

MUSTAFAKULOV M.A., URALOV A.I., Qarshiboyev Z.Z

BIOLOGIK MEMBRANALAR
(BIOLOGIK MEMBRANALARNING BIOLOGIYA, TIBBIYOT VA
FARMASEVTIKADAGI O`RNI)
(monografia)

TOSHKENT 2022

Ushbu monografia biologik membranalarining tuzilishi, tarkibi va xossalari haqida yangi ma'lumotlar keltirilgan. Membrana lipidlarining alohida sinflari va ularning ko'p tomonlama vazifalari, lipidlarning hujayra ichi signallarini qabul qilishi va transduksiyasida qatnashishi, membrana bog'langan oqsillar va membrana orqali transportning vazifaviy faolligida lipid mikromuhitining ahamiyati to'liq yoritib berilgan. Biomembranalar shikastlanishining molekulyar mexanizmi, membrana lipidlari metabolizmida kislorod faol shakllarining roli, antiradikal himoya tizimi, programmashtirilgan hujayra o'limi- apoptozning ishga tushishi va amalga oshishida biomembrana tarkibiy qismlarining qatnashishi ko'rib chiqilgan. Turli membranalarining xossalari va ularning struktur- funksional o'ziga xosligi muhokama qilinadi.

MUNDARIJA

I BOB. BIOLOGIK MEMBRANALARNING TURLARI VA VAZIFALARI.

II BOB. MEMBRANALARNING STRUKTUR TUZILMALARI.....

- 2.1. Membranalarning qurilish modellari.....
- 2.2. Membrana lipidlari.....
 - 2.2.1. Yog' kislotalari
 - 2.2.2. Glitserofosfolipidlar.....
 - 2.2.3. Sfingofosfolipidlar.....
 - 2.2.4. Xolesterol.....
- 2.3. Membranada lipidlarning joylashuvi.....
- 2.4. Membranada fosfolipidlar assimetriyasi.....
- 2.5. Biomembranalarning suyuqliligi.....
- 2.6. Turli membranalarining fosfolipid tarkibi.....
- 2.7. Membrana oqsillari.....
 - 2.7.1. Membranada oqsil va lipidlarning o'zaro ta'siri.....

III BOB. LIPIDLARNING HUYAYRA ICHKI SIGNALINI UZATISHDA QATNASHISHI.....

- 3.1. Individual fosfolipidlarning signal vazifalari.....
 - 3.1.1. Fosfoinozitollar.....
 - 3.1.2. Fosfatidilglitserin va kardirolipin.....
 - 3.1.3. Sfingomielin va sfingolipidlar.....
- 3.2. Lipid raftlari va signalning uzatilishi.....
- 3.3. Lizofosfolipidlarning signal uzatilishidagi ahamiyati.....

IV BOB. MEMBRANA ORQALI MODDALARNING TASHILISHI.....

- 4.1. Passiv transport.....
- 4.2. Aktiv transport.....
 - 4.2.1. Birlamchi aktiv transport.....
 - 4.2.2. Ikkilamchi aktiv transport
- 4.3. Makromolekulalarning membrana orqali o'tishi.....

V BOB. BIOMEMBRANALAR SHIKASTLANISHINING MEXANIZMLARI.

- 5.1. Kislorodning aktiv shakllari va membranalarining vazifaviyligi.....
 - 5.1.1. Kislorodning aktiv shakllari va LERO reaksiyalarining mexanizmlari.....
 - 5.1.2. Biomembranalarda lipoperoksidlanish samarasi.....
 - 5.1.3. KASH va hujayra signallari.....

XULOSA.....

ADABIYOTLAR RO'YXATI.....

QISQARTMALAR SO'ZLAR RO'YXATI

KFSH	Kislorodning faol shakllari
YK	Yog' kislotalar
DAG	Diatsilglitserin
ITF	Inozitol-1,4,5-trifosfat
KL	Kardiolipin
LFL	Lizofosfolipidlar
PTYK	Polito'yinmagan yog' kislotalar
EYK	Erkin yog' kislotalar
SM	Sfingomielin
LERO	Lipidlarning erkin radikal oksidlanishi
SF	Sfingozin
FO'T	Fazoviy o'tish temperaturasi
FG	Fosfatidilglitserin
FI	Fosfatidilinozitudlar
FK	Fosfatid kislota
FS	Fosfatidilserin
FX	Fosfatidilxolin
FL-A ₂	Fosfolipaza A ₂
XS	Xolesterin
ER	Endoplazmatik retikulum
SR	Sarkoplazmatik retikulum
Akt-kinaza, proteinkinaza B, PKB	Serin-treoninli proteinkinaza B
APAF (Apoptotic protease activating factor-1)	Apoptotik proteazani faollashtiruvchi 1-omil
Bax, Bad	Bax/Bcl-2 superoilasining apoptozdan oldingi oqsillari
CAPK (ceramid activating proteinkinase)	Seramid orqali faollashadigan proteinkinaza
Cer (ceramid)	Seramid
DD (death domain)	O'lim domeni
DigydroCer (dihydroceramid)	Digidroseramid
DihydroSph (dihydrosphingosin)	Digidrosfingozin
EGFR (epidermal grows factor)	O'sishning epidermal omili
FasL	Fas-ligand
FGF-2 (fibroblast grows factor)	Fibroblastlar-2ning o'sish omili
GPI-bog'langan oqsillar	glikofosfoinozitud-bog'langan oqsillar
JNK (c-jun N-terminal kinase)	c-jun transkripsiya omilining N-oxiri kinazasi
MAPK (mitogen activating proteinkinase)	Mitogen orqali faollashadigan proteinkinaza
NF-kB	Transkripsiya omili
NGF (nerves grows factor)	Nervlarning o'sish omili

PIP	FI-4-fosfat
PIP-2	FI-4,5-difosfat
PH domen	Plekstringa o'xshash domen
PL-C	Fosfolipaza C
S1P,Sph-1	Sfingozin-1-fosfat
SAPK (stress activating proteinkinase)	stress-aktivlashtiradigan proteinkinaza
Sph-1PChol	Sfingozin-1-fosfoxolin
TNF-R1	TNF-retseptor R1
TNF-alfa, a-TNF	alfa nekroz o'smasi omili
VCAM-1 (vascular cell adhesive molecule)	Tomirlar adgeziyasi molekulalari
E-FceR	Immunoglobulin retseptori

KIRISH

Klod Bernar o'zining tirik to'qimalar ustida olib borgan ishlarida hujayralar membranalar bilan o'ralganini va bu membrana uning ichki qismini ushlab turishini aytgan edi. 1890-yilda Pfeffer plazmatik membrana borligini va turli xil holatda to'siq bo'lishini aniqlashtirdi, o'tgan asrning 40-yillarida esa, hujayra membranasining strukturasi elektron mikroskop yordamida tekshirila boshlandi. Hozirgi vaqtda turli xil kimyoviy, biofizik, immunologik usullar- yupqa pardali xromotografiya, multifotonli lazer skanerlovchi mikroskopiya, monoklonal antitelolarning ishlatilishi asosiy hamma membranalar va organellalarni biokimyoviy tavsiflashga imkon beradi.

Membrana oqsillari va lipidlarining kimyoviy tuzilishi, fizik xossalari haqida ishonchli tajribaviy ma'lumotlar olingan. Lipidlarning molekulyar turlari, ularning membranada joylashishi va davriy o'zgarishi, oqsillar bilan o'zaro ta'siri, alohida qismlarining harakatchanligi, membrana orqali transport mexanizmlari o'rganib chiqilgan. Bularning barchasi membranalarining ko'p tomonlama faoliyati, ularning nozik tuzilishi va hujayra faoliyatida lipidlarning ahamiyatini tushunishga olib keldi.

Membrananing tarkibi va tuzilishi doimo o'zgaruvchan dinamik sistemani tashkil etadi, bu esa o'z navbatida hujayraning ko'pgina jarayonlari bilan bog'langan.

Membrana murakkab lipidlari (fosfolipidlar, glikolipidlar, sfingolipidlar, xolesterol)ning bevosita ishtirokisiz deyarli barcha biologik jarayonlar amalga oshmaydi. Lipidlar nafaqat inert membrana matriksini shakllantiradi, balki hujayraning tashqi ta'sirlarga javob reaksiyasi- gormonlar, neyromediatorlar, o'sish omillarining ta'siri membrana lipidlari qatnashishi yordamida amalga oshadi.

Membrana qo'shqavatida bo'layotgan o'zgarishlar (fosfolipid molekulalarining membrananing bir tomonidan ikkinchisiga o'tishi, membrananing ma'lum bir sohalarida fosfolipidlarning tanlovchi gidrolizi, qo'shqavat bo'lmagan lipid birlashmalari- raftlarning shakllanishi) hujayralar qo'shilishi va hujayralararo aloqa hamda membranalarining to'ldirilishi jarayonlari bilan bog'liqligi haqida ma'lumotlar bor.

Biologik membranalarni tekshirish- biokimyoning jadal rivojlanayotgan sohalaridan biridir, buning ustiga, membrana murakkab lipidlarining fiziologik ishtiroki, membranalar shikastlanish mexanizmi, ularning apoptozda qatnashuvi va boshqalar hali o'rganilmagan.

Bu ishning maqsadi sifatida sizlar uchun membranalarning qurilishi va vazifalari haqida zamonaviy ma'lumotlar berish, membranalarning xossalari va dinamik holati haqidagi qarashlarni kengaytirish, shuningdek biologic membranalarning tuzilishi va faoliyatining buzilishining ba'zi mexanizmlarini ochishdir.

Qo'llanma yozilishiga qiziqish sifatida biologik membranalar tuzilish- vazifaviy o'lchamlariga tegishli yangi ma'lumotlarning yig'ilishi, hujayralar vazifalaridagi molekulyar mexanizmlarda membranalarning tuzilishi va ularning alohida qismlari ahamiyatiga qiziqishning ortishi sabab bo'ldi.

I BOB

BIOLOGIK MEMBRANALARNING TURLARI VA VAZIFALARI

Biomembranalar barcha hujayralar: prokariotlar, eukariotlar, o'simlik va hayvonlar hujayralarining tuzilishini tashkillashtirishda va vazifalarini bajarishda asosiy ahamiyatga ega. Hujayralar bir hujayralilarda ham, ko'p hujayralilarda ham membranalaridan tuzilgan. Hujayra membranalarining umumiy yuzasi juda yuqori, ularga hujayra quruq massasining asosiy qismi- 80% ga yaqini to'g'ri keladi.

Biologik membranalar sitoskelet bilan birga tirik hujayraning tuzilishini shakllantiradi va hujayraning deyarli hamma hayoti uning membranalarida kechadi. Hozirgi vaqtda eukariot hujayralarida membranalarning 13 turi ajratib olingan. Golji apparati har xil tarkiblilik, plazmatik membrana funksional faollikka egaligi isbotlangan. Chegaralangan membranalarning identifikatsiyasi va murakkab shoxlangan endositoz jarayonining tekshirilishi ko'pchilik hujayra membranalarini funksional tavsiflashga imkon berdi.

Tirik hujayralarda asosiy membranalar quyidagilar: sitoplazmatik, yadroviy, mitoxondriyaviy, lizosomal, Golji kompleksi va endoplazmatik to'r membranalaridir. Sitoplazmatik membrana har bir hujayrani qoplaydi va uni qo'shni hujayralardan ajratadi. Yadro, mitoxondriya kabi ikki qavat membrana bilan o'ralgan: tashqi va ichki membranalaridan iborat. Barcha hujayra ichi tuzilmalari: mitoxondriyalar, endoplazmatik to'r, Golji apparati, lizosomalar, peroksisomalar, fagosomalar, sinaptosomalar va boshqalar yopiq membrana vezikulalaridan iborat.

“Membrane” termini hujayrani o'rab turuvchi ko'rinmas parda sifatida, to'siq hisoblanuvchi hujayra va tashqi muhit orasida, hamda bir vaqtda suv va unda erigan ba'zi moddalar o'ta oladigan yarim o'tkazuvchan to'siq sifatida birinchi marotaba botanik Fon Mole va K. Fon Negeli tomonidan 1855-yil ishlatilgan. Keyinroq, E. Overton ko'p miqdorda qo'shilmalar uchun hujayra membranasining o'tkazuvchanligini o'lchadi va bu qo'shilmalarning membrana orqali kirishi hamda ularning lipidlarda eruvchanligi bir-biriga to'g'ridan-to'g'ri bog'liqligini ko'rsatib

berdi. Bu hujayraga tashqi muhitdan moddalarni o'tkazuvchi pardani aynan lipidlar shakllantirishiga aniq ko'rsatma edi. 1902-yilda Yu. Bernshteyn tirik hujayralarning elektrik xossalarini tushuntirish uchun membrana gipotezasini fanga kiritdi.

Hujayra membranalarini plazmatik va hujayra ichi organellalarining membranalarini kabi oqsil-lipid birlashmalaridan iborat. Ko'pchilik membranalarda 40% lipidlar va 60% oqsillar bor deb hisoblanadi. Membranada faol vazifalarning asosiy qismini oqsil bajaradi bilan, membrana tuzilishidagi asosiy rol lipidlarga tegishli. Membrananing lipid qismi asosan, qutbli lipidlardan iborat, hammadan ham fosfolipidlar, glikolipidlar va xolesterin ko'proq. Membrananing lipid qo'shqavati ikki asosiy vazifani bajaradi: ion va molekulalar uchun to'siq hamda retseptorlar va fermentlar vazifasini bajarishi uchun tuzilish asosi (matritsa)dir. Membranalarning hamma turlari maxsus oqsil to'plamlari- retseptor va fermentlarni tutadi.

Biologik membranalarning vazifalari

Membranalar juda ham ko'p vazifalarga ega, ularning faoliyati esa membrananing alohida elementlari bilan bog'liq holda ko'proq xususiy vazifaga ega bo'lgan butun bir yig'indini qamrab oladi. Shunday bo'lsa-da, membrananing ko'proq umumiy va asosiy vazifalarini: to'siq, katalitik, matriks (mikromuhit), signal vazifalarini ajratish mumkin.

1. To'siq vazifasi - bu biomembranalarning asosiy vazifalaridan biri bo'lib, u hujayrani tashqi muhitdan ajratadi va hujayraning ichki tuzilishidagi avtonomlikni saqlashdan iborat. Barcha tirik hujayralarda biologik membranalar to'siq vazifasini bajaradi, ya'ni hujayrani atrof muhitdan ajratuvchi va hujayra ichi hajmini nisbatan izolyatsiyalangan bo'linmalar (compartments) ga bo'ladi. Biomembrananing borligi tufayli hujayra ichida va uning organellalarida kerakli moddalarning yuqori konsentratsiyasi ushlab turiladi va hujayra hayot faoliyatida qatnashmaydigan keraksiz moddalarning kirishi cheklanadi.

Hujayra ichki tuzilmalarining kompartmentalizatsiyasi (ya'ni membranalar orqali hujayra ichi tizimlarining fazoviy bo'linishi) turli xil bog'liqmas, ba'zan metabolizm reaksiyalarining qarama-qarshi yo'nalishlarini, shuningdek ularning nozik boshqarilishini amalga oshirishga imkon beradi.

Aynan membranalar hujayrani tengmas holatda ushlab turadi, bu orqali konsentratsiyalar gradiyenti va elektrik potensialni saqlab qoladi. Bu yo'l orqali hujayralarda yoki uning organellalarida to'plangan erkin energiya ko'plab hayotiy muhim vazifalar- generatsiya va nerv impulsi tarqalishidan tortib to kimyoviy sintez va mexanik ishning amalga oshirilishigacha sarflanadi. Membrananing buzilishi hujayra o'limiga olib keladi.

2. Membranalar hujayra ichi bo'lganidek, hujayralararo bog'lar tabiatini belgilaydi. Ular faol hujayra ichi va hujayralararo transport tizimini shakllantiradi, hujayra signali transduksiyasini ta'minlaydi.

Amalda lipid qo'shqavati suvda eruvchan ionlar va qutbli molekulalar uchun o'tkazmas, lekin ko'plab moslashgan oqsil molekulalari va molekulyar komplekslar hisobiga membranada membrana orqali moddalarni o'tkazuvchi kanallar va nasoslar shakllanadi. Membrananing to'siq xossasi va membrana nasoslarining ishi hujayrada va hujayradan tashqi muhitda ionlar notekis taqsimlanishini keltirib chiqaradi, bu hujayra ichi boshqarish jarayonlari va hujayralardan signallarni elektrik impuls sifatida o'tkazilishiga asos bo'ladi.

Hujayrada boruvchi ko'pchilik asosiy jarayonlar (DNK replikatsiyasi, oqsil biosintezi va sekretsiyasi, bioenergetik va gormonga bog'liq jarayonlar va boshqalar) plazmatik membrana ishtirokida bo'lgani kabi, uning kompartmentlari membranalari ishtirokida amalga oshadi.

3. Barcha membranalar uchun umumiy bo'lgan yana bir vazifa- bu turli funksional tizimlarni hosil qiluvchi oqsil va oqsil birlashmalari uchun mikromuhit vazifasi. Ko'p hollarda lipid qo'shqavatining holatiga membranaga bog'liq fermentlarning funksional faolligi, mediator va gormonlardan signalning uzatilishi, boshqa tarkibdagimoddalarni tanish, fotonlar retsepsiyasi va boshqalar bog'liq. Membranalar gidrofob oqsillar ishlashi uchun gidrofob muhitni yaratadi, bu bilan ularning vazifalarini boshqarishni ta'minlaydi.

4. Membranalar maxsus mexanik vazifani ham bajaradi, bu orqali kuchli mexanik yuklanishlarda hamda hujayra va tashqi muhit orasida osmotik barqarorlik buzilganda hujayraning butunligini saqlab qoladi.

5. Membranalar biologik faol birikmalar- araxidon kislota va xolesterin hosilalari uchun manba hisoblanadi.

Barcha membranalar uchun umumiy bo'lgan to'siq va mikromuhit vazifasi, asosan, barcha membranalarda bir xil tuzilishga egabo'lgan lipid qo'shqavati orqali ta'minlanadi. Bir vaqtning o'zida oqsil to'plami membrananing har bir tipi uchun alohida, bu membranalariga turli hujayralarda va hujayra strukturalarida turli vazifalarni bajarishda qatnashish imkonini beradi. Bu vazifalardan ba'zilari birinchi jadvalda ko'rsatilgan.

1-jadval.

Biologik membranalarining ba'zi vazifalari

Hujayra	Membranalar	Vazifalari
Barcha hujayralar	Sitoplazmatik	K^+ , Na^+ va Ca^{2+} ionlarining faol tashilishi, osmotik muvozanatni saqlash
Ko'plab hujayralar	Sitoplazmatik	Gormonlarning bog'lanishi va hujayra ichidagi signal mexanizmlarining faollashishi
Nerv va mushak hujayralari	Sitoplazmatik	Tormozlanish va harakat potentsialini yaratish, harakat potentsialini ko'paytirish
Ko'plab hujayralar (qizil qon hujayralaridan tashqari)	Mitoxondriyaning ichki membranasi	Elektronlarni kislorodga o'tkazish va ATF sintezi (oksidlovchi fosforillanish)
Ko'plab hujayralar (qizil qon hujayralaridan tashqari)	Endoplazmatik to'r	Ca^{+2} ionlarining sitoplazmadan pufakchalarga o'tishi
Gepatotsitlar	Endoplazmatik to'r	Ksenobiotiklar va endogen substratlarni neytrallashtirish
Optik epiteliy hujayralari	Optik disklarning membranalari	Yorug'lik kvantlarining yutilishi va hujayra ichidagi signalning hosil bo'lishi

Biologik membranalar vazifalarini ko'rsatgan holda ularning ko'p rejaliligini hamda bir – biriga va membrananing tuzilish tuzilmasiga tor darajadagi o'zaro bog'liqligini aytish lozim. Shunday qilib, membranalarining to'siq vazifasiga faqatgina hujayrani tashqi muhitdan ajratishgina emas, balki, membrana orqali ionlar va molekulalarning transporti (passiv va aktiv) ham kiradi.

Shu orqali to'siq vazifasi o'tkazuvchanlik bilan bog'liq, o'tkazuvchanlik esa ko'plab xossalari - suyuqlilik, lipid qo'shqavatining siyraklik darajasi va qovushqoqlikka bog'liq. Qovushqoqlik o'z navbatida membranadagi moddalar diffuziyasining osonligini, xususan, moddalarning membrana fermentlarining faol markazlariga ko'chishini belgilaydi. Bu membranalarning katalitik vazifalariga bevosita aloqador.

Membrana lipid qavatining suyuqliligi - uning muhim xususiyatlaridan biri - u membrana fosfolipidlariga yog' kislotalari uglevodorod zanjirining joylashishiga bog'liq, u esa lipidlarning to'yinganlik darajasi bilan aniqlanadi. Katalitik vazifa-membranaga bog'liq fermentlarning ta'siri va ularning faolligi membranaga membranaga bog'liq fermentlarning funksional faol konformatsiyasini saqlab turuvchi va oqsillarga mikromuhit yaratib beruvchi lipidlarga bog'liqdir.

