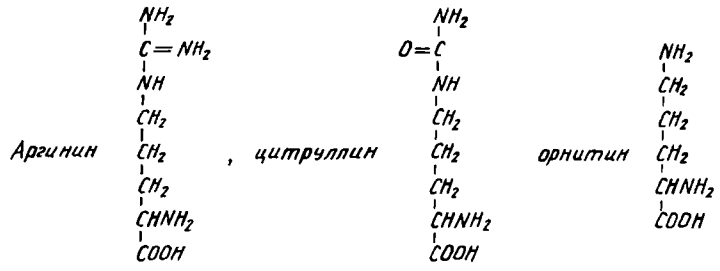
Лизин α-кето ε-амино капронат кислота

Δ'- пиперидин 2-карбон кислота

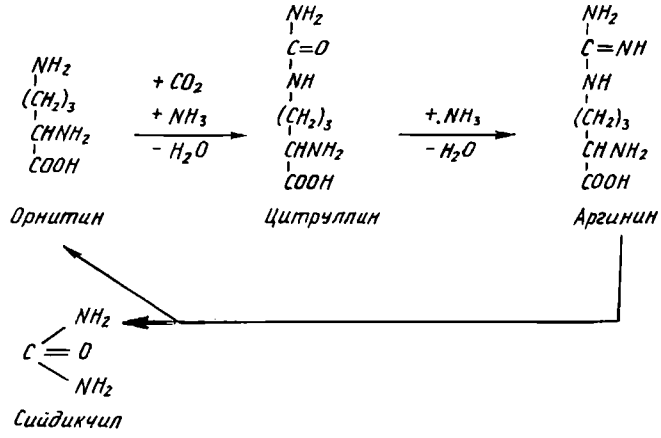
Пипеколинат кислота







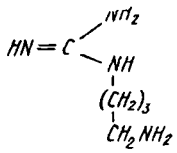
Булар қуйидагича ўзаро муносабатда бўладилар:



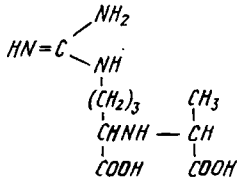
Бу айланма реакциялар 1932 йили Кребс ва Генсейлат томонидан сийдикчилнинг ҳосил бўлишини тушунтириш учун таклиф қилинган эди. Кейинги йилларда бу механизм нишонланган бирикмалар ёрдамида текширилиб, айланма-

нинг асосий йўналиши ўзгармай қолган бўлса ҳам бир қатор муҳим янги оралиқ бирикмалар, компонентлар ва реакциялар топилди. Улар билан сийдикчил синтезида мукаммал танишамиз. Бу учта аминокислотанинг организмдаги биосинтези шу цикл билан боғлиқ. Аргининнинг орнитин ва сийдикчилга парчаланиши ҳайвон тўқималарида тарқалган, айниқса, жигар ва кўкрак бези тўқимасида юксак фаолиятга эга а р г и н а з а ферменти таъсирида бажарилади.

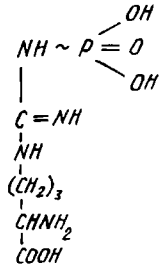
Оқсиллар таркибида фақат аргинин учрайди. Орнитин оқсил гидролизатларида мутлақо топилмаган, цитруллин баъзи оқсил молекулаларидагина жуда кам учраши мумкин. Аргинин маълум чегарада алмашинадиган аминокислотадир, чунки организмда унинг синтези етарли бўлмаганида ўсаётган организм овқатига аргинин қўшилса, унинг ўсиши тезлашади.



Агматин



Октопин

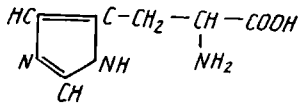


Аргинин фосфат

Аргинин мускулларда креатин синтезида иштирок этади. Бу жараёнда унинг амидин группаси $H_2N—C=NH$ глицинга кўчирилиб, гуанидинацетат ҳосил бўлади. Аргинин яна бир қатор бирикмаларда, масалан, умуртқасиз ҳайвонлар тўқимасида топилган гуанидин асослар, чунончи, агматин, октопин ва бошқалар синтезида иштирок этади. Умуртқасиз ҳайвонларда аргинин анча кўп миқдорда учрайди, чунки уларнинг мускулларида аргининфосфат умуртқали ҳайвонларда бўладиган креатин фосфат ўрнини босади:

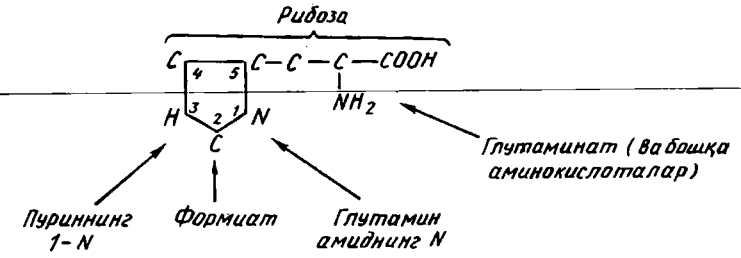
Орнитин алмашинувининг бир қанча йўналишлари бор.

Гистидин

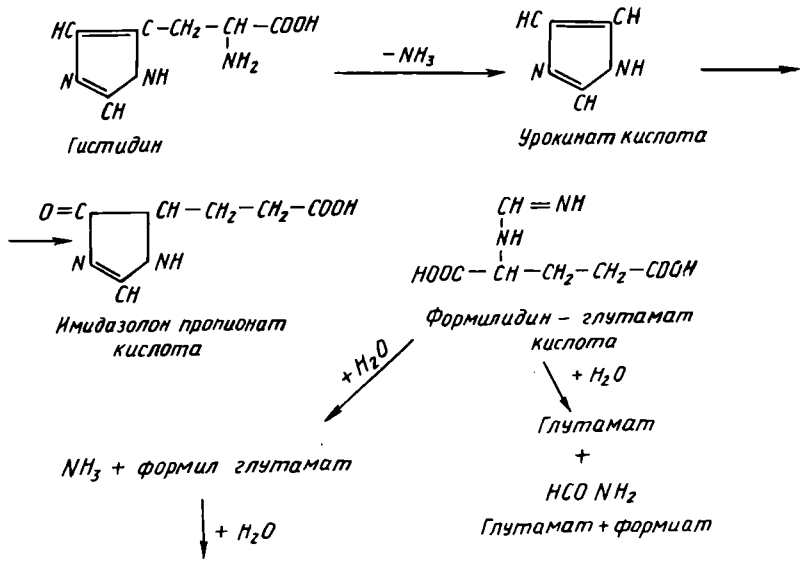


алмашинмайдиган аминокислота, у микроорганизм ва ўсимликларда синтезланади. Барча ҳайвонлар учун эссенциал бўлишига қарамай, одамлар овқатида гистидин бўлмаганда ҳам азот балансининг сақланиши тасдиқланган. Бу кузатишлар гистидиннинг одам организмида синтезланишидан дарак берса ҳам турли тўқималар билан ўтказилган тажрибаларда унинг биосинтезини тасдиқлаб бўлмади. Балки гистидин одамлар ичагида микроорганизмлар томонидан синтезланиб, қонга сўрилади.

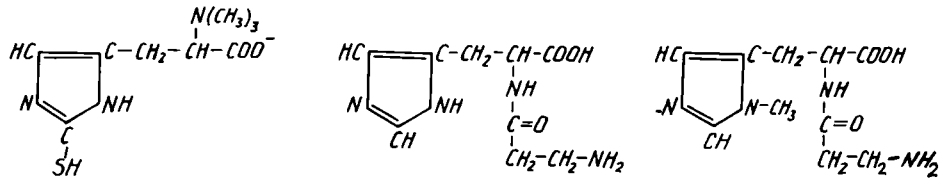
Гистидиннинг β-кетоаналоги, яъни и м и д а з о л п и р о у з у м к и с л о т а овқатда гистидин ўрнини боса олади, демак, гистидин бу бирикмадан синтезланиши ҳам мумкин. Лекин бу гистидин биосинтезидаги асосий йўл эмас. Гистидиннинг имидазол ҳалқаси янгидан пайдо бўлиши ва бу реакцияларда бир нечта компонентнинг углерод ҳамда азот атомлари истеъмол қилиниши тасдиқланган. Қуйидаги схемада шу атомларнинг кириш жойлари кўрсатилган:



Гистидиннинг биосинтезини таъминлайдиган барча реакциялар мукаммал ўрганилган бўлмаса ҳам бу жараённинг асосий босқичлари турли микроорганизмларда кўрсатилган. Организмга киритилган гистидиннинг асосий қисми углерод (IV)-оксид шаклида чиқарилади. Лекин гистидиннинг бир неча алмашинув йўли маълум. У декарбоксилланиб, гистамин ҳосил қилади, имидазол пироузум кислотага айланади, эрготионин ва дипептидлар ансерин ҳамда карнозин таркибига киради. Аммо унинг асосий деградация йўли ўзидан аммиак ажратиб, уроканат кислотага айланишидир. Мана шу йўл билан гистидин глутамат кислотага ҳам ўтади. Гистидин уроканат кислотага жигарда ва баъзи микроорганизмларда топилган гистидаза ёки гистидин дезаминаза номли фермент таъсирида ўтади. Ҳосил бўлган уроканат, ўз навбатида уроканиназа ферменти томонидан *N*-формиминглутамат кислотага ўтказилади, бу оралиқ модданинг ишқорий гидролизи натижасида аммиак, формиат ва глутамат кислота ҳосил бўлади:



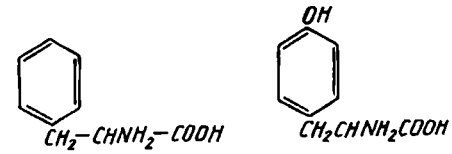
Бу жараёнда ажралиб чиқадиган формиат — бир углеродли компонент эркин шаклда бўлмай, формил группанинг донатори — тетрагидрофолат томонидан қабул қилиб олинади. Формимидинглутамат кислотадан келиб чиқадиган формилглутамат фақат микроорганизмларда топилган. Гистидин трансаминланиш ёки оксидланиш билан дезаминланиш орқали имидазол пироузум кислотага ҳам ўтади. Унинг келгуси декарбоксилланиши натижасида имидазолацетат кислота ва бошқа маҳсулотлар ҳам келиб чиқиши мумкин. Гистидиннинг организмда конъюгацияланган шакллари ҳам мавжуд. Қонда тиогистидиннинг бетаини — эрготионин ва мускулларда гистидин билан β-аланин дипептидлари — карнозин ҳамда ансерин каби бирикмалар учрайди:



Бу бирикмаларнинг организмдаги функцияси аниқ маълум эмас. С. Е. Северин карнозин ва ансериннинг турли ҳайвонлар мускулларидаги миқдорини онтогенез даврида ўзгаришини текшириб, мускулларда бу азот асосларининг пайдо бўлиши,

унинг қисқариш функциясига алоқаси бор эканлигини кўрсатди. Эрготионин ҳайвонларда синтезланмаса керак. У овқат билан киради.

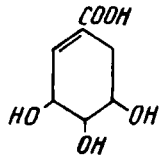
Фенилаланин ва тирозин



Бу иккала ароматик кислоталарнинг келиб чиқиши ва организмдаги метаболик йўли бир хил. Фарқ фақат шундаки, фенилаланин оксидланиб тирозинга ўтиш йўли билан алмашинади, аммо тирозин фенилаланинга ўта олмайди. Бу реакция қайтар эмас ва овқатда тирозин бўлганда ҳам организмда доимо фенилаланин тирозинга ўтиб туради. Бинобарин, фенилаланин алмашинмайдиган аминокислота, тирозин эса фенилаланиндан ҳосил бўлади, у овқатда етарли миқдорда фенилаланин мавжуд бўлганда алмашинадиган аминокислота ҳисобланади. Фенилаланиннинг тирозинга ўтиши унинг нормал метаболизмидаги биринчи босқичидир. Ароматик ҳалқанинг ўсимлик ва микроорганизмлардаги синтези қуйидаги умумий йўналиш оркали боради:

ацетат→пируват→глюкоза→шикимат кислота→фенилаланин ва тирозин

Бу жараёнда асосий ўринни ишғол қилувчи ш и к и м а т к и с л о т а триптофан ва парааминобензоат кислотанинг олд бирикмасидир:



Шикимат кислота

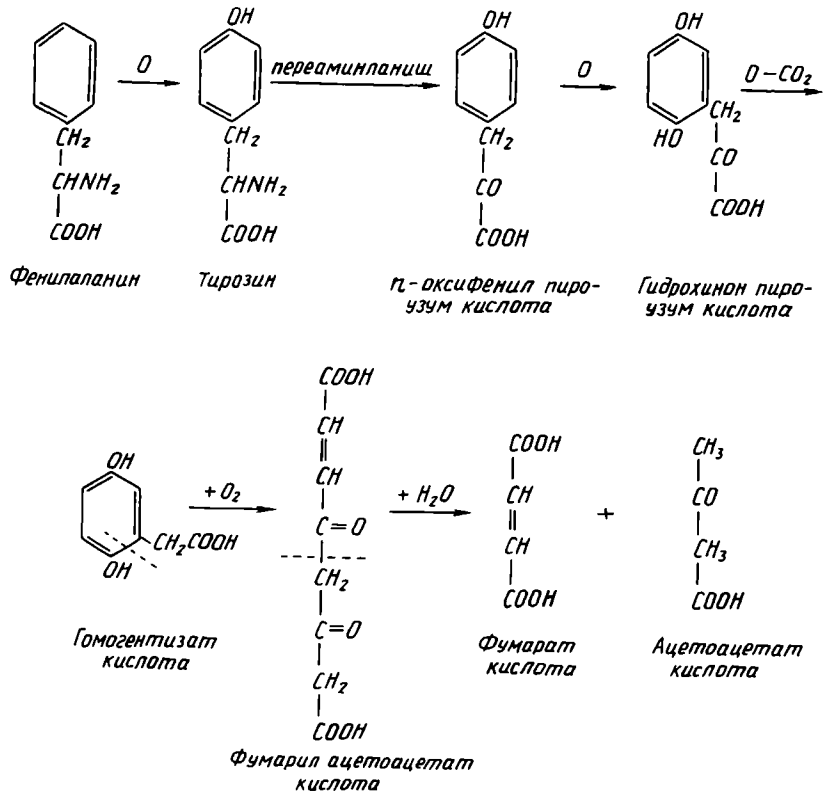
Шикимат кислота фосфоенолпируват билан бирикиб, бир қатор трансформациялардан сўнг тегишли α-кетокислоталарга айланади. Охирида фенилпироузум кислотадан фенилаланин ва *n*-оксифенилпироузум кислотадан тирозин келиб чиқади. Демак, бу синтезда ҳар иккала аминокислота, уларнинг бош бирикмалари ва оралиқ моддалари бир хил бўлса ҳам мустақил равишда ҳосил бўлади. Фенилаланин ҳамда тирозин ҳайвонлар ва одамларда сиркаацетат кислотага айланиши кўп вақтлардан бери маълум эди. Одамларда учрайдиган алмашинувнинг бир қатор туғма хатоларини текшириш бу аминокислоталар метаболизмидаги оралиқ босқичларни ва маҳсулотларни аниқлаш учун асосий калит бўлди. Алкаптонурия деб аталадиган туғма касалликда сийдикда г о м о г е н т и з а т к и с л о т а н и н г чиқарилиши, фенилаланин ва тирозин киритилгандан сўнг сийдикда бу кислотанинг ажралишини ортиб кетиши ҳамда перфузия қилинганда гомогенизат кислотадан сиркаацетат кислотанинг ҳосил бўлиши гомогенизат кислота фенилаланиннинг ҳайвонлардаги алмашинувида оралиқ маҳсулот эканлигини тасдиқлади.

Фенилаланин аввал оксидланиб, тирозинга ўтади. Бу муҳим реакция ҳайвонлар жигаридан ажратиб олинган махсус фермент — ф е н и л а л а н и н - г и д р о к с и л а з а томонидан бажарилади. Бунда реакцияларнинг бориши учун тетрагидроптеридин (фолат кислотага яқин бирикма) иштироки зарур. Бу жараёнда унинг ўзи ҳам оксидланади:

тетрогидроптеридин + фенилаланин + O_2 → тирозин + оксидланган птеридин + H_2O

Сутэмизувчи ҳайвонлар, бактериялар ва ҳашаротларнинг фенилаланинни гидроксилловчи системалари атмосфера кислородини истеъмол қилиши O^{18} билан ўтказилган тажрибаларда кўрсатилган. Фенилаланин ва тирозиннинг деградация йўли углерод изотопи билан нишонланган компонентлардан фойдаланиб ўтка-

зилган нозик тажрибаларда тўла аниқланди. Эксперимент лар бу жараён давомида иккита тўрт углеродли бирикма — бири кетон тана — сиркаацетат кислота, иккинчиси фумарат кислотанинг келиб чиқишини тасдиқлади. Бу жараённинг умумий йўналиши қуйидаги схемада келтирилган:



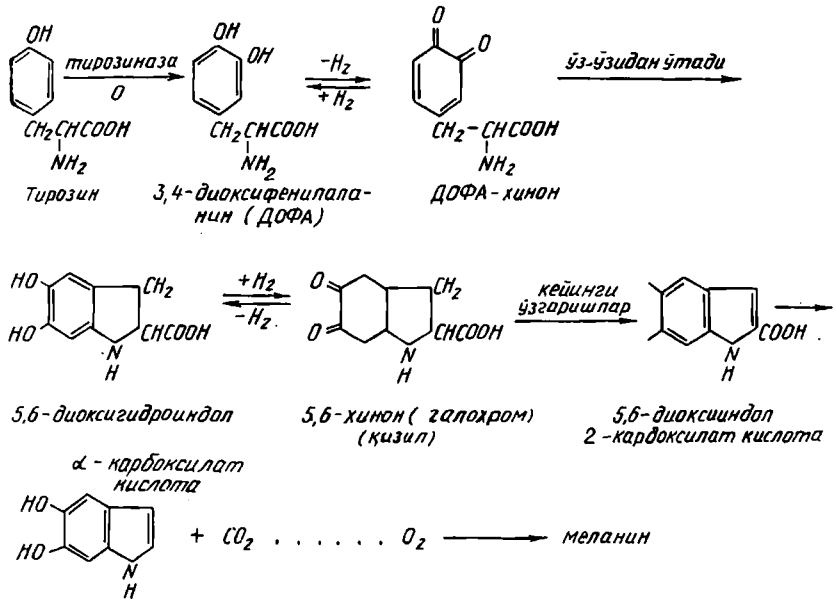
Биринчи босқич тирозиннинг переаминланиш реакцияси α-кетоглутарат кислота иштирокида ўтиб, *п*-оксифенилпируват билан бирга глутамат кислота ҳам ҳосил бўлади. Жараёнда ажойиб босқич — ёншохчанинг кўчирилиши билан боғлиқ бўлган *п*-оксифенилпируватнинг гомогентизат кислотага айланишидир. Бу реакция 1 моль кислород истеъмол қилиниб, ароматик ҳалқанинг гидроксилланиши, ёншохчанинг кўчиши ва углерод (IV)-оксиднинг ажралиши билан боради. Аскорбат кислота (С витамин) нинг реакция кечишидаги функцияси етарли даражада аниқланган. Жигардан гомогенизат кислота ҳалқасини узиб, фумарилацетоацетат кислота ҳосил қиладиган бу оралиқ бирикмани фумарат ва сиркаацетат кислоталаргача парчалайдиган фермент препаратлари ҳам олинган.

Ароматик аминокислоталар алмашинувининг бир қатор қизиқ туғма бузилиш ҳоллари, нуқсонлари маълум. Ўзига хос руҳий касаллик фенилпируватли олигофрения (ақли пастлик) бемор сийдигида доим фенилпироузум кислотанинг ажратилиши билан бирга кузатилади. Шунинг учун бу касаллик фенилкетонурия деб ҳам аталади. Қонда ҳам маълум миқдорда фенилпируват пайдо бўлади. Агар овқат билан қабул қилинадиган фенилаланин миқдори камайтирилса, беморнинг аҳволи анча яхшиланади. Бинобарин, касаллик организмда фенилаланин алмашинувининг бузилишидан келиб чиқади. Айни вақтда беморларда тирозин алмашинуви бузилмай қолганлигидан нуқсон фенилаланиннинг тирозинга ўтиш босқичи етишмаслигидан келиб чиққан деб ҳисобланади. Ҳақиқатдан ҳам организмга киритилган фенилаланин тирозинга айланмай, трансаминланиш орқали фенилпироузум кислотага ўтади, бу бирикма эса фенилаланин алмашинувининг ёндош маҳсулоти бўлганидан организмда тўла оксидланмай, сийдик билан

чиқарилади. Касалликнинг барча белгиларини химиявий терминлар билан тушунтириш мумкин бўлмаса ҳам касаллик патогенези организмда фенилпируватнинг тўпланишига ва унинг бошқа алмашинув маҳсулотларига боғлиқ. Касалликда фенилпируватдан бошқа бир қатор маҳсулотлар — фенилацетилглутамин, *п*-оксифенилпируват ва индолпируват ҳам ҳосил бўлиши кузатилади. Уларнинг баъзилари ортиқча миқдорда тўпланиб, заҳарли таъсир этиши, бир қатор ферментларни ингибирлашлари туфайли, касаллик белгилари пайдо бўлади деб ҳисоблаш мумкин.

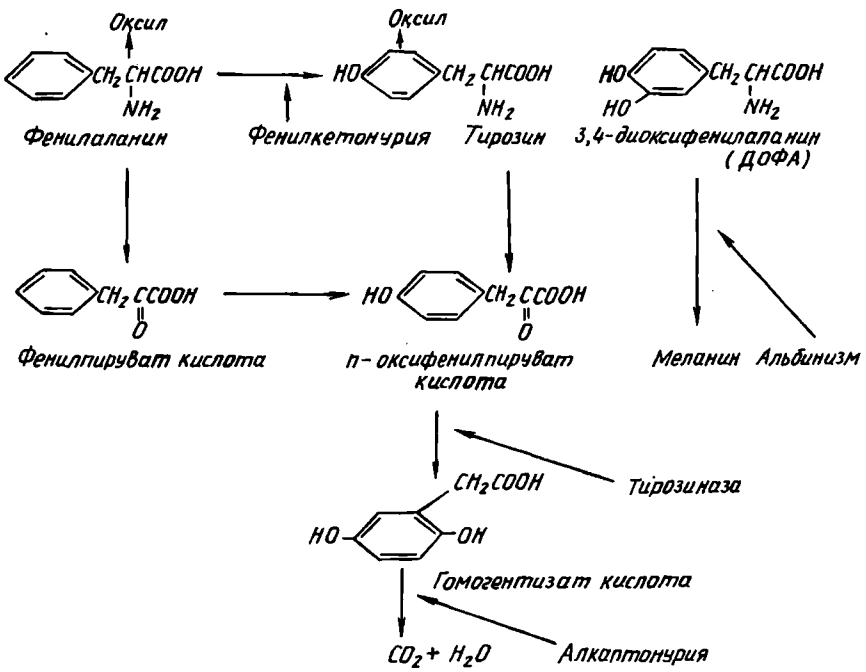
Алкаптонурия деб аталадиган бошқа бир туғма нуқсон сийдикда гомогентизат кислотанинг чиқарилиши билан характерланади. Бундай сийдик ҳавода турганда қора тус олади. Касалликнинг асоси организм гомогентизат кислотани оксидлаш қобилиятидан маҳрум бўлишига боғлиқ. Алкаптонурик касалликларда иккита фермент: фенилпироузум кислотани оксидловчи *п*-фенилпируватоксидаза ва гомогентизат кислотани оксидловчи оксидаза етишмайди. Бу ферментларнинг фаоллиги учун аскорбат кислота зарур бўлганидан С авитаминозли ҳайвонлар сийдигида ҳам гомогенизат кислота, *п*-фенилпируват ва *п*-оксифенилацетат кислоталар ажралади.

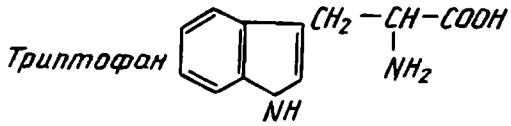
Тирозиноз деб аталадиган туғма касалликда ҳам сийдикда *п*-оксифенилпируват кислота ажралиши тирозин алмашинуви дефектининг ўзига хос бошқа шаклидир. Фенилаланин ва тирозиннинг декарбоксилланиши натижасида биоген аминлар-фенилэтиламин ва тирамин ҳосил бўлади. Тирозин алмашинувининг алоҳида йўналиши тирозинга қўшимча гидроксил группа кириши ва 3,4-диоксифенилаланин (ДОФА)нинг ҳосил бўлишидан келиб чиқади. ДОФА организмда катехоламинларнинг ҳосил бўлишида, тери пигменти — меланин синтезида асосий оралиқ модда сифатида иштирок этади. Меланин синтезида реакциялар тартиби тўла аниқланган бўлмаса ҳам у қуйидаги босқичлар орқали ўтиши қабул қилинган:



Тирозиндаги каби, ДОФА алмашинувида ҳам аскорбат кислота иштирок этади. Бинобарин, меланин пигментининг ҳосил бўлишида ҳам витамин муҳим роль ўйнайди. Аммо тирозин алмашинуви жигар билан боғлиқ бўлса, ДОФА нинг келгуси ўзгаришлари буйракда ўтади. Нормал ҳайвонларнинг буйрак қирқимларида ДОФА ни тезда оксидлайди. Цинга касаллигига дучор бўлган денгиз чўчқаларининг буйрагидан тайёрланган қирқимлар бундай реакцияни таъминлай олмайди. ДОФА оксидаза таъсирида оксидланганда меланин синтези йўлидаги

оралиқ бирикма галлахромнинг пайдо бўлишини кузатиш мумкин. Тирозин алмашинувининг яна бир туғма бузилиши — альбинизм ДОФА нинг ҳосил бўлиши учун зарур тирозиназа ферменти етишмаслигидан келиб чиқади. Альбинизмга учраган касаллар (альбиноидлар) териси, сочлари, кўзи ва бошқа тўқималарида тирозиназа ферменти бўлмайди, уларда меланин пигментлари ҳам ҳосил қилинмайди. Тирозиндан ҳайвон организмида катехоламинлар — адреналин ва норадреналин, қалқонсимон без гормонлари — тироксин ва трийодтиронин синтез қилинади. Қуйидаги схемада фенилаланин ва тирозин алмашинувидаги муносабатлар ва бу метаболизм йўлида одамларда учрайдиган специфик химиявий реакцияларнинг наслий нуқсонлари келтирилган:

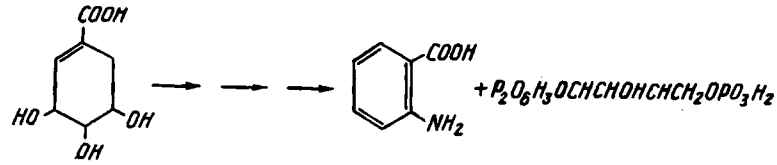




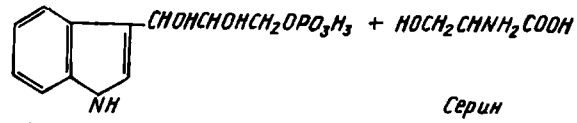
алмашинмайдиган аминокислота бўлиб, структураси ўзига хос, у индол ҳалқаси сақлайдиган бирдан-бир аминокислотадир. Ўсимлик ва микроорганизмларда триптофан шикимат кислотадан синтезланади. Бу йўл анча мураккаб бўлиб, муҳим оралиқ маҳсулот сифатида антранилат кислота орқали ўтади (қ. 393- бет).

Антранилат кислота 5- фосфорибозил-1-пирофосфат билан бирикиб, 3-индолглицерофосфатга, сўнгра у серин билан бирикиб, глицеринальдегидфосфат ажратиш орқали триптофанга айланади. Реакциялар йўналиши 393- бетда берилган схемага мувофиқ боради.

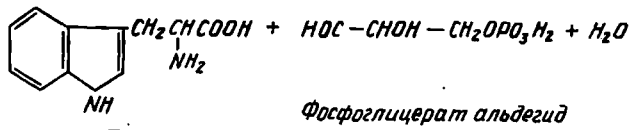
Триптофаннинг ҳайвонларда деградацияси, асосан, икки йўл билан ўтади. Улардан бири триптофаннинг оксидланиб кинуренинга, сўнгра бу маҳсулотнинг 3-оксиантранилат кислота, никотинат кислота ва бошқа бирикмаларга ўтиши билан боғлиқ. Кинуренин бир қанча турларда кинуренат кислота ва унга яқин бирикмаларга айланади. Иккинчи йўлда триптофан оксидланиб, 5-окситрипто-



Шикимат кислота Антранилат кислота 5'-фосфорибозил-1-пирофосфат



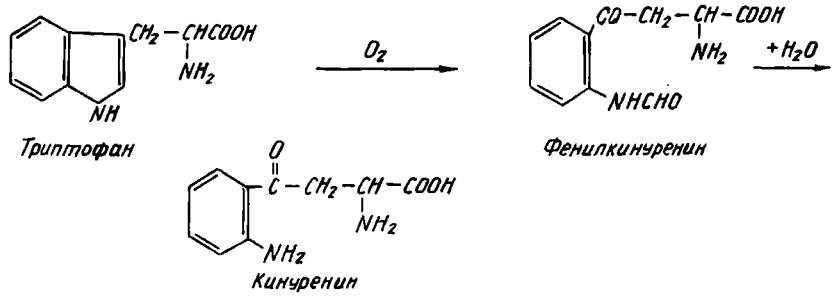
Индол-3-глицерофосфат Серин



Триптофан Фосфоглицерат альдегид

фанга ва бу аминокислота декарбоксилланиб, 5-окситриптамин (серотонин)га ўтади. Ҳайвон организмида триптофаннинг бошқа алмашинув йўллари ҳам мавжуд. Ўсимликларда триптофан алмашинувидан ўсимлик гормонлари, индолацетат кислота келиб чиқади. Баъзи ҳашаротларда триптофан характерли кўз пигментларига айланади. Умуман, триптофан алмашинувидан жуда кўп хилма-хил метаболитлар ҳосил бўлади.

Триптофан дезаминланганда ёки унинг трансаминланишидан ҳосил бўладиган индолпироузум кислота овқатда индол ўрнини босиши мумкин, чунки у аминланиб, триптофанга ўта олади. Аммо ҳайвон организмида бу реакцияларнинг метаболик аҳамияти катта эмас. Триптофан алмашинувининг асосий оралиқ маҳсулоти — кинуренин овқат билан кўп миқдорда триптофан берилганда сийдикдан топилади. Бундан илгари, ҳали триптофан маълум бўлмаган вақтда Либих томонидан сийдикда топилган кинуренат кислота кинурениндан ҳосил бўлиши аниқланди. Кинурениннинг триптофандан келиб чиқиши пиррол ҳалқаси ечилиб, оралиқ бирикма сифатида формил кинуренин пайдо бўлиши билан боғлиқ. Бу реакцияни триптофанпирролаза номли фермент катализлайди:

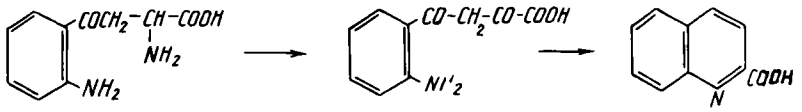


Триптофан Фенилкинуренин Кинуренин

Ҳайвонлар организмига триптофан киритилганда жигарда триптофанпирролазанинг фаоллиги бир неча соат давомида жуда юқори кўтарилади.

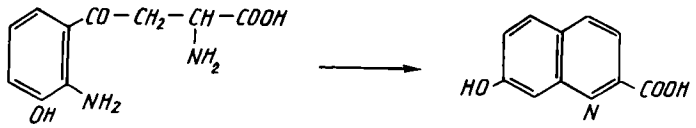
Адреналэктомия каламушлар жигарида фермент фаолиятини пасайтириб юборади. Бу ҳайвонларга кортизон киритилса, фаоллик ортади. Мана бу кузатишлар триптофанпирролазанинг ингибирланиши ва индуктив ҳосил бўлишига зўр эътибор жалб қилади. Формилкинурениннинг гидролизланиши алоҳида фермент —

кинуренинформилаза томонидан катализ қилинади. Кинурениндан кинуренат кислотанинг ҳосил бўлиши трансаминланиш ёки дезаминланиш орқали бўлади. Бунда аввал α-аминобензоилпироузум кислота ҳосил бўлиб, сўнгра кинуренат кислотага ўтса керак:



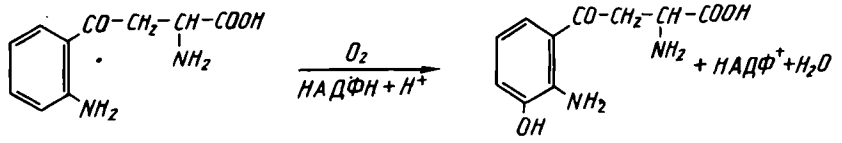
Кинуренин — *α-аминобензоил пироузум кислота* — *Кинуренат кислота*

Триптофан алмашинувининг яна бир оралиқ маҳсулоти бўлган ксантуренат кислота юқоридаги реакция асосида 3-оксикинурениндан келиб чиқади:

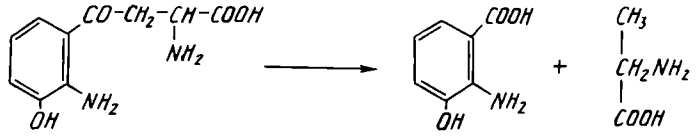


3-оксикинуренин — *α-ксантуренат кислота*

Ксантуренат кислота организмнинг нормал метаболик маҳсулоти эмас. Ташқаридан киритилган нишонланган кинуренат кислота ҳам организмда ўзгаришларга учрамай, сийдик билан ажратилади. 3-оксикинуренин ҳашаротлар кўзининг пигменти синтезланишида оралиқ модда сифатида иштирок этиши аниқланган. У ҳашаротлар личинкасида, ўсимликларда ва баъзи касал одамлар сийдигида, кўп миқдорда триптофан киритилганда нормал шахслар сийдигида ҳам топилган. У O_2 ва НАДФ иштирокида кинурениннинг оксидланишидан ҳосил бўлади:

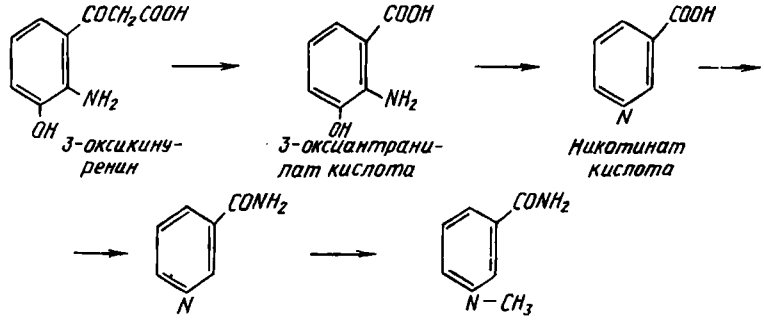


Қинуренин жигарда кинурениназа ферменти таъсирида антранилат кислота ва аланинга парчаланиш йўли билан ҳам деградацияга учрайди. Худди шу реакция 3 — оксикинуренинга ҳам тааллуқли бўлиб, натижада 3 — оксиантранилат кислота келиб чиқади:

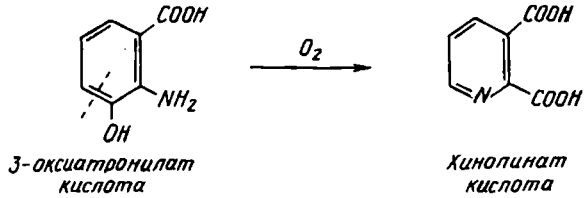


3-оксикинуренин — *3-оксиантранилат кислота*

Бу реакцияларни таъмин этадиган кинурениназанинг фаоллиги учун кофермент сифатида пиридоксальфосфатнинг лозимлигини биринчи марта А. Е. Брауншгейн кўрсатган эди. Қинуренин 3-оксикинуренин ва 3-оксиантранилат кислота йўли орқали никотинат кислотага айланади. Нишонланган компонентлардан фойдаланиб, шу йўлда триптофан ва 3-оксиантранилат кислотадан хинолинат кислотанинг ҳосил бўлиши ҳам тасдиқланган. Ҳайвонларга триптофан киритилганда, уларнинг сийдигида никотинат кислота ва унинг ҳосилалари (масалан, *N*-метилникотинамид)нинг чиқарилиши ҳам ортиб кетади. Буни қуйидаги схемадан кўрса бўлади:



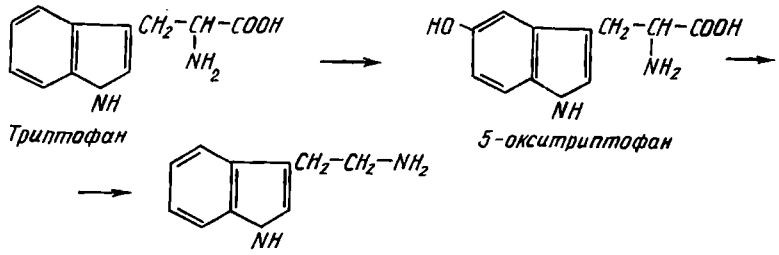
Бу реакцияларда 3- оксиантранилат кислотанинг ароматик ҳалқаси узилиб, янги ҳалқа ҳосил бўлади ва 3- оксиантранилат кислотанинг аминоазот атоми пиридин ҳалқасига киради:



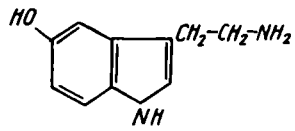
3-оксиатронилат кислота — Хинолинат кислота

Лекин 3- оксиантранилат кислотанинг никотинат кислота ва унинг ҳосилаларига ўтиши механизми тўла аниқланган эмас. Аммо 3 оксиантранилат кислотанинг никотинат кислотага ўтиши ва хинолинат кислота каламушларнинг ўсишини таъминлашда никотинамид (ниацин)нинг ўрнини босиши ҳақида ишончли экспериментал маълумотлар бор. Бунинг устига нишонланган хинолинат кислотанинг 5- фосфорибозил -1- пирофосфат иштирокида ниацин рибонуклеотидга ўтиши ҳам тасдиқланган. Триптофан алмашинувининг иккинчи йўли 5- окситриптофаннинг ҳосил бўлиши орқали ўтади. Бу йўлда ҳосил бўладиган муҳим маҳсулот -5- окситриптамин (серотонин) кучли биологик таъсирга эга. У қон босимини орттиради, томирларни қисқартиради, нафас олишни, ошқозон мускулларининг қисқаришини кучайтиради, мия функциясига таъсир этади. 5-окситриптамин триптофаннинг гидроксилланиши ва сўнгра ҳосил бўлган 5-окситриптофаннинг декарбоксилланиши натижасида келиб чиқади.

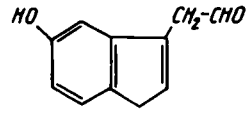
Ароматик ҳалқанинг оксидланиши бир қатор тўқималарда ва микроорганизмларда кузатилган. Реакцияни фенилаланинни гидроксилловчи, асосан, жигарда учрайдиган гидроксилаза ферментининг ўзи катализлайди. 5-окситриптофанни декарбоксиллаб, 5- окситриптаминга айлантирувчи энзим ҳам кўп ҳайвон тўқималарида топилган. Шу ферментнинг ўзи 3,4- диоксифенилаланинни ҳам декарбоксиллайди:



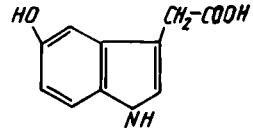
5- окситриптаминнинг 5- оксииндолацетат кислотага айланиши кучукларда аниқланган. Бу бирикма одам сийдигининг нормал таркибий қисмидир. 5 - оксииндолацетат кислотанинг ҳосил бўлишини моноаминооксидаза қуйидаги реакция бўйича таъмин этса керак:



5-окситриптамин

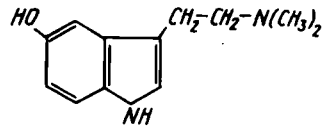


5-оксииндолил ацетат альдегид



5-оксииндолил ацетат кислота

Чўл бақаларида ва баъзи ўсимликларда 5- окситриптаминнинг метилланиш маҳсулоти — буфетанин ва унга яқин бирикмалар ҳам топилди:



Буфетанин

Триптофаннинг йўғон ичакдаги микрофлора таъсирида парчаланишидан индол, декарбоксилланишидан эса триптаминнинг келиб чиқиши ва бу бирикмаларнинг тақдири ҳақида оқсилларнинг ичакда чириши баён этилган бўлимда маълумотлар келтирилган. Турли организмларда триптофан алмашинувининг муҳим маҳсулотлар ва оралиқ моддалар ҳосил қилиши унинг муҳим метаболик аҳамиятга эга эканлигидан дарак беради.

14.3. 6. Аминокислоталар алмашинувининг охирги маҳсулотлари.

Аминокислоталар деградацияси давомида, бир томондан, азот сақловчи модда — аммоний ҳосил бўлса, иккинчи томондан, азотсиз қолдиқ — аминокислотанинг углевод скелети пайдо бўлади. Одатда α-кетокислота шаклида бўлган аминокислотанинг азотсиз қолдиғи ўзининг химиявий структурасига кўра, ё углеводларга айланади ва уларнинг оксидланиш йўналиши бўйича уч карбон кислоталар циклида тўла оксидланиб, CO_2 ва H_2O гача парчаланади, ёки кетон таналар табиатли бирикмаларга ўтиб, β-оксидланиш орқали охирги моддаларга айланади. Ҳалқали аминокислоталар алмашинувида ҳалқанинг узилиши натижасида келиб чиққан бирикмалар ҳам, асосан, тўла парчаланиб, охиридаCO₂ ва H_2O ҳамда кам миқдорда бошқа органик моддалар шаклида чиқарилади.

Аминокислоталарнинг α-аминоазоти аммиак шаклида ажралса ҳам у эркин ҳолда организмда жуда кам миқдорда бўлади. Трансаминланиш реакцияси кашф этилгандан кейин 15—20 йил давомида ўтказилган текширишлар аминокислоталарнинг α-аминогруппаси охирги маҳсулотлар ҳосил бўлишида, асосан, кўчирилиш орқали истеъмол қилинишини тасдиқлади. Бундан ташқари, дезаминланиш йўли билан кам миқдорда эркин ҳолда ажралиб чиқадиган аммиак ҳам глутамин ва аспарагинларнинг амид группаси шаклида боғланиб, резерв аминогруппасини ташкил этади ёки α-кетоглутарат кислотанинг қайтарилиш йўли билан аминланишига сарф бўлади. Шунинг учун ҳам, масалан, одам организмида бир суткада парчаланадиган аминокислоталар миқдорига қараб ҳисобланганда, тахминан, 20 г аммиак ҳосил бўлиши кутилса ҳам унинг тўқима ва суюқликдаги концентрацияси жуда кам бўлиб, сийдик билан чиқариладиган аммоний тузлари 0,3—0,5 граммни ташкил қилади.

Эркин аммиак анча секин ўтадиган ва асосан, жигар, буйрак ҳамда маълум даражада бош мия тўқималарида мавжуд бўлган аминокислоталар дезаминланишидан ташқари, аденозинтрифосфат кислотанинг фосфорсизланиши натижасида ҳосил бўладиган аденилат кислотанинг тезда гидролитик дезаминланишидан ҳам келиб чиқади. Аденилат кислота аминогруппасининг жуда тез гидролитик парчаланиши мускуллар ҳамда бош ва орқа мия нервлар ҳаракати давомида кузатилади ва функционал аҳамиятга эга бўлади. Аммиакнинг кам миқдордаги

концентрацияси орган ва тўқималарга тебратувчи таъсир кўрсатса керак. Аммо аммиак эркин ҳолда кучли заҳар бўлганидан ҳайвонлар организмида уни тездан бартараф киладиган кучли ферментатив механизми мавжуд. Шунинг учун ҳам қондаги аммиак концентрацияси миллиграммининг юздан бир фоизидан ошмайди.

Ҳайвонлар организмида азотнинг ташқарига ажратиладиган асосий шакли сийдикчилдир. Тўқималарнинг сийдикчилдан қайта фойдаланиши тўла тасдиқланган эмас. Организмга N^{15} билан нишонланган сийдикчил (карбамид) киритилганда N^{15} жуда кўп азотли бирикмаларда топилган бўлса ҳам, бу натижалар унинг умумий равишда истеъмол қилиниш масаласини ҳал қила олмайди. Сийдикчилдаги азот ҳайвонларда азотнинг қайтарилмайдиган йўқотилиш шаклидан иборат бўлиб, унинг ўрнини овқат билан киритилган азот тўлдириб туриши лозим. Маълумки, организм сезиларли даражада оқсил ёки бошқа азотли бирикмани ёғ, углеводлар каби захира модда шаклида сақлай олмайди. Аммо ташқарига чиқариладиган асосий азотли маҳсулотнинг табиати айрим турларда муҳим фарқларга эга.

Азот алмашинувининг охирги чиқинди маҳсулотлари сийдикчил, сийдик (урат) кислота ёки аммиак бўлиши мумкин. Аммо деярли барча ҳайвонлар ташқарига фақат биттагина бирикмани эмас, балки уларнинг аралашмасини ажратади. Лекин мана шу учта моддадан бири ташқарига чиқариладиган (экскреция қилинадиган) азотнинг асосий қисмини ташкил этади. Бинобарин, азотни сийдикчил шаклида ажратувчилар у р е о т е л и к, урат кислота ҳолида чиқарилувчилар у р и к о т е л и к ва аммиак экскреция қилинувчилар аммонотелик ҳайвонлар деб аталади. Сутэмизувчи ҳайвонларда ва одамларда сийдикчил азот алмашинувининг асосий чиқинди маҳсулоти бўлса ҳам яна маълум миқдорда сийдик кислота, креатинин, аллонтоин ва аммоний тузлари сийдик билан ажратилади. Бошқа турдаги ҳайвонларда эса азот алмашинуви натижасида чиқариб ташланадиган маҳсулотлар орасида асосий қисмини аммиак ёки сийдик кислота эгаллайди. Фақат умуртқасизлардагина маълум миқдордаги азот аминокислоталар шаклида экскреция қилиниши мумкин. Бу ҳодиса, умуман, азотнинг беҳуда йўқотилиши ёки уларда маълум даражада моддалар алмашинувининг етишмаслиги билан боғлиқлиги аниқ текширилмаган.

