

ТЎҚИМАЛАРДА СФИНГОЛИПИДЛАР АЛМАШИНУВИНИНГ БОШҚАРИЛИШИ**С.У.Иргашева**

Alfraganus University, Фармацевтика ва кимё кафедраси

busorabonu50@mail.ru

Аннотация: Сўнгги ўн йилликларда дунёнинг етакчи илмий марказларида олиб борилган тадқиқотлар инсулинрезистентликни 2-тур қандли диабет ва унинг оғир асоратларининг келиб чиқишида предиктор ва инициатор эканлиги тўғрисида кўплаб далиллар йиғилган. Инсулинрезистентликнинг ривожланиш механизмларини тадқиқ қилишда эришилган ютуқлар мембрана липидлари, хусусан сфинголипидларнинг инсулинрезистентлик ва 2-тур қандли диабет ривожланишида сигнал молекулалар сифатида нормал ва патологик ҳолатларда ҳужайранинг функционал фаоллигини белгилаб беради.

Калит сўзлар: Сфингомиелин, сфинголипидлар, сфингомиелиназа, цитокинлар, деабет, мессенжерлар, керамид, инсулин.

Сфинголипидлар мураккаб липидлар бўлиб, ҳужайра мембранаси, хусусан, нейронлар мембранаси таркибига киради ва улар ҳужайраларо сигналларни ўтказилишида иштирок этадилар. Шунинг учун ҳам, асаб ҳужайралари сфинголипид таркибининг ўзгариши нейродегенератив бузилишларга олиб келиши мумкин.

Сфинголипидлар алмашинувининг бошқарилиши сфингомиелиназалар фаоллигига таъсир этувчи кўплаб омилларга боғлиқ. Турли цитокинлар, радиацияловчи нурлар, ўсмага қарши дори воситалари таъсири ҳамда апоптозда SMase ларнинг фаоллиги ортади [3, 5]. Сутэмизувчилар организмда сфингомиелиназаларнинг уч синфи аниқланган бўлиб, улар нордон, нейтрал ҳамда ишқорий сфингомиелиназалардир. Бу ферментлар бири-бирдан рН-муҳитларидаги фарқига ва тарқалиш жойига кўра фарқланадилар [8, 22, 14].

Сутэмизувчилар организмда энг кенг тарқалган сфинголипидлардан бири сфингомиелин ҳисобланади. Плазматик мембранада сфингомиелиннинг парчаланиши нейтрал ҳамда нордон сфингомиелиназалар иштирокида кечади, натижада керамид ва фосфохолин ҳосил бўлади [3, 4, 13].

Хусусан, нордон сфингомиелиназа (ASMase) сфинголипидлар метаболизмида иштирок этувчи фермент ҳисобланиб, у ҳужайра мембранасининг муҳим таркибий қисмлари сфингомиелин ҳамда керамидларнинг ҳужайрадаги меъерий даражасини таъминлашда муҳим аҳамият касб этади. ASMase лизосомал фермент, унинг рН 5,0 тенг гликопротеид бўлиб, у сфингомиелинни керамид ва фосфохолингача гидролизланишини катализлайди [1, 16, 17, 18]. Сфингомиелиннинг деградацияси сфингомиелиназалар гуруҳи иштирокида катализланади ва бу жараёнда фосфодиэфир боғи узилиши ҳисобига керамид ва фосфохолин ҳосил бўлади [3, 30].

Mg²⁺ боғлиқ нейтрал сфингомиелиназа (NSMases) стресс индуцирлаган керамид ишлаб чиқарилишининг медиатори ҳисобланади [3, 6]. Бу ферментни плазматик мембранада, Голжи аппаратида, эндоплазматик ретикулумда учратиш мумкин. NSMase нинг ҳужайра ичи сигналларининг ўтказилишида ҳамда қатор неврологик

касалликларнинг патогенезидаги роли аниқланган [3, 19]. *Умуман олганда*, сфингомиелиназалар лизосомаларда, цитозолда, митохондрияларда, плазматик мембранда, ядро ва ядро матрикси, Гольжи мажмуаси, шунингдек эдоплазматик ретикулум каби органоидларда фаолдирлар. Липид рафтларида SMase ларнинг фаолланиши натижасида SM ва унинг метаболитлари хужайра мембранасидан лизосомага ўтади.

