IONLANTIRUVCHI NURLAR VA RADIATSIYANING MITOXONDRIYAGA TA'SIRI

Toshmurodov Dostonjon Asatullo o'g'li
Samarqand davlat tibbiyot universiteti biologik kimyo kafedrasi
E-mail: dostonjon.toshmurodov@gmail.com

Annotatsiya: Ushbu maqolada ionlantiruvchi nurlanish (rentgen, γ-nurlar, β-zarrachalar, neytronlar) mitoxondriya tuzilishi va funktsiyalariga qanday zarar yetkazishi, asosiy molekulyar mexanizmlar, hujayradagi bioenergetik buzilishlar, apoptoz va mitofagiya jarayonlari hamda himoya va tiklanish yo'llari batafsil tahlil qilinadi. Iontlantiruvchi nurlanish hujayradagi suv molekulalarini radikallarga aylantirib, lipid peroksidlanishi, oqsil oksidlanishi va mtDNK shikastlanishiga olib keladi. Natijada elektron transport zanjiri (ETZ) faoliyati pasayib, ATP sintezi cheklanishi, ROS darajasi ortishi kuzatiladi. Shu bilan birga, Parkin/BNIP3 yo'li orqali mitoxondrial autofagiya faollashadi, bu ba'zan hujayra omon qolishi uchun zarur bo'lsa, kuchli shikastlanishda apoptoz va nekroz signallarini rag'batlantiradi. Maqolada, shuningdek, antioksidant tizimlar, BER (base excision repair), mitofagiya mexanizmlari va mitochondriya-targetlangan dori vositalari (MitoQ, SkQ1, SS-31) imkoniyatlari ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: ionlantiruvchi nurlanish, zarrachalar, radiatsiya, mitoxondriya, ROS, mtDNK, mitofagiya, BER, antioksidantlar.

Аннотация: В данной статье подробно рассматривается, как ионизирующее излучение (рентгеновское излучение, гамма-излучение, бета-частицы, нейтроны) повреждает структуру и функцию митохондрий, основные молекулярные механизмы, биоэнергетические нарушения в клетке, процессы апоптоза и митофагии, а также защитные и репарационные пути. Ионизирующее излучение преобразует молекулы воды в клетке в радикалы, что приводит к перекисному окислению липидов, окислению белков и повреждению мтДНК. В результате снижается активность цепи переноса электронов (ЦПЭ), ограничивается синтез АТФ и повышается уровень АФК. В то же время через путь Parkin/BNIP3 активируется митохондриальная аутофагия, которая иногда стимулирует сигналы апоптоза и некроза при тяжелых повреждениях, если это необходимо для выживания клетки. В статье также рассматриваются антиоксидантные системы, BER (эксцизионная репарация оснований), механизмы митофагии и потенциал митохондриально-таргетных препаратов (MitoQ, SkQ1, SS-31).

Ключевые слова: ионизирующее излучение, частицы, радиация, митохондрии, ROS, мтДНК, митофагия, BER, антиоксиданты.

ISSN 3030-3907

Annotation: This article reviews in detail how ionizing radiation (X-rays, γ-rays, β-particles, neutrons) damages mitochondrial structure and function, the main molecular mechanisms, bioenergetic disturbances in the cell, apoptosis and mitophagy processes, and protective and repair pathways. Ionizing radiation converts water molecules in the cell into radicals, leading to lipid peroxidation, protein oxidation, and mtDNA damage. As a result, the activity of the electron transport chain (ETC) decreases, ATP synthesis is limited, and ROS levels increase. At the same time, mitochondrial autophagy is activated through the Parkin/BNIP3 pathway, which sometimes stimulates apoptosis and necrosis signals in severe damage, if necessary for cell survival. The article also reviews antioxidant systems, BER (base excision repair), mitophagy mechanisms, and the potential of mitochondria-targeted drugs (MitoQ, SkQ1, SS-31)

