

V FƏSİL

NUKLEİN TURŞULARININ KİMYASI

5.1. NUKLEİN TURŞULARININ ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI VƏ ONLARIN ÖYRƏNİLMƏSİNİN TARİXİ HAQQINDA QISA MƏLUMAT

Nuklein turşuları – *molekul strukturuna bir-birilə 3,5-fosfodiefir rabitələri vasitəsilə birləşmiş çoxsaylı mononukleotidlər daxil olan irimolekullu bioüzvi birləşmələrdir.*

Nuklein turşularını ilk dəfə İsveçrə tədqiqatçısı F.Mişer (1844-1899) hüceyrə nüvəsində aşkar etmişdir. Hoppe-Zoylerin laboratoriyasında tədqiqat apararı F.Mişer 1869-cu ildə, istifadə edilmiş sarğı materiallarında olan irin hüceyrələrinin nüvələrində qeyri-adi fosforlu birləşmələr müşahidə edərək, onlara *nukleinlər* adı vermişdir (latınca: *nucleus* – nüvə). Bundan bir qədər sonra həmin laboratoriyada quşların və sürünənlərin eritrositlərində, maya göbələkciklərində və başqa hüceyrələrdə də nukleinlər olduğu müəyyən edildi və aydın oldu ki, nukleinlər turşxassəli, irimolekullu fosforlu birləşmələrlə qələvi xassəli zülalların kompleksindən ibarətdir. Bunu nəzərə alan F.Mişer nukleinlərin turşxassəli komponentini *n u k l e i n t u r ş u s u* adlandırdı.

XIX əsrin sonlarında xromosomların tərkibində nukleinlər aşkar edilmiş və onların irsi məlumatın nəsil-dən-nəslə verilməsində iştirakı haqqında mülahizələr meydana çıxmışdır. Lakin uzun müddət belə hesab edilirdi ki, irsiyyətin əsil daşıyıcıları zülallardır. Yalnız XX əsrin birinci yarısının sonlarında mikroorqanizmlərlə aparılan eksperimentlər sayəsində irsiyyətin ötürülməsində dezoksiribonuklein turşusunun mühüm rolu olduğu aşkara çıxarıldı (O.Everi, K.Mak-Leod, M.Mak-Karti, 1944): Nüvələri iri olan hüceyrələrdə daha çox nuklein turşusu aşkar edildiyinə görə, bu sahədə tədqiqat apararı alimlərin diqqətini belə hüceyrələrə malik orqanlar (məsələn, timus vəzisi) daha çox cəlb edirdi. Timus vəzisindən alınan nuklein turşusunun hidrolizatında purin və pirimidin əsasları (adenin, qvanin, sitozin və timin), 2-dezoksiriboza və fosfat turşusu aşkar edilirdi. Bunu nəzərə alaraq, həmin turşuya dezoksiribonuklein turşusu (DNT) adı verilmişdi. Sonralar maya göbələkciklərində tərkibinə timinin əvəzinə urasil, dezoksiribozanın əvəzinə riboza daxil olan nuklein turşusu aşkar edildi və bu turşu ribonuklein turşusu (RNT) adlandırıldı. Yalnız XX əsrin 40-cı illərində müəyyən edildi ki, RNT də DNT kimi, bütün heyvan, bitki və bakteriya hüceyrələrinin tərkibinin mütləq komponentlərindən biridir. 1949-cu ildə Q.Ris və A.Mirski müəyyən etmişdilər ki, hər bir orqanizmin bütün hüceyrələrində DNT-nin miqdarını haploid yığımlı xromosomlara görə hesabladıqda sabit rəqəm alınır və bu göstərici yalnız xromosom yığımının haploid sayı pozulduqda dəyişikliyə uğrayır.

Beləliklə, nuklein turşularının bütün orqanizmlərin həyatı üçün böyük əhəmiyyətə malik olduğu sübut edildi və zaman keçdikcə, aydınlaşdırıldı ki, nuklein turşuları bütün həyat proseslərinin əsası olan zülalların sintezində iştirak edir. Hər bir orqanizm onu digər orqanizmlərdən fərqləndirən spesifik zülallara malikdir; bu zülalların struktur spesifikliyi haqqında məlumat

dezoksiribonuklein turşusunun (DNT) strukturunda “yazılır” və onların tərkibində cinsiyyət hüceyrələri vasitəsilə nəsil-dən-nəslə ötürülür. Nuklein turşularının digər növləri – ribonuklein turşuları (RNT) da orqanizmdə zülalların sintezində iştirak edir. Buna görə, zülalların biosintezinin xüsusilə sürətlə baş verdiyi toxuma və hüceyrələrdə daha çox RNT olur.

XX əsrin birinci yarısında alimlər əsas etibarlı ilə nuklein turşularının parçalanma məhsullarını öyrənirdilər; bu dövrdə, nuklein turşularının tərkibinə daxil olan müxtəlif monomerlərin – karbohidrat (monosaxarid) qalıqlarının, nukleozid və nukleotidlərin tərkibi aydınlaşdırılmış, irsi informasiyanın həmin maddələrin nuklein turşusunda hansı ardıcılıqla yerləşməsindən asılı olduğu haqqında fikirlər yaranmışdı. Bu, tədqiqatçıların nuklein turşularına marağını daha da artırırdı. Nuklein turşularının makromolekulyar strukturu haqqında Uotson və Krikin 1953-cü ildə irəli sürülən nəzəriyyəsi bu marağın nəticəsi olmaqla bərabər, həm DNT və RNT-nin strukturunun, həm də zülalların biosintezinin mexanizmlərinin dərk edilməsi sahəsində yeni dövr açdı.

Beləliklə, tədqiqatlardan aydın oldu ki, nuklein turşuları orqanizmdə başqa bioüzvi makromolekullara xas olmayan bir sıra funksiyaları yerinə yetirir: onlar irsi məlumatın həm mühafizəsini, həm də orqanizm daxilində yeni yaranan hüceyrələrə və nəsil-dən-nəslə ötürülməsini təmin edirlər. Bu turşuların struktur komponenti olan nukleotid və nukleozidlər orqanizmdə bir sıra fermentlərin funksiyalarının həyata keçirilməsində iştirak edən kofermentlərin, prostetik qrupların və allosterik effektorların tərkibinə daxildir; bunlardan nikotinamidadenin nukleotidi (NAD) və onun fosforlu törəməsini (NADF), flavinadenin nukleotidi (FAD), koenzim A-nı, uridindifosfatqlükozanı (UDF-qlükoza), UDF-qlükuron turşusunu və başqalarını göstərmək olar. Adı çəkilən birləşmələr metabolizm proseslərinin idarə edilməsində bilavasitə iştirak edir. Belə birləşmələrin bir qrupunun maddələr mübadiləsi zamanı yaranan enerjinin ehtiyat üçün yığılmasında və orqanizmin tələbatına müvafiq şəkildə sərf edilməsində böyük əhəmiyyəti vardır (ATF, QTF, NAD, FAD və s.). Nuklein turşularının monomerləri olan nukleotidlərin bir qrupu orqanizmdə hormonal siqnalların hüceyrələrə verilməsində iştirak edən ikincili vasitəçilərin, yəni tsiklik mononukleotidlərin (t-AMF, t-TMF) sintezində iştirak edir.

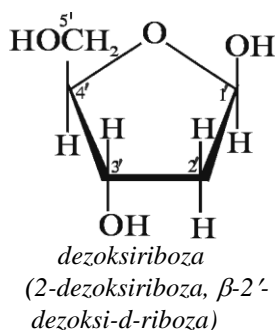
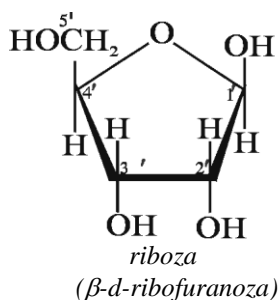
5.2. NUKLEİN TURŞULARININ KİMYƏVİ TƏRKİBİ

Nuklein turşularının makromolekulyar strukturunu öyrənmək məqsədilə onları xüsusi üsullarla bioloji materialdan ayıraraq, hidroliz reaksiyasına uğradırlar. Bu məqsədlə çox vaxt nukleaza fermentlərinin (ekzo- və endonukleazalar) təsirindən istifadə edilir. Bu fermentlər nuklein turşularının (polinukleotidlərin) molekulyar strukturuna daxil olan fosfodiyefir rabitələrini hidroliz edir; nəticədə *m o n o n u k l e o t i d l ə r* əmələ gəlir. Nuklein turşularının hidrolizi üçün kimyəvi üsullardan da istifadə etmək olar (məsələn, xlorid turşusu ilə birlikdə qaynatmaqla). Mononukleotidləri isə kimyəvi üsullarla hidroliz edirlər. Onların tam hidrolizi nəticəsində nuklein turşularının molekulyar strukturunu təşkil edən xırdamolekullu birləşmələr ayrılır. Bu monomerləri 3 qrupa bölmək olar:

1) *purin və pirimidin əsasları* – azotlu üzvi maddələrdir; 2) *pentoza tipli*

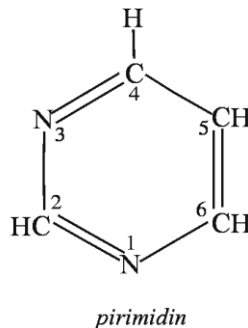
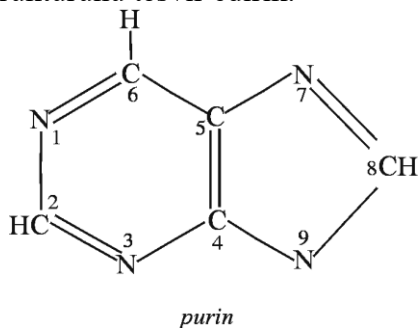
monosaxarid – riboza və ya dezoksiriboza; 3) *fosfat turşusu*.

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, bütün nuklein turşuları strukturlarına daxil olan pentozanın növünə görə 2 qrupa bölünür: tərkibində riboza olanlar – ribonuklein turşuları, dezoksiriboza olanlar isə dezoksiribonuklein turşuları adlanır. Hər iki nuklein turşusunun tərkibindəki pentozalar β -d-furanoz formada olur.



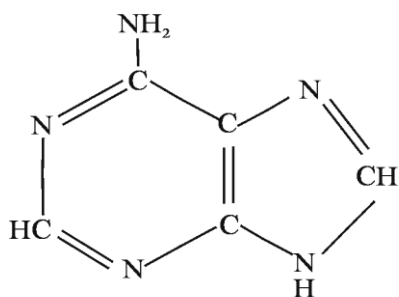
Nuklein turşularının və onların tərkib hissələrinin (nukleotidlər və nukleozidlər) molekul strukturuna daxil olan pentozaların karbon atomlarının sıra nömrələri “ştrix” işarələri ilə göstərilir. Məsələn, ribozanın fosfat efirinin tərkibində fosfat turşusu qalığı 3-cü karbon atomu ilə rəbitəli olduqda riboza 3'-fosfat, 5-ci karbon atomu ilə rəbitəli olduqda isə riboza-5'-fosfat adlanır. Pentozanın C-2' vəziyyətində –OH qrupu əvəzinə hidrogen atomunun yerləşməsi DNT molekuluna RNT-dən fərqli xassələr verir. Belə güman edilir ki, dezoksiribozanın 2-ci karbon atomu ilə rəbitədə olan hidrogen pentoza nüvəsinin 2-ci və 3-cü karbon atomlarının birləşməsinə möhkəmlik verir, bu isə ümumilikdə DNT-nin strukturunun sabitliyini təmin edir; dezoksiribozanın C-2' atomuna birləşən radikalda oksigen olmaması DNT molekuluna kompakt fəza konfigurasiyası yaratmaq imkanı verir. Bu isə DNT molekulalarının kiçik ölçülərə malik hüceyrə nüvəsində əlverişli şəraitdə mövqe tutmağına səbəb olur (bunun nə dərəcədə əhəmiyyətli olduğunu izah etmək üçün göstərmək istərdik ki, əgər DNT molekulunu tam açılmış vəziyyətə gətirsək, uzunluğu 4 sm-ə çata bilər).

Nuklein turşularının tərkibinə daxil olan mühüm komponentlərin bir qrupunu heterotsiklik azot əsasları təşkil edir. Bunlar purin və pirimidinin müxtəlif əlavə radikalara malik olan törəmələridir. Azot əsaslarının molekul strukturu haqqında aydın təsəvvür yaratmaq üçün aşağıda purin və pirimidinin kimyəvi strukturunu təsvir edirik.

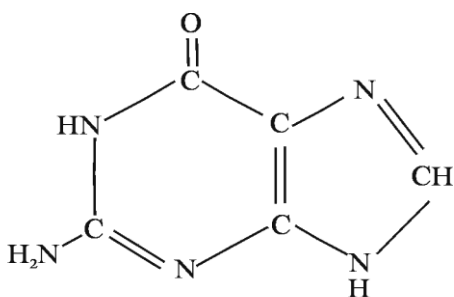


Göstərilən struktur formullarında heterotsiklik nüvələrdəki atomlar beynəlxalq nomenklaturaya müvafiq şəkildə nömrələnmişdir. Göründüyü kimi, pirimidin nüvəsində nömrələnmə ardıcılığı purindəkinin əksinədir.

Nuklein turşularının molekul strukturunda purin əsaslarından adenin və quaninə daha çox rast gəlinir. Bunlardan birincisinə purin nüvəsindəki 6-cı (karbon) atomla rabitəli olan hidrogenin amin qrupu ilə əvəz edilməsi nəticəsində törənən birləşmə kimi baxmaq olar. Bu baxımdan adenini 6-amin-purin adlandırma bilirik, quanin isə kimyəvi strukturuna görə, 2-amin-6-oksipurindir.

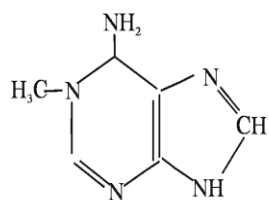


adenin
(6-amin-purin)

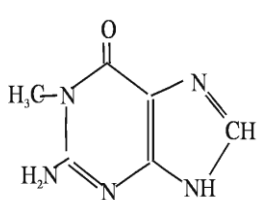


qvanin
(2-amin-6-oksipurin)

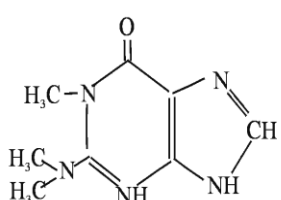
Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, adenin və quanin nuklein turşularının tərkibində olan purin əsaslarının ən geniş yayılmış formalarıdır. Bunlardan başqa, nuklein turşularının hidrolizatında olduqca az miqdarda rast gəlinən purin əsasları da məlumdur. Bunlara “minor” və ya “əlavə” purin əsasları deyilir. Aşağıda “minor” purin əsaslarının nümayəndələrindən bir neçəsinin (1-metiladenin, 1-metilqvanin, N², N²-dimetilqvanin, N⁷-metilqvanin) kimyəvi strukturu təsvir edilmişdir:



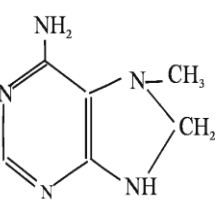
1-metiladenin



1-metilqvanin



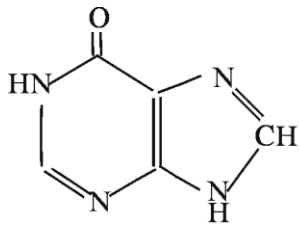
N²,N²-dimetilqvanin



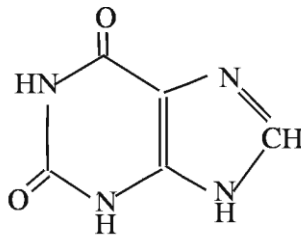
N⁷-metiladenin

“Minor” azot əsasları nəqliyyat RNT-si molekullarının tərkibində daha geniş yayılmışdır. Onların tərkibində belə azot əsaslarının 50-yə yaxın növü aşkar edilir; bu əsasların miqdarı isə nəqliyyat RNT-sinə daxil olan azot əsaslarının ümumi miqdarının 10%-ə qədərini təşkil edir (Pirimidin törəməsi olan “minor” azot əsasları haqqında aşağıda məlumat verilir).

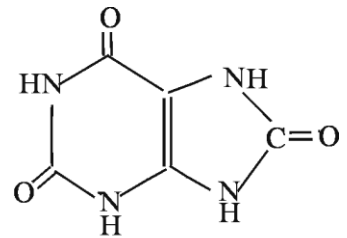
Orqanizmin toxumalarında və qanda purin törəmələrinin daha iki növünə təsadüf edilir; *hipoksantin* və *ksantin* adlanan bu birləşmələr nuklein turşularının tərkibinə daxil olmur, lakin həmin turşuların metabolizmində aralıq məhsullar kimi əmələ gəlir. Bunlardan əlavə, sidiyin tərkibində insan orqanizmindən purin mübadiləsinin son məhsulu olan sidik turşusu xaric edilir. Aşağıdakı struktur düsturlarından göründüyü kimi, sidik turşusu da purin törəməsidir.



hipoksantin
(6-oksipurin)

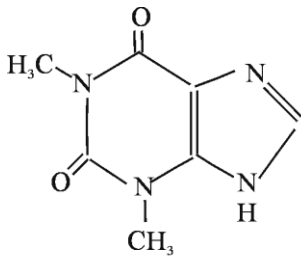


ksantin
(2,6-dioksipurin)

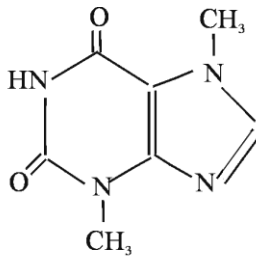


sidik turşusu
(2,6,8-trioksipurin)

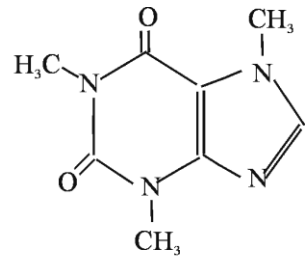
Bitkilərin tərkibində purinin metil qruplarına malik olan törəmələri geniş yayılmışdır. Onların bir qrupundan farmakoloji preparat kimi istifadə edilir. Çay yarpaqlarının tərkibində olan teofillin, kakaoda olan teobromin və qəhvə toxumlarının tərkibində olan kofein metilləşmiş purin törəmələridir.



teofillin
(1,3-dimetilksantin)



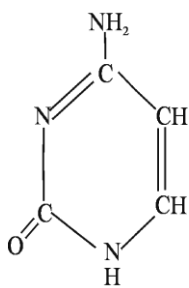
teobromin
(3,7-dimetilksantin)



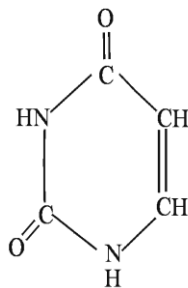
kofein
(1,3,7-trimetilksantin)

Nuklein turşularının tərkibində geniş yayılmış pirimidin əsaslarının 3 növü vardır: 1) s i t o z i n (2-oksi-4-aminpirimidin); 2) u r a s i l (2,4-dioksipirimidin); 3) t i m i n (5- metil-2,4-dioksipirimidin).

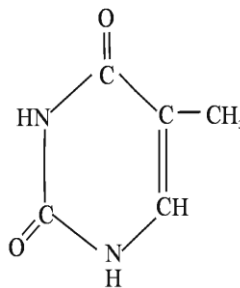
Orqanizmdə nuklein turşularının tərkibinə daxil olmayan bir pirimidin əsasına da rast gəlinir. Orot turşusu adlanan bu birləşmə pirimidin nukleotidlərinin biosintezinin aralıq mərhələlərində əmələ gəlir. Hazırda orot turşusunun kalium duzundan anabolik təsirli dərman maddəsi kimi istifadə edilir.



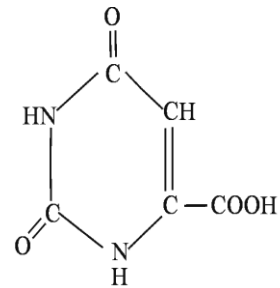
sitozin (2-oksi-4-aminpirimidin)



urasil
(2,4-dioksi pirimidin)



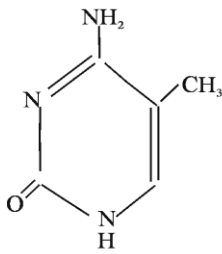
timin
(5-metil-2,4-dioksi-pirimidin)



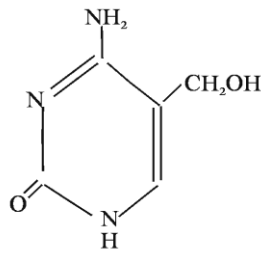
orot turşusu
(urasil-4-karbon turşusu)

Ribonuklein turşusunun tərkibində pirimidin törəmələrindən sitozin və urasilə, dezoksiribonuklein turşusunun tərkibində isə timin və sitozinə rast gəlinir. Beləliklə, DNT-nin tərkibində urasil, RNT-nin tərkibində isə timin olmur.

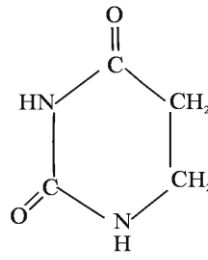
Purin törəmələri kimi, pirimidin törəmələrinin də “minor” formaları vardır. 5-metilurasil, 5-hidroksimetilsitozin, dihidrourasil, tiourasil, 3-metilurasil, psevdouridin “minor” qrupundan olan pirimidin törəmələrinin nümayəndələridir. Aşağıda onlardan bəzilərinin molekulyar strukturunu təsvir edirik.



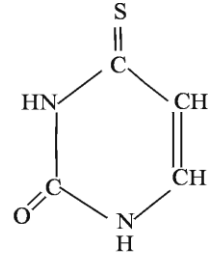
5-metilsitozin



5-hidroksimetil
sitozin



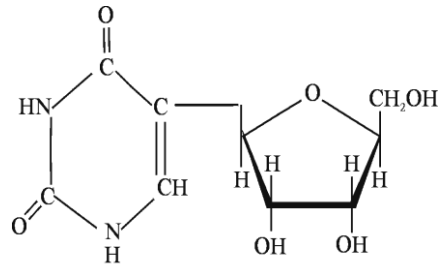
5,6-dihidrourasil



Tiourasil

Yuxarıda adı çəkilən psevdouridin “minor” nukleozid hesab edilir. Digər nukleozidlərdən fərqli olaraq, psevdouridin molekulunda riboza qalığı pirimidin nüvəsinin azot atomu ilə deyil, 5-ci yeri tutan karbon atomu ilə rəbitədə olur. Yəni bu birləşmənin tərkibindəki monomerlər bir-birilə azot-karbon rəbitəsi əvəzinə karbon-karbon rəbitəsi vasitəsilə birləşir.

Belə güman edilir ki, psevdouridin nəqliyyat RNT-sinin sintezindən sonra onun molekuluna daxil olan uridin-monofosfat qalığının tərkib hissələrinin yerdəyişməsi nəticəsində əmələ gəlir.

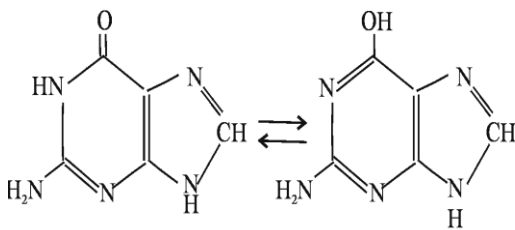


psevdouridin

Pirimidin əsasları soyuq suda zəif, qələvi məhlullarında isə yaxşı həll olur. Purin əsaslarından quaninin neytral mühitdə həllolma qabiliyyəti zəifdir. Ksantin quaninə nisbətən yaxşı, digər purin əsaslarına nisbətən pis həll olur. Sidik turşusunun duzları (uratlar) neytral mühitdə həll olur, lakin zəif turşu mühitdə asanlıqla çöküntüyə çevrilir. Buna görə, sidiyin tərkibində uratların qatılığının artması sidik daşlarının əmələgəlmə ehtimalını artırır. Normal sidikdə quanin olmur, ksantin və sidik turşusu (uratlar şəklində) isə sidiyin daimi komponentlərindəndir. Bunlara sidik daşlarının tərkibində də tez-tez rast gəlinir.

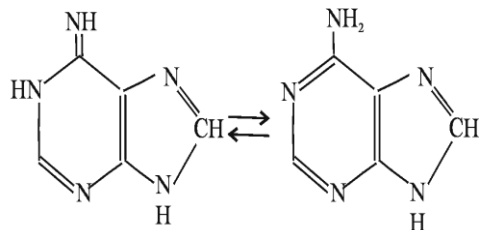
Azot əsasları tautomer izomerlər əmələ gətirmək xassəsinə malik olan birləşmələrdir. Yəni onların asanlıqla bir-birinə çevrilə bilən 2 tautomer formasına (laktam və laktim) təsadüf edilir.

Qvanin, urasil və timinin tautomerləri keto (laktam) və enol (laktim) formada, adenin və sitozinin tautomerləri isə imin (laktam) və amin (laktim) formada ola bilər.



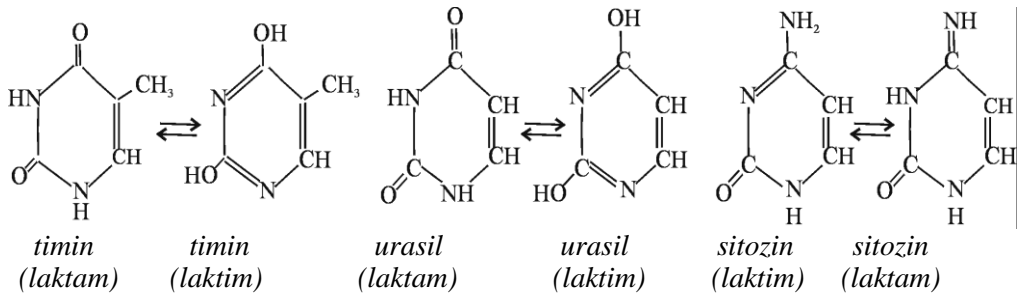
qvanin (laktam)

qvanin (laktim)



adenin (laktam)

adenin (laktim)



Azot əsaslarının oksigenli törəmələrinin hamısı nuklein turşularının tərkibinə laktam izomerləri şəklində daxil olur.

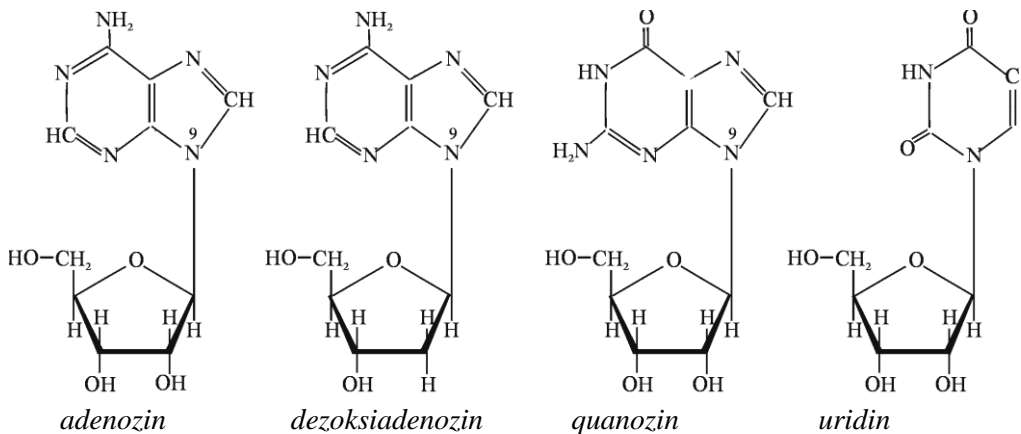
5.2.1. NUKLEOZİDLƏR VƏ NUKLEOTİDLƏR

Nuklein turşularının natamam hidrolizi zamanı hidrolizatın tərkibində nukleozidlər, pentozamonofosfat efriləri, mono-, oliqo- və polinukleotidlər aşkar edilir. Bunların öyrənilməsinin nuklein turşularının strukturunun aydınlaşdırılmasında böyük əhəmiyyəti olmuşdur.

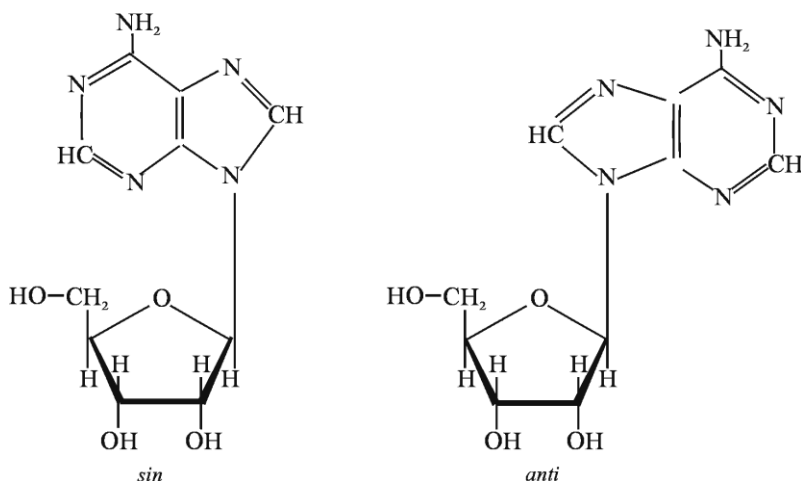
N u k l e o z i d l ə r nitrit əsasları ilə pentozaların birləşmələridir. Adlarından məlum olduğu kimi, RNT-nin hidrolizi zamanı ribonukleozidlər, DNT-nin hidrolizi zamanı dezoksiribonukleozidlər əmələ gəlir. Bunları nisbətən sadə şəkildə, müvafiq surətdə *nukleozid* və *dezoksinukleozid* adlandırırlar.

Nukleozidlərin müxtəlif növləri bir-birindən tərkibindəki nitrit əsaslarının növünə görə fərqlənir. Adenin riboza ilə birləşməsi adenozin adlanır. Quanin, sitozin və urasilin müvafiq birləşmələrinə isə quanozin, sitidin və uridin nukleozidləri adı verilmişdir. Dezoksinukleozidlərin adlandırılmasında da eyni prinsipdən istifadə edilir (dezoksiadenozin, dezoksiquanozin, dezoksisitidin və dezoksitimidin nukleozidləri).

Purin nukleozidlərinin molekullarında monosaxarid komponenti (α -riboza və ya 2-dezoksiriboza) purin əsaslarının (adenin və ya quanin) heterotsiklik nüvəsində 9-cu yerdə olan azot atomları ilə, pirimidin nukleozidlərinin molekullarında isə pirimidin əsaslarının (sitozin, timin və ya urasil) heterotsiklik nüvəsində 1-ci yeri tutan azot atomu ilə birləşmiş vəziyyətdə olur. Aşağıda nukleozidlərin bəzi növlərinin molekul strukturunun təsvirini veririk:

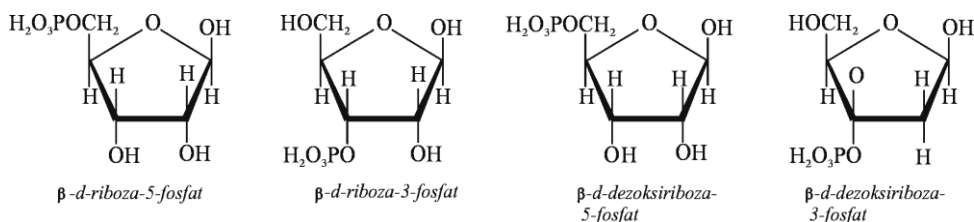


Nəzəri mülahizələrə görə, nukleozidlərin monosaxarid komponentlərinə N₉ və ya N₁ qlikozid rəbitəsi vasitəsilə birləşmiş azot əsasları öz oxları ətrafında fırlanmalıdır. Lakin əslində bu fırlanma stereokimyəvi maneələr sayəsində mümkün olmur. Nukleozidlərin fəza strukturunda monosaxarid və nitrit əsasları bir-birinə münasibətdə *sin* və *anti* vəziyyətdə yerləşə bilər. Təbii nukleozidlər üçün *anti*-konformasiya daha münasibdir. Çünki, belə konformasiya dezoksiribonuklein turşusunun ikispirallı molekul zəncirinin kompleментарlıq prinsipinin tələbatına müvafiqdir. Buna baxmayaraq, biz bu dərsləkdə nukleozid və nukleotidlərin struktur düsturlarını *sin*-konformasiyada verməyi üstün tutmuşuq. Çünki belə konformasiyanın təsviri yığcam olur və daha asanlıqla dərk edilir.



Adenzinin sin- və anti-konfiqurasiyaları

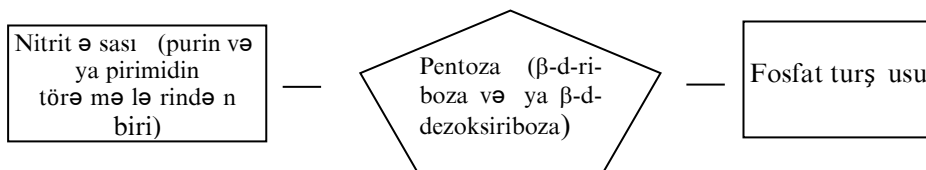
Nuklein turşularının natamam hidrolizi zamanı alınan pentozamonofosfat efirlərinin molekul strukturlarını tədqiq etdikdə aydın olmuşdur ki, onlardan bir qrupunda fosfat turşusu qalıqları β-d-riboza və ya β-d-dezoksiribozanın 5-ci, digər qrupunda isə 3-cü karbon atomu ilə birləşmiş vəziyyətdədir. Yəni bunlar arasında β-d-riboza-5-fosfat, β-d-riboza-3-fosfat, β-d-dezoksiriboz-5-fosfat və β-d-dezoksiriboz-3-fosfat qalıqları vardır.



RNT-nin hidrolizatında aşkar edilən ribozamonofosfatların cüzi hissəsində fosfat turşusu qalıqları ribozanın ikinci karbon atomunun spirt qrupu ilə də rəbitədə ola bilər.

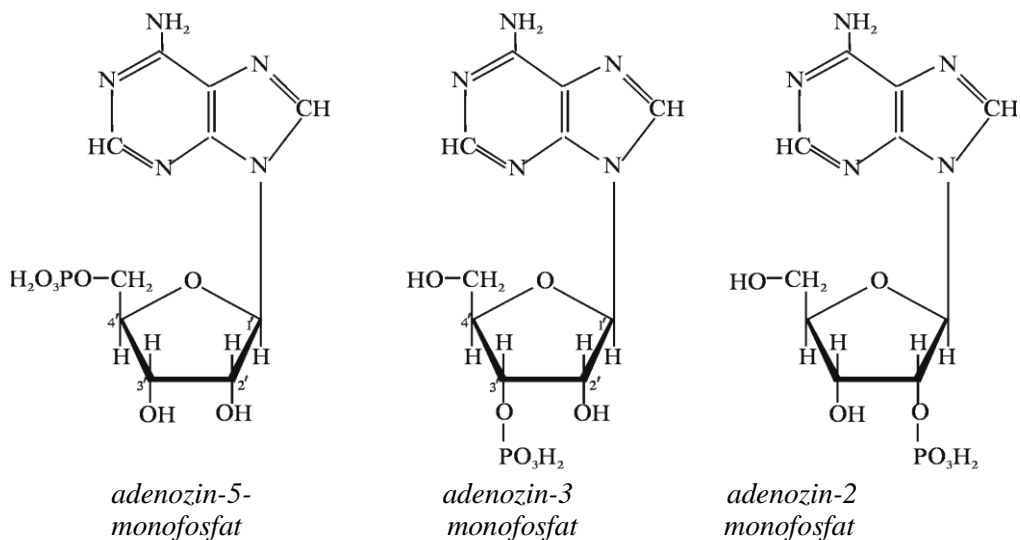
Hidrolizatda yuxarıda adı çəkilən pentozamonofosfat efirlərinin aşkar edilməsi belə nəticə çıxarmağa imkan verir ki, nuklein turşularını təşkil edən polinukleotid zəncirlərində nukleotidlər bir-birilə 3', 5'-fosfodiefir rəbitələri vasitəsilə birləşir; ribonuklein turşusu molekulalarında isə bu rəbitələrdən əlavə, bəzi hallarda 2',5'-fosfodiefir rəbitələri ola bilər.

Nuklein turşularının natamam hidrolizi məhsullarının üçüncü qrupunu nukleozidlərin fosfat turşusu ilə mürəkkəb efiərləri olan nukleotidlər təşkil edir. RNT-nin hidrolizi zamanı r i b o n u k l e o t i d l ə r, DNT-nin hidrolizi zamanı d e z o k s i r i b o n u k l e o t i d l ə r əmələ gəlir. 5.1.-ci sxemdə nukleotidlərin molekul strukturunun ümumi sxemi verilmişdir. Göründüyü kimi, hər bir nukleotid molekulunda pentoza qalığı nitrit əsası ilə fosfat turşusu qalığının arasında yerləşir.

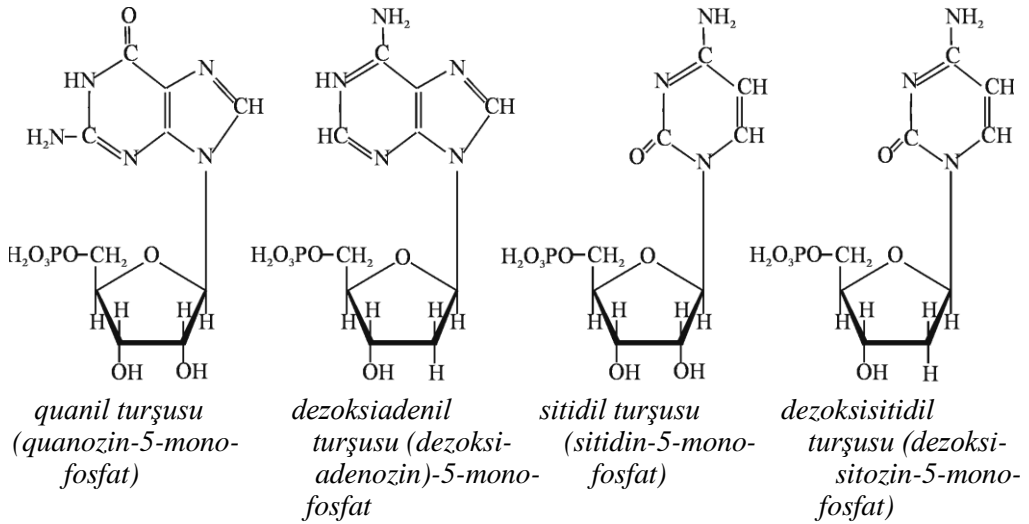


Sxem 5.1. Nukleotid molekulunun ümumi sxemi

Nukleotidlərin adları da (nukleozidlər kimi) molekul strukturuna daxil olan nitrit əsaslarının adından düzəldilir. Məsələn, molekul strukturuna adenin daxil olan mononukleotid adenil turşusu və ya adenzin-monofosfat adlanır. Bu turşunun tərkibində riboza ilə fosfat turşusu qalığının birləşməsinin xarakterindən asılı olaraq, adenzin-5'-monofosfat və adenzin-3'-monofosfat adlanan növləri ayırd edilir. RNT-nin tərkibində adenzin-2'-monofosfat da ola bilər. Sərbəst şəkildə isə sonuncu mononukleotidə təsadüf edilmir.

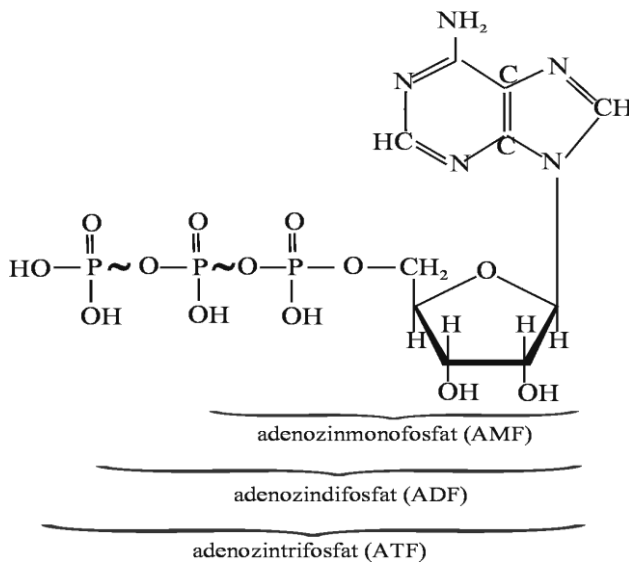


Kimyəvi strukturuna görə adenil turşusuna bənzəyən, lakin ondan nitrit əsasının növünə görə fərqlənən ribonukleotidlər, müvafiq olaraq, qanil, uridil və sitidil turşuları, mononukleotidlərin dezoksiriboza qalıqlarına malik olan formaları isə dezoksiadenil, dezoksiqanil, dezoksisitidil və dezoksitimidil turşuları adlanır (onları, müvafiq olaraq, dezoksiadeninmonofosfat, dezoksiqaninmonofosfat və s. adlandırmaq olar). DNT-nin tərkibində urasil, RNT-nin tərkibində isə timin olmadığına görə, onların hidrolizatında dezoksiuridil və timidil turşularına təsadüf edilmir. Aşağıda mononukleotidlərin bir neçəsinin kimyəvi strukturunu təsvir edirik.



Hüceyrələrdə toplanan sərbəst mononukleotidlərin və onların törəmələrinin (nukleoziddifosfatlar və nukleozidtrifosfatlar) molekullarında fosfat turşusu qalıqları pentoza qalığındakı 5-ci karbon atomu ilə birləşmiş vəziyyətdə olur. Bir qayda olaraq, belə nukleotidlərin adlarında 5' işarəsi yazılmır. Məsələn, adenzin-5'-monofosfat əvəzinə adenizinmonofosfat (AMF), quanozin-5'-monofosfat əvəzinə quanozinmonofosfat (QMF) yazılır. Pentoza qalığının 2-ci və ya 3-cü karbon atomu fosfat turşusu ilə rabitəli olduqda isə, həmin rəqəmlər nukleotidlərin adında öz əksini tapmalıdır ("ştrix" işarəsi ilə birlikdə).

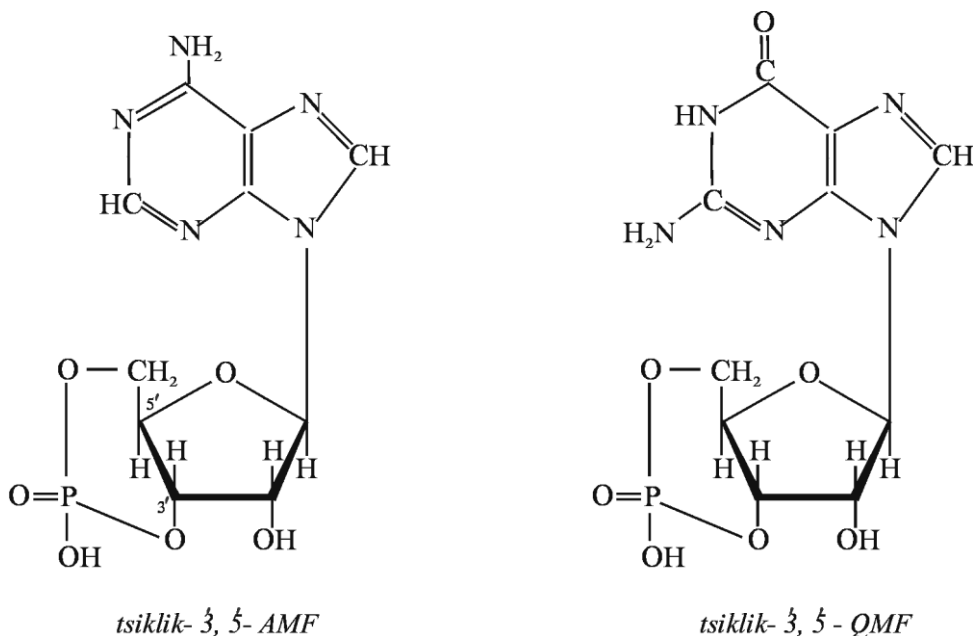
Mononukleidlərin və onların törəmələrinin sərbəst formalarının maddələr mübadiləsində böyük əhəmiyyəti vardır. Mübadilə proseslərində mononukleotidlərin di- və trifosfat törəmələri daha fəal şəkildə iştirak edir. Bunların tərkibində olan fosfat turşusu qalıqları bir-birilə fosfoanhidrid rabitələri vasitəsilə birləşmiş vəziyyətdə olur. Adı çəkilən rabitələr yüksək sərbəst enerjiyə malik olur (buna görə makroerqik rabitələr adlanır) və bunların parçalanması zamanı ayrılan enerji orqanizmdə müxtəlif proseslərə (üzvi birləşmələrin sintezi, maddələrin bioloji membranlardan nəql edilməsi, mexaniki iş və s.) sərf edilir. Nuklein turşularının sintezi zamanı da hüceyrələrdə nukleozidtrifosfatlardan istifadə edilir. Aşağıda adenozinin mono-, di- və trifosfatlarının struktur düsturlarının sxemi verilmişdir:



Digər nukleozidlərin də di- və trifosfat törəmələrinin strukturu yuxarıdakı sxemə müvafiq gəlir. Onların adları və müxtəşərşəkilli rəmzi işarələri aşağıdakı kimidir:

Ribonukleozidifosfatlar	Müxtəşər işarələri
Adenozin mono-, di-, trifosfat	AMF, ADF, ATF
Quanozin mono-, di-, trifosfat	QMF, QDF, QTF
Sitidin mono-, di-, trifosfat	SMF, SDF, SMF
Uridin mono-, di-, trifosfat	UMF, UDF, UTF
Dezoksiribonukleozidifosfatlar	Müxtəşər işarələri
Dezoksiadenozin mono-, di-, trifosfat	d AMF, d ADF, d ATF
Dezoksiquanozin mono-, di-, trifosfat	d TMF, d QDF, d QTF
Dezoksisitidin mono-, di-, trifosfat	d SMF, d SDF, d STF
Dezoksitimidin mono-, di-, trifosfat	d TMF, d TDF, d TTF

Yuxarıda sadalananlardan əlavə, nukleotidlərin törəmələrinin böyük bioloji əhəmiyyəti olan bir qrupu da məlumdur. Tsiklik nukleotidlər adlanan belə birləşmələrin tərkibində fosfat turşusu qalığı pentozanın karbon atomları ilə rəbitədə olan oksigenlərin eyni zamanda ikisi ilə birləşir. Bunlardan adenozin-3',-5'-monofosfat və quanozin-3',5'-monofosfat daha geniş yayılmışdır. Adenozin və quanozin monofosfatların tsiklik formaları hüceyrədənkənar siqnalların hüceyrədaxili proseslərə təsirinin universal tənzimləyiciləridir. Onların funksiyaları haqqında dərsləyin müvafiq bölmələrində (“Fermentlər”, “Hormonlar” ətrafı məlumat verilmişdir).

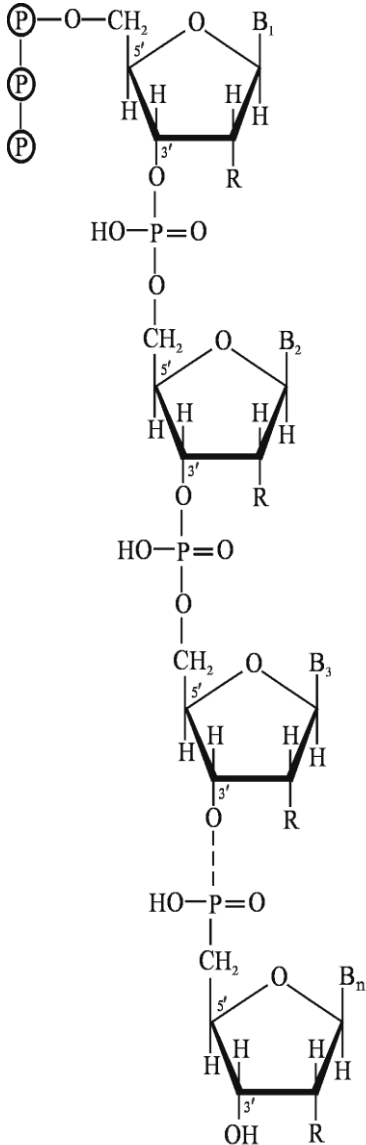


Nukleotidlərin törəmələrinin böyük bir qrupu müxtəlif fermentlərin kofermenti olmaqla, maddələr mübadiləsinin müəyyən reaksiyalarının gedişində iştirak edirlər. Beləliklə, nukleotidlərin bioloji əhəmiyyəti təkcə onların ribonuklein turşularının strukturuna daxil olması ilə deyil, həm də metabolizmin müxtəlif reaksiyalarının idarə edilməsində iştirakı ilə əlaqədardır.

5.3. NUKLEİN TURŞULARININ QURULUŞU VƏ STRUKTUR MÜTƏŞƏKKİLLİYİNİN SƏVİYYƏLƏRİ

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, nukleİN turşularının molekullarının əsasını nukleotidlər təşkil edir. Mononukleotidlərin birləşməsi nəticəsində əmələ gələn polinukleid zəncirlərinin struktur müəşəkkilliyində 3 səviyyə ayırılır. Bunlara nukleİN turşularının birincili, ikincili və üçüncü struktur deyilir.

5.3.1. NUKLEİN TURŞULARININ BİRİNCİLİ STRUKTURU



Sxem 3.2. DNT və RNT-nin birincili strukturunu (burada B₁, B₂, B₃... B_n-azot əsasları, R isə RNT molekulunda -OH, DNT molekulunda -H-dir)

DNT və RNT-nin molekullarının zəncirlərində mononukleotidlərin yerləşmə ardıcılığı onların birincili strukturunu adlanır. Bu birləşmələrin birincili strukturunu aydınlaşdırmaq olduqca çətinidir. Lakin XX əsrin ikinci yarısında bu sahədə böyük uğurlar əldə edilmişdir. Bundan ötrü, nukleİN turşuları ilk növbədə hüceyrə orqanoidlərindən və digər qarışıqlardan təmizlənməlidir. DNT-ni toxuma homogenatlarından ayırmaq üçün əvvəlcə toxuma homogenatını ultrasentrifüqalaşdırma üsulu ilə hüceyrə orqanoidlərindən və membran qalıqlarından təmizləyirlər; zülalları proteazalar vasitəsilə hidrolizə uğradıb, məhluldan kənarlaşdırırlar; DNT-ni müvafiq reaktivlər (məsələn, etil spirti) vasitəsilə çökdürüb, çöküntüüstü mayeni götürdükdən sonra yenidən bufer məhlullarında həll edirlər.

Sentrifüqalaşdırma zamanı DNT molekulları müəyyən dərəcədə xırdalanır. Bunun səbəbi – DNT-nin molekullarının çox uzun olması ilə əlaqədardır. Hər bir DNT molekulu 150 milyona qədər nukleotid cütündən ibarətdir və onların ümumi uzunluğu 4 sm-ə çatır. Bu molekulların zəncirləri xırdalandıqdan sonra da kifayət qədər iri qalır: xırdalanmış hər bir hissəcikdə minlərlə və onminlərlə nukleotid cütü ola bilər. Buna görə, tədqiqatın gedişində həmin polinukleotid zəncirləri də xırdalanmışdır.

DNT molekullarını xırda fraqmentlərə bölmək üçün restriktazalar adlanan fermentlərdən istifadə edilir. Restriktazalar müxtəlif bakteriyaların həyat fəaliyyəti məhsulu olan spesifik fermentlərdir. Onların təsiri nəticəsində

DNT molekullarından hər birinə 4-6 nukleotid daxil olan hissəciklər ayrılır.

Restriktazaların hər bir növü DNT molekulalarında olan oliqonukleotid fraqmentində nukleotidlərin müəyyən bir ardıcılığı üçün spesifikdir. Yəni bunların hər bir növü DNT molekullarından ciddi ardıcılıqla yerləşmiş nukleotidlərdən ibarət olan hissəcikləri ayıra bilir (təbii şəraitdə bu fermentlər bakteriyalara daxil olan yad DNT-ləri parçalayıb, öz “sahiblərini” həmin DNT-nin zərərli təsirindən mühafizə edir).

Restriktazaların köməyi ilə DNT molekulalarını elə böyüklükdə fraqmentlərə bölürlər ki, onların tərkibini tədqiq etmək mümkün olsun. Bundan sonra xüsusi tədqiqat üsulları vasitəsilə DNT molekulalarında olan nukleotidlərin ardıcılığını təyin edirlər. Bundan əlavə, birincili strukturu məlum olan zülalların molekularındakı aminturşu ardıcılığı nəzərə alınmaqla, DNT molekulalarında olan struktur genlərin quruluşu haqqında da nəticə çıxarmaq mümkündür (“Zülalların biosintezi” bölməsinə baxın).

DNT və RNT-nin birincili strukturunun formalaşması eyni prinsipə əsaslanır. Onların hər ikisində mononukleotidlər bir-birilə 3',5'-fosfodiefir rabitələri vasitəsilə birləşir. Yəni bir mononukleotidin pentozasının 3'-hidroksil qrupu fosfodiefir rabitəsi vasitəsilə polinukleotid zəncirində onunla yanaşı olan digər nukleotidin pentozasının 5'-hidroksil qrupuna birləşir; fosfat turşusu qalığı pentozalar arasında kovalent rabitəli körpücük yaradır.

5.2.-ci sxemdə polinukleotid zəncirinin ümumi strukturu təsvir edilmişdir. Sxemdən görüldüyü kimi, polinukleotid zəncirinin bir ucunda pentozanın 3', digər ucunda isə 5'-hidroksil qrupları ilə nukleotid qalığı arasında rabitə olur. Lakin nuklein turşularının sintezi zamanı, ilkin material olaraq, nukleozid-5'-trifosfatlardan istifadə edildiyinə görə, polinukleotid zəncirinin 5'-sonluğu trifosfat efiri şəklində olur, 3'-sonluqda isə hidroksil qrupu sərbəst qalır.

Beləliklə, DNT və RNT molekulalarının birincili strukturu bir-birinə müəyyən dərəcədə oxşardır. Yəni onları təşkil edən polinukleotid zəncirlərində mononukleotidlər arasındakı rabitələr yuxarıda izah edilənlərə müvafiq gəlir; fərq isə bundan ibarətdir ki, RNT-nin tərkibində riboza, DNT-nin tərkibində dezoksiriboza olur. Bundan əlavə, DNT-nin mononukleotidlərinin tərkibinə nitrit əsaslarından adenin, qvanin, sitozin və timin daxil olur, RNT-nin tərkibində isə timini urasil əvəz edir. RNT-nin tərkibində “minor” nukleotidlərin sayı DNT-dəkinə nisbətən çox olur.

5.3.2. DEZOKSİRİBONUKLEİN TURŞUSUNUN İKİNCİLİ VƏ ÜÇÜNCÜLÜ STRUKTURU

Nuklein turşularının ikincili və üçüncülü strukturlarının əsas xüsusiyyətləri onların birincili strukturlarını təşkil edən mononukleotidlərin ardıcılığından asılıdır.

İ k i n c i l i s t r u k t u r adı altında nuklein turşusu molekulunu təşkil edən mononukleotidlərin üçölçülü fəzada tutduğu mövqe (fəza konfigurasiyası) nəzərdə tutulur.

DNT-nin birincili strukturunun öyrənilməsi üzrə E.Çarhaffın apardığı tədqiqat bu birləşmələrin ikincili strukturuna dair müasir elmi təsəvvürlərin yaranmasına əhəmiyyətli təsir göstərmişdir. E.Çarhaff 1950-ci ildə əməkdaşları ilə birlikdə müxtəlif mənbələrdən alınan DNT-nin tərkibində nukleotidlərin

miqdarını tədqiq edərək, aldığı nəticələr arasında müəyyən qanunauyğunluqlar olduğunu aşkara çıxarmışdır. “Çarhaff qaydaları” adı almış bu nəticələr aşağıdakılardan ibarətdir:

1. DNT-nin tərkibində purin nukleotidlərinin molekullarının sayı pirimidin nukleotidlərinin molekullarının sayına bərabərdir ($A+Q=S+T$);

2. Molyar nisbətində görə, adenin timinə, quanin isə sitozinə bərabərdir ($A=T$; $Q=S$);

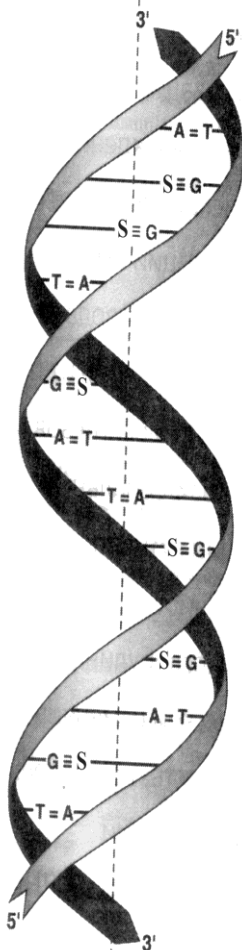
3. 6-cı karbon atomu amin qrupu ilə rabitəli olan azot əsasları (adenin və sitozin) ilə həmin yerdə keton qrupları olan azot əsaslarının (qvanin və timin) molekullarının ümumi sayı bir-birinə bərabərdir ($A+S=Q+T$), qvaninlə sitozinin cəmi isə adeninlə timinin cəminə bərabər olmur.

Çox vaxt müxtəlif mənbələrdən götürülmüş DNT-lərin hidrolizatında adeninlə timinin ümumi molyar miqdarı qvaninlə sitozinin miqdarına nisbətən artıq olur (yəni $A+T > Q+S$). Qvaninlə sitozinin molyar miqdarları cəminin adeninlə timinə nisbəti $[(Q+S):(A+T)]$ DNT-nin spesifiklik göstəricisi hesab edilir. Çünki bu göstərici hər bir canlı növü üçün sabit kəmiyyətdir. Adeninlə timinin molyar miqdarlarının cəmi qvaninlə sitozinin cəmindən çox olduqda DNT-nin spesifiklik göstəricisi vahiddən az olur. Belə DNT-yə “adenin-timin tipli DNT” deyilir. DNT-nin tərkibində qvaninlə sitozinin miqdarı üstünlük təşkil etdikdə spesifiklik göstəricisi vahiddən artıq olur, belə göstəriciyə malik olan DNT isə “qvanin-sitozin tipli DNT” adlanır.

Heyvanlarda, bitkilərdə və bakteriyaların bir qisminə DNT-nin spesifiklik göstəricisi vahiddən aşağı olur (yəni bu orqanizmlərin DNT-si adenin-timin tiplidir). İnsanda DNT-nin spesifiklik göstəricisi 0,66-ya bərabərdir. Mikroorqanizmlərin əksəriyyəti və maya göbələkcikləri qvanin-sitozin tipli DNT-yə malikdir. Bu baxımdan aktinomisetlər bütün canlılardan fərqlənir. Onların DNT-sinin spesifiklik göstəricisi 2,73-ə bərabərdir.

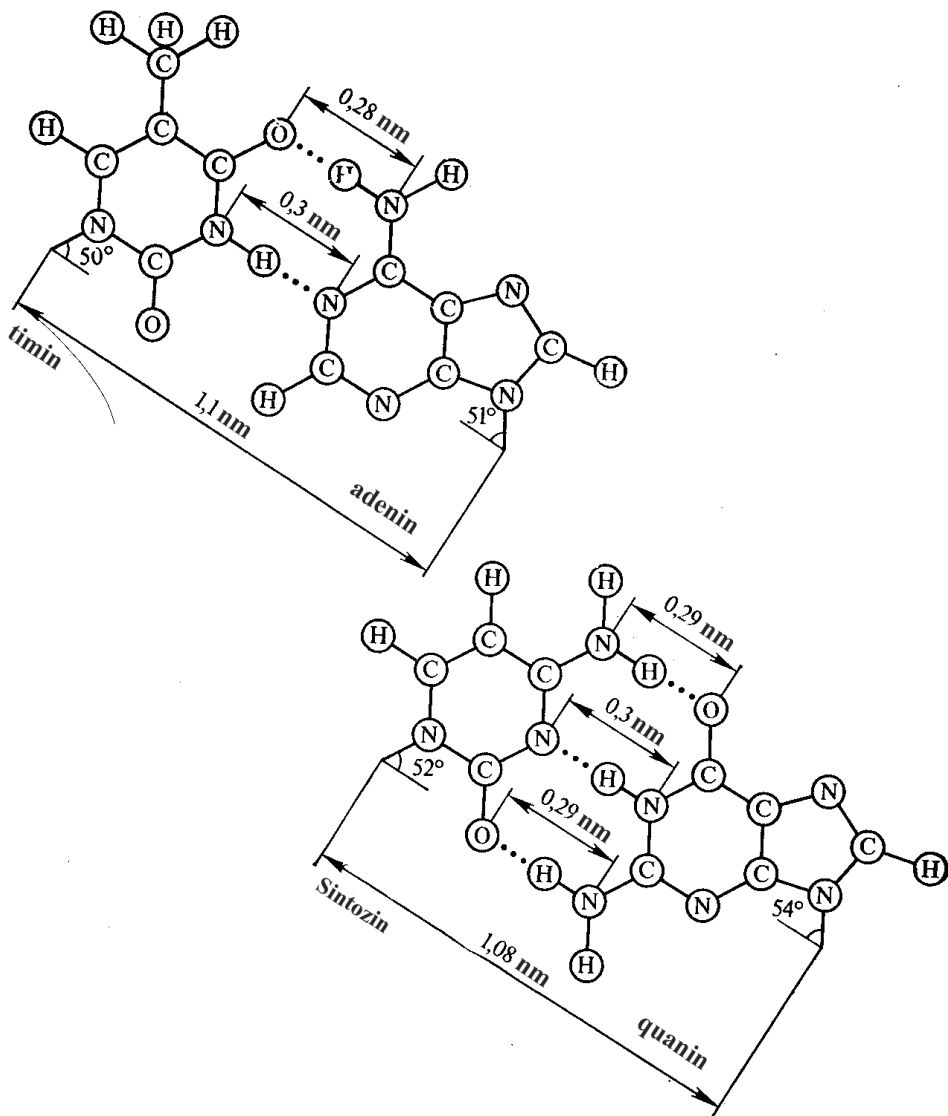
1953-cü ildə C.Uotson və F.Krik nuklein turşularının hidroliz məhsullarının kimyəvi strukturuna, yuxarıda haqqında məlumat verilən “Çarhaff qaydalarına” və rentgenostruktur analizdən alınan nəticələrə əsaslanaraq, DNT molekulunun ikincili strukturunun modeli haqqında yeni nəzəriyyə irəli sürdülər. Bu nəzəriyyəyə görə, DNT molekulu iki ədəd bir-birinə sarınmış spiralşəkilli polinukleotid zəncirindən ibarətdir (şəkil 5.1.).

Bu zəncirdə azot əsasları bir-birinə çevrilmiş şəkildə spiralın daxili hissəsində, fosfat turşusu qalıqları isə xarici səthdə yerləşir. Poli-



Şəkil 5.1. DNT molekulunun ikincili strukturunu

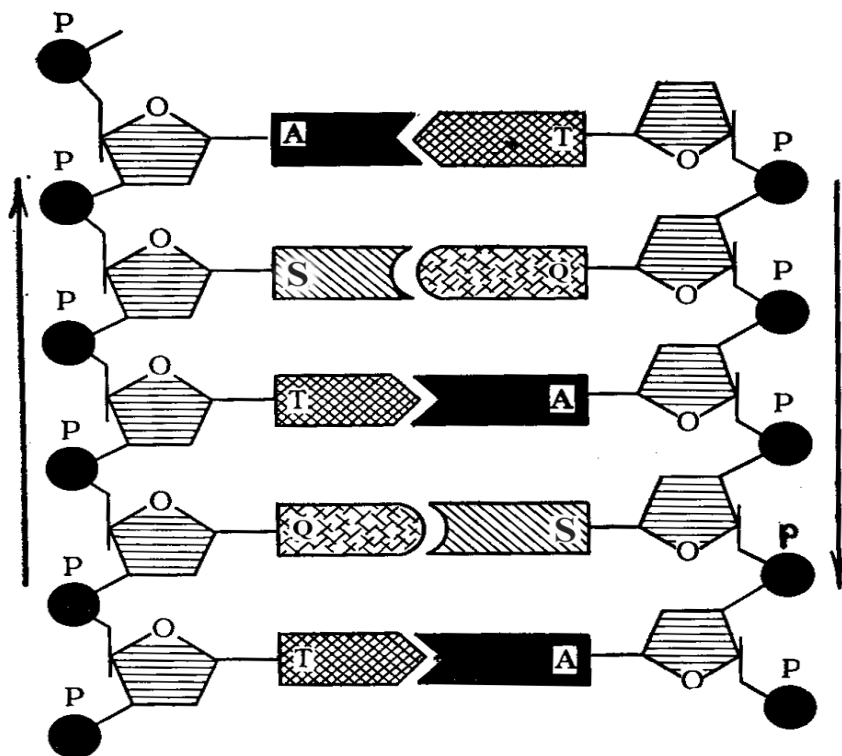
nukleotid zəncirləri bir-birilə purin və pirimidin əsasları arasında əmələ gələn hidrogen rabitələri sayəsində birləşir. Hidrogen rabitələri adeninlə timini, quaninlə sitozini birləşdirir; adeninlə timin arasında 2, quaninlə sitozin arasında 3 hidrogen rabitəsi olur (şəkil 5.2).



Şəkil 5.2. DNT molekullarında adeninlə timinin, qvaninlə sitozinin birləşməsi (hidrogen rabitələri punktirlə göstərilmişdir)

Yuxarıda verilən izahatdan aydın olur ki, DNT molekulunun ikispirallı strukturunu təşkil edən polinukleotid zəncirlərinin biri digərindən fərqlənsə də, onlar arasında asılılıq vardır. Bir zəncirdə olan adeninin qarşısında digər zəncirdə timin (və ya bir zəncirdə olan qvaninin qarşısında digər zəncirdə sitozin) yerləşməlidir. Beləliklə, DNT molekulunu təşkil edən polinukleotid zəncirləri strukturlarına görə bir-birini tamamlayır. Məsələn, əgər bir polinukleotid zəncirində monomerlərin ardıcılığı A-Q-S-T-S-S-T. . . olarsa, digər

zəncirdə mononukleotidlər T-S-Q-A-Q-Q-A... ardıcılığı ilə düzülür. DNT zəncirində mononukleotid qalıqlarının düzülüş qaydasının bir-birindən belə asılılığı *komplementarlıq prinsipi* adlanır (şəkil 5.3).



Şəkil 5.3. DNT molekulunun strukturunda komplementarlıq prinsipi

Purin və pirimidin əsaslarının bir-birilə qarşı-qarşıya yerləşməsi bu əsasların molyar miqdar bərabərliyi haqqında olan Çarhaff qaydasına uyğun gəlir. Bütün canlı növlərindən alınan DNT molekulalarının strukturu haqqında indiyə qədər əldə edilən məlumatlar C.Uotson və F.Krikin ikispirallı DNT molekulu haqqında nəzəriyyəsinə inkar etmir. Yalnız 1959-cu ildə Sinsheymer bakteriofaqların bir növündə qeyri-adi quruluşlu DNT müşahidə etmişdir. Bu DNT-nin molekulu 5500 nukleotidin birləşməsindən əmələ gəlmiş tək polinukleotid zəncirindən ibarətdir.

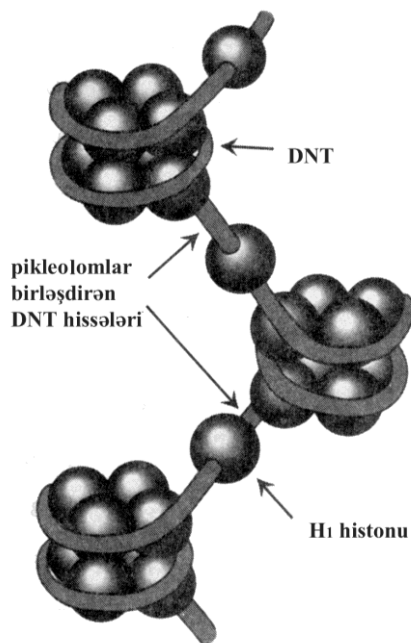
Müasir təsəvvürlərə görə, DNT molekulunun komplementarlıq prinsipi üzrə bir-birinə uyğun gələn polinukleotid zəncirləri bir-birinə əks-istiqamətli paralel (antiparalel) yerləşir (yəni onlardan birində pentoza qalıqlarının düzülüşü $5' \rightarrow 3'$ istiqamətində, digərində isə $3' \rightarrow 5'$ istiqamətində olur); hər iki zəncirdə pentoza fosfat qalıqları xarici tərəfə yönəlmiş vəziyyətdə yerləşir. DNT molekulalarının 6 forması (A, B, C, D, E və Z formaları) ayırd edilir. B formalı DNT-spiralının hər burmasında 10 nukleotid yerləşir; burmaların uyğun nöqtələri arasındakı məsafə 3,4 nm, 1 nukleotidin hündürlüyü 0,34 nm, diametri isə 2 nm olur. B formalı DNT spirali qurudulduqda A formalı spirala çevrilir. Bu spiralın burmalarının hər "addımı" 3,4-2,8 nm, bir dövrəndəki nukleotidlərin sayı isə 11 olur. Belə güman edilir ki, B spiral replikasiya prosesində, A-spiral isə transkripsiya prosesində iştirak edən DNT-yə daha çox

uyğun gəlir. Digər spiralların da bir-birindən müəyyən fərqli cəhətləri vardır. Məsələn, Z-spiral A və B spirallarından fərqli olaraq, sol istiqamətlidir (yəni A və B spirallarında polinukleotid zəncirləri öz oxları ətrafında saat əqrəbi istiqamətində, Z-spiralında isə əksinə fırlanır), onun hər burmasında 12 cüt nukleotid qalığı yerləşir; Z-spirallı DNT krossinqover (xromosomların hissəciklərinin çarpaz şəkildə yerdəyişməsi) prosesində iştirak edir.

Polipeptid zəncirlərində olan fosfat qalıqlarının su ilə əhatələnməsi və ion yükünün neytrallaşması DNT spirallarını möhkəmləndirir. Fosfat qalıqları sərbəst olduqda onların mənfi yükləri bir-birini dəf etdiyinə görə, spiralın əmələ gəlməsinə şərait olmur. Qələvi xassəli zülalların DNT zəncirilə birləşərək, onları neytrallaşdırması sayəsində bu zəncirlər bir-birinə birləşmək imkanı əldə edir və ikiqat DNT spirallı əmələ gəlir.

DNT-nin üçüncü lüstrukturu ikispirallı molekulun burularaq, mürəkkəb fəza strukturu əldə etməsi sayəsində formalaşır. DNT ilə birləşən histon tipli (qələvi xassəli) zülalların 5 növü ayrd edilir: H₁, H_{2a}, H_{2b}, H₃, H₄. Bu zülallar müsbət yüklü hissəciklər olduqlarına görə, DNT ilə birləşə bilir. DNT molekulunun 146 nukleotid cütündən ibarət olan fraqmentləri H_{2a}, H_{2b}, H₃ və H₄ tipli histonların (nukleosom histonlar) hərəsindən 1 cütünün daxil olduğu komplekslə birləşərək, onları xaricdən əhatə edib, *nukleosom* adlanan hissəciklər əmələ gətirir. DNT spirali nukleosoma daxil olan 8 histon molekulunun ətrafını 1,75 dəfə dövrəyə alır (şəkil 5.4.); DNT spiralının nukleosomları bir-birilə əlaqələndirən hissələri H₁ tipli histonla birləşir və bunun sayəsində mühitin fiziki-kimyəvi amillərinin təsirindən mühafizə olunur.

Üçüncü lü struktur molekulu təşkil edən spiralın dəfələrlə burulması və superspiral görünüşü əldə etməsi ilə təzahür edir. Lakin prokariotlardan fərqli olaraq, eukariot hüceyrələrində DNT-nin üçüncü lü strukturunun formalaşmasında DNT-zülal kompleksləri də iştirak edir. Eukariotlarda DNT-nin, demək olar ki, hamısı nüvələrdə – xromosomların tərkibində olur (yalnız mitoxondrilərdə və bitki hüceyrələrinin plastidlərində az miqdarda DNT ola bilər). Xromosomun əsasını təşkil edən xromatinin tərkibinə DNT, histonlar, digər xarakterli zülallar və az miqdarda RNT daxildir. Histonların tərkibində başqa zülallara nisbətən artıq miqdarda lizin və arginin qalıqları olur. Arginin və lizin qələvi qrupları histonlara DNT-nin tərkibində olan fosfat turşusu qalıqları ilə birləşmək imkanı yaradır. Xromatinin ümumi kütləsinin 30-45%-ni



Şəkil 5.4. Nukleosomların strukturu (görüldüyü kimi, 8 histon molekulu nukleosomun nüvəciyini təşkil edir. DNT spirali isə hər nüvəciyin ətrafına

histonlar, 4-33%-ni digər zülallar, 1,5-10%-ni RNT təşkil edir. Histonların müxtəlif növləri DNT ilə yuxarıda təsvir edilən qayda üzrə birləşib, nukleosomlar əmələ gətirir. Xromatində olan çoxsaylı nukleosomlar ona muncuq görünüşü verir.

Xromatinin əsas hissəsi qeyri-aktiv halda olur. Aktiv hissə hüceyrənin növündən asılı olaraq, xromatinin 2%-dən 11%-nə qədərini təşkil edə bilər. DNT spirallarının 90%-ə qədəri mikrosomlar şəklində olur; qalan hissəsi isə mikrosomları birləşdirən mikrofibrillərin payına düşür. Belə hesab edilir ki, nukleosomlar xromatinin fəaliyyət göstərməyən hissəsidir. Onlar arasında rabitə yaradan DNT spiralları isə fəaliyyətini davam etdirir (yəni transkripsiya prosesində iştirak edir). Lakin müəyyən şəraitdə nukleosomlara sarınmış şəklində olan DNT spiralları da ayrılaraq, fəal vəziyyətə düşə bilər. Histon xassəsinə malik olmayan zülallar turşu xassəlidir, çünki onların tərkibində monoamindikarbon turşularının qalıqları daha çox olur. Belə güman edilir ki, bu zülallar xromatinin fəallığının tənzimində iştirak edir.

Xromosomların tərkibinə daxil olan DNT spirallarının histonlarla birləşmələrindən ibarət olan nukleosomlar qeyri-histon zülalları, RNT və az miqdarda mineral maddələrlə birləşərək, dəfələrlə bükülüb, yumaqşəkilli fəza strukturu əldə edirlər.

5.3.3. RİBONUKLEİN TURŞUSUNUN STRUKTURUNUN ƏSAS XÜSUSİYYƏTLƏRİ

DNT və RNT-nin strukturunun ümumi və fərqli cəhətlərinin əksəriyyəti haqqında dərsliyin yuxarıdakı bölmələrində məlumat verilmişdir. Buna görə, burada onlar haqqında qısa məlumat verməklə kifayətlənirik.

RNT-nin molekulyar zəncirləri də, DNT kimi, bir-birilə 3',5'-fosfodiyefir rabitələri vasitəsilə birləşən mononukleotid qalıqlarından ibarətdir. Lakin aşağıdakı əlamətlər RNT-ni DNT-dən fərqləndirir:

1. RNT-nin tərkibinə daxil olan pentoza qalığı ribozadır (DNT-nin tərkibində isə 2'-dezoksiriboza olur).

2. Nitrit əsaslarından adenin, qüanin və sitozin nukleotid turşularının hər iki növünün tərkibində olur. Lakin DNT-nin əsas komponentlərindən biri olan timin (nadir hallarda istisna olmaqla) RNT-nin tərkibində təsadüf edilmir. Burada timinin əvəzində urasil olur.

3. DNT molekulyarında nukleotid növlərinin miqdar nisbəti haqqında yuxarıda nəzərdən keçirdiyimiz "Çarhaff qaydaları" RNT üçün səciyyəvi deyil. RNT-nin monomerlərinin miqdar nisbətində yalnız 1 qanunauyğunluq vardır: burada 6-ketoqrupların (yəni 6-cı karbon atomu ikiqat rabitə vasitəsilə oksigenlə birləşmiş azot əsaslarının) sayı 6-aminqrupların (həmin karbon atomu amin qrupu ilə rabitədə olan azot əsaslarının) sayına bərabərdir: $A+S=Q+U$

4. RNT molekulyarının təksaylı polinukleotid zəncirlərində DNT üçün səciyyəvi olan komplementarlıq olmadığına görə, onların tərkibində qüaninin molyar miqdarının sitozinə bərabərliyi müşahidə edilmir.

5. Təksaylı RNT molekulyarının bəzi sahələrində yerləşən azot əsasları komplementarlıq prinsipi üzrə bir-birilə birləşərək, polinukleotid zəncirinin

müxtəlif hissələrində spiralşəkili ikincili struktur əldə edə bilər.

6. RNT-nin qələvi mühitdə hidrolizi zamanı hidrolizatda nukleozidlərin 2',3'-tsiklik diefirlərinə təsadüf edilir. Bunlar qələvi mühitdə RNT hidrolizatında aralıq məhsul kimi əmələ gələn 2',3',5'-triefirlərin 5'-efir rabitəsinin parçalanması nəticəsində əmələ gəlir. Belə məhsullara DNT-nin hidrolizatında təsadüf edilmir. Çünki dezoksiriboza 2'-efir rabitəsi əmələ gətirə bilmir.

RNT-nin polinukleotid zənciri çox mütəhərrik, fəza konfigurasiyası isə dəyişkəndir. Bu, RNT molekulunun ikincili və üçüncülü strukturunun öyrənilməsinə çətinləşdirir. Distillə edilmiş suda və ion qüvvəsi az olan maddələrin məhlullarında həll edilən RNT molekulları açıq zəncir və ya səliqəsiz bükülmüş kövrək yumaq şəklində olur. Məhlulun ion qüvvəsi artırıldıqda RNT-nin polinukleotid zəncirləri qısalır. Bu, məhlulun suvaşqanlılığının və səthi gərilməsinin azalması ilə müşayiət edilir. Bu zaman RNT zəncirinin müxtəlif hissələri bir-birinin ətrafında burularaq, purin və pirimidin əsasları arasında əmələ gələn hidrogen rabitələri sayəsində birləşir. Lakin bu hidrogen rabitələri RNT spiralının bütün hissələrini əhatə etmir, onun yalnız bəzi hissələri adeninlə urasilin, quaninlə sitozinin arasında yaranan hidrogen rabitələri sayəsində bir-birinə cəzb edilir.

Məlum olduğu kimi, bütün canlıların hüceyrələrində 3 növ RNT vardır: 1) ribosom RNT-si; 2) nəqliyyat RNT-si; 3) məlumat RNT-si. Bunlar funksiyalarına, molekullarının böyüklüyünə və fiziki-kimyəvi xassələrinə görə bir-birindən kəskin sürətdə fərqlənir.

R i b o s o m R N T-si hüceyrədə olan RNT-nin ümumi miqdarının 80%-ə qədərini təşkil edir. RNT-nin bu növünün adı onun əksər hissəsinin toplandığı hüceyrə orqanoidinin – ribosomun adı ilə əlaqədardır. RNT-nin bütün növləri arasında ən yüksək molekul kütləsinə ($1,5-2,0 \times 10^6$) malik olan ribosom RNT-sinin polinukleotid zəncirlərinin hər birində 4-6 min mononukleotid olur. Ribosom RNT-sinin müxtəlif hissəcikləri bir-birinin səthinə yaxınlaşıb, iqiqat spirallar əmələ gətirir; bu spiralları bir-birilə RNT molekulunun spiral quruluşuna malik olmayan, bükülmüş təkqatlı zəncirləri birləşdirir. Bu hissəciklərin yaratdığı “səliqəsiz” yumaq ribosom RNT-sinin ikincili strukturunu təşkil edir. RNT-nin bu növünün üçüncülü strukturu isə ribosomların skeletindən ibarətdir. Onlar çöp və ya yumaq şəklində görünür və xaricdən ribosom zülalları ilə əhatələnmiş olur.

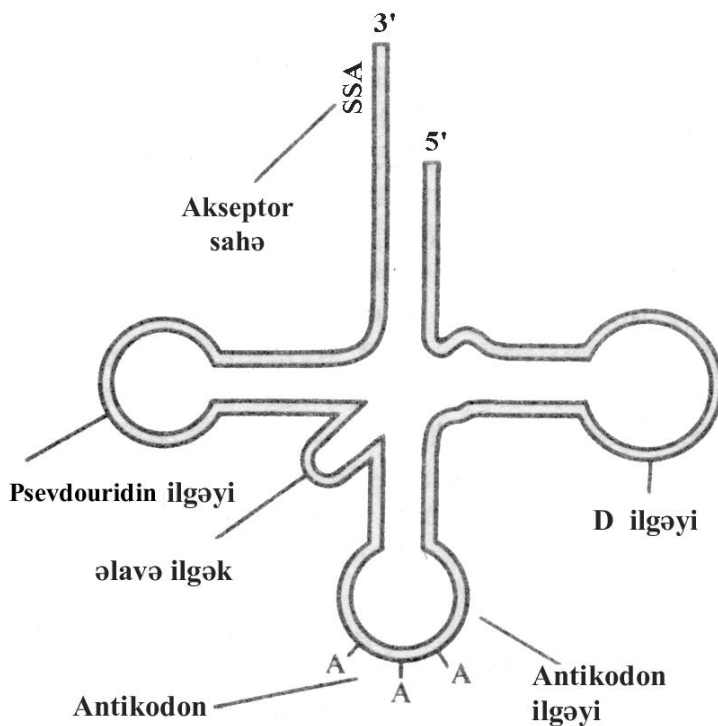
Hüceyrədəki miqdarına görə, RNT-nin bütün növləri arasında ikinci yeri **n ə q l i y a t** RNT-si tutur. Bunlar nisbətən xırdamolekullu polinukleotid zəncirləridir (molekul kütləsi 25-30 min); hər bir nəqliyyat RNT-si molekuluna 60-90 mononukleotid qalığı daxil olur; funksiyası aminturşuları zülal sintez edilən hüceyrə orqanoidinə – ribosomlara daşımaqdan ibarətdir. Nəqliyyat RNT-sinin müxtəlif növləri vardır. Onların hər bir növü spesifik olaraq, yalnız 1 aminturşu ilə birləşə bilər. Beləliklə, nəqliyyat RNT-lərinin sayı ən azı zülalların tərkibinə daxil olan aminturşu növlərinin sayı (20) qədər olmalıdır.

Nəqliyyat RNT-si sitoplazmada məhlul şəklində olur. Buna görə bəzən onu **h ə l l o l a n** R N T də adlandırırlar.

İndiyə qədər nəqliyyat RNT-lərinin əksəriyyətinin birincili strukturu öyrənilmişdir. İlk dəfə 1965-ci ildə R.Xolli alaninin nəqliyyat RNT-sində olan 77

nukleotid qalığının sırasını aydınlaşdırmağa müvəffəq olmuşdur. Bundan sonra tirozinin (Medison), serinin (Saxau), fenilalaninin (Xorana), valinin (A.A.Bayev) və b. aminturşuların nəqliyyat RNT-lərinin birincili strukturu aydınlaşdırılmışdır. Nəqliyyat RNT-lərinin molekulyar zəncirlərində “minor” nukleotidlərin sayı nukleotid turşularının digər növlərindəkinə nisbətən artıq olur. Məsələn, alaninin nəqliyyat RNT-sində –9, serin və fenilalaninin nəqliyyat RNT-sində –12, tirozinin nəqliyyat RNT-sində 15 “minor” nukleotid qalığı vardır.

Nəqliyyat RNT-sinin ikincili strukturu “yonca yarpağına” bənzəyir (şəkil 5.5.). Bu RNT-nin bütün növləri müxtəlif sahələrdə düynələr əmələ gətirmiş təkqatlı polinukleotid zəncirlərindən ibarətdir; zəncirlərin yumaq şəkilli olması azot əsasları arasında maksimal miqdarda hidrogen rabitələri yaranmasına yardım göstərir; hidrogen rabitələri olmayan zonalarda nəqliyyat RNT-sinin təkqatlı zəncirləri ilgək şəklində olur. Nəqliyyat RNT-lərinin bütün növlərinin molekullarının bir ucu adenin nukleotidi ilə, digər ucu isə qvanin nukleotidi ilə tamamlanır. Onların bütün növlərinin adeninlə tamamlanan uc hissəsində sonuncu 3 mononukleotid qalığı sitidil-sitidil-adenozin ardıcılığı ilə yerləşmişdir. Bu hissədə adenozinin 3-OH qrupu sərbəst olur. Zülal sintezi zamanı müvafiq aminturşu həmin –OH qrupu ilə birləşərək, nəqliyyat RNT-si ilə birlikdə ribosoma aparılır. Buna görə, nəqliyyat RNT-sinin S-S-A ardıcılığına malik olan uc hissəsi – a k s e p t o r z o n a adlanır.



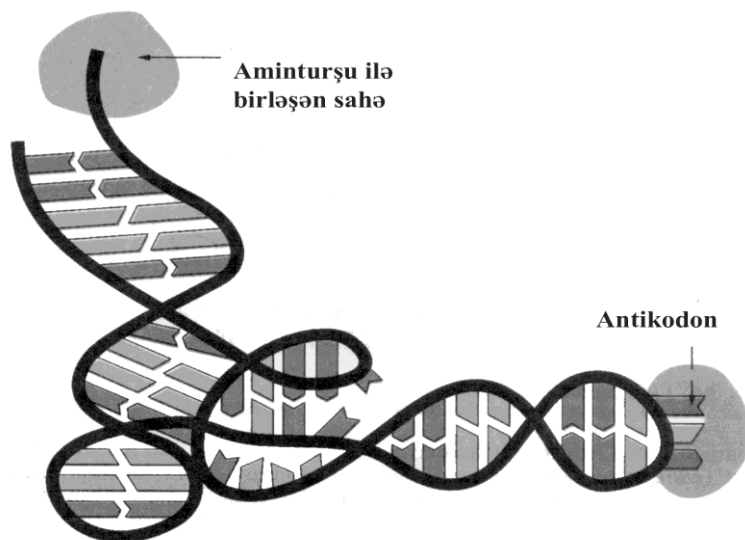
Şəkil 5.5. Nəqliyyat RNT-sinin ikincili strukturu

Nəqliyyat RNT-lərinin hamısında akseptor zonadan başqa, ilgək şəklində nəzərə çarpan 4 xarakterik zona olur. Bunlardan funksional cəhətdən ən əhəmiyyətli **a n t i k o d o n i l g ə y i** d i r. Adətən 7 nukleotidin daxil olduğu

bu ilgəkdə hər bir nəqliyyat RNT-si növünün spesifikliyini müəyyənləşdirən triplet (3 nukleotidin birləşməsi) yerləşir. Bu hissə, komplementarlıq prinsipi üzrə, məlumat RNT-sində olan kodona müvafiq gəlir. Zülal biosintezi zamanı aminturşuların hansı ardıcılıqla düzülməli olduğunu kodon-antikodon münasibətləri müəyyən edir (bax: II cild, “Zülalların biosintezi”).

Nəqliyyat RNT-sinin psevdouridin ilgəyi adlanan hissəsi də 7 nukleotiddən ibarətdir və bu nukleotidlər arasında mütləq psevdouridil turşusu da olur. Psevdouridil turşusu “minor” nukleotidlərin bir növüdür. Onun tərkibində olan psevdouridin nukleozidi haqqında 5.2.1-ci bölmədə məlumat verilmişdir. Belə güman edilir ki, psevdouridin ilgəyi nəqliyyat RNT-sinin ribosomla birləşməyinə şərait yaradır. Nəqliyyat RNT-sinin dihidrouridin ilgəyini (D ilgəyi) təşkil edən 8-12 nukleotiddən bir neçəsi dihidrouridin nukleotididir. Ehtimallara görə, D ilgəyi aminturşuların öz spesifik nəqliyyat RNT-ləri ilə birləşməsinə şərait yaradan aminsil-nəqliyyat RNT-sinin sintetazası adlı fermentlə birləşmək üçündür. Bunlardan əlavə, nəqliyyat RNT-lərinin müxtəlif növlərində ölçülərinə və tərkibindəki nukleotidlərin növünə görə bir-birindən fərqlənən əlavə ilgəklər də olur. Bu ilgəklərin funksiyaları hələlik aydın deyil, lakin ola bilər ki, onların sayəsində nəqliyyat RNT-lərinin müxtəlif növlərinin uzunluğu bir-birinə bərabərləşir.

Nəqliyyat RNT-sinin üçüncülü strukturu, ikincili strukturundan fərqli olaraq, dirsək büküşünü xatırladır (şəkil 5.6.). Bu strukturun formalaşmasında hidrogen rabitələri deyil, Van-der-Vaals qüvvələri iştirak edir.



Şəkil 5.6. Nəqliyyat RNT-sinin üçüncülü strukturu

Hüceyrələrdə ribonuklein turşularının ümumi kütləsinin 5%-i qədər məlumat RNT-si olur. RNT-nin bu növü DNT-nin müxtəlif zülalların sintezinə müvafiq gələn hissələrinin (sistronlar) iştirakı ilə komplementarlıq prinsipi üzrə sintez edilir və hüceyrə nüvəsindən ribosomlara sintez ediləcək zülal haqqında məlumat aparır. Məlumat RNT-sinin strukturunun əsasını

“kodon” adlanan nukleotid tripletləri (üçlüklər) təşkil edir. Hər bir triplet müəyyən bir aminturşuya müvafiq gəlir. Bunun sayəsində məlumat RNT-sinin molekul zəncirində ribosomda sintez ediləcək zülalın birincili strukturu kodlaşdırılır.

Məlumat RNT-sinin ikincili strukturu bükülmüş sapı xatırladır, üçüncü strukturu isə makaraya dolanmış sap şəklində olur və burada makara funksiyasını *i n f o r m a f e r* adlanan xüsusi nəqliyyat zülalı yerinə yetirir.

İKİNCİ HİSSƏ

**TƏBİİ BİOLOJİ
AKTİV MADDƏLƏR**

Biooloji aktiv maddələr haqqında ümumi məlumat

Orqanizmdə gedən biokimyəvi və fizioloji proseslərə katalitik, biotik və ya abiotik təsir göstərməklə, müxtəlif funksiyaları yerinə yetirən, yüksək dərəcədə fəallığa və təsir spesifikliyinə malik olan üzvi birləşmələrə “bioloji aktiv maddələr” adı verilmişdir. Bu qrupa həm bir sıra irimolekullu üzvi birləşmələr (ferment təbiətli zülallar, peptid strukturlu hormonlar və b.), həm də nisbətən bəsit tərkibli maddələr (biogen aminlər, qlikozidlər və b.) aiddir. Vitaminlər, fermentlər, hormonlar, antibiotiklər, herbisidlər, insektisidlər və biogen stimulyatorlar bioloji aktiv maddələrin əsas qruplarını təşkil edir. Bunları mənşəyinə görə iki qrupa bölmək olar:

1. Ekzogen mənşəli, yəni orqanizmdə sintez edilməyən, yalnız xarici mühitdən qida vasitəsilə və ya digər yollarla (inhalyasiya, inyeksiya) orqanizmə daxil ola bilən bioloji aktiv maddələr (vitaminlər, qlikozidlər, herbisidlər, insektisidlər və b.);

2. Endogen mənşəli, yəni orqanizmin toxumalarında sintez edilən və ona bioloji fəal təsir göstərən birləşmələr (fermentlər, hormonlar, biogen aminlər və b.).

Bioloji aktiv maddələrdən vitaminlərin, hormonların və fermentlərin orqanizmin həyatı üçün xüsusilə böyük əhəmiyyəti vardır. Onların miqdar və fəallığını müxtəlif istiqamətli dəyişiklikləri isə bir sıra xəstəliklərin inkişaf mexanizminin əsası təşkil edir; bu birləşmələrdən təbətdə müalicə məqsədilə geniş istifadə edilir.

Qeyd etmək lazımdır ki, bioloji aktiv maddələrin müxtəlif qruplarını təşkil edən vitaminlər, hormonlar və fermentlər arasında sıx əlaqə vardır. Biokimyəvi proseslərin gedişini təmin edən üzvi katalizatorların, yəni fermentlərin bir sıra növlərinin katalitik fəallığı onların aktiv mərkəzinə daxil olan vitaminlərdən və vitamin törəmələrindən əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Hormonların həm sintezi, həm də inaktivləşməsi bütünlüklə fermentativ proseslərdən ibarətdir. Öz növbəsində hormonlar da orqanizmin funksiyalarını tənzimində müəyyən fermentlərin fəallığını artırmaq və ya azaltmaq yolu ilə iştirak edirlər. Böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsində steroid hormonların sintezinin sürəti bu vəzidə C vitamininin miqdarını nə dərəcədə olmasından asılıdır; böyrək parenximində D vitaminindən sintez edilən 1,25-dioksixolekalsiferol hormonal xassəyə malik olan birləşmə hesab edilir; böyrəyin yukstaqlomerulyar hüceyrələrində sintez edilərək qana keçən renin adlı fizioloji aktiv maddəni isə sekresiya və təsir mexanizminə görə həm hormon, həm də ferment hesab etmək olar.

Kitab Tibb Universiteti tələbələri üçün bioloji kimya fənninin tədris proqramına müvafiq şəkildə yazıldığına görə, burada əsas etibarlı ilə vitaminlər, fermentlər və hormonlar haqqında məlumat verilir.

Qeyd edək ki, bioloji aktiv maddələrin orqanizmdə artıqlığı və çatışmazlığı nəticəsində törənən funksional dəyişikliklərin və klinik əlamətlərin bu maddələrin bioloji rolunun anlaşılmasında böyük əhəmiyyəti olduğunu nəzərə alan müəlliflər biokimya fənninin tədris proqramı çərçivəsindən bir qədər kənara çıxaraq, kitabın bu hissəsində patfizioloji və klinik məlumatlara da yer

ayırımışlar.

I FƏSİL

VİTAMİNLƏR

1.1. VİTAMİNLƏR HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT

“Vitaminlər” adı altında qidanın tərkibində orqanizmə daxil olan, orqanizm üçün əvəzəlməz qida komponenti hesab edilən, maddələr mübadiləsinin tənzimində iştirak etməklə biokimyəvi və fizioloji proseslərin normal gedişini təmin edən xırdamolekullu üzvi birləşmələr nəzərdə tutulur. Bu birləşmələr insan və heyvan orqanizminin strukturunu təşkil edən irimolekullu maddələrin tərkibinə daxil olmur və enerji mənbəyi kimi istifadə edilmir.

İnsan orqanizmində bir sıra vitaminlər ümumiyyətlə sintez edilmir, bəzi vitaminlər isə orqanizmin tələbatından xeyli az miqdarda sintez edilir; bunların bir hissəsi orqanizmin toxumalarında sintez edilir; bir hissəsi isə bağırsaqlarda saprofit həyat sürən mikroorqanizmlərin həyat fəaliyyəti məhsulu olub, makroorqanizm tərəfindən mənimsənilir.