Сфинголипидлар қатор цитокинларнинг, хусусан TNF- α ва IL кабиларнинг медиатори ҳисобланади. Бу жараёнлар асосида сфинголипидларнинг хужайра сигналларини ўтказиши ва трансформацияси каби жараёнлардаги иштироки ётади [11, 15, 27].

In vivo шароитида ирсий семизликка эга ва деабет ob / ob сичқонларнинг ёғ тўқималари озғин ҳайвонлар намуналари билан солиштирилганда церамид ва сфингозин-1-фосфат тўпланишига олиб келувчи ишқорий ва нордон церамидаза ҳамда серинпальмитоилтрансфераза (SPT) каби ферментларнинг юқори экспрессиясини намоён қилганлар [26, 14].

TNF- α ва IL-1 каби яллиғланиш цитокинларини гепатоцеллюлар карцинома хужайра линияларига бевосита таъсири SPT экспрессияси, ҳамда фаоллигини стимуллаб, яллиғланиш жараёлари ва сфинголипид синтези ўртасида тўғридан-тўғри механик боғланишни таъминлайди [21]. Тромбоцитлар ўсиш омиллари ҳамда TNF- α каби яллиғланиш цитокинлари сфингозинкиназани фаоллаб сфингозин-1-фосфат ҳосил бўлишини жадаллаштиради ва ўз навбатида ҳаётчанлик ва яллиғланиш реакцияларида медиатор сифатида иштирок этади [15, 25, 27]. Шунингдек, TNF- α тунги (10-24) соатларда ASMase фаоллигини тезлик билан оширган ҳолда церамидни *de novo* синтезини жадаллаштириши аниқланган [10, 20]. Культурал миоцитларни тадқиқ қилиш шуни кўрсатдики, культурал муҳитда церамидлар миқдорининг озроқ кўтарилиши ҳам сигналлар ўтказилиши ҳамда инсулин таъсирини бўғилишига олиб келган [23, 24]. Бу ҳолат, сфинголипидлар оқимида юзага келадиган кичик ўзгариш ҳам оғир асоратларга олиб келиши мумкинлигидан дарак беради.

Оксидатив стресс, цитокинлар ҳамда турли патогенлар, шунингдек оксидланиш стресси маълум компартаментларда ASMase ёки NSMase ни фаоллайди ва оқибатда церамид ҳосил бўлишига олиб келади [12]. Церамид, фитосфингозин, сфингозин, сфинганин ҳамда уларнинг фосфатлари хужайрага сигналларни ўтказишини таъминланишида регулятор молекулалар ва иккиламчи мессенжерлар ҳисобланади. Шу билан бирга бу липидлар нормал ва патологик ҳолатларда хужайранинг функционал фаоллигини белгилаб беради [2, 28]. Хужайраларда церамидлар миқдорининг ортиши гормонал сигналларни, шу билан бирга вақти-вақти билан инсулинрезистентликни чақирувчи инсулинни узатилишига жавобгар сигнал йўлларида бўғилишига олиб келади

Сфинголипидларнинг метаболитлари сигнал молекулалар сифатида хужайранинг пролиферацияси, дифференцировкаси, ўсиши, яшовчанлиги, қариши, апоптози, хужайралараро таъсирланишлар, шунингдек томирлар ва эндотелийнинг бутунлиги ҳамда қисман яллиғланиш каби жараёнларни бошқаради [29].

Хулоса ўрнида айтиш мумкинки, сфинголипидлар нормал ва патологик ҳолатларда хужайранинг функционал фаоллигини белгилаб беради. Шу сабаб уларнинг тузилиши ва метаболизми асосида ётувчи механизмларни ўрганиш, бу моддаларнинг хужайрада кечувчи жараёнлардаги функционал роли очишга ёрдам беради.

