

AMONYAK METABOLİZMASI

Dr. Cemil Çelik* Dr. Muhlise Alvr**

İnsanlarda nitrojen metabolizmasında amonyak merkezi bir görev yapar. Vücutta amonyak, hem protein ve nükleik asid katabolizmasının bir ürünü ve hem de endojen amino asidlerin, nükleik asidlerin ve diğer bilinen azotlu bileşiklerin öncüsüdür (precursor).^{1,2} Büyük çapta amonyak metabolizması karaciğerde meydana gelir. Amonyanın karaciğerdeki konsantrasyonu (steady-state level) 9.7 mM civarında olup, kan plazmasındaki amonyak konsantrasyonunun yaklaşık on katıdır.³ Bu değer total NH_3 (bu form kolaylıkla hücre membranlarından difüzyonla geçer) ve NH_4^+ miktarlarını kapsamaktadır. Amonyanın yaklaşık % 1'i fizyolojik pH'da ($\text{pK} = 9.25$) yüksüzdür. Kolaylıkla hücre membranlarını geçebilir.

Amonyanın karaciğerdeki metabolizması Şekil-1'de şematize olunmuştur. Şekilde amonyanın başlıca oluştuğu kaynaklar ve kullanıldığı metabolik basamaklar genel hatları ile gösterilmiştir.

A — Amonyak, karaciğerde aminoasitlerin katabolizması esnasında oluşur. Burada transaminasyon reaksiyonları ile amino grupları α -ketoglutarik aside aktarılarak, glutamik asid oluşturulur. Karaciğer hücrelerinin mitokondriyelerinde bulunan NAD^+ gerektiren bir enzim olan L-glutamat dehidrogenaz ise glutamik asidi α -ketoglutarik aside ve NH_3 'a ayırmaktadır.⁴ Glutamat dehidrogenaz reaksiyonu karaciğer dışında beyinde, kasta ve böbreklerde de oluşmaktadır.⁵

B — Nükleik asidlerin baz komponentlerinden ve aminlerden oluşmaktadır³

C — Krebs- Henseleit döngüsü reaksiyonları ile üreye çevrilen amonyak tekrar daha sonra gastrointestinal kanalda bakteriyel üreaz ile amonyaya dönüştürülür.⁶

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Yrd. Doçenti.

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Profesörü.

D — Amonyanın depo ve taşınma şekli olan glutaminden glutaminaz enzimi aracılığı ile oluşmaktadır.

Hepatik amonyağın en önemli kaynağını glutamat oluşturmaktadır. Mitokondriyal matriksde bulunan glutamat dehidrogenaz enzimi ile glutamat'tan oksidatif deaminasyon sonunda amonyak oluşturulmaktadır.

Glutamat dehidrogenaz çok kompleks fonksiyonlara sahip olup aktivitesinin düzenlenmesinde birçok faktör rol oynamaktadır. Enzim için NAD ve NADP aynı düzeyde ko-enzim olarak görev yapmaktadır. Guanozin ve ATP enzimin aktivitesini kuvvetle inhibe ederlerken, AMP ve ADP enzimi aktive etmektedirler.⁷

Karaciğerde Amonyak Oluşturan Biyokimyasal Reaksiyonlar

Karaciğerde amonyak oluşturan reaksiyonlar Tablo I'de görülmektedir. Deaminasyon reaksiyonları bir grup amonyak oluşturan reaksiyonlardır. (No : 1-3, Tablo 1).

Diğer bir grup amonyak oluşturan reaksiyonlar piridoksal fosfat'a bağımlı deaminasyon reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlarda amonyak; serin, treonin, sistein, sistatyonin ve homoserinden gelmektedir (No: 4-6, Tablo I).⁸ Histidin oksidatif olmayan deaminasyonu ile de amonyak oluşmakla birlikte bu deaminasyon reaksiyonunda görev yapan histidin-amonyakliyaz enzimi piridoksal fosfat'a bağımlı değildir. (No: 7, Tablo I).

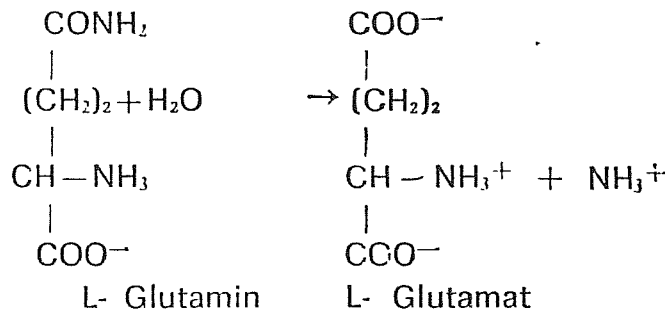
D-amino asid oksidaz'ın dış kaynaklı diyet ile alınan D-amino asidleri ve bakteri hücre duvarlarından gelen D-amino asidleri indirgedikleri tahmin edilmektedir (No : 8, Tablo 1). Karaciğerde L-amino asid oksidaz aktivitesine de rastlanılmakla birlikte bu enzim aktivitesinin çok düşük olmasından dolayı amonyak oluşumuna kantitatif açıdan fazla bir katkısının olmadığı sanılmaktadır.³