Membrana fermentlarining ko'pchiligi - suksinatdehidrogenaza, glikoz-6-fosfataza proteolipidlardir va o'zlarining faolligi uchun lipidlik tarkibiga muhtoj. Membrana lipid, oqsil tarkiblarining harakatchanligi membrana xossalari aniqlaganidek, ularga ham bog'liq. Bunga bog'liq ravishda membranani static emas, balki dinamik tuzilishning yuqori ko'rsatkichi sifatida tushunish kerak.

2-BOB

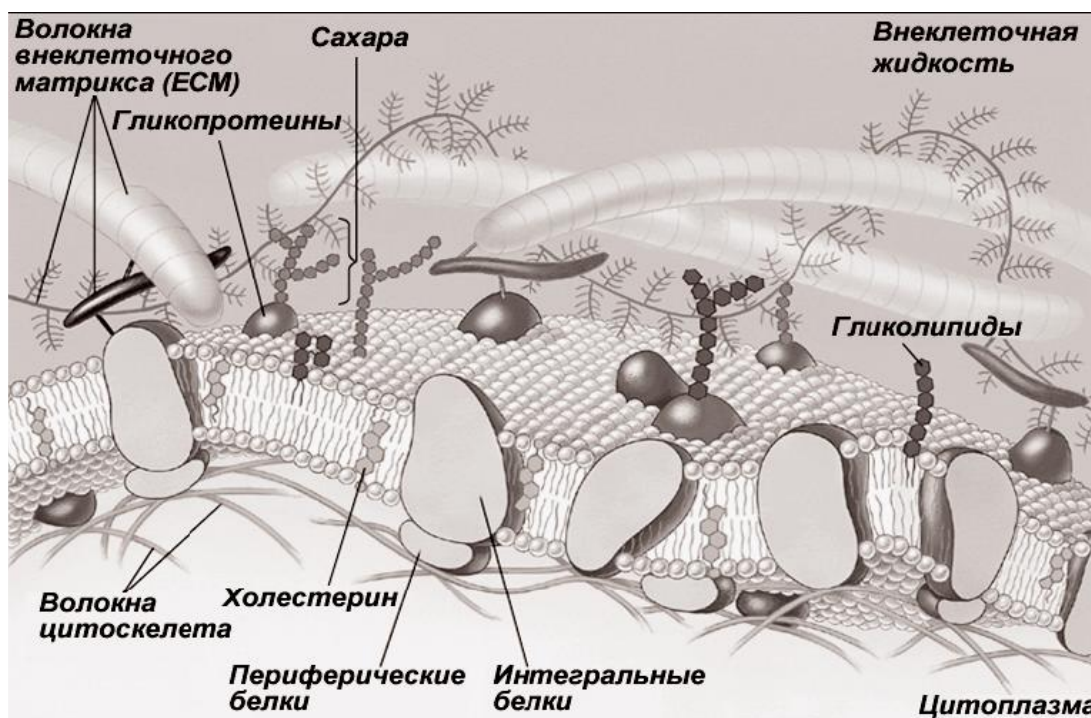
MEMBRANALARNING STRUKTUR TUZILMALARI

2.1. Membranalarning qurilish modellari

Biologik membranalarning qurilishi haqidagi ko'proq tan berilgan tushuncha Singer va Nicolson tomonidan 1972-yil suyuq-mozayka modeli sifatida ishlab chiqilgan. Bu modelga asosan, fosfolipidlar membranada suyuq (suyuq kristall) matritsani hosil qiluvchi ikkilangan qo'shqavat holida joylashgan. Lipid molekulalarining har bir qatlami yog' kislotalari va boshqa uglevodorodlardan iborat qutbsiz dumlari bilan qo'shqavat ichiga qaragan, bu esa gidrofob muhitni hosil qiladi. Fosfolipidlar (va boshqa lipidlar)ning qutbli gidrofil boshchalari tashqariga qaragan.

Bu qo'shqavatda individual lipid molekulalarining lateral ko'chishi suyuqlilikni va qavat silliqiligini ta'minlaydi. Suyuq-mozayka modeli membrana oqsillari

globulyar deyiladi. Ulardan ba'zilar odatdagidek lipid muhitning ikki tomonidan yorib kirib (tashqi yoki ichki- periferik), membranaga botib kiradi, boshqalari esa membrana qatlamining barcha qavatidan o'tadi- integral oqsillar (1-rasm) (14-bet).



1-rasm. Membrana tuzilish modeli.

Berilgan globulyar oqsilning lipid muhitga botib kirish darajasi aminokislotalar ketma-ketligi va uning yuzasida qutbsiz aminokislota guruhchalarining joylashishi bilan aniqlanadi. Periferik, membrana bilan funktsional assotsiatsiyalashgan oqsillar uning yuzasida nokovalent bog'lar yordamida ushlab turiladi.

Integral oqsillar membrananing hamma qatlami, shuningdek, uning ichki qutbsiz qavati orqali o'tib, alohida domen qurilishiga ega. Ularda aminokislota qoldiqlari ketma-ketligi shunday joylashganki, aminokislotalarning gidrofob qoldiqlari membranani teshib o'tuvchi, gidrofillari esa- uning ichki yoki tashqi yuzalarida funktsional domenlarni hosil qiladi. Membrana oqsillari suyuq fosfolipid qo'shqavatida mozaik strukturani va klasterlarni hosil qiladi. Lipid qo'shqavatining qovushqoqligi suvnikidan 100-1000 martagacha katta bo'lgani bilan oqsillar erkin ikki muhitda lateral ko'chib yurgani uchun mozayka fiksirlanmagan va barqaror emas.

Lipid qo'shqavati unga xos bo'lgan yuqori elektr qarshilik va yuqori qutbli molekulalar uchun nisbatan o'tkazmaslik xususiyatiga ega. Lipid molekulalarining qutbsiz yog' kislotali dumlari ham faol harakatda bo'ladi. Oqsil- yog' komplekslari kuchsiz nokovalent bog'lar bilan barqarorlashadi.

Membrana ichi oqsillari barqarorlashishida yog' kislotalarining uzun qutbsiz zanjiri bilan ushbu oqsillar yuzasidagi gidrofob aminokislotalar bilan gidrofob o'zaro ta'siri asosiy rolni o'ynaydi. Membranaga suyanuvchi oqsil molekulalari, oqsil yuzasidagi zaryadlangan guruhlar va lipid molekulalarining qutbli boshchalari o'rtasidagi ionli o'zaro ta'sir orqali ushlab turiladi.

Membrananing markaziy qavati membrana ichi oqsillarining gidrofob domenlari qo'shilgan oquvchan lipid qo'shqavatidan iborat. Lipid qo'shqavatining barqarorlashishida aniq rolni suv qavati o'ynaydi, chunki, u fosfolipidlar va membrana oqsillarining bir qavatini o'rab turadi. Suvning bir qavati membrana yuzasida suv molekulalari va fosfolipidlarning qutbli boshchalari o'rtasidagi vodorod bog'lari hisobiga ushlab turiladi.

Membranaga botib kirgan periferik va integral oqsillar membrana bilan bog'langan glikolipid va glikoproteinlarning mumkin qadar ishtirokida sitoskeletonning hujayra ichi tolalari va hujayra tashqarisi matriksi bilan faol o'zaro ta'sirlashadi.

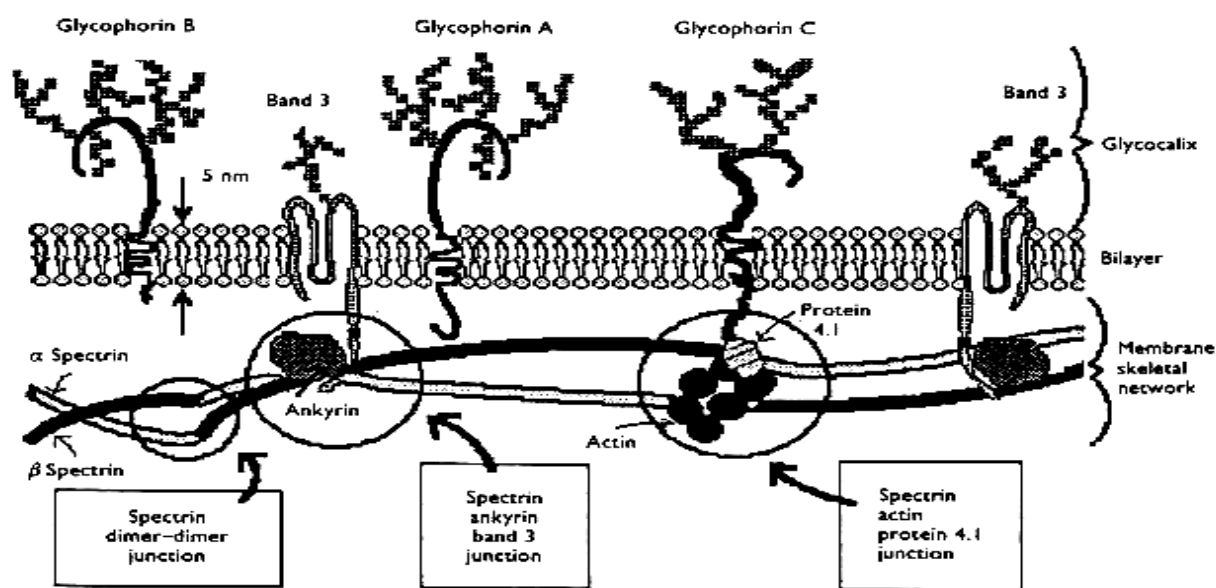
Hozirda yangi ishlab chiqilgan metodologiyalar biomembranalarning tuzilishi, xususan, ularning qurilish klassik modelini to'ldirish imkonini berdi. Shunday qilib, optik usullar flyuorescent tasvir (multifoton lazer skanerlovchi mikroskopiya va konfokal mikroskopiya) texnologiyasi bilan bog'liq va u tirik hujayra membranalardagi lipidlar flyuorescent analoglarining dinamikasi va joylashishi, vaqtdagi haqiqiy hatti- harakatlarini ko'rish imkonini beradi. Ularning yordamida membrananing tarkibi va tuzilishi hujayraning hayoti davomidagi va o'sish hamda qarishdagi qisman o'zgarishlar bilan emas, balki, ular dinamik, doimo modifikatsiyalashgan sistemni, ko'pchilik hujayra jarayonlari bilan bog'liqligini birinchi marta ko'rsatib berilgan.

Proteomika va genomika usullarining rivojlanishi yangi, oldin ma'lum bo'lmagan membrana oqsillari: tashuvchilar, retseptorlar, boshqaruvchilar,

xususan, membrana fosfolipidlari, glikolipidlari, xolesterinlar individual sinflari tarkibi va joylashishini boshqaruvchi oqsillarining kashf etilishiga olib keldi. Bu oqsillar fosfolipidlar biosintezi jarayonini, membranani yog' kislotasi tarkibini o'zgartirish orqali qayta yangilash, membrana o'z vazifasini bajarishi uchun lipid molekulalarining qo'shqavat orqali ko'chishi (flip-flop)ni boshqaradi.

Hozirgi vaqtda biz, oldingidek membrananing suyuq mozayka modelidan foydalanamiz, murakkablashish holatida esa, unda yangi, spetsifiklik aks etganda oldingi qonuniylik aniq emas. Ularni eritrotsitlarning sitoplazmatik membranasimisolida ko'rib chiqamiz. Ularda spetsifik oqsillar - ankirinlar mavjud, membrananing barqarorligi esa, turli proteinlar: xususan, sitoskeletning spektr dimerlarining ankerin, glikoforin, aktin bilan o'zaro ta'siri, bir - biri bilan o'zaro ta'siri orqali ta'minlanadi (2-rasm).

2-rasm. Eritrotsitlarni sitoplazmatik membranasini tuzilishini to'ldirilgan modeli.



Suyuq mozayka modeli biologik membranalarining ko'pchilik xossalarini, aynan: turli membrana turlarida maydon birligiga oqsil molekulalarining bir xil bo'lmagan sonini, bir xil bo'lmagan membranalarining har xil qalinligi, membrananing ikki tomonida oqsillarning turli sifatiiy va miqdoriy joylashishi hisobiga ko'ndalang assimmetriyani aniq qilib tushuntirib beradi. Bu model membrananing yuqori elektrik qarshiligini, uning tanlab o'tkazuvchanligini, o'zgaruvchanligini, shuningdek, lateral diffuziya - yakkaqavat ustida alohida

alohida lipidlar va oqsillarning yuqori tezlik bilan ko'chishini tushunishga imkon beradi.

Membrana tuzilishida fosfolipidlar va oqsillarning erkin diffuziyasi haqida birinchi tasavvurlardan farqli ravishda, suyuq mozayka modelida hozirgi vaqtda lipidlar va membrana oqsillari unda to'la ko'chib o'tolmaydi, balki, masalan, microfilament tipida hujayra ichki sitoplazmatik strukturasiga yopishgan.

Sun'iy membranalar ustidagi ko'p sonli tajribalar asosida yaqindagina "super panjara" yoki doimiy taqsimlanish modeli (Somerharju P. et al., 1999) deb nomlangan membrana lipidlarining ma'lum lateral joylashish modeli taklif etildi. Bu modelga binoan lipidlarning lateral taqsimlanishi ma'lum bir qolipga tushadi. Ma'lum taqsimlanish xarakteri quyidagilar bilan aniqlanadi: van-der-vaals kuchlari (asosan, lipid - lipid va lipid - oqsil ta'sirida) bilan; elektrostatik itarilish kuchlari (masalan, fosfolipidlarning bir qutbli "boshchalari" o'rtasida) bilan va qutbli fosfolipid "boshchalari"ning shakli va hajmi bilan belgilanadigan sterik natijalar bilan aniqlanadi.

"Super-panjara" modeli mohiyatini eritrotsitlar membranasiga qo'llash mumkin, buning uchun FL (xolin yoki etanolamin)ning qutbli boshchalari hajmlariga mos ravishda qo'shqavatning ichki va tashqi qavatida FL lateral taqsimlanishi amalga oshganda, shuningdek, ularning zaryadiga mos ravishda (masalan, nordon FL) yoki eritrotsitlar membranasini lipid tarkibining kimyoviy analizi natijalari bilan bog'liq xolesterin ishtirokida bo'lishi kerak.

Membranalarning uglevod qismi glikoprotein va glikolipidlardan iborat. Plazmatik membrana ko'plab glikolipidlarni tutadi, ularda esa retsepsiya, hujayra tanishi va immunokimyoviy reaksiyalar kabi maxsus vazifalarni bajaruvchi, membrananing yuzasida joylashgan qutbli uglevod qismlari (mono va oligosaxaridlar qoldiqlari) bor.

Eukariot hujayralarda qo'shqavatning chiqib turuvchi glikolipidlarning gidrofil oligosaxarid qismlaritashqi pardaga o'xshash- glikokaliksni hosil qiladi. Glikolipidlar- serebrozidlar, sulfoserebrozidlar va gangliozidlardir, ularning membranadagi miqdori fosfolipidlarnikidan ancha kam, ular o'zlarining uzun zanjir asoslari (sfingoidlar) va yog' kislotasining qutbsiz gidrofob dumlari ham gidrofob

muhitga kiradi va u yerda gidrofob o'zaro ta'sir orqali ushlab turiladi. Qutbli uglevod qismlari – mono va oligosaxaridlar tashqariga qaragan, bu esa ularga o'zlarining spetsifik vazifasini bajarishga imkon beradi.

Oqsil va fosfolipidlardan tashqari, barcha biomembranalarning muhim tarkibi bo'lib sterinlar ham hisoblanadi. Turli fosfolipidlardagi qarama-qarshiliklar, sutemizuvchilar hujayrasida ularning hayot faoliyati va proliferatsiya uchun yagona kerakli bo'lgan sterin-xolesterinni tutadi.

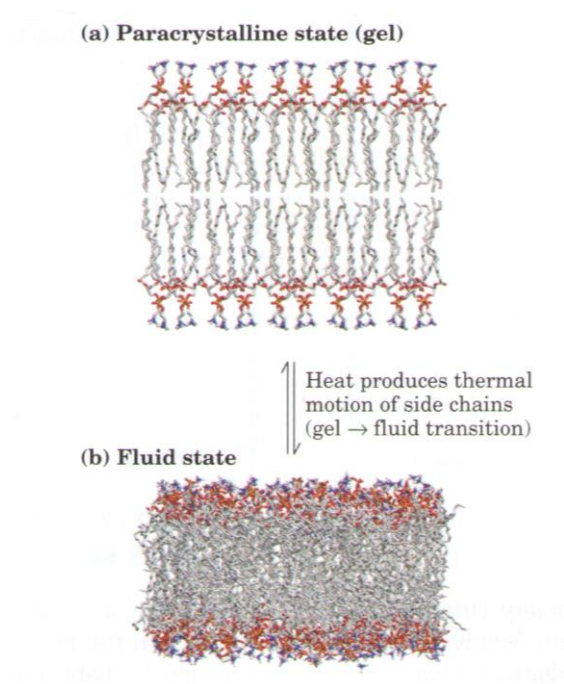
Xolesterin membrana tashqi qavatida bo'lganidek, u orqali botib kirishi mumkin. Xolesterinning taqsimlanishi yakkaqavatlar lipid tarkibining har xilligiga bog'liq ravishda assimetrikdir. Xolesterin (XS)ning fosfolipid qo'shqavatida maksimal eruvchanligi undagi dominant lipidga bog'liq ravishda 50-66 mol/% orasida o'zgarishi mumkin. Lipid molekulalari orasiga joylashib, uglevodorod zanjirlari zich qatlamiga tiqilib kirib, bu orqali lipidlar eruvchanlik temperaturasi kamaytirib, XS membrana oquvchanligida qatnashadi. Tashqaridan bu lipid qo'shqavati davriy o'tishining kengayishida namoyon bo'ladi. XSning suyuq kristall holatida FL uglevodorod zanjirining harakat tezligi kamayadi va tartibli mo'ljal darajasi ortadi. Shunday qilib, XS va membrana oqsillari lipid qo'shqavati birlashmasiga tuzilish geterogenligini oshirgan holda katta ta'sir qiladi.

Membrananing minor komponentlariga tokoferollar, ubixinon va boshqalar taalluqli.

Hujayra membranalarining fizik-kimyoviy holatlari ko'plab omillar bilan aniqlanadi, ular idealda membrana oqsillari bilan kerakli konformatsiyani saqlash uchun, ionlar va molekulalar uchun tegishli o'tkazuvchanlik uchun kerakli suyuqlilik darajasining optimalligini ta'minlab berishi kerak, ya'ni vazifaga ega membranada lipid tizimlarining (suyuq-xaotikva kristall-tartiblilik orasidagi oraliq) spetsifik suyuq-kristall holati saqlab turilishi kerak.

Muhitning alohida xususiyatlari (temperature, bosim) o'zgarganda lipid muhitining ma'lum tuzilishidan ajralgan tizimning yoki qattiq-kristall holatga yoki suyuq holatga o'tishi mumkin. Ikkala davriy o'zgarishlar ham membrana o'zining biologic vazifasini bajara olmasligiga sabab bo'ladi. Qo'shqavat tuzilish dinamikasining butunligicha o'rganilishi (davriy o'tishlar, assimetriyaning ushlab

turilishi, oquvchanlik, lateral diffuziya, “flip-flop” va boshqalar), aynan shu parametrlar membrana va transmembrana jarayonlarining amalga oshishida asosiy rol o’ynaganligi uchun, muhim ahamiyatga ega (3-rasm).



Паракристаллическое состояние, молекулы строго упорядочены, мало подвижны

Изменения фазового состояния ФЛ в зависимости от температуры

Жидкое состояние, молекулы ФЛ разупорядочены, располагаются хаотично

Biologik sistemalar uchun suyuq-kristall holat muhim ahamiyatga egaligi yangilik emas, ammo, aynan oquvchanlik va labilliklarning nisbatan stabil molekulyar tuzilma bilan kombinatsiyasi tirik to’qimaning strukturasi to’g’ri keladi.

Oqsil/lipid munosabati turli hujayra va subhujayra tuzilish membranalarida turlicha. 2-jadvaldan ko’rinib turibdiki, lipidlarning membranadagi miqdori kuchli o’zgarmoqda va hujayra membranasi quruq massasining 40-80% ni tashkil etmoqda.

2-jadval.

Oqsillar va lipidlarni turli membranlardagi miqdori.

