

Nukleoproteinlərin metabolizmi

Nukleoproteinlərin həzmi. Qida nukleoproteinləri (DNT-, RNT-proteinlər) maddədə xlorid turşusunun təsirindən qismən hidrolizə uğrayaraq zülal və nuklein turşularına qədər parçalanır. Zülallar mədə-bağırsaq traktında digər qida zülalları kimi proteinazaların təsirindən aminturşulara qədər hidroliz olunur. Nuklein turşuları isə mədəaltı vəzi şirəsində olan nukleazaların (fosfodiesteraza) – DNT-aza (dezoksiribonukleaza) və RNT-aza (ribonukleaza) fermentlərinin təsirindən hidrolitik yolla parçalanmaya məruz qalırlar; əvvəl oliqonukleotidlərə, daha sonra nukleotidazaların iştirakı ilə mononukleotidlərə qədər parçalanırlar. Əmələ gələn mononukleotidlər bağırsaq fosfoesterazaları adlanan fermentin təsiri ilə nukleozidlərə qədər parçalanırlar. Mononukleotidlərin bir hissəsi bağırsaq divarından sorula bilir, digər hissəsi isə azot əsaslarına qədər parçalanır.

Beləliklə, nukleaza, nukleotidaza və nukleozidazaların birgə fəaliyyəti nəticəsində toxumalarda nuklein turşuları tam tərkib hissələrinə – azot əsasları, pentozalar (riboza və dezoksiriboza) və H_3PO_4 -ə parçalanır.

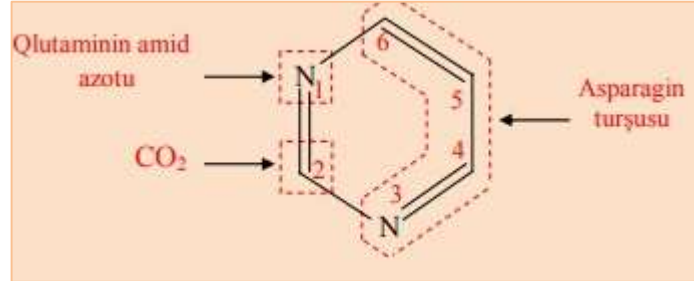
Qidanın tərkibində olan purin və pirimidin əsasları əvəzolunmayan qida komponentləri deyil və toxumalarda nuklein turşularının sintezinə az miqdarda sərf olunur. Enterositlərdə yüksək aktivliyə malik ksantinoksidaza fermentinin təsiri ilə purin nukleotidləri sidik turşusuna parçalanır və sidiklə xaric olur. Pirimidin əsasları isə bağırsaq mikroflorasının təsiri ilə son katabolizm məhsullarına – NH_3 , CO_2 , β -alanin, β -aminizoyaq turşusuna qədər parçalanır.

Purin nukleotidlərinin katabolizmi. İnsan orqanizmində purin nukleotidlərinin katabolizminin son məhsulu sidik turşusudur. Purin nukleotidlərinin (AMF, QMF) parçalanmasını müvafiq fermentlər kataliz edir:

- ❖ Nukleotidaza (5'-nukleotidaza) və ya fosfatazalar – katalizatorluğu şəraitində mononukleotidlərdən müvafiq nukleozidlər və fosfat turşusu əmələ gəlir;
- ❖ Adenozindezaminaza və quanindezaminaza – bu ferment müvafiq nukleozidin və azot əsasının dezaminləşmə reaksiyasını kataliz edir;
- ❖ Nukleozidfosforilaza – bu fermentin təsirindən isə inozin və quanozinin N-qlikozid rəbitəsi fosforolizə məruz qalır;
- ❖ Ksantinoksidaza – bu ferment hipoksantini (AMF) və ksantini (QMF) sidik turşusuna qədər oksidləşdirir.

Ksantinoksidaza fermenti qaraciyər və bağırsaqlarda daha çox olur. Orqanizmdə əmələ gələn sidik turşunun əsas hissəsi sidiklə, az hissəsi bağırsaqlardan xaric olunur. Zəif turş xassəli maddə olan sidik turşusunun qanda miqdarı normada 0,15-0,47 mmol/ l və ya 3-7 mq/dl -dir. Gün ərzində orqanizmdən 0,4-0,6 q sidik turşusu və uratlar xaric edilir.

