NAMANGAN DAVLAT UNIVERSITETI
ILMIY AXBOROTNOMASI, [2026-8]
ISSN:2181-1458
ISSN:2181-0427

03.00.00-BIOLOGIYA
journal.namdu.uz
BIOLOGICAL

GL25 POLIFENOLINING KALAMUSH BOSH MIYASI SINAPTOSOMALARIDA L-TIPLI KALSIY KANALLARI ORQALI Ca^{2+} GOMEOSTAZIGA TA'SIRI

Xoshimov Nozim Numonjonovich
O' zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti katta ilmiy xodimi
ORCID: 0000-0002-4708-741X
E-mail:Khoshimovn@gmail.com
Xayrullayeva Madina Anvarovna
Mirzo Ulug' bek nomidagi O' zbekiston Milliy universiteti magistranti
ORCID:0009-0007-8873-1607
E-mail: khayrullaevamadina231@gmail.com
Qozoqov Islom Baxtiyarovich
O' zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti tayanch doktoranti
ORCID: 0009-0005-8341-8166
E-mail:islombek25266465702526646570@gmail.com

Annotatsiya: *Maqolada Euphorbia rigida o' simligidan ajratib olingan va shartli ravishda GL25 deb nomlangan 1-O-galloyl-6-bisgalloyl-2,4-valoneoyl-β-D-glucose polifenol birikmasining kalamush bosh miyasi sinaptosomalarida hujayra ichki Ca^{2+} gomeostaziga ta'siri tahlil qilindi. Sinaptosomalar differensial sentrifugalash usulida ajratildi, sitozolik Ca^{2+} dinamikasi esa Fluo-4 AM fluorescent zondi yordamida qayd etildi. GL25 ning 10–100 μM konsentratsiyalari fluorescent intensivlikni konsentratsiyaga bog' liq ravishda kamaytirgani aniqlandi. L-tipli Ca^{2+} kanallari blokatorlari nifedipin va sinnarizin (0,01 μM) alohida qo' llanganda ham sinaptosomal Ca^{2+} miqdori sezilarli pasaydi. Biroq blokatorlar fonida GL25 qo' shilganda fluorescent intensivlikning ortishi kuzatildi. Ushbu natija GL25 va L-tipli kanallar blokatorlari o' rtasida digidropiridin-sezgir Ca^{2+} kanallarining funksional boshqaruv uchastkalari darajasida o' zaro ta'sir mavjud bo' lishi mumkinligini ko' rsatadi. Natijalar GL25 ning presinaptik Ca^{2+} signalizatsiyasini modulyatsiya qiluvchi biologik faol birikma sifatidagi xususiyatlarini yoritadi.*

Kalit so' zlar: *GL25, polifenol, sinaptosoma, Ca^{2+} gomeostazi, Fluo-4 AM, nifedipin, sinnarizin, L-tipli kalsiy kanali.*

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛА GL25 НА ГОМЕОСТАЗ Ca^{2+}, ОПОСРЕДОВАННЫЙ КАЛЬЦИЕВЫМИ КАНАЛАМИ L-ТИПА, В СИНАПТОСОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Аннотация: *В статье проанализировано влияние полифенольного соединения 1-O-galloyl-6-bisgalloyl-2,4-valoneoyl-β-D-glucose, выделенного из растения Euphorbia rigida и условно обозначенного как GL25, на внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} в синаптосомах головного мозга крыс. Синаптосомы выделяли методом дифференциального центрифугирования, а динамику цитозольного Ca^{2+} регистрировали с использованием флуоресцентного зонда Fluo-4 AM. GL25 в концентрациях 10–100 мкМ вызывал концентрационно-зависимое снижение интенсивности флуоресценции. Блокаторы L-типа Ca^{2+}-каналов нифедипин и циннаризин (0,01 мкМ) также снижали уровень внутрисинаптосомального Ca^{2+}. При добавлении GL25 на фоне блокаторов наблюдалось повышение флуоресцентной интенсивности. Полученные данные указывают на возможное функциональное взаимодействие GL25 с дигидропиридин-чувствительными участками регуляции L-типа Ca^{2+}-каналов и подтверждают способность полифенола модулировать пресинаптическую кальциевую сигнализацию.*

Ключевые слова: *GL25, полифенол, синаптосома, Ca^{2+}-гомеостаз, Fluo-4 AM, нифедипин, циннаризин, L-тип кальциевых каналов.*

EFFECT OF GL25 POLYPHENOL ON Ca^{2+} HOMEOSTASIS MEDIATED BY L-TYPE CALCIUM CHANNELS IN RAT BRAIN SYNAPTOSOMES

Abstract: *This study analyzed the effect of the polyphenolic compound 1-O-galloyl-6-bisgalloyl-2,4-valoneoyl-β-D-glucose, isolated from Euphorbia rigida and designated GL25, on intracellular Ca^{2+} homeostasis in rat brain synaptosomes. Synaptosomes were isolated by differential centrifugation, while cytosolic Ca^{2+} dynamics were monitored using the fluorescent probe Fluo-4 AM. GL25 at 10–100 μM produced a concentration-dependent decrease in fluorescence intensity. The L-type Ca^{2+} channel blockers*

nifedipine and cinnarizine (0.01 μM) also significantly reduced synaptosomal Ca^{2+} levels when applied separately. In contrast, addition of GL25 in the presence of these blockers increased fluorescence intensity. This response may indicate a functional interaction between GL25 and regulatory sites associated with dihydropyridine-sensitive Ca^{2+} channels. The findings characterize GL25 as a biologically active modulator of presynaptic Ca^{2+} signaling and provide an experimental basis for further studies of its neuroprotective potential.

