

Ammonyakın orqanizmə toksik təsirinin zərərsizləşdirilməsinin biokimyəvi mexanizmləri

Azot müvazinəti vəziyyətində olan insan orqanizmindən 1 gün ərzində 15 q-a qədər azot xaric olunur. Bu miqdarın 85%-ni karbamid, 5%-ni kreatinin, 3%-ni ammonium duzları, 6%-ə qədərini isə digər azotlu birləşmələr təşkil edir. Purin mübadiləsinin son məhsulu (gündəlik sidiyin tərkibində 0,6-0,7 q) olan sidik turşusu sidiklə ifraz edilir. Orqanizmdə ammonyak iki yolla (daimi və müvəqqəti) zərərsizləşdirilir:

- ❖ karbamidin sintezi – daimi və əsas yol;
- ❖ reduksiya olunmaqla aminləşmə (müvəqqəti yol);
- ❖ aminturşu amidlərinin (asparagin və qlutamin amidləri) sintezi (müvəqqəti yol);
- ❖ purin və pirimidin nukleotidlərinin sintezinə sərf edilməsi (müvəqqəti yol);
- ❖ ammonium duzlarının əmələ gəlməsi (daimi yol).

Orqanizmdə aminsizləşmə, biogen aminlərin zərərsizləşdirilməsi və digər tərkibinə azot atomu daxil olan maddələrin sayəsində ammonyak əmələ gəlir. Ammonyakın aşağı qatılığı tənəffüs mərkəzinin fəaliyyətini stimullaşdırır, yüksək qatılığı isə ləngidir.

Ammonyakın toksik təsir mexanizmi. Bütün canlı orqanizmlərində aminturşuların katabolizmi nəticəsində toksik təsərə malik olan ammonyak əmələ gəlir. Toxumalarda fasiləsiz sürətdə gün ərzində parçalanan aminturşuların miqdarı ~100 q-a qədərdir. Orqanizmdə dezaminləşmə (vasitəli və vasitəsiz aminsizləşmə) hesabına aminturşulardan çoxlu miqdarda ammonyak ayrılır. Biogen aminlərin zərərsizləşdirilməsindən, purin və pirimidin nukleotidlərinin aminsizləşməsindən isə çox az miqdarda ammonyak sintez olunur.

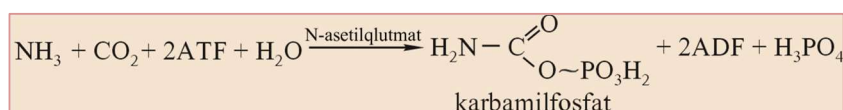
Ammonyakın toksik təsir mexanizminə aşağıdakılar daxildir:

- ❖ baş beyin hüceyrələrinin mitoxondrilərində toplanan ammonyak qlutamatdehidrogenaza fermentinin təsiri ilə α -KQT-nun reduksiya reaksiyasını sürətləndirir və nəticədə L-qlutamin turşusu əmələ gəlir; α -KQT-nun qatılığının azalması TTD-nin də sürətini azaldır, hipoenergetik hallar yaradır.
- ❖ qlutamin turşusu da öz növbəsində ammonyakla birləşərək qlutamin amin-turşusunun əmələ gəlməsinə səbəb olur; nəticədə qlutamin turşusunun miqdarı və bununla əlaqədar olaraq, tormozlayıcı neyromediator olan QAYT-ın (γ -aminyaq turşusu) miqdarı azalır və qıcolmalar baş verir;
- ❖ qlutamin aminturşusunun miqdarının artması osmotik təzyiğin yüksəlməsinə və beyin ödemlərinə səbəb olur.

Qeyd etmək lazımdır ki, ammonyakın 10%-li sulu məhlulu (naşatr spirt) həm bayımlar (tənnəfüz mərkəzinin oyanıqlığını artırmaqla), nevrologiyalar, miozidlər, həm də cərrahi əməliyyatlarda aseptik maddə kimi tibdə istifadə olunur.