Vitaminlərin əksəriyyəti orqanizmdə fermentlərin prostetik qruplarını və ya kofermentlərinin tərkibinə daxil olur və müvafiq fermentlərin katalitik fəallığını müəyyən edir. Buna görə vitaminlərin çatışmazlığı orqanizmdə biokimyəvi proseslərin pozulmasına və bununla əlaqədar olan xəstəliklərin inkişafına gətirib çıxarı r.

Vitaminlərin kəşf edilməsi orqanizmin tam keyfiyyətli qidalanması üçün lazım gələn müxtəlif ərzaq maddələrinin tədqiqi sayəsində mümkün olmuşdur. XIX əsrin ikinci yarısına qədər belə hesab edilirdi ki, orqanizmin normal həyat fəaliyyəti üçün qidanın tərkibində müəyyən miqdarda zülalları n, karbohidratları n, yağları n, mineral maddələrin və suyun olması kifayətdir. Lakin elə həmin illərdə uzunmüddətli dəniz səyahətləri zamanı yalnız konservləşdirilmiş ərzaq məhsulları ilə qidalanan dənizçilərdə müşahidə edilən bir sıra xəstəliklərin məhz keyfiyyətsiz qidalanma ilə əlaqədar olduğu haqqında təsəvvürlər yaranmağa başlamışdı .

1880-ci ildə rus tədqiqatçısı N.I.Lunin sübut etmişdir ki, qida maddələrinin tərkibində həyat üçün vacib olan naməlum maddələr vardır. Onun təcrübələrindən aydın olmuşdur ki, tam keyfiyyətli südlə qidalandı rılan ağ siçanlar yaxşı inkişaf edir və sağlam olur. Lakin bu heyvanlar südün tərkibinə daxil olan əsas komponentlərin (kazein, yağ, süd şəkəri, duzlar və su) təmizlənmiş formalarını qarışığından ibarət olan süni qida ilə uzun müddət bəsləndikdə xəstəliyə tutulur və tələf olurlar. 1891-ci ildə S.A.Sosinin və 1906-1912-ci illərdə F.Hopkinsin apardığı təcrübələrin nəticələri də N.I.Luninin tədqiqatından alınan nəticələrə müvafiq olmuşdur. 1897-ci ildə Hollandiya həkimi Ş.Eykman müşahidə etmişdir ki, uzun müddət təmizlənmiş düyü ilə qidalandı rılan toyuqlarda beri-beri xəstəliyinə bənzəyən patoloji proses inkişaf edir; qidaya düyü kəpəyi əlavə edildikdə isə bu toyuqlar sağalır. Həmin illərdə Eykman Yava adasında məhbuslar üzərində təcrübə apararaq, qabığı təmizlənməmiş düyüdən hazırlanan xörəklərin beri-beri xəstəliyinə müa-

licəvi təsir göstərdiyini aşkara çıxarmışdır. Nəhayət, 1911-ci ildə polyak tədqiqatçısı K.Funk düyü kəpəyindən beri-beri xəstəliyinin müalicə və profilaktikasında istifadə edilən preparat əldə etmişdir. İlk tədqiqatlar zamanı bu maddənin tərkibində amin qrupları olduğu aşkar edilmişdi. Bunu nəzərə alan K.Funk beri-beri xəstəliyinin qarşısını alan həmin maddəyə “vitamin” (vita – həyat, vitamin – həyat amini) adı verdi. Sonralar o, öz müşahidələrinə əsasən belə nəticəyə gəldi ki, beri-beri xəstəliyi qidada xüsusi bioloji aktiv maddələrin olmaması nəticəsində əmələ gələn yeganə xəstəlik deyil; skorbut, pellaqra kimi xəstəliklər də məhz qida amillərinin çatışmazlığı ilə əlaqədardır. Beləliklə, insan və heyvan orqanizminin qida vasitəsilə xarici mühitdən aldığı, orqanizmdə enerji mənbəyi kimi istifadə edilməyən, lakin maddələr mübadiləsinin və fizioloji proseslərin tənzimində mühüm rol oynayan bütün bioloji aktiv maddələr “vitaminlər” adı ilə bir qrupda birləşdirildi. Illər keçdikcə bu maddələrin hər biri sərbəst şəkildə əldə edildi və kimyəvi quruluşları aydınlaşdırıldı. Qənaətlərinə görə məlum oldu ki, “vitaminlər” qrupuna daxil edilən maddələrin əksəriyyətinin tərkibində amin qrupu yoxdur. Buna baxmayaraq, həmin dövrə qədər elmdə özünə geniş yer tapmış “vitamin” terminindən indiyə qədər istifadə edilir.

1.2. VİTAMİNLƏRİN NOMENKLATURASI VƏ TƏSNİFATI

Vitaminlər haqqında ilk təsəvvürlərin yarandığı dövrdə onların kimyəvi quruluşu aydın deyildi. Buna görə ilk dövrlərdə vitaminləri kəşf etmə ardıcılığını nəzərə alaraq, latın əlifbasını hərfləri ilə (məsələn, “A vitamini”, “B vitamini”, “C vitamini”) adlandırıldı. Sonralar aydın oldu ki, “B vitamini” adı almış fizioloji aktiv maddə əslində kimyəvi quruluşuna, biokimyəvi və fizioloji təsir xüsusiyyətlərinə görə bir-birindən xeyli fərqlənən müxtəlif maddələrin qarışığından ibarətdir. Bununla əlaqədar olaraq, “B₁”, “B₂”, “B₆”, “B₁₂”, vitaminləri kimi ifadələr yarandı.

Vitaminlərin çatışmazlığı orqanizmdə müəyyən xəstəliklərin inkişafı ilə nəticələnir. Məsələn, A vitamini çatışmazlığı kseroftalmiyanı, B₁ vitamini çatışmazlığı beri-beri xəstəliyinin (polinevit), C vitamini çatışmazlığı skorbut xəstəliyinin inkişafına səbəb olur; həmin vitaminlər isə müvafiq xəstəliklərin qarşısını alır. Bu xəstəliklərin öyrənilməsi sayəsində vitaminlərin spesifik fizioloji xassələrini əks etdirən adları meydana çıxmışdır: antikseroftalmiya vitamini (A), antinevit vitamini (B₁), antiskorbut vitamini (C) və s.

Vitaminlərin nomenklaturasında onların struktur formullarına əsaslanan kimyəvi adlardan da istifadə edilir; tiamin (B₁ vitamini), riboflavin (B₂ vitamini), piridoksin (B₆ vitamini), retinol (A vitamini), tokoferollar (E vitamini) kimi terminlər vitaminlərin kimyəvi adlarını əks etdirir. Vitamin aktivliyinə malik olan birləşmələrin kimyəvi təbiətinin öyrənilməsi sayəsində aydın olmuşdur ki, bir sıra vitaminlərin strukturuna görə bir-birindən az və ya çox dərəcədə fərqlənən, lakin bioloji təsir xüsusiyyətinə görə oxşar olan formaları vardır. Bunlara *vitamerlər* deyilir. Məsələn, B₆ vitaminləri qrupuna piridoksin, piridoksal və piridoksamin

adlanan birləşmələr daxildir. 1969-cu ildə qidalanma mütəxəssislərinin Beynəlxalq Ittifaqı vitamin xassəsinə malik olan bioloji aktiv maddə qruplarını latın əlifbasını n hərfləri ilə (məsələn, A, B, D vitaminləri) adlandırmaq haqqında qərar çı xarmışdır. Buna müvafiq olaraq, eyni vitamin fəallığı na malik olan müxtəlif birləşmələrə verilən adlarda onların kimyəvi təbiəti əks etdirilir. Məsələn, A vitamininin spirt forması – **retinol**, aldehid forması – **retinal**, D vitamininin kimyəvi təbiətinə və alınma mənbəyinə görə bir-birindən fərqlənin növləri – **ergokalsiferol və xolekalsiferol** adlanır.

Qeyd etmək lazımdır ki, bəzi fizioloji aktiv maddələr canlıların yalnız müəyyən növləri üçün vitamin əhəmiyyəti daşıyır. Məsələn, askorbin turşusu (C vitamini) insan, primatlar və dəniz donuzu müstəsna olmaqla, bütün heyvan növlərinin toxumalarında kifayət qədər sintez edilir. Deməli, xarici mühitdən qida vasitəsilə orqanizmə daxil olan askorbin turşusuna yalnız insan, primatlar və dəniz donuzları möhtacdır və bu maddə yalnız adı çəkilən canlılar üçün vitamin hesab edilə bilər.

Vitaminlərin bəzi növləri orqanizmdə vitamin təbiətinə malik olmayan, lakin kimyəvi strukturuna görə müvafiq vitaminə bənzəyən maddələrdən sintez edilə bilər. Belə maddələrə **provitaminlər** deyilir. Bunlara orqanizmdə dəyişikliyə uğrayaraq retinola (A vitamini) çevrilə bilən karotin, D vitamininin orqanizm daxilində sintezi üçün ilkin substrat olan ergosterin və 7-dehidroxolesterin kimi üzvi maddələr aiddir.

Kimyəvi strukturuna görə vitaminlərə bənzəyən bəzi üzvi maddələr orqanizmdə müvafiq vitaminlərin fəallığını azaltmaq qabiliyyətinə malikdir. Bunlara **antivitaminlər** deyilir. Bu maddələr hüceyrələrə daxil olaraq, müvafiq vitaminlərlə rəqabət aparır, xüsusən də fermentlərin koferment hissəsində onların yerini tutaraq, fermentativ reaksiyalarının pozulmasına səbəb olurlar.

1956-cı ildə qəbul edilmiş Beynəlxalq kimyəvi nomenklaturaya görə, vitaminləri aşağıdakı 3 qrupa bölürlər:

1. Yağda həll olan vitaminlər;
2. Suda həll olan vitaminlər;
3. Vitaminəbənzər maddələr.

Göründüyü kimi, bu təsnifat ilk növbədə vitaminlərin fiziki-kimyəvi xassələrinə əsaslanır, fizioloji rollarını isə özündə əks etdirmir. Lakin bu çatışmazlığına baxmayaraq, vitaminlərin yuxarıda verilən təsnifatı indiyə qədər işlədilir. Yağda həll olan vitaminlər qrupuna retinol (A vitamini), kalsiferollar (D vitamini), tokoferollar (E vitamini), filloxinonlar (K vitamini), suda həll olan vitaminlər qrupuna isə tiamin (B₁ vitamini), riboflavin (B₂ vitamini), piridoksin (B₆ vitamini), kobalaminlər (B₁₂ vitamini), niasin (PP vitamini, nikotin turşusu), fol turşusu, pantoten turşusu, askorbin turşusu (C vitamini) aiddir (cədvəl 1.1).

Vitaminlərin yağda və suda həll olan bütün növlərinin insan orqanizminin normal həyatı üçün vacib olduğu sübuta yetirilmiş və aydın olmuşdur ki, onların hər birinin çatışmazlığı orqanizmdə müəyyən bir xəstəliyin törənməsi ilə nəticələnir. Onlardan fərqli olaraq, vitaminəbənzər maddələrin funksiyaları ciddi spesifikliyə malik deyil. Bu maddələrin (xolin, inozit, bioflavonoidlər, lipoy turşusu, orot turşusu, paraaminbenzoy turşusu, ubixinon, doymamış üzvi turşular və s.) əksəriyyətinə qarşı orqa-

nizmin gündəlik tələbatı hələlik tam aydınlaşdırılmayıb. Onların bir hissəsi (məsələn, xolin, üzvi turşular) həqiqi vitaminlərdən fərqli olaraq, orqanizmdə hüceyrə strukturuna daxil olan irimolekullu maddələrin sintezinə

Cədvəl 1.1

VİTAMİNLƏRİN VƏ VİTAMİNƏBƏNZƏR MADDƏLƏRİN XARAKTERİSTİKASI

İşarəsi və kimyəvi adı	Fizioloji təsir xüsusiyyətini əks etdirən adı	Əsas kimyəvi formaları	Biokimyəvi xüsusiyyətləri və fizioloji funksiyaları	Sağlam insanın gündəlik tələbatı	Əsas təbii mənbələri
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
YAĞDA HƏLL OLAN VİTAMİNLƏR					
A vitamini (retinol)	Antiksero-ftalmiya vitamini	Retinol(spirit), retinal (aldehid), retinoy turşusu	Görmə pigmentlərinin yaranmasında iştirak edir; boy artımını normal səviyyəsini təmin edir; gözün müxtəlif intensivlikli işığa adaptasiyasına şərait yaradır.	Yaşlılar üçün: 1,5 mq (5000 BV); hamilə qadınlar üçün: 2 mq (6600BV); uşaq və yeniyetmələr üçün: 0,5-1,5 mq (1650-5000 BV).	Heyvan yağları, ət, balıq, yumurta, süd və süd məhsulları
D vitamini	Antiraxit vitamini	Erqokalsiferol (D ₂ vitamini); xolekalsiferol (D ₃ vitamini); 1,25-dioksikalsiferol	Kalsium və fosfor mübadiləsini tənzim edir, nazik bağırsaqlardan <i>kalsium və fosforun</i> sorulmasını, böyrək borucuqlarında fosforun reabsorbsiyasını və kalsiumun qandan sümük toxumasına keçməsinə təmin edir.	Yaşlılar üçün: 100 BV (2,5mqq xolekalsiferol); hamilə və süd əmizdirən qadınlar üçün: 400-500 BV (10-12,5 mqq xolekalsiferol); Uşaqlar üçün: 500 BV (12,5 mqq xolekalsiferol).	Balıq qaraciyəri, kürü, yağlı balıq növləri, məməli heyvanları və quşları qaraciyəri, yumurta sarısı
E vitamini (tokoferol)	Antisterillik vitamini	α, β, γ -tokoferollar	Hüceyrə və hüceyrə orqanoidlərinin membranlarında olan lipidlərin doymamış rabitələrini sərbəstradikal oksidləşmə prosesindən mühafizə edir.	Yaşlılar üçün: 10-20 mq; uşaqlar üçün: bədənin kütləsinin hər 1 kq-na 0,5 mq.	Bitki (günəbaxan, soya, pambıq, qarğıdalı yağları, tərəvəz, yumurta).
K vitamini (filloksinonlar)	Antihemorragiya vitamini	Fitilmenaxinon (K ₁ vitamini); multiprenilmenaxinon (K ₂ vitamini)	Protrombinin sintezini tənzim edir; qanın laxtalanma prosesində iştirak edir, hipoproteinemiya nəticəsində törənən qanaxmaları qarşısını alır.	Yaşlılar üçün: 0,2-0,3 mqq; Hamilə qadınlar üçün: 2-5 mqq; yeni doğulmuş uşaq üçün: 1-1,2 mqq	İspanaq, kələm, kəhlə, qaraciyər və s.
SUDA HƏLL OLAN VİTAMİNLƏR					
B ₁ vitamini (tiamin)	Antinevrit vitamini (aneyrin)	Tiamin; tiamindifosfat (kokarboksilaza); tiamintrifosfat	Karbohidrat mübadiləsinin və Krebs dövrəsinin mühüm reaksiyalarında, ketoturşuların oksidləşmələ dekarboksilləşməsi və transketolaza reaksiyalarında iştirak edir; normal boy artımını təmin edir; beri-beri (polinevrit)	Yaşlılar üçün: 1,4-2,4 mq; uşaqlar üçün: 0,5-2 mq.	Dənli və paxlalı bitkilər, qaraciyər, böyrək, ürək, ət, süd və süd məhsulları, yumurta

			xəstəliyinin qarşısını alır		
1	2	3	4	5	6
B ₂ vitamini (riboflavin)	Böyümə vitamini	Riboflavin: flavinadenindinukleotid (FAD); Flavinmononukleotid (FMN)	Flavin nukleotidlərinin tərkibində oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında (oksidləşməklə fosforlaşma, üzvi turşuların katabolizmi və s.) iştirak edir; dölün	Yaşlılar üçün: 1,9-3,0 mq; uşaqlar üçün: 1-3 mq.	Dənli və paxlalı bitkilər, qaraciyər, böyrək, ürək, ət, süd və süd məhsulları, yumurta
			böyümə və inkişafı na təsir göstərir; rəng duyğusunu və işıq şüalarını görməni təmin edir.		
Nikotin turşusu (PP vitamini, niyasin, B ₃ vitamini)	Antipellaqra vitamini	Nikotin turşusu; nikotinamid, nikotinamidadenin dinukleotid (NAD); nikotinamidadenin dinukleotid-fosfat (NADF)	Bioloji oksidləşmə (to-xuma tənəffüsü) prosesində hidrogen elektrodlarının oksidləşən substratdan alı naraq, oksigenlə birləşdirilməsində iştirak edir; orqanizmin toxumalarını normal inkişafını təmin edir.	Yaşlılar üçün: 14-25 mq; uşaqlar üçün: 20 mq	Mal ət, qaraciyər, böyrək, ürək, balıq ət (lasos, siyə-nək), (dənli bitkilərin tərkibində nikotin turşusu insan orqanizminin mənimsəyə bilmədiy şəkildə olur).
B ₅ vitamini (pantoten turşusu)		Pantoten turşusu, koenzim A.	Koenzim A-nın tərkibinə daxil olaraq, üzvi turşuların və sterinlərin mübadiləsində, xüsusən asetiləşmə reaksiyalarında iştirak edir.	Yaşlılar üçün: 10 mq-a qədər	Dənli və paxlalı bitkilər, kartof, qaraciyər, yumurta, balıq ət (qızılbalıq, somğa).
B ₆ vitamini (piridoksin)	Antidermatit vitamini (adermin)	Piridoksin, piridoksal, piridoksamin, piridoksal-fosfat (PALF); piridoksaminfosfat (PAMF)	Azotlu maddələrin mübadiləsində iştirak edir; bir sıra transaminaza və dekarboksilaza fermentlərinin kofermentidir; serotonin və γ -aminyaq turşusunun sintezində, üzvi turşuların mübadiləsində iştirak edir, orqanizmin böyümə sürətinə təsir göstərir.	Yaşlılar üçün: 1,5-2,8 mq; uşaqlar üçün: 0,5-2 mq.	Paxlalı və dənli bitkilər, mal ət, donuz ət, qoyun ət, qaraciyər, böyrək, yumurta sarısı.
Fol turşusu (B ₉ vitamini, Bc vitamini, folasin)	Fol turşusu, tetrahidrofol turşusu, folin (formiltetrahidrofol turşusu)	Böyümə amili, antianemiya amili	Metil qruplarını mübadiləsində, nuklein turşularının sintezində iştirak edir, hemopoez prosesinə təsir göstərir.	Böyüklər üçün: 400 mkq; süd əmizdirən analar üçün – 600 mkq; uşaqlar üçün – 50-400 mkq.	Kahı, kələm, ispanaq, cəfəri, pomidor, kök, buğda, arpa, mal ət, qaraciyər, böyrək, yumurta sarısı.
B ₁₂ vitamini (siankobalamin)	Antianemiya vitamini	Siankobalamin, nitritkobalamin, metilkobalamin, dezoksiadenozilkobalamin	Metil qruplarını nəql edilməsi ilə əlaqədar olan biokimyəvi reaksiyalarda (xüsusən metioninin və nuklein turşularının sintezində), tetrahidrofol tur-	Yaşlılar üçün: 2 mkq; Hamilə qadınlər üçün: 3 mkq; süd əmizdirən qadınlər üçün: 2,5 mkq; uşaqlar üçün:	Balıq qaraciyəri, qaramalın böyrəyi və qaraciyəri.

			şusu mübadiləsində iştirak edir, hemopoez prosesini sürətləndirir.	0,5-2 mkq.	
C vitamini askorbin turşusu	Antiskorbut vitamini	L-askorbin turşusu; dehidroaskorbin turşusu, askorbigen	Prolinin hidrosiləşmə yolu ilə oksiprolinə çevrilməsində iştirak etməklə, prokollagen sintezini və ondan kollagen əmələgəlməsini sürətləndirir; aromatik aminturşuları n	Yaşlı lar üçün: 50-100 mq; Uşaqlar üçün: 30-70 mq.	Bibər, cəfəri, soğan, pomidor, kələm, ispanaq, turşəng, kahı, kartof, portağal, limon, narıngi, qara qarağat, çiyələk,
1	2	3	4	5	6
			(tirozin, fenilalanin) oksidləşmə reaksiyalarında iştirak edir; fol turşusunun folin turşusuna çevrilməsinə səbəb olan fermentativ reaksiyanı sürətləndirir, orqanizmin normal böyüməsini təmin edir.		moruq, quşarmudu, itburnu, qaraciyər və s.
Biotin (H vitamini)		Biotin	Karboksilləşmə reaksiyalarını kataliz edən fermentlərin kofermentinin (koenzim A) tərkibinə daxildir; üzvi turşuları n və sterinlərin sintezində iştirak edir.	Yaşlı lar üçün: bədən kütləsinin hər 1 kq-na 2-3 mkq və ya orta hesabla – 150-200 mkq.	Noxud, soya, gül kələm, quru soğan, göbələk, buğda unu, yumurtası, qaraciyər, böyrək, ürək.
VİTAMİNƏBƏNZƏR MADDƏLƏR					
P vitamini (bioflavonoidlər)	Kapilyar-möhkəmləndirici vitamin	Flavonlar; rutin, kversetin. Flavonoidlər: hesperidin	Dehidroaskorbin turşusunun reduksiyaya uğrayaraq, askorbin turşusuna çevrilməsinə şərait yaratmaqla onun təsirini gücləndirir.	Yaşlı lar üçün: 25-50 mq; Uşaqlar üçün: 10-25 mq.	Qara qarağat, portağal, limon, üzüm, bibər, itburnu, alma, çiyələk, moruq, çay və s.
Inozit (B8 vitamini)		Inozit, mezoinozit, mioinozit, difosfoinozid-sefalin	Orqanizmdə fosfolipidlərin tərkibinə daxil olur, lipidlərin nəql olunmasında və sinir sistemində gedən lipid mübadiləsində difosfoinozid-sefalin şəklində iştirak edir.	Bədən kütləsinin hər 1 kq-na 20 mq (və ya tam orqanizm üçün 1-1,5 q.)	Noxud, paxla, quru soğan, armud, yemiş, portağal, kişmiş, buğda rüşeymi və kəpəyi, mal əti, ürək, beyin.
Lipoy turşusu (α lipoy turşusu, tiokt turşusu)		α-lipoy turşusu; α-lipoy turşusunun amidi (lipamid)	Piroüzüm turşusunun, α-ketoqlutar turşusunun və digər α-ketoturşuları n oksidləşmə yolu ilə dekarboksilləşməsi prosesində koferment	Məlum deyil	Maya göbələkcikləri, böyrək, ürək, mal əti, süd məhsulları və s.

			kimi iştirak edir; asetilkoenzim-A-nı n əmələ gəlməsinə şərait yaradır.		
Orot turşusu (B ₁₃ vitamini)	Böyümə amili	Orot turşusu, 4-urasilkarbon turşusu, orotidin-5-fosfat	Pirimidin nukleotidlərinin əmələ gəlməsində, nuklein turşularını n sintezində iştirak edir; ali məməlilərin və insanın boy inkişafını sürətləndirir.	Məlum deyil	Maya göbələkcikləri, qaraciyər, inək və qoyun südü.
Panqam turşusu	Antianoksiya amili	Panqam turşusu; kalsium-panqamat	Biokimyəvi reaksiyalarda sərbəst metil	Məlum deyil	Qida maddələrinin
1	2	3	4	5	6
(B ₁₅ vitamini)			qruplarını n donoru kimi iştirak edir; qaraciyərə lipotrop təsir göstərir; antitoksik təsir xassəsinə malikdir.		tərkibində geniş yayılmışdır.
Karnitin (B ₁₁ vitamini)		Karnitin, asil-karnitin	Üzvi turşularını n mitoxondriyə daxil olmasına kömək edir; qlütamin turşusu metabolismində iştirak edir və onun dekarboksilləşməsi prosesində əmələ gəlir.	Məlum deyil	Maya göbələkcikləri, ət, qaraciyər, və b. ərzaq maddələri.
Para-aminbenzoy turşusu		Para-aminbenzoy turşusu	Mikroorqanizmlərdə fol turşusunun sintezinə şərait yaradır və onun molekuluna daxil olur; bakteriyaların əksəriyyətinin inkişaf amilidir.	Məlum deyil	Buğda rüseymi, düyü kəpəyi, maya göbələkcikləri, ispanaq, qaramal ciyəri, süd və s.
S-metil-metionin (U vitamini)	Xora əleyhinə təsir göstərən amil	Metil-metionin-sulfonium; metil-metionin-sulfonium-xlorid	Sərbəst metil qrupları mənbəyi kimi lipotrop təsir xassəsinə malikdir (təsinə görə metionin, betain və xolinə oxşardır).	Məlum deyil	Çiy meyvə və tərəvəz şirələri, kələm, cəfəri, pomidor, kərəviz.
Xolin (B ₄ vitamini)		Xolin, asetil-xolin.	Bəzi bərləşmələrin sintezində metil qruplarını n donoru kimi iştirak edir; fosfolipidlərin tərkibinə daxil olaraq, lipotrop təsir göstərir; asetil-xolin şəklində sinir impulslarını n kimyəvi mediatoru funksiyasını yerinə yetirir.	Yaşlı lar üçün: 250-600 mq.	Buğda, vələmir, arpa, soya, mal ət, qaraciyər, böyrək, siyənək balığı, xərçəng, yumurtasarı s.
F vitamini (essensial yağ turşusu)		Olein turşusu, linolen turşusu, araxidon turşusu	Orqanizmdə fosfolipidlərin tərkibinə daxil olur. Hüceyrə orqanoidlərinin və bio-	Məlum deyil	Əsən bitki yağları (günəbaxan, soya, qoz, kətan və

şuları)			loji membranları n strukturunda iştirak edir. Prostaqlandinlərin, tromboksanları n və leykotrienlərin sintezinə sərf edilir.		s.), az miqdarda heyvan yağları .
Ubixinon (koenzim Q)		Ubixinon	Mitoxondrilərdə elektronları n membran dehidrogenazları ndan (xüsusən, NADH-dehidrogenaza, sitratdehidrogenaza və b.) sitoxrom sistemində nəqlənməsində iştirak edir.	İnsan orqanizmində sintez edilir.	Bütün canlı hüceyrələrində aşkar edilmişdir.

sərf edilir, bəzi vitaminəbənzər maddələr insan orqanizminin toxumalarında da sintez edilə bilər, bəzi vitaminəbənzər maddələrin isə insan orqanizmi üçün əvəzəlməz əhəmiyyətə malik olduğu indiyə qədər mübahisəlidir. Məsələn, paraaminbenzoy turşusu yalnız bəzi mikroorqanizmlər üçün vitamin funksiyası daşıyır. Həmin mikroorqanizmlərdə paraaminbenzoy turşusundan fol turşusu sintez edilir.

Vitaminlərin bioloji təsir xüsusiyyətlərinin ətraflı öyrənilməsi sayəsində aydın olmuşdur ki, onların bir qrupu fermentlərin (enzimlərin) fəallığını n tənzimində iştirak edir, bir qrupu orqanizmdə hormonal fəallığa malik birləşmələrin sintezinə sərf edilir, bir qrupu isə antioksidant funksiyası daşıyır. Bunu nəzərə alaraq, son vaxtlarda vitaminləri bioloji funksiyalarına əsaslanmaqla 3 qrupa bölürlər: 1) **enzim-vitaminlər** (B₁, B₂, PP, B₆, B₁₂ vitaminləri, pantoten turşusu, biotin, fol turşusu və s.); 2) **hormon-vitaminlər** (A, D₂, D₃ vitaminləri); 3) **antioksidant-vitaminlər və ya redoks-vitaminlər** (A, E, C vitaminləri, lipoy turşusu). Lakin bu təsnifatı da mükəmməl hesab etmək olmaz. Çünki görüldüyü kimi, bəzi vitaminlərin adlarına bu təsnifatın müxtəlif qruplarında rast gəlinir. Məsələn, A vitamini həm prohormon, həm də antioksidant xassəsinə malikdir. Suda həll olan təbii antioksidantların mühüm nümayəndələrindən biri – C vitamini isə bir sıra biokimyəvi reaksiyalarda ferment **kofaktoru** kimi iştirak edir.

1.3. VİTAMİN BALANSININ POZULMALARI HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT

Orqanizmin vitamin balansı gündəlik qida vasitəsilə qəbul edilən vitaminlərin mənimsənilməsi sayəsində təmin edilir, bəzi vitaminlər isə toxumalarda provitaminlərdən sintez edilə bilər. Suda həll olan vitaminlər orqanizmin hüceyrələrində kofermentlərə çevrildikdən sonra apofermentlə birləşib, mürəkkəb ferment komplekslərinin tərkibinə daxil olur. Fermentlərin fəaliyyət müddəti məhdud olduğuna görə, onların tərkibində olan kofermentlər tədricən parçalanır və müxtəlif metabolitlər şəklində orqanizmdən xaric edilir. Yağda həll olan vitaminlərin bir hissəsi orqanizmdə depolaşır, ehtiyat üçün saxlanılır və suda həll olan vitaminlərə nisbətən zəif sürətlə katabolizmə uğrayır. Lakin bu

vitaminlərin də orqanizmdəki miqdarı qida vasitəsilə xarici mühitdən qəbuledilmə və orqanizmdən xaricedilmə sayəsində tənzim edilir.

Orqanizmdə vitamin balansını pozulması onların miqdarını artırması (müsbət vitamin balansı) və azalması (mənfi vitamin balansı) şəklində təzahür edə bilər. Toxumalarda vitaminlərin həddindən artıq toplanması ilə əlaqədar olan klinik və biokimyəvi dəyişikliklərin törətdiyi patoloji proseslər **hipervitaminozlar** adlanır. Bunlar yağda həll olan vitaminlər üçün səciyyəvidir; suda həll olan vitaminlərin artıq hissəsi sidəyin tərkibində tez müddətdə orqanizmdən xaric edilir. Buna görə adətən həmin vitaminlərin artıqlığı ilə əlaqədar olan patoloji proseslərə təsadüf edilmir. Lakin onlar orqanizmə qısa müddətdə çox yüksək dozada daxil olarsa, vitamin intoksikasiyası yarana bilər.

Hər hansı vitaminin orqanizmdə qismən çatışmazlığı ilə əlaqədar olan patoloji prosesə **hipovitaminoz**, ağır dərəcəli vitamin çatışmazlığına törətdiyi patoloji prosesə isə **avitaminoz** deyilir. Yalnız bir vitaminin çatışmazlığı **monohipovitaminoz** adlanır. Adətən uzunmüddətli keyfiyyətsiz qidalanma şəraitində orqanizmdə eyni zamanda bir neçə vitaminin çatışmazlığı törənir. Buna **polihipovitaminoz** deyilir.

Bütün hipovitaminoz və avitaminozların əlamətləri spesifik və qeyri-spesifik olmaqla, iki qrupa bölünür. Qeyri-spesifik əlamətlər adı altında bütün vitaminlərin çatışmazlıqları üçün eyni olan dəyişikliklər – əzələ zəifliyi, ümumi halsızlıq, baş ağrısı, başgicəllənmə uşaqlarda boy artımının ləngiməsi və b. nəzərdə tutulur. Konkret hipovitaminoz növü üçün səciyyəvi olan mübadilə dəyişiklikləri və funksional pozuntular isə vitamin çatışmazlığına spesifik əlamətlərini təşkil edir. Bu əlamətlər müvafiq vitaminin çatışmazlığına diaqnoz qoymağa imkan verir və vitaminin orqanizmdəki tənzimedicini rolunu aşkara çıxarmağa şərait yaradır.

Hipovitaminozların səbəbləri ekzogen (xarici) və endogen (daxili) ola bilər. Ekzogen səbəblərə keyfiyyətsiz (birtipli, tərkibində vitamin olmayan) ərzaqla qidalanma və bağırsağın mikroflorasının tərkibinin dəyişməsi (disbakterioz) aiddir (disbakteriozlar uzun müddət antibiotiklərlə və sulfanilamid preparatları ilə müalicə alan şəxslərdə törənə bilər). Hipovitaminozların endogen səbəblərindən vitaminlərin bağırsaqlardan sorulmasını zəifləməsini, onlardan kofermentlərin yaranmasında iştirak edən ferment sistemlərinin genetik defektlərini, vitaminlərin toxumadaxili katabolizminin sürətlənməsini, vitaminlərə fizioloji tələbatının artmasına səbəb olan halları (orqanizmin böyüməsi, hamiləlik) göstərmək olar.

Hipervitaminozlara yağda həll olan vitaminlərlə zəngin olan qida maddələrinin (məsələn, ağ ayı və balınanın qaraciyəri A vitamini ilə həddindən artıq zəngindir) çoxlu miqdarda qəbul edilməsi və ya vitaminin əsaslı olaraq həddindən artıq dozada istifadə edilməsi səbəb ola bilər. Yuxarıda deyildiyi kimi, suda həll olan vitaminlərin hipervitaminozu olmur. Lakin onların birdəfəlik çox yüksək dozaları vitamin zəhərlənməsi (intoksikasiya) törədə bilər.

Hipervitaminoz və ya vitamin intoksikasiyaları iştaha pozulması, baş ağrıları, güclü sinir oyanması, mədə-bağırsağ traktının hərəkəti funksiyasının pozulması, tüklərin tökülməsi, dərinin qabıq

verməsi kimi ümumi əlamətlərlə birlikdə, hər bir konkret vitamin üçün səciyyəvi olan spesifik əlamətlərlə təzahür edir. Ağır hallarda hipervitaminozlar ölümlə nəticələnə bilər.

Bu kitab bioloji kimya problemlərinə həsr edildiyinə görə, burada qarşıya qoyulan əsas məqsəd vitaminlərin biokimyəvi təsir xüsusiyyətlərinin izah edilməsindən ibarətdir. Lakin bu problemin öyrənilməsi üçün hipervitaminoz və hipovitaminoz zamanı orqanizmdə baş verən dəyişiklikləri də nəzərdən keçirmək lazımdır. Çünki, hər bir bioloji aktiv maddənin orqanizmə təsiri haqqında əsasən onların artıq dozaları və çatışmazlığına tövətdiyi dəyişikliklərə görə nəticə çıxarılır.

Vitaminlər haqqında müasir təsəvvürlərin yaranmasında eksperimental tədqiqatların mühüm rolu olmuşdur. Heyvanlar üzərində hipovitaminoz və avitaminoz yaratmaq üsullarından indiyə qədər elmi-tədqiqat işlərində geniş istifadə edilir. Bu məqsədlə istifadə edilən üsulları 2 qrupa bölmək olar: 1) laboratoriya heyvanlarını uzun müddət tərkibində müəyyən bir vitamin növü olmayan ərzaq məhsulları ilə qidalandırılması; 2) heyvan orqanizminə hər hansı bir vitaminin antaqonistlərinin (antivitaminlər) yeridilməsi.

1.4. VİTAMİNLƏRİN TƏYİN EDİLMƏ ÜSULLARI

Ərzaq maddələrinin, qanın və toxumalardan götürülən biopsiya materiallarını tərkibində konkret vitamin növlərinin analizi haqqında bioloji kimya praktikumlarında və klinik-laborator tədqiqat üsullarından bəhs edən kitablarda ətraflı məlumat verildiyinə görə, burada yalnız həmin üsulların ümumi prinsiplərini şərh edirik. Vitaminlərin təyini üçün istifadə edilən klassik üsullar iki qrupa bölünür: 1) bioloji; 2) fiziki-kimyəvi üsullar.

Bioloji üsullar hər hansı bir vitamindən məhrum edilmiş süni ərzaq maddələri ilə qidalandırılan laboratoriya heyvanlarını (siçovul, dəniz donuzu, göyərçin və s.) qidasına əlavə edilərkən həmin heyvanda avitaminozun qarşısını alan və ya heyvanda törədilmiş avitaminozu müalicə edən vitaminin minimal miqdarını təyin edilməsinə əsaslanır. Vitaminin belə miqdarı şərti təsir vahidi kimi qəbul edilir. Bəzi vitaminlərin (paraaminbenzoy turşusu və fol turşusu) miqdarı analizi üçün onlarla zəngin olan bioloji mayələrin, xüsusən qanın təsirindən bakteriyalarını çoxalma qabiliyyətinin dəyişməsi əsas götürülür. Çünki mikroorqanizmlərin çoxalma qabiliyyəti ilə mikrob kulturasına əlavə edilən materialın tərkibində olan vitaminlərin miqdarı arasında mütənasiblik vardır.

Fiziki-kimyəvi üsullar hər bir vitaminin spesifik xassələrinə əsaslanır. Məsələn, bəzi vitaminlər şüa spektrinin yalnız müəyyən hissəsini udmaq qabiliyyətinə malikdir: A vitamini dalğa uzunluğu 328-330 nm olan işıq şüalarını udur. Buna görə, bioloji obyektə (qan, toxuma mayesi və s.) spektrofotometr vasitəsilə tədqiqat apararaq, A vitamininin miqdarını kifayət qədər dəqiqliklə müəyyənləşdirmək mümkündür. B₁ vitamini diazoreaktivlə spesifik rəng reaksiyası vermək qabiliyyətinə malikdir. Bu hadisədən B₁ vitaminini fotoelektrokolorimetriya üsulu ilə təyin etmək üçün istifadə edilir. B₁ və B₂ vitaminlərini flüorimetriya üsulu ilə də təyin etmək mümkündür. Bəzi vitaminləri isə titrləmə üsulu ilə təyin edirlər. Məsələn, C vitaminini titrləmək üçün 2,6-dixlorfenolindofenol məhlulundan istifadə edilir.

Toxumalardan götürülən biopsiya materialları nda A, B₂ və C vitaminlərini histokimyəvi tədqiqat üsulları ilə də təyin etmək mümkündür. Məsələn, C vitamininin histokimyəvi tədqiqi onun qaranlıq və soyuq mühitdə gümüş-nitrat məhluluna reduksiyaedici təsir göstərməsinə əsaslanır; riboflavin hidrogen təsirindən reduksiyaya uğrayaraq, leykoflavinə çevrilir, leykoflavin isə hava oksigeninin təsirinə uğrayıb, qırmızı rəngli rodoflavin əmələ gətirir. Bu reaksiyalar riboflavinin histokimyəvi analizinin əsasını təşkil edir.

1.5. YAĞDA HƏLL OLAN VİTAMİNLƏR

Yağda həll olan vitaminlərə A,D,E və K vitaminləri aiddir (cədvəl 1.1). Bitki və heyvan mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində olan bu vitaminlər qida yağları ilə birlikdə həzm edilərək, bağırsaqlardan sorulurlar. Onların bağırsaqlardan sorulması üçün qidanın yağlı olması və ödfractionsının normal səviyyədə olması vacib şərtlərdir. Bu vitaminlərin qan və limfa vasitəsilə nəql olunması nda lipoproteinlər və ya spesifik nəqliyyat zülalları iştirak edir. A, D və K vitaminləri xilomikronların tərkibində qaraciyərə gətirilərək, burada ehtiyat şəklində toplanır; E vitamininin əsas ehtiyatları isə piy toxuması nda saxlanılır.

Yağda həll olan vitaminlər orqanizmdən sidiklə xaric edilə bilmir, lakin sidiyin tərkibində həmin vitaminlərin bəzi metabolitləri ola bilər. Bu vitaminlərin əsas hissəsi isə qaraciyərdən ödün tərkibinə keçir, bağırsaqlara düşdükdən sonra ya reabsorbsiyaya uğrayaraq yenidən qaraciyərə qaytarılır, ya da nəcislə orqanizmdən xaric edilir.

Qrupun adı ndan məlum olduğu kimi, A, D, K və E vitaminləri suda həll olmur, yağ və piylərdə isə yaxşı həll olur. Onlar ərzaq maddələrinin qaynaqlı olması (bişirilməsi) zamanı nisbi sabitliklərini mühafizə edə bilər, lakin ultrabənövşəyi şüalarının və oksidləşdirici maddələrin təsirindən fəallıqlarını itirirlər. Bu vitaminlərin artıq miqdarı (xüsusən, A və D vitaminləri) orqanizmə toksik təsir göstərir.

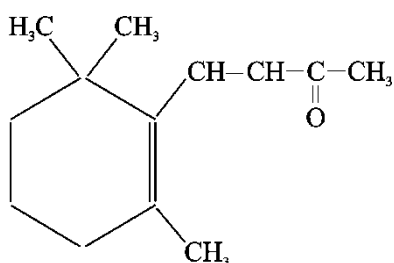
A, D və K vitaminləri hüceyrə nüvəsinə daxil olaraq, genlərin fəaliyyətinə, zülal biosintezinə və fermentlərin fəallığına, hüceyrə inkişafına təsir edə bilirlər. Beləliklə, onların bioloji təsiri ilə bəzi hormonların təsiri arasında oxşarlıq vardır. Bu baxımdan yağda həll olan vitaminləri ekzogen parahormonlar hesab etmək olar. Fermentativ və hormonabənzər fəaliyyətlərindən əlavə, bu vitaminlər antioksidant xassəsinə və hüceyrə membranlarını vəziyyətini tənzim etmək qabiliyyətinə malikdirlər.

1.5.1. A VİTAMİNİ (ANTİKSEROFTALMİYA VİTAMİNİ, RETİNOL)

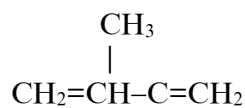
A vitamini ilk dəfə qaraciyərin (U.Stepp, 1909) və kərə yağını (E.V. Mak-Kollum və b., 1913) tərkibində kəşf edilmişdir. Yağda həll olan və antikseroftalmiya amili adlanan bu maddənin öyrənilməsinə I Dünya Müharibəsi dövründə Almaniyada kseroftalmiya xəstəliyinin geniş yayılması

ması səbəb olmuşdur. İlk müşahidələr bu xəstəliyin heyvan mənşəli ərzaq maddələrinin çatışmazlığı ilə əlaqədar olduğunu göstərirdi. Intensiv tədqiqatlar sayəsində 1922-ci ildə A vitamininin kimyəvi quruluşu aydınlaşdırıldı (Osborn, Mindel) və tezliklə bu vitamin sintetik yolla əldə edilmişdir (X.fon Eyder-Xelpin, P.Karrer). Sonralar aydın olmuşdur ki, bəzi bitkilərin tərkibində tapılan karotinoidlər insan və məməli heyvan orqanizmində A vitamininə çevrilə bilər.

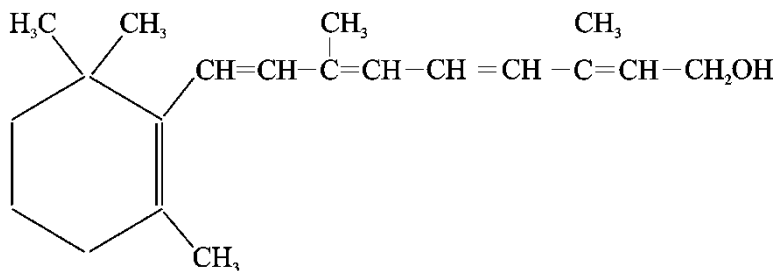
A vitamininin bioloji aktiv formaları və onların kimyəvi təbiəti. A vitamininin əsas vitamini olan retinol (A₁ vitamini) biratomlu tsiklik spirt-dir. Dəniz balıqlarının qaraciyərindən alınan retinol ərimə temperaturu 63-64°C olan açıq sarı rəngli kristalşəkilli maddədir; yağlarda və digər üzvi həlledicilərdə (xloroform, efir, aseton, spirt və s.) yaxşı həll olur və oksigenlə mübitdə termostabildir. Molekulunun kimyəvi quruluşuna görə, retinola β-ionon halqası ilə 2 izopren (metilbutadien) qalıqları ilə birləşməsinin spirt qrupuna malik törəməsi kimi baxmaq olar.



β-ionon

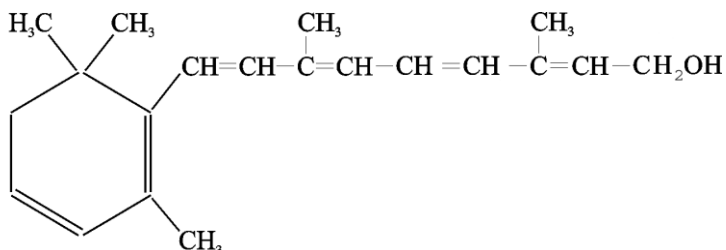


Izopren (metilbutadien)



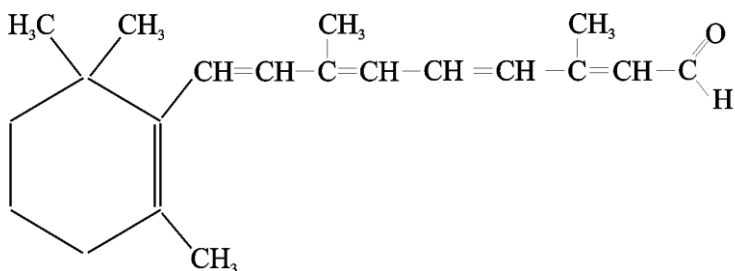
Retinol (A₁ vitamini)

A vitamininin şirin su hövzələrində yaşayan balıqların toxumalarından aşkar edilən ikinci vitamini (A₂ vitamini) retinoldan β-ionon halqasında olan əlavə ikiqat rabitə ilə fərqlənir və dehidroretinol adlanır:

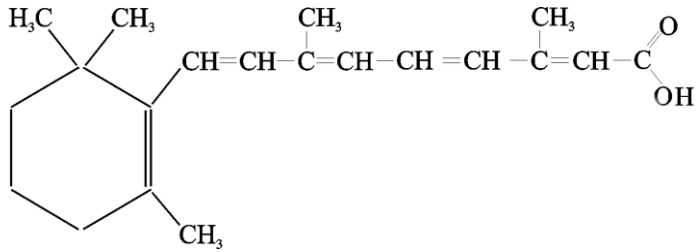


A₂ vitamini (dehidroretinol)

Retinol (A vitamininin spirt forması) orqanizmdə retinala (aldehid) və retinoy turşusuna (vitaminin turşu forması) çevrilir; yəni A₁ və A₂ vitaminlərinin molekullarında olan spirt qrupu oksidləşərək, müvafiq surətdə karbonil (aldehid) və karboksil qrupuna çevrilir.



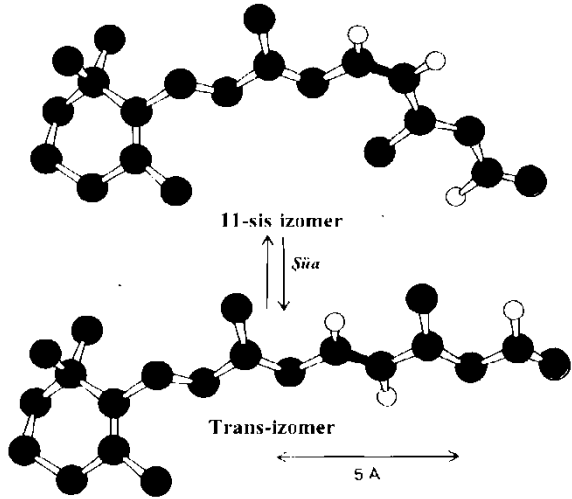
Retinal



Retinoy turşusu

Orqanizmin toxumaları nda A vitamininin palmitin, sirkə və fosfat turşuları ilə qarşılıqlı təsiri nəticəsində retinilpalmitat, retinilasetat və retinilfosfat adlanan mürəkkəb efirlər əmələ gəlir. A vitamini və onun törəmələri orqanizmin toxumaları nda trans-konfigurasiyada olur. Lakin bu baxımdan gözün torlu qişası müstəsna olaraq təşkil edir: torlu qişada A vitamininin

trans formaları 11-*sis*-retinola və 11-*sis*-retinala çevrilir. Torlu qişada 11-*sis*-retinalın əmələ gəlməsi ikimərhələli prosesdir. Bu prosesin birinci mərhələsində *trans*-retinolun (A1 vitamini) spirt qrupu retinoldehidrogenaza fermentinin və NADP⁺-in iştirakı ilə oksidləşib, *trans*-retinala (aldehid) çevrilir; ikinci mərhələdə isə molekulun 11 və 12-ci karbon atomları arasında



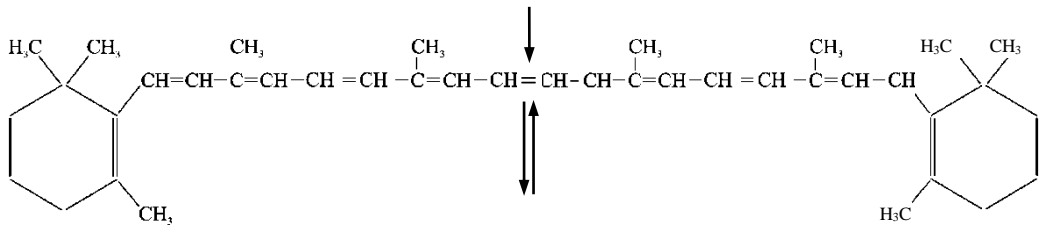
Şəkil 1.1. Gözün torlu qişasında işıq şüaları nəticəsində baş verən izomerləşmə reaksiyası.

ikiqat rabitə sahəsində retinal-izomeraza fermentinin iştirakı ilə izomerləşmə reaksiyası baş verir, nəticədə retinalın *trans*-formasını *sis*-izomərə çevrilir.

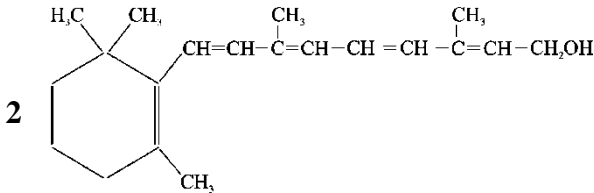
Torlu qişada bu reaksiya işıq şüalarını təsirindən *trans*-izomerləşmə, qaranlıq təsirindən isə *sis*-izomerləşmə istiqamətində gedir (şəkil 1.1).

Məməli heyvanların (yırtıcılar müstəsna olmaqla) və insanın orqanizmində A vitamini karotinlərdən sintez edilə bilər. A vitamininin provitamini olan karotinlərin 3 növü – α -, β - və γ -karotinlər məlumdur; onlar bir-birindən kimyəvi quruluşlarına və bioloji fəallıqlarına görə fərqlənirlər; α - və γ -karotinin molekulunda bir, β -karotinin molekulunda isə iki β -ionon halqası vardır. β -karotinin bioloji fəallığı daha yüksəkdir. Çünki onun hər molekulunun parçalanması nəticəsində 2 molekul retinol əmələ gəlir. Karotinin A vitamininə çevrilməsi ilə nəticələnən reaksiya əsasən nazik bağırsağın divarında (enterositlərdə), az miqdarda isə qaraciyərdə gedir. Bu reaksiyada spesifik dioksigenaza (β -karotin-15,15-

dioksinaza) fermenti iştirak edir. Bu fermentin fəallığı qalxanabənzər vəzi hormonları nı n təsiri altı nda tənzim edilir.



β-karotin



A vitamini (retinol)

Uzun müddət Azərbaycan Dövlət Tibb Institutunun (indiki ATU) bioloji kimya kafedrası na rəhbərlik etmiş görkəmli alim A.S.Həsənovun öz əməkdaşları ilə birgə apardığı elmi-tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, karotin orqanizmdə A vitamininin provitamini funksiyası daşımayaqla bərabər, dəyişikliyə uğramamış şəkildə də biokimyəvi proseslərdə iştirak edə bilər. Karotin antioksidant təsirinə malik olub, membran lipidlərinin peroksidləşməsinin qarşısını alır və zədələnmiş toxumaların regenerasiyasını sürətləndirir.

A vitamininin metabolizmi. A vitamini və karotinoidlər nazik bağırsaqlardan sorulur; tokoferollar və doymamış üzvi turşular onların sorulmasını sürətləndirir. A vitamininin sorulması üçün bağırsaqlarda ödturşularının olması vacib şərtədir. Retinol bağırsağın selikli qişasında üzvi turşularla mürəkkəb efir əmələ gətirərək, xilomikronların tərkibində qan və limfa vasitəsilə nəql edilir. Bundan əlavə, retinol qan plazmasında olan retinolbirləşdirici zülalla birləşir və bu birləşmə şəklində toxumalara gətirilir. Retinolun bir hissəsi qaraciyərdə ehtiyat (depo) üçün saxlanılır, bir hissəsi isə retina və retinoy turşusuna qədər oksidləşdikdən sonra qlükuron turşusu ilə birləşmə şəklində ödvəsitəsilə bağırsaqlara ifraz edilir. Retinol gözün torlu qişasında retina çevrilir və rodopsin zülalının tərkibində işıq duyğusunda iştirak edir.

A vitamininin biokimyəvi funksiyaları. A vitamininin bütün formaları – retinol, retinal, retinoy turşusu və onların efirləri – bioloji aktiv maddələrdir. Onlar (retinoy turşusundan başqa) embrionun və böyüməkdə olan orqanizmlərin normal inkişafını və hüceyrə diferensiasiyasını, qığırdaq, sümük və epitel toxumalarının proliferasiya və regenerasiyasını tənzim edirlər; bundan əlavə, A vitamini görmə duyğusunun fotokimyəvi mərhələsində iştirak edir. Retinoy turşusu yuxarıda sadalanan proseslərdən yalnız sümüklərin və yumşaq toxumalarının inkişafını tənzim edir.

Gözün işığı hissetmə qabiliyyətinin tənzimində A vitamininin mühüm rolu vardır.

Müəyyən edilmişdir ki, gözün torlu qişasının peferik hissəsində yerləşən çöpsəkilli hüceyrələrdə tərkibinə A vitaminin aldehid forması (retinal) daxil olan və rodopsin adlanan xromoprotein vardır.

Rodopsin opsin zülalı ilə sis-retinalın kompleksindən ibarətdir. Onun tərkibindəki sis-retinal işıq şüalarının udulması sayəsində trans-formaya (trans-retinala) çevrilir.

Görmə sinirinin oyanması zamanı fotoreseptorlarda baş verən ion yerdəyişməsi sayəsində tərkibinə trans-retinal daxil olan rodopsin zülalı lizisə uğrayıb, opsin zülalı və trans-retinal əmələ gətirir. Bunun ardınca sərbəst şəkildə olan 11-trans-retinal yenidən 11-sis retinala çevrilir və sonuncunun opsin zülalı ilə birləşməsi sayəsində rodopsin zülalının strukturu bərpa olunur.

Rodopsin g-zülalla əlaqəli olan transmembran zülalıdır. Işıq dalğalarının udulması zamanı rodopsinin zülal hissəsi (opsin) konformasiya dəyişikliyinə uğrayır və çöpcük hüceyrələrində olan transdusin adlı zülal aktivləşir.

Transdusin g-zülalları ailəsinə mənsub olan fermentxassəli zülaldır. Bu zülalın təsirindən fəallığı tsiklik QMF-dən asılı olan fosfodiesteraza aktivləşir. Adı çəkilən ferment isə çöpsəkilli hüceyrələrdə tsiklik QMF-i azaldır. Bu zaman membranlarda olan natrium kanalları qapanır və hüceyrələrə Na^+ ionlarının daxil olması dayanır. Natriumun hüceyrələrdən xaricə çıxması (Na^+ , K^+ -ATF-azanın aktivləşməsi) sayəsində hüceyrələrin membranətrafi sahəsində hiper polarizasiya baş verir. Bu zaman fotoreseptorların tormozlayıcı mediatoru olan qlutamin turşusunun da hüceyrələrdən xaric olma sürəti azalır və bipolyar hüceyrələrdə sinir implusu yaranır.

Rodopsin zülalı zəif işıqlanma (alatoranlıq) şəraitində görmə hissənin saxlanması şərait yaradır. Gündüz vaxtı, yəni güclü işıq olan şəraitdə rodopsin parçalanır, işıqlanma zəiflədikdə isə rodopsinin ilkin strukturunun bərpası mühitdə gözün qaranlıq şəraitdə görməsinə şərait yaranır. Rodopsinin tam bərpa edilməsinə 30 dəqiqəyə qədər vaxt sərf edilir. Bu müddət ərzində görmə hissənin qaranlığa uyğunlaşması get-gedə artır və maksimal səviyyə çatır. Yaxşı işıqlanma olan şəraitdə çöpsəkilli hüceyrələr işıq spektrinin göy şüalara uyğun gələn dalğalarını daha yaxşı udur. Bu zaman çöpcükşəkilli hüceyrələr göy rəngli işıq şüalarının qəbul edilməsində kolbacıqşəkilli hüceyrələrlə birgə fəaliyyət göstərir.

Gözün torlu qişasının kolbacıqşəkilli hüceyrələrində tərkibinə görə rodopsinə bənzəyən yodopsin zülalı olur. Bu ad altında kolbacıqşəkilli hüceyrələrin rəng duyğusunu qəbul etməsini idarə edən müxtəlif zülalı maddələr birləşdirilir. Yodopsinin növmüxtəlifliyi haqqında mülahizələr gözün rəng duyğusunun üçkomponentli olması haqqında hipotozə əsasən yaranmışdır. Bu hipotezə görə yodopsinin ən azı 3 növü olmalıdır. Bu zülallar da tərkibinə retinal daxil olan xromoproteinlərdir. Onlara xlorolab, eritrolab və sianolab adları verilmişdir. Xlorolab adı altında işıq dalğalarının göy-yaşıl işıq (dalğa uzunluğu 430 nm) şüasına uyğun gələn hissəsini, eritrolab adı altında – sarı-qırmızı işıq dalğalarını (d.u. 515 nm), sianolab adı altında isə göy-yaşıl (540 nm) işıq dalğalarını udan yodopsin növləri nəzərdə tutulur. Qeyd etmək lazımdır ki, bu zülalların mövcudluğu haqqında olan fikirlər hələlik yalnız kolbacıq hüceyrələrinin müxtəlif növlərinin müxtəlif dalğa uzunluqlu şüaları udmasına əsaslanır. Onların isə hələlik yalnız ilk iki növünün mövcudluğu

haqqında təkzibedilməz elmi dəlillər əldə edilmişdir. Üçüncü növ (sianolab) yodopsinə uyğun gələn kolbacıqşəkilli hüceyrələr aşkar edilməmişdir.

Daltonizm (rəng korluğu) xəstəliyinin bəzi formaları kolbacıqşəkilli hüceyrələrdə yodopsin zülalı növlərindən birinin sintezinin anadangəlmə pozulması (sintez edilməməsi və ya qüsurlu şəkildə sintez edilməsi) ilə əlaqədardır.

A vitamininin hüceyrə bölünməsinə və diferensiasiyasına təsirinin mexanizmi hələlik tam aydınlaşdırılmayıb. Ola bilər ki, bu, replikasiya mexanizminin stimulyasiyası ilə əlaqədardır; sümüklərin böyüməsinin sürətlənməsini isə epifizar qığırdaqlarda xondriotinsulfat sintezinin tən-zimi ilə əlaqələndirirlər.

A vitamini və karotinoidlər antioksidant təsirinə malikdir. Onlar bioloji membranlarda olan lipidlərin peroksidləşməsinə ləngidirlər. Lakin bu cəhətdən onların fəallığı E vitamininə nisbətən zəifdir. Karotinoidlərin antioksidant təsirinin katarakta xəstəliyinin profilaktikasında böyük əhəmiyyəti vardır.

A vitamini çatışmazlığı nisbətən tez təzahür edən əlamətlərindən biri – gözün qaranlığa adaptasiya qabiliyyətinin pozulmasıdır. Buna hemeralopiya (gecə korluğu və ya toyuq korluğu) deyilir. Bundan əlavə, hipovitaminoz zamanı dərinin buynuz təbəqəsi və selikli qişalar zədələnir; epitel qişasının buynuzlaşması sürətlənir, arıqlama, cavan heyvanlarda və uşaqlarda boy inkişafının ləngiməsi müşahidə edilir. Orqanizmin yoluxucu xəstəliklərə müqavimət qabiliyyəti (immunitet) zəifləyir.

A vitamini çatışmazlığı nisbətən ağır olduqda xəstənin gözlərində üzvi dəyişikliklər törənir: əvvəlcə gözün buynuz qişasının quruması, yəni kseroftalmiya (yunanca *xeros* – quru, *ophthalmos* – göz) müşahidə edilir, daha ağır hallarda isə buynuz qişası nekrozlaşaraq dağılır; buna **keratomalyasiya** deyilir.

Kseroftalmiya göz yaş axacaqlarında olan epitel hüceyrələrinin hiperkeratozu nəticəsində törənir. Çünki bu zaman buynuzlaşmış epitel hüceyrələri axacağına mənəfəzini tutur, göz yaş ifrazı dayanır, nəticədə konyunktiva və buynuz qişası quruyur. Epitel hüceyrələrində buynuzlaşmanın sürətlənməsi (hiperkeratoz) isə A vitamininin iştirakı ilə keçən oksidləşmə-reduksiya proseslərinin hipovitaminoz şəraitində pozulması ilə əlaqədardır. Bunun nəticəsində epitel hüceyrələrində oksigen çatışmazlığı (hipoksiya) törənir, toxuma trofikası pozulur və buynuzlaşma prosesləri sürətlənir. Göz yaş kanalının tutulması isə bakterisid təsirə malik olan göz yaşının göz almasını təmizləməsinin qarşısını alır. Bunlar buynuz qişasının qurumasına və mikroorqanizmlərin təsiri nəticəsində yumşalaraq, xoralaşmasına (keratomalyasiya) səbəb olur. Bu dəyişikliklər uşaqlarda böyüklərə nisbətən asanlıqla meydana çıxır; dəyişikliklərin qarşısını almaq üçün xəstəyə mümkün qədər tez müddətdə (yəni gözdə üzvi dəyişikliklər törənənə qədər) A vitamini ilə müalicə təyin etmək lazımdır.

Orqanizmə uzun müddət fizioloji tələbatdan xeyli artıq miqdarda A vitamini daxil olduqda **hipervitaminoz** əlamətləri inkişaf edə bilər. Bu zaman xəstədə baş ağrısı, qusma, başgicəllənmə, əsəbilik, dərinin qabıq-

lanması və saçların tökülməsi, gözün iltihabi xəstəlikləri, iştahanın azalması, yuxusuzluq kimi əlamətlər müşahidə edilir. Daxili orqanlarda (qaraciyər, ürək, böyrəklər, diafraqma və b.) distrofiya törənir. Ağ ayı, suiti və morjun qaraciyəri A vitamini ilə xüsusən zəngin olduğuna görə, qidalanma üçün istifadə edilərkən asanlıqla hipervitaminoz törənir. Buna görə, həmin heyvanların qaraciyərindən qidalanma məqsədilə məhdud miqdarda istifadə edilir.

Tərkibində karotinoidlərin miqdarı çox olan meyvə və tərəvəz (kök, portağal, naringi və b.) və onların şirələri qidalanma məqsədilə həddindən artıq miqdarda qəbul edildikdə qan plazması və dərinin bəzi sahələri sarı rəngə boyanır. Bu vəziyyətə **karotinoz**, **ksantodermiya**, **ksantoz**, **dərinin karotin hiperxromiyası** kimi adlar verilmişdir. Adətən karotinoidlərin miqdarı plazmanın hər 100 ml-də 400 mkq-dan artıq olduqda dərinin rəngi dəyişir (norma –80-230 mkq). Bu zaman epidermisdə karotinoidlər toplanır; çox vaxt ovucun içərisinin, ayağaltının və qulaq sırtığına dərisi daha intensiv rənglənir, lakin nadir hallarda bütün bədən dərisi sarı rəngə boyana bilər. Hiperbilirubinemiya ilə əlaqədar olan həqiqi sarılıqlardan fərqli olaraq, ksantoz zamanı sklera və selikli qişaların rəngi normal olur.

Tərkibində artıq miqdarda karotinoidlər olan meyvə və tərəvəzin qəbulu saxlanıldıqdan sonra karotin hiperxromiyası tədricən keçib gedir.

Gündəlik tələbat. Ərzaq maddələrinin tərkibində A vitamininin miqdarı ya retinol ekvivalenti (yəni bütün vitamerlərin ümumi kütləsinin retinola görə mikroqram və ya milliqramla nisbi ifadəsi) ilə, ya da Beynəlxalq Vahidlərlə (BV) ifadə edilir. A vitamininin 1 Beynəlxalq Vahidi 0,3 mkq retinola və ya 0,344 mkq retinilasetata müvafiqdir. Yetkin yaşlı şəxslərin A vitamininə gündəlik tələbatı 1,5 mq-dır (5000 BV); hamilə qadınlar gün ərzində qida vasitəsilə bir qədər artıq – 2 mq (6600 BV), uşaq və yeniyetmələr isə, bədən kütləsindən asılı olaraq, 0,5 – 1,5 mq (1650-5000 BV) A vitamini almalıdırlar. Yuxarıda göstəriləyi kimi, orqanizmin A vitamininə tələbatı karotinlərin hesabına da ödənilə bilər; lakin ərzaq maddələrinin tərkibində A vitamini tamamilə olmadıqda, orqanizm nə qədər vitamin almalıdırsa, ona nisbətən ən azı 2 dəfə çox (2-5 mq) karotin qəbul etməlidir. Çünki karotinlər bağırsaqlardan A vitamininə nisbətən çətin sorulur.

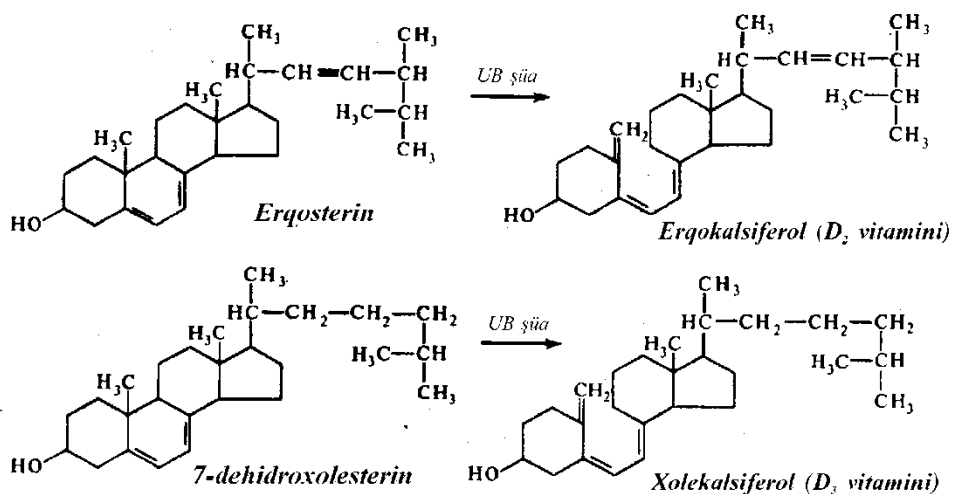
Təbii mənbələri. Bütün heyvan mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində A vitamini olur. Lakin heyvanların, xüsusən dəniz məməliləri və balıqlarının qaraciyəri A vitamini ilə xüsusən zəngindir. Qaramalının qaraciyərinin hər 1 q-da 500 BV, donuz qaraciyərinin hər 1 q-da 200 BV A vitamini vardır. Karotinlə zəngin olan bitki mənşəli qida maddələri də (kök, itburnu, balqabaq, gilə, yaşıl yarpaqlı tərəvəz bitkiləri, ispanaq, yaşıl kələm) orqanizmi A vitamini ilə təmin edə bilər. Bundan əlavə, kərə yağında, süddə və yumurta sarısında kifayət qədər karotin vardır.

1.5.2. D VİTAMİNİ (KALSİFEROL, ANTİRAXİT VİTAMİNİ)

D vitamini çatışmazlığı nəticəsində törənən raxit xəstəliyinin əlamətləri haqqında məlumata antik dövrün həkimlərinin (Efesli Soran, Klavdi Qalen və b.) əsərlərində rast gəlinir. Lakin bu xəstəliyin fəsilə əlaqəsini, yəni qış aylarında daha asanlıqla əmələ gəldiyini ilk dəfə 1843-cü ildə Elzesser aşkar etmişdir. 1919-cu ildə K. Quldçinski ultrabənövşəyi şüalarının raxit əleyhinə təsir etdiyini aşkara çıxarmış, 1922-ci ildə isə Mak-Kollum D vitaminini kəşf etmişdir.

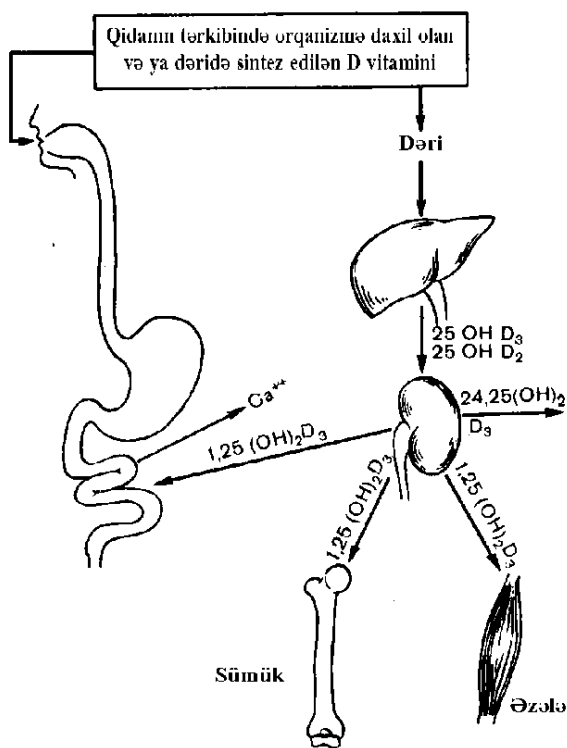
D vitamininin bioloji aktiv formaları və onların kimyəvi təbiəti. D vitamini adı altında bioloji fəallığına görə bir-birinə oxşar olan bir neçə sterin birləşməsi nəzərdə tutulur. Bu vitamerlərdən erqokalsiferolun (D₂) və xolekalsiferolun (D₃) bioloji fəallığı xüsusən yüksəkdir. D vitamini insan və heyvanların dərisində günəş şüalarını n tərkibində olan 280-320 nm dalğa uzunluqlu ultrabənövşəyi şüalarının təsiri nəticəsində müvafiq provitaminlərdən əmələ gəlir. Burada bitki mənşəli provitamin-erqosterin erqokalsiferola (D₂ vitamini), heyvan mənşəli provitamin-7-dehidroxolesterin isə xolekalsiferola (D₃ vitamini) çevrilir:

D₃ vitamininin bioloji fəallığı D₂ vitamininə nisbətən yüksəkdir. Bu vitamerlərin hər ikisi 115-117°C temperaturda əriyən, suda həll olmayan, yağda, efirdə, xloroformda və b. üzvi həlledicilərdə yaxşı həll olan kristalşəkilli, rəngsiz maddədir. D vitamininin bioloji fəallığı nisbətən az olan vitamerləri (D₄, D₅, D₆ və D₇) orqanizmdə ulğtrabənövşəyi şüalarının təsiri altında bitki mənşəli provitaminlərdən – dihidroerqosterindən (D₄), 7-dehidrositosterindən (D₅), 7-dehidrostiqmasterindən (D₆) və 7-dehidrokampesterindən əmələ gəlir.



D vitamininin metabolizmi. Qidanın tərkibində olan kalsiferollar nazik bağırsaqlardan öd turşularını n köməyi ilə sorulur. Onlar buradan xilomikronların tərkibində qana keçir və qarın venası vasitəsilə qaraciyərə gətirilir. Dəridə əmələ gələn endogen mənşəli kalsiferollar da metabolizmin sonrakı mərhələsini yalnız qaraciyərə gətirildikdən sonra davam etdirir. D vitamini epidermisdən qanın tərkibində qaraciyərə spesifik kalsiferol-lirəşdirici zülal – transkalsiferinlə birləşmə şəklində gətirilir. D vitamini epidermisdən qanın tərkibində qaraciyərə spesifik kalsiferolbirləşdirici zülal –

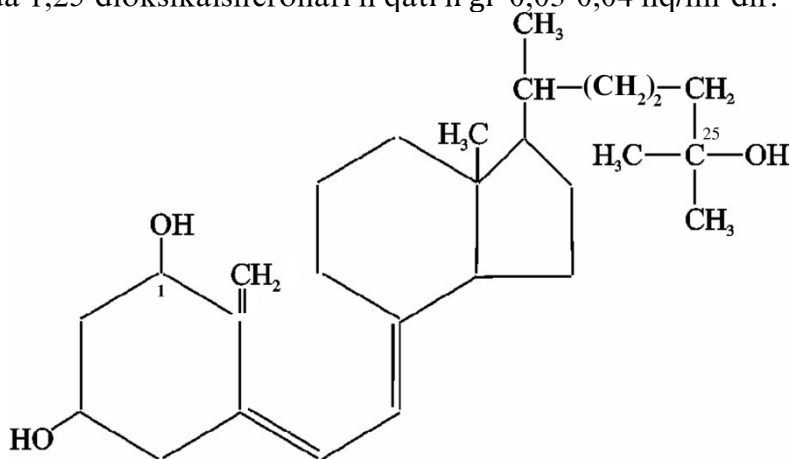
transkalsiterinlə birləşmə şəklində gətirilir. D vitamininin vitamerlərinin heç biri orqanizmdə biokimyəvi proseslərə dəyişikliyə uğramamış şəkildə təsir göstərə bilmir. Həm xolekalsiferol, həm də erqokalsiferol qaraciyər hüceyrələrinin (hepatositlər) endoplazmatik şəbəkəsində **xolekalsiferol-25-hidroksilaza** fermentinin təsirinə məruz qalıb, müvafiq olaraq, 25-hidroksixolekalsiferola və 25-hidroksierqokalsiferola çevrilir. Bunlar qan plazmasında spesifik xolekalsiferolbirləşdirici zülalla kompleks şəklində böyrəklərə gətirilir və kalsiferol-1-hidroksilaza fermentinin təsirindən oksidləşərək, 1,25-dihidroksikalsiferollara çevrilir (şəkil 1.2). Bu birləşməyə kalsitriol da deyilir. Kalsiferol-1-hidroksidaza kalsiferolun orqanizmdaxili sintezini limitləşdirən fermentdir. Parathormon bu fermentin sintezini induksiya edir və bu yolla kalsitriol sintezini sürətləndirir. Hiperkalsiemiya zamanı kalsiferol 1- α -hidroksilazanın aktivliyi azalır, 24- α -hidroksilazanın aktivliyi isə artır. Bunun nəticəsində böyrəklərdə 24, 25 (OH) $_2$ D $_3$ əmələ gəlir.



Şəkil 1.2. Orqanizmdə D vitamininin fəallaşması (sxem)

Kalsitriolun əmələ gəlməsində iştirak edən fermentlərin hər ikisi katalitik təsirinə görə monooksigenazalar qrupuna aiddir. Kalsitriollar (1,25-dioksixolekalsiferol və 1,25-dioksierqokalsiferol) kalsiferolların əsas bioloji fəal formalarıdır; D vitamininin bütün bioloji funksiyaları əslində kalsitriollar vasitəsilə həyata keçirilir. Müasir tədqiqatçıların əksəriyyəti kalsitriolları hormon, onların sələfi olan D vitaminini isə ekzogen mənşəli prohormon hesab edir. 1,25-Dioksikalsiferolların biosintezinin

tənzimində kalsium və fosforun plazmadakı qatılığını və paratiroid hormon (parathormon) sekresiyasının mühüm rolu vardır. Paratiroid hormonu isə 1,25-dioksikalsiferolları nın sintezinin stimulyatoru olduğuna görə, onlara münasibətdə, hipofizin “trop” hormonlarına bənzətmək olar. Plazmada 1,25-dioksikalsiferolları nın qatılığını 0,03-0,04 nq/ml-dir.



1,25 - dioksikalsiferol (kalsitriol)

Kalsitriol onikibarmaq bağırsaqda və nazik bağırsağın proksimal hissəsində kalsiumun və fosfatların absorpsiyasını artırır, böyrəklərdə həmin ionların reabsorpsiyasını stimullaşdırır, skelet əzələlərinin tonusunda saxlanması, sinir impulslarının nəql edilməsində iştirak edir, immun reaksiyaları modullaşdırır. Kalsitriolun təsirindən parathormonun sekresiyası tormozlanır.

Kalsitriolun hədəf-hüceyrələrə təsiretmə mexanizmi steroid hormonların təsir mexanizminə oxşardır. Bu bioloji aktiv maddə hüceyrə membranlarından keçib, hüceyrədaxili reseptorlarla hormon-reseptor kompleksləri əmələ gətirir. Həmin komplekslər isə struktur genlərin transkripsiyasını induksiya etmək yolu ilə zülal strukturlu spesifik vasitəçilərin sintezinə səbəb olurlar. Məsələn, bağırsaq hüceyrələrində kalsitriol kalsiumnəqlədiyi zülalın sintezini induksiya edir. Bu zülal isə Ca^{2+} ionlarının bağırsaq boşluğundan epitel hüceyrələrinin daxilinə keçməsinə, oradan isə Ca^{2+} və fosfat ionlarının qana nəql edilməsinə şərait yaradır. Böyrəklərdə kalsitriolun təsirindən Ca^{2+} və fosfat ionlarının reabsorpsiyası stimulyasiya edilir. Sümük toxumasının matriksində isə kalsitriol amorf kalsium-fosfatın və hidroksiapatit kristallarının əmələ gəlməsini stimulyasiya edir. Bundan əlavə, hipokalsiemiya şəraitində kalsitriol kalsiumun sümük toxumasından mobilizasiyasını sürətləndirir.

Beləliklə, D vitamininin əsas funksiyası 1,25-dioksikalsiferollara çevrildikdən sonra kalsium və fosforun hüceyrə membranlarından keçməsinə və bu yolla da onların qandakı miqdarını tənzim etməkdən ibarətdir. Bu funksiya 3 əsas proses vasitəsilə həyata keçirilir: 1) kalsium və fosforun nazik bağırsaqlardan sorularaq, selikli qişanın epitel hüceyrələrindən keçməsi; 2) kalsiumun sümük toxumasından

rezorbsiyaya uğradı laraq, səfərbər edilməsi; 3) böyrək borucuqları nda kalsium və fosforun reabsorbsiyası .

D vitamini çatı şmazlı ğı şəraitində orqanizmdə baş verən dəyişikliklərin əsası nı sümük toxuması nda minerallaşma prosesinin pozulması təşkil etsə də, elmi tədqiqatlarda bu vitaminin sümüklərin kirəcləşməsi prosesində bilavasitə iştirak etdiyini göstərən fakt əldə edilməmişdir. Lakin belə hesab edilir ki, D vitamininin əsas funksiyalarından biri sümük toxumasının fizioloji yeniləşməsi ilə əlaqədardır. Görünür, raxit xəstəliyi zamanı sümüklərin yumşalması (burada kirəcləşmənin pozulması) plazmada kalsium və fosforun azalması ilə əlaqədardır. Normal şəraitdə isə D vitamininin sümüklərdə kirəcləşmə prosesinə təsiri qanda kalsium və fosfatların artımı ilə əlaqədar ola bilər. Vitamin çatı şmazlı ğı nəticəsində törənən hipokalsiemiya qalxanabənzərətrafi vəzilərin funksiyası nı n artması na səbəb olur; bu vəzinin hormonu (parathormon) artı q miqdarda sekresiya edildikdə sümüklərdə osteoklast hüceyrələr fəallaşır, rezorbsiya prosesləri sintez proseslərinə nisbətən üstünlük təşkil edir; sümüklərin əsas zülali maddələrinin sintezi pozulur və onlara mineral maddələrin çökməsi zəifləyir, kalsiumun sümüklərdən qana keçmə sürəti artır. D vitamininin əsas funksiyası isə qanda kalsiumun və fosfatları n qatılı ğı nı n artırı lması ndan ibarətdir.

Avitaminozu. D vitamini çatı şmazlı ğı uşaqlarda raxit xəstəliyinin inkişafı na səbəb olur. Bu xəstəlik zamanı orqanizmdə D vitamininin tən- zim etdiyi bütün proseslər pozulur, yəni kalsium və fosforun bağı rsaqlar- dan sorulması nı n və böyrək borucuqları ndan reabsorbsiyası nı n sürəti azalı r; bunun nəticəsində qanda kalsium və fosfor azalı r, sümüklərin minerallaşması pozulur.

Raxit xəstəliyinin başlanğı cı nda sinir sisteminin funksiyası nda dəyi- şikliklər müşahidə edilir; uşaq əsəbi olur, tez-tez ağlayı r, həddindən artı q tərliyəyir. Lakin xəstəliyin ən səciyyəvi əlamətləri sümüklərdə baş verən dəyişikliklərdən ibarətdir. Körpə uşaqları n əmgəkləri uzun müddət bitiş- mir, kəllə sümükləri yumşalı r, qabı rğalar yumşaldı ğı na görə, döş qəfəsi deformasiyaya uğrayı r və tənəffüs zamanı kifayət qədər genişlənmək imkanı nı itirir. Bu, tənəffüs sisteminin funksiyası nı n da pozulması na səbəb olur. Döş qəfəsinin deformasiyası nı n nəticələrindən biri də qan dövranı nı n pozulması dı r; qaraciyərdə və qapı venası nda durğunluq olduğuna görə, qarı n boşluğu orqanları nı n da funksiyası pozulur; bunun nəticəsində bağı rsaqlarda sorulma prosesi pozulur, meteorizm və bağı r- saq iltihabı (enterokolit) inkişaf edir; qarını n ölçüləri böyüyür.

D vitamini çatı şmazlı ğı yaşlı şəxslərdə də sümüklərin deminerali- zasiyası na səbəb ola bilər. Bu proses osteomalyasiya (sümüklərin yumşal- ması) adları nı .

Hipervitaminozu. Həddindən artı q yüksək dozada D vitamini qəbul edən uşaq orqanizmində skeletin inkişafı pozulur; sümüklər (xüsusən epifiz nahiyəsi) qalınlaşır, onların boylama istiqamətdə inkişafı dayanır; əmgəklər vaxtı ndan əvvəl sümükləşir; bunun nəticəsində mikrosefaliya törənir və kəllədaxili təzyiq artır. D vitamininin hipervitaminozu zamanı qanda kalsium və fosforun qatılı ğı kəskin surətdə artır. Bunun nəticəsində daxili orqanlarda və əzələlərdə

kirəcləşmə baş verə bilər. Bu dəyişikliklər aşağıdakı proseslərlə əlaqədardır: D vitamininin aktiv formasının təsiri altında kalsiumun bağırsaqlardan sorulması və böyrəklərdə reabsorbsiyası sürətlənir; hiperkalsiemiya nəticəsində əks-əlaqə mexanizmi üzrə qalxanabənzerətrafi vəzilərin funksiyası tormozlanır; parathormonun hiposekresiyası isə böyrək borucuqlarında fosforun reabsorbsiyasının artmasına səbəb olur; beləliklə, qanda fosfatların da miqdarı artır. Hiperkalsiemiya və hiperfosfatemiya şəraitində qələvi mühitdə çətin həll olan kalsium-fosfat əmələ gəlir. Kalsium-fosfat böyrək yumaqcıqlarında filtrasiya prosesi zamanı çöküntüyə keçərək, böyrəklərin kirəcləşməsinə səbəb olur və başqa yumşaq toxumalarda da (daxili orqanlar, damarların divarları və s.) toplanır. Beləliklə, toxumalarda kalsinoz inkişaf edir və sklerotik dəyişikliklərin inkişafına şərait yaranır.

Orqanizmin D vitamininə gündəlik tələbatı. D vitamininin bioloji fəallığı Beynəlxalq vahidlərlə ölçülür. 0,025 mkq erqoxolekalsiferolun və ya xolekalsiferolun fəallığı 1 BV-yə müvafiq gəlir. 25-oksixolekalsiferolların bioloji fəallığı kalsiferollardan 1,5-2 dəfə, 1,25-dioksixolekalsiferolların fəallığı isə 5-10 dəfə çoxdur. Hamilə qadınlar, süd əmizdirən analar və uşaqlar gündə 400-500 BV (10-12,5 mkq) D vitamini almalıdırlar. Yetkin yaşlı şəxslərin D vitamininə tələbatı uşaqlara nisbətən 4-5 dəfə azdır.

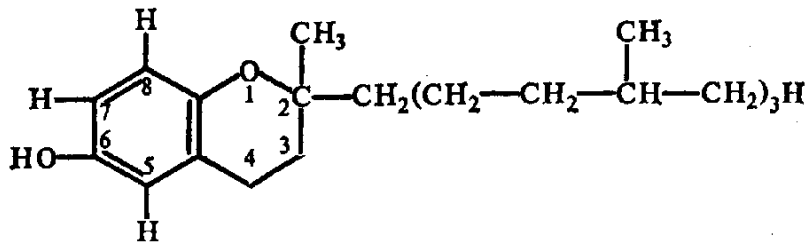
Təbii mənbələri. İnsanın gündəlik qida rasionuna daxil olan ərzaq maddələrinin tərkibində D vitamini olduqca azdır (orqanizmin bu vitaminə tələbatı əsasən günəş şüasının təsiri altında dəridə sintez edilən kalsiferollar hesabına ödənilir). D vitamini balıq qaraciyərində, kürüsündə və balıq yağında xüsusilə çox olur. Buna görə, raxit xəstəliyinin profilaktikası məqsədilə balıq yağından istifadə edilir. Quruda yaşayan heyvanların qaraciyərində, ətində, yumurta sarısında, kərə yağında və süddə D vitamininin miqdarı balıqlardakına nisbətən dəfələrlə azdır. İnsan D vitamininə olan ehtiyacının bir hissəsini bitki mənşəli ərzaq maddələrinin (günəbaxan yağı, zeytun yağı və s.) tərkibində olan erqosterinin hesabına ödəyə bilər.

1.5.3. E VİTAMİNİ (ANTİSTERİLLİK VİTAMİNİ, TOKOFEROL)

1921-ci ildə Q.Ivens sübut etmişdir ki, qarışıq ərzaq maddələri ilə qidalanan heyvan orqanizmi qidanın tərkibində normal çoxalma üçün vacib olan bioloji aktiv maddə alır. Onun təcrübələri göstərmişdi ki, tərkibinə süd, dəmir preparatları və maya göbələkcikləri (B qrupu vitaminlərinin mənbəyi kimi) əlavə edilmiş sintetik qida maddələri ilə qidalandırılan dişi siçovullarda mayalanma qabiliyyəti olsa da, dölün inkişafı pozulur və spontan abort baş verir; erkək siçovulların isə nəsil-törətmə qabiliyyəti təmənilə itir, onlarda cinsiyyət hormonlarının sintezi və spermatogenez prosesi pozulur, əmələ gələn spermatozoidlərin hərəkət və mayalandırma qabiliyyəti olmur. Heyvanların qidasına çoxlu kərə yağı əlavə edildikdə yuxarıda təsvir edilən dəyişikliklər aradan qalxırdı. Tədqiqatçı həmin bioloji aktiv maddəni E vitamini (nəsil-törətmə amili, anti-sterillik amili) adlandırdı.

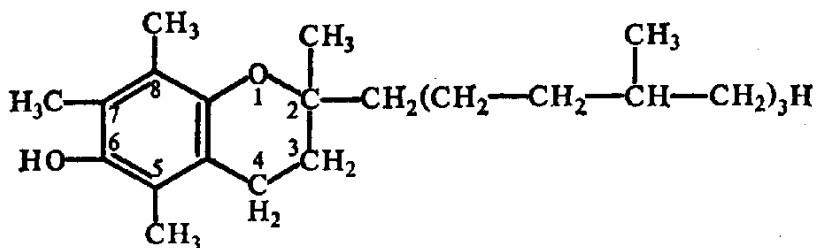
E vitamininin kimyəvi təbiəti və fiziki-kimyəvi xassələri. 1936-cı ildə Q.Ivens buğda rüşeymindən alınan yağın sabunlaşmayan fraksiyasının E vitamininə məxsus xassələrə malik olduğunu müəyyən etmişdir. Tədqiqatçılar həmin yağın hidroliz etmək yolu ilə təmiz halda E vitaminini əldə etməyə müvəffəq olmuşlar. Empirik formulu $C_{29}H_{50}O_2$ olan bu maddəyə tokoferol (yunanca: tokos – nəsil, phero – daşınıram) adı verilmişdir. 1938-ci ildə Emerson öz əməkdaşları ilə birlikdə quruluşca bir-birinə oxşayan və bioloji təsirinə görə E vitamininə müvafiq gələn 3 maddə – α -, β - və γ -tokoferollar əldə etmişdir. Elə həmin ildə Karrer α -tokoferolu sintez yolu ilə (trimetilhidroksinon və fenilbromiddən) almağa müvəffəq olmuşdur. İndiyə qədər tokoferolların 5 növü aşkar edilmişdir. Bunlar α -, β -, γ -, δ - tokoferollar və 8-metiltokotrienol adlanırlar.

Bütün tokoferollar kimyəvi quruluşlarına görə, tokolun [2 metil-2 (4', 8', 12'-trimetiltridesil)-xroman-6-ol] törəmələridir. Yəni bunlara tərkibinə 16 karbon atomundan ibarət doymuş izoprenoid zənciri ilə 6-oksixromanın 2-ci karbon atomuna metil qrupu birləşmiş formasının törəməsi kimi baxmaq olar.



Tokol [2 metil-2 (4', 8', 12'-trimetiltridesil) –xroman-6-ol]

Tokoferolların müxtəlif növləri bir-birindən molekul zəncirindəki aromatik halqaya (6-oksixroman) birləşmiş metil qruplarını sayına və vəziyyətinə görə fərqlənir. Onların bioloji obyektlərdə ən geniş yayılmış nümayəndəsi olan α -tokoferol molekulunda 5-ci, 7-ci və 8-ci karbon atomları metil qrupu ilə birləşmiş vəziyyətdədir (5,7,8-trimetiltokol).



α - tokoferol (5,7,8-trimetiltokol).

β -, γ -, δ - tokoferolları müvafiq surətdə 5,8-dimetiltokol, 7,8-dimetiltokol və 8-metiltokol adlandırmaq olar.

Bütün tokoferollar otaq temperaturunda açıq-sarı rəngli yağabənzər maye şəkilində olur. α -Tokoferolun ərimə temperaturu $2,5-3,5^{\circ}C$ -dir. Tokoferollar suda həll olmur, üzvi həlledicilərdən xloroformda, efirdə, heksanda, petroleum efirində yaxşı, aseton və spirtə isə nisbətən pis həll

olur. Onları n hər birinin molekulunda 3 asimmetrik mərkəz vardı r. Buna görə hər bir tokoferolun 8 stereoisomeri və 4 rasemik izomeri olur. Təbii α -tokoferolun bütün stereoisomerləri D-konfuqurasiyalı olduğuna görə, D- α -tokoferol adlandırılmalıdır.

Tokoferollar turşularla reaksiyaya girib, efir birləşmələri əmələ gətirirlər. Bunlardan ən əhəmiyyətli α -tokoferolasetatdır. Bu birləşmədən dərman kimi istifadə edilir.

E vitamininin metabolizmi. E vitamini nazik bağırsaqlardan sorulur. Bütün yağda həll olan vitaminlər kimi, E vitamininin sorulması üçün də bağırsaqlarda lipidlərin və öd turşularının olması vacibdir. Bağırsaqdan sorulan E vitamini xilomikronların tərkibində limfa yolları vasitəsilə nəql edilərək, ümumi venoz sistemə gətirilir və qan plazmasını lipoprotein fraksiyasında orqan və toxumalara daşır. Tokoferol toxumalarda hüceyrə membranlarına daxil olub, burada toplanır. Piy toxumasında, qaraciyərdə və eninəzolaqlı əzələlərdə tokoferolun miqdarı daha çox olur. Həzm sisteminə düşən tokoferolun sorulması hissi orqanizmdən nəcisə xaric olur; mənimsənilmiş tokoferolun metabolizmə uğraması nəticəsində tokoferon turşusu əmələ gəlir və həmin turşu qaraciyərdə suda yaxşı həll olan qlükuronidlərinə çevrildikdən sonra, orqanizmdən böyrəklər vasitəsilə xaric edilir.

E vitamininin biokimyəvi funksiyaları. E vitamininin molekulyar səviyyədə göstərdiyi təsirin konkret mexanizmləri tam incəliklərinə qədər öyrənilməyib. Tokoferolun biokimyəvi rolunu onun çatışmazlığı şəraitində baş verən dəyişikliklərə əsaslanmaqla izah etməyə cəhd göstərən fərziyyələr arasında ən çox diqqət cəlb edən – antioksidant fərziyyəsidir. Bu fərziyyəyə görə, tokoferollar orqanizmdə bioloji antioksidant funksiyası daşıyırlar. Yəni onların təsiri nəticəsində sərbəst radikallar inaktivləşir və iqiqat rabitələrinə malik olan (doymamış) lipid molekulları ilə oksigen arasında baş verən qeyri-fermentativ sərbəstradikallı peroksidləşmə reaksiyalarını qarşısını alır. Məlumdur ki, doymamış lipidlər hüceyrələrin və hüceyrə orqanoidlərinin lipoprotein membranının əsas komponentidir; E vitamini çatışmazlığı nəticəsində bu birləşmələrin peroksidləşməsinin sürətlənməsi bioloji membranların funksiyalarını pozulmasına və hüceyrələrin zədələnməsinə səbəb olur. Beləliklə, E vitamini çatışmazlığını biokimyəvi, morfoloji və klinik təzahürləri məhz membran lipidlərinin peroksidləşmə sürətinin artması ilə əlaqələndirir.

Lipidlərin peroksidləşmə reaksiyalarını tənzimində E vitamini ilə selen mikroelementi əlaqəli şəkildə iştirak edir. Selen lipid peroksidlərini inaktivləşdirən qlutationperoksidaza fermentinin kofaktorudur. Tokoferol A vitaminini də peroksidləşmədən mühafizə edir və onun bioloji fəallığını artırır. Bunlardan əlavə, tokoferol genlərin transkripsiyası mexanizmini tənzim edir, ubixinonun metabolizmində iştirak etməklə, bioloji tənəffüs prosesində elektron və protonların daşınmasını nizamlayır. Lakin bu proseslərin mexanizmi hələlik kifayət qədər aydınlaşdırılmayıb.

Avitaminozu. İnsan qida maddələrinin (xüsusən bitki yağlarını) tərkibində orqanizmin tələbatına müvafiq miqdarda E vitamini alır. Buna

görə insanda E vitamini çatı şmazlı ğı na rast gəlinmir. Yalnız yarı mçı q doğulmuş uşaqlarda bəzən E vitamininin hipovitaminozu ilə əlaqədar olan hemolitik anemiya müşahidə edilir. Bu, eritrositlərin membranını n davamsız olması və sərbəst radikalların təsirindən asanlıqla parçalanması ilə əlaqədardır. Yarı mçı q doğulmuş uşaqlarda təsadüf edilən retinopatiyaların və görmə zəifliyinin bəzi növləri də tokoferol çatı şmazlı ğı ilə əlaqədar ola bilər.