Keywords: *GL25, polyphenol, synaptosome, Ca^{2+} homeostasis, Fluo-4 AM, nifedipine, cinnarizine, L-type calcium channel.*

KIRISH

Ca^{2+} ionlari neyronlarda ikkilamchi messenjer sifatida membrana qo‘ zg‘ aluvchanligi, neyromediatorlar sekretsiyasi, fermentlar faolligi, gen ekspressiyasi va sinaptik plastiklikni boshqarishda markaziy o‘ rin tutadi. Tinch holatda sitozolik Ca^{2+} miqdori hujayra tashqarisidagi konsentratsiyaga nisbatan bir necha tartib past bo‘ lib, ushbu katta elektrokimyoviy gradient ion kanallari, Ca^{2+}-ATFazalar, Na^{+}/Ca^{2+} almashinuvchisi, endoplazmatik retikulum va mitoxondriyal transport tizimlari orqali saqlanadi. Ayniqsa presinaptik terminalda harakat potensiali bilan chaqiriladigan Ca^{2+} oqimi sinaptik vezikulalarning membrana bilan qo‘ shilishi va neyromediatorlarning ajralishi uchun asosiy signal hisoblanadi [1–4].

Potensialga bog‘ liq kalsiy kanallari neyronal Ca^{2+} signalining muhim kirish yo‘ llaridan biridir. L-tipli CaV1.2 va CaV1.3 kanallari uzoq davom etuvchi depolyarizatsiyaga javob beradi va Ca^{2+} ga bog‘ liq signal kaskadlari, transkripsion jarayonlar hamda sinaptik plastiklik bilan bog‘ langan. Ca^{2+} gomeostazining buzilishi mitoxondriyal disfunksiya, oksidlovchi stress va hujayra o‘ limi yo‘ llarining faollashuvi bilan kechishi mumkin. Shu sababli L-tipli kanallarni farmakologik modulyatsiya qilish neyronal Ca^{2+} ortiqcha yuklanishini o‘ rganishda muhim eksperimental yondashuvdir [3,5,6].

Polifenollar o‘ simliklardan olinadigan biologik faol birikmalar bo‘ lib, ularning membranaviy va hujayra ichki signal tizimlariga ta’siri katta qiziqish uyg‘ otadi. Ayrim polifenollar Ca^{2+} signalizatsiyasi, glutamatergik uzatish va oksidlovchi jarayonlarni modulyatsiya qilishi ko‘ rsatilgan. Biroq Euphorbia rigida dan ajratilgan GL25 polifenolining presinaptik Ca^{2+} transportiga, xususan L-tipli kanallar bilan bog‘ liq komponentga ta’siri yetarlicha tavsiflanmagan.

Ushbu ishning maqsadi GL25 polifenolining kalamush bosh miyasi sinaptosomalarida sitozolik Ca^{2+} dinamikasiga ta’sirini aniqlash hamda nifedipin va sinnarizin yordamida uning L-tipli Ca^{2+} kanallari bilan funksional o‘ zaro ta’sirini baholashdan iborat.

ADABIYOTLAR TAHLILI

Sinaptosomalar akson uchlaridan hosil bo‘ lgan, presinaptik membrana, sinaptik vezikulalar va metabolik apparatning muhim qismini saqlab qoladigan subhujayraviy tuzilmalardir. Ular membrana depolyarizatsiyasi, ion oqimlari va Ca^{2+} ga bog‘ liq mediator ajralishini in vitro sharoitida o‘ rganish imkonini beradi [7,8]. Presinaptik terminalga Ca^{2+} ning kirishi asosan potensialga bog‘ liq kanallar orqali sodir bo‘ ladi. Kirgan Ca^{2+} mahalliy mikrodomenlar hosil qilib, vezikulyar ekzotsitozni boshlaydi; ortiqcha Ca^{2+} esa nasoslar, almashinuvchilar va hujayra ichki depolari yordamida chiqariladi yoki sekvestrlanadi [1,4].

