

Hemproteidlərin metabolizmi

Hemproteidlər prostetik qrupu dəmir ionu və porfirin nüvəsindən ibarət olan mürəkkəb zülalların - xromoproteidlərin bir qrupunu təşkil edir.

Eritrositlərdə və sümük iliyində toplanan bütün hemprotein ehtiyatının 83-95%-ə qədər hemoqlobinin, skelet əzələləri və miokarda 17%-ə qədər hemoqlobinin payına düşür, 1%-ə qədərini isə sitoxromlar, katalaza və peroksidazalar təşkil edir.

Qida vasitəsilə qəbul edilən hemproteidlər mədə-bağırsaq sistemində apoproteinə (zülali hissəsinə) və prostetik qruplarına (hem) parçalanırlar. Hem bağırsaqlardan sorulmur və əsas kütləsi dəyişikliklərə məruz qalmadan bağırsaqlardan xaric edilir. Qalan hissəsi isə bağırsaq bakteriyalarının təsirindən parçalanırlar və əmələ gələn porfirin nüvələri orqanizmdə hemproteidlərin sintezinə sərf edilmir. Hemproteidlərin qeyri-zülali hissəsi yalnız endogen yolla sintez olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, bu birləşmələrin sintezinə cəlb olunan Fe^{2+} ionlarının müəyyən bir qismi həzm sistemindən əldə edilir. Orqanizmdə dəmir təkcə hemproteidlərin deyil, bəzi metallı proteidlərin də tərkibində vardır.

Orqanizmin bütün dəmir ehtiyatı aşağıdakı kimi paylaşılmışdır:

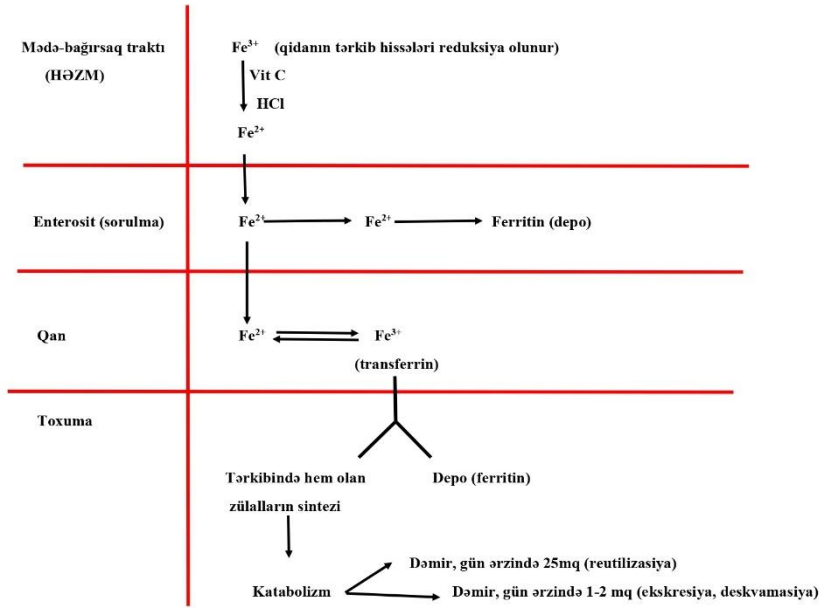
- ❖ hemoqlobin – 60-70%;
- ❖ hemoqlobin – 3-5%;
- ❖ toxuma tənəffüsü fermentləri (sitoxromlar) – 5%-ə qədər;
- ❖ ferritin ~ 23%;
- ❖ transferrin – 0,2%.

İnsan orqanizmində isə ümumi dəmirin miqdarı 4-5 q arasında təbəddüd edir.

Dəmirin bağırsaqlardan sorulması. Qidada oksidləşmiş dəmir (Fe^{3+}), əsasən zülalların və ya üzvi turşuların dəmir duzlarının tərkibində olur. Dəmirin çox hissəsi onikibarmaq bağırsaqdan sorulur. Qidanın tərkibində olan C vitamini üçvalentli dəmirin ikivalentli dəmirə reduksiyasında iştirak etməklə onun sorulmasını asanlaşdırır. Bunun sayəsində bağırsağın selikli qişasına yalnız ikivalentli dəmir daxil olur. İnsan orqanizmində dəmir çatışmazlığı zamanı dəmir-askorbinat dərman preparatı təyin olunur. Gündəlik qidanın tərkibində olan 15-20 mq dəmirin 10%-i bağırsaqlardan sorula bilir.

Enterositlərdə apoferritinlə dəmir (Fe^{3+} ionu) birləşir və orada saxlanılır. Bu yolla da bağırsaqlardan dəmirin kapillyarlara keçməsinə azaldır. Qana keçən Fe^{2+} ionunu ferooksidaza fermenti (seruloplazmin) oksidləşmiş dəmirə (Fe^{3+}) çevirir. Qanda dəmirin daşınmasını transferrin həyata keçirir. Transferrin qaraciyərdə sintez olunan qlikoprotein təbiətli, tərkibinə Fe^{3+} ionu daxil olan plazma zülalıdır (şəkil 9.1.).

Hüceyrələrdə dəmirin miqdarı ferritin molekulundakı dəmirdən daha çox olduqda o, ferritinin zülali hissəsində toplanılır və ferritin hemosiderinə çevrilir. Hemosiderin qranullarının qaraciyər, mədəaltı vəzi və dalaqda toplanması bu orqanların zədələnməsinə – hemoxromatoza gətirib çıxarır. Hemoxromatoz autosom-resessiv yolla verilən irsi xəstəliklərdən biridir.



Hemin biosintezi

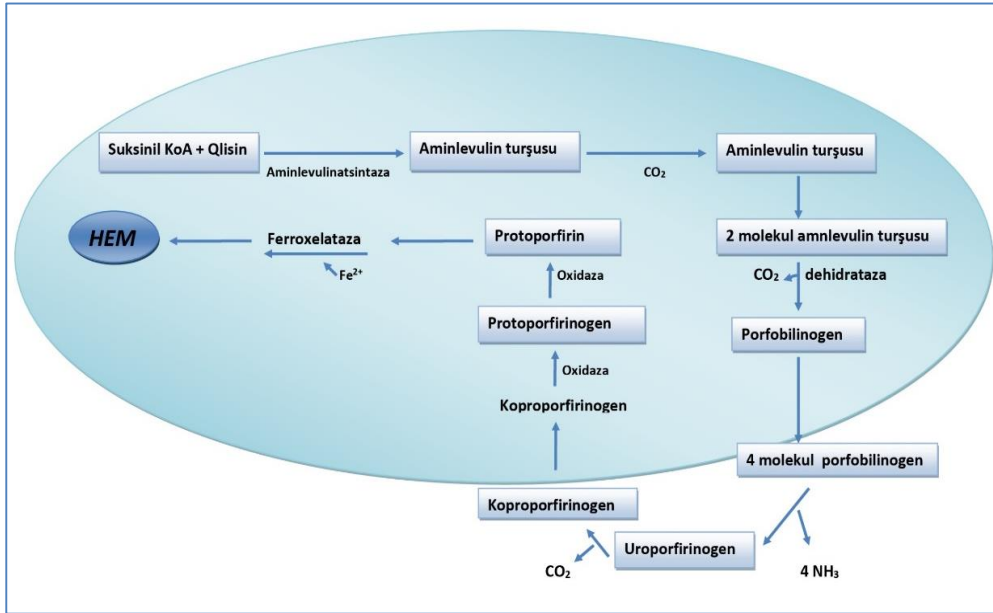
Hemin sintezi demək olar ki, bütün toxumalarda gedir, lakin sümük iliği və qaraciyərdə bu proses daha sürətlə gedir. Sümük iliyində sintez olunan hem hemoqlobinin molekulyar strukturunun tərkibinə daxildir. Hemin sintezində 2 birləşmənin iştirakıdır, bunlardan biri qlisin aminturşusu, digəri isə Krebs dövrəsinin aralıq metaboliti olan kəhrəbə turşusunun “aktiv” forması – suksinil-KoA-dır. Tetrapirrol nüvəsinin IX protoporfirin tərkibindəki azot atomlarının hamısı, yəni 4-ü, eləcə də 34 karbon atomundan 8-i qlisin aminturşusu molekulyarına məxsusdur. Qalan 26 karbon atomunun mənbəyi suksinil-KoA-dır. Hemin (tetrapirrolların) sintezinin birinci reaksiyası suksinil-KoA ilə qlisin aminturşusunun kondensasiyası nəticəsində δ -aminlevulin turşusunun əmələ gəlməsi ilə başlayır.

