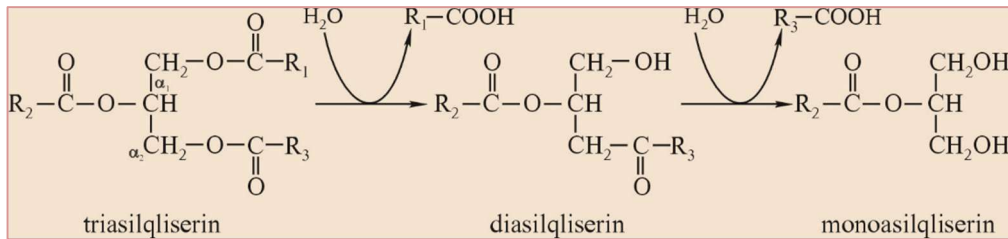


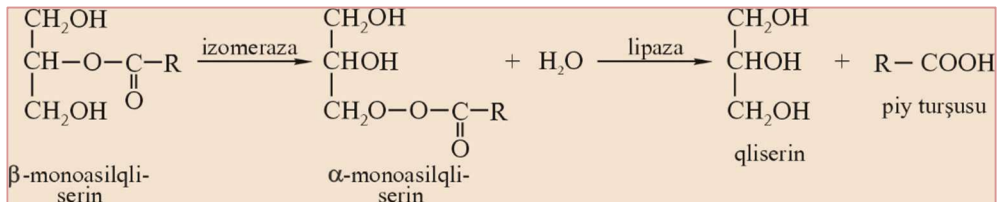
Lipid mübadiləsi: həzmi, sorulması, bağırsaqda resintezi. Piy turşuların β -oksidləşməsi, onun energetik əhəmiyyəti. AsetilKoA-nın istifadə yolları: keton cisimciklərin mübadiləsi, piy turşularının biosintez mexanizmləri. Xolesterinin mübadilə xüsusiyyətləri.

Lipidlərin həzmi

Lipidlərin əsas həzmi onikibarmaq bağırsaqda gedir. Südəmər uşaqların qidasının əsası olan süddə yağlar emulsiya vəziyyətində olur. Buna görə bu yağlar linqval (dilin kökündə), mədə lipazalarının təsirindən hidrolizə uğrayırlar. Yetkin insanlarda pankreatik lipaza piyləri parçalayır. Prolipaza öd turşularının və mədəaltı vəzi şirəsində olan kolipaza adlı zülali maddənin təsiri altında aktiv lipazaya çevrilir. Aktiv lipaza triasilqliserinlərin α_1 -, α_2 -vəziyyətində (1-ci və 3-cü vəziyyətdə) yerləşən piy turşularını hidroliz edir:



Sonra izomeraza fermenti β -monoasilqliserin (MAQ) molekulunu α -vəziyyətinə keçirir; əmələ gələn α -MAQ mədəaltı vəzi lipazasının təsirində uğrayıb, hidroliz olunur:



Xolesteridlər (xolesterin efirləri) mədəaltı vəzi və bağırsaq şirələrinin tərkibində olan xolesteraza (xolesterolesteraza) fermentinin təsiri nəticəsində parçalanaraq, sərbəst xolesterinə və piy turşularına çevrilir.

Fosfolipidlərin (fosfatidilxolinlər, fosfatidiletanolaminlər və s.) hidroliz reaksiyaları nisbətən mürəkkəbdir. Bağırsaqlara daxil olan fosfolipidlərin əsas hissəsini fosfatidilxolinlər (lesitinlər) təşkil edir və fosfolipaza A₂ fermentinin təsirindən hidrolizə uğrayır. Bu ferment fosfolipid molekulundan β - vəziyyətində mürəkkəb efirabitəsi vasitəsilə birləşmiş şəkildə olan doymamış turşu qalığını ayırır, nəticədə

lizofosfolipid əmələ gəlir və üzvi turşu sərbəst hala keçir. Bundan sonra lizofosfolipid mədəaltı vəzi şirəsinin tərkibində olan lizofosfolipaza fermentinin təsiri ilə hidroliz edilir, nəticədə qliserofosfoxolin, qliserofosfoetanolamin, qliserofosferin və b. törəmələr əmələ gəlir. Sonuncu birləşmələr suda yaxşı həll olur və bağırsaqlardan asanlıqla qana sorulur.

