



SOBIROVA R.A., YULDASHEV N.M.

BIOKIMYO

I qism

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O'RTA
MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI**

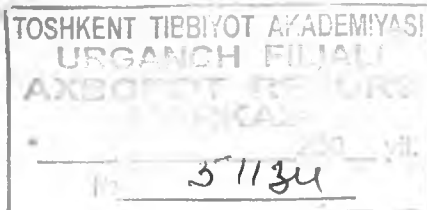
**SABIROVA RIXSI ABDUKADIROVNA
YULDASHEV NOSIRJON MUXAMEDJANOVICH**

BIOKIMYO

I qism

*O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi
tomonidan tibbiyot oliy o'quv yurtlari talabalari uchun darslik
sifatida tavsiya etilgan*

TOSHKENT
"LUKSPRINT"
2021



UO'K 321.322.13

KBK 29.75ya23

S 23

R.A. Sabirova

Biokimyo I qism: darslik / prof. R.A. Sabirova, N.M. Yuldashev tahriri ostida. – Toshkent. «LUKSPRINT», nashriyoti, - 360 bet.

Mualliflar jamoasi:

R.A. Sabirova - t.f.d., prof, N.M. Yuldashev - b.f.d., prof., M.U. Kulmanova - t.f.d., dotsent, G.O. Ismailova - k.f.n., dotsent, X.N. Akbarxodjaeva - b.f.n., dotsent, K.M. Xalikov - t.f.n., dotsent, M.K. Nishantaev - b.f.n., I.B. Shukurov - b.f.n. dotsent, D.M. Azizova - falsafa doktori (PhD).

Taqrizchilar:

T.S. Saatov - biologiya fanlari doktori, professor, O'zbekiston Respublikasi FA akademigi, O'zbekiston Milliy universiteti Biofizika va biokimyo instituti laboratoriya mudiri;

B.O'. Iriskulov - tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent tibbiyot akademiyasi kafedra mudiri

Ushbu darslikda biokimyo va molekulyar biologiyaning asosiy tamoyil bayon qilingan. Shuningdek, fundamental biokimyo tamoyillaridan tashqari, ba'zi patalogik holatlarning biokimyoviy asoslari ham berilganki. bu tibbiyot instituti talabalarini ushbu kasalliklarning klinik ko'rinishlari hamda biokimyoviy jarayonlarning buzilishining oqibatlarini bilan tanishtirish imkonini beradi. Mazkur darslik tibbiyot oliy ta'lim muassasalari talabalarini va o'qituvchilari uchun mo'ljallangan.

ISBN 978-9943-23-42-15

© R.A. SABIROVA va boshq.

© «LUKSPRINT» 2021.

MUQADDIMA

Biokimyo - bu hayot tizimining mavjudligi va harakatining molekulyar asoslarini o'rganadigan fan. U tirik materiyani o'rganishdagi yondoshuvga qarab statik, dinamik va funksional biokimyoga bo'linadi.

Statik biokimyo biomolekulalarning tuzilishi va organizmning kimyoviy (sifat va miqdoriy) tarkibini o'rganadi.

Dinamik biokimyo tirik organizmlarning hayot faoliyati mobaynida kimyoviy birikmalarning o'zgarishi va bu jarayonda energiyaning o'zgarishini o'rganadi.

Funksional biokimyo fiziologik jarayonlar asosida yotgan biokimyoviy reaksiyalarni o'rganadi. Ba'zan uni a'zolar va tizimlar biokimyosi deb ham ataladi.

Tadqiqot obyekti yoki yo'nalishiga qarab zamonaviy biokimyo quyidagi mustaqil bo'limlarga bo'linadi: 1) umumiy biokimyo; 2) bioorganik kimyo; 3) hayvonlar biokimyosi; 4) o'simliklar biokimyosi; 5) mikroorganizmlar biokimyosi; 6) tibbiy biokimyo; 7) veterinariya biokimyosi; 8) texnik biokimyo; 9) evolyutsion biokimyo; 10) radiatsion biokimyo; 11) kosmik biokimyo; 12) enzimologiya; 13) molekulyar biologiya.

Biokimyoning rivojlanishida 3 davr farqlanadi.

1. Ilmiy biokimyodan oldingi davr - amaliy bilimlarning (pishloq tayyorlash, sharob tayyorlash, ko'pchilik, non tayyorlash va hokazolar) to'planish davri, qadimiy davrlardan to XIX asr o'rtalarigacha.

2. Klassik biokimyo - fiziologiyadan mustaqil fan sifatida ajralish davri (XIX asming ikkinchi yarmi). Bu davrda asosiy biopolimerlar (oqsillar va nuklein kislotalar) tuzilishining umumiy plani hamda organizmda moddalar o'zgarishining asosiy yo'llari ochildi. Tadqiqotlar organizm, to'qima va hujayra darajasida o'tkazildi.

3. Zamonaviy biokimyo - biokimyoviy tadqiqotlarni yangi bosqich - molekulyar darajaga o'tishi munosabati bilan XX asrning ikkinchi yarmidanyuzagakeldi. Ushbuholatgatadqiqotdayangi fizik-kimyo\ iy usullarni (rentgenstruktur tashxis, elektron mikroskopiya, gaz va suyuqlik xromatografiyasi, nishonlangan atomlar usuli, infiaqizil va ultrabinafsha spektrofotometriyasi, fluoressent, biolyuminessent tashxis, elektroforez, mass-spektrometriya, ultrasentrifugalash, yadro- magnit rezonansi, elektron paramagnit rezonans va h.k.) qo llash imkonini yaratdi.

Tavsiya etilayotgan darslik dinamik biokimyo masalalari, ya ni moddalar almashinuvi (metabolizm) va uni boshqaruv masalalariiga bag'ishlangan. Ushbu darslikning asosiy foydalanuvchilari tibbiyot oliy o'quv yurtlari talabalari ekanligini hisobga olgan holda, mualliflar mavzuni hujayra, a'zo va to'liq organizmning fiziologik funksiyalarini molekulyar jarayonlar bilan bog'liq holda talqin qilishdi. Bunda metabolik reaksiyalarning buzilishi va ular asosida yotgan patologiyalar ham ko'rildi. Tibbiyot oliy o'quv yurti talabalari, aynan biokimyo organizm faoliyatini tushunishning molekulyar asosi hamda uni bilish, patologik jarayonlarning rivojlanish mexanizmlarini tushunishga yordam berishini yodda tutishlari zarur.

Darslik lotin alifbosida ilk marotaba chop etilayotganligi sababli ayrim xato va kamchiliklardan xoli bo'lmasligi mumkin. Shu sababli bildirilgan har qanday fikr va mulohazalar uchun mualliflar tomonidan oldindan minnatdotchilik bildiriladi.

QISQARTMALAR RCTYXATI

- AD — arterial bosim
ADG — antidiuretik gormon (vazopressin)
ADF — adenzindifosfor kislotasi
AK.TG — adrenokortikotrop gormon
ALT — alaninaminotransferaza
AMF — adenzinmonofosfor kislotasi
sAMF — siklik adenzin-3',5'-monofosfat
apoLP — apolipoprotein
APF — angiotenzin-o'zgartiruvchi ferment
AST — aspartataminotransferaza
AT — antitelo, antitela
ATF — adenzintrifosfor kislotasi
ATF-aza — adenzintrifosfataza
ATS — adenilatsyklaza
AXAT — atsetil-KoA-xolesterolatsiltransferaza
YuMK — yuqori molekularli kininogenlar
GAMK — γ -aminomoy kislotasi
GDF — g'anozindifosfat
SMX — silliq mushak hujayrasi
GMF — g'anozinmonofosfat
GPETe — gidroperoksid eykozotetroenoat
GT — glutationtransferaza
GTF — g'anozintrifosfat
GETe — gidroksieykozotetroenoat
D — dalton
DAG — diatsilglitserol
DNK — dezoksiribonuklein kislotasi
DOFA — dioksifenilalanin
Dff — diizopropilforfosfat
IL — interleykin, interleykinlar

IMF — inozinmonofosfat
IF, — inozintrifosfat
IFN — interferon, interferonlar
kD — kilodalton
KK — kreatinkinaza
KoA — koferment (koenzim) A
KoQ — koferment (koenzim) Q
KIM — kislota-ishqor muvozanati
LG — lyuteinlovchi gormon, lyutropin
LDG — laktatdegidrogenaza
LP — lipoproteinlar
ZJYuLP — zichligi juda yuqori lipoproteinlar
LP-lipaza — lipoproteinlipaza
ZPL—zichligi past lipoproteinlar
ZJPL — zichligi juda past lipoproteinlar
LXAT — letsitinxolesterolatsiltransferaza
MAO — monoaminooksidaza
kyaPNP — kichik yadro ribonukleoproteinlari
PTG — paratireoid gormon
SB — subbirlilik
PKA — proteinkinaza A
PKS — proteinkinaza S
LPO — 1 ipidlarning peroksidlanishi
POMK — proopiomelanokortin
PF — piridoksalfosfat
PZR — polimeraza zanjir reaksiyasi
PYaL — polimorfyadroli leykotsitlar
RNK — ribonuklein kislotasi
mRNK — matritsali RNK
rRNK — ribosomal RNK
tRNK — transport RNK
PHP — ribonukleotidreduktaza
STG — somatotrop gormon
TAG — triatsilglitserollar
TDF — tiamindifosfat
TTG — tireotrop gormon
UDF — uridindifosfat

UMF — uridinmonofosfat
UTF — uridintrifosfat
UBN — ultrabinafsha nurlanish
FAFS — 3-fosfoadenozin-5-fosfosulfat
FRDF — fosforibozildifosfat
FSG — follikulstimullovchi gormon, follitropin
XGT — xorionik gonadotropin
XM — xilomikronlar
SDF — sitidindifosfat
SMF — sitidinmonofosfat
MNS — markaziy nerv sistemasi
UKS — uch karbon kislotalar sikli
STF — sitidintrifosfat
ER — endoplazmatik retikulum

I BO'LIM

DINAMIK BIOKIMYO ASOSLARI

1-BOB

MODDALAR ALMASHINUVI

1.1. Moddalar almashinuviga kirish

Termodinamika nuqtayi nazaridan inson organizmi ochiq tizim, ya'ni tashqi muhit bilan materiya va energiya almashuvchi tizimdir. Shu bilan birga organizm tirik tizimdir. Tirik tizim o'z-o'zini qayta tiklovchi, o'z-o'zini tashkillovchi, atrof-muhit bilan o'zaro faol aloqa qiluvchi qismlar yig'indisi sifatida qaralib, u quyidagi spetsifik belgilarga ega:

1) diskretlik (tirik tizim alohida qismlardan iborat) va yaxlitlik (tizimning barcha qismlari o'zaro ta'sirlashadi);

2) strukturalanganlik;

3) antientropik yo'nalish;

4) ochiqlik (tizim tashqi muhit bilan energiya va modda almashinadi);

5) kimyoviy tarkibning birligi (tirik tizimning 98 foizi quyidagi 6 elementga to'g'ri keladi: kislorod (62 %), uglerod (20 %), vodorod (10 %), azot (3 %), kalsiy (2,5 %) va fosfor (1,0 %));

6) o'z-o'zini boshqarish (tizimning fiziologik ko'rsatkichlarini bir maromda ushlab turish) va o'z-o'zini tashkillashtirish (o'z boshqaruv tizimi strukturasi o'zgarishi hisobiga tashqi muhitning o'zgarayotgan sharoitiga moslashish);

7) ko'payish;

8) o'zgaruvchanlik;

9) o'sish va rivojlanish qobiliyati;

10) qo'zg'aluvchanlik.

Tirik organizmda moddalar almashinuvi quyidagilami o‘z ichiga oladi:

a) atrof-muhitdan moddalaming organizmga kirishi (oziqlanish va nafas olish);

b) moddalaming organizmda harakatlanishi va o‘zgarishi (oraliq almashinuv);

d) almashinuvning oxirgi mahsulotlarini chiqarish.

Organizmga moddalaming kirishi va metabolizmning oxirgi mahsulotlarini ajratish birgalikda organizm va atrof-muhit bilan modda almashinuvini tashkil qiladi. Quyidagi jadvalda insonda moddalar almashinuvini tavsiflab beruvchi ba’zi kattaliklar keltirilgan.

| Moddalar | Organizmdagi miqdori, g | Sutkada iste'mol qilinishi, g | Sutkada chiqarilishi, g |
|--------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| O ₂ | — | 850 | — |
| CO ₂ | — | — | 1 000 |
| Suv | 42 000 | 2 200 | 2 600 |
| Organik moddalar: | | | |
| oqsillar | 15 000 | 80 | — |
| lipidlar | 10 000 | 100 | — |
| uglevodlar | 700 | 400 | — |
| nuklein kislotalar | 700 | — | — |
| mochevina | — | — | 30 |
| mineral tuzlar | 3 500 | 20 | 20 |
| Jami: | 71 900 | 3 650 | 3 650 |

Katta yoshli sog‘Tom odam organizmi statsionar holatda bo‘ladi, ya’ni uning massasi doimiy saqlanadi. Bu holat qabul qilinayotgan moddalaming miqdori shu vaqt ichida ajralib chiqadigan moddalar miqdoriga tengligi natijasi hisoblanadi.

Inson bir sutkacla o‘rta hisobda 600 g organik moddalarni oziq sifatida qabul qiladi. Odam tanasida organik moddalarning umumiy massasi 25 kg atrofida; demak, inson 40 - 50 kunda o‘z tanasida mavjud bo‘lgan organik moddalar massasiga teng organik moddalarni iste‘mol qiladi.

Shu bilan birga organizmda ma’lum sinflarga mansub organik moddalarning miqdori va ularning sutkalik iste‘moli orasida moslik

mavjud emas. Masalan, agar oqsillar uchun «miqdor/qabul» nisbati taxminan 180 ga teng bo'lsa, uglevodlar uchun bu nisbat 2 dan ozroqdir, ya'ni oqsillar va uglevodlar orasidagi ushbu koeffitsiyent farqi deyarli 100 baravardir. Bu holat, oziq uglevodlarining asosiy qismini energiya manbai sifatida ishlatilishi hujayraning struktur-funksional komponentlariga aylanmagan holda va almashinuvning oxirgi mahsulotlarigacha parchalanishi natijasidir.

Inson ozig'i - bu, asosan oqsil, uglevod va yog'lar shaklidagi organik moddalar bo'lib, ular uglerod, vodorod, kislorod va azot kabi elementlardan tashkil topgandir. Shu elementlarning o'zi almashinuvning asosiy oxirgi mahsulotlari - CO_2 , H_2O va mochevina ($\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$) tarkibiga kiradi. Organik moddalarning vodorodi H_2O shaklida chiqariladi. Organizm suvni qabul qilishiga nisbatan ko'proq ajratadi (jadvalga qarang). Organizmda organik moddalarning vodorod va havo tarkibidagi kislorod hisobiga sutkasiga taxminan 400 g suv (metabolik suv) hosil bo'ladi.

Moddalar almashinuvining asosiy oxirgi mahsulotlari bilan birgalikda inson siydik, axlat, ter va chiqarilayotgan nafas orqali ko'plab yana boshqa moddalarni chiqaradi, ammo ularning miqdori juda ham ozdir. Ushbu moddalarning organizm bilan atrof-muhit orasidagi moddalar almashinuvining umumiy balansiga qo'shgan hissasi katta bo'lmasada, bunday moddalarni ajratishning fiziologik ahamiyati katta bo'lishi mumkin. Masalan, gemning parchalanishi yoki yot moddalar, jumladan dori moddalari metabolizmi mahsulotlarining ajralishini buzilishi organizmning funksiyalari va modda almashinuvining chuqur buzilishlariga sabab bo'lishi mumkin.

Biokimyo uchun oraliq almashinuv katta qiziqish kasb etadi. U o'z ichiga quyidagi molekulyar jarayonlarni oladi:

1. Molekulalarni kovalent strukturasi o'zgarmagan holdagi o'zaro ta'siri. Aslida — bular fizik-kimyoviy jarayonlar bo'lib, ulaming kechishi borasida alohida konglomeratlar paydo bo'ladi. Misol uchun protomerlardan oligomer oqsillarning yig'ilishi; hujayra organellari va membranalarning o'z-o'zidan yig'ilishi; DNKning ikkilamchi spiralini hosil bo'lishi; aminoatsil-tRNKning iRNK va ribosomalarga birikishi; allosterik effektorlarni fermentlarning regulyator markazlariga birikishi; kislorodning gemoglobinga birikishi va boshqalar.

2. Molekulalarning kovalent strukturalari o'zgarishi bilan kechadigan o'zaro ta'siri. Aynan shu holatlar - kimyoviy jarayonlardir. Ushbu jarayonlarning umumiy yig'indisi metabolizm deyiladi (*metabole* - o'zgarish, aylanish).

3. Moddalar transporti. Odatda, organizmda moddalar transporti 3 g'mhga ajratiladi:

a) qon va limfa orqali bo'ladigan transport. Garchi bu transport sof mexanik jarayon bo'lishiga qaramay, ko'pchilik moddalar (gormonlar, vitaminlar, lipidlar, metall ionlari va boshq.) maxsus transport oqsillari yordamida tashiladi;

b) transmembran transport. Bunday transportga misol qilib quyidagilarni keltirish mumkin: moddalarni ichakdan qonga enterotsitlar membranalarini hamda kapillyarlarning devorlari orqali transporti; moddalarni qondan va hujayralararo bo'shliqdan turli a'zolar hujayralariga ularning membranalarini orqali transporti va aksincha; buyrak koptokchalarida moddalar transporti - qondan birlamchi siydikka, buyrak kanalchalarida esa - birlamchi siydikdan tegishli hujayralar membranalarini orqali qonga.

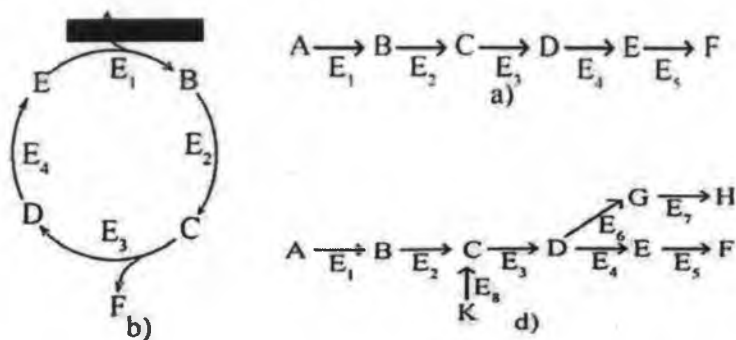
d) hujayra ichi transporti. U odatiy va transmembran (masalan, iRNKning yadrodan sitoplazmaga transporti) bo'lishi mumkin.

1.2. Metabolizm

Tirik hujayralarda ko'plab fermentativ reaksiyalar kechadi. Ushbu reaksiyalarning barcha jamlanmasi *metabolizm* deyiladi. Uni ko'pincha moddalar almashinuvi bilan chalkashtiriladi. Ko'p hujayrali organizmlar doirasida bu tushunchalar anchagina farqlanadi (bir hujayralilarda ular juda ham yaqindir). Moddalar almashinuvi metabolizmga qaraganda kengroq tushunchadir. Tashqi va oraliq almashinuv ajratiladi. Tashqi moddalar almashinuvi - moddalarning organizmga kirish va chiqish yo'llari orasidagi hujayradan tashqari - ridagi parchalanishidir (hazmlanish). Moddalarning oraliq almashinuvi - moddalarni hujayra ichiga kirgan vaqtdan to oxirgi mahsulotlarning hosil bo'lishidagi o'zgarishlaridir. Hujayra ichida moddametabolizmga, ya'ni fermentlar bilan katalizlanadigan birtartib kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi. Bunday kimyoviy o'zgarishlarning ketma-ketligi *metabolikyo'l*, hosil bo'layotgan

oraliq mahsulotlar esa *metabolitlar* deyiladi. Metabolik yo'llar shakliga qarab chiziqli (1.1- a rasm) va halqali yo'llarga ajraladi (1.1-b rasm). Ammo metabolik yo'llar ko'pincha shoxlanib ketadi (1.1 -d rasm).

Kechishiga qarab metabolik yo'llar umumiy (markaziy) va xususiy yo'llarga bo'linadi. Metabolizmning umumiy yo'li - bu asosiy oziq moddalari (uglevodlar, yog'lar, oqsillar va nuklein kislotalari) ning hujayradagi o'zgarish yo'llaridir. Bu yo'llarda metabolizmga urovchi moddalarning miqdori ancha kattadir. Masalan, katta odam organizmida har sutkada bir necha yuzlab gramm glyukoza CO₂ va suvgacha oksidlanadi.



1.1-rasm. Organizmda metabolik yo'llarning shakllari: a - chiziqli; b - halqali; d - aralash yo'l. A, B, C, D, E, F, G, H, K - metabolitlar; E_{1,8} - fermentlar.

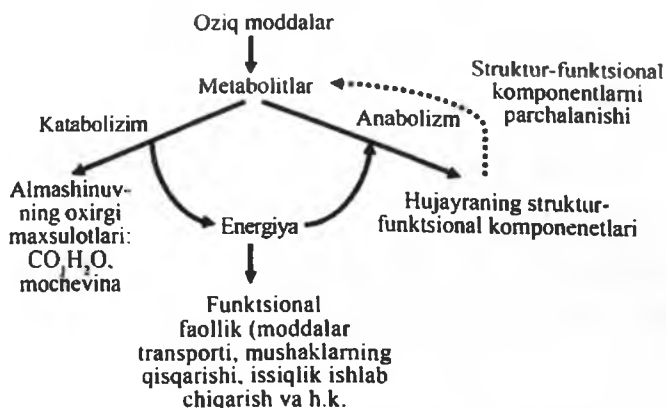
Umumiy yo'llardan tashqari, metabolitlar oqimi uncha katta bo'lmagan (bunda kundalik sintez yoki parchalanish milligrammlarda o'lchanadi) boshqa metabolik yo'llar ham mavjud. Ushbu maxsus metabolik yo'llar asosiy maqsadi hujayraga oz miqdorda kerak bo'lgan turli maxsus moddalarni hosil qilish bo'lgan ikkilamchi metabolizm deb ataladi. Ikkilamchi metabolik yo'llarga, masalan, kofermentlar va gormonlar biosintezi kiradi, chunki bu birikmalar faqat juda oz miqdorda sintezlanadi va ishlatiladi. Turli xil organizmlarda kechadigan ikkilamchi metabolik yo'llarda nukleotidlar, pigmentlar, toksinlar, antibiotiklar va alkaloidlar kabi yuzlab yuqori ixtisoslashgan turli biomolekulalar ishlab chiqariladi.

Metabolizm 3 spetsifik funksiyani bajaradi:

1. Energetik - ya'ni hujayrani kimyoviy energiya bilan ta'minlash;
2. Plastik - qurilish bloklari bo'lgan makromolekulalar sintezi;
3. Spetsifik - hujayraning spetsifik funksiyalarini bajarish uchun zarur bo'lgan biomolekulalarning sintezi va parchalanishi.

1.3. Katabolizm va anabolizm

Metabolizmda moddalar o'zgarishining ikki asosiy yo'nalishi ajratiladi: katabolizm va anabolizm (1.2-rasm).



1.2-rasm. Katabolizm va anabolizmnining sxemasi

Katabolizm — bu murakkab organik molekulalarning oddiyroq oxirgi mahsulotlarga parchalanishi va oksidlanishidir. Bunda parchalanayotgan moddaning murakkab strukturida jo bo'lgan energiya ajralib chiqadi. Energiyaning katta qismi issiqlik sifatida tarqab ketadi, kamroq qismi esa oksidlanish reaksiyalari kofermentlari bo'Mmish NAD va FADlar tomonidan "ushlab qolinadi", ularning bir qismi darhol ATF sinteziga sarflanadi. Oksidlanish reaksiyalarida vodorod atomlari ajralib chiqadi va ular hujayrada quyidagi ikki yo'nalishda ishlatiladi:

1) anabolik reaksiyalarda ishlatiluvchi NADF ni NADFH gacha qaytarilishi uchun;

2) mitoxondriyalarning nafas zanjirida ATF hosil qilish uchun ishlatiluvchi NAD va FAD larni to NADH va FADH₂gacha qaytarilishi uchun.

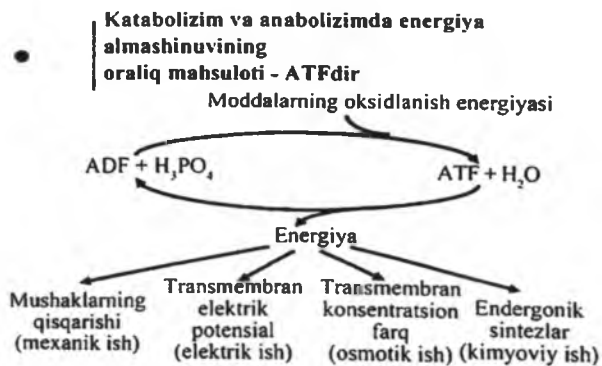
Katabolizm 3 bosqichga ajraladi:

I bosqich - oziqning hazmlanishi (ichakda kechadi) yoki molekulalarning lizosomalarda parchalanishi (hujayrada kechadi). Bunda molekulada jo bo'lgan energiya taxminan 1% ajraladi va u issiqlik sifatida tarqaladi.

II bosqich - hujayra ichki gidrolizi oqibatida yuzaga kelgan yoki qondan hujayraga o'tgan moddalarning pirozum kislotasi, atsetil-KoA va boshqa mayda organik molekulalarga aylanishi. Hujayra sitoplazmasi va mitoxondriyalarida kechadi. Energiyaning bir qismi issiqlik sifatida tarqab ketadi va taxminan 13 % energiya ATFning makroergik bog'lari sifatida to'planadi.

III bosqich - atsetil-KoA uchkarbon kislotalar siklida karbonat anhidridigacha oksidlanadi (metabolizmning oxirgi mahsuloti). Hujayra mitoxondriyalarida kechadi. Ajrab chiqqan vodorod atomlari NAD va FAD bilan boglanib, ularni qaytaradi. Ular, o'z navbatida vodorodlarni mitoxondriyalarning ichki membranasida joylashgan nafas fermentlari zanjiriga uzatadi. Buyruksidlanishli-fosforlanish jarayoni natijasida metabolizmning yana bir oxirgi mahsuloti - suv va biologik oksidlanishning asosiy mahsuloti - ATF hosil bo'ladi. Bu bosqichda energiyaning bir qismi issiqlik sifatida tarqab ketadi va birlamchi moddaning taxminan 46 % energiyasi ATF va GTF shaklida jamg'ariladi. Katta yoshli odamlarda moddalarning almashinuvning oxirgi mahsulotlarigacha parchalanishida sutkasiga umumiy 8000- 12000 kJ-(2000-3000 kkal) energiya ajralib chiqadi.

Anabolizm (ba'zan uni biosintez deyiladi, ammo anabolizm ancha kengroq tushunchadir) - quyi molekulyar birikmalardan hujayraning yuqori molekulyar birikmalarining sintezidir. Ekzergonik jarayon hisoblangan katabolizmdan farqli anabolizm endergonik jarayon hisoblanadi, ya'ni u erkin energiya sarfini talab qiladi. Anabolizm uchun energiya manbai bo'lib, katabolizm jarayonida sintezlanuvchi ATF molekulalari hisoblanadi. Demak, oziq moddalarining oksidlanish energiyasi ATF sintezini ta'minlaydi, u gidrolizlanganda ajraladigan energiyasi esa hujayra tomonidan turli ishlarni bajarish uchun ishlatiladi (1.3-rasm).



1.3-rasm. Hujayra tomonidan bajariladigan ishlar bilan moddalarning oksidlanish energiyasi orasidagi bog'liqlik

Organizm hujayralarida doimo ulaming struktur-funksional komponentlarining parchalanishi va sintezlanishi kuzatiladi. Parchalanishda hosil bo'ladigan moddalar oziq moddalari kabi organizm metabolitlarining umumiy fondini tashkil qiladi. O'sayotgan organizmda struktur-funksional komponentlarning hosil bo'lish tezligi, ularning parchalanish tezligidan katta, shuning uchun ularning umumiy massasi ortib boradi. Katta yoshli odamda ushbu jarayonlar tezligida tenglik kuzatiladi.

1.4. Tirik tizimlarda o'z-o'zidan ko'payish

Ochiq tizim bo'lgan organizmlarga o'z-o'zidan ko'payish qobiliyati xosdir, ya'ni ular o'zini-o'zi nusxalash (kopyalash) xususiyatiga ega. Tirik tizimlardagi o'z-o'zidan ko'payish qobiliyatini yana reproduksiya deb ataydilar. Ushbu jarayon tirik materiyaning tashkillashishining barcha darajalarida amalga oshiriladi. Reproduksiya hisobiga nafaqat to'liq organizm, balki hujayralar va hujayra organellari (mitoxondriyalar, plastidalar va boshq.) bo'linishdan so'ng o'zining boshlang'ich holatlariga o'xshash bo'lib qoladi.

Birlamchi o'z-o'zidan ko'payish molekulyar darajada kuzatiladi. Xususan, DNK kabi informatsion molekula ikkilanishda, birlamchi (ona) molekulani to'liq qaytaruvchi ikki qiz molekulalarini hosil qiladi.

Ammo DNKning ikkilanishi uchun ko'plab fermentlar mavjud bo'lishi kerak, fermentlar oqsillar bo'lganligi uchun ularning genlari ham mavjud bo'lishi kerak. Bulardan tashqari, har doim ham ovqat tarkibida mavjud bo'lmagan yoki ovqat hazm qilish tizimida tez paichalanib ketadigan, ba'zi bir birlamchi molekulalarning mavjudligi am talab qilinadi. Bu holatda ushbu moddalar hujayraning o'zida sintezlanishi lozim. Bu esa metabolizm mavjud bo'lishini anglatadi. Bulaming hammasi DNK molekulasining o'z-o'zidan ko'payishi bu o'z-o'zidan ko'payishning eng birlamchi bosqichi ekanligini anglatadi.

Shu asosda organellalarning o'z-o'zidan ko'payishi, ya'ni o'z-o'zidan ko'payishning ikkinchi bosqichi ketadiki, u uchinchi bosqich, ya'ni hujayraning o'z-o'zidan ko'payishiga asos bo'ladi.

Demak, ko'p hujayrali organizmlarning alohida hujayralari o'z-o'zidan ko'payuvchi tizimlar bo'lib, to'liq ko'p hujayrali organizm esa - yanada yuqori darajadagi o'z-o'zidan ko'payuvchi tizimdir. Populyatsiyalar, turlar, biogeotsenozlar, biosfera murakkabligi ortib boruvchi o'z-o'zidan ko'payib boruvchi tizimlardir. Yer yuzidagi eng sodda tuzilgan o'z-o'zidan ko'payuvchi organizmlar bakteriyalardir: ularning genomi o'rta hisobda 5000 gen saqlasa, inson genomi 50 000 gen saqlaydi.

Shunday qilib, moddalar almashinuvi natijasida ovqat bilan qabul qilingan moddalar hujayraning o'z moddalari va strukturalariga aylanadi va bundan tashqari, organizm tashqi ish bajarish uchun energiya bilan ta'minlanadi. O'z-o'zidan ko'payish, ya'ni o'z nusxalarini yaratish - tirik organizmlarning, notirik tabiatdagi modda almashinuvidan farqlovchi, fundamental xususiyati hisoblanadi.

1.5. Modda almashinuvining boshqarilishi

Metabolik yo'l - bu ma'lum katalitik (fermentativ) reaksiyalar ketma-ketligi, substratlarni fermentlarga bo'lgan tropiligi (mosligi) esa bir xilda emasligi natijasida, metabolik yo'llar reaksiyalari tezligi ham bir xilda emas. Shunday reaksiyalar mavjudki, ular boshqa reaksiyalarga nisbatan sekinroq kechadi aynan shular metabolik yo'llarni cheklovchi bosqichlari hisoblanadi. Cheklovchi bosqichlar metabolik yo'llarda birlamchi moddaning oxirgi

moddaga aylanish tezligini aniqlab beradi. Ko'pincha cheklovchi reaksiyani katalizlaydigan ferment reg'lyator (boshqaruvchi) ferment hisoblanadi: uning faolligi hujayra ingibitorlari yoki aktivatorlari ralarda ularning kechish yo'nalishlari reaksiya mahsulotlarining keyingi bosqich reaksiyalarida ishlatilishi yoki reaksiya mahsulotini reaksiya muhitidan, masalan ekskretiya yo'li bilan chiqishi orqali aniqlanadi. Organizm holatining o'zgarishlarida (ovqat qabul qilish, tinch holatdan faol holatga o'tish va boshq.) organizmda metabolitlar

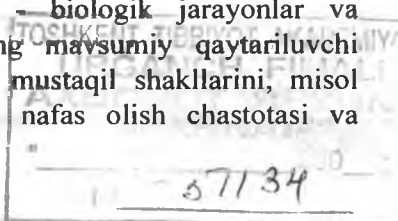
Agar muhitning shartlari doimiy bo'lsa, organizmning ko'plab ko'rsatkichlari o'zgarishsiz qoladi. Xususan, bu hujayra va hujayradan tashqaridagi suyuqliklardagi bir qator metabolitlar konsentratsiyasiga tegishlidir. Kasalliklarda metabolitlarning stasionar konsentratsiyalari o'zgaradi, ko'p holatlarda bu o'zgarishlar u yoki bu kasallikka xos bo'ladi. Aynan shu holatga kasalliklar tashxisining biokimyoviy usullari asoslangan.

Organizm ichki muhitining doimiyhgi gomeostaz deyiladi. 1878-yili fransuz olimi Klod Bemar tomonidan ichki muhit doimiyligi haqidagi tushunchalar shakllantirilgan. Hozirgi davrda gomeostazga tibbiyotning fundamental qonunlaridan biri sifatida qaraladi. Gomeostaz maxsus reg'lyator mexanizmlar ta'siri ostida qo'llab turiladi.

Ammo organizmga gomeostazdan ham ko'ra, aniq bir tomonga yo'nalgan va ma'lum kattaliklarga ega bo'lgan qator parametrlarning o'zgarishi xosdir.

1. Ontogenez - bu organizmning individual rivojlanishi, ya'ni organizmning urug'lanishdan (jinsiy ko'payishda) yoki ona tanasidan ajralishidan (jinssiz ko'payishda) boshlab, to hayotining oxirigacha ketma-ket yuzaga keladigan morfologik, fiziologik va biokimyoviy o'zgarishlarning jamlanmasidir. Ontogenez jarayonida ma'lum ketma-ketlikda ayrim genlarning ishga tushirish, boshqalarini esa bloklash, metabolik jarayonlarni o'zgartirish, a'zolarning oqsil tarkibi, morfologiyasi va funksional holatlarining o'zgarishlari yuzaga keladi.

2. Siklik o'zgarish (bioritm)lar — biologik jarayonlar va hodisalar xarakteri va intensivligining mavsumiy qaytariluvchi o'zgarishlari. Bioritmning nisbatan mustaqil shakllarini, misol uchun yurak qisqarishlari chastotasi, nafas olish chastotasi va



organizmning geofizik sikllarga moslashuvi bilan bog'liq - sutkalik bioritmlarni (sutka davomidagi hujayra bo'linishi, moddalar almashinuvi intensivligi, harakat faoliyati tebranishlari), oqim bioritmlarini (dengiz suvining ko'tarilishlari bilan bog'liq ravishda dengiz mollyuskalari chig'anoqlarining ochilishi va yopilishi), yillik bioritmlarni (hayvonlarning faolligi va soni o'zgarishi, o'simliklarning o'sishi va rivojlanishi va boshq.) ajratishadi.

3. Fiziologik faollikning o'zgarishi - harakat faolligining o'zgarishi, nerv tizimi, sezgi a'zolari, ovqat hazm qilish a'zolarining funksional holatlarini o'zgarishi. Bular asosida biokimyoviy jarayonlarning boshqariladigan o'zgarishlari yotadi.

4. Tashqi omillar ta'sirida yuzaga kelgan organizmning adaptiv (moslashuv) xarakterdagi o'zgarishlar, masalan sovuqda issiqlik hosil qilish tezligini oshirish, havoda kislorod miqdori past bo'lganda qonda gemoglobin konsentratsiyasining ortishi, ovqat nordon bo'lganda ammoniy tuzlarining ajralishini kuchayishi.

5. Tashqi muhitning zararllovchi agentlariga bo'lgan reaksiya: antigenlarga qarshi antitelolar sintezi induksiyasi, yot moddalar ta'siri ostida mikrosomal gidroksilazalar sintezining induksiyasi, qon tomirlar zararlanganda trombnning hosil bo'lishi, yalligTanish reaksiyasi va yaralarning bitishi.

1.6. Reg'lyator tizimlar ierarxiyasi

Organizm funksiyalari va moddalar almashinuvining boshqaruv tizimlari 3 ierarxik darajani hosil qiladi.

Birinchi daraja (bazaviy) - hujayraichi darajasi. Bunda hujayradagi metabolik jarayonlarga modda almashinuvining mahsulotlari va substralari hamda to'qima gormonlari (autokrin) ta'sir ko'rsatadi. Ushbu moddalar 3 usulda ta'sir ko'rsatishi mumkin:

a) fermentlar faolligini ingibirlash yoki aktivlash yo'li bilan o'zgartirish;

b) fermentlar va boshqa oqsillar miqdorini ularning sintezini induksiyalash yoki repressiyalash, yoinki ularning parchalanish tezligini o'zgartirish;

d) membrana bilan o'zaro ta'sir oqibatida moddalarning transmembran o'tkazuvchanligi tezligini o'zgartirish.

Ikkinchi daraja (o'rta) - hujayralararo daraja. Boshqaruvning ikkinchi darajasi (hujayralararo kommunikatsiya) maxsus signal molekulalari - endokrin gormonlari, parakrin gormonlari va nerv sinapslarining neyromediatorlari orqali signallarni uzatish orqali amalga oshadi.

Bir qism signal kimyoviy moddalar - gormonlar - ichki sekretsiya bezlarida sintezlanadi, bu bezlarning umumiy yig'indisi endokrin tizimini hosil qiladi. Endokrin gormonlar maxsus stimulg javoban qonga ajrab chiqadi. Bunda nerv impulsi yoki endokrin bezi orqali oqib o'tuvchi qon tarkibidagi maTum modda konsentratsiyasining o'zgarishi (masalan, glyukoza konsentratsiyasining pasayishi) stimuly bo'lishi mumkin. Gormonlar qon orqali tashiladi va ularga xos spetsifik retseptorlarga ega bo'lgan hujayralar bilan bogdanadi. Retseptorlar hujayraning yuzasida yoki ichida joylashishi mumkin. Gormonning retseptorga bog'lanishi boshqaruvning hujayra ichi mexanizmlarini ishga tushiradi - fermentlar faolligi yoki miqdorining o'zgarishlari va h. k. Parakrin va autokrin mexanizmlarda signal molekulalar (parakrin gormonlar, mahalliy ta'sir etuvchi gormonlar) ichki sekretsiya bezlarida emas. balki barcha differentsiyalashgan hujayralarda sintezlanadi. Bunda turli tipdagi hujayralarda o'ziga xos signal molekulalar sintezlanadi. Ushbu molekulalarga sitokin (oqsil) lar, eykozanoidlar (araxidon kislotasi hosilalari), gistamin, oshqozon- ichak tizimi gormonlari va boshqalar kiradi. Bu molekulalar hujayralararo bo'shliqqa sekretlanadi va yaqin oradagi boshqa fenotipdagi hujayra retseptorlari (parakrin boshqaruv) yoki bir xil fenotipdagi hujayra retseptorlari (autokrin boshqaruv) bilan o'zaro ta'sirlashadi. Autokrin boshqaruvda ma'lum hujayradan ajralib chiqqan gormon shu hujayraning o'ziga ta'sir qilishi mumkin.

Uchinchi daraja (yuqori) - organizm darajasi. Ushbu daraja boshqaruvning ikki tizimini o'z ichiga oladi — nerv tizimi (tez javob beruvchi tizim) va immun tizimi (sekin javob beruvchi tizim). Nerv tizimining funksiyasida miyaga signallar (axborot) sezgi a'zolari va ichki a'zolaridan keladi. Ushbu axborot asosida miyada boshqaruvchi impulslar yuzaga keladi: ular nerv tolasining depolyarizatsiya to'liqligiga aylanib (nerv impulsi), sinapsda effektor-hujayra bilan birgalikda kimyoviy signal - mediator ajratadi. Mediator hujayra

ichidagi boshqaruv mexanizmlari yordamida modda almashinuvi va hujayra funksional holati o'zgaradi.

Immun tizimi ko'plab yot agentlar - vimslarni, bakteriyalar va o simlik yoki hayvon zaharlarini, bir hujayralilarni, zamburug larni, allergenlar hamda rak hujayralarini taniydi. Yot agentlarni tanish gen darajasida kechadi. Organizmning har bir hujayrasi o'zining faqat aynan shu kishiga tegishli bo'lgan genetik axborotiga egadir. Organizmga yot moddalar yoki agentlar kirganda yoinki unda biron o'zgarish bo'lganda immun tizimi aynan shu axborotdan foydalanadi.

Organizm har bir konkret antigenni yo'qotish uchun maxsus oqsillar - antitelolami ishlab chiqaradi, ular antigen bilan bog'lanib, uni yo'qotadi.

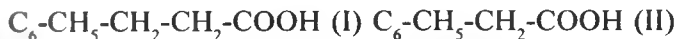
Immun tizimi ishi miya va endokrin tizimi orqali sozlanadi. Bunday nerv va g'moral boshqaruv neyromediatorlar, neuropeptidlar va gormonlar orqali amalga oshadi. Promediatorlar va neuropeptidlar immun tizimi a'zolariga nerv aksonlari orqali yetib boradi, gormonlar esa endokrin bezlaridan bevosita qonga ajrab chiqib, u orqali immun tizimi a'zolariga yetib boradi. Immun tizimining ta'sir mexanizmlaridan yana biri immunkompetent hujayralardan foydalanishdir.

Boshqaruvning har uch darajasi o'zaro mustahkam bog'liqlikda bo'lib, yagona tizim sifatida ishlaydi.

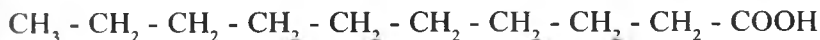
1.7. Moddalar almashinuvini o'rganish usullari

Moddalar almashinuvini butun organizmda (*in vivo* tajribalarda) yoki organizmning ajratib olingan qismlari - a'zolarida, hujayralarda, subhujayraviy strukturalarda (*in vitro* tajribalari, ya'ni organizmdan tashqarida; asl ma'nosi - «shishada», probirkada) o'rganish mumkin.

Butun organizmda o'tkaziladigan tadqiqotlar (*invivo*). Organizmda yog' kislotalarining o'zgarishini o'rganish bo'yicha Knoop tomonidan o'tkazilgan tajribalar ushbu usulning klassik namunasi hisoblanadi. Knoop yog' kislotalarining o'zgarishini o'rganish maqsadida itlami juft (I - fenilmoy kislotasi) va toq (II - fenilpropion kislotasi) sonli uglerod atomlariga ega bo'lgan yog' kislotalari bilan oziqlantirdi. Bunda ushbu molekullarda metil g'ruhidagi vodorodning bir atomi fenil radikaliga (C_6H_5) almashtirilgan edi:

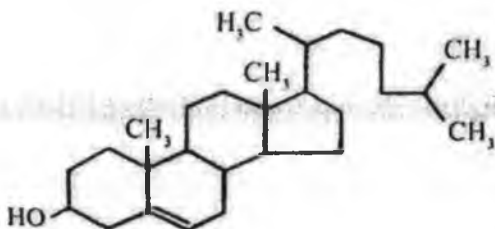


Tajriba natijasida shu narsa aniqlandiki, birinchi holda it siydigi bilan doimo fenilsirka kislotasi ($C_6H_5 - CH_2 - COOH$), ikkinchi holda esa - benzoy kislotasi ($C_6H_5 - COOH$) ajralar ekan. Tajriba nati- 21 jasida Knoop organizmda yog' kislotalari karboksil uchidan boshlab, ikki uglerodli fragmentlarga ajralar ekan, degan xulosaga keldi:



Knoopning xulosasi keyinchalik boshqa usullar bilan tasdiqlandi va hozirda yog' kislotalarining bunday parchalanishi *p-oksidaanish* deyiladi.

Knoop aslida ilk bor molekularning nishonlash usulini qo'lladi, chunki fenil radikali organizmda o'zgarishlarga uchramaydi va shuning uchun nishon sifatida ishlatilishi mumkin. XX asrning 40-yillaridan boshlab nishonlangan molekular usuli tajribalarda keng qo'llanila boshladi. Bunda, odatda, tarkibiga radioaktiv yoki og'ir izotop saqllovchi elementlar kiritilgan molekular qo'llanildi. Masalan, tajribaviy hayvonlarga oziq bilan birga radioaktiv uglerod (^{14}C) saqllovchi turli birikmalar qo'shib berilib, xolesterin molekulasidagi barcha uglerod atomlari atsetat uglerod atomlaridan sintezlanganligi aniqlandi:



Butun tizimlarda organizmning oziq moddalariga bo'lgan talablari ham o'rganiladi. Ratsiondan u yoki bu moddani chiqarib tashlab, almashtirib bo'lmaydigan moddalar aniqlanadi hamda ularning zarur bo'lgan miqdori o'rganiladi.

In vitro tadqiqotlar. *In vitro* tadqiqotlarda tadqiqot obyektlari bo'lib, organizmdan ajratib olingan qismlar — alohida a'zolar, to'qima kesmalari, subhujayraviy fraksiyalardan tortib, to juda sodda biokimyoviy tizimlar, masalan, alohida ferment va uning

substrati yoki ferment, substrat va allosterik ingibitordan iborat tizimlar xizmat qilishi mumkin. Ushbu usullarning maqsadi u yoki bu biokimyoviy jarayonlar mexanizmlarini aniqlashdan iboratdir.

Izolyatsiyalangan a'zolar. Izolyatsiyalangan a'zoning arteriyasiga biror-bir modda eritmasini kiritish va shu a'zo venasidan chiqayotgan qonda moddalarni aniqlash yodi bilan shu a'zoda aynan shu modda qanday o'zgarishlarga uchrashini aniqlash mumkin. Aynan shu yo'l bilan aminokislotalar azoti hisobiga jigarda mochevina hosil bo'lishi aniqlangan. Shunga o'xshash tajribalami a'zolari organizmdan ajratmagan holda ham o'tkazish mumkin. Bunday usul arteriovenoz farq usuli deb ataladi: bunda qon tashxis uchun o'tganilayotgan a'zoning arteriya va vena tomirlariga qo'yilgan kanyulya yoki shprits yordamida olinadi. Shunday yo'l bilan, masalan, ishlab turgan mushakdan chiqayotgan qon tarkibida sut kislotasi konsentratsiyasining oshiqiligi hamda qon jigardan o'tganda, sut kislotasidan xoli bo'lishligi aniqlangan.

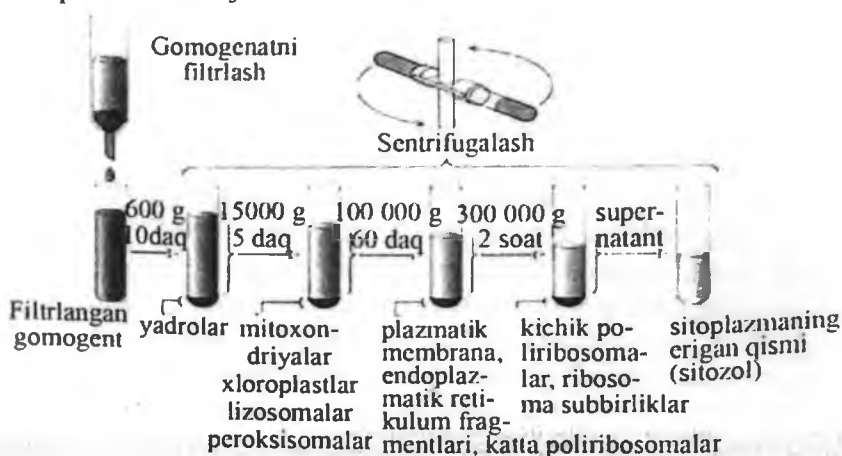
To'qima kesmalari. To'qima kesmalari, odatda, mikrotom yordamida tayyorlanadi. Ba'zi hollarda ularni usturada ham tayyorlash mumkin. Kesmalar oziq moddalari (glyukoza yoki boshqalar) va o'zgarishlari o'tganilayotgan modda saqlovchi eritmada inkubatsiya qilinadi. Inkubatsiyadan so'ng inkubatsion eritmada o'tganilayotgan modda metabolizmining mahsulotlari tashxis qilinadi. Ushbu usulning keng qo'llanilishiga hujayra membranalaridan ko'p moddalarni o'ta olmasligi to'sqinlik qiladi.

To'qima gomogenatlari. To'qima gomogenatlari hujayra membranalarini parchalash yo'li, ya'ni to'qimalami qum bilan ishqalash yoki maxsus asboblarda olinadi (1.4-rasm).



**1.4-rasm. Potter-Elveyem gomogenizatori:
chapda - dastasi, o'tgda - probirkasi**

Gomogenatlarni fraksiyalash. Differensial sentrifugalash yo'li bilan to'qima gomogenatlaridan subhujayraviy strukturalar (hujayra organellalari) hamda alohida birikmalar (fermentlar va boshqa oqsillar, nuklein kislotalari, metabolitlar) ajratib olinadi (1.5-rasm). Hujayralarning subhujayraviy strukturalari (yadrolar, mitoxondriyalar, mikrosomal-endoplazmatik retikulum fragmentlari) o'lichamlari va zichligi bilan farqlanganligi tufayli, turli tezlikda sentrifugalashda turli darajada cho'kadi. Mikrosomal cho'ktirilgandan so'ng cho'kma usti suyuqligida hujayraning eruvchan komponentlari - eruvchan oqsillar va metabolitlar qoladi. Ushbu fraksiyalarni turli usullar yordamida yana fraksiyalab, ularni tashkil qilgan komponentlarini ajratib olish mumkin.



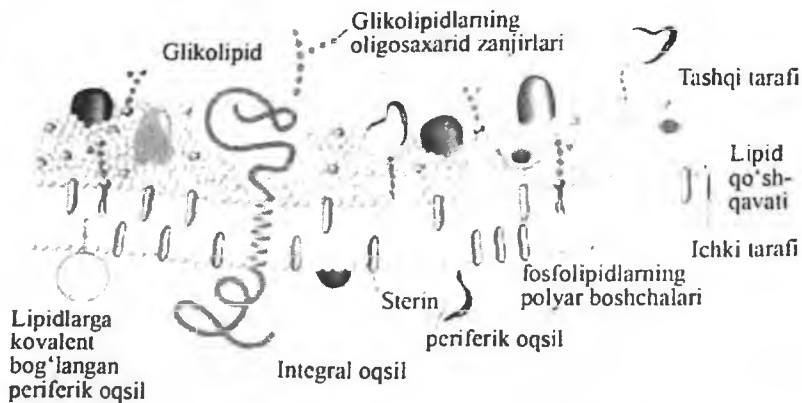
Ajratib olingan komponentlardan biokimyoviy tizimlarni o'rnatish va rekonstruksiya qilish mumkin, masalan, «ferment + substrat» kabi o'tay tizim yoki oqsil va nuklein kislotalarni sintezlovchi murakkab tizim qurilishi.

2-BOB BIOMEMBRANOLOGIYA

2.1. Biologik membranalar

Barcha hujayralar biologik membranalariga egadir. Hujayra membranasi (sitolemma, plazmalemma yoki plazmatik membrana) - bu qutblangan lipidlar va oqsillardan tashkil topgan elastik molekulyar tuzilmali hujayra organellasidir.

Membrananing mavjudligi to'g'risidagi taxminlar XIX asrdayoq paydo bo'la boshladi. 1890-yilda nemis tadqiqotchisi Vilgelem Pfeffer (1845-1920) "hujayra yoki plazmatik membrana" terminini taklif etdi. Ammo membranani mikroskop ostida ko'rish faqat XX asming 40-yillaridagina amalga oshirildi. 1935-yilda LDanielli va G.Davson ikkilamchi lipid qavati gipotezasini shakllantirishga erishdi. 1964-yilda J. Robertson plazmatik membrana tuzilmasida asimmetriyalik konsepsiyasini shakllantirdi. Uning nazariyasiga ko'ra biologik membranalar elektrostatik bog'langan oqsillar saqlaydi; membrananing tashqi yuzasida glikolipidlar mavjud bo'ladi. 1972-yilda S.Singer va G.Nikolson membrananing suyuqlik-mozaik modelini taklif etdilar, unga ko'ra oqsillar membranaga botgan holda globulyar molekullar ko'rinishida lipidning ikki qavati yuzasida "suzib yuradi". Shuni ta'kidlaymizki, mazkur tasavurlar hozirgi kunda ham faol rivojlantirilmoqda. Hozirgi vaqtda *suyuq-mozaik membranalar nazariyasi* juda ham mashhurdir (2.1-rasm).



2.1-rasm. Suyuq-mozaika membrana modelining tuzilmasi (bir necha molekulyar qavatlardan tashkil topgan, ularning qalinligi 10 nm ni tashkil etadi)

Molekulyar tarkib va membrana tuzilmasini tadqiq qilish uchun ularni hujayralardan sentrifugalash usuli bilan ajratib olinadi. Demak, 6000_{to} tezlikda yadrolat cho kadi, so'ngra mitoxondriyalar, 20 000 , 100 000 g da esa mikrosomalarni cho'kadi. Membrana tuzilmasini o'rganishda fazah-kontrast mikroskopiyasi usuli katta ahamiyatga ega bo'lib, uning yordamida biomembranalarning qalinligini 10 nm dan oshmasligi isbotlandi.

Rentgen nurlarining difraksiyasiga asoslangan rentgenstruktur tahlil usuli bilan molekulyar darajadagi molekulyar tuzilmalar o'rganildi. Mazkur usul bilan molekullarning bo'shliqdagi joylashgan o'rni, u ar orasidagi masofani o'lchash, ularning molekula ichi tuzilmasini molekulyar komponentlari tuzilmasini aniqlash mumkin.

Elektron paramagnit rezonans (EPR) va yadro magnit rezonansi (YaMR) usullari bilan membranalarning ultrastrukturaviy tuzilishi haqidagi elektronmikroskopik ma'lumotlarni to'ldirgan holda membrana va uning faoliyat ko'rsatishida struktur o'zgarishlar o'rganiladi. Infraqizil spektroskopiyasi va kombinatsion tarqoq spektroskopiyasi usullari bilan membrananing alohida komponentlari tadqiq qilinadi.

Taklif etilgan usullar hujayra membranasi barcha turlarini tadqiq qilishda qo'llaniladi (2.1-jadval).

2.1-jadval

Hujayra membranalarining turlari va ularning bajaradigan vazifalari

| Subhujayraviiy strukturalar membranalari | Biologik ahamiyati |
|--|---|
| Plazmatik membrana | Hujayralararo o'zaro harakatni, tashqi muhitdan hujayraga va teskari yo'nalishda moddalarni o'tkazishni, elektr qo'zg'aluvchanlikni, retseptorlar yordamida (gormonlar va boshqalar) boshqaruvchi molekulalar bilan birgalikda hujayralar metabolizmi boshqariluvini ta'minlaydi. |
| Mitoxondrial membrana | Membranalararo bo'shliq bilan ajralgan tashqi va ichki membranalar hosil qiladi. Ichki membrana elektron tashuvchi fermentlarni saqlab, oksidlanishli-fosforillanish jarayonida ishtirok etadi. |
| Yadro membranasi | Hujayra yadrosini o'rab turadi hamda 2 membrana qavati - tashqi va ichki qavatlar hosil qiladi. Sitoplazmadan yadroga kimyoviy boshqaruvchi oqsillarni va RNK ni yadrodan sitoplazmaga o'tkazuvchi pora (teshik)larga ega. |
| Endoplazmatik retikulum | Fosfolipidlar va steroidlar, sekretor, lizosomal va membrana oqsillari sintezi, metabolitlar hamda yot moddalarning mikrosomal oksidlanishini ta'minlaydi. |
| Goldji apparati membranasi | Plazmatik membrana yoki lizosomalarga yetkazib berilishi va sekretsiya uchun mo'ljallangan oqsillarning posttranslyatsion modifikatsiyasida ishtirok etadi. |
| Lizosomal membrana | Hujayra komponentlari va molekulalar degradatsiyasi uchun javobgar bo'lgan gidrolitik fermentlar (lipaza, proteaza) faolligi uchun zarracha bo'lgan nordon muhitni (pH=5,0) ushlab turishni ta'minlaydi. |

Membranalar hujayraning tashqi chegarasini hosil qiladi va quyidagi vazifalarni bajaradi:

- hujayrani tashqi muhitdan ajratadi. uning butunligini ta'minlaydi;
- hujayrani bo'lmalarga bo'ladi, ularda ma'lum muhit sharoitlari ushlab turiladi;
- hujayra va muhit o'rtasidagi almashinuv boshqariladi (moddalarni hujayra va organellalarga yoki teskari yo'nalishda tashilishi);
- hujayralararo o'zaro harakatni ta'minlaydi;
- tashqi muhitdan hujayra ichiga signallarni qabul qiladi, kuchaytiradi va o'tkazadi.

Biologik membrananing tarkibi va tuzilishi. Membranalar oqsillar, lipidlar, uglevodlar, suv, turli makromolekulalar, kofermentlar, nuklein kislotalar, antioksidantlar, noorganik ionlar va boshqalarni saqlaydi. Birturdagi membrananing turli qismlari bir xilda bo'lmaligi mumkin. Barcha membranalar umumiy tuzilish rejasiga ega bo'ladi, ammo kimyoviy tarkibi bo'yicha farq qiladi (2.2-jadval).

2.2-jadval

Turli membranalar lipid va oqsillari tarkibi (%)

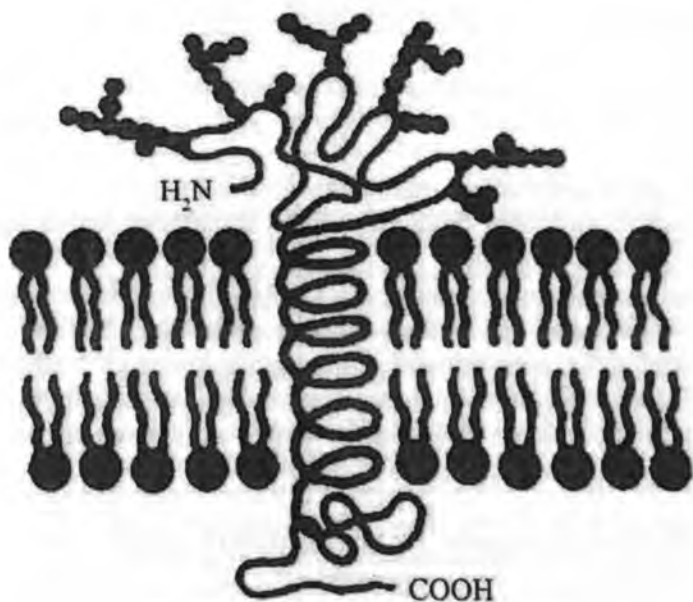
| Membrana | Lipidlar | Oqsillar |
|----------------------|----------|----------|
| Mielin (odam miyasi) | 60-80 | 20-40 |
| Eritrotsitlar | 40 | 60 |
| Mitoxondriyalar | 35-40 | 60-65 |
| Yadro | 38-47 | 48-52 |
| Xloroplastlar | 40-50 | 50-60 |
| Bakteriyalar | 10-20 | 55-65 |

Membrana tuzilmasining suyuq-mozaik modeliga ko'ta transmembran oqsillar-integral (membrana ichi), yarim integral (membranaga qisman botib turgan) va periferik (tashqi) turlarga bo'linadi.

Periferik oqsillar membrana yuzasida bir tekis qavat hosil qilmaydi. Biologik membrana asosini ikkilamchi lipid qavat tashkil etadi.

Integral oqsillarga fermentlar (suksinatdehidrogenaza, Na⁺, K⁺ - ATPaza), transport oqsillari (transferrin, transkortin va albumin),

retseptor oqsillari (glikoforin va adrenoretseptorlar) kiradi, ular faqatgina ikki qavat membrananing gidrofob qismi ichida bo'lganidagina faol bo'ladi. Glikoforin oqsili (2.2-rasm) eritrotsitlarning plazmatik membranasi tarkibiga kiradi.



2.2-rasm. Glikoforinning tuzilishi

Uning peptid zanjiri 200 aminokislota qoldiqlarini saqlaydi va 20 oligosaxarid zanjirini o'ziga biriktirib olgan. Barcha uglevod zanjirlari molekulaning NH₂-uchli qismida jamlangan. α -Spiralining 29 konformatsiyasi membrananing gidrofob qismiga kiradi hamda membranani teshib o'tadi. Bundan kelib chiqadiki, membrananing tashqi yuzasida uglevodlar bilan bog'langan gidrofili qism qoladi. Membrananing ichki yuzasida C-uch (gidrofil qism) qism qoladi, ammo u uglevod zanjirisiz bodadi.

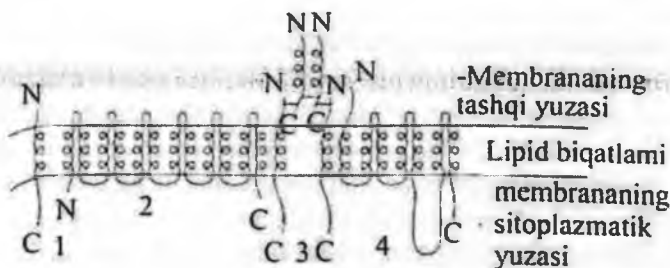
Integral oqsillar gidrofob R-g'ruhli aminokislota qoldiqlariga ega bo'ladi, ular hisobiga oqsillar ikki qavat membrananing markaziy gidrofob qismida tura oladi. Ular xuddi aysberglar kabi uglevodorod qavatiga deyarli to'liq botgan holda turadi. Yuzadagi

periferik oqsillar hidrofilyk R-g'ruhiga ega bo'ladi, ular lipidlarning hidrofilyk qutblangan boshchalariga tortiladi. Ular xuddi "kemalar dengiz yuzasida suzib yurgani kabi, ikki qavat membrana yuzasida suzib yuradi. Membrana oqsillari va lipidlari membrana yuzasi bo'ylab erkin ravishda joyini o'zgartirib turadi.

Ba'zi oqsillar membrananing bir tomonidan bo'rtib chiqib tursa, os qalari har ikki tomonidan chiqib turishi mumkin. Ikki qavat membran oqsillarning oriyentatsiyasi *asimmetrikdir* (ikki omon ama). membrananing bir tomonidagi oqsillar membrananing os qa tomonidagi oqsillardan farqlanadi. Asimmetriya darajasi J yraning hayot faoliyati jarayonida (masalan, qarishi) o'zgarishi. Membrananing fizik holati - suyuqdir, chunki uning omonponentUri o rtsidagi asosiy o'zaro bog'liqlik kovalent emas.

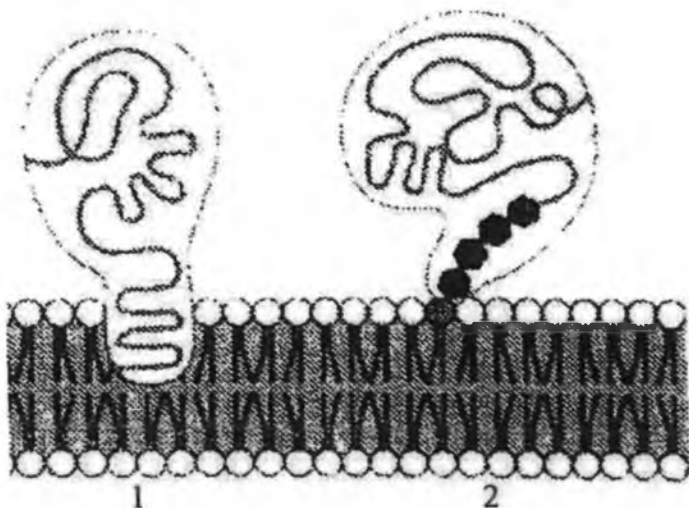
Ba'zi membran oqsillari oligosaxaridlar (yoki monosaxarid qoldiqlari) shuningdek lipidlar bilan kovalent bog'langan, ular membranada oqsillarni ushlab qoladi. Lipidlar bilan kovalent bog'langan oqsillai - *atsillangan oqsillar*- plazmatik membrananing sitoplazmatik yuzasida mavjud bo'ladi.

Oqsillar membrana langarlari" yordamida mustahkamlanadi, ular yoki qutblanmagan (gidrofob radikalli aminokislotalardan tashkil topgan) domenh oqsillar (2.3-rasm), yoki yog' kislota qoldiqlaridan (miiistin - C₁₄ yoki palmitin - C₁₆) tashkil topgan bo'lishi mumkin.



2.3- rasm. 1 (1) va 12 (2) transmembran domenlarini saqlagan integral membrana oqsillari (bir necha qismlarga ega bo'lgan oqsillar).

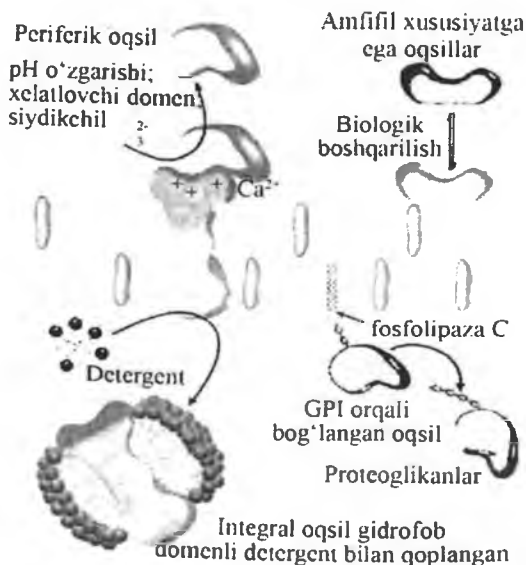
Qo'sh qavatli membrananing bir qavatida oqsillarning "langarlanishi"ga lipidlar bilan hosil qilingan kovalent bog' yordam beradi (2.4-rasm).



2.4-rasm. Lipidlar bilan bog‘langan membrana oqsillari:
1 - qisqa gidrofob uchdagi domen yordamida membranada
“langarlangan” oqsil (masalan, sitoxrom b_5); 2 - membrana
lipidi bilan kovalent bog‘lanish oqibatida “langarlangan” oqsil
(masalan, ishqoriy fosfataza).

Bunday oqsillarning aksariyat qismi transmembran oqsillar bo‘ladi (sitoxrom b_5 , ishqoriy fosfataza va boshqalar).

Ba’zi periferik oqsillar pH yoki ion kuchlari o‘zgarganda, xelatlovchi agentlar bilan Ca^{2+} ioni olib tashlanganda, mochevina yoki karbonat qo‘shilganda membranadan ajrab ketadi. Integral oqsillar, lipid qo‘sh qavati bilan gidrofob o‘zaro bog‘liqlikni buzuvchi hamda alohida oqsil molekulari atrofida mitsellalar hosil qiluvchi, *detergentlar* (organik erituvchilar) bilan ekstraksiyalanadi (2.5-rasm).



2.5-rasm. Periferik va integral oqsillar: GPI - glikoziifosfatidilinozitol

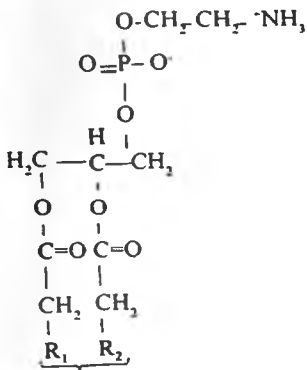
Aynan shuning uchun uzun qo'sh qavatli strukturalar hosil qiladigan mitsella va liposomalar, suvli muhitda yetarli darajada turg'undur.

Qo'sh qavatli lipid membranalarining shakllantirishda fosfolipidlar (fosfatid kislotalarning murakkab efilari) va glikolipidlar (seramidning glikozil hosilalari) asosiy rolni o'ynaydi (2.3-jadval).

2.3-jadval

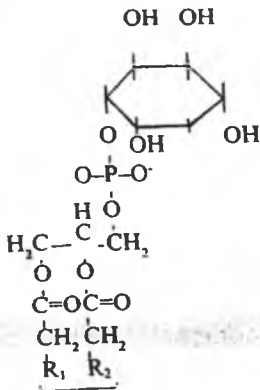
Biologik membranalarining lipid tarkibi (%)

| Lipidlar | Odam membranalari | | <i>E. Coli</i> membranalari |
|------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------------|
| | mielin | eritrotsitiar | |
| Fosfolipidlar | | | |
| Glitserin hosilalari: | | | |
| Fosfatid kislota | 0,5 | 1,5 | 0 |
| Fosfatidilglitserin | 10 | 19 | 18 |
| Fosfatidilxolin | 20 | 18 | 8 |
| Fosfatidiletanolamin | 0,5 | 1 | 0 |
| Fosfatidilserin | 1 | 0 | 12 |
| F osfatidilinozitolbisfosfat | | | |
| Kardiolipin | | | |



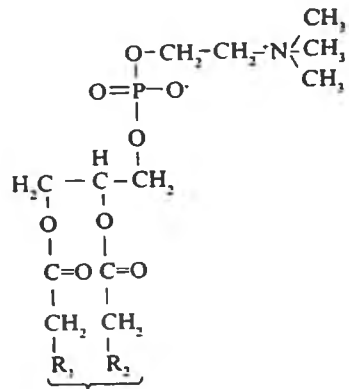
Uzun alifatik
zanjir

Fosfatidiletanolamin



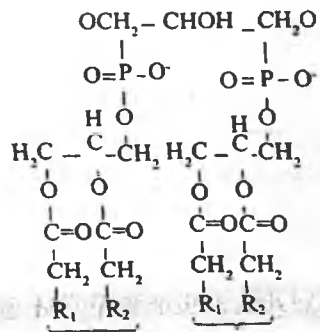
Uzun alifatik zanjir

Fosfatidilinozitolol



Uzun alifatik
zanjir

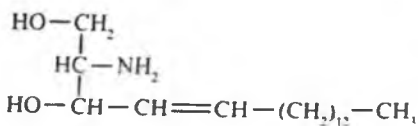
Fosfatidilxolin



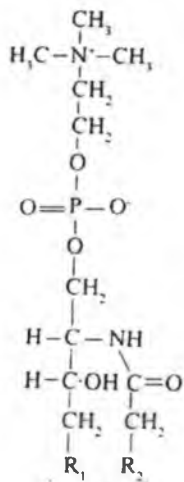
Uzun alifatik
zanjir

Uzun alifatik
zanjir

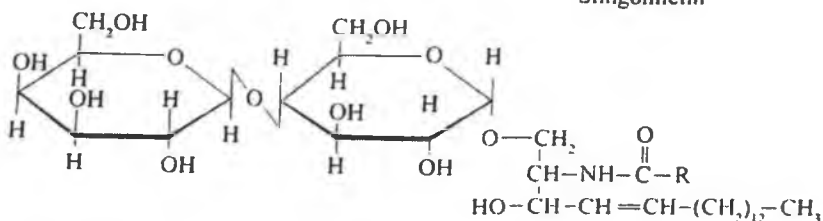
Kardioliipin



Sfingozin



Uzun alifatik zanjir
Sfingomielin



Seramid
(Laktozilseramid)

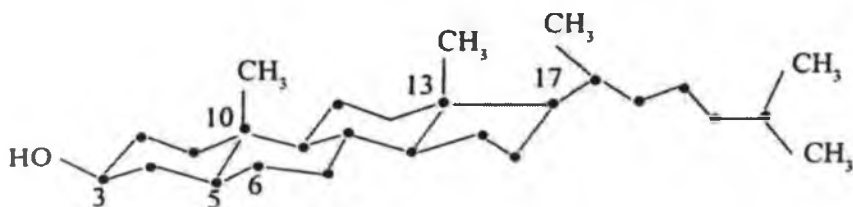
(R- sfingozinning aminoguruhi bilan amid bog'i yordamida bog'langan yog' kislotalarining uglevodorod radikallari)

2.6-rasm. Membrananing asosiy lipid komponentlarining strukturasi

Lipidlarning funksional xususiyati ko'pincha fosfolipidlar tarkibiga kiruvchi to'yingan yoki to'yinmagan yog' kislotalari miqdoriga bog'liq bo'ladi.

Membranalar uchun suyuqlilik (oquvchanlik), lipid va oqsillarning lateral diffuziyaga qobiliyatli bo'lishi xosdir. Mazkur diffuziyaning tezligi membranalarining mikroqovushqoqligiga bog'liq bo'lib, u o'z navbatida to'yingan va to'yinmagan yog' kislotalari miqdoriga bog'liq bo'ladi. Xolesterin fosfo- va glikolipidlar molekulasining

gidrofob dumiga parallel holda membrananing gidrofob qismida joylashadi. Xolesterinning gidroksil g'ruhi fosfo- va glikolipidlar molekulasining gidrofil boshi bilan birikadi. Uning amfifilligi kuchsiz namoyon bo'lgan, molekula esa cho'zilgan shaklga ega (2.7-rasm).

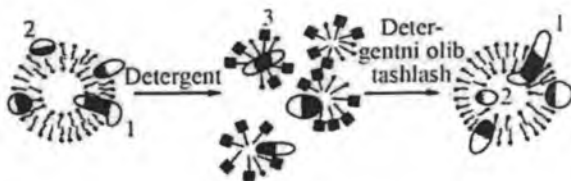


2.7-rasm. Xolesterin molekulasining strukturasi

Xolesterin membranalarda yog' kislotalari zanjirining harakatchanligini hamda oqsil va yog'larning lateral diffuziyasini pasaytiradi, u membrana oqsillarining funksiyasiga ta'sir etishi mumkin.

Oqsillarning uglevod (glikoproteinlar) va lipid (glikolipidlar) qismi membrananing tashqi qismida joylashadi. Glikolipidlar aminospirt - sfingozin asosida tuzilgandir. Sfingozinning gidroksil g'ruhiga glikozid bog'i bilan birikkan uglevod qoldiqlari glikolipidlarning gidrofil qismi bo'lib hisoblanadi. Uglevod qismining uzunligiga bog'liq holda murakkab oligosaxaridlar (gangliozidlar) va monosaxarid qoldiqlari (serebrozidlar) farqlanadi. Uglevod qoldiqlari oqsillarni proteolizdan himoya qiladi, hujayralarni o'zaro tanib olishda ishtirok etadi va adgeziyada qatnashadi. Membrana glikoproteinlari asparagin, serin yoki treonin bo'yicha glikozillanadi.

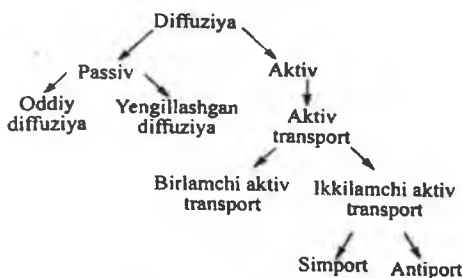
Membranalarning turg'unligi yuzada sodir bo'layotgan holatlar va molekulararo o'zaro ta'sir bilan belgilanadi. Membranalarning oquvchanligi va qattiqligi ularning tarkibiga bog'liq bo'ladi. Masalan, membranalarning qattiqligi fosfolipidlar tarkibida to'yingan yog' kislotalarining tcfyinmaganlariga nisbatini va xolesterin miqdorinin ortishi bilan kuchayib boradi. Membranalarning dinamikligi ularnin plastikligi bilan tavsiflanadi (butunligini yo'qotmagan holda shaklir o'zgartirish qobiliyati). Membranalar detergentlar ta'siri ostida oson parchalanishi mumkin va shuningdek o'z-o'zidan hosil bo'lish qobiliyatiga ham egadir (2.8-rasm).



2.8-rasin. Membranalarning buzilishi va o‘z-o‘zidan hosil bo‘lishi: 1 - o‘z-o‘zidan hosil bo‘lgandan so‘ng oriyentatsiyasini o‘zgartirgan oqsillar; 2 - membrananing ichki yuzasida bo‘lgan oqsillar; 3 (markazda) - detergentlar va membrana komponentlari tomonidan hosil qilingan mitsellalar.

2.2. Moddalarni membrana orqali tashilishi

Membranalarning asosiy vazifasi — moddalarni o‘tkazilishini boshqarishdir. Hujayra membranasini orqali bir va shu bilan bir vaqtda ikki tomonlama yo‘nalishda yuzlab turli xildagi moddalar o‘tadi. Plazmatik membrana hujayraga zarur bo‘lgan moddani o‘tkazishi va ushlab turishi hamda keraksiz bo‘lgan moddalardan diffuziya usuli bilan ozod bo‘lishi kerak. Moddalarni o‘tkazish konsentratsiya gradiyenti (membrananing bir tomonidagi konsentratsiyaboshqatomondagikonsentratsiyaganisbatanko‘p)mavjud bo‘lgandagina amalga oshadi va bu holat membrananing har ikki tomonida moddaning bir xil konsentratsiyaga erishilg‘ncha davom etib boraveradi. Diffuziyaning ikki xil tipi mavjud: passiv va aktiv (2.9-rasm).



2.9-rasm. Diffuziyaning tiplari va turlari

Moddalarning diffuziya tezligi molekularning o'lchami va ularning yog'da eruvchanligiga bog'liq (2.4-jadval).

2.4-jadval

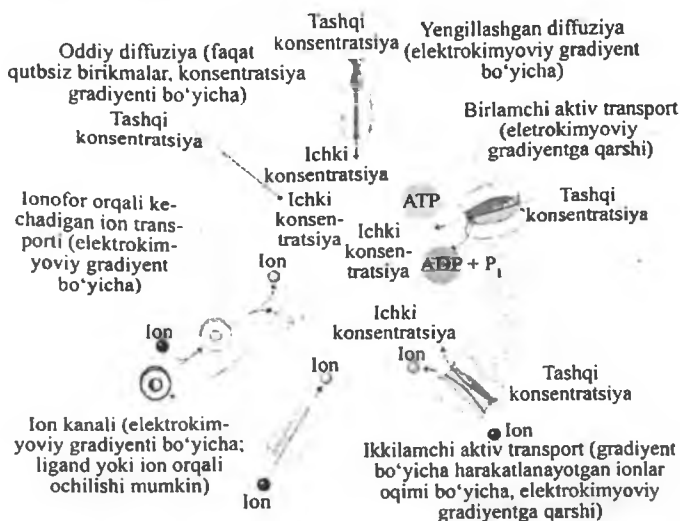
Membranalar orqaii moddalarni o'tkazishni biologik ahamiyati

| Konsentratsiya gradiyenti bo'yicha moddalar diffuziyasi, o'z o'zidan ketuvchi jarayon | | |
|--|---|--|
| Konsentratsiya kam bo'lgan tomonga, teskari yo'nalishga nisbatan diffuziya tezligi ko'proq bo'ladi | | |
| Oddiy diffuziya (2.10-rasm) | Kichik (qutblanmagan) or ganik molekularni (ster- oidlar va tireoid gor-mon lari, yog' kislotalari, ben- zol, glitserol); kichik qutblangan zaryadlanmagan molekularni (etanol, mo- chevina, O ₂ , N ₂ , CO ₂ , NH ₃ , H ₂ O) o'tkazadi. | -Maxsus o'tkazuvchilarni talab etmaydi (qandaydir mexanizmlarning ishtiroki- siz diffuziyani amalga oshiradi). |
| Yengillashtirilgan diffuziya (2.10-rasm) | Gidrofil moddalar diffuziyasini membrananing gidrofob qavati orqali o'tishini yengillashtiradi. | |
| | Katta qutblangan zaryadlanmagan molekularni (glyukoza, adenil nukleotidlar, K ⁺ , Ca ²⁺ va boshqalar) o'tkazadi. | Maxsus o'tkazuvchilarni** yoki oqsil strukturali kanallarni talab etadi (translokaza, permcaza kabi har ikki yo'nalishda modda o'tkazuvchilari; Na ⁺ ; Ca ²⁺ - nasosi; valinomitsin va boshqalar). |
| | H ⁺ , piruvat va boshqalar | Passiv simport - ionlarni bir tomonga o'tkazilishi. |
| | Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ va boshqalar. | Passiv antiport - ionlarni qarama - qarshi yo'nalishda o'tkazilishi. |

| | | |
|---|--|---|
| Konsentratsiya gradiyentiga qarshi modda ketmaydigan jarayon | | Jiffuziyasi, mustaqil |
| Konsentratsiya yuqori bo'lgan tomonga difTuziya tezligi, qarama-qarshi tomonga nisbatan yuqori bo'ladi. | | |
| Aktiv transport (2.10-rasm) | Katta qutblangan, zaryad- lanmagan molekulalami tashiydi: aminokislotalar, glyukoza, nukleotidlar. H^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , NH_4^+ , Cl^- , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$ va boshqa ionlar | Energiya manbai talab etiladi (ATF gidrolizi yoki boshqa moddaning bir vaqtda o'tkazilishi) |
| Birlamchi aktiv transport (2.10-rasm) | Na^+ , K^+ -ATFaza Ca^{2+} -ATFaza H^+ -ATFaza | Energiya manbai - ATF |
| Ikkilamchi aktiv transport (2.10-rasm) | | Energiya manbai -tashiladigan moddalardan biri- ning konsentratsiya gradi- yenti |
| Simport (2.10-rasm) | Glyukozaning tashilishi Na^+ ioniga bog'liq holda amalga oshiriladi | Translokazalar yordamida nujayraga bir vaqtda ikkita modda tashiladi. Ulardan zri boshqa moddani kon- sentratsiya gradiyenti bo'- yicha o'tkazilishi hisobiga yuzaga kelgan konsen- tratsiya gradiyentiga qarshi D'z o'mini o'zgartiradi. |
| Antiport (2.10-rasm) | Ca^{2+} , Na^+ , - yoki H^+ . Ca^{2+} - faol antiport | Moddalarni o'tkazilishi qarama - qarshi yo'nalish- da ketadi. Ulardan biri boshqa moddani konsent- ratsiya gradiyenti bo'yicha o'tkazilishi hisobiga sodir bo'ladi. |

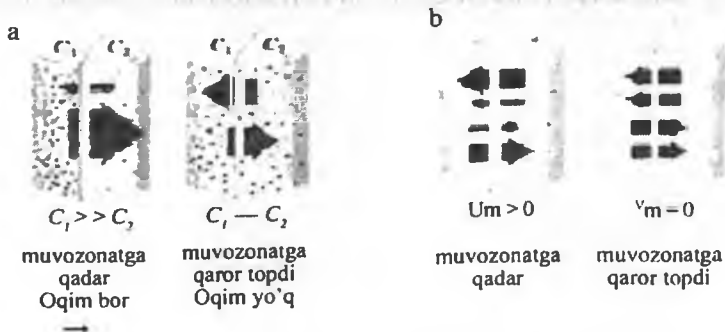
*- barcha zaryadlangan molekulalar uchun lipid meinbrana o'tkazuvchan emas;

** - har bir modda yoki moddalar g'ruhi uchun o'zining o'tkazuvchilari mavjud.



2.10-rasm. Membrana orqali moddalarning tashilish tiplarini sxematik aks ettirilishi

Biologik membranalar "ion kanallari" ni saqlaydi (2.11-rasm), ular orqali bir qator ionlarning (Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^-) membrana orqali tashilishi amalga oshadi.

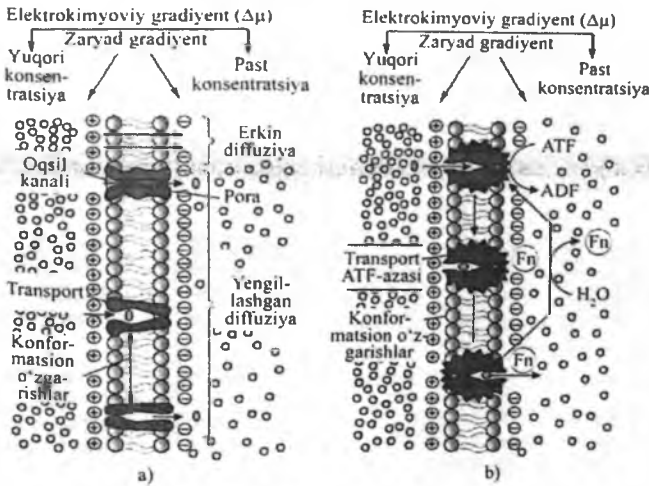


2.11-rasm. Membrana orqali moddalarning harakati: a-neytral moddalarning harakati muvozonatga erishilg'uncha past konsentratsiya

tomoniga yoʻnalgan: membrana orqah harakatlanish tezligi (yirik oʻq) konsentratsiya gradiyentigaporsional C/C^b -zaryadlang anmoddalarharakatielektrokimyoviy potensial (v_m) va kimyoviy konsentratsiya farqi bilan belgilanadi (ionlar harakati $v_m = 0$ gacha davom etadi).

Ion kanallari oligomer oqsil tuzilmalardan tashkil topgan boʻlib, ular membrananing tashqi yuzasidan to ichki yuzasigacha yorib kiradi va gidrofil (suv bilan toʻlgan) kanal hosil qiladi. Ion kanallari ochiq yoki yopiq boʻlishi mumkin. Kanal holatining oʻzgarishlari gormon yoki boshqa signal molekularar tomonidan boshqariladi.

Ionlar elektr zaryadiga ega boʻladi, shuning uchun qarama-qarshi zaryadlangan ionlar membrana tomonidan ikki maydonga ajrab qolganda transmembran elektr potentsiali - Ap yuzaga keladi (voltlarda aks ettiriladi). Bu membrana orqali ionlami oʻtkazilishiga qarshilik qiluvchi kuch boʻlib, bunda ionlar Ap ni kamaytirish uchun harakat qilishni boshlaydi. Shuning uchun zaryadlangan moddaning yoʻnalishikimyoviy vaelektgradiyentigabogʻliqboʻladi. Bu ikki omil birgalikda elektrokimyoviy potensial (Ap) yoki konsentratsiyaning elektrokimyoviy gradiyentini yaratadi (2.12-rasm).



2.12-rasm. Membrana orqali moddalar tashilishi tiplarining sxematik aks ettirilishi: a — passiv transportning ta'sir mexanizmi, b - aktiv transportning ta'sir mexanizmi

Membraning tashqi yuzasida musbat zaryad (+) yuqori konsentratsiyaga ega bo'lsa, ichki tomonida manfiy zaryad (-) konsentratsiyasi ustunlik qiladi. Gradiyentning shakllantirish manbai bo'lib, Ca^{2+} , Na^+ kationlari, organik anionlar va Cl^- ioni xizmat qiladi.

Tashqi muhit va hujayraning ichki hajmi o'rtasida ionlarning taqsimlanishi *Nernst tenglamasi* bilan ifodalanadi:

$$\Delta\psi_G = \frac{R \cdot T}{F \cdot n} \cdot \ln \frac{C_{tashqi}}{C_{ichki}},$$

bunda, $\Delta\psi_G$ — membranalararo potensial (V), R gaz doimiysi, T - harorat (K); F - Faradey konstantasi; n - ionlar soni; C - konsentratsiya.

Hujayralar tinch holatda bo'lganda membrana potentsiali 0.05-0.09V ni tashkil etadi. Plazmatik membraning ichki tomonida manfiy zaryadlarning miqdori ustunlikka ega bo'ladi.

Tirik hujayrada oddiy va yengillashtirilgan difuziya bo'yicha moddalar oqimi hech qachon to'xtamaydi. chunki konsentratsiyaning tenglashishiga hech qachon erishilmaydi.

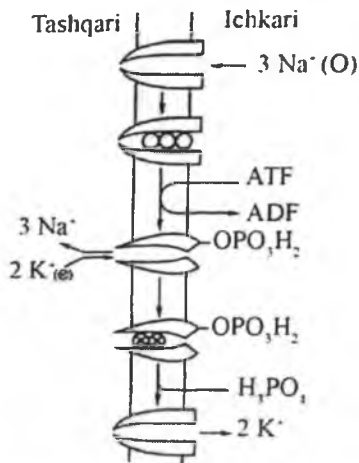
Tashuvchi oqsil o'tkaziladigan moddaga komplementar bo'lgan bog'lanish markaziga ega bo'ladi. shuning uchun oddiy difuziyadan farqli yengillashtirilgan diffuziya uchun maxsus moddalarga yuqori darajadagi moslik xosdir. O'tkaziladigan modda translokazaga (tashuvchi oqsil) birikadi. uning konformatsiyasi o'zgaradi, membranada kanal ochiladi va membraning boshqa tomonidagi modda ozod bo'ladi, translokaza yana dastlabki holatini qabul qiladi va tashuvchilik vazifasini bajaradi. Kanalda gidrofob qarshilik mavjud emas, shuning uchun bu mexanizm yengillashtirilgan diffuziya deb nomlanadi. Boshqa holatlarda bir vaqtda bir necha oqsil- o'tkazuvchilar ishtirok etishi mumkin. Bunday holatlarda birikib bo'lgan moddaning o'zi membraning qarama-qarshi tomoniga o'tib olmag'uncha bir oqsildan boshqasiga (goh bir oqsil bilan, goh boshqa oqsil bilan birikkan holda) o'tib boradi.

Aktiv transportda oddiy va yengillashtirilgan difuziyadan farqli moddaning o'tkazilishi konsentratsiya gradiyentiga qarshi yuzaga keladi (2.4-jadvalga qarang). Ushbu usul energiya sarfi bilan bog'liq, ba'zida energiya manbai ATF gidrolizi bo'lishi mumkin (birlamchi aktiv transport - I) yoki bir moddaning gradiyenti boshqa moddaning

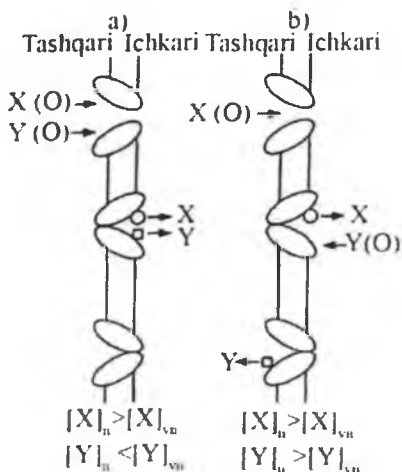
tashilishi uchun qo'llaniladi (ikkilamchi aktiv transport - II).

ATF energiyasi hisobiga ba'zi mineral ionlarning faol tashilishi ion nasoslari ishtirokida amalga oshiriladi (tashuvchi ATFaza lar). Bu oqsilli qurilma tashiluvchi ionni tanlab biriktirib olish va ATF ni gidrolizlash (I) qobiliyatiga ega. Bunda ATF gidrolizining energiyasi membrana tomonlari bo'ylab ionlar konsentratsiyasining energiya farqlariga aylanadi. Misol tariqasida natriyli nasos (Na^+ , K^+ - ATF azalar) ATF hisobiga Na^+ va K^+ ionlarini o'tkazish qobiliyatiga ega. Mazkur harakat mexanizmi ATFazaga Na^+ ning uchta ionini biriktirish bilan tavsiflanadi, ular ATFni ADF va fosfat kislotaga qoldig'iga parchalovchi fermentni faollashtiradi. Fosfat qoldig'i ATFazaga birikadi, natijada fermentning fosforillanishi yuzaga keladi va uning konformatsiyasi o'zgaradi. Ion kanali membrananing ichki tomonidan yopiladi va tashqi tomonidan ochiladi. Bir vaqtning o'zida Na^+ ioniga nisbatan biriktirib olish markazining moyilligi kamayadi. Na^+ ning barcha uchta ionni fermentni tark etadi va uning botflab olish markaziga K^+ ning ikki ionni birikadi, ular ferment konformatsiyani teskari yo'nalishda o'zgartiradi; ion kanali membrananing tashqi tomonidan yopiladi va ichki tomonidan ochiladi. Bir vaqtda fermentdan suv ishtirokida fosfat kislotaga qoldig'i ajralib chiqadi. K^+ ionlariga moyillik pasayadi va ular sitozolda ozod bo'ladi. ATF gidrolizining energiyasi membrananing turli tomonlarida ionlarga bo'lgan moyillikni o'zgartirish uchun zarurdir. Shunday qilib, ion nasosining to'liq ish siklida hujayralararo bo'shliqqa hujayradan 3 Na^+ , teskari yo'nalishda esa 2 K^+ ionlari o'tkaziladi (2.13-rasm).

Natriyli nasos elektrogen rejimda ishlaydi. Bu yerda kationlarning o'tkazilishi ularning konsentratsiyasidagi farqlar bilan ekvivalent emas, bir vaqtning o'zida elektrik potentsiallar tarqi yuzaga keladi (0,1 dan kam V). Shunday qilib, membranalararo elektrokimyoviy potentsial (V_m) yuzaga keladi, u hujayra ichida modda konsentratsiyasining ortiqcha miqdorini tenglashtiradi (Donnan muvozanati). Ko'plab makromolekulalar membrana orqali erkin o'ta olmaydi, shuning uchun osmos hisobiga suv hujayra ichiga kirib borishga urinadi, hujayra shishadi va membrananing yorilishi yuzaga kelish mumkin. Natriy nasosining bajaradigan ishi hujayraning bunday shishishiga qarshilik qilishi mumkin, bu esa membrananing har ikki tomonida potentsiallar farqini yuzaga kelishiga olib keladi.



2.13-rasm. Na^+ , K^+ -ATFazalar harakat mexanizmi



2.14-rasm. Simport (a) va antiport (b) mexanizmlari

ATFazalar) ATF hisobiga Ca^{2+} ionlarining konsentratsiya gradiyentiga qarshi membrana orqali o'tkazadi. Protonli nasos (H^+ -ATFazalar) ATF hisobiga H^+ ionlarini o'tkazish qobiliyatiga ega. Bunda protonli elektrokimyoviy potensial yuzaga keladi.

Moddani membrana orqali faol tashilishi boshqa moddaning ATF energiyasining konsentratsiya gradiyenti hisobiga amalga oshishi mumkin. Bunday hollarda tashuvchi har ikki X va Y moddani bir vaqtda hamda bir yo'nalishda amalga oshiradi (simport). Bunda Y o'z konsentratsiya gradiyentiga qarshi tashiladi. Tashiluvchi moddani maxsus bog'lash markazlari yordamida birikishi va ajralishi tashuvchining konformatsiyasida o'zgarishlarni chaqiradi. X moddasini o'z konsentratsiya gradiyentiga qarshi yo'nalishda o'tkazilishini, qarama-qarshi o'tuvchi boshqa Y moddani o'z konsentratsiya gradiyenti bo'yicha o'tishi *antiport* deb nomlanadi. Har ikki holatda ham bog'lashning maxsus markazlari yordamida o'tkaziluvchi moddaning birikishi va ajralib chiqishi tashuvchi konformatsiyasida o'zgarishlarni chaqiradi (2.14-rasm).

Yurak glikozidlari (yurak kasalliklarini davolash uchun qo'llaniladigan dorivor moddalar g'ruhi) membranalar orqali

tashuvchilarning ingibitori bo'lib hisoblanadi. Ulardan biri Na⁺, K⁺-ATFazani ingibirlovchi strofantin G (uabain) dir. U miokardning qisqarish tezligi va kuchini oshiradi, miokardning qo'zg'aluvchanlik bo'sag'asini pasaytiradi, AB o'tkazuvchanlikni pasaytiradi. Yurak yetishmovchiligida strofantin G ning qo'llanilishi yurakning zarbali va daqiqali hajmini oshishiga, qorinchalarning bo'shashini yaxshilanishiga olib keladi, bu esa miokardning kislorodga bo'lgan ehtiyojini pasayishi bilan bog'liqdir.

Floridzin (o'simliklar ildizida uchraydigan flavonollar g'ruhi) organizmda glyukozuriyani chaqiradi. U nefronlar hujayrasida glyukoza tashuvchilarini ingibirlaydi, natijada buyrak kanalchalarida glyukozaning rezorbsiyasi to'xtaydi yoki sekinlashadi. Shuning uchun u tajriba maqsadida glyukoza metabolizmini o'tganishda qo'llaniladi.

3-BOB

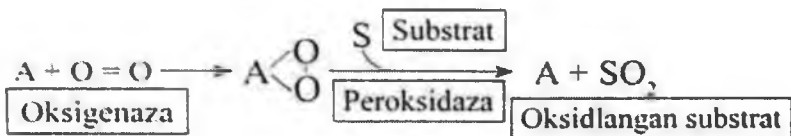
ENERGIYA ALMASHINUVI

3.1. Energiya almashinuvining o'tganish tarixi

Biokimyoning eng dolzarb masalalaridan biri - *energiya almashinuvidir*. Bu masalani chuqurroq o'rganib chiqilsa, oziq-ovqat iste'molini kamaytirish, metabolizmni optimallashtirish mumkin bo'ladi. Bu dunyodagi o'limning asosiy sabablaridan biri bo'lgan semizlik, infarkt va insult kabi muammolarning oldini olishga yordam beradi.

Oziq-ovqat tarkibida iste'mol qilinadigan oqsillar, yog'lar va uglevodlar asosan uglerod, vodorod, kislorod va azot kabi elementlarni o'z ichiga oladi. Barcha tirik organizmlar biologik jarayonlarda ishlatiladigan energiyani ajratish va o'zgartirish qobiliyatiga ega. Bu qobiliyat tirik organizmlarda ko'p ming yillar mobaynida rivojlanib borgan. Oziq moddalarning energiyasini hayotiy energiyaga aylantirgan kimyoviy jarayonlar asrlar davomida olimlarni qiziqtirib kelgan. Misol uchun, Fransiyalik kimyogar Lavuaze energiya almashinuvini jarayonlarini o'rganishda, nafas olish hayotiy jarayon ekanligi haqidagi xulosaga keldi. U "nafas olish - bu kerosin lampasi yoki shamda yuz beradigan jarayon, ya'ni uglerod va vodorodning sekin yonishiga o'xshash narsa", degan xulosaga kelgan.

Energiya metabolizmini o'rganish jarayonida ushbu jarayonlarni tushuntiruvchi ko'plab nazariyalar ko'rib chiqildi. Birinchisi Baxning (1897) peroksidlanish nazariyasi. Ushbu nazariyaga ko'ra, kislorod molekulasidagi qo'sh bog' uziladi va u A moddasi (akseptor) bilan reaksiyaga kirishib, AO, peroksid birikmasi hosil bo'ladi:



Keyin peroksidli birikma boshqa modda - substrat (S) bilan reaksiyaga kirishib, uni oksidlaydi. Natijada to'liq oksidlangan S va qaytarilgan A moddalar hosil bo'ladi. Hozirda ma'lumki, Baxning nazariyasining nolas olish jarayoniga hech qanday aloqasi yo'q, ammo uning ishlari nafas olish jarayonida yuzaga keladigan kimyoviy jarayonlarni o'rganishda katta ahamiyatga ega va kislorodning faollashtirish mexanizmlarini zamonaviy tushunish uchun zamin yaratdi.

Keyingisi Palladin nazariyasi edi (1907). U nafas olish jarayoni-ning fermentativ xususiyatlarini o'rganib chiqdi. Palladin aerob va anaerob nafas olish fazalari nafas olish mahsulotlarini doimiy ravishda qayta ishlaydigan spetsifik fermentlar bilan ta minlanib turishini ko'rsatdi:

Substrat Ferment Oksidlangan Qaytarilgan substrat tennent

Palladin nazariyasiga o'xshash Viland nazariyasi ham bor edi. Palladin nazariyasidan farqli, u oksidazalarning kislorodning spetsifik faollashtiruvchisi rolini qat'iyankor inkor qilgan edi.

Viland fikri bo'yicha molekulyar kislorodning o'zi vodorodni akseptorlardan uzib olishi mumkin. Palladin fikri bo'yicha esa vodorod akseptorlari o'z-o'zidan ularga bog'langan vodorodni ozod eta olmaydi. Uning fikricha, bu jarayon taqat oksidazlarning ishtiroki bilan amalga oshirilishi mumkin.

Viland nazariyasiga qarshi bo'lgan - Varburg nazariyasi ham bor edi. Uning fikri bo'yicha temirorganik birikmalarsiz organizmda molekulyar kislorod hech qanaqa oksidlanish jarayonida qatnasha olmaydi. Temirorganik birikmalarning vakili silatida geminterment ko'rilgan edi. Varburg aynan shu ferment molekulyar kislorodni faollashtirib, oksidlanish jarayonlarini boshlab beradi, deb ta kidlaydi. Demak, bu moddasiz oksidlanish jarayoni boshlanmaydi. Aslida Varburg va Palladin nazariyalari o'xshashligini ko'Tishimiz mumkin, ularning farqi shundaki birinchisi tajribaviy hayvonlar bilan ishlab kislorodni faollashtiradigan fermentni geminferment deb

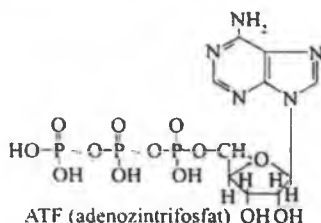
atagan, ikkinchisi esa o'simliklar bilan ishlab aktivatorni oksidaza deb nomlagan.

1929-yili Harvard tibbiyot maktabining bir g'ruh olimlari - Karl Loman, Cayrus Fiske va Yellapragad Subbarao hujayradagi adenzin trifosfat (ATF) molekulasini topdi va 1941-yilda Frits Lipman bu modda hujayradagi energiyaning asosiy tashuvchisi ekanligini ko'rsatdi.

1961-1966-yillarda ingliz biokimyogari Piter Mitchell xemosmotik nazariyani taklif qildi. Bu nazariyaga ko'ta ATF sintezi, moddalarni tashish va hujayradagi boshqa energiyaga bog'liq jarayonlar uchun energiya manbai bo'lib transmembrana potentsiallari xizmat qiladi.

3.2. ATF sintez qilinishi mumkin bo'lgan yo'llar

ATF - energiyaga boy molekuladir, chunki uning tarkibida ikki fosfoangidridli bog' mavjud. ATF uchidagi fosfoangidrid bog'i gidrolizlanganda adenzindifosfat (ADF) va fosfat kislotasi hosil bo'ladi. Bunda, hujayradagi normal sharoitlarda (pH-7,0, harorat 37°C) erkin energiyaning o'zgarishi 7,3 kkal/mol ga teng bo'ladi. ATF ko'plab anabolik jarayonlarning endergonik reaksiyalari uchun energiya manbai bo'lib xizmat qiladi. ATF ning erkin energiyasi tufayli organizm hayot faoliyati asosida yotgan turli xil ishlar (mushaklarning qisqarishi, moddalarning faol tashilishi va shu kabilar) bajariladi.



Energetik funksiya bilan birga, ATF tanada yana boshqa bir qator muhim vazifalarni bajaradi:

- boshqa nukleozid trifosfatlar bilan birgalikda ATF nuklein kislotalar sintezida boshlang'ich mahsulotdir;

- ATF ko'plab biokimyoviy jarayonlarni tartibga solishda muhim o'rin tutadi: u ko'p fermentlar uchun allosterik ta'sirga ega bodib, ularning boshqaruv markazlariga birikib, fermentativ faoliyatni oshiradi yoki pasaytiradi;

- ATF ba'zi gormonlar signalini hujayralarga uzatuvchi ikkilamchi vositachi - siklik adenozinmonofosfat o'tmishdoshidir;

- ATF sinapslarda mediatorlik vazitasini bajaradi va boshqa hujayralararo signalni o'tkazishda ham ishtirok etadi.

ATF organizmda ADFni fosforillanish yo'li bilan sintezlanadi:



Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, ATF ning inson tanasida sintezi ikki yo'l bilan yuz berishi mumkin:

1) substratli fosforillanish yo'li;

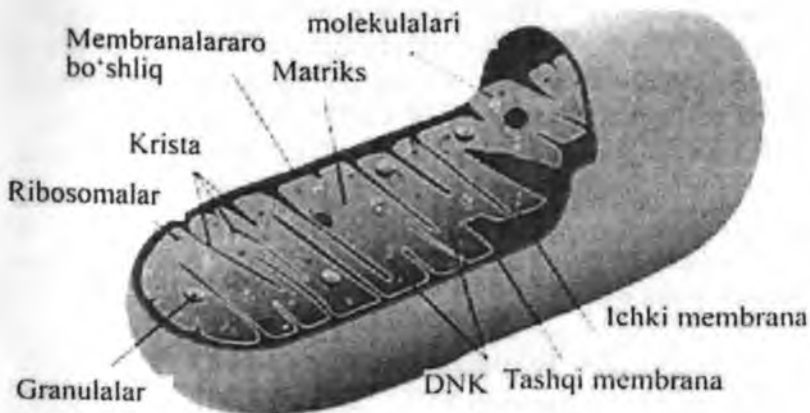
2) oksidlanishli fosforillanish orqali.

Substratli fosforillanish mitoxondriya va mitoxondriyadan tashqarida kechishi mumkin. Ushbu jarayon makroergik bog'liq birikmalar hisobiga kechadi. Bunday bog'liq uzilganida, ADF va fosfat kislotadan ATF molekulasini sintezlanishi uchun yetarli miqdorda energiya ajraladi. Substratli fosforillanishga misol sifatida, glyukozaning anaerob oksidlanishida ATF sintezini yoki Krebs halqasida suksinil-KoA dan suksinat hosil bo'lishida GTF molekulasini sintezini keltirish mumkin. Oksidlanishli fosforillanish faqatgina mitoxondriya membranasida joylashgan nafas zanjirida sodir bo'lishi mumkin. ADFning fosforillanish reaksiyalari va keyinchalik ATFni energiya manbayi sifatida ishlatish jarayonlari siklik jarayon bo'lib, bu energiya almashinuvining mohiyatini tashkil qiladi.

3.3. Mitoxondriyaning tuzilishi va biologik ahamiyati

Mitoxondriya deyarli barcha eukariotik hujayralarning sitoplazmasida joylashgan granulyar yoki ipsimon, o'z-o'zidan ko'payuvchi organelladir (3.1-rasm). Mitoxondriyalar hujayralarning sitoplazmasida joylashgan bo'lib, ularning nafas olish va energetik markazidir.

ATF-sintaza



3.1-rasm. Mitoxondriyaning sxematik tuzilishi

Ilk marotaba mitoxondriya 1850-yili mushak hujayralari ichida granulalar shaklida aniqlangan. Ularning hujayradagi soni organizm turi va hujayraning tabiatiga bogliq bo'lib, doimiy bo'lmaydi. Agar hujayraning energiyaga talabi yuqori bo'lsa, mitoxondriyalar soni ham ko'payadi, masalan jigar hujayrasida taxminan 1000 ta mitoxondriya mavjud. Faolligi pastroq bodgan hujayralarda mitoxondriyalar soni ham kamroq. Mitoxondriyalarning hajmi va shakli turli xil - spiral, dumaloq, cho'zilgan, kosa yoki hatto shoxlangan shaklda ham bo'lishi mumkin. Faolligi yuqori bo'lgan hujayralarda, ular yirikroq bo'ladi. Mitoxondriyalarning uzunligi 1,5-10 mkm va kengligi 0,25-1,00 mkm atrofida, lekin ularning diametri 1 mkm dan oshmaydi.

Mitoxondriyalar o'z shakllarini o'zgartirishi, ba'zilar hujayraning eng faol qismlariga ko'chishi mumkin. Bu harakat hujayraning ATFga bo'lgan ehtiyoji oshgan joylarda ko'p miqdorda mitoxondriyalarni to'plash imkonini beradi. Boshqa holatlarda mitoxondriyalarning holati, masalan, uchuvchan hasharotlarning mushaklarida deyarli doimiy bo'ladi.

Har bir mitoxondriya ikki membranadan tashkil topgan: ichki va tashqi. Tashqi va ichki membranalar orasida membranalararo bo'shliq mavjud. Ichki membrana uning yuzasini sezilarli darajada oshiradigan, nafas olish zanjirining tarkibiy qismlari joylashgan, krista

deb ataladigan ko'plab qatlamlar hosil qiladi. Ichki mitoxondrial membrana orqali ADF va ATF ning faol tashilishi amalga oshiriladi. Mitoxondrial matriksda Krebs siklida ishtirok etadigan ko'pchilik fermentlar joylashgan va yog' kislotalarining oksidlanishi kechadi. Bu yerda mitoxondrial DNK, RNK va 70S-ribosomalar mavjud.

Bu yerda asosiy energetik jarayonlar sodir bo'ladi va to'qimalaming nafas fermentlari joylashgan. Matriksning 50%i proteindan iborat va u yerda uch karbon kislotalari sikli, yog' kislotalaming p-oksidlanishi, keto kislotalarining oksidlanishli dekarboksillanishi kabi oksidlanish jarayonlari sodir bo'ladi.