Reaksiyanın prosesini tənzimləyici ferment olan, PALF-dan asılı δ -aminlevulinat sintaza fermenti kataliz edir.

Əmələ gələn δ -aminlevulin turşusu mitoxondridən sitoplazmaya keçir və burada 2 molekulyar δ -aminlevulin turşusunun molekullararası kondensasiyası nəticəsində monopirrol quruluşlu porfobilinogen əmələ gəlir. Reaksiyanı porfobilinogen sintaza (aminlevulinat dehidrataza) fermenti kataliz edir (şəkil 10.1.).

Növbəti mərhələdə porfobilinogenin 4 monopirrol molekulyarını kondensasiya olunur və tetrapirrollar əmələ gəlir.

Porfobilinogenin uroporfirinogen III-ə çevrilməsini uroporfirinogen-1-sintaza (UPG-sintaza) və uroporfirinogen-III-kosintaza (UPG-kosintaza) adlanan 2 ferment kataliz edir.



Uroporfirinogen III növbəti mərhələdə fermentativ yolla protoporfirinogen IX-un sintezinə səbəb olur. Protoporfirinogen 6 atom hidrogen itirərək protoporfirin IX-a çevrilir.

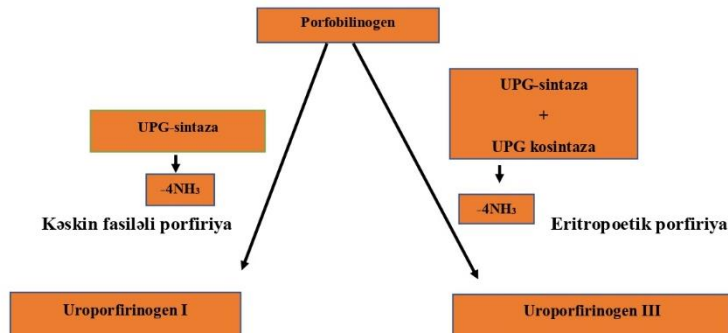
Protoporfirin IX molekuluna 2 valentli dəmirin birləşdirilməsi ilə hemin sintezi başa çatır. Reaksiyanı ferroxelataza (hemsintaza) fermenti kataliz edir.

Hem sintez edildikdən sonra qlobin zülalının α - və β -polipeptid zəncirləri ilə birləşib hemoqlobinin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Hem hemoqlobin molekulunun ümumi kütləsinin 4%-ni təşkil edir.

Hemin biosintezinin tənzimi. Hemin sintezinin tənzimlənən reaksiyasını δ -aminlevulinatsintaza fermenti kataliz edir. Reaksiyanın sürəti fermentin translyasiyası səviyyəsində allosterik tənzimlənir. δ -Aminlevulinatsintaza fermentinin sintezinin allosterik inhibitoru hemdir.

Hemin sintezinin pozulmaları

Porfirinogenlərin, həmçinin onların oksidləşmə məhsullarının toxumalarda, qanda toplanması və sidikdə aşkar edilməsi ilə müşayiət olunan hemin sintezinin irsi və qazanılma pozulmaları porfiriya adlanır. Hemin sintezində iştirak edən fermentlərin (δ -aminlevulinatsintaza müstəsna olunmaqla) genetik çatışmazlığı irsi porfiriyalara səbəb olur. Bu xəstəliklər zamanı orqanizmdə hemin əmələ gəlməsinin azalması müşahidə edilir.



Patoloji prosesin lokalizasiyasından asılı olaraq, qaraciyər və eritropoetik irsi porfiriya ayırd edilir. Eritrositlərin sintezinin pozulması ilə əlaqədar olan eritropoetik porfiriya xəstəliyində uroporfirinogenkosintaza fermentinin fəallığı azaldığı üçün uroporfirinogen I-in uroporfirinogen III-ə çevrilməsi ləngiyir. Nəticədə qanda uroporfirinogen I-in miqdarı artır və onun bir hissəsi fizioloji əhəmiyyəti olmayan uroporfirin I, koproporfirin III və s. tetrapirrollara çevrilir.

Bəzən irsi porfiriyaaların yüngül formaları əlamətsiz müşayiət olunur. Lakin δ -aminlevulinatsintazanın sintezinin induktorları olan dərman preparatlarının (sulfanilamid preparatları, diklofenak, steroidlər, voltaren, barbituratlar və s.) qəbul edilməsi xəstəliyin fəsadlarının əmələ gəlməsi ilə nəticələnir. Bəzi hallarda cinsi yetişmə dövrünə qədər xəstəliyin əlamətləri bilinmir.

Qurğuşun duzları ilə zəhərlənmələr zamanı da porfiriya müşahidə olunur. Qurğuşun duzları δ -aminlevulinatsintaza və ferroxelataza fermentlərinin inhibitorudur.

Hemoqlobinin katabolizmi

Yaşama müddətini başa vurmuş (120 gün) eritrositlərin parçalanması zamanı hər gün 8-9 q hemoqlobin azad olur. Qocalmış eritrositlər başlıca olaraq, dalağın retikuloendotelial hüceyrələrində (RES), eləcə də qaraciyər, sümük iliği, limfa düyünlərində makrofaqlar tərəfindən faqositoza məruz qalırlar. Bu hüceyrələrdə eritrositlərin (hemoqlobinin) parçalanması – hem və qlobinin katabolizmindən başlayır. Hemoqlobin qan plazmasında α 2-qlobulin fraksiyası – haptoglobininlə birləşərək, hemoqlobin-haptoglobinin kompleksi şəklində retikuloendotelial sistemi hüceyrələrinə gətirilir. Hüceyrədaxili mühitdə haptoglobinin hemoqlobindən ayrılır və yenidən qana daxil olur. Sonra qlobinin zülalı lizosom fermentlərinin təsirindən hidrolizə uğradılır. Qlobinin zülalının hidrolizi nəticəsində əmələ gələn amin turşular həm zülal biosintezinə, həm də digər metabolizm proseslərinə sərf oluna bilər. Hemin dəmirsiz porfirinin hissəsi isə geriye dönmədən ödəyicilərinə (biliverdin və bilirubin) parçalanır.

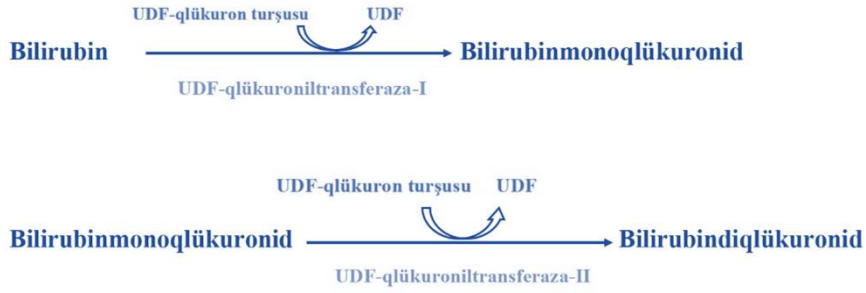
Bilirubin parçalanmasının I mərhələsi RES-də baş verir. Hemoqlobinin monooksigenazalar qrupuna aid olan NADPH₂-dən asılı hemooksigenaza ferment kompleksinin təsiri nəticəsində mikrosomal oksidləşmə prosesinə məruz qalır. Bu ferment kompleksi hem molekulundakı protoporfirin nüvəsinin pirrol qalıqları (I, II) arasındakı α -metin (=CH-) körpücüyünü qırır, metin qalığı karbon-2-oksidi (CO) şəklində ayrılır. Nəticədə protoporfirin nüvəsi tsiklik quruluşunu itirərək verdoqlobinə çevrilir. Tərkibində Fe³⁺ və qlobinin olan yaşıl rəngli verdoqlobinin hem xassəsi daşıyır. Sonra spontan olaraq, verdoqlobinin molekulundan Fe³⁺ və qlobinin zülalı ayrılır və yaşıl rəngli ödəyici – biliverdin əmələ gəlir. Molekuldan ayrılan qlobinin dalaq katepsinlərinin təsirindən amin turşulara parçalanır, dəmir isə yenidən hemoqlobinin və digər dəmirli birləşmələrin sintezi üçün istifadə edilir.

Biliverdin NADPH \cdot H⁺-dan asılı biliverdin reduktaza fermentinin təsiri ilə reduksiya olunaraq qırmızı-sarı rəngli bilirubinə çevrilir.