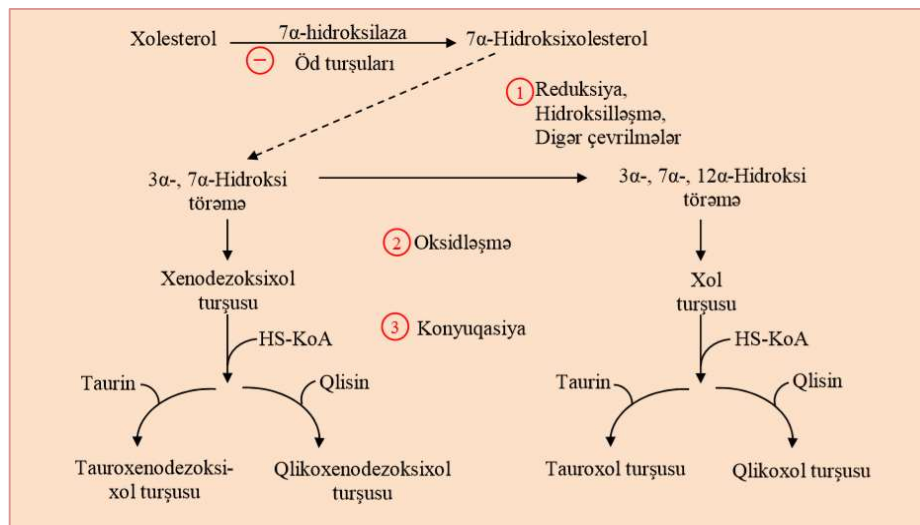
Nazik bağırsaqda lipidlərin emulsiyalaşması üçün əlverişli şərait vardır. Bu şəraiti qaraciyərdən öd yolları vasitəsilə onikibarmaq bağırsağa sekresiya edilən ödə tərkibindəki öd turşuları yaradır.

Öd – sarımtılqəhvəyi rəngli mayedir; tərkibində biokimyəvi xüsusiyyətlərinə görə bir-birindən fərqlənən müxtəlif birləşmələr vardır; ödə əsas komponentləri bunlardır: öd turşusunun duzları, fosfolipidlər, xolesterin və xolesteridlər, bilirubin, zülallar, vitaminlər (retinol, tokoferol, kobalamin və s.), qeyri-üzvi birləşmələr (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} duzları).

Bunlardan əlavə, bir sıra yad xarakterli maddələr (ksenobiotiklər), dərman preparatları və antibiotiklər öd vasitəsilə bağırsağa ifraz edilə bilər.

Öd qaraciyərdən fasiləsiz sürətdə sekresiya edilir. Ödə tərkibinə daxil olan maddələrdən həzm üçün ən əhəmiyyətliyi öd turşularıdır. Bu turşular lipidlərin həzminə və sorulmasına şərait yaradır.

Öd turşuları qaraciyər hüceyrələrində xolesterindən sintez edilir: xol (3,7,12-trihidroksixolan) və xenodezoksixol (3,7-dihidroksixolan turşusu) turşuları daha çox olur, 7α -hidroksilaza fermenti tənзимedicici fermentdir və tiroksin onun aktivatoru, estrogenlər isə - inhibitorudur



Öd turşularının sintezi

Lipidlərin hüceyrədaxili metabolizmi

Lipidlərin toxumadaxili mübadiləsinə bir-birilə qarşılıqlı əlaqəli olan bir neçə proses aiddir:

- ❖ hüceyrədaxili lipoliz - lipidlərin hüceyrə daxilində hidrolitik yolla parçalanması;
- ❖ üzvi turşuların piy toxumalarından səfərbərliyə alınması və katabolizmə uğraması;
- ❖ ketogenez və ketoliz - keton cisimciklərinin əmələ gəlməsi və katabolizmi;
- ❖ piy turşularının, neytral yağların, fosfolipidlərin, qliko- və sfinqolipidlərin, xolesterinin biosintezi;
- ❖ doymamış piy turşularından və xolesterindən müvafiq bioloji aktiv maddələrin (steroid hormonlar, prostaqlandinlər, prostatsiklinlər, tromboksan, leykotrienlər) sintez edilməsi.

