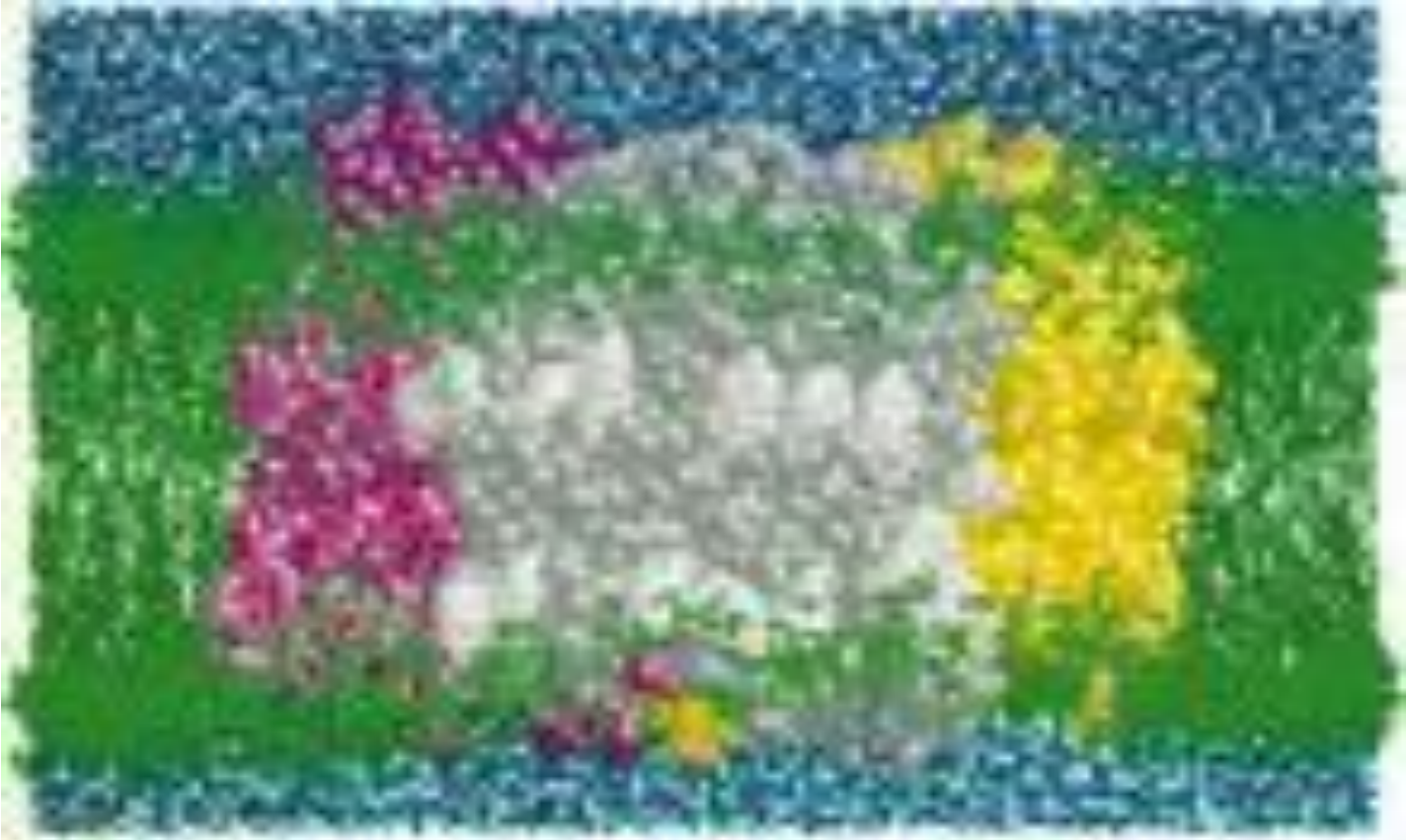


PROTEİN METABOLİZMASI



Protein

Sindirimi

Peptid bağlarının hidrolitik yoldan parçalanmasına ve amino asitlere kadar ayrılması olayına **protein sindirimi** denir. Proteinlerin emilebilmeleri için amino asitlere kadar parçalanmaları gerekmektedir.

Midede protein sindirimi

-Protein sindirimi midede başlar ve pepsin tarafından gerçekleştirilir.

- Proteinler polipeptidlere parçalanırlar

- Pepsin mide mukozasında, inaktif şekli olan pepsinojen biçiminde bulunur. Mide boşluğuna salgılandıktan sonra HCl ve pepsin'in otokatalitik etkisiyle aktif pepsin haline dönüşür.

Pepsin **endopeptidaz** etkisine sahiptir ve protein içerisinde yer alan ve özellikle **aromatik amino asitlerden** sonra gelen peptit bağlarını öncelikle koparır ve peptid zincirleri oluşur.

-pepsin yanısıra buzağuların midelerinde **rennin** ve yeni doğmuş çocukların midelerinde **gastriksin** adı verilen iki ayrı proteolitik enzim bulunur.

Midede bu protezlar aracılığı ile gerçekleştirilen sindirimden sonra peptit karışımını mide içeriği ile birlikte barsaklara gönderilir.

Bağırsaklarda Protein Sindirimi

Pankreas salgısı ile bağırsaklara ulaştırılan proteinazlar aracılığı ile sürdürülür

Bunlardan en önemlileri tripsin, kimotripsin, karboksi-peptidaz A ve B ve elastazdır. Pankreasda üretilen proteazlar da proenzimler halinde sentezlenerek sekret granulalarında depolanırlar.

Tripsin ve kimotripsin endopeptidazlardır ve peptit zincirinin iç kısımlarında yer alan peptid bağlarını hidrolitik yoldan koparırlar.

Tripsin bazik amino asitlerden sonra gelen peptit bağlarını koparıırken, kimotripsin daha çok geniş bir etki spektrumu gösterir (daha çok aromatik amino asitlerden sonra gelen peptit bağlarını koparır.)

Bu iki enzimin etkisiyle mide içeriği ile bağırsaklara geçen 600-3000 molekül ağırlığına sahip peptit zincirleri daha küçük peptit zincirlerine parçalanırlar. Oluşan bu küçük peptit zincirleri de bir yandan pankreas sıvısı ile gelen karboksipeptidaz A ve B, diğer yandan bağırsak mukoza hücrelerince salınan aminopeptidazlar aracılığı ile dipeptit ve serbest amino asit karışımlarına kadar parçalanırlar.

Karboksipeptidazlar ekzopeptidazlardır, peptit zincirinin karboksil ucundan başlayarak amino asitleri birer birer koparırlar.

Karboksipeptidaz A, kimotripsin etkisiyle oluşan ve karboksil uçlarında daha çok aromatik amino asitleri taşıyan peptit zincirlerinin karboksil ucundan etkinken,

- **Karboksipeptidaz B**, tripsin etkisiyle oluşan ve C terminallerinde bazik amino asitleri taşıyan peptit zincirlerine etkir.

Bu oluşan zincirlerin amino uçlarından başlayarak amino asitleri birer birer koparan ve bağırsak mukoza hücrelerinden salınan endopeptidazlara da **amino peptidazlar** adı verilir ve bu sindirim sonucu bağırsaklarda **serbest amino asitler, di-, tri-, ve tetrapeptidlerden** oluşan bir karışım oluşur.

PEPTİTLERİN ve AMİNO ASİTLERİN EMİLİMLERİ

Peptitlerin Emilimi: Mukoza hücrelerinde bulunan peptidazlar aracılığı ile peptit bağları koparılır, oluşturulan serbest amino asitler portal kana verilir.

Amino Asitlerin Emilimleri

Amino asit transportu için mukoza hücrelerinde enerjiye bağımlı konsantrasyonun yüksek olduğu yöne taşıma gerçekleştiren bir aktif transport sistemi vardır.

Amino asitlerin mukoza hücrelerine transportunun Na iyonlarının varlığına bağlı olduğu ve monosakkarid transportuna benzediği ileri sürülmektedir.

Amino
Amino

Asit
asitlerin

Metabolizması
fonksiyonları:

1. Protein biyosentezinde proteinlerin 20 tane yapı taşı oluştururlar.
2. Amino asitler azot içeren diğer bileşiklerin sentezinde amino grubu ya da azot vericisi olarak görev yaparlar.
3. Glikoz hemostazında önemli rol oynarlar.

Günlük Amino Asit Metabolizması

Protein alımı

Toplam protein içeriği 10 kg

Min (32 g) Ort (90 g)

Bağırsaklar

Kaslar 75 g

Albumin: 12 g

Fibrinojen: 2 g

Gammaglobulin: 2 g

Lökositler: 20 g

Hemoglobin: 8 g

Deri 2 g

Gaita azotu 10 g
(protein olarak)

İdrar azotu (protein olarak) 20- 70 g
Toplam protein atılımı 32 g

Amino asit metabolizmasında karaciğer

protein yapısında gıdalarla alındıktan sonra, hidrolizle oluşan amino asitler aktif transportla vena porta'ya ulaşırlar ve bu nedenle proteinden zengin öğünden sonra portal dolaşım kanındaki amino asit içeriği yükselir. Bu yükselmenin sistemik dolaşımda görülmemesi, emilen amino asitlerin büyük bir kısmının karaciğer tarafından alındığına işaret eder. Alınan amino asitler karaciğerde başka amino asitlerin ya da proteinlerin sentezinde kullanılır ya da yapılarından amonyak koparılarak keto asitlere dönüştürülürler. Keto asitlerse ya yağ asitlerine veya glikoza dönüştürülürler ya da CO₂ ve suya kadar yıkımlanırlar.

Amino asitlerin amino gruplarından oluşan serbest amonyağın bir kısmı **azot içeren bileşiklerin yapı taşı olarak** kullanılabilir, kalan kısmıysa karaciğerde **üreye** dönüştürülür, kan yoluyla böbreklere taşınır ve idrarla atılır.

Protein yıkılımı sonucu oluşan serbest amino asitlerin yaklaşık yarısı tekrar protein sentezinde kullanılır.

İntramoleküler amino asit metabolizması

Amino asitlerin son metabolik ürünlerinden glikoz sentezlenebilmesi ve TCA siklusunun ara ürünlerinden de tekrar amino asitlerin sentezlenebilmesi için amino asitlerin ve TCA metabolitlerinin bazı ortak niteliklere sahip olmaları gereklidir.

Bu ortak niteliklerin en önemlisi ; α - karbon atomunda bir COOH grubu ile reaksiyon verme niteliğinde α -NH₂ grubu gibi bir grubun bulunmasıdır.

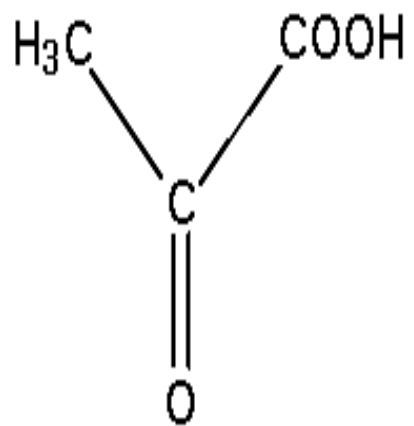
Bu niteliklere sahip en uygun TCA ara metabolitleri de piruvik asit, okzalasetik asit ve α - ketoglutarik asit'ler oluştururlar.

Bu keto asitlerin keton grupları yerine amino grubu substitüsyonu ile **piruvik asitten alanin, okzalasetik asitten aspartik asit ve α -ketoglutarik asitten glutamik asitler** sentezlenebilirken, reaksiyonların geri dönüşümleri ile tekrar uygun α -ketoasitleri de sentezlenebilmektedir.

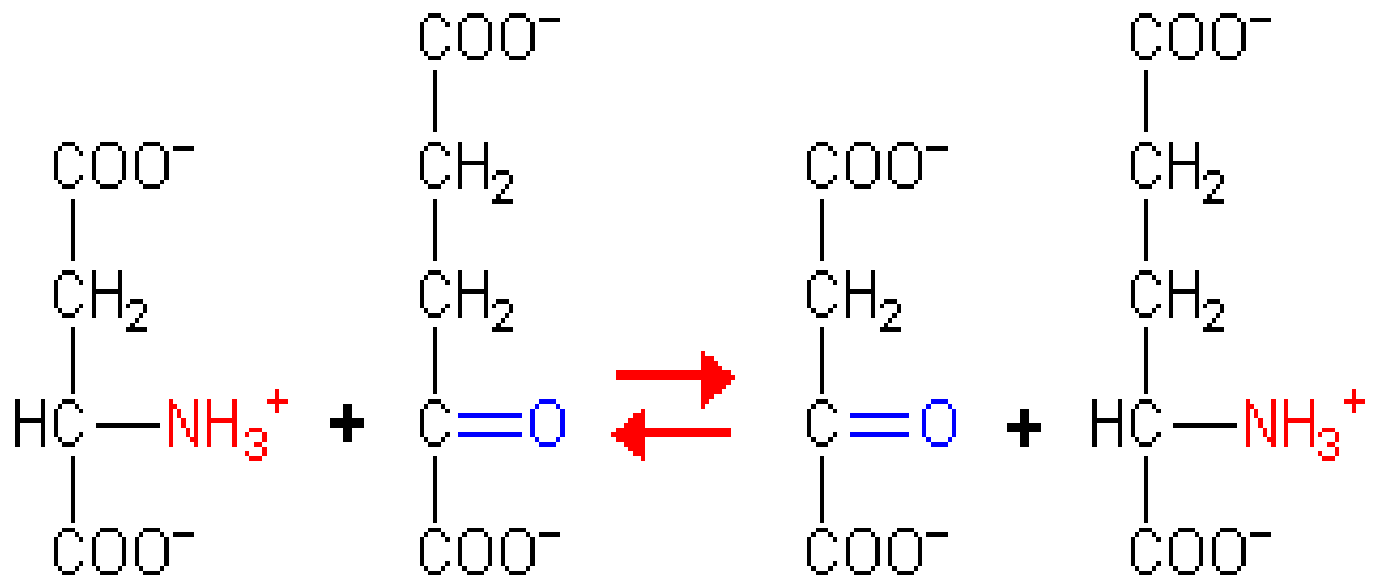
Hücreler transaminasyonla uygun aminoasitlerine dönüştürülebilecek keto asitleri sentezleme yeteneğindedirler. Transaminasyon serbest geri dönüşümlü bir reaksiyon olduğundan, amino asit yıkılımı sırasında da keto asitleri oluşturulur.

Oluşan bu keto asitler de dehidrojenizasyonlu dekarboksilasyonla 1 C atomu eksik alifatik yağ asitlerinin CoA-tioesterlerine dönüştürülebilirler.

Örn; pirüvik asitten aktive edilmiş asetik asit (Asetil CoA), α -ketoglutarik asitten aktive edilmiş süksinik asit (süksinil CoA) oluşturulabilir.



Pirüvik asit

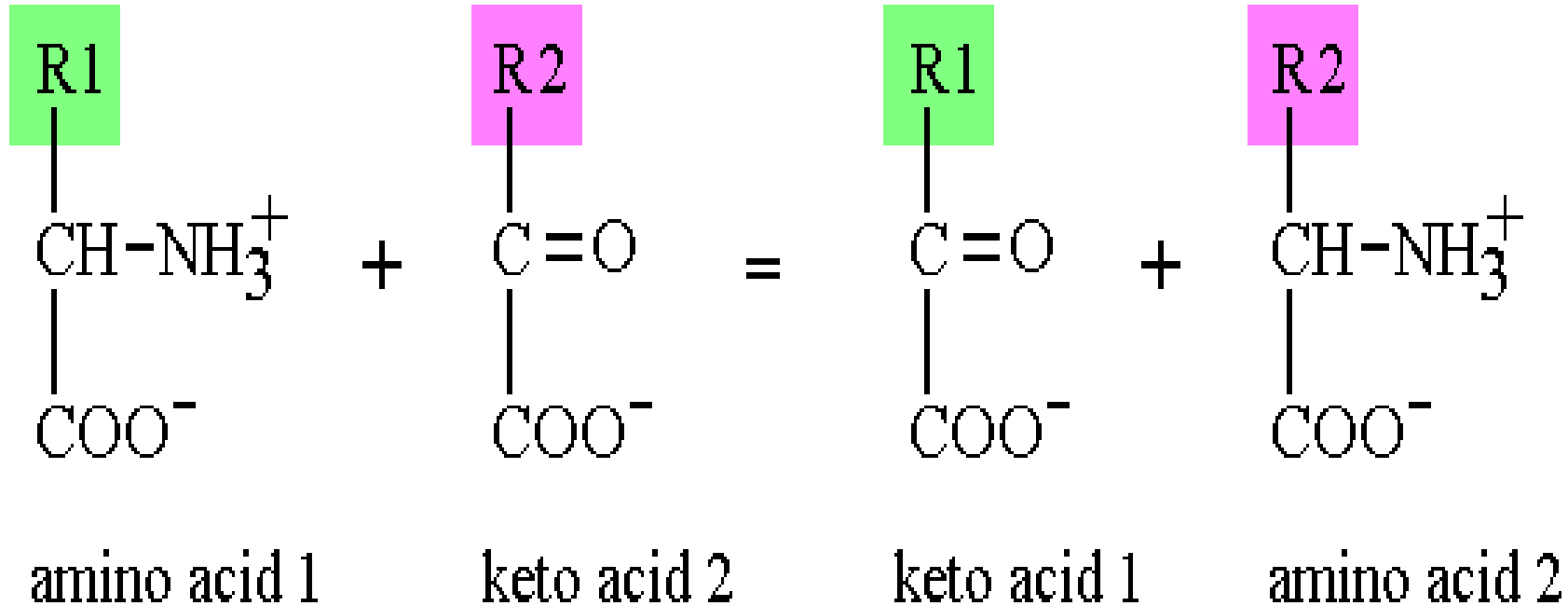


aspartate α-ketoglutarate oxaloacetate glutamate

Aminotransferase (Transaminase)

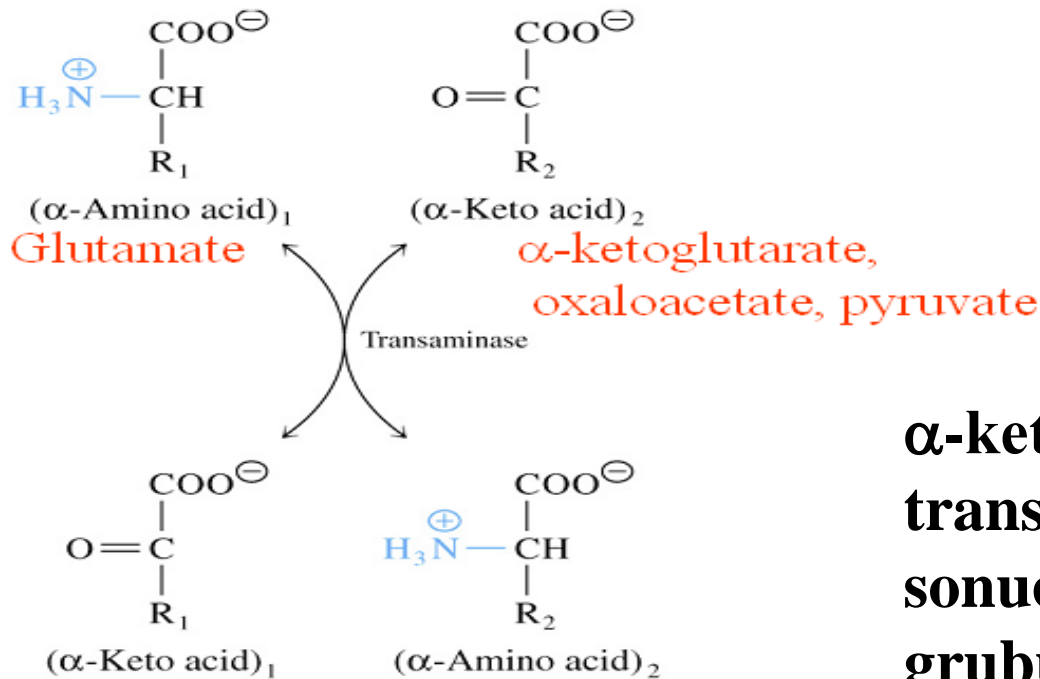
Transaminasyon reaksiyonları

Transaminasyon, bir amino asidin amino grubunun bir keto aside taşınması olayıdır; reversibldir



Alanin, arjinin, asparajin, aspartik asit, sistein, izoleusin, leusin, lizin, fenil Alanin, triptofan, tirozin, ve valin gibi aa.sitin katab.da transaminasyon Reaksiyonu ile a-amino grupları enzimatik olarak alınmaktadır.

Transaminasyon reaksiyonlarının çoğunda reaksiyona giren substrat çiftlerindeki substratlardan biri α -ketoglutarattır.



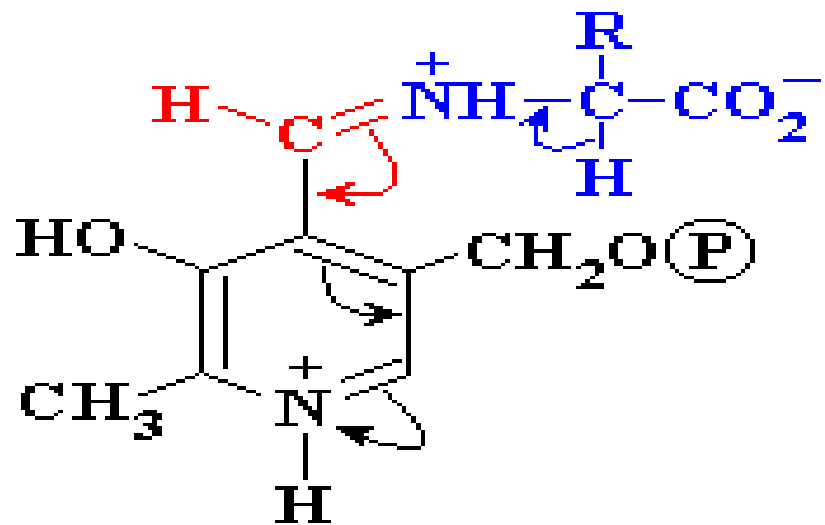
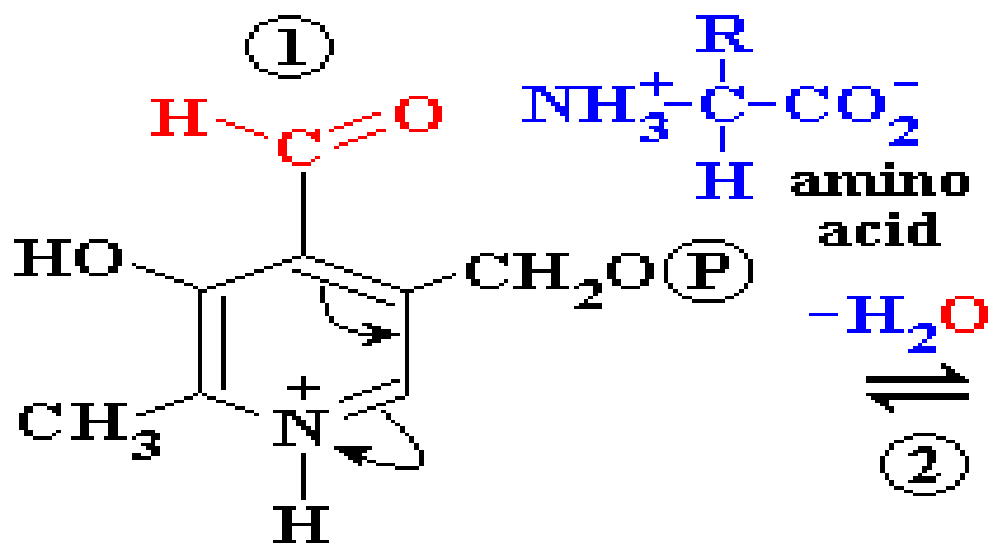
α -ketoglutaratın katıldığı transaminasyon reaksiyonu sonucunda amino asitteki amino grubu uzaklaştırılmaktadır.