АДАБИЁТЛАР :

1. Бабенко Н. А. , Шеверева В. М., Гарькавенко В. В. Нарушения баланса сфинголипидов в тканях и модификации поведения крыс под действием нейрогенного стресса: роль изменений активности сфингомиелиназ. // *Нейрофизиология*. —2016. — Т. 48. № 6. – С. 437-445.
2. Кандалова О.В., Кандалова А.Н., Мартынова Е.А. Роль сфинголипидов в старении кожи. // *Патогенез*. – 2012. – Т. 10. №1. – С. 4
3. Покровский В.С., Иванова-Радкевич В.И., О.М. Кузнецова Метаболизм сфинголипидов в опухолевых клетках. // *БИОХИМИЯ*, 2023, том 88, вып. 7, с. 1045 – 1068.
4. Bartke N. and Hannun Y. A. Bioactive sphingolipids: metabolism and function. // *J. Lipid Res.* – 2009. – V. 50. – P. S91–S96.
5. Babak Oskouian and Julie D. Saba Cancer Treatment Strategies Targeting Sphingolipid Metabolism. // *Adv. Exp. Med Biol.* – 2010. – V. 688. 185–205.
6. Barbosa-da-Silva S, Bringhenti Sarmento I, Lonzetti Bargut T, Souza-Mello V, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Animal models of nutritional induction of type 2 diabetes mellitus. // *Int J Morphol.* – 2014. – V. 32. – P. 279-293.
7. Brianna M. Quinville, Natalie M. Deschenes, Alex E. Ryckman and Jagdeep S. Walia A Comprehensive Review: Sphingolipid Metabolism and Implications of Disruption in Sphingolipid Homeostasis.// *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5793.
8. Duan RD Alkaline sphingomyelinase: an old enzyme with novel implications // *Biochim Biophys Acta.* – 2006. –V. 1761.–P. 281–291.
9. Grösch S, Alessenko AV, Albi E. The Many Facets of Sphingolipids in the Specific Phases of Acute Inflammatory Response. // *Mediators of Inflammation.* – 2018. – V. 2018. – P. 1–12.
10. Haimovitz-Friedman A, Cordon-Cardo C, Bayoumy S, Garzotto M, McLoughlin M, Gallily R, Edwards CK 3rd, Schuchman EH, Fuks Z, Kolesnick R. Lipopolysaccharide induces disseminated endothelial apoptosis requiring ceramide generation. // *J. Exp. Med.* – 1997. – V. 186(11). – P. 1831-1841.
11. Hannun Y.A., Luberto C. Lipid metabolism: ceramide transfer protein adds a new dimension. // *Curr Biol.* – 2004. – V. 14(4). – P. R163-165.
12. Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – V. 9. – P. 139–150.
13. Hannun Y.A, Obeid L.M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* – 2018. – V.19 (3). – P. 175–191.
14. Irgasheva, S., Ishanhodjaev, T., Ibragimova, E., & Saatov, T. (2020, August). Study on lipid compositions of the skeletal and liver tissues in animals with the induced alimentary obesity and insulin resistance. In *Endocrine Abstracts* (Vol. 70). Bioscientifica.
15. Igasheva, S., Ibragimov, Z., Ibragimova, E., Alimov, T., Alimova, N., Maksutova, N., & Saatov, T. (2020, August). Study on effect of the tumor necrosis factor- α on onset and progression of obesity in patients with diabetes mellitus. In *Endocrine Abstracts* (Vol. 70). Bioscientifica.
16. Jensen J., Folster-Holst R., Baranowsky A. Baranowsky A., Schunck M., Winoto-Morbach S., Neumann C., Schütze S., Proksch E. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. // *J. Invest. Dermatol.* — 2004. — V. 122. №6. — P. 1423—1431.