Siçovullar üzərində aparılan təcrübələrdən aydın olmuşdur ki, E vitamini çatı şmazlı ğı embriogenozun pozulmasına və reproduktiv orqanların distrofiyasına səbəb olur. Nəticədə heyvanlarda sterillik (nəsiltörətmə qabiliyyətinin itməsi) törənir. Dişi heyvanlarda yumurtalıqlar müəyyən dəyişikliyə uğrasa da, mayalanma pozulmur. Lakin çift zədələndiyinə görə, dölün inkişafı başa çatmır. Erkək heyvanların cinsiyyət vəziləri atrofiyaya uğrayır və tam sterillik törənir. Bunlardan əlavə, E vitamini çatı şmazlı ğı əzələ distrofiyası, qaraciyərin piy infiltrasiyası və onurğa beyninin degenerasiyası kimi əlamətlərlə müşayiət edilə bilər. Bu zaman əzələlərdə miozin, qlikogen, kalium, maqnezium, fosfor və kreatin kəskin surətdə azalır, lipidlər və natrium xlorid isə artır; əzələlərin distrofik dəyişiklikləri hərəkət məhdudlaşması ilə müşayiət edilir.

Normal halda qan serumunun hər 100 ml-də 0,8-1,2 mq-a qədər tokoferol olur. Bu göstərici insan orqanizminin E vitamini ilə təmin edilməsinin əsas təzahürüdür. Yarı mçı q doğulmuş uşaqların qan serumunda bu vitaminin qatılı ğı 0,2-0,4 mq/100 ml-ə qədər enə bilər.

İnsan orqanizminin E vitamininə gündəlik tələbatı dəqiq müəyyənləşdirilməyib. Belə hesab edilir ki, orta bədən kütləsinə malik insan gündə qida vasitəsilə 10-15 BV E vitamini almalıdır. Ərzaq maddələrinin tərkibində yüksək dərəcədə doymamış üzvi turşuların artması E vitamininə tələbatı da artırır (təbii α -tokoferolun 1 mq-ı 1 BV hesab edilir; bu birləşmə qeyri-sabit olduğuna görə, bioloji fəallı ğı təyin etmək üçün d- α -tokoferolasetatdan istifadə etmək məsləhət görülür).

E vitamini təbiətdə geniş yayılmışdır. İnsan orqanizminin bütün toxumalarında (əsasən hüceyrə və hüceyrə orqanoidlərinin membranlarında) E vitamini olur. Qida maddələrindən bitki yağları E vitamini ilə xüsusən zəngindir. Bu vitaminə buğda rüşeymindən, qarğıdalıdan və pambıq çiyidindən alınan yağda daha çox təsadüf edilir. Günəbaxan yağında olan tokoferolların əksər hissəsini (60-80%) α -tokoferol təşkil edir; soya və qarğıdalı yağında olan E vitamininin isə 60-80%-i γ -tokoferoldan ibarətdir. Heyvan mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində tokoferollar nisbətən az olur (cədvəl 1.2.).

Cədvəl 1.2

Bitki yağlarında və bəzi ərzaq maddələrində tokoferolların nisbi miqdarı (hər 100 q ərzaq maddəsində milliqramlarla)
(R.N.Bunnell, 1965; W.N. Sebrell, 1972)

Ərzaq maddəsinin adı	Tokoferolların ümumi miqdarı	α -tokoferolun miqdarı
Buğda rüşeyminin yağı	100-400	84,8-209,3
Günəbaxan yağı	40-70	23-46
Pambıq yağı	50-100	10-54

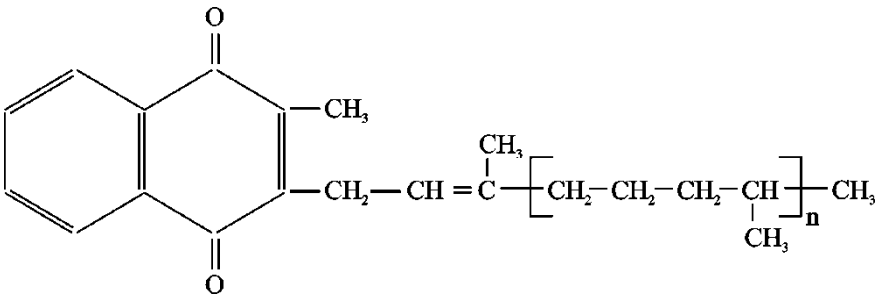
Qarğı dalı yağı	40-80	14,7-23,6
Soya yağı	50-160	6,4-24,2
Zeytun yağı	4,5-7,0	3,0-7,2
Kərə yağı	1,0	1,0
Mal qaraciyəri	1,62	0,63
Təzə noxud	1,73	0,55
Donuz piyi	0,59	0,53
Quru lobya	1,68	0,47
Mal əti	0,63	0,37
Təzə alma	0,51	0,31
Ağ çörək	0,23	0,10
Süd	0,093	0,036

1.5.4. K VITAMINI (ANTIHEMORRAGIYA VITAMINI, NAFTOXINONLAR)

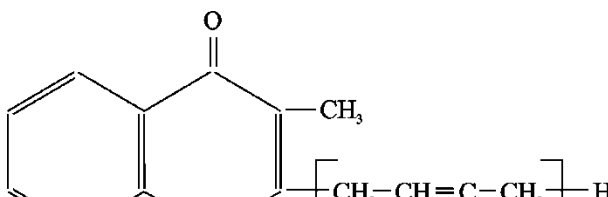
Elmi ədəbiyyatda K vitamini haqqında ilk məlumatı 1929-cu ildə Danimarka alimi X.Dam vermişdir. O, müşahidə etmişdir ki, tərkibində kifayət qədər B qrupu vitaminləri olan və balıq yağı ilə (A və D vitaminlərinin mənbəyi) zənginləşdirilən süni qida qarışığı ilə uzun müddət bəslənən quşlarda qanaxmaya meyli (koaqulopatiya) yaranır; çətənə toxumları isə bu quşlarda koaqulopatiyanı qarşısını alır. Bu müşahidələrə əsasən, çətənə toxumlarında olan və koaqulopatiyanı qarşısını alan naməlum maddəyə “K vitamini” adı verilmişdir. Sonralar məlum olmuşdur ki, bakteriyaların əksəriyyəti K vitaminini sintez edə bilir. K vitamininin kimyəvi quruluşu 1939-cu ildə müəyyən edilmiş (P.Karrer, E.A.Deyzi) və tezliklə bu vitamin kimyəvi sintez yolu ilə əldə edilmişdir.

K vitamininin kimyəvi quruluşu və fiziki-kimyəvi xassələri. K vitamini xassəsinə malik olan üzvi birləşmələrin molekullarına izoprenoid xarakterli yan zəncir ilə birləşmiş xinon daxildir. Bu vitaminin məlum olan 2 vitamerinin (K₁ və K₂ vitaminləri) molekulunun tsiklik hissəsində 2-metil-1,4-naftoxinon qalığı vardır.

Müxtəlif bioloji obyektlərdən alınan K vitaminləri bir-birindən yan zəncirlərinin tərkibinə görə fərqlənir. Bitki mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində olan vitamerə K₁ vitamini və ya filloxinon bağırsaq bakteriyalarını n həyat fəaliyyəti məhsulu olan vitamerə isə K₂ vitamini və ya menaxinon adı verilmişdir; sonuncular insan və heyvan orqanizmində naftoxinonların metabolizmi zamanı da əmələ gələ bilər.



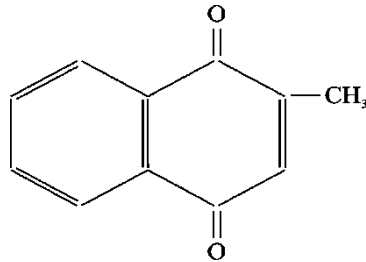
K₁ vitamini (filloxinon), 2-metil-3-fitil-1,4-naftoxinon



K₂ vitamini (menaxinon)

Təbii filloksinonun yan zəncirində 3 ədəd doymuş izoprenoid qalığı (n=3) olur. Bu vitamer otaq temperaturunda sarı rəngli yağbənzər maye olub, 20°C temperaturda bərk hala keçir. Onun yan zəncirində 1-dən 5-ə qədər izoprenoid qalığı olan sintetik analoqları məlumdur. Menoxinonları n yan zəncirində müxtəlif sayda izoprenil [-CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂-] qalıqları olur. Bitkilərdə 6, 7 və 9 izoprenil qalığına malik menaxinonlar aşkar edilmişdir. Menaxinon-7– 53,5-54,5°C temperaturda əriyən sarı rəngli kristalşəkilli maddədir.

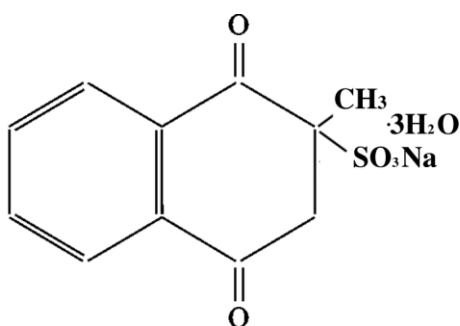
K vitamininin yan zəncirə malik olmayan sintetik analoqu da yüksək bioloji fəallığa malikdir. Bu birləşməyə K₃ vitamini (menadion, 2-metil-1,4-naftoxinon) adı verilmişdir. K₃ vitamini 106-106,5°C temperaturda əriyən limonu sarı rəngli kristallik maddədir.



K₃ vitamini (2-metil-1,4-naftoxinon, menadion)

K vitaminləri qrupuna aid olan bütün birləşmələr suda həll olmur, üzvi həlledicilərdə isə yaxşı həll olur. Hava oksigeninin təsirindən asanlıqla oksidləşir.

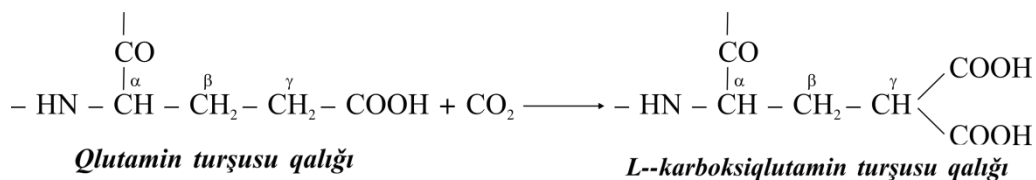
Yüksəkətkəmüllü heyvanları n və insanları n toxumaları nda menaxinonun 4 izoprenil qrupuna malik analoqu (menaxinon-4, K₂ vitamini) daha geniş yayılmışdır. Bu birləşmə toxumalarda həm K vitamininin qida vasitəsilə alınan təbii növlərindən, həm də onların sintetik analoqu olan K₃ vitaminindən sintez edilə bilər. Müasir təbabətdə K₃ vitamininin suda həll olan törəmələrindən qanaxmaları n qarşısını alan dərman vasitəsi kimi istifadə edilir. Bunlardan K₃ vitamininin (naftoxinonun) bisulfid törəməsinin natrium duzunu göstərmək olar. Əczaçılıq sənayesində vikasol adı ilə istehsal edilən bu dərman maddəsinin kimyəvi sintez üsulunu M.M.Şemyakinlə A.V.Palladin təklif etmişdir.



Vikasol (2,3-dihidro-2-metil,1,4-naftoxinon-2- natrium-sulfonat)

K vitamininin metabolizmi. Bütün yağda həll olan vitaminlər kimi, K vitamini də nazik bağırsaqlardan ödə turşularını və lipaza fermentinin təsiri altında sorulur, lakin onun suda həll olan analoglarını sorulması üçün bu şərait vacib deyil. K vitamini bağırsaqlardan qaraciyərə xilomikronların tərkibində daşınır, qan plazmasında albuminlərlə kompleks birləşmə əmələ gətirir, qaraciyər, dalaq və ürəkdə toplanır. Yuxarıda göstəriləni kimi, insan orqanizminə düşən K vitamininin əksər hissəsi (vitaminin növündən asılı olmayaraq) yan zəncirində 4 izoprenil qalığı olan formaya (menaxinon-4) çevrilir. Menaxinon-4 mübadilə prosesində oksidləşərək, suda həll olan son məhsullara çevrilir və orqanizmdən sidrin tərkibində xaric edilir.

Biokimyəvi funksiyaları. K vitamini qanın laxtalanma qabiliyyətini artırmaqla, orqanizmin qanıtırmədən mühafizə edilməsində həlledici rol oynayır. Bu vitamin qanın laxtalanma amillərindən protrombinin (laxtalanmanın II amili), prokonvertinin (VII amil), Kristmas amilinin (IX amil) və Stüart amilinin (X) sintezini stimulyasiya edir; protrombinin sələfi olan preprotrombin adlı zülali maddənin protrombinə çevrilməsi prosesində iştirak edir. K vitamininin yuxarıda adları çəkilən prokoagulyantların biosintezində rolunun tədqiqi sayəsində aydın olmuşdur ki, bu vitamin həmin zülali maddələrin ilkin formalarını tərkibində olan qlutamin turşusu qalıqlarının γ -karboksilləşmə reaksiyasına uğrayaraq, γ -karboksiqlutamin turşusu qalıqlarına çevrilməsi ilə nəticələnən biokimyəvi reaksiyada koferment kimi iştirak edir. Yəni yuxarıda adları çəkilən prokoagulyantların (məsələn, protrombinin) sintezi prosesində polipeptid zəncirinə daxil olan qlutamin turşusu qalıqları K vitamininin koferment kimi iştirakı şəraitində karbon qazı ilə birləşib, γ -karboksiqlutamin turşusu qalığına çevrilir (reaksiyada CO_2 mənbəyi kimi HCO_3^- anionları iştirak edir).



Göstərilən reaksiya nəticəsində prokoagulyant (qeyri-aktiv laxtalanma amili) molekullarının müvafiq hissələri Ca^{2+} ionları ilə birləşmək imkanı əldə edir. Kalsiumla birləşmə reaksiyası isə laxtalanma prosesinin vacib

şərtlərdən biridir. Bundan əlavə, K vitamini sümük toxumasında kalsiumla birləşmək qabiliyyətinə malik olan **osteokalsin** adlı qlikoprotein təbiətli zülali maddənin və digər kalsiumbirləşdirici zülalları n molekul zəncirlərində olan qlutamin turşusu qalıqları nı n γ -karboksilləşmə reaksiyaları nda iştirak edir.

K vitamini balansını n pozulmaları . İnsanda K vitamininin ilkin avitaminozuna nadir hallarda təsadüf edilir. Çünki, adətən insanı n həm gündəlik istifadə etdiyi ərzaq maddələrinin tərkibində kifayət qədər K vitamini olur, həm də bu vitamin bağırsağ bakteriyaları nı n həyat fəaliyyəti nəticəsində əmələ gəlir. Yenidoğulmuş uşaqlarda ilkin hipovitaminoz nisbətən çox müşahidə edilir. Bu, həm südün tərkibində K vitamininin cüzi miqdarda olması ilə, həm də yenidoğulmuşları n bağırsaqları nda K vitamini sintez edən mikrofloranı n yaranmaması ilə əlaqədardır. K vitamininin endogen (ikincili) hipovitaminozuna bağırsaqlarda sorulmanı n pozulmaları (öd və pankreas şirəsinin çatışmazlığı), bağırsağı n ishalla müşayiət edilən xəstəlikləri, qaraciyərin kəskin və xronik xəstəlikləri, qanı n laxtalanması nda iştirak edən amilərin sintezini blokada olan dərman vasitələrinin təsiri səbəb ola bilər.

Orqanizmə kifayət qədər K vitamini daxil olmadı qda qanaxmaya meyli törənir, normal insan üçün əhəmiyyətsiz hesab edilən travmalar zamanı dərialtı qansızmalar əmələ gəlir. Bundan əlavə, oynaqlara və gözün torlu qişasına qansızma, burun qanaxmaları, quru qida maddələrinin çeynənilməsi zamanı diş ətinin qanaması kimi hallar müşahidə edilir. Yenidoğulmuşlarda K hipovitaminozu zamanı melena (qanlı nəcis ifrazı), sümüküstlüyünün altına qansızma, sidik-cinsiyyət yolları ndan, ağciyərlərdən, göbək ciyəsindən qanaxma baş verə bilər. Bu zaman plazmada protrombinin qatılığı azalır, qanı n laxtalanma müddəti artır; anemiya inkişaf edir. Yenidoğulmuşlarda K vitamini çatışmazlığını n ağrılaşmaları ölümlə də nəticələne bilər.

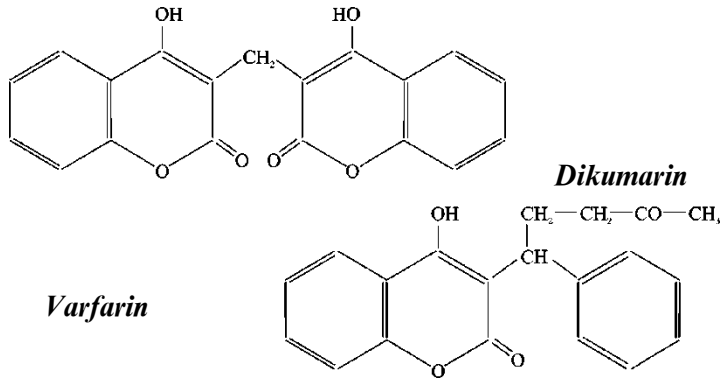
K vitamininin böyük dozaları hipervitaminoz əlamətləri törədə bilər: bu zaman eritrositlərdə oksidləşmə-reduksiya fermentlərinin fəallığı dəyişir, hemoqlobinin methemoqlobinə çevrilmə sürəti artır və eritrodiarez (hemoliz) prosesi sürətlənir. Buna görə, ana bətnində və doğuşdan sonrakı dövrdə yüksək dozada K vitamini alan yenidoğulmuşda hemolitik anemiya törənə bilər. Tibbi ədəbiyyatda K vitamininin yüksək dozaları nı n qaraciyər hüceyrələrinə də zədələyici təsir göstərdiyi haqda məlumatlara rast gəlinir.

Orqanizmin K vitamininə tələbatı . Bağırsağ mikroflorası K vitaminini sintez etdiyinə görə, insanı n bu vitaminə qarşı tələbatını n dəqiq müəyyənləşdirmək mümkün deyil. Bəzi tədqiqatçıları n fikrinə görə, yetkin yaşlı insan orqanizminə gündə 70-140 mq K vitamini daxil olmalıdır. İnsan bu miqdarı n böyük hissəsini bağırsağ mikroflorası ndan alır. Mexaniki sarılığı olan və K vitamininin mənimsənilməsi pozulan xəstələrdə hipoprotrombinemiyanı n qarşısını n almaq üçün gündə 10-15 mq vitamin qəbul edilməsi kifayətdir.

Yenidoğulma dövrünün ilk günlərində südəmər uşaqlarda bağırsağ mikroflorası olmur. Buna görə, yenidoğulmuş körpələr həyatları nı n ilk günləri ərzində hər gün 10-12 mq K vitamini almalıdır.

K vitamininin təbiətdə yayılması. K vitamininin əsas təbii mənbələri bitkilərdir. İspanağı n (hər 1 qramında 40-60 mkq), gül kələmin (20-34), pomidorun (4-8), gicitkanı n (34), yoncanı n tərkibində xüsusilə çox K vitamini olur. Heyvan mənşəli qida maddələrinin də tərkibində K vitamininə rast gəlinir (məsələn, donuz qaraciyərində 4-8 mkq/q, donuz ətində 1,5 mkq/q; mal ətində 1 mkq/q).

Yonca bitkisinin tərkibində K vitamini ilə birlikdə onun antaqonisti (antivitamini) olan dikumarin də vardır. Dikumarin və onun sintetik analoqu olan varfarin orqanizmə yeridildikdə qanda protrombinin miqdarı kəskin sürətdə azalır; nəticədə qanın laxtalanma qabiliyyəti zəifləyir. Bu, adı çəkilən preparatların K vitamininin iştirakı ilə gedən biokimyəvi proseslərə rəqabətli inhibitor kimi təsir göstərməsi ilə əlaqədardır. Dikumarin (dikumarol) və varfarin kimyəvi strukturuna görə K vitamininə oxşar olduqları ndan, γ -qlutamilkarboksilaza fermentinin tərkibində K vitaminin yerini tutaraq, fermentin katalitik fəallığı nı itməsinə səbəb olurlar.



Dikumarin və varfarinin laxtalanma prosesinə təsirindən insanlarda trombozünü vəziyyətlərin, tromboemboliya xəstəliyinin və onun ağı rlaşmaları nı n (trombozlar, tromboflebit, emboliyalar, miokard infarktı nı n ağı rlaşmaları və s.) müalicə və profilaktikası nda geniş istifadə edilir.

1.6. SUDA HƏLL OLAN VİTAMİNLƏR

Suda həll olan vitaminlər qrupuna askorbin turşusu (C vitamini) və B qrupu vitaminləri (B₁ vitamini, B₂ vitamini, pantoten turşusu, nikotin turşusu, B₆ vitamini, B₁₂ vitamini və biotin) aiddir. Bu vitaminlər metabolizm xüsusiyyətlərinə görə bir-birinə oxşardır. Onlar bağırsaqlardan sorularaq, qapı venası vasitəsilə qaraciyərə gətirilir, fermentlərlə və spesifik nəqliyyat zülalları ilə birləşmələr şəklində orqanizmdə saxlanılır. Bu vitaminlərin artıq miqdarı orqanizmdən sidiklə xaric edilir. Bu cəhətdən yalnız B₁₂ vitamini müstəsna q təşkil edir. B₁₂ vitamini, qalça bağırsağın distal hissəsindən **transkorrin** adlanan mukoprotein təbiətli daxili amillə birləşmə şəklində sorulur. Daxili amil mədə divarının sekretor hüceyrələrində sintez edildiyinə görə, ona qastromukoprotein də deyilir. B₁₂ vitamininin bir hissəsi qaraciyərdə ehtiyatda saxlanılır və bu vitamin orqanizmdən ödəm tərkibində bağırsaqlara ifraz edilməklə xaric olur. Mədəsi rezeksiya edilmiş xəstələrdə operasiyadan 5 il sonra B₁₂ vitamini çatışmazlığı əlamətləri yaranır. Bunun qarşısını almaq üçün belə xəstələrə parenteral yolla B₁₂ vitamini yeridilməlidir. Bütün digər suda həll olan vitaminlərdən fərqli olaraq, B₁₂ vitamininə bitki mənşəli ərzaq maddələrində təsadüf edilmir.

Yuxarıda göstəriləyi kimi, B₁₂ vitamininin ehtiyatı bu vitaminin qida vasitəsilə alınmadığı şəraitdə orqanizmin tələbatını 5 ilə qədər ödəyə bilər; C vitamini üçün bu müddət bir neçə aydır. Digər suda həll olan vitaminlər isə orqanizmdə cüzi miqdarda saxlanılır və onlara tələbat qida maddələri hesabına daim ödənilməlidir.

Suda həll olan vitaminlərin əksəriyyəti eyni ərzaq maddələrinin tərkibində yayıldığına görə, onların hipovitaminozları çox vaxt qarışıq şəkildə inkişaf edir; yalnız nadir hallarda hər hansı bir vitaminin ayrıca çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlik halına rast gəlinir.

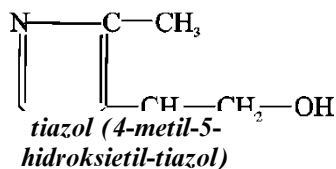
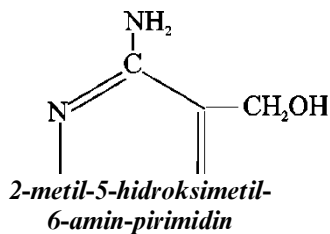
Suda həll olan vitaminlərin yüksək dozaları hipervitaminoz törətmir. Lakin bəzi vitaminlərin həddindən artıq böyük miqdarı vitamin intoksikasiyası ilə nəticələnə bilər. B₁ vitamini (tiamin) parenteral yolla çox böyük dozada yeridildikdə orqanizmdə xolinesteraza və histaminaza fermentləri inaktivləşir. Bu, allergik reaksiyaların inkişafına şərait yaradır. Nikotin turşusunun (PP vitamini) yüksək dozaları qusma, ishal, asteniya, ağızda metal dadı, tiamin və riboflavinin nisbi çatışmazlığı əlamətləri törədir, uzun müddət yüksək dozalarda qəbul edildikdə isə qaraciyərin piy infiltrasiyasının inkişafına səbəb olur. B₆ vitamininin (piridoksin) böyük dozalarının (250-500 mq) qəbulu zamanı başağrısı, qıcolma və dəridə səpkilər yarana bilər; bu vitaminin böyük dozada uzun müddət qəbul edilməsi isə qanın antikoagulyant sisteminin zəifləməsi ilə nəticələnir. Askorbin turşusunun yüksək dozaları böyrəklərdə oksalat daşlarının törənməsinə səbəb ola bilər.

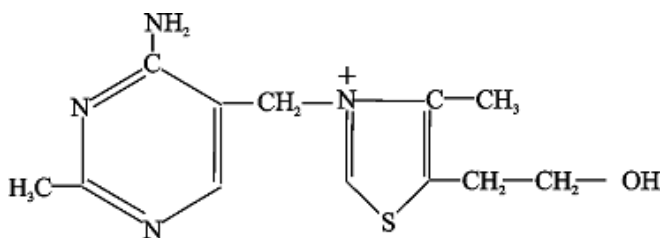
1.6.1. B₁ VİTAMİNİ (TİAMİN, ANEYRİN, ANTİNEVRİTAMİLİ)

B₁ vitamini haqqında ilk ibtidai təsəvvürlər XIX əsrin sonlarında meydana çıxmışdır. İndiki İndoneziya ərazisində işləyən Hollandiya (Niderland) həkimi K.Eykman öz müşahidələri haqqında 1897-ci ildə nəşr etdirdiyi məqalədə göstərirdi ki, kulinariyada istifadə edilən qabığı təmizlənmiş düyü ilə uzun müddət qidalandıran cüclərdə insanın beriberi xəstəliyinə bənzəyən xəstəlik əlamətləri yaranır; təmizlənməmiş düyü ilə qidalandıran və ya qidasına düyünün təmizlənməsi zamanı ayrılan qabıq qatılan cüclərdə isə bu xəstəlik müşahidə edilmir. 1912-ci ildə polyak həkimi K. Funk düyü kəpəyindən beriberi xəstəliyinə müalicəvi təsir göstərən bioloji aktiv maddə əldə edərək, buna B vitamini adı vermişdir. Vitamin çatışmazlığı (polinevrit xəstəliyi) törədilmiş göyərçinləri müalicə etmək üçün bu maddədən 9,4 mq-a qədər istifadə edilirdi.

Sonralar aydın olmuşdur ki, K.Funkun düyü kəpəyindən aldığı maddə əslində bir neçə vitaminin qarışığından ibarətdir; tezliklə bu qarışığın tərkibindən quşların polinevrit xəstəliyinə müalicəvi təsir göstərən fizioloji aktiv maddə təmiz halda alınmış (Yansen, Vindaus, 1926) və ona B₁ vitamini adı verilmişdir. B₁ vitamininin kimyəvi quruluşu Vilyams və Vindausun tədqiqatı sayəsində aydınlaşdırılmışdır.

Kimyəvi təbiəti və fiziki-kimyəvi xassələri. B₁ vitamininin molekuluna 2 kimyəvi birləşmənin – 2-metil-5-hidroksimetil-6-aminopirimidin və tiazolun (4-metil-5-hidroksietil-tiazol) kondensasiya məhsulu kimi baxmaq olar:





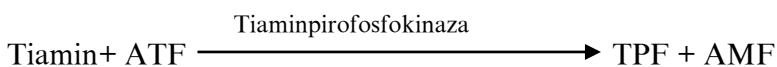
B₁ vitamini (tiamin)

Molekul formulundan göründüyü kimi, B₁ vitamininin tərkibində həm kükürd atomu, həm də amin qrupu vardır. Buna görə B₁ vitamininə “tiamin” adı verilmişdir.

B₁ vitamini suda asanlıqla, spirtdə isə zəif həll olan kristalşəkilli maddədir; turş mühitdə 140°C-yə qədər qızdırıldıqda parçalanır, işıqın və havanın təsirindən dəyişikliyə uğrayır. Tiamin zəif qələvi mühitdə qızdırıldıqda parçalanır və vitamin aktivliyini itirir. Buna görə çay sodası (natrium-bikarbonat) qatılmış xəmirdən hazırlanan çörək-bulka məmulatının tərkibində tamamilə B₁ vitamini olmur.

Tiamin oksidləşərkən ultrabənövşəyi şüalarının təsiri altında göy flüoresensiya verən tiokroma çevrilir. Bu reaksiyadan tiaminin miqdarı analizində istifadə edilir. Pirimidin nüvəsi ilə rabitəli olan amin qrupu və tiazol halqasının 5-hidroksietil qrupu tiaminə qələvi xassəsi verir. Buna görə, tiamin turşularla reaksiyaya girə bilər. Onun sintetik üsulla alınan xlorid və bromidlərindən (tiaminxlorid və tiaminbromid) dərman maddəsi kimi istifadə edilir (bu birləşmələrin qızdırılmaya və kimyəvi amillərin təsirinə qarşı davamlılığı sərbəst tiaminə nisbətən yüksəkdir).

Metabolizmi. B₁ vitamininin müxtəlif kimyəvi birləşmələrinin həzm sistemində parçalanması nəticəsində əmələ gələn sərbəst tiaminin bir hissəsi nazik bağırsaqlardan adi diffuziya yolu ilə sorulur, bir hissəsi isə bağırsaq bakteriyalarının həyat fəaliyyəti məhsulu olan tiaminaza fermentinin təsiri altında parçalanaraq, fəallığı itirir. Bağırsaqlardan sorulan tiamin qarın venası vasitəsilə qaraciyərə gətirilib, burada tiaminfosfokinazaların təsiri altında fosforlaşma reaksiyasına uğrayır. Bu reaksiyalar nəticəsində tiaminmonofosfat, tiamindifosfat və tiamintrifosfat əmələ gələ bilər. Bunlardan insan və heyvan orqanizmlərində ən çox yayılan və ən əhəmiyyətli tiamindifosfatdır (TDF). Bu birləşməyə həm də tiaminpirofosfat (TPF) və ya kokarboksilaza deyilir. Tiamindən TPF-in əmələ gəlməsi ilə başa çatan reaksiya fəallığı ATF-dən asılı olan spesifik tiaminpirofosfokinaza fermentinin iştirakı ilə gedir. Bu reaksiya zamanı ATF molekulunun tərkibində olan fosfat turşusu qalıqlarından ikisi birlikdə tiamin molekuluna birləşdirilir.



Bağır saqlardan gətirilən sərbəst tiaminin bir hissəsi qaraciyərdə saxlanılır, ümumi qan dövrünü vasitəsilə digər orqan və toxumalara çatdırılır, burada fosforlaşma reaksiyasına uğrayır. Onun əsas bioloji fəal birləşməsi olan TPF hüceyrələrdə müvafiq apofermentlərlə birləşir; cüzi miqdarda TPF isə ehtiyat üçün saxlanılır. Orqanizmdə olan tiaminin ümumi miqdarının 50%-ə qədəri əzələlərdə, 40%-ə qədəri daxili orqanlarda (əsasən qaraciyərdə saxlanılır). Tərkibinə tiamin kofermentləri daxil olan fermentlər parçalandıqdan sonra TPF hidrolizə uğrayaraq, sərbəst tiaminə və fosfat turşusu qalıqlarına çevrilir. Sərbəst tiaminin artıq hissəsi orqanizmdən sidiklə xaric edilir.

Biokimyəvi funksiyaları. Tiamin biokimyəvi proseslərdə pirofosfat efirinin (TPF) tərkibində iştirak edir. Maddələr mübadiləsində mühüm rolunu oynayan bir neçə fermentin prostetik qrupu (kofermenti) tiaminfosfatdan ibarətdir. Həmin fermentlərin fəallığı TPF-dən əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Bu fermentlərə piruvat- və α -ketoqlutaratdehidrogenaza kompleksləri, transketolaza və şaxələnmiş karbon zəncirinə malik ketoturşularını (α -ketoizovalerian, α -ketometilvalerian və α -ketoizokapron turşuları) karboksilsizləşmə reaksiyalarında iştirak edən fermentlər aiddir. Maye göbələkciklərində tərkibində tiamin kofermenti olan piruvatdekarboksilaza və γ -oksiketoqlutaratdehidrogenaza fermentləri aşkar edilmişdir. Ola bilər ki, tiaminin hələlik tam aşkarlanmamış funksiyaları da vardır. Müəyyən edilmişdir ki, tiaminpirofosfat sinir sinapslarından impulsunu ötürülməsində iştirak edir. Lakin bu prosesdə TPF-in bilavasitə və ya başqa fizioloji aktiv maddələr vasitəsilə iştirak etdiyi hələlik aydın deyil. Anadangəlmə anemiyaların bəzi formaları tiaminin yüksək dozaları ilə müalicə edilir. Buna görə belə ehtimal vardır ki, tiamin DNT biosintezində və qanyaranmada rolunu oynayan hələlik aşkarlanmamış bəzi fermentlərin də koferment hissəsinə daxildir.

Fəallığı TPF-dən asılı olan piruvatdehidrogenaza və α -ketoqlutaratdehidrogenaza fermentləri karbohidratların və bəzi aminturşularının katabolizmində aralıq məhsullar olan müvafiq turşularını (piroüzüm və α -ketoqlutar turşularını) oksidləşməsində iştirak edən mitoxondrial fermentlərdir. Piruvatdehidrogenaza piroüzüm turşusunun oksidləşməklə dekarboksilləşmə prosesinə uğrayaraq, asetil-koenzim A-ya çevrilməsi ilə nəticələnən biokimyəvi reaksiyanı kataliz edən fermentdir. Bu reaksiya nəticəsində əmələ gələn asetil-koenzim A molekulları ya trikarbon turşuları dövrünə daxil olaraq, orqanizmin enerji ilə təchizatına, ya da ödə turşuları, xolesterin, steroid hormonlar, asetilxolin və üzvi turşular kimi mühüm üzvi maddələrin biosintezinə sərf edilir. α -Ketoqlutaratdehidrogenaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində α -ketoqlutar turşusu oksidləşməklə karboksilsizləşmə prosesinə uğrayıb, kəhrəba turşusuna çevrilir. Bu reaksiya trikarbon turşuları dövrünü müəyyən mərhələlərindən birini təşkil edir. Şaxələnmiş karbon zəncirinə malik ketoturşularının dekarboksilazaları valin, izoleysin və leysin aminturşularının oksidləşməsini təmin etməklə, zülal katabolizmində həlledici rol oynayır. Onların fəallığını orqanizmin enerji ilə təmin edilməsində böyük rol vardır. Transketolaza isə karbohidratların apotomik

oksidləşməsinin oksigensiz fazasını n əsas fermentlərindən biridir. Apotomik oksidləşmə sayəsində orqanizm üzvi turşularını, steroidlərin sintezi və bəzi zəhərli maddələrin zərərsizləşdirilməsi üçün lazım gələn NADF·H₂ əldə edir. Bundan əlavə, orqanizm nuklein turşusunun sintezinə sərf edilən riboza-5-fosfatını əsas hissəsini apotomik oksidləşmə prosesindən alır. Beləliklə, yuxarıda adı çəkilən üzvi maddələrin hamısını n biosintezi üçün orqanizmdə kifayət qədər TPF olması vacib şərtidir.

Avitaminozu. B₁ vitamininin çatışmazlığı nəticəsində törənən beri-beri xəstəliyi ürək-damar sisteminin funksiyalarını n ağır dərəcəli pozulmaları, periferik sinirlərin çoxsaylı zədələnmələri (polinevrit), əzələ atrofiyası və ödemlərlə xarakterizə edilir. Adətən, xəstəliyin 3 forması ayırd edilir: 1) kəskin və ya nəm (ödemli) forma – ürək-damar sistemi zədələnmələrinin və ödem əlamətlərinin üstünlüyü ilə keçir; 2) xronik və ya quru (atrofik) forma – periferik sinirlərin zədələnmələrinin üstünlüyü ilə keçir və bunun nəticəsində müxtəlif əzələ qrupları nda funksional və trofik pozuntular törənir; bu, çox vaxt aşağı ətraflarda iflic və parez əlamətləri ilə təzahür edir; 3) südəmər körpələrdə təsadüf edilən kəskin forma – beri-beri xəstəliyi olan anaların uşaqlarında, onların südlə kifayət qədər B₁ vitamini almaması nəticəsində inkişaf edir, sürətli arıqlama, ürək-damar və tənəffüs sisteminin patologiyası, ətraflarda güclü (körpəni hərəkətsiz vəziyyət almağa məcbur edən) ağrı lar kimi əlamətlərlə keçir: xəstəliyin başlanğı cı ndan 1-2 gün sonra körpədə sonralar koma vəziyyəti ilə əvəz olunan yuxuculluq müşahidə edilir; çox vaxt xəstəlik körpənin qəflətən ölümü ilə nəticələnir.

Beri-beri xəstəliyi olan şəxslər ümumi zəiflikdən, başağrı ları ndan, yuxusuzluqdan şikayət edirlər. Xəstəlik inkişaf etdikcə fiziki gərginlik zamanı tənəffüs və ürəkdöyünmə müşahidə edilir; çox vaxt ürəkdöyünmə aritmiya ilə müşayiət olunur. Tədricən aşağı ətraf əzələlərində zəiflik, gəzinti zamanı tezyorulma, axsama və qı colma kimi əlamətlər yaranır. Xəstələrin yerışı xüsusilə xarakterik olur; onlar ayaq barmaqlarını və ayaqaltısını n bayır hissəsini yerə qoyur, dabanlarını isə ağı rlı qdan qorumağa çalışı rlar. Xəstəliyin adı da bu əlamətlə bağlı dır; hind dilində olan “beri- “ayaq qandalı ” sözü bu xəstələrin inamsız addı m atmalarını və yeriyərkən ləngər vurmalarını n ifadə edir. Xəstəliyin daha ağı r formaları zamanı xəstələr qoltuqağacı ilə gəzməyə məcbur olurlar.

Beri-beri xəstəliyi zamanı həzm sisteminin funksiyası da pozulur; xəstələrin iştahası azalır, mədə qı cı rması, ürəkbulanma, qusma və qəbizlik müşahidə edilir; sürətli arıqlama nəticəsində kaxeksiya törənir.

Beri-beri xəstəliyinə çox qədim zamanlarda da rast gəlinmişdir. Lakin bu xəstəlik düydən ərzaq məhsulu kimi geniş istifadə edilən ölkələrdə (Yaponiya, Çin, Hindistan, Hind-Çin yarı madası ölkələri) XIX əsrin ikinci yarısı ndan etibarən xüsusilə geniş yayılmışdı . Çünki məhz bu dövrdə düyü təmizləyən maşınlar icad edilmiş və bunun sayəsində insanlar B qrupu vitaminləri ilə zəngin olan qabı q hissədən tamamilə təmizlənmiş ağ düyü ilə qidalanmağa başlamışlar. Avropa ölkələrində B₁ vitamini çatışmazlığı na nisbətən az təsadüf edilir. Avitaminozun bu növü Avropa ölkələrinin tibb ədəbiyyatında Vernike və Veys sindromları adı ilə təsvir

edilmişdir. Bu sindromlardan birincisində ensefalopatiya əlamətləri, ikincisində isə ürək-damar sisteminin zədələnməsi üstünlük təşkil edir. Bəzi müəlliflərin fikrincə, beri-beri xəstəliyi təkcə B₁ vitamini çatı şmazlığı ilə əlaqədar deyil; ola bilər ki, bu xəstəliyin inkişafında B₁ vitaminindən başqa B₂, B₆, PP və C vitaminləri çatı şmazlığı nı n da rolunu vardı r; yəni bu xəstəliyi polivitaminizmə əlaməti hesab etmək lazı mdır. Lakin beri-beri xəstəliyinin inkişafında B₁ vitamini çatı şmazlığı nı n əsas rol oynadı ğı nı inkar etmək olmaz. Çünki, bu xəstəlik zamanı ürək əzələsində və qaraciyərdə tiaminpirofosfatın miqdarı 5-6 dəfə azalır. Beri-beri xəstəliyi olan şəxslərin orqanizmində piruvatdehidrogenaza fermentinin fəallığı nı n azalması nəticəsində piroüzüm və süd turşularını nı n miqdarı artır; hüceyrədaxili və hüceyrədənənar mayələrin pH-ı turşuluq istiqamətində dəyişikliyə uğrayır (asidoz). Hidrogen ionlarını nı n artı q miqdarını nı n sinir reseptorlarını nı n qıcıqlandırması nəticəsində ağrı əmələ gəlir. Piroüzüm turşusunun asetil koenzim A-ya çevrilməsi pozulduğuna görə, orqanizmdə lipidlərin, steroid hormonların, asetilxolinin sintezi pozulur; eyni zamanda Krebs dövrəni üzrə oksidləşmə prosesi pozulduğuna görə, orqanizm kifayət qədər enerji əldə edə bilmir. Steroidlərin sintezinin zəifləməsi hormonal balansını n, asetilxolin sintezinin zəifləməsi isə sinir impulslarını nı n ötürülməsinin pozulması ilə nəticələnir. Piruvatdehidrogenaza və α-ketoqlutaratdehidrogenaza fermentlərinin çatı şmazlığı nəticəsində orqanizmdə makroergik fosfat rabitəsinə malik olan birləşmələrin (ATF, kreatinofosfokinaza) sintezi azalır. Transketolaza fermentinin çatı şmazlığı isə karbohidratların oksidləşməsinin pentozamonofosfat yolunun blokadağa alınması na və nəticədə nuklein turşularını nı n və zülalları nı n sintezinin pozulması na səbəb olur.

Orqanizmin B₁ vitamininə tələbatı enerji mübadiləsinin səviyyəsindən asılıdır. Belə hesab edilir ki, insan sərftədiyi hər 1000 kkal enerjiyə görə 0,6 mq tiamin almalıdır. Məlumdur ki, alkoholiklər orqanizmlərinin enerjiyə tələbatını nı n böyük hissəsini spirtli içkilərin hesabına ödəyirlər. Bunları nı n isə tərkibində tiamin olmur. Buna görə alkoholiklərdə təsadüf edilən, sinir sisteminin funksiyasını nı n pozulması, psixoz, yaddaş pozulması kimi əlamətlərlə keçən Vernike-Korsakov sindromunun inkişaf mexanizmində B₁ vitamini çatı şmazlığı nı n mühüm rolunu vardı r.

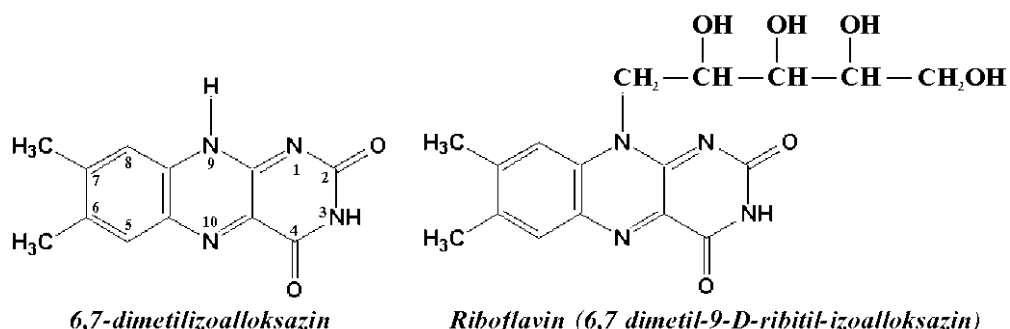
Orta yaşlı insan 1 gün ərzində qıdanı nı n tərkibində 1,5-2,4 mq tiamin almalıdır. Yüksəkəkamüllü heyvanları nı n orqanizmində tiamin sintez edilmir. Buna görə, heyvanlar da ekzogen mənşəli tiaminə möhtacdır. Lakin otlayan heyvanları nı n bu vitaminə tələbatı bağırsaqlarda saprofit həyat sürən mikroorqanizmlərin sintez etdiyi tiamin hesabına ödənilir.

B₁ vitamininin təbiətdə yayılması. Dənli bitkilərin toxumlarını nı n qabıq hissəsində B₁ vitamini xüsusilə çox olur. Buna görə təmizlənməmiş düyü və kəpəyi çıxarılmamış un B₁ vitamininin ən mühüm mənbəyi hesab edilir; araxisin, noxudun, müxtəlif taxıl məhsullarını nı n (arpa, buğda), bişirilmiş çörəyin, çovdarını n, vələmirin, ətin və qaraciyərin, yumurtanı nı n tərkibi də B₁ vitamini ilə zəngindir. Süd və süd məhsullarında isə B₁ vitamini cüzi miqdarda olur.

1.6.2. B₂ VİTAMİNİ (RİBOFLAVİN)

Bioloji mənbələrdən təmiz halda B₂ vitaminini 1933-cü ildə R.Kunn ayırmışdı. İlk vaxtlarda müxtəlif mənbələrdən alınan B₂ vitaminlərinə bir-birindən fərqlənən adlar verilmişdi. Bu adların hamısında işlədilən “flavin” sonluğu B₂ vitamininin sarı-narıncı rəngli maddə olması ilə əlaqədar idi. Beləliklə, B₂ vitamininə laktoflavin (süddən alınan B₂ vitamini), ovoflavin (yumurta flavini), hepatoflavin (qaraciyər flavini), verdoflavin (bitki flavini) kimi adlar verilərdə, əslində bu maddələrin hamısı eyni tərkibli idi. İlk vaxtlar 1q riboflavin əldə etmək üçün 5 tona qədər yağsız zəifləmiş süddən istifadə etmək lazım gəlirdi. 1935-ci ildə riboflavin R.Kunn və P.Karrerin laboratoriyalarında kimyəvi sintez yolu ilə alınmışdır.

Kimyəvi təbiəti və fiziki-kimyəvi xassələri. Molekulunun kimyəvi strukturuna görə, riboflavini 2 metil qrupuna malik izoalloksazinlə beş-atomlu ribitol spirtinin birləşməsi hesab etmək olar. Izoalloksazin isə nüvəsinə benzol, pirazin və pirimidin halqaları daxil olan heterotsiklik birləşmədir. Ribitol spirti izoalloksazin nüvəsində 9-cu mövqedə yerləşən azot atomu ilə rəbitəli olur.

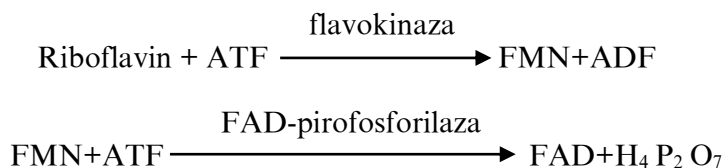


Bu birləşmənin rəasional kimyəvi adı 6,7-dimetil-9-D-ribitilizoalloksazindir; riboflavin sözü isə vitaminin sarı rəngli olduğunu və tərkibindəki ribitol spirtinin adını özündə əks etdirir.

Riboflavin 280-290°C temperaturda əriyən, acı dadlı, kristalşəkilli maddədir; suda zəif (0,23%-ə qədər) həll olur, üzvi həlledicilərdən yalnız spirtə cüzi dərəcədə (0,0045%) həll ola bilər. Işıq şüalarının təsiri altında qələvi mühitdə lümiflavinə (6,7,10-trimetilizoalloksazin), turş mühitdə lümixroma (6,7-dimetilizoalloksazin) çevrilir və bioloji fəallığı itirir. Riboflavinin izoalloksazin nüvəsindəki metil qruplarının digər karbohidrogenlərlə və ya xlorla, D-ribozanın isə başqa şəkərlərlə əvəz edilməsi nəticəsində əmələ gələn struktur analogları antivitamin xassəsinə malikdir.

Metabolizmi. Riboflavin insan orqanizminə qidanın tərkibində daxil olur; yoğun bağırsağ mikroflorasını sintez etdiyi riboflavinin yalnız bəzi heyvanlar üçün əhəmiyyəti vardır. Qida riboflavini çox vaxt flavin-mononukleotid (FMN) və flavinadeninonukleotid (FAD) birləşmələri şəklində olur. Birləşmələrin tərkibində olan riboflavin həzm fermentlərinin təsiri nəticəsində sərbəst hala keçdikdən sonra adi diffuziya yolu ilə

nazik bağırsaqdan sorulur və orqanizmdə flavokinaza və FAD-pirofosforilaza fermentlərinin iştirakı şəraitində ATF-lə reaksiyaya girib, aşağıdakı sxem üzrə flavin kofermentlərinə (FMN və FAD) çevrilir:



Riboflavinin koferment formalarını əmələ gəlməsi ilə başa çatan reaksiyalar qismən nazik bağırsağı selikli qişasında, əsas etibarilə isə qaraciyərdə və böyrəklərdə baş verir. Flavın və onun koferment formaları orqanizm daxilində bir orqandan digərinə, qan plazmasını zülalları (əsasən albuminlər) ilə birləşmə şəklində nəql edilir. Orqanizm zülal-kalori çatışmazlığı vəziyyətində olduqda plazma albuminlərinin azalması nəticəsində riboflavinin bağırsaq selikli qişasından sorulması və nəql edilməsi pozulur, həm də sidəyin tərkibində normal halda olduğuna nisbətən çox riboflavin xaric edilir. Normal şəraitdə də flavoproteinlərin fizioloji yeniləşməsi zamanı sərbəst hala keçən riboflavin orqanizmdən sidiklə xaric olur.

Riboflavinin biokimyəvi funksiyaları. Riboflavin orqanizmdə baş verən biokimyəvi proseslərdə flavin kofermentlərinin (FMN və FAD) tərkibində iştirak edir. Bu kofermentlər müxtəlif fermentlərin prostetik qruplarını təşkil edir. Flavın kofermentlərinin iştirakı ilə gedən biokimyəvi reaksiyaları 2 qrupa bölmək olar. Birinci qrupu dehidrogenləşmə reaksiyaları, yəni oksidləşən substratlardan hidrogen atomlarını (proton və elektronları) alması ilə nəticələnən reaksiyalar təşkil edir. Belə reaksiyalarda iştirak edən fermentlərə suksinatdehidrogenaza, aldehidoksidaza, ksantinoksidaza, aminturşularının oksidazaları və b. aiddir. Flavoproteinlərin iştirakı ilə gedən reaksiyaların ikinci qrupunda elektron və protonlar bilavasitə oksidləşən substratdan deyil, aralıq daşıyıcılar olan piridin nukleotidlərindən (NAD, NADF) alınaraq, bioloji oksidləşmə prosesində oksigenlə birləşdirilir və bu zaman azad olan enerji sintez edilən ATF molekullarının makroergik rabitələrində toplanır.

Bunlardan əlavə, B₂ vitamini eritrositlərin oksidləşdirici amillərdən mühafizə edilməsində mühüm rol oynayan qlutationreduktaza fermentinin və katexolaminləri inaktivləşdirən monoaminoksidazalarının aktiv mərkəzinə daxildir.

B₂ vitamininin avitaminozu **ariboflavinoz** adlanır. Ekzogen mənşəli, yəni qidanın tərkibində B₂ vitamininin olmaması nəticəsində inkişaf edən ariboflavinoza nadir hallarda təsadüf edilir. Bu xəstəlik çox vaxt endogen səbəblərlə, yəni riboflavinin bağırsaqlardan sorulmasını, flavin kofermentlərinə çevrilməsinin və qan vasitəsilə nəql edilməsinin (hipoalbuminemiya nəticəsində) pozulması ilə əlaqədar olur. Xəstəlik zamanı orqanizmdə bioloji oksidləşmə prosesi pozulur; bunun nəticəsində dərinin və ağız boşluğunun oksigenli mübadiləyə yüksək dərəcədə

ehtiyacı olan epitel hüceyrələri zədələnir: ağız bucaqlarında dəri ilə selikli qişanın birləşdiyi sahədə nekrotik iltihabi proses inkişaf edir. Burada selikli qişanın rəngi avazıdır, epitel hüceyrələri masserasiyaya uğrayır, köndələn istiqamətdə sarımtıl rəngli qabıqla örtülmüş çatlar əmələ gəlir, ağız bucaqları nahiyəsində qızartı və xoralar müşahidə edilir. Bu əlamətlərin məcmusu anqulyar stomatit adlanır (şəkil 1.3).



Şəkil 1.3. Ariboflavinozlu xəstədə anqulyar stomatit və xeyloz

Xəstənin dodaqlarının birləşdiyi sahələrdə (ağız bucağında) selikli qişanın epitel təbəqəsi qabıq verir, dodaqlarda qızartı və şaquli istiqamətdə çatlar müşahidə edilir (xeyloz). Burun-dodaq üçbucağında, qucaqlarda, boyunda və xayalığın dərisində seborreyalı dermatit inkişaf edir. Dildə xüsusən qida qəbulu zamanı ağrı və acılıq hissi olur; dilin səthi əvvəlcə göbələkşəkilli məməciklərin hipertrofiyası nəticəsində dənəcikli görünüş alır, sonralar hamarlaşır, parlaq alqırmızı rəngə boyanır (qlossit). Gözün qaranlığa adaptasiyası və rəng duyğusu pozulur. Bəzən bu dəyişikliklər konyunktivlə, gözün buynuz qişasını zədələnməsi və onda damarlar əmələ gəlməsi (vaskulyarizasiya) ilə müşayiət edilir. Hipovitaminoz çox vaxt, xüsusən uşaqlarda, normoxrom hiporegenerator anemiya və leykemiya ilə ağırlaşır; xəstəlik uzun müddət davam etdikdə sinir sisteminin funksiyasında da dəyişikliklər baş verir. Bunun nəticəsində başağrısı, halsızlıq, hissiyat pozulması (xüsusən ayaqlarda göynəmə hissi), görmə sinirinin atrofiyası, qıcolma kimi əlamətlər müşahidə edilir.

Ariboflavinozun əlamətləri yağlar və karbohidratlarla zəngin olan ərzaq maddələri ilə qidalanma şəraitində daha da ağırlaşır.

Orqanizmin B₂ vitamininə tələbatı gündəlik enerji sərfindən asılıdır. İnsan katabolizm prosesi zamanı orqanizmdə yaranan hər 1000 kkal enerjiyə görə 0,7 mq riboflavin qəbul etməlidir. Qida vasitəsilə qəbul edilən riboflavinin miqdarı 1000 kkal enerjiyə görə 0,25 mq-dan az olduqda ariboflavinoz inkişaf edir. B₂ vitamininə gündəlik tələbat yaşlı şəxslər üçün 1,9-3,0 mq-a, uşaqlar üçün 1-3 mq-a bərabərdir. Müxtəlif xəstəliklər, psixi və fiziki gərginlik, həmçinin hamiləlik və südvermə orqanizmin riboflavinə tələbatını artırır. Hamilə qadınların kifayət qədər riboflavin almaması dölnün inkişafını pozulmasına və ana bətnində tələf olmasına səbəb ola bilər.

Riboflavinin təbii mənbələri. İnsanın qidasında riboflavinin əsas mənbələri süd və süd məhsullarıdır. Bunlar insanın riboflavinə qarşı gündəlik tələbatını 50%-ə qədərini ödəyir. Qaraciyər, yumurta, qaramalın ürəyi və böyrəyi, pivə mayası riboflavinlə zəngindir; çörəyin, mal, qoyun və donuz ətərinin, çovdar, vələmir və düyünün tərkibində olan

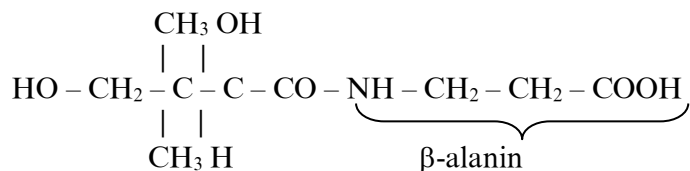
riboflavinin də insanın bu vitaminə tələbatını ödənməsində müəyyən rolunu vardır.

1.6.3. PANTOTEN TURŞUSU (B₃ VİTAMİNİ)

Vitamin xassəsinə malik olan və ilk vaxtlarda B₅ vitamini adlandırılan pantoten turşusunu 1933-cü ildə R. Uilyams və əməkdaşları kəşf etmişlər, sonralar ona “B₃ vitamini” adı verilmişdir.* Tədqiqatlardan aydın olmuşdur ki, turşu xassəsinə malik olan B₃ vitamini bütün canlıların toxumalarında geniş yayılmışdır.

Bununla əlaqədar həmin maddəyə pantoten turşusu (pantoten – yunanca: “hər yerdə olan”) adı verilmişdir. Pantoten turşusu 1938-ci ildə maya göbələkciklərindən kalsium duzu şəklində təmiz halda alınmış, 1940-cı ildə isə bu bioloji aktiv maddənin kimyəvi strukturu öyrənilmiş və həmin struktur kimyəvi sintez yolu ilə təsdiq edilmişdir.

Kimyəvi təbiəti və fiziki-kimyəvi xassələri. Pantoten turşusunun molekulu 2,4-dihidroksi-3,3-dimetilbutiril turşusu ilə β-alaninin peptid birləşməsindən ibarətdir:



Pantoten turşusu (2,4-dihidroksi-3,3-dimetilbutiril-β-alanin)

Butirat (yağ) turşusu qalığında 3-cü karbon atomu asimmetrik olduğuna görə, pantoten turşusu 2 stereoizomer əmələ gətirə bilər. Lakin onun yalnız d-izomeri bioloji aktivliyə malikdir.

Pantoten turşusu suda yaxşı həll olan açıq-sarı rəngli özlü mayedir: zəif turşu və qələvilər pantoten turşusunu peptid rabitəsi olan hissədən hidroliz edir. Ərzaq maddələrinin termik işlənməsi (bişirilməsi) zamanı pantoten turşusunun 50%-ə qədəri bioloji fəallığı itirir.

Metabolizmi. Pantoten turşusu bağırsaqlardan adi diffuziya yolu ilə sorulur və qanın tərkibində toxumalara nəql edilir. Hüceyrələrin sitoplazmasında olan spesifik ferment sistemlərinin fəallığı sayəsində pantoten turşusundan onun koferment formaları sintez edilir: bunlara koenzim A (KoA), defosfokoenzim A (defosfo-KoA) və 4-fosfopantotein aiddir. Hüceyrə fermentlərinin fizioloji yeniləşməsi prosesində pantoten turşusu kofermentləri hidroliz olunur. Həzm sistemindən sorulan və kofermentlərin katabolizmi nəticəsində azad olan pantoten turşusunun artıq hissəsinin 90%-ə qədəri sidik vasitəsilə, qalan hissəsi isə nəcis və tərlə orqanizmdən xaric edilir.

Biokimyəvi funksiyaları. Tərkibində pantoten turşusu olan kofermentlər (KoA, defosfo-KoA, 4-fosfopantotein) 80-dən artıq fermentin prostetik qrupuna daxildir (kofermentlərin kimyəvi strukturu kitabın 2-ci fəslində verilmişdir). Koenzim A sirkə turşusunun və yağ (piy)

* Pantoten turşusu keçmiş SSRİ-nin vitaminologiyaya dair ədəbiyyat mənbələrində yalnız olaraq B₃ vitamini, nikotin turşusu isə B₅ vitamini adı ilə təsvir edilmişdir. Əslində isə B₃ vitamini-nikotin turşusu, B₅ vitamini isə pantoten turşusudur.

turşularını n fəallaşmış formalarını n (asetil-KoA və asil-KoA-nı n) əmələ gəlməsində iştirak edir. Bu kofermentin adı ndakı “A” hərfi də onun asilləşmə reaksiyaları nda iştirakı ilə əlaqədardır. KoA-nı n iştirak etdiyi biokimyəvi reaksiyalar sayəsində yağ turşularını n və sirke turşusunun fəal formaları əmələ gəlir və bunlar orqanizmdə həm katabolizm proseslərində iştirak etməklə enerji mənbəyi rolu oynayır, həm də üzvi maddələrin sintezinə sərf edilirlər. Karbohidratları n və zülalları n katabolizminin aralıq məhsulları ndan olan piroüzüm turşusunun və α -ketoqlutar turşusunun oksidləşməsi yolu ilə orqanizmdə enerji əmələ gəlməsi, üzvi turşularını n, xolesterinin və digər steroid birləşmələrinin, keton cisimciklərinin, asetilxolinin və qlükozaminqlikanları n sintezi fəallığı KoA-dan asılı olan fermentlərin iştirakı şəraitində həyata keçir. Bundan əlavə, KoA biogen aminlərin və bəzi ekzogen mənşəli zəhərli maddələrin qaraciyərdə asetilləşmə reaksiyaları vasitəsilə zərərsizləşməsi ilə başa çatan reaksiyaları n iştirakçı sıdır.

Pantoten turşusu çatışmazlığı. Təbii şəraitdə pantoten turşusu çatışmazlığı müşahidə edilməmişdir. Çünki pantoten turşusu həm qida maddələrinin tərkibində geniş yayılmışdır, həm də orqanizmin bu vitamindən tələbatını n bir hissəsi bağırsaqların bakteriyaları nı n sintez etdiyi maddələr hesabına ödənilir. Apantotenoza yalnız eksperimental şəraitdə heyvanlarda və üzərində tədqiqat aparmağa razılıq verən könüllülərdə müşahidə edilmişdir. Avitaminozun bu növünü törətmək üçün orqanizmə pantoten turşusunun antivitaminləri (homopantoten turşusu, metilpantoten turşusu) yeridilir. Bu üsulla apantotenoza yaradılmış heyvanlarda tüklərin tökülməsi, dermatit, mədə və bağırsaqları n selikli qişaları nda eroziyalar, qanda lipidlərin miqdarını n azalması, qaraciyərin piy infiltrasiyası, sinir sisteminin zədələnməsi əlamətləri (parez, qıcolma və s.) müşahidə edilir; steroid hormonları sintez edən vəzilərin (böyrəküstü vəzi, cinsiyyət vəziləri) funksiyası pozulur, ağrı hallarda böyrəküstü vəzilərdə hemorragik nekroz inkişaf edir. İnsanda apantotenozun əsas əlamətlərindən biri – ayaqlarda göynəmə hissidir. Bu, aşağı ətrafları n distal hissəsində yerləşən arteriolları n zədələnməsi ilə əlaqədardır.

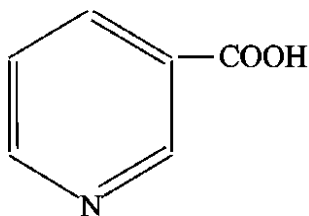
İnsan orqanizminin pantoten turşusuna gündəlik tələbatı 10-12 mq-a qədərdir. Orqanizm bu tələbatını n 3,5 mq-a qədərini bağırsaqlarda saprofit həyat sürən mikroorqanizmlərdən alır. Hamiləlik, laktasiya və fiziki gərginlik zamanı pantoten turşusuna tələbat artır. Ərzaq maddələrindən maya göbələkcikləri, qaraciyər (xüsusən qoyun qaraciyəri), yumurta, ət, balıq, süd və süd məhsulları, təzə meyvə və tərəvəz, paxlalı bitkilər orqanizmin pantoten turşusu ilə təmin edilməsində böyük əhəmiyyətə malikdir.

1.6.4. NIKOTIN TURŞUSU (PP VİTAMINI, B₅ VİTAMINI, ANTIPELLAQRA VİTAMINI, NIASIN)

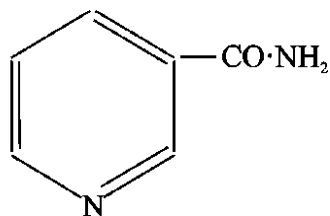
Nikotin turşusu 1867-ci ildə nikotinin xromat turşusu vasitəsilə oksidləşdirilməsi yolu ilə sintez edilmişdir (K.Huber). Lakin o vaxt nikotin turşusunun vitamin funksiyasına malik olduğu məlum deyildi. Bundan 70 il sonra pellaqra xəstəliyinə müalicəvi təsir göstərən bioloji aktiv

maddənin məhz nikotin turşusu olduğu eksperimental tədqiqat vasitəsilə sübut edilmişdir. Təsir xüsusiyyətinə görə PP vitamini adlanan (pellagra preventiv sözlərinin ilk hərfləri) bu maddə 1926-cı ildə maya göbələkciklərində (C.Qoldberker) və 1937-ci ildə qaraciyər ekstraktında (K.Elveheym) tapılmışdır. Bundan əlavə, 1904-cü ildə müəyyən edilmişdir ki, maya göbələkciklərinin hüceyrəsiz ekstraktının tərkibində qlükozanın etil spirtinə çevrilməsi prosesində koferment kimi iştirak edən, asanlıqla dializə uğrayan maddə vardır (A.Qarden, U.Yunq); kozimaza adlanan həmin maddənin analoqu 1934-cü ildə məməli heyvanların eritrositlərində də tapılmış və onun nikotin turşusunun amidi (nikotinamid) olduğu sübut edilmişdir (O.Varburq, U. Kristian). Beləliklə, həm nikotin turşusunun, həm də onun amidinin vitamin xassəli maddələr olduğu aşkara çıxmışdır. Lakin müasir təsəvvürlərə görə, antipellagra amili əslində nikotinamiddir. Nikotin turşusu isə insan və heyvan orqanizmində nikotinamidə çevrildikdən sonra bioloji fəallıq əldə edir. Yəni nikotin turşusunu PP vitamininin provitamini hesab etmək olar.

Kimyəvi quruluşu və fiziki-kimyəvi xassələri. Kimyəvi strukturuna görə, nikotin turşusuna piridin kərkoksil qrupuna malik törəməsi (piridin-3-kərkon turşusu) kimi baxmaq olar; nikotiamid isə bu turşunun amididir.



Nikotin turşusu



Nikotinamid

Nikotin turşusu ağ rəngli, iysiz, turş dad verən, suda zəif (1%-ə qədər) həll olan kristalşəkilli maddədir; ərimə temperaturu 234-237°C-dir. Nikotinamid nikotin turşusundan suda daha yaxşı həll olmasına və acı dadına görə fərqlənir; ərimə temperaturu 129-131°C-dir. Hər iki maddə avtoklavda 120°C temperatura qədər qızdırıldıqda bioloji fəallığını itirmir. Nikotinamid xlorid turşusu və ya natrium-hidroksid məhlulunda qaynadıldıqda amid qrupunu itirib, nikotin turşusuna çevrilir. Nikotin turşusu ərzaq maddələrinin bişirilməsi, saxlanması və konservləşdirilməsi zamanı öz sabitliyini ən yaxşı saxlayan vitaminlərdən biridir. Qızdırılma və qaynadılma zamanı qida maddələrinin tərkibindəki nikotin turşusunun yalnız 15-20%-ə qədəri itirilir, dondurulma və qurudulma zamanı isə onun bioloji fəallığı, demək olar ki, dəyişmir; 2 ildən artıq saxlanılan konservlərin tərkibində nikotin turşusu itkisi 15%-dən artıq olmur.

Metabolizmi. Qidanın tərkibində qəbul edilən PP vitamini (niasin) maddənin dib hissəsinin selikli qişasından və nazik bağırsaqdan əsasən adi diffuziya üsulu ilə sorulub, qan vasitəsilə qaraciyərə və digər toxumalara gətirilir. Nikotin turşusu hüceyrələrə nikotinamidə nisbətən asanlıqla daxil olur; hüceyrələrdə onların cüzi hissəsi sərbəst şəkildə qalır, əksər hissəsi isə NAD və NADF-in sintezinə sərf edilir. Bu prosesin ilk

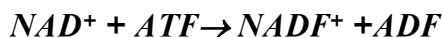
mərhələsində nikotinamidmononukleotid-pirofosforilaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində NMN (nikotinamidmononukleotid) sintez edilir.



Birinci mərhələ hüceyrələrin sitoplazmasında həyata keçir. Burada istifadə edilən fosforibozilpirofosfatın tərkibindəki riboza-5-fosfat karbohidratların pentozamonofosfat yolu ilə katabolizmi prosesində sintez edilir. İkinci mərhələdə NMN-in ATF-lə reaksiyası nəticəsində NAD əmələ gəlir. Aşağıda sxematik təsviri verilmiş bu reaksiyalarda katalizatorluq edən NAD-pirofosforilaza fermenti hüceyrə nüvəsində və mitoxondrilərdə olur.

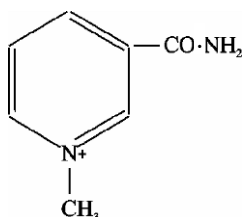


Nüvədə və mitoxondrilərdə sintez edilən NAD-ı n bir qismi fəallığı NAD-dan asılı olan fermentativ proseslərdə iştirak edir. Bir qismi isə sitoplazmaya keçərək, NAD-kinaza fermentinin iştirakı şəraitində ATF-lə reaksiyaya girib, NADF-ə çevrilir.



Beləliklə, niasin maddələr mübadiləsinə tənzimədi təsirini yalnız NAD və NADF-in tərkibində həyata keçirir. Bu kofermentlər hüceyrə membranından xaricə çıxır. Onların katabolizm prosesində NAD-qlikohidrolaza və NADF-qlikohidrolaza fermentlərinin təsiri altında hidrolitik parçalanması nəticəsində nikotinamid və ADF-riboza əmələ gəlir.

Hüceyrələrə daxil olmuş və ya NAD və NADF-in hidrolizi nəticəsində sərbəst hala keçmiş nikotinamidin artıq hissəsi metionin və ya xolinin iştirakı şəraitində, metilləşmə reaksiyasına uğrayıb, N¹-metilnikotinamidə çevrilir və orqanizmdən əsasən həmin birləşmənin tərkibində sidiklə xaric edilir.



N¹-metilnikotinamid

Orqanizmə uzun müddət çox böyük dozada nikotinamid daxil olduqda onun metilləşməsi üçün sərf edilən metionin və xolinə qarşı tələbat da artır. Lipotrop xassəyə malik olan metionin və xolinin isə əsasən nikotinamidlə birləşməyə sərf edilməsi fosfolipidlərin sintezinin azalmasına və qaraciyərin piy infiltrasiyasına səbəb ola bilər.

İnsan orqanizmindən 1 gün ərzində sidiklə 7-12 mq N¹-metilnikotinamid xaric edilir. Bəzi yoluxucu xəstəliklər və aclıq bu göstəricinin artmasına, zülallarla zəngin olan qida qəbulu isə – azalmasına səbəb olur.

Nikotinamid nisbətən az hissəsi orqanizmdən oksidləşmə məhsulları (nikotinamid-N-oksidi, 6-oksi-nikotinamid) şəklində də xaric edilə bilər.

Biokimyəvi funksiyaları. PP vitamini biokimyəvi proseslərdə NAD və NADF-in tərkibində iştirak edir. Bu kofermentlər hüceyrədaxili biokimyəvi proseslərdə olduqca müxtəlif funksiyaları yerinə yetirirlər. Bütün bu funksiyaları 3 qrupa bölmək olar:

1. NAD və NADF oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında hidrogen daşıyıcı kimi iştirak edir. Onlar karbohidratların, üzvi turşuların, qliserinin və aminturşuların oksidləşməsinin ilk mərhələlərini və Krebs dövrəsinin müxtəlif mərhələlərini kataliz edən dehidrogenaza fermentlərinin kofermentləridir. Bundan əlavə, oksidləşən üzvi substratlardan alınan hidrogenin oksigenlə birləşməsi nəticəsində enerji ayrılması ilə xarakterizə edilən bioloji oksidləşmə prosesini və mikrosomal oksidləşmə proseslərinin əsasını təşkil edən monooksigenaza reaksiyalarını hidrogenlə bu kofermentlərin hidrogenli birləşmələri təmin edir.

2. NAD və NADF-in reduksiyaya uğramış (hidrogenlə birləşmiş) formaları oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarını (xüsusən dehidrogenazaların) allosterik tənzimçiləridir. Məsələn, hüceyrələrdə NADF-in hidrogenləşmiş formasının miqdarı artdıqda Krebs dövrəsinin fermentlərinin (sitratsintaza, izositratdehidrogenaza, malatdehidrogenaza), qlikoliz və qlikoneogenez proseslərinin (piruvatkarboksilaza və fosfopiruvatkarboksilaza fermentləri vasitəsilə) intensivliyi allosterik tənzim mexanizmləri vasitəsilə zəiflədir. NADF-in artıq miqdarı isə qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza fermentinin fəallığını azalmasına səbəb olmaqla, karbohidratların pentozamonofosfat yolu ilə katabolizminin sürətini azalda bilər.

3. PP vitamini NAD-ı tərkibində hüceyrə bölünməsinin və toxumalarının regenerasiyasının sürətini tənzim edir. Bu, ilk növbədə NAD-ın DNT-liqaza fermenti iştirakı ilə gedən reaksiyalarda substrat kimi iştirak etməsi ilə əlaqədardır. DNT-liqaza – DNT-nin replikasiyasında və DNT molekulunun zədələnmiş sahələrinin bərpa edilməsində mühüm rol oynayan fermentlərdən biridir. Buna görə NAD çatışmazlığı hüceyrələrin çoxalmasına və zədələnmiş toxumalarının regenerasiyasına mənfi təsir göstərir. Bundan əlavə, NAD xromatin zülalının poli-(ADF)-ribozilləşmə reaksiyalarında istifadə edilən poli-(ADF)-ribozanın sintezinin əsas substratıdır. Bu proses isə hüceyrə nüvəsində nukleotid turşularının sintez edilməsi üçün böyük əhəmiyyətə malikdir.

PP vitamini çatışmazlığı. Orqanizm özünə lazım gələn PP vitamininin çox hissəsini qida maddələrinin tərkibindən əldə edir. Lakin insan və heyvan orqanizmində müəyyən miqdarda nikotin turşusu triptofandan sintez edilə bilər; bu proses çox güman ki, qaraciyərdə baş verir. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, orqanizmin qidanın tərkibindən mənimsədiyi triptofanın 1/60 hissəsi nikotin turşusunun sintezinə sərf edilir (triptofandan sintez edilən nikotin turşusu bağırsağın mikroflorasının həyat fəaliyyəti məhsulları arasında da vardır). Beləliklə, PP vitamini çatışmazlığı zamanı inkişaf edən pellaqra xəstəliyi qidada təkənikotin turşusunun deyil, həm

də triptofanın azalması nəticəsində törənə bilər. Qidanın tərkibində leysin amin turşusunun çox olması nın da pellaqra xəstəliyinin inkişafında müəyyən rol vardır. Çünki leysin niasinin koferment forması olan NADF-in endogen sintezini ləngidir.

Pellaqra xəstəliyinə adətən qidalanmada qarğıdalıdan çox istifadə edilən ölkələrdə daha çox rast gəlinir. Bunun 2 əsas səbəbi vardır:

1) qarğıdalı zülalının tərkibində triptofan amin turşusu olduqca azdır;

2) qarğıdalının tərkibində çoxlu miqdarda nikotinamid olsa da, orqanizm onu mənimsəyə bilmir, çünki burada nikotinamid həzm sistemində parçalanmayan birləşmələr şəklində olur.

Pellaqra xəstəliyinin 3 əsas klinik əlaməti vardır: 1) dəri örtüklərinin iltihabı (**dermatit**); 2) ishal (**diareya**); 3) mərkəzi sinir sisteminin zehni fəaliyyət pozulması ilə müşayiət edilən xronik residivverici zədələnmələri (**demensiya**). Bu əlamətlərin hər üçünü ifadə edən terminlər “D” səsi ilə başlandığına görə, pellaqraya “üç D xəstəliyi” də deyilir.

Dermatit adətən ikitərəfli (simmetrik) olur, ətrafların distal hissəsini və bədənin paltarla örtülməyən sahələrini əhatə edir. Zədələnmiş dəri tünd-qırmızı rəngli olur, şişir və qaşınır. Çox vaxt zədələnmiş dəridə suluqlar əmələ gəlir və onlar deşilərək nəmlənir. Dəri çox vaxt günəş şüalarını təsiri nəticəsində zədələnir. Zaman keçdikcə, zədələnmiş dəri sahələri qabıqlanı r, tünd-qonur rəngə boyanı r, bəzən isə piqmentasiyasını itirir. Ətrafların piqmentləşmiş sahələri əlcək və corabı xatırladı r (“pellaqroz əlcəklər” və “corablar”) (şəkil 1.4). Pellaqra xəstəliyinin adı məhz dəridə müşahidə edilən dəyişikliklərlə əlaqədardır (italyanca “pelle agre” – kələkötür dəri). Diareya mədə və bağırsaqların selikli qişasını nın atrofiyası nəticəsində törənir. Xəstədə gündə 3-5 dəfə nəcis ifrazı müşahidə edilir. Adətən nəcis qansız, seliksiz və duru olur. Çürüntü iyi verir. Xəstəliyin başlanmasından bir qədər sonra xəstələr ağız boşluğunda göynəmə hissindən və ağız suyunun çoxalmasından şikayət edirlər. Dodaqlarda və ağız boşluğunun selikli qişasında şişkinlik və hiperemiya müşahidə edilir; damaqda və dilin altında xoralar əmələ gəlir. Dildə hipertrofik iltihab (qlossit) inkişaf edir: dil məməcikləri hipertrofiyaya uğrayır və qırmızı rəng alır; sonralar məməciklər atrofiyaya uğrayır, dilin rəngi solğunlaşır, bəzən dil səthində dərin şırımlar nəzərə çarpır; xəstəlik inkişaf etdikcə, qida borusunda və mədə-bağırsaq traktının selikli qişalarında eroziyalar və xoralar əmələ gəlir.

Pellaqra xəstəliyi zamanı inkişaf edən psixopatoloji sindrom (demensiya) mərkəzi sinir sisteminin xronik zədələnmələri nəticəsində törənir və olduqca müxtəlif əlamətlərlə təzahür edir. Xəstəliyin əvvəlində nevrasteniyə əlamətləri müşahidə edilir; tədricən güclü baş ağrıları, sinir-əzələ ağrıları, paresteziya (hissiyat pozulması) meydana çıxır; xəstəlik ağırlaşdıqca sayıqlama və hallüsinasiyalarla müşayiət edilən psixoz əmə-



Şəkil 1.4. Pellaqra xəstənin əllərinin arxa səthində dəri eriteması (“pellaqroz əlcəklər”).

lə gəlir. Bəzən kaxeksiya fonunda hərəkəti fəaliyyətin pozulması müşahidə edilir. Bu əlamətlərdən başqa, pellaqralı xəstələrdə anemiya, miasteniyə və miokardiodistrofiya da təzahür edə bilər.

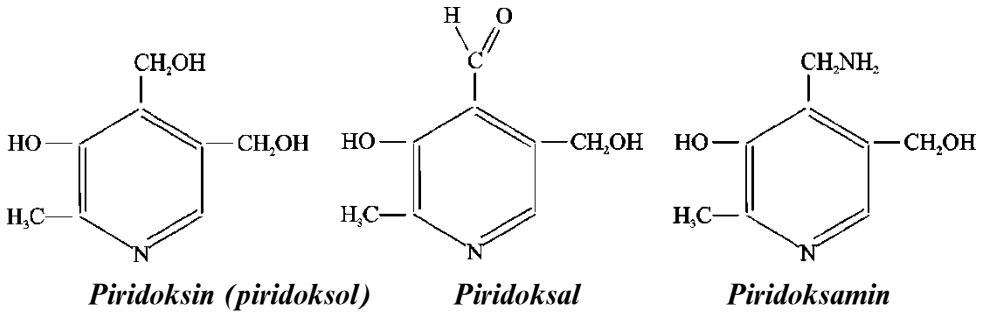
Orta yaşlı insan orqanizminin nikotin turşusuna gündəlik tələbatı 15-25 mq-a bərabərdir; uşaq orqanizmi bundan bir qədər az – gündə 20 mq-a qədər nikotin turşusu almalıdır. Qida zülalları nın tərkibində triptofan aminturşusunun miqdarı çox olduqda, nikotin turşusuna tələbat azalır.

Orqanizmin nikotin turşusu ilə təmin edilməsində ərzaq maddələrindən ət və xüsusən qaraciyərin və balığın böyük əhəmiyyəti vardır. Südün və yumurtanın tərkibində nikotin turşusu çüzi miqdarda olur. Bəzi bitki mənşəli ərzaq maddələri də (paxlalılar, qarabaşaq, qara çörəkotu və s.) nikotin turşusu ilə zəngindir. Lakin onların tərkibində olan nikotin turşusunu insan və heyvanların orqanizmi çətinliklə mənimsəyir. Qarğıdalıdan ərzaq maddəsi kimi geniş istifadə edilən ərəzilərdə pellaqra xəstəliyinin profilaktikası üçün qarğıdalının bişirildəndən əvvəl əhəng suyu (kalsium-hidroksidin zəif məhlulu) ilə isladılması nın böyük əhəmiyyəti vardır. Çünki bu zaman qarğıdalının tərkibində birləşmiş vəziyyətdə olan nikotin turşusu sərbəst hala keçir və bağırsaqlardan asanlıqla sorulur.

1.6.5. B₆ VİTAMINI (PIRIDOKSİN, ANTİDERMATİT VİTAMINI, ADERMIN)

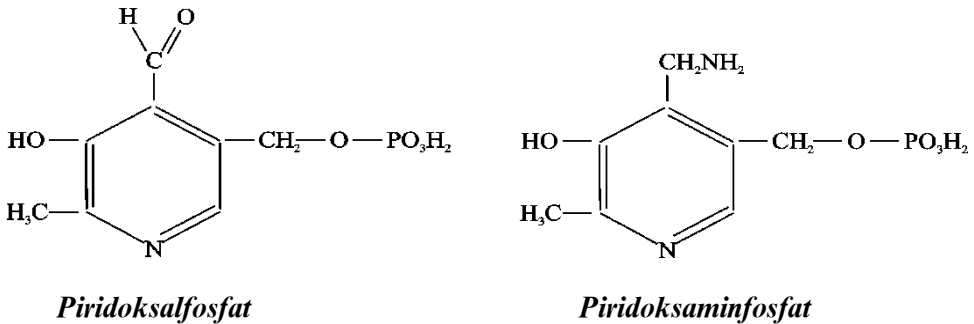
B₆ vitamini haqqında ilk mülahizə 1934-cü ildə yaranmışdır. O vaxt S.Dyerdi bütün vitaminlərdən təmizlənərək, tərkibinə B₁, B₂ və PP vitaminləri əlavə edilmiş ərzaqla uzun müddət qidalandıranları şıçovullarda «akrodiniya» adlanan bir xəstəlik törəndiyini müşahidə etmişdi. Bəzi əlamətlərinə görə pellaqraya bənzəyən bu xəstəlik (“şıçovul pellaqrası”) zamanı şıçovulda seborreyalı dermatit inkişaf edir, xüsusən qulağın dərisi, pəncənin uc hissələri, quyruq, ağız nın ətrafı zədələndirir; qidasına maya göbələkcikləri və ya qaraciyər ekstraktı əlavə edilən şıçovullarda bu əlamətlərə təsadüf edilmirdi. 1938-ci ildə maya göbələkciklərindən şıçovulun akrodiniya xəstəliyini aradan qaldıran bioloji aktiv maddə – B₆ vitamini alındı və bu vitaminin vitamerlərindən biri olan piridoksin kimyəvi üsulla sintez edildi. Tezliklə süd turşusu bakteriyalarının qida amillərinə tələbatını aydınladırlması sayəsində B₆ vitamininin başqa formalarını da olduğu aşkar edildi və 1944-cü ildə Snell piridoksinin amin və aldehid törəmələrinin (piridoksamin, piridoksal) B₆ vitamininə məxsus xassələrə malik olduğunu sübut etdi.

Kimyəvi təbiəti və fiziki-kimyəvi xassələri. «B₆ vitamini» adı altında 3-oksipiridin bioloji fəallığına görə bir-birindən əsaslı dərəcədə fərqlənəyən 3 törəməsi – piridoksin (piridoksol), piridoksal və piridoksamin – nəzərdə tutulur. Bunların ilk dəfə aşkar edilmiş forması olan piridoksinin kimyəvi strukturuna əsaslanan rasional adı 2-metil-3-hidroksi-4,5-hidroksimetilpirimidindir. Digər vitamerlər piridoksinə pirimidin nüvəsində para – vəziyyətdə yerləşən funksional qrupun növünə görə fərqlənir.



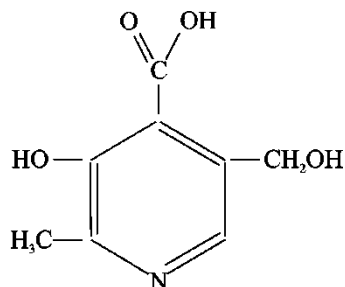
Piridoksil ərimə temperaturu 160°C olan ağ rəngli kristallik maddədir; əsasi xassəyə malik olan piridoksil turşularla asanlıqla reaksiyaya girir. Tibbdə dərman vasitəsi kimi çox vaxt piridoksinin hidroxlorid duzundan istifadə edilir. B₆ vitamininin bütün vitamerləri nisbi sabit birləşmələrdir; onlar 2 n qatılıqlı sulfat turşusu məhlulunda parçalanmır, oksigenə qarşı davamlı olurlar. Lakin B₆ vitamini işığı təsirinə xüsusən neytral və qələvi mühitdə yüksək dərəcədə həssasdır. Ətin tərkibində olan B₆ vitamini xörək bişirilərkən fəallığını 20-35%-ni, konservləşdirmə zamanı – 50 %-ni itirir. Şüşə qabda günəş şüası altında saxlanılan südün tərkibində olan B₆ vitamininin fəallığı 2 saat ərzində yarı bayarı azalır.

Metabolizmi. Piridoksin, piridoksol və piridoksamin nazik bağırsağı n selikli qişasından adi diffuziya yolu ilə sorulur. Qan vasitəsilə müxtəlif orqan və toxumalara gətirilən piridoksin burada hüceyrələrə daxil olub, B₆ vitamininin koferment formalarına –piridoksalfosfata və piridoksaminfosfata çevrilir. Bu kofermentlərin sintezi flavin fermentlərinin iştirakı şəraitində baş verir. Piridoksin hüceyrələrdə piridoksinoksidaza (piridoksindehidrogenaza) fermentinin katalizatorluğu şəraitində oksidləşir; bu zaman piridoksinin 4-oksimetil qrupu aldehid qrupuna çevrilir və piridoksal əmələ gəlir; piridoksalın 5-oksimetil qrupu isə ATF sərf edilməklə, piridoksalkinaza fermentinin təsirinə uğrayır və piridoksal-5-fosfat əmələ gəlir. Aminturşuların yenidən aminləşmə və rasemizasiya reaksiyaları zamanı piridoksalfosfat asanlıqla piridoksaminfosfata (və əksinə) çevrilir.



Qıdanın tərkibində həzm sisteminə düşən piridoksalfosfat və piridoksaminfosfat bağırsaq fosfatazalarını təsiri altında hidrolitik yolla parçalandıqdan sonra sorulur, lakin bu kofermentlərin az hissəsi dəyişikliyə uğramadan da sorula bilər.

Piridoksin kofermentləri toxumalarda fosforsuzlaşma və oksidləşmə yolu ilə katabolizmə uğrayır; onların katabolizminin son məhsulu olan 4-piridoksil turşusu isə orqanizmdən sidiyin tərkibində xaric edilir.



4-piridoksil turşusu

Biokimyəvi funksiyaları. B₆ vitamininin insan və heyvan orqanizminin böyüməsi, qanyaranma və mərkəzi sinir sisteminin normal fəaliyyəti üçün böyük əhəmiyyəti vardır. İnsan orqanizmində fəallığı B₆ vitamininin koferment formasından (piridoksalfosfat) asılı olan 20-dən artıq ferment aşkar edilmişdir. Piridoksal qlikogenfosforilazanın və aminturşu mübadiləsinin müxtəlif mərhələlərini kataliz edən bir sıra fermentlərin aktiv mərkəzinə daxildir. Belə fermentlərə amin-transferazalar, aminturşuların rasemazaları və dekarboksilazaları, serin- və treonindehidratazalar, sistationinaza, sistationin-, triptofan- və treoninsintazalar, triptofanaza, serin-hidroksimetiltransferaza, kinureninaza və kinureninamin-transferaza, δ-amin-levulin turşusunun sintetazası (qlisin və suksinil KoA-dan δ-amin-levulin turşusu sintez edən ferment), 3-ketodihidroksinqozinin sintetazası (α-serin və palmitil KoA-dan sinqozinin karbohidrat zəncirini sintez edən ferment) və b. aiddir.

Orqanizmin piridoksalfosfat ehtiyatının 50%-dən artığı əzələlərdə fosforilaza fermenti ilə birləşmiş vəziyyətdə olur; fosforilazanın katalitik fəaliyyətində bu birləşmənin rolu hələlik tam aydın deyil. Lakin eksperimental tədqiqatlar belə güman etməyə əsas verir ki, fosforilazanın tərkibində olan piridoksalfosfatın böyük hissəsi B₆ vitamini çatışmazlığı şəraitində apofermentdən ayrılıb, başqa məqsədlər üçün istifadə edilə bilər.

Fosfopiridoksalın mübadilə proseslərində iştirakının ən mühüm cəhətləri yenidən aminləşmə və karboksilsizləşmə reaksiyaları ilə bağlıdır. Bu reaksiyalarda bioloji katalizator kimi iştirak edən fermentlərin əksəriyyətinin fəallığı fosfopiridoksaldan asılıdır. B₆ vitamininin bioloji funksiyalarını və onun çatışmazlığı şəraitində orqanizmdə törənen patoloji dəyişiklikləri dolğun izah etmək məqsədilə, aşağıda onun koferment formasının iştirakı şəraitində həyata keçən mühüm biokimyəvi proseslər haqqında məlumat veririk:

Triptofan mübadiləsinin aralıq mərhələlərində əmələ gələn 3-oksikinurenin fəallığı piridoksaldan asılı olan kinureninaza fermentinin təsiri altında hidroliz reaksiyasına uğrayıb, alaninə və 3-oksiantranil turşusuna çevrilir; 3-oksiantranil turşusundan hələlik tam aydınlaşdırılmamış çoxmərhələli biokimyəvi dəyişikliklər nəticəsində xinolin turşusu əmələ gəlir; bu turşu isə hüceyrələrdə nikotin turşusunun

sintezinə sərf edilir. Beləliklə, orqanizm nikotin turşusuna tələbatını n bir hissəsini endogen sintez yolu ilə təmin edir. B₆ vitamini çatı şmazlı ğı şəraitində nikotin turşusunun endogen sintezi pozulur, nəticədə nikotin turşusunun nisbi çatı şmazlı ğı törənir.

Piridoksin kofermentləri amin-transferazaları n (alaninamin-transferaza, aspartatamin-transfereza) fəallı ğı nı artırımaq yolu ilə aralı q mübadilə məhsulları ndan orqanizm üçün lazı m gələn yeni aminturşularını n sintezini tənzimləyir. Bu isə orqanizmin spesifik zülalları nı n biosintezi üçün böyük əhəmiyyətə malikdir.

α -Ketoqlutar turşusu transaminləşmə reaksiyası vasitəsilə başqa aminturşulardan ayrı lan amin qrupunu qəbul edib, qlütamin turşusuna çevrilir. Qlütamin turşusundan isə fəallı ğı piridoksal-fosfatdan asılı olan dekarboksilaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində γ -aminyaq turşusu əmələ gəlir. γ -Aminyağ turşusu mərkəzi sinir sisteminin tormozlayıcı mediatorudur; beyin toxuması nda bu turşunun miqdarını n azalması psixi fəaliyyətin pozulmasına (maniakal-depressiv psixoz) və epilepsiyəşəkilli qı clı q tutmaları nı n törənməsinə səbəb ola bilər.

γ -Aminyağ turşusunun transaminləşməsi prosesində kəhrəba yarı maldehid əmələ gəlir; bu birləşmə isə oksidləşmə reaksiyası vasitəsilə limon turşusu dövrənı nı n substratları ndan biri olan kəhrəba turşusuna çevrilir. Kəhrəba, qlütamin və γ -aminyaq turşuları sinir hüceyrələrində oksigenli mübadilənin vacib substratları dır. Onlar sinir hüceyrələrinin mitoxondrilərində oksidləşməklə müşayiət edilən fosforlaşma prosesini sürətləndirirlər. Beləliklə, fosfopiridoksal çatı şmazlı ğı şəraitində aminturşularını n sintezi dayanır və toxumalarda oksigenin sərf edilməsi azalır.

Piridoksin lipotrop təsir xassəsinə malikdir. Görünür bu, piridoksinin metionin sintezində iştirakı ilə əlaqədardır. Lakin piridoksin eyni zamanda triptofandan antilipotrop xassəli nikotin turşusunun sintezində də iştirak edir. Piridoksinin iştirakı ilə sintez edilən sfinqozin də antilipotrop təsirli maddədir. Sübut edilmişdir ki, piridoksin meymunlarda aterosklerozun inkişafını sürətləndirir, ateroskleroz xəstəliyi olan insan orqanizminin isə piridoksinə tələbatı artır.

Piridoksin orqanizmdə hemoqlobin sintezi üçün vacib olan amillərdən biridir. Hemoqlobinin prostetik qrupu olan heminin sintezinin ilk mərhələlərindən birində iştirak edən δ -amin-levulinsintetaza fermentinin fəallı ğı piridoksal-fosfatdan asılıdır.

B₆ vitamininin avitaminozu. B₆ vitamini həm ərzaq maddələrinin tərkibində geniş yayıldı ğı na, həm də qismən insan və heyvan orqanizmində sintez edildiyinə görə, adi şəraitdə bu vitaminin çatı şmazlı ğı na çox nadir hallarda təsadüf edilir. Buna görə B₆ vitamini çatı şmazlı ğı əsasən heyvanlar üzərində öyrənilmişdir. Nadir hallarda uşaqlarda piridoksin çatı şmazlı ğı əlamətlərinə rast gəlinir. Bu zaman mərkəzi sinir sisteminde güclü oyanma və dövrü olaraq, epilepsiyayabənzər qı clı q tutmaları müşahidə edilir. Görünür bu, sinir hüceyrələrinin γ -aminyaq turşusu ilə (mərkəzi sinir sisteminin tormozlayıcı mediatoru) təmin edilə bilməməsilə əlaqədardır. Bəzən B₆ vitamini çatı şmazlı ğı zamanı seborreyalı

dermatit, xeyloz, anqulyar stomatit və qlossit müşahidə edilir. Bu əlamətlərin inkişafı B₆ vitamini ilə nikotin turşusunun sintezi arasındakı əlaqədən asılı ola bilər. Hipovitaminoz nəticəsində eritrositlərdə hemin sintezi azaldığına görə, xəstələrdə hipoxrom anemiya törənebilir və transaminləşmənin pozulması sürətlə proliferasiyaya uğrayan toxumalarda zülal sintezinin azalması ilə nəticələnir. Bu, leykopeniyaya və uşaqlarda boy inkişafını ləngiməsinə səbəb olur.