L-tipli Ca^{2+} kanallari $\alpha 1$ subbirligida joylashgan ion o‘ tkazuvchi pora va dori moddalarini bog‘ lovchi funksional uchastkalarga ega. Digidropiridinlar guruhiga kiruvchi nifedipin kanalning depolyarizatsiya bilan bog‘ liq inaktiv holatiga yuqori moyillik ko‘ rsatib, Ca^{2+} oqimini kamaytiradi [5,9]. Natijada Ca^{2+} ga bog‘ liq ekzotsitoz va ayrim hujayra ichki signal yo‘ llari modulyatsiyalanadi. Sinaptik plastiklik bilan bog‘ liq CaMKII, PKC va CREB kabi tizimlar ham Ca^{2+} oqimining vaqt-fazoviy xususiyatlariga sezgir [3,10].

Sinnarizin ham Ca^{2+} oqimini susaytiruvchi farmakologik agent bo‘ lib, L-tipli kanallar bilan bog‘ liq jarayonlarni tormozlashi mumkin. Nifedipin va sinnarizin kabi blokatorlardan foydalanish o‘ rganilayotgan birikmaning ta’siri potensialga bog‘ liq Ca^{2+} kanallari bilan qay darajada kesishishini farmakologik profillash imkonini beradi. Bunday kombinatsion tajribada ta’sirlarning oddiy qo‘ shilishi, kuchayishi yoki aksincha yo‘ nalishda o‘ zgarishi birikmalarning bir xil yoki o‘ zaro bog‘ langan regulyator mexanizmlarga ta’sir qilishi mumkinligini ko‘ rsatadi. Biroq faqat fluorescent javob asosida to‘ g‘ ridan-to‘ g‘ ri bog‘ lanish joyini aniqlab bo‘ lmaydi; buning uchun elektrofiziologik yoki ligand-bog‘ lanish tadqiqotlari talab qilinadi.

Ish tajribalarida GL25 10–100 μM diapazonda sinaptosomal Fluo-4 AM fluorescensiyasini pasaytirgan, bu sitozolik Ca^{2+} miqdorining kamayishi bilan mos keladi. Shu bilan birga, L-tipli kanal blokatorlari fonida GL25 qo‘ shilganda aks yo‘ nalishdagi javob qayd etilgani ushbu birikmaning Ca^{2+} signaliga ta’siri bir komponentli emasligini ko‘ rsatadi. Mazkur hodisani L-tipli kanallarga bog‘ liq farmakologik o‘ zaro ta’sir, boshqa Ca^{2+} kirish/chiqish tizimlarining kompensator faollashuvi yoki sinaptosomal membrana holatining o‘ zgarishi bilan izohlash mumkin.

TADQIQOT METODOLOGIYASI

Tadqiqot obyekti sifatida kalamush bosh miyasi sinaptosomalari suspenziyasi hamda Euphorbia rigida o‘ simligidan ajratilgan 1-O-galloyl-6-bisgalloyl-2,4-valoneoyl-β-D-glucose polifenol birikmasi (GL25) qo‘ llanildi. Sinaptosomalar C.W. Cotman usuli va uning modifikatsiyalari asosida differensial sentrifugalash yo‘ li bilan ajratildi. Bosh miya to‘ qimasi muzli sharoitda 0,32 M saxaroza, 0,01 M Tris-HCl va 0,5 mM EDTA saqlagan pH 7,4 muhitda 1:10 nisbatda gomogenizatsiya qilindi [7,11].

Gomogenat 4500 ayl/min tezlikda 10 minut sentrifugalandi; supernatant 14000 ayl/min tezlikda 20 minut qayta sentrifugalandi. Keyingi bosqichlarda 11000 ayl/min da 20 minut va 14000 ayl/min da 30 minut sentrifugalash orqali sinaptosomal fraksiya olindi. Preparativ jarayonlar sovuq sharoitda bajarildi. Tajribalarda $CaCl_2$ saqlovchi va EGTA bilan Ca^{2+} dan xoli muhitlardan foydalanildi. Membranani depolyarizatsiya qilish uchun 35 mM KCl ishlatildi.