Koenzimin amino formu da bir keto asit ile uygun siff bazını oluşturabilir ve amino grubunu bir başka keto asite vererek yeni bir amino asitin oluşumunu sağlar

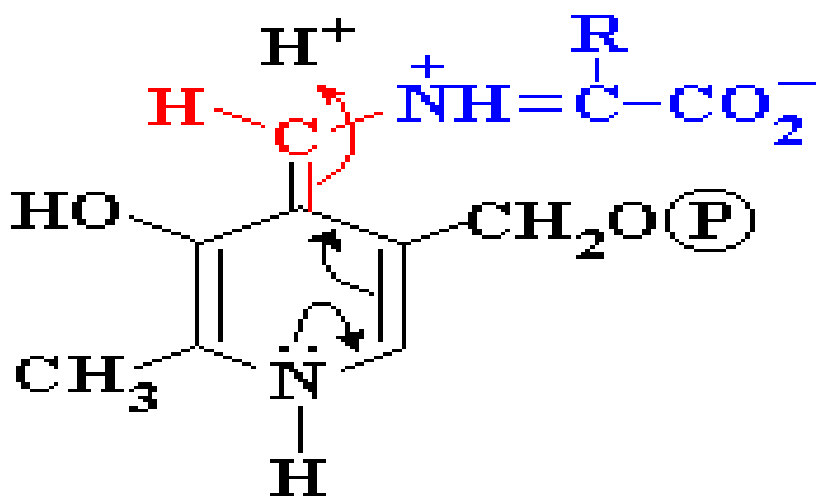
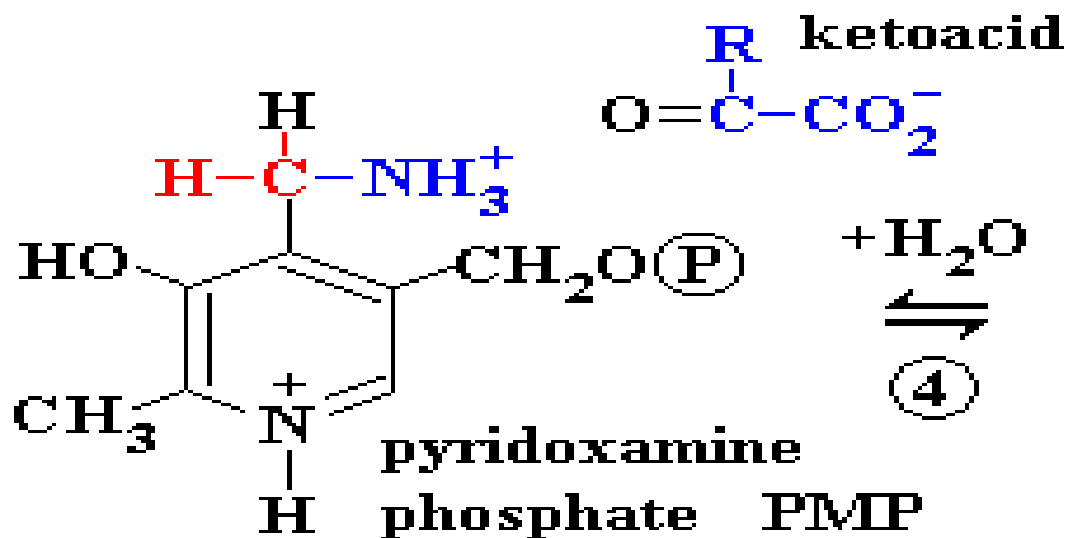
Tansaminasyon olarak tanımlanan bu reaksiyonda bir amino ve bir keto asitten, yeni bir amino ve keto asit sentezlenir.

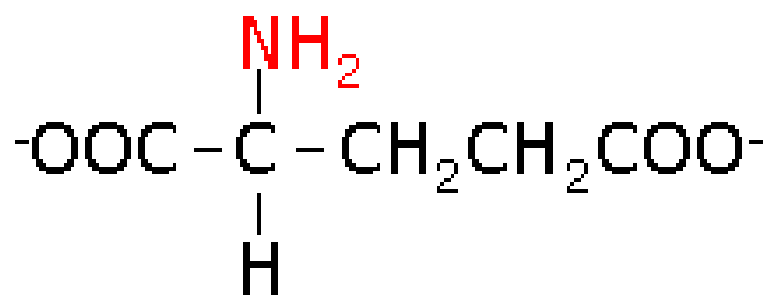
Piridoksal fosfat, transaminazların aktif merkezinde amino grubunu taşıyan bir intermediyer olarak fonksiyon yapmaktadır.

Enzim reaksiyonu katalizlerken geriye dönüşlü olarak aldehit formu olan piridoksal fosfat halinde bir amino grubu alarak piridoksamin fosfata dönüşmekte, daha sonra ise bu amino grubunu α -ketoglutarata veya bir başka α -keto asite vermektedir. Bu reak.da prostetik grup geriye dönüşlü olarak bir α -amino asitten amino grubunu α -ketoglutarate asite taşımaktadır.

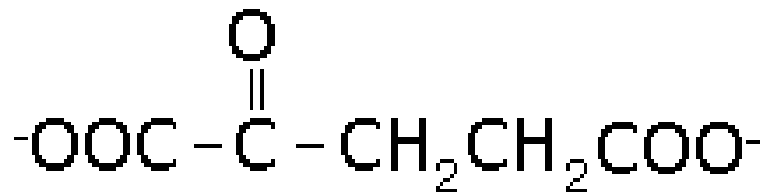


pyridoxal phosphate PLP

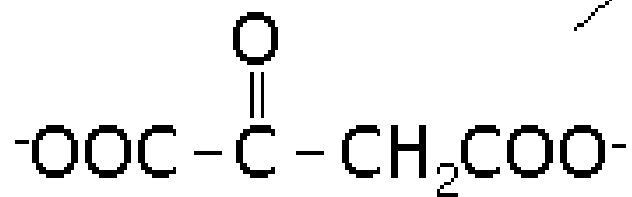




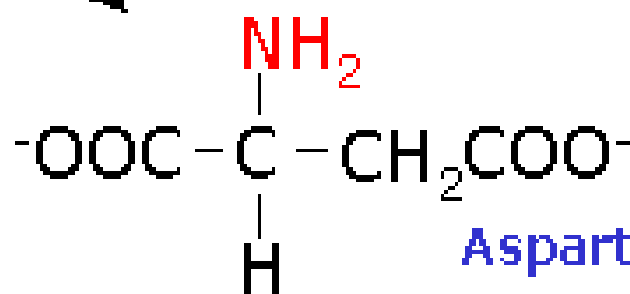
glutamic acid



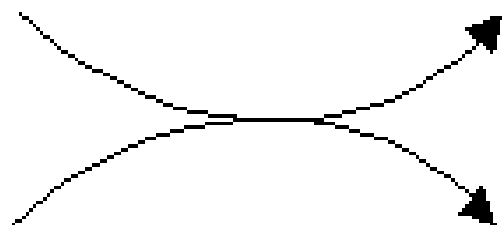
α -ketoglutarate

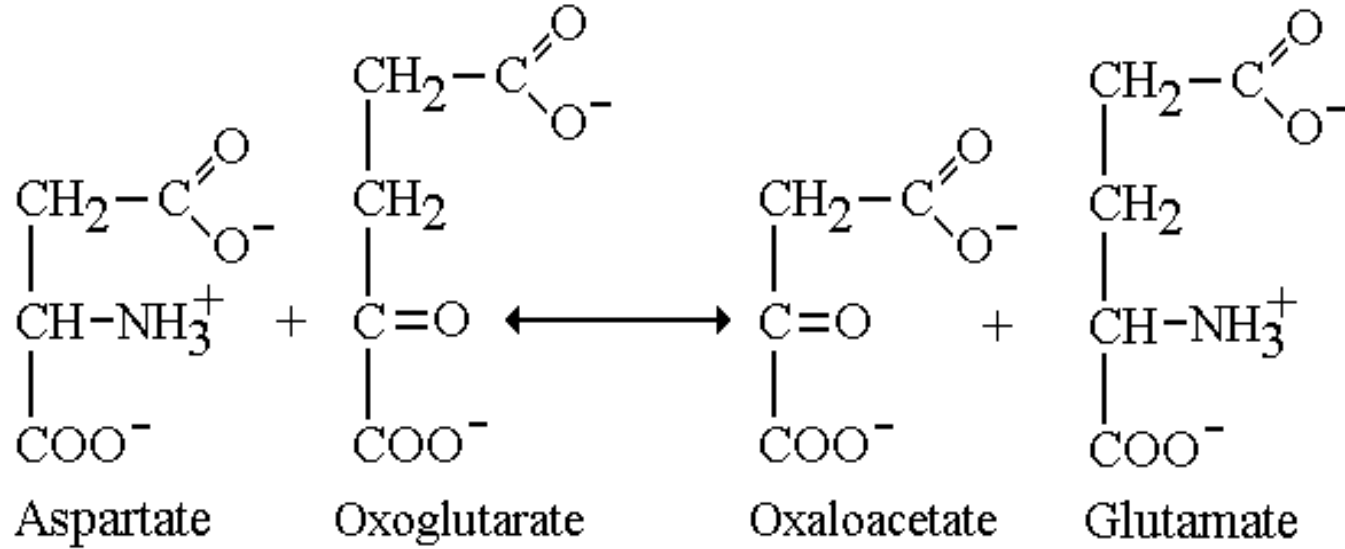


Oxaloacetate



Aspartate

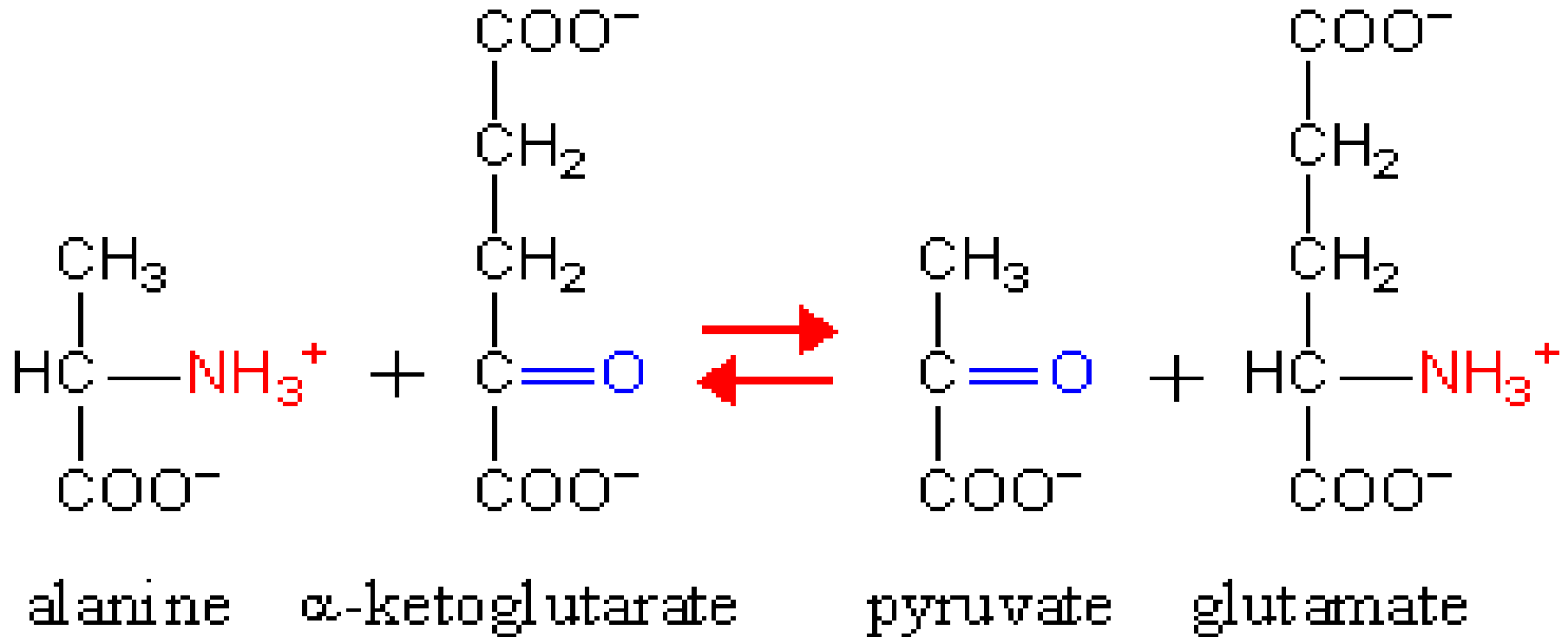




α -amino grubu bir keto asit olan α -ketoglutaratın α - karbonuna transfer edilerek glutamik asit meydana gelir. Geriye α -amino grubu alınan amino asitin α -keto asit analogu kalmaktadır.

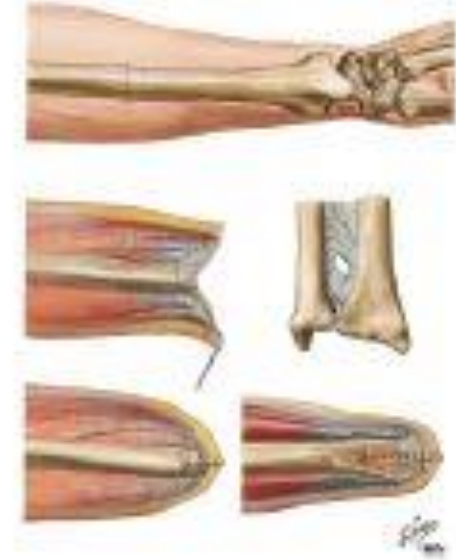
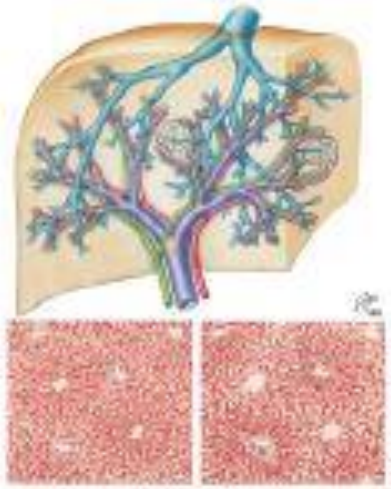
Örn: Aspartik asit α - amino grubunu kaybedecek olursa geriye Oksaloasetik asit kalır

Transaminasyon reaksiyonları, prostetik grubu *piridoksal fosfat (PLP)* olan *transaminazlar (aminotransferazlar)* tarafından katalizlenirler.

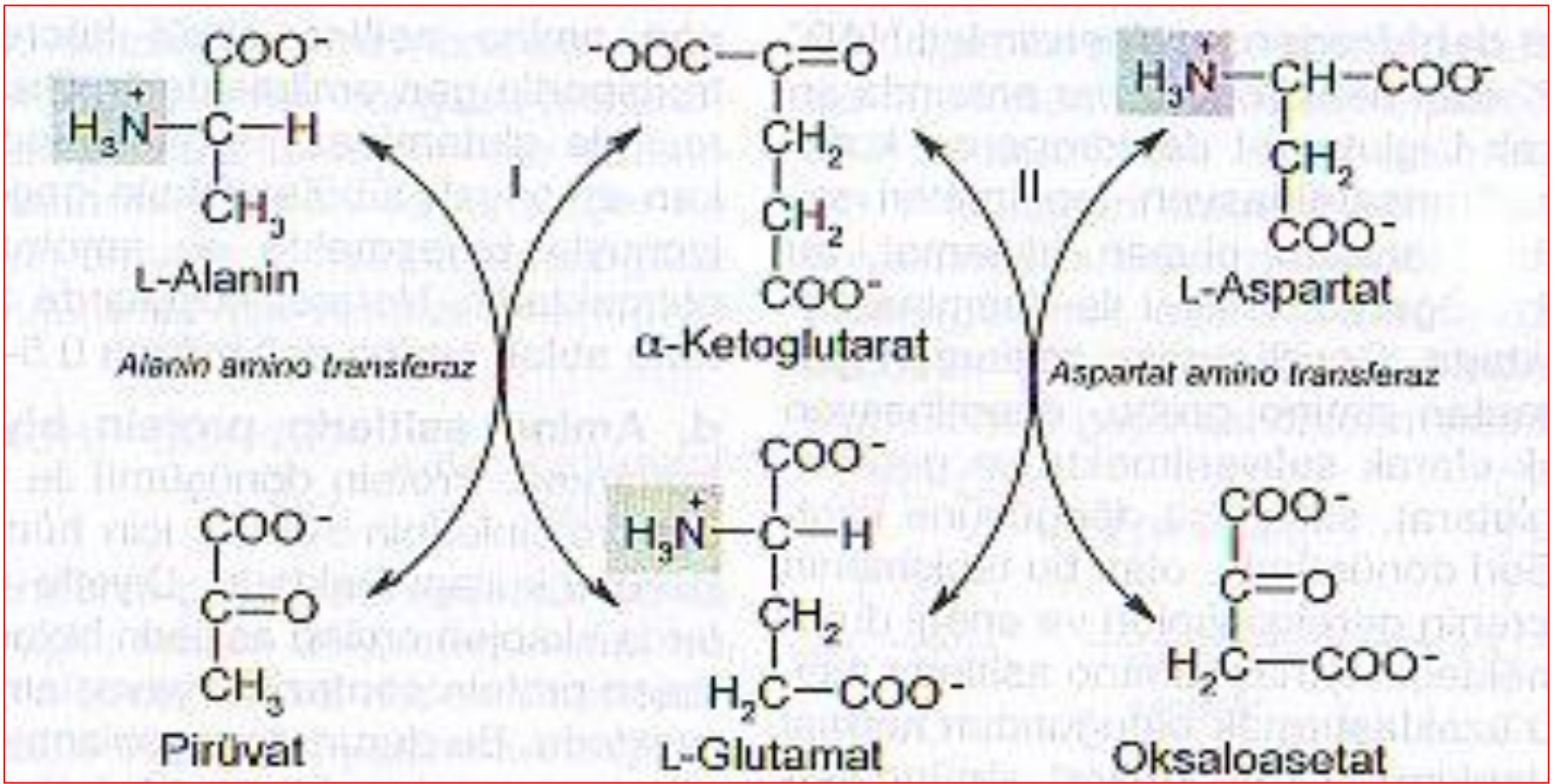


Aminotransferase (Transaminase)

Transaminazlar, hücrenin sitozol ve mitokondri fraksiyonlarında yer alırlar, karaciğer ve kas başta olmak üzere bütün dokularda yaygın olarak bulunurlar



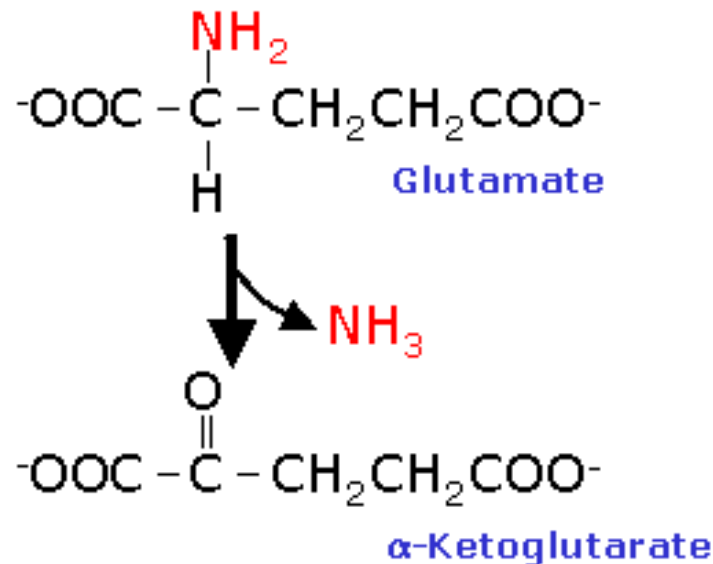
Alanin-pirüvat çiftine spesifik *alanin aminotransferaz* (*ALT,GPT*) ve aspartat-oksalasetat çiftine spesifik *aspartat aminotransferaz* (*AST, GOT*) önemli transaminazlardır; başlıca karaciğer, kas, beyin, böbrek ve testis dokusunda bulunurlar.



AST ve ALT'nin serumdaki aktivitelerinin ölçümü, klinikte ayırıcı tanı açısından önem taşımaktadır. AST enziminin mitokondriyal, ALT enziminin sitozolik kaynaklı doku hasarlarını serumda yansıttığı kabul edilmektedir.

Deaminasyon

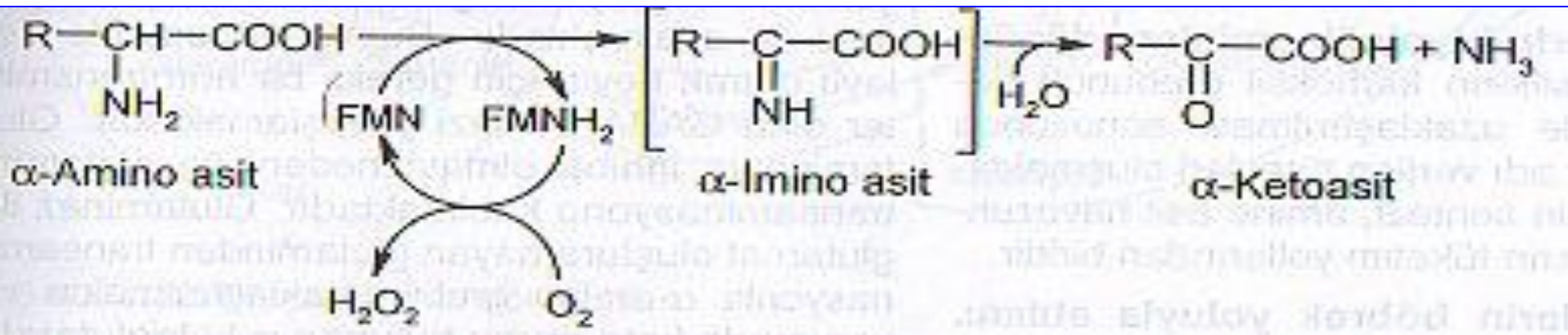
Deaminasyon, bir amino asidin amino grubunun amonyak halinde ayrılması sonucunda α -ketoaside dönüşmesi olayıdır.



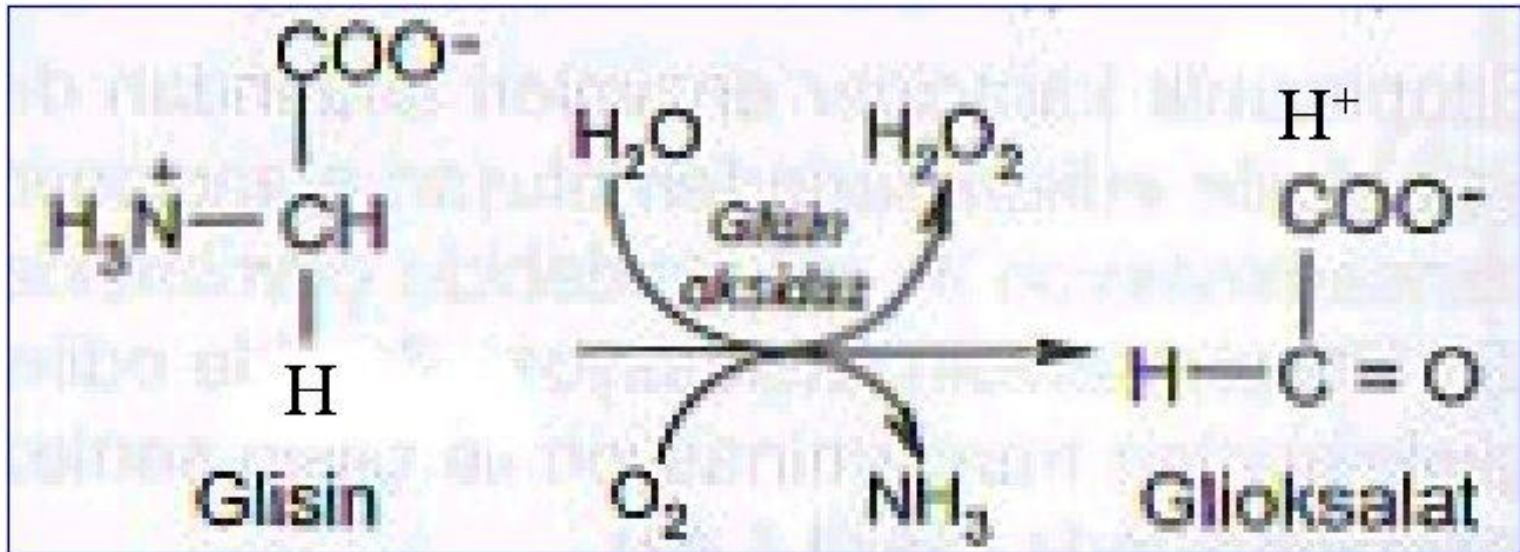
Deaminasyon olayları, **oksidatif ve oksidatif olmayan** olarak iki gruba ayrılır; **başlıca karaciğer ve böbrekte bulunan çeşitli enzim ve koenzimlerin etkisiyle gerçekleşir.**

Oksidatif deaminasyon, L-amino asit oksidazlar ve D-amino asit oksidazlar tarafından katalizlenir.

