

NEYRODEGENERATİV PROSESLƏR FONUNDA QLUTAMİNSİNTETAZA FERMENTİNİN FƏALLIĞINDA DƏYİŞİKLİKLƏR

Venera Xairova

*Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyinin Akademik Abdulla Qarayev adına
Fiziologiya İnstitutu, venerakhairova@yahoo.com*

Dünyanın inkişaf etmiş ölkələrində ümumi xəstələnmə sayının böyük hissəsini qocalma ilə əlaqədar yaranan mərkəzi sinir sisteminin neyrodegenerativ xəstəlikləri təşkil edir. Hipoksiya, mitoxondrial disfunksiya, oksidləşdirici stres, qlutamatergik sistemdə pozulmalar səbəbindən yaranan yaşla əlaqəli neyrodegenerativ xəstəliklər ümumi patoloji hüceyrə və molekulyar mexanizmlərə malikdir.

Hipoksiya sinir hüceyrələrinin metabolizmində geri dönməz dəyişikliklərə səbəb olur. Bu da onların ölümü və hüceyrələrarası qarşılıqlı əlaqənin pozulması ilə nəticələnir. Qeyd etmək lazımdır ki, hipoksik zədələnmə nəticəsində qlutamatın həddindən artıq yığılmasının toksiki təsiri neyrodegenerativ dəyişikliklərə səbəb olur.

Xüsusilə ahıl yaşlarda müşahidə edilən Alzheimer xəstəliyi dünyada rast gəlinən demensiyaların 80%-ni təşkil edir. Xəstəliyin patogenezinə əsas səbəb neyrotoksik protein β -amiloidin meydana gəlməsidir. β -amiloid toxuma iltihab mediatorlarını aktivləşdirir, oyandırıcı neurotransmitterlərin (qlutamat, aspartat) sərbəst buraxılmasını artırır, sərbəst radikalların artan istehsalını təşviq edir. Nəticədə, neyronların zədələnməsi və ölümü müşahidə olunur. Bu zaman beyinin müxtəlif strukturları patoloji prosesə qeyri-bərabər səviyyədə cəlb olunur. Alzheimer xəstəliyinin səbəbləri ilə bağlı aparılan araşdırmalara baxmayaraq, sinir hüceyrələrinin məhvinin qarşısını alan müalicə vasitəsi hələ də tapılmayıb.

Çoxsaylı tədqiqatlar həm normal (fizioloji) qocalmanın tənzimlənməsində, həm də yaşla bağlı patologiyaların (ateroskleroz, insult, amiotrofik yan skleroz, Alzheimer, Parkinson, Huntington xəstəliklərinin) formalaşmasında neurotransmitterlərin rolunu göstərir.

Məlumdur ki, qlutamatergik sistemin pozulması, xüsusən də qlutamatın eksaytotoksikliyi neyrodegenerativ proseslərin inkişafının və proqressivləşməsinin səbəblərindən biridir.

Qlutamat baş beyində ən çox yayılmış oyandırıcı neurotransmitterdir, neyronlar və astrositlər arasında qlutamat-qlutamin metabolik tsikli neyronların eksaytotoksikliyinə qarşısını almaq üçün vacibdir. Qlutamat fizioloji şəraitdə neyron plastikliyinin əmələ gəlməsini və yaddaş mexanizmlərinin həyata keçirilməsini təmin edən ən vacib neyromediatorlardan biridir.

Qlutamat-qlutamin tsiklinin əsas fermenti ATF-dən asılı qlutaminsintetaza (QS) ammoniyakın zərərsizləşdirilməsi ilə qlutamatın qlutaminə çevrilməsini kataliz edir və qlutamat homeostazını tənzimləyir. Beyində QS yalnız astrositlərdə tapılıb və onun ən yüksək fəaliyyəti beyin qabığında, beyincikdə və hippokampda olur.

Eksperimental şəraitdə aşağı dozada streptozotosini (STZ) serebroventrikulyar daxili yeritməklə Alzheimer xəstəliyinin siçovul modelini yaratdıq. Heyvanlar 3 qrupa ayrılmışdır: 1) intakt - adi vivari şəraitində saxlanılan siçovullar; 2) kontrol - "yalançı əməliyyat" olunan siçovullar - narkoz altında (kalipsol+ksilazin) Hamilton şpritsi vasitəsilə beyinin yan mədəciyinə fizioloji məhlul yeridilmişdir; 3) təcrübə (STZ) - narkoz altında (kalipsol+ksilazin) Hamilton şpritsi vasitəsilə beyinin yan mədəciklərinə 3 mq/kq, 5µl STZ yeridilmişdir. Təcrübəyə başlandıqdan 1 ay sonra heyvanlar dekapitasiya olunmuşdur.

Hipoksiyanın təsirini öyrənmək üçün 1) təcrübə heyvanları 14 gün ərzində hər gün xüsusi kamerada 1 saat kəskin hipoksiyaya (5%O₂+95%N₂) məruz qalmışdılar. 2) Kontrol ağ siçovullar isə sərbəst oksigen axını şəraitində 14 gün ərzində 1 saat xüsusi kamerada yerləşdirilmişdir. Hər iki eksperimental modeldə qoca heyvanlar istifadə olunmuşdur.

Dekapitasiyadan sonra baş beyinin müxtəlif strukturlarında - beyin yarımkürələrinin qabığı, beyincik, hipotalamus, hippokampda QS-in fəallığı təyin edilmişdir. QS fermentinin fəallığının təyini ammoniyak və qlutamin mikrometodu ilə aparılmışdır. Alınmış nəticələr Styudent kriteriyası üzrə statistik olaraq hesablanmışdır.

İş elmi məqsədlər üçün istifadə edilən heyvanların mühafizəsi üzrə Avropa Parlamentinin və Avropa İttifaqı Şurasının Direktivinə (2010/63/EU) uyğun olaraq həyata keçirilmişdir.

Aparduğumuz tədqiqatların nəticələrinə əsasən, həm hipoksiyaya məruz qalmış siçovullarda, həm də STZ modelində baş beyinin müxtəlif strukturlarında QS-in fəallığı nəzarətlə müqayisədə azalmışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, STZ modelində tədqiq edilən fermentin fəallığı öyrənilən beyin strukturlarında kəskin səviyyədə azalır. QS fermentinin səviyyəsində dəyişiklik astrositlər tərəfindən qlutamatın alınmasına və qlutaminin sintezinə təsir göstərə bilər. Oyandırıcı neyromediatorların, xüsusilə, qlutamatın həddindən çox ifrazı, mübadilə proseslərin pozulması və hüceyrələrin ölümü müxtəlif ekstremal şəraitdə sinir sisteminin patologiyasının səbəbi kimi hesab edilə bilər. Bu halda qlikoliz enerjisinin hesabına astrositlərin qlutamat mediatorunu udmaq qabiliyyəti və onun mitoxondridə qatılığı artır, lakin onun qlutaminə çevrilməsi və NH_3 detoksikasiyası QS-in fəallığının azalması nəticəsində pozulur. Hipoksik təsirdən sonra qlutaminin azalması və NH_3 -ün artması bunu təsdiq edir.

Astroqial QS qlutamatın neyrotoksikliyinə qarşı endogen müdafiə mexanizmi olduğundan ehtimal edilir ki, bu fermentin fəallığının azalması neyrodegenerativ xəstəliklərdə neyrotoksikliyə vasitəçilik edən mexanizmdir.