Pirimidin nukleotidlərinin katabolizmi. Pirimidin nukleotidləri (sitidin-5`-monofosfat, uridin-5`-monofosfat və timidin-5`- monofosfat) nukleotidaza və ya fosfatazaların katalizatorluğu şəraitində sitidin, uridin və timidin nukleozidlərinə parçalanırlar. Sitidin amin qrupunu itirdikdən sonra uridinə çevrilir və urasilin uğradığı katabolizm yolunu keçir.



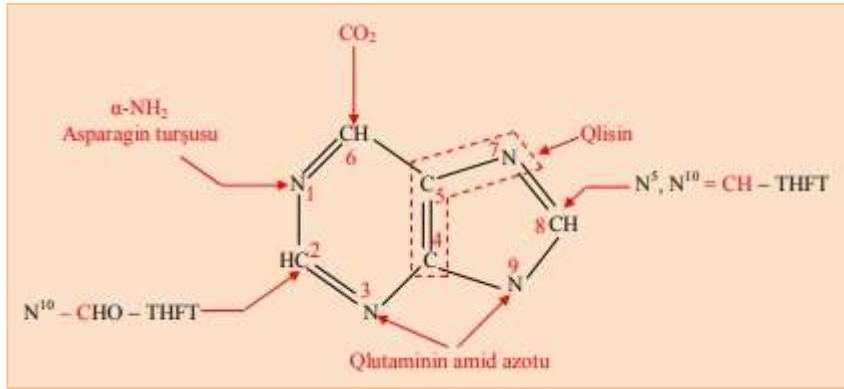
İnsan orqanizmində pirimidinlərin əsas katabolizmi urasil və timinin reduksiyası nəticəsində baş verir, urasil dihidrourasilə, timin isə dihidrotiminə çevrilir.

Pirimidin əsaslarının dihidro formaları detsiklizasiya nəticəsində tsiklik quruluşlarını itirirlər. Bu reaksiya nəticəsində dihidrourasil N-karbamilaminpropion (β -ureidpropion), dihidrotimin isə N-karbamilaminizoyaq (β -ureidizoyaq) turşularına detsiklizasiya olunur. Sonra fermentativ yolla N-karbamilpropion turşusundan CO_2 , NH_3 , β -alanin, N-karbamilizoyaq turşusundan isə CO_2 , NH_3 və β -aminizoyaq turşusu əmələ gəlir. Bu zaman əmələ gələn CO_2 və NH_3 (karbamidə çevrilə bilər) müvafiq yollarla orqanizmdən xaric edilir.

Purin nukleotidlərinin biosintezi. Purin nukleotidlərinin yenidən (de novo) sadə birləşmələrdən biosintezi müxtəlif növ canlı orqanizmlərində eyni mexanizm üzrə həyata keçirilir. Biosintez prosesi üç mərhələdən ibarət olub purin nukleotidlərinin sələfi sayılan inozin turşusunun (İMF) əmələ gəlməsi ilə başa çatır. Adenil və quanil turşuları sonra İMF-dən sintez olunur.

Beləliklə, müəyyən edilmişdir ki, heterotsiklik purin nüvəsinin tərkibinə daxil olan atomların mənşəyi qlisin, asparagin turşusu, qlutamin aminturşusu, karbon qazı (CO_2) və fol turşusunun kofermentlərindəndir.

Purin nüvəsinin 2 karbon (C_4 və C_5), 1 azot (N_7) atomu qlisinin müvafiq atomlarıdır. Adenin və quaninin azot atomlarının mənşəyi müvafiq olaraq, asparagin turşusu (N_1), qlutamin (N_3 və N_9) aminturşularıdır. Karbon atomlarından biri (C_6) karbon qazının karbon atomudur. Nəhayət, ikinci və səkkizinci karbon atomları N^{10} -formil-THFT (C_2) və N^5 , N^{10} -metenil-THFT-larının (C_8) iştirakı ilə purinin heterotsiklik nüvəsinə daxil edilmişdir.



Purin ribonukleotidlərinin sintezinin birinci mərhələsində ribozafosfatpirofosfokinaza (fosforibozilpirofosfatsintetaza – FRPF-sintetaza) fermentinin katalizatorluğu şəraitində α -D-riboza-5-fosfatdan 5-fosforibozil-1-pirofosfat (FRPF) əmələ gəlir. Reaksiyaya ATF enerjisi sərf edilir, reaksiyanı kataliz edən ribozafosfatpirofosfokinaza Mg^{2+} ionlarının təsirindən fəallaşır.