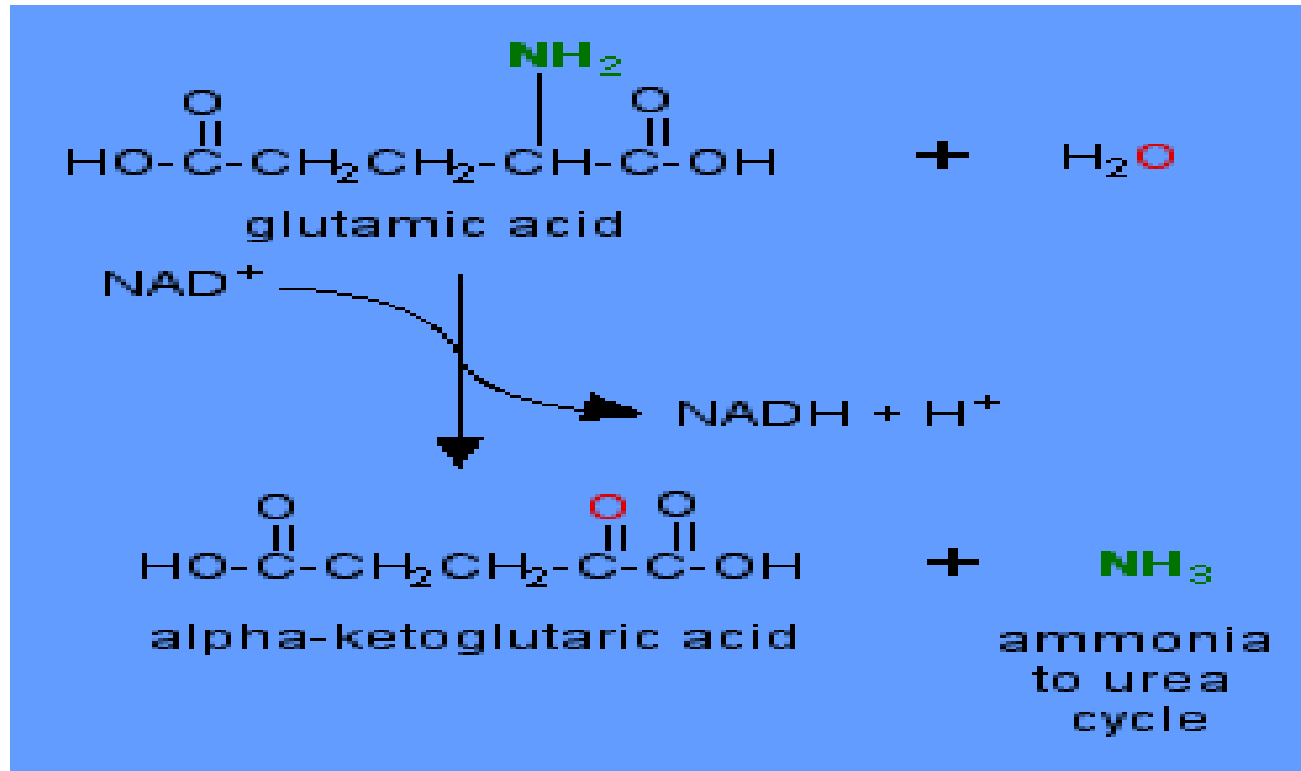
L-amino asit oksidazlar, koenzim olarak FMN kullanır; glisin ile dikarboksilli ve hidroksilli amino asitlere etkili değildir. O₂ bulunan koşullarda bir molekül H₂O katılmasıyla oksidatif deaminasyon gerçekleşir. Ara ürün olarak H₂O₂ oluşması önemlidir.



D-amino asit oksidazlar, koenzim olarak FAD kullanır; D-asparajin ile D-glutamin dışındaki D-amino asitlere ve özellikle glisin üzerine etkilidirler.

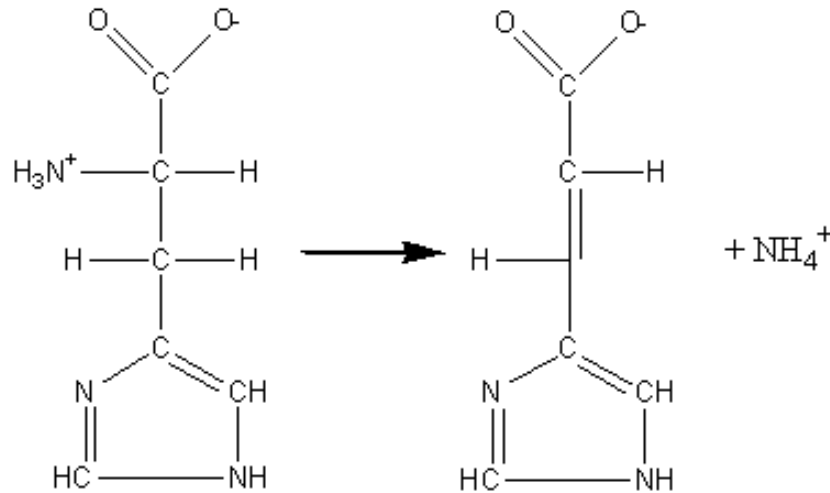


Glutamatın oksidatif deaminasyonu, karaciğer hücreleri ve bütün doku hücrelerinde mitokondriyal bir enzim olan ve koenzim olarak NAD^+ veya NADP^+ gerektiren *glutamat dehidrojenaz* tarafından katalizlenir



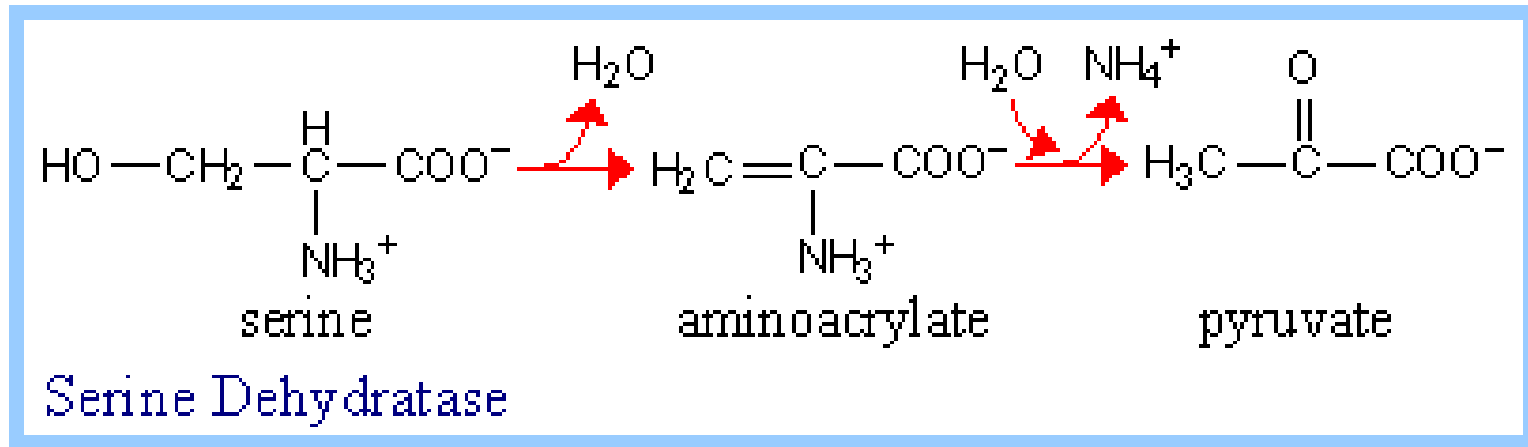
Amino asitlerin oksidatif olmayan deaminasyonu, çeşitli enzimler tarafından gerçekleştirilir.

Histidinin deaminasyonu, *histidin-amonyak liyaz* (*histidaz*), ile katalizlenir ve ürokanat oluşur.



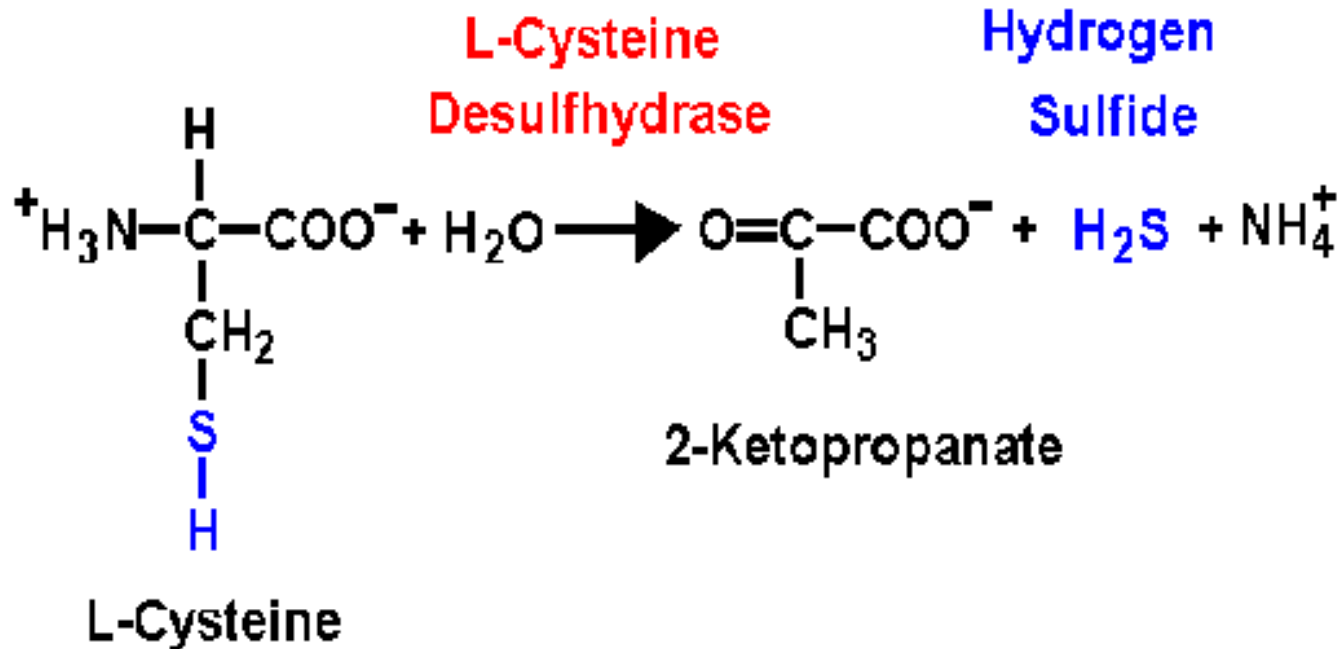
L-histidine → urocanate + ammonia

Dehidratazlar, serin ve treonin gibi hidroksilli amino asitlere etkilidirler, piridoksal fosfat kullanırlar.

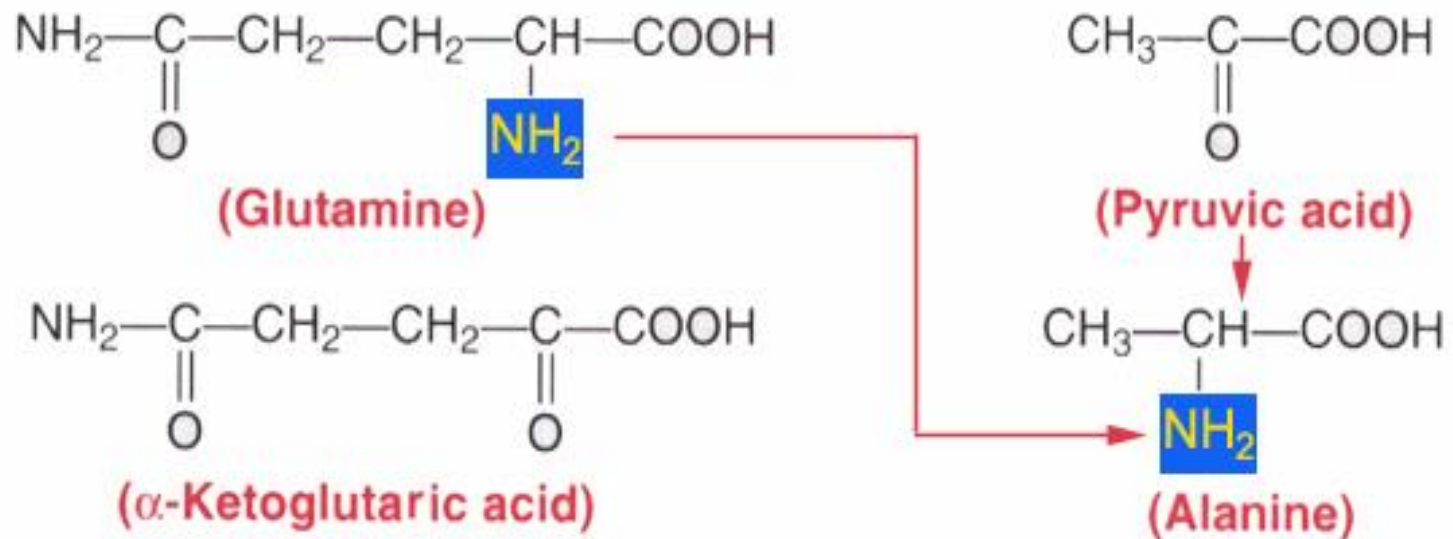


Serin amino asiti bir hidrojenini a-karbonundan ve bir hidroksil grubunu İse B-karbonundan kaybetmekte ve bir amino-akrilat meydana gelmektedir. Stabil olmayan bu bileşik daha sonra bir mol H₂O ile reaksiyona girerek Piruvat ve amonyum iyonu (NH₄⁺) meydana gelmektedir.

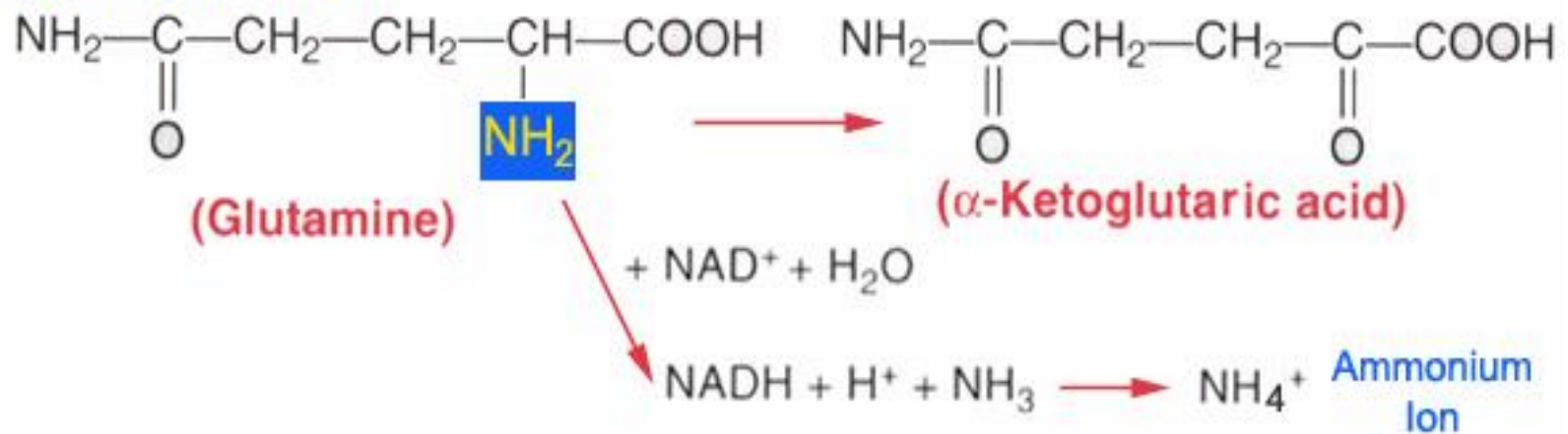
Desülfidrazlar, kükürtlü amino asitlere etkilidirler, piridoksal fosfat kullanırlar; amino grubu ile birlikte kükürtü de molekülden ayırırlar.



Transamination

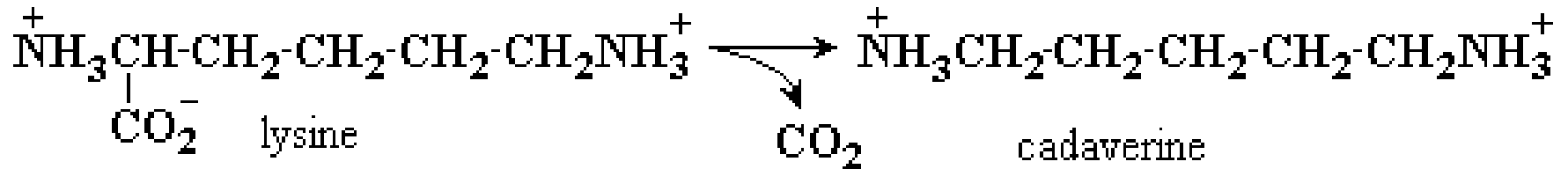


Deamination

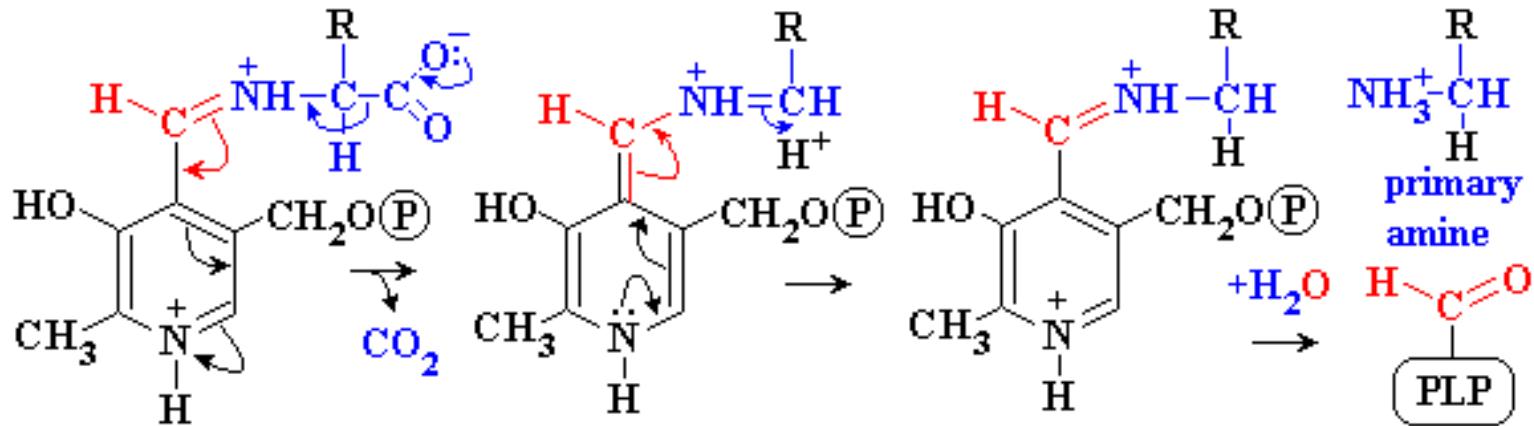


Dekarboksilasyon

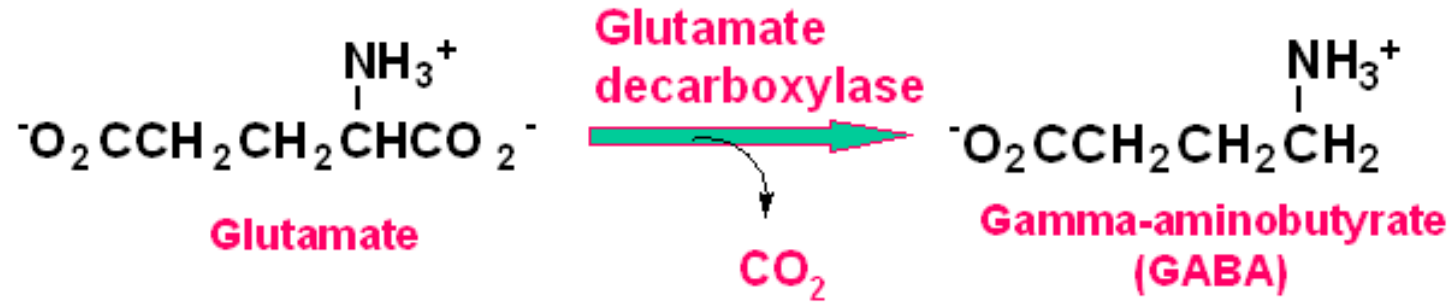
Dekarboksilasyon, amino asidin yapısındaki karboksil grubunun CO_2 halinde ayrılması olayıdır.



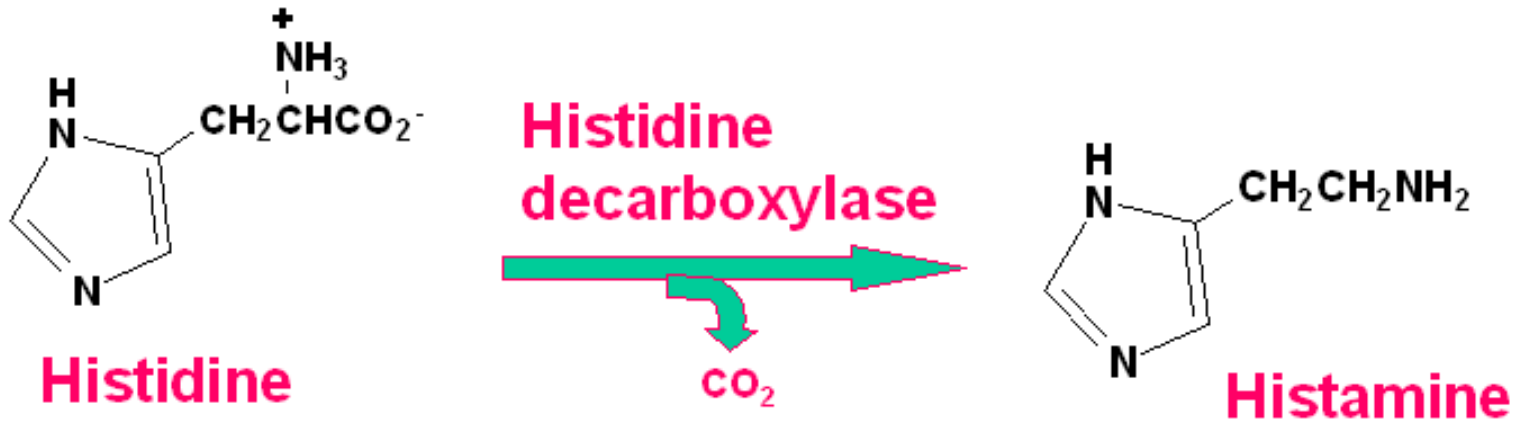
Amino asitlerin dekarboksilasyonu, koenzimi **piridoksal fosfat (PLP)** olan *amino asit dekarboksilazlar* tarafından katalizlenir ve sonuçta hücrelerde önemli etkileri olan **biyojen aminler** oluşur.