3.4. To'qimaning nafas olishi

Mitchell nazariyasiga ko'ra, aynan to'qimaning nafas olishi yordamida mitoxondriyalardagi nafas zanjirida ATF biosintezi kechadi. Bu jarayonda elektron va protonlarni oksidlanadigan substratdan kislorodga tashishda ishtirok etadigan ferment va kofermentlar ishtirok etadi. Nafas zanjir tarkibiga quyidagilar kiradi:

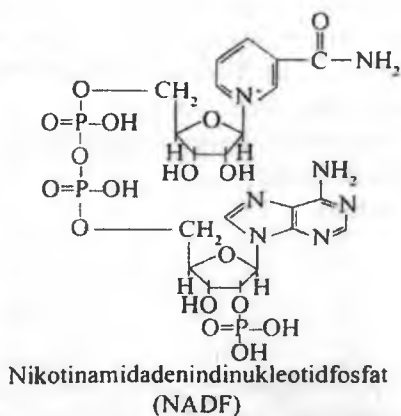
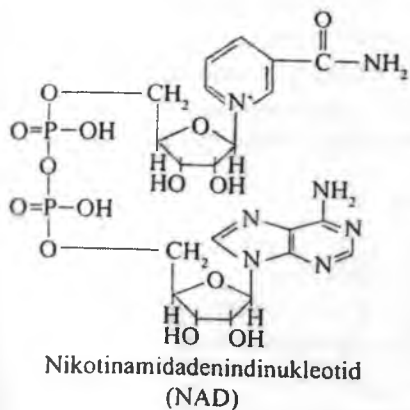
- a) fermentlar: NAD yoki FAD (FMN) ga bog'liq degidrogenazalar; sitoxromlar (gem saqlovchi gemoproteinlar);
- b) kofermentlar: NAD, FMN, KoQ, gem;
- d) elektron transport oqsillari (temir va olting'g'rt tutgan oqsillar).

Nafas zanjiri bir-biri bilan ubixinon (KoQ) va sitoxrom C bilan bog'langan to'rtta kompleks hosil qiladi. Jarayon proton va elektronlarni oksidlangan substratdan NAD yoki FAD koenzimlariga o'tkazish orqali boshlanadi. Qaysi kofermentdan boshlanishi, birinchi bosqichni katalizlaydigan degidrogenaza NAD yoki FAD ga bog'liqligi bilan belgilanadi. Lekin qaysi substratdan boshlansa ham, elektronlar va protonlar flavinlardan koenzim Q ga o'tadi. Undan keyin ularning yodlari ajralib elektronlar sitoxromlar zanjiri bo'yicha uzatiladi, protonlar esa matriksdan membranalararo bo'shliqqa uzatiladi.

I kompleks - NADH-KoQ reduktaza, III kompleks - KoQH₂-reduktaza va IV kompleks - sitoxromoksidaza deyiladi. II kompleks - suksinat-KoQ-reduktaza bo'lib, u qolgan komplekslardan alohida joylashgan va asosiy zanjirga kirmaydi.

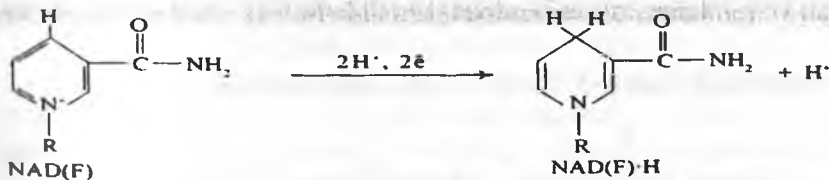
I kompleks. Birinchi kompleksga nikotinamid degidrogenazlari

kiradi. Bu fermentlarning oqsil boʻlmagan qismi dinukleotiddir: NAD' yoki NADF'. NAD va NADF lar tarkibiga PP vitamini hosilasi - nikotinamid kiradi. NAD' va NADF' lar nikotinamid dehidrogenazalarning (NADG) katalitik markazi tarkibiga kiradi. Ular kofermentdir, chunki ular fermentning oqsil qismi bilan kuchsiz bog'lar orqali bogdanadi va osongina ajralishi mumkin. Ular faqat reaksiya vaqtida protein qismiga birikadi:



NADG katalizalaydigan reaksiya substratning oksidlanish reaksiyasi hisoblanadi.

Elektron va protonni nikotinamid dehidrogenazalarga birikish mexanizmi



150 ga yaqin NADG oqsil qismi (apoferment) bilan farq qilishi ma'lum. Ko'p NADGning oqsil qismi faqat NAD yoki faqat NADF ni birlashtirishi mumkin, lekin ikkala kofermentni ham birlashtiradigan apofermentlar uchraydi. Mitoxondrial oksidlanishda ishtirok etadigan NADG lar mitoxondriya matriksida va nafas zanjirining boshqa vakillari esa ichki membranada joylashadi. NADGlar hujayra sitoplazmasida ham uchraydi. Mitoxondrial membrana

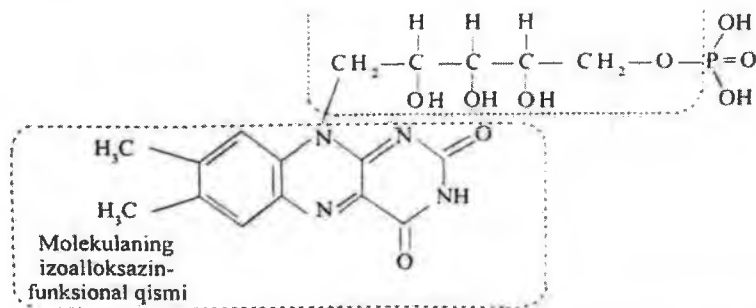
NADni o'tkazmagani uchun sitoplazmatik va mitoxondrial NADlar hech qachon aralashmaydi. Mitoxondriyalarda ko'p miqdorda NAD uchraydi, lekin NADF esa kam, sitoplazmada esa buning aksidir.

Mitoxondrial matriksdan NADH ikki vodorodni mitoxondriyaning ichki membranasidagi "I kompleks"ga uzatadi.

To'liq nafas zanjirida substrat oksidlanganda ikki vodorod atomi NADga ko'chadi. I kompleks tarkibida umumiy massasi 800 kDa bo'lgan 26 polipeptid zanjir mavjuddir. Kompleks tarkibida quyidagi oqsil bo'lmagan komponentlar mavjud: Flavin mononukleotidi (FMN), 5 ta FeS markazlari (temir-olting'g'rt markazlari): FeS_{1b}, FeS₂, FeS₃, FeS₄.

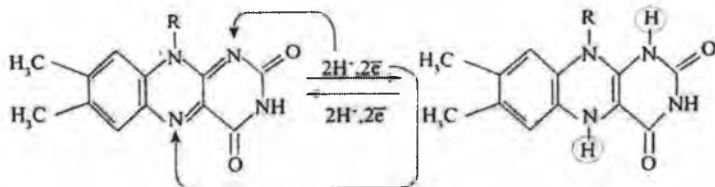
Vodorodni nafas zanjiri orqali tashishda FMN bu kompleksda ishtirok etadi.

Ribitol



Flavinmononukleotid (FMN)

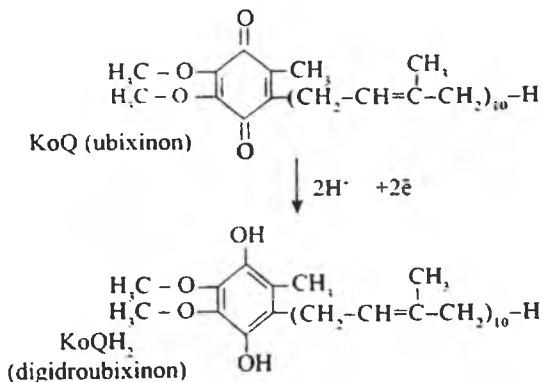
FMN ning vodorod transpordidagi ishtirokchining mexanizmi



Protonlar bilan bir vaqtning o'zida elektronlar ham ko'chiriladi. Redoks potensialdagi eng katta farqlar quyidagi tartibda joylashgan temir-sulfa

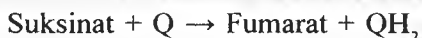
$$FMN \Rightarrow FeS_{1a} \Rightarrow FeS_{1b} \Rightarrow FeS_3 \Rightarrow FeS_4 \Rightarrow FeS_2$$

I kompleks - integral oqsil kompleksidir. U elektronlarning nafas zanjiri orqali uzatilishidan ajralib chiqadigan energiyadan foydalanib, matriksdan 4 protonni membranalararo bo'shliqqa uzatadi, ya'ni I kompleks proton generatori sifatida ishlaydi. Ushbu transportning aniq mexanizmi hali ham noma'lum. Undan keyin, I kompleks o'rtadagi tashuvchi - KoQ (ubixinon)ni ham qaytaradi:



Ubixinon - bu tarkibida izopren zanjiri bo'lgan, yog'da eruvchi past molekulyar moddadir. Uning tarkibida oqsil yo'q. KoQ vodorodni I kompleksdan oladi. Hosil bo'lgan KoQH⁺ vodorodni III kompleksga uzatadi.

II kompleks suksinatni fumaratgacha qaytaradi va ubixinonni qaytaradi:

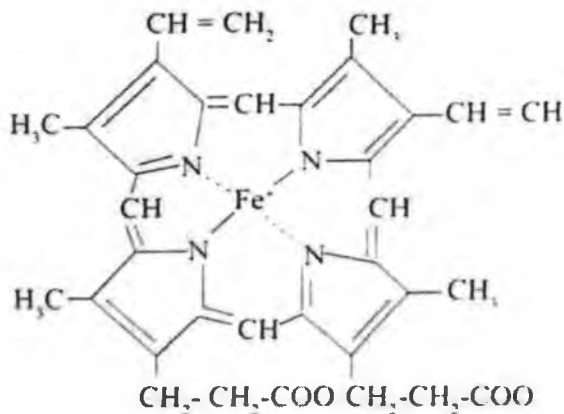


Elektronlar suksinatdan FADga ko'chadi, keyin FeS klasterlari orqali KoQ ga ko'chadi. Kompleksdagi elektron transporti proton gradiyentining generatsiyasiz kechadi. Suksinat oksidlanishidan hosil bo'lgan proton matriksda qolib, elektronlarni qabul qilgan xinonni qaytaradi. Shunday qilib, II kompleks membranada proton gradiyenti paydo bo'lishida ishtirok etmaydi va faqatgina elektronlarni suksinatdan ubixinonga o'tkazishda ishtirok etadi.

III kompleks. Uning tarkibida murakkab oqsil bo'lgan sitoxromlar va gemoglobin tarkibidagi gemga o'xshash prostetik g'mhlar mavjud.

Kompleks tarkibiga quyidagi komponentlar kiradi:

a) tarkibida tetrapirrol strukturali prostetik g'uh - gemning ikki turini saqlovchi sitoxrom b. Ikki xildagi gem sitoxromi ma'lum: b_h - past va b_h - yuqori oksidlanish-qaytarilish potentsialga ega bo'lgan sitoxromlar. Gemoglobin oqsilini gemiga o'xshash bo'lgan sitoxrom b ning prostetik g'ruhining tuzilishi 3.2-rasmda keltirilgan.



3.2-rasm. Sitoxrom b ning prostetik g'ruhi

b) FeS_m-temir-olting'g'rt klasteri;

d) sitoxrom C_r O'z tarkibida "C» turdagi gem tutadi.

Sitoxromlar bir-biridan quyidagilari bilan farq qilishi mumkin:

- oqsil qismining tuzilishi;
- oksidlanish-qaytarilish potentsialning qiymati;
- gemning atrofida joylashgan radikallarning tuzilishi;
- gemni oqsil qismiga birikishi: ba'zan gem sistein radikallari hisobiga kovalent bog' yordamida birikadi. Bu holat sitoxrom s¹ va s larda kuzatiladi. III kompleksdan koenzim Q ga o'tadigan ikki vodorod atomlaridan zanjirning qolgan qismida faqat elektronlar uzatiladi. III kompleks ikki protonni FF membranalararo bo'shliqqa o'tkazayotganida, matriksdan yana ikki protonni birlashtirib oladi. Shunday qilib, III kompleks umumiy holda membranalararo bo'shliqqa 4 ta proton chiqaradi. Shuning uchun III kompleks I kompleks kabi proton generatori vazifasini bajaradi, uning maqsadi - potentsiallar farqini (ApFF) hosil qilishdir.

HV kompleks sitoxromoksidaza deb ataladi. U matriksdan 4 ta

proton olishi mumkin. Ulardan ikkitasini membranalararo bo'shliqqa o'tkazadi, qolganlarini suv hosil qilishga sarflaydi.

Nafas zanjirida proton va elektronlarning tashilishi oxirgi substratga birdaniga emas, balki bosqichma-bosqich uzatilganligi uchun energiya ham darhol ajralmasdan asta-sekin (kichik miqdorda) ajraladi. Bu energiya miqdorlari bir xil qiymatda emasdir. Ularning qiymati ikki qo'shni tashuvchilarning potentsiallari farqi bilan belgilanadi. Agar bu farq kichik bo'lsa, unda energiya kam chiqadi va u issiqlik shaklida tarqaladi. Lekin bir nechta bosqichda u ATFning makroergik bog'larining sintezi uchun yetarli. Bunday bosqichlar:

- 1) NAD / FAD - potentsialning orasidagi farq 0,25 V;
- 2) sitoxromlar b / cc₁ - 0,18 V;
- 3) aa₃ / O² - 0,53 V.

Demak, substratdan olingan har bir juft vodorod atomidan to'liq nafas zanjirida 3 ta ATF molekulasi sintezlanadi:



N^{akroergik bog'} deb parchalanishi 30 kJ/moldan ortiq energiya ajratadigan kovalent bog' turiga aytiladi. Bu bog' «~» belgisi bilan ifodalanadi.

Mitoxondrial oksidlanish tizimida ajraladigan energiya tufayli kechadigan ATF sintezi - **oksidlanishli fosforlanish** deyiladi.

Mitoxondrial oksidlanishning barcha fermentlari mitoxondriyalarning ichki membranasida joylashgan. Proton va elektronlarning birinchi tashuvchisi - nikotinamiddehidrogenaza mitoxondriyaning matriksida joylashgan. Bu ferment vodorodni substratdan olib, keyingi tashuvchilarga uzatadi.

Tashuvchilar zanjirining har bir qismida maTum bir ketma-ketlik bor. Bu ketma-ketlik har bir moddaning oksidlanish-qaytarilish potentsiali bilan belgilanadi. Oksidlanish-qaytarilish potentsiali moddalarning elektronni olish va ushlab turish qobiliyatining kimyoviy xarakteristikasi bo'lib, u volt (V) larda o'tchanadi. Musbat potentsialga ega bo'lgan moddalar vodorodni oksidlaydi va manfiy potentsialga ega bo'lganlari vodorod bilan oksidlanadi. Eng past potentsial boshlang'ich qismida, eng yuqorisi - tashuvchilar

zanjirining oxirida joylashgan - kisloroddadir. Demak, vodorodning ko'chish potentsiali past moddalardan potentsiali yuqori moddalar tomoniga o'tadi.

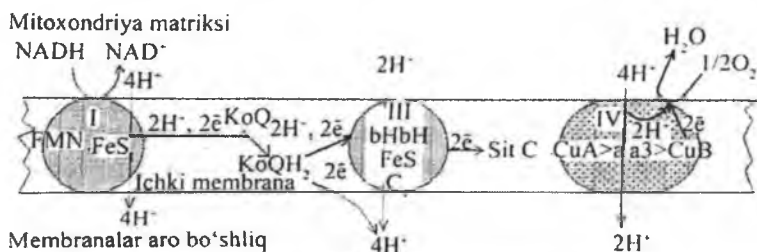
Nafas zanjirida kechadigan barcha reaksiyalar tutashgan. Vodorod va elektronlarni tashuvchilari ularning redoks potentsialiga mos ravishda qat'iy tartibda joylashgan.

Nafas olish zanjirining 3 xil varianti mavjud:

- 1) to'liq zanjir;
- 2) qisqartirilgan zanjir;
- 3) qisqa zanjir.

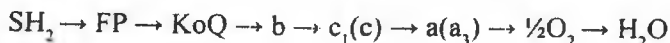
To'liq nafas zanjiri. Todiq nafas zanjiri mitoxondriyaning ichki membranasida joylashgan 3 multiferment komplekslaridan iborat. Ular rim raqamlari bilan belgilanadi - I, III, IV va ularni yuqorida ko'rib o'tdik. To'liq nafas zanjirining sxemasi 3.3-rasmda ko'rsatilgan.

Mitoxondrial oksidlanish



3.3-rcism. To'liq nafas zanjiri.

Qisqartirilgan nafas zanjiri. Bu zanjir suksinat, yog' kislotalar, glitserin va boshqalardan vodorod protonlarini biriktirib olgan flavoproteinlardan FP boshlanadi. FAD protonlarni ubixinonga, u esa o'z navbatida koenzim Q ga uzatadi. Reaksiyalarning davomi to'liq nafas zanjirniki kabi kechadi. Bunda 2 molekula ATF sintezlanadi:



Alohida ta'kidlash kerakki, qisqartirilgan nafas zanjirida FAD, to'liq nafas zanjirida esa FMN ishtirok etadi.

Qisqa nafas zanjiri. Bu jarayonda proton va elektronlar flavoproteinlardan to'g'ri kislorodga uzatiladi, natijada vodorod peroksidi hosil bo'ladi. Vodorod peroksidi toksik birikma bo'lib, katalaza fermenti ta'sirida kislorod va suvgacha parchalanadi. Bunda ATF sintezlanmaydi:

Mitoxondrial oksidlanish tizimi hujayraga kiradigan kislorodning 90 %ini iste'mol qiladi. Bu jarayonda kuniga 62 kg ATF hosil bo'ladi. Ammo organizm hujayralarida faqat 20—30 g ATF mavjud. Shuning uchun ATF molekulasi kuniga 2500 marta gidrolizlanadi va yana sintezlanadi (ATF molekulalarining o'rtacha yashash muddati yarim daqiqa).

Nafas olish zanjiridagi komplekslar vodorodni nikotinamid dehidrogenazalaridan havo kislorodiga yetkazadi, natijada proton konsentratsiyasining elektrokimyoviy gradiyenti ($\Delta p\text{H}^+$) paydo bo'ladi. Ushbu gradiyent matriks va membranalararo bo'shliq orasida paydo bo'ladi.

Uning tarkibiga ikki asosiy omil kiradi:

- 1) membrananing elektrik potentsiali ($\Delta\psi$);
- 2) pH gradiyenti (osmotik yoki kimyoviy gradiyent) ($\Delta p\text{H}$):
 $\Delta p\text{H}^+ = \Delta\psi - K\Delta p\text{H}$

$\Delta p\text{H}^+$ - musbat birlik bo'lib, uni volt (V) yoki energiya birliklarida (kJ/mol) o'tchash mumkin. pHning qiymatining bir birlikka o'zgarishi 0,06 V yoki 5,7 kJ/molga to'g'ri keladi.

$\Delta p\text{H}^+$ energiyasi quyidagi jarayonlarda qo'llaniladi:

- 1) ATF sintezi;
- 2) issiqlik ishlab chiqarish (ayniqsa, qo'ng'ir yog' to'qimasi va qushlarning mushak to'qimalari uchun muhim);
- 3) osmotik ishni bajarish (mitoxondriya matriksiga fosfat tashish);
- 4) muskul ishi (ba'zi hollarda).

Bulaming ichida inson uchun ATFning sintezi eng muhim.

ATF energiyasidan foydalanadigan asosiy jarayonlar:

- 1) turli moddalarni sintez qilish;
- 2) faol transport (membrana ichidagi moddalarni konsentratsiya gradiyentiga qarshi tashish). Sarflanadigan energiyaning 30 % Na, K - ATFazaga to'g'ri keladi;
- 3) mexanik harakat (mushaklar ishi).

3.5. ATF sintezi

Mitoxondriyaning ichki membranasida H^+ ga bog'liq bo'lgan ATF sintaza deb nomlanuvchi integral oqsil kompleksi joylashgan. Uning molekulyar massasi juda yuqori - 500 kDa dan ortiq. U ikki subbirligidan tashkil topgan: F_0 va F_1 .

F_1 mitoxondriyaning ichki membranasining matriksga qaragan yuzasida joylashgan qo'ziqorinsimon o'sma, F_0 esa bu membranani kesib o'tadi. F_0 subbirligi orasida protonlarni konsentratsiya gradiyenti bo'yicha mitoxondriya matriksiga qaytishiga imkon beruvchi proton kanali joylashgan.

F_1 o'z yuzasida ferment bilan birgalikda ADF va fosfatni bog'lab energiya sarflamasdan ATF hosil qilishi mumkin. Energiya faqat ATFni bu kompleksdan ozod qilish uchun sarflanadi. Bu energiya protonli kanal F_0 orqali proton oqimi o'tishi natijasida ajraladi.

Nafas olish zanjirida oksidlanish bilan qaytarilish orasida mutlaq bog'liqlik kuzatiladi: bir modda oksidlanganda boshqa modda, albatta, qaytariladi. Ammo ATF sintezida bog'liqlik bir tomonlama bo'ladi, ya'ni oksidlanish fosforillanishsiz borishi mumkin, lekin fosforillanish oksidlanishsiz hech qachon bora olmaydi. Bu mitoxondrial oksidlanish tizimi ATF sintezlamasdan ishlashi mumkin, lekin mitoxondrial oksidlanish tizimi ishlamas, ATF sintez qilinmaydi deganidir.

3.6. Oksidlanish va fosforillanish jarayonlarining ajralishi

Protonoforlar deb ataluvchi ba'zi kimyoviy moddalar proton yoki boshqa ionlarni (ionoforlar), ATF-sintazani chetlab o'tgan holda, membranalararo bo'shliqdan matriksga o'tkazib beradi. Natijada, elektrokimyoviy potensial yo'qoladi va ATF sintezi to'xtaydi. Ushbu hodisa oksidlanish va fosforillanishning ajralishi deb ataladi. Ajralish natijasida ATF miqdori kamayadi, ADF niki esa ortadi. Bu holda, NADH va $FADH_2$ ning oksidlanish tezligi ortadi, so'riladigan kislorod miqdori ham ortadi, lekin energiya issiqlik ko'rinishida ajralib P/O koeffitsiyenti keskin pasayadi. Ko'pincha, ajratuvchilar - lipofil modda bo'lib, membrananing lipid qatlami orqali osongina o'tadi. Bu moddalardan biri - 2,4-dinitrofenol, ionlangan holatdan

ionlanmagan holatga oson o'tib, protonni membranalararo masofada biriktiradi va matriksga o'tkazadi. Ajratuvchilarga ba'zi dori moddalari, masalan dikumarol (antikoag'lyant) yoki organizmda sintezlanadigan metabolitlar - bilirubin (gem metabolizmining mahsuloti), tiroksin (qalqonsimon bez gormoni) ham misol bo'la oladi. Bu moddalarning konsentratsiyasi ortganda ular oksidlanishni fosforlanishda ajrata boshlaydi.

3.7. Elektron tashish zanjirining termoreg'lyatorlik vazifasi

Elektron tashish zanjirida hosil bo'ladigan energiyaning 40 - 45% i ATF sinteziga sarflanadi. Energiyaning taxminan 25 % i moddalarni membrana orqali tashishga sarflanadi. Qolgan energiya issiqlik ko'rinishida tarqalib, issiq qonli hayvonlarda tana haroratini ushlab turish uchun sarflanadi. Bundan tashqari, oksidlanish va fosforillanish ajralganda qo'shimcha issiqlik hosil bo'ladi. Oksidlanish va fosforillanishning ajratilishi biologik foydali bo'lishi mumkin. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda va qishda uyquga ketadigan hayvonlarda issiqlik hosil bo'lishi uchun oksidlanish jarayonini fosforillanishdan ajratishga ixtisoslashgan to'qima - qo'ng'ir yog' to'qimasi mavjud. Qo'ng'ir yog' to'qimasi tarkibida mitoxondriyalar ko'p miqdorida bo'ladi. Mitoxondriya membranasida natas zanjiri termenllari ATF sintazaga nisbatan ancha ko'p. Barcha oqsillarning 10 % ga yaqini termogenin deb ataladigan ajratuvchi oqsilga to'g'ri keladi.

Qo'ng'ir yog' to'qimasi yangi tug'ilgan chaqaloqlarda bor, ammo kattalarda deyarli uchramaydi. So'nggi yillarda sut emizuvchilarning turli a'zo va to'qimalari mitoxondriyalarida qo'ng'ir yog' to'qimalarining termogenin oqsiliga o'xshash, ajratuvchi oqsillarning mavjudligini ko'rsatadigan dalillar topildi. Strukturasi bo'yicha termogenin ATF/ADF- antiporteriga o'xshash bo'lsa-da, nuklotidlarni olib o'tishga qodir emas, shu bilan birga u ajratuvchilik xossasiga ega bo'lgan yog' kislotalari anionlarini o'tkazish qobiliyatiga egadir.

Membrananing tashqi qavatida yog' kislota anioni protonni biriktirib, membranani kesib o'tadi va membrananing ichki tomonida dissotsiatsiyalanadi: protonni matriksga uzatib, proton gradiyentini

pasaytiradi. Hosil bo'lgan anion membrananing tashqarisiga ATF/ADF- antiporter yordamida qaytariladi.

Sovuq qotganda simpatik nerv uchidan noradrenalin ajraladi. Natijada lipaza faollashib, yog' to'qimalaridagi yog'lar parchalana boshlaydi. Hosil bo'lgan yog' kislotalari nafaqat "yoqilg'i", balki oksidlanish va fosforillanish jarayonlarining muhim reg'lyatori sifatida ham xizmat qiladi.

3.8. Oksidlanishli fosforillanish jarayonining ingibitorlari

Elektron transporti ingibitorlari - nafas zanjiri komponentlari bilan o'zaro ta'sirlashib, elektronlar tashish jarayonini buzadigan moddalardir. Ular to'qima toksinlari bo'lib, to'qima gipoksiyasini chaqiradi. Ularga:

1) Rotenon (insektitsid), uyqu dorilardan - amobarbital (amital) va sekobarbital -NADH-KoQ-reduktaza orqali elektronlarni tashishni susaytiradi;

2) **Pieritsidin A** (antibiotik), NADH-KoQ-reduktazani bloklaydi;

3) **Antimitsin A** (antibiotik), nafas olish zanjirini III kompleks (sitoxrom b, sitoxrom c) darajasida bloklaydi;

4) **Sianidlar** (CN⁻ ionlari) - Fe³⁺-sitoxromoksidaza bilan kompleks hosil qilib, Fe²⁺ningqaytarilishini tormozlaydi;

5) **Uglerod monooksidi** (CO) — gem bilan bog'lanib, uni kislorod bilan bog'lanishiga yo'l qo'ymaydi, sitoxromoksidazani bloklaydi;

6) **Oligomitsin** (antibiotik), N⁺-ATF-sintazani (uning F₀ — fragmentini) ingibirlaydi.

Organizmga PP va B, vitaminlarni (ular NAD va FAD ning o'tmishdoshlari) yoki temir va mis mikroelementlarni kirayotgan miqdori kam bo'lsa ham, to'qima nafasi tormozlanadi.

3.9. To'qima nafas olishining qo'shimcha fermentlari.

H₂O₂ va CO₂ hosil bo'lishi

To'qimaning nafas olishi - bu to'qimalar tomonidan kislorodni yutib, organik substratlarni oksidlab, karbonat oksidi va suvni

hosil qilish jarayonidir. Ko'rganimizdek, vodorod atomlari nafas zanjirida oksidlanib, suv hosil qiladi. Ammo substratni NAD- va FAD-bog'liq degidrogenazalar bilan degidrogenlanish jarayoni, bir vaqtning o'zida substratning karboksil g'ruhini CO_2 ko'rinishida ajralib chiqishiga o'lib keladi. CO_2 asosiy manbalari piro'zum va a-ketoglutarat kislotalaridir. Undan tashqari, aminokislotalar pirodoksalga bog'liq fermentlar ta'sirida dekarboksillanadi.

Hujayra yutgan kislorodning asosiy qismi (80-90 % gacha) mitoxondriyada energiya ishlab chiqarish uchun ishlatiladi. Biroq kislorod steroidlar, prostaglandinlar, leykotrienlar, tirozin, katexolaminlar sintezi, yot moddalarning metabolizmi kabi maqsadlarda ham ishlatiladi. Bu holda kislorodning bir qismi nofermentativ yo'llar bilan yoki monooksigenazalar ta'sirida faol shakllariga o'tishi mumkin (masalan, superoksid, gidroksil, peroksid radikallari, singlet kislorod, vodorod peroksidi va organik peroksidlar). Masalan, mitoxondriyalarda 8 % ga yaqin kislorod taol shaklga o'tishi mumkin, chunki FMNH, elektronlarni nafaqat ubixinonga uzatishi mumkin, balki to'g'ridan-to'g'ri kislorod molekulasiga uzatishi mumkinki, bunda superoksid radikali hosil bo'ladi. Superoksid radikali va vodorod peroksidi yana ksantinoksidaza, monoaminooksidaza, NADFH-oksidaza, sitoxrom P.₉₀ va boshqalar ta'sirda ham hosil bo'lishi mumkin. Superoksid radikali superoksiddismutaza fermenti ta'sirida vodorod peroksidiga ($\text{H}^{\wedge}\text{OJ}$ aylanadi, u esa katalaza, peroksidaza yoki glutationperoksidaza ta'sirida suvgacha parchalanadi. Kislorodning faol shakllarini zararsizlantiradigan fermentlar *antioksidant fennentlar* deb ataladi, chunki ular hujayrani oksidlanishli shikastlanishidan himoya qiladi:

3.10. Nafas nazorati

Nafas zanjiridagi fermentlarning ishi nafas nazorati nomli jarayon yordamida tartibga solinadi.

Nafas nazorati - bu elektrokimyoviy gradiyentning nafas zanjiri bo'ylab elektronlar tezligi (ya'ni nafas olish miqdori)ga bevosita ta'siridir. O'z navbatida gradiyent kattaligi to'g'ridan-to'g'ri ATF/ADF nisbatiga bog'liq bo'lib, ularning hujayradagi umumiy miqdori esa deyarli doimiydir ($[\text{ATF}] + [\text{ADF}] = \text{const}$). Katabolizm jarayoni

ATF miqdorini doimiy ravishda yuqori va ADF miqdorini esa past darajada ushlab qolish uchun mo'ljallangan.

ADF miqdori pasayib ATF miqdori ortganda proton gradiyenti ortadi, bu esa ATF-sintaza substrati kamayib, H⁺ ionlari mitoxondriya matriksiga o'tmaydi, degani. Bunda gradiyentning ingibitor ta'siri kuchayib, elektronlarning zanjirdagi harakati pasayadi. Ferment komplekslar qaytarilgan holatda qoladi. Natijada I va II komplekslarda NADH va FADH, larning oksidlanishi susayadi, Krebs halqasining fermentlari ingibirlanadi va hujayradagi katabolizm sekinlashadi.

Proton gradiyentining pasayishi hujayra ishlayotganida, ya'ni ATF zaxiralari tugaganida va ADF miqdori ortganida kuzatiladi. Bunday holda ATF-sintaza faol ishlab, H⁺ ionlari F₀ kanal orqali matriksga o'tadi. Bu holda tabiiyki gradiyent pasayib, elektronlar oqimi ortadi, natijada H⁺ ionlarini membranalararo bo'shliqqa o'tishi ham ortadi va ular qayta ATF-sintaza orqali mitoxondriya matriksiga o'tib, ATF sintezlanishi jarayonlari kuchayadi. I va II ferment komplekslari (elektronlar manbayi sifatida) NADH va FADH₂ larning oksidlanishini kuchaytiradi hamda NADH ning piruvatdehidrogenaza kompleksi va Krebs halqasidagi ingibitorlik ta'siri yo'qoladi. Buning natijasi o'taroq uglevod va yog'taming katabolizmi faollashadi.

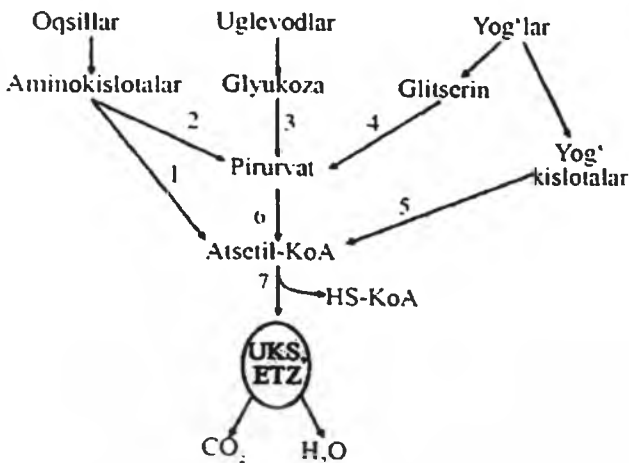
4-BOB

KATABOLIZMNING UMUMIY YO'LLARI

4.1. Katabolizmning umumiy yo'llari

Tirik organizmlarda katabolizm 3 asosiy bosqichga bo'linadi. Birinchi bosqichda oqsillar, polisaxaridlar va lipidlar kabi yirik organik molekulalar hujayra tashqarisida kichik tarkibiy qismlarga parchalanadi (hazmlanish jarayoni). Undan keyin, bu kichik molekulalar hujayralarga kirib piro'zum kislotaga, keyinchalik esa, atsetil-KoAga aylanadi (katabolizmning spetsifik yo'llari). O'z navbatida, koferment A ning atsetil g'ruhi Krebs halqasida va nafas zanjirida karbonat anhidrid va suvgacha parchalanib, energiyani ajratadi (katabolizmning umumiy yo'llari), u o'z navbatida ATF ko'rinishida to'planadi.

Demak, katabolizmning birinchi va ikkinchi bosqichlarida turli moddalarning parchalanishi o'ziga xoslik bilan kechadi, uchinchi bosqichda esa hosil bo'lgan mahsulotlarning parchalanish yo'llari bir xil bo'lib, ular umumiy yo'llar deb ataladi (4.1-rasm).



4.1-rasm. Katabolizmning spetsifik va umumiy yo'llari: 1-5 - katabolizmning spetsifik yo'llari; 6,7 - katabolizmning umumiy yo'llari. UKS - uch karbon kislotalari sikli; ETZ - elektron transport zanjiri.

4.2. Katabolizmning birinchi bosqichi

Katabolizmning birinchi bosqichi hazm bo'lish, so'rilish va to'g'ridan-to'g'ri hujayraga kirishdan iborat.

Ovqat hazm qilish jarayonida oqsillar proteaza fermenti ta'sirida, avval oshqozonda polipeptidlarga, so'ngra ichakda aminokislotalarga parchalanadi. Aminokislotalarning so'rilishi ingichka ichakda ikkita asosiy mexanizm orqali sodir bo'ladi: natriy bilan simport va y-glutamil sikli.

Uglevodlarning parchalanishi og'iz bo'shlig'ida boshlanadi, ular so'lak tarkibidagi amilaza fermenti ta'sirida dekstrinlarga parchalanadi. Pankreatik amilaza ta'sirida uglevodlar parchalanishni davom ettirib, monosaxaridlarga aylanadi. Monosaxaridlarning so'rilishi ichakda faol transport va diffuziya orqali sodir bo'ladi.

Katta odamlarda lipidlarning parchalanishi ichakda lipaza fermenti va o't kislotalari ta'sirida sodir bo'ladi. Bolalarda lipidlarning parchalanishi og'iz bo'shlig'ida tilning ildizi shilliq qavatida lingval

lipaza ta'sirida boshlanadi, oshqozonda davom etadi, chunki bu lipaza oshqozondagi nordon pH muhitida faollashadi.

YogTaming so'rilishi o't kislotalarning ta'sirida ingichka ichakning proksimal qismida kechadi.

Katabolizmning bu bosqichida molekula tarkibidagi energiyaning taxminan 1 %i ajralib chiqadi. U issiqlik sifatida tarqaladi.

4.3. Katabolizmning ikkinchi bosqichi

Katabolizmning ikkinchi bosqichida birinchi bosqichda hosil bodgan organik moddalar fermentativ parchalanadi. Ushbu bosqichning reaksiyalarida kislorod ishtirok etmaydi.

Hujayraga uglevodlar monosaxaridlar sifatida kiradi, bulardan eng muhimi glyukoza bo'lib, u hujayrada glikoliz orqali piruvatgacha parchalanadi. Katabolizm jarayonida yogTar [3-oksidaanishga uchrab, piruvat hosil bo'lishini chetlab o'tib, to'g'ridan-to'g'ri atsetil-KoA ga aylanadi.

Katabolizmning ikkinchi bosqichi sitozol va mitoxondriyalarda yuz beradi. Olingan energiyaning bir qismi issiqlik shaklida tarqaladi va modda energiyasining taxminan 13 %i ATF molekularida makroergik bog'lar ko'rinishida to'planadi.

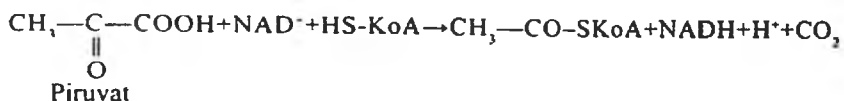
4.4. Katabolizmning uchinchi bosqichi

Pirozum kislota boshlang'ich moddalarga bog'liq bo'lmagan holda doimo CO_2 va H_2O gacha parchalanadi. Bli jarayon doimo bir xil yo'l bilan boradi. (Katabolizmning umumiy yo'li).

Katabolizmning umumiy yo'li quyidagilarni o'z ichiga oladi:

- 1) piruvatning oksidaanishli dekarboksillanish reaksiyasi;
- 2) sitrat sikli (Krebs sikli yoki uchkarbon kislotalar sikli);
- 3) mitoxondriya membranasida elektronlar tashilib, ATF sintezlanishi.

Piruvatning oksidaanishli dekarboksilanishi. Piruvatning oksidaanishli dekarboksilanishining birinchi reaksiyasi quyidagi umumiy tenglama bilan ifodalanadi:



Bu reaksiyani murakkab **piruvatdegidrogenaza kompleksi (PDK)** katalizlaydi.

Piruvatdegidrogenaza kompleksi (PDK), uch tipdagi katalitik protomerlardan tashkil topgan, ular uch fermentdan iborat: - piruvatdekarboksilaza, E_2 - digidrolipoiltransatsetilaza va E_3 - digidrolipoildegidrogenaza (4.1-jadval). Har bir ferment turli xil protomerlarni o'z ichiga oladi. Uchala fermentning protomerlari koferment bilan mustahkam bog'langan.

4.1-jadval

Sut emizuvchilarning piruvatdegidrogenaza kompleksi

| Ferment | Belgi | Monomerlar soni | Koferment | Vitamin |
|-------------------------------|-------|-------------------|----------------------|--|
| Piruvat-dekarboksilaza | E_1 | 120 (30 tetramer) | Tiamindifosfat (TDF) | • 4 |
| Digidrolipoil-transatsetilaza | E_2 | 180 (60 trimer) | Lipoamid, HS-KoA | Lipoat kislotasi, Pantoten kislotasi (B $_5$) |
| Digidrolipoil-degidrogenaza | E_3 | 12 (6 dimer) | FAD, NAD $^+$ | B $_2$, PP |

NAD $^+$ va HS-KoA kofermentlari kompleks tarkibiga faqat reaksiya vaqtida kirib jarayon tugaganda oxirgi mahsulotlar - atsetil KoA va NADH $^+$ sifatida ajralib chiqadi. Kompleks tarkibiga kiradigan fermentlar shunday joylashganki, bu ularga kompleksning bir necha yerida kechadigan o'xshash reaksiyalarni bir vaqtning o'zida olib borishni ta'minlaydi. Oraliq metabolitlar bir faol markazdan ikkinchisiga ko'chiriladi, bu esa ferment kompleksining faoliyatini imkon qadar samarali qiladi. Kompleks tarkibiga PDK kinazasi va fosfatazasi kabi boshqaruvchi protomerlar ham kiradi.

Pirozum kislotaning oksidlanishli dekarboksillanishi

Piruvatdehidrogenaza kompleksiga kiruvchi har bir ferment ma'lum bir reaksiyani katalizlaydi (4.2-rasm):

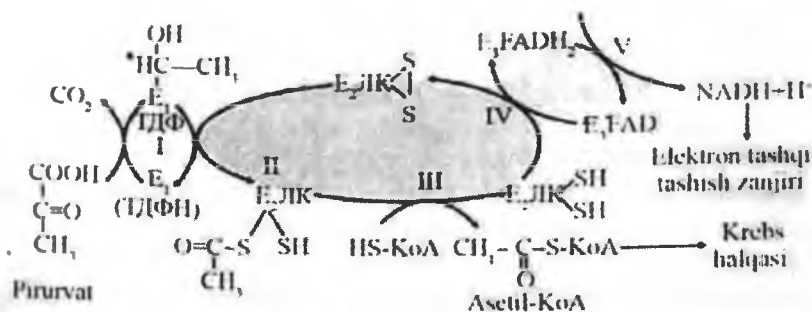
I - E₁-piruvatdekarboksilaza piruvatni dekarboksillanishini katalizlaydi va C₂- fragmentni TDFga o'tkazib, gidroksietilning hosil bo'lishini katalizlaydi;

II - E₂-digidrolipoiltransatsetilaza gidroksietil g'ruhning oksidlanishini va lipoat kislotani amidiga C₂- fragmentning o'tishini katalizlaydi;

III — atsetillangan transatsetilaza HS-KoA bilan ta sirlashib lipoamidning qaytirilgan shakli va atsetil-KoA ni hosil qiladi;

IV - transatsetilazaning qaytarilgan shakli tarkibida FAD tutgan digidrolipoildehidrogenaza (E₃) tomonidan dehidrogenlanadi.

V - E₃ tarkibidagi FADH₂, NAD⁺ ta'sirida dehidrogenlanadi.



4.2-rasm. Piruvatdehidrogenaza kompleksida piruvatning oksidlanishli dekarboksillanishi bosqichlari

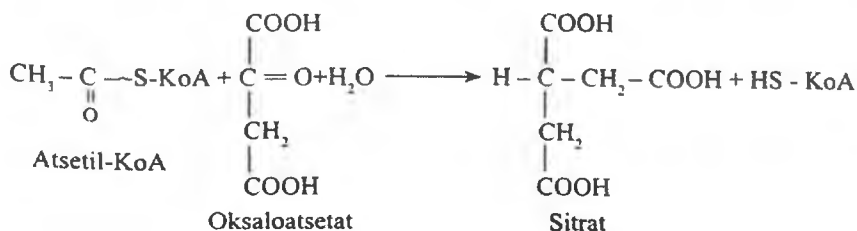
PDK tomonidan katalizlanadigan reaksiyalarda lipoat kislota E₂ fermentidagi lizin qoldig'i bilan bogdanadi, vodorod atomlarini va atsetil qoldiqlarini bir fermentdan boshqa fermentga o'tkazib beradigan "aylanadigan kronshteyn" vazifasini bajaradi.

4.5. Krebs halqasi

PDK tomonidan katalizlangan reaksiyada hosil bo'lgan atsetil-KoA, keyinchalik sitrat sikliga kiradi.

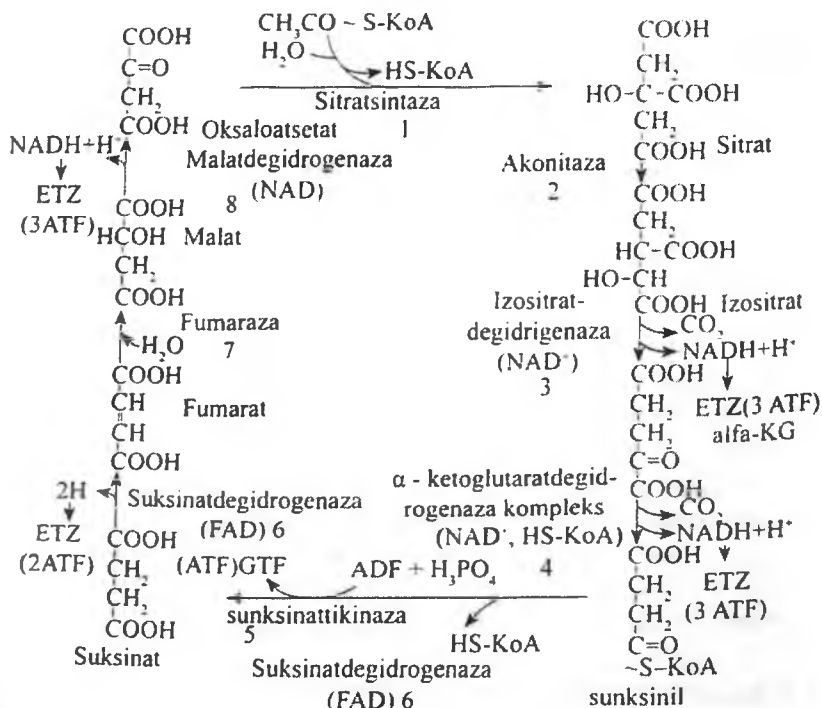
Sitrat sikli (uchkarbon kislotalar sikli (UKS), Krebs halqasi) - elektrontransport zanjiri (ETZ) uchun donorlamingasosiy manbayidir. Bu metabolik yo'l bir qator reaksiyalardan iborat bo'lib, uning natijasida atsetil-KoA CO₂ va H₂O gacha parchalanadi. Atsetil-KoA uglerod atomlari orasidagi bog'lar oksidlanishga chidamli bo'ladi. Krebs halqasiga kirganda atsetil qoldig'i o'zgarishlarga uchrab, ikki CO₂ molekulasini hosil qiladi. Degidrogenlash reaksiyalarida ajralgan vodorod atomlari esa ETZga NAD va FADga bog'liq bo'lgan degidrogenazalar yordamida yetkazib beriladi.

Krebs siklining birinchi reaksiyasida oksaloatsetat atsetil-KoA bilan sitrat sintaza yordamida kondensatsiyalanadi:



Bu reaksiyada katta miqdorda energiya hosil bo'ladi (AG = -8 kkal/mol), natijada muvozanat sitrat hosil bo'lishi tarafiga siljiydi va keyinchalik UKS dagi reaksiyalarning ketish ketma-ketligini belgilaydi. Sitratning hosil bo'lishi uchun siklning har bir aylanmasida bitta oksaloatsetat molekulasini sarflanadi, sikl tugaganda bu molekula qayta tiklanadi. Bu yo'l bilan bitta oksaloatsetat molekulasini katalizator vazifasini bajarib, bir necha bor ishlatilishi mumkin va bir qator atsetil qoldiqlarni oksidlaydi.

1-8 reaksiyalar siklning bir aylanmasini ifodalaydi (4.3-rasm).



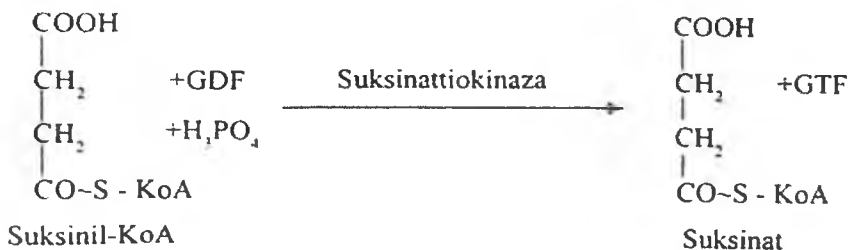
4.3-rasm. Krebs halqasi

NADHni har bir molekulasidan 3 molekula (3-, 4- va 8-reaksiyalarda), demak, jami 9 molekula ATF sintezlanadi; bir molekula FADH_2 dan (6-reaksiya) - 2 molekula ATF sintezlanadi. Shunday qilib, siklning har bir aylanmasida 11 ta ATF molekulasini oksidlanishli fosforillanish yo'li orqali va 1 ta ATF molekulasini substratli fosforillanish bilan sintezlanadi (5-reaksiya).

8 ta reaksiyani o'z ichiga olgan siklning bir aylanmasida 2 dekarboksillanish reaksiyasi hamda 2 CO_2 molekulasini hosil bo'ladi. Sitrat siklining 4 reaksiyasida dehidrogenlash jarayoni kuzatiladi va natijada kofermentlarning qaytarilgan shakllari hosil bo'ladi: bular 3 ta NADH molekulasini va suksinatdehidrogenaza ta'sirida 1 FADH_2 molekulasini.

Atsetil-KoA (C) ning atsetil qoldig'ini UKS da todiq oksidlanadi, natijada ETZ da oksidlanishli fosforillanish yo'li bilan 11 ta molekula ATF sintezlanadi.

UKS da 1 ta molekula ATF substratli fosforillanish yo'li orqali sintezlanadi:



Ushbu reaksiyada GTF sintezi uchun energiya donori bo'lib, substrat molekulasi xizmat qiladi. Aynan shuning uchun GTF sintezining bu usuli substratli fosforillanish deb ataladi. GTF va ATF energiya ekvivalentlari deb hisoblanadi. GTF energiyasi ATF energiyasiga nukleoziddifosfatkinaza ishtirokida aylanadi:

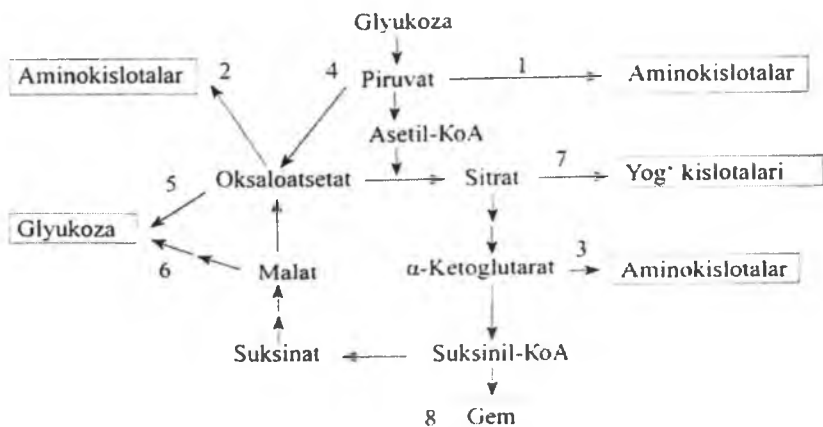
Demak, bitta molekula atsetil-KoA oksidlanganda hammasi bo'lib 12 molekula ATF sintezlanadi, ulardan 11 tasi oksidlanishli fosforillanish va 1 tasi substratli fosforillanish yo'li bilan sintezlanadi.

4.6. Katabolizmning umumiy yo'lining anabolik vazifalari

1. Katabolizmning umumiy yo'lining metabolitlari organizmdagi bir qator moddalar (aminokislotalar, glyukoza, yog' kislotalari va boshqa birikmalar) sintezida o'tmishdosh bo'lib xizmat qiladi (4.4-rasm).

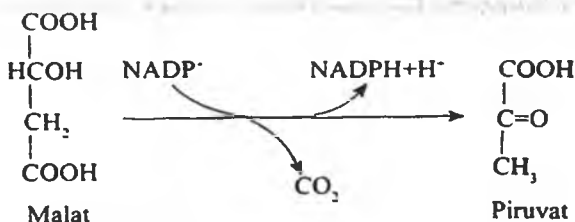
Sitrat siklining metabolitlari faqatgina ATF sintezi hamda bir qator birikmalarning uglerod skeleti uchun ishlatilmaydi, ular yana yog' kislotalari, steroidlar va boshqa moddalar biosintezida ishtirok etuvchi kofermentlarni qaytarish uchun vodorod donori bo'lib xizmat qiladi.

Misol uchun, UKS da hosil bo'lgan malat, mitoxondiyadan hujayra sitoplazmasiga o'tishi mumkin. Sitoplazmada NADP ga bog'liq degidrogenaza (malik ferment) malatdan piruvat hosil bo'lishidagi oksidlanishli dekarboksillanish reaksiyasini katalizlaydi.



4.4-rasm. Turli birikmalar sintezida katabolizmning umumiy yo'li metabolitlaridan foydalanish: 1, 2, 3 - almashtirib bo'ladigan aminokislotalar; 4, 5, 6 - glyukoza; 7 - yog' kislotalari; 8 - gem.

2. Sitrat siklining metabolitlarini kamayishi anaplerotik («to'ldiruvchi») reaksiyalar bilan qoplanadi, ularning asosiysi piruvatning karboksillanish reaksiyasidir:



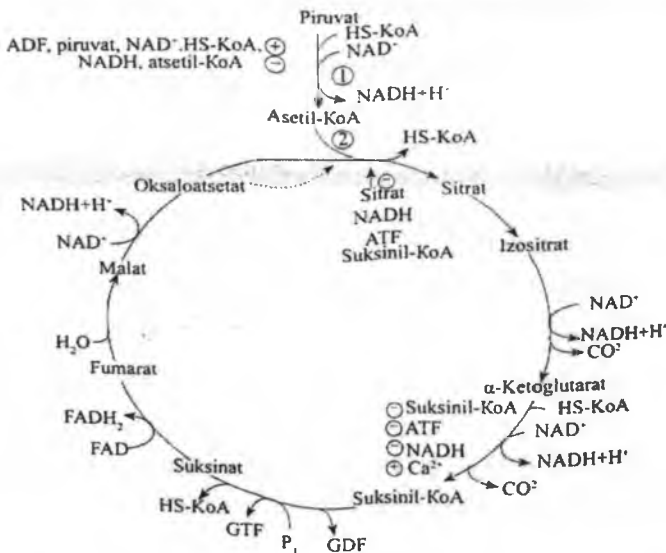
Ushbu reaksiya NADPH ning eng muhim manbai (biroq yagona emas) pentozofosfat oksidlanish yo'li hisoblanadi.

4.7. Energiya almashuvining boshqarilishi

Hujayradagi ATF sintezi energiya ehtiyojiga bog‘liq, bu ETZ va katabolizmning umumiy yo‘llari reaksiyalarining muvofiqlashtirilgan tartibga solinishi orqali amalga oshiriladi. Energiya almashinuvi holatini ATF va ADF, NAD^+ va $NADH$ miqdorlarining nisbati belgilab beradi. Bu metabolitlarning umumiy miqdori hujayrada nisbatan doimiy bo‘ladi. Shunday qilib, agar ATF ning iste‘moli oshsa, uning konsentratsiyasi kamayadi, ADF konsentratsiyasi esa ortadi. Shunga o‘xshab, $NADH$ konsentratsiyasining kamayishi, NAD^+ konsentratsiyasining ortishiga olib keladi, natijada reaksiya tezligi ortadi va katabolizmning umumiy yo‘llari tezlashadi.

Fiziologik faoliyat ortganda ADF ning konsentratsiyasini ortishi $NADH$ ni ETZ da oksidlanishini tezlashtiradi (nafas nazorati) va ATF sintezining tezlashishiga olib keladi.

Katabolizm umumiy yo‘lining tezligi piruvatdegidrogenaza kompleksi, sitratsintaza, 3-izotsitratdegidrogenaza va α -ketoglutaratdegidrogenaza kompleksi kabi 4 ferment komplekslari tomonidan katalizlanadigan reaksiyalar yordamida boshqariladi (4.5-rasm).



4.5-rasm. Katabolizm umumiy yo‘lining boshqarilishi

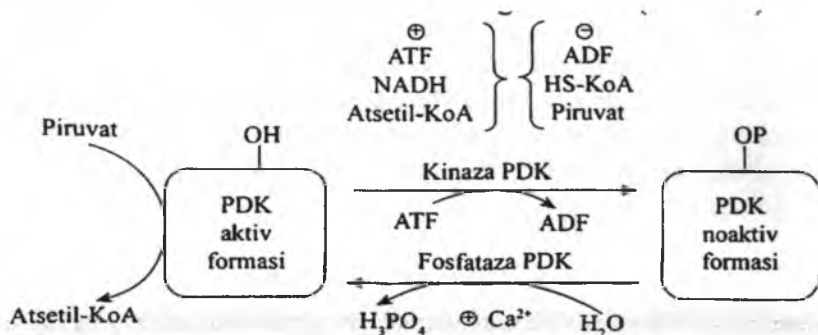
Kinaza va fosfataza allosterik yo‘l bilan boshqariladi. Piruvatdehidrogenaza kompleksi kinazasi NADH, atsetil-KoA va ATF ta‘sirida allosterik yo‘l bilan faollashadi, piruvat, ADF, HS-KoA va Ca^{2+} ionlari ta‘sirida ingibirlanadi (4.6-rasm).

Fosfataza Ca^{2+} ionlari ta‘sirida faollashadi. Adsorbktiv davrda glyukoza hujayraga kirib piruvatgacha parchalanadi. Piruvatning yuqori konsentratsiyasi PDK ga ikki yo‘l bilan ta‘sir ko‘rsatadi:

1) PDK ni faol defosforillangan holatda ushlab turadi, chunki piruvat PDK kinazasining kuchli ingibitoridir;

2) piruvat allosterik yo‘li bilan PDK ni defosforillangan shaklini foallashtiradi.

Bu ishni boshqa aktivatorlar NAD^+ va HS-KoA bilan birga bajaradi. Natijada atsetil-KoA ni glyukozadan hosil bo‘lishi uchun sharoit yaratiladi. Jigarda atsetil-KoA yog‘ kislotalari sintezi uchun ishlatiladi.



4.6-rasm. Piruvatdehidrogenaza kompleksining boshqarilishi.

Insulin ta‘sirida adipotsitlar mitoxondriyalarida Ca^{2+} ionlari konsentratsiyasi oshadi, bu piruvatdehidrogenaza kompleksi fosfatazasini fosforillangan faol holatga olib keladi. Natijada piruvat \rightarrow atsetil-KoA \rightarrow yog‘ kislotalari \rightarrow yog‘Tar (tanada energiya saqlashning asosiy shakli) kabi o‘zgarishlar uchun zarur shartlar yaratiladi.

Ca^{2+} ionlari bilan boshqarilish ayniqsa mushaklari uchun muhimdir. Harakat potentsiali mitoxondriyada Ca^{2+} konsentratsiyasini oshiradi va bir vaqtning o‘zida kinazani ingibirlab, fosfatazani foallashtiradi,

natijada PDK ni faol defosforillangan shaklga aylantiradi. Shu bilan birga, Ca^{2+} ionlari UKS ni boshqaruvchi fermentlarini faollashtiradi va atsetil-KoA ni tezda oksidlab, mushaklar uchun ATF sintezini ta'minlaydi.

Sitratsintaza - allosterik ferment emas, uning faolligi asosan substrat fermenti bo'lmish oksaloatsetat va reaksiya mahsuloti bo'lmish sitrat konsentratsiyasi orqali boshqariladi. NADH/NAD nisbati kamayganda, malatning oksaloatsetatga aylanishi tezlashadi va sitrat hosil bo'lish tezligi ortadi; sitrat konsentratsiyasi oitganda, uning sintez tezligi mos ravishda kamayadi.

Izotsitratdegidrogenaza-UKS ningengsekin ishlovchi leimentidir. Ferment allosterik yo'l bilan ADF va Ca^{2+} ionlari ta'sirida faollashadi, shuningdek, izotsitratdegidrogenazaning faolligi barcha NAD ga bog'liq degidrogenazalar kabi NADH/NAD' nisbatiga ham bog'liq.

a-Ketoglutaratdegidrogenaza kompleksi struktura va funksiyalari bo'yicha PDK ga o'xshaydi. Bu ferment kompleksi 3 fermentdan iborat: a-ketoglutaratdekarboksilaza, digidrolipoiltranssuksinilaza hamda digidrolipoildegidrogenaza. Kofermentlar majmuasi PDK ga o'xshash. Biroq, PDK dan farqli o'laroq, bu kompleksni boshqaradigan protomerler yo'q. Ferment faolligi ATF va ADF, NAD' va NADH konsentratsiyasiga bog'liq, suksinil-KoA ishtirokida ingibirlanadi va Ca^{2+} yordamida faollashadi.

4.8. Gipoenergetik holatlar

ATF sintezi kamayganda "gipoenergetik" holatlar yuzaga keladi. Gipoenergetik holatlarning sabablari - ochlik, B_p , PP, B_2 vitaminlarning yetishmovchiligi, gipoksiya bo'lishi mumkin. Gipoksiya quyidagi holatlarda paydo bo'lishi mumkin:

- nafas olinadigan havoda kislorod yetishmovchiligi;
- o'pka kasalliklari va o'pka ventilyatsiyasi buzilganda;
- yurak kasalliklari, qon tomirlarining spazmlari va *trombozlari* oqibatida qon aylanishining buzilishi hollari, qon yo'qotishi;
- gemoglobin strukturasi (gemoglobinopatiyalar) nasliy yoki orttirilgan buzilishlaridan kelib chiqadigan kasalliklar;
- hujayralardagi kislorodning ishlatish jarayonlarini buzilishi (to'qima gipoksiyasi).

To'qimada gipoksiyaning sabablari:

- ETZ da ingibitorlar va ajratuvchilarning ta'siri;
- temir tanqisligi anemiyasi;
- gemoglobin va boshqa temir saqlaydigan oqsillarni (sitoxromlar, FeS-oqsillari) miqdorining pasayishi natijasida elektron ko'chishi va ATF sintezining buzilishi;
- nafas zanjirining va sitrat sikli fermentlarining irsiy nuqsonlari.

5-BOB

UGLEVODLAR ALMASHINUVI VA FUNKSIYALARI

Uglevodlar oqsillar va lipidlar bilan birgalikda, tiri k organizmlar uchun muhim kimyoviy birikmalar bo'lib hisoblanadi. Inson va hayvonlar organizmida uglevodlar quyidagi muhim funksiyalarni bajaradi:

uglevodlar energiya manbai bodib xizmat qiladi: ularning oksidlanishi hisobiga insonning energiyaga bo'lgan ehtiyojining eyarli yarmi qondiriladi. Energiya almashinuvida glyukoza va glikogen asosiy rol o'ynaydi;

uglevodlar hujayra komponentlarining struktur - funksional r ibiga kiradi. Nuklein kislotalari va nukleotidlarning pentozalari, glikolipidlarning uglevodlari, hujayralararo moddaning getero- polisaxaridlari shular jumlasiga kiradi;

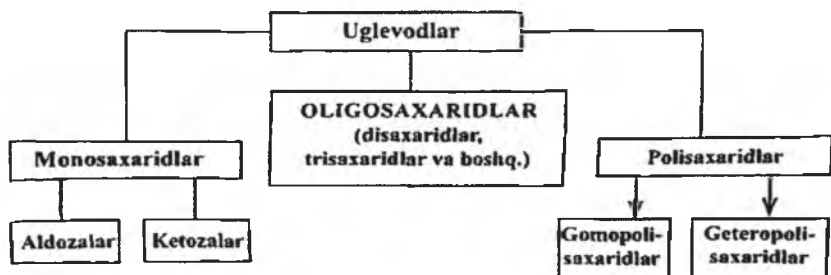
organizmda uglevodlardan boshqa sinf birikmalari, jumladan, a zinglar va aminokislotalar sintezlanadi;

- uglevodlar himoya vazifasini bajaradi: immunoglobulinlarning uglevod komponentlari immunitetni mustahkamlashda qatnashadi.

Inson va hayvon organizmida uglevodlar miqdori lipidlar va qsi larga nisbatan ancha kamdir (tana quruq massaning 2 %i dan rtiq bo'lmaydi). Osimliklar organizmida selluloza hisobiga uglevodlar umumiy quruq massasining 80 %ini tashkil etadi, shu sa bali biosferada uglevodlar miqdori, birgalikda olingan barcha organik birikmalar miqdoridan oshiqdir.

«Uglevodlar» atamasi birinchi bo'lib Derpt universiteti professori K.G. Shmidt tomonidan 1844-yili taklif etilgan. U zamonlarda barcha uglevodlar $C_n(H_2O)_m$ umumiy formulaga ega ekanligi, ya'ni "uglerod + suv" dan iboratligi taxmin qilingan. Masalan, glyukoza va fruktoza - $C_6(H_2O)_6$, qamish shakari (saxaroza) - $C_p(H_2O)_n$ kraxmal - $[C_6(H_2O)_5]_n$ va h.k. kabi ko'rinishga ega.

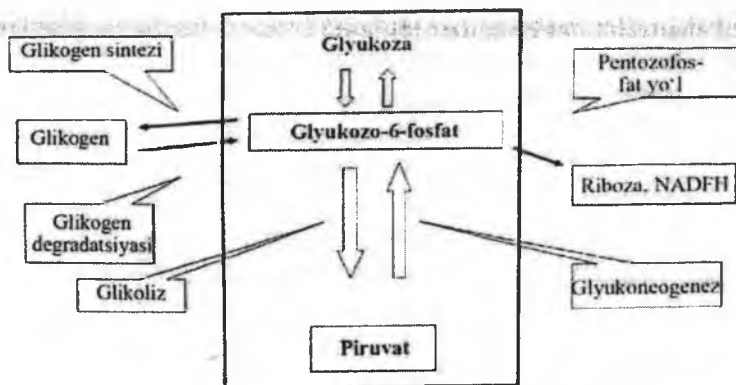
Hozirda qabul qilingan klassifikatsiyaga muvofiq, uglevodlar uch asosiy g'ruhga bo'linadi: monosaxaridlar, oligosaxaridlar va polisaxaridlar (5.1-rasm).



5.1-rasm. Uglevodlar klassifikatsiyasi

Polisaxaridlardan hazm bo'ladigan uglevodlarga kraxmal va glikogen kiradi. Glyukoza - tirik organizmlarda eng ko'p tarqalgan uglevoddir. U uglevodlarning plastik va energetik funksiyalari orasidagi bog'liqlikni ushlab turishda muhim rol o'ynaydi, glyukozadan boshqa barcha monosaxaridlar hosil bo'lishi mumkin, va aksincha - turli monosaxaridlar glyukozaga aylanishi mumkin. Hujayrada glyukozaning o'zgarishlari 5.2-rasmda keltirilgan.

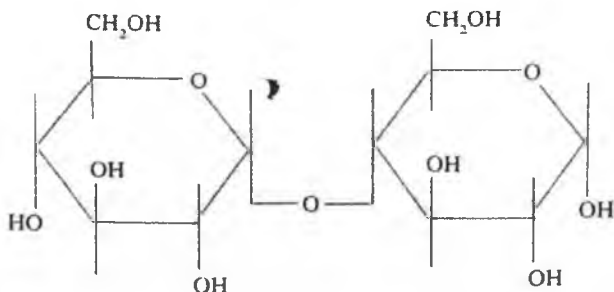
Organizmda uglevodlarning asosiy manbai oziq-ovqat moddalari tarkibidagi uglevodlar bo'lib, u asosan kraxmal ko'rinishida bo'ladi. Organizmga saxaroza, laktoza kabi disaxaridlar, glyukoza, fruktoza kabi monosaxaridlar ham oziq-ovqat bilan kiradi. Bundan tashqari, glyukoza organizmda aminokislotalardan hamda yog'lar tarkibiga kiradigan (triatsilglitserinlar) glitserindan hosil bo'lishi mumkin.



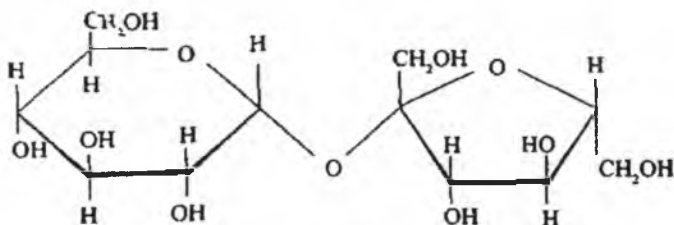
5.2-rasm. Hujayrada glyukozaning o'zgarishlari

Disaxaridlardan maltoza, laktoza va saxaroza asosiy ahamiyatga ega.

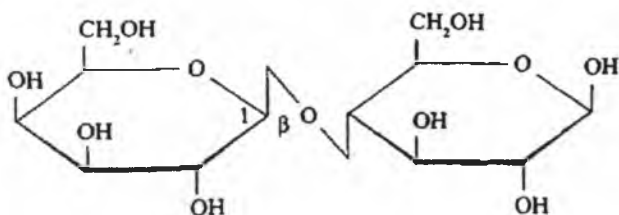
Maltoza α -glyukopiranozil-(1 \rightarrow 4)- α -glyukopiranoza bo'lib, amilazaning kraxmal yoki glikogenga ta'siri natijasida hosil bo'ladi. α -D-glyukoza ning ikki qoldig'ini o'zida tutadi:



Keng tarqalgan disaxaridlardan yana biri saxaroza - oddiy oziq-ovqat shakari. Saxarozaning molekulasi bitta D-glyukoza qoldig'i va bitta D-fruktoza qoldig'idan tuzilgan:



Disaxarid **laktoza** faqat sut tarkibida bo'lib, D-galaktoza va D-glyukozadan tuzilgan:



Glikogen $(C_6H_{10}O_5)_n$ - inson va hayvon organizmining asosiy zaxira polisaxaridi hisoblanib, α -D-glyukoza qoldig'idan tuzilgan. U

inson va hayvonlarning deyarli barcha a'zo va to'qimalarida mavjud. Uning asosiy qismi jigar va mushaklarda joylashgan. Glyukozaning qoldiqlari glikogen molekulasida a-1,4-bog'lari bilan bog'langan. Shoxlanish nuqtasi a-1,6-bog'i hisoblanadi. Tuzilishi jihatidan u amilopektinga o'xshash.

5.1. Uglevodlarning hazmlanishi va so'rilishi

Uglevodli mahsulotlar oshqozon-ichak yo'lida glikozid bog'larini gidrolizlovchi glikozidaza fermentlari ta'sirida monomerlargacha parchalanadi. Kraxmal va glikogenning parchalanishi og'iz bo'shlig'ida so'Tak tarkibidagi amilaza ta'sirida boshlanadi. Oshqozon shirasi murakkab uglevodlarni parchalovchi fermentlarni o'zida saqlamaydi. Oshqozonda so'Tak amilazasining ta'siri to'xtaydi, chunki oshqozon shirasi o'tkir kislotali reaksiyaga ega (pH 1,5-2,0). Biroq oshqozon shirasi birdan ta'sir ko'rsata olmaydigan ovqat luqmasining chuqur ichki qismlarida, amilazaning ta'siri bir necha muddat saqlanib qoladi va polisaxaridlarning dekstrinlar va maltoza ko'Tinishida parchalanishi kuzatiladi. Kraxmal va glikogen parchalanishining muhim fazasi oshqozon osti bezi shirasi tarkibidagi a-amilaza ta'sirida o'n ikki barmoqli ichakda kechadi.

Bu yerda pH neytral ko'rsatkichgacha o'sib boradi va shunday sharoitda oshqozon osti bezi shirasining a-amilazasi deyarli maksimal faollikka ega bo'ladi. Bu ferment so'lak amilazasi ta'siri bilan boshlangan, kraxmal va glikogenning maltozaga aylanishini yakunlaydi. a-1,6glikozid bog'Mari ichakda amilo-1,6-glyukozidaza va oligo-1,6-glyukozidaza (terminal dekstrinaza) kabi muhim fermentlar yordamida gidrolizlanadi. Shu tariqa. kraxmal va glikogenning maltozagacha parchalanishi ichaklarda uchta ferment, oshqozon osti bezi shirasi tarkibidagi a-amilaza, amilo-1,6-glyukozidaza va oligo-1,6-glyukozidaza ta'sirida kechadi.

Oligosaxaridlar va disaxaridlar ingichka ichakda spetsifik glikozidlar ta'sirida gidrolizlanadi. Bu fermentlar ichak hujayralarida sintezlanadi, lekin ichak bo'shlig'iga ajralmaydi, hujayra yuzasida oligosaxaridlar (jumladan maltozani) parchalovchi kompleks, saxaroza - izomaltozali kompleks va laktozali kompleks kabi substrat spetsifligi bilan farqlanadigan katta komplekslarni hosil qiladi.

Uglevodlarning to'liq hazmlangan mahsuloti - monosaxaridlar (glyukoza, galaktoza va fruktoza) ichak hujayralari orqali qonga o'tadi.

Ichakdan qonga so'qilishida monosaxaridlar hujayra membranasi orqali maxsus tashuvchilar ishtirokida, yengillashtirilgan diffuziya yo'li bilan o'tadi. Bundan tashqari, glyukoza va galaktozaning tashilishida yana bir boshqa usul - Na^+, K^+ -ATPaza ishtirokida, Na^+ ionlari konsentratsiyasi gradiyenti hisobiga amalga oshadigan, simport mexanizmi asosida yuzaga keladigan aktiv transport usuli mavjud. Bu mexanizm konsentratsiya gradiyentiga qarshi monosaxaridlar tashilishini ta'minlaydi va shu sababli, qachonki glyukoza yoki galaktoza konsentratsiyasi ichakda qondagi konsentratsiyasiga nisbatan kamayganda faoliyat ko'rsatadi.

5.2. Glyukozaning qondan hujayraga tashilishi

Ichak bo'shlig'idan qonga o'tgan glyukoza darvoza venasi orqali jigarga tushadi, uning bir qismi ushlanib qoladi, bir qismi esa umumiy qon oqimi orqali boshqa a'zo hujayralari va to'qimalarga tushadi.

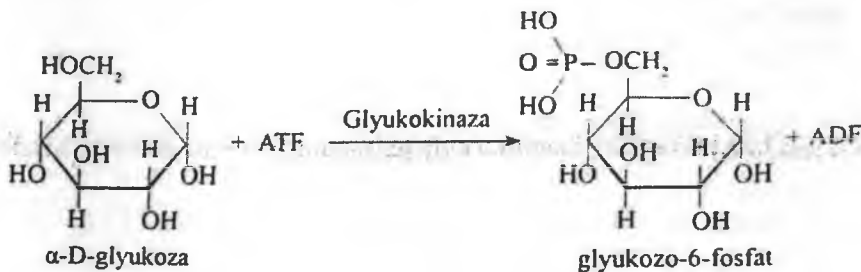
Qon tomirlaridan hujayraga glyukozaning o'tishi yengillashtirilgan diffuziya yo'li bilan amalga oshadi. Shu tariqa, glyukozaning transmembran oqimi faqatgina uning konsentratsiya gradiyentiga bog'liq. Insulin bilan boshqariladigan, yengillashgan diffuziya kuzatiladigan yog' to'qimalari va mushak hujayralari bundan mustasno. Insulinning bo'lmasligida hujayralarning plazmatik membranasi glyukoza uchun o'tkazuvchan emas, u glyukozaning oqsil tabiatli o'tkazuvchisi - transportyorlami o'zida tutmaydi. Glyukoza tashuvchilari glyukoza retseptorlari deb ham ataladi. Glyukoza tashuvchilari eritrotsit membranalaridan ajratib olib o'rganilgan. Tashuvchilar membrananing tashqi tarafida glyukoza bilan boglanadigan sohaga ega. Hujayra ichiga qaragan sohada glyukoza oqsil bilan boglanishi natijasida oqsil konformatsiyasi o'zgaradi. Glyukoza tashuvchilari (GLYuT) barcha to'qimalarda topilgan. GLYuT larning bir qancha turlari mavjud bo'lib, ular topilish tartibiga muvofiq raqamlangan.

GLYuTlarning 5 tipi aniqlangan bo'lib, ularning birlamchi strukturasi va domen birlashmasi bir-biriga o'xshash.

- 1) GLYuT-1 miyada glyukoza ning stabil oqimini ta'minlaydi;
- 2) GLYuT-2 glyukoza ni qonga chiqaradigan a'zolar hujayralarida topilgan. GLYuT-2 ishtirokida glyukoza jigar va enterotsitlardan qonga o'tadi. GLYuT-2 oshqozon osti bezi P-hujayralaridan glyukoza ning tashilishida ishtirok etadi;
- 3) GLYuT-3, GLYuT-1 ga nisbatan glyukoza bilan yaxshiroq bog'tanadi. U ham glyukoza ni nerv hujayralari va boshqato'qimalarga doimiy tushib turishini ta'minlaydi;
- 4) GLYuT-4 - yog' to'qimasi va mushak hujayralarida glyukoza ning asosiy tashuvchisi;
- 5) GLYuT-5 asosan ingichka ichak hujayralarida uchraydi. Uning vazifasi to'liq o'rganilmagan.

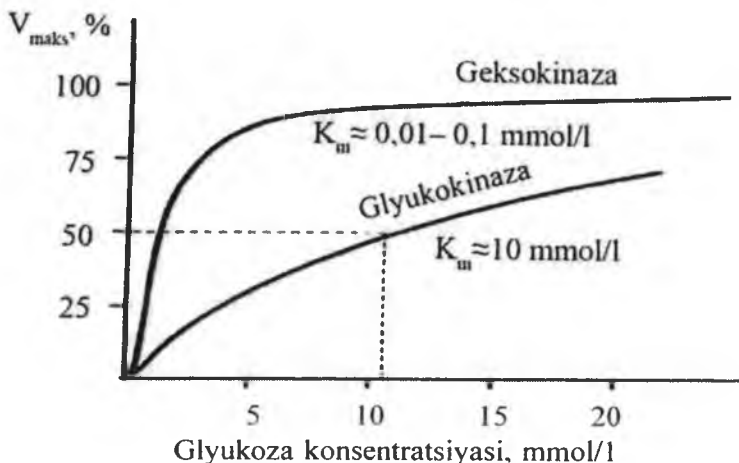
5.3. Monosaxaridlarning fosforillanishi

Qonga so'rilgan va hujayralarga tushadigan monosaxaridlar (glyukoza, fruktoza va galaktoza), birinchi navbatda kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi, ya'ni ular ATF ta'sirida fosforillanadi (5.3-rasm). Bu reaksiyani katalizlovchi fermentlar: jigarda geksokinaza va glyukokinaza, boshqa a'zolarida faqatgina geksokinazadir.



5.3-rasm. Glyukoza ning fosforillanishi

Geksokinaza glyukoza ga nisbatan yuqori moslikka egadir ($K_m < 0,1$ mmol/l). Shu sababli reaksiyaning maksimal tezligi, glyukoza ning past konsentratsiyasida ham amalga oshadi. Glyukoza-6-fosfat geksokinaza ni ingibirlaydi. Glyukokinaza geksokinazadan farqli, glyukoza uchun $K_m = 10$ mmol/l atrofida, ammo u glyukoza-6-fosfat tomonidan ingibirlanmaydi (5.4-rasm).



5.4-rasm. Geksokinaza va glyukokinaza faolligining glyukoza konsentratsiyasiga bog‘liqligi

Glyukoza-6-fosfat glyukoza-6-fosfataza fermenti ta’sirida qaytadan glyukoza aylanishi mumkin:



Glyukoza-6-fosfataza fermenti jigarda, buyrakda, ichakning epiteliy hujayralarida mavjud bo‘lib, boshqa a’zolarida uchramaydi.

Oshqozon-ichak yo‘lidan tushgan galaktoza va fruktoza, galatokinaza va fruktokinaza fermentlari ishtirokida birinchi uglerod atomi bo‘yicha fosforillanadi:



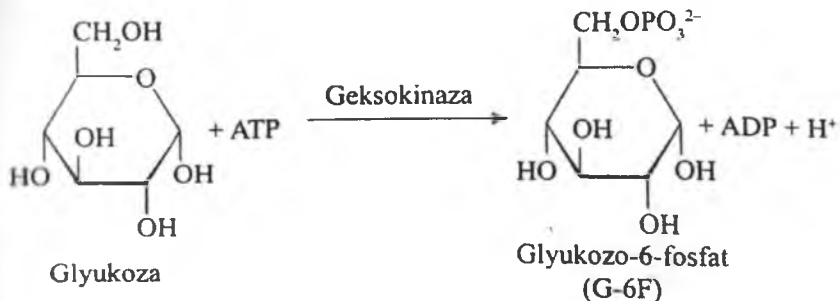
Fosforillanish (“faollanish”), keyinchalik tuili monosaxaridlai hosil bo‘lishining dastlabki bosqichi bo lib xizmat qiladi. Glyukoza parchalanishining ikki asosiy yo‘li mavjud: aerob (kislrod ishtirokida) va anaerob (kislrodsiz sharoitda).

5.4. Glikoliz

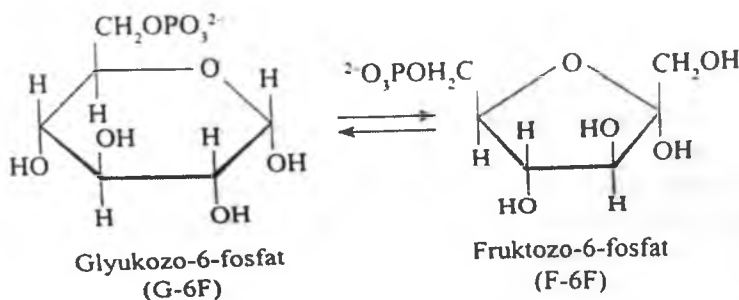
ATF hosil bo‘ladi.

Glikolizning binnchi termentativ reaksiyasi tostoiillanish bo hb, bunda ortofosfat qoldig‘i ATF tarkibidan glyukoza ko chadi. Bu

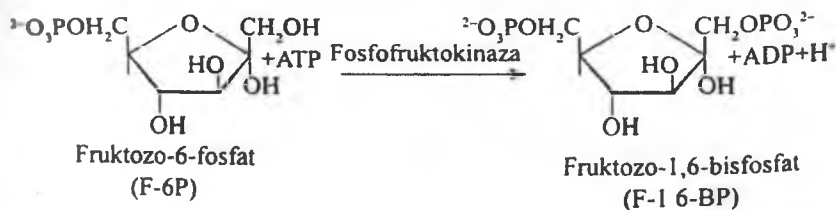
reaksiya geksokinaza (jigarda glyukokinaza) fermenti ishtiiokida katalizlanadi:

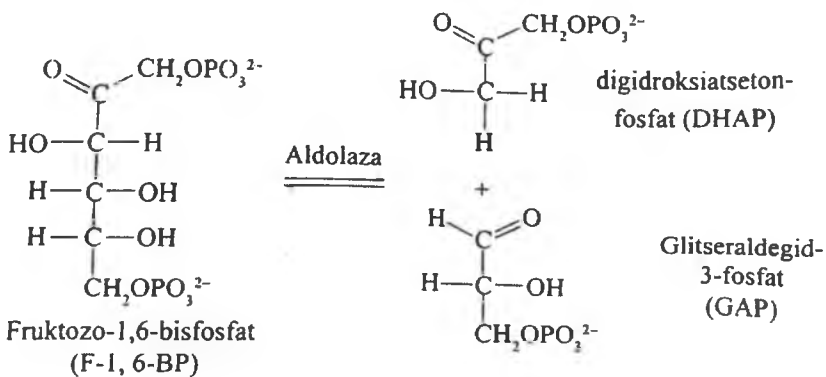


Glikolizning ikkinchi reaksiyasi glyukozo-6-fosfatning, glyukozo 6-fosfat-izomeraza ta'sirida fruktozo-6-fosfatga aylanishidir:

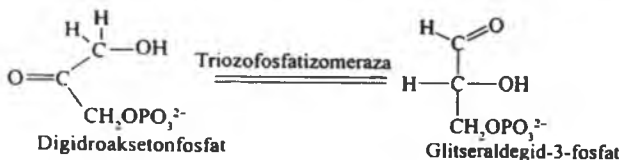


Uchinchi reaksiya fosfofruktokinaza fermenti tomonidan katalizlanadi. Hosil bo'lgan fruktozo-6-fosfat ikkinchi molekula ATF hisobidan qayta fosforillanadi:



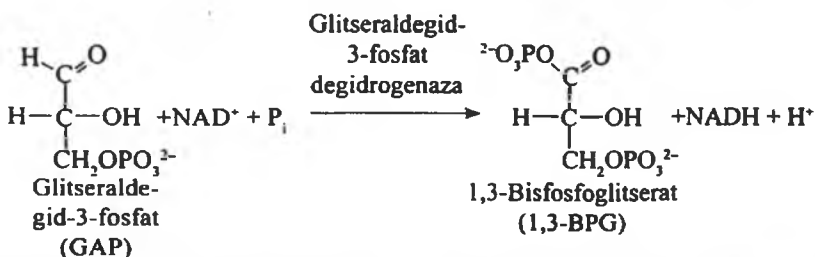


Beshinchi reaksiya — triozofosfatlarning izomerlanish reaksiyasi bo'lib, bu reaksiyani triozofosfatizomeraza fermenti katalizlaydi:



Glitseraldegid-3-fosfatning hosil bo'lishi bilan glikolizning birinchi bosqichi yakunlanadi. Glikolizning ikkinchi bosqichi birmuncha murakkab va muhimdir. U o'z ichiga ATF hosil qiluvchi, substratning fosforlanishi bilan boradigan (glikolitik oksidoreduktatsiya reaksiyasi), oksidlanishli-qaytarilish reaksiyalarini oladi.

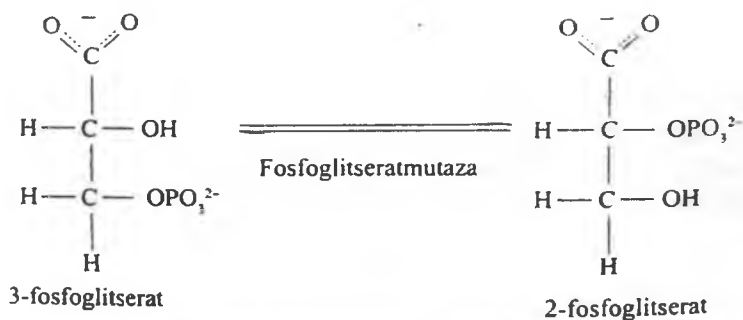
Oltinchi reaksiya natijasida glitseraldegid-3-fosfat, glitseraldegid-fosfatdehidrogenaza fermenti, koferment NAD va anorganik fosfat ishtirokida, 1,3-bisfosfoglitserrat kislota va NADH hosil bo'lishi bilan o'tadigan o'ziga xos oksidlanishga uchraydi:



Yettinchi reaksiyani fosfoglitserratkinaza fermenti katalizlaydi. Bunda energiyaga boy fosfat qoldig'i ADFga beriladi hamda ATF va 3-fosfoglitserrat hosil bo'lishi bilan yakunlanadi:

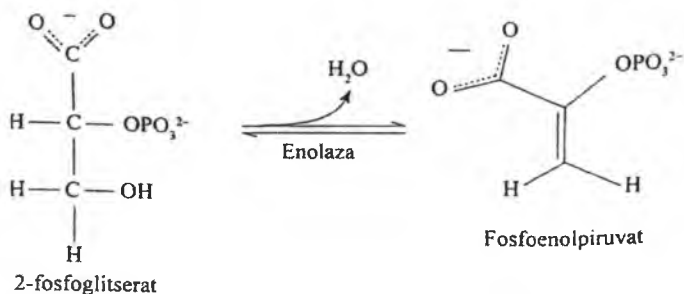


Sakkizinchi reaksiya fosfat g'ruhining molekular ichida tashilishi bilan boradi va bunda 3-fosfoglitserrat 2-fosfoglitserratga aylanadi:

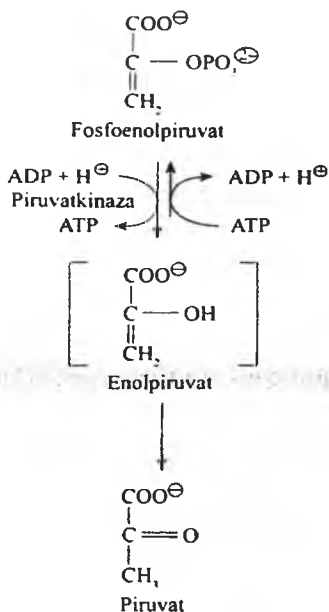


Reaksiya oson qaytariluvchi bo'lib, Mg^{2+} ioni ishtirokida kechadi.

To'qqizinchi reaksiya yenolaza fermenti ta'sirida botadi, bunda 2-fosfoglitserratdan bir molekula suv ajralib chiqad, fosfoenolpirozum kislota (fosfoenolpiruvat) hosil bo'ladi, fosfat bog'i esa yuqori energetik bo'lib qoladi:



Glikolizning o‘ninchi reaksiyasi yuqori energetik bog‘ning uzilishi bilan xarakterlanadi va fosfat qoldig‘T fosfoenolpiruvatdan ADF ga o‘tkaziladi (substratli fosforillanish). Reaksiyani piruvatkinaza fermenti katalizlaydi:

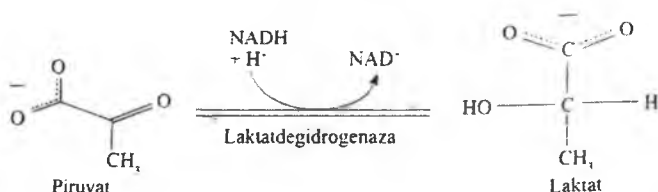


Glikolizning biologik ahamiyati avvalo energiyaga boy fosforli birikmalarning hosil bo‘lishi bilan belgilanadi. Glikolizning birinchi bosqichida ikki molekula ATF (geksokinaza va fosfofruktokinaza reaksiyalari) sarflanadi. Keyingi bosqichida to‘rt molekula ATF hosil bo‘ladi (fosfoglitseratkinaza va piruvatkinaza reaksiyalari).

Shu tariqa, anaerob sharoitda glikolizning energetik samarasi bir molekula glyukozada ikki molekula ATF hosil bo'lishini ta'minlashdir. Aerob glikolizda bu ko'rsatkich 38 molekula ATF ga teng bo'ladi.

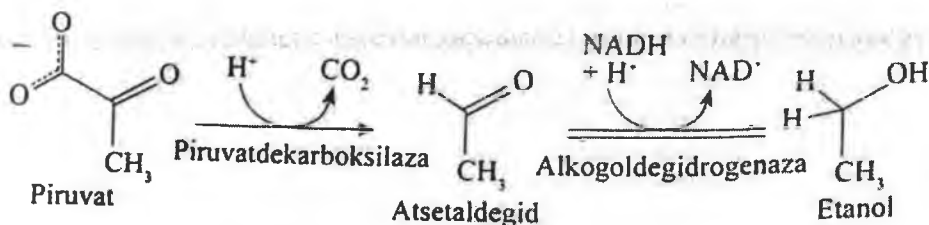
5.5. Anaerob sharoitda piruvat metabolizmi

Anaerob sharoitda piruvatdan laktat hosil bo'ladi. Glyukozaning laktatga aylanishi *sut kislotali bijg'ish* deb ataladi. Ushbu reaksiyani katalizlovchi ferment - laktatdehidrogenaza, kofermenti esa-NADH:



Ba'zi mikroorganizmlar va zamburug'larda piruvatdan anaerob sharoitda etanol hosil bo'ladi. Ushbu jarayon ikki reaksiyadan iborat:

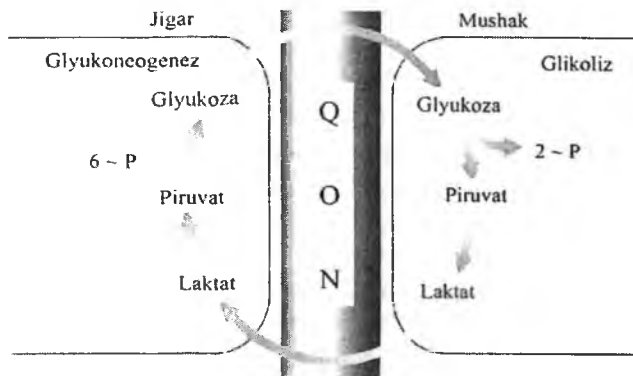
1. Piruvatning atsetaldegidga dekarboksillanishi. Fermenti - piruvatdekarboksilaza, kofermenti - tiaminpirofosfat (vitamin B₆);
2. Atsetaldegidan etanolning hosil bo'lishi. Fermenti — alkogoldehidrogenaza, kofermenti - NADH:



Kori sikli

To'qimalarda hosil bo'lgan laktat qon bilan jigarga boradi va gepatotsitlarga so'riladi. Jigar laktatdehidrogenazasi, laktatni piruvatga aylantiradi (glyukoneenez uchun substrat). Jigarda piruvatdan

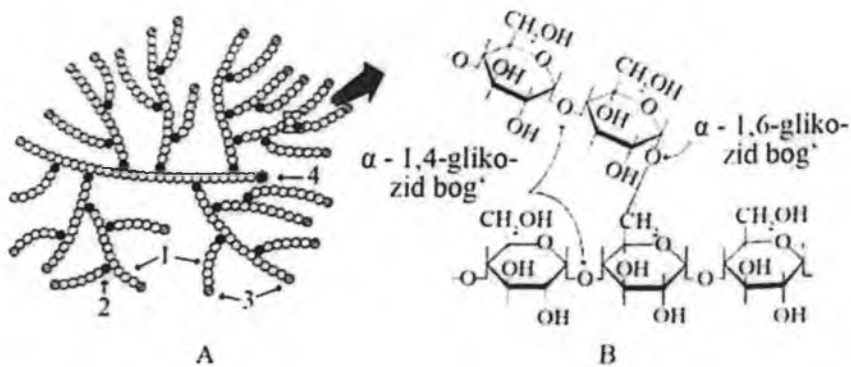
glyukoneogenez hisobiga glyukoza hosil bo'лади va u qon orqali periferik to'qimalarga tashiladi. Ushbu sikl Kori sikli nomi bilan ataladi. Mushak to'qimalaridagi glikoliz jarayoni va jigardagi glyukoneogenez o'rtasidagi bog'liqlik 5.5-rasmda ko'rsatilgan.



5.5-rasm. Kori sikli

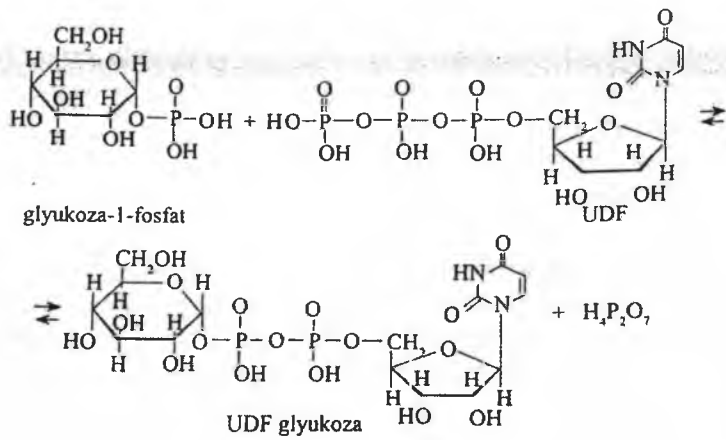
5.6. Glikogen alniashinuvi

Hazmlanishda hujayraga tushadigan glyukozaning ma'lum bir qismi, ovqat iste'moli oralig'idagi intervalda sarflanadigan, zaxira polisaxaridi - glikogenga aylanadi. Glikogen tuzilishi jihatidan kraxmal (amilopektin)gao'xshaydi(5.6-rasm).Glikogen-glyukoza qoldig'ining shoxlanish nuqtalarida monomerlaming ct-1,6 glikozid bog'ları bilan, chiziqli sohalarida a-1,4 glikozid bogflar bilan birikuvchi, glyukozaning shoxlangan gomopolimeridir. Ushbu bog'liqlik taxminan har o'ninchi glyukoza qoldig'ida shakllanadi. Shunga ko'ra, glikogenda shoxlanish nuqtalari, taxminan har 10 ta glyukoza qoldiqlarida uchraydi. Shu tariqa molekulyar massasi $>10^7$ D bo'lgan, glikogenning daraxtsimon ko'rinishi hosil bo'lib, taxminan 50 ming glyukoza qoldig'iga to'g'ri keladi. Glikogen hazmlanish davrida sintezlanadi (ovqat iste'mol qilingandan so'ng 1-2 soat davomida).



5.6-rasm. **Glikogening tuzilishi:** A - Glikogen molekulasining tuzilishi: 1 - α -1,4-glikozid bog'lari bilan bog'langan glyukoza qoldiqlari; 2 - α -1,6-glikozid bog'lari bilan bog'langan glyukoza qoldiqlari; 3 - tiklanmaydigan monomer oxirlari; 4 — tiklanadigan monomer oxirlari; B — Glikogen molekulasining alohida fragmentlarining tuzilishi.

Glikogen biosintezida glyukoza qoldiqlarining bevosita donori bo'lib, glyukoza-1-fosfat va UTF dan hosil bo'lgan mahsulot — uridindifosfat glyukoza (UTF-glyukoza) xizmat qiladi (5.7-rasm).



5.7-rasm. **UDF-glyukoza sintezi.**

UDF-glyukoza - glikogensintetazaning substrati. Glikogen sintezi uchun UDF-glyukozadan glyukoza qoldiqlari akseptori vazifasini bajaruvchi glikogen (zatravka) mavjud bo'lishi talab etiladi. Ushbu zatravka 1,4 glikozid bog'i bilan bog'langan, uch va undan ko'p glyukoza qoldiqlaridan iborat oligosaxarid bo'lishi mumkin. Glikogenning shoxlangan strukturasi, «shoxlantiruvchi» deb ataladigan amilo-1,4 \rightarrow 1,6-glyukoziltransferaza fermenti ishtirokida shakllanadi. Glikogensintaza chiziqli tuzilishni 11 glyukoza qoldig'igacha uzaytirgan zahoti, shoxlanish fermenti u yoki bu zanjirdagi 6-7 qoldiq tutuvchi ichki glyukoza qoldig'ini oxirgi qismga olib o'tkazadi.

Shu tariqa, glikogen sintezlanishi bilan shoxlanish soni bir necha marotabaga oshadi. Oxirlari glikogen sintezida uning molekulasining o'sish nuqtalariga, boshi esa uning parchalanishiga xizmat qiladi.

Glikogen biosintezining bosqichlari

1) Glyukoza-1-fosfat UTF bilan ta'sirlashib, UDF-glyukoza hosil qiladi. Bu glikogen biosintezining amaliy birinchi bosqichidir.

2) UDF-glyukoza tarkibidagi glyukoza glikogenning glikozid zanjiriga yetkaziladi va glikogen qoldig'iga (zatravka) 1,4-glikozid bog'i hosil qilib birikadi.

3) Ushbu bosqichda glikogen shoxlanish nuqtalarining glyukozani birlashtirishi maxsus, glikogeni shoxlantiruvchi ferment deb ataluvchi, yoki glikozil-(4 \rightarrow 6)-transferaza fermenti yordamida katalizladi.

Glikogen organizmning deyarli barcha hujayralarida hosil bo'ladi, biroq jigarda yuqori konsentratsiyada topiladi - 2 - 6 % gacha, mushaklarda esa - 0,5—2 % gacha (5.8-a rasm).

5.7. Glikogenning parchalanishi (glikogenoliz)

Glikogenning parchalanishi yoki uning safarbar qilinishi, organizmning glyukozaga talabi oshishiga javoban ro'y beradi. Glikogen jigarda asosan ovqat iste'mol qilish oralig'idagi intervallarda parchalanadi, bundan tashqari, jigar va mushaklarda bu jarayon jismoniy ish vaqtida tezlashadi. Glikogenning parchalanishi, glyukoza qoldiqlarining glyukoza-1-fosfat ko'rinishida ketma-ket ajralishi yo'li bilan kechadi. Glikozid bog'i anorganik fosfat

sarflanishi bilan parchalanadi, shu sababli bu jarayon *fosforillanish* deb ataladi, fermenti esa - glikogenfosforilaza.

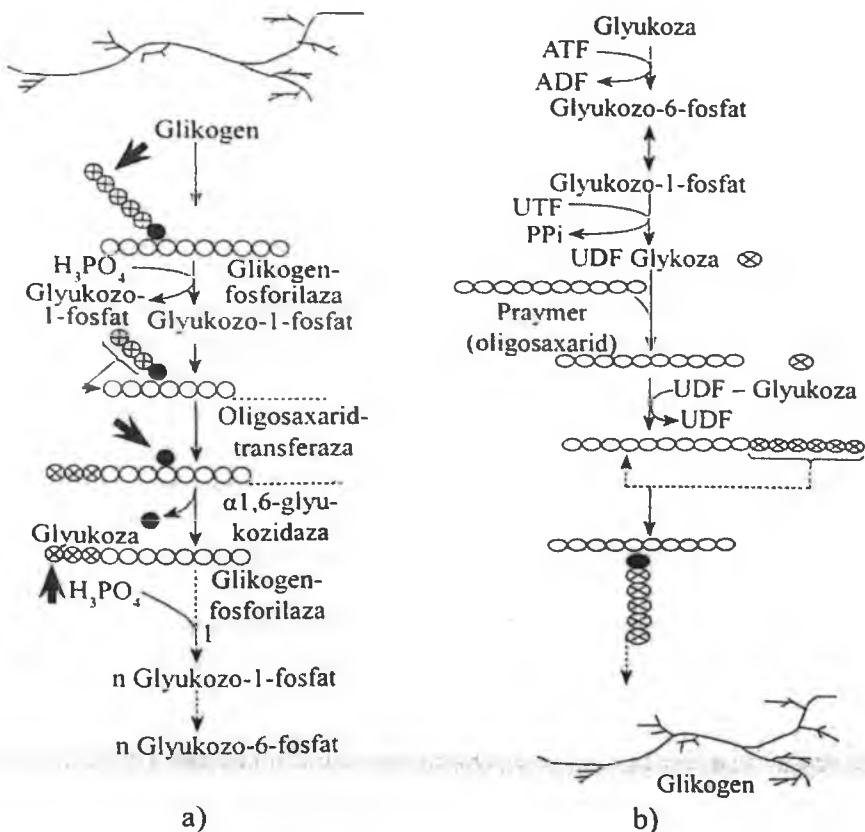
Shu tariqa glikogenning parchalanishi, sintezlanishi kabi polisaxarid zanjirining tiklanmaydigan oxiridan boshlanadi. Bunda glikogenning shoxlangan strukturasi glyukoza qoldiqlarining tezroq erkin bo'lishini yengillashtiradi, shunday qilib, glikogen molekulasi qancha ko'p uchlarga ega bo'lsa, shuncha ko'p glikogenfosforilaza molekulari bir vaqtda ta'sir etadi. Glikogenfosforilaza faqatgina a-1,4-glikozid bog'ini parchalaydi. Glyukoza qoldiqlarining ketma-ketlikda ajralishi, shoxlanish nuqtasida 4 ta monomer qolganda to'xtaydi. Dastlab shoxlanish nuqtasigacha qolgan glyukoza qoldiqlari, oligosaxaridtransferaza ishtirokida tiklanmaydigan qo'shni zanjir uchiga, uni uzaytirgan holda ko'chiriladi, shu tariqa fosforilaza ta'siriga sharoit yaratadi. Shoxlanish nuqtasida qolgan glyukoza qoldiqlari a-1,6-glyukozidaza yordamida erkin glyukoza ko'rinishida gidroitik ajraladi, so'ngra glikogenning shoxlanmagan sohasi yana qayta fosforilaza bilan to'qnashishi mumkin (5.8-b rasm).

5.8. Glikogen metabolizmining boshqarilishi

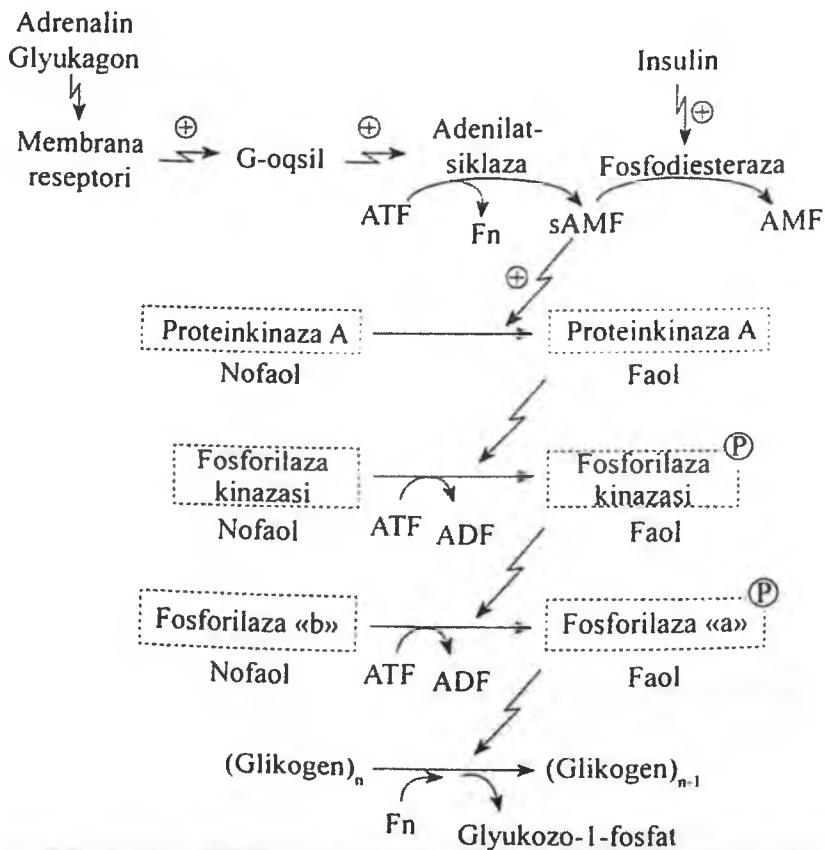
Glikogen metabolizmi quyidagi 3 ta gormon yordamida boshqariladi: insulin, glyukagon va adrenalin. Glikogen safarbar qilinishining shalola mexanizmi 5.9-rasmda keltirilgan. Glikogenning parchalanishi va sintezi turli metabolik yo'llar bilan kechadi va bu jarayon retsiprok, ya'ni o'zaro bog'liq ravishda boshqariladi.

Glikogen sintezi va parchalanishiga garmonlarning ta'siri, qarama-qarshi tomonga yo'naltirilgan o'zgarishlar yo'li bilan, ikkita kalit fermentlari, ya'ni glikogensintaza va glikogenfosforilazalarning faolligi, ularning fosforillanishi va defosforillanishi yordamida yuzaga keladi. Glikogenfosforilaza ikki shaklda mavjud: 1) fosforillangan - faol ("A" shakl); 2) defosforillangan - nofaol ("B" shakl). Fosforillanish, fermentning serin qoldiqlaridan birida, fosfat qoldiqlarining ATF dan gidroksil guruhga ko'chirilish yo'li bilan amalga oshiriladi. Buning natijasida fermentning faolligi ortadi, molekulasi esa - konformatsion o'zgaradi. Glikogenfosforilazaning ikki shaklining o'zaro aylanishi, fosforilaza kinazasi va fosfoproteinfosfataza (glikogen molekulasi bilan struktur bog'Mangan ferment) fermentlari ta'sirida ta'minlanadi.

Oʻz navbatida, fosforilaza kinazasi va fosfoproteinofosfataza aktivligi ham fosforillanish va defosforillanish yoʻli bilan boshqariladi.



5.8-rasm. Glikogening sintezi (a) va parchalanishi (b).



5.9-rasm. Glyukoza qoldiqlarining glikogendan fosforilitik ajralishining gormonal boshqarilishi.

5.9. Glikogen kasalliklari

Glikogen kasalliklari — irsiy kasalliklar gʻruhiga kiradi, ularning asosida glikogen sintezi yoki parchalanish reaksiyalarini katalizlovchi fermentlar faolligining pasayishi yoki boʻlmasligi, yoki ushbu fermentlar idora etilishining buzilishi yotadi. Glikogen kasalliklari ikki gʻruhga ajratiladi: glikogenozlar va aglikogenozlar.

Glikogenozlar — glikogenning parchalanishida qatnashuvchi fermentlarning nuqsoni tufayli yuzaga keladigan kasalliklardir. Ular glikogenning g'ayrioddiy tuzilishi yoki uning jigar, yurak, skelet mushaklari, buyraklar, o'pka va boshqa a'zolarida ortiqcha to'planishi bilan namoyon bodadi. 5.1-jadvalda ferment nuqsonining joylashuvi va xarakteriga qarab, ayrim glikogenozlarning tiplari keltirilgan.