Yaşlı şəxslərdə B₆ vitamini çatışmazlığı piridoksinə antaqonist təsir göstərən bəzi dərman maddələrinin uzunmüddətli qəbulu nəticəsində yarana bilər. Vərəm əleyhinə təsir göstərən bəzi dərman preparatları (izoniazid, ftivazid, tubazid, tsikloserin), hepatolentikulyar degenerasiyanın müalicəsində istifadə edilən penisilamin, parkinsonizmin müalicəsində istifadə edilən L-dioksifenilalanin, həmçinin estrogenlər piridoksinin antaqonistləridir. Izoniazidin təsirindən həm də nikotin turşusu çatışmazlığına əlamətləri (periferik sinirlərin iltihabı, dermatit və s.) inkişaf edir.

Qısa müddət ərzində çoxlu miqdarda (bir gün ərzində 2 q və daha artıq) B₆ vitamini qəbul edildikdə kəskin hipervitaminoz əlamətləri inkişaf edir. Bu zaman hissiyyat pozulmaları (dəri hissiyyatının itməsi, vibrasiya hissinin pozulması və s.) müşahidə edilir.

B₆ vitamini çatışmazlığına erkən göstəricilərindən biri – sidikdə 4-piridoksil turşusunun azalmasıdır. Şübhəli hallarda «triptofan yükü» sınağından da istifadə etmək olar. Bundan ötrü orqanizmə 10 q triptofan daxil edildikdən sonra bir günlük sidikdə ksanturen turşusunun miqdarı təyin edilir. Normal halda üzərində belə təcrübə aparılan insan gündəlik sidiklə 25-40 mq ksanturen turşusu ifraz edir. B₆ vitamini çatışmazlığı şəraitində ifraz edilən ksanturen turşusunun miqdarı artır. Bundan əlavə, B₆ vitamini çatışmazlığı zamanı qanda transaminazalarının fəallığı azalır.

Orqanizmin B₆ vitamininə gündəlik tələbatı. Bağışsaq bakteriyaları B₆ vitaminini sintez etdiyinə görə, insan orqanizminin bu vitaminə tələbatını dəqiq müəyyənləşdirmək mümkün olmayıb. Əksər müəlliflərin fikrincə, orta yaşlı sağlam insan orqanizminin B₆ vitamininə gündəlik tələbatı 1,5-2,8 mq-a bərabərdir. Hamiləlik, psixi və fiziki gərginlik, zülal katabolizminin sürətlənməsi ilə əlaqədar olan proseslər zamanı B₆ vitamininə tələbat artır. Ishalla və sorulma prosesinin pozulması ilə müşayiət olunan bağışsaq xəstəlikləri zamanı B₆ vitamininin parçalanması sürətlənir.

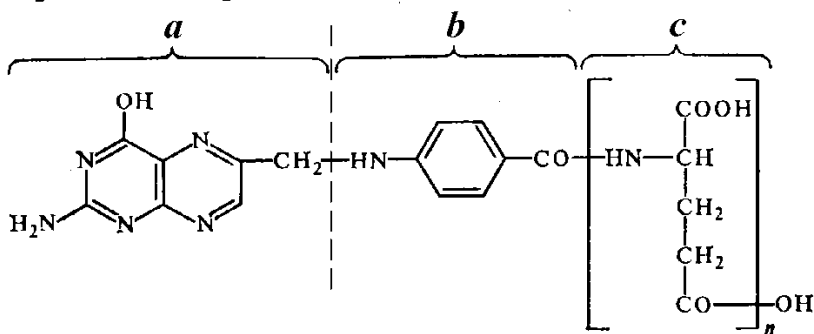
B₆ vitamininin təbii mənbələri. B₆ vitamini heyvan və bitki toxumalarında geniş yayılmışdır; qaraciyərin, böyrəyin və ətin tərkibində piridoksin və piridoksalin miqdarı xüsusilə çoxdur. Bitki mənşəli qida maddələrindən arpa, qarğıdalı və soya B₆ vitamini ilə zənginliyinə görə fərqlənir. Lakin buğdanın, düyü kəpəyinin və xəmir mayasının tərkibində də kifayət qədər B₆ vitamini vardır.

1.6.6. FOL TURŞUSU (FOLASIN, Bc VİTAMINI)

1926-cı ildə rus alimi V.V.Yefremov hamilələrdə meqaloblastik anemiyanın xüsusi bir növünü müşahidə edərək, bu xəstəliyin qaraciyər

və xəmir mayası ndan ibarət olan pəhrizlə müalicə edilə bildiyini aşkara çıxarmışdır. Öz müşahidələrinə əsaslanan tədqiqatçı anemiyanın bu növünün naməlum bir qida amilinin çatışmazlığı ilə əlaqədar olduğu haqqında ehtimal irəli sürmüşdür. Sonralar həmin qida maddələrinin müxtəlif canlılarda olan oxşar xəstəliklərə də təsiri tədqiq edilmiş və bu bioloji aktiv maddəyə müxtəlif adlar verilmişdir. Məsələn, meymunlarda sitopeniyanın qarşısını alan amil «M vitamini» (ingiliscə: «monkey» meymun) adlandırılmış, toyuqlarda tədqiqat aparıldığına görə, bu amilə Bc vitamini (chicken – toyuq, cücə) adı verilmişdir. Bəzən isə bu amili «B» vitamini» adı ilə ifadə edirlər. Haqqında söhbət gedən vitamini təmiz halda ilk dəfə 1941-ci ildə əməkdaşları ilə birlikdə P.Mitçel ispanaq yarpaqları ndan ayırmış, kimyəvi quruluşunu aydınlaşdırmış və həm yarpaqlarda tapıldığını, həm də turş xassəli olduğunu nəzərə alaraq, ona fol turşusu (folia–yarpaq) adı vermişdir. Hazırda fol turşusu (folasin) terminindən geniş istifadə edilir.

Kimyəvi quruluşu və fiziki-kimyəvi xassələri. Fol turşusunun molekulu na 3 struktur vahidi daxildir: 2-amin-4-hidroksi-6-metilpteridin (I), paraaminbenzoy turşusu (II) və qlutamin turşusu (III) qalıqları. Folasinin molekuluna yalnız 1 ədəd qlutamin turşusu daxil olan formasına pteroilqlutamin turşusu deyilir. Müxtəlif bioloji mənbələrdən alınan fol turşularının tərkibində qlutamin turşusu qalıqlarının sayı bir-birindən fərqlənir. Heyvan toxumalarından alınan fol turşusunun tərkibində bir-birilə γ -qlutamil rabitəsi vasitəsilə birləşmiş 7, bakteriyalardan alınan fol turşusu molekulunda isə – 3 qlutamin turşusu qalığı olur. Bunları nəzərə alaraq, fol turşusunun struktur sxemini aşağıdakı kimi təsvir etmək olar (şəkil 1.5.)



Şəkil 1.5. Fol turşularının quruluşu (sxem).

a – 2-amin-4-hidroksi-6-metilpteridin;

b – paraamin-benzoy turşusu qalığı;

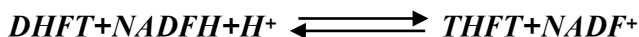
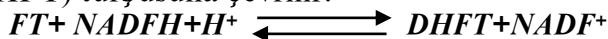
c – qlutamin turşusu qalığı (n – qlutamin turşusu qalıqlarının sayı).

Fol turşusu ərimə temperaturu 360°C olan sarı rəngli, dadsız, iysiz kristalşəkilli tozdur; suda çox çətinliklə (100 ml suda 50 mq-a qədər), zəif qələvi məhlullarında isə asan həll olur; günəş şüasının təsiri nəticəsində parçalanır, fizioloji aktivliyini itirir.

Metabolizmi. Folasin nazik bağırsağın başlanğıc şöbələrindən əsasən pteroilqlutamin, az miqdarda isə diqlutamat şəklində sorulur. Qidanın tərkibində fol turşusu əsasən poliqlutamatlar (konyuqatlar) şəklində olur.

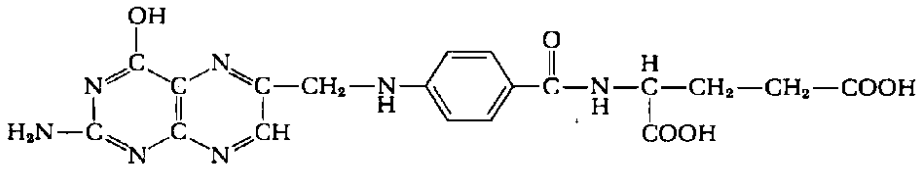
Sorulmanı n normal keçməsi üçün fol turşusunun konyuqatları mədəaltı vəzi şirəsinin tərkibində və bağırsağı n selikli qişasını n hüceyrələrində olan γ -karboksipeptidaza (konyuqaza) fermentinin təsiri altında hidroliz olunur, sərbəst qlütamin turşusu molekulları və pteroilqlutamin turşusu əmələ gəlir. Folasin nazik bağırsağı n selikli qişasında reduksiyaya uğrayıb tetrahidrofol turşusuna (THFT), onun reduksiya olunmuş formasını n bir hissəsi isə N⁵-metil-THFT-yə çevrilir. Qanı n tərkibində folasinin 87%-ə qədəri eritrositlərdə, qalan hissəsi isə plazmada olur. Orqanizmin folasin ehtiyatı qaraciyərdə, böyrəklərdə və nazik bağırsağı n selikli qişasında saxlanır, onun artıq hissəsi isə sidəyin tərkibində orqanizmdən xaric edilir.

Biokimyəvi funksiyaları. Biokimyəvi proseslərdə fol turşusunun koferment forması iştirak edir. Fol turşusu kofermentinin əmələ gəlməsi ikimərhələli biokimyəvi prosesdir. Bu proses fol turşusunun «aktiv» forması olan THFT-nin əmələ gəlməsi ilə başlayır. Hər iki mərhələdə hidrogen atomlarını n donoru kimi NADF-in reduksiyaya uğramış forması (NADF+H⁺) iştirak edir və hər iki reaksiya dihidrofolat-reduktaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində keçir; reaksiyaların nəticəsi olaraq, fol turşusu molekulunda 5,6 və 7,8 mövqeyində olan ikiqat rabitələr qırılır və molekulun həmin hissələrinə hidrogen atomları birləşdirilir. Nəticədə fol turşusu əvvəl dihidrofol (DHFT), sonra isə tetrahidrofol (THFT) turşusuna çevrilir:

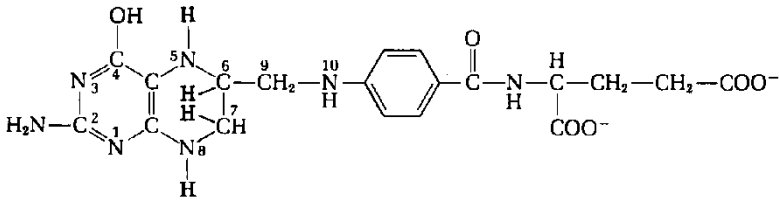


THFT biokimyəvi proseslərdə təkkarbonlu hissəciklərin bir üzvi maddə molekulundan digərinə keçirilməsi ilə başa çatan reaksiyalarda həmin hissəciklərin daşıyıcısı kimi iştirak edir. İndiyə qədər THFT vasitəsilə müxtəlif üzvi maddələrin biosintezinə cəlb edilən təkkarbonlu hissəciklərin 6 növü aşkar edilmişdir. Bunlara metil (-CH₃), metilen (-CH₂-), metenil (-CH=), formil (-CHO), oksimetil (-CH₂OH) və formimin (-CH=NH) qrupları aiddir. THFT bu qrupları serin (β -karbon atomu), qlisin (α -karbon atomu), metionin və xolin (metil qrupları), triptofan (indol zəncirinin 2-ci karbon atomu), histidin (imidazol zəncirinin 2-ci karbon atomu) amin turşularından, formaldehid, metil spirti və formiat turşusundan ala bilər. Adı çəkilən üzvi radikallar kovalent rabitə vasitəsilə THFT molekulundakı 5-ci və 10-cu atomlardan ya biri ilə, ya da hər ikisi ilə birləşir.

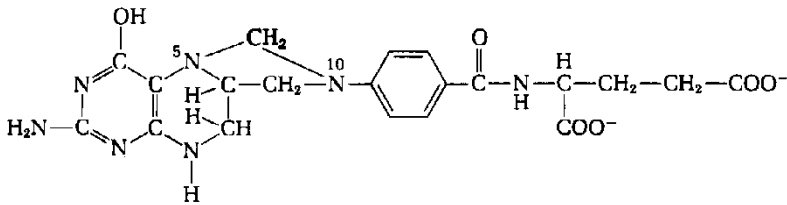
THFT-nin müxtəlif kimyəvi qruplarla birləşməsi nəticəsində fol turşusunun aşağıdakı koferment formaları əmələ gələ bilər: N⁵-metil-tetrahidrofol turşusu (N⁵-CH₃-THFT), N⁵, N¹⁰-metilen-THFT (N⁵, N¹⁰-CH₂-THFT), N⁵, N¹⁰-metilidin-THFT (N⁵, N¹⁰-CH-THFT), N¹⁰-formil-THFT (N¹⁰-CHO-THFT), N⁵-formil-THFT, (N⁵-CHO-THFT) və N⁵-formimin-THFT (N⁵-CH-NH-THFT). Bu proseslər haqqında oxucuda aydın təsəvvür yaratmaq məqsədilə aşağıda THFT-nin və N⁵, N¹⁰-metilen THFT-nin struktur formullarını veririk:



pteroilqlutamat turşusu



5,6,7,8 - tetrahidrofol turşusu

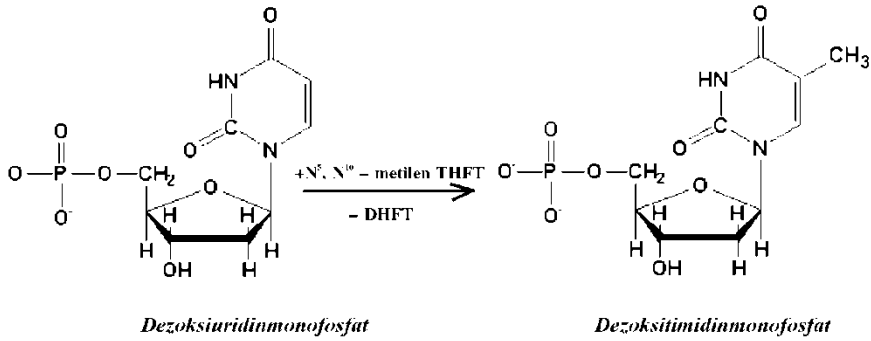


N⁵, N¹⁰ metilentetrahidrofol turşusu

THFT-nin yuxarı da adları çəkilən formaları qarşılıqlı surətdə birbirinə çevrilə bilər. Bu çevrilmələr «fol turşuları dövrəsi» adlanır.



Bu çevrilmələr zamanı tək karbonlu kimyəvi radikallar fol turşusunun koferment formasından sərbəst formasının molekuluna ötürülür, beləliklə, orqanizmin toxumaları bəzi aminturşularının (serin, xolin, metionin, homosistein), həmçinin purin və pirimidin əsaslarının sintezi üçün lazım gələn müxtəlif tək karbonlu radikallar almaq imkanı əldə edir. Fol turşusu kofermentlərinin ən mühüm bioloji funksiyaları onların purin və pirimidin əsaslarının sintezində iştirakından ibarətdir. Purin əsaslarının (adenin və quanin) sintezi zamanı molekulun özündəki 2-ci karbon atomu N⁵-formil THFT-dən, 8-ci karbon atomu isə N⁵, N¹⁰-metilidin-THFT-dən alınır. Pirimidin molekulunun özəyinin sintezində fol turşusu kofermentləri iştirak etmir, lakin onlar dezoksitimidinmonofosfatdan (dUMF) dezoksitimidinmonofosfatının (dUMF) əmələ gəlməsi prosesində metil qrupunun donoru funksiyasını yerinə yetirir.



Göründüyü kimi, bu reaksiyada metil qrupunun donoru olan N⁵, N¹⁰ – metilen-THFT dihidrofol turşusuna çevrilir. Bundan sonra DHFT yenidən dihidrofolatreduktaza fermentinin və NADFH₂-nin təsirinə uğrayıb, THFT-yə çevrilməklə, koferment funksiyasını davam etdirə bilər.

Homosisteindən metionin sintez edilməsi ilə nəticələnən biokimyəvi çevrilmələrdə isə metil qruplarını donoru funksiyasını N⁵ - metil-THFT yerinə yetirir.

Fol turşusu çatışmazlığı. Orqanizmə fol turşusunun daxil olması dayandırdıqdan bir neçə ay sonra avitaminoz əlamətləri təzahür edir. İlk bir neçə ay ərzində isə qaraciyərdə və böyrəklərdə ehtiyatda saxlanılan fol turşusu orqanizmin tələbatını ödəyir. Fol turşusu çatışmazlığını səbəblərini 4 qrupa bölmək olar: 1) qıdanın tərkibində fol turşusunun olmaması; 2) fol turşusunun bağırsaqdan sorulmasını pozulması; 3) fol turşusunun antaqonistlərinin təsiri; 4) bağırsaq bakteriyalarını fəaliyyətinin pozulması.

Fol turşusu temperaturun təsirinə qarşı olduqca davamsızdır. Buna görə uzun müddət bişirilən xərəklərin tərkibində fol turşusunun fəallığı tamamilə itir. Fol turşusunun poliglutamatları bağırsaqda konyuqaza fermentinin təsiri altında hidroliz olunub, pteroilqlutamin turşusuna (həqiqi fol turşusu) çevrildikdən sonra sorulur. Bəzi bağırsaq xəstəlikləri (xronik enterit, spru) zamanı konyuqazaların fəallığı azaldığına görə, fol turşusunun mənimsənilməsi pozula bilər; paxlaların tərkibində konyuqaza fermentinin termotabil inhibitoru vardır. Buna görə, paxlaların tərkibində kifayət qədər fol turşusu olsa da, orqanizm ondan yetərinə istifadə edə bilmir. Turş xassəli qida maddələri, spirtli içkilər və bəzi dərman maddələri (barbituratlar) da fol turşusunun bağırsaqlardan sorulmasına mənfi təsir göstərir. Müasir dövrdə xərcəng xəstəliyinin müalicəsi məqsədilə istifadə edilən bir sıra sitostatik (hüceyrə bölünməsinə ləngidən) dərman preparatları (məsələn, metotreksat, aminopterin, ametopterin və s.) orqanizmdə dihidrofolatreduktaza fermentini inaktivləşdirmək yolu ilə, fol turşusunun «aktiv» formasını əmələ gəlməsini ləngidirlər. Bu preparatlar fol turşusu çatışmazlığı əlamətləri törədə bilərlər. Orqanizmin fol turşusuna tələbatını 1/3 hissəsi bağırsaq bakteriyalarını həyat fəaliyyəti sayəsində ödənilir. Bu bakteriyaların bəziləri paraaminbenzoy turşusundan fol turşusu sintez edə bilər. Paraaminbenzoy turşusunun antaqonistləri olan sulfanilamid preparatlarını uzunmüddətli qəbulu nəticəsində bağırsaqlarda patogen mikroorqanizm-

lərlə birlikdə, saprofit bakteriyaların da tələf olması orqanizmi bu vitamin mənbəyindən mərhum edə bilər.

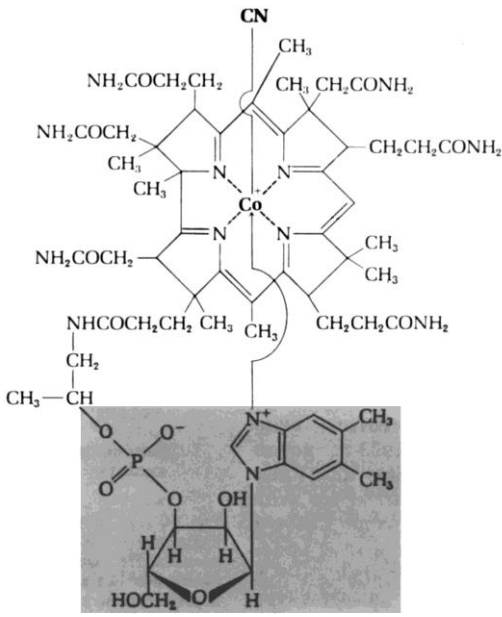
Fol turşusu çatışmazlığı nəticəsində insan və heyvan orqanizmində eritropoez (eritrositlərin əmələ gəlməsi) prosesi pozulur, meqalositar anemiya əmələ gəlir. Yəni bu zaman qanda eritrositlərin sayı azalır, qan-yaradıcı sistemdə normal eritrositlərə nisbətən xeyli böyük və hemoqlobinlə zəngin olan qırmızı qan kürəcikləri (meqaloblastlar) əmələ gəlir; qanın rəng göstəricisi normal səviyyədən artıq olur. Bu əlamətlər leykositlərin miqdarını da azalması ilə (leykopeniya) müşayiət edilir. Eritropoezin sürətinin hemoqlobinin sintezinə nisbətən geri qalması fol turşusu çatışmazlığı şəraitində nuklein turşuları sintezinin azalması ilə izah edilir. Bunun nəticəsində orqanizmin bütün sürətlə proliferasiya edən hüceyrələrinin çoxalması pozulur. Dəri və selikli qişaların epitel hüceyrələrinin proliferasiyası pozulduğuna görə, xeyloz, Hünter qlossiti (dilin «laklanmış» görünüşə malik olması), qırmızı rəng alması və quruması ilə təzahür edən iltihabı, özefagit, qastrit və enterit əlamətləri təzahür edir; boy inkişafı ləngiyir, yaraların regenerasiyasını sürəti azalır. Homosisteindən metilləşmə yolu ilə metioninin əmələ gəlməsi pozulduğuna görə, homosisteinuriya (sidikdə artıq miqdarda homosistein ifraz edilməsi) müşahidə edilir; eyni zamanda metionin çatışmazlığı nəticəsində qaraciyərin piy infiltrasiyası inkişaf edir, aterosklerozun inkişaf sürəti artır, böyrəküstü vəzilərin funksiyası zəifləyir.

Orqanizmin fol turşusuna tələbatı. Orta bədən kütləsinə malik olan insan orqanizmi həzm sistemi vasitəsilə gündə 400 mkq-a qədər fol turşusu almalıdır. Bu tələbatı 2/3 hissəsi orqanizmə ərzaq maddələrinin tərkibində daxil olur, qalan hissəsi isə bağırsaq bakteriyalarından alınır. Hamiləlik və laktasiya dövrlərində fol turşusuna tələbat 2 dəfəyə qədər artır. Hemolitik anemiya zamanı eritrositlər sürətlə lizisə uğradığına görə, onlardan azad olan fol turşusunun çox hissəsi sidik vasitəsilə orqanizmdən xaric olur. Bu zaman fol turşusuna tələbat dəfələrlə artır.

Fol turşusunun təbii mənbələri. Fol turşusu bitki mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində xüsusilə geniş yayılmışdır, paxlanın (160 mkq/100 q), cəfərinin (117 mkq/100 q), ispanağının (53 mkq/100 q) tərkibində fol turşusu xüsusilə çoxdur. Lakin orqanizmin bu vitamində tələbatını ödənilməsində heyvan mənşəli ərzaq maddələrinin də (xüsusən qaraciyər, böyrək, ət, toyuq, yumurta sarısı və s.) böyük əhəmiyyəti vardır.

1.6.7. B₁₂ VİTAMINI (KOBALAMIN, ANTIANEMİYA VİTAMINI)

XIX əsrin əvvəllərində tibbi ədəbiyyatda «ağır dərəcəli ilkin qanazlı - ığı» adlı bir xəstəliyin təsviri verilmişdir (U.S.Combe, 1822). Həmin xəstəliyin klinik əlamətlərini 1855-ci ildə T.Addison «idiopatik anemiya» və 1872-ci ildə A.Birmer «proqressiv pernisiyoz anemiya» adı ilə yenidən təsvir etmişdir. Sonralar pernisiyoz (bədaxşəli) anemiya və ya Addison-Birmer anemiyası adı almış bu xəstəliyin müalicəsi uzun müddət mümkün olmamışdır. Yalnız XX əsrin əvvəllərində C.X.Uippl müəyyən etmişdir ki, meqaloblastik anemiyası olan itin qidasına qaraciyər əlavə edildikdə



Siankobalamin

aktiv maddə əldə edildi (E.L.Smith, E.L.Rickes) və sonralar bu amilə «B₁₂ vitamini» adı verildi.

Kimyəvi quruluşu və fiziki-kimyəvi xassələri. B₁₂ vitamini molekul kütləsi 1356-ya bərabər olan tünd qırmızı rəngli, iysiz kristallik tozdu; suda və spirtdə zəif həll olur, efir, xloroform və asetonda isə həll olmur. Bu vitaminin kimyəvi quruluşu 1956-cı ildə rentgenostruktur analiz üsulu ilə öyrənilmişdir (D.Xockin).

B₁₂ vitamini molekul quruluşunun mürəkkəbliyinə görə bütün başqa vitaminlərdən fərqlənir. Bundan əlavə, B₁₂ vitamini tərkibində metal (kobalt) olan yeganə vitamindir. Burada olan üçvalentli kobalt 6 koordinasiya rabitəsi vasitəsilə molekulun digər hissəcikləri ilə birləşmiş vəziyyətdə olur. B₁₂ vitamini molekulunda kobalt atomu porfirinə bənzəyən korrin nüvəsinin tərkibindəki reduksiyaya uğramış pirrol halqalarını azot atomu ilə və 1 ədəd 5,6-dimetilbenzimidazol qalığı azot atomu ilə birləşir. Adətən, B₁₂ vitaminini mikroob kütləsindən və ya heyvan toxumalarından ayırmaq üçün tərkibinə sianid ionu daxil olan məhlullardan istifadə edirlər. Bu şəraitdə alınan B₁₂ vitamininin molekulundakı kobalt 6-cı koordinasiya rabitəsi vasitəsilə sianid qrupu ilə birləşir. Bu birləşməyə, tərkibində kobalt, azot və sianid qrupu olduğu nəzərə alınaraq, «siankobalamin» adı verilmişdir. B₁₂ vitamininin əsasını təşkil edən korrin nüvəsi porfirinlərdən ikisinin (A və D) bir-birilə bilavasitə (yəni metin körpücüyünün iştirakı olmadan) birləşməsi ilə fərqlənir; bunlardan əlavə, B₁₂ vitamini molekulunun tərkibinə dimetilbenzimidazol 3-fosforibozanın birləşməsindən ibarət olan nukleotid hissəsi də daxildir.

Hazırda siankobalamin əczaçılıq sənayesində dərman maddəsi kimi kütləvi istehsal edilir. Lakin B₁₂ vitamini orqanizmə yeridildikdə maddələr mübadiləsində yalnız sian birləşməsindən azad olduqdan sonra iştirak

qanyaranma prosesi normallaşır. Bundan sonra insanda da meqaloblastik anemiyanın bəzi növlərinin çiy qaraciyər vasitəsilə müalicə edilə bildiyi haqqında məlumat verilmişdir (J.B.Mayno, U.P.Merfi, 1926), lakin belə pəhriz axilik qastritlə müşayiət edilən Addison-Birmer anemiyasının gedişinə təsir göstərmirdi. Bunu nəzərə alan U.Kasl 1929-cu ildə anemiyanın bu növünün orqanizmə qidanın tərkibində daxil olan xarici (ekzogen) və orqanizmdə sintez edilən daxili (endogen) amillərin çatışmazlığı nəticəsində törəndiyi haqqında fərziyyə irəli sürdü. Nəhayət, 1948-ci ildə qaraciyər ekstraktından Kaslın xarici amili hesab edilən fizioloji

edə bilir. Onun, tərkibində hidrosil qrupu, xlor və nitrit turşusu olan törəmələri də əldə edilmişdir. Bunlara müvafiq surətdə oksikobalamin, xlorkobalamin və nitritkobalamin deyilir. Təbii mənbələrdən alınan B₁₂ vitamini törəmələrinin tərkibində 5,6-dimetilbenzimidazolun əvəzinə 5-oksibenzimidazol, adenin, 2-metiladenin, hipoksantin və ya metilhipoksantin qalıqları ola bilər. Bu birləşmələrin bioloji fəallığı kobalamininkinə nisbətən zəif olur.

Siankobalamin zəif turşu mühitdə (pH=4,0-6,0) bir neçə saat qaynadıldıqda tərkibinin sabitliyini və bioloji fəallığını itirmir, lakin zəif qələvi mühitdə qaynadılarkən bir neçə saat ərzində aktivliyin 90%-ə qədərini itirir; askorbin turşusu və tiaminlə birlikdə suda həll edilərkən parçalanır.

Metabolizmi. Kobalamin qalça bağırsağının distal hissəsindən sorulur. Bu vitaminin sorulması üçün bağırsaq möhtəviyyatında mədənin selikli qişasını bürüyücü hüceyrələrindən sekresiya edilən endogen antianemiya amili (Kaslin daxili amili və ya transkorrin) olmalıdır. Daxili antianemiya amili molekul kütləsi 93 000-ə bərabər olan qlipoproteindir (qastromukoprotein). Bu amil B₁₂ vitamini ilə kompleks birləşmə əmələ gətirərək, onu bağırsaq fermentlərinin təsirindən mühafizə edir və sorulmasına şərait yaradır. B₁₂ vitamini ilə daxili amilin kompleks birləşməsi qalça bağırsağının epitel hüceyrəsinə Ca²⁺ ionları vasitəsilə birləşir. Bundan sonra həmin kompleks endositoz üsulu ilə selikli qişadan keçir; qapı venası sisteminə daxil olarkən B₁₂ vitamini ilə daxili amilin kompleks birləşməsi parçalanır; sərbəst hala keçən B₁₂ vitamini qanla qaraciyərə gətirilir. Daxili amilin bundan sonrakı taleyi isə tam aydın deyil. Görünür bu amil ya hidroliz olunur, ya da hələlik məlum olmayan üsulla bağırsaq boşluğuna qaytarılır. Bağırsaqlarda B₁₂ vitamininin qatılığı çox yüksək olduqda (gündə 200 mq və daha artıq qəbul edildikdə) onun bir hissəsi daxili amilin iştirakı olmadan sorula bilər.

Qan plazmasında B₁₂ vitamini üç növ zülali maddə ilə kompleks birləşmə şəklində ola bilər. B₁₂ vitamininin toxumalara nəql edilməsində iştirakına görə bu zülallara I, II və III transkobalaminlər adı verilmişdir. Molekul kütləsi 120 000 olan I transkobalamin (I TK) qan plazmasını α-qlobulin fraksiyasına, molekul kütləsi 35 000 olan II transkobalamin (II TK) isə – β-qlobulin fraksiyasına daxildir. Bağırsaqdan sorulduqdan sonra qapı venasını qanına daxil olan B₁₂ vitamini II transkobalaminlə kompleks birləşmə əmələ gətirir və bu birləşmənin tərkibində hepatositlərə daxil olur (bəzi ehtimallara görə, bu prosesdə Kaslin daxili amili də iştirak edir). Vitaminin bir hissəsi qaraciyərdə ehtiyat üçün saxlanılır. Burada ehtiyatda saxlanılan B₁₂ vitamini orqanizmin tələbatını 3-4 il (bəzi müəlliflərə görə - 5 il) ödəyə bilər. Buna görə tam mədə rezeksiyası operasiyasına məruz qalmış xəstələrdə adi qidalanma şəraitində yalnız 3-4 ildən sonra meqaloblastik anemiya inkişaf edə bilər.

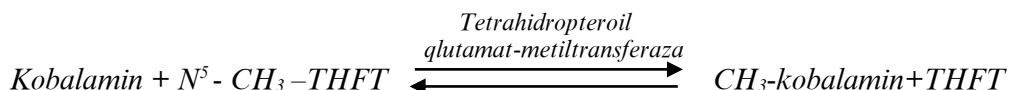
B₁₂ vitamini qaraciyər hüceyrələrində I transkobalaminlə kompleks birləşmə şəklində olur və bu birləşmə şəklində də damarlara keçib qanın tərkibində dövr edərək, sirkulyasiya edən kobalamin deposu funksiyasını yerinə yetirir. Lakin hüceyrələrə daxil olmaq üçün kobalamin əvvəlcə I TK-nin tərkibindən II TK-ya keçməlidir. Belə güman edilir ki, III

transkobalaminin əsas funksiyası orqanizmin kobalamin itkisinin qarşısını almaqdan ibarətdir.

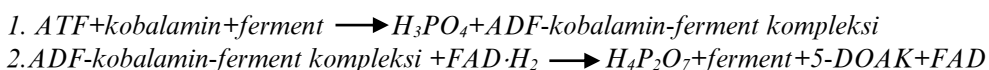
Tibbi ədəbiyyatda II TK-nın irsi çatışmazlığı ilə təzahür edən autosom-recessiv tipli irsi xəstəlik təsvir edilmişdir. Bu xəstəlik zamanı meqaloblastik anemiya, leykopeniya və immun sistem çatışmazlığı müşahidə edilir.

B₁₂ vitamini nəqlədiyi zülalların tərkibində oksikobalamin şəklində olur. Tibbdə istifadə edilən kobalamin preparatları da (siankobalamin, oksikobalamin, adenzilkobalamin) oksikobalaminə çevrildikdən sonra nəqlədiyi zülallarla birləşə bilir. Oksikobalamin əsasən qaraciyərdə və böyrəklərdə kobalamin kofermentlərinə çevrildikdən sonra başqa toxumalara nəql edilərək, müvafiq fermentlərin tərkibinə daxil olur.

Kobamid kofermentlərinin 2 növü məlumdur; metilkobalamin və 5'-dezoksiadenozilkobalamin. Adlarından məlum olduğu kimi, bu kofermentlərdən birincisinin tərkibində kobalt atomu 6-cı koordinasiya rətibəsi vasitəsilə metil qrupu ilə, ikincisində isə 5'-dezoksiadenozil radikalı ilə birləşmiş vəziyyətdə olur. Bu kofermentlərin biosintezi zamanı əvvəlcə B₁₂ vitamininin tərkibində olan kobalt reduksiyaya uğrayıb, üçvalentli formadan birvalentli formaya çevrilir. Bu reaksiya nəticəsində B₁₂ vitamini kation xassəsi əldə edir və alkülləşmə (müxtəlif üzvi radikallarla birləşmə) qabiliyyətinə malik olur. Metilkobalaminin əmələ gəlməsində tetrahidrofol turşusunun metilləşmiş törəməsi iştirak edir:



5-DOAK-ın sintezi ikimərhələli prosesdir. Bu prosesdə kobalaminin reduksiyaya uğraması törəməsi, ATF və tərkibinə hidrogenləşmiş FAD daxil olan reduksiyaedici fermentlər sistemi iştirak edir:

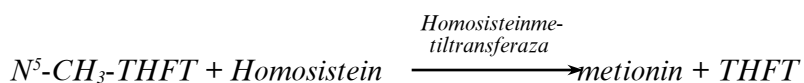


Kobalaminin artıq hissəsi orqanizmdən sidrin tərkibində xaric edilir.

Biokimyəvi funksiyaları. B₁₂ vitamininin koferment formalarını iştirakı ilə gedən biokimyəvi reaksiyaları 2 qrupa bölmək olar: 1) transmetilləşmə reaksiyaları və 2) üzvi maddə molekulunun daxilində hidrogenin yerini dəyişməsi ilə nəticələnən izomerləşmə reaksiyaları. Kofermentlərdən metilkobalamin 1-ci qrupun reaksiyalarında, 5-DOAK isə ikinci qrupun reaksiyalarında iştirak edir.

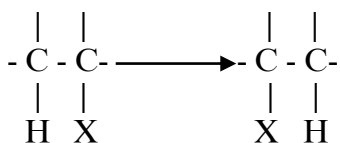
Metilkobalaminin iştirakı şəraitində keçən transmetilləşmə reaksiyaları metioninin və asetat turşusunun sintezini misal göstərmək olar. Bu reaksiyalardan birincisi insanın və yüksək təkamüllü heyvanların toxumalarında da həyata keçir. Asetat turşusunun bu üsulla sintezi isə heyvan toxumaları üçün səciyyəvi deyil. Metioninin sintezində metilkobalamin metil qrupunun aralığına daşdığı kimi iştirak edir. Bu reaksiyanın başa çatması üçün mühitdə N⁵-metil-THFT-nin və reduksiyaya uğramış FAD-ın (FAD·H₂) olması vacibdir. Metilkobalamin bu reaksiyanı kataliz edən

homosisteinmetiltransferaza fermentinin kofermentidir.

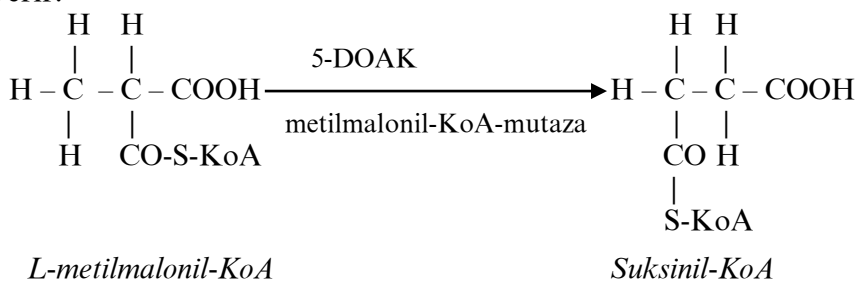


Müəyyən edilmişdir ki, yuxarı da sxematik təsviri verilən reaksiya zamanı N⁵- metil-THFT molekulunun metil qrupu fermentin aktiv mərkəzinə daxil olur və bunun nəticəsində, metil-B₁₂-ferment kompleksi əmələ gəlir; bundan sonra kompleks metil qrupunu homosistein molekuluna ötürür. B₁₂ vitamininin avitaminozu zamanı bu reaksiyanı n başa çatması nəticəsində hüceyrələrdə həddindən artıq N⁵- metil-THFT-toplanı r.

Kobalamin kofermentlərinin iştirakı şəraitində gedən reaksiyaları n ikinci qrupunda üzvi maddə molekulunda olan karbon atomları nı n biri öz hidrogenini digər karbon atomu ilə rabitəli olan başqa xarakterli funksional qrupa dəyişir. İzomerləşmə reaksiyaları nı n bu qrupunu aşağıdakı ümumi sxemlə ifadə etmək olar.



Beləliklə, ikinci qrup reaksiyalar üçün yeni karbohidrogen rabitələrinin əmələ gəlməsi xarakterikdir. Fəallığı 5-DOAK kofermentindən asılı olan fermentlərə qlutamatmutaza, metil-malonil-KoA-mutaza, dioldehidrataza, qliseroldehidrataza, etanolamindehidrataza, β-lizinin izomerazası, ribonukleotidreduktaza və L-metilenqlutar turşusunun izomerazası (bu birləşməni dimetilmalein turşusuna çevirən ferment) aiddir. Adı çəkilən fermentlərin əksəriyyəti hələlik yalnız mikroorqanizmlərdə aşkar edilmişdir. Bunlardan yalnız metilmalonil-KoA-mutazaya insan və heyvan toxumaları nda təsadüf edilir. Bu fermentin təsiri altında metilmalonil-KoA suksinil KoA-ya çevrilir; reaksiya zamanı karbon atomlarından biri ilə rabitəli olan hidrogenlə digər karbon atomuna birləşmiş karboniltioefir qrupu arasında yerdəyişmə baş verir.



B₁₂ vitamini çatışmazlığı şəraitində yuxarı da izahatı verilmiş biokimyəvi reaksiyalar blokada alındığına görə, xəstənin qanında metilmalonil və homosistein turşularını n çatışmazlığı artır və bu turşular

sidiklə xaric edilir (metilmalonilaciduriya, homosisteinuriya).

B₁₂ vitamini çatışmazlığı. Kobalamin çatışmazlığını əsas səbəblərindən biri – Kaslı daxili amilinin (qastromukoprotein, transkorrin) sintezinin və sekresiyasını azalmasından və ya tamamilə sintez edilməməsindən ibarətdir. Mədənin tam və ya hissəvi rezeksiyası və axilik qastritlər zamanı endogen mənşəli, yəni daxili amilin sekresiyasını pozulması ilə əlaqədar olan kobalamin çatışmazlığı inkişaf edir. Lakin endogen mənşəli kobalamin çatışmazlığı autoimmun mənşəli patoloji proseslərlə də əlaqədar ola bilər. Sübut edilmişdir ki, çox vaxt daxili amilin sekresiyasını pozulmasına orqanizmdə mədənin selikli qişasında olan bürüyücü hüceyrələrin membran nasoslarına qarşı fəaliyyət göstərən autoanticişimciklərin törənməsi səbəb ola bilər; bəzən isə orqanizmin immun sistemi Kaslı daxili amilinin özünə qarşı autoanticişimciklər hazırlamaqla, onun fəallığını kəskin surətdə azalmasına səbəb olur. Belə hallarda B₁₂ vitamini qalça bağırsaqdan sorulmur. Həzm sistemindən orqanizmə B₁₂ vitamininin daxil olması tamamilə dayandığına görə, tədricən inkişaf edən və progressiv surətdə ağırlaşan meqaloblastik anemiya əmələ gəlir. Bu xəstəlik B₁₂ vitamininin parenteral yolla orqanizmə daxil edilən preparatlarını kəşf edilməsindən əvvəlki dövrlərdə bir qayda olaraq ölümlə nəticələndiyinə görə, pernisiöz (bədxassəli) anemiya adını almışdır. B₁₂ vitamini çatışmazlığını başqa növləri periferik qanda müşahidə edilən dəyişikliklərə görə bədxassəli anemiyaya bənzədsə də, ondan həm inkişaf mexanizminə, həm bəzi klinik əlamətlərinə (mədə xəstəliyi və sinir sistemi zədələnmələrinin olmamasına), həm də kobalaminlə zəngin olan qida maddələrinin qəbulundan müalicəvi effekt alınmasına görə fərqlənir. Buna bağırsaq helmintozları (enli lent qurdu, ankilostoma), disbakterioz, enteritlər, spru xəstəliyi səbəb ola bilər. Ərzaq maddələrinin tərkibində B₁₂ vitamininin olmaması nəticəsində törənən avitaminoza ciddi vegetaryan rejimi saxlayan şəxslərdə təsadüf edilir; hamiləlik və südvermə dövründə qadın orqanizminin B₁₂ vitamininə tələbatı artdığına görə, nisbi çatışmazlıq törənə bilər. Lakin bu, adətən çox ağır nəticələr vermir, çünki orqanizmdə olan kobalamin ehtiyatı onun tələbatını uzun müddət ödəyə bilər. Nadir hallarda qan plazmasında B₁₂ vitamininin qatılığı fizioloji norma hüdudundan yüksək olsa da, orqanizmdə bu vitaminin çatışmazlığı zamanı törənən anemiyanı əlamətləri müşahidə edilir. Bu zaman eritropoez prosesi sümük iliğinin B₁₂ vitaminindən istifadə edə bilməməsi nəticəsində pozulur. Bu xəstəliyə axrestik anemiya (İzraels-Vilkinson sindromu) deyilir.

Bədxassəli anemiya xəstəliyi qanyaradıcı sistemin, mədə-bağırsaq traktını və sinir sisteminin zədələnməsi ilə təzahür edir. Bəzi xəstələrdə Hünter qlossiti müşahidə edilir: dildə əvvəl iltihab, sonra isə atrofiya inkişaf edir. Tədricən iltihabi-atrofik dəyişikliklər ağır boşluğunun bütün selikli qişalarına, yumşaq damağa, udlağa və qida borusuna yayılır, mədənin selikli qişası atrofiyaya uğradığına görə, mədə şirəsinin sekresiyası pozulur (axilik qastrit). Xəstəlik zamanı çox vaxt onurğa beyninin arxa-yan (dorso-lateral) sütunları zədələnir; buna funikulyar mieloz deyilir; bəzən kəllə-beyin sinirlərində və periferik sinirlərdə distrofiya olur. Bunlar iflic, hissiyyat pozulmaları (paresteziya), hərəkət

koordinasiyasını pozulması (ataksiya), bəzən isə kəllə-beyin sinirlərinin (görmə, eşitmə, qoxu sinirləri və b.) funksiyalarını pozulmaları ilə təzahür edir. Xəstəlik zamanı periferik qanda anizositoz və poykilositoz müşahidə edilir (yəni eritrositlər həm ölçülərinə, həm də formalarına görə bir-birindən fərqlənir və hiperxrom anemiya inkişaf edir. Anemiyasını bu növü üçün qanda eritrositlərin sayını kəskin sürətdə azalması, rəng göstəricisinin isə normal hədudlardan yüksək – 1,3-1,8 – olması xarakterikdir. Bu zaman periferik qanda hemoqlobinlə zəngin olan iriölçülü eritrositlər; yəni meqalosit və makrositlər müşahidə edilir (normal eritrositlərin diametri 7-8 mkm, meqalositlərin diametri isə 12-15 mkm olur), bəzən eritrositlərin nüvəli və nəhəng formalarına – meqaloblastlara da rast gəlinir; leykositlərin və trombositlərin sayı azalır.

Addison-Birmer anemiyası zamanı orqanizmdə törənən dəyişikliklər kobalamin kofermentlərinin çatışmazlığı nəticəsində metabolizm prosesinin pozulması ilə əlaqədardır. Yuxarıda göstəriləyi kimi, homosisteinin metioninə çevrilməsi prosesi metilkobalaminin iştirakı şəraitində həyata keçir. Bu reaksiya tormozlandıqda hüceyrələrdə metionin çatışmazlığı yarandığına görə, xolin sintezi də pozulur; nəticədə fosfolipidlərin sintezi azalır və qaraciyərdə piy infiltrasiyası inkişaf edir; bundan əlavə, kobalamin çatışmazlığı şəraitində N⁵-metiltetrahidrofol turşusunun demetilləşmə reaksiyası vasitəsilə tetrahidrofol turşusuna çevrilməsi baş tutmur. Bu şəraitdə qanda kifayət qədər fol turşusu və THFT olsa da, N⁵-metil-THFT hüceyrələrdən xaricə çıxır və hüceyrə daxilində folasin çatışmazlığı yaranır. Məhz buna görə, B₁₂ vitamini avitaminozu zamanı da, folasin çatışmazlığında olduğu kimi, meqaloblastik və meqalositar anemiya inkişaf edir. Məlumdur ki, purin və pirimidin nukleotidlərinin sintezində folasinin iştirakı tək qəyənə cı sistemin hüceyrələri üçün deyil, həm də orqanizmin bütün proliferasiya edən hüceyrələri üçün vacibdir. B₁₂ vitamini çatışmazlığı nəticəsində hüceyrələrdə THFT azaldığına görə, nukleotidlərin sintezi də pozulur; bu şəraitdə mədə-bağırsaq traktında epitel hüceyrələrinin proliferasiyasını ləngiməsi orqanizmdə xarakterik dəyişikliklər törədir: epitel hüceyrələrinin fizioloji regenerasiyası da ləngidiyindən mədə-bağırsaq traktını selikli qişalarında eroziyalar əmələ gəlir, bu isə leykopeniya fonunda ağız boşluğunun, qida borusunun, mədənin və bağırsaqlarının selikli qişasında nekrotik xoralarının əmələ gəlməsinə səbəb olur. B₁₂ vitamininin çatışmazlığı şəraitində hüceyrələrdə adenoilkobalamin də azaldığına görə, metilmalonil KoA-nın suksinil KoA-ya çevrilməsi ilə nəticələnən reaksiya da blokada alınır. Bu şəraitdə hüceyrələrdə metilmalon turşusunun miqdarı artır və bu turşu orqanizmdən sidiklə xaric edilir. Sidikdə metilmalonil turşusunun aşkar edilməsi – B₁₂ vitamini çatışmazlığını fərləndirən əsas əlamətlərdən biridir. Bundan əlavə, orqanizmdə artıq miqdarda toplanan metilmalon və propion turşularını bir hissəsi irimolekullu üzvi turşuların sintezinə sərf edilir. Bu zaman molekul zəncirinə təksaylı karbon atomları daxil olan və fizioloji şəraitdə təsadüf edilməyən turşular əmələ gəlir. Bunlar isə neyronların lipidlərinə daxil olaraq, sinir hüceyrələrində piy distrofiyasını inkişafına və sinir liflərinin demielinizasiyasına səbəb olurlar.

B₁₂ vitamini çatı şmazlı ғы zamanı asetilxolin sintezinin pozulması da (xolin çatı şmazlı ғы nəticəsində) nevroloji dəyişikliklərin inkişaf mexanizmində müəyyən rol oynayır.

İnsan orqanizminin B₁₂ vitamininə gündəlik tələbatı 2-3 mkq-a bərabərdir. Hamiləlik və laktasiya dövrlərində bu vitaminə tələbat artır.

B₁₂ vitamininin təbii mənbələri. B₁₂ vitamini heyvan orqanizmində və bitkilərdə sintez edilmir. İnsanın bağırsaqlarında, gövşəyən heyvanların mədəsində və digər otlayan heyvanlarda qalça bağırsağının distal hissəsində saprofit həyat keçirən bəzi bakteriyalar kobalt və PP vitamini olan mühitdə B₁₂ vitamini sintez edə bilirlər. Beləliklə, bütün canlılar aləmini B₁₂ vitamini ilə ya bilavasitə, ya da dolay yolla yalnız bakteriyalar təmin edir. İnsanın B₁₂ vitamininə tələbatını ödənilməsində bu vitaminin nisbətən çox toplandığı heyvan toxumalarını böyük əhəmiyyəti vardır. Bitkilərdə bu vitamin olmadığına görə, ciddi vegetaryan rejimi saxlayan şəxslərdə çox vaxt bədxassəli anemiya xəstəliyi törənir.

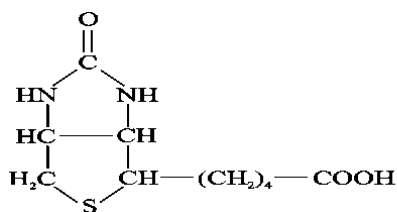
Balıqların qaraciyəri, qaramalın qaraciyəri və böyrəkləri B₁₂ vitamini ilə zəngin olan ərzaq maddələridir. Heyvan mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində B₁₂ vitamininin miqdarı aşağıdakı kimidir (hər 100 q ərzağın tərkibində mikroqramlarla): mal qaraciyəri – 50-130; mal böyrəyi – 20-50; treska balığına qaraciyəri – 40; siyənək balığı – 13; treska – 10; kambala – 10; mal ətini – 2-8; pendir – 1,4-3,6; inək südü – 0,2-0,6; donuz ətini – 0,1-5. Toyuq yumurtasını sarı sarısında orta hesabla 1,2 mkq B₁₂ vitamini olur.

1.6.8. BIOTIN (H VİTAMİNİ)

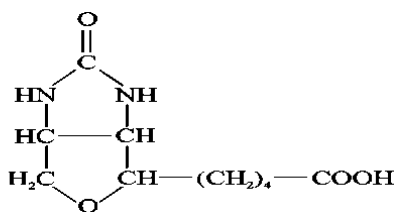
1901-ci ildə Uilders (E.Wilders) yumurta sarısını tərkibində maya göbələkciklərinin çoxalmasını sürətləndirən naməlum bir maddə aşkar etmiş və ona «bios» (yunanca: həyat) adı vermişdir. 1935-ci ildə Hollandiya biokimyəçisi F.Kyeql maya göbələkciklərinin inkişaf amilini kristal şəklində əldə etməyə müvəffəq oldu və bu maddəyə «biotin» adı verdi. Bu maddədən 1 mq almaq üçün tədqiqatçı 250 kq qurudulmuş yumurta sarısından istifadə etmişdi. Sonralar aydınlaşdırıldı ki, biotin heyvan və quşların da inkişafını stimulyasiya edir. Həmin illərdə biotinin bioloji təsir xüsusiyyətlərini nəzərə almaqla, ona başqa adlar da verilmişdir: 1) yonca kötüyündə simbioz həyat keçirən və sərbəst azotdan üzvi maddə sintez edən *Rhizobium trifolli* bakteriyalarını inkişafını ləngidən amil – R-koenzimi; 2) yumurta ağı ilə qidalanma şəraitində siçovulda törənən seborreyalı dermatiti müalicə edən amil – H vitamini (almanca: «haut» -“dəri”) adlandırılmışdır. Nəhayət, 1940-cı ildə P.Giorgi (P.Gyorgy) öz əməkdaşları ilə biotinin, R-koenzimin və H vitamininin eyni bir maddə olduğunu sübut etdi və həmin ildə V.Vinyo bu maddənin kimyəvi strukturunu müəyyənləşdirməyə müvəffəq oldu.

Kimyəvi quruluşu və fiziki-kimyəvi xassələri. Biotin yüksək temperaturun duru turşu və qələvilərin təsirinə qarşı davamlı, suda və spirtə yaxşı həll olan, rəngsiz, kristalşəkilli maddədir; qüvvətli turşu və qələvi

məhlulları nı n, həmçinin ultrabənövşəyi şüaları n təsirindən parçalanı r. Kimyəvi quruluşuna görə, biotinə tiofen nüvəsinin karbamidlə birləşməsinin valerian turşusundan ibarət yan zəncirinə malik olan törəməsi kimi baxmaq olar.

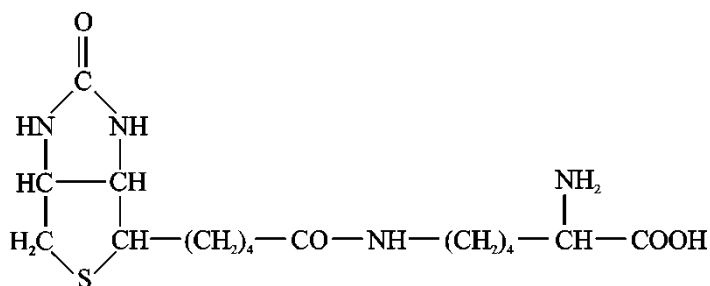


Biotin



Oksibiotin

Biotinin tərkibində olan kükürd atomunun onun bioloji fəallığı ilə əlaqəsi yoxdur; onun tərkibində kükürd atomunun əvəzində oksigen olan törəməsi – oksibiotin bioloji fəallığına görə biotindən geri qalmır. Biotin diaminmonokarbon turşuları ilə amid rabitəsinə girmək xassəsinə malikdir. Lizin molekulunun ε-amin qrupu ilə biotinin birləşməsindən ibarət olan biositin (ε-N-biotinillizin) canlı orqanizmdə biotinin biokimyəvi reaksiyalarını yerinə yetirə bilər. Müəyyən edilmişdir ki, fəallığı biotindən asılı olan fermentlərin tərkibində biotin apoferment molekuluna məhz lizinin ε-amin qrupu vasitəsilə birləşir.

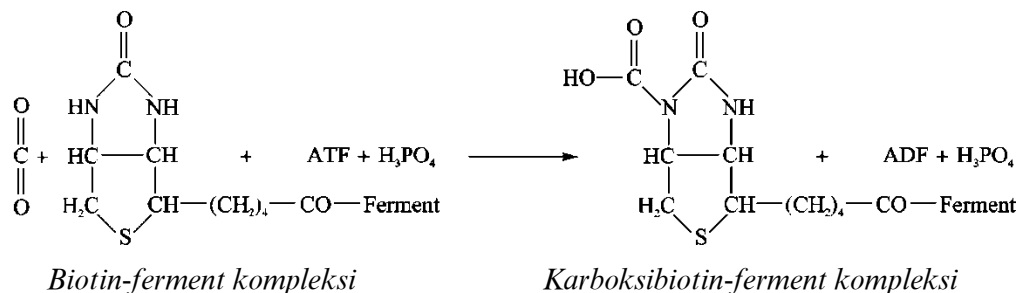


Biositin

Metabolizmi. Biotin həzm sisteminə zülallarla birləşmə şəklində düşür. Zülallar proteinazaların təsiri altında hidroliz olunduqdan sonra, sərbəst hala keçən biotin nazik bağırsağın selikli qişa hüceyrələrinə sorulur. Buradan qana keçən biotin albuminlərlə kompleks birləşmə şəklində toxumalara çatdırılır; onun əsas hissəsi qaraciyərdə və böyrəklərdə toplanır. Biotin dəyişikliyə uğramamış şəkildə orqanizmdən sidik və nəcislə xaric edilir.

Biokimyəvi funksiyaları . Sərbəst biotin hüceyrələrə daxil olduqdan sonra özünə müvafiq gələn fermentlərin aktiv mərkəzlərində yerləşən lizin qalığına nı n ε-amin qrupları ilə kovalent rabitə əmələ gətirir. Bu yolla əmələ gələn biositin biotinin koferment formasıdır. Fəallığı biotindən (biositindən) asılı olan fermentlər qlikoneogenez prosesində aminoturşuların, üzvi turşuların və purin nukleotidlərinin sintezində, propion turşusu qalıqlarını n Krebs dövrəsinə daxil olaraq, katabolizmə

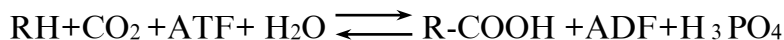
uğramasında iştirak edir. Biotin fermentləri biokimyəvi reaksiyalarda karbonat anhidridinin (CO₂) daşıyıcısı funksiyasını yerinə yetirir. Bu prosesin ilk mərhələsində fermentin tərkibində olan biotin karbonat anhidridi ilə reaksiyaya girib, karbon qazının aktiv formasına çevrilir; reaksiya üçün lazım gələn enerji ATF molekulunun makroergik rabitəsindən alınır:



Növbəti mərhələlərdə fermentin aktiv mərkəzi ilə kompleks birləşmə şəklində olan karboksibiotinin karboksil qrupu müvafiq üzvi birləşmənin molekuluna keçirilir.

Biotin kofermentinin iştirakı ilə gedən biokimyəvi reaksiyaları 2 qrupa bölmək olar: 1) karboksilləşmə reaksiyaları; 2) transkarboksilləşmə reaksiyaları.

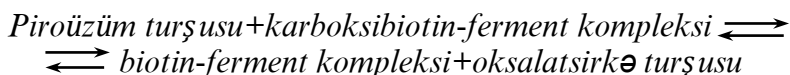
Karboksilləşmə reaksiyalarının ümumi sxemini aşağıdakı tənliklə ifadə etmək olar:



Bu reaksiya 2 mərhələdən ibarətdir: ilk mərhələdə fermentin fəal mərkəzinə daxil olan biotin karbon qazı ilə birləşir; enerji sərfi ilə keçən bu reaksiyanın məhsulu CO₂-nin aktiv formasıdır (karboksibiotin-ferment kompleksi).

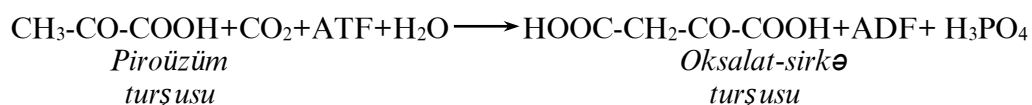


İkinci mərhələdə CO₂ karboksibiotindən piroüzüm turşusu molekuluna keçirilir, nəticədə oksalatsirkə turşusu əmələ gəlir, ferment isə sərbəst hala keçir:

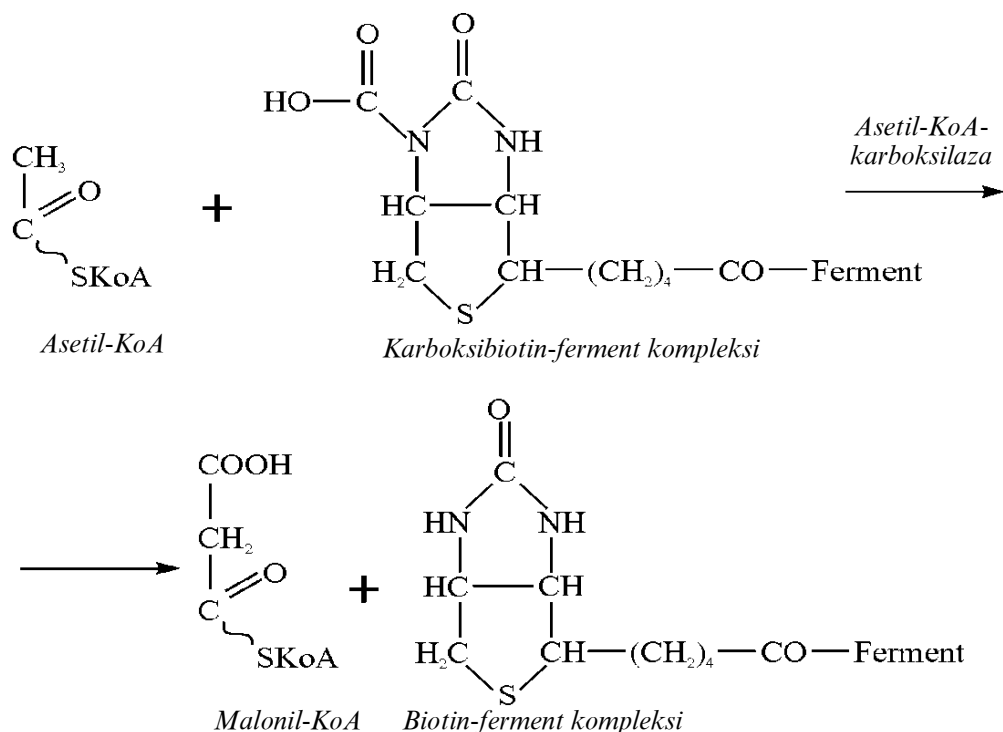


Karboksilləşmə reaksiyaları canlı toxumalarında karbon qazının üzvi maddələrin sintezi üçün istifadə edilməsinə şərait yaradan olduqca mühüm biokimyəvi reaksiyalardır. Göründüyü kimi, bu reaksiyalar zamanı substrat molekulu karboksil radikalı ilə birləşir; burada karboksil radikalı mənbəyi kimi karbon qazından (və ya bikarbonat anionundan), enerji mənbəyi kimi ATF-dən istifadə edilir. Piroüzüm turşusunun karboksilləşməsi reaksiyası fəallığı biotindən asılı olan piruvatkarboksilaza

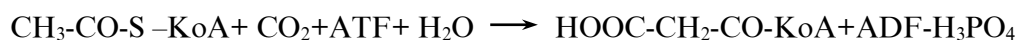
fermentinin və Mg^{2+} ionlarını n iştirakı şəraitində baş verir.



Bitkilərdə doymuş üzvi turşuların sintezinin ilk mərhələsi asetil-KoA-nın karboksilləşməsindən ibarətdir. Bu reaksiya fəallığı biotindən asılı olan asetil-KoA-karboksilaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində həyata keçir; reaksiyanın məhsulu olan malonil-KoA müxtəlif üzvi maddələrin (karbohidratlar, aminturşular, yağlar) sintezinin aralıq məhsullarından biridir. 2 mərhələdən ibarət olan bu reaksiyanın *ilk mərhələsində* yuxarıda göstərilən sxem üzrə karbon qazının aktiv forması (karboksibiotin-ferment kompleksi) əmələ gəlir. İkinci mərhələdə isə asetil-KoA karboksibiotin-ferment kompleksinin tərkibində olan karboksil qrupunu qəbul edib malonil-KoA-ya çevrilir:

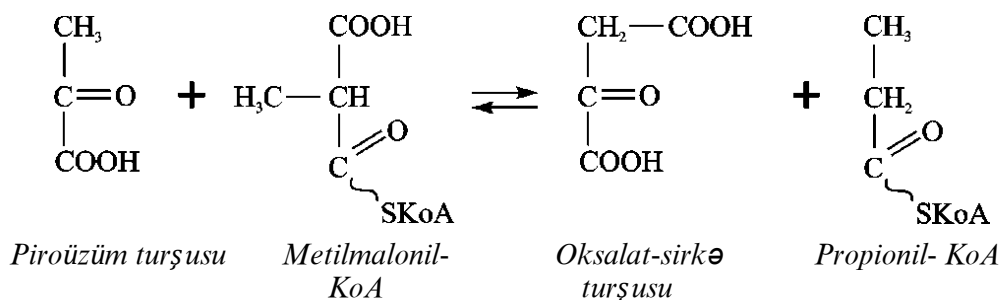


Asetil-KoA-karboksilaza reaksiyasının 2 mərhələsinin cəmini aşağıdakı ümumi tənliklə ifadə etmək olar:



Yuxarıda göstərilədiyi kimi, biotin kofermentlərinin katalizatorluğu şəraitində gedən biokimyəvi reaksiyaların ikinci qrupu transkarboksilləşmə reaksiyaları adlanır. Karboksilləşmə reaksiyalarından fərqli olaraq, transkarboksilləşmə reaksiyaları zamanı ATF enerjisi sərf edilmir. Bu reaksiyalar zamanı bir substrat karboksil qrupunu digərindən alır. Metil-malonil-KoA-karboksil-transferaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində oksalat-sirkə turşusunun sintez edilməsi ilə başa çatan reaksi-

yanı buna misal göstərmək olar. Bu reaksiya zamanı ilkin substrat olan piroüzüm turşusu metilmalonil-KoA molekulundan ayrılan karboksil qrupu ilə birləşir:



Beləliklə, biotin – üzvi turşuların sintezinin aralıq mərhələlərində iştirak edən fermentlər sisteminin əsas kofermentlərindən biridir. Bundan əlavə, heyvan orqanizmlərində ammoniyakın zərərsizləşdirilməsi (karbamidin sintezi) və purin əsaslarını sintezi kimi proseslərdə də biotinin koferment funksiyasını mühüm rolu vardır.

Biotin çatışmazlığı. Biotin ərzaq maddələrinin tərkibində geniş yayıldığına və bağırsaqlarda bakteriyaların həyat fəaliyyəti sayəsində sintez edildiyinə görə, təbii şəraitdə onun avitaminozuna təsadüf edilmir. Bu vitamin haqqında təsəvvürlərin yaranmasında və avitaminozunun tədqiq edilməsində yumurta ağının tərkibində tapılan avidin zülalını böyük rol oynamışdır. Bu zülala bütün quşların və sürünənlərin yumurtasında rast gəlinir.

Avidin – molekül kütləsi 68000 olan tetramer quruluşlu qlikoproteindir. Onun 4 struktur vahidinin hər birində spesifik olaraq, biotinə birləşə bilən hissə vardır. Avidinlə birləşmə zamanı biotinin koferment funksiyası itirilir. Biotin-avidin kompleksi bağırsaqdan sorulmadığına görə, uzun müddət qida rasionuna çiy yumurta ağı çatılan siçovullarda biotin avitaminozunun əlamətləri inkişaf edir. Yuxarıda göstəriləyi kimi, biotinin kəşfi də məhz tərkibində çoxlu biotin olan yumurta sarısını siçovullarda avidin intoksikasiyasını aradan qaldırması ilə əlaqədar olmuşdur. Avidin 100°C temperaturda denaturasiyaya uğrayaraq, fəallığını itirir. Buna görə bişmiş yumurtanın yeyilməsi biotin çatışmazlığı törətmir.

Yumurta ağının tərkibində avidinin olması onun həmin yumurtadan inkişaf edən canlıların həyatı üçün nə əhəmiyyət kəsb etdiyi tam aydın deyil. Lakin təcrübələr göstərir ki, biotin-avidin kompleksi bir sıra patogen mikroorqanizmlərin qılfını lizisə uğratmaqla, onlara öldürücü təsir göstərir. Beləliklə, biotin-avidin kompleksinin mikroorqanizmlərə təsiri lizosimin təsirinə oxşardır.

Heyvanların əksəriyyəti bağırsaqla bakteriyalarını sintez etdiyi biotini mənimsəyə bilir. Buna görə qida rasionundan biotinin çıxması avitaminoz əlaməti törətmir. Bu üsulla yalnız toyuqda və hind quşunda biotin avitaminozu törətmək mümkün olmuşdur (görünür onların bağırsaqlarında biotin sintez edən bakteriya olmur).

Eksperimental şəraitdə biotin avitaminozu törətmək üçün yumurta ağından istifadə edilir. Uzun müddət gündəlik qida rasionuna orqanizmin

tələb etdiyi kaloriliyin 35%-ə qədərini ödəyə biləcək miqdarda yumurta ağı daxil edilən siçovullarda eksperimental biotin çatı şmazlığı yaranır. Bu zaman heyvanda boy artımının dayanması, bədən kütləsinin azalması, dərinin qı zarması və qabıq verməsi, baş, pəncələr və gövdənin yan hissəsinin dərisində tüklərin tökülməsi, spastik yerləş müşahidə edilir; gözün ətrafında tüklər dairəvi şəkildə töküldüyünə görə, gözlər eynəkli şəkildə görünür («eynəkli göz» əlaməti).

İnsanın gündəlik qida rasionunun normal enerji mübadiləsinin 30%-i qədər enerji verə biləcək hissəsi çiy yumurta ağından ibarət olduqda 9-10 gündən sonra biotin avitaminozu əlamətləri təzahür edir. 1942-ci ildə 4 nəfər üzərində özlərinin razılığı ilə belə təcrübələr aparılmışdır (V.P.Sydenstricker). Həmin şəxslərdə ümumi zəiflik, yuxuculluq, əzələ ağrıları, deskvamativ dermatit və depressiya törənmiş, bundan sonra isə iştahanın azalması, ögümə, anemiya qanda xolesterinin azalması müşahidə edilmişdir. Sədiklə gün ərzində xaric edilən biotinin miqdarı 3,5-7,3 mkq olmuşdur (normal halda 29-52 mkq). Bu əlamətlər biotinin gündəlik 75-300 mkq dozada 3-5 gün inyeksiyasından sonra keçib getmişdir.

Təbii şəraitdə insanda biotin çatı şmazlığı nadir hallarda törənir.

İnsan orqanizminin biotinə gündəlik tələbatı 150-200 mkq-a bərabərdir. Hamiləlik dövründə tələbat 25-300 mkq-a qədər artır. Bu miqdarın bir hissəsini insan bağırsağ bakteriyalarından alır, bir hissəsi isə orqanizmə qida maddələrinin tərkibində daxil olur.

Biotinin təbii mənbələri. Biotinə həm bitki, həm də heyvan mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində rast gəlinir; qaraciyər (hər 100 q-da 200-250 mkq), soya (60), araxis (40), yumurta sarısı (30), balıq eti (10-25), quru noxud (35), gül kələm (17) və buğda unu (10-25) biotinə xüsusilə zəngindir.

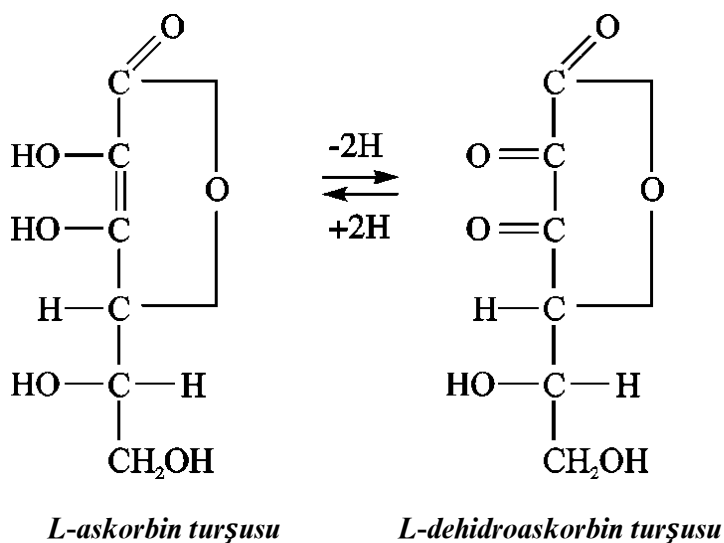
1.6.9. C VİTAMINI (ASKORBİN TURŞUSU, ANTİSKORBUT VİTAMINI)

C vitamini¹ çatı şmazlığı nəticəsində inkişaf edən skorbut xəstəliyi bəşəriyyətə ən qədimdən məlum olan və qədim dövrlərdə insanlar arasında kütləvi şəkildə yayılan avitaminozdur. Bu xəstəliyin klinik əlamətlərinə hələ bizim eradan əvvəlki V-IV əsrlərdə yaşamış qədim yunan həkimi Hippokratın əsərlərində rast gəlinir. Xəstəlik xüsusən müharibələr zamanı uzun müddət mühasirədə qalan şəhərlərin əhalisi arasında geniş yayılmışdı; orta əsrlərdə isə bu xəstəliyə uzunmüddətli dəniz səyahətinə çıxan ekspedisiya üzvlərində kütləvi surətdə rast gəlinirdi. Qədim və orta əsrlərin xalq təbibləri meyvə və tərəvəzin bu xəstəliyə müalicəvi təsir göstərdiyi haqqında müəyyən məlumata malik idilər. XVII-XIX əsrlərdə skorbut xəstəliyinin inkişafını qida amili ilə əlaqələndirən nəzəriyyələr irəli sürülmüşdür (C.Lind, 1753). Lakin bütün bunlara baxmayaraq, XX əsrin əvvəllərinə qədər bu xəstəliyin səbəbləri

¹ Vitaminlərin hərflə işarə edilən adları latın qrafikalı Azərbaycan əlifbasındakı kimi deyil, məhz latın əlifbasındakı kimi tələffüz edilməlidir. Buna görə buradakı "C" hərfi Se (Tse) kimi oxunmalıdır.

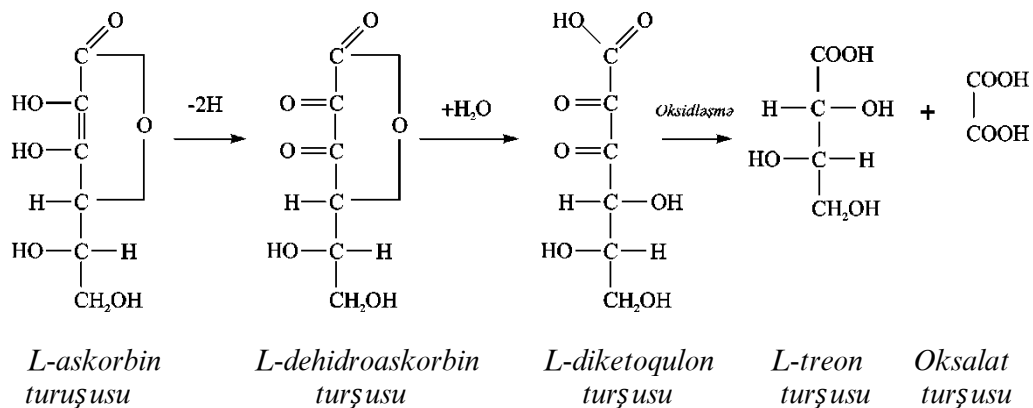
arasında infeksiyon amilin də rolu olduğu güman edilirdi. Yalnız XX əsrin əvvəllərində skorbut xəstəliyinin qidanın tərkibində çatışmayan qeyri-müəyyən bir amillə əlaqədar olduğu haqqında elmi cəhətdən əsaslandırılmış sübutlar əldə edildi (V.V.Paşutin). Nəhayət 1922-1927-ci illərdə cı r limon şirəsindən təmiz “antiskorbut amili” əldə edildi (S.S.Zilva). Demək olar ki, eyni vaxtda – 1928-ci ildə A.Sent-Dyerdi böyrəküstü vəzi qabığından və bibərdən kristal şəklində bir maddə olaraq, ona “heksuron turşusu” adı vermişdi. A.Sent-Dyerdinin 1932-1933-cü illərdə apardığı tədqiqatdan həmin maddənin antiskorbut maddəsi ilə eyni tərkibli olduğu aşkara çıxdı və bu maddəyə “C vitamini” və ya “askorbin turşusu (antiskorbut turşusu)” adı verildi. Askorbin turşusu 1933-cü ildə kimyəvi sintez üsulu ilə əldə edilmişdir (A.Reyxşteyn).

Kimyəvi quruluşu və fiziki-kimyəvi xassələri. Askorbin turşusu kimyəvi quruluşuna görə qlükozaya yaxın olan L-qulon turşusunun laktonudur; molekulunda ikiqat rabitə ilə birləşmiş 2-ci və 3-cü karbon atomları – OH qrupları ilə rabitəli olduğuna görə, askorbin turşusuna L-qulon turşusunun endiol törəməsi kimi baxmaq olar. Askorbin turşusunun güclü turş xassəsi 2-ci və 3-cü karbon atomları ilə birləşmiş enol hidrosillərinin asanlıqla dissosiasiya etməsi ilə əlaqədardır; molekulda olan endiol qrupu askorbin turşusuna oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında iştirak etmək imkanı yaradır; bu turşunun əsas bioloji fəallığı da endiol qrupu ilə əlaqədardır. Bioloji mənbələrdən C vitamininin oksidləşmə-reduksiya yolu ilə bir-birinə çevrilə bilən 2 forması tapılmışdır; oksidləşmiş forma dehidroaskorbin turşusu, reduksiya uğramış forma isə askorbin turşusu adlanır.



Təmiz askorbin turşusu 192°C temperaturda əriyən, ağ rəngli, turş dadlı, kristallşəkilli maddədir; suda yaxşı (20%-ə qədər), spirtdə və qliserində nisbətən zəif həll olur. Askorbin turşusu təmiz halda və turş mühitdə kimyəvi quruluşunu və bioloji fəallığını mühafizə edir, neytral və qələvi mühitdə asanlıqla oksidləşir. Işıq şüaları, mis, dəmir və gümüş ionları, həmçinin bitkilərdə olan askorbinoksidaza və polifenoloksidaza

fermentləri askorbin turşusunun oksidləşməsini sürətləndirir. Oksidləşmənin birinci mərhələsində askorbin turşusundan dehidroaskorbin turşusu əmələ gəlir. Bundan sonra dehidroaskorbin turşusu dehidratasiya reaksiyasına uğrayıb, diketoqulon turşusuna çevrilir, bu turşu oksidləşdikdə isə oksalat və treon turşuları əmələ gəlir.



Askorbin və dehidroaskorbin turşuları bioloji aktiv maddələrdir. Lakin dehidroaskorbin turşusunun oksidləşməsindən əmələ gələn diketoqulon, oksalat və treon turşuları bioloji aktivliyə malik deyil. Askorbin turşusu molekulunda olan 4-cü və 5-ci karbon atomlarını n asimetrikliyi ona 4 optik izomer əmələ gətirmək imkanı verir. Bu birləşmənin yalnız L sırasından olan təbii izomerləri bioloji aktivliyə malikdir.

Bitki mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində askorbin və dehidroaskorbin turşularından başqa, C vitamininin zülallarla birləşmiş forması da vardır. **Askorbigen** adlanan bu birləşmə oksidləşdirici amillərin təsirinə qarşı davamlı olur.

Xörelərin bişirilməsi zamanı ərzaq məhsullarının tərkibindəki askorbin turşusunun 50%-ə qədəri itirilir. Uzun müddət saxlanılan hazır xörelərdə isə askorbin turşusu itkisi daha çox olur. Lakin duza qoyulmuş, dondurulmuş, konservləşdirilmiş ərzaq məhsullarının və şəkər məhlulunda qaynadılmış meyvə-tərəvəzin tərkibində askorbin turşusu uzun müddət sabit qala bilər.

Metabolizmi. Askorbin turşusu mədə-bağırsaq traktının bütün şöələrindən adi diffuziya yolu ilə sorula bilər. Lakin nazik bağırsaqdan sorulma daha sürətli olur. İnsan və heyvan orqanizminin bütün toxumalarında askorbin turşusuna rast gəlmək mümkündür. Sağlam insan orqanizmində askorbin turşusunun ümumi miqdarı 3-6 qrama bərabərdir; qan plazmasında 0,7-1,2 mq%, leykositlərdə isə 20-30 mq% askorbin turşusu olur. Qanın tərkibində askorbin turşusunun bir hissəsi sərbəst, bir hissəsi isə zülallarla birləşmə şəklində dövr edir; askorbin turşusu toxumalara daxil olduqdan sonra burada zülallarla birləşir. Bu turşu böyrəküstü vəzidə, hipofizdə, göz billurunda və qaraciyərdə başqa orqanlara nisbətən çox toplanır. Toxumalarda olan bir sıra oksidazalar (askorbinoksidaza, sitoxromoksidaza, peroksidaza, laktaza və b.) askorbin

turşusunu oksidləşdirir. Oksidləşmə nəticəsində dehidroaskorbin, diketoqulon, oksalat və b. turşular əmələ gəlir. Askorbin turşusu orqanizmdən sidiyin tərkibində həm aktiv halda, həm də metabolitlər şəklində xaric edilə bilər. Oksalaturiyaya meyilli şəxslərdə askorbin turşusunun böyük dozaları sidikdə oksalat turşusunun miqdarını və bu yolla da sidik daşlarını əmələgəlmə ehtimalını artırabilir. Belə meyilliyi olmayan şəxslərdə isə askorbin turşusu orqanizmdən nativ şəkildə xaric edilir.

Biokimyəvi funksiyaları. C vitamininin hansı ferment sistemlərinin prostetik qrupuna daxil olduğu hələlik aydınlaşdırılmayıb. Buna baxmayaraq, bu vitaminin oksidləşmə-reduksiya proseslərində hidrogenin donoru kimi iştirak etdiyi şübhə doğurmur. Bu reaksiyalarda askorbin və dehidroaskorbin turşuları qarşılıqlı surətdə bir-birinə çevrilməklə, oksidləşmə və reduksiya substratı funksiyasını yerinə yetirir. Dehidroaskorbin turşusunun reduksiya yolu ilə askorbin turşusuna çevrilməsi prosesində qlutathionun tiol (-CH) forması və dehidroaskorbin-reduktaza fermenti iştirak edir.

Birləşdirici toxumanın əsas tərkib hissələrindən biri olan kollagenin sintezində, qanyaranma prosesində, aromatik aminoturşulardan katexolaminlərin və xolesterindən steroid hormonlarının sintez edilməsində askorbin turşusunun mühüm rolu vardır. Askorbin turşusu birləşdirici toxumada sintez edilən prokollagen zülalının tərkibindəki prolin qalıqlarını hidroksprolinə çevrilməsini kataliz edən ferment sistemini fəallaşdırır. Bu reaksiya nəticəsində prokollagen kollagenə çevrilir. Bağırsaqlarda askorbin turşusu ikivalentli dəmir ionlarının oksidləşmə yolu ilə üçvalentli hala keçməsinin qarşısını alır. Fe^{3+} ionlarını isə reduksiya uğradıb, Fe^{2+} -ə çevirir. Bu yolla C vitamini orqanizmin dəmiri mənimsəməsinə şərait yaradır (məlumdur ki, bağırsaqdan dəmirin yalnız ikivalentli forması sorula bilər). Toxumalarda isə C vitamini əsas dəmirdaşı yığıcı zülal olan transferrinin tərkibindən dəmir ionlarını ayırmaqla, onların hüceyrələrə daxil olmasına şərait yaradır. Beləliklə, askorbin turşusu qanyaranma prosesini stimulyasiya edir, onun çatışmazlığı şəraitində isə orqanizmdə hipoxrom (dəmir çatışmazlığı ilə əlaqədar olan) anemiya yaranır. C vitamininin hemopoez prosesinə təsirinin ikinci mexanizmi də vardır: bu mexanizm fol turşusunun fəal formasının (THFT) əmələ gəlməsində C vitamininin iştirakı ilə əlaqədardır.

C vitamininin iştirakı şəraitində aromatik birləşmələrin (aromatik aminoturşular, xolesterin) hüceyrədaxili katabolizmi nəticəsində orqanizmin həyatı üçün böyük əhəmiyyət kəsb edən bir sıra bioloji aktiv birləşmələr sintez edilir. Bunlardan ən mühümləri aşağıdakılardır:

- 1) alanin və tirozin aminoturşularının katabolizminin aralıq məhsullarından biri olan 3,4-dihidroksifenilalaninin noradrenalinə çevrilməsi;
- 2) triptofanın hidrosilləşmə yolu ilə 5-hidroksitriptofana çevrilməsi (serotoninin biosintezi zamanı);
- 3) xolesterindən böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsi hormonlarının sintez edilməsi zamanı baş verən hidrosilləşmə reaksiyaları; bunlardan əlavə, tirozin katabolizminin aralıq məhsullarından biri olan parahidroksifenilpiroüzüm turşusunun homogentizin turşusuna çevrilməsi ilə başa çatan reaksiya da askorbin

turşusunun iştirakı ilə həyata keçir. Askorbin turşusu qaraciyərdə γ -butiril-betain-hidroksilaza fermentinin fəallığıni artırmaqla, γ -butiril-betaindən karnitinin sintezini stimulyasiya edir.

C vitamini orqanizmin təbii antioksidant sisteminin əsas komponentlərindən biridir. Heksokinaza fermentinin fəallaşdırılmasında da askorbin turşusunun rolu vardır. Bunun sayəsində askorbin turşusu qlükozanın hüceyrələrə daxil olmasına şərait yaradır. Sübut edilmişdir ki, C vitamini orqanizmin A, E, B₁, B₂ vitaminlərinə, fol turşusuna və pantoten turşusuna tələbatını azaldır. Görünür, bu, C vitamininin antioksidant təsiri nəticəsində həmin vitaminlərin katabolizminin ləngiməsi ilə əlaqədardır.

Avitaminozu. Orqanizmə C vitamininin daxil olması tam dayandırıldıqdan 4-12 həftə sonra skorbut xəstəliyinin ilk əlamətləri təzahür edir. Hipovitaminoz şəraitində isə xəstəliyin əlamətləri nisbətən zəif olur və bu əlamətlər orqanizmin vitamin çatışmazlığı vəziyyətinə düşməsindən 4-6 ay sonra əmələ gəlir. Xəstəlik əzələ atrofiyası ilə əlaqədar olan kəskin arıqlama (bu zaman əzələ kütləsi nəzərəcarpacaq dərəcədə itirilsə də, orqanizmin piy ehtiyatı ciddi şəkildə azalmır), anemiya, gingivit (dişətinin qanaması) və sümüklərin zədələnməsi ilə müşayiət olunur. Damar keçiriciliyinin kəskin surətdə artması nəticəsində dərialtı qansızmalar (eksimoz), burundan qanaxma, ağız boşluğunun (xüsusən dişətinin) qanaması kimi əlamətlər törənir.

Skorbut xəstəliyinin əsas spesifik əlamətləri olan toxumalara qansızma, gingivit, sümüklərin zədələnmələri birləşdirici toxumanın struktur elementlərinin inkişafını askorbin turşusu çatışmazlığı ilə əlaqədar olan pozulması nəticəsində əmələ gəlir. Bunun nəticəsində kollagen sintezi pozulur. Məlum olduğu kimi, kollagen sümüyün və qığı rdağının ara maddəsində və damar divarının endotel təbəqəsində hüceyrələrin əsas birləşdirici maddəsidir. Skorbut xəstəliyi zamanı qanın laxtalanma qabiliyyəti pozulmur. Bu zaman müşahidə edilən qansızma və qanaxmalar endotel qısa hüceyrələrini birləşdirən kollagenin sintezinin pozulması ilə əlaqədardır. Lakin bu dəyişikliyin törənməsində bir qayda olaraq, askorbin turşusu çatışmazlığını müşayiət edən P vitamini çatışmazlığını da rolu vardır (adətən, bu vitaminlər eyni qida maddələrinin tərkibində olur). Bu vitamin hialuronidazanın aktivliyini azaltmaqla, birləşdirici toxumanın ara maddəsinin möhkəmlənməsinə şərait yaradır). Skorbut xəstəliyi zamanı böyrəküstü vəzi hormonlarını sintezi pozulduğuna görə, xəstədə ümumi zəiflik və arterial hipotenziya olur, eyni zamanda əks-əlaqə mexanizmi üzrə adrenokortikotrop hormonun sekresiyası artır; bu isə dəri piqmentasiyasının artmasına səbəb olur; dişlərlə alveol çıxıntıları arasında yerləşən kollagen parçalandığına görə, dişlərin laxlaması və tökülməsi müşahidə edilir; dişəti şişir, dişlərin arasından qabarıb çıxır və qanayır (gingivit). Mezenximal hüceyrələrin (fibroblastlar, osteoblastlar, odontoblastlar) inkişafı pozulur. Bunun nəticəsində borulu sümüklərin böyümə zonaları zədələnir, sümüklərin inkişafı pozulur; sümüklüylünün altına və sümük iliyinə qansızma sümük inkişafını pozulmalarını daha da dərinləşdirir. Südəmə uşaqlarda skorbut xəstəliyi zamanı əsas əlamətlərdən başqa, skelet inki-

şafı nı n raxit tipli dəyişiklikləri də müşahidə edilir (raxitik skorbut və ya Meller-Birlou xəstəliyi). Çünki bu zaman qı ғı rdaqları n sümükləşməsi ləngiyir, qı ғı rdaq toxumaları isə sürətlə inkişaf edir və demineralizasiyaya uğrayır.

Skorbut xəstəliyi zamanı aşağı ətraflarda ödem və gəzinti zamanı güclənən ağrı olur. Xəstəlik orqanizmin immunitetinin zəifləməsi ilə müşayiət edilir. Buna görə xəstələrdə ağciyər vərəminin kəskinləşməsi, pnevmoniya, sepsis, kəskin enterokolit kimi ağrılaşmalar baş verir. Vaxtı nda müalicə almayan xəstələr adətən həmin ağrılaşmalar nəticəsində ölürlər.

İnsan orqanizminin C vitamininə tələbatı yaşdan və bədən kütləsindən asılıdır. Orta yaşlı sağlam şəxslər üçün C vitamininin gündəlik norması 50-100 mq-a bərabərdir. Uşaq orqanizmi üçün həyatın 1-ci ilində gündə 30-40 mq, 1 yaşdan 6 yaşa qədər 40-50 mq, 7-12 yaşlarda isə 60-75 mq askorbin turşusu tələb olunur.

C vitamininin təbiətdə yayılması. Askorbin turşusu bütün bitkilərdə və heyvanların əksəriyyətinin toxumalarında sintez edilir. Yalnız insan, meymunlar, dəniz donuzları, Hindistan yarasası (*Pteropus medius*) və Passeriformes dəstəsindən olan qırmızı quyuq bülbül (*Pycnonotus cafer*linn) qida vasitəsilə qəbul edilən C vitamininə möhtacdır. Adı çəkilən canlıların toxumalarında başqa canlı toxumaları üçün səciyyəvi olan və qlükozadan askorbin turşusunun sintezi prosesində iştirak edən 6 fermentdən biri – L-qulonolakton-O₂-oksidaza yoxdur. Beləliklə, yuxarıda adı çəkilən canlılar (o cümlədən insan) askorbin turşusunu əsasən bitki və qismən heyvan mənşəli qida maddələrindən alırlar. Qırmızı bibərin (hər 100 q-da 250 mq), itburnu meyvəsinin (100 q qurudulmuş meyvədə 1500 mq), qara qarağatının (250), yaşıl bibərin (125), kahının (110-200), gül kələmin (75), limonun (50), naringinin (50) tərkibində askorbin turşusu xüsusilə çox olur. Digər meyvə və tərəvəz məhsullarının da (alma, ispanaq, turşəng, yemiş, moruq, portağal, kartof və s.) orqanizmin C vitamini ilə təmin edilməsində müəyyən rolu vardır.

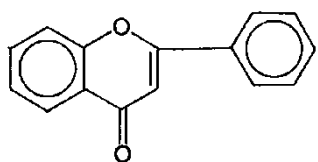
1.7. VİTAMİNƏBƏNZƏR MADDƏLƏR

1.7.1. P VİTAMİNİ (KEÇİRİCİLİK VİTAMİNİ, BİOFLAVONOİDLƏR)

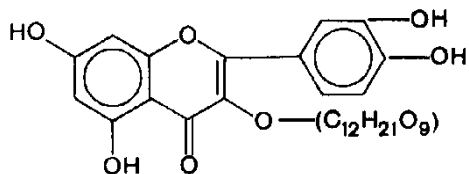
İlk dəfə 1936-cı ildə macar alimi A.Sent-Dyerдинin apardığı tədqiqatdan aydın olmuşdur ki, limon şirəsinin və qırmızı istiotun tərkibində olan flavon törəmələri kapillyar keçiriciliyinin kəskin surətdə artması ilə əlaqədar olan, lakin C vitamininin təsirindən keçməyən bəzi xəstəlik formalarına müalicəvi təsir göstərir. Buna görə həmin maddələrə P vitamini (permeability – keçiricilik) adı verilmişdir.

Kimyəvi təbiəti. Bitki mənşəli flavin törəmələrinin insan və heyvan orqanizmində kapillyar keçiriciliyini azaltmaq qabiliyyətinə malik olan böyük bir qrupu «P vitamini» (və ya bioflavonoidlər) adı altında birləşdirilir. Onların hamısını karbon «skeletinə» əsasını difenilpropan (flavon) təşkil edir. Bitkilərdə bioflavonoidlərin 600-dən

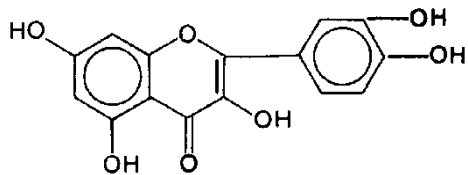
artı q növünə təsadüf edilmişdir. Aşağı da P vitamini aktivliyinə malik olan bioflavonoidlərin ən əhəmiyyətli növlərindən bir neçəsinin (rutin,, kversetin, hesperetin) kimyəvi formulunu veririk.



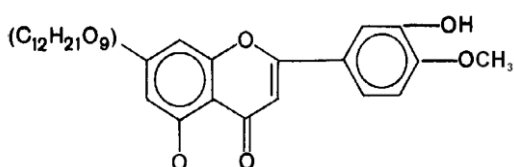
Flavon



Rutin



Kversetin



Hesperetin

Kimyəvi quruluşları ndan göründüyü kimi, rutin kversetinlə rutinoza ilə birləşmiş törəməsidir. Rutin qarabaşaq yarpağı ndan, hesperetin sitrus bitkilərinin qabığı ndan alınmışdır. Bunlardan başqa, müxtəlif bitkilərdən alınan d-katexin, l-epikatexin, kversetin, 7-ramnoqlikozid və flavonoidlərin bir sıra başqa növləri “P vitamininə” məxsus bioloji aktivliyə malikdir.

Bioflavonoidlərin əksəriyyəti sarı, sarımtıl-yaşıl və ya narıncı rəngli, efir, xloroform və benzolda həll olmayan kristalşəkilli maddələrdir. Rutin və kversetin soyuq suda demək olar ki, həll olmur, qaynar suda, spirtə və qələvi məhlulları nda həll olur. Katexinlər suda yaxşı həll olan birləşmələrdir. Bioflavonoidlərin bəzi növləri (xüsusən yaşıl çay yarpaqları nda və zeytunda olan bioflavonoidlər) yağda həll olurlar.

Metabolizmi. Orqanizmə daxil olmuş bioflavonoidlərin bir hissəsi biokimyəvi dəyişikliklərə uğrayıb, fenol turşularına çevrilir. Onların əsas hissəsi orqanizmdən sidəyin tərkibində dəyişiksiz şəkildə, az hissəsi isə ya fenol turşuları, ya da bu turşuların qlükuron və sulfat turşuları ilə birləşməsi şəklində xaric edilir.