Amino Asit	Amin	Önemi
Aspartik asit	B-alanin	Coenzim A'nın yapıtaşı
Glutamik asit	GABA	MSS de mediatör madde
Ornitin	Putreskin	Poliaminlerin ön madd.
Lizin	Kadaverin	Brs.ta m.org.ların ürün
Arjinin	Agmatin	Brs.ta m.org.ların ürün
Sistein	Sisteamin	Coenzim A'nın yapıtaşı
Metiyonin	S-adenozil metiyonin	Poliamin biyos.propilamin veric.
Serin	Etanolamin	Fosfolipid biyosentezi
Histidin	Histamin	Doku hormonu
Tirozin	Tiramin	Brs.ta m.org.ların ürün
Triptofan	Triptamin	Brs.ta m.org.bakteri ürün
S-hidroksitriptofan	S-hidroksitriptamin	Doku hormonu
3-4hidroksi fenilalanin	Dopamin	MSS de mediatör madde



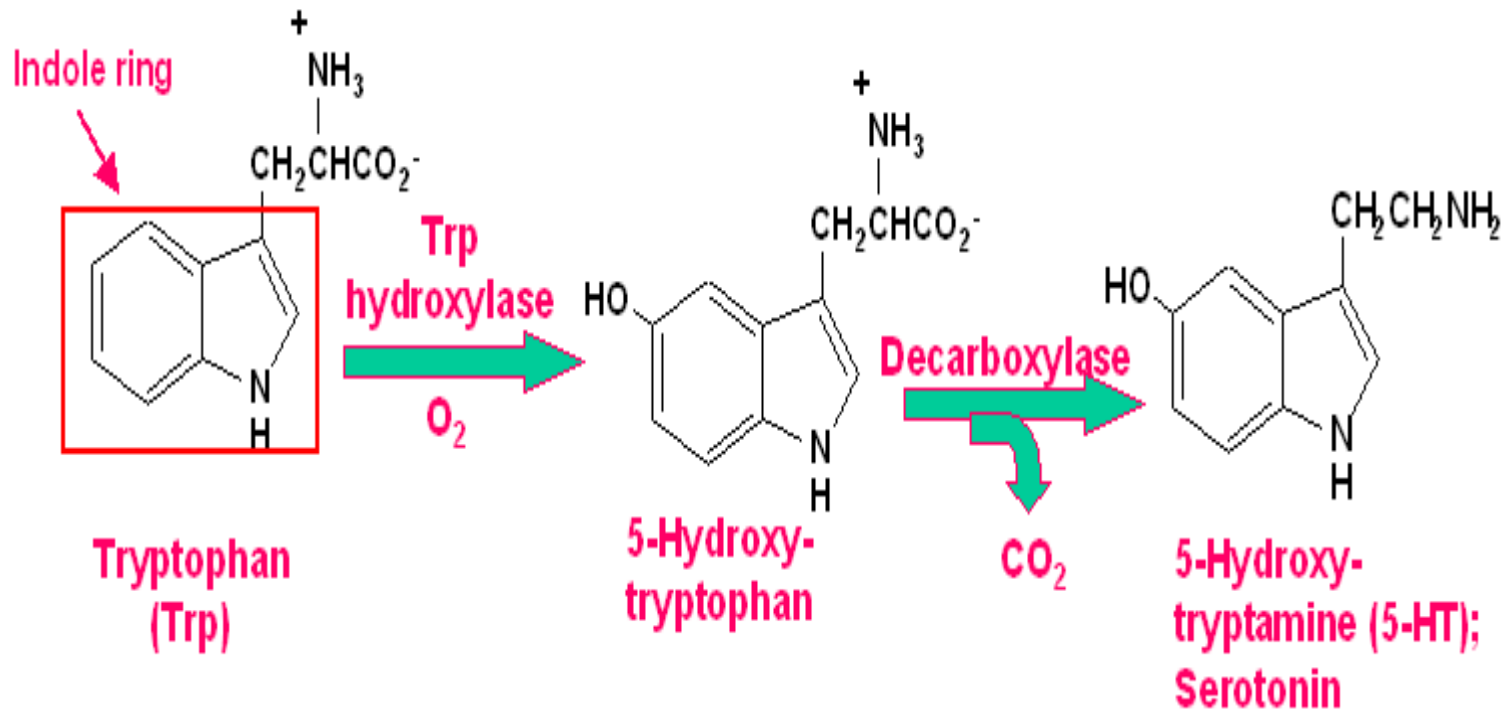
GABA, önemli bir inhibitör nörotransmitterdir. Benzodiazepinler gibi ilaçlar, GABA'nın etkilerini arttırırlar; epilepsi tedavisi için kullanılırlar.

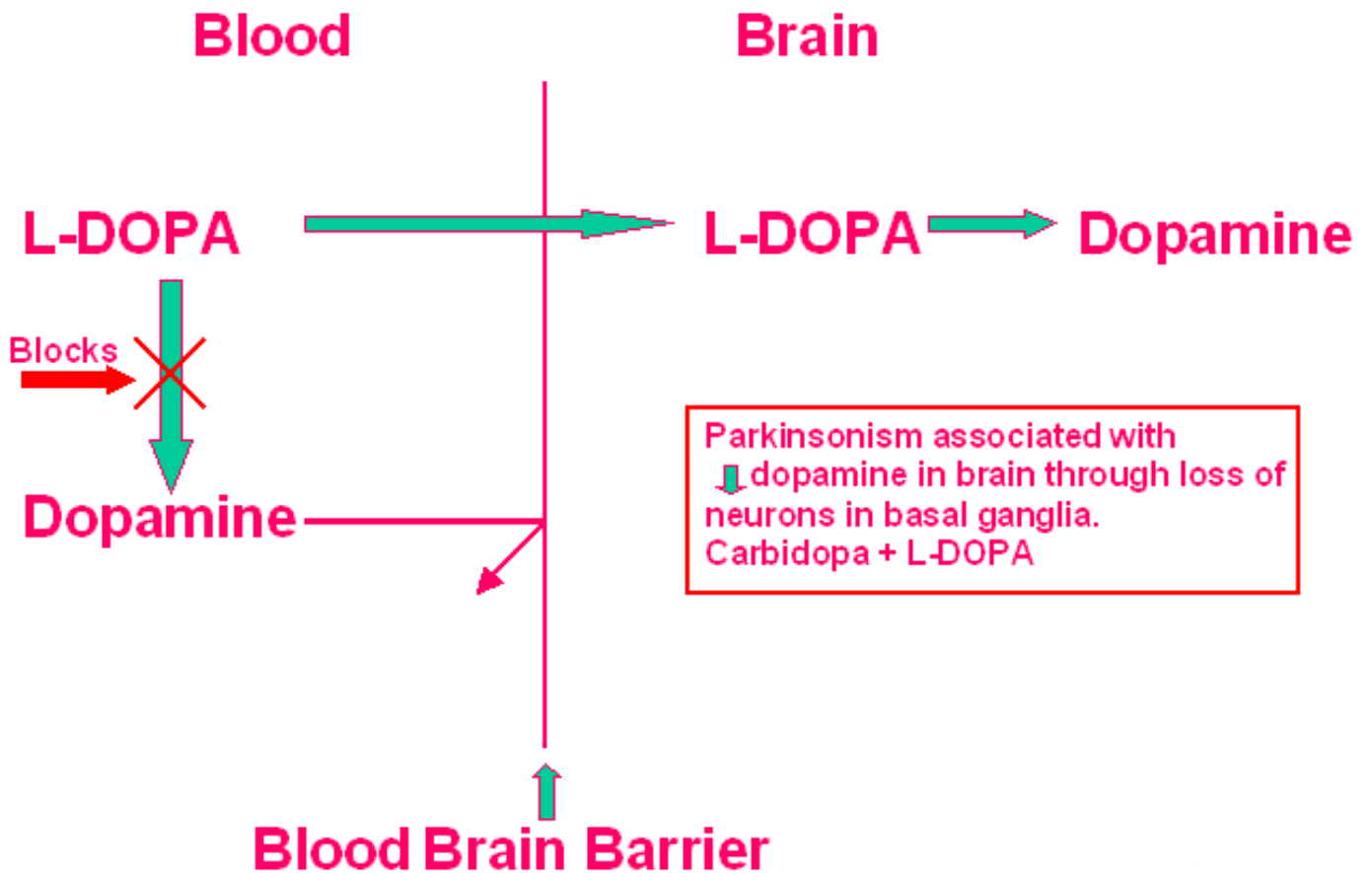
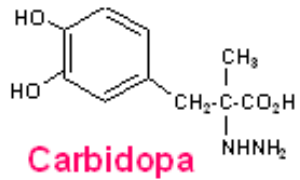


Histamin, mast hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır.

H_1 reseptörler vasıtasıyla vazodilatasyon ve bronkokonstriksiyon allerjik reaksiyonlarına neden olur.

H_2 reseptörler vasıtasıyla gastrik asit sekresyonunu uyarır.





Aminlerin amino grubunun 1 ya da 2 tane olmasına göre yıkılım monoamin ya da diamin oksidazlar tarafından gerçekleştirilir. Bu enzimler sayesinde aminler \longrightarrow iminlere dehidre edilirler ve iminlerin \rightarrow aldehidler ve amonyak açığa çıkar. Açığa çıkan aldehidler de karbonik asitlere dehidrojenizasyon ve bunu izleyen Beta-oksidasyonla metabolize edilmeye devam ederler.

Amonyak

Metabolizması

Pro- ve ökaryot hücrelerinde amonyak öncelikle amino asit sentezi olmak üzere (özellikle glutamin, aspartik asit ve lizin üzerinden), porfirinler, purinler, primidinler, keratin ve amino şekerler gibi azot içeren diğer maddelerin sentezinde kullanılırlar.

Memelilerde çoğunlukla amino asit yıkılımından köken almakla birlikte, purin ve pirimidinlerin metabolizmalarında da oluşabilen serbest amonyak, vücuttaki biyosentez olaylarında tekrar kullanılabilir.

Kullanılmayan kısmı ise insanlarda %90-95 üreye çevrilerek, küçük bir kısmı ise (%5-10) serbest amonyak halinde idrarla atılır.

Amonyayın toksisitesi

Amonyak esansiyel bir madde olmasına karşın insan ve hayvanlarda çok düşük serbest amonyak düzeyleri bile ağır serebral bozukluklara yol açar.

Toksisite bulguları:

Ellerde titremeler

Konuşmanın zayıflaması

Görme bozuklukları

Ağır durumlarda koma ve ölüm

Kanın Amonyak İçeriği

Yüksek bir amonyak içeriđine sahip portal kan hariç kandaki amonyak içeriği çok düşüktür.

Kandaki yüksek amonyak konsantrasyonu da gıdalarla alınan amino asitlerden ve mide bağırsak kanalı sekretleriyle bağırsaklara ulaşan ürenin mikroorganizmalar tarafından parçalanmasından köken alır.

Üre, üreaz tarafından amonyak ve CO₂'e parçalandığından gaitada üre bulunmaz. Üreaz içeren bakterilerde midede, bağırsaklarda ve özellikle de kolonda bulunurlar ve toplam vücutta üretilen ürenin %20'lik kısmını parçalarlar. Emilen amonyak karaciğer tarafından süratle portal kandan alınır ve karaciğer venalarında ve tüm kanda amonyak çok azdır. Bu nedenle karaciğer, özellikle çok hassas olan beyin olmak üzere organizmayı amonyak zehirlenmesinden korur. Sistemik dolaşımında amonyağın büyük kısmı beyin, kas ve böbreklerdeki amino asit met. dan köken alır.

Amonyanın bağlanması

Glutamik dehidrojenaz ve Glutamin sentetaz

Glutamik asit dehidrojenaz tarafından katalizlenen reaksiyonda önce Alfa-keto glutarik asite NH_3 bağlanır ve alfa-imino glutarik asit oluşur. alfa- imino glutarik asit de $\text{NADH}+\text{H}'$ ın kofaktörlüğünde hidrojenizasyonla alfa-amino glutarik asit (L-Glutamik asit)'e dönüştürülür.

Glutamik asite de glutamin sentetaz enzimi tarafından enerji kullanımı altında bir mol NH_3 daha bağlanır ve glutamin oluşturulur.

Glutamik asit dehidrojenaz enzimi en yüksek konsantrasyonda karaciğer mitokondriumlarında bulunduğundan, enzim serum konsantrasyonları karaciğer hücrelerindeki parçalanmanın indikatörü olarak kullanılır.

Glutamin sentetaz tüm dokularda bulunmuştur.

Amino asitlerin amino gruplarının metabolizması

Glutamik Asit aşağıdaki nedenlerden dolayı amino asit metabolizmasında anahtar bir pozisyona sahiptir:

1-alfa-ketoglutarik asite serbest amonyak bağlanarak glutamik asit oluşturulabilir.

2- Glutamik asitin amino grubunun, reversibl bir transaminasyonla pirüvik asite aktarılmasıyla oluşan alanin plazmada amino grubu taşıyıcısı olarak rol oynar.

3- Glutamik asitin amino grubu reversibl bir transaminasyonla bir keto asit olan oksalasetik asit üzerine taşınabilir ve aspartik asit oluşturulur. Aspartik asit üzerindeki amino grubu da başta üre oluşumu olmak üzere biyosentezde kullanılabilir.

4- Glutamik asite 1 mol NH_3 bağlanması ile glutamin oluşturulur ve glutaminde biyosentezlerde amino grubu vericisi olarak rol oynaması yanı sıra perifer dokularda açığa çıkan NH_3 'in kanda taşınmasına aracılık eder ve kanda azot taşınmasını etkiler.

5- fazla amonyak dezaminasyonla glutamik asitten koparılır ve üre sentezinde kullanılır.

Amino gruplarının taşınması
transaminasyon-aspartik asit siklusu

Transaminasyon

- Aminotransferazlar ya da transaminazlar tarafından katalizlenir.
- Bir amino asitle bir keto asitin katıldığı bir reaksiyondur.

Transaminazlar

Kendilerine özgü aminotransferazlar tarafından amino grupları alfa-ketoasitler olan alfa-ketoglutarik ya da piruvik asit üzerine taşınarak glutamik asit ya da alanin sentezlenir.

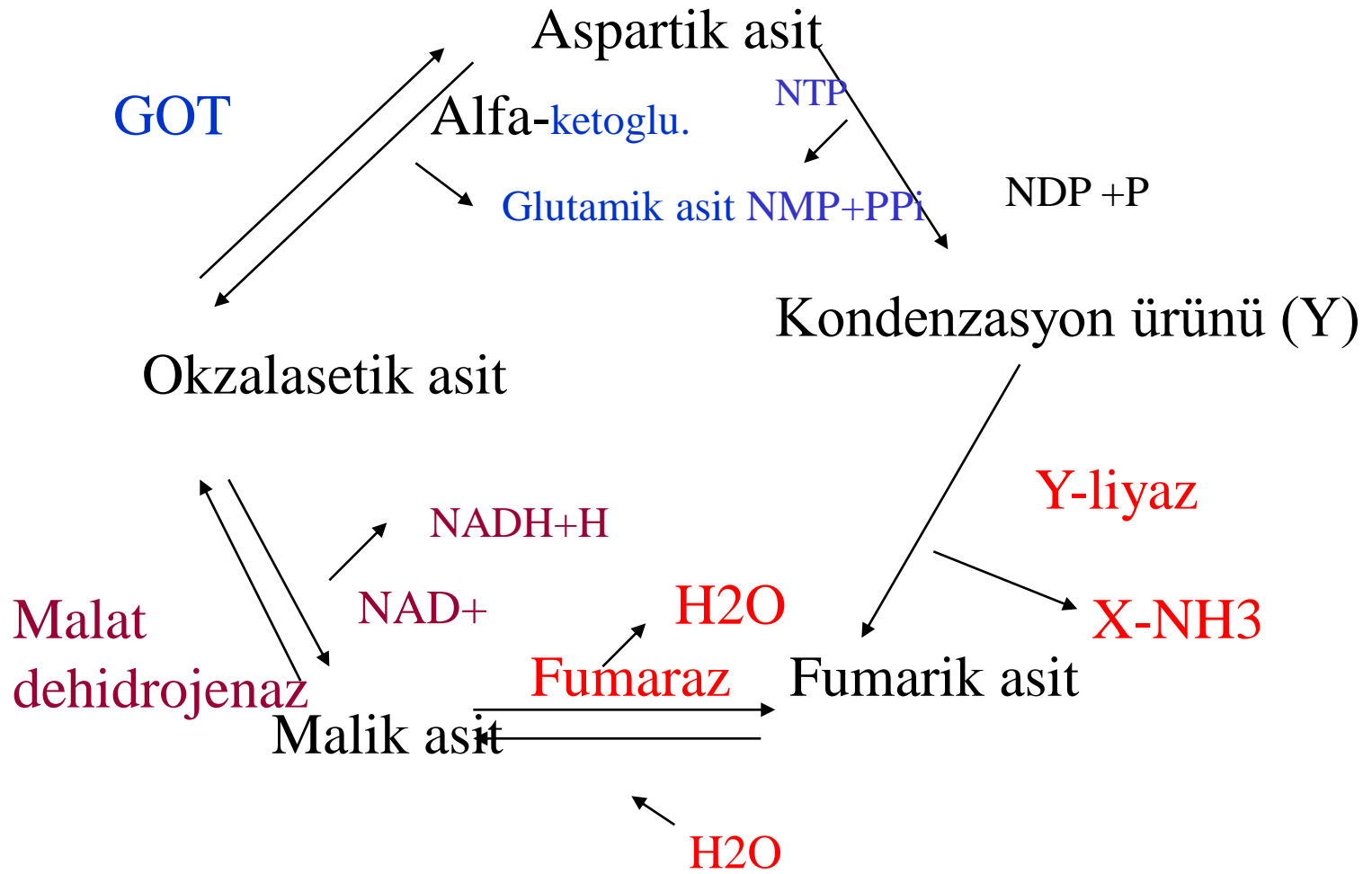
Karaciğer, miyokard ve beyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) tarafından alaninin ya da aspartik asitin amino grupları alfa- keto glutarik üzerine taşınarak glutamik asit sentezlenir.

Geri dönüşümlü bu reaksiyonla glutamil asit üzerindeki amino grubu pirüvik ve okzalasetik asit üzerine alanin ve aspartik asit de sentezlenebilir.

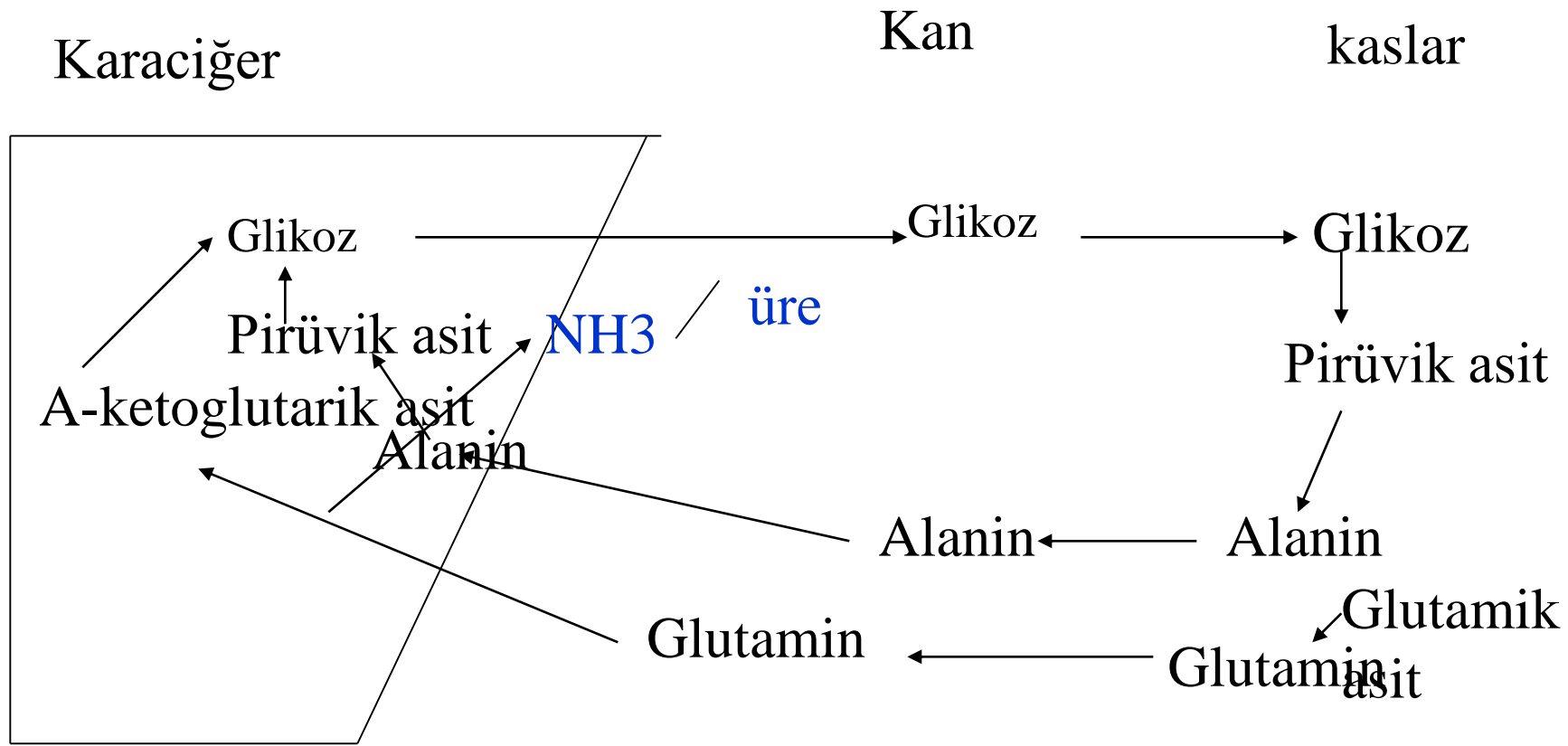
L-aspartik asit + alfa-ketoglutarik asit → Oksalasetik asit + L-glutamik asit

L-alanin + alfa-ketoglutarik asit → Pirüvik asit + glutamik asit

AST ve ALT enzimleri karaciğer ve kalp kasındaki bozukluklarda parçalanmış hücrelerden kana geçerler ve kan düzeylerinde yükselmelere yol açarlar. Bu nedenle her iki enzimin plazma düzeyleri, karaciğer ve kalp kasındaki bozuklukların teşhisinde önemli kriterleri oluştururlar.



Aspartik asit siklusu



Glikoz-alanin siklusu. Kaslar tarafından alınan glikoz pirüvik asite dönüştürülür. Transaminasyon sayesinde kovalent bağlı amino grubu Pirüvik asit üzerine alınır ve Alanin sentezlenir. Sentezlenen alanin Kasları terkeder, kana geçer ve kandan karaciğere alınır. Alanin üzerindeki amino grubu a-ketoglutarik asite verilerek, pirüvik asit üzerinden tekrar glikoz sentezlenir.

Üre sentezinin gelişimi

Amino asitlerden kopartılan ve bir zehir olan amonyak tekrar azot içeren bileşiklerin sentezinde kullanılmayacaksa, enerji gerektiren bir olayla zehirsiz hale dönüştürülür.

Metabolik artıklarını sürekli olarak yaşadıkları ortamlara bırakabilen suda yaşayan hayvanların çoğunluğunda üre sentezi zorunlu değildir. Çünkü vücutlarında amonyak birikmesi meydana gelmez. Bu tür hayvanlar direkt olarak amonyak atarlar ve bu tür canlılara **ammonolitik canlılar** adı verilir.

Karada yaşayan hayvanlarda ise sürekli olarak amonyak atılması şansı yoktur. Bu nedenle amfibialar amonyağı üreye dönüştürürler ve atılım ürününü üre oluşturur ve bu nedenle **rolitik canlılar** adını alırlar.

Su alımları sınırlı olan sürüngenler ve kuşlarda amino asit katabolizması son ürünü olan amonyak ürik asit halinde vücuttan atılır ve bu tür canlılara **rikolitik canlılar** adı verilir.