Suda çətin həll olan bilirubin qanda plazma zülalı olan albuminlə kompleks şəklində daşıyır. Albuminlə birləşmiş bilirubin *sərbəst* və ya *vasitəli bilirubin* adlanır. Sərbəst bilirubin vəsfi analizində əvvəlcə spirt əlavə etməklə albumin çökdürülür, sonra Erlixin diazoreaktivindən istifadə edilir. Buna görə sərbəst bilirubinə vasitəli bilirubin (düz reaksiya verməyən) də deyilir.

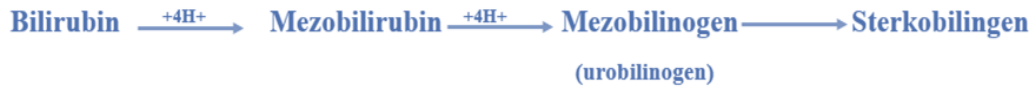
Albumin-bilirubin kompleksi qanla qaraciyərə gətirilir və qaraciyər hüceyrələrinin səthində bilirubin albumindən ayrılır, asanlaşdırılmış diffuziya mexanizmi üzrə hepatositlərə daxil olur.

Qaraciyərə gətirildikdən sonra bilirubin metabolizminin ikinci mərhələsi başlayır. Qaraciyərdə bilirubin qlükuron turşusu ilə (onun fəal forması olan uridindifosfoqlükuron turşusu – UDFQT) birləşərək zərərsizləşdirilir.



Bu proses endoplazmatik retikulumda spesifik uridindifosfoqlükuroniltransferaza (UDF-qlükuroniltransferaza) fermentinin iştirakı ilə həyata keçirilir və nəticədə bilirubin mono- və diqlükuronidlər əmələ gəlir. Beləliklə, bu yolla əmələ gələn bilirubin birləşmiş bilirubin adlanır. Erlixin diazoreaktivi ilə spirt əlavə edilmədən müsbət reaksiya verdiyi üçün ona vasitəsiz və ya “düz” bilirubin də deyilir. Onun qlükuron turşusu ilə konyuqasiyası bilirubinin xassələrini əsaslı surətdə dəyişir. Bilirubinqlükuronid toksik xassəyə malik deyil və həll olur, bu isə onun orqanizmdən xaric olmasını asanlaşdırır.

Bilirubindiqlükuronidin katabolizminin növbəti mərhələləri bağırsaqda baş verir, bağırsaq bakteriyalarının fermenti – β -qlükuronidazanın təsiri ilə biotransformasiyaya məruz qalır və qlükuron turşusu ayrılır, azad olunan bilirubin isə reduksiya olunaraq rəngsizləşir.



Yoğun bağırsaqda sterkobilingenlərin əsas kütləsi (95%) bakterial dehidrogenazaların təsiri ilə oksidləşərək nəcisə xaric olunan sterkobiline çevrilirlər. Digər hissəsi isə (5%) düz bağırsaqdan sorularaq, sidiklə xaric olunur. Sidiklə xaric olunan sterkobilin urobilin adlanır, sidik sarı-samanı rəng alır. Urobilinogenin bir hissəsi sorularaq qaraciyərə gətirilir mono- və dipirollara qədər parçalanır və öd vasitəsilə bağırsağa gətirilir. Birləşmiş bilirubin suda yaxşı həll olur. Birləşmiş bilirubinin 20%-i bilirubinmonoqlükuronid və 80%-i bilirubindiqlükuronidin payına düşür. Ümumi bilirubinin 75%-i sərbəst, 25%-i isə birləşmiş bilirubindir. Qanda ümumi bilirubinin miqdarı 1,7-17 mkmol/ l -dir (0,1-1,0 mq%). Konyuqasiya olunmuş bilirubin (birləşmiş bilirubin) hepatositlərdən öd kapillyarlarına aktiv nəqlənmə mexanizmi üzrə enerji sərfi ilə keçir və bilirubin qatılıq qradientinin əksinə hərəkət edir, ödün tərkibinə əsasən bilirubindiqlükuronid (97%-dən çox) keçir.

Bilirubin metabolizminin pozulmaları

Hemoqlobinin parçalanma məhsulu olan bilirubinin qanda qatılığının norma həddinin yuxarı sərhəddini aşması (17 mkmol/ l -dən çox) hiperbilirubinemiya adlanır. Bilirubinin səviyyəsi ~30 mkmol/ l -ə çatdıqda dəri və selikli qişalar sarı rəngə boyanır. Bu zaman toxumalarda bilirubin toplanaraq sarılıq əlamətlərinə səbəb olur. Sarılığın differensial diaqnostikasında qanda düz, qeyri-düz və ümumi bilirubinin, sidikdə düz bilirubin və urobilin, nəcisdə isə sterkobilingenin qatılığını təyin edirlər.

Əmələ gəlmə mexanizmlərinə görə sarılıqların 3 növü ayırd edilir:

- ❖ qaraciyərdaxili (parenximatoz);
- ❖ qaraciyərustü (hemolitik);
- ❖ qaraciyəraltı (mexaniki) sarılıq.

Qaraciyərdaxili sarılıq hepatositlərin və öd kapillyarlarının zədələnmələri ilə bağlı olan xəstəliklər (virus hepatiti, eləcə də xronik və toksik hepatitlər) zamanı yaranır. Qanda bilirubinin qatılığının artmasının səbəbi qaraciyər hüceyrələrinin zədələnməsi və nekrozudur. UDF-qlükuroniltransferaza fermentinin çatışmazlığı nəticəsində konyuqasiya reaksiyasının intensivliyi azalır və monoqlükuronid əmələ gəlir. Hepatositlərin membranının keçiriciliyi artdığına görə orada əmələ gələn bilirubinqlükuronidin bir hissəsi qana, qandan da sidiyə keçərək orqanizmdən xaric edilir. Belə xəstələrin sidiyində urobilin qatılığı azalır, düz bilirubin isə aşkar olur. Bağırsağa bilirubin normada olduğundan az ekskresiya edilir, bunun nəticəsi olaraq, urobilinogenin də miqdarı azalır, buna görə də hipoxolik – bağırsaqlardan rənginin intensivliyi az olan kal xaric edilir.

Hemolitik (qaraciyərüstü) sarılıq eritrositlərin intensiv hemolizi nəticəsində törənir. Hemoliz nəticəsində həddindən çox, hətta qaraciyərin qlükuronidlər əmələ gətirə biləcəyi miqdardan da artıq bilirubin əmələ gəlir. Hemolitik sarılıq qaraciyərin ehtiyat imkanı tükənənədək inkişaf edir. İrsi və ya qazanılmış hemolitik anemiyalar sarılığın bu növünün yaranmasının əsas səbəblərindən biridir. Hemolitik sarılıq zamanı hemoqlobinin katabolizmi sürətlənir, qanda sərbəst bilirubinin miqdarı ~10 dəfə artır, qaraciyərdə bilirubin-albumin kompleksindən albumin azad olunur. Konyuqasiya reaksiyası fəallaşır, lakin bu fəallıq bilirubinin əmələ gəlmə sürətindən aşağı olur. Bilirubinin ödə daxil olması sürətlənir. Urobilinogen bağırsaqdan qana keçir və yenidən qarın venası vasitəsilə qaraciyərə daxil olur. Qaraciyərüstü sarılıqda sərbəst bilirubin (albuminlə kompleks şəkildə olan bilirubin) böyrək yumaqcıqlarından filtrasiya edilmir. Belə xəstələrin sidiyində sərbəst bilirubinə rast gəlinmir.

Yenidoğulma dövrünün ilk günlərində körpələrdə müşahidə olunan *fizioloji sarılıq* hemolitik sarılığın bir növü olub, 10-15 gün ərzində keçib gedir. Yenidoğulmuş uşaqların sarılığında (fizioloji sarılıqda) qanda sərbəst bilirubinin qatılığının artmasına səbəb hemolizin sürətlənməsi, birləşmiş bilirubinin sekresiyası və qaraciyərdə tutulub saxlanmasıdır. İştirak edən qaraciyər zülallarının və fermentlərinin funksiyalarının çatışmazlığıdır.

