

SITRATSINTAZA VA UNI KASALLIKLARDA O'ZGARISHI

O. T. Nishanbayeva

O'zbekiston davlat jismoniy tarbiya va sport universiteti, Sport tibbiyoti va bioximiya kafedrası

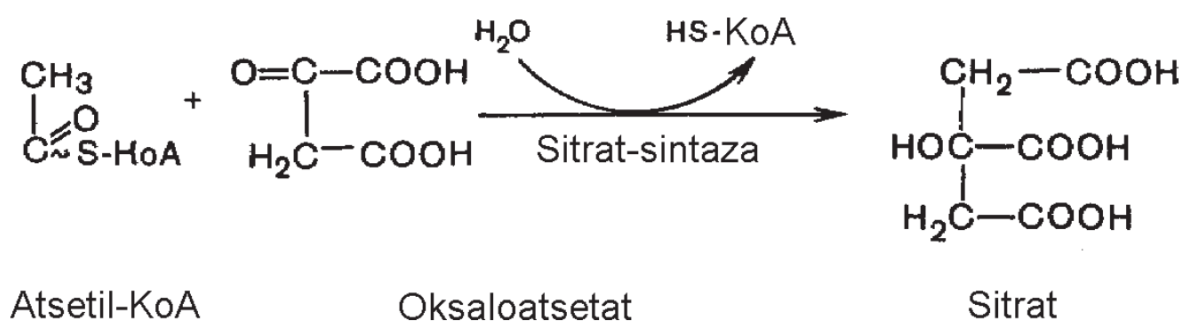
ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada Krebs siklinida muhim o'rin egallagan sitratsintaza fermentining ahamiyati va uni ba'zi kasalliklarda o'zgarishlari adabiyotlar tahlil asosida o'rganilgan va tahlil qilingan. Tadqiqotni olib borish uchun "sitransintaza", "limon kislota sikli", "uchkarbon kislota sikli", "Krebs sikli" kabi kalit so'zlarning o'zbek, rus va ingliz tilidagi tarjimasi asosida axborot bazalarida qidiruv amalga oshirildi va topilgan 85 dan ortiq maqolalarning mazmuni bilan tanishilda va bevosita mavzuga taaluqli bo'lganlari o'rganildi va tahlil qilindi. Olingan natijalar aynan sitratsintaza fermentini chuqur o'rganishga qaratilgan ishlar ko'p emasligini, ushbu ferment hujayrada muhim vazifalarini bajarishini hamda turli patologik holatlarda uning o'zgarishini ko'rsatadi. O'rganilgan adabiyotlar asosida xulosa qilib aytish mumkinki sitratsintaza fermenti patologik holatlarda o'zgarib turadi va bundan kasalliklarni erta tashxislashda marker sifatida hamda davolashni patogenetik mexanizmini tushunish uchun foydalanish mumkin.

Kalit so'zlar. Sitransintaza, limon kislota sikli, uchkarbon kislota sikli, Krebs sikli.

KIRISH

Limon kislotasi (Krebs) sikli, elektron tashish zanjiri bilan birgalikda modda almashinuvining oxirgi fazasi hisoblanadi va oksidlanuvchi moddadan 60-70% energiyani ajratib chiqaradi. Krebs sikli, elektron tashish zanjiri bilan birgalikda modda almashinuvining oxirgi fazasi hisoblanadi va oksidlanuvchi moddadan 60-70% energiyani ajratib chiqaradi. Krebsning limon kislota sikli uglevodlar, yog'lar va aminokislotalar parchalanishidagi umumiy yo'l hisoblanadi. Uglevodlar bilan yog'lar bu siklga atsetil-KoA shaklida, aminokislotalar esa – a-ketoglutarat, suksinat va fumarat shaklida qo'shiladi. Krebs sikli yopiq metabolitik yo'l bo'lib, 8 ta alohida reaksiyalardan iborat. Oksaloatsetat bu reaksiyada boshlang'ich hamda oxirgi mahsulot bo'lib hisoblanadi. Siklning birinchi reaksiyasida atsetil-KoAning oksaloatsetat bilan kondensatsiya reaksiyasi natijasida limon kislotasi hosil bo'ladi. Bu reaksiyani sitratsintaza fermenti katalizlaydi [14].