Hüceyrədaxili lipoliz

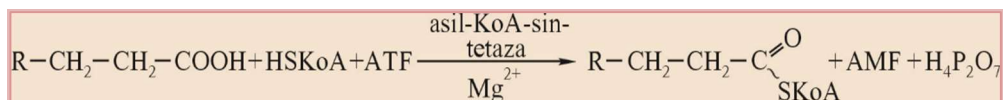
Toxumalarda lipidlərin hidrolitik yolla parçalanması toxuma lipolizi adlanır. Bu prosesdə iştirak edən fermentlərə isə lipazalar deyilir. Triasilqliserinləri hidroliz edən fermentlər 3 qrupa bölünür:

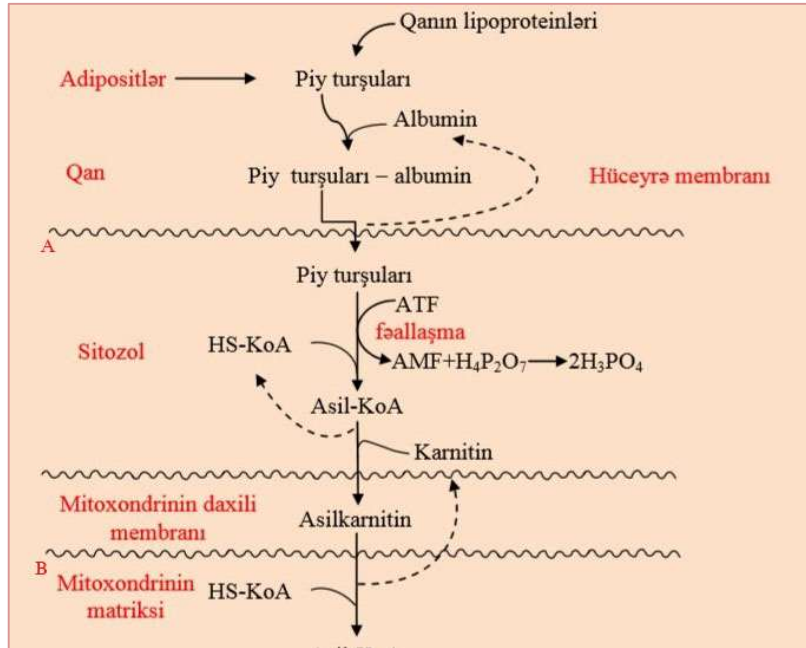
- 1) triasilqliserinlipaza;
- 2) diqliserinlipaza;
- 3) monoqliserinlipaza.

Piy turşularının oksidləşməsi

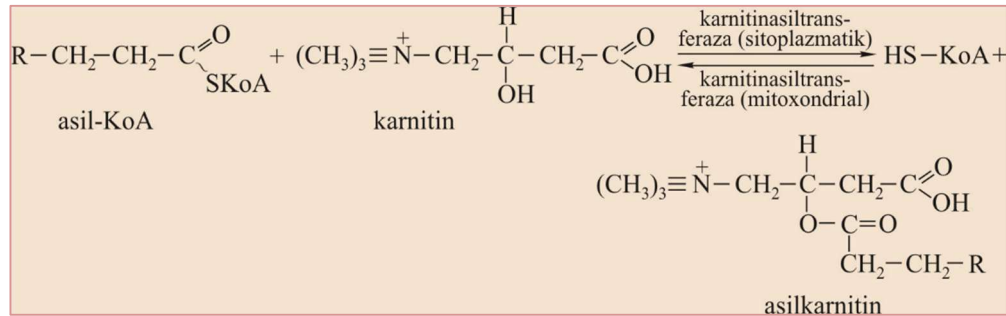
Piy turşuların β -oksidləşməsi (katabolizmi) aerob şəraitdə mitoxondridə gedir. Eritrositlərdə və sinir sistemi hüceyrələrində baş vermir. Şərti olaraq bu prosesi 3 mərhələyə bölünür:

Piy turşularının aktivləşməsi ATF molekulunun iştirakı şəraitində baş verir; bu reaksiya zamanı koenzim A asil-KoA-sintetaza fermentinin katalitik təsiri nəticəsində piy turşusu ilə birləşir:





Aktivləşmiş piy turşularının sitoplazmadan mitoxondrilərə nəqli. Asil-KoA mitoxondrilərin daxili membranından keçə bilmir; mitoxondrilərə xüsusi mexanizm (karnitin məkik mexanizmi) vasitəsilə daxil olur. Burada karnitinasiltransferaza fermentləri (sitoplazmatik və mitoxondrial) iştirak edir:

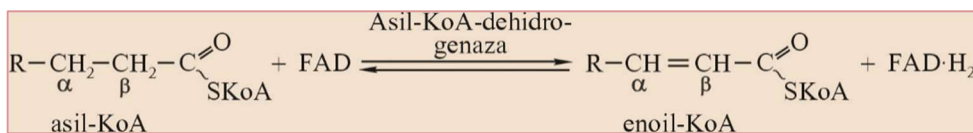


Piy turşuların mitoxondrial oksidləşməsi 3 mərhələdən ibarətdir:

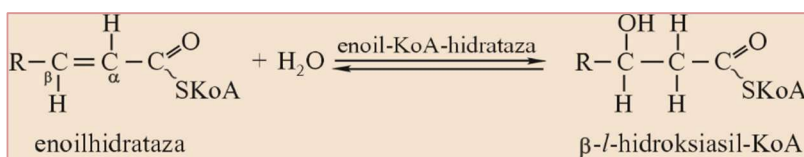
- ❖ β- oksidləşməyə məruz qalması və asetil-KoA-nın əmələ gəlməsi;
- ❖ asetil-KoA-nın limon turşusu dövrəndə tam oksidləşməsi;
- ❖ elektronların reduksiya ötürücüləri (NADH və FADH₂) tənəffüs

zəncirində nəqli, ATF –in əmələ gəlməsi.

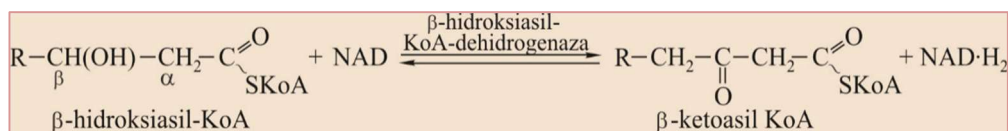
Mitoxondrial oksidləşmə prosesinin ilk mərhələsində FAD- asılı asil-KoA-dehidrogenazın katalizatorluğu şəraitində asil-KoA molekulu α - və β - karbon atomlarına birləşmiş vəziyyətdə olan 2 hidrogen atomunu itirir. Nəticədə FAD-in reduksiyaya uğramış forması (FADH₂) və enoil-KoA əmələ gəlir:



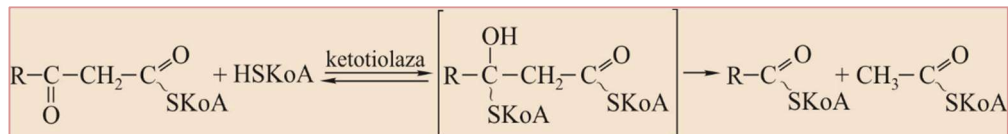
Asil-KoA-nın α - və β -karbon atomları arasında ikiqat rabitə olan törəməsi - enoil-KoA-hidrataza (krotonaza) fermentinin təsiri nəticəsində su molekulu ilə reaksiyaya girib, β -hidroksiasil-KoA-ya çevrilir:



Növbəti mərhələ β -oksidləşmə dövrünün ikinci dehidrogenləşmə reaksiyasında NAD- asılı β -hidroksiasil-KoA-dehidrogenaza fermentinin iştirakı ilə substratdan ayrılan hidrogen atomları NAD-ın reduksiyasına sərf edilir. Reaksiya nəticəsində β -ketoasil-KoA əmələ gəlir:



Əmələ gələn β -ketoasil-KoA ketotiolaza (asetil-KoA-asiltransferaza) fermentinin iştirakı ilə tioliz prosesinə məruz qalır və molekul zənciri əvvəlkindən 2 karbon atomu qədər az olan yeni asil-KoA-ya və 1 molekul asetil-KoA-ya parçalanır:



Asetil-KoA limon turşusu dövrünə daxil olub, mübadilənin son məhsullarının əmələ gəlməsinə qədər oksidləşir. Molekulunda n sayda karbon atomu olan piy turşuların β -oksidləşmə mexanizmi üzrə tam katabolizmi zamanı əmələ gələn asetil-KoA molekullarının sayı $n/2$ -yə bərabərdir (şəkil 9.4.). Bu zaman β -oksidləşmə dövrlərinin sayı $(n/2-1)$ -ə bərabər olur; bu dövrlərin hər birində 1 molekul FAD və 1 molekul NAD^+ reduksiyaya uğrayır (yəni $FADH_2$ və $NADH_2$ əmələ gəlir).