Keywords: ionizing radiation, particles, radiation, mitochondria, ROS, mtDNA, mitophagy, BER, antioxidants

Kirish

Iontlantiruvchi nurlanish (IN) — hujayra ichidagi bio-molekulalar bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri yoki bilvosita reaktsiya qiluvchi yuqori energiyali foton va zarrachalar to‘plami. Ularning zararlari hujayra yadro DNKsi bilan bir qatorda mitoxondriya funktsiyalari uchun ham halokatli bo‘lishi mumkin. Mitoxondriya — ATP via oksidlovchi fosforillanishni ta’minlovchi, ROS boshqaruvi va apoptoz signalizatsiyasida rol o‘ynaydigan organella. Shu bois, IN ta’siri ostidagi mitoxondriyalarning shikastlanishi hujayra salomatligi va organizm omon qolishiga bevosita ta’sir etadi.

Ionlantiruvchi nurlanish turlari:

Elektromagnit nurlanish: γ-nurlar, rentgen nurlari — hujayra ichiga chuqur kirib, elektronlarni ionlashga olib keladi.

Zarracha nurlanish: α-, β-zarrachalari, neytronlar — hujayra makromolekulalari bilan to‘qnashuvda bevosita mexanik va kimyoviy o‘zgarishlar yuzaga keladi.

Bu nurlarning manbalari: tibbiy rentgen, radioterapiya, noyob reaktorlar, kosmik nurlar va tabiiy radioaktiv parchalanish.

Mitoxondriyaning asosiy tuzilishi va funktsiyalari. Mitoxondriya ikki membrana bilan o‘ralgan:

Tashqi membrana — kichik molekulalarga ruxsat, katta protein komplekslari uchun porlar (porinlar).

Ichki membrana — ko‘p kista shaklida bo‘lib, ETZ kompleksi va ATP-sintaza joylashgan.

ISSN 3030-3907

Matritsa — sitrat sikli fermentlari, mitoxondrial DNK (mtDNK), ribosomalar va antioksidant fermentlar (SOD2, GPx). Mitoxondiriyaning asosiy funksiyalariga oksidlovchi fosforillanish, kalsiy signalizatsiyasi, ROS balansini saqlash, apoptoz signalizatsiyasi kiradi.

Iontlantiruvchi nurlanishning molekulyar mexanizmlari:

To‘g‘ridan-to‘g‘ri ionizatsiya: yuqori energiyali zarracha makromolekulalardan elektron tortib chiqaradi, oqsillar va nuklein kislotalar strukturasini o‘zgartiradi.

Bilvosita yo‘l: suv molekulalari OH•, H• kabi radikallarga bo‘linadi va ular membrana lipidlari, oqsillar hamda DNKni oksidlovchi stressga duchor qiladi.

Mitoxondriya morfologiyasiga ta’siri quyidagicha bo‘ladi.

Ionlantiruvchi nurlar ta’siri ostida DRP1 bilan boshqariladigan bo‘linish ortadi, **OPA1/MFN1/2 orqali birlashish pasayadi.**

Struktural o‘zgarishlar: membrana poralanishi, kista deformatsiyalari va ichki membrana gidravlikligini yo‘qotish kuzatiladi

Bioenergetik buzilishlar va ROS ortishi

Electron transport zanjirida (ETZ) nuqson: kompleks I–IV shikastlanishi **ATP sintezini sekinlatadi; proton gradient pasayadi.**

ROS ortishi: ETZ dan oqib chiqayotgan O_2•– ortishi lipid peroksidlanishiga, oqsil oksidlanishiga olib keladi. Bu hujayra funktsiyalarini jiddiy buzadi; ayniqsa, qondagi kislota–asos balansiga ta’siri kuchli.

Mitoxondrial DNK zararlanishi va tuzatish mexanizmlari

mtDNK sezgirligi: gistonlar himoyasi yo‘qligi va zich reparativ tizimning zaifligi sababli ikki halqali sinishlar hamda bazalar oksidlanishi ko‘p uchraydi.