Membranalar	Oqsil (%)	Lipid (%)
Qoramol mielini	22	78
Odam eritrotsitlari	49	44

Gepatotsit plazmatik membranasi	60	40
Mitoxondriyani tashqi membranasi	55	45
Mitoxondriyani ichki membranasi	78	22
Kalamush jigaridagi mikrosomalar	62	32
Sarkoplazmatik reticulum	60	30

2.2. Membrana lipidlari

Membrana lipidlari tarkibiga asosan, turli xil qutbli lipidlar: fosfolipidlar, sfingolipidlar, xolesterinkiradi (3-jadv.).

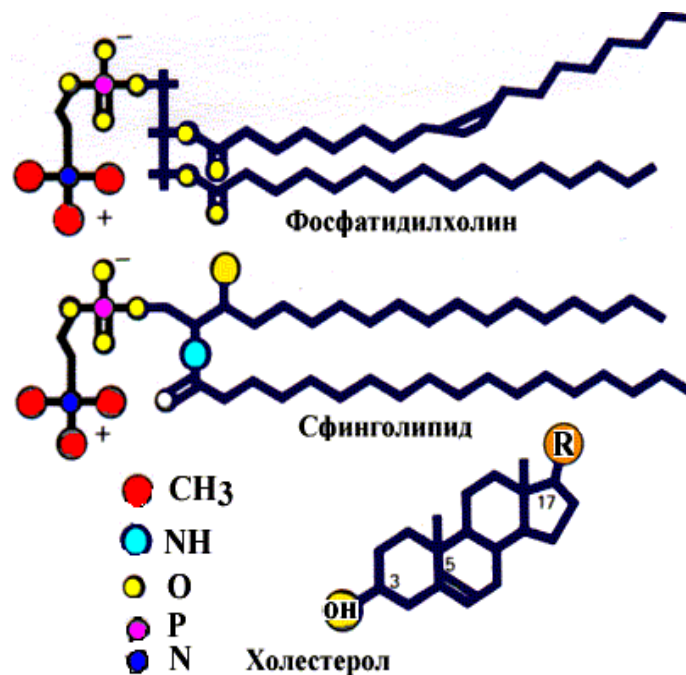
Jadval 3

Eritrotsitni plazmatik membranasidagi lipid miqdori (%)

(Ю.А. Владимиров, 2000)

Fosfolipid	36,3
Sfingomielin	29,6
Xolestirin	22,2
Glikolipid	11,9

Turli hayvonlarda turli organlar membrana lipidlari to'plami shu organning ichida kuchli farq qilsa-da, gomologik organlar va to'qimalar membranalarining tarkibi nisbatan doimiy va genetik belgilangan. Membranada lipidlar “ikki tomonlama hayot” olib boradi, ya'ni ular bir tomondan “qurilish bloklari”, ikkinchi tomondan muhim hujayra jarayonlarining modulyatorlaridir. Membrana lipidlarining asosiy xossasi - ularning amfifilligidir. Lipidlar alohida sinflari tuzilishining farq qilishiga qaramay, ularning hammasi o'xshash prinsip asosida qurilgan- gidrofil va gidrofob qismlarga ega (4-rasm).



4-rasm. Fosfolipid va xolesterol tuzilish modeli.

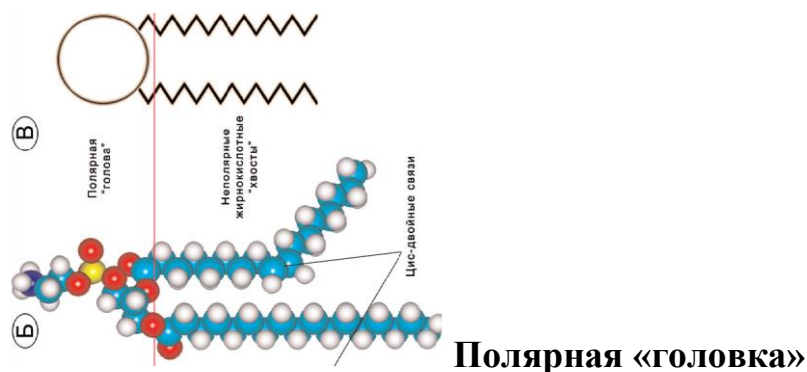
Membranalarning asosiy qismini fosfolipidlar tashkil etadi. Biologik membranalarda bir - biridan qutbli “boshcha”ning tuzilishi, yog’ kislotali zanjirining uzunligi, atsil zanjirlarining to’yinmaganlik darajasi, ularning bog’lanish turi va boshqalar bilan farqlanuvchi FL geterogen aralashmasi bor.

FL tarkibiga 10-12 dan 26-28 gacha uglerod atomlari tutuvchi uzun zanjirli to’yingan yoki to’yinmagan yog’ kislotalari kiradi. FL ning umumiy belgisi sifatida maxsus qutbli guruh birlashgan fosfat guruhi kiradi. Qutbli guruhlariga azot asoslari (etanolamin yoki xolin), aminokislota qoldig’i (serin) yoki uglevod fragmenti (inozit) kiradi.

Lipid molekulasining yog’ kislotali va qutbli qismi o’rtasidagi tortilish ikkita murakkab spirtning biri - gitserin yoki amin saqllovchi sfingozin (SF) spirt orqali amalga oshadi. Bunga qarab, glitserofosfolipidlar va sfingofosfolipidlar farq qilinadi. Glitserofosfolipidlarda gidrofob dumlar yog’ kislotalarining uglevodorod radikallaridan iborat, qutbli boshcha spirt bilan murakkab efir bog’ orqali bog’langan fosfat qoldig’idan iborat.

Membrananing asosiy glitserofosfolipidlari - fosfatidilxolin (letsitin), fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilinozit va kardioliipindir. Sfingomiyelinda qutbli boshchani fosfoxolin hosil qiladi, gidrofob dum yog’ kislota qoldig’i va to’yinmagan aminospirt- sfingozinning uglevodorod zanjiridan iborat.

Fosfolipidlar tuzilishida qutbli “boshcha” va ikkita gidrofob “dum” farq qilinadi (5-rasm).



Гидрофобные «хвосты»

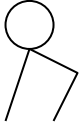
2.2.1. Yog' kislotalari

Yog' kislotalari (YK) barcha sovunlanadigan lipidlarning, shuningdek, FLning universal tarkibiy qismidir. Ular ko'pincha FLning xossalarini va ularning biologic vazifalarining xususiyatini belgilaydi. Membraning ichki gidrofob bo'shlig'I kabi uning tashqi va ichki qavatlari orasini turli darajada to'yingan yog' kislotalarining uglevodorod “dum”larining gidrofob zanjirlari tashkil etadi va ular ko'pincha membrana suyuqligini hamda membrana oqsillari uchun oqsil - lipid ta'sirining xossasini belgilaydi. Bundan tashqari, erkin yog' kislotalarining o'zi biologik faol moddalar - prostaglandinlar va leykotriyenlarning manbasi hisoblanadi.

FL molekulasida yog' kislotalari glitserin (sfingozin) bilan murakkab efir bog' bilan bog'langan, bu bog'ning hosil bo'lishida yog' kislotasining karboksil guruhi va spiurtning gidroksil guruhi ishtirok etadi. Yog' kislotalari qoldig'ining turli xillari bor va ular uglevodorod zanjirining uzunligi, unda qo'shbog'ning miqdori va qayerda joylashganligi bilan aniqlanadi.

Qo'shbog'ning mavjudligi, ya'ni to'yinmaganlik- har bir kislotaning muhim xarakterlaridan biridir, ko'pincha uning fosfolipid molekulasida joyini, uning hujayra membranasidagi xossasini belgilaydi. FLning to'yinmagan atsil qildiqlari membranada *sis*-konfiguratsiyaga ega, qiyshiqliklar (siniqlar) qo'shbog'lar joylashgan joyda hosil bo'ladi.

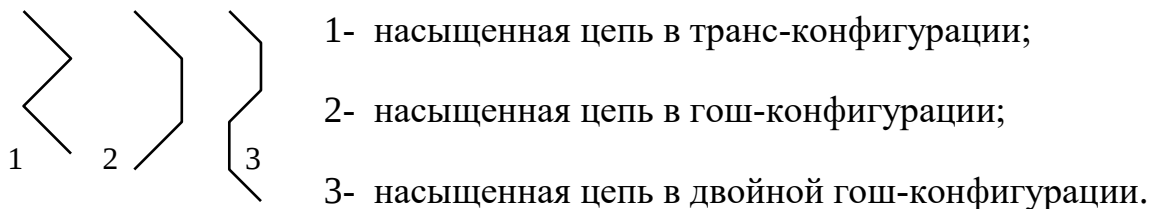
Bunday siniqlar (qo'shbog'lar) qancha ko'p bo'lsa, fosfolipidlar membranada

shunchalik siyrak joylashadi.  Ненасыщенная жирная кислота имеет изломы

 Насыщенные жирные кислоты не имеют изломов

To'yingan yog' kislotalarda uglevodorod zanjirlarining uglerod atomlari o'zaro oddiy bog' bilan bog'langan va zanjirning turli qismlario'z o'qi atrofida aylana oladi. Bu aylanish zanjirlar turli konfiguratsiyada joylasha olishiga olib keladi.

To'liq tortilgan (to'liq *trans*) konfiguratsiya (1) hamma uglerod atomlarining bir-biriga nisbatan bir xil joylashishini ta'minlaydi. Trans konfiguratsiyaga (23-bet) qarama-qarshi holat- bu, *gosh* konfiguratsiya, lekin membranalarda yog' kislotali zanjirlar qo'shni molekulalar bilan tiqilishgan va fosfolipid molekulasiga uchun erkin sharcha hosil bo'lmagani uchun, FL to'yingan yog' kislotali qoldiqlari uchun ko'proq tarqalgan holat bu, uglevodorod zanjiri o'q atrofida tortilganicha qolgan *ikkilangan gosh*- konfiguratsiyadir (6-rasm).



Aylanish natijasida atsil zanjirlar silliqlikka ega bo'ladi: zanjirlarning qiyshiqligi hisobiga fosfolipid molekulasiga odatda o'zining silindrik shaklini yo'qotadi va nisbatan shar holatiga o'tadi. Yog' kislotalari konfiguratsiyasining o'zgarish imkoniyati lipid qavatda erish va u orqali molekulalar va ionlar tashilishida katta ahamiyatga ega. Ion yog' kislotalari zanjirini o'rovchi mos qiyshiqliklar hisobiga shakllanuvchi lipid qavati ichidagi bo'shliqqa tushadi. Bunday bo'shliq *kink* deyiladi (ing. *kink*- ilgak, siniq). Kinklar molekulalarning issiqlik harakati natijasida nosily bo'ladi va ion bir kinkdan ikkinchisiga sakragan holda membrananing lipid qavatida ko'chib yurishi mumkin.

To'yingan, bitta qo'shbog'li, polito'ynmagan YK lar turli kombinatsiyalarda FL molekulalarida mavjuddir. Tabiatda YK larning turli- tumanligiga qaramay (ular 800 dan ortiq), hayvonlar va odam to'qimalaridagi lipidlar tarkibida va FL da 12-20 xili uchraydi, xolos. Shu narsa ma'lum bo'ldi-ki, bu miqdor har xil tabiiy fosfolipidlar molekulyar turlarining juda xilma- xilligini ta'minlashga yetar ekan. Hayvonlar organizmida FL ning asosiy to'yingan yog' kislotalari- palmitin ($C_{16:0}$) va stearin ($C_{18:0}$)dir. Kam hollarda hayvon to'qimalarida kichik zanjirli yog' kislotalar miristin ($C_{14:0}$) yoki kapril ($C_{8:0}$), shuningdek, uzun zanjirli, masalan, lignoserin ($C_{22:0}$) uchraydi (24-bet).

Barcha hayvon hujayralari to'yingan yog' kislotalarni , asosan, palmitinni, shuningdek, stearin, begen ($C_{20:0}$) va lignoserin kislotalarni de novo sintez qila oladi.monoyenol deb ataluvchi bitta qo'shbog'li yog' kislotalardan FL da, asosan, olein kislota ($C_{18:1}$), shuningdek, ancha kam miqdorda palmitolein ($C_{16:1}$) mavjud. FL yog' kislotalarining yarmidan ko'pi ikkita yoki undan ko'p qo'shbog' (diyen Y.K. va poliyen YK-polito'ynmagan yog' kislotalari-PTYK deb ham ataladi) tutadi.

PTYK larning fizik- kimyoviy va biologic ta'siridagi farqni hisobga olgan holda uglerodning oxirgi atomi (ω)ga nisbatan yog' kislotasi zanjiridagi qo'shbog'ning holatidan kelib chiqib ular oilalarga bo'linadi.

Tabiatda linol va alfa-linolen kislotalar: ω -6 va ω -3 lardan hosil bo'luvchi PTYK larning ikkita asosiy oilasi tarqalagan. Hujayra metabolizmi jarayonida YK molekulasiga qo'shimcha qo'shbog'lar kiritilishi mumkin. Bu reaksiyani desaturaza fermentlari katalizlaydi. Elongazada uglevodorod skeletining uzunligi ikkita atom uglerodga ko'payishi mumkin. Shunday qilib, elongaza va desaturazalar ta'sirida YK lar uzunroq va ko'proq qo'shbog'larga ega bo'lishi mumkin.

O'simlik hujayralarining sitozolida uglevodorod zanjiridan ikki va undan ko'p qo'shbog'lar tutgan ω -3 va ω -6 oilalariga kiruvchi PTYK larni sintezlovchi desaturazalar mavjud.

Hayvon hujayralari desaturazalari karboksil guruhdan to'qqizinchi uglerod atomigacha uzoqlikda joylashgan qo'shbog'larni hosil qilishi mumkin. Shuning uchun odam organizmida uglerodning to'qqizinchi atomidan distal joylashgan

qo'shbog'li ω -3 va ω -6 PTYK lar hosil bo'lmaydi. Bu kislotalar ω -6 linol ($C_{18:2}$), ω -3 linolen ($C_{18:3}$) organizm normal hayot faoliyati uchun ovqat bilan kirishi kerak, shuning uchun ω -6 va ω -3 PTYK larni essensial yog' kislotalar deyiladi.

Linol kislota $C_{18:2}$ (ω -6) o'simlik lipidlarining eng keng tarqalgan turidir. Hayvon to'qimalarida bor bo'lgan barcha linoleat faqatgina ovqat bilangina organizmga kiradi va sutemizuvchilar lipidlari ko'pchilik sinflarining 15-25% ni u o'zining hosilasi araxidon kislota bilan tashkil etadi. Yurak hujayralarida kardiolipinning miqdori umumiy yog' kislotalarining 75% ni tashkil etishi mumkin. Linol kislota baliqlarda ω -3 oilasiga kiruvchi yog' kislotalari bo'lsa-da, baliqlar FL sining muhim tarkibiy qismidir.

Araxidon kislota $C_{20:4}$ (ω -6) hayvon to'qimalarida linol kislota muhim metabolitidir. Bu FL ning tez-tez uchrovchi to'yinmagan komponentidir, FL ning ba'zi sinfi- fosfatidilinozitda u barcha YK larning 40% dan ortig'ini tashkil etadi. Lipooksigenaz va siklooksigenaz yo'llar bilan oksidlanganda araxidon kislota ko'plab biologic faol birikmalar- prostaglandinlar, tromboksanlar, leykotriyenlar hosil bo'ladi.

Alfa-linolen kislota $C_{18:3}$ (ω -3) hayvon hujayralarida kam uchraydi. Qolgan ω -3 YK o'simlik va hayvon hujayralarida alfa-linolen kislota (elongatsiyaning) ketma-ket uzayish va desaturatsiya yo'lida sintezlanadi. ω -3 qatorining barcha yog' kislotalari, ularning manbasi hisoblangan alfa-linolen kislota organizmga faqat ovqat bilan tushgani uchun essensial hisoblanadi.

Biomembrana fosfolipidlarining yog' kislotalari to'yinmaganlik darajasining doimiy saqlanishi birinchi navbatda o'tkazuvchanlik, suyuqlilik va boshqalar kabi ma'lum fizik xossalarni saqlash uchun kerak.

Shunday qilib, essensial linol va linolen kislotalar hayvon to'qimalarida sintezlanmaydi va ovqat bilan kirishi shart. Ular organizm uchun o'sish, reproduksiya va normal ish faoliyat uchun juda keraklidir. Yangi tug'ilgan hayvonlar bilan olib borilgan tajribalar essensial PTYK lar yetishmaganda o'sishning kamayishi, membrana butunligining buzilishi, buyrak va jigar hujayralarining o'limi, dermatitlar rivojlanishi va natijada butun organizmning o'limi kuzatiladi. Odam va hayvonlarga linoleat va linolenatlar muhim uzun zanjirli

metabolitlar sintezi uchun kerakdir. Araxidon, eykozapentayen, dokozegeksayen kislotalar membrana FL lariga ma'lum xossalarni berib turadi, shuningdek, eykozanoid, prostaglandin (PG1, PG2 va PG3 qatori), tromboksanlar, leykotriyenlar va lipoksinlarning o'tmishdoshidir.

Alohida yog' kislotalarning alohida fosfolipidlarga mos kelishining afzalligi bor. Fosfatid kislota (FK), fosfatidilxolin (FX) va fosfatidilserin (FS)ga asosan C_{16:0} kislota, fosfatidilinozitol (FI) uchun C_{18:0}. Sfingomiyelin (SM) (26-bet) uchun 24 va undan ko'p uglerod atomi tutgan alohida uzun zanjirli to'yingan (va bir qo'shbog'li) kislotalar xarakterlidir.

Linol kislota (C_{18:2}) ko'p miqdorda FS, FK va FX da mavjud, lekin u eng ko'p kardiolipin (KL)da, masalan, jigardagi KL da 77,5%. Araxidon kislota eng ko'p miqdori FI dadir.

Turli FL sinflari uchun YK lar geterogenligi mavjud. Odam trombositlari uchun asosan FX da palmitin va olein kislotalarning o'xshashligi (FX umumiy miqdoridan 21%) xarakterlidir, trombositlarda FE, FI, FS molekulalarida bu juftlik amalda uchramaydi. FE va FI molekulalarida stearin va araxidon kislotalari 71% gat eng. Araxidon kislota tromboksanning manbayi bo'lgani uchun, uning FL orasida noting taqsimlanishi tromboksan va prostoglandinlar rivojlanishining dastlabki bosqichidagi ma'lum darajadagi selektivlikni ko'rsatayapti: fosfolipaza A₂ (PL-A₂) yordamidagi gidrolizga birinchi navbatda fosfatidiletanolamin (FE) va FI uchraydi.

Boshqa yog' kislotali tarkib eritrotsitlar FL siga xos. Masalan, odam eritrotsitlarida FX ning taxminan besh xil molekulyar turlari bor, yirik shoxli qoramolda esa faqatgina FX ning izlari topiladi; odam va yirik shoxli qoramol eritrotsitlari bir-biridan miqdoriy tarkibi va yog' kislotali tarkibi bo'yicha farq qiluvchi FE ning taxminan sakkiz xil molekulyar turlari bor. Odam eritrotsitlaridagi YK C_{16:0}, yirik shoxli qoramolda C_{18:1}; SM uchun C_{18:0} va C_{24:0} va boshqalar xos (4-jadv.) (27-bet).

Таблица 4. Жирно-кислотный состав мембранных фракций гепатоцитов

Мембранная фракция	Жирные кислоты (% от общего веса)								
	14:0	15:0	16:0	16:1	17:0	18:0	20:3	20:4	22:6
Наружняя митохондриальная	0,4	27,0	4,1	21,0	13,5	13,5	1,1	15,7	3,5
Внутренняя митохондриальная	0,3	27,1	3,6	18,0	16,2	15,8	1,0	18,5	3,8
Цитоплазматическая	0,9	36,9		31,2	6,4	12,9		11,1	
Гладкий эндоплазматический ретикулум	0,4	28,6	3,1	26,5	10,6	14,9	1,4	14,0	0,7
Гранулярный эндоплазматический ретикулум	0,5	22,7	3,6	22,0	11,1	16,1	1,8	19,7	2,9
Комплекс Гольджи	0,9	34,7		22,5	8,7	18,1		14,5	

Ma'lum bir fosfolipiddagi YK tarkibi patologik va qarish holatlarida o'zgarishi mumkin. Tana massasi oshganda yurak, mushak, jigar va buyraklar FL da ω -3 PTYK, ayniqsa, 22:6 kamayadi, ammo barcha hayvon turlarining miyasida bu yog' kislotalarning yuqori miqdori qayd etiladi. Mualliflar membranada 22:6 yog' kislotaning miqdori FL metabolitik faollik darajasini aks ettiradi degan gipotezani oldinga surmoqdalar.

2.2.2. Glitserofosfolipidlar

Tabiiy glitserofosfolipidlar molekulasida qutbli guruhlar to'plami chegaralangan. Bu guruhlar xarakteriga qarab asosiy sinflar: fosfatidilxolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilinozit, fosfatidilglitserinlar farq qilinadi.