Limon kislotasi siklining funksional tezligi hujayraning ATF ga bo'lgan ehtiyojiga moslashgan. Boshqarishning birinchi reaksiyasi oksaloatsetat bilan atsetil-KoAdan sitratning sintezlanishidir. Sitrat-sintaza fermentining allosterik ingibitori ATFdir. ATF miqdorining ko'payishi sitrat hosil bo'lishini kamaytiradi [14].

Sitransintaza (EC: 2.3.3.1) – uch karbon kislotasi (Krebs) siklining atsetil-kofermenta A va oksaloatsetatdan limon kislotasini sintez bo'lishini katalizlaydigan muhim fermentlardan biri [15, 11]. Eukariot hujayralarda sitransintaza mitoxondryalarda sintez qilinadi. Sitransintaza deyarli barcha tirik mavjudotlarning hujayralarida uchraydi. Sitransintaza sintetik funksiyasidan tashqari boshqa qator vazifalarni bajaradi, xususan Krebs siklini boshqarishda, sitratlarni mitoxondryalardan sitoplazmaga tashishga yordam beradi. Olib borilgan tadqiqotlar sitratsintazani nafas olish omiliga, mushaklardagi mitoxondryalarda energiya sarfini boshqarishga, insonlarda limfotsitlarni o'sishiga va boshqa kasalliklarga boshqaruvchi ta'sir qilishini ko'rsatadi. [13, 2].

Sitransintazani turli patologik holatlarda o'zgarishini o'rganishga bahishlangan adabiyotlarni o'rganish hamda ularni umumlashtirgan holda baholash.

TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI

Tadqiqotni olib borish uchun “sitransintaza”, “limon kislotasi sikli”, “uchkarbon kislotasi sikli”, “Krebs sikli” kabi kalit so'zlarning o'zbek, rus va ingliz tilidagi tarjimasini asosida axborot bazalarida qidiruv amalga oshirildi va topilgan 85 dan ortiq maqolalarning mazmuni bilan tanishildi va bevosita mavzuga taaluqli bo'lganlari o'rganildi va tahlil qilindi.

OLINGAN NATIJALAR VA ULARNING MUHOKAMASI

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki patologik holatlarda sitratsintazani o'rganish asosan hayvonlarda olib borilgan. Buning asosiy sababi tadqiqotlarni bevosita insonlarda olib borish etik me'yor va qoidalarga to'g'ri kelmasligi bilan bog'liqligida.

Hayvonlarda olib borilgan tadqiqotlar sitratsintaza o'tkir stress ta'sirida ham o'zgarishini ko'rsatadi. Kalamushlarda olib borilgan tadqiqotlar o'tkir stress natijasida sitratsintaza faolligining ortishi jinslar orasida farq qilishini ham ko'rsatib, erkaklarida 25%, ayollarida 60% ga ortib, jinslar orasidagi farq deyarli 2 barobarni tashkil qilgan [2].

Sitratsintaza faolligining pasayishi metaxondryalar buzilishiga olib kelishi va o'z navbatida mitoxondralar funksiyasi buzilishiga bog'liq bo'lgan metabolik o'zgarishlar bosh miya, miokard va skelet mushaklari kabi energiya ehtiyoji yuqori bo'lgan a'zolarining zararlanishiga olib kelishi mumkin [10, 8]. Kalamushlarda olib borilgan eksperimental tadqiqot natijalari bosh miya fokal eshimiyasida, bosh miya jarohatlarida va miokard ishemiyasida sitratsintaza faolligining pasayishi aniqlangan. Mualliflarning qarashlariga ko'ra sitratsintaza faolligini oshirishga qaratilgan davolash tadbirlari eshimiya maydonini kamaytirishga yordam beradi [6, 3, 5].