Amino oksidaz (No : 9, Tablo I), epinefrin, norepinefrin ve serotonin'i de kapsayan bir grup mono ve diaminlerin deaminasyonunu katalize eder ve amonyak oluşturur.⁸

Diğer amonyak açığa çıkartan reaksiyonlar nükleik asid bazlarının hidrolitik deaminasyon reaksiyonlarıdır (No : 10-13, Tablo I). Bunlar içinde en önemli olanı AMP deaminaz reaksiyonudur.^{6,9}

Gastrointestinal kanalda yaşayan mikroorganizmalar tarafından salgılanan üreaz ile oldukça önemli miktarlarda amonyak oluştuğu bildirilmektedir.

Meydana gelen amonyak kan sirkülasyonu ile karaciğere taşınıp yeniden üreye çevrilme tedir. Karaciğerde oluşan ürenin en az % 25'inin bakteriyel üreaz vasıtası ile sağlanan amonyaktan oluştuğu belirtilmektedir.^{3,10} İnce barsaklarda bakteriyel kaynaklı üreaz ile açığa çıkan amonyağın karaciğerde üre sentezi için önemli bir kaynak olduğu bildirilmekle birlikte son zamanlarda karaciğerde üre sentezi için kullanılan kantitatif önem taşıyan amonyağın ince barsak hücrelerinden kaynaklanan glutaminin amid grubundan geldiği bildirilmiştir. Glutamin ince barsak hücreleri tarafından hem barsak lümeninden (sindirilen proteinlerden) ve hem de absorpsiyon yolu ile kandan sağlanır. Daha sonra glutaminaz enzimi ile deaminasyona uğratılır.