Beləliklə, bioflavonoidlər heyvan toxumaları nda toplanıb qalır, onların çox hissəsi aromatik amin turşularına və digər xırdamolekullu maddələrə (karbon qazına qədər) parçalanır. Buna görə bioflavonoidlər həqiqi vitamin hesab edilmir. Bioflavonoidlərin vitaminəbənzər maddələr hesab edilməsinin bir səbəbi də bundan ibarətdir ki, kimyəvi quruluşuna görə onlardan fərqlənən bir sıra üzvi maddələr (kumarinin oksidləşmə məhsulları, bioflavonoidlərin mübadilə məhsulları və s.) oxşar bioloji fəallığa malikdir.

Biokimyəvi funksiyaları. Bioflavonoidlərin orqanizmə təsirinin əsas mexanizmləri tam aydınlaşdırılmayıb. Ola bilər ki, onların bir hissəsi orqanizmdə bəzi bioloji aktiv maddələrin (məsələn, ubixinonun) sintezinə sərf edilir, bir hissəsi isə maddələr mübadiləsində sərbəst iştirak edir. P

vitamini ümumi orqanizm səviyyəsində kapillyar divarını n keçiriciliyini azaldır. Lakin bunun mexanizmi haqqında irəli sürülən nəzəriyyələrin heç biri tam yekdilliklə qəbul edilməmişdir. Nisbətən inandırıcı hesab edilən nəzəriyyələrdən birinə görə, P vitamininin kapillyarmöhkəmləndirici təsiri hialuronidaza fermentinin fəallığı nı n azaldılması ilə əlaqədardır. Lakin bioflavonoidlərin bütöv orqanizm səviyyəsində antihialuronidaza aktivliyinə malik olub-olmadığı haqqında inandırıcı faktlar əldə edilməmişdir. Digər nəzəriyyəyə görə, bioflavonoidlərin təsiri onları n C vitamini mübadiləsində iştirakı ilə əlaqələndirilir. Bu nəzəriyyə C və P vitaminlərinin birgə tətbiqi zamanı skorbut xəstəliyinin daha asanlıqla müalicə edilməsini və orqanizmin C vitaminini daha qənaətlə sərf etdiyini göstərən faktlara əsaslanır. Belə güman edilir ki, bioflavonoidlər orqanizmdə dehidroaskorbin turşusunun oksidləşməsinin qarşısını alır, askorbin turşusundan isə oksidləşmə yolu ilə onun qan vasitəsilə nəql edilən forması olan dehidroaskorbin turşusunun əmələ gəlməsini sürətləndirir (bu prosesdə iştirak edən fermentin fəallığı na təsir etmək yolu ilə).

P vitamininin bioloji təsiri təkcə kapillyarları n möhkəmləndirilməsi ilə məhdudlaşmır. Bundan əlavə, P vitamini antioksidant xassəsinə də malikdir. Bu vitamin askorbin turşusundan başqa, qlutationun sulfhidril qruplarını və tokoferolları oksidləşdirici amillərin təsirindən mühafizə edir.

Avitaminozu. İnsanda P vitamini çatışmazlığı zamanı ümumi zəiflik, süstlük, tez yorulma müşahidə edilir; çiyində və ayaqlarda xüsusən gəzinti zamanı güclənən ağrı olur. Avitaminozun əsas əlaməti dərinin nisbətən çox təzyiqə məruz qalan sahələrində xırda dəriiçi qansızmaları n (eksimozlar və ya patexiyalar) əmələ gəlməsidir; skorbut xəstəliyindən fərqli olaraq, P vitamini çatışmazlığı nəticəsində törənən qansızmalar askorbin turşusu qəbulundan sonra keçib getmir.

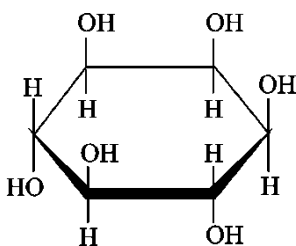
İnsan orqanizminin P vitamininə tələbatı haqqında mülahizələrdə yekdillik yoxdur. Müəlliflərin bir qrupu insanı n hər gün 25-50 mq, digər qrupu isə 50-100 mq P vitamininə ehtiyacı olduğunu iddia edir. Düzgün tərtib edilmiş qarışıq qida rasionu şəraitində insan orqanizminə gündə 500 mq-a qədər P vitamini daxil olur. Hipovitaminoz yalnız bitki mənşəli ərzaq məhsulu qəbul etməyən və birtipli ərzaqla qidalanan şəxslərdə inkişaf edə bilər.

P vitamininin təbii mənbələri. Bütün bitki mənşəli ərzaq maddələrinin, meyvələrin, giləmeyvələrin və tərəvəz məhsullarını n tərkibində P vitamini vardır; qara qarağat, alma, limon, çay yarpaqları, itburnu, kələm, bibər, sarımsaq və b. P vitamini ilə zəngindir. Ümumiyyətlə, P vitamini tərkibində askorbin turşusu çox olan bitkilərdə geniş yayılmışdır. Təbii təbii də bu vitaminlər çox vaxt birlikdə tətbiq edilir. Buna görə əczaçılıq sənayesində bu vitaminlərin kombinə edilmiş formaları (askorutin, qalaskorbin) istehsal edilir.

1.7.2. İNOZİT (MİOİNOZİT, B₈ VİTAMİNİ)

Inozit ilk dəfə 1848-ci ildə ət suyundan alınmış (Y.Libix) və 1850-ci ildə kristal şəkildə əldə edilmişdir. Kristalları şirin olduğuna görə bu maddəyə «inozit» (ət şəkəri, əzələ şəkəri) adı verilmişdir. Inoziti «B₈ vitamini» adlandırmağa cəhd göstərilə də, bu termin geniş yayılmamışdır.

Inozit krsitalşəkilli rəngsiz və iysiz maddədir, suda yaxşı həll olur, spirtə və üzvi həlledicilərdə isə həll olmur; işığı n, turşu və qələvilərin təsirinə qarşı davamlıdır. Kimyəvi strukturuna görə, inoziti tsikloheksanın altı atomlu spirt törəməsi hesab etmək olar. Onun nəzəri cəhətdən mümkün olan 9 stereoizomerindən birinə bioloji obyektlərdə daha çox rast gəlinir və bu izomerin bioloji fəallığı daha yüksəkdir. Qidalanma mütəxəssislərinin Beynəlxalq ittifaqının 1972-ci ildə çıxardığı qərara görə bu izomerə «mioinozit» adı verilmişdir.



Inozit (mioinozit)

Inozit bitkilərdə heksafosfat turşusu və onun duzları (fitin turşusu, fitin) şəklində olur. İnsan və heyvan toxumalarında (həmçinin mikroorqanizmlərdə) inozit əsasən inozitfosfatidlərin tərkibində olur. Inozitfosfatidlərə bütün toxumalarda rast gəlmək mümkündür. Lakin sinir toxumasında onun miqdarı daha çoxdur. Inozit öz bioloji funksiyalarını əsasən fosfatidlərin tərkibində həyata keçirir. Bundan əlavə, inozitin törəmələrindən olan inozitol-1,4,5-trifosfat bir sıra hormonların hüceyrələrə təsirinin tənzimləyicilərindən biridir.

Inozit fosfolipidlərin tərkibinə daxil olmaqla, orqanizmə lipotrop təsir göstərir. Onun çatışmazlığı şəraitində qaraciyərdə fosfolipidlərin miqdarı azalır və neytral yağların (triasilqliserinlər) miqdarı artır. Bu, qaraciyərdə piy distrofiyasının inkişafına səbəb olur; qidaya inozit əlavə edildikdə belə dəyişikliklər aradan qalxır, lakin inozit xolinə nisbətən zəif lipotrop təsir göstərir. Inozit fosfolipidlərin sintezindən başqa, karbohidrat mübadiləsində (qlükuron turşusunun sintezi) və purin əsaslarını metabolizmində iştirak edir, aminturşuların, Na⁺ və K⁺ ionlarını hüceyrə membranlarından nəqlənmə sürətinə təsir göstərir.

Inozit çatışmazlığı nəticəsində insan orqanizmində törənən dəyişikliklər kifayət qədər tədqiq edilməmişdir. Siçan və siçovullarda eksperimental inozit çatışmazlığı zamanı boy inkişafının ləngiməsi müşahidə edilir; üzərində belə təcrübə aparılan heyvanların tükləri tökülür, simmetrik alopesiya (dazlaşma) müşahidə edilir; heyvanlarda biotin çatışmazlığı zamanı olduğu kimi, «eynəkli göz» əlaməti əmələ gəlir; mədə və bağırsaqların hərəkəti (motor) funksiyası pozulur, dişli heyvanlarda laktasiya azalır, cinsi fəaliyyət zəifləyir. Bu zaman

toxumalarda fosforlaşma proseslərinin intensivliyi və qlikoliz prosesinin sürəti azalır. Başqa heyvanlarda inozitin vitamin əhəmiyyətinə malik olduğu haqqında əsaslı sübut əldə edilməmişdir. Lakin müəyyən edilmişdir ki, yemində inozitlə birlikdə xolin əlavə edilən toyuqları n verdiyi yumurtaları n sayı və çəkisi artır. Inozit və xolin ayrı lı qda belə təsir göstərmir.

İnsan orqanizminin inozitə tələbatı dəqiq aydınlaşdırılmayı b. Güman edildiyinə görə, insan gündə bədən kütləsinin hər 1 kq-na 20 mq (və ya ümumən 1,0-1,5 q) inozit qəbul etməlidir.

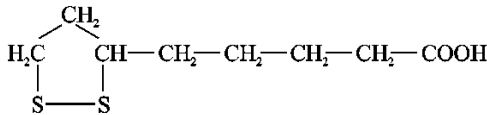
Inozit təbiətdə kifayət qədər geniş yayılmışdır. Buğda unu (100 q unda 110 mq), yaşıl noxud (140-250), kök (45-95), kartof, çuğundur, alma (20-30), qaraciyər, balıq, toyuq, donuz və mal ətləri (33-50), inək südü (18) inozitlə zəngin olan ərzaq maddələridir.

Xörək bişirilərkən ərzaq maddələrinin tərkibində olan inozitin 50%-ə qədəri itirilir.

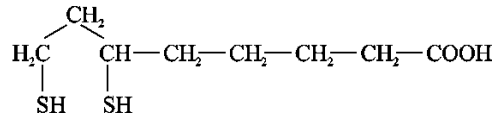
1.7.3. LİPOY TURŞUSU

1951-ci ildə qaramalı n qaraciyərindən o vaxta qədər məlum olan vitaminlərin heç birinə bənzəməyən, maya göbələkciklərinin və streptokokları n bəzi növlərinin çoxalmasını sürətləndirən bioloji aktiv maddə alınırdı (L. Rid). Tədqiqatdan aydın olmuşdur ki, bu maddə lipoy turşusudur.

Lipoy turşusu kükürlü üzvi birləşmədir. Bioloji mənbələrdə bu turşunun tiol (-SH) və disulfid (-S-S-) formalarına təsadüf edilir. Onu kimyəvi tərkibinə görə 6,8-ditiooktan turşusu adlandırmaq olar.



Lipoy turşusu
(6,8-ditiooktan turşusu)



Dihidrolipoy turşusu

Lipoy turşusu həm suda, həm də üzvi həlledicilərdə yaxşı həll olur. Orqanizmdə onun suda həll olan 2 vitamin formasına təsadüf edilir: 1) α -lipoy turşusu; 2) α -lipoamid (lipoy turşusunun amidi). Bunlardan əlavə, lipoy turşusunun lizinlə birləşməsi – dihidrolipoillizin onun yağda həll olan formasıdır.

Lipoy turşusu toxumalara daxil olduğdan sonra kovalent rabitə vasitəsilə özünə müvafiq gələn fermentlərin apoferment hissəsinin aktiv mərkəzində olan lizin qalığını n amin qrupuna birləşdir.

Lipoy turşusu piroüzüm turşusunun, α -ketoqlutar turşusunun və başqa α -ketoturşularını n oksidləşməklə dekarboksilləşməsində iştirak edən ferment sistemlərinin (piruvatdehidrogenaza, α -ketoqlutaratdehidrogenaza və b.) tərkibinə daxildir. Bu ferment sistemlərinin tərkibində tiaminpirofosfat və koenzim A- ilə birlikdə koferment funksiyası daşıyan lipoy turşusu ketoturşularını n katabolizmində fəal iştirak etməklə, orqanizmdə oksigenli mübadilənin sürətini artırır. Lipoy turşusu hemato-ensefalitik baryeri asanlıqla keçir və beyin toxuması üçün antioksidant funksiyası daşıyır. Onun antioksidant funksiyası dihidrolipoy turşusunun -SH qruplarını n oksidləşib, dönər kimyəvi reaksiya üzrə disulfid birləşməsinə (lipoy turşusuna) çevrilməsi ilə əlaqədardır. Bundan əlavə, lipoy turşusu orqanizmə daxil olmuş ağır metal duzları ilə reaksiyaya girərək, onları suda yaxşı həll olan və orqanizmdən sidiklə xaric edilə bilən birləşmələrə çevirir (yəni antitoksik təsir göstərir). Lipoy turşusunun lipotrop təsiri də vardır. Yəni lipoy turşusu neytral yağları n qaraciyərdə toplanmasını n qarşısını alır və xolesterinin sintezini azaldır.

İnsanda lipoy turşusu çatışmazlığı müşahidə edilməmişdir. Heyvanlarda eksperimental şəraitdə törədilən lipoy turşusu çatışmazlığı «piruvizm» adlanır. Bu zaman qanda piroüzüm turşusunun və digər ketoturşularını n miqdarı artır, metabolik asidoz törənir, polinevrit əlamətləri və qıcolma müşahidə edilir. Eyni zamanda qaraciyərdə piy

distrofiyası törənə bilər.

Lipoy turşusuna orqanizmin tələbatı dəqiq müəyyənləşdirilməyib. Təxmini hesablamalara görə, insan gündə 4-25 mq lipoy turşusu qəbul etməlidir. Bu bioloji aktiv maddə həm heyvan, həm də bitki mənşəli ərzaq məhsullarında geniş yayılmışdır. Hər 100 q ərzaq məhsuluna görə qaraciyər, ürək və böyrəkdə 100 mkq, mal ətində 725 mkq, süddə – 900 mkq-a qədər, düyüdə – 220 mkq, kələmdə –115 mkq lipoy turşusu olur. Tərəvəz məhsullarının yaşıl yarpaqlarında da lipoy turşusu ehtiyatı kifayət qədər böyükdür.

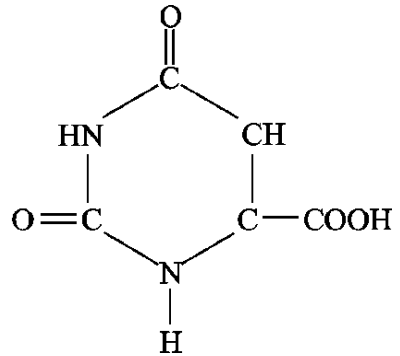
Lipoy turşusu preparatlarından (lipoy turşusu, lipamid) təbabətdə aterosklerozun, qaraciyər xəstəliklərinin, diabetik polinevitin, ağrı r metal duzları ilə zəhərlənmələrin müalicəsində dərman vasitəsi kimi istifadə edilir.

1.7.4. OROT TURŞUSU (B₁₃ VİTAMİNİ)

Orot turşusu heyvan toxumalarında, bitkilərdə və mikroorqanizmlərdə geniş yayılmışdır; maya göbələkciklərində, qaraciyərdə və süddə orot turşusu xüsusilə çox olur, ilk dəfə bu turşu məhz maya göbələkciklərində aşkar edilmişdir.

Orot turşusu bəzi mikroorqanizmlərin inkişafını sürətləndirən qida amili olduğuna görə, bu turşunu vitaminəbənzər maddələr qrupuna aid edirlər. Lakin orot turşusu insan toxumalarında l-asparagin turşusu və karbamilfosfatdan sintez edilə bldiyinə görə, onu həqiqi vitamin hesab etmək olmaz.

Orot turşusu kimyəvi quruluşuna görə, pirimidin törəmələrinə aiddir. Ona urasil molekulunun 6-cı atomuna karboksil qrupu birləşmiş pirimidin törəməsi kimi baxmaq olar:



Orot turşusu (urasil-6-karbon turşusu, 2,4-dioksipirimidin-6-karbon turşusu)

Orot turşusu qələvi məhlullarında və isti suda yaxşı həll olan ağ kristallik maddədir (ərimə temperaturu 323-345°C); turş xassəli olduğuna görə, qələvilərlə reaksiyaya girib, duz əmələ gətirir. Onun kalium duzundan dərman maddəsi kimi istifadə edilir.

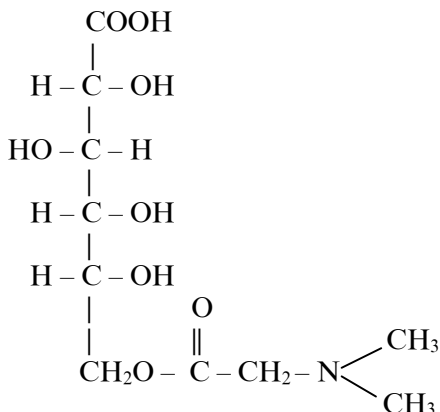
Metabolizmi və biokimyəvi funksiyaları. Orot turşusu orqanizmdə fosforlaşma prosesinə uğrayaraq, orotidin-5-fosfata çevrilir. Bu, orot turşusunun “aktiv” formasıdır. Orotidin-5-fosfat toxumalarda pirimidin əsaslarının (sitozin, timin, urasil) və nuklein turşusunun sintezinə sərf edilir. Bunun sayəsində orot turşusu zülal biosintezini, hüceyrə bölünməsinə, böyümə və inkişaf proseslərini stimulyasiya edir, regenerasiya, reparasiya və qanyaranma (eritropoez) proseslərini sürətləndirir.

Insanda orot turşusu çatışmazlığı ilə əlaqədar olan patoloji prosesə təsadüf edilmir. Buna baxmayaraq, inkişafda olan orqanizmin və regenerasiya edən toxumalarının orot turşusuna ehtiyacı arta bilər. Orot turşusu-

nun toksik təsiri olduqca zəifdir. Eksperimental şəraitdə müəyyən edilmişdir ki, heyvanların qida rasionunda bu turşunun miqdarı 1%-dən çox olduqda qaraciyərdə piy distrofiyası törənilir. Görünür bu, pirimidin və purin əsaslarını orqanizmin tələbatına uyğun gələn müvazinətinin pozulması ilə əlaqədardır. Buna görə, orot turşusu preparatları ilə aparılan müalicə zamanı xəstələrə purin əsasları da vermək məsləhət görülür. Bu preparatlardan yarımcıq doğulmuş uşaqların inkişafını sürətləndirmək, anemiyanın bəzi növləri zamanı qanyaranma prosesini gücləndirmək, zədələnmiş orqan və toxumalarının regenerasiya qabiliyyətini artırmaq məqsədilə istifadə edilir.

1.7.5. PANQAM TURŞUSU (B₁₅ VİTAMİNİ)

Panqam turşusu ilk dəfə 1950-ci ildə öküzün qaraciyər ekstraktında (Tomyama), bundan bir qədər sonra isə müxtəlif bitki toxumlarını tərkibində aşkar edilmişdir. Bu maddəyə məhz bütün bitki toxumlarında olması ilə əlaqədar «panqam turşusu» (yunanca: pan – bütün, hər yerdə, gami – toxum) adı verilmişdir. Panqam turşusu α-qlükon turşusu ilə N-dimetilqlisinin mürəkkəb efiridir:



Panqam turşusu (B₁₅ vitamini)

Bir sıra tədqiqatçılar qlükon turşusunun dimetilqlisin efiri rabitəli törəməsinin qeyri-sabit birləşmə olduğunu və adi şəraitdə asanlıqla hidrolizə uğradığını əsas tutaraq, toxumalarda bu birləşmənin sərbəst

şəkildə toplanabileceyi haqqında mülahizələri şübhə altına alırlar. Əslində panqam turşusu təbii mənbələrdən kalsium duzu şəklində əldə edilmişdir. Onun kalsium duzu B₁₅ vitamini və ya kalsium-panqamat adı ilə dərman maddəsi kimi istifadə edilir (ateroskleroz, xronik hepatit, qaraciyər sirrozu, xronik alkoholizm xəstəliklərinin müalicəsi məqsədilə).

Panqam turşusu ürək-damar sisteminin fəaliyyətinə, lipid mübadiləsinə, hipofizin və böyrəküstü vəzilərin funksiyasına müsbət təsir göstərir. Eksperimental tədqiqatlardan və klinik müşahidələrdən aydın olmuşdur ki, panqam turşusu antihipoksik və lipotrop təsir xassəsinə malikdir. Bundan əlavə, panqam turşusu əzələlərdə kreatinfosfatın miqdarını artırır. Onun antihipoksik təsiri bioloji oksidləşmə (toxuma tənəffüsü) fermentlərinin (xüsusən sitoxromoksidazanın) fəallığını artırması ilə əlaqədardır. Bu fermentlərin fəallığı artdıqda hüceyrələr qanla gətirilən oksigenin nisbətən çox hissəsini mənimsəyə bilirlər.

Tərkibində mütəhərrik metil qrupları olduğuna görə, panqam turşusu toxumalarda gedən metilləşmə reaksiyalarında fəal iştirak edir və bunun sayəsində lipotrop amil kimi təsir göstərir. Yəni panqam turşusu orqanizmdə lesitinlərin sintezini artırır, qaraciyərdə neytral yağların toplanmasını qarşısını alır, qanda xolesterinin və β-lipoproteinlərin qatı-

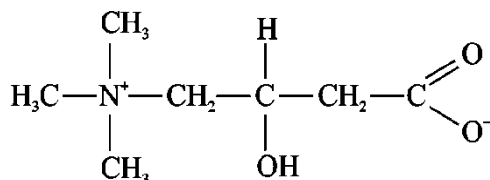
lığı nı azaltmaqla antiaterogen təsir göstərir. Belə güman edilir ki, panqam turşusunun əzələlərdə kreatinfosfatı n miqdarı nı artı rması da onun, metionin və xolin kimi, metil qrupları nı n donoru olması ilə əlaqədardır.

Panqam turşusunun orqanizmdə hər hansı bir spesifik funksiyaya malik olması haqda hələlik heç bir dəqiq məlumat əldə edilməmişdir. Buna görə onu həqiqi vitaminlər qrupuna aid etmirlər.

Insanda panqam turşusunun avitaminozu və hipervitaminozu müşahidə edilməyib. Orqanizmin B₁₅ vitamininə tələbatı haqqı nda da dəqiq məlumat yoxdur. Lakin panqam turşusunun kalsium duzu müalicə məqsədilə 0,15-0,45 q dozada təyin edilir.

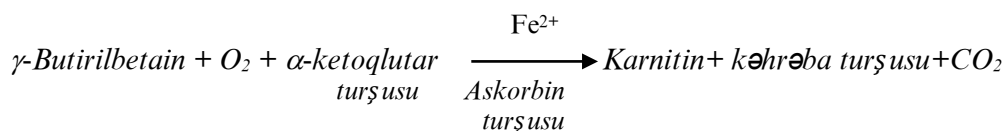
1.7.6. KARNİTİN (B_T VİTAMİNİ)

Karnitin ilk dəfə maya göbələkciklərinin və qaraciyər ekstraktı nı n tərkibində aşkar edilmişdir (Frenkel, 1948). Unla qidalanan Tenevro molitor tipli qurdları n inkişafı nı sürətləndirdiyinə görə, ona «B_T vitamini» adı verilmişdir. Sonralar məlum olmuşdur ki, onurğalı və onurğasız heyvanları n əzələ toxuması nda olan karnitinlə B_T vitamini eyni bir maddədir. Kimyəvi quruluşuna görə, karnitini γ-amin-β-hidroksiyağ turşusunun metilləşmiş törəməsi hesab etmək olar.

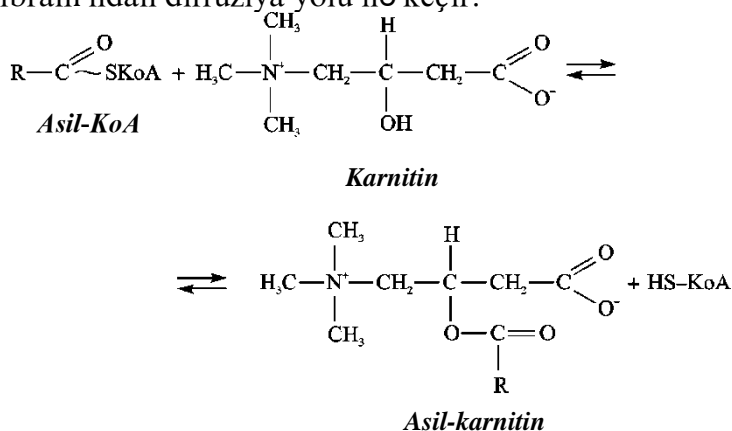


Karnitin

Metabolizmi və biokimyəvi funksiyaları . İndiyə qədər qida vasitəsilə qəbul edilən karnitinə yalnız bir neçə qurd növünün ehtiyacı olduğu aşkar edilmişdir. Karnitin bütün onurğalı heyvanları n və insanı n orqanizmində (əsasən qaraciyərdə) sintez edilir. Bundan ötrü, əvvəl lizin molekulunun ε-amin qrupu metilləşir və ε-N-trimetillizin əmələ gəlir; bundan sonra lizin molekulu oksidləşərək, ilk 2 karbon atomunu itirib, γ-butirilbetainə çevrilir. Qaraciyər hüceyrələrinin sitoplazması nda olan γ-butirilbetain-hidroksilaza fermenti γ-butirilbetaini hidrosilləşdirərək, karnitinə çevirir. Bu reaksiya Fe²⁺ ionları, askorbin turşusu və α-ketoqlutar turşusunun iştirakı ilə baş verir:



Karnitin irimolekullu üzvi turşuları n və asetil qrupları nı n mitoxondrial membrandan matriksə daxil olması na kömək edir. Bu zaman üzvi turşuları n «aktiv» forması olan asil-KoA molekulundan asil qrupu ayrı laraq, karnitinlə birləşir; əmələ gəlmiş asilkarnitin mitoxondrilərin daxili membranı ndan diffuziya yolu ilə keçir.



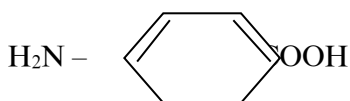
Mitoxondrilərə daxil olduqdan sonra asilkarnitin molekulunda olan asil qrupu yuxarıdakı reaksiyanın dönərliyi sayəsində yenidən koenzim-A molekuluna keçirilir. Beləliklə, üzvi turşuları n membrandan enerji sərf edilmədən keçməyinə şərait yaradır. Uzun karbon zəncirinə malik olan üzvi turşuları n mitoxondrilərdə β-oksidləşmə yolu ilə parçalanması ndan əmələ gələn asetil qrupları da sitoplazmaya karnitinlə birləşdikdən sonra keçə bilir. Bu reaksiyaları asil-KoA: karnitin-asiltransferaza fermenti kataliz edir. Məlumdur ki, asetil qrupları ndan digər üzvi maddələrin (o cümlədən yağları n) sintezi sitoplazmada həyata keçir. Beləliklə, karnitin orqanizmdə yağları n həm orqanizmin enerji tələbatı nı n ödənilməsindən ötrü oksidləşməsinə, həm də yeni yağları n və digər üzvi maddələrin sintezinə sərf edilməsinə şərait yaradır. Bundan əlavə, karnitin mədəaltı vəzinin xarici sekresiya fəaliyyətini artırır, spermatogenez prosesinə və spermatozoidlərin mütəhərriqliyinə müsbət təsir göstərir. Karnitinin heyvan orqanizminə yeridilməsi müxtəlif orqan və toxumalarda enerji hasilatı nı artırır. Bu, zədələnmiş toxumaları n regenerasiyası nı n sürətlənməsinə səbəb olur.

Ədəbiyyatda karnitin sintezində iştirak edən ferment sisteminin və ya karnitinasiltransferazanın irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlik hallı təsvir edilmişdir. Bu zaman xəstədə əzələ zəifliyi və əzələ liflərinin distrofiyası müşahidə edilir. Karnitinin böyük dozaları nı n qəbulu belə xəstələrin vəziyyətinə müsbət təsir göstərir.

Qida maddələrinin tərkibində lizinin azalması orqanizmin karnitinlə təmin edilməsini pozur. Orqanizmin karnitinə tələbatı tam aydınlaşdırılmayı b. Güman edildiyinə görə, insan alimentar yolla gündə 500 mq-a qədər karnitin almalıdır.

1.7.7. PARAAMİNBENZOY TURŞUSU

Paraaminbenzoy turşusu (PABT) mikroorqanizmlərin inkişafı və çoxalması üçün böyük əhəmiyyəti olan bioloji aktiv maddədir; bu birləşmə yalnız bir neçə mikroorqanizm (o cümlədən vərəm mikobakteriyaları) müstəsna olmaqla, bütün bakteriyaların inkişafını stimulyasiya edir. Para-aminbenzoy turşusu suda pis, spirt və efirdə yaxşı həll olan, 186-187°C temperaturda əriyən ağ kristalşəkilli maddədir; qələvi və turşu məhlullarında qaynadıldıqda parçalanır.



Paraaminbenzoy turşusu

PABT insan orqanizmi üçün vitamin funksiyasına malik deyil. Onun kofermentlərinə təsadüf edilməmişdir. Mikroorqanizmlər PABT-ı fol turşusunun sintezi üçün istifadə edirlər. İnsanın həzm sisteminə düşən PABT-ın bir hissəsi nazik bağırsaqlardan sorulur, bir hissəsi isə yoğun bağırsağın mikroflorasının fəaliyyəti sayəsində fol turşusu sintezinə sərf edilir. PABT orqanizmdən nəcis və sidik vasitəsilə xaric edilir.

Sübut edilmişdir ki, PABT mikroorqanizmlərin inkişaf amili olmaqla bərabər, həm də bəzi quşların inkişafını stimulyasiya edir. Bundan əlavə, PABT gəmirici heyvanların dərisində və tüklərində melanin pigmentinin sintezi üçün vacib amillərdən biridir, bu vitamin dəridə melanin biosintezi prosesində həlledici mərhələlərdən birini kataliz edən tirozinaza fermentinin fəallığını artırır.

PABT fol turşusunun tərkibində fermentlərin prostetik qrupuna daxil olaraq, purin və pirimidin nukleotidlərinin sintezini sürətləndirir və bu yolla nuklein turşularının biosintezində iştirak edir; qalxanabənzər vəzinin funksiyasına təsir göstərir, orqanizmin oksigen aclığına qarşı dözümlünü artırır, eksperimental aterosklerozun inkişafını ləngidir.

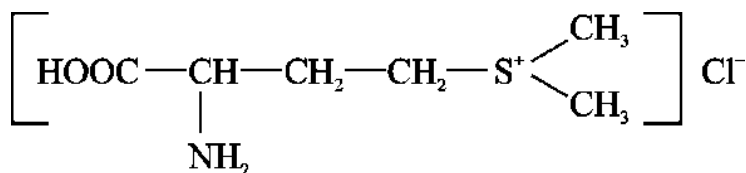
İnsanın paraaminbenzoy turşusuna tələbatının səviyyəsi dəqiq müəyyənləşdirilməyib, lakin orqanizm gündəlik qəbul edilən ərzaq maddələrinin tərkibində kifayət qədər PABT alır. Çünki həm heyvan, həm də bitki mənşəli ərzağın tərkibində PABT vardır; qaraciyər, böyrək, ət və balıq məmulatı PABT-la zəngin olan ərzaq məhsullarıdır. Ona südün, yumurtanın, göbələklərin, cöreyin, meyvə və tərəvəz məhsullarının tərkibində də təsadüf edilir.

PABT sərbəst şəkildə tibbi məqsədlərlə geniş istifadə edilmir. Lakin səpkili yatalaq xəstəliyi və arsen, civə və bor turşusu preparatları ilə zəhərlənmələr zamanı bu vitaminin müalicəvi təsiri olduğu müşahidə edilmişdir. PABT-ın struktur analogları olan sulfanilamid preparatlarından təbabətdə antibakterial vasitə kimi istifadə edilir. Onların təsir mexanizmini kimyəvi strukturlarının PABT-la oxşar olması ilə əlaqələndirirlər. Görünür, sulfanilamid preparatları mikroorqanizmlərin ferment sistemlərində PABT-ın yerini tutmaqla, müvafiq biokimyəvi proseslərin pozulmasına səbəb olur və bu yolla bakteriyaların çoxalmasını qarşısını alırlar.

Təbabətdə yerli anesteziyaedici dərman vasitəsi kimi geniş tətbiq edilən novokain (paraminbenzoy turşusunun β-dietilaminetil efiri) və dikain (parabutılaminbenzoy turşusunun β-dimetilaminetil efiri) PABT-ı n törəmələridir. Əczaçılıq sənayesində həmin preparatların kimyəvi sintezi məqsədilə PABT-dan istifadə edilir.

1.7.8. U VİTAMİNİ (S-METİLMETİONİN)

1949-cu ildə elmi ədəbiyyatda ilk dəfə olaraq, çiy kələm şirəsinin mədə və onikibarmaq bağırsağının xora xəstəliyinə müalicəvi təsir göstərdiyi haqqında məlumat dərc edilmişdir (Çiney). Buna əsasən, xora xəstəliyinin naməlum bir qida amilinin çatışmazlığı ilə əlaqədar olduğu haqqında nəzəriyyə irəli sürülmüş və həmin maddəyə “U vitamini” (Ulcus –xora) adı verilmişdir. Sonralar bu nəzəriyyə özünü doğrultmasada, “U vitamini” termini indiyə qədər işlədilir. Termolabil maddə olan U vitamininin kimyəvi strukturunu aydınlaşdırmaq uzun müddət mümkün olmamışdır. Lakin bundan bir qədər əvvəl sintetik üsulla əldə edilmiş S-metilmetionin-sulfonla (Tennis, 1940) U vitamininin xassələri arasındakı oxşarlıq tədqiqatçılarının diqqətini cəlb edirdi və XX əsrin 60-cı illərində Mak Rori U vitamininin kristallik bromid duzunu əldə edərək, onun məhz S-metilmetionin-sulfon olduğunu sübuta yetirdi. Hazırda əczaçılıq sənayesində U vitamininin xlorid duzu (S-metilmetionin-sulfonium-xlorid) dərman preparatı kimi istehsal edilir.



U vitamini

U vitamini suda yaxşı həll olur, 100°C temperatura qədər qızdırıldıqda parçalanır; neytral və qələvi mühidə davamsızdır, turş mühidə isə tərkibinin sabitliyini mühafizə edə bilər.

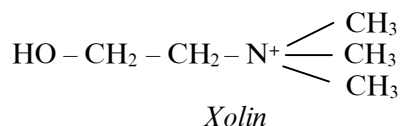
Kimyəvi quruluşundan görüldüyü kimi, U vitamini metioninin metillənmiş törəməsidir. Onun bioloji təsiri tərkibində olan metil qruplarının mütəhərrikliyi ilə əlaqədardır. Bu baxımdan U vitaminini metioninin «aktivləşmiş» forması hesab etmək olar. Bu birləşmə orqanizmdə müxtəlif üzvi maddələrin sintezi zamanı metil qruplarını donoru kimi iştirak edir və bunun sayəsində regenerasiya prosesini sürətləndirir, məhz buna görə xora əleyhinə təsir göstərir. Bundan əlavə, U vitamini histamini metilləşdirmək yolu ilə qeyri-aktiv birləşməyə çevirir, bunun nəticəsində mədənin selikli qişasının histaminergik reseptorlarını fəallığı və son nəticədə mədə şirəsinin tərkibində xlorid turşusunun miqdarı azalır. Bütün bunlar mədə xorası xəstəliyi zamanı ağrı sindromunun zəifləməsinə səbəb olur.

U vitamini orqanizmin toxumalarında xolinin, xolinfosfatidlərin və kreatinin sintezinə sərf edilə bilər. Onun lipotrop təsirinin mexanizmi orqanizmdə xolinin və xolinfosfatidlərin sintezini artırması ilə əlaqədardır.

İnsan U vitaminini alimantar yolla təzə kələm, cəfəri, turp, soğan, yerlək, meyvə və giləmeyvələr, çiy süd və digər bişirilmədən qəbul edilən bitki mənşəli ərzaq məhsullarının tərkibindən mənimsəyir. Qeyd etmək lazımdır ki, S-metilmetionin insan və heyvan orqanizmi üçün əvəzəilməz birləşmə hesab edilmir. Buna görə onu vitaminlər və ya digər əvəzəilməz qida amilləri qrupuna deyil, vitaminəbənzər birləşmələr qrupuna aid edirlər.

1.7.9. XOLIN (B₄ VITAMINI)

Xolin β-aminetil spirtinin tərkibində olan amin qrupunda hidrogenlərin metil radikalları ilə əvəz edilmiş törəməsidir. Kimyəvi quruluşuna görə onu trimetilamin-etanol adlandırmaq olar; ilk dəfə ödəm tərkibində aşkar edildiyinə görə, bu birləşməyə «xolin» adı verilmişdir (A.Streker, 1892).



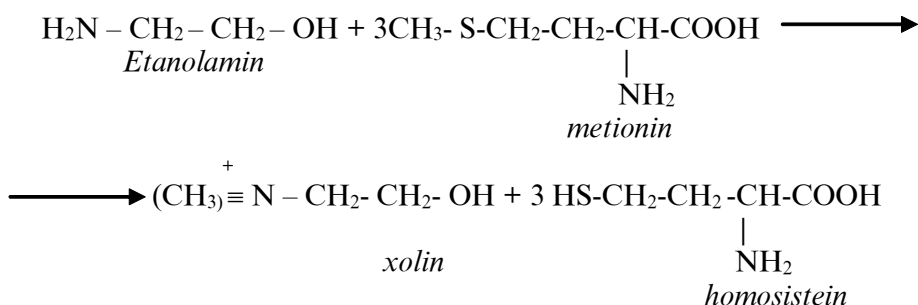
Xolin rəngsiz kristalşəkilli maddədir; yüksək temperaturun təsirinə qarşı davamsızdır; suda və spirtə yaxşı, aseton və xloroformda zəif həll olur, efrdə isə həll olmur; kimyəvi reaksiyalarda qələvi xassəsi göstərir: ammoniyakı duzlarından çıxarılar, havanın tərkibində olan karbon qazı ilə birləşə bilər.

Xolin çatışmazlığı orqanizmdə maddələr mübadiləsinin pozulmasına səbəb olduğuna görə, onu B qrupu vitaminlərinin bir növü (B₄ vitamini) hesab edirlər. Lakin xolin insan orqanizmində sintez edildiyinə görə, vitaminəbənzər maddələr qrupuna aid edilməlidir.

Metabolizmi və biokimyəvi funksiyaları. Xolin nazik bağırsaqdan adi diffuziya yolu ilə sorulur. Lakin bağırsaq möhtəviyyatında xolinin miqdarı az olduqda onun sorulması enerji sərfi ilə, yəni aktiv nəql olunma yolu ilə də həyata keçə bilər. Bağırsaq divarında xolin fosforlaşma reaksiyasına girərək, fosfoxolinə çevrilir və xolinfosfatidlərin (lesitinlərin) sintezində iştirak edir; qanın tərkibindən isə toxumalara lipoprotein fraksiyası ilə nəql edilir. Eyni zamanda toxumalara az miqdarda fosfoxolin və daha az miqdarda sərbəst xolin də gətirilir və burada mübadilə proseslərinə cəlb edilir. Xolinin artıq hissəsi ödəm tərkibində bağırsaqlara ifraz edilir (normal halda hər 100 ml ödəm tərkibində 550 mq-a qədər xolin olur).

Xolin orqanizmdə fosfatidlərin və asetilxolinin sintezinə sərf edilir və transmetilləşmə reaksiyalarında metil qruplarının donoru kimi iştirak edir. Qidanın tərkibi zülallarla zəngin olduqda orqanizmdə xolin sintez

edilə bilər; bundan ötrü toxumalarda etanolamindən və metil qruplarını n donoru olan metionindən istifadə edilir:



Normal qidalanma şəraitində insan orqanizmində xolin çatışmazlığı törənmir. Lakin qidanın tərkibində zülallarının miqdarı uzun müddət orqanizmin tələbatına nisbətən xeyli az olduqda ikincili xolin çatışmazlığı əlamətləri inkişaf edə bilər. Bu zaman orqanizmdə lesitinlərin sintezi azaldığına görə, triqliserinlərin və xolesterinin katabolizmi zəifləyir, bu isə qaraciyərin piy infiltrasiyasının inkişafına səbəb olur. Xolin qaraciyərin piy infiltrasiyasının qarşısını alan mühüm lipotrop maddələrdən biridir.

Laboratoriya heyvanlarında eksperimental üsulla törədilən xolin çatışmazlığı zamanı qaraciyərdə piy infiltrasiyası inkişaf edir, böyrəklər zədələnir, laktasiya prosesi pozulur; bəzi hallarda parez və ya iflic müşahidə edilir; iflic və parezlərin törənməsi asetilxolin sintezinin azalması ilə əlaqədar ola bilər. Uzunmüddətli xronik xolin çatışmazlığı anemiya və hipoproteinemiya ilə nəticələne bilər. Xolin çatışmazlığı zamanı qanın laxtalanma qabiliyyəti zəifləyir; bu, qaraciyərdə proakselerin (laxtalanmanın V amili) sintezinin azalması ilə əlaqədardır.

Orqanizmin xolinə tələbatının səviyyəsi qidanın tərkibində olan zülalların, B₁₂ vitamininin və fol turşusunun miqdarından asılıdır.

Qida zülallarının metioninlə zəngin olması orqanizmin xolinə tələbatını azaldır. Normal qarışıq qidalanma şəraitində insan orqanizmi gündə 250-600 mq xolin alır. Qaraciyər, yumurta sarısı, noxud, soya, toyuq əti, balıq, mal əti, qoyun əti, kələm kimi ərzaq məhsulları orqanizmin xolinlə təmin edilməsində həlledici əhəmiyyətə malikdir.

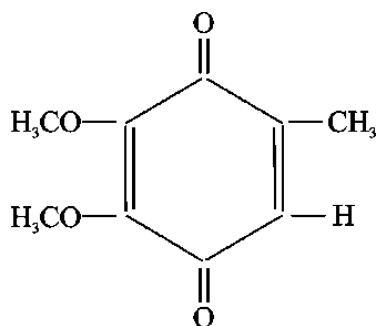
Əczaçılıq sənayesində xolin dərman preparatı (xolin-xlorid) kimi istehsal edilir. Bu preparat hepatit, qaraciyər sirrozu, hipotiroz, ateroskleroz, xronik alkoholizm, sistinuriya xəstəliklərinin müalicəsi zamanı tətbiq edilən kompleks müalicənin əsas amillərindən biridir.

1.7.10. UBIXINON (Q KOENZİMİ)

Ubixinin və ya Q koenzimi canlı aləmdə olduqca geniş yayılmış bioloji aktiv maddədir. Ona praktik olaraq, bütün hüceyrələrdə təsadüf edilir. «Ubixinon» sözü bu ad altında nəzərdə tutulan birləşmələrin bütün hüceyrələrdə (ubiquitous) olduğunu və kimyəvi təbiətlərinə görə xionlara (quinone) aid olduğunu ifadə edir. Ubixinonlar orqanizmdə koenzim (kofermant) funksiyası daşıdıqlarına görə, onlara Q koenzimi

də deyilir (quinone – sözünün birinci hərfi).

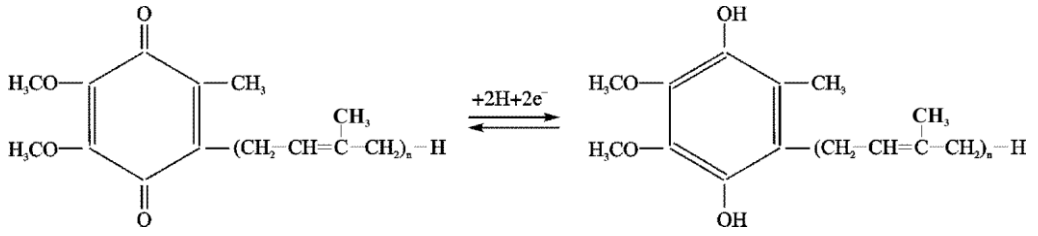
Ubixinonların bütün növlərinin molekuluna 2,3-dimetoksi-5-metil-1,4-benzoxinon qalığı daxildir. Bioloji mənbələrdən alınan ubixinonların molekul strukturu bu birləşmədən xinon skeletinin 6-cı atomuna birləşmiş müxtəlif sayda izoprenoid qalıqlarına görə fərqlənir. İnsan və məməli heyvanların hüceyrələrindən alınan ubixinonların molekulunun yan zəncirində 10, başqa heyvanlardan alınan ubixinonlarda – 6 və ya 8, mikroorqanizm mənşəli ubixinonlarda isə 6 izoprenoid qalığı olur (bunları Q₆, Q₈, Q₁₀ kimi işarə edirlər).



2,3-dimetoksi-5-metil-1,4-benzoxinon

Ubixinonlar suda həll olmayan, qeyri-polyar həlledicilərdə (o cümlədən yağlarda yaxşı həll olan, 49-50°C temperaturda əriyən yağabənzər maddələrdir. Onlar orqanizmdə mevalon turşusunun mübadilə məhsullarından sintez edilə bilərlər. Buna görə ubixinonlar həqiqi vitaminlər qrupuna daxil deyil. Lakin keyfiyyətsiz qidalanma nəticəsində törənən bəzi patoloji proseslər zamanı orqanizmdə ekzogen mənşəli ubixinona ehtiyac yarana bilər. Məsələn, bəzən uşaqlarda uzunmüddətli zülal aclığı zamanı B₁₂ vitamininin, fol turşusunun və digər qanyaradıcı amillərin tətbiqi nəticəsində aradan qalxmayan, Q koenziminin təyinindən sonra isə asanlıqla sağalan anemiya törənir. Bundan əlavə, Q koenzimi əzələ distrofiyasının müxtəlif növlərinin və ürək çatışmazlığının gedişinə müsbət təsir göstərir; ubixinonlar həm də orqanizmdə E vitamini çatışmazlığının əlamətlərini aradan qaldırır. Görünür bu, ubixinonun kimyəvi strukturuna görə E vitamininə oxşar olması ilə əlaqədardır.

Biokimyəvi funksiyası. Ubixinon kofermentləri (Q koenzimləri) bioloji oksidləşmə prosesində proton və elektronların daşıyıcıları kimi iştirak edirlər. Qeyri-polyar həlledicilərdə həll olmaq qabiliyyəti onlara proton (hidrogen ionu) və elektronları mitoxondrilərin membranından keçirmək imkanı verir. Bioloji oksidləşmə prosesində iştirak edən digər kofermentlər – NAD, FMN, FAD, sitoxromlar – suda həll olan birləşmələr olduğuna görə, ubixinonlar həmin kofermentlər arasında membran əlaqələndiricisi funksiyasını yerinə yetirərək, proton və elektronları FAD molekulundan qəbul edib, sitoxrom sistemə ötürür. Bu prosesdə Q koenziminin qarşılıqlı surətdə bir-birinə çevrilə bilən iki forması – oksidləşmiş forma olan ubixinon və reduksiyaya uğramış forma olan ubixinol iştirak edir:



Ubixinon (Q koenziminin oksidləmiş forması)

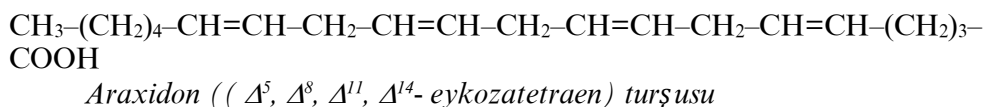
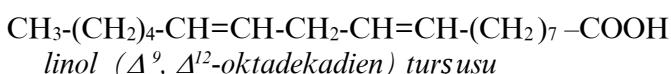
Ubixinol (Q koenziminin reduksiyaya uğramı ş forması)

Müəyyən edilmişdir ki, ubixinonlar təkcə bioloji oksidləşmə fermentləri sistemindən deyil, həm də mitoxondrilərdə olan başqa təsir xassəsinə malik dehidrogenazaları n kofermentlərindən (məsələn, suksinatdehidrogenaza, asil-KoA-dehidrogenaza) proton və elektronları qəbul edərək, həmin fermentlərlə sitoxrom sistemi fermentləri arasında əlaqələndirici funksiyasını yerinə yetirə bilər.

Toxumalarda sintez edilə bildiyinə görə, insan orqanizminin ubixinona gündəlik tələbatını dəqiq müəyyənləşdirmək mümkün olmamışdır.

1.7.11. F VİTAMİNİ

Tərkibində bir neçə ikiqat rabitə olan üzvi turşular insan və heyvan toxumalarında onları n tələbatına müvafiq gələn miqdarda sintez edilmir. Bu turşuları n qidadan çıxarılması isə boy inkişafının və bir sıra fizioloji və biokimyəvi proseslərin pozulması ilə nəticələnir. Buna görə belə üzvi turşular vitaminəbənzər maddələr qrupuna daxil edilmişdir. Ümumi şəkildə «F vitamini» adlanan bu qrupa linol, linolen və araxidon turşuları aiddir. Linol və linolen turşularının molekulyar zəncirinə 18, araxidon turşusunun molekulyar zəncirinə isə 20 karbon atomu daxildir. Linol turşusunun molekulyar zəncirində karboksil qrupu olan hissədən başlanmaqla 9 və 12-ci, linolen turşusu molekulyar zəncirində 9, 12 və 15-ci, araxidon turşusu molekulyar zəncirində isə 5,8,11 və 14-cü karbon atomları ilə onlardan sonra gələn atomlar arasında ikiqat rabitələr olur. Buna görə həmin turşuları müvafiq olaraq Δ^9 , Δ^{12} -oktadekadien (linol), Δ^9 , Δ^{12} , Δ^{15} -oktadekatrien (linolen) və Δ^5 , Δ^8 , Δ^{11} , Δ^{14} -eykozatetraen (araxidon) turşuları adlandırılır.



Adətən bioloji obyektlərdə bu turşuları n cis-formalarına təsadüf edilir. Bunları n hamısı üzvi həlledicilərdə yaxşı həll olan rəngsiz, yağabənzər maddələrdir.

Metabolizmi. F vitaminləri qrupunu təşkil edən əvəzəlməz üzvi turşular nazik bağırsaqlarda lipazları n təsiri altında bitki yağlarını və fosfolipidlərin hidrolitik parçalanması yolu ilə sərbəst hala keçdikdən sonra, ödə turşuları n köməyi ilə sorulur; qan vasitəsilə xilomikronları n tərkibində toxumalara nəql edilir. Hüceyrələrdə bu turşulardan bioloji membranları n əsasını təşkil edən lipidlər sintez edilir. Metabolizm prosesində onları n ikiqat rabitələrinin bir hissəsi bərpa olunur. İnsan

orqanizminə araxidon turşusu yalnız heyvan mənşəli ərzaq maddələrinin tərkibində düşür. Linol və linolen turşuları isə bitki yağlarını tərkibində geniş yayılmışdır. İnsan və heyvan toxumalarında linol və linolen turşuları sintez edilmir. Lakin linol turşusundan araxidon turşusu sintez edilə bilər.

Biokimyəvi funksiyaları. Doymamış üzvi turşuların biokimyəvi funksiyaları olduqca müxtəlif və çoxcəhətlidir. Buna görə bu funksiyaların əksəriyyəti tam öyrənilməyib. Lakin bütün bu funksiyalar əsasən doymamış turşulardan sintez edilən bioloji aktiv maddələrlə və bioloji membranların fəaliyyəti ilə əlaqədardır. Orqanizmdə doymamış üzvi turşulardan prostaqlandinlər, prostasiklinlər, tromboksanlar və leykotrienlər sintez edilir. Bunlar müxtəlif hüceyrələrə bir-birindən fərqli təsir göstərdiyinə görə, F vitamini çatışmazlığı nəticəsində də orqanizmin müxtəlif toxumalarında törənən dəyişikliklər bir-birindən fərqli olur. Bioloji membranların funksiyaları burada olan doymamış üzvi turşulardan əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Onlar oksidləşdirici amillərin təsiri nəticəsində lipid peroksidlərinə və hidroperoksidlərinə çevrilə bilərlər. Normal şəraitdə bu proses sayəsində bioloji membranlar tədricən dəyişikliyə uğrayıb yeniləşir. Lakin membran lipidlərinin peroksidləşmə yolu ilə oksidləşməsinin sürətlənməsi bir sıra patoloji proseslərin (radioaktiv şüalanma nəticəsində baş verən hüceyrə zədələnməsi, bədxassəli şişlər, E vitamini çatışmazlığı, oksidləşdirici maddələrlə və karbon-4-xloridlə zəhərlənmə və s.) əsasını təşkil edir. Hüceyrə membranlarında olan doymamış üzvi turşuların peroksidləşmə reaksiyalarından mühafizə edilməsində E vitamininin böyük rolu vardır. Müəyyən edilmişdir ki, qocalma prosesində hüceyrələrdə bu turşuların peroksidləşmə məhsullarından biri olan lipofussin miqdarı artır. Yuxarıda göstərilənlərdən əlavə, F vitaminləri qrupuna daxil olan doymamış üzvi turşular orqanizmin A vitamini ehtiyatını mühafizə edir və həmin vitaminin toxumalardakı funksiyalarını həyata keçirilməsinə şərait yaradır. F vitamini qanda xolesterinin miqdarını azaltmaqla, aterosklerozun inkişafını ləngidir.

İnsanda F vitamininin avitaminozuna demək olar ki, təsadüf edilmir; hipovitaminoz isə çox vaxt öd və lipaza sekresiyasının pozulması ilə əlaqədar olan xəstəliklər zamanı ikincili olaraq inkişaf edə bilər. Bu zaman qanda xolesterinin miqdarı artır, aterosklerozun inkişafı sürətlənir, damarların endotel qişasında ateroskleroz düyünləri əmələ gəlir. Bundan əlavə, F vitamini çatışmazlığı follikulyar hiperkeratozla müşayiət edilir, yəni tük follikullarının ətrafında olan dəri hüceyrələrində buynuzlaşma proseslərinin sürətlənməsi ilə keçən distrofiya inkişaf edir. Bu dəyişikliklər A vitamini çatışmazlığının əlamətlərini xatırladır.

Heyvanlarda F vitamini çatışmazlığı qısrıqla nəticələnə bilər.

İnsan orqanizminin F vitamininə gündəlik tələbatı 5-10 qrama bərabərdir. Bitki yağlarının tərkibində bu vitaminin miqdarı heyvan yağlarındakına nisbətən çox olur. Linolen turşusu bitki mənşəli qida maddələrinin tərkibində triasilqliserinlərin, heyvan mənşəli ərzaqda isə fosfolipidlərin tərkibində olur. Araxidon turşusu yalnız heyvan mənşəli

ərzaq maddələrinin tərkibinə daxildir.

Onun bioloji aktivliyi nisbətən yüksəkdir. Qidada digər doymamış üzvi turşular olmadıqda təkə araxidon turşusu onların hamısını əvəz edə bilər.

1.8. VİTAMİNLƏRİN TƏBƏTİDƏ TƏTBIQI

Vitamin preparatlarını mualicə məqsədilə tətbiq edilməsinə **vitaminoterapiya** deyilir (vitamin+yunanca: therapeia–mualicə). Vitaminin hansı məqsədlə tətbiq edilməsindən asılı olaraq, vitaminoterapiyanı 2 növü ayırılır: 1) spesifik; və 2) qeyri-spesifik.

Hipovitaminoz və avitaminozların mualicəsi üçün vitamin preparatlarını tətbiq edilməsi spesifik və ya əvəzedici vitaminoterapiya adlanır. Kseroftalmiyanın mualicəsində A vitamininin, raxit xəstəliyinin mualicəsində D vitamininin, beri-beri xəstəliyinin mualicəsində B₁ vitamininin, pellaqranın mualicəsində nikotin turşusunun, bədxassəli anemiyanın mualicəsində B₁₂ vitamininin, skorbut xəstəliyinin mualicəsində C vitamininin tətbiqi spesifik vitaminoterapiyaya misal ola bilər. Belə hallarda vitaminlər orqanizmin gündəlik tələbatından yüzdəfələrlə artıq dozada təyin edilir.

Vitamin çatışmazlığı ilə əlaqədar olmayan xəstəliklərin mualicəsi zamanı vitaminlərdən qeyri-spesifik təsir vasitəsi kimi istifadə edilir. Ürəyin işemiya ilə (yerli qanazlığı) əlaqədar olan xəstəliklərinin mualicəsi zamanı B₁ və B₆ vitaminlərinin, iltihabi xəstəliklərin mualicəsi zamanı C vitamininin, damar spazmını aradan qaldırmaq məqsədilə nikotin turşusunun tətbiqi qeyri-spesifik vitamin mualicəsinə misal ola bilər.

Vitaminlərin farmakoloji təsirinin mexanizmləri müxtəlifdir. Onlar bəzən hallarda hüceyrə metabolizminə bilavasitə təsir göstərir, digər hallarda isə sinir və endokrin sistemlərinin funksiyasını dəyişməklə, maddələr mübadiləsinin normallaşmasına şərait yaradırlar.

Vitaminlərin dozası və onlarla aparılan mualicənin müddəti xəstəliyin xarakterindən və xəstənin fərdi xüsusiyyətlərindən asılı olaraq müəyyənləşdirilir. Adətən vitaminləri zülallarla zəngin olan pəhriz fonunda təyin edirlər. Çünki zülallar vitaminlərin orqanizmdə saxlanmasına şərait yaradır. Vitaminlərin mualicəvi təsiri, xəstə orqanizminin vəziyyətindən və kompensasiya-bərpa olunma mexanizmlərinin səviyyəsindən, həmçinin vitamin preparatlarını orqanizmə yeridilmə üsulundan asılıdır. Çox vaxt müəyyən farmakoloji təsir əldə etmək üçün orqanizmin fizioloji tələbatına nisbətən yüzdəfələrlə böyük dozada vitamin təyin edilir. Lakin müxtəlif vitaminləri eyni vaxtda tətbiq etdikdə onlar arasında sinergizm, aqonizm və antaqonizm ola biləcəyi nəzərə alınmalıdır. Məlumdur ki, bəzi vitaminlər müəyyən proseslərə oxşar mexanizmlərlə təsir göstərir. Məsələn, C və PP vitaminlərinin hər ikisi damar divarı keçiriciliyini azaldır. Belə təsire **sinergizm** deyilir. A və K, E və K vitaminlərinin biri digərinin təsirini artırır, yəni bunlar bir-birinə aqonist təsir göstərir; eyni zamanda bir-birilə antaqonist olan, yəni biri digərinin təsirini zəiflədən vitaminlər də vardır (məsələn, B₂ vitamini və nikotin turşusu).

Vitaminlərin bir-birilə qarşılıqlı münasibətlərinin mexanizmləri müxtəlifdir. Bu mexanizmləri 3 qrupa bölmək olar: 1. **Vitaminlərdən biri digərinin katabolizminə təsir göstərir:** E vitamini ilə A və F vitaminlərinin qarşılıqlı təsirini bu mexanizmə misal göstərmək olar. E vitamini antiok-

sidant təsirinə malik olmaqla, A vitamininin və doymamış üzvi turşuların (F vitamini) peroksidləşməsinin qarşısını alır. F vitamini isə orqanizmin E vitamininə tələbatını artırır və onun yüksək dozaları E vitamininin çatışmazlığı ilə nəticələnir. Riboflavinin yüksək dozaları nikotin turşusunun və piridoksal kofermentlərinin katabolizmini sürətləndirdiyinə görə, orqanizmdə müvafiq vitaminlərin (PP və B₆ vitaminləri) ikincili çatışmazlığına müvafiq gələn dəyişikliklər törədir.

2. Vitamin digər vitamininin kofermentlərinin əmələ gəlməsini stimulyasiya edərək, həmin vitamininin biokimyəvi funksiyalarını təzahürlərini gücləndirir. Məsələn, B₁₂ vitamini fol turşusunun koferment formalarını əmələ gəlməsini sürətləndirir. Bunun nəticəsində fol turşusunun müxtəlif biokimyəvi funksiyalarını həyata keçməsi üçün şərait yaranır.

3. Müxtəlif vitaminlər müəyyən bir biokimyəvi prosesin müxtəlif və ya eyni mərhələlərində birgə iştirak edə bilirlər. Məsələn, askorbin turşusu birləşdirici toxumanın əmələ gəlməsində və kapilyar divarı keçiriciliyinin tənzimində P vitamini ilə birgə iştirak edir.

Vitaminlərin qarşılıqlı münasibətlərinin öyrənilməsinin onlarla aparılan müalicənin məqsədyönlü şəkildə təşkil edilməsi üçün böyük əhəmiyyəti vardır. Bu, vitamin preparatlarını hansı hallarda birgə işlətməyin mümkün olduğu haqda nəticə çıxarmağa imkan verir. Hazırda yalnız müəyyən bir vitamindən və müxtəlif vitaminlərin qarışığından ibarət olan preparatlardan müalicə məqsədilə geniş istifadə edilir. Ayrı-ayrılıqda A, E, D, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C vitaminlərinin preparatları, nikotin turşusu, kalsium-pantotenat, kalsium panqamat, orot turşusu və b. dərman formaları istehsal edilir. Bundan əlavə, vitaminlərin nativ formalarından başqa, koferment birləşmələrindən və kofermentlərin sintezinin aralıq məhsullarından da geniş istifadə edilir. Bunlara kokarboksilazanı (B₁ vitamininin pirofosfat efiri), kobamid və oksikobalamini (B₁₂ vitamininin metabolitləri), oksideviti (1-oksixolekalsiferol) misal göstərmək olar.

Vitamin preparatlarını birlikdə istifadə edərkən, onların fiziki-kimyəvi xassələri, bioloji və farmakoloji təsir xüsusiyyətləri, bir-birilə qarşılıqlı münasibətləri, sinergist və antaqonist təsir göstərmək qabiliyyətləri nəzərə alınmalıdır. Məsələn, C və B₁₂, B₁ və B₁₂, B₆ və B₁₂ vitaminlərini bir şprislə orqanizmə yeritmək məsləhət görülmür. Çünki bu vitaminlər bir-birininin fəallığını kimyəvi təsir vasitəsilə azaldır. Bundan əlavə, B₁ və B₁₂ vitaminləri orqanizmə birlikdə yeridilərkən allergik reaksiyalar törəyə bilər. Bəzi vitaminlərin çox yüksək dozaları orqanizmə toksik təsir göstərə bilər və hipervitaminoz əlamətləri törədir. Bundan əlavə, müalicə məqsədilə vitamin preparatlarından istifadə edildikdə, onlara qarşı fərdi dözülməzlik və allergiya reaksiyalarını da ola biləcəyi nəzərə alınmalıdır. Bütün bunlara görə, konkret tibbi göstəriş olmadan vitamin preparatlarından istifadə etmək məqsədəuyğun deyil.

Hazırda profilaktika və müalicə məqsədilə tərkibində ikidən onadək və daha artıq vitamin olan polivitamin preparatlarından istifadə edilir. Son vaxtlarda isə müxtəlif vitaminlərin mikroelementlərlə qarışığından ibarət olan preparatların istehsalına və tətbiqinə başlanılmışdır.

1.9. ANTIVİTAMİNLƏR

Vitaminlərin hüceyrələrə təsirinin qarşısını alan və bu yolla orqanizmdə ikincili vitamin çatışmazlığı törədən maddələr **antivitaminlər** adlanırlar. Təsir mexanizminə görə bütün antivitaminləri 2 qrupa bölmək olar:

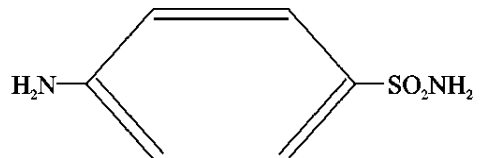
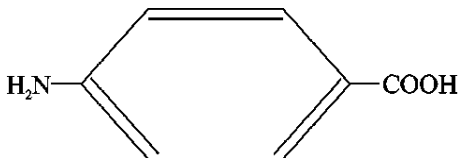
1. Vitamində birbaşa təsir göstərərək, onun bioloji fəallığını azaldan maddələr;

2. Vitaminlərin struktur analoqu olan fermentlərin tərkibində vitamin kofermentlərini əvəz edərək mübadilə proseslərinə mənfi təsir göstərən antimetabolit xassəli maddələr.

Askorbin turşusunu oksidləşdirən askorbinoksidaza və B₁ vitaminini parçalayan tiaminaza fermentləri müvafiq vitaminlərin fəallığını yuxarıda göstərilən birinci mexanizm üzrə zəiflədir. Bu qrupa aid olan antivitaminlərin əksəriyyəti bioloji obyektlərdə aşkar edilir. Çiy yumurta ağının tərkibində olan və biotinlə kompleks birləşmə əmələ gətirərək, onun sorulmasını pozaan avidin bioloji obyekt mənşəli antivitaminlərin ən tipik nümayəndələrindən biridir.

Yuxarıda göstəriləyi kimi, antivitaminlərin ikinci qrupuna kimyəvi strukturlarına görə vitaminlərə oxşayan, lakin vitamin xassəsinə malik olmayan birləşmələr daxildir. Bu birləşmələr müvafiq vitaminləri maddələr mübadiləsindən sıxışdırıb çıxarırlar, yəni rəqabətli inhibitor funksiyası daşımaqla, fəallığı müəyyən vitamindən asılı olan fermentin apoferment hissəsi ilə birləşirlər. Bunun nəticəsində həmin apofermentlər vitamin kofermentləri ilə birləşə bilmir və onları maddələr mübadiləsində iştirak etmək imkanı itir. Beləliklə, antivitaminlərin təsiri nəticəsində, ikincili olaraq, avitaminoz törənir. Lakin orqanizm antivitaminlərlə birlikdə, müvafiq vitaminlərin çox yüksək dozalarını alarsa, avitaminoz əlamətləri olmaya bilər.

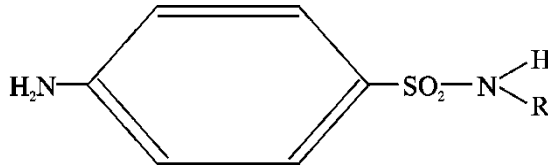
Antivitaminlərdən eksperimental şəraitdə avitaminoz yaratmaq məqsədilə geniş istifadə edilir. Bir sıra antivitaminlərin isə bakteriyaların inkişafını pozmaq və ya şiş hüceyrələrinin inkişafını ləngitmək xassəsi vardır. Belə antivitaminlərdən yoluxucu xəstəliklərə və şiş xəstəliklərinə qarşı mübarizə məqsədilə istifadə edilir. Yoluxucu və iltihabi xəstəliklərin müalicəsində geniş tətbiq edilən sulfanilamid preparatları mikroorqanizmlərin inkişaf və çoxalması üçün böyük əhəmiyyəti olan para-aminbenzoy turşusunun antivitaminləridir. Bu preparatlar mikroorqanizmlərin fermentativ sistemlərində para-aminbenzoy turşusunu əvəz edərək, maddələr mübadiləsinin müvafiq mərhələlərini dayandırır; nəticədə mikroorqanizmlərin inkişafı və çoxalması pozulur. Aşağıda sulfanilamid preparatlarının ən geniş yayılmış növlərindən birinin streptosidin struktur formulu verilmişdir. Göründüyü kimi, bu birləşmə para-aminbenzoy turşusunun analoqudur.



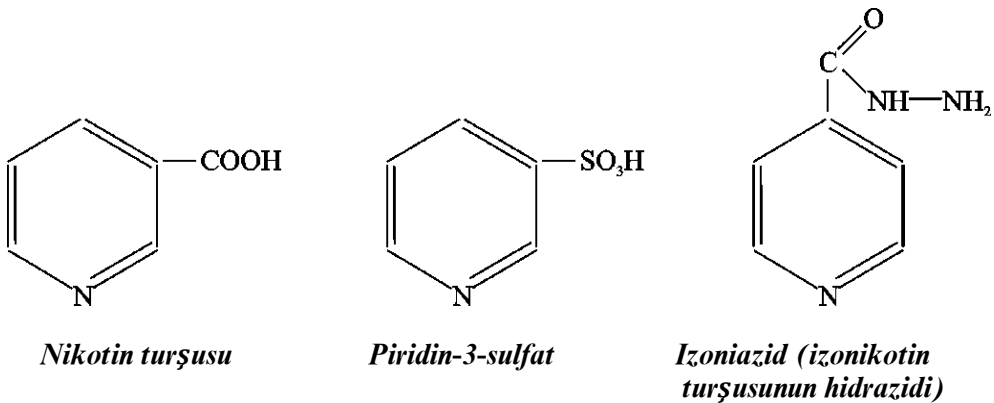
Paraaminbenzoy turşusu

Streptosid (paraaminbenzol sulfamid)

Streptosid – sulfanilamid preparatları nı n ən sadə strukturlu törəməsidir. Təbabətdə tətbiq edilən sulfanilamid preparatları (norsulfazol, sulfazin, sulfadimezin, etazol, urosulfan və b.) aşağıdakı ümumi struktur formuluna malikdir:



Nikotin turşusunun struktur analoqu olan izoniazid və piridin-3-sulfat bakteriyaların ferment sistemlərindən nikotin turşusunu sıxışdırı b çı xarmaqla, antibakterial təsir göstərir. Nikotin turşusu vərəm mikobakteriyalarını n inkişafı üçün vacib olan amillərdən biridir. Buna görə izoniazid və onun törəmələri olan ftivazid, salyuzid, metazid, etionamid, protionamid kimi preparatlar vərəm xəstəliyinə müalicəvi təsir göstərir (cədvəl 1.3).



Kimyəvi strukturuna görə vitaminlərə oxşar olan antivitaminlərin əksəriyyətindən müvafiq biokimyəvi və fizioloji proseslərə təsir göstərə bilən müalicə vasitəsi kimi istifadə edilir. Eyni zamanda bunlardan eksperimental tədqiqat zamanı avitaminoz və ya hipovitaminoz törətmək üçün istifadə etmək olar. 1.3-cü cədvəldə belə antivitaminlərin əsas növləri haqqında məlumat verilmişdir.

Cədvəl 1.3

ANTIVİTAMINLƏR

Vitamin	Müvafiq anti-vitaminin adı	Antivitaminin təsir mexanizmi	Antivitaminin tətbiq edildiyi sahə
1	2	3	4
K vitamini (naftoxinon)	Kumarinlər (dikumarol, sinkumar, trimeksan,	Kumarinlər biokimyəvi proseslərdə K vitamininin iştirakını blokadaya alır, qaraciyərdə	Trombozların profilaktika və müalicəsində tətbiq edilir.

	varfarin və b.)	protrombinin və başqa laxtalanma amillərinin sintezini ləngidir və qanın laxtalanma qabiliyyətini zəiflədir.	
1	2	3	4
B ₁ vitamini	Hidroksitiamin, piritiamin, neopiritiamin	Antivitaminlər tiamin kofermentlərinin tərkibində B ₁ vitamininin yerini tutur və bu yolla fermentativ prosesləri ləngidirlər.	Eksperimentdə avitaminoz yaratmaq üçün tətbiq edilir.
B ₂ vitamini (riboflavin)	Dixlorriboflavin, aterbin, akrixin, qalak	Flavin kofermentlərinin tərkibində riboflavini əvəz etməklə, fermentativ reaksiyaları ləngidirlər.	Əksəriyyəti eksperimentdə hipo- və ariboflavinoz yaratmaq üçün istifadə edilir. Akrixin–malyariya və bağırsaq qurdları əleyhinə tətbiq edilən dərman vasitəsidir.
B ₆ vitamini (piridoksin)	Dezoksipiridoksin, tsikloserin	Piridoksal kofermentlərinin yerini tutmaqla, müvafiq fermentativ reaksiyaları blokada yaradır və piridoksin çatışmazlığı yaradır.	Dezoksipiridoksin eksperimentdə piridoksal çatışmazlığı yaratmaq üçün istifadə edilir; tsikloserin geniş təsir spektrli antibakterial preparatdır.
PP vitamini (nikotin turşusu, niasin)	Izoniazid (izonikotin turşusunun hidrazidi) və onun törəmələri, 3-asetil piridin	NAD və NADF-in tərkibində nikotinamidin yerini tuturlar. Bunun nəticəsində oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında işitir. Lakin bu dəyişikliklər yalnız həmin antivitaminlərin daxil ola bildiyi hüceyrələrdə (məsələn, vərəm mikobakteriyaları) baş verir.	Vərəm xəstəliyinin müalicəsində istifadə edilir.
Fol turşusu (folasin)	Pteridlər (aminopterin, metotreksat)	Fol turşusunu fermentlərin tərkibindən çıxarırlar. Bunun nəticəsində nukleotidlərin və nuklein turşularının sintezi pozulur; hüceyrələrin bölünmə yolu ilə çoxalması ləngiyir; leykopoezi və şiş hüceyrələrinin çoxalmasını ləngidirlər.	Leykozların və şiş xəstəliklərinin müalicəsində tətbiq edilir.
Para-aminbenzoy turşusu (PABT)	Sulfanilamidlər və onların törəmələri (norsulfazol, streptosid, ftalazol, sulfopiridazin və s.)	Mikroorqanizmlərdə sintez edilən fol turşusunun tərkibində PABT-ın yerini tuturlar. Bunun nəticəsində fol turşusu kofermentlərinin funksiyası pozulur və bakteriyaların çoxalma qabiliyyəti zəifləyir.	Yoluxucu xəstəliklərin müalicəsində istifadə edilir.
Pantoten turşusu	Homopantoten turşusu, metil-pantoten turşusu, pantotil-taurin.	Pantoten turşusu kofermentlərini fermentlərin tərkibindən çıxarırlar; bunun nəticəsində pantoten turşusu çatışmazlığı əlamətləri yaranır.	Eksperimentdə pantoten turşusu çatışmazlığı yaratmaq üçün istifadə edilir.
Biotin	Avidin	Həzm sistemində biotinlə kompleks birləşmə əmələ gətirib,	Eksperimentdə biotin çatışmazlığı törətmək

		onun sorulması nı n qarşı sı nı alı r.	üçün istifadə edilir.
--	--	---	-----------------------

II FƏSİL

FERMENTLƏR

Fermentlər (enzimlər) – canlı orqanizmdə gedən kimyəvi reaksiyaları sürətləndirmək qabiliyyətinə malik olan, lakin bu reaksiyaları n son məhsulları nı n tərkibinə daxil olmayan zülal təbiətli spesifik bioloji katalizatorlardır.

Maddələr mübadiləsinin əsası nı təşkil edən sayı z-hesabsız kimyəvi reaksiyalar fermentlərin fəallığı sayəsində həyata keçir. Orqanizmdə təkcə həyata keçməsi üçün xüsusi şərait tələb edilən reaksiyalar deyil, həm də adi şəraitdə gedən reaksiyalar fermentlərin iştirakı ilə tənzimlənir. Məsələn, karbon qazı nı n su ilə birləşərək karbonat turşusuna çevrilməsi kimi adi şəraitdə baş verə bilən döner kimyəvi reaksiya orqanizm daxilində karboanhidraza adlı fermentin təsiri altında sürətləndirilir. Məlumdur ki, karbonat turşusunun əmələ gəlməsi və parçalanması toxumalarla qan arasında və qanla ağciyər alveolları arasında gedən karbon qazı mübadiləsinin əsası nı təşkil edir. Bu reaksiyanı n orqanizm daxilində adi şəraitdə olan sürətlə getməsi qaz mübadiləsinin pozulması ilə nəticələnmə bilərdi. Beləliklə, karboanhidraza fermenti maddələr mübadiləsinin son məhsulu olan karbon qazı nı n orqanizmdən xaric edilməsi prosesində müstəsna dərəcədə böyük əhəmiyyətə malikdir.

Həyatı n əsası nı təşkil edən biokimyəvi reaksiyalar və bu reaksiyalar sayəsində həyata keçirilən fizioloji proseslər (sinir oyanması, əzələ yığılması, üzvi maddələrin sintezi və həzm fermentlərinin sekresiyası və s.) müxtəlif fermentlərin fəaliyyəti ilə əlaqədardır. Mübadilə prosesləri hüceyrələrdə olan fermentlərin miqdarı və qarşılıqlı əlaqəsi sayəsində ciddi ardıcılıqla həyata keçir. Buna görə həyatı n mahiyyətinin dərk edilməsində fermentlərin öyrənilməsinin böyük əhəmiyyəti vardır və bioloji kimyanı n inkişafı ilk növbədə fermentlərin tədqiqi sahəsində əldə edilən nailiyyətlərlə əlaqədar olmuşdur. Fermentlər haqqında elm olan *enzimologiya* müasir bioloji kimyanı n əsas bölmələrindən biridir.

2.1. ENZİMOLOGİYANIN İNKİŞAF TARİXİ HAQQINDA QISA MƏLUMAT

Fermentativ proseslərin bəzi növləri insanlara çox qədim zamanlardan məlumdur. Bu proseslərin mahiyyəti haqqında ilk elmi mülahizələrin meydana çıxması ndan xeyli əvvəl pəndir istehsalı nda qaramalı n həzm şirəsindən, çörəkbişirmə, pivə və şərab istehsalı nda mayadan istifadə edilmişdir. Beləliklə, qədim dövrlərdə həzm şirələrinin və mayanı n tərkibində olan fermentlərdən kortəbii şəkildə istifadə edilsə də, onları n təsir mexanizminin mahiyyəti məlum deyildi. Spirtli qırcıma prosesinin mayada olan naməlum bir amilin təsiri altında baş verdiyini ilk dəfə XVII əsrin əvvəllərində Hollandiya təbiətşünası Van Helmont (1577-1644)

göstərmiş və həmin amilə «ferment» adı vermişdir (latınca: fermentum – qı cı rma). Fermentasiya hadisəsinin mahiyyətinin aydınlaşdırılması nəhəsr edilmiş ilk eksperimental tədqiqat XVIII əsrin sonlarında aparılmışdır. O vaxt Remyuar və Spallansani yirticilər qışları nə mədə şirəsində ətin əriməsini tədqiq edərək, bu prosesin mexaniki həllolmadeyil, kimyəvi proses olduğunu sübut etmişlər.

Fransız kimyaçısı A.Lavuazyenin spirtli qı cı rmanı n tədqiqinə dair 1787-ci ildə nəşr edilən elmi əsərində göstərilmişdir ki, qı cı rma prosesində şəkər 2 hissəyə ayrılır; onun bir hissəsi oksidləşərək karbon qazına çevrilir, digər hissəsi isə reduksiyaya uğrayıb spirt əmələ gətirir. A.Lavuazye bu prosesin kimyəvi mahiyyətini kifayət qədər uğurla izah etsə də, burada fermentlərin rolunu tədqiq etməmişdi. Bu isə həmin dövrdə fermentativ proseslərin mahiyyəti haqqında kifayət qədər məlumat olmaması ilə əlaqədar idi. Bu sahədə aparılan ilk əsaslı elmi tədqiqatları n müəllifi Peterburqda yaşayan alim K.S.Kirxhof olmuşdur.

1814-cü ildə K.S.Kirxhof səməni ekstraktını n təsiri altında nişastanı şəkərə (maltozaya) çevrildiyini aşkar etmişdir. O, müəyyən etmişdir ki, otaq temperaturu şəraitində baş verən bu prosesi səməni ekstraktı olmadan həyata keçirmək üçün nişasta məhlulunu 8-10 saat 40-60°C temperaturda qızdırmaq lazı m gəlir. Beləliklə, səməni ekstraktını n nişastanı maltozaya çevirən xüsusi bir maddə (ferment) olduğu sübut edildi. 1833-cü ildə fransız kimyaçıları A.Payen və J.Perso cücərmiş arpa ekstraktından nişastanı şəkərə çevirmək qabiliyyətinə malik olan aktiv maddəni təmiz şəkildə alaraq, onun qızdırılma zamanı aktivliyini itirdiyini müşahidə etdilər. Bu maddəyə diastaza (“Diastaza” – ayırmaq, bölmək) adı verildi. 1936-cı ildə isə Şvann mədə şirəsindən əti həll etmək qabiliyyətinə malik olan ferment ayıraq, ona pepsin adı verdi. Bundan bir il sonra (1937) İsveç alimi Bertseliusun fermentləri qeyri-üzvi katalizatorlarla müqayisə edən nəzəriyyəsi yarandı . Elə həmin ildə Y.Libix və F.Völer acı badam toxumlarında olan amiqdalini (hidrolizə uğradı qda şəkər, benzaldehyd və sianid turşusu əmələ gələn qlikozid) hidroliz etmək qabiliyyətinə malik olan ferment aşkar edərək, ona emulsin adı verdilər (hazırda bu ferment β -qlükozidaza adlanır). 1857-ci ildə isə A.Korvizar həzm sistemində pepsindən başqa, zülalları parçalayan bir ferment də aşkar etdi və onu tripsin adlandı rdı . Beləliklə, XIX əsrin ikinci yarısında fermentlər haqqında müəyyən qədər elmi məlumat toplanmışdı . Bu dövrdə qı cı rma prosesinin təbiəti haqqında L. Pasterlə Y.Libix arasında mübahisə gedirdi. L.Paster belə hesab edirdi ki, qı cı rma yalnız tamlı ğı pozulmamış hüceyrələrdə (məsələn, maya hüceyrələrində) gedən prosesdir və hüceyrələrin həyat fəaliyyəti ilə ayrı lmaz surətdə bağlıdır; Y.Libix və onun tərəfdarları isə qı cı rmanı sırf kimyəvi proses hesab edir və göstərirdilər ki, fermentlər bu prosesdə həll olan katalizator kimi iştirak edir. Bu mübahisələrlə əlaqədar olaraq, fermentləri hüceyrədən kənarada təsir göstərə bilən və yalnız hüceyrə daxilində fəaliyyət göstərən olmaqla, 2 qrupa bölürdülər. 1878-ci ildə V.Kyune bu qruplardan birincisini fermentlər, ikincisini isə enzimlər (yunanca «en» – daxilə olan, «zyme» – maya) adlandı rmağı təklif etmişdi.

L.Paster və Y.Libix arası ndakı mübahisələrə rus alimi M.M.Manasseinani n və alman tədqiqatçıları E.Buxner və Q.Buxnerin elmi işləri sayəsində son qoyulmuşdur. M.M.Manasseina (1871) mayanı kvars tozu ilə birlikdə əzərək, aldığı homogenatı tədqiq etmiş və aydı nlaşdı r mı şdı r ki, spirtli qı c qı rma prosesi üçün canlı maya hüceyrələrinin olması vacib deyil. Nəhayət, E. və Q.Buxner qardaşları (1897) kvars tozu ilə birlikdə yüksək təzyiq altı nda preslənmiş maya göbələk-ciklərindən alı nan şirənin spirtli qı c qı rma prosesini kataliz edə bildiyini aydı nlaşdı rmaqla, hüceyrədaxili fermentlərin də sərbəst şəkildə katalitik aktivliyinə malik olduğunu sübut etmişlər. Beləliklə, fermentlərin hüceyrədaxili və hüceyrədənənar mühitdə fəaliyyət göstərən 2 qrupa bölünməsinə son qoyulmuşdur. Bundan sonrakı dövrdə bütün dünya xalqları nı n tibb ədəbiyyatı nda «ferment» və «enzim» sözləri sinonim kimi işlədir; bioloji kimyanı n fermentlərdən bəhs edən bölməsinə isə, bir qayda olaraq «enzimologiya» deyilir. XIX əsrin sonu XX əsrin əvvəllərindən etibarən enzimologiya yeni inkişaf mərhələsinə qədəm qoymuşdur. Bu dövrdə V.Henri, L.Mixaelis və M.Menten fermentlərin təsir mexanizmini izah edən nəzəriyyə irəli sürmüşlər. Bu nəzəriyyəyə görə, fermentativ reaksiyanı n başlanğı c mərhələlərində fermentlə onun təsirinə məruz qalan maddə (substrat) arası ndakı reaksiyanı n son məhsuluna keçid hesab edilən kompleks birləşmə (ferment-substrat kompleksi) əmələ gəlir. Bundan sonra E.Fişer (1894) fermentlərin təsirinin spesifikliyini ferment molekulu ilə substratı n strukturca müvafiqliyi (avidliyi) ilə izah edən nəzəriyyə irəli sürmüşdür. E.Fişerin fikrincə, fermentlə substrat bir-birinə açar və qı fi l kimi uyğun olur. XX əsrin 60-cı illərində D.Koşlendin irəli sürdüyü nəzəriyyə bu təsəvvürləri tamamlayı r. D.Koşlendə görə, fermentin aktiv mərkəzinə birləşən substrat onun özünün quruluşuna da təsir göstərə bilir (induksiya edilən uyğunluq nəzəriyyəsi).

XX əsrin 3-cü onilliyi müasir enzimologiyanı n inkişafı nda əsas və həll-edici mərhələlərdən biri olmuşdur. Bu dövrdə sidik cövhərini parçalayan ureaza fermenti (C.B.Samner, 1926), mədə şirəsinin əsas fermenti olan pepsin (C.Nortrop) kristal şəkildə əldə edilmiş və onları n zülal olduğu sübuta yetirilmişdir. Bundan bir qədər əvvəl rus alimi I.P.Pavlov həzm sistemi fermentlərini tədqiq edərək, aydı nlaşdı r mı şdı ki, fermentlər orqanizmdə qeyri-aktiv formada –proferment şəklində ola bilər. O, mədəaltı vəzidən proferment şəklində sekresiya edilən tripsinogenin burada enterokinazanı n təsiri nəticəsində aktiv fermentə – tripsinə çevrildiyini sübut etmişdir.

Sonrakı illər ərzində müəyyən edilmişdir ki, fermentlərin çox hissəsinin molekuluna zülali hissədən başqa, zülal quruluşuna malik olmayan hissə də (prostetik qrup) daxildir; bu hissə çox vaxt ya hər hansı bir digər vitamindən, ya da metal ionları ndan ibarət olur. XX əsrin 50-60-cı illərindən başlayaraq, bir sı ra ferment molekulları nda aminturşuları n yerləşmə ardı cı lı lığı və onları n fəza strukturu müəyyən edilmişdir. Bu dövrdə Viland və Pfleyderer (1957) orqanizmdə bəzi fermentlərin müxtəlif molekulyar formaları nı n – izofermentlərin olduğunu aşkar etmiş, Fillips (1960) ilk dəfə olaraq, rentgenostruktur analiz üsulu ilə lizosim fermenti-

nin üçölçülü fəza strukturunu aydınlaşdırılmışdır. Nəhayət 1969-cu ildə ilk dəfə olaraq, mədəaltı vəzi ribonukleazası kimyəvi sintez yolu ilə əldə edilmişdir (R.V.Merrifild). XX əsrin 80-ci illərinə qədər elmə 2000-dən artıq fermentin adı məlum idi. Hazırda bunların sayı 2500-ə qədərdir. Artıq məlum olan fermentlərin 50%-ə qədəri praktik təmiz halda əldə edilmiş, 1000-ə yaxın ferment isə kristal halında alınmışdır.

2.2. FERMENTLƏRİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

2.2.1. FERMENTLƏRLƏ QEYRİ-ÜZVİ KATALİZATORLARIN OXŞARLIQ VƏ FƏRQLƏRİ

Biokimyəvi reaksiyaların katalizatorları olan fermentlərin kimyəvi (qeyri-bioloji) katalizatorlara oxşar cəhətləri aşağıdakılardır:

1. Fermentlər termodinamikanın ümumi qanunlarına uyğun gəlməyən reaksiyaları kataliz edə bilmirlər. Onlar yalnız enerji mübadiləsi baxımından mümkün olan və katalizatorsuz şəraitdə baş verə bilən reaksiyaları sürətləndirirlər;

2. Fermentlər kataliz etdikləri reaksiyanın son məhsulunun tərkibinə daxil olmur və reaksiyadan dəyişikliyə uğramamış şəkildə çıxırlar;

3. Fermentlər dönmə reaksiyalarının istiqamətini dəyişmir, yalnız bu reaksiyaların müvazinət həddinə çatmasını sürətləndirirlər.

Bunlarla yanaşı, fermentlərin bir sıra spesifik xassələri onları kimyəvi katalizatorlardan fərqləndirir. Bu fərqlər ilk növbədə fermentlərin bioloji mənşəli maddələrdən – zülallardan ibarət olması ilə əlaqədardır.

1. Kimyəvi strukturuna görə bütün fermentlər zülallardır. Buna görə fermentlər temperaturun və mühitin pH-nının təsirinə qarşı yüksək dərəcədə həssas olurlar;

2. Fermentlər yüksək dərəcədə spesifikliyə malik olan katalizatorlardır. Yəni hər ferment konkret bir substrata təsir göstərə bilər; hətta bəzi üzvi maddələrin stereoizomerlərindən yalnız birinə təsir göstərə bilən fermentlər də mövcuddur. Qeyri-üzvi katalizatorlar isə (məsələn, nikel, platin və s.) müxtəlif reaksiyaların sürətini artırabilir;

3. Fermentativ katalizin sürəti kimyəvi katalizə nisbətən yüksək olur. Məsələn, katalaza fermentinin iştirakı şəraitində hidrogen-peroksidin suya və oksigenə parçalanması ilə nəticələnən reaksiyanın sürəti platin və ya dəmirin katalizatorluğu şəraitində gedən eyni reaksiyaya nisbətən təxminən 100 min dəfələrlə artıq olur. Bir ferment molekulu adi bədən temperaturu şəraitində bir neçə mindən 1 milyona qədər substrat molekulu dəyişikliyə uğrada bilər. Belə sürət heç bir kimyəvi katalizator üçün xarakterik deyil;

4. Fermentativ reaksiyanın sürəti fermentin miqdarı ilə düz-mütənasibdir; kimyəvi kataliz zamanı isə reaksiyanın sürəti katalizatorun miqdarından ciddi şəkildə asılı olmur;

5. Kimyəvi katalizatorların fəallığı dəyişmir, fermentlərin fəallığı isə tənzim edilə bilər. Bu xassələr sayəsində fermentlər orqanizmdə gedən reaksiyaların sürətini mühit şəraitindən asılı olaraq, dəyişə bilər;

6. Fermentlər biokimyəvi reaksiyaları normal atmosfer təzyiqi, bədən temperaturu və neytral mühitə yaxın olan pH şəraitində kataliz edirlər. Onlardan fərqli olaraq, kimyəvi kataliz üçün çox vaxt yüksək təzyiq, qatı turş və ya qələvi mühit və yüksək temperatur tələb olunur.

2.2.2. FERMENTLƏRİN KİMYƏVİ TƏBİƏTİ

Müasir dövrdə fermentlərin kimyəvi tərkibinin zülallardan ibarət olduğu heç bir tədqiqatçı da şübhə doğurmur. Lakin XX əsrin əvvəllərində bu məsələ ətrafı nda böyük mübahisə gedirdi. Fermentlərin təbii mənbələrdən alınması və təmizlənməsi sahəsində böyük uğurlar qazanmış alman kimyaçısı R.Vilştetter fermentlərin nəinki zülallara, hətta məlum olan üzvi maddələrin hər hansı bir qrupuna aid olduğunu inkar edirdi.

R.Vilştetter 1926-cı ildə irəli sürdüyü nəzəriyyədə iddia edirdi ki, fermentlər kimyəvi maddələrin xüsusi bir qrupunu təşkil edir və onların molekulu 2 komponentdən – xırdamolekullu aktiv hissədən və irimolekullu daşıyıcıdan ibarətdir. R.Vilştetter bu komponentlərdən birincisinə «aqon», ikincisinə isə «feron» adı vermişdi. Fermentlərin zülal olduğunu şübhə altına alan əsas səbəb bu idi ki, bioloji mənbələrdən alınan bəzi məhlullar fermentativ aktivliyə malik olduqları halda, onlarda vəsfi analiz üsulları (zülalların rəngli reaksiyaları) vasitəsilə zülal aşkar etmək mümkün olmurdu (bunu isə müasir dövrdə fermentlərin çox cüzi qatılıqda belə yüksək fəallıq göstərməsi ilə izah edirlər). Bununla birlikdə, XX əsrin əvvəllərində fermentlərin zülal olduğunu sübut edən faktlar da toplanmışdı. Məsələn, hələ XIX əsrdə L.Pasterin təcrübələrindən aydın olmuşdu ki, qıvcırma fermentləri qaynadıldıqda aktivliyini itirir. Məlumdur ki, spesifik bioloji xassələrin qaynadılma nəticəsində itirilməsi məhz zülallar üçün xarakterik olan əlamətlərdən biridir. Bundan əlavə, bütün zülallar kimi, fermentlər də müxtəlif fiziki və kimyəvi amillərin (ultrabənövşəyi və rentgen şüaları, ultrasəs, turşular və qələvilər, ağır metal duzları və s.) təsirindən denaturasiyaya uğrayaraq, öz spesifik bioloji xassələrindən məhrum olurlar.

Akademik I.P.Pavlovun 1914-cü ildə apardığı tədqiqatdan aydın olmuşdur ki, mədə şirəsinin həzmedici xassəsi şirənin tərkibində olan zülalları n miqdarı ilə düz-mütənasibdir. Bu təcrübəyə əsaslanan I.P.Pavlov pepsinin zülal olduğu haqqında nəticə çıxarmışdır. Bundan əlavə, fermentlərin hidrolizi zamanı sərbəst aminurşular əmələ gəlməsi də fermentlərin zülal təbiətli olduğunu təsdiq edir.

1920-30-cu illərdə ureaza (C.Samner, 1926), pepsin (C.Nortron, 1930) fermentləri kristal şəkildə alındıqdan sonra onların zülal olduğu sübuta yetirilmişdir. İndiyə qədər məlum olan fermentlərin 1000-ə qədərinin kristal forması əldə edilmiş, onların molekulyar quruluşu müxtəlif biokimyəvi və molekulyar fiziki üsullarla tədqiq edilmişdir. Nəhayət, 1969-cu ildə ilk dəfə olaraq, ribonukleaza fermenti kimyəvi üsulla sintez edilmişdir. Bu fermentin kimyəvi üsulla sintez edilmiş formasının fəallığına görə təbii ribonukleazadan geri qalmaması fermentlərin kimyəvi təbiəti haqqında şübhələrə birdəfəlik son qoymuşdur. Hazırda bir sıra fermentlərin molekullarında aminurşuların yerləşmə ardıcılığı da dəqiq aydınlaşdırılmışdır (bu baxımdan yalnız RNT sintezinin bəzi aralıq məhsulları müstəsnalıq təşkil edir; **ribozim** adlanan bu maddələr zülallara aid olmasa da, ferment xassəsinə malikdirlər).