5.1-jadval

Glikogenozlarning tiplari va ularning tavsifi

| Glikogenoz shakllari | Nuqsonli ferment | Kasallikning kechishi | Kasallik nomi, tipi |
|----------------------|--|---|--|
| Jigar glikogenozi | Glyukoza-6-fosfataza | Gipoglikemiya, giperatsil-glitserolemiya, giperuri- kemiya, atsidoz (laktatning to'planishi natijasida), xarak- terli yuz ko'rinishi ("xitoy qo'g'irchog'i yuzi"). | I Girke kasalligi |
| | Amilo-1,6-glyukozidaza (shoxsiz-lanti-ruvchi ferment) | Kalta shoxli glikogenning to'p-lanishi (limitodekstrin). Qolgan o'zgarishlar I tipdek yaqqol emas. | III Forbs - Kori, limitdekstrinoz kasalligi |
| | Amilo-1,4→1,6-glyukoziltrans-feraza (shoxlan-tiruvchi ferment) | Juda uzun tashqi shox ham- da kam sondagi shoxlanish nuqtalari bilan xarakter- lanadigan struktur o'zgargan glikogenning to'planishi. | IV Andersen kasalligi |
| | Fosforilaza | Normal strukturadagi glikogen- ning to'planishi. Kuchsiz gipo- glikemiya, hepatomegaliya. Klinik ko'rinishlari I va III tip glikogenozlariniki kabi, ammo yaqqol namoyon bo'lmaydi. | VI Xers kasalligi |
| | Fosforilaza kinazasi | VI tip bilan bir xil. | IX |
| | Proteinkinaza A | VI tip bilan bir xil. | X |
| | Glikogen- fosforilaza | Jismoniy zo'riqishda mushaklarda og'riq, talvasa. Mushaklarda normal struk- turadagi glikogen to'planadi. | V Mak-Ardl kasalligi |

| | | | |
|--------------------|--|---|-----------------------|
| Mushak glikogenozi | Fosfofrukto-kinaza Fosfoglyukomutaza Laktatdegidrogenaza: M-protomer | V tip bilan bir xil. | VII |
| Aralash | Lizosom a-1,4-glikozidazasi | Glikogenning lizosomalarda, keyinchalik sitozolda generalizatsiyalashgan to'planishi. | II Pompe kasalligi |

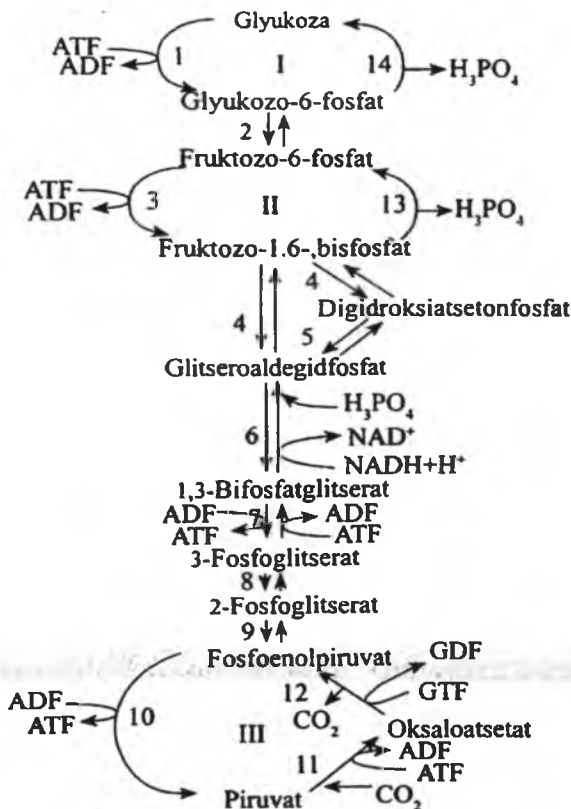
Aglikogenozlar - glikogensintaza nuqsoni natijasida rivojlanuvchi kasalliklar. Aglikogenzlarda glikogen sintezi buzilishi natijasida bemorlamingijari va boshqa to'qimalarida glikogen kam miqdorda uchraydi. Bu kasallik ayniqsa postabsorbktiv davrda rivojlanadigan gipoglikemiya bilan yaqqol namoyon bo'ladi. Ushbu kasallikning xarakterli simptomi talvasa bo'lib, bu asosan ertalab kuzatiladi. Bemor yashashi mumkin, biroq bunday bolalar tez-tez ovqatlantirilib turilishi kerak.

5.10. Glyukoneogenez

Ba'zi to'qimalar, masalan miya, doimo glyukoza ning doimiy ravis da tushib turishiga muhtojdir. Ovqat tarkibidan glyukoza yetarlicha miqdorda tushmasa, qonda glyukoza miqdori jigarda glikogen parchalanishi hisobiga normada saqlanib turiladi. Biroq jigarda glikogen zaxirasi doimiy emas, 6—10 soat ochlikda yaqqol kamayadi va sutkalik ochlikdan so'ng butunlay parchalanib ketadi. Bunday holatda jigarda glyukozamng de novo sintezi - glyukoneogenez boshlanadi.

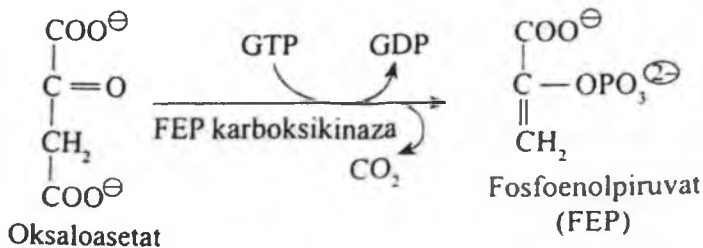
Intensiv jismoniy zo'riqish vaqtida va uzoq muat ochlik davrida qonda glyukoza miqdorini saqlab turish, uning asosiy vazifasi hisoblanadi. Jarayon asosan jigarda, kam hollarda esa uyrakning postloq qismida hamda ichakning shilliq qavatida echadi. Ushbu to'qimalar sutkada 80 — 100 g glyukoza sintezini ta'minlashi mumkin. Glyukoneogenezning birlamchi substrati - laktat, aminokislotalar va glitserol. Bu substratlarga bog'liq holda glyukoneogenez organizmning fiziologik holatiga ham bog'liqdir.

Glyukoneogenezning ko'pchilik reaksiyalari glikolizning qaytar reaksiyalari (9-, 8-, 7-, 6-, 5-, 4-, 2-reaksiyalar) hisobiga kechadi va o'sha fermentlar yordamida katalizlanadi. Biroq glikolizning 3-reaksiyasi termodinamik qaytmasdir. Bu bosqichda glyukoneogenez reaksiyalari boshqa yo'llar bilan kechadi (5.10-rasm).



5.10-rasm. Glikoliz va glyukoneogenez. Glyukoneogenez va glikolizreaksiyalarining fermentlari: 1-geksokinazayoki glyukokinaza; 2 — fosfoglyukoizomeraza; 4 — aldaza; 5 — triozofosfatizomeraza; 6 — gliseralde- gidfosfatdehidrogenaza; 7 — fosfoglitserratkinaza; 8 — fosfoglitserratmutaza; 9 - enolaza. Qaytmas glyukoneogenez fermentlari: 11 - piruvatkarboksilaza; 12 - fosfoenolpiruvatkarboksikinaza; 13 — fruktozo-1,6-bisfosfataza; 14 — glyukoza-6- fosfataza. I - III - substratli sikllar.

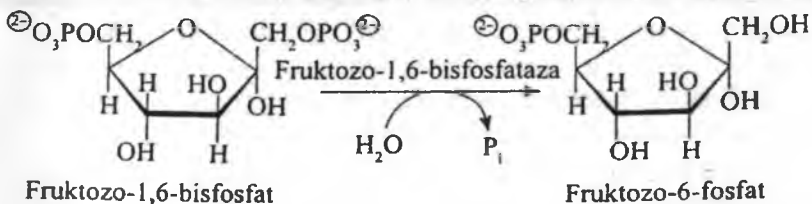
I. Fosfoenolpiruvatning piruvatdan hosil bo'lishi - glyukoneogenezning qaytmas bosqichlaridan birinchisidir. Fosfoenolpiruvatning piruvatdan hosil bo'lishi ikki reaksiya yo'li bilan (11, 12) kechadi va bunda birinchi reaksiya piruvatning karboksillanishi natijasida oksaloatsetat hosil bodishi bilan tugallanadi. Piruvatkarboksilaza ushbu reaksiyani katalizlovchi ferment - mitoxondrial ferment bo'lib, uning kofermenti - biotin. Reaksiya ATF sarfi bilan kechadi:



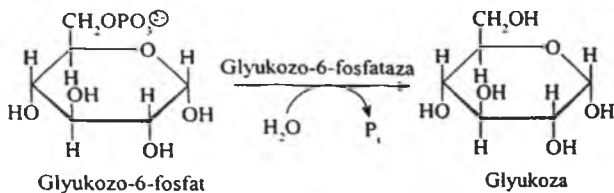
Keymchalik oksaloatsetat, sitozolda NADH ishtirokida tiklanadi. Hosil bo'lgan malat, dastlab maxsus Kazuvehdar yordamida, mitoxondrial membranadan o'tadi.

Sitozolda malatdan hosil bo'lgan sa oatsetat, GTF ga bogdiq ferment - fosfoenolpiruvatkarboksiki- naza yor amida katalizlanib, fosfoenolpiruvatga aylanadi.

II. Fruktozo-1,6-bisfosfat gidrolizi:



III. Glyukoza-6-fosfat gidrolizi. Glyukoza-6-fosfat, hujayradan diffuziya yo'li bilan o'ta olmaydi. Erkin glyukoza-6-fosfatga fermenti yordamida hosil bo'ladi:

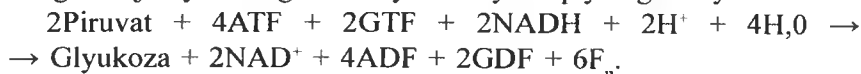


Fruktozo-1,6-bisfosfat va glyukozo-6-fosfatdan fosfat g'ruhning ajralishi ham glyukoneogenezning qaytmas reaksiyasidir. Glikoliz yo'lida bu reaksiyalar ATF sarfi bilan, maxsus kinazalar yordamida katalizlanadi. Glyukoneogenezda bu jarayonlar ATF va ADF ishtirokisiz kechadi, kinazalar bilan emas fosfataza fermentlari bilan katalizlanadi.

Piruvatdan kechadigan glyukoneogenezning energetik balansi

2 mol piruvatdan 1 mol glyukozaning hosil bo'lish jarayonida 6 mol ATF sarflanadi. 4 mol ATF oksaloatsetatdan fosfoenolpiruvat hosil bo'lish bosqichida hamda 2 mol ATF 3-fosfoglitserratdan

1,3- bisfosfoglitserrat hosil bo'lish bosqichida sarflanadi. Glyukoneogenez jarayonining umumiy reaksiyasi quyidagicha yoziladi:

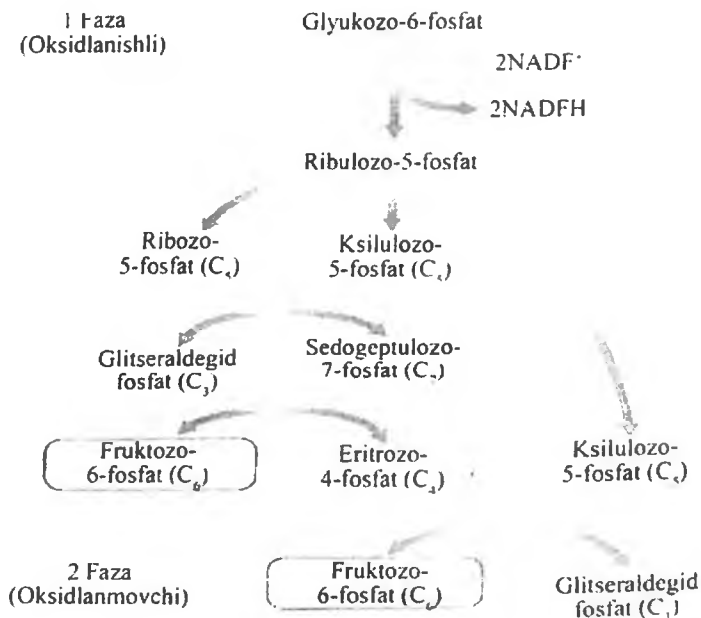


5.11. Glyukoza almashinuvining pentozofosfat yo'li

Pentozofosfat yo'l, geksomonofosfat yo'l deb ham atalib, glyukozo-6-fosfat oksidlanishining altemativ yo'li bo'lib xizmat qiladi. Pentozofosfat yo'li 2 bosqichdan iborat: oksidlanishli va oksidlanmovchi.

Oksidlanish fazasida glyukozo-6-fosfat qaytmas pentoza - ribulozo-5-fosfatga oksidlanadi va bunda NADFH hosil bo'ladi.

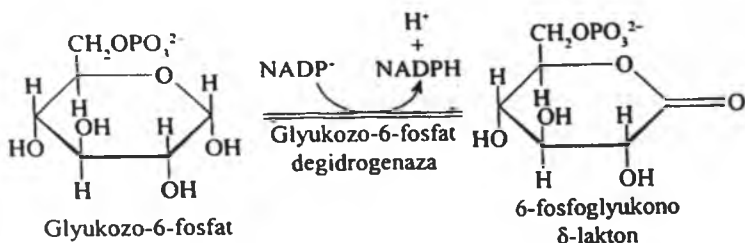
Oksidlanmovchi bosqichda ribulozo-5-fosfat qayta ribozo-5-fosfat va glikoliz metabolitlariga aylanadi. Pentozofosfat yo'lining ahamiyati - qaytaruvchi jarayonlarda foydalaniladigan, gidratlangan koferment - NADFH hamda purin va pirimidin nukleotidlari sintezi uchun riboza bilan hujayralarni ta'minlashdir. Pentozofosfat yo'li yog' to'qimasi, jigar, buyrak usti bezining po'stloq qismida, eritrotsitlarda, laktatsiya davrida sut bezlarida, urug'donda birmuncha aktiv kechadi (5.11-rasm).



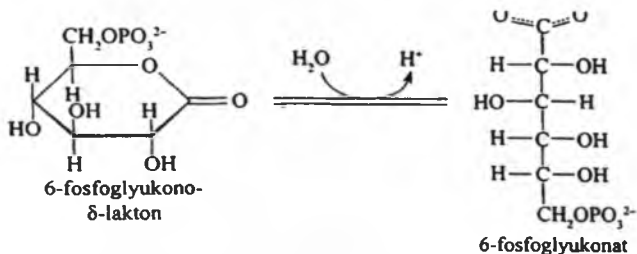
5.11-rasm. Glyukoza almashinuvining pentozofosfat yo'li sxemasi

Oksidlanuvchi bosqich. Pentozofosfat yo'lining oksidlanuvchi bosqichida glyukoza-6-fosfat oksidlanishli dekarboksillanishga uchraydi, natijada pentozalar hosil bo'ladi. Bu bosqich degidririlanishning 2 reaksiyasini o'z ichiga oladi.

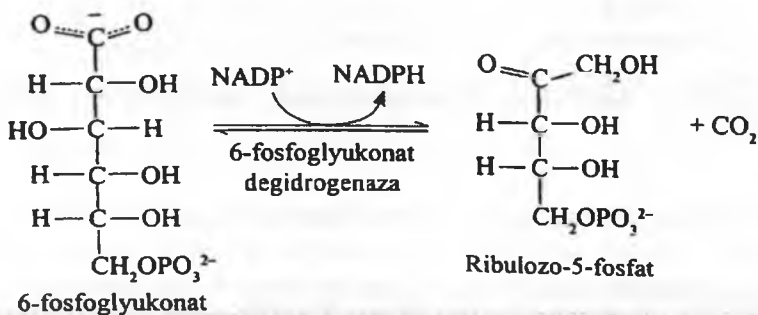
Degidririlanishning birinchi reaksiyasi — glyukoza-6-fosfatning glyukonolakton-6-fosfatga aylanishi bo'lib, u NAD ga bog'liq glyukoza-6-fosfatdegidrogenaza fermenti yordamida katalizlanadi:



Keyinchalik glyukonolakton-6-fosfat, glyukonolaktongidrataza fermenti ta'sirida tezda 6-fosfoglyukonatga aylanadi:



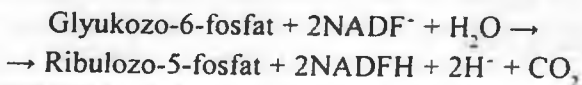
Glyukonolaktongidrataza fermenti degidriylanishning ikkinchi reaksiyasini katalizlaydi, shu jarayon davomida dekarboksillanish ham kechadi. Bunda uglerod zanjiri bitta uglerod atomiga qisqaradi hamda ribulozo-5-fosfat va 2 molekula NADFH hosil bo'ladi:



Oksidlanuvchi bosqich. Pentozofosfat yo'lining oksidlanuvchi bosqichida glyukoza-6-fosfat oksidlanishli dekarboksillanishga uchraydi, natijada pentozalar hosil bo'ladi. Bu bosqich degidriylanishning 2 reaksiyasini o'z ichiga oladi.

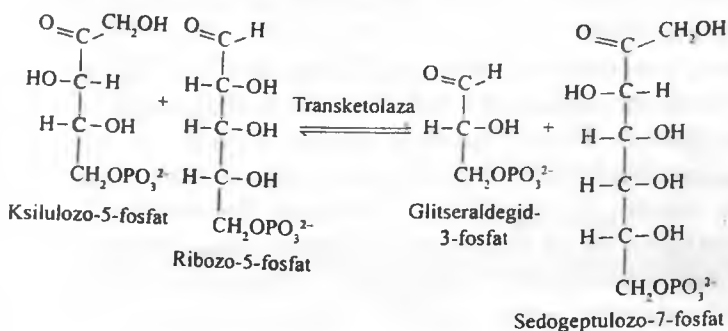
Degidriylanishning birinchi reaksiyasi — glyukoza-6-fosfatning glyukonolakton-6-fosfatga aylanishi bo'lib, u NAD ga bog'liq glyukoza-6-fosfatdehidrogenaza fermenti yordamida katalizlanadi:

Pentozofosfat yo'li oksidlanish bosqichining umumiy tenglamasi:



Oksidlanish bosqichining reaksiyalari hujayralarda NADPH ning asosiy manbai bo'lib xizmat qiladi.

Oksidlanmovchi bosqich. Pentozofosfat yo'lining oksidlanmovchi bosqichi ribulozo-5-fosfatning ribozo-5-fosfatga hamda ksilulozo 5-fosfatga aylanishi va keyinchalik uglerod fragmentlarining glikoliz metabolitlari - fruktozo-6-fosfat va glitseraldegid-3-fosfatga o'tishi hisobidan yuzaga keladigan qaytar reaksiyalarni o'z ichiga oladi. Bu almashinuvlarda quyidagi fermentlar ishtirok etadi: epimeraza, izomeraza, transketolaza va transaldolaza. Oksidlanmovchi bosqich degidririlanish reaksiyalarini o'z ichiga olmaydi va shu sababli faqatgina pentozalar sintezida foydalaniladi va bu reaksiyalaim transketolaza fermenti katalizlaydi:



Glyukozo-6-fosfat degidrogenaza fermentining nuqsoni tufayli millionlab insonlarni zararlovchi enzimopatiya rivojlanadi. O ita yer dengizi mintaqasida yashovchi insonlarning 10 %ida mazkur genetik nuqson bo'lgan. Bu kasallikda eritrotsitlarda qaytarilgan glutation konsentratsiyasi past bo'lib, bu eritrotsitlarda ko'plab erkin radikallarning hosil bo'lishiga olib keladi. Buning natijasida eritrotsitlarning gemolizi kuzatiladi. Bu jarayon ba'zi dori moddalarini, masalan bezgakka qarshi ishlatiladigan preparatlar qo'llanilganda og'ir holatlarga olib keladi. Eritrotsitlarning yalpi destruksiyasi o'limga ham sabab bo'lishi mumkin.

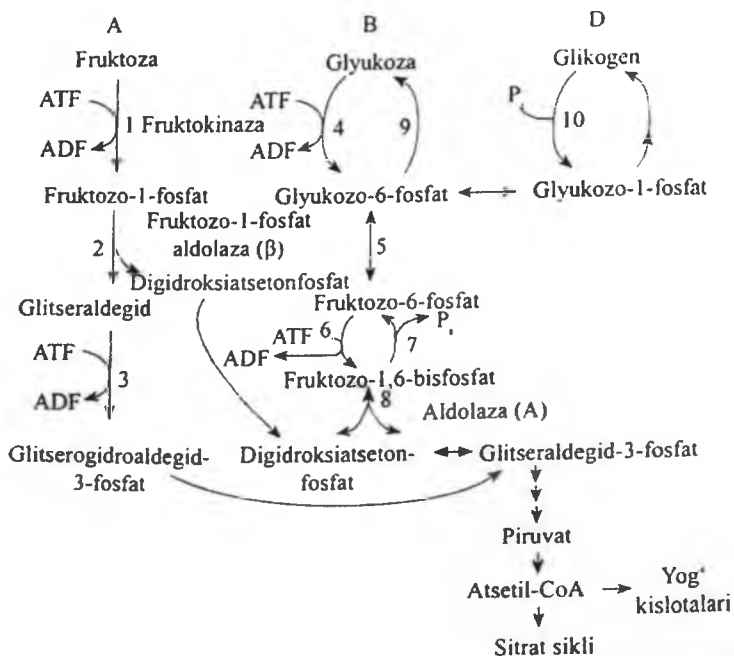
5.12. Fruktoza va galaktoza metabolizmi

Galaktoza va fruktoza metabolizmi, ulardan boshqa moddalar sintezlanishini (geteropolisaxaridlar, laktoza va bosh.q.) va organizm- ning energiya bilan ta'minlanishini o'z ichiga oladi. So'nggi holatda fruktoza va galaktoza jigarda glyukozaga yoki metabolizmning oraliq mahsulotiga aylanadi. Buning natijasida fruktoza va galaktoza, glyukoza singari CO₂ va H₂O ga oksidlanadi yoki glikogen va triatsilglitserollar sintezida foydalaniladi.

Fruktoza metabolizmi. Saxarozaning parchalanishidan hosil bo'ladigan fruktozaning asosiy qismi, darvoza venasi tizimiga tushishidan oldin ichak hujayralarida glyukozaga aylanadi. Fruktozaning qolgan qismi tashuvchi oqsillar yordamida yengillashgan diffuziya yo'li orqali so'riladi.

Fruktoza metabolizmi fruktozo-1-fosfat hosil bo'ladigan, fruktokinaza fermenti yordamida katalizlanuvchi fosforillanish reaksiyasi bilan boshlanadi. Ushbu ferment jigarda, buyrak va ichaklarda bo'lib, glyukokinazadan farqli absolyut spetsifiklikka ega, uning faolligiga insulin ta'sir qilmaydi. Maxsus fermentning yo'qligi tufayli fruktozo-1-fosfat fruktozo-6-fosfatga aylana olmaydi. Buning o'miga fruktozo-1-fosfat keyinchalik, fruktozo-1-fosfaldolaza fermenti yordamida, glitseraldehid va digidroksiatseton-3-fosfatga parchalanadi (5.12-rasm).

Digidroksiatseton-3-fosfat, glikolizning oraliq mahsuloti bo'lib, fruktozo-1,6-bisfosfaldolaza bilan katalizlanadigan reaksiyadan hosil bo'ladi. Glitseraldehid ATF ishtirokida fosforillanganidan so'ng glikolizga qo'shilishi mumkin. Ikki molekula triozofosfatlar glikolitik yo'l bilan parchalanadi, yoki fruktozo-1,6-bisfosfathosil bo'lishi bilan kondensatsiyalanadi va keyinchalik, glyukoneogenezda qatnashadi. Fruktoza jigarda ikkinchi yo'lga qo'shiladi. Digidroksiatseton- 3-fosfatning bir qismi glitserol-3-fosfatgacha qaytarilishi va triatsilglitserollar sintezida qatnashishi mumkin.



5.12-rasm. Glyukoza almashinuvining pentozofosfat yo'li sxemasi

Fruktoza metabolizmining buzilishini sababi fermentlar nuqsoni bo'lib, u 5.2-jadvalda keltirilgan.

5.2-jadval

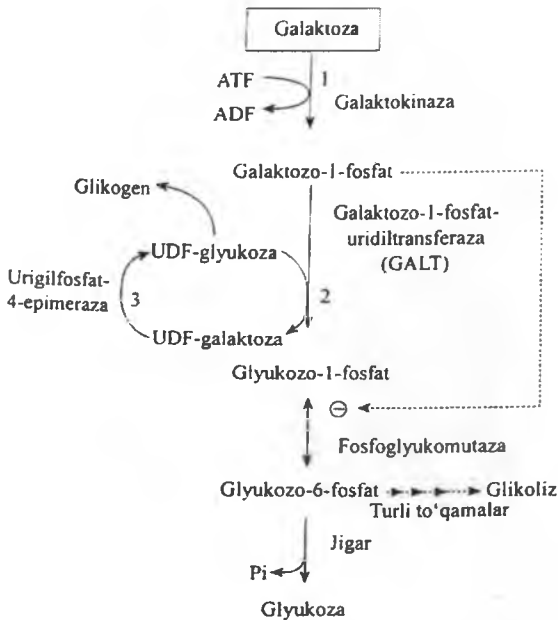
Fruktoza metabolizmining buzilishi tiplari va ularning tavsifi

| Nofaol ferment | Tormozlanadigan reaksiya | Fermentning joylashuvi | Klinik namoyon bo'lishi va laboratoriya ma'hitotlari |
|----------------|--|------------------------|--|
| Frukto-kinaza | $\text{Fruktoza} + \text{ATP} \rightarrow \text{Fruktozo-1-fosfat} + \text{ADF}$ | Jigar Buyrak Ichak | Fruktozemiya Fruktozuriya |

| | | | |
|----------------------------------|--|-------|---|
| Fruktozo-1-fosfat-aldolaza | Fruktozo-1-fosfat → Di-gidroksiatseton-3-fosfat + Glitseraldegid | Jigar | Qusish, qorinda og'riq, diareya, gipoglikemiya, gipofosfatemiya, fruktozemiya, giperurikemiya, jigar, buyrak funksiyasining surunkali yetishmovchiligi. |
| Fruktozo-1,6-bis-fosfat-aldolaza | Fruktozo-1,6-bisfosfat → Fruktozo-6-fosfat + P n | Jigar | Qusish, qorinda og'riq, diareya, gipoglikemiya, gipofosfatemiya, fruktozemiya, giperurikemiya. |

Fruktozani irsiy ko'tara olmaslik - fruktozo-1-fosfataldolaza fermentining genetik nuqsoni tufayli yuzaga keladi. Kasallik bola ko'krak suti bilan oziqlangan vaqtda, ya'ni oziqa tarkibida fruktoza bo'lmaganda kuzatilmaydi. Ratsionga mevalar, sharbatlar, saxaroza qo'shilganda simptomlar yuzaga keladi. Qusish, qorinda og'riq, diareya, gipoglikemiya, hatto koma va talvasa fruktoza saqlovchi mahsulotlar bilan ovqatlangandan so'ng 30 daqiqa o'tgach paydo bo'ladi. Ratsiondan fruktozani olib tashlagandan so'ng, bola yaxshi rivojlanadi.

Galaktoza metabolizmi. Galaktoza ichaklarda laktoza gidrolizi natijasida hosil bo'ladi. Galaktozani glyukozaga aylantirish uchun galaktozaning C₄ atomi H- va OH-g'ruhlari optik konfiguratsiyasini o'zgartirishi, ya'ni epimerizatsiya reaksiyasi o'tkazilishi kerak. Ushbu reaksiya hujayrada faqatgina, UDF-galaktoza bilan bo'lishi mumkin. UDF-galaktoza uridilfosfat-4-epimeraza fermenti bilan katalizlanadigan reaksiyada UDF-glyukozadan (glikogen sintezining metaboliti) hosil bo'ladi. Biroq galaktozani epimerizatsiya reaksiyasiga kiritilishi, galaktozo-1-fosfat hosil qilib, fosforillanishiga olib keladi. Keyinchalik galaktozo-1-fosfat, UDF-glyukozadagi glyukoza qoldig'ining o'mini egallaydi va UDF-galaktoza hosil bo'ladi, ya'ni galaktozaning UTF bilan to'g'ridan-to'g'ri fosforillanish reaksiyasi amalga oshmaydi. Uridil qoldig'ining UDF-glyukozadan galaktozaga o'tishi, galaktozo-1-fosfaturidiltransferaza (GALT) fermenti yordamida katalizlanadi (5.13-rasm).



5.13-rasm. Galaktoza metabolizmining umumiy sxemasi

Keyin galaktoza nukleotidlar tarkibida, C_4 uglerod atomli galaktozaning oksidlanishi va qaytarilishini katalizlovchi NAD ga bog'liq epimeraza fermenti ishtirok etadigan epimerizatsiya reaksiyasiga qo'shiladi. Epimeraza ta'sirida UDF-glyukoza UDF-galaktozaga aylanishi boshqa yo'nalishlarida ham ishlashi mumkin. Ushbu qaytar epimerizatsiya glikolipid va glikoproteinlarning galaktozil qoldiqlari sintezida muhimdir. Bundan tashqari, galaktoza sut bezlarida laktozaning sintezi uchun muhimdir. Laktatsiya davrida galaktoza glyukozadan hosil bo'lishi mumkinligi tufayli, oziq-ovqatning almashinmaydigan komponenti hisoblanmaydi.

Galaktozemiya glyukoza metabolizmiga galaktozani kirituvchi 3 fermentning birortasida nasliy nuqson bo'lishi tufayli yuzaga keladi. Kasallik simptomlari 5.14-rasmda keltirilgan.



5.14-rasm. Galaktozemiyaning organizm a'zolariga ta'sin

Galaktozo-1-fosfaturidiltransferaza fermenti yetishmovchiligi natijasida yuzaga keladigan galaktozemiya yaxshit o'rgamlangan. Bu kasallik erta boshlanib, asosan, bolalar uchun havfli, chunki ularning asosiy uglevod manbai - laktoza saqllovchi ona sutidir. Tug'lgandan so'ng go'dak ona sutini qabul qila boshlagach, unda qusish, diareya, dehidratatsiya, tana massasining kamayishi va sariqlik kabi kasallikning erta simptomlari paydo bo'ladi. Qonda, siydik va to'qimalarda galaktoza va galaktozo-1-fosfat konsentratsiyasi oshadi. Ko'z to'qimalari(gavhar)da, galaktoza aldoreduktaza fermenti ta'sirida galaktitol (dulsit)ga aylanadi. Galaktitol shishasimon tanada to'planadi va o'zida ko'p miqdorda suv tutadi. Buning ta'sirida elektrolitlar balansini buzilib, ko'p miqdorda gidratatsiya, tug'lganidan bir necha kundan keyin gavharda katarakta rivojlanishiga olib keladi. Bu kasallikning og'ir kechishi jigarda ham kuzatiladi. Bu galaktozo-1- fosfatning to'planishining gepatotsitlarga toksik ta'siri bilan bog'liq. Natijada jigar faoliyati buziladi: gepatomegaliya, jigarning yog'li distrofiyasi rivojlanadi (5.3-jadval).

Galaktoza metabolizmining buzilishi

| Nuqsonli ferment (chastotasi) | Tormozlanuvchi reaksiya | Klinik ko'rinishi va laborator ko'rsatkichlari |
|---|---|---|
| Galaktokinaza (1:500 000) | Galaktoza + ATF $\xrightarrow{*}$ Galaktozo-1-fosfat + ADF | Galaktozemiya, galaktozuriya, katarakta. Eritrositlarda ferment faolligi normada. |
| Galaktozo-1-fosfat-uridiltransferaza (1:40 000) | Galaktozo-1-fosfat + UDF-glyukoza $\xrightarrow{*}$ UDF-galaktoza + glyukozo-1-fosfat | Galaktozemiya, galaktozuriya, galaktozo-1-fosfatemiya, kata- rakta. Gipoglikemiyaga moyil- lik, yog'laming kompensator safarbarligi, jigar sirrozi, buyrak faoliyatining buzilishi. Gepato- megaliya, ruhiy rivojlanishning orqada qolishi. Eritrotsitlarda ferment faolligining pasayishi. |
| Uridilfosfat-4-epimeraza (1:1000 000) | UDF-glyukoza \rightarrow UDF-galaktoza | Galaktozemiya, galaktozuriya. Og'ir klinik ko'rinishlar yo'q. |

Sutni o'zlashtira olmaslik

Laktozani o'zlashtira olmaslik (gipolaktaziya), laktozani glyukoza va galaktozagacha parchalovchi laktazaning yetishmasligi bilan namoyon bo'ladi. Mikroorganizmlar yo'g'on ichakda laktozani sut kislotasiga aylantirib, jarayon natijasida hosil bo'lgan metan (CH₄) va vodorod (H₂) ichaklar faoliyatining buzilishi va meteorizmga olib keladi.

Sut kislotasi osmotik faol modda bo'lib, ichaklarda suvni ushlab qoladi va diareyaga olib keladi. Gaz va diareya boshqa moddalarning (yogdar va oqsillar) so'rilishini susaytiradi. Ushbu holatni davolash usullari:

- 1) laktoza saqlovchi mahsulotlarni cheklash;
- 2) peroral laktaza fermentini qabul qilish.

Qandli diabet

Qandli diabet — giperglikemiyaning surunkali holati boʻlib, insulinning absolyut yoki nisbiy yetishmovchiligi natijasida uglevod almashinuvi boshqarilishining buzilishi oqibatida yuzaga keladi hamda glyukozuriya, poliuriya, polidipsiya, lipidlar, oqsillar, minerallar almashinuvining buzilishi va oʻtkir hamda surunkali asoratlar rivojlanishi bilan namoyon boʻladi.

Qandli diabet 2 tipga boʻlinadi:

I tip — insulinga bogʻliq (20 %);

II tip - insulinga bogʻliq boʻlmagan (80 %).

Insulinga bogʻliq qandli diabetga organizmda insulinning absolyut yetishmovchiligi sabab boʻlib, u bolalarda ham kuzatiladi. Qandli diabetning bu tipida ketoatsidoz rivojlanib, insulin bilan davolanadi.

Insulinga bogʻliq boʻlmagan II tip esa — katta yoshli odamlarda uchraydi, insulinning nisbiy yetishmovchiligi bilan namoyon boʻladi, ketoatsidoz bilan asoratlanmaydi, insulinoterapiya talab etmaydi.

I tip diabetning sabablari:

- 1) genetik determinlanish;
- 2) bolalarda oshqozon osti bezi p-hujayralarining autoimmun zararlanishi;

II tip diabetning sabablari:

- 1) insulinning plazmada oqsil bilan bogʻlanib, ta sirining tormozlanishi;
- 2) insulinaza fermentining giperaktivatsiyasi;
- 3) insulin retseptor apparatining nuqsoni;
- 4) postretseptor tizimning (adenilatsiklaza) nuqsoni.

Qandli diabetda uglevod almashinuvi buzilishlari quyidagilar bilan namoyon boʻladi:

- 1) geksokinazalarning zararlanishi (gepato-, mio- va adipotsitlar);
- 2) glikogenolizning kuchayishi;
- 3) glyukoneogenezning faollashuvi;
- 4) Krebs sikli faoliyatining buzilishi.

Qandli diabetda lipid almashinuvining buzilishlari quyidagilar bilan namoyon boʻladi: 1) Glyukoza utilizatsiyasining susayishi; 2) lipoproteinogenezning susayishi; 3) depodan yogʻlarning safarbarligi;

4) lipе- miya; 5) ketogenez va xolesterinogenezning kuchayishi; 6) ketone- miya va xolesterinemiya; 7) ketonuriya.

Qandli diabetda oqsil almashinuvi buzilishlari quyidagilar bilan namoyon bo'ladi: 1) Glyukoza utilizatsiyasining susayishi; 2) oqsil parchalanishining oshishi; 3) aminoatsidemiya, glyukogen aminokislotalarga kuchli talab; 4) glyukoneogenezning kuchayishi.

Qandli diabetda quyidagi biokimyoviy o'zgarishlar kuzatiladi: 1) giperglikemiya; 2) glyukozuriya; 3) ketonemiya, ketonuriya, ateroskleroz; 4) ketoatsidoz; 5) giperaminoatsidemiya va aminoatsiduriya; 6) poliuriya; 7) polidipsiya; 8) polifagiya; 9) dehidratatsiya.

6-BOB LIPIDLAR ALMASHINUVI

«Lipidlar» terminining umumiy fizik xususiyati - gidrofob, ya'ni suvda erimaydigan, moddalarni o'z ichiga oladi. Tuzilishi bo'yicha ular turli tuman bo'lib, umumiy kimyoviy tuzilish belgilari yo'q. Lipidlar kimyoviy tuzilishi va umumiy biologik xususiyatlari o'xshash molekullarni o'z ichiga olgan sinflarga bo'linadi.

Organizmdagi lipidlarning asosiy qismini energiya saqlovchi yogTar - triatsilglitserollar tashkil etadi. YogTar, asosan, teri osti yog' qavatida saqlanadi va issiqlikni saqlash, mexanik himoya vazifalarini bajaradi.

Fosfolipidlar — lipidlarning katta sinfi, amfillik xususiyatini beruvchi fosfat kislota qoldig' saqlaganligi uchun shunday nomga ega. Fosfolipidlarning bu xususiyati membrana qo'sh qavatining shakllanishi va ularga oqsillarning botib turishida ahamiyatga ega.

Steroidlar, hayvonot olamida xolesterol va uning unumlari sifatida namoyon bo'lib, turli-tuman vazifalarni bajaradi. Xolesterol — membranalarning muhim tarkibiy qismi va gidrotob qavat xususiyatlarini boshqaruvchi molekuladir. Xolesterol hosilalari (o't kislotalari) yogTarning hazmlanishi uchun zarurdir. Xolesteroldan sintezlanuvchi steroid gormonlar energetik, suv-tuz almashinuvlari, jinsiy funksiyalarni boshqarishda qatnashadi. Steroid gormonlardan tashqari lipidlarning ko'pchilik unumlari boshqaruvchilik vazifalarini bajarib, juda kam konsentratsiyalarda gormonlar kabi ta'sir etadi. Masalan, trombotsitfaollashtiruvchi omil — o'ziga xos strukturali fosfolipid — 10^{12} M konsentratsiyada trombotsitlar agregatsiyasiga kuchli ta'sir etadi; barcha turdagi hujayralarda ishlab chiqariladigan polien yog' kislotalari unumi bo'lgan eykozanoidlar 10^{-6} M dan yuqori bo'lmagan konsentratsiyalarda turli biologik ta'sirlarni vujudga keltiradi. Yuqorida keltirilgan misollarga ko'ra, lipidlar keng biologik ta'sirga egadir.

Lipidlar organizmda muhim vazifalarni bajaradi:

1. Biomembranalarning asosiy tarkibiy qismini tashkil etadi.
2. Biologik membranalar o'tkazuvchanligini ta'minlaydi.
3. Nerv impulslarini o'tkazishda ishtirok etadi.
4. Hujayralararo kontaktini ta'minlashda ishtirok etadi.
5. Organizmda energetik zaxira vazifasini o'taydi.
6. Organizmga yog'da eruvchi vitaminlarning tushishi va ularning o'zlashtirishini ta'minlaydi.

Inson to'qimalaridagi lipidlarining miqdori keskin farqlanadi. Yog' to'qimasida yog'lar quruq og'irlikning 75 % gacha bo'ladi. Nerv to'qimasida lipidlar quruq og'irlikning 50 % gacha bo'lib, ularning asosiy qismini fosfolipid va sfingomielinlar (30 %), xolesterol (10 %), gangliozid va serebrozidlar (7 %) tashkil etadi. Jigarda lipidlarning umumiy miqdori me'yorda 10-13 % dan ortmaydi.

Lipidlar almashinuvining buzilishi ko'p kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi, lekin insonlar o'rtasida ulardan keng tarqalgani ikkita - semizlik va ateroskleroz.

Turli sinf lipidlar tuzilishi va funksiyalari bo'yicha keskin farqlanadi. Ko'pchilik lipidlar tarkibida glitserol, xolesterol bilan murakkab efir bog'i orqali yoki amid bog'i orqali aminospirt - sfingozin bilan bog'langan yog' kislotalar saqlaydi.

6.1. Odam to'qimasi asosiy lipidlarining tuzilishi va tasnifi

Odam organizmida yog' kislotalari juft uglerod atomiga ega, bu ularning biosinteziga bog'liq bo'lib, bunda yog' kislota uglevodorod radikaliga ketma-ket ikki uglerodli fragmentlar qo'shiladi.

Yog' kislotalari — turli lipidlarning struktur komponentlaridir. Uchatsilglitserollartarkibidagi yog' kislotalari energiyadeposi vazifasini bajaradi, chunki ularning radikallari energiyaga boy CH_2 -g'ruhni saqlaydi. CH-bog'larning oksidlanishida uglevodlar oksidlanishiga nisbatan ko'proq energiya ajraladi, chunki uglevodlarda uglerod atomi qisman oksidlangan (-HCOH-). Fosfolipid va sfingolipidlar tarkibida yog' kislotalar membranalarning ichki gidrofob qavatini hosil qilib, uning xususiyatlarini belgilab beradi. Organizmdagi yog' va fosfolipidlar tananing me'yoriy haroratida suyuq

konsistensiyaga ega, chunki to‘yingan yog‘ kislotalariga nisbatan to‘yinmaganlarning miqdori ko‘p. Membrana fosfolipidlarida to‘yinmagan yog‘ kislotalari 80 - 85 %, teri osti yog‘ qavati tarkibida esa — 60 % gacha bo‘lishi mumkin.

Erkin, eterifitsirlanmagan holatda organizmda yog‘ kislotalari kam miqdorda bo‘lib, masalan qonda ular albumin oqsili bilan birgalikda tashiladi.

Odamlar lipididagi yog‘ kislotalar tarmoqlanmagan uglevodorod zanjir bo‘lib, uning bir uchida karboksil g‘ruhi, boshqasida esa metil g‘ruhi joylashgan. Organizmdagi ko‘pchilik yog‘ kislotalari juft sonli uglerod atomiga ega — 16 dan 20 gacha (6.1-jadval).

6.1-jadval

Yog‘ kislotalarning tuzilishi

| Kislota nomi | Sn:m | ω | Kislota strukturasi |
|--------------------|-----------------------|----------|---|
| To‘yingan | | | |
| Miristin | 14:0 | | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$ |
| Palmitin | 16:0 | | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$ |
| Stearin | 18:0 | | $\text{CH}_3-(\text{C}_2)_{16}-\text{COOH}$ |
| To‘yinmagan | | | |
| monoen | | | |
| Palmito-olein | 16:1 Δ 9 | | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ |
| Olein | 18:1 Δ 9 | | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ |
| polien | | | |
| Linol* | 18:2 Δ 9,12 | 6 | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ |
| α -Linolen* | 18:3 Δ 9,12,15 | 3 | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ |
| Eykozatrien | 20:3 Δ 8,11,14 | 6 | |

| | | | |
|----------------------------|----------------------|---|---|
| Araxidon** | 20:4Δ5,8,11,14 | 6 | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-(\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_2-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ |
| Eykozapentaen (timnodon) | 20:5Δ5,8,11,14,17 | 3 | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ |
| Dokozopentaen (klupanodon) | 22:5Δ7,10,13,16,19 | 3 | |
| Dokozageksaen | 22:6Δ4,7,10,13,16,19 | 3 | |

Eslatma: Sn:m — yogʻ kisiota molekulasidagi uglerod atomiari soni (n) va qoʻsh bogʻlar soni (m); Δ (6, 3) — metil gʻruhi uglerodidan sanalganda birinchi qoʻsh bogʻ joylashgan uglerod atomi nomeri; A — karboksil gʻruh uglerod birinchi atomidan boshiab qoʻsh bogʻning joylashishi; * — organizmda sintezlanmaydigan yogʻ kislotalari (almashtirilmaydigan); ** — araxidon kislota linol kislotadan sintezlanishi mumkin.

Qoʻshbogʻlarsaqlamaydigan yogʻ kislotalari toʻyingan deb ataladi. Inson lipidlaridagi asosiy toʻyingan yogʻ kislota - palmitin kislotasi hisoblanadi (30-35 % gacha). Qoʻsh bogʻ saqlaydigan yogʻ kislotalari - toʻyinmagan deb ataladi. Toʻyinmagan yogʻ kislotalari monoen (bitta qoʻsh bogʻli) va polien (ikki va koʻp sonli qoʻsh bogʻ) bodadi. Agar yogʻ kislota tarkibida ikki va undan ortiq qoʻsh bogʻ saqlansa, ular CH_2 -gʻruhdan keyin joylashadi. Yogʻ kislotalari strukturasi koʻrsatishningbirnecha usullari mavjud. Yogʻ kislota sonli simvollar bilan belgilaganda (1-jadval qarang) uglerod atomlarining umumiy soni ikki nuqttagacha koʻrsatiladi, ikki nuqtadan soʻng qoʻsh bogʻlar soni keltiriladi. Qoʻsh bogʻ joylashgan joy A belgisi bilan koʻrsatiladi, undan soʻng karboksil gʻruhiga yaqin qoʻsh bogʻ joylashgan uglerod atomining nomeri koʻrsatiladi. Masalan, C18:1A9 yogʻ kislota 18 uglerod atomi va karboksil gʻruhdan boshlab sanalganda 9-uglerod atomida bitta qoʻsh bogʻ saqlashini koʻrsatadi. Qoʻsh bogʻning joylashishi boshqa usul - birinchi qoʻsh bogʻning joylashishi bilan ham koʻrsatilishi mumkin. Masalan, linol kislota C18:2A9,12 yoki C18:2o3-6 qilib belgilanishi mumkin. Birinchi qoʻsh bogʻning metil ugleroddan joylashishiga koʻra koʻp toʻyinmagan yogʻ kislotalari OD-3 va OD-6 oilachalariga boʻlinadi.

Koʻpchilik yogʻ kislotalar organizmda sintezlanadi, lekin polien

kislotalar (linol va linolen) sintezlanmaydi va ovqat bilan tushishi kerak. Bu yog' kislotalari almashtirib bo'lmaydigan yoki *essensial* deb ataladi. Insonlar uchun polien yog' kislotalarining asosiy manbai o'simlik va baliq moyi hisoblanadi, ularda co-3 turidagi kislotalar ko'p saqlanadi.

Atsilglitserollar—uch atomli spirt glitserol vayog' kislotalarining murakkab efiri. Glitserol bitta, ikkita yoki uchta yog' kislotalari bilan bog'lanishi va tegishli mono-, di- yoki uchatsilglitserollarni hosil qiladi (MAG, DAG, UAG). Inson organizmidagi lipidlarning asosiy qismini uchatsilglitserollar - yog'lar tashkil etadi. Ular yog' hujayralarida - adipotsitlarda zaxiralanadi va och qolganda energiya manbai sifatida foydalaniladi.

6.2. Fosfolipid va sfingolipidlarning tuzilishi va klassifikatsiyasi

Fosfolipidlar — lipidlarning turli tuman g'ruhi bo'lib, tarkibida fosfat kislota qoldig'ini saqlaydi. Fosfolipidni glitserofosfolipid (asosini uch atomli spirt - glitserol tashkil etadi) va sfingolipidlar (aminospirt - sfingozin hosilalari) bo'ladi (6.2-jadval). Fosfolipidlar amfifil xususiyatlarga ega, chunki yog' kislotalarning alifatik radikali hamda turli poliar g'ruhlarni saqlaydi. O'z xususiyatlariga ko'ra fosfolipidlar nafaqat hujayra membranalarining asosini tashkil etadi, balki boshqa vazifalarni ham bajaradi: qon lipoproteinlarining gidrofil qavatini hosil qiladi, nafas chiqarilgan vaqtda alveolalarning yopishib qolishining oldini olib, ularning yuzasini qoplaydi. Ba'zi fosfolipidlar hujayraga gormonal axborotni o'tkazishda qatnashadi. Sfingomielinlar nerv hujayralari mielin qobiqlarini va boshqa membrana strukturalarining shakllanishida ishtirok etuvchi fosfolipid bo'lib hisoblanadi.

Glitserofosfolipidlar. Glitserofosfolipidlarning struktur asosi glitseroldir. Glitserofosfolipidlar molekulasida ikki yog' kislota murakkab efir bog'i orqali birinchi va ikkinchi holatlarda glitserol bilan bog'langan; uchinchi holatda fosfat kislota qoldig'i joylashgan unga o'z navbatida turli o'rin bosuvchilar, ko'pincha aminospirtlar birikishi mumkin (6.1-b rasm). Agar uchinchi holatda faqat fosfat kislota bo'lsa, glitserofosfolipid fosfatid kislota deb nomlanadi (6.1-a rasm). Uning qoldig'ini «fosfatidil» deb nomlaydilar; u boshqa

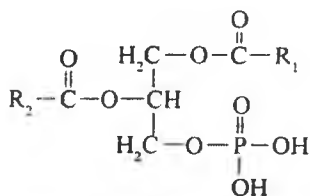
glitserofosfolipidlar nomiga kiritiladi. undan keyin fosfat kislotadagi vodorod atomiga almashgan moddaning nomi ko'rsatiladi, masalan fosfatidiletanolamin, fosfatidilxolin va boshqalar.

6.2-jadval

Glitserofosfolipid va sfingolipidlar tasnifi

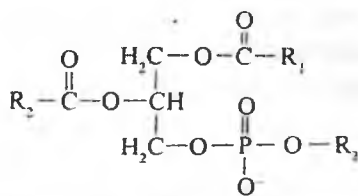
| Fosfolipidlar | Sfingolipidlar |
|-------------------------------------|----------------|
| Sfingomielinlar* | |
| Glitserofosfolipidlar: | Glikolipidlar: |
| Fosfatidilxolin | Serebrozidlar |
| Fosfatidilserin | Globozidlar |
| Fosfatidiletanolamin | Sulfatidlar |
| Fosfatidilglitserol | Ganglioizidlar |
| Fosfatidilinozitolbisfosfat | |
| Fosfatid kislota | |
| Kardiolipin (difosfatidilglitserol) | |

* sfingomielinlar ham fosfolipidlar, ham sfingolipidlarga kiritiladi:



Fosfatid kislota

a)



Glitserofosfolipid

b)

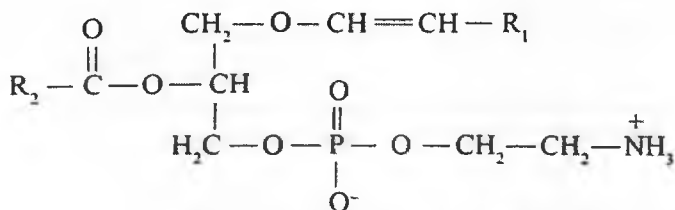
6.1-ra.sm. Fosfatid kislota (a) va glitserofosfolipid (b) strukturasi

Organizmدا fosfatid kislota erkin holda kam uchraydi, lekin uchatsilglitserol va glitserofosfolipidlar sintezi yo'llarida oraliq modda hisoblanadi. Glitserofosfolipidlarda, uchatsilglitserollar kabi, ikkinchi o'rinda asosan polien kislotalar bo'ladi; membranalar strukturasi ga kiruvchi fosfatidilxolin molekulasida ko'pincha bu araxidon kislotasidir. Membrana fosfolipidlaridagi yog' kislotalar odamdagi boshqa lipidlardan polien kislotalarning ko'pligi bilan farqlanadi (80 - 85 % gacha), shu sababdan membrana tarkibiga

kiruvchi oqsillar faoliyati uchun zarur boʻlgan gidrofob qavatning suyuqligini taʼminlaydi.

Plazmalogenlar. Plazmalogenlar — glitserolning birinchi holatida, yogʻ kislota oʻmiga, oddiy efir bogʻi bilan uzun alifatik zanjirli spirt bogʻlangan fosfolipidlardir.

Plazmalogenlar uchun xos belgi — alkil gʻruhida birinchi va ikkinchi uglerod atomlari oʻrtasida qoʻsh bogʻning mavjudligidir. Plazmalogenlar 3 xil boʻladi: fosfatidiletanolaminlar, fosfatidilxolinlar va fosfatidilserinlar.

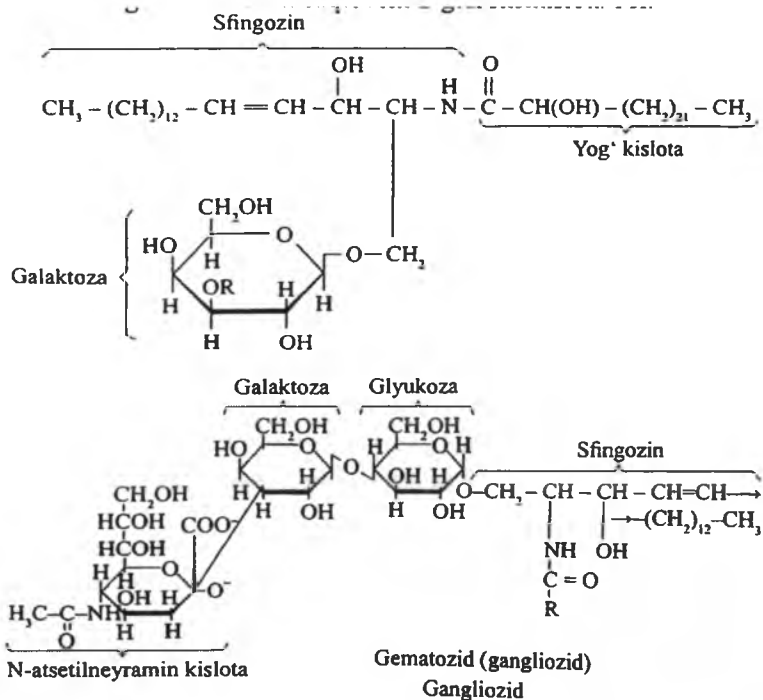


Plazmalogen (fosfatidiletanolamin)

Plazmalogenlar nerv toʻqimasida membranasidagi fosfolipidlarning 10 %ini tashkil etadi; ular ayniqsa nerv hujayralari mielin qobiqlarida koʻp. Baʼzi turdagi plazmalogenlar mediatorlar sifatida kuchli biologik taʼsirlar chaqiradi. Masalan, trombosit faollovchi omil (TFO) trombositlar agregatsiyasini stimullaydi. TFO boshqa plazmalogenlardan alkil radikalda qoʻsh bogʻning yoʻqligi va glitserolning ikkinchi holatida yogʻ kislota oʻmiga atsetil gʻruhning boʻlishi bilan farqlanadi.

TFO fagotsitlovchi hujayralardan taʼsilotga javoban ajraladi va trombositlar agregatsiyasini stimullaydi, bu orqali qon ivishida ishtirok etadi. Shuningdek, bu omil yalligʻlanish va allergik reaksiyalarining baʼzi belgilarining rivojlanishini ham taʼminlab beradi.

Sfingolipidlar. 18 uglerod atomiga ega aminospirt sfingozin gidroksi- va aminogʻruhlarni saqlaydi. Sfingozin lipidlarning katta gʻruhini tashkil qiladi, ularda yogʻ kislota aminogʻruh orqali bogʻlangan. Sfingozin va yogʻ kislota bogʻlanishidan hosil boʻlgan modda «seramid» deb nomlanadi:

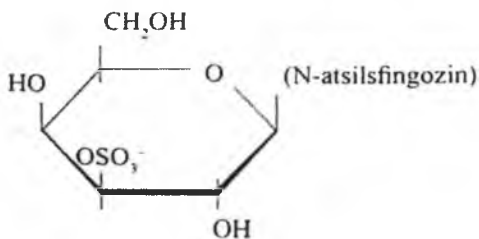


Globozidlar. Globozidlar serebrozidlardan o'zining tarkibida sera- mid bilan bog'langan bir necha uglevod qoldiqlari borligi bilan farqlanadi:

**seramid - glyukoza - galaktoza - galaktoza -
N-atsetilgalaktoza**

Serebrozid va globozidlar neytral sfingolipidlardir, chunki ular zaryadlangan g'ruhlar saqlamaydi.

Sulfatidlar. Serebrozid tarkibiga kiruvchi monosaxarid uchinchi uglerod atomidagi gidroksil sulfat kislota qoldig'ini bog'lashi, ya'ni sulfatlanishi mumkin. Bunda kislota xususiyatiga ega bo'lgan sulfatidlar hosil bodadi:



pHning fiziologik qiymatlarida sulfatlangan uglevod qoldig'i manfiy zaryadga ega. Miyadagi 25% ga yaqin serebrozidlar sulfatlangan unumlardir. Ko'p miqdorda sulfatidlar miyaning oq moddasida bo'ladi.

Gangliozid — eng murakkab tuzilishga ega bo'lgan lipidlardir. Ular bir necha uglevod qoldiqlarini saqlaydi, ular orasida N-atsetilneyramin kislota uchraydi. Neyramin kislota 9 uglerod atomidan iborat uglevod bo'lib, sial kislotalar g'ruhiga kiradi. Gangliozid C_m quyidagi ko'rinishga ega:

**Seramid — glyukoza — galaktoza — N -atsetilgalaktozamin
N -atsetilneyramin kislota**

Gangliozidlar eritrotsitlar, gepatotsitlar, taloq hujayralari va boshqa a'zolarining plazmatik membranalarida uchraydi. Gangliozidlarning asosiy vazifasi ularning hujayralararo kontakti bilan belgilanadi. Ba'zi gangliozidlar qator bakterial toksinlarning o'ziga xos retseptorlari hisoblanadi.

6.3. Steroidlar

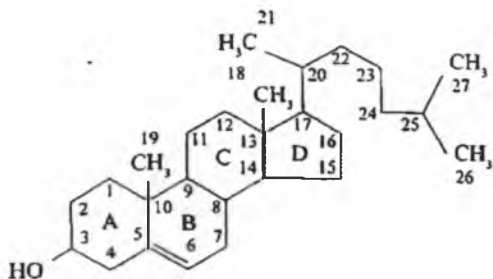
Steroidlar — siklopentanpergidrofenantren kondensirlangan siklik tizimining qaytarilgan unumlaridir.

Inson organizmidagi asosiy steroid - xolesterol, boshqa steroidlar uning unumlaridir. O'simlik, qo'ziqorin va zamburug'lar xolesterolni sintezlamaydi, lekin odam organizmida o'zlashtirilmaydigan turli fitosterol va mikosterollarni hosil qiladi. Bakteriyalar steroidlarni sintezlay olmaydi.

Xolesterol membrana tarkibiga kiradi va uning biqavat strukturasi qattiqligini oshiradi. Xolesteroldan o't kislotalari, steroid gormonlar

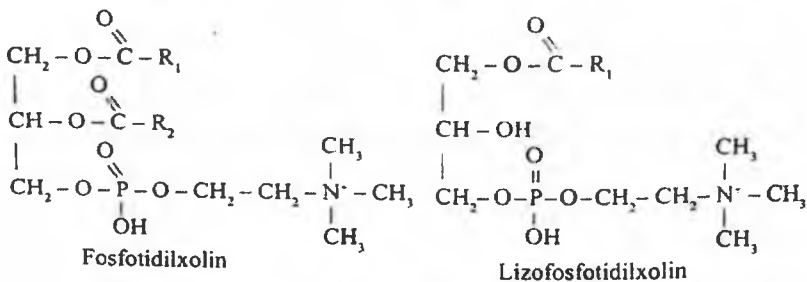
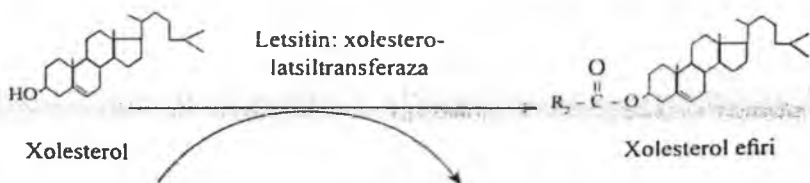
va vitamin D₃ sintezlanadi. Xolesterol almashinuvining buzilishi ateroskleroz rivojlanishiga olib keladi.

Xolesterol 4 kondensirlangan, A, B, C va D lotin harflari bilan belgilangan, halqadan iborat, tarmoqlangan yon zanjirida 8 uglerod atomi 17-holatda, 2 “ang‘lyar” metil g‘ruhi (18 va 19) va 3-holatda gidroksil g‘ruhi joylashgan:



Gidroksil g‘ruhning mavjudligi xolesterolni spirtlarga kiritishga imkon beradi, shuning uchun uning to‘g‘ri kimyoviy nomi «xolesterol», lekin tibbiy adabiyotlarda ko‘pincha «xolesterin» atamasi qo‘llaniladi.

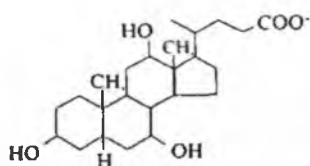
Gidroksil g‘ruhga murakkab efir bog‘i orqali yog‘ kislotalarning birikishi xolesterol efirlarining hosil bo‘lishiga olib keladi:



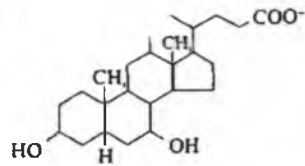
Eterifitsirlanmagan shaklda xolesterol turli hujayralar membranalari tarkibiga kiradi. Xolesterolning gidroksil g'ruhi suv tarafga qaragan, molekulaning qattiq gidrofob qismi membrananing ichki gidrofob qavatiga botgan.

Qonda xolesterolning 2/3 qismi eterifitsirlangan va 1/3 qismi — erkin xolesterol shaklida bodadi. Ba'zi hujayralarda, masalan jigar, buyrak usti bezining po'stloq qismi, jinsiy bezlarda xolesterolning efiri uning depolanuvchi shakli hisoblanadi. Bu depolardagi xolesterol o't kislotalar va steroid gormonlar sintezi uchun ishlatiladi.

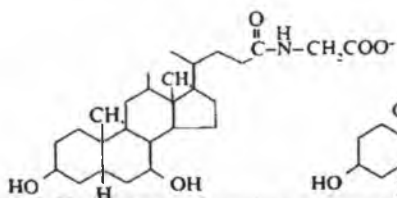
O't kislotalari. O't kislotalari sirt-faollik xususiyatiga ega va yog'larning hazmlanishida ulami emulsiyalab, pankreatik lipaza ta'sir etishiga sharoit yaratadi.



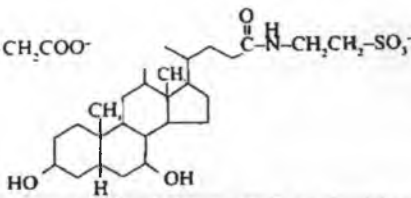
Xolat kislota



Xenodezoksixolat kislota



Glikoholat



Tauroholat

O't kislotalari — xolesterolning unumlari bo'lib, 17-holatda besh uglerodli yon zanjirga ega va karboksil g'ruh bilan yakunlanadi. Odam organizmida ikkita o't kislota sintezlanadi: holat - 3-, 7- va 12-holatlarda uchta va xenodezoksiholat - 3- va 7-holatlarda ikkita gidroksil g'ruhini saqlaydi. Bu o't kislotalarining karboksil g'ruhlari pK ~ 6 ga ega bo'lganligi uchun ichakda pH ning fiziologik qiymatlarida to'liq dissotsiatsiyaga uchramaydi va samarali emulgator bo'lib hisoblanmaydi. O't kislotalarining emulgatorlik xususiyati jigarda konyugatsiya reaksiyasi hisobiga ortadi, bunda o't kislotalar karboksil g'ruhiga ichak shirasi pHda to'liq ionlashgan taurin yoki glitsin birikadi. Bu hosilalar — konyugirlangan o't

kislotalari — ionlangan shaklda bo‘ladi va shuning uchun o‘t kislotalari deb ataladi. Aynan bular ichakda yog‘laming asosiy emulgatorlari hisoblanadi.

6.4. Yog‘larning oziqlanishdagi ahamiyati

Yog‘lar organizm massasining 15 % ini tashkil etadi. Organizmdagi yog‘lar ikki g‘ruhga bo‘linadi: rezerv (zaxira) yog‘lar va sitoplazmatik yog‘lar. Zaxira yog‘lar tez almashinish xossasiga ega va ularning tarkibi iste‘mol qilinayotgan oziqa yog‘lar tarkibiga bog‘liq. Aksincha, sitoplazmatik yog‘lar uzoq vaqt och qolganda ham tarkibi deyarli o‘zgarmaydi, ulami asosan membranalarga kiradigan yog‘lar tashkil qiladi.

Vazni 70 kg bo‘lgan odam kuniga 90 g o‘simlik va hayvonot yog‘larini iste‘mol qiladi. Yog‘larga bo‘lgan ehtiyoj odam faoliyatiga bog‘liq. Energetik manba sifatida 1 g yog‘ oksidlanib, 38,9 kJ (9,3 kkal) hosil qilsa, 1 g uglevod va 1 g oqsil faqat 1 7,2 kJ (4,1 kkal) hosil qiladi.

Yog‘ning hazmlanishi. Yog‘lar og‘iz boshlig‘ida hazm bo‘lmaydi. Luqma me‘daga tushadi va u yerda kislotali muhit yuqori bo‘lganligi uchun yog‘lar parchalanmaydi. Lipaza uchun optimal muhit pH 5,5-7,5. Go‘daklar oshqozonidagi yog‘lar parchalanadi, chunki ular iste‘mol qilgan yog‘lar sut yog‘lari bo‘lib, ular emulsiyalangan holatda hamda sut oshqozondagi kislotani bog‘lab, muhitni kuchsiz ishqoriy tomonga siljitadi. Shuning uchun go‘dak me‘dasida lipaza fermenti ishlab chiqiladi va u sut tarkibidagi yog‘larni parchalaydi. Oshqozonda yog‘larning ma‘lum qismi “til lipazasi” ta‘sirida gidrolizlanadi. Bu ferment til dorsal yuzasidagi bezlarda sintezlanadi va oshqozon shirasi pH kislotaliligiga chidamli. Shuning uchun u oshqozonda yog‘larga 1-2 soat davomida ta‘sir etadi. Lekin bu lipaza yog‘larning hazmlanishida katta odamlarda ko‘p ahamiyatga ega emas.

Katta yoshdagi odamlarda yog‘lar, asosan, ingichka ichakda parchalanadi. Me‘da osti bezining shirasi o‘n ikki barmoqli ichakka quyiladi va uning tarkibida lipaza fermenti bordir. Bu fermentning ta‘sir etishi uchun quyidagi sharoitlar bo‘lishi zarur: ichak shirasidagi muhit kuchsiz ishqoriy bo‘lmoqligi; yog‘lar emulsiyalangan

holatda bo'lishi lozim. Pankreatik shira tarkibidagi bikarbonatlar oshqozondan tushgan xlorid kislotani neytrallaydi. Pankreatik lipaza uchun optimal $pH \sim 8$ oshqozondan tushayotgan kislotani oshqozon osti bezi shirasi tarkibida ajraladigan bikarbonat bilan neytrallash orqali amalga oshiriladi:



Ajralayotgan karbonat anhidrid ingichka ichakdagi moddalarning siljishiga imkon beradi.

Pankreatik lipaza ichak bo'shlig'iga kolipaza oqsili bilan birgalikda ajraladi. Kolipaza ichak bo'shlig'iga faol bo'lmagan holatda tushadi va qisman proteoliz yo'li orqali faol shaklga aylanadi. Kolipaza o'zining gidrofob domeni bilan emulsiyalangan yog' mitsellalari yuzasiga bog'lanadi. Molekulaning boshqa qismi pankreatik lipaza konformatsiyasini o'zgartiradi, natijada fermentning aktiv markazi o'z substratlari - yog' molekulariga maksimal yaqinlashadi, shuning uchun yog'ning gidroliz reaksiyasi keskin ortadi.

Jigar o'z navbatida kuchli emulgator - safroni o'n ikki barmoqli ichakka quyadi.

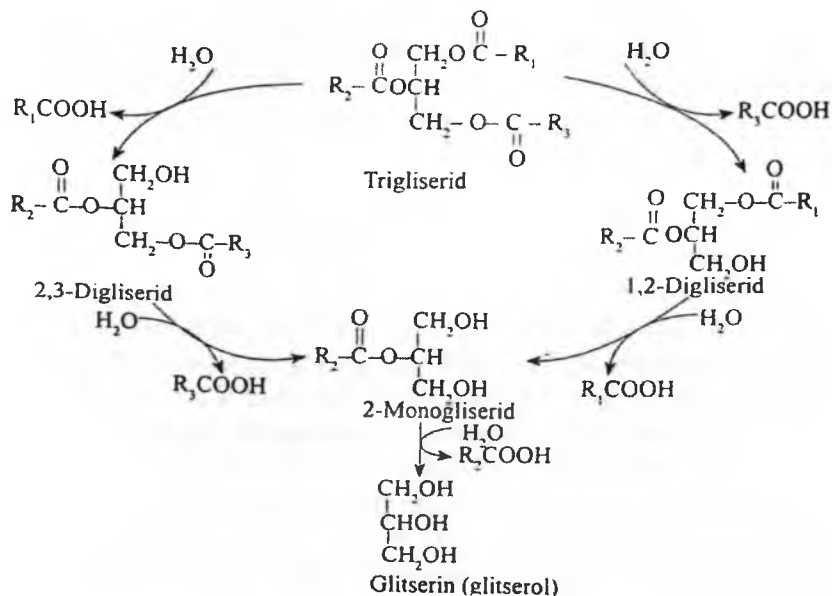
O't kislotalarining ta'siri:

- yog' va suvning yuzasi(sirti)ni tarang kuchini pasaytirib, yog'lami emulsiyaga (mayda tomchi shakli) aylantiradi;
- lipaza fermentini faollaydi;
- o't kislotasi yog' kislotasi va monoglitserid bilan mitsellalar kompleksi hosil qilib, ularning so'rilishiga imkoniyat yaratadi.

Emulsiyalanish ichak peristaltikasini oshiradi.

Ovqat oshqozon, so'ngra ichakka tushgandan so'ng ingichka ichak shilliq qavati hujayralari qonga peptid gormon **xolelitsistokin** (pankrezozimin)ni sekretsialaydi. Bu gormon o't pufagiga ta'sir etib, uning qisqarishini stimullaydi, oshqozon osti bezi ekzokrin hujayralariga ta'sir etib esa hazm fermentlari, shu jumladan pankreatik lipaza sekretsiasini stimullaydi. Ingichka ichak shilliq qavati boshqa hujayralari oshqozondan kislotali moddalarning tushishiga javoban sekretin gormonini ishlab chiqaradi. **Sekretin** — peptid tabiatli gormon, oshqozon osti bezi shirasiga bikarbonatni (HCO_3^-) sekretsialashni stimullaydi.

Triglitsridlar parchalanish reaksiyasining ketma-ketligi:



Bu reaksiya ketma-ketligida ta'sir etuvchi fermentlar har xil joylashuvga ega. Triglitseridlipaza va diglitseridlipaza fermenti o'n ikki barmoqli ichakga me'da osti bezidan quyiladi. Monoglitseridlipaza esa ichak shilliq qavatida hosil bo'ladi.

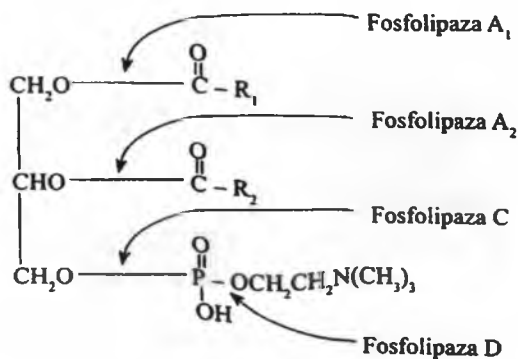
Fosfolipidlar parchalanishi fosfolipazalar ta'sirida ro'y beradi. Fosfolipaza ichakka proferment sifatida sekretsiyalanadi va ichak bo'shlig'ida qisman proteoliz yo'li bilan faollanadi. Fosfolipaza faolligi namoyon bo'lishi uchun kalsiy ionlari zarur. Fosfolipid molekulasidagi glitserin qoldig'ining birinchi uglerodiga to'yingan yog' kislotasi birikkan bo'lsa, ikkinchi uglerodiga to'yinmagan yog' kislotasi birikkan bo'ladi. Glitserin molekulasining uchinchi uglerod atomiga fosfat kislotasi qoldig'i, so'ngra azot asosli radikal birikadi.

Fosfolipaza fosfolitserid tarkibidagi glitserinning birinchi uglerod atomidagi yog' kislotaning efir bog'ini uzadi.

Fosfolipaza A₂ fosfolitserid molekulasining ikkinchi holatidagi yog' kislotani uzib, lizofosfatid hosil qiladi. Ko'pincha bunday fosfolipaza ilon va qoraqurt zaharida bo'lib, ulaming ta'sirida hosil bo'lgan lizofosfatidilxolin eritrotsitlarning gemoliziga olib keladi.

Fosfolipaza C fosfoglitserid molekulasi tarkibidagi glitserin qoldi- g'idagi uchinchi uglerod atomi va fosfat kislotasi orasidagi bog'ni uzadi.

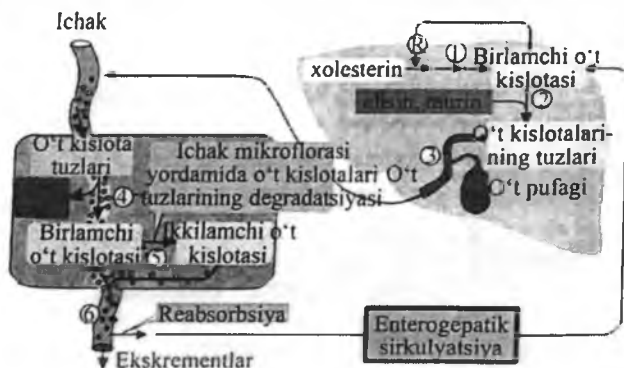
Fosfolipaza D fosfoglitseridning fosfat kislotasi va azotli asosi orasidagi bog'ni uzadi:



Ovqat tarkibida xolesterol asosan efir holatida bo'ladi. Xolesterol efilrlarining gidrolizi xolesterolesteraza fermenti ta'sirida bo'ladi, u ham oshqozon osti bezida sintezlanadi va ichakka tushadi. Gidroliz mahsulotlari (xolesterol va yog' kislotalari) aralash mitsellalar tarkibida so'riladi.

Lipidlarning gidroliz mahsulotlari — uzun uglevodorod radikalli yog' kislotalar, 2-monoatsilglitserollar, xolesterol, shuningdek o't kislotalari ichak bo'shlig'ida aralash mitsellalar deb atalgan birikmalar hosil qiladi (6.2-rasm). Aralash mitsellalar shunday tuzilganki, molekulasining gidrofob qismi mitsellaning ichiga qaragan, gidrofillari esa - tashqariga, shu sababdan ingichka ichak bo'shlig'idagi suv fazasida yaxshi eriydi. Mitsellalarning stabililigini sosan o't kislotalarining tuzlari ta'minlaydi. Mitsellalar ingichka ichak shilliq qavati qoplovchi hujayralariga yaqinlashadi va lipid tarkibiy qismlar membranaga diffuziyalanib, membrana orqali hujayra ichiga kiradi. Lipidlar gidroliz mahsulotlari bilan birgalikda yog'da eruvchan A, D, E, K vitaminlari va o't kislotalari tuzlari ham so'riladi. Yonbosh ichakda o't kislotalari tuzlari juda faol so'riladi. O't kislotalari keyin qopqa venasi orqali jigarga boradi, jigardan yana o't pufagiga ajratiladi va qaytadan yog'larning emulsiyalanishida

ishtirok etadi. O't kislotalarining bunday yo'liga «enterogepatik sirkulyatsiya» debataladi. Har bir molekula o't kislota sutkada 5-8 sikl o'tadi, taxminan 5 % o't kislotasi najas bilan ajraladi.

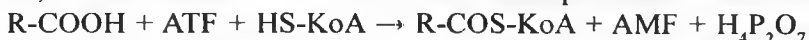


6.2-rasm. O't kislotalarining metabolik o'zgarishi

O'rtacha uzunlikdagi yog' kislotalaming, masalan sut lipidlari hazmlanishidahosil bo'luvchi, so'rilishi aralash mitsellalar ishtirokisiz sodir bo'ladi. Ingichka ichak shilliq qavati hujayralaridan bu yog' kislotalari qonga tushadi, albumin bilan bog'lanib jigarga transport qilinadi.

Ingichka ichak shilliq qavatida yogiarning resintezi

Ichak devorida so'rilgan glitserin, 2-monoatsilglitserol va yog' kislotalaridan qayta uchatsilglitseridlar sintezlanadi va bu reaksiya ketma-ketligi resintez deb nomlanadi. Yog' kislotalar faqat faollangan holda, koenzim A hosilasi holatida resintezda qatnashadi:



Reaksiya atsil-KoA-sintetaza (tiokinaza) fermenti yordamida boshqariladi. Resintezda ishtirok etuvchi glitserin glitserolkinaza fermenti yordamida glitserol-3-fosfatga aylanadi:



Atsiltransferazalar yordamida glitserol-3-fosfatga yog' kislotalar birikadi va fosfatid kislota hosil bo'ladi:



Fosfatid kislota fosfatidat fosfataza ta'sir etishi natijasida diglitserid hosil bo'ladi:

fosfatid kislota \rightarrow diglitserid + Fn

Diglitseridga diglitserolatsiltransferaza fermenti ta'sirida 3 molekula yog' kislotalari birikadi va natijada uchatsilglitserol hosil bo'ladi:

Diglitserid + R-COS-KoA \rightarrow uchatsilglitserol + HS-KoA

Resintez reaksiyalarida faqat uzun uglevodorod zanjirli yog' kislotalari ishtirok etadi. YogTaming resintezida nafaqat ichakdan so'rilgan yog' kislotalari, balki organizmda sintezlangan yog' kislotalari ham ishtirok etadi, shuning uchun resintezlangan yogTar ovqat bilan qabul qilingan yogTardan farqlanadi.

Yog'liq ovqat iste'mol qilingandan 4-5 soat o'tgandan so'ng qonda yogTar miqdori maksimal me'yoriga yetadi va 10 - 12 soatdan so'ng yogTar miqdori me'yor darajasiga qaytadi.

Xolesterol efirlarining hosil bo'lishi

Ingichka ichak shilliq qavati hujayralanda so'rilgan xolesterol molekullari atsil-KoA bilan birikib efirga aylanadi. Bu leaksiyan atsilxolesterolatsiltransferaza (AXAT) boshqaradi. Bu fermentning faolligi organizmga ekzogen xolesterol tushish tezligiga bog'liq.

6.5. Xilomikronlarning hosil bo'lishi

Ingichka ichak epiteliy hujayralarida resintezlangan yog'lar, shuningdek xolesterol efirlari, ovqat bilan tushgan yog da eruvchi vitaminlardan lipoprotein komplekslari — xilomikronlar (X) hosil bo'ladi. XM tarkibidagi asosiy apoprotein - apo B-48 oqsildir. Bu oqsil zichligi juda past lipoproteidlar (ZJPLP) oqsili apo B-100 geni a kodlangan va jigarda sintezlanadi. Ichakda transkripsiyadan keyingi o'zgarishlar natijasida mRNK. ketma-ketligi «o'qiladi», u apo B- oqsili uzunligining faqat 48 % ni kodlashtiradi, shuning uchun u oqsil apo B-48 deb ataladi. Apo B-48 oqsili donador endoplazmatik retikulumda (ER) sintezlanadi va glikozillanadi. So'ngra Goldji apparatida XM lar shakllanadi. Xilomikronlarning zichligi juda past (0,95 dan kam) va diametri katta bo'lib, ular kapillyarlariga o'ta olmaydi va shuning uchun limfa orqali tashiladi. Limfa tomirlari yig'ilib limfa tug'laridan o'tadi va retikulyar hujayralararo o'tib, umumiy limfa tomiri orqali yuqori kovak venaga quyiladi. XM yog'lami periferik hujayralarga yetkazib beradi. Lipoproteinlar o

zaio zichligi va tarkibiga binoan farqlanadi (6.3-jadval).

Apolipoproteinlar - lipidlarni bog'lovchi qon oqsillan, ular triatsilglitserin, fosfolipidlar, xolesterin va uning efirlarini to'qimalarga tashilishiga javobgar.

Apolipoproteinlar («apo» - «ajratilgan» yoki «izolyatsiyalangan», ya'ni oqsil erkin shaklda lipiddan ajratilgan), lipidlar bilan boglanib, sferik shakldagi, ichida gidrofob lipidlar, yuzasida oqsilning gidrofil yon zanjirlari va lipid "boshchalari" bog'lanib lipoprotein bo'lakchalarini hosil qiladi. Lipidlarning turli kombinatsiyalari va oqsillar turli zichlikdagi bo'lakchalami hosil qiladi, xilomikion va zichligi juda past lipoproteinnardan (ZJPLP) boshlab, zichligi juda yuqori (ZJYuLP) lipoproteinnari bilan tamom bo'ladi, ulami ultrasentrifugalash bilan ajratish mumkin.

Kam uchraydigan irsiy kasallik - apoprotein B geni defektida - jigarda apo B-100 va ichakda apo B-48 oqsillarining sintezi buziladi. Natijada ichak shilliq qavati hujayralarida XM, jigarda esa ZJPLP hosil bo'lmaydi. Bu a'zolar hujayralarida yog' tomchilari to'planadi. Bunday kasallik *abetalipoproteinemiya* deb ataladi, chunki ZJPLP ikkinchi nomi — pre-P-lipoproteinnardir.

ZYuLP jigarda hosil bo'ladi. U to'qimalardagi ortiqcha xolesterinni biriktirib oladi. Undagi lesitin-xolesterol-asil-transferaza (LXAT) fermenti ta'sirida erkin xolesterin xolesteridga aylanadi.

6.3-jadval

Lipoproteinlar tavsifi

| Lipoproteinlar turlari | XM | ZJPLP | OZLP | JPLP | ZYuLP |
|------------------------|----|-------|------|------|-------|
| Tarkibi, % | | | | | |
| Oqsillar | 2 | 10 | 1 | 22 | 50 |
| FL | 3 | 18 | 23 | 21 | 27 |
| XS | 2 | 7 | 8 | 8 | 4 |
| XE | 3 | 10 | 30 | 42 | 16 |
| UAG | 85 | 55 | 26 | 7 | 3 |

| | | | | | |
|---------------------|--|--|--|--|---|
| Funksiyalari | Oziq- ovqat bilan tushadigan xolesterin va yog' kislotalarini ichakdan periferik to'qima va jigarga tashish (ekzogen lipidlar) | Jigarda sintezlangan xolesterin, uchatsilgliserol va fosfolipidlarni periferik to'qimalarga tashish (endogen lipidlar) | Jigarda sintezlangan xolesterin, uchatsilgliserol va fosfolipidlarni periferik to'qimalarga tashish (endogen lipidlar) | Jigarda sintezlangan xolesterin, uchatsilgliserol va fosfolipidlarni periferik to'qimalarga tashish (endogen lipidlar) | Xolesterolni periferik to'qimalardan jigarga tashish. Apoprotein AvaC-II donori |
|---------------------|--|--|--|--|---|

| | | | | | |
|---------------------------|--------------------------|-------------------|----------|--------------------|---|
| Hosil bo'lish joyi | Ingichka ichak epitelisi | Jigar hujayralari | Qon | Qon (ZJLP va OZLP) | Jigar hujayralari - ZYuLP lar o'tmishdoshlari |
| Zichlik, g/ml | 0,92-0,98 | 0,96-1,00 | | 1,00-1,06 | 1,06-1,21 |
| Bo'lakchalar diametri, nm | 75-1200 | 30-80 | 25-35 | 18-26 | 8-11 |
| Asosiy apolipoproteinlar | B-48, C-II, E | B-100, C-II, E | B-100, E | B-100 | A-I, C-II, E |

ZYuLP larning qon plazmasida yashash muddati 4 kunga teng va bu LP almashuvi nefrotik sindromda, gipertriglitsidemiya va uglevodlarga boy bodgan ovqat iste'mol qilganda tezlashadi.

ZYuLP vazifalari: to'qimalardan xolesterinni olib chiqib, ularning to'planishiga yo'l qo'ymaydi; to'qimalarning ZJLPni yutib olishiga qarshilik qiladi va shu bilan to'qimaga oz miqdorda xolesterin tushadi; qon tomiridagi triglitseridlar almashinuvida ishtirok etadi.

ZYuLP miqdori ortishi quyidagi holatlarda bo'ladi: ayollarda; estrogenlar ta'sirida oshadi; jismoniy harakatchanlikda; alkogol iste'mol qilganda.

ZYuLP miqdorining kamayishi quyidagi holatlarda bo'ladi: erkaklarda; progesteron ta'sirida; semizlikda; uglevodlarga boy

taomlar iste'mol qilganda; qandli diabetda; chekishda.

Hujayra yuzasidagi retseptorlar lipoprotein oqsil fragmentlarini taniydi. Ichakdan lipidlar so'rilganda apolipoprotein C-II (apo C-II) saqlovchi XM lar limfatik sistemaga o'tadi, so'ng qonga tushadi hamda ulami mushak va yog' to'qimalariga yetkazib beradi. Bu to'qimalar kapillyarlarida hujayradan tashqari apo C-II bilan faollanadigan ferment lipoproteinlipaza triatsilglitserinlaming yog' kislotalari va glitseringacha gidrolizlaydi, ular to'qima hujayralariga yutiladi. Mushaklarda energiya olish uchun yog' kislotalari oksidlanadi; yog' to'qimalarida ular yana qaytadan murakkab efilarga aylanadi va triatsilglitserinlar holatida saqlanadi.

O'zining ko'pchilik triatsilglitserinlarini yo'qotgan, lekin hali xolesterin va apolipoproteinlami saqlovchi, xilomikronlar qoldiqlari qon orqali jigarga boradi, u yerda endotsitoz jarayoni hamda apolipoprotein retseptorlari yordamida hujayra ichiga kiritiladi. Shu yo'l bilan jigar ichiga kiruvchi triatsilglitserinlar energiya hosil qilish uchun oksidlanishi yoki keton tanachalari hosil qilish uchun mahsulotlami hosil qilishi mumkin. Agar ovqatlanish ratsionida energiya manbayi yoki o'tmishdosh molekulalar sifatidayog' kislotalar miqdori ko'p bo'lsa, jigarda ular triatsilglitserinlarga aylanadi, ular spetsifik apolipoproteinlar bilan ZJPLP tarkibiga kiritiladi. Qon bilan ZJPLPyog' to'qimalariga yetkaziladi, adipotsitlardatriatsilglitserinlar ajratiladi va lipid (yog') tomchilari sifatida to'planadi.

Sutka davomida qondagi lipoproteidlar tarkibi o'zgarib turadi. Absorbtiv davrda (ayniqsa yog'li ovqat iste'mol qilinganda) qonda XM miqdori ko'payadi. Uglevodga boy ovqat iste'mol qilinganda ZJPLP hosil bo'ladi, chunki bu LP jigarda uglevodlardan sintezlangan yog'lami transport qiladi. Postabsorbtiv davrda qonda faqat ZPLP va ZYuLP bo'ladi, ulaming asosiy vazifasi xolesterolni transport qilishdir.

Lipoproteinlipazaning (LPL) XMga ta'siri. Qonda XM tarkibiga kiruvchi uchatsilglitserollar LPL fermenti ta'sirida gidrolizlanadi. LPL qon tomir kapillyarlari devorini qoplovchi endotelial hujayralar yuzasida joylashgan geparansulfat (geteropolisaxarid) bilan bog'langan. LPL yog' molekulalarini glitserol va 3 molekula yog' kislotasigacha gidrolizlaydi. XM yuzasida LPL faolligi uchun

2 omil mavjud - apo C-II va fosfolipidlar. Apo C-II bu fermentni faollaydi, fosfolipidlar esa fermentni XM yuzasi bilan bog'lanishida qatnashadi.

LPL ko'p to'qimalar hujayralarida sintezlanadi: yog', mushak, o'pka, taloq, sut hosil qilayotgan sut bezi hujayralarida. Turli to'qimalardagi LPL izofermentlari K_m (Mixelis koeffitsiyenti) qiymati bilan farqlanadi: yog' to'qimasi LPLsi yurak LPLga nisbatan 10 marotaba yuqori K_m qiymatiga ega, shuning uchun absorbtiv davrda yog' to'qimasida XM yog'ining gidrolizi sodir bo'ladi. Yog' kislotalari adipotsitlarga kiradi va yog'lar sintezi uchun ishlatiladi. Postabsorbtiv davrda yog'lar miqdori qonda kamayganda yurak mushagi LPLsi kam miqdorda bodgan ZJPLP tarkibidagi yog'lar gidrolizini davom ettiradi va yog' kislotalari bu to'qimada, qonda yog'lar miqdori juda past bo'lgan vaqtda, energiya manbasi sifatida ishlatiladi. LPL jigarda bo'lmaydi, lekin bu a'zo hujayralari yuzasida boshqa ferment - jigar lipazasi bor, u yetilgan XMga ta'sir etmaydi, lekin ZJPLPdanda hosil bo'lgan OPZLP yog'larini gidrolizlaydi.

Yog' kislotalar, glitserol va qoldiq xilomikronlarning taqdiri

LPL ta'siri natijasida XM yog'laridan yog' kislotalar va glitserol hosil bo'ladi. Yog' kislotalarining asosiy qismi to'qimalarga kiradi. Absorbtiv davrda yog' to'qimasida yog' kislotalari uchatsilglitserollar holatida depolanadi, yurak mushagi va ishlayotgan skelet mushaklarida energiya manbasi sifatida foydalaniladi. Yog'lar gidrolizining boshqa mahsuloti glitserol suvda yaxshi eriydi, jigarga transport qilinadi, u yerda absorbtiv davrda yog'lar sintezi uchun foydalanilishi mumkin.

6.6. Yog' to'qimasida yog'larning to'planishi va sarflanishi

Ba zan ovqat iste'mol qilish oraliqlari juda cho'zilib ketishi mumkin, shu sababdan organizmda energiya manbalarini depolash mexanizmlari ishlab chiqilgan. Yog'lar — foydali va energiya depolanishining eng asosiy shaklidir. Organizmda glikogen zaxirasi 300 g dan oshmaydi va organizmni energiya bilan bir sutka davomida ta'minlaydi. Depolangan yog' organizmni ochlikda uzoq davr (7-8 haftagacha) mobaynida energiya bilan ta'minlashi mumkin. Yog'larning sintezi

absorbktiv davrda faollanadi va asosan yog' to'qimasi va jigarda sodir bo'ladi. Agarda yog' to'qimasi yog'lar to'planadigan joy bo'lsa, jigar ovqat tarkibida qabul qilinayotgan uglevodlarning ma'lum qismini yog'larga aylantiradi, ular qonga ZJPLP tarkibida ajratiladi va boshqa to'qimalarga (birinchi navbatda yog' to'qimasiga) yetkazib beriladi. Yog'larning jigar va yog' to'qimasida sintezini insulin stimullaydi. Organizmning energiyaga bo'lgan ehtiyojini glyukoza ta'minlay olmaganda yog'larning mobilizatsiyasi faollanadi: postabsorbktiv davrda, ochlikda vajismoniy ishda glyukagon, adrenalin, somatotropin gormonlari ta'sirida. Yog' kislotalari qonga tushadi va to'qimalarda energiya manbai sifatida foydalaniladi.

6.7. Yog'larning yog' to'qimasi va jigarda sintezi

Jigar va yog' to'qimasida yog'lar sintezi absorbktiv davrda bo'ladi. Yog'lar sintezi uchun substratlar atsil-KoA va glitserol-3-fosfat. Jigar va yog' to'qimasida yog'lar sintezi bir xil kechadi, faqat glitserol-3-fosfat hosil bo'lish yo'llari bilan farqlanadi.

Jigar va yog' to'qimasida yog'lar sintezi oraliq mahsulot-fosfatid kislota hosil bo'lishi orqali kechadi. Fosfatid kislota o'tmishdoshi — glitserol-3-fosfat jigarda ikki yo'l orqali hosil bo'ladi:

- glikoliz oraliq metaboliti digidroksetonfosfatni qaytarish orqali;

- qondan jigarga tushayotgan erkin glitserolni (XM va ZJPLP yog'lariga LPL ta'siri mahsuloti) glitserolkinaza ta'sirida.

Yog' to'qimasida glitserolkinaza bo'lmaganligi sababli digidroksetonfosfatni qaytarish glitserol-3-fosfat hosil qilishning yagona yo'lidir. Demak, yog' to'qimasida yog'larning sintezi faqat absorbktiv davrda, insulin orqali faollanadigan glyukozani tashuvchi oqsil GLYuT-4 yordamida glyukoza adipotsitlarga kirganda sodir bo'ladi va glikoliz yo'lida parchalanadi.

Yog' to'qimasida yog'lar sintezi uchun asosan XM va ZJPLP yog'lar gidrolizida hosil bo'lgan yog' kislotalaridan foydalaniladi. Yog' kislotalari adipotsitlarga kiradi, KoA hosilalariga aylanadi va glitserol-3-fosfat bilan bog'lanib awal lizofosfatid kislota, keyin esa fosfatid kislota hosil qiladi. Fosfatid kislota defosforillanish natijasida diatsilglitserolga aylanadi, u esa atsillanish natijasida

triatsilglitserolni hosil qiladi.

Qondan adipotsitlarga tushuvchi yogʻ kislotalardan tashqari bu hujayralarda yogʻ kislotalar glyukoza ning parchalanish mahsulotlaridan ham sintezlanadi. Adipotsitlarda yogʻ kislotalari sintezini taʼminlash uchun glyukoza parchalanishi ikki yoʻl bilan boradi: glitserol-3-fosfat va atsetil-KoA hosil boʻlishini taʼminlovchi glikoliz va yogʻ kislotalar sintezi reaksiyalarida vodorod donori bodgan NADFH hosil boʻlishini taʼminlovchi pentozofosfat yoʻlining oksidlanishli reaksiyalari.

Adipotsitlarda yogʻ molekulari suv saqlamaydigan katta yogʻ tomchilarini hosil qiladi.

Jigarda uchatsilglitserollar sintezi. Jigarda ZJPLP hosil boʻlishi va yogʻMarning boshqa toʻqimalarga tashilishi

Jigar glikoliz mahsulotlaridan yogʻ kislotalari sintezlanadigan asosiy aʼzo. Gepatotsitlar silliq ERida yogʻ kislotalar faollanadi va glitserol-3-fosfat bilan reaksiyaga kirishib yogʻlar sintezida foydalaniladi. Yogʻ toʻqimasidagi kabi bu yerda ham yogʻlar sintezi fosfatid kislota hosil qilish orqali boradi. Jigarda sintezlangan yogʻlar ZJPLPga joylashadi va qonga sekretiya qilinadi.

ZJPLP tarkibiga yogʻlardan tashqari xolesterol, fosfolipidlar va apo B-100 oqsil kiradi. Bu 11 536 aminokislotadan iborat juda uzun oqsil. Bir molekula apo B-100 iipoproteinning butun yuzasini qoplaydi.

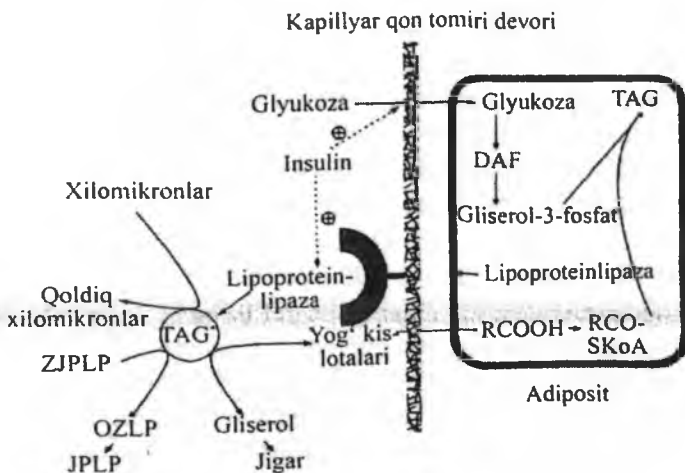
ZJPLP jigardan qonga sekretiyanadi, ularga LPL XM ga ta sir qilgandek taʼsir etadi. Yogʻ kislotalar toʻqimalarga, xususan adipotsitlarga kiradi va yogʻlar sintezida ishlati ladi. ZJPLPdan yogʻlar LPL taʼsirida ajralganda avval OZLPga, soʻngra ZPLPga aylanadi. ZPLPda asosiy lipid komponenti boʻlib xolesterol va uning efirlari hisoblanadi, shuning uchun ZPLP xolesterolni periferik hujayralarga yetkazib beruvchi lipoprotein hisoblanadi. Lipoproteindan ajralgan glitserol qon orqali jigarga transport qilinadi va yogʻlar sintezida yana qatnashishi mumkin.

Jigarda yogʻ kislotalar va yogʻlar sintezining tezligi ovqat tarkibiga bogʻliq. Agar ovqatda 10% dan ortiq yogʻ boʻlsa, jigarda yogʻ sintezlanish tezligi keskin pasayadi.

6.8. Yog' to'qimasidan yog'larning sarflanishi

Adipotsitlar (yog'lar to'planadigan joy) asosan teri ostida teri osti yog' qavatini va qorin bo'shlig'ida katta va kichik charvini hosil qilib joylashgan. Postabsorbtiv davrda, ochlikda va faol jismoniy ish bajarganda yog'larning sarflanishi, ya'ni glitserol va yog' kislotalarigacha parchalanishi sodir bo'ladi. Hujayra ichidaⁿⁱ yog'ning gidrolizi gormonga sezgir uchatsilglitserollipaza ta'sirida boradi. Bu ferment glitserol birinchi atomidagi yog' kislotani ajratib diatsilglitserol hosil qiladi, so'ngra boshqa lipazalar uni glitserol va yog' kislotalarigacha gidrolizlaydi, ular qonga tushadi. Glitserol suvda eruvchi modda bo'lganligi sababli qonda erkin holda, yog' kislotalar (gidrofob molekular) esa plazma oqsili - albumin bilan kompleksda tashiladi (6.3-rasm).

Kapilyar qon tomiri devori



6.3-rasm. Absorbtiv davrda adipotsitlarda yog'larning depolanishi

Yog'lar biosintezining boshqarilishi

Sintezda ishtirok etuvchi asetil-KoA karboksilazaning jigar va yog' to'qimasida faolligi sitrat va izotsitrat miqdoriga bog'liq. Sitrat va izotsitrat ferment multikompleksini hosil qilishda ishtirok

etib, polimerlanish natijasida ipsimon shaklga kiradi va faollanadi. Hujayrada sitrat kamayishi yogʻ kislotalar sintezini pasaytiradi. Aksincha sitrat va izotsitrat ortib ketgan boʻlsa, yogʻ sintezini kuchaytiradi.

Izotsitratdehidrogenaza allosterik ferment boʻlib, uning faolligi ATF miqdoriga bogʻliq. ATF manfiy allosterik effektor boʻlib, fermentni ingibirlaydi, natijada sitrat va izotsitrat miqdori koʻpayadi. Ular mitoxondriyalarni tark etib, atsetil-KoA-karboksilazaga taʼsir etadi.

Gormonlar zaxiradagi triatsilglitserinlar faollanishini initsiatsiyalaydi

Neytral lipidlar adipotsitlarda va steroidlarni sintezlovchi buyrak usti bezi, tuxumdon va urugʻdonlarda lipid tomchilari — markazida triatsilglitserin va sterin efirlari, atrofida fosfolipidlar monoqavati sifatida toʻplanadi. Bu tomchilarning yuzasi lipid tomchilarni chegaralovchi, yaʼni lipidlarning bevaqt faollanishining oldini oluvchi perilipinlar (oqsillar oilachasi) bilan qoplangan. Metabolizm uchun energiyaga ehtiyoj tugʻilganda gormonlar taʼsirida yogʻ toʻqimasidagi triatsilglitserinlar faollanadi (yogʻ tomchilaridan chiqadi) va toʻqimalarga yetkaziladi (skelet mushagi, yurak va buyrakning poʻstloq qismi), ularda yogʻ kislotalari energiya olinishi uchun oksidlanishi mumkin. Qonda glyukoza miqdori pasayganda sekretlangan adrenalin va glyukagon gormonlari yogʻ toʻqimasi plazmatik membranasidagi adenilatsiklaza fermentini faollaydi, u oʻz navbatida hujayra ichidagi ikkinchi messenjer — siklik AMF hosil boʻlishiga olib keladi. sAMFga bogʻliq proteinkinaza perilipin A ni fosforillaydi, bundan keyin u gormonga sezuvchan lipazani lipid tomchisi ustiga oʻtishga majbur qiladi, u yerda u triatsilglitserinlarni yogʻ kislota va glitseringacha gidrolizini boshlashi mumkin. Bundan tashqari, proteinkinaza gormonga sezgir lipazani fosforillaydi, uning faolligi ikki yoki uch marotaba ortadi, lekin yogʻlarning adrenalin taʼsirida 50 marotaba taollanishi birinchi navbatda perilipin fosforillanishi bilan bogʻliqdir. Perilipin genlarida nuqson boʻlgan hujayralar sAMF miqdorining ortishiga bogʻliq boʻlmaydi; ularning gormonga sezgir lipazasi lipid tomchilari bilan bogʻlanmaydi.

Adipotsitlarda gormonga sezgir lipaza triatsilglitserinlarni

gidrolizlagandan so'ng hosil bo'lgan yog' kislotalari (erkin yog' kislotalari, EYoK) yog' hujayralaridan qonga tushadi va u yerda qon zardobi albumini bilan bog'lanadi. Bu oqsil (Mm 66000) qon zardobidagi oqsillarning deyarli yarmini tashkil etadi, oqsil molekulasining bir monomer birligiga 10 yog' kislotasini nokovalent bog'laydi. Bu eruvchan oqsil bilan bog'langan erimaydigan yog' kislotalari to'qimalarga, masalan skelet mushaklari, yurak va buyrakning po'stloq qismiga olib boriladi. Bu to'qimalarda yog' kislotalari albumindan ajraladi va plazmatik membranadagi tashuvchilar yordamida hujayraning ichiga o'zining energetik vazifasini bajarish uchun yetkaziladi.

Triatsilglitserinlardagi 95% ga yaqin biologik foydali energiya uchta uzun uglerodli yog' kislotalarida mujassamlangan; glitserin qoldig'iga esa faqat 5% to'g'ri keladi. Lipaza ta'sirida hosil bo'lgan glitserin glitserinkinaza yordamida fosforillanadi, natijada hosil bo'luvchi glitserin-3-fosfat digidroksiatsetonfosfatgacha oksidlanadi. Glikolitik ferment—triozofosfatizomeraza bu birikmani glitseraldehid- 3-fosfatga aylantiradi, u esa glikoliz jarayonida oksidlanadi.

Yog' kislotalari faollanadi va mitoxondriyaga o'tkaziladi. 1948-yilda Yudin Kennedi va Albert Lenindjer yog' kislotalari oksidlanishida qatnashuvchi fermentlar hayvon hujayralari mitoxondriyasining matriksida joylashishini ko'rsatib berdilar. 12 va undan kam uglerod atomlari zanjiriga ega bo'lgan yog' kislotalari mitoxondriyaga membrana o'tkazuvchilarisiz kiradi. 14 va undan ortiq uglerod atomiga ega bo'lgan yog' kislotalari, bu asosan ovqat yoki yog' to'qimasidagi EYoK, mitoxondrial membrana orqali o'ta olmaydi. Ular awal kamitin yordamidagi uchta fermentativ o'tkazilish jarayonini o'tishlar. kerak. B.r.nch. reaks a maxsus izofermentlar (ular qisqa. o'rta va uzun uglerod zanprh yog'ks lota a uchun spetsifik) bilan katalizlanadi. ular imtoxondriyanmg tashqi membranasida joylashgan. Ular atsil-KoA-sintetazalardir va asosan quyidagi reaksiyani katalizlaydi:

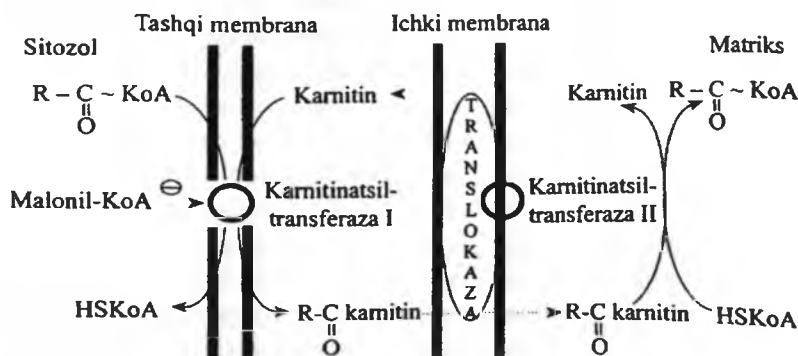
Shunday qilib, atsil-KoA-sintetazalar yog' kislota karboksil g'ruhi hamda koferment A tiol g'ruhi oTtasida tioefii bog i hosi bo'lishini katalizlaydi, natijada yog' kislotalarning atsil KoA hosilalari hosil bo'ladi, ATFning AMF va PP gacha parchalamshi

bilan kechadi. Reaksiya ikki bosqichda borib, o'z ichiga o'raliq modda sifatida yog' kislotasi atsiladenilatini oladi. Atsetil-KoA ga o'xshab, yog' kislotalarining atsil-KoA hosilalari - yuqori enegetik moddalardir; ularning EYoK va KoA gacha gidrolizlanishi standart erkin energiyaning ($\Delta G^\circ \gg -31 \text{ kJ/mol}$) katta manfiy o'zgarishi bilan boradi. Atsil-KoA hosilalarining hosil bo'lishi ATFdagi ikkita yuqori energiyaga bog'lanishning gidrolizlanishi bilan boradi; aktivlanish reaksiyasida hosil bo'luvchi pirofosfat noorganik pirofosfata ta'sirida tezda parchalanadi, u aktivlanish reaksiyasini yog' kislotasi atsil-KoA hosilasi hosil bo'lish tomoniga yo'naltiradi.

Mitoxondriya tashqi membranasi sitozol yuzasida hosil bo'luvchi yog' kislotalarning atsil-KoA-efirlari, mitoxondriyaga o'tkazilishi va ATF hosil qilish uchun yoki sitozolda membrana lipidlari sintezida foydalaniladi. Mitoxondriyalarda oksidlanadigan yog' kislotalari vaqtincha karnitin gidroksil g'ruhiga birikib, atsil-karnitinni hosil qiladi, bu membrana orqali o'tkazishning 2-bosqichidir. Bu qayta esterifikatsiyalanish karnitinatsiltransferaza I (Mm 88000) bilan tashqi membranada katalizlanadi. Hozirgi vaqtda atsil-KoA tashqi membrana orqali o'tib, membranaaro bo'shliqda kamitin efriga aylanadi yoki kamitinli efir sitozolda tashqi membrana tashqarisida hosil bo'lishi va shundan so'ng membranaaro bo'shliqqa tushishi haqida aniq ma'lumotlar yo'q. Barcha bu holatlarda tashqi membranadan membranaaro bo'shliqqa o'tkazish katta teshiklar orqali sodir bo'ladi (porin oqsili bilan hosil bo'lgan). Bundan keyin yog' kislotalarning atsil-kamitinli efrini matriksga yengillashgan diffuziya mexanizmi bilan atsil-kamitin - kamitin tashuvchisi yordamida mitoxondriya ichki membranasidan o'tkaziladi.

Uchinchi (oxirgi) kamitinli o'tkazish bosqichi kamitinatsiltransferaza II (ya'ni fermentativ) yo'l bilan yog' kislotasi atsil g'ruhi kamitindan mitoxondriya ichidagi koferment A ga o'tkaziladi. Mitoxondriya ichki membranasining ichki yuzasida joylashgan bu izoferment yog' kislotalari atsil-KoA hosilalarini regeneratsiyalaydi va erkin kamitin bilan birgalikda matriksga ajratadi. Kamitin yana qaytadan atsil-kamitin-kamitin o'tkazuvchisi orqali membranaaro bo'shliqqa chiqariladi (6.4-rasm).

Tashqi membrana Ichki membrana



6.4-rasm. Yog' kislotalarning mitoxondriya matriksiga o'tish mexanizmi

Yog' kislotalarni mitoxondriyaga o'tkazishning 3 bosqichli jarayoni KoA bilan murakkab efir hosil qilish, karnitin bilan transesterifikatsiyalashni o'z ichiga oladi, shundan so'ng KoAning yangi murakkab efiri hosil bo'ladi, u ikki bir-biridan izolyatsiyalangan koferment A va yog' kislotasining atsil-KoA hosilasi jamlanmasini bog'laydi, ulardan biri sitozolda, ikkinchisi esa mitoxondriyada joylashgan. Bu jamlanmalar turli vazifalarni bajaradi. Koferment A mitoxondriya matriksida piruvatning oksidlanishi, yog' kislotalar va ba'zi aminokislotalar parchalanishida faol ishlatiladi, sitozoldagi koferment A esa yog' kislotalar biosintezida ishtirok etadi. Sitozol jamlanmasidagi yog' kislotalarning atsil-KoA hosilasi membrana lipidlari sintezi yoki oksidlanish va ATF hosil qilish uchun mitoxondriya matriksiga o'tkazishda qatnashishi mumkin. Karnitin efrining hosil bo'lishi yog' kislota atsil fragmentini oksidlanishga yo'naltiradi.

