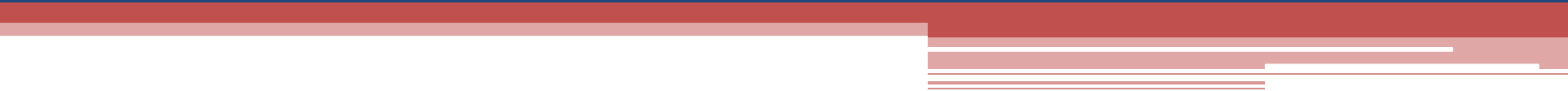


PROTEİN VE AMİNOASİT METABOLİZMASI



Proteinlerin Yıkımlanması ve sindirimi

- Besinsel proteinler sindirim kanalında proteolitik enzimlerle amino asitlere parçalanır
- Emilim amino asitler yada küçük peptidler halinde gerçekleşir
 - L-amino asitler aktif taşıma ile (çabuk)
(Gerekli enerji anaerobik glikolizden sağlanır)
 - D-amino asitler difüzyonla (daha geç)
- Emilen amino asitler daha sonra karaciğere taşınır ve oradan da dolaşıma verilir yada kendi proteinleri ile plazma proteinleri yapımında veya diğer organik moleküllerin sentezinde kullanılır.
- Amino asitlerin emiliminde, taşınmasında ve tüm metabolizmasında Vit B₆ gerekir.

- **Mide**

- proteinlerin alımı **gastrin** adlı hormonun salınımını uyarır,
- **gastrin** de HCl ve pepsin salınımını uyarır,
- **pepsin**: zimogen (pepsinogen) şeklinde salgılanır, spesifik olarak aromatik amino asitleri, geniş olarak tüm peptid bağlarını koparır Optimum pH 2,0 civarındadır

→ **besinsel proteinler küçük peptidlere ve aa'lere parçalanırlar**

- **Rennin** (Labferment, kimozin): peynir mayası olarak kullanılır
- **Katepsin**: mideden salgılanır.

- **İnce bağırsaklar**

- safra kesesi ve pankreas kanalı duodenuma açılır
- **pankreas sıvısı**
 - bikarbonat - içeriğin pH sını 7 civarına yükseltir
 - hidrolitik enzimler içerir
- **safra lipid sindiriminde**
 - **hormonlar**
 - **sekretin**; pankreas enzimlerinin salınımını uyarır
 - **kolesistokinin**; safra kesesi kasılmasını ve pankreas enzim salgılanmasını uyarır

İnce bağırsaklar (hidroliz)

enterokinaz; tripsinogeni tripsine çevirir, duodenumda sentezlenir

tripsin Pankreastan salgılanır. Karboksil tarafındaki lizin yada arginin amino asitlerinin oluşturduğu peptid bağlarını parçalar. Optimum pH 8,0'dir.

- tripsinogeni otokatalitik olarak koparır
- kopma işlemi diğer zimogenleri aktif formlarına dönüştürür

kimotripsin (endopeptidaz – internal olarak koparır) pankreastan salgılanır. Phe, Trp ve Tyr peptid bağlarını parçalar. Optimum pH 8,0 civarında

elastaz (endopeptidaz)

karboksipeptidaz (eksopeptidaz)

Tripsin, kimotripsin zimogenlerin salınımı **kolesistokinin** ve **sekretin** ile düzenlenir; ve enteropeptidaz (**enterokinaz**) ile aktif hale çevrilir. **Amino peptidazlar, Tripeptidazlar, Dipeptidazlar**: İnce bağırsaktan salgılanır. **Karboksipeptidaz, protaminaz**: Pankreastan salgılanırlar.

Protein amino asitlerinin durumu

Vücut proteini
(400g/gün)

Vücut proteini
(400g/gün)

Diyet proteini
(100 g/gün)

**Amino asit
havuzu**
(100 g)

Enerji
> glucose
> ketones
> CO₂
> üre

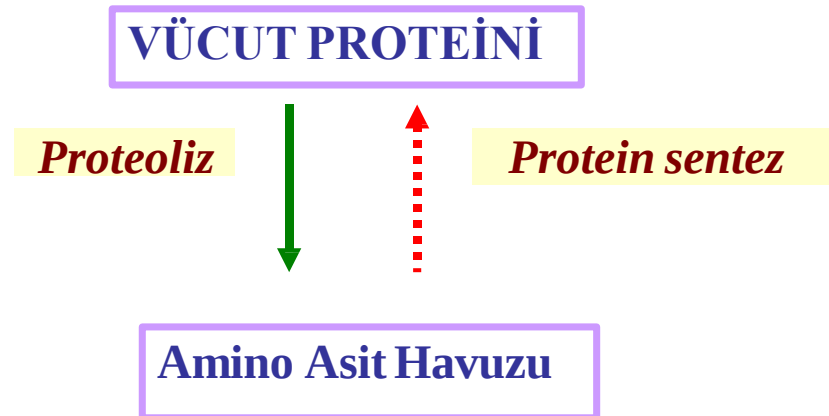
**Esansiyel olmayan
amino asit sentezi**
(değişir)

Biyosentez
> porfirinler
> kreatin
> nörotransmitterler
> purinler
> pirimidinler
> diğer N bileşikleri



PROTEİN DENGESİ

- pozitif: **sentez** > **yıkım** (örneğin, büyüme, vücut gelişmesi)
- negatif: **sentez** < **yıkım** (örneğin, açlık, travma, kanser zayıflık)

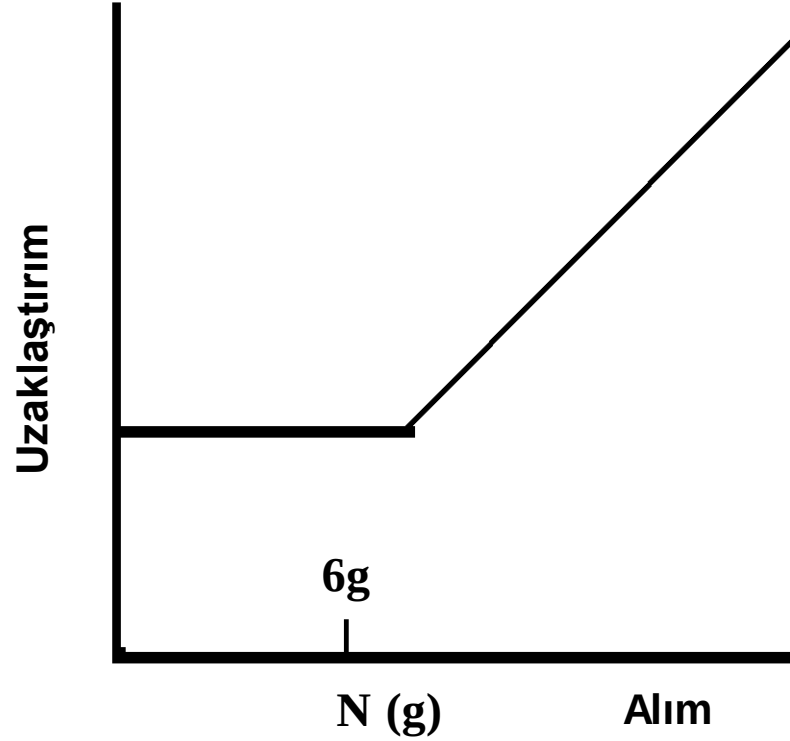


- *insulin sentezi artırır; yıkımı düşürür*
- *glikokortikoidler insulinin etkilerine zıt*
- *insulin/glikokortikoid oranı önemli*
- *lizozom ve sitoplazma büyük yıkım yerleridir*

Azot Dengesi

- Diyet proteini biyosentez için azot sağlar
 - > **esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi**
 - > **spesifik sinyallere cevap olarak azotlu bileşiklerin sentezi**
 - > **azot fazlası derhal üre döngüsü yolu ile uzaklaştırılır**
- Azotlu bileşiklerin turnoverinin sabit olması nedeniyle beslenme yada açlık ayırtetmeden sürekli azot uzaklaştırılır.
- Azot Dengesi
 - > **pozitif denge**: azot alımı atılandan fazla
net azot kazancı vardır
büyüme, gebelik, laktasyon, travma durumunda görülür
 - > **negatif denge**: azot alımı atılandan az; açlık ve yaşlılıkta görülür, negatif dengede, biyosentetik azot gereksinimi artar