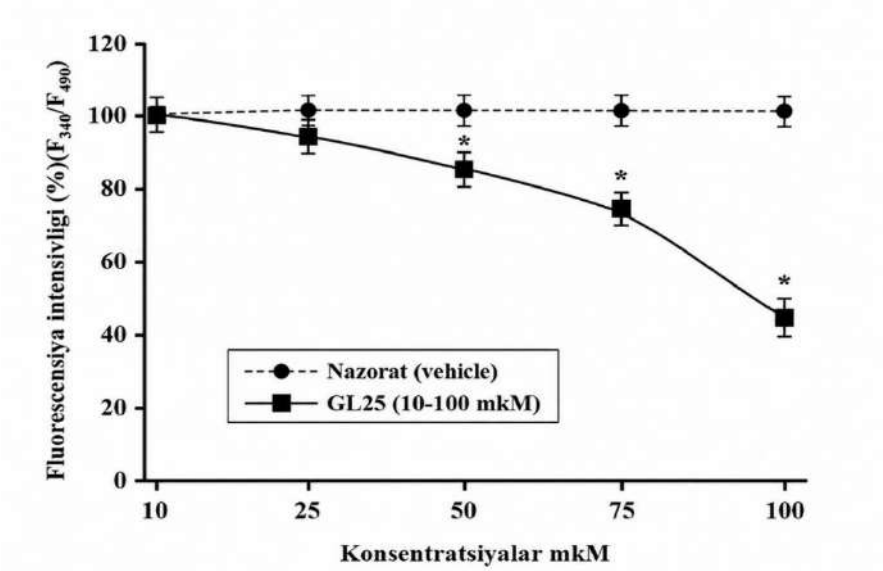
Sitozolik Ca^{2+} dinamikasi Fluo-4 AM zondi yordamida baholandi. 1 mg Fluo-4 AM 135 µl DMSO da eritilib, 1 mM boshlang‘ ich eritma tayyorlandi. 2 ml Krebs–Ringer buferiga 80 µl sinaptosoma suspenziyasi va 12 µl Fluo-4 AM qo‘ shilib, 37°C da 30 minut inkubatsiya qilindi. Inkubatsiyadan so‘ ng ortiqcha bo‘ yoq yuvish va sentrifugalash bilan chiqarildi. O‘ lchashda taxminan 5×10^6 zarracha/ml konsentratsiyadan foydalanildi. Fluorescensiya 488 nm da qo‘ zg‘ atilib, 506 nm da qayd etildi. Signal USB2000 spektrofluorimetrida (Ocean Optics, AQSh) o‘ lchandi [12].

GL25 10–100 µM konsentratsiya oralig‘ ida sinovdan o‘ tkazildi. L-tipli Ca^{2+} kanallarini farmakologik tahlil qilishda nifedipin va sinnarizin 0,01 µM konsentratsiyada qo‘ llanildi. Tajribalar blokatorlarning alohida ta’siri va blokatorlar fonida GL25 ning 10–100 µM diapazondagi ta’sirini solishtirish asosida tashkil etildi. Har bir tajriba seriyasida n=6 kuzatuv bajarilgan. Maqolada statistik ishonchlilik *P<0,05 va **P<0,01 darajalari bilan ifodalangan.

NATIJALAR VA TAHLIL

Presinaptik Ca^{2+} konsentratsiyasi neyromediator ajralish ehtimolini belgilovchi asosiy omillardan biridir. Shu sababli GL25 ning Ca^{2+} signalini pasaytirishi haddan tashqari qo‘ zg‘ alish sharoitida mediator chiqarilishini cheklovchi mexanizmga hissa qo‘ shishi mumkin. Ayni vaqtda L-tipli kanal blokadasi sharoitida javobning o‘ zgarishi GL25 ni oddiy, selektiv L-tipli kanal blokatori sifatida emas, balki Ca^{2+} gomeostazining bir nechta komponentlari bilan bog‘ liq modulyator sifatida ko‘ rib chiqish maqsadga muvofiqligini ko‘ rsatadi.

Ushbu tadqiqotning cheklovi shundaki, mavjud tajribalar fluorescensiya intensivligiga asoslangan bo‘ lib, alohida Ca^{2+} kanal oqimlarini to‘ g‘ ridan-to‘ g‘ ri elektrofiziologik qayd etmagan. Kelgusida patch-clamp usuli, selektiv CaV1.2/CaV1.3 modulyatorlari, Na^+/Ca^{2+} almashinuvchisi va hujayra ichki Ca^{2+} depolari ingibitorlari bilan kombinatsion tajribalar GL25 ning aniq molekulyar nishonini ajratishga yordam beradi



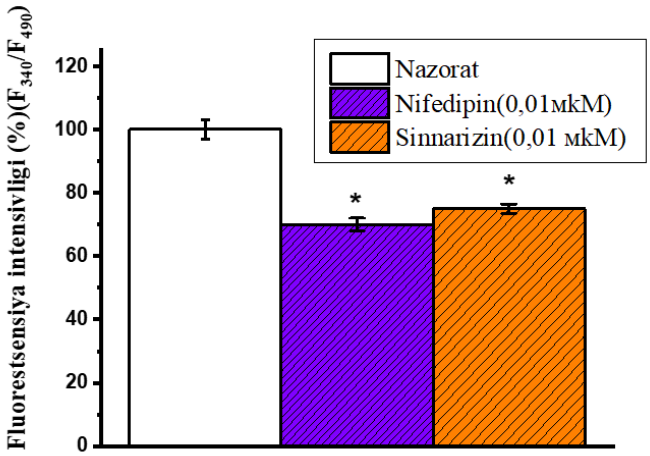
1-rasm. GL25 polifenolining 10–100 µM konsentratsiyalarda kalamush bosh miyasi Fluo-4 AM-sinaptosoma suspenziyasida fluorescensiya intensivligiga ta’siri. *P<0,05; n=6.

Tajribalarning birinchi bosqichida GL25 polifenolining 10–100 µM konsentratsiyalarda Fluo-4 AM bilan yuklangan kalamush bosh miyasi sinaptosomalariga ta’siri baholandi. Olingan natijalarda fluorescensiya intensivligi GL25 konsentratsiyasi oshishi bilan bosqichma-bosqich susayib borgan.