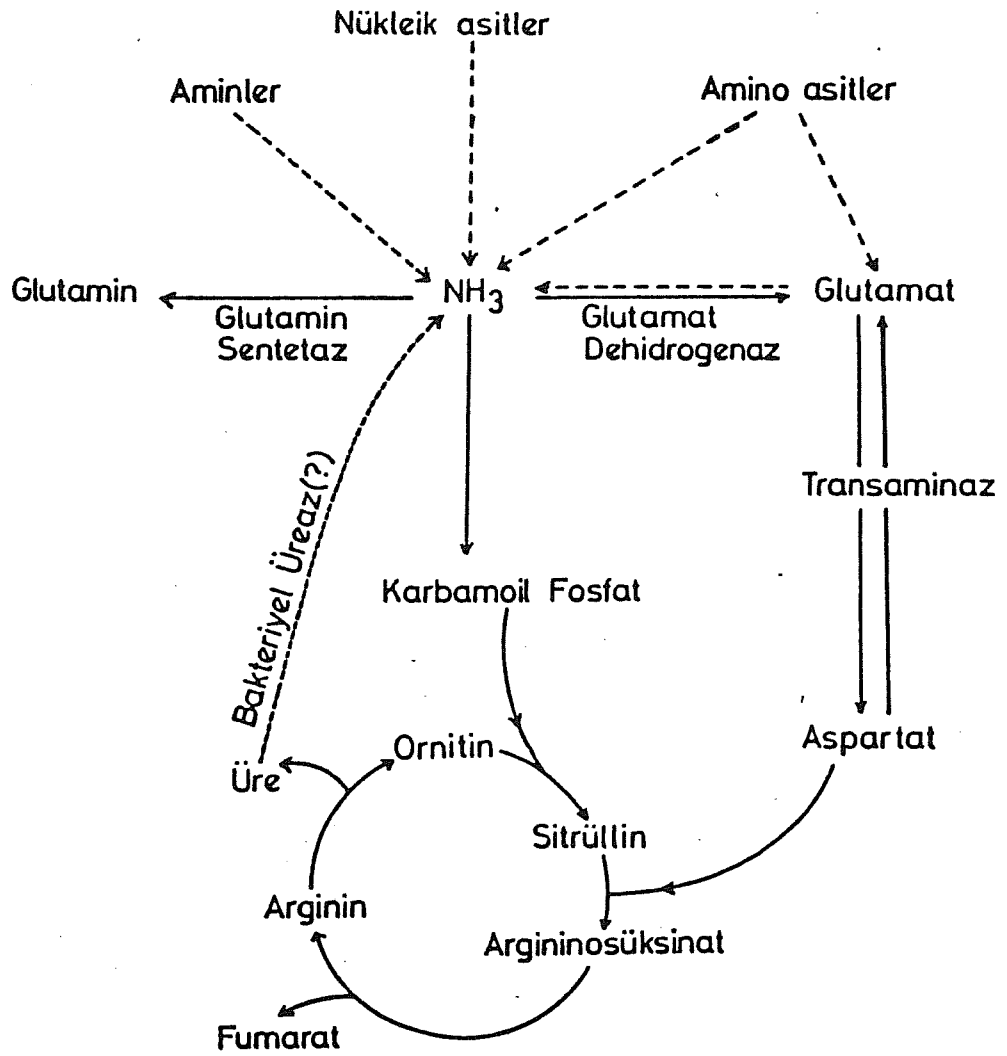


Glutaminin α -amino grubu ile glutamat, aspartat, asparaginden (diyet kaynaklı) gelen nitrojen ince barsak hücrelerinden amonyak olarak ayrılır. Alanin, sitrüllin ve prolin ise hepatik portal ven ile direkt karaciğere taşınmaktadır.¹¹ Rat'larda yapılan bir araştırmada Windmüeller ve Spaetth¹² karaciğerde meydana getirilen ürenin azot atomlarının % 60'ının yukarıdaki, ince barsak kaynaklı, azot bileşiklerinden geldiğini hesaplamışlardır.

Amonyak Kullanılan Metabolik Yollar

Şekil 1 ve Tablo 1'de belirtilen metabolik yollardan gelen amonyak toksik bir bileşik olduğundan organizmadan uzaklaştırılması gerekmektedir. Memelilerde amonyak Krebs-Henseleit döngüsü reaksiyonları ile üre halinde atılmaktadır. Bu en önemli amonyak kullanılan metabolik yolun yanı sıra diğer önemli amonyak kullanan yolları şöyle özetleyebiliriz.

- a — Esansiyel olmayan amino asitlerin sentezinde,
- b — Kaslarda glutamin sentetazın substratı olarak,
- c — Kaslarda, beyinde, muhtemelen diğer dokularda glikolizisin hızını ayarlayan bir regülatör olarak görev yapmaktadır. Amonyak bu dokuların



Şekil 1: Karaciğerde Amonyak Metabolizması

hücrelerinde α -ketoglutaratı, glutamat dehidrogenaz aracılığı ile glutamik aside dönüştürür. Hücrede α -ketoglutarat miktarı azalacağından sitrik asid döngüsünün hızı kırılmış olur.⁵

d — Böbreklerde asid/baz dengesinin düzenlenmesinde amonyak önemli bir role sahip bulunmaktadır.^{5,13}

Amonyak Toksikasyonunun Mekanizması

Amonyakın toksik etkisinin biyokimyasal mekanizması tam anlamı ile henüz aydınlatılamamıştır. Bu konuda önemli görülen hipotezler özet olarak şöyle sıralanabilir :

1 — Beyin hücrelerinin mitokondriyelerinde bulunan glutamat dehidrogenaz enzimi, karaciğerde olduğu gibi glutamat ile α -ketoglutarat arasındaki reaksiyonu düzenlemektedir.

$H_2O + \text{Glutamat} + \text{NAD(P)}^+ \rightleftharpoons \alpha\text{-Ketoglutarat} + \text{NADPH} + \text{NH}_4^+$
 α -ketoglutarat Sitrik asid döngüsünün önemli bir ara metabolitidir. Bunun konsantrasyonundaki azalma siklusun çalışma hızını düşürmektedir. Buna bağımlı olarak beyin hücrelerinin mitokondriyelerinde ATP düzeyi azalmakta ve sonuçta beyin kendisi için gerekli enerjiyi sağlayamamaktadır.¹⁴

2 — Yukarıdaki reaksiyonda amonyak konsantrasyonunun artması NAD/ NADH oranında düzensizliğe neden olup ATP düzeyini düşürmektedir.⁵

3 — Glutamat beyinde neurotransmitter bir uyarıcıdır. Glia hücrelerinde glutamin sentetaz aracılığı ile glutamat glutamine dönüştürülmektedir. Oluşan glutamin sonunda tekrar sinir hücrelerinde glutaminaz enzimi ile yeniden sentez edilmektedir. Amonyak konsantrasyonu 1 mM ın üzerine çıktığında glutaminaz enzimi inhibe olmakta ve glutamin birikimine yol açmaktadır. Bu durum ise beyinsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır.¹⁵