Orqanizmdə riboza-5-fosfatın mənbəyi həm qlükozanın pentozafosfat yolla oksidləşmə, həm də nukleozidlərin katabolizm məhsulları ola bilər. Nukleozidlərin toxumalarda katabolizmi zamanı ilkin olaraq, onlardan nukleozidfosforilazaların təsirindən riboza-1-fosfat əmələ gəlir, sonra riboza-1-fosfat müvafiq mutazaların iştirakı ilə riboza-5-fosfata çevrilir.

İkinci mərhələdə müxtəlif “donorların” iştirakı ilə purinlərin heterotsiklik nüvəsi riboza-5-fosfat üzərində qurulur və 10 fermentativ reaksiya nəticəsində sonda həm adenin, həm də qvanin nukleotidlərinin sintezinə səbəb ola bilər. Bu mərhələdə purin nukleotidlərinin əmələ gəlməsinin birinci spesifik reaksiyası qlutamin aminturşusunun amid qrupunun FRPF-ə ötürülməsi ilə başlayır. Bu zaman 5-fosfo- β -D-ribozil-1-amin əmələ gəlir. Donor vəzifəsi daşıyan qlutamin amid qrupunu itirib, qlutamin turşusuna çevrilir və α -konfiqurasiyalı riboza-5-fosfat qlutaminin amid qrupu ilə β -N-qlikozid rabitəsilə birləşir. Qalan ardıcıl reaksiyalar β -D-riboza-5-fosfatın (5-fosforibozanın) üzərində davam etdirilir.

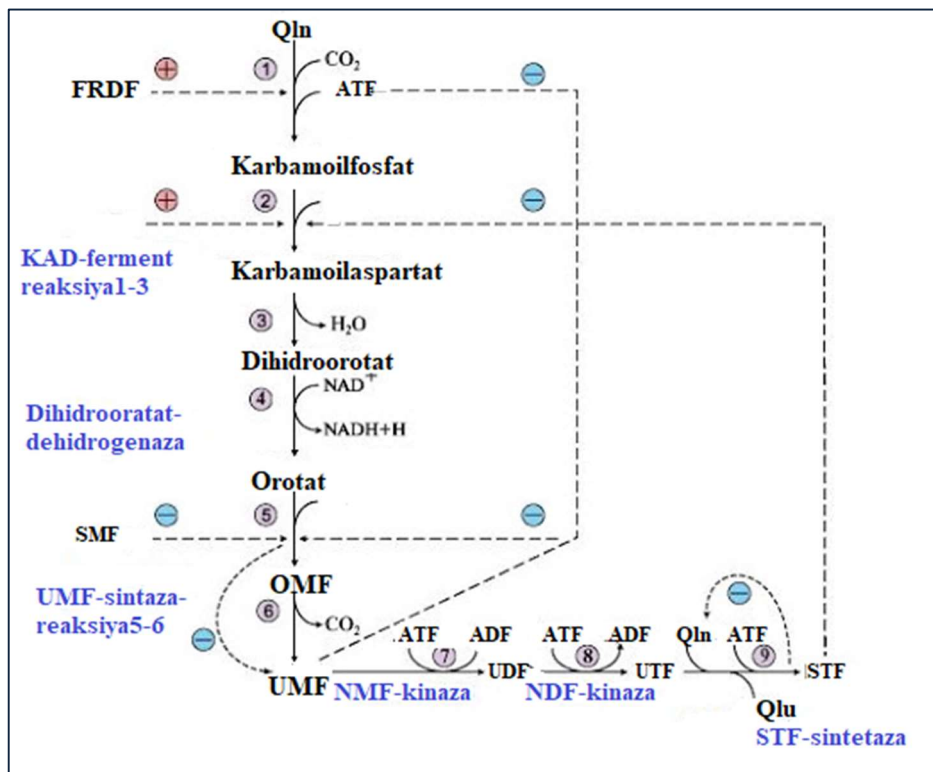
Purin nukleotidlərinin sintezinə 6-dan az olmayaraq, ATF molekulu sərf olunur. İMF-in adenil və qvanil turşularına (AMF və QMF) çevrilməsi reaksiyaları sintez prosesinin III mərhələsini təşkil edir. Hər iki purin nukleotidlərinin sintezi iki mərhələdən ibarət olub, enerji sərfi ilə müşayiət edilir. Bu, purin ribonukleotidlərinin oksidləşmə və aminləşmə prosesləri ilə həyata keçirilir. AMF-in sintezinin birinci mərhələsində İMF AMF-in parçalanmasından ayrılan enerji hesabına asparagin turşusu ilə kondensasiya olunub adenilkəhrəba turşusuna

