

BIOGEN METALLAR: TIRIK ORGANIZMLARDAGI BIOLOGIK ROL VA GOMEOSTAZ MEXANIZMLARI

Shamsiddinov Muhammadjon Ziyavidinovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

3-sonli akademik litsey kimyo fani o'qituvchisi

ANNOTATSIYA

Maqsad: ushbu ishning maqsadi biogen metallarning tirik organizmlardagi biologik funksiyalarini, ularning tasnifini, molekulyar mexanizmlarini hamda gomeostaz buzilishi bilan bog'liq patologik holatlarni zamonaviy ilmiy adabiyotlar asosida tizimli tahlil qilishdan iborat. **Materiallar va metodlar:** tadqiqot PubMed/MEDLINE, Scopus, Google Scholar va Web of Science ma'lumotlar bazalarida 1991–2019 yillar oralig'ida chop etilgan fundamental monografiyalar, taqrizdan o'tgan (peer-reviewed) maqolalar hamda Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST/WHO) hisobotlari asosida narrativ (tavsifiy) adabiyotlar sharhi shaklida olib borildi. **Natijalar:** biogen metallar organizmdagi konsentratsiyasiga ko'ra makro-, mikro- va ultramikroelementlarga tasniflanadi; ularning har biri fermentativ kataliz, kislorod tashish, genlar ekspressiyasi va elektrofiziologik jarayonlarda o'ziga xos, o'rnini bosib bo'lmaydigan rol o'ynaydi. Metallar gomeostazining buzilishi (yetishmovchilik yoki toksiklik) og'ir patologik holatlarga — temir tanqisligi anemiyasi, gemoxromatoz, Vilson-Konovalov kasalligi va boshqalarga olib kelishi aniqlandi. **Xulosa:** biogen metallar bioorganik kimyo va tibbiyotning tutash nuqtasida turadi; ularning molekulyar mexanizmlarini chuqur o'rganish yangi avlod dori vositalarini yaratish va metabolik kasalliklarni erta tashxislash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: biogen metallar; mikroelementlar; metalloproteinlar; temir gomeostazi; rux barmoqlari; kalsiy signalizatsiyasi; gemoxromatoz; Vilson-Konovalov kasalligi.

1. KIRISH

Tirik organizmlar murakkab, o'zini-o'zi tartibga soluvchi kimyoviy tizim bo'lib, ularning hayot faoliyati davriy jadvaldagi ko'plab kimyoviy elementlarning uzviy o'zaro ta'siri bilan ta'minlanadi. Organizmning biologik strukturalari va metabolik jarayonlarida bevosita ishtirok etadigan, tiriklik uchun o'rnini bosib bo'lmaydigan elementlar biogen elementlar deb ataladi; ular orasida biogen metallar alohida o'rin tutadi [1,2].

Inson, hayvonot va o'simlik dunyosi massasining muayyan qismini metall ionlari tashkil etadi. Metallar shunchaki suyak va to'qimalarning strukturaviy karkasi bo'lib qolmay, balki bioenergetik jarayonlar, fermentativ kataliz, genetik axborot uzatish, ion muvozanati hamda nerv-mushak qo'zg'aluvchanligini boshqarishda hal qiluvchi rol o'ynaydi [1]. Bioorganik kimyo fanining alohida yo'nalishi bo'lgan bioinorganik kimyo aynan shu metall-organik o'zaro ta'sirlarni o'rganadi [2,3].

Ushbu maqolada biogen metallarning tasnifi, ularning hujayra va to'qima darajasidagi fiziologik funksiyalari, fermentlar va oqsillar tarkibidagi roli, hamda ularning yetishmovchiligi va ortiqchaligi oqibatida kelib chiqadigan patologik holatlar mavjud ilmiy adabiyotlar asosida atroflicha tahlil qilinadi.