Karnitin yordamida mitoxondriyaga yog' kislotalarning kiritilishi mitoxondriyada yog' kislotalari oksidlanishi umumiy tezligini limitlaydi va boshqarish nuqtasi bo'lib hisoblanadi. Yog' kislota atsil-CoA hosilasi mitoxondriya ichida bo'lganidan keyin u matriksdagi qator fermentlar ta'siriga uchraydi.

Yangi hosil bo'lgan qo'sh bog' transkonfig'ratsiyaga ega bo'ladi, tabiiy to'yinmagan yog' kislotalarda qo'sh bog'larda sis-konfig'ratsiya bo'ladi. 1-reaksiya uch izofermentning bittasi bilan katalizlanadi, ular atsil-SoA-degidrogenazalar deb nomlanadi, bu izofermentlarning har biri ma'lum uglerod uzunligidagi yog' kislotalar atsiliga spetsifik: juda uzun zanjirli atsil-CoA-degidrogenaza-12-18 uglerod atomli yog' kislotalariga, o'rta zanjirli atsil-CoA-degidrogenaza — 4—14 uglerod atomli yog' kislotalari va kalta zanjirli atsil-CoA-degidrogenaza - 4-8 uglerod atomli yog' kislotalariga ta'sir etadi. Bu uch izofermentlar flavoproteinlar bo'lib, prostetik g'ruh sifatida FAD saqlaydi. Atsil-CoA-hosilasidan elektronlar FADga o'tkaziladi.

P-oksidlanish siklining 2-reaksiyasida trans-A2-yenoil-CoA qo'sh bog'iga suv birikadi va 0-gidroksiatsil-CoA (3-gidroksiatsil-CoA) L-stereoizomeri hosil bo'ladi. Bu reaksiya yenoil-CoA-gidrataza fermenti yordamida boshqariladi, uch karbon kislotalar siklidagi fumaraza reaksiyasiga o'xshash, bunda suv a-, 0-uglerod atomlaridagi qo'sh bog'larga birikadi.

3-reaksiyada L-0-gidroksiatsil-CoA spetsifik p-gidroksiatsil-CoA-degidrogenaza ta'sirida degidriralanadi hamda P-ketoatsil-CoA hosil bo'ladi; elektronlarning akseptori vazifasini NAD^+ bajaradi. Bu ferment gidroksiatsil-CoA L-stereoizomeriga to'liq spetsifik. Reaksiyada hosil bo'lgan NADH elektronlarni nafas zanjiri elektron tashuvchisi NADH-degidrogenazaga beradi va elektronlar O_2 ga o'tkazilganda ADF dan ATF hosil bo'ladi. p-gidroksiatsil-CoA-degidrogenaza bilan katalizlanadigan reaksiya uch karbon kislotalar siklidagi malatdegidrogenaza reaksiyasini eslatadi.

Oxirgi to'rtinchi p-oksidlanish sikli reaksiyasini atsil-CoA-atsetil-transferaza katalizlaydi, ko'pincha u tiolaza deb ataladi va u erkin koferment A ishtirokida P-ketoatsil-CoA molekulasidan terminal ikki uglerodli karboksil fragmentini birlamchi yog' kislotasidan atsetil-CoA sifatida ajratadi. Boshqa mahsulot bo'lib, koferment A va ikkita uglerod atomiga qisqargan yog' kislotasi tioefiri hisoblanadi. Bu reaksiya tioliz deb ataladi (gidrolizga o'xshash), chunki p-ketoatsil-CoA tiol g'ruhi bilan koferment A reaksiyasida parchalanadi.

Bu 4 bosqichli ketma-ketlikning oxirgi uch "qadami" ikki ferment to'plamining biri bilan yog' kislotasi atsil zanjiri uzunligiga bog'liq ravishda katalizlanadi. 12 va undan ortiq uglerod atomlaridan tarkib

topgan zanjirlar mitoxondriya ichki membranasi bilan bogTangan multiferment kompleksi, 3 funksional oqsil (TFP, ingl trifunctional protein) bilan katalizlanadi. TFP geterooktamer bo'lib, α_4P_4 -subbirliklaridan tashkil topgan. Har bir subbirlik 2 vazifani bajaradi: yenoil-CoA-gidrataza va p-gidroksiatsil-CoA-degidrogenaza; P sub- birliklar tiolaza faolligiga ega. Uch fermentning bunday o'zaro ta'siri substratni bir faol markazdan ikkinchisiga ferment yuzasida oraliq birikmalarning diffuziyasini aylanib o'tib, samarali o'tkazilishini ta'minlab beradi. TFP yog' kislota atsil zanjirini 12 uglerod va undan kam atomigacha qisqargandan so'ng matriksda oksidlanishning keyingi jarayonlari 4 eriydigan ferment to'plami bilan katalizlanadi.

Yog' kislotalaridagi metilen g'ruhlari (-CH₂-) o'rtasidagi bogTar yetarli darajada turg'un. p-oksidlanish kaskad reaksiyalari bu bogTami destabillash va uzish uchun eng yaxshi mexanizm hisoblanadi. p-oksidlanishning birinchi uch reaksiyasi C-C bogTami bo'shashtiradi, unda endi a-uglerod (C-2) ikki karbonil uglerodlari (P-ketoatsil-CoA) bilan bogTangan. Ketonning p-uglerodga(C-3) ta'siri koferment A ning CH-g'ruhining nukleofil hujumi uchun uni qulay nishon qiladi, buni tiolaza katalizlaydi. a-vodorodning kislotaliligi va vodorod ajralib chiqqanda karbanionning rezonans stabillanishi CH₂- CO-S-CoA ni yaxshi ajraluvchi qiladi, buning natijasida a-P-bog lar uzilishi yengillashadi.

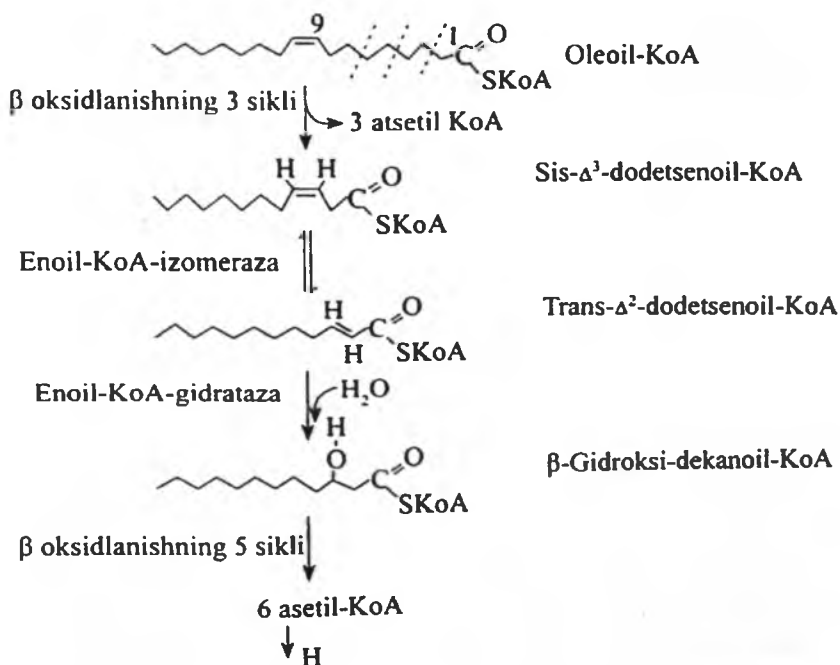
Yog' kislotalari oksidlanishining 2-bosqichida atsetil-Co atsetil g'ruhlari uch karbon kislotalar siklida CO₂ gacha oksidlanadi. Yog' kislotalaridan hosil bo'lgan atsetil-CoA glyukozaning glikoliz jarayoni va pimvatning oksidlanishidan hosil bo lgan atsetil-CoA bilan birga oksidlanishning umumiy oxirgi yo liga o tadi. Yog kislotalari oksidlanishining birinchi 2 bosqichida elektronlami o'tkazuvchi qaytarilgan NADH va FADH₂ hosil bo ladi, ular 3-bosqichda o'z elektronlarini mitoxondriyadagi nafas zanjiriga beradi, u yerda elektronlar kislorodga o'tkaziladi va ADF ning ATF gacha fosforillanishi sodir bo'ladi. Shunday qilib, yog' kislotalari oksidlanishida ajraladigan energiya ATF sifatida zaxiralanadi.

p-oksidlanishning har bir siklida hosil bo'lgan FADH₂ va NADH hisobiga 5 molekula ATF sintezlanadi. Ana shu asosda har bir molekula yog' kislota ning p-oksidlanishi jarayonida hosil bodadigan

ATF sonini hisoblash mumkin. Masalan. palmitat kislota 7 marta p- oksidlanishi natijasida $5 \times 7 = 35$ ta ATF va 8 molekula asetil-KoA hosil bo'ladi. Ularning Krebs halqasida todiq parchalanishidan $8 \times 12 = 96$ ta ATF sintezlanadi. Shunday qilib, bir molekula palmitat kislota to'liq parchalanganda $35 + 96 = 131$ molekula ATF sintezlanadi. Yog' kislota faollanishi uchun sarflangan 1 mol ATF hisobga olinsa, organizm uchun 130 molekula ATF hosil bo'ladi.

To'yinmagan yog' kislotalarining oksidlanishi

To'yinmagan yog' kislotalarining oksidlanishi uchun ikkita qo'shimcha reaksiya talab etiladi. Yuqorida keltirilgan yog' kislotalari oksidlanishi to'yingan yog' kislotalari uchun xos. Lekin hayvon va o'simlik triatsilglitserinlari va fosfolipidlarida ko'pchilik yog' kislotalarito'yinmagan,ularbiryoki birnechaqo'shbog'larni saqlaydi. Bu bogTar sis-konfig'ratsiyaga ega, shuning uchun p-oksidaanish davrida hosil bo'lgan trans-konfig'ratsiyadagi A2-yenoil-CoA ga suv birikishini katalizlovchi ferment yenoil-CoA-gidrataza ularga ta'sir etmaydi. Tabiiy to'yinmagan yog' kislotalarining P-oksidaanishi uchun ikkita qo'shimcha ferment talab etiladi: izomeraza va reduktaza. Ikki misolda bu qo'shimcha reaksiyalarni illyustratsiya qilib beramiz. Olein kislota 18 uglerod atomli monoto'yinmagan sis-konfig'ratsiyaga ega bo'lgan yog' kislota bo'lib, C-9 va C-10 oraligTda qo'sh bog'ga ega (A9 belgilanadi). Oksidaanishning birinchi bosqichida olein kislota oleoil CoA ga aylanadi va to'yingan yog' kislotalari kabi karnitin o'tkazuvchisi yordamida mitoxondriya matriksiga tushadi. Shundan so'ng oleoil-CoA uch marta yog' kislotalar oksidaanish siklidan o'tib, uch molekula atsetil-CoA va koferment A efiri va A3,12-uglerodli to'yinmagan yog' kislota, sis-A3-dodetsenoil-CoA hosil qiladi. Bu mahsulot yenoil-CoA-gidrataza uchun substrat bo'la olmaydi, u faqat trans-qo'sh bogTarga ta'sir etadi. Qo'shimcha ferment A3, A2-yenoil- CoA-izomeraza sis-A3-yenoil-CoA izomemi yenoil-CoA-gidrataza katalizlaydigan tegishli p-gidroksiatsil-CoA ga (sis-A2-dodetsenoil-CoA) aylantiradi. Endi bu oraliq mahsulot p-oksidaanishning boshqa fermentlariga ta'sir etib, atsetil-CoA va koferment A efirlarini hamda 10 uglerodli to'yingan yog' kislota - dekanoil-CoA ni hosil qiladi (6.6-rasm).



6.6-rasm. To'yinmagan yog' kislotasining oksidlanishi.

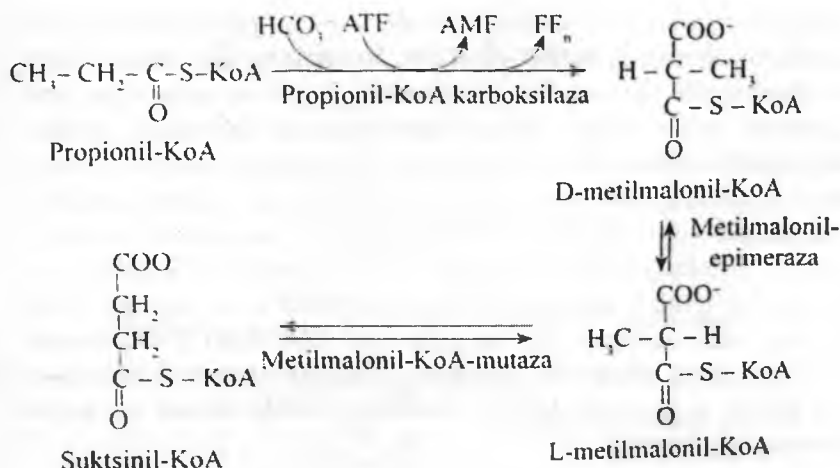
Bu mahsulot yenoil-CoA-gidrataza uchun substrat bo'la olmaydi, u faqat trans-qo'sh bog'larga ta'sir etadi. Qo'shimcha ferment A3, A2-yenoil-CoA-izomeraza sis-A3-yenoil-CoA izomemi yenoil-CoA-gidrataza katalizlaydigan tegishli p-gidroksiatsil-CoA ga (sis-A2-dodetsenoil-CoA) aylantiradi. Endi bu orahq mahsulot P-oksidlanishning boshqa fermentlariga ta sir etib, atsetil-CoA ya ko- ferment A efirlarini hamda 10 uglerodli to yingan yog kislotani — de- kanoil-CoA ni hosil qiladi. Dekanoil-CoA yana 4 marta bu yo'ldan o'tib, qo'shimcha 5 molekula atsetil-CoA ni hosil qiladi. Natijada 18 uglerod atomli olein kislotadan 9 molekula atsetil-CoA hosil bo'ladi.

Ko'p to'yinmagan yog' kislotalari, masalan sis-A9, sis-A12 konfiguratsiyali 18 uglerod atomli linoleat oksidlanishi uchun qo'shimcha reduktaza fermenti kerak. Linoleoil-CoA uch marta P-oksidlanish reaksiyalarini o'tib, uch molekula atsetil-CoA

va koferment A efiri hamda 12 uglerod atomli sis-A3, sis-A6 konfiguratsiyali to'yinmagan yog' kislotasi hosil bo'ladi. Bu oraliq mahsulot P-oksidaanish fermentlari ta'siriga uchramaydi; uning qo'sh bog'lari kerakli holatda emas va kerakli konfiguratsiyaga ega emas (sis-, trans- emas). Lekin, yenoil-CoA-izomeraza va 2,4-dienoil-CoA-reduktazaning birgalikda ta'siri bu intermediatga yana qaytadan p-oksidaanish sikliga tushishi va parchalanganda olti molekula atsetil-CoA hosil bo'lishiga imkon beradi. Umumiy natija bo'lib, linoleatning 9 molekula atsetil-CoA gacha o'zgarishi hisoblanadi. Toq uglerod atomli yog' kislotalar to'liq oksidaanishi uchun uchta qo'shimcha reaksiya talab etiladi.

Ko'pchilik tabiiy lipidlar toq sonli uglerod atomi bo'lgan yog' kislotalarni saqlaydi; toq uglerod sonli yog' kislotalari ko'pchilik o'simlik va ba'zi dengiz hayvonlari lipidlarida uchraydi. Qora mol va boshqa kavsh qaytaruvchi hayvonlar oshqozonining katta qorinida uglevodlar fermentatsiyasi davrida ko'p miqdorda uch uglerodli propionat ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COO}^-$) hosil bo'ladi; u qonga so'riladi va jigar hamda boshqa to'qimalarda oksidaanadi. Propionatni oz miqdorda ba'zi non mahsulotlarida mog'orga qarshi ingibitor sifatida qo'shiladi.

Uzun uglerod zanjirli va toq uglerod atomiga ega bo'lgan yog' kislotalar juft uglerod atomiga ega bo'lgan yog' kislotalaridek zanjimining karboksil oxiridan boshlab oksidaanadi. Lekin oxirgi sikl p-oksidaanishning substrati bo'lib, 5 uglerod atomiga ega bo'lgan yog' kislotaning atsil-CoA hosilasi hisoblanadi. Bu moddadan oksidaanish natijasida atsetil-CoA va propionil-CoA hosil bo'ladi. Atsetil-CoA, albatta, uch karbon kislota siklida oksidaanadi, lekin propionil-CoA uch fermentni o'z ichiga olgan boshqa siklga kiradi. Unda kofaktor sifatida biotin saqlovchi propionil-CoA-karboksilaza ta'sirida propionil-CoA karboksillanib, metilmalonil-CoA D-stereoizomeri hosil bo'ladi. Piruvatkarboksilaza reaksiyasidagidek, bu fermentativ jarayonda CO_2 yoki HCO_3^- gidroksikarbonat ioni substrat bilan bog'lanmasdan oldin biotin bilan bog'lanib, faollanadi (bu holatda propionat qoldig'ini). Karboksibiotin oraliq birikmasi hosil bo'lishi uchun energiya talab etiladi, u ATF ning ADF va H_2PO_4^- gacha parchalanishidan hosil bo'ladi. Shu yo'l bilan hosil bo'lgan D-metilmalonil-CoA metilmalonil-CoA-epimeraza yordamida L-stereoizomerga fermentativ epimerlanadi:



Bundan keyin L-metilmalonil-CoA ichki molekulyar g'ruhlari o'zgarishiga uchrab, suksinil-CoA hosil bo'ladi, endi u uch karbon kislotalar sikliga kirishi mumkin. Bu g'ruh o'zgarishi metilmalonil-CoA-mutaza yordamida katalizlanadi, koferment sifatida 5'-dezoksiadenozilkobalamin yoki vitamin B₁₂ dan (kobalamin) hosil bo'luvchi koferment B₁₂ talab etiladi.

Yog' kislotalarning co-oksidlanishi

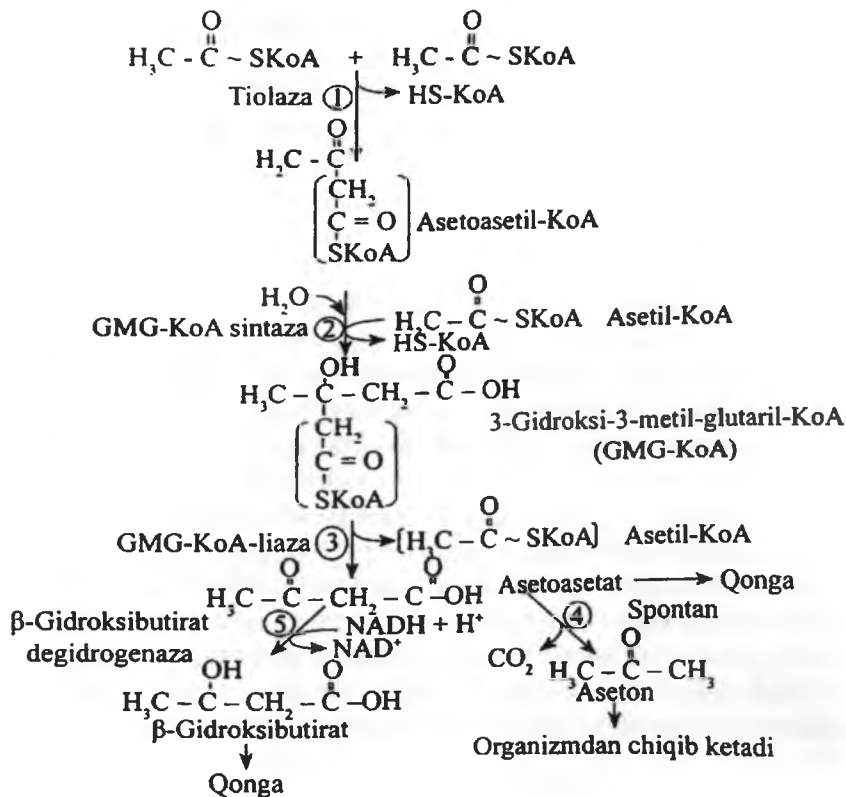
Iste'mol qilinadigan yog' kislotalaridan araxidon kislotasi alohida ahamiyatga egadir, chunki bu yog' kislotani to'rt qo'shbog'li bo'lib, ular co-holatida joylashgan. Fermentlar yog' kislotasining karboksil uchiga ta'sir etuvchi mitoxondrial P-oksidlanish hayvonlar hujayralarida yog' kislotasi katabolizmining eng muhim yo'li bo'lsa ham, ba'zi turlarda, jumladan umurtqalilarda ham, karboksil g'ruhidan uzoqda joylashgan uglerod atomida co-oksidlanish kabi, boshqayo'q bor. co-oksidlanishga xos fermentlar (umurtqalilarda) jigar va buyrak endoplazmatik retikulumida joylashgan, substrat sifatida esa asosan 10-12 uglerod atomi mavjud yog' kislotalari ishlatiladi. Sut emizuvchilarda co-oksidlanish - bu, odatda, yog' kislotalari parchalanishining ikkilamchi yo'li hisoblanadi, lekin P-oksidlanish buzilsa (masalan, mutatsiya yoki karnitin yetishmaganda), u katta ahamiyatga ega bo'ladi. Birinchi bosqichda gidroksil g'ruhi co-uglerodiga birikadi. Bu g'ruh kislorodi murakkab

reaksiya natijasida kisloroddan olinadi, u o'z ichiga sitoxrom P-450 va elektron donori NADFH ni olgan. Bunday turdagi reaksiyalarni ko'p funksiyali oksidazalar boshqaradi. Keyin w-uglerodga yana 2 ferment ta'sir etadi: alkogoldehidrogenaza gidroksil g'ruhni aldegidgacha oksidlaydi, aldegiddehidrogenaza esa aldegid g'ruhini karbon kislotasigacha oksidlaydi, natijada har bir uchda karboksil g'ruh tutgan yog' kislotasi hosil bo'ladi. Bu bosqichda uchlardan har biri molekula mitoxondriyaga kirishi hamda P-oksidlanishga odatdagi yo'l bilan uchrashi uchun koferment A ni bog lab olishi mumkin. «Ikki uchga» ega bo'lgan yog' kislotalari P-oksidlanish siklini o'tganda dikarbon kislotalar, masalan qahrabo kislotasini hosil qiladi, u esa uch karbon kislotalar sikliga kiradi va adipin kislotasiga aylanadi.

6.10. Keton tanachalari metabolizmi

Insonlar va ko'pchilik boshqa sut emizuvchilarda jigarida, yog' is o'ta arining oksidlanishida hosil bo'lgan atsetil-CoA yoki uch ar on islotalari sikliga tushishi, yoki boshqa to'qimalarga eksport qi is uchun «keton tanachalariga» - atseton, atsetoatsetat va D-p- gidroksibutiratga aylanishi mumkin. Boshqa keton tanachalariga nisbatan kam miqdorda hosil bo'ladigan atseton bug'lanib ketadi. Atsetoatsetat va D-P-gidroksibutirat qon bilan to'qimalarga yetkaziladi, jigardan tashqari barcha to'qimalarda atsetil-CoA ga aylanadi va uch karbon kislotalar siklida oksidlanadi. To'qimalarga, skelet va yurak mushagi, buyrakning po'stloq qismiga keton tanachalari energiya beradi. Energiya manbai sifatida faqat glyukozadan foydalanadigan miya ochlikda atsetoatsetat va D-p-gidroksibutiratdan foydalanishga moslashadi. Jigarda keton tanachalarini hosil qilish va jigardan tashqari to'qimalarga eksportlash, gepatotsitlarda atsetil-CoA uch karbon kislotalar siklida oksidlanmagan holatlarda, jigarda yog' kislotalarini to'xtovsiz oksidlanish imkonini beradi.

Atsetoatsetat hosil bo'lishining birinchi bosqichi jigarda kechadi va tiolaza katalizlaydigan 2 molekula atsetil-CoA kondensatsiyalanishidan iborat bo'ladi (6.7-rasm); bu p-oksidlanish oxirgi bosqichining qaytarilishidir:



6.7-rasm. Keton tanachalari sintezi

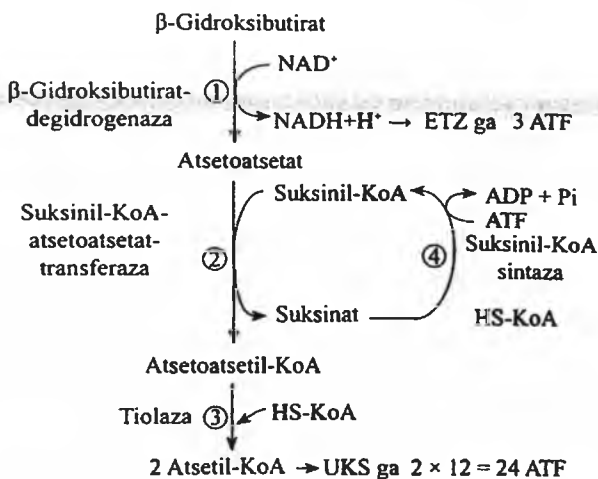
So'ngra atsetoatsetil-CoA atsetil-CoA bilan kondensirlanib, p-gidroksi-p-metilglutaril-CoA (GMG-CoA) hosil qiladi, u erkin atsetoatsetat va atsetil-CoA ga parchalanadi. Atsetoatsetat mitoxondriyadagi D-p-gidroksibutiratdegidrogenaza ta'sirida D-p-gidroksibutiratgacha qaytariladi. Bu ferment D-stereoizomerga spetsifik; u L-P-gidroksiatsil-CoA ga ta'sir etmaydi. uni P-oksidaanish yo'lidagi L-p-gidroksiatsil-CoA-degidrogenaza bilan ahdashtirib bo'lmaydi.

Keton tanachalari sintezining boshqariishi. Keton tanachalar sintezida boshqariluvchi ferment - GMG-KoA sintaza.

GMG-KoA-sintaza - indutsirlanuvchi ferment; uning sintezi qonda yog kislotalari konsentratsiyasi ko'payganda ortadi. Qonda yog kislotalari konsentratsiyasi yog to'qimasidan glyukagon,

adrenalin ta sirida, ya ni ochlik va jismoniy ishda ko'payadi. GMG-KoA-sintaza eikin koferment A konsentratsiyasi yuqori bo'lganda ingibirlanadi. Jigai hujayralariga yog' kislotalarining kirishi ko'payganda KoA ular bilan bog lanadi, erkin KoA konsentratsiyasi pasayadi va ferment faollanadi. Agar jigar hujayralariga yog' kislotalarining kirishi pasaysa, fermentni ingibirlovchi erkin KoA konsentratsiyasi ortadi. Demak, jigarda keton tanachalari sintezining tezligi yog' kislotalari kirishiga bog'liq.

Sog lom insonlarda atsetoatsetatdan juda oz miqdorda atseton hosil bo ladi, u atsetoatsetatdekarboksilaza ta'sirida yoki spontan ravishda juda oson dekarboksillanadi. Davolanmagan diabetda ko p atsetoatsetat hosil bo'lganligi uchun ularning qonida yuqori miqdorda toksik atseton saqlanadi. Atseton uchuvchan va nafasga xarakterli hid berishi tufayli diabet tashxisiga yordam beradi. Jigaidan tashqari to'qimalarda D-p-gidroksibutiratdegidi ■ogenaza D-p-gidroksibutiratni atsetoatsetatgacha oksidlaydi. Atsetoatsetat p-ketoatsil-CoA-transferaza katalizlaydigan reaksiyada aktivlanadi. Uch kaibon kislotalari sikli oraliq birikmasi suksinil-CoAdan CoAga o tkazilganda, koferment A ning murakkab efiri hosil bo'ladi. So ngra atsetoatsetil-CoA tiolaza ta'sirida 2 molekula atsetil-CoA ga parchalanadi, ular uch karbon kislotalari sikliga tushadi (6.8-rasm).



6.8-rasm. Keton tanachalarining ishlatilishi

Shunday qilib, keton tanachalari jigardan tashqari, barcha to'qimalarda energiya manbai sifatida ishlatiladi, jigarda esa tiolaza fermenti yo'q. Shuning uchun jigar keton tanachalarini boshqa to'qimalar uchun ishlab chiqaradi, lekin o'zi foydalanmaydi.

Jigaming keton tanachalarini hosil qilishi va eksportlashi atsetil-CoA ning minimal oksidlanishiga hamda yog' kislotalarining beto'xtov oksidlanishiga imkon beradi. Masalan, agar uch karbon kislotalar oraliq birikmalari glyukoneogenez jarayonida glyukoza sinteziga o'tkazilsa, sikl intermediatlarining oksidlanishi tormozlanadi, demak atsetil-CoA ning oksidlanishi ham tormozlanadi. Bundan tashqari, jigar koferment A ning chegaralangan miqdorini saqlaydi va uning ko'p qismi atsetil-CoA bilan bog'langan bo'lsa, P-oksidlanish erkin koferment yetishmasligidan sekinlashadi. Keton tanachalarining hosil bo'lishi va eksporti koferment A ni ajratadi, yog' kislotalar oksidlanishini beto'xtov qiladi.

Ochlik va davolanmagan diabet juda ko'p miqdorda keton tanachalari hosil bo'lishiga, shu bilan birga ba'zi tibbiy muammolarga olib keladi. Ochlik davrida glyukoneogenez sababli uch karbon kislotalar sikli oraliq birikmalari keskin kamayadi. atsetil-CoA keton tanachalar sintezi tomoniga yo'naltiriladi. Davolanmagan diabetda. insulin miqdori kam bo'lganda, jigardan tashqari hujayralar energiya hosil qilish va ulami lipidlarga aylantirish uchun qondan glyukozani samarali so'ra olmaydi. Bunday sharoitlarda malonil-CoA miqdori (yog' kislotalari sintezi uchun birlamchi modda) kamayadi, kamitinatsiltransferaza I ning ingibirlanishi susayadi va atsetil-CoA gacha parchalanish uchun yog' kislotalari mitoxondriyaga kiradi, lekin u uch karbon kislotalar sikli orqali o'ta olmaydi, chunki siklning oraliq birikmalari glyukoneogenezda substrat sifatida foydalanishga o'tkazilgan. Natijada atsetil-CoA ning to'planishi keton tanachalari hosil bo'lishini, jigardan tashqari to'qimalar ulami oksidlash qobiliyatidan mos bo'lmagan ravishda tezlashtiradi. Qonda atsetoatsetat va D-P-gidroksibutirat miqdorining ko'payishi uning pH ni pasaytiradi hamda ma'lum bo'lgan holat - atsidozni chaqiradi. Me'yordan tashqari holatlarda atsidoz komaga olib kelishi mumkin, ba'zi vaqtlarda esa - o'limga olib keladi. Diabet bilan og'riganlar qoni va siydigida keton tanachalari miqdori juda yuqori bo'lishi mumkin - qondagi konsentratsiyasi 90 mg/dl (me'yorda

< 3 mg/dl), ertalabki siydikda 5000 mg/sut (me'yorda < 125 mg/sut). Bunday holat ketoz deb ataladi. Juda past kaloriyali paryezda asosiy energiya manbai sifatida yog' to'qimalarida zaxiralangan yog'lardan foydalaniladi, bunday kishilarda qon va siydikda keton tanachalarining miqdori ortadi.

6.11. Yog' kislotalari sintezi

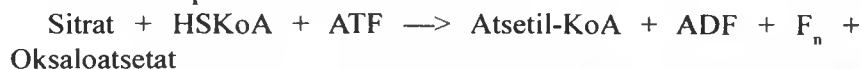
Ovqat tarkibida organizmga turli yog' kislotalari, shuningdek almashtirib bo'lmaydiganlari ham qabul qilinadi. Almashinadigan yog' kislotalari asosan jigar, kam miqdorda yog' to'qimasi, laktatsiya qiluvchi sut bezida sintezlanadi. Yog' kislotalari sintezi uchun uglerod atomi manbai bo'lib, absorbtiv davrda glyukoza parchalanishidan hosil bo'lgan atsetil-KoA hisoblanadi. Shu sababdan organizmga qabul qilinadigan ortiqcha miqdordagi uglevodlar yog'larga aylanadi.

Yog' kislotalar sintezi hujayra sitoplazmasida kechadi, shuning uchun atsetil-KoA mitoxondriyadan sitoplazmaga o'tkazilishi kerak.

Atsetil-KoA mitoxondriya ichki membranasi o'ta olmaydi, shuning uchun oksaloatsetat bilan sitratsintaza ishtirokida birikib, sitrat hosil qiladi:



Translokaza sitratni sitoplazmaga o'tkazib beradi. Bu jarayon mitoxondriyada sitrat miqdori ko'payganda, izositratdehidrogenaza va a-ketoglutaratdehidrogenaza fermentlari faolligi NADH va ATF ning yuqori konsentratsiyalari ta'sirida ingibirlanganda sodir bo'ladi. Bu absorbtiv davrda, ya'ni jigar hujayrasi manbalardan yetarli miqdorda energiya olganda vujudga keladi. Sitoplazmada sitratliaza ta'sirida sitrat parchalanadi:

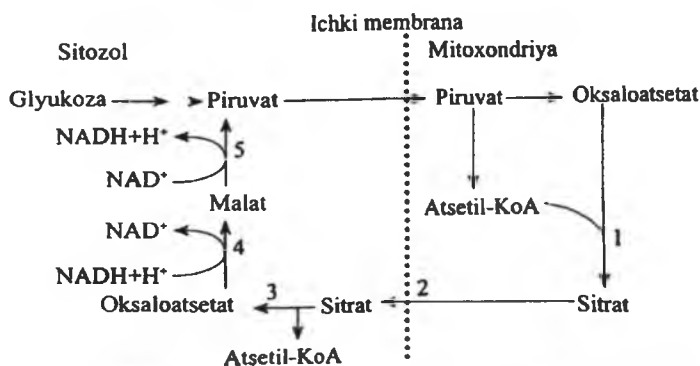


Sitoplazmada atsetil-KoA yog' kislotalar sintezi uchun birlamchi substrat bo'lib xizmat qiladi, oksaloatsetat esa sitozolda quyidagi o'zgarishlarga uchraydi (6.9-rasm).

Ichki membrana

Piruvat mitoxondriya matriksiga qayta transport qilinadi. Malikferment ta'siri natijasida qaytarilgan NADFH vodorod donori sifatida yog' kislotalari sintezining bosqichlarida ishlatiladi. NADFHning

yana bir manbai - glyukoza katabolizmi pentozofosfat yo'lining oksidlanish bilan boruvchi bosqichidir.



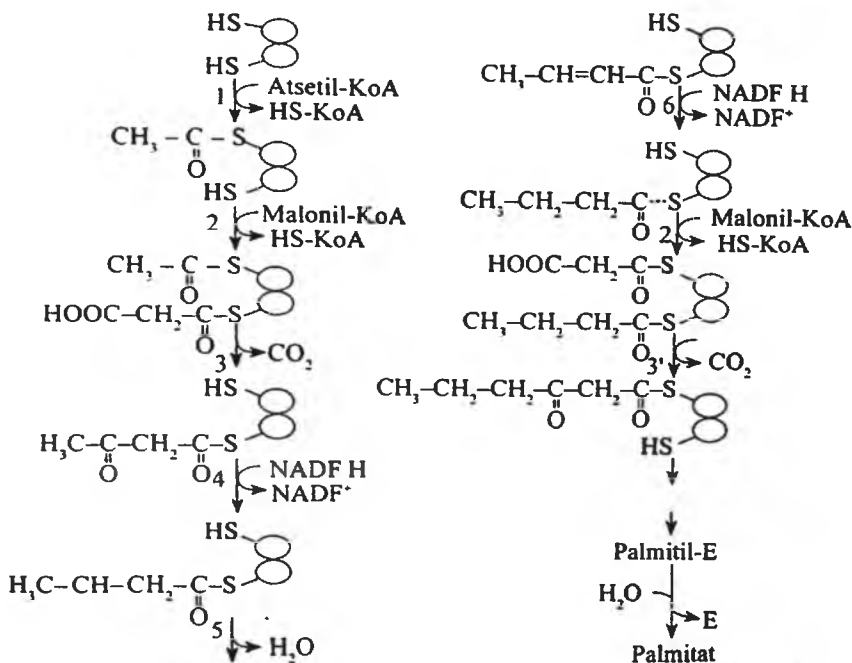
6.9-rasm. Mitoxondriyadan sitozolga atsetil qoldiqlarining o'tkazilishi. Ta'sir etuvchi fermentlar: 1 – sitratsintaza; 2 – translokaza; 3 – sitratliaza; 4 – malatdegidrogenaza; 5 – malik-ferment.

Atsetil-KoAdan malonil KoAning hosil bo'lishi —yog' kislotalari biosintezining boshqaruvchi reaksiyasidir.

Yog' kislotalari sintezining 1 -reaksiyasi - atsetil-KoAning malonil- KoAga aylanishidir. Bu reaksiyani katalizlovchi ferment (atsetil- KoA-karboksilaza) ligazalar sinfiga kiradi. U kovalent bogTangan biotin saqlaydi. Reaksiyaning birinchi bosqichida ATF energiyasi hisobiga CO_2 biotin bilan bogdanadi, 2-bosqichda COO' atsetil- KoAga o tkaziladi va malonil-KoA hosil bo'ladi:

Atsetil-KoA-karboksilaza fermentining faolligi yog' kislotalari smtezidagi boshqa reaksiyalar tezligini belgilaydi. Malonil-KoA hosil bo lgandan so ng yog' kislotalar sintezi multiferment kompleks - palmitoilsintaza yordamida boshqariladi. Bu ferment 2 protomerdan tashkil topgan bo'lib, ulaming har biri domen tuzilishiga va turli katalitik faollikka ega bo'lgan 7 markazga ega. Bu kompleks ketmaket yog kislota radikalini 2 uglerod atomiga uzaytiradi, ularning donori malonil-KoA bo'ladi. Bu kompleks ta'siri natijasida palmitin kislota hosil bo ladi, shu sababdan bu ferment palmitoilsintetaza deb atalgan.

Birmchi reaksiya - atsetiltransatsilaza markazidagi sistein tiol g'ruhiga atsetil-KoA atsetil g'ruhini o'tkazish (6.10-rasm).



6.10-rasm. Yog' kislotalar (palmitin kislotsi) biosintezi

So'ngra malonil-KoAdan malonil qoldig'i atsiltashuvchi oqsilning sulfidril g'ruhiga maloniltransatsilaza markazi orqali o'tkaziladi. Shundan so'ng kompleks sintezning birinchi sikliga tayyor bo'ladi.

Atsetil g'ruhi malonil qoldig'i bilan CO₂ ajralgan joyda kondensirlanadi. Reaksiyaketoatsilsintazamarkazi bilankatalizlanadi. Hosil bo'lgan atsetoatsetil ketoatsilreduktaza ta'sirida qaytariladi, so'ngra degidratatsiyalanadi va yana yenoilreduktaza yordamida qaytariladi. Birinchi sikl reaksiyalari natijasida yog' kislotalar sintazasi subbirliги bilan bog'langan butiril radikali hosil bo'ladi.

2-sikldan oldin butiril radikali 2-holatdan 1-holatga o'tkaziladi (1-sikl boshida atsetil joylashgan joyga). So'ngra butiril qoldig'i yuqorida ko'rib chiqilgan o'zgarishlarga uchraydi va malonil-KoA hisobiga 2 uglerod atomiga uzayadi.

Xuddi shunday sikllar palmitin kislota radikali hosil bo'lmag'uncha qaytariladi, so'ngra u tioesteraza markazi ta'sirida ferment

kompleksidan ajralib, erkin palmitin kislotasiga aylanadi.

Atsetil-KoA va malonil-KoAdan palmitin kislota sintezining umumiy tenglamasi:

Yogʻ kislotalari sintezi uchun vodorodning asosiy manbalari

Palmitin kislota biosintezining har bir siklida 2 qaytarilish reaksiya- si sodir boʻladi, bunda vodorod donori vazifasini koferment NADFH bajaradi. NADF⁺ ning qaytarilishi quyidagi reaksiyalarda boradi:

- glyukoza katabolizmi pentozofosfat yoʻli oksidlanish bosqichidagi degidriklanish;
- malatning malik-ferment bilan degidriklanishi;
- izositratning sitozoldagi NADFGa bogʻliq degidrogenaza bilan degidriklanishi.

Yogʻ kislotalar sintezining boshqarilishi

Yogʻ kislotalar sintezini boshqaruvchi ferment — atsetil-KoA-karboksilaza. Bu ferment bir necha usullar bilan boshqariladi.

Ferment subbirliklari kompleksining assotsiatsiya/dissotsiatsiyasi. Atsetil-KoA-karboksilaza faol boʻlmagan shaklda bir necha komplekslardan iborat boʻlib, ulaming har biri 4 subbirlikdan tashkil topgan. Fermentning aktivatori — sitrat; u subbirliklarning yigʻilishini stimullaydi, natijada fermentning faolligi ortadi. Ingibitor — palmitoil-KoA; u kompleksni dissotsiatsiyalaydi va fermentning faolligini pasaytiradi.

Atsetil-KoA-karboksilazaning fosforillanish/defosforillanishi

Postabsorbtiv holat yoki jismoniy ishda glyukagon va adrenalin adenilatsiklaza sistemasi orqali proteinkinaza A ni aktivlaydi va atsetil-KoA karboksilaza subbirliklari fosforillanishini stimullaydi.

Fosforillangan ferment faol emas, shuning uchun yogʻ kislotalari sintezi toʻxtaydi. Absorbtiv davrda insulin fosfatazani faollaydi va atsetil-KoA karboksilaza defosforillangan holatga oʻtadi. Soʻngra sitrat taʼsirida ferment protomerlarining polimerlanishi sodir boʻladi va u faollanadi. Fermentni faollashdan tashqari sitrat yogʻ kislotalari sintezida boshqa vazifani ham bajaradi. Absorbtiv davrda jigar hujayralari mitoxondriyasida sitrat toʻplanadi, uning tarkibida atsetil qoldigʻi sitozolga transport qilinadi.

Fermentlar sintezining induksiyasi

Uzoq muddat uglevodga boy va yogʻlar kam boʻlgan ovqat

iste'mol qilish insulin sekretsiyasini oshiradi, u o'z navbatida atsetil-KoA-karboksilaza, yog' kislotalar sintazasi, sitratliaza, izotsitratdehidrogenaza fermentlari sintezi induksiyasini stimullaydi. Natijada uglevodlarni ko'p iste'mol qilish glyukoza katabolizmi mahsulotlarining yog'larga aylanishini tezlashtiradi. Ochlik yoki yog'larga boy ovqatlanish fermentlar, o'z navbatida yog'lar, sintezining pasayishiga olib keladi.

Palmitin kislotalardan yog' kislotalarning sintezi

Yog' kislotalarning uzayishi. Endoplazmatik retikulumda palmitin kislotalarning uzayishi malonil-KoA ishtirokida boradi. Reaksiyalar ketma-ketligi palmitin kislota sintezidagiga o'xshaydi, lekin bunda yog' kislotalar yog' kislotalar sintazasi bilan emas, balki KoA bilan bog'langan. Elongatsiyada ishtirok etuvchi fermentlar nafaqat palmitin kislotalari, balki boshqa yog' kislotalaridan ham substrat sifatida foydalanishlari mumkin, shuning uchun organizmda nafaqat stearin kislota, balki ko'p uglerod atomli yog' kislotalari sintezlanishi mumkin.

Jigarda elongatsiyaning asosiy mahsuloti — stearin kislota (C 18:0), lekin miya to'qimasida uzun zanjirli — C₂₀ dan C₂₄gacha yog' kislotalari sintezlanishi mumkin, ular sfingolipid va glikolipidlar hosil qilish uchun kerak.

Nerv to'qimasida boshqa yog' kislotalar - a-gidroksikislotalar sintezi sodir bo'ladi. Aralash funksiyaga ega bo'lgan oksidazalar C₂₂ va C₂₄, kislotalarni gidroksillab, faqat miyada aniqlanadigan lignotserin va serebron kislotalarni hosil qiladi.

Yog' kislotalar radikallarida qo'sh bog'larning hosil bo'lishi. Yog' kislotalar radikallariga qo'sh bog'larning kiritilishi *desaturatsiya* deb ataladi. Odam organizmida desaturatsiya natijasida hosil bo'luvchi asosiy yog' kislotalar — palmitolein (C16:1A9) va olein (C 18:1A9) kislotalaridir.

Yog' kislota radikallarida qo'sh bog'larning hosil bo'lishi ERda molekulyar kislorod, NADH va sitoxrom b. ishtirokida boradi. Odam organizmida bo'lgan yog' kislota desaturaza fermentlari, qo'sh bog'larni to'qqizinchi uglerod atomidan distal yog' kislota radikallarida, ya'ni uglerodning to'qqizinchi va metil atomlari o'rtasida hosil qila olmaydi. Shuning uchun w-3 va w-6 yog' kislotalari organizmda sintezlanmaydi va ovqat bilan albatta qabul qilinishi kerak, chunki

ular muhim regulyator funksiyalami bajaradi. Yog' kislotada radikalida qo'sh bog' hosil qilish uchun molekulyar kislorod, NADH, sitoxrom b₅ va sitoxrom b₅ FADga bog'liq reduktazasi talab etiladi. To'yingan kislotalardan ajralayotgan vodorod atomlari suv ko'rinishida ajraladi. Bir atom molekulyar kislorod suv molekulasiga kiradi, boshqasi esa suvgacha NADH elektronlari ishtirokida qaytariladi, ular FADH₂ va sitoxrom b₅ orqali o'tkaziladi.

6.12.Xolesterol biosintezi, metabolizmi va uning boshqarilishi

Xolesterol — hayvon va odam organizmi uchun xos steroid. U odam tanasining ko'p to'qimalarida sintezlanadi. Jigarda 50% dan ortiq, ingichka ichakda — 15-20 % xolesterol sintezlanadi, qolgan qismi esa teri, buyrak usti bezi po'stloq qismi, jinsiy bezlarda sintezlanadi. Sutkada organizmda 1 g ga yaqin xolesterol sintezlanadi; ovqat tarkibida 300 — 500 mg xolesterol qabul qilinadi. Xolesterol quyidagi funksiyalami bajaradi: hujayra membranalari tarkibiga kiradi; o't kislotalari va steroid gormonlar sintezi uchun boshlang'ich substrat hisoblanadi. Xolesterol sintezi metabolik yo'lidagi o'tmishdoshlar ubixinon - nafas zanjiri tarkibiy qismi va glikoproteinlar sintezida qatnashuvchi dolixolga aylanadi. Xolesterol gidroksil g'ruhi hisobiga yog' kislotalar bilan efir hosil qiladi. Eterifitsirlangan xolesterol qonda ko'p bo'lib, ba'zi hujayralarda zaxiralanib, boshqa moddalar sintezida substrat sifatida foydalaniladi.

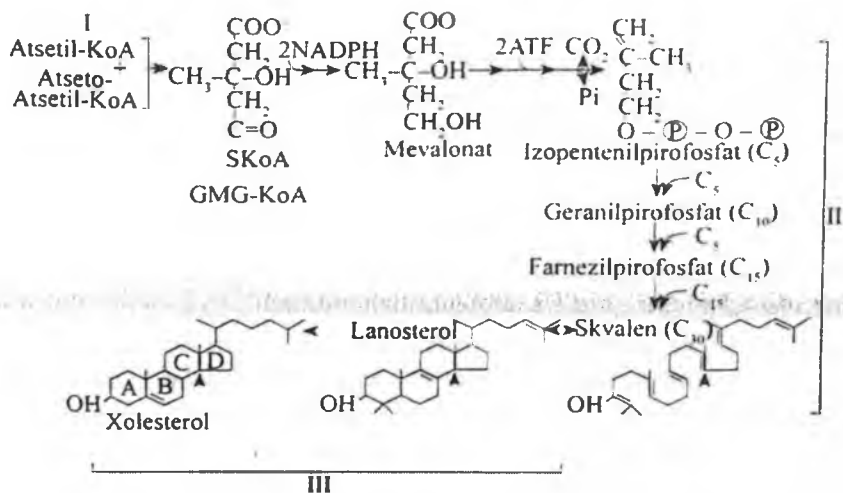
Xolesterol va uning efrlari gidrofob molekulalar, shuning uchun qonda faqat turli turdagi LP tarkibida transport qilinadi. Xolesterol almashinuvi juda murakkab, uning sintezida yuzlab reaksiyalar ketma-ketligi amalga oshirilishi zarur. Xolesterol almashinuvida 300 turli xil oqsillar qatnashadi. Xolesterol almashinuvining buzilishi keng tarqalgan kasallik - aterosklerozga olib keladi. Ateroskleroz asoratlaridan (miokard infarkti va insult) o'lim aholi umumiy o'limi strukturasida birinchi o'rinda turadi. Ateroskleroz — «poligen kasallik», ya'ni uning rivojlanishida ko'p omillar ishtirok etadi, ulardan muhimlari irsiy omillardir. Xolesterolning organizmda to'planishi boshqa keng tarqalgan kasallik - o't tosh kasalligining rivojlanishiga olib keladi.

Xolesterol sintezi reaksiyalari hujayra sitozolida kechadi. Bu inson organizmidagi eng uzun metabolik yo‘llardan biridir.

Xolesterol sintezining asosiy bosqichlari:

- 1) Atsetil-KoA \rightarrow mevalon kislota;
- 2) Mevalon kislota \rightarrow skvalen;
- 3) Skvalen lanosterin;
- 4) Lanosterin \rightarrow xolesterin.

Mevalon kislota hosil bo‘lishi. Xolesterol sintezining 1-bosqichi mevalon kislota hosil bo‘lishi bilan tugallanadi. Ikki molekula atsetil-KoA tiolaza fermenti ta‘sirida kondensirlanib, atsetoatsetil-KoA hosil qiladi. Hidroksimetilglutaril-KoA-sintaza fermenti uchinchi atsetil qoldig‘ini biriktirib, GMG-KoA (3-gidroksi-3-metilglutaril-KoA) hosil qiladi. Bu reaksiyalar ketma-ketligi keton tanachalari sintezining boshlang‘ich bosqichlariga o‘xshaydi. Lekin keton tanachalari sintezi

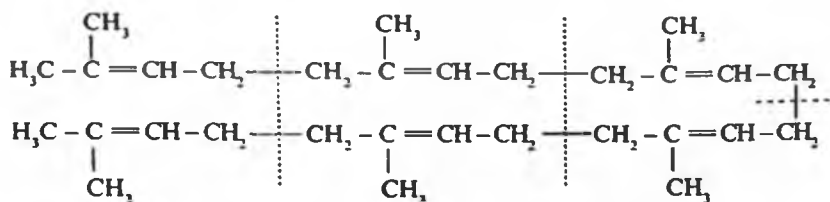


6.11-rasm. Xolesterin biosintezi bosqichlari: I - GMG-KoA-reduktaza

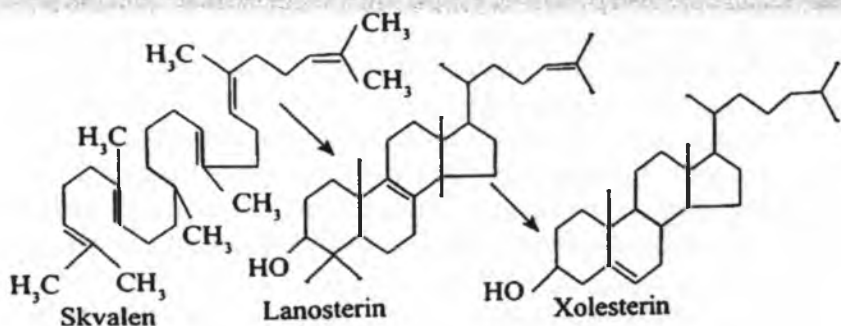
GMG-KoA-reduktaza boshqaradigan reaksiya xolesterol sintezida boshqariluvchi reaksiya hisoblanadi. Bu reaksiyada

GMG-KoA 2 molekula NADPH hisobiga mevalon kislotasigacha qaytariladi. Ferment GMG-KoA-reduktaza glikoprotein bo'lib, ER membranasini kesib o'tadi, uning faol markazi sitozolga bo'rtib chiqqan.

Sintezning ikkinchi bosqichida mevalonat izopentenil-pirofosfat - besh uglerodli izoprenoidga aylanadi. 2 izopren birliklar kondensatsiyasi natijasida geranilpirofosfat hosil bo'ladi. Yana bir izopren birligi birikishi natijasida 15 uglerod atomidan iborat farnesilpirofosfat hosil bo'ladi. Ikki molekula farnesilpirofosfat kondensirlanishi natijasida 30 uglerod atomidan iborat skvalen hosil bo'ladi:



Xolesterin sintezining 3-bosqichida skvalen, siklaza fermenti ta'sirida epoksid hosil qilish orqali 4 kondensirlangan sikl va 30 uglerod atomidan tashkil topgan lanosterolga aylanadi. So'ngra 4-bosqichda lanosterol 20 xil reaksiya sodir bo'lishi orqali xolesterolga aylanadi. Sintezning so'nggi bosqichlarida lanosteroldan 3 uglerod atomi ajraladi, shuning uchun xolesterol 27 uglerod atomini saqlaydi:



Xolesterol 17 holatda 8 uglerod atomidan tashkil topgan to'yingan yon zanjir, B halqada 5- va 6-uglerod atomlari o'rtasida qo'sh bog',

shuningdek 3-holatda gidroksil g'ruhini saqlaydi.

Inson organizmida izopentenilpirofosfatdan ubixinon (KoQ) va glikoproteinlar sintezida qatnashuvchi dolixol hosil bo'ladi.

To'qimalarda xolesterol gidroksil g'ruhi eterifikatsiyalanib, gidrofob molekula — xolesterol efirini hosil qiladi. Reaksiyani hujayra ichida joylashgan atsilKoA:xolesterolatsiltransferaza (AXAT) fermenti katalizlasa, qondaZYuLPda letsitin:xolesterolatsiltransferaza (LXAT) fermenti katalizlaydi. Xolesterol efir sifatida hujayralarda to planadi va qonda tashiladi. 75 % xolesterol qonda efir shaklida bo'ladi.

Xolesterol sintezining boshqarilishi. Xolesterol sintezi kalit fermentining (GMG-KoA-reduktaza) boshqarilishi turli yo'llar bilan boradi.

GMG-KoA-reduktazani fosforillash/defosforillash. Insulin/glyukagon nisbati ortganda bu ferment defosforillanadi va faol holatga o'tadi. Insulin ta'siri 2 ferment orqali amalga oshadi: kinazani faol bo'lmagan defosforillangan shaklga aylantiruvchi GMG-KoA-reduktaza fosfatazasi kinazasi hamda GMG-KoA-reduktaza fosfatazasini defosforillangan faol shaklga aylantirish orqali. Bu reaksiyalar natijasida GMG-KoA-reduktazaning defosforillangan faol shakli hosil bo'ladi. Demak, absorbtiv davrda xolesterol sintezi ko payadi. Bu davrda xolesterin sintezi uchun kerak bo'lgan substrat atsetil-KoA miqdori ortadi (uglevod va yog'larni saqlovchi ovqat iste mol qilgandan so'ng glyukoza va yog' kislotalari parchalanishi natijasida atsetil-KoA hosil bofiadi). Postabsorbtiv davrda, nofaol olatga o'tkazish natijasida, glyukagon proteinkinaza A orqali

G-KoA-reduktaza fosforillanishini stimullaydi. Bu ta'sirning uchayishiga sabab, glyukagoh bir vaqtda fosforillanishni stimullaydi amda GMG-KoA-reduktaza fosfatazasini inaktivlaydi va GMG-KoA reduktaza kinazasini fosforillaydi, shunday qilib GMG-KoA-reduktazani fosforillangan faol bo'lmagan holatda ushlab turadi. Natijada postabsorbtiv davr va ochlikda xolesterol sintezi ingibirlanadi.

GMG-KoA-reduktaza sintezining ingibirlanisht Metabolik yo'ning oxirgi mahsuloti - xolesterol GMG-KoA-reduktaza geni transkripsiyasi tezligini pasaytiradi, natijada o'z sintezini kamaytiradi. Jigarda xolesteroldan o t kislotalarining sintezi faol kechadi, shuning

uchun o t kislotalari ham GMG-KoA-reduktaza geni faolligini pasaytiradi. GMG-KoA-reduktaza molekulasi sintezdan so'ng 3 soat faoliyat ko rsatganligi sababli bu ferment sintezining oxirgi mahsulot bilan ingibirlanishi samarali boshqarilish hisoblanadi.

Xolesterolning qon lipoproteinlari bilan tashilishi. Xolesterol qonda faqat LP tarkibida tashiladi. LP to'qimalarga ekzogen xolesterol kirishini ta'minlab beradi, xolesterolning a'zolar o'rtasida harakatini va organizmdan ortiqcha xolesterinni chiqarib yuborilishini ta'minlaydi.

Ekzogen xolesterolning tashilishi

Xolesterol, asosan, efirlar shaklida, ovqat bilan birgalikda 300-500 mg/sut miqdorda qabul qilinadi. Hidrolizlanib, mitsellalar tarkibida so'rilib, ichak shilliq qavati hujayralarida eterifikatsiya qilingandan so'ng, xolesterol efirlari va kam miqdorda erkin xolesterol XM tarkibiga kiradi va qonga o'tadi. LP-lipaza ta'sirida XMdan yog'lar chiqarib yuborilgandan so'ng, xolesterol qoldiq XM tarkibida jigarga yetkaziladi. Qoldiq XM jigar hujayralari retseptorlari bilan bog'lanib, endotsitoz mexanizmi bo'yicha hujayraga kiradi. So'ngra lizosoma fermentlari qoldiq XM tarkibiy qismlarini gidrolizlaydi, natijada erkin xolesterol hosil bo'ladi. Shu yo'l bilan jigar hujayralariga kirgan ekzogen xolesterol GMG-KoA-reduktaza sintezi tezligini pasaytirib, endogen xolesterol sintezini ingibirlashi mumkin.

ZJPLP tarkibida endogen xolesterolning tashilishi

Jigar — xolesterol sintezining asosiy joyi. Atsetil-KoAdan sintezlangan endogen xolesterol va qoldiq XM tarkibida tushgan ekzogen xolesterol jigarda xolesterolning umumiy fondini hosil qiladi. Gepatotsitlarda triatsilglitserollar va xolesterol ZJPLP tarkibiga kiradi. Uning tarkibiga bulardan tashqari apoprotein B-100 va fosfolipidlar kiradi. ZJPLP qonga sekretsiyalanadi, ZYuLPlardan E va C-II apoproteinlami oladi. Qonda ZJPLPga LP-lipaza ta'sir etadi, u XMdagi kabi apo C-II bilan faollanadi va yog'lami glitserol va yog' kislotalarigacha gidrolizlaydi. ZJPLP tarkibida TAG miqdori kamayishi hisobiga ular OZLPga aylanadi. OZLPda yog' miqdori kamayganda apoprotein C-II qayta ZYuLPga o'tkaziladi. OZLPda xolesterol va uning efirlarining miqdori 45% ga yetadi; bu lipoproteinlaming ma'lum qismi ZPLP retseptorlari orqali jigar hujayralariga kiritiladi, ular apo E va apo B-100 bilan bog'lanadi.

ZPLP tarkibida xolesterolning tashilishi. ZPLP retseptorlari

Qonda qolgan OZLPga LP-lipaza ta'siri davom etadi va ular 55% gacha xolesterol va uning efirlarini saqlagan ZPLPga aylanadi. E va C-II apoproteinlar qaytaZYuLPgao'tkaziladi. Shuning uchun ZPLPda asosiy apoprotein bo'lib apo B-100 hisoblanadi. Apoprotein B-100 ZPLP retseptorlari bilan bog'lanadi va shunday qilib xolesterolning keyingi yo'lini belgilab beradi. ZPLP — xolesterolning asosiy transport shakli, uning tarkibida u to'qimalarga tashiladi. 70% ga yaqin xolesterol va uning efirlari qonda ZPLP tarkibida bo'ladi. Qondan ZPLPyuzasida ZPLPretseptorlari bo'lganjigar (75%gacha) va boshqa to'qimalarga kiradi.

ZPLP retseptori — murakkab oqsil, uglevod qismini saqlovchi 5 domendan tarkib topgan. ZPLP retseptorlari ER va Goldji apparatida sintezlanadi, so'ngra maxsus oqsil bilan qoplangan maxsus botiqlik- dagi hujayra yuzasiga o'tkaziladi. Bu botiqliklar o'ralgan chuqurchalar deb nomlanadi. Yuzaga bo'rtib chiqqan retseptoming N-uchli domeni apo B-100 va apo E oqsillari bilan bog'lanadi; shuning uchun u nafaqat ZPLP, balki bu apoproteinlarni saqlovchi OZLP, ZJPLP, qoldiq XMIlar bilan bog'lanishi mumkin. To'qima hujayralari o'zining yuzasida juda ko'p ZPLP retseptorlarini saqlaydi: masalan, bitta fibroblast hujayrasida 20000 dan 50000 gacha retseptorlar bor. Bundan ko'rinib turibdiki, qondan hujayraga xolesterol, asosan, ZPLP tarkibida kiradi.

Agar hujayraga kiradigan xolesterol miqdori uning ehtiyojidan ko'ra ko'p bo'lsa, ZPLP retseptorlarining sintezi pasayadi, natijada qondan hujayraga xolesterol kirishini kamaytiradi. Hujayrada erkin xolesterol miqdori pasayganda, aksincha, GMG-KoA reduktaza va ZPLP retseptorlari sintezi faollanadi.

ZPLPretseptorlari sintezining boshqarilishida insulin, triyodtironin (T_3) va jinsiy gormonlar qatnashadi. Ular ZPLP retseptorlari hosil bo'lishini ko'paytiradi, glyukokortikoidlar esa (asosan, kortizol) kamaytiradi. Insulin va T_3 ta'siri, ehtimol, qandli diabet yoki gipotireozda giperxolesterolemiya mexanizmi va ateroskleroz omillari havfining ortishini tushuntirishi mumkin.

Hujayraga xolesterol tushishining boshqa yo'llari

Ko'p a'zolar (jigar, miya va yo'ldosh) hujayralari yuzasida ZPLP retseptorlaridan tashqari boshqa turdagi retseptor mavjud, u "ZPLP

retseptoriga o'xshash oqsil" deb ataladi. Bu retseptor apo E bilan bog'lanadi va qoldiq (remnant) XM va OZLPni tortib oladi. Bu retseptorlarning asosiy vazifasi, ehtimol, qon plazmasini remnant bo'lakchalardan tozalashdir. Chunki remnant bo'lakchalar xolesterol saqlaydi, bu turdagi retseptorlarularning to'qimaga kirishini ta'minlab beradi.

LP endotsitoz yo'li bilan to'qimalarga kirishidan tashqari xolesterolning ma'lum miqdori hujayraga ZPLP va boshqa LP hujayra membranasi bilan kontaktda bo'lganda diffuziya orqali kirishi mumkin.

ZYuLPning xolesterol almashinuvidagi roli

ZYuLP 2 asosiy funksiyani bajaradi: ular qondagi boshqa LP larga apoproteinlarni yetkazib beradi va "xolesterolning qayta tashilishida" qatnashadi. ZYuLP jigarda va kam miqdorda ingichka ichakda "yetilmagan lipoproteinlar" — ZYuLP o'tmishdoshlari sifatida sintezlanadi. Ular disk shakliga, katta bo'lmagan o'lchamga ega va yuqori foizda oqsil va fosfolipidlarni saqlaydi. Jigarda ZYuLPga A, E, C-II apoproteinlar, LXAT fermenti qo'shiladi. Qonda apo C-II va apo E ZYuLP dan XM va ZJPLP ga o'tkaziladi. ZYuLP o'tmishdoshlari xolesterol va TAG ni deyarli saqlamaydi va qonda boshqa LP hamda hujayra membranalaridan xolesterolni olib boyiydi.

ZYuLP ga xolesterolni o'tkazishning murakkab mexanizmi mavjud. ZYuLP yuzasida LXAT fermenti joylashgan. Bu ferment LP larning yoki hujayra membranasi yuzasiga bo'rtib chiqqan xolesterol gidroksil g'ruhini xolesterol efirlariga aylantiradi. Fosfatidilxolindagi (letsitin) yog' kislota radikali xolesterol gidroksil g'ruhiga o'tkaziladi. Reaksiya ZYuLP tarkibiga kiruvchi apoprotein A-I bilan faollanadi.

Xolesterol efiri gidrofob molekulasini ZYuLP ichiga o'tadi. Shunday qilib, ZYuLP bo'lakchalari xolesterol efirlari bilan boyiydi. ZYuLP o'lchami kattalashadi, kichik disk shaklidagi bo'lakchalar sferik shaklga aylanadi, ular ZYuLP₃ yoki "yetilgan ZYuLP" deb ataladi. ZYuLP, qisman xolesterol efirlarni ZJPLP, OZLP va XM tarkibidagi uchatsilgilitserollarga almashtiradi. Bunday tashishda "xolesterin efirini tashuvchi oqsil" (apo O deb ham ataladi) qatnashadi. Shunday qilib, xolesterol efirlarining bir qismi ZJPLP, OZLP ga o'tkaziladi,

ZYuLP, esa uchatsilglitserollarning to‘planishi hisobiga o‘lchami kattalashadi va ZYuLP, ga aylanadi. ZJPLP LP-lipaza ta‘sirida avval OZLP, so‘ngra ZPLPga aylanadi. ZPLP retseptorlari orqali ZPLP va OZLP hujayraga kiradi.

Shunday qilib, barcha to‘qimalardan xolesterol ZPLP tarkibida jigarga qaytariladi, lekin bunda OZLP va ZYuLP, ham qatnashadi. Organizmdan chiqarilishi kerak bo‘lgan barcha xolesterol jigarga keladi va bu a‘zodan hosilalar shaklida najas bilan chiqariladi. Jigarga xolesterolni qaytish yo‘li xolesterolni “qayta tashish” deb ataladi.

Organizmdan xolesterolning chiqarilishi

Xolesterolning struktur asosi — siklopentanpergidrofenantren halqasi — ovqat tarkibida qabul qilingan yoki organizmda sintezlangan boshqa organik moddalar kabi CO[^] va suvgacha parchalanmaydi. Xolesterolning asosiy miqdori o‘t kislotalari shaklida chiqariladi.

O t kislotalarining bir qismi o‘zgarmagan holatda chiqariladi, ma lum qismi esa ichakda bakteriyalar fermentlarining ta‘siriga uchraydi. Ularning parchalanish mahsulotlari (asosan, ikkilamchi o‘t kislotalar) organizmdan chiqariladi.

Ichakda xolesterolning bir qismida ichak bakteriya fermentlari ta ssiida B halqadagi qo‘sh bog‘ qaytariladi, natijada 2 turdagi molekula — xolestanol va koprostanol hosil bo‘ladi va najas orqali chiqariladi. Sutkada organizmdan 1,0 g dan 1,3 g gacha xolesterolning asosiy qismi najas bilan chiqariladi.

O t tosh kasalligi — patologik jarayon, bunda o‘t pufagida toshlar hosil bo ladi, ularning asosini xolesterol tashkil etadi.

Xolesterolning o‘tga chiqarilishi xolesterol gidrofob molekulasini o‘tda mitsella holatida saqlab turuvchi o‘t kislotalari va fosfolipidlar chiqarilishi bilan proporsional bo‘lishi kerak (6.4-jadval).

6.4-jadval

O‘t tarkibi

| O‘t tarkibi | Miqdori, mmol/l |
|--|-----------------|
| O‘t kislotalari Fosfatidilxolin Xolesterol | 310 8 25 |
| O‘t pigmentlari | 3,2 |

O‘t tosh kasalligi bilan og‘rigan ko‘pchilik bemorlarda GMG-KoA-reduktaza faolligi yuqori, demak xolesterol sintezi ortgan,

o't kislotalar sintezida qatnashuvchi 7 a-gidroksilaza faolligi esa pasaygan. Natijada xolesterol sintezi ko'paygan, o't kislotalar sintezi esa sekinlashgan, bu esa ajralayotgan o't tarkibida xolesterol va o't kislotalar nisbatining o'zgarishiga olib keladi.

Agar bu nisbatlar o'zgarsa, o't pufagida xolesterol cho'ka boshlaydi, awal cho'ziluvchan cho'kma hosil qiladi, keyinchalik u qattiqlasha boshlaydi. Ba'zida unga gemning parchalanish mahsuloti — bilirubin, oqsillar va kalsiy tuzlari shimiladi. O't pufagida hosil bo'luvchi toshlar faqat xolesteroldan (xolesterinli toshlar) yoki xolesterol, bilirubin, oqsil va kalsiy aralashmalaridan tarkib topishi mumkin. Xolesterinli toshlar, odatda, oq rangli, aralash toshlar esa jigarrang bo'ladi. O't tarkibida o't kislotalar va xolesterol nisbatining o'zgarishiga olib keluvchi sabablar ko'p: xolesterolga boy ovqat, giperkaloriyalik ovqatlanish, o't pufagida o'tning dimlanib qolishi, enterogepatik sirkulyatsiyaning buzilishi, o't kislotalar sintezining buzilishi, o't pufagida infeksiya rivojlanishi shular jumlasidandir.

Agar toshlar o't pufagidan o't yo'llariga harakatlansa, ular o't pufagi va yo'llarida spazmni vujudga keltiradi, bemor qattiq og'riq sezadi. Agar tosh bir oz vaqt o't yo'lini berkitsa, o'tning ichakka tushishi buziladi, o't pigmentlari hepatotsit membranalari orqali sinusoidlarga o'tadi va qonga tushadi, natijada obturatsion (jigar osti) sariqligi rivojlanadi.

O't tosh kasalligini davolash. Tosh hosil bo'lishining boshlang'ich bosqichida dori vositasi sifatida xenodezoksiholat kislotalardan foydalanish mumkin. Bu o't kislota o't pufagiga tushgandan so'ng xolesterol cho'kmalarini asta-sekin eritadi (xolesterinli toshlar), lekin bu jarayon sekin, bir necha oy boradi.

6.13. DislipoproteinemiyaIar. giperxolesterolemiya va aterosklerozning rivojlanishi

Dislipoproteinemiyalar — qonda LP almashinuvining buzilishi, demak, LP tashuvchi lipidlar almashinuvining buzilishidir. Dislipoproteinemiyalar ko'pincha bir turdagi LP konsentratsiyasining ko'payishi yoki bir necha turdagi LP miqdorining bir vaqtda ortishi bilan namoyon bo'ladi. Hozirgi vaqtda dislipoproteinemiyalarning * bir necha tasnifi mavjud (6.5-jadvalj).

Dislipoproteinemiyaalar

| Dislipoproteinemiya turi va nomi | Genetik nuqson | I Lipid almashinuvining o'zgarishi |
|--|--|--|
| I tur (LP-lipaza irsiy yetishmovchiligi) | LP-lipaza strukturasi-ning nuqsoni; Apo C-II strukturasi nuqsonli | Qonda XM va ZJPLP f, ateroskleroz havfi yo'q, gipertriglitserolemiya |
| II tur (oilaviy giperxolesterolemiya) | ZPLP retseptorlari nuqsoni yoki apo B-100 geni mutatsiyasi | ZPLP konsentratsiyasiL giperxolesterolemiya, barvaqt ateroskleroz, ksantomatoz |
| III tur (oilaviy giperlipidemiya, qondan qoldiq lipoproteinlarni chiqarishning o'zgarishi) | Apo E strukturasi nuqson. retseptorlar bilan bog'lanmaydigan apo E, izoshakllari sintezi | Qoldiq XM, ZJPLP. OZLP, ZPLP konsentratsiyasining f, giperxolesterolemiya, gipertriglitserolemiya. ilk ateroskleroz, ksantomatoz |
| IV va V tur (oilaviy gipertriglitserolemiya) | Genetik geterogen kasalliklar g'ruhi; Giperinsulinemiya natijasida ZJPLP hosil bo'lishining ko'payishi | ZJPLP, ZPLP konsentratsiyasining 7' gipertriglitserolemiya, o'rta darajadagi giperxolesterolemiya, ateroskleroz, glyukozaga tolerantlikning pasayishi, csantomatoz |

Xolesterol va uchatsilglitseroollar almashinuvining buzilishi keng tarqalgan. Xolesterol almashinuvining buzilishi ko'pincha giperxolesterolemiyaga va keyinchalik ateroskleroz rivojlanishiga olib keladi. Aterosklerozda arteriya devorlarida xolesterol to'planishidan aterosklerotik pilakchalar hosil bo'radi.

Aterosklerotik pilakchalar tomirdagi endoteliy hujayralarini buzadi, shunday joylarda tromblar hosil bo'ladi. Ateroskleroz — poligen kasallik. Ateroskleroz rivojlanishining asosiy sabablaridan biri — bu ovqat tarkibida qabul qilinayotgan xolesterol, uning sintezi va organizmdan chiqarilishi o'rtasidagi balansning buzilishidir. Xolesterolning organizmdan chiqarilishi chegaralangan - 1,2-1,5 g/sut

ortmaydi, noto'g'ri ovqatlanganda ovqat bilan qabul qilinayotgan miqdori bundan ko'p bo'lishi mumkin, shuning uchun yosh ortgan sayin sekin-asta xolesterol organizmda to'planadi. Ateroskleroz rivojlanishida asosiy omil bo'lib, xolesterol almashinuvida qatnashuvchi oqsil va fermentlarning genetik nuqsoni hisoblanadi.

Giperxolesterolemiya. Alimantar omillarning giperxolesterolemiya rivojlanishidagi roii.

Katta odamlar qonida xolesterol miqdori 200 ± 50 mg/dl ($5,2 \pm 1,2$ mmol/l) bo'lib, yosh ulg'aygan sari ortadi. Qonda xolesterol konsentratsiyasining me'yordan ortishi giperxolesterolemiya deb ataladi.

Giperxolesterolemiya ko'pincha xolesterolning, shuningdek uglevod va yog'lami, ovqat bilan ko'p miqdorda qabul qilinganda rivojlanadi. Giperkaloriyalı ovqatlanish — giperxolesterolemiya rivojlanishining tarqalgan omillaridan biridir, chunki xolesterol sintezi uchun faqat atsetil-KoA, ATF va NADFH zarurdir. Bu substratlarning barchasi glyukoza va yog' kislotalari oksidlanganda hosil bo'ladi, shuning uchun ovqat tarkibiy qismlarining ko'p miqdorda qabul qilinishi giperxolesterolemiya rivojlanishiga olib keladi. Me'yorda xolesterolning ovqat bilan qabul qilinishi jigarda xolesterol sintezini pasaytiradi, lekin yosh katta bo'lgani sari boshqarishning samaradorligi ko'p insonlarda pasayadi.

ZPLP retseptorining geni: tuzilishi va mutatsiya turlari

Ateroskleroz rivojlanishiga moyillikda irsiy omillar muhim ahamiyatga egadir. ZPLP retseptori geni tuzilishida mutatsiyalar juda ko'p uchraydi.

ZPLP retseptori geni 19-xromosomada joylashgan va 18 ekzondan iborat. Turli g'ruh ekzonlar bu oqsil tarkibidagi turli domenlarni kodlaydi. Bu gendagi mutatsiyalar 4 sinfga bo'lingan.

1- sinf mutatsiyalar eng keng tarqalgan bo'lib, retseptorning to'liq bo'lmasligiga olib keladi;

2- sinf mutatsiyalarda retseptor sintezlanadi, lekin hujayra yuzasiga tashila olmaydi;

3- sinf mutatsiyalarda retseptor hujayra yuzasiga tashiladi, lekin ZPLPni bog'lamaydi;

4- sinf mutatsiyalarda retseptor ZPLP bilan bog'lanadi, lekin endotsitoz sodir bo'lmaydi. ZPLP retseptorlari tuzilishidagi barcha turdagi mutatsiyalardagi o'zgarish giperxolesterolemiyaga

olib keladi, chunki ZPLP hujayraga kirmaydi va ZPLP tarkibida xolesterol qonda to'planadi.

Oilaviy giperxolesterolemiya

ZPLP retseptori yoki u bilan bog'lanadigan apo B-100 oqsilining nuqsoni keng tarqalgan irsiy kasallik - oilaviy giperxolesterolemiyaga olib keladi. Bu autosom dominant kasallikning sababi ZPLP retseptori genidagi nuqsonlar hisoblanadi. Bitta normal gen, boshqasi nuqsonli geterozigotalar insonlarda 1:500 nisbatda uchraydi, Afrikaning ba'zi millatlarida bu nisbat 1:100 ga teng. Geterozigotalarda hujayra yuzasidagi ZPLP retseptorlarining soni ikki marotaba kamaygan, plazmadagi xolesterol konsentratsiyasi esa ikki marotaba ko'payadi. 35 - 40 yoshda qonda geterozigotalarda xolesterol konsentratsiyasi 400 - 500 mg/dl, bu aterosklerozga va miokard infarkti yoki insultdan o'timga olib keladi. Gomozigotalar juda kam uchraydi — 1:1 000 000 odamlarda. Bunday bemorlar qonida xolesterol va ZPLP miqdori ilk bolalik davrida 5-6 marotaba ko'p bo'ladi. ZPLP fagotsitoz yo'li bilan makrofaglarga yutiladi. ZPLPdagi xolesterol va boshqa lipidlarni ko'p saqlagan makrofaglar teri va hatto boylamlarda to'planib, ksantomalarni hosil qiladi. Shuningdek, xolesterol arteriya devorlarida ham to'planib, aterosklerotik pilakchalar hosil qiladi. Bunday bolalar shoshilinch yordam muolajalarisiz 5—6 yoshda nobud bo'ladilar. Kasallikning bunday shaklini davolash qondan plazmaferez yordamida ZPLPni olib tashlash, engradikal davolash esa jigartransplantatsiyasi usuli bilan olib boriladi. ZPLP retseptorlarini me'yorda saqlagan donor jigari qonda xolesterol miqdorini sezilarli darajada kamaytiradi va aterosklerozdan barvaqt o'limning oldini oladi.

ZPLP retseptorlari genetik nuqsonlaridan tashqari giperxolesterolemiyaning, demak aterosklerozning ham sabablari bo'lib apo B-100 tuzilishidagi irsiy nuqsonlar, shuningdek kombinirlangan giperlipidemiya apo B-100 sintezi yoki sekretsiasining ortishi hisoblanadi, bunda qonda xolesterol va triasilglitserol konsentratsiyasi ko'p bo'ladi.

Ateroskleroz rivojlanishining omillari:

a) aniqlangan omillar: dislipoproteinemiya, giperxolesterinemiya, arterial gipertenziya (yuqori qon bosimi), chekish;

b) taxmin qilinayotgan omillar: semizlik, emotsional hayajonlanish, kamharakatlilik, irsiy omil va boshqalar.

d) mumkin bo'lgan omillar: semizlik, gipodinamiya

Ateroskleroz patogenezining molekulyar mexanizmlari

Aterosklerozning rivojlanishi bir necha bosqichda boradi.

Jarayon tomirlar endoteliysining jarohatlanishidan boshlanadi, jarohatlanishning turli mexanizmlari bo'lishi mumkin. Asosiy mexanizm — tuzilishi o'zgargan ZPLP hisobiga endoteliyning jarohatlanishi, masalan ZPLP tarkibidagi lipidlarning erkin radikal peroksidlanish jarayonlarining faollanishi natijasida; metabolizm davrida hosil bo'luvchi yoki tashqaridan tushuvchi erkin radikallar jarohatni vujudga keltirishi mumkin. Lipidlarning peroksidlanish davrida ZPLPda nafaqat lipidlar, balki apoproteinlarning tuzilishi ham o'zgaradi. Oksidlangan ZPLP skavendjer retseptorlar orqali makrofaglarga yutiladi. Bu jarayon spetsifik retseptorlar orqali hujayraga kirishdagi kabi yutilgan xolesterol miqdori bilan boshqarilmaydi, shu sababdan makrofaglarda xolesterol ko'payadi va ular "ko'pik hujayralarga" aylanadi, ular subendotelial bo'shliqqa kiradi. Buning natijasida qon tomirlar devorida yog li chiziqlar paydo bo'ladi. Bu bosqichda tomir endoteliylari o'zining tuzilishini saqlab qolishi mumkin. "Ko'pikhujayralar" soni ortgandatomirlar endoteliysi jarohatlanadi. Me'yorda endoteliy hujayralari prostaglandin I_2 sekretiylaydi (prostasiklin I_2), u trombositlar agregatsiyasini ingibirlaydi. Endoteliy hujayralari jarohatlanganda trombositlar faollanadi. Birinchidan ular tromboksan A_2 (TX A_2) ishlab chiqaradi, u trombositlar agregatsiyasini stimullaydi, natijada aterosklerotik pilakcha sohasida trombosis hosil bo'lishiga olib keladi; ikkinchidan, trombositlar silliq mushak hujayralari (SMH) proliferatsiyasini stimullovchi peptid - trombositlar o'sish omilini ishlab chiqaradi. SMH arterial devoming medial qavatidan ichki qavatiga migratsiya qiladi va shu yo'l bilan pilakchani o'sishiga imkon beradi. So'ngra pilakcha fibroz to'qima (kollagen va elastin) bilan qoplanadi; fibroz qobiq hujayralari nekrozlanadi, xolesterol esa hujayralararo bo'shliqda to'planadi. Bu bosqichda pilakcha markazida xolesterinli kristallar hosil bo'ladi. Rivojlanishning oxirgi bosqichlarida pilakchaga kalsiy tuzlari kiradi va qattiqlashadi. Pilakcha sohasida ko'pincha tomimi berkituvchi tromblar hosil

bo'ladi, natijada to'qimaning tegishli qismida qon aylanishi buziladi va infarkt rivojlanadi. Ko'pincha aterosklerotik pilakchalar miokard arteriyalarida rivojlanadi, shuning uchun ateroskleroz natijasida eng ko'p tarqalgan kasallik miokard infarkti hisoblanadi.

6.14. Fosfolipidlar almashinuvi va funksiyalari

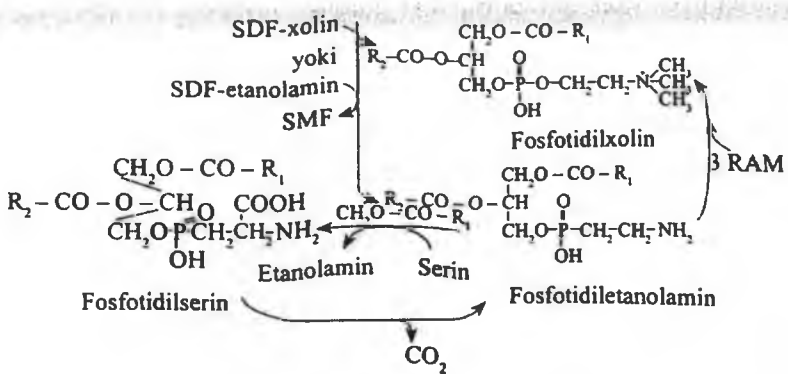
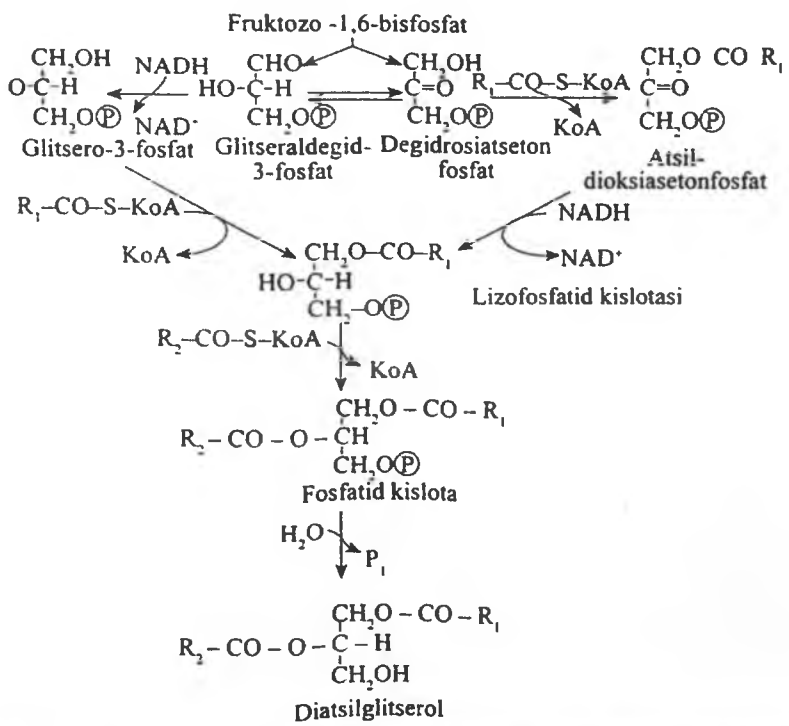
Fosfolipidlar almashinuvi organizmdagi ko'p jarayonlar bilan DOgTiq: hujayra membranalarining hosil bo'lishi va parchalanishi, LP, o't mitsellalari shakllanishi, nafas chiqarganda alveolalar yopishishining oldini oluvchi o'pka alveolalarida yuza qavatning hosil bo'lishi. Fosfolipid almashinuvining buzilishi ko'p kasalliklarning sababidir, xususan, chaqaloqlarning respirator distress-sindromi, jigar gepatozi, glikolipidlar to'planishi bilan bog'liq irsiy kasalliklar, lizosoma kasalliklari. Lizosoma kasalliklarida lizosoma joylashgan va glikolipidlar parchalanishida qatnashadigan gidrolazalar faolligi pasayadi.

Glitserofosfolipidlar almashinuvi

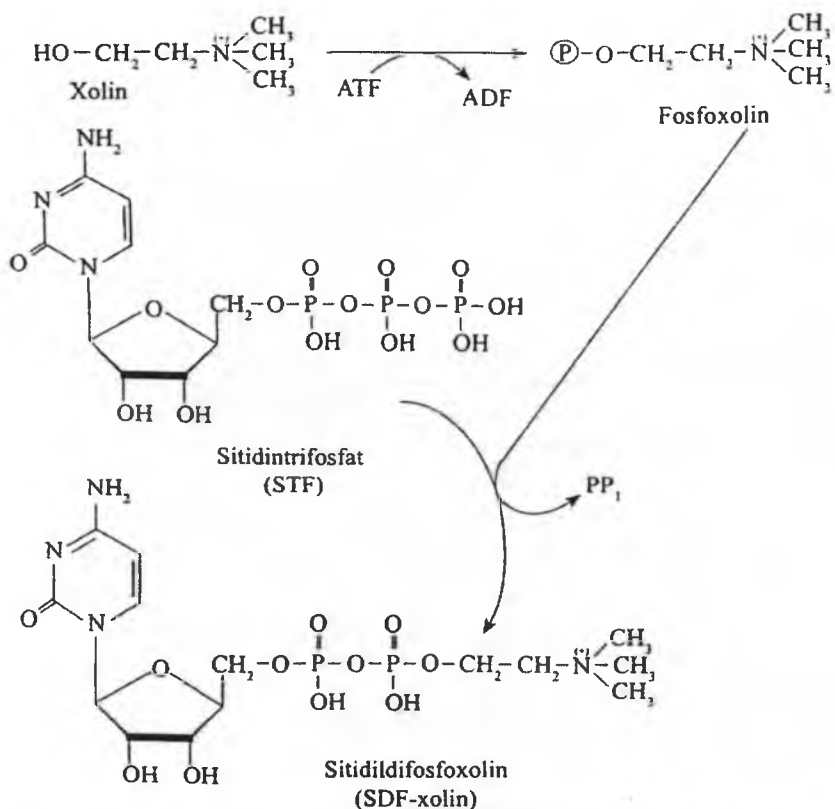
Fosfatidilxolin, fosfatidiletanolamin va fosfatidilserin sintezi

Glitserofosfolipidlar va yogTar sintezi boshlang'ich bosqichlari fosfatid kislota hosil bo'lg'ncha bir xil boradi. Fosfatid kislota ikki xil yo'l bilan sintezlanishi mumkin: glitseraldegid-3-fosfat va digidroksiatsetonfosfat orqali (6.12-rasm).

Keyingi bosqichda fosfatidaza fosfatid kislotadan tosfat qoldig'ini ajratadi, buning natijasida diatsilglitserol hosil bo'ladi. Diatsilglitserolning keyingi o'zgarishlari turli yo'llar bilan borishi mumkin. Ulardan biri — fosfolipid "polyar boshchasi» faol shaklining hosil bo'lishi: xolin, serin yoki etanolamin SDF-xolin, SDF-serin yoki SDF-etanolaminga aylanadi (6.13-rasm). So'ngra diatsilglitserol SDF-hosilalar bilan reaksiyaga kirishadi, bunda SMF ajralib chiqadi va tegishli fosfolipid, masalan fosfatidilxolin hosil bo'ladi:



6.12-rasm. Fosfolipidlar biosintezi: SAM – S-adenozilmetionin



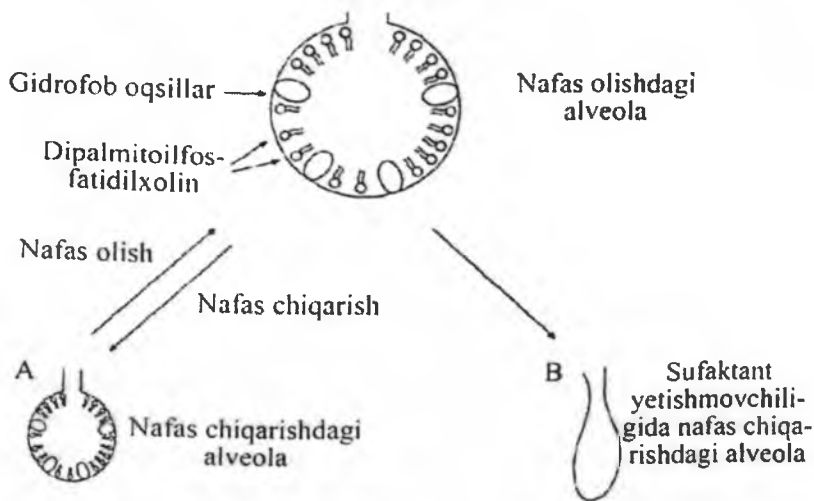
6.13-rasm. Sitidildifosfoxolin sintezi

Glitserofosf olipidlar o'rtasida turli o'zgarishlar bo'lishi mumkin. Fosfatidilxolin boshqa yo'l bilan ham hosil bo'lishi mumkin, masalan tostatidiletanolaminning SAMdan 3 metil g'ruhini olish oiqali. Fostatidilserin fosfatidiletanolaminga dekarboksillanish oiqali aylanishi mumkin. Fosfatidiletanolamin fosfatidilseringa etanolaminni seringa almashtirish orqali aylanishi mumkin.

Dipalmitoilfosfatidilxolin — o'pka surfaktantining asosiy tarkibiy qismi

Surfaktant — o'pka alveolari yuzasini qoplovchi oz miqdorda gidiolob oqsil va hujayradan tashqari lipid qavati bo'lib, nafas

chiqarilganda alveolar yopishishining oldini oladi (6.14-rasm).



6.14-rcism. Dipalmitoilfosfatidilxolinning normal (A) va surfaktant yetishmovchiligida (B) alveola holatiga ta'siri

Surfaktantning asosiy tarkibiy qismi — dipalmitoilfosfatidilxolin, surfaktant tarkibiga kiruvchi fosfolipidlarning 80% ini tashkil etadi. Ulardan tashqari, surfaktant tarkibiga gidrofob oqsillari kiiadi, ularning umumiy miqdori 10-20 % dan ortmaydi.

II turdagi pnevmotsitlarda dipalmitoilfosfatidilxolin (letsitin) sintezi homiladorlikning 32-haftasidan boshlab 36-haftasigacha keskin ko'payadi.

Surfaktant me'yoriy shakllanishining muhim ko'rsatkichi bo'lib, fosfatidilxolin/sfingomielin nisbatining > 4 bo'hshi hisoblanadi. Amniotik suyuqlik tarkibini tekshirib, bu nisbatni aniqlash mumkin. Chala tug'ilgan bolalarda surfaktantning yetaili daijada shakllanmasligi chaqaloqlar asosiy g'ruhida o'lim sababi bo'lgan respirator distress-sindromning kelib chiqishiga olib keladi. Fosfatidilxolin/sfingomielin nisbati < 2 bo'lishi respiatoi distress-sindrom rivojlanishiga yuqori havt borligini ko'rsatadi. Zaiui bo'lgan holatlarda homiladorlarni kortikosteroidlar bilan davolash homila o'pkasida surfaktant sintezini stimullaydi va respirator distress-

sindrom rivojlanish havfini kamaytiradi.

Fosfatidilinozitol va kardiolipin sintezi

Diatsilglitserol o'zgarishining boshqa yo'lida taol bo'lgan shakl - SDF-diatsilglitserol hosil bo'lishi fosfatidilinozitol va kardiolipin hosil bo'lishiga olib keladi.

Fosfatidilinozitol fosforillanib, fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat ho - sil qiladi, bu fosfolipid hujayra membranalarining tashqi tarafida joylashib, hujayra ichiga gormonal signalni o'tkazishda qatnashadi. Kardiolipin asosan mitoxondriyaning ichki membranasida va kam miqdorda surfaktant tarkibida bo'ladi.

Glitserofosfolipidlar katabolizmi

Hujayra membranasida yoki lizosomalarda joylashgan turli fosfolipazalar glitserofosfolipidlar gidrolizini katalizlaydi. Fosfolipazalar ta'sirida ba'zi glitserofosfolipidlar gidrolizi nafaqat katabolizm yo'li uchun ahamiyatga ega, u biologik faol moddalar - eykozanoidlar sintezida oraliq moddalar yoki o'tmishdoshlarning hosil bo'lish yo'lidir. Bundan tashqari, fosfolipaza va A_0 glitserofosfolipidlarda yog' kislotalar tarkibini o'zgartirishda, masalan embrional rivojlanish davrida surfaktant tarkibiy qismi bo'lmish - dipalmitoilfosfatidilxolin sintezida qatnashadi.

Sfingolipidlar funksiyasi va almashinuvi

Sfingolipidlar — seramid hosilalari, aminospirt sfingozin va yog' kislotalari birikishi natijasida hosil bo'ladi. Sfingolipidlar g'ruhiga sfingomielinlar va glikosfingolipidlar kiradi.

Sfingomielinlar turli to'qima hujayralari membranasidajoylashgan, lekin ularning ko'p miqdori nerv to'qimasida bo'ladi. Mielin qobiqlardagi sfingomielinlar asosan uzun zanjirli yog' kislotalarni saqlaydi: lignotserin (24:0) va nervon (24:1) kislotalar, miya kulrang moddasi sfingomielini asosan stearin kislotani saqlaydi.

Glikosfingolipidlar — tarkibiga seramid va bitta yoki bir necha uglevodlar va sial kislota (N-atsetilneyramin kislota) kiruvchi glikolipidlar. Glikosfingolipidlar hujayra plazmatik membranasida joylashganda ular molekulasining uglevod qismi hujayra yuzasida joylashadi va ko'pincha antigenlik xususiyatiga ega bofiadi. Molekulaning bu qismi hujayralarni tanish va o'zaro bog'lanishini ta'minlab beradi. Eritrotsitlar yuzasida (ABO tizimida) antigenlar tuzilishidagi uglevod qismi ham seramid bilan, ham oqsillar bilan

bogʻlanishi mumkin. Bunda strukturasi glikolipid emas, glikoprotein boʻlishi mumkin.

Baʼzi gangliozidlar — bakterial toksin retseptorlaridir. Masalan, jigarepiteliy hujayrasiyuzasidajoylashgan G_{M1} vabonichaqiruvchining ishlab chiqargan oqsili - toksinini birikish joyidir.

Glikosfingolipidlar funksiyasini quyidagicha lunumlashtirish mumkin:

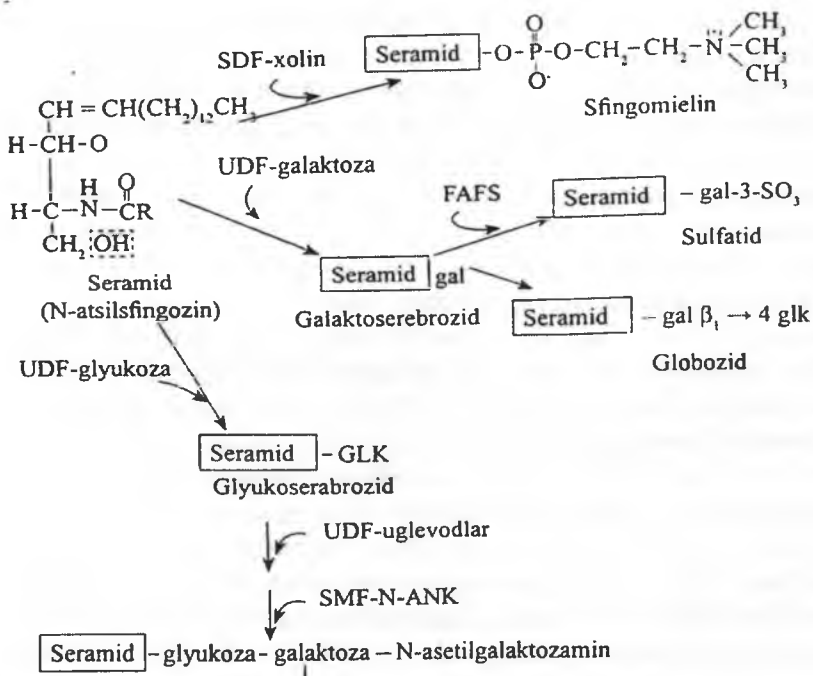
Oʻzaro bogʻlanish: hujayralar bilan; hujayralar va hujayraaro matriks bilan; hujayralar va mikroblar bilan.

Modulyatsiya: proteinkinazalar faolligi; oʻsish omili retseptori faolligi; antiproliferativ taʼsirning (apoptoz, hujayra sikli).

Taʼminlash: membranalar tuzilishining qattiqligini; membrana oqsillari konformatsiyalarini.

Seramid va uning hosilalariningsintezL Sfingolipidlar sintezi seramid hosil boʻlishidan boshlanadi. Serin palmitoil KoA bilan kondensirlanadi. Ular taʼsirining mahsuloti avval koferment NADPH bilan qaytariladi, soʻngra digidrosfingozin aminogʻruhiga amid bogʻi orqali 24 uglerod atomi saqlagan yogʻ kislotasi birikadi. FADga bogʻliq dehidrogenaza bilan oksidlangandan soʻng seramid hosil boʻladi. Seramid katta gʻruh sfingolipidlarining - uglevod saqlamaydigan sfingomielinlar va glikosfingolipidlar oʻtmishdoshi hisoblanadi (6.15- 185 rasm). Keyingi reaksiyalar turli toʻqimalarda farqlanuvchi spetsifik transferazalar bilan katalizlanadi. Sfingomielinsintaza taʼsirida fosforilxolinning seramid bilan bogʻlanishi sfingomielin hosil boʻlishiga olib keladi. Uglevod komponentining birikishi spetsifik glikoziltransferaza bilan katalizlanadi. Uglevod komponentlarining donorlari boʻlib faollangan uglevodlar: UDF-galaktoza va UDF-glyukoza hisoblanadi:

Galaktoserebrozid — mielin qobiqlarning asosiy lipidi; glyukoserebrozid koʻpchilik hujayra membranalari tarkibiga kiradi va yanada murakkab boʻlgan glikolipidlar sintezida oʻtmishdosh yoki ular katabolizmida mahsulot hisoblanadi.

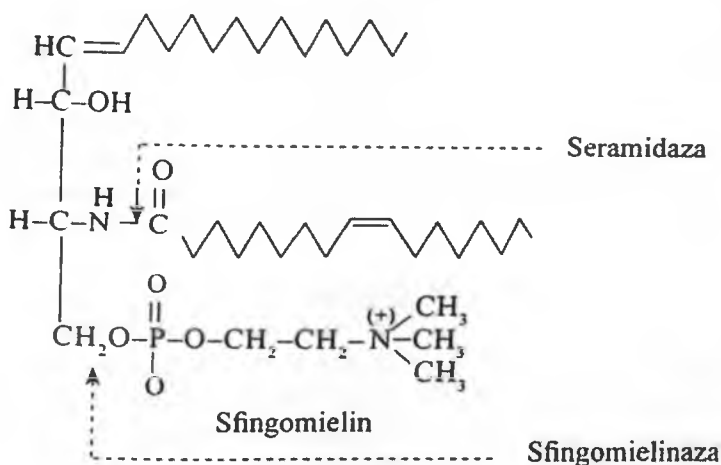


6.15-rasm. Seramid hosilalarining sintezi

Sfingomielin katabolizmi va uning buzilishi. Lizosomalarda hujay- raning turli tarkibiy qismlarini gidrolizlovchi fermentlar joylashgan. Bu fermentlar nordon gidrolazalar deb ataladi, chunki ular nordon sharoitda faollikka ega. pH = 5 ushbu fermentlar ishlashi uchun opti- mal qiymat, u proton nasosi yordamida ATF sarflab hosil bo' ladi va lizosomalarga vodorod ionini kirgizadi. Sfingomielin va glikolipidlar katabolizmi lizosomalarda kechadi. Sfingomielinlar parchalanishida 2 ferment — fosforilxolinni ajratuvchi sfingomielinaza va seramidaza qatnashadi, ularning ta'siri natijasida sfingozin va yog' kislota hosil bo' ladi:

Sfingomielinazaning genetik nuqsoni Niman-Pik kasalligining sababidir. Bunday nuqsonli bolalar ilk yoshlik davrida nobud bo' ladilar. Kasallik simptomlari: jigar va taloqning kattalashishi (gepatosplenomegaliya), ulaming lizosomalarda sfingomielin to' planadi; aqliy zaiflik. Seramidazaning genetik nuqsoni Farber

kasalligiga olib keladi, uning simptomlari bo'lib ham gepato- va splenomegaliya, shuningdek bo'g'imlarning jarohatlanishi (og'riq va shishish) hisoblanadi.



Glikosfingolipidlar katabolizmi. Glikosfingolipidlar katabolizmi endotsitoz mexanizmi bo'yicha hujayra yuzasidan glikosfingolipidlarning siljishidan boshlanadi. Natijada membrana yuzasida joylashgan molekular sitoplazmada endotsitozlangan vezikulalarda bo'ladi va lizosomal bilan qo'shiladi. Lizosomalarda glikosfingolipid murakkab molekulasini gidroliz qilish uchun zaiui bai- cha fermentlar: a- va p-galaktozidazalar. p-glyukozidazalar, neyia- minidaza (sialidaza) va seramidaza joylashgan. Reaksiyalar ketma-ketligi natijasida glikosfingolipidlarning murakkab molekulasi monomerlargacha: glyukoza, galaktoza, yog' kislotalar, sfingozin va boshqa metabolitlargacha parchalanadi.

Glikosfingolipidlar katabolizmi lizosomal fermentlarining genetik nuqsonlari. Me'yorda glikosfingolipidlar sintezi va katabolizmi shunday balanslanganki, bu komponentlarning membranadagi miqdori doimiydir. Glikosfingolipidlar katabolizmida qatnashuvchi lizosomal fermentning bironlasida genetik nuqson bo'lsa, lizosomada depolimerlanmagan substrat, "qoldiq tanachalar» yig'ildi, lizosomal kattalashadi, ularning membranasining buzilishi, fermentlarning sitozolga chiqishi mumkin va hujayra funksiyasi o'zgaradi.

Glikosfingolipidlar katabolizmi biron fermentning nuqsoni tufayli vujudga kelgan genetik kasalliklar sfingolipidozlar yoki lizosom kasalliklar deb ataladi. Bu kasalliklar kam uchraydi, lekin ba'zi insonlar populyatsiyasida ulaming uchrashi yuqori darajada. Goshe kasalligi P-glyukozidaza fermentining nuqsoni natijasida yahudiy-larda 166:100 000, Tey-Saks (p-geksozaminidaza fermenti nuqsoni) kasalligi — 33:100 000 nisbatda uchraydi. Sfingolipidozlar, odatda, ilk yoshlikda oTimga olib keladi, chunki glikosfingolipidlar ko'p saqlangan nerv to'qimasining jarohatlanishi vujudga keladi. Lekin Goshe va Fabri kasalliklari bilan bemorlar nisbatan uzoqroq davr yashaydilar.

6.15. Semizlik

Organizmدا yogTaming me'yorida ko'p to'planishi kuzatilsa, semizlik yuzaga keladi va bu quyidagi holatlarda kuzatiladi:

a) alimantar omil: iste'mol qilingan ovqatning kaloriyasiga nisbatan sarflanayotgan energiya tengligi buzilgan holatda;

b) gipotalamus shikastlanganda: yog'lar almashinuvi gormonal boshqaruvga ega va gipotalamus shikastlanganda ishtaha markazi boshqarishi buzilib, ochofatlik holatlari kuzatiladi, ko'p ovqat iste'mol qilish semirishga sabab bo'ladi;

d) irsiy semizlik: ota-ona semiz bo'lsa, genetik axborotga ko'ra farzandlari ham semizlikka moyil bo'ladi. Bu irsiy axborot dominant xususiyatiga ega;

f) me'yorida ko'p uglevodlar iste'mol qilish: energiya manbai sifatida asosan uglevodlar sarflanib, yog'lar zaxirasi ortadi. Shu bilan birga uglevodlar iste'mol qilish doimo insulin ishlab chiqarishga majbur qiladi va bu gormon yog'larning zaxirada to'planishiga sababchi bo'ladi.

d) qalqonsimon bezning gipofunksiyasi: qalqonsimon bez ishlab chiqaradigan gormonlar umumiy modda almashinuvini boshqaradi va bu gormon miqdori kamayishi modda almashinuvining susayishiga olib kelib zaxira moddalarning to'planishi bilan kuzatiladi.

Yog' to'qimasi massasini boshqarishda leptin alohida ahamiyatga ega. Insonlar va hayvonlarda "semirish geni *obese gene (ob)* mavjud. Bu genning ekspressiyasi natijasida 167 aminokislota an tashkil

topgan leptin oqsili hosil bo'ladi, adipotsitlaidasekretsiya ana i va gipotalamus retseptorlari bilan bog lanadi. Uning ta siri natijasi a neyropeptid Y sekretsiyasi pasayadi. Neyropeptid Y ovqat tarti ¹¹¹¹ ' hayvonlarda ovqat izlash va iste mol qilishni stimu ay i. To'yanlik hissini boshqaruvchi boshqa peptidlar ham, masalan xolesistokinin, neyropeptid Y sekretsiyasiga ta sir etadk S un ay yo'l bilan leptin o'sish va reproduksiyaga zarur yog miq on boshqaruvchisi rolini bajaradi. Semizlikda leptin miqdori turlicha bo'lishi mumkin.

YogTar sarflanishining kuchayishi yoki kaxeksiya

YogTar sarflanishining kuchayishi va organizmning o ta ozib ketishi *kaxeksiya* deb nomlanadi. Bu holat quyidagi omillarga bog'liq:

a) alimentar omil: iste'mol qilgan ovqat kaloiyasi jihatidan past bo'lib, sarflanayotgan energiya yuqori bo'lgan holatlarda;

b) saraton kasalligi rivojlanayotganda: o'sma to qimasida modda almashinuvi kuchaygan bodib, butun organizmdan energiya moddalarini tortib oladi, natijada ozib ketishi kuzatiladi;

d) qandli diabetda: modda almashinuvi yuqorida ko'rsatilgan va yog'lar, asosan, glyukoza sinteziga sarflanadi;

e) gipertireozda: qalqonsimon bez gormonlari asosiy modda almashinuvini kuchaytirib yuboradi.

Ateroskleroz nazariyalari

Hozirgi vaqtda aterosklerozning kelib chiqishiga oid yaratilgan bir necha nazariyalar mavjud. Shulardan Anichkovning infiltratsion nazariyasi bo'lib, bu nazariyaga binoan «xolesterinsiz ateroskleroz bo'lmaydi». Boshqa nazariyaga binoan lipoproteinlarning oqsil qismida o'zgarish bo'lib, u organizmlarga yot bo'lgan holda immunologik reaksiyalarning kuchayishiga olib keladi (Klimovning autoimmun nazariyasi). Amerikalik olimlar Goldsteyn va Braunlar tomonidan yaratilgan nazariyaga binoan ateroskleroz kelib chiqishida dislipoproteinemiyaning ahamiyati cheksizdir. Ushbu nazariyalarga qisqacha to'xtalib o'tamiz.