Azot alım/uzaklaştırım



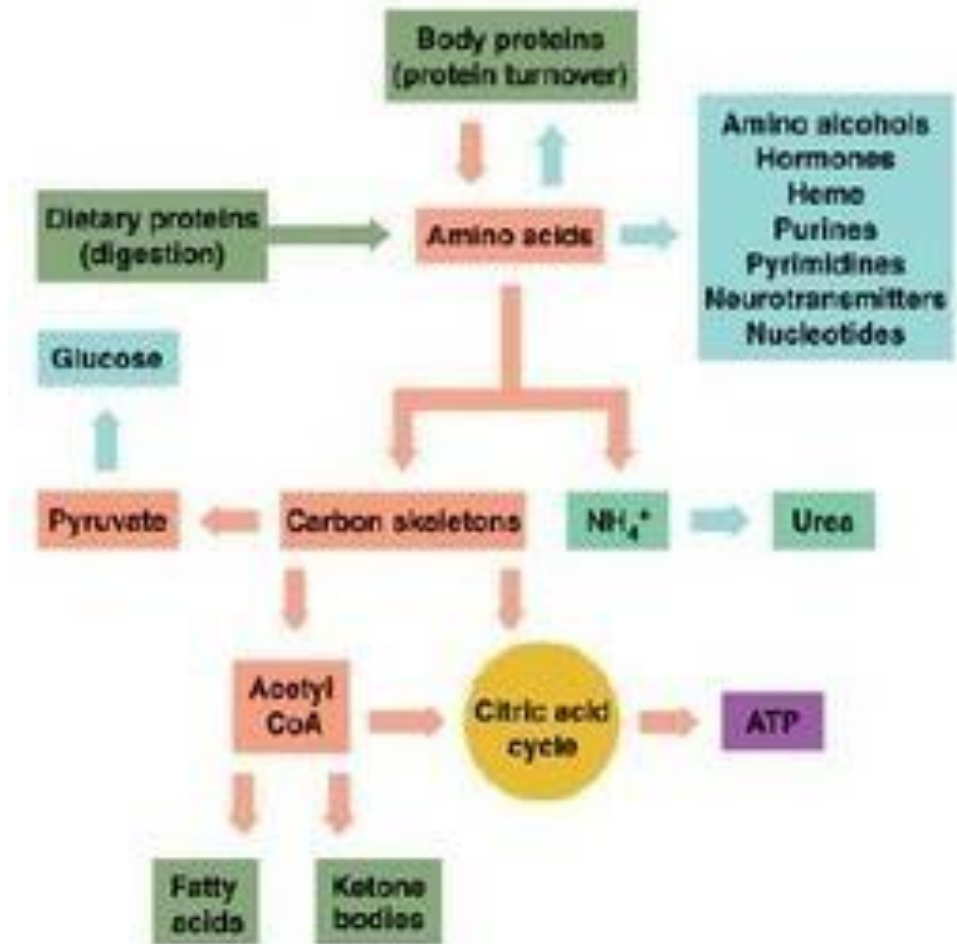
Denge yaklaşık 6 g N = yaklaşık 40 g protein gerektirir

Protein yıkımı

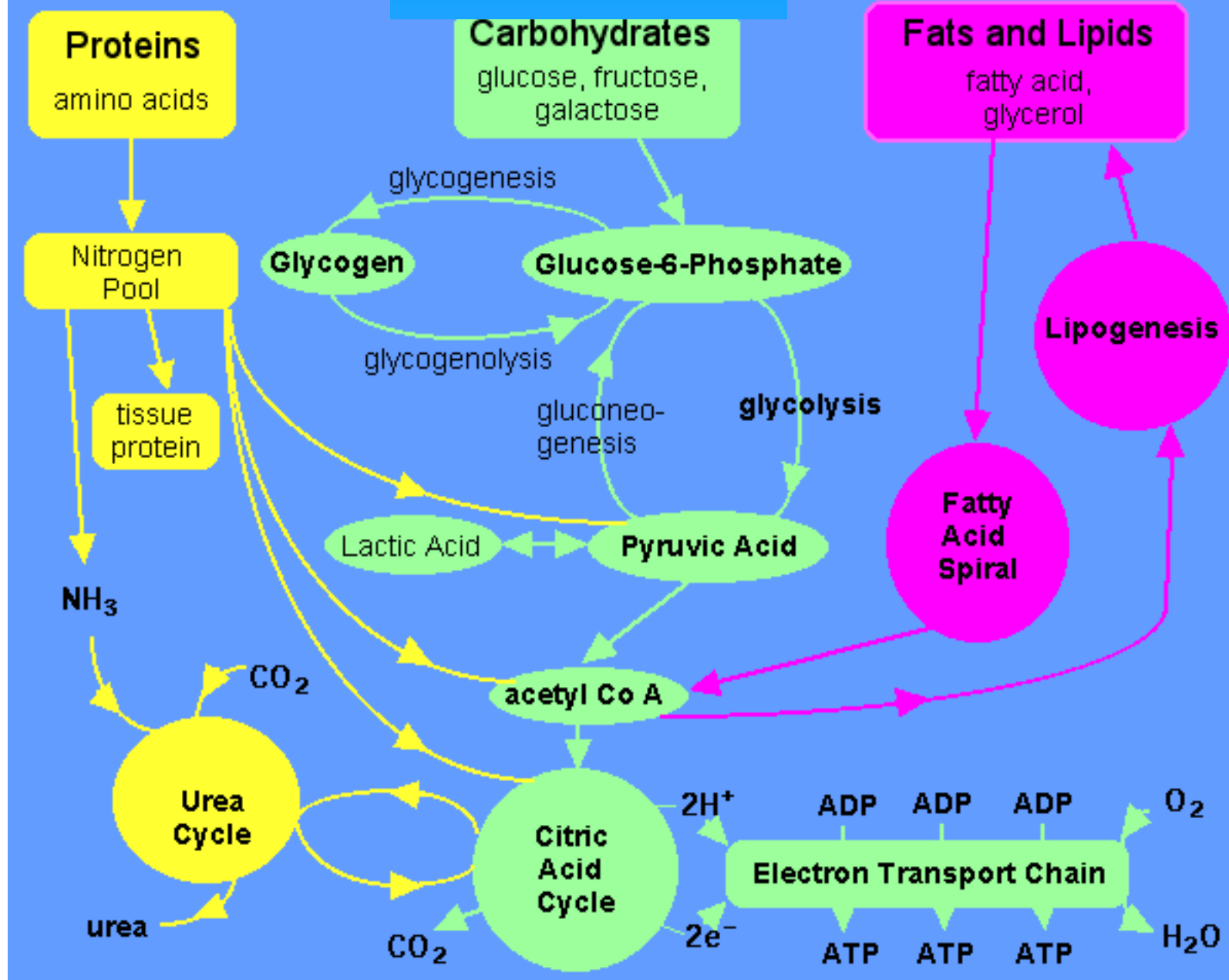
- diyet proteinlerinde artış,
- absorbe olmuş amino asitlerin kompozisyonu
- glikoneogenesis artışı protein yıkımını artırır.

Protein yıkımı

- Protein sentezi için gerekli amino asitleri;
- Azotlu maddeler için gerekli azot atomunu;
- Karbonhidratların ve lipidlerin uygun olmadığı durumlarda enerji sağlarlar