4 — Amonyak toksikasyonunun beyin hücrelerinde membranların permeabilitesini artırdığı ve bunun sonunda özellikle potasyum ve klorid iyonlarının beyindeki elektriksel iletimi bozduğu sanılmaktadır.¹⁵

TABLO I

Karaciğerde Amonyak Oluşturan Enzimatik Reaksiyonlar

Enzimler	Reaksiyonlar
1 — Glutaminaz	Glutamin \rightarrow Glutamat + NH_4^+
2 — Asparaginaz	Asparagin \rightarrow Aspartat + NH_4^+
3 — Amidaz	Ketoglutaramat + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \alpha$ ketoglutarat + NH_4^+ Ketosüksinamat + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ oxaloasetat + NH_4^+
4 — Serin, treonin dehidraz	Serin \rightarrow pirüvat + NH_4^+ Treonin $\rightarrow \alpha$ -ketobütirat + NH_4^+
5 — Sistein desüfiraz	Sistein + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ pirüvat + NH_4^+ + H_2S
6 — Sistonin γ -liyaz	Sistonin + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \alpha$ -ketobütirat + sistein + NH_4^+ Homoserin $\rightarrow \alpha$ -ketobütirat + NH_4^+
7 — Histidin amino-liyaz	Histidin \rightarrow Urokonat + NH_4^+
8 — D-Amino asid oksidaz (Birçok D-amino asidlere ve glisin üzerine etki eder)	Glisin + $1/2\text{O}_2 \rightarrow$ Gliokalat + NH_4^+
9 — Amin oksidaz	$\text{RCH}_2\text{NH}_3^+ + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCHO-NH}_4^+ + \text{H}_2\text{O}_2$
10 — AMP Deaminaz	$\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{IMP} + \text{NH}_4^+$
11 — Adenosin Deaminaz	$\text{Adenosin} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Inosin} + \text{NH}_4^+$
12 — Guanin Deaminaz	$\text{Guanin} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ksantin} + \text{NH}_4^+$
13 — Sitozin Deaminaz	$\text{Sitozin} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Urasil} + \text{NH}_4^+$

KAYNAKLAR

- 1 — Maijer J A, Hensgens J S, Hubertus : Ureogenesis, «Metabolic Compartmentation», Edited by Sies H : Academic Press 1982, 259-286.
- 2 — Jackson J M, Bcaudet L A, O'brien E W : Mammalian urea cycle enzymes, *Ann Rev Genet.* 20: 1986, 443-464.
- 3 — Powers G S, Meister A : Urea synthesis and ammonia metabolism **The Liver** In: **Analys L, Popper H, Schachter DA, Staafritz DA (Eds.) Biology and Pathobiology**, L. Arias, H. Popper, D. Schachter, D.A. Shafritz, New York: Raven Press 1982, 251-263.
- 4 — Çelik C, **Echinococcus granulosus Hidatik kistlerinde Üre ve Pirimidin Biosentezi Üzerinde Araştırmalar**, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Doktora Tezi), 1-102, 1985.
- 5 — Newsholme A E, Leech R A : **Biochemistry for the Medical Sciences**, Chapter, 12, New York: John Wiley 1986, 481-538.
- 6 — Krebs H A, Hems R, Lund P et al : Sources of ammonia for mammalian urea synthesis, *Biochem J.* 176: 733-737, 1978.
- 7 — Frieden C : The regulation of glutamate dehydrogenase. In : Grisolia S, Baguena R, Mayor R : (Eds) **The Urea cycle**, New York: John Wiley 59-71 1976.
- 8 — Meister A : **Biochemistry of the Amino Acids**, 2 nd edition, New York: Academic Press, 1965.
- 9 — Mc Givan J D, Chapppep J B : On the metabolic function of glutamat dehydrogenose in rat liver. *FEBS Lett.*, 52: 1, 1975.
- 10 — Wolpert E, Phillips S J, Summerskill WHJ. Transport of Urea and ammonia production in the human colon. *Lancet*, II (8053): 1387, 1977.
- 11 — Hanson P J, Parsons D S : The Interrelationship between alanine and glutamine in the intestine, *Biochem Soc Trans.* 8: 506, 1980.
- 12 — Windmueller H G, Spaehh A E : Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats, *J Biol Chem.* 255: 107, 1980.
- 13 — Mc Gilvery R W. **Biochemistry, A Functional Approach**, Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1979.
- 14 — Bessman S P, Pal N : the Krebs cycle depletion theory of hepatic Coma. In: «**The Urea Cycle**», Grisolia S, Bauena R, Major (Eds), New York, London: John Wiley 1976, 83-89.
- 15 — Quastel J H : the role of amino acids in the brain, *Essays in Medical Biochem* 4: 1, 1979.