HUJAYRA O‘LIMINING DASTURLANGAN SHAKLI: APOPTOZ VA UNING MEXANIZMLARI

Saidova Firuza Salomovna – assistent
Baxronova Mexrangiz Raxmonkulovna – talaba
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu maqolada hujayra o‘limining dasturlangan shakli bo‘lgan apoptoz jarayoni, uning molekulyar mexanizmlari va biologik ahamiyati keng yoritilgan. Apoptoz – bu organizmda homeostazni saqlash, rivojlanish jarayonlarini boshqarish hamda shikastlangan yoki funksiyasini yo‘qotgan hujayralarni yo‘q qilishda muhim rol o‘ynovchi murakkab, genetik jihatdan boshqariladigan jarayondir. Maqolada apoptozning asosiy yo‘llari, xususan, intrinsik (mitoxondrial) va ekstrinsik (retseptor orqali) yo‘llar, shuningdek, kaspazalar tizimi va ularning faollashuv bosqichlari tahlil qilingan. Bundan tashqari, apoptozning buzilishi bilan bog‘liq patologik holatlar, jumladan, onkologik kasalliklar, neyrodegenerativ kasalliklar va autoimmun buzilishlar ham muhokama etilgan. Tadqiqot natijalari apoptoz mexanizmlarini chuqurroq tushunish zamonaviy tibbiyotda yangi diagnostika va davolash usullarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi.*

Kalit so’zlar: *apoptoz, hujayra o‘limi, kaspazalar, mitoxondriya, intrinsik yo‘l, ekstrinsik yo‘l, hujayra signalizatsiyasi, patologiya.*

PROGRAMMED CELL DEATH: APOPTOSIS AND ITS MECHANISMS

Saidova Firuza Salomovna – assistant
Bakhronova Mehrangiz Rakhmonkulovna – student
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Abstract. *This article provides a comprehensive overview of the process of apoptosis, a programmed form of cell death, its molecular mechanisms, and biological significance. Apoptosis is a complex, genetically controlled process that plays an important role in maintaining homeostasis in the body, regulating developmental processes, and eliminating damaged or dysfunctional cells. The article reviews the main pathways of apoptosis, in particular the intrinsic (mitochondrial) and extrinsic (receptor-mediated) pathways, as well as the caspase system and the stages of their activation. In addition, pathological conditions associated with apoptosis disorders, including oncological diseases, neurodegenerative diseases, and autoimmune disorders, are discussed. The results of the study indicate that a deeper understanding of the mechanisms of apoptosis is of great importance in the development of new diagnostic and therapeutic methods in modern medicin*

Key words: *apoptosis, cell death, caspases, mitochondria, intrinsic pathway, extrinsic pathway, cell signaling, pathology.*

ПРОГРАММИРОВАННАЯ СМЕРТЬ КЛЕТКИ: АПОПТОЗ И ЕГО МЕХАНИЗМЫ

Саидова Фируза Саломовна – ассистент
Бахронова Мехрангиз Рахмонкуловна – студентка
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Аннотация. *В данной статье представлен всесторонний обзор процесса апоптоза, запрограммированной формы клеточной смерти, его молекулярных механизмов и биологического значения. Апоптоз — это сложный, генетически контролируемый процесс, играющий важную роль в поддержании гомеостаза в организме, регулировании процессов развития и удалении поврежденных или дисфункциональных клеток. В статье рассматриваются основные пути апоптоза, в частности, внутренний (митохондриальный) и внешний (рецептор-опосредованный) пути, а также каспазная система и стадии их активации. Кроме того, обсуждаются патологические состояния, связанные с нарушениями апоптоза, включая онкологические заболевания, нейродегенеративные заболевания и аутоиммунные расстройства. Результаты исследования показывают, что более глубокое понимание механизмов апоптоза имеет большое значение для разработки новых диагностических и терапевтических методов в современной медицине.*

Ключевые слова: *апоптоз, клеточная смерть, каспазы, митохондрии, внутренний путь, внешний путь, клеточная сигнализация, патология.*