Kalamushlarda olib borilgan tadqiqotlar alkogol kardiomiopiyada ham subsarkolemma mitoxondryalarida sitratsintaza faolligi 54,9 % ga oshgan bo'lsa, interfibrillar mitoxondryalarda aksincha bo'lib sitratsintaza faolligi 52,1% kamayganligini ko'rsatadi. Bunda yurak mushaklariga energiya yetishmovchiligi kuzatilib, miokardni zararlashishi kuchayib ketishi mumkin [1].

Boshqa bir olib borilgan tadqiqotda esa eksperimental alsgeymer kasalligi chaqirilgan kalamushlar gippokampida mitoxondryalar funksional faolligi nazorat guruhiga qaraganda sezilarli pasaygan. Tadqiqotchilarning bunday xulosaga kelishga alsgeymer rivojlantirilgan kalamushlarda mitaxondrya faolligini ko'rsatuvchi markerlaridan biri bo'lgan sitratsintaza faolligining nazorat guruhidagilarga qaraganda 88,5% ga kamayishi sabab bo'lgan. Olingan natijalar asosida tadqiqotchilar Alsgeymer kasalligida mitoxondryalar buzilishini erta tashhislash uchun sitratsintaza faolligi o'zgarishlarini aniqlashni maqsadga muvofiq degan xulosaga kelishgan [4].

Organizm turli tashqi ta'sirlar ostida bo'lganda, masalan jarohatlarda, jarrohlik aralashuvlarida, yuqumli kasalliklar, sovuq, qo'rquv va boshqalarda adenogipofiz qisqa vaqt ichida ko'p miqdorda adrenokortikoid garmonlarini ajratadi. Ular buyrak usti beziga ta'sir qilishi natijasida katta miqdorda glyukokortikoidlar sintez qilinadi va ajratib chiqariladi [9]. Glyukokortikoidlar glyukoza va energiya almashinuvini yaxshilaydi, bu organizmni tsressga qarshi turishini ta'minlaydi [1]. Organizm uzoq vaqt davomida surunkali stress ta'siri ostida bo'lganda kortikotropin-rilizing-gormon - adrenokortikoid garmon – glyukokortikoid tizimi faolligi oshib ketishi hisobiga markaziy nerv tizimi teskari ta'sirga javob bermagan holda adrenokortikoidlarni ko'p ajratishni boshlaydi. Adrenokortikoidlar buyrak usti beziga uzluksiz ta'sir ko'rsatib, uning faolligini

oshiradi. Ushbu jarayonni meyorlashtirish uchun buyrak usti bezi o'ldamlari kattalashib, ko'p miqdorda glyukokortikoidlar ajratib chiqaradi. Bu sitratsintaza ekspressiyasini kuchaytirib, Krebs siklini va energiya metabolizmini rag'batlantiradi, ATF-sintaza majmuasini va ATFaza faolligini kuchaytiradi, ATF ajralishi va energiya metabolizmiga olib keladi [12].

XULOSA

Olingan ma'lumotlar sitratsintaza turli patologik holatlarda o'zgarib turishini ko'rsatadi. Bu o'zgarishlardan ba'zi mualliflar kasalliklarni erta aniqlashda marker sifatida foydalanish mumkin deb hisoblashsa, boshqalari patologik jarayonlarni oldini olish, davolash va asoratlarini yumshatishda sitransintaza faolligiga ta'sir qiluvchi vositalardan foydalanishni taklif qilishadi. Sitransintazani o'rganishga qaratilgan tadqiqotlar asosan hayvonlarda olib borilgan bo'lib qanchalik ishonarli va ijobiy natijalar bermasin, insonlar va hayvonlar orasida farq borligi, insonlarda klinik tadqiqotlar olib borish kerakligini ko'rsatadi.