Fizioloji sarılığın arzu olunmayan fəsadı bilirubin ensefalopatiyasıdır. Konyuqasiya olunmamış (sərbəst) bilirubinin qanda qatılığı 340 mkmol/ l -dən çox artdıqda bilirubin baş beynin hematoensefalik baryerindən keçərək onu zədələyir. Fizioloji sarılığı körpələrə UDF-qlükuroniltransferaza fermentinin fəallığını artıran dərman preparatları (fenobarbital) təyin etməklə aradan qaldırmaq mümkündür. Müasir dövrdə fizioloji sarılığın müalicəsində istifadə olunan fototerapiyanın mexanizmi 450-500 nm dalğa uzunluğuna malik işıq şüalarının təsiri ilə dəridə bilirubinin suda həll olan izomerlərə (lümibilirubin və s.) çevrilməsinə əsaslanır.

Mexaniki və ya obturasion sarılıq ödənin onikibarmaq bağırsağa ifraz edilə bilməməsi səbəbindən törənir. Sarılığın bu növünə öd axarlarının tutulması – öd daşı xəstəliklərində, mədəaltı vəzi, öd kisəsi, qaraciyər, onikibarmaq bağırsağ şişlərində, mədəaltı vəzinin xronik iltihabı, cərrahi əməliyyatdan sonra ümumi öd axarının daralması zamanı rast gəlinir.

Bilirubinin ekskresiya yolları tutulduğu üçün qanda konyuqasiya olunmuş (birləşmiş) bilirubinin qatılığı artır. Birləşmiş bilirubin böyrək yumaqcıqlarından keçir və sidikdə (sidik narıncı-qəhvəyi rəngli olur) bilirubin aşkar edilir. Birləşmiş bilirubin bağırsağa tökülə bilmədiyinə görə onun katabolizm məhsullarına- urobilinogenlərə (sterkobilinogen) sidik və kalda rast gəlinmir. Axolik (ağımtıl-boz rəngli) kal bağırsaqlardan xaric olur. Onun tərkibində yağların miqdarı artır (steatorreya).

Mexaniki sarılıq zamanı qanda qələvi fosfataza fermentinin fəallığı artır, qana öd keçdiyindən (xolemiya) dəridə şiddətli qaşınma baş verir.

Müxtəlif fermentlərin genlərinin mutasiyası irsi sarılıqlara səbəb olur:

<i>Sindrom</i>	Qüsurlar	Klinik əlamətlər
----------------	-----------------	-------------------------

<i>Jilber-Meylenqraxta</i>	Konyuqasiyanın və qandan bilirubinun sorulmasının zəifləməsi	Zəif hiperbilirubinemiya
<i>Kriqler-Nayyar</i>	Autosom ressesiv; UDF-qlükuroniltransferaza fermentinin çatışmazlığı (qismən və ya natamam)	Ağır hiperbilirubinemiya
<i>Dabin-Jonson</i>	Autosom ressesiv; bilirubinun ekskresiyasının azalması	Yüngül hiperbilirubinemiya

DƏRMAN MADDƏLƏRİNİN METABOLİZM XÜSUSIYYƏTLƏRİ

Dərman maddələrinin metabolizminin gedişi fermentlər sisteminə asılıdır; onların orqanizmdə fermentativ çevrilmələrini bilməklə üzv və toxumalara göstərdiyi təsir barədə mülahizələr söyləmək olar.

Orqanizmə göstərdiyi təsire görə, dərman maddələri təbii (autobiogen) və yad təbiətli – struktur və energetik məqsədlə istifadə olunmayan maddələr (ksenobiotiklər) olmaqla iki yerə bölünür. Autobiogenlərə orqanizmin təbii məhsulları aiddir. Bunlar sadəcə olaraq, biokimyəvi proseslərin həyata keçirilməsində iştirak edir. Ksenobiotiklər isə normada orqanizmdə olmur və ya çox cüzi miqdarda olur. Mikroorqanizmlərdən (antibiotiklər) və bitkilərdən alınan sintetik dərman maddələri (strofantin, digitoksin və s.) ksenobiotiklərə aiddir. Vitamin preparatları alınma mənbələrinə və orqanizmdə sintez olunmamasına görə, ksenobiotiklərə, biokimyəvi proseslərin həyata keçirilməsindəki iştirakına görə isə autobiogenlərə aid edilir.

Orqanizmə müxtəlif üsullarla daxil olan bütün maddələr oxşar yollar keçməlidirlər: sorulma, yayılma (mexaniki daşınma) və orqanizmdən xaric olma (eliminasiya). Bu yolların keçilmə sürəti həmin maddələrin quruluşu və fiziki-kimyəvi xassələrindən asılıdır. Orqanizmə daxil olan maddələrin müxtəlif mərhələləri keçmə sürətini öyrənən təlim xemobiokinetika adlanır. Xemobiokinetika üç qrup anlayışı özündə birləşdirir: farmakokinetika, toksikokinetika, biokinetika. Bunlardan birincisi dərman maddələrinin, ikincisi toksik maddələrin, üçüncüsü isə orqanizm üçün təbii olan maddələrin çevrilmələrini öyrənir. Qeyd etmək lazımdır ki, autobiogen maddələr yüksək dozada zəhərli olur.

Dərman maddələrinin metabolizmi həzm sistemi (enteral), hüceyrədən xaric (humoral), hüceyrədaxili (toxuma) mərhələlərindən ibarətdir. Dərman maddələrinin mədə-bağırsaq sisteminə hidrolitik fermentlərin təsirinə məruz qalması enteral metabolizm adlanır. Metabolizmin bu yolu proteolitik, lipolitik və qlikolitik fermentlərin iştirakı ilə həyata keçirilir. Nəticədə uyğun olaraq, peptid, karboksiefir, fosfoamid, qlikozid və s. rabitələr parçalanır. Bağırsaq esterezaları (karboksiesterazalar, amidazalar) dərman preparatlarındakı müvafiq rabitələri hidrolizə uğradırlar. Mədəaltı vəzidə hazırlanan tripsin fermenti də esteraza aktivliyinə malikdir.

Humoral metabolizm hüceyrədən xaric mayelərdə (qan, limfa, hüceyrə arası maye, onurğabeyin mayesi) baş verir. Qanda proteinazaların, esterazaların (pseudoxolinesteraza, fosfataza), hüceyrədən xaric mayelərdə alkoholdehidrogenazanın, aminoksidazaların təsirlərini buna misal göstərmək olar. Humoral metabolizm zamanı dərman preparatının hidrolizə uğraması onun inaktivləşməsinə səbəb olur.

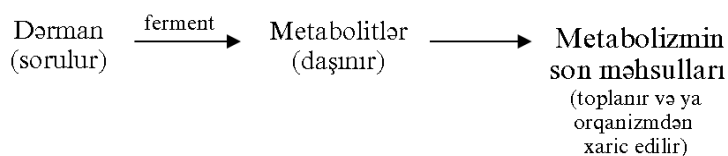
Dərman preparatlarının mübadiləsində əsas yeri hüceyrədaxili metabolizm tutur. Bu yol dərman preparatlarının bütün mübadilə çevrilmələrini əhatə edir. Oksidləşmə-reduksiya, izomerləşmə reaksiyaları, tsiklizasiya, detsiklizasiya, dərman preparatlarının hidrolizi toxumadaxili metabolizm üçün səciyyəvidir.

Maddələr hüceyrə daxilinə sadə diffuziya (ya həll olmuş şəkildə – hidrofil maddələr, ya da albuminlər vasitəsilə – hidrofob maddələr) və endositoz (iri molekullu maddələr) yolla keçə bilər.

Ksenobiotiklərin metabolizmi əsasən qaraciyərdə endoplazmatik şəbəkədə (mikrosomlarda) gedir; sitoplazmada, lizosomlarda, peroksisomlarda və mitoxondrilərdə onların metabolizmi zəif intensivliyə malik olur.

Qaraciyərdə ksenobiotiklərin oksidləşməsi, reduksiyası, hidrolizi mikrosomal fermentlərin iştirakı ilə həyata keçirilir. Qaraciyərdə peroksisomal oksidləşmə də mövcuddur. Hepatositlərdə təsadüf edilən mikrocisimciklərdə – peroksisomlarda da oksidləşmə prosesi baş verir. Peroksisomlarda sidik və süd turşularının oksidazaları, həmçinin D-aminturşularının oksidazaları və katalaza vardır. Katalaza fermenti hidrogen–peroksidi parçalayır. Ona görə də, bu mikrocisimciklər peroksisomlar adlanırlar. Mikrosomal və peroksisomal oksidləşmə makroergik rabitələrin sintezi ilə müşayiət olunmur.

Orqanizmdə dərman maddələrinin metabolizmini sxematik olaraq, belə göstərə bilərik.