Məsələn, stearin turşusunun ($C_{18.0}$) β -oksidləşməsi zamanı ATF –in sayı:

$$n/2 = 9 \text{ asetil-KoA} = 9 \times 10 = 90 \text{ ATF};$$

$$\beta\text{-oksidləşmə mərhələlərinin sayı: } (n/2-1) = 8 \text{ (FAD}\cdot\text{H}_2 + \text{NAD}\cdot\text{H}_2) = 8 \times (1,5+2,5) = 8 \times 4 = 32 \text{ ATF};$$

$$\text{sərf edilən ATF-in sayı} = 2 \text{ ATF}$$

$$\text{qazanc} = 120 \text{ ATF}$$

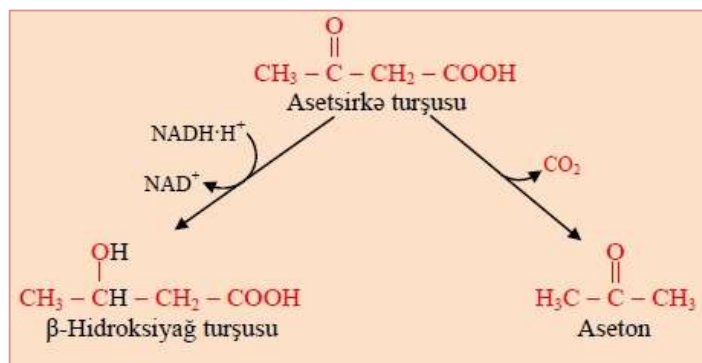
Palmitin turşusunun katabolizmində oksidləşmə mərhələlərinin və əmələ gələn asetil-KoA molekullarının sayına diqqət yetirdikdə müvafiq olaraq palmitin turşusu 7 dəfə β -oksidləşməyə məruz qalır, 8 mol asetil-KoA əmələ gəlir. Beləliklə palmitin turşusunun (C_{16}) oksidləşməsində 106 mol ATF əmələ gəlir.

Asetil-KoA-nın istifadə yolları

β -Oksidləşmə prosesində əmələ gələn asetil-KoA vacib metabolik yolların substratıdır:

- ❖ limon turşusu dövrünün;
- ❖ piy turşularının biosintezinin;
- ❖ xolesterinin və keton cisimciklərinin sintezinin.

Keton cisimciklərinə asetsirkə, β -hidroksiyağ turşuları və aseton aiddir.



Ketogenez (keton cisimciklərinin sintezi). Ketogenez prosesi yalnız qaraciyərdə və mitoxondridə həyata keçir. Keton cisimciklərinin sintezi 2 molekul

asetil-KoA-nın kondensasiya reaksiyası ilə başlayır, hidrosimetilqlutaril-KoA əmələ gəldikdən sonra bu maddə asetsirkə turşusuna və asetil-KoA-ya parçalanır. Bu reaksiyaları β -hidroksi- β -metilqlutaril-KoA-sintaza və β -hidroksi- β -metilqlutaril-KoA-liaza fermentləri kataliz edir. Əmələ gələn asetsirkə turşusu iki istiqamətdə reaksiyaya məruz qalır:

- ❖ reduksiya olunmuş NAD^+ -in iştirakı ilə β -hidroksiyağ turşusuna;
- ❖ asetsirkə turşusu spontan şəkildə dekarboksilləşərək asetona çevrilir.