Fluo-4 AM hujayra ichida esterazalar ta’sirida faol fluorescent shaklga o‘ tib, erkin Ca^{2+} bilan bog‘ langanda signal intensivligini oshiradi. Shu sababli tajribada fluorescensiyaning kamayishi sinaptosomal sitozolda erkin Ca^{2+} miqdorining kamayishi bilan mos keladi. Mazkur natija GL25 ning presinaptik Ca^{2+} gomeostaziga bevosita yoki bilvosita ta’sir ko‘ rsatishini ko‘ rsatadi. Biroq ushbu tajribaning o‘ zi Ca^{2+} ning qaysi aniq transport tizimi orqali kamayganini ajratib

bermaydi. Aynan shu sababli keyingi tajribalarda selektiv va funksional Ca^{2+} kanal blokatorlari fonida GL25 ta'siri o‘ rganilgan.

Sinaptosoma modeli presinaptik terminalning membrana qo‘ zg‘ aluvchanligi, mediatorlarni qabul qilish va Ca^{2+} ga bog‘ liq sekretsiya kabi muhim xususiyatlarini saqlab qoladi. Shu nuqtai nazardan, GL25 ta'sirida $[Ca^{2+}]$in kamayishi presinaptik signal uzatilishining Ca^{2+} ga bog‘ liq bosqichlari modulyatsiya qilinayotganini ko‘ rsatishi mumkin.



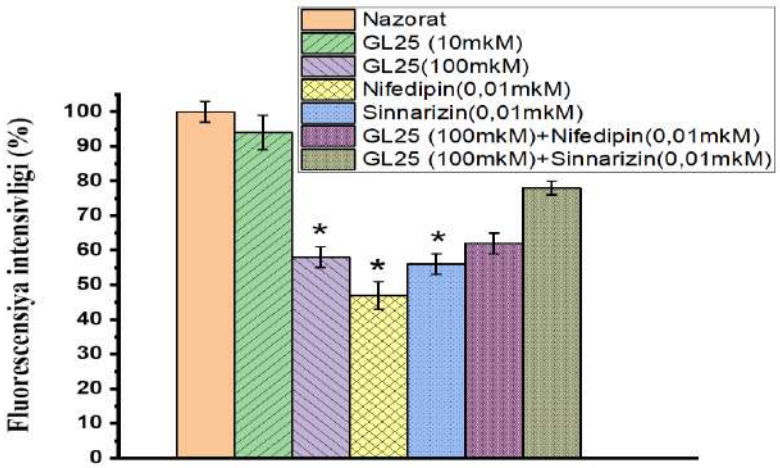
2-rasm. Nifedipin va sinnarizin (0,01 μM) bilan inkubatsiya sharoitida kalamush miyasi sinaptosomalari suspenziyasida fluorescensiya intensivligi. *P<0,05; **P<0,01; n=6.

Sinnarizin ham 0,01 μM konsentratsiyada qo‘ llanib, sinaptosoma suspenziyasida fluorescensiya intensivligini va unga mos ravishda Ca^{2+} signalini kamaytirgan..Adabiyotlarda sinnarizin L-tipli Ca^{2+} kanallari orqali ionlarning membrana bo‘ ylab translokatsiyasini susaytiruvchi blokator sifatida tavsiflangan. Nifedipin va sinnarizinning bir xil yo‘ nalishdagi javobi L-tipli kanallarni farmakologik bloklash sinaptosomal Ca^{2+} gomeostaziga sezilarli ta'sir ko‘ rsatishini tasdiqlaydi.

Keyingi tajribalarda nifedipin 0,01 μM fonida GL25 ning 10–100 μM konsentratsiyalari qo‘ llanilgan. GL25 alohida qo‘ llanganda fluorescensiya kamaygan bo‘ lsa, nifedipin fonida GL25 qo‘ shilishi Ca^{2+} miqdorining sezilarli oshishi bilan kechgan. Javob yo‘ nalishining bunday almashishi tajribaning eng muhim natijalaridan biridir, chunki u GL25 ta'siri L-tipli kanalning farmakologik holatidan mustaqil emasligini ko‘ rsatadi.

Maqolada ushbu hodisa GL25 va nifedipin o‘ rtasida digidropiridin-sezgir Ca^{2+} kanallarini boshqaruvchi uchastkalar uchun konkurensiya mavjud bo‘ lishi mumkinligi bilan izohlangan. Bunday talqinda nifedipin kanalning ma'lum funksional holatini egallaganida GL25 ning odatdagi Ca^{2+} kamaytiruvchi ta'siri o‘ zgaradi va umumiy sitozolik signal boshqa yo‘ nalishga siljiydi. Bu GL25 ning ta'siri oddiy Ca^{2+} xelatlash yoki nospetsifik fluorescent so‘ nish bilan cheklanmasligi mumkinligini ko‘ rsatadigan farmakologik dalil sifatida qaraladi.