Üre sentezi basamakları

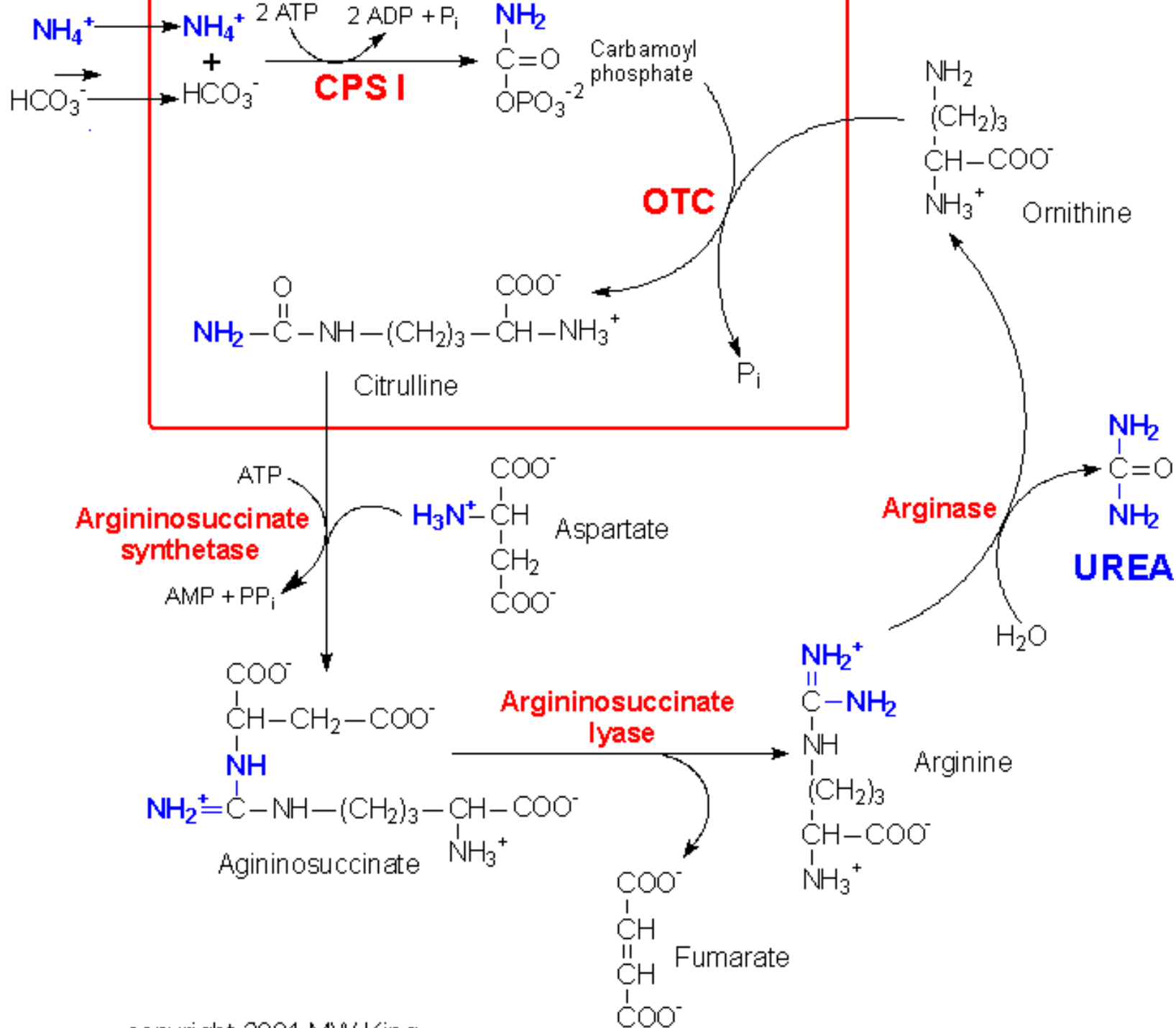
Amacı: Fazlalık olarak ortaya çıkan amonyağın zehirsiz hale getirilmesidir. Bu amaçla karaciğer hücrelerinde 1 mol serbest amonyak, 1 mol bikarbonat ve bir mol aspartik asitin amino grubu azotu çok basamaklı bir siklusla birleştirilir ve üre sentezlenir

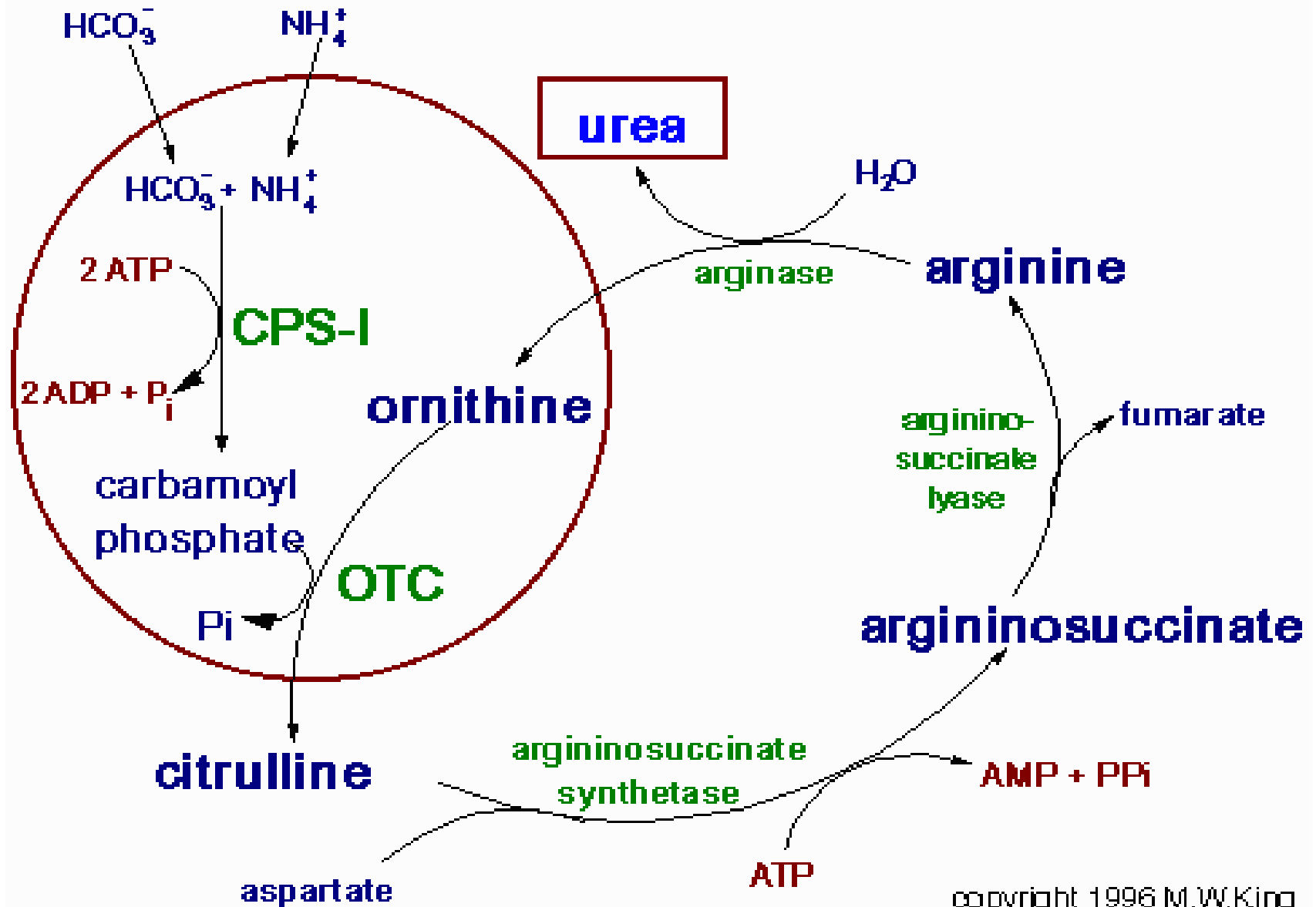
- Üre sentezi mitokondriyumda başlar.
- Karbomil fosfat sentetaz enzimi iki mol ATP kullanımını altında bikarbonat ve amonyaktan karbomil fosfatı sentezler.
- karbomil fosfat sentezinde kullanılan ATP molekülünden birisi bikarbonatın aktivasyonunda, diğeri ise aktive edilmiş CO₂ ve amonyak arasında kovalent bağın kurulmasında kullanılır.

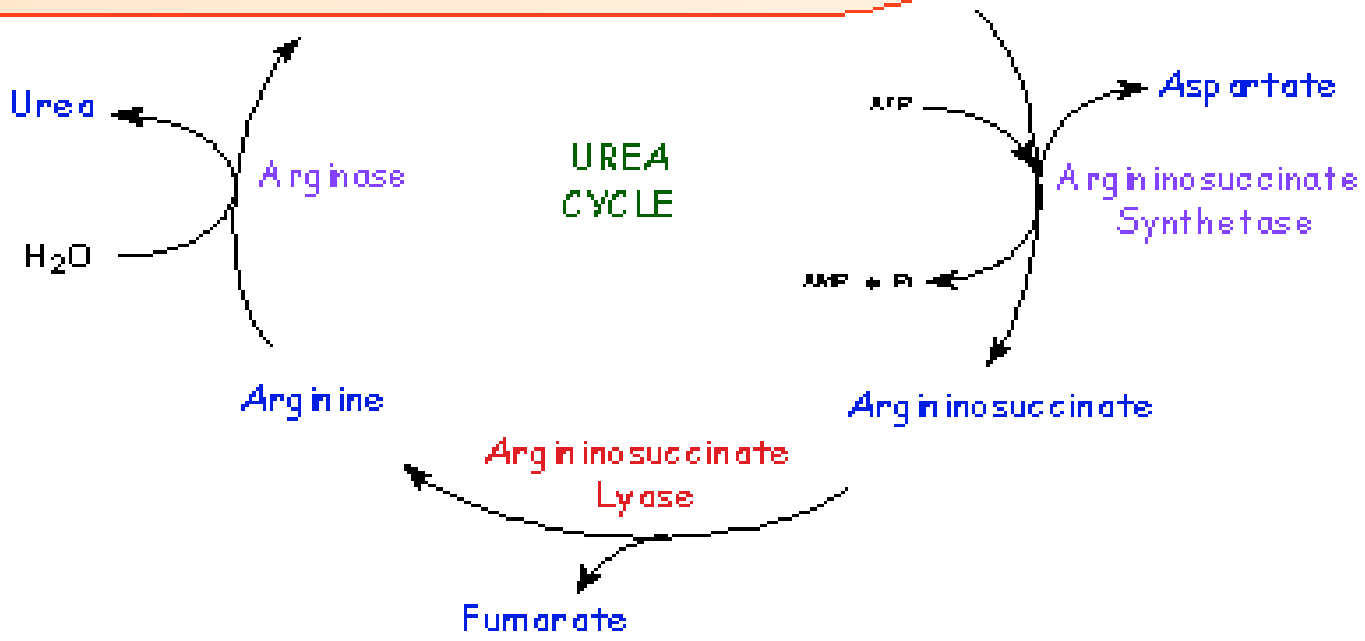
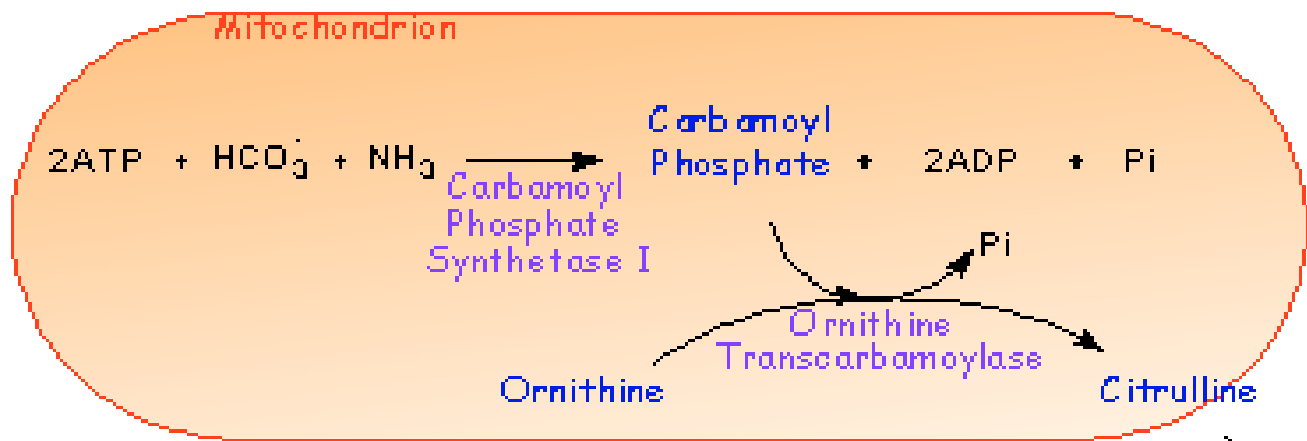
Bu reaksiyonda kofaktör olarak N-asetil glutamik asit kullanılır.

Karbomil fosfat senteziyle de karbon iskeleti metabolizması son ürünü olan 1 mol CO₂ ile azot metabolizması son ürünü olan 1 mol amonyak bağlanmış olur.

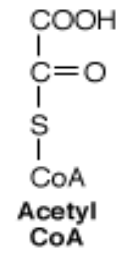
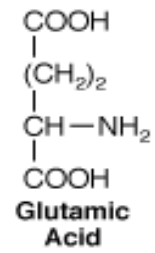




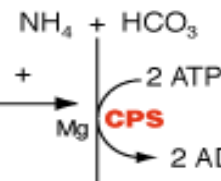
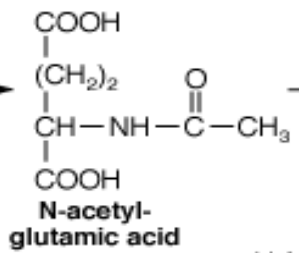




N-Acetylglutamate synthetase
(EC 2.3.1.1; MIM 237310)



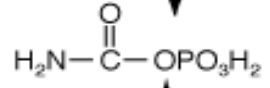
NAGS



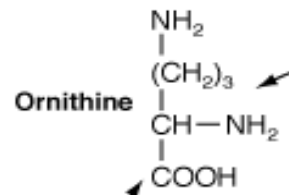
Carbamoylphosphate synthase
(EC 6.3.4.16; MIM 237300)

CPS

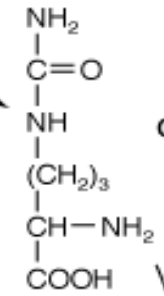
Carbamyl phosphate



OTC - ornithine transcarbamylase
(EC 2.1.3.3; MIM 311250)



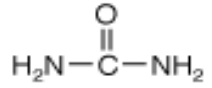
OTC



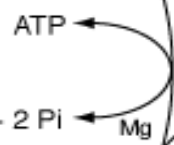
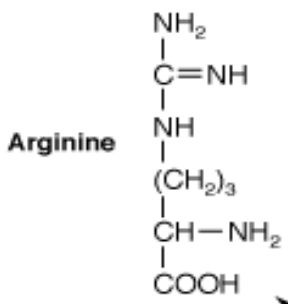
Citrulline

Arginase
(EC 3.5.3.1; MIM 207800)

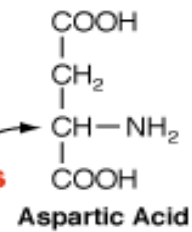
Arginase



Urea



AS



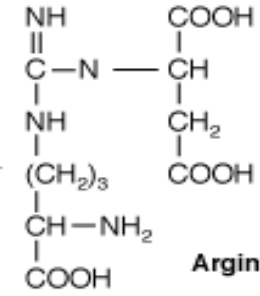
Aspartic Acid

Argininosuccinate Lyase
(EC 4.3.2.1; MIM 207900)

AL

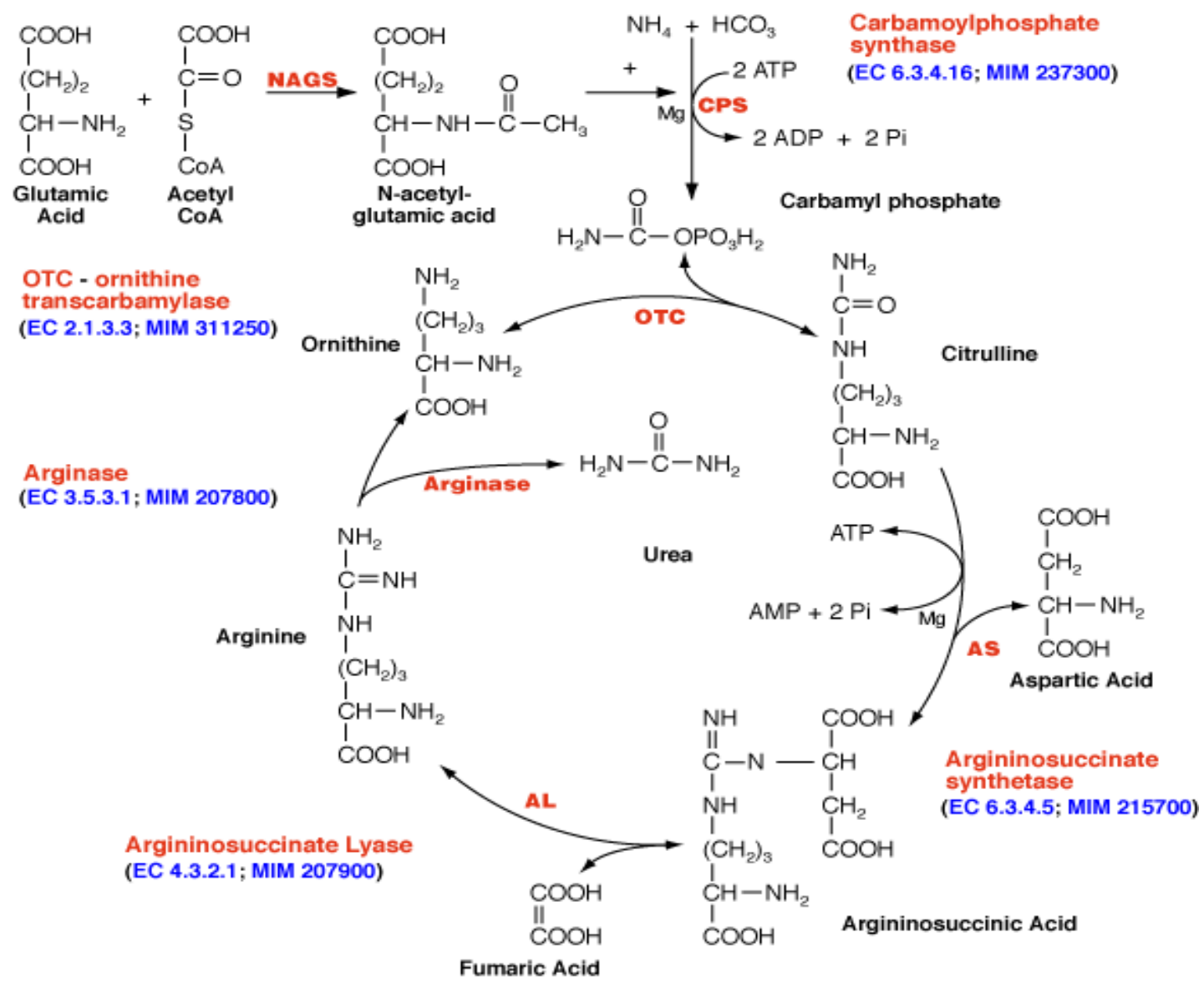


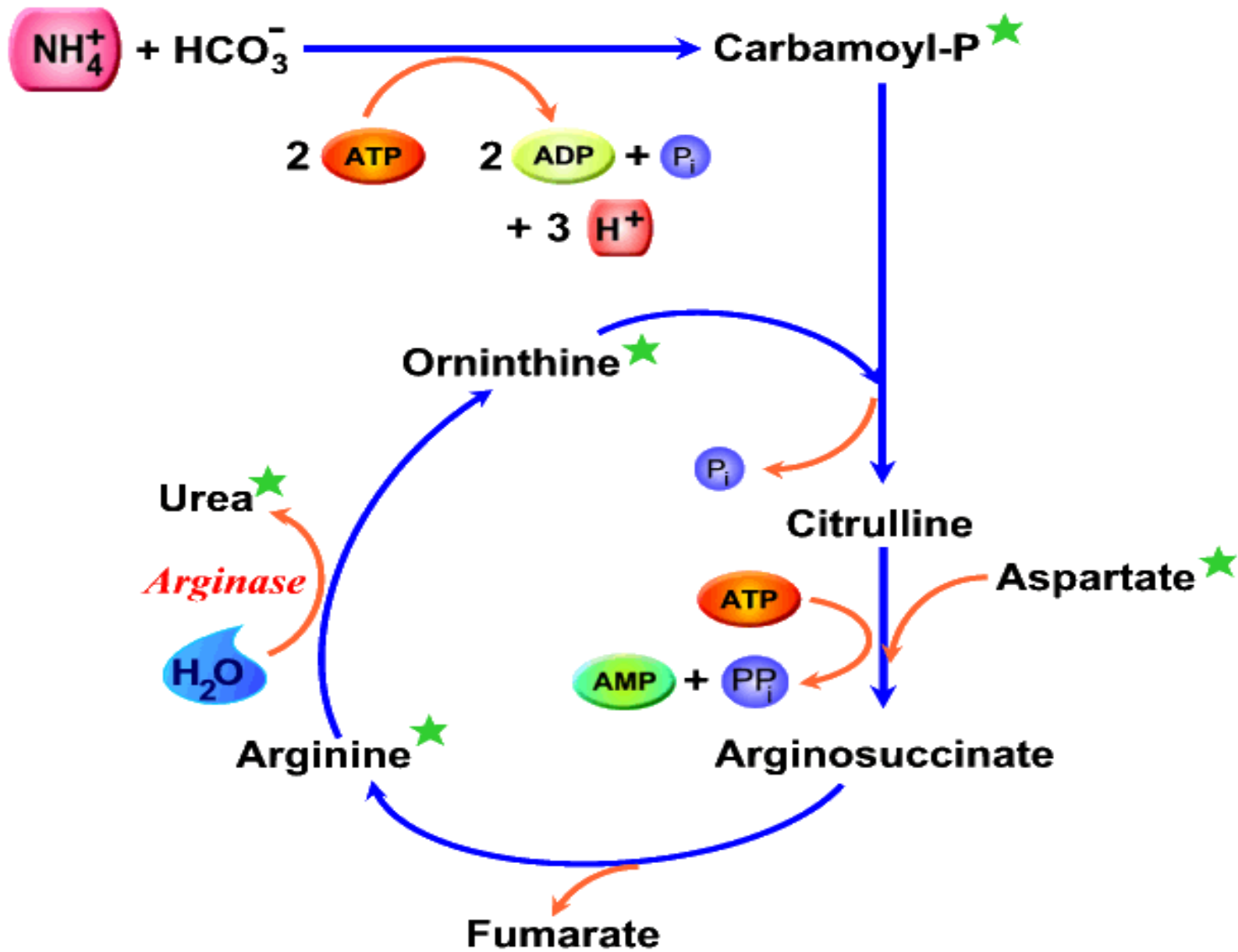
Fumaric Acid



Argininosuccinic Acid

Argininosuccinate synthetase
(EC 6.3.4.5; MIM 215700)





Amonyanın zehirsiz hale getirilmesinin intrahepatik koordinasyonu

Amonyanın zehirsiz hale getirilmesini sağlayan ure siklusu ve glutamin sentetaz reaksiyonları karaciğerin fonksiyonel ünitelerini oluşturan asinoslarda farklı şekillerde yerleşmişlerdir. Üre biyosentezi sinozoidlerin giriş kısmındaki periportal hepatositlerde gerçekleşirken, glutamin sentetaz sinozoidlerin çıkış kısmında lokalize olmuş küçük bir perivenöz hücre popülasyonunda lokalize olmuştur.

Karbamil fosfat sentetazın affinitesi glutamin sentetazdan düşük olduğundan, portal kanla gelen amonyağın normalde %70'i periportal üre sentezi, geri kalan %30'luk kısmı ise perivenöz glutamin sentezi ile zehirsiz hale getirilir. Bu sayede üre sentezi ile fiks edilmeyen amonyum iyonları sistemik dolaşıma ulaşmadan glutamine bağlanarak yok edilirler.

Glutaminaz reaksiyonunun önemi

Üre siklusunun yetersizlikleri glutamin koordinasyonluğu ile düzeltilir. Glutaminden amonyum iyonlarını koparan bu enzim, periportal hepatositlerin mitokondriyumlarında karbamil fosfat sentetaz ile birlikte lokalize olmuştur.

Glutaminaz sayesinde üre siklusunun ilk enzimi olan karbamil fosfat sentetaza daha fazla amonyum iyonları sağlanmasıyla üre siklusu hızlandırılır.

Perivenöz karaciğer hücrelerinde oluşan glutamin periportal hepatositlere diffüze olabildiğinden, portal kan ile gelen amonyum iyonlarının üreye dönüşümünün garantilendiği interselüler bir glutamin siklusu ortaya çıkar.

Amino Asit Metabolizması

Hayvansal hücrelerde sentezlenemeyen, sadece mikroorganizmalar ve bitkiler tarafından sentezlenen amino asitlere **esansiyel amino asitler** denir.

AMINO ACIDS

NON-ESSENTIAL	ESSENTIAL
Alanine	Arginine
Asparagine	Histidine
Aspartate	Isoleucine
Cysteine	Leucine
Glutamate	Lysine
Glutamine	Methionine
Glycine	Phenylalanine
Proline	Threonine
Serine	Tryptophan
Tyrosine	Valine

Mikroorganizmalarda ve bitkilerde amino asit sentezi

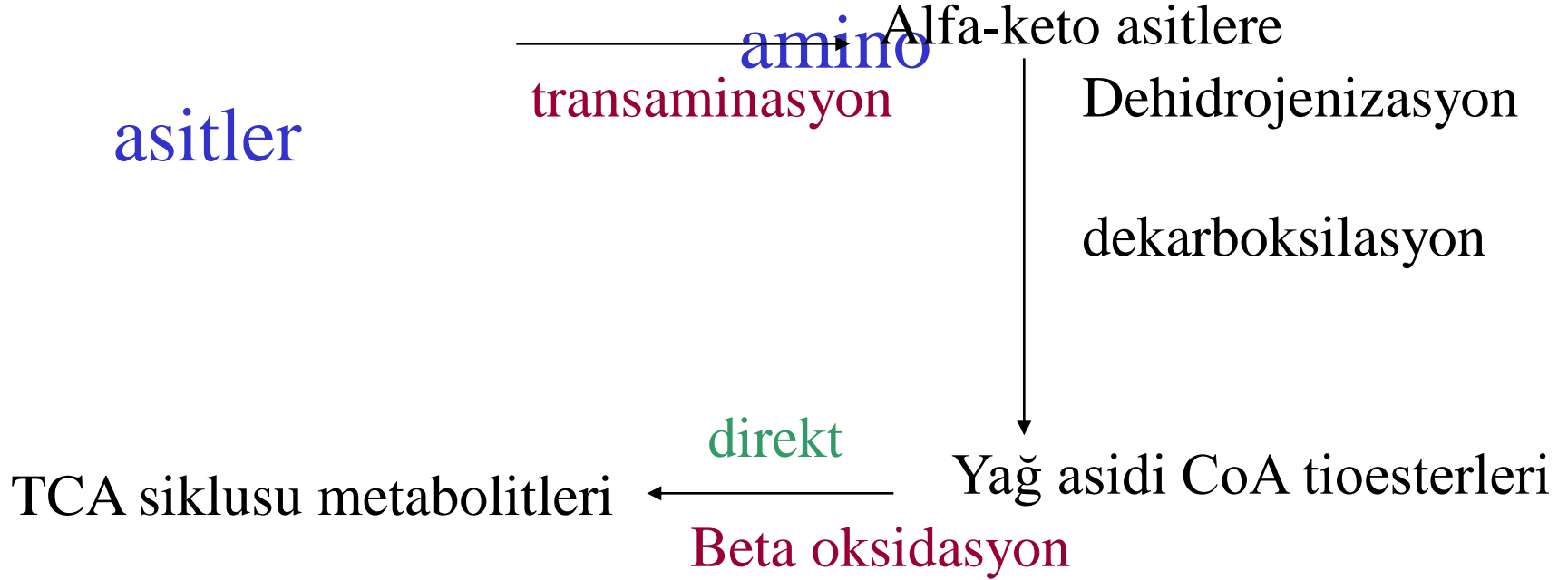
Hangi grup amino asitlerin ortak bir ön maddeden sentezlenebildikleri aşağıda gösterilmiştir.