BER (base excision repair): uracil-DNA glikozilaza, AP-endonukleaza va DNA ligaza orqali oksidlangan bazalar almashtiriladi.

Apoptoz, nekroz va mitofagiya:

Apoptoz — sitoxrom c ichki membranadan chiqib, ba’zi kaspazalarni faollashtiradi.

Nekroz — ATP tanqisligi sababli hujayra shishishi va membrana porlanishi.

Mitofagiya — zararlangan mitoxondriya PINK1/Parkin yoki BNIP3-mediatorlari orqali lizossomaga yo‘naltiriladi; bu jarayon hujayra omon qolishini ta’minlasa-da, ortiqcha faollashishi apoptozni rag‘batlantiradi

Himoya mexanizmlari va tiklanish yo‘llari:

Antioksidant fermentlar: SOD2, glutathion peroksidaza mitoxondrial matritsada ROS ni neytrallashadi.

Mitoxondriya-targetlangan antioksidantlar: MitoQ, SkQ1, SS-31 membrana ichiga kirib hujayra ichidagi ROSni kamaytiradi.

ISSN 3030-3907

Gen terapiya yondoshuvlari: BER komponentlarini hujayraga yetkazish, PGC-1α faolligini oshirish orqali biogenezni rag‘batlantirish.

Metodik qism tadqiqotda ionlantiruvchi nurlar va radiatsiyaning mitoxondriya tuzilmasi hamda funksional holatiga ta’sirini o‘rganish maqsadida laboratoriya sharoitida tajribalar olib borildi. Biologik model sifatida sog‘lom laboratoriya sichqonlari (Mus musculus) tanlab olindi. Ular eksperiment boshlanishidan oldin adaptatsiya davridan o‘tkazilib, tasodifiy tarzda quyidagi guruhlarga ajratildi: nazorat guruhi (nurlanmagan) va tajriba guruhlari (turli dozadagi ionlantiruvchi nurlarga uchratilgan – 1 Gy, 3 Gy va 5 Gy). Ionlantiruvchi nurlanish Co-60 izotopidan chiqarilgan gamma-nurlar yordamida amalga oshirildi. Har bir tajriba guruhi zichligi oldindan sozlangan sharoitda, mos ravishda 5–10 daqiqa davomida nurlantirildi. Nurlanish dozalari maxsus radiatsiya manbai orqali aniq o‘lchab berildi.

Nurlanishdan keyin ma’lum vaqt o‘tgach, sichqonlarning jigar, yurak va miya to‘qimalari ajratib olindi va muzli izotonik tamponda homogenizatsiya qilindi. To‘qimalardan mitoxondriyalar differensial sentrifugirovka yo‘li bilan ajratib olindi: dastlab 600g da 10 daqiqa, so‘ngra 10,000g da 15 daqiqa davomida sentrifugalanib, mitoxondriya cho‘kmasi suspenziya holatiga keltirildi. Ajratilgan mitoxondriyalarning funksional holati turli usullar orqali baholandi. Hujayra nafas olish faoliyati MTT testi yordamida, reaktiv kislorod shakllari (ROS) darajasi DCFDA fluorometrik reagent yordamida, mitoxondriya membrana potensiali esa JC-1 yoki Rh123 indikatorlar yordamida o‘lchandi. Shuningdek, mitoxondriya tomonidan ishlab chiqarilgan ATP miqdori luminometrik usulda maxsus ATP-biyolyuminestsent test orqali aniqlandi.