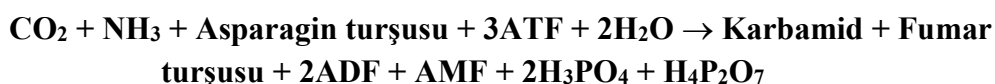
Ammonyakın zərərsizləşdirilməsi. Metabolizm prosesində əmələ gələn ammonyak əsasən karbamidin sintezinə sərf edilir. Karbamidin sintezi ammonyakın zərərsizləşdirilməsinin daimi yoludur.

Karbamidin sintezi yalnız aerob şəraitdə mümkündür. Çünki, bu proses üçün lazım olan enerji aerob oksidləşmə nəticəsində əmələ gələn ATF molekullarından alınır. Bu prosesin ilk mərhələsi karbamilfosfatsintetaza fermentinin iştirakı ilə həyata keçir; bu mərhələdə ammonyak, karbon qazı və ATF arasında aşağıdakı tənlik üzrə biokimyəvi reaksiya gedir:



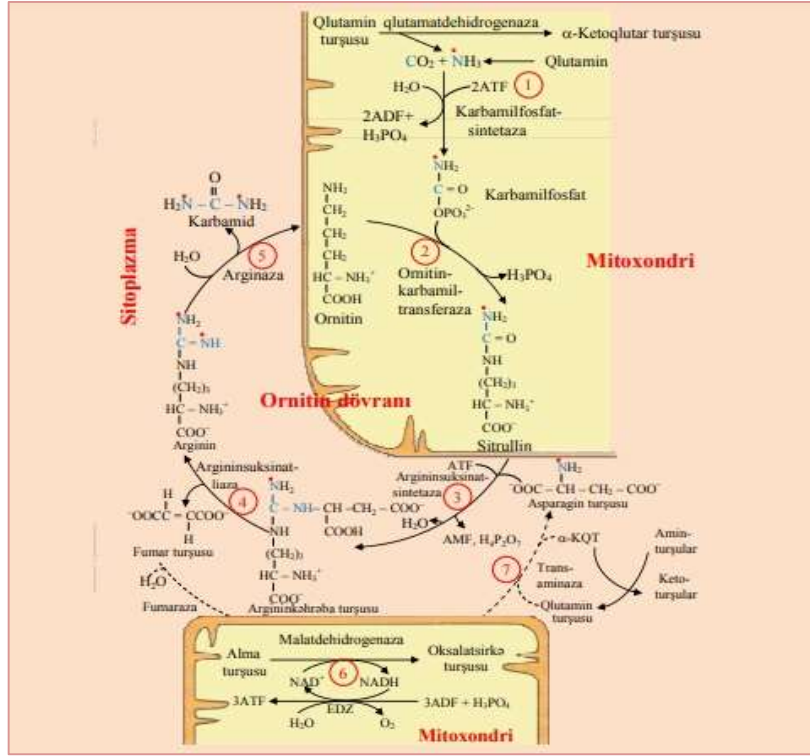
Reaksiyaya 2 mol ATF sərf edilir. Bu reaksiyanı kataliz edən karbamilfosfatsintetaza fermenti karbamidin sintezinin tənzimedicisi fermentidir. Fermentin fəallığı allosterik tənzimləyici funksiyası daşıyan N-asetilqlutamin turşusundan asılıdır. Bu reaksiya qaraciyər hüceyrələrinin mitoxondrilərində gedir və yalnız karbamidin sintezi ilə nəticələnən biokimyəvi proseslərə başlanğıc verir.

Karbamidin sintezinin ikinci reaksiyası karbamilfosfatla ornitinin kondensasiyasından ibarətdir. Bu reaksiya ornitinkarbamiltransferaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində keçir və sitrullinin əmələ gəlməsi ilə başa çatır. Bundan sonra 2 ardıcıl reaksiyadan ibarət olan biokimyəvi proses nəticəsində sitrullin argininə çevrilir; əvvəlcə argininsuksinatsintetaza fermentinin iştirakı ilə (sitrullinlə asparagin turşusu arasında) gedən reaksiya enerji sərfi ilə keçir, reaksiyada iştirak edən ATF-in AMF-ə və pirofosfat turşusuna parçalanması və argininkəhrəba turşusunun əmələ gəlməsi ilə nəticələnir. Növbəti reaksiyada argininkəhrəba turşusu argininsuksinatliaza fermentinin təsirindən parçalanıb, argininə və fumar turşusuna çevrilir. Sonuncu mərhələ arginaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində gedir və argininin parçalanması nəticəsində reaksiyanın son məhsulları – karbamid və ornitin əmələ gəlir. Əmələ gələn ornitin yenidən karbamilfosfatla reaksiyaya daxil olub, yuxarıda şərh edilən prosesin reaksiyalarına başlanğıc verə bilər. Beləliklə, ornitin əmələ gəlməsi ilə ornitin dövrünü tamamlayır.