Metabolizma-Özet



Protein yıkımının görevleri

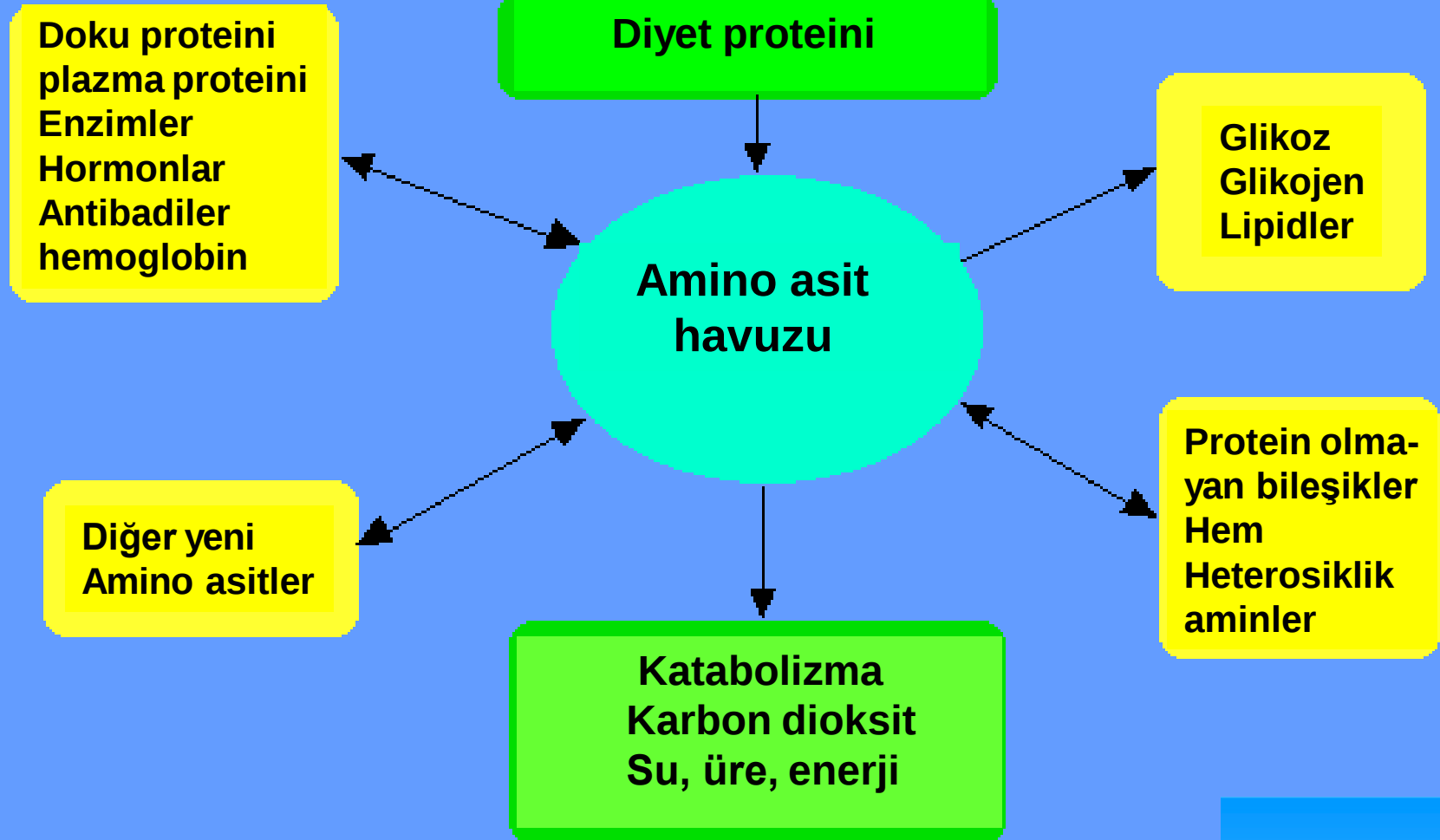
- Enzimlerin (zimogenlerin), prohormonların aktivasyonu
- Kan pıhtılaşma yolu
- Organ gelişmesinin kontrolu
- Diyet proteinlerinin sindirimi
- Yakıt takviyesi
- Amino asit havuzunu elde etme
- Enzim aktivitesinin regülasyonu
- Anormal proteinlerin yok edilmesi
- Doku yenilenmesi

Amino asitlerin yıkımlanması

- Amino asitlerin oksidasyonu (katabolizma) ve enerji elde edilmesi
- Glikoza ve yağa çevrilmesi
- Ure döngüsü

Azot havuzu (Pool)

Azot havuzu



Ketojenik amino asitler

- Karaciğerde asetasetata yada asetil-CoA'ya dönüştürülebilen amino asitler
 - Enerji kazanılır
- Sitozolda görülür
- Löysin ve izolöysin sadece ketojeniktir
- lizin, threonin, triptofan, tirozin ve fenilalanin de ketojenik olabilir

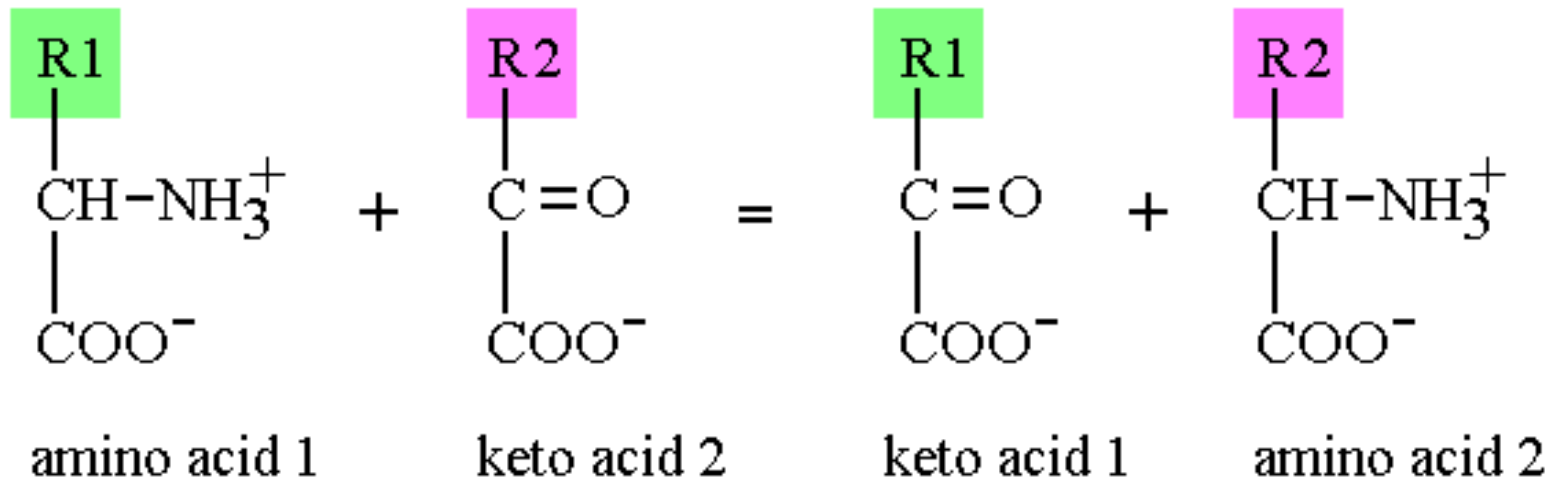
Glikojenik amino asitler

- piruvata, α -ketoglutarata, süksinil-CoA, fumarat, okzaloasetata dönüştürülebilen amino asitler glikojeniktir.
- Glikoneogeneze kullanılırlar

Transaminasyon reaksiyonları

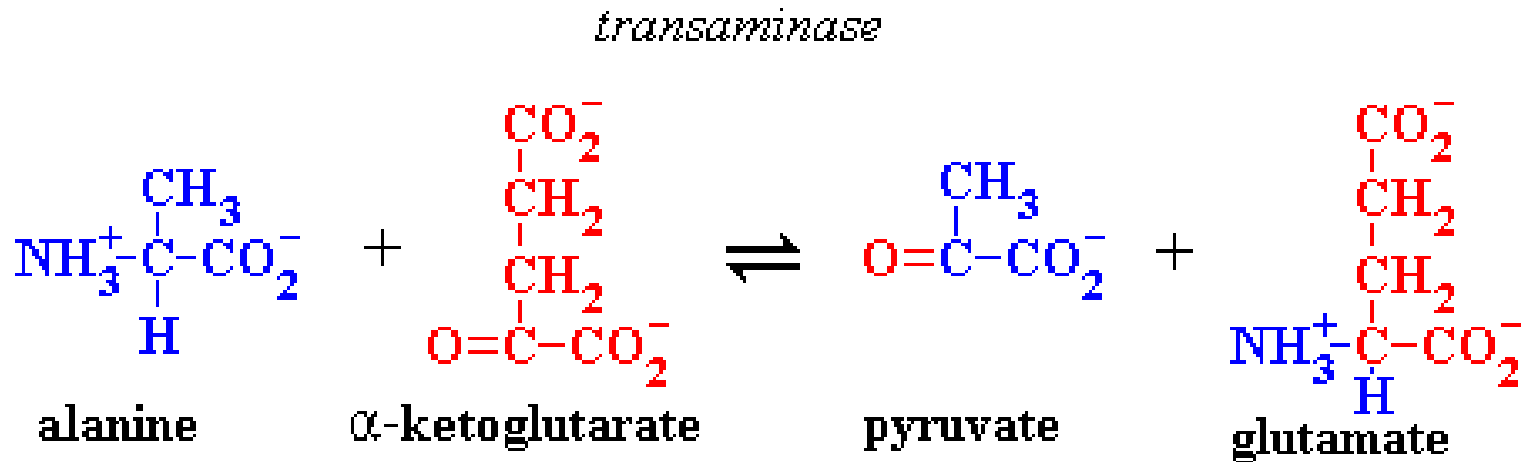
- Esansiyel olmayan amino asitler arasında değişimi sağlar
- vitamin B₆ bir koenzim olarak gereklidir
- Amino grubu bir amino asitten bir keto aside transfer olur.
- *Aminotransferazlar*
- Lizin, histidin, ve threonin transaminasyon reaksiyonlarına uygun değildir.