Orqanizmdə biogen və ksenobiotiklərin mübadiləsi ferment iştirakı ilə getməlidir. Əgər ksenobiotikə təsir edən ferment yoxdursa, onda o maddələr sadəcə olaraq, sorulur, daşınır və olduğu kimi orqanizmdən xaric olur, yəni bu ksenobiotik təsirsizdir. Odur ki, biokimya dərman maddələrinin fermentativ çevrilmələrinin öyrənilməsinə xüsusi fikir verir.

Orqanizmə daxil edilən dərman maddələrinin hamısı yuxarıda göstərilən sxem üzrə dəyişikliyə məruz qalmır. Onlar dəyişikliyə uğramadan da orqanizmdən xaric edilir. Lakin dərman maddələrinin çox qismi orqanizmdə dəyişikliyə uğrayır.

Dərman maddələrinin çevrilmələri spesifik xassələrini itirirlər də, əmələ gələn metabolitlər farmakodinamik və ya hər hansı bir bioloji xüsusiyyətdən məhrum olurlar. Bundan əlavə biotransformasiya nəticəsində farmakoloji cəhətdən daha fəal birləşmələr əmələ gələ bilər. Məsələn, vitaminlər orqanizmdə daha fəal birləşmələr olan kofermentlərə çevrilirlər; ftalazol və ftivazin orqanizmdə müvafiq olaraq, norsulfazol və sulfopiridazinə parçalandıqdan sonra konyuqasiya reaksiyasına daxil olaraq, asetilləşirlər. Əmələ gələn konyuqatlar sidik axarlarını tutmaq və ya kanaldaxili kristallaşma nəticəsində parenximanı zədələməklə toksikliyin artmasına da şərait yarada bilər. Beləliklə, dərman və zəhərlərin metabolizmi onların detoksikasiya və ya farmakoloji təsirlərinin mütləq mənada itirilməsi demək deyildir.

Metabolitlərin kimyəvi quruluşundan, fiziki-kimyəvi xassələrindən, bioloji təsir dairəsindən, orqan və toxumaların həssaslığından asılı olaraq, onların fəallığı ilkin birləşmə formasından az və ya çox ola bilər. Ksenobiotiklərin toxuma metabolizmi iki mərhələdən ibarətdir:

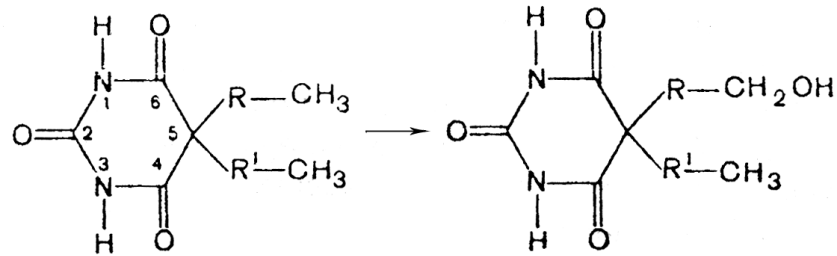
- modifikasiya (biotransformasiya);
- konyuqasiya–birləşmə.

Biogen maddələr yuxarıda göstəriləndiyi kimi adi metabolizm yollarına daxil olurlar. Ksenobiotiklər isə əsas iki toxuma metabolizmi mərhələsi keçirlər: modifikasiya (qeyri-sintetik) və konyuqasiya (sintetik). Modifikasiya (biotransformasiya) dərman maddələrinin oksidləşmə, reduksiya və hidroliz yolu ilə uğradığı çevrilmələrdir. Başqa sözlə, molekula ferment iştirakı ilə əlavə qrupların – hidroksil, amin qruplarının daxil edilməsi, eləcə də molekuldan fəal funksional qrupların azad olunması – müxtəlif efir və ya peptid rabitələrinin qırılması modifikasiya adlanır. Nəticədə

ksenobiotik molekulları hidrofıl olur. Dərman maddələrinin izomerləşməsi, tsiklik quruluşunun dağılması da modifikasiya üçün səciyyəvidir. Etil spirti, katexolaminlər, histamin, fenasetin, kodein oksidləşməklə, progesteron, xloralhidrat reduksiya olunmaqla, novokain, atropin, aspirin hidroliz vasitəsilə, benzol desiklizasiya ilə modifikasiyaya məruz qalırlar.

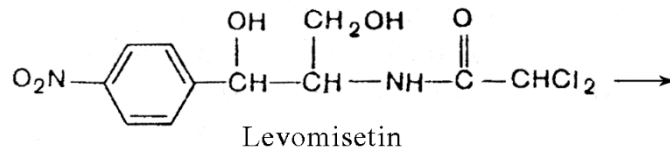
Aşağıda göstərilən ilk üç reaksiyalar oksid-reduktazalar və hidrolazaların iştirakı ilə kataliz olunurlar:

– oksidləşməklə modifikasiya;

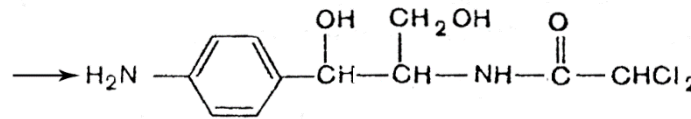


Barbiturat

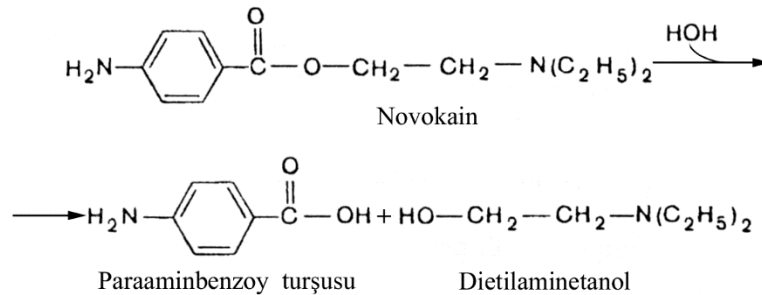
– reduksiya olunmaqla modifikasiya;



Levomisetin



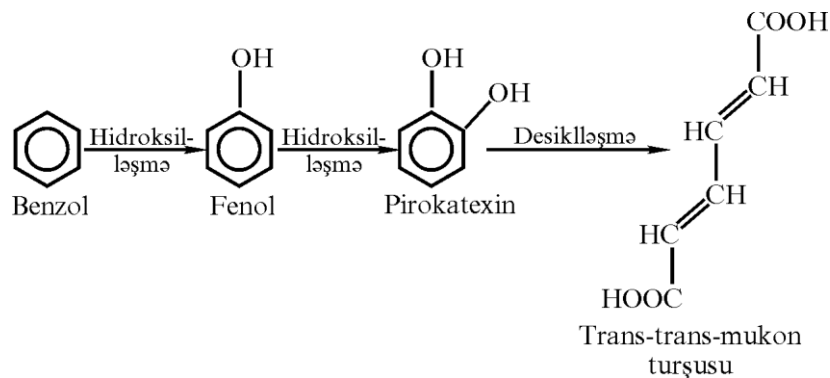
– hidroliz olunmaqla modifikasiya;



Paraaminbenzoy turşusu

Dietilaminetanol

– desiklizasiya olunmaqla modifikasiya.



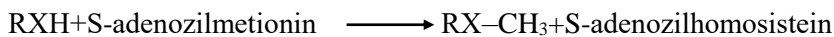
Biotransformasiya nəticəsində dərman maddələri daha polyar və suda həll olan metabolitlərə çevrilir ki, bu da onların orqanizmdən xaric edilməsini asanlaşdırır.

Əlavə funksional qrupların molekula daxil edilməsi onun sonrakı mərhələdə – konyuqasiyada iştirak etməsini asanlaşdırır. Belə funksional qrupları olmayan maddə (məsələn, benzol) konyuqasiya reaksiyalarında iştirak edə bilmir. Konyuqasiya mərhələsi ksenobiotiklə orqanizmin biomolekulları (məsələn, qlükuron və sulfat turşuları) arasında möhkəm kovalent rabitə əmələ gətirməsinə səbəb olur.