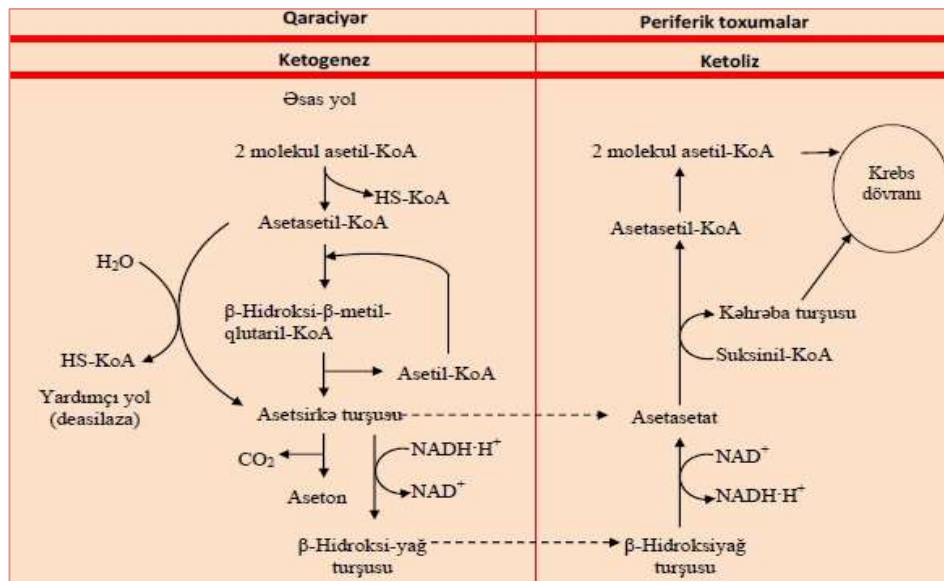
Normada keton cisimciklərinin qanda qatılığı 1-3mq% (0,2 mmola qədər) olub, aclıq, şəkərli diabet zamanı bəzi toxumalar üçün enerji mənbəyidir. Qanda keton cisimciklərinin artması ketonemiya adlanır, sidiklə ifrazı – ketonuriya

Ketoliz. Keton cisimciklərinin parçalanması prosesidir. Ketoliz prosesi sərbəst asetsirkə turşusunun eləcə də β -hidroksiyağ turşusunun oksidləşərək asetsirkə (NAD^+ iştirak edir) turşusuna çevrildikdən sonra Krebs dövrünün metaboliti suksinil-KoA ilə qarşılıqlı təsiri nəticəsində başlayır. Reaksiyanı spesifik-KoA-transferaza fermenti kataliz edir. Bu ferment qaraciyər hüceyrələrində olmadığına görə digər orqanları keton cisimcikləri ilə qaraciyər təmin edir. Reaksiya nəticəsində asetasetil-KoA və kəhrəba turşusu əmələ gəlir.

Asetasetil-KoA 2 molekul asetil-KoA-ya parçalanaraq limon turşusu dövrünə daxil olur və 20 molekul ATF-in sintezinə səbəb olur.

Aclıq zamanı, eləcə də şəkərli diabet zamanı əmələ gələn asetsirkə, β -hidroksiyağ turşuları qan vasitəsilə periferik toxumalara gətirilir və ketoliz prosesi baş verir. Əmələ gələn 2 molekul asetil-KoA enerji yaranmada iştirak edir. Aclığın 3-5-ci günlərində isə beyin toxuması enerji məqsədi ilə asetil-KoA-dan istifadə edir; eritrositlərin mitoxondrisi olmadığından bu proses orada baş vermir. Nəticədə asetil-KoA-nın əmələ gəlmə sürəti parçalanmasından üstün olur.

Oksalatsirkə turşusunun miqdarı az olduqda, asetil-KoA qaraciyərin mitoxondrilərində toplanır və keton cisimciklərinin sintezinə sərf edilir.



Ketogenez və ketolizin ümumiləşdirilmiş yolları

Piy turşuların biosintezi. Karbohidratla zəngin olan qida qəbulundan sonra qlikoliz prosesi sürətlənir və piroüzüm turşusunun oksidləşməklə dekarboksiləşmə reaksiyası nəticəsində çox miqdarda asetil-KoA əmələ gəlir. O da məkik mexanizm vasitəsilə limon turşusunun tərkibində sitoplazmaya ötürülür və piy turşularının sintezinə qoşulur.

İnsan və heyvan orqanizmdə doymuş və monoen (molekul strukturunda 1 ikiqat rabitə vardır) piy turşular sintez edilir; orqanizmdə polien (linol və linolen turşuları) turşularının sintezi ferment olmadığına görə baş vermir. Ona görə bunlar əvəzəilməyən piy turşuları sayılır.

Piy turşularının sintezi asetil-KoA-nın karboksilləşir malonil-KoA-ya gədər, malonil-KoA əmələ gəldikdən sonra piy turşularının sintezi davam etdirilir. Sintez prosesini multiferment sisteminə aid olan piy turşularının sintazası kompleksi həyata keçirir. İnsan orqanizmində piy turşularının sintezi palmitin turşusu alınadək davam edir.

Xolesterinin metabolizmi. Xolesterin insan orqanizmində biomembranların tərkib hissəsi olmaqla, həm də membranların maye-kristallik vəziyyətini tənzimləyən steroid quruluşlu komponentdir. Xolesterin bioloji aktiv maddələrin (kalsitriol, steroid hormonların) sələfidir. Əsasən qaraciyərdə sintez olunur.