REFERENCES

1. Вихорь А. А., Поздняков Д. И. Изменение соотношения митохондриальных субпопуляций в миокарде у животных с алкогольной кардиомиопатией. сборник тезисов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6S). 236. doi:10.15829/1728-8800-2023-6S
2. Леонтьев Д.С., Быкова И.Ю., Анищенко Т.Г., Кондрашова М.Н. Половые особенности энергетического обмена у крыс в условиях покоя и острого стресса. Известия Саратовского университета. 2005. Т. 5. Сер. Химия. Биология. Экология, вып.2. с. 63-67.
3. Поздняков Д. И., Рыбалко И. Е., Саркисян К. Х. Кардиопротекторное действие производных 3-формилхромона. фокус на изменение функциональной активности митохондрий. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022;17(4):411-414. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17098>
4. Поздняков Д.И. Митохондриальный каскад при спорадической форме болезни Альцгеймера в эксперименте. Лабораторные животные для научных исследований. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-06>.
5. Поздняков Д.И. Молекулярные механизмы нейропротекции 3-[(E)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-она в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы. Молекулярная медицина. 2022; 20 (3): 54–59. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-08/>
6. Поздняков Д.И., Аджиахметова С.Л., Червонная Н.М., Руковицина В.М., Ларский М.В. Влияние некоторых флавоноидов на изменение активности ферментов цикла



трикарбоновых кислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Крымский терапевтический журнал. КТЖ 2020, №3. с. 84-90.

7. Blaine S. K. and Sinha R. “Alcohol, stress, and glucocorticoids: from risk to dependence and relapse in alcohol use disorders,” *Neuropharmacology*, vol. 122, pp. 136–147, 2017.

8. de Castro Brás L.E., Cates C.A, DeLeon-Pennell K.Y. Citrate synthase is a novel in vivo matrix metalloproteinase-9 substrate that regulates mitochondrial function in the postmyocardial infarction left ventricle. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(14):1974-1985. doi:10.1089/ars.2013.5411

9. De Quervain D., Schwabe L., and B. Roozendaal, “Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders,” *Nature Reviews. Neuroscience*, vol. 18, no. 1, pp. 7–19, 2017.

10. Ham P.B. 3rd, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol*. 2017;157:92-116. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.06.006

11. Kang W., Harada Y., Yamatoya K. et al., “Extra-mitochondrial citrate synthase initiates calcium oscillation and suppresses age-dependent sperm dysfunction,” *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, vol. 100, no. 4, pp. 583–595, 2020.

12. Ling-bing Meng et all. Citrate Synthase and OGDH as Potential Biomarkers of Atherosclerosis under Chronic Stress. *Oxidative Stress and Stroke: Mechanisms, Diagnosis, and Therapeutics*. Volume 2021 . Article ID 9957908 <https://doi.org/10.1155/2021/9957908>

13. Nelson, D.L. *Lehninger Principles of Biochemistry* / D.L. Nelson, M.M. Cox. — 4th Edition. — NY.: W.H. Freeman and Company, 2005. — 1100 p.

14. Sobirova R.A., Abrorov O.A., Inoyatova F.X., Aripov A.N. *BIOLOGIK KIMYO*. Toshkent «Yangi asr avlodi» 2006. 472 бет.

15. Wiegand, G. Citrate synthase: structure, control, and mechanism. / Wiegand G., Remington S.J. // *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* — 1986. — Vol. 15. — P. 97-117.

16. Wilkins H. M., Koppel S. J., Bothwell R., Mahnken J., Burns J. M., and Swerdlow R. H., “Platelet cytochrome oxidase and citrate synthase activities in APOE ε4 carrier and non-carrier Alzheimer's disease patients,” *Redox Biology*, vol. 12, pp. 828–832, 2017.

17. Zinsser V. L., Moore C. M., Hoey E. M., Trudgett A., and Timson D. J. “Citrate synthase from the liver fluke *Fasciola hepatica*,” *Parasitology Research*, vol. 112, no. 6, pp. 2413–2417, 2013.