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



Lizin, treonin, prolin ve hidroksiprolin gibi bazı α -amino asitler transaminasyon reaksiyonlarına katılmazlar

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

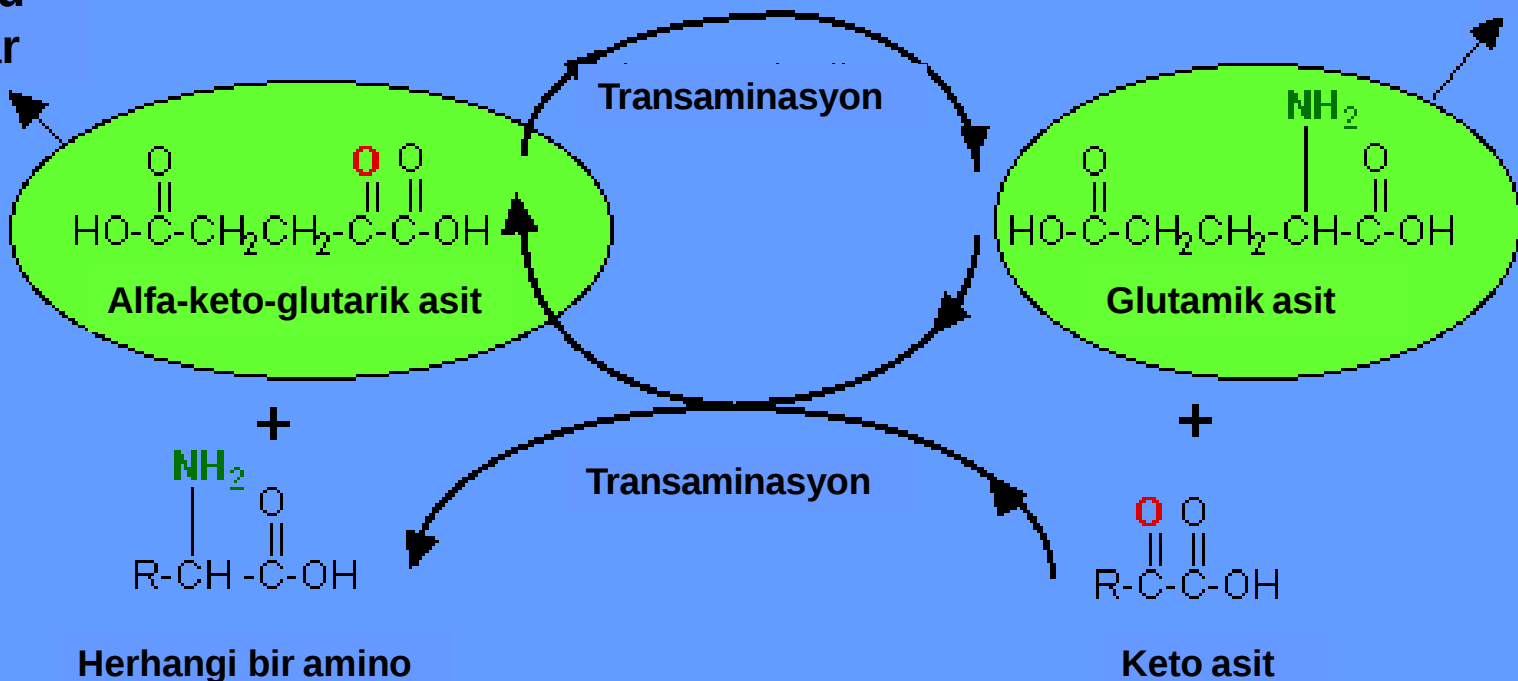


Transaminasyon reaksiyonlarının çoğunda reaksiyona giren substrat çiftlerindeki substratlardan biri α -ketoglutarattır

Ketoglutarik asit ve Glutamik asit – Amino asitlerin ve diğer azotlu bazların sentezi

Azotlu
bazlar

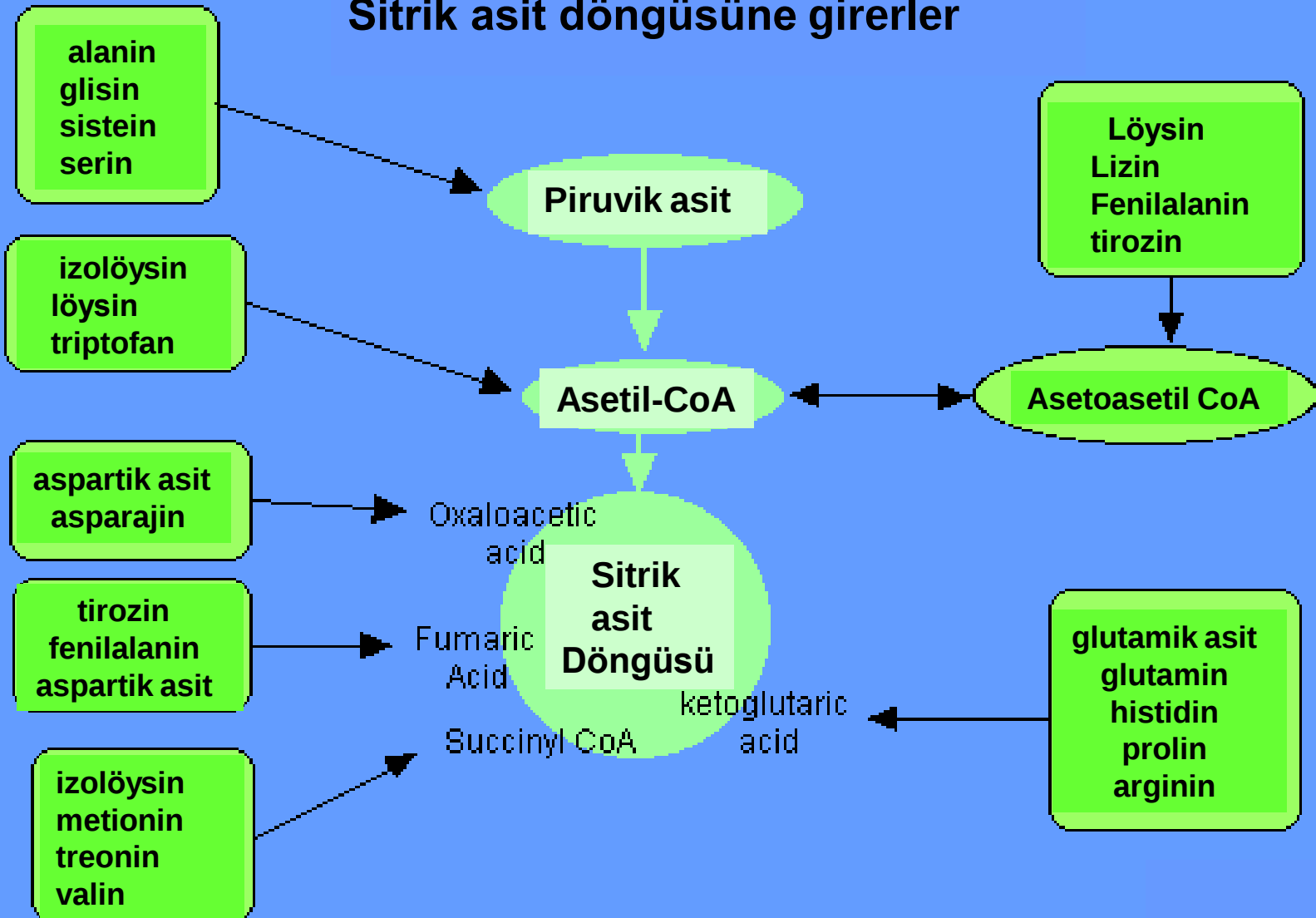
Azotlu
bazlar



Azotlu
bazlar

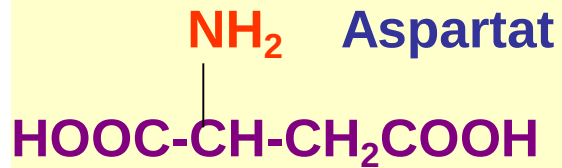
Transaminasyon

Amino asitlerin karbon iskeletleri
Sitrik asit döngüsüne girerler

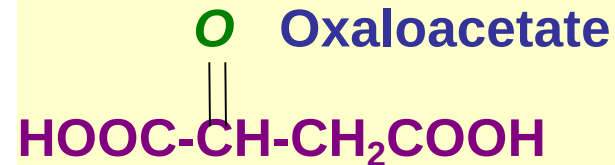


SPESİFİK AMİNOTRANSFERAZ'LAR

Aspartat aminotransferaz
(glutamat-oksaloasetat transaminaz-SGOT yada AST)