çevrilir, sonra adenilkəhrəba turşusu AMF-ə və fumar turşusuna parçalanır. Birinci reaksiyanı adenilsuksinatsintetaza, ikincini isə adenilsuksinatliaza (adenilsuksinaza) fermentləri kataliz edir.

QMF-in sintezi prosesində İMF əvvəlcə NAD^+ -dan asılı İMF-dehidrogenaza fermentinin təsiri nəticəsində ksantozin-5'-monofosfata, o da qlutamin aminturşusunun amid ($-\text{NH}_2$) qrupu ilə birləşərək QMF-ə çevrilir. Reaksiya ATF və QMF-sintetaza fermentinin iştirakı şəraitində baş verir.

Pirimidin nukleotidlərinin biosintezi. Purin ribonukleotidlərinin sintezində olduğu kimi pirimidin nukleotidləri də sadə sələflərindən de novo sintez edilir. Pirimidin nukleotidlərinin ümumi miqdarının yalnız 10-20%-ə qədəri digər yolla azot əsaslarından və pirimidin nukleotidlərindən sintez olunur. Purinlərdən fərqli olaraq, əvvəlcə pirimidin nukleotidlərinin heterotsiklik nüvəsi (pirimidin) sadə üzvi birləşmələrdən – qlutamin, CO_2 və asparagin turşusundan yenidən sintez edildikdən sonra FRPF-dan ayrılan riboza-5-fosfatla birləşdirilir.

Sintez prosesi sitoplazmada gedir və əvvəlcə sintez prosesinin əsas substratı olan UMF (uridin-5'-monofosfat) əmələ gəlir. Altı fermentativ reaksiyadan ibarət olan UMF-in sintezində 3 ferment iştirak edir. Bunlardan ikisi polifunksional fermentlərdir. Bu polifunksional fermentin tərkibində fəal karbamilfosfatsintetaza II (1) ilə yanaşı, aspartattranskarnamilaza (2) – aspartatkarbamiltransferaza və dihidroorotaza (3) fermentlərinin katalitik mərkəzləri vardır. Bu üç fermentin iştirakı ilə əmələ gələn dihidroorot turşusu NAD^+ -dan asılı fermentin – orotatdehidrogenazanın təsirindən hidrogenizləşərək orot turşusuna çevrilir. Əmələ gələn orot turşusu riboza-5-fosfatla birləşərək orotidin-5'-monofosfatın



sintezinə səbəb olur. Bu reaksiya orotatfosforiboziltransferaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində FRPF-in iştirakı ilə baş verir və bu nukleotid OMF-dekarboksilaza fermentinin (orotidin-5-monofosfatdekarboksilaza) katalizi sayəsində dekarboksilləşərək UMF-in əmələ gəlməsi ilə nəticələnir.

Sitidin nukleotidlərinin biosintezinin yalnız bir yolu məlumdur. Bu da məhz uridin-5`-monofosfatın aminləşdirilməsidir. Bu reaksiyada amin qrupunun donoru kimi qlutamindən istifadə olunur.

Pirimidin nukleotidlərinin sintezinin ilk reaksiyasının məhsulu olan karbamilfosfat, həm də ammoniyakın zərərsizləşdirilməsi prosesinin də ilk reaksiyasıdır. Karbamilfosfatın əmələ gəlməsi ilə nəticələnən reaksiyanı karbamilfosfatsintetaza fermenti kataliz edir. Bu fermentin təsir göstərə bildiyi substrat və hüceyrə daxilində lokalizasiyasına görə karbamilfosfatsintetaza I və karbamilfosfatsintetaza II növləri vardır. Karbamilfosfatsintetaza I fəallığı ammoniyakdan asılı olub, karbamidin sintezində iştirak edir, bu proses mitoxondridə gedir (mitoxondrial karbamilfosfatsintetaza). Fəallığı qlutamindən asılı olan karbamilfosfatsintetaza II fermenti isə pirimidinlərin sintezinin ilk mərhələsində iştirak edir, bu proses isə sitoplazmada baş verir. Bunlardan əlavə karbamilfosfatsintetaza I fermentinin katalizatorluğu şəraitində baş verən reaksiyaya 2 molekul ATF sərf edilir.