1- **Aspartik asit Ailesi:** alfa-keto asit olan okzalasetik asitin transaminasyonu ile sentezlenebilen amino asitlerdir (Lizin, metiyonin, treonin ve izolöysin)

2- **Pirüvik Asit Ailesi:** Alfa-keto asit olan pirüvik asitin transaminasyonu ile sentezlenen amino asitlerdir (Löysin ve valin)

3. **Şikimik Asit Ailesi:** Glikoliz ve pentoz fosfat yolunun ara ürünü olan 7 Clu bir alfa-ketoasitten oluşan amino asitlerdir (Fenilalanin, tirozin ve triptofan)

Esansiyel amino asitlerin yıkılımları ve önemleri



Bu şekilde C iskeletleri enerji (ATP) üretimi amacıyla **CO₂ ve H₂O**'ya kadar yıkımlanırlar ya da

Keton cisimlerine veya **glikoza** dönüştürürler .

Amino asitlerin yıkılımı sonucu oluşan C iskeletinden glikoz sentezlenebilen amino asitlere **glikojenik aa**,

C iskeleti keton cisimleri ya da yağ asitleri sentezinde kullanılıyorsa bu tür amino asitlere **ketojenik aa** adı verilir.

Bazı amino asitlerden geriye kalan C iskeleti ise daha küçük alt birimlere parçalanır ve hem glikojen hem de keton cisimleri sentezinde kullanılabilirler.

Amino asit	Ykılım ürünü	Ketojen	Glikojen
Lizin	2asetil CoA	+	
Metiyonin	Süksinil CoA		+
Treonin	Süksinil CoA		+
İzolöysin	Asetil Co Ave süksinil CoA	+	+
Valin	Süksinil CoA	+	+
Löysin	Asetil CoA ve asetoasetik asit	+	+
Fenil alanin	Fumarik asit ve asetoasetik asit	+	+
Triptofan	2 asetil CoA ve alanin	+	+

Azot

dengesi

Organizmada azot devamlı olarak idrar ile üre ve amonyak şeklinde atılır. Ayrıca süt verenlerin sütü ve kesilen saç, tırnak ve boynuz ile de bir miktar azotlu madde organizmadan atılır.

Eğer alınan toplam azot miktarı atılandan fazla ise, yani bir kısmı organizma tarafından tutuluyorsa bu durum **pozitif azot dengesi** olarak ifade edilir. Tersine ise **negatif azot dengesi** denilir.

Alınan Azot (A)



$(A) > (B) =$ Pozitif azot den

Gelişme çağı

Gebelik

Hastalık. Nekahat dönemi.



Atılan Azot (B)

Alınan azot (A)



$(A) < (B) =$ Negatif azot den

Ateşli hastalıklar

Laktasyon

Albüminüri

Katabolik hasarlar

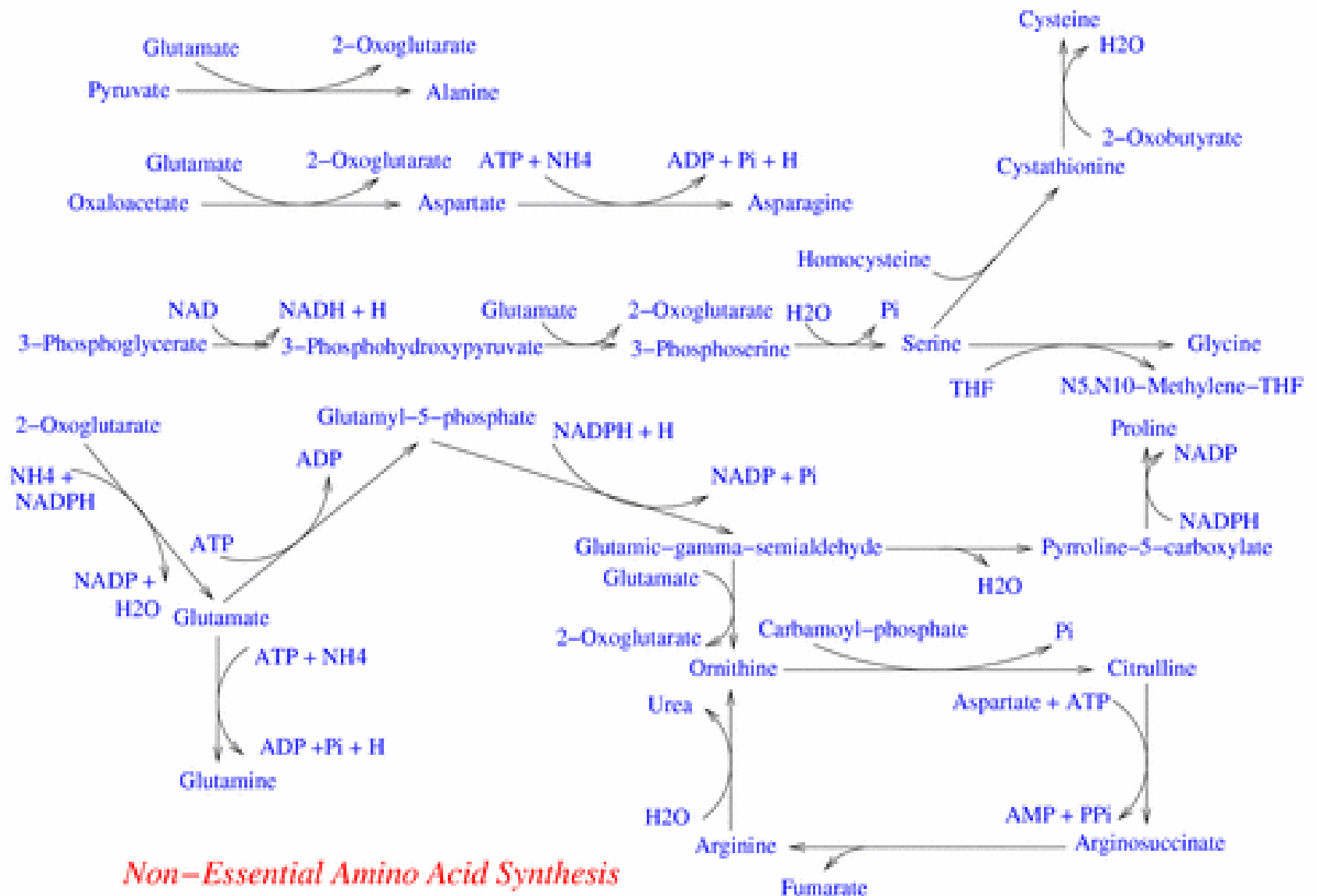


Atılan Azot (B)

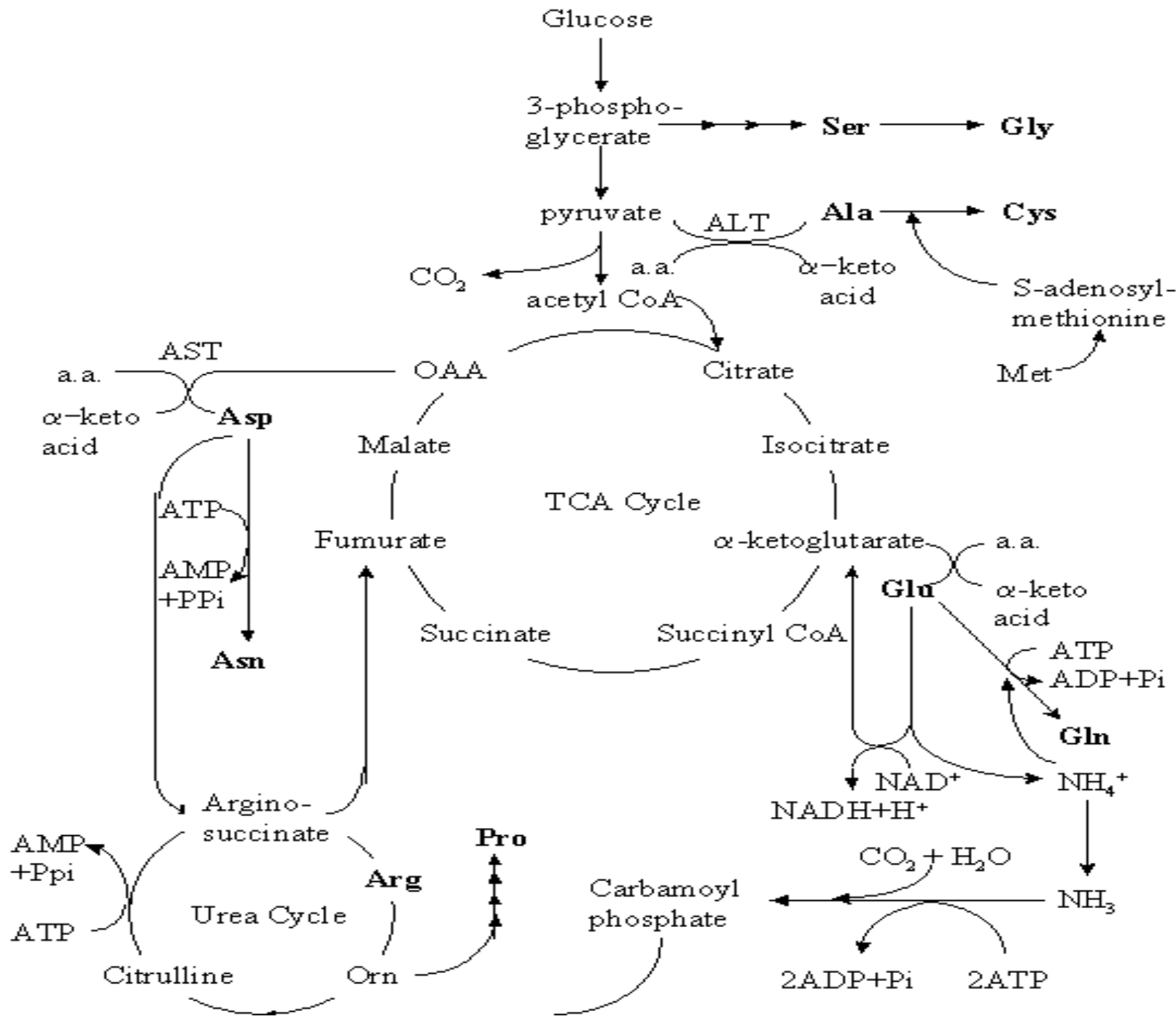
Esansiyel olmayan amino asitler Biyosentezleri, yıkımları ve metabolik önemleri

Esansiyel olmayan tüm amino asitlerin iskeletleri okzalasetik asite dönüştürebildiklerinden bu amino asitlerin tamamı glikojenik amino asitlerdir. Biyosentezlerde bu amino asitler (aspartik asit ve glutamin) amino grubu vericisi olarak yaparlar.

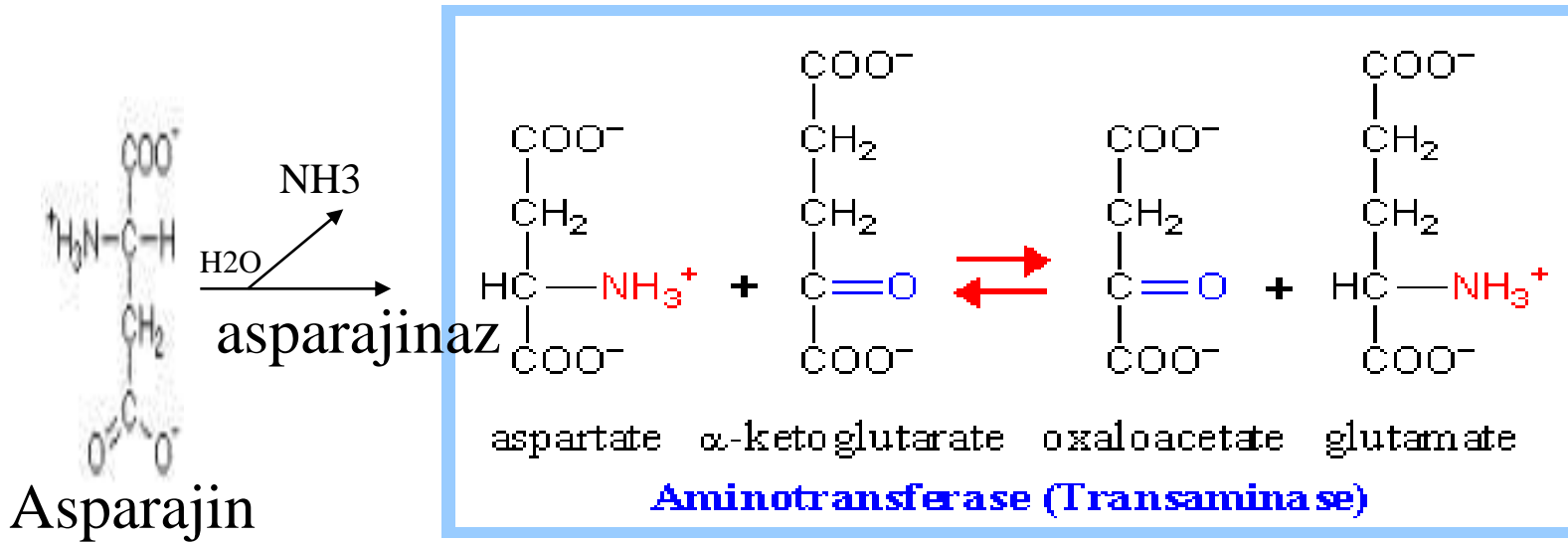
Esansiyel olmayan amino asitler yıkılımları sırasında alfa-keto asitlerden okzalasetik asit, alfa-keto glutarik asit ve piruvik asiti oluştururlar.



Non-Essential Amino Acid Synthesis



Okzalasetik asit oluřturanlar Aspartik asit ve Asparajin



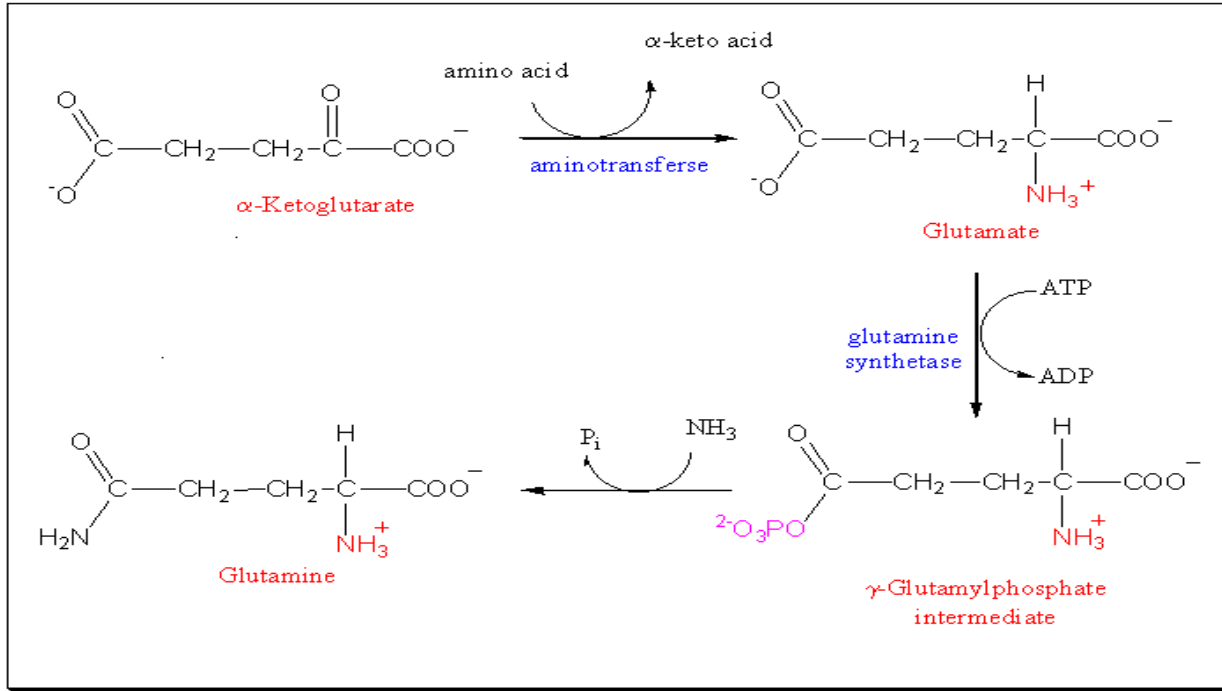
Asparajin ampnyağın hidrolitik koparılmasıyla aspartik asite, aspartik asit de AST enzimi sayesindeki transaminasyonla amino grubunun alfa-ketoglutarik asit'e aktarılmasıyla okzalasetik asite dönüşürken, glutamik asit sentezlenmiş olur.

Metabolik Önemi : Birçok reaksiyonda amino grubu vericisi olarak rol oynar.

Reaksiyon	Ürün	Reaksiyon ürün. önemi
Transaminasyon	Okzalasetat	TCA siklusu ürün. yıkılımı
Amid oluşumu	Asparajin	Proteinojen aa
Karbomil fosfatla kondenzasyon	Karbomil Aspartat	Primidin sent. Başlatan reaksiyon
ATP ile fosforilasyonu	Aspartil fosfat	Met., treonin, lizin ve izolöysin'in bitki ve m.o.da sentezini başlatan reak.
Dekarboksilasyon	Beta-alanin	Pantotenik asit yapı taşı
Sitrullinle kondenzas.	Arjino-süksinik asit	Karbamik asitin üreye dönüşümünde amino gr.ta
IMP ile kond.	Adenil süksinat	IMP nin AMP ye dönüş.de amino gr. Taş

İskeletinden alfa-ketoglutarik asit oluşturan amino asitler

Glutamik Asit ve Glutamin



GLUTAMİN

- Birçok biyosentezde amino grubu vericisi olarak,
- Böbreklerde asit-baz dengesinin kontrolünde amonyak kaynağı,
- Perifer organlardan (beyin,kaslar) böbrekler, KC ve brs.a amonyağın aşınma formunu oluşturur.

Prolin ve Arjinin (ornitin)

Prolin, kollagen ve elastin yapısındaki hidroksiprolin ön maddesidir.

Arjinin, ornitin'in ön maddesidir.

Arjinin $\xrightarrow{\text{Arjinaz}}$ Üre+ ornitin

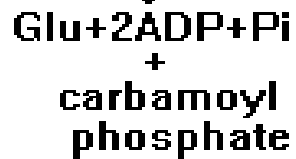
Ornitin \longrightarrow Putreskin

Spermin ve spermidin'in
Ön maddesi

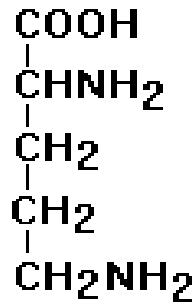
The Ornithine Cycle



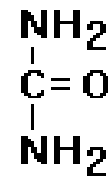
7



ornithine



urea



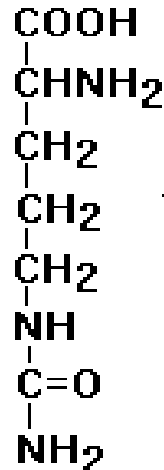
12



8

Pi

citrulline

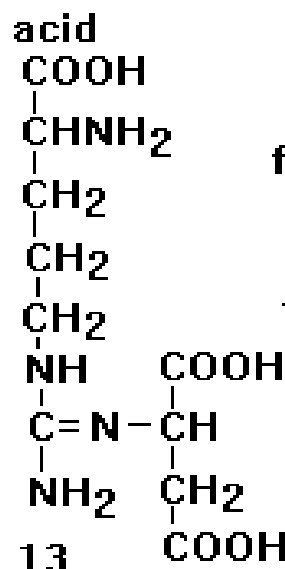


Asp + ATP

9

AMP
+ P_i

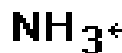
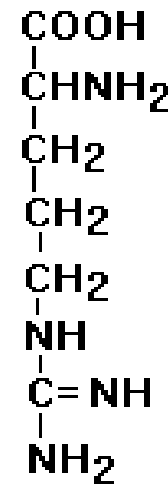
arginosuccinic acid



fumarate

10

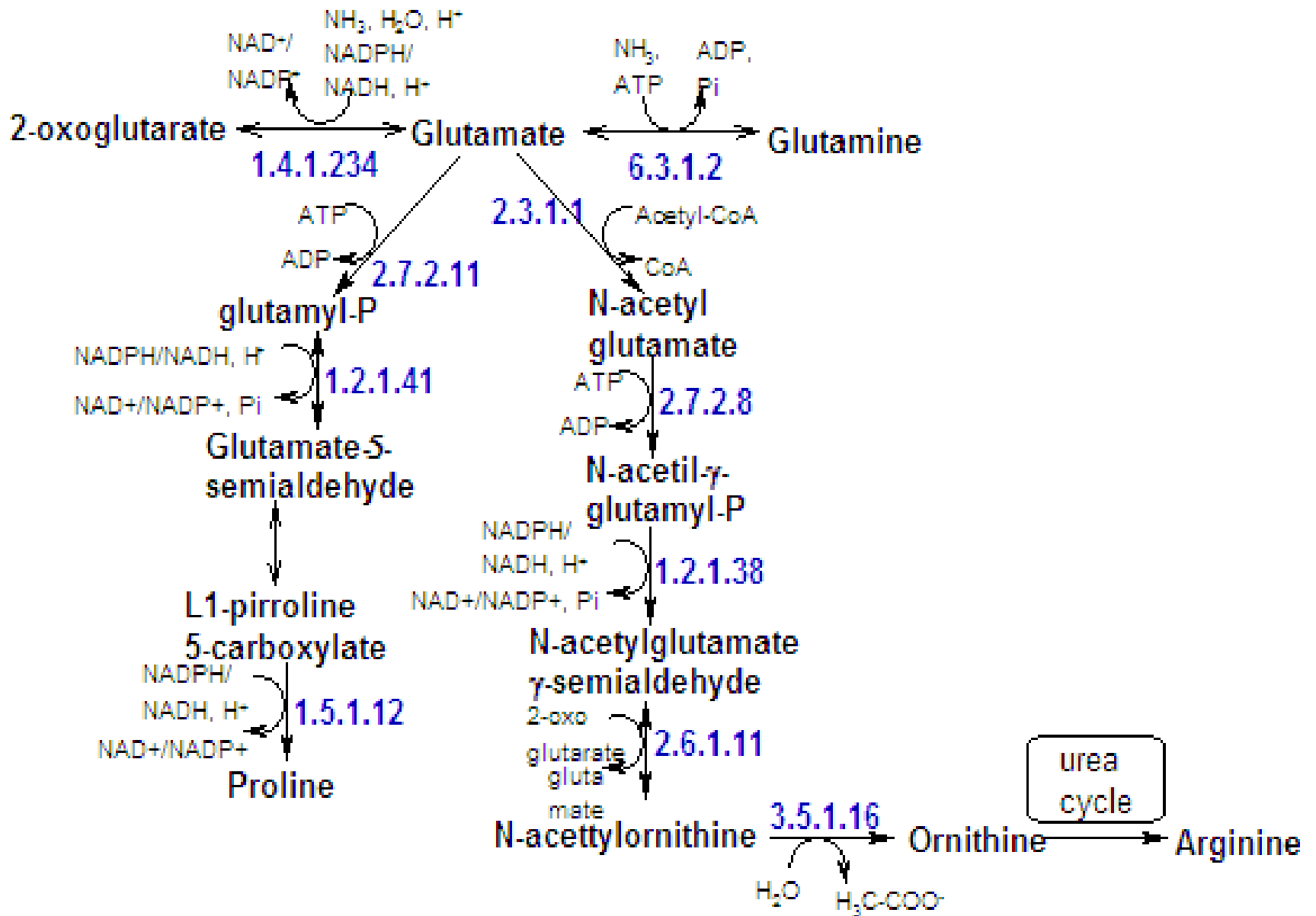
arginine

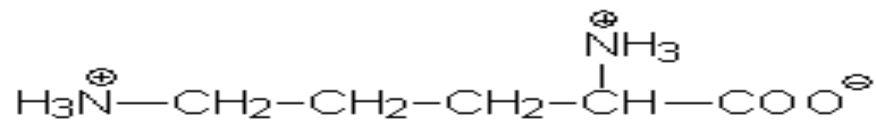


13

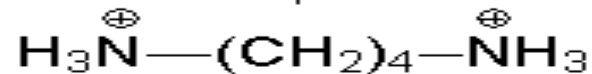
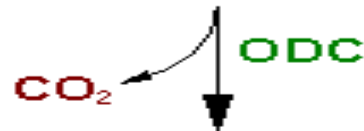