2. MATERIALLAR VA METODLAR

Ushbu ish tavsifiy (narrativ) adabiyotlar sharhi turida bajarilgan bo'lib, quyidagi bosqichlarni o'z ichiga oladi:

- Qidiruv manbalari: PubMed/MEDLINE, Scopus, Google Scholar, Web of Science, Annual Reviews hamda Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO/FAO/IAEA) rasmiy hisobotlari bazasi.
- Qidiruv kalit so'zlari: "biogenic metals", "trace elements", "metalloproteins", "iron homeostasis", "zinc finger", "calcium signaling", "Wilson disease", "hereditary hemochromatosis", shuningdek ularning o'zbek tilidagi ekvivalentlari.

- Kiritish mezonlari: taqrizdan o'tgan (peer-reviewed) jurnal maqolalari, fundamental ilmiy monografiyalar va xalqaro tashkilotlarning rasmiy hisobotlari.
- Chiqarib tashlash mezonlari: taqrizdan o'tmagan manbalar, ommabop (populyar) adabiyotlar, tekshirilmagan internet-manbalar.
- Tahlil sxemasi: (1) biogen metallarning klassifikatsiyasi; (2) har bir metallning molekulyar-funksional tahlili; (3) gomeostaz buzilishi va unga bog'liq patologiyalarning tahlili; (4) zamonaviy amaliy qo'llanilish yo'nalishlarining sintezi.

Maqoladagi jadval va diagrammalar mualliflar tomonidan asosiy fundamental manbalar [1,2,4] asosida tuzilgan bo'lib, ular biogen metallarning konsentratsiyasi, funksional tasnifi va gomeostatik muvozanatini vizual tarzda umumlashtiradi.

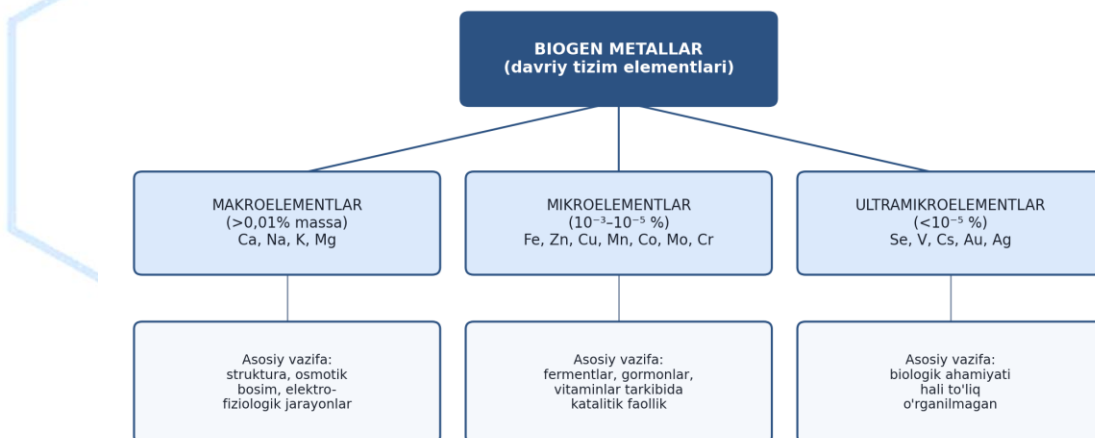
3. NATIJALAR

3.1. Biogen metallarning tasnifi va organizmdagi miqdori

Tirik organizmdagi konsentratsiyasiga va biologik ehtiyojga qarab biogen metallar uchta asosiy guruhga bo'linadi [1,4]:

- Makroelementlar (makrometallar) — organizm massasining 0,01% idan yuqori qismini tashkil qiladi. Bularga kalsiy (Ca), natriy (Na), kaliy (K) va magniy (Mg) kiradi; ular to'qima strukturasi va osmotik bosimni ushlab turishda yetakchilik qiladi.
- Mikroelementlar (mikrometallar) — massaning 10^{-30} %dan 10^{-50} % igacha bo'lgan qismini tashkil etadi. Bularga temir (Fe), rux (Zn), mis (Cu), marganes (Mn), kobalt (Co), molibden (Mo) va xrom (Cr) kabi d-elementlar kiradi; ular asosan fermentlar, gormonlar va vitaminlar tarkibida faoliyat yuritadi.