А м м и а к умуртқасизларнинг катта группасида, сийдик кислота эса озлигида азот алмашинувининг охирги маҳсулотидир. Сувда яшовчи умуртқасизларнинг деярли барчаси аммиак ажратади, сийдик кислотанинг ажратилиши бу группанинг ер устида яшайдиган вакилларида, масалан ҳашаротларда кузатилади. Бундай фарқ, эҳтимол аммиакнинг жуда заҳарли бўлиши ва организмда ёки ҳайвон яшайдиган муҳитда ҳамда унга яқин жойда тўпланиши зарарли эканлигидадир. Сув ҳайвонлари деярли чексиз ҳавзага эга бўлганидан ўзларига хавф туғдирмай, ташқарига аммиак ажратиши мумкин. Қуруқликда яшовчи ҳашаротлар, қориноёқли моллюскалар заҳарли аммиакдан сақланиш учун тездан уни эримайдиган ва деярли захарсиз сийдик кислотага айлантиради. Умуман, сийдикчил ва айниқса, сийдик кислота ҳосил қилиш қуруқликда, аммиак ажратиш сувда яшаш билан боғлиқ бўлиб, эволюция нуқтаи назардан аммиакни бошқа чиқинди маҳсулотларга айлантириш йўли билан заҳарсизлантириш, сувда яшашдан қуруқда яшашга ўтиш билан боғлиқ бўлган зарур адаптация ўзгаришидир. Шундай қонуниятни умуртқалиларда ҳам учратамиз. Балиқлар экскреция қиладиган маҳсулотлар уларнинг шўр денгиз сувида ёки дарёларнинг чучук сувларида яшашига, суякли ёки тоғайли балиқлар гуруҳига тааллуқли эканлигига қараб фарқланади. Чучук сувларда ва шўр денгиз сувида яшайдиган суякли балиқлар азотни, асосан, аммиак ва қисман триметиламин $(CH_3)_3N$ шаклида ажратилади. Денгиз тоғайли балиқлари кўп миқдорда сийдикчил ва қисман триметиламин шаклида экскреция қилинади. Чучук сувда яшайдиган тоғайли балиқлар ҳам сийдикчилни синтез қилиш қобилиятига эга. Сийдикчил амфибияларнинг ҳам асосий экскреция маҳсулотидир. Итбалиқ ташқарига аммиак ажратади, ривожланиб бақага айланиш даврида эса бу хусусият ҳайрон қоларли тезликда сийдикчил ажратиш билан алмашинади. Сийдик кислота қушлар ва рептилиялар ажратадиган асосий азотли маҳсулотдир. Жўжа эмбриони ривожланишининг дастлабки даврида аммиак ажратади, сўнгра бу жараён сийдикчил ҳосил қилиш билан, кейинчалик

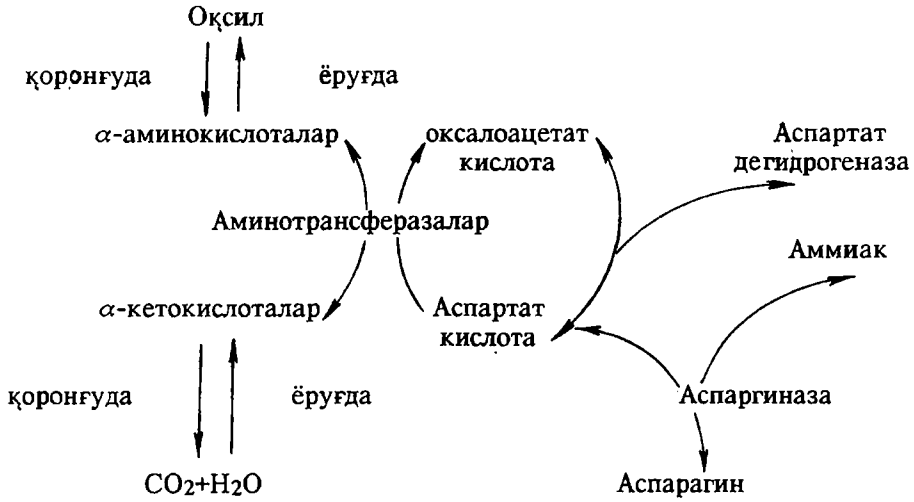
эса катта организмда сийдик кислота ажратиш билан алмашинади.

Умуртқалилар сийдигида триметиламин ҳам топилган. Организмга холин киритилганда унинг миқдори кўпаяди. Организмда бу бирикма молекуляр кислород билан қуйидаги тенгламага биноан оксидланиши аниқланган:

$$(CH_3)_3N + O_2 + НАДФН + H^+ \rightarrow (CH_3)_3NO + НАДФ + H_2O$$

Ўсимликларда азот алмашинуви йўллари ҳайвон организмидан анча фарқ қилади. Чиқариш аппаратига эга бўлмаган ўсимликлар азотни аминокислота амидлари, аспарагин ва глутамин шаклида захира модда сифатида сақлайди. Бу бирикмаларнинг синтез қилиниши ҳам аммиакни зарарсизлантириш ҳамда ўсимлик учун зарур бўлган элемент — азотни тутиб туришни таъминлайдиган муҳим механизмдир. Аспарагин ва глутамин ҳайвонларда ҳам ҳосил бўлади, глутамин интакт ҳайвонларда аммиак сакланишининг энг яхши шакли эканлиги тасдиқланган. Глутамин сутэмизувчи ҳайвонлар қонининг муҳим компонентларидан бири бўлиб, қондаги аминоазотнинг камида 20% ини ташкил этади. Умуман, тана суюқликларида глутаминнинг концентрацияси глутамат кислотаникидан юқори бўлади, тўқималарда эса бунинг аксидир. Глутамин хужайрага глутамат кислотага нисбатан тезроқ ўтади. Глутаминнинг амид азоти жигарда турли йўллар билан алмашинади ва у сийдикчил ҳосил бўлишида ҳам иштирок этади. Сийдикдаги аммиакнинг асосий қисми глутаминнинг амид группасидан келиб чиқади.

Амидларнинг ўсимликлардаги муҳим роли Д. Н. Прянишниковнинг (1855—1948) классик тажрибаларида яққол кўрсатилган. Глутамин ва аспарагин юксак ўсимликларнинг турли органларида бўлади. Аспарагин оқсилга бой, углеводларни кам сақлайдиган дуккакли ўсимлик донларида ўстирилганда униб чиқадиган, хлорофилл тутмайдиган куртаклар (этиолирланган ўсимликлар) да кўп миқдорда тўпланади. Бундай шароитда оқсиллар парчаланишидан ҳосил бўлган аминокислоталар дезаминланиб, уларнинг аминогруппалари глутамин ва аспарагин таркибида сақланади ва кейинги синтетик реакциялар учун истеъмол қилинади. Энди уна бошлаган уруғлар ёруғга қўйилса, уларда фотосинтез жараёни, бинобарин, углеводлар синтези ҳам бошланади. Углеводларнинг парчаланишидан α-кетокислоталар ҳосил бўлади. Қоронғида тўпланган аспарагин эса аминокислота ва оқсилларнинг синтези учун сарфланади. Унинг амид группаси α-кетокислоталарни аминлаб, аминокислоталарга айланиши учун сарф бўлади. Синтезланган аминокислота бошқа кетокислоталар билан переаминланиш реакциясига киришиб, оқсил синтези учун зарур бўлган янги аминокислоталарнинг келиб чиқишини таъминлайди. Бу аминокислоталардан ўсимлик танаси ва япроқларининг ўсиши учун зарур бўлган оқсил молекулалари синтезланади. Бу муносабатларни Д. Н. Прянишников люпиннинг этиолирланган куртакларини текшириб белгилаган эди. Қуйидаги схемада люпин куртакларида азот алмашинуви схематик шаклида келтирилган:

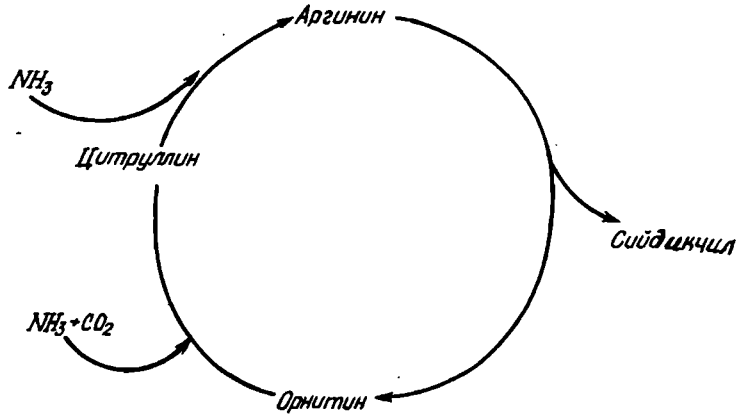


Юқорида келтирилган маълумотлар аминокислоталарнинг аминогруппаси ажралиб чиққандан сўнг у азот алмашувининг охирги маҳсулотлари сифатида ташқарига чиқариб ташланишидан ташқари, захира сифатида сақланиши ва қайтадан синтетик жараёнлар учун фойдаланилишини тасдиқлайди. Бу, айниқса, ўсимликлардаги азот алмашинувида алоҳида аҳамиятга эга.

14.4. СИЙДИКЧИЛ СИНТЕЗИ

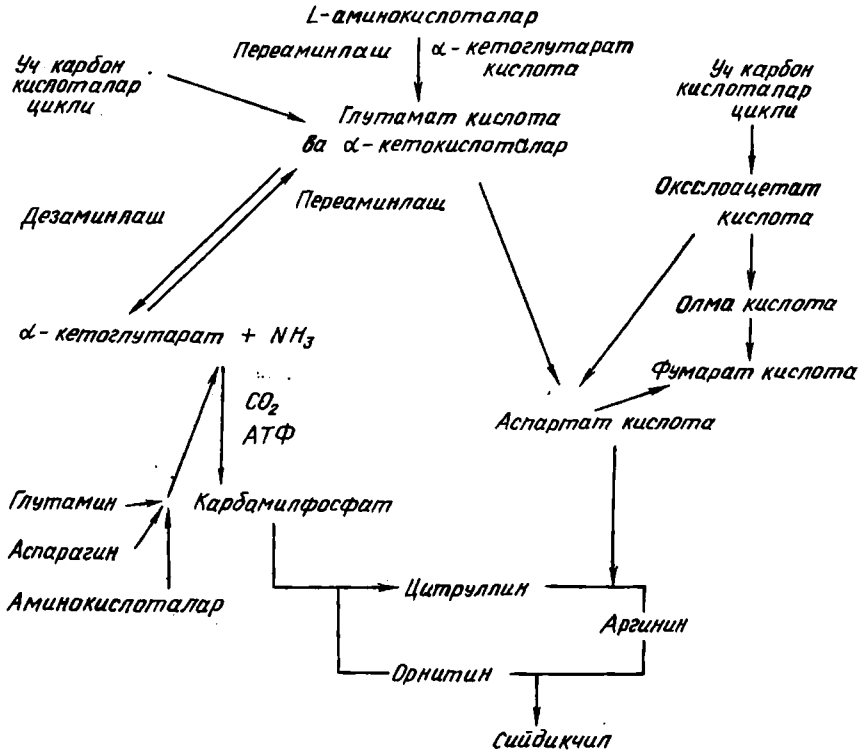
Сийдикчил (инг. карбамид) — карбонат кислотанинг диамиди $C{<}^{NH_2}_{=O}{}^{NH_2}$ сутэмизувчи ҳайвонларда ва одамларда азот алмашинувининг энг асосий ва охирги маҳсулотидир. Сутэмизувчи ҳайвонлар организмига аммоний тузлари, глутамин ёки бошқа аминокислоталар киритилса, улар таркибидаги азотнинг асосий миқдори сийдикда сийдикчил шаклида пайдо бўлади. Сийдикчил таркибида карбонат кислота асосига иккита аминогруппанинг боғланганлиги, уни аммиак ва карбонат ангидриддан ҳосил бўлишини кўрсатади. Ўтган асрнинг охирида сийдикчил аммоний карбонатдан бирин-кетин икки молекула сувнинг ажралишидан келиб чиқади, деган фикр бор эди.

Аммо 1904 йил Қоссель ва Дэкин томонидан сийдикчил ҳосил бўладиган асосий орган — жигарда аргининни парчалаш йўли билан сийдикчил ажратадиган аргиназа ферменти топилгач, бу модда гидролитик парчаланиш орқали келиб чиқади деган фикр туғилади. 1932 йили Кребс ва Хенселайт сийдикчилни ҳосил бўлишининг асосий схемасини кашф этдилар. Уларнинг дастлабки текширишларига кўра сийдикчил аргинин, орнитин ва цитруллинларнинг ҳалқали ўзаро ўтишлари билан боғлиқ бўлиб, бу реакцияда аммиак орнитинни цитруллинга ва ундан аргининга ўтиши учун зарур. Ҳосил бўлган аргинин парчаланиб, сийдикчилни ҳосил қилади (67- расм).



67- расм. Кребс ва Хенселайт таклиф қилган сийдикчил цикли.

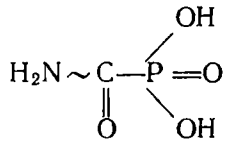
Кребснинг сийдикчил ҳосил бўлиш цикли ёки орнитин цикли жуда кўп текширишларда тасдиқланган, аммо кейинги тадқиқотлар Кребс циклининг бир қатор деталларини аниқлаб берди. Биринчидан, Кребснинг бошланғич схемасига мувофиқ, бу жараёнда орнитин ва цитруллинга бирикадиган аммиакнинг эркин шаклда қўшилиши кўзда тутилса, янги кашфиётлар орнитиннинг цитруллинга ўтишида қўшиладиган аминогруппа ва аргининнинг амидин



группаси азотининг манбаи карбамил фосфат ва аспартат кислотанинг аминогруппаси эканлигини тасдиқлади. Сўнгра бу синтетик реакцияларнинг бориши учун АТФ нинг макроэргик боғларининг сарфланиши жараёнида глутамат кислота ҳосиласининг бевосита иштирок этиши аниқланди... юқоридаги схемада Кребс циклида сийдикчил (мочевина) синтези ва унинг уч карбон кислоталар цикли билан муносабати келтирилган.

Аминокислоталарнинг сийдикчилга ўтиш йўли, бинобарин, Кребснинг тўлатилган ҳозирги замон сийдикчил синтези цикли, бир нечта босқичлар орқали ўтади.

Биринчи босқичда карбомоилфосфат кислота



ҳосил бўлади. Бу бирикма орнитин молекуласига $H_2N—C\sim$ (O) группанинг кўчирилишини таъминлайди. Унинг таркибидаги макроэргик фосфат боғ эса реакция учун энергия манбаи бўлиб хизмат этади. Карбомоилфосфат ҳақида шуни айтиб ўтиш керакки, бу бирикма аммиакнинг алмашинув жараёнларида иштирок этадиган фаол шаклидир; у бир қатор азот тутувчи бирикмаларни синтезида иштирок этади. Карбомоил фосфат кислотанинг ўзи 1-карбомоилфосфат синтетаза номли фермент катализ қиладиган реакцияда NH_3, CO_2 ва H_3PO_4 дан ацетил глутамат кислота иштирокида иккита молекула АТФ ўзлаштириши орқали ҳосил бўлади. Унинг умумий тенгламаси қуйидагича ифодаланади:

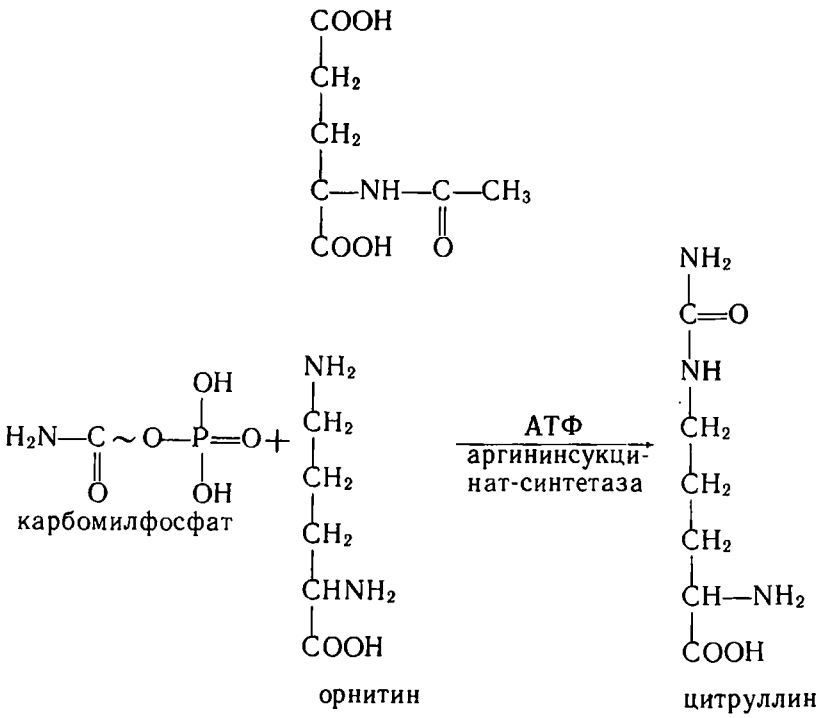
$$NH_4^+ + HCO_3^- + 2АТФ \xrightarrow[\text{—ацетилглутамат}]{Mg^{+2}} NH_2COOPO_3H_2 + 2АДФ + HPO_3^-$$

Карбомоил фосфатнинг синтези митохондрия матриксида ўтади ва бу реакцияда истеъмол қилинадиган аминогруппа эркин шаклда глутаматнинг оксидланувчи дезаминланишидан келиб чиқади.

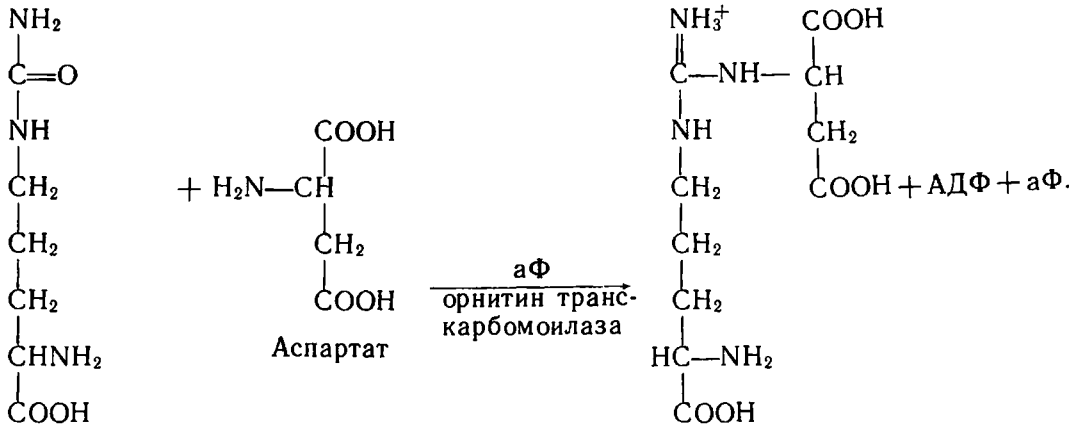
I- карбомоилфосфат-синтетаза уротелик ҳайвонларнинг деярли кўпчилигида жигар ҳужайраларининг митохондрияларида мавжуд.

I- карбомоилфосфат-синтетаза цитозолда учрайдиган II- карбомоилфосфат-синтетазадан фарқли. Бу кейинги ферментни функцияси бошқа, у нуклеотидлар синтезида қатнашади. I- карбомоилфосфат-синтетаза регулятор фермент, унинг ижобий ёки фаоллантирувчи аллостерик модулятори N- ацетилглутаматдир.

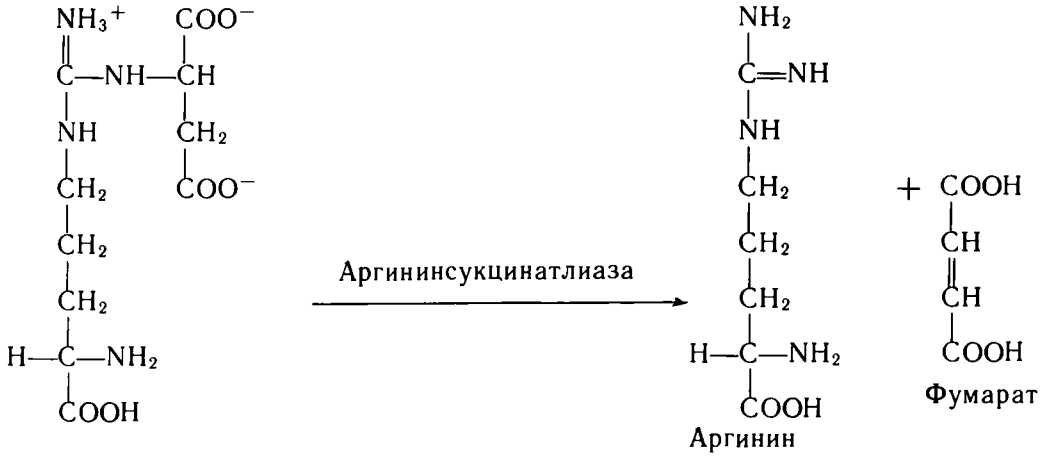
Иккинчи босқичда, карбомоилфосфат ўзининг карбомоил группасини орнитинга ўтказади. Натижада цитруллин ҳосил бўлиб, анорганик фосфат ажралиб чиқади.



Сийдикчил синтезнинг **учинчи босқичида** циклга иккинчи аминогруппа *L*-аспартатдан киритилади. Цитруллинга иккинчи аминогруппанинг киритилиши АТФ иштирокида аспартатнинг аминогруппаси билан цитруллиннинг карбомоил группаси ўртасида конденсация реакцияси туфайли бўлади. Реакция аргининосукцинат-синтетаза ферменти томонидан катализланиб, натижада аргининосукцинат кислота ҳосил бўлади.

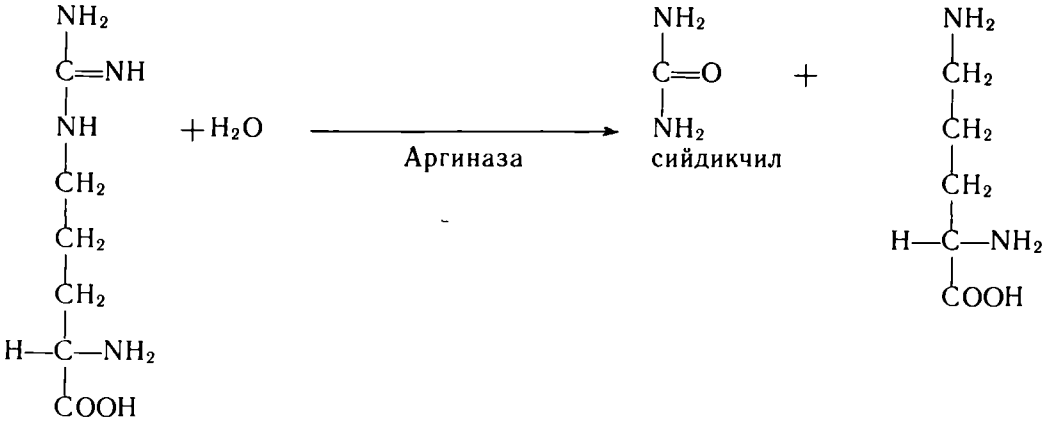


Сўнгра аргинин сукцинат кислота аргининсукцинатлиаза ферменти таъсирида аргинин ва фумарат ҳосил қилиб парчаланади.

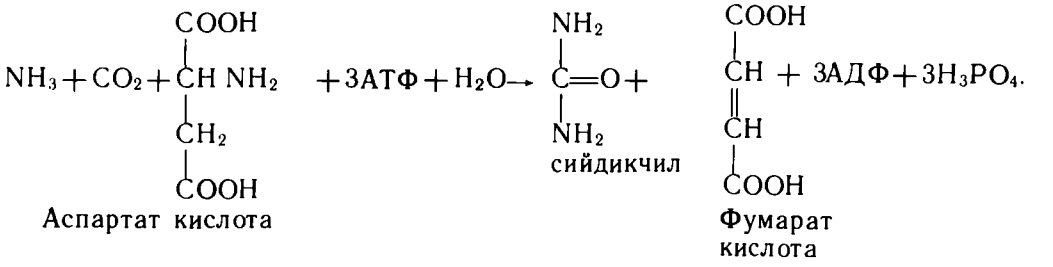


Фумарат кислота гидрогенланиб, оксалоацетат кислотага айланади, бу кейинги бирикма эса трансаминланиш реакцияси орқали аспартат кислотага ўтади.

Сийдикчил циклининг охирги босқичи аргининнинг парчаланиб, орнитин ва сийдикчил ҳосил қилишидан иборат. Бу реакция жигарда аргиназа ферменти томонидан катализланади:



Шундай қилиб, сийдикчилнинг ҳосил бўлишида кечадиган барча реакциялар қуйидаги умумий тенгламани беради:

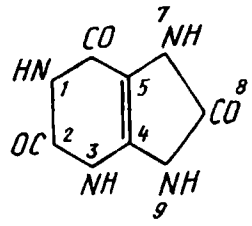


Келтирилган тенгламага биноан, бир молекула сийдикчил синтези учун 3 молекула АТФ нинг макроэргик боғлари истеъмол қилиниб, унинг ўзи бу

жараёнда АДФ ва анорганик фосфатга парчаланади. Сийдикчил молекуласидаги иккита аминогруппанинг бири эркин аммиакдан карбомоилфосфат орқал келиб чиқса, иккинчи аминогруппа аспартат кислотадан кўчирилади. Бу муносабатлардан шундай хулоса чиқариш мумкинки, организмга қабул қилинган аминокислотанинг 50 %и ўз азотини глутамат кислота орқали оксалоацетатга кўчириб, уни аспартат кислота молекуласига берар экан. Бу бирикмадаги азот ташқарига чиқариб ташланадиган сийдикчил таркибидаги иккита аминогруппадан бирини ташкил қилади. Организмдан чиқариладиган сийдикчил миқдори овқат билан қабул қилинган оқсилга боғлиқ. Катта ёшдаги кишилар бир кеча-кундузда сийдик билан 25—35 г сийдикчил ажратади.

14.4.1. Сийдик (урат) кислота синтези

Урикотелик ҳайвонлар, хусусан, қушлар ва рептилиялардаги азот алмашинувининг охирги асосий маҳсулоти сийдик кислота — 2, 6, 8- триоксипуриндир:



У ҳайвонларнинг жигар ва буйрагида синтезланади. Сутэмизувчи ҳайвонлар ва одамларда ташқарига чиқариладиган сийдик кислотанинг кўп қисми пурин асосларининг деградация маҳсулоти бўлса ҳам, урикотелик ҳайвонларда у, асосан, аминокислоталардан мураккаб реакциялар орқали келиб чиқади. Қаптарларда C^{13}, C^{14} ва N^{15} билан нишонланган турли бирикмалар киритиш орқали сийдик кислота ҳалқасидаги атомлар манбаи аниқланган. Пурин ҳалқасидаги 6- углерод CO_2 дан, 2- ва 8- углерод сериндан ҳосил бўладиган бир углеродли бирлик — формиатдан, 4- ва 5- углеродлар эса глициннинг карбоксил ҳамда метилен группаларидан келиб чиқиши аниқланган. Урат кислота 7- азотнинг манбаи ҳам глицин бўлганидан бу аминокислота скелети молекулага бир бирлик шаклида тўла киришини кутиш мумкин. 1- азот аспартат кислотадан, 3- ва 9- азот эса глутаминнинг амид группасидан келиб чиқади (пурин ҳалқаси синтезини 411- бетдан қ.). Шуни эслатиб ўтиш зарурки, аспартат кислотанинг амино группаси ва глутамин амидининг азоти аммонийдан осонлик билан тузилади. Сутэмизувчи ҳайвонларда ҳам мана шу олд бирикмалар сийдик кислота ва умуман, пурин асослари фрагментларининг манбаи эканлигини изотоп техникаси орқали кўрсатилган. Аммо бундан аввал камроқ оксидланган компонент — гипоксантин ҳосил бўлади. Сўнгра у оксидланиб, ксантин ва сийдик кислотага айланади.

14.5. ПЕПТИД БОҒИНИНГ ҲОСИЛ БЎЛИШИ ВА СОДДА ПЕПТИДЛАР СИНТЕЗИ

Аминокислоталарнинг асосий қисми табиатда оқсиллар таркибида бўлганидан ва овқат билан қабул қилинган аминокислоталар янгиланиб турадиган тўқима оқсиллари таркибига кириб турганидан аминокислоталарнинг оқсиллар синтезидаги иштироки улар алмашинувининг энг муҳим йўли эканлигига шубҳа йўқ. Ҳаётнинг барча кўринишларига асос бўлган бу жараён оқсил синтезига олиб келувчи типик пептид боғи — CO — NH нинг ҳосил бўлиши билан боғлиқ. Пептид боғининг ҳосил бўлиши ва реакциянинг энергия билан таъминланиш механизми химиявий томондан фундаментал аҳамиятга эга бўлса, бу жараёнда доимо синтезланадиган оқсилнинг спецификлигини таъминланиши биринчи даражали биологик феномендир. Оқсил синтези бу алоҳида муаммо, у ўз ўрнида кўрилади. Фақат специфик оқсилнинг маълум ерда, тегишли миқдорда ва керакли вақтда

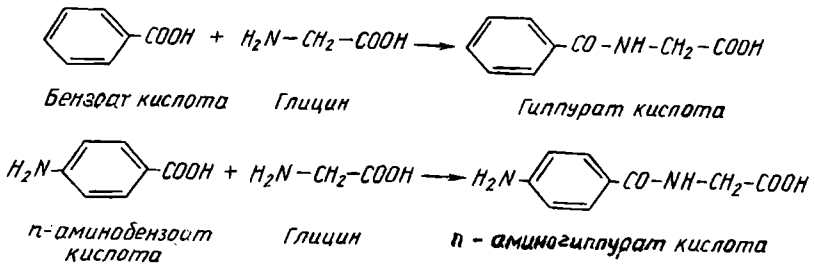
синтезланиши билангина ҳужайра ва бутун организм барча биологик хоссалар — ўсиш, дифференциацияланиш, кўпайиш, ҳаракатланиш, ташқи таъсирларга мувофик жавоб реакцияси ва бошқаларни таъминлайди.

Маълумки, оқсилларнинг ҳар бир тур, орган ҳамда тўқима спецификлиги унинг таркибидаги аминокислоталарни молекулада жойланиш тартиби билан белгиланади. Демак, оқсил синтези механизми молекулада юзлаб, минглаб аминокислоталарнинг ҳеч бир хатосиз ўз ўрнида жойланишини таъминлаши керак. Бу масала биологиянинг кўп вақтлардан бери олимлар диққатини ўзига жалб қилиб келган энг сирли ва энг муҳим муаммоси ҳисобланган. 50- йиллардан бошланган оқсиллар структураси ва нуклеин кислоталарнинг биологик функциясини аниқлашда эришилган буюк кашфиётлар, оқсиллар синтезидек мураккаб муаммонинг асосий тугунларини кутилмаган тез вақт ичида ҳал қилинишига олиб келди.

Бу ерда биз организмда учрайдиган баъзи пептидлар устида тўхтаб ўтамиз. Пептидлар синтезининг биринчи муаммоси бир аминокислотанинг α- аминогруппаси билан иккинчи аминокислотанинг карбоксил группаси орасида пептид боғи тузилишининг химиявий механизмини аниқлашдан иборат эди. Пептид боғининг синтезланиши аденозинтрифосфатнинг энергияга бой боғларининг узилиши билан бирга уланиб боради. АТФ парчаланишига уланган — CONH — боғлар синтезининг икки хил катта гуруҳи бор: бирида аденозинтрифосфат аденозиндифосфат ва анорганик ортофосфатга, иккинчисида эса аденозинмонофосфат ва анорганик пирофосфатга парчаланади. Биринчи типдаги реакцияларга глутамин, глутатион, баъзи микроб ҳужайра девори пептидлар ва глицинамидрибонуклеотид синтези мисол бўла олади. Бунда глутатионнинг α- пептид боғи синтезида энзимга уланган ацилфосфат оралиқ модда сифатида иштирок этиши маълум.

Аденозинтрифосфатнинг аденозинмонофосфат ва пирофосфатга парчаланиши билан боғлиқ бўлган реакцияларнинг кўпчилиги энзимга уланган ациладенилатлар, яъни ациламинокислоталар ва аминоацил РНК компонентлар синтези билан бирга боради. Аминокислоталарни фаоллаб, уларнинг энергетик юксаклигини пептид боғи ҳосил қилиш даражасига кўтариш механизми мана шундан иборат. Бу реакцияларнинг механизми ҳақида маълумотлар содда пептид боғлари синтезини ўрганиш учун ўтказилган модель тажрибалардан олинган. Қуйида буларга бир нечта мисоллар келтирилган.

Аминокислоталарнинг ацилланиши. Табиатда бир қатор ациламинокислоталар учрайди. Уларнинг баъзилари ҳайвонлар сийдигида чиқариладиган (экскретор) моддалардир, масалан, *N*-бензоилглицин (гиппурат кислота), α-*N*-фенилацетилглутамин, *N*-фенилацетилглицин, бошқалари дикарбонкислоталар алмашинувидаги оралиқ маҳсулотлардир (масалан, *N*-ацетилглутамат кислота). Бу сўнгги бирикма карбамоилфосфат синтезида иштирок этишини ҳам кўрдик. Глицин, глутамин, орнитин ва цистеин турли ҳайвонларда детоксикация ва бошқа реакцияларда иштирок этади. Бу бирикмалар ичида энг биринчи топилгани ва текширилгани г и п п у р а т к и с л о т а д и р. Жигар ва буйрак қирқимларида бензоат кислота ва глициндан гиппурат кислота, *n*- аминобензоат кислота ва глициндан *n*- аминогиппуратнинг ҳосил бўлиши тасдиқланган:



Реакцияларнинг бориши энергия манбаи сифатида АТФ га, ароматик кислотанинг фаолланиши учун коэнзим А га мухтождир:

Бензоат кислота+АТФ→бензоил АМФ+ФФ (пирофосфат)
бензоил АМФ+КоА→бензоил КоА+АМФ

Бензоил КоА+глицин→бензоилглицин+КоА (гиппурат кислота)

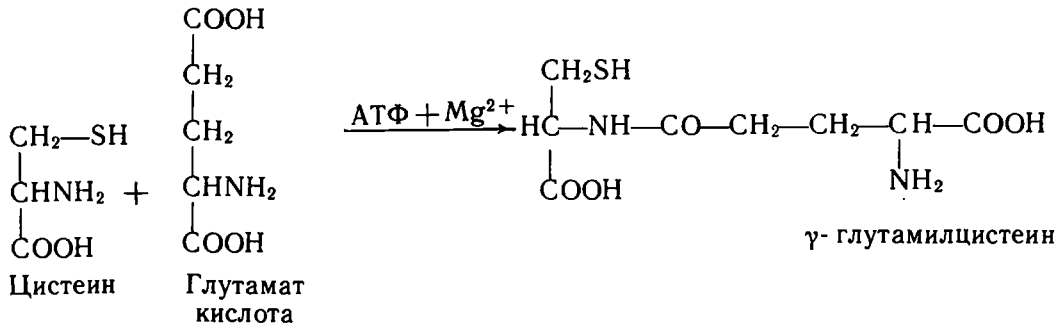
N-ацетилглутамат ва *N*-ацетиласпартат кислоталарнинг ҳосил бўлишида коэнзим А нинг ацилловчи бирикма сифатида иштирок этиши ҳақида ҳам далиллар мавжуд:

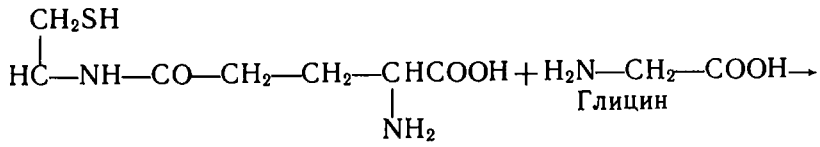
L-аспартат кислота+ацетил-КоА ⇌
N-ацетил *L*-аспартат+КоА—SH

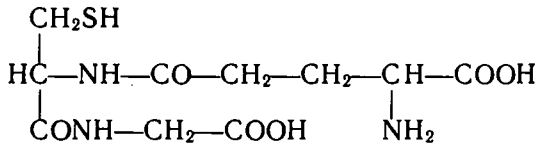
Глутамин синтези учун ҳам энергия манбаи сифатида АТФ хизмат қилади. Реакцияни ҳайвон тўқималари, бактериялар ва ўсимликларда кенг тарқалган глутамин синтетаза ферменти катализлайди:

L (ёки *D*)-глутамат+NH_3+АТФ ⇌
L (ёки *D*)-глутамин+АДФ+H_3PO_4

Глутатион синтези. Қичик пептидлар тўқималарда синтезланиши мумкин деган фикр организмларда кенг равишда тарқалган глутатионнинг жигарда учрайдиган ферментлар иштирокида синтезланишини ўрганиш давомида тасдиқланади. Реакция иккита фермент иштирокида боради. Улардан бири глутамат кислота билан цистеин бирикиб, γ-глутамилцистеин ҳосил бўлишини, иккинчиси эса дипептиднинг глицин билан бирикиб, трипептидга ўтишини таъмин этади. Ҳар иккала пептид боғининг ҳосил бўлиши учун энергия АТФ нинг макроэргик боғларининг узилишидан келиб чиқади. Бу жараёнда коэнзим А га эҳтиёж йўқ. Бу ерда ҳам пептид боғларини ҳосил қиладиган энзим гидролитик эмаслигини алоҳида таъкидлаб ўтиш керак. Бунда реакциялар қуйидагича боради:







Глутатион

Мана шу содда пептидлар синтезини ўрганиш асосида пептид боғларнинг ҳосил бўлиш механизми ҳақида зарур маълумотлар олинди.

XV боб. НУКЛЕОТИДЛАР АЛМАШИНУВИ

Нуклеин кислоталар ҳужайра ҳаётида алоҳида аҳамиятга молик бўлган компонентдир. Улар ядро, хромосомалар ва вируслар тузилишида иштирок этиб, оқсил синтезига бевосита алоқадор бўлади. Нуклеин кислоталар ҳужайра таркибидаги, асосан, оқсил билан конъюгацияланган мураккаб — нуклеопротеидлар шаклида бўлса ҳам, буларнинг алмашинуви ҳақиқатда нуклеин кислоталар ва уларнинг таркибий қисмлари — нуклеотидларнинг парчаланиши ҳамда биосинтезини, функция бажаришдаги ўзгаришларини ўз ичига олади. Нуклеопротеид молекуласидаги оқсил қисми бошқа оқсиллар сингари, одатдаги йўл билан алмашинса керак. Шуни эслатиб ўтиш лозимки, нуклеин кислоталар полинуклеотидлардир: ҳар бир нуклеотиднинг ўзи азот асоси (пурин ёки пиримидин), углевод (рибоза ёки дезоксирибоза) ва фосфат кислотадан тузилган. Нуклеотиддан фосфат кислота ажралиши билан нуклеозид келиб чиқади. Нуклеин кислоталарнинг икки хили — ДНҚ ва РНҚ таркиби ҳамда полимерланиш даражаси, ҳужайрада ўзига хос жойланиши ва биологик функцияси билан фарқланади.

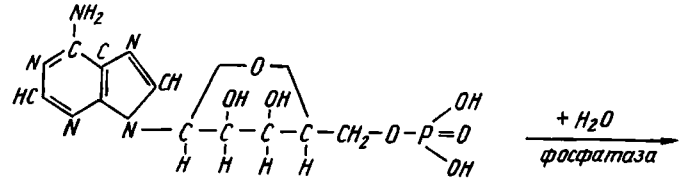
Нуклеин кислоталарнинг парчаланиши.

Овқат таркибидаги нуклеопротеидлар аввало ошқозон ширасидаги хлорид кислота ҳамда ошқозон ва ичак ширасидаги протеолитик ферментлар таъсирида содда оқсил ва нуклеин кислота молекуласигача парчаланади. Ажралиб чиққан оқсил оддий йўл билан гидролизланиб, аминокислоталар ҳолида қонга сўрилади. Эркин нуклеин кислоталар биринчи даврда панкреатик ширада рибонуклеаза (РНҚ-аза) ва дезоксирибонуклеаза (ДНҚ-аза) номли тегишли нуклеин кислотага специфик таъсир этадиган ферментлар иштирокида парчаланадилар. Ошқозоности бези РНҚ-азаси фақат қўшни пиримидин нуклеотидлар ёки пиримидин ва пурин нуклеотидлар ўртасидаги 3-5 фосфоэфир боғларини узади. Бу фермент таъсирида қўшни пурин нуклеотидлар орасидаги эфир боғлар ва пиримидин нуклеотидларнинг 5- гидроксили ҳамда қўшни пурин нуклеотиднинг 3- гидроксили орасидаги фосфоэфир боғлар узилмайди. Натижада 3- уридилат ва 3- цитидилат кислоталар ажралиб, ҳали унча парчаланмаган қолдиқ-олигонуклеотидлар келиб чиқади.

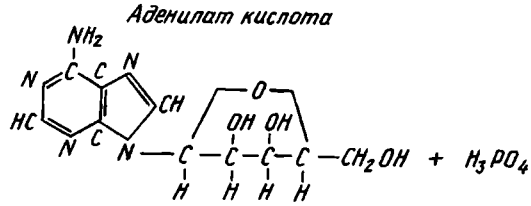
Дезоксирибонуклеин кислоталар панкреатик без ва ичак шилимшиқ пардасининг ДНҚ лари ди- ва тринуклеотидларга ҳамда турли полимерланиш даражасида бўлган олигонуклеотидларга парчаланадилар. Уларнинг кейинчалик мононуклеотид ва нуклеозидларгача гидролизланиши фосфатазалар иштирокида бўлади. Юқорида кўрсатилган икки нуклеополимеразалардан ташқари, ичак шилимшиқ пардасида ва, шунингдек, илон заҳарида нуклеин кислоталарнинг ҳар иккала типида ҳам 3 углерод билан фосфат кислотанинг кислород атоми орасидаги алоқани узадиган носпецифик фосфодиэстераза ферменти ҳам бор.

Шундай қилиб, ошқозон-ичак йўлидаги бир қатор ферментлар овқатдаги нуклеин кислоталарни нуклеотид ва нуклеозид даражасигача парчалайди. Бу содда маҳсулотлар сўнгра қонга сўрилиб, ҳужайраларга етказилади ва уларнинг бир қисми нуклеин кислоталар синтези учун сарфланади. Нуклеотидлар нуклеин кислоталар синтезида иштирок этиш билан бирга организмдаги жуда кўп бошқа метаболик жараёнларда ҳам қатнашадилар. Нуклеотидлар, нуклеозидлар, пурин ва ҳамда пиримидин асослари, рибоза ва дезоксирибозалар парчаланади, янгидан синтезланиб, бир-бирига ўтади. Бу ўзгаришлар турли ферментлар таъсирида бир қатор оралиқ босқичлар орқали содир бўлади.

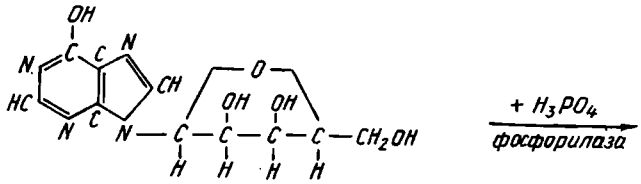
Нуклеотид ва нуклеозидларнинг тўқималарда парчаланиши. Нуклеотидларнинг фосфат группаси ингичка ичак фосфатазаси каби, носпецифик фосфатазалардан ташқари, махсус нуклеотидазалар, масалан, мускул ва нерв тўқималаридаги 5-нуклеотидаза, униб чиқаётган арпадаги 3-нуклеотидаза таъсирида ҳам гидролизланади. Бунинг натижасида нуклеозидлар ҳосил бўлади. Нуклеозидлар сўнгра пурин ёки пиримидин асослари ҳамда углевод молекуласига парчаланади. Бу реакция гидролитик эмас, балки, асосан, фосфорилитик йўл билан боради:



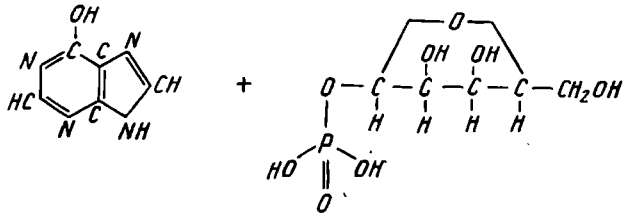
Аденилат кислота



Аденозин



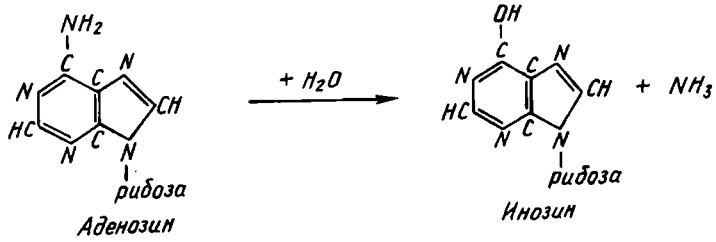
Гипоксантозин



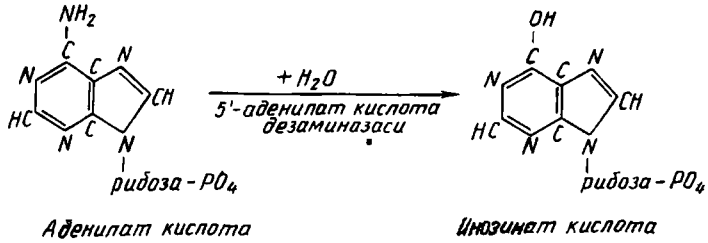
Гипоксантин Рибоза-1-фосфат

Пиримидиннуклеозид фосфорилазалари ҳам маълум. Нуклеозидфосфорилазаларнинг таъсири қайтардир. Масалан, нуклеозид инозин, гипоксантин ва рибозофосфатдан мана шу фермент таъсирида осонлик билан синтезланади. Нуклеотидлар парчаланишидан ҳосил бўлган углевод рибоза ҳамда дезоксирибоза CO_2 ва H_2O гача оксидланади, фосфат кислота эса сийдик билан организмдан чиқарилади ёки бошқа алмашинув реакциялари учун сарф бўлади.