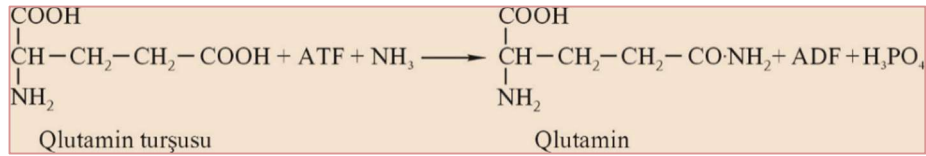
Ümumi tənlikdən görüldüyü kimi, 1 molekul karbamidin sintezi zamanı qaraciyər hüceyrələri 3 ATF molekulunun tərkibində olan makroergik rabitələrin enerjisini itirir. Bunlardan ikisi ADF-ə və fosfat turşusuna parçalanır; 1 ATF molekulunun parçalanmasından isə AMF və pirofosfat turşusu əmələ gəlir.

Karbamidin əmələ gəlməsi (Ornitin dövrəsi)



Qlutamin və asparaginin əmələ gəlməsi. Ammonyakın qlutamin və asparagin turşularını amidləşdirməsi (onların karboksil qrupları ilə birləşməsi) onun zərərsizləşdirilməsinə şərait yaradan əhəmiyyətli mexanizmlərdən biridir. Qlutamin və asparagin turşularının amidləri müvafiq olaraq, qlutamin və asparagin qlutaminsintetaza və asparaginsintetaza fermentlərinin katalizatorluğu şəraitində keçən və ATF enerjisi itirilməsi ilə müşayiət edilən biokimyəvi proseslər sayəsində əmələ gəlir.

Qlutaminin sintezi ilə nəticələnən reaksiyanın ümumi tənliyi aşağıdakı kimidir:



Mikroorqanizmlərdə və heyvan toxumalarında fəallığı ammonyakdan asılı olan asparaginsintetaza fermenti də tapılmışdır. Bu fermentin təsiri altında gedən biokimyəvi proses zamanı asparagin turşusu qlutaminlə deyil, bilavasitə ammonyakla reaksiyaya girir. Onların əmələ gəlməsi orqanizmdə ammonyakın müvəqqəti zərərsizləşdirilməsi yoludur. Beyində, qaraciyərdə, böyrəklərdə və digər orqanlarda geniş yayılmış qlutaminaza fermenti qlutamini hidroliz edərək, qlutamin turşusuna və ammonyaka parçalayır.

Ammonium duzlarının əmələ gəlməsi. Yuxarıda göstəriləyi kimi, asparagin və qlutamin ammonyakın qan vasitəsilə asanlıqla nəql edilə bilən zərərsiz birləşmələridir. Bu birləşmələr böyrəklərdə asparaginaza və qlutaminaza fermentlərinin təsirinə uğrayır. Nəticədə asparagin və qlutamin turşuları əmələ gəlir, onların tərkibində olan amid qrupları isə ammonyak şəklində ayrılır. Asparagin və qlutamin turşuları böyrək borucuqlarında reabsorbsiya edilib, orqanizmdə saxlanılır, azad olan ammonyak isə mübadilənin turş xassəli məhsulları ilə birləşib, ammonium duzları şəklində orqanizmdən xaric edilir (daimi zərərsizləşdirilmə yolu):