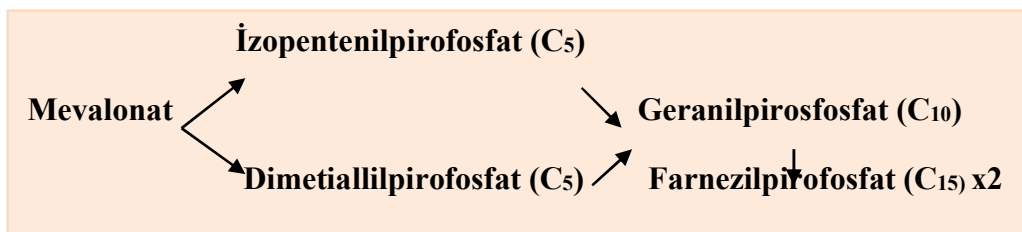
Ketogenezdə olduğu kimi, xolesterinin sintezində də asetil-KoA iştirak edir.

Xolesterinin sintez reaksiyaları sitoplazmada gedir. Bu, insan orqanizmində ən uzun metabolik yollardan biridir və üç mərhələdən ibarətdir:

- ❖ Mevalon turşusunun sintezi;



- ❖ S



- alenin sintezi;
- ❖ XolesteXolesterinin sintezi.

Skvalen (C₃₀) → lanosterin (C₃₀) → xolesterin (C₂₇)

1 molekul xolesterinin sintezinə 18 molekul asetil-KoA , 14 NADPH₂, 18 ATF sərf edilir.

Xolesterinin sintezinin tənzimi. Xolesterinin biosintezi prosesinin əsas tənziməedicisi reaksiyası β-hidroksimetilqlutaril-KoA-dan (HMQ-KoA) mevalon turşusunun əmələ gəlməsidir. Bu reaksiyanı kafəliz edən fermentin (HMQ-KoA reduktaza) aktivliyi orqanizmini fizioloji və patoloji vəziyyətindən asılıdır.

İnsulin/qlukaqon nisbəti artanda bu ferment fəallaşır, qeyd etmək lazımdır ki qida qəbulu zamanı xolesterinin sintezi sürətlənir; aclıq zamanı isə azalır.

Lipid mübadiləsinin pozulmaları

Lipid mübadiləsinin pozulması iki səbəbdən törənə bilər:

- ❖ lipidlərin mədə-bağırsaq sistemində həzmi və sorulması ilə əlaqədar;
- ❖ insan orqanizminin toxumalarında lipidlərin sintezi və parçalanmasının pozulması ilə əlaqədar.

Xronik pankreatit, mədəaltı vəzinin şişi, xronik xolesistit, öd kisəsi axacağında şiş və ya daşı, kəskin enterokolit, bağırsaq vərəmi, dizenteriya və s. lipid mübadiləsinin pozulmalarına gətirib çıxarır.

Qan plazmasında normada ümumi lipidlərin miqdarı 4-8 q/l, triasilqliserolların – 0,5-2,1 mmol/l, ümumi fosfolipidlərin – 2,0-3,5 mmol/l , ümumi xolesterinin miqdarı isə 4,0-10,0 mmol/l arasında dəyişir. Qan serumunda ümumi lipidlərin qatılığının artması – hiperlipemiya adlanır. Hiperlipemiya kəskin və xronik hepatitlər, mexaniki və parenximatoz sarılıqlar, qaraciyər sirrozu zamanı müşahidə edilir. Şəkərli diabet zamanı nəzərə çarpacaq dərəcədə inkişaf edən hiperlipemiya, adətən asidozla müşayiət olunur. Yağların həddindən artıq parçalanması nəticəsində periferik toxumalardan qaraciyərə çoxlu miqdarda piy turşuları gətirilir. Bu da asetsirkə və β-hidroksiyəğ turşularının əmələ gəlməsinə səbəb olur. Keton cisimciklərinin qanda artması orqanizmdə bu birləşmələrin toplanması ilə – ketozla nəticələnir. Keton ketonemiya (qanda keton cisimciklərinin artması) və ketonuriya (sidiklə keton cisimciklərinin ifrazı) ilə müşayiət olunur.