Fermentlər bioloji katalizator xassəsinə malik olmaqla bərabər, zülalları n ən səciyyəvi xassələrini də özlərində əks etdirirlər; yəni fermentlər də zülallar kimi amfoter xassəli birləşmələrdir; molekulları nda həm mənfi, həm də müsbət yüklənmiş hissəciklər olduğuna görə, fermentlər elektroforez zamanı elektrodlar arasında hərəkət edir. Bütün zülallar kimi, fermentləri də məhlulları ndan aşağı temperatur şəraitində duzları n, asetonun, etil spirtinin və bəzi başqa birləşmələrin təsiri altı nda çökdürmək mümkündür və bu prosedur kifayət qədər ehtiyatla yerinə yetirildikdə fermentlərin aktivliyi itmir. Fermentlər irimolekullu birləşmələr olduğuna görə, yarı mkeçirici membranlardan keçmirlər.

Ferment xassəsinə malik olan zülalları n molekul kütləsi 15 minlə bir neçə milyon arasında tərəddüd edir. Fermentlər qlobulyar zülallardır; digər qlobulyar zülalları n bütün fiziki xassələri fermentlər üçün də səciyyəvidir. Bunlar arasında həm sadə, həm də mürəkkəb zülallara təsadüf edilir.

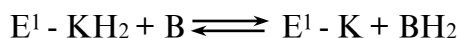
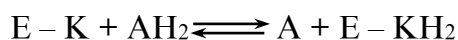
Mürəkkəb zülallar qrupuna aid olan fermentlərin zülal komponenti apoferment, bütünlüklə ferment molekulu isə **xoloferment** adlanır.

Mürəkkəb zülal quruluşuna malik olan fermentlərin qeyri-zülali hissəsi asanlıqla dissosiasiyaya uğrayırsa, buna **koferment** deyilir. Bəzi fermentlərin qeyri-zülali komponenti apofermentlə sabit birləşmə şəklində olur və biokimyəvi reaksiyaları n gedişində molekuldan ayrılırlar; bunlara **prostetik qrup** deyilir. Lakin prostetik qruplarla kofermentlər arasında kəskin sərhəd yoxdur, ferment molekulları nda apofermentlə qeyri-zülali hissə arasında rabitənin möhkəmliyi geniş həddə dəyişə bilər. Bəzən eyni bir kofaktor bir fermentin aktiv mərkəzi ilə möhkəm birləşir, başqa fermentin tərkibində isə kifayət qədər mütəhərrik şəkildə olur. Məsələn, flavinadenin dinukleotid (FAD) suksinatdehidrogenaza fermentinin kofermentidir, bioloji oksidləşmə sisteminin ferment kompleksində isə bu birləşməyə prostetik qrup şəklində rast gəlinir.

Ferment molekulları nın zülal olmayan hissələrinə kofaktor da deyilir. Apofermentlə kofaktor arasında əsasən ion və hidrogen rabitələri, az hallarda isə kovalent rabitə olur.

Kofaktorlar ferment molekulları nda müxtəlif funksiyaları həyata keçirirlər: onlar 1) kataliz prosesində; 2) fermentin zülal hissəsinin substratla kontaktını n yaradılmasında və 3) apoferment sabitliyinin mühafizəsində iştirak edə bilərlər.

Kofermentlər biokimyəvi reaksiyalarda substrat molekulları ndan ayrılan funksional qrupları n akseptorları və ya onlara birləşən funksional qrupları n donorları kimi iştirak edir. Belə hallarda koferment substratın funksiyasına oxşar olan funksiyanı yerinə yetirdiyinə görə, onu kosubstrat da adlandımaq olar. Fikrimizi izah etmək üçün aşağıda koferment vasitəsilə həyata keçirilən iki ardıcıl reaksiyanı n sxemini verirək:



Burada, E – ferment, K – koferment, AH₂ və B isə – substratlardır. Göründüyü kimi, yuxarıdakı sxem üzrə yeni AH₂ molekullarının oksidləşməsi (hidrogensizləşməsi) üçün koferment (KH₂) öz əvvəlki vəziyyətinə (K) qayıtmalıdır. Bu isə prosesdə ikinci fermentin (E¹) iştirak etməsi nəticəsində həyata keçirilir.

Fermentlərin katalitik aktivliyi və spesifikliyi əsasən apofermentin strukturundan asılıdır. Koferment isə müxtəlif apofermentlərlə əlaqəli şəkildə bir-birindən fərqlənən substratların biokimyəvi reaksiyalarında iştirak edə bilər. Məsələn, müxtəlif dehidrogenazaların (laktatdehidrogenaza, izositratdehidrogenaza, malatdehidrogenaza və s.) apofermentləri bir-birindən əsaslı surətdə fərqlənir. Lakin onların hamısının tərkibində koferment funksiyasını NAD⁺ yerinə yetirir.

2.2.3. FERMENTLƏRİN AKTIV MƏRKƏZİ

Fermentativ katalizin mexanizmini izah edən müasir təsəvvürlərə görə, fermentlərin təsiri altında həyata keçən reaksiyaların gedişində fermentlə substrat (fermentin təsir göstərdiyi maddə) arasında müvəqqəti birləşmələr əmələ gəlir və substrat dəyişikliyə uğradıldıqdan sonra bu birləşmələr də parçalanır. Çox vaxt substratın molekulu ona təsir göstərən fermentin molekuluna nisbətən kiçik olur. Deməli, ferment-substrat kompleksində ferment molekulunun kiçik bir hissəsi substratla təmasda ola bilər. Bu hissəyə fermentin «aktiv mərkəzi» deyilir. Beləliklə, *fermentin «aktiv mərkəzi» adı altında ferment molekulunun substratla bilavasitə təmasda olan, substratın uğradığı dəyişikliyə şərait yaradan və kataliz prosesində iştirak edən hissəsi nəzərdə tutulur.*

Aktiv mərkəzin tərkibinə ferment molekulunda olan aminturşu qalıqlarının funksional qrupları və kofaktor (mürəkkəb fermentlərin molekullarında) daxil ola bilər. Bir neçə struktur vahidindən ibarət olan (dördüncü quruluşa malik) fermentlərin hər molekulunda struktur vahidlərinin sayı qədər aktiv mərkəz olur, bəzən isə fermentin 2 struktur vahidi aktiv mərkəzin formalaşmasında müştərək iştirak edir.

Aktiv mərkəzdə, şərti olaraq, iki zona ayrılır: 1) **katalitik zona** – aktiv mərkəzin substrata kimyəvi təsir göstərən hissəsi; 2) **kontakt zonası** – substratla fermentin təması təmin edən hissə. Lakin bu bölgə müəyyən qədər şərti mənada daşır. Çünki, biokimyəvi reaksiyanın həm spesifikliyi, həm də substratın katalitik mərkəzdə uğradığı dəyişikliklərin sürəti əslində fermentin kontakt zonası vasitəsilə substrat molekulunu özünə birləşdirmək qabiliyyətindən asılıdır. Substrat molekulunda da bir-birindən fərqlənən funksional qruplar olur. Bu qruplardan biri və ya bir neçəsi substratın fermentlə kontaktını təmin edir, bir kimyəvi rabitə və ya funksional qrup isə, spesifik olaraq, fermentativ dəyişikliyə uğrayır.

XX əsrin sonlarında bir sıra fermentlərin aktiv mərkəzində aminturşularının ardıcılıığı müəyyən edilmişdir. Çox vaxt fermentin aktiv mərkəzinə 12-16 aminturşu qalığı daxil olur. Lakin bunların sayı bir qədər çox ola bilər. Aktiv mərkəzə daxil olan aminturşular polipeptid

zəncirində bir-birindən uzaqda və hətta ferment molekulunun bir-birinin əksinə olan uclarında yerləşə bilər. Məsələn, ximotripsin molekulunun aktiv mərkəzinə daxil olan histidin qalığı polipeptid zəncirində 57-ci yeri, serin qalığı –195-ci yeri, asparagin qalığı isə – 102-ci yeri tutur. Lakin bu aminturşular polipeptid molekulunun fəza strukturunda bir-birinə yaxın mövqedə olur və aktiv mərkəzi təşkil edir. Polipeptid zəncirində aktiv mərkəzin yaxınlığında mövqe tutan digər aminturşu qalıqları fermentin aktiv mərkəzinin fəza konfigurasiyasının formalaşmasında iştirak edir və onun funksional qruplarını substrata təsir etməsinə şərait yaradır. Bunlara yardımcı qruplar deyilir. Aktiv mərkəzdən aralıda yerləşən digər funksional qruplar da ferment molekulunun ümumi fəza konfigurasiyasının formalaşmasına şərait yaradır.

Molekulu sadə zülallardan ibarət olan fermentlərin aktiv mərkəzinin kontakt və katalitik zonalarında funksional qrup funksiyasını yalnız aminturşu qalıqları yerinə yetirir. Mürəkkəb zülal tərkibli fermentlərdə isə bu prosesdə kofaktorların daha böyük rolu vardır.

Fermentlərin aktiv mərkəzlərində aminturşulardan – arginin, serin, histidin və triptofanın qalıqlarına daha çox təsadüf edilir. Lakin bu prosesdə başqa aminturşuların funksional qrupları da iştirak edə bilər. Ümumiyyətlə, kataliz prosesində ferment molekulunun aşağıdakı funksional qrupları iştirak edə bilər:

1. Monoamindikarbon turşuları qalıqlarının sərbəst vəziyyətdə olan karboksil qrupları və peptid zəncirinin uc hissəsində olan karboksil qrupu;

2. Peptid zəncirinin uc hissəsində yerləşən lizin qalığının sərbəst amin qrupu;

3. Serin və treoninin hidroksil qrupları ;

4. Triptofanın indol qrupu;

5. Arginin qalığında olan guanidin qrupu;

6. Sisteinin tiol (-SH) qrupu və sistinin disulfid körpüçükləri;

7. Tirozinin fenol qrupu;

8. Metioninin tioefir qrupları ;

9. Alifatik aminturşularının hidrofob xassəli qalıqları ;

10. Fenilalanin molekulunda olan benzol qalığı ;

11. Histidin molekulunun imidazol qalığı .

Yuxarıda adları çəkilən aminturşu qalıqları substratın ferment molekulunu ilə təması və müvafiq çevrilmələrə uğramasını təmin edirlər. Bunlar arasında olan polyar xassəli funksional qruplar substratın əksişarəli ion yükünə malik olan qrupları ilə, hidrofob xassəli radikallar isə substratın qeyri-polyar sahələri ilə təmasda ola bilər. Həmin funksional qrupları blokada alan kimyəvi birləşmələr fermentativ prosesin pozulmasına səbəb olur. Mürəkkəb zülal təbiətli fermentlərin aktiv mərkəzində olan radikalların bir hissəsi kofaktorların peptid zəncirinə birləşməsini təmin edir.

Ferment molekulunda aktiv mərkəzdən başqa, allosterik mərkəz də ola bilər (yunanca «allos» – başqa, özgə; «steros» – fəza, quruluş). Allosterik mərkəz ferment molekulunun adətən xırdamolekullu hissəciklərdən ibarət olan və quruluşuna görə substratdan fərqlənən müəyyən

maddələrlə spesifik surətdə birləşə bilən hissəsidir. Effektor və ya modifikator adlanan həmin maddələrin ferment molekuluna birləşməsi nəticəsində fermentin üçüncülü (çox vaxt isə həm də dördüncülü) quruluşunda dəyişiklik baş verir; bu zaman fermentin aktiv mərkəzinin fəza konfigurasiyasının dəyişməsi fermentativ aktivliyin azalması və ya artması ilə müşayiət edilir. *Katalitik mərkəzinin aktivliyi allosterik effektorların təsiri altında dəyişikliyə uğrayan fermentlərə allosterik fermentlər deyilir.*

2.2.4. KOFERMENTLƏR VƏPROSTETİK QRUPLAR

Yuxarı da göstəridiyi kimi, bir sıra fermentlərin katalitik fəaliyyətinin həyata keçməsində kofaktorlar adlanan kimyəvi komponentlər də iştirak edir. Kofaktor funksiyasını qeyri-üzvi maddələr (məsələn, dəmir, sink, mis, manqan, nikel, selen, molibden birləşmələri) və ya nisbətən irimolekullu üzvi birləşmələr yerinə yetirir. Bu birləşmələr fermentlərin bir qrupu ilə asanlıqla dissosiasiyaya uğraya bilən zəif birləşmələr əmələ gətirir, digər qrup fermentlərin tərkibində isə nisbətən sabit və möhkəm birləşmə şəklində olur. Birinci halda bunlara koferment, ikinci halda isə prostetik qrup deyilir. Bir sıra fermentlərin katalitik aktivliyi eyni zamanda həm kofaktordan, həm də apofermentin katalitik mərkəzində və ya ondan aralıda yerləşən funksional qrupları ilə birləşmiş metal ionlarından asılı olur.

«Koferment» terminini ilk dəfə 1897-ci ildə Q.Bertran işlətməmişdir; o, fenolazanın fəallığını artıran manqan duzlarını bu fermentin kofaktoru hesab edərək, «koferment» adlandırmışdı. Lakin hazırda fermentlərin qeyri-üzvi komponentləri kofermentlər qrupuna daxil edilmir. Üzvi birləşmələr olan həqiqi kofermentlərin elmə məlum olan ilk növünü isə 1904-cü ildə A.Harden və U.Yanq aşkara çıxarmışlar. Onların tədqiqatından aydın olmuşdur ki, maya hüceyrələrindən dializ zamanı termostabil xassəli üzvi maddə ayrılır; bu maddə spirtli qıvcıqma prosesini kataliz edən ferment sisteminin fəallığını artırır. Bu maddənin kimyəvi tərkibi 1936-cı ilə eyni vaxtda X.Eyler-Xalpinin və O.Varburqun laboratoriyalarında aşkar edilmişdir (fruktoza-1,6-difosfat).

Müxtəlif kofermentlərin təsir mexanizmləri bir-birindən fərqlənir. Əksər hallarda kofermentlər biokimyəvi reaksiyalarda müəyyən kimyəvi radikalların (fosfat, amin, asil qrupları və b.), hidrogen atomlarını və elektronların daşıyıcıları kimi iştirak edir; bəzən isə fermentativ reaksiya substratlarını molekulları ilə müvəqqəti (keçid) birləşmələr əmələ gətirir, yəni substrat molekullarını «aktiv» birləşmələrə çevirirlər.

Bir sıra mürəkkəb zülal təbiətli fermentlərin tərkibində apoferment zülal quruluşuna malik olmayan termostabil komponentlə çətin dissosiasiya edən birləşmə şəklində olur. Belə fermentlərin qeyri-zülal komponentlərinə prostetik qrup deyilir. Prostetik qruplar (məsələn, FAD, piridoksalfosfatlar, metalloporfirinlər) fermentativ reaksiya zamanı mürəkkəb zülal molekulundan ayrılmadan substratla reaksiyaya girir. Fermentlə sabit birləşmə şəklində olduğu halda, substrat molekulu ilə reaksiyaya girib, müvəqqəti dəyişikliyə uğrayan prostetik qrupları həqiqi kofermentlərdən (yəni dissosiasiyaya uğrayaraq, apofermentdən ayrılıqla bilən qeyri-zülali komponentlərdən) fərqləndirmək çətin olur və çox vaxt onları da koferment adlandırlar; kofaktorların bu növləri arasında keçid formalarına da rast gəlinir.

Maddələr mübadiləsinin bəzi aralıq məhsulları bir sıra biokimyəvi reaksiyalarda koferment kimi iştirak edir. Onlar fermentativ reaksiyalar zamanı bu və ya digər kimyəvi radikalın (atomlar qrupunun) aralıq daşıyıcısı kimi iştirak edirlər. Transaminləşmə reaksiyalarında amin qruplarını daşıyıcısı kimi iştirak edən qlütamin turşusunu bunlara

misal göstərmək olar. Beləliklə, kofermentlərlə maddələr mübadiləsinin aralıq məhsulları arasında da kəskin fərq yoxdur.

Müxtəlif kofermentlər bir-birindən kimyəvi strukturuna və funksional əlamətlərinə görə fərqlənir. Fermentlərin müasir Beynəlxalq Təsnifatına daxil olan 6 qrupdan (bax: 2.3-cü bölmə) 5-nə daxil olan fermentlərin müxtəlif növlərinin tərkibində kofermentlərə rast gəlinir. Yalnız hidrolazları (3-cü qrup) heç birinin kofermenti olmur. Kofermentlərin funksional əlamətlərinə əsaslanan təsnifatında onların Beynəlxalq Təsnifatında hansı qrupdan olan fermentlərlə əlaqədar olduğu əsas götürülür (cədvəl 2.1.).

Cədvəl 2.1

Kofermentlərin funksional təsnifatı

Koferment və onunla əlaqədar olan fermentin sinfi	Ixtisar edilmiş adı	Mübadiləsində iştirak etdiyi kimyəvi radikal	Tərkibinə daxil olan vitamin
1	2	3	4
I. Oksid-reduktazaları n kofermentləri			
1. Nikotinamidadenin dinukleotid	NAD	hidrogen	Nikotin turşusunun amidi
2. Nikotinamidadenin dinukleotid fosfat	NADF	« _____ »	« _____ »
3. Flavinmononukleotid	FMN	« _____ »	Riboflavin (B ₂ vitamini)
4. Flavinadenin dinukleotid	FAD	« _____ »	« _____ »
5. Q kofermenti (ubixinon)	KoQ	« _____ »	Ubixinon
6. Metalporfirinlər (a, b, c və d – hemləri, sitoxrom P ₄₅₀), xlorofillər	–	elektronlar	
7. Peptid fermentləri (qlutamin)	–	hidrogen	
8. Lipoy turşusu	–	hidrogen və asil qrupları	lipoy turşusu
II. Transferazaları n kofermentləri			
1. Piridoksalfosfat	PALF	amin qrupları	B ₆ vitamini
2. Piridoksaminfosfat	PAMF	« _____ »	B ₆ vitamini
3. Pantoten turşusu kofermentləri: a) koenzim A; b) defosfo-KoA; v) 4-fosfopantotenat	KoA, Defosfo-KoA, 4-fosfopantotenat	asetil (asil) qrupları	Pantoten turşusu
4. Nukleotid kofermentləri: a) uridindifosfat; b) sitidindifosfat; v) adenzintrifosfat; q) fosfoadenozinfosfosulfat ğ) adenzilmetionin	UDF SDF ATF FAFS —	monosaxaridlər, uron turşuları fosfoxolin fosfat qalıqları sulfat qalıqları metil qrupları	
5. Karnitin		üzvi turşu radikalları	karnitin
6. Fol turşusu kofermenti (tetrahidrofol turşusu)	THFT	Formil qrupu	Fol turşusu
7. Kobamid kofermenti (metilkobalamin)	Metilkobalamin	bir karbonlu kimyəvi radikallar	B ₁₂ vitamini
IV. Liyazaları n kofermentləri			
1. Piridoksal fosfat	PALF	Dekarboksilləşmə reaksiyaları	Piridoksin (B ₆ vitamini)
2. Pantoten turşusu kofermentləri (KoA, defosfo –KoA)		asil (asetil) radikalları nı n substratdan ayrılması	Pantoten turşusu
3. Tiaminpirofosfat	TPF	Dekarboksilləşmə	Tiamin (B ₁ vitamini)
4. Dezoksiadenozilkobalamin	DOAK	bir karbonlu kimyəvi radikalları n substratdan ayrılması	B ₁₂ vitamini

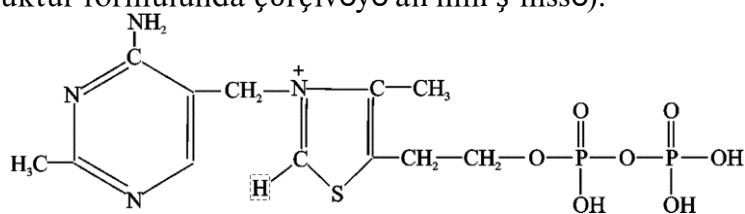
		ması	
<i>Cədvəl 2.1 (ardı)</i>			
1	2	3	4
V. İzomerazaları n kofermentləri			
1. Piridoksalfosfat	PALF		B ₆ vitamini
2. Dezoksiadenozil-kobalamin	DOAK		B ₁₂ vitamini
3. Monosaxaridlərin fosfat efirləri: a) qlükoza-1,6-difosfat; b) 2,3,-difosfoqliserat		Monosaxaridlərin izomerləşmə reaksiyaları	
4. Qlütation		Hidrogen atomları	
VI. Liqazaları n kofermentləri			
1. Nukleotidlər a) uridindifosfat b) sitidindifosfat	UDF SDF	Monosaxaridlərin digər üzvi maddələrlə birləşdiril- məsi, xolin birləşmələrinin karboksilləşmə reaksiyaları	
2. Karboksibiotin		karboksilləşmə reaksiyaları	biotin
3. 5,10-metenil-tetrahidrofol turşusu	5,10 metenil- THFT	purin əsasları n n sintezi	Fol turşusu

2.1-ci cədvəldən görüldüyü kimi, koferment xassəsinə malik olan hər bir maddə müxtəlif siniflərdən olan fermentlərin tərkibinə daxil ola bilər. Buna görə kofermentlərin funksional əlamətlərinə əsaslanan təsnifatı özünü doğrultmur. Bu, həm də fermentlərin spesifikliyinin əsasən apofermentin xassələri ilə əlaqədar olduğunu sübut edir. Struktur-fizioloji əlamətlər baxımından da kofermentləri müxtəlif qruplara (məsələn, nukleotid kofermentlər, vitamin-kofermentlər, peptid-kofermentləri və s.) bölmək olar. Lakin bu təsnifatda da keçid formaları na təsadüf edilir. Məsələn, NAD, NADF, FMN və FAD kimi kofermentlərin molekuluna həm nukleotid, həm də vitamin törəməsi kimi baxmaq olar. Bunları nəzərə alaraq, biz kofermentləri vitamin törəmələri və digər törəmələr olmaqla, 2 qrupa bölməyi daha məqsədəuyğun hesab edirik. Vitamin kofermentlərinin əsas fərqləndirici əlaməti bundan ibarətdir ki, onların daxil olduğu ferment komplekslərinin normal fəaliyyəti orqanizmin vitaminlərlə təminəmə səviyyəsindən asılıdır. Tərkibinə vitamin daxil olmayan kofermentlər orqanizmdə maddələr mübadiləsinin aralıq məhsullarından bütünlüklə sintez edilə bilər. Buna görə vitamin çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəliklər zamanı həmin kofermentlərin iştirakı ilə gedən biokimyəvi reaksiyalar pozulmur. Aşağıda kofermentlərin əsas növləri haqqında qısa məlumat veririk.

2.2.4.1. Vitamin kofermentləri

1. Tiamin-kofermentlər. Bu qrupa B₁ vitamininin törəmələri olan tiaminmonofosfat (TMF), tiamindifosfat (TDF) və tiamintrifosfat (TTF) daxildir. TDF-in koferment aktivliyi ətraflı öyrənilmişdir. Bu koferment α -ketoturşuların (piroüzüm və α -ketoqlutar turşuları) oksidləşməklə karboksilsizləşməsi (dekarboksilləşmə) reaksiyalarını kataliz edən fermentlərin və transketolazanın (karbohidratların pentozamonofosfat yolu ilə katabolizmində iştirak edən fermentlərdən biri) tərkibinə daxildir.

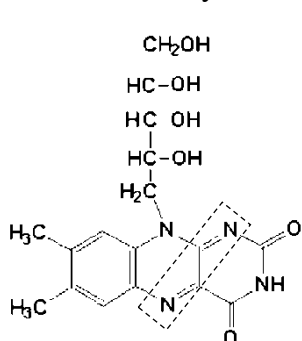
TDF molekulu substratla tiazol qalıǵı nı n karbon atomu vasitəsilə birləşir (struktur formulunda çərçivəyə alını mı ş hissə).



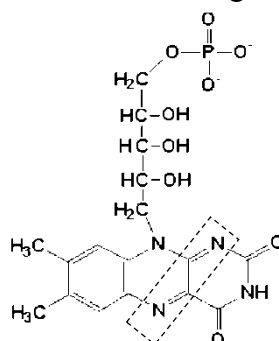
Timaindifosfat (tiaminpirofosfat, kokarboksilaza)

Tiamin kofermentlərinin digər 2 növünün (TMF və TTF) bioloji əhəmiyyəti aydınlaşdırılmayı b.

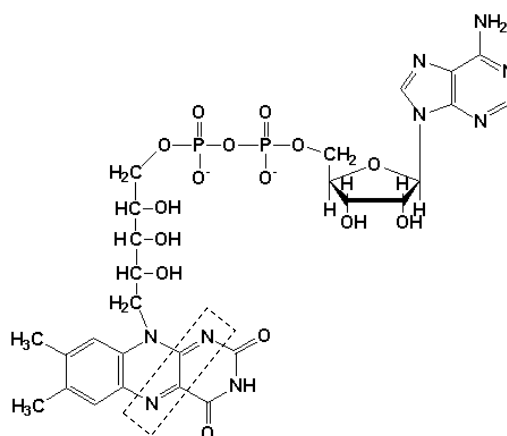
2. Flavin kofermentləri. Tərkibinə B₂ vitamini (riboflavin) daxil olan 2 koferment məlumdur: 1) flavinmononukleotid (FMN) və 2) flavinadenin-dinukleotid (FAD). Bunlar oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında hidrogen atomlarını n daşıyıcı kimi iştirak edirlər. Oksidləşən substratdan alınan hidrogen atomları FMN və FAD molekullarını n izoalloksazin nüvəsində olan 1-ci və 5-ci atomlarla (azot atomları) birləşir. Yəni bu zaman həmin kofermentlər özləri reduksiya uğrayır. Riboflavinin və onun kofermentlərinin sərbəst formaları sarı rənglidir. Reduksiya zamanı onlar leyko-formaya çevrilir və məhlulun rəngi itir.



Riboflavin

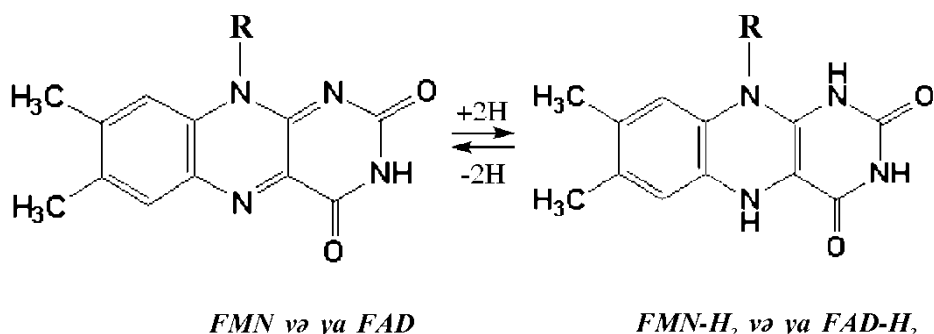


Flavinmononukleotid (FMN)

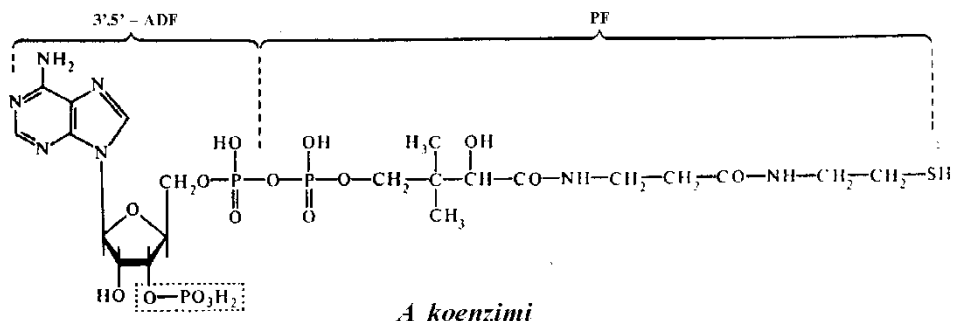


Flavinadeninidinukleotid (FAD)

Oksidləşmə-reduksiya reaksiyaları zamanı FMN və FAD molekullarının izoalloksazin nüvəsi aşağıdakı dəyişikliyə uğrayır (FMN və FAD-ı bir-birindən fərqləndirən kimyəvi radikallar R-ile işarə edilmişdir):



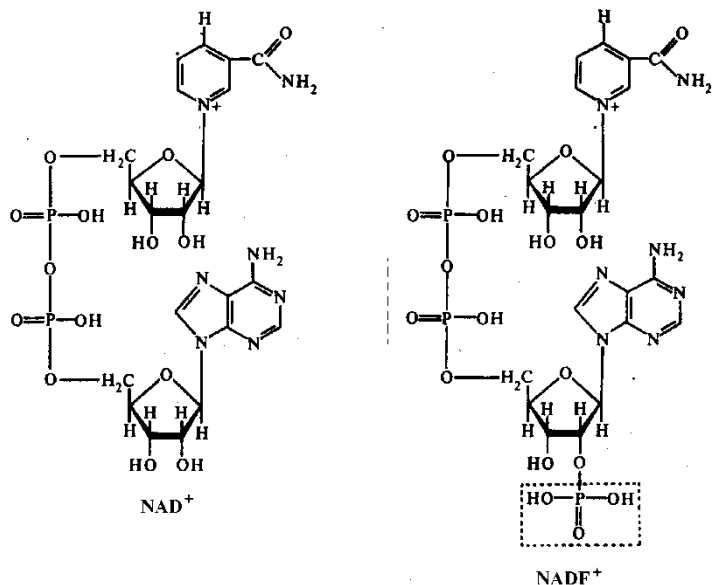
3. Pantoten turşusu kofermentləri. Pantoten turşusunun törəmələri biokimyəvi reaksiyalarda asil qruplarını (üzvi turşu qalıqları) daşıyıcı kimi iştirak edirlər. Bunlara koenzim A (KoA), defosfokoenzim A (defosfo KoA) və pantotein-4-fosfat (PF) aiddir. Bu kofermentlərin molekul strukturunda olan –SH qruplarını üzvi turşu radikalı ilə birləşməsi nəticəsində həmin turşuların «aktiv» formaları əmələ gəlir:



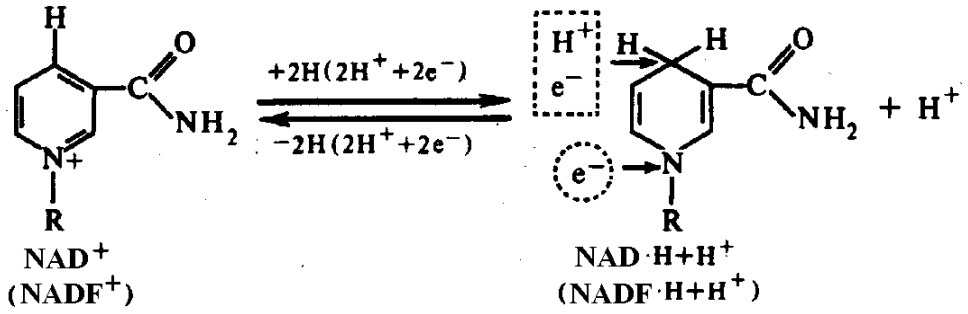
Koenzim A ilə üzvi turşu arasında makroergik rabitə olur (asil~KoA). Adətən biokimyəvi reaksiyaların düsturlarında koenzim A-nı KoA və ya buradakı əsas funksional qrup olan –SH-ı göstərmək məqsədilə KoA-SH kimi ifadə edirlər. Pantoten turşusunun digər kofermentlərinə (defosfo-KoA və PF) nisbətən az rast gəlinir. Belə hesab edilir ki, defosfo-KoA limon turşusunun parçalanması, PF isə üzvi turşuların sintezini kataliz edən fermentlərin tərkibinə daxildir.

4. Nikotin turşusu kofermentləri. Bunlara nikotiamidadenin nukleotid (NAD) və nikotiamidadenin nukleotid fosfat (NADF) aiddir. Kimyəvi strukturuna görə, hər iki kofermenti fosfodiefir rabitəsi vasitəsilə birləşmiş 2 nukleotidin törəməsi hesab etmək olar. Bu nukleotidlərdən biri **adenil turşusu**, digəri isə – nikotin turşusunun amididir. NADF molekulunda riboza

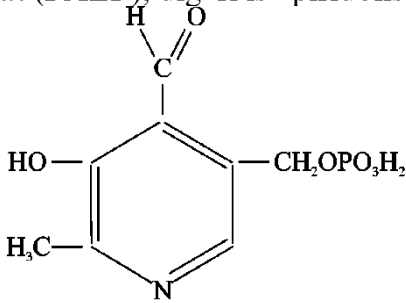
qalı ğı vasitəsilə birləşmiş bir ədəd əlavə fosfat turşusu qalı ğı vardır. Qıdanın tərkibində orqanizmə daxil olan nikotin turşusu və nikotinamid yalnız kofermentlərə çevrildikdən sonra fizioloji aktivlik əldə edir. Onların sərbəst formaları koferment funksiyasına malik deyil.



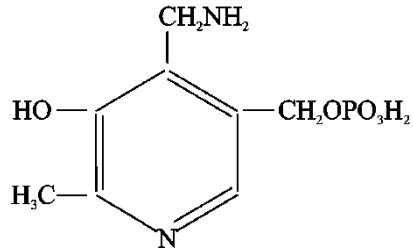
NAD və NADF dehidrogenaza fermentlərinin kofermentləridir. Onlar hər ikisi biokimyəvi reaksiyalarda proton və elektronların daşıyıcıları kimi iştirak edir. Onların iştirakı ilə keçən biokimyəvi reaksiya zamanı substratdan ayrılan bir cüt hidrogen atomundan biri elektronu ilə birlikdə, nikotinamid nüvəsinin 4-cü atomuna (karbon atomu), elektronlardan biri isə həmin nüvənin dördüncü azot atomuna birləşir; 1 ədəd proton (hidrogen ionu) isə reaksiya mühitinə keçir. Buna görə nikotinamid kofermentlərinin oksidləşmiş formalarını ixtisar edilmiş şəkildə NAD⁺ və NADF⁺, reduksiyaya uğramış formalarını isə NAD·H+H⁺ və NADF·H+H⁺ kimi ifadə edirlər. Reduksiyaya uğramış formaları daha sadə şəkildə - NAD·H₂ və NADF·H₂ kimi də göstərmək olar. Aşağıda NAD və NADF-in oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında iştirakını ifadə edən reaksiyanın sxemi verilmişdir (NAD və NADF molekullarının struktur formullarında proton və elektronlarla birləşmədə iştirak etməyən və bu molekulları bir-birindən fərqləndirən hissələr R-ile ifadə edilmişdir):



5. Piridoksin (B₆ vitamini) kofermentləri: B₆ vitamininin müxtəlif formaları ndan (piridoksin, piridoksal və piridoksamin) orqanizmin hüceyrələrində 2 növ koferment əmələ gələ bilər. Bunlardan biri piridoksal fosfat (PALF), digəri isə piridoksaminfosfat (PAMF) adlanır r:



Piridoksal-fosfat



Piridoksaminfosfat

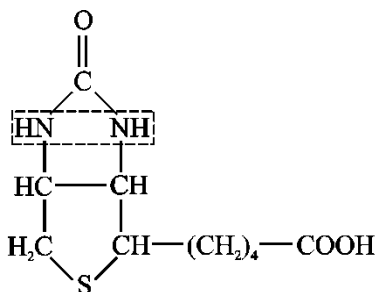
İnsan orqanizmində kofermenti PALF-dan ibarət olan fermentlər daha geniş yayılmışdır. Bu koferment transaminazaların, serin, treonin və sistein amin turşularının oksidləşməklə əlaqədar olmayan aminləşmə reaksiyalarını kataliz edən spesifik qaraciyər fermentlərinin (serindehidrataza, treonindehidrataza, sistationin γ -liaza), amin turşularının dekarboksilazalarının və bir çox başqa fermentlərin aktiv mərkəzinə daxildir.

6. Folasin kofermentləri. Bütün vitaminlər kimi, fol turşusunu da orqanizm qidanın tərkibində – həzm sistemindən mənimsəyir. Orqanizmdə bu vitamindən mühüm koferment formaları ndan biri olan tetrahidrofol turşusu əmələ gəlir. THFT formil (-CH=O), formimin (-CH=NH), metenil (=CH-), metil (-CH₃) və metilen (=CH₂) radikallarını bir substratdan digərinə keçirən transferazaların kofermentidir. Orqanizmdə purin və pirimidin əsaslarının əmələ gəlməsində yuxarıda sadalanan radikalların nəql edilməsi ilə nəticələnən transferaza reaksiyalarının böyük rolu vardır. Beləliklə, fol turşusu nuklein turşusunun biosintezində və hüceyrə bölünməsində iştirak edir.

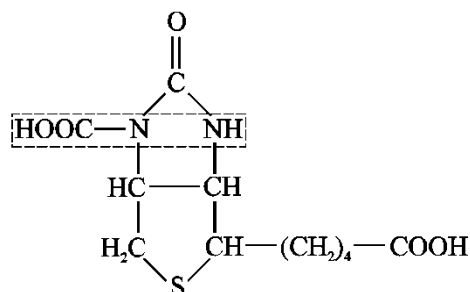
7. Kobamid (B₁₂ vitamini) kofermentləri. B₁₂ vitamininin vitamerləri olan siankobalamin, oksokobalamin və nitritkobalamin orqanizmdə koferment formalarına – metilkobalaminə və dezoksiadenozilkobalaminə çevrildikdən sonra bioloji aktivlik əldə edirlər. Bu kofermentlərdən birincisi siankobalamindən molekulunda kobaltla birləşmiş sian (-CH) qrupunun əvəzində metil qrupunun, ikincisi isə – dezok-

siadenozil radikalını n olması na görə fərqlənir. Metilkobalamin homosisteinmetiltransferaza fermentinin kofermentidir. Bu ferment N⁵-metil-THFT molekulunda olan metil qrupunu homosistein molekuluna keçirməklə, metioninin sintezində iştirak edir. Dezoksiadenozilkobalamin isə metilmalonil-KoA-mutaza fermentinin aktiv mərkəzinə daxil olan kofermentdir. Bu fermentin təsiri nəticəsində baş verən izomerləşmə reaksiyası (metilmalonil-KoA-nı n suksinil-KoA-ya çevrilməsi) karbon atomlarını n ümumi sayı cüt rəqəmlə ifadə edilməyən üzvi turşuların β-oksidləşmə yolu ilə katabolizmi zamanı yaranan propionil-KoA-nı n Krebs dövranı üzrə oksidləşməsinin əsas mərhələlərindən biridir. Bundan əlavə, xolesterinin yan zəncirinin, bir sıra amin turşularının (metionin, treonin, izoleysin, valin) və timinin oksidləşməsi zamanı da hüceyrələrdə propionil-KoA əmələ gəlir. Beləliklə, yuxarıda adı çəkilən üzvi maddələrin hamı sını n son məhsullara qədər katabolizmə uğraması fəallığı dezoksiadenozilkobalamindən asılı olan metilmalonil-KoA fermentinin katalitik təsiri ilə əlaqədardır.

8. Biotin. Biotin bir sıra fermentlərin tərkibinə koferment və ya prostetik qrup kimi daxil olur. Bu fermentlər orqanizmdə bəzi üzvi turşuların (piroüzüm turşusu, propion turşusu, α-ketoqlutar turşusu və s. karboksilləşmə – dekarboksilləşmə reaksiyalarını kataliz edir. Biokimyəvi reaksiyaların gedişində biotindən onun əsas koferment forması («aktiv» forma) olan karboksibiotin əmələ gəlir.



Biotin



Karboksibiotin

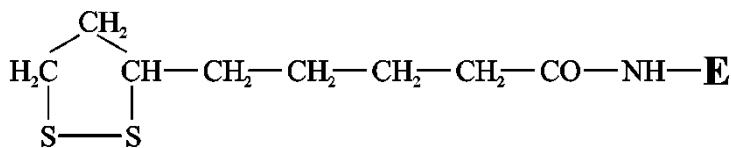
Biotin fermentlərinin tərkibində biotin qalığı apoferment molekulunda olan lizin qalığını n N⁶-amin qrupuna amid rabitəsi vasitəsilə birləşir (bax: bölmə 1.6.8.).

9. Askorbin turşusu. C vitamini (askorbin turşusu) heyvan toxumalarında tirozinin oksidləşməsini kataliz edən ferment sisteminin və bəzi başqa hidrosilaza tipli fermentlərin əsas aktivatorudur. Fəallığı askorbin turşusundan asılı olan hidrosilazalar aromatik və heterotsiklik birləşmələrin hidrosilləşmə reaksiyalarını kataliz edirlər. Orqanizmdə D vitamininin «aktiv» formasını n (kalsitriol) əmələ gəlməsi, xolesterindən steroid hormonların sintezi, prokollagen molekulunun peptid zəncirində olan prolin qalıqlarını n hidrosilləşmə yolu ilə oksiprolinə çevrilməsi (bu reaksiya nəticəsində prokollagendən kollagen əmələ gəlir) belə reaksiyalara misal ola bilər.

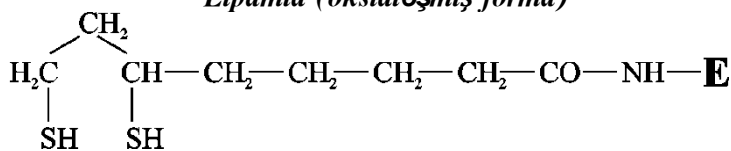
Askorbin turşusu yuxarıda sadalanan reaksiyalarda həqiqi koferment kimi deyil, hidrogen donoru funksiyası daşıyan ikinci substrat kimi

iştirak edir; reaksiya zamanı askorbin turşusunun reduksiyaya uğramış formasından ayrılan hidrogen atomları, tsiklik molekul strukturuna malik substratla birlikdə, molekulyar oksigen vasitəsilə oksidləşdirilir.

10. Lipoy turşusu. Lipoy turşusu piroüzüm və α -ketoqlutar turşularının katabolizmində iştirak edən dehidrogenaza fermentləri kompleksinin ikinci kofermentidir (bu ferment sisteminin kataliz etdiyi biokimyəvi prosesin birinci mərhələsində koferment funksiyasını tiamindifosfat yerinə yetirir). Lipoy turşusu fermentin (E) tərkibində oksidləşmiş və reduksiyaya uğramış vəziyyətdə ola bilər və apofermentlə amid (CO-NH-) rəbitəsi vasitəsilə birləşir:



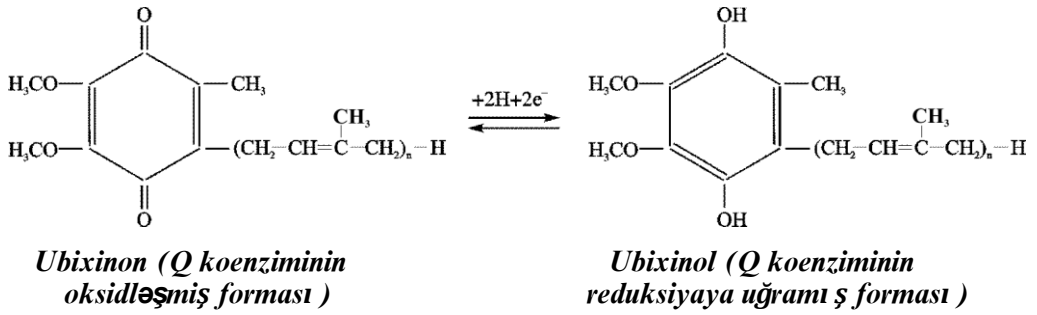
Lipamid (oksidləşmiş forma)



Lipamid (reduksiyaya uğramış forma)

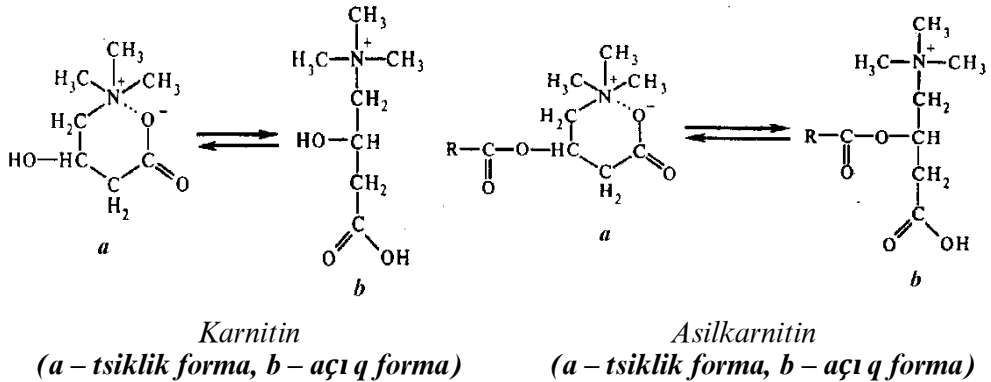
Müvafiq fermentlərin tərkibində olan lipoy turşusu hidrogen atomunun və turşu qalıqlarının (asetil və suksinil qalıqları) aralıq daşıyıcısı funksiyasına malikdir. Lipoy turşusunun başqa biokimyəvi proseslərdə də koferment kimi iştirak etdiyi haqqında ehtimallar vardır. Lakin bu proseslər kifayət qədər öyrənilməmişdir.

11. Xinon kofermentləri. Xinon törəmələrinin nümayəndələrindən ubixinonun (Q kofermenti) koferment funksiyasını heyvan və insan orqanizmi üçün böyük əhəmiyyəti vardır. Bitki toxumalarında isə ubixinonun funksiyasını onun analoqu olan plastoxinon həyata keçirir. Yuxarıda göstəriləndi kimi, müxtəlif bioloji mənbələrdən alınan ubixinonlar bir-birindən molekulun yan zəncirində olan izoprenoid qalıqlarının sayına görə fərqlənir. Hüceyrələrin mitoxondrilərində ubixinonun miqdarı xüsusilə çox olur. Lakin bu kofermentə endoplazmatik şəbəkədə və hüceyrə nüvəsində də rast gəlinir. Ubixinon biokimyəvi reaksiyalar zamanı asanlıqla reduksiyaya uğrayaraq, ubixinola çevrilir, oksidləşmə nəticəsində isə reduksiya zamanı molekula birləşən hidrogen atomları itirilir və yenidən ubixinon əmələ gəlir. Onun döner reaksiya vasitəsilə oksidləşmə və reduksiyası mitoxondrilərdə həyata keçən bioloji oksidləşmə prosesində proton (hidrogen) və elektronların daşınmasını aralıq mərhələlərindən birini təşkil edir (bitki xloroplastlarında bu funksiyanı plastoxinon yerinə yetirir):



Xinon törəmələrinin digər təbii formalarını n – E və K vitaminlərinin (tokoferollar və filloxionon) koferment funksiyası hələlik ətraflı öyrənilməyib. Lakin aşkar edilmişdir ki, filloxionon (K vitamini) qanın laxtalayıcı sisteminin bəzi zülal komponentlərinin (protrombin, proakselerin və s.) tərkibində α -karboksiqulutamin turşusu qalıqlarını n biosintezi prosesinin kofermentidir.

12. Karnitin. Vitaminəbənzər maddə olan karnitin (B_T vitamini) asil radikallarını n nəql edilməsində iştirak edən transferazaları n kofermentidir. Onun köməyi ilə asil radikalları (yəni sirkə turşusunun və irimolekullu üzvi turşularını qalıqları) bioloji membranlardan (xüsusən mitoxondrilərin lipid təbəqəsindən) keçirilir. Hüceyrələrdə karnitinin açığı və tsiklik formaları na təsadüf edilir.

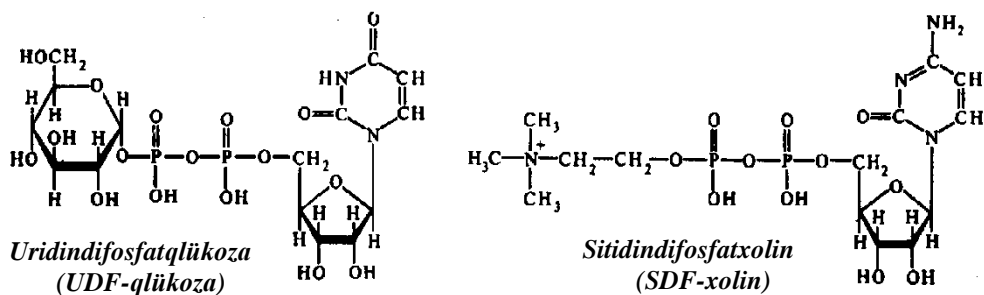


Asil radikalları (R-CO-) karnitin molekulunda β -karbon atomu ilə rabitədə olan hidrosil qrupu ilə mürəkkəb efir rabitəsi əmələ gətirir və asilkarnitin kompleksi şəklində bioloji membranlardan keçirilir. Karnitinin tsiklik forması lipidlərdə nisbətən asanlıqla həll olur. Buna görə belə hesab edilir ki, bioloji membranlardan məhz karnitinin tsiklik forması (və ya onun üzvi turşularla birləşməsi) keçə bilər.

2.2.4.2. Tərkibində vitamin olmayan kofermentlər

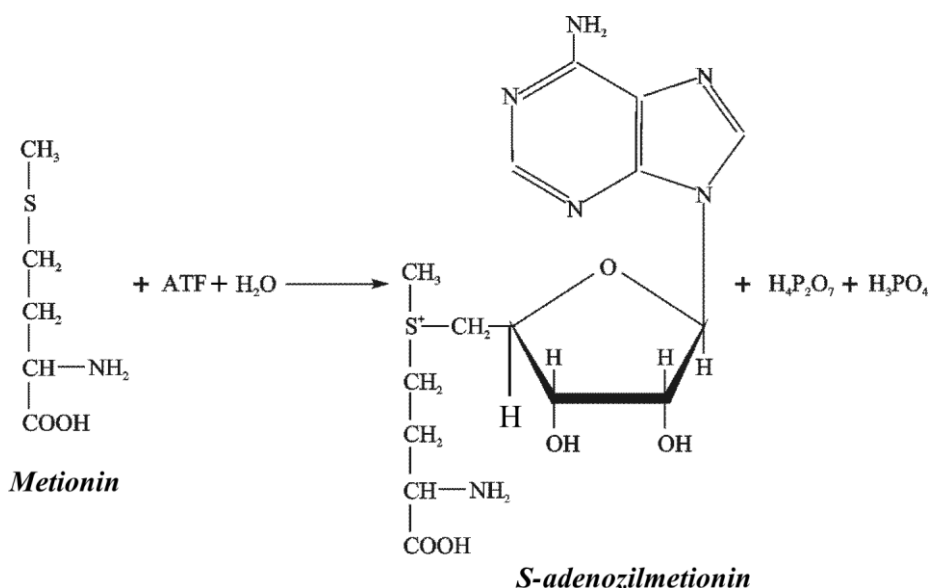
Nukleotid kofermentləri. Nukleotid strukturlu kofermentlərin bir hissəsinin (NAD, NADF, FAD, KoA) tərkibinə vitaminlər də daxildir. Vitamin törəməsi olmayan nukleotid kofermentlərinə molekulunun uc hissəsində yerləşən fosfat turşusu qalığı vasitəsilə müxtəlif substratlarla

birleşmiş nukleoziddifosfatlar və nukleozidmonofosfatlar aiddir. Nukleozidlərin bütün geniş yayılmış növlərinin koferment funksiyasına malik olan törəmələrinə təsadüf edilir; bunlar adenozin, qanozin, sitidin, uridin və timidin nukleotidlərinin törəmələri olmaqla, 5 qrupa bölünür; hər bir qrupa daxil olan müxtəlif kofermentlər isə bir-birindən birləşdiyi substrata görə fərqlənir. Onların tərkibində spirt, monosaxarid, amin turşusu, lipid və qeyri-üzvi maddə qalıqları ola bilər. İndiyə qədər 60-dan artıq nukleotid kofermenti aşkar edilmişdir. Bunlar arasında nukleoziddifosfatların monosaxaridlərlə və uron turşuları ilə birləşmələri (məsələn, uridindifosfatqlükoza, uridindifosfatqlükuron turşusu) xüsusilə geniş yayılmışdır. Aşağıda nukleotid kofermentlərinin geniş yayılmış növlərindən ikisinin struktur formulu təsvir edilir:



Nukleoziddifosfatşəkərlər oliqo və polisaxaridlərin biosintezi prosesində iştirak edən qlikoziltransferazaların kofermentləridir. Yuxarıda struktur formulu verilmiş SDF-xolin isə müvafiq transferazaların katalizatorluğu şəraitində lesitinlərin və asetilxolinin sintezinə sərf edilə bilər.

Nukleoziddifosfatlardan başqa, nukleozidmonofosfatların da koferment birləşmələri ola bilər (məsələn, SMF-sial turşusu); nukleozidtrifosfatlar (ATF, QTF, STF, UTF, TTF) isə sərbəst şəkildə fosfotransferazaların kofermentləridir. Yəni fosfotransferazalar nukleozidtrifosfat molekullarında olan fosfat turşusu qalıqlarını digər substratların molekullarına keçirməklə, onların aktiv formalarını əmələ gətirirlər. Fosfat və ya pirofosfat turşusu qalıqlarını itirərək, nukleoziddifosfata çevrilmiş nukleozidtrifosfat isə sonralar katabolizm prosesində yaranan enerji sayəsində yenidən fosfat turşusu qalıqları ilə birləşib, öz əvvəlki vəziyyətini bərpa edə bilər. Bəzi hallarda substrat nukleozidtrifosfat molekullarının nukleozid qalığı ilə birləşir. Məsələn, metioninlə, ATF-in qarşılıqlı təsiri nəticəsində S-adenozilmetionin (metioninin «aktiv» forması) əmələ gəlir:



Nukleotid kofermentlərinin iştirakı ilə gedən reaksiyaları 2 qrupa bölmək olar. Bu reaksiyaların bir qrupunda koferment molekulunun tərkibində birləşmə şəklində olan substrat müxtəlif dəyişikliklərə uğrayır. Məsələn, UDF-qalaktoza stereoizomerləşmə reaksiyasına məruz qalıb, UDF-qlükozaya çevrilir və ya UDF-lə birləşmiş qlükoza molekulunun 6-cı karbon atomunun oksidləşməsi nəticəsində UDF-qlükuron turşusu əmələ gəlir və s.

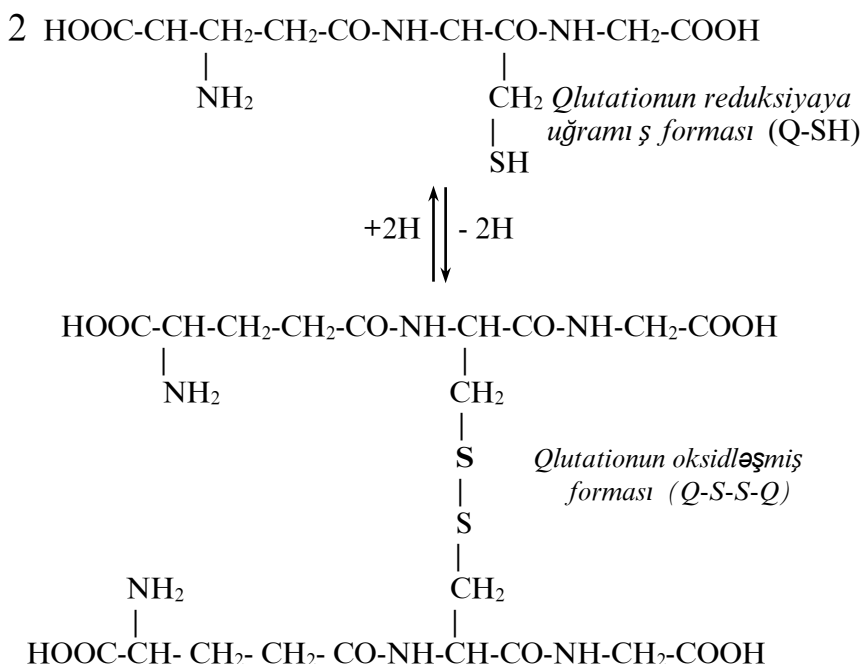
Nukleotid kofermentlərinin iştirak etdiyi biokimyəvi reaksiyaların ikinci qrupunda koferment kimyəvi radikalların bir molekuldan digərinə keçirilməsi zamanı substratların donoru kimi iştirak edir. Bu zaman kofermentlə substrat arasındakı fosfofir rabitəsi qırılır və müxtəlif maddələr sintez edilir. Məsələn, UDF-qlükoza qlikogenin biosintezində qlükozanın donoru kimi iştirak edir; qaraciyər hüceyrələrində müxtəlif zəhərli maddələrin (məsələn, bilirubin) zərərsizləşdirilməsi prosesində UDF-qlükuron turşusu qlükuron turşusu qalıqlarının donoru funksiyasını yerinə yetirir; xolinofatidlərin (lesitinlər) sintezi zamanı xolin qalıqlarının donoru funksiyasını SDF-xolin yerinə yetirir.

2. Monosaxaridlərin fosfat efirləri. Monosaxaridlərin fosfat efirlərinin bəzi növləri koferment xassəsinə malikdir. Məsələn, qlükoza-6-fosfatı n fruktoza-6-fosfata çevrilməsi ilə nəticələnən reaksiyada iştirak edən qlükoza-6-fosfatizomerazanın fəallığı mühitdə olan koferment funksiyalı qlükoza-1,6-difosfatın miqdarından asılıdır. 3-fosfoqliserin turşusunun 2-fosfoqliserin turşusuna (və əksinə) çevrilməsi ilə nəticələnən biokimyəvi reaksiyanı kataliz edən fosfoqliseratmutaza fermentinin aktiv mərkəzinə koferment funksiyası daşıyan 2,3-difosfoqliserin turşusu daxil olur.

3. Metal-porfirin kofermentləri. Bu qrupa hem quruluşuna malik olan kofermentlər (sitoxromlar, katalaza, peroksidaza, laktatdehidrogenaza, manitoldehidrogenaza, triptofanoksidgenaza və b.) və bitkilərdə fotosintez prosesində iştirak edən xlorofillər aiddir. Bu kofermentlər müxtəlif protoporfirin törəmələrinin metal ionları ilə kompleks birləşmələridir; sitoxrom sistemi kofermentlərinin molekulunda porfirin törəmələrindən

əlavə, Fe²⁺, xlorofillərin molekulunda isə Mg²⁺ ionları olur. Adları ndan məlum olduğu kimi, metal və porfirin komplekslərindən ibarət olan kofermentlər oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarını kataliz edən ferment sistemlərinin fəallaşdırıcı amilləridir.

4. Qlutation. Qlutation kimyəvi strukturuna görə kofermentlərin yuxarıda nəzərdən keçirilən bütün növlərindən fərqlənir: oliqopeptidlərin nümayəndəsi olan qlutationun tərkibinə qlutamin, sistein və qlisin amin turşuları daxildir. Qlutation molekulunun əsas funksional hissəsi sistein qalığında olan sulfhidril qrupudur. Qlutationun sulfhidril qrupu fermentativ və qeyri-fermentativ (zəif oksidləşdiricilərin təsiri nəticəsində) üsulla asanlıqla oksidləşir. Bu zaman qlutationun disulfid forması (oksidləşmiş forma) əmələ gəlir. Bu reaksiyanın dönerliyi fəallığı qlutationdan asılı olan fermentlərin təsir mexanizminin əsasını təşkil edir.



Qlutation insan və heyvan toxumalarında olan bir sıra oksid-reduktaza tipli fermentlərin (qlutationperoksidaza, qlutationreduktaza, qlutationdehidrogenaza və b.) kofermentidir.

2.2.4.3. Metal ionları ndan ibarət olan prostetik qruplar və metallı fermentlər

Metal ionları ilə kompleks şəklində fəaliyyət göstərən fermentlərə metallı fermentlər deyilir. Canlı təbiətdə yayılmış fermentlərin 1/4 hissəsinə qədərinin fəallığı müxtəlif metallardan az və ya çox dərəcədə asılıdır; yəni fermentin fəallığında metalların rolu müxtəlif ola bilər. Fermentin zülal hissəsinin metalla rabitəsinin möhkəmliyindən asılı olaraq, metallı fermentlərin 2 qrupu ayrılmalıdır:

1. Metalların köməyi ilə aktivləşən fermentlər. Bunların tərkibində olan metal fermentlə zəif birləşir; təmizlənmə zamanı zülaldan qismən və ya tamamilə ayrılır. Belə fermentlərin fəallığı metaldan tam

asılı olmur; yəni metal ionu bu fermentləri aktivləşdirir, lakin bu fermentlər metal ionu olmadı qda da katalitik təsir göstərə bilər.

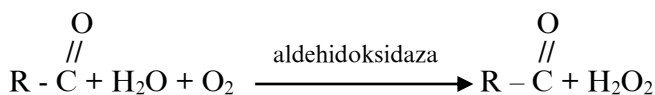
2. Həqiqi metallı fermentlər. Bunların molekullarında apoferment metalla möhkəm birləşir, təmizlənmə zamanı ayrılır. Yəni metal bu fermentlər üçün həqiqi kofaktor funksiyası daşıyır; belə fermentlər müvafiq metal olmadan katalitik fəallıq göstərmir.

Ferment molekullarının aktiv mərkəzlərində olan metal ionları kataliz prosesində iştirak edə bilər, fermentlə substrat arasında körpücük rolu oynayır və bəzən ferment-koferment kompleksinin əmələ gəlməsində iştirak edir. Fermentin aktiv mərkəzindən kənar hissədə yerləşən metal ionları isə metalloprotein molekulunun üçüncü və dördüncü quruluşunun formalaşmasına şərait yaradır.

Hazırkı dövrdə həqiqi metallı fermentlər qrupuna aid olan 100-dən artıq ferment növü məlumdur. Fermentlərin tərkibində dəmir, sink, mis və molibden kimi metallara daha çox təsadüf edilir. Metal ionları fermenti təşkil edən zülal molekulunun müəyyən kimyəvi qrupları ilə koordinasiya əlaqəsinə girərək, kompleks birləşmələr əmələ gətirir. Bu qruplara liqandlar deyilir. Məsələn, Fe^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} -ionları azotlu liqandlarla xüsusən möhkəm birləşə bilər. Bundan əlavə, metal ionları kükürdlə (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} və b.), fosfat və karboksil qrupları ilə (Ca^{2+} və Mg^{2+} ionları) birləşə bilər.

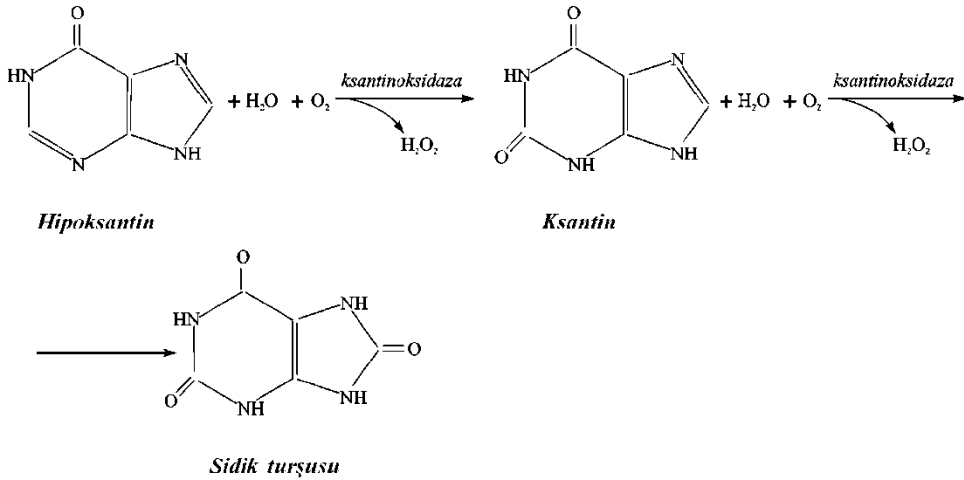
Metal ionlarına müxtəlif xarakterli fermentlərin tərkibində rast gəlinir. Oksidləşmə-reduksiya proseslərinin fermentləri arasında metallı fermentlər daha çoxdur. Ferment molekulunun aktiv mərkəzində metal ionu ya bilavasitə apofermentlə birləşmiş vəziyyətdə, ya da başqa bir üzvi birləşmənin tərkibində olur. Məsələn, sitoxromoksidaza molekulunda dəmir ionu apofermentə həmin tərkibində birləşir. Oksid-reduktaza tipli fermentlərin tərkibində dəyişkən valentliyə malik metallara (dəmir, mis, kobalt və b.) daha çox rast gəlinir. Bu fermentlərin apoferment hissəsinin substratın oksidləşməsində iştirak etməyən sahələrində sabit valentli metal ionları da ola bilər. Hidrolaza tipli metalloproteidlərin tərkibində isə, bir qayda olaraq, sabit valentli metal ionları (kalsium, sink, maqnezium) olur. Məsələn, nişastanı hidroliz yolu ilə parçalayan α -amilaza fermentinin və lipidlərin hidroliz reaksiyasının katalizatoru olan lipaza fermentinin aktiv mərkəzinə Ca^{2+} ionları daxildir, dipeptidaza və karboksipeptidaza fermentlərinin fəallığı isə Zn^{2+} ionlarından asılıdır. Nadir hallarda bəzi hidrolazaların tərkibində dəyişkən valentli metallara da rast gəlinir (məsələn, xoleinesterazanın tərkibində manqan olur).

Bəzi mürəkkəb zülal təbiətli fermentlərin tərkibində üzvi birləşmədən ibarət kofermentlə yanaşı, bir və ya bir neçə növ metal ola bilər. Məsələn, aldehidoksidaza və ksantinoksidaza fermentlərinin aktiv mərkəzinə koferment funksiyası daşıyan FAD daxildir. Lakin bu fermentlərin tərkibində dəmir və molibden ionları da olur. Bunlardan birincisi aldehidləri molekulyar oksigendən istifadə edilməklə, üzvi turşulara çevirən fermentdir.





İkinci ferment (ksantinoksidaza) isə purin əsaslarını katabolizmi zamanı orqanizmdə əmələ gələn hipoksantini ksantinə, sonuncunu isə sidik turşusuna çevirir (bu reaksiyalar haqqında kitabın II cildində ətraflı məlumat verilmişdir).



Ksantinoksidaza dimer quruluşlu mürəkkəb zülaldır; molekül kütləsi təxminən 275 minə bərabər olan bu fermentin tərkibinə iki molekül FAD, səkkiz dəmir atomu və iki molibden atomu daxildir. Onun tərkibindəki dəmir atomları apofermentlə sis-konfiruqarasiyada olan –SH qrupları vasitəsilə birləşir. Beləliklə, ksantinoksidaza dəmirli, molibdenli və kükürlü flavoproteindir; aldehidoksidaza fermenti strukturuna görə ksantinoksidazaya oxşardır. Bunlardan əlavə, suksinatdehidrogenaza, bitkilərin nitratreduktazası və nitritreduktaza fermentləri də kükürlü və dəmirli flavoproteinlərdir.

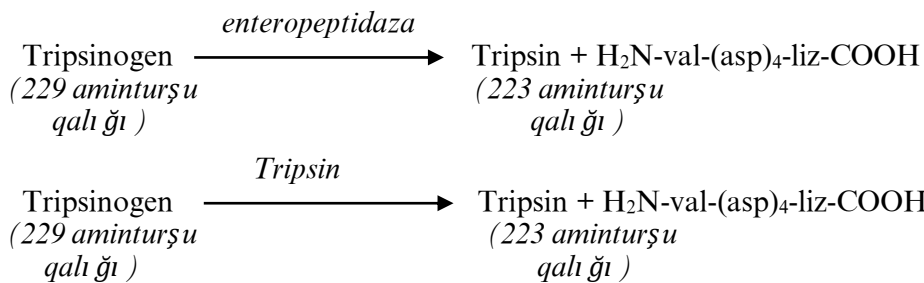
Qeyd etmək lazımdır ki, tərkibinə metal daxil olan fermentlərin normal funksiyası üçün əksəriyyəti mikroelementlər qrupuna daxil olan fəallaşdırıcı metalların həzm sistemi vasitəsilə orqanizmə normal səviyyədə daxil olmasını böyük əhəmiyyəti vardır. Onların miqdarının azlığı müvafiq fermentlərin yüksək dərəcədə fəal olması sayəsində müəyyən hədd daxilində kompensasiya edilə bilər. Bəzən isə mikroelementlərin yüksək dozaları orqanizmdə müəyyən fermentlərin fəallığına artıqlığı ilə əlaqədar olan patoloji proseslər törədə bilər. Məsələn, məlumdur ki, şirin su hövzələrində molibdenin miqdarı normadan artıq olan yaşayış məntəqələrinin əhalisi arasında podaqra xəstəliyinin rastgəlmə faizi yüksək olur. Bu, ksantinoksidaza fermentinin yüksək fəallığı nəticəsində orqanizmdə artıq miqdarda sidik turşusu əmələ gəlməsi ilə izah edilir (podaqra – sidik turşusu duzlarını toxumalara çökməsi ilə əlaqədar olan xəstəlikdir).

2.2.5. PROFERMENTLƏR (ZİMOGENLƏR)

Bir sıra fermentlər sintez edildikdən sonra hüceyrədənkənar mühitə (borulu orqanlar, qan, limfa) sekresiya edilir və yalnız bundan sonra fəaliyyət göstərməyə başlayırlar. Belə fermentlərin hüceyrədaxili mühitdə sintez edilən ilkin formaları qeyri-aktiv olur. Bunlara profermentlər (və ya zimogenlər) deyilir. Məsələn, həzm sisteminin əsas proteolitik fermentlərindən olan pepsin, tripsin və ximotripsin müvafiq vəzilərdən qeyri-aktiv formada sekresiya edilir. Bunların qeyri-aktiv formaları müvafiq olaraq, pepsinogen, tripsinogen və ximotripsinogen adlanır. Mədənin selikli qişa hüceyrələrində sintez edilən pepsinogen mədə şirəsinin tərkibində olan xlorid turşusunun təsiri altında aktiv formaya – pepsinə çevrilir. Adı çəkilən digər iki fermentin profermentləri isə mədəaltı vəzidə sintez edilir.

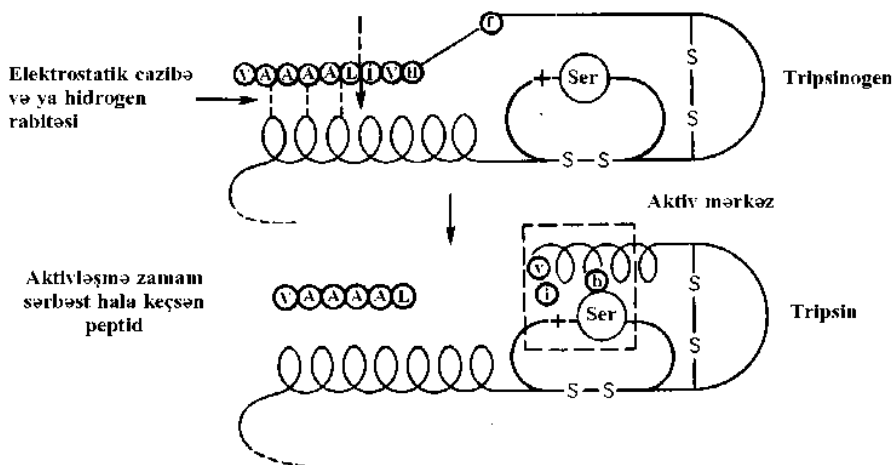
Aktivləşmə prosesində profermentlərin ilkin strukturu dəyişikliyə uğrayır və eyni zamanda polipeptidin fəza konfigurasiyasında da dəyişiklik baş verir. Məsələn, molekul zəncirinə 229 aminturşu qalığı daxil olan tripsinogen aktivləşmə prosesində polipeptid zəncirinin N-terminal ucunda yerləşən 6 aminturşu qalığından ibarət bir hissəsini [val-(asp)₄-liz] itirir və molekuluna 223 aminturşu qalığı daxil olan aktiv ferment (tripsin) əmələ gəlir. Bu proses bağırısağının selikli qişa hüceyrələrinin hazırladığı enteropeptidaza (enterokinaza) fermentinin katalizatorluğu şəraitində başlanır; növbəti mərhələlərdə isə aktiv tripsin də tripsinogenin qalan hissəsinin aktivləşdirilməsində iştirak edə bilər.

Aktivləşmə prosesində tripsinogen molekulunun N-terminal hissəsində 6-cı (lizin) və 7-ci (izoleysin) aminturşusu qalığı arasındakı peptid rabitəsi hidroliz olunur (şəkil 2.1.).



İnsanın və məməli heyvanlarının əksəriyyətinin mədəaltı vəzində 2 növ ximotripsinogen (A və B) sintez edilir. Bunlar bir-birindən fiziki-kimyəvi xassələrinə görə fərqlənir. Ximotripsin onikibarmaq bağırısaqda tripsinin təsiri nəticəsində aktivləşir. Ximotripsinogen A-nın aktivləşməsi zamanı bir-birindən kristalları nın formasına, həllolma qabiliyyətinə və molekul çəkisinə görə fərqlənən bir neçə növ (π , δ , α , β , γ) ferment əmələ gələ bilər. Fermentin əsas forması olan A ximotripsininin molekul quruluşu nisbətən ətraflı öyrənilmişdir. B ximotripsini molekulunun ölçüsünə, fəallaşma mexanizminə və substrat spesifikliyinə görə A ximotripsininə oxşardır. Sabit A ximotripsininin aktiv formasının əmələ gəlməsi ikimərhələli prosesdir. Birinci mərhələdə 245 aminturşu qalığından ibarət olan A ximotripsinogeni molekulundan tripsinin katalizatorluğu şəraitində tərkibinə 15 aminturşu qalığı daxil olan bir peptid zənciri ayrılır və molekulunda 5 ədəd disulfid rabitəsi olan π -ximotripsin əmələ gəlir. Bundan sonra π -ximotripsin molekuları ndan biri

digərinə hidrolitik təsir göstərir. Bu zaman π -ximotripsin molekulunda 4 ədəd peptid rabitəsi parçalanır və molekuldan 2 ədəd dipeptid (seril-arginin, treonil-asparagin) ayrılır. Nəticədə molekulu 1 ədəd polipeptid zəncirindən ibarət olan ximotripsinogendən molekuluna disulfid körpüçükləri vasitəsilə bir-birinə birləşmiş 3 polipeptid zənciri daxil olan α -ximotripsin əmələ gəlir (onun molekulunda olan 5 disulfid körpüçüyündən 2-si peptid zəncirlərinin bir-birinə birləşməsinə sərf edilir; qalan 3 disulfid körpüçüyü isə ximotripsin molekulunun fəza konfirqurasiyasını n formalaşmasında iştirak edir; nəticədə aktiv α -ximotripsin əmələ gəlir.



Şəkil. 2.1. Tripsinin aktivləşməsi (sxem)

Profermentlərin molekullarında substratla birləşmək və ona katalitik təsir göstərmək qabiliyyətinə malik olan kimyəvi radikallar olsa da, onların polipeptid zəncirindəki mövqeyi fermentin aktiv mərkəzinin strukturuna müvafiq şəkildə olmur. Proferment molekulundan bir və ya bir neçə peptid rabitəsinin parçalanması bütün molekulda olan funksional qruplar arasındakı əlaqələrin dəyişməsinə və yenilənmiş tərzdə qurulmasına səbəb olur. Bu zaman aktiv mərkəzi təşkil edən funksional qruplar kataliz prosesinin optimal səviyyəsinə müvafiq gələn vəziyyətə düşür. Beləliklə, proferment molekulunda aktiv mərkəz üçün lazım gələn funksional qruplar olsa da, onların lokalizasiyası kataliz proseslərinin gedişinə şərait yarada bilmir.

Fermentlərin qeyri-aktiv şəkildə (proferment formada) sintez edilməsinin onları hazırlayan hüceyrələrin mühafizəsi üçün böyük əhəmiyyəti vardır. Məsələn, tripsin və ximotripsin mədəlatı vəzi hüceyrələrində aktiv şəkildə sintez edilərsə, vəzi hüceyrələrinin digər zülalları həmin fermentlərin təsiri nəticəsində tezliklə parçalanar və hüceyrələr məhv ola bilər. Pankreatit (mədəaltı vəzinin iltihabı) xəstəliyinin inkişaf mexanizminin əsasını məhz mədəaltı vəzi şirəsində olan peptidazaların vaxtından əvvəl (vəzinin daxilində) aktivləşməsi təşkil edir.

Fermentlərin qeyri-aktiv şəkildə sintez edilməsi və orqanizmin tələbatına müvafiq gələn vaxtda aktivləşməsi qanın damar daxilində maye

halında qalmasını və damarlar zədələndikdə

laxtalanaraq, zədə sahəsinə

tıxanmasını da əsasını təşkil edir.

Məlumdur ki, qanın laxtalanmasını əsasını fibrinogenin

fibrinə çevrilməsi təşkil edir. Bu prosesin

katalizatoru olan trombin

qanın tərkibində qeyri-aktiv (protrombin) şəkildə

olur. Protrombinin trombinə çevrilməsi Ca^{2+} ionlarını və laxtalanma

amilləri adlanan zülali maddələrin iştirakı şəraitində həyata keçən çox-

mərhələli prosesdir. Bu sistemin qeyri-aktiv olması sayəsində qan damar

daxilində maye halını mühafizə edir. Qanın tərkibində əsas funksiyası

damar daxilində əmələ gələn fibrini əritməkdən ibarət olan fibrinolizin

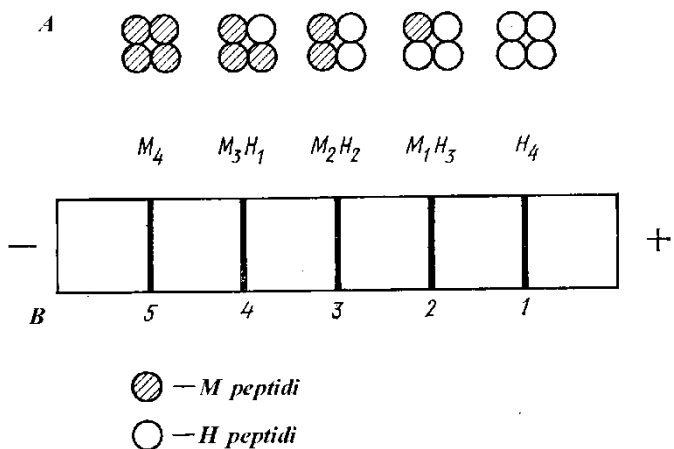
(plazmin) adlanan ferment də vardır. Fibrinolizin zülal molekullarında

lizil-arginin və lizil-lizin rabitələrini hidroliz edən spesifik fermentdir. Bu

fermentin əsas spesifik substratları fibrin və fibrinogenidir. Fibrinolizin

qan plazmasını tərkibində qeyri-aktiv şəkildə olur. Onun qeyri-aktiv

formasını plazminogen (fibrinolizinogen) adlanır.



Şəkil 2.2. Laktatdehidrogenazanın izofermentləri (A) və onların elektroforez zamanı bir-birindən ayrılması (B)

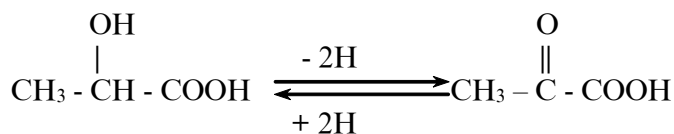
2.2.6. FERMENTLƏRİN MÜXTƏLİF MOLEKULAR FORMALARI VƏ IZOFERMENTLƏR

1957-ci ilə qədər belə hesab edilirdi ki, orqanizmdə hər hansı bir biokimyəvi reaksiyanı kataliz edən fermentin bütün molekulaları bir-birinin eynidir. Məhz həmin ildə əvvəl Vezell və Birn (Vesell, Bearn) və onlardan bir neçə ay sonra Viland və Pfleyderer (Wealand, Pflaiderer) fermentlərin müxtəlif molekulyar formalarını olduğunu aşkar etdilər. Onların tədqiqatlarından aydın olmuşdur ki, laktatdehidrogenazanın elektroforetik müthərrikliyinə görə bir-birindən fərqlənən 5 forması vardır. İndiyə qədər məlum olan fermentlərin 100-dən artığını müxtəlif molekulyar formaları aşkar edilmişdir.

Yuxarıda göstəriləni kimi, müxtəlif molekulyar formada təsadüf edilən fermentlərin ilk dəfə aşkarçıları olan və ən ətraflı öyrənilən növü laktatdehidrogenazadır. 1959-cü ildə bu fermentin müxtəlif formalarını ifadə etmək üçün «izozim» termini təklif edilmişdir (Market, Möller). Ədəbiyyatda həmin terminin sinonimi olan «izoferment» terminindən istifadə edilir.

Izofermentlər bir-birindən dördüncü strukturuna (yəni ferment molekuluna daxil olan polipeptid zəncirlərinin xarakterinə və sayına), elektroforetik müthərrikliyinə, substrata qarşı həssaslığına, optimal

pH-na, hüceyrə orqanoidlərindəki lokalizasiyasına, kofermentlərə qarşı spesifikliyinə və b. xassələrinə görə fərqlənə bilər. Məsələn, laktatdehidrogenazanın məlum olan bütün izofermentlərinin molekül kütləsi eynidir (134 min) və onlar nisbi molekül kütləsi 33500 olan 4 struktur vahidindən (polipeptid zəncirindən) ibarətdir. Lakin molekül kütlələrinin eyni olması baxmayaraq, bu polipeptid zəncirləri bir-birindən aminturşu qalıqlarını n ardıcılığında olan kiçik variasiyalara görə fərqlənir. Bu polipeptidlər hansı hüceyrələrdə daha geniş yayılmasından asılı olaraq, M və H hərfləri ilə işarə edilir (ingiliscə «muscle» – «əzələ» və «heart» – «ürək» sözlərinin ilk hərfləri). Bu polipeptid zəncirlərinin sintezi müxtəlif genlərdə kodlaşdırılmışdır. Onlar təklikdə fermentativ aktiviyə malik olmur, yalnız tetramer quruluş əldə etdikdən sonra katalitik fəaliyyət göstərə bilirlər. Laktatdehidrogenazanın izomerləri bir-birindən tetramer quruluşlu molekulda M və H polipeptidlərinin hansı nisbətdə olmasına görə fərqlənir. Adətən fermentin adı nı ixtisar edilmiş şəkildə (LDH – şəkildə), onun izofermentlərini isə sıraya nömrəsindən asılı olaraq LDH₁, LDH₂, LDH₃, LDH₄ və LDH₅ şəkildə ifadə edirlər. Fermentin 1-ci izomerinin molekulu 4 ədəd H polipeptidindən (H₄), 5-ci izomeri isə 4 ədəd M protomerindən ibarət olur. Müvafiq surətdə LDH₂ -nin peptid quruluşu M₁H₃, LDH₃-ün strukturu M₂H₂, LDH₄-ün quruluşu isə M₃H₁ -dir. Həm M, həm də H polipeptidlərinin tərkibində koferment funksiyasını NAD yerinə yetirir; M₄ tetrameri elektroforez zamanı anod qütbünə doğru ən az, H₄ tetrameri isə ən çox hərəkət edir (şəkil 2.2). Skelet əzələlərində tetramerlərdən-M₄-ün, ürək əzələsində isə -H₄-ün miqdarı daha çox olur. Ümumiyyətlə, M₄ (LDH₅) və M₃H₁ (LDH₄) enerji mənbəyi kimi qlikoliz prosesindən daha çox istifadə edilən toxumalarda (skelet əzələləri, rüçeym toxumaları və s.) xüsusilə geniş yayılmışdır, M₃H₁ (LDH₄) və H₄ (LDH₁) izofermentləri isə oksigenli mübadilənin daha intensiv getdiyi toxumalar (ürək əzələsi, sinir toxuması və s.) üçün səciyyəvidir. Məlumdur ki, laktatdehidrogenaza süd turşusunun piroüzüm turşusuna çevrilməsi ilə gedən dönr biokimyəvi reaksiyanın katalizatorudur:



Laktatdehidrogenazanın müxtəlif izofermentlərinin substrata qarşı həssaslığı bir-birindən fərqlənir; piroüzüm turşusunun yüksək konsentrasiyası LDH₁-i inaktivləşdirir. LDH₅-in fəallığı isə piroüzüm turşusunun qatılığı ilə mütənəsbidir. Izofermentlərin müxtəlif növlərini bir-birindən fərqləndirən əlamətlərə onların sintez edilmə üsulu, hüceyrə orqanoidlərinin hansı yerdə sintez edilməsi, substratla müvafiqliyi, kofermentinin növü və b. aiddir. Məsələn, malatdehidrogenaza və aspartatamin-transferaza fermentlərinin hər birinin 2 izofermentindən biri mitoxondrilərdə, digəri isə sitoplazmada olur; malatdehidrogenazanın izofermentləri NAD-a qarşı spesifikliyinə və inhibitorlara (məsələn, oksalat turşusuna) qarşı həssaslığına görə bir-birindən fərqlənir. İzositratdehidrogenaza və kreatinfosfokinaza fermentlərinin hər birinin

koferment spesifikliyinə (NAD və NADF) və hüceyrədəki lokalizasiyasına görə bir-birindən fərqlənən 2 izofermenti vardır; fəallığı NAD-dan asılı olan izositratdehidrogenaza mitoxondrilərdə, bu fermentlərin fəallığı NADF-dən asılı olan izofermenti isə həm mitoxondrilərdə, həm də sitoplazmada lokalizasiya edir.

Izofermentlərin müxtəlif formalarını bir-birindən ayırmaq üçün müxtəlif fiziki-kimyəvi tədqiqat üsullarından (elektroforez, adsorbsion və iondəyişdirici xromatografiya, gel-filtrasiya və s.) istifadə edilir. Bu üsullardan ən geniş istifadə ediləni poliakrilamid gəlində aparılan elektroforezdir (disk-elektroforez).

Fermentlərin növ müxtəlifliyinin əmələgəlmə mexanizmi və səbəbləri bir-birindən fərqlənir. Bunlar ya ferment sintezinin genetik kodlaşdırılması ilə, ya da epigenetik (translyasiyadan sonrakı) dəyişikliklərlə əlaqədar ola bilər. *Fermenti təşkil edən zülal molekulunun ilkin strukturunun genetik amillərlə əlaqədar fərqlənməsi nəticəsində molekulyar forması fərqli olan, lakin eyni biokimyəvi reaksiyanı kataliz edən fermentlərə izofermentlər deyilir.* Izoferment xassəsinə malik olan ferment zülallarını aşağıdakı qrupları ayırılır:

1. Genetik cəhətdən bir-birilə əlaqədar olmayan zülallar. Bunlar müxtəlif genlərin daşdığı informasiyalar sayəsində sintez edilir və adətən çoxhüceyrəli orqanizmlərdə ayrı-ayrı hüceyrə orqanoidlərində və ya müxtəlif toxumalarda lokalizasiya edir. Məsələn, malatdehidrogenaza və aspartatamin-transferazanın hər birinin izomerlərindən biri mitoxondrilərdə, digəri isə sitoplazmada lokalizasiya edir; qaraciyərdə və əzələlərdə piruvatkinaza, enolaza, fruktozadifosfaldolaza fermentlərinin müxtəlif izofermentləri olur.

2. İki və daha artıq polipeptid zəncirinin müxtəlif kombinasiyalı heteropolimerləri. LDH, alkoholdehidrogenaza, kreatinkinaza belə fermentlərə misal ola bilər. Bunları təşkil edən polipeptid zəncirinin hər birinin sintezi müəyyən bir gen vasitəsilə idarə edilir.

3. Bir zülalın müxtəlif genetik (allelomorf) variantları. Allelozimlər adlanan bu qrupa müəyyən bir fermentin sintezi haqqında informasiya daşıyan genlərə görə heteroziqot olan orqanizmlərdə rast gəlinən və molekulyar formasına (aminturşu ardıcılığına) görə bir-birindən fərqlənən izofermentlər daxildir. Spesifikliyinə görə fərqlənməyən mutant formalı fermentləri də bu qrupa aid etmək olar. İnsan orqanizmində qlükoza-6-fosfatdehidrogenazanın, adenzindezaminazanın və bir çox başqa fermentlərin allelozimlərinə təsadüf edilir.

Eyni bir fermentin genetik amillərdən asılı olmadan əmələ gələn müxtəlif molekulyar formaları izoferment hesab edilmir. Sadəcə olaraq, molekulyar formalarına görə fərqlənən belə fermentləri aşağıdakı qruplara bölmək olar:

1. Molekuluna müəyyən funksional radikalların birləşməsi və ya ondan bəzi hissələrin ayrılması nəticəsində fiziki-kimyəvi xassələrini dəyişmiş ferment növləri. Adətən belə dəyişikliklər fermentin katalitik fəallığını da dəyişməsinə səbəb

olur. Fosforilaza B-nin (passiv forma) fosforlaşma yolu ilə fosforilaza A-ya çevrilməsini buna misal göstərmək olar.

2. Fermenti təşkil edən bir növ polipeptid zəncirinin oliqomerləri. Fermentin müxtəlif molekulyar formaları eyni tərkibli polipeptid zəncirlərinin bir neçəsinin birləşərək, müxtəlif fəza strukturlu formalar əmələ gətirməsi nəticəsində yarana bilər. Bəzən belə monomerlər müxtəlif saylı oliqomer şəklində birləşsə də, fermentativ aktivliyini saxlayır. Məsələn, β -qlikozidazanın monomer, dimer, tetramer və oliqomer formaları katalitik aktivliyə malikdir. Qlutamatdehidrogenaza, xolinesteraza və bir sıra başqa fermentlərin də müxtəlif sayda oliqomerlərdən ibarət olan fəal formaları aşkar edilmişdir.

3. Eyni fermentin müxtəlif konformasiyaları (konformerlər). Bunlar eyni aminturşu ardıcılığına malik ferment molekulunun fərqli fəza strukturuna malik olan formalarıdır. Zülalın fəza strukturunda molekulun səthi ion yükünə malik hissəciklərinin sayca fərqli olması nəticəsində törənən müxtəliflik elektroforetik mütəhərriqliyin də fərqli olması ilə nəticələnir. Fermentlərin bütün allosterik modifikasiyaları da bu qrupa aiddir.

Fermentlərin müxtəlif molekulyar formalarını nın bioloji əhəmiyyəti tam aydın deyil. Güman edilir ki, hüceyrədaxili proseslərinin tənzimində izofermentlərin müəyyən rolu vardır. Görünür, izofermentlər orqanizmin xarici mühitə uyğunlaşmasında müəyyən rol oynayır və mübadilənin hər hansı bir toxuma növü üçün spesifik olan istiqamətinin formalaşmasında iştirak edirlər; buna görə də mübadilə proseslərində məhz istiqamətləndirici mövqe tutan fermentlərin əksəriyyətinin (laktatdehidrogenaza, malatdehidrogenaza, amintransferazalar, kreatinfosfokinaza, oksidləşmə fosforlaşmasını nın fermentləri və b.) izofermentləri vardır. Bəzən bir fermentin müxtəlif izofermentləri müəyyən bir döner biokimyəvi reaksiyanın birbaşa və ya əks-istiqamətdə gedişini kataliz edir (laktatdehidrogenazanın 1-ci və 5-ci izomerlərini buna misal göstərmək olar).

İnsan və heyvanların müxtəlif toxumalarını nın izoferment spektri kəmiyyət və keyfiyyət cəhətdən müxtəlif olsa da, çox vaxt spesifik göstəricilərlə təzahür edir. Bunun bir sıra xəstəliklərin diaqnostikası üçün böyük əhəmiyyəti vardır. Bəzi xəstəliklərin diaqnostikası, patogenezinin öyrənilməsi və aparılan müalicənin nəticələrinə nəzarət edilməsi zamanı izoferment spektrinin öyrənilməsi müəyyən bir fermentin ümumi aktivliyinin təyin edilməsinə nisbətən artıq əhəmiyyətə malik ola bilər. Bu baxımdan LDH-nin izoferment spektrinin öyrənilməsi xüsusilə əhəmiyyətlidir. Qanda LDH-nin ümumi aktivliyi qaraciyərin, ürəyin, skelet əzələlərinin, sümük iliyinin, böyrəklərin, mədəaltı vəzinin, ağciyərlərin və b. orqanların zədələnməsi zamanı arta bilər. Buna görə bəzən bu göstəricinin artmasını nın səbəbini aydınlaşdırmaq çətin olur. LDH-nin izoferment spektrinin müəyyənləşdirilməsi qanda fermentin fəallığı nın artımını nın hansı orqanın xəstəliyi ilə əlaqədar olduğunu aydınlaşdırmağa imkan verir. Məsələn, elektroforetik mütəhərriqliyi zəif olan LDH₅-in artması patoloji prosesin qaraciyərdə və ya əzələlərdə olduğunu göstərir; ürək əzələsinin zədələnməsi zamanı isə (məsələn,

miokard infarktı zamanı) elektroforetik mütəhərrikliliyi xüsusilə yüksək olan LDH₁ və LDH₂ fraksiyalarını n miqdarı artır (normal halda LDH-nin izoferment spektri LDH₂ > LDH₁ > LDH₃ > LDH₄ > LDH₅ düsturu ilə ifadə olunur).

Miokard infarktı xəstəliyi zamanı LDH-nin izoferment spektrinin dəyişiklikləri bu fermentin ümumi aktivliyinin dəyişməsinə nisbətən tez (xəstəliyin 3-4-cü saatlarında) təzahür edir və ümumi aktivlik normal səviyyəyə qayıtdıqdan sonra da uzun müddət davam edir.

Amintransferazaların izofermentlərinin təyin edilməsinin diaqnostik əhəmiyyəti vardır. Qaraciyərdə, ürək əzələsində və böyrəkdə aspartamintransferazanın (AsAT) ümumi aktivliyinin 79%-ə qədəri mitoxondrial, 21%-i isə sitoplazmatik fraksiyanın payına düşür. Infeksiyon hepatitin ağır gedişli formaları zamanı qan serumunda AsAT-ın 2 izofermenti aşkar edilir. Halbuki, normal şəraitdə qan serumunda bu izofermentlərdən yalnız biri olur.

Yuxarıda adı çəkilən fermentlərdən başqa, kreatinfosfokinazanın, malatdehidrogenazanın, qələvi fosfatazanın və bir sıra digər fermentlərin izoferment spektrinin öyrənilməsinin diaqnostik əhəmiyyəti vardır. Bunlardan bəzi irsi xəstəliklərin və degenerativ-destruktiv xarakterli patoloji proseslərin diaqnostikası məqsədilə istifadə edilir.

2.2.7. POLİFERMENT SİSTEMLƏRİ

Maddələr mübadiləsi ardıcıl biokimyəvi reaksiya zəncirlərindən ibarətdir. Hüceyrələrdə bu reaksiyaların ciddi ardıcılıqla getməsi ferment sistemlərinin fəaliyyəti sayəsində təmin edilir. Orqanizmdə metabolizmə uğradılan maddələrin bir-birilə əlaqədar olan biokimyəvi reaksiyalar bloku müxtəlif (çoxsaylı) fermentlərin katalizatorluğu şəraitində həyata keçir. Belə fermentlərin yığılmasına **poliferment sistemi** deyilir. Ferment sistemləri ayrılıqda götürülmüş fermentlərdən mütəşəkkilliyinə görə fərqlənir. Bunların mütəşəkkilliyinin 3 tipi ayırılır: struktur-funksional, funksional və qarışıq tiplər.