- Ультрамикроэлементлар — konsentratsiyasi $10^{-5}\%$ dan past bo'lgan elementlar (selen, vanadiy, seziy, oltin, kumush va boshqalar); ularning biologik roli hali to'liq o'rganilmoqda [4].



1-rasm. Biogen metallarning organizmdagi konsentratsiyasiga ko'ra tasnifi

1-jadvalda asosiy biogen metallarning 70 kg og'irlikdagi o'rtacha kattalikdagi inson organizmidagi taxminiy miqdori va ularning asosiy joylashuv o'rinlari keltirilgan [1,4].

1-jadval. Asosiy biogen metallarning organizmdagi o'rtacha miqdori

Metall elementi	Belgisi	O'rtacha miqdori (70 kg inson)	Asosiy joylashuvi
Kalsiy	Ca	≈1000–1200 g	Suyak va tishlar, qon plazmasi

Metall elementi	Belgisi	O'rtacha miqdori (70 kg inson)	Asosiy joylashuvi
Kaliy	K	≈140–180 g	Hujayra ichi suyuqligi, mushaklar
Natriy	Na	≈90–100 g	Hujayralararo suyuqlik, qon
Magniy	Mg	≈20–30 g	Suyaklar, mushaklar, eritrotsitlar
Temir	Fe	≈4–5 g	Gemoglobin, mioglobin, jigar
Rux	Zn	≈2–3 g	Oshqozon osti bezi, immun tizimi, teri
Mis	Cu	≈70–100 mg	Jigar, miya, yurak

3.2. Asosiy biogen metallar va ularning biologik funksiyalari

3.2.1. Temir (Fe) — kislorod transporti va bioenergetika

Temir inson organizmidagi eng muhim mikroelementlardan biri hisoblanadi. U asosan ikki valentli (Fe^{2+}) va uch valentli (Fe^{3+}) ionlar ko'rinishida organik komplekslar tarkibida mavjud. Organizmdagi temirning taxminan 65–70% i gemoglobin tarkibiga kiradi: Fe^{2+} ioni kislorod molekulasini (O_2) qaytar tarzda biriktirib, o'pkadan to'qimalarga tashishni ta'minlaydi, mioglobin esa mushaklarda kislorod zaxirasini hosil qiladi. Hujayra nafas olish zanjirida (mitoxondriyalarda) temir sitoxromlar tarkibida elektron uzatuvchi vazifasini bajaradi ($\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+} + e^-$), bu esa ATF shaklida

energiya sintezlanishi uchun zarurdir [1,2]. Temir metabolizmining tizimli tartibga solinishi va uning buzilishi bilan bog'liq klinik holatlar Camaschella [7,8] va Pietrangelo [9] tomonidan batafsil sharhlangan.

3.2.2. Rux (Zn) — genlar ekspressiyasi va fermentlar katalizi

Rux 300 dan ortiq fermentning tarkibiy qismi yoki kofaktori hisoblanadi. U d-metallari orasida biologik moslashuvchanligi bilan ajralib turadi, chunki qaytarilish-oksidlanish faolligiga ega emas va to'qimalarga oksidlovchi shikast yetkazmaydi. Rux "rux barmoqlari" (zinc fingers) deb ataluvchi transkripsiya omillari strukturasini barqarorlashtiradi va DNK molekulasiga birikib, genlar ekspressiyasini idora qiladi — bu hodisa birinchi marta Aaron Klug tomonidan tavsiflangan va keyinchalik genom muhandisligida keng qo'llanilgan [5]. Shuningdek, rux insulin gormonining oshqozon osti bezida to'planishi va ajralishida, T-limfotsitlar rivojlanishida hamda karboangidraza fermenti tarkibida qonda karbonat kislotasi-gidrokarbonat ionlari muvozanatini boshqarishda ishtirok etadi.