11

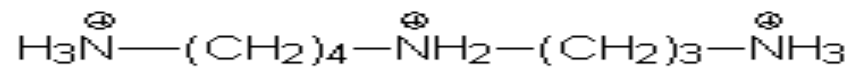
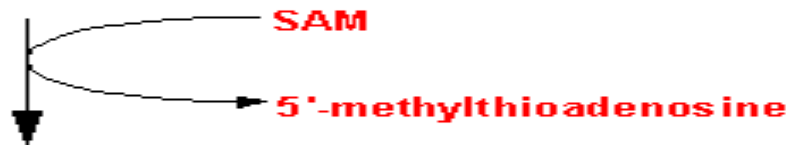




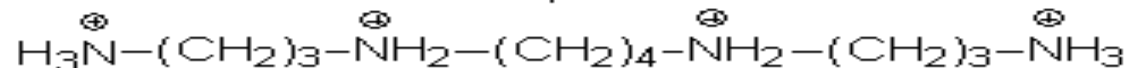
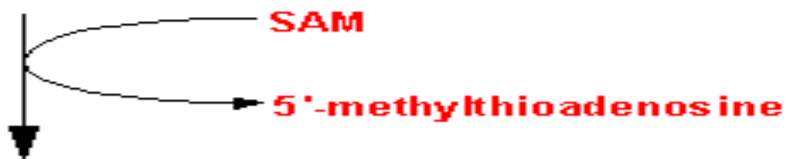
Ornithine



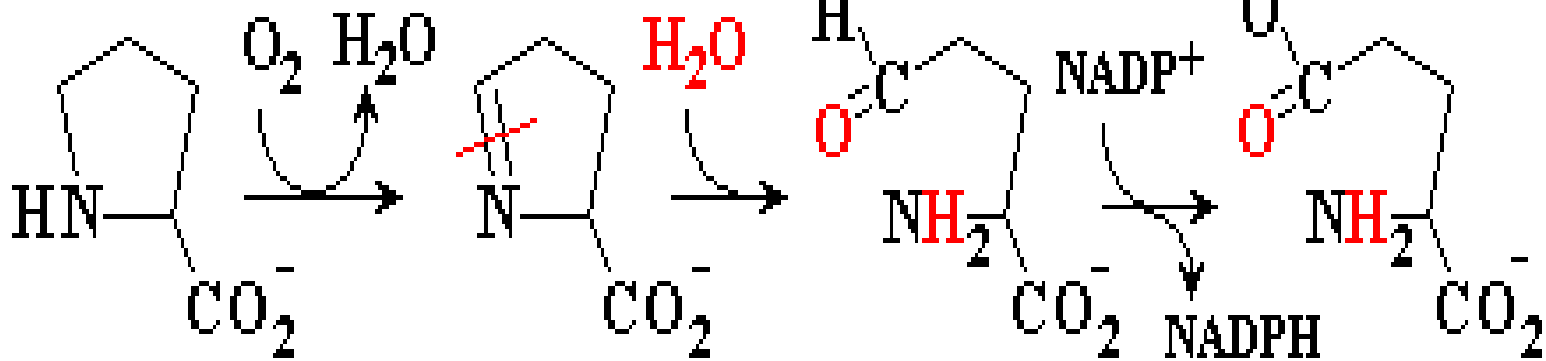
Putrescine



Spermidine



Spermine

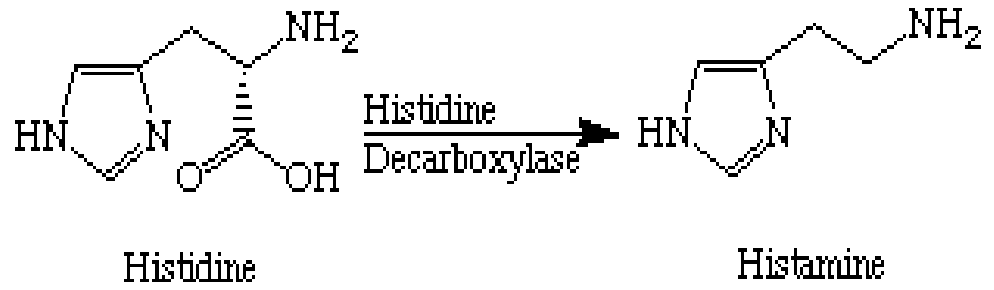


proline

pyrroline-
5-carboxylate

glutamate
semialdehyde

glutamate



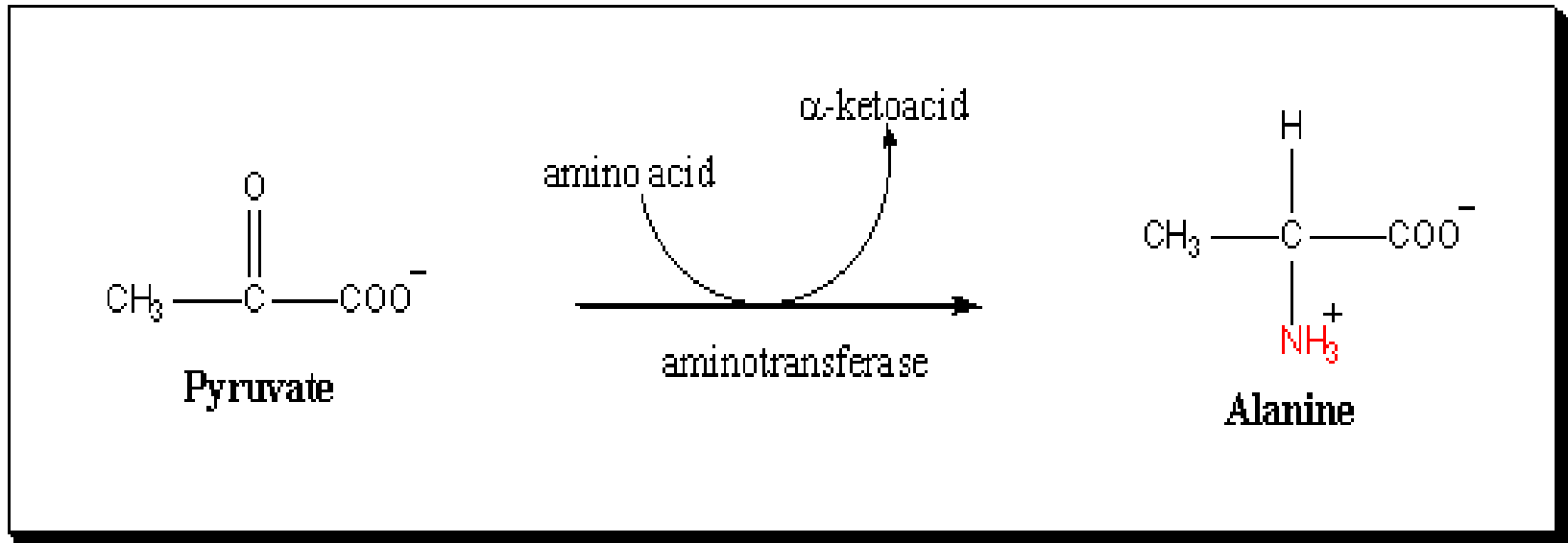
HİSTİDİN

Yıkılımlında,

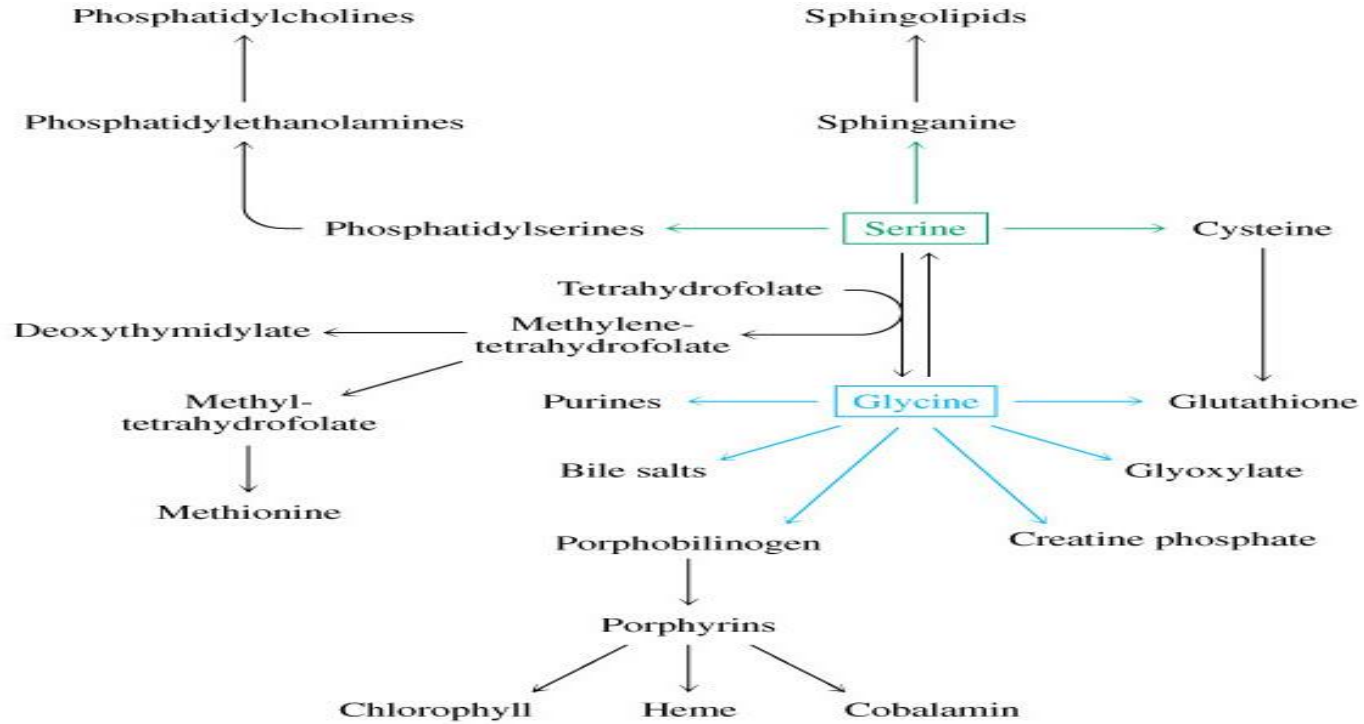
1 nolu C atomundaki amino grubu amonyak halinde parçalanır.
-bir C atomu formimino grubu halinde tetrahidrofolik asit üzerine alınır.

Pirüvik asit oluşturan amino asitler

Alanin Glikojenik amino asittir.



SERİN ve GLİSİN



Hidroksimetil grubunun tetrahidrofolik asit üzerine alınmasıyla glisin oluşur.

Glisin üzerine tetrahidrofolik asitten bir hidroksimetil grubu alınmasıyla Serin sentezlenebilir.

Reaksiyon	Ürün	Metab. Ürün. önemi
Tetrahidrofilik asitten bir hidroksimetil gr. alınması	Serin	Proteinojen aa
Glutamik asit ve sisteinle peptit bağı oluş.	Glutasyon	Transselüler aa transp. SH gruplarının korunması
Süksinil CoA ile kondenzasyon	Alfa-amino-beta keto adipinik asit	Porfirin biyosentezi ön maddesi.
Kolik asit ile konjugasyon	Glikolik asit	Safra asidi
Salisilik asit ile konj.	Glikosalisilik asit	KC de zehirsizleştirme

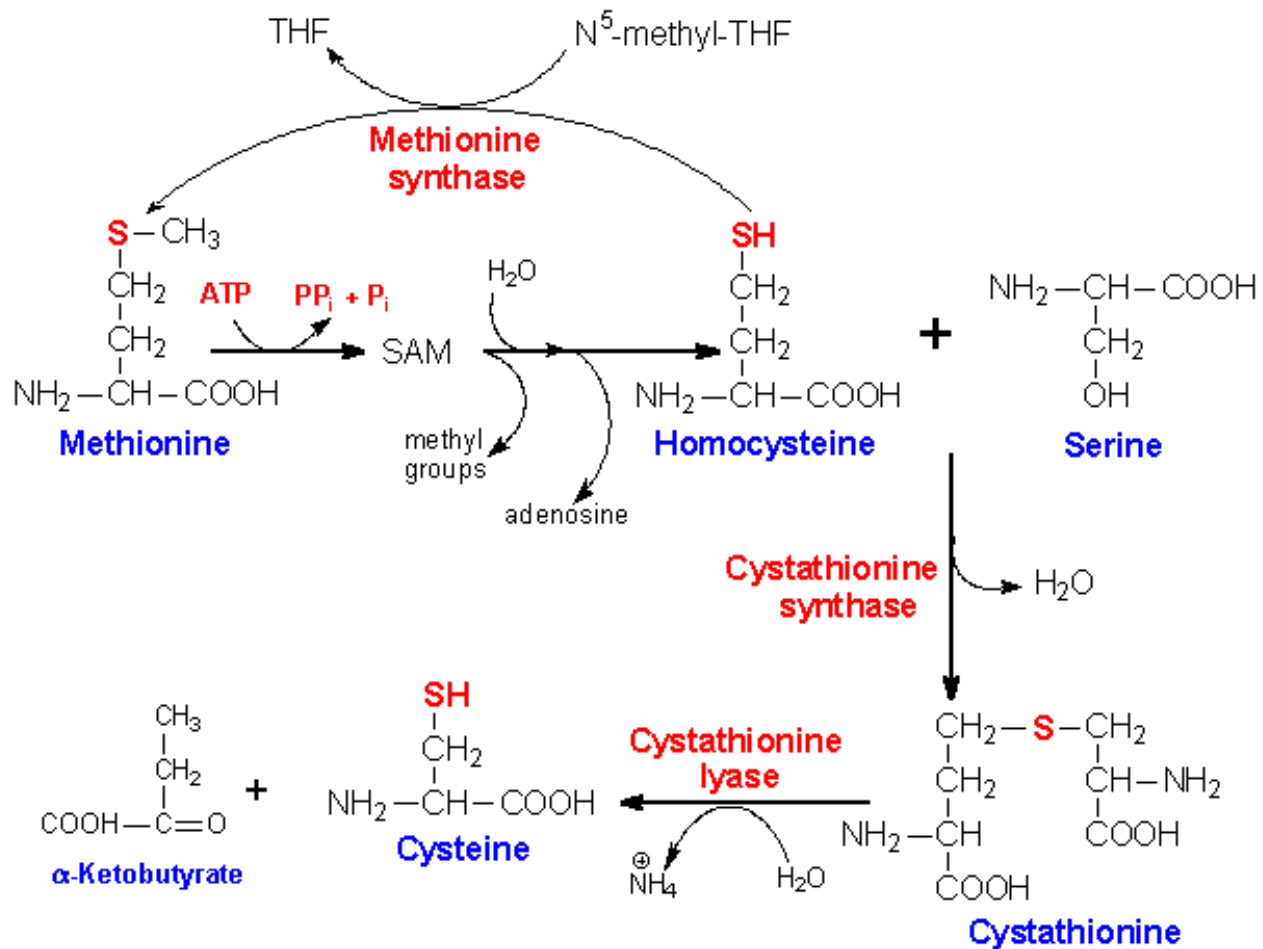
Sistein ve Sistin

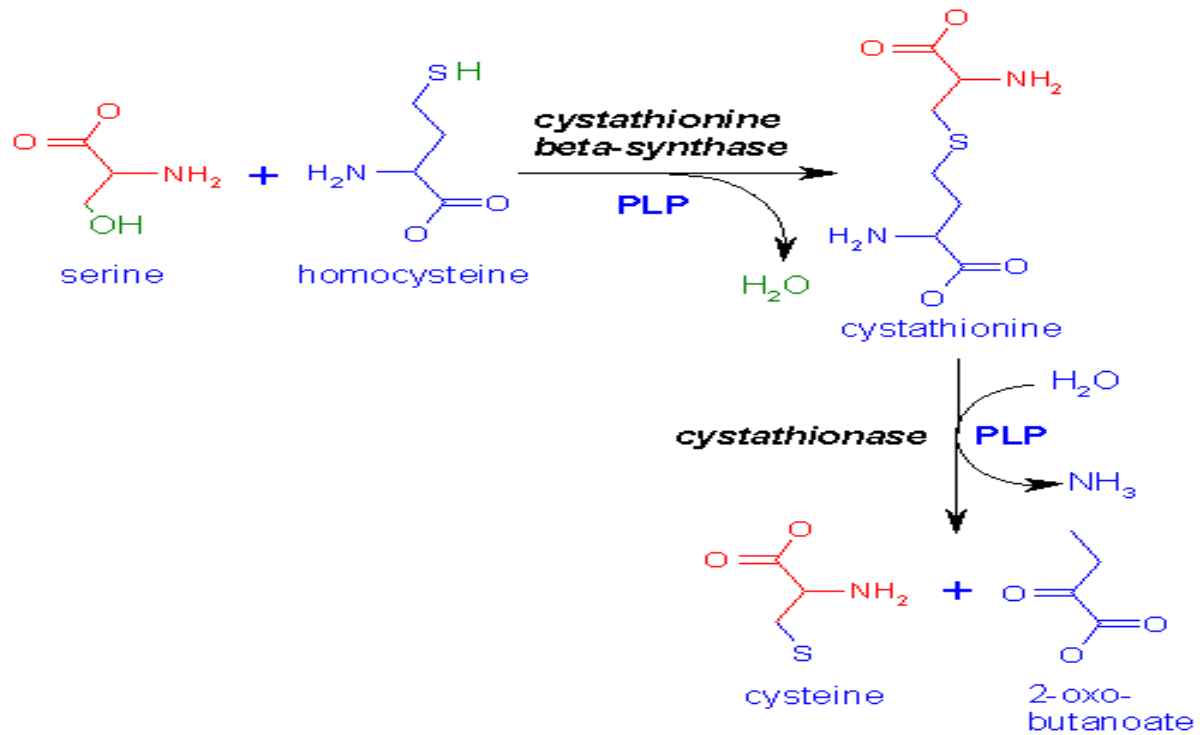
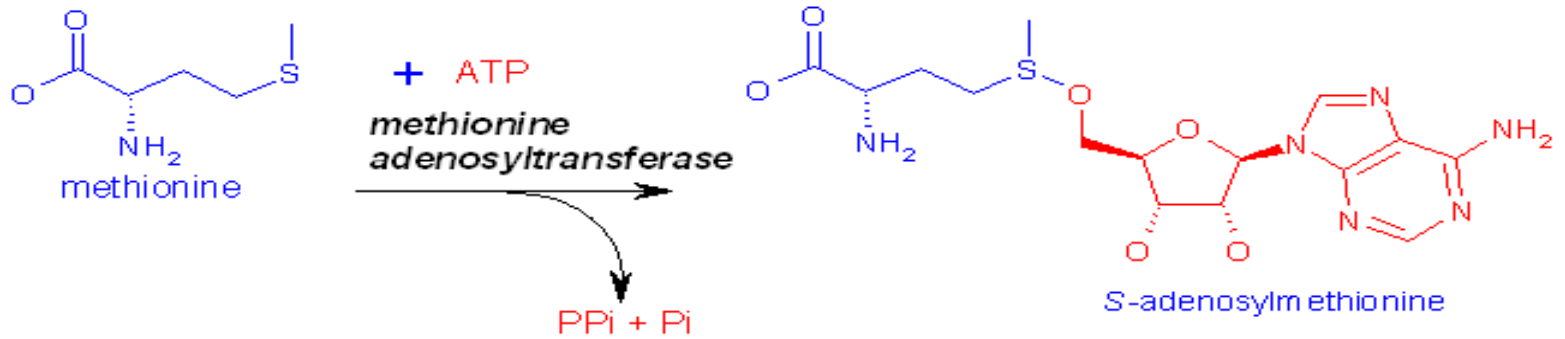
Ekstraselüler boşlukta sistein okside formu sistin halinde bulunur. Sistin'in dehidrojenizasyonu ile disülfid köprüsü parçalanır ve sistein serbest kalır ve alfa-beta eliminasyonu ile yıkımlanır.

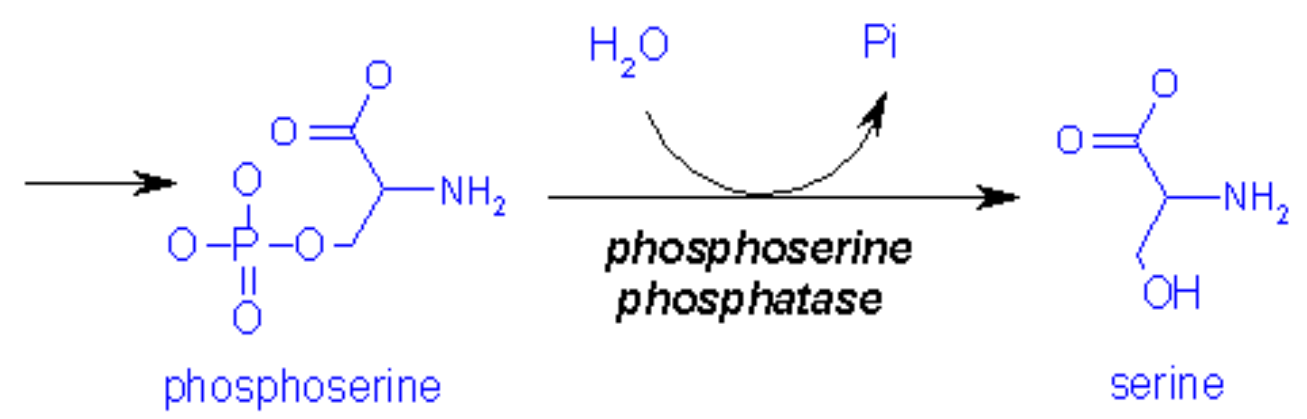
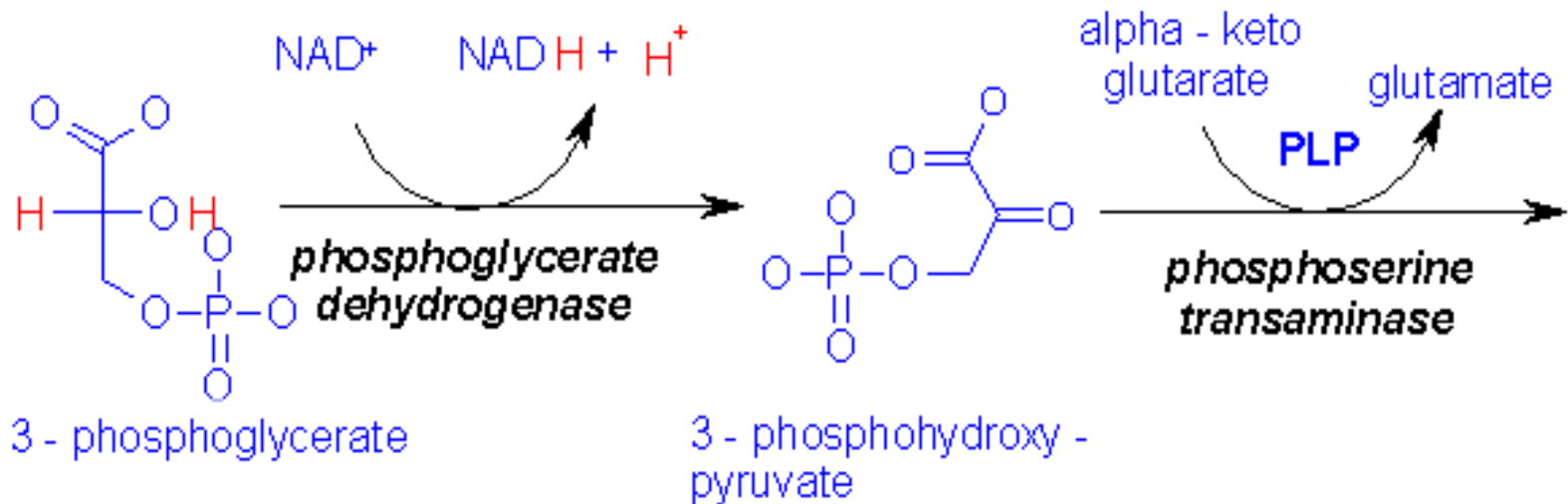
Yıkılım ürünleri piruvik asit ve sülfattır.