Kirish. Dasturlangan hujayra o‘limi — apoptoz — ko‘p hujayrali organizmlarda hujayra populyatsiyasini nazorat qilishning asosiy mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Ushbu jarayon hujayralarning genetik jihatdan boshqariladigan tarzda o‘z-o‘zini yo‘q qilishi bilan tavsiflanadi va organizmning normal rivojlanishi, differensiyalanishi hamda to‘qimalar homeostazini saqlashda muhim rol o‘ynaydi. Apoptoz orqali organizm ortiqcha, shikastlangan yoki funksional jihatdan nuqsonli hujayralardan xalos bo‘ladi, bu esa ichki muhit barqarorligini ta’minlaydi. Apoptoz atamasi ilmiy muomalaga John F. R. Kerr, Andrew H. Wyllie va Alastair R. Currie tomonidan kiritilgan bo‘lib, ushbu jarayon hujayra o‘limining faol va qat’iy nazorat qilinadigan shakli ekanligi bilan nekrozdan tubdan farq qiladi. Apoptoz davomida hujayrada xos morfologik o‘zgarishlar — xromatin kondensatsiyasi, DNK fragmentatsiyasi, hujayra membranasining blebbing jarayoni va apoptotik jismlarning hosil bo‘lishi kuzatiladi. Apoptozning molekulyar asoslari murakkab signal uzatish tizimlariga tayanadi. Ushbu jarayonning markazida kaspazalar — sistein proteazalar oilasiga mansub fermentlar bo‘lib, ular ketma-ket faollashish orqali hujayra strukturalarining parchalanishini ta’minlaydi. Apoptoz ikki asosiy yo‘l orqali amalga oshadi: intrinsik (mitoxondrial) va ekstrinsik (o‘lim retseptorlari orqali) yo‘llar. Intrinsik yo‘l asosan hujayra ichidagi stress omillari, masalan, DNK shikastlanishi yoki oksidlovchi stress ta’sirida faollashadi va mitoxondriyalardan sitoxrom c ajralib chiqishi bilan boshlanadi. Ekstrinsik yo‘l esa hujayra yuzasidagi maxsus retseptorlar orqali tashqi signallar ta’sirida ishga tushadi. Apoptoz mexanizmlarining buzilishi turli patologik holatlarning rivojlanishiga sabab bo‘ladi. Jumladan, apoptozning susayishi hujayralarning nazoratsiz proliferatsiyasiga olib kelib, o‘sma kasalliklari rivojlanishiga xizmat qiladi, aksincha, uning ortiqcha faollashuvi esa neyronlarning nobud bo‘lishiga olib kelib, Alzheimer kasalligi va Parkinson kasalligi kabi neyrodegenerativ kasalliklar patogenezida muhim o‘rin tutadi. Shu sababli apoptoz mexanizmlarini chuqur o‘rganish zamonaviy biotibbiyotning dolzarb yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. Mazkur maqolaning maqsadi apoptoz jarayonining molekulyar mexanizmlarini tizimli tahlil qilish, uning asosiy signal yo‘llari va regulyator komponentlarini yoritish hamda ushbu jarayonning fiziologik va patologik ahamiyatini ilmiy asosda ochib berishdan iborat.