Qaraciyərdə lipidlərin sintezinin güclənməsi, həmçinin piy turşularının bu

orqandan sekresiyasının pozulması qaraciyərin steatozuna (qaraciyərin piy infiltrasiyası) səbəb ola bilər. Steatozun nisbətən ağır hallarında qaraciyər hüceyrələrində distrofik dəyişiklik törənir, əmələ gələn xəstəlik xarakterinə görə qaraciyərin piy distrofiyası və ya piy degenerasiyası adlanır. Düzgün müalicə aparıldıqda və pəhrizə əməl edildikdə qaraciyərin piy degenerasiyasını aradan qaldırmaq mümkün olur.

Xolesterin metabolizminin pozulması ilə əlaqədar olan xəstəliklərdən biri aterosklerozdur. Ateroskleroz hiperxolesterinemiya ilə müşayiət olunan geniş yayılmış xəstəliklərdən biridir. Ateroskleroz xəstəliyi zamanı qan plazmasında ASL və ÇASL fraksiyalarının miqdarı artır. Bu fraksiyalar aterogen lipoproteinlər hesab edilirlər. YSL-in miqdarı isə azalır. ASL xolesterolu qaraciyər və ya bağırsağın epitel hüceyrələrindən periferik toxumalara daşır. Yüksək sıxlıqlı lipoprotein (YSL) fraksiyası isə əksinə, periferik toxumalardan xolesterinin geriye – qaraciyərə daşınmasında iştirak edirlər. Burada xolesterin oksidləşərək öd turşularının sintezində iştirak edir. Ateroskleroz üçün isə səciyyəvi cəhət damar divarına xolesterolun toplanmasıdır. Xolesterol toplanan damar sahələri tədricən aterosklerotik düyünlər hesabına qalınlaşır və düyünlərin ətrafını birləşdirici toxuma əhatə edir, skleroz törənir. Eyni zamanda bu sahələrə kalsium duzları da yığılır. Nəticədə damarlar elastikliyinə itirərək bərkiyir, toxumanın qanla təchizatı azalır, düyün olan yerlərdə tromblar əmələ gələ bilər.

İrsi lipidozlar. Əsasən hüceyrə membranının strukturuna daxil olan sfinqomielinlər və qlikosfinqolipidlərin (serebrozidlər, seramidolipidlər, qanqliozidlər) bir hissəsi hidrolizə uğradılır. Hidroliz lizosomlarda spesifik hidrolazaların iştirakı şəraitində mümkün olur. Kataliz prosesində iştirak edən fermentlərin qüsurları irsi lipidozlara səbəb olur. Toxumalarda sfinqomielinlərin hidrolizində iştirak edən sfinqomielinaza və seramidaza fermentlərinin irsi çatışmazlığı nəticəsində müvafiq olaraq, Niman-Pik və Farber xəstəlikləri törənir. Niman-Pik xəstəliyinin ilk əlaməti çox vaxt 6-7 aylıq uşaqlarda təzahür edir. Bu zaman qaraciyər və dalaq tədricən böyüyür, kəskin arıqlama, eləcə də psixi inkişafın ləngiməsi müşahidə edilir. Farber xəstəliyi isə beyin hüceyrələrinin, gözlərin, oynaqların və dərinin zədələnməsi kimi əlamətlərlə təzahür edir.

Piylənmə. Qadınlarda ümumi bədən çəkisinin 20-25%, kişilərdə isə 15-20%-ini piy toxuması təşkil edir. İnsan orqanizminin piy depolarında (bədən çəkisi 70 kq olan) normada orta hesabla 10-11 kq piy toplanır. Orqanizmin adipositlərində (piy hüceyrələrində) normadan artıq miqdarda piyin toplanması piylənmə adlanır. Piylənmə bir sıra xəstəliklərin - miokard infarktı, insult, arterial hipertenziya, şəkərli diabet və öd daşı xəstəliklərinin yaranma ehtimalını doğuran mühüm amillərdən biridir. Həddindən artıq qidalanma, adipositlərdən piylərin zəif

sürətlə səfərbərliyi və karbohidratlardan piylərin (triasilqliserolların) sintezinin stimulyasiyası piylənmənin yaranma mexanizmini təşkil edir.

İnsan və heyvan orqanizmində “piylənmə geni” vardır (obese gene). Bu genin ekspressiya məhsulu 167 aminturşu qatılığında ibarət olan xüsusi zülal – leptin adlanır. Leptin zülalı adipositlərdə sintez və sekresiya olunur və hipotalamusun reseptorları ilə qarşılıqlı əlaqədə olur.