Fosfatidilxolin (FX), trivial nomi- letsitin-fosfolipid, barcha hujayralarda ancha keng tarqalgan. Uning miqdori barcha fosfolipidlarning o'rtacha 50% ni tashkil etadi. FX ning yuqori miqdori o'pkada (46,5%), jigarda (43,6%) va taloqda (41,2%) topilgan. FX hujayra membranalari va membrana ichi organellalarining

asosiy “qurilish bloklari” hisoblanadi. Bu fosfolipidning miqdori plazmatik membrananing tashqi qavatida ichkariga nisbatan ko’proq. FX shuningdek, lipoproteinlarning integral komponentidir, uning lipoproteinlardagi miqdori hujayra membranalaridagiga nisbatan ko’proq va barcha FL ning 70-75% ni tashkil etadi. FX va boshqa glitserofosfolipidlarning qurilishi 5-jadvalda keltirilgan (28-bet).

5-jadval (29-bet)

Таблица 5. Строение глицерофосфолипидов

№	Неполярные ЖК "хвосты"	Полярная "голова"	
1	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фосфатидилхолин
2	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{HO}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Лизофосфатидилхолин
3	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фосфатидилэтаноламин
4	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_3^+ \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фосфатидилсерин
5 а	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{Inositol} \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фосфатидилинозит(ол)
б		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{Inositol}-\text{O}-\text{PO}_3 \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фосфатидилинозит(ол)-4-фосфат
в		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{Inositol}-\text{O}-\text{PO}_3-\text{O}-\text{PO}_3 \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фосфатидилинозит(ол)-4,5-дифосфат
6	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фосфатидная кислота
7	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фосфатидилглицерин
8	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Кардиолипин
9	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Фактор активации тромбоцитов
10 а	$\begin{array}{l} \text{R}'-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Плазмалоген: Алкильная форма

pH ning fiziologik ahamiyatida FX molekulasini umumiy zaryadga ega bo'lmaydi va shterian hisoblanadi. Hayvon to'qimalarida FX asosan, diatsil holatda uchraydi, bunda R^I to'yingan, R^{II} esa to'yinmagan yog' kislotadan iborat. II tip

pnevmonsitlar to'yingan palmitin kislota qoldig'ini C1 va C2 holatda tutuvchi fosfatidolxolin- dipalmitoilfosfatidilxolin sintez qilish xususiyatiga ega. U alveola yuzalarini yozuvchi va u yerda yuza tortilishini kamaytiruvchi o'pka surfaktanti tarkibiga kiradi. Surfactant alveolalarni tushib ketishdan saqlaydi va barqarorlikni ta'minlaydi.

FX molekulalarining yog' kislotalari tarkibi bilan farq qiluvchi o'nta asosiy turlari identifikatsiya qilingan. Masalan, kalamush jigarida palmitin kislota ($C_{16:0}$) saqlovchi 30% FX, araxidon kislota ($C_{20:4}$) saqlovchi 18% FX, linol kislota ($C_{18:2}$) saqlovchi 16% dan ortiq FX borligi aniqlangan.

FX ning membranalar tuzilish komponenti kabi muhim roli bilan birgalikda, uning hujayra signalini o'tkazishdagi, masalan, FX dan digletseridlar jamg'armasidan shakllanishida vazifasi aniqlangan. FX ning ko'p miqdori hujayrada uning digletseridlarga aylanishini ta'minlaydi. To'qimalarda bioaktiv komponentlarning hosil bo'lishi uchun FX ning spetsifik uzilishi fosfolipazalar ta'siri ostida bo'ladi.

Lizofosfatidilxolin (lizoFX)- fosfolipid, uning molekulasida YK ning yagona qoldig'I C-1 holatda joylashgan. U kam miqdorda ko'pchilik hayvon to'qimalarida uchraydi. LizoFX FX ning fosfolipaza A_2 bilan gidrolizidan organizmdagi FL ning barcha turlari molekulyar tarkibini boshqaruvchi deatsillash/reatsillash siklik jarayoni yo'lida hosil bo'ladi (7-rasm) (30-bet).

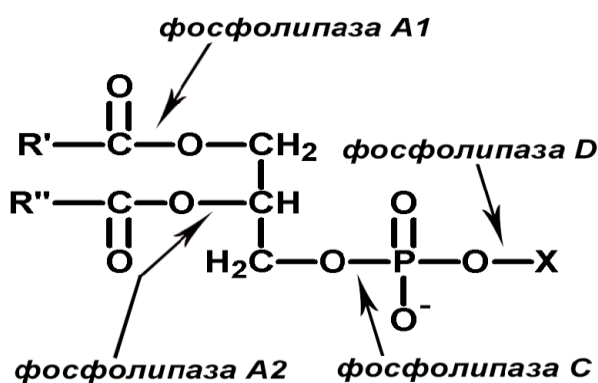


Рис. 7. Механизм действия различных фосфолипаз

Lizo-FL odatda hujayrada ko'p miqdorda sintezlanmaydi, chunki ular detergentlarga o'xshab membranalarni buzadi. LizoFX konsentratsiyasining ko'payishi membrananing gidrofilligini oshiradi, bu hujayrada ion muvozanatining buzilishi va plazmolizga olib keladi. Ilon chaqishi natijasida o'limning sabablaridan

biri hujayra membranasi buzilishi natijasida aynan eritrotsitlarning gemolizi kuzatiladi, chunki bunda zaharda ko'p miqdorda fosfolipaza A_2 bo'ladi.

Lizo-FL detergentlik xossasiga ega bo'lib, membrananing tartibli tuzilishini buzadi va unda siyrak sohalarni hosil qilib, membranaqada teshiklar hosil qiladi va keyinchalik ularning buzilishiga olib keladi. Lizo-FL bo'lganda membranalar kengayib, gidratlanib qoladi, ularning o'tkazuvchanligi esa turli moddalar uchun tezda oshib ketadi. Shunday qilib, gipoksiya holatida lizo-FL to'planishi natijasida mitoxondriya membranalari shishadi, ularning funksional faolligi vakalsiyni akkumulyatsiyalash qobiliyati buziladi, makroergik fosfatlar sintezi kamayadi. LizoFX sarkoplazmatik retikulumda Ca^{2+} larning akkumulyatsiyasiga o'tkazuvchanlik oshishi hisobiga ularning vezikuladan chiqishi hisobiga to'sqinlik qiladi.

LizoFX boshqa fosfolipidlar kabi, o'z navbatida atsiltransferazalar uchun substrat hisoblanadi. Atsiltransferazalar lizo-FLga ta'sir qilib, reaksiyaga turli atsil guruhlarini qo'shadi, buning natijasida diatsil FL boshlang'ich molekulasida yog' kislota qoldig'I almashinishiga olib keladi. Ko'pchilik hollarda sintezning dastlabki bosqichida atsiltransferazalar ta'siri ostida ko'chuvchi atsil guruhlar fosfolipidlarda bo'lgan uchta atsil guruhlar bilan farq qiladi. Atsil guruhlarining bunday almashinishi A_1 va A_2 fosfolipazalar natijasi hisoblanadi. C va D fosfolipazalar bog'larni taxminan fosfat va xolin guruhlar orasidan uzadi.

A_2 fosfolipazalar oilasi (PL- A_2) alohida ahamiyatga ega. Hozirgi vaqtda genlarni kodlovchi nukleotidlar ketma-ketligiga bog'liq ravishda PL- A_2 ning kamida o'nta guruhi farq qilinadi, lekin hozir ko'proq farqlanuvchi klassifikatsiya ishlatiladi, u PL- A_2 hujayrada joylashishi va Ca^{2+} katalitik faolligini ko'rsatish uchun ehtiyojlariga asoslangan.

Shunday qilib, 14-18kD massaga egahujayralardan sekretlanadigan sekretor fosfolipaza (sPL- A_2); 85-100kD massali (31-bet) sitozol Ca^{2+} ga bog'liq (cPL- A_2) va 29-85kD massali sitozol Ca^{2+} ga bog'liqmas fosfolipazalar farq qilinadi. sPL- A_2 ning o'xshash shakllarining faolbo'lishi uchun Ca^{2+} ning millimolyar konsentratsiyasini talab qiladi va uzuvchi yog' kislotaga nisbatan spetsifik emas;

cPL-A₂sitozolda bor, membrana FL siga translokatsiya uchun Ca²⁺ning mikromolyar darajasini talab qiladi hamda FL va araxidon kislotaga selektivdir.

iPL-A₂ sitozolda ham, membrana fraksiyalarida ham joylashgan. sPL-A₂ va cPL-A₂ ning faolliklari plazmatik membrananing anion FL lari bilan boshqariladi. iPL-A₂ uchun ikkita izoshakllarni ekspressiyaga olib boruvchi bir necha genlar variant ko'rsatilgan. Barcha PL-A₂larning oksidlanmagan araxidon kislotani ozod qilish xususiyati (prostaglandin h—sintaza uchun substrat) uning yallig'lanish jarayonlarida qatnashishini ko'rsatadi.

Oxirgi vaqtlarda PL-A₂ning izoshakllari ishemiya/reperfuziya, oksidantlar, dorilar va toksinlar tomonidan keltirib chiqarilgan hujayra shikastlanishlarining modulyatori ekanligi ko'rsatib berildi. PL-A₂ning apoptoz va nekrozdagi roli PL-A₂ning izoshakliga, hujayra turiga va shikastlovchi omil xarakteriga bog'liq.

Fosfatidiletanolamin (FE) tarixiy nomi- kefalin- o'simlik va hayvon lipidlarida tarqalishi bo'yicha ikkinchi o'rinda turuvchi fosfolipid va ko'pchilik mikroorganizm membranalarining asosiy lipid komponentidir. Shuningdek, FX, FE membrana qo'shqavatining asosiy "qurilish bloklari" hisoblanadi. FX ga analogiyasi bo'yicha, sutemizuvchilar FE si nisbatan ko'p miqdorda araxidon va dokozegezayen kislotalarni tutadi. Ammo, FE da FX dan kichik "qutbli boshcha" bor va undan farqli ravishda oxirgi aminoguruh yordamida qo'shimcha vodorod bog'larni hosil qiladi.

Fosfatidilserin (FS) hayvon hujayralarida aminokislota qoldig'ini tutvchi yagona fosfolipid. Kimyoviy qurilishiga ko'ra FS- anionli fosfolipid, unda uchta: fosfat-, amino- va karboksil ionli guruhlari bor. Boshqa suyuq lipidlar kabi, u tabiatda tuz shaklida mavjud. Tabiatda keng tarqalganiga qaramay, FS hayvon, o'simlik va mikroorganizmlarda odatda ununiy fosfolipidlar miqdorining 10%dan kam miqdorida uchraydi, ammo ba'zi-bir holatlarda hujayra plazmatik membranasini va endoplazmatik retikulumida barcha FL larning (32-bet) 20%ni tashkil etishi mumkin. FS ning eng ko'p miqdori miya to'qimasida topilgan.

Struktura vazifasidan tashqari, FS programmalashtirilgan hujayra o'limining aqmalga oshirilishida qatnashadi. Apoptozning oxirgi bosqichlarida membrana assimetriyasi yo'qoladi va FS ning hujayra plazmatik membranasining tashqi

yuzasida paydo bo'lishi bu apoptotic o'zgargan hujayralar fagositozini stimullaydi. O'layotgan hujayralarni fagositlar orqali tanish FS ni spetsifik bog'lovchi MFG-F8 retseptorlari (milk fat globule- EGF-factor8- sutning yog' globullaridan epidermal hujayralar o'sish omili-8) orqali amalga oshiriladi.

Fosfatidilinozitol (FI)- tirik sistemaning muhim fosfolipidlaridan biridir. Bir tomondan, FI membrananing asosiy tarkibiy qismi, ikkinchi tomondan o'simlik hayvon va ba'zi bakteriya hujayralari metabolism jarayonlarining muhim qatnashchisi. FI nordon (anion holatdagi)fosfolipid, u fosfat guruhi orqaqli olti atomli spirt-inozitol bilan bog'langan fosfatid kislotani tuadi. Membranalarda bu fosfolipiud deyarli to'liq qo'shqavatning sitozol (ichki) tomonida joylashadi. U hayvonlarning barcha to'qima va hujayralarida bor, ammo FX, FE va FS dank am miqdorda. FI eng ko'p miqdorda miya to'qimasida, bu yerda uning miqdori barcha FL ning 10% ni tashkil etishi mumkin.

Hayvon to'qimalaridan ajratib olingan FI ning xarakterli tomoni unda stearin va araxidon kislotalarning ko'p miqdorda bo'lishidir. Shuning uchun hayvon to'qimalarida FI araxidon kislotaning o'ziga xos rezervuaridir va u eykozanoidlar va prostaglandinlar biosintezi uchun araxidonatning asosiy manbasidir. Aftidan ko'rinishicha, inozitol fosfolipidlar (fosfoinozitollar, polifosfoinozitollar ham) oqsillarning muhitlararo bog'lanishida va hujayrada muhitlar bo'linishi vhegarasida oqsillar harakatini boshqarishda muhim rol o'ynashadi. Keyinchalik polianion bo'luvchi fosfoinozitollar oqsillar bilan samarali nomaxsus elektostatik o'zaro ta'sirni ta'minlaydi. Bu FL lar hujayra oqsillarining "PH" domenlari bilan spetsifik bog'langanda juda samaralidir. Membrana FI lari hujayra yuzasining ba'zi bir oqsillarini, masalan, lipoproteinlipaza, atsetilxolinesteraza (postsinaptik membrana fermenti), ishqoriy fosfatazani, shuningdek, (33-bet) oddiy parazitlar: toksoplazma, tripanosoma, leyshmaniyalarning ba'zi oqsillarini kovalent bog'lay oladi.

Oqsilning FI-langardan ajralishi fosfolipaza orqali amalga oshadi va diatsilglitserin hosil bo'ladi. Aynan FI hayvon va o'simlik hujayralarida diglitseridlar – hujayralar uchun signal molekulasining manbasi hisoblanadi. Hujayrada fosfoinozitollardan hosil bo'luvchi turli biologic aktiv birikmalar oxirgi yigirma yilda intensive o'rganildi. Diglitseridlar kabi, asosan, hujayra signallarining

qayta shakllanishi (transduksiyasi) bilan bog'langan alohida fosforillangan inozitidlarning ko'p tomonlama natijalari ko'rsatildi.

Ma'lumki, FI fosfat guruhini ATF dan 4 va 5 holatdagi inozitol halqaga tashuvchi turli kinazalar yordamida fosforillanadi. Terminologik jihatdan inozit saqllovchi turli birikmalar umumiy nom- fosfoinozitidlar (fosfoinozitolalar)" nomi bilan bog'langan. Izomerlarning katta qatori ma'lum, lekin miqdoriy va biologik jihatdan ham FI-4-fosfat (PIP) va FI-4,5-difosfat (PIP2) juda muhimdir.

Bu izomerlar to'qimalarda past konsentratsiyada mavjud, ya'ni ular FI miqdorining taxminan 5% ni tashkil etadi. PIP va PIP2 ning plazmatik membrana ichki tomonida barqaror ushlab turilishi fosforillanish-defosforillanishni katalizlovchi mos kinazalar va fosfatazalar yordamida ushbu reaksiyalarning uzilmasligi va ketma-ketligi yordamida ta'minlanadi.

Umuman olganda turli fosfoinozitidlarning ko'pchiligi hujayraning ko'p jarayonlarini boshqarishda ishtirok etadi. Ayniqsa aktiv sitoskelet va hujayra ichi vezikulyar transportini qayta guruhlash uchun signal uzatilishida ahamiyati beqiyos. Ular dinamik hujayra mexanizmlarini boshqarishda ideal kondidat hisoblanishadi.

Fosfatid kislota (FK) deyarli barcha tirik organizmlarda uchrovchi fosfolipid. U triglitseridlar va ko'pchilik asosiy FL lar biosintezida muhim oraliq birikmadir. FK molekulasi manfiy zaryadga ega (34-bet).

Lizofosfatid kislota (lizoFK) FK dan bitta YK molekulasini tutishi bilan farq qiladi. LizoFK faqatgina hayvon to'qimalarida juda kam miqdorda bo'lishiga qaramay, juda ko'p biokimyoviy jarayonlarga ta'sir etganligi uchun muhim biologik ahamiyatga ega. LizoFK o'sish omiliga o'xshash aktivlikka ega hujayra ichi nlipid mediatoridir. U faollashgan trombotsirlardan tezda rivojlanadi va tezda ajraladi hamda ko'plab nishonlangan hujayralarga ta'sir etadi.

Fosfatidil-glitserin (FG). Fosfatid kislota glitserin bilan fosfat guruhining gidroksili bilan birikkanda fosfatidil-glitserin molekulasi hosil bo'ladi. FG- pH ning fiziologik ahamiyatida manfiy zaryadga ega. Bu fosfolipid kuchli yuza-faol xossaga ega, bu uning dipalmitoilfosfatidilxolin bilan birga alveola surfaktantida

joylashuvini oydinlashtiradi. FG ning aynan kuchli yuza-faol xossalari uni liposoma tashuvchi dorilarning bir tarkibiy qismi sifatida ishlatish imkonini beradi.

Kardiolipin (KL)- juda nordon molekula, pH ning fiziologik ahamiyatida ikkita manfiy zaryadga ega. U asosan, mitoxondriya membranasining ichki tomonida joylashgan. Bu antigen xususiyatiga ega bo'lgan yagona fosfolipid. Kardiolipin boshqa FL lardan kechroq, o'tgan asrning 30-yillarida kashf etildi. U birinchi marta buqa yuragidan ajratib olingan va ta'riflangan. KL asosan, mitoxondriyaning ichki membranalari va bakteriya hujayralarining membranasida joylashgan.

Plazmalogenlar fosfolipidlar vinil efirlari (alkil va alkenil shakllari)- fosfatidallarning keng tarqalgan vakillaridir. Plazmalogenlar- yurak to'qimasi sarkoplazmatik retikulumi va miyelinning muhim komponentidir. Xolinplazmalogenlar izobiliyada yurak to'qimasida mavjud. Miyelinda ko'p miqdorda fosfatidal etanolamin mavjud; 1-alkenil-2-atsetil fosfatidalxolin kuchli biologic faollikka ega va o'zining natijasini 10^{-12} mol/l dan kam konsentratsiyada ko'rsatadi. U turli xil hujayralarni fiziologik faollashtira oladi, trombotsitlarning degranulyatsiyasi va agregatsiyasini amalga oshirgani uchun u "trombotsitlar faollashish omili-PAF" deyiladi (35-bet). PAF shuningdek, o'ta sezuvchanlik, o'tkir yallig'lanish, anafilaksiyaning mediatoridir; u o'pkalar shishini kuchaytiradi, neytrofillar va alveolyar makrofaglar bilan superoksidanion generatsiyasiga yordam beradi, signallingda fosfolipazalar faollashish yo'li bilan qatnashadi.

2.2.3. Sfingofosfolipidlar

Sfingolipidlar- to'yinmagan aminospirt- sfingozinning hosilalaridir. Glitseridan farqli ravishda sfingozin glitserofosfolipidlar molekulasida bor bo'lgan abir yoki ikkita uglevodorod zanjiri (15ta uglerod atomidan iborat)ni tutadi. qutbli lipidlarning bu turida YK qoldig'idan iborat uglevodorod zanjiri sfingozin bilan amid bog'I bilan bog'langan. Sfingolipidlar oilasiga sfingoniyelinlar va glikosfingolipidlar (serebrozidlar, sulfatidlar, ganglioizidlar) kiradi.

Sfingomiyelin (SM) FX ning sfingolipid analogidir va qurilishiga ko'ra seramidning fosforilxolinli hosilasi- seramid fosforilxolindan iborat. Seramid yog'

kislota bilan amid bog'I orqali bog'langan uzun zanjirli sfingoid asosga ega (8-rasm).

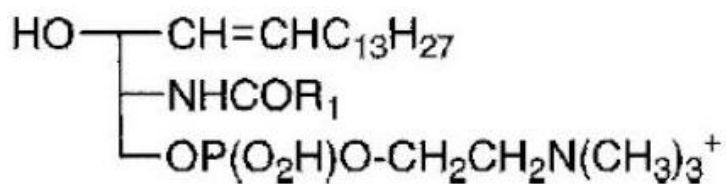


Рис. 8. Химическое строение сфингомиелина

SM tabiatda hayvon hujayralari membranasi komponenti sifatida asosiy sfingolipid bo'lib tarqalgan. Ba'zi to'qimalarda SM miqdori barcha lipidlarning 50% gacha bo'lishi mumkin, hayvon hujayrasida u FX dan kamroq. Masalan, bosh miya lipidining 10% SM dan iborat. Shuningdek, ko'pchilik kavsh qaytaruvchi hayvonlar eritrotsitlarida sfingomiyelin FX ni deyarli butunlay almashtiradi. FX dek, sfingomiyelin asosan, plazmatik membranada, ayniqsa uning tashqi tomonida joylashadi. Odatda SM molekulalarida 22ta uglerod atomidan ko'p bo'lgan juda uzun zabjirli to'yingan, bitta qo'shbog'li hamda toq uglerod atomi (36-bet) tutuvchi (glitserofosfolipidlarga xos emas) yog' kislotalari saqlanadi.