17. Jin S, Yi F, Zhang F, Poklis JL, Li PL Lysosomal targeting and trafficking of acid sphingomyelinase to lipid raft platforms in coronary endothelial cells. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – V. 28. – P. 2056–2062.
18. Kornhuber Johannes, Muehlbacherl Markus, Trapp Stefan, Pechmann Stefanie, Friedl Astrid, Reichell Martin, Mühle Christiane, Terfloth Lothar, Groemer Teja W., Spitzer Gudrun M., Liedl Klaus R., Gulbins Erich, Tripal Philipp Identification of Novel Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase. // *PLoS One.* – 2011. – Volume 6. – P. 1-13.
19. Lydic TA, Goo YH. Lipidomics unveils the complexity of the lipidome in metabolic diseases. // *Clinical and Translational Medicine.* – 2018. –V. 7(1). – P. 4.
20. Medler TR, Petrusca DN, Lee PJ, Hubbard WC, Berdyshev EV, Skirball J, Kamocki K, Schuchman E, Tudor RM, Petrache I. Apoptotic sphingolipid signaling by ceramides in lung endothelial cells. // *Am. J. Respir Cell. Mol. Biol.* – 2008. – V. 38(6). – P. 639-646.
21. Memon RA, Holleran WM, Moser AH, Seki T, Uchida Y, Fuller J, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Endotoxin and cytokines increase hepatic sphingolipid biosynthesis and produce lipoproteins enriched in ceramides and sphingomyelin. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol. J.* –1998. – V. 18 (8). – P. 1257–1265.
22. Marchesini N, Hannun YA Acid and neutral sphingomyelinases: roles and mechanisms of regulation // *Biochem Cell Biol.* – 2004.–V. 82. –P. 27–44.
23. Pickersgill L, Litherland GJ, Greenberg AS, et al. Key role for ceramides in mediating insulin resistance in human muscle cells // *Biol Chem. J.* – 2007. – V. 282. – P. 12583–12589.
24. Powell DJ, Turban S, Gray A, et al. Intracellular ceramide synthesis and protein kinase Czeta activation play an essential role in palmitate-induced insulin resistance in rat L6 skeletal muscle cells. // *Biochem. J.* – 2004. – V. 382. – P. 619–629.
25. Pettus BJ, Bielawski J, Porcelli AM, Reames DL, Johnson KR, Morrow J, Chalfant CE, Obeid LM, Hannun YA The sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate pathway mediates COX-2 induction and PGE2 production in response to TNF- α . // *FASEB J.* – 2003. – V. 17. – P. 1411–1421.
26. Samad F, Hester KD, Yang G, Hannun YA, Bielawski J. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk // *Diabetes. J.* – 2006; – V. 55. – P. 2579–2587.
27. Saatov, T., Ibragimov, Z., Irgasheva, S., Ibragimova, E., Zainutdinov, B., & Mustafakulov, M. (2016, May). Study on role of TNF-[alpha] and oxidative stress in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In *Endocrine Abstracts* (Vol. 41). Bioscientifica.
28. Saatov, T., Irgasheva, S., Ibragimov, Z., Ibragimova, E., Ishanhodjaev, T., Zainutdinov, B., ... & Shamansurova, Z. (2021, May). Study on oxidative stress parameters in obesity associated insulin resistance and diabetes mellitus. In *Endocrine Abstracts* (Vol. 73). Bioscientifica.
29. Saatov, T., Ibragimova, E., Irgasheva, S., Mustafakulov, M., Salakhutdinova, M., Ishankhodjaev, T., & Zainutdinov, B. (2022, May). Assessment of hypoglycemic properties of extracts from some medicinal plants in the experimental diabetes model. In *Endocrine Abstracts* (Vol. 81). Bioscientifica.
30. Tardy C, Codogno P, Autefage H, Levade T, Andrieu-Abadie N. “Lysosomes and lysosomal proteins in cancer cell death (new players of an old struggle”. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – V.