Shu bilan birga, mavjud ma'lumotlar GL25 va nifedipin aynan bir molekulyar bog‘ lanish joyiga to‘ g‘ ridan-to‘ g‘ ri raqobatlashishini qat'iy isbotlamaydi. Fluo-4 AM yordamida o‘ lchanayotgan ko‘ rsatkich umumiy sitozolik Ca^{2+} dinamikasini aks ettiradi. Shuning uchun nifedipin fonida Ca^{2+} signalining oshishi boshqa Ca^{2+} kirish yo‘ llari, Na^{+}/Ca^{2+} almashinuvchisi, Ca^{2+}-ATFaza yoki hujayra ichki depolar bilan bog‘ liq kompensator javoblarni ham o‘ z ichiga olishi mumkin. Maqolada ushbu holatni “funksional o‘ zaro ta'sir ehtimoli” sifatida ifodalash natijalarning dalillilik darajasiga mos keladi.



3-rasm. GL25 polifenolining (10–100 μM) nifedipin va sinnarizin (0,01 μM) bilan inkubatsiya sharoitida kalamush miyasi sinaptosomalari suspenziyasida fluorescensiya intensivligiga ta'siri. *P<0,05; **P<0,01; n=6.

Ushbu natijada kombinatsion tajribaning asosiy natijasini ko‘ rsatadi. GL25 100 μM alohida qo‘ llanganda signal keskin pasaygan, nifedipin va sinnarizin alohida qo‘ llanganda ham kamayish kuzatilgan. Biroq GL25 100 μM blokatorlar fonida qo‘ llanganda fluorescent GL25 100 μM ning alohida ta'siriga nisbatan yuqoriroq bo‘ lgan; sinnarizin bilan kombinatsiyada tiklanish yanada kuchli ko‘ rinadi. Bu natija GL25 va L-tipli Ca^{2+} kanal blokatorlari o‘ rtasida oddiy additiv ingibitsiyadan farq qiladigan funksional o‘ zaro ta'sir mavjudligini ko‘ rsatadi.

GL25 ning ikki xususiyatini ajratadi: birinchidan, polifenolning o‘ zi konsentratsiyaga bog‘ liq ravishda sitozolik Ca^{2+} signalini pasaytiradi; ikkinchidan, L-tipli kanal blokadasi sharoitida uning yuqori konsentratsiyadagi javobi o‘ zgaradi. Ushbu farmakologik profil GL25 ta'sirining potensialga bog‘ liq Ca^{2+} transport tizimlari bilan bog‘ liqligini qo‘ llab-quvvatlaydi.

L-tipli Ca^{2+} kanallarining tajriba tizimidagi hissasini baholash uchun nifedipin 0,01 μM konsentratsiyada qo‘ llanilgan. Nifedipin bilan inkubatsiya sharoitida sinaptosoma suspenziyasidagi Ca^{2+} miqdori sezilarli darajada kamaygan. Ushbu yo‘ nalish nifedipinning L-tipli potensialga bog‘ liq Ca^{2+} kanallarining $\alpha 1$ subbirligi bilan bog‘ lanishi va depolyarizatsiya sharoitida Ca^{2+} ning hujayraga kirishini cheklashi haqidagi mexanizm bilan mos keladi.

Presinaptik terminalda membrana depolyarizatsiyasi Ca^{2+} kanallarining ochilishiga olib keladi. Kanal orqali kirgan Ca^{2+} sinaptik vezikulalar ekzotsitozi uchun zarur bo‘ lgan mahalliy signalni hosil qiladi. Shuning uchun nifedipin fonida fluorescensiyaning pasayishi tajriba modelida potensialga bog‘ liq Ca^{2+} oqimining muhim hissasi mavjudligini ko‘ rsatadi. Mazkur natija GL25 bilan kombinatsion tajribalarni talqin qilish uchun farmakologik nazorat vazifasini bajaradi.

Sinnarizin 0,01 μM fonida GL25 10–100 μM qo‘ llanganda ham nifedipin bilan kuzatilganiga o‘ xshash ravishda Ca^{2+} signalining oshishi aniqlangan. Demak, GL25 ning blokator fonidagi paradoksal javobi faqat nifedipinga xos bo‘ lmagan va ikkinchi Ca^{2+} kanal blokatori bilan ham qayd etilgan. Ushbu takrorlanuvchi yo‘ nalish GL25 ning L-tipli Ca^{2+} transporti bilan funksional bog‘ liqligi haqidagi xulosani kuchaytiradi.

Sinnarizin fonida GL25 javobining o‘ zgarishi sinaptosomal membranada Ca^{2+} oqimini boshqaruvchi tizimlar o‘ zaro bog‘ langan holda ishlashini ko‘ rsatadi. Bir transport yo‘ li farmakologik cheklanganda, GL25 ning boshqa membranaviy yoki hujayra ichki nishonlarga ta'siri umumiy fluorescent javobda kuchliroq namoyon bo‘ lishi mumkin. Shuning uchun kombinatsion tajriba natijasi GL25 ni faqat L-tipli kanalning klassik blokatori sifatida emas, balki Ca^{2+} gomeostazini modulyatsiya qiluvchi birikma sifatida tavsiflashga ko‘ proq mos keladi.