3.2.3. Magniy (Mg) — energetik metabolizm va xlorofill

Magniy hujayra ichidagi eng asosiy ikki valentli kationdir (Mg^{2+}). Hujayraning asosiy energiya valyutasi bo'lgan ATF biologik faol ko'rinishda asosan $Mg-ATF^{2-}$ kompleksida mavjud bo'ladi; ATF ishtirok etadigan barcha fosforillanish reaksiyalarida magniy kofaktor sifatida talab qilinadi. O'simliklar dunyosida esa Mg^{2+} xlorofill pigmentining markaziy atomi bo'lib, quyosh energiyasini kimyoviy energiyaga aylantirish jarayonining moddiy asosini tashkil qiladi [1,2].

3.2.4. Kalsiy (Ca), natriy (Na) va kaliy (K) — strukturaviy va elektrofiziologik metallar

Organizmdagi kalsiyning 99% i gidroksiapatit — $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ — ko'rinishida suyak va tish matritsasini hosil qiladi. Qolgan qismi ikkilamchi messenger sifatida hujayra ichida mushaklar qisqarishi, neyromediatorlar ajralishi va qon ivishi jarayonlarini faollashtiradi; kalsiy signalizatsiyasining universalligi va turli-tumanligi Berridge va hammualliflari tomonidan klassik ishda batafsil ko'rsatib berilgan [6].

Natriy (Na^+) va kaliy (K^+) ionlari esa Na^+/K^+ -ATfaza nasosi orqali hujayra membranasi bo'ylab harakatlanib, hujayra poyanch potensialini ushlab turadi, nerv impulsining o'tishini hamda osmotik bosim muvozanatini ta'minlaydi [1].

3.2.5. Mis (Cu), marganes (Mn) va kobalt (Co)

Mis qon hosil bo'lishi, to'qima nafas olishi (sitoxrom-c-oksidaza) va biriktiruvchi to'qimalar (kollagen va elastin) sintezini boshqaradi, shuningdek temirning organizmda so'rilishiga yordam beradi; misning tashilishi va gomeostazi seruloplazmin oqsili orqali amalga oshiriladi [1,10]. Marganes o'simliklarda suvning fotoliz jarayonida (fotosintezda kislorod ajralishi) ishtirok etadi, inson va hayvonlarda esa biriktiruvchi to'qimalar hosil bo'lishida va antioksidant himoyada (Mn-SOD fermenti) muhim rol o'ynaydi. Kobalt esa B_{12} vitamini (kobalamin)ning markaziy atomi hisoblanib, qon ishlab chiqarish, nerv tizimi faoliyati va DNK hosil bo'lishini rag'batlantiradi [1,2].

2-jadval. Metalloproteinlarning kimyoviy tabiati va funksiyalari

Guruh	Vakillari	Bajaradigan vazifasi
Gemoqsillar (Fe-porfirin)	Gemoglobin, mioglobin, sitoxromlar, katalaza, peroksidaza	Kislorod tashish, elektron uzatish, oksidlanishdan himoya
Mis saqlovchi oqsillar	Seruloplazmin, gemotsianin	Mis tashish, Fe^{2+} ni Fe^{3+} ga oksidlash, umurtqasizlarda O_2 tashish
Rux fermentlari	Karboangidraza, rux barmoqli transkripsiya omillari	$\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ muvozanati, DNKga