Radioaktiv izotopların tətbiqi nəticəsində pirimidin molekulunu təşkil edən atomların mənşəyi müəyyənləşdirilmişdir. Onun heterotsiklik quruluşunun 4 karbon atomundan üçü (C_4 , C_5 , C_6) və 2 azot atomundan biri (N_3) bütünlüklə asparagin turşusuna məxsusdur. Qalan azot atomu (N_1) qlutaminin amid qrupunun, karbon atomu (C_2) karbon qazının hesabına molekula daxil edilmişdir.

Dezoksiribonukleotidlərin biosintezi

Dezoksiribonukleotidlər (dATP, dQTP, dSTP, dTTP) orqanizmdə DNT-nin sintezi üçün zəruri substratlardır. Dezoksinukleozidtrifosfatlar bilavasitə müvafiq ribonukleozidtrifosfatların reduksiyası nəticəsində sintez edilir. Bu prosesin baş verməsi üçün ribonukleozidtrifosfatlar (ADF, QDF, SDF, UDF), tioredoksin, ribonukleozidreduktaza (RNR) və tioredoksinreduktaza (TRR) fermentləri, reduksiyaedici donör – NADPH₂ olması vacibdir.

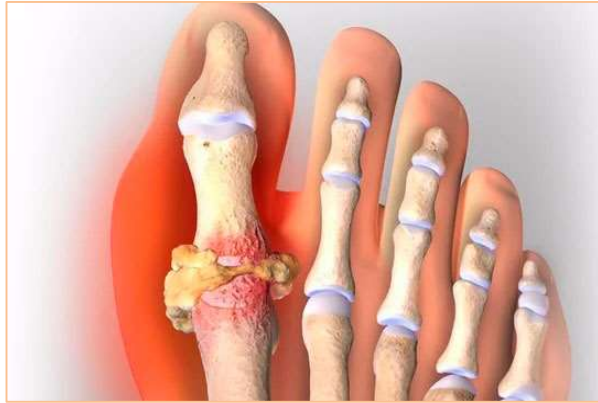
Buradan aydın olur ki, ribonukleozidtrifosfatların (RNDF) dezoksiribonukleozidtrifosfatlara (dRNDF) reduksiyasını tərkibinə ribonukleozidreduktaza (RNR), tioredoksin zülalı və tioredoksinin reduksiya

olunmuş formasını bərpa edən tioredoksinreduktaza fermenti daxil olan ribonukleotidreduktaza kompleksi kataliz edir.

Purin və pirimidin nukleotidlərinin biosintezinin tənzimi. Purin və pirimidin nukleotidlərinin sintezinin tənzimi metabolik nəzarətdə saxlanılıb, onların son məhsullarının əks əlaqə mexanizmi üzrə inaktivləşdirilməsinə əsaslanır. Sintezi sürətindən asılı olaraq, fosforibozilpirofosfatın (FRPF) qatılığı purin nukleotidlərinin sintezində əsas yer tutur. FRPF-in hüceyrədaxili qatılığı az olsa da, ciddi tənzim mexanizminə malikdir. Onun sintezi allosterik ferment olan FRPF-sintetazanın təsirindən baş verir. Bu fermenti fosfat turşusu aktivləşdirir.

Ribonukleotidlərin mübadilə pozulmaları

Purin və pirimidin ribonukleotidlərinin metabolizminin müxtəlif mərhələlərinin katalizində iştirak edən hər hansı bir fermentin və ya ferment kompleksinin fəallığının irsi və qazanılma xarakterli pozulmaları bəzi xəstəliklərin yaranmasına gətirib çıxarır. Belə xəstəliklərdən biri qan serumunda sidik turşusunun qatılığının artması (hiperurikemiya) ilə müşayiət



olunan **podagra** xəstəliyidir. Hiperurikemiya zamanı sidikdə sidik turşusu ilə yanaşı onun duzlarının (əsasən mononatrium) da miqdarı artır, bu, uratasiduriya adlanır. Podagra xəstəliyi (hiperurikemiya) zamanı oynaqətrafı bağlar, vətər yataqları, qığırdaqlarda uratların toplanması müşahidə edilir. Bu xəstəliyin əsas simptomu əl və ayaq barmaqlarındakı oynaq qığırdaqlarına, qulaq sığalıqlarına uratların toplanmasıdır. Xəstəliyin kəskin dövründə oynaq funksiyalarının pozulması nəticəsində oynaqalarda şiddətli ağrı tutmaları və bədən temperaturunun yüksəlməsi, hətta böyrəklərin zədələnməsi də təzahür edir. Podagra xəstəliyinin yaranmasında orqanizmdə sidik turşusunun sintezinin sürətlənməsinə və böyrəklər vasitəsilə uratların ifrazının zəifləməsinə səbəb olan irsi amillərin rolu olduğu güman edilir. Bəzi xəstələrdə hipoksantinquantinofosforiboziltransferaza fermentinin fəallığının qismən itirilməsi sayəsində İMF və QMF-in sintezinin sürəti azalır, hüceyrələrdə artıq miqdarda FRPF toplanır. Bu da purin nukleotidlərinin de novo

sintezinə səbəb olur və beləliklə, hazır purin əsasları katabolizmə uğrayaraq, sidik turşusunun miqdarının artması ilə nəticələnir.

Podaqra xəstəliyinin səbəblərindən biri qida amilidir. Podaqra xəstəliyinə torpaq və suyunda çox miqdarda molibden (molibden hipoksantin və ksantini sidik turşusuna kataliz edən fermentin – ksantinoksidazanın aktivatorudur) olan yaşayış məntəqələrində məskunlaşan insanlar arasında rast gəlinir.

Hiperurikemiyanın müalicəsində allopurinol adlanan dərman maddəsindən istifadə edilir. Allopurinol hidrokspurinola oksidləşdikdən sonra ksantinoksidaza fermentinin aktiv mərkəzi ilə möhkəm birləşərək onu inaktivləşdirir. Bununla da purinlərin katabolizminin hipoksantin mərhələsi tormozlanır. Hipourikemiya müşahidə olunur.



Hipoksantinquantinofosforiboziltransferaza fermentinin fəallığının tam itirilməsi ilə səciyyələnən ağır irsi xəstəlik tibbdə **Leş-Nihan sindromu** adını almışdır. Klinik təzahürü hiperurikemiya, nefropatiya, artrit, nevroloji və psixi dəyişikliklərdən ibarət olan bu xəstəlik zamanı sərbəst adenin və quantindən purin nukleotidlərinin sintezi pozulur. Bu səbəbdən AMF və QMF-in sintezinin həddindən artıq sürətlənməsi sayəsində orqanizmdə norma səviyyəsindən 3-6 dəfə çox uratlar əmələ gəlir. Buna görə də belə xəstələrdə həyatının ilk illərində podaqra əlamətlərinin inkişafı və böyrəklərdə daşların əmələ gəlməsi müşahidə olunur. Bundan əlavə 2-3 yaşında olarkən, barmaq və dodaqlarını dişləməyə başlayırlar, ağıl zəifliyi, ətrafdakı insanlara qarşı aqressivlik meydana çıxır.

Adenozinofosforiboziltransferaza fermenti fəallığını tamamilə itirdikdə 2,8-dihidroksiadenindən ibarət olan **böyrək daşı xəstəliyi** törənir. Bu xəstəliyin də müalicəsində allopurinoldan istifadə etmək olar.

Ribonukleotid metabolizminin irsi xarakterli pozulmaları ilə əlaqədar xəstəliklərdən biri də **orotatasiduriyadır**. Xəstəlik orotatfosforiboziltransferaza və orotidinmonofosfatdekarboksilaza (orotodilatdekarboksilaza) fermentlərinin irsi çatışmazlıqları sayəsində biokimyəvi proseslərin pozulması nəticəsində törənir. Bu zaman karbamilfosfatsintetaza fermenti UDF vasitəsilə əks əlaqə mexanizmi üzrə tam inaktivləşdirilmir. Orqanizmdə pirimidin nukleotidlərinin çatışmazlığı yaranır.

Hiperorotasiduriya üçün əqli və fiziki inkişafın kəskin surətdə geri qalması səciyyəvi əlamətlərdəndir. “Pirimidin aclığını” aradan qaldırmaq üçün belə xəstələrə qida vasitəsilə 0,5-1,0 q uridin və ya sitidin təyin edilir.