Autoimmun nazariya (A.N. Klimov). Odam organizmida autoimmunxossalarigaegabo'lganZJLPyoki ZPLPhosil bo'ladi. Bu lipoproteinlarning oqsil qismlariga qarshi antitelo ishlab chiqariladi. Immun kompleksi "antitelo - ZJLP" hosil bo'ladi. Bu esa endotelial hujayralar o'tkazuvchanligining buzilishi va kompleksni tomir

devorida to'planishiga sababchi bo'ladi. Arterial qon tomir devorini o'tkazuvchanligining ortishi arteriyaga lipoproteinlar kirishiga qulay sharoit tug'diradi.

ZYuLP 7-12 nm diametriga ega va markazida gidrofob yog' qismi va atrofida fosfolipid va globulyar apoprotein qatlami bo'ladi. Bu qatlam zarrachaning eruvchanligini ta'minlaydi.

Oqsil qismi 2 xil apoproteindan iborat: apo-A va apo-C. Apoprotein Aningapo-A-1 apo-A-2 laroqsil qismining 90% ini tashkil etadi. Ular

o'zaro aminokislotalar tarkibi, birlamchi va ikkilamchi strukturalari va immunologik xususiyatlari bilan farq qiladi. Apoprotein-A-1 ning molekulyar massasi 28000, apo-A-2 niki esa — 17000 daltonga teng.

Anichkovning infiltratsion nazariyasi. Hayvonlarda o'tkazilgan tajribalarda xolesterin ko'p miqdorda kiritilganda, ularda ateroskleroz kasalligi kuzatilgan. Ammo bu hastalik xolesterin berish to'xtatilgandan so'ng qayta tiklangan, shuning uchun bu nazariya ko'proq muhim tarixiy ahamiyatga ega.

Goldsteyn va Braunlar nazariyasiga ko'ra ateroskleroz kelib chiqishida asosan dislipoproteinemiya ahamiyatga ega. Kapillyarlarning endotelial hujayralarining yuzasida maxsus reseptorlar bo'lib, ular ZPLPlarni bog'lab, plazmadan hujayraga botib kiritadi. Natijada xolesteringa boy bo'lgan lipoprotein hujayraga uni olib kiradi. Hujayra lizosomalarida ZPLP va xolesterin efilari gidrolizga uchrab, erkin xolesterin hosil bo'ladi. Hujayrada to'planib qolgan xolesterin u yerdan ZYuLP tarkibida olib chiqib ketiladi. Qon tarkibida dislipoproteinemiya vujudga kelganda xolesterin hujayrada to'planib qoladi. Bunga ko'maklashuvchi omillardan biri yuqori qon bosimidir. Elektron mikroskopda bunday hujayralar «ko'piksimon» ko'rinishga ega bo'ladi. Ortiqcha xolesterinni sarflash uchun hujayralar bo'linishi kuzatilgan, ammo bu yanada qon tomirlar torayishiga olib keladi.

Ateroskleroz birinchi navbatda yurak ishemik kasalligi bilan kuzatiladi. Ateroskleroz va yurak ishemik kasalligining oldini olish va bartaraf etish biokimyoviy yo'llaridan yuqorida ko'rsatilgan omillarni bartaraf etish bilan bog'liqdir.

7-BOB

ODDIY OQSILLAR ALMASHINUVI

Organizm uchun aminokislotalarning ahamiyati birinchi navbatda ularning oqsil sintezida foydalanishi bilan belgilanadi, ularning metabolizmi organizm va tashqi muhit o'rtasidagi modda almashinish jarayonida alohida o'rin tutadi. Bu oqsillarning odam va hayvonlar tanasidagi hujayra, to'qima va a'zolarining asosiy tarkibiy qismlariga kirishi bilan, fermentativ funksiyalar bajarishi, membrana orqali moddalarning tashilishi va h.k. bilan tushuntiriladi. Oqsil tabiatiga ega gormonlar hujayra barcha tizimlari ishini koordinatsiya qilishda muhim rol o'ynaydi.

Aminokislotalar nafaqat oqsil sintezida, balki organizmdagi modda almashinish jarayonlarini boshqaruvchi ko'pgina boshqa biologik faol birikmalar, ya'ni neyromediatorlar va aminokislotalar unumlari bo'lgan gormonlarning sintezida bevosita ishtirok etadi. Aminokislotalar barcha azot saqlovchi oqsil bo'lmagan birikmalar, shuningdek nukleotidlar, gem, kreatin, xolin va boshqa moddalarning donori hisoblanadi.

Aminokislotalar katabolizmi ATF sintezi uchun energiya manbai bo'lishi mumkin. Aminokislotalarning energetik funksiyasi ochlikda, ba'zi patologik holatlarda (qandli diabet va boshq.) va asosan oqsil iste'mol qilganda ahamiyatga ega. Aynan aminokislotalar almashinuvi tirik organizmdagi turli kimyoviy o'zgarishlar o'rtasidagi bog'liqlikni amalga oshiradi.

Organizmdagi erkin aminokislotalar fondi taxminan 35 g ni tashkil etadi. Qondagi erkin aminokislotalar miqdori o'rtacha 35 - 65 mg/dl. Aminokislotalarning katta qismi oqsil tarkibiga kiradi, me'yoriy tana tuzilishiga ega insonda (taxminan 70 kg) uning miqdori taxminan 15 kg ni tashkil etadi.

Hujayradagi erkin aminokislotalar manbai — ovqatdagi oqsillar, to'qimadagi xususiy oqsillar va uglevodlardan sintezlangan

aminokislotalar. Ko'p hujayralar, yuqori takomillashganlardan tashqari (masalan, eritrotsitlar), aminokislotalami oqsil sintezi uchun va shuningdek katta miqdordagi boshqa moddalar: membrana fosfolipidlari, gem, purin va pirimidin nukleotidlari, biogen aminlar (katexolamin, gistamin) va boshqa birikmalar sintezi uchun sarflaydi.

Aminokislotalaming glyukoza (glikogen shaklida) yoki yog' kislotalarga (uchatsilglitserollar shaklida) o'xshab maxsus depo shakli yo'q. Shuning uchun aminokislotalar rezervi vazifasini to'qimadagi barcha funksional va struktur oqsillar bajarishi mumkin, lekin bu vazifani asosan mushak oqsillari bajaradi, chunki ular boshqalarga nisbatan ko'pdir.

Organizm va to'qima oqsillari doimo yangilanib turadi. Inson organizmida bir sutkada taxminan 400 g oqsil parchalanadi va taxminan shuncha sintezlanadi. Organizm turli to'qimalarida oqsillarning parchalanish va sintezlanish tezligi turlicha:

- jigar, ichak shilliq qavati, pankreas - 10 kungacha;
- gormon va fermentlar - soat va daqiqalar (insulin 6-9 daqiqa);
- gemoglobin, teri va mushaklar oqsillari - 100 kun;
- kollagen va elastin - 300 kun;
- nbrinogen -12 soatdan 4 kungacha;
- plazma globulinlari - 20 kungacha.

Shuning uchun to'qima oqsillari katabolizmida sarflangan aminokislotalar o'mini to'ldirishi va boshqa moddalar sintezi uchun sarflanishi mumkin emas. Uglevodlar aminokislotalaming birlamchi manbayi bo'la olmaydi, chunki ulardan ko'pchilik aminokislotalaming uglerod qismi sintezlanadi, aminog'mh esa boshqa aminokislotalardan olinadi. Demak, organizmdagi aminokislotalaming asosiy manbayi bo'lib ovqat tarkibidagi oqsillar hisoblanadi.

7.1. Azot balansi

Azot balansi - ovqat bilan birga tushgan azot miqdori bilan organizmdan chiqarib turiladigan (asosan, mochevina tarkibida) azot miqdori o'rtasidagi farq. Katta yoshdagi sog'lom odamda ovqat normada bo'lganida azot niuvozanati qaror topadi, ya'ni organizmdan chiqariladigan azot miqdori unga tushadigan azot

miqdoriga teng bo'ladir. Organizm o'sayotgan davrda shuningdek, holdan toydiradigan kasalliklardan sog'ayib kelinayotgan paytda organizmga tushib turadigandan ko'ra kamroq azot chiqarib turiladi. Bu musbat azot balansidir. Odam qariganda, och qolganda va holdan toydiradigan kasalliklar avjida, oqsilsiz parhezda azot tushganidan ko'proq chiqib turadi. Bu manfiy azot balansidir.

Kaloriyalarning soni jihatidan yetarli bo'lgan ratsionda azot muvozanatini saqlash uchun zarur oqsillarning eng kam miqdori 30- 50 g/sut ni tashkil etadi. Ammo bu miqdor salomatlik va ish qobiliyati uchun zarur optimumni ta'minlab bermaydi.

Iste'mol qilinadigan oqsil me'yori. Azot muvozanatiga erishish, inson salomatligini saqlash va uning yuqori ishlash qobiliyatini ta'minlash uchun ovqatlanishda oqsil normasini aniqlash lozim. Chunonchi, katta yoshdagi aqliy mehnat bilan shug'ullanuvchi va o'rtacha jismoniy faoliyati bor odamda energetik sarflanish 12000 kJ bo'lsa, sutkasiga 100 - 120 g oqsil iste'mol qilish kerak. Mehnat sharoiti o'zgarganda va energetik sarflanish yuqori bo'lsa, ushbu me'yor har bir 2100 kJ hisobiga 10 g ga ortadi. Og'ir jismoniy ish bajaruvchi ishchilar sutkada 130 - 150 g oqsil iste'mol qilishi lozim. Homiladorlik va laktatsiya paytida, shuningdek, ayrim patologik holatlarda (organizm siydik yoki astsit suyuqligi, ekssudatlar bilan oqsil yo'qotsa, masalan: nefritlarda, og'ir infeksiyon kasalliklarda, kuyganda, jarohatlanganda va h.k.) oqsilga bo'lgan ehtiyoj keskin oshadi.

Yosh bolalarning oqsilga bo'lgan ehtiyoji birinchi navbatda ularning yoshi va tana og'irligi bilan aniqlanadi. Tananing har bir kg og'irligiga 1,5 g oqsil ko'payib borishi lozimdir (Rubner koeffitsiyenti). Go'dak bolalar sutkada 55 - 72 g oqsil qabul qilishi zarur. Yoshi ulg'ayishi bilan (12-15 yoshgacha) oqsilning ushbu normasi katta yoshdagi odamning me'yorigacha oshadi.

Oqsilga bo'lgan ehtiyoj maTum darajada sutkalik ratsionning kaloriyaligiga ham bog'liqdir. Ovqatlanish kaloriyasi yetarli bo'lmasa, oqsillar birinchi navbatda organizmning energetik ehtiyojlarini qondirish uchun sarflanib, anabolik jarayonlarda foydalanilmaydi.

Oqsillarning biologik qiymati. Organizmni oqsil almashinuvining holati faqat ovqat bilan qabul qilinadigan oqsil miqdoriga bog'liq bo'lmay, balki uning tarkibiga ham bog'liqdir. Xihna-xil oqsillar

turlicha biologik qiymatga egadir. Shunga ko'ra organizmning plastik ehtiyojlarini qondirish uchun turli xil ovqat oqsillarini iste'mol qilish lozim. Iste'mol qilinadigan ovqat oqsilining aminokislota tarkibi tana oqsillarining aminokislota tarkibiga qanchalik yaqin bo'lsa, bunday oqsillarning biologik qiymati shunchalik yuqoridir. Ammo ovqat oqsilining o'zlashtirilishi darajasi oshqozon-ichak yo'li fermentlari ta'sirida uning parchalanishiga bog'liqdir. Qator oqsil moddalari, masalan: jun, sochlar va boshqalar. tana oqsillarining aminokislota tarkibiga yaqin bo'lishiga qaramay, ovqat oqsili sifatida ishlatilmaydi. Chunki ular ichak proteazalari ta'sirida gidrolizlanmaydi. Go'sht, sut va tuxum oqsillarining biologik qiymati yuqoridir, chunki ularning aminokislota tarkibi tana oqsillari aminokislota tarkibiga yaqindir va ichak fermentlari ta'sirida oson parchalanadi. O'simlik oqsillari, ayniqsa bug'doy va boshqa boshqolilar tarkibidagi oqsillai to liq hazmlanmaydi, chunki ular selluloza va boshqa polisaxaiidlardan tarkib topgan qobiqqa ega, hazm fermentlari ta sirida gidrolizlanmaydi. Agar oqsilning tarkibida barcha ahnashtirib bo lmaydigan aminokislotalar zaruriy nisbatda saqlansa va proteazalar oson ta sir etsa, bunday oqsilning biologik qiymati shartli ravishda 100 deb qabul qilinadi va u qiymatli hisoblanadi. Bunday oqsillarga tuxum va sut oqsili kiradi. Mol go'shti oqsilining biologik qiymati 98 ga teng. O'simlik oqsillari biologik qiymati hayvon oqsillaridan past, chunki ular qiyin hazmlanadi hamda lizin, metionin va triptofan aminokislotalarini kam saqlaydi. Ma'lum bir o'simlik oqsillari birgalikda qabul qilinganda to'liq va balanslangan aminokislotalar aralashmasi bilan organizm ta'minlanishi mumkin. Makkajo'xori oqsilining biologik qiymati 36, chunki kam miqdorda lizin saqlaydi, lekin triptofan miqdori yetarli.

Oqsillarning biologik qiymati tushunchasi bilan essensial almashtirib bo'Mmaydigan aminokislotalar «nima?» degan savol chambarchas bogdangandir. Shuni ta kidlash kerakki, inson organizmida uglevod va lipidlar almashinuvi mahsulotlaridan jami 20 turdagi aminokislotalardan faqat 9 tasi sintezlanadi, ular almashtirib bodadigan aminokislotalardir; 3 tasi yarim almashinib bodadigan aminokislotalarga kiradi (7.1-jadval).

Biologik qiymati jihatidan aminokislotalarning tasnifi

| Almashtirib bo'lmaydigan aminokislotalar | Yarim almashtirib bo'ladigan aminokislotalar | Almashtirib bo'ladigan aminokislotalar |
|--|--|--|
| Valin | Arginin | Alanin |
| Leytsin | Tirozin | Asparagin kislotasi |
| Izoleytsin | Gistidin | Glitsin |
| Treonin | | Glutamin kislotasi |
| Lizin | | Prolin |
| Metionin | | Serin |
| Fenilalanin | | Tirozin |
| Triptofan | | Sistein |
| | | Sistin |

Qolgan 8 ta aminokislota organizmda sintezlanmaydi, shuning uchun ular hayot uchun muhim *essensiai* yoki *abmashtirib bo'lmaydigan aminokislotalar* deyiladi. Ovqat tarkibida almashtirib bo'lmaydigan aminokislotalardan birontasi bo'lmasa manfiy azot balansi rivojlanishi, ozib ketish, o'sishdan to'xtash, asab tizimining buzilish holatlari kuzatiladi.

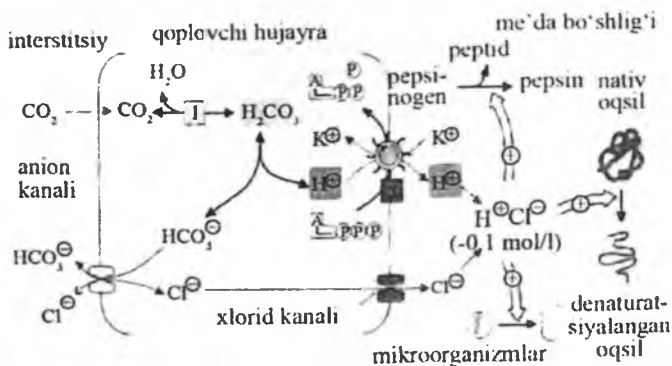
Parenteral oziqlanish. Klinika amaliyoti uchun parenteral oqsilli oziqlanish muammosi muhimdir. Ma'lumki, oqsillar dastlab oshqozon-ichak yo'lida erkin aminokislotalargacha parchalanib so'ngidan keyingina, odam organizmi ulardan foydalanishi mumkin. Oqsillar parenteral yo'l bilan (ya'ni, ichak yo'lini aylanib o'tilsa) yuborilsa, sensibilizatsiya rivojlanishiga olib keladi (yot oqsilga nisbatan organizm sezgirligining oshishi), bordiyu, oqsil takroran yuborilsa, anafilaksiyaga, ya'ni organizmni shok holatiga olib kelishi mumkin. Ammo ushbu usul bilan oqsil yuborishga, xususan, jarrohlik amaliyotida qizilo'ngachning kuyishi va zaharlanishida, qizilo'ngach va oshqozonning og'ir o'smali jarohatlanishida,

oshqozon va ichak operatsiyalaridan so'ng klinitsistlar majbur bo'ladilar. Oqsil eritmaları parenteral yuborilganidan so'ng, og'ir asoratlarning oldini olish uchun hozirgi vaqtda oqsilli oziqlanish uchun oqsillar gidrolizatlaridan (aminokislotalar aralashmasi) foydalaniladi. Aminokislotalar aralashmasini yuborish allergik reaksiyalar rivojlanishiga olib kelmaydi, chunki aminokislotalar oqsillardan farqli o'laroq tur va to'qima spetsifligiga ega emasdir. Bemorlarda, klinika sharoitida o'tkazilgan kuzatuvlar aminokislotalar aralashmasining oqsillarga bo'lgan ehtiyojini to'liq qondirishini ko'rsatdi. Ammo oqsillar gidrolizati yuborilgandan so'ng organizmda qator salbiy reaksiyalar, xususan psixik faoliyatning o'zgarishini aytib o'tish kerak.

7.2. Oqsillarning hazmlanishi

Oqsillar va peptidlarni hazmlanishida ishtirok etuvchi proteolitik fermentlar oshqozon-ichak yo'llarida proferment sifatida sintezlanadi va ajralib chiqadi. Ular nofaoldir va o'zining oqsillarini parchalamaydi.

Me'dada oqsillarning hazmlanishi. Me'dada oqsillar proteolitik ferment pepsin ta'sirida hazm bo'ladi va bu jarayonda me'da shirasining xlorid kislotasi muhim rol o'ynaydi. Xlorid kislotasi komponentlaridan biri - H^+ me'da bezlarining qo'shimcha hujayralarida hosil bo'ladi va me'da bo'shlig'iga ajralib chiqadi. 7.1-rasmda ko'rsatilganidek, HCl tarkibiy qismlari (H^+ va Cl^- ionlari) me'da bezlarining qoplovchi hujayralaridan me'da bo'shlig'iga o'tadi. Me'da bo'shligida uning konsentratsiyasi 0,16 M (taxminan 0,5 %). Shuning hisobiga me'da shirasiga pH qiymati pastdir, ya'ni 1-2 atrofida bo'ladi.



7.1-rasm. Me'dada xlorid kislotasi hosil bo'lish mexanizmi

H⁺ ionlari manbai-H₂CO₃, u oshqozonning qoplovchi hujayralarida qondan diffuziya qilgan CO₂ va H₂O dan karboangidraza fermenti ta'sirida hosil bo'ladi:



H₂CO₃ dissotsiatsiyasi bikarbonat hosil bo'lishiga olib keladi, u maxsus oqsillar ishtirokida plazmaga Cl⁻ ionlari antiport mexanizmi bo'yicha o'tkazib beradi. Cl⁻ ionlari xlorid kanali orqali, H esa H⁺/K⁺ ATFaza ishtirokida faol transport yo'li bilan oshqozon bo'shlig'iga o'tkaziladi. Bunda oshqozon bo'shlig'ida protonlar konsentratsiyasi 10⁶ marotaba ortadi.

Xlorid kislotaning quyidagi biologik funksiyalari mavjud:

- 1) pepsinogenni faollashtirish;
- 2) me'da shirasining kislotali muhitini ta'minlash;
- 3) ovqat oqsillarini denaturatsiyalash;
- 4) bakteritsid ta'sir.

Me'da shirasining 4 xil kislotaliligi tafovut qilinadi: 1) hech qaysi birikma bilan bog'lanmagan xlorid kislotasi (erkin HCl); 2) oqsil bilan bog'langan xlorid kislotasi (bog'langan HCl); 3) erkin va bog'langan xlorid kislotaning yig'indisi (umumiy HCl); 4) erkin, bog'langan va umumiy HCl ning yig'indisi hamda me'da shirasida kislotali muhit yaratadigan boshqa nordon moddalarning yig'indisi (umumiy kislotalilik).

Me'da shirasining ushbu kislotaliliklari indikator ishtirokida NaOH ning 0,1 mol/l eritmasi bilan titrlash orqali aniqlanadi. Umumiy kislotalilik fenolftalein indikatorini ishtirokida (pH ning o'tish chegarasi 8,2 - 10) 100 ml me'da shirasini titrlash uchun (HCl va boshqa kislotalilik xususiyatiga ega bo'lgan moddalarning neytrallash uchun) sarflangan 0,1 mol/l NaOH miqdori bilan o'lchanadi. Umumiy kislotalilikning o'rtacha miqdori 40 - 60 mol/l ga teng. Erkin xlorid kislotasi dimetilaminoazobenzol indikatorini ishtirokida (pH 1,0 - 3,0) 100 ml me'da shirasini neytrallash uchun sarflangan 0,1 mol/l NaOH miqdori bilan o'lchanadi. Uning o'rtacha miqdori 20-40 mol/l gateng. Bog'langan xlorid kislotasi yuqoridagidek alizaringidrosulfonat NaOH ishtirokida (pH 4,3-6,3) yoki fenolftalein va dimetilaminoazobenzol indikatorini yordamida aniqlangan umumiy kislotalilikni erkin kislotalilikdan ayirish yo'li bilan topiladi. Uning o'rtacha miqdori 10-20 mol/l.

Me'da shirasida kislotalilikning oshishiga *giperxloridriya* deyiladi (HCl oshishi hisobiga). Bu holat ko'pincha me'da va o'n ikki barmoqli ichak yarasi va giperacid gastritda uchraydi. Me'da shirasida HCl kamayib ketishiga *gipoxloridriya* deyiladi (gipoacid gastritda va me'da rakida kuzatiladi). Me'da shirasida faqat xlorid kislotaning bo'lmasligiga *axloridriya* deb ataladi (me'da raki va anacid gastrit uchraydi), xlorid kislotasi va pepsin fermentining bo'lmasligi *axiliya* deb ataladi (atrofik gastritda uchraydi).

Ko'krak yoshidagi bolalarning me'da shirasida sutni ivitadigan rennin fermenti bo'ladi. Rennin kazeindan glikopeptid ajralishini katalizlaydi, natijada parakazein hosil bo'ladi. Parakazein Ca^{2+} ionlarini bog'lab olib, erimaydigan shaklga aylantiradi. Ma'lumki, suyuqliklar me'dada uzoq turmaydi. Sut ivishining fiziologik ahamiyati uning oqsillari hazm bo'ladigan vaqtgacha me'dada ushlab turishdan iboratdir. Katta yoshli odamlar me'dasida rennin bo'lmaydi. Ularda sut kislotasi muhit bilan pepsinning birgalikda ta'sir qilishi natijasida ivib ketadi. Me'dada, pepsin ta'sirida, oqsillardan turli xil kattalikda polipeptidlar va ehtimol, uncha ko'p bo'lmagan miqdorda erkin aminokislotalar hosil bo'ladi.

Me'da shirasi rangsiz suyuqlik bodib. kuchli kislotasi reaksiyaga egadir. Odamda sutkasiga 1,5 litr oshqozon shirasi ajralib chiqadi. Uning tarkibida suv, oqsillar, fermentlar (pepsin, gastriksin va rennin),

mutsin, gastrin gormoni, xlorid kislota. kislotali muhit yaratuvchi fosfatlar va qator boshqa moddalar mavjuddir (7.2-jadval).

7.2-jadval

Me'da shirasining tarkibi

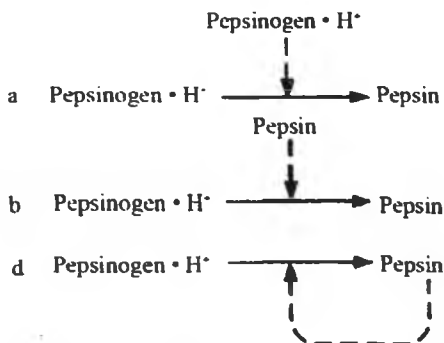
| | |
|--|---------------|
| Solishtirma og'irligi | 1,006 - 1,009 |
| pH | 1,5 - 2,0 |
| Suv | 99,0 - 99,2 % |
| Quruq qoldiq | 0,8 - 1,0% |
| Organik moddalar | 0,4 - 0,5 % |
| Xloridlar (xlorid kislota va uning tuzlari) | 0,5 - 0,65 % |
| Umumiy xlorid kislota | 0,45 - 0,6 % |
| Erkin xlorid kislota | 0,2 - 0,5 % |
| Bog'langan xlorid kislota | 0,04 - 0,08 % |
| Oqsil | 0,4 % |

Me'da bezlarining asosiy hujayralarida pepsinning o'tmishdoshi pepsinogen sintezlanadi. Uning „ molekulyar og'irligi 40000. Pepsinogen polipeptid zanjiri pepsin (molekulyar massasi 34000), pepsin ingibitori (molekulyar massasi 3100) va qoldiq polipeptiddan iborat. Pepsin ingibitori lizinning 8 qoldig'i va argininning 4 qoldig'ini tutgani uchun kuchli asos xususiyatiga egadir. Me'da bezlarining shirasida pepsinogendan molekulasining 42 ta aminokislota qoldig'ini o'z ichiga oladigan N-uchli qismi ajralib chiqadi. Oldin polipeptid qoldiq ajraladi, so'ng ingibitoming ajralishi kuzatiladi. Qolgan qismining konformatsion tarzda qayta qurilishi natijasida faol markaz yuzaga keladi. Pepsin fermenti hosil bo'ladi. Pepsinogenning pepsinga aylanishi xlorid kislota yoki pepsinning ta'siri, ya'ni autokatalitik yo'l bilan borishi mumkin. Xlorid kislota ishtirokida yuzaga chiqadigan reaksiya asta-sekin rivojlanadi.

HCL

Pepsinogen \rightarrow pepsin (asta-sekin)

Holbuki, autokatalitik jarayon juda tez kechadi (7.2-rasm).



7.2-rasm. Pepsinogenning pepsinga autokatalitik aylanishi

Shunday qilib, xlorid kislota ishtirokida hosil bo'lgan oz miqdordagi pepsin, me'da shirasi ajralib chiqqandan keyin ko'p o'tmay pepsinogen qolgan qismining tezgina pepsinga aylanishiga olib keladi.

Pepsin peptid zanjirining uchlaridan olisdagi peptid bog'larini gidrolizlaydi, bunday peptidgidrolazalar **endopeptidazalar** deb ataladi. Shuning uchun pepsin ta'siri natijasida me'dadagi oqsillar polipeptidlargacha parchalanadi. Pepsin pH 1-2,5 bo'lganda yuqori faollik ko'rsatadi. Pepsin aromatik aminokislotalar karboksil g'ruhi ishtirok etgan peptid bog'larini, ala-ala. ala-ser bog'larini uzadi. U deyarli barcha tabiiy oqsillarini parchalaydi. Alifatik va dikarbon aminokislotalardan hosil bo'lgan peptid bog'larga sekin ta'sir etadi. Ayrim keratinlar, protaminlar, gistonlar. mukoproteinlar bundan mustasnodir. Pepsin o'zining gidrolitik ta'sirini denaturatsiyaga uchragan oqsillarda ko'rsatadi.

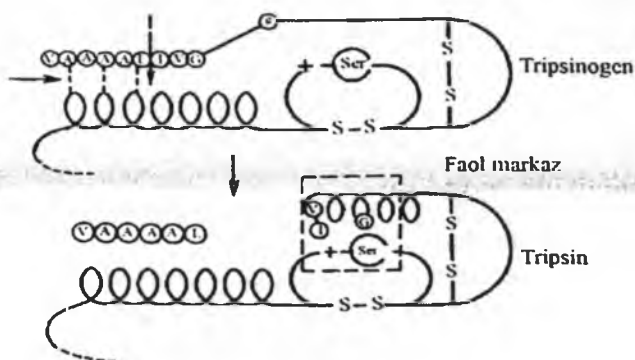
Gastriksin molekulyar massasi bo'yicha pepsinga yaqindir (31500). Uning pH optimumi taxminan 3,5 ga teng. Gastriksin dikarbon aminokislotalardan hosil bo'lgan peptid bog'larga ta'sir ko'rsatadi. Me'da shirasida pepsin/gastriksin nisbati 4:1 ga

teng. Yara kasalligida uni gastriksin tomonga siljishi kuzatiladi. Me'dada bu 2 proteinazalarni birgalikda ta'siri organizmni turli xil ovqatlanishga moslashtiradi. Masalan: o'simlik va sut mahsulotlari bilan ovqatlanishda oshqozon shirasining kislotali muhitini qisman neytrallanishiga olib keladi va oqsillarni pepsin ta'sirida emas, balki gastriksin ta'sirida parchalanishiga olib keladi.

Pepsin va gastriksin ta'sirida oqsillar polipeptidlar (albumozlar va peptonlargacha) parchalanadi, oqsillarning asosiy parchalanishi esa ingichka ichakda yuz beradi.

Ichakda oqsillarning hazm bo'lishi. O'n ikki barmoqli ichakda oqsillarga va me'dadan o'tgan turli xil kattalikda polipeptidlarga pankreatik va ichak shirasining fermentlari ta'sir qiladi. Xususan, oshqozon osti bezining proteolitik fermentlari tripsin, ximotripsin, karboksipeptidaza A va B lar ta'sirida oqsil va polipeptidlardan turli xil kattalikdagi peptidlar va erkin aminokislotalar hosil bo'ladi.

Me'da osti bezi hujayralarida tripsinogen, ximotripsinogen profermentlari, A va B prokarboksipeptidazalari, proelastaza sintezlanadi. Tripsinogenning faollanishi ichak hujayralari ishlab chiqaradigan enteropeptidaza fermenti ishtirokida o'tadi (7.3-rasm).



7.3-rasm. Tripsinogenning faollanish mexanizmi

Enteropeptidaza ham proteolitik fermentdir: u tripsinogenning N-uchidagi geksopeptidni ajratadi, shuning natijasida molekula qolgan qismi konformatsiyasi o'zgarib faol markaz yuzaga keladi, faol tripsin fermenti hosil bo'ladi. Me'da osti bezining boshqa hamma

profermentlari ham tripsin ta'sirida proteoliz yo'li bilan faol holga keladi, natijada ximotripsin, A va B karboksipeptidazalar, elastaza fermentlari hosil bo'ladi.

Tripsin ximotripsinogeni faolaydi, undan bir necha faol fermentlar hosil bo'ladi. Ximotripsinogen bitta polipeptid zanjirdan iborat bo'lib, 245 aminokislota qoldig'ini va beshta disulfid ko'priksalarni saqlaydi. Tripsin ta'sirida 15- va 16-aminokislotalar o'rtasidagi peptid bog'i gidrolizlanadi, natijada faol K-ximotripsin hosil bo'ladi. So'ngra 71-ximotripsin ta'sirida ser (14) - arg (15) dipeptidi ajraladi, natijada 6-ximotripsin hosil bo'ladi. Dipeptid tre (147) - arg (148) ajralishi ko'priksalar bilan bogTangan uch polipeptid zanjirdan tashkil topgan fermentning stabil faol shakli - a-ximotripsin hosil bo'lishini yakunlaydi.

Tripsin, ximotripsin, elastaza fermentlari endopeptidazalardir, ma'lum ichki peptid bogTariga ta'sir ko'rsatadi. Tripsin asosan lizin va arginin aminokislotalarining karboksil g'ruhlaridan hosil bo'lgan peptid bog'lariga ta'sir etadi. Ximotripsin tirozin, fenilalanin va triptofan aminokislotalardan hosil bo'lgan peptid bog'lariga nisbatan faoldir. Elastaza esa polipeptid zanjirining lizindan hosil bo'lgan peptid bog'lariga ta'sir etadi. Karboksipeptidaza A rux tutuvchi fermentdir va polipeptid zanjirining C-uchidagi aromatik va aiifatik aminokislotalarni gidrolizlaydi. Karboksipeptidaza B esa faqat C-uchidagi lizin va argininni gidrolizlamaydi. Ichak aminopeptidazalari rux yoki marganes va sistein ta'sirida faollashadi va polipeptid zanjirining N-uchidagi aminokislotalarni gidrol izlaydi. Dipeptidazalar dipeptidlarni gidrol izlaydi, kobalt. marganes va sistein ta'sirida faollashadi.

Barcha hazm peptidgidrolazalarining birma-bir ta'sir ko'rsatib borishi, oqsillarning aminokislotalargacha to'la parchalanishini ta'minlab beradi. Oqsillarning me'dada qisman hazm bo'lishi keyinchalik ingichka ichakda hazm bo'lishini garchi yengillashtirsada, lekin mutlaqo shart deb hisoblanmaydi. Me'da butunlay kesib olib tash- langandan keyin (total rezeksiya qilinganidan so'ng) oqsillar singi- shining sezilarli darajada izdan chiqmasligi shundan dalolat beradi.

Me da va ichak bez hujayralarida fermentlarning nofaol o tmishdoshlari hosil bodib turishi, ovqatni hazm qiluvchi

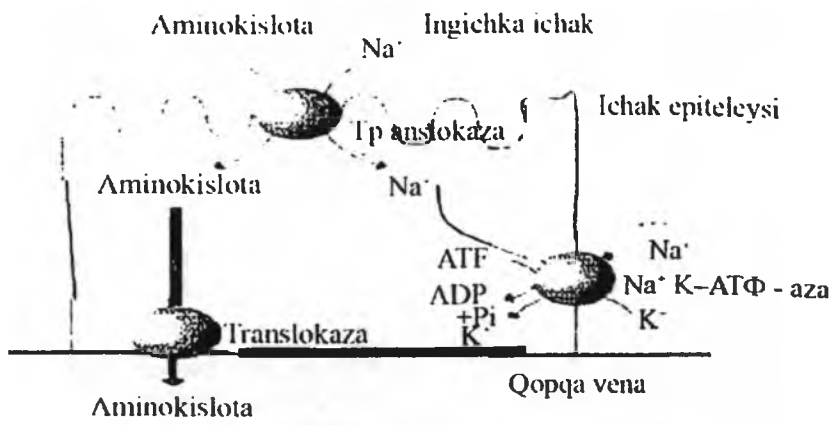
peptidgidrolazalar ta siridan saqlaydi. bunday ferment o'tmishdoshlari ishlanib chiqqanidan keyingina laol holga o'tadi. Bundan tashqari, fermentlar me da yoki ichak bo'shlig'iga tushar ekan, hujayralarning oqsillaiiga to qnash kelmaydi, chunki shilliq parda shilimshiq qatlami bilan, har bii hujayra esa plazmatik membrana tashqi yuzasining peptidgidrolazalar substratlari bo'lib hisoblanmaydigan polisaxaridlar bilan himoyalangan bo'ladi. Biroq me'da va o'n ikki barmoqli ichak yaia kasalligida proteinazalar ta'sirida hujayralar yemirilib turadi.

Pankreatit oshqozon osti bezining o'tkir yallig'lanishidir. Uning kelib chiqishi sabablari ko'pdir, shulardan biri o't tosh kasalligidir. Pankreatitda me'da osti bezining proteolitik fermentlari tripsin, ximotripsin, karboksipeptidaza A va B, elastaza va kollagenaza erta faollashib, bez to'qimalarini parchalashi mumkin. Shunga ko'ra to'qimalarning o'z-o'zini parchalanishining oldini olish va davolash maqsadida trasilol, kontrikal. zimogendan foydalaniladi. Trasilol polipeptid tabiatga ega bo'lgan modda bo'lib, yuqorida qayd etilgan fermentlarning ingibitorlaridir (qora molning quloq oldi bezlaridan olinadi). O'tkir pankreatit. pankreonekroz va sumnkali pankreatitni davolashda ishlatiladi.

Ichakda aminokislotalarning so'rilishi. Oqsil gidrolizining mahsulotlari oshqozon-ichak yo'lidan asosan erkin aminokislotalar ko'rinishida so'riladi. Aminokislotalar so'rilishi maxsus transport tizimlari ishtirokida kechadi. Bu jarayon faol transport bo'lib Na^+ gradiyenti bo'lishini talab qiladi va $\text{Na}, \text{K}-\text{ATF-aza}$ ishtirokida o'tadi. Amino-kislotalami tashish uchun taxminan 5 spesifik transporterlar mavjud:

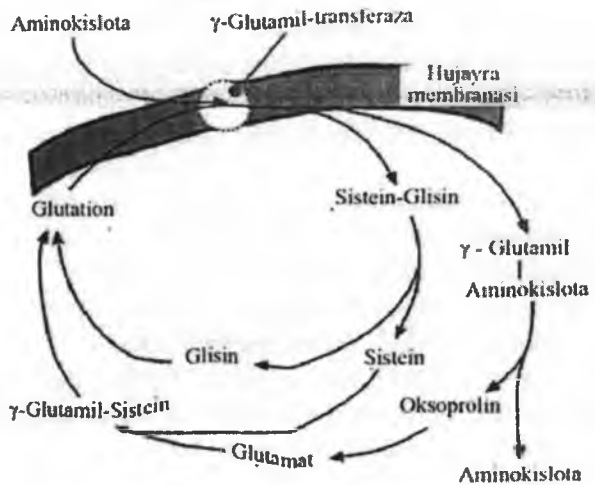
- neytral alifatik aminokislotalar uchun;
- siklik aminokislotalar uchun;
- asosiy aminokislotalar uchun;
- kislotali aminokislotalar uchun;
- iminokislotalar (prolin va oksiprolin) uchun.

Bunda aminokislota Na^+ bilan birikkan holda ichak epiteliysi membranasidan o'tadi (simport yo'li), Na^+ esa hujayradan ATF-aza yordamida chiqarilib yuboriladi (7.4-rasm).



7.4-rasm. Ichak bo'shlig'idan enterotsitlarga aminokislotalarning o'tkazilishi

Aminokislotalarni ikkinchi tashish usuli γ -glutamiltransferaza fermenti ishtirokida kechadi. Glutationning kofermenti hisoblanadi. Birinchi bosqichda glutationning γ -glutamil qoldig'i tashilayotgan aminokislotalarga birikadi, hosil bo'lgan dipeptid esa hujayra ichiga o'tadi. Ikkinchi bosqichda dipeptiddan erkin aminokislotalarning ajralishi kuzatiladi, glutation esa resintezlanadi (7.5-rasm).



7.5-rasm. Aminokislotalar tashilishining glutation tizimi

Ichakda juda oz miqdorda dipeptidlar va gidrolizlanmagan oqsillarni pinotsitoz bilan soʻrilishi kuzatiladi va hujayra lizosomalari taʼsirida gidrolizlanadi. Chaqaloqlarda proteolitik fermentlar faolligining sustligi va ichak shilliq qavatining oʻtkazuvchanligining yuqoriligi nativ oqsillarni soʻrilishi va shuning natijasida organizmning sezuvchanligini oshishi kuzatiladi. Bu esa ovqat allergiyasining kelib chiqishiga sabab boʻladi.

Hazmlanish jarayonlarining boshqarilishi

Oziq mahsulotlarning hazmlanishi meʼda-ichak yoʻllarida sintezlanuvchi gormonga xos moddalar tizimi bilan boshqariladi (7.3-jadval).

7.3-jadval

Hazmlanish jarayoni boshqaruvchilari va ularning xususiyatlari

| Boshqaruvchi | Hosil boʻlish joyi | Taʼsir etish joyi | Taʼsiri |
|--------------------------------|--|--|---|
| Gistamin | Meʼda shilliq qavati | Meʼda shilliq qavatining asosiy va qoplovchi hujayralari | Meʼdada HCl va qisman pepsinogenning ajralishini kuchaytirish |
| Gastrin | Meʼda shilliq qavati | Meʼda shilliq qavatining asosiy va qoplovchi hujayralari | Meʼdada HCl va pepsinogen ajralishini kuchaytirish |
| Enterogastron | Oʻn ikki barmoqli ichak shilliq qavati | Meʼda shilliq qavati hujayralari | Meʼdada HCl va pepsinogen ajralishini tormozlash |
| Sekretin | Ingichka ichak shilliq qavati | Meʼda osti bezi | Pankreasda suv va gidrokarbonatlarga boy pankreatik shirani ajralishini kuchaytirish |
| | | Jigar | Jigarda oʻt hosil boʻlishini jadallashtirish |
| Xolesisto-kinin - pankreozimin | Ichak shilliq qavati | Meʼda osti bezi va oʻt pufagi | Fermentga boy pankreatik shira ajralishini jadallashtirish va oʻt pufagini qisqartirish |

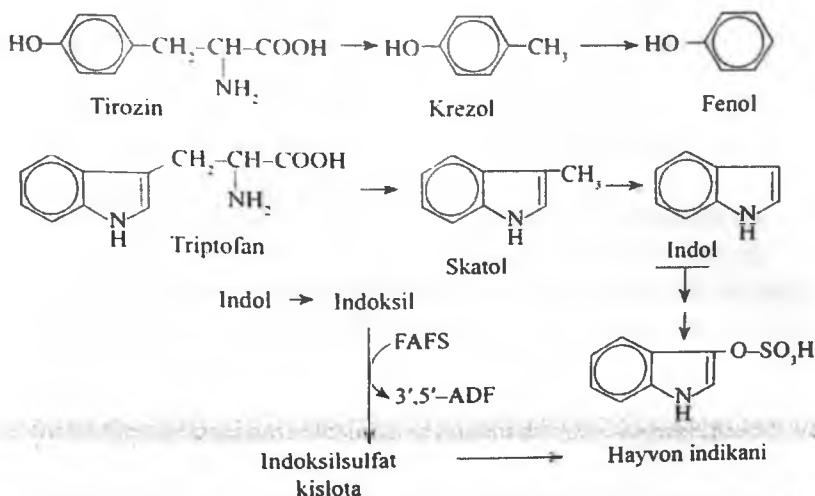
| | | | |
|-------------|----------------------|-----------------------------------|--|
| Ximodenin | Ichak shilliq qavati | Me'da osti bezi | Me'da osti bezida oqsillarni va ayniqsa ximotripsinogen sekretiyanini kuchaytirish |
| Enterokinin | Ichak shilliq qavati | Ichak shilliq qavati | Ichak bezlari faoliyatini kuchaytirish |
| Villikinin | Ichak shilliq qavati | Ichak shilliq qavati vorsinkalari | Ichak vorsinkalari larakatini kuchaytirish va shu asosda ichakda ximus larakatini tahminlash |

Bulardan gistamin gistidinning dekarboksillanishidan hosil bo'radi, gastrin, sekretin, xolesistokinin-peptidlardir. Qolganlarining kimyoviy tuzilishi aniqlanmagan. Ularning hosil bo'lishi ovqat va uning tarkibiga bog'liq. Me'daga ovqat tushganda gistamin va gastrin sintezlanib, o'z navbatida HCl va pepsinning ajralishiga olib keladi. Ximusni o'n ikki barmoqli ichakka o'tishi me'da suyuqligi ajralishini tormozlovchi enterogastrinning qonga ajralishiga turtki bodadi. Ximusni ichakka o'tishi sekretin, xolesistokinin-pankrezimin, ximodenin, enterokrinin ishlab chiqilishiga sabab bo'radi. Bu jarayon esa hazmlanish uchun kerak bo'ladigan pankreatik va ichak shirasining ajralishiga olib keladi.

7.3. Ichakda aminokislotalarning chirishi va jigarda chirish mahsulotlarini zararsizlantirilishi

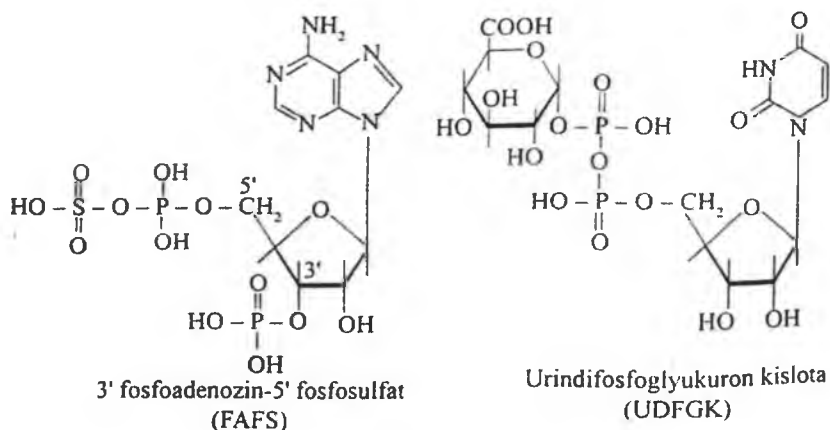
Ma'lumki, ichak mikroorganizmlari o'sishi uchun ovqat bilan ma'lum bir aminokislotalarning bo'lishiga muhtojdir. Ichak mikroflorasida hayvonlar to'qimasi fermentlaridan tarq qiluvchi fermentlar sistemasi yig'indisi mavjud bo'lib, ovqat aminokislotalarining xilma-xii o'zgarishlarini katalizlaydi (shu jumladan, odam organizmiga xos bo'lmagan, xususan, chirish, parchalanish). Shu tufayli ichakda aminokislotalar parchalanishini zaharli moddalari fenol, indol, krezol, skatol, vodorod sulfid, metilmerkaptan hamda organizm uchun zaharli bo'lmagan birikmalar, spirtlar, aminlar, yog' kislotalari, ketokislotalar, oksikislotalar va boshqalar hosil bo'lishi uchun optimal sharoit vujudga keladi. Ichak mikroorganizmlari faoliyati ta'sirida aminokislotalarning bu kabi o'zgarishlariga *ichakda oqsillarning chirishi* deb ataladi. Chunonchi,

olting'g'rt tutuvchi aminokislotalaming (sistin, sistein va metionin) ichakda asta-sekin va to'la parchalanishi natijasida vodorod sulfid (H_2S) va metilmerkaptan hosil bo'ladi. Diaminokislotalar — ornitin va lizin dekarboksillanish jarayoniga uchrashi natijasida putresin va kadaverin kabitegishliaminlarhosilbo'ladi. Aromatikaminokislotalar — fenilalanin, tirozin va triptofanning bakterial dekarboksillanishida feniletilamin, paraoksifeniletilamin va indoliletilamin (triptamin) kabi tegishli aminlar hosil bo'ladi. Ichak mikroblarining fermentlari, ushbu jarayondan tashqari, siklik aminokislotalar yon zanjirlarini parchalashi natijasida (xususan, tirozin va triptofanni) tegishli zaharli moddalar: krezol va fenol. skatol va indol hosil bo'ladi:



Zaharli moddalar (krezol, fenol, skatol va indol) darvoza ven orqali so'rilgandan so'ng jigarga tushadi va sultat $^{15}SO_4^{2-}$, glyukuronat kislota bilan kimyoviy birikib, zararsiz ju ^{15}S hosil bo'ladi (masalan, fenolsulfat yoki skatolsulfat kislota). Indol kislotalar esa siydik bilan ajralib chiqadi. Jigaida ari su ^{15}S , va UDFglyukuroniltransferaza fermentlari bo'lib, su ^{15}S a qoldig'ini uning bog'langan shakli 3-fosfoadenozin-5-fosfat (FAFS) hamda glyukuronat kislota qoldig'ini uning bog'langan uridildifosfoglyukuronat kislotadan (UDFGK) yuqonda ko'rsatilgan zaharli moddalarga o'tkazilishini katalizlaydi. In o'sha o'rinda

dastlab indoksilgacha oksidlanadi (skatol - skato si gac a), so ngra bevosita FAFS yoki UDFGK bilan fermentativ reaksiyaga kinshadi. Chunonchi, indol efirsulfat kislota ko linishida bog lanadi. Uning kaliyli tuzi hayvon indikani deb atalib, siydik bilan ajjalib chiqadi. Odam siydigida indikan miqdoriga qarab, ichakda oqsillarning chiiish tezligi va jigarning funksional holati haqida xulosa qihsh mumkin.



Klinikada ko'pincha jigaming moddalami zararsizlantirish rolini aniqlash uchun benzoat kislota ajralib chiqish tezligi bo'yicha xulosa qilinadi.

7.4. Endogen oqsillarning to'qimalarda parchalanishi

Organizmnda to'qima oqsillari doimo yangilanib turadi. Bir sutkada odamda 400 g gacha oqsil yangilanadi. Oqsillarning yangilanish tezligi turlichadir: bir necha daqiqadan to 80-120 kungacha. Shulardan taxminan 100 g aminokislotalar to'liq parchalanishga uchraydi.

To'qima oqsillarining gidrolizi to'qima proteinazalari - katepsinlar ishtirokida boradi. Ular, asosan, lizosomalarda bo'lib, gidrolitik fermentlar hisoblanadi. Ammo katepsinlar boshqa hujayra organoidlari - mitoxondriya, endoplazmatik to'r, gialoplazmada ham uchraydi. Lizosomal katepsinlar kislotalidir, boshqa qismlardagilari esa - neytral yoki kuchsiz ishqoriy. Gidrolizga uchraydigan oqsil Goldji apparati va endoplazmatik to'rdan autofagosomani hosil

qiladi, so'ng birlamchi lizosoma bilan qo'shib autolizisga uchraydi. Ulaming ta'sirini sitoplazmatik katepsinlar to'ldirib turadi.

Katepsinlar nafaqat pH muhiti, balki spesifligi bilan ham farqlanadi. Ular ekzo- va endopeptidazalarga bo'linadi, faol markazning katalitik g'ruhiga qarab tiol, asparagin va serinli katepsinlarga bo'linadi.

Tiol katepsinlari

Katepsin B (pH 5,5-6,0) - endopeptidaza, hujayraichi oqsillarini gidrolizlaydi (glikoliz fermentlari, immunoglobulinlar, miofibrilla oqsillari, kollagen va gemoglobin) hamda oshqozon osti bezida proinsulinni insulinga aylantiradi.

Katepsin N (kollagenni parchalovchi ferment) - endopeptidaza, faqat kollagenga ta'sir etadi. Nativ kollagen uchun pH 3,8, eruvchi kollagen uchun esa pH 6,0. Odanning taloq va yo'ldosh to'qimalarining lizosoma va sitoplazmasida topilgan.

Katepsin H — endopeptidaza va aminopeptidazadir. Ular asosan sitoplazmaning suvda eruvchi oqsillarini gidrolizlaydi, pH 6,0 — 7,0, uning faolligi odam jigarida yuqoridir.

Katepsin L — endopeptidaza, pH 5,0, barcha to'qimalarda topilgan va sitoplazmadagi tez almashinadigan oqsillarini gidrolizlaydi. <

Katepsin C - ekzopeptidaza, pH 5,0 - 6,0, N-uchidagi bog larga ta'sir etadi. pH 7,0 - 8,0 atrofida polimeraza faolligiga ega.

Katepsin S - endopeptidaza, pH 3,0 - 4,0, taloq va lim at tug'nlarda to'ilgan.

Asparaginli katepsinlar. Katepsin D - endopeptidaza, pH 3,5-4,0, aromatik aminokislotalardan hosil bo'lgan peptid bog arni gidrolizlaydi. Barcha to'qimalarda topilgan, taloq, buyrak ya o p a a yuqori faollikka ega. Ko'pchilik sitoplazmatik oqsillarm (miozin, mielinning asosiy oqsili, gemoglobin) gidrolizlaydi. Tog aylarda pH 5,0 da proteoglikanlami gidrolizlaydi.

Serinli katepsinlar. Katepsin A - ekzopeptidaza, pH 5,0 — 5,5 polipeptid zanjirining N-uchini gidrolizlaydi.

Katepsinlarning biologik ahamiyati. To qima oqsillarini gidrolizi ulaming yangilanishiga, oqsil molekulasidagi nuqsonlami yo'qotishga, endogen oqsillami mobilizatsiyasi uchunkerakdir. Ulami nafaqat parchalash, balki rekonstruksiya qilish uchun ham kerakdir.

Katepsinlarning yetishmasligi to'qima oqsillarining yangilanishini susaytiradi va ularda shikastlangan, sust funksional faollikka ega bo'lsan oqsillarning to'planishiga olib keladi. Katepsinlarning qisman proteolizlash xususiyati ularning reg'lyatorlik vazifasidan dalolat beradi. Maxsus neyrosekretor hujayralarda qisman proteolizlanish faol neuropeptidlar, mediatorlar va gormonlar hosil bo'lishiga olib keladi.

7.5. Oshqozon va ichak yo'nlari kasalliklarining biokiniyoviy asoslari

Oshqozon-ichak yo'lining turli kasalliklarida oshqozonda HCl va pepsinogen hosil bodishi buziladi, bunda oqsillarning hazmlanishi sezilarli pasayadi. Oshqozon shirasi kislotaliligi patologik o'zgarishlari eng ko'p uchraydi. Pepsin hosil bo'lishining buzilishi kam uchraydi va oshqozonning og'ir jarohatlanishlaridagina aniqlanishi mumkin.

Oshqozon shirasi kislotaliligini aniqlashdan oshqozon turli kasalliklarini tashxislashda foydalaniladi. Oshqozon shirasining yuqori kislotaliligi, odatda, jig'ildon qaynashi, diareya bilan kechadi va oshqozon hamda o'n ikki barmoqli ichak yarasi shuningdek giperatsid gastritning belgisi bo'lishi mumkin. Past kislotalilik gastritning ba'zi turlarida uchraydi. HCl va pepsinning to'liq bo'lmasligi (oshqozon axiliyasi) atrofik gastritda va ko'pincha pernitsioz anemiyada Kasl omilining ishlab chiqarilishi yetishmaganda va vitamin B₁₂ so'rilishi buzilganda uchraydi. Anatsid holat (oshqozon shirasi pH>6,0) oshqozon shilliq qavatida xlorid kislotani sekretiya qiluvchi qoplovchi hujayralarning sezilarli bo'lmasligidan dalolat beradi, u ko'pincha oshqozon saratonini chaqiradi.

Hazmlanish mahsulotlarining maTum qismini gidrolizlanmagan qisqa peptidlar tashkil etadi. Ba'zi insonlarda oqsil qabul qilinishiga immun javob yuzaga keladiki, bu peptidlarning ehtimoliy so'rilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. To'liq hazmlangan oqsil mahsulotlari (aminokislotalar) antigen xususiyatlarga ega emas va immun reaksiyalarni chaqirmaydi.

Chaqaloqlarda ichak shilliq qavatining o'tkazuvchanligi katta odamlarga nisbatan yuqori, shu sababdan qonga og'iz suti

antitanalari o'tishi mumkin. Og'iz sutida tripsin ingibitorining mavjudligi oqsillarning gidroliziga ta'sir ko'rsatadi. Shuning uchun chaqaloqlarda hazm qilish shiralaridagi proteolitik fermentlar past faollikka ega. Bu ichakda ko'p bodmagan miqdorda, immun reaksiya rivojlanishi uchun yetarli, nativ oqsillarning ichakda so'rilishiga imkon yaratadi. Ehtimol, bunday ichakni so'rish qobiliyatining kuchayishi katta yoshdagi insonlarda, ba'zida, ovqat oqsillarini (masalan, sut va tuxum oqsili) ko'tara olmaslikka sabab bodishi mumkin.

Seliakiya kasalligida (notropik spru) ichak shilliq qavati hujayralarida o'zgarish natijasida uncha katta bo'lmagan, gidrolizlanmagan peptidlar so'rilishi haqidagi gipoteza o'zining tasdig'ini topmoqda. Seliakiya glyutenga (dukkaklilar kleykovinasi oqsili) yuqori sezgirlik bilan xarakterlanadi. Bu oqsil ingichka ichak shilliq qavatiga toksik ta'sir etadi, natijada patologik o'zgarishlar va so'rilishning buzilishiga olib keladi. Kasallik patogenezi uncha aniq emas.

Sistinuriya, Xartnup kasalligi va shu kabi boshqa kasalliklar ichak va buyraklarda neytral aminokislotalar tashuvchilarining nuqsoni natijasida vujudga keladi. 5-oksoprolinaza fermenti nuqsoni bilan bog'liq irsiy kasallik aniqlangan. Bunda siydik bilan oksoprolin chiqariladi. Bu bemorlarda aminokislotalarning to'qimalarga transporti va hujayrada ularning metabolizmi o'zgargan.

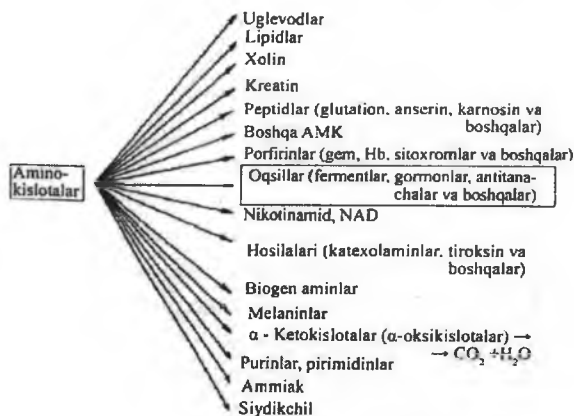
7.6. Aminokislotalarning safarbarlanishi

Hujayra ichi va qon zardobida doimiy erkin aminokislotalar fondi mavjud hamda u aminokislotalarni kirish va ishlatilish tezligidan dalolat beradi. Erkin aminokislotalar fondi ekzogen (ozuq) oqsillarining parchalanishidan, endogen oqsillarning parchalanishi hamda yangidan sintezlangan aminokislotalardan hosil bo'ladi.

Aminokislotalar ichakdan so'rilib, darvoza venasi orqali jigarga o'tgandan so'ng, ularning anchagina qismi qon orqali butun organizmga tarqalib, turli fiziologik maqsadlarda foydalanishdan tashqari, bu a'zoda qator o'zgarishlarga uchraydi. Jigarda aminokislotalar tananing xususiy oqsillari va qon plazmasi oqsillari sintezidan tashqari, maxsus azot tutuvchi birikmalar - purin va pirimidin nukleotidlari, kreatin, siydik kislotasi, NAD va

boshqalar sintezida foydalaniladi. Jigar, shu bilan birga, almashtirib bodadisan aminokislotalar sintezi va transaminlanish tufayli azotni qayta taqsimlash yo'li bilan organizmda erkin aminokislotalarning balanslangan fondini ta'minlaydi.

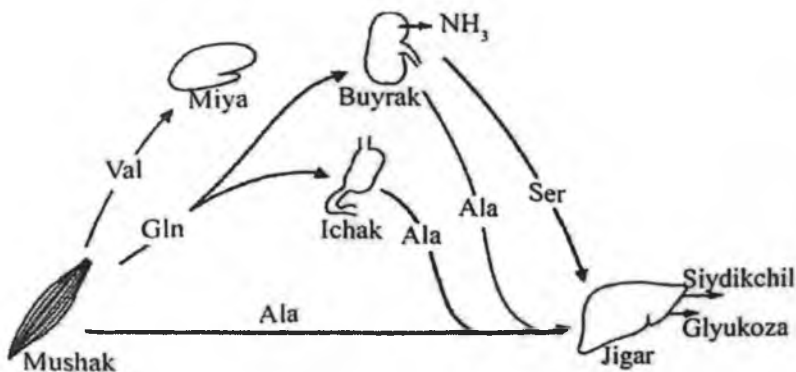
So'rilgan aminokislotalar birinchi navbatda, to'qima oqsillari, fermentlar, gormonlar va boshqa biologik faol birikmalar sintezi uchun foydalaniladi. Aminokislotalarning bir qismi parchalanishga uchrashi natijasida oqsillar almashinuvining oxirgi mahsulotlari (CO_2 , H_2O , NH_3) hosil bodadi va energiya ajrab chiqadi (7.6-rasm).



7.6-rasm. Aminokislotalar metaboiizmi

7.7. To'qimalararo aminokislotalarning almashinuvi

Ovqat iste'mol qilmagan paytda qon zardobida aminokislotalar miqdorini muvozanatda ushlab turish, ulaming to'qimalardan chiqishiga bog'liq. Bunda, asosan, mushak to'qimalari muhim rol o'ynaydi, ular aminokislotalarning 50 %idan ziyodini yetkazib beradi, jigarda esa siydikchil sintezi fermentlari mavjud. Shuning uchunjigar va buyrak qonda aminokislotalar muvozanatini saqlash va ularni yangilanishida muhim rol o'ynaydi (7.7-rasm).



7.7-rasm. Postabsorbsion fazada aniinokislotalarning to'qimalararo almashinuvi

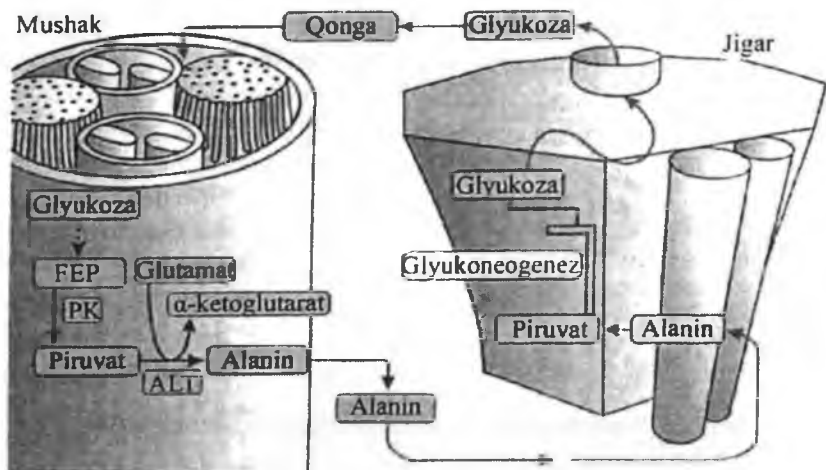
Mushaklardan ajralib chiqayotgan aminokislotalarning 50 %i dan ziyodi alanin va glutaminga to'g'ri keladi, qondan mushaklar asosan serin, sistein va glutaminni oladi.

Jigar va ichaklar qon zardobidan asosan alanin va glutaminni so'rib oladi, bunda agar jigar faqat alaninni yutsa, ichaklar glutaminni qabul qiladi. Ichaklardan esa alanin va ammiak ajraladi. Ichki a'zolar serinni ham qabul qiladi.

Buyraklar asosan serin va ozroq alaninni qonga ajratadi, o'zlari esa glutamin, prolin va glitsinni qabul qiladi.

Miya to'qimasi qon zardobidan asosan valin, leytsin va izo-leytsinlarni so'rib oladi (mushak va jigarga nisbatan 4 marotaba ko'p).

Alanin asosiy glikogen aminokislota hisoblanadi, jigarda esa alanin va serindan glyukozani hosil qilish xususiyati o'ta yuqoridir. Shuning uchun, mushak va jigar orasida glyukozo-alanin sikli aminokislotalar va uglevodlar almashinuvida muhim rol o'ynaydi (7.8-rasm).



7.8-rasm. Glyukozo-alanin sikli: FEP - fosfoenolpiruvatkarboksiki-naza; PK - piruvatkarboksilaza; ALT - alaninaminotransferaza.

Oqsillarga boy ovqat iste'mol qilingandan so'ng mushaklar asosan 60 % tarqoq zanjirli aminokislotalarni qabul qiladi.

Shunday qilib, tarqoq zanjirli aminokislotalar azot metabolizmidagi muhim rol o'ynaydi: ovqat iste'mol qilmagan paytda ular miya to'qimasida energetik manba hisoblanadi, ovqatlangandan so'ng mushaklarda energiya va azot manbai hisoblanadi.

7.8. Aminokislotalar katabolizmi

Aminokislotalarning oxirgi mahsulotlarga parchalanish yo'llarini 3 g'mhga bo'lish mumkin:

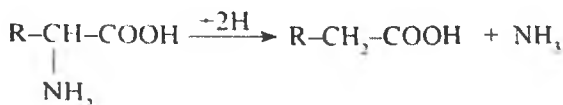
1. Aminokislotalar $-NH_2$ g'ruhini o'zgarishi bilan (dezaminlanish va transaminlanish);
2. Aminokislotalar uglerod skeletining o'zgarishi bilan;
3. Aminokislotalar $-COOH$ g'mhining o'zgarishi bilan (dekarboksillanish).

1- va 3-yo'llar umumiy, 2-yo'l esa spesifik yo'l hisoblanadi.

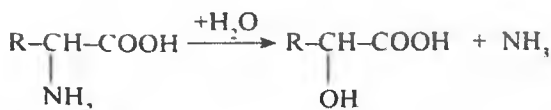
Aminokislotalarning dezaminlanishi

Bu jarayonda aminokislotadagi amin g'ruhi (-NH₂) ammiak (NH₃) shaklida ajralib chiqadi. Aminokislotalar dezaminlanishining 4 turi mavjud:

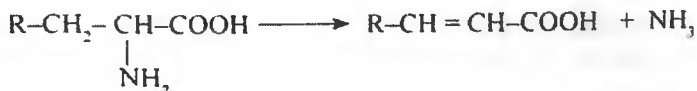
a) qaytarilish yo'li bilan dezaminlanish:



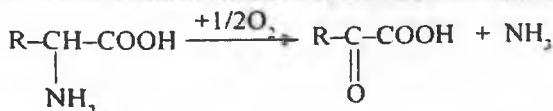
b) gidrolitik dezaminlanishi:



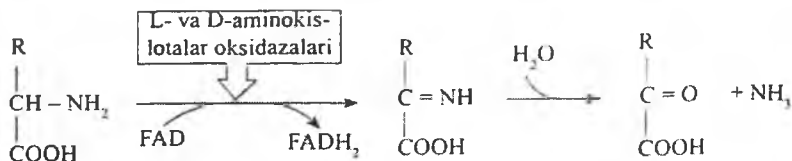
d) molekulararo dezaminlanish:



e) oksidlanish yo'li bilan dezaminlanish:



Ko'rinib turibdiki, ammiakdan tashqari dezaminlanishda yog' kislotasi, oksikislota, to'yinmagan yog' kislotasi va ketokislota hosil bo'ladi. Ammo odam va hayvon to'qimalarida ko'pincha oksidlanish yo'li bilan dezaminlanish sodir bo'lib, u ikki xil bo'ladi: bevosita va bilvosita (transdezaminlanish).

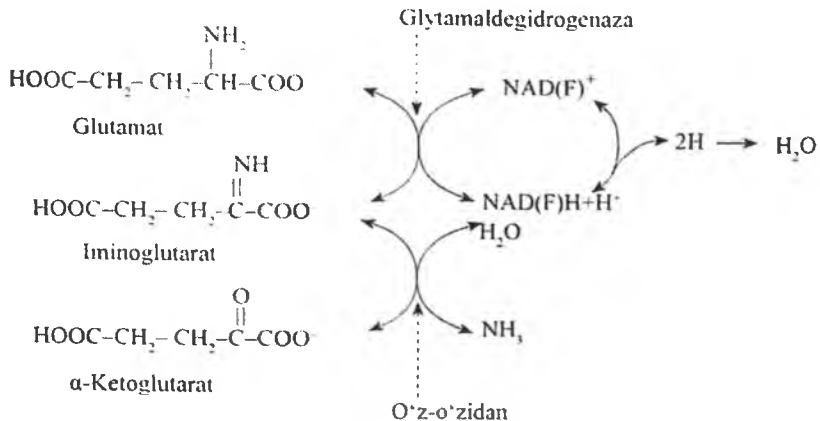


Bevosita oksidlanishli dezaminlanish. Bu jarayon peroksisomalarda joylashgan L- va D-aminokislota oksidazalari ishtirokida boradi. L-aminokislota oksidazalari koferment sifatida FMN, D-aminokislota oksidazalari esa FAD tutadi. Reaksiya quyidagicha kechadi:

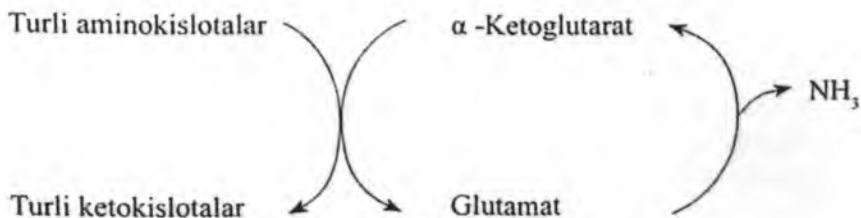
I-bosqichda iminokislota, 2-bosqichda esa ketokislota hosil bo'ladi va NH_3 ajrab chiqadi. Oksidazalarning qaytarilgan kofermentlari bevosita kislorod bilan oksidlanishi mumkin, natijada vodorod peroksidi hosil bo'ladi. U esa katalaza ta'sirida suv va kislorodga parchalanadi. Oksidazalar dezaminlovchi degidrogenazalar ham deb yuritiladi.

L-aminokislota oksidazalarining faolligi D-aminokislota oksidazalariga nisbatan pastroqdir; ularning ta'sir etish pFI optimumi 10 ga teng, bunday pH qiymati esa fiziologik sharoitda bo'lmaydi. Taxminlarga ko'ra, L-aminokislotalarning bir qismi ichak bakteriyalari izomerazalari ta'sirida D-aminokislotalarga aylanib, so'ngra to'qimalarda dezaminlanishga uchraydi. Umuman olganda bevosita oksidlanish yo'li bilan dezaminlanish amin g'ruhi o'zgarishida kam o'tin egallaydi.

Bilvosita oksidlanishli dezaminlanish. Aminokislotalar dezaminlanishining asosiy yo'li transdezaminlanish yoki bilvosita dezaminlanishdir. Bu jarayon ham 2 bosqichdan iborat bo'lib, I bosqichi *transaminlanish* deyiladi va bu bosqichda glutamat hosil bo'ladi (har qanday aminokislota, masalan: a-ketoglutarat bilan reaksiyaga kirishsa), II bosqichi esa aynan shu glutamatning bevosita oksidlanish yo'li bilan dezaminlanishidir.



Ushbu reaksiyani glutamatdegidrogenaza fermenti katalizlaydi. Glutamatdegidrogenaza to'qimalarda juda keng tarqalgan fermentdir:

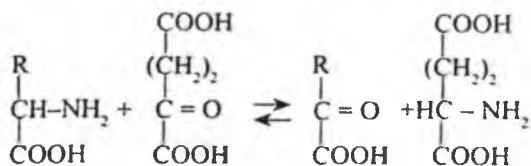


Koferment sifatida NAD (yoki NADF) saqlaydi. Shuni ta'kidlash kerakki, glutamatning dezaminlanishi ham 2 bosqichda o'tadi: 1-bosqichda (anaerob) glutamat degidrogenlanishi natijasida oraliq mahsulot iminoglutarat hosil bo'ladi; 2-bosqichda esa iminoglutarat a-ketoglutarat va ammiakka parchalanadi (fermentsiz). Reaksiya qaytardir; hosil bo'lgan NH₃, NADFH ishtirokida a-ketoglutaratning qayta aminlanishida foydalanilishi mumkin, natijada glutamat hosil bo'ladi. Ushbu reaksiya jigarda eng faol kechadi.

Bilvosita dezaminlanishning yana bir turi - aminog'ruhni aspartatga va keyinchalik inozin kislotaga o'tkazish hamda AMF hosil qilish va uning dezaminlanishi:

Aminokislotalarning transaminlanishi

Transaminlanish — aminokislotadan α -aminog'ruhni α -ketokislotaga olib o'tish reaksiyasi, natijada yangi ketokislota va yangi aminokislota hosil bo'ladi. Transaminlanish transdezaminlanishning birinchi bosqichidir. Amin g'ruhining akseptori ko'pincha α -ketoglutarat, piruvat va oksaloatsetatdir:



Transaminlanish reaksiyalarini aminotransferazalar yoki transaminazalar katalizlaydi. Bu reaksiyalarning muvozanat konstantasi birga yaqin ($K \sim 1,0$), shuning uchun transaminlanish jarayoni oson orqaga qaytadi. Aminotransferazalar eukariot hujayralarining sitoplazmasi va mitoxondriyasida aniqlangan. Fermentning mitoxondrial va sitoplazmatik shakllari fizik-kimyoviy xususiyatlari bilan farqlanadi. Inson hujayralarida substrat spetsifligi bilan farqlanadigan o'ndan ortiq aminotransferazalar topilgan. Transaminlanish reaksiyalariga lizin, treonin va prolindan tashqari barcha aminokislotalar kirishi mumkin.

Transaminaza fermentlari kofermenti bo'lib, vitamin B₆ ning unumi fosfopiridoksal hisoblanadi. Aminotransferazalar — «ping-pong» mexanizmi bo'yicha kechadigan reaksiyalarning klassik misolidir. Piridoksalfosfat bunda aminog'ruhlarni tashuvchi hisoblanadi:

jarayon qaytar bo'lganligi sababli aminotransferaza fermentlari ham katabolizm jarayonlari, ham aminokislotalar biosintezida sodir bo'ladi. Transaminlanish — tegishli a-ketokislotalardan, ular hujayra uchun zarur bo'lganda, almashinadigan aminokislotalar sintezining yakunlovchi bosqichidir. Natijada organizm to'qimalarida amin azotining qayta taqsimlanishi sodir bo'ladi. Transaminlanish — ko'p aminokislotalar dezaminlanishining birinchi bosqichi, ya'ni ular katabolizmining boshlang'ich bosqichi. Bunda hosil bo'luvchi ketokislotalar uch karbon kislotalar siklida oksidlanadi yoki glyukoza va keton tanachalari sintezida foydalaniladi. Transaminlanishda hujayradagi aminokislotalarning umumiy miqdori o'zgarmaydi.

Gepatitda va miokard infarktida transaminazalar faolligini aniqlashning ahamiyati. de Ritis koeffitsiyenti. Transaminazalarning keng tarqalganligi va ularning a'zo hamda to'qimalardagi yuqori faolligi, shuningdek ushbu fermentlar faolligining qonda kamligi, turli a'zolaming organik va funksional jarohatlanishida ularning faolligining qon zardobida aniqlashga asos bo'lib xizmat qiladi. Klinik maqsadlar uchun ayniqsa, alaninaminotransferaza (ALT) va aspartataminotransferaza (AST) fermentlarining faolligini aniqlash muhim ahamiyatga egadir. Xususan, ALT faolligi gepatitlarda, ayniqsa infeksion gepatitda qon zardobida sekin-asta oshib boradi (surunkali xususiyatga egadir). Normada ALT faolligi 1 ml zardobni 37 °C da 1 soat inkubatsiya qilganda piruvatning 0,16 - 0,68 mkmoliga tengdir.

Miokard infarktida esa, AST faolligi qon zardobida 3-5 soatdan so'ng keskin oshadi (20 — 30 marta). Birinchi sutkaning oxirida ikkala transaminazalar faolligi maksimumga yetadi. 2 — 3 kundan keyin esa kasallik asoratsiz o'tsa, fermentlar faolligi normaga qaytadi. Normada AST faolligi 1 ml zardobni 37 °C da 1 soat inkubatsiya

qilganda piruvatning 0.1 — 0,45 mkmoliga to'g'ri keladi. ALT faolligining o'ttacha oshishi miokard infarktida ham kuzatiladi. Shunga ko'ra qon zardobida ikkala transaminaza faolligini aniqlash va de Ritis koeffitsiyentini (AST/ALT) hisoblash muhim diagnostik test hisoblanadi. Normada AST/ALT nisbati $1,33 \pm 0,40$ ga tengdir. Infeksion gepatitda AST/ALT kamayadi, infarktda esa keskin oshadi.

Aminokislotalarning dekarboksillanishi

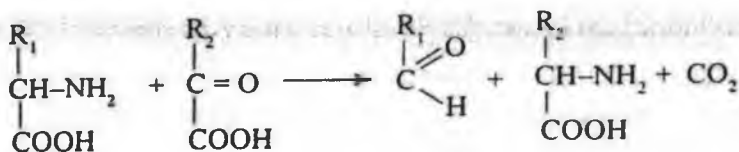
Aminokislotalar α -karboksil g'ruhining CO, ko'rinishida ajralishi jarayoniga *dekarboksillanish* deyiladi. To'qimalarda quyidagi aminokislotalar va ularning unumlari dekarboksillanishga uchraydi: tirozin, triptofan, 5-oksitriptofan, valin, serin, gistidin, glutamat va y-oksiglutamat, 3,4-oksifenilalanin, sistein, arginin, ornitin, S-adenozilmetionin va boshqalar. Aminokislotalar dekarboksillanishida hosil bo'lgan aminlar ko'pincha biologik faol moddalardir. Ular neyromediator (serotonin, dofamin, GAMK va boshqalar), gormonlar (noradrenalin, adrenalin), mahalliy boshqaruvchi omillar (gistamin, kamozin, spermin va boshqalar) vazifalarini bajaradi.

Aminokislotalarning dekarboksillanish reaksiyalari qaytmas bo'lib, ulami maxsus fermentlar-dekarboksilazalarkatalizlaydi, kofermenti transaminazalar singari piridoksalfosfatdir. Tirik organizmlarda aminokislotalar dekarboksillanishining 4 turi topilgan:

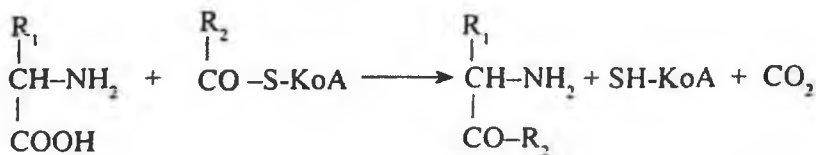
1. α -dekarboksillanish - hayvon to'qimalariga xos. Bunda α -uglerod atomiga yaqin joylashgan karboksil g'ruh ajralib chiqadi. Reaksiya mahsulotlari CO, va biogen aminlardir:

2. co -dekarboksillanish mikroorganizmlarga xosdir. Masalan, shu yo'l bilan asparaginat kislotadan α -alanin hosil bo'ladi:

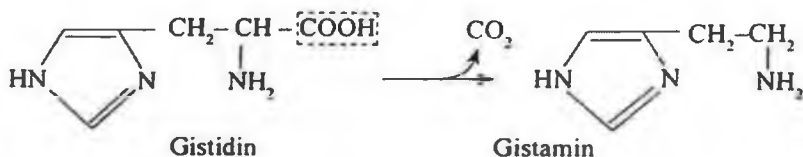
3. Transaminlanish bilan bog'liq bo'lgan dekarboksillanish. Ushbu reaksiyada dastlabki aminokislotaga muvofiq yangi aminokislota va aldegid hosil bo'ladi:



4. Ikki molekulaning kondensatsiyasi hisobiga dekarboksillanish. Ushbu reaksiya hayvon to'qimalarida glitsin va suksinil-KoA dan 5-aminolevulinat kislota va sfingolipidlar sintezida hamda o'simliklarda biotin sintezida sodir bo'ladi:



Gistamin hosil bo'lishi va ahamiyati. Gistamin biriktiruvchi to'qima semiz hujayralarida gistidinning dekarboksillanishi natijasida hosil bo'ladi:



Gistamin oqsillar bilan kompleks hosil qiladi va semiz hujayra sekretor granularida saqlanadi. To'qima jarohatlanganda (urish, kuyish, endo- va ekzogen moddalarning ta'siri), immun va allergik reaksiyalar rivojlanganda qonga sekretsizlanadi. Gistamin odam organizmida quyidagi funksiyalarni bajaradi:

- oshqozon shirasi, so'lak sekretsizyasini stimullaydi;
- kapillyarlar o'tkazuvchanligini oshiradi, shish paydo qiladi, arterial bosimni pasaytiradi, ammo miya ichki bosimini oshiradi, bosh og'rig'ini chaqiradi;
- o'pkalar silliq mushagini qisqartiradi, bo'g'ilishni chaqiradi;
- yallig'tanish reaksiyasi shakllanishida qatnashadi —tomirlarning kengayishi, terining qizarishi, to'qimaning shishini chaqiradi;
- allergik reaksiyani vujudga keltiradi;
- neyromediator vazifasini bajaradi;
- og'riq mediatori hisoblanadi.

Allergik reaksiya sodir bo'lishida biogen omillarning ahamiyati. Antigistamin dori-darmonlar. Organizmga ba'zi antigen moddalar (oqsil tabiatli, polisaxaridli antigenlar, bir qancha dorilar) tushganda organizmning sensibilizatsiyalashgan holati (darhol yuzaga chiqadigan turdagi o'ta sezuvchanlik holati) rivojlanadi. O'sha antigenning o'zi bir necha daqiqa davomida organizmga yana

tushadigan bo'lsa, bu gistamin shokining deyarli aniq nusxasidan iborat bodgan o'tkir reaksiya boshlanishiga olib keladi (anafilaktik va allergik reaksiyalar). Bu reaksiyalar mexanizmi semiz hujayralardagi gistamin ajralib chiqishini o'z ichiga oladi. Bu hujayralardan gistamin ularning yuzasida antigen-antitana ta'siri yuzaga kelishi natijasida ajralib chiqadi. Ushbu reaksiyalarning oldini olish va davolashda antigistamin preparatlaridan foydalaniladi (kalsiy glyukonati, kalsiy xloridi, sanorin, pipolfen, dimedrol, anallergen, zodak, klaritin, glyukokortikoidlar va boshqalar).

Serotonin hosil bo'lishi va ahamiyati. Serotonin aromatik aminokislotalar dekarboksilazasi ta'sirida 5-oksitriptofanning dekarboksillanishidan hosil bo'ladi (7.9-b rasm).



7.9-rasm. Biogen aminlar — triptamin (a), serotonin (b) va dofaminlarning (d) hosil bo'lishi

Serotonin—o'tkazuvchi yo'llarneyromediatori. Buyrakusti bezlari va markaziy nerv sistemasi (MNS) 5-gidroksitriptofandan aromatik aminokislotalar dekarboksilazasi ta'sir etishi natijasida hosil bo'ladi. Bu ferment keng spetsifiklikka ega va triptofan hamda tirozindan hosil bo'luvchi dioksifenilalaninni (DOFA) ham dekarboksillaydi. 5-gidroksitriptofan triptofandan fenilalaningidroksilaza ta'sirida, tetragidrobiopterin (H₄BP) kofermenti ishtirokida (bu ferment aromatikaminokislotalarga nisbatan spetsifiklikka ega va fenilalaninni ham gidroksillaydi) sintezlanadi.

Serotonin organizm metabolizmining sutkali va fasliy o'zgarish-

larini boshqaruvchi va reproduktiv funksiyasini boshqarishda qatnashuvchi melatonin gormoniga aylanishi mumkin. U keng ta'sirga ega biologik faol modda: silliq mushak qisqarishini stimullaydi, qon tomirlarini toraytiradi, arterial bosim, tana harorati, nafas olishni boshqaradi, demping-sindrom, homiladorlik toksikozida qatnashadi, antidepressant ta'sirga ega. Ba'zi ma'lumotlarga ko'ra allergik reaksiyalarda qatnashishi mumkin, chunki kam miqdorda semiz hujayralarda hosil bo'ladi.

γ -Aminomoy kislota va uning nerv impulslari o'tkazishdagi ahamiyati. γ -Aminomoy kislota (GAMK) miya to'qimasida glutamatdekarboksilaza ta'sirida glutamatdan dekarboksillanish natijasida hosil bo'ladi:

GAMK konsentratsiyasi miya va orqa miyada juda yuqoridir. GAMK (glitsin ham) miya neyronlarining juda ko'p qismida, barcha sinapslarning taxminan yarmida mediator tariqasida xizmat qiladi. Ushbu mediatorlar neyronlarda tormozlanish jarayonlariga sabab bo'ladi, holbuki, boshqa mediatorlar ham kuzatuvchi, ham tormozlovchi vazifasini bajaradi.

Miyada GAMK o'zgarishlarining sikli 3 o'zaro bog'langan reaksiyalarni o'z ichiga oladi va GAMK-shunti deb nomlanadi. 1-reaksiyani glutamatdekarboksilaza katalizlaydi, u piridoksalga bog'liq ferment hisoblanadi. Bu reaksiya boshqariluvchi bo'lib, miya hujayralarida GAMK hosil bo'lish tezligini ta'minlaydi. Reaksiya mahsuloti — GAMK. Keyingi 2 reaksiyani GAMK katabolizmi reaksiyalari deb hisoblash mumkin. Piridoksalga bog'liq GAMK-aminotransferaza qahrabo yarim aldegidini hosil qiladi, so'ngra u degidririlanib, qahrabo kislotaga aylanadi. Suksinat sitrat siklida ishlatiladi. GAMK monoaminooksidaza (MAO) ta'sirida oksidlanish yo'li bilan inaktivlanishi mumkin.

Bosh miyada GAMK miqdori boshqa neyromediatorlarga nisbatan bir necha o'n marotaba yuqori. U K^+ ionlari uchun postsinaptik membranalar o'tkazuvchanligini oshiradi, natijada nerv impulsini tormozlaydi; nerv to'qimasi nafas faolligini oshiradi; bosh miyada qon aylanishini yaxshilaydi.

GAMK gammalon yoki amination preparatlari sitatida bosh miya tomir kasalliklarida (ateroskleroz va gipertoniya), miyada qon aylanishi buzilganda, aqliy zaiflikda, endogen depressiyalar va bosh

miya jarohatlari, shuningdek MNS kasalliklarida qo'llaniladi.

Biogen aminlarni zararsizlantirish. Biogen aminlarning to'planib qolishi fiziologik jarayonlarga ta'sir etib, organizmda salbiy o'zgarishlarga olib kelishi mumkin. Shu sababdan biogen aminlarni zararsizlantirish mexanizmlari katta ahamiyatga ega.

Biogen aminlarning inaktivatsiyasi ikki yo'l bilan bo'adi.

1) metiltransferazalar ta'sirida S-adenozilnietionin (SAM) ishtirokida metillanish. Bu yo'l bilan turli biologik aminlar, lekin ko'pincha gistamin va adrenalinnik inaktivlanadi. Adrenalinnik inaktivlanishi orto-holatdagi gidroksil g'ruhning metillanish yo'li bilan kechadi. Gistaminning inaktivlanish reaksiyasi ham asosan metillanish yo'li bilan sodir bo'ladi.

2) kofermenti FAD bo'lgan MAO fermentlari bilan oksidlash — bu yo'l bilan dofamin, noradrenalin, serotonin, GAMK zararsizlantiriladi. Bunda biogen aminlarning oksidlanishli dezaminlanishi natijasida aldegidlar hosil bo'ladi, so'ngra tegishli kislotalar hosil bo'lib buyraklar orqali chiqariladi:

Ushbu reaksiyalarni katalizlovchi fermentlar MAO va diaminooksidazalardir (DAO). MAO ning kofermenti bo'lib FAD, DAO niki esa - piridoksalfosfat xizmat qiladi. MAO mitoxondriyalarda, DAO esa sitoplazmada joylashgan. MAO birlamchi, ikkilamchi va uchlamchi aminlarni, DAO gistamin, putressin, kadaverin va qisman alifatik aminlarni zararsizlantiradi. Hosil bo'lgan aldegidlar aldegiddegidrogenaza ta'sirida organik kislotalargacha oksidlanadi.

Monoaminlarning oksidlanish yo'li bilan dezaminlanishi batafsil o'rganilgan. Bu fermentativ jarayon qaytmas bo'lib, 2 bosqichda boradi. So'ngra hosil bo'lgan vodorod peroksidi katalaza ta'sirida suv va kislorodga parchalanadi.

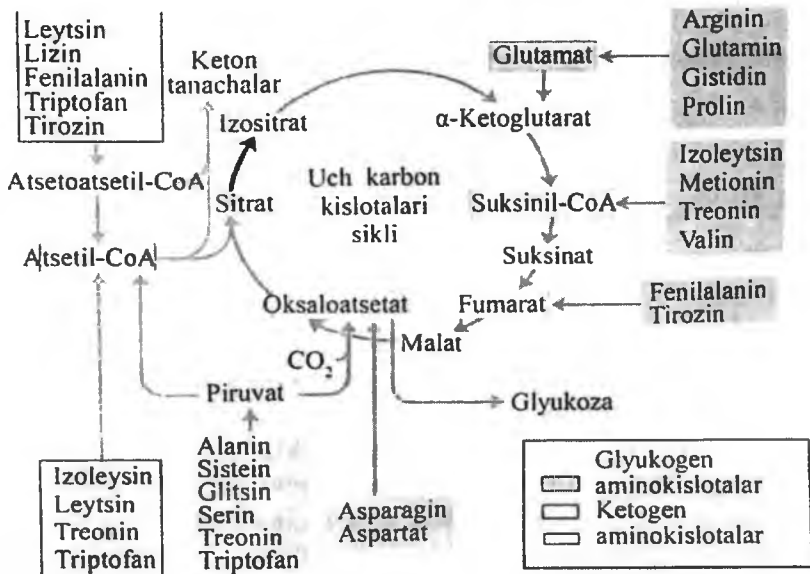
Aminokislotalarning uglerod skeletini o'zgarishi bilan boradigan reaksiyalar

Aminokislotalarning uglerod skeletlarini amfibolik mediatorlarga aylanishi 1940-yillarda maxsus ovqatlanishlar orqali aniqlangan. Bunda aminokislotalarning uglerod skeleti uglevodlarni (13 aminokislota), yog'larni (1 aminokislota), ham uglevod, ham yog'larni (5 aminokislota) hosil qilishi mumkin (7.4-jadval).

L-aminokislotalarning uglerod skeletini o'zgarishi

| L-aminokislotalar | | |
|-------------------|---------|---------------------|
| glikogen | ketogen | glikogen va ketogen |
| Aianin | Leytsin | Izoleytsin |
| Arginin | | Lizin |
| Asparagin | | Fenilalanin |
| Sistein | | Triptofan |
| Glutamin | | Tirozin |
| Glitsin | | |
| Gistidin | | |
| 4-gidroksiprolin | | |
| Metionin | | |
| Prolin | | |
| Serin | | |
| Treonin | | |
| Valin | | |

Aminokislotalarning uglerod skeletlari aminog'ruhi ajralgandan so'ng quyidagi moddalarga aylanishi va Krebs siklida oksidlanishi mumkin: glitsin, alanin, leytsin, sistein, serin, treonin, lizin, triptofan → atsetil-KoA; fenilalanin va tirozin → atsetil-KoA va fumaratga; izoleytsin → atsetil-KoA va suksinil-KoA; arginin, gistidin, glutamin, glutamat, prolin → a-ketoglutaratga; asparagin va aspartat → oksaloatsetat hosil qilishi mumkin (7.10-rasm).



7.10- rasm. Aminokislotalar katabolizmi

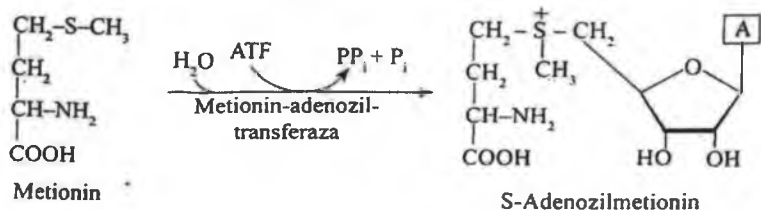
Aminokislotalar ulaming asosiy degradatsiya mahsuloti bo'yicha g'ruhlangan. Ba'zi aminokislotalar bir necha marotaba uchraydi, chunki ular uglerod skeletining qismlari turli oxirgi mahsulotlarga parchalanadi.

Ulaming CO₂ va H₂O gacha parchalanishi natijasida ko'p miqdorda energiya ajralib chiqadi. Aminokislotalarni asetil-KoAga jigarda parchalanishi keton tanachalarining hosil bo'lishiga olib keladi.

Transmetillanish reaksiyalari

Metionin — olting'g'rt tutuvchi almashinib bo'lmaydigan aminokislota. Undan sistein va sistin hosil bo'ladi. Bu 3 olting'g'rt tutuvchi aminokislotalar oqsillar tarkibiga kiradi va ularning gidrolizlanishida erkin holda ajraladi. Shu bilan birga metionin modda almashinuvi jarayonlarida katta ahamiyatga egadir. Bu uning tarkibidagi harakatchan metil g'ruhining bo'lishi natijasidir. Bu metil g'mhi boshqa moddalarga transmetillanish yodi bilan o'tib turishi mumkin. Metionil-tRNK translyatsiyaning initsiatsiya jarayonida

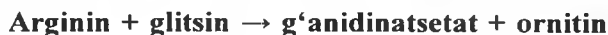
qatnashadi. Bu jarayonlarda metioninning o‘zi emas balki uning faol hosilasi bo‘lib S-adenozilmetionin ishtirok etadi:



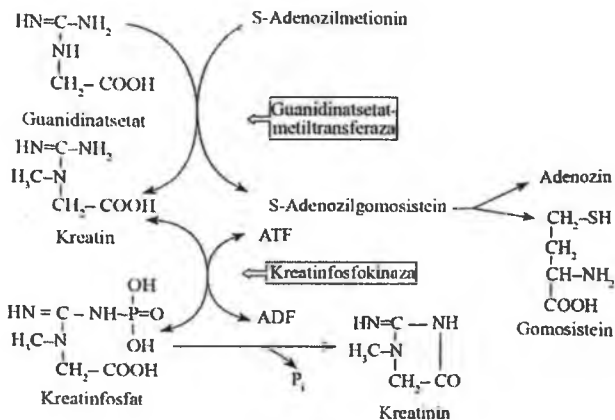
Metionin molekulasida metil g‘mhi olting‘g‘rt atomi bilan mustahkam bog‘langan, shu sababdan bir uglerodli fragmentning bevosita donori bo‘lib aminokislotaning faol shakli hisoblanadi.

Metioninning faollanish reaksiyasi. Metioninning faol shakli bo‘lib, S-adenozilmetionin (SAM) — aminokislotaning sulfon shakli hisoblanadi, u adozin molekulasiga metionin birikishidan hosil bo‘ladi. Adozin ATF gidrolizida hosil bo‘ladi. Bu reaksiyani barcha turdagi hujayralarda mavjud bo‘lgan metionin adoziltransferaza fermenti katalizlaydi. -S⁺-CH₃ stmkturasi SAMda — nostabil g‘ruh, metil g‘ruhining yuqori faolligini belgilaydi (shu sababdan “faol metionin» atamasi kiritilgan). Organizmdagi bu yagona reaksiya natijasida ATFning barcha uch fosfat qoldig‘i ajraladi. SAMdan metil g‘ruhi ajralishi va uning akseptor-birikmaga o‘tkazilishini metiltransferaza fermentlari katalizlaydi. Reaksiya natijasida SAM S-adenozilgomotsisteinga (SAG) aylanadi.

Transmetillanish reaksiyalariga misol sifatida kreatin sintezini keltiramiz. Kreatin mushaklarda energiyaga boy birikma-kreatinfosfat hosil qilish uchun zarurdir. Kreatin sintezi 2 bosqichda, 3 aminokislota - arginin, glitsin va metionin ishtirokida boradi. Buyraklarda g‘anidin- atsetat glitsinamidinotransferaza fermenti ta’sirida hosil bo‘ladi:



So‘ngra g‘anidinatsetat jigarga transportlanadi, u yerda uning metillanishi sodir bo‘ladi:



Kreatin qon orqali mushak va miya hujayralariga o'tkaziladi, u yerda undan yuqori energetik modda - kreatinfosfat hosil bo'ladi.

Bu reaksiya qaytar va kreatinkinaza fermenti bilan katalizlanadi. Ferment hujayra sitozoli va mitoxondriyalarida joylashgan bo'lib, organospetsifiklikka ega. Me'yorda qonda uning faolligi juda past. Kreatinkinazaning uch izofermenti aniqlangan. Kreatinfosfat ishlayotgan mushaklarni boshlang'ich davrda energiya bilan ta'minlashda muhim rol o'ynaydi. Nofermentativ defosforillanish natijasida, asosan mushaklarda, kreatinfosfat kreatiniga aylanadi va siydik orqali chiqariladi. Sutka davomida har bir insonda kreatinin chiqarilishi doimiy va mushak umumiy massasiga proporsional.

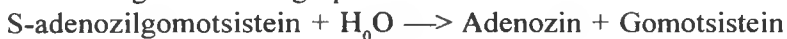
Siydik va qonda kreatin miqdorini aniqlash orqali sport tibbiyoti va ba'zi patologik holatlarda mushakning ishlash jadalligini aniqlashda foydalaniladi. Miokard infarkti, miopatiya, mushak distrofiyasi kabi kasalliklarni tibbiyotda tashxislash uchun kreatinkinaza fermenti va uning izoshakllari faolligi aniqlanadi.

Transmetillanish reaksiyalaridan shuningdek quyidagi moddalar sintezida foydalaniladi:

- noradrenalindan adrenalin sintezida;
- kamozindan anzerin sintezida;
- nukleotid va boshqalarda azot asoslarini metillashda;
- metabolitlar inaktivatsiyasi (gormon, mediator va boshqalar) va yot moddalar, dori vositalarini zararsizlantirishda.

Metionin regeneratsiyasi

Metillanish reaksiyasi organizmda muhim rol o'ynaydi va juda jadal kechib, metioninning ko'p sarflanishiga olib keladi. Metionin almashtirib bo'lmaydigan aminokislota, shu sababli almashtirib bo'ladigan aminokislotalardan (ser va gli) metionin regeneratsiyasi katta ahamiyatga ega. Metil g'ruhining ajralishi natijasida SAM S-adenozilgomotsisteinga (SAG) aylanadi, u gidrolaza ta'sirida adenzin va gomotsisteinga parchalanadi:



Gomotsistein yana qaytadan gomotsisteinmetiltransferaza ta'sirida metioninga aylanadi. Metil g'ruhining donori N⁵-metil-H₄-folatdir:

Bu reaksiyada metil g'ruhining oraliq tashuvchisi bo'lib, vitamin B₁₂ hosilasi - metilkobalamin kofermenti hisoblanadi.

Yuqorida aytilganidek, metionin — ahnashtirib bo'lmaydigan aminokislota, lekin gomotsisteindan regeneratsiyalanishi mumkin. Demak, aynan gomotsistein ahnashtirib bo'lmaydigan aminokislota, lekin uning yagona manbayi bo'lib metionin hisoblanadi. Ovqat tarkibi bida gomotsistein juda kam, shuning uchun metionin va gomotsisteinga bo'lgan inson talabi faqat ovqat metionini hisobiga ta'minlanadi.

Bir uglerodli fragmentlarning birlamchi donori bo'lib serin hisoblanadi. Hosil bo'lgan N⁵N¹⁰-metilen-H₄-folat N⁵-metil-H₄-folatgacha qaytariladi, metil g'ruhini kobalaminga (vitamin B₁₂) uzatadi. Metilkobalamin bevosita metionin regeneratsiyasida qatnashadi. Gomotsisteindan sistein sintezida foydalanish mumkin.

Bir uglerodli qoldiqlarning tashilishi.

Koferment va ularning boshqarilishi

Organizmda bir uglerodli qoldiqlarning birlamchi manbayi bo'lib serinning 0-uglerod atomi, glitsinning a-uglerod atomi, metioninning, xolinning -CH₂ g'ruhi, triptofan indol halqasining 2-uglerod atomi, gistidin imidazol halqasining 2-uglerod atomi hisoblanadi.

Misol tariqasida tetragidrofolat kislotasi (TGFK) kofermenti ishtirokida serindan glitsin sintezi va aksincha glitsindan serin sintezida, glitsinning katabolizmi natijasida bir uglerodli qoldiq metilen hosil bo'ladi.

Folat kislota, hayvon mahsulotlarida ham, o'simlik mahsulotlarida ham keng tarqalgandir. Folat kislotaning koferment shakllari uning tetragidrofolat kislota (H₂-folat) ga qaytarilgandan keyin hosil bodadi:

Metionin almashinuvida ham bir uglerodli qoldiq - CFL metil g'ruhi muhim rol o'ynaydi. Shuni ta'kidlash kerakki, TGFKning barcha koferment shakllari o'zaro bir-biriga o'tadi. Bir uglerodli qoldiqlar xilma-xil sintetik reaksiyalarda masalan, formil-metionil-tRNK hosil bo'lishida, purinlar, pirimidinlar, ayrim aminokislotalar (serin, glitsin va metionin) sintezida foydalanadi.

Antimetabolitlar haqida tushuncha. Organizmda metabolitlarga - (almashinuvning normal mahsulotlari) qarama-qarshi ta'sir qiluvchi moddalarga *antimetabolitlar* deyiladi. Masalan: suksinat va suksinatdegidrogenazadan iborat sistemaga uchinchi bir komponent malonat qo'shilsa, fermentativ reaksiya tormozlanadi. Malonat struktura jihatidan suksinatga o'xshashdir:



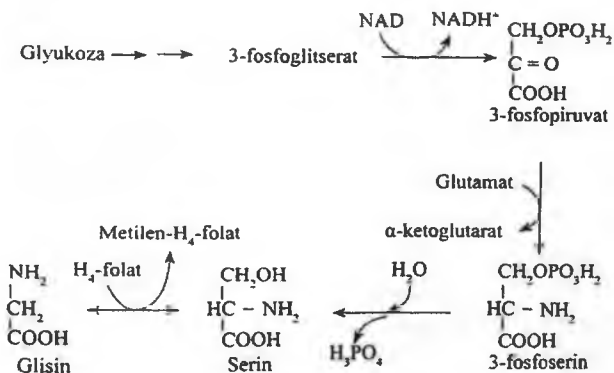
Suksinat - metabolit Malonat - antimetabolit

Shunga ko'ra, malonat suksinatdegidrogenaza bilan birikib uni ingibitsiyalab qo'yadi:

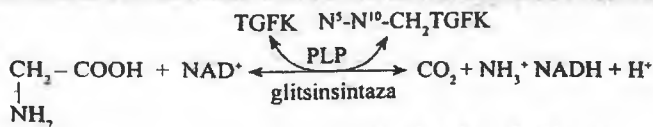
Hozirgi vaqtgacha ma'lum bo'lgan antimetabolitlar quyidagi g'ruhlarga bo'linadi: antivitaminlar (dikumarol, oksitiamin, dezoksipiridoksin va boshqalar); antigormonlar; antimediatorlar; antifermentlar; antiaminokislotalar; antipurinlar; antipirimidinlar; antikoag'lyantlar va boshqalar.

Tibbiyotda antimetabolitlar moddalar almashinuvini regulyatorlari va dori vositalari sifatida foydalaniladi. Masalan: o'sma ximioterapiyasida qo'llaniladigan 6-merkaptopurin, aminopterin, metatreksat - folat kislotasi, geparin - vitamin K, avidin - vitamin H, sulfanilamid preparatlari — paraaminobenzoy kislotasi (PABK) antimetabolitlaridir:

Serin bilan glitsin o'zgarishlarida kofaktori folat kislotasi unumlaridan iborat bo'lgan fermentlar asosiy rolni o'ynaydi. Serin almashinadigan aminokislotadir, uning uglerodli qismi glyukozadan hosil bo'ladi. Glyukoza metaboliti 3-fosfoglitserat degidriralanib, a-ketokislotaga - 3-fosfopiruvatga aylanadi. So'ngra transaminlanish va gidrolitik yo'l bilan fosfat ajralib chiqish reaksiyalari serin sintezining poyoniga yetkazadi, undan esa glitsin sintezlanadi:



Bu aminokislotalarning parchalanishida — piruvat, NH_3 , CO_2 va N5N10-metiltetragidrofolat hosil bo'ladi. Bu reaksiyalar glitsinsintaza ferment kompleksi (7.11-rasm) va serin-gidroksimetiltransferaza fermentlari ta'sirida boradi:

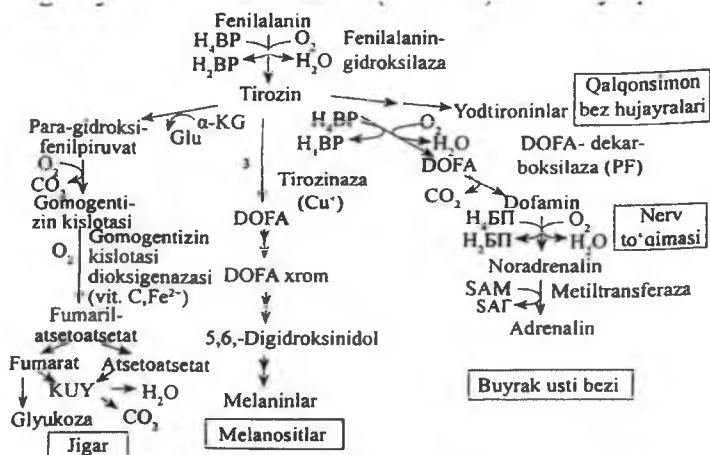


7.11-rasm. Glitsinning katabolizmi

Glitsinning a-uglerod va azot atomlari porfirin halqasining sintezida, glitsinning to'liq o'zi purin asosi, o't kislotalari va benzoat kislotalari bilan konyugatlar hosil qilishda, kreatin sintezida, serin esa - sfingozin, purin va pirimidin asoslari, xolin sintezida ishlatiladi.

Fenilalanin va tirozin almashinuvi. Hayvon to'qimalari fenilalaninning benzol halqasini sintezlay olmasligi tufayli u almashtirib

bo'lmaydigan aminokislotalarga kiradi. Tirozin esa ovqat bilan yetarli darajada istehsol qilinadi, to'liq almashtirib bo'ladigan aminokislotalarga kiradi. Fenilalaninning asosiy miqdori 2 yo'l bilan sarflanadi:



7.12-rasm. Fenilalanin va tirozin metaboli. KUY — katabolizmning umumiy yo'li

Fenilalanin va tirozin metabolizmi monooksigenaza — fenilalaningidroksilaza yordamida katalizlanadi, uning kofermenti — tetragidrobipterin (H_4BP). Ferment faolligi Fe^{2+} ga bog'liq va reaksiya qaytmas. H_4BP reaksiya natijasida digidrobipteringacha (H_2BP) oksidlanadi. Uning regeneratsiyasi digidropteridinreduktaza fermenti ish-tirokida boradi va bunda NADPH dan foydalaniladi.

Fenilalaninga nisbatan tirozin almashinuvi murakkabroq. Oqsil sintezida ishlatilganidan tashqari tirozin, turli to'qimalarda katexolaminlar, tiroksin, melaninlar o'tmishdoshi hisoblanadi va CO_2 hamda H_2O gacha parchalanadi.

Jigarda tirozinning oxirgi mahsulotlarga katabolizmi sodir bo'ladi. Katabolizmning spetsifik yo'li bir necha fermentativ reaksiyalarni o'z ichiga olib, fumarat va atsetoatsetat hosil bo'lishi bilan yakunlanadi.

Fenilalanin va tirozin almashinuvi ko'pgina gidroksillanish

reaksiyalari bilan bog'liq bo'lib, ulami oksigenazalar katalizlaydi. Oksigenaza fermentlari (gidroksilazalar) O_2 molekulasini va vodorod donori kofermentdan (ko'pincha — H_4BP) foydalanadi. Kataliz uchun oksigenazalarga kofaktorlar — Fe^{2+} yoki gem (ba'zilariga — Cu^+), yana ko'plariga vitamin C zarur. Oksigenazalar 2 g'ruhga bo'linadi:

Monooksigenazalar — kislorodning bir atomi reaksiya mahsulotiga birikadi, boshqasi H_2O hosil bo'lishida qatnashadi.

Dioksigenazalar — kislorodning ikkala atomi reaksiya mahsulot hosil bo'lishida ishlatiladi.

Biologik tizimlarda aromatik halqaning parchalanishining barcha jarayonlari yaponiyalik biokimyogar Osami Xayyashi tomonidan ochilgan dioksigenazalar bilan katalizlanadi. Benzol halqasining uzilishi natijasida maleilatsetoatsetat hosil bo'ladi, u *cis*- va *trans*-izomerlanish natijasida fumarilatsetoatsetatga aylanadi. Fumarilatsetoatsetatgidrolaza ta'sirida fumarilatsetoatsetatning gidrolizlanishi natijasida fumarat va atsetoatsetat hosil bo'ladi. Fumarat CO_2 va H_2O gacha oksidlanishi yoki glyukoneogenezda ishlatilishi mumkin. Atsetoatsetat — keton tanachasi, energiya hosil qilib, oxirgi mahsulotgacha oksidlanishi mumkin.

Pigment hujayra (melanotsit)larda tirozin to'q pigmentlar — melaninlar o'tmishdoshi hisoblanadi. Ularning 2 turi: eumelanin va feomelaninlar keng tarqalgan. Eumelaninlar (qora yoki jigarrang) — 5,6-digidroksiindol va uning ba'zi o'tmishdoshlarining erimaydigan yuqori molekulyar geteropolimerlari. Feomelaninlar — sariq yoki qizil-jigarrang polimerlar, ishqor eritmalarida eriydi. Ular, asosan, soch tarkibida bo'ladi. Melaninlar ko'z to'rt qavatida bo'ladi. Terining rangi melanotsitlarning taqsimlanishi va ulardagi melanin tuzi miqdoriga bog'liq.