Uzoq vaqt sfingomiyelinning yagona vazifasi sifatida membrana qurilish birligi sifatida FX nini o'rnini bosish deb hisoblashardi. SM plazmatik membrana lipid qo'shqavati tashqi yuzasining barqaror shakllanishi uchun kerakligi aniqlangan. Sfingomiyelin va xolesterinning hujayrada tor o'zaro aloqasi borligi haqida ma'lumotlar bor. Boshqa hujayra ichi organellari (masalan, mitoxondriya) membranalaridan farqli ravishda SM va FX plazmatik membrana va Golji apparati membranasida ustunlikka ega.

SM va FX tuzilish vazifasini bajarib, bir-biridan xossalari bo'yicha juda farqlanadi. Sfingozin spirit qoldig'ida ikkinchi holatdagi amid bog'I va uchinchi holatdagi gidroksil guruh vodorod bog'lari shakllanishida qatnashishi mumkin. SM uglevodorod zanjiridagi mavjud qo'shbog' membranalarda molekulalararo o'zaro ta'sirni ta'minlaydi. FX da buning aksi sifatida ikkita murakkab efirli karbonil guruhlar faqatgina vodorod akseptori bo'lishi mumkin. SM FX dan boshqa FL larga xos bo'lmagan uzun zanjirli to'yingan va bitta qo'shbog'li YK larni sezilarli

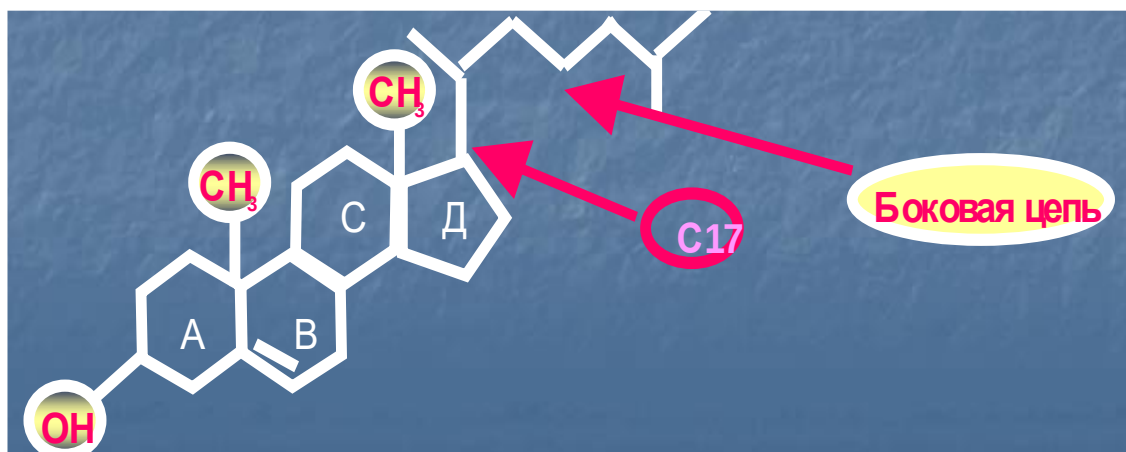
miqdorda tutganligi uchun ham yog' kislota zanjirining to'yinmaganlik darajasi bilan farq qiladi.

Hozirgi vaqtda SM (boshqa sfingolipidlar ham) xolesterin bilan birga hujayrada signal o'tkazish mexanizmlarida muhim rol o'ynovchi, "raftlar" va "kaveolalar" deb ataluvchi spetsifik membrana domenlarining asosini tashkil etishi ma'lum. Bundan tashqari, SM sfingozin-1-fosfat (S1P), uzun zanjirli asoslar, seramidlar shakllanishi uchun o'tmishdosh bo'lib xizmat qiladi. Bu birikmalardan ba'zilari hujayra ichi messenjerlari vazifasini o'taydi, boshqalari esa membrananing muhim tarkibiy qismlari hisoblanadi. SM shuningdek, qon zardobi lipoproteinining komponentidir.

Sfingolipidlar hujayra signallari o'tkazilishida qatnashib, hujayrada boshqaruvchi rolni o'ynaydi. Bunda plazmatik membrana qo'shqavati ichki yuzasidagi SM sfingomiyelin siklida ikkilamchi messenjerlar uchun donor hisoblanadi (37-bet).

2.2.4. Xolesterol

Xolesterol (xolesterin)- steroid spirt, siklopentanpergidrofenantrenning hosilasi, barcha membranalarning kerali komponentidir (9-rasm).



9-rasm Xolesterol tuzilishi.

Xolesterol (XS) membranada uning oquvchanligini ta'minlab, molekulyar modifikator rolini bajaradi. Membranada bir nechta FL turlaridan iborat XS membrana matritsasining gomogenlovchi agenti sifatida qatnashadi va fiziologik temperaturada glitserofosfolipidlarning suyuq va gel holatlari orasidagi farqni minimumgacha tushirib, membrana lipidlarining aralashishini yaxshilaydi deb taxmin qilinadi. Agar

fosfolipid yog' kislotalari atsil yon zanjirlari tartibsiz holatda bo'lsa, XS ularni kondensatsiyalaydi. Agar ular kristallsimon tuzilish hosil qilsa, xolesterol ularni tartibsiz holatga keltiradi. XS fosfolipidlar bilan birga ular yakka qaqvatda oraliq holda joylashgandakuchli tortilmaydigan (qisqa zanjirli va to'yinmagan FL) yoki kuchli kondensirlangan holatda (to'yingan lipidlarning *trans*-konformatsiyasi) kondensirlanishi o'rnatilgan.

Xolesterolning fosfolipid qo'shqavatiga qo'shilishi lipid uglevodorod zanjiri birdan yettigacha metal o'rinlari sohasida harakatchanlikning chegaralanishi bilan ifodalanadi. Bu samara bir lipid molekulasiga to'g'ri keluvchi membrananing yupqalashishi va maydonning kamayishi bilan ifodalanadi (38-bet).

Xolesterinning fosfolipidlar bilan o'zaro ta'sirining spetsifikligi aniqlangan: XS ning kam miqdorida u ikkita qo'shbog'li FX bilan, keyinchalik to'yingan FX bilan bog'lanadi. Xolesterolin manfiy zaryadli fosfolipidlarga o'xshashlikka ega, buning ustiga bu o'xshashlik SM, FS, FG, FX, FE qatorida kamayib boradi.

Ko'p sonli ma'lumotlar XS ning gidroksil guruhi va fosfolipid qutbli qismining fosfat guruhi o'rtasida vodorod bog' hosil bo'lishini ko'rsatmoqda. XS ning lipidlar bilan o'zaro ta'siri lipidlarning qo'shqavatda klasterlar shakllanishi bilan kechuvchi fazaviy taqsimlanishi bilan kechadi. Bu natija miya lipidlari, sfingomiyelin va serebrozidlar bilan aniqlangan.

Tajribaviy ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, XS ning membrana ichida noting taqsimlanishi xolesterol bilan to'yingan va to'yinmagan domenlar shakllanishiga olib keladi. XS ning lipid qo'shqavatida mavjudligi uning qovushqoqligini ancha oshiradi. Masalan, FL/XS nisbati 1/1 bo'lganda mikroqovushqoqlik to'rt marta ortadi. Xolesterol membranalarda bo'lganda kation o'tkazuvchanlik kamayadi va anion o'tkazuvchanlik ortadi.

Shunday qilib, membranalarga xolesterolning asosiy ta'sirlari quyidagilar: ferment sistemalari va harakatchan o'tkazib beruvchilarga ta'sir etuvchi mikroqovushqoqlikning ortishi; qo'shqavat o'tkazuvchanligiga ta'sir etuvchi XS kondensirlovchi natijasi; lipid qo'shqavatining kation-anion selektivligini boshqarish uchun yuza potensialining o'zgarishi (39-bet).

2.3. Membranada lipidlarning joylashuvi

Membranada lipidlar tuzilmasini, uning individual lipidlari tarkibiga kiruvchi molekulyar struktura xossalriga, xususan, ularning zich, kondensirlangan yoki aksincha, suyuq, siyrak strukturani hosil qila olishiga qarab tushuntirish mumkin. FL ning fazoviy strukturasi va qutbli soha hajmi molekulyar o'ram zichligiga, ya'ni membranada fosfolipid molekulalari yo' kislota zanjirlarining fazoviy joylashishiga ta'sir qiladi.

Masalan, xolinga nisbatan aminoguruhda (vodorod atomlari katta hajmli metil guruhlarga almashgan) etanolamin konformatsion holatda kam maydonni egallaydi, bu FX ga nisbatan ko'proq FE saqlovchi qo'shqavatda atsil zanjirlarining nisbatan zicho'ralishiga imkon beradi. Buning ustiga, FE yog' kislota zanjirlari o'ramining zichligini qo'shimcha ravishda oshiruvchi vodorod bog'larning keng to'rini hosil qilishi mumkin. Membranada FL yog' kislota zanjirlari o'ramining xarakteri asosan, ularning kimyoviy tuzilishiga bog'liq. Shunday qilib, FL to'liq yo'yingan yog' kislota zanjirlarida uglerodning hamma atomlari to'liq *trans*- konformatsiyada joylashgan. Molekulada ikkita zanjir bo'lgan holatda, ular bir- biriga parallel joylashish imkonini beradi (va qo'shni FL molekulalarining atsil zanjirlariga ham). Bunga misol sifatida ko'proq to'yingan atsil zanjirlari xos bo'lgan sfingomiyelin molekulasini olish mumkin.

Sis-konformatsiyani qo'shbog'ning kiritilishi (aynan bu konformatsiyada tabiiy FL ning to'yinmagan YK lari joylashadi) zich o'ramni siyraklashtiruvchi, yog' kislota zanjirining juda qayilishi (kink)ga olib keladi, bunda van-der-vaals kuchlari kuchsizlanadi. Shuning uchun bitta yagona qo'shbog'ning mavjudligi FL ning fizik xossalriga kuchli ta'sir etish uchun yetarli.

FL molekulasida ikkita yog' kislota zanjirida to'yinmagan qo'shbog' saqlovchi (masalan, dilinoleoilfosfatidilxolinda) bitta molekula egallaydigan maydon to'liq to'yingan FL ga nisbatan deyarli ikki marta ortadi (40-bet).

Yuqoridagilardan ko'rinib turibdiki, fosfolipidlarning fizik-kimyoviy xossalari membrana qo'shqavatida lipidlarning joylashuviga katta ta'sir ko'rsatadi. Lipid qo'shqavatining yana bir ajoyib xossaligidan biri- bu, ko'ndalang assimmetriyadir.

2.4. Membranada fosfolipidlar assimmetriyasi

Struktur assimetriya yoki lipidlarning ichki va tashqi qavatlar orasida turli xil taqsimlanishi membrananing muhim funksional xossalaridan biri, bu unga uni ajratuvchi hujayra kompartmentlariga nisbatan differensial harakat qilishga imkon beradi. Aynan assimetriya tufayli biomembrananing tashqi yuzasi ichki yuzasidan kimyoviy jihatdan farqlanadi.

Lipidlarning lipid matriksi tashqi va ichki qavatlari orasida assimetrik taqsimlanishi amalda hamma biomembranalarda, shuningdek hujayra ichi membranalarida ham topilgan (6-jadv.).

Таблица 6. Асимметричное расположение липидов в плазматической мембране (по A.Zachowski, 1993)

Вид липида	Общее содержание в мембране (%)	Расположение в монослоях	
		Внутренний (%)	Внешний (%)
ФЭА	30	80	20
ФХ	27	25	75
СМ	23	5	95
ФГ	15	97	3
ФИ	5	88	12
ФИ-4-фосфат		100	
ФИ-4,5-бифосфат		85	15
ФК		85	15

Hozirgi vaqtda xolin saqlovchi lipidlar: FX, SM asosan, plazmatik membrananing tashqi tomonida, amin saqlovchi FL (FE va FS) membrananing ichki (sitozol) tomonida joylashgan.

Boshqa asosiy fosfolipidlar, masalan, FK, FI, FI-4-fosfat (PIP) va FI-4,5-difosfat (PIP2) (41-bet) membrananing tashqi tomonida joylashganidek, ichki tomonida ham joylashishi mumkin.

Masalan, eritrotsitlar membranasi tashqi tomonda 75-80% FX va SM, 20% FE, FK, FI va FI-4,5-difosfat saqlaydi, ammo bu tomonda FS va FI-4-fosfat topilmaydi.

Membrana fosfolipidlarining assimetriyasi hujayra ma'lum vazifalarni bajarishi uchun sharoit yaratadi. Tirik hujayra membrana assimetriasining roli ko'rsatilgan: skramblaza transportining sverekspressiyasi yordamida sun'iy buzilganda ekzositozning ingibirlanishi kuzatilgan. FS hosil bo'lishi bilan kechadigan FL transmembrana assimetriasining yo'qolishi tashqi qavatda (eksternalizatsiya) norma (ba'zi hujayra jarayonlari)da bo'lganidek, patologiyada ham yuz beradi. Masalan, FS eksternalizatsiyasi hujayra apoptozi bosqichlarida, shuningdek trombotsitlar aktivlanishida va anomal eritrotsitlarda indusirlanadi.

Bu qayta taqsimlanish masalan, yuqori adgeziyada, yuqori agregatsiyada, fagotsitlar bilan tanishni initsirlash hujayraning yuza xossalari kuchli o'zgarishiga olib keladi. Gomeostaz va hujayraning normal rivojlanishi uchun bu jarayonlar muhim bo'lsa-da, membrana assimetriasining boshqarmaydigan yo'qolishi ma'lum darajada yurak qon-tomir kasalliklari rivojlanishiga olib keladi, uni diabet rivojlanishining yuqori xavfi bilan bog'lashadi. Lipid assimetriasini saqlashda oqsil-transportyorlar katta rol o'ynaydi.

Lipidlar biosintezi jarayoni endoplazmatik retikulum membranalarida kechishi, keyinchalik sintezlangan lipidlar Golji kompleksiga ko'chadi va membranali organellalarga o'tishi ma'lum. Membrana qavatlari orasida lipidlar spontan o'ziga erkin ko'chishga to'siq bo'luvchi mavjud termodinamik to'siq hisobiga qayta shakllangan lipidlar plazmatik membrananing Golji kompleksiga yopishib turuvchi sitozol tomoniga o'tadi. Bu FL larning bitta qavatda notekis, assimetrik to'planishi membrananing barqarorligini buzishi kerak edi, ammo sintezlangan FL larni mebranaviy qayta taqsimlanishini amalga oshiruvchi spetsifik lipid transportyorlar bo'lgani uchun bu bo'lmaydi (42-bet).

Endoplazmatik retikulum (ER) membranasining hammasidan sintezlangan FL ni ko'chirib o'tkazuvchi lipid transportyorlari bo'lganligi uchun EPR va Golji apparati plazmatik membranaga nisbatan kam assimetrikdir.

Shunday qilib, sintezdan so'ng FL ning qayta taqsimlanishi hujayra ichki membranalarida (ER, Golji apparati)da bo'lganidek, ularning ustun joylashish joyiga transporti amalga oshadi.

FX nisbatan ko'p tarqalgan membrana FL sidir, membrananing ikki tomonida, tashqi yuza oriyentatsiyasi ustunligi ostida joylashadi. Ko'pchilik hujayralarning plazmatik membranasi tashqi qavatida joylashish XS ga ham xos.

Membrana tashqi va ichki qavatlarida FL ning alohida sinflari noting joylashishini ta'minlovchi ikkimexanizm ma'lum. Ulardan biri qadimdan ma'lum, u qutbli "boshchali" guruhlar konformatsion hajmlari farqiga asoslangan. Masalan, xolin uchta metal guruhlari hisobiga etanolamindan fazoviy ko'proq maydonni egallaydi, shuning uchun qubbasimon tashqi yuzada FX joylashishi tabiiydir, bunda "boshcha" unga mos ichkariga botgan yog' kislota dumlariga nisbatan katta maydonni egallaydi. FE molekulalari kichkina "etanolaminli qutbli boshchali guruhi bilan bir qancha umumiy maydonni egallab, ichki qayiltirilgan sitozol qavatda zichroq joylashishi mumkin.

Ikkinchisi, oxirgi yillarda taklif etilgan membrana FL larining translokatsiya mexanizmi oqsil-tashuvchilar ishtiroki bilan bog'liq. Lipidlarni spetsifik ATF ga bog'liq oqsil- tashuvchilarning topilishi lipidlarning plazmatik membrana orqali selektiv o'tishiga energiya kerakligini ko'rsatmoqda. Hozirgi vaqtda, oqsillar katalizlaydigan transportni membrana FL lari translokatsiyasining asosiy mexanizmi deb hisoblanadi. Aynan shu bilan, masalan, amino-FL ning turli hujayralarda turlicha tezlikda ko'chishini tushuntirish mumkin. Masalan, fibroblastlarda y tartiblilik bo'yicha eritrotsitlarnikidan yuqori.

Turli membranalarda lipidlar assimetriyasi va randomizatsiyani chaqiruvchi turli oqsil transportyorlar birga mavjudligi aniqlangan. Shu bilan yuqori assimetrik plazmatik membrananing ancha simmetrik ER va Golji apparati membranalaridan shakllanishini plazmatik membranaga ko'chuvchi ATF ga bog'liq (43-bet) transportyorlar bilan birga ER ning ATF ga bog'liqmas va noselektiv lipid transportyorlar amalga oshiradi. Ammo FL transportyori oqsil transportyorlar yordamida hozircha kam o'rganilgan. Ularning hujayra ichida joylashishi, biokimyoviy boshqaruvi va boshqalar haqida ko'plab savollar yechilmagan.

Oxirgi yillardagi kuzatishlar lipidlarning membranaga ko'chishiga yordamlashuvchi oqsillar transqo'shqavat assimetriyaning hosil bo'lishi va tarqalishida asosiy ekanligini ko'rsatmoqda. Bu oqsillar substrat spetsifikligi, energiyaga talabchanligi va transport yo'nalishi bo'yicha klassifikatsiyalanadi.

Hozirgi vaqtda lipid tashuvchi ATF ga bog'liq oqsillarning ikki turi o'rganilgan. Ulardan ko'proq o'rganilgani aminofosfolipidtranslokaza yoki "flipaza"dir, uFS ni plazmatik membranada tashqi qavatdan ichkisiga ko'chiradi.

Ikkinchi oqsil "flopaza" lipidlarni qarama-qarshi yo'nalishda ko'chiradi. "Flopaza" oilasidan membranadan xolesterin va FX ning selektiv chiqishi (efflux)ni hamda ichki qavatdan qisqa zanjirli lipidlar transportini katalizlaydigan oqsillar ko'p o'rganilgan.

Shuningdek, skramblaza deyiladigan uchta nisbatan nospetsifik oqsil-tashuvchilar va ATF ga bog'liqmas tashuvchilar: plazmatik membraning Ca^{2+} aktivlaydigan transportyor va ER bilan bog'langan ikkita: uglevod fragmenti saqlovchi lipidlarga va glitserofosfolipidlarga spetsifik transportyorlar haqida ma'lumotlar bor.

Umuman FL ning summar transqo'shqavat taqsimlanishi membranada joylashgan lipid transportyorlarining spetsifikligi bilan aniqlanadi. Selektiv va noselektiv transportyorlarning o'zaro ta'siri transqo'shqavat lipid assimetriyasining ushlab turilishiga, ba'zan uning generatsiyasiga olib keladi.

Noselektiv skramblazalar membranalarda qayta sintezlangan lipidlarning taqsimlanishini tenglashtirib turadi. ATF ga bog'liq transportyorlar plazmatik membranada lipidlarning assimetrik taqsimlanishini tanlab ushlab turadi. Bu transportyorlar bilan xos bo'lgan konsentratsiyalar gradiyenti hujayra (44-bet) stimulyatsiyasiga javoban noselektiv Ca^{2+} aktivlashtiradigan skramblaza tomonidan tenglashtirilishi mumkin (7-jadv.).

Таблица 7. Специфичность трансбислойных липидных транспортеров (по Ипатовой О.М., 2005)

Класс транспортера	Белок	Специфичность
-----------------------	-------	---------------

Флиппазы	P4-АТФ-аза	Амфипатические вещества
	Mg²⁺-АТФ-аза эритроцитов	ФС
	ABC R	N-ретинилиден-ФЭ
Флоппазы	ABC A1	холестерин
	ABC B1	нет специфичности
	ABC B4	ФС
	ABC C1	коротко-цепочечные ФЛ
Скрамблазы	PL SCR 1	нет специфичности
	Флиппаза ЭР	нет специфичности

Bu transportyorlardan ba'zilarining to'qimada taqsimlanishi va ekspressiyasi chegaralanishiga qaramay, umuman lipid assimmetriyasi aminofosfolipidlarning ichkariga hamda xolin- va sfingolipidlarning tashqariga tanlab yo'nalishi orqali ushlab turiladi.