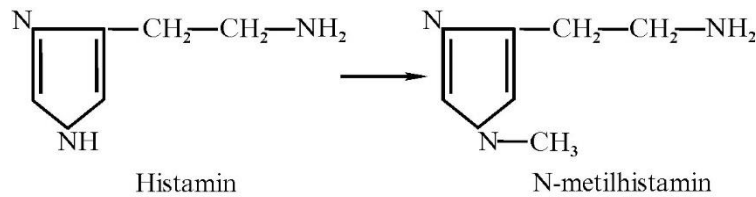
Orqanizmə toksik təsir göstərməyən və orqanizmdən asanlıqla xaric edilən məhsulların metabolizmi üçün, bu mərhələ zəruridir. Modifikasiyaya uğramış molekuldakı (ksenobiotik-dəki) funksional qrupların sayından asılı olaraq, o, orqanizmin biomolekulları ilə müvafiq sayda konyuqat əmələ gətirə bilər.

Dərman maddələrinə və ya metabolitlərə (ksenobiotiklərə) bəzi kimyəvi qrup və maddələrin birləşməsi konyuqasiya adlanır. Mexanizminə görə birinci və ikinci növ konyuqasiya reaksiyaları vardır. Birinci növ konyuqasiya reaksiyasına orqanizmin bütün toxumalarında rast gəlinir və bu zaman aktivləşmiş biomolekul ksenobiotiklə birləşərək, konyuqat əmələ gətirir. Birinci növ konyuqasiyaya alkəlləşmə (metil və ya etil qruplarının birləşməsi), asetilləşmə, tiosulfat, qlükuron və sulfat turşuları ilə birləşmə reaksiyalarını misal göstərmək olar. Məsələn, histamin, estradiol, katexolaminlər alkəlləşmə, sulfanilamid preparatları asetilləşmə, salisil turşusu qlükuron turşusu ilə, levomisetin, həmçinin, katexolaminlər H₂SO₄-lə birləşərək konyuqat əmələ gətirirlər.

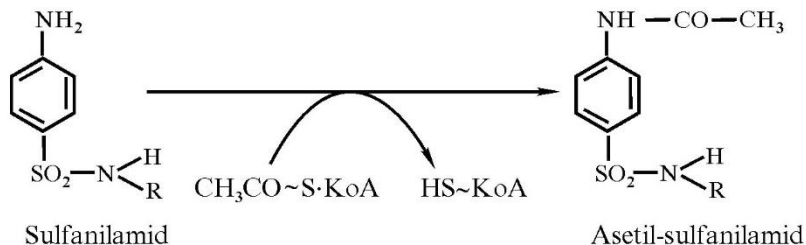
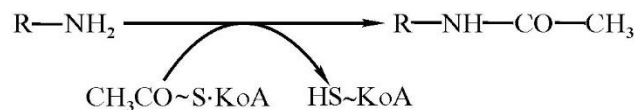
Alkəlləşmə (metilləşmə) – metiltransfrazaların iştirakı ilə gedir: S – adenzilmetionin amin, hidroksil, sulfhidril qruplarını və heterotsiklik azotu metilləşdirə bilər.



Fenollar, piridin birləşmələri, histamin, xinolin, tiourasil və s. bu yolla metilləşə bilərlər.



Asetilləşmə reaksiyası üçün mənbə karbohidrat, yağ, zülalların parçalanmasından alınan asetilkoenzim-A-dır. Sərbəst amin qrupu olan maddələr asetilləşə bilərlər. Serotonin, histamin, sulfanilamid preparatlarının asetilləşməsi spesifik asetiltransferazaların (arilamin-N-asetiltransferaza) iştirakı ilə gedir. Asetilləşmə reaksiyaları sxematik olaraq, aşağıdakı kimidir:



Arilamin-N-asetiltransferaza fermentinin fəallığı zəif olan şəxslərdə sulfanilamid və vərəm əleyhinə işlədilən preparatlar (izoniazid, p – aminsalisil turşusu və s.) gec zərərsizləşdirilir. Ona görə də, belə preparatların xəstələrə təyin edilməsi xüsusi diqqət tələb edir.

Tiosulfat vasitəsilə əsasən sianidlər zərərsizləşdirilir. Bu prosesdə tiosulfat-sulfidtransferaza (rodanaza) fermenti iştirak edir.

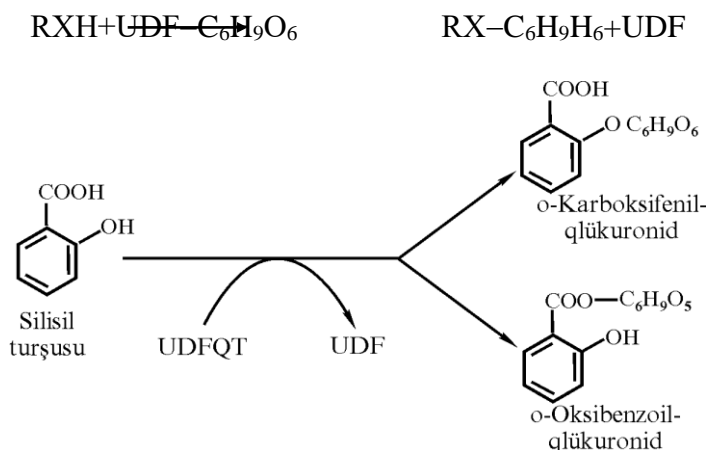


İnsan orqanizmini tiosulfat turşusu ilə kükürlü aminturşular təmin edir. Bu yolla üzvi maddələrin sianidli birləşmələri – asetnitril, akrilnitril, badam turşusunun nitrili, malonnitril, benzilsianid, qeyri-üzvi maddələrdən sianid turşusu, NaCN və KCN zərərsizləşdirilir.

Qlükuron turşusu ilə zərərsizləşdirilmə – bu yolla bilirubin, steroid hormonlar, D vitamini (bunlar təbii birləşmələrdir – autobiogenlər) və ksenobiotiklər (fenol və polifenollar, aromatik aminlər) də zərərsizləşdirilə bilər.

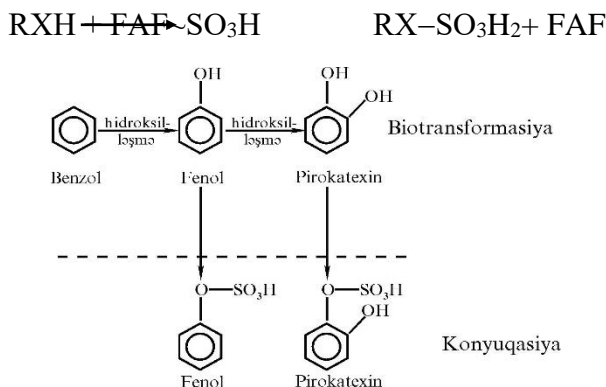
Ksenobiotiklər qlükuron turşusu ilə o vaxt birləşir ki, onlar modifikasiyaya uğrayaraq, – OH, – COOH, – NH₂ və – SH qruplarına malik olsunlar.

Reaksiya uridindifosfoqlükuroniltransferaza fermentinin iştirakı ilə gedir.



UDF-qlükuroniltransferazanın irsi qüsuru qlükuron turşusu ilə konyuqasiya reaksiyasının pozğunluğuna səbəb olur ki, bu da özünü Kriqler-Nayar və nüvəli sarılıqla müşayiət olunan irsi qeyri hemolitik hiperbilirubinemiya və ya Jelber Meylenqraxt (idiopatik ailəvi) sindromları şəklində büruzə verir. Belə xəstələrə sulfanilamid, salisilat, fenol törəməli preparatların verilməsi qadağandır.

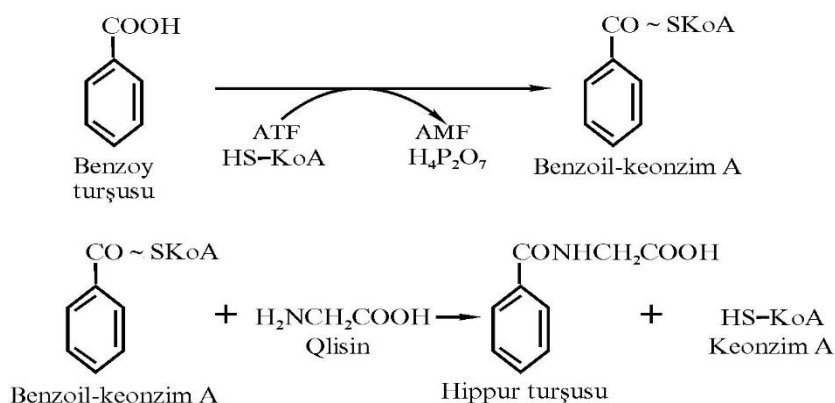
Sulfat turşusu ilə zərərsizləşdirilmə: bu yolla 3'-fosfoadenozin-5'-fosfosulfotransferazaların iştirakı ilə sərbəst – OH və – NH₂ qrupu olan tsiklik və heterosiklik birləşmələr konyuqat əmələ gətirə bilirlər. Indol, skatol, fenollar, steroidlər, tokoferollar, yodtironinlər, naftoxinonlar və s. sulfat turşusu ilə zərərsizləşdirilirlər.