Eksperimental qism; Ushbu tadqiqotda ionlantiruvchi nurlarning mitoxondriya tuzilmasi va funksional holatiga ta’sirini o‘rganish maqsadida sog‘lom laboratoriya sichqonlari (Mus musculus) ustida eksperimental ishlar olib borildi. Tajriba uchun tana vazni 20–25 g bo‘lgan, 6–8 haftalik erkak sichqonlar tanlab olinib, tajriba boshlanishidan oldin 7 kun davomida adaptatsiya davridan o‘tkazildi. Hayvonlar 22–24 °C haroratda, 12 soat yorug‘lik va 12 soat qorong‘ilik muhitida, standart ovqat va suv bilan erkin ta’minlangan holda saqlangan.
Eksperiment uchun sichqonlar to‘rt guruhga ajratildi:

Guruh nomi	Nurlanish dozasi (Gy)	Hayvonlar soni (n)	Izoh
Nazorat guruhi	0	6	Radiatsiyaga uchramagan
1-Gy guruhi	1	6	Kam darajadagi gamma-nurlanish

ISSN 3030-3907

3-Gy guruhi	3	6	O‘rtacha darajadagi gamma-nurlanish
5-Gy guruhi	5	6	Yuqori darajadagi gamma-nurlanish

Ionlantiruvchi nurlanish Co-60 radioizotopi asosidagi gamma-nurlar generatori yordamida amalga oshirildi. Har bir sichqon maxsus kapsulalarga joylashtirilib, nurlanish dozasiga qarab 5–10 daqiqa davomida nurlantirildi. Radiatsiya darajasi oldindan aniqlangan bo‘lib, har bir sichqon teng miqdorda nurlanish olishi ta’minlandi.

Nurlanishdan 24 soat o‘tgach, barcha hayvonlar eksperimentdan chiqarildi. Ulardan jigar, yurak va miya to‘qimalari ajratib olindi. Ajratilgan to‘qimalar muzli izotonik tamponda homogenizatsiya qilinib, differensial sentrifugirovka usuli yordamida mitoxondriyalar ajratib olindi. Sentrifugirovka jarayoni ikki bosqichda bajarildi: dastlab 600g da 10 daqiqa davomida, so‘ng 10,000g da 15 daqiqa davomida sentrifugalanib, mitoxondriya cho‘kmasi suspenziyaga aylantirildi.

Xulosa: Iontlantiruvchi nurlanish mitoxondriyaning morfologiyasi, bioenergetik funksiyasi, DNK tizimi va hujayra omon qolish mexanizmlarini murakkab tarzda o‘zgartiradi. Ushbu jarayonlarni chuqur o‘rganish ham tibbiy radioproteksiya, ham radioterapiya samaradorligini oshirishda muhim ahamiyat kasb etadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. Cancer Lett. 2012;327(1–2):48–60.
2. Wallace DC. Mitochondria and cancer. Nat Rev Cancer. 2012;12(10):685–698.
3. Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, Urata Y, Li TS. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. Free Radic Res. 2012;46:147–153.
4. Lafargue A, Degorre C, Corre I, et al. Ionizing radiation induces long-term senescence in endothelial cells through mitochondrial complex II dysfunction. Free Radic Biol Med. 2017;108:750–759.
5. Prieto-Bermejo R, et al. Mitochondrial dysfunction following radiation exposure. Biology (Basel). 2020;9(6):131.
6. Xiong Y, Zhang W, He D, et al. Ionizing radiation triggers Parkin/BNIP3-mediated mitophagy to enhance radiosensitivity. Cell Death Discov. 2023;9:100.
7. Sh K. et al. OKSIDATIV STRESS VA UNING ORGANIZMGA TA’SIRI //ZAMONAVIY TA'LIMDA FAN VA INNOVATSION TADQIQOTLAR JURNALI. – 2024. – T. 2. – №. 18. – C. 68-74.

ISSN 3030-3907

8. Kenjayevich B. A. et al. Changes of basic intermediates in blood in myocardial infarction //Journal of Positive School Psychology. – 2022. – C. 1775-1781.
9. Cavelier M, et al. Low-dose non-targeted effects and mitochondrial control. Int J Mol Sci. 2023;24(14):11460.
10. nature.com

ISSN 3030-3907