Oqsil-o'tkazuvchilar yordamida FL transporti mexanizmi va ular yordamida transqo'shqavat lipid assimmetriyasining o'rganilishidagi yutuqlarga qaramay, bu oqsillarning to'liq identifikatsiyasi hali yo'q. Shuni aytish joizki, assimmetriyaning ushlab turilishiga FL ning transmembrana diffuziyasi ham kichik hissa qo'shadi, chunki bu jarayon aktivlanish energiyasi bo'lgani uchun juda sekin kechadi.

Membrananing alohida yakka qavati ham assimmetik bo'lishi mumkin, bu yerda lipidlar diffuziyaga turli imkoniyatda va turli domenlarga assotsillanadi. Bunday membrana lipid yuzasining ko'p tarkiblilik yoki lateral assimmetriya lateral domenlar shakllanganda hosil bo'ladi. Bu domenlar membrananing ba'zi komponentlari, masalan, sitoplazmatik, membrana tashqi va ichki o'zaro ta'sirlari orqali chegaralangani uchun lateral ko'chishda (45-bet) ishtirok etmaydigan oqsillarga nisbatan spetsifik selektivlik bilan xarakterlanadi.

Membrana silliqligida lipidlar geterogenligi lipid molekulalarining turli assotsiatsiyalari fizik-kimyoviy mosligiga mos ravishda guruhlanadigan lipid molekulalari turli assotsiatsiyalarining shakllanishi natijasi hisoblanadi. Bunda

membrananing alohida qavatlarida (asosan, tashqi qavatda) “raftlar”(ingl. “raft”-sol”)deb ataluvchi lateral lipid domenlari hosil bo’ladi. Yuqori molekulyar tartiblangan fazali zich o’ralgan molekulalarning sohasi glitserofosfolipidlar bilan to’yintirilgan plazmatik membrana zonasida- asosiy lipid matriksining tartibsiz fazasida “eruvchan”dir.

Raftlar shakllanishining asosi bo’lib har bir membrana lipidining shakli va membrana ichida turli membrana fazalarining birgalikda mavjud bo’lish imkoniyatini hisobga olgan holda molekulalarning transqo’shqavat va lateral assimmetriyasi, shuningdek, lipidlar YK zanjirlarining turli o’rami hisoblanadi. Shuni aytish joizki, membrana strukturasining bu zamonaviy interpretatsiyasi lipidlar va oqsillarning gomogen qo’shqavat bir xil taqsimlanishi haqidagi odatdagi qarashlarni oqlaydi.

Membranada fazalarning lateral bo’linishi va geterogen domenlar shakllanishiga turli zichlikdagi YK zanjirli o’ramli qo’shqavatlarning shakllanishiga asoslanuvchi sfingolipid va glitserofosfolipidlar xossalariining farqlanishi yordam beradi. Fiziologik haroratlarda glitserofosfolipidlar va fosfolipidli qo’shqavat kam zichli o’ram va sfingolipidli qo’shqavatlarga qaraganda nisbatan past tartiblilik bilan xarakterlanadi.

Membranada geterogen domenlar shakllanishiga shuningdek, xolesterin mavjudligi yordam beradi. Glitserofosfolipidlarga XS ning qo’shilishi membranalarga gel (parakristallik) va suyuq kristall holatlari orasidagi xossani beradi.

XS ning sfingolipidlarga juda o’xshashligi fazalarning bo’linishini kuchaytiradi va modelli membranalarda spetsifik mikrodomenlar shakllanishiga yordamlashadi. Natijada sfingolipidlar suyuq-tartibli deb ta’riflanuvchi oraliq fazani egallaydi. Bu fazada lipidning yog’ kislotali zanjirlari geldagidek zich, ammo sfingolipidlar orasiga XS molekulalarining kirishi hisobiga yuqori mobillikka ega. Shuningdek, xolesterol glitserofosfolipidlar (46-bet) va sfingolipid domenlari orasidagi chegara atrofida joylashishi taxmin qilinmoqda.

Plazmatik membranada glitserofosfolipidlar XS ning nisbatan past miqdoridagi fazani hosil qiladi, sfingolipidlar esa raftlardan tashkil topgan xolesterin bilan juda to’yingan suyuq-tartibli fazani hosil qiladi.

Atom-kuch va flyuoressent-rezonans kabi zamonaviy texnologiyalar taxminan 0,5-1,0 nm dan kichik qismchalardan iborat in vivo da mavjud raftlar borligi haqida

ishonch hosil qilishga imkon berdi. Ammo ba'zi raftlarning hajmi 50 nm diametrga yetishi mumkin, bunda ularda turli oqsillar mavjud bo'ladi. Raftlar hajmi hujayrada lipidlar konsentratsiyasi va tashqi muhitga qarab o'zgarishi mumkin. Bu muhitlarning o'zgarishi raftlar koalesensiyasiga va ularni o'ragan tartibsiz lipid fazasi dispressiyasiga olib kelishi mumkin, bu o'z navbatida membrana biofizik xossalariining hoxishsiz modifikatsiyasiga olib keladi. Raftlarning mavjud bo'lish vaqti 1 min. dan ko'p emas.

Plazmatik membranada mikrodomen raftlar xolesterol va sfingolipidlarning barqaror assotsiatsiyalaridan iborat. Bu sohalarda membrananing qalinligi boshqalardan sal ko'proq.

Spetsifik membrana oqsillari bilan to'yingan raftlar, raftlarda tez-tez GPI-bog'langan oqsillar yoki atsil qoldiqlari bilan bog'langan oqsillar uchraydi. Analitik kuzatishlar ko'rsatdiki, bitta raft bilan eng kamida 15 molekula "glikofosfoinozitud-bog'langan" oqsillar (GPI-bog'langan oqsillar) bog'lanishi mumkin.

Taxmin qilinadiki, raftlar membrananing ikki tomonida joylashadi va ularning strukturasi belgilovchi membrana oqsillari ishtirokida barqarorlashadi. Spetsifik oqsillar kaveolinlar ishtiroki, raftlarning alohida tipi- "kaveolalar" deb ataluvchi kaveolyar raftlarni belgilaydi.

Kaveolalar ichkariga tortilgan raftlardir, ular kaveolina dimerlariga ega (10-rasm) (47-bet).

**Жирно-
кислотные
остатки
(пальмитоил,
миристил)**

**Рафты, обогащенные
холестерином и
сфинголипидами**

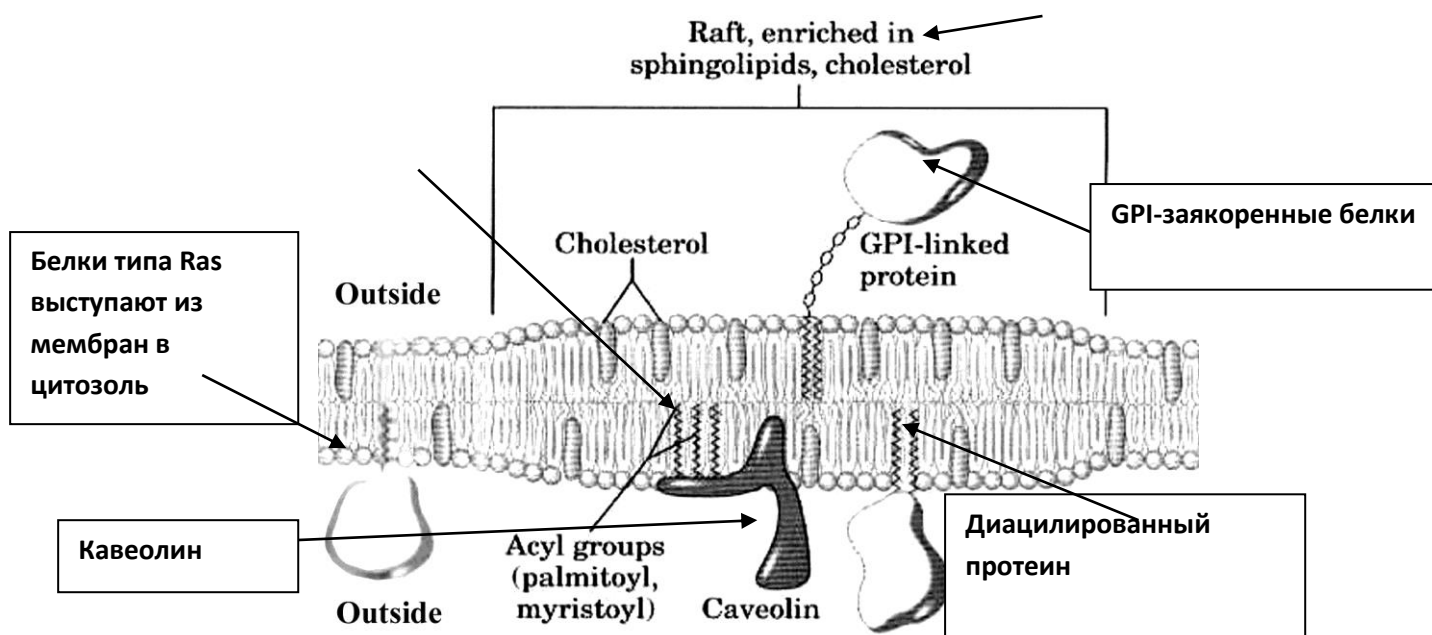


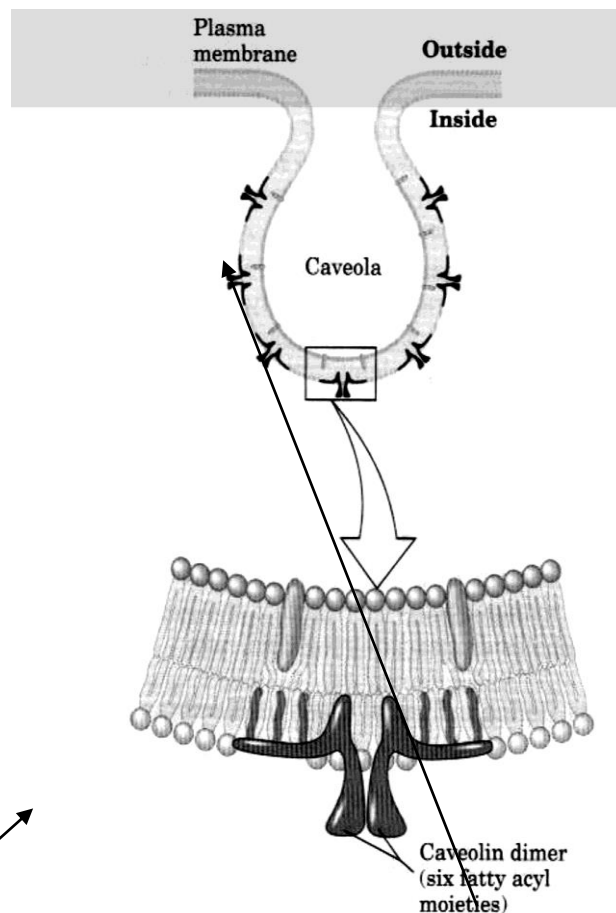
Рис.10. Строение рафтов (по J.M.Edvardson, цитировано по D.L. Nelson, M.M. Cox, 2005)

Kaveolalar (“g’orlar”) hujayra yuzasining struktura birligi sifatida morfologlarga 1955-yildan ma’lum. Dastlab kaveolalarning endothelial hujayralar orqali molekulalarni transport qila olishi ma’lum edi. Kaveollar ko’pchilik hujayra membranalari yuzasida noyob endo- va ekzositoz kompartmentlarini hosil qiladi va molekulalarni hujayra ichiga (48-bet) import qiladi hamda hujayradan tashqi bo’shliqqa eksport qiladi.

Morfologik jihatdan kaveolalar alohida “cho’ntak”lardan iborat, hujayra membranasi yuzasidagi cho’nqirliklar yoki kolbasimon (ba’zan “omegasimon”

deyiladi) invaginatsiyadir. Kaveolalarning diametri 50 nm gacha bo'ladi. Ular ko'pchilik hayvon hujayralari plazmatik membranasida topiladi. Eng ko'p ular adipotsitlarda, fibroblastlarda, mushak hujayralarida (skelet, silliq va kardial), kapillyarlar endoteliysida, birinchi tip pnevmositlarda uchraydi. Kaveolalarni yoki morfologik (ularning flakonsimon invaginatsiyasiga qarab) yoki biokimyoviy xususiyatlariga, xususan, oqsil kaveolin bilan to'yinganligiga qarab aniqlanadi (11-rasm).

Plazmatik membranada kaveolalar keng qamrovli signal transduksiyasi jarayoni integratsiyasi va kompartmentalizatsiyasi uchun xizmat qiladi, ya'ni kaveolalar signal jarayonlari oquvchanligi joylashtirish va ularning (49-bet) alohida bosqichlarini koordinatsiyalashtira oladi. Ular asosan, kichik molekulalarning vezikulyar internalizatsiyasi va makromolekulalar transsitoz (hujayralararo) harakatini qo'shgan holda transport vazifasini bajaradi.



Кавеола

Кавеолиновый димер, содержащий 6 жирно-кислотных остатков

11-rasmdan ko'rinib turibdiki, kaveolin membrana ichki yuzasi (uning ichki egriligi)ni kattalashtiradi. U markaziy gidrofob domen va uchta uzun zanjirli yog' kislota qoldiqlarini tutadi. Kaveolinlarning ko'p miqdori membrananing katta bo'lmagan sohasi yonida joylashganda kaveola hosil bo'ladi.

Kaveola lipidlarining miqdoriy tarkibi ularning membranadagi miqdoridan farq qiladi. Membrananing 1%ini tashkil etib, membranada raftlar yoki mikrodomenlar shakllanish modeli bilan mos kelib, ular 10% membrana XS sini saqlaydi. Kaveolalar, shuningdek, lipidlar orqali hujayra signallarini o'tkazishida qatnashuvchi sfingomiyelin (uning membranadagi umumiy miqdorining 55-96% i) va boshqalar bilan to'yingan. FI, seramidlar va diglitsitseridlar miqdori bu lipidlarning plazmatik membranadagi umumiy miqdoridan 50% ni tashkil etadi.

Kaveolyar membranada lipidlarning lateral yoki transqo'shqavat tuzilmasi kaveolalarning local suyqligi (berilgandan butun membrana bo'yicha) kabi hozircha to'liq o'rganilmagan. Detergentlarga chidamli va glikosfingolipidlar, sfingomiyelin, xolesterin va glikofosfoinozotid- bog'langan (gpi-bog'langan) oqsillarga to'yingan membrana fraksiyalari shuningdek, kaveolalar morfologik aniqlanmagan va kaveolinning ekspressiyasi mavjud bo'lmagan hujayralardan ham ajratib olingan. Bu mikrodomenlar membrananing zich lipid-tashkiliy "lipid rafti" deyiladi, xolbuki bu mikrodomen membrananing kaveolyar sohalaridan tashkil topganidek, hoxlagan boshqalardan tashkil topishi ham mumkin. Lipid raftlarining nisbatan mashhur markerlari sifatida kaveolin-1-3, flotillin-1-2 lar, GM1, GM3 ganglioizidlar, GPI-bog'langan oqsillar kabi spetsifik "raft" oqsillari ishlatiladi.

Membrana raftlari bilan hujayraning qator fiziologik vazifalari: ularning hujayra ichi signal o'tkazilishida qatnashishi, hujayra agregatsiyasida; raftlar bilan B-hujayralar antigenlarining retseptorlari selektiv bog'lanadi (50-bet). Hozirgi vaqtda lipid raftlari transsitoz, endositozga alternativ yo'llarda, bakteriya va virus toksinlari internalizatsiyasi jarayonlarida, kalsiy gomeostazida, membrana oqsillari saralanishida, ko'lab hujayra signallari transduksiyasi kabi ko'plab hujayra jarayonlarida ma'lum rol o'ynashi oydinlashib bormoqda. Shuningdek, raftlar Altsgeymer kasalligi bilan bog'liq oqsillar va prion oqsillarining patogen shakllari generatsiyasiga ham jalb etilgan.

2.5. Biomembranalarning suyuqliligi

Biomembranalar suyuqliligi membrana jarayonlari boshqarilishi omili hisoblanadi. Rentgenostruktur tekshirishlarning ko'plab ma'lumotlariga ko'ra, membrana FL lari fiziologik temperaturada suyuq-kristall strukturaga ega. Muhit sharoitlari o'zgarganda birinchi navbatda, bosim va temperature o'zgarganda membranada FL ma'lum strukturadan mahrum bo'lgan qattiq, kristalik (gel holati) yoki suyuq holatga o'tishi mumkin. Boshqacha qilib aytganda, membrana lipidlari "muzlashi" yoki "erib ketishi" mumkin. Ikki holatda ham membrananing biologic vazifalariga ta'sir qiladi.

Membrana FL larining suyuqlilik darajasi, ya'ni ularning qattiq, tartibli faza va suyuq kristall holatlari orasidagi fizik-kimyoviy holati bu fazaviy o'tish temperaturasi fiziologik temperaturadan qanchalik farq qilishiga bog'liq. Fazaviy o'tish temperaturasi (FO'T) (membrananing suyuqliligi yoki oquvchanligi deganidir) qator omillar:

- FL atsilzanjirlari uzunligi va ularning to'yinganlik darajasiga;
- FL ning qutbli "boshcha"lari zaryadining tabiati va kattaligiga;
- stearinlarning kimyoviy strukturasi va membranada FL lar stearinlar nisbatiga;
- FL va oqsillar orasida o'zaro ta'sir xarakteri kabilarga bog'liq.

Bundan tashqari membrana suyuqliligi (mikroqovushqoqlik)ga temperature, bosim, hajm (suyuqlilik lipid qoldiqlari hajmiga to'g'ri proporsional), membrana potentsiali, kislotalilik va kalsiy ionlari kabi omillar ta'sir qiladi.

Ko'p organizmlar o'zlarining membranalari suyuqliligini temperaturaga lipid tarkibini adaptatsiya yo'li bilan boshqaradi, bu membrana vazifalari uchun bu xususiyatning muhimligini ko'rsatmoqda. Membrananing jismoniy holatlarini membranada o'tuvchi yoki/va membrananing ichidagi oqsillar (51-bet) vazifalanishi bilan bog'langan ko'plab reaksiyalar boshqarishi mumkin. Qo'shqavatlar fosfolipid suyuqliligiga membrana fermentlari faolligi bog'liqligi, masalan, membrana suyuqliligining kamayishiga olib keluvchi turli taassurotlar natijasida fermentlar faolligining tez ingibirlanishini ko'rsatuvchi ko'plab tajribaviy na'lumotlar bor. Ularga FL yog' kislota tarkibining modifikatsiyasi, fosfolipazalar ta'siri, erkin-radikal oksidlanish, XS miqdorining o'zgarishi yoki diyetik manipulyatsiyalar kiradi.

Ma'lum chegaralarda biomembranalar suyuqliligining o'zgarishi hujayraning o'zi, aynan: sensorlar, signal transduksiyalari va gen boshqaruvlari bilan boshqariladi. Bu boshqaruvning misoli sifatida o'simlik va sianobakteriyalarda desaturazalar sistemasi xizmat qiladi. TFP ning 34⁰C dan 22⁰C ga o'tishi yoki 36⁰C da plazmatik membrana lipidlarining to'yinmaganlik darajasining ortishi (ya'ni membranalar suyuqliligini pasaytiruvchi ta'sirlar) bir necha daqiqadan so'ng diatsilglitseridlarning yog' kislotalari substrat hisoblanadigan atsillipiddesaturaza geni ekspressiyasining ortishiga olib keladi. Natijada membrana FL molekulalarida to'yinmagan YK lar hosil bo'ladi, bu TFP ning kamayishi va membrana suyuqliligining ortishiga olib keladi. Bu gen ekspressiyasining ortishi o'tkazuv reaksiyalari murakkab zanjiri va signal shakllanishi orqali amalga oshadi.

Membrana fizik holati boshqaruvining boshqa yo'li xolesterol biosintezining o'zgarishi. U ER dan ajralib chiquvchi va SREBP (sterol regulatory element binding protein) deyiluvchi transkripsion omil bilan ifodalaniladi. Uning ER dan chiqishi shu yo'l bilan oqsil transkripsiyasini kamaytiruvchi va inkor qaytar bog'I mexanizmi bo'yicha sintezni tormozlovchi xolesterol bilan bloklanadi. XS yetishmaganda ER da SREBP "bloklanishi" yechiladi va uning XS sintezi asosiy fermenti- oksimetilglutaril-koenzimA-reduktaza keying transkripsiyasi bilan chiqish jarayoni qo'shiladi. Jarayon boshqarilishida Golji apparitadagi transkripsion omillarning qisman proteolizi ham qisman qatnashadi.