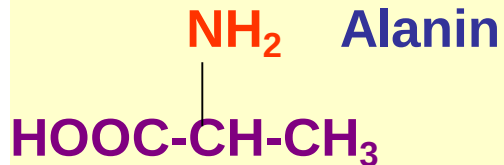


+ α-ketoglutarat

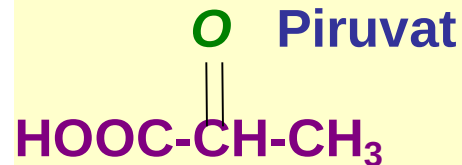


+ glutamat

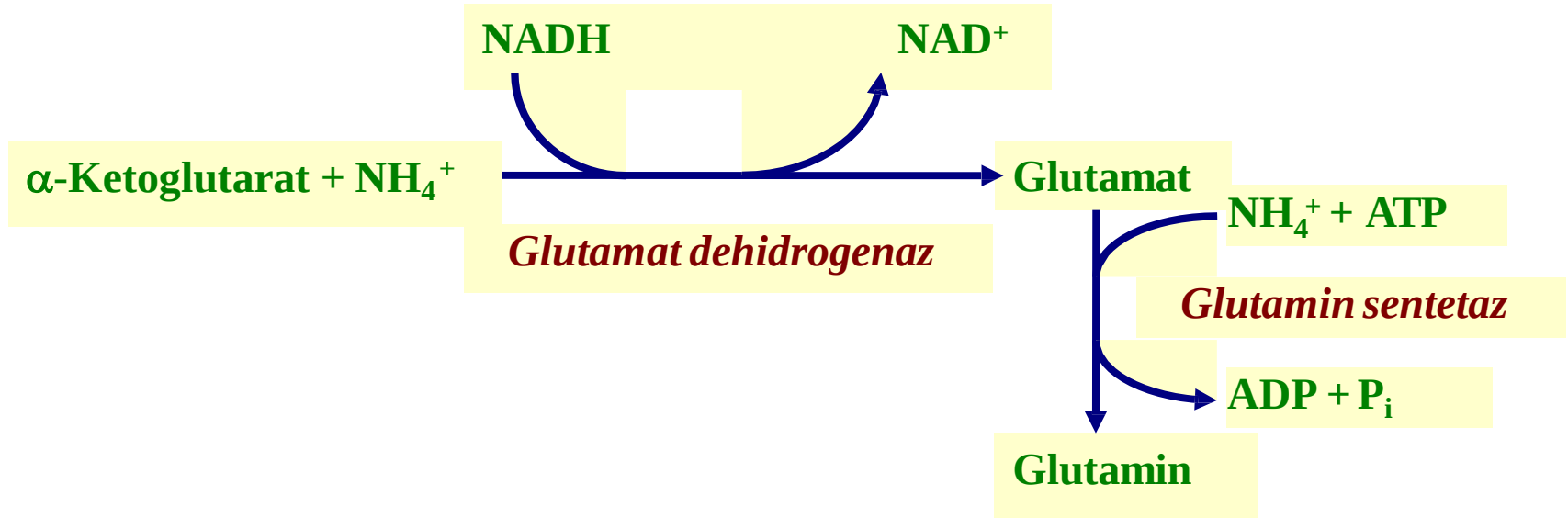
Alanin aminotransferaz
(glutamat-piruvat transaminaz, SGPT yada ALT)



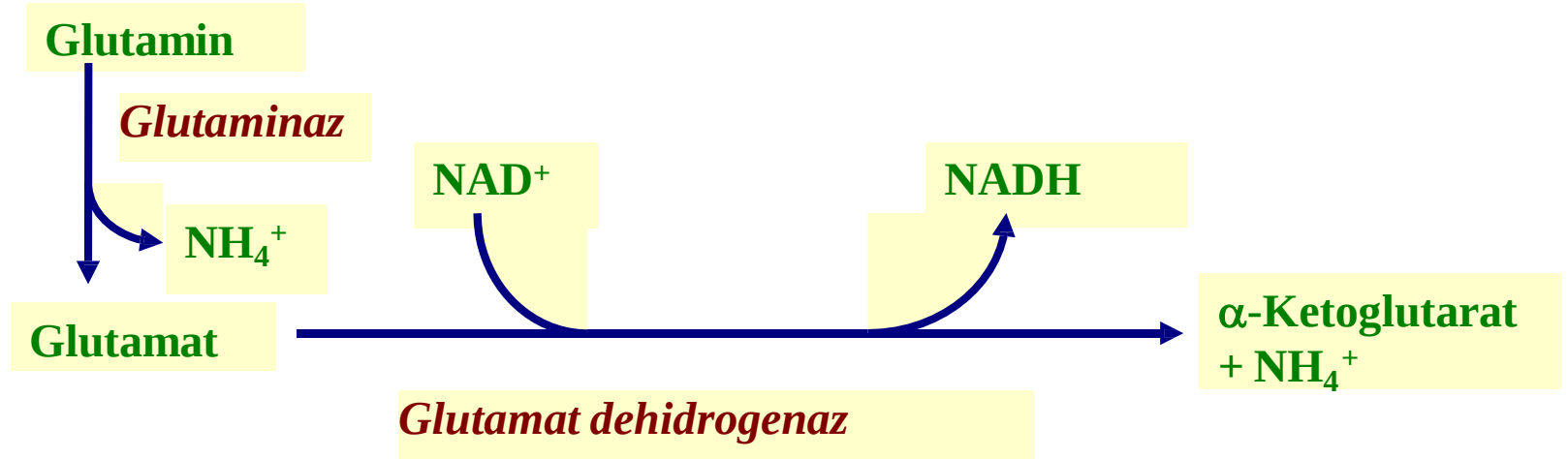
+ α-ketoglutarat



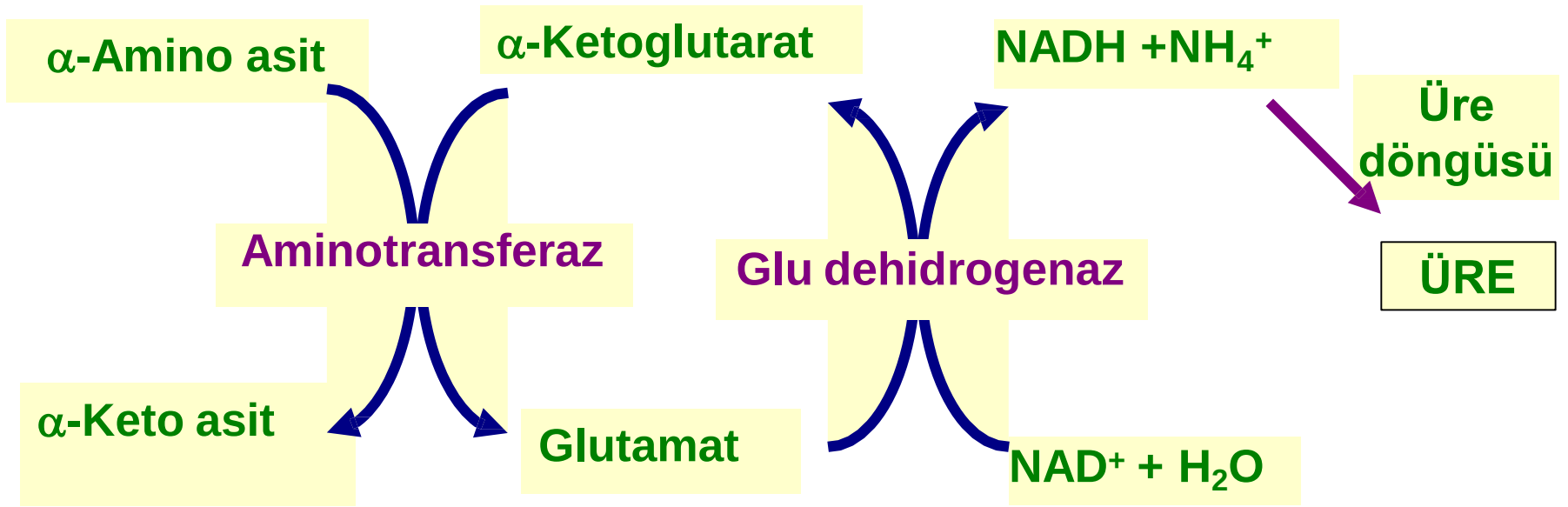
+ glutamat



Karaciğer dışı dokularda, glutamat dehidrogenaz ve glutamin sentetazı birleştiren reaksiyonlar dokulardan gelen iki molekül amonyağı yok eder.