Struktur-funksional cəhətdən mütəşəkkil olan poliferment sistemlərində müəyyən funksiyaya malik olan fermentlər molekulyar rabitələr (fermentlə digər ferment arasında) vasitəsilə struktur əlaqələri yaradır. Bunun sayəsində mürəkkəb poliferment strukturları əmələ gəlir. α -Ketoturşuların (piroüzüm turşusu, α -ketoqlutar turşusu) dehidrogenazalarını belə ferment sistemlərinə misal göstərmək olar. Piroüzüm turşusunun oksidləşməklə karboksilsizləşməsi prosesini kataliz edən piruvatdehidrogenaza kompleksi mitoxondrilərin matriksində yerləşir və daxili membranın iç səthinə bitişmiş vəziyyətdə olur. Ümumi molekül kütləsi 4 milyon vahidə yaxın olan bu kompleks 3 növ fermentin birləşməsindən ibarətdir:

1) *piruvatdehidrogenaza*; 2) *dihidrolipoilasetiltransferaza* və 3) *dihidrolipoildehidrogenaza*. Kompleksin tərkibinə ümumi kütləsi $2,16 \cdot 10^6$ olan 24 molekül piruvatdehidrogenaza daxildir. Bundan əlavə, kompleksə 24 monomerdən (hər birinin molekül kütləsi 36000) ibarət dihidrolipoila-

setiltransferaza fermenti və ümumi kütləsi $0,66 \cdot 10^6$ D olan 12 dihidro-lipoiltransferaza molekulu daxildir. Bu kompleks piroüzüm turşusunu ardıcıl dəyişikliklərə uğradaraq, sirkə turşusunun «aktiv» formasına (asetil KoA) çevirir.

Struktur-funksional mütəşəkilliyə malik ferment sistemlərinə daxil olan fermentlər bir-birindən çətinliklə ayrılır və onların bir-birindən ayrılması katalitik aktivliklərinin zəifləməsi (və ya tamamilə itirilməsi) ilə nəticələnir. Bu qrupa daxil olan fermentlərin bir hissəsi bioloji membranlarla bitişmiş vəziyyətdə olur və membran üzərində müəyyən ardıcılıqla düzülür. Tənəffüs sistemi fermentlərinin mitoxondrial membranlardakı zəncirşəkilli düzülüşü buna misal ola bilər.

Funksional cəhətdən mütəşəkkil olan ferment sistemləri struktur-funksional sistemlərdən qeyri-sabitliyinə və komponentlərinin bir-birindən asanlıqla ayrılmasına görə fərqlənir. Bu sistemin komponentləri bir-birilə metabolitlər vasitəsilə əlaqədar olur. Yəni bir fermentin kataliz etdiyi reaksiyanın məhsulu digəri üçün substrat olduğuna görə, birincinin aktiv mərkəzindən ikinciyə ötürülməklə, onlar arasında əlaqə yaranır. Qlükozanın katabolizmi (qlikoliz) prosesini kataliz edən fermentlər sistemi funksional cəhətdən mütəşəkkil olan sistemlərdən biridir. Bu prosesdə iştirak edən fermentlərin hamısı məhlulda olur və qlikolizin hər ardıcıl reaksiyası müəyyən bir ferment vasitəsilə kataliz edilir; metabolitlər bu fermentlər arasında əlaqə yaranır. Qlikoliz prosesinin ardıcıl biokimyəvi reaksiyalar zəncirində iştirak edən fermentlərin fəaliyyəti arasında onların öz substratlarına müvafiqliyi sayəsində əlaqə yaranır: prosesin hər bir ardıcıl mərhələsinin məhsulu növbəti fermentativ reaksiyada substrat kimi iştirak edir. Metabolitlər bu yolla müxtəlif poliferment sistemləri arasında da əlaqə yarada bilər; katabolizmin aralıq məhsullarından toxumalarının tələbatına müvafiq gələn yeni birləşmələrin sintezi üçün istifadə edilməsi məhz belə əlaqələr sayəsində mümkün olur.

Poliferment sistemlərinin qarışıq tipi struktur-funksional və funksional mütəşəkilliyin kombinasiyasından ibarətdir. Bu tipi təşkil edən poliferment sistemində fermentlərin bir hissəsi arasında struktur bağlılığı olur, digər hissəsi isə həm bir-birilə, həm də struktur rabitəsində olan poliferment sistemi ilə əlaqəli fəaliyyət göstərir. Krebsin trikarbon turşuları dövrəsinin ardıcıl mərhələlərini kataliz edən poliferment sistemi qarışıq tipə aiddir: burada fermentlərin bir hissəsi struktur əlaqələri vasitəsilə α -ketoqlutaratdehidrogenaza fermentləri sistemində birləşmişdir, digər fermentlər isə həm adı çəkilən sistemlə, həm də bir-birilə metabolitlər vasitəsilə əlaqədarlır.

2.2.8. FERMENTLƏRİN HÜCEYRƏ ORQANOİDLƏRİNİN, ORQAN VƏ TOXUMALARDA LOKALİZASİYANIN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Hər bir canlı hüceyrə müəyyən fermentlər yığılmışına malikdir. Belə hesab edilir ki, hər hüceyrədə 2000-ə yaxın ferment növü vardır, onların molekullarının sayı isə 10 minə yaxındır. Aydınadır ki, bu qədər fermentin eyni maye mühitində öz fəallığını mühafizə etməsi qeyri-mümkündür. Buna hüceyrə daxilində hər bir ferment qrupunun müəyyən orqanoidin (kompartimentin) daxilində yerləşməsi şərait yaradır. Fermentlərin hüceyrədaxili lokalizasiyası hüceyrədaxili orqanoidlərin funksiyalarından asılıdır. Müəyyən edilmişdir ki, qlikoliz prosesinin fermentləri sitoplazmada, limon turşusu dövrəninə iştirak edən fermentlər və üzvi turşuların β -oksidləşmə prosesinin fermentləri mitoxondrilərin matriksində, oksidləşmə ilə müşayiət edilən fosforlaşma prosesinin fermentləri mitoxondrilərin daxili membranında lokalizasiya edir. Ornitin dövrəni fermentlərinin bir qismi (ornitin-karbamiltransferaza, karbamatkinazanın çox hissəsi) mitoxondrilərdə, digər qismi isə (argininsuksinat-sintetaza, argininsuksinat-liaza) sitoplazmada olur. Nüklein turşularının sintezində iştirak edən fermentlər (DNT-polimeraza, RNT-polimeraza və b.) nüvədə toplanır; lizosomlar hidrolitik xassəli fermentlərlə xüsusilə zəngin olur.

Hüceyrələrə daxil olmuş çox irimolekullu maddələr və mikroorqanizmlər lizosomlarda «həzm edilməklə» zərərsizləşdirilir. Bu zaman əvvəlcə həmin maddələr faqositar qovuquqla əhatə edilir (faqosom), sonra isə bu qovuquqlar lizosomlarla birləşir. Əmələ gəlmiş «faqolizosom» qovuquğunda olan lizosom fermentləri yad cismi əridir. Bu fermentlərin hüceyrələrdə olan başqa maddələrdən və orqanoidlərdən membran vasitəsilə ayrılması sayəsində hüceyrələrin tamlığı mühafizə edilir. Lakin hüceyrələrdə nekroz (hüceyrə ölümü) baş verdikdə lizosom fermentləri sitoplazmaya keçərək əsas hüceyrə komponentlərinin hidrolitik parçalanmasına səbəb olurlar. Buna nekrotik autoliz deyilir. Çoxhüceyrəli orqanizmlərin bir sıra hüceyrələrində lizosom olmur; leykositlərdə onların miqdarı xüsusilə çox olur.

Fermentlərin bu və ya digər orqanda lokalizasiyasını müəyyənləşdirmək üçün histokimyəvi tədqiqat üsullarından istifadə etmək olar. Bundan ötrü, dondurulmuş toxumanın nazik kəsiklərini müvafiq fermentin substratı olan mühitdə müəyyən müddət saxlayırlar. Bu zaman tədqiq edilən fermentin yerləşdiyi sahələrdə həmin fermentin kataliz etdiyi reaksiyanın substratı toplanır. Əgər bu məhlul xüsusi reaktivlər vasitəsilə rənglənersə və həll olmayan maddəyə çevrilərsə, fermentin lokalizasiyasını mikroskop vasitəsilə aşkar etməyə imkan yaranar. Orqanoidlərdə yerləşən fermentləri biokimyəvi üsulla tədqiq etmək üçün hüceyrələri əzib homogen kütlə halına salır və çox yüksək sürətlə sentrifugaladırmayolu ilə müxtəlif fraksiyalara ayırırlar. Bundan sonra hər bir fraksiyanın fermentativ aktivliyi ayrılıqda tədqiq edilir.

Müxtəlif toxuma və orqanlar bir-birindən ferment yığılmışına və fermentativ aktivliyə görə fərqlənir. İnsanın və məməli heyvanlarının bütün toxumalarında qlikoliz və trikarbon turşuları dövrəni proseslərinin

fermentləri vardır. Lakin bu fermentlərin fəallığına görə, müxtəlif toxumalar bir-birindən fərqlənir. Qlikoliz fermentlərinin və kreatinkinazanın aktivliyi skelet əzələlərində xüsusilə yüksək olur, qaraciyərdə ornitin dövranı fermentlərinin, mədəaltı vəzidə RNT-azanın, beyində qlutaminazanın, dalaqda β -qlukuronidazanın aktivliyi başqa toxumalardakı na nisbətən artıqdır. Bəzi fermentlərə isə yalnız müəyyən bir orqanda təsadüf edilir. Məsələn, karbamid dövranı fermentləri, arginaza və ornitinkarbamiltransferaza qaraciyər hüceyrələrində olur, prostat vəzi isə turş fosfataza fermenti ilə xüsusilə zəngindir. Toxumaların bu xüsusiyyətindən bəzi xəstəliklərin diaqnostikasında istifadə edilir. Qan serumunda hər hansı bir toxuma və ya orqan üçün spesifik olan fermentin fəallığını artırması (və ya normal halda qan serumunda olmayan fermentin aşkar edilməsi) müvafiq toxuma və ya orqanın zədələnməsi haqqında nəticə çıxarmağa imkan verir.

2.3. FERMENTLƏRİN NOMENKLATURASI VƏ TƏSNİFATI

Fermentlərin adları arasındakı uyğunsuzluğu aradan qaldırmaq və onları sistemləşdirmək üçün ilk dəfə 1898-ci ildə Dyuklo (E. Duclaux) cəhd göstərmişdir. Onun təklifinə görə, hər bir fermenti adlandırmaq üçün həmin fermentin təsir göstərdiyi substratın adına (və ya bu substratın adının bir hissəsinə) "aza" şəkilçisi əlavə edilməli, bundan əvvəl bir sıra həzm sistemi fermentlərinə verilmiş ənənəvi adlar isə (pepsin, tripsin və b.) saxlanılmalı idi. Lakin bu adlar özünü tam doğrultmadığına görə, XX əsrin birinci yarısında aşkar edilən bir sıra fermentlərin adlandırılması zamanı da Dyuklonun qaydasından kənar çıxarılmışdır (məsələn, rennin, lizosim, emulsin və s.). Yuxarıda izah edilən qaydanın əsas çatışmayan cəhəti bundan ibarətdir ki, orqanizmdə metabolizm proseslərinə uğradılan substratların əksəriyyətini müxtəlif istiqamətli dəyişikliklərə uğrada bilən çoxlu fermentlər vardır və belə hallarda müxtəlif fermentlərə eyni adlar verilməli olur. Buna görə XX əsrin birinci yarısından etibarən fermentlərə ad verilməkdə onları təsir göstərdiyi substratın adından, kataliz edilən reaksiyanın tipindən və "aza" şəkilçisindən istifadə edilmişdir. Məsələn, etil spirtindən 2 hidrogen atomunun ayrılması və asetalaldehyd əmələ gəlməsi ilə nəticələnən reaksiyanı kataliz edən fermentə **alkoholdehidrogenaza**, histidin molekulundan karboksil qrupunun ayrılması ilə nəticələnən reaksiyanın fermentinə **histidindekarboksilaza** adı verilmişdir. Yeni fermentlərin və yeni biokimyəvi reaksiya növlərinin aşkar edilməsi nəticəsində başqa ferment adları da meydana çıxmışdır. Bunlara oksidazalar, oksigenazalar, kinazalar, tiokinazalar, mutazalar, transaldolazalar, transketolazalar, fosforilazalar, fosfatazalar, dezaminazalar və b. aiddir.

XX əsrin ortalarında yeni kəşf edilən fermentlərin sayı ildən-ilə artırdı. 1961-ci ildə 900-dən artıq ferment növü məlum idi. Buna görə də onların öyrənilməsinə asanlaşdırılan, əlverişli nomenklatura və təsnifatı hazırlanması vacib idi. Bu problemdə olan qeyri-müəyyənliyə son

qoymaq məqsədilə Beynəlxalq Biokimyəçilər İttifaqının Baş Assambleyası 1955-ci ildə Brüsseldə keçirilən III Beynəlxalq Biokimyə Konqresində fermentlər üzrə Komissiya yaratmaq təklifi vermişdi. Konqresdə bəyənilib təsdiq edilən komissiya bir neçə il ərzində məlum olan fermentlərin sistemləşdirilməsi ilə məşğul olmuş və 1961-ci ilə qədər bu məsələyə həsr edilən 32 iclas keçirmişdir. Nəhayət, Komissiyanın hesabatı V Beynəlxalq Biokimyə Konqresində (Moskva, 1961) dinlənilmiş və Beynəlxalq Biokimyəçilər İttifaqının qərarı ilə işlədilmək üçün tövsiyə edilmişdir.

Yeni yaradılan təsnifata görə, bütün fermentlər kataliz etdikləri reaksiyalara görə 6 sinfə bölünür: 1. Oksid-reduktazalar; 2. Transferazalar; 3. Hidrolazalar; 4. Liqazalar; 5. İzomerazalar; 6. Liqazalar (sintetazalar).

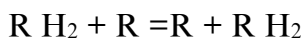
Beləliklə, bütün fermentativ reaksiyaların yuxarıda sadalanan siniflərin adlarına müvafiq gələn 6 tipi ayırmaq edilir. Hər bir ferment siniflərinin daxilində qruplar, hər qrupda isə yarımqruplar vardır. Müxtəlif ferment sistemlərindəki qrupların və hər bir qrupda olan yarımqrupun sayı bir-birindən fərqlidir. Siniflərin adları fermentativ reaksiyaların tiplərini ümumi şəkildə əks etdirir, qrup adlarında reaksiyanın xarakteri, substrat molekulunda dəyişikliyə uğrayan kimyəvi radikalın adının hesabına, bir qədər dəqiqləşdirilir; yarımqrup adlarında isə substratın dəyişikliyə uğrayan kimyəvi radikalının və ya akseptorun xarakterinin göstərilməsi sayəsində reaksiyada iştirak edən fermentin təsiri daha konkret şəkildə ifadə edilir.

Bu təsnifat üzrə fermentlərə verilən rəsmi adlar kifayət qədər mürəkkəb olduğuna görə, onların adı (işlək) adları da saxlanılmışdır. Məsələn, $ATF + \text{heksoza} = \text{heksoza-6-fosfat} + ADF$ tənliyi üzrə gedən biokimyəvi reaksiyanı kataliz edən fermentin rəsmi adı ATF: D-heksoza-6-fosfat transferazadır. Bu termin xeyli mürəkkəb olduğuna görə, həmin fermentin ümumi ad olan "heksokinaza" terminindən geniş istifadə edilir. Yuxarıdakı termindən görüldüyü kimi, iki substratın reaksiyasını kataliz edən fermentlərin rəsmi adlarında substratların adları arasında iki nöqtə işarəsi qoyulur. Əgər substrat fermentin təsiri altında eyni vaxtda 2 dəyişikliyə uğrayırsa, fermentin adında ikinci dəyişiklik mötərizə daxilində göstərilir. Məsələn, $\text{qlutamin} + \text{turşusu} + H_2O + NAD = \alpha\text{-ketoqlutar turşusu} + NH_3 + NAD-H_2$ tənliyi üzrə gedən reaksiyanın fermenti, "L-qlutamat: NAD-(deaminləşdirici) oksid-reduktaza" adlanır.

Aşağıda fermentlərin müxtəlif siniflərinin əsas əlamətləri haqqında məlumat veririk:

1. Oksid-reduktazalar – oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarını kataliz edən fermentlərdir. Oksid-reduktazalar 17 qrupa bölünür. Qrupların adları substrat molekulunda oksidləşmə-reduksiya reaksiyasına məruz qalan kimyəvi radikalın adı əks etdirir: *hidroksil qrupları na, aldehid və ya keton qrupları na, C-C rabitələrinə, amin qrupları na və b-na təsir göstərən oksidreduktazalar*. Oksidreduktazaların təsirinə məruz qalan substratlara hidrogen donoru kimi baxılır. Buna görə onların sistematik adları bu sxemlə ifadə edilir: **Hidrogen donoru: hidrogen akseptoru – oksidreduktaza**. Bu fermentlərin katalizatorluğu şəraitində

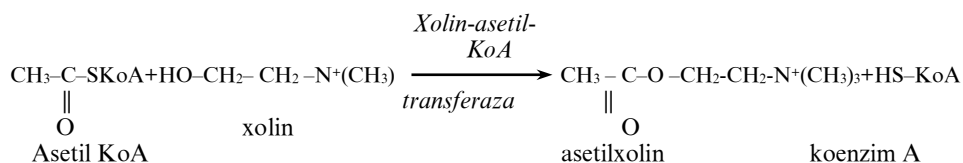
gedən reaksiyalar aşağıdakı ümumi tənliklə ifadə edilir:



Hidrogenin bir substratdan digərinə ötürülməsi ilə başa çatan reaksiyaların fermentlərinin ümumişlək adı isə **dehidrogenazlardır**; əgər reaksiyada iştirak edən donorun adı dəqiq müəyyənləşdirilməyibsə, belə reaksiyanı kataliz edən fermentə “reduktaza” adı verilir. Reaksiyada hidrogen akseptoru kimi molekulyar oksigen (O₂) iştirak edirsə, həmin reaksiyanın katalizatoru olan fermentə oksidaza deyilir. Oksigenin substrata birbaşa birləşməsi ilə nəticələnən reaksiyalarda iştirak edən fermentlər oksigenazalar, hidrogen atomlarını akseptoru kimi hidrogen-peroksiddən istifadə edilən reaksiyaların fermentləri isə peroksidazalar adlanır.

2. Transferazalar – müxtəlif kimyəvi radikalların bir substrat molekulundan digərinə keçirilməsi ilə nəticələnən reaksiyaların katalizatorlarıdır. Bu reaksiyalarda kimyəvi radikalı verən substrat **donor**, onu qəbul edən substrat isə **akseptor** adlanır. Bu fermentlər daşıdıqları kimyəvi radikalın növünə görə 8 qrupa bölünürlər: metiltransferazalar, aldehid və keton qruplarını transferazaları (bunlara, müvafiq olaraq, *transaldolaza* və *transketolaza* deyilir), asiltransferazalar, qlikoziltransferazalar, amintransferazalar və s. Bu reaksiyaları kataliz edən fermentlərin ümumişlək adları *akseptor-nəql edilən kimyəvi qrup-transferaza* və ya *donor-nəql edilən kimyəvi qrup-transferaza* sxemləri üzrə qurulur. Məsələn, amin qrupunu asparagin turşusu molekulundan α-ketoqlutar turşusu molekuluna keçirən fermentin işlək adı aspartatamintransferaza, sistematik adı isə L-aspartat-α-ketoqlutaratamintransferazadır.

Çox vaxt transferaza reaksiyalarında donor funksiyasını nəql edilən kimyəvi qrupla birləşmiş koferment daşıyır. Xolinasetiltransferazanın katalizatorluğu ilə gedən reaksiyada asetil KoA-nın (koferment A-nın sirkə turşusu ilə birləşməsi) iştirakını buna misal göstərmək olar:



3. Hidrolazalar – molekul daxili rabitələrin hidrolitik yolla parçalanması ilə nəticələnən reaksiyaları kataliz edən fermentlərdir. Bu fermentlərin katalizatorluğu şəraitində həyata keçən reaksiyaları aşağıdakı ümumi sxemlə ifadə etmək olar:



Həzm sisteminin fermentləri və lizosomlarda olan fermentlərin əksəriyyəti hidrolazalar qrupuna aiddir. Onlara başqa hüceyrə

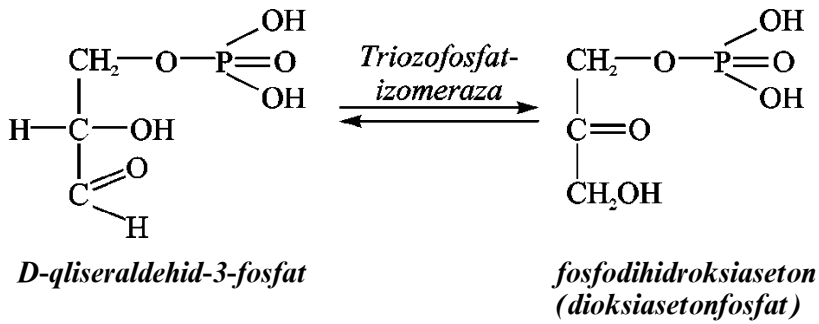
orqanoidlərində də təsadüf edilir. Bu fermentlər irimolekullu birləşmələri daha xırda hissəciklərə parçalayır. Hidrolazaların ümumişlək adları hidrolizə uğradılan substratın adına “aza” şəkilçisi əlavə etmək yolu ilə düzəldilir (məsələn, peptidaza, fosfataza, dezoksiribonukleaza və s.), sistematik adlarında isə substratın adından və “hidrolaza” terminindən istifadə edilir, çox vaxt bu iki hissə arasında molekuldan ayrılan kimyəvi qrupun adı çəkilir (məsələn, D-qlükoza-1-fosfat-fosfohidrolaza) və ya substratın adı xüsusi qeyd edilir (məsələn, ortofosfat efirlərinin fosfohidrolazası).

Hidrolazalar sinfindən olan fermentlər 11 qrupa bölünür (esterazalar, qlükozidazalar, peptidazalar və s.).

4. Liazalar – substrat molekulunda olan atomlararası rabitələrin, oksigen və ya su iştirakı olmadan parçalanması ilə və ya yeni rabitələrin yaranması ilə nəticələnən reaksiyaları kataliz edən fermentlərdir. Bu fermentlərin ümumişlək adları reaksiyada iştirak edən kimyəvi radikalların adlarını əks etdirir. Məsələn, dehidrataza – substratdan su molekulunu ayıran ferment, dekarboksilaza – substrat molekulundan karboksil qrupunun ayrılması ilə nəticələnən reaksiyanın fermenti. Sistematik adlarının yaradılması zamanı “substrat-kimyəvi qrup - liaza” sxemindən istifadə edilir. Məsələn, histidin molekulundan karboksil qrupunun ayrılması ilə nəticələnən biokimyəvi reaksiyanı (L-histidin→histamin+CO₂) kataliz edən fermentin ümumişlək adı histidin-dekarboksilaza, sistematik adı isə L-histidin-karboksi-liazadır. Liaza qrupundan olan fermentlərin katalizatorluğu ilə gedən biokimyəvi reaksiyaların bir qrupu nisbətən sadə strukturlu substrat molekuluna başqa substratdan ayrılan qrupun birləşməsi ilə nəticələnir. Belə fermentlərə **sintazalar** deyilir. Məsələn, sitratsintaza. Sintetazalardan (liqazalar) fərqli olaraq, sintazaların katalizatorluğu şəraitində gedən reaksiyalarda ATF molekulunun enerjisindən istifadə edilmir.

Liazalar üzvi maddələrin molekullarında C-C, C-O, C-N, C-S, C-Cl, P-O rabitələrini parçalayır, substrat molekulundan müxtəlif atomları və ya qrupları hidroliz reaksiyalarından fərqlənən yollarla ayırır və ya dönər biokimyəvi reaksiya üzrə yeni rabitələrin yaranmasına səbəb olurlar. Çox vaxt bu reaksiyalar ya reaksiya məhsulunun molekul strukturunda ikiqat rabitə əmələ gəlməsinə səbəb olur, ya da ikiqat rabitələrin qırılması ilə nəticələnir.

5. Izomerazalar – molekul daxili dəyişiklikləri kataliz edən fermentlərdir. Izomerazaların 6 qrupu ayırılır. Fermentlərin ümumişlək adları kataliz edilən izomerləşmə reaksiyasının tipinə görə müəyyənləşdirilir: mutazalar, tautomerazalar, rasemazalar, epimerazalar, sis-trans-izomerazalar və s.; sistematik adlandırılma zamanı “substrat-izomerləşmə reaksiyasının tipi-izomeraza” sxemindən istifadə edilir. Məsələn, D-qliseraldehid-3-fosfatın fosfodihidroksiasetona çevrilməsi ilə nəticələnən reaksiyanı kataliz edən ferment triozofosfatizomeraza adlanır. Bu fermentin sistematik adı –D-qliseraldehid-3-fosfat-ketol-izomerazadır.



6. Liqazalar (sintetazalar) – ATF-in makroergik fosfat rabitələrinin enerjisi hesabına iki substrat molekulunun birləşərək, nisbətən mürəkkəb quruluşlu maddəyə çevrilməsinə səbəb olan fermentlərdir. Liqazaların 5 qrupu aydın edilir. Müxtəlif qruplara daxil olan fermentlər bir-birindən əmələ gətirdikləri rabitələrin növünə görə (C-O, C-S, C-N, C-C, C-P) fərqlənir. Liqazaların ümumişlək adları sintez edilən maddənin adına “sintetaza” sözü əlavə etməklə düzəldilir; sistematik adlarda isə reaksiyaya girən birinci substratın adından sonra iki nöqtə qoyulur, sonra ikinci substratın adı, tire işarəsi və “liqaza” sözü yazılır və mətərizədə nukleozidtrifosfat molekulunun parçalanmasından alınan maddənin adı göstərilir. Məsələn, sirkə turşusu ilə koenzim A arasında *Sirkə turşusu* + *KoA* + *ATF* → *Asetil-KoA* + *ADF* – sxemi üzrə gedən biokimyəvi reaksiyanı kataliz edən fermentin sistematik adı *asetat: KoA-liqaza (ATF)*, ümumişlək adı isə *asetil-KoA-sintetazadır*.

2.3.1. FERMENTLƏRİN SİYAHISI

Ümumdünya Biokimyəçilər İttifaqının fermentlər üzrə Komissiyası fermentlərin adlarını sistemləşdirməkdən və təsnifatını hazırlamaqdan əlavə, onların təsnifatı üzrə siyahısını da tərtib etmişdir. Bu siyahı 1961-ci ildə bəyənilib təsdiq edilmişdir. Sonrakı illər ərzində Beynəlxalq Biokimyəçilər İttifaqının vaxtaşırı keçirilən Konqreslərində bu siyahıya yeni əşkar edilən fermentlər əlavə edilir; 1961-ci ildə siyahıda 900 fermentin adı olduğu halda, 1978-ci ildə onların sayı 2142-yə çatmışdır, hazırda isə 4 000-ə yaxın ferment növü məlumdur. Bu siyahıda hər bir fermentin sıraya nömrəsini əks etdirən şifri, ümumişlək adı, sistematik adı, kataliz etdiyi reaksiya və əlavə qeydlər verilmişdir. Siyahının quruluşu haqqında oxucuda düzgün təsəvvür yaratmaq üçün aşağıdakı cədvəldə hər sifdə daxil olan fermentlərdən birinin həmin siyahıda əks olunmuş göstəricilərini veririk (cədvəl 2.3.).

Cədvəl 2.3

FERMENTLƏRİN SİYAHISINDAN FRAQMENTLƏR

Fermentin sıra nömrəsi (şifri)	Ümumişlək adı	Sistemantik adı	Reaksiya	Qeyd
1.1.1.37.	Malatdehidrogenaza	L-malat:NAD-oksireduktaza	L-malat t-su + NAD ⁺ = +oksalat-sirkə turşu-	Bəzi α-hidroksikarbon turşularını da oksidləş-

			$\text{su} + \text{NADH}_2$	dirir.
2.3.1.6.	Xolinasetil-transferaza	Asetil-KoA: xolin-O-asetiltransferaza	$\text{Asetil-KoA} + \text{xolin} = \text{KoA} + \text{asetilxolin}$	Reaksiyada asetil-KoA əvəzinə propionil-KoA-da iştirak edə bilər.
3.1.3.9.	Qlükoza-6-fosfataza	D-qlükoza-6-fosfat-fosfohidrolaza	$\text{D-qlükoza-6-fosfat} + \text{H}_2\text{O} = \text{D-qlükoza} + \text{H}_3\text{RO}_4$	2-amin-2-dezoksi-D-qlükoza-6-fosfata təsir göstərir.
4.1.1.22.	Histidinde-karboksilaza	Lhistidin-karboksilaza	$\text{L-histidin} = \text{Histamin} + \text{CO}_2$	Tərkibinə piridoksalfosfat daxil olan kofermentdir.
5.3.2.1.	Fenilpiruvat-tautomeraza	Fenilpiruvat-ketolenol-izomeraza	Keto-fenilpiroüzüm turşusu=enol-fenil piroüzüm turşusu	Digər arilpiruvatlarla da təsir göstərir.
6.2.1.1.	Asetil-KoA sintetaza	Asetil: KoA-liqaza (AMF)	$\text{ATF} + \text{asetat turşusu} + \text{KoA} = \text{AMF} + \text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7 + \text{asetil-KoA}$	Propion və akril turşularına da təsir göstərir.

Cədvəldən görüldüyü kimi, Beynəlxalq Təsnifata daxil olan hər bir fermentin özünəməxsus şifri vardır. Bu şifrlərin hər biri bir-birindən nöqtələrlə ayrılmış 4 rəqəmdən ibarətdir: rəqəmlərdən birincisi fermentin daxil olduğu sinfi, ikincisi sinif daxilində fermentin qrupunu, üçüncüsü yarıqrupu təmsil edir, dördüncü rəqəm isə fermentin yarıqrupdakı sıra nömrəsini göstərir. Məsələn, malatdehidrogenazanın şifri 1.1.1.37-dir. Deməli, bu ferment birinci sinfin, birinci qrupunun, birinci yarıqrupuna daxildir. Fermentin yarıqrupdakı sıra nömrəsi 37-dir.

Yeni kəşf edilən hər bir fermentin cədvəldəki yerini və buna müvafiq gələn şifrini Beynəlxalq Biokimyəçilər İttifaqının fermentlər üzrə Komissiyası təyin edir. Müasir dövrdə fermentlərin tədqiqinə həsr edilmiş elmi-tədqiqat işlərindən bəhs edən elmi əsərlərdə onların şifrinin göstərilməsi vacib hesab edilir.

2.4. FERMENTLƏRİN TƏSİR MEXANİZMİ

Fermentlər haqqında ilk təsəvvürlərin meydana çıxdığı dövrdən başlayaraq, fermentativ prosesin mahiyyəti və mexanizmləri haqqında çoxsaylı fərziyələr irəli sürülmüşdür. Məzmunlarına görə bir-birindən fərqli olsalar da, bu fərziyələrin əksəriyyətində 2 əsas suala cavab verməyə cəhd göstərilirdi:

1. *Fermentlərin təsiri altında kimyəvi reaksiyaların sürətlənməsi nə ilə əlaqədardır?*

2. *Fermentlərin spesifik təsirinin mexanizmi nədən ibarətdir?*

Fermentativ prosesin mexanizmini izah etmək üçün irəli sürülən bütün nəzəriyyələrdə bir sıra ümumi cəhətlər olmuşdur. Bütün nəzəriyyələr eksperimental üsulla sübuta yetirilən belə bir faktı əsaslanmışdır ki, qeyri-üzvi katalizatorlar kimi, fermentlər də termodinamika qanunları baxımından qeyri-mümkün olan prosesləri həyata keçirə bilməz. Yəni fermentlər də bütün katalizatorlar kimi, kataliz edilən reaksiyanın aktivləşmə enerjisini azaltmaq yolu ilə təsir göstərir və yalnız mümkün ola bilən reaksiyaların sürətini artırır. Katalizator döner kimyəvi reaksiyaların mütəhərrik müvazinət vəziyyətinə çatmasını sürətləndirir və onun iştirakı şəraitində gedən döner reaksiyalarda müvazinət vəziyyəti sabit olur. Beləliklə, katalizatorun təsiri altında gedən döner reaksiyanın

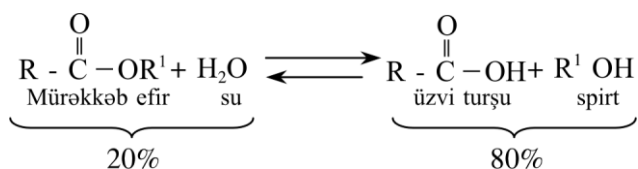
həm düz, həm də əks-istiqamətdə gedişi sürətlənir.

Bütün katalizatorlar kimi, fermentlər də dəyişikliyə uğramır, yəni reaksiyanın sonunda fermentlərin kimyəvi strukturu reaksiyadan əvvəlki kimi olur. Fermentlər çox kiçik dozalarda yüksək katalitik aktivliyə malik olur; bir ferment molekulu 1 dəq. ərzində minlərlə və hətta milyonlarla substrat molekulunu dəyişikliyə uğrada bilir. Fermentlər dönər kimyəvi reaksiyaların hər iki istiqamətdə gedişini sürətləndirir, yəni fermentin iştirakı dönər reaksiyanın tarazlıq vəziyyətini dəyişmir, yalnız bu vəziyyətin tez yaranmasına səbəb olur.

Kimyəvi reaksiyaların baş verməsi üçün reagentlər (reaksiyaya girən substratlar) sırasında kontakt yaranmalıdır. Bundan əlavə, bir-birilə kontaktda olan molekulların qarşılıqlı təsiri üçün onların hər birinin müəyyən kinetik enerji ehtiyatının olması vacib şərtədir. Adi şəraitdə də hər bir maddənin molekulları müəyyən kinetik enerjiyə malik olur. Kimyəvi reaksiyanın baş verməsi üçün hər bir maddənin molekulları orta kinetik enerjiden əlavə, müəyyən qədər enerji əldə etməlidir. Buna aktivləşmə enerjisi deyilir.

Kimyəvi reaksiyalar, bir qayda olaraq, molekulların aktivləşmiş komplekslərinin əmələ gəlməsindən sonra baş verir. Bu zaman aktivləşmiş kompleksin əmələ gəlməsinə sərf edilən enerji qismən, tam və ya artıqlaması ilə sərbəst enerjiyə çevrilir. Məsələn, hidrogen-peroksidin $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ tənliyi üzrə reaksiyası üçün aktivləşmiş kompleksin əmələ gəlməsinə sərf edilən enerji adi şəraitdə 18 kkal/mol-a bərabərdir. Platinin katalizatorluğu şəraitində bu meyar 12 kkal/mol-a qədər azalır; spesifik ferment olan katalaza isə hidrogen-peroksidin parçalanması üçün lazım gələn aktivləşmə enerjisini daha aşağı –5 kkal/mol – səviyyəsinə endirir. Beləliklə, həm adi katalizatorun, həm də fermentin əsas rolu bundan ibarətdir ki, onlar reaksiyaya girən molekulların keçid vəziyyətinə düşməsi ehtimalını artırır.

Yuxarıda göstərilədiyi kimi, bütün katalizatorlar (o cümlədən fermentlər) dönər reaksiyaların başlanğıc substratları ilə məhsulları arasındakı dinamik tarazlıq vəziyyətinin kəmiyyətinə təsir göstərmir. Hüceyrə daxilində gedən bütün reaksiyalar dönər olduğuna görə, fermentlərin bu xassəsinin böyük əhəmiyyəti vardır. Məsələn, su mühitində mürəkkəb efirlərin hidroliz reaksiyasının son məhsullarının ümumi miqdarı 80%-ə çatdıqda reaksiya dinamik tarazlıq vəziyyətinə çatır:



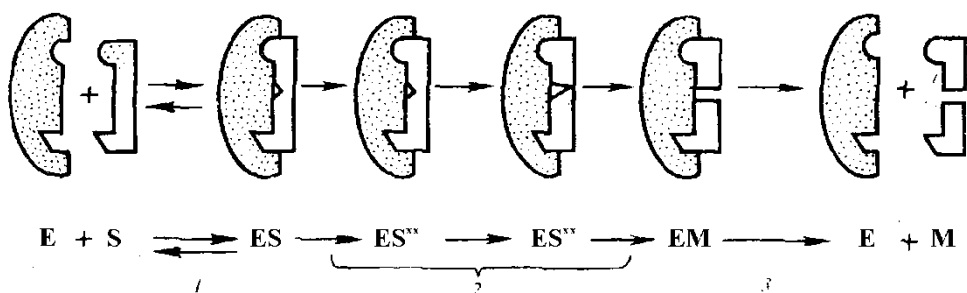
Bu şəraitdə dönər reaksiyanın düzünə və ya əks-istiqamətdə getməsi son məhsulların sərf edilməsindən (reaksiya mühitindən çıxmasından) asılıdır. Ferment belə reaksiyaların dinamik tarazlıq vəziyyətinə çatması üçün sərf edilən müddəti əhəmiyyətli dərəcədə qısaltır. Reaksiyanın istiqamətini isə mühitdə gedən digər fermentativ proseslər müəyyənləşdirir. Yəni mürəkkəb efinin parçalanma məhsulları istifadə

edildikcə, reaksiyanı n parçalanma məhsulları nı n əmələ gəlməsi istiqamətində davam etməsi göstərilən dinamik tarazlı q vəziyyətinin bərpa olunmasına şərait yaradır. Fermentativ reaksiyalar zamanı energetik baryer ilk növbədə ferment-substrat kompleksinin əmələ gəlməsi nəticəsində azalır və aktivləşmə enerjisi azaldı qca reaksiyanı n gedişi sürətlənir.

Fermentlərin təsir mexanizminə dair ilk fərziyyə XX əsrin əvvəllərində irəli sürülmüşdür. İngilis fizioloqu Beylisin və alman biokimyəçisi Varburqun adsorbsiya hipotezində fermentlər məsaməli platin katalizatoruna bənzədilirdi. Bu hipotezə görə, məsaməli quruluşa malik olan ferment reagent molekulları nı adsorbsiya edərək, onların qarşılıqlı təsirini asanlaşdırır və bunun nəticəsində reaksiyanı n sürəti artır. Hazırda yalnız enzimologiyanı n inkişaf tarixinin anlaşılması baxımından əhəmiyyətli olan bu hipotezdə fermentlərin təsir spesifikliyi haqqında heç bir mülahizə irəli sürülməmişdir.

Fermentlərin təsir mexanizmi haqqında olan müasir təsəvvürlərin əsası L.Mixaelis və M.Mentenin 1913-cü ildə çap edilmiş elmi əsərində qoyulmuşdur. Bu işdə ilk dəfə belə bir ideya irəli sürülmüşdür ki, fermentin təsirinin əsası nı ferment-substrat kompleksinin əmələ gəlməsi təşkil edir. Bu kompleks reaksiyanı n gedişində parçalanaraq, fermentativ reaksiyanı n məhsulları nı n əmələ gəlməsinə səbəb olur, ferment isə kompleksdən öz əvvəlki vəziyyətində azad edilir. Beləliklə, fermentativ reaksiyanı n gedişində 3 mərhələ ayırılır: 1. *Substrat molekulunun fermentlə birləşməsi*; 2. *İlkin ferment-substrat kompleksinin tədricən bir və ya bir neçə aktivləşmiş kompleksə çevrilməsi*; 3. *Reaksiyanı n son məhsulları nı n fermentdən ayrılması*.

Bu prosesin ilk mərhələsi adətən qısa müddət davam edir. Substratı n (S) qatılığından və onun fermentin (E) aktiv mərkəzinə daxilolma qabiliyyətindən asılı olan bu mərhələdə ferment-substrat kompleksi (ES), demək olar ki, ani müddətdə əmələ gəlir (şəkil 2.3.). Ferment-substrat kompleksinin əmələ gəlməsi sayəsində substrat molekulunun strukturu və xassələri dəyişir, onun keçid formaları əmələ gəlir. Bu dəyişikliklər fermentativ reaksiyanı n sürətlə getməsinə şərait yaradır.



Şəkil 2.3. Fermentativ katalizin mərhələləri
(E – ferment, S – substrat, M – məhsul)

Fermentin substrata qarşı spesifikliyi dedikdə, hər hansı bir ferment-

tin spesifik olaraq, müəyyən bir substrata (bəzən isə substratlar qrupuna) təsir göstərmək qabiliyyəti nəzərdə tutulur. Həm ferment-substrat kompleksinin əmələ gəlməsi, həm də substratın uğradığı dəyişikliyin xarakteri fermentin spesifikliyindən asılıdır. Bu isə hər bir ferment molekulunda olan aktiv mərkəzin strukturunun spesifikliyi ilə əlaqədardır. Aktiv mərkəzin bilavasitə katalitik fəaliyyətdə iştirak edən hissəsi **katalitik zona**, fermentlə substrat arasında təmas yaradan hissə isə – **kontakt zonası** (və ya kontakt sahəsi) adlanır. Ferment-substrat kompleksləri fermentin kontakt zonasını substrata uyğunluğu (oxşarlığı) sayəsində əmələ gələ bilər. Fermentlərin spesifikliyinin izahına dair nisbətən uğurlu olan ilk nəzəriyyənin müəllifi – E. Fişer (1890) fermentlə substratın oxşarlığını açarları ilə bir-birinə uyğunluğuna bənzətmişdir. Fermentin aktiv mərkəzi ilə substratın fəza strukturunda müəyyən dərəcədə oxşarlıq olduğunu göstərən E. Fişerin müddəaları müasir dövrdə də düzgün hesab edilir. Lakin bu uyğunluq müəyyən dərəcədə nisbidir. Ferment-substrat komplekslərinin əmələ gəlməsində ionlar, hidrogen rabitələri və hidrofob xarakterli molekulyar rabitələr iştirak edir.

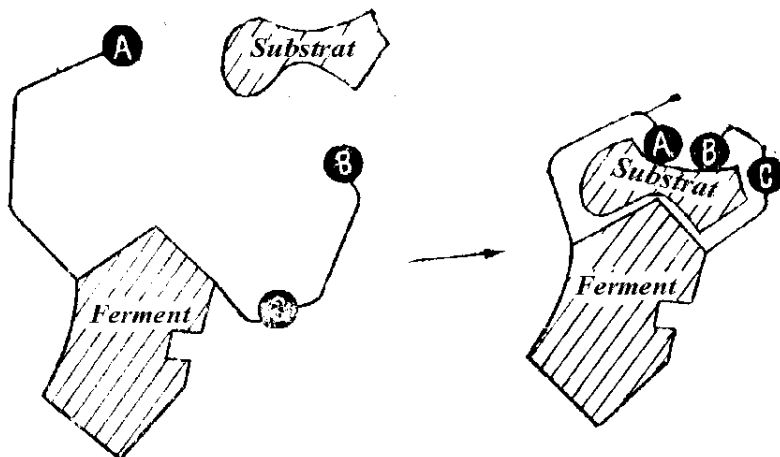
Fermentativ prosesin 2-ci mərhələsində fermentlə substrat arasında müvəqqəti kovalent rabitələr əmələ gəlir. Bunun sayəsində substrat molekulunda törənən dəyişikliklər reaksiyanın aralıq (keçid) mərhələsi üçün səciyyəvi olan yeni birləşmələrin (2.3-cü şəkildə verilən sxemdə ES^X və ES^{XX} kimi göstərilmişdir) əmələ gəlməsinə səbəb olur. Bu mərhələ kimyəvi reaksiyanın aktivləşmə enerjisindən asılı olaraq, müxtəlif sürətlə keçir; fermentin katalitik qruplarını təsiri nəticəsində substrat molekulunda parçalanma baş verir. Yeni kimyəvi rabitə növləri əmələ gəlir. Fermentativ katalizin ümumi müddəti 2-ci mərhələnin sürətindən asılıdır. 3-cü mərhələnin müddəti də, birinci mərhələ kimi qısa olur. Bu müddət reaksiya məhsullarının (M) ətraf mühitə diffuziyasından və ya növbəti çevrilmələrə uğrayıb, reaksiya mühitindən çıxmasından asılıdır.

Müəyyən edilmişdir ki, fermentativ reaksiyanın 1-ci mərhələsində fermentin substratla yaxınlaşması onların fəza konfigurasiyasını bir-birinə uyğunlaşması ilə müşayiət olunur. Substratla fermentin aktiv mərkəzi arasında **sterik** uyğunluqdan başqa, **topokimyəvi** uyğunluq da vardır. Bunun sayəsində fermentin öz substratını “tanımaq” qabiliyyətinə malik olan kimyəvi qrupları substrat molekullarında olan müvafiq (fermentin “tandığı») qruplarla rabitə yaradır. Adətən fermentlə substrat arasında çoxnöqtəli rabitə olur və fermentin substrat spesifikliyi yüksək olduqca, bu nöqtələrin də sayı artır.

Fermentativ reaksiyanın sürəti fermentin aktiv mərkəzinin substrata uyğunluğundan əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Lakin bu uyğunluq haqqında E. Fişerin fərziyyəsi nə qədər inandırıcı olsa da, həmin fərziyyəyə görə fermentlə substratın birləşməsinin yüksək sürətinin və bəzi fermentlərin substrat qruplarına qarşı mütləq və nisbi spesifikliyinin mexanizmini izah etmək mümkün olmur. Buna görə hazırda fermentlə substratın komplementarlığını açarları ilə uyğunluğuna bənzədilməsi tədqiqatçıları qane etmir. Çünki adətən açarları ilə dəyişməz oldu-

ğuna görə, bu ifadələr fermentlə substratın quruluşu haqqında aydın təsəvvür yaratmır: adətən üzvi (xüsusən irimolekullu) maddələrin molekulları öz konfigurasiyalarını asanlıqla dəyişə bilər. Lakin Fişerin nəzəriyyəsi belə çıxır ki, fermentlə substrat bir-birinə qarşılıqlı təsir göstərmək üçün hazır şəkildə olur. XX əsrin 60-cı illərində Amerika biokimyəçisi D.Koşlend E.Fişerin nəzəriyyətindəki mübahisəli cəhətləri aradan qaldıran yeni bir fərziyyə irəli sürmüşdür. Fermentlərin zülal xarakterli birləşmələri olduğunu əsas götürən D.Koşlend zülal molekulunun yüksək konformasiya ləbilliyinə malik olduğunu nəzərə alaraq, aktiv mərkəzə elastik və mütəhərrik törəmə kimi baxır. Onun irəli sürdüyü “induksiya edilən uyğunlaşma” nəzəriyyəsi eksperimental şəraitdə təsdiq edilmiş və göstərilmişdir ki, substratla təmasda olan fermentin aktiv mərkəzində konformasiya dəyişiklikləri əmələ gəlir; bunun nəticəsində aktiv mərkəz substratla birləşmək üçün müvafiq gələn fəza konfigurasiyası əldə edir. Yəni ferment yalnız substratla təmasda olduqdan sonra aktivləşmiş vəziyyət alır. Bundan ötrü, substrat molekulu da müəyyən dərəcədə mütəhərrikliyə malik olmalıdır ki, fermentlə uyğunlaşa bilsin və onunla qarşılıqlı təsirdə olmaq imkanı əldə etsin. Yalnız bu halda ferment və substrat molekullarında olan müvafiq kimyəvi qruplar bir-birini “tapıb” birləşmək imkanı əldə edir (şəkil 2.4.).

Rentgen-struktur analiz üsulu vasitəsilə sübut edilmişdir ki, spesifik inhibitorla birləşmiş fermentin fəza konfigurasiyası sərbəst fermentin konfigurasiyasından fərqlənir. Bu, fermentin substratla birləşmə prosesində konformasiya dəyişikliyinə uğradığını sübut edir. Bakteriyaların hüceyrə qişasında yerləşən polisaxaridləri hidroliz etmək qabiliyyətinə malik olan lizosim fermentinin və karboksipeptidaza A-nın substratlarla və ya onların analogları ilə birləşmə zamanı konformasiya dəyişikliyinə uğradığı elmi-tədqiqatlarla sübut edilmişdir. Məsələn, karboksipeptidaza A molekulunun aktiv mərkəzində yerləşən bəzi aminturşular substrat analoqu olan mühidə yerlərini dəyişir (bu zaman ferment molekulunda 248-ci aminturşu olan tirozin təxminən 1,2 nm, 145-ci aminturşu – arginin və 270-ci aminturşu – qlütamin turşusu 0,2 nm hərəkət edir).



Şəkil 2.4. Fermentlə substratın birləşərək, ferment-substrat kompleksini əmələ gətirməsi prosesində bir-birinə mütəhərrik uyğunlaşması (sxem)

Fermentativ prosesin molekulyar mexanizmləri hələlik tam incəliklərinə qədər aydınlaşdırılmayıb. Lakin bu prosesin əsası nı təşkil edən reagentlərin bir-birinə yaxınlaşması, substratların deformasiyası və kimyəvi katalizin (turşu-qələvi katalizi, kovalent kataliz) mexanizmləri haqqında müəyyən təsəvvürlər mövcuddur. Belə hesab edilir ki, fermentin aktiv mərkəzlərinin təmas sahələri öz spesifik substratları ilə birləşib, onların bir-birinə yaxınlaşmasına şərait yaradır; ədi su mühitində və qeyri-üzvi katalizatorun səthində substratların bir-birinə doğru belə səmərələşdirilməsi mümkün deyil. Fermentlərin təsiri altında substratların bir-birinə yaxınlaşdırılması reaksiyanın aktivləşmə enerjisinin azaldılmasına kömək edir və reaksiyanın sürətini minlərlə (hətta onminlərlə) dəfə artırır. Fermentin təsirinin bu mexanizminə reagentlərin **orientasiyası effekti** deyilir.

Substrat fermentlə birləşənə qədər “sərbəst” konfigurasiyada olur. Aktiv mərkəzlə birləşmiş substratın molekulu gərginləşir, “drtlı” və deformasiyaya uğrayır. Bu şəraitdə substratın parçalanmalı olan rabitələri daha çox gərginləşir, burada atomlararası məsafə artır və onların bir-birindən ayrılması asanlaşır. Deformasiyaya uğramış (gərginləşmiş) rabitələr digər reagentlərin (məsələn, suyun) təsirinə daha asanlıqla uğrayır. Buna fermentin təsirində **“deformasiya effekti”** deyilir. Bu mexanizm hidrolizlərin, liazların və bəzi transferazaların təsirinin əsası nı təşkil edir.

Fermentlə substrat birləşdikdən sonra substrat molekulunun parçalanmalı olan kimyəvi rabitələrində gərginlik artır, həmin rabitələrin yerləşdiyi sahələr deformasiyaya uğrayır; beləliklə, parçalanan molekul daxili rabitələrin möhkəmliyi azalır. Bu, fermentativ reaksiyanın sürətlə getməyinə şərait yaradır. Aktiv mərkəzin güclü hidrofob xassəyə malik olması nı n da fermentativ reaksiyanın sürətinə müəyyən qədər təsiri vardır. Bu şəraitdə gərginləşmiş substrat molekulunun parçalanmalı olan rabitələrinin sabitlik dərəcəsi daha da azalır.

Fermentin aktiv mərkəzini ədi katalizatorlardan fərqləndirən əsas cəhətlərdən biri – burada həm turşu, həm də qələvi xassəsinə malik funksional qrupların olması ilə bağlıdır. Aminturşu qalıqlarını nı n turşu və qələvi xassəli funksional qrupları fermentativ reaksiyalarda protonlarını donoru (turşu xassəli qruplar) və akseptoru (qələvi xassəli qruplar) kimi iştirak edir. Bunun sayəsində substrat molekullarını nı dəyişikliyə uğraması asanlaşır. **Turşu-qələvi katalizinin** paralel surətdə getməsi fermentativ prosesin effektivliyini xüsusilə artırır. Bunun sayəsində reaksiyanın sürəti 10-100 dəfə arta bilər. Aktiv mərkəzdə olan qlutamin, asparagin, histidin, lizin, tirozin və b. aminturşularının yan radikalları ümumi turşu-qələvi katalizatoru funksiyasına malikdir. Onların protonla (hidrogenlə) birləşmiş formaları kataliz prosesində turşu kimi, protonsuz formaları isə qələvi kimi iştirak edir. Aktiv mərkəzində histidin aminturşusu olan fermentlər xüsusilə yüksək turşu-qələvi katalizi törədə bilər. Histidinin blokadağa alınması bu fermentlərin aktivləşməsinə

səbəb olur. Turşu-qələvi tipli kataliz hidrolazalar, liazalar və izomerazalar üçün səciyyəvidir. Çox vaxt katalizin bu növü kovalent katalizlə birgə müşahidə edilir.

Bəzi fermentlərin aktiv mərkəzlərində olan elektrofil və nukleofil qruplar da kataliz prosesində aktiv iştirak edir. Elektrofil qruplara elektron cütlərinin akseptorları, nukleofil qruplara isə – donorları aiddir. Ferment-substrat kompleksinə daxil olan substratın keçid formalarını n strukturunda bu qrupların təsiri altında törənən dəyişikliklər elektrofil-nukleofil kataliz adlanır. Fermentativ proses zamanı nukleofil qrupların təsiri nəticəsində kovalent xarakterli keçid birləşmələri əmələ gəlir. Bu zaman substrat molekulunun əvəz edilən qrupunun yerini nukleofil qrup tutur və nəticədə kovalent xarakterli keçid birləşmə (intermediat) əmələ gəlir. Buna kovalent kataliz deyilir; kovalent xarakterli keçid birləşmə qeyri-sabit olur və asanlıqla parçalanaraq, fermentativ reaksiyanın məhsullarını azad edir. Fermentlərin aktiv mərkəzlərində histidin imidazol qrupu, serinin hidrosil (OH) və sisteinin tiol (-SH) qrupları nukleofil xassəyə malik olur; Zn^{2+} və Fe^{3+} ionları isə reaksiyalarda elektrofil xassəli qrup kimi iştirak edir.

Substratlarla və ya onların biokimyəvi çevrilmələrinin məhsulları ilə kovalent xarakterli intermedialar əmələ gətirən çoxlu fermentlər aşkar edilmişdir. Məsələn, ximotripsin, tripsin və b. fermentlərin aktiv mərkəzində yerləşən serinin OH qrupu fermentativ reaksiya zamanı öz substratlarını n tərkibində olan karboksil qrupu ilə, fosfoqlükomutaza və qələvi fosfataza fermentlərində olan serinin OH qrupu fosfat turşusu qalığı ilə reaksiyaya girərək, müvəqqəti (keçid) birləşmələr əmələ gətirir.

Kovalent intermediaların əmələ gəlməsi biokimyəvi reaksiyaların başa çatmasını xeyli asanlaşdırır. Çünki kovalent rabitəli intermediatın mütəhərrikliliyi az olur və bunun nəticəsində fermentin müvafiq qruplarını n onlara təsir edərək, reaksiyanı başa çatdırmaq imkanı artır. Kovalent intermediaların əmələ gəlməsi fermentativ reaksiyanın sürətini 100 dəfədən 1000 dəfəyə qədər artır.

Yuxarıda şərh edilənlərdən aydın olur ki, fermentlərin yüksək katalitik aktivliyinin əsas səbəbləri bunlardır: 1) fermentlər substratları bir-birinə yaxınlaşdırır və onları öz aktiv mərkəzlərinə birləşdirərək, reaksiyanın gedişinə müvafiq gələn şəkildə bir-birinə səmtləşdirir; 2) fermentlərin aktiv mərkəzində turşu və qələvi qrupları substrat molekulunda protonların müvafiq istiqamətdə hərəkət etdirilməsinə kömək edə biləcək ardıcılıqla yerləşmişdir; 3) ferment molekulunda müəyyən kimyəvi qruplar (xüsusən nukleofil qruplar) substratla kovalent rabitəyə girə bilər və bu zaman reaksiya vermək qabiliyyəti sərbəst substrata nisbətən yüksək olan aralıq məhsullar əmələ gəlir; 4) ferment substrat molekulunu gərginləşdirmək və deformasiyaya uğratmaq qabiliyyətinə malikdir.; bu, çox vaxt zülal molekulunun konformasiya dəyişikliyi ilə müşayiət edilir.

2.5. FERMENTLƏRİN ƏSAS XASSƏLƏRİ

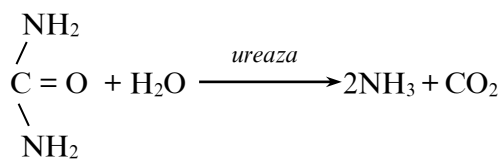
Bioloji katalizatorlar olan fermentlərin xarakteristikası və onlarla

qeyri-üzvi katalizatorlar arasındakı oxşarlıq və fərqlər haqqında yuxarıda məlumat verilmişdir. Fermentləri qeyri-üzvi katalizatorlardan fərqləndirən spesifiklik və bir sıra fiziki-kimyəvi xassələr onların bioloji təbiəti ilə və zülal quruluşuna malik olmaları ilə əlaqədardır.

Fermentlərin spesifikliyi. Fermentlərin yüksək fəaliyyət spesifikliyinə malik olması onlarla substrat molekulları arasında olan konformasiya aktiv mərkəzin quruluşunun uyğunluğu ilə əlaqədardır. Bunların sayəsində hər bir ferment öz spesifik substratını “tanır” və məhz özü üçün spesifik olan kimyəvi reaksiyanın gedişinə təsir göstərir.

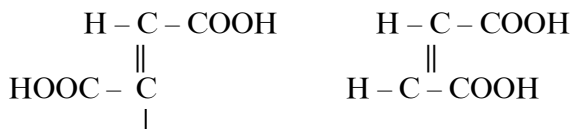
Müxtəlif fermentlərin təsir spesifikliyi eyni dərəcədə olmur. Bu baxımdan onların **mütləq və nisbi** spesifikliyə malik olan növləri vardır. Spesifikliyin mütləq və nisbi növləri hər hansı bir substrata, substratlar qrupuna və hətta hər hansı bir substratın stereoizomerlərinə münasibətdə təzahür edə bilər. Bu baxımdan fermentlərin spesifik təsirinin aşağıdakı formaları ayrıldı:

1. Mütləq substrat spesifikliyi. Belə spesifikliyə malik olan ferment yalnız bir substratın müəyyən bir çevrilməsini kataliz edə bilər. Məsələn, ureaza fermenti karbamidi hidroliz yolu ilə ammoniyaya və karbon qazına parçalayır.



Qeyd etmək lazımdır ki, orqanizmdən kənarında aparılan təcrübələr zamanı mütləq substrat spesifikliyinə malik olan bəzi fermentlərin strukturuna görə spesifik substrata çox yaxın olan bəzi birləşmələrə də təsir göstərə bildiyi aşkar edilmişdir. Yuxarıda adı çəkilən ureaza fermenti də *in vitro* təcrübələrdə karbamidin hidrogen atomlarından birinin hidrosil qrupu ilə əvəz olunmuş törəməsinə zəif hidrolitik təsir göstərir.

2. Mütləq stereokimyəvi spesifiklik. Bəzi fermentlər substratın mümkün olan stereoizomerlərindən yalnız birinə katalitik təsir göstərə bilər. Bu, spesifikliyin ən sabit formasıdır. Belə fermentlərin spesifik təsiri kimyəvi birləşmələrin optik izomerlərinə (məsələn, amin turşularının L və D formalarına) və ya həndəsi izomerlərə (sis- və trans-izomerlərə) münasibətdə təzahür edə bilər. Məsələn, L-amin turşularının oksidazaları yalnız L-sırasından olan, D-amin turşularının oksidazaları isə yalnız D-sırasından olan amin turşuları oksidləşdirə bilər. Fumarat-hidrataza fermenti etilen-1,2-dikarbon turşusunun trans-izomerinin (fumar turşusu) su ilə birləşərək, alma turşusuna çevrilməsi ilə başa çatan reaksiyanın katalizatorudur. Bu ferment həmin turşunun sis-izomeri olan malein turşusuna təsir göstərmir.



H

fumar turşusu
(*trans-izomer*)

malein turşusu
(*sis-izomer*)

3. Mütləq substrat qrupu spesifikliyi. Belə spesifikliyə malik olan fermentlər kimyəvi strukturuna görə bir-birinə yaxın olan substratlar qrupunun eyni xarakterli reaksiyasını kataliz edir. Məsələn, alkoholdehidrogenaza–etil spirtini oksidləşdirərək, asetat aldehidinə çevirən fermentdir; bu ferment alifatik sıradan olan digər spirtləri də oksidləşdirə bilər. Lakin bu zaman reaksiyanın sürəti nisbətən zəif olur.

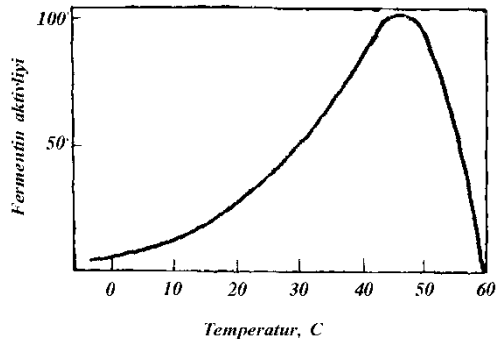
4. Nisbi substrat qrupu spesifikliyi. Bu qrupdan olan fermentlər müxtəlif substratların tərkibində olan eynitipli kimyəvi rabitələrə təsir göstərə bilər. Məsələn, həzm sistemi proteazaları (pepsin, tripsin, ximotripsin) müxtəlif zülal molekullarında olan peptid rabitələrinin müəyyən qruplarını hidroliz edə bilirlər; lipazaların təsiri nəticəsində qliserinlə müxtəlif üzvi turşular arasında olan rabitələr hidrolizə uğrayır; α -qlükozidazalar polisaxaridlərin α -qlükozid rabitələrini hidroliz edir (lakin bu fermentlər β -qlükozid rabitələrinə təsir göstərmir).

5. Nisbi substrat spesifikliyi. Spesifikliyin bu növünə malik olan fermentlər müxtəlif qruplara aid olan birləşmələrin oxşar kimyəvi reaksiyalarını kataliz edə bilirlər. Məlum olan fermentlər arasında ən zəif spesifiklik göstərən sitoxrom P₄₅₀ dir. Bu ferment 7 minə qədər üzvi birləşmə növünün hidroksilləşmə reaksiyalarını kataliz edə bilər. Bunun sayəsində suda həll olmayan üzvi birləşmələr (o cümlədən dərman maddələri və zəhərli maddələr) hidrofil xassəli birləşmələrə çevrilərək, hüceyrələrdən xaric edilir.

Fermentlərin spesifikliyinin mexanizmləri haqqında bundan əvvəlki bölmədə məlumat verilmişdir.

Fermentlərin termolabilliyi. Termolabillik, yəni mühit temperaturunun dəyişikliklərinə qarşı həssaslıq fermentləri qeyri-üzvi katalizatorlardan fərqləndirən əsas cəhətlərdən biridir. Hər bir ferment müəyyən temperaturda ən yüksək aktivliyə malik olur. Buna fermentin **optimal temperaturu** deyilir. Mühit temperaturunun tədricən müəyyən həddə daxilində artması fermentlərin fəallığını da artırması ilə müşayiət edilir. Mühitin temperaturu optimal səviyyedən yuxarı qalxdıqca, fermentin fəallığı yenidən azalmağa başlayır və sıfıra qədər enir (şəkil 2.5). Adətən temperaturun 10°C yüksəlməsi fermentativ reaksiyanın sürətinin 2 dəfəyə qədər artması ilə müşayiət edilir. Optimal temperatur səviyyəsindən yüksək istilik şəraitində reaksiya sürətinin kəskin şəkildə (sıfıra qədər) azalması fermentin denaturasiyası ilə əlaqədardır.

Fermentlərin əksəriyyəti üçün optimal temperatur 20° ilə 40° C arasında olur. Lakin bəzi fermentlərin fəallığı bu qanunauyğunluğa tabe olmur. Məsələn, katalaza fermenti 0° C temperaturda ən yüksək aktivliyə malik olur. Bəzi fermentlər isə



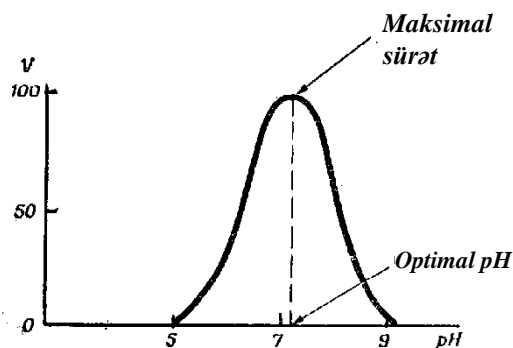
Şəkil 2.5. Fermentin aktivliyinin mühit temperaturundan asılılığı

termolabilliyinə görə fərqlənir. Məsələn, əzələ adenilatkinazası 100°C temperaturda aktivliyini mühafizə edir. Qlikoprotein tərkibli fermentlərin temperatura qarşı davamlılığı yüksək olur. Çünki, karbohidrat komponenti zülallara termostabillik xassəsi verir.

Məməli heyvanları n və insanı n fermentlərinin əksəriyyəti 37-38°C temperaturda ən yüksək aktivliyə malik olur. Balıqları n və başqa soyuq-qanlı heyvanları n hüceyrələrində olan fermentlər isə sabit temperaturlu (homoyoterm) canlıları n fermentlərinə nisbətən aşağı temperaturda optimal fəallıq göstərir. Ümumiyyətlə, fermentlərin əksəriyyəti üçün optimal temperatur həddi həmin fermentin mənsub olduğu heyvanın bədən temperaturu səviyyəsində (və ya bundan 1-2°C artıq) olur. Fermentlərin fəallığını n mühit temperaturundan asılılığı n öyrənilməsi bəzi fizioloji və patoloji proseslərin daha aydın dərk edilməsinə şərait yaradır. Məlumdur ki, fermentlərin fəallığı azaldıqda orqanizmin qida ehtiyatı zəif sürətlə sərf edilir və hüceyrələrin funksiyaları zəifləyir. Bunun qış yuxusu və anabioz vəziyyətinə düşən canlıları n orqanizmi üçün böyük fizioloji əhəmiyyəti vardır. Xarici mühitin temperaturu artdıqda bu canlıları n orqanizmi qızı r, toxumalarında olan fermentlərin aktivliyi artı r və onlar qış yuxusundan oyanı b fəal həyata qayı dı rlar. Bu müşahidələr bəzi cərrahi müdaxilələr zamanı bədən sünü soyudulması üsulundan (hibernasiya) istifadə etmək ideyasını n meydana çı xması na səbəb olmuşdur. Çünki, bu zaman fermentativ reaksiyaları n sürəti azaldığı na görə, hüceyrələrin qida ehtiyatı qənaətlə sərf edilir, oksigenə qarşı tələbatı azalı r və həyat qabiliyyətinin daha uzun müddət mühafizə edilməsinə şərait yaranı r.

Qızdırma zamanı bədən temperaturunun artması biokimyəvi reaksiyaları n sürətlənməsinə səbəb olur. Buna görə bədən temperaturu uzun müddət yüksək səviyyədə olduqda orqanizmin qida maddələri itkisinin əvəzi yüksək kalorili ərzaq maddələrinin qəbulu hesabına ödənilməlidir. Eyni zamanda, nəzərə alınmalı dı r ki, 40°C-dən yüksək temperaturda bəzi fermentlər denaturasiyaya uğrayaraq, orqanizmdə biokimyəvi proseslərin gedişinin pozulması na səbəb ola bilər. Buna görə, yüksək qızdırma ilə müşayiət edilən yoluxucu xəstəliklər zamanı xəstəyə etiotrop müalicə vasitələrindən əlavə, qızdırma əleyhinə təsir göstərən preparatlar da təyin edilməlidir. Fermentlərin termolabillik xassəsi laborator diaqnostika üsulları nı n tətbiqi zamanı da nəzərə alınmalı dı r. Tədqiqat metodunda reaktiv kimi müəyyən fermentdən istifadə edildikdə və ya hər hansı bir bioloji materialda müəyyən fermentin fəallığı təyin edildikdə standart temperatur şəraiti yaradı lmalı və ya konkret ferment üçün optimal olan temperatur şəraitində tədqiqat aparı lmalı dı r.

**Hidrogen ionları nı n qatılı -
ğı nı n fermentlərin aktivliyinə
təsiri.** Fermentlərin katalitik aktivliyi mühidə olan hidrogen ionları nı n qatılığı ndan (mühitin pH-dan) asılı dı r. Bütün zülallar kimi, fermentlər də amfoter birləşmələrdir, yəni onla-



Şəkil 2.6. Fermentativ reaksiyanı n sürətinin pH-dan asılılığı

rının molekullarında ionlaşma xassəsinə malik olan turşu və qələvi xassəli kimyəvi qruplar vardır. Buna görə fermentlər hidrogen ionlarının qatılığından asılı olaraq, müxtəlif sayda müsbət və mənfi yüklü ionlara malik ola bilərlər. Fermentin aktiv mərkəzinin funksiyası üçün daha çox əhəmiyyətli olan funksional qrupların ionlaşma dərəcəsi fermentativ katalizin gedşinə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir. Bəzi fermentlərin yüksək katalitik fəallıq göstərməsi üçün həmin qrupların ionlaşmış vəziyyətdə, bəzi fermentlərin fəallığı üçün isə – ionlaşmamış vəziyyətdə olması lazım gələ bilər. Buna görə fermentin katalitik fəallığı mühitin pH-dan əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Bundan əlavə, mühitin pH-ı fermentin strukturunu dəyişmək, apofermentlə kofaktor arasındakı rabitələrin möhkəmliyini artırmaq və ya azaltmaq yolu ilə də fermentin fəallığına təsir göstərə bilər. Hidrogen ionlarının fermentativ fəallığa təsirinin bir mexanizmi də fermentin aktivator və inhibitorlarının vəziyyətinin mühit pH-dan asılılığı ilə əlaqədardır. Bütün bu səbəblərlə əlaqədar olaraq, hər bir ferment pH-ının müəyyən bir səviyyəsində ən yüksək fəallıq göstərə bilər. Buna optimal pH deyilir. Mühitin pH-ının hər hansı istiqamətdə dəyişməsi fermentativ reaksiyanın sürətinin azalması ilə müşayiət edilir. Buna görə, reaksiya sürətinin pH-dan asılılığını göstərən qrafikdə reaksiyanın sürətini ifadə edən əyri “günbəzşəkilli” görünüşə malik olur (şəkil 2.6).

Müxtəlif fermentlərin optimal pH-ı bir-birindən fərqlənir (cədvəl 2.4.).

Cədvəl 2.4

BƏZİ FERMENTLƏR ÜÇÜN OPTIMAL pH-İN GÖSTƏRİCİLƏRİ

Ferment	pH	Ferment	pH
Pepsin	1,5-2,5	Pankreas amilazası	6,4-7,2
Turş fosfataza	4,5-5,0	Katalaza	6,8-7,0
Bağırsağ saxarazası	5,8-6,2	Pankreas lipazası	7,0-8,5
Ureaza	6,4-7,2	Tripsin	7,5-8,5
Ağız suyu amilazası	6,8-7,0	Arginaza	9,5-9,9

Cədvəldən görüldüyü kimi, fermentlərin əksəriyyəti üçün pH-ın optimal qiyməti hidrogen ionlarının qatılığını neytral mühit üçün xas olan qiymətlərinə yaxındır (pH=6,0-8,0). Lakin bu cəhətdən müstəsna q təşkil edən fermentlər də vardır. Məsələn, pepsin üçün optimal pH 2,0-yə bərabərdir. Bu ferment pH-ı 6,0-ya bərabər olan mühitdə fəallığını tamamilə itirir. Məlumdur ki, pepsin mədə şirəsinin tərkibində, qüvvətli turş mühitdə olur və mədə şirəsində olan xlorid turşusu bu fermentin təsiri üçün optimal şərait yaradır. Pepsin molekulunun strukturu bu fermentin olduğu mühitdə öz katalitik funksiyasını optimal səviyyədə həyata keçirməyə imkan verir. Arginaza fermentinin fəaliyyəti üçün isə pH-ın optimal qiyməti güclü qələvi mühitə (pH=9,9) uyğun gəlir. Halbuki, bu fermentin təbii şəraitdə fəaliyyət göstərdiyi qaraciyər hüceyrələrində mühitin pH-ı neytral göstəricilərə yaxındır. Deməli, arginaza fermenti öz optimal pH-na uyğun gəlməyən şəraitdə fəaliyyət

göstərir.

Fizioloji şəraitdə hüceyrədaxili mühitin pH-ı çox geniş dəyişikliklərə uğramır. Lakin hüceyrənin müəyyən hissələrində pH-ın qiymətləri bir-birindən fərqli ola bilər. Bu dəyişikliklər fermentativ reaksiyaların sürətinə müəyyən təsir göstərir. Müxtəlif hüceyrə orqanoidlərində eyni fermentativ reaksiyanın bir-birinə əks-istiqamətdə getməsində bu fərqlərin müəyyən rolu vardır. Sitoplazmanın pH-ının fizioloji dəyişiklikləri də fermentativ reaksiyaların sürətinə təsir göstərə bilər. Məsələn, gərgin əzələ fəaliyyəti zamanı əzələ liflərində toplanan süd turşusu pH-ı turşuluq istiqamətində dəyişdirməklə, fermentativ reaksiyaların sürətinə təsir edə bilər. Fermentlərin fəallığına pH-dan asılılığı müalicə və diaqnostika məqsədilə fermentlərdən istifadə edilən hallarda nəzərə alınmalıdır. Məsələn, pepsin qida zülallarına turş mühitdə təsir göstərdiyinə görə, bu fermentdən müalicə vasitəsi kimi istifadə edildiyi hallarda onun məhluluna xlorid turşusu qatılmalıdır. Mədənin selikli qişasından sekresiya edilən endogen pepsinin optimal aktivliyini təmin etmək üçün bəzən qidaya turş maddələr əlavə etmək lazımdır. Fermentlərin aktivliyi təyin edilərkən analiz müvafiq ferment üçün optimal olan mühitdə aparılmalıdır. Bundan ötrü, müvafiq pH-a malik olan bufer məhlullarından istifadə edilir.

2.6. FERMENTATİV REAKSİYALARIN KİNETİKASI

2.6.1. FERMENTLƏRİN AKTİVLİYİNİN TƏYİN EDİLMƏSİ

Bioloji materialda fermentlərin miqdarını təyin etmək olduqca çətinidir. Çünki toxumalarda hər bir ferment növü cüzi miqdarda olur və onu sadə laboratoriya üsullarının köməyi ilə təmiz halda əldə etmək olmur. Buna görə fermentin miqdarı haqqında nəticə çıxarmaq üçün, adətən, onun kataliz etdiyi reaksiyanın sürəti ölçülür və buna əsasən dolayı yolla nəticə çıxarılır.

Enzimologiyanın fermentativ reaksiyalarının sürətini və onun müxtəlif amillərdən asılılığını öyrənən sahəsi kinetika adlanır. Adətən reaksiyalarının sürəti optimal temperatur, optimal pH və fermentin olduğu mühitin substratla kafi dərəcədə təmin edilməsi şəraitində təyin edilir. Bu şəraitdə kataliz edilən reaksiyanın sürəti fermentin qatılığı ilə düzmütənasib olur. Reaksiyanın sürəti haqqında ya substratın sərf edilməsinə, ya da əmələ gələn reaksiya məhsullarının miqdarına görə nəticə çıxarılır. Bu üsulla aparılan analizin nəticəsi fermentin aktivliyi haqqında daha aydın məlumat verir. Bu isə təkcə fermentin qatılığından deyil, həm də ona təsir göstərən əlavə amillərdən (temperatur, pH, məhlulun osmos təzyiqi, mühidə olan aktivator və inhibitorların miqdarı və s.) asılıdır. Fermentlərin aktivliyini şərti qəbul edilmiş müxtəlif vahidlərlə ölçürlər. Əvvəllər bu məqsədlə standart vahiddən daha geniş istifadə edilirdi. "Standart vahid" adı altında fermentin optimal şəraitdə (optimal temperatur, pH, substrat qatılığı) 1 dəq. ərzində 1 mkmol miqdarda substratın çevrilməsini kataliz edən miqdarı nəzərdə tutulurdu.

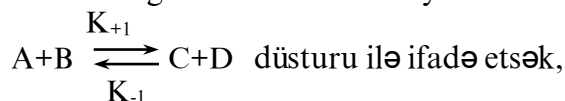
Beynəlxalq Sistemin (SI) vahidləri qəbul edildikdən sonra fermentlərin aktivliyini katal adlanan vahidlərlə müəyyənləşdirirlər. Katal optimal fermentativ şəraitdə 1 saniyə ərzində 1 mol substratın çevrilməsini kataliz edən fermentin aktivliyini ifadə edir. 1 katal (kat.) $6 \cdot 10^7$ standart aktivlik vahidinə bərabərdir. Fermentativ aktivlik nisbətən zəif olduqda onu mikro-, nano- və pikokatalla da ifadə etmək olar (1 standart vahid = $1/60$ mkkat = 16,67 nkat). Bundan əlavə, fermentin **xüsusi aktivliyi** adlanan meyardan da istifadə edilir. Bu meyar ferment preparatında olan zülalın hər milliqramının aktivlik vahidlərinin sayı ilə ölçülür (E/mq). Bəzən xüsusi aktivliyi kat/kq-la ifadə edirlər. Fermentin molekulyar kütləsi məlum olduqda **molekulyar aktivliyi** də hesablamaq olar. Fermentin molekulyar aktivliyi 1 dəq ərzində 1 mol fermentin dəyişikliyə uğratdığı substratın mollarla miqdarını ifadə edir. Bir fermentin bir neçə aktiv mərkəzi olduqda bu kəmiyyəti aktiv mərkəzlərin sayına görə də hesablamaq olar (**katalitik mərkəzin xüsusi aktivliyi**).

2.6.2. FERMENTATİV REAKSİYALARIN SÜRƏTİ VƏ ONLARIN SUBSTRATIN QATILIĞINDAN ASILILIĞI

Fermentativ reaksiyalarının sürətinin tənzim edilməsi orqanizmin həyatı üçün böyük əhəmiyyətə malikdir. Bu prosesin tənzimində həm

kimyəvi reaksiyaların kinetikasını n ümumi prinsiplərinin, həm də fermentlərin zülal xarakterindən asılı olan xüsusi xassələrinin rolu vardır

Kimyəvi reaksiyaların əsas ümumi qanunauyğunluqlarından biri – onların termodinamika qanunlarından kənara çıxma bilməməsi ilə bağlıdır. Bu baxımdan bütün döner kimyəvi reaksiyalar termodinamik tarazlıqla xarakterizə edilir. Əgər hər hansı reaksiyanı



onda həmin reaksiya üçün tarazlıq əmsalını $K_T = K_R = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$ düsturu ilə

hesablamaq bilərik. Beləliklə, tarazlıq əmsalı (K_T) reaksiya məhsullarının n qatılıqları hasilinin reaksiyaya girən maddələrin qatılıqları hasilinə bölünməsindən alınan qiymətə bərabərdir. Ümumi tarazlıq əmsalını hesablamaq üçün döner reaksiyanın düz istiqamətdə olan sürət əmsalını (K_{+1}) həmin reaksiyanın əks-istiqamətli gedisinin sürətinə (K_{-1}) bölmək olar. Yəni $K_T = K_{+1}/K_{-1}$.

Döner reaksiya dinamik müvazinət vəziyyətinə çatdıqda düz istiqamətdə gedən reaksiyanın sürəti əks istiqamətdə gedən reaksiyanın sürətinə bərabər olur. Yəni $v_{+1} = v_{-1}$. Bu kəmiyyətləri aşağıdakı düsturlarla hesablamaq olar.

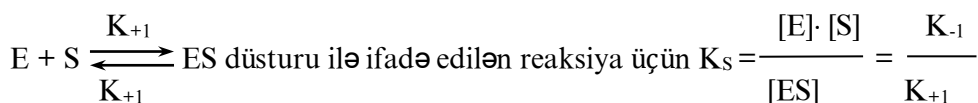
$$v_{+1} = K_{+1}[A] \cdot [B]$$

$$v_{-1} = K_{-1}[C] \cdot [D]$$

$$\text{Bu düsturlara əsasən } K_{+1}[A] \cdot [B] = K_{-1}[C] \cdot [D] \text{ və ya}$$

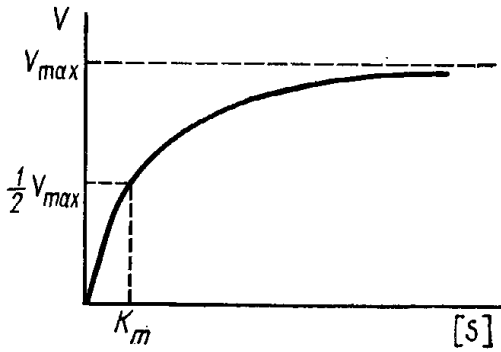
$$\frac{K_{+1}}{K_{-1}} = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]} \text{ və ya } K_T = \frac{K_{+1}}{K_{-1}} \text{ yazıla bilər.}$$

Yuxarıdakı düsturlardan aydın olur ki, döner reaksiyanın tarazlıq əmsalı düz və əks-istiqamətli reaksiyaların sürət əmsallarının n nisbətinə bərabərdir. Fermentativ reaksiyaları xarakterizə etmək üçün **ferment-substrat kompleksinin dissosiasiya əmsalı** adlanan meyardan istifadə edilir. Bu meyardın (K_s) ədədi ifadəsi tarazlıq əmsalının n (K_T) tərs qiymətinə bərabərdir. Yəni



olacaqdır. Beləliklə, K_s əmsalı substratın və fermentin kimyəvi təbiətindən asılıdır və onların bir-birinə nə dərəcədə uyğun olduğunu göstərir.

Fermentativ reaksiyaların sürətini müəyyən edən əsas amillərdən biri – substratın fermentativ reaksiya mühitindəki qatılığıdır. Substratın qatılığı çox yüksək olmadıqda təksubstratlı ($S \rightarrow M$ tipli) reaksiyaların sürəti reaksiyanın baş verdiyi bütün müddət ərzində substratın qatılığı ilə düz-mütənəzib olur və aşağıdakı tənliklə ifadə edilir:



Şəkil 2.7. Reaksiya sürətinin substratın qatılığından asılılığı

$$v = \frac{d[S]}{dt} = K' [S]$$

Bu tənlikdə $[S]$ – substratın molyar qatılığını, $d[S]/dt$ – substratın dəyişikliyə uğramasını n sürətini göstərir; K' isə reaksiyanın sürət əmsalı olub, zaman vahidinin tərs qiyməti ilə (dəq⁻¹ və ya san⁻¹) ifadə edilir. Substratın qatılığı yüksək olduqda reaksiyanın sürəti müəyyən bir maksimal səviyyəyə

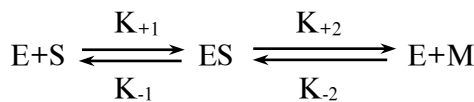
çatdı qdan sonra sabit qalır. Bu zaman reaksiyanın sürəti bütünlüklə fermentin qatılığından asılı olur. Fermentativ reaksiyanın sürətinin substratdan asılılığını ilk dəfə 1905-ci ildə V.Henri, ondan bir qədər sonra isə (1913) daha ətraflı şəkildə L.Mixaelis və M.Menten tədqiq etmişlər. Müəyyən edilmişdir ki, reaksiya sürəti substratın qatılığından asılı olsa da, onunla mütənasib deyil. Substratın qatılığı artırıldı qda reaksiya əvvəlcə sürətlənir, sonra isə müəyyən müddət sabit vəziyyətdə qalır. Adətən reaksiyanın başlanğıc sürətinin substratdan asılılığını n qrafik təsviri hiperbola əyrisini xatırladı r (şəkil 2.7.).

Substratın qatılığı az olduqda reaksiyanın sürəti ilə qatılığın artı rılması arasında q aydın şəkildə müşahidə edilir. Lakin substratın qatılığı müəyyən həddə çatdı qdan sonra reaksiyanın sürəti maksimal səviyyəyə (v_{max}) qalxır və bundan sonra nəzərə çarpan dəyişikliyə uğramır. Bu, substrat qatılığını n həmin səviyyəsində fermentin aktiv mərkəzlərinin hamısını n substratla doydurulmuş vəziyyətdə olduğunu göstərir. Beləliklə, substratın qatılığı zəif olduqda fermentativ reaksiyanın sürəti bu qatılıqla mütənasib dəyişikliyə uğrayır, qatılıq çox yüksək olduqda reaksiya sürəti ondan asılı olmur. Təksubstratlı reaksiyalar üçün bu asılılığı L.Mixaelis və M.Mentenin aşağıdakı tənliyi ilə ifadə etmək olar:

$$v = \frac{v_{max} \cdot [S]}{K_s + [S]}$$

Bu tənlikdə K_s – ferment-substrat kompleksinin dissosiasiya əmsalını (K_{-1}/K_{+1}), v_{max} isə reaksiyanın maksimal sürətini ifadə edir.

L.Mixaelis və M.Mentenin tənliyi təksubstratlı reaksiyanın belə mexanizminə əsaslanı r ki, fermentin substratla qarşılıqlı təsiri nəticəsində emələ gələn ferment-substrat kompleksi sonradan sərbəst fermentə və reaksiya məhsuluna parçalanı r:



Burada K_{+1} , K_{-1} , K_{+2} və K_{-2} – reaksiyanın müvafiq mərhələlərinin sürət əmsalı, E – ferment, S – substrat, M – isə reaksiya məhsuludur.

Mixaelis-Menten tənliyində reaksiya məhsulları nı n fermentativ prosesin sürətinə təsiri nəzərə alınmamışdır. Sonralar C.Briqq və C.Xoldeynin təklifinə görə, Mixaelis-Menten tənliyində dəyişiklik edilmişdir. Briqq-Xoldeyn tənliyi aşağıdakı kimidir:

$$v = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Burada K_m – Mixaelis əmsalı adlanır və $K_m = (K_{-1} + K_{+2}) / K_{+1}$ və ya $K_m = K_S + K_{+2} / K_{+1}$ düsturu vasitəsilə hesablanır. Mixaelis əmsalı nı n ədədi qiymətini hesablamaq üçün substratın qatılığı nı n elə həddi hesablanır ki, bu zaman fermentativ reaksiyanın sürəti maksimal sürətin yarısına bərabər olsun (yəni $v = 1/2 v_{\max}$). Bunu Briqq-Xoldeyn tənliyinə əlavə etdikdə aşağıdakı nəticəyə gələ bilərik:

$$\frac{v_{\max}}{2} = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Tənliyin hər iki tərəfindən maksimal sürəti (v_{\max}) ixtisar etsək, aydın olar ki,

$$\frac{1}{2} = \frac{[S]}{K_m + [S]} \quad \text{və ya} \quad K_m + [S] = 2 [S] \quad \text{və ya} \quad K_m = [S]$$

Beləliklə, Mixaelis əmsalı nı n ədədi qiyməti substratın qatılığı nı n elə qiymətinə bərabərdir ki, bu qatılıq (digər şərait amilləri eyni olduqda) fermentativ reaksiyanın öz maksimal sürətinin yarısına bərabər olan sürətlə getməsinə şərait yaradır. Yəni bu əmsalı fermentlə substratın bir-birinə uyğunluğunun əsas göstəricisi hesab etmək olar və K_m nə qədər kiçik olarsa, fermentlə substrat arasındakı uyğunluq bir o qədər yüksək dərəcədə olur. K_m əmsalı nı qrafikə görə də hesablamaq mümkündür (şəkil 2.7). Qrafikin absis oxu üzərində maksimal sürətin yarısına müvafiq gələn hissə K_m -in ədədi qiymətinə müvafiq gəlir.

Mixaelis əmsalı fermentin substratla uyğunluğundan başqa, reaksiya məhsulları nı əmələ gətirmək qabiliyyəti haqqında da təsəvvür yaradır. Fermentin substratla uyğunluğu haqqında ən aydın məlumat verən meyar K_s əmsalıdır. Lakin bu əmsalın eksperimental üsulla müəyyənləşdirilməsi nisbətən çətindir. Mixaelis əmsalı yüksək olduqda ES kompleksi asanlıqla öz tərkib hissələrinə parçalanır və fermentativ reaksiyanın sürəti azalır. K_m -in aşağı qiymətlərində (K_{+1} yüksək olduqda) reaksiya sürətlə gedir. Yeganə substratın iştirakı ilə gedən fermentativ reaksiyaların əksəriyyəti üçün Mixaelis əmsalı nı n ədədi qiyməti $1 \cdot 10^{-2}$ mmol/l-dən $1 \cdot 10^{-5}$ mmol/l-ə qədər olur. Hər bir ferment üçün digər şərait amillərinin (pH, t° və s.) müəyyən qiymətlərində K_m və v_{\max} göstəricilərinin qiymətləri sabit olur. Nisbi substrat spesifikliyinə malik olan fermentlərin Mixaelis əmsalı hər bir substrat üçün müxtəlifdir.

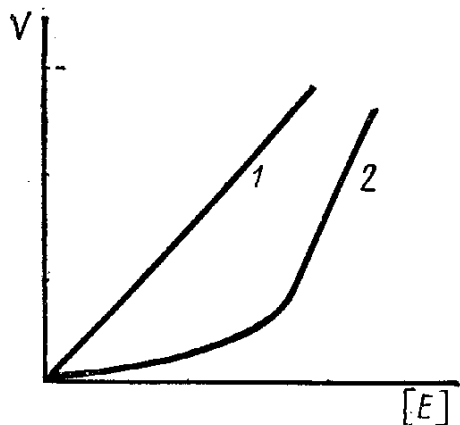
L.Mixaelis və M.Mentenin tənliyində reaksiya sürəti nisbətən bəsit və təksubstratlı fermentativ proseslər üçün hesablanmışdır. Lakin fermenta-

tiv reaksiyaları n əksəriyyətində iki (bəzən daha çox) substrat iştirak edir və ya reaksiyalar zamanı bir neçə keçid birləşmə əmələ gəlir:



Reaksiya zamanı əlavə ferment-substrat komplekslərinin əmələ gəlməsi Mixaelis-Menten tənliyinin ümumi görünüşünü dəyişmir. Lakin bu zaman K_m və v_{max} daha mürəkkəb göstəricilər olub, birmərhələli prosesə nisbətən mürəkkəb sürət əmsalını özündə əks etdirir. İki substratlı reaksiyaları n sürət tənliyi Mixaelis-Menten tənliyinə yaxındır. Lakin bu zaman hər bir substrat öz K_m əmsalına malik olur. Belə reaksiyaları n K_m əmsallarını hesablamaq üçün mühitdə bir substratın qatılığı nı daimi sürətdə fermenti doyuzdura biləcək səviyyədə saxlamaqla, digər substratın dəyişikliyə uğramasını n sürət qrafikini qurmaq olar. Mixaelis əmsalını fermentin aktivatoruna münasibətində də müəyyənləşdirmək olar; bu zaman mühitdə substratın qatılığı eyni səviyyədə saxlanılmalıdır.

2.6.3. REAKSIYA SÜRƏTİNİN FERMENTİN QATILIĞINDAN ASILILIĞI



Şəkil 2.8. Reaksiyanın başlanğıc sürətinin (v) fermentin (E) qatılığından asılılığı: 1 – normal halda; 2 – mühitdə az miqdarda fermentə toksik təsir göstərən maddə olduqda

Fermentativ prosesin getdiyi mühitdə substrat qatılığı sabit saxlanıldıqda və digər şərait amilləri eyni olduqda reaksiyanın sürəti ilə fermentin qatılığı arasında düz-mütənasib asılılıq müşahidə edilir. Belə şəraitdə gedən reaksiyanın fermentin qatılığına və reaksiya sürətinə görə qurulmuş qrafiki xətti quruluşa malik olur (şəkil 2.8.).

Buradan belə nəticəyə gəlmək olar ki, hüceyrədə hər hansı bir fermentin molekullarını n sayı çoxaldıqca, həmin fermentin kataliz etdiyi reaksiyanın sürəti də digər reaksiyalara nisbətən yüksək olur. Hər hansı bir fermentin sintezinin azalması isə biokimyəvi proseslərin gedişinin həmin fermentin kataliz etdiyi reaksiya hesabına zəifləməsi ilə nəticələnir. Substratın və ya müvafiq ferment aktivatorlarını n çatışmazlığı, həmçinin ferment molekullarını n aktiv mərkəzlərinin hər hansı bir səbəbdən blokada altına alınması fermentin qatılığı ilə reaksiyanın sürəti arasında xəttilik asılılığın pozulması ilə nəticələnir. Inkubasiya mühitinə az miqdarda fermentlə birləşərək, onu inaktivləşdirmək qabiliyyətinə malik olan toksik xassəli maddə əlavə edildikdə də fermentin qatılığı ilə reaksiya sürəti arasında mütənasiblik pozula bilər (şəkil 2.8).

Fermentativ reaksiyaların sürətindən fərqli olaraq, tarazlı qəmsalı fermentin qatılığından asılı deyil. Ferment biokimyəvi reaksiyanın sürətinə təsir göstərsə də, reaksiyaya girən maddələrin və reaksiyanın son məhsullarının qatılığını dəyişmir və buna görə reaksiyanın tarazlı qəmsalı da dəyişikliyə uğramır.

2.7. FERMENTLƏRİN AKTIVATORLARI VƏ İNHİBİTORLARI

Fermentləri digər katalizatorlardan fərqləndirən əsas cəhətlərdən biri – onları n aktivliyinin tənzim edilə bilməsi ilə bağlıdır. Orqanizmdə baş verən kimyəvi proseslər fermentlərin aktivliyinin tənzim edilməsi sayəsində idarə edilir. Fermentlərin aktivliyinə həm biogen mənşəli maddələr, həm də bəzi ekzogen mənşəli birləşmələr (zəhərlər, dərman maddələri və b.) təsir göstərə bilər. Belə maddələrə fermentlərin modifikatorları və ya requlyatorları deyilir. Fermentlərin aktivliyini artıran requlyatorlar – **aktivatorlar**, azaldanlar isə – inhibitorlar adlanır.

2.7.1. FERMENTLƏRİN AKTIVATORLARI

Fermentlərin müxtəlif aktivatorları bir-birindən təsir mexanizmlərinə görə fərqlənir. Bu baxımdan onları 2 qrupa bölmək olar: 1) fermentlərin aktiv mərkəzlərinə təsir göstərən aktivatorlar; 2) ferment molekulunun aktiv mərkəzdən kənar hissələrini modifikasiyaya uğratmaqla təsir göstərən aktivatorlar.