Membranalar suyuqliligi va unda lipidlar diffuziyasining imkoniyati ion o'tkazuvchanlik saqlanishi uchun; substratlar molekulasini diffuziyasi va oqsillar aktiv konformatsiyasi saqlanishi uchun kerakdir. Biomembranalarda moddalar (52-bet) transporti, energiya transformatsiyasi, biosintez, o'z-o'zini yig'ish va boshqalar kabi ko'plab jarayonlar molekulalar harakati bilan bog'langan. Bu membranalar orqali birikmalar transporti bo'lganidek, molekulalar, membrana komponentlari (oqsil, xolesterol, fosfolipidlar) o'tishi mumkin. Bunda "flip-flop" harakat tashqi tomondan sitozol qismga va qaytadan membrana komponentlari uchun membrana yakkaqavati doirasidagi lateral ko'chishga nisbatan kam ahamiyatga ega. Bu tashish, masalan, qo'shqavat uglevodorod yadrosi orqali fosfolipid qutbli guruhi uchun kerak bo'lgan yuqori aktivlanish energiyasi bilan tushuntiriladi.

2.6. Turli membranalarining fosfolipid tarkibi

Turli biomembranalar FL yo'plamining ba'zi bir spetsifik alohidaliklari bor. Umuman, hayvon hujayralarida elektroneytral lipidlar (FX+FE+SM)ning summar miqdori umumiy fosfolipidlar miqdorining 75-90%ini tashkil etadi. Miyaning Shvann hujayralari membranasi FI ning ko'p (10%) hamda FS va FE ning kam (mos ravishda 3% va 14%) miqdori kuzatiladi.

Odam va hayvon to'qimalarida minor FL lar topiladi. Masalan, ko'z qovog'i terisi qavatlarida alkil-atsil-FX va etanolaminplazminogenlar topilgan, vaxolanki epidermisda bu FL lar darajasi FX ning ortgan miqdorida tushgan. Bu FI larning gidrofobligidagi farqlarga asoslanib, epidermis FL sining bunday tarkibi samarador suv baryeri vazifasining amalga oshishiga yordam beradi. FL ning oddiy efir bog'lar bilan mavjudligi odam endoteliy hujayralarida hamda miyelinda va kalamushlar miyasi kulrang moddasida kuzatiladi.

180 tur dengiz umurtqasizlarining to'qimalari fosfolipid tarkibining sistematik analizi ular hammasi asosi component sifatida FX, FE, FS va FI ni saqlaydi; bundan tashqari membranalarda ko'p bo'lmagan miqdorda FK, KL va FI-4-fosfat saqlanishini ko'rsatdi. Nisbatan yuqori rivojlangan turlarda (bo'g'imoyoqlilar, qobiqlilar, ignaterililarda)FX miqdori 65% ga yetadi, molyuskalar, halqali chuvalchanglar va suv bulutlarida bu lipid miqdori 30% ga yetadi.

Nisbatan yorqin farqlar sfingolipidlar miqdorida namoyon bo'ladi- evolyutsiya jarayonida SM miqdori ortadi (53-bet). Suv bulutlarida (kam rivojlangan hayvonlarda) sfingolipidlar umuman yo'K, FS ning miqdori esa 25% ga yetadi. Umurtqasizlar evolyutsiyasi jarayonida xolin guruhli fosfolipidlar (FX va SM) miqdori ko'paydi va aminoguruh saqllovchi lipidlar (FE, FS)ning summar miqdori kamaydi.

Hujayrada FL alohida sinflarining o'zaro munosabati turli holatlarda ham butun organism va hujayra hayot faoliyati bosqichlarida o'zgaradi. Uzoq jismoniy zo'riqishlarda kalamush skelet mushaklarida alohida FL miqdori o'zgaradi, qarishda qator hujayralar membranalarida SM miqdorining ortishi haqida ma'lumotlar bor.

Tabiiy glitserofosfolipidlardan har qaysisi, masalan, FX individual modda hisoblanmaydi, balki, molekulasida bitta va o'sha qutbli qism- fosfoxolin va turli yog' kislota qoldiqlarini tutuvchi moddalar aralashmasidan iborat. Bitta va o'sha qutbli

boshcha turli zanjirlar bilan bog'langan uchun katta miqdordagi kombinatsiyalar-molekulyar turlar imkoniyati tug'iladi. Aynan YK turli-tumanligi tufayli qandaydir fosfolipidni ajratib olishda turli yog' kislota to'plamlari bilan ajralib turuvchi olingan modda ushbu FL ning molekulyar turlari aralashmasidan iborat bo'lgani uchun amalda uni to'liq bir xil tarkibda olish qiyin.

Bir obyektida yuzdan ortiq tuzilishi bo'yicha bir xil bo'lmagan lipid birikmalari birga mavjud bo'lishi mumkin, xolbuki ular orasidagi munosabat spetsifik, shuning uchun ko'pchilik hujayra jarayonlarida qatnashishi taxmin qilinadi. Nerv to'qimasida asosiy lipid sinflarining hammasi borligi ko'plab tajribalarda ko'rsatib berilgan. To'g'ri yozilgan qarama-qarshi fikrda bu yosh, organism holati, ovqatlanish xarakteri, mavsumiy ritmlar va boshqa omillar bilan ta'riflanishi mumkin. Bundan tashqari, ajratib olish turli usullarining qo'llanilishi, fraksiyalash va lipidlarning miqdoriy aniqlanishi, shuningdek turli tekshiruvchilar tomonidan olinadigan natijalarning bir xil bo'lmasligiga olib keladi.

Sutemizuvchilar nerv to'qimasida boshqa a'zo va to'qimalarga qaraganda lipid komponentining yuqori miqdori, ayniqsa fosfolipidlarniki kuzatiladi, ular MNT (54-bet) barcha lipidlarining 50% dan ortig'ini tashkil etadi.

Turli hayvonlar bosh miyasining oq va kulrang moddalarida lipid miqdorini taqqoslash analizida ma'lum farqlar aniqlangan. Turli hayvonlar quruq oq moddasida bo'lganidek, xo'l massasida kulrang moddasidan 1,5-3 marta ko'p lipidlar saqlanadi (8-jadv.).

Таблица 8. Содержание липидов в тканях головного мозга

Липиды	Серое вещество (г/100 г влажной ткани)	Белое вещество (г/100 г влажной ткани)
Общие липиды	4-7,9	13,9-23,1
Общие фосфолипиды	35,1 (в % от сухого веса)	62,1 (в % от сухого веса)
	1-4,6	6,2-9,3

Холестерин	20,4 (в % от сухого веса)	26,5 (в % от сухого веса)
	0,6-1,4	3,6-5,4
Фосфатидилхолин	0,6-1,5	0,9-1,9
Фосфатидилэтаноламин	1,1-2,5	2,6-5,4
Фосфатидилсерин	0,6	1,4
Сфингомиелин	0,3-0,9	1,8-4,3
Плазмалогены	0,6 - 0,9	2,1-3,1

8-jadvaladan ko'rinib turibdiki, oq moddaning fosfolipidlari barcha lipidlarning deyarli yarmini, kulrangda esa umumiy lipid miqdorining 65% gacha tashkil etadi. Ko'pchilik o'rganilgan hayvonlar (oq sichqonlar, yirik shoxli qora,ol)ning oq moddasida fosfolipidlar (SM, FS, FEA)ning alohida fraksiyalari, shuningdek xolesterolning miqdoriy ko'rsatkichi kulrangga nisbatan yuqori.

Kalamushlarning butun bosh miyasi fosfolipidlari orasida eng ko'p miqdor FEA, FX, shuningdek plazmalogenlarga to'g'ri keladi. Shu narsa e'tiborga loyiqki, xolin saqllovchi fosfolipidlar (FX va SM), asosan, plazmatik membrananing tashqi tomonida joylashgan, shuningdek nerv hujayralarida ham amin saqllovchi FL (FS, FEA) ichki tomonida joylashgan (55-bet).

Miyaning ultrastrukturalari (yadro, mitoxondriyalar, sinaptosomalar, miyelin, gomogenatlar)da fosfolipidlarning miqdoriy nisbati turlicha: FX ning eng ko'p miqdori sinaptosomalarda, SM va FI yadrolarda; FK, SM miyelinda. Tekshiriluvchi strukturalarda FEA, FS miqdori kam farqlanadi.

Sinaptosomalarda FI ning fosforillangan shakllari (mono-FI-MFI, di-FI-DFI, tri-FI-TFI) orasida MFI (inozitidlar umumiy miqdorining 60-75% i), miyelin pardalar yuzasida asosan TFI joylashgan.

Neyronlar va neyrogliya fosfolipidlari asosiy foiz nisbatining analizida FX va FEA miqdori farqlanmasligi o'ziga e'tiborni qaratadi, ammo neyronlarda LizoFX, FS va FI yuqori, neyrogliyalarda esa SM va FK yuqori. FL ning umumiy miqdori neyrogliyada neyronlardan yuqori.

Nerv to'qimasida proteolipidlarning borligi, ularning ko'p miqdori miyaning oq moddasidagi asosanmiyelinda joylashishi qiziqarlidir. Bu komplekslarning lipid kompleksining asosiy qimi oqsil shuningdek, glikolipidlar, xolesterin bilan yetarlicha kuchli bog'langan fosfolipidlardan iborat. Proteolipidlarda membranalarning struktur barqarorligi, transport vazifasi bilan bir qatorda miyelin universal multilamellyar strukturasining shakllanishi va saqlab turilishida muhim rol o'ynaydi. Proteolipidlar vazifasi va tarkibining tuzilishi bilan qator dimiyelinirlovchi kasalliklarni bog'lashadi. Ba'zi mualliflarning fikricha, miyada triatsilglitserinlar miqdori kam, vaxolanki ularning ko'p qismi EYK larning qismidek qon bilan aralashtiriladi. Lipidlar yog' kislota tarkibining keng o'zgaruvchanligi miya to'qimasining ajralib turuvchi xossasidir. Kalamushlar miyasida boshqa neytral lipidlar topilgan, masalan, di- va monoatsilglitserinlar, xolbuki monoatsilglitserinlar orasida taxminan 10% 2-araxidonoilglitserolga to'g'ri keladi.

Nerv to'qimasi va uning strukturasining muhim komponenti erkin va esterifitsirlangan xoleterol hisoblanadi. Miyaning oq moddasi kulrangga nisbatan summar XS ning katta miqdorini tutadi. Membrana tarkibiga kirib, noesterifitsirlangan xolesterol XS membrana oqsillarining funksional faolligiga ta'sir ko'rsatadi (56-bet). Xolesterol va uning efirlari dinamik tenglik holatida joylashgan va membrananing fizik-kimyoviy xossalari (fazaviy o'tish nuqtasi, oquvchanlik, o'tkazuvchanlik, zaryad va boshqalar) ularning o'zgarishiga juda bog'liqdir. Yetuk miyelinda xolesterol efirlari (EX)ning ko'p miqdorda bo'lishi XS/FL nisbatining o'zgarishidek membrananing patologik o'zgarishlaridan dalolat beradi.

Y.M. Kreps, F. Xuxolarning fikricha, miyada lipidlar turli hujayra ichi strukturalarida bo'lganidek, nerv hujayrasi membranasi bitta organoidi chegarasida ham noting taqsimlanadi.

M.N.T. lipid komponenti faqatgina o'z ko'p tarkibliligi bilangina emas, ular tomonidan bajariladigan vazifalarning ko'p sonliligi bilan ham xarakterlanadi (9-jadv.).

Таблица 9. Функции липидов ЦНС

Класс липидов	Выполняемые функции
ФХ, ФЭА, ФС	Структурная
ФХ, ФС, ЛизоФЛ	Модуляторы активности некоторых мембрано-связанных ферментов
ЛлизФЛ	Ионофоры, детергенты
ФИ	Регуляторы работы ионных каналов
ФС	Участие в работе Ca^{2+}, Na^{+}, Mg^{2+}, K^{+} - насосов
ФИ, ФС, ФХ	Возникновение и передача нервных импульсов
ФХ, ФИ	Секреция медиаторов
ЛизоФХ, ЛизоФК, ФК, ФИ	Вторичные мессенджеры
ФХ	Источник холина для биосинтеза ацетилхолина
Сфинголипиды	Структурная, восприятие и передача информации.
СМ	Модулятор активности мембраносвязанных ферментов
Сфингозин, церамиды	Вторичные мессенджеры, сигналы пролиферации, дифференциации, гибели клеток, участие в апоптозе клеток, регуляция гомеостаза ионов кальция в клетке
Стерины	Структурная, модуляторы активности мембраносвязанных ферментов
ХС	Участие в работе Ca^{2+}, Na^{+}, Mg^{2+}, K^{+} - насосов, ХС- проведение нервного импульса
Эфиры холестерина	Обезвреживание токсичных продуктов распада ФЛ (ЛФЛ)
Нейтральные липиды	Структурная, возникновение и передача нервных импульсов, восприятие и передача

	информации, рецепция внеклеточных сигналов (ганглиозиды), регуляция кальциевого гомеостаза, регуляция нейронального роста и активности.
СЖК	Энергетические субстраты, обеспечивают физико-химические параметры мембран, ионофоры, детергенты, модуляторы активности мембраносвязанных ферментов, регуляторы работы ионных каналов, разобщители окислительного фосфорилирования
Арахидоновая кислота	Предшественник при биосинтезе простагландинов, лейкотриенов и др., Са-ионофор, вторичный мессенджер
ДАГ	Вторичный мессенджер

Keltirilgan ma'lumotlar nerv tizimi lipidlari faqatgina hujayra va hujayra organellalarining struktur komponenti bo'libgina qolmasdan, hayot sikli, apoptozni boshqaradi genlar transkripsiyasini, gormonal signal transduksiyasida qatnashadi, ion kanallari, turli fermentlar (fosfolipazalar, ATF-azalar, proteinkinazalar va boshqalar) faoliyatini modullashtirib, muhim bioeffektor vazifalarni bajaradi. Lipidlarning ko'p tomonlama va ko'p sonly biologic vazifalari bu moddalarga butun organism va nerv tizimi hujayralaridagi fiziologik va patologik jarayonlar boshqarilishida qatnashish imkonini beradi (58-bet).

2.7. Membrana oqsillari

Eukariot hujayralarining ko'pchilik biomembranalarida oqsil tarkibi lipidga nisbatan kam xillidir. Membranalarda spetsifik vazifalarni bajaruvchi ellikdan ortiq oqsil turlari bor.

Membranalarda oqsillarning lipid qo'shqavati bilan bog'lanish kuchi keng doirada o'zgaradi: sorbsiyadan tortib, kanal tipi strukturasigacha.

Membrana bilan o'zaro ta'siri xarakteri va lokalizatsiyasiga qarab membrana oqsillarining asosan ikki tipi farqlanadi: membranada nisbatan erkin assotsillangan periferik oqsillar va membrana bilan qattiq bog'langan integral yoki "ichki" oqsillar. Qisman periferik va ko'pchilik integral oqsillar konformatsiyasi yuqori darajada ularning lipid qo'shqavati bilan o'zaro ta'siriga bog'liq.

Bundan tashqari, ma'lum bir sharoitlarda biomembranalar bilan ba'zi bir suvda eruvchi, masalan, sitoplazmatik va hujayralararo oqsillar o'zaro ta'sirlashishi mumkin. Shuning uchun periferik oqsillar o'z navbatida xususiy periferik va yuza oqsillariga bo'linadi. Xususiy periferik oqsillar membrana bilan elektrostatik kuchlar orqali bog'langan va uning gidrofob sohasiga qisman botgan. Yuza oqsillari membranaga botmagan va u bilan elektrostatik kuchlar orqali bog'langan.

Hujayra fiziologiyasi va bioenergetikada juda muhim rol o'ynagani uchun integral membrana oqsillari tekshiruvchilarni juda qiziqtiradi. Ularga retseptorlar, ion nasoslari, N^+ va K^+ kanallari, siklazalar kiradi.

Integral oqsillar orasida sitoplazmatik membrana tashqi qavatiga qarab guruhlangan "ektoproteinlar" va membrananing ichki tomoniga yaqin joylashgan "endoproteinlar" farqlanadi.

Integral membrana oqsillari membrananing gidrofob sohasi bilan bo'lganidek, gidrofil sohasi bilan o'zaro ta'sirlashuvchi globulyar amfifil makromolekulalardan iborat. Ularda gidrofob yon guruhli aminokislota qoldiqlaridan iborat fragmentlarning polipeptidlar zanjiri bo'lgani uchun, ularga membrana lipidlari bilan mustahkam (59-bet) bog' hosil qilish xosdir. Shuningdek, bu oqsillarning muhim xususiyatidan biri- bu alfa spirallarning va static koptok konformatsiyali sohalarning ko'p miqdorda bo'lishidir. Shuning uchun, membrana oqsillari silliq tortilgan strukturalar bilan emas, asosan, globulyar holatda bo'ladi.

Integral oqsillarning lipid matriksiga botib kirish darajasi ularning aminokislota ketma-ketligi va uch o'lchamli fazoviy strukturasi bilan aniqlanadi. Shunday qilib, ba'zi integral oqsillar (Na^+ , K^+ -ATFaza, Ca^{2+} -ATFaza va boshqalar) membrananing tashqi va ichki tomonlarida spetsifik domenlarni shakllantirib, membranani teshib o'tadi. Turli oqsillar miqdori membrana 6-8 dan (sarkoplazmatik retikulumda) 100 dan ortig'gacha (plazmatik membranada) o'zgaradi: bular fermentlar, transport oqsillari,

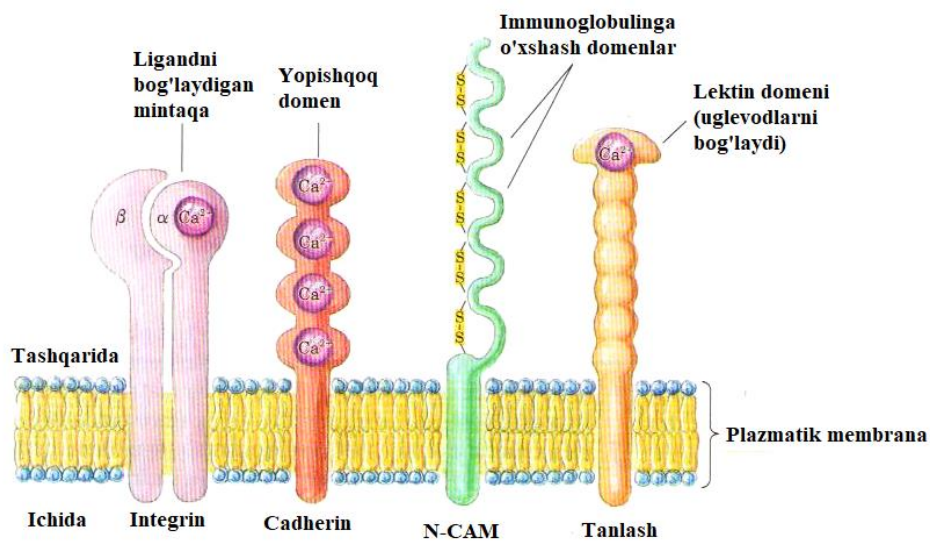
struktura oqsillari, retseptorlar, gistomoslikni belgilovchi antigenlar. Har bir membrana o'zining oqsillar to'plami bilan xarakterlangani uchun, membrananing qandaydir tipik strukturasini borligi haqidagi gapirish mumkin emas. Membrananing ma'lum tiplariga kiruvchi fermentlar 10-jadvalda keltirilgan (60-bet).

Таблица 10. Ферменты мембран (по Д. Финдлей, У. Эванз, 1990, с дополнениями)

Вид мембраны	Белок-фермент
Плазматическая базолатеральная	Аденилатциклаза, Натрий/калий АТФ-аза, Рецепторы (асиалгликопротеин)
Плазматическая апикальная	5'-нуклеотидаза, лейцинаминопептидаза, гамма- глутамилтранспептидаза
Эндоплазматический ретикулум	Глюкозо-6-фосфатаза, НАДФН- цитохром-с-редуктаза, эпоксидгидролаза
Аппарат Гольджи	Галактозилтрансфераза, сиалилтрансфераза, НАДФ-фосфатаза
Внутренняя мембрана митохондрий	Сукцинатдегидрогеназа, АТФ- синтаза, цитохромоксидаза, ротенон нечувствительная НАДН- цитохром-с-редуктаза
Наружная митохондриальная мембрана	Моноаминоксидаза, кинуренин-3- гидроксилаза
Лизосомы	Кислая фосфатаза, бета- глюкуронидаза, арилсульфатаза

Пероксисомы	Каталаза, пальмитилтрансфераза	карнитин-
-------------	-----------------------------------	-----------

Integrinlar plazmatik membrana bilan gidrofob ilmog'I orqali bog'langan geterodimer oqsillar, alfa va betta domenlari uni ekstrosellyular проспаство proteinlari- kolagen, fibronektin, shuningdek, metal ionlari bilan bog'laydi. Integrin faqatgina adgeziya uchun xizmat qilmaydi, retseptor vazifasi va signal transduksiyasini bajaradi: tomirning (61-bet) shikastlangan sohasida trombositlar agregatsiyasini, to'qimalar reparatsiyasini, immunokompitent hujayralar aktivlanishini boshqaradi. Integrinlar genidagi betta subbirlilikni kodlovchi mutatsiya leykotsitlar adgeziyasi defektiga va ularning yallig'lanish o'chog'iga migratsiyasini buzadi. Bu bolalik yoshida (ikki yoshgacha) infeksiyon jarayonning o'lim bilan tugashiga olib keladi.