Glutamindeki amino gruplarının peşpeşe ortadan kaldırılması için glutaminaz ve glutamat dehidrogenaz yolu ile böbrekte amonyak üretimi

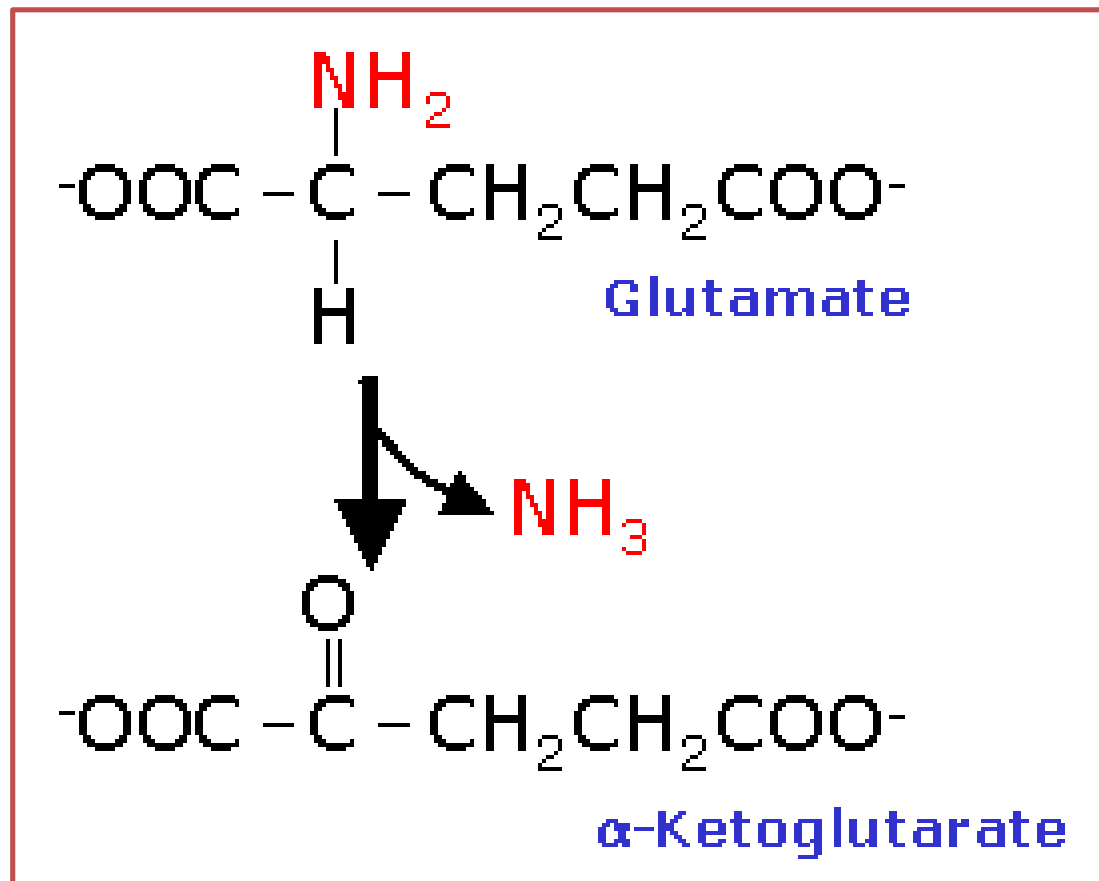


Karaciğerde, amino asitlerin azotu üre şeklinde kaybedilir. Amino asitler değişik dokularda proteinlerin yıkımından yada bu dokulardaki sentezden köken alır.

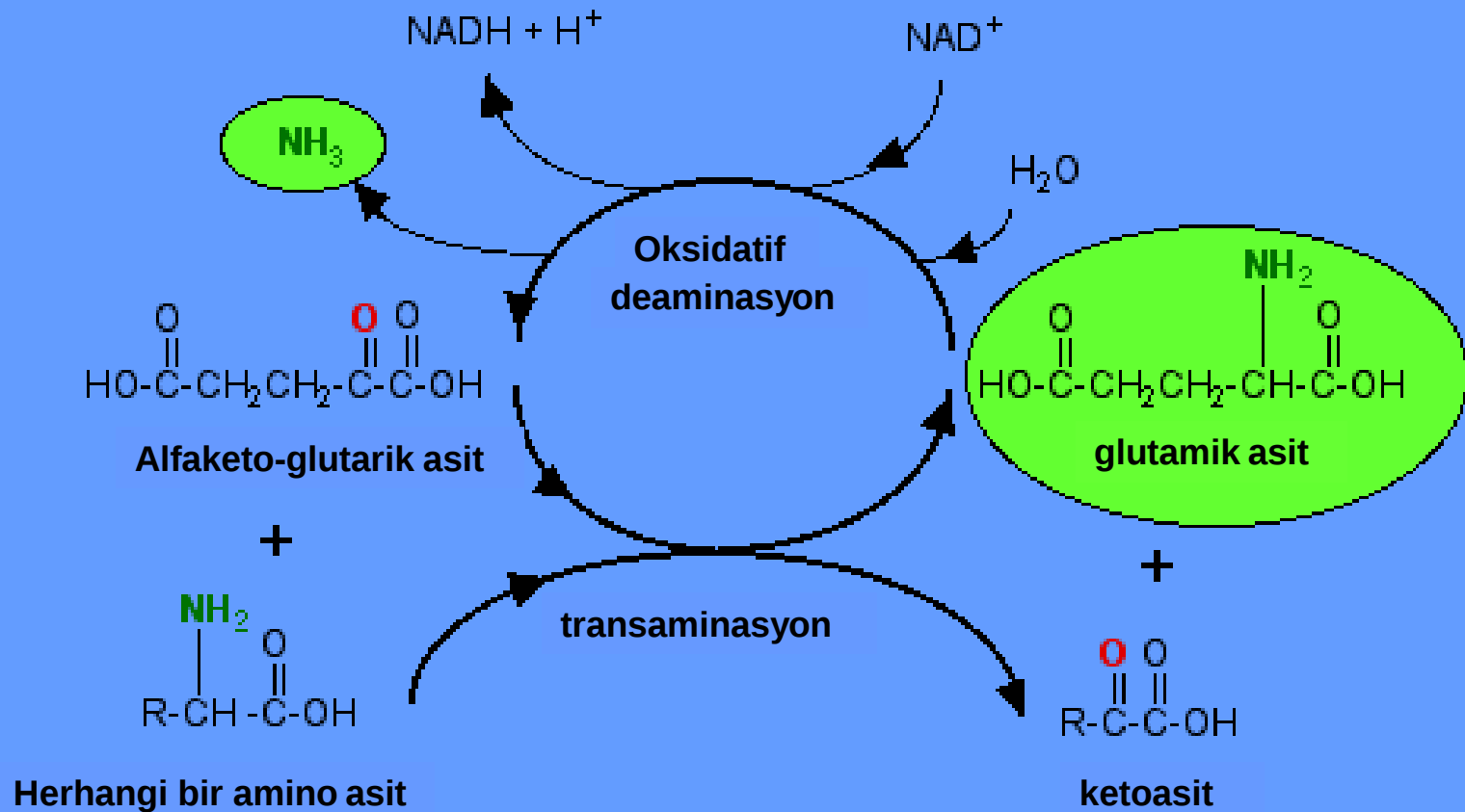
Deaminasyon reaksiyonları

- Bir amino grubunun kaldırılması, bir diğer moleküle doğrudan olmayan şekilde transferi
- Amonyak (NH_3) üretilir
- Enzimler *liyazlar, dehidratazlar, ve dehidrojenaz'lar*
- Glutamat, histidin, serin, glisin, ve threonin benzer şekilde deamine olurlar.
- Transaminasyon için alfa-ketoglutarat sağlar
- **Oksidatif deaminasyon**
 - Salınan NH_3 üreye dönüştürülür
 - Karbon iskeleti
 - Enerji için oksitlenebilir (TCA döngüsü)
 - Glikoz sentezinde kullanılabilir (glikoneogenezis)
 - Yağ sentezinde kullanılabilir
 - Glikoz ve enerji durumu belirleyicidir