Birinci qrupa fermentlərin kofaktorları və substratlar aiddir. Kofaktorların əsas növləri (kofermentlər və metal ionları) haqqında yuxarıda məlumat verilmişdir. Fermentin aktiv mərkəzinin funksiyasında həlledici rol oynayan kofaktorlar aktivatorların ən mühüm növləridir. Bunların bir hissəsi (kofermentlər) fermentativ reaksiyalarda müəyyən atomların və ya kimyəvi qrupların daşıyıcıları kimi iştirak edir. Kofermentlərin fermentlərə aktivləşdirici təsiri kifayət qədər kofermentə malik olmayan fermentlərlə aparılan təcrübələr zamanı xüsusilə aydın şəkildə müşahidə edilir. Metal ionlarının aktivator funksiyasını mexanizmləri kofermentlərin təsir mexanizminə oxşar olsa da, bunlar arasında müəyyən fərqlər də vardır. Bu ionların fermentlərə aktivləşdirici təsiri müxtəlif mexanizmlərlə həyata keçirilir. Bəzi kationlar fermentlərin müvafiq substratlarla birləşməsinə kömək etməklə, fermentativ reaksiyaları sürətləndirir. Bir sıra hallarda metal ionları fermentlərə spesifik təsir göstərir, yəni ferment yalnız bir ion növünün təsiri nəticəsində aktivləşir. Bununla yanaşı, müxtəlif ionların təsirindən eyni dərəcədə aktivləşən fermentlər də vardır. Məsələn, Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{+} ionlarının hər biri qələvi fosfataza fermentini aktivləşdirə bilər. Bəzi fermentlərin aktivləşməsi üçün eyni zamanda bir neçə ionun təsirinə ehtiyac vardır. Məsələn, bivalentli kationların hüceyrə membranından keçməsi prosesini idarə edən Na^{+} , K^{+} -ATF-aza fermenti Mg^{2+} , Na^{2+} və K^{+} ionlarının eyni zamanda təsir göstərməsi nəticəsində aktivləşir. Adətən, belə fermentlərin fəallığı müxtəlif valentliyə malik olan metallar vasitəsilə tənzim edilir.

Metal ionları fermentin aktiv mərkəzinin daimi komponenti ola bilər. Belə fermentlərə həqiqi metallı fermentlər deyilir. Bəzi hallarda isə metal ionu ilə ferment arasında daimi rabitə olmur; substrat belə fermentlərin aktiv mərkəzinə ikimərhələli proses nəticəsində birləşir: əvvəl ferment-metal kompleksi əmələ gəlir, bundan sonra həmin komplekslə

substrat arasında rabitə (ferment-metal-substrat kompleksi) yaranır:



E – ferment; M – metal; S – substrat

Adətən ferment-metal-substrat komplekslərinin tərkibində ikivalentli metal ionları fermentlə substrat arasında “körpü” funksiyası daşıyır. Bəzi hallarda metal substratla birləşir və ferment sərbəst substrata deyil, yalnız onun metalla kompleks birləşməsinə təsir göstərə bilər. Metal ionlarını fermentlərə aktivləşdirici təsirinin başqa yolları da məlumdur. Məsələn, ionlar ferment molekulunun səthindəki elektrik yükünü dəyişmək hesabına substratın fermentə yaxınlaşmasına şərait yarada bilər və ya mühitdə olan inhibitorlarla birləşərək, onların təsirini zəiflətməklə fermentlərə dolayı yolla aktivləşdirici təsir göstərirlər.

Substrat da öz spesifik fermentlərinə müəyyən həddə daxilində aktivləşdirici təsir göstərir. Lakin substratın qatılığı fermenti tam doyuzdurabilecek səviyyədən yüksək olduğuna görə, bu effekt aradan qalxır. Substratın aktivləşdirici təsiri fermentin aktiv mərkəzinin müvafiq fəza strukturunun formalaşması ilə və ferment molekulunun sabitliyinin mühafizəsi ilə əlaqədardır.

Aktivatorların ikinci qrupu (ferment molekulunun aktiv mərkəzdən kənarında yerləşən hissələrinə təsir göstərən aktivatorlar) təsir mexanizminə görə bir neçə yarı qrupa bölünür:

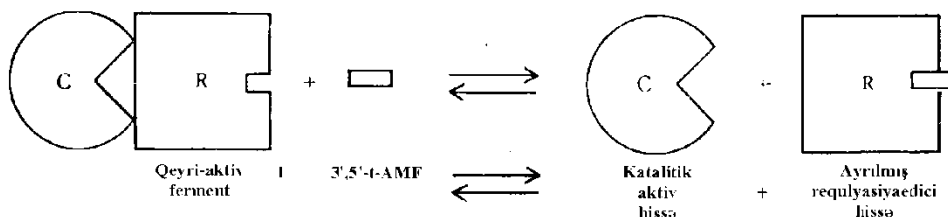
1. Qeyri-aktiv proferment (zimogen) molekulundan müəyyən fraqmentləri ayırmaq yolu ilə onları aktiv formaya çevirən aktivatorlar. Məsələn, nazik bağırsağın selikli qişasından ifraz edilən enteropeptidaza (enterokinaza) tripsinogen molekulundakı 6 və 7-ci amin turşu qalıqları arasında olan peptid rabitəsini parçalayır. Bu zaman 229 amin turşu qatılığından ibarət olan tripsinogen molekulundan heksapeptidin (6 amin turşu qatılığına malik oligopeptid) ayrılması nəticəsində fermentin aktiv forması – tripsin əmələ gəlir.

2. Ferment molekulunu mühafizə etmək yolu ilə təsir göstərən aktivatorlar: fermentləri zərərli kimyəvi təsirlərdən qoruyan maddələr fermentativ reaksiyalarının aktivatorları hesab edilir. Tərkibində sistein qatılığı olan fermentləri oksidləşdirici təsirlərdən mühafizə edən maddələr bunlara misal ola bilər. Sərbəst sulfhidril (-SH) qruplarına malik olan sistein və qlutasionun bəzi fermentlərə aktivləşdirici təsiri bu mexanizmlə əlaqədardır. Sistein və qlutasion fermentlərin tərkibində olan disulfid rabitələrini reduksiya edərək, sulfhidril qruplarına çevirir. Bu zaman belə fermentlərin əksəriyyətinin aktivliyi artır (aktivləşmənin bu mexanizmi fermentlərin aktiv mərkəzində də baş verə bilər).

3. Qeyri-aktiv zülalla fermentin kompleks birləşməsini dissosiasiyaya uğratmaq yolu ilə təsir göstərən aktivatorlar. Əsas substratları histonlardan, protaminlərdən, kazeindən, fosforilazaların kinazalarından ibarət olan proteinkinaza fermentləri bu üsulla aktivləşən fermentlərdir.

Bu fermentlər $Zülal+ATF \rightarrow Zülal-F+ADF$ sxemi üzrə gedən reaksiya-

ların katalizatorlarıdır. Proteinkinazaların əksəriyyəti üçün aktivator funksiyasını AMF-in tsiklik forması (adenozin-3',5'-monofosfat yerinə yetirir. Bu fermentlər 2 struktur vahidindən ibarətdir: 1. Aktiv mərkəzə malik olan katalitik hissə; 2. Reqlyator hissə – bu hissədə tsiklik AMF-in birləşə biləcəyi xüsusi mərkəz vardır. Adı çəkilən iki struktur vahidinin birləşməsindən ibarət olan bütöv ferment molekulu aktiv olur. Aktivator (tsiklik AMF) reqlyator (tənzimedic) hissə ilə birləşərək, onun katalitik hissədən ayrılmasına səbəb olur, bunun nəticəsində fermentin aktiv mərkəzi sərbəstləşir (şəkil 2.9).



Şəkil 2.9. Proteinkinazanın tsiklik AMF vasitəsilə aktivləşməsi: R – fermentin tənzimedic hissəsi; C –katalitik hissə.

2.7.2. FERMENTLƏRİN İNHİBİTORLARI

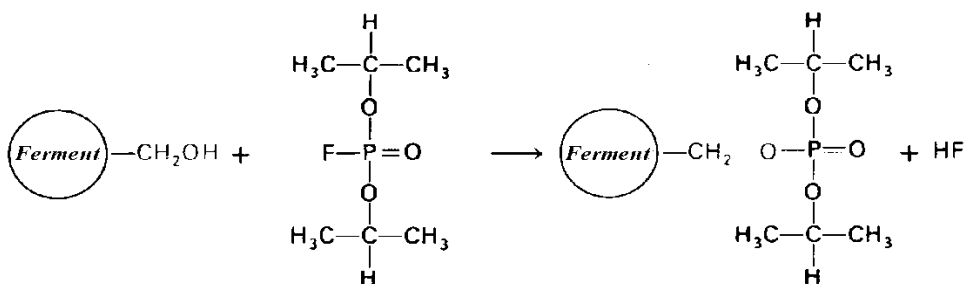
Fermentlərin əksəriyyətinin fəallığı müəyyən kimyəvi birləşmələrin təsiri nəticəsində azalır. Spesifik surətdə hər hansı bir (və ya bir neçə) fermentin fəallığını zəiflədə bilən maddələrə **inhibitorlar** deyilir.

Inhibitorların tədqiq edilməsi fermentlərin substrat spesifikliyi, aktiv mərkəzlərdə olan funksional qrupların xarakteri və fermentativ kataliz prosesinin mexanizmi haqqında düzgün məlumat əldə etməyə imkan verir. Bundan əlavə, metabolizm yollarının öyrənilməsinə həsr edilən tədqiqatlarda ferment inhibitorlarının böyük əhəmiyyəti vardır. Inhibitorların təsir mexanizminin öyrənilməsi sayəsində tibbi praktikada tətbiq edilən bir sıra dərman preparatlarının təsir mexanizmi aşkar edilmiş və yeni dərman preparatları hazırlanmış istifadəyə verilmişdir; kənd təsərrüfatında və məişətdə tətbiq edilən bəzi zəhərli kimyəvi maddələr (insektisidlər) də müəyyən fermentlərin inhibitorlarıdır.

Qeyd etmək lazımdır ki, hər hansı bir kimyəvi amilin fermentlərin fəallığını azaltmasını inhibitorun təsiri ilə eyniləşdirmək olmaz. Inhibitorlar fermentlərin digər inaktivatorlarından təsirinin spesifikliyinə görə fərqlənir; zülallara (o cümlədən, fermentlərə) denaturasiyaedici təsir göstərən bütün amillər fermentativ reaksiyaları dayandıra bilər. Təsir mexanizmləri inhibitorların funksiyalarından fərqli olduğuna görə, belə maddələrə “inaktivatorlar” adı verilmişdir. Lakin bu bölgü müəyyən qədər şərti məna daşıyır. Çünki bəzi maddələrin kiçik dozaları fermentlərə inhibitor kimi təsir göstərir, böyük dozaları isə həmin fermentləri denaturasiyaya uğradır. Məsələn, ağır metal (xüsusən cıvə) duzlarının kiçik dozaları sulfhidril (-SH) qrupuna malik olan fermentlərin inhibitorlarıdır. Bu duzların böyük dozaları isə fermentlərə denaturasiyaedici (inaktivləşdirici) təsir göstərir.

Inhibitorların iki əsas tipi vardır: 1) dönməz və 2) dönər təsirli inhibitorlar. Dönməz təsirli inhibitorlar fermentin katalitik fəallığını həyata keçirilməsində iştirak edən funksional qruplarla dissosiasiyaya uğraya bilməyən birləşmələr əmələ gətirir və ya bu qrupları parçalayır. Buna görə, belə inhibitorların təsiri nəticəsində dəyişikliyə uğramış fermentin fəaliyyəti dializ və ya məhlulun durulaşdırılması zamanı bərpa edilmir. Dönər təsirli inhibitorların fermentlə kompleks birləşməsi isə tezliklə dissosiasiyaya uğrayır və bu zaman fermentin fəallığı bərpa olunur.

Asetilxolinesteraza fermentinin inhibitoru olan diizopropilflüorofosfatı (DFF) dönməz təsirli inhibitorlara misal göstərmək olar. Bu ferment fizioloji şəraitdə asetilxolinin (parasimpatik sinir sisteminin mediatoru) hidroliz reaksiyasını kataliz edir. DFF bu fermentin aktiv mərkəzində olan serin qalıqları ilə birləşir. Bunun nəticəsində fermentin katalitik aktivliyə malik olmayan törəməsi əmələ gəlir və asetilxolinin hidroliz reaksiyası ləngiyir. Buna görə DFF-lə zəhərlənmə zamanı parasimpatik sinapslarda asetilxolin toplanır və orqanizmdə parasimpatik impulsların nəql edilməsinin kəskin surətdə pozulması ilə əlaqədar olan patoloji dəyişikliklər törənir. Bu dəyişikliklər DFF-in neyroparalitik təsirinin əsasını təşkil edir. DFF asetilxolinesterazadan başqa, tripsinin, ximotripsinin, elastazanın, fosfolükomutazanın və bir sıra başqa fermentlərin də inhibitorudur. Müəyyən edilmişdir ki, adı çəkilən fermentlərin hamısını n aktiv mərkəzində serin qalığı vardır (şəkil 2.10.A).

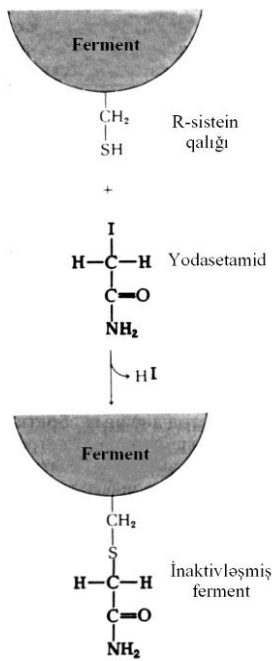


Şəkil 2.10.A. Asetilxolinesteraza və ximotripsinin diizopropil-flüorofosfat vasitəsilə inaktivləşməsi (sxem)

DFF asetilxolinesterazanın inhibitoru olan fosforlu üzvi maddələrin bir nümayəndəsidir. Bu qrupa aid olan bəzi maddələrin zəhərli təsirindən (xlorofos, dixlofos və s.) kənd təsərrüfatında və məişətdə həşəratlara və gəmiricilərə qarşı mübarizə vasitəsi kimi istifadə edilir; fosforlu üzvi birləşmələrdən olan döyüş zəhərləyici maddələrinin bir hissəsi də (zarin, zaman və s.) asetilxolinesterazanın təsiri geriyə dönməyən inhibitorlarıdır.

Monoyodasetatamid (JH₂C-CO-NH₂) aktiv mərkəzində sulfhidril (-SH) və imidazol qalığı olan bir sıra fermentlərin dönməz təsirli inhibitorudur. Bu birləşmə fermentlərin aktiv mərkəzlərindəki həmin qruplarla dissosiasiyaya uğramayan kompleks əmələ gətirir və fermentativ proseslərin pozulmasına səbəb olur (şəkil 2.10.B).

Dönməz təsirli inhibitorlarla aparılan tədqiqatlardan aydın olmuş-



dur ki, müxtəlif siniflərə daxil olan fermentlərin katalitik fəaliyyəti onların aktiv mərkəzlərində olan serin, histidin və tiol radikalları (sistein qalığını n tərkibində) ilə əlaqədardır.

Yuxarı da göstərilədiyi kimi, geriye dönən təsir xassəsinə malik inhibitorların fermentlə kompleks birləşmələri asanlıqla dissosiasiyaya uğrayır və bu zaman fermentin təsiri bərpa olunur. Strukturuna ammonium-hidroksidin hidrogenlərinin digər kimyəvi qruplarla əvəz edilmiş törəmələri daxil olan bəzi dərman maddələrinin (fizostiqmin, prozerin, oksazil və b.) anti-asetilxolinesteraz təsiri bu mexanizmlə əlaqədardır.

Inhibitorların təsir mexanizmlərinə görə, fermentin aktiv mərkəzi ilə birləşmək üçün substratla rəqabət aparan, rəqabət aparmayan və rəqibsiz növləri ayırd edilir. Bundan əlavə, inhibitorların bir qrupu fermentativ proseslərə allosterik mexanizmlər

üzrə təsir göstərir (allosterik inhibitorlar).

Rəqabət aparan inhibitorlar kimyəvi strukturuna görə substrata oxşar olur; buna görə onlar fermentin aktiv mərkəzinin substratla kontakt yaradan hissəsi ilə birləşə bilər və beləliklə, ferment-substrat kompleksinin əmələ gəlməsinə mane olurlar. Yəni bu inhibitorlarla substrat arasında fermentin aktiv mərkəzi ilə birləşmək uğrunda rəqabət

Şəkil 2.10.B. Monoyodasetamidin SH-qruplu fermentə inhibitor təsirinin mexanizmi

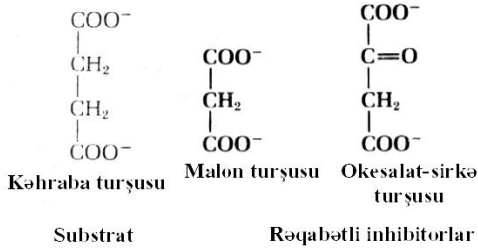
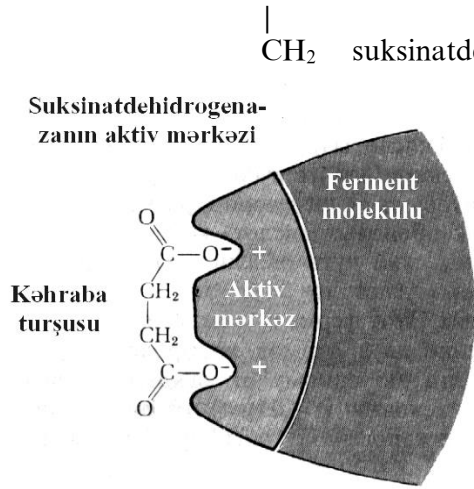
gedir. Rəqabət aparan inhibitorun olduğu mühitdə ferment (E) ya inhibitorla (I), ya da substratla (S) birləşə bilər. Belə inhibitorun fermentlə reaksiyasını $E+I \rightarrow EI$ sxemi ilə ifadə etmək olar. Digər inhibitorlardan fərqli olaraq,

rəqabət aparan inhibitor heç vaxt üçkomponentli kompleks (ESI) əmələ gətirmir.

Rəqabət aparan inhibitor substrata oxşar olduğuna görə, onun təsiri ni izosterik inhibitorluq da adlandırmaq olar. Bu inhibitorun substratla kompleks birləşməsi substratı özünə birləşdirmək qabiliyyətini itirir. Lakin mühitdə substratın qatılığı artırıldıqda rəqabət aparan inhibitorun təsiri zəifləyir. Çünki bu zaman substratın artıq miqdarı inhibitorun fermentlə birləşməsinin qarşısını alır və ya onu kompleksdən sıxışdırıb çıxarır.

Suksinatdehidrogenaza fermentinin inhibitorları olan malon və oksalatsirkə turşuları rəqabət aparan inhibitorların klassik nümunələridir. Krebs dövrəsinin son mərhələlərindən birində iştirak edən bu ferment normal şəraitdə kəhrəba turşusunun metilen qruplarını (-CH₂-) hər birindən bir ədəd hidrogen atomunu ayıraraq, onu fumar turşusuna çevirir:





Şəkil 2.11. Suksinatdehidrogenaza fermentinin aktiv mərkəzinin substratla uyğunluğunu əks etdirən sxem. Aşağı da substratın (kəhrəba turşusu) və rəqabət aparan inhibitorların (malon və oksalatsirkə turşuları) struktur formulları verilmişdir. Göründüyü kimi, fermentin substratı ilə inhibitorları molekullarını n uc hissələrində yerləşən karboksil qruplarına görə bir-birinə oxşardır və həmin qruplar fermentin aktiv mərkəzinin konformasiyasına müvafiq gəlir.

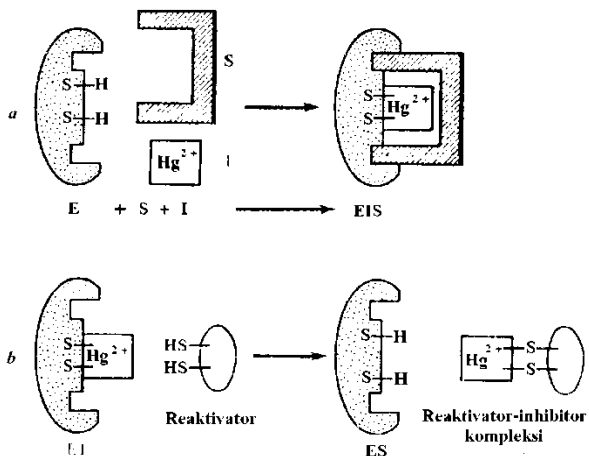
hissələrinə (ferment və inhibitor) ayrı la bilsə də, bu zaman yeni reaksiya məhsulu əmələ gəlmir. Belə inhibitorların təsiri zamanı fermentativ reaksiyanı nə dərəcədə ləngiməsi mühitdə substratın və inhibitorun molyar qatılıqlarından asılı olur.

Qeyd etmək lazımdır ki, substratla inhibitorlardan başqa, inhibitorla koferment arasında da apofermentlə birləşmək uğrunda rəqabət gedə bilər. Strukturuna görə kofermentlərə oxşar olan bəzi maddələr ferment molekulunun müvafiq hissəsində kofermentlərin yerini tutaraq, birləşdikləri apofermentin katalitik prosesdə iştirak etmə imkanını aradan qaldırır. Belə maddələrə antikofermentlər deyilir. Kofermentlərin səəfləri olan vitaminləri onların tərkibindən sıxışdırıb çıxaran birləşmələr isə antivitaminlər adlanır. Antikofermentlərdən və antivitaminlərdən biokimyəvi və patofizioloji tədqiqatlarda geniş istifadə edilir. Onların bəziləri isə tibbi praktikada dərman preparatı kimi işlədilir.

Rəqabət aparmayan inhibitorların fermentin fəallığına təsiri ferment-substrat kompleksinin əmələ gəlməsi ilə əlaqədar olmur. Yəni inhibitor ferment molekulunun ya aktiv mərkəzdən kənarında olan hissəsi ilə, ya da aktiv mərkəzin substratla birləşməli olmayan kimyəvi qrupları ilə birləşir. Beləliklə, rəqabət aparmayan inhibitorun fermentlə kompleks birləşməsi substratla birləşmək qabiliyyətini itirmir. Rəqabət aparan inhibitorlardan fərqli olaraq, bu inhibitorlar $E+S+I \rightarrow ESI$ sxemi üzrə üçkomponentli (ferment-substrat-inhibitor) komplekslər əmələ gətirə bilər. Rəqabət aparmayan inhibitorun fermentin aktiv mərkəzində olan katalitik qruplarla və ya aktiv mərkəzdən kənarında yerləşən kimyəvi qruplarla birləşməsi nəticəsində aktiv mərkəzin katalitik hissəsi dəyişikliyə uğradığına görə, substratın fermentativ reaksiya məhsuluna çevrilməsi baş tutmur. Bu inhibitorlar həm fermentlə (EI), həm də ferment-substrat kompleksləri (ES) ilə birləşərək, onların katalitik fəallığını poza bilər. Buna görə reaksiya mühitində substratın qatılığını artırması rəqabət aparmayan inhibitorun təsirini zəiflətmir.

Rəqabət aparmayan inhibitorun təsiri geriye dönməyən və dönməyən ola bilər. Sianid ionu və ağır metal duzları (civə, qurğuşun, arsen, kadmium və b.) rəqabət aparmayan inhibitorların nümayəndələridir. Sianid ionu sitoxromoksidaza fermentinin katalitik hissəsində yerləşən üçvalentli dəmir ilə birləşərək, fermentin fəaliyyətini geriye dönməyən şəkildə blokadağa alır, bunun nəticəsində oksigenli mübadilə pozulur və hüceyrələr tələf olur.

Civə ionlarının bəzi fermentlərə təsiri nəticəsində törənən dəyişikliklər isə geriye dönə bilər. Müəyyən edilmişdir ki, civə ionlarının fermentlərə inhibitor kimi təsiri onların katalitik hissədə olan sulfhidril qrupları ilə birləşməsi ilə əlaqədardır (şəkil 2.12.). Bu yolla əmələ gələn ferment-inhibitor kompleksi



substratı özünə birləşdirmək qabiliyyətini saxlayır, lakin fermentin katalitik qrupları blokadağa alındığına görə, substrat növbəti çevrilmələrə uğraya bilmir. Tərkibinə sulfhidril qrupları daxil olan bir sıra üzvi maddələr (unitiol, dimerkaptopropanol, sistein), həmçinin limon turşusu, etilendiamintetraasetat kimi antidot xassəli birləşmələr ağır metal duzlarını özlərinə birləşdirməklə, fermenti rəqabət aparmayan inhibitorun təsirindən azad etmək (yəni fermentin aktivliyini bərpa etmək) qabiliyyətinə malikdir. Bunlara **reaktivatorlar** deyilir. 2.12-ci şəkildə sulfhidril qrupuna malik olan reaktivatorların təsirinin sxematik təsviri verilmişdir.

Bir sıra reaktivatorlardan ağır metal duzları ilə zəhərlənmələr zamanı müalicə vasitəsi kimi istifadə edilir. Lakin bunlar yalnız yüngül zəhərlənmə zamanı müalicəvi təsir göstərir. Çünki ağır metal duzlarını çox böyük dozaları fermentlərə denaturasiyaedici (inaktivləşdirici) təsir göstərir və bu zaman fermentlərin fəallığı bərpa olunmur.

Inhibitorların bir qrupu yalnız ferment-substrat kompleksləri ilə birləşə bilir. Bunlara rəqibsiz inhibitorlar adı verilmişdir. Rəqibsiz inhibitorlar nə sərbəst fermentlə, nə də sərbəst substratla birləşə bilir. Onlar substratın fermentlə birləşməsinə asanlaşdırır, sonra isə özləri ferment-substrat kompleksi ilə birləşib, üçkomponentli kompleks (ESI) əmələ gətirir. Inhibitorların bir qrupu isə oliqomer quruluşlu fermentlərin müxtəlif struktur vahidlərinin fəza konfigurasiyasını dəyişmək yolu ilə təsir göstərir. Allosterik inhibitorlar adlanan bu qrup haqqında aşağıdakı bölmədə məlumat verilmişdir.

2.8. MADDƏLƏR MÜBADİLƏSİNİN TƏNZİMİNDƏ FERMENTLƏRİN SİNTEZİNİN VƏ FƏALLIĞININ ƏHƏMIYYƏTI

Katabolizm və anabolizm proseslərinin bir-birilə əlaqəli şəkildə keçməsi və onlar arasındakı müvazinətin təmin edilməsi canlıların həyatını ən mühüm şərtlərdən biridir. Bu proseslər sayəsində orqanizmdə yüzrlərlə və minlərlə müxtəlif xassəli maddələr sintez edilir, parçalanır və bir-birinə çevrilir, həyat üçün vacib olan enerji hasil edilir və orqanizmin daxili mühiti sabit saxlanılır. Orqanizm daxilində gedən bütün kimyəvi çevrilmələr fermentlərin iştirakı ilə həyata keçirildiyinə görə, metabolizm prosesinin tənzimi də fermentativ aparatın funksional fəallığını tənzimi ilə əlaqədardır. Fermentativ aparatın tənzimlənmə mexanizmlərini 3 qrupa bölmək olar: 1) hüceyrədə bu və ya digər fermentin miqdarını dəyişməsi; 2) substrat və fermentin miqdarca münasibətinin bioloji membranlar vasitəsilə idarə edilməsi; 3) ferment molekullarını fəallığını dəyişməsi. Aşağıdakı bölmələrdə bu proseslərin mexanizmi haqqında məlumat veririk.

2.8.1. FERMENTİN MIQDARININ DƏYİŞMƏSİ

Ferment sintezinin induksiyası. Hüceyrələrin xarici mühətdən mənimsədiyi substratların tərkibi ilə burada sintez edilən fermentlərin miqdarı arasında müəyyən asılılıq vardır. Bu proses bakteriyalarla aparılan təcrübələrdə ətraflı tədqiq edilmişdir. İlk dəfə Mono (1946) öz əməkdaşları ilə birlikdə apardığı təcrübələr zamanı müşahidə etmişdir ki, E.Coli bakteriyalarını laktoza olmayan mühətdə yetişdirdikdə bakteriyaların ümumi kütləsinin hər 1 mq-da 10 vahiddən az β-qalaktozidaza fermenti olur. Qida mühitinə laktoza əlavə edildikdə həmin bakteriyalarda β-qalaktozidaza fermentinin sintezi sürətlənir və ümumi kütlənin hər 1 mq-da fermentin aktivliyi 10 000 vahidə qədər artır. Beləliklə, mikroorqanizmlər yeni qida mühitinə düşdükdə onlarda həmin şəraitdə yaşamağa imkan verən ferment sistemi inkişaf edir. Ferment

sintezinin bu yolla artmasına induksiya, artırma səbəb olan maddəyə isə induktor deyilir.

Təcrübələrdən aydın olmuşdur ki, bakteriyaların yetişdirildiyi mühitə induktorla birlikdə zülal sintezinin inhibitorları əlavə edildikdə ferment sintezinin induksiyası baş vermir. Deməli, induksiya nəticəsində fermentin fəallığı yeni sintez edilən ferment molekulları hesabına artır (bu müddəanın həqiqiliyi radioaktiv izotoplar vasitəsilə də sübut edilmişdir). Ferment sintezinin induksiyası qida mühitinə induktor əlavə edildikdən 1-2 dəqiqə sonra başlayır. Əgər induktor mühitdən çıxarılsa, eyni qədər vaxt keçdikdən sonra induksiya dayanır.

Mikroorqanizmlərdə ferment sintezini induksiya edən müxtəlif maddələr aşkar edilmişdir. Məsələn, oksigen maya göbələkciklərində sitoxrom sintezini induksiya edir; bəzi mikroorqanizmlərdə penisillinin təsiri nəticəsində penisillinaza fermentinin sintezi sürətlənir. Penisillinaza – penisillini parçalayan fermentdir. Onun sintezinin induksiyası bəzi bakteriya ştammlarının penisillinə qarşı dözümlüyünü artırır. Beləliklə, bəzi bakteriyaların antibiotiklərə qarşı həssaslığını azaltması induksiya hadisəsilə əlaqədardır.

Qeyd etmək lazımdır ki, hər hansı bir fermentin sintezinin induksiya edilməsi üçün hüceyrələr genetik informasiyaya malik olmalıdır. Buna görə yalnız hüceyrə nüvəsində genetik sintez proqramı olan fermentlərin substratları müvafiq fermentlərin sintezini induksiya edə bilər. Elə fermentlər də vardır ki, onların sintezi üçün induktor tələb olunmur. Bunlara konstitutiv fermentlər deyilir. Konstitutiv fermentlərin sintezi reaksiya məhsulları vasitəsilə tənzim edilir. Hüceyrədə reaksiya məhsulunun olması belə fermentlərə repressiv təsir göstərir.

Heyvan toxumalarında ferment sintezinin induksiya yolu ilə sürətlənməsinə nisbətən az təsadüf edilir. İndiyə qədər bəzi fermentlərin (triptofanpirrolaza, tirozintransaminaza, serin və treonin dehidratazaları və s.) sintezinin hormonlar və qida zülalları vasitəsilə induksiya edildiyi aşkara çıxarılmışdır; orqanizmə kanserogen maddələr, alkaloidlər, insektisidlər və b. zərərverici kimyəvi amillər daxil olduqdan bir neçə gün sonra qaraciyər hüceyrələrinin endoplazmatik şəbəkəsində bu maddələri oksidləşdirmək yolu ilə zərərsiz hala salan monooksigenaza tipli fermentlərin aktivliyi və miqdarı artır. Görünür, bu zaman həmin fermentlər induksiya yolu ilə sintez edilir.

Ferment sintezinin repressiyası. Fermentlərin sintezinin kimyəvi amillərin təsiri nəticəsində dayanması repressiya, buna səbəb olan amil isə repressor adlanır. Bu proses də ilk dəfə E.Coli üzərində tədqiq edilmişdir. Bu bakteriya ammonium duzlarından və hər hansı bir üzvi maddədən (məsələn, qlükozadan) istifadə etməklə, öz inkişafı üçün lazım gələn bütün aminturşuları, purin və pirimidin əsaslarını, şəkərləri və lipidləri sintez edə bilər. E.Coli əkilmiş mühitə hər hansı bir aminturşu (məsələn, triptofan) əlavə edildikdə bakteriyada bu aminturşunun sintezi dayanır. Bu, həmin aminturşunun sintezində iştirak edən ferment kompleksinin repressiyası ilə əlaqədardır. Fermentin repressiyası fermentativ aktivliyin allosterik inhibitorun təsiri nəticəsində azalmasına zahiri cəhətdən müəyyən qədər oxşar olsa da, bu proseslər bir-birindən

əsaslı surətdə fərqlənir. Bu fərqlər aşağıdakılardan ibarətdir:

1. Repressiya zamanı fermentin sintezi dayanır, inhibitorun təsiri zamanı isə sintezi davam edən fermentin aktivliyi azalır. Repressiya zamanı, repressor amilin təsirindən əvvəl sintez edilmiş ferment fəallığını itirmir;

2. Repressiya müəyyən bir ardıcıl biokimyəvi prosesdə iştirak edən fermentlərin hamısına təsir göstərir, inhibitorun təsiri isə, spesifik olaraq, yalnız bir fermentə qarşı yönəlmiş olur;

3. Repressiyanın əlamətləri repressorun təsirindən bir neçə dəqiqə sonra təzahür edir, inhibitor isə dərhal təsir göstərir.

2.8.2. SUBSTRAT VƏ FERMENTİN MİQDARCA NİSBƏTİNİN BİOLOJİ MEMBRANLAR VASİTƏSİLƏİDARƏ EDİLMƏSİ

Yuxarıda göstəriləyi kimi, fermentativ reaksiyaların sürəti ilə substratın qatılığı arasında asılılıq vardır. Bunun sayəsində substratın qatılığı müəyyən hədd daxilində artırıldıqca, fermentativ reaksiya sürətlənir. Substratın qatılığı mühtdə olan fermenti “doyuzdura biləcək” səviyyədən artıq olduqda reaksiyanın sürəti maksimal səviyyəyə qalxsa da, substratın bundan sonrakı artımı reaksiya sürətini dəyişmir. Lakin təcrübələrdən aydın olmuşdur ki, inkubasiya mühtində həddindən artıq substrat olduqda reaksiyanın sürəti azalır və Mixaelis əyrisi azalmağa doğru meyl edir. Bunun səbəbi belə izah edilir ki, inkubasiya mühtində substrat molekullarının sayı çox olduqda, onlar fermentin aktiv mərkəzi ilə birləşmə zamanı bir-birinə mane olurlar, yəni bu zaman substratın ayrı-ayrı molekulları aktiv mərkəzin müxtəlif hissələrini tutaraq, biri digərinin düzgün mövqə tutmasını qarşısını alır (şəkil 2.13.). Bunun nəticəsində fermentativ reaksiyanın gedişi pozulur. Bunu nəzərə alan bəzi müəlliflər fermentativ reaksiyaların substratlarını da inhibitorların bir qrupu hesab edirlər.

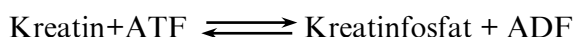


Şəkil 2.13. Substratın artıq hissəsinin fermentativ reaksiyanın gedişinə ləngidici təsirinin mexanizmi

Hüceyrədaxili mühtdə metabolizm substratlarının qatılığını tənzim edilməsi bioloji membranların funksiyası ilə əlaqədardır. Müəyyən edilmişdir ki, fermentlərin böyük hissəsi membranlarla birləşmiş vəziyyətdə olur; membranların tərkib və xassələrinin dəyişməsi membranla rabitəli olan fermentlərin fəallığına təsir göstərə bilər. Müxtəlif amillər (xüsusən hormonlar və sinir sisteminin mediatorları) membran keçiriciliyinə təsir göstərmək yolu ilə fermentativ proseslərin tənzimində iştirak edirlər. Müxtəlif substratlar hüceyrə orqanoidlərinin membranlarından bir-birindən fərqli üsullarla və müxtəlif sürətlə keçir. Membranların səthində olan hormonal reseptorlar və neyromediatorların reseptorları kimyəvi modifikasiyaya uğramaqla, membran keçiriciliyini də

dəyişə bilirlər.

Hər bir hüceyrə öz orqanoidlərinin membranları vasitəsilə müxtəlif hissələrə bölünür. **Kompartmentasiya** adlanan bu hadisənin mübadilə proseslərinin tənzimində mühüm rolu vardır. Bunun sayəsində bir orqanoiddə olan ferment sistemləri digərinə keçə bilmir və hər bir orqanoiddə həyata keçən biokimyəvi proseslər digərlərindəkindən fərqlənir. Kompartmentasiya hadisəsi eyni mühitdə və eyni vaxtda baş verməsi mümkün olmayan kimyəvi reaksiyaların bir hüceyrə daxilində reallaşmasına imkan yaradır. Məsələn, hüceyrə sitoplazmasını n həll olan fraksiyasında üzvi turşular sintez edilir və bununla eyni vaxtda həmin hüceyrələrin mitoxondrilərində üzvi turşuların oksidləşməsi sayəsində enerji əldə edilir. Beləliklə, kompartmentasiya maddələr mübadiləsinin tənzimində mühüm amillərdən biridir. Bununla əlaqədar olan əsas problem isə metabolit və substratların membranlardan keçərək, bir orqanoiddən digərinə nəql edilməsindən ibarətdir. Bundan ötrü bəzi metabolitlər əvvəlcə dəyişikliyə uğradılıb, membrandan keçirilə bilən birləşməyə çevrilir, sonra isə membranın digər tərəfində yenidən həmin metabolitin əvvəlki quruluşu bərpa edilir. Buna metabolizmin “**məlik mexanizmi**” deyilir. Bununla əlaqədar olaraq, bəzi fermentlərin sitoplazmatik və mitoxondrial formaları bir-birindən fərqlənir (izofermentlər). Hüceyrənin müxtəlif kompartmentlərində döner biokimyəvi reaksiyaların tarazlığını n hansı istiqamətdə getməsi mühit şəraitindən də asılıdır. Məsələn, kreatinkinaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində kreatin və ATF-in qarşılıqlı təsirindən kreatin-fosfatın əmələ gəlməsi üçün pH optimumu 9,0-a bərabərdir.



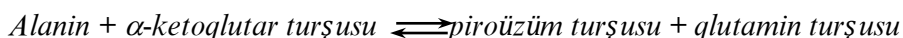
Bu reaksiyanın əks-istiqamətdə daha sürətli gedişi üçün tələb olunan pH optimumu isə 7,0-dir.

2.8.3. FERMENTLƏRİN FƏALLIĞININ TƏNZİMİ

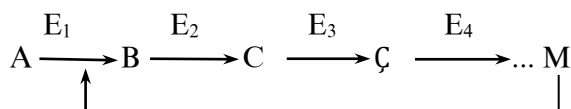
Fermentlərin fəallığını n tənzim edilməsi onların sintezinin artma və azalmasına nisbətən sürətlə həyata keçən proses olduğuna görə, maddələr mübadiləsinin idarə edilməsində daha böyük əhəmiyyətə malikdir. Hüceyrədaxili mühitdə müxtəlif metabolitlərin miqdarca nisbətinin olduqca kiçik dəyişiklikləri ilk növbədə fermentlərin fəallığını n dəyişməsinə səbəb olur. Yuxarıdakı bölmələrdə substratın qatılığı nı n, mühitin fiziki-kimyəvi şəraitinin (t° , pH və b.), spesifik inhibitorların fermentlərin aktivliyinə təsiri və membran tənzimi haqqında məlumat verilmişdir. Burada isə fermentlərin fəallığını n tənzimində iştirak edən digər amillərin (reaksiya məhsullarını n qatılığı, profermentlərin fəal fermentlərə çevrilməsi, fermentlərin kimyəvi modifikasiyası, allosterik və kovalent tənzim və b.) təsir mexanizmi izah edilir.

Biokimyəvi prosesin məhsullarını n fermentlərin fəallığına təsiri. Fermentativ reaksiyaların əksəriyyəti döner proses olduğuna görə, substratın və reaksiya məhsullarını n qatılığı ndan asılı olaraq, öz istiqamətlərini

dəyişə bilir. Bu proses **kütlələr təsiri qanunu** ilə izah edilir. Alanin-amin-transferaza fermentinin iştirakı ilə gedən aşağıdakı reaksiyanı buna misal göstərmək olar.



Bu reaksiya mühitdə alanin və α -ketoqlutar turşuları çox olduqda düz, piroüzüm və qlutamin turşuları çox olduqda isə əks-istiqlamətdə gedir. Adətən fermentativ reaksiya məhsulları başqa fermentlər üçün substrat funksiyası daşıyır və tezliklə reaksiya mühitindən çıxır; bunun nəticəsində reaksiyanın geriye dönməsinin qarşısını alır. Buna görə fermentlərin fəallığını n reaksiya məhsulları vasitəsilə tənziminin hüceyrədaxili proseslər üçün əhəmiyyəti böyük deyil. Lakin çoxmərhləli biokimyəvi proseslərin əks-əlaqə prinsipi üzrə tənzim edilməsində bu mexanizmin müəyyən rolu vardır. Çoxmərhləli biosintez proseslərində iştirak edən ferment sistemlərinin fəallığı əks-əlaqə mexanizmi ilə tənzim edilir. Belə reaksiyaların ümumi sürəti sintez edilən məhsulun miqdarından asılı olur. Mühitdə sintez edilən son məhsulun qatılığının artdıqda çoxmərhləli prosesdə bu məhsulun əmələ gəldiyi mərhələdən əvvəl iştirak edən bütün fermentlərin fəallığı retroqrad yolla azalır. Bunu aşağıdakı sxemlə ifadə etmək olar:



Burada A –ilk substrat; B, C, Ç –aralıq substratlar; M – prosesin son məhsulu; E₁, E₂, E₃ və E₄ - fermentlərdir.

Fermentlərin aktivliyinin tənzimində əks-əlaqə (və ya retroinhibisiya) prinsipi ilk dəfə E. coli bakteriyalarında izoleysin və sitidin trifosfatının (STF) sintezinin tədqiqi zamanı müşahidə edilmişdir. Məlum olmuşdur ki, tireoninin izoleysinə çevrilməsi prosesinin son məhsulu olan izoleysin bu prosesin ilk mərhələsində iştirak edən tireonindehidrogenaza fermentinin fəallığını azaldır (tireoninin izoleysinə çevrilməsi ardıcıl sürətdə gedən 5 fermentativ reaksiyadan ibarətdir). Eynilə STF də özünün biosintezini bu prosesin ilk mərhələsində iştirak edən aspartat-karbamiltransferaza fermentinin fəallığını azaltmaq yolu ilə ləngidə bilər. Hazırda retroinhibisiya prinsipi hüceyrədaxili metabolizm proseslərinin ən əsas tənzimə mexanizmlərindən biri hesab edilir. Sübut edilmişdir ki, bütün canlıların fermentlərinin fəaliyyətində bu mexanizmin rolu vardır.

Profermentlərin fəal fermentlərə çevrilməsi. Proteaza qrupuna daxil olan fermentlərin əksəriyyətinin katalitik fəallığı qeyri-aktiv profermentin fəal fermentə çevrilməsi yolu ilə tənzim edilir. Bu proses zamanı proferment hissəvi proteolizə uğrayır və konformasiya dəyişikliyinə məruz qalır; bunun nəticəsində fermentdə ya katalitik aktiv mərkəz əmələ gəlir, ya da proferment molekulunda “maskalanmış” vəziyyətdə qalan aktiv mərkəz sərbəstləşir. Qeyri-aktiv profermentlər şəklində sintez edilərək, orqanizmin tələbatına müvafiq gələn məqamda aktiv hala keçən fer-

mentlərə həzm sistemi proteazalarını (pepsin, tripsin, ximotripsin və s.), həmçinin qanın laxtalayıcı və fibrinoliz sisteminin fermentlərini misal göstərmək olar.

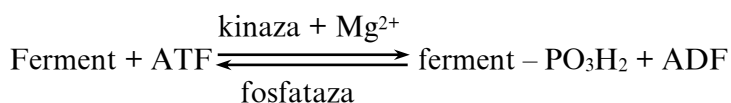
Fermentlərin kimyəvi modifikasiyası. Bəzi fermentlər kovalent kimyəvi modifikasiyaya uğramaqla aktivliklərinə görə bir-birindən fərqlənən formalara çevrilə bilirlər. Məməli heyvanların və insanların fermentləri üçün fosforlaşma və defosforlaşma yolu ilə gedən modifikasiyalar xüsusilə seçiyəvidir. Belə fermentlərə dönər modifikasiyaya uğrayan fermentlər deyilir. Bu fermentlərin hər birinin yüksək və aşağı katalitik fəallığa malik olan və fosforlaşma-defosforlaşma yolu ilə qarşılıqlı surətdə bir-birinə çevrilə bilən 2 forması vardır. Fermentlərin bir qrupunun fosforlaşmış, digər qrupunun isə fosforsuz forması daha yüksək fəallığa malik olur (cədvəl 2.5).

Bu fermentlərin fosforlaşması spesifik proteinkinaza və proteinfosfataza fermentlərinin iştirakı şəraitində aşağıdakı ümumi sxem üzrə həyata keçir.

Cədvəl 2.5

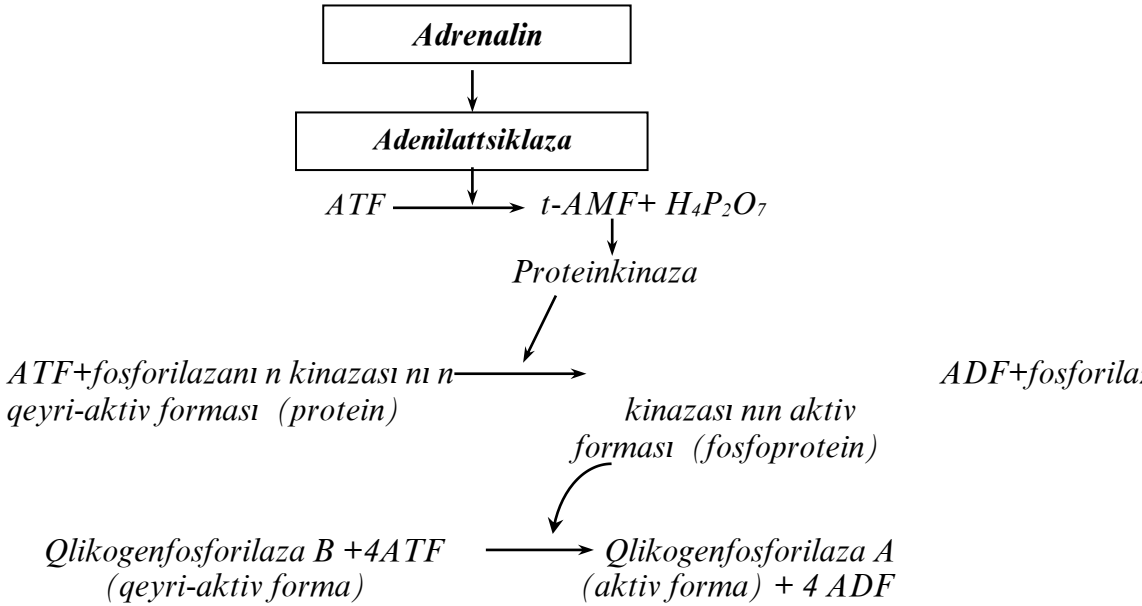
Fosforlaşmış və fosforsuz formaları müxtəlif katalitik fəallığa malik olan fermentlərin bəzi növləri (E – fermentin fosforsuz forması ; EP – fermentin fosforlaşmış forması)

FERMENT	KATALİTİK FƏALLIĞI	
	YÜKSƏK	AŞAĞI
Asetil-KoA-karboksilaza	E	EP
Piruvatdehidrogenaza	E	EP
Hidroksimetilqlutaril-KoA-reduktaza	E	EP
Qlikogensintaza	E	EP
Qlikogenfosforilaza	EP	E
Sitratliaza	EP	E
Fosforilaza β-nin kinazası	EP	E
Hidroksimetilqlutaril-KoA-reduktazanın kinazası	EP	E



Bəzi fermentlərin fosforlaşmasında ATF-in əvəzində başqa nukleozidtrifosfatlar (QTF, STF və s.) iştirak edə bilər. Fermentlərin fosforlaşma yolu ilə modifikasiyası zamanı adətən polipeptid zəncirində olan serin qalıqlarının –OH qrupu ilə fosfat turşusu arasında mürəkkəb efir rabitəsi əmələ gəlir; bəzən fosfat turşusu qalıqları tirozinin hidroksil qrupu ilə də birləşə bilər. Modifikasiyaya uğrayan fermentin molekulunda serin və tirozin qalıqlarının miqdarı çox olsa da, fosforlaşma prosesinə bu qalıqlardan bir neçəsi (1-dən 3-ə qədər) uğrayır və bir qayda olaraq, fosfat turşusu qalıqları seçici surətdə molekulun eyni sahəsi ilə birləşir. Əksər hallarda fermentləri fosforlaşma yolu ilə modifikasiyaya uğradan fermentlərin özləri də fəallıqlarını dönər modifikasiya yolu ilə dəyişə

bilir; indiyə qədər bir sıra proteinkinazaları n kinazaları və fosfatazaları aşkar edilmişdir. Onları n katalizatorluğu şəraitində modifikasiyaya uğrayan fermentlər də digər fermentləri modifikasiyaya uğrada bilirlər. Adətən proteinkinaza və proteinfosfatazaları n fəallığı hormonlar və neyromediatorlar vasitəsilə idarə edilir. Endokrin və sinir sistemlərinin hüceyrədaxili proseslərə tənzimədiçi təsirində bu prosesin mühüm rolu vardır. Adrenalinin təsiri nəticəsində qlikogenfosforilaza fermentinin fəal formasını n (fosforilaza A) əmələ gəlməsini buna misal göstərmək olar (sxem 2.1.) Bu prosədə adrenalin hüceyrə membranı ilə rəbitəli olan adenilattsiklaza fermentini aktivləşdirir. Həmin fermentin təsiri nəticəsində hüceyrələrdə ATF-dən AMF-in tsiklik forması (t-AMF) əmələ gəlir. T-AMF spesifik proteinkinazanı aktivləşdirir; bundan sonra həmin ferment fosforilazanı n kinazasını n qeyri-fəal formasını fəal formaya çevirir; bu ferment isə qlikogenfosforilazanı n qeyri-fəal formasını n (B) fosforlaşma yolu ilə fəal qlikogenfosforilazaya (A) çevilməsinə səbəb olur.



Bioloji təsirinə görə qlikogenfosforilazanı n antaqonisti olan qlikogensintaza fermenti fosforlaşma prosesinə məruz qaldı qda qeyri-aktiv formaya çevrilir.

Fosforlaşma fermentlərin kimyəvi modifikasiyası nı n yeganə yolu deyil. Məsələn, E. coli bakteriyalarında fəallığı adenilləşmə-deadenilləşmə yolu ilə dəyişikliyə uğrayan qlutaminsintetaza fermenti aşkar edilmişdir. Bu fermentin kimyəvi modifikasiyası aşağıdakı sxem üzrə həyata keçir:



Göründüyü kimi, fermentlərin həm fosforlaşması, həm də adenilləşməsi üçün mühitdə Mg^{2+} ionları nı n olması vacibdir. Qlutaminsintetazanın adenilləşmə reaksiyası zamanı AMF qalığı fermentin polipeptid zəncirinin tirozin qalığı ilə birləşir. Adenilləşmə zamanı qlutaminsintetazanın fəallığı azalır, deadenilləşmə zamanı isə artır. Bundan başqa, müxtəlif bakteriyalarda fəallığı asetilləşmə-deasetilləşmə, metilləşmə – demetilləşmə və b. üsullarla tənzim edilən fermentlər də vardır.

Allosterik tənzim. Allosterik modifikasiyaya uğradı qda fəallığı nı dəyişən fermentlərə allosterik fermentlər və ya allosterik tənzimlənən fermentlər deyilir. Allosterik (allos – başqa, özgə) təsir dedikdə, müəyyən fermentlərin bir sıra metabolitlərlə dönər birləşmə nəticəsində aktivləşməsi və ya qeyri-aktiv hala düşməsi nəzərdə tutulur. Fermentlərə allosterik təsir göstərən amillərə effektorlar deyilir.

Allosterik tənzimə yalnız dördüncülü molekulyar strukturuna malik olan fermentlərin bir qrupu üçün səciyyəvidir. Təsir xüsusiyyətinə görə effektorları n 2 qrupu ayrıldı edilir: 1) müsbət effektorlar, yəni fermentlərin aktivliyini allosterik yolla artıran metabolitlər; 2) mənfi effektorlar və ya

allosterik inhibitorlar – fermentlə birləşdikdə katalitik reaksiyanın sürətinin azalmasına səbəb olan metabolitlər. Allosterik effektorlarını sayına görə fermentlərin monovalent (1 effektoru olan) və polivalent (bir neçə effektoru olan) növləri ayrıldıdır.

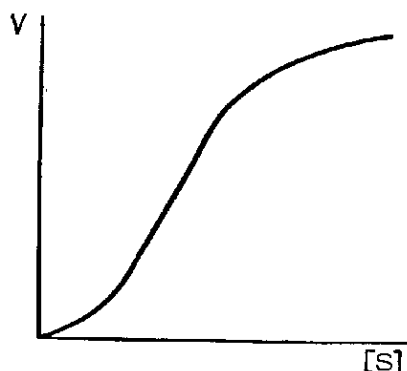
Fermentin allosterik mərkəzinin effektorlara qarşı spesifikliyi **mütləq** və **nisbi** ola bilər. Allosterik fermentlərin dördüncü quruluşunun formalaşmasında bir-birindən fərqlənən və ya fərqlənməyən polipeptid zəncirləri (struktur vahidləri) iştirak edə bilər. Bunların bir qrupunda struktur vahidlərinin hər birində ayrıca katalitik və allosterik mərkəzlər olur, digər qrup fermentlərdə isə bu mərkəzlər müxtəlif struktur vahidlərində yerləşir.

Allosterik effektor funksiyasını çox vaxt müxtəlif metabolitlər və ya hormonlar, həmçinin metal ionları və ya kofermentlər yerinə yetirir. Bəzi hallarda fermentativ reaksiyanın substratı da allosterik effektor ola bilər. Güman edilir ki, belə fermentlərin allosterik mərkəzi aktiv mərkəzə oxşardır, lakin ondan fərqli olaraq, katalitik sahəyə malik deyil (yəni bu fermentlərin allosterik mərkəzi aktiv mərkəzin kontakt sahəsi ilə eyni struktura malikdir).

Bəzi fermentlərin ayrı-ayrılıqda həm allosterik aktivatora, həm də inhibitora qarşı spesifik həssaslığa malik allosterik mərkəzləri olur. Allosterik aktivatorların təsiri Mixaelis əmsalını (K_m) azalması və reaksiyanın maksimal sürətinin (v_{max}) artması ilə müşayiət edilir. Allosterik inhibitorlar isə Mixaelis əmsalını artırır və ya substratın qatılığı eyni olan şəraitdə reaksiyanın maksimal sürətini azaldır.

Allosterik effektorların təsir mexanizmi bundan ibarətdir ki, onlar allosterik mərkəzlə birləşdikdə fermentin konformasiyası dəyişir və substrata uyğunluğunda dəyişiklik baş verir, bu isə katalitik aktivliyin artması və ya azalması ilə müşayiət edilir. Allosterik fermentlərin müxtəlif struktur vahidləri effektorların təsirinə kooperativ şəkildə reaksiya verir, yəni effektorun birləşməsi nəticəsində bir struktur vahidinin konformasiya dəyişikliyi həm həmin struktur vahidində, həm də digər polipeptid zəncirlərində olan aktiv mərkəzlərin substrata uyğunluğunda dəyişiklik törədir. Bir sıra fermentlərin struktur vahidləri arasında substratların təsiri nəticəsində kooperativ əlaqələr yarana bilər, yəni bir substrat molekulu dördüncü quruluşa malik olan fermentin struktur vahidlərindən biri ilə birləşdikdə digər struktur vahidlərinin də substrata uyğunluğunda dəyişiklik baş verir; kooperativ effekt müsbət olduqda uyğunluq artır, mənfi olduqda isə – azalır.

Allosterik fermentlərin kataliz etdiyi reaksiya zamanı reaksiya sürətinin substratın qatılığından asılılığını ifadə edən qrafik (şəkil 2.14) S-şəkilli əyri ilə xarakterizə edilir (digər fermentlərdə isə bu qrafik hiperbola əyrisi şəklində olur). Bu, fermentin struktur vahidlərinin fəaliyyətində olan kooperativliklə əlaqədardır, yəni aktiv mərkəzlərdən biri



Şəkil 2.14. Allosterik fermentin iştirakı ilə gedən reaksiyanın sürətinin substratın qatılığından asılılığını

substratla birləşdikdə oliqomer strukturlu ferment molekulunda olan digər aktiv mərkəzlərin substratla uyğunluğu və birləşmə qabiliyyəti artır.

Allosterik effektorlar həmin mərkəzlərin əlaqəli şəkildə fəaliyyət göstərməyinə şərait yaradır. Lakin reaksiya sürətinin substratın qatılığından asılılığını S-şəkilli xarakteri yalnız effektorların qatılığı bütün ferment molekullarını doyuzdura biləcək səviyyədən aşağı olduqda müşahidə edilir. Effektorlar artıq miqdarda olduqda isə ferment molekulunun bütün struktur vahidləri aktivləşmiş olur və katalitik mərkəzlər bir-birindən asılı olmadan fəaliyyət göstərir (yəni bu zaman kooperativlik müşahidə edilmir).

Qeyd etmək lazımdır ki, allosterik tənzim anabolizm prosesinin ən mühüm reaksiyalarını kataliz edən fermentlər üçün xarakterikdir. Reaksiya mühitində çoxlu miqdarda son məhsul toplandıqda onun əmələ gəlməsi dayanır. Bu, son məhsulun metabolizm zəncirinin ilk reaksiyasını kataliz edən fermentə mənfi effektor (inhibitor) kimi təsir göstərməsi ilə əlaqədardır. Treonindən izoleysin sintez edilməsi ilə nəticələnən biokimyəvi prosesin ilk mərhələsində iştirak edən treoninzaminazanın fəallığına treoninin ləngidici təsir göstərməsini yuxarıda təsvir edilən inhibisiya mexanizminə misal göstərmək olar.

2.9. FERMENTLƏRİN SƏNAYEDƏ KƏND TƏSƏRRÜFATINDA VƏ TƏBƏBƏTDƏ TƏTBİQİ

2.9.1. FERMENTLƏRİN TƏTBİQİNİN ƏSAS İSTİQAMƏTLƏRİ

Fermentlər haqqında elm olan enzimologiyanın nailiyyətlərindən insan fəaliyyətinin müxtəlif sahələrində istifadə edilir. Ferment preparatlarının geniş istifadə edildiyi sahələrə təbabət, heyvandarlıq, bitkiçilik, sənaye mikrobiologiyası və yeyinti sənayesi (çörəkbişirmə, şərabçılıq, ət və süd sənayesi və s.) aiddir.

Çörəkbişirmə sənayesində nişastanın hidrolizini sürətləndirmək və xəmirin keyfiyyətini yaxşılaşdırmaq məqsədilə amilazadan istifadə edilir. Uşaq yeməkləri hazırlanarkən ərzaq maddələrinə karbohidrat və zülalların həzmini asanlaşdırmaq məqsədilə amilaza və preoteinazalar əlavə edilir. Konserv istehsalında ət “yumşaltmaq” və onun dadını yaxşılaşdırmaq məqsədilə proteinazalardan istifadə edilir. Şərabçılıqda və meyvə şirələrinin hazırlanmasında proteinazaların və bakteriya mənşəli qızcıq fermentlərinin böyük əhəmiyyəti vardır. Pendir istehsalında südəməz buzov və quzuların qurşağından alınan rennin və ximozin fermentlərindən istifadə edilir.

Dabbaqlıq sənayesində gönün tüklərini təmizləmək məqsədilə spesifik proteinazalar işlədilir. Toxuculuq sənayesində pambıq və kətan liflərini ağartmaq və boyamaq məqsədilə, əvvəlcə amilaza vasitəsilə nişastadan təmizləyirlər. Sintetik yuyucu maddələr istehsalında lipazadan və proteinazalardan istifadə edilir. Kənd təsərrüfatında samandan və qarğıdalı bitkisindən silos hazırlamaq üçün sellülozanı parçalayan fermentlər kompleksi işlədilir.

XX əsrin sonlarında biotexnologiyanın sürətli inkişafı sənayedə fermentlərdən daha geniş istifadə etməyə şərait yaratmışdır.

Immobilizasiya edilmiş ferment preparatlarını istehsalı və tətbiqi bu dövrün ən böyük elmi nailiyyətlərindən biridir.

“**Immobilizasiya edilmiş fermentlər**” adı altında fermentlərin müxtəlif daşıyıcılarla süni surətdə yaradılmış suda həll olmayan kompleksləri nəzərdə tutulur. Immobilizasiya (latınca: “immobilization” – hərəkətsizləşdirmə, təsbit etmə) etmək məqsədilə fermentlərin həll olmayan materiala adsorbsiya edilməsi, gel hissəciklərinin daxilinə ferment molekulları yeritmək, həll olmayan materialla ferment molekulu arasında kovalent rabitə yaratmaq və ya ferment molekullarını bir-birinə birləşdirilməsi yolu ilə suda həll olmayan poliferment kompleksləri yaratmaq kimi üsullardan istifadə edilir. Bu zaman adsorbent kimi sellüloza, silikagel, poliakrilamid geli, hidrokxiapatit və b. materiallar işlədilir. Fermenti kovalent rabitə vasitəsilə birləşdirmək üçün polipeptidlərdən, poliakrilamiddən, sellüloza törəmələrindən, nişastadan, aqarozadan və b. istifadə etmək mümkündür.

Immobilizasiyedic materialla birləşən fermentlərin substratla kontaktı çətinləşir. Buna görə onları katalitik fəallığı adi fermentlədəkinə nisbətən zəif olur. Buna baxmayaraq, immobilizasiya edilmiş fermentlərin adi fermentlərə nisbətən müəyyən üstünlükləri vardır: həll olmayan fermentləri reaksiya mühitindən ayırmaq asan olur, onları reaksiya mühitindən ayırmaq və yenidən istifadə etmək mümkündür; orqanizm daxilinə yeridilən immobilizasiya edilmiş fermentlər isə yeridildikləri sahədə uzun müddət qala bilər. Məsələn, streptokinazanın (fibrinolizinin aktivatoru) immobilizasiya edilmiş preparatını (streptodekaza) xüsusi kateterlər vasitəsilə damarların tromboz olan nahiyəsinə yeritməklə, qanın ümumi fibrinolitik fəallığını dəyişmədən, bilavasitə tromba təsir göstərmək mümkündür. Immobilizasiya edilmiş fermentlərin müxtəlif növlərindən sənayedə və kənd təsərrüfatında da istifadə edilir. Məsələn, laktozaya qarşı irsi dözülməzliyi olan uşaqlara pəhriz ərzağı hazırlamaq məqsədilə, südün tərkibində laktozanın miqdarını azaltmaq üçün qarışdırıcı maqnit milinə təsbit edilmiş β -qalaktozidaza fermentinin təsirindən istifadə edirlər. Bu üsulla hazırlanmış laktozasız südü dondurulmuş vəziyyətdə adi südə nisbətən uzun müddət saxlamaq mümkündür. Immobilizasiya edilmiş fermentlər vasitəsilə sellulozanı hidroliz edib, qlükozaya çevirmək üsulu işlənib hazırlanmışdır. Əzərcəliq sənayesində immobilizasiya edilmiş fermentlərin köməyi ilə müxtəlif aminturşular, vitaminlər və digər bioloji aktiv maddələr sintez edilir; bu fermentlərin tətbiq edildiyi sahələrildən-ile artmaqdadır.

2.9.2. TİBBİ ENZİMOLOGİYA

Müasir dövrdə enzimologiyanın nailiyyətlərindən tibb elminin və praktik təbabətin müxtəlif sahələrində geniş istifadə edilir. Enzimologiyanın əsas bölmələrindən biri olan tibbi enzimologiyanın inkişaf sahələrində

3 istiqamət ayrılır: 1) ferment çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəliklərin öyrənilməsi – enzimopatologiya; 2) xəstəliklərin diaqnostikası məqsədilə fermentlərdən istifadə edilməsi –

enzimodiagnostika;

3) fermentlərdən müalicə məqsədilə istifadə edilməsi – enzimoterapiya.

Enzimopatologiya. Tibbi enzimologiyanın bu bölməsi xəstəliklərin inkişafında fermentlərin sintezinin və ya ferment aktivliyinin tənzimənmə mexanizmlərinin pozulmasının rolunu öyrənir. Bu mexanizmlə əlaqədar olan patoloji proseslərə enzimopatiyalar deyilir. Demək olar ki, bütün xəstəliklərin patogenezinə enzimopatiyaların bu və ya digər dərəcədə rolu vardır. Enzimopatiyalar mənşəyinə görə irsi və qazanılma olmaqla, 2 qrupa bölünür.

Fermentin fəallığını pozulmasının aşağıdakı variantları ayırılır: 1) ferment sintezinin tam blokadası; 2) fermentin fəallığını azalması;

3) fermentin fəallığına təsir göstərən sistemlərin və ya biokimyəvi reaksiyalarını pozulması.

İrsi enzimopatiyalar ferment sintezinin genetik mənşəli pozulmaları nəticəsində törənir. Hər hansı bir fermentin (və ya ferment kompleksinin) sintezini idarə edən gendə baş verən mutasiyalar irsi enzimopatiyalarını əsasını təşkil edir. Bu zaman ferment ya tamamilə sintez edilmir, ya nisbətən az miqdarda sintez edilir, ya da sintez edilən ferment qeyri-aktiv şəkildə olur.

Fermenti təşkil edən zülal molekulunda amin turşu ardıcılığı gen mutasiyaları nəticəsində dəyişdikdə və ya hər hansı bir amin turşu digər amin turşu ilə əvəz edildikdə molekulun fiziki-kimyəvi xassələrində də dəyişikliklər baş verir. Yəni bu zaman ferment molekulunun izoelektrik nöqtəsi dəyişikliyə uğrayır, apofermentin prostetik qrupla birləşməsi mümkün olmur, aktiv mərkəzin kontakt və katalitik zonalarını, bəzən isə allosterik mərkəzin quruluşu normal fermentlərdəkindən fərqlənir. Bütün bunlar orqanizmdə sintez edilən fermentin aktivliyinin az olması və ya tamamilə olmamasına səbəb olur; bəzən irsi fermentopatiyalar profermentin fermentə çevrilməsinin pozulması ilə əlaqədar ola bilər.

Fermentlərin irsi çatışmazlıqları ilə əlaqədar olan xəstəliklərin sayı z-hesabsız növləri vardır. Fermentopatiyalar zamanı orqanizmdə baş verən dəyişikliklər maddələr mübadiləsinin hansı mərhələsinin pozulmasından

asılıdır: müəyyən bir substratı $n \xrightarrow{E_1} S \xrightarrow{E_2} A \xrightarrow{E_3} B \quad C \dots$ sxemi üzrə çoxmərhələli biokimyəvi çevrilmələrində iştirak edən fermentlərdən (E_1 , E_2 , E_3) birinin (məsələn, E_2 -nin) fəallığını itirməsi zamanı toxumalarda mübadilə prosesinin blokadaya alınmış mərhələsindən əvvəl əmələ gələn maddələrin miqdarı artır, onları sonra əmələ gələn maddələr isə azalır. Belə hallarda xəstəlik əlamətləri 2 mexanizm üzrə inkişaf edə bilər: 1) orqanizmdə artıq miqdarda toplanan maddənin hüceyrələrə toksik təsir göstərməsi və ya hüceyrələrin spesifik funksiyalarını həyata keçirməsinə mane olması. Məsələn, fenilalanin-4-hidroksilaza fermentinin sintezinin irsi çatışmazlığı (fenilketonuriyalı oliqofreniya xəstəliyi) zamanı fenilalaninin tirozinə çevrilməsi mümkün

olmur; bunun nəticəsində orqanizmdə toplanan fenilalanin aminsizləşmə prosesinə uğrayaraq, fenilpiroüzüm turşusuna çevrilir; bu birləşmədən isə fenilsirkə turşusu əmələ gəlir. Fenilpiroüzüm və fenilsirkə turşuları sinir sisteminə toksik təsir göstərir. Qlikogenoliz prosesinin müxtəlif mərhələlərində iştirak edən fermentlərin irsi çatışmazlığı nəticəsində törənən *qlikogenoz* xəstəlikləri hüceyrələrdə artıq miqdarda qlikogen toplanması ilə müşayiət edilir; bu zaman orqanizmdə baş verən dəyişikliklərin mexanizmində həm karbohidratların aralıq mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar olan enerji çatışmazlığını, həm də hüceyrədaxili mühitdə qlikogenin artıq miqdarda toplanması ilə əlaqədar olan dəyişikliklərin (osmos təzyiqinin dəyişməsi, böyümüş qlikogen dənəciklərinin hüceyrə orqanoidlərinə mexaniki təsiri və s.) rolu vardır. 2) *fermentin olmaması nəticəsində sintezi pozulan bioloji aktiv maddənin orqanizmdəki funksiyalarını itirilməsi*. Məsələn, qalxanbənzer vəzi hormonlarını sintezində iştirak edən fermentlərdən birinin sintezinin genetik amillərlə (mutasiyalarla) əlaqədar olan pozulması kretinizm xəstəliyinin inkişafına səbəb ola bilər.

Irsi amillərlə əlaqədar olmayan (qazanılma) enzimopatiyalarını da müxtəlif növləri vardır. Bunları səbəblərinə və inkişaf mexanizmlərinə görə aşağıdakı qruplara bölmək olar: 1) alimentar enzimopatiyalar – vitamin çatışmazlığı, zülal və mikroelement acığı, həmçinin qida balansını pozulmaları nəticəsində inkişaf edir; 2) toksik mənşəli enzimopatiyalar – müxtəlif fermentlərin fəallığına və ya biosintezinə spesifik surətdə ləngidici təsir göstərən amillərin, həmçinin bütün zülalları biosintezini tormozlayan zəhərli maddələrin təsirindən inkişaf edən enzimopatiyalar; 3) mübadilənin neyromoral tənziminin pozulması ilə əlaqədar olan enzimopatiyalar; 4) fermentativ proseslərin hüceyrədaxili tənzim mexanizmlərinin pozulması nəticəsində törənən enzimopatiyalar.

Qeyd etmək lazımdır ki, enzimopatiyalarını yuxarıda verilən 3-cü və 4-cü qruplarını irsi növlərinə də təsadüf edilir.

Qazanılma enzimopatiyalarını böyük bir qrupu vitamin çatışmazlıqları (avitaminozlar) nəticəsində inkişaf edir. Məlumdur ki, vitaminlərin əksəriyyəti mürəkkəb zülal quruluşlu fermentlərin prostetik qruplarına daxil olur. Buna görə, vitamin çatışmazlığı müvafiq fermentlərin fəallığını azalması ilə nəticələnir. Hipo- və avitaminozlar zamanı orqanizmdə törənən patoloji dəyişikliklərin əksəriyyəti məhz fermentativ proseslərin pozulması ilə əlaqədar olur. Buna görə həmin prosesləri hipofermentoz və ya afermentoz da adlandırmaq olar (bu proseslər haqqında kitabın 2-ci hissəsinin I fəslində məlumat verilmişdir).

Qazanılma enzimopatiyalarla əlaqədar olan proseslər arasında fermentlərin fəallığına spesifik təsir göstərən toksik maddələrlə zəhərlənmələrin xüsusi yeri vardır. Adətən, belə maddələr fermentin aktiv mərkəzi ilə reaksiyaya girərək, onların substratla birləşmək və katalitik təsir göstərmək imkanını aradan qaldırırlar. Məsələn, sianid turşusu və onun duzları bioloji oksidləşmə zəncirinin əsas fermentlərindən biri olan sitoxromoksidazanın aktiv mərkəzləri ilə birləşir; bu zaman sitoxromoksidazanın aktivliyi itirilir. Arsen və civə duzları bir sıra

fermentlərin aktiv mərkəzlərinə daxil olan tiol (-SH) qrupları ilə birləşərək, onları inaktivləşdirir. Bəzi fosforlu üzvi maddələr orqanizmə daxil olduqda xolinesteraza fermenti inaktivləşir; bu zaman ümumi zəiflik, iflic, qı colma, tənəffüs pozulması kimi xəstəlik əlamətləri törənir, ağrı zəhərlənmə halları isə ölümlə nəticələnir. Floridzin adlı qlükozidlə zəhərlənmə zamanı heksokinaza fermenti inaktivləşir; böyrək borucuqlarının epitel hüceyrələrində bu fermentin inaktivləşməsi qlükozanın reabsorbsiyasının pozulması ilə nəticələnir və xəstədə qlükozuriya müşahidə edilir.

Enzimopatiyaların müalicəsində hər hansı bir müvəffəqiyyət əldə etmək üçün prosesin hansı fermentlə əlaqədar olduğunu müəyyənləşdirməyin böyük rolu vardır. Bu, həkimə xəstəliyin müalicəsi üçün məqsədəuyğun taktika seçilməsinə şərait yaradır.

Enzimodiagnostika – tibbi enzimologiyanın ikinci mühüm istiqamətidir. Fermentlərlə aparılan tədqiqata görə xəstəliklərə diaqnoz qoyulmasının 2 yolu vardır. **Birinci yol** – qanda, sidikdə, mədə şirəsində və digər bioloji materiallarda olan müəyyən maddələrin vəsfi və miqdarı analizi zamanı fermentlərin reagent kimi istifadə edilməsindən ibarətdir. Məsələn, qanda və sidikdə karbamidin (sidik cövhəri) miqdarını təyin etmək üçün ureaza fermentindən istifadə edilir. Bu məqsədlə tədqiq edilən materialın tərkibində olan karbamid ureaza fermentinin təsirinə uğradılır və hidroliz nəticəsində əmələ gələn ammonyaqın miqdarı təyin edilir; alınan nəticəyə görə karbamidin miqdarı hesablanır. Buna oxşar olan üsullar vasitəsilə qan serumunda qlükozanın (qlükozaoksida üsulu), zülalların və bir sıra başqa maddələrin miqdarını təyin etmək mümkündür.

Fermentlərin spesifik inhibitorları olan zəhərlərlə (sianid turşusu və onun duzları, bəzi fosforlu üzvi birləşmələr və s.) zəhərlənmələrin diaqnostikası da fermentlərlə aparılan tədqiqata əsaslanır. Bu üsullar yüksək dərəcədə dəqiqlikləri ilə fərqlənir və zəhərli maddələrin cüzi miqdarını aşkar etməyə imkan verir. Buna görə onlardan toksikologiya və məhkəmə təbabətində geniş istifadə edilir.

Enzimodiagnostikanın **ikinci yolu** bioloji mayelərdə fermentlərin fəallığının dəyişməsinə əsaslanan diaqnostika üsullarını özündə birləşdirir. Bu tədqiqat üsulundan irsi enzimopatiyaların diaqnostikasında geniş istifadə edilir. Belə hallarda laborator analizin nəticəsi ehtimal edilən diaqnozu bilavasitə ya təsdiq, ya da təkzib edir. İrsi enzimopatiyalardan əlavə, bir sıra qazanılma xəstəliklər və zəhərlənmələr də bioloji mayelərdə fermentlərin fəallığının dəyişməsi ilə müşayiət edilir. Bu xəstələrə diaqnoz qoymaq məqsədilə fermentlərin fəallığının çox vaxt qan plazmasında, nisbətən az hallarda sidikdə, nadir hallarda isə toxumalarda təyin edirlər. Plazmada fermentlərin fəallığı onların hüceyrə membranından hansı sürətlə keçməsindən asılıdır. Hüceyrə membranını çətinliklə keçən fermentlərin plazmadakı miqdarı (fəallığı) az olur. Membranları asanlıqla dəf edə bilən fermentlərə isə plazmada çox təsadüf edilir. Bəzi patoloji proseslər zamanı fermentlərin hüceyrə membranından keçməsi sürətlənir. Bu, plazmada həmin fermentlərin fəallığının dəyişməsi ilə müşayiət edilir. Fermentlər bütün toxumalarda

eyni sürətlə sintez edilmir; onları n bir qrupu qaraciyərdə, bir qrupu miokarda və ya eninəzolaqlı əzələlərdə, digər qrupu isə böyrəklərdə və ya başqa orqanlarda daha artı q sürətlə sintez edilir. Buna fermentlərin orqanospesifikliyi deyilir. Bir sı ra izofermentlər də yüksək orqanospesifikliyə malikdir.

Normal halda plazmada orqanospesifik fermentlərin aktivliyi cüzi dərəcədə olur. Lakin müvafiq orqanları n xəstəlik və zədələnmələri zamanı bu fermentlər keçiriciliyi artmış hüceyrə membranları ndan xaricə çıxır və plazmada onları n fəallığı artır. Beləliklə, plazmada bu və ya digər orqanospesifik fermentin fəallığı nın artması həkimlərə müvafiq orqanları n xəstəliklərinə diaqnoz qoymaq imkanı verir. 2.6-cı cədvəldə klinik diaqnostika üçün əhəmiyyətli olan fermentlər haqqı nda məlumat verilmişdir.

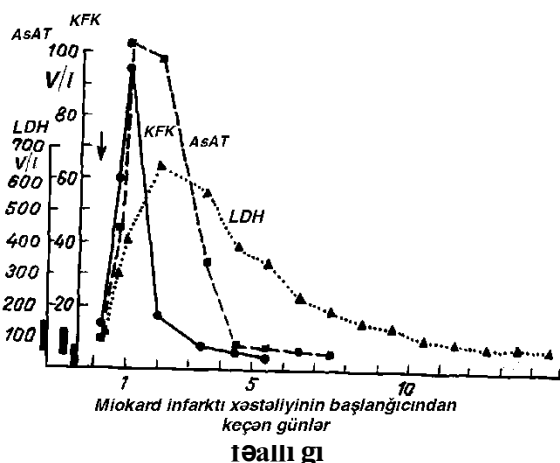
Miokard infarktı xəstəliyi zamanı qan serumunda ürək əzələsi üçün spesifik olan kreatinfosfokinaza (KFK), aspartatamintransferaza (AsAT) və laktatdehidrogenaza (LDH) fermentlərinin fəallığı artır. Bu xəstəliyin

Cədvəl 2.6

Klinik diaqnostika üçün əhəmiyyətli olan əsas fermentlər

Ferment	Xəstəlik
Amintransferazalar Aspartatamintransferaza Alaninamintransferaza	miokard infarktı virus hepatiti
Amilaza	kəskin pankreatit
γ -Qlutamiltranspeptidaza	qaraciyər xəstəlikləri
Kreatinfosfokinaza	əzələ zədələnməsi və miokard infarktı
Laktatdehidrogenaza	miokard infarktı
Lipaza	kəskin pankreatit
Seruloplazmin	Hepatolentikulyar degenerasiya (Vilson xəstəliyi)
Turş fosfataza	Prostat vəzinin metastaz verən şişləri
Qələvi fosfataza	Sümük xəstəlikləri, öd axacaqları nın tutulması

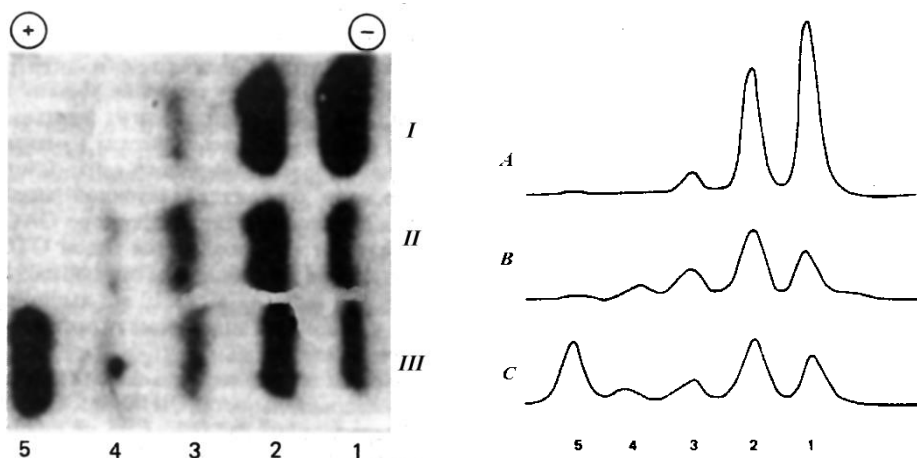
başlanması ndan 3-4 saat sonra plazmada KFK fəallığı artır; KFK fəallığı nın ən yüksək səviyyəsi (normal göstəricidən 5-20 dəfə artı q) xəstəliyin birinci gününün sonunda müşahidə edilir (şəkil 2.15). Xəstəliyin 2-3-cü gündən sonra qan serumunda KFK fəallığı tədricən normal səviyyəyə enir. Miokard infarktı xəstəliyinin ilk saatları ndan qan serumunda KFK(kreatinfosfokinaza),



LDH(laktatdehidrogenaza), AST (aspartatamintransferaza) fermentlərinin fəallığı artmağa başlayır və xəstəliyin 36-48-ci saatlarında ən yüksək səviyyəyə çatır (normal göstəricidən 10-

15 dəfə artıq), xəstəliyin 10-12-ci günündə isə normal səviyyəyə enir; xəstəlik zamanı qan serumunda AST-nin fəallığı da oxşar dəyişikliklərə uğrayır və 3-4-cü günlərdə normal səviyyəyə qayıdır. Bu fermentlərin fəallığını n dəyişməsi elektrokardiografik əlamətlər qeyri-müəyyən olan hallarda miokard infarktını n diaqnozunu dəqiqləşdirməyə imkan verir. Bu xəstəlik üçün KFK-nı n izofermentlərindən birinin (MB izofermenti) və laktatdehidrogenazanın birinci izofermentinin (LDH₁) miqdarını n artması xüsusilə xarakterikdir (şəkil 2.16).

Qaraciyər xəstəlikləri zamanı qan serumunda alaninamin-transferaza (AlAT) fermentinin fəallığı daha tez yüksəlməyə başlayır. Bəzən infeksiyon hepatit xəstəliyinin ilk 2-3 həftəsində AlAT fəallığı normal göstəricilərə nisbətən 50 dəfə yüksək olur. Xəstəliyin kəskin dövrü başa çatdı qdan sonra fermentin fəallığı tədricən normal səviyyəyə enir.



Şəkil 2.16. Sağlam və xəstə şəxslərin qan serumunun elektroforezi zamanı laktatdehidrogenazanın izofermentlərinin ayrılması : A – miokard infarktı olan xəstənin, B – sağlam insanın, C – qaraciyər xəstəliyi olan şəxsin qan serumu

Mədəaltı vəzinin iltihabı zamanı qan plazmasında bu vəzidə sintez edilən fermentlərin (tripsin, ximotripsin, amilaza, lipaza və s.) fəallığı artır. Bu, həmin fermentlərin zədələnmiş mədəaltı vəzi hüceyrələrindən qana keçməsi ilə əlaqədardır. Kəskin pankreatinin (mədəaltı vəzi iltihabı) diaqnostikası üçün qanda və sidikdə amilazanın fəallığını n təyin edilməsinin xüsusilə böyük əhəmiyyəti vardır. Çünki bu fermentin analiz üsulu nisbətən sadədir.

Qanda qələvi fosfataza fermentinin fəallığını n artması sümüklərin iltihabi və destruktiv xəstəliklərinin, turş fosfatazanın fəallığını n yüksəlməsi isə prostat vəzi xərçənginin metastaz vermiş formalarını n əlamətləridir.

Yuxarıda verilən məlumat diaqnostik enzimologiyanın müasir klinik təbabət üçün böyük əhəmiyyətə malik olduğunu sübut edir. Bu üsullardan həm xəstəliklərin diaqnostikası, həm də aparılan müalicənin effektivliyinə nəzarət edilməsi məqsədilə geniş istifadə edilir.

Enzimoterapiya – insan, heyvan və bitki fermentlərinin istifadə edilməsinə əsaslanan müalicə metodudur. Müalicə praktikasında ferment-

lərin geniş surətdə tətbiqinə yalnız XX əsrin ikinci yarısında başlanmışdır. Lakin əvvəllər də xalq təbabətində tərkibinə ferment daxil olan bəzi maddələrdən kortəbii surətdə istifadə edilmişdir. Məsələn, çətin sağalan yaraları n müalicəsində toyuq mədəsinin qurudulmuş və xırdalanmış selikli qişası ndan istifadə edilmişdir. XX əsrin əvvəllərində həzm sistemi xəstəliklərinin müalicəsində mədəlatı vəzi şirəsindən istifadə etməyə cəhd göstərilmişdir. Lakin o vaxtlar ferment preparatlarını təmiz halda almaq mümkün deyildi və tam təmizlənməmiş preparatların tətbiqi zamanı bir sıra əlavə reaksiyalar və ağrılaşmalar törənirdi. Sonralar bir sıra ferment preparatlarını təmiz (kristal) şəkildə əldə edilməsi bu reaksiyaların törənmə ehtimalını xeyli azaltmağa imkan vermişdir. Müasir dövrdə müalicə məqsədilə istifadə edilən fermentlərin sayı ildən-ilə artır. Bu məqsədlə məmali heyvanların mədə və mədəlatı vəzi şirələrinin tərkibində olan proteolitik fermentlərdən daha geniş istifadə edilir. Bu fermentlər həzm sistemi vəzilərinin ekzokrin funksiyasını pozulması zamanı əvəzləyici müalicə vasitəsi kimi işlədilir. Məsələn, mədənin sekretor fəaliyyətinin pozulması ilə müşayiət edilən xəstəliklərin müalicəsində pepsin, mədəlatı vəzinin xronik xəstəlikləri zamanı tripsin, lipaza, amilaza kimi fermentlər tətbiq edilir. Mədə xəstəlikləri zamanı pepsinin xlorid turşusu ilə qarışığı ndan və ya təbii mədə şirəsindən daha çox istifadə edilir.

Mədəaltı vəzi fermentləri mədəyə düşdükdə, burada xlorid turşusunun təsiri nəticəsində inaktivləşir. Bunun qarşısını almaq üçün fermentləri mədə şirəsinin təsirinə davamlı olan və yalnız onikibarmaq bağırsaqlarda əriyən xüsusi qişa ilə əhatə edilmiş dərman formaları (festal, panzinorm, digestal və b.) şəklində istehsal edirlər.

Bəzi heyvan mənşəli (tripsin, ximotripsin, ximopsin və b.) fermentlər və mikrob mənşəli proteazalar (terrilitin) çətinliklə sağalan xorali-nekrotik proseslərin müalicəsi zamanı yerli müalicə vasitəsi kimi tətbiq edilir; yanlıqların, irinli yaraların, haymorit xəstəliyinin müalicəsində istifadə edilən proteolitik fermentlər patoloji proses olan nahiyədə fibrini hidroliz etməklə, ekssudatların sürətlə sorulmasına şərait yaradır. Ağciyərin və bronxların iltihabi xəstəlikləri zamanı proteolitik fermentlərdən inhalyasiya üsulu ilə istifadə edilir. Bunun sayəsində qatı bəlgəm kütlələri əriyir, ağciyər alveollarının ventilyasiyası asanlaşır. Plevra empiemasının və ağciyər absesinin müalicəsi zamanı tripsin və ximotripsini şpris vasitəsilə plevra boşluğuna və ya abses olan nahiyəyə yeridirlər. Bəzən bu preparatlar əzələ daxilinə də yeridilir (məsələn, osteomyelit xəstəliyi zamanı).

Irinli yaraların müalicəsində proteolitik fermentlərdən əlavə, nukleazalardan da (ribonukleaza, dezoksiribonukleaza) istifadə edilir. Məlumdur ki, ribonukleaza RNT tərkibli virusların (məsələn, gənə ensefaliti virusu), dezoksiriboza isə DNT tərkibli virusların (məsələn, adenoviruslar, qrip virusu və b.) inkişafını dayandırır. Bu fermentlər həm adı çəkilən xəstəliklərin, həm də çətin sağalan yara və xoraların müalicəsi məqsədilə təyin edilir.

Proteolitik fermentlərin suda həll edilmiş preparatları qanda və toxumalarda olan inhibitorların təsiri nəticəsində asanlıqla inaktivləşir və

təsirini itirir. Bundan əlavə, belə preparatlar ağrı və arzuolunmaz ağrı rlaşmalar törədə bilir (xüsusən allergiya və qı zdı rma reaksiyaları). Bunları n qarşı sı nı almaq məqsədilə, hazırda immobilizasiya edilmiş ferment preparatları ndan istifadə edilir. Bu preparatlar adi fermentlərin polimer matrisa ilə birləşdirilmiş və ya liposomları n daxilində yerləşdirilmiş formaları dı r. Məsələn, bakterial mənşəli proteolitik fermentin polimer matrisa ilə birləşdirilmiş forması olan profezim preparatı irinli yaraları n müalicəsi zamanı öz fəallı ğı nı uzun müddət saxlayır. Bu preparat denaturasiyaya uğramı ş zülallara 10 gün ərzində təsir göstərə bilir və bu müddət ərzində öz fəallı ğı nı n 90%-ə qədərini saxlayır.

Mürəkkəb polisaxaridləri parçalayan lizosim və hialuronidaza fermentləri də müalicə vasitəsi kimi tətbiq edilir. Bu fermentlərin yerli təsiri sayəsində toxumaları n və hüceyrə membranları nı n keçiriciliyi yüksəlir, oksigenin, qlükozanı n və enerji hasilatı üçün vacib olan digər maddələrin hüceyrələrə daxil olması asanlaşır, zədələnmiş toxumaları n regenerasiyası sürətlənir. Bundan əlavə, lizosimin bakterisid təsiri də vardır; hialuronidaza isə çapıqları yumşaltmaq, hematomaları n sorulması nı sürətləndirmək, iltihab nəticəsində kontrakturaya uğramı ş oynaqları n hərəkətini bərpa etmək məqsədilə istifadə edilir. Yara üzərində əmələ gələn qartmaqları parçalamaqla qranulyasiya prosesini sürətləndirən və yaraları n epitel qişası ilə örtülməsini stimulyasiya edən kollagenaza fermentinin əsas təsiri kollagen liflərinin hidroliz edilməsi ilə əlaqədardır. Reyno sindromu və obliterasiyaedici endarteriit xəstəliklərinin müalicəsində peptidazaları n yüksək substrat spesifikliyinə malik növü olan kallikrein fermentinin dərman preparatları ndan (andekalin, dilminal) istifadə edilir. Bu ferment kininogeni hidroliz edərək, ondan spazmolitik və hipotenziv təsir göstərən vazoaktiv peptidlərin (xüsusən bradikinin) ayrılması na səbəb olur.

Enzimoterapiyanı n ən perspektivli sahələrindən biri – trombozları n müalicəsində istifadə edilən trombolitik preparatları n təkmilləşdirilməsi ilə əlaqədardır. Hazırda bu məqsədlə fibrinolizindən və onun aktivatoru olan urokinaza və streptokinaza kimi preparatlardan istifadə edilir. Fibrinolizin orqanizmin təbii fibrinolitik sisteminin əsas tərkib hissəsidir. Trombun əsasını təşkil edən fibrin zülalı na litik təsir göstərən fibrinolizin qanı n tərkibində qeyri-aktiv şəkildə olur. Onun qeyri-aktiv forması **profibrinolizin və ya plazminogen** adlanır. Təmizlənmiş plazminogeni aktivləşdirmək üçün müxtəlif mənşəli aktivatorlardan (tripsin, ximotripsin, streptokinaza) istifadə edilir. Fibrinolizinin dərman preparatları çift qanı ndan alı nan plazminogendən hazırlanı r. Hazırda trombolitik müalicə vasitəsi kimi fibrinolizinin aktivatorları ndan (streptokinaza, urokinaza) daha geniş istifadə edilir. Streptokinaza – β -hemolitik streptokokları n bəzi növlərinin həyat fəaliyyəti məhsuludur, urokinaza isə (adı ndan məlum olduğu kimi) sidikdən alı nan təbii aktivatordur. Bu preparatlar qan damarları na yeridildikdə, trombun içərisinə daxil olaraq, burada olan plazminogeni fibrinolizinə çevirməklə, fibrinin əriməsinə şərait yaradır. Hazırda trombolitik müalicə məqsədilə streptokinazanı n immobilizasiya edilmiş forması ndan (streptodekaza) da istifadə edilir. Streptokinazanı n mikroskopik lipoprotein kapsulları na yerləşdirilmiş

formasını alan streptodekaza fəallığını təbii streptokinazaya nisbətən uzun müddət mühafizə edir; onu xüsusi kateter vasitəsilə birbaşa tromboz nahiyəsinə yeritməklə, müalicəni qanın fibrinolitik aktivliyinin ümumiliklə çox yüksək səviyyəyə qaldırılmadığı şəraitdə aparmaq mümkündür.

E.coli bakteriyalarının həyat fəaliyyəti məhsulu olan L-asparaginaza fermentinin təmizlənmiş preparatı limfoblast leykozunun və limfosarkoma xəstəliyinin müalicəsində tətbiq edilir. Bu ferment leykoz hüceyrələrinin çoxalması üçün vacib olan ekzogen mənşəli asparagini parçalayır və xəstəliyin inkişafını ləngidir. Penisillin qrupu preparatlarının təsiri nəticəsində inkişaf edən ağır allergik xəstəliklərin müalicəsi məqsədilə bakterial mənşəli penisillinaza fermentindən istifadə edilir.

Bəzi xəstəliklər zamanı orqanizmdə fermentlərin fəallığını azaltmaq lazımdır. Bu məqsədlə fermentlərin inhibitorlarından istifadə edilir. Klinikalarda geniş tətbiq edilən inhibitorlardan biri kontrikaldir. Qaramalın qulaqları vəzindən əldə edilən kontrikal proteolitik fermentlərin (xüsusən tripsinin) inhibitorudur.

Mədəlatı vəzinin xəstəlikləri zamanı onun daxilində olan tripsinogen aktivləşərək, vəzi hüceyrələrini və qan damarlarını zədələyir. Bunun qarşısını almaq üçün kontrikaldan istifadə edilir. Bundan əlavə, müasir təbabətdə fibrinolizinin inhibitoru olan amin-kapron turşusu, antioxlinesteraza xassəli fizostiqmin, prozerin və b. preparatlar, monooksidazanın (nialamid), karboanhidrazanın (diakarb), ksantinoksidazanın (allopurinol) inhibitorları geniş surətdə tətbiq edilir. Antikoagulyant xassəli dərman preparatlarının əksəriyyətinin də təsir mexanizmi də fermentlərin fəallığını azaldılması ilə bağlıdır.