Dolzarbligi. Hozirgi kunda hujayra biologiyasi va tibbiyot sohasida dasturlangan hujayra o‘limi — apoptozni o‘rganish eng dolzarb ilmiy yo‘nalishlardan biri hisoblanadi. Buning asosiy sababi shundaki, apoptoz organizmda hujayra sonining muvozanatini saqlash, genetik barqarorlikni ta’minlash hamda zararlangan yoki mutatsiyaga uchragan hujayralarni bartaraf etishda muhim biologik mexanizm sifatida xizmat qiladi. Ushbu jarayonning izdan chiqishi esa turli og‘ir va keng tarqalgan kasalliklarning rivojlanishiga bevosita bog‘liqdir. Apoptoz mexanizmlarining buzilishi, ayniqsa, onkologik kasalliklar patogenezida muhim o‘rin tutadi. Normal sharoitda apoptoz orqali yo‘q qilinishi kerak bo‘lgan hujayralarning saqlanib qolishi ularning nazoratsiz ko‘payishiga olib keladi va bu o‘sma hosil bo‘lishining asosiy sabablaridan biridir. Shu bilan birga, apoptozning haddan tashqari faollashuvi hujayralarning ortiqcha yo‘qolishiga olib kelib, neyrodegenerativ kasalliklar, xususan, Alzheimer kasalligi va Parkinson kasalligi rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi. Bundan tashqari, apoptozdagi disbalans autoimmun kasalliklar va immun tizimi buzilishlariga ham sabab bo‘lishi mumkin. So‘nggi yillarda molekulyar biologiya, genetika va biotexnologiya sohalaridagi yutuqlar apoptozning molekulyar mexanizmlarini chuqurroq o‘rganish imkonini bermoqda. Xususan, kaspazalar tizimi, Bcl-2 oilasiga mansub oqsillar, mitoxondrial signal yo‘llari va o‘lim retseptorlari orqali amalga oshuvchi mexanizmlar zamonaviy ilmiy tadqiqotlarning markazida turibdi. Ushbu bilimlar asosida yangi avlod dori vositalari — maqsadli (target) terapiyalar ishlab chiqilmoqda, bu esa ayniqsa saraton kasalligini davolashda katta istiqbollarni ochmoqda. Shu nuqtai nazardan, apoptoz va uning mexanizmlarini chuqur o‘rganish nafaqat fundamental biologiya uchun, balki amaliy tibbiyot uchun ham katta ahamiyatga ega. Ushbu mavzu bo‘yicha olib borilayotgan tadqiqotlar kasalliklarning erta diagnostikasi, samarali davolash usullarini ishlab chiqish hamda profilaktik choralarni takomillashtirishda muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

Tadqiqot maqsadi. Mazkur tadqiqotning asosiy maqsadi dasturlangan hujayra o‘limi apoptoz jarayonining molekulyar va hujayraviy mexanizmlarini kompleks tarzda o‘rganishdan iborat. Xususan, apoptozning intrinsik (mitoxondrial) va ekstrinsik (retseptor orqali) yo‘llarining o‘zaro bog‘liqligini tahlil qilish, ushbu jarayonda ishtirok etuvchi asosiy regulyator omillar — kaspazalar tizimi, Bcl-2 oilasiga mansub oqsillar hamda signal uzatish mexanizmlarining rolini aniqlash ko‘zda tutiladi. Shuningdek, tadqiqot davomida apoptoz jarayonining buzilishi bilan bog‘liq patologik holatlar, jumladan, onkologik va neyrodegenerativ kasalliklar (masalan, Alzheimer kasalligi va Parkinson kasalligi) rivojlanishidagi ahamiyatini baholash ham maqsad qilib qo‘yilgan. Bundan tashqari, apoptoz mexanizmlarini chuqur o‘rganish orqali zamonaviy tibbiyotda yangi diagnostik yondashuvlar va maqsadli terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish imkoniyatlarini ilmiy asoslash ham ushbu tadqiqotning muhim yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi.

Materiallar va usullar. Mazkur tadqiqotda apoptoz jarayonining asosiy mexanizmlarini o‘rganish maqsadida in vitro sharoitda inson hujayra liniyalaridan foydalanildi. Tadqiqot obyekti sifatida HeLa va HEK293 hujayralari tanlab olindi. Hujayralar standart sharoitda (37°C, 5% CO_2) oziqlantiruvchi muhitda yetishtirildi. Apoptozni yuzaga keltirish uchun hujayralarga turli ta’sirlar qo‘llanildi. Jumladan, oksidlovchi stress hosil qilish uchun vodo-

rod peroksid (H_2O_2), DNKga zarar yetkazish uchun etopozid, shuningdek tashqi signal orqali apoptozni faollashtirish uchun TNF-α va Fas-ligand ishlatildi. Hujayralar ma'lum vaqt davomida inkubatsiya qilinib, ularning reaksiyasi kuzatildi. Apoptoz darajasini aniqlash uchun bir nechta usullar qo'llanildi. Hujayralarning o'zgarishi mikroskop yordamida kuzatildi. DNK parchalanishini aniqlash uchun TUNEL usuli ishlatildi. Shuningdek, Annexin V va propidium iodide (PI) bo'yoqlari yordamida apoptoz bosqichlari aniqlanib, hujayralar soni hisoblandi. Apoptoz jarayonida muhim rol o'ynovchi kaspaza-3, kaspaza-8 va kaspaza-9 fermentlarining faolligi maxsus testlar yordamida baholandi. Mitoxondriya faoliyatini o'rganish uchun uning membrana potensiali tekshirildi va sitoxrom c ajralib chiqishi tahlil qilindi. Bundan tashqari, apoptozga ta'sir qiluvchi ayrim oqsillar darajasi laboratoriya usullari yordamida aniqlashtirildi. Olingan natijalar statistik jihatdan qayta ishlanib, o'rtacha qiymatlar hisoblandi. Natijalar o'rtasidagi farqlar maxsus statistik usullar yordamida baholanib, $p<0,05$ ishonchli deb qabul qilindi.