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

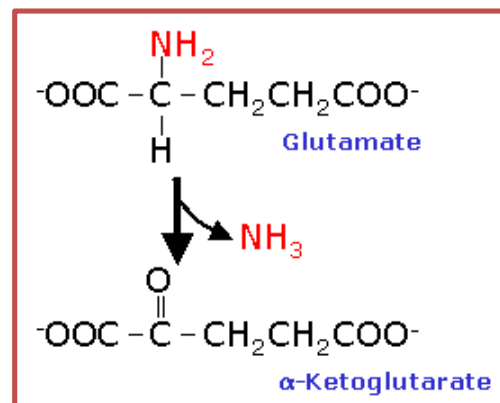
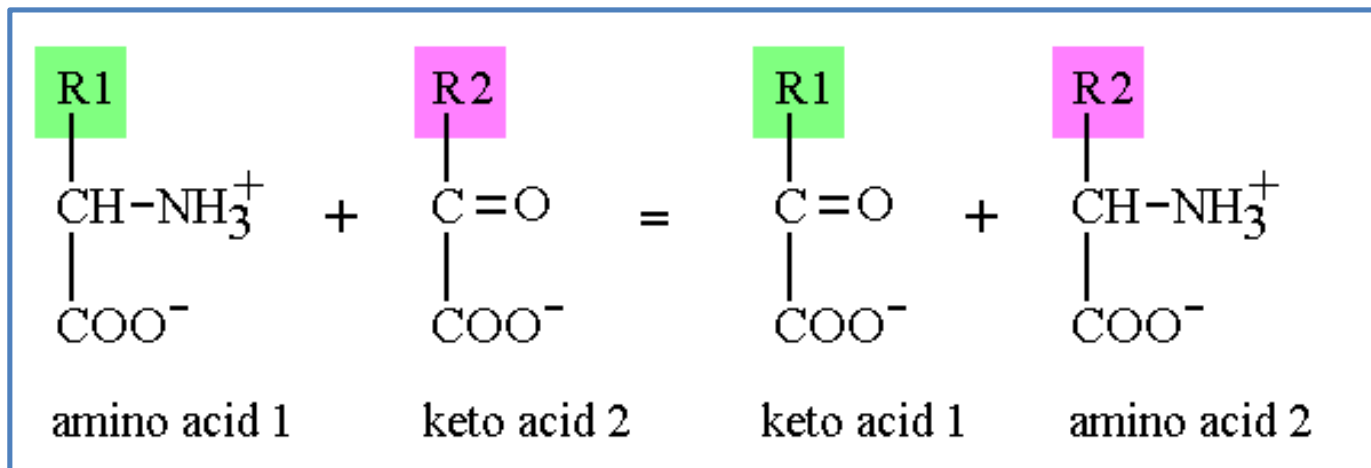


Glutamik asit ve Oksidatif Deaminasyon

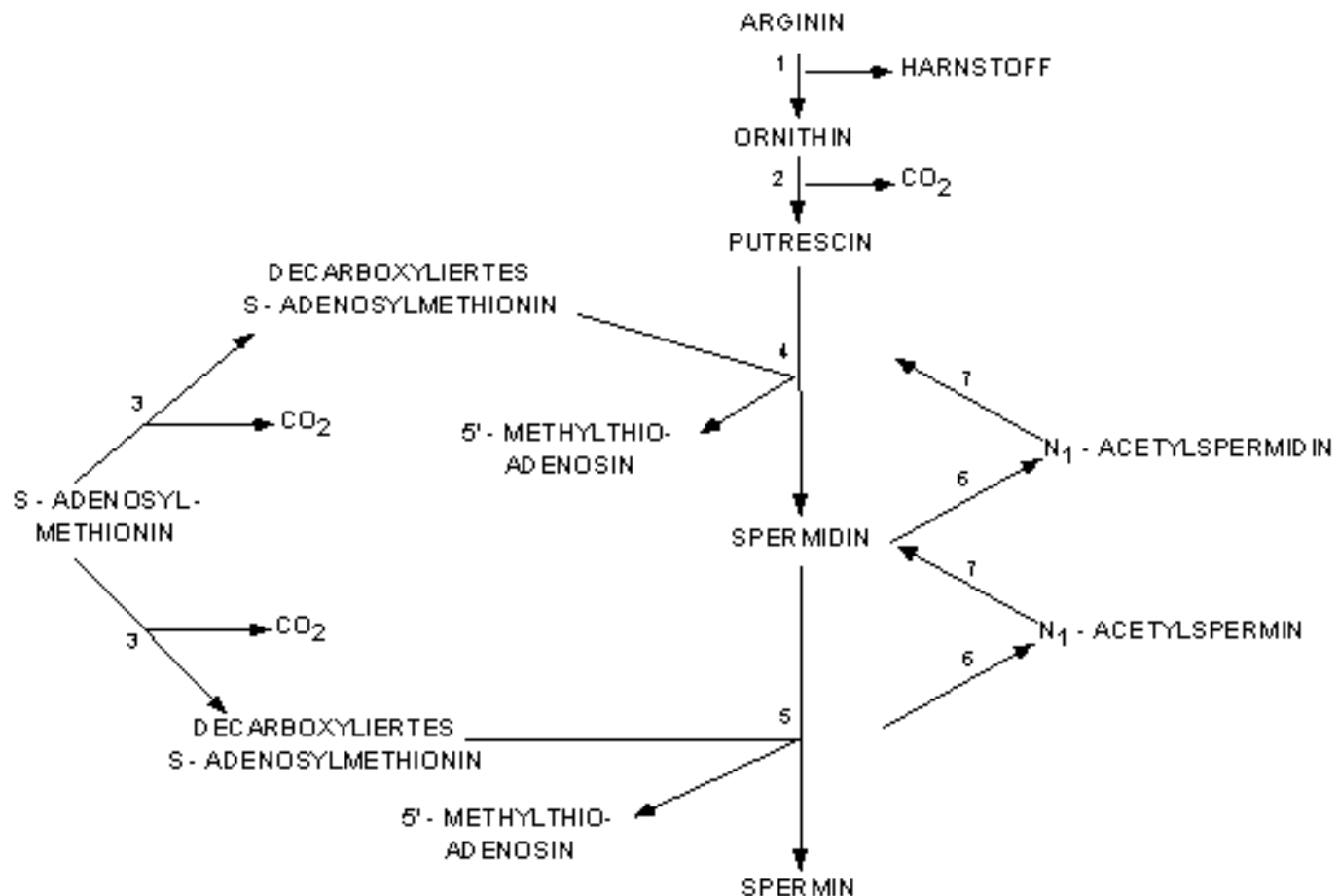


Amino asitler α -ketoasitlere, transaminasyon ve deaminasyon olayları sonucunda dönüşürler

Transaminasyon olayına katılan bir amino asit başka amino asitlerin sentezinde de kullanılmış olur



Amino asitler biyojen aminlere, dekarboksilazların etkisiyle karboksil gruplarının uzaklaştırılması sonucunda dönüşürler



Amino asitlerden sentezlenen protein olmayan azotlu maddeler (NPN-bileşikleri) olarak pürinler, pirimidinler, porfirinler, glutatyon, kreatin, melanin, bazı hormonlar, bazı koenzimler, sfingolipidler, amino şekerler, poliaminler önemlidirler