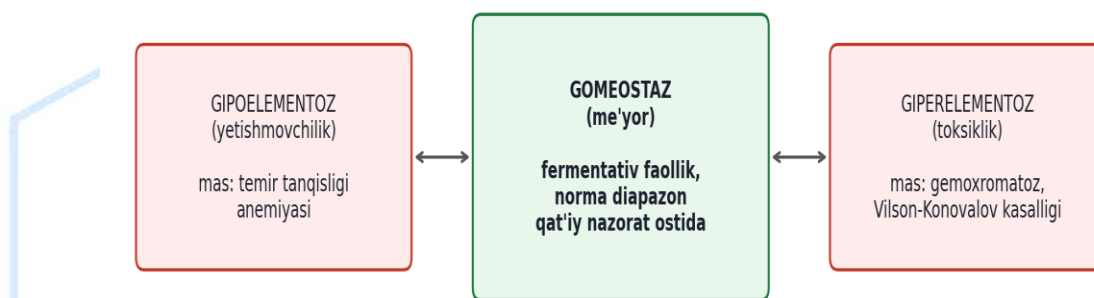
Guruh	Vakillari	Bajaradigan vazifasi
		bog'lanish va genlar ekspressiyasi
Mn/Mo fermentlari	Mn-SOD, fotosintez suv parchalash kompleksi, ksantinoksidaza	Antioksidant himoya, fotosintez, purin metabolizmi

4. MUHOKAMA

4.1. Gomeostaz: yetishmovchilik va toksiklik o'rtasidagi muvozanat

Organizmدا biogen metallar miqdori tor chegarada qat'iy boshqariladi — bu hodisa metallar gomeostazi deyiladi. Har qanday disbalans og'ir kasalliklarga olib kelishi mumkin. Temir yetishmovchiligi butun dunyo bo'yicha eng keng tarqalgan anemiya turi — temir tanqisligi anemiyasiga olib keladi; unda bosh aylanishi, umumiy holsizlik, diqqat susayishi va gipoksiya kuzatiladi [7,8]. Aksincha, temirning to'qimalarda ortiqcha to'planishi (gemoxromatoz) erkin radikallar hosil bo'lishini jadallashtirib (Fenton reaksiyasi orqali), jigar sirrozi va diabetga sabab bo'lishi mumkin [9]. Xuddi shunday, mis gomeostazining irsiy buzilishi natijasida mis jigar, miya va shox pardada to'planib, Vilson-Konovalov kasalligiga xos og'ir nevrologik hamda jigar zararlanishiga olib keladi [10].

Qabul qilish, so'rilish, tashilish va ajralish jarayonlari orqali tartibga solinadi
(masalan: gepsidin-ferroportin o'qi, metallothioneinlar, seruloplazmin)



2-rasm. Biogen metallar gomeostazi: yetishmovchilik va toksiklik o'rtasidagi tor tartibga solinadigan muvozanat

3-jadval. Ayrim biogen metallarning yetishmovchiligi va ortiqchaligi oqibatlari

Metall	Belgisi	Yetishmovchilik oqibati	Ortiqchalik (toksiklik)
Kobalt	Co	B ₁₂ tanqisligi, kamqonlik, nerv tizimi buzilishi	Yallig'lanish, yurak va qalqonsimon bez shikastlanishi
Marganes	Mn	Suyak o'sishi sekinlashishi, bepushtlik	Marganizm — asab tizimi shikastlanishi, parkinsonizmga o'xshash sindrom
Mis	Cu	Anemiya, sochning	Vilson-Konovalov kasalligi

Metall	Belgisi	Yetishmovchilik oqibati	Ortiqchalik (toksiklik)
		depigmentatsiyasi, suyak zaiflashishi	— jigar va miyada mis to'planishi [10]
Temir	Fe	Temir tanqisligi anemiyasi [7,8]	Gemoxromatoz — jigar sirrozi, diabet, Fenton reaksiyasi orqali oksidlanish [9]
Rux	Zn	Immunitet pasayishi, yaralar sekin bitishi	Boshqa mikroelementlar (masalan, mis) so'rilishining buzilishi
Kalsiy	Ca	Raxit, osteoporoz	Buyrakda tosh, qon tomirlar kalsinozi