MUALLIFLAR HISSASI, MANFAATLAR TO‘ QNASHUVI VA MOLIYALASHTIRISH

Mualliflar hissasi: barcha mualliflar tadqiqot konsepsiyasi, ma'lumotlarni tahlil qilish va maqola matnini tayyorlashda teng hissa qo‘ shgan. Manfaatlar to‘ qnashuvi: mualliflar manfaatlar to‘ qnashuvi yo‘ qligini bildiradi. Moliyalashtirish: tadqiqot tashqi moliyaviy yordamsiz amalga oshirilgan.

XULOSA

Olib borilgan tadqiqotlar GL25 polifenol birikmasining kalamush bosh miyasi sinaptosomalarida hujayra ichki Ca^{2+} gomeostaziga ta'sir ko‘ rsatishini aniqladi. GL25 ning 10–100 μM konsentratsiyalar oralig‘ ida qo‘ llanilishi Fluo-4 AM bilan yuklangan sinaptosomalarda fluorescensiya intensivligining konsentratsiyaga bog‘ liq ravishda pasayishi bilan kechdi. Bu holat sinaptosomalar sitozolidagi erkin Ca^{2+} miqdorining kamayishi bilan mos kelib, GL25 ning presinaptik Ca^{2+} signalizatsiyasini boshqaruvchi mexanizmlarga ta'sir qilishi mumkinligini ko‘ rsatdi.

GL25 ta'sirida kuzatilgan Ca^{2+} miqdorining kamayishida L-tipli potensialga bog' liq Ca^{2+} kanallarining ishtirokini aniqlash maqsadida nifedipin va sinnarizin bilan farmakologik tajribalar o' tkazildi. Ushbu blokatorlarning 0,01 μM konsentratsiyada alohida qo' llanilishi sinaptosomal fluorescensiya intensivligining sezilarli pasayishiga olib keldi. Bu natija tajriba sharoitida L-tipli Ca^{2+} kanallari sinaptosomal Ca^{2+} dinamikasining shakllanishida muhim funksional komponentlardan biri ekanligini ko' rsatdi.

Shu asosda GL25 ning ta'siri L-tipli Ca^{2+} kanallari bloklangan sharoitda baholandi. Nifedipin va sinnarizin fonida GL25 qo' shilganda fluorescensiya intensivligining GL25 alohida qo' llanilgan holatga nisbatan ortishi kuzatildi. Demak, GL25 ning Ca^{2+} gomeostaziga ta'siri kanalning farmakologik holatiga bog' liq ravishda o' zgaradi. Bunday javob GL25 ta'sir mexanizmida L-tipli, jumladan digidropiridin-sezgir Ca^{2+} transport tizimlari bilan bog' liq funksional komponent mavjud bo' lishi mumkinligini ko' rsatadi. Shu bilan birga, olingan natijalar GL25 va nifedipinning aynan bir bog' lanish markazi uchun bevosita raqobatlashishini isbotlamaydi; buning uchun qo' shimcha molekulyar va elektrofiziologik tadqiqotlar talab etiladi.

Natijalarni umumlashtirganda, GL25 ning sinaptosomal Ca^{2+} signaliga ta'siri **konsentratsiyaga bog' liq bo' lishi bilan birga, L-tipli Ca^{2+} kanallarining funksional holatiga ham bog' liq** ekanligi namoyon bo' ldi. Presinaptik Ca^{2+} dinamikasi neyromediatorlarning vezikulyar ajralishi, membrana qo' zg' aluvchanligi va sinaptik signal uzatilishining asosiy regulyatorlaridan biri bo' lganligi sababli, GL25 tomonidan ushbu jarayonning modulyatsiya qilinishi uning sinaptik faoliyatga ta'sir ko' rsatish imkoniyatini belgilaydi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1.Berridge M.J. Neuronal calcium signaling. Neuron. 1998;21:13–26. doi:10.1016/S0896-6273(00)80510-3.

2. Bagur R., Hajnóczky G. Intracellular Ca2+ sensing: its role in calcium homeostasis and signaling. Molecular Cell. 2017;66(6):780–788. doi:10.1016/j.molcel.2017.05.028.

3. Gleichmann M., Mattson M.P. Neuronal calcium homeostasis and dysregulation. Antioxidants & Redox Signaling. 2011;14(7):1261–1273. doi:10.1089/ars.2010.3386.

4. Zucker R.S., Regehr W.G. Short-term synaptic plasticity. Annual Review of Physiology. 2002;64:355–405. doi:10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547.