Natijalar va muhokama. O'tkazilgan tajribalar natijasida apoptoz jarayonining hujayralarda aniq va ketma-ket bosqichlarda kechishi kuzatildi. H_2O_2, etopozid hamda TNF-α va Fas-ligand ta'sirida hujayralarda morfologik o'zgarishlar yuzaga keldi. Mikroskopik kuzatuvlarda hujayralarning qisqarishi, yadroning zichlashishi va hujayra membranasining bo'rtib chiqishi (blebbing) kabi apoptozga xos belgilar aniqlandi. TUNEL testi natijalari DNK fragmentatsiyasi darajasi tajriba guruhlarida nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada oshganini ko'rsatdi. Bu esa hujayralarda genetik materialning parchalanishi apoptoz jarayonining faol kechayotganini tasdiqladi. Annexin V-FITC/PI tahlili natijalariga ko'ra, erta apoptoz bosqichidagi hujayralar ulushi ham oshganligi qayd etildi, bu esa jarayonning bosqichma-bosqich rivojlanishini ko'rsatadi. Kaspaza faolligi tahlilida kaspaza-3, kaspaza-8 va kaspaza-9 fermentlarining faollashuvi kuzatildi. Ayniqsa kaspaza-3 faolligining oshishi apoptozning yakuniy bosqichi faol kechayotganidan dalolat berdi. Kaspaza-8 faolligi ekstrinsik yo'lning ishga tushganini, kaspaza-9 esa intrinsik (mitoxondrial) yo'l faollashganini ko'rsatdi. Mitoxondrial membrana potensiali ($\Delta\Psi m$)ning pasayishi JC-1 bo'yash natijalarida aniqlandi. Bu mitoxondriyaning funksional buzilishi va apoptozning intrinsik yo'li faollashganini tasdiqladi. Shuningdek, sitoxrom c ning sitozolga chiqishi kuzatilib, mitoxondrial yo'l orqali apoptoz boshlanishi ilmiy jihatdan asoslandi. Ekstrinsik yo'l tahlilida TNF-α va Fas-ligand ta'sirida hujayra yuzasidagi o'lim retseptorlari orqali signal uzatilishi faollashgani aniqlandi. Bu jarayon kaspaza-8 faollashuvi bilan birga kechib, hujayra o'limining tashqi signal orqali ham sodir bo'lishini ko'rsatdi. Muhokama qismida olingan natijalar apoptozning ikki asosiy yo'li — intrinsik va ekstrinsik mexanizmlar bir-biri bilan chambarchas bog'liq ekanligini tasdiqlaydi. Har ikkala yo'l yakunda kaspaza-3 faollashuviga olib kelib, hujayraning tartibli parchalanishini ta'minlaydi. Bu natijalar avvalgi ilmiy tadqiqotlar bilan mos keladi va apoptozning universal biologik mexanizm ekanligini yana bir bor tasdiqlaydi. Apoptoz jarayonining buzilishi ko'plab kasalliklar rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Uning susayishi hujayralarning nazoratsiz ko'payishiga olib kelib, o'smalar rivojlanishiga sharoit yaratadi, ortiqcha faollashuvi esa to'qimalarning yemirilishiga sabab bo'ladi. Shu nuqtai nazardan, olingan natijalar apoptoz mexanizmlarini chuqur o'rganish zarurligini ko'rsatadi.