Melaninlar sintezi — murakkab, ko'p bosqichli, tarqalgan jarayon. Tirozinning DOFAga aylanishi kabi I-reaksiyani tirozinaza katalizlaydi, kofaktor sifatida Cu^+ ionlari qatnashadi.

Qalqonsimon bezda uning gormonlari — yodtironinlar — tiroksin (tetrayodtironin) va triyodtironin sintezlanadi va chiqariladi. Bu gormonlar tirozinning yodlangan qoldiqlari bo'lib, ular qalqonsimon bez follikulalari bo'shlig'ida sintezlanadi.

Buyrak usti bezlari miya qismida va nerv to'qimasida tirozin

katexolaminlarning (dofamin, noradrenalin va adrenalin) o'tmishdoshi hisoblanadi. Nerv to'qimasi va buyrak usti bezlarida — katexolaminlar va melanotsitlarda — melanin hosil bo'lganda oraliq mahsulot sifatida dioksifenilalanin (DOFA) paydo bo'ladi. Lekin turli turdagi hujayralarda tirozinning gidroksillanishi turli fermentlar bilan katalizlanadi:

Melanotsitlarda - tirozinaza — Cu^{2+} -bog'liq ferment hisoblanadi.

Buyrak usti bezi va katexolaminergik neyronlarda — tirozingidroksilaza - Fe^{2+} -bog'liq ferment.

Tirozingidroksilaza, fenilalaningidroksilazaga o'xshab, koferment sifatida H_4BP dan foydalanadi. Uning fiziologik roli nihoyatda yuqori, chunki bu ferment boshqariluvchi va katexolaminlar sintezi tezligini belgilaydi. Tirozingidroksilaza faolligi quyidagilar natijasida o'zgaradi:

* allosterik boshqaruv (ingibitor- noradrenalin);

* fosforillanish/defosforillanish: proteinkinaza A ishtirokida fos - forillanish natijasida fermentning H_4BP koferment uchun K_m qiy- mati hamda noradrenalina bo'lgan moyilligi pasayadi, natijada tiro- zingidroksilaza faollanadi.

Feiment miqdori transkripsiya darajasida boshqariladi. DOFA-dekarboksilaza (koferment — PF) dofamin hosil bo'lishini kataliz- laydi, u dolamingidroksilaza (monooksigenaza) ishtirokida noradre- nalinga aylanadi. Ferment faolligi uehun Ca^{2+} , vitamin C va tetragid- robipterin zarur. Buyrak usti bezi miya qismida feniletanolamin- N-metiltransferaza noradrenalinning metillanishini katalizlaydi, natijada adrenalin hosil bo'ladi. Metil g'ruhining manbasi bo'lib SAM hisoblanadi. Dofamin va noradrenalin nerv impulslarini sinaptik o'tkazishda mediator hisoblanadi, adrenalin esa keng spektrli ta'sirga ega, energetik almashinuvni boshqaradi. Katexolaminlarning funksiyalaridan biri — yurak va qon tomir tizimini boshqarish.

Fenilalanin va tirozin almashinuvining buzilishi bilan bog'liq kasalliklar

Turli to'qimalarda fenilalanin va tirozin almashinuvida qatnashuvchi fermentlar nuqsoni bilan bog'liq bir necha irsiy kasalliklar ma'lum.

Fenilketonuriya. SogTom insonlar jigarida fenilalaninning ko'p bo'lmagan qismi (~10 %) fenillaktat va fenilatsetilglutamiga aylanadi. Fenilalanin katabolizmining fenilalaningidroksilaza katalizlaydigan bu yo'li tirozin o'zgarishi buzilganda asosiy bo'ladi. Bunday o'zgarish giperfenilalaninemiya va siydikda alternativ yo'l metabolitlarining — fenilpiruvat, fenilatsetat, fenillaktat va fenilatsetilglutamin miqdorining ko'payishi bilan kechadi. Fenilalanin-gidroksilaza nuqsoni fenilketonuriya (FKU) kasalligiga olib qiladi. FKUning 2 xil shakli farqlanadi.

Klassik FKU — fenilalaningidroksilaza genidagi mutatsiyalarga bog'liq irsiy kasallik, ferment faolligining pasayishi yoki to'liq inaktivlanishiga olib keladi. Bunda fenilalanin konsentratsiyasi qonda 20 - 30 marta (me'yorda — 1,0 - 2,0 mg/dl), siydikda me'yorga (30 mg/dl) nisbatan 100 — 300 marotaba ortadi. Fenilpiruvat va fenillaktat konsentratsiyasi siydikda, me'yorda umuman bo'lmagani holda, 300 - 600 mg/dl ga yetadi.

FKUning eng og'ir ko'rinishlari — aqliy va jismoniy livojlanishning ortda qolishi, qaltirash sindromi, pigmentatsiyaning o'zgarishidir. Davolanmaganda bemorlar 30 yoshgacha yashashi mumkin. Kasallikning chaqaloqlarda uchrash chastotasi — 1:10 000. Kasallik autosom-retsessiv turda nasldan-naslga o'tadi. FKUning og'ir ko'rinishlari miya hujayralariga fenilalanin, fenilpiruvat, fenillaktatlarning yuqori konsentratsiyalarining toksik ta'siri bilan bog'liq. Fenilalaninning yuqori konsentratsiyalari tirozin va tiptofanning gematoensefalik to'siq orqali o'tishini chegaralaydi va neyromediatorlar (dofamin, noradrenalin va serotonin) sintezini tormozlaydi.

Variantli FKU (kofermentga bog'liq giperfenilalaninemiya) — H₄BP metabolizmini nazorat qiluvchi genlardagi mutatsiya oqibatidir. Klinik ko'rinishlari klassik FKU ko'rinishlariga yaqin, lekin aynan to'g'ri kelmaydi. Kasallikning uchrashi — 1 mln chaqaloqqa 1 - 2 holat. H₄BP nafaqat fenilalaninning gidroksillanish reaksiyalari uchun, balki tirozin va triptofan uchun ham kerak, shuning uchun bu koferment yetishmaganda bu 3 aminokislotaning metabolizmi, shuningdek neyromediatorlar sintezi ham buziladi.

Hozirgi vaqtda FKUga javobgar gen mutatsiyasining tashxisini DNK diagnostikasi usullari (restriksion analiz va PZR) yordamida o'tkazish mumkin.

Tirozinemiyalar. Tirozin katabolizmining jigaridagi ba'zi o'zgarishlari tirozinemiya va tirozinuriyaga olib keladi. 3 turdagi tirozinemiya tafovut qilinadi.

I tur tirozinemiya (tirozinoz). Kasallik sababi fumarilatsetatni fumarat va atsetoatsetatga parchalanishini katalizlaydigan fumariatsetoatsetatgidroksilaza fermenti nuqsonidir. To'planadigan metabolitlar ba'zi fermentlar va aminokislotalar transport tizimlarining faolligini pasaytiradi. Bu o'zgarishning patofiziologiyasi murakkab. Tirozinozning o'tkir shakli chaqaloqlar uchun xosdir. Klinik ko'rinishlari — diareya, qusish va o'sishdan orqada qolish. Davolanmasa bolalar 6-8 oyda jigar yetishmovchiligidan nobud bo'ladi. Surunkali shakli o'xshash, lekin kam simptomlarga ega. 10 yoshda o'lim sodir bo'ladi. Bemorlar qonida tirozin miqdori me'yorga nisbatan bir necha marotaba yuqori. Davolash uchun tirozin va fenilalaninni kam saqlagan parhezdan foydalaniladi.

II tur tirozinemiya (Rixner-Xanxort sindromi). Kasallik sababi — tirozinaminotransferaza fermentining nuqsoni. Bemorlarda qonda tirozin konsentratsiyasi ko'paygan. Kasallikka ko'z, terining jarohatlanishi, yaqqol rivojlanmagan aqliy zaiflik, harakat koordinatsiyasining buzilishi xosdir.

Chaqaloqlar tirozinemiyasi (qisqa davrli). Kasallik paradoksifenilpiruvatni gomogentizin kislotaga aylantiruvchi paradoksifenilpiruvatdioksigenaza fermenti faolligining pasayishi natijasida vujudga keladi. Natijada bemorlar qonida para-gidrosifenilatsetet, tirozin va fenilalanin konsentratsiyasi ko'payadi. Davo- lashda oqsil va vitamin C kam saqlaydigan parhez beriladi.

Alkaptonuriya («qora siydik»). Kasallik sababi — gomogentizin kislotadioksigenazasidagi nuqson. Bu kasallik uchun siydik bilan ko'p miqdorda gomogentizin kislotaning ajralishi xarakterli, u havo kislorodi bilan oksidlanib, qora pigmentlar - alkaptonlar hosil qiladi. Bu metabolik o'zgarish XVI asrdayoq yozilgan bo'lib, kasallikning o'zi 1859-yilda yoritilgan. Kasallikning klinik ko'rinishlari bo'lib, havoda siydikning qorayishidan tashqari, biriktiruvchi to'qimaning pigmentatsiyasi (oxronoz) va artrit hisoblanadi. Uchrash chastotasi — 1 mln chaqaloqqa 2-5 holat. Kasallik autosom-retsessiv tipda nasldan naslga o'tadi. Hozirgi vaqtgacha nuqson genning geterozigot tashuvchilarini diagnostik aniqlash usullari topilmagan.

Albinizm. Metabolik o'zgarishning sababi — tirozinazaning tug'ma nuqsoni. Bu ferment melanotsitlarda tirozinning DOFAga aylanishini katalizlaydi. Tirozinaza nuqsoni natijasida melanin pigmentlarining sintezi buziladi. Albinizmning (lotincha *cilbus* — oq) klinik ko'inishlari — teri va soch pigmentlarining bo'lmasligi. Bemorlarda ko'pincha ko'tish pasaygan, yorug'tiqdan qo'tqadi. Bunday bemorlar uzoq vaqt quyosh ta'sirida bo'lsalar, teri saratoni rivojlanadi. Kasallikning uchrash chastotasi - 1:20000.

Katekolaminlar sintezining buzilishi turli nerv-psixik kasalliklarni keltirib chiqarishi mumkin, patologik o'zgarishlar ularning pasayishi va ko'payishida ham kuzatiladi.

Parkinson kasalligi. Kasallik miya qora substansiyasida dotamin yetishmaganda rivojlanadi. Bu eng keng tarqalgan nevrologik kasallik (60 yoshdan oshgan insonlar o'rtasida uchrash chastotasi - 1:200). Bu patologiyada tirozingidroksilaza, DOFA-dekarboksilaza faolligi pasaygan. Kasallik uch asosiy simptom bilan kechadi: akineziya (harakatlar chegaralangan), rigidlik (mushaklar zo'riqishi), tremor (qaltirash). Dofamin gematoensefalik to'siq orqali o'ta olmaydi va dori vositasi sifatida ishlatilmaydi. Parkinsonizmni davolashning quyidagi tamoyillari taklif qilinadi:

° dofaminning o'tmishdosh preparatlari bilan o'rnini bosuvchi davolash (DOFAhosilalari) — levodop, madopar, nakom va boshqalar;

° MAO ingibitorlari bilan dofamin inaktivlanishini kamaytirish (deprenil, nialamid, pirazidol va boshqalar).

Depressiv holatlar ko'pincha nerv hujayralarida dofamin va noradrenalin miqdorining pasayishi bilan bog'liq. Miyaning chakka qismida dofamin gipersekretsiyasi shizofreniyada kuzatiladi.

Xartnup kasalligi. Triptofan almashinuvining maxsus buzilishlariga xosdir. Siydik bilan ko'p miqdorda indolilatsetat, indolilatsetilglutamin va indikan ajralishi, ammo indolilsut kislotaning normal miqdorda ajralishi tufayli, ehtimol, metabolik o'zgarish triptofan almashinuvining 1-reaksiyasi bilan bog'liq bo'lib, asosan dekarboksillanish sodir bo'ladi. Terida pellagrasimon jarohatlanish, psixik o'zgarishlar, atakinez hamda giperaminoasiduriya kuzatiladi. Zamonaviy dalillarga ko'ra, Xartnup kasalligidagi metabolik nuqson triptofanning ichakda so'rilishi hamda triptofan va uning

almashinuv mahsulotlarini buyraklarda reabsorbsiyasining irsiy buzilishiga bog'liqdir.

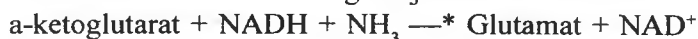
7.10. Ammiakni zararsizlantirish yo'llari

To'qimalarda aminokislotalar katabolizmi doimo 100 g/sut tezlikda boradi. Bunda aminokislotalarning dezaminlanishi natijasida ko'p miqdorda ammiak ajraladi. Bundan tashqari, ammiak organizmda biogen aminlarni dezaminlanishi, purin asoslarining dezaminlanishi, pirimidin asoslarining parchalanishidan ham hosil bo'ladi.

Ammiakning ma'lum qismi ichakda bakteriyalarning ovqat oqsillariga ta'siri natijasidahosil bo'Madi (ichakdaoqsillamingchirishi) va qonga qopqa vena orqali tushadi. Qopqa vena qonida ammiak konsentratsiyasi umumiy qonga nisbatan yuqori. Jigarda ammiakning katta qismi ushlanib qoladi, natijada qondagi uning miqdori yuqori bo'lmaydi. Me'yorda qonda ammiak konsentratsiyasi 0,4 - 0,7 mg/l (yoki 25 - 40 mkmol/l)dan ortmaydi. Qon va hujayra sitozolida pH fiziologik qiymatlarida ammiak ammoniy ioniga aylanadi - NH_4^+ , ionlanmagan NH_3 miqdori juda kam (~ 1 %).

Ammiak — zaharli modda. Uning konsentratsiyasining oz miqdorda ortishi organizmga, birinchi nabatda MNSga noxush ta'sir etadi. Miyada ammiak miqdorining 0,6 mmol gacha ortishi qaltirashni chaqiradi. Giperammoniemiya simptomlariga tremor, gaplami chalkashtirish, ko'ngil aynashi, qusish, bosh aylanishi, tutqanoqli qaltirash va xushdan ketish kiradi. Og'ir holatlarda letal natija bilan koma rivojlanadi.

Miya va umuman organizmga ammiakning toksik ta'sir mexanizmi ehtimol uning bir necha funksional tizimlarga ta'siri bilan bog'liqdir. Ammiak hujayra membranalari orqali oson o'tadi va mitoxondriyalarda glutamatdehidrogenaza boshqaradigan reaksiyani glutamat hosil bo'lish tomoniga siljitadi:



α -ketoglutarat konsentratsiyasining kamayishi quyidagilarga olib keladi:

- aminokislotalar almashinuvining pasayishi (transaminlanish reaksiyalari) va, demak, ulardan neyromediatorlar (atsetilxolin, dofamin va boshqalar) sintezining pasayishi;

- UKS tezligining pasayishi natijasida gipoenergetik holatlar;
- UKS metabolitlari konsentratsiyasining pasayishiga, bu CO_2 ning intensiv yutilishi bilan kechadigan, piruvatdan oksaloatsetat sintezi reaksiyalarining kuchayishiga olib keladi. CO_2 hosil bo'lishi va sarflanishining kuchayishi giperammonemiyada bosh miya hujayralari uchun xosdir.

Qonda ammiak konsentratsiyasining ortishi pH ni ishqoriy tarafga siljitadi (alkalozni chaqiradi). Bu o'z navbatida gemoglobinning kislorodga moyilligini oshiradi, natijada to'qimalarda gipoksiya, CO_2 to'planishi va gipoenergetik holatlar yuzaga keladi, bundan asosan bosh miya zarar ko'radi.

Ammiakning yuqori konsentratsiyalari nerv to'qimasida glutamatdan glutamin sintezini stimullaydi (glutaminsintetaza ishtirokida):

Neyrogliya hujayralarida glutaminning to'planishi ularda osmotik bosimning ortishi^a, astrotsitlar shishiga olib keladi va ko'p konsentratsiyada miya istisqosini chaqiradi. Glutamat konsentratsiyasining pasayishi aminokislota va neyromediatorlar almashinuvini - asosiy tormozlovchi mediatorni, xususan y-aminomoy kislota (GAMK) sintezini o'zgartiradi. GAMK va boshqa mediatorlar yetishmaganda nerv impulsining o'tkazilishi buziladi, qaltirash vujudga keladi.

NH_4^+ ioni sitoplazma va mitoxondriya membranalaridan umuman o'tmaydi. Ammoniy ionining qonda ko'payishi ion kanallariga raqobat qilish asosida bir valentli kationlar Na^+ va K^+ ning membranalar orqali o'tkazilishini o'zgartiradi, bu esa nerv impulslarining o'tkazilishiga ta'sir etadi.

To'qimalarda aminokislotalar dezaminlanish jarayonlarining yuqori jadalligi va qonda ammiakning juda past miqdori hujayralarda ammiakning bog'lanishi natijasida toksik bo'lgan moddalarning hosil bo'lishi va ularning organizmdan siydik bilan chiqarilishidan dalolat beradi. Bu reaksiyalarni ammiakning zararsizlantirish reaksiyalari deb hisoblash mumkin. Turli to'qima va a'zolarida bir necha turdagi shunday reaksiyalar aniqlangan.

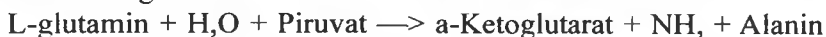
Organizm barcha to'qimalarida kechuvchi ammiakni bog'lashning asosiy reaksiyasi bo'lib, glutaminsintetaza ta'sirida glutaminning sintezi hisoblanadi:

Glutaminsintetaza hujayrining mitoxondriyasida joylashgan, fermentning ishlashi uchun kofaktor — Mg^{2+} ionlari zarur. Glutaminsintetaza aminokislotalar almashinuvidagi boshqaruvchi fermentlardan biridir va AMF, glyukoza-6-fosfat, shuningdek Gli, Ala va Gis bilan allosterik ingibirlanadi.

Glutamin yengillashgan diffuziya yodi bilan hujayra membranalardan oson transport qilinadi (glutamat faqat faol transport yo'li bilan) va to'qimalardan qonga o'tadi. Glutamin hosil bo'ladigan asosiy to'qimalari - mushaklar, miya va jigardir. Qon bilan glutamin ichak va buyraklarga transportlanadi.

Ichak hujayralarida glutaminaza fermenti ta'sirida amid azotining ammiak holatida gidrolitik ajralishi sodir bo'ladi:

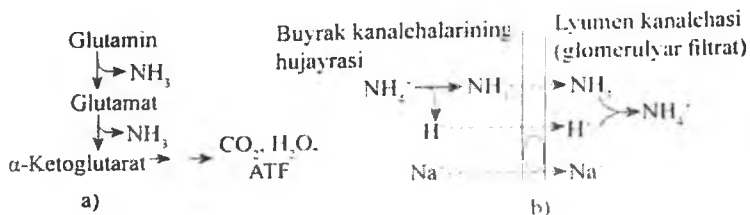
Reaksiya natijasida hosil bo'lgan glutamat piruvat bilan transaminlanishga uchraydi. Glutamin kislotaning a-aminog'ruhi alanin tarkibiga o'tkaziladi:



Alanin ko'p miqdori ichakdan qopqa vena qoniga tushadi va jigarda yutiladi. Hosil bo'lgan ammiakning 5 % najas tarkibida chiqarib yuboriladi, oz miqdori qopqa vena orqali jigarga tushadi, qolgan ~90% buyrak orqali chiqariladi.

Buyraklarda ham glutaminaza ta'sirida glutaminning gidrolizi sodir bo'lib, ammiak hosil bo'ladi (7.13-rasm). Bu jarayon organizmda kislota-ishqor muvozanatini boshqarish mexanizmlaridan biri bo'lib, osmotik bosimni ushlab turishda muhim kationlarni saqlaydi. Buyrak glutaminazasi atsidozda induksiyalanadi, hosil bo'lgan ammiak modda almashinuvining nordon mahsulotlarini neytrallaydi va ammoniy tuzlari shaklida siydik bilan ekskretsiyalanadi. Bu reaksiya organizmni Na^+ va K^+ ionlarini yo'qotishdan himoyalaydi. Aikalozda buyraklarda glutaminaza miqdori pasayadi:

Qonda glutaminning yuqori miqdori va uning hujayralarga oson kirishi glutamindan ko'p anabolik reaksiyalarda Ibydalanish imkonini beradi. Glutamin organizmda azolning asosiy donoridir. Glutaminning amidli azoti purin va pirimidin nukleotidlari, asparagin, amino'glevodlar va boshqa birikmalarning sintezida Ibydalaniladi.



7.13-rasm. Buyraklarda ammiakning hosii boHishi (a) va skskreitsiyasi (b)

Buyraklarda sutkada 0,5 g ammoniy tuzlari hosi! bo‘ladi va chiqariladi.

Ammiakni zararsizlantirishning yana bir reaksiyasi bo‘lib, asparaginsintetaza ta’sirida asparagin sintezi hisoblanadi. Bu fermentning 2 izoshakli mavjud — glutamin va ammiakka bog‘liq, ular amid g‘ruhining turli donorlaridan foydalanadilar. Birinchisi hayvon hujayralarida faoliyat ko‘rsatadi, ikkinchisi asosan bakteriya hujayralarida, lekin hayvonlarda ham boHadi. Lekin ammiakni zararsizlantirishning bunday yo‘li inson hujayralarida kam foydalaniladi va u glutaminga nisbatan ko‘proq energiya (ikki makroergik bog» energiyasi) talab etadi.

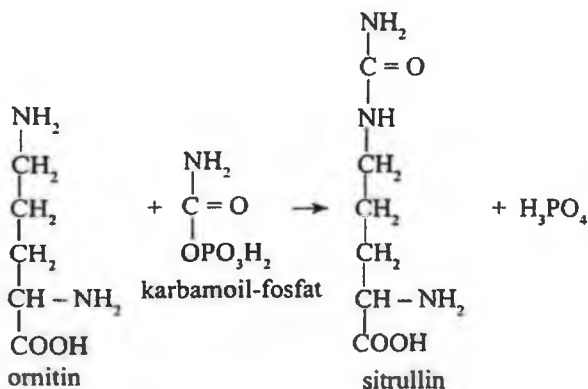
7.11. Siydikchil hiosintezi

Ammiakning asosiy qismi jigarda siydikchil sintez qilish yo‘li bilan zararsizlantiriladi. Organizmdan chiqarilayotgan azotning 90% ini siydikchil azoti tashkil etadi. Siydikchil sintezi siklik jarayon bo‘lib, u 1932-yilda G. Krebs va K. Genzelyayt tomonidan kashf etilgan. Shuning uchun uni Krebsning siydikchil hosil qilish omitin sikli deb ataladi.

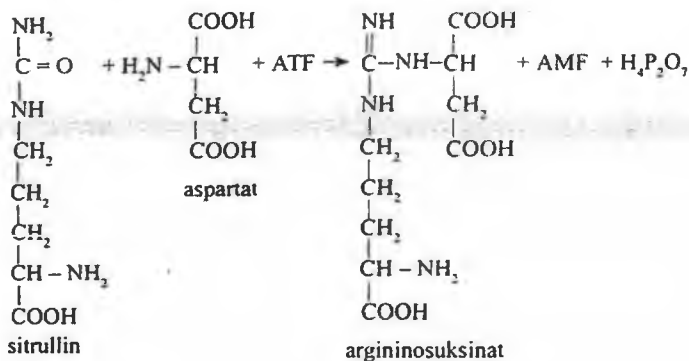
Jarayonning 1-reaksiyasida ammiak uglerod dioksidi bilan bogdanib karbamoilfosfat hosil qiladi, bunda 2 molekula ATF sarflanadi. Reaksiya gepatotsit mitoxondriyalarida karbamoiltosfatsintetaza I fermenti ta’sirida kechadi:

So‘ngra karbamoilfosfat omitin sikliga qo‘shiladi va siydikchil sintezida foydalaniladi. Omitin-karbamoiltransferaza fermenti ta’sirida karbamoilfosfatning karbamoil g‘ruhi a-aminokislota bo‘lmish

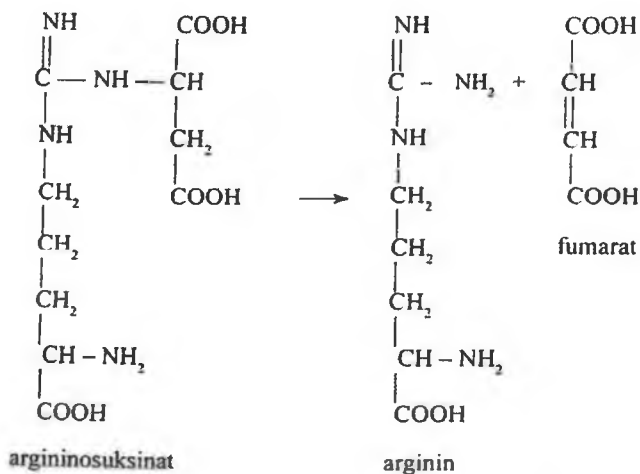
— ominga o'tkaziladi va boshqa a-aminokislota — sitrullin hosil bo' - ladi:



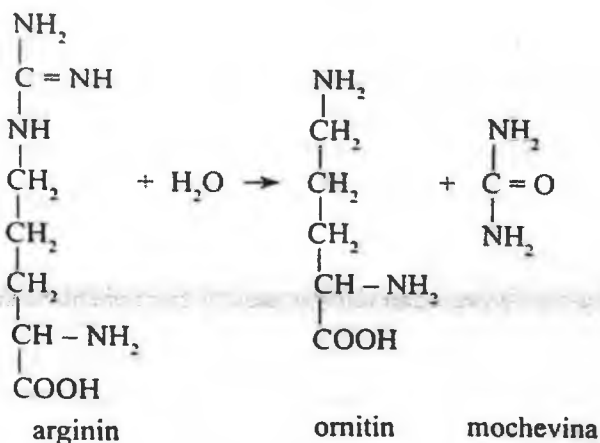
Keyingi reaksiyada argininosuksinatsintetaza sitiullinni aspartat bilan bog'laydi va argininosuksinat hosil qiladi. Bu ferment faolligi uchun Mg^{+2} ionlari bo'lishi kerak. Reaksiyada 1 mol ATF sarflanadi, lekin 2 makroergik bog' energiyasidan foydalaniladi. Aspartat - siydikchilning ikkinchi azot atomining manbayidir:



So'ngra argininosuksinatliaza fermenti argininosuksinatni arginin va fumaratga parchalaydi, bunda aspartatning aminog'ruhi arginin molekulasiga o'tadi:

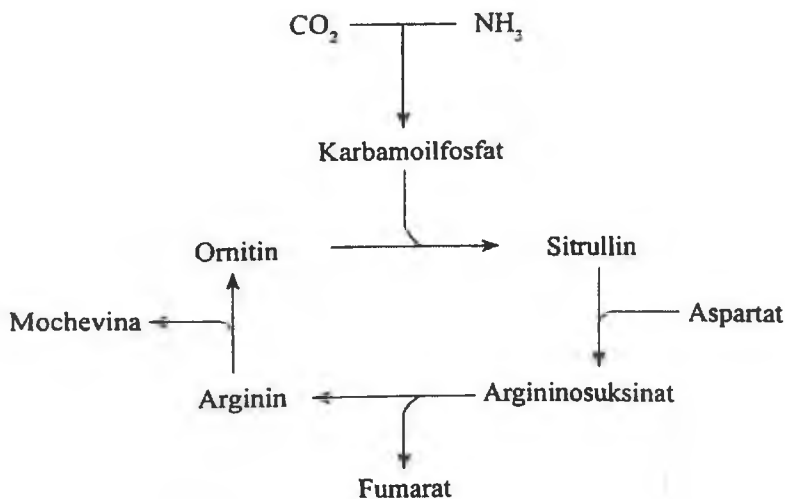


Arginaza ta'sirida arginin siydikchil hosil bo'ladi:



Arginazaning kofaktorlari Ca^{2+} yoki Mg^{2+} ionlari. Arginning struktur analoglari bo'lgan ornitin va lizinning yuqori konsentratsiyalari bu fermentning faolligini pasaytiradi. Hosil bo'lgan ornitin karbamoilfosfatning yangi molekulasini bilan reaksiyaga kirishadi va sikl yopiladi. Ornitin siklining umumiy sxemasi 7.14-rasmda keltirilgan.

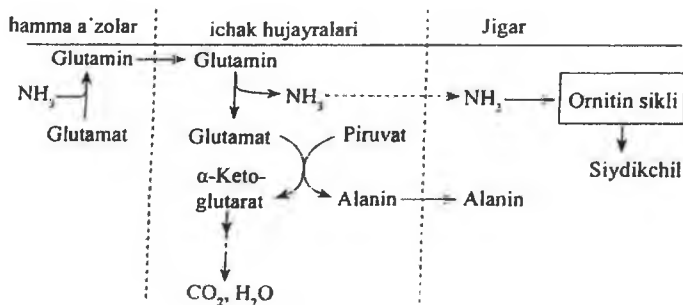
Jarayonning birinchi ikki reaksiyasi gepatotsit mitoxondriyalarida kechadi. So'ngra bu reaksiyaning mahsuloti bo'lmish sitrullin sitozolga transportlanadi va u yerda keyingi jarayonlar kechadi.



7.14-rasm. Ornitin siklining sxematik ko'rinishi

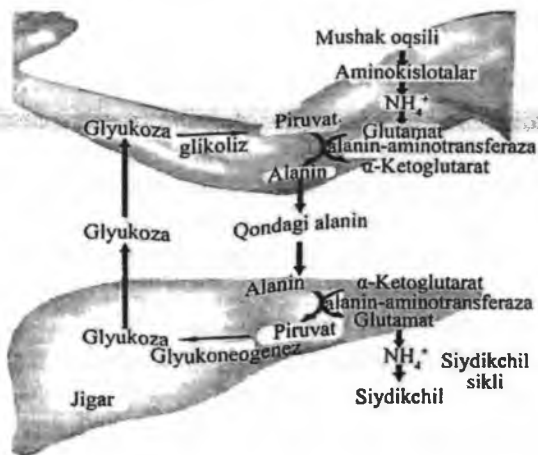
Karbamoilfosfatsintetaza I sarflaydigan ammiak jigarga qopqa vena yordamida olib kelinadi. Boshqa manbalarning, shuningdek jigarda glutamin kislotasining oksidianishli dezaminlanishining roli sezilarli darajada kam.

Miya va ba'zi boshqa a'zolarida qaytar reaksiyani katalizlovchi glutamatdehidrogenaza ta'sirida a-ketoglutaratning qayta aminlanishi sodir bofladi. Lekin ammiakni zararsizlantirishning bu yo'li to'qimalarda kam ishlatiladi, chunki glutamatdehidrogenaza asosan glutamatning dezaminlanish reaksiyasini katalizlaydi. Agarda glutaminning keyin hosil bo'lishi hisobga olinsa, reaksiya hujayra uchun foydali, chunki 2 molekula NH_3 ni bog'lashga imkon beradi. Mushaklar va ichakdan ortiqcha miqdordagi ammiak asosan alanin holatida chiqariladi. Bu mexanizm zarur, chunki mushaklarda glutamatdehidrogenaza faolligi yuqori emas va bilvosita dezaminlanish kam samarali. Shuning uchun mushaklarda azotni chiqarishning yana bir yo'li bor. Bu a'zolarida alanin hosil bo'lishini quyidagi sxemada ko'rsatish mumkin (7.15-rasm):



7.15-rasm. Ammiakdan siydikchilgacha boʻladigan oʻzgarishlar

Turli aminokislotalar aminogʻruhi transaminlanish reaksiyalari yordamida piruvatga oʻtkaziladi, uning asosiy manbai boʻlib glyukozaning oksidlanish jarayoni hisoblanadi. Mushaklarning massasi katta boʻlganligi, jismoniy ishda glyukoza taol ishlatilganligi, shuningdek aminokislotalar parchalanishi hisobiga koʻp energiya olganligi sababli, mushaklar koʻp alanin ajratadi. Hosil boʻlgan alanin jigarga boradi, u yerda bilvosita dezaminlanadi. Ajralgan ammiak zararsizlantiriladi, piruvat esa glyukoneogenezga qoʻshiladi. Glyukoza jigardan toʻqimalarga oʻtkaziladi va u yerda glikoliz jarayonida yana piruvatgacha oksidlanadi (7.16-rasm).



7.16-rasm. Ammiakdan siydikchilgacha boʻladigan oʻzgarishlar

Argininosuksinat sintezi uchun zarur bo'lgan aspartat jigarda oksaloatsetatning alanin bilan transaminlanishi natijasida hosil bo'ladi. Alanin, asosan, mushak va ichak hujayralaridan tushadi. Bu reaksiya uchun oksaloatsetatning manbasi ornitin sikli reaksiyalarida hosil bo'lgan fumaratning o'zgarishi deb hisoblash mumkin. Fumarat sitrat siklidagi ikki reaksiya natijasida oksaloatsetatga aylanadi, undan transaminlanish yo'li bilan aspartat hosil bo'ladi. Shunday qilib, ornitin sikli bilan fumaratdan aspartatni regeneratsiya qilish sikli birgalikda sodir bo'ladi. Bu siklda alanindan hosil bo'lgan piruvat glyukoneogenez uchun sarflanadi.

Omitin sikli uchun aspartatning yana bir manbasi bo'lib, oksaloatsetatning glutamat bilan transaminlanishi hisoblanadi. Jarayonning boshqariluvchi bosqichlari - karbamoilfosfat va sitrullin sintezlari hamda arginaza yordamida boradigan oxirgi bosqich. Insonning me'yorda ovqatlanishi va o'rta darajadagi jismoniy zo'riqishlarida ornitin sikli ishlashining samaradorligi uning imkoniyatlarining 60% ni tashkil etadi. Imkoniyatlarning zaxirasi ovqat bilan ko'p oqsil qabul qilganda giperammoniemiyaning rivojlanmasligi uchun zamrdir. Uzoq muddat jismoniy ish bajarganda yoki uzoq ochlikda to'qima oqsillari parchalanganda siydikchil sintezining tezligi ortadi. To'qima oqsillarining jadal parchalanishi bilan boradigan ba'zi patologik holatlar (qandli diabet va boshqalar) ornitin siklining faollanishi bilan kechadi.

Ko'p miqdorda oqsil iste'mol qilinganda jigarda ornitin sikli fermentlarining miqdori ortadi, bu esa siydikchil sintezining jadallashuviga olib keladi.

Giperammonemiya. Ammiakni zararsizlantirish reaksiyalarining buzilishi qonda ammiak miqdorining ko'payishi - giperammoniemiyaga olib keladi, bu esa organizmga toksik ta'sir etadi. Giperammoniemiyaning sabablari jigarda ornitin sikli fermentlarining genetik nuqsonlari, shuningdek sirroz, gepatit va boshqa kasalliklarda jigaming ikkilamchi jarohatlanishi bo'lishi mumkin. Omitin sikli 5 fermentning nuqsonlariga bog'liq 5 irsiy kasalliklar ma'lum.

Turli etiologiyali gepatitlarda va ba'zi virusli kasalliklarda ornitin siklining o'zgarishi kuzatiladi. Gripp virusi va boshqa respirator virusli infeksiyalar karbamoilfosfatsintetaza I faolligini pasaytiradi. Jigarning sirroz va boshqa kasalliklarida ham ko'pincha

giperammonemiya kuzatiladi.

Siydikchil sintezida qatnashuvchi u yoki bu ferment faolligining pasayishi qonda bu ferment substrati va uning o'tmishdoshlari to'planishiga olib keladi. Argininosuksinatsintetaza fermenti nuqsonida sitrullin miqdori ortadi (sitrullinemiya); arginaza nuqsonida — arginin, argininosuksinat, sitrullin konsentratsiyasi va boshqalar ortadi. I va II giperammonemiyalarda ornitinkarbamoiltransferaza nuqsoni natijasida mitoxondriyalarda karbamoilfosfat to'planadi va sitozolga chiqadi. Bu pirimidin nukleotidlari sintezi tezligining ko'payishini chaqiradi (karbamoilfosfatsintetaza II faollanishi natijasida), bu esa orotat, uridin va uratsil to'planishiga va siydik bilan chiqarilishiga olib keladi. Barcha metabolitlarning miqdori ko'payadi va ovqat tarkibida oqsil miqdori ko'payganda bemorlar holati yomonlashadi. Kasallik kechishining og'irligi ferment faolligining pasayishi darajasiga bog'liq.

Ornitin sikli barcha o'zgarishlari qonda ammiak, glutamin va alanin konsentratsiyasining ko'payishiga olib keladi. Giperammonemiya quyidagi simptomlar paydo bo'lishi bilan kechadi: ko'ngil aynashi, qaytalanuvchi qusish, bosh aylanishi, tirishish, hushdan ketish, miya istisqosi (og'ir holatlarda), aqliy rivojlanishdan ortda qolish (surunkali tug'ma shaklida).

Giperammonemiyaning barcha simptomlari — ammiakning MNS ta'siri natijasidir.

Turli turdagi giperammonemiyani tashxis qilish uchun qonda ammiak miqdori, qon va siydikda ornitn sikli metabolitlari, jigar biopstatida fermentlar faolligi aniqlanadi. Tashxisning asosiy belgisi — qonda ammiak konsentratsiyasining ko'payishidir. Qonda ammiakning miqdori 6000 mkmol/l ga yetishi mumkin (me yorda — 60 mkmol/l). Lekin ko'p surunkali shakllarda ammiak miqdori faqat oqsilli yuklama yoki o'tkir asoratlangan kasalliklarda ko'payishi mumkin.

Omitin siklining turli nuqsonlari bo'lgan bemorlarni davolash asosan kam oqsilli parhez hisobiga qonda ammiak konsentratsiyasini pasaytirish, ratsionga aminokislotalarning ketoanaloglarini kiritish va ammiak chiqarilishini quyida keltirilgan usulda stimullashga asoslangan. Ammiakning chiqarilishini stimullash usullari:

° fenilatsetilglutamin va gippur kislota tarkibida NH₂ ni bog'lash

va chiqarish;

- bloklanmagan reaksiyalardan tashqari hosil bo'luvchi siklning oraliq metabolitlari (arginin, sitrullin va glutamat) konsentratsiyasini oshirish.

Karbamoilfosfatsintetaza I nuqsoni bo'lgan bemorlarga ovqatga qo'shimcha sifatida fenilatsetatni qo'shishganda, uning glutamin bilan konyugatsiyasi natijasida fenilatsetilglutamin hosil bo'ladi, u buyraklar orqali ekskretsiyalanadi. Bunda bemorlarning holati yaxshilanadi, chunki glutamin sintezining faollanishi sodir bo'ladi va qonda ammiak konsentratsiyasi kamayadi. Xuddi shunday ta'simi benzoat ko'rsatadi, u glitsin molekulasini bog'lab oladi. Hosil bo'lgan gippur kislotasi siydik bilan chiqariladi. Gippurat ta'sirida organizmdan azot chiqariladi. Glitsinning yetishmasligi uning serindan sintezlanishi hisobiga kompensatsiyalanadi. Bunda glitsin hosil bo'lishi bir molekula ammiak bog'lanishi bilan kechadi.

Giperammoniemiyaning II turida (omitinkarbamoiltransferaza nuqsoni) katta miqdorda sitrullinni kiritilishi aspartatdan siydikchil sintezini stimullaydi, bu ham organizmdan azotni chiqarishga olib keladi. Argininosuksinaturiyada katta miqdorda argininni kiritish (argininosuksinatliaza nuqsoni) omitin regeneratsiyasi va sitrullin argininosuksinat tarkibida azotni chiqarilishini stimullaydi.

8-BOB

NUKLEOTIDLAR ALMASHINUVI VA VAZIFALARI

8.1. Nukleoproteinlarning hazmlanishi va so‘rilishi

Nukleotidlar (nukleozidfosfatlar) - organik birikmalar g‘ruhi, nukleozidlarning fosforli efiirlari hisoblanadi. Ularning asosiy funksiyalari:

1. Mononukleotidlar nuklein kislotalarning o‘tmishdoshlari va tarkibiy qismlari bo‘lib xizmat qiladi;

2. ADF-ATF sikli moddalarning oksidlanishi energiyasini organizmdagi endergonik jarayonlarda foydalaniladigan energiyaga aylanishida ishtirok etadi. Ba‘zi reaksiyalarda boshqa nukleotidlar ham xuddi shunday rolni ado etishi mumkin;

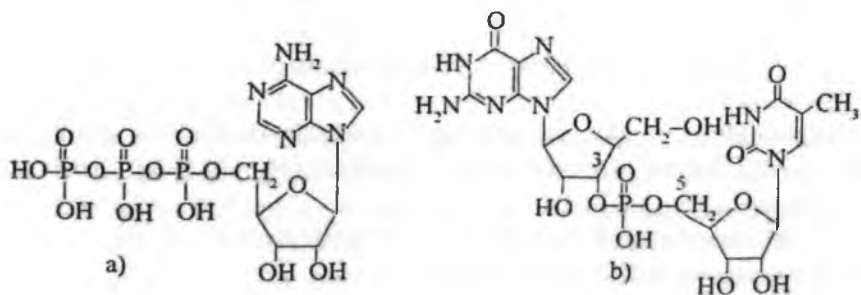
3. Adenilat kislota qoldig‘i degidrogenazalar (NAD, NADF, FAD) kofermentlari va atsillanish kofermenti (KoA) tarkibiga kiradi; UTF, GTF va STF monosaxarid qoldiqlarini olib o‘tish reaksiyalarida koferment rolini bajaradi; STF xolintransferaza kofermenti bo‘lib xizmat qiladi.

4. 3',5'-sAMF va 3',5'-sGMF mononukleotidlar hujayra ichidagi effektor sistemalariga gormonal va boshqa signallarni o‘tkazishda vositachi bo‘lib hisoblanadi.

Organizmning hamma hujayralari amalda nukleotidlar sintezlashga qodirdir. Bundantashqari, ovqat va organizm o‘z o‘qimlarining nuklein kislotalari, nukleotidlar manbai bo‘lib xizmat qiladi, lekin bu manbalar ikkinchi darajali ahamiyatga ega bo‘ladi.

Ovqat tarkibida qabul qilingan nukleoproteinlarning hazmlanishi va so‘rilishi oshqozon-ichak yo‘lida amalga oshiriladi. Oshqozon shirasi tarkibidagi xlorid kislota ta‘sirida nukleoproteinlar oqsil va nuklein kislotaga parchalanadi. Ovqat tarkibidagi boshqa oqsillar kabi oqsil qismi proteolitik fermentlar ta‘sirida gidrolitik yo‘l bilan aminokislotalargacha parchalanadi.

Nuklein kislotalari ichakda me'da osti bezi shirasining nukleazalari DNK-aza va RNK-azalar ta'sirida parchalanadi. RNK-aza ta'sirida pirimidin mononukleotidlar, di- va trinukleotidlar aralashmasi va RNKazaga turg'un oligonukleotidlar hosil bodadi. DNK-aza ta'sirida dinukleotid, oligonukleotid va mononukleotid hosil bodadi (8.1-rasm):



8.1-rasm. Nukleotidlarning tuzilishi (a) va fosfodiefir bog'ining hosil bo'lishi (b)

Ichak shirasi tarkibida polinukleotidaza, nukleozidaza va fosfatazalar bo'ladi. Bu fermentlarning ta'sirida mononukleotid va nukleozidlar hosil bo'ladi. Ichakda mononukleotidlar nospetsifik fosfatazalar (nordon va ishqoriy) ta'sirida parchalanadi, mononukleotidlar nukleozid va fosfat kislotagacha parchalanadi va ular so'riladi. Mononukleotidlar ham so'rilishi mumkin, ularning parchalanishi ichak shilliq qavat hujayralarida sodir bo'ladi. Asosan nukleozidlar so'riladi, shunday holda azot asoslarining ma'lum qismi organizmda nuklein kislotalarning sintezi uchun foydalaniladi. To'qimalarda DNK gidrolizini qator fermentlar amalga oshiradi:

1. Endonukleazalar DNK, RNK molekulasidagi ichki nukleotidlar orasidagi bog'larni uzadi, nuklein kislotalar depolimerizatsiyasini vujudga keltirib oligonukleotidlar hosil qiladi;

2. Ekzonukleazalar DNK molekulasidagi oxirgi nukleotidlarni ketma-ket ajratadi va ular DNK-azalar deb ham ataladi.

Gidrolitik nukleazalardan tashqari nuklein kislotalar parchalanishini katalizlovchi fermentlar mavjuddir. Masalan, transferaza reaksiyasi yordamida. Ular bir mononukleotid ribozasi 5'-uglerod

atomidagi fosfat kislota qoldig'ini qo'shni mononukleotid 2'-uglerod atomiga o'tkazadi. Bu nukleotidlar o'Ttasidagi bog'larning uzilishi va bir mononukleotidni o'ziga riboza 2'- va 3'-uglerod atomlar o'Ttasida fosfodiefir bog'i hosil bo'lishi bilan boradi. Hozirgi vaqtda DNK va RNKning parchalanishini katalizlovchi nukleazalar g'ruhi ochilgan.

Dezoksiribonukleaza I. DNK molekulasini bitta zanjiridagi dezoksiriboza 3'-uglerod atomi va fosfat qoldig'i o'rtasidagi ichki fosfodiefir bog'larning uzilishini katalizlaydi, natijada past molekullari oligodezoksiribonukleotidlar hosil bo'ladi:



Reaksiya mahsulotlari orasida, shuningdek, mono-vadinukleotidlar ham ochilgan. Oshqozon osti bezi DNKzasi bu fermentlarning vakili bo'lib hisoblanadi. Ulardan biri (DNK-aza I) toza holatda ajratilgan, uning tarkibida 257 aminokislota qoldiqlarining ketma-ketligi aniqlangan. Ferment pH 6,8-8,0 da eng yuqori faolikka ega bo'lib, 2 valentli Mg^{*2} va Mn^{*2} ionlari bilan faollashadi va fermentativ reaksiyaning oxirgi mahsuloti boimish oligonukleotidlar ta'sirida ingibirlanadi.

Dezoksiribonukleaza II. DNK ikkala zanjiridagi juft fosfodiefir bog'larning uzilishi natijasida yirik oligodezoksiribonukleotidlarni hosil qiladi. Ularning vakili bo'lib, taloqdan ajratilgan, molekulyar og'irligi 38000D, 343 aminokislota qoldig'idan tarkib topgan DNK-aza II hisoblanadi. Bu DNK-aza tarkibida glyukozamin ochilgan. Bu ferment ham metall ionlari bilan faollanadi, anionlar tomonidan ingibirlanadi, pH 5,5 va 5,8 oraligida optimal.

Bu fermentlardan tashqari, yana (asosan, mikroorganizmlarda) ekzodezoksiribonukleazalar ochilgan, ular DNK molekulasidagi fosfodiefir bogiarni gidrolizlab, oxirgi 5'-dezoksiribonukleotidlarni ajratadi. Masalan, *E.Coli* dan shunday to'rtta ferment ajratilgan bo'lib, ular ekzodezoksiribonukleaza I, II, III va IV deb belgilanadi.

Restriktazalar - nukleaza tipida ta'sir etuvchi fermentlar bo'lib, begona (asosan, faglarni) DNKning palindrom strukturaga ega molekuladagi aniq qismlarining parchalanishini katalizlaydi. *E.Coli* dan 2 ta shunday restriktaza ajratilib, xususiyatlari o'rganilgan va EcoRI va EcoRII deb belgilangan. Restriktazalar aniq spetsifik ta'sir koisatadi, shuning uchun fag va viruslar DNKsidagi nukleotid qoldiqlari ketma-ketligini aniqlashda ulardan foydalaniladi. Bundan

tashqari, restriktazalarning bu xususiyati gen injeneriyasida DNKning ma'lum fragmentlarini «kesish» va ularni bakterial DNK genomiga «kiritish»da (rekombinant DNKlarni olishda) amaliy jihatdan ko'p qo'llanilmoqda. Natijada hujayraga unga avval xos bo'lmagan irsiy belgilar o'tkaziladi. Ushbu tekshiruvlarning nazariy va amaliy qiymatini baholash qiyin.

RNKni gidrolitik parchalanishini katalizlovchi yaxshi o'rganilgan fermentlardan biri - ribonukleaza I dir. U RNK molekulasini ichki fosfodiefir bog'larini gidrolizlaydi. Ko'pincha hayvonlar oshqozon osti bezidan ajratilgan RNK-azalar 124 aminokislota qoldig'idan tarkib topgan bo'lib, aminokislotalarning ketma-ket joylashishi bilan farqlanadi; ba'zi RNK-azalarning uchlamchi strukturasi aniqlangan.

Nogidrolitik yo'l bilan DNK va RNKning parchalanishini amalga oshiruvchi fermentlar sifatida polinukleotid-fosforilaza va DNK-glikozidazalarni ko'rsatish mumkin. S.S. Debov laboratoriyasida mikloblai polinukleotid-fosforilazasining fizik-kimyoviy xususiyatlari va biologik vazifasi batafsil o'rganilgan. Fermentning ta'sir mexanizmi nukleotid qoldiqlarini RNKdan neorganik fosfatga o'tkazilishidan iborat, bunda ribonukleotiddifosfat (RDF) hosil bo'ladi:

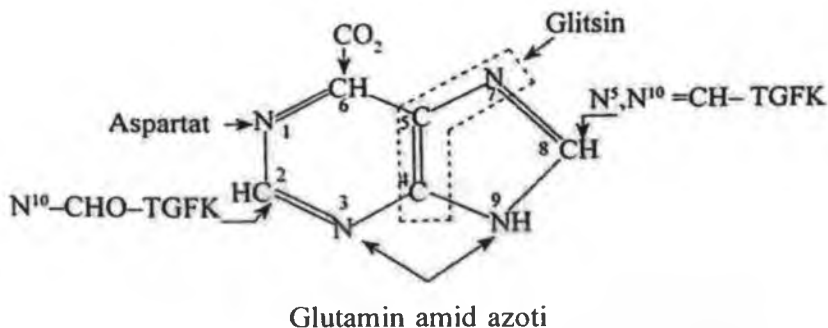


Fement *in vivo* sharoitida hujayra RNKlarini, asosan mRNKni, nu leoziddifosfatlarga parchalab, hujayradagi noorganik fosfat miqotini oshqarishdaqatnashadi. Polinukleotid-fosforilazaningyanabir muhim xususiyati *in vitro* tajribalarda erkin nukleoziddifosfatlardan ketma-ketlikdagi poliribonukleotidlarni sintezlashdir.

Shunday qilib, DNK-glikozidaza DNK molekulasini reparatsiya jaiayon anda muhim vazifani bajaradi. Hujayradagi turli ekzo- va en onukleazalarni nuklein kislotalarga ketma-ket ta'siri natijasida u ar n o va dezoksiribonukleozid-3'- va 5'-fosfatlarga parchalanadi. Keyinchalik hosil bo'lgan moddalarning parchalanishi, mononukleotid, nukleozid va keyinchalik erkin azot asoslarini fermentativ o'zgarishlari bilan bog'liq. Gidrolizning I bosqichida 3'- va 5'-nukleotidaza ta'sir etadi. U mononukleotidlarni erkin nukleozidlargacha, uglevod qoldig'idagi C-3' yoki C-5' atomlaridan noorganik fosfatni ajratish orqali parchalanish bilan boradi. II bosqichda nukleoziddan riboza qoldig'i erkin fosfat kislotaga o'tkaziladi, natijada riboza-1-fosfat va erkin azot asosi hosil bo'ladi.

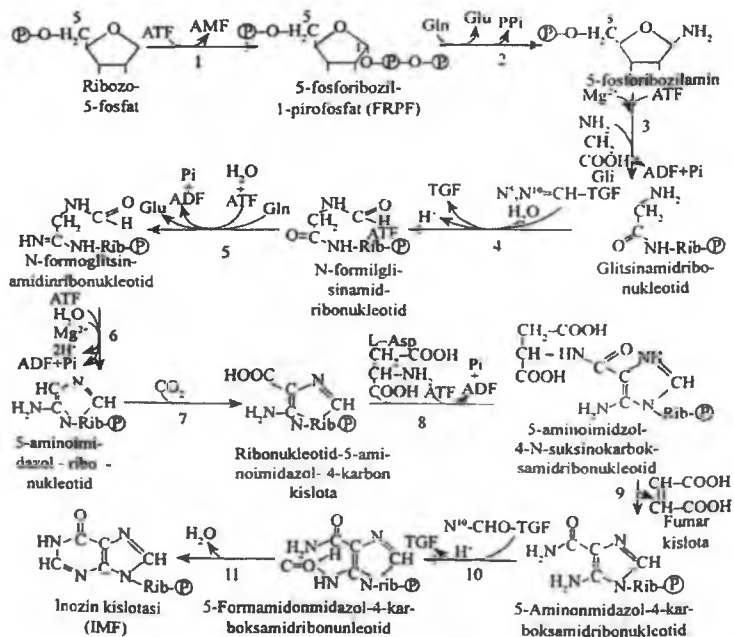
8.2. Purinli nukleotidlar biosintezi

1948-yilda Byukenen hayvonlarga turli radioaktiv moddalarni berish orqali sintezlanayotgan purin halqasida radioaktivlik joylashishini aniqlab, o'tmishdoshlarning tabiatini o'rganishga muvaffaq bo'ldi. Bu tekshiruvlarning natijasini quyidagi sxemada ko'rsatish mumkin:



Sxemadan ko'rinib turibdiki, glitsin 4-, 5-ugleiod va azot atomining o'tmishdoshidir. Formil radikal tetragidrofolat ishtirokida 2- va 8-uglerod atomlarining ham o'tmishdoshi bo'ladi. Glutaminamid g'ruhining azoti 3- va 9-holatlarda joylashgan azotning manbayidir. Asparagin kislotasi o'zining azot atomini 1-holatda joylashgan azotga beradi. CO_2 6-uglerod atomining o'tmishdoshi hisoblanadi. Sintez davrida purin asoslari emas, balki birdaniga nukleotid sintezlanadi.

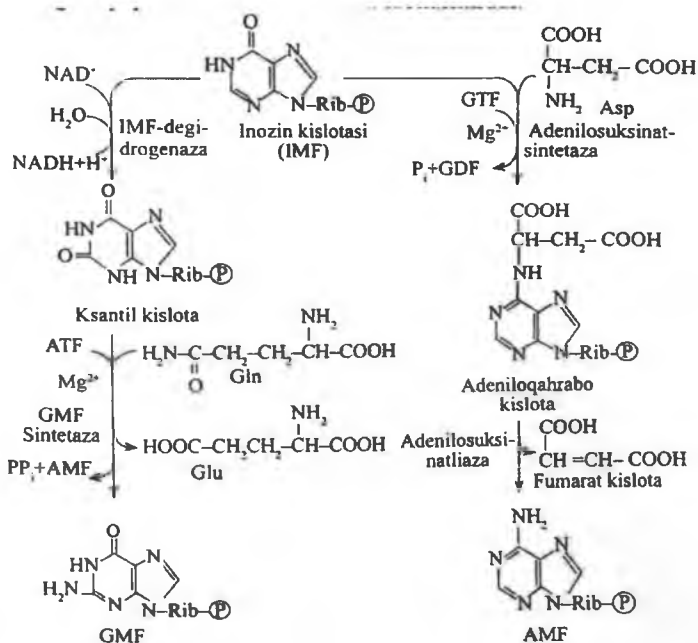
Biosintez riboza-5-fosfat va ATFdan 5-fosforibozil-1-difosfat hosil bo'lishidan boshlanadi. Bu reaksiyani 5-fosforibozilpirofosfatamidotransferaza katalizlaydi. Uning ikki allosterik ingibitor bo'lib, 2-g'ruh oxirgi mahsulotlari — ATF, ADF, AMF, GTF, GDF va GMFlar yordamida ingibirlanadi. Bir qancha reaksiyalarning natijasida inozinat kislota hosil bo'ladi (8.2-rasm) va undan GMF va AMF sintezlanadi:



8.2-rasm. Inozin kislota sintezi: 1-Pirofosfokinaza; 2-FRPF-amido-transferaza; 3-Fosforibozilglitsinamidsintetaza; 4-Glitsinamidribonukleotidtrans-formilaza; 5-Formilglitsinamidinribonukleotidamidoligaza; 6-Amidoimidazolribonukleotidamidoligaza; 7-Aminoimidazolribonukleotidkarboksilaza; 8-Aminoimidazol-N-suksinokarboksamidribonukleotidsintetaza; 9-Adenilo-suksinatliaza; 10-Aminoimidazol-4-karboksamidribonukleotidtransformilaza; 11- Inozinkinaza

GMF ikki bosqichda sintezlanadi (8.3-rasm). Avval inozin kislota IMF degidrogenaza ishtirokida 2-uglerod atomi bo'yicha oksidlanib, ksantin kislota (KMF) hosil bodadi. Keyin bu uglerod atomi GMF sintetaza ishtirokida glutamin hisobiga aminlanadi. Bu reaksiya uchun energiya manbai bo'lib ATF hisoblanadi. AMF inozin kislota AMF-sintetaza ishtirokida asparagin kislota hisobiga aminlanishi sababli vujudga kelgan. Reaksiya GTFning GDFgacha gidrolizlanishi natijasida hosil bo'lgan energiya hisobiga boradi.

Boshqarilish 2 yo nali shda amalga oshiriladi: GTF ko'payishi AMF sintezini, ATFning ko'payishi esa GMF sintezini faollashtiradi:



8.3-rasm. AMF va GMF sintezi

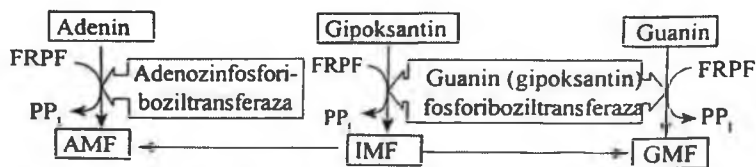
Adenin va g'anindan purin nukleotidlarining sintezi. To'qimalarda nukleotidlarning parchalanishi natijasida erkin purin asoslari - adenin va g'anin hosil bo'lib turadi. Adenozinfosforiboziltransferaza va gipoksantin-g'aninfosforiboziltransferaza fermentlari ishtirokida ulardan nukleotidlar qayta sintezlanadi:

Ikkinchi ferment, ya'ni gipoksantin-g'aninfosforiboziltransferaza substrat tariqasida gipoksantindan ham foydalanishi mumkin:

Azotli asoslarning metabolizmga qayta «qutqarish yo'li» deb ataladi (8.4-rasm).

Purinli nukleotidlar biosintezining idora etilishi. 5-fosforibozilamin hosil bo'lish reaksiyasi purinli nukleotid biosintezini cheklab qo'yuvchi bosqichdir. Ana shu reaksiyani katalizlaydigan ferment adenilat va g'anilat kislotalar ta'sirida ingibirlanadi. Bundan

tashqari, shu metabolizm zanjiri uning tarmoqlanish joyida idora etib boriladi: AMF adenilosuksinat hosil bo'lish reaksiyasini, GMF esa ksantilat kislotaga hosil bo'lish reaksiyasini ingibirlaydi.

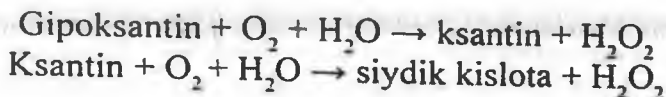


8.4-rasm. Purin nukleotidlarining parchalanishi mahsulotlaridan purin nukleotidlarining qayta sintezi

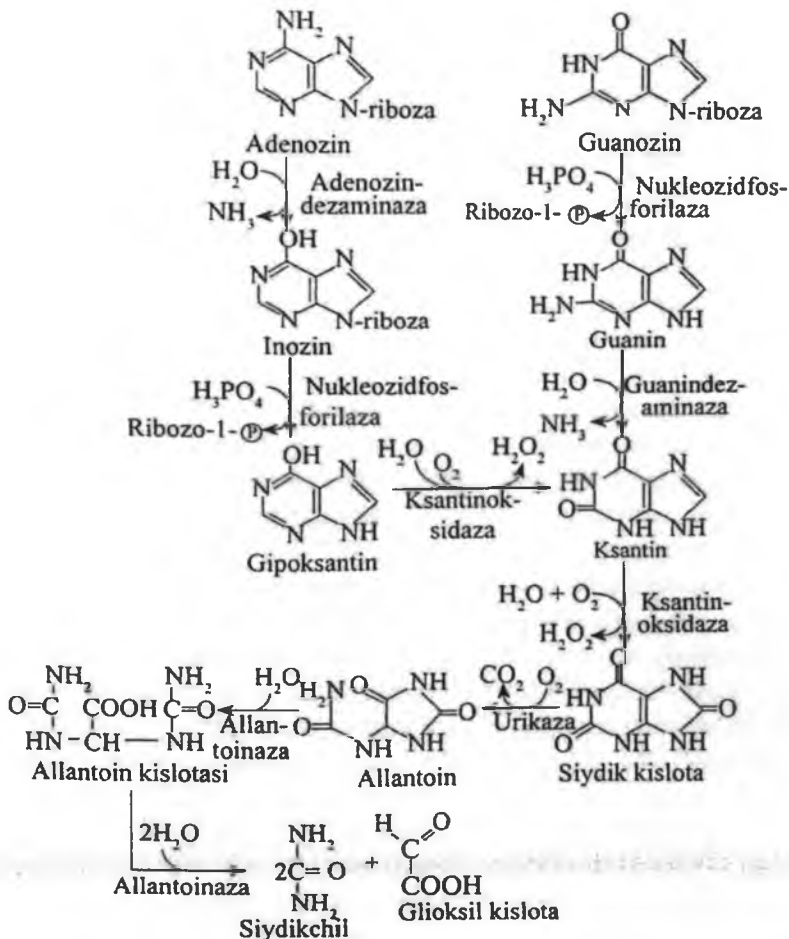
Idora etishning bu mexanizmi AMF va GMF sintezi tezligini zarur darajada saqlab berishni ta'minlaydi.

8.3. Purinli nukleotidlar katabolizmi

Purinli nukleozidlar katabolizmi riboza qoldig'i hamda aminog'ruhini gidrolitik yo'l bilan ajratib olish reaksiyalarni o'z ichiga oladi. Gipoksantin ksanitga va ksantin siydik kislotaga aylanishi ksantinoksidaza ta'siri ostida o'tadi; bu reaksiyalarda kislorod molekulasidan foydalaniladi. Uning bir atomi puringa, ikkinchisi esa vodorod peroksidiga qo'shiladi:



Siydik kislotaga asosan jigarda hosil bo'ladi, u purinli nukleotidlar katabolizmining asosiy mahsulotidir. Odam organizmida 1 sutkada 0,5-1,0 g siydik kislotaga hosil bodadi va buyraklar orqali chiqarib turiladi (8.5-rasm).



8.5-rasm. Siydik kislotasining hosil bo'lishi va chiqarilishi

Podagra. SogTom odam qonida 3-7 mg/dl siydik kislota bo'ladi, uning konsentratsiyasining ko'payishi (giperurikemiya) podagra kasalligiga olib keladi. Siydik kislota suvda yomon eriydi, qonda oqsil va boshqa moddalar bilan birikkan holda bo'ladi. Podagra kasalligida mayda bo'g'imlarda takrorlanuvchi o'tkir yallig'Tanish kuzatiladi (podagra krizlari). Ko'pincha kasallik oyoq bosh barmog ining birinchi bo'g'imini yallig'lanishidan boshlanadi. Kriz vaqtida bemor og'riq kuchli bo'lganligidan, hatto choyshab tegib ketishiga

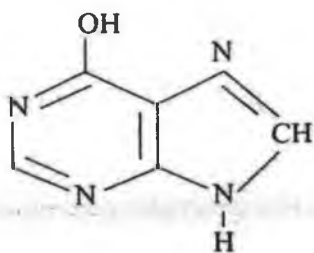
ham chiday olmay qoladi. Kasallik huruji soatlab davom etadi va bir necha oydan keyin yana takrorlanadi. Kriz davrida siydik kislotaning mononatriyli tuzi kristallari bo'g'imda to'planadi. Urat kristallarini leykotsitlar fagotsitlaydi. Kristallar ta'sirida lizosoma membranalarini yemiriladi. Ajralib chiqqan lizosoma fermentlari hujayralarni yemirib tashlaydi. Hujayra parchalanishining mahsulotlari esa yallig'lanishga sabab bo'ladi. Uratlarning to'planib ko'payib borishi natijasida podagra tug'nlari (tofuslar) paydo bo'ladi. Ular ko'pincha mayda bo'g'inlar, paylar, tog'ay va terida to'planadi. Tofus ustidagi teri atrofiyaga uchrab yemiriladi va uratlardan tashkil topgan kukun to'kilib turadi. Bo'g'imlarda tug'nlari paydo bo'lishi ularning shaklini o'zgartirib, funksiyasini izdan chiqaradi. Buyrak to'qimalarida uratlar to'planib qolishi podagraning ko'p uchraydigan asorati - buyrak yetishmovchiligiga olib keladi. Uratlardan buyrak toshlari ham hosil bo'lishi mumkin. Podagra keng tarqalgan kasallikdir: turli mamlakatlarda katta yoshli aholining 0,3 dan 1,7 % gacha bo'lgan qismi ushbu hastalik bilan og'riydi. Erkaklar orasida bu kasallik ayollarga qaraganda 20 baravar ko'proq uchraydi.

Giperurikemiya, asosan, irsiy bo'ladi. Giperurikemiyaning og'ir shakli - Lesh-Nixan sindromi X-xromosoma bilan tutashgan retsessiv belgi sifatida nasldan-naslga o'tib boradi (og'il farzandlarda namoyon bo'ladi). Bunday bolalarda serebral falajlar ham kuzatiladi, aql-idroki o'zgargan bo'ladi, ular o'zlariga jarohat yetkazadilar: lab, barmoqlarini tishlab qonatadilar. Bu kasallik «qutqarish yo'li»da qatnashuvchi gipoksantin-g'uaninfosforiboziltransferaza fermentining normadagiga nisbatan bir necha ming baravar kamroq bo'lishi bilan bog'liqdir. Shuning uchun gipoksantin va g'uanin, nukleotidlar sinteziga sarflanmasdan, siydik kislotaga aylanadi va giperurikemiya olib keladi (8.6-rasm). Podagrani davolashda allopurinoldan foydalaniladi, u gipoksantinining struktur analogidir (8.7-rasm).

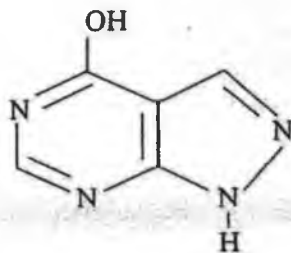


8.6-rasm. Lesh-Nixan sindromida purinli nukleotidlar metabolizmining bloklanishi.

U ksantinoksidazaning raqobatli ingibitori boflib, kuniga 0,2-0,8g miqdorda qabul qilinsa, siydik kislotaning qondagi miqdori nonnal



Gipoksantin



Allopurinol

8.7-rasm. Gipoksantin va allopurinol strukturalari

Gipoksantin miqdori esa ortadi, lekin uning eruvchanligi siydik kislotaga qaraganda o'n baravar ortiq bo'lib, organizmdan oson chiqariladi. Umuman olganda ikkilamchi giperurikemiya va podagra kam uchraydi. Bu holatlar qon va buyraklarning ba'zi kasalliklarida, qo'rg'oshindan zaharlanishda, ba'zi dori moddalarni ichish tufayli boshlanadi. Ikkilamchi giperurikemiyalarga, odatda, siydik kislotam chiqarib tashlashning izdan chiqishi yoki purinli nukleotidlar

metabolizmi fermentlarining tashqi omillari ta'sirida zaiflashishi asosiy sabab bo'ladi.

8.4. Pirimidinli nukleotidlar almashinuvi

Pirimidinli nukleotidlarning pirimidin yadrosi uglerod dioksidi, glutaminamid g'ruhi, asparaginat kislotadan hosil bo'ladi. Bir nechta ketma-ket reaksiyalar natijasida uridinmonofosfat sintez ana i. Bu modda boshqa pirimidinli nukleotidlar — sitidinti ifosfat va timidintrifosfat o'tmishdoshi bo'lib xizmat qiladi. Reaksiyalar quyidagi tartibda ketadi:

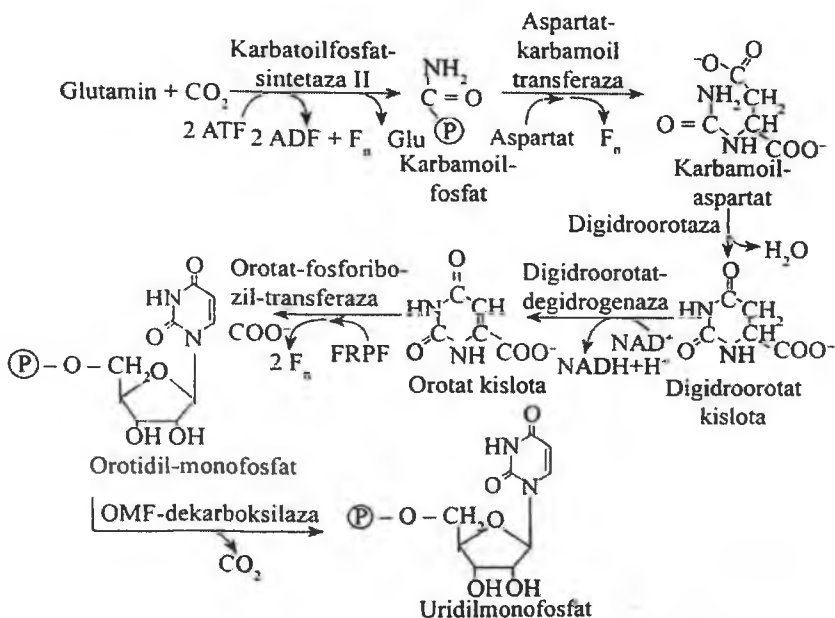
Karbamoilfosfat sintezi karbamoilfosfatsintetaza II yoidamida katalizlanadi:

Karbamoilfosfat aspartatkarbamoiltransferaza fermenti ishtirokida asparagin kislota bilan reaksiyaga kiradi (8.8-rasm).

Bu ferment allosterik ferment bo'lib, STF uning ingibitoyi, ATF esa aktivatoridir. Digidroorotaza fermenti ishtirokida digidroorotat kislota hosil bo'lishi bilan siklik halqa hosil bo'ladi. NAD-saqlovchi digidroorotatdegidrogenaza ishtirokida digidroorotat kislota digidrogenlanadi va orotat kislota hosil bo'ladi. Orotat kislota orotidin-5-fosfatpirofosforilaza fermenti ishtirokida fosforibozilpirofosfat bilan reaksiyaga kirishib, orotidin-5-fosfat hosil qiladi. Orotidin-5-fosfat orotidin-5-fosfatdekarboksilaza ishtirokida dekarboksillanadi va natijada uridinmonofosfat hosil bo'ladi. UMF ikki kinaza ta'sirida ATF fosfat g'ruhlari hisobiga UTF gacha fosforillanadi:

Urasilning 2-uglerod atomining glutamin hisobiga aminlanishi natijasida sitozin hosil bo'ladi. Shunday qilib, UTFdan STF hosil bo'ladi. Asoslarning o'zgarishi faqat trifosfatlar bosqichida boradi.

UMF sintezi manfiy qayta bog'lanish mexanizmi bo'yicha idora etiladi: UTF ushbu metabolik jarayonning birinchi fermenti - karbamoilfosfatsintetaza II ning allosterik ingibitoridir. Bu mexanizm asosida boshqa pirimidinli nukleotidlar ham UMF dan hosil bo'lganligi uchun ularning ortiqcha sintezlanishiga yo'l qo'yilmaydi.

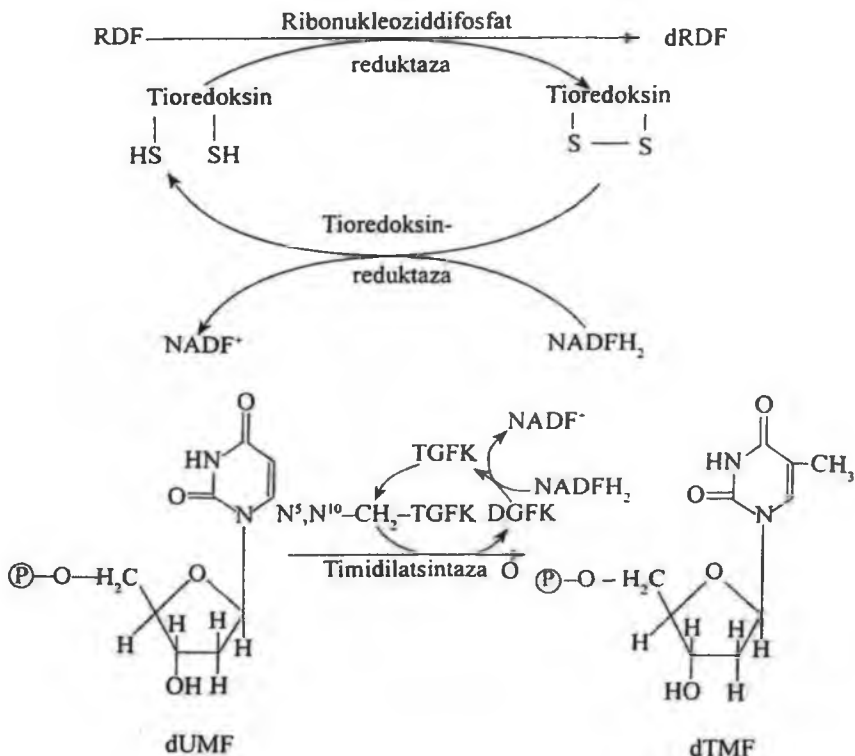


8.8-rasm. Uridilmonofosfat sintezi

8.5. Dezoksiribonukleotidlar biosintezi

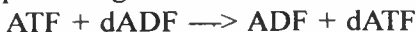
Dezoksiribonukleotidlar maxsus ferment sistemasi ishtirokida riboza qoldig'ining qaytarilishi natijasida ribonukleotidlardan hosil bo'ladi.

Ribonukleozid reduktaza riboza qoldig'ining 2-uglerod atomidagi gidroksil g'ruhining qaytarilishini katalizlaydi. Bu ferment substratlari nukleotid difosfatlaridir. Tarkibida CH-g'ruhini saqlovchi past molekullari tioredoksin oqsili vodorod donori bodib xizmat qiladi (8.9-rasm).



8.9-rasm. dUMF ning dTMFga aylanishi

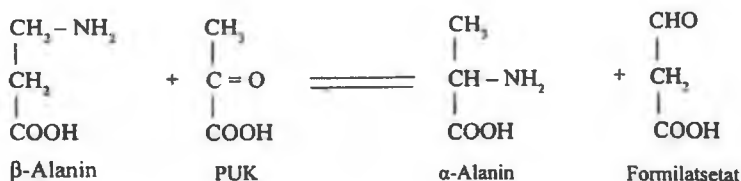
Boshqa dezoksiriboza tutuvchi d-NTFlarning sintezi ATF ishtirokida dezoksiribonukleozid-5-difosfatlarning fosforillanishi orqali amalga oshiriladi:



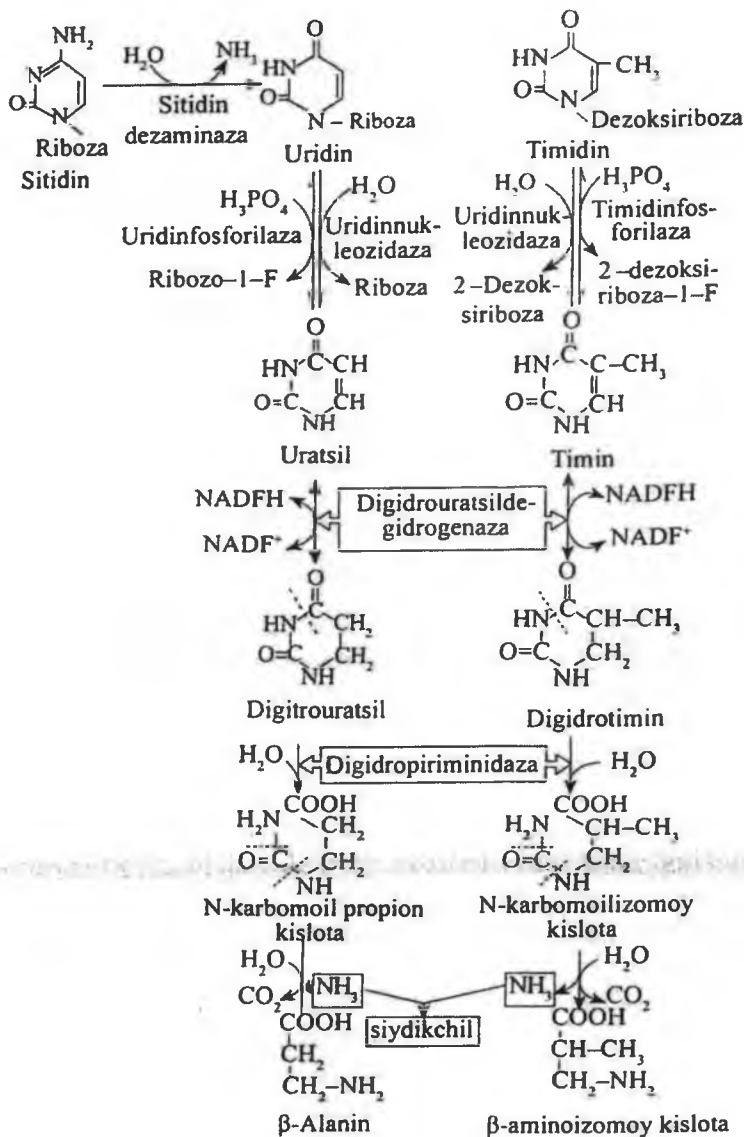
8.6. Pirimidinli nukleozidlarning parchalanishi

Pirimidinli nukleozidlarning fermentativ gidrolizi 8.10-rasmda keltirilgan:

Pirimidinli nukleozidlar parchalanishining boshlang'ich bosqichlari spetsifik fermentlar bilan katalizlanadi; reaksiyaning oxirgi mahsulotlari bo'lib, CO, NH₃, siydikchil, p-alanin va p-aminoizomoy kislota hisoblanadi. Pirimidinlar parchalanishi natijasida hosil bo'lgan p-alanin anserin, karnozin hamda KoA hosil bo'lishida qatnashadi. MaTumki, p-alanin hayvon to'qimalarida keyingi parchalanishlarga uchraydi. Hayvon to'qimalarida p-alanin va piro'zum kislota o'rtasidagi transaminlanish reaksiyasini katalizlovchi maxsus aminotransferaza ochilgan. Bu qaytar jarayon davrida a-alanin va formilatsetat (malon kislota yarim aldeidi) sintezlanadi:



Hosil bo'lgan formilatsetat oksidlanish bilan boshqich dekarboksillanishga uchraydi, natijada karbonat anhidridi va asetil-KoA hosil bo'ladi.



8.10-rasm. Pirimidinli nukleozidlarning parchalanishi.

8.7. Orotatsiduriya

Siydik bilan ko'p miqdorda orotat kislota ajralib chiqishiga *orotatsiduriya* deyiladi. Irsiy orotatsiduriyada bir kecha-kunduzda 1,5 g gacha, ya'ni normadagiga nisbatan 1000 baravar ko'proq miqdorda orotat kislota chiqib turadi. Bemorlar siydigi sovutilganda orotat kislotaning ignasimon kristallaridan iborat cho'kma hosil bodadi. Bu kasallik UMF sintezidagi orotidilat kislota hosil bo'lishi va dekarboksillanishi reaksiyalarini katalizlovchi fermentning yetishmovchiligiga bog'liqdir. Natijada nuklein kislotalar sintezi uchun zarur bo'lgan pirimidin nukleotidlar yetishmovchiligi vujudga keladi, orotat kislota esa, aksincha, to'planadi. Orotat kislotaning to'planishiga birinchi reaksiyaning allosterik ingibitori UTFning bo'lmasligi ham olib keladi, chunki hujayralarda UTF va boshqa pirimidin nukleotidlarining konsentratsiyasi doimo juda past. Buning natijasida me'yorga nisbatan orotat kislotaning sintezi katta tezlikda boradi.

Davolanmagan hollarda irsiy orotatsiduriya qaytmas aqliy va jismoniy rivojlanishning ortda qolishga olib keladi, odatda, bemorlar hayotining birinchi yillarida nobud bo'ladilar. Orotat kislota toksik emas; rivojlanishning buzilishi "pirimidinli ochlik"ning natijasidir. Shuning uchun bu kasallikni davolash uchun sutkada 0,5 - 1,0 g dan uridindan (uratsil va ribozadan tuzilgan nukleozid) foydalaniladi. Bu UMF hosil bo'lishini ta'minlab beradi, natijada, boshqa pirimidin nukleotidlar ham buzilgan reaksiyalarni aylanib o'tib hosil bo'ladi:

Bunday davolash "pirimidinli ochlik"ni bartaraf etadi va, bundan tashqari, orotat kislota chiqarilishini kamaytiradi, chunki metabolik yo'lning birinchi reaksiyasini ingibirlash mexanizmi qo'shiladi.

Davolashni to'xtatmasdan butun hayot davomida olib borilishi kerak; aytish mumkinki, bunday bemorlar uchun uridin vitamin va almashtirib bo'lmaydigan aminokislotalar kabi ovqatning almashtirib bodmaydigan tarkibiy qismi hisoblanadi.

Orotatsiduriya giperammoniemiya paytida, siydikchil hosil bodishi ornitin sikli fermentlari funksiyasining buzilishi natijasida ham kuzatiladi. Bunda mitoxondriyalarda hosil bo'lgan karbamoilfosfat siydikchil sintezi uchun sarflanmasdan, balki pirimidinli nukleotidlar sintezi uchun ham sarflanadi, barcha oraliq metabolitlar, jumladan,

orotat kislota konsentratsiyasi ortib ketadi.

Podagrani davolashda bemorga allopurinol berib turish ham orotasiduriyaga sabab bo'lishi mumkin. Allopurinol organizmda oksinurinolmononukleotidga aylanadi. U orotidilat kislota dekarboksillanish reaksiyasining kuchli ingibitori bo'lib, to'qimalarda orotat kislota to'planishiga sabab bo'ladi.

II BOLIM

MODDALAR ALMASHINUVI VA FUNKSIYALARNING BOSHQARILISHI

9-BOB. GORMONLAR

9.1. Endokrin boshqaruvning umumiy tamoyillari

Endokrin gormonlar tasnifi. Kimyoviy tabiatiga ko'ra gormonlar 3 g'ruhga: peptidli, steroidli va aminokislota hosilasi bo'lgan gormonlarga bo'linadi. Parakrin gormonlar esa nisbatan turli-tuman bo'ladi.

Barcha gormonlarning birinchi ta'sir bo'g'ini retseptorlar bilan bog'lanishidir, har bir gormonning o'z retseptori bo'ladi. Bu jarayon qaytar, gormon bilan bog'langan retseptorlar miqdori gormonning qondagi miqdoriga to'g'ri proporsional bo'ladi.

Signalni uzatish mexanizmiga ko'ra gormonlar ikki g'ruhga bo'linadi.

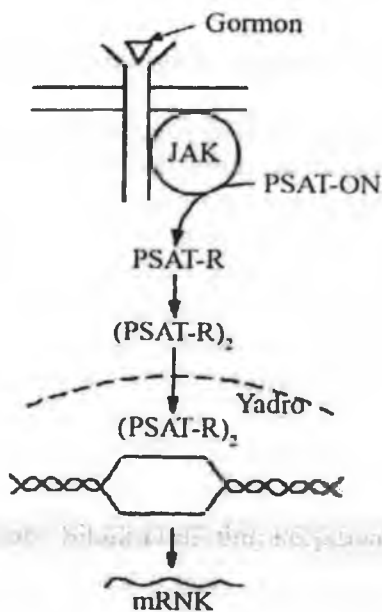
Birinchi g'ruh gormonlari *peptid gormonlar* va *adrenalin*. Ularning retseptorlari plazmatik membrana tashqi yuzasida joylashgan va bu gormonlar hujayra ichiga o'tmaydi. Bu gormonlar (birlamchi messendjerlar) signalni ikkilamchi (hujayra ichi) messendjerlarga uzatadi. Ikkilamchi messendjerlar vazifasini sAMF, sGMF, inozitoltrifosfat, Ca^{2+} ionlari bajaradi. Gormon retseptor bilan bog'langach, shalola mexanizmi orqaii hujayra metabolizmi o'zgaradi (masalan, glikogen parchalana boshlaydi va hokazo).

Ikkinchi g'ruh gormonlariga *steroid gormonlar* va *tiroksin* kiradi. Ularning retseptorlari sitozolda joylashgan. Gormon hujayra sitoplazmasiga kirib, retseptor bilan bog'lanib yadroga boradi yoki avval yadroga borib, o'sha yerda retseptor bilan bog'lanadi.

Hujayra membranasida joylashgan retseptorlarga ta'sir qiluvchi ayrim peptid gormonlar (insulin, o'sish gormoni va b.) va barcha

sitokinlarning signali ham yaciroga uzatilishi mumkin. Signabiing bunday o'tkazilish mexanizmlaridan biri proteinkinazalarning Yanus- kinaza (JAK) deb ataluvchi alohida bir oilasi yordamida amalga oshiriladi (qadimgi rimliklarning ikki yuzli xudosi Yanus nomidan olingan, chunki bu fermentning ikki aktiv markazi bor).

Gormon retseptor bilan bog'langanda, retseptorning sitoplazmatik qismi JAK bilan bog'lanadi, bunda JAK aktivlanib ham retseptorning, ham o'z molekulasining ma'lum bir tirozin qoldiqlarini fosforillaydi (9.1-rasm).



9.1-rasm. Gormonol signalni yanushinaza fermenti yordamida o'tkazilishi

Buning natijasida retseptor-JAK kompleksining sitozoldagi boshqa molekularlar — signal o'tkazuvchilar va transkripsiya aktivatorlari (PSAT) (STAT — signal transducers and activators of transcription — *angl.*) bilan bog'lanish xususiyati oshadi. JAK PSATni fosforillaydi, natijada PSAT dimerlanadi, dimer yadro membranasidan o'ta oladi, yadroda dimer ba'zi bir genlarning enxanserlari bilan bog'lanib, bu genlarning transkripsiyasini stimullaydi.

Agar retseptor shaxsiy tirozinkinaza aktivligiga ega bo'lsa (masalan, insulin retseptori) signal yadroga JAK ishtirokisiz o'tkazilishi mumkin.

Gormonlarning biologik funksiyasiga ko'ra g'ruhlari alohida qiziqish uyg'otadi. Har bir gormon metabolizmni o'ziga xos yo'nalishda o'zgartiradi va hamma a'zolarga ham birdek ta'sir qilavermaydi. Gormonlarning a'zolarga tanlab ta'sir etishi bu a'zo hujayralarida retseptorlarning bo'lish yo bo'lmasligi bilan bog'liq. Shuningdek, har xil a'zolarning bitta gormon ta'siriga javobi hujayralarning spetsifik funksiyasidan kelib chiqib har xil bo'lishi mumkin. Masalan, adrenalin ta'sirida jigarda glikogen mobilizatsiyasi kuchaysa, yog' to'qimasida yog'lar mobilizatsiyasi kuchayadi.

Biologik funksiyalariga qarab gormonlar 5 g'ruhga bo'linadi:

1. Uglevod, yog', aminokislotalar almashinuvini idora etuvchi gormonlar (insulin, glyukagon, adrenalin, glyukokortikosteroidlar - kortizol).

2. Suv-tuz almashinuvini idora etuvchi gormonlar (mineralokortikosteroidlar - aldosteron, antidiuretik gormon - vazopressin).

3. Kalsiy va fosfatlar almashinuvini idora etuvchi gormonlar (paratgormon, kalsitonin, kalsitriol - D₃ vitamini hosilasi).

4. Reproduktiv funksiyaga aloqador moddalar almashinuvini idora etuvchi gormonlar — jinsiy gormonlar (estradiol, progesteron va testosteron).

5. Endokrin bezlar funksiyasini idora etuvchi gormonlar - trop gormonlar (kortikotropin, tireotropin, gonadotropin va b.).

Endokrin va nerv tizimlarining o'zaro aloqasi. Nerv sistemasi to'g'ridan-to'g'ri gipotalamus va buyrak usti bezi mag'iz qismini nazorat qiladi. Boshqa endokrin bezlar nerv sistemasi bilan bilvosita, ya'ni gipotalamus va gipofiz gormonlari orqali bog'langan. Gipotalamusda rilizing gormonlar — liberinlar hosil bo'ladi. Miyaning ma'lum qismlari qo'zg'alganida gipotalamus nerv hujayralarining gipofizga borib tugaydigan aksonlaridan liberinlar ajraladi va gipofiz hujayralarida trop gormonlar sintezi va ajralishini stimullaydi. Gipotalamusda liberinlar bilan bir qatorda gipofiz gormonlari sintezi va sekretsiasini ingibirlovchi statinlar ham ishlab chiqariladi

Ko'pchilik gormonlar polifunksional bo'lganligi uchun biologik funksiyasiga ko'ra gormonlar klassifikatsiyasi shartli sanaladi. Masalan, adrenalina va noradrenalina nafaqat uglevodlar va yog'lar almashinuvini, balki yurak qisqarish chastotasi, silliq mushaklar qisqarishi, qon bosimini ham boshqaradi. Shu sababdan ko'pchilik gormonlami, ayniqsa, parakrin gormonlarni biologik funksiyasiga ko'ra klassifikatsiya qilib bo'lmaydi.

Qonda gormonlar konsentratsiyasining o'zgarishi. Qonda gormonlar konsentratsiyasi 10^6 — 10^{11} mol/l atrofida bo'ladi. Qonda ulaming yarim yashash davri minutlarda, ayrimlari uchun soatlarda o'lchanadi. Qonda gormon konsentratsiyasining ko'payishi stimul omil ta'sirida gormon sintezlanish tezligining oshishi yoki endokrin hujayra ichida tayyor mavjud bo'lgan gormon sekretsiasining kuchayishi bilan bog'liq.

Steroid gormonlar lipofil moddalar bo'lib, hujayra membranasidan oson o'ta oladi. Shuning uchun ular endokrin bez hujayralari ichida to'plana olmaydi, ulaming qondagi miqdorining ortishi esa faqat sintezlanish tezligining ortishi bilan bog'liq bo'ladi.

Peptid gormonlar maxsus mexanizmlar yordamida qonga sekretsia qilinadi. Bu gormonlar endokrin bez hujayralarida sintezlangach, membrana bilan o'ralgan maxsus sekretor granular ichida to'planib turadi va kerak vaqtda ekzotsitozyo'li bilan qonga chiqariladi. Gormon sintezi tez sodir bo'ladi (masalan, proinsulin sintezi 1-2 min vaqtni talab qiladi xolos), shu bilan birga sekretor granular hosil bo'lishi va yetilishi 1-2 soatdan ortiq vaqt davom etadi. Gormonlaming sekretor granularlarda zaxiralanishi organizmning stimul ta'siriga tez javob bera olish xususiyatini ta'minlaydi: stimul ta'sirida granular membrana bilan qo'shilib, zaxiralangan gormonni qonga ajratib chiqaradi.

9.2. Gormonlarning endokrin, parakrin va autokrin ta'siri

Gormonlar signalni qon oqimi bo'ylab sintez joyidan nishon to'qimaga yetkazadi. Bu endokrin ta'sir hisoblanadi (masalan, insulin). To'qima gormonlarining nishon to'qimasi o'zining yaqinida joylashgan bo'lib, lokal ta'sirga ega va bunday ta'sir **parakrin ta'sir** deb ataladi (masalan, oshqozon ichak trakti gormonlari). Agar signal moddalar sintezlangan joyining o'ziga ta'sir qilsa, **autokrin** ta'sir deb ataladi (masalan, prostaglandinlar). Insulin ham endokrin,

ham parakrin ta'sir qiladi. Ko'pchilik gormonlar shu yo'l bilan ta'sir qiladi. Insulin endokrin ta'siriga ko'ra uglevod va yog lar almashinuvini boshqaradi. Insulin parakrin ta'siriga ko'ra oshqozon osti bezi Langergans orolchalari a-hujayralari tomonidan glyukagon sintezlanishi va sekretsiyasini ingibirlaydi.

Parakrin gormonlar. Sitokinlar parakrin va autokrin ta'sir etuvchi signal molekulalardir. Qonda ulaming fiziologik aktiv konsenti atsiyasi aniqlanmaydi (interleykin-1 dan tashqari). Sitokinlarning o'zlarining turlari ma'lum. Ularga interleykinlar (limfokin va monokinlar), interferonlar, peptid tabiatli o'sish omillari, koloniyastimullovchi omillar kiradi. Sitokinlar glikoproteinlar bo'lib, o'zida 100 - 200 ta aminokislotani tutadi. Ko'pchilik sitokinlar virusli infeksiyalar, metabolik buzilishlar, mexanik shikastlanishlar va boshqalar ta'sirida ko'plab turli hujayralarda hosil bo'ladi. Interleykinlar (IL-II a va IL-II p) bundan mustasno bo'lib, ulaming sintezi maxsus signallar bilan regulyatsiya qilinadi va ayrim hujayra turlaridagina kuzatiladi.

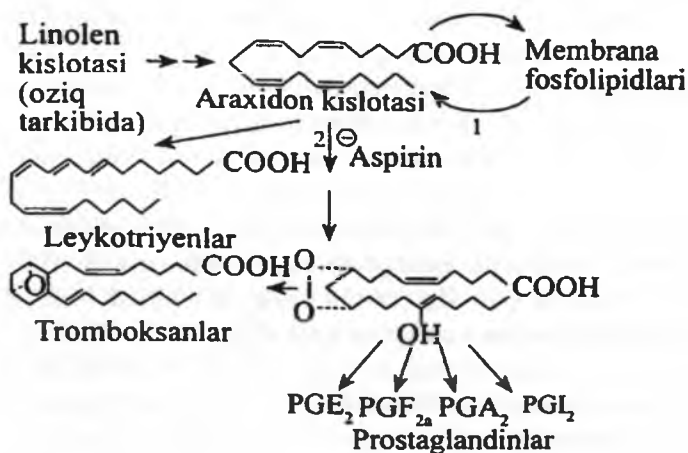
Sitokinlar hujayraga membranadagi maxsus retseptorlari orqali ta'sir qilib proteinkinazali shalola mexanizmini faollashtiradi hamda enxanser va saylenser transkripsiya omillarini aktivlaydi. Bu transkripsiya omillari yadroga borib, sitokinning nishoni bo'lgan gen promotoridagi DNKning maxsus ketma-ketligini topib, shu genning transkripsiyasini yoki faollashtiradi, yoki to'xtatadi.

Sitokinlar proliferatsiya, differensirovka, xemotaksis, sekretsiya, apoptoz, yallig'lanish reaksiyalarini regulyatsiya qilishda ishtirok etadi. Transformatsiyalovchi o'sish omili (TFR-p) hujayralararo matriks komponentlari sintezi va sekretsiyasini, hujayraning o'sishi va proliferatsiyasini, boshqa sitokinlar sintezini stimullaydi.

Sitokinlarning ba'zi bir ta'sirlari bir-birini takrorlasa-da, ular turli xil biologik aktivlikka ega. Har xil turdagi yoki yetilish (differensiatsiyalanish) darajasi har xil bo'lgan yoki turli funksional holatdagi hujayralar, bitta sitokinga nisbatan turlicha javob reaksiyasi namoyon qilishi mumkin.

Eykozanoidlar. Araxidon kislota yoki eykozatetraen kislotasi 20:4 (5, 8, 11, 14), parakrin gormonlarning katta g'ra bo'lgan eykozanoidlarning o'zlaridoshisi hisoblanadi. Ovqat bilan tushgan yoki linol kislotasidan sintezlangan araxidon kislota membrana fosfolipidlari tarkibiga kiradi. Membranadan fosfolipaza A² ta'sirida

ajraladi. Keyin undan sitozolda eykozanoidlar sintezlanadi (9.2-rasm).

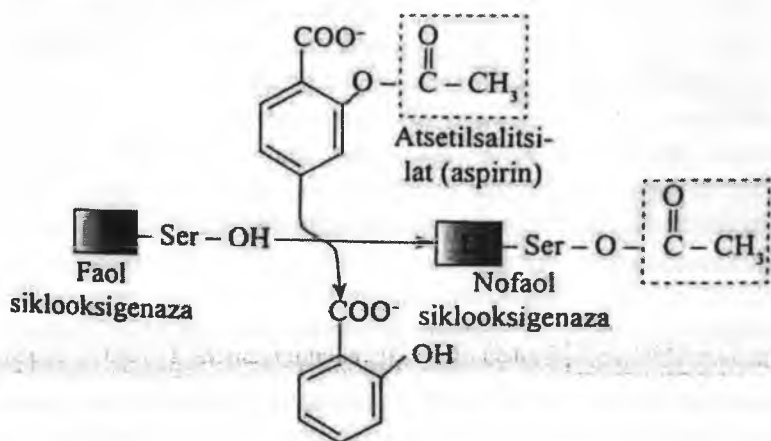


9.2-rasm. Ayrim eykozanoidlarning sintezi va tuzilishi: 1 -Fosfolipaza A₂; 2 - Siklooksigenaza.

Eykozanoidlarning uch g'ruhi farqlanadi: prostaglandinlar (PG), tromboksanlar (TX), leykotrienlar (LT). Eykozanoidlar juda kam miqdorda sintezlanadi hamda juda qisqa muddat - minut va sekundlarda faol bo'ladi.

Turli to'qima va holatlarda har xil eykozanoidlar hosil bo'ladi. Ularning funksiyasi ham xilma-xil. Ular silliq mushaklar va qon tomirlar qisqarishini (PGF_{2a}, dearli barcha a'zolarida sintezlanadi) yoki aksincha, silliq mushaklar bo'shashishi va tomirlar kengayishini (PGE₂ u ham ko'pgina a'zolarida sintezlanadi) ta'minlaydi. PGI₂ asosan tomirlar endoteliysida sintezlanib, trombositlar agregatsiyasini to'xtatadi va tomirlarni kengaytiradi. Tromboksan TXA₂ asosan trombositlarda sintezlanib, shikastlangan tomir sohasida trombositlar agregatsiyasini stimullaydi (autokrin mexanizm). TXA₂ silliq mushak hujayralariga ta'sir qilib tomirlar va bronxlamni qisqartiradi (parakrin mexanizm).

Eykozanoidlar nishon-hujayraga maxsus membrana retseptorlari orqali ta'sir qiladi va quyidagi ikkilamchi signal uzatuvchilarini hosil qilishi mumkin-sAMF, sGMF, inozitoltrifosfat, Ca^{2+} . Eykozanoidlar boshqa omillar bilan birgalikda (gistamin, interleykin-1, trombin va b.) yallig'lanish reaksiyalari rivojlanishida qatnashadi. Yallig'lanish to'qima shikastlanishiga javob reaksiyasidir, u regeneratsiyaning birinchi bosqichi hisoblanadi. Lekin ba'zida yallig'lanish juda kuchli yoki uzoq davom etib, bunda uning o'zi patologik jarayonga aylanadi va davolashni talab etadi. Bunday holatda davolash uchun eykazanoidlar sintezi ingibitorlari qodlaniladi. Kortizol va uning sintetik analoglari (deksametazon va b.) fosfolipaza ni ingibirlovchi lipokortin oqsillar sintezini induksiyalaydi. Aspirin (nosteroid yallig'lanishga qarshi vosita) siklooksigenazani atsetillaydi va inaktivlaydi (9.3-rasm).



9.3-rasm. Siklooksigenazaning aspirin tomonidan inaktivlanishi

9.3. Gormonal signalni uzatishning molekulyar mexanizmlari

Gormonlar va gormonsimon moddalarning turli-tumanligiga qaramay, ulaming biologik ta'siri ostida bir hujayradan ikkinchi hujayraga signalni o'tkazuvchi deyarli bir xil fundamental mexanizmlar yotadi. Ko'pchilik gormonlar biologik ta'sirining molekulyar mexanizmlari haqidagi zamonaviy tasavvumning paydo

bo'lishida E. Sazerlendning izlanishlari va sAMFning kashf etilishi muhim ahamiyatga ega bo'ldi.

Ma lumki, axborot o'tkazilish jarayonining yo'naltirilishi va nozik boshqarilishi, avvalambor, hujayra membranasi yuzasida gormonal signalni tanib oluvchi retseptor molekulalarning mayjudligi bilan ta'minlanadi. Retseptorlar signalga javoban hujayra ichidagi ikkilamchi messendjerlar konsentratsiyasini o'zgartiradi. Bu ikkilamchi messendjrlarni sintezlovchi va parchalovchi fermentlar faolligini o'zgartirish orqali amalga oshiriladi.

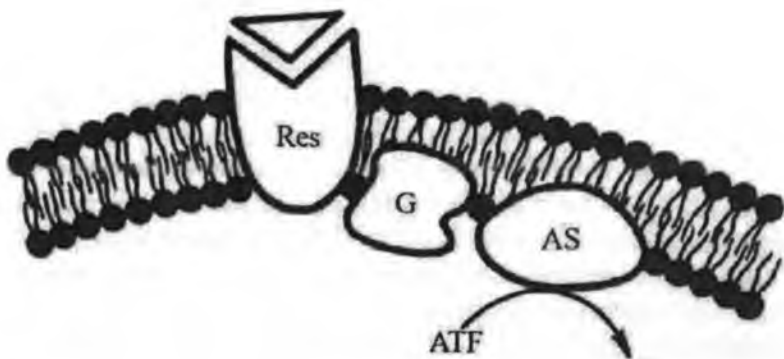
Barcha biologik faol moddalarning retseptorlari kimyoviy tabiati bo'yicha glikoproteinlar bo'lib, «tanib oluvchi» domen hujayralararo bo'shliqqa qarab turadi, retseptorni effektor sistema (masalan, ferment) bilan bog'lovchi domen esa plazmatik membrana ichida joylashadi. Barcha retseptorlarning umumiy xususiyati bo'lib, ma'lum bir gormonga nisbatan yuqori spetsifikligi (bog'lanish konstantasi 0,1 dan 10 nM gacha) hisoblanadi. Shuningdek, retseptorning effektor sistemalar bilan bog'lanishi G-oqsillar orqali amalga oshadi. Ularning vazifasi gormonlar axborotini plazmatik membrana darajasida ko'p marotaba kuchaytirib o'tkazishdan iboratdir. G-oqsil taollangan shaklda adenilatsiklaza orqali sAMF sintezini stimullaydi. U esa hujayra ichidagi oqsillar faollanishi shalola mexanizmini boshlab beradi.

Hujayra ichidagi «ikkilamchi» messendjerlar turli proteinkinazalarni aktivlaydi, ular esa nishon ferment-oqsillarni serin, treonin, ba'zida tirozin aminokislotalari bo'yicha fostorillash-defostorillash orqali faolligini boshqaradi. Bu ikkilamchi messendjerlaruchun umumiy mexanizm hisoblanadi. Fosforillanish jarayoni oqsil molekulalarining translyatsiyasidan keyingi muhim kimyoviy modifikatsiyasi bo'lib, ularning qurilishi va vazifasini tubdan o'zgartiradi. Xususan, u struktur xususiyatlarini (subbirliklarning assotsiatsiya va dissotsiatsiyasini) hamda katalitik xususiyatlarining faollanishi yoki ingibirlanishini chaqiradi, natijada kimyoviy reaksiyalar tezligini va umuman olganda hujayra funksional faolligini belgilaydi.

Adenilatsiklaza messendjer sistemasi. Gormonal signalni o'tkazishning eng yaxshi o'rganilgan yo'li adenilatsiklaza sistemasi hisoblanadi. Bunda kamida 5 ta oqsil qatnashadi:

1. Gormon retseptori.

2. G-oqsil (retseptor va adenilatsiklaza o'rtasida bog'lanishni amalga oshiradi).
 3. Adenilatsiklaza (sAMFni sintezlaydi).
 4. sAMFga bog'liq proteinkinaza (hujayra ichidagi ferment yoki nishon-oqsillarni fosforillash orqali ularning faolligini o'zgartiradi).
 5. Fosfodiesteraza (sAMFni parchalaydi va natijada signal o'tka-zilishini to'xtatadi) (9.4-rasm).
- Gonnonlar



9.5-rasm. Gormonal signalni adenilatsiklaza yo'li orqali uzatilishi: RetS - retseptor; G - oqsil; AS - adenilatsiklaza

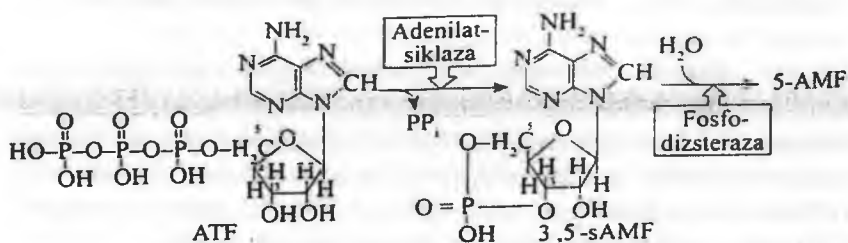
Jigar, mushak va yog' to'qimasi hujayralari plazmatik membranasidan α - va β -adrenergik retseptorlari toza holatda olingan. Gormonni β -adrenergik retseptor bilan bog'lanishi hujayra ichidagi reseptor domenini struktur o'zgarishlariga olib keladi, bu esa o'z navbatida retseptorni signal sistemasining ikkinchi oqsili — G-oqsil (GTFni bog'lovchi oqsil) bilan ta'sirini ta'minlab beradi.

GTFni bog'lovchi G-oqsil 2 turdagi oqsil aralashmasidir: faol G_s (ingl. stimulatory G) va ingibitor G_i molekulyar massasi 80000 - 90000. Ularning har birining tarkibida 3 xil subbirlik (α -, β - va γ -) bo'ladi, ya'ni ular geterotrimerlardir. G_s va G_i ning β -subbirliklari bir xil (molekulyar massasi 35000); ayni vaqtda turli genlarning mahsuli bo'lgan α -subbirliklar (molekulyar og'irligi 45000 va 41000) G-oqsilni aktivatorlik va ingibitorlik faolligini namoyon qilishga javobgardir. Gormon-retseptor kompleksi G oqsilga nafaqat

endogen bogTangan GDFni GTFga almashtirish qobiliyatini beradi, balki G_s -oqsilni faol holatiga o'tkazadi. Bunda faol G-oqsil magniy ionlari ishtirokida P-, y-subbirliklarga va G_s a-subbirligining GTF bilan bogTangan kompleksiga dissotsiatsiyalanadi; bu faol kompleks adenilatsiklaza molekulasi tomonga yo'nalib uni faolaydi. Keyin kompleks GTF parchalanishi energiyasi hisobiga inaktivlanadi va P-, y-subbirliklar bilan reassotsiatsiyalanib, G_s ning birlamchi GDF shakli hosil bo'ladi.

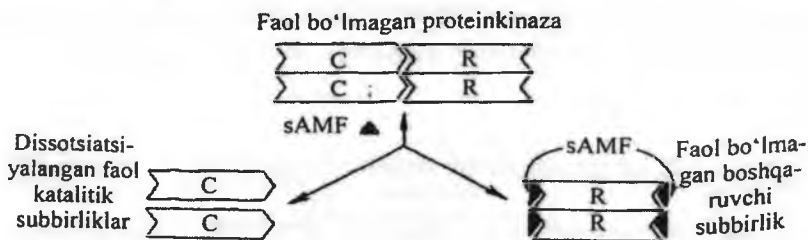
Adenilatsiklaza plazmatik membranalaming integral oqsili bo'lib, uning faol markazi sitoplazma tomoniga qaragan va ATFdan sAMF hosil bo'lish reaksiyasini katalizlaydi.