Glisin, glutamin ve aspartat, pürin biyosentezinde kullanılırlar

Glutamin ve aspartat, pirimidin biyosentezinde kullanılırlar

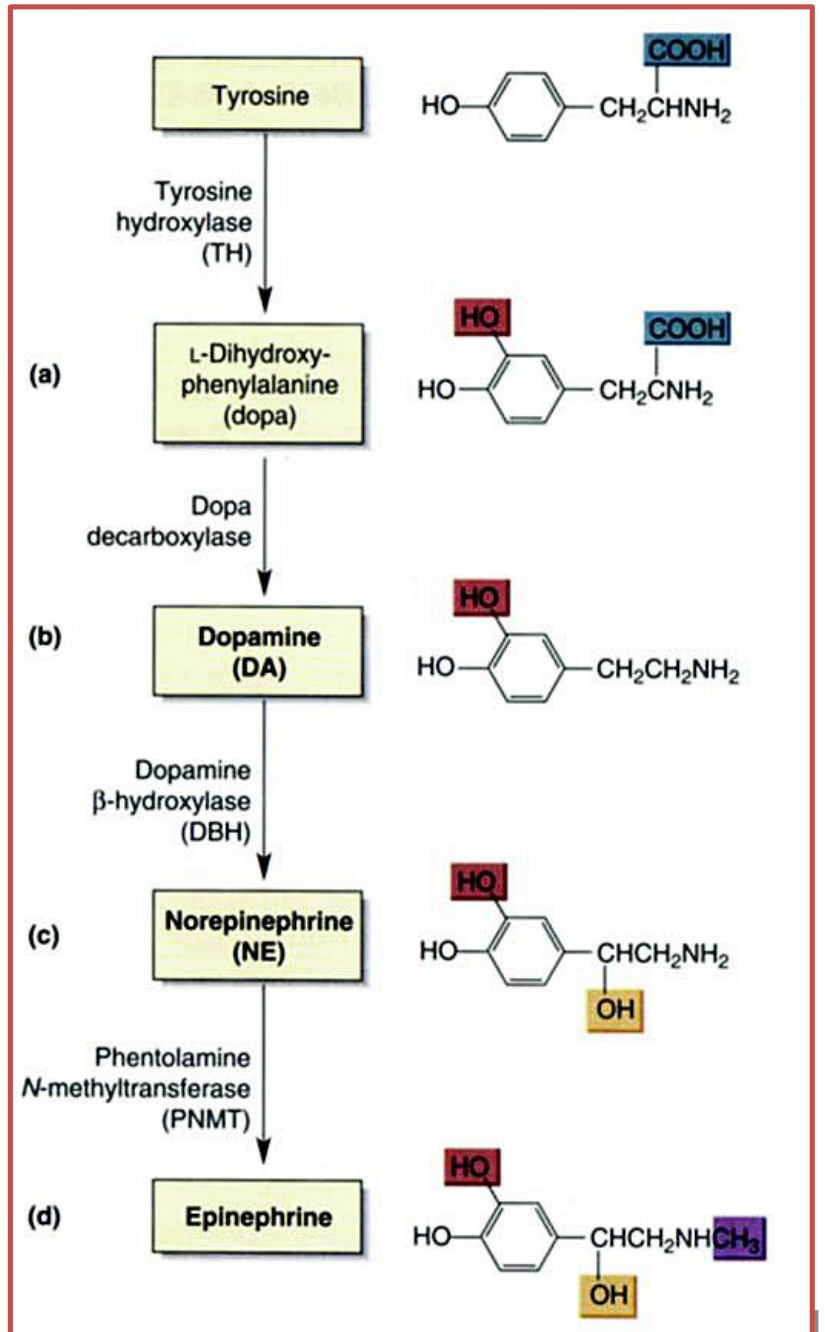
Glisin, porfirin biyosentezinde kullanılan amino asittir

Glutatyon, glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir

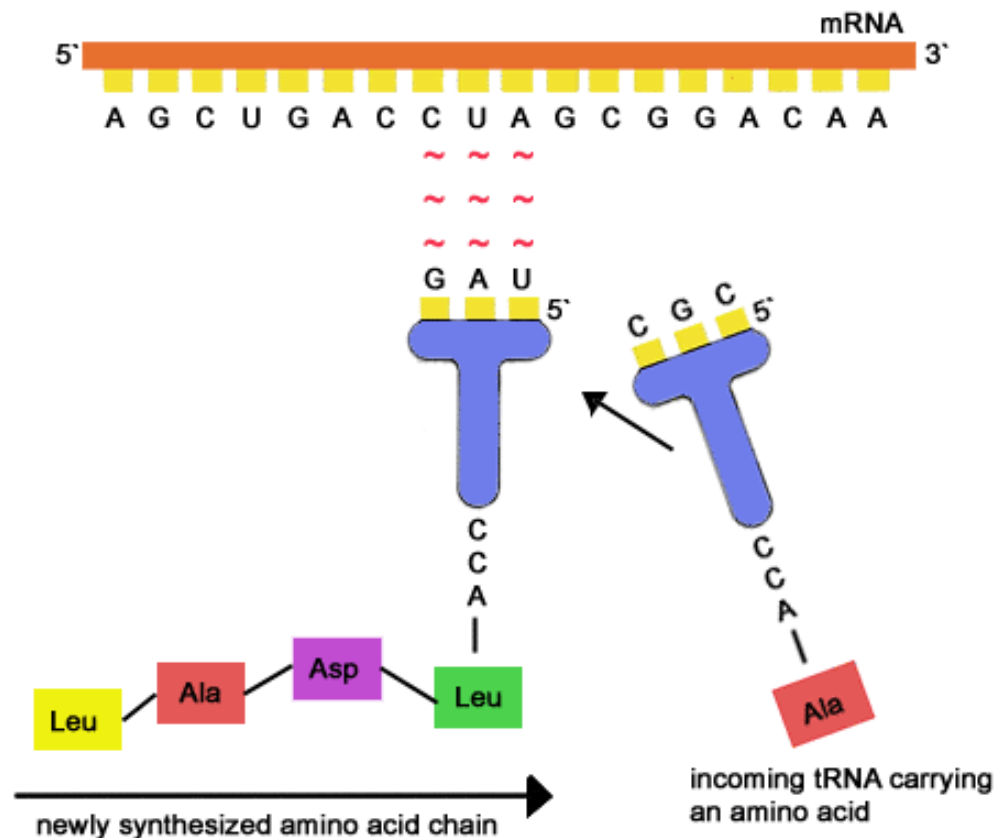
Kreatin, glisin ve arjinin amino asitlerinden oluşur; S-adenozil metionin (SAM) de sentez sırasında metil vericisi olarak önemli rol oynar

Nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$), ***nitrik oksit sentaz (NOS)*** etkisiyle arginin amino asidinden sentezlenir

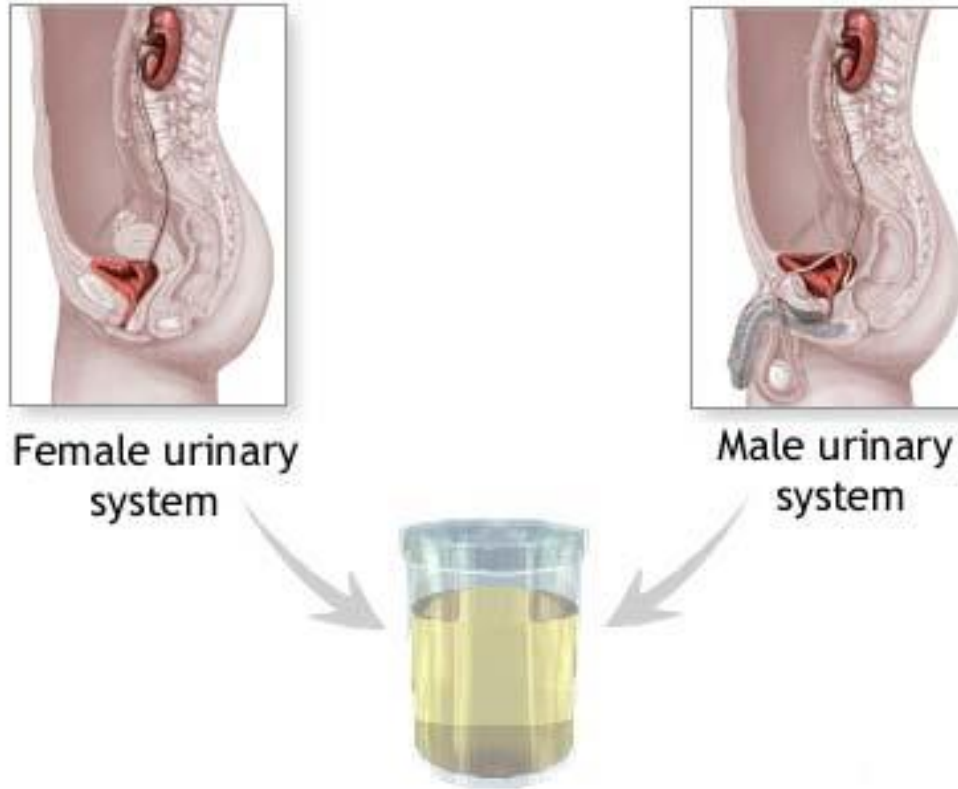
Katekolaminler, tirozin amino asidinden sentez edilirler



Amino asitlerin protein sentezinde kullanılması translasyon olarak tanımlanır ki nükleik asitlerin fonksiyonudur