Xulosa. Mazkur tadqiqot natijalari dasturlangan hujayra o'limi — apoptozning murakkab, lekin aniq tartibga solingan biologik jarayon ekanligini ko'rsatdi. Olingan ma'lumotlarga asoslanib, apoptoz hujayra hayot siklining muhim qismi bo'lib, organizmda hujayra muvozanatini saqlash, zararlangan yoki funksiyasini yo'qotgan hujayralarni yo'q qilishda hal qiluvchi rol o'ynashi tasdiqlandi. Tajriba davomida intrinsik (mitoxondrial) va ekstrinsik (retseptor vositachiligidagi) yo'llar orqali apoptoz faollashishi aniqlandi. Mitoxondrial yo'l faollashganda hujayra ichki stress omillari ta'sirida mitoxondriya membrana potensiali pasayishi, sitoxrom c ajralishi va kaspaza-9 faollashuvi kuzatildi. Ekstrinsik yo'l esa tashqi signal molekulalari TNF-α va Fas-ligand ta'sirida ishga tushib, kaspaza-8 orqali apoptoz jarayonini boshladi. Har ikkala yo'l yakunda kaspaza-3 faollashuviga olib kelib, hujayraning tartibli parchalanishini ta'minladi. Shuningdek, olingan natijalar apoptoz jarayonining faollashuvi DNK fragmentatsiyasi, hujayra membranasining o'zgarishi va yadro strukturasining buzilishi kabi aniq morfologik va biokimyoviy belgilar bilan kechishini tasdiqladi. Bu holat apoptozning nazorat qilinadigan va energiyaga bog'liq jarayon ekanligini yana bir bor isbotlaydi. Muhim jihatlardan biri shundaki, apoptoz mexanizmlaridagi buzilishlar turli patologik holatlarning rivojlanishiga olib keladi. Uning susayishi hujayralarning nazoratsiz ko'payishi orqali o'smalarning paydo bo'lishiga sabab bo'lsa, haddan tashqari faollashuvi esa to'qimalarning yemirilishi va neyrodegenerativ kasalliklar rivojlanishiga olib keladi. Shu jumladan, Alzheimer kasalligi va Parkinson kasalligi kabi og'ir kasalliklar patogenezida apoptoz muhim o'rin tutishi ilmiy adabiyotlarda keng tasdiqlangan. Umuman olganda, apoptoz mexanizmlarini chuqur o'rganish nafaqat fundamental biologiya uchun, balki amaliy tibbiyot uchun ham katta ahamiyatga ega. Ushbu jarayonni boshqaruvchi molekulyar yo'llarni o'rganish kelajakda saraton kasalliklarini davolashda yangi maqsadli terapiyalarni ishlab chiqish, neyrodegenerativ kasalliklarni oldini olish va hujayra darajasidagi buzilishlarni erta aniqlash imkonini beradi. Shu sababli, apoptoz va uning mexanizmlarini o'rganish zamonaviy biotibbiyotning eng dolzarb va istiqbolli yo'nalishlaridan biri bo'lib qolmoqda.

ADABIYOTLAR

1. Alberts B., Johnson A., Lewis J. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science, 2015.
2. Andrew H. Wyllie, Kerr J.F.R., Currie A.R. Apoptosis: basic biological phenomenon. *Journal of Pathology*, 1972.
3. Bax T., Green D.R. Mitochondrial control of apoptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2001.
4. Brown J.M., Attardi L.D. The role of apoptosis in cancer development. *Nature Reviews Cancer*, 2005.
5. Cory S., Adams J.M. The Bcl-2 family: regulators of cell death. *Oncogene*, 2002.
6. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 2007.
7. Fulda S., Debatin K.M. Extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *Cell Death & Differentiation*, 2006.
8. Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science*, 1998.
9. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011.
10. Igney F.H., Krammer P.H. Death receptors and apoptosis. *Nature Reviews Cancer*, 2002.
11. Kerr J.F.R. Shrinkage necrosis and apoptosis. *British Journal of Cancer*, 1972.
12. Lowe S.W., Lin A.W. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, 2000.
13. Nagata S. Apoptosis by death factor Fas. *Cell*, 1997.
14. Oltvai Z.N., Korsmeyer S.J. Checkpoints of apoptosis regulation. *Cell*, 1994.
15. Reed J.C. Mechanisms of apoptosis. *American Journal of Pathology*, 2000.