Hayvonlar turli to'qimalaridan ajratilgan adenilatsiklazaning katalitik qismi bitta polipeptid zanjirdan iborat bo'lib, molekulyar ogTrligi 120000-150000; G-oqsillar bo'lmaganda faollikka ega emas; ikkita CH-g'mhini saqlaydi, ulardan biri G-oqsil bilan bogTanadi, ikkinchisi esa katalitik faollikni namoyon qilish uchun zarurdir. Ferment molekulasidabir nechta allosterikmarkazlar bo'lib, ular orqali past molekulyali moddalar (Mg^{+2} , Mn^{+2} , Ca^{+2} , adenozin va forskolin) bilan faolligini boshqarish amalga oshiriladi. Fosfodiesteraza ta'sirida sAMF gidrolizlanadi va faol bo'lmagan 5'-AMF hosil bo'ladi:



Proteinkinaza hujayra ichi fermenti bo'lib, u orqali sAMF o'z ta'sirini ko'rsatadi. Proteinkinaza 2 shaklda bo'ladi. sAMF bo'lmaganda proteinkinaza molekulyar og'irligi 49000 bo'lgan 2 ta katalitik (C) va molekulyar og'irligi 38000 bo'lgan 2 ta boshqaruvchi (R.) subbirliklardan iborat tetramer kompleks holatida bo'ladi; bunday shaklda ferment faol emas. sAMF ishtirokida proteinkinaza kompleksi bitta R₀-subbirlikka va 2 ta erkin katalitik C subbirlikka

dissotsiatsiyalanadi; C subbirliklar fermentativ faollikka ega bo lib, oqsil va fermentlar fosforillanishini katalizlaydi, natijada, hujayra faolligini o'zgartiradi (9.5-rasm).



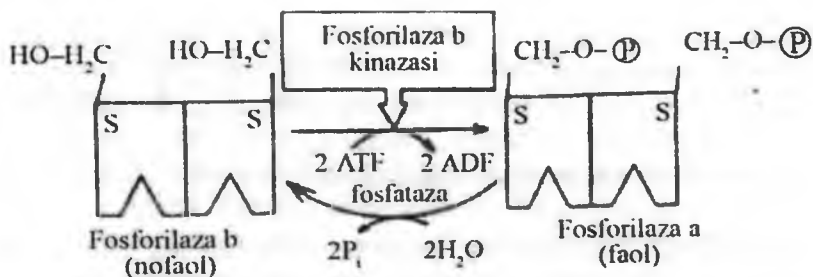
9.5-rasm. Proteinkinazaga sAMF ta'siri

Hujayralarda sAMFga bog'liq proteinkinazalarning katta sinfi aniqlangan va proteinkinaza A deb nomlangan; ular fosfat g'ruhini serin va treonin aminokislotalarining OH-g'ruhiga o'tkazilishini katalizlaydi (ya'ni serin-treoninkinazalar hisoblanadi). Boshqa sinf proteinkinazalar, xususan insulin reseptori bilan faollanuvchi proteinkinaza, faqat tirozinning OH-g'ruhiga ta'sir etadi. Lekin, barcha holatlarda yuqori zaryadli va hajmli fosfat g'ruhining qo'shilishi fosforillangan oqsillarda nataqat konformatsion o'zgarishlarni vujudga keltiradi, balki ularning faolligi yoki kinetik xususiyatlarini o'zgartiradi.

Ko'pchilik fermentlarning faolligi sAMFga bog'liq fosforillanish bilan boshqariladi. Ko'plab oqsil-peptid tabiiy gormonlar bu jarayonni faollaydi. Lekin ba'zi gormonlar adenilatsiklazaga ingibitor ta'sir ko'rsatadi, natijada, sAMF miqdori va oqsillarning fosforillanishi pasayadi. Xususan, somatostatin gormoni o'zining spetsifik reseptori ingibitor G-oqsili bilan birikib, adenilatsiklazani va sAMF sintezini ingibitorlaydi, ya'ni adrenalin va glyukagon vujudga keltiradigan ta'sirga qarama-qarshi ta'sir ko'rsatadi. Ba'zi a'zolda prostaglandinlar (xususan RGE) adenilatsiklazaga shunday ingibitor ta'sir ko'rsatadi, va holanki, hujayraning turiga bog'diq ravishda xuddi shu RGE. sAMFning sintezini faollashtirishi ham mumkin.

Glikogen parchalovchi mushak glikogenfosforilazasining

faolla- nish mexanizmi va boshqarilishi batafsil o‘rganilgan. Uning 2 shakli tafovut etiladi: katalitik faol - fosforilaza *a* va faol bo‘lmagan - fosforilaza *b*. Ikkala fosforilaza 2 ta bir xil subbirliklardan tashkil topgan (molekulyar og‘irligi 94500), har birida 14-o‘rinda serin joylashgan bo‘lib, uning fosforillanishi natijasida ferment faollashadi va aksincha, defosforillanishi natijasida faolligini yo‘qotadi (9.6-rasm).



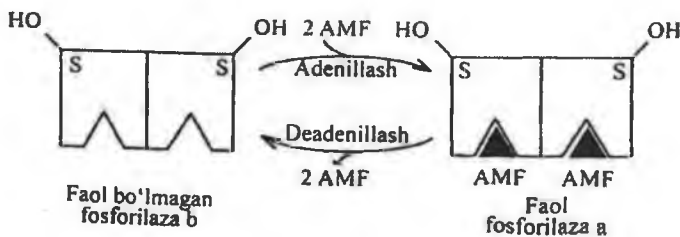
9.6-rasm. Glikogenfosforilazaning kovalent boshqarilishi

sAMFga bog‘liq proteinkinaza bilan boshqariladigan fosforilaza *b* ning kinazasi ta‘sirida faol bo‘lmagan shakldagi fosforilaza *b* molekulasining ikkala subbirliqi kovalent fosforillanishga uchraydi va faol fosforilaza *a* ga aylanadi. Fosforilaza *a* ning spetsifik fosforilaza *a* fosfatazasi ta‘sirida defosforillanishi fermentni inaktivlanishi va birlamchi holatga qaytishiga olib keladi.

Mushak to‘qimasida glikogenfosforilaza boshqarilishining 3 turi aniqlangan.

Birinchi turi — kovalent boshqarilishi, fosforilaza subbirliklarining gormonga bog‘liq fosforillanishi/defosforillanishiga asoslangan.

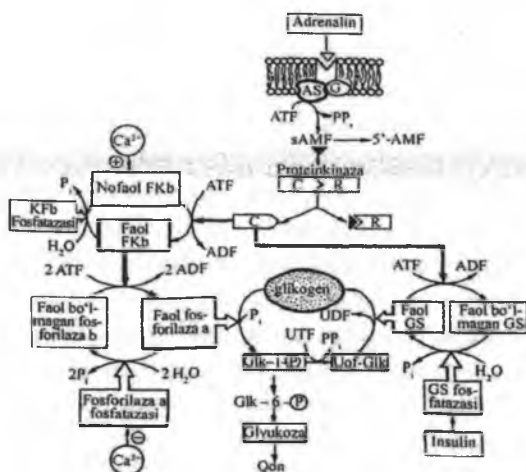
Ikkinchi turi — allosterik boshqarilish. U glikogenfosforilaza *b* subbirliklarining adenillanish/deadenillanish (shunga mos ravishda faollanish/inaktivlanish) reaksiyalariga asoslangan. Reaksiyalarning yo‘nalishi har bir subbirlik allosterik markaziga birikadigan AMF va ATF konsentratsiyalarining nisbati bilan belgilanadi (9.7-rasm).



9.7-rasm. Glikogenfosforilazaning allosterik boshqarilishi

Ishlayotgan mushakda ATFning sarflanishiga mos ravishda AMFni to planishi fosforilaza *b* ning adenillanib, faollanishiga olib keladi. Aksincha, tinch holatda ATFning yuqori konsentratsiyasi AMFni siqib chiqarib, deadenillash yo'li bilan bu fermentning allosterik ingibirlanishiga olib keladi.

Uchinchi tur kalsiy bilan boshqarilish, Ca^{2+} ionlari bilan fosforilaza *b* kinzasining allosterik faollanishiga asoslangan: Ca^{2+} ionlarining konsentratsiyasi mushak qisqarganida ortadi va faol fosforilaza *a* hosil bo'lishini tezlashtiradi.



9.8-rasm. Glikogen sintezi va parchalanishi gormonal boshqarilishida α AMF va proteinkinazaning markaziy roli: FK-fosforilaza kinazasi; Glk-glyukoza; GS-glikogensintetaza.

Bundan tashqari, qondagi glyukoza konsentratsiyasi yordamida allosterik boshqariladi: qonda glyukoza konsentratsiyasi oshganda jigar glikogenfosforilazasi allosterik ingibirlanadi.

Guanilatsiklaza messendjer sistemasi. Uzoq vaqtlar davomida siklik g'anozinmonofosfat (sGMF) sAMFning antipodi sanalgan. U sAMFga qarama-qarshi ta'sir ko'rsatadi deb hisoblanardi. Hozirgi vaqtda olingan ko'pgina maTumotlarga ko'ra, hujayra funksiyasini boshqarishda sGMF mustaqil rol o'ynaydi. Xususan, buyraklar va ichakda u ion transporti va suv almashinuvim boshqarishda ishtirok etadi, yurak mushagida relaksatsiya signali vazifasini va boshqalami bajaradi.

sAMF sinteziga o'xshab, sGMF spetsifik g'analatsiklaza ta'sirida GTF dan sintezlanadi:

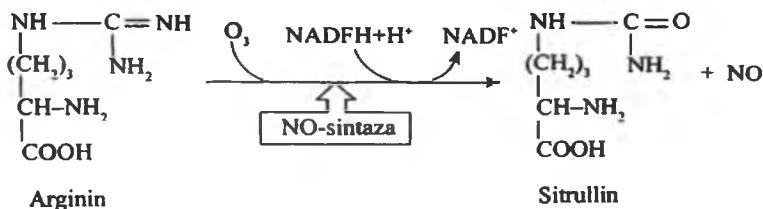
Guanilatsiklazaning 4 xil shakli ma'lum, ulardan uchasi membrana bilan bog'langan va bittasi eruvchan bo'lib sitozolda topilgan. Membrana bilan bog'langan shakllari (molekulyar og'irligi ~180000) 3 qismdan iborat: plazmatik membrana tashqi tomonida joylashgan reseptor qismi, membranaichi domeni va fermentning turli shakllari uc im bir xil bo'lgan katalitik qismi. Guanilatsiklaza ko'pchilik a zo ar a topilgan (yurak, o'pka, buyrak, buyrak usti bezi, ichak en ote lysi, ko z to'r pardasi va hokazolar), bu uning sGMF orqali ujayra ichidagi metabolizmni boshqarishda keng ishtirok etishini o rsata i. Membranaga bog'liq ferment tegishli reseptorlar orqali peptidlar (18-20 aminokislota qoldig'idan i orat), xususan, bo'lmacha natriy uretik omili (BNUF), grammanfiy a enya ar termostabil toksini va boshqalar orqali faollanadi. Qon ajmi ortgan vaqtda yurak bo'lmachasida BNUF sintezlanadi, qon orqali buyraklarga boradi, g'anilatsiklazani faollaydi (sGMF miqdori

Lnafijada Na va suv reabsorbsiyasi kamayadi. Tomirlar silliq musnak hujayralarida ham shunday reseptor-g'anilatsiklaza sistemasi o a i, u yordamida reseptor bilan bog'langan BNUF qon tomirlarga engajrtjruychi^{ta S} ko'rsatadi, natijada qon bosimining pasayishiga.

Guanilatsiklazaning eruvchan shakli (molekulyar og'irligi 150000) gem saqlovchi ferment bo'lib, 2 subbirlikdan iborat. Guanilatsiklaza ushbu shaklining boshqarilishida nitrovazodilatatorlar, lipidlaming peroksidlanishida hosil bo'luvchi erkin radikallar qatnashadi. Tomirlar relaksatsiyasining chaqiruvchi

endotelial omil (Endothelium- derived relaxing factor - EDRF) yaxshi o'rganilgan aktivatorlardan hisoblanadi. Bu omilning ta'sir etuvchi qismi (tabiiy ligandi) bo'lib, azot oksidi — NO hisoblanadi. Fermentning bu shakli yurak kasalliklarida foydalaniladigan ba'zi nitrozovazodilatatorlar (nitroglitserin, nitroprussid va b.) yordamida faollashadi; bu preparatlar parchalanganda NO ajralib chiqadi.

Azot oksidi arginin aminokislotasidan NO-sintaza deb ataladigan murakkab aralash funksiyali Ca^{+2} ga bog'liq ferment sistemasi ishtirokida hosil bo'ladi:



Azot oksidi g'analitsiklaza gemi bilan birikib, sGMF ning tez hosil bo'lishiga imkon beradi. sGMF Ca^{+2} ning past konsentratsiyalarida faoliyat ko'rsatuvchi ion nasoslarini stimullash orqali yurak qisqarish kuchini pasaytiradi. Lekin NO qisqa vaqt, bir necha sekund, lokal hosil bo'lgan joyi yaqinida ta'sir etadi. Nitroglitserin ham shunga o'xshash ta'sir ko'rsatadi, lekin NO ni sekinroq ajratib chiqargani uchun uning ta'siri nisbatan uzoqroq davom etadi.

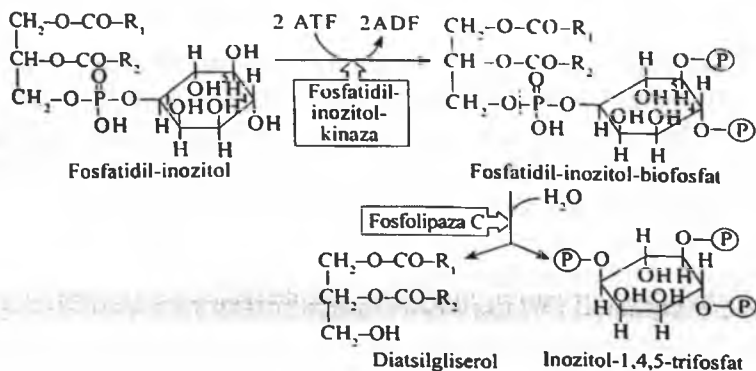
Siklik GMFning ko'pgina ta'siri proteinkinaza G deb nomlangan sGMFga bog'liq proteinkinaza orqali amalga oshirilishini isbotlovchi dalillar olingan. Eukariot hujayralarda keng tarqalgan bu ferment toza holda ajratilgan (molekulyar ogTrligi 80000). U 2 ta subbirligidan iborat: proteinkinaza A ning (sAMF ga bog'liq) C subbirligi tuzilishiga o'xshash katalitik domen va protenkinaza A ning R subbirligiga o'xshash boshqaruvchi domen. Lekin A va G proteinkinazalar oqsillarning bir-biridan farqli ketma-ketligini taniydi va mos ravishda hujayra ichidagi har xil oqsillarning serin va treonin aminokislotalaridagi OH-g'ruhlarni fosforillanishining boshqaradi va natijada turlicha biologik ta'sir ko'rsatadi.

Hujayradagi sAMF va sGMF siklik nukleotidlar miqdori tegishli fosfodiesterazalar bilan boshqariladi, ular sAMF va sGMF ni 5

nukleotidmonosfatgacha gidrolizlanishini katalizlaydi.

- tarkibiga, NO-smtazadagi kabi, subbirlik sifatida kalmodulin kiradi. Kalmodulin ko'pchilik boshqa Ca^{*2} -bog'lovchi oqsillarning tarkibiga kiradi. Kalsiy konsentratsiyasi ortganda Ca^{*2} ning kalmodulin bilan bog'lanishi uning konformatsiyasini o'zgartiradi va bunday Ca^{*2} bilan bog'langan shaklda kalmodulin hujayra ichidagi ko'pchilik oqsillar faolligini modulyatsiya (shuning uchun shunday nomlangan).

Hujayra ichi messendjerlar sistemasiga eukariot hujayralar membranasidagi fosfolipidlar hosilalar xususan fosfatidilinozitolning fosforillangan shakllari kiradi. Bu hosilalar gormonlar ta'siriga javoban (masalan, vazopressin yoki tirotropin ta'sirida) membrana bilan bog'langan spetsifik fosfolipaza C ta'sirida parchalanadi. Ketma-ket reaksiyalar natijasida 2 ta potensial ikkilamchi messendjer ~diasilglitserol va inozitol-1,4,5-trifosfat hosil bo'ladi:



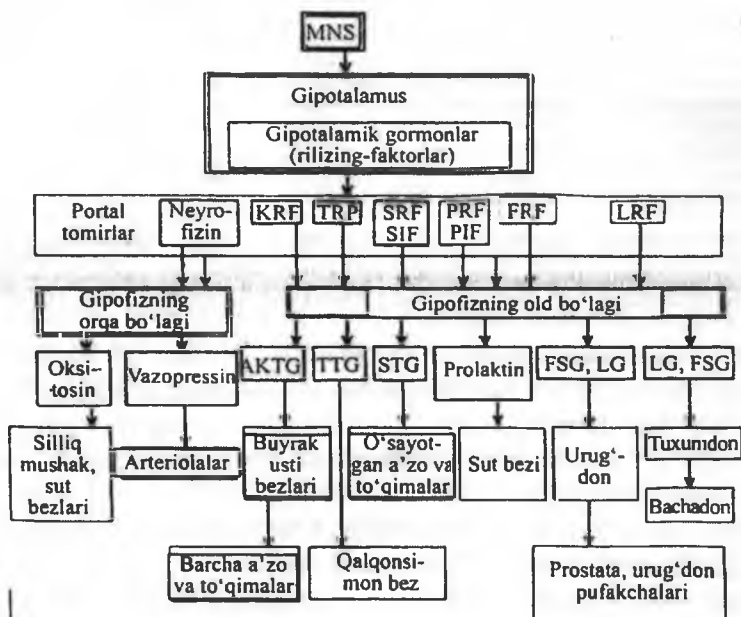
Bu ikkilamchi messendjerlarning biologik ta'siri turlicha bo'ladi. Diasilglitserolning ta'siri, erkin Ca^{*2} ionlari kabi membrana bilan bog'langan Ca^{*2} ga bog'liq proteinkinaza C fermenti orqali amalga oshadi. U hujayra ichidagi fermentlarning fosforillanishini katalizlaydi. Natijada ularning faolligi o'zgaradi. Inozitol-1,4,5-trifosfat endoplazmatik to'rdagi spetsifik retseptor bilan bog'lanadi va undan sitozolga Ca^{*2} ionlari chiqishini kuchaytiradi.

Shunday qilib, ikkilamchi messendjerlar haqidagi keltirilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, gormonal ta'sirni o'tkazuvchi har bir sistemaga ma'lum sinf proteinkinazalar to'g'ri keladi, lekin bu

sistemalar o'rtasida bog'lanish mavjudligini inkor qilib bo'lmaydi. A turdagi proteinkinazalami sAMF boshqaradi, proteinkinaza G ni esa sGMF boshqaradi; Ca²⁺-kalmodulinga bog'liq proteinkinazalar hujayra ichidagi Ca²⁺ konsentratsiyasi nazoratida bo'ladi. Proteinkinaza C diatsilglitserol hamda erkin Ca²⁺ konsentratsiyasi va nordon fosfohidlar bilan birgalikda boshqariladi.

9.4. Gipotalamus gormonlari

Gipotalamus MNS va endokrin tizimni bevosita bir-biriga bog'laydi. Oxirgi o'n yilliklarda bu bog'liqlikni ta'minlovchi yuqori biolojik taolikka ega gormonal tabiatli g'moral faktorlar ajratib olingan. Bu moddalar gipotalamusning nerv hujayralarida hosil bo'lib, portal kapillyarlar sistemasi bo'ylab gipofizga yetib boradi va gipofiz gormonlari sekretsiyasini regulyatsiya qiladi. Bu moddalar dastlab neyrogormonlar, keyin rilizing faktorlar yoki liberinlar deb nomlandi (9.9-rasm).



9.9-rasm. Markaziy nerv sistemasi va g'moral sistema o'rtasidagi bog'liqlik

Aksincha, gipofiz gormonlari sekretsiasini pasaytiruvchilar esa *statinlar* deb nomlandi. Shunday qilib, gipotalamus gormonlari alohida a'zolar, to'qimalar va butun organizmning biologik funksiyalarini gormonal yo'l bilan boshqarishda markaziy o'rinni egallaydi. Hozirgi vaqtgacha gipotalamusda 7 liberin va 3 statin topilgan, xususan: kortikoliberin, tiroliberin, lyuliberin, folliberin, somatoliberin, prolaktoliberin, melanoliberin hamda somatostalin, prolaktostatin va melanostatin (9.1-jadval).

9. 1-jadval

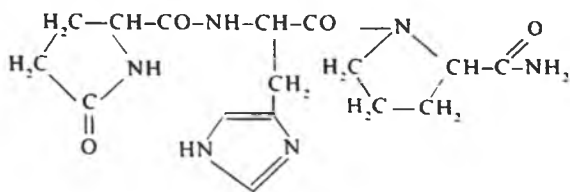
Gipotalamus gormonlari

| Eski nomi | Qisqartmasi | Tavsiya qilinadigan noini |
|--------------------------------------|-------------|---------------------------|
| Kortikotropin-rilizing-faktor | KRF | Kortikoliberin |
| Tireotropin-rilizing-faktor | TRF | Tireoliberin |
| Gonadotropin-rilizing-faktor | GRF | Gonadoliberin |
| Follikulstimullovchi rilizing faktor | FRF. FSG-RF | Fol 1 i 1 iberin |
| Somatotropin-rilizing-faktor | SRF | Somatoliberin |
| Somatotropiningibirlovchi faktor | SIF | Somatoslatin |
| Prolaktin-rilizing-faktor | PRF | Prolaktol iberin |
| Prolaktiningibirlovchi faktor | PIF | Prolaktostatin |
| Melanotropin-rilizing-faktor | MRF | Melanoliberin |
| Melanotropiningibirlovchi faktor | MIF | Melanostatin |

Toza holatda 5 ta gormon ajratib olinib, birlamchi strukturasi kimyoviy sintez yo'li bilan tasdiqlangan. Gipotalamus gormonlarini ajratib olishdagi qiyinchilik, ularning to'qimadagi past konsentratsiyasi bilan bog'liq. 1 mg tiroliberin olish uchun 5 mln ta qo'ydan olingan 7 t gipotalamusni qayta ishlash talab qilinadi.

Gipotalamusning hamma gormonlari ham gipofizar gormonlarning biriga mutlaq spetsifik emas. Xususan, tireoliberin nafaqat tireotropin, balki prolaktin sekretsiasini ham oshiradi, lyuliberin esa lyuteinlovchi gormon bilan birga follikulstimullovchi gormon sekretsiasini ham kuchaytiradi.

Gipotalamusning barcha gormonlari tabiatan kichik molekularli peptidlardir. Ular oligopeptidlar deyilib, ulaming hammasini ham aminokislota tarkibi va birlamchi strukturasi ma'lum emas.



Tiroliberin tripeptid bo'lib, piroglyutamin, gistidin va prolinamid-dan iborat. U erkin NH₂- va COOH-g'ruhlami N- va C-uchlarida tutmaydigan yagona peptid.

1. **Gonadoliberin** 10 ta aminokislota qoldig'idan iborat deka-peptididir.

Piro-Glu-Gis-Trp-Ser-Tir-Gli-Ley-Arg-Pro-Gli-NH₂,

Oxirgi C-aminokislota glitsinamid hisoblanadi.

2. **Somatostatin** 14 ta aminokislota qoldig'idan iborat siklik tetradekapeptid.

N-Ala-Gli-Sis-Liz-Asn-Fen-Fen-Trp-Liz-Tre-Fen-Tre-Ser-Sis-OH

Bu gormon siklik stmkturaga ega, 3- va 14-holatlarda sistein o'rtasida disulfid ko'prigi bor. Somatostatin gipotalamusdan tashqari markaziy va periferik nerv sistemasi neyronlari tomonidan, pankreatik orolcha C-hujayralarida va ichak hujayralarida sintezlanadi. U keng qamrovli biologikta'sir qiladi: adenogipofizda o'sish gormoni sintezini ingibirloydi, Langergans orolchalarining p- va a-hujayralarida insulin va glyukagon biosinteziga tormozlovchi ta'sir ko'rsatadi.

3. **Somatoliberin** 44 ta aminokislotalardan iborat. Somatoliberin faolligini sun'iy sintezlangan dekapeptid ham namoyon qiladi:

H-Val-Gis-Ley-Ser-Ala-Glu-Gln-Liz-Glu-Ala-OH

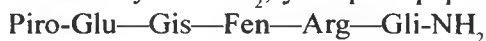
Bu dekapeptid somatotropin sintezi va sekretiyyasini stimullaydi.

4. **Melanoliberin**, kimyoviy strukturasi ko'ra oksitotsinning ochiq halqasiga o'xshaydi (yon tripeptid zanjirsiz);

H-Sis-Tir-Ile-Gln-Asn-Sis-OH

5. **Melanostatin** (melanotropin ingibirlovchi faktor) tripeptid

Piro- Glu-Ley-Gli-NH₂, yoki pentapeptid ko‘rinishida bo‘ladi:



Yuqoridagi gormonlardan tashqari yana bir gormon — kortikoliberin o‘rganilgan. U gipotalamus va gipofizning orqa bo‘lagidan ajratib olingan. Gipofizning orqa bo‘lagi vazopressin va oksitotsin uchun depo vazifasini ham bajaradi. Yaqinda qo‘yning gipotalamusidan 41 ta aminokislotadan iborat kortikoliberin ajratib olingan.

Gipotalamus gormonlarining sintezlanish joyi nerv uchlan gipotalamus sinaptosomalari bo‘lib, aynan shu yerda gormonlar va biqgen aminlarning miqdori yuqoriligi aniqlangan. Biogen aminlar ichki sekretiya periferik bezlarining gormoni bo‘lish bilan birga, qaytar bog‘lanish yo‘li bilan gipotalamus gormonlari sintezi va sekretiyaning boshqaruvchi asosiy omillar hisoblanadi. Tiroliberin biosintezi mexanizmi eng tez bo‘lib, noribosomal yo‘l bilan boradi. Bunda SH-tutuvchi sintetazalar yoki glutaminni piroglutamininga > aylantiruvchi, glutamin ishtirokida prolinning amidirlanishi va peptid bog‘lanish hosil qiluvchi fermentlar kompleksi ishtirok etadi. Bu kabi sintetazalar ishtirokida biosintez mexanizmi gonadoliberin va somatoliberin uchun ham mavjud.

Gipotalamus gormonlarining inaktivlanish yo‘llari to‘liq o‘rganilmagan. Kalamushlarda tiroliberinning yashash davri 4 min. Inaktivatsiya peptid bog‘lanishining uzilishi (qon zardobidagi ekzo-va endopeptidazalar ishtirokida) va prolinamid molekulasida amid g‘ruhning ajralishi bilan sodir bo‘ladi. Gipotalamusda tiroliberin yoki gonadoliberindan piroglutaminning ajralishini katalizlovchi piroglutamilpeptidaza fermenti aniqlangan.

Gipotalamus gormonlari bevosita «tayyor» gormonlarning sekretiyaning va bu gormonlarning *de novo* sinteziga ta‘sir qiladi, sAMF signalni uzatishda qatnashadi. Gipofiz hujayralari membranasida retseptorlar mavjud bo‘lib, ular gipotalamus gormonlari bilan bog‘lanadi. So‘ng adenilatsiklaza tizimi orqali va Ca⁺²-ATF hamda Mg⁺²-ATF membrana komplekslari orqali Ca⁺² va sAMF ajraladi. sAMF proteinkinazani faollab, gipofizning mos gormonining ham sintezlanishi, ham sekretiyaning ta‘sir etadi.

Rilizing faktorlarning ta‘sir mexanizmi va ularning retseptorlar bilan ta‘sirlanishini o‘rganish uchun tiroliberin va gonadoliberinning

struktur analoglari katta ahamiyatga ega bo'ldi. Bu analoglardan ayrimlari tabiiy gormonlardan ko'ra yuqori gormonal faollikka ega. Rilizing faktorlaming kimyoviy strukturasi va molekulyar ta'sir mexanizmini o'rganish bo'yicha hali qilinishi kerak bo'lgan ko'pgina ishlar oldinda turibdi.

9.5. Gipofiz gormonlari

Gipofizda nishon to'qimalaridagi biokimyoviy va fiziologik jarayonlarga stimullovchi ta'sir ko'rsatuvchi bir qator biologik faol oqsil va peptid gormonlar sintezlanadi. Sintez joyiga ko'ra gipofizning oldingi, o'rta va orqa bo'lagi gormonlari farqlanadi. Oldingi bo'lakda asosiy oqsil va polipeptid gormonlar sintezlanadi va ular *trop gormonlar* deb atalib, boshqa endokrin bezlar ishini boshqaradi. Masalan, gipofizdan ajraluvchi qalqonsimon bez ishini boshqaruvchi gormon *tirotropin* deb ataladi.

So'nggi yillarda hayvonlar miya to'qimasidan xulq-atvomi belgilovchi *neuropeptid* deb ataluvchi 50 dan ortiq *peptidlar* ajratib olindi. Bu peptidlar hulq-atvorga, esda saqlash va o'rganish jarayonlariga ta'sir qiladi, uyquni nazorat qiladi, og'riqni pasaytiradi.

P-endorfinning (31 aminokislota qoldig'idan iborat) og'riqsizlantirish xususiyati morfından 30 marta yuqori. Bir g'ruh boshqa peptidlar uyqu chaqiradi. Kalamushlarda qorong'ida qo'rquvni chaqiruvchi peptid *skotofohin* deb ataladi. Tez orada har bir hulq-atvorga tegishli neuropeptidlar, xotira peptidlari ajratib olish va sun'iy sintezlash imkoni paydo bo'lishi mumkin (9.2-jadval).

9.2-jadval

Gipofiz gormonlari va ular bilan bog'liq kasalliklar

| Gormonlar | Klinik sindromlar | |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| | Gormon ortib ketganda | Gormon yetishmaganda |
| Gipofiz oldingi bo'lagi gormonlari | | |
| O'sish gormoni | Akromegaliya | Nanizm |
| Kortikotropin | Itsenko-Kushing sindromi | Ikkilamchi gipotireoz |
| Tirotropin | Gipertireoz | Ikkilamchi gipotireoz |

mol, qo'y va itlar uchun ham xarakterli. Cho'chqa vazopressinida 8- holatda lizin bo'lib, «lizin-vazopressin» deb ataladi. Sutmizuvchilardan tashqari boshqa barcha umurtqalilarda vazototsin aniqlangan. U Vinsent dyu Vino tomonidan kimyoviy sintezlangan. Olimlar neyrogipofizar gormonlar evolyutsion bitta umumiy o'tmishdoshdan, aniqrog'i arginin-vazototsindan kelib chiqqan deb hisoblaydilar. Arginin-vazototsin genining mutatsiyasi tufayli boshqa neyrogipofizar gormonlar paydo bo'lgan.

Oksitotsinning biologik ta'siri tugʻTsh paytida bachadon silliq muskullari qisqarishini va sut bezlari alveolalari atrofidagi muskul tolalarini qisqartirib, sut ajralishini stimullash bilan bog'liqdir. Vazopressin esa qon tomirlari silliq muskulaturasi qisqarishini stimullaydi, shu bois kuchli vazopressor ta'sirga ega. Ammo uning asosiy vazifasi suv-tuz almashinuvini boshqarishdir, shuning uchun antidiuretik gormon deb ham ataladi. Vazopressin uncha yuqori bo'lmagan konsentratsiyada (1 kg tana massasiga 0,2 ng) juda kuchli antidiuretik ta'sir ko'rsatadi, buyrak kanalchalari membranasidan suvning qayta so'rilishini stimullaydi. Normada vazopressin odam organizmi qon plazmasining osmotik bosimi va suv balansini nazorat qiladi. Patologiyada, xususan, gipofiz orqa bodagi atrofiyasida qandsiz diabet rivojlanadi. Bu kasallikda siydik bilan juda ko'p miqdorda suyuqlik ajralib chiqadi. Bunda buyrak kanalchalarida suvning qayta so'rilishi buzilgan bo'ladi.

Neyrogipofizar gormonlarning ta'sir mexanizmi, xususan, vazopressinniki adenilatsiklaza tizimi orqali amalga oshadi. Lekin vazopressinning buyraklarda suv transportiga ta'sir mexanizmi to'liq yoritilmagan.

Melanotsitstimullovchi gormon (MSG, melanotropinlar).

Melanotropinlar gipofizning o'rta bo'lagidan ajraladi. Bu gormonning 2 tipi ajratib olingan va birlamchi strukturasi aniqlangan — a- va p-melanotsitstimullovchi gormonlar (a-MSG va P-MSG). a-MSG 13 ta aminokislota qoldig'idan iborat:

$\text{CH}_3\text{CO-NH-Ser-Tir-Ser-Met-Glu-Gis-Fen-Arg-Trp-Gli-Liz-Pro-Val-CO-NH}_2$

a-MSG ning N-uchida serin atsetillangan, S-uchidagi aminokislota - valinamid.

p-MSG tarkibi va strukturasi murakkabroq. U ko'pchilik

hayvonlarda 18 ta aminokislotadan iborat bo'lib, 2-, 6- va 16-holatdagi aminokislotalar turli hayvonlarda turlicha. Odamdan ajratib olingan p-MSG gormoni 22 ta aminokislotadan iborat bo'lib, N-uchida 4 ta aminokislota qo'shilgan:

Bu gormonning asosiy vazifasi sutemizuvchilarda melaninogenezni stimullash, suvda ham quruqlikda yashovchilar terisida pigment hu- jayra (melanotsit)lar sonini oshirishdir. Hayvonlarda MSG gormoni jun rangiga va yog' bezlari sekretor funksiyasiga ham ta'sir qiladi.

Adrenokortikotrop gormon (AKTG, kortikotropin). 1926-yilda gipofizning buyrak usti bezi po'stloq qismi gormonlari sekretsiasiga stimullovchi ta'siri aniqlangan. Bu adenogipofiz bazofil hujayralari tomonidan sintezlanadigan AKTG gormoni bilan bog'liq. AKTG buyrak usti bezi po'stloq gormonlari sekretsiasini stimullash bilan birga, yog'lami mobilizatsiyalovchi va melanotsitstimullovchi ta'sirga ham ega.

AKTG molekulasi hamma hayvonlarda 39 ta aminokislotadan iborat. Cho'chqa va qo'yning AKTG birlamchi strukturasi 1954—1955-yil- lardayoq aniqlangan. Odamning AKTG tuzilishi quyidagicha:

H-Ser-Tir-Ser-Met-Glu-Gis-Fen-Arg-Trp-Gli-Liz-Pro-Val-Gli-Liz-Liz-Arg-Arg-Pro-Val-Liz-Val-Tir-Pro-Asp-Ala-Gli-Glu-Asp-G In-Ser-A la-G lu-Ala-F en-Pro-Ley-Glu-F en-OH

Qo'y, cho'chqa va buqa AKTG strukturasiidagi farqlar 31- va 33-aminokislotalarda kuzatiladi, lekin ularning hammasi odamniki kabi bir xil biologik faollikka ega. AKTG ning peptid zanjirida 2ta faol sohasi bo'lib, ulardan biri retseptor bilan bogTanishga, ikkinchisi gormonal effektga javobgar.

AKTG gormonining steroid gormonlar sinteziga ta'siri adenilatsiklaza tizimi orqali sodir bo'ladi. Gormon retseptor bilan bogTan- gach, signal ATF dan sAMF hosil bo'lishini katalizlovchi adenilat- siklazaga uzatiladi. sAMF proteinkinazani faollashtiradi, u esaxolines- terazani fosforillaydi. Natijada faollashgan xolinesteraza xolesterin efrini erkin xolesteringa aylantiradi. Xolesterin mitoxondriyaga kirib, u yerda kortikosteroidlarga aylanadi.

Somatotrop gormon (STG, o'sish gormoni, somatotropin). O'sish gormoni 1921-yilda gipofizning oldingi bo'lagi ekstraktida

aniqlangan, lekin kimyoviy toza holda 1956 - 1957-yillarda ajratib olingan. STG gipofizning oldingi bo'lagi atsidofil hujayralarida sintezlanadi. Gipofizda uning konsentratsiyasi 1 g to'qimada 5-15 mg bo'lib, bu ko'rsatkich boshqa gipofiz gormonlarinikidan 1000 marta ko'p. Hozirgi kungacha odam, buqa va qo'y STG gormoni birlamchi strukturalari aniqlangan. Odamda STG 191 aminokislotadan iborat, 2 ta disulfid ko'prigi bor, N- va C- uchlarini fenilalanin hosil qiladi.

STG keng spektrdagi biologik ta'sirga ega. U organizmning barcha hujayralariga ta'sir qiladi, uglevod, yog', oqsil va mineral moddalar almashinuviga ta'sir ko'rsatadi. U DNK, RNK, oqsil va glikogen biosintezini kuchaytiradi, shu bilan birga, yog'lar mobilizatsiyasini va to'qimalarda yog' kislotalari va glyukoza parchalanishini ham kuchaytiradi. Tana o'lchamlarining kattalashishi, suyaklar o'sishi bilan boruvchi assimilyatsiya jarayonini faollashtirishi bilan birga, STG moddalar almashinuvi tezligini ham boshqaradi. Bundan tashqari, primatlar va odam STG gormoni laktogen faollikka ega. Bu gormonning biologik effektlarigida gormon ta'siridahoil bo'luvchi insulinsimon faktor-1 orqali amalga oshadi. Bu omil sulfirovchi yoki timidillovchi deb ham atalib, sulfatlarni tog'aylarga, timidinni DNK ga, uridinni RNK ga, prolinni kollagen tarkibiga kirishini stimullaydi. Bu omil tabiatan 8000 mol. massaga ega peptid. Unga biologik vazifasidan kelib chiqib «somatomedin» nomi berilgan.

STG butun tana o'sishi va rivojlanishini boshqaradi. Gipofizar pakanalik tana va skeletning proporsional o'smay qolishi bilan ifodalanadi, bunda psixik rivojlanish normal bo'ladi. Akromegaliya kasalligida tananing ayrim qismlarining noproporsional o'sishi, qo'l, oyoq, iyak, burun, til va ichki a'zolarning kattalashishi kuzatiladi. Kasallik gipofiz oldingi bo'lagi o'smasi tufayli rivojlanadi.

Laktotrop gormon (prolaktin, lyuteotrop gormon). Prolaktin gipofizning qadimgi gormonlaridan bo'lib, evolyutsion rivojlanish jihatidan sut beziga ega bo'lmagan past tabaqali hayvonlarda ham mavjudligi aniqlangan. Sutmizuvchi hayvonlarda laktogen effekt ko'rsatadi. Prolaktinning asosiy vazifasi laktatsiya va sut bezlarining rivojlanishini stimullaydi, shuningdek u ichki a'zolar o'sishi, sariq tananing sekretsiyasini stimullaydi (lyuteotrop ta'sir) hamda renotrop, eritropoetik va giperglikemik ta'sir ko'rsatadi. Prolaktinning ko'p hosil bo'lishi, odatda, prolaktin sintezlovchi

hujayralardan rivojlangan o'smalarda kuzatilib, menstruatsiyaning to'xtashiga (amenoreya) va ayollarda sut bezlarining kattalashishiga, erkaklarda impotensiyaga olib keladi.

Qo'y, buqa va odam gipofizi proiaktin strukturasi aniqlangan. U 3 ta disulfid bog' tutuvchi 199 ta aminokislotadan iborat polipeptid zanjir. 2-3 ta aminokislotalari bilan turlararo farq qiladi. Avvallari laktotropin funksiyasini somatropin bajarishi taxmin qilingan. Hozirgi vaqtda prolaktinning o'sish gormoniga nisbatan miqdori ancha kam bo'lishiga qaramay uning gipofizda borligi tasdiqlangan. Ayollarda prolaktin miqdori tug'ish oldidan keskin ortadi: 0,2 ng/l gacha, normada 0,01 ng/L

Tireotrop gormon (TTG, tiotropin). Tireotropin gipofizning boshqa gormonlaridan farqli ravishda glikoprotein sanaladi. Ikkitadan a- va [3-subbirlklari bo'lib, ular alohida holda biologik faollikka ega emas. Mol. massasi 30000.

Tiotropin qalqonsimon bezning rivojlanishi va funksiyasini, tireoid gormonlarining biosintezi va sekretsiasini nazorat qiladi. Uning birlamchi strukturasi odam, cho'chqa va qo'yda to'liq aniqlangan. a-subbirlk 96 ta aminokislotadan iborat bo'lib odam, cho'chqa va qo'yda bir xil, shuningdek u lyuteinlovchi gormon uchun ham bir xilda bo'libchiqdi. p-subbirlkodamda 112ta aminokislotadan iborat bo'lib, yirik shoxli hayvonlarda aminokislotalar ketma-ketligi va C-uchida metionin bo'lmasligi bilan farq qiladi. Shuning uchun TTGning spetsifik biologik va immunologik xususiyatlari a-subbirlk bilan kompleks hosil qilgan p-subbirlkning mavjudligi bilan tushuntiriladi. Tiotropin gormoni ham boshqa peptid gormonlar singari plazmatik membrana retseptorlari bilan bog'lanib, adenilatsiklaza tizimi orqali o'z ta'sirini ko'rsatadi.

Gonadotrop gormonlar (gonadotropinlar). Gonadotrop gormonlarga follikulstimullovchi (FSG, follitropin) gormon va lyuteinlovchi (LG, lyutropin) yoki interstitsial hujayralami stimullovchi gormon kiradi. Ikkala gormon ham gipofizning oldingi bo'lagidan ajraladi va tireotropinga o'xshab glikoproteinlar bo'lib hisoblanadi, molekulyar massasi 25000. Ular jinsiy bezlarda steroidovagametogenezniboshqaradi. Follitropin erkaklardaspermatoogenezni, ayollarda follikula yetilishini stimullaydi. Lyutropin ayollarda estrogen va progesteron sekretsiasini, follikula yorilishini (ovulyatsiya) va

sariq tana hosil bo'lishini stimullaydi, erkaklarda esa testosteron sekretsiyasi va interstitsial to'qimalar rivojlanishini ta'minlaydi. Gonadotropinlar biosintezi gipotalamusning gonadoliberin gormoni yordamida boshqariladi.

Ljutropinning birlamchi strukturasi aniqlangan. U 2 ta a- va p-subbirliklardan iborat. a-subbirlik tuzilishi ko'pchilik hayvonlarda mos tushadi. Qo'yda bu subbirlik 96 ta aminokislotadan va 2 ta uglevod radikalidan iborat. Odamda esa N-uchidan 7 ta aminokislotaga qisqargan va 22 ta aminokislotaga qoldig'i bilan farqlanadi. P-subbirlikning aminokislotalar ketma-ketligi odam va cho'chqada to'liq aniqlangan. a- va p-subbirliklar alohida holda biologik faollikka ega emas. Ular gidrofob ta'sirlar orqali kompleks hosil qilsagina biologik faollikka ega bo'ladi.

Lipotrop gormonlar (LTG, lipotropinlar). Oxirgi o'n yillarda gipofiz oldingi bo'lagi gormonlaridan bo'lgan lipotropinlar, xususan p- va y-LTGning funksiyasi va strukturasi aniqlandi. p-LTGning birlamchi strukturasi qo'y va cho'chqada to'liq o'rganilgan bo'lib, 91 ta aminokislotadan iborat, aminokislotalar ketma-ketligida turga xos farqlar kuzatiladi. p-LTG yog'tami mobilizatsiyalovchi, kortikotrop, melanotsitstimullovchi, gipokalsiemiya, to'qimalarda glyukoza utilizatsiyasini oshiruvchi insulinga o'xshash ta'sirlarni namoyon qiladi. Gormon adenilatsiklaza tizimini faollashtiradi va natijada triatsilglitserolipaza faollashadi. Bu ferment neytral yog'tarni gidrolizlaydi.

Yuqorida keltirilgan biologik xossalarni P-lipotropinning o'ziga emas, balki undan qisman proteoliz yo'li bilan hosil bo'luvchi gormonal aktivlikka ega mahsulotga tegishli bo'lib chiqdi. Miya to'qimasida va gipofizning ortida bo'lganida o'zi o'xshash ta'sirga ega biologik faol peptidlar sintezlanadi. Ulardan ayrimlarining strukturasi keltiramiz:

H-Tir-Gli-Gli-Fen-Met-OH N-Tir-Gli-Gli-Fen-Ley-OH Metionin-enkefalin Leytsin-enkefalin

H-Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Tre-Ser-Glu-Liz-Ser-Gln-Tre-Pro-Ley-Val-Tre-Ley-Fen-Liz-Asn-Ala-Ile-Val-Liz-Asn-Ala-Gis-Liz-Liz-Gli-Gln-OH

β -Endorfin

Bu uchta birikmaning N-uchida o'xshash tetrapeptid bor. p-endorfin (31 ta aminokislota) p-lipotropinning proteolizlanishidan hosil bo'ladi (91 ta aminokislota); p-lipotropinning o'zi esa AKTG bilan birga proopiokortin (preprogormon, 134 ta aminokislota, 29 kDa) deb ataluvchi umumiy o'tmishdoshdan hosil bo'ladi. Proopiokortinning gipofiz oldingi bo'lagida biosintezi va ajralishi gipotalamus kortikoliberini tomonidan boshqariladi. O'z navbatida AKTGdan a-melanotsitstimullovchi gormon, p-lipotropindan esa p-melanotsitstimullovchi gormon hosil bo'ladi. DNK ni klonlash va Sindjer bo'yicha nuklein kislotalarning birlamchi strukturasi aniqlash usullari yordamida proopiokortin o'tmishdoshi mRNKsi nukleotid ketma-ketligi aniqlangan. Bu tadqiqotlar yangi biologik faol gormonal preparatlarni olishga yo'lialtirilgan.

Quyida P-lipotropindan proteoliz yo'li bilan hosil bo'luvchi peptid gormonlar keltirilgan:

| p-lipotropin sohasi | Peptid gormon y-Lipotropin |
|---------------------|----------------------------|
| 1-58 | p-MSG |
| 41-58 | Met-enkefalin a-Endorfin |
| 61-65 | y-Endorfin |
| 61-76 | 8-Endorfin p-Endorfin |
| 61-77 | |
| 61-79 | |
| 61-91 | |

Cho chqa p-lipotropini birlamchi strukturasi (91 la aminokislota):

H-Glu-Ley-Ala-Gli-Ala-Pro-Pro-Glu-Pro-Ala-Arg-Asp-Pro-Glu-Ala-Pro-Ala-Glu-Gli-Ala-Ala-Ala-Arg-Ala-Glu-Ley-Glu-Tir-Gli-Ley-Val-Ala-Glu-Ala-Glu-Ala-Ala-Glu-Liz-Liz-Asp-Glu-Gli-Pro-Tii-Liz-Met-Glu-Gis-Fen-Arg-Trp-Gli-Ser-Pro-Pro-Liz-Asp-Liz-Arg-Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Tre-Ser-Glu-Liz-Ser-Gln-Tre-Pro-Ley-Val-Tie-Ley-Fen-Liz-Asn-Ala-Ile-Val-Liz-Asn-Ala-Gis-Liz-Liz-Gli-Gln-OH

Bu peptidlarga, ayniqsa, enkefalin va endorfinlarga qiziqish, ularning moifinga o'xshab og'riqsizlantiruvchi ta'siri bilan bog'liq. Yangi peptid gormonlarni aniqlash va sintezlashga yo'naltirilgan tadqiqotlar fiziologiya, neurobiologiya, nevrologiya va klinika rivojlanishi uchun juda muhim hisoblanadi.

10-BOB

SUV-TUZ ALMASHINUVINING BOSHQARILISHI

Suv va unda erigan moddalar, shu jumladan mineral tuzlar, organizmning ichki muhitini yaratadi. Ichki muhit xususiyatlari doimiy saqlanadi yoki a'zo va hujayralar funksional holatiga mos ravishda o'zgaradi.

Suv faqatgina erituvchi yoki inert komponent bo'libgina qolmay, balki u struktur va funksional vazifalarni ham bajaradi. Masalan, oqsillarning suv bilan ta'sirlashishi oqsil globulasi yuzasida gidrofil, ichkarisida gidrofob g'ruhlarning joylashishini ta'minlaydi. Suv biologik membranalar va ularning lipid qo'sh qavatining shakllanishida ham muhim ahamiyatga ega, har bir qavatning gidrofil yuzasi suv bilan ta'sirlashadi va uni membrananing ichki gidrofob qavatidan chegaralaydi.

Suv moddalarning hujayra ichida, ham hujayralararo bo'shliqda, a'zolararo qon va limfa orqali tashilishi uchun ham asosiy vositadir. Organizmda kechadigan reaksiyalar suvda erigan moddalar orasida sodir bo'ladi. Ko'pchilik reaksiyalarda suv reagent vazitasini bajaradi: gidroliz, gidratatsiya, degidratatsiya, natas zanjirida suv hosil bo'lishi, gidroksillanish reaksiyalari; o'simliklarda suvning fotooksidlanishi sodir bodib, bunda hosil bo'lgan vodorod to'tosintez jarayonida karbonat angidrid gazini qaytarishga sarflanadi.

Odam tana massasining uchdan ikki qismini suv tashkil qiladi. Suvga bo'lgan sutkalik ehtiyoj - 2 litr, bunga natas zanjirida hosil bo'ladigan 0,3 — 0,4 l metabolik suv ham qo'shiladi. Agar suv iste'mol qilinmasa, organizmdagi suv miqdori taxminan 12% ga kamayganida to'qimalar degidratatsiyasi tufayli odam bir necha sutkada halok bo'ladi.

Taxminan 5% suv qon tarkibida, 25% i esa hujayralararo matriksda bo'lib (interstitsial suv), bu ikkala havza hujayra tashqi suvini hosil qiladi. Taxminan 70% suv hujayra ichi suvidir. Uchala

havza o'ttasida doimiy ravishda suyuqlik almashinuvi sodir bo'lib turadi. Masalan, kapillyarlar devori orqali diffuziya yo'li bilan to'qimalarga suvning o'tish tezligi 1 minutda 60 litmi tashkil etadi.

10.1. Suv-tuz almashinuvining asosiy ko'rsatkichlari

Osmotik bosim, pH va hajm organizm suyuq muhitining asosiy ko'rsatkichlari bo'lib hisoblanadi. Hujayralararo suyuqlik va qon plazmasida osmotikbosim va pH bir xil, turli a'zolarning hujayralararo suyuqligida ham bu ikki ko'rsatkich bir xil bo'ladi. Boshqa tomondan hujayra ichi suyuqligidagi pH ning qiymati turli hujayralarda turlicha bo'ladi. Uhattoki hujayraning turli qismlarida turlicha bo'lishi mumkin. pH ning har xil bo'lishi membranalarining tanlab o'tkazuvchanligi, aktiv transport mexanizmlari, metabolizmning o'ziga xosligi bilan tushuntiriladi. Lekin bir hujayra uchun uning qiymati doimiy ushlab turiladi, uning o'zgarishi hujayra funksiyasining buzilishiga olib keladi. Hujayra ichida doimiylikni saqlab turish hujayra tashqarisida osmotik bosim, pH, hujayralararo suyuqlik va qon plazmasi hajmi doimiyliigi bilan ta'minlanadi. O'z navbatida hujayra tashqi suyuqligi ko'rsatkichlarining doimiyliigi buyraklar va boshqaruvchi gormonlar yordamida ta'minlanadi.

Hujayra tashqarisida osmotik bosim NaCl konsentratsiyasiga bog'liq. U hujayra tashqi suyuqligining asosiy tuzidir. Osmotik bosim regulyatsiyasi suv yoki NaClning buyraklar orqali ajralish tezligini o'zgartirish bilan amalga oshiriladi. Hajm regulyatsiyasi esa bir vaqtning o'zida ham suv, ham NaClning ajralish tezligi bilan bog'liq. Bundan tashqari, chanqash hissi orqali suv talabi boshqariladi. pH regulyatsiyasi siydik bilan kislota yoki asoslarning tanlab ajratilishi yordamida ta'minlanadi. Bunda siydik pH ko'rsatkichi 4,6 dan 8,0 gacha o'zgarishi mumkin.

Suv tuz gomeostazi buzilishi bilan to'qimalar dehidratatsiyasi, shishlar, qon bosimining ortishi yoki kamayishi, shok, atsidoz, alkaloz kabi patologik holatlar bog'liq. «Suv-tuz almashinuvi» va «minerallar almashinuvi» degan tushunchalarni farqlash kerak. Suv-tuz almashinuvi haqida gapirganda asosiy mineral elektrolitlarni nazarda tutamiz (10.1-jadval), bunda eng avvalo suv va NaCl almashinuvini tushunishimiz kerak.

Inson organizmi suyuqliklarining elektrolit tarkibi

| Elektrolit | Qon plazmasi | | Hujayralararo suyuqlik | | Hujayra ichi suyuqligi | |
|---|--------------|-------|------------------------|-------|------------------------|-------|
| | mmol/l | mg/dl | mmol/l | mg/dl | mmol/l | mg/dl |
| Na ⁺ | 140 | 325 | 140 | 325 | 10 | 22 |
| K ⁺ | 5 | 16 | 5 | 16 | 160 | 510 |
| Mg ²⁺ | 1 | 2,5 | 0,8 | 2 | 7 | 27 |
| Ca ²⁺ | 2,5 | 10 | 1,3 | 5 | - | - |
| cr | 100 | 360 | 110 | 390 | 2 | 7 |
| HCO ₃ ⁻ | 30 | 200 | 25 | 170 | 8 | 55 |
| h ₂ PO ₄ ⁻ | 1.2 | 3,5 | 1,2 | 3,5 | - | - |
| Oqsillar | 7 % | | 0,5 % | | 20% | |

Organizmدا barcha mineral komponentlar aynashinuvi «mineral-lar almashinuvi» deyiladi, bunda organizm suyuq muhitining asosiy ko'rsatkichlariga, ya'ni suyuqlik hajmi, pH va osmotik bosimga ta'sir etmaydigan minerallar ham nazarda tutiladi (mikroelementlar).

10.2. Buyraklar orqali suv va tuzlarning ajralishi

Buyrakning asosiy vazifasi organizmdan suv va unda erigan moddalarni ikkilamchi siydik hosil qilib chiqarib yuborishdir. Qondan suv va past molekulyar moddalar nefron koptokchalarida filtrlanadi. Filtratsiyani harakatlantiruvchi kuch koptokcha kapillyarlari va koptokcha kapsulasi bo'shlig' idagi gidrostatik bosim farqi hisoblanadi.

Shunday qilib, birlamchi siydik past molekulyar moddalar tarkibiga ko'ra qon plazmasidan farq qilmaydi. Nefron kanalchalarida birlamchi siydikdan past molekulyar moddalar qonga tanlab qayta so'riladi. Bu esa maxsus transport oqsillarning mavjudligi bilan bog'liq: ko'pchilik moddalar aktiv transport yo'li bilan konsentratsiya gradiyentiga qarshi tashiladi. Bunda harakatlantiruvchi kuch Na va K ionlarining konsentratsiya gradiyenti bo'lib, bu gradiyent Na⁺,K⁺-

ATFaza yordamida yaratiladi. Na' va K' ionlari konsentratsiya gradiyenti bo'yicha harakatlanganida, bu ionlar bilan birga boshqa moddalar simport yoki antiport usuli bilan o'z gradiyentiga qarshi tashiladi. Shunday qilib, qon plazmasidan farq qiluvchi ikkilamchi siydik hosil bo'ladi (10.2-jadval).

10.2-jadval

Qon plazmasi komponentlarining sutkalik filtratsiyasi, reabsorbsiyasi va ekskretsiyasi

| Modda | Filtrlanadi | | Reabsorbsiyalanadi | | Chiqarib yuboriladi | | s/p |
|--------------------------------|-------------|-----|--------------------|------|---------------------|-----|---------------|
| | mniol | g | mmol | g | mmol | g | |
| Na' | 24500 | 563 | 24350 | 560 | 150 | 3,5 | 0,8-1,5 |
| K ⁺ | 770 | 30 | 690 | 27 | 80 | 3 | 10-15 |
| Mg ²⁺ | 135 | 33 | 127 | 32,8 | 8 | 0,2 | o |
| Ca ²⁺ | 270 | 11 | 267 | 10,9 | 3 | 0,1 | $\frac{z}{2}$ |
| ci- | 19850 | 700 | 19700 | 695 | 150 | 5,5 | 0,8-2 |
| hco ₃ | 4900 | 300 | 4888 | 300 | 2 | 0-3 | 0-2 |
| h ₂ po ₄ | 210 | 6,5 | 180 | 5,5 | 30 | 1 | 25 |
| Mochevina | 870 | 53 | 460 | 28 | 410 | 25 | 60 |
| Glyukoza | 780 | 140 | 780 | 140 | 0 | 0 | |
| Suv, l | 180 | | 178,5 | | 1,5 | | - |

Nefronlarda sutkasiga 180 l suyuqlik filtrlanadi va 178,5 l suyuqlik reabsorbsiya qilinadi. Odam tanasida 45 l suyuqlik bo'lib, u sutkasiga 4 marta filtrlanadi. Bu faqat suv-tuz gomeostazini ta'minlash uchun emas, balki moddalar almashinuvining oxirgi mahsulotlarini organizmdan chiqarib yuborish uchun ham muhimdir.

Buyraklar intensiv energiya almashinuvi bilan ajralib turadi: buyraklar massasi tana massasining atigi 0,5 % ini tashkil qilsada, ularda organizm tomonidan sarflanadigan jami kislorodning 10 %i ishlatiladi. Bu siydik hosil bo'Mishida moddalarning membrana orqali aktiv transport qilinishi bilan bog'liq.

10.3. Hujayra tashqi suyuqligining hajmi va osmotik bosimining boshqarilishi

Suv va NaCl ning buyraklar orqali chiqarilishi antidiuretik gormon, aldosteron va renin-angiotenzin sistemasi tomonidan boshqariladi.

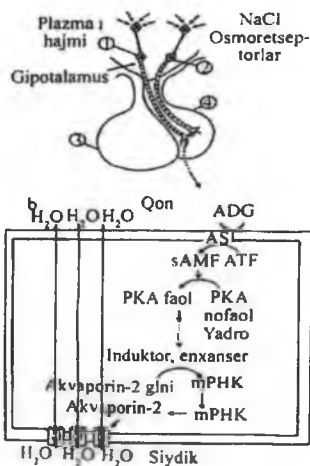
Antidiuretik gormon. Antidiuretik gormon (vazopressin) nonapeptid hisoblanadi:

Vazopressin gipotalamus neyronlarida hosil bo'ladi, gipofizning orqa bo'lagiga aksonlar bo'ylab tashiladi, qonga aksonlar oxirlaridan sekretiya qilinadi (10.1-rasm).

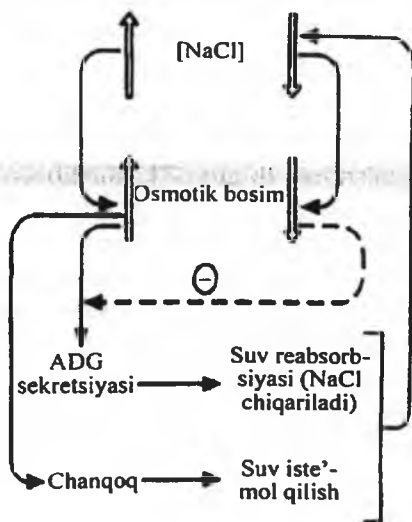
To'qima suyuqligida osmotik bosim oshganda gipotalamus osmoreseptorlari sekretor granulalardan vazopressin chiqishini ta'minlaydi. Osmoretseptorlar yuqori sezgirlikka ega, osmotik bosimning 2—3 %ga o'zgarishi vazopressinning chiqishiga olib keladi.

Vazopressin suv reabsorbsiyasini tezlashtirib, diurezni kamaytiradi. Vazopressin qon bilan borib buyrak distal kanalchalari hujayralari yuzasidagi maxsus retseptorlari bilan boglanadi. Retseptorlar adenilatsiklaza tizimini faollashtiradi, bu tizimda faollashgan proteinkinazalar signalni yadroga uzatadi va natijada akvaporin-2 oqsili geni ekpressiyasini stimullovchi enxanserlar aktivlashadi.

Akvaporin — suv kanallarini hosil qiluvchi oqsil. U sitozolda sintezlangan joyidan hujayraning apikal membranasiga ko'chadi va kanal hosil qiladi, kanal orqali suv siydik tarkibidan hujayraga, hujayraning qarama-qarshi tomonidan esa qonga o'tadi. Siydikning nisbiy zichligi ortadi. Vazopressin bu yo'l bilan ajraluvchi NaCl miqdoriga ta'sir qilmagani holda organizmda suyuqlik hajmini saqlab qoladi. Hujayra tashqi suyuqligi osmotik bosimi gormon tomonidan normagacha pasaytiriladi. Bundan tashqari, osmotik bosimning ortishi chanqoqni chaqiradi va suv iste'mol qilish ham osmotik bosimni me'yorgacha pasaytiradi (10.2-rasm).



10.1-rasm. Vazopressinning ta'sir mexanizmi: 1 - supraoptik neyron, 2 — paraventrikulyar neyron; 3 — gipofiz old bo'lagi; 4 — gipofiz orqa bo'lagi; ADG-antidiuretik gormon; AS-adenilatsiklaza; PKA-proteinkinaza A.

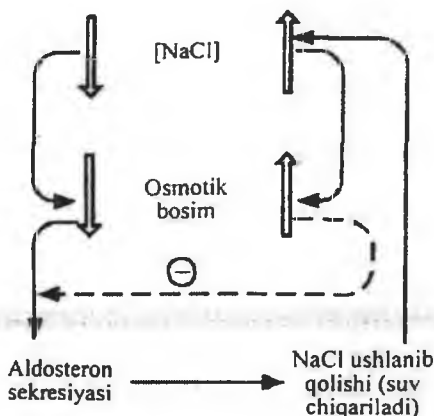


10.2-rasm. Osmotik bosimning vazopressin tomonidan boshqarilishi

Gipotalamus va gipofizning shikastlanishi bilan boradigan kasalliklarda (o'smalar, travma va infeksiya) vazopressin sintezi kamayadi va qandsiz diabet rivojlanadi. Bu kasallikda siydik ko'p ajraladi (sutkasiga 10 litrgacha), natijada suv ham ko'p ichiladi.

Vazopressin diurezni kamaytirishdan tashqari arteriolalar silliq mushaklarining qisqarishi va qon bosimining oshishini chaqiradi. Bunday holat vazopressin konsentratsiyasi yuqori bo'lgandagina kuzatilib, fiziologik ahamiyatga ega emas.

Aldosteron. Aldosteron — buyrak usti bezida ishlab chiqariluvchi asosiy mineralokortikoid, u aldegid g'ruhini tutgani uchun shunday nomlangan. Uning sutkalik sekretiysasi mikrogrammlarda (kortizol esa milligrammlarda) o'lchanadi. Jigar orqali o'tganda qondagi aldosteronning 90%i parchalanib ketadi. Qonda NaCl konsentratsiyasi kamayganda gormon sintezi ortadi (10.3-rasm).



10.3 rasm. Aldosteron tomonidan osmotik bosimning boshqarilishi

Gormon buyraklarda Na reabsorbsiyasini kuchaytiradi va organizm^{da} NaCl ning ushlanib qolinishini ta'minlaydi. Suv esa bu holatda buyrak orqali chiqib ketishda davom etadi.

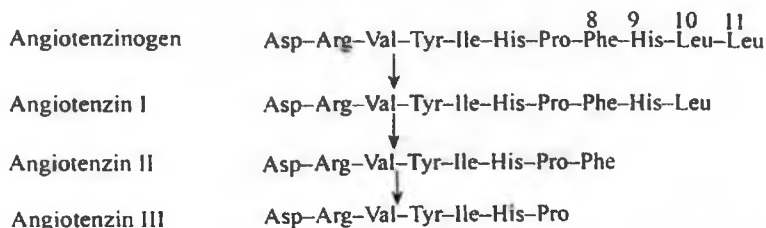
Aldosteronning ko'p ajralishi (giperaldosteronizm) NaClning ko'p us ani qo inis iga va hujayra tashqi suyuqligida osmotik bosimning sekretiysasi uchun stimuly bo ladi. Natyada organizm

NaCl va suv to'planib, osmotik bosim o'zgaragan holda hujayra tashqi suyuqligining hajmi ortadi. Har ^a turish qo'shimcha 400 mmol gacha NaCl 10 g) va 3 l suvning to'planishiga olib keladi, hujayra tashqi suyuqhg'i hajmi ortgach, qon bosimi ortadi.

Rcnm-angvteizinin-aidosteron tizim organizmda suyuq i ajmining reg'lyatsiyasida, arterial qon bosim va qon hajmtmng reg'lyatsiyasida muhim o'rin tutadi.

Renin proteolitik ferment bo'lib, buyrakda yukstaglomerulyar hujayralarda smtezlanadi. Bu hujayralar olib keluvchi arteriolalami o'rab turadi va qon bosimi ta'sirida arteriolalaming mexanik cho'zilishiga sezgir retseptorlar bo'lib hisoblanadi. Arteriolalarga keluvchi qon bosimi pasayganda qonga renin sekretiya qilinadi.

Reninning substrati jigarda sintezlanib qonga chiqariluvchi glikoprotein - angiotenzinogen hisoblanadi. Renin uning LeuO va Leu11 o'rtasidagi peptid bog'larini uzadi, N-oxiridan dekapeptid - angiotenzin I ajraladi (10.4-rasm).



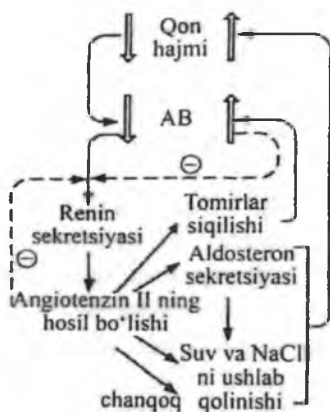
10.4-rasm. Angiotenzin II ning hosil bo'lishi

Angiotenzin I dan karboksidiptidilpeptidaza fermenti ta'sirida angiotenzin II (oktapeptid) hosil bo'ladi. Karboksidiptidilpeptidaza angiotenzin I ning karboksil uchidan dipeptid His-Leu ni ajratadi. Bu ferment qon tomirlar endoteliysi membranasida mavjud, ayniqsa o'pkada yuqori faollikka ega.

Angiotenzin II ning nishon to'qimalari bo'lib, silliq mushak hujayralari, buyrak usti bezi po'stloq qismi hujayralari, nefron kanalchalari hujayralari hisoblanadi. Signal inozitolfosfat mexanizmi orqali uzatiladi.

Angiotenzin II qon tomirlari silliq mushaklarining qisqarishini chaqiradi va qon bosimini oshiradi. U eng kuchli tomir toraytiruvchi

modda hisoblanadi. Buyrak usti po'stloq qismida esa angiotenzin II va III aldosteron sintezini stimullaydi. Buyraklarda angiotenzin II aldosteronga o'xshab NaCl va suv reabsorbsiyasini kuchaytiradi. Bundan tashqari, u chanqoq hissini chaqiradi (10.5-rasm).



10.5-rasm. Renin-angiotenzin tizimi yordamida hujayralararo suyuqlik va arterial bosimning (AB) boshqarilishi

Bo'lmacha natriyuretik peptidi. Natriy uretik peptid (NUP) yurak bo'lmachasi kardiotsitlarida progormon holida sintezlanadi, qonda qisman proteoliz yo'li bilan 28 ta aminokislotalardan iborat bo'lgan va bitta disulfid bog'ki tutuvchi faol gormon — atriopeptin I ga aylanadi. Uning ikki uchidan ayrim aminokislotalar gidrolizlanib, 20 ta aminokislotali va faolligi yanada yuqori bo'lgan atriopeptin II ga aylanadi.

Atriopeptinning sintezi magistral venalarda qon bosimi va qon hajmi ortganda stimullanadi. Vazopressin, aldosteron va angiotenzin nefron kanalchalarida birlamchi siydik komponentlarining reabsorbsiya tezligini o'zgartirish orqali suv-tuz balansiga ta'sir qilsa, atriopeptin ulardan farqli ravishda buyrak koptokchalarida birlamchi siydikning hosil bo'lishiga ta'sir ko'rsatadi: kiruvchi arteriolalar tonusini pasaytiradi, chiquvchi arteriolalar tonusini esa oshiradi. Natijada buyrak koptokchalari kapillyarlari bilan koptokchalar kapsulasi bo'shlig'i orasidagi gidrostatik bosim farqi ortadi, bu

esa filtratsiya tezligi oshishiga sabab bodadi. Shunday qilib, NaClning siydikdagi konsentratsiyasiga ta'sir etmagan holda NaCl va suvning ajralishi kuchayadi. Atriopeptinlarning yana bir o'ziga xos ta'sir xususiyati shundaki, ular renin, aldosteron, vazopressin sekretsiasini pasaytiradi, ya'ni suv-tuz almashinuvini idora etuvchi boshqa barcha mexanizmlarni o'chirib qo'yadi.

Hazm shirasi sekretsiasini va suv-tuz almashinuvini. Barcha ovqat hazm qilish bezlarining sutkalik sekretsia hajmi 8 l ni tashkil etadi (10.3-jadval). Normada bu suyuqlikdagi suv ichaklarda qayta so'riladi, profuz qusish va diareya holatlari hujayra tashqi suyuqligi hajmining keskin kamayishi va to'qimalar degidratatsiyasiga olib kelishi mumkin. Hazm shirasi suyuqligini ko'p yo'qotish qon plazmasida albumin konsentratsiasining ortishiga sabab bo'ladi, natijada qonning onkotik bosimi ortadi, suv hujayradan chiqib boshlaydi va hujayra funksiasini buziladi. Yuqori onkotik bosim siydik

hosil boʻlishining kamayishi yoki butunlay toʻxtashiga olib kelishi mumkin (anuriya). Bunday vaziyatda agar suv va tuzlar tashqaridan kiritilmasa koma holati rivojlanadi.

10.3-jadval

Katta odamda ovqat hazm qilish hezlarining sutkalik sekretiya hajmi

| Sekret | Hajm, l | Sekret | Hajm, l |
|------------------|---------|------------------|---------|
| Soʻlak | 1.5 | Pankreatik shira | 0,7 |
| Oshqozon shirasi | 2.5 | Ichak shirasi | 3,0 |
| Oʻt suyuqligi | 0,5 | | |

Ichak sekretiysi adenilatsiklaza tizimi orqali boshqariladi. Uning aktivatsiyasi sekretiysi stimullaydi, inaktivatsiyasi ingibirlaydi. Oʻtkir ichak infeksiyalarida diareyaning paydo boʻlishi adenilatsiklaza aktivatsiyasi bilan bogʻliq (salmonellyozlar, dizenteriya va vabo). Vaboda adenilatsiklaza difteriya toksiniga oʻxshash vabo vibrioni toksini bilan aktivlashadi. Vabo toksini G oqsilning ct-subbirligini GTF bilan kompleks hosil qilishini taʼminlaydi. Natijada adenilatsiklaza boshqaruvchi gormonlar boryoʻqligidan qatʼiy nazar juda yuqori faollikka ega boʻlib qoladi. Ichak sekretiysi taxminan 10 barobar ortadi, ich ketish va toʻqimalar degidratatsiyasi kuzatiladi (10.6-rasm).



10.6-rasm, Vabo bilan kasallangan ayol (oʻngda)

Oshqozon osti bezi oʻsma kasalligining ayrim turlarida pankreatik vaboga oʻxshash sindrom kuzatiladi. Koʻp miqdorda pankreatik

shira ajralishi natijasida kuchli degidratatsiya rivojlanadi. Bunda pankreatik shirani asosan suv va elektrolitlar tashkil qilib, fermentlar miqdori esa juda kam bodadi.

10.4. Kislota-asos muvozanatini boshqarishda buyraklarning roli

Hujayra ichi suyuqligining pH qiymati ma'lum chegara doirasida, masalan, prostata bezi va lizosomalarda 4,5 dan boshlab, osteoblastlarda 8,5 gacha oraliqda farqlanishi mumkin. Oshqozon shirasining pH ko'rsatkichi 1,5-2,0 ga teng, oshqozon shilliq qavatidagi parietal hujayralarning xlorid kislotasi sintezlanadigan qismlarida ham pH ko'rsatkichi shu qiymatga yaqin bo'ladi. Hujayralararo suyuqlik pH ko'rsatkichi esa 7,36-7,44 chegarasida bo'lib, bunda pH doimiyligi hujayra tashqi suyuqligining bufer tizimi, o'pka ventilyatsiyasi va buyraklarda kislotalarning ajralish tezligini o'zgartirish bilan ta'minlanadi. Hujayra tashqi suyuqligining asosiy buferi karbonat kislota sistemasi hisoblanadi. Bu sistema suvli muhitda ham tez muvozanatga keladi, organizmda esa karboangidraza fermenti bu jarayonni yanada tezlashtiradi:



Karboangidraza eritrotsitlarda, buyrak, jigar va boshqa to'qimalarda mavjud.

pH qiymati $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ nisbati bilan aniqlanadi. pH 7,4 bo'lganda u 20:1 ga teng; bu nisbatning pasayishi atsidoz, ortishi alkalozni bildiradi. Ma'lum miqdordagi kislota va ishqorlar karbonat kislota sistemasi bilan bogdanganida, bu sistemaning bufer sig'imi hisobiga pH qiymati o'zgarmay qoladi (kompensatsiyalangan atsidoz va alkaloz).

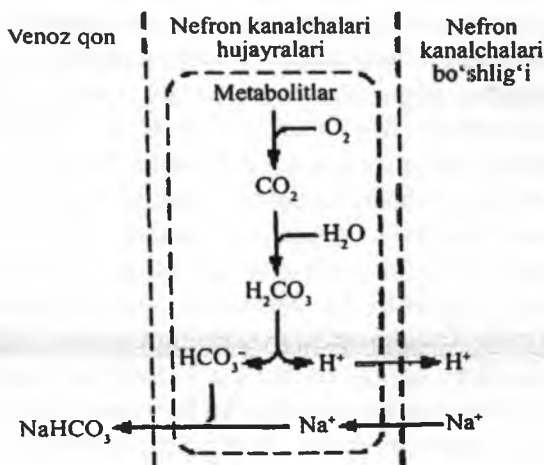
$[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ nisbati HCO_3^- va/yoki CO_2 hisobiga ortishi yoki kamayishi mumkin. CO_2 ning qondagi konsentratsiyasi uning o'pkalar orqali ajralish tezligi bilan bog'liq. Shu sababli nafas funksiyasi buzilganda hujayra tashqi suyuqligining pH qiymati ham o'zgaradi (nafas atsidozi yoki alkaloz). HCO_3^- konsentratsiyasi metabolik buzilishlar natijasida, masalan, keton tanachalar miqdori ortganda o'zgaradi (metabolik atsidoz).

Buyraklar kislota-asos muvozanatini Hning ajralish tezligini o

zgartirish orqali boshqaradi. Siydikning pH ko'rsatkichi 4,6 dan 8,0 gacha oraliqda o'zgarishi mumkin, ya'ni maksimal darajada kislotali muhitga ega bo'lgan siydikdagi H^+ konsentratsiyasi maksimal darajada ishqoiy muhitga ega bo'lgan siydikdagiga nisbatan 1000 martadan ham ortiqroq bo'ldi. Vodород ionlari yoki NH_4^+ tarkibida, yoki dissotsiatsiyalanmagan kislotalar, masalan, atsetosirka kislotasi tarkibida ajraladi.

Bundan tashqari, buyrak hujayralari qonga qo'shimcha HCO_3^- ionlarini yetkazib beradi, bu ionlar metabolitlarning oksidlanishi jarayonida ajraladigan CO_2 dan hosil bo'ladi:

Keyin H^+ (kislota) nefron hujayralaridan kanalchalar bo'shlig'iga Na bilan antiport usulida chiqarilib, siydik bilan ajraladi. HCO_3^- (asos) esa buyrak hujayralaridan qonga $NaHCO_3$ ko'rinishida o'tadi va qonning kislotaliligini pasaytiradi (10.7-rasm).



10.7-rasm. Buyraklarda metabolitlar oksidlanishi hisobiga atsidoz kompensatsiyasi

Bu mexanizm atsidoz kompensatsiyasining asosiy mexanizmidir. Odatda, siydik pH muhiti kislotali bo'ladi (pH 5,5-6,5). Hayvon oziqa mahsulotlari o'zida fosfatlarni tutgani uchun kislotali xarakterga ega bo'ladi, go'sht mahsulotlarini iste'mol qilish siydik

muhitining kislotaliligini oshiradi, nordon bo'lmagan meva va sabzavotlar esa ishqoriy tomonga suradi, bu siydik tosh kasalligini toshning tarkibidan kelib chiqib, ikkilamchi profilaktika qilishda ma'lum ahamiyatga ega.

Gormonlar bevosita hujayra tashqi suyuqligining pH ko'rsatkichi regulyatsiyasida qatnashmaydi. Lekin endokrin tizimining bir qator kasalliklarida kislota-asos muvozanatining buzilishi kuzatiladi, masalan, qandli diabet kasalligi atsidozga olib kelishi mumkin.

10.5. Siydik tarkibining o'zgarishi

Nefronlarga ikki xil tabiatli moddalar qondan o'tadi. Birinchisi organizm uchun kerakli bo'lgan moddalar (glyukoza, aminokislotalar, vitaminlar va b.) bo'lib, ular qonga qaytariladi. Ikkinchisi moddalar almashinuvining oxirgi mahsulotlari bo'lib, ular siydik bilan ajratiladi. Bu jarayonda plazmaning bir qator foydali moddalari siydik bilan kam miqdorda chiqib ketishi mumkin. Agar qonda qaysidir moddaning konsentratsiyasi oshsa, uning siydik bilan ajralishi ham ko'payadi. Moddalar ajralish tezligi ortishining yana bir sababi, buyrak funksiyasining buzilishidir. Bunda reabsorbsiya jarayoni ma'lum bir moddaga nisbatan spetsifik (masalan, sistinuriya kasalligida) yoki barcha moddalarga nisbatan umumiy (masalan, buyrakyalliglanish kasalliklarida) buzilgan bo'lishi mumkin. Demak, qon tarkibining o'zgarishi va buyraklar ajratish funksiyasining buzilishi bilan boradigan kasalliklarda siydik tarkibi o'zgaradi va bu kasallikning xarakterli belgisidir. Bu esa kasalliklar diagnostikasida siydik tahlilini o'tkazishning ahamiyatini ko'rsatadi. Siydik tahlilida asosan glyukoza, kieatinin, keton tanachalari, bilirubin, urobilin va oqsillar miqdori o'lchanadi. Shuningdek, siydikdagi boshqa mineral va organik moddalar miqdorini ham o'lchash mumkin.

10.6. Siydik yo'li toshiari

Siydik tosh kasalligi juda keng tarqalgan. U 1% odamlarda uchraydi, asosan o'rta va keksa yoshli odamlar kasallanadi. Toshlar shavel kislota tuzlari (oksalatli toshlar), $Ca_3(PO_4)_2$, $MgNH_4PO_4$, kislotasi, sistin aminokislotasi kristallaridan hosil bo'ladi.

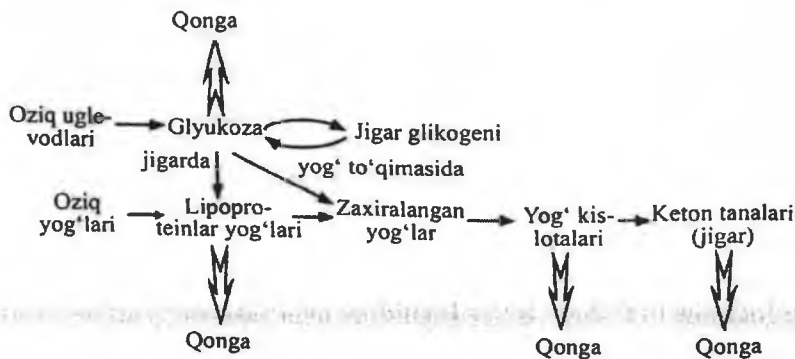
tuili tuzlar kristallari aralashmasidan iborat, istallardan qaysidir bir turi tosh tarkibida ko‘proq bo‘ladi, ko‘p hollarda oksalatli toshlar uchraydi.

Yuqondagi komponentlarning normal siydik tarkibidagi miqdori suvda maksimal entish mumkin bo‘lgan konsentratsiyadagidan yuqori bo‘ladi, shuning uchun ularning bir qismi erigan holda, bir qismi mikroskopik kristallar holida bodadi. Bu kristallar agregatsiyalanib, tosh hosil qilmasligi uchun normada siydik tarkibida tosh hosil qiluvchi moddalarning cho‘kishiga qarshilik qiluvchi boshqa moddalar — magniy ionlari, pirofosfat, glikozaminglikanlar (geparin va xondroitinsulfatlar) bodadi. Bu moddalarning kamayishi yoki tosh hosil qiluvchilarning ortishi kristallarning agregatsiyasi va tosh hosil bo‘lishiga olib keladi. Bundan tashqari; tosh hosil bo‘lishi siydik pH ko‘rsatkichining o‘zgarishi bilan ham bog‘liq. Kislotali siydikda oksalat va urat toshlari, ishqoriy siydikda fosfat va karbonatli toshlar hosil bo‘ladi. Tosh hosil bo‘lishi qaytmas jarayon, ular siydikda erimaydi. Toshlarni erituvchi dori vositalari hali qoniqarli natija bergani yo‘q, siydik toshlari xirurgik yo‘l bilan olib tashlanadi.

11-BOB

UGLEVODLAR, YOG‘LAR VA AMINOKISLOTALAR ALMASHINUVINING BOSHQARILISHFI

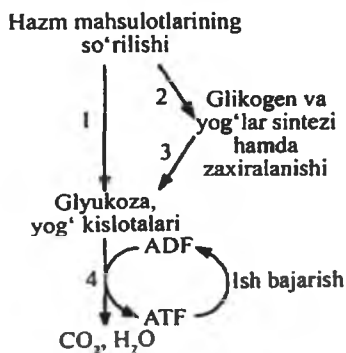
Organizmdagi metabolik yo‘llarning eng yirik oqimi uglevod va yog‘lardan (kam miqdorda aminokislotalardan) energiya manbai sifatida foydalanish bilan bog‘liq. Qon orqali a‘zolarga tarqaluvchi va energiya manbai bo‘lgan asosiy moddalar glyukoza, lipoprotein yog‘lari, yog‘ kislotalar va keton tanachalari hisoblanadi (11.1-rasm). Ularni qonga yetkazib beruvchi asosiy a‘zo va to‘qimalar jigar va yog‘ to‘qimasi bo‘lib, barcha a‘zolar energiya manbai sifatida foydalanadi. Iste‘molchilar orasida mushak to‘qimasi birinchi o‘rinda turadi, chunki uning massasi katta va jismoniy harakat katta miqdordagi energiya sarfini talab qiladi.



11.1-rasm. Qon bilan tashiladigan va energiya manbai bo‘lgan asosiy moddalar

Aralash tarkibli ovqat iste‘mol qilgan vaqtdan taxminan 2 soat o‘tgach uglevodlar hazmlanishi, 4-5 soatdan so‘ng esa oqsillar va yog‘larning hazmlanishi yakunlanadi. Bu ovqat hazm qilish davri (absorbativ davr) hisoblanadi. Undan so‘ng postabsorbativ davr boshlanadi. Odam 3 mahal ovqatlanganda ovqat hazm qilishga sarflanadigan umumiy vaqt sutkasiga 10-15 soatni tashkil etadi. Energiya sarfi esa 24 soat mobaynida uzluksiz kechadi (faqat tungi

uyqu vaqtida biroz pasayadi). Shu sababli ovqat hazm qilish vaqtida energiya manbai bo'lgan moddalarning bir qismi postabsorbktiv davrda foydalanish uchun zaxira holida to'planadi (11.2-rasm).



11.2-rasm. Energiyamanbayibo'lgan moddalardan foydalanish yo'llari: 1,2 - absorbtiv davrda; 3 - postabsorbktiv davrda; 4 - doimiy ravishda (ochlik davrida glyukoza asosan nerv to'qimasi tomonidan ishlatiladi, qolgan to'qimalar esa bu davrda asosan yog' kislotalarini iste'mol qiladi)

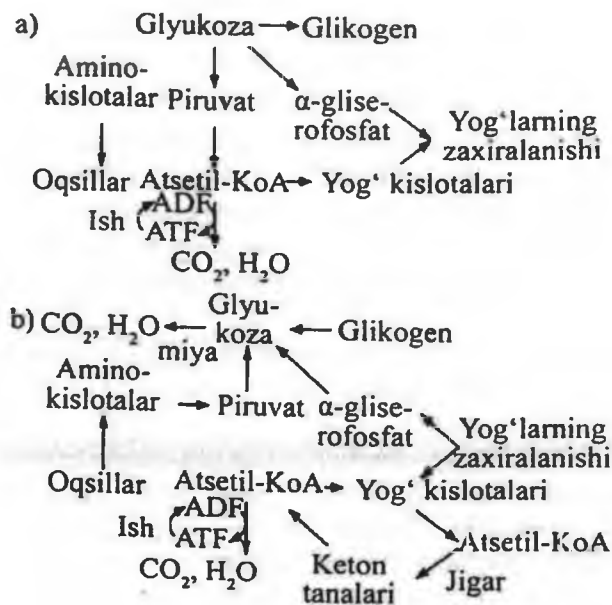
Zaxiralanish jarayoni ovqat qabul qilgandan so'ng boshlanadi va ovqat hazm qilish davri tugashi bilan yig'ilgan zaxiralar sarflana boshlaydi.

Bir davrdan ikkinchi davrga o'tishda metabolizm jiddiy o'zgarishlar sodir bo'ladi: birinchi davr uchun uglevodlar va yog'larning depolanishi hamda glyukozadan asosiy energiya manbai sifatida foydalanish xos bo'lsa, ikkinchi davr uchun uglevod va yog' zaxiralarining safarbarlanishi, yog'lar va shuningdek aminokislotalardan energiya manbai sifatida foydalanish xosdir.

Odam kuniga 3 mahal ovqatlanadigan bo'lsa mos ravishda sutkasiga 3 marta rejim almashishi ro'y beradi. Kunduzi ovqat qabul qilish oralig'i atigi 5-6 soatni tashkil etgani uchun yuqoridagi ikki davming almashinishi yaqqol ifodalangan bo'lmaydi, navbatdagi ovqat qabuligacha postabsorbktiv davr boshlanishga arang ulg'radi. Tipik postabsorbktiv davr ertalab och qoringa kuzatiladi, bunda kechki ovqat qabul qilgan vaqtdan so'ng taxminan 10 soat o'tgan bo'lishi

kerak. Germaniyalik buyuk faylasuf E. Kantning ovqatlanish ritmi ikki davr almashinuvining yanada aniq ifodalangan manzarasini beradi: u sutkasiga 1 marta ovqatlangan. 1 sutka mobaynida glikogen zaxirasi butunlay tugaydi, bunda glyukoneogenez jarayoni glyukozaning yagona manbayiga aylanadi, glyukozani asosan nerv hujayralari ishlatadi, boshqa to'qimalar esa ochlik davrida yog' kislotalari va keton tanachalaridan energiya manbai sifatida foydalanadi.

Jigar, yog' to'qimasi va mushaklar energiya manbai bo'lgan moddalarni zaxiralash va safarbar etish davrlarining almashinuvi bilan uzviy bog'liq bo'lgan a'zodir (11.3-rasm).



11.3-rasm. Absorbtiv (a) va postabsorbtiv (b) davrlarda moddalar almashinuvi

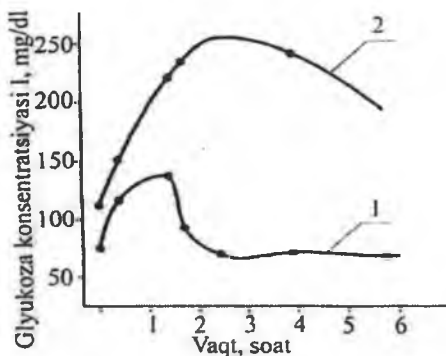
Absorbtiv va postabsorbtiv davrlarning almashinuvi jarayoniga mos ravishda metabolizmning yo'nalishini o'zgartirish va qonda glyukoza konsentratsiyasini saqlash boshqaruvchi mexanizmlar sistemasi yordamida ta'minlanadi, xususan, bu sistema insulin,

glyukagon, adrenalin va kortizol gormonlarini o'z ichiga oladi. Mushaklarning ishlashi ovqat hazmlanishi davriga to'g'ri kelsa zaxiralanish jarayonini susaytiradi, chunki ichakdan so'rilayotgan mahsulotlarning bir qismi to'g'ridan-to'g'ri mushaklarda sarflanib ketadi. Postabsorbktiv davrda mushaklarning ishlashi zaxiralar, ayniqsa, yog'larning safarbarlanishini kuchaytiradi. Mushaklarning ishlash davri va tinch holati davri almashinuvi bilan bog'liq metabolik o'zgarishlarni boshqarish adrenalin tomonidan amalga oshiriladi. 11.3-rasmdan ko'rinib turibdiki, absorbktiv va postabsorbktiv davrlarning almashinishida metabolik jarayonlar qarama-qarshi yo'nalishda o'zgaradi.

11.1. Glyukozaning qondagi konsentratsiyasi

Qonda glyukoza konsentratsiyasini nisbatan doimiy ushlab turish moddalar almashinuvini boshqarish yordamida amalga oshiriladi.

Qonda glyukoza konsentratsiyasi bir tarafdin uning qonga o'tishi, ikkinchi tarafdin esa to'qimalar tomonidan yutilishi jarayonlari tezligi bilan aniqlanadi. Postabsorbktiv davrda qonda glyukoza konsentratsiyasi 60-100 mg/dl (3,3-5,5 mmol/l) ga teng bo'ladi; glyukoza konsentratsiyasining ortishi (giperglyukozemiya) uglevodlar almashinuvi buzilishidan dalolat beradi. Uglevodlarga boy ovqat iste'mol qilgandan so'ng sog'lom odamda — alimentar giperglyukozemiya kuzatiladi. Bunda glyukoza konsentratsiyasi, odatda, 150 mg/dl dan oshmaydi va 1-1,5 soatdan keyin pasayishni boshlaydi. Uglevod almashinuvi buzilganda (steroidli diabet, qandli diabet) alimentar giperglyukozemiya 150 mg/dl dan ortib ketadi va uzoqroq vaqt saqlanadi. Bu holatdan yashirin diabetni tashxislashda foydalaniladi (11.4-rasm).



11.4-rasm. Sog'Mom odamda (1) va qandli diabetda (2) glyukoza tolerantlikni aniqlash

Agar giperglyukoze miya buyrak bo⁴sag'asidan, ya'ni 180 mg/dl dan oshsa, glyukoza siydik bilan chiqa boshlaydi (glyukozuriya). Glyukozuriya uglevod almashinuvi buzilishidan yoki buyrak shikastlanishidan dalolat beradi.

Och qolganda va bir qator patologik holatlarda gipoglyukoze miya kuzatiladi. Qonda glyukoza konsentratsiyasining 40 mg/dl gacha pasayishi tutqanoqlarga va bosh miya funksiyasining boshqa buzilishlariga olib keladi.

11.2. Kortizol va glyukoneogenezning boshqarilishi

Postabsorbktiv davrda glikogen zaxirasi tugagach, jigarda glyukoneogenez boshlanadi. Bu jarayonni glyukokortikosteroidlar, asosan, kortizol boshqaradi.

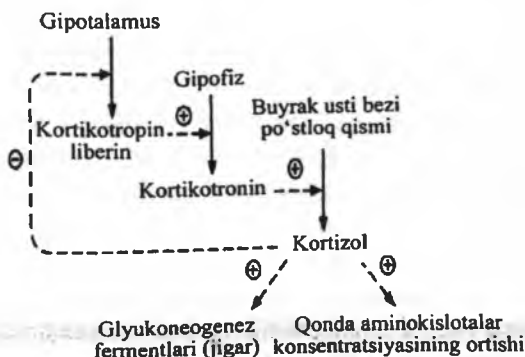
Agar organizmga kortizol yuborilsa qonda glyukoza miqdori ortishi kuzatiladi, bu jigarda glikogen zaxirasi bodmagan taqdirda ham sodir bo'ladi. Shu bilan bir vaqtda siydik bilan mochevina ajralishi ortadi. Bu esa qondagi glyukoza aminokislotalardan hosil bo'lganidan dalolat beradi.

Aminokislotalardan glyukoza hosil bo'lishining (glyukoneogenez) kuchayishi kortizol ta'sirida yuzaga chiqadigan ikki jarayon natijasidir.

1. Kortizol mushaklarda va boshqa to'qimalarda (jigardan tashqari) oqsillar sintezlanishini juda kuchli tormozlaydi. Buning natijasida to'qimalar bilan qondagi aminokislotalar konsentratsiyasi ortadi va ular jigar bilan buyraklardagi glyukoneogenez uchun sarflanishi mumkin.

2. Jigarda kortizol oqsillar sintezini Jumladan, glyukoneogenezda ishtirok etuvchi fermentlar (fosfoenolpiruvat-karboksikinaza, tirozi- naminotransferaza, triptofanpirrolaza, serin-treonindegidrataza) sin- tezini kuchaytiradi. Gepatotsitlarda bu fermentlar miqdori bir necha barobar ko'payishi mumkin bo'lib, shunga yarasha glyukoneogenez tezligi ham ortadi.

Qondagi glyukoza konsentratsiyasining pasayishi glyukoneogenezni stimullovchi signal bo'lib xizmat qiladi. Biroq, bu signal buyrak usti bezlariga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etmasdan, balki boshqa signallar zanjiri orqali ta'sir o'tkazadi (11.5-rasm).



11.5-rasm. Kortizol sekretsiasining boshqarilishi

Markaziy nerv sistemasining nazorat etuvchi mexanizmlari qondagi glyukoza konsentratsiyasi pasayishiga javoban gipotalamus hujayralaridan kortikotropin-liberin ajralib chiqishini stimullaydi. Liberin neyron o'simtalari bo'ylab gipofizga o'tadi, bu yerda kortikotropin (adrenokortikotrop gormon) ajralib chiqishini kuchaytiradi. Kortikotropin 39 aminokislota qoldig'idan tuzilgan peptidli gormondir. U qonga tushib, buyrak usti bezlari po'stloq qismi hujayralari membranalarining maxsus reseptorlari bilan bog'lanadi

va glyukokortikosteroidlar sintezida qatnashadigan fermentlarni adenilatsiklaza sistemasi orqali faollashtiradi.

Kortizol o'z navbatida kortikotropin-liberin sekretsiasini qayta manfiy aloqa yo'li bilan pasaytiradi va shu yo'l bilan glyukokortikosteroidlarning haddan tashqari ortiqcha hosil bo'lishining oldi olinadi.

Glyukoneogenez tezligi odamda soatiga 0 dan 4 g glyukozagacha (bir kecha-kunduzda 100 g atrofida) oraliqda o'zgarib turishi mumkin. Uglevodlarga boy ovqat iste'mol qilgandan keyingi dastlabki soatlarda glyukoneogenez tezligi juda past bo'ladi, jigardagi glikogen zaxiralari tugab borgan sari ortadi va bir necha soat davom etgan ochlik paytida eng yuqori darajaga yetadi. Glyukoneogenez asosan jigarda, kamroq buyraklarning po'stloq qismida va ichak hujayralarida sodir bo'ladi.

Kortizol va stress. Kortizol sintezi va sekretsiasini nafaqat gipoglikemiya, balki stress ta'sirotlar tufayli ham stimullanadi (travma, yuqori temperatura, sovuqda qolish, haddan ortiq kuchli jismoniy zo'riqish, infeksiya va b.). Stress ta'sirotlar organizmda stressning havfli oqibatlarini bartaraf etishga qaratilgan javob reaksiyasini chaqiradi. Markaziy nerv sistemasi stress holatiga javoban gipotalamusda kortikotropin-liberin sekretsiasini uchun signal beriladi, o'z navbatida buyrak usti bezida kortizol sintezi stimullanadi. Stress holati ko'pincha (lekin har doim ham emas) gipoglikemiya bilan kechadi, shu sababdan kortizol ta'sirida glyukoneogenez stimulyatsiyasi stressga qarshi omil hisoblanadi. Bundan tashqari, kortizol zararlangan hujayralarning regeneratsiyasida ishtirok etuvchi oqsillar sintezini stimullaydi. Stressga javob reaksiyalarida shuningdek adrenalin, insulin, glyukagon va sitokinlar ham qatnashadi.

11.3. Itsenko-Kushing kasalligi

Itsenko-Kushing kasalligi kortikosteroidlar, asosan, kortizolning normadan ko'p hosil bo'lishi bilan xarakterlanadi. Bu holat (giperkortitsizm) kortikosteroidlarni sintezlovchi to'qimaning massasi ortishi bilan boradigan buyrak usti bezi o'sma kasalliklarida; kortikotropin sintezining oshishiga olib keladigan gipofiz o'sma

kasalligida; gipotalamusda liberinlar hosil bo'lishi buzilganda paydo bo'ladi. Giperkortitsizm yana kortikotropinga o'xshash modda sintezlovchi timus, bronxlar va oshqozon osti bezi va boshqa o'sma kasalliklarining natijasida ham rivojlanishi mumkin.

Itsenko-Kushing kasalligining xarakterli belgilaridan biri — glyukozaga tolerantlikning pasayishi, ya'ni ovqatdan so'ng yoki shakarli yuklamadan keyin normadan oshuvchi giperglyukozemiyadir. Kasallikning og'ir ko'rinishlarida giperglyukozemiya postabsorbtiv davrda ham kuzatiladi. Qondagi glyukoza konsentratsiyasi buyrak bo'sag'asidan oshganda glyukozuriya paydo bo'ladi. Bu holat **steroidli diabet** deb ataladi. Glyukozaga tolerantlikning pasayishi va giperglyukozemiya oqsillar katabolizmi va aminokislotalardan glyukoneogenez jarayonining kuchayishi bilan bog'liq.

Giperkortitsizmning xarakterli belgilaridan yana biri osteoporoz — suyak to'qimasi mineral tarkibiy qismining o'zgarishidir, natijada suyaklar mustahkamligi keskin pasayadi. Kortizol kollagen va glikozaminglikanlar sintezida qatnashuvchi fermentlar aktivligi va sintezini ingibirlaydi. Shu sababdan kortizol uzoq vaqt yuborilgan joyda teri atrofiyasi yuz beradi. Giperkortitsizmida kollagen sintezi suyaklarda ham buziladi, natijada suyak to'qimasiga kalsiy va fosfat tuzlarining kirishi buziladi. Itsenko-Kushing kasalligida kalsiy va fosfat tuzlarining manfiy balansi kuzatiladi.

Itsenko-Kushing kasalligi doimo arterial gipertoniya bilan birga namoyon bo'ladi, bunda gipertoniya rivojlanishi qisman buyrak usti bezining yana bir gormoni — aldosteron ko'p ishlab chiqanlishi bilan bog'liq (giperaldosteronizm). Lekin, barcha kortikosteroidlar ma'lum darajada aralash ta'sirga ega. Xususan, kortizol glyukoneogenezni kuchaytirishdan tashqari NaCl ni ushlab qolinishiga ham olib keladi. Kortizolning bu qo'shimcha ta'siri aldosteronnikiga nisbatan 100 marta kam bo'lsada, lekin uning qondagi yuqori konsentratsiyasi tufayli gipertoniya kelib chiqishida ahamiyatga ega.

Giperkortitsizmni davolashda kortizol sintezini ingibirlovchi moddalardan foydalaniladi. Bunday moddalardan biri xloditan — dixlordifeniltriqloretanning hosilasidir (DDT). DDT steroidlar almashinuvi jarayonining buzganligi sababli hayvonlar uchun havfli modda hisoblanadi.

11.4. nsulin va glyukagon

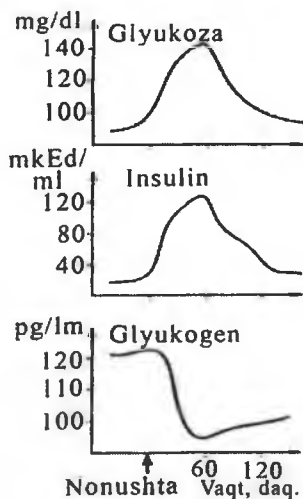
Insulinning ochilishi va oʻrganilishi tarixi keng tarqalgan kasalliklardan biri — qandli diabetning sabablari, rivojlanish mexanizmlari va davolash yoʻllarini izlash bilan chambarchas bogʻliq. XIX asr oxirlarida hayvonlarda oshqozon osti bezi olib tashlangandan soʻng giperglyukozemiya, glyukozuriya va diabetning boshqa belgilari paydo boʻlishi aniqlandi. 1900-yilda L. V. Sobolev oshqozon osti bezi yoʻlini bogʻlab, bez toʻqimasining ekzokrin qismining atrofiyalanishi va pankreatik orolchalarning esa saqlanib qolishiga erishdi. Bunday holatda qandli diabet rivojlanmadi. Bu natijalarga hamda qandli diabet bilan kasallangan bemorlarning pankreatik orolchalarida oʻzgarishlar kuzatilishi faktiga asoslanib, Sobolev pankreatik orolchalar uglevodlar almashinuvini boshqarish uchun zarur degan xulosaga keldi. Kanadalik tadqiqotchilar Banting va Best 1922-yildatozaholdaajratib olingan insulin preparatini qandli diabetni davolashda birinchi boʻlib samarali qoʻllashga erishishdi. 1950-yillarda insulin strukturasi aniqlandi.

Insulin sintezi va sekretyasi. Insulin pankreatik orolchalarning p-hujayralarida hosil boʻladi. Inson genomida insulin geni yagona nusxada mavjud. Bu genda 110 ta aminokislota qoldigʻidan iborat preproinsulin kodlangan. Preproinsulin sintezlangan zahoti undan 24 ta aminokislota qoldigʻi ajralib ketadi va proinsulin hosil boʻladi. Proinsulinning insulinga aylanishi Goldji apparati va sekretor granularlarda sodir boʻladi, bunda proinsulindan 31 ta aminokislota qoldigʻidan iborat C-peptid ajraladi. Shunday qilib, insulin sekretor granularlarda C-peptid bilan ekvimolyar miqdorda hosil boʻladi. Glyukoza insulin sekretyasini stimullaydi. 11.6-rasmda ovqat isteʼmol qilgandan keyin qondagi insulin konsentratsiyasining oʻzgarishi keltirilgan.

p-hujayralarda insulin sekretyasining stimullanishi bilan bir vaqtda a-hujayralarda glyukagon sekretyasi ingibirlanadi. Glyukagonning postabsorbtiv davrda qondagi konsentratsiyasi — 150 pg/ml; absorbtiv davrda esa — 70 pg/ml atrofida boʻladi.

Insulinning qonda yarim yashash davri 3-10 minut, C-peptidniki esa taxminan 30 minutga teng. Qon jigar orqali bir marta oʻtganida 60 % gacha insulinini yoʻqotadi. Buyraklarda 40 % insulin ushlab

qolinadi, bunda insulin avval filtrlanadi, keyin reabsorbsiyalanib proksimal kanalchalar hujayralarida parchalanadi.



11,6-rasm. Ovqat iste'mol qilgandan keyin qondagi glyukoza, insulin va glyukagon konsentratsiyalarining o'zgarishi. 1 birl. insulin 0,4081 mg insulin oqsilini tutadi.

Insulin sekretsiasining reg'lyatsiyasi p-hujayralarning glyukozosensorsistemasigabog'liq. Bu sistema insulin sekretsiasini qondagi glyukoza konsentratsiyasiga moslashtirib beradi. Bu hujayralarga glyukozaningkirishi GLYuT-2 yordamida sodir bo'ladi. Glyukozaning hujayra ichidagi konsentratsiyasi qondagi konsentratsiyasi bilan tezda tenglashadi. Glyukokinaza fermenti glyukozani glyukozo-6- fosfatga aylantiradi. Bu ferment jigar va buyraklarda ham mavjud bo'lib, glyukozaning konsentratsiyasi 10 - 12 mM dan yuqori bo'lgandagina ishlaydi. Glyukozaning fosforillanish tezligi uning qondagi konsentratsiyasi bilan chiziqli bogTangan. Bundan tashqari, glyukokinaza p-hujayralarda glikolizni chegaralovchi fermentdir. Shuning uchun glyukokinaza p-hujayralar glyukozosensor tizimining asosiy elementidir. Glyukokinaza genining mutatsiyasi 1 tip qandli diabet rivojlanishiga olib keladi.

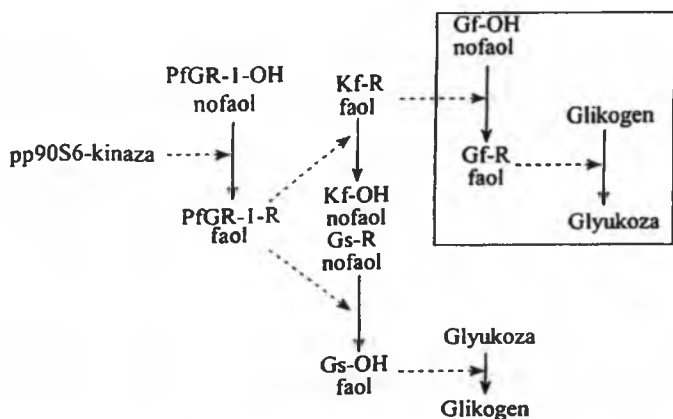
Glyukokinazaning spetsifik ingibitori mannogeptuloza bo'lib, u glyukoza konsentratsiyasi oshganida insulin sintezi va sekreti-

yasining stimullanishini to'xtatib qo'yadi. Bu shuni tasdiqlaydiki, insulin sintezi va sekretsiyasini boshqaruvchi bevosita signallar glyukoza metabolizmi natijasida hosil bo'ladi. Ammo bu molekular tabiati noma lum. Aniqlanishicha, insulin sekretsiyasi boshqarilishida nafaqat glikoliz, balki mitoxondrial jarayonlar ham qatnashadi. Xususan, anaplerotik reaksiyalar muhim ahamiyatga ega bo'lishi mumkin. piruvat - oksaloatsetat, glutamat - a-ketoglutarat va boshqalar. Bu reaksiyalar sitrat sikli komponentlari miqdorini va buning oqibatida siklning quvvatini ham oshiradi. Glyukoza tomonidan stimullangan insulin sekretsiyasini ayrim aminokislotalar (arginin va lizin), keton tanachalari va yog' kislotalari kuchaytiradi. Demak, insulin sekretsiyasining stimullanishida faqat glyukoza emas, balki energiya manbai bo'lgan boshqa moddalar ham ishtirok etadi. Xulosa qilib aytganda, insulin sekretsiyasi iste'mol qilingan ovqatning kaloriyasiga to'g'ri proporsionaldir.

Oiolchadagi p-hujayralar populyatsiyasi bir xilda emas. Xususan, glyukoza ga sezgirligi har xil bo'lgan hujayralar mavjud. Bu glyukoza-sensor mexanizmining yana bir elementidir: glyukoza ning yuqori konsentratsiyasida insulin sekretsialovchi hujayralar soni ortadi.

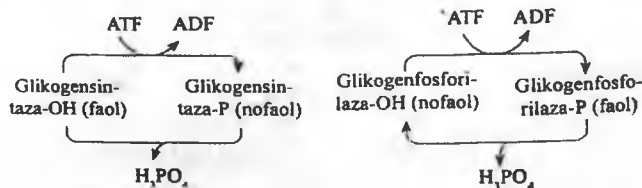
Glyukagon sintezi va sekretsiyasi. Glyukagon — 29 aminokislotalardan iborat kichik oqsil. Proglyukagon (160 ta aminokislota si bor) pankreatik orolchalaming a-hujayralari, shuningdek, ichakning ixtisoslashgan neyroendokrin hujayralari (L-hujayralar) va MNSning ba'zi bir hujayralari tomonidan sintezlanadi. Proglyukagonning protsessingi natijasida oshqozon osti bezida va ichakda farqlanadigan bir qancha peptidlar hosil bo'ladi. Qondagi glyukagonning asosiy manbai pankreatik orolchalaming a-hujayralaridir. Glyukoza va insulin glyukagon sekretsiyasini pasaytiradi, aksincha, aminokislotalar (ayniqsa, alanin) stimullaydi. Glyukagonjigar va buyraklar tomonidan yutiladi, uning qondagi yarim yashash davri 3-5 minutni tashkil etadi.

Insulin va glyukagonning umumiy nishon to'qimalari. Glyukagonning asosiy nishon a'zosi jigardir. U glikogen parchalanishi va glyukoneogenezni stimullaydi, glyukagon retseptori adenilatsiklaza tizimini faollashtiradi, bunda hosil bo'lgan sAMF esa sAMF-ga bog'liq proteinkinazalarni faollashtiradi (11.7-rasm).