4.2. Zamonaviy tibbiy va biotexnologik qo'llanilish yo'nalishlari

- Tibbiyot va farmatsevtika: saraton kasalligiga qarshi metall asosidagi vositalar, kontrast moddalar hamda mikroelement yetishmovchiligini davolovchi preparatlar komplekslari.
- Nanotexnologiya va bionika: metall nanozarrachalari yordamida dori vositalarini tananing aniq nuqtasiga yetkazib berish (targeted delivery).
- Genom muhandisligi: rux barmoqli nukleazalar (zinc-finger nucleases) asosidagi gen terapiyasi yondashuvlari [5].
- Ekologiya va biotexnologiya: mikroorganizmlar yordamida oqova suvlar va tuproqni og'ir metallardan tozalash (bioremediatsiya).

4.3. Tadqiqotning cheklovlari

Ushbu ish tavsifiy adabiyotlar sharhi bo'lganligi sababli, unda sistematik sharhlarga xos qat'iy metodologik protokol (masalan, PRISMA) qo'llanilmagan, shuningdek asl klinik tadqiqotlarning statistik ma'lumotlari mustaqil tarzda qayta tahlil qilinmagan. Shu bois olingan xulosalar birlamchi manbalarda keltirilgan ma'lumotlarga tayangan holda umumlashtiruvchi xarakterga ega.

5. XULOSA

Biogen metallar tiriklik va metabolismning poydevori hisoblanadi. Ular oddiy noorganik kationlar bo'lishiga qaramay, murakkab bioorganik molekulalar bilan birgalikda hayotiy muhim funksiyalarni bajaradi: bioenergetika, fermentativ reaksiyalar, gormonal regulyatsiya va genlar transkripsiyasida almashtirib bo'lmaydigan rol o'ynaydi.

Zamonaviy bioorganik kimyo va tibbiyotda biogen metallarga asoslangan dori vositalari (temir preparatlari, rux komplekslari, kalsiy-magniy majmualari) yaratish, shuningdek, metallometabolizmni o'rganish orqali saraton, neyrodegenerativ hamda irsiy kasalliklarni tashxislash va davolash yo'nalishlari jadal rivojlanmoqda. Organizmda biogen metallar gomeostazini to'g'ri saqlash va ularni oziq-ovqat bilan muvozanatlashgan holda qabul qilish salomatlikning asosiy omillaridan biri bo'lib qolmoqda.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Lippard S.J., Berg J.M. Principles of Bioinorganic Chemistry. — Mill Valley, CA: University Science Books, 1994. — 411 p.
2. Fraústo da Silva J.J.R., Williams R.J.P. The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life. — 2nd ed. — Oxford: Oxford University Press, 2001. — 575 p.

3. Bertini I., Gray H.B., Lippard S.J., Valentine J.S. (eds.) Bioinorganic Chemistry. — Mill Valley, CA: University Science Books, 1994.
4. World Health Organization, International Atomic Energy Agency, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Trace Elements in Human Nutrition and Health. — Geneva: WHO, 1996. — 343 p.
5. Klug A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation // Annual Review of Biochemistry. — 2010. — Vol. 79. — P. 213–231. DOI: 10.1146/annurev-biochem-010909-095056.
6. Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. The versatility and universality of calcium signalling // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2000. — Vol. 1, No. 1. — P. 11–21. DOI: 10.1038/35036035.
7. Camaschella C. Iron-deficiency anemia // The New England Journal of Medicine. — 2015. — Vol. 372, No. 19. — P. 1832–1843. DOI: 10.1056/NEJMra1401038.
8. Camaschella C. Iron deficiency // Blood. — 2019. — Vol. 133, No. 1. — P. 30–39. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.
9. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis — a new look at an old disease // The New England Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 350, No. 23. — P. 2383–2397. DOI: 10.1056/NEJMra031573.
10. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders // The Lancet Neurology. — 2015. — Vol. 14, No. 1. — P. 103–113. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.