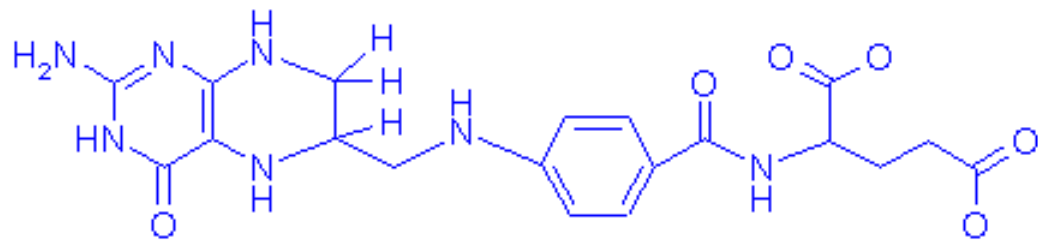
Oluşan sülfat ya aktivasyondan sonra sülfat taşınmasında ya da zehirsizleştirme reaksiyonlarında kullanılır yada idrarla atılır.

Sistein biyosentezinde C iskeleti ve amino grubu serinden köken alırken, kükürt atomu metiyoninden alınır.

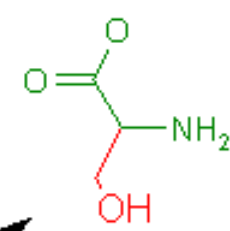








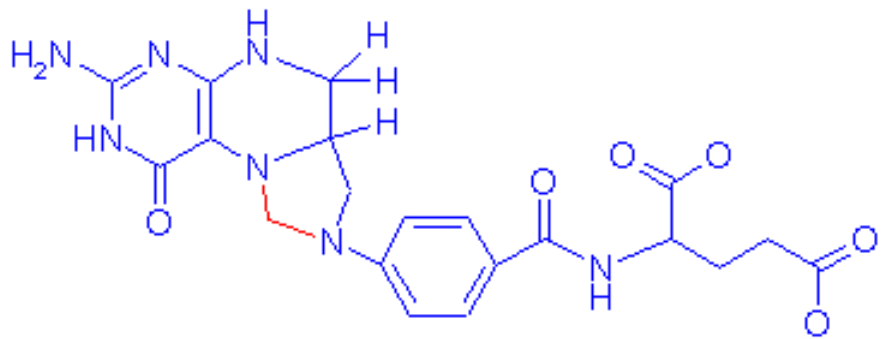
tetrahydrofolate



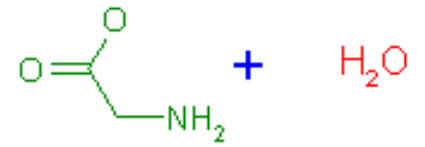
serine

glycine hydroxymethyltransferase

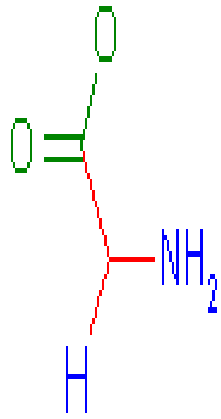
PLP



5,10-methylenetetrahydrofolate



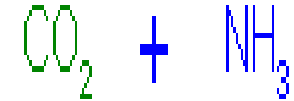
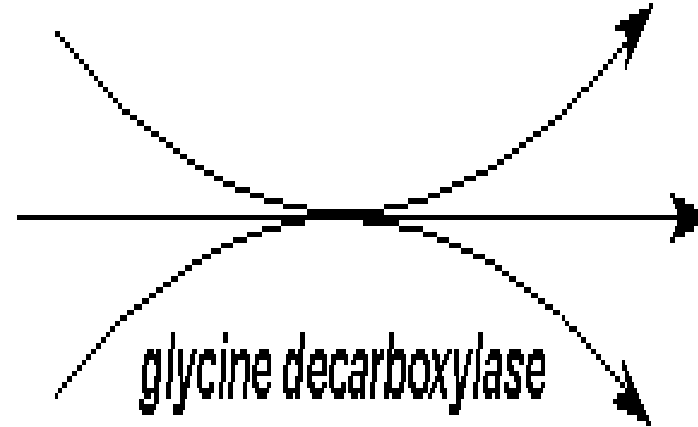
glycine



glycine

tetrahydrofolate

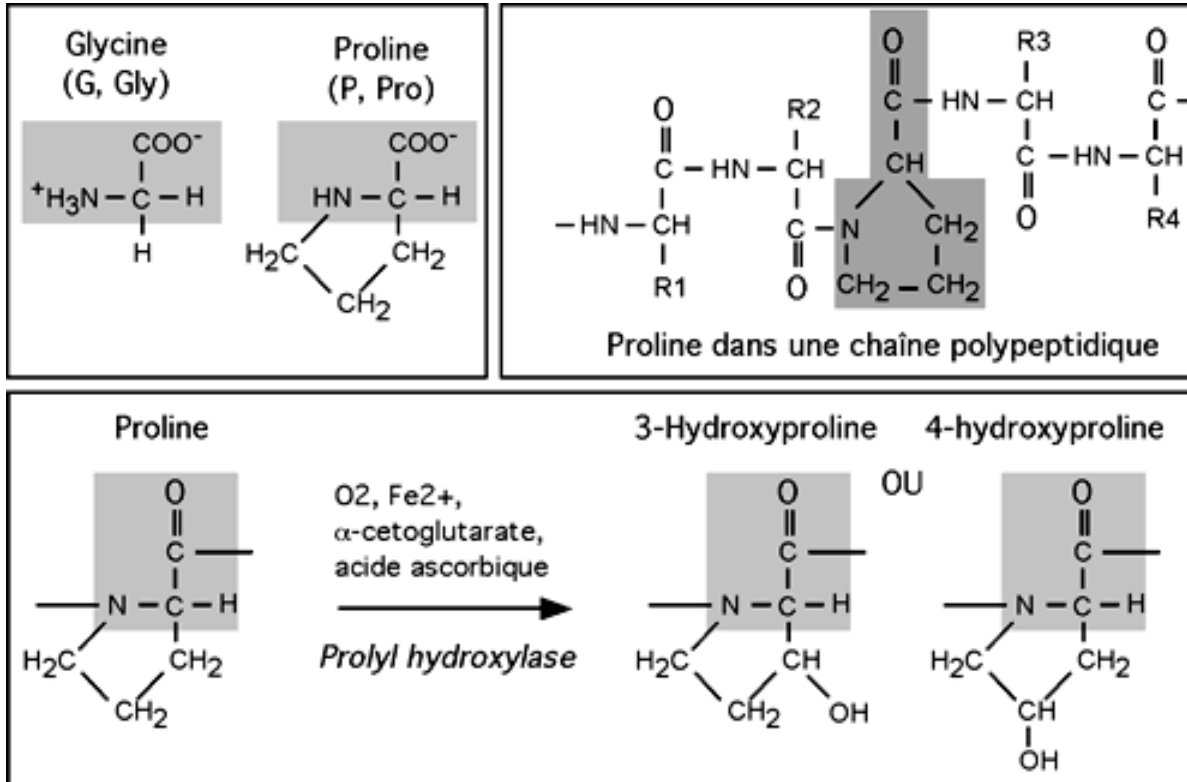
5,10 - methylene tetrahydrofolate



NAD⁺

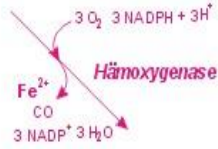
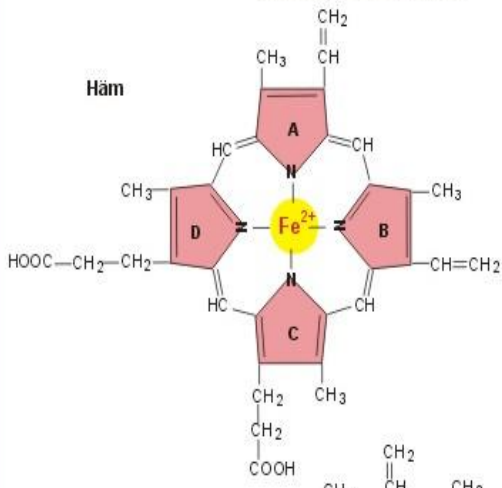
NADH + H⁺

Hidroksiprolin

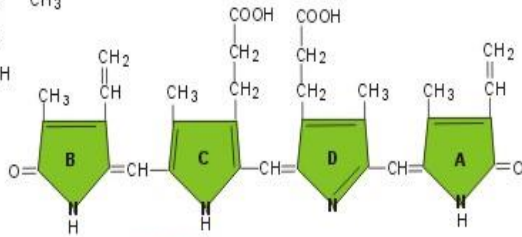


Abbau des Häm

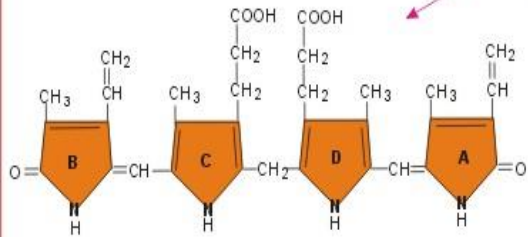
Häm



Biliverdin



Bilirubin

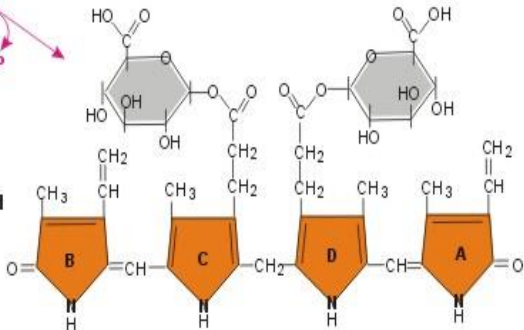


2 UDP-Glucuronat

Glucuronyltransferase

2 UDP

Bilirubin-Digluconid

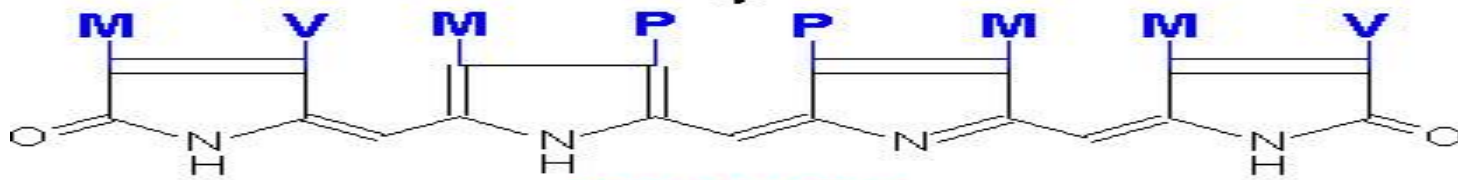


Heme

heme oxygenase

$\text{NADPH} + \text{O}_2$

$\text{CO} + \text{Fe}^{3+} + \text{NADP}^+$

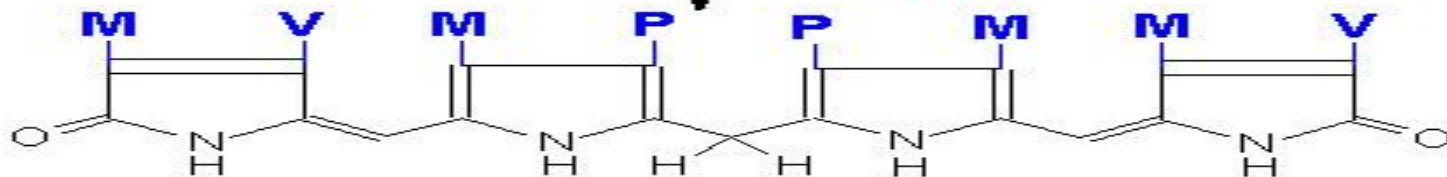


Biliverdin

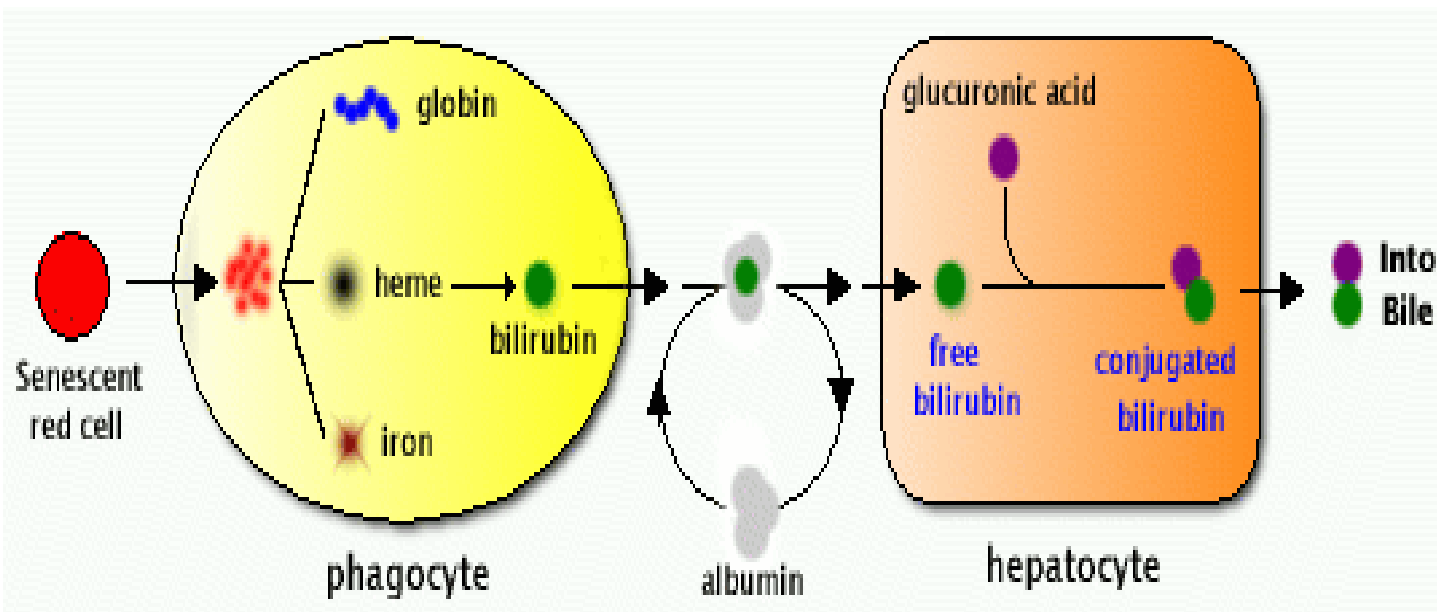
biliverdin reductase

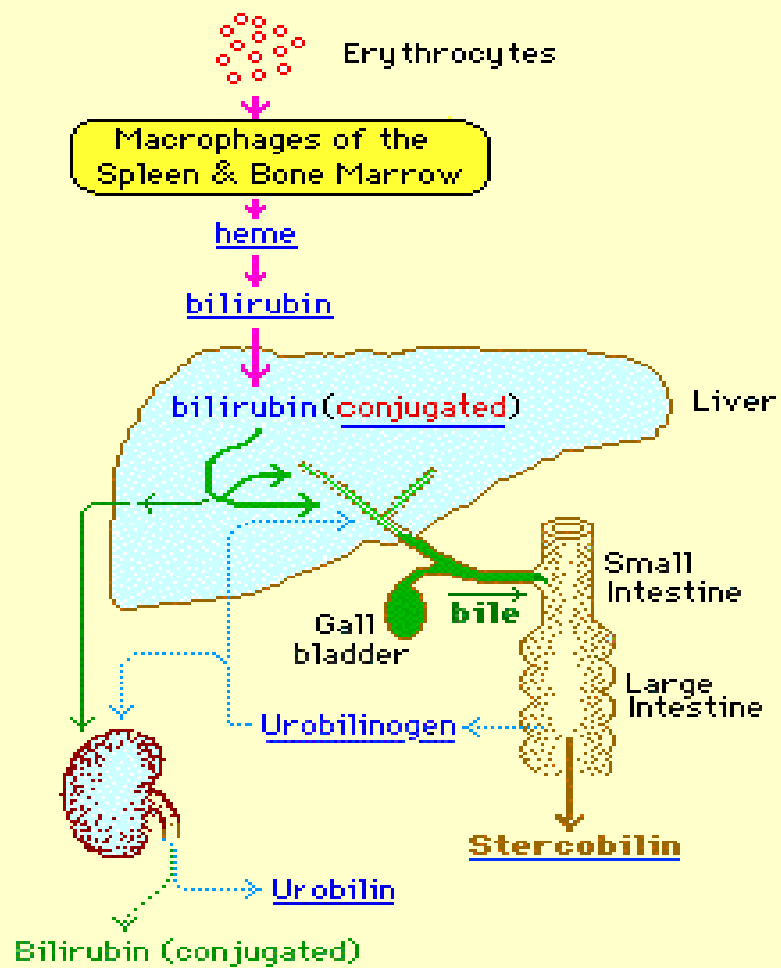
NADPH

NADP^+



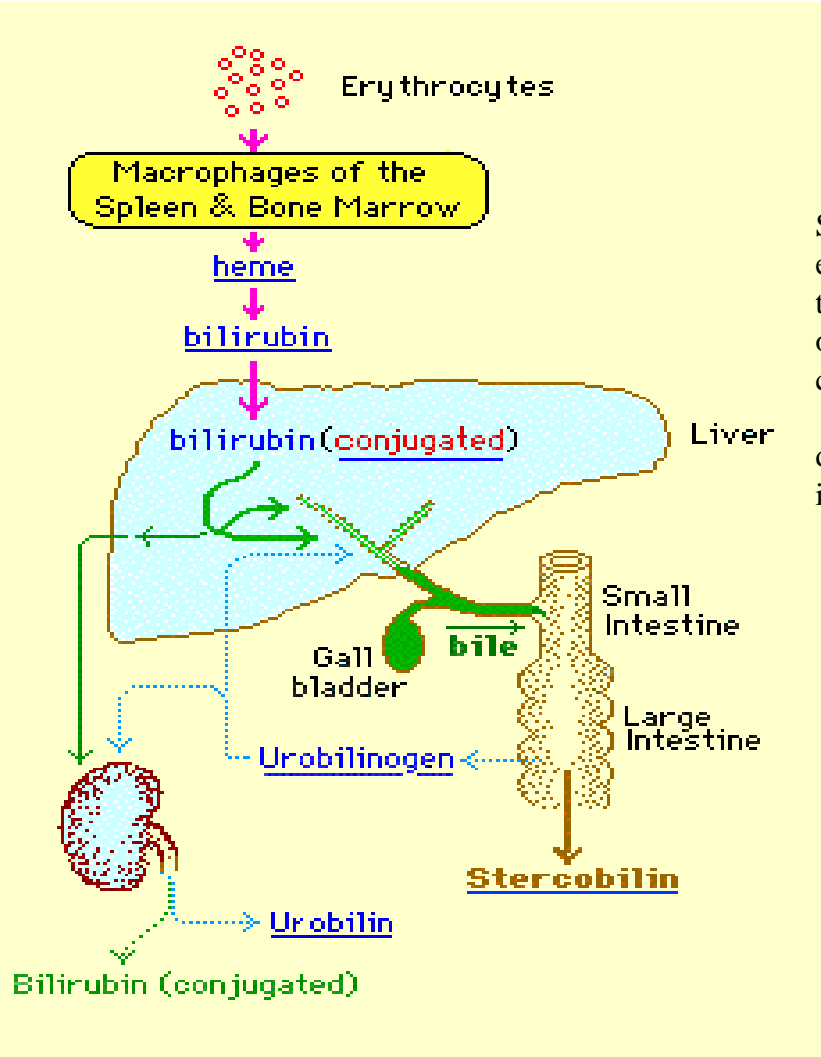
Bilirubin





Bilirubin Metabolism The metabolic steps in the conversion of heme to [bilirubin](#), [urobilinogen](#) and [stercobilin](#) are shown here. Erythrocytes are destroyed by macrophages in the spleen and bone marrow, releasing hemoglobin, which is degraded to heme; the globin portion is metabolized to its constituent amino acids.

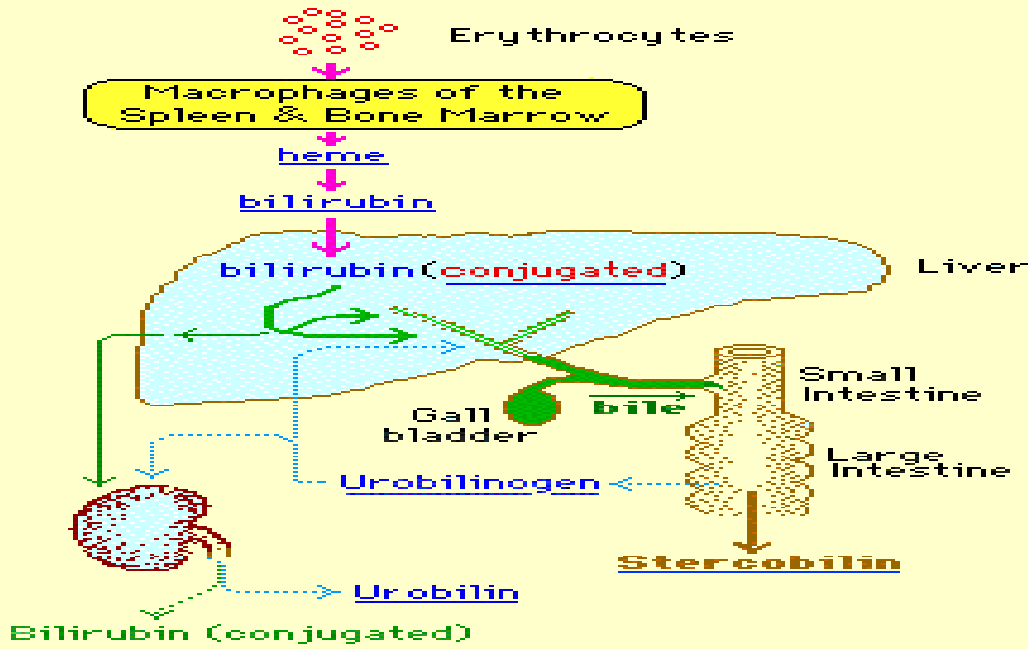
The heme is converted into unconjugated bilirubin in macrophages of the spleen and bone marrow, bound to plasma albumin and transported to the liver. There it is conjugated with glucuronic acid, making it water soluble for excretion in the bile. The [conjugated bilirubin](#) in the bile is delivered into the small intestine and excreted as urobilinogen.



Some of the [urobilinogen](#) is reabsorbed from the intestinal contents and excreted in the urine. If the urine stands in the air, the urobilinogen is oxidized to darker urobilin. The urobilinogen that remains in the large intestine also is oxidized to urobilin and then to stercobilin which gives normal feces their color.

If the liver's function is impaired by hepatitis or [cirrhosis](#), or if biliary drainage is hindered by [cholestasis](#), some of the conjugated bilirubin appears in the urine, giving it a dark color.

Prehepatik (hemolitik) ikter:



Bilirubin sentezi artar
Plazmada indirekt bili.
konsant. yükselir.
Bilirubinüri görülmez.
Ürobilinojen ve
sterkobilinojen sentezleri
artar. Gaitanın rengi
koyulaşır.

Karaciğer dokusunda tahribat yok, fonksiyonlarında da bozukluk yok
Aşırı hemolizle seyreden bazı bakteriyel, paraziter ve viral hastalıklarla
ağır metal zehirlenmelerinde ve geniş hematom kitlelerinin
rezorbsiyonunda ortaya çıkan sarılık türüdür.

Hepatik (Hepatasellüler) İkter



Bilirubinuri görülür.

Urobilinojen ve sterkobilinojen miktarları da azalır.

Karaciğer dokusundaki dejeneratif hastalıklar, çeşitli bakteriyel, viral enf. ve toksinler KC dokusunda tahribatlara yol açarak fonk. da bozulmalara sebep olurlar. Neticede hücre dejenerasyonuna bağlı konjuge bilirubin bol miktarda kana geçmeye başlar ve takiben de idrara geçer.

Posthepatik İkter (Tıkanma sarılığı)

- Safra taşları
- Safra kanallarındaki yangılar
- dıştan safra kanallarına gelen baskılar

} gibi sebeplerle safranın barsağa akışı kısmen veya tamamen engellenebilir.

- yağ sindirimi bozular.
- dışkı yağlı bir görünümde beyaza yakın açık renkli
- safra asit ve tuzlarda kana karışır.