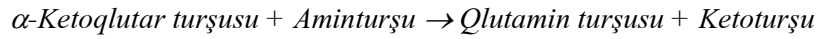
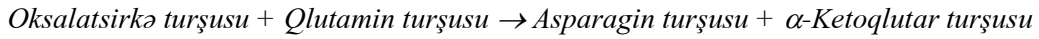
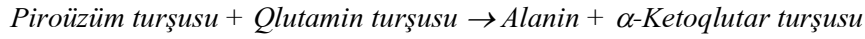
Bu proses ammoniogeneza adlanır. Ammoniogeneza prosesinin orqanizmin turşu-qələvi müvazinətinin saxlanılmasında böyük əhəmiyyəti vardır. Bu proses nəticəsində böyrək borucuqlarında bəzi kationlar (Na^+ , K^+ , Ca^+ , Mg^{2+} və s.) hidrogen kationu ilə əvəz edilib, orqanizmdə saxlanılır; turş xassəli hidrogen kationu isə orqanizmdən xaric edilir. Asidoz (orqanizmin mayələrində turşuluğun artması) hallarında sidəyin tərkibində ammonium duzlarının miqdarı artır. Bu, asidoz zamanı böyrəklərdə azotlu birləşmələrin (xüsusən qlutaminin) parçalanmasının və ammoniogeneza prosesinin sürətlənməsi ilə əlaqədardır.

ƏVƏZ EDİLƏN AMİNTURŞULARIN BİOSİNTEZİ

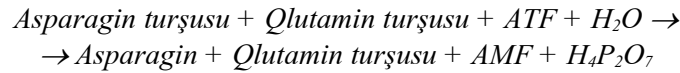
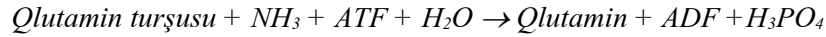
Bitkilərdən fərqli olaraq, insan və heyvan toxumalarında qeyri-üzvi maddədən üzvi maddə sintez edilmir. Bitkilər bütün üzvi maddələri endogen sintez yolu ilə əldə edə bilir. Onlarda aminturşuların sintezi üçün ilkin material olaraq, ammonyakdan, nitrat turşusu duzlarından və xloroplastlarda fotosintez yolu ilə əmələ gələn üzvi birləşmələrdən istifadə edilir. İnsan və heyvan orqanizmləri isə spesifik zülallarını sintez etmək üçün qidanın tərkibindən mənimsənilən aminturşulara möhtacdır. Doğrudur bəzi aminturşular (əvəz edilən aminturşular)

heyvan toxumalarında sintez edilir. Lakin bu aminturşuların da sintezi üçün qeyri-üzvi birləşmələrdən deyil, qıdanın tərkibindən mənimsənilən üzvi maddələrdən və ya onların toxumadaxili çevrilmələrinin məhsullarından istifadə edilir.

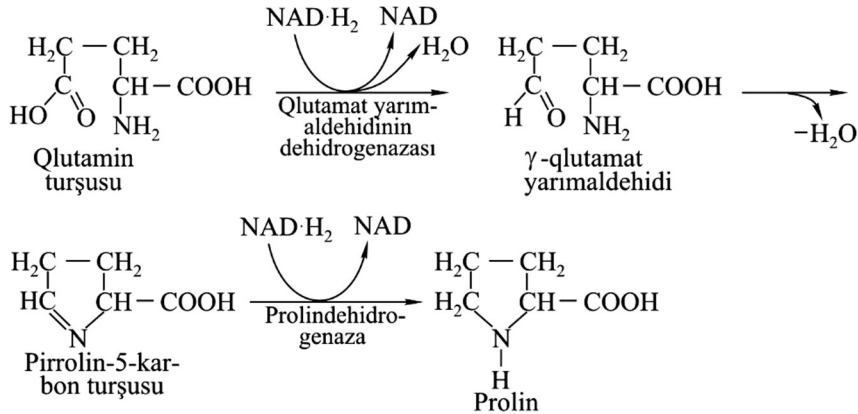
Əvəz edilən aminturşuların sintezində transaminləşmə reaksiyalarının böyük əhəmiyyəti vardır. Orqanizm bu aminturşuların bir hissəsini α -ketoturşuların transaminləşməsi vasitəsilə əldə edə bilər. Bu proses üçün lazım gələn α -ketoturşular müxtəlif üzvi maddələrin metabolizminin aralıq mərhələsində əmələ gəlir və amin qrupunun universal donoru kimi, qlutamin turşusundan istifadə edilir. Məsələn, alanin, asparagin və qlutamin turşusunun sintezi üçün lazım olan ketoturşular Krebs dövrəsinin aralıq mərhələlərində əmələ gəlir və asanlıqla, transaminləşmə yolu ilə müvafiq aminturşulara çevrilə bilər:



Qlutamin və asparagin müvafiq turşulardan (qlutamin və asparagin turşuları) sintez edilə bilər. Onların sintezində müvafiq olaraq, qlutaminsintetaza və asparaginsintetaza fermentləri iştirak edir:

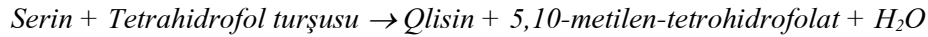


Bəzi aminturşuların spesifik biosintez yolları transaminləşmə prosesi ilə əlaqədar deyil. Məsələn, qlutamin turşusundan prolin sintez edildikdə əvvəlcə birinci turşu reduksiyaya uğrayıb, yarımaldehidə çevrilir və bundan sonra özbaşına (ferment iştirakı olmadan) tsiklik strukturlu pirrolin-5-karbon turşusu əmələ gətirir. Sonuncu turşunun təkrarən reduksiyası nəticəsində prolin əmələ gəlir. Prosesdə iştirak edən dehidrogenazaların fəallığı $\text{NAD}\cdot\text{H}_2$ -dən asılıdır.



Qlikoliz prosesinin aralıq məhsullarından biri olan 3-fosfoqliserin turşusundan toxumalarda serin sintez edilə bilər; qlisin isə serinoksimetiltransferaza fermentinin

katalizatorluğu şəraitində serindən sintez edilir.



Əvəz edilən aminturşuların biosintezinin sürəti onların hüceyrədaxili mühitdəki miqdarından asılıdır. Məlumdur ki, transaminləşmə fermentativ yolla gedən döner biokimyəvi prosesdir və bu prosesin əsasını təşkil edən reaksiyanın tarazlığı substratların qatılığından asılıdır. Buna görə, hüceyrədaxili mühitdə hər hansı bir aminturşunun qatılığı artdıqda transaminləşmə reaksiyasının istiqaməti müvafiq α -ketoturşunun əmələ gəlməsinə yönəlir; α -ketoturşunun artması isə reaksiyanı əks-istiqamətə yönəltməklə, müvafiq aminturşunun sintezinə şərait yaradır.

Əvəz edilən aminturşular orqanizmdə bəzi əvəz edilməyən aminturşulardan da əmələ gələ bilər. Bu yolla treonin və serindən qlikokol, triptofan və serindən alanin, fenilalanindən tirozin, qlutamin turşusundan prolin və arginin əmələ gəlməsi mümkündür. Tirozin və sistein yalnız əvəz edilməyən aminturşulardan sintez edildiyinə görə, şərti olaraq əvəz edilən aminturşu hesab edilir. Tirozin fenilalaninin hidrosilləşməsi (fenilalanin-4-hidroksilaza fermenti vasitəsilə) yolu ilə əmələ gəlir. Sisteinin sintezi üçün lazım gələn kükürd atomlarının donoru funksiyasını metionin yerinə yetirir; bu aminturşunun karbohidrogen skeletinin və α -amin qrupunun mənbəyi kimi serindən istifadə edilir.

Əvəz edilməyən aminturşuların bəzi növləri orqanizmdə müvafiq α -ketoturşulardan sintez edilə bilər (triptofan, fenilalanin). Lakin bunların karbohidrogen hissəsi insan və heyvan toxumalarında sintez edilmir. Bu aminturşular orqanizmdə sintez edilmək üçün müvafiq ketoturşular orqanizmə hazır şəkildə daxil olmalıdır. Əvəz edilməyən aminturşulardan lizin və treoninin isə transaminləşmə yolu ilə sintez edilməsi mümkün deyil. Çünki, toxumalarda bu aminturşulara müvafiq gələn ketoturşuların transaminazası yoxdur.

Arginin və histidin orqanizmdə az miqdarda sintez edilir. Toxumalarda sintez edilən arginin və histidin orqanizmin tələbatını ödəmir. Buna görə, onlar qismən əvəz edilən aminturşular hesab edilir. Arginin ornitin dövrəni fermentlərinin köməyi ilə sintez edilir. Histidin biosintezi üçün toxumalarda ATF-dən və ribozadan istifadə edilir.