5. Tang L., Gamal El-Din T.M., Swanson T.M., et al. Structural basis for inhibition of a voltage-gated Ca2+ channel by Ca2+ antagonist drugs. Nature. 2016;537:117–121. doi:10.1038/nature19102.

6. Godfraind T. Discovery and development of calcium channel blockers. Frontiers in Pharmacology. 2017;8:286. doi:10.3389/fphar.2017.00286.

7. Cotman C.W. Isolation of synaptosomal and synaptic plasma membrane fractions. Methods in Enzymology. 1974;31:445–452.

8. Trebesova H., Grilli M. Synaptosomes: A functional tool for studying neuroinflammation. Encyclopedia. 2023;3:406–418. doi:10.3390/encyclopedia3020027.

9. Tsien R.W., Bean B.P., Hess P., Lansman J.B., Nilius B., Nowycky M.C. Mechanisms of calcium channel modulation by beta-adrenergic agents and dihydropyridine calcium agonists. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 1986;18:691–710.

10. Deisseroth K., Mermelstein P.G., Xia H., Tsien R.W. Signaling from synapse to nucleus: the logic behind the mechanisms. Current Opinion in Neurobiology. 2003;13:354–365.

11. Weiler M.H., Gundersen C.B., Jenden D.J. Choline uptake and acetylcholine synthesis in synaptosomes. Journal of Neurochemistry. 1981;36(5):1802–1812.

12. Grynkiewicz G., Poenie M., Tsien R.Y. A new generation of Ca2+ indicators with greatly improved fluorescence properties. Journal of Biological Chemistry. 1985;260:3440–3450.

13. Hirasawa M., Pittman Q.J. Nifedipine facilitates neurotransmitter release independently of calcium channels. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2003;100(10):6139–6144. doi:10.1073/pnas.0936131100.

14. Altunrende M.E., Gezen-Ak D., Atasoy İ.L., Candaş E., Dursun E. The role of astaxanthin on transcriptional regulation of NMDA receptors, voltage-sensitive calcium channels and calcium binding proteins in primary cortical neurons. Noro Psikiyatr Ars. 2018;55(4):295–300. doi:10.29399/npa.23259.

REFERENCES

1.Berridge M.J. Neuronal calcium signaling. Neuron. 1998;21:13–26. doi:10.1016/S0896-6273(00)80510-3.

2. Bagur R., Hajnóczky G. Intracellular Ca2+ sensing: its role in calcium homeostasis and signaling. Molecular Cell. 2017;66(6):780–788. doi:10.1016/j.molcel.2017.05.028.

3. Gleichmann M., Mattson M.P. Neuronal calcium homeostasis and dysregulation. Antioxidants & Redox Signaling. 2011;14(7):1261–1273. doi:10.1089/ars.2010.3386.

4. Zucker R.S., Regehr W.G. Short-term synaptic plasticity. Annual Review of Physiology. 2002;64:355–405.

doi:10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547.

5. Tang L., Gamal El-Din T.M., Swanson T.M., et al. Structural basis for inhibition of a voltage-gated Ca2+ channel by Ca2+ antagonist drugs. Nature. 2016;537:117–121. doi:10.1038/nature19102.

6. Godfraind T. Discovery and development of calcium channel blockers. Frontiers in Pharmacology. 2017;8:286. doi:10.3389/fphar.2017.00286.

7. Cotman C.W. Isolation of synaptosomal and synaptic plasma membrane fractions. Methods in Enzymology. 1974;31:445–452.

8. Trebesova H., Grilli M. Synaptosomes: A functional tool for studying neuroinflammation. Encyclopedia. 2023;3:406–418. doi:10.3390/encyclopedia3020027.

9. Tsien R.W., Bean B.P., Hess P., Lansman J.B., Nilius B., Nowycky M.C. Mechanisms of calcium channel modulation by beta-adrenergic agents and dihydropyridine calcium agonists. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 1986;18:691–710.

10. Deisseroth K., Mermelstein P.G., Xia H., Tsien R.W. Signaling from synapse to nucleus: the logic behind the mechanisms. Current Opinion in Neurobiology. 2003;13:354–365.

11. Weiler M.H., Gundersen C.B., Jenden D.J. Choline uptake and acetylcholine synthesis in synaptosomes. Journal of Neurochemistry. 1981;36(5):1802–1812.

12. Grynkiewicz G., Poenie M., Tsien R.Y. A new generation of Ca2+ indicators with greatly improved fluorescence properties. Journal of Biological Chemistry. 1985;260:3440–3450.

13. Hirasawa M., Pittman Q.J. Nifedipine facilitates neurotransmitter release independently of calcium channels. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2003;100(10):6139–6144. doi:10.1073/pnas.0936131100.

14. Altunrende M.E., Gezen-Ak D., Atasoy İ.L., Candaş E., Dursun E. The role of astaxanthin on transcriptional regulation of NMDA receptors, voltage-sensitive calcium channels and calcium binding proteins in primary cortical neurons. Noro Psikiyatr Ars. 2018;55(4):295–300. doi:10.29399/npa.23259.