12-Rasm. Hujayralararo aloqa oqsillari (по D.L. Nelson, M.M. Cox, 2005)

Koderinlar- yuza adgeziyaga javobgar plazmatik membrana oqsillaridir. Ular hujayralararo aloqani ta'minlab, qo'shni hujayradagi o'z nomidagi oqsil bilan ta'sirlashadi.

Immunoglobulinsimon oqsillar. Qo'shni hujayralarda joylashib, hujayralararo aloqani ta'minlab, ular o'zaro yoki integrinlar bilan ta'sirlashadi.

Selektinlar- Ca^{2+} ionlari bor bo'lganda polisaxaridlarni hujayra yuzasiga bog'lay oladigan hujayra tashqarisi domenini tutadi. Selektinlar- qon plazmasida, tomirlar endoteliysida joylashadi, qon ivishida qatnashadi- neyronal hujayralar adgeziyasi molekulalari – immunoglobulinsimon oqsillar oilasi vakillari, yaqinda yotuvchi hujayralar yuza proteinlarining kalsiyga bog'liqmas o'zaro ta'sirlari mediatorlaridir.

2.7.1. Membranada oqsil va lipidlarning o'zaro ta'siri

Oqsillarning membranaga qo'shilib olishi lipid qo'shqavati strukturasi ta'sir qiladi. Ba'zan qo'shqavatda FL ning tartibliligi ortadi, ba'zan ularning transqo'shqavat ko'chishi initsirlanadi. Masalan, trombositlar membranasining oqsillari FL ning Ca^{2+} ga bog'liqmas transqo'shqavat harakatini, uning assimmetriyasiga ta'sir qilib katalizlaydi, vaxolanki bu jarayon hujayralar aktivlanishida ortadi. Shunga o'xshash jarayonni *in vitro* da ham kuzatilgan: fosfolipidli vezikulalarga ionomitsin va Ca^{2+} qo'shilishi flyuoressent tamg'alash FL larning transqo'shqavat harakatini yaxshilagan. EPR usuli bilan kaldesmon oqsili (kalmodulin bilan bog'lanuvchi) kalamush jigari endoplazmatik retikulumining FLsi bilan ta'sirlashganda atsil zanjirlar harakatchanligini oshiradi, xolbuki mualliflar kaldesmonning nishoni bo'lib asosan FS hisoblanadi, bu uning FE ga aylanish reaksiyasining ingibirlanishini ko'rsatadi deb taxmin qilmoqdalar.

Membrana oqsillari lipid qo'shqavatda fazaviy o'tishlarga katta ta'sir ko'rsatadi, buning natijasida fazaviy o'tish temperaturasi ortishi va klaster shakllanishi bilan kechadi. Oqsillarning lipid qo'shqavati fizik holatiga ta'sirining 2 tendensiyasi bor: fazaviy o'tish temperaturasi pasayishi bilan boruvchi tartiblilikning buzilishi va klaster shakllanishi. U yoki bu mexanizmning ustun kelishi lipid qo'shqavatida oqsil bog'lanishining spetsifikligiga va mustahkamligiga bog'liq.

Oqsil-lipid o'zaro ta'sirining ikki tipini farqlash taxmin qilinmoqda: elektrostatik va gidrofob tiplar. Elektrostatik tip membrananing solishtirma qalinligi oqsil bilan ta'sirlashganda o'zgarmaydi, ta'sirning o'zi eritma ion kuchining ortishi orqali oson buzilishi mumkin. O'zaro ta'sirning gidrofob tipi lipid qo'shqavatining qisman qalinlashishi va yuqori ion kuchli muhitda oqsil dissotsiatsiyasining bo'lmasligi bilan xarakterlanadi. Bundan tashqari, oqsillar lipid qo'shqavatda fazalarning bo'linishini chaqirishi mumkin.

Membrana lipidlari bilan o'zaro ta'sir o'z navbatida oqsil konformatsiyasiga ta'sir ko'rsatadi. Masalan, oqsil membrana yuzasi bilan ta'sirlashganda uning fazoviy strukturasi o'zgarishi mumkin, bu shuningdek, oqsil faolligining o'zgarishiga olib keladi. Zamonaviy yuqori sezgir usullar (EPR, kombinatsion tarqalish, flyuoressent zond va boshqalar) yordamida annulyar fosfolipidlar deb ataluvchi, membranada oqsilni o'rab turuvchi immobillangan FL qavati borligini ko'rsatishga muvaffaq bo'lindi. Ko'pchilik membranalarda (masalan, eritrotsitlar, ER, miyelin va boshqalar) bunday immobillangan lipidlar qo'shqavatda ular umumiy miqdorining asosiy qismini tashkil etadi. Ammo lipidlar qismining immobilizatsiyasini umuman olganda, boshqa lipidlarga gapirib bo'lmaydi, chunki annulyar va boshqa lipidlar o'rtasidagi bog', asosan, nospetsifik gidrofob o'zaro ta'sirlar hisobiga amalga oshadi. Shu narsa qiziqki, lipid qo'shqavati "oquvchanligi"ning kamayishida annulyar oqsillar o'zining eski harakatchanligini saqlab qoladi.

Membrana oqsillarining o'rab turuvchi lipid qo'shqavati xossalariga ta'siri, asosan, annulyar FL lar yopishib turuvchi qavati bilan chegaralanadi va uzoqdagi lipid molekulalariga tarqalmaydi. Shuning uchun annulyar FL lar uchun ba'zi spetsifik xossalar xosdir. Annulyar FL larning farqi shu bilan bog'liqki, integral oqsilda transmembrana domenining yuzasi "silliq" emas, balki ko'plab chuqurchalar va bo'rtiqlarga ega. Membrananing to'siq vazifasini bajarishi uchun kerak bo'lgan lipid qo'shqavatda oqsillarning yetarlicha zich o'ramini ta'minlash uchun, bu oqsilni o'rovchi FL ning yog' kislota qoldiqlari bu notekisliklarga fazoviy "moslashishi" kerak. Boshqa tomondan, annulyar sohalar (yoki annulus) membrana oqsillarining faolligini, xususan, fermentlarning, asosan, uni tashkil etuvchi lipid molekulalari geometriyasi va oriyentatsiyasi hisobiga boshqaradi. Lipid qo'shqavati gidrofob oqsillarni tortish xossasiga ega.

Transmembrana jarayonlarining integral oqsillar ishtiroki bilan amalga oshishida joylashish lipid boshqaruvi, ya'ni chegara lipidlari holatining o'zgarishi katta rol o'ynaydi.

Na^+ , K^+ -ATF-azalar, Ca^{2+} -ATF-azalar, H^+ -ATF-aza, sitoxromoksidaza va boshqa integral membrana oqsillarida o'tkazilgan ko'plab tajribalar nativ (tabiiy) membranalar tarkibida bo'lganidek, rekonstruksiyalangan sistemalarda bu membrana fermentlari

atrofida ularning katalitik va transport faolligini boshqaruvchi “immobilangan fosfolipid molekulalari”ning borligini ko’rsatdi.

Molekulyar-dinamik modellash tirish alohida lipid molekulasiining membrana oqsili bilan o’zaro ta’sirining energiyasi doimiy emas va vaqt davomida o’zgaradi. U ko’plab kuchsiz Van-der-Vaals va elektrostatik o’zaro ta’sirlarning yig’indisidan iborat. Bunda har bir lipid molekulasini oqsil yuzasidagi yagona uzoq yashovchi konformatsiyada “muzlatilgan” emas, balki uni o’rab turuvchi pardada odatda 30°da 10^{-7} s dan iborat juda qisqa vaqt davomida qoladi.

FL ning qo’shqavat massasi va annulyar uzuk orasida bunday tez almashinishi oqsilning FL strukturasiga ta’sirini juda tezlashtiradi. Ko’p sonli tajribaviy ma’lumotlar integral oqsillarning lipidlar bilan ta’siri natijasida hosil bo’luvchi kuchsiz o’zaro bog’lar oqsil lipidlarga yaqinda joylashuvchi “o’ram”ning buzilishini ham, “strukturlanishi”ni ham chaqirishi mumkin. Shunday qilib, sitoxromoksidaza molekulasini atrofida fosfolipid molekulalarining bir qancha qavatlari va Van-der-Vaals ta’sirlari natijasida ularning yog’ kislota zanjirlari buzilgan o’ramining “so’ngan” determenti borligi aniqlandi. Annulyar lipid uzugi harorat ortganda “siqiladi”, uning qalinligi esa fazaviy o’tish haroratida maksimalga teng.

Ba’zi fosfolipid molekulalari oqsil bilan shunday zich bog’langanki, ular faqatgina “erituvchi” vazifasini bajarib qolmasdan, ko’proq kofaktorlik yoki oqsil globulasining muhiti vazifasini bajaradi. Sarkoplazmatik retikulumning Ca^{2+} -ATFazasi uchun transmembrana alfa-spirallar orasidagi yoriqlar chuqurligida fosfolipid va xolesterinli transmembrana domeni fermentining ba’zi sohalari topildi. Bunday lipidlarni belgilash uchun “annulyarmas lipidlar” tushunchasi kiritildi. Detergentlar bilan qayta ishlanishda nusxada saqlanib qoluvchi bu lipid molekulalari membrana oqsillarini yuqori разрезающий (yupqalash) struktura tekshirilishida toppish mumkin. Ularning oqsillarga zich bog’lanishi, asosan, oqsil yuzasida qutbli “boshchali” guruhlar immobilizatsiyasi va/yoki lipidlar yog’ kislota zanjirining oqsil yuzasida ma’lum bir gidrofob sohasi bilan gidrofob o’zaro ta’sirlar orqali ta’minlanadi.

Ularning annulyar FL lardan farqi, annulyarmas molekulalar orasida lipidlar almashinuvi va lipid qo’shqavati massasi taxminan ancha sekin, bu yerlarda oqsillar bog’lanishi esa nisbatan spetsifik.

Yuqorida ta'kidlanganidek, lipid-oqsil ta'sirlar umuman membrana oqsillari faolligining namoyon bo'lishi va boshqarilishi uchun asosiydir, har bir konkret tasodifga qaramasdan, membrana FL larida bu oqsillarning ehtiyoji miqdoriy jihatdan ham, sifat munosabatida ham o'zgarishi mumkin.

Lipidga bog'liq oqsillarni ajratib olish, ularning delipidlanishi sun'iy fosfolipid membranalarida to'liq yoki qisman aktivlikni tiklanishi va boshqalar bilan ketma-ket rekonstruksiya bilan bog'liq ko'plab tajribalar membrana lipidlarining oqsillar funksiyalanishidagi ahamiyati haqida qator muhim xulosalarga kelishga imkon berdi:

- Lipidlar ba'zi membrana fermentlarining samarali allosterik faollashtiruvchilaridir;

- Oqsil molekulalariga bevosita yaqin joylashuvchi ba'zi membrana lipidlari oqsillar atrofida "lipid uzugi" yoki "annulus" gidrofob domenini hosil qiladi;

- Membrana lipidlari membranaga bog'langan oqsillar atrofida mitsellasimon keng sohani hosil qiladi, u esa ferment-substrat o'zaro ta'siri kabi nisbatan qulay sharoit yaratadi;

- Membrana lipidlari kerakli qiyshilik va orientatsiyaga ega qo'shqavat assotsiatsiyalarini hosil qiladi;

- Ba'zi membrana oqsillari ularda assimmetrik taqsimlanadi va ularning spetsifik faolligini namoyon qilishi uchun kerak bo'lgan shunday orientatsiyani egallaydi.

Lipidlarning membrana oqsillariga yuqorida keltirilgan modulyator samaralari hisobiga ularning funksional-faol konformatsiyasi barqarorligi, struktura birlashmasi (masalan, oligomer subbirlik komplekslarining shakllanishi)ning kerakli darajasi, qutbsiz birikmalar bilan samarali o'zaro ta'sir va boshqalar ta'minlanadi.

FL ning konkret oqsillar faolligiga ta'siri haqida ko'plab misollar bor. Masalan, FL bilan bog'lanish mitoxondriya ATF-azasining konformatsiyasini barqarorlashtiradi, o'pka surfaktant oqsili va uning domenlari faolligiga ta'sir qiladi, gidrofil molekulalarni tashuvchisi sifatida ishtirok etuvchi penetrin peptidi ikkilamchi strukturasini o'zgartiradi va boshqalar.

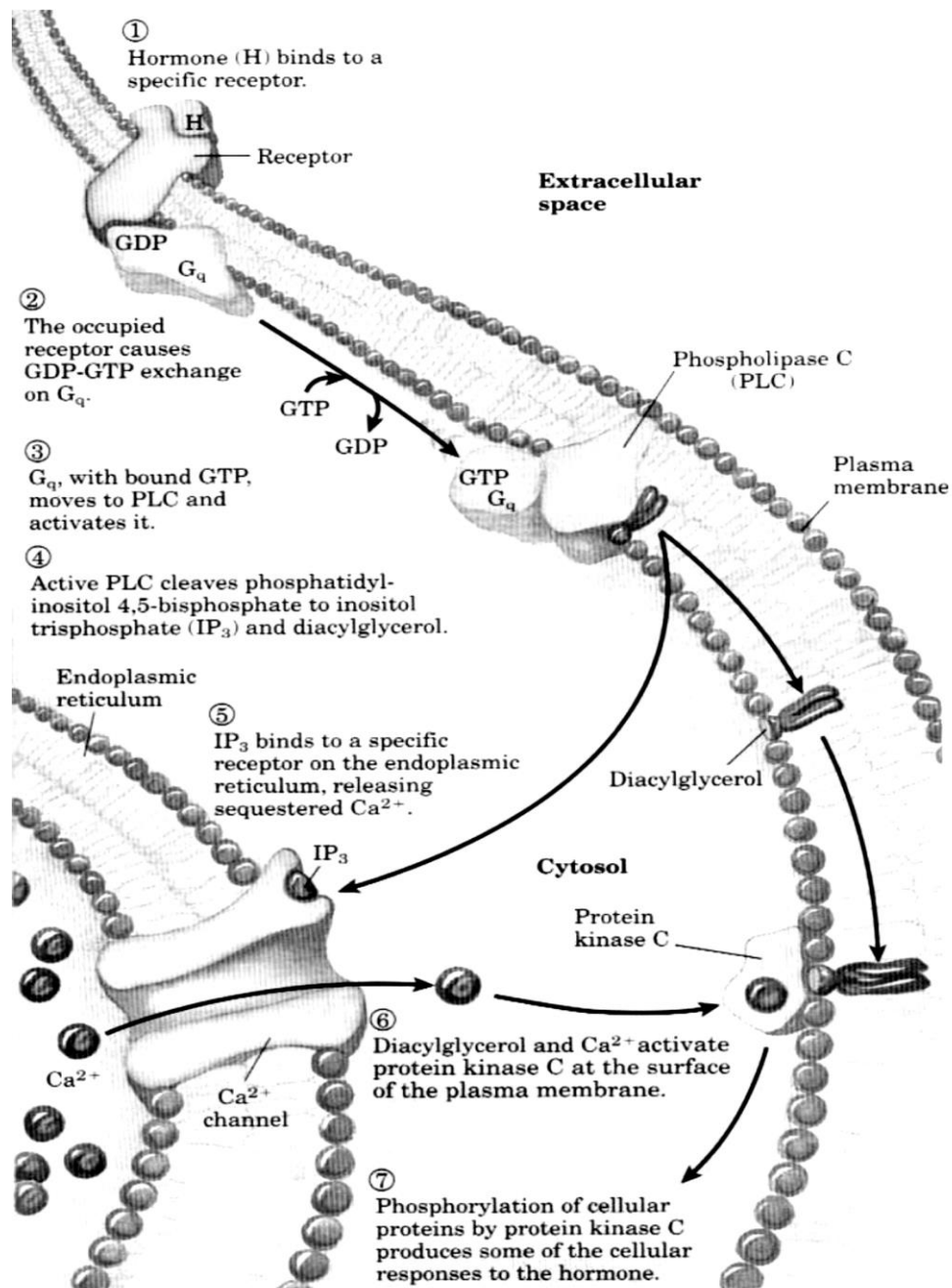
Membrana lipidlarining membrana oqsillari faolligiga boshqaruvchi ta'sirlarni ko'rsatishlaridan biri, "antropik samara": bu oqsillar funksional faolligining FL atsil zanjirlari "suyultirilish" darajasiga bog'liqligidir. Bunday "antropik" boshqaruv

transport ATF-azalari holatida, ular uchun molekulalarning konformatsion harakatchanligi funksiyalashish uchun kerakli muhim payti hisoblanishi yetarlicha yaxshi ko'rsatilgan.

Membrana suyuqliligi ko'plab membrana jarayonlariga, jumladan endositozga ta'sir etadi. Bu, xususan, achitqi hujayralarida ko'rsatilgan, ularda struktura modifikatsiyasida endositoz o'zgarishi, shuningdek, plazmatik membranada serin konsentratsiyasining o'zgarishi bilan bog'liq. Membrana oqsillari faolligining "взякотронный" boshqarilishida "annulyar" lipidlarning fazaviy holati yetadi deb taxmin qilinadi. "Annulyar lipidlar/umumiy qo'shqavat" sistemasida termodinamik tenglik oligomer membrana oqsillari ishini ularning membranada dispergir holatini belgilab boishqaradi.

Ba'zi oqsillar ularga kerakli folding (qayiluvchanlik, uchlamchi strukturaning shakllanishi) ta'minlanishi, membranaga botish darajasi yoki funksional aktivligi spetsifik FL lar bilan o'zaro ta'sirni talab etadi. Shunday qilib, laktoza permeazasi folding uchun E.coli ichki membranasida FE bilan o'zaro ta'siri asosiydir. Bu FL yo'q bo'lganda membranaga oqsilning faqatgina C-terminal qismi cho'kadi, N-terminal qismi esa cho'kmaydi, bu laktoza transportini ancha kamaytiradi. Bu yerdan FE "lipopasheron", ya'ni oqsilning kerakli konformatsiyasini ta'minlovchi lipid matritsasi vazifasini bajarishi haqida fikr aytilgan edi.

Alohida FL larning membrana oqsillari FL lari konformatsiyasiga spetsifik ta'sirining molekulyar asosi ham to'liq aniq emas. Lupus IgG antikoagulyanti, plazminogen ingibitori-aktivatori va qon ivish omillari-VIII, X da FS faollashtiradigan Ca^{2+} proteinkinazaga spetsifik ehtiyoj ko'rsatilgan. Qator holatlarda shunga o'xshash natija FE va FI munosabatida kuzatiladi. Shunday qilib, FI autofosforillanishda yo'ldoshning insulin retseptorining β -subbirligi faolligini maksimal oshirgan, anion FLlar esa yoki KLning FL bilan aralashmasi mikobakteriyalar delipidlangan malatdegidrogenazasini faollashtirish xossasiga ega.



Foydalanilgan adabiyotlar

1. Afonina S.N., Lebedeva E.N., Golinskaya L.V., Nikonorov A.A. Bioximiya vitaminov (uchebnoe posobie). GBOU VPO «Orenburgskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet», Orenburg, e-mail: lebedeva.e.n@mail.ru 2015.
2. V.P.Komov, V.I.SHvedova, Bioximiya. M., Drofa, 2008 y.
3. Mirziyoev SH.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. Toshkent, O'zbekiston nashriyoti, 2017.
4. Mirziyoev SH.M. Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta'minlash-yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi. Toshkent, O'zbekiston nashriyoti, 2017.

- 5.Mirziyoev SH.M. Erkin va farovon, demokratik O'zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. Toshkent, O'zbekiston nashriyoti, 2016.
- 6.Mirziyoev SH.M. Tanqidiy tahlil, qat'iy tartib-intizom va shaxsiy javobgarlik- har bir rahbar faoliyatining kundalik qoidasi bo'lishi kerak. Toshkent, O'zbekiston nashriyoti, 2017.
- 7.To'raqulov YO.H. Biokimyo. Toshkent. «O'zbekiston», 1996 y.
- 8.Knorre D.G., Мызина S.D. Biologicheskaya ximiya. Moskva. «Vysshaya shkola» 2000 y.