Yuxarıda göstərilən bu iki konyuqasiya reaksiyaları adətən bir-birini əvəzləyə bilər. Bu, fermentlərin yerləşdiyi mühitdən və onların substrata qarşı nisbi spesifikliyindən asılıdır. Bunlar birinci növ konyuqasiyaya aiddir.

İkinci növ konyuqasiya zamanı əvvəlcə ksenobiotik aktivləşir, sonra biomolekulla birləşərək, konyuqat əmələ gətirir. Nadir təsadüf olunsada, yalnız qaraciyər və böyrəklərdə müşahidə edilir. Bu növ konyuqasiya reaksiyalarında qlütamin və qlisin aminturşularından istifadə olunur.

Reaksiyanın substratı tsiklik karbon turşuları, təsadüfi hallarda alifatik turşular ola bilər. Reaksiya müvafiq fermentlərin iştirakı ilə həyata keçirilir.



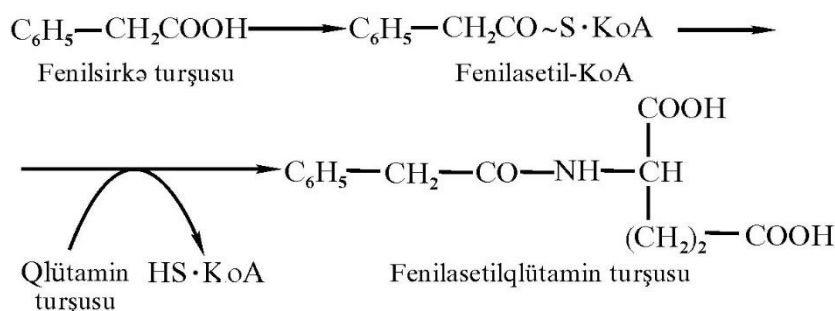
Məsələn, benzo turşusu arilasil-KoA-sintetaza fermentinin iştirakı ilə aktivləşdikdən sonra qlisinlə konyuqat (hippur turşusu) əmələ gətirir. Sonuncu reaksiya asil-N-qlisintransferaza fermenti ilə müşayiət olunur.

Klinikada qaraciyərin zərərsizləşdirici funksiyasını təyin etmək üçün Kvik sınağından istifadə olunur ki, o da benzo turşusu ilə aparılan reaksiyaya əsaslanır (bax: səh.265). Belə ki, müayinə olunan şəxsə benzo turşusu verməklə onun sidiyində olan hippur turşusunun miqdarı təyin edilir və bununla qaraciyərin zərərsizləşdirici funksiyası barədə fikir yürütmək mümkün olur. Nikotin, xol, dezoksixol turşuları və s. də orqanizmdə bu yolla zərərsizləşdirilir.

Qlütamin turşusu vasitəsilə zərərsizləşdirməyə az hallarda rast gəlinir. Fenilketonuriyalı xəstələrdə fenilsirkə turşusu əsasən qlütamin turşusu ilə zərərsizləşdirilir. Bu xəstəliyin səbəbi fenilalanin-4-hidroksilaza fermentinin anadan gəlmə olmamasıdır ki, nəticədə fenilalanin aminturşusu tirozinə çevrilə bilmir; orqanizmdə fenilpiroüzüm və fenilsirkə turşuları toplanır və orqanizmdən sidiklə xaric edirlər.

Qeyd etmək lazımdır ki, dərman maddələri orqanizmdən aşağıdakı şəkildə eliminasiya olunurlar (xaric edirlər):

- dəyişikliyə uğramadan;
- modifikasiya olunduqdan sonra;
- konyuqasiyaya məruz qaldıqdan sonra;
- biomolekullarla kompleks şəklində (məsələn, fenilsirkə turşusu koenzim A ilə birləşdikdən sonra)



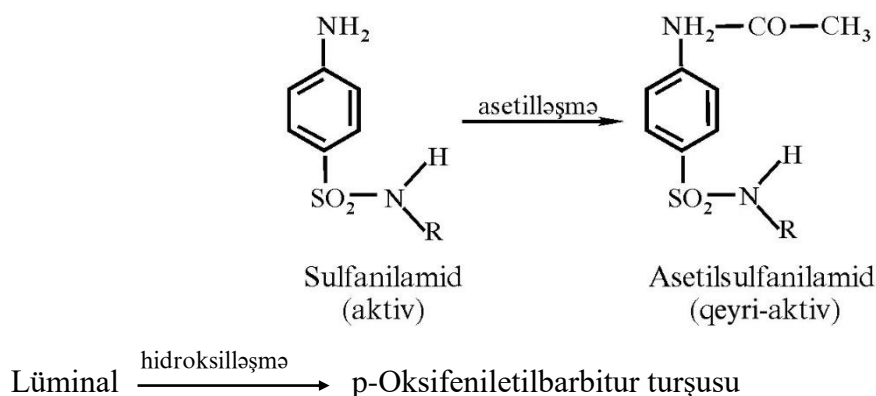
Sağlam insanlarda qlütaminlə konyuqasiyaya təsadüf olunmur.

Dərman maddələrinin təsiri onların metabolizmindən də asılıdır. Belə ki, dərmanlar orqanizmə həm müalicəvi, həm də toksik təsir göstərilir. Ksenobiotiklərin metabolizmi nəticəsində onların aktivliyi və toksikliyi bu və ya digər istiqamətdə dəyişir.

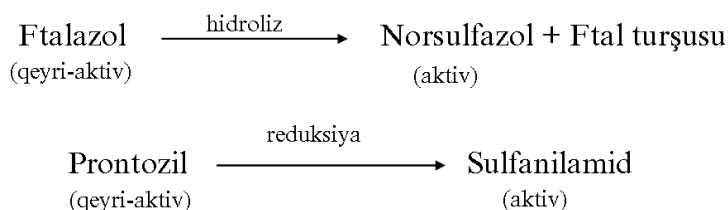
Bioloji aktivlik və toksiklik modifikasiya və ya konyu-qasiya olunmaqla, aşağıdakı kimi dəyişə bilər.

Dezaktivasiya – dərmanların təsirinin və ya bioloji aktivliyinin itməsidir. Aktiv sulfanilamid preparatlarının asetilləşərək (konyuqasiya), qeyri-aktiv asetilsulfanilamidlərə,

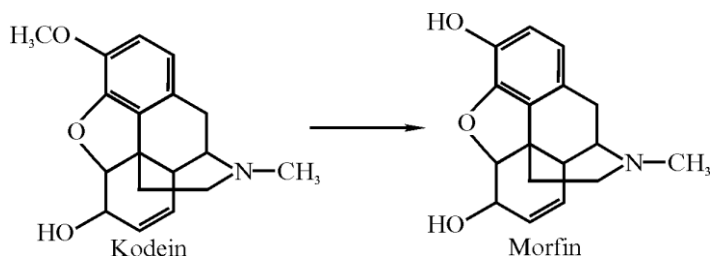
lüminalın hidrosilləşərək (modifikasiya), qeyri-aktiv p-oksifeniletılbarbitur turşusuna çevrilməsini buna misal göstərmək olar.



Aktivasiya – qeyri-aktiv preparatların aktivləşməsi, yəni blokada alınmış funksional qrupun azad edilməsidir.

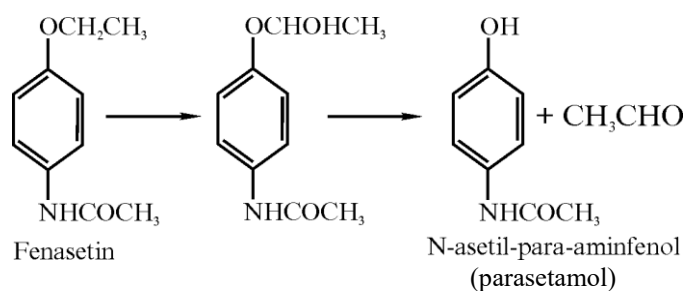


Müalicəvi effekt metabolizm zamanı başqa istiqamətdə dəyişə bilər (modifikasiya). Əsas təsirin modifikasiyası aktivasiyanın bir variantıdır; məsələn, kodein (metilmorfin) öskürək əleyhinə işlədilir, həm də zəif ağrı kəsicidir. O, orqanizmdə demetilləşərək, yalnız ağrı kəsicisi təsirinə malik olan morfinə çevrilir.