11.7-rasm. Insulin tomonidan glikogen sintezining boshqarilishi: pp90S6-kinaza — insulin retseptori tomonidan aktivlanadigan proteinkinazalardan biri; PfGR-1 — glikogen granulari proteinfosfatazasi, Kf glikogenfosforilaza kinazasi; Gf — glikogenfosforilaza; Gs — glikogensintaza. Ramka ichida — hujayraga insulin ta'sir etganida glikogenfosforilaza kinazasining defosforillanishi natijasida to'xtaydigan jarayonlar.

Absorbativ va postabsorbativ davrlarga xarakterli metabolik jarayonlarning almashishi uchun birlamchi signal vazifasini qond^gi glyukoza konsentratsiyasining o'zgarishi bajaradi va u o'z navbatida insulin va glyukagon konsentratsiyalarini bir-biriga qarama-qarshi yo'nalishda o'zgartiradi. Qonda ikki gormon ham doim mavjud bo'ladi, lekin ularning nisbiy konsentratsiyalari o'zgarib turadi. Ularning har birining ta'siri bir xil nishonlarga qaratilgan. Masalan, glyukagon sAMFga boj glikogensintetazani ingibirlaydi, Insulin esa glikogensintetazani ingibirlaydi (11.8-rasm).



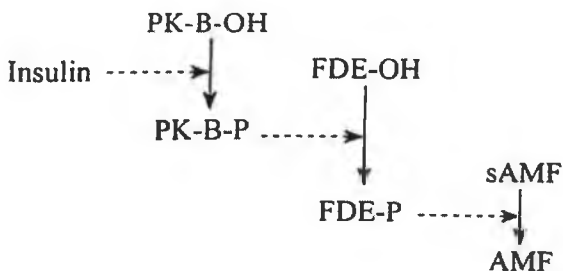
11.8-rasm. Fosforillanish-defosforillanish natijasida glikogensintetaza va glikogenfosforilaza faolligining o'zgarishi

Glyukagon yog to'qimasida adenilatsiklaza tizimi orqali sAMFga bog'liq lipazani faollashtiradi va yog'lar mobilizatsiyasini stimullaydi (11.9 rasm), aksincha insulin yog'lar mobilizatsiyasini to'xtatadi (11.10-rasm).

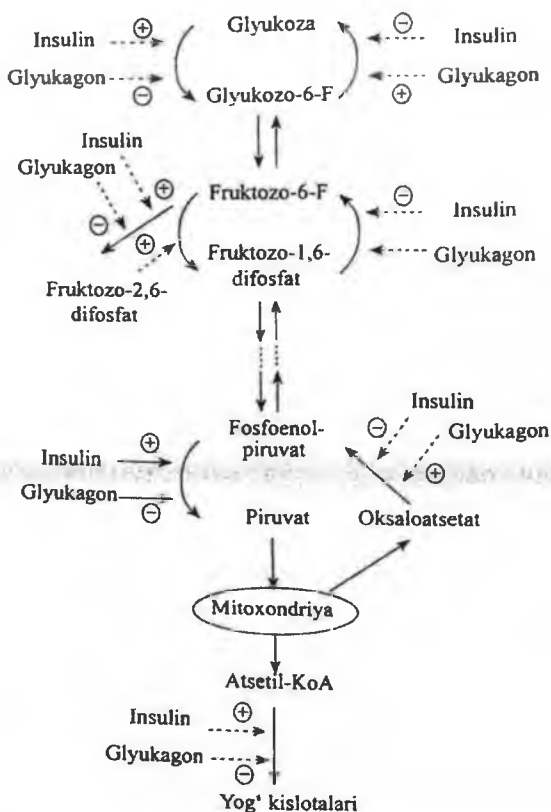
Insulin retseptorlari ta'sirlanishi tufayli boshlanadigan shalola reaksiyalari natijasida proteinkinaza B fosforillanib, faollashadi va u o z navbatida sAMF fosfodiesterazasini fosforillab, faoliashtiradi. sAMF konsentiatsiyasi pasaygach lipaza defosforillangan nofaol holatga o'tadi:



11.9-rasm. Postabsorbktiv davrda zaxiradagi yogiarning safar- barlanishi va yog' kislotalarining turli to'qimalarda ishlatilishiPK-B-OH



11.10-rasm. Insulin tomonidan yogiar safarbarlanishining to'xtatilishi: PK-B — proteinkinaza B; FDE — fosfodiesteraza.



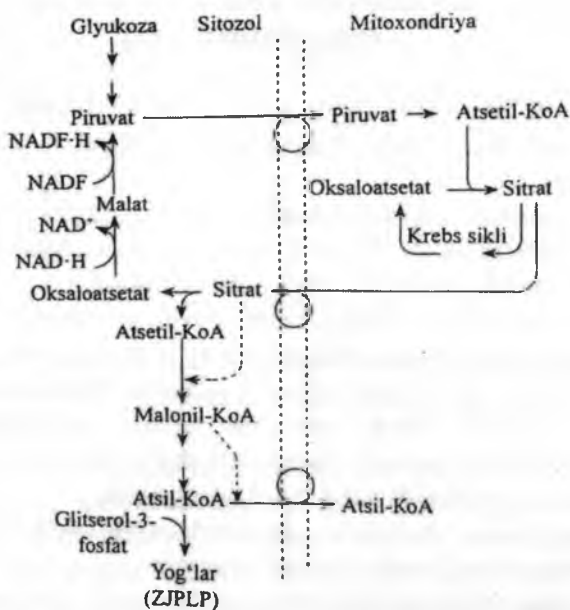
11-rasm. Insulin va glyukagonning jigarda glyukoz yog'lar metabolizmiga ta'siri

Insulin glyukoneogenezning bazal tezligini pasaytirmaydi, faqat glyukagon tomonidan stimullangan glyukoneogenez tezligini pasaytiradi. Insulin glyukagon sekretsiyasini ham pasaytiradi (11.11-rasm).

Glyukoza jigar hujayralariga GLYuT-2 (insulinga bog'liq emas^{va} ko'Tsatkichi yuqori) yordamida yengillashgan diffuziya yo'li bilan kiradi. Gepatotsitlarda glyukoza glyukokinaza ($K > 12 \text{ mM}$ va boshqa geksokinazalardan farqli ravishda reaksiya mahsuloti bilan ingibirlanmaydi) ta'sirida glyukoza-6-fosfatga aylanadi. Glyukoza-6-fosfat 2 xil yo'nalishga sarflanadi — glikogen va yogTar sintezi. Glikogen sintezida u glyukoza-1-fosfatga aylanadi. YogTar sintezi ancha murakkab: u glikolizni (glitserin va piruvat hosil bo'lishi uchun), piruvatning oksidlanishli dekarboksillanishini, pentozofosfat yo'lini, yog' kislotalar biosintezini va yogTar sintezini o'z ichiga oladi. Jigarda bujarayonlarning qaytmas reaksiyalari insulin tomonidan stimullansa, glyukagon tomonidan ingibirlanadi. Glyukoneogenezning qaytmas reaksiyalari esa aksincha, insulin tomonidan ingibirlanib, glyukagon tomonidan stimullanadi.

Ovqat hazm qilish davrida atsetil-KoA ning anchagina qismi malonil-KoA ga aylanadi va yog^w kislotalari biosinteziga sarflanadi, ulardan esa yogTar sintezlanadi. Malonil-KoA konsentratsiyasining ortishi yog' kislotalarining mitoxondriyaga transportini ingibirlab, ularning oksidlanishi va keton tanachalari sintezini to'xtatadi (11.12-rasm). Insulinning yuqori konsentratsiyasi yog^w zaxiralarning safarbarlanishini tormozlaydi. Barcha a'zolar energiya manbai sifatida asosan glyukozadan, shuningdek lipoprotein yogTaridan foydalanadi.

Postabsorbtiv davrda glyukagonning yuqori konsentratsiyasi ta'sirida malonil-KoA sintezi ingibirlanadi. Natijada malonil-KoA konsentratsiyasi kamayadi, bu esa yog' kislotalarining mitoxondriyaga o'tishi va oksidlanishiga imkoniyat beradi. Insulin konsentratsiyasining pasayib, glyukagon konsentratsiyasining ortishi zaxiradagi yogTaming safarbarlanishini stimullaydi. Bunda yog' kislotalari jigarga kelib atsetil-KoAgacha parchalanadi, ulardan esa keton tanachalari sintezlanadi. Bu holatda insulinga bog'liq a'zolarida asosiy energiya manbai bo'lib yog' kislotalari va keton tanachalari xizmat qiladi.



11.12-rasm. Absorbativ davrda jigar va yog' to'qimasida yog'lar va glyukoza ning sintezi

Miya hujayralari va boshqa insulinga bog'liq bo'lmagan hujayralar glitserin va aminokislotalardan jigarda hosil bo'lgan glyukoza hisobiga energiya bilan ta'minlanadi. Ma'lum vaqtdan keyin miya hujayralari ham keton tanachalaridan foydalanishga moslashadi.

Energiya manbai bo'lgan asosiy moddalarning almashinuvi ko'pgina boshqa gormonlarga ham bog'liq. Xususan, somatotropin glyukoza ni mushak va yog' hujayralariga kirishini stimullaydi, lekin insulindan farqli ravishda jigarda glyukoneogenezni faollashtiradi. Somatotropin insulin va glyukagon sekretsiasini stimullasa, somatostatini ingibirlaydi. Androgen va tiroksin glyukoza ning oksidlanishi va oqsillar sintezini kuchaytiradi. Bu gormonlarning o'sish va morfogenez bilan bog'liq anabolik jarayonlarni boshqarishdagi funktsiyasi asosiy bo'lib, uglevodlar, yog'lar va aminokislotalar energiya almashinuviga ta'siri ikkilamchi hisoblanadi.

11.5. Ochlik davrida moddalar almashinuvida kuzatiladigan o'zgarishlar

Ochlik chala (ovqatga yolchimaslik) va to'liq bo'lishi mumkin. Chala ochlikning asosiy patologik belgilari oqsil yetishmasligi bilan bog'liq bo'ladi.

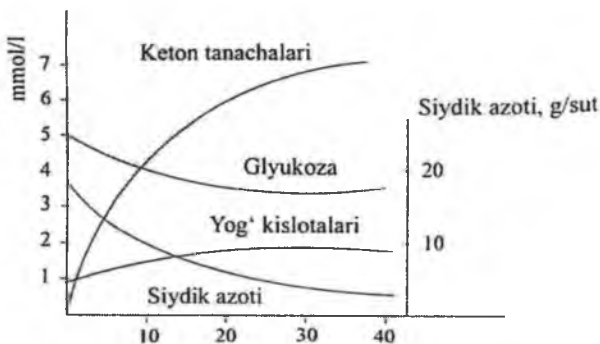
Ushbu bo'limda to'liq ochlik vaqtida ro'y beradigan biokimyoviy o'zgarishlar tahlil qilinadi. Bularni ovqatlanish maromining odatdan tashqari, favqulodda buzilishi deb hisoblash mumkin.

Falokatlar va tabiiy ofatlar vaqtida yuz beradigan holatlarni hisobga olmaganda, to'liq ochlik aksariyat hollarda hazm yo'lining kasalliklari tufayli ovqat iste'mol qila olmaslik bilan, shuningdek, bemoming ovqatdan bosh tortishiga sabab bo'ladigan ruhiy kasalliklarga bog'liq bo'ladi. Bundan tashqari, ba'zi kasalliklarni odamni to'la och qoldirish yo'li bilan davolanadi.

To'liq ochlikda moddalar almashinuvida ro'y beradigan o'zgarishlarning uch fazasini ajratish mumkin:

Birinchi faza taxminan bir sutka davom etadi. Bu vaqt ichida glikogen zaxiralari tugaydi; qondagi insulin konsentratsiyasi ovqat hazmlanish davridagiga qaraganda 10 - 15 baravar pasayadi, glyukagon bilan kortizol konsentratsiyasi esa ortadi. Gormonal status o'zgarib, idora etishning hujayra ichi mexanizmlari ishga tushishi natijasida yog'larning safarbar bo'lish tezligi va aminokislotalar bilan glitserindan glyukoza hosil bo'lish (glyukoneogenez) tezligi ortib boradi. Shunga qaramasdan, qondagi glyukoza konsentratsiyasi me'yoming pastki chegaralarigacha kamayadi (60 mg/dl ga yaqin) va ochlikning keyingi davrlarida ham shu darajada ushlab turiladi (glyukoneogenez hisobiga).

Ikkinchi faza bir hafta atrofida davom etadi. Yog'larning safarbar bo'lishi davom etib, qondagi yog' kislotalari konsentratsiyasi ikki barobar ko'payadi. Jigarda keton tanachalari sintezi va ularning qondagi konsentratsiyasi ortadi. Natijada atsetosirka kislotasi nofermentativ yo'l bilan dekarboksillanib, atseton hosil bo'la boshlaydi:



11.13-rasm. Ochlikda energiya manbai bo'lgan moddalarning qondagi konsentratsiyalarining o'zgarishi.

Abssissa o'qi bo'ylab (X) - ochlik kunlari davomiyligi insulin konsentratsiyasi juda ham past o'lganligi glyukoza muskul hujayralariga kira olmaydi. Bunday sharoitda insulinga bog'liq bo'lmagan hujayralar, avvalambor, ularning ujayra ari glyukoza iste'molchilari bo'lib qoladi. Lekin, bu avvalamiya energiyaga bo'lgan ehtiyojning bir qismi keton tanachalari orqali qoplanadi. Glyukoneogenez to'qima oqsillari parchalanishi isobiga davom etadi. Moddalar almashinuvining jadalligi umumiy olganda susaygan bo'ladi: bir hafta ochlikdan keyin kislorod iste'moli taxminan 40 foizga kamayadi.

Uchinchifaza bir necha hafta davom etadi. Oqsillarning parchalanish tezligi sutkasiga taxminan 20 g ga yetib, shu darajada turg'un bo'lib turadi; shuncha miqdorda oqsil parchalanib turganida sutkasiga 5 g atrofida siydikchil hosil bo'lib, tashqariga chiqarilib turadi (me'yoriy ovqatlanishda esa sutkasiga 25-30 g siydikchil hosil bo'ladi). Ochlikning barcha fazalarida azot balansi manfiy bo'ladi, chunki qabul qilinayotgan azot miqdori nolga teng bodadi. Oqsillar parchalanishi tezligining pasayganligi sababli glyukoneogenez tezligi ham kamayadi. Bu fazada keton tanachalari miya uchun ham asosiy energiya manbai bo'lib qoladi. Mana shu fazada organizmga alanin yoki boshqa glikogen aminokislotalar yuboriladigan bo'lsa, qondagi glyukoza konsentratsiyasi darhol ko'tariladi va keton tanachalari konsentratsiyasi pasayadi.

Ochlik davom etaveradigan bo'lsa, to'qimalar atrofiyasi kuchayib

boradi. Bir necha haftadan keyin (odatda, 4-8 hafta orasida) yurak mus- kuli bilan miya massasi 3 - 4%, skelet muskullarining massasi 1/3 hissa, jigar massasi teng baravar kamayib qoladi. Tana vazni 70 kg bo'lgan odam tanasida normada 15 kg atrofida oqsillar bo'ladi; barcha oqsillarning 1/3 dan 1/2 gacha qismi sarflanib ketganidan keyin odam o'ladi.

11.6. Qandli diabet

Qandli diabet organizm hujayralari funksiyalarining insulin tomonidan boshqarilishining buzilishi oqibatida kelib chiqadi. Reg'lyatsiyaning buzilishi insulin hosil bo'lishining kamayishi bilan (1-tip diabet, insulinga bog'liq qandli diabet, IBQD) yoki insulin signalini yetkazuvchi mexanizmning buzilishi (2-tip diabet, insulinga bog'liq bo'lmagan qandli diabet, IBBQD) bilan bog'liq bo'lishi mumkin. 2-tipda insulinning qondagi konsentratsiyasi normada yoki hatto oshgan bo'lishi mumkin. Ikkala tip uchun ham ovqat qabul qilgandan keyin va nahorga och qoringa kuzatiladigan giperglyukozemiya va shuningdek, glyukozuriya xosdir. Diabetning 2-tipi, odatda, 40 yoshdan so ng namoyon , sekinlik bilan rivojlanadi, simptomlari o'rtacha ifodalangan o va o'tkir asoratlar kam kuzatiladi. Diabetning 1-tipi asosan o sm yoshida, ba'zan bolalar va kattalarda uchraydi. U oshqozon^{os} bezi orolchalari P-hujayralarining autoimmun zararlanishidan e i chiqadi. Natijada insulin yetishmovchiligidan energiya man ayi bo'lgan moddalarning zaxiralanish jarayoni buziladi. Diabetning 1-tipi 2-tipiga nisbatan og'ir kechadi. Lekin 1-tip diabetning uchras chastotasi 2-tipganisbatan 10 barobar kam. To'g'ri nazorat qilinmagan hollarda 1-tip diabetda o'tkir asoratlar ko'p kuzatiladi.

Qandli diabetning keng tarqalganligi, erda nogironlik va o'hmga olib kelishi uning muhim tibbiy-ijtimoiy muammolardan bin ekanligidan dalolat beradi.

Insulinning reg'lyator mexanizmini, qandli diabetning etiologiy^{as*} va patogenezini o'rganish, davolashning yangi usullarini ishla chiqish bo'yicha butun dunyoda keng ko'lamli va izchil ishlar olib borilmoqda. Oxirgi paytlarda izlanishlarning asosiy maqsadi qandli diabetni tashxislashdan ko'ra uni paydo bo'lmasdan avval

bashoratlash, davolashdan ko'ra oldini olish choralari ishlab chiqishga qaratilmoqda.

Qandli diabetning asosiy belgilari. Glikogen va yog'Uar sintezi va zaxiralanishining susayishi. Qandli diabetda insulin/glyukagon indeksi pasayadi. Bu nafaqat insulin sekretsiasining kamayishi bilan, balki glyukagon sekretsiasining ortishi bilan ham bog liQ (insulin glyukagon sekretsiasini ingibirlaydi). Normada insulin nafaqat absorbtiv davr uchun xarakterli jarayonlarni stimullaydi, balki glyukagonning ta'sirini ham to'xtatadi. Insulinsiz glyukagonning ta'siri bloklanmaydi. Natijada zaxiralanish jarayonlari susayib, zaxiraning safarbarlanish jarayoni kuchayib ketadi, bu jarayon shunchalik kuchayadiki, jigar, mushak va yog' to'qimasi ovqat qabul qilgandan so'ng ham postabsorbtiv holatdagiday ishlashda davom etadi. Ovqat hazmlanishi mahsulotlari glikogen va yog' zaxirasini hosil qilish o'miga qonda aylanib yuraveradi. Qaysidir darajada befoyda siklik jarayonlar ro'y berishi ham mumkin, masalan, bir vaqtning o'zida glikoliz va glyukoneogenez, lipoliz va lipogenez sodir bo'lishi mumkin va hokazo.

Giperglyukozemiya. Qandli diabetning barcha turlari uchun glyukoza tolerantlikning pasayishi, ya'ni ovqat qabulidan keyin va hattoki nahorda och qoringa kuzatiladigan giperglyukozemiya xarakterlidir. Glyukozuriya ham xarakterli: me'yorda siydikdagi glyukoza konsentratsiyasi 10-20 mg/dl bo'ladi, qandli diabetda esa bir necha 10 barobar ortib ketadi. Me'yorda bir kecha kunduzda siydik bilan 0,5 g dan kamroq glyukoza chiqishi mumkin, qandli diabetda esa 100 g dan ham ko'p chiqarilishi mumkin. Bu kasallikka *diabetes mellitus* deb nom berilishiga xuddi shu glyukozuriya sabab bo'lgan (lotincha *diabetes* - orqali o'taman, *melle* - asal degan so'zlardan olingan). Kasallikning bu nomi shifokorlar siydikni tahlil qilib turib, mazasini ta'tib ko'rishadigan vaqtlarda qo'yilgan.

Giperglyukozemiyaning asosiy sabablari:

1. Glyukoza mushaklar ishlashi, jigar va mushaklarda glikogen zaxirasini hosil qilish hamda jigar va yog' to'qimasida yog'lar sintezlanishi uchun ishlatilmaydi (yoki cheklangan miqdorda ishlatiladi), o'z navbatida buning sabablari quyidagicha:

a) insulin yetishmovchiligi tufayli GLYuT-4 miotsit va adipotsitlar membranasiga o'tmaydi va ularning glyukozadan

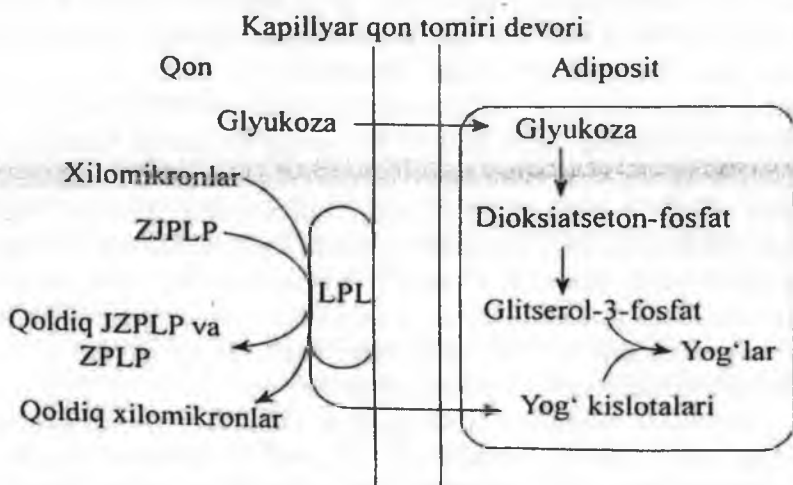
foydalanishi cheklanadi;

b) insulinning past konsentratsiyasi va glyukagonning yuqori konsentratsiyasida glikogensintaza fosforillangan nofaol holatda bo'ladi;

c) jigarda slyukoza yogdar sintezi uchun saii bo'lmaydi, chunki glikoliz fermentlari va piruvatdegidrogenaza nofaol holatda bo'ladi, natijada glyukozaning atsetil-KoAga aylanishi tormozlanadi, atsetil-KoA yetishmaganda yog' kislotalari ham sintezlana olmaydi.

2. Aminokislotalar va glitserindan glyukoza sintezi glyukoneogenez jarayoni aktivlashadi.

Giperlipoproteinemiya. Insulin adipotsitlarda lipoproteinlipaza sintezini stimullaydi. Lipoproteinlipaza yog* to'qimasi kapilyarlariga bog'lanib, XM va ZJPLP yog'larini gidrolizlaydi, yog' kislotalari adipotsitlarga o'tadi (11.14-rasm). Insulin yetishmovchiligida esa bu mexanizm ishlamaydi, shu bilan birga, adipotsitlarda triatsi Ig I i tserid lar sintezi uchun zarur bo'lgan glitserol-3-fosfatning yagona manbai — glyukoza insulinsiz adipotsitga kirolmaydi. Shuning uchun qandli diabetda qonda lipoproteinlar konsentratsiyasi ortadi (asosan, ZJPLP).



11.14-tasm. Adipotsitlarda yog'Marning zaxiralanishi.
LPL— lipoproteinlipaza.

Ketonemiya. Qandli diabetda glyukagonning yuqori konsentrat-
styast tuay i adipotsitlarda sAMFga bog'liq lipaza faollashadi. U
triglitsendlarning parchalashi natijasida hosil bo'lgan erkin yog' is
ota an qonga o tadi. Ular jigarga yutiladi va bir qismi yana triglit-
seridlarga aylantirilib, ZJPLP holida qayta qonga chiqariladi, qolgan
qismi mitoxondriyada p-oksidaanishga uchraydi va hosil bo'lgan
atsetil-KoA dan keton tanachalari sintezlanadi. Ketonemiya qandli
diabetning xarakterli va havfli belgisidir.

Azotemiya va azoturiya. Insulin yetishmovchiligida oqsillar
sintezi susayib, aminokislotalar katabolizmi kuchayadi. Kasallar
qonidagi siydikchil konsentratsiyasi ortib, siydik bilan birga
chiqarilishi ham ko'payadi.

Poliuriya va poiidipsiya. Buyraklaming konsentratsion qobili-
yati cheklangan bo'ladi. Shu sababli diabet kasalligida yuqori kon-
sentratsiyadagi glyukoza, keton tanachalari va siydikchilni
chiqa- rib yuborish uchun ko'p miqdorda suv chiqarish talab etiladi.
Be- morlar normadagiga nisbatan 2-3 barobar ko'p siydik ajratadi
(poliuriya). Shu sababdan, suv iste'moli ortib ketadi (polidipsiya).
Diabetning og'ir kechishida organizmning suvsizlanishi boshlanadi:
ko'p miqdorda siydikning chiqib ketishidan qon hajmi kamayadi,
hujayralararo suyuqlikdan suv qonga o'tadi, hujayralaaro suyuqlik
giperosmolyar bo'lib qoladi va hujayradan suvni so'rib oladi.
Natijada suvsizlanishning tashqi belgilari namoyon bo'ladi — shilliq
qavatlar quruqlashishi, shalviragan va ajin bosgan teri, ko'zlaming
botib ketishi va boshqalar. Qon bosimi pasayib ketadi va oqibatda
to'qimalaming kislorod bilan ta'minlanishi qiyinlashadi.

Diabetda koma holatlari (o'tkir asoratlar). Qandli diabetda
komatoz holatlar patogenezi turlicha bo'lishi mumkin. 3 asosiy
turdagi koma holati uchraydi:

- 1) ketoatsidotik koma (insulinning absolyut yetishmovchiligi);
- 2) giperosmolyar koma (insulinning o'rta meyona yetishmovchiligi);
- 3) laktatatsidotik koma (gipoksiya, sepsis va qon tomirlar shoki).

Insulinterapiyada insulinning dozasi oshirib yuborilishi tufayli
gipoglikemik koma ham kuzatiladi.

Ketoatsidozning birlamchi sababi insulin yetishmovchiligidir.

Koma holatida qonda insulin aniqlanmaydi. Giperglikemiya doim kuzatiladi, 20-30 mmol/l va undan ham yuqori. Diabetik komada atsi- doz keton tanachalari, laktat va piruvatning to'planishidan vujudga keladi.

Keton tanachalarining miqdori normada 2 mg/dl gacha bo'lib, ochlikda 30 mg/dl gacha yetadi. Qandli diabetda esa 400 mg/dl ga yetishi mumkin. To'qimalarda atsetosirka kislotaning dekarboksillanishi ro'y berib bemordan atseton hidi kelib turadi. Keton tanachalari kislotali bo'lib, qonning bufer sig'imini kamaytiradi, yuqori konsentratsiyada qonning pH ko'rsatkichini pasaytiradi va atsidoz kelib chiqadi. Qonning pH qiymati normada $7,4 \pm 0,04$ ga teng. Keton tanachalari miqdori 100 mg/dl va undan ortiq bo'lganda qonning pH qiymati 7,0 ga yaqin bo'lib qoladi. Atsidozning bu darajasida miya funksiyasi buzilib, hushning yo'qolishiga olib keladi.

Degidratatsiya rivojlanadi, suv defitsiti tana massasining 10 % gacha yetishi mumkin. Sirkulyatsiya bo'luvchi suyuqlik miqdori 5-30 /o ga kamayadi, natijada qon bosimi pasayadi. Miokardning is orod va energiyaga bo'lgan talabi yetarli qondirilmasligi, qon ajmming amayishi yurak-qon tomir yetishmovchiligiga olib keladi. Qon ivis i uchayib, miokard infarkti, parenximatoz a'zolar infarkti, msult, penfenk trombozlar kuzatilishi mumkin.

Diabetik koma quyidagi davo choralarini talab qiladi'

- 1) insuhn kintib turish;
- 2) organizmga suyuqlik yuborish, regidratatsiya;
- 3) organizmda glikogen zaxirasini tiklash.

Qandli diabetning kechki asoratlari biokimyosi. Qandli diabetning kechki asoratlari eng avvalo qon tomirlar zararlanishi bilan bog'liqdir (diabetik angiopatiya). Eng ko'p uchraydigan asoratlar — diabetik nefropatiya va diabetik retinopatiya. Ular sekin, bir necha yillar davomida rivojlanadi. Ularning asosiy sababi giperglyukozemiyadir. Bu asoratlarning rivojlanish ehtimolligi va rivojlanish tezligi bemordagi o'rtacha giperglyukozemiya darajasiga to'g'ridan-to'g'ri bog'liq bo'ladi.

Oqsillarning glikirlanishi. Diabetda to'qimalarning zararlanish mexanizmlaridan biri oqsillarning glikirlanishidir. Bu nofermentativ reaksiya bo'lib, glyukoza oqsillarning erkin aminog'ruhlari (Liz, Arg, N-uchidagi aminokislota) bilan birikadi:

Dastlab noturg'un aldinin hosil bo'ladi, so'ngra u nisbatan turg'un bo'lgan boshqa birikmalar, xususan, ketoaminga aylanishi mumkin. Ular glikirlanishning dastlabki mahsulotlari deb ataladi. Bu jarayon natijasida oqsilning funksiyasi buziladi, chunki oqsil molekulasining zaryadi, konformatsiyasi o'zgaradi, aktiv markazi bloklanadi. Glyukozillanish sekin boruvchi reaksiya, sog'lom odamdajuda oz miqdorda glikozillangan oqsillar aniqlanishi mumkin. Giperglikemiyada reaksiya sezilarli darajada tezlashadi. Masalan, bemorda glikirlangan gemoglobin - (HbA1c) 2-3 hafta ichida 2-3 barobar ortadi. Oqsillarning glikozillanish darajasi bir xil bo'lmaydi, bu oqsilning yangilanish tezligiga bog'liq. Sekin yangilanadigan oqsillarda aminog'ruhlarning glikirlanish darajasi ko'proq bo'ladi. Bundan tashqari, bunday oqsillarning uglevod qoldiqlari o'zgarishlargauchraglikirlanishningoxirgi mahsulotlarini (GOM) hosil qiladi. Ular jigarrang, flyuoressirlovchi, ayrimlari yuqori reaksiyon faollikka ega bo'lib, oqsillarni qo'shimcha zararlashi, shu jumladan, oqsil molekulalari orasida ko'ndalang bog'lar paydo qilishi mumkin. Sekin yangilanuvchi oqsillarga biriktiruvchi to'qima, hujayralararo matriks va bazal membrana oqsillari kiradi. Ular hujayralararo suyuqlik bilan bevosita kontaktda bo'ladi, hujayralararo suyuqlikda esa glyukoza konsentratsiyasi qondagi bilan teng bo'ladi. Bu strukturalarda GOM sog'lom odamlarda ham yosh o'tgan sayin to'planadi, qandli diabetda esa bu jarayon keskin tezlashadi.

GOM-oqsillar makrofaglar tomonidan (GOM-retseptorlar yordamida) yoki hujayralararo proteolitik sistema tomonidan o'rtacha 30 ta aminokislotalardan iborat GOM-peptidlarga gidrolizlanadi va ular qon oqimiga ham o'tadi. Diabetik nefropatiya va buyrak yetishmovchiligida ularning qondagi miqdori keskin ortadi. Normada bu peptidlar ko'ptokchalarda filtrlanadi, proksimal kanalchalar hujayralariga reabsorbsiyalanadi va bu hujayralarning lizosomalarida parchalanadi.

Qandli diabetda arteriya devorlarining zararlanishi tomir devori o'rta va tasqi qavatlandagi oqsillarning, ayniqsa, kollagen va elastinning glikirlanishi hisobica ham sodir bo'ladi. Kollagen va elastin sekin almashinuvchi oqsillar, ularning glikirlanish tufayli zararlangan holatdagilarining to'planish ehtimoli yuqori. Arteriya bo'lagini bir necha kunga glyukoza eritmasiga inkubatsiya qilinsa,

unda. GOM-oqsillar aniqlanadi, arteriyalar elastikligi kamayib, mo'rtlashib qoladi.

Yaqinda GOM-oqsillardan NFC-1 oqsili aniqlandi. U kollagen molekulari orasida ko'ndalang bog'lar hosil qilish faolligiga ega va ular yosh o'tgan sayin ko'payib boradi, natijada tomirlarning fizik xossalari sezilarli o'zgaradi.

Mikroangiopatiya. Diabetik nefropatiya mikroangiopatiyaning bir shakli bo'lib, qandli diabet oqibatidagi o'lim va nogironlikning asosiy sabablaridandir.

Diabetik nefropatiyaning oxirgi bosqichlarining asosiy belgisi glomeruloskleroz va nefroskleroz bo'lib, surunkali buyrak yetishmov-chiligi va uremiya rivojlanishi tufayli o'limga olib keladi. Qandli diabetli bemorlarda 10 — 15 yil ichida nefropatiyaning klinik belgilari paydo bo'ladi va bir necha yil mobaynida uremiya simptomlari paydo bo'lg'nga qadar kasallik zo'rayib boradi.

Albuminuriya. Normada sutkasiga siydik bilan 8 mg albumin ajraladi. Agar uning miqdori 30 - 300 mg ga yetsa mikroalbuminuriya deyiladi; bu holatda uning siydikdagi konsentratsiyasi 20 - 200 mg/l bo'ladi. IBQD da diabet tashxisi qo'yilgandan 5 - 10 yil mobaynidagi davrda kam kuzatiladi. Paydo bo'lg'ach esa yiliga 15 - 40% ga ortib boradi. Mikroalbuminuriya — buyrak ko'ptokchalari kapillyarlari o'tkazuvchanligi va strukturasi buzilishi natijasidir. Mikroalbuminuriya boshlangandan 6-12 yildan so'ng diabetik nefropatiya rivojlanadi.

Glomeruloskleroz. Hujayralararo matriks oqsillarining to'plinishi va ular tarkibining buyraklarning glomerulyar, tubulyar, interstitsial sohalarida o'zgarishi, ko'ptokchalar bazal membranasining yo'g'onlashishi, mezangial hujayralarning gipertorofiyasi diabetik nefropatiyada asosiy patomorfologik o'zgarishlardir. Hujayralararo matriks hosil bo'lishining kuchayishi tomirlar devorining yo'g'onlashishiga,

ko'ptokchalardagi filtratsiya tezligining pasayishiga, bazal membrana o'tkazuvchanligining buzilishiga olib keladi. Natijada tomirlarning butunlay berkilishi va ko'ptokcha sohasida chandiq hosil bo'lishi — glomerulosklerozga olib keladi. Tubulyar sohada ham xuddi shunday o'zgarishlar sodir bo'ladi (tubulointerstitsial fibroz). Bu jarayonlar nefropatiya rivojlanishining oxirgi bosqichlaridir.

Bu o'zgarishlar qandli diabetda giperglikemiya tufayli mairiksning zararlanishini yo'qotishga yo'nalgan reparativ jarayonlarning buzilishi natijasi sifatida qaraladi.

Reparativ jarayonlarda va shuningdek fibrozning rivojlanishidagi asosiy rol TFR-p ga tegishli. Bu sitokin hujayralararo matriks oqsillarining degradatsiyasini to'xtatadi va sintezini kuchaytiradi. TFR-p hujayralararo matriks makrostrukturasi, hujayralararo matriks va hujayra o'rtasidagi aloqaning hosil bo'lishini boshqaruvchi integrin ekspressiyasini stimullaydi. Shunday qilib TFR-P hujayralar migratsiyasi va proliferatsiyasi uchun, to'qimalar zararlanganda reparatsiya uchun patologiya va normada ko'p hujayrali strukturalar

Glikozillangan gemoglobinlar. Odam qonida ma'ium miqdorda glikozillangan gemoglobin bo'yiadi, HbA1c normada 5 % gacha bo'lib, qandli diabetda 2-3 barobar ortadi. HbA1c nafaqat tashxis qo'yish uchun, balki insulinoterapiyada glikemiya kompensatsiyasi effektivligini nazorat qilish uchun ham qo'laniladi. Chunki glikozillangan gemoglobin konsentratsiyasi oxirgi bir necha haftadagi glyukozaning qondagi o'rtacha konsentratsiyasiga proporsionaldir.

C-peptid. Insulin va C-peptid o-hujayralarda ekvimolyar miqdorda sekretsiya qilinadi. Jigarda 60 % insulin ushlab qolinadi, periferik qondan insulinning chiqarilishi C-peptidga nisbatan yuqori, C-peptid esa asosan buyraklar orqali chiqariladi. C-peptidning sutkalik ekskretsiyasi 45 mkg va u sutkalik insulin produksiyasiga proporsionaldir. Shunday qilib, C-peptidning sutkalik ekskretsiyasi miqdoriga qarab o-hujayralarning funktsional holati haqida fikr yuritish mumkin.

Qandli diabetni davolash. IBQD ni davolashning an'anaviy usullari dietoterapiya, insulinoterapiya va spetsifik davolash usullaridir.

Qandli diabetni davolashda dietaga qat'iy talablar qo'yiladi: sutkasiga 4-5 mahal ovqatlanish, yengil hazm bo'luvchi uglevodlarni chiqarib tashlash, shakar, pivo, spirtli ichimliklar, meva sharbatlari, shirinlik, pechene, banan, uzum va boshqalarni butunlay iste'mol qilmaslik lozim. Lekin asosiy davolash usuli insulinterapiya bo'lib qoladi.

Insulin organizmga ovqatlanish soni, uning tarkibi va bemorning insulinning biologik ta'siriga sezuvchanligini hisobga olgan holda

yuboriladi. Odatda, kuniga bir yoki ikki marta inyeksiya qilish kerak. Uch yoki undan ko'p marta yuborish og'ir asoratlarning rivojlanishidan himoya qiladi. Lekin glikemiyaning tibbiy jihatdan nazorat qilish pankreatik orolchalari tomonidan nazorat qilinganidek, yuqori aniqlikka ega emas. Ketoatsidoz va boshqa asoratlarning havfi bo'ladi. Davolash butun umr davom etadi. Xuddi shunday davolanib 100 yoshga kirganlar ham ma'lum. Lekin baribir ularning o'rtacha yashash davri sog'lom populyatsiyadan 1/3 marta kam.

Davolashning perspektiv usullari

Yuqorida aytilganidek, glikemiyaning tibbiy jihatdan nazorat qilish pankreatik orolchalaridek aniqlikka ega emas. Giperglikemiya oqsillarning glikirlanishi va qandli diabetning kechki asoratlari rivojlanishiga olib keladi. Giperglikemiya bir necha kun ichida kapillyarlarda o'zgarishlar chaqiradi. Birlamchi o'zgarishlar qaytar bo'lishi mumkin, lekin giperglikemiyaning qaytalanuvchi ko'rinishlari qaytmas o'zgarishlarga olib keladi. Shuning uchun diabetni davolashning yangi usullarini topish dolzarb bo'lib qoladi.

Pankreatik orolchalar regeneratsiyasini stimullash

Oshqozon osti bezida 10^4 — 10^6 ta pankreatik orolchalar bo'lib, bezning 1,5 % hajmini tashkil etadi. Orolchalarning 75 % hujayralari insulin sintezlovchi β -hujayralarga to'g'ri keladi. Qolgan 20 % qismi α -hujayralar bo'lib, glyukagon sintezlaydi.

Embriogenezda orolchalar oshqozon osti bezi epitelial qatlamida joylashgan endodermal hujayralardan hosil bo'ladi. Dastlabki davrda β -hujayralarning miqdori bir tarafdin bu hujayralarning replikasiyasi va yangi hujayralarning hosil bo'lishi, boshqa tomondan esa apoptoz tufayli hujayralar populyatsiyasining yo'qotilishi orasidagi balans bilan aniqlanadi.

IBQD da yosh bemorlarda gistologikusullar yordamida β -hujayralar tutuvchi orolchalar regeneratsiyasi aniqlangan (β -hujayralarning davomli autoimmun zararlanishi bilan bir qatorda). β -hujayralarning umumiy miqdori va qandli diabetning klinik namoyon bo'lishi bir tomondan destruktiv autoimmun jarayonlar jadalligi, ikkinchi tomondan oshqozon osti bezining β -hujayralar massasini oshirish qobiliyati o'rtasidagi balans bilan bog'liq.

Kattalarda orolchalarning proliferativ faolligi cheklangan, lekin baribir β -hujayralarning proliferatsiyasi va differensirovkasi yo'li

bilan ulaming miqdori ortishi mumkin. P-hujayralar proliferatsiyasi va differensirovkasi va ulaming reg'lyatsiyasi molekulyar mexanizmlarini o'rganish IBQD ni davolash usullarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.

IBQDni tashxislash va davolashdan ko'ra uni bashoratlash va oldini olish afzalroq. IBQD ko'p omilli kasallik hisoblanadi. G'arbiy davlatlarda har 300 ta odamdan bittasi bu kasallikni boshdan kechiradi. Kasallanish 80 % genotip va 20 % tashqi omillar tomonidan yuzaga chiqishi aniqlangan.

Insonda insulinning yagona geni mavjud. IBQD poligen kasallik bo'lib, uning keng tarqalishini belgilovchi o'nlab gen lokuslari va bu lokuslarning ko'plab allel variantlari topilgan.

Yosh bolalarda kuzatiluvchi diabetning I-tipi P-hujayralarda glyukokinaza geni mutatsiyasi va ferment faolligining pastligi bilan bog'liq. Normal glyukokinaza uchun $K_m = 93$ birl/mg bo'lsa, Glu256Liz mutatsiyasida $V_{maks} = 0,2$ birl/mg, Ser 131 Pro mutatsiyasida $V_{maks} = 46$ birl/mg ga teng bo'ladi.

Glyukokinaza glyukozosensor sistemasining asosiy elementi bo'lgani uchun, uning aktivligining pasayishi insulin sekretsiyasi va qondagi glyukoza miqdori o'rtasidagi nisbatni buzadi, insulin miqdori glyukozaning ma'lum konsentratsiyasida talab qilinadigan miqdordan kam bo'ladi. Bu giperglyukozemiyaga sabab bo'ladi.

IBQD ga moyillik ko'proq to'qima mutanosiblik genlariga bog'liq.

Polimeraza zanjir reaksiya usuli genomdagi u yoki bu allelni tez va amq topish imkonmi beradi va populyatsiyada allellarning tarqalishini tadqiq qilishda ishlatiladi. Aniqlanishicha, IBQD bemorlarda to'qima rnu anosi igi asosiy kompleksi II sinfining uchrashi sos'lom odamlarda ushbu allelarning uchrashidan farq qiladi.

12-BOB

KALSIY VA FOSFATLAR ALMASHINUVINING BOSHQARILISHI

Organizmدا kalsiy quyidagi vazifalarni bajaradi:

1. Kalsiy tuzlari suyaklarning mineral qismini tashkil etadi.
2. Kalsiy ionlari fermentlarning kofaktorlaridir.
3. Kalsiy ionlari kalmodulin bilan birikib, sAMF singari ta'sir etadi.

Kalsiy almashinuvi fosfat almashinuvi bilan chambarchas bog'liqdir.

Katta yoshli odam organizmida 2 xil teng bo'lmagan fondni hosil qiluvchi 1,2 kg kalsiy bo'ladi. Birinchisi suyaklar kalsiyi. Suyaklar tarkibiga barcha kalsiyning 99 %, fosforning 87 %, magniyning 60 %i va natriyning 25 %i to'g'ri keladi. Kalsiy suyaklar tarkibida gidroksiapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ko'rinishida bo'ladi. Suyaklarning mineral tarkibiy qismi uning yarim massasini tashkil etadi. Qolgan organik tarkibiy qismining 90 %i kollagendan iborat. Mineral tarkibiy qismi katta zichlikka ega bo'lib, suyak umumiy hajmining chorak qismini tashkil etadi.

Kalsiyning yana bir boshqa fondi — to'qima va suyuqliklarda oqsillar bilan bog'langan yoki erigan holdagi Ca^{2+} ionlaridir. Hujayraichi kalsiyi ikkilamchi messendjer bo'lib, hujayrada bir qancha jarayonlar aktivligini boshqaradi. Reg'lyatsiya organik tabiatli reg'lyator molekullar va kalsiy. konsentratsiyasining o'zgarishi bilan sodir bo'ladi. Ca^{2+} konsentratsiyasi hujayradan hujayralararo bo'shliqqa chiqishi yoki aksincha kirishi va endoplazmatik to'rdan sitozolga chiqishi yoki kirishi bilan o'zgaradi.

Ca^{2+} ioni konsentratsiyasi qonda va hujayralararo bo'shliqda 10 mg/dl, hujayraichi suyuqligida esa 1000 barobar kichik. Konsentratsiya farqi endoplazmatik to'r membranasi va plazmatik membranada mavjud Ca-ATFaza tomonidan ta'minlanadi. Bundan

tashqari, Na^+ , Ca^{2+} - 359 almashuvchilari, H^- , Ca^{2+} -almashuvchilari, Ca^{2+} o'tkazuvchi boshqa kanallar ham reg'lyatsiyada ishtirok etadi.

Hujayra ichi Ca^{2+} konsentratsiyasini ta'minlash uchun qonda va hujayralararo suyuqlikda uning konsentratsiyasi yuqori va stabil bo'lishi kerak. Bu esa endokrin gormonlar — paratgormon, kalsitonin va kalsitriol tomonidan boshqariladi.

Paratgormon. Paratgormon qalqonsimon bezning orqa yuzasi- da joylashgan paratireoid bezlarda hosil bo'luvchi peptidli (84 aminokislota qoldig'i) gormondir. Kalsiy konsentratsiyasi pasayganda uning sintezi tezlashadi, ortganda esa sekinlashadi. Paratgormonning yarim yashash davri 10 daqiqa. Nishon hujayralar suyak va buyraklardir (16.1 -jadval).

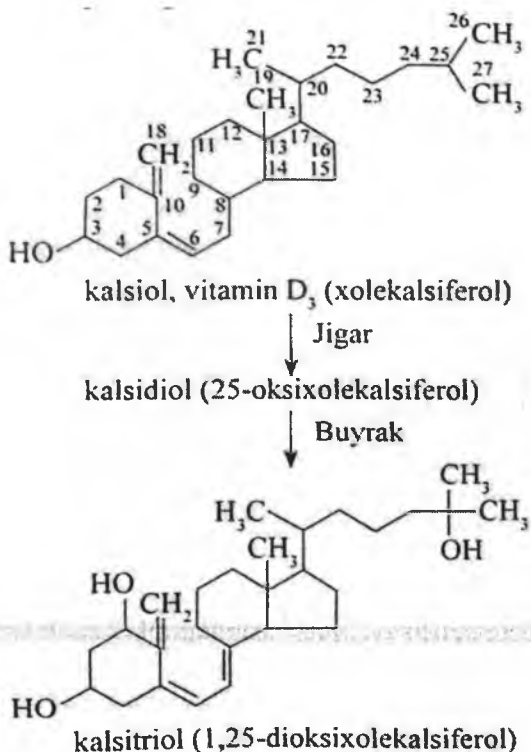
16.1-jadval

Kalsiy almashinuvining boshqarilishi

| Gormon | Gormonning sintezi va sekretsiyasini boshqaruvchi modda | Gormonning ta'siri | | | Qondagi Ca^{2+} miqdoriga ta'siri |
|-------------|---|---|---|---|--|
| | | Ca^{2+} ning suyaklardan mobilizatsiyasi | Ca^{2+} ning buyraklardan chiqarilishi | Ca^{2+} ning ichaklarda so'rilishi | |
| Paratgormon | Ca^{2+} ingibirleydi | faollaydi | ingibirleydi | | oshiradi |
| Kalsitriol | Paratgormon faollaydi | faollaydi | | faollaydi | oshiradi |
| Kalsitonin | Ca^{2+} faollaydi | ingibirleydi | | | pasaytiradi |

Bu hujayralar paratgormon bilan bog'lanuvchi va adenilatsiklaza tizimini faollovchi retseptorlarga ega. Suyaklarda adenilatsiklazaning faollashuvi osteoklastlarning metabolik faolligini stimullaydi. Natijada rezorbsiya jarayoni boshlanib, kalsiy va fosfatlar qonga chiqadi. Buyraklarda paratgormon kalsiy reabsorbsiyasini oshiradi, fosfatlarini esa kamaytiradi, natijada kalsiy saqlanib qolib, fosfatlar chiqib ketadi. Ca^{2+} konsentratsiyasining normaga qaytishi gormonning sintezi va sekretsiyasini ingibirleydi.

Vitamin D_v Boshqa kotermet tabiatli vitaminlardan farqli ravishda vitamin D. goimon silatida ta sir etadigan moddaning o' tmishdoshidir. Bu modda *kalsitriol* deb ataladi. Kalsitriolning vitaminsa aylanishi jigai va buyraklarda amalga oshadi: jigarda kalsidiol hosil bodadi, buyi ak lai da esa kalsitriolga aylanadi. Bu reaksiyani amalga oshiruvchi gidroksilaza fermenti paratgormon tomonidan faollanadi:



16.1-rasm. D, vitaminining kalsitriolga aylanishi

Kalsitriolning nishon a'zolari - ingichka ichak va suyak. Ingichka ichakda kalsiy va fosfatlarning so' rilishini, suyaklarda kalsiy metabolizmini jonlantiradi. Boshqa steroid gormonlarga o' xshab, xromatin bilan ta' sirlashib ma' lum bir oqsillar sintezi tezligini o' zgartiradi. Ichak hujayralarida kalsiyni bog'lovchi va so' rilishini ta' minlovchi oqsillar sintezini kuchaytiradi. Shunday

qilib. paratgormon va vitamin D suyaklardan kalsiy mobilizatsiyasi va uning qondagi konsentratsiyasini oshirishda sinergik ta'sir qiladi.

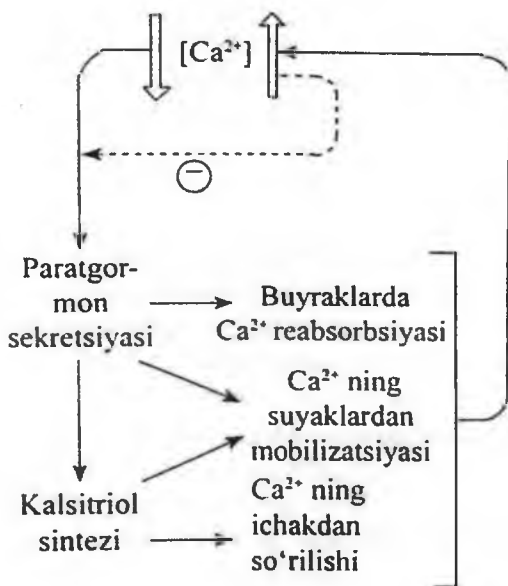
Vitamin D yetishmovchiligida bolalarda raxit kasalligi rivojlanadi. Kasallikning asosiy belgilari o'suvchi suyaklarning mineralizatsiyasining buzilishidir. Natijada bu suyaklar egiluvchan bo'lib qolib, skeletning deformatsiyasi kuzatiladi: tizza, boldir va ko'krakqafasi noto'g'ri shakllanadi. Raxit vitamin D bilan davolanadi, lekin uning kalsitriolga aylanishini buzilishi bilan boradigan shaklida vitamin D bilan davolab bo'lmaydi.

Vitamin D ning davolovchi ta'siri ichaklarda kalsiyning so'rib olishi bilan tushuntiriladi. Lekin uni suyaklar mineralizatsiyasidagi ishtiroki isbotlanmagan. Aksincha tajribada suyaklardan kalsiyning mobilizatsiyasidagi ishtiroki tasdiqlangan.

Raxitning yengil shakllari yosh bolalarda ko'p uchraydi. Bu dastlabki 1-2 yilda vitamin D ni bola oziqasida yetishmasligi bilan bog'liq. Agar bola quyosh nurida yetarli bo'lmasa, kasallik yanada rivojlanadi. Vitamin D ga boy bo'lgan mahsulotlar baliq yog'i va jigaridir. Kattalarda sutkalik ehtiyoj - 40 mkg. Uzoq vaqt davomida vitamin D ning organizmga me'yoridan ortiq kirishi suyaklar demineralizatsiyasiga olib keladi va yumshoq to'qimalarda kalsiyning to'planishi va siydik yo'llarida toshlarning paydo bo'lishiga olib keladi.

Kalsitonin. Peptidli gormon kalsitonin (32 ta aminokislota qoldig'ini saqlaydi) paratireoid bezlar bilan qalqonsimon bezlarning C-hujayralarida sintezlanadi. Qondagi kalsiy miqdori ko'payganda kalsitonin sekretsiyasi kuchayadi. Nishon hujayralar bo'lib suyaklar hisoblanadi, suyaklarda u kalsiyning safarbar bo'lishini susaytirib turadi.

12.1. Hujayralararo suyuqlikda kalsiy konsentratsiyasi



16.2-rasnu Qonda Ca^{2+} miqdorining boshqarilishi

Ushbu gormonlar kalsiy almashinuvining 2 fondi tomonidan taʼminlaydi: suyaklardagi kalsiy gidroksiapatit va boshqa toʻqimalardagi kalsiy. Bundan tashqari, ular ichaklardan kalsiyning kirishivabuyraklardan kalsiyningchiqishiniboshqaradi.Hujayralararo suyuqlik va qonda kalsiy konsentratsiyasining ozgina oʻzgarishi ham, qayta manfiy aloqa mexanizmini ishga tushiradi. Gipokalsiemiya va giperkalsiemiya qonda kalsiy konsentratsiyasi 9 mg/dl dan past va 11 mg/dl dan yuqori bofiganda kuzatiladi va bu kasallikdan dalolat beradi.

Gipokalsiemiya tomir tortishi, giperrefleks, hiqildoq boʻgʻilishi kuzatiladi. Bu nerv va mushak hujayralari qoʻzgʻalishining buzilishi natijasidir. Gipokalsiemiyaning ogfir shakli kam uchraydi. Uning asosiy sababi — qalqonsimon bez operatsiyalari oqibatida qalqonsimon bezning shikastlanishidan kelib chiqadigan gipoparatiroidizm. Bundan tashqari, gipokalsiemiya ichaklardan kalsiyning soʻrilishi

buzilishidan ham kelib chiqadi. Masalan, ovqat tarkibida oksalat va boshqa kalsiy bog'lovchi moddalarning bo'lishi gipovitaminoz D ga olib keladi.

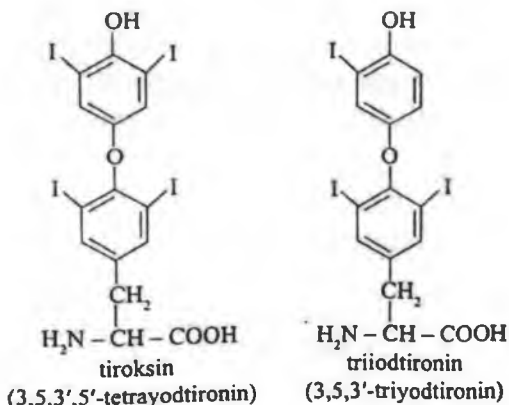
Giperkalsiemiya nerv mushak qo'zg'aluvchanligi pasayadi. Agar kalsiy konsentratsiyasi 16 mg/dl ga yetsa, nerv sistemasida chuqur buzilishlar - psixoz, stupor va hattoki koma yuzaga keladi. Giperkalsiemiyaning xarakterli belgilari yumshoq to'qimalar kalsifikatsiyasi va siydik yo'llarida toshlarning hosil bo'lishidir. Giperkalsiemiyaning asosiy sababi - qalqonoldi bezi hujayralarida o'sma paydo bo'lishi natijasida kelib chiqadigan giperparatireozdir. Giperkalsiemiya vitamin D ning dozasi oshirib yuborilganda ham kuzatiladi.

13-BOB

QALQONSIMON BEZ GORMONLARI

13.1. Qalqonsimon bez gormonlarining tuzilishi va sintezi

Qalqonsimon bez yodtironinlami — tiroksin (tetrayodtironin, T) va triyodtironin (T₃) ni sintezlaydi va sekretiya qiladi. Yodtironinlar tirozinning yod bilan birikkan hosilasidir (13.1-rasm).



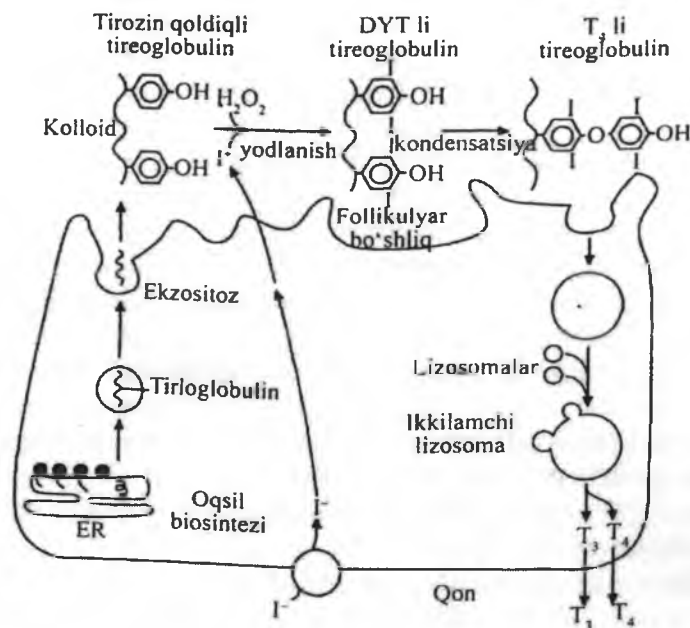
13.1-rasm. Yodtironinlarning tuzilishi

Yodtironinlar sintezida tireoglobulin oqsili ishtirok etadi, u yod bilan birikib yodtireoglobulina aylanadi. Tireoglobulin molekulasi-dagi ayrim tirozin qoldiqlariga maxsus fermentlar ishtirokida yod birlashtiriladi. Bunda tirozin qoldiqlari mono- va diyodtirozinlarga aylanadi. Keyin ikki yodtirozinning kondensatsiyalanishi natijasida oqsilning peptid zanjiriga kiruvchi yodtironin hosil bo'ladi (13.2-rasm). Agar ikki yodlangan tirozin qoldiqlaridan biri monoyodtirozin bo'lsa, triyodtironin hosil bo'ladi.

Yodtireoglobulin — molekulyar massasi 660000 D bo'lgan, glikoprotein, 0,5 - 1 % yod saqlaydi.

Tireoglobulinlar sintezi qalqonsimon bezning kubsimon epiteliy hujayralarida sodir bo'ladi. Bu hujayralar bir qavat bodib joylashib follikulalar hosil qiladi, bu follikulalar bo'shlig'iga esa tireoglobulin sekretiya qilinadi hamda u yerda yodlanadi. Follikulalar kolloid

deb nomlanuvchi gomogen gel bilan toʻlgan, uning asosiy tarkibiy qismi qalqonsimon bez gormonlarining zaxira shakli bodgan yodtiroglobulindir.

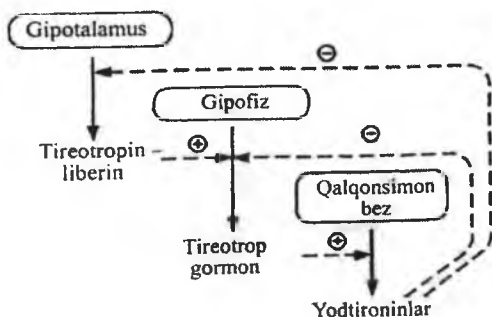


13.2-rasm. Yodtironinlar sintezi

Yodtiroglobulin follikulalar bo'shlig'idan endotsitoz yo'li bilan yanahujayraga kiradi. Endotsitoz pufakchasi lizosoma bilan qo'shiladi va yodtiroglobulin lizosoma fermentlari yordamida gidrolizlanadi. Natijada qonga sekretsia qilinuvchi erkin yodtironinlar hosil bo'ladi.

Yodtironinlar sintezi va sekretsiasining boshqarilishi. Yodtironinlar sintezi va sekretsiasini gipotalamo-gipofizar tizim tomonidan boshqariladi. Gipotalamusning tirotropin-liberin gormoni gipofizar tireotrop gormoni sekretsiasini stimullaydi. U esa o'z navbatida yodtironinlar sintezi va sekretsiasini kuchaytiradi. Qonda yodtironinlarning konsentratsiyasining ortishi tiroliberin va tireotrop gormoni sintezi va sekretsiasini ingibirlaydi (manfiy teskari aloqa) (13.3-rasm). Tireotrop gormoni hosil bo'lishi o'sish gormoni

tomonidan ham ingibirlanadi. Qonda yodtironinlar konsentratsiyasi 4-8 mkg/dl ga teng bo'ladi; T_4 ning miqdori T_3 ning miqдорidan taxminan 15 barobar ko'p.



13.3-rasm. Yodtironinlar sintezining boshqarilishi

Yodtironinlar qonda maxsus glikoprotein — tiroksin-bog lovchi oqsil bilan birikkan holda aylanib yuradi:

Gormon + Gormon-boglovchi oqsil → Gormon-gormon-boglovchi oqsil

Reaksiya muvozanati kompleks hosil bo'lishi tomoniga siljigan bo'ladi: bor-yo'g'i 0,03 % T_4 va 0,3 % T_3 erkin holda bo'ladi. Faqatgina erkin holdagi T_3 va T_4 fiziologik faollikka egadir, ular nishon hujayralarga bemalol kira oladi, membrananing gidrofob qavati ular uchun to'siq bo'lmaydi (xuddi steroid gormonlar singari).

T_4 ning transport oqsili bilan bog'lanmagan holdagi ulushi T_3 nikiidan 10 barobar ko'p, shuning uchun ikkisinin ham funksional ahamiyatini bir xil deb hisoblash mumkin. T_4 ning qonda o'rtacha yashash davri 5-7 kun, T_3 niki esa — 1 - 2 kun.

Yodtironinlar miya va gonada hujayralaridan tashqari barcha hujayralarga kiradi. Ular nishon-hujayralarda steroid gormonlar singari xromatinbilanta'sirlashadi vama'lum birgenlar transkripsiyasi tezligini o'zgartiradi.

Yodtironinlar ikki turdagi jarayonlarni boshqaradi:

- 1) to'qima hujayralarining o'sishi va differensirovkasi;
- 2) energiya almashinuvi (qalqonsimon bezning gipofunksiyasida asosiv almashinuv susavadi, giperfunksiyasida esa ortadi).

13.2. Qalqonsimon bezning giperfunksiyasi

Diffuz toksik bo'qoq (Greyvs kasalligi, Bazedov kasalligi) — qalqonsimon bez giperfunksiyasining eng keng tarqalgan shaklidir. Bu kasallikda qalqonsimon bez kattalashadi, bo'yinning oldingi yuzasida kattalashgan bo'qoq ko'rinib turadi, yodtiroglobulin sintezi tezligi ortadi. Qon plazmasida yodtironinlar konsentratsiyasining 2-5 marta ortishi tireotoksikozga olib keladi.

Tireotoksikozning xarakterli belgilari mushaklar holsizligi, ishtahaning kuchayishi va ovqat talabining ortishi bilan bir vaqtda vazn yo'qotish (manfiy azot balansi) va tana haroratining ortishidir. Bu kasallik belgilari anabolik va katabolik jarayonlarning bir vaqtda kuchayishi bilan tushuntiriladi, lekin tana massasining yo'qotilishi katabolizm jarayoni tezligining ustunlik qilishidan dalolat bejadi. Buning sabablaridan biri Na^+, K^+ -ATFazaning sintezi yoki aktivligining ortganligi bo'lishi mumkin, natijada hujayralararo suyuqlik va hujayra o'rtasida ion almashinuvi tezlashadi. Natriy nasosining ishlashi uchun katta miqdorda ATF sarfi talab qilinadi (normada natriy nasosi organizmda sintezlanadigan ATFning 20 % ini saiflaydi). Tireotoksikozda ATF sarfining ortishi katabolizm jarayoni tezligi va ATF sintezining ham ortishiga olib keladi. Diffuz toksik bo'qoq bilan kasallangan bemorlarda asosiy almashinuv sog'om odamlarga nisbatan 30 - 60 %ga oshgan bo'ladi.

Diffuz toksik bo'qoq kasalligining kelib chiqish sababi ma'lum emas. Bemor qonida yodtironinlar konsentratsiyasi yuqori bo'lganligi sababli tireotrop gormon miqdori pasaygan bo'ladi, bu gipotalamogipofizar boshqaruv normada ishlayotganini ko'rsatadi. Bemorlarning taxminan yarmining qonida immunoglobulin aniqlanadi, bu immunoglobulin qalqonsimon bez hujayralari membranasidagi tireotrop gormoni bilan bog'lanadigan retseptorlarga tanlab ta'sir eta oladi va tireotrop gormonining ta'sirini imitatsiya qilib, yodtiroglobulin sintezini stimullaydi. Bunday holatlarda qalqonsimon bezning giperfunksiyasi organizmning o'z to'qimalari oqsillariga qarshi antitanalarning hosil bo'lishi bilan boradigan immun reaksiyalar oqibatidir.

13.3. Qalqonsimon bezning gipofunksiyasi

Yodtironinlar yetishmovchiligining xarakterli belgilari tana harorati va asosiy almashinuvning pasayishidir, bemorlar sovuqqa o'ta chidamsiz bo'lib qoladi. Yosh bolalarda bu bezning gipofunksiyasi o'sishdan ortda qolishga, tananing nomutanosib shakllanishiga, chuqur aqliy va ruhiy buzilishlarga olib keladi. Kattalarda bez gipofunksiyasi miksedema (shilliqli shish) sifatida namoyon bo'ladi: proteoglikanlar va suvning ortiqcha to'planishi oqibatida terining qalinlashishi ro'y beradi.

Gipofunksiya yodtironinlar sintezida ishtirok etuvchi reg'lyator oqsillar va fermentlarning genetik nuqsoni sababli yoki gipotalamus, gipofiz, qalqonsimon bezlarning zararlanishi bilan boradigan kasalliklar asorati sifatida yuzaga kelishi mumkin. Lekin eng keng tarqalgan sabablaridan biri ovqat tarkibida yodning yetishmovchiligidir. Yod ovqatning almashtirib bo'lmaydigan tarkibiy qismidir. Odamning yodga bo'lgan sutkalik ehtiyoji 100 - 200 mkg ni tashkil qiladi; butun umri mobaynida inson bir choy qoshiq yod qabul qiladi. Yod — yer qobig'idanisbatan kam tarqalgan element, ayrim hududlarda organizm talabini qondirish uchun suv va tuproq tarkibidagi yod miqdori yetarli emas. Dunyo aholisining deyarli 1/4 qismi yod tanqisligi bilan bog'liq kasalliklar rivojlanishi havfi yuqori bo'lgan hududlarda istiqomat qiladi.

Yod yetishmovchiligining yaqqol ifodalangan shakli - endemik bo'qoq kasalligi bo'lib, bunda qalqonsimon bez o'lchamlari kattalashadi. Bu kasallik ma'lum geografik hududlar uchun xos. Qalqonsimon bezning kattalashishi biriktiruvchi to'qimaning o'sishi hisobiga bo'ladi, lekin yodtironinlar ishlab chiqarilishi ko'paymaydi. Xarakterli belgilaridan biri aqliy rivojlanishdan ortda qolish bo'lib, oligofreniya va kretinizm kabi og'ir darajalargacha yetishi mumkin. Yod tanqisligi hududida yashovchi aholi orasida aqliy qobiliyatlar pasayishining yengil darajalari shu darajada keng tarqalgan bo'lishi mumkin-ki, hatto aholining umumiy intellektual salohiyati ham tushib ketishi mumkin.

Yod yetishmaydigan hududlarda bo'qoq kasalligi rivojlanishining oldini olish uchun yodlangan tuz iste'mol qilinadi (odatda, 1 t NaCl ga 25-50 g KJ qo'shiladi).

14-BOB JINSIY GORMONLAR

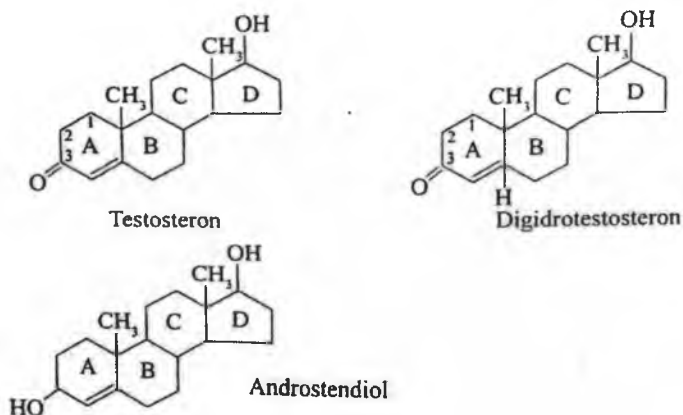
14.1. Jinsiy gormonlar sintezi

Jinsiy gormonlar erkak va ayollarning asosan jinsiy bezlarida sintezlanadi (erkaklarda urug‘donlarda, ayollarda tuxumdonlarda), ma’lum miqdorda homila yo‘ldoshi va buyrak usti bezi po‘stloq qismida ham hosil bodadi. Shuni ta’kidlab o‘tish lozimki, erkak jinsiy bezlarida kam miqdorda ayollik gormonlari, yoki aksincha, tuxumdonda esa oz miqdorda erkaklik gormonlari hosil bo‘ladi. Ba’zi bir patologik holatlarda organizmda sintezlanayotgan ayollik va erkaklik gormonlari nisbatining bemor jinsiga mos bo‘lmagan tarzda o‘zgarishini kuzatish mumkin.

14.2. Erkak jinsiy gormonlari

Erkaklik jinsiy bezlarining ichki sekretor funksiyasi 1849-yilda aniqlangan, 1931-yilda Butenandt erkak kishining siydigidan xo‘roz tojining o‘rishini stimullovchi gormonni kristall holda ajratib olgan. Bu gormon *androsteron* deb nomlangan (grekcha. *andros*— erkak), uning taxmin qilingan kimyoviy strukturasi 1934-yilda A. Butenandt va L. Rujichka tomonidan bir vaqtda kimyoviy sintez yo‘li bilan tasdiqlangan. Keyinroq, erkak kishining siydigidan nisbatan kamroq biologik faollikka ega bo‘lgan yana bir gormon — dehidroepiandrosteron ajratib olindi. Keyinchalik xo‘roz tojining o‘rishini tezlashtiradigan C_{19} (19 ta uglerod atomli) steroid g‘ruhiga kiradigan gormonlar androgenlar deb atala boshladi. Urug‘dondan ajratib olingan gormon androsterondan 10 karra faolroq bo‘lib, testosteron (lot. *testis* - urug‘don) sifatida ro‘yxatdan o‘tkazilgan. Yuqoridagi 3 ta gormonning tuzilishini 14.1-rasmda keltirilgan.

Androgenlar estrogenlardan farqli o'laroq, 2 ta ang'lyar metil g'ruhlarga ega bo'ladi (C_{10} - va C_{13} -atomlari); estrogenlarning A halqasi aromatik xarakterda bo'ladi, testosteron gormoni estrogenlardan farqli ravishda kortikosteroidlar singari keton g'ruhini saqlaydi. Androgenlarasosan urug'donlarda (95 %), qisman tuxumdon va buyrak usti bezlarida sintezlanadi:



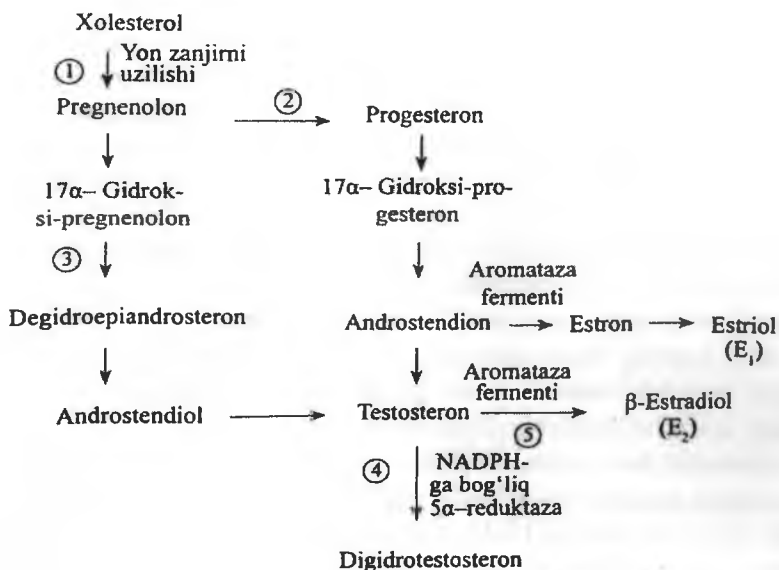
14.1-rasm. Androgenlarning tuzilishi

Androgenlarning biosintezi urug'don va buyrak usti bezlarida bir xil yo bilan kechadi. Barcha steroid gormonlar singari androgenlarning am o tmishdoshi xolesterol (14.2-rasm) hisoblanib, u yoki qon p[^]azmasidagi zichligi past lipoproteinlardan olinadi, yoki bezlarning o zida atsetil-KoAdan sintezlanadi.

Jinsiy bezlarda xolesteroldan yon halqasi uzib olinishi natijasida pregnenolon hosil bo ladi, aynan shu reaksiya jinsiy gormonlar biosintezi tezligini belgilab beradi. Bu reaksiya buyrak usti bezida sodir o ladigan analogik reaksiyadan farqli ravishda AKTG tomonidan emas, balki LG orqali stimullanadi. LG Leydig hujayrasining plazmatik membranasi retseptorlari bilan bogTanishi natijasida adenilatsiklazani faollab hujayra ichida sAMF konsentratsiyasini oshiiadi, oxir-oqibat xolesterolning yon zanjirini C-20 va C-22 oralig'ida uzadigan ferment faollashadi.

Testosteron. Pregnenolon 5 ta mikrosomal fermentlar ta'sirida

2 xil yo‘l bilan testosteronga aylanadi: degidroepiandrosteron yoki progesteron hosil bo‘lish orqali (urug‘donlarda ustunlik qiladi deb hisoblanadi). Eraklarda testosteronning sutkalik sekretiya miqdori taxminan 5 mg ni tashkil etib, butun hayoti davomida shu darajada saqlanadi.



14.2-rasm. Jinsiy gormonlar biosintezi sxemasi

Jinsiy gormonlar o‘tmishdoshi xolesterol hisoblanadi. Xolesteroldan yon zanjiri uzilishi natijasida pregnenolon hosil bo‘ladi (1). Pregnenolonning testosteronga aylanishi 2 xil yo‘l bilan amalga oshishi mumkin: (2) progesteron yoki (3) degidroepiandrosteron hosil bo‘lishi orqali. Testosteron digidrotosteronning (4) o‘tmishdoshi hisoblanadi. Ayrim periferik to‘qimalarda oz miqdorda testosteron estradiolga (5) aylanadi. Urug‘donlarda ayollai jinsiy goimonlari estrogen va progesterinlar sintezlanadi. Ulaming ichida eng faoli bu 17p-estradiol va progesteron hisoblanadi. O‘zida sitoxrom P₄₅₀- oksidazani tutuvchi hamda C\ va NADFH ishtirokida 3 gidroksillanish reaksiyasini amalga oshiruvchi aromataza kompleksi ta‘sirida androgenlar aromatizatsiya jarayoniga uchraydi.

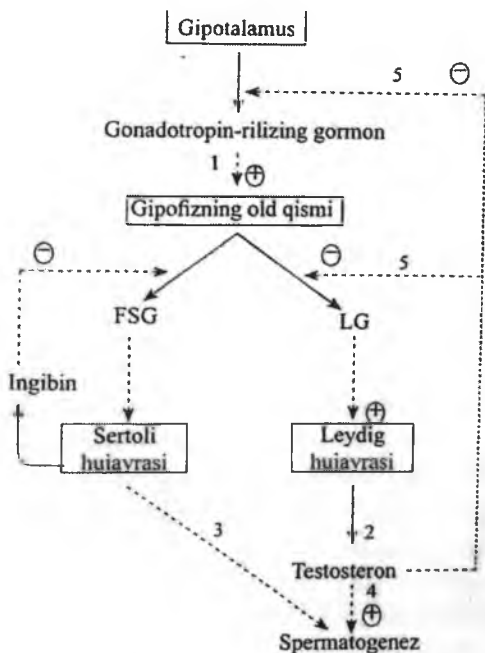
Qondagormon 40% albumin vaqolgan qismi maxsus jinsiy gormon bog'laydigan p-globulin oqsili bilan birikkan holda sirkulyatsiya qiladi, atigi 2 % igina erkin holatda qonda aylanib yurib, biologik faollikni namoyan qiladi.

Digidrotosteron. Urug^l kanalchalari, prostata bezi, teri va tashqi jinsiy a'zolarida testosteron o'zidan ko'ra faolroq bo'lgan androgen - digidrotosteronning o'tmishdoshi sifatida xizmat qiladi. 4 % testosteron digidrotosteronga aylanadi va bu NADPHga bog'liq 5 α -reduktaza sitoplazmatik fermenti ta'sirida A halqasidagi qo'sh bog'i va 3-ketog'ruhining qaytarilishi natijasida amalga oshadi. Urug'donlar 1 sutkada 50 - 100 mkg digidrotosteron sintezlaydi. Periferik to'qimalarda hosil bo'ladigan digidrotosteronni ham hisobga olganda sutkasiga jami 400 mkg ni tashkil etadi, bu miqdor testosteron bilan solishtirganda 10 barobar kam.

Ba'zi periferik to'qimalarda testosteronning kam qismi estradiolga aylanadi. Leydig hujayralarida ham yondosh mahsulot sifatida doimiy ravishda estradiol va progesteron sintezlanadi. Ammo ularning erkaklar organizmidagi ahamiyati noma'lum.

Prepubertat davrda (9—11 yosh) androgenlar sekretsiyasi manfiy qayta aloqa mexanizmi bilan gonadotropin sekretsiyasini bostirib turadi. Pubertat davr (12-16 yosh) boshlangach, qonda aylanib yurgan androgenlarning ingibirlovchi ta'siriga nisbatan gipofiz hujayralarining sezgirligi kamayadi. Bu esa LG va FSGning impulsli sekretsiyasiga olib keladi. LG Leydig hujayralarining retseptorlari bilan bog'lanishi natijasida testosteron sintezi kuchayadi. FSG esa urug'donlardagi Sertoli hujayralarining retseptorlari bilan bog'lanishi natijasida spermatogenezni kuchaytiradi (14.3-rasm).

Testosteron gipofiz va gipotalamus darajasida qayta manfiy aloqa orqali LG sekretsiyasi impulsleri chastotasini kamaytiradi. Sertoli hujayralari ingibin deb ataluvchi va adenogipofizda FSG sekretsiyasini tormozlovchi oqsil ishlab chiqaradi. FSG bu oqsilning sintezini kuchaytiradi, u esa teskari manfiy aloqa mexanizmi orqali FSGning ortiqcha sintezini tormozlaydi.



14.3-rasm. Erkak jinsiy gormonlari sintezi va sekretsiasining boshqarilishi

Testosteronning nishon-a'zolariga embrional Volf tuzilmalari, spermatogoniylar, mushaklar, suyaklar, buyraklar va miya kiradi. Boshqa steroid gormonlar singari androgenlar ham hujayra ichiga kirib retseptor bilan bog'lanadi va xromatinning ma'lum sohalaridagi genlarni faollaydi, natijada bu genlarning oqsil mahsulotlari androgenlarning biologik effektini yuzaga chiqaradi.

Androgenlarning fiziologik ta'siri organizm hayotining turli davrlarida turlicha namoyon bo'ladi. Embrionda androgenlar ta'sirida Volf yo'llaridan tuxumdon ortiqlari (epididimis), urug' chiqaruvchi yo'l va urug' pufakchasi hosil bo'ladi. Homila o'g'il bo'lsa, miyasida maskulinizatsiya jarayoni sodir bo'ladi. Androgenlar organizmga kuchli anabolik ta'sir ko'rsatadi va hujayra bo'linishini tezlashtiradi, shuning uchun prepubertat davrda androgenlar miqdorining ortishi organizmning tez o'sishi, skelet mushaklarning kattalashishi, suyaklarning o'sishiga olib keladi. Lekin shu bilan birga androgenlar,

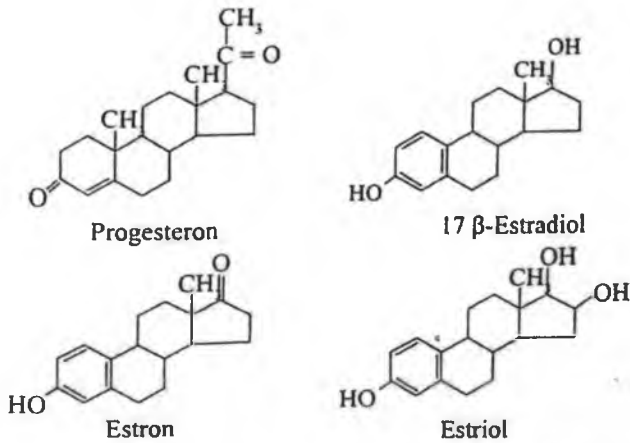
o'sish zonalarining suyaklashishi va naysimon suyaklar epifizlarining suyak diafizlari bilan birikib ketishini kuchaytirgani uchun, bo'y o'sishini to'xtatadi. Androgenlar teri va sochlar strukturasi o'zgartiradi, ovoz boylamlarini qalinlashtirishi va hiqildoq hajmini kattalashtirishi hisobiga ovoz tembrini pasaytiradi, yog' bezlari sekretsiasini stimullaydi.

Erkak jinsiy gormonlari asosan jigarda 17-ketosteroidlar hosil bo'lish yo'li bilan parchalanadi. Testosteronning yarim parchalanish davri bir necha o'n daqiqadan ortmaydi. Katta yoshli erkaklarda o'zgarmagan testosteronning 1 % dan ortiq bo'lmagan qismi siydik bilan chiqib ketadi, qolgan asosiy qismi esa jigarda parchalanadi. Degidroepiandrosteron asosan siydik bilan o'zgarmagan holda chiqib ketadi. Ayrim kasalliklarda 17-ketosteroidlar odatiy shakllarining siydik bilan chiqib ketishining kamayishiga ekvivalent ravishda, androgenlarning gidroksillangan shakllarining siydik bilan ekskretsiasini oshgan bo'ladi. Ayollarda 17-ketosteroidlar testosterondan hosil bo'lishi mumkinligini ham eslatib o'tamiz. 17-ketosteroidlar ekskretsiasini kam bo'lgan ayollar orasida sut bezi takining uchrash chastotasi yuqori bo'lishi aniqlangan. Testosteron va uning sintetik analogi (testosteron-propionat) sut bezi rakini davolashda ishlatiladi.

14.3. Ayol jinsiy gormonlari

Ayol jinsiy gormonlari asosan tuxumdon va sariq tanada sintezlanadi, bundan tashqari buyrak usti bezi, urug'donlar va platsentada ham ishlab chiqariladi. Estrogenlar birinchi marta 1927-yili homilador ayol siydigi tarkibida aniqlangan. 1929-yili esa A. Butenandt va E. Doyzi siydikdan estron moddasini ajratib olishdi, bu kristall holda olingan eng birinchi steroid edi.

Hozirda ayol jinsiy gormonlarining kimyoviy strukturasi va biologik funksiyasi bo'yicha farq qiladigan ikki g'ruhi ma'lum: estrogenlar (asosiy namoyandasi — estradiol) va progesterinlar (asosiy vakili — progesteron). Ayol jinsiy gormonlaridan asosiylarining kimyoviy tuzilishi 14.4-rasmda keltirilgan.



14.4-rasm. Ayollar jinsiy gormonlari

Eng faol estrogen — estradiol — asosan follikulalarda sintezlanadi; qolgan ikki estrogen estradiolning hosilalari hisoblanadi, ular buyrak usti bezlari va platsentada ham sintezlanadi. Barcha estrogenlar 18 uglerod atomini tutadi. Tuxumdonlarda estrogenlar va progesteronning sekretiysasi siklik xarakterga ega, bunda menstrual siklning 1-fazasida asosan estrogenlar sintezlansa, 2-fazasida ko‘proq progesteron sintezlanadi. Zamonaviy tasawurlarga ko‘ra, tuxumdonlarda estrogenlar sintezlanishi follikulalaming teka hujayralarida androgenlar (androstendion) sintezi bilan birga sodir bo‘ladi:

Androgenlar keyin granulyoza hujayralarida aromatizatsiyalanadi. Tekka hujayralarida LG retseptorlari sintezlanadi. Granulyoza hujayralarida esa FSG retseptorlari ishlab chiqariladi. LG teka hujayralari retseptorlari bilan bog‘langanida xolesterolning yon zanjirini uzuvchi fermentni faollashtiradi, natijada pregnenolon, androstendion hosil bo‘ladi. FSG granulyoza hujayralari retseptorlari bilan bog‘langanida aromataza ferment kompleksini faollashtiradi, bu ferment kompleksi ta’sirida teka hujayralari tomonidan sekretiysalangan androgenlar estrogenlarga aylanadi. Aromataza ferment kompleksi tarkibida sitoxrom P₄₅₀-oksidaza bo‘ladi, bu kompleks ta’sirida androgenlaming aromatizatsiyalanishi O₂ va

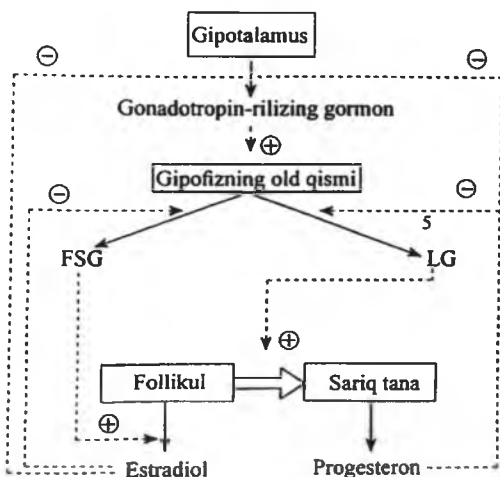
NADFH ishtirokida sodir bo'ladigan 3 gidroksillanish reaksiyasini o'z ichiga oladi.

Teka hujayralarining bevosita o'zida estrogenlar kam miqdorda sintezlanadi. Estrogenlarning katta qismi sariq tanada, fetoplatsentar kompleksda (homiladorlik vaqtida), buyrak usti bezlari po'stloq qismida, yog' hujayralarida, jigar, teri va yuqori darajadagi aromataza faolligi aniqlangan boshqa to'qimalarda androgenlarning periferik aromatizatsiyalanishi yo'li bilan ishlab chiqariladi.

Granulyoza hujayralarida nisbatan faolligi pastroq estrogen — estron sintezlanishi mumkin, estron qonga chiqqanida undan faolligi yanada pastroq bo'lgan estriol hosil bo'ladi. Jigarda 17 β -estradiol aromatik halqaning C₂ uglerod atomi bo'yicha gidroksillanishi va olting'g'rt yoki glyukuron kislotalari bilan konyugatlar hosil qilishi natijasida inaktivlanadi. Bu mahsulotlar o't suyuqligi yoki siydik bilan chiqarib yuboriladi.

Qondagi estrogenlarning 95% qismi oqsil bilan bogTangan bo'ladi, estrogenlarning oqsil bilan bogTanmagan erkin qismigina biologik faollikka ega bo'ladi.

Bolalik davrida yetilmagan tuxumdonlar kam miqdorda gormon ishlab chiqaradi va estrogenlarning qondagi miqdori past bo'ladi. Pubertat davrda gipotalamo-gipofizar tizimning qondagi jinsiy gormonlarga sezgirligi pasayadi. Gonadotropin-rilizing gormonining impulsi sekretsiyasi LG va FSG sekretsiyasining sutkalik ritmini o'matadi. Har bir menstrual siklning boshida FSG va LG ta'sirida birlamchi follikulalar rivojlanadi. LG teka hujayralariga ta'sir qilib androgenlar sintezini stimullaydi, FSG esa androgenlarning aromatizatsiyasini kuchaytiradi, bu ikki gormonning ta'siri tufayli rivojlanayotgan follikul estrogenlarni sekretsiya qiladi. Estrogenlar o'z navbatida teskari manfiy aloqa tufayli FSG sekretsiyasini kamaytiradi. Tuxumdonlardan ajraladigan ingibin oqsili ham FSG sekretsiyasini tormozlaydi (14.5-rasm).



14.5-rasm. Ayollar jinsiy gormonlari sekretiysining boshqarilishi

Follikul rivojlangan sari (follikulyar faza) estradiol konsentratsiyasi ko'payib boradi, gipofizar hujayralaming gonadoliberinga sezgirliги oshib boradi, estradiol musbat qayta aloqa mexanizmi orqali LG va FSG sekretiysini oshiradi. LG sekretiysining oshishi ovulyatsiyaga, ya'ni follikulning yorilib ichidan tuxum hujayraning chiqishiga sabab bo'ladi. Ovulyatsiyadan keyin granulyoza hujayralari sariq tanaga aylanadi. Sariq tana estradioldan tashqari borgan sari ko'proq progesteron (progestin) — lyutein fazasining asosiy gormonini ishlab chiqara boshlaydi.

Agar tuxum hujayra urug'lanib homiladorlik boshlansa, sariq tana progesteron sekretiya qilishda davom etadi, lekin homiladorlikning nisbatan kechki bosqichlarida, progesteron asosan platsenta tomonidan sintezlanadi. Agar urug'lanish sodir bo'lmasa, progesteronning qon plazmasidagi yuqori konsentratsiyasi teskari manfiy aloqa mexanizmi orqali gipotalamo-gipofizar tizim faolligini pasaytirib, LG va FSG sekretiysini kamaytiradi, sariq tana degeneratsiyaga uchrab, tuxumdonlarda steroidlar produksiyasi kamayadi. Natijada o'rtacha 5 kun davom etadigan menstruatsiya davri boshlanadi. Shundan keyin yangi sikl boshlanib, endometriyning yangi qavati shakllana boshlaydi.

Estrogenlarning ta'sir mexanizmi va biologik effekti. Estrogenlar boshqa steroid gormonlar singari hujayra ichi retseptorlari bilan boglanib, genlar transkripsiyasini boshqaradi. Estrogenlar o'zlarining fiziologik ta'sirini 50 dan ortiq turli oqsillar sintezini induksiyalash orqah namoyon qiladi, deb hisoblanadi.

Estrogenlar ko'payish jarayonida ishtirok etuvchi to'qimalar nvojanishini stimullaydi, ko'plab ikkilamchi ayollik jinsiy e'gining rivojlanishini belgilab beradi, progesterin retseptori gemning transkripsiyasini boshqaradi. Bachadon endometriysini urug'angan tuxum hujayra implantatsiyalanishiga tayyorlash uchun yuein azasida estiogenlar va progesterinlar ta'sirida proliferativ endometny sekretor endometriyga aylanadi. F-prostaglandini bilan $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ estrogenlar miometriyning tug'ruq vaqtida oksitotsinga sezgir igini osin beradi. Estrogenlar suyak va tog'aylarga anabolik ^{125}I o'rsatadi- Estiogenlarning boshqa metabolik effektlariga ayo'ar' va qon tomirlar normal strukturasini saqlab turish, tomir ar'en oteliysida azot oksidining hosil bo'lishi osonlashtirish ya uning ta'sirida tomirlaming kengayishi natijasida issiqlik chiqib etis ini kuchaytirish kabi jarayonlar ham kiradi. Estrogenlar tireoid va jinsiy gormonlami qonda bog'lab transport qiladigan oqsillar sintezini stimullaydi. Estrogenlar II, VII, IX va X qon ivish omillari sintezini induksiyalashi, antitrombin III konsentratsiyasini kamaytirishi mumkin.

Estrogenlar yog'lar almashinuviga ta'sir ko'rsatadi. Xususan, estrogenlar ZYuLP sintezini kuchaytirib, ZPLP hosil bo'lishini sekinlashtirishi hisobiga qonda xolesterin miqdorini pasaytiradi.

Progesteron hosil bo'lishi. Progesteron menstrual siklning lyutein fazasida sariq tanada, homiladorlik davrida esa fetoplatsentar kompleks tomonidan sintezlanadi. Kam miqdorda ayollar va erkaklarda buyrak usti bezi po'stloq qismida ham sintezlanadi. Menstrual siklning follikulyar fazasida progesteronning qon plazmasidagi konsentratsiyasi, odatda, 5 nmol/l dan kam bo'ladi, lyutein fazasida esa 40 - 50 nmol/l gacha oshadi. Qonda progesteron transport qiluvchi globulin — transkortin va albumin bilan bog'lanadi, faqat 2% qismigina erkin holda bo'lib, biologik faollikni namoyon qiladi. Nishon-hujayralar ichiga kirgach progesteron yadro ichidagi spetsifik retseptorlar bilan bog'lanadi. Gormon-retseptor kompleksi hosil bo'lib, DNKning promotor qismiga birikadi va genlar transkripsiyasini

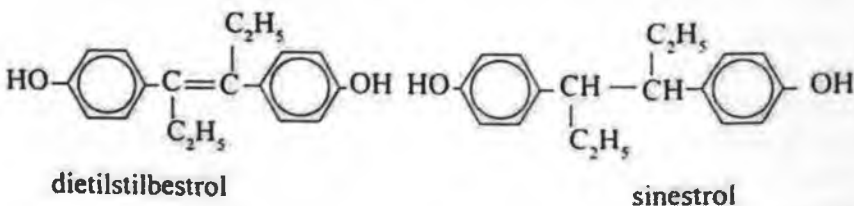
aktivlashtiradi. Progesteronning yarim parchalanish davri 5 minutni tashkil etadi. Jigarda gormon glyukuron kislotasi bilan konyugirlanib, suvda eruvchi holga o'tadi va buyrak orqali chiqarib yuboriladi.

Progesteronning biologik effektlari. Progesteron asosan organizmning reproduktiv tizimiga ta'sir ko'rsatadi. Progesteronning sintezlanishi tana bazal haroratining 0,2 - 0,5°C ga ortishiga olib keladi, tana haroratining bunday ko'tarilishi ovulyatsiyadan keyin darhol kuzatiladi va menstrual siklning lyutein fazasi davomida saqlanadi. Yuqori konsentratsiyalardaprogesteronbuyrakkanalchalari hujayralarida joylashgan aldosteron retseptorlari bilan konkurent bog'lanadi. Natijada bu retseptorlarga aldosteron ta'sir eta olmay qoladi va natriy reabsorbsiyasi kamayib ketadi.

Progesteron, shuningdek, markaziy nerv tizimiga ham ta'sir ko'rsatadi, xususan, predmenstrual davrda xulq-atvoming o'ziga xos o'zgarishiga sabab bo'ladi.

Estrogenlarjigardaparchalanadi, ular sulfatyoki glyukuronkislotasi bilan efir hosil qiladi, bunda estriol asosan glyukuronid holida, estron esa asosan sulfat kislotali efir ko'rinishida buyraklar orqali chiqarib yuboriladi. Progesteron avval jigarda nofaol pregnandiolga aylanadi, keyin glyukuron kislotasi bilan efir hosil qilib siydik bilan chiqarib yuboriladi.

Tibbiyot amaliyotida tabiiy estrogenlar va ularning sintetik analoglari keng qo'llaniladi, sintetik analoglar tabiiy gormonlardan farqli ravishda oshqozon-ichak traktida parchalanmaydi. Sintetik estrogenlarga dietilstilbestrol va sinestrol kiradi, ular stilben uglevodorodining hosilalaridir:



Bu ikkala preparat va stilbenning boshqa bir qator hosilalari onkologik amaliyotda ham qo'llaniladi: ular prostata bezi o'smasini davolashda ishlatiladi.

14.4. Gipofizning gonadotrop gormonlari

Follikulstimullovchi gormon (FSG) va lyuteinlovchi gormon (LG) gipofizning gonadotrop gormonlaridir. Ular molekulyar massasi 30 kD bo'lgan hamda a- va [3-subbirliklardan iborat bo'lgan glikoproteinlardir. a-subbirliklar 92 aminokislota qoldig'idan va 2 yon uglevod zanjiridan iborat bo'ladi hamda tireotropinning a-subbirlikligiga o'xshash bo'ladi. P-subbirliklar har bir gormonda individual tuzilishga ega bo'ladi.

FSG va LG sekretiyaning boshqarilishi. Bu 2 gormonning sintezi va sekretiyanishi gipotalamusda ishlab chiqariladigan dekapeptid — gonadotropin-rilizing-gormon tomonidan boshqariladi, uning sekretiyanisi epizodik xarakterga ega bo'lgani uchun LG va FSG ning ham sekretiyanisi impulsli xarakterda bo'ladi.

Ayollarda estrogenlar va progesteron teskari manfiy aloqa mexanizmi orqali ham gipotalamus, ham gipofiz darajasida LG va FSG sekretiyanisiga ta'sir etadi.

Erkaklarda Leydig hujayralarida sintezlangan testosteron va uning metabolizmi jarayonida hosil bo'lgan estrogen gipotalamik gonadoliberinlar va gipofiz gonadotrop gormonlari sintezi va sekretiyanisini teskari manfiy bog'lanish mexanizmi orqali bloklaydi. Bundan tashqari, follikul granulyoza hujayralari va Sertoli hujayralarida sintezlanadigan ingibin oqsili gipofiz tomonidan FSG sekretiyanisini tormozlaydi. FSG ning yarim yashash davri taxminan 150 minut, LG ning yarim yashash davri esa - 30 minut atrofida.

FSG va LG nins ta'sir mexanizmi va biologik effekti. LG va FSG gonadotrop gormonlari tuxumdon va urug donlardagi o'zlarining nishon-hujayralari membranasi yuzasidagi retseptorlar bilan bog'lanadi va adenilatsiklaza tizimini faollashtiradi. Hosil bo'lgan sAMF proteinkinaza A ni faollashtirib, LG va FSGning ta'sir samarasini yuzaga chiqaradigan boshqa oqsillarni fosforillaydi.

Ayollarda lyuteinlovchi gormon sariq tanada progesteron sintezini, erkaklarda esa Leydig interstitsial hujayralari tomonidan testosteron sintezlanishini stimullaydi. FSG ayollar tuxumdonlarida follikul yetilishini va estrogenlar sintezini, erkaklarda esa Sertoli hujayralariga ta'sir qilib, spermatogenez jarayonini stimullaydi.

MUNDARIJA

| | |
|----------------------------|---|
| MUQADDIMA..... | 3 |
| QISQARTMALAR RCTYXATI..... | 5 |

I BO‘LIM DINAMIK BOKIMYO ASOSLARI

1-BOB MODDALAR ALMASHINUVI

| | |
|---|----|
| 1.1. Moddalar almashinuviga kirish..... | 8 |
| 1.2. Metabolizm | 11 |
| 1.3. Katabolizm va anabolizm | 13 |
| 1.4. Tirik tizimlarda o‘z-o‘zidan ko‘payish..... | 15 |
| 1.5. Modda almashinuvining boshqarilishi..... | 16 |
| 1.6. Reg‘lyator tizimlar ierarxiyasi..... | 18 |
| 1.7. Moddalar almashinuvini o‘rganish usullari..... | 20 |

2-BOB BIOMEMBRANOLOGIYA

| | |
|---|----|
| 2.1. Biologik membranalar..... | 24 |
| 2.2. Moddalarni membrana orqali tashilishi..... | 36 |

3-BOB ENERGIYA ALMASHINUVI

| | |
|--|----|
| 3.1. Energiya almashinuvining o‘tganish tarixi..... | 45 |
| 3.2. ATF sintez qilinishi mumkin bo‘lgan yo‘llar..... | 47 |
| 3.3. Mitoxondriyaning tuzilishi va biologik ahamiyati..... | 48 |
| 3.4. To‘qimaning nafas olishi..... | 50 |
| 3.5. ATF sintezi..... | 58 |
| 3.6. Oksidlanish va fosforillanish jarayonlarining ajralishi | 58 |
| 3.7. Elektron tashish zanjirining termoreg‘lyatorlik vazifasi..... | 59 |
| 3.8. Oksidlanishli fosforillanish jarayonining ingibitorlari | 60 |
| 3.9. To‘qima nafas olishining qo‘shimcha fermentlari. | |
| 3.10. Nafas nazorati..... | 61 |

4-BOB

KATABOLIZMNING UMUMIY YO'LLARI

| | |
|--|----|
| 4.1. Katabolizmning umumiy yo'llari..... | 63 |
| 4.2. Katabolizmning birinchi bosqichi..... | 64 |
| 4.3. Katabolizmning ikkinchi bosqichi | 65 |
| 4.4. Katabolizmning uchinchi bosqichi | 65 |
| 4.5. Krebs halqasi | 67 |
| 4.6. Katabolizmning umumiy yo'lining anabolik vazifalari | 70 |
| 4.7. Energiya almashuvining boshqarilishi..... | 72 |
| 4.8. Gipoenergetik holatlar | 74 |

5-BOB

UGLEVODLAR ALMASHINUVI VA FUNKSIYALARI

| | |
|---|-----|
| 5.1. Uglevodlarning hazmlanishi va so'rilishi..... | 79 |
| 5.2. Glyukozaning qondan hujayraga tashilishi..... | 80 |
| 5.3. Monosaxaridlarning fosforillanishi | 81 |
| 5.4. Glikoliz | 82 |
| 5.5. Anaerob sharoitda piruvat metabolizmi..... | 87 |
| 5.6. Glikogen alniashinuvi | 88 |
| 5.7. Glikogenning parchalanishi (glikogenoliz)..... | 90 |
| 5.8. Glikogen metabolizmining boshqarilishi..... | 91 |
| 5.9. Glikogen kasalliklari | 93 |
| 5.10. Giyukoneogenez | 95 |
| 5.11. Glyukoza almashinuvining pentozofosfat yo'li..... | 98 |
| 5.12. Fruктоza va galaktoza metabolizmi..... | 102 |

6-BOB

LIPIDLAR ALMASHINUVI

| | |
|--|-----|
| 6.1. Odam to'qimasi asosiy lipidlarining tuzilishi va tasnifi | 111 |
| 6.2. Fosfolipid va sfingolipidlarning tuzilishi va klassifikatsiyasi | 114 |
| 6.3. Steroidlar | 119 |
| 6.4. Yog'larning oziqlanishdagi ahamiyati | 122 |
| 6.5. Xlomikronlarning hosil bo'lishi..... | 127 |
| 6.6. Yog' to'qimasida yog'larning to'planishi va sarflanishi..... | 131 |
| 6.7. Yog'larning yog' to'qimasi va jigarda sintezi..... | 132 |
| 6.8. Yog' to'qimasidan yog'larning sarflanishi | 134 |

| | |
|--|-----|
| 6.9. Yog‘ kislotalarining oksidlanishi | 139 |
| 6.10. Keton tanachalari metabolizmi | 146 |
| 6.11. Yog‘ kislotalari sintezi..... | 150 |
| 6.12. Xolesterol biosintezi, metabolizmi va uning boshqarilishi..... | 155 |
| 6.13. Dislipoproteinemiya. giperxolesterolemiya va aterosklerozning rivojlanishi | 163 |
| 6.14. Fosfolipidlar almashinuvi va funksiyalari..... | 168 |
| 6.15. Semizlik | 176 |

7-BOB

ODDIY OQSILLAR ALMASHINUVI

| | |
|--|-----|
| 7.1. Azot balansi | 180 |
| 7.2. Oqsillarning hazmlanishi..... | 184 |
| 7.3. Ichakda aminokislotalarning chirishi va jigarda chirish mahsulotlarini zararsizlantirilishi | 194 |
| 7.4. Endogen oqsillarning to‘qimalarda parchalanishi | 196 |
| 7.5. Oshqozon va ichak yo‘llari kasalliklarining biokimyoviy asoslari | 198 |
| 7.6. Aminokislotalarning safarbarlanishi | 199 |
| 7.7. To‘qimalararo aminokislotalarning almashinuvi | 200 |
| 7.8. Aminokislotalar katabolizmi | 202 |
| 7.9. Ba’zi aminokislotalarning almashinuvi | 220 |
| 7.10. Ammiakni zararsizlantirish yo‘llari | 228 |
| 7.11. Siydikchil biosintezi | 231 |

8-BOB

NUKLEOTIDLAR ALMASHINUVI VA VAZIFALARI

| | |
|---|-----|
| 8.1. Nukleoproteinlarning hazmlanishi va so‘rilishi | 239 |
| 8.2. Purinli nukleotidlar biosintezi..... | 243 |
| 8.3. Purinli nukleotidlar katabolizmi | 246 |
| 8.4. Pirimidinli nukleotidlar almashinuvi | 250 |
| 8.5. Dezoksiribonukleotidlar biosintezi | 251 |
| 8.6. Pirimidinli nukleotidlarning parchalanishi..... | 252 |
| 8.7. Orotatsiduriya | 255 |

II BOLIM

MODDALAR ALMASHINUVI VA FUNKSIYALARNING BOSHQARILISHI

9-BOB. GORMONLAR

| | |
|--|-----|
| 9.1. Endokrin boshqaruvning umumiy tamoyillari..... | 257 |
| 9.3. Gormonal signalni uzatishning molekulyar mexanizmlari..... | 263 |
| 9.4. Gipotalamus gormonlari..... | 273 |
| 9.5. Gipofiz gormonlari | 277 |

10-BOB

SUV-TUZ ALMASHINUVINING BOSHQARILISHI

| | |
|--|-----|
| 10.1. Suv-tuz almashinuvining asosiy ko'rsatkichlari..... | 286 |
| 10.2. Buyraklar orqali suv va tuzlarning ajralishi..... | 287 |
| 10.3. Hujayra tashqi suyuqligining hajmi va osmotik bosimining boshqarilishi..... | 289 |
| 10.4. Kislota-asos muvozanatini boshqarishda buyraklarning roli..... | 296 |
| 10.5. Siydik tarkibining o'zgarishi..... | 298 |
| 10.6. Siydik yo'li toshiari..... | 298 |

11-BOB

UGLEVODLAR, YOG'LAR VA AMINOKISLOTALAR ALMASHINUVINING BOSHQARILISHFI

| | |
|--|-----|
| 11.1. Glyukozaning qondagi konsentratsiyasi | 303 |
| 11.2. Kortizol va glyukoneogenezning boshqarilishi | 304 |
| 11.3. Itsenko-Kushing kasalligi..... | 306 |
| 11.4. nsulin va glyukagon | 308 |
| 11.5. Ochlik davrida moddalar almashinuvida kuzatiladigan o'zgarishlar..... | 316 |
| 11.6. Qandli diabet | 318 |

12-BOB
KALSIY VA FOSFATLAR ALMASHINUVINING
BOSHQARILISHI

12.1. Hujayralararo suyuqlikda kalsiy konsentratsiyasi 332

13-BOB
QALQONSIMON BEZ GORMONLARI

13.1. Qalqonsimon bez gormonlarining tuzilishi va sintezi 334

13.2. Qalqonsimon bezning giperfunksiyasi..... 337

13.3. Qalqonsimon bezning gipofunksiyasi..... 338

14-BOB
JINSIY GORMONLAR

14.1. Jinsiy gormonlar sintezi 339

14.3. Ayol jinsiy gormionlari 344

14.4. Gipofizning gonadotrop gormonlari 350

Sabirova R.A. - t.f.d., Toshkent tibbiyot akademiyasi “Tibbiy va biologik kimyo» kafedrası professori

Yuldashev N.M. - b.f.d., professor, Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, umumiy genetika” kafedrası mudiri

Ismailova G.O. - k.f.n., Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kafedrası dotsenti

Akbarxodjayeva X.N. - b.f.n., Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va genetika” kafedrası dotsenti

Xalikov K.M. - t.f.n., dotsent, Samarqand Davlat tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo» kafedrası mudiri

Nishantayev M.K. - b.f.n., Toshkent pediatriya tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, umumiy genetika» kafedrası katta o‘qituvchisi

Shukurov LB. - b.f.n., Buxoro Davlat tibbiyot instituti “Tibbiy va biologik kimyo” kafedrası dotsenti

Azizova D.M. - falsafa doktori (PhD), Toshkent tibbiyot akademiyasi Tibbiy va biologik kimyo” kafedrası katta o‘qituvchisi

Kulmanova M.U. – t.f.d., dotsent, Toshkent tibbiyot akademiyasi Tibbiy va biologik kimyo” kafedrası mudiri

**SABIROVA RIXSI ABDUKADIROVNA
YULDASHEV NOSIRJON MUXAMEDJANOVICH**

BIOKIMYO

I qism

*O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligij
tomonidan tibbiyot oliy o'quv yurtlari talabalari uchun darslik
sifatida tavsiya etilgan*

Bosishga ruxsat etildi 02.02.2020 y.
Bichimi 60x84 $\frac{1}{16}$. Ofset qog'ozi. "Times New Roman"
garniturasida. Hisob-nashr tabog'i. 15,0.
Adadi 200 dona. Buyurtma № 28.

«LUKSPRINT» bosmaxonasida chop etildi.
100128, Toshkent, Sergili 6 mavze, 12.



ISBN 978-9943-23-42-15



9 789943 234215