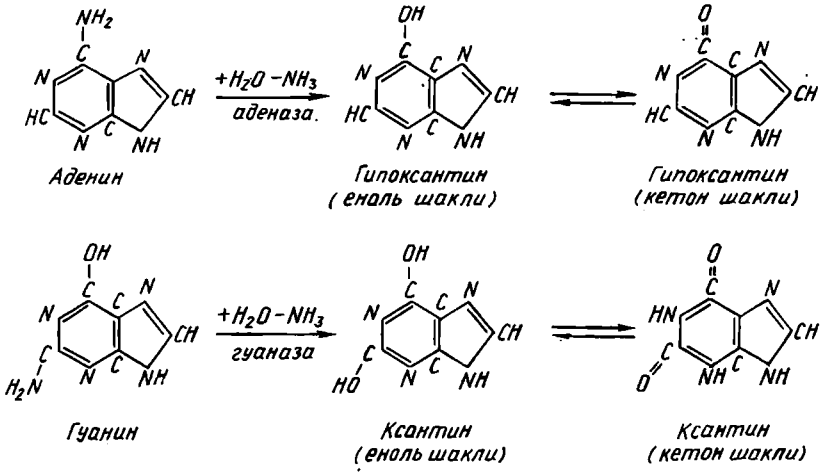
Пурин ва пиримидин асослари деградация босқичларининг бирида таркибидаги аминогруппани гидролитик йўл билан йўқотиб, тегишли оксипурин ва оксипиримидин ёки уларнинг ҳосилаларига айланади. Нуклеотиддезаминаза номли ферментлар таъсирида ўтадиган бу реакция эркин азот асослари, нуклеозидлар ёки нуклеотидларга тааллуқли бўлиши мумкин. Бинобарин, турли тўқималарда аденаза, гуаназа, цитозиндезаминаза, 5 аденилатдезаминаза ва АДФ дезаминазалар маълум. Юксак ҳайвонларнинг аксари тўқималарида учрайдиган аденозиндезаминаза мана шу ферментлар жумласидандир. Бу фермент аденозиннинг аминогруппани гидролитик йўл билан ажратиб, инозин (гипоксантозин)га айлантиради:



Қўндаланг-тарғил мускуллардаги бошқа бир дезаминаза аденилат кислотани дезаминлаб, инозинат кислота ҳосил қилади:



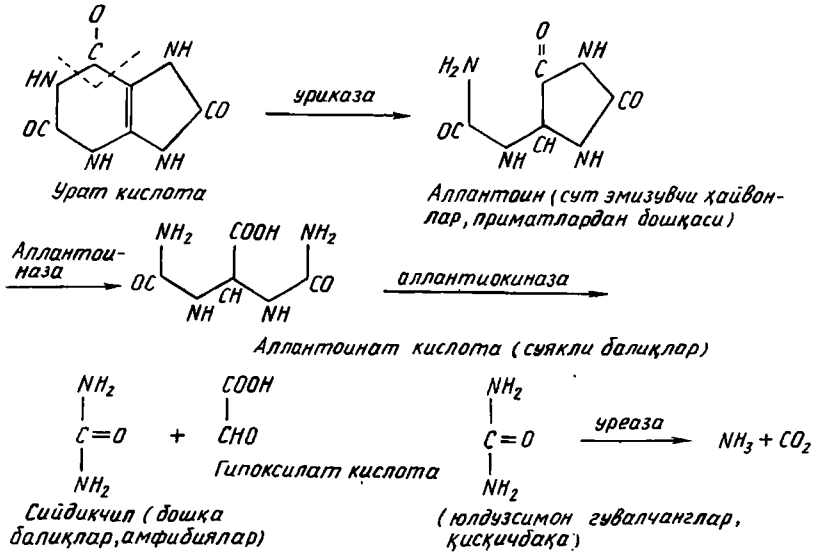
Аденин тубан ҳайвон организмларида топилган аденаза номли фермент таъсирида дезаминланиб, гипоксантин, гуанин эса гуаназа томонидан парчаланиб, ксантин ҳосил қилади:



Гипоксантин ҳам кейинги оксидланишда ксантинга айланади. Реакцияни катализловчи фермент — ксантиноксидаза деярли барча сутэмизувчи ҳайвонларнинг жигари, талоғи, буйраги ва ингичка ичагида топилган. Бу фермент сут таркибида ҳам бор. Тоза ҳолда олинган фермент флавопротеин бўлиб, оксилдан ташқари, таркибида флавинадениндинуклеотид (ФАД), Fe ва Mo ҳам тутади. Ксантиноксидаза ҳам оксидаза ҳамда дегидрогеназа типидаги икки хил фаолликка эга. У биринчи хил фаоллигида қайтарилган ФАДН ферментни оксидлаш учун молекулада кислородни, иккинчи хилда эса бошқа электрон акцепторлар, масалан, феррицитохром с ни истеъмол қилиши мумкин. Фермент гипоксантинни оксидлаб, ксантинга айлантиради. Ўз навбатида ксантин шу фермент таъсирида оксидланиб, приматларда пурин асослари алмашинувининг охирги маҳсулоти сийдик кислота уратга айланади:

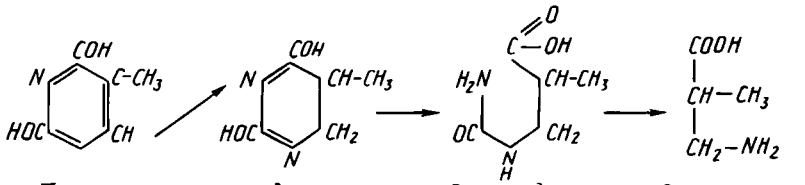
Ксантин | Урат кислота (енол шакли) | Урат кислота (кетон шакли)

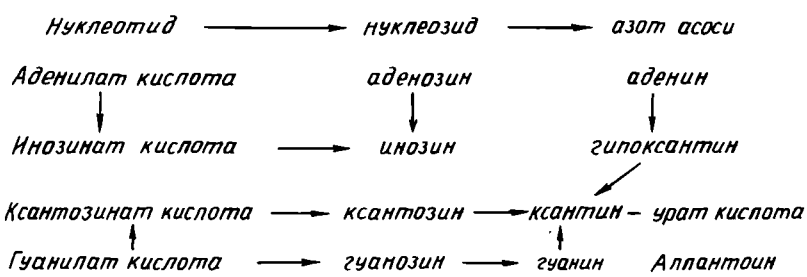
Урат кислота азот алмашинуви охирги маҳсулотларининг табиатидан қатъи назар, барча ҳайвонларда пурин асосларидан ҳосил бўлиши мумкин бўлса ҳам фақат одамларда, бошқа приматларда урикотелик рептилияларда ва ҳашаротлардагина пурин алмашинувининг охирги маҳсулотидир. Бошқа сутэмизувчи ҳайвонларда унинг асосий қисми уриказа ферменти таъсирида аллантоинга ўтади. Урикотелик бўлмаган бошқа организмларнинг кўпчилиги аллантоинни яна ҳам парчалаб, аллантоинат кислотага ва ундан сўнг сийдикчилдан аммиаккача парчалайди. Аммо бундай ўзгаришлар учун лозим бўлган ферментлар йиғиндиси ҳамда организмларда ҳам мавжуд эмас. Қуйидаги схемада урат кислотанинг деградация босқичлари, бу реакцияларнинг ферментлари ва уларнинг тарқалиши ҳақида баъзи маълумотлар келтирилган:



Итларда пурин алмашинувининг охирги маҳсулоти деярли тўла аллантоин шаклида чиқарилади. Аммо бу умумий қонуниятдан қизиқ бир четланиш бор: долмация итлари ҳам урат кислота, ҳам аллантоин ажратади. Бу ҳодиса долмация итларида уриказа ферментининг йўқлигидан эмас, балки уларнинг буйраклари гломерула фильтратидан урат кислотани қайта сўриш қобилиятига эга бўлмаганидан келиб чиқар экан. Одамларда урат кислотанинг қисман алмашиниши кутилса ҳам бундай реакция механизми маълум эмас.

Пиримидин асосларининг алмашинув йўллари ҳали кўп жиҳатдан қоронғидир. Юқорида айтилганидек, ҳайвон тўқималарида топилган цитидиндезаминаза ва цитозиндезаминаза цитидинни дезаминлаб, уридинга айлантиради. Пиримидин асосларининг азоти охирида сийдикчил азотига айланади. Демак, пиримидин ҳалқаси узилиб, очиқ занжирли бирикма беради, натижада тиминдан β- аминоизомой кислота, урацилдан β- аланин ҳосил бўлади. Бундай деградация йўли тўқима кесикларида нишонланган тимин ва урацил билан инкубация қилиш орқали аниқланган:





β- аминоизомой кислота сийдик билан ажратилади, β- аланин эса организмда бошқа ўзгаришларга учраши мумкин. Нуклеин кислоталар деградациясини мононуклеотидлардан бошлаб схема тарзида қуйидагича тасвирлаш мумкин:

Нуклеотид → нуклеозид → озот асоси

Аденилат кислота→аденозин→аденин

Инозинат кислота→инозин→гипоксантин

Ксантозинат кислота→ксантозин→ксантин→Урат кислота

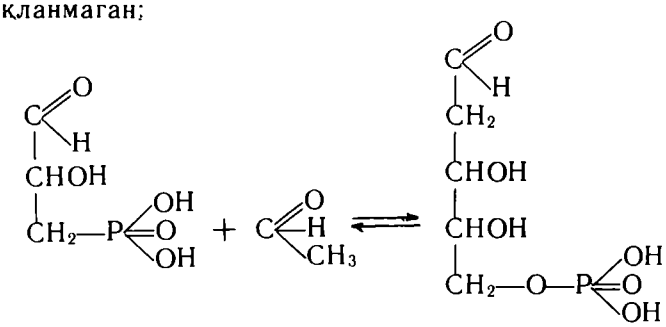
Гуанилат кислота→гуанозин→гуанин→аллантоин

Нуклеотидлар биосинтези. Нуклеотидлар синтези учун лозим бўлган углевод рибоза ва дезоксирибоза, пурин ва пиримидин асосларининг фақат бир қисмигина ташқаридан қабул қилинган нуклеин кислота компонентларидан келиб чиқади. Уларнинг асосий қисми организмда янгидан синтезланиши керак.

Пентозалар биосинтези. Пентозалар организмда икки йўл билан: бири глюкозанинг гексозомонофосфат орқали алтернатив парчаланиши, иккинчиси 3 ва 2 углеродли компонентларнинг конденсацияси йўли билан синтезланиши мумкин. Глюкозанинг гексозомонофосфат тармоғи бўйича оксидланишида ҳосил бўлган рибозо-5-фосфат қуйидаги йўл билан нуклеин кислота таркибига киради:

Рибоза-5-фосфат →рибозо-1-фосфат →рибоза
нуклеозид →рибонуклеин кислота

3 ва 2-углеродли компонентларнинг конденсациясидан дезоксирибоза келиб чиқиши мумкин. Дезоксирибозофосфат альдолаза ферменти катализлайдиган бу конденсация реакциясининг субстрати глицератальдегид ҳисобланади. Ҳайвон тўқималари ва микроорганизмдан олинган бу фермент шу икки бирикмадан дезоксирибоза синтезини таъмин этса ҳам ацетальдегид унинг аниқ субстрати эканлиги тасдиқланмаган;

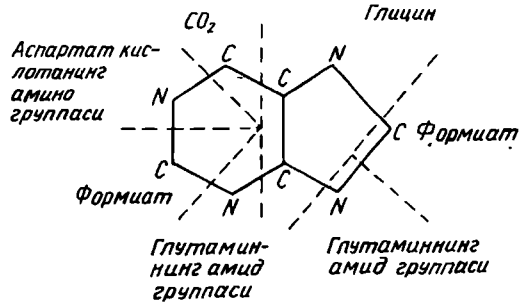


глицератальдегид-3-PO_4-H_2 ацетатальдегид дезоксирибоза-5-фосфат

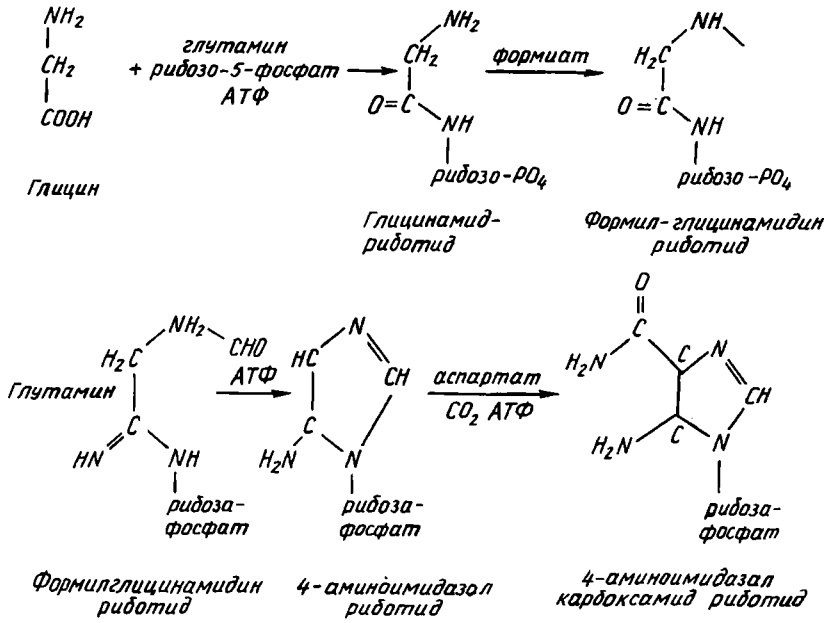
Табиатда ацетальдегид қандайдир бирикмага уланган бўлиши эҳтимол. Дезоксирибоза ҳосил бўлгач, у юқорида келтирилган йўл билан дезоксирибонуклеозид ва ДНК молекуласига киради.

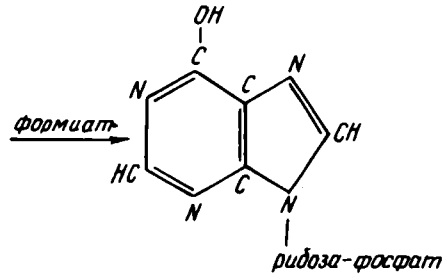
15.1. ПУРИНЛАР БИОСИНТЕЗИ

Ҳайвонлар организмида пурин ҳалқаси ва унинг ҳосилалари синтезланиши мумкинлиги кўпдан бери маълум бўлса ҳам нишонланган атомлар усули қўлланилмагунча, унинг манбалари ва механизмини аниқлаш мумкин эмас эди. Шонхаймер N^{15} билан нишонланган бирикмалардан фойдаланиб, аргинин ҳам, сийдикчил ҳам, урацил ёки тимин азоти ҳам пурин ҳалқасига кирмаслигини аниқлади. Қушлар ва одамларда пурин алмашинувининг охирги маҳсулоти сийдик кислота, бошқа сутэмизувчи ҳайвонларда эса аллантоиндир. Бинобарин, пурин ҳалқаси системасининг келиб чиқишини аниқлаш учун қушлар (каптарлар) ва ҳайвонларга урат кислота ёки аллантоинга ўтиши мумкин бўлган N^{15} ва C^{14} билан нишонланган бирикмалар киритилиб, ҳосил бўлган пурин скелетида нишон қайси атомларда эканлиги текширилган. Шу йўл билан ўтказилган бир қатор нозик тажрибаларда пурин ядросининг ҳар бир атоми қандай бирикмадан келиб чиқиши тўла аниқланган. Қуйида пурин ядросининг тузилишига оид схемада қайси бирикмалар истеъмол қилиниши келтирилган:



Схемада кўрсатилганидек, глициннинг углерод ва азот атомлари бевосита пурин ҳалқасига битта бирлик шаклида киради. Қолган ҳар қайси азот ва углерод атоми схемада келтирилган алоҳида манбадан келиб чиқади. Пурин бирикмалар





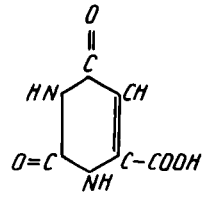
Инозинат кислота (гипоксантин рибоза фосфат)

синтези аввал гипоксантинга олиб келади. Гипоксантиннинг кейинги оксидланиш реакцияси урат кислота таркибидаги пурин асослари текширилганда ҳам худди урат кислота скелетидаги каби нишонланган атомлар жойланиши топилган. Бу полинуклеотид молекуласидаги пурин ҳосилалари ҳам бир хил биосинтетик йўл билан ҳосил бўлганини кўрсатади.

Схемада кўрсатилганидек, пурин ҳалқаси синтезида асосий ўринни инозинат кислота эгаллайди. Демак, пурин айрим азот асоси шаклида ҳосил бўлмай, бошланғич босқичдаёқ рибоза ҳамда фосфат кислота билан бириккан ҳолда ва биосинтез якунида риботид шаклида пайдо бўлади. Инозинат кислота полинуклеотид молекулаларига кирадиган пурин ҳосилаларини ҳосил қилади ёки урат кислотага айланиб, ташқарига чиқарилади. Аммо инозинат кислотадан нуклеин кислота пуринининг келиб чиқиши йўли аниқ маълум эмас. Барча пурин асослари орасида аденин асосий ўринда турса керак. Аденинниинг азоти нуклеин кислотага (кўп миқдорда РНК га, камроқ ДНК га) кирадиган аденин (ва гуанин) молекуласида учрайди. Тез ўсаётган тўқималарда ДНК га кирувчи аденин азоти миқдори ортади.

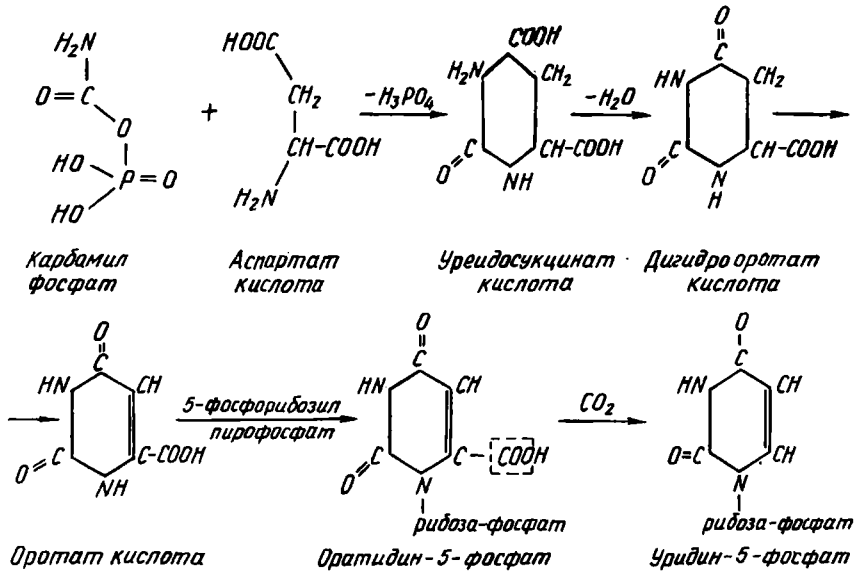
15.2. ПИРИМИДИНЛАР БИОСИНТЕЗИ

Пиримидин асослари, аниқроқ қилиб айтганда, пиримидин нуклеотидларнинг биосинтези ҳақидаги маълумотлар пурин ҳосилалари биосинтезига қараганда, у қадар тўлиқ эмас. Пиримидин алмашинувини ўрганишдаги қийинчилик шундан иборатки, бу жараёнда пурин алмашинувида пайдо бўладиган урат кислота каби, охирги специфик маҳсулот ажратилмайди. Пиримидин алмашинувининг охирги маҳсулоти — сийдикчил оксил метаболизмининг чиқиндисидир. Нишонланган кичик молекулали бирикмалар билан фақат кейинги йиллардагина ўтказилган тажрибаларда пиримидин синтезининг асосий йўллари аниқланди. Бу йўлда асосий оралиқ бирикма сифатида оротат кислота синтезланади:

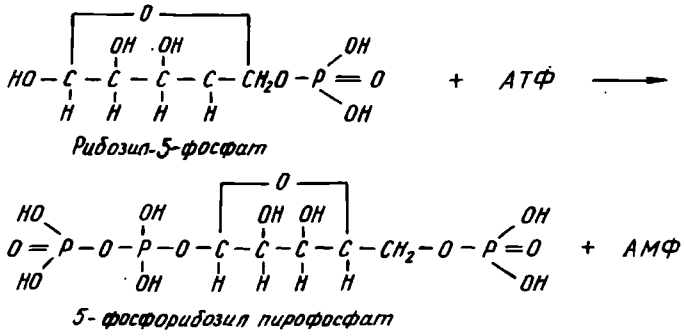


Оротат кислота

Оротат кислотанинг уреидосукцинат кислотадан чиқиши ва фосфорибозилпирофосфат билан реакцияга киришиб, уридинфосфатни ҳосил қилиши тасдиқланди. Уреидосукцинат кислотанинг ўзи аспартат кислота билан карбомоилфосфат орасидаги реакция натижасида келиб чиқади. Қуйидаги схемада пиримидинлар биосинтези йўли келтирилган:



Цитидин ва тимидин фосфат кислота ҳам шу йўл билан ҳосил бўлади. Нишонланган оротат кислота билан ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатадики, пиримидин нуклеотидлар биосинтези учун эркин пиримидин асослар эмас, балки оротат кислота истеъмол қилинади. Оротат кислота билан реакцияга киришиб, риботид ҳосил қиладиган 5-фосфорибозилпирофосфат рибоза-5-фосфат ва АТФ дан қуйидаги тенгламага биноан келиб чиқади:



5-фосфорибозил пирофосфат + оротат кислота → оротидин-5-фосфат + пирофосфат. Сўнгра оротат кислота оротидин-5-фосфат орқали уридин-5-фосфатга ўтади:

Оротидин-5-фосфат → уридинмонофосфат + CO_2

Нуклеозидтрифосфатлар биосинтези

Пурин ва пиримидин ҳалқаларининг биосинтези давомида эркин азот асослари эмас, балки уларнинг риботидлари, яъни мононуклеотидлар ҳосил бўлади. Мононуклеотидлар ҳужайра метаболизмида энергия трансформациясининг кўчирилиши ва фойдаланишида ҳам муҳим аҳамиятга эга. Масалан, АТФ, ГТФ ҳам бу ўринда аҳамиятга молик. Бундан ташқари, мононуклеотидлар кофермент

сифатида жуда кўп метаболик жараёнларда иштирок этади. Ҳужайра ва тўқималарда қатор динуклеотидлар — флавинадениндинуклеотид (ФАД), никотинамидадениндинуклеотид (НАД) лар ҳам бор. Улар кофермент сифатида жуда кўп оксидланиш-қайтарилиш реакцияларида қатнашади. Бу динуклеотидлар никотинамид рибозофосфат ёки флавин рибозофосфатларнинг АТФ билан реакцияси натижасида ҳосил бўлади. РНК ва ДНК синтези рибонуклеозид-5-трифосфат ёки дозоксирибонуклеозид-5-трифосфатларга муҳтож, аммо пурин ва пиримидин синтезида нуклеозидомонофосфатлар ҳосил бўлади. Улар АТФ иштирокида тегишли киназалар томонидан нуклеозид трифосфатга ўтказилади.

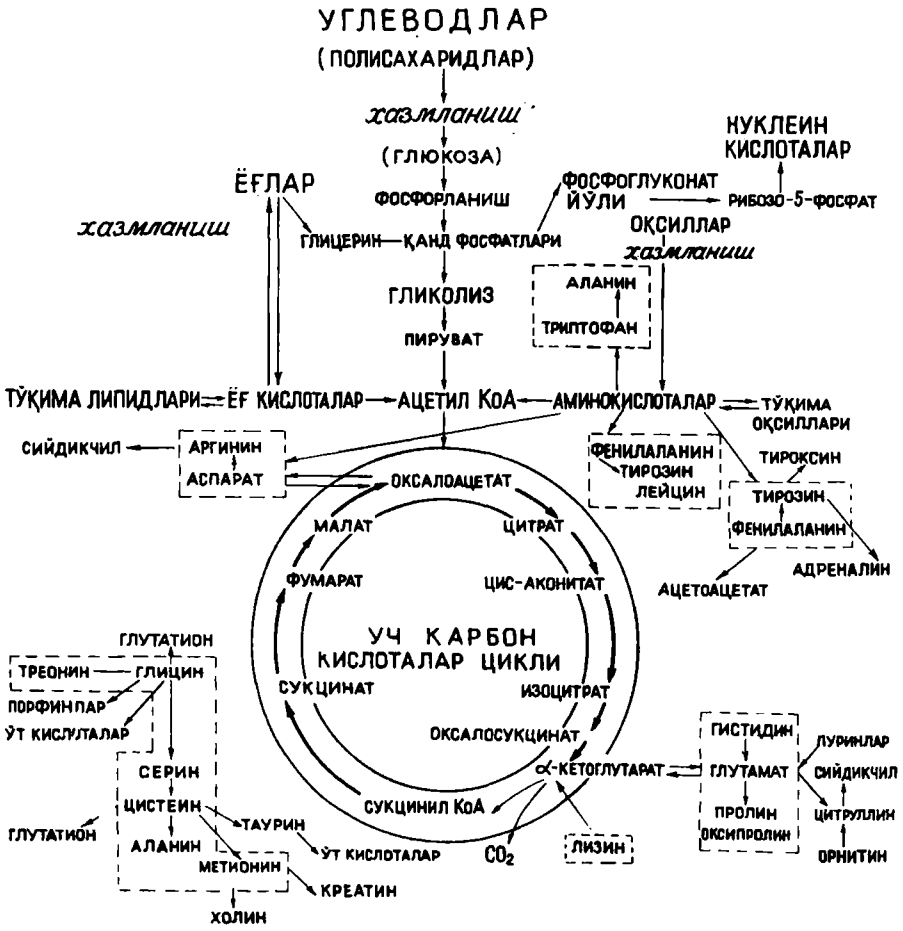
XVI боб. МОДДАЛАР АЛМАШИНУВИ ЖАРАЁНИНИНГ ЎЗАРО МУНОСАБАТЛАРИ

Моддалар алмашинуви тасвирланганда асосий озиқ моддалар ва организмларнинг химиявий таркибий қисмлари бўлган оқсиллар, ёғлар, углеводлар ва нуклеин кислоталарнинг алмашинуви алоҳида-алоҳида кўриб чиқилди. Аммо организмда бу моддаларнинг алмашинуви биргаликда ва бир-бирига боғланган ҳолда ўтади. Ошқозон-ичак йўлида бирикмаларнинг турли синфларига тегишли бўлган озиқ моддалар бирга ҳазмланиб, бир вақтда қонга сўрилиб, ҳужайраларга етказилади. Ҳужайрада алмашинув жараёнида улар бир «метаболик қозонда» қайнаб, жуда кўп умумий оралиқ маҳсулотлар ҳосил қилади ва шу туфайли аксари реакциялар қайталама бўлганидан, ёки айланма йўллар орқали қайтарилиши мумкин бўлганидан, улар бир-бирига ўта олади. Ёғлар, оқсиллар, углеводлар, нуклеин кислоталар алмашинуви алоҳида тўғри ва тармоқланган йўл бўлиб қолмай, уларнинг йўллари бир-бири билан кесишиб, метаболик тўр ҳосил қилади.

Ҳақиқатан ҳам углеводлардан ёғлар, аминокислоталар, нуклеин кислоталарнинг углевод компонентлари доимо синтезланиб туради. Шунингдек, аминокислоталар дезаминланишидан келиб чиқадиган углерод скелети ё гликогенга (углеводларга), ёки кетон таналарга (ёғ моддаларга) ўта олади. Пурин ва пиримидин ҳалқаси янгидан синтезланганда ҳам бир қатор аминокислоталар қатнашади. Ёғларнинг компонентлари глицеролнинг осонлик билан углеводларга ўтиши, ёғ кислоталар ҳам ацетил-КоА орқали уч карбон кислоталар циклининг аъзоларига, углеводларга ўтиши аниқланган. Бу ўзаро ўтиш реакцияларини биз айрим моддаларнинг алмашинув йўлида кўрдик. Организмнинг нормал ҳаётида озиқ моддалар ва структура компонентларининг алмашинуви давомида бир-бирига ўтиши истеъмол қилинган овқатнинг таркибига, ўсиш давридаги физиологик эҳтиёжларга, патологик ҳодисаларга боғлиқ.

Шуни эслатиб ўтиш керакки, асосий овқат ва структура моддалари алмашинувида бир қатор муҳим бирикмалар пайдо бўлади ва метаболик йўллар вужудга келади. Углеводлар алмашинуви гликолиз йўли билан пироузум кислота, гексозомонофосфат йўли билан фосфорланган қандлар, ёғ кислоталар β-оксидланиш орқали ацетил-КоА, аминокислоталар переаминланиш ва дезаминланиш орқали α-кетокислоталар ҳосил қилади. Бу маҳсулотларнинг бир-бирига муносабати, асосан, уч карбон кислоталар цикли, дикарбон кислоталарнинг переаминланиш, ацетил-КоА дан турли синтезлар учун фойдаланиш ва карбамил фосфат синтези жараёнида амалга оширилади.

Бу муносабатлар қуйидаги (68- расмда кўрсатилган).

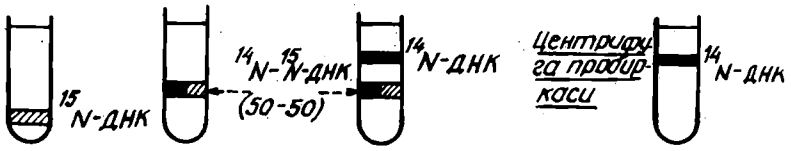


68- расм. Углевод, ёғ, оқсил ва нуклеин кислоталар алмашинувининг ўзаро боғланиш схемаси.

17.1. ДНК БИОСИНТЕЗИ

1956 йилда америка олими Артур Корнберг бир занжирли ДНК дан матрица сифатида фойдаланиб, ДНК нинг қўш занжирини синтез қиладиган ДНК-полимераза ферментини очди. 50-йилларнинг охирида М. Мезельсон ва Ф. В. Шталь оқилона экспериментлар олиб бориб, ҳар бир янги ДНК молекуласининг бир занжири олдиндан мавжуд (тайёр) молекуладан, иккинчиси эса, янгидан синтез қилинганлигини аниқ тасдиқлаб берди. Бундай механизм ярим консерватив синтез деб аталади, чунки ҳар бир бола ДНК да фақат битта она занжир сақланади. Олинган натижалар репликациянинг консерватив усулини тўла инкор қиладилар, чунки, акс ҳолда бир бола ДНК си иккала бошланғич занжирни тутиши, бошқаси эса иккита янги синтезланган занжирдан иборат бўлиши керак эди. Унинг исботи қуйидаги мисолда осон кўрилади.

Мезельсон ва Шталь аввало ичак таёқчаларини азот манбаи ягона $N_{15}H_4Cl$ бўлган овқат муҳитида ўстириб микроб танасидаги барча одатий азот N_{14} ни унинг стабил оғир изотопи (N_{15}) билан алмаштирганлар. Бу муҳитда ўстирилган ДНК нинг ҳамма азоти N^{15} билан алмашади. Бундай ДНК табиий контрол бактериялар ДНК сидан анча оғир, чунки уларнинг ДНК сидаги барча азот N^{15} дир. Бу икки ДНК ни ультрацентрифугада осонлик билан ажратиш мумкин. Энди бу оғир азот тутувчи микробларни ювиб, озиғи $N^{14}H_4Cl$ бўлган муҳитда ўстирилиб, ҳужайралар сони икки марта кўпайганда улардан ДНК ни ажратиб центрифуга қилинса, бир генерациядан кейинги ДНК нинг ультроцентрифугадаги анализи 50% бошланғич N^{15} ДНК дан енгил ва 50% N^{14} ДНК дан оғир битта зонани кўрсатди. Бошқа ҳеч қандай жияк йўқ эди. Демак биринчи бўлинишдан кейин ДНК нинг барча молекулалари 50 % N^{15} ва 50 % N^{14} гибрид ДНК дан иборат эканини кўрсатди. Икки бўлиниш циклидан кейин олинган ДНК анализини олсак (ҳужайраларни иккинчи авлоди) фақат иккита зона топилади. Бири олдинги гибридга тўғри келади: 50 % N^{14} — ДНК ва 50% ^{15}N — ДНК, иккинчисида жияк 100 % ^{14}N — ДНК дан иборат (69-расм).



69-расм. Мезельсон ва Шталь тажрибаларида бошланғич ва ҳосил бўлган ДНК молекулаларини ультрацентрифугалаб тиғизлик мувозанатида ажратиш.

Бу маълумотлар шуни аниқ кўрсатадики, она ДНК нинг ҳар икки занжири янги комплементар занжирлар синтези учун матрица бўлиб хизмат қилади. Қуйидаги расм ҳам шу хулосани тасдиқлайди (70-расм)

Транскрипция қилинадиган қисмнинг узунлиги гибридизация усули билан аниқланади. Бунинг учун бир занжирли (денатурирланган) ДНК агар гелига боғланади. Энди уни РНК ёки бошқа бир занжирли ДНК билан аралаштирилса, комплементар қисмлар қанча кўп бўлса шунча кўп жойларда икки занжирли структура ҳосил бўлади. Энди икки занжирли гибридни агар гелига боғланмаган бир занжирли жияқдан гельфильтрация йўли билан ажратиб олиш қийин эмас.

Хромосомалар репликациясини тушунишда иккинчи муҳим қадам бу репликация бошланган жойдан ҳар иккала занжирни ҳам бир вактда репликация қилинишини тасдиқлаш бўлди. Аввало ҳалқали ДНК тутадиган бактерияларда (E. Coli), сўнгра эукариотик ҳужайраларда ҳам радиоактив тимидин билан ўтказилган тажрибалар репликация жараёнида ДНК нинг иккала занжири ҳам бир вактда синтезланишини тасдиқладилар. Гап шундаки, агар *E. Coli* ўсаётган муҳитга ^3H тимидин қўшилса, у ҳужайрада ТТФ га айланиб, репликация давомида ДНК занжири синтези учун истеъмол қилинади. Бу тажрибаларни ўтказган Кейрнс ДНК репликациясининг моделини таклиф қилди. Бу моделнинг асосий хусусияти шундан иборатки, ДНК молекуласи репликация бошланишининг

XVII боб
ДНК НИНГ РЕПЛИКАЦИЯСИ ВА ТРАНСКРИПЦИЯСИ

ДНК биосинтези — генлар репликацияси, яъни организм белгиларини юзага чиқишидир. Гетерополимер бўлган информацион макромолекулалар генетик информацияни ўзларининг бирламчи структураларида сақлайдилар ва ташийдилар. ДНК молекуласида нуклеотидларни бирин-кетин келиши матрица функциясини бажаради. ДНК ва РНК да мононуклеотидлар таркибида жойлашган бу информация репликация ҳам транскрипцияда амалга ошади. Генетик информациянинг реализация қилиниши ДНК молекуласида нуклеотидлар тартиби шаклида ёзилган буйруқ (кўрсатма)ни оқсил молекуласи синтезида аминокислоталар тартибига айлантиришдан иборат. Информация оқими қуйидаги йўналишда кечади:

ДНК→РНК→Оқсил→Ҳужайра→Организм

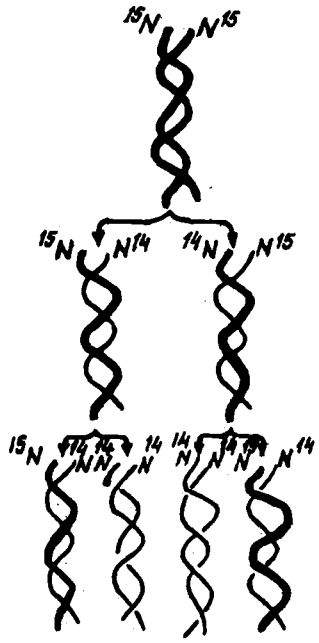
Ҳозирги замон биологиясининг асосий постулати ДНК РНК ни яратади, РНК оқсилни, ДНК нинг ўзи информация хазинаси, у оқсил синтезида бевосита иштирок этмайди. ДНК фақат ҳужайра циклида, бола ҳужайралари пайдо бўлишидагина икки занжирга ажралади ва бунда ҳар бир занжирга мувофиқ етишмаган комплементар занжири синтезланиб бир ДНК молекуласидан иккита молекула яратилади. Бу фундаментал жараён ҳужайраларнинг бўлиниши, наслий белгиларни авлодларга ўзгармай узатилишини асоси бўлиб, р е п л и к а ц и я, нусха олиш деб аталади. Наслий информациянинг реализация қилиниши иккинчи босқичи оқсил синтезини бошқарадиган уч хил РНК молекулаларини синтез қилинишидир. Бу жараён т р а н с к р и п ц и я (кўчириб ёзиш) дейилади. Генетик информациянинг амалга ошишида учинчи босқич нуклеин кислоталарда ёзилган информацияни оқсиллар синтезида аминокислоталар тартибига ўтказишдир. Бу т р а н с л я ц и я деб аталади. Молекуляр биологиянинг «марказий догма»си принципига биноан информация оқсилга

ДНК⟹ДНК⟹РНК⟶Оқсил

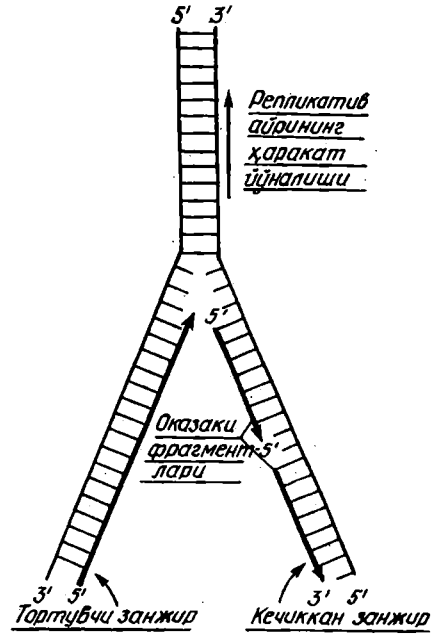
ўтар экан унинг орқага қайтмаслиги қайд қилинади.

Кўп асрлар давомида коронғу бўлиб келган организмнинг наслий белгиларини авлоддан-авлодга ўтиш муаммоси ДНК молекуласининг икки занжирли тузилиши ва бу занжирларнинг бир-бирига комплементар эканлиги кашф этилгандан сўнг, тез суръатлар билан ишланиб қисқа вақт ичида ҳал бўлди.

Уотсон ва Крик гипотезасига биноан ДНК қўш спиралининг ҳар битта занжири комплементар бола занжирлар репликацияси учун матрица сифатида хизмат қилади. Шуни эслатиб ўтиш керакки, макромолекулаларни қайтадан аниқ яратилиш ва наслий информацияни узатилиш ғояси, биринчи бўлиб рус олими Н. К. Кольцов томонидан ишлаб чиқилган эди. 1927 йилда Н. К. Кольцов ҳужайралар кўпайишида хромосомалар («насл молекулалари») матрица асосида ўз-ўзидан кўпаяди деган гипотезани эълон қилди. Лекин у йилларда, ҳали оқсилларнинг функционал аҳамияти ҳақида маълумот етарли бўлмагандан, бу хусусият ДНК га эмас, оқсил молекуласига тааллуқли деб фараз этилган эди. Шундай бўлса ҳам макромолекулаларни автокаталитик йўл билан янгидан пайдо бўлиши ҳақидаги фикрни ўзи шубҳасиз башоратдир.



70- расм. ДНК нинг яримконсерватив репликацияси.



71- расм. Репликация айриси.

нуқтаси деб аталадиган специфик участкага эга. Мана шу ерда ДНК структурасини қатъий жойда ёядиган махсус шарнир механизм борки, у бир вақтда репликация қилиш учун иккала занжирни ҳам очади. Ҳосил бўлган репликация «айриси» қўш занжир бўйлаб икки занжирнинг нусхаси олинмагунча ҳаракат қилади (71- расм).

Сўнгра эукариотик ДНК репликацияси бир вақтда жуда кўп (уларнинг сони мингдан ҳам ортиқ) нуқталарда бошланиши тасдиқланган. Бундай нуқталарнинг ҳар биридан бир вақтда қарама-қарши томонларга қараб иккита репликатив айри ҳаракатда бўлади. Натижада бутун эукариотик хромосоманинг репликацияси жуда тез ўтади.

ДНК молекуласининг синтези бошқа органик полимерлар биосинтези каби энергияга, мономер молекулалари дезоксирибозомононуклеотидлар ҳамда махсус ферментларга муҳтож.

ДНК репликацияси, асосан А. Корнберг кашф этган I ДНК-полимераза ферменти таъсирида ўтади. У субстрат сифатида фақат дезоксирибонуклеотид трифосфатларни истеъмол қилиб, дезоксирибонуклеотид қолдиқларини ДНК занжирининг учига уланишини катализлайди:

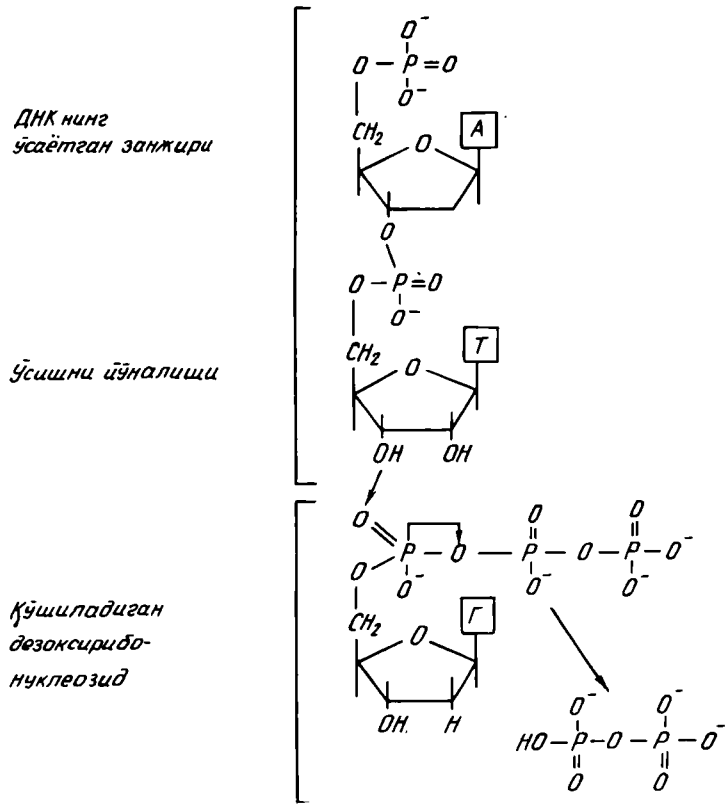
$$\begin{matrix} n_1 \text{ д АТФ} \\ n_2 \text{ д ГТФ} \\ n_3 \text{ д ЦТФ} \\ n_4 \text{ д ТТФ} \end{matrix} \quad Mg^{2+},\ \frac{\text{ДНК матрица}}{\text{ДНК — полимераза}} \rightarrow \quad \begin{matrix} \text{ДНК} \\ | \\ \text{д АМФ } n_1 \\ | \\ \text{д ГМФ } n_2 \\ | \\ \text{д ЦМФ } n_3 \\ | \\ \text{д ТМФ } n_4 \end{matrix} + (n_1 + n_2 + n_3 + n_4)\ \underset{\text{ФФ}_n}{}$$

Агар бу олдбирикмаларнинг тўрт хилидан биттаси бўлмаса ҳам ДНК синтези бормайди. Дезоксирибонуклеозид 5′-трифосфатларнинг биттаси ҳам тегишли 5′-ди-, ёки монофосфатлар билан алмаштирилиши мумкин эмас. ДНК-полимераза ишлаши учун Mg^{2+} ионларига муҳтож.

ДНК-полимераза янги дезоксирибонуклеотидларнинг α-фосфатини ДНК нинг тайёр занжирини эркин 3′-гидроксил группасига боғланишини катализлайди; бинобарин ДНК синтези 5′→3′ йўналишида боради. ДНК таркибида ҳар бир

янги фосфодиэфир боғининг ҳосил бўлиши учун зарур энергия олдмоддадан — дезоксирибонуклеозид 5′-трифосфатларнинг α ва β-фосфат группалари орасидаги пирофосфат боғларнинг узилиши билан таъминланади.

Кейинги кашфиётлар ичак таёқчаси ДНҚсининг репликацияси учун бир нечта ферментлар лозим эканлигини кўрсатди. 1958 йил А. Корнберг кашф этган, ДНҚ биосинтезини таъминлайдиган ва ДНҚ-полимераза I номини олган фермент ДНҚ занжирини янгидан (de nova) синтез қилиш қобилиятига эга эмаслиги маълум бўлди.



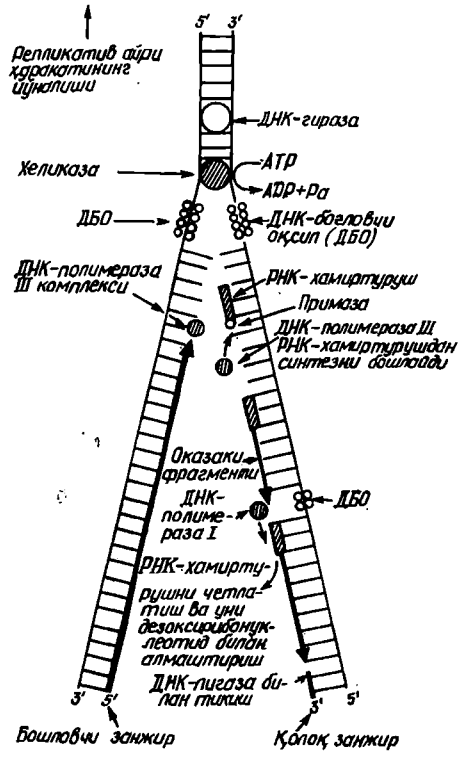
Корнберг ва унинг ходимлари ДНҚ молекуласининг тайёр намунаси ДНҚ-полимеразага нима учун лозим эканлигини текшириб у ДНҚ полимераза реакциясида иккита муҳим вазифанинг бажаришини белгиладилар: бири — намуна (затравка — томизғи), иккинчиси — матрица сифатида. ДНҚ-полимеразанинг ўзи, намуна бўлмаганда, янги ДНҚ синтезини бошлай олмайди.

ДНҚ нинг репликацияси учун фақат ДНҚ-полимераза ферментининг ўзи етарли эмас. Бугунги кунда ҳам репликация жараёнининг тўла ва аниқ тасвири йўқ, бу жараёнда, маълум функцияни бажарадиган йигирмадан ортиқ фермент ва оқсиллар иштирок этса керак. ДНҚ репликациясининг инициацияси (бошланиш) босқичида иштирок қиладиган ферментлардан бири махсус ҳужайра — РНҚ-полимеразаси бўлиб у праймаза номини олган, чунки у праймер деб аталадиган калта (4 дан 10 гача нуклеотиддан иборат) РНҚ нинг синтезланишини таъминлайди. РНҚ-полимераза (праймаза) ДНҚ-полимеразадан фарқли равишда томизғига муҳтож эмас. Ҳосил бўлган РНҚ занжири (праймер) охиридаги рибонуклеотиднинг 3′ учи ДНҚ синтези учун томизғи вазифасини бажаради. Энди мана шу группага ДНҚ-полимераза III ёрдамида биттадан дезоксирибонуклеотидлар уланиши билан ДНҚ синтези давом этади (занжир элонгацияси). Бошланғич даврда ҳосил бўлган РНҚ-ДНҚ гибриднинг РНҚ қисми, сўнгра ДНҚ-полимераза I томонидан гидролизланади. РНҚ ажралиб чиққандан кейин фрагментлар орасида пайдо бўлган бўш оралиқ ҳам ДНҚ ни бир занжирли матрицада синтез қилишга мослашган ДНҚ-полимераза I томонидан тўлатилади.

Кейинги текширишлар ДНК синтезининг инициацияси яна ҳам мураккаб эканлигини кўрсатди. Праймазанинг таъсири олдидан камида бешта оқсилдан иборат комплекс ҳосил бўлиши зарур эканлиги аниқланди. Бу оқсиллардан бири, *n*-оқсил АТФ энергиясидан фойдаланиб ДНК занжири бўйлаб ҳаракатда бўлади, праймазанинг фаолланиши учун зарур деб гумон қилинади. Репликациянинг ўзи бирин-кетин кечадиган бир қанча босқичлардан иборат. Бу босқичларнинг ҳаммаси жуда катта тезликда, олий даражада аниқ ўтади. ДНК нинг қўш спирали зич ўралган тузилма ва кодирлайдиган асослар бурама ичида бўлганларидан репликация қиладиган ферментлар матрицанинг нуклеотидлар қаторини «ўқиши» учун она ДНК сининг занжирлари ҳеч бўлмаса калта бир бўлимида ечилган бўлиши лозим.

Қўш занжир ўримининг ечилиши ва иккала занжир янгидан қўшилиб кетмасин учун уларни бир-биридан маълум масофада тутиб туриш вазифасини бир нечта махсус оқсиллар бажарадилар. Хеликаза (*helix* — бурама сўзидан олинган) номли ферментлар ДНК нинг калта участкаларини ёзадилар; ажралган занжирлар қайтадан қўшилиб кетмасин учун ДНК — боғловчи оқсиллар, репликация жараёнида занжирларнинг жуда тез ечилишида узилиб кетмасин учун топоизомераза (прокариотларда гираза, guration — айланиш сўзидан) ва яна бир қатор фермент ва оқсиллар, матрицалар ва инициаторлар қатнашади. Занжирларнинг ёйилишида ҳар бир қўш асоснинг ажратилиши учун икки молекула АТФ нинг гидролиз энергияси сарф бўлади. Умуман, ДНК нинг ёйилиши ДНК репликациясининг энг қизиқарли ва энг мураккаб муаммоларидан биридир.

Йигирмадан ортиқ репликатив ферментлар ва факторлардан иборат тўла комплекс ДНК — репликаза системаси ёки қисқача реплисома деб даражада бир-бирларидан фарқланадиган учта ДНК — полимераза мавжуд. Улар I, II, III полимеразалар деб белгиланади. I ва III полимеразалар бола занжирини узайишини таъмин қилишдан ташқари экзонуклеазалик фаоллигига ҳам эгалар, яъни ДНК молекуласининг ҳар икки учидан ҳам охирги нуклеотидларни ажрата оладилар. *E. coli* ҳужайрасида ДНК занжири элонгациясига асосан III ДНК — полимераза жавоб беради. II ДНК — полимеразанинг функцияси ҳозирча аниқланган эмас.



72- расм. ДНК репликацияси асосий этапларининг схематик тасвири.

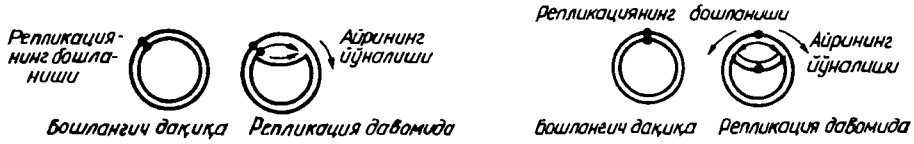
ДНК молекуласининг ҳар иккала занжирни бир вақтда репликация қилиниши бир қатор янги муаммоларни кўтарди. Улардан бири ДНК — полимеразалар янги мономерларни фақат ДНК нинг 3′-учига боғлашгагина қодир эканлигидан келиб чиқади. Унда ДНК нинг 5′-учидан бошланадиган учидан синтез қандай ўтади? Бунинг учун алоҳида механизм ва махсус фермент борми, ёки битта ферментнинг ўзи занжирни 3′-учидан ҳам, 5′-учидан ҳам узайтира оладими? Бу саволларга япон олими Рейджи Оказакининг муҳим кузатишлари жавоб берди. 1969 йилда бу олим ҳар иккала занжир бир вақтда репликация қилинганда, бир занжир узлуксиз, иккинчи янги занжир эса калта фрагментлар шаклида синтезланишини кашф этди. Узлуксиз

синтезланадиган занжир «йўлловчи» узилиб синтезланадигани кечиккан занжир деб аталади. Сўнгра Оказаки фрагментларининг синтези учун томизғи сифатида РНК нинг кичик бўлакчалари керак эканлиги ҳам маълум бўлди, чунки ДНК полимеразанинг ўзи занжирни инициирлай олмайди. Рибонуклеозид трифосфатлардан 5′→3′ йўналишида боғланиш примаза деб аталадиган фермент ёрдамида тузилади. РНК томизғи калта занжирли РНК бўлиб, унинг 3′ учига бирин-кетин дезоксирибонуклеотид қолдиқлари бирикади. Кейинги вақтда ҳар иккала занжирнинг ҳам калта фрагментлар шаклида синтезланиши исбот қилинди (72- расм).

Репликация бир нечта инициация нукталарида бошланади ва ҳар бир репликация айриси иккала томонга ҳаракат қилади. Қўш спиралнинг айрилиши занжирнинг биттасини танлаб унга уланадиган «айирувчи оқсиллар таъсири» туфайли боради. Ҳосил бўлган 1000—2000 нуклеотидлардан тузилган Оказаки фрагментлари, сўнгра **лигаза** номли фермент ёрдамида бир-бирига уланади.

Репликация ҳалқали ДНК молекуласида ўзига хос механизм билан боради, бунда бошқа ферментлар қатнашади. Бактериялар ва кўп ДНК — сақловчи бактериялар вирус ДНК си ҳалқали қўш спирал тузилишига эга. Бу кашфиёт дарҳол ҳалқали ДНК қандай репликация қилинади деган саволни туғдирди. Джон Кэрнснинг муҳим ишлари *E. Coli* ҳужайрасидаги ҳалқали ДНК бузилмаган ҳалқа шаклида репликация қилинишини исбот қилди. Кэрнс ичак таёқчасини водороднинг радиоактив изотопи — тритий билан нишонланган имидинли муҳитда ўстирди. Бундай муҳитда ўстирилган *E. Coli* ҳужайралари радиоактив бўладилар. Бу ҳужайрадан оҳисталик билан ажратилган ДНК ни фотография пластинкасига ўтказилса пластинкада ДНК нинг радиоактив тасвири пайдо бўлади. Олинган тасвир асосида Кэрнс бактериал ҳужайранинг хромосомаси жуда катта ҳалқа эканлигини кўрсатди. Бу ҳалқа олдиндан нишонланган эди, аммо репликация жараёнида ажратиб олинган радиоактив ДНК да яна қўшимча радиоактив ҳалқа пайдо бўлади. Кэрнс гумон қилгандай ДНК даги ҳалқа иккита радиоактив бола занжирларнинг ҳосил бўлишидан келиб чиқади. Буни қуйидаги расмда кўриш мумкин (73- расм).

E. coli ҳалқали ДНКсининг репликация жараёнидаги схематик тасвири



А — бир репликацион айрили модель

Б — иккита репликатив айрили репликация модели

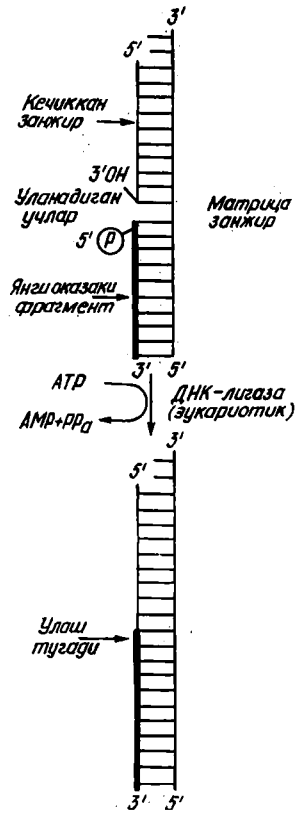
73- расм. E. Coli хромосомаси репликацияси.

Бу расмда репликациянинг бир айрили модели келтирилган. Аммо ҳозирги кунда маълумки, одатда репликация икки йўналишда ўтади, яъни иккита репликатив айри бўлади. Ҳар икала айри ҳам бир нуктада пайдо бўлиб, бир вақтда ҳар иккала томонга бир-бирлари билан учрашмагунча ҳаракат қиладилар. Мана шу нуктада тўла синтезланган иккала қўш занжирли халқалар ажраладилар; уларнинг ҳар бири битта эски ва битта янги занжирдан ташкил топади (74- расм).

Янги ДНК нинг синтези жуда жадал ўтади. Унинг тезлиги 1 минутда 1 айрига 45000 нуклеотид қолдиғини ташкил қилади. Қўш спиралнинг ҳар бир айланишига 10 қўш нуклеотид тўғри келганидан *E. Coli* ҳужайрасида ДНК синтезининг тезлиги бир минутда 4500 айланишга тенг. ДНК молекуласининг бундай тез ечилиши, табиий ДНК молекулалари қўш спиралли бўлганидан бир қатор механик муаммоларни туғдиради. Лекин жараён шу қадар мураккаб бўлишига қарамай жуда тез

суръатда ўтиши ажабланарли воқеадир. Унинг барча нозик деталлари мукаммал ўрганилганига ҳайратда қоласиз. Қуйидаги расмда Оказаки фрагментларини ДНҚ нинг кечиккан занжирига ДНҚ — лигаза ёрдамида уланиши кўрсатилган. Дифосфоэфир боғини ҳосил бўлиши энергия сарф қилинишига муҳтож. Бу энергия $НАД^+$ ёки пирофосфат боғининг бир вақтда узилиши билан уланган (74-расм).

Репликация жараёнида хатолар, яъни бир нуклеотид ўрнига бошқасини ўрнашиб қолиши жуда кам учрайди. *E. Coli* ДНҚ си учун 1 хато 10^9—10^{10} нуклеотидга тўғри келади.



74-расм. Оказаки фрагментининг ДНҚ — лигаза иштирокида кечиккан занжирга уланиши.

17.2. ТРАНСКРИПЦИЯ

Генетик информация оқими генлар экспрессияси деб аталади: у биринчи навбатда генлар транскрипцияси — РНҚнинг ҳосил бўлишига олиб келади. Транскрипция жараёнида асосан айрим генлар ва генлар группаси қўчириб ёзилади, репликацияда эса тўла она ДНҚ си кодирланади.

РНҚ нинг ҳамма турлари ҳам ядрода синтезланади. ДНҚ матрицасида кечадиган ҳамма синтезлар ДНҚ да ёзилган информацияга мувофиқ амалга ошади. РНҚ нинг барча турлари тРНҚ, рРНҚ ва мРНҚ синтезланишида, асосларнинг комплементар бўлиши принципига биноан, ДНҚ асосларининг тартиби РНҚ асослари тартибини белгилайди. Матрица сифатида икки занжирли ДНҚ энг афзалдир, лекин бир занжирли ДНҚ ҳам матрица сифатида хизмат қила олади.

Полинуклеотид занжир фақат рибонуклеотид трифосфатлардан синтезланади ва синтез учун барча тўрт рибонуклеотид трифосфатлар АТФ, ГТФ, ЦТФ ва УТФ лар зарур. Бу жараёнда анорганик пирофосфат молекулалари ажралиб чиқади.

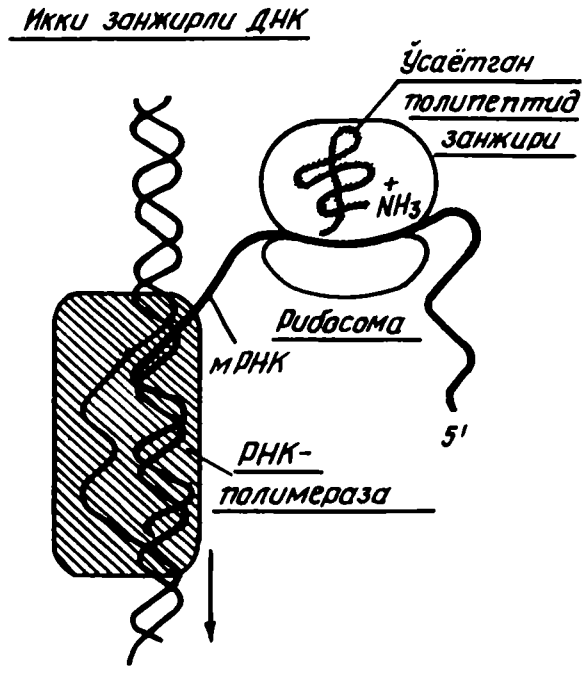
$(РНҚ)_n$ қолдиклар + Рибонуклеотидтрифосфат $\rightleftarrows$

$(РНҚ)_n$ + 1 қолдик + аФФ

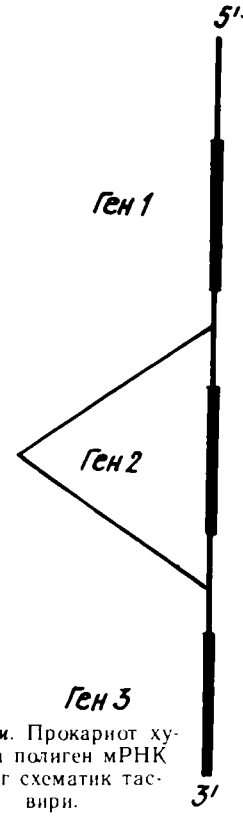
РНҚ синтези кўп томондан ДНҚ синтезига ўхшаш. Синтез бу ерда ҳам 5′→3′ йўналишда ўтади.

РНҚ синтези бир нечта босқичлар орқали бажарилади: а) инициация (бошланиш), б) элонгация ва в) терминация (тугаш). Реакциянинг бошланиши учун махсус оқсил — сигма фактор, тугаши учун тугатувчи терминатор кодон иштирок этади. Элонгация механизми ҳам ДНҚ даги каби: ўсиб бораётган занжирнинг учидаги 3′ — ОН группа томонидан ўсиб бораётган занжирнинг ички фосфатига нуклеофиль ҳужум бўлади ва натижада фосфодиэфир боғ ва АМФ ажралиб чиқади. Синтезни ҳаракатга солувчи куч рибонуклеотид трифосфатдан ажралиб чиқадиган пирофосфат гидролизидир. Транскрипция ДНҚ қўш спиралининг бир занжирида ўтади. Бунинг учун аввал полимераза ферменти ДНҚ молекуласининг инициация сигнали берадиган нуқтасига бирикади, бу ерда иккилик боғ ечилиб қўш занжирининг фақат биттаси ўқилади. Нусхаси олинадиган шу занжир бўйича полимераза 5′ дан 3′ томон югуриб 3′→5′ йўналишда қилинган маҳсулот (РНҚ молекулалари) транскрипт деб аталади (75-расм).

Полинуклеотид занжири катта тезликда синтезланади. Масалан, транскрипция қилинганда бир секундда 50 нуклеотид бирикади. Ичак таёқчаси хромосомаси транскрибирланишида 90—95% матрица РНҚ пайдо бўлиб, хромосоманинг қолган қисми тРНҚ, рРНҚлар, ген ишлаши учун зарур бошқа полинуклеотидлар: лидерлар, спейсерлар ва занжирнинг думидаги нуклеотид қаторларини кодирлайди.



75-расм. Транскрипция жараёнида битта ДНК занжирининг ўқилиши.



76-расм. Прокариот ҳужайра полиген мРНК сининг схематик тасвири.

Матрица РНК лари полипептид занжирини кодирлайди. Улар бир занжирли турли узунликка эга полипептидлардир. У моногенли (бир цистронли), яъни бир оқсилли синтезни таъминлашга мўлжалланган, ёки полигенли (полицистронли) бактерияларда асосан бир нечта оқсилларни кодирлайдиган бўладилар. Бактериал транскрипцияда ҳосил бўладиган мРНК доимо полипептидни кодирлаш учун керак бўлгандан кўпроқ нуклеотид тутади. Бунинг сабаби шундаки, мРНК 5′ учида кодирламайдиган полинуклеотид «лидер» группага эга. Унинг узунлиги 25 дан 150 асосгача. Полиген мРНК транскрибирланмайдиган генлараро соҳаларини ёки спайсерларни ҳам сақлайди. Улар балки транскрипция суръатини тартибга солишда иштирок этсалар керак (76-расм).

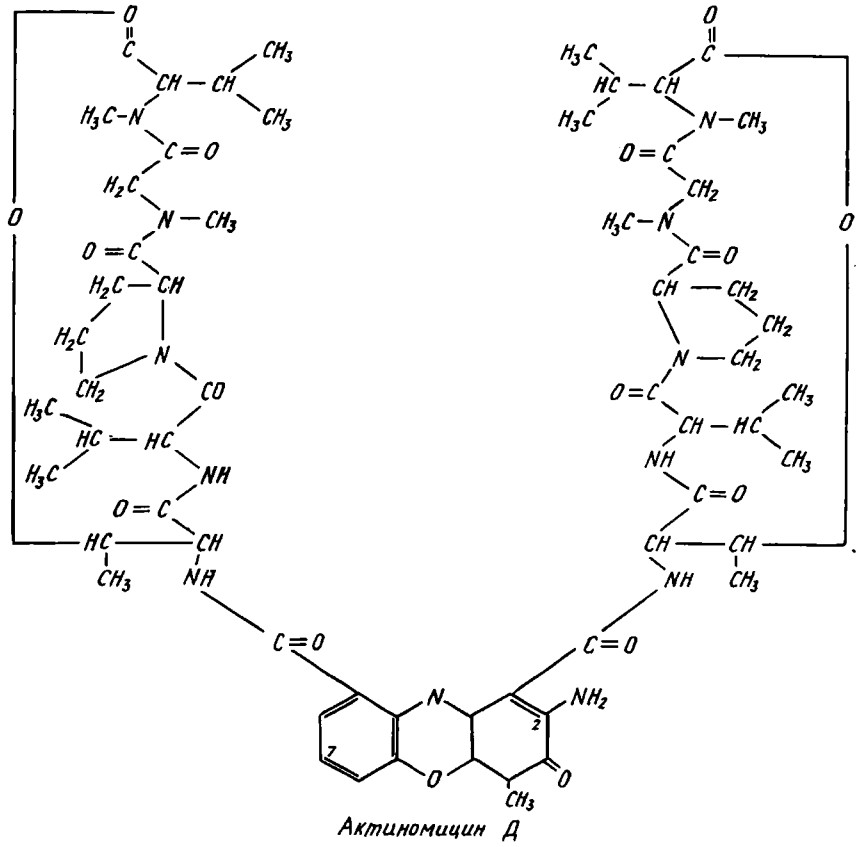
Матрица РНКси ДНК га муҳтож РНК полимераза томонидан синтезланади. Фермент ДНКга муҳтож ДНК полимеразага ўҳшаш.

ДНК нинг икки занжиридан фақат биттаси транскрибирланади. Эукариотик ҳужайра ядросида уч хил РНК полимераза мавжуд:

	Маҳсулоти
I РНК — полимераза	5,8 S — 18 S ва 28 S рРНК
II — „—	мРНК
III — „—	тРНК; 5 S рРНК

РНК занжирларини элонгациясини иккита антибиотик — актиномицин ва рифамицин тамомила фаркли йўллар билан специфик ингибирлайди. *Streptomyces* бактериялар ҳосил қиладиган рифамицин ва унинг яримсинтетик ҳосиласи рифамицин РНК синтезининг инициациясини специфик ингибирлайди; лекин занжирнинг элонгациясига ҳеч қандай таъсир кўрсатмайди. Бундай юксак танлаб ингибирлаш таъсиридан фойдаланиб, янги РНК занжирларнинг синтезланишини тўла тўхтатган ҳолда, элонгация, яъни синтез бошланган занжирларнинг узайишини ўрганиш жуда қулайдир: Антибиотик актиномицин молекуляр биологик

текширишларда айниқса кўп ишлатиладиган антибиотик. У икки спиралли ДНҚ занжири билан қаттиқ боғланиб РНҚ синтезида ДНҚ нинг матрица сифатида ишлатилишига йўл қўймайди. Актиномицин фенаксозон ҳалқалар системаси билан боғланган иккита бир ҳил циклик пептидлардан иборат.



Актиномицин Д

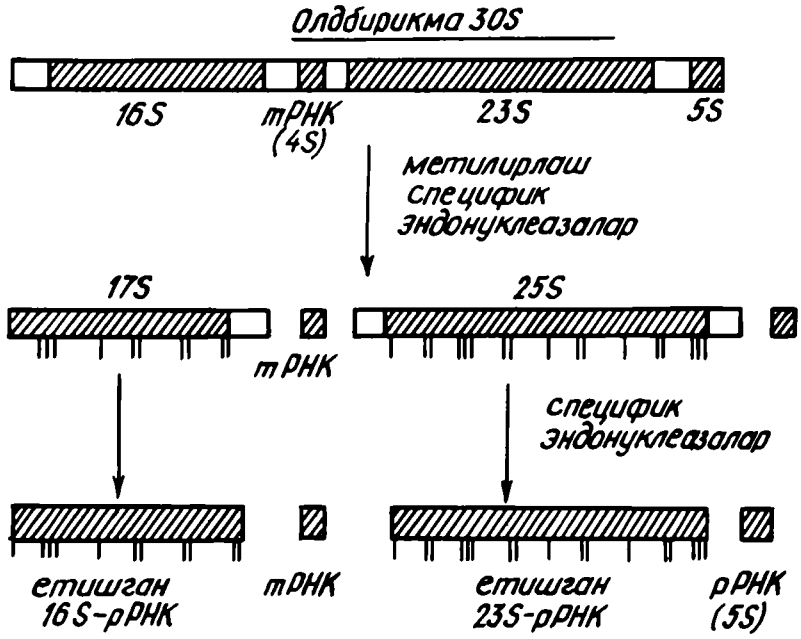
77- расм.

Спектроскопик ва гидродинамик текширишлар шуни кўрсатдики, актиномицин Д нинг фенаксозон ҳалқаси ДНҚ қўш спиралининг иккита қўшни жуфт асослари орасига кириб олади. Боғланишнинг бу усули интерколяция деб аталади. Актиномицин Д ДНҚ репликациясига сезиларли таъсир этмаган ҳолда транскрипцияни ингибирлайди.

РНҚ бошланғич транскриптларининг кўпчилиги биологик фаол эмаслар. Уларни мРНҚ, тРНҚ ларни олдмаҳсулоти деб қаралса бўлади. РНҚ функционал фаол молекулаларининг ҳосил бўлиши (п р о ц е с с и н г) транскрипция тугагандан сўнг бошланади ва РНҚ нинг бошланғич транскриптларини модификацияси орқали амалга ошади. Процессинг деб аталадиган бу ўзгаришлар: 1) узун занжирли олдмаҳсулот (транскрипт)ни фрагментларга бўлиш, 2) учларига нуклеотидларни улаш ва 3) нуклеотидларни специфик модификациясини ўз ичига олади. Бу ўзгаришлар кичик РНҚ лар (тРНҚ ва рРНҚ лар) да бир хил, мРНҚ да бошқа хил йўллар билан ўтади, эукариотик РНҚ трансформацияси ҳам прокариотларникидан фарқланади. Албатта асосий трансформацияларнинг маъноси ва принципи ҳамма организмларда ҳам умумий қонуниятлар бўйича ўтади.

Транспорт РНҚ ва рибосомал РНҚ лар бошланғич транскриптларнинг маълум нуқталаридан специфик экзо- ва эндонуклеазалар томонидан фрагментация қилинишдан ҳосил бўладилар. Бунда бир бош маҳсулотдан фақат бир тРНҚ молекуласи, баъзан эса иккита, ҳатто учтаси ҳам ҳосил бўлиши мумкин. тРНҚларнинг — ЦЦА — 3′-учи бир хил етишади.

Масалан, *E. Coli* да рибосомал РНК нинг уч тури ва транспорт РНК нинг бир молекуласи бирламчи РНК транскриптдан кесилади. Бу транскрипт яна спайсер (чегараловчи) участкаларни ҳам тутади (78- расм).



78- расм. E. Coli РНК бошланғич транскриптининг фрагментацияси.

Бошқа транскриптлар тРНК бошқа хилларининг бир нечтасини ёки бир хил тРНК нинг бир нечта нусхасини саклашлари мумкин.

Одатда бош махсулот фрагментациясидан олдин тРНК асослари модификацияга учрайди: метилланади, сульфирланади, дезаминланади, гидрогенланади, рибоза ва урацил орасидаги нормал С — N боғ псевдоурацил (ψ) хосил қиладиган С — С богга айланади. Бундай модификациялар аниқ нуклеотидларда, маълум ўринларда, специфик ферментлар таъсиридагина ўтади. Улар тРНК молекулаларининг структура ва функциясининг принципиал хусусийлиги учун зарур бўлса керак.

Рибосомал РНК лар фрагментациядан сўнг бошқа ҳеч қандай модификацияга учрамайдилар.

Эукариотик информацион РНК (матрица РНК си) — эукариотлар ядросида синтез қилинган мРНК ҳали етишган ўз функциясини бажаришга тайёр шаклда эмас. Посттранскрипцион процессинг жараёнида уларнинг молекуласи ўзига хос трансформацияга учрайди.

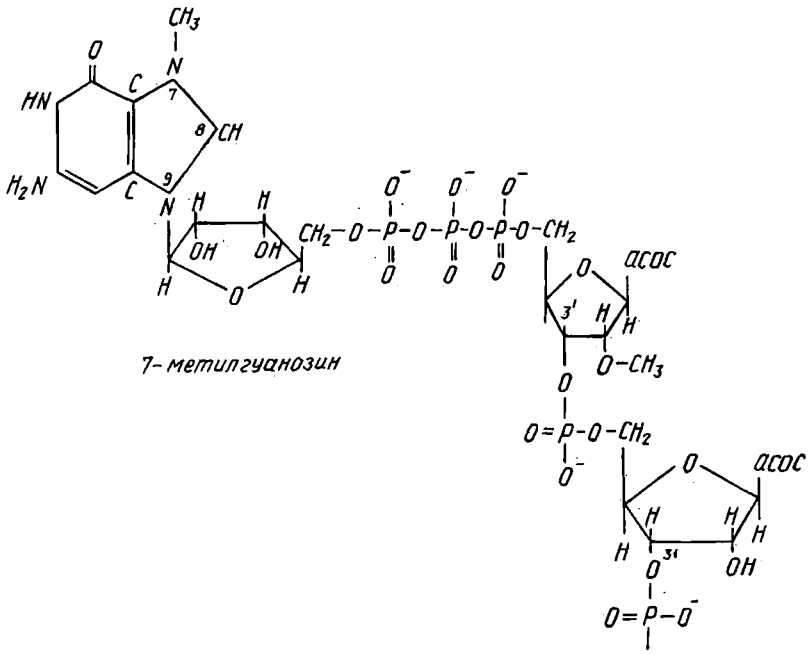
Эукариотлар матрица РНК ларининг процессинги жуда мураккаб жараёндир. Цитоплазмада мавжуд бўлган эукариотик матрица РНК ларнинг структураларида ўзларига хос учта хусусиятлари бор. Биринчидан, эукариотик мРНК лар одатда моногенли, яъни фақат биттагина генни тутадилар ва бу хусусиятлари бўйича полигенли бўлган кўп прокариотик мРНК лардан фарқланадилар. Аксари эукариотик мРНК ларнинг иккинчи хусусияти уларнинг 3′ учида 100—200 биринкетин бириккан аденил қолдикларидан иборат занжир — полиаденил (поли А) думининг бўлишидир. Бу дум полиаденилатполимераза ферменти иштирокида АТФ молекулаларидан алоҳида синтезланади. Фермент асосан РНК — полимераза каби ишлаб, қуйидаги реакцияни катализ қилади:

$$n\ \text{АТФ} \rightarrow (\text{АМФ})_n + n_a\text{ФФ}$$

лекин бу жараёнда полиаденилатполимераза учун томизғи сифатида мРНК керак бўлса ҳам, бошқа полинуклеотидлар синтезининг аксича матрица керак эмас.

Эукариотик мРНК ларнинг учинчи ўзига хос хусусияти шундан иборатки, уларнинг 5′ учида КЭП (инглизча сар — калпоқ) деб аталадиган нуклеотидлар

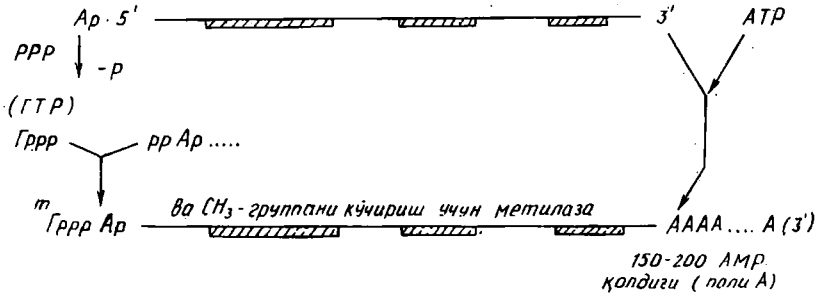
группаси мавжуд бўлиб, унинг таркибига албатта 7-метилгуанозин киради ва кэп шу нуклеотиддан бошланади. Бу нуклеозид мРНК нинг 5′ учига ғайритабиий усулда, яъни трифосфат боғ орқали бириккан:



Биринчи 7-метилгуанозиндан кейинги бир нечта нуклеозидлар ҳам метилланган бўладилар. Турли мРНК молекулаларида нуклеозидларнинг ўзи, метилланган рибонуклеозидларнинг сони, метил группаларнинг ўрни ҳам фарқлидир.

Информацион РНК транскриптининг етишган мРНК га айланиши кўпчилик молекулаларда уч даврли процессинг орқали ўтади. 1) 5′ учини кэпирлаш ва метиллаш; 2) 3′ учини полиаденилаш ва 3) генни кодирламайдиган қисмлар (интронлар) ни кесиб ташлаб экзонларни улаш.

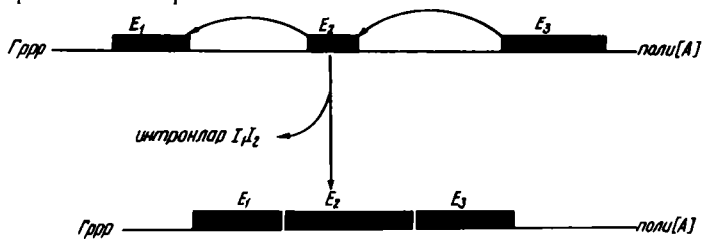
Кэпирлаш (бошига қалпоқ кийдириш) мРНК нинг 5′ учидаги ppp Ар қолдиғига Гр қолдиғи қўшилиб 5′ — 5 уч фосфат группа ҳосил қилишдан иборат. Г қолдиғи *N*-метилланган ва аденил қолдиғининг 2′ ОН си ҳам метилланган. 3′ учига ҳам бир нечта АМФ қолдиқлари бирикиб охирги полиаденил қаторини ташкил қилади. Бу модификацияларнинг маъноси ҳали аниқ эмас.



мРНК процессингининг энг муҳим кутилмаган хусусияти 1977 йилда аминокислоталар қаторини кодирловчи информациянинг узлуксиз бўлмай кодирламайдиган қаторлар билан узилганлигини, яъни генларнинг узилган бўлишини кашф этилиши бўлди. Транскрипцияда узилган генни тўла нусхаси, яъни РНК нинг бошланғич транскрипти олинади. Кейин тор специфик ферментлар ёрдамида кодирланмайдиган участкалар (улар интронлар деб аталади) кесиб олиниб кодирловчи сегментлар (экзонлар) бир-бирига уланади. Бу жараён

сплайсинг (инглизча Splicing — етишиш, уланиш сўзидан олинган) деб аталади. Нуклеазалар, уловчилари эса лигазалардир. Генларнинг узилган бўлишининг аҳамияти ҳали тўла аниқ эмас; интронлар қатори дифференцирланиш жараёнида иштирок этсалар керак, РНК процессинги умуман мРНК, рРНК ва тРНК ларнинг ядродан цитоплазмага ўтишини ростлаб туришда ҳал қилувчи аҳамиятга молик бўлса керак деб ҳисобланади.

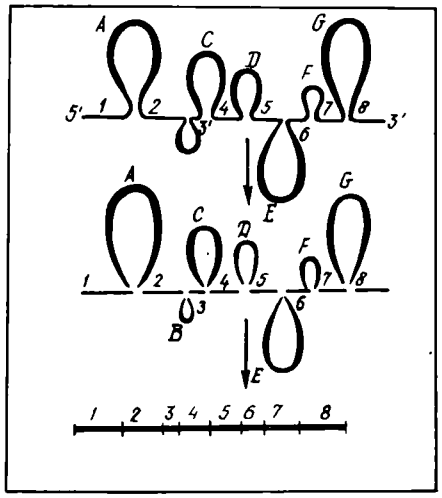
Қуйидаги 79-расмда етишган экзонларнинг учлари тикилган мРНК транскрипти келтирилган.



79-расм. Етишган мРНК транскрипти.

Прокариотик матрица РНК си генларининг тўла нусхаси бир, уларда ҳеч қандай ўзгаришлар бўлмайди, ҳеч бир қисми кесиб олинмайди.

Процессинг давомида интронларни четлатилиши шундай ўтадики, бирин-кетин келадиган экзонлар ҳеч вақт жисмоний ажралмайдилар. Бу механизмда экзонларнинг уланадиган учларини яқинлаштирадиган махсус кичик ядро РНК си иштирок этади. Бу механизм тўла келтирилмаса ҳам куйидаги схемадан тушуниш мумкин (80-расм).



80-расм. Процессинг давомида интронларнинг четлатилиб экзонларга уланиши.

Ҳайвонларнинг баъзи онкоген (рак туғдирувчи) РНК тутувчи вируслари, масалан, Раус саркомаси вируси, ўзига хос бирдан-бир фермент — РНК га мухтож ДНК полимераза — тескари транскриптаза ферментига эга эканликлари маълум бўлди. 1970 йилда Г. Темин ва сичқон лейкемиясида Балтимор томонидан кашф этилган бу фермент ревертаза деб ҳам аталади. Вирус эса ретровирус номини ҳам олди, чунки бу вирусдан ажратилиб олинган фермент вируснинг бир занжирли РНК сидан матрица сифатида фойдаланиб дезоксирибонуклеотидлардан РНК/ ДНК гибридини яратади. Яъни РНК матрицасида ракни чақирадиган генларни тутувчи ДНК синтезланади; бу ДНК кўпинча эукариотик ҳужайра геномига уланиб олади ва кўп авлодларда тинч ётиши мумкин, лекин пайти келганда у экспрессия қилиниб (ўқилиб) ракка сабаб бўлади.

Тескари транскриптазани комплементар ДНК ни яратиш қобилияти молекуляр биологиянинг асосий концепцияси: ДНК→ДНК→РНК→оқсилни қайтадан кўриб чиқишга олиб келди. Энди информация оқими фақат ДНК→РНК йўналишида бормай, тескари томонга ҳам ўтади.

ДНК матрицасида рибонуклеозид — 5′-трифосфатлардан РНК полимерини яратиш қобилиятига эга фермент 1959 йил томонидан кашф этилиб унга ДНК га мухтож РНК — полимераза номи берилди. *E. Coli*' да транскрипция мана шу РНК — полимераза томонидан бажарилади. Прокариотларда бу битта фермент. *E. Coli*' нинг полимераза системаси молекуляр оғирлиги 500 000 га тенг тўртта турли суббирликлардан ташкил топган олигомер ферментдир. Унинг компонентлари α, β, β′ ва σ (сигма) харфлар билан белгиланиб, умумий тузилиши $\alpha_2\beta\beta'\sigma$ кўринишига эга. Фермент таркибига яна мустаҳкам боғланган Zn^{2+} ҳам киради.

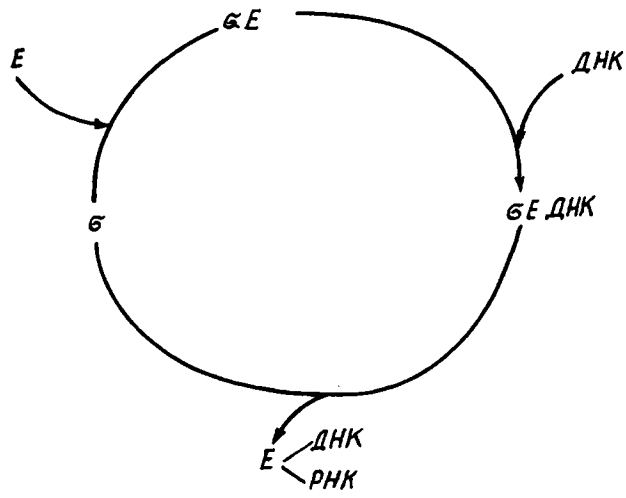
Пентамер таркибида маълум суббирликлар тегишли функцияни бажарадилар, масалан, σ суббирлик каталитик фаолликка эга эмас, лекин у синтез бошланиши (инициация) сигналини танишда иштирок этади.

РНК — полимеразани дастлабки боғлашга жавоб берадиган ДНК участкаси промотор деб аталади; у 30—60 қўш асослардан иборат. Промоторларни қандай қўш асослардан ва қандай шаклда тузилганлиги муҳим аҳамиятга эга. Кейинги текширишлар промоторга яқин жойда нуклеотидларнинг ТА $\binom{T}{A}$ $\binom{T}{A}\binom{T}{A}$ Т тартибида жойлашганлигини кўрсатди. Бу тартиб таниш учун сигнал қилишидан ташқари ДНК дуплекснинг осонлик билан эрийдиган (чунки уларда водород боғлар иккитадан бўлиб, мустаҳкамлиги камроқ) жойини ҳосил қиладилар.

Прокариотларда баъзи генлар транскрипциясини циклик АМФ (сАМФ) стимуллайди ва бу эффектни амалга ошиши учун катаболик фаолловчи оқсил (КФО) воситачилик қилади.

Полимераза таъсирини фаол пентамер таркибига кирмайдиган бошқа оқсил ρ — фактор узади, у терминатор деб аталади. Шундай қилиб, РНК синтезида иккита оқсил факторлар иштирок этади. Улардан бири сигма фактор σ, фақат РНК занжири синтезининг инициацияси учун зарур, иккинчиси нуклеотидлараро боғларни ҳосил қилади.

РНК полимераза жуда юксак константа билан ДНК матрицасининг икки занжиридан бирида матрица ДНК нинг айрим қаторлари — промотор қисмлари билан боғланади. Бир нечта нуклеотидлар қаторидан ташкил бўлган промотор синтезининг йўналишини ва ДНК дан РНК га кўчирилиб ёзилиши лозим бўлган биринчи асосни белгилайди. Реакциянинг бориши учун рибозануклеотид трифосфатларнинг ҳамма хиллари, ДНК томизғи, ДНК матрица, РНК — полимераза, оқсил факторлар, Mg^{2+} зарур: ҳосил бўлган аФФ тездан гидролизланади ва реакция РНК синтези томон кетади.



81-расм. РНК — полимераза реакциясининг инициацияси (сигма цикл).

$$\begin{matrix} n_1.\ АТФ \\ n_2.\ ГТФ \\ n_3.\ УТФ \\ n_4.\ ЦТФ \end{matrix} \xrightarrow[РНК\ —\ полимераза]{ДНК\ —\ матрица,\ Mg^{2+}} \begin{matrix} РНК \\ | \\ АМФ \\ | \\ ГМФ \\ | \\ УМФ \\ | \\ ЦМФ \end{matrix} + (n_1+n_2+n_3+n_4) + n\ аФФ$$

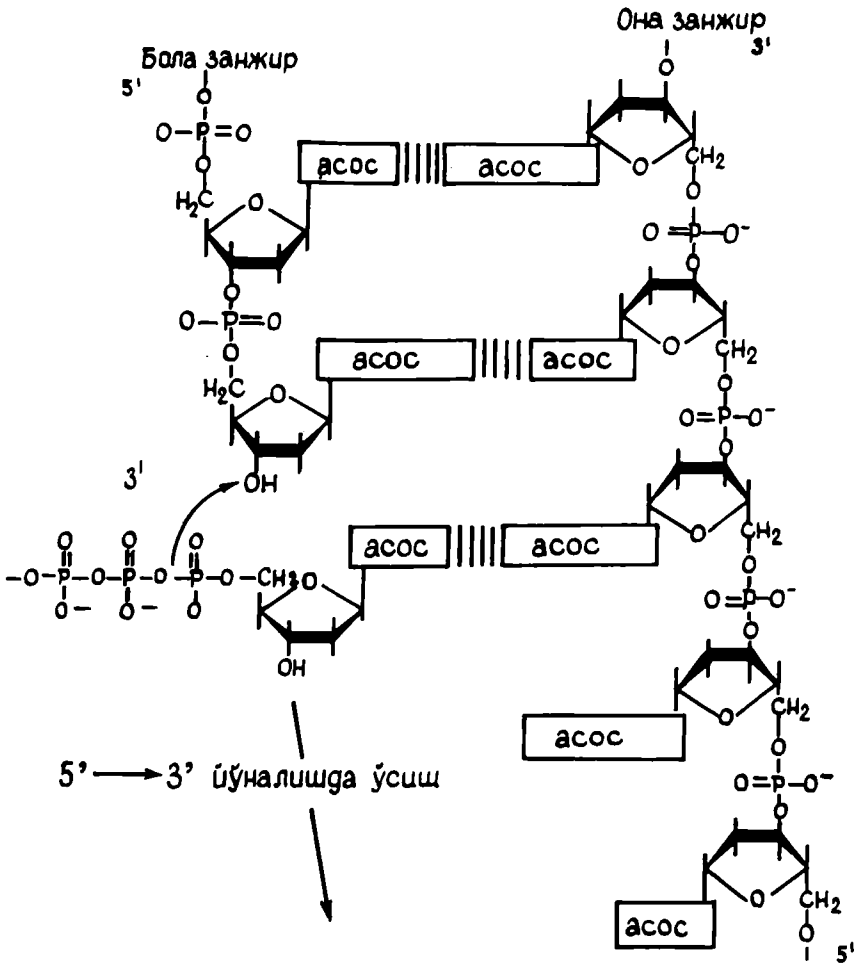
РНК полимераза занжирни 5′→3′ йўналишида узайтиради. РНК полимераза янги синтезланаётган РНК занжирига одатда нуклеотидларнинг баъзи аналогларини (масалан, ЦТФ, УТФ, ГТФ лар ўрнига 5 Br ЦТФ, 5 Br УТФ, 5F ГТФ) киритиш қобилиятига ҳам эга.

РНК полимераза икки занжирли ДНК билан энг фаол ишлайди. Транскрипция давомида занжирнинг ўсиши қўш асосларни ДНК дуплексининг транскрипция

қилинаётган жойидагина эришига (ечилишига) олиб келса керак. Матрица ДНК билан РНК — транскрипт орасида боғланиш вақтинча, транскрипция тугаши билан асослар қайтадан қўшилади. Шундай қилиб транскрипция тўла консерватив бўлиши билан репликация жараёнидан фарқланади.

Шунинг билан бирга РНК — полимераза ишлаганда, ДНК — полимеразанинг аксича, матрица тўла бошланғич ҳолда сақланади ва қайтадан фойдаланилиши мумкин, яъни соф каталитик вазифани бажаради.

Реакция схематик равишда қуйидагича ёзилади:



Оқсиллар биосинтези биохимия тарихида энг муҳим муаммолардан бири бўлиб келган. Бугунги кунда биз бу муаммо ҳақида кўп маълумотларга эгамиз, лекин ҳозиргача тўпланган информация бу соҳада билиш керак бўлган нарсаларнинг оз қисмини қоплаши мумкин: оқсил синтези биосинтез жараёнлари орасида энг мураккаби бўлса керак, унинг айрим босқичларида полипептид занжир инициацияси (бошланиши) узайиши, тамомланиши ва оқсилларнинг етишишида юзга яқин ферментлар, махсус оқсил факторлар, умуман 200 га яқин макромолекулалар иштирок этади. Бу макромолекулаларнинг кўплари рибосомаларнинг уч ўлчовли мураккаб структурасининг ташкилий қисмларидир.

Оқсил биосинтези аппарати шу қадар мураккаб бўлишига қарамай жараён жуда катта тезликда ўтади. Масалан, *E. Coli* да 100 аминокислотадан иборат оқсил занжирининг яратилиши учун ҳужайра рибосомаларига 5 секундгина кифоя.

Оқсил синтези ҳақидаги ҳозирги замон тушунчамиз 50-йилларда қилинган учта муҳим кашфиётлар асосида шаклланди. Уларнинг биринчиси, Пол Замечник томонидан оқсиллар синтез қилинадиган жой илгарирок ҳужайра ичида топилган, сўнгра р и б о с о м а л а р деб аталган рибонуклеопротеид парчалар эканлигининг дан аминокислоталарни, кейинрок т р а н с п о р т РНК деб (тРНК) аталган кашф этилиши бўлди. Иккинчи кашфиёт Мэлон Хогленд ва Пол Замечник томонидан РНК нинг эрувчан термостабиль махсус типига, АТФ иштирокида бирикишининг аниқланиши эди. Бу каторда учинчи муҳим кашфиёт Френсис Крик номи билан боғлик. У оқсил синтезида тРНКнинг а д а п т о р л и к ролини белгилаб берди. тРНК томонидан бундай функциянинг бажарилиши унинг молекуласини бир участкаси специфик аминокислота билан боғлана оладиган, иккинчиси эса мРНК да мана шу аминокислотани кодирлайдиган калта нуклеотидлар каторини таний оладиган бўлишидан келиб чиқади. Айни шу учта кашфиёт тездан оқсил синтезининг асосий босқичларини аниқлашга ва ниҳоят аминокислоталар учун генетик кодни тайин қилинишига олиб келди.

Оқсил синтези мРНКни декодирлаш, яъни РНК молекуласида тўрт хил асосларнинг бирин-кетин келиши шаклида ёзилган информацияни 20 хил аминокислоталарнинг оқсил молекуласида бирин-кетин келиш тилига ўтказилишидир. Шунинг учун ҳам бу жараёнга т р а н с л я ц и я — таржима қилиш дейилади.

Генетик информацияни ДНКдан узатилиши РНК ёрдамида бажарилишини 1961 йилда икки машҳур француз олимлари Жакоб ва Моно кашф этдилар. Ундан кейинги йилларда Ниренберг, Корано ва Холли декодирлаш тРНК антикодонини мРНК нинг тегишли кодони томонидан специфик боғланишида юзага чиқишини ва код (аминокислотани нуклеотидлар тилидаги шифри, рамзи) триплет табиатига эга эканлигини тасдиқладилар.

18.1. БИОЛОГИК КОДНИНГ ҚАШФ ЭТИЛИШИ

тРНКнинг адапторлик функциясини тадқиқ этиш натижасида бу юксак даражадаги механизмнинг пойдевори бўлган биологик код (а м и н о к и с л о т а, о қ с и л к о д и) тушунчаси ва унинг ишлаш усули ҳақида жуда самарали янги бир соҳа дунёга келди. Б и о л о г и к к о д таълимотига биноан нуклеин кислоталарда ҳар бир аминокислотани танийдиган, ва танлаб ташишда воситачилик қиладиган нуклеотидлар комбинацияси мавжудки, аминокислота ўзининг коди билан бевосита боғланмаса ҳам, шу кодга комплементар, а н т и к о д о н деб аталадиган, нуклеотидлар комбинациясига эга нуклеин кислота билангина муносабатга

киради. Ҳар бир аминокислотани ўзи учун махсус кодони мавжуд бўлиши шарт, шундагина адаштирмай улар билан алоқага киради. Оқсил молекуласига кирадиган аминокислоталар камида 20 хил бўлганидан кодонлар сони ҳам 20 дан кам бўлиши мумкин эмас. Демак 4 нуклеотиднинг ўзи, ёки иккита нуклеотидлардан ҳосил бўладиган 16 (4^2) комбинация ҳам етарли эмас. Турли тадқиқот ва мулоҳазалардан сўнг код уч нуклеотиддан иборат триплет табиатига эга эканлиги аниқланди. Албатта бунда ҳосил бўладиган комбинациялар сони 64 (4^3), кодирланадиган аминокислоталар сонидан анча кўп, лекин маълум бўлишича 20 аминокислотадан 18 таси биттадан ортиқ, (2,3, 4 ва 6) кодон билан кодирланар экан. Бу ҳолат кодни айниганлиги деб белгиланади. У информацияни тўғри ўқишга хилофлик қилмайди, балки репликация ёки транскрипция жараёнида пайдо бўлиши мумкин бўлган хатоларни четлатишга ёрдам беради. 64 триплетдан учтаси УАА, УАГ ва УЦА аминокислоталарни кодирламайди ва полипептид занжир синтези тугаганидан хабар беради, улар терминация (тугаш) сигналини берадилар.

Генетик коднинг юқорида келтирилган махсус хусусиятлари орасида унинг «айниганлиги» айниқса ажойибдир. «Айниганлик» сўзи математик термин бўлиб бу ерда бир аминокислотага биттадан ортиқ кодон мувофиқ келишини кўрсатади. Аммо айниганлик юқорида айтилгандай кодоннинг такомиллашганлигининг камчилиги эмас. Чунки генетик кодда битта ҳам кодон йўқки, қайсиким ушга бир нечта аминокислота тўғри келсин.

Агар аминокислотани бир нечта кодон кодирласа, аксари бу кодонлар учинчи ҳарф, яъни 3′-учидаги нуклеотид бўйича фарқланади. Масалан, аланинни ГЦУ, ГЦЦ, ГЦА ва ГЦГ кодонлари кодирлайди; кўриниб турибдики, уларнинг ҳаммасида биринчи икки ҳарф бир хил, фарқ фақат учинчи нуклеотидда. Демак, ҳар бир кодоннинг спецификлиги асосан биринчи икки ҳарф билан белгиланади, 3′-учидаги нуклеотиднинг спецификлиги нисбийдир.

Френсис Крик кодон-антикодон жуфтларининг ҳосил бўлишини ҳар томонлама ўрганиб чиқиб кўпчилик кодонларнинг учинчи асоси антикодоннинг тегишли асоси билан жуфт ҳосил қилишда маълум эркинлик даражасига эга деган хулосага келди. Крикнинг тасвири ифодасига биноан бундай кодонларнинг учинчи асоси «оғиб» туради. Оғиш гипотезаси номини олган бу тушунчага биноан кодоннинг биринчи икки асоси антикодоннинг тегишли асослари билан доимо барқарор Уотсон — Крик жуфтларини ҳосил қиладилар ва кодирлашнинг спецификлигига катта ҳисса қўшадилар. Бир қанча антикодонларнинг биринчи асоси (5′→3 йўналишда ўқилса) уларга шу аминокислота учун биттадан ортиқ кодонни ўқиш имкониятини беради. Агар 5- учида Ц ёки А бўлса, бундай тРНК фақат битта кодонни таний олади.

Антикодон (3′)	**Х — У — Ц (5′)**	**(3′) Х — У — А (5′)**
	— — —	— — —
	— — —	— — —
	— — —	— — —
Кодон (5′)	**У — Х — Г (3′)**	**(5′) У — Х — И (3′)**

Х ва У комплементар асосларни кўрсатади.

Агар антикодоннинг 5′ учида И ёки Г бўлса, бундай тРНК иккита фарқли кодонни таниши мумкин.

Антикодон (3′)	**Х — У — И (5′)**	**(3′) Х — У — Г (5′)**
	— — — (мустаҳкам	**— — — (мустаҳкам**
	— — — боғланиш)	**— — — боғланиш)**
	— — —	— — —
Кодон (5′)	**У — Х — Г (5′)**	**(5′) У — Х — И (3′)**
	(оғиш)	**(оғиш)**

Учинчи асос (оғиб турадиган) ҳам кодон-антикодон боғлашишнинг спецификлигига ҳисса қўшади, аммо унинг тегишли асос билан ҳосил қилган жуфти у қадар барқарор бўлмай оқсил синтези жараёнида мРНҚ дан осонроқ ажралади: тРНҚ нинг мРНҚ комплексидан осонлик билан ажралиши оқсил синтезини тезроқ ўтиши учун зарурдир. Демак, биохимиявий эволюция жараёнида кодон-антикодон алоқаларнинг аксарияти ҳам спецификликни ҳамда аниқликни таъминлайдиган механизм бўлиб шаклланган.

Генетик код универсалдир. Ҳамма организмларда — эукариотларда, прокариотларда ва вирусларда ҳам барча кодонлар учун бирдай белгилардан фойдаланилади. Бинобарин генетик код дунёда пайдо бўлгандан бери ўзгармай ҳукмронлик қилмоқда. Бунга 3 млрд йил бўлди-ку! Аммо энг кейинги йилларда бу догмага бир оз ўзгартириш киритишга тўғри келди. Митохондрияларни генетик системаси маълум биологик кодга тўла тўғри келмайди. Унинг ДНҚ си (15 669 нуклеотид) нинг айрим генлари нуклеотид тартибини полипептидларнинг аминокислота тартиби билан солиштирилганда коддан четлашишлар мавжуд эканлиги аниқланди. Лекин бу таажжуб феноменни келиб чиқиши ва маъноси ҳали тушунилгани йўқ.

22-жадвал

Генетик код. Кодон ўртасидаги асос

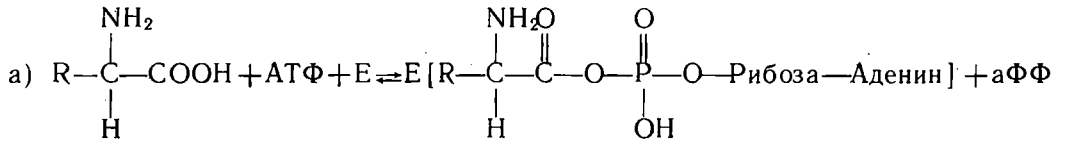
Кодоннинг биринчи нуклеотиди	У	Ц	А	Г	Кодоннинг учинчи нуклеотиди
У	УУУ, УУЦ — Фен УУА, УУГ — Лей	УЦУ, УЦЦ, УЦА, УЦГ — Сер	УАУ, УАЦ — Тир УАА терминатор УАГ терминатор	УГУ, УГЦ — Цис УГА терминатор УГГ Трп	У, Ц, А, Г
Ц	ЦУУ, ЦУЦ, ЦУА, ЦУГ — Лей	ЦЦУ, ЦЦЦ, ЦЦА, ЦЦГ — Про	ЦАУ, ЦАЦ — Гис ЦАА, ЦАГ — Глу	ЦГУ, ЦГЦ, ЦГА, ЦГГ — Арг	У, Ц, А, Г
А	АУУ, АУЦ — Илей АУА, АУГ — Мет	АЦУ, АЦЦ, АЦА, АЦГ — Тре	ААУ, ААЦ — Асп ААА, ААГ — Лиз	АГУ, АГЦ — Сер АГА, АГГ — Арг	У, Ц, А, Г
Г	ГУУ, ГУЦ, ГУА, ГУГ — Вал	ГЦУ, ГЦЦ, ГЦА, ГЦГ — Ала	ГАУ, ГАЦ — Асп ГАА, ГАГ — Глу	ГГУ, ГГЦ, ГГА, ГГГ — Гли	У, Ц, А, Г

18.2. ОҚСИЛ СИНТЕЗИ БОСҚИЧЛАРИ

Оқсил биосинтези ҳақидаги тушунчаларимизнинг пойдевори 50-йиллардаги бир қатор муҳим кашфиётлар асосида шаклланди. Бирин-кетин қилинган бу фундаментал кашфиётлар қуйидагилардан иборат. Оқсиллар синтезлайдиган нуклеопротеид парчалар кашф этилди ва улар рибосомалар деб аталди; аминокислоталарни АТФ ёрдамида фаолланиш ва фаолланган аминокислоталар тегишли транспорт РНҚ га кўчирилиши аниқланди. Бу икки жараён узлуксиз боғланган бўлиб бир энзим Е, специфик аминоацил тРНҚ синтетаза таъсирида кечади. Френсис Крик бу жараёнда тРНҚ адапторлик ролини ўйнашини кўрсатиб берди.

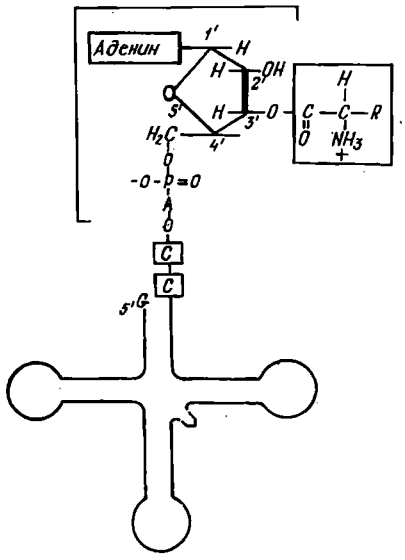
Оқсил биосинтези асосан 5 босқич бўйича ўтади.

1. Аминокислотанинг фаолланиши — бу босқич учун барча (20) аминокислота, 20 ёки ортиқрок тРНҚ, аминоацил тРНҚ синтетазалар (Е), АТФ ва Mg^{2+} мужассам бўлиши зарур. Бу босқичнинг ўзи қуйидаги икки реакцияда боради:

а) 

Аминоациладенилат комплекси

б) E — [Аминоациладенилат] +тРНК-Аминоацил-тРНК+E+Аденилат.



82-расм. Аминокислотанинг фаолланишти.

Охирги реакция аминоацилли қолдиқ тРНК нинг эркин А қолдиғидаги эркин 3′ — гидроксилига кўчирилади.

Аминоацил тРНК синтетазалар жуда юкори специфик ферментдирлар. Лекин изоакцептор аминоацил тРНК синтетазалар (АТС) ҳам мавжуд, яъни битта аминокислотани бир нечта АТС ҳам ташиши мумкин. Шунинг билан бирга ферментнинг ўзи ҳам бир занжирли (масалан, Вал, Иле, Лей учун), бир хил бир нечта занжирли (масалан, Мет учун): учинчилари иккита ҳар хил занжирлардан тузилганлар (масалан, Гли, Трп учун).

2. Полипептид занжирнинг инициацияси.— Инициация — жуда мураккаб ва жуда муҳим босқични бошлаб берувчи реакция. Бу босқичда оқсил синтези учун лозим бўлган аппарат айрим компонентлардан йиғилиб иш бошлашга тайёрланади.

Трансляция жараёнининг маркази рибосомалардир. Бунинг учун у мРНК билан боғланиши керак, рибосомалар эркин ҳолда бўлса дарҳол суббирликларга ажралиб кетади. Трансляция жараёнида рибосома суббирликларидан йиғилади. Оқсил синтези NH_2 группадан бошланиб, COOH билан якунланади: $NH_2 \rightarrow COOH$. Эукариотик ҳужайраларда инициацияловчи аминокислота сифатида N-формил метионин (тРНК ф Мет) майдонга чиқади, яъни синтезланадиган полипептид занжирининг N-учида (биринчи аминокислота) ф Мет бўлади, яъни ф Мет юкланган тРНК, мРНК да тегишли кодони (AUG) ни топиб ўзининг антикодони *И*АС билан боғланади.

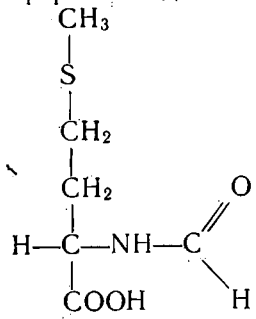
Реакциялар қуйидаги тартибда ўтади:

Метионин+тРНКфМет+АТФ→Метионин — тРНКфМет+АМФ+аФФ

Иккинчи реакцияда формил группа трансформилаза ферменти ёрдамида N-формил тетрагидрофолат (ТГФ) (фолат кислота, витамин) га кўчирилади:

N^{10} формил ТГФ+Мет — тРНКМет = ТГФ+фМеттРНКфМет

Трансформилаза эркин Мет ни трансформиллаш қобилиятига эга эмас, фақат Мет — тРНКмет таркибидагина формиллайди.



Метионининг аминогруппасини N-формил қолдиғи билан блокирлаш бундай аминокислотани полипептид занжирининг ички қисмларига киришига йўл қўймайди, лекин $ф^{мет}$ тРНҚ $ф^{мет}$ ни рибосомада махсус инициация участкаларида боғланиш имкониятини беради, бу участкка билан на Мет $тРНҚ^{мет}$, на бошқа аминокислота боғлана олмайди. Оқсил синтези мРНҚ, рибосоманинг 30 S субпарчаси ва формилметионинли тРНҚ ларни ассоциациясидан бошланади. Трансляциянинг айрим босқичларида яна қўшимча бир қатор оқсил факторлар (F_1, F_2, F_3) ва энергия манбаи сифатида ГТФ ҳам иштирок этади.

Полипептид занжири синтезининг инициацияси бир нечта даврларда ўтади. Биринчи даврда рибосомаларнинг 30S субпарчаси 3-инициация фактори (TF-3) билан боғланади; бу фактор айнан 30S субпарчани 50S субпарча билан боғланишига тўсқинлик қилиб туради. Сўнгра IF-1-фактор (IF-1 нинг роли тўла аниқланган эмас) билан боғланган 30S субпарча мРНҚ билан шу тарзда боғланадики, мРНҚ нинг инициация қилувчи кодони (5′) AUG (3′) 30S субпарчанинг тайинли қисмига уланади. Унинг тўғри ўрнашиши мРНҚ да AUG кодонига яқин жойлашган инициирловчи сигнал томонидан таъминланади. Ҳосил бўлган комплекс $ф^{мет}$ — $тРНҚ^{фмет}$ қўшиладиган жойни кўрсатади. Инициация жараёнининг иккинчи даврида бу комплексга IF-2 ёрдамида яна IF-3, ГТФ факторлар ва N-формил метионил мРНҚ бирикади. Инициациянинг учинчи даврида бу катта комплекс 50 S рибосома парчаси билан алоқага киради; айнан шу вақтда ГТФ молекуласи ГДФ ва аФ га гидролизланади. Инициация факторлари IF-3 ва IF-2 ҳам рибосомадан ажраладилар. Мана энди *иницияловчи комплекс* деб аталадиган функционал фаол 70 S рибосомага эга бўламиз.

Рибосоманинг 50S суббирлигида аминокислота ва ўсаётган полипептид занжирлар учун тегишли жойлар «сайтлар» мавжуд. Улар аминоацил (А) ва пептидил (П) сайтлар деб аталади. Трансляция давомида аввало аминокислота ($тРНҚ^{Мет}$) ўзига специфик транспорт РНҚ орқали II (пептидил) сайтга ўтиради. Бу реакцияни 50S субпарчанинг таркибий қисми бўлган пептидилтрансфераза таъминлайди. Мана шу шаклда тайёр бўлган инициирловчи комплекс пептид боғини тузишга тайёр, энди полинуклеотид занжирини узайишидан иборат *элонгация* даврига ўтади.

Трансляциянинг айрим босқичларида иштирок этган оқсил факторлар F_1, F_2, F ва энергетик манбаи ГТФ бу мураккаб механохимик жараёнларда кузатиладиган таниб олиш, ҳаракат ҳодисалари билан боғлиқ конфармацион ўзгаришлар учун зарурдир.

Оқсил синтези элонгацияси такрорланадиган қайталама жараён бўлиб, уч босқичдан иборат: 1) аминоацил тРНҚ ни боғлаш (кодонни таниш); 2) пептид боғи ҳосил қилиш; 3) транслокация.

Биринчи босқичда навбатдаги аминоацил тРНҚ (ааттРНҚ) элонгация фактори $Т_и$ (EF-$Т_и$) ва ГТФ билан боғланади: ҳосил бўлган уч компонентли комплекс ааттРНҚ-$Т_и$-ГТФ 70S инициирловчи комплекси билан боғланади ва аминоацил тРНҚ рибосомани бўш П участкасига киритилади. Киритиладиган тРНҚ нинг тури А участкада РНҚ нинг қайси кодонининг бўлишига боғлиқ. Айни вақтда ГТФ гидролизланади ва $Т_и$-ГДФ 70 S рибосомадан четланади. Сўнгра ГДФ иккинчи элонгация фактори EF-$Т_s$ томонидан сиқиб чиқарилиб $Т_и$-$Т_s$ комплекси пайдо бўлади, бу комплекс эса ГТФ ни $Т_и$ билан боғланишида гидролизланиб янги $Т_и$ — ГТФ комплекси тикланади ва элонгациянинг навбатдаги цикли учун тайёр бўлади.

Бу пайтда рибосоманинг бўш А участкаси билан янги аминоацил тРНҚ боғланади. Бу боғланиш янги ааттРНҚ нинг антикодони ва матрица РНҚ нинг тегишли кодони орасидаги ўзаро муносабат, ҳамда А участка ичида тРНҚ молекуласининг бошқа қисми билан рРНҚ ўртасидаги специфик контакт асосида бажарилади. Фақат ҳар иккала контакт ҳам тўғри бўлган ҳолдагина элонгация циклининг босқичи амалга ошади. Бу босқичда тРНҚ лари рибосоманинг А ва П участкаларида жойлашган аминокислоталар орасида янги пептид боғи тузилади. Бу жараён инициирловчи N-формилметионин қолдиғини ташиб юрган тРНҚ дан пептидилтрансфераза ёрдамида эндигина А участкада жойлашган янги аминокислотанинг аминогруппасига кўчирилиши туфайли ўтади ва натижада

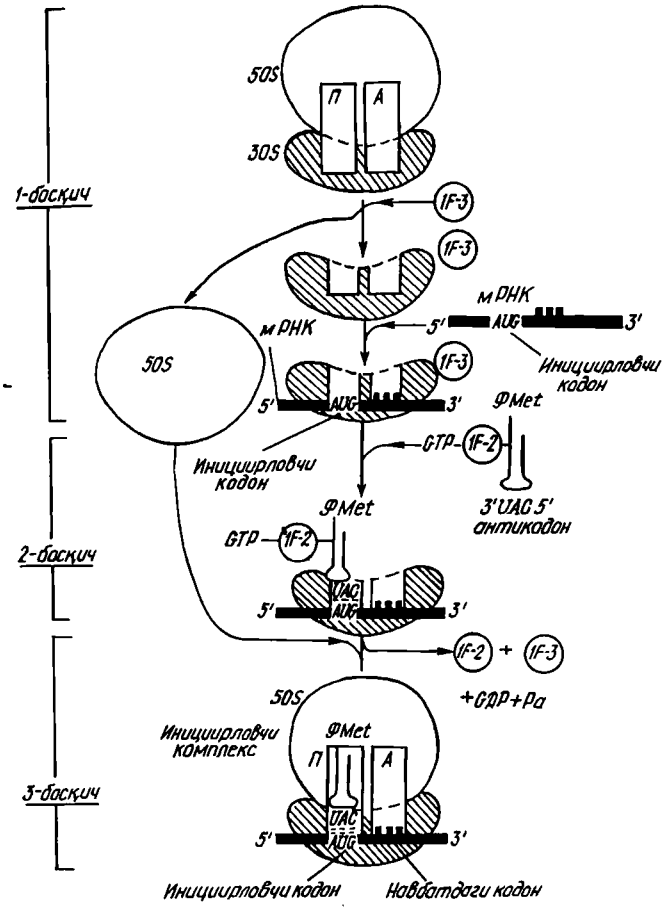
дипептидил тРНК ҳосил бўлади. П участкада эса бўш, юкланмаган инициирловчи мРНК $ф^{мет}$ қолади.

Энди рибосомани А участкаси билан янги аатРНК бирикади ва цикл такрорланаверади.

Элонгация циклининг учинчи даврида рибосома РНК бўйлаб 3′ учига қараб бир қадам масофага силжийди. Бунда дипептидил тРНК ҳам А участкадан П участкага кўчиб, озод бўлган тРНК цитозолга ўтади. Бу давр транслокация дейилади. Бу босқич учун яна бир элонгация фактори EF — G (транслокатор деб ҳам аталади) ва яна бир ГТФ нинг гидролизи лозим.

Энди рибосома унга бириккан дипептидил — тРНК ва мРНК билан навбатдаги циклга тайёр; учинчи аминокислота қолдиғи ҳам худди иккинчи аминокислота қолдиғи каби бирикади. Шундай қилиб, ҳар бир аминокислотани ўсаётган полипептид занжирига қўшилиши учун икки молекула ГТФ сарф бўлади, бу жараёнда улар ГДФ ва аФ га парчаланадилар. Рибосоманиг кодондан кодонга мРНК бўйлаб унинг 3′ учига қараб силжишида аминокислота қолдиқлари полипептид занжирига бирин-кетин қўшиладилар, занжир эса доимо энг охирги аминокислотага мувофиқ тРНК га боғланган ҳолда қолади.

Трансляциянинг охирги даври **терминация** деб аталади. Оқсил синтези



83- расм. Оқсил синтезининг инициация даври.

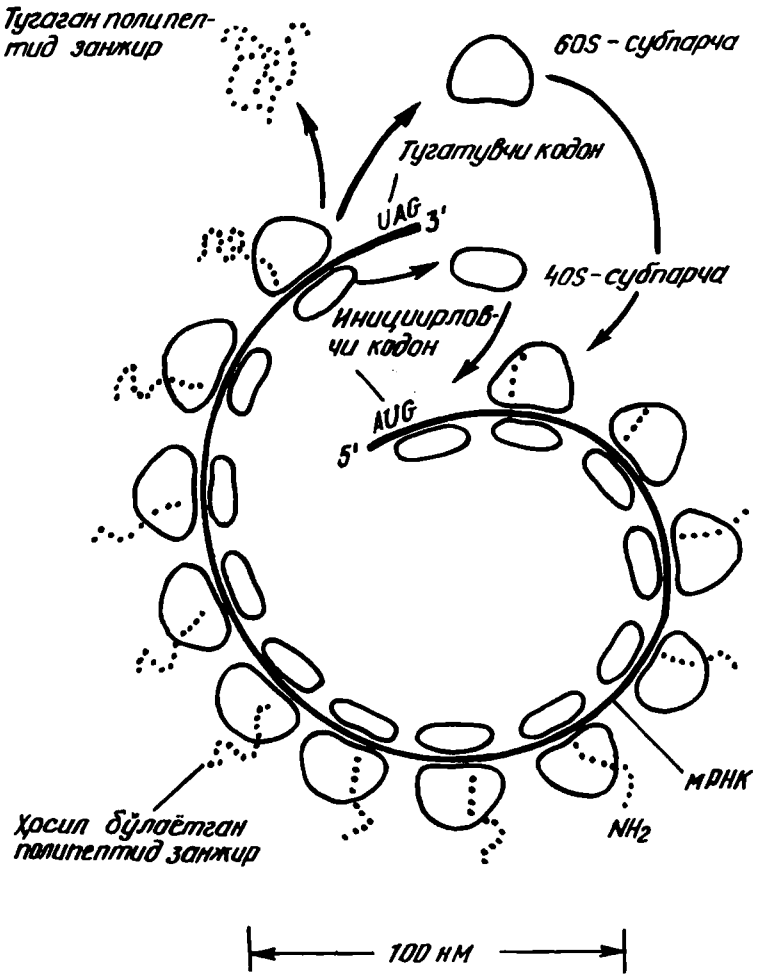
полинуклеотид занжирида махсус терминирловчи кодонлар UAA, UAG, UGA триплетларидан бири томонидан узилади. Бу триплетлар «маъносиз триплетлар»

деб аталадилар, чунки улар ҳеч бир аминокислотани кодирламайдилар; уларга *amber* (каҳрабо)-*achre* (охра) ва *opal* (опал) номлари берилган.

Полипептид занжирининг С учига охирги аминокислота бирикканидан кейин ҳам синтез қилинган оқсил рибосома билан боғланган ҳолда қолади. Рибосома терминирловчи кодонга етиши билан учта терминирловчи оқсил факторлар R_1, R_2 ва S (рилизинг факторлар) ишга тушади. Улар полипептидни охирги мРНҚ дан гидролитик йўл билан ажратадилар; П участкадан охирги, энди «бўш қолган» тРНҚ ни ажратадилар ва 70 S рибосомани 30 S ва 50 S суббирликларга парчалаб, янги полипептид синтезига тайёрлайдилар.

18.3. ПОЛИРИБОСОМАЛАР ВА РНҚ НИНГ «ЎҚИЛИШИ»

Оқсил синтези жараёнида рибосома бир вақтда матрица полинуклеотидларнинг фақат чегараланган бўлаги билан боғланган. Айни вақтда улар РНҚ ни нуклеазалар томонидан парчаланишдан ҳам сақлайдилар. Бундай парчалар 20 дан 60 гача нуклеотид қолдикларига тенг, мРНҚнинг кодирловчи тартибининг узунлиги 300 нуклеотид қолдикларига баравар. Мана шу мулоҳазалар асосида анча вақтлардан бери мРНҚ даги кодирловчи тартибни ўқиш учун рибосома матрица бўйича бирин-кетин 5′ учдан 3′ учигача ўтиб боришлари (ёки ўзи орқали



84- расм. Полирибосома ишининг схематик тасвири.

мРНКни тортиб ўтказиши) керак деб ҳисобланади. Демак рибосомалар мРНК дан юриб, 5′ учи бўшаши билан янги рибосомалар унга тизилиб боради, бинобарин бир қанча рибосомалар бир вақтда айни информацияни ўқийдилар, ҳар бир момент (пайт)да улар турли шаклланиш даражасидаги полипептидни ташийдилар.

Полирибосомадан ажралиб чиққан полипептид занжири ўралиб ўзининг табиий шаклини олмагунча (натив конформацияга эга бўлмагунча) биологик фаол бўлмайди. Полипептид занжири синтези давомида ёки синтез тугашида қандайдир моментда оқсил унинг аминокислоталар таркиби белгилайдиган натив конформацияни олади, яъни матрица РНК даги бир ўлчамли генетик информация янги синтезланган полипептиднинг специфик уч ўлчамли структурасига айланади. Аммо полипептид занжири оқсилнинг ўзига хос биологик фаол конформациясини олиш учун аввал процессинг, яъни транскрипциядан кейинги модификация даврини ўтиши керак. Бу модификациялар турли оқсилларда турлича ўтади ва полипептид занжирининг турли қисмига тегишли бўлиши мумкин. Улар қуйидагилар:

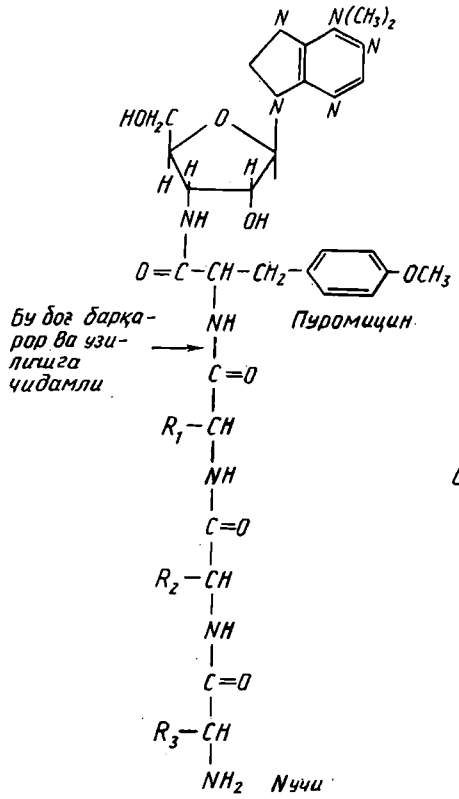
N уч ва С учнинг модификацияси: маълумки прокариот ҳужайраларда барча полипептидлар синтези N — формил метиониндан, эукариотларда эса метионин қолдиғидан бошланади. Лекин бу аминокислоталар полипептид занжирдан махсус ферментлар таъсирида четлатилади ва тўла шаклланган оқсил молекуласида бўлмайдилар. Баъзан N учдаги аминокислотанинг аминогруппаси ацетиллана-ди, баъзиларида С учдаги аминокислота бошқача ўзгаришларга дучор бўлади. Модификациянинг бошқа турлари баъзи полипептиднинг N учида бўладиган 15—30 аминокислоталардан иборат сигнал қаторни четлатиш, гидроксиамино-кислоталар серин, треонинни ва тирозинни АТФ ёрдамида фосфорлаш (масалан, казеинда), аспартат ва глутамат кислота қолдикларига қўшимча дикарбон кислоталарни қўшиш, айрим аминокислоталар (масалан, лизин) ни метиллаш билан боғлиқ. Бу шаклдаги модификациялар кўпинча оқсил заррачасининг зарядини ўзгартиради, бошқа компонентлар билан ўзаро таъсирини кучайтиради, оқсил молекуласига хос специфик сифатни белгилайди. Гликопротеидларнинг тузилишида полипептид занжирининг маълум участкаларига аспартат кислота, ёки серин ва треонин қолдикларига углевод занжирлари ферментлар ёрдамида бирикади. Кўп оқсилларда цистеин қолдиклари орасида дисульфид боғлар тузилиб полипептид занжири ичида ёки занжирлар орасида кўндаланг боғларнинг пайдо бўлиши ҳам трансляция тугагандан кейинги ўзгаришлар оқибатидир.

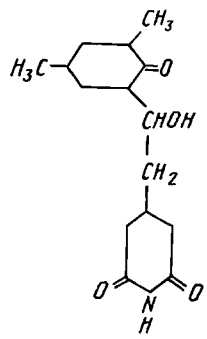
Мана шу шаклда етишган баъзи оқсиллар ҳужайра цитозолига ўтиб ўз жойларини оладилар, бошқалари турли ҳужайра органеллаларига йўналадилар ва уларнинг структурасига кирадилар, учинчилари ҳужайрадан ажралиб (секреция) бошқа жойларга транспорт қилинади (масалан, гормонлар).

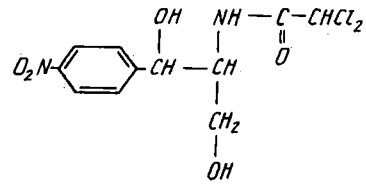
Оқсил синтези бир қатор антибиотиклар томонидан ингибирланади. Маълумки, антибиотиклар микроорганизмларнинг айрим турлари ишлаб чиқарадиган биологик фаол моддалар бўлиб, бошқа организмларга кучли заҳарли таъсир кўрсатадилар. Уларни микроорганизмлар ўзини ҳимоя қилиш учун бошқа организмларга қарши қаратилган химиявий қуроли деб қараш мумкин. Антибиотикларнинг токсик таъсири уларнинг ҳужайрада кечадиган ҳаётий жараёнларни электронлар транспорти, оқсил, нуклеин кислоталар, витаминлар ва бошқалар синтезининг айрим звеноларини тўхтатиб қўйишига, ингибирлашига боғлиқ. Оқсил синтезини ўрганишда антибиотикларнинг бебаҳо қурол сифатида қўлланиши бу жараённинг ҳар бир босқичи ҳам қайсидир антибиотик томонидан блокирланишига асосланган. Бу маънода энг муҳим антибиотик — ингиби-торлардан бири пуромицин бўлиб чиқди. Структураси бўйича пуромицин тРНК нинг 3′ учини акс эттиради. Унинг таъсири шундан иборатки, у рибосомага кирадиган аминоацил тРНК ни алмаштириб пептидил пуромицинни ҳосил қилади. Бу маҳсулотга энди ҳеч бир аминокислота бирика олмайди; бунинг натижасида у рибосомадан ажралиб кетади ва шу билан полипептид синтези тўла тўхтайди.

Оқсил синтезининг ўзига хос механизмлар орқали антибиотиклар тетрациклин, хлорамфеникол, циклогексимид, стрептомицин ҳам ингибирлайди. Бу жараёнда шу қадар чуқур спецификлик кўринишлари борки, улар молекуляр биологияда махсус

текширишларни ўтказиш имкониятларини беради, масалан, хлорамфеникол прокариотик (ва митохондриал) рибосомалар бажарадиган оқсил синтезини ингибирлаб, эукариотик хужайраларда митохондриялардан ташқарида кечадиган оқсил синтезига таъсир қилмайди. Бунинг аксича циклогексимид 80 S эукариотик рибосомалар бажарадиган оқсил синтезини ингибирлаб 70 S прокариотик ва митохондриал рибосомалар ишини бузмайди.




Циклогексимид


Хлорамфеникол

Китобимизнинг олдинги саҳифаларида нуклеин кислоталарининг структураси, физик-химиявий хоссалари ва биологик функциялари, генетик код, генлар ва оқсиллар орасида боғланишлар ҳақида тўла бўлмаса ҳам етарли маълумотлар олдик. Нуклеин кислоталарнинг бир синфи — ДНК наслий информация ташувчиси, унинг хазинаси эканлиги, иккинчи синфи — РНК мана шу информацияни барча жонли организмларнинг қурилиш материали ва ҳаётий функцияларини бажарадиган оқсил молекулаларини яратиш қуроли эканлигини кўрдик. Молекулалар тузилишида химиявий тилда ёзилган бу информация ҳужайранинг морфологик ва функционал хусусиятларини, бутун организмнинг наслий белгиларини таъминлайди. Барча организмларнинг ажралмас фундаментал хусусияти бўлган ирсият чексиз ранг-баранг динамик ва шунинг билан бирга ҳар бир тур, ҳар бир индивид учун барқарордир. Мана шу маълумотлар асосида энди молекуляр биологиянинг мағзини ташкил қиладиган ген ифодаси, унинг ўзгарувчанлиги, бошқарилиши ва шу муаммога ёндош бошқа масалалар устида мукаммалроқ тўхтасак бўлади.

19.1. ГЕНОМНИНГ ТАШКИЛ ЭТИЛИШИ

Бир чизиқли, сўзлари учталаб нуклеотидлардан иборат, тўрт ҳарфли генетик код жуда кичкина ҳажмда бир олам информация сақлаш имкониятини беради. 1903 йилда фанга Дания олими Иогансен киритган «ген» атамаси бир қатор ўзгаришларга учради. Бу атама биринчи вақтда наслий белгининг пайдо бўлишига сабабчи бўлган табиати номаълум қандайдир (ушлаб бўлмайдиган) бир кучни — факторни таърифлаган бўлса, энди *ген* дейилганда якка полипептид занжирини кодирлайдиган ДНК нинг бир қисмини тушунамиз (структура гени); қатъий қаралганда регулирловчи оқсиллар билан реакцияга кириб нуклеин кислота фаоллигини идора қиладиган регулятор генлар ҳам бор. Улар ҳам ДНК молекуласининг бир секциясидан иборат. Ҳужайранинг генетик материали асосан хромосомалардаги ДНКда, ядрода, яна мембранада, митохондрияларда, хлоропластларда, бактерияларда, вирусларда ҳам мавжуд. Организмнинг, ҳужайранинг барча генларини йиғиндиси *геном* деб аталади. Турли организмларда ДНК нинг миқдори, бинобарин ҳужайралардаги генлар сони катта миқёсда фарқланади, аммо бир организмнинг барча ҳужайраларидаги ДНК ни миқдори бир хилдир.

Молекуляр генетиканинг асосий концепциялари *прокариотлар* — бир ҳужайрали, мембрана билан ўралган ядроси йўқ организмлар (бактериялар), вируслар, бактериофаглардан олинган. Вируслар ташқи таъсирлар, ферментлардан сақлаб турадиган пардага ўралган инфицирловчи (юқумли) нуклеин кислоталардир.

Қуйида баъзи вируслар геномининг тузилиши бошқа манбалардан олинган бир нечта ДНК лар билан солиштирилган.

23- жадвал

ДНҚ нинг ўлчами ва конформацияси

Манбаи	Мол. массаси	Узунлиги	Қўш нуклеотидлар сони	Конформация
Escherichia coli	$2{,}8 \cdot 10^9$	1,36 мм	$4 \cdot 10^6$	Ҳалқали икки занжирли
Hacmophilus influenzae	$8 \cdot 10^8$	300 мкм	$1{,}2 \cdot 10^6$	Ҳалқали икки занжирли
Бактериофаг Т4	$1{,}3 \cdot 10^8$	50 мкм	$2 \cdot 10^6$	Бир чизиқли икки занжирли
Бактериофаг λ	$3{,}3 \cdot 10^7$	13 мкм	$5 \cdot 10^4$	Бир чизиқли икки занжирли
Бактериофаг ф×174	$1{,}6 \cdot 10^6$	0,6 мкм	5386 қўш нуклеотидлар	Ҳалқали бир занжирли
Митохондрия ДНҚ си (сичқонники)	$9{,}5 \cdot 10^6$	5 мкм	$1{,}4 \cdot 10^4$	Ҳалқали икки занжирли
Drosophila melanogaster	$4{,}3 \cdot 10^{10}$	2 см	$6{,}5 \cdot 10^7$	Бир чизиқли икки занжирли

Қўш асосни мол. массаси 650
ДНҚ нинг 1 мкм=3000 қўш асослар, мол. массаси $1{,}3 \cdot 10^6$

19.1.1. Вируслар, фаглар

Вируслар, ҳужайранинг аксича, метаболик жараёнлар ёрдамида энергия ҳосил қилиш ва оқсилларни синтезлаш қобилиятига эга эмаслар. Вирусларни ўрганиш молекуляр биологиянинг ривожланишига чуқур таъсир этди. Вирусларнинг кўпайиш механизми кўп йиллар давомида ҳужайранинг ривожланиши ва биологияда хўжайин-текинхўр муносабатининг модели ҳамда эволюцион жараён ҳақидаги тушунчаларнинг молекуляр аспекти манбаи бўлиб келмоқда.

Улар ҳужайралардан яна ДНҚ ёки РНҚ тутишлари, бир вақтда уларнинг икковини тутмасликлари билан фарқланадилар. Бактерияларда репликация қилинадиган вируслар *бактериофаглар*, *фаглар* (юнонча — бактерияларни емирувчилар демак) аталадилар. Вирусларнинг баъзилари бир занжирли, иккинчилари икки занжирли нуклеин кислоталарни тутадилар. Тузилишининг мураккаблигига қараб вируслар жуда кенг миқёсда фарқланадилар: фақат 4 та ген тутувчи РНҚ сақловчи φβ — фагдан геноми 250 гендан иборат чечак вирусигача. Уларнинг шакли ва ўлчами ҳам фарқланади. Вируснинг ҳужайрадан ташқаридаги тайёр маҳсулоти *вирион* (ёки вирус парчаси) деб аталади. Вирион таркибига кирган нуклеин кислота, уни ферментлар таъсирида парчаланишидан сақлаб турадиган оқсил қобиқ — *капсид* билан ўралган. Худди шу капсид нуклеин кислотани ҳужайра ичига киришини таъминлайди. Қуйидаги 85- расмда ДНҚ сини бактериал ҳужайрага киритаётган Т2 бактериофаг схемаси келтирилган (85-расм).

Вируслар нуклеин кислоталарнинг ўлчами бактериялар ДНҚ сига нисбатан кичик, улар вирус парчаларида учрайдиган оқсилларни ва хўжайин ҳужайрада вируснинг репликацияси учун зарур баъзи ферментларни специфик кодирлайдилар. Қуйидаги жадвалда вирусларнинг баъзи энг машҳур вакиллари келтирилган.

Фаглар бактерияларни инфекциялаганда вируснинг думидаги толалари бактерия сатҳининг молекуляр структураси билан реакцияга киришади. Бинобарин

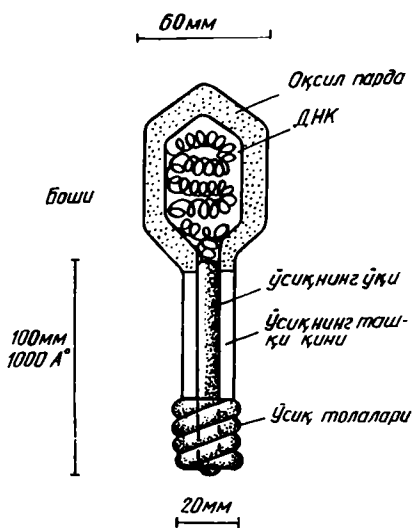
24-жадвал

Баъзи энг машҳур вируслар

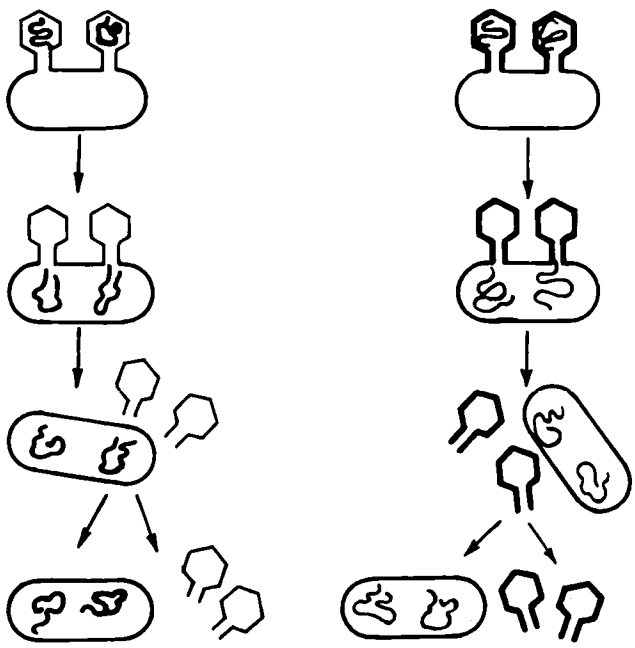
Вирус типлари	Вакиллари
Бактериал вируслар (бактериофаглар)	
ДНК тутувчилар	Ф×174 λ (лямбда) T_2 T_4
РНК тутувчилар	f2 MS 2 R17 Qβ
Ҳайвон вируслари ДНК-тутувчилар	Маймун вируси 40 (S×40) Сичқон полиомаси вируси Қуён папиломаси вируси Содда герпес вируси (одамники) Аденовирус (одамники)
РНК тутувчилар	Раус саркомаси вируси (паррандалар) Полиомиэлит вируси Грипп вируси

Ўсимлик вируслари (РНК — тутувчилар) томаки мазаикаси вируси (ТМВ)

фаг билан бактерия орасида юксак спецификлик мавжуд. Фаг думидаги толалар билан бактерияга етишгач асос пластинкасидаги лизозимлар (эритувчи ферментлар) бактериал ҳужайра деворини бузади ва ДНК бактерия ҳужайра ичига юборилади. Фаг ДНК (ёки РНК) си хўжайин ҳужайрасига киргач фагларнинг янги авлодини ҳосил қиладиган уч фазада ўтадиган катор жараёнларни бошлаб



85-расм. Вируснинг тузилиши.



86-расм. Херши ва Чейз экспериментининг умумий схемаси.

юборади: 1) илк фаг РНҚ си ва илк оқсили синтези, хўжайиннинг барча нуклеин кислоталари ва оқсиллари синтезини тўхтатиш; 2) кечки РНҚ ва кечки оқсиллар синтези ва 3) янги фаглар морфогенези. Сўнгра тайёр фаглар ҳужайра деворини бузиб ташқарига чиқади ва ҳосил бўлган бола вируслар ўз инфекциясининг янги циклини бошлайди. Вирус бактерияни инфицирлаганда ҳужайра ичига унинг ДНҚ молекуласининг киритилиши ДНҚ нинг насл ташувчи молекула эканлигини тасдиқлашда муҳим далил бўлган эди. 1952 йил Альфред Д. Херши ва Марта Чейз E. Coli ни Т2 бактериофаг билан инфекциялаб ўтказган тажрибаларида бактериал ҳужайрага фагнинг оқсили эмас, балки ДНҚ сининг киритилишини радиоактив нишонлардан фойдаланиб кўрсатдилар (86-расм).

Тажрибада бактериофагнинг икки хил нишонланган препаратлари қўлланган. Улардан бирида фагнинг ДНҚ си ^{32}P билан, иккинчисида ^{35}S билан фагнинг оқсили нишонланган. Препаратларнинг ҳар бири алоҳида радиоактив нишон тутмаган бактериялар суспензиясига қўшиб чайқатилган. Фаглар бактериялардан ажратилгандан сўнг радиоактив нишон нишонланган ДНҚ билан ишланган бактерияларда топилган. ^{35}S билан нишонланган фаг оқсили бактерияда топилмаган, лекин радиоактив нишон фагнинг «сояларида» (ДНҚ сидан ажралган қобиқларида) топилган.

Прокариотик ҳужайраларда ДНҚ миқдори вирусларникидан анча кўп, масалан, ичак таёқчаси-α-бактериофагидан 200 марта ортиқ ДНҚ тутади. Прокариот ҳужайралар геноми икки занжирли ягона ДНҚ нинг ёпиқ ҳалқасидан иборат бўлиб, ҳужайрага нисбатан у жуда катта. Генетик тажрибалар ва бевосита микроскопик тадқиқотлар E. Coli нинг ДНҚ си жуда узун молекула эканлигини кўрсатди. Унинг узунлиги 1,36 мм, тахминан $4 \cdot 10^6$ жуфт асослар, 4600 кв (*к* — кило, *base* — асос) га эга, қалинлиги 20 А°, мол. массаси $2{,}8 \cdot 10^9$. Тушунарлики, ДНҚ юксак даражада ўралган бўлиши керак. Бактериал ДНҚ нинг миллионлаб одатий асослари (А, Т, Г ва Ц) орасида қўшимча метил группалар тутадиган асослар ҳам учрайди. Бактериянинг ҳар бир тури учун метилланган асосларнинг ўзига хос кўриниши характерли. Бир қатор муҳим текширишлар метилланган асосларининг биологик аҳамиятини аниқлаб бердилар. Улар бактерияга ҳужум қилиб, унинг ДНҚ сини парчалайдиган вируслардан сақланиш қуроли экан. Бактерия — хўжайиннинг метилланган ДНҚ си ўзининг рестриктазаси томонидан парчаланмайди, ҳолбуки вирус ДНҚ си эса бу ферментлар таъсирида йўқотилади.

Прокариотларда геном структура жиҳатдан ҳам анча содда тузилган, уларнинг геноми ДНҚ сида регулятор ва сигнал асослар қаторидан ташқари, трансляция қилинмайдиган жимжит турадиган участкалар ҳам анча сийрак учрайди.

Бундан ташқари, баъзи бактериал ҳужайраларда *плазмидий* деб аталадиган бир нечта майда, ҳалқа шаклидаги цитоплазмада эркин яшайдиган ДНҚ молекулалари ҳам мавжуд. Хромосомадан ташқаридаги эркин генетик элемент деб аталадиган бу структуралар ҳужайранинг жуда кўп бўлиниш цикларида ўзларининг хусусий ритмларида яшайверадилар. Бинобарин плазмидийлар ДНҚ нинг турли сегментларидан ташкил топган, турли келиб чиқишга эга *репликондир*. Улар ДНҚ дан жуда кичик, 5—100 миллион дальтон массага эгалар, осонлик билан ўз эгасининг геномига ва бошқа хужайралар ДНҚ сига ҳам уланиб оладилар. Уларнинг бундай ҳусусиятлари генетик инженерликда ёт ҳужайрага керакли генни жойлаштириб ишлатишга мажбур қилиш учун жуда қўл келди.

19.1.2. Рестрикцион эндонуклеазалар

Бактериал ДНҚ рестрикция ва модификация системаси ёрдамида ташқи зарарли таъсирлардан мудофааланган. Ҳужайрада бу функцияларни бажаради ган маҳсус рестрикцияловчи ва модификацияловчи ажойиб ферментлар дастаси мавжуд. Улар устида алоҳида тўхталиб ўтилса арзийди. 1970 йил ичак таёқчасида, сўнгра бошқа прокариотларда (лекин эукариотларда эмас) нуклеотидларнинг тегишли тартибига нисбатан специфик ва фақат маълум боғларга таъсир этадиган *эндонуклеазалар* топилган эди.

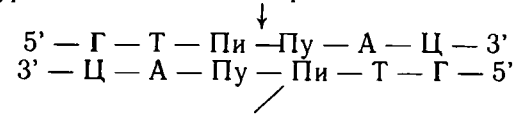
Бу ферментларнинг вазифаси бактериал ҳужайрани унга кирган бактериал вирус инфекциялардан қўриқлашга қаратилган. Бу вазифани улар вирус ДНҚ сининг хар иккала занжирини парчалаш йўли билан бажарадилар, шу йўл билан

бактериал ҳужайрада вирус ДНҚ сининг экспрессияси чегараланади (рестрикция). Шунинг учун ҳам эндонуклеазаларнинг бу типи рестрикцион эндонуклеазалар, ёки соддагина *рестриктазалар* деб аталган. Рестрикцион нуклеазалар ҳар қандай узун ДНҚ молекуласини ҳам кесиб рестрикцион фрагментлар деб аталадиган қатор кесиклар ҳосил қилиш қобилиятига эга. Улар ДНҚ да нуклеотидлар тартибини белгилаш, хромосомаларни генетик харитасини тузиш ва интакт генни бир хромосома ДНҚ сидан иккинчисига кўчириш мақсадида кесиб олиш учун бебаҳо қуролдир. Рестрикцияловчи ферментларни кашф этган америка олимлари Смит ва Арбер 1978 й. Нобель мукофотига сазовор бўлганлар.

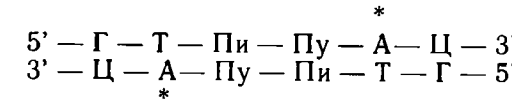
Ичак таёқчасининг икки хил штампида бактерия инфекцияси бўлган вируснинг ўсишини текшириш жараёнида бу ферментларнинг муҳим хусусиятлари маълум бўлди. Улар аввало, ДНҚ молекуласида метилланмаган нуклеотидлар орасидаги алоҳида боғнигина кесадилар, метилланган асослар орасидаги боғларни мутлақо узмайдилар. Бактерия — хўжайиннинг ДНҚ молекуласи (синтезланиш жараёнидаёқ) метилланиши туфайли айни эндонуклеаза таъсиридан қутулиб қолади. Ёт вируслар эса молекуланинг тегишли жойида метил группалар сақланмаганидан рестриктаза атакасига дучор бўлади. Лекин вирус ДНҚ сининг озгина қисми хужайра ичида метилланишга улгуради ва янги шароитга мослашиб, ўз ишини бажараверади.

Айни бактериялар турининг ДНҚ сини спецификлиги бўйича бир-бирига яқин иккита фермент кўриқлайди: 1) модификацияловчи метилаза ва 2) рестрикцияловчи эндонуклеаза.

Модификацияловчи метилаза ҳужайранинг хусусий ДНҚ сини маълум нуклеотидлари қаторининг калта қисмида специфик метилланиш кўринишини таъминлайди. Специфик рестрикцияловчи эндонуклеаза эса ўз навбатида, мана шу қаторда тегишли асослар метилланмаган бошқа барча ДНҚ ларни парчалайди. Масалан, *Naemophilus influencae* бактериясининг рестрикцияловчи эндонуклеазаси ҳар қандай ДНҚ да қуйида келтирилган асослар қаторини стрелка кўрсатилган жойида парчалайди:



аммо, юлдузча билан кўрсатилган асослар метилланган бўлса, бу қаторни парчаламайди:



Бу схемада Пу — пурин, Пи — пиримидинлардир.

Рестриктазалар танийдиган нуклеотидлар қатори ДНҚ молекуласида анча сийрак. Бундай рестрикция қилинадиган (кесиладиган) ўрин молекулада ягона бўлиши ҳам мумкин. Одатда бу қатор тўрт ёки олти нуклеотидлардан ташкил топган. Ҳозиргача бир нечта юз рестрикцияловчи эндонуклеазалар кашф этилган. Уларнинг ҳар биттаси асослар қаторининг маълум тартибига нисбатан қатъий спецификдир. Тўпланган маълумотларнинг анализи рестрикцион эндонуклеазалар таъсир этадиган ДНҚ участкасининг нуклеотидлар қатори симметрик тузилишига эга, яъни бу олти аъзоли қаторнинг ўртасидан хаёлий перпендикуляр чизиқ ўтказиб, энди шу қаторни чизма сатҳига нисбатан 180° га айлантирилса қаторнинг айнан ўзини оламиз.

Симметриянинг иккинчи тартиб ўқ симметрияси деб аталадиган бу типида қатордаги нуклеотидларни бирин-кетин келиши биринчи қатор тўғри ўқилганда иккинчи қаторни тескари ўқилгандаги таркибига аниқ мос келади. ДНҚ қўш занжир (дуплекс)нинг бундай қисми **палиндром** деб аталади, чунки ҳар икки томонга бир хил ўқиладиган сўзлар ҳам шундай аталади. Масалан, катак радар. Буни қуйидаги келтирилган жадвалда ҳам кўрса бўлади, 25- жадв., бу ерда ⊙ белгиси симметрия ўқини, N— А ёки Т ни кўрсатади.

25- жадвал

Баъзи рестрикцияловчи эндонуклеазаларнинг спецификлиги

Рестриктазанинг қисқартирилган номи	ДНКнинг рестрикция қисмидаги асослар қатори
EcoRI (*E. coligan*)	5' — Г — А — А — Т — Т — Ц — 3' 3' — Ц — Т — Т — А — А — Г — 5'
EcoRII	5' — N — Ц — Ц — N — Г — Г — N — 3' 3' — N — Г — Г — N — Ц — Ц — N — 5'
Hind III	5' — А — А — Г — Ц — Т — Т — 3' 3' — Т — Т — Ц — Г — А — А — 5'
Bam	5' — Г — Г — А — Т — Ц — Ц — 3' 3' — Ц — Ц — Т — А — Г — Г — 5'
HpaI	5' — Г — Т — Т — А — А — Ц — 3' 3' — Ц — А — А — Т — Т — Г — 5'
Hpa II	5' — Г — Ц — Г — Ц — 3' 3' — Ц — Г — Ц — Г — 5'

Рестрикцияловчи эндонуклеазалар номи қисқача улар ажратиб олинган микроорганизмларнинг лотинча номини биринчи ҳарфларидан тузилади. Масалан, *E co RI. Coli* ичак таёқчаси (*Escherichia Coli*) нинг R штаммидан олинган, санокда биринчи демакдир; *Hin d II*, *Hin d III m Haemophilus influencae* ва ҳоказолар.

19.1.3. Эукариотик ҳужайра геномининг тузилиши

Ҳар хил турларга оид эукариотлар ҳужайраларида бир ҳужайрадаги ДНҚ нинг миқдори турлича. Тирик организм қанча мураккаб бўлса унда генетик информация шунча кўп бўлади. Ягона инсон ҳужайрасидаги ДНҚ нинг умумий узунлиги 2 м га тенг ҳисобланади; бу тахминан $5{,}5 \cdot 10^9$ қўш асосларга, бинобарин 4×10^{12} молекуляр массага тўғри келади. Инсон ҳужайраларида 46 хромосома мавжуд, уларнинг ҳар бирининг узунлиги 4 см га тенг. ДНҚ да 1 миллион «ҳарф» (нуклеотидлар) 0,034 см узунликда жойлашади ва 10^6 $нм^3$ ҳажмни ишғол қилади. Бошқача айтганда, одам организмининг диаметри 20 мкм тенг типик ҳужайрасида, битта гаплоид геномда информациянинг ярмини сақлайдиган уруғ ҳужайрасидаги $3 \cdot 10^9$ нуклеотидларда жойлашган генетик информация қирралари $1{,}5 \cdot 10^{-4}$ см (1.5 мкм) кубга сиғади. Солиштириш учун айтиш мумкинки бундай информацияни ёзиб ифодаланса, китобда $3 \cdot 10^9$ ҳарф, 1 млн. бет эгаллар эди.

Умуман бир хромосомада нечта ген жойлашган деган савол ҳам олимларни қизиқтириб келган. Бу саволга жавоб бериш учун ҳам молекуляр биологиянинг севимли объекти *E. Coli'* га мурожаат қилишга тўғри келди. Тез орада турли йўллар билан бир хромосомада жуда кўп генлар жойлашганлиги аниқланди.

Ичак таёқчасида уларнинг сони 3000 дан ортиқ, балки 5000 атрофидадир. Турли генетик ёндошишлар орқали кўпгина генларнинг хромосомада жойланиш тартиби ҳам белгиланган. Бир ДНҚ молекуласида генларнинг сони албатта, уларнинг ўлчами ҳақидаги саволни ҳам туғдирди. Генлар ўлчамини назарий ҳисоб билан ҳам белгилаб бўлади. Яна ўша молекуляр биологиянинг ишончли объекти *E. Coli'* га мурожаат қиламиз. Маълумки ичак таёқчасининг ягона ДНҚ си $4 \cdot 10^6$ қўш нуклеотидлардан иборат. Ҳар бир аминокислотани бирин-кетин келадиган учта асос (триплет) кодирлаганидан ва генетик кодда уларни ажратиб турадиган вергуллар бўлмаганидан, 350 аминокислота қолдиғидан, тузилган ўртача оқсилни кодирлаш учун 1050 қўш нуклеотидлар тўғри келади. Бундай

ҳисобда *E. Coli* да мавжуд бўлган 4 миллион қўш асослар 3800 генларни кодирлаш учун етарли бўлади ($4 \cdot 10^6 : 1050 = 3800$). Ген структурасида регулятор қаторлар ва генлар орасида кодирламайдиган участкалар (спейсерлар) борлигини ҳисобга олинганда генлар сони камроқ бўлиши керак.

Эукариотик ДНҚ да генларнинг ташкил этилиши структура ва функция жиҳатидан ҳам анча мураккаб. Сичқон ва бошқа кўп организмларда ўтказилган тажрибалар уларнинг хромосомаларида жуда кўп такрорланадиган қаторлар мавжуд эканлигини, прокариотларда уларнинг йўқлигини тасдиқладилар. Бу такрорланишларнинг кичик (10 асосдан кам) қатордан ташкил топганлари миллиондан ортиқ бўлиши мумкин. Улар *юксак такрорланишлар* деб аталиб, сичқон ДНҚ сининг 10 % ини ташкил қилади. 10 000 марта дан кам бўлмаган ўртача такрорланишлар яна 20 % ни эгаллайди ва қолган 70 фоизи ДНҚ нинг ягона (*уникал*) қисмига тўғри келади. Турли эукариотларда юксак ва ўртача такрорланадиган қаторлар сони турли турларда фарқлидир.

Гаплоид геномдаги ДНҚ нинг миқдори организмларнинг эволюцион занжирдаги ўрнига боғлиқ эмас. Бир қатор яқин турадиган турларда ҳам ДНҚ нинг миқдори кескин фарқланиши мумкин. Бунинг моҳиятини шундай тушуниш мумкинки, сутэмизувчиларда уларнинг геномини 1 % дан камигина зарур оқсилларни кодирлайдиган ДНҚ ҳисобига тўғри келади. Бинобарин сутэмизувчилар геноми деярли 3 млн оқсилларни кодирлаш учун етарли ўлчамга эга ($3 \cdot 10^9$ нуклеотид) бўлса ҳам, ҳеч бир организм 30 000 дан ортиқ алоҳида оқсилларни реал кодирлашга қобил тузилмаларга молик эмас. Бу нуқтаи назардан инсон тахминан 5000 генга эга пашша, дрозофилладан фақат 6 мартагина мураккаб.

Маълумки, барча ДНҚ нинг фақат озгина қисмигина ҳақиқатдан оқсилларни кодирлайдиган ДНҚ дир. Хромосомадаги ДНҚ нинг кўп қисми оқсилларни кодирламайди. ДНҚ нинг қўш занжири юзасида жуда кўп оқсиллар сочилиб ётади. Улар нуклеотидларнинг специфик қаторини танийдилар (регулятор оқсиллар), масалан, оқсил *репрессор* ДНҚ билан боғланиб лактоза метаболизмига жавобгар бир бутун генлар кластери (оиласи) синтезини тўла ингибирлайди (жабрлайди). Бундай оқсилларнинг бир нечтаси маълум.

Одам, ҳайвон ва олий ўсимликлар ҳужайраларида ДНҚ нинг миқдори бактериялардан фақат 1000 марта, баъзан ундан камроқ сонда ортиқ бўлади. Ҳужайрадаги ДНҚ нинг миқдори 3 млн. генни яратиш учун етади, лекин ҳар бир дақиқада бу генларнинг 100 000 дан камроғи ишлайди, қолганлари жим турадилар.

Баъзи эукариотик генлар ҳужайрада жуда кўп нусхаларда учрайди. Бунга тўрт хил РНҚ ни кодирлайдиган генлар йиғиндиси ёрқин мисолдир. Гистонларни кодирлайдиган генлар ҳам 1000 тача нусхада учрайди. Лекин бундай вокеа унча кўп тарқалган эмас. Масалан, эукариотларнинг бир қанча тўқималари ва ҳужайраларида жуда кўп миқдорда учрайдиган оқсиллар (масалан, зардоб альбумини гемоглобин, коллаген ва тухум альбумини) генлари бир ёки бир нечта нусхалардагина бўлади.

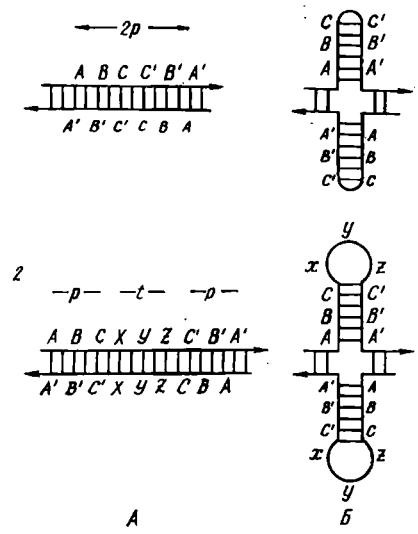
19.1.4. Палиндромлар

Эукариотик ДНҚ структурасида жуда кўп (балки минглаб палиндромларнинг учраши, унинг яна бир хусусиятидир. Палиндром (юнонча «орқага қочиш» маъносини беради) тўғри ва тескарига бир хил ўқиладиган сўз ёки жумлани кўрсатади. Биохимиявий генетикада палиндром сўзи эукариотик ДНҚ нинг қайтарилган (тескари томонга бир хил ўқиладиган) нуклеотид қаторни тутадиган участкаларини белгилаш учун қўлланади. Бундай участкаларни рестрикцияловчи эндонуклеазалар бехато танийдилар (қ. 444- б). Кўп палиндромларнинг ўлчамлари жуда катта, минглаб асосларга етади. ДНҚ да палиндром ўз-ўзича учлари қўшилган ҳалқа ҳосил қилиб уланадилар ва шпилькасимон структура ташкил қиладилар. Қалта палиндром қаторлар рестриктазалар ва аксари регулятор оқсиллар танийдиган участкаларни ташкил қиладилар (87- расм). 300—1200 қўш асослар тутувчи палиндромлар фақат эукариотлар ДНҚ сида топилган. Уларнинг аҳамияти ҳозирча тушунилган эмас.

Генетик информация қанча мураккаб бўлса, транскрипциянинг назорат қилувчи механизмлари ҳам шу қадар мураккаб бўлади.

19.1.5. Эукариотик хромосомалар

Тинч ҳолатдаги эукариотик ҳужайрада хромосома материали **хроматин** деб аталади, аниқ кўринмайди ва ядро бўйича бетартиб тарқалгандай туюлади. У 60 % оқсил, 35 % ДНК ва балки 5 % РНК дан иборат нозик толалар ҳосил қилади. ДНК хроматинда ишкорий табиатга эга оқсил — гистонлар билан қаттиқ боғланиб, яхшилаб тахланган ва тартиблланган нуклеосомалар ҳосил қилади. Демак, нуклеосомалар хромосомларни структура бирликларидир, улар узунлиги тахминан икки юз қўш нуклеотидли икки занжирли ДНК ва гистонлар молекулалари йиғиндисидан тузилган комплексдир. Ҳар бир нуклеосома таркибига 8 молекула гистон киради: иккитадан H2A, H2B, H3 ва H4. ДНК занжири нуклеосоманинг гистон ядросини устидан ўраб олган. Чўзилган ҳолда одам хромосомасининг ҳар бирида жойлашган ДНК қўш спиралининг узунлиги тахминан 5 см га тенг бўлар эди. Гистонлар ёрдамида бу узун молекула диаметри фақатгина бир нечта мкм га тенг ядрода зич тахланган. 1974 йил кашф этилган нуклеосомалар туфайли хроматин ипи қисман ёйилган бўлиб, электромикрографияда мунчоқ ипига ўхшайди. Бу ДНК — гистонли комплекс нуклеазалар иштирокида парчаланганда нуклеосомалар орасидаги участкалар ечилади, 146 жуфт асос тутувчи икки занжирли компонент ҳосил бўлади. Уларни боғлаб турган ДНК занжири гистонсиз участка бўлиб, узунлиги 60 та қўш нуклеотидга тенг. У линкер ёки спейсер участкаси деб аталади. Нуклеосомали (гистонли) кор (скелет) ёки минимал нуклеосома линкерли ДНК билан биргаликда хроматинни такрорланадиган структура бирлигини ташкил қилади. Шундай қилиб мана шу тарзда шаклланган хусусий нуклеосома 200 қўш нуклеотид қаторини ўз ичига оладиган ДНК фрагментидир.



87- расм. Палиндромларнинг тузилиши.

Гистонлар ДНК ни бошқа ДНК — боғловчи оқсиллар билан алоқасини чегаралаб ген фаолиятининг регуляциясида қатнашади.

19.2. ХРОМОСОМАЛАРДАГИ ЎЗГАРИШЛАР, МУТАЦИЯ, РЕКОМБИНАЦИЯ ВА ТРАНСПОЗИЦИЯ

Кўп йиллардан бери геномлар барқарор, турғун ҳисобланиб келган. Аммо яқиндан бери ДНК нинг маълум қаторларида турли ўзгаришлар бўлиб туриши, геномдаги айрим участкаларнинг алмашиниши, ДНКнинг яқин қисмларини қайта қуришлари тасдиқланди. Бундай ҳодисалар прокариот ва эвукариотик организмларнинг табиий ҳаёт жараёнида ҳам бўлиб туради.

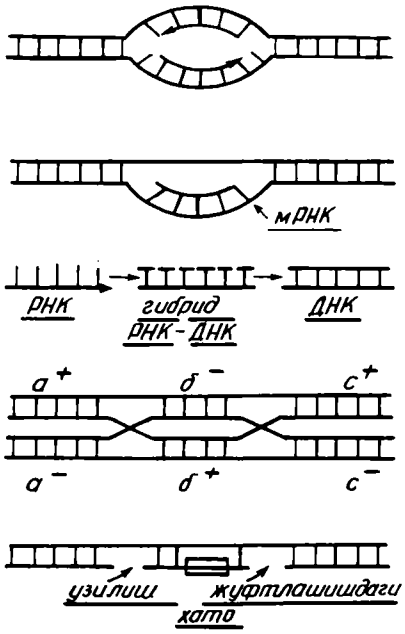
Хромосомалар доимо турли ўзгаришларга, қайтадан тузилишга дучор бўладилар. Организмларнинг табиий ҳаётида хромосомаларда кузатиладиган ўзгаришларнинг бир неча хиллари маълум. Ўзгарган хромосомаларнинг пайдо бўлишига олиб келадиган генлар орасида нормал биологик алмашинув ёки турли манбалардаги генларнинг қўшилиши генетик рекомбинация деб аталади. Ҳосил бўлган хромосома репликация, транскрипция ва трансляция хусусиятини сақлаб қолади. Биз ДНК таъсирида бактериялар трансформацияси мисолида генетик рекомбинацияни Эвери, Мак-Леод ва Мак Картиларнинг классик тажрибасида кўрган эдик (122- бет). Бу тажрибаларда пневмококкларнинг вирулент штаммни вирулентли шаклга айлантириши кузатилган. Демак, донор ҳужайрада ҳозир бўлган вирулентлик гени реципиент геномига илинади.

Хромосомаларнинг нормал физиологик функционирланишларида ҳам доимо ўзгаришлар, қайта тузилишлар бўлиб туради. Тухум ҳужайра сперматозоид билан қўшилганда генетик рекомбинация юз беради; генлар ёки генларнинг айрим қисмлари хромосоманинг бир еридан иккинчи ерига кўчиши, ҳужайра вирус билан инфицирланганда ҳам генларнинг алмашинуви ва янги комбинациялар тузиши мумкин.

Геномнинг ўзгарувчан эканлиги ҳақида кўпдан бери маълум далиллар бўлса ҳам ДНК молекуласида кўчиб юрадиган генларнинг кашф этилиши таажубланадиган ҳодиса бўлиб чиқди. Чунки, табиатдаги ҳамма кузатишлар ирсиятни қатъий эканлигига гувоҳ, одамлар орасида ҳам бу феномен мияга қаттиқ ўрнашиб қолган. Шунинг учун ҳам америкалик тадқиқотчи агроном Барбара Мак-Клинток 1940 йилда ўзининг нозик тажрибаларида кўчиб юрадиган ген элементларини аниқлаб бериши ва хоссаларини ўрганишига қарамай унинг далилларини фан дунёси тан олмай келди.

Фақат 20 йил ўтгандан кейин геномнинг ҳаракатчан элементлари янгидан очилиб, у биохимиявий нуқтаи назардан ДНК ни гендаги кичкина киритмалари сифатида қабул қилинади. Уларни текшириш кенгайиб аввало геномнинг ҳаракатчан участкалари ёки «сакраб ўтувчи генлар» деб аталган қисмлари, кейинроқ, олдиндан мавжуд, жойини ўзгартириш қобилиятига эга (транспозиция, мобиль), диспергирланган — ейилган элементлар деб аталади. Бу структураларнинг кашф этилиши буюк хулосаларни чиқаришга сабаб бўлди. Фанда ген трансформациясига (ўзгаришига), онкогенлар (рак чақирувчи генлар)га, генларни ажратиб олиб уни бошқа организм геномига пайванд қилиш йўли билан янги хайвонларни олиш (трансген ҳайвонлар) соҳаларида янги назариянинг шаклланишига олиб келди. Умуман бу феноменни эволюцияга алоқаси ҳар томонлама кенг муҳокама қилиниб бир қатор самарали ғоялар майдонга чиқди.

ДНК молекуласида узилишлар, доимо алмашинувлар, уланишлар бўлиб турса ҳам уларнинг турга оид хоссалари ўзгармай сақланади. Бунинг важи, ҳужайрада нуклеотидлар қаторини аслидай тиклаб турадиган махсус ферментларнинг ҳозир бўлишига боғлиқ. Улар бузилган (нотўғри жойлашган ёки боғланиб қолган) нуклеотидларни кесиб олиб ташлаш ва очиқ қолган жойларни ямаш қобилиятига эгадирлар. Қуйидаги расмда ДНК молекуласининг функциялари, ундаги ўзгаришлар типи ва тузатиш механизмлари схема тарзида келтирилган.

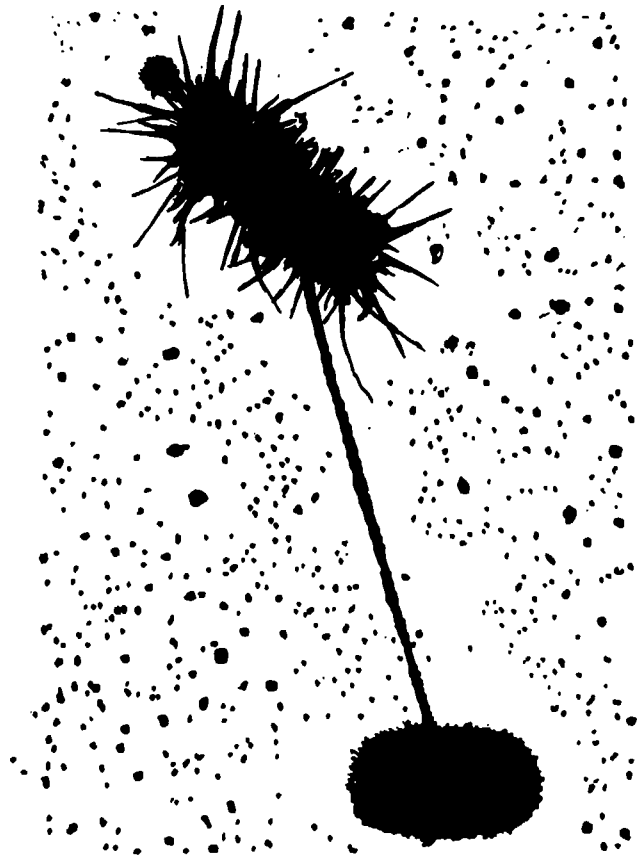


88-расм. ДНК функциялари.

Хромосомаларда бир қатор ўзгаришлар ташқи муҳитнинг шикаст етказадиган омиллари (ионлаштирувчи нурлар, қатор химиявий моддалар ва бошқалар) таъсиридан келиб чиқадиган, баъзилари репликация жараёнида узун ДНК молекуласининг узилишларига боғлиқ тасодифий ўзгаришлар бўлиб, аксари ҳолларда улар I ДНК — полимераза ва ДНК — лигазалар иштирокида тузатиладилар (репарация). Агар ДНК молекулаларида пайдо бўлган бу ўзгаришлар бартараф қилинмаса, янги синтезланадиган ДНК да ҳам шундай нуксон шаклида такрорланадилар, наслга ўтадилар. Бу воқеа мутация, унга сабаб бўладиган омиллар мутагенлар дейилади. Демак, мутациялар ДНК молекуласининг нуклеотид қаторида пайдо бўлган, наслга ўтадиган ўзгаришлардир.

Мутациялар — айрим шахслар (индивидлар) ҳаётида жуда сийрак учрайдиган тасодифий воқеадир. Битта жуфт асосда учрайдиган ўзгариш нуқтали мутация ҳосил қилади. Анчагина мутагенлар одамларда рак касаллигига сабаб бўлади. Мутациялар баъзан оқсилнинг биологик функциясида жиддий ўзгаришларга, баъзан эса биологик функцияси томонидан ўзининг аслидан яхшироқ сифатли оқсилнинг ҳосил бўлишига олиб келади.

Генетик рекомбинациянинг бошқа бир хили лизогениядир. Бактериал ҳужайра фагларининг маъхужайра фагларининг маълум турлари билан инфекцияланганида бу фагларнинг ДНҚ си хўжайин-ҳужайранинг ҳалқали хромосомасига уланиб олиб, у билан бирга, ўзини янги фаг парчаси сифатида намойиш қилмай, кўп авлодлар давомида репликация қилиниши мумкин. Аммо маълум вақт ўтгач қандай бўлмасин бир воқеа «ухлаб ётган» геннинг экспрессия механизмини ишга солиб юборади. Натижада фаг парчалари ҳосил бўлиб, хўжайин-ҳужайра лизисга учрайди (емирилади). Мана шундай фаглар лизогенирловчи ёки холис — мустақил фаг деб аталади. Бундай фаглар орасида энг яхши ўрганилгани *E. Coli* ҳужайрасига кирадиган λ (лямбда) фагдир.



89- расм. Трансдукция

Генетик рекомбинацияларнинг муҳим бир типи трансдукция деб аталади. Агар бактериал ҳужайра баъзи ДНҚ тутувчи фаглар билан инфекцияланса, бактерия-хўжайин ДНҚ сининг кичик бир қисми унинг ДНҚ сига ковалент боғланиши, унинг билан репликация қилиниши ва шу йўл билан бола фаг парчаларининг ДНҚ сига уланиши мумкин. Бундай парчалар бошқа хўжайинни инфекцияласалар, фаг ДНҚ си ҳужайрага биринчи ҳужайра хромосомасининг бир қисмини олиб киради. Трансдукция («кўчириб ўтказиш») табиий жараён, лаборатория шароитида бактериялар хромосомаси харитасини тузишда қўлланади.

Бактериялар конъюгацияси ҳам генетик рекомбинацияга мисол бўла олади. Бу баъзан бактерияларда жинсий қўшилиш (конъюгация) жараёнида кузатилади. Бу жараёнда донор ҳужайра хромосома занжирларидан бирининг бир қисми, баъзан тўла занжир пиль деб аталадиган узун бириктирувчи найча орқали шу турга оид реципиент ҳужайрага ўтказилади. Жинсий конъюгация туфайли реципиент ҳужайрага бир нечта янги генлар қўшилиб унинг хромосомаларига уланадилар.

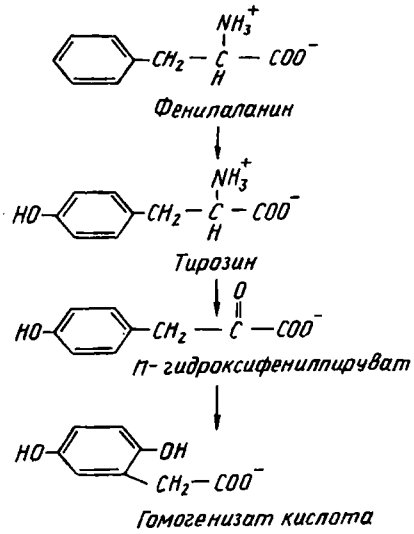
19.3. ЭУКАРИОТИК ҲУЖАЙРА ГЕНЛАРИ ИФОДАСИ

Энди ДНК молекуласининг функционал жиҳатдан энг муҳим қисми генлардаги информациянинг амалга ошишини ва бу жараённинг бошқарилишини кўриб чиқайлик. ДНК молекуласида тўрт нуклеотиднинг бирин-кетин қатъий тартибда жойланишини белгилайдиган генетик информация ҳар бир тирик организм учун ягона (уникал) дир. XX асрнинг бошларида ген деб аталган бу ирсият бирлиги доимо биология фанининг марказида бўлди ва тобора аниқ таърифланиб келди.

Классик биологик маънода ген организмнинг қандайдир фарқли белгиси, яъни фенотипи (организмнинг қандайдир кузатиладиган хоссаси, ташқи кўриниши масалан, кўзнинг ранги)ни аниқлайдиган хромосома қисмидир. Кейинроқ ген генетик материалнинг қандайдир бир ферментни аниқлайдиган ёки кодирлайдиган қисми (Бидл ва Татумнинг: бир ген — бир фермент» гипотезаси) деган таъриф пайдо бўлди. Сўнгра бу таъриф кенгроқ маънода «бир ген — бир оқсил» шаклини олди. Лекин ҳозир генни яна ҳам аниқроқ биохимиявий ифодасини бериш мумкин. Маълумки анчагина оқсиллар бир нечта полипептид занжирдан ташкил топган. Бу занжирлар бир хил бўлмаганларида (масалан, гемоглобинда α ва β занжирларда) уларни алоҳида генлар кодирлайди: шунинг учун бир ген — бир полипептид» ифодаси ген билан оқсил орасидаги муносабатни аниқроқ таърифлайди.

Шундай қилиб, геннинг ифодаси унда ёзилган информацияни оқсил шаклида амалга ошишидир. Бу феномен ген экспрессияси деб аталади. Лекин ДНК нинг ўзи бевосита оқсил синтезида қатнашмаганидан ДНКдаги информацияни оқсил шаклида реализация қилинишигача ДНКнинг биринчи маҳсулоти матрица РНК — транскрипт ҳосил бўлади. Сўнгра мРНК генни охирги маҳсулоти оқсилни яратади. Бир оқсил (фермент)нинг бор-йўқлиги ҳам организмининг наслий белгисидир. Айрим генлар ва уларнинг тўпламларини ташқи муҳит билан муносабатида экспрессияси фенотипни белгилайди.

Табиатнинг инсон ақли олдига қўйган, ҳаммани қизиқтирадиган энг чукур сирларидан бири организмлар ирсияти ва ўзгарувчанлигидир. Бу муаммонинг ёритилишида Грегор Мендель томонидан 1865 йилда ирсият қонунларининг очилиши, узоқ вақт давомида фан олами эътиборини жалб қилмаган бу улуғ кашфиётни, 1900 йилларда бир вақтда икки олим Де Фриз ва Чермак томонидан яшгидан алоҳида-алоҳида тасдиқланиши муҳим босқич бўлди. Лекин, бу кашфиётларнинг ўзи ҳали ирсиятнинг сақланиши нимага боғлиқ ва наслий белгилар қандай йўл билан авлоддан-авлодга узатилади деган фундаментал саволларга жавоб бермас эди. Асримизнинг бошида ирсият сирини молекулаларда қидириш керак деган ғоя туғилиб уни тасдиқлайдиган бир қатор далиллар тўпланди. Бу йўналишда биринчи қадамни инглиз олими А. Гэррод қўйди десак хато бўлмайди. Уалкаптонурия номли сийдикни ҳавода қорайиб кетиши билан кузатиладиган касалликнинг сабабини текшириб, бу касаллик ген таъсирининг етишмаслигига боғлиқ эканлигини, касаллик наслдан-наслга ўтишини аниқлади ва ўз тадқиқотлари билан метаболизмининг туғма патологияси концепциясини ишлаб чиқди. Кейинги йилларда генлар оқсиллар структурасини белгилаши ва анчагина кенг тарқалган наслий касалликлар айнан фермент дефекти билан боғлиқ эканлиги аниқланди. Юқорида келтирилган алкоптонурия касаллиги ҳам ароматик аминокислота тирозин метаболизмининг нормал маҳсулоти бўлган гомогентизат кислотанинг, организмда уни оксидлайдиган ферментнинг етишмаслиги туфайли, сийдик билан чиқарилишига боғлиқ:



1941 йилда бир ген — бир фермент гипотезасининг олдинга сурилиши генетика ва биохимия ўртасидаги алоқаларнинг ўрнатилишига олиб келди. Бу қоидани ишлаб чиққан олимлар Джордж Билд ва Эдуард Татум ўз олдиларига биохимиявий белгиларни генлар бошқарадими деган фундаментал саволга жавоб беришни мақсад қилиб қўйган эдилар. Улар ўз тадқиқотлари учун жуда қулай объект — моғор замбуруғи — нейроспорадан фойдаланиб уларда ультрабинафша ёки рентген нурлар таъсирида мутациялар пайдо бўлишини кузатдилар. Ионлаштирувчи рентген, ядро (гамма) нурлар, ультрабинафша нурлари асосий мутаген агентлардир. Бидл ва Татум нейроспора ионлаштирувчи нурлар таъсирида витаминлар ва аминокислоталар синтез қилиш кобилиятини йўқотишлари ва бу дефект янги авлодларга ўтишини тасдиқладилар. Демак, генлар ферментлар синтезини бошқарар эканлар, чунки нур таъсирида витаминнинг ёки аминокислотанинг синтезлаш қобилиятини йўқолиши нейроспора ҳужайрасида тегишли фермент етишмаслигидан келиб чиқади.

Герроднинг кашфиёти наслий касалликлар ген таъсирига боғлиқ эканлигини кўрсатган бўлса ҳам, фан ҳали геннинг ўзи нима, у қандай қилиб наслий белгиларни сақлайди ва авлоддан-авлодга ўтишини таъминлайди деган саволларга жавоб берилиши лозим эди.

Бу мураккаб масалаларнинг ҳал қилиниши яна ярим асрни талаб қилди. Бу давр ичида хромосома структуралари синчиклаб ўрганилди, генларнинг илинган группалари кашф этилди, хромосомаларнинг дастлабки хариталари тузилди, мутациялар ва мутаген омиллар исбот қилинди ва ҳоказо.

Генетика соҳасида фундаментал тадқиқотлар учун тегишли объектнинг танлаб олиниши ва муаммони тўғри қўйилиши ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлди. Физиолог ўз экспериментлари учун кучуклардан, биохимик метаболик жараёнларни тадқиқ этиш учун каламушлардан фойдаланиши тушунарли. Мендель ўзининг (жуда содда) тажрибалари учун нўхатнинг бир неча навларидан фойдаланди. 1911 йилда биринчи марта генетик тадқиқотларда дрозофила (пашша), ўттизинчи йилларда моғор замбуруғи нейроспора, кўп вақт ўтмай бактериялар ва вируслар қўллана бошланади. Бу объектларнинг танлаб олинишининг асосий сабаби уларнинг ҳаёт циклининг калталиги, кўп сонли индивидлар билан ишлаш имконияти ва экспериментда фойдаланишнинг қулайлигида.

30—50-йиллар орасида турли организмларда моддалар алмашинувини ҳар томонлама ўрганиш метаболизмнинг асосий йўллари, биосинтетик реакцияларнинг бирин-кетин келиши ва ҳал қилувчи босқичлари микроорганизмларда (про- ва эукариотларда) ўсимликлар ва ҳайвонларда тахминан бир хил эканлигини аниқлади. Молекуляр биологиянинг бошланғич даврида қисқа вақт ичида

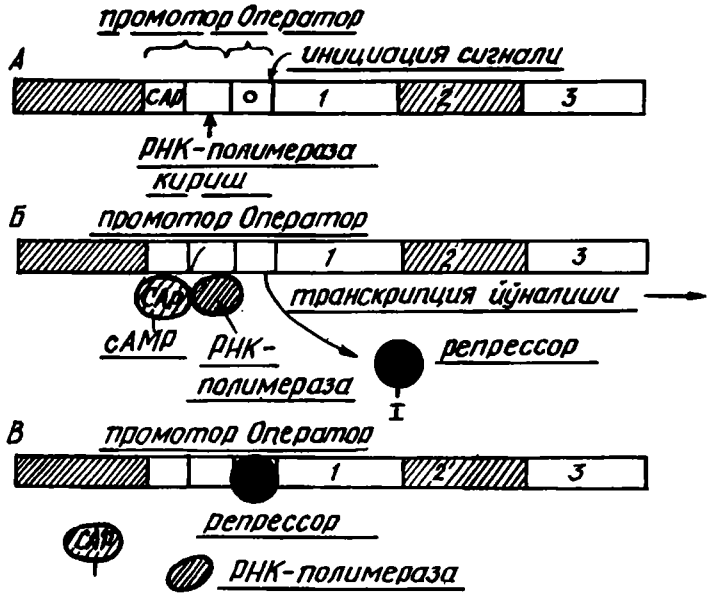
эришилган бирин-кетин ажойиб кашфиётлар янги жасоратли ғояларнинг туғилишига олиб келди. Булардан бири «*Escherichia coli*' га нима тўғри келса у филга ҳам тўғри келади» деган машҳур ибора эди. Аммо кейинги йилларда генетик материалнинг аниқ структураси белгиланган, бу ибораниг нотўғри эканлиги тушунилади. 70-йилларда ҳам бир қатор кутилмаган воқеалар аниқланди. Эукариотлардаги кўп ҳодисалар прокариотлардагидан бутунлай бошқача ўтиши маълум бўлди. Кўп нарсалар прокариотларда маълум бўлса ҳам эукариотларда ҳали қоронғу: генлар фаоллиги қандай бошқарилади, эукариотларнинг генетик аппаратига қандай сигналлар таъсир қилади ва ҳоказо.

19.4. ГЕН ФАОЛЛИГИНИНГ БОШҚАРИЛИШИ

Геннинг охирги маҳсулоти оқсил бўлганидан генни бошқарилиши бевосита оқсил синтезини назорат қилиш механизми калитидир. Ичак таёқчаси хромосомаси ДНК сининг катталиги, тРНК ва РНК лар ҳисобга олинмаганда, тахминан 3000 оқсилни кодирлаш учун етарли. Аммо бир вақтнинг ўзида фақат 1000 тагина оқсил синтезланади. Инсоннинг 46 хромосомасида кодирланадиган оқсиллар сони 10—100 марта ортиқ, лекин бу ерда ҳам бу оқсилларнинг ҳаммаси доимо синтез қилинмайди. Шунинг билан бирга ҳамма генлар ҳам полипептид занжирини ҳосил қилиб экспрессияланмайди. Анчагина генлар оқсилларни кодирловчи цистронларнинг бошланиши ва тугашини белгилайдилар, бошқалари бу генларни ишга солиш ва тўхтатиш сигналларини ташкил қиладилар. Бундан шундай хулосага келиш мумкинки, жонли ҳужайра оқсиллар синтезини идора қилиш қобилиятига эга, бинобарин, баъзи оқсиллар фақат уларга маълум шароит туғилгандагина синтезланадилар. Мана шундай назорат механизмини тушунтириш учун 1961 йил икки улуғ француз олимлари Ф. Жакоб ва Ж. Моно *генлар индукцияси ва репрессияси назариясини* таклиф қилдилар. Бу назария сўнгра яна такомиллаштирилиб жуда кўп тажрибалар билан тасдиқланди.

Жакоб ва Моно *E. Coli*' нинг β-галактозидаза фаоллигининг индукциясини тадқиқ қилиш асосида *оперон гипотезасини* ишлаб чиқдилар. Бу гипотезага биноан оқсил синтези регуляцияси бактерияларда асосан генлар транскрипцияси, яъни мРНК нинг ҳосил бўлиши суръатини назорат қилиш йўли билан бажарилади. Жакоб ва Моно ўз тажрибаларида ўрганган лактозани индукциялайдиган учта фермент β-галактозидаза, галактозид пермеаза ва А оқсилни кодирловчи генлар *z*, *y* ва *a* ичак таёқчаси хромосомада ёндош жойлашганлар (90-расм).

Индукция ва репрессия назариясига биноан ген, бу моделнинг генетик элементлари, яъни ДНК нинг маълум чегараланган сегменти, *регулятор ген*, оператор ген ва структура генларидан иборат. Структура генлари (яъни ҳужайра структурасини ва унинг метаболизмини таъминлаб турадиган оқсилларни кодирловчи генлар) регулятор геннинг экспрессияси туфайли назорат қилинади. Бу функцияни регулятор ген (структура ген экспрессиясини бўғиб турадиган махсус оқсил) — *репрессорни* синтез қилиш йўли билан таъминлайди. Оператор ген у идора қиладиган структура генлар ёнида жойлашган. Репрессорни оператор билан боғланиши структура генларнинг транскрипциясига рухсат бермайди. Ҳосил бўлган репрессор эса оператор ген билан алоқага киради. Демак, нормал ҳолатда структура генлари жабрланган (репрессияланган) бўлади. Ген ишлаши учун репрессор фаолсизланиши лозим. Бундай функцияни **индуктор** (кўпинча ген таъсир этадиган субстрат) бажаради. Ҳақиқатан ҳужайрада субстрат бўлмаса геннинг ишлаши ҳам керак эмас. Муҳитда индуктор пайдо бўлиши билан ген ишлайди ва шу субстратдан фойдаланиш учун лозим бўлган фермент (уни *индуцирланадиган фермент* дейилади) синтезланади.



90- расм. Lac — опероннинг регулирловчи участкалари.

Репрессор оқсил табиатли модда бўлиб, ДНКнинг о п е р а т о р номли сегменти билан реакцияга киради. Репрессорни боғланадиган жойи промотор билан структура генлари орасида. ДНК молекуласида бу генлар ёнида бошқа ингибирловчи участка ҳам бор, у р е п р е с с о р деб аталадиган регулятор оқсилнинг аминокислота қаторини кодирлаш орқали структура генлари *z*, *y* ва *a* ни ингибирлаб туради.

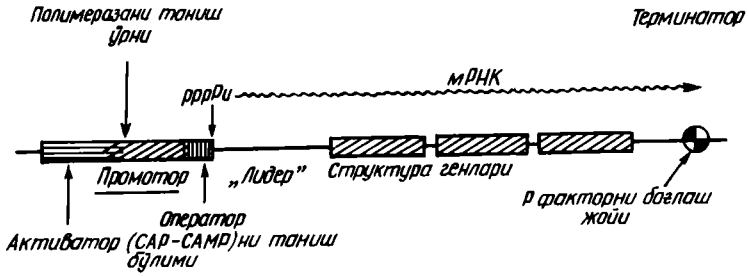
i ген ва оператордан ташқари ДНК молекуласида яна бир махсус регулирловчи участка бор: у п р о м о т о р участкаси деб аталиб, ρ билан белгиланади. Промотор участкаси транскрипцияни инициирлаш қобилиятига эга бўлиб, унинг вазифаси РНК полимеразани боғлашдир. У оператор ген олдида жойлашган. ДНК га муҳтож РНК полимеразани боғланадиган жойи промоторнинг старт нуқтасидир. Репрессорни оператор билан боғланиши туфайли РНК-полимераза промотор билан бирика олмайди, натижада транскрипция блокирланади. ДНК молекуласининг регулятор участкасида операторлар — регулятор оқсилларни танийдиган жой, п р о м о т о р л а р инициация (структура гени иш бошлайдиган жой) ни танийди. Баъзи вақтларда шу қисмга «ижобий» назорат қиладиган элементлар (масалан, циклик АМФ, КФО катаболик фаолловчи оқсил) комплекс ҳам киради. Мана шу участкаларнинг ҳаммаси структура генлари, битта промотор ва битта оператордан иборат функционал бирлик «о п е р о н» ни ҳосил қиладилар (91- расм).

Транскрипция қилинаётган ген (ёки генлар) тугагани ҳақида ДНК матрицада асосларнинг махсус т е р м и н и р л о в ч и қ а т о р и сигнал беради. Транскрипциянинг тугаши учун ρ ҳарфи билан белгиланадиган специфик оқсил ҳам керак.

Структура генлари инициирловчи кодондан бошланиб, терминирловчи кодон билан тугайди. Промотор ДНК га муҳтож РНК полимеразани, оператор регулирловчи молекулаларни боғлайди.

Энг яхши ўрганилган оперон — ичак таёқчасининг лактоза оперони — lac — о п е р о н д и р. Лактоза оперонининг барча промотор — операторли участкаси ажратиб олиниб унинг нуклеотид қатори аниқланган. Умумий узунлиги 122 қўш асослар бўлиб оператор 1/3, промотор тахминан 2/3 қисмни ташкил қилади. Оператор билан структура генлари орасида 162 қўш нуклеотидлардан иборат «лидер қаторлик» жойлашган; унинг маълум қисми *аттенюатор* деб аталади. Аттенюатор участкаси ген транскрипциясида операторни тўлатади. Қоидага

биноан аттенюаторда, агар қандайдир стимуляторлар тўсқинлик қилмаса, транскрипция тугайди. Оперонда назорат остида биттадан ген ҳам бўлиши мумкин. Лактоза оперонида учта бирин-кетин келган генлар (β-галактозидаза, пермеаза, трансацетилаза) учта айрим старт, терминал кодонлар ташувчи битта мРНҚ сифатида транскрипция қилинади. Биттадан кўп оқсилни кодирловчи мРНҚ молекуласи полицистрон (ёки полиген) транскрипт деб аталади.



92- расм. Lac — опероннинг схематик тасвири.

19.5. ГЕНОМ КАСАЛЛИКЛАРИ

Генлардаги дефектлар кўпинча наслий касалликларга сабаб бўлади. Ҳозирги даврда юқумли касалликлар тобора камайиб, одамлардаги касалликлар структурасида муҳитнинг зарарли факторлари таъсирида келиб чиқадиган касалликлар ва наслий касалликлар асосий ўринни эгалламоқда. Бир гуруҳ касалликларни келиб чиқишида ирсиятнинг иштироки кўп авлодларда кузатилган ва ирсий табиатга эга эканлиги ҳеч қандай шубҳа туғдирмайди (масалан, гемофилия, ўроқсимон ҳужайрали камқонлик, қатор қон касалликлари ва бошқалар). Бу касалликларнинг сабаби ота ва онадан орттирилган наслий дефектлар, қайсидир геннинг мутациясидир. Бу қаторга хромосомалар бузғунлиги туфайли пайдо бўладиган касалликлар ҳам киради. Умуман, ирсий касалликларнинг хиллари уч мингдан ортиқ, лекин улардан фақат 10 % нинггина генетик механизми аниқланган. Айрим генлар дефекти ва уларнинг етишмасликлари натижасида келиб чиқадиган бир нечта касалликлар (уларни молекуляр касалликлар ҳам дейилади) билан дарсликнинг айрим саҳифаларида учрашган эдик. Улар қаторига ферментлар етишмаслигидан келиб чиқадиган алкаптонурия, β-галактоземия, фенпироузум кислотали олигофрения (ақл пастлик) ва бошқалар, гемоглобин молекуласининг β-занжирида битта аминокислотани бошқаси билан алмашинувидан келиб чиққан ўроқсимон ҳужайрали камқонлик киради. Бу гуруҳ касалликлардан ташқари чиқиши-бевосита бир ген дефектига боғлиқ бўлмаса ҳам, лекин ирсий мойиллик билан боғлиқ ташқи муҳит омиллари таъсирида бошланадиган ва ривожланадиган касалликлар гуруҳи бор. Улар қаторига кенг тарқалган юрак-томир касалликлари (атеросклероз, гипертония, инсульт) бир қатор нерв ва руҳий касалликлар, эндокрин касалликлар (қанд диабети, Базедов касаллиги), кўпқон касалликлари, шунингдек рак, модда алмашинуви бузғунликлари киради. Лекин бу касалликларга мойиллик кўп генларнинг иштироки билан боғлиқ ва ҳозирча уларнинг генетик механизми тўла ўрганилган эмас. Бу масалалар билан шуғулланадиган генетиклар, биохимик ва шифокорлар ҳамкорлигида пайдо бўлган медицина генетикаси фани энди биринчи кадамларини қўймоқда.

Кейинги йилларда молекуляр биология кўп одамларнинг ўлимига сабаб бўлиб келаётган энг хавфли касаллик — ёмон сифатли ўсма — ракнинг келиб чиқишини аниқлаш ва уни даволаш усулини ишлаб чиқишга жуда катта эътибор бермоқда. Бу муаммога яқиндан ёндошган сари унинг ечилиши молекуляр биология ва генетик инженерлигисиз ҳал бўлмаслиги аён бўлмоқда. Кўп йиллар давомида ўтказилган тадқиқотлар рак ҳужайраларини нормал ҳужайралардан фарқлани-

шини кўрсатди. Биринчидан, ёмон сифатли ўсма ҳужайралари чексиз ўсиш қобилиятига эга. Улар организм тўқималарини емириш ҳисобига ўсадилар. Бундан ташқари рак ҳужайралар метастазалар беради, яъни асоси ўчоғдан узилиб қон ва лимфа орқали бошқа жойларга тарқалади ва кўплаб янги ўчоғлар ҳосил қилади. Маълум бўлдики, кўпайиш қобилиятига эга барча ҳужайралар ёмон сифатли айниш қобилиятига ҳам эга экан. Кейинги йиллардаги тадқиқотлар асосида бундай айниш генлар ишининг регуляциясининг бузилиши оқибати деган фикр туғилди. Ракнинг келиб чиқиши ҳақида бир қанча назариялар бор. Улардан бири рак ҳар турли ташқи ва ички омиллар томонидан чақирилиши мумкин, лекин гап омилда эмас, у бўлинаётган ҳужайранинг табиатига боғлиқ деб даъват қилади. Бошқа бир назарияга биноан ракни канцероген (канцер — рак туғдирувчи) моддалар чақиради. Бу назарияни тасдиқлайдиган анча далиллар бор, лекин у ракнинг ҳамма хилларига тарқалмайди.

Кейинги йилларда асосий эътибор ракнинг келиб чиқишида вирусларнинг ролига қаратилган. Бу фикр илгаридан бор бўлса ҳам, узоқ вақт ўсма чақирадиган вируслар бор эканлигига ишонилмас эди. Лекин 1970 йили Г. Темин ва Д. Балтимор баъзи ўсма туғдирувчи РНҚ га муҳтож вирусларда ДНҚ синтез қиладиган тескари транскриптаза ферментини кашф этдилар. Фермент РНҚ матрицасида геномга уланиши мумкин бўлган ДНҚ ни синтез қилади. Бу тадқиқот аввало анча совуқ қабул қилинса ҳам 1975 йил Нобель мукофоти билан нишонланди.

РНҚ шаклидаги вирус кўп вақтлар давомида ҳужайрада, уларни ёмон сифатли қилмай кўпайиши мумкин. Аммо у ДНҚ — тутувчи шаклга ўтар экан, геномга улана олади ва ҳужайрани ўзгартиради. ДНҚ ли вируслар ревертаза ферментига муҳтож эмаслар. Улар ҳам рак чақириш қобилиятига эга. Бундай вируслар тўдаси онкогенлар деб аталиб, таркибларидаги РНҚ (ёки мувофиқ равишда ДНҚ) занжирларида нормал ҳужайрани айнитиб, ёмон сифатли қилиш қобилиятига эга онкооқсилни кодирлайдиган нуклеотидлар қаторига эга. Бинобарин ракнинг келиб чиқиши мана шу онкогенларга боғлиқ. Шуниси қизиқки, онкогенлар барча ҳайвон ва одам ҳужайраларида ҳам топилди. Улар протоонкогенлар, яъни ракнинг бирламчи генлари номини олдилар. Нормал ҳужайрада улар тинч ётадилар ва фақат ҳужайра ривожланишининг маълум босқичида фаолланиб, бир ҳужайрага 20—30 РНҚ молекулаларини яратадилар. Уларнинг ҳужайра фаоллигидаги роли унча аниқ эмас, лекин баъзи онкооқсиллар структураси ҳужайраларнинг ўсиш омиллари деб аталадиган баъзи бирикмаларга ўхшаш эканлиги эътиборга молик.

Қайси шароитда протоонкоген фаолланиб рак чақирадиган онкогенга айланади? Бу фундаментал саволга ҳали тўла жавоб йўқ. Протоонкогенни қўзғотадиган бир қатор ички ва ташқи омиллар топилган. Уларнинг рак пайдо бўлишидаги иштироки ген инженерлигининг нозик усуллари ва қудратли асбоблари ёрдамида жадаллик билан ўрганилмоқда.

19.6. ГЕН ИНЖЕНЕРЛИГИ

Вируслар билан прокариот ҳужайралар орасида материалнинг кўчирилиши, табиий шароитда бактерияларда ўтадиган рекомбинация механизмларни ўрганиш плазмидлар ва мўътадил фагларнинг ҳужайрадаги ҳаётини тушуниш, генлар устида турли манипуляциялар ўтказиш имкониятини беради. Олимлар қўлида ДНҚ нинг керакли бир қисмини бактериал ҳужайрага кўчириб ўтказадиган система плазмидлар ҳам бор эди. Бундай трансмиссив (кўчириб ўтказувчи) ҳалқали молекулалар — плазмидлар ва мўътадил вируслар вектор деб аталади. Улар молекуляр биологларга табиатнинг ўзи инъом қилган совғаси бўлиб чиқди. Шундай экан, энди бактерияларни культурада (улар ўсадиган муҳитда) инсонлар учун керакли оқсилларни, ферментларни синтезлашга мажбур қилиб бўлмасмикан?

Бу ғояларни амалда юзага чиқиши ген инженерлиги (ёки генетик инженерлик) деб аталган ва катта истиқболга эга янги соҳани дунёга келтирди. Генетик инженерлик қисқача айтилганда, генлар устида турли манипуляциялар ўтказиш, уларни тўла ўрганиш асосида функционал қисмларига эга бўлиш, керакли

жойидан кесиш, керакмас қисмини олиб ташлаб, керак бўлган қисмларини бошқа генлардан олиб, ёки синтез йўли билан тайёрлаб улаш ва шу усулда тайёрланган гибрид ёки рекомбинат генни мувофиқ организмга киритиб (масалан, одамнинг инсулин генини микроб ҳужайрага ёки сичқоннинг ўсиш гормони генини каламушга), зарур турларни ёки препаратларни синтез қилиш ва ҳоказо ғоялар ва технология йиғиндисидир. Унинг қисқа давр ичида босган ҳар бир қадамининг ўзи улуғ кашфиётдир.

Генетик инженерликнинг пойдевори — рекомбинат ДНК лар технологияси — генетик структураларни бирга қўшиш техникаси — молекуляр биологиянинг энг муҳим ютуқларидандир. Бу технологиядан фойдаланиб керакли маҳсулот (оқсил) нинг кодирлайдиган ДНК молекуласининг кичик бир қисми (ген)ни кесиб олиш, унинг ёт ген билан комбинациясини яратиш, сўнгра бу янги геномни муносиб ҳужайраларга киритиб, хўжайин-ҳужайра ДНК сининг синтез механизми ёрдамида кўп марталаб кўпайтириш мумкин.

Генетик инженерликнинг пайдо бўлиши ДНК структураси, уни репликацияси, регуляцияси, молекуланинг айрим қисмлари, ҳатто, алоҳида нуклеотидларни таниш механизми, айрим нуклеин кислота, оқсилларни минимал миқдорда ажратиб олиб уни миллионлаб нусхасини тайёрлаш техникасини ишлаб чиқилишига боғлиқ эди. Рекомбинат молекулалар олиш техникасини такомиллаштириш натижасида янги вируслар, микроблар, ўсимликлар, ҳайвонлар турларини яратиш, наслий касалликларини даволаш, бузилган генларни тузатиш, инсоният учун зарур генотипик конструкциялар тузиш имконияти туғилди. Бу соҳанинг истиқболи, жамият ривожланишига таъсири қандай бўлишини олдиндан айтиш қийин. Лекин инсон қўлига шундай қудратли курол теккани аниқ.

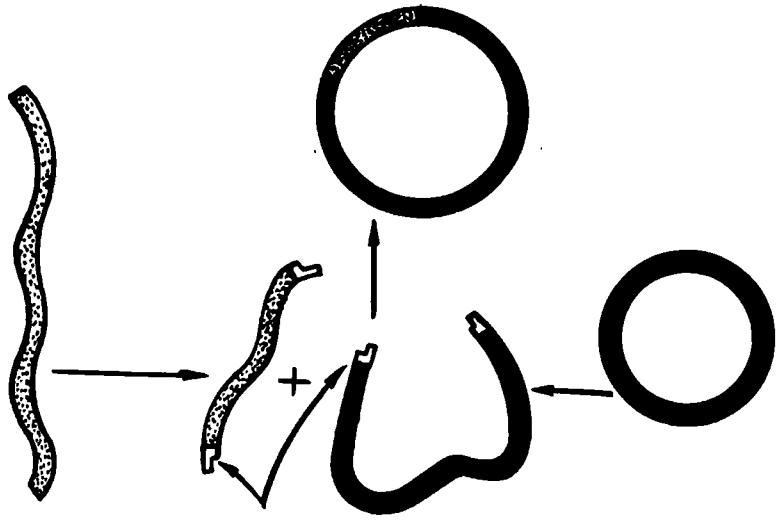
Айрим ДНК молекулалари генларни бир турини кўп нусхаларини тайёрлаш учун илгаридан ҳужайраларнинг тоза линияларини олишда кўпдан бери ишлатиладиган клонирлаш техникасининг молекулаларга мослаштирилган варианти қўлланади. Ҳужайра линияларини бир хиллигини клонирлаш усули билан кучайтириш мумкин. Клон деб бирдан-бир олд ҳужайрадан келиб чиққан ҳужайралар популяциясига айтилади. Клонирлаш асосан мутант ҳужайралар олиш учун ишлатилади. Молекуляр клонирлаш ДНКнинг аниқ бир намунасини тоза ҳолда кўпайтиришдан иборат.

Кейинги йилларда соматик ҳужайраларнинг қўшилишига (гибридизацияга) ҳам эришиш мумкин бўлди. Бунда аввало иккита ядроли бнтта комбинирланган ҳужайра — гетерокарион келиб чиқади. Вақт ўтиши билан гетерокарион митотик бўлиниб, бир ядроли гибрид ҳужайра беради. Уни клонирлаш мумкин.

Бир турдан ажратиб олинган ДНКни иккинчи тур ҳужайрасига бевосита киритиб унинг экспрессиясига эришиб бўлмайди, чунки реципиент (қабул қилувчи) тур ўзининг ДНК сини сақлайдиган куролларга эга. Улар модификация қиладиган метилазалар ва рестрикацияловчи эндонуклеазалардир (қ. 444- бет). Ўгай ДНК хўжайин ДНКсига уланиб ўқилиб кетмайди. Бунинг учун воситачи — вектор иштирок этиши зарур. Шундай векторлар сифатида плазмидийлар (қ. 443- бет) анча қулай келдилар.

Рекомбинат молекулаларни яратиш учун аввало зарур генни ҳужайранинг ДНК сида ўрнини аниқлаб, уни кесиб олиш керак. Энди кесиб олинган ДНК фрагментини клонирлаш ва векторга боғлаш керак. ДНКни клонирлаш турли манбалардан ажратилиб олинган ДНК фрагментларини бактерия плазмидийси ёки вируси (бактеоияфаг) га киритиб, сўнгра бу генетик элементларни бактерия ёки ачитқи ҳужайраларида кўпайтириш усулидир.

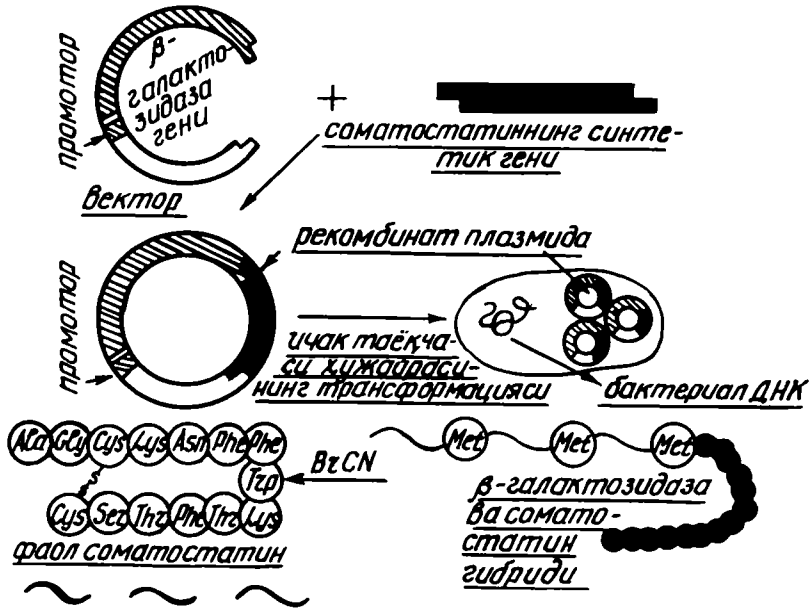
ДНҚни фрагментларга кесиш ва уни бактерияга киритиш вазифасини олий даражада бехато бажарадиган асбоб табиатнинг ўзида тайёр — бактериялар эндонуклеазаларнинг (қ. 443-бет) бир гуруҳи бўлиб чиқди. Албатта, бактериал ҳужайрада ДНҚ молекуласини керакли жойидан кесадиган фермент инсонлар мақсади учун тайёрланган эмас, бу асбобни бактериялар ўзларининг душманлари — вирусларга қарши курашиш учун яратдилар. Лекин, табиатни донолиги туфайли қачонлардир пайдо бўлган вируслар ДНҚсини чегаралайдиган (рестрикция) фермент бугунги кунда инсонлар мақсади учун бебаҳо хизмат қилмоқда. Рекомбинат молекулалар конструкция қилиш учун реструкцион эндонуклеазалардан фойдаланиш биринчи бўлиб 1972 йил америка олимлари Стенли ва Герберт Бойер миясига келди. Бу олимлар у вақтгача ўзларининг плазмидлар устидаги тадқиқотлари билан машҳур эдилар.



92-расм. Рекомбинант ДНҚ ни олиш схемаси.

Коэн ва Бойер ғоясига биноан плазмидани рестриктазаларнинг бирини ёрдамида кесилиб ДНҚ фрагментларида бир занжирли учлар ҳосил қилинади. ДНҚнинг бу эркин учлари «ёпишқоқ учлар» дейилади, чунки бу учларда тўлатилмаган бир чизиқли нуклеотидлар қатори бор. Шу рестриктазанинг ўзи билан донор ДНҚ ҳам фрагментларга бўлинади. Уларнинг бирида бизни қизиқтирадиган генни сақлайдиган участка ҳам бўлади. Энди мана шу фрагментларни кесилган плазмидалар билан аралаштирилса, ДНҚ молекуласининг бир занжири учида рестриктазалар ёрдамида ҳосил бўлган нуклеотидлар қатори, плазмидларнинг ёпишқоқ учларига комплементар бўлганларидан, улар билан тегишли лигазалар иштирокида ковалент боғ орқали уланадилар. Шу усул билан ДНҚнинг фрагменти векторга боғланади. Векторнинг асосий хоссаси шундан иборатки, у тегишли хўжайинда автоном реплицирлагич қобилиятига эга. Мана шу усулда олинган рекомбинирланган молекула клонирлаш учун жуда қулайдир, у реципиент ҳужайрада бемалол экспрессия қилинади. Навбатдаги этапда плазмидий ёки вирус геномига уланган ДНҚ молекуласи (рекомбинат молекула) бактерия ёки ачитқи ҳужайрага киритилади. Бундай синтетик геномда бизни қизиқтирган ген вектор ДНҚсининг маълум, аҳамияти кам участкасини алмаштирган бўлади. Бактерия ҳужайраси тез бўлиниб кўпайганидан, рекомбинат ДНҚ ҳам шу тарзда кўпаяди ва тегишли оқсил синтезини кўп марталаб тезлатади, саноат миқдорида олиш имкониятини беради. Ген инженерлиги йўли билан бир қанча зарур гормонлар, иммун жисмлар (инсулин, ўсиш гормони, интерферон) иммуноглобулинлар, дорилар муваффақият билан олинмоқда.

93-расмда генетик инженерлик йўли билан соматостатин гормонини олиш схемаси келтирилган:



93- расм. Генетик инженерлик йўли билан соматостатинни олиш.

Молекуляр биология ва генетик инженерликнинг турли тармоқлари жуда катта жадаллик билан ривожланмоқда. Лекин ҳали ҳал қилинмаган фундаментал илмий муаммолар, амалиёт учун жуда муҳим вазифалар кўп. Улар орасида биринчи даражали аҳамиятга эга масала — инсоннинг жисмоний ва руҳий ҳолати, функциянирланиши, имконияти, бошқарилишини молекуляр асосини тушунишдир. Энди шубҳа йўққи, бу сирларнинг калити унинг геномида. Мана шунинг учун ҳам АҚШ, бошқа юксак ривожланган мамлакатларда, шунингдек Россияда ҳам инсон геномининг тўла нуклеотид каторини ўрганишни мақсад қилиб қўйган «инсон геноми» номли узоқ муддатга мўлжалланган жуда қиммат турадиган, фавқулодда улуг лойиҳани ишлашга киришилди. Лекин бу улуг вазифани бажариб бўларми-кин? Маълумки инсон геноми бутун бир дунё, унинг материал асосини 3 млрд. нуклеотид қолдиқларидан иборат юз мингдан ортиқ генлар ташкил қилади-ку! Лекин шундай бўлса ҳам, молекуляр биология ва генетик инженерликнинг бугунги кундаги ғоялари, методик баландлиги ва тажрибаси бу улуг вазифани ҳал килишга курби етади деб ишонса бўлади. Энг кейинги йилларда бутун хромосомлар ва уларнинг жуда катта фрагментларини геллардаги электрофорез усулида ажратиб олиш ва катта ДНҚ молекулаларининг структурасини тез аниқлаш методлари ишлаб чиқилди, миллионгача асосларга эга гигант ДНҚларни эукариотлар ҳужайрасида клонирлашга эришилди. Шуни айтиб ўтиш ҳам ўринли: ҳаёт шуни кўрсатадики, инсоният ўз олдига доимо ҳал қилиниши мумкин бўлган вазифани қўйиб келган. Ҳозир «одам геноми» лойиҳасини ишлашга замонамизни энг ёркин ақлли олимлари киришганлар, шубҳа йўққи, «одам геноми»дай мислсиз лойиҳани ўз олдига қўйган молекуляр биология ва ген инженерлиги ҳужайрадаги ҳар бир геннинг тузилиши, функциясини, хромосомада аниқ жойлашган ўрнини тайинлаш, уларга боғлиқ белгилар, хоссалар, бузғунликларни аниқлаш асосида наслий касалликларни (геном касалликларини) олдини олиш ва даволаш, турли оксиллар, ферментлар, гормонлар, вакцина ва зиджисмларни ишлаб чиқариш, микроорганизмларнинг янги турларини яратиш, ўсимлик ва ҳайвон геномига одамлар учун фойдали хусусият берадиган генларни киритиш ва бошқа муаммоларни муваффақиятли ҳал қилади.

ҚАБУЛ ҚИЛИНГАН ҚИСҚАРТИШЛАР

Қуйида келтирилган қисқартишлар ҳозирги замон биохимия номенклатурасининг бир қисми шаклида қабул қилинган ва адабиётда бир хил қўлланади:

АМИНОКИСЛОТАЛАР

Ала Ala — аланин
Арг Arg — аргинин
Асп Asp — аспартат кислота
Асп. NH_2 Asp. NH_2 — аспарагин
Вал Val — валин
Гис His — гистидин
Гли Gly — глицин
Глу Glu — глутамат кислота
Глу. NH_2 — Glu.NH_2 — глутамин
Иле Ile — изолейцин
Лей. Leu — лейцин
Лиз Lys — лизин
Мет Met — метианин
Опро Ox — оксипролин
Про Pro — пролин
Сер Ser — серин
Тир Tyr — тирозин
Тре Tre — треонин
Трг Trp — триптофан
Фен Phe — фенилаланин
фМет fMet — формилметионин
Цис Cys — цистеин

НУКЛЕОЗИДЛАР, НУКЛЕОТИДЛАР ВА НУКЛЕИН КИСЛОТАЛАР

А — аденин
АДФ ADP — аденозин днфосфат
АМФ AMP — аденозин монофосфат (аденилат кислота)
цАМФ cAMP — циклик трифосфат фосфат
АТФ ATP — аденозин трифосфат
Г G — гуанин
ГДФ GDP — гуанозин дифосфат
ГМФ GMP — гуанозин монофосфат (гуанилат кислота)
ГТФ GTP — гуанозин трифосфат
ДНК DNA—дезоксирибонуклеин кислота
ДНК-аза — дезоксирибонуклеаза
ИТФ ITP — инозин трифосфат
НАД$^+$ NAD$^+$ — никотинамид-аденин динуклеотид
НАДФ NADP — никотинамид-аденин динуклеотид фосфат
НМН NMN — никотинамид мононуклеотид
РНК RNA — рибонуклеин кислота
РНК-аза — рибонуклеаза
Т — тимин
ТДФ TDP — тимидин дифосфат
ТМФ TMP — тимидин монофосфат (тимидилат кислота)
ТТФ TTP — тимидин трифосфат
У-урацил
УДФ UDP-уридин дифосфат
УДФГ UDPG-уридин дифосфат глюкоза
УДФГ Гал UDPGAL-уридин дифосфат галактоза
УМФ UMP-уридин монофосфат
УТФ UTP-уридин трифосфат
ФАД FAD-флавин аденин динуклеотид
ФМН FMN-флавин мононуклеотид
Ц C-цитозин
ЦДФ CDP-цитозин дифосфат
ЦМФ CMP-цитозин монофосфат
ЦТФ CTP-цитозин трифосфат

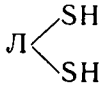
ГОРМОНЛАР

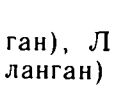
АҚТГ-адренокортикогроп гормон
ГГ-гонодотроп гормон
ДОКА-дезоксикортикостерон ацетат
ИСК-индолил сирка кислота

тиреотроп гормон

БОШҚА КОМПОНЕНТЛАР

аФФ-анорганик пирофосфат
аФ — анорганик ортофосфат
АТО-ацил ташувчи оксил
АТФаза-аденозинтрифосфатаза
АцКоА-ацетил коэнзим А
КоА — кофермент А
КоQ — кофермент Q (убихинон)
Г- 1-Ф-глюкозо-1- фосфат
Hb — гемоглобин
Hb CO — карбоксигемоглобин
МетHb — метгемоглобин
HbO_2 — оксигемоглобин
Mb — миоглобин
MbO_2 — оксимиоглобин
ГSH GSH — глутатион (қайтарилган)
GSSG ГSSГ-глутатион (оксидланган)
ДИФФ-диизопропил фтор фосфат
ДЭАЭ-диэтиламиноэтенол целлюлоза
ДНФБ-динитрофторбензол
ДНФ-динитрофенол
Е-энзим молекуласи
ES-энзим, субстрат молекуласи
IG-иммуноглобулинлар
КМЦ-карбоксиметил целлюлоза
КрФ — креатин фосфат


— липоат кислота (қайтарилган),


— липоат кислота (оксидланган)

ПГК — птероилглутамат кислота
ТГФК, H_4ТГФ — тетрагидрофолат кислота
УКЦ — уч карбон кислоталар цикли
~Ф~Р — макроэрг фосфат боғи
ЭДТА — этанолдиамин тетраацетат

СИМВОЛЛАР ВА БОШҚА ҚИСҚАРТИРИШЛАР

A° — Ангстрем бирлиги (10^{-8} см)
г, кг, мг — грамм, килограмм, миллиграмм
кал, ккал — калория, килокалория
K_M — Михаэлис константаси
л, мл, мкл — литр, миллилитр, микролитр
М, мМ — моль, миллимоль
мк, ммк — микрон, миллимикрон (10^{-7} см)
мкг — микрограмм (10^{-6} см)
мкл — микролитр (10^{-6} литр)

ПРЕДМЕТ КЎРСАТКИЧИ

А

Авидин 202
Авитаминозлар 184
Автокатализ 352
Автотроф организмлар 269, 346
Аддисон касаллиги (бронза касаллиги) 253
Аденаза 408
5′ — Аденилатдезаминаза 407
Аденилаткиназа 414
Аденилат кислота 408
— дезаминланиши 408
ачитки аденилат кислотаси 407
мускул — 407
Аденилатциклаза 250
Аденин 408
— дезаминланиши 408
— химиявий тузилиши 408
Аденозилкобаламин 206
Аденозилметионин 376
Аденозин 127
— химиявий тузилиши 407
Аденозиндезаминаза 408
Аденозиндифосфат кислота 90
— тузилиши 90, 127
Аденозинмонофосфат кислота 127
Аденозинтрифосфат кислота 272
— АДФ дан ресинтези 301
— мускул қискаришидаги роли 300, 303
Аденозинтрифосфатаза 106
Адинамия 253
Адреналин (эпинефрин) 246
— химиявий табиати 247
Адренокортикотроп гормон (кортикотропин), АКТГ 230
— химиявий табиати 230
Азот
— асослари 125
— баланси 349
Аконитаза 319
цис- аконитат кислота 319
Аконитатгидратаза 319
Акромегалия 225
Активаторлар 22
Активланиш энергияси 68, 69
Актин 22
Актиномицин Д 425
Акцепторлар (протон, электрон акцепторлари) 281, 282
Аланин 24, 27
— алмашинуви 375
— пироузум кислотадан ҳосил бўлиши 375
β-оланин 375
Алкаптонурия 391, 450
Алкогольдегидрогеназа 67
Аллантоин 409
Аллоза 144
Аллоксан 242
Аллостерик ингибиторлар 81
Алмашинув
асосий алмашинув 283
моддалар — 19
— ўзаро боғланиши 415, 416
энергия — 283
Альбинизм 392
Альбумин,— лар 57
зардоб альбумини 57
сут 57
Альдегиддегидрогеназа 87
Альдегидоксидаза 286
Альдегидоспиртлар 142
Альдогексозлар 142
Альдолаза,— лар 305
Альдостерон (электрокортин) 254
Амид туркумлар 109
Амидазалар 106
Амидинтрансферазалар (амидинферазалар) 109
Амилаза 290
α — Амилаза 290
β — Амилаза 290
ичак ширасининг амилазаси 290
ошқозоности бези ширасининг — 291
сўлак — 290
Амилодекстринлар 159
Амилоза 156
Амилопектин 157
Амин,— лар 357
— азоти 357
Аминланиш 375
Аминоациладенилатлар 434
Аминоацил *m* — РНК 433
Аминоацил *m* — РНК синтетазалар 433
Аминоацил *m* — РНК синтетазалар 433
Аминогалактоза — сульфат кислота 161
Аминокислота,— лар 23
— активланиши 404
— анализатори 34
— бирин-кетин келиши 46
— дезаминланиши 364
— оксидланиш йўли билан дезаминланиши 367
— қайтарилиш 368
— қолдиғи 46
— классификацияси 23
— коди 433
— миқдорий анализи 34
— нингидрин билан реакцияси 32, 34
— овқатдаги миқдори 348
— оқсил таркибига кириши 23
— оксидазалари 367
— переаминланиши 368

— синтези 373, 375
— хроматографик анализи
α-аминокислоталар 23
алифатик 24
алмашинадиган 349
алмашинмайдиган 349
асос 26
ациклик 24
дикарбон 25
D-ва *L* 30
N-учдаги — аниқлаш 32
C-учдаги — — 46
— протеиноген 23
Г — олтингугурт тутувчи 375
γ-аминомой кислота 28
Аминопептидаза 353
Аминопуринларнинг дезаминланиши 407
Аминотрансферазалар (аминоферазалар) 104, 370
Аминокандлар 152
Аммиак 397
— зарарсизлантирилиши 397
— сийдик билан ажралиши 397
— ҳосил бўлиши 398
— кондаги концентрацияси 398
Аммонийлиазалар 107
Аммонотелик организмлар 397
Амфотер бирикмалар 31
Анаболизм 270
Анаболик йўллар 271
Анаплеротик реакциялар 203
Анафелаксия 35
Анаэроб дегидрирланиш (оксидланиш) 300
Анаэроб организмлар 269
Ангеотензин 266
Ангиотонин 266
Андростан 261
Андростерон 261
Аневрин 194
Анзерин (метилкарнозин) 388
Антибиотик 215, 351
Антивитаминлар 214
Антиген,— лар 55
Антиген — антитана комплекси 55
Антигормонлар 214
Антикодон 432
Антиметаболитлар 214
Антиневрит витамин 194
Антитаналар 55
Антиоксидант 171
Антиферментлар 215
Антралинат (оксиантранилат) кислота 392
Апофермент (апоэнзим) 68
Арабиноза 151
Арахидинат кислота 164
Арахидонат кислота 166
Аргиназа (аргинин амидиназа) 387
Аргинин 26
— алмашинуви 386, 387
— сийдикчил синтезида иштироки 386
Аргинин фосфат кислота 387
Аргининсукцинат кислота 401
Асимметрик углерод атоми 143
Аскорбат кислота 206
Аскорбиноксидаза 208
Аспарагин 25, 381
Аспарагиназа 381
Аспартаза 381
Аспартам 120
Аспартат кислота 25, 380
— азот алмашинувидаги роли 381
— ўсимликларда ҳосил бўлиши 381
АТО-ацил ташувчи оқсил 376
Аттрактантлар 267
Ауксин 267
Аутализ 369
Ацетилгалактозамин 162
— ацетилглюкозамин 162
— ацетилглутамат кислота 400
— ацетилнейраминат кислота 153
Ацетил коэнзим А (Ацетил-КоА) 317
— ҳосил бўлиши 317
Ацетилхолин 264
— нерв системасида синтези 264
Ацетоацетат 335
Ацетоацетил-АТО 337
Ацетоацетил-КоА 334
Ацетон 314, 330
Ацетон таналар 314
Ацидоз 314
Ацил-КоА — дегидрогеназа 333
Ацил-КоА — синтетаза 332
Ацилкоэнзим А 326
— оксидланиши 415
— ҳосил бўлиши 332
Ацилтрансферазалар 104, 109
Аэроблар 269
Аэроб оксидланиш 314, 315

Б

Базедов касаллиги 234
Бактериофаг 17, 122, 441
Бахнинг оксидланиш пероксид назарияси 283
Бензоат кислота 359
Бери-бери 194
Биокатализаторлар 65
Биологик оксидланиш механизми 283
Биомолекулалар 20
Биотин (витамин Н) 101
— моддалар алмашинувидаги роли 101
— химиявий табиати 101
Биотин — авидин 202
Биотин — фермент 101
Биоцитин 202
Биоэнергетика 276
Боғланган энергия 277
Брадикинин 266
Буйрак усти безлари 218
Бутират
Бутирил-S — АТО 338
Бутирил — КоА 338
Буқоқ бези 218
— гормони 218

В

Вазопрессин 56
Вакценат кислота 166
Валин 25
— алмашинуви 373
Вариабиль аминокислота қолдиғи 56
Викасол 193
Вирилизм 253
Вирионлар 441
Вирус,— лар 17, 441
Витамин,— лар 183
— ёғда эрийдиганлари 184, 187
— классификацияси 184
— очилиш тарихи 184
— сувда эрийдиганлари 184
— ферментларга муносабати 184

— физик хоссалари 183
— А (антисерофтальмик) 187
— авитаминози 185
— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 187, 188
— химиявий структураси 187
— A_2 химиявий тузилиши 187
— B_1 (антиневритик) 194
— авитаминози 194
— га эҳтиёж 196
— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 195
— тарқалиши 196
— химиявий структураси 195
— хусусияти 195
— B_2 (рибофлавин) 196
— авитаминози 196
— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 196
— озиқ-овқатларда миқдори 196
— химиявий табиати 196
— B_6 (адермин, пиридоксин) 199
— авитаминози 199
— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 200
— химиявий тузилиши 199
— хусусияти 200
— B_{12} (антиамемик) 205
— авитаминози 205
— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 205
— химиявий табиати 205
— B_{15} (пангамат кислота) 210
— С (аскорбат кислота) 206
— авитаминози 206
— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 208
— озиқ-овқат маҳсулотларидаги миқдори 208
— химиявий табиати 208
— хусусияти 208
— эҳтиёж 208
— D_2 (эргокальциферол) 188
— структураси 188
— D_3 (холекальциферол) 188
— химиявий тузилиши 189
— Е (токоферол, кўпайиш витамини) 190
— авитаминози 192
— га эҳтиёжи 190
— химиявий тузилиши 191
— Н (биотин) 202
— К (антигеморрагик) 192
— авитаминози 194
— антогонистлари 193
— га эҳтиёжи 193
— манбалари 193
— химиявий табиати 192, 193
— хусусиятлари 192, 193
— K_1 (филлохиноин) 192
— K_2 (фарнохинон) 193
— Р (ўтказувчанлик витамин, цитрин) 209
— табиатда учраши 209
— химиявий табиати 209
— РР (антипеллагрик) 198
— авитаминози 198
— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 198
— озиқ-овқат маҳсулотларидаги миқдори 198
— химиявий табиати 199
Витаминсимон моддалар 185
Водород 52
— боғи 52

Г

Галактоза 142
Галактозамин 152
Галактозо-1-фосфат 293
β-галактозидаза (к. Лактаза) 155
Галактозидлар 155
Галактолипидлар 174
Галактуронат кислота 149
Ганглиозидлар 163
Гастрин 264, 352
Гексооксигексогидробензол 211
Гексозалар 142
Гексокиназа 295
Гексуронат кислота 207
Гельфильтрация 37, 38
Гель хроматография 37
Гем 60
Гематопорфирин 61
Гемин 62
Гемоглобин, — лар 62
— А 62, 51
— S 51
— F 62
одам гемоглобини 62
CO — гемоглобин 63
Гемопротеинлар 23, 60
Гемохромоген 63
Гемоцианин 62
Ген (лар) 440
— мутациялари 449
— экспрессияси 423
Ген — регулятор 452
Генетик инженерлик 123
Генетик касалликлар 454
Генетик код 123, 433
Генетик рекомбинация 447
Геном 440
— бактериялар геноми 440
— эукариотик ҳужайралар геноми 450
Геометрик изомерия 166
Гепарин 161
Гестагенлар 252
Гетероауксин 267
Гетерополисахаридлар 156
Гетеротроф организмлар 260
Гиалуронидаза 160
Гиалуронат кислота 153, 160
Гиббереллинат кислоталар 268
Гибридлаш ДНК — ДНК 136
Гигантизм 225
3-гидроксиацил-АТО — дегидрогеназа 337
3-гидроксиацил-КоА 337
3-гидроксиацил-КоА — дегидрогеназа (флавопротеин 3, $ФП_3$) 337
— гидрооксибутират 337
— гидрооксибутират дегидрогеназа 338
—3-гидроксибутирил-АТО 338
Гидрокортизон 255
Гидролазалар 105
Гидролиазалар 107
Гидролиз
Гидрофоб муносабатлар 53
Гипергликемия 242
Гипертензин 266
Гипертиреодизм 234
Гиперхром эффект 135
Гипогликемия 297

Гипоксантин 400
Гипоталамус 216, 222
Гипотиреоидизм 233
Гипофиз 218, 224
— олд бўлаги 218
— оралиқ бўлаги 224
— орқа бўлаги 224
Гиппурат кислота 330, 359, 404
Гираза 421
Гистамин 265, 357
Гистидин 26, 387
— алмашинуви 388
— гистаминга муносабати 265
Гистонлар 58
Глиадин 57
Гистохимиявий усул 114
Гликоген 159
— жигарда 159, 292
— мускулларда 159, 297
— синтези 294
— шохлантирувчи фермент 295
Гликогенез 291
Гликогенолиз 292, 301
Гликогенсинтаза 296
Гликогенфосфорилаза (к.фосфорилаза а ва в) 303
Гликозидазалар 105
Гликозид боғлар 142
— гликозид боғлар 142
Гликозидлар 152
Гликозилдиацил глицерин 174
Гликозилтрансферазалар 104
Гликокиназа 310
Гликолиз 300
— аэроб 307, 314
— мускулларда 300
Гликолипидлар 221, 174
Гликонеогенез 294
Гликопротеидлар 22, 59, 161
Гликосфинголипидлар 175
Гликохолат кислота 325
Глиоксалат кислота 373
Глицерад альдегид 141
Гликозамингликанлар 60
Глицеридлар 170
Глицерин 339
Глицеринфосфат 340
Глицерин- 3- фосфат 340
α- глицерофосфат 340
β- глицерофосфат 340
Глицеринфосфат дегидрогеназа 340
Глицерофосфатидилхолин 172
Глицилглициндипептидаза 355
Глицин 24
— алмашинуви 373
Глицинамидриботид 411
Глобин 54
Глобулинлар 57
Глутенинлар 57
Глутаматдегидрогеназа 370
Глутамат кислота 25
— алмашинуви 378
Глутамин 25, 383
Глутаминаза 384
Глутаминсинтетаза 347, 383
Глутарил- КоА 344
Глутатион 56
— Биосинтези 378
— детоксикация агенти сифатида 56
Глюкагон 245
Глюкоза 142
— изомерлари 142
— халқали структураси 143
— химиявий тузилиши 143
Глюкозамин 153
Глюкозидаза 286
Глюкоза- 1- фосфат 297
Глюкоза- 6- фосфат 297
Глюкоза- 6- фосфат дегидрогеназа 87
Глюкоза- 1- фосфат уридинтрансфераза 293
Глюкозурия 242
Глюкокиназа 295, 303
Глюкокортикоидлар 252
Глюконеогенез 310
Глюкуронат кислота 360
Гольджи аппарати 17
Гомогенат 17
Гомогенизатор 17
Гомогентизат кислота 390
Гомополисахаридлар 156
Гомосерин 375
Гомоцистеин 28
Гонадстроп гормонлар 226
Гонадотропин 225
Гордеин 57
Гормон,— лар 216
аденогипофиз гормонлари 224
адренокортикотроп гормон (АКТГ) 230
буйрак усти бези гормонлари 246
— пўст қавати 252
— мия қавати 246
— буқоқ бези 232
— гипофиз 224
— олд бўлаги 225
— оралиқ 232
— орқа 231
жинсий 258
нейрогипофиз 231
интерстициал ҳужайраларни стимуллов-чи 226
ошқозон ости бези 240
сариқ тана 259
тиреотроп 229
фоликулаларни стимулловчи 226
эпифиз 232
қалқонсимон без 233
қалқонсимон олди бези 238
Гормонал регулирлаш 216
Гормоноидлар 264
Грамицидин С 215
ГТФ 272, 303
Гуанидин 387
Гуанин 408
Гуанозин 272, 303
Гуанозин-5-монофосфат 272
Гуанозин трифосфат 272, 303
Гуанозин 3- фосфат (гуанилат кислота)
Гулоза 144
α- гулонат кислота 149

Д

Дансилхлорид 32
Дегидрирланиш 284
Дегидроаскорбат кислота 207
Дегидрогеназалар 103
Дегидрокортикостерон 253
7- Дегидрохолестерин 178
Дезаминланиш 247, 347, 357
— гидролитик 368
— қайтарилиш йўли билан 368
— оксидланиш йўли билан 247, 367
Дезоксикортикостерон 253
D-2-Дезоксирибоза 151

Дезоксирибонуклеаза 406
Дезоксирибонуклеин кислота (ДНК) 121
— тузилиш ва хусусияти 121
Дезоксихолат кислота 325
Декарбоксилазалар 106, 371
Декарбоксилланиш 357, 371
— оксидланиш билан 315
Декстран 159
Декстринлар 159
— ҳосил бўлиши 159
Декстроза (қ. глюкоза)
Денатурация 43
Дестиобиотин 202
Детергентлар 113
Детоксикация 358
— синтезлар 358
1,2- диацил глицерин 324
Диабет 243
— аллоксан диабети 242
— қандли 49, 243, 313
— инсулин билан даволаш 243
— пайдо бўлиш сабаблари 243
— қандсиз 231
— панкреатик 243
Диастаза 65
Диацил глицерин 3- фосфат 327
Диаминомонокарбон кислоталар 25, 26
Дигидролиноилацилтрансфераза 317
Дигидролиноилдегидрогеназа 317
Дигидросфингозин 174
Дигидрохолестерин 178
Диизопропилфторфосфат 79
3,5- дийодтирозин 234
Динитрофторбензол 32
Дифосфотидалглицерин 172
ДНК 121
ДНК — га мухтож РНК полимераза 424
ДНК — гираза 421
ДНК — лигаза 422
ДНК — полимераза 419, 420
ДНК — репликацияси 417
ДНК — синтезининг яримконсерватив йули
3,4- диоксифенилаланин (ДОФА) 29
1,25- диоксихолекальцеферол 190
Дипептид 45
Дипептидазалар (депептидгидролазалар) 353
Дисахаридлар 153
Дифосфопиридиннуклеотид (ДПН) (к. НАД) 198
1,3- дифосфоглицерат альдегид 305
2,3- дифосфоглицерат альдегид 305
ДСФА (3,4- диоксифенилаланин) 265, 29
ДОФА — хинон 247

Е

Еноль 150
Енолаза 305
Ер- лар 163
— алмашинуви 330
— жигарни роли 325
— ва ёғсимон моддалар 323
— депоси 169
— ичак деворида ресинтези 323
— ичакда сурилиши 323
— меъда ичак йўлида ҳазм бўлиши 323
— ўт кислоталарнинг роли 324
— резерв 163
— структура 169
— табиий 164, 169
— — таркиби 163, 166
— ҳазмланиш 323
— да ошқозон ости бези ширасининг аҳамияти 324
— физик-химиявий хусусиятлари 170
— йод сони 170
— кислота сони 170
— Рейхерт-Мейсель сони 170
— эмульгирланиши 324
— эриш температураси 170

Е

Ер кислоталар
— алмашинмайдиган 166
тўйинмаган — — 165, 340
— табиий ёғлар ва ёғсимон моддалар таркибида 165
— оксидланиши 330
— да Кноop назарияси 330, 331
— организмда синтезланиши 336, 339
— синтазаси 336
Ёғсимон моддалар (липидлар) 163
Еноил — АТО — редуктаза 337
Еноил — КОА 338

З

Зеин 57
Зимаза 67
Зимоген 82, 352
Зимостерин 178
Зоостеринлар 177

И

Изоаллоксазин 196
Изозимлар 67
Изолейцин 25
— алмашинуви 380
Изолимон кислота 315
Изомеразалар 305
Изопрен 344
Изотоп,— лар 274
— радиоактив 274
— стабил 274
Изотоп методи билан моддалар алмашинувини ўрганиш 274
Изоферментлар 67, 116
Изоцитрат 317
Изоцитратдегидрогеназа 319
Изоэлектрик нукта 31
Изоэлектрофокусирлаш 38
Иминокислоталар 26
Иммуноглобулинлар 55
Инвертаза 291
Ингибирлаш 77, 78
— ферментларни ингибирлаш 77, 78
Индикат
— сийдикда 361
Индоксилглюкуронат кислота 267
Индоксил сульфат кислота 361
Индол 358, 361
Индолилсирка кислота 267
Индолэтиламин 358
Индуцирлаш 82
Инициация 434
— полипептид занжир синтези инициацияси 433
— инициарловчи кодон 435

Инозинат кислота (гипоксантозинат фосфат кислота) 139
Инозит 184, 211
Инозит фосфотидлар 184
Инсулин 240
— даволашда қўлланиши 243
— молекуляр оғирлиги 240
— структураси 241
— тузилишини аниқлаш 240
— углеводлар алмашинувидаги аҳамият 244
Инсулиназа 241
Интронлар 427
Инулин 159
Ионалмашинувчи хроматография 36
Ихтулин 59
Ичак шираси 290
Ички мембрана 16

Й

Йод 233
Йод тутувчи аминокислоталар 234
Йодирлаш 235
Йодтирозинлар 234
Йодтиронинлар 235

К

Кадаверин 357
Казеин 59
Казеиноген 59
Кальцитонин 190, 239
Кальциферол 188
Каприлат кислота 164
Капроил КоА 338
Каронат кислота 164
Капсид 441
Карбамил фосфат 400
Карбоксигемоглобин 63
Карбоксилаза (декарбоксилаза) 381
Карбоксипептидаза 353
Кардиолипин 172
Карнитин 210, 332
Карнитин — ацетилтрансфераза 332
Карнозин 388
Каротинлар 164
Катаболизм 270, 272
Каталаза 62, 103, 197
Катализ 65
Катализаторлар
— таъсир механизми 81
Каталитик марказ (қ. Фаол марказ) 79
Катепсинлар 363
Қаҳрабо (сукцинат) кислота 320
Керазин 175
Кератинлар 22, 58
— α- кератин 53
— β- кератин 53
Кетоацил. КоА 333
— 3- кетоацил. АТО- редуктаза 337
— 3- кетоацил. АТО- синтаза 337
— 3- кетоацил. КоА- трансфераза 337
α- кетоадипинат кислота 386
β- кетоацилтиолаза 333
α- кетобутират 338
Кетогексозалар 141
α- кето- γ- аминокапронат кислота 385
α- кетоглутарат кислота 320
Кетозалар 141
Кетокислоталар 367
α- кетокислоталар 367
— переаминланиши 368
Кетон таналар 242
Кетостероидлар 257
Кефалинлар 163
Киназалар 303, 414
Кинуренин 393
Кинурениназа 394
Клетчатка (целлюлоза) 159
— овқатда аҳамияти 159
Клупеин 58
Кноп назарияси 331
Кобаламин 205
Кодни айниганлиги 432
Кодегидрогеназа,— лар (қ. НАД ва НАДФ) 86
Кодонлар 431
Козимаза 67
Кокарбоксилаза 99
Коламин 172
Коламинфосфатидлар 173
Колигназа 324
Коллаген 22, 58
Компартаменланиш 270
Комплементар ДНК 418
Конвалин А 162
Кондинсирловчи фермент 337
Конкурент ингибирлаш 78
Конформация 54
Конъюгация 449
Кооператив ўзаро алоқалар 54
Копростерин 345
— холестериндан ҳосил бўлиши 345
Кори эфири 297
Кортизон 255
Кортиколиберин 222
Кортикостероидлар 253
— биосинтези 255
— метаболизми 257
Кортикостерон 254, 255
Кортикотропин (АҚТГ) 230
Кофермент (коэнзим) 68
Коэнзим А (КоА) 94
— Q (убихинон) 213
Крахмал 156
— гидролитик парчалиниши 157
— ўсимликларда тўпланиши 156
Креатин 376
— ҳосил бўлиши механизми 376
Креатинин 376
— фосфокреатиндан ҳосил бўлиши 376
Креатинфосфат 92
— кислота 92
— мускул қисқаришида аҳамияти 92
Кребс цикли (қ. Уч карбон кислоталар цикли) 316, 318
Крезол 358
— жигарда заҳарсизлантирилиши 358
Крезолсульфат кислота 360
Кретинизм 233
Ксантин 408
Ксантиноксидаза 408
Ксантопротеин реакцияси 32
Ксилоза 151
Кўриш пурпури (родопсин) 22
Кэпирлаш 427

Л

Лактаза 155
Лактат кислота 307

Лактат дегидрогеназа 307
Лактоген гормон 228
Лактоза 154
Лактотроп гармон, лактотропин 228
Лангерганс оролчалари 242
Ланостерин 178
Лауринат кислота 164
Левулоза (к. Фруктоза) 142
Легумин 57
Лейкозин 57
Лейкотриенлар 168
Лейцин 25
— алмашинуви 380
Лейцинаминопептидлар 355
Лектинлар 162
Лецитин 172
α — лецитин
β- лецитин 172
Лецитиназалар А, В, С, Д (к. Липазалар)
Лиазалар 106
Либеринлар 217
Лигазалар (синтетазалар) 107, 428
Лигноцерат кислота 164
Лизин 26
— алмашинуви 385
— аминоадипинат кислотага айланиши 385
Лизогения 449
Лизокефалинлар 327
Лизолецитин 327
Лизосомалар 13, 17
Лимон кислота (цитрат кислота) 316
— — цикли 316, 318
Липопротеинлипаза 327
Липосомалар 13
Липотроп таъсир 212
Липотроп факторлари 341
Липотропин 228
Липохолат кислота 325
Люлиберин 223
Люмистерин 188
Люмифлавин 196
Люмихром 196
Лютминловчи гормон 226
Лютестерон (прогестерон) 255

М

Магний 19
Макромолекулалар 6
Малат 321
Малатдегидрогеназа 321
Малонил- КоА 338
Мальтаза 290
— ичак ширасининг мальтазаси 291
Мальтодекстринлар 159
Мальтоза 154
— тузилиши 154
Маннит 150
Манноза 142
Матрица РНК си 137
Мевалонат кислота 344
Медиаторлар 264, 265
Меланинлар 391
Меланоцитстимулловчи гормон 224
Мелибиоза 155
Менахинон (K_2 витамин) 193
Метаболизм 270
Метаболитлар 270
Метаболик йўллар 271
Металлопротеидлар 22, 60
Метгемоглобин 63
Метилглюкозидлар 146
Метилмалонил 334
Метилмеркаптан 359
Метилланиш 376
Метилтиоурацил 237
Метилтрансферазалар 104
5- метилцитозин 126
Метионин 25
— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 375
— трансметилланиш реакцияларида иштироки 375
— алмашинуви 375
Метионин аденозин трансфераза 435
Микронайчалар 13
Микростеринлар 177
Микросомалар 288
Микротаналар 13
Микседема 233
Миллон реакцияси 32
Минерал кортикоидлар 252
Минерал 19
— аҳамияти 19
Минор асослар 126
Миоглобин 60
Миозин 22
Миозиноген 57
Миристинат кислота 164
Мис порфиринлар 60
Мистутувчи ферментлар 282
Митохондриялар 6
Михаэлис-Ментен константаси 75
Мой кислота (бутират кислота) 164
Молекуляр касалликлар 454
Молекуляр элак телфилтрлаши 39
Моноаминодикарбон кислоталар 25
Моноаминомонокарбон кислоталар 24
α-3- монойодтирозин 234, 28
Мононуклеотидлар 126
— парчаланиши 406
Монооксигеназалар 289
Моносахаридлар (монозалар) 140, 141
— сўрилгандан кейинги тақдири 292
— сўрилиш тезлиги 291
— циклик шакллари 145
Мочевина (к. сийдикчил) 397
Мукополисахаридлар 162
Мукопротеидлар (глекопротеидлар) 162
Мультифермент системалар 114, 271
Мутагенлар 448
Мутациялар 449
Муцин 162
Мумлар 163, 171
Мураккаб оқсиллар 22

Н

НАД 198
НАД·H_2 86
НАД·H_2·дегидрогеназа 280
НАДР 86
НАДР·H_2 86
Натив конформация 438
Натив оқсиллар 438
Натрий 252
Нафас коэффициенти 242
Нафас олиш хромогенлари 285
Нафас ферментлари 286
Нейраминат кислота 153
Нейрогипофиз 231
Нейропептидлар 56
Нейтрал ёғлар 169

Нервонат кислота 175
Никотинамид 198
Никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД) 86
— қайтарилган шакли (НАД·H_2) 86
Никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат (НАДФ) 86
— қайтарилган шакли (НАДФ·H_2) 86
Никотинат кислота 198
— амиди 198
— триптофандан синтез бўлиши 398
Нингидрин реакцияси 32, 34
Норадреналин (норэпинефрин) 246
Нуклеазалар 132, 428
Нуклеин кислоталар 20, 121
— алмашинуви 406
— оксилларнинг биосинтезидаги роли 431
— синтези 418
— тузилиши 123
Нуклеозидлар 126
— дезаминланиши 408
— тўқималарда парчаланиши 407
Нуклеоплазма 15
Нуклеопротеидлар 58
— алмашинуви 406
— ошқозон ва ичакда парчаланиши 406
— сўрилиши 406
— ҳужайра ядросида 121
Нуклеосомалар 447
Нуклеотидазалар 407
Нуклеотидлар 124

О

Овальбумин 59
Ововителлин 59
Оказази фрагментлари 423
Оксидланиш 283
— қайтарилиш жараёнлари 284
Оксидланишли фосфорланиш 287
3- оксиантранилат кислота 394
3- оксиацилдегидрогеназа 333
β- оксибутирил КоА 338
Оксигемоглобин 63
Оксигеназалар 283
Оксидазалар 103
— аминокислоталар оксидазалари 103
Оксидоредуктазалар 103
Оксидоредукция 283
5- оксииндолил ацетат кислота 265
3- оксикинуренин 394
Оксикислоталар 141, 142
Оксикобаламин 206
Оксилизин 27
β- окси-β- метил-глутарат кислота 344
β- окси-β- метил-глутарил- КоА 344
β- оксимой кислота 243
— диабет касаллигида сийдикда чиқарилиши 243
Оксинервонат кислота 175
17- оксипрогестрон 236
Оксипролин 26
Окситоцин 56
5- окситриптамин (серотонин) 372
— фармакологик таъсири 372
5- окситриптофан 372, 373
— декарбоксилланиши 373
n- оксифенилпируват кислота 390
n- оксифенилпропионат кислота 390
Оксиэтиламин 172
Олеат кислота 165, 166
Олеодипальмитин 169
Олеопальмитостеорин 169
Олигопептидлар 45
Олигомерлар 38, 54
Олигосахаридлар 140
Олма кислота 321
Олтингугурт 375
Онкогенлар 455
Оперон 452
Оптик изомерия 30
Опсин 187
Орнитин 27, 401
— сийдикчил синтезида роли 348, 399
— цитруллинга айланиши 399
— халқаси сийдикчил синтезида 348
Орнитурат кислота 359
Оротидин-5- фосфат 413
Оротат кислота 412
Остеомаляция 189
Остеопороз 180
Ошқозон ости бези 218
Оқсил,— лар 22
— алмашинуви 346
— аминокислоталар сақлаши 22, 23
— аминокислота таркибини белгилаш 46
— амфотерлик хусусияти 31
— биологик аҳамияти 21
— биосинтез механизми 431
— бирламчи структураси 46
— гидролизи 352
— Глобуляр оқсиллар 23, 44
— денатурацияси 43
— изоэлектрик нуқтаси 31
— иккиламчи структураси 51
— ичакда чириши 356
— классификацияси 57
— коагуляцияси 44
— коллоид ҳолати 40, 41
— молекула оғирликлари 38
— белгилаш усуллари 39
— пластик функцияси 22
— рангли реакциялари 32
Содда оқсиллар 22, 57
— суббирликлари 38
— сўрилиши 356
— тузилиши 22
— полипептид занжирлар назарияси 433
— α- спираллар 51
— β-структура 53
— турtламчи структураси 54
— тўла қиммати йўқ оқсиллар 349
— тўла қимматли 349
— уч группалари 46
— учламчи структураси 51, 53
— ўсимлик оқсиллари 57
— фибриляр 23, 44
— физик-химиявий хоссалари 45
— чўкиши 45
— ҳазмланиши 352, 353
— ичакда 352
— ошқозонда 352

П

Палиндромлар 444, 446
Пальмитат кислота 165
Пальмитоолеостеарин 169
Пангамат кислота 210
Панкреозимин 264
Пантотенат кислота 200
— авитаминози 200

— моддалар алмашинувидаги аҳамияти 201
— одамнинг бир суткадаги эҳтиёжи 201
— химиявий тузилиши 200
Парааминобензоат кислота 209
— авитаминози 209
— биологик аҳамияти 209
Парализаторлар (ингибиторлар) 77
Паратиреоид гормон 190, 238
Пектин моддалар 160
Пеллагра 298
Пентоза,— лар 150
— биосинтези 151, 410
Пепсин 352
— каталитик активлиги 352
— кристаллик 352
— молекуляр оғирлиги 352
— pH оптимуми 352
— спецификлиги 352
Пепсиноген 352
— кристалик 352
— молекуляр оғирлиги 352
— пепсинга айланиш реакцияси 352
Пептидазалар 105, 347, 353
— таъсири 347
Пептид,— лар 21, 45, 56
— боғи 22, 45, 403
— синтези 403
С — пептид 241
Пептидлар харитаси 34
Пептидил трансфераза 346
Переаминланиш 368
— аминокислоталарнинг дезаминланиши 367
— билан боғлиқлиги 369
Пероксидаза 103, 283
Перформиат кислота, уст чумоли кислота 47
Пираноза 147, 152
Пиридоксаль 199
Пиридоксамин 199
Пиридоксин 199
Пиримидин асослари 124
— биосинтези 412
Пиримидиндезаминазалар 409
Пиритиамин 214
Пироузум кислота 318
Пиррол ҳалқаси 61
Пируватдегидрогеназа 317, 318
Пируваткарбоксилаза 310
Пируваткиназа 307
Пируват (к. пироузум кислота) 318
Плазматик мембрана 13
Плазмидий 443
Полиакриламид гель 37
Полимераза 420
Полиневрит 194
Полинуклеотидфосфорилаза 423
Полипептидлар 45
Полипептид занжирнинг элонгацияси 433
Полирибосомалар 17
Полисахаридлар 140, 156
— бактериал полисахаридлар 157
— организмда ўзлаштирилиши 157
Полисомалар 13, 437
Порфин 61
Порфирин 61
Прегнандиол 259
Прегненолон 255
Препроинсулин 241
Примаза 427
Проинсулин 241
Прокариотлар 132, 440
Проколлаген 58
Пролактин 228
Проламинлар (ўсимлик оқсиллари) 57
Пролидаза 356
Пролин 26
Пролипаза 324
Промотор 429, 453
Пропискортин 229
Пропионат кислота 334
Простаглондинлар 167, 168, 262
Простатик группа 22, 83
Протаминлар 58
Простациклин 158
Протеидлар 22
Протеинкиназа 250
Протеноидлар 58
Протеинлар (к. оқсиллар) 21, 22
Протомер 54
Протеолипидлар 59
Протопорфирин 61
Протромбин 192
Проферментлар 82
Процессинг 425
Псевдоуридин 127, 429
Птеридин 209
Птероилат кислота 203
Птероил-гептаглутамат кислота 203
Птероил-глутамат кислота 203
Птомаинлар 357
Пуриннуклеотидлар 126
Пурин асослари 124
— — синтези 411
Пурин,— лар 125
— сийдик кислотага айланиши 409
Пуромицин 439
Путресцин (тетраметилеидиамин) 357

Р

Радиоактив изотоплар 274
Рацемазалар 107
Рахит 188
Ревертаза 428
Регулирловчи оқсиллар 221
Релаксин 288
Ренин 266
Рентгеноструктура анализи 51
Ренатурация 135
Репарация 448
Репликатив айри 417
Репликон 444
Реплисома 421
lac — репрессор 452
Рестриктазалар 123, 132, 447
Ретинен (ретиналь) 187
Ретиненредуктаза 187
Ретинол (к. А витамин) 187
Рецепторлар 15, 22
D — рибоза 150
Рибозо-5- фосфат 413
Рибозо-1,5- дифосфат 151
Рибозополинуклеотидлар 124
Рибонуклеаза 50
Рибонуклеин кислота 121
— информация (и — РНҚ) 136, 137, 426
— рибосомал (р — РНҚ) 136, 139, 425
— транспорт (т — РНҚ) 136, 137, 425
— тузилиши ва хусусиятлари 123
Рибосомаль РНҚ 139, 425
Рибосомалар 13, 16, 431
Рибофлавин 196
Рибулозо-5- фосфат 151
Рицинолат кислота 165

РНК-га муҳтож ДНК 428
РНК- полимераза 424
Роданаза 105
Родопсин 22
Ротенон 287

С

Сальмин 58
Сахароза (инвертаза) 291
— ичак шираси сахарозаси 291
Сахароза
— тузилиши 155
Сведверг 18
Седиментация 18
— коэффициенти 18
Седогептулоза 152
Седогептулоза-7- фосфат 152
Секретин 217, 263, 353
Сенгер усулида аминокислота « N» учини аниқлаш 48
Серин 24
— дезаминланиши 374
— алмашинуви 374
Серинфосфатидлар 374
Серинфосфат кислота 59
Серотонин 264, 373
Сиалат (нейраминат) кислота 176
Сигма фактор 423
Сигмастерол 179
Сийдикчил цикли 399
Симпатинлар 249
Синтетазалар 107, 428
Синестрол 260
Сирка кислота 343
Сиркаацетат кислота 334
— диабетда 334
— сирка кислотадан ҳосил бўлиши 334
— тўқималарда оксидланиши 334
— холестерин ҳосил бўлишида иштироки 343
— қонда йиғилиши 334
Ситостерин 178
Скатоксил 361
Скатоксилсульфат кислота 361
Скатол 358, 361
Сквален 344
Склеропротеинлар 58
Скорбут 206
Скумбрин 58
Скумброн 58
Смолалар, ион алмаштирувчи 36
Совун 170
Совунланиш 170
— сони 170
Соматолиберин 223
Соматотроп гормон, соматотропин 225
Соматостатин 246
Сорбит 144
Сорбоза 144
Спейсерлар 447
Спермацет 171
α- спираль 51
Спирт ачиши 229
Статинлар 217
Стеарат кислота 165
Стереоизомерия 142
Стероидлар 176
Стеринлар 164, 328
— сўрилиши 328
Стигмастерин 179
Стильбестрол 260
Стрептомицин 215
β-структура 53
Стурин 58
Сузиш тиғизлиги ДНК 135
Сукцинатдегидрогеназа 320
Сукцинил- КоА 320
Сульфатазалар 105
Сульфгидрид 83
— группа 83
— ферментлар 83
Сульфоэстеразалар (сульфатазалар) 105
Супероксиддисмутаз 288, 289
Сфингозин 163, 174
Сфинголипидлар 163, 174
Сфингомиэлинлар 174, 342
Сфингофосфатидлар 174
Сийдик кислота (урат кислота) 403
— одам ва антропоид маймунларининг пурин алмашинувининг охирги маҳсулоти 403
— синтези 409
— ҳайвонлар ва қушлар жигарида 409
— оксидланиши 409
Сийдикчил, мочевина 399
— Кребс циклида синтези 399
— синтезида жигарнинг роли 401
— Ненцкий схемаси 400
— орнитин циклининг босқичлари 399
Субстрат 76
Сут кислота (лактат кислота) 307
— — мускуллар қисқарганда ҳосил бўлиши 307
Сўлак
— амилазаси 290
Сфинголипидлар 175

Т

Тахистерин 188
Таурин
— ҳосил бўлиши 377
Тауродезоксихолат кислота 326
Таурохолат кислота 325
Тескари транскриптаза 428
Тестостерон 261
— пропионат 262
Темир-олтингугуртли оксиллар 281, 282
Темирпорфиринлар 60, 62
Терминация 436
Терминирловчи кодонлар 423
Тескари транскрипция 123
Тетрогидрофолат кислота 204
Тетрайодтиронин 234
Тетрапептид 45
Тетрозалар 152
Тиамин 99
Тиамин пирофосфат 99
Тимидилат кислота 127
Тимин 125
Тимозин 223
Тимус 222
Тиоурацил 126
Тирамин 265, 357
Тиреоглобулин 233, 236
Тиреотроп гормон, тиреотропин 299
Тирозин 26
— алмашинувининг бузғунликлари 390
— тироксин ва адреналиннинг синтези учун субстрат 236, 247
Тирозиназа 391
Тирозиноз 391
Тироксин 28, 234

Тиролиберин 223
Тиронин 234
Тиғизлик градиентида центрифугирлаш 135
Тўқиманинг нафас олиши 283
α- Токоферол 191
β- Токоферол 191
γ- Токоферол 191
δ- Токоферол 191
Топоизомеразалар 421
Трансальдолаза 104
Трансаминазалар 370
Трансдукция 449
Транскетолаза 104
Транскрипт 423
Транскрипция 417, 423, 450
Транскрипциядан кейинги процессинг 425
Транслокация 436
Трансляция 136, 417, 431
Транспозонлар 448
Транспорт қилувчи оксиллар 22
Трансферазалар 103
Трегалоза 155
Треонин 25
— алмашинуви 375
Триацилглицероллар 340
Триглицеридлар 169
— аралаш 169
— эркин 169
3, 5, 3′ — трийодтиронин 29, 235
Триозалар 151
Триолеин 169
Трипальмитин 169
Трипептид 45
Трипсин 353
Трипсиноген 353
— трипсинга айланиши 353
Триптофан 26
— кинуренинга айланиши 393
— никотинат кислота билан боғланганлиги 395
— парчаланиши 396
Тристеарин 169
т РНҚ 136, 137
Тромбоксанлар 168, 263
Троп гормон 225
Тропомиозин
Темир 19
Тухумдонлар 218
Тўртламчи структура 54

У

Убихинон 213
Убихонон-с цитохром редуктаза 286
Углеводлар 140
— алмашинуви 293
— регуляцияси 311
— аэроб оксидланиши 314
— ёғларга айланиши 416
— сўрилиши 290
— ҳазмланиши 290
Углевод (IV)- оксид 140
УДФГ 296
УДФ- галактоза 293
УДФ- глюкоза 296
УДФ- глюкуронат кислота 293
Узум шакари, (қ. Глюкоза)
Ультроцентрифуга 38
Ультроцентрифугалаш 38
Уратлар 403
Урацил 124
Уреаза 409
Уридин дифосфатглюкоза, (қ. УДФ — глюкоза) 293
Уридин дифосфатглюкуронат кислота (глюкуронат кислотанинг актив шакли — УДФГҚ) 360
Урикотелик ҳайвонлар 390
Уронат кислота 160
Уруғдонлар 218
Учламчи структура 51,53

Ф

Фаглар 441
Фаолланиш энергияси 68
Фарнезилпирофосфат 344
Фенацетилглутамин 385
Фенацетурат кислота 330
Фенилаланин 26
— алмашинуви 390
— гемогентизат кислота айланиши 389
— тузилиши 390
Фенилацетат кислота 331
Фенилвалерианат кислота 331
Фенилкапронат кислота 331
Фанилкетонурия 120
Фенилмой кислота 330
Фенилпируват кислота 390
— оксидланиши 390
— — ли олигофрения 389
Фенилпропионат кислота 331
Фенилтиогидонтаинат кислота 48
Фенилэтиламин 358
Фенол 360
— жигарда заҳарсизлантирилиши 358
Фенолсульфат кислота 360
Феохромацитома 252
Фермент,— лар, энзимлар 22, 65
— ажратиб олиш ва тозалаш 110
— активатор ва парализаторлари (ингибиторлари) 78
— аллостерик маркази 81
— биологик катализаторлар 65
— индексацияси 108
— классификация 84, 102
кристалик ферментлар 67
— миқдорини аниқлаш методлари 113
— никобсизлантириш йўли билан фаолланиши 82
— номенклатураси 102
— pH оптимуми 76
— спецификлиги 70
— таъсир этиш механизми 81
— муҳит реакциясининг ахамияти 73
— химиявий тузилиши 66
Феромонлар 266
Фиброин 58
Филлохинон 193
Фитогормонлар 267
Фитол 191
Фитостеринлар 177
Флавин,— лар 196
Флавинадениндинуклеотид (ФАД) 197, 286
Флавинмононуклеотид (ФМН) 197
Флавин ферментлар 87
Флавон 194
Флавопротеинлар 23, 196, 280
Фолат кислота 203
— авитаминози 204
— моддалар алмашинувидаги роли 204
Фолликулин (эстрон) 259
Фолликулостимулловчи гормон 226

Формилкинуренин 393
N- формилметионин 434
Фосфогенлар 92
Фосфатаза,— лар 303
Фосфатидат кислота 172
Фосфатидил глицерин 172
Фосфатидилинозитол 172
Фосфатидил серин 172, 173, 342
Фосфатидил холин 173
Фосфатидил этаноламин 173, 342
Фосфатидлар 172
— алмашинуви 341
— аҳамияти 341
— ичакда сўрилиши 341
— организмда синтез қилиниши 341, 342
Фосфатлар 287
Фосфоаденозинфосфосульфат (ФАФС) 360
Фосфогексоизомераза 293
Фосфоглицерат альдегид 306
2- фосфоглицерат кислота 306
3- фосфоглицерат кислота 306
Фосфоглицераткиназа 306
Фосфоглицерин 305
— тўқималарда оксидланиши 305, 306
Фосфоглицеромутаза 306
Фосфоглюкомутаза 293
Фосфодиэстеразалар 132
Фосфоенолпируват 307
Фосфоенол пируват карбоксилаза 310
Фосфокиназалар 91
Фосфопиридоксамин 370
Фосфопироузум кислота 307
— енол шакли 307
Фосфолипазалар А, В, С, Д 327
Фосфолипидлар 163
Фосфопиридоксаль 98
— аминоферазаларнинг коферменти 98
Фосфорилирлаш 287
Фосфопротеидлар 23, 58
Фосфор 287
Фосфорибоза 413
5-фосфорибозил-1-пирофосфат 413
Фосфорилаза *а* ва *в* 250, 303
Фосфорланиш нуқталари 280
Фосфоролиз 301, 304
3- фосфосерин 374
Фосфотрансферазалар (фосфоферазалар) 104
Фосфотриозалар 305
Фосфофруктокиназа 305
Фосфоэстеразалар (фосфатазалар) 109
Фотосинтез 270
Френозин 175
Фруктоза 142
— глюкозага ўтиши 150
— циклик шакли 147
Фруктозо-1,6- дифосфат 302
Фруктозо-6- монофосфат 302
Фруктокиназа 302
1- фтор-2,4- динитробензол 32
Фумарилацетоацетат кислота 390
Фумарат кислота 166, 321
Фумаратгидролаза 321
Фуран 147
Фуранозалар 147

Х

Хаульмуграт кислота 165
Хеликазалар 421
Хемиосмотик гипотеза 288
Хенодезоксихолат кислота 325
Хиломикронлар 179, 325
Химозин (ширдон ферменти, лабфермент) 353
Химотрипсин,— лар 353, 354
Химотрипсиноген 353, 354
— химотрипсинга айланиши 354
Хираль бирикмалар 143
Хитин 160
Хлор 19
Хлоропластлар 13
Хлорофилл *а* ва *б* 60
Холонат кислота 325
Холат кислота 325, 345
Холеинат кислоталар 326
Холестераза 328
Холестерин 177, 328
— алмашинуви 343
— организмда синтез қилиниши 343
— сўрилиши 328
— тузилиши 177, 328
Холекальциферол 188
Холецистокинин 264
Холин 163,212
— биологик роли 212
— липидлар алмашинувидаги роли 212
— сўрилиши 212
— трансметиллаш реакциясида иштироки 212
— химиявий тузилиши 212
Холинфосфатидлар 172
Холинэстераза 264
Холофермент 68
Хондротинсульфат кислота 161
Хондромукоидлар 161
Хроман 191
Хроматин 15, 447
Хроматографик метод 34, 36, 37
Хромосомалар 115
Хромопротеидлар 60

Ц

Цвиттерионлар 30
Целлобиоза 155
Целлюлаза 292
Целлюлоза 159
Цереброзидлар 163, 174
Цереброн (френозин) 175
Цербронат кислота 175
Церил спирт 171
Цетил спирт 171
Циклик АМФ 128. 250
Цинк 19
Цианкобаламин 206
Цинккобаламин 205
Циклопентанопергидрофенантрен 177, 257
Циклопептидлар 56
Цинга 206
Цис-аконитат кислота 319
Цистатионин 375
Цистеамин 397
Цистеин 24
— алмашинуви 377
Цистеинат кислота 377
— декарбоксилланиши 377
Цис-транс изомерия 166
Цистин 24
— организмда алмашинуви 375
— цистеинга айланиши 375
Цистинурия 376
Цитидилат кислота 127
Цитидиндифосфат кислота (ЦДФ) 423
Цитидинтрифосфат кислота (ЦТФ) 423
Цитидиндифосфатхолин (холиннинг актив

формаси ЦДФХ) 342
Цитозин 125
Цитохромоксидаза 285
Цитохромпероксидаза 285
Цитохромредуктаза 286
Цитохром,— лар 89, 103, 285
— a 89
— a_3 89
— b 89
— c 89
— c_1 89
Цитрат 317
Цитрат-синтаза 319
Цитрин 134
Цитруллин 27
— аргининга айланиши 401, 402

Ч

Чаргофф қоидалари 131

Ш

Шикимат кислота 389
Шифф асослари 98

Э

Эдестин 57
Экдезон 266
Экзоамилаза (β-амилаза) 290
Экзонлар 428
Экзопептидазалар 106
Эластин 22, 58
Электронларни узатиш занжири 316
Электрофорез 37
Элонгация 435
Энантиомерлар 30, 144
Эндоамилаза (α-амилаза) 290
Эндокрин безлар 217
Эндонуклеазалар 123, 443, 457
Эндопептидазалар 106
Эндоплазматик тўр 17
Эндемик буқоқ 233
Эндорфинлар 229
Энзим,— лар (к. Ферментлар) 65, 66
Энзимодиагностика 120
Энзимопатология 120
Энзимотерапия 120
Энзим-субстрат комплекси 73
Энкефалинлар 229
Энтерогастрон 264
Энтерокиназа 82, 353
Эпимераза 107
Эпинефрин (қ. Адреналин)
Эргокальциферол (витамин $Д_2$) 188
Эргостерин 178
Эркин энергия 276
Эритродекстринлар 159
Эритрозо-4-фосфат 152
Эстеразалар 105
Эстрадиол 258, 259
Эстриол 258, 259
Эстрогенлар 258, 259
Эстрон 259
Этанол 300
Этаноламин 342

Ю

Юксак энергияли фосфат бирикмалар 90—93, 127—129

Я

Ядро 15
Ядро пардаси 15

Ў

Ўсиш ингибиторлари 267
Ўроқсимон хужайрали камқонлик 50

Қ

Қанд 155
— кислотаси 149

Ҳ

Ҳайвон индикани 361
Ҳужайра 9
— органоидлари 9, 13
— ядроси 15

АДАБИЁТЛАР

1. Д. Мецлер. Биохимия. Москва, «Мир», 1980.
2. А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит, Р. Хилл, И. Леман. Основы биохимии. Москва, «Мир», 1981.
3. П. Зенгбуш. Молекулярная биология. Москва, «Мир», 1982.
4. Я. Мусил, О. Новакова, К. Кунц. Современная биохимия в схемах. Москва. «Мир», 1984.
5. Л. Страйер. Биохимия. Москва, «Мир», 1984.
6. Б. Альбертс, Д. Брей, Ж. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, Ж. Уотсон. Молекулярная биология клетки. Москва, «Мир», 1986.
7. А. Ленинджер. Основы биохимии. Москва, «Мир», 1985.
8. Е. Тўракулов. «Биохимия». Тошкент, «Ўқитувчи», 1970.
9. А. А. Анисимов, А. Н. Леонтьева, И. Ф. Александрова, М. С. Камаиина, Л. М. Бронштейн. Основы биохимии. М., «Высшая школа», 1986.
10. Р. Бохински. Современные воззрения в биохимии. Москва, «Мир», 1987.
11. Э. Рис, М. Стернберг. От клетки к атомам. Москва, «Мир», 1988.
12. Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. Биологическая химия. Москва, «Медицина», 1990 г.

МУНДАРИЖА

Сўз боши . . . 3
Кириш . . . 4
Биологик химиянинг мавзуи ва тарихи . . . 4
Молекуляр биологиянинг пайдо бўлиши . . . 6
Биохимиянинг айрим соҳалари . . . 7

I боб. Ҳужайранинг тузилиши ва таркиби . . . 9

1.1. Ҳужайранинг умумий тузилиши . . . 9
1.1.1. Ҳужайрани электрон микроскоп ёрдамида кузатиш . . . 9
1.2. Ҳужайра аъзочалари . . . 13
1.3. Ҳужайра компонентларини ажратиб олиш . . . 17
1.4. Ҳужайранинг химиявий таркиби . . . 19

II боб. Оқсиллар ва пептидлар . . . 21
2.1. Оқсилларнинг функциялари . . . 22
2.2. Аминокислоталар . . . 23
2.2.1. Аминокислоталарнинг классификацияси . . . 23
2.2.2. Аминокислоталарнинг умумий хоссалари . . . 29
2.2.3. Аминокислоталарнинг хроматографик анализи . . . 33
2.3. Содда оқсиллар, протеинлар . . . 35
2.3.1. Оқсилларни ажратиб олиш ва тозалаш . . . 35
2.3.2. Оқсилларнинг умумий хоссалари . . . 38
2.3.3. Оқсилларнинг молекуляр массаси . . . 38
2.3.4. Оқсилларнинг кислотали ва асосли хоссалари . . . 39
2.3.5. Оқсилларнинг коллоид ҳолатлари . . . 42
2.3.6. Денатурация . . . 43
2.3.7. Глобуляр ва фибрилляр оқсиллар . . . 44
2.4. Оқсил молекуласининг тузилиши . . . 45
2.4.1. Пептид боғи, пептидлар . . . 45
2.4.2. Оқсил молекуласининг структура даражалари . . . 46
2.4.3. Бирламчи структурани аниқлаш . . . 46
2.5. Иккиламчи ва учламчи структура . . . 51
2.6. Тўртламчи структура . . . 54
2.7. Антитаналар (зиджисмлар) . . . 55
2.8. Биологик аҳамиятга эга табиий пептидлар . . . 56
2.9. Оқсиллар классификацияси . . . 57
2.9.1. Содда оқсиллар . . . 57
2.10. Мураккаб оқсиллар . . . 58
2.10.1. Нуклеопротеидлар . . . 58
2.10.2. Фосфопротеинлар . . . 58
2.10.3. Липопротеинлар . . . 59
2.10.4. Гликопротеинлар . . . 59
2.10.5. Хромопротеинлар . . . 60
2.10.6. Гемоглобин . . . 60
2.10.7. Хлорофилл . . . 64

III боб. Ферментлар . . . 65
3.1. Ферментлар ҳақидаги таълимотнинг шаклланиши . . . 65
3.2. Ферментларнинг оқсил табиати . . . 66
3.3. Ферментатив реакциянинг энергетик механизми . . . 68
3.4. Ферментларнинг спецификлиги . . . 70
3.5. Ферментатив кинетиканинг асосий тушунчалари . . . 73
3.6. Ферментатив реакция тезлигига таъсир этувчи омиллар . . . 76
3.7. Ферментларнинг фаол маркази . . . 79
3.8. Ферментларнинг каталитик таъсир механизми . . . 81
3.9. Ферментларнинг активаторлари, коэнзимлар ва простетик группалар . . . 82

3.10. Коферментлар классификацияси 84
3.11. Водород ва электрон ташувчи коферментлар 86
3.12. Цитохромлар 89
3.13. Группаларни кўчирувчи коферментлар 90
3.13.1. Аденозинфосфатлар 90
3.13.2. Ацил группаларни ташувчилар, кофермент А, коэнзим А 94
3.13.3. Бир углеродли группаларни ташувчилар 95
3.13.4. Пиридоксаль- 5- фосфат ва пиридоксамин- 5- фосфат 97
3.13.5. Синтез, изомерланиш ва углерод-углерод боғларининг узилиш коферментлари . 99
3.14. Энзимлар номенклатураси ва классификацияси 102
3.14.1. Оксидоредуктазалар 103
3.14.2. Трансферазалар 103
3.14.3. Гидролазалар 105
3.14.4. Лиазалар 106
3.14.5. Изомеразалар 107
3.14.6. Лигазалар 107
3.15. Ферментлар классификацияси ва номерацияси (индекси)нинг калити . . . 108
3.16. Ферментларни ажратиб олиш ва тозалаш усуллари 110
3.17. Ферментлар фаоллигини организмда ва биологик материалда ўлчаш . . . 111
3.18. Ферментларнинг хужайра ичидаги таъсири 113
3.19. Мультиферментли комплекслар ва конъюгатлар 114
3.20. Изоферментлар 116
3.21. Хужайрада ферментлар миқдорини бошқариш 117
3.22. Аллостерик регуляция. Ферментатив реакциянинг тескари алоқа асосида бошқарилишнинг асосий кўриниши 119
3.23. Ферментларнинг амалиётда қўлланиши 119

IV боб. Нуклеин кислоталар . 121

4.1. Нуклеин кислоталарни ўрганиш тарихи 121
4.2. Нуклеин кислоталарнинг тузилиши ва физик-химиявий хоссалари . 123
4.2.1. Нуклеотидлар — нуклеин кислоталарнинг структура элементидир . 124
4.2.2. Аденозин уч фосфатнинг хужайра энергетикасидаги роли . . 128
4.2.3. Полинуклеотидларнинг тузилиши 130
4.2.4. Нуклеин кислоталарнинг нуклеотид таркиби 131
4.3. Нуклеазалар 132
4.4. ДНК структураси 133
4.4.1. ДНК нинг физик-химиявий хоссалари 135
4.5. РНК нинг типлари 136

V боб. Карбонсувлар (углеводлар) . 140

5.1. Углеводлар ва уларнинг хосилалари . . 140
5.2. Моносахаридлар 141
5.2.1. Моносахаридларнинг стереоизомерлиги . . 142
5.2.2. Моносахаридларнинг халқали шакллари . . 145
5.2.3. Моносахаридларнинг баъзи умумий хоссалари . . 149
5.2.4. Пентозалар 150
5.2.5. Аминокандлар 152
5.3. Дисахаридлар 153
5.4. Полисахаридлар 156
5.5. Мукополисахаридлар 160

VI боб. Липидлар . 163

6.1. Липидларнинг умумий характеристикаси ва классификацияси . . 163
6.2. Ёғ кислоталар 164
6.3. Простагландинлар (ПГ) 168
6.4. Содда липидлар 168
6.4.1. Ёғларнинг физик-химиявий хоссалари 170
6.4.2. Мумлар 171
6.5. Мураккаб липидлар 172
6.5.1. Лецитин ва кефалин 172
6.5.2. Фосфатидилинозитлар 174
6.5.3. Гликолипидлар 174
6.6. Стерин (стерол)лар ва стероидлар 176
6.7. Бошқа табиий стеринлар 177
6.8. Липопротеинлар 179
6.9. Липидларнинг биологик мембраналар тузилишидаги иштироки . . 180

VII боб. Витаминлар . . . 183

7.1. Витаминларнинг кашф этилиши . . . 183
7.2. Витаминларнинг классификацияси . . 184
7.3. Ёғда эрийдиган витаминлар 187
7.3.1. А витамин ва кўз кўриши 187
7.3.2. Д витамин — кальциферол (антирахитик витамин) . 188
7.3.3. Е витаминлар группаси, токоферолллар 190
7.3.4. К витаминлар группаси 192
7.4. Сувда эрийдиган витаминлар 194
7.4.1. В витаминлар комплекси 194
7.4.2. Витамин B_1 витамин 194
7.4.3. B_2 витамин рибофлавин 196
7.4.4. РР витамин, никотинант кислота, ниацин 198
7.4.5. B_6 витамин, пиридоксин, адермин 199
7.4.6. Пантотенат кислота, B_3 витамин . . . 200
7.4.7. Биотин, Н витамин 202
7.4.8. Фолат кислота ва унинг ҳосилалари . . . 203
7.4.9. B_{12} витамин, антианемик витамин, кобаламин . . 205
7.5. С витамин, аскорбат кислота 206
7.6. Р витамин, ўтказувчанлик витамини, цитрин . . 209
7.7. Витаминсимон моддалар 209
7.7.1. Парааминобензоат кислота 209
7.7.2. Пангамат кислота 210
7.7.3. Вт витамин, карнитин 210
7.7.4. Инозит 211
7.7.5. Холин 212
7.7.6. Липоат кислота 212
7.7.7. Коэнзим Q, Убихинон 213
7.7.8. U витамин 213
7.8. Антивитаминлар 214

VIII боб. Гормонлар . 216

8.1. Ички секреция безлари ва уларнинг маҳсулоти . . 217
8.2. Гормонлар номенклатураси ва классификацияси . . 218
8.3. Гормонларнинг таъсир механизми 219
Пептид ва оксил гормонлар . . . 222
8.4. Гипоталамус гормонлари 222
8.5. Гипофиз гормонлари 224
8.5.1. Гипофизнинг олд бўлаги гормонлари 225
8.5.2. Гипофизнинг орқа бўлаги, нейрогипофиз гормонлари . 231
8.5.3. Гипофиз ўрта бўлагининг гормонлари 232
8.6. Эпифиз гормонлари 232
8.7. Буқоқ бези, тимус гормонлари 232
8.8. Қалқонсимон без гормонлари 233
8.8.1. Тиреоид гормонларнинг биосинтези 235
8.8.2. Тироксининг таъсир механизми 237
8.9. Қалқонсимон без ёнидаги (паратиреоид) безлар гормони . 238
8.10. Кальцитонин ёки тиреокальцитонин 239
8.11. Ошқозон ости бези гормонлари 240
8.11.1. Инсулин 240
8.11.2. Глюкагон 245
8.12. Буйракусти безлари гормонлари 246
8.12.1. Буйракусти безининг мия қавати гормонлари . . 246
8.12.2. Буйракусти безининг пўст қавати гормонлари . . 252
8.13. Жинсий гормонлар 258
8.13.1. Аёллар жинсий гормонлари 258
8.13.2. Эркакларнинг жинсий гормонлари андрогенлар . 260
8.14. Тўқима гормонлари 263
8.15. Умуртқасизлар гормони 266
8.16. Ўсимлик гормонлари 267

IX боб. Моддалар ва энергия алмашинуви . 269

9.1. Моддалар алмашинуви ҳақида умумий тушунча 269
9.2. Метаболик жараёнларнинг асосий йўллари. Анаболизм ва катаболизм . 271
9.3. Организмда энергия алмашинуви 276

X боб. Биологик оксидланиш . 283

XI боб. Углеводлар алмашинуви . 290

11.1. Углеводларни ошқозон-ичак йўлида ҳазм бўлиши ва сўрилиши . 290
11.2. Углеводларнинг тўқималарда тўпланиши ва сарф қилиниши . 292
11.3. Жигарда углеводлар алмашинуви . 293
11.4. Жигарда гликоген синтези . 294
11.5. Қон глюкозасининг ҳосил бўлиши . 297
11.6. Гликолиз . 300
11.6.1. Гликолизни икки даври . 301
11.6.2. Гликолизнинг айрим реакциялари . 304
11.6.3. Гликолизнинг умумий баланси . 308
11.6.4. Гликоген алмашинувининг регуляцияси . 311
11.7. Қандли диабет . 313

XII боб. Уч карбон кислоталар, цитрат кислота цикли . 315

XIII боб. Липидлар алмашинуви . 323

13.1. Липидларнинг ҳазм бўлиши ва сўрилиши . 323
13.2. Ёғ ва фосфолипидларнинг оралиқ алмашинуви . 328
13.3. Ёғ кислоталар синтези . 336
13.4. Фосфатидлар алмашинуви . 341
13.5. Ўт кислоталар алмашинуви . 345

XIV боб. Оқсиллар алмашинуви . 346

14.1. Оқсил алмашинувининг умумий йўллари . 346
14.1.1. Ҳайвонларда оқсиллар алмашинуви . 348
14.2. Оқсилларнинг ошқозон-ичак йўлида ҳазмланиши . 351
14.2.1. Оқсилларнинг ичакда бактериялар таъсирида чириши . 356
14.2.2. Жигарда заҳарсизлантириш синтезлари . 358
14.3. Аминокислоталар алмашинувининг умумий йўллари . 361
14.3.1. Организмда азот бирикмаларнинг динамик ҳолати . 363
14.3.2. Аминокислоталарнинг умумий деградацияси реакциялари . 367
14.3.3. Переаминланиш . 368
14.3.4. Декарбоксилланиш . 371
14.3.5. Айрим аминокислоталарнинг алмашинуви реакциялари . 373
14.3.6. Аминокислоталар алмашинувининг охирги маҳсулоти . 396
14.4. Сийдикчил синтези . 399
14.4.1. Сийдик (урат) кислота синтези . 403
14.5. Пептид боғининг ҳосил бўлиши ва содда пептидлар синтези . 403

XV боб. Нуклеотидлар алмашинуви . 406

15.1. Пуринлар биосинтези . 411
15.2. Пиримидинлар биосинтези . 412

XVI боб. Моддалар алмашинуви жараёнининг ўзаро муносабатлари . 415

XVII боб. ДНК нинг репликацияси ва транскрипцияси . 417

17.1. ДНК биосинтези . 418
17.2. Транскрипция . 423

XVIII боб. Оқсил синтези, трансляция . 431

18.1. Биологик коднинг кашф этилиши . 431
18.2. Оқсил синтезининг босқичлари . 433
18.3. Полирибосомалар ва РНК нинг «ўқилиши» . 437

XIX боб. Ген, генотип, хромосомалар . 440

19.1. Геномнинг ташкил этилиши . 440
19.1.1. Вируслар, фаглар . 441
19.1.2. Рестракцион эндонуклеазалар . 443
19.1.3. Эукариотик ҳужайра геномининг тузилиши . 445
19.1.4. Палиндромлар . 446
19.1.5. Эукариотик хромосомалар . 447
19.2. Хромосомаларда ўзгаришлар, мутация, рекомбинация, транспозиция . 447

19.3. Эукариотик ҳужайра генлари ифодаси 450
19.4. Ген фаоллигининг бошқарилиши 452
19.5. Геном касалликлари 454
19.6. Ген инженерлиги 455

Қабул қилинган қисқартиришлар . 459

Предмет кўрсаткичи . 461

Адабиётлар . . . 475

Ялкин Холматович Туракулов

БИОХИМИЯ

На узбекском языке

Издательство «Ўзбекистон» — 1996, 700129, Ташкент, Навои, 30.

Бадиий муҳаррир *Ж. Гурова*
Техник муҳаррир *М. Хўжамқулова*
Мусаҳҳиҳ *У. Абдуқодирова*

Теришга берилди 12.05.94. Босишга рухсат этилди 1.12.95. Бичими 70×1081/16 № 1 босма қоғозига «Литературная» гарнитурада юқори босма усулида босилди. Шартли бос. табоқ 42,0. Нашр т. 41,99. Нусхаси 3000. Буюртма № 503.

«Ўзбекистон» нашриёти, 700129, Тошкент, Навоий кўчаси, 30. Нашр № 165—93.

Ўзбекистон Республикаси Давлат матбуот қўмитаси ижарадаги Тошкент матбаа комбинатида босилди. 700129, Тошкент, Навоий кўчаси, 30.