Bu qəbildən başqa bir misala nəzər yetirək. Psixofarmakoloji preparat olan imipramin və ya tofranil antidepressant maddələrdir. Bu antidepressantlar orqanizmdə bir metil qrupunu itirərək (demetilləşmə) dezipraminə (pertofrana) çevrilir və klinikada yaxşı nəticələr verir. Həmçinin imipraminə xas olan əlavə fəsadlar törətmir.

Fenasetinin ağrıkəsicisi və hərarətsalıcı təsiri onun N-asetil – para-aminfenola çevrilməsindən asılıdır. N-asetil-para-aminfenol başqa adla parasetamol adlanır. Onun O – dealkilləşməsi nəticəsində asetaldehid əmələ gəlir.



Dezintoksikasiya – toksik xassənin azalması və ya itirilməsidir. Dezintoksikasiya – dezaktivasiyaya oxşar olub, toksik təsirə qarşı kimyəvi müdafiə reaksiyasıdır. Yad təbiətli maddələr orqanizmə mədə-bağırsağ sistemindən sorulmaqla daxil olub, qapı venası vasitəsilə qaraciyərə çatdırılır. Onlar orada dezintoksikasiya prosesinə uğrayaraq, ya öd vasitəsilə, ya da böyrəklərə gətirilərək, orqanizmdən sidiklə xaric edirlər.

Autobiogen və ksenobiotiklərin karboksil, hidrksil, amin, sulfhidril və s. qrupları konyuqasiya reaksiyası hesabına «mühasirəyə» alınır. Nəticədə autobiogenlər dezaktivasiya, ksenobiotiklər isə dezintoksikasiya olunurlar. Konyuqasiya olunmaqla dezintoksikasiyaya aşağıdakıları misal göstərmək olar:

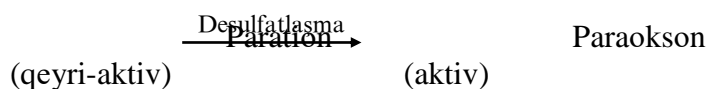


Toksifikasiya – toksik xassənin artmasıdır.

Toksifikasiya mexanizminə görə, aktivasiyanı xatırladır. Məsələn, flüorasetat Krebs dövrəsinə daxil olub, oksalatsirkə turşusu ilə birləşərək flüorsitratın sintezinə səbəb olur. O, da akonitathidratəzinin inhibitorudur. Beləliklə, flüorasetatın təsirindən Krebs dövrəsinə qapanır ki, bu da ölümə nəticələnir.

Belə maddələrdən adətən, gəmiricirilərin məhv edilməsində istifadə olunur.

Qeyri-aktiv insektisid maddə olan parationun desulfatlaşaraq (modifikasiya), aktiv paraoksona çevrilməsini də toksifikasiyaya misal göstərmək olar.



DƏRMAN PREPARATLARININ METABOLİZMINƏ TƏSİR GÖSTƏRƏN AMİLLƏR

Dərman preparatlarının orqanizmə təsiri onun formasından, yeridiləcəyi mühitin (ağız boşluğu, mədə, bağırsaqlar) ferment sistemlərindən və fiziki-kim-yəvi xassələrindən asılıdır.

Dərmanları enteral yolla qəbul etdikdə onlar mədə-bağırsağ sistemində hidrolizə uğrayıb, sorularaq qapı venası vasitəsilə qaraciyərə gətirilir. Orada metabolizm nəticəsində dezaktivasiyaya məruz qalır.

Orqanizmə parenteral yolla dərman yeridildikdə qaraciyərə çatdırılma sürəti azalır. Bu da dərmanın orqanizmə əlavə təsir göstərməsinə zəmin yaradır və dərmanın dozası da aşağı düşür.

Dərman maddələrinin metabolizminə xəstənin yaşının da təsiri vardır. Uşaqlarda, xüsusən yenidöğmüşlərdə dərman preparatlarının təsiri az dozada belə, əlavə və toksik reaksiyalarla müşayiət olunur. Buna səbəb ksenobiotiklərin oksidləşmə-sinin monoooksigenaza zəncirinin 8 həftəlik körpələrdə zəif inkişaf etməsidir. Onlarda P₄₅₀ sitoxromu, UDF – qlükuro-niltransferəzinin, yad təbiətli maddələrin metabolizmində iştirak edən digər əsas fermentlərin fəallığı hələ aşağı səviyyədə olur. Ona görə də, onlarda konyuqasion (fizioloji) sarılığa rast gəlinir. Dərman maddələrinin metabolizmində iştirak edən fermentlərin qüsuru ilə əlaqədar patologiya zamanı metabolizm zəif gedir ki, bu da orqanizmdə dərman preparatına qarşı qeyri normal yüksək həssaslığa səbəb olur. Fermentopatiyalar dərmanların toksikliyinə artırır. Pseudoxolinesterəzinin aktivliyi qanda azalarsa ditilin uzun müddət (bir neçə saat) qanda dövr edərək, orqanizmə təsir göstərir. Normada ditilin miorelak-sasiyası (əzələ zəifliyi) qanda tez parçalandığı üçün bir neçə dəqiqədən artıq davam etmir.

Yuxarıda göstəriləni kimi, UDF-qlükuroniltransferəzə və aril –N– asetiltransferəzaların irsi qüsuru olan adamlara sulfanilamid preparatlarının yeridilməsi arzu olunmazdır.

Pasientə dərman yeridilən anda ona qarşı yaranan reaksiyaya hormonlar da təsir edir. Məsələn, androgenlər konyuqasiyada iştirak edir və monoooksigenaza zənciri fermentlərinin induktoru rolunu oynayırlar. Estrogenlər və progesteron mikrosomlarda ksenobiotiklərin hidrksilləşməsinə

zəiflətməklə yanaşı UDF – qlükuroniltransferazanın fəallığını azaldır. Başqa sözlə desək, normada qadınlarda dərman preparatları pis zərərsizləşdirilir; onlarda dərmana qarşı allergik və digər reaksiyalar müşahidə edilir. Lakin qanda dərmanların zərərsizləşdirilməsində iştirak edən fermentləri aktivləşdirən hormonların – kortikotropin və qlükokortikoidlərin miqdarı artdıqda qadın orqanizmi üçün daha səciyyəvi olan gərginlik və həyacan hallarında belə dərmanların dezintoksikasiyası güclənir.

Aclıq zamanı endoplazmatik retikulumun fermentlərinin aktivliyi zəifləyir, bu da çox ehtimal ki, zülalların qidada azalması ilə əlaqədardır. Həmçinin B₁ və B₂ vitaminlərinin hipovitaminozu dərmanla zəhərlənmənin ehtimalını artırır.

Qaraciyər və böyrəklərin patologiyası dezaktivasiyanı və metabolitlərin orqanizmdən xaric edilməsini ləngidir. Nəticədə onların toxumalara toksik təsirini gücləndirir. Belə hallarda mikrosomal oksidləşmənin induktorlarından istifadə olunur. Hazırda 200-dən çox belə dərman preparatları məlumdur. Bunlardan butadionun (iltihab əleyhinə), novokainin (ağrısızlaşdırıcı), etil spirtinin, amidopirinin (ağrı kəsici) adlarını çəkmək olar.

Bu preparatların təsir mexanizmində oxşarlıq var, lakin endoplazmatik şəbəkənin fermentlərinin ən qüvvətli induktoru fenobarbitaldir (yuxu gətirici). O, qaraciyərin genetik (irsi) aparatına təsir göstərərək, onda mikrosomal oksidləşmə zəncirinin sayını çoxaldır və paralel olaraq, UDF-qlükuroniltransferazanın aktivliyini artırır. Tiamin, riboflavin, karnitin, pantoten turşusu, anabolik steroidlər endoplazmatik zəncirə analoji təsir göstərir. Zəhərlənmə hallarında, hiperbilirubinemiya, yeni doğulmuş uşaqlarda sarılıq olduqda mikrosomal oksidləşmənin fermentlərinin induktorlarından istifadə olunur. Yadda saxlamaq lazımdır ki, bu preparatlara qarşı vərdiş törənir. Ona görə də, xəstələrə preparat təyin etdikdə bunu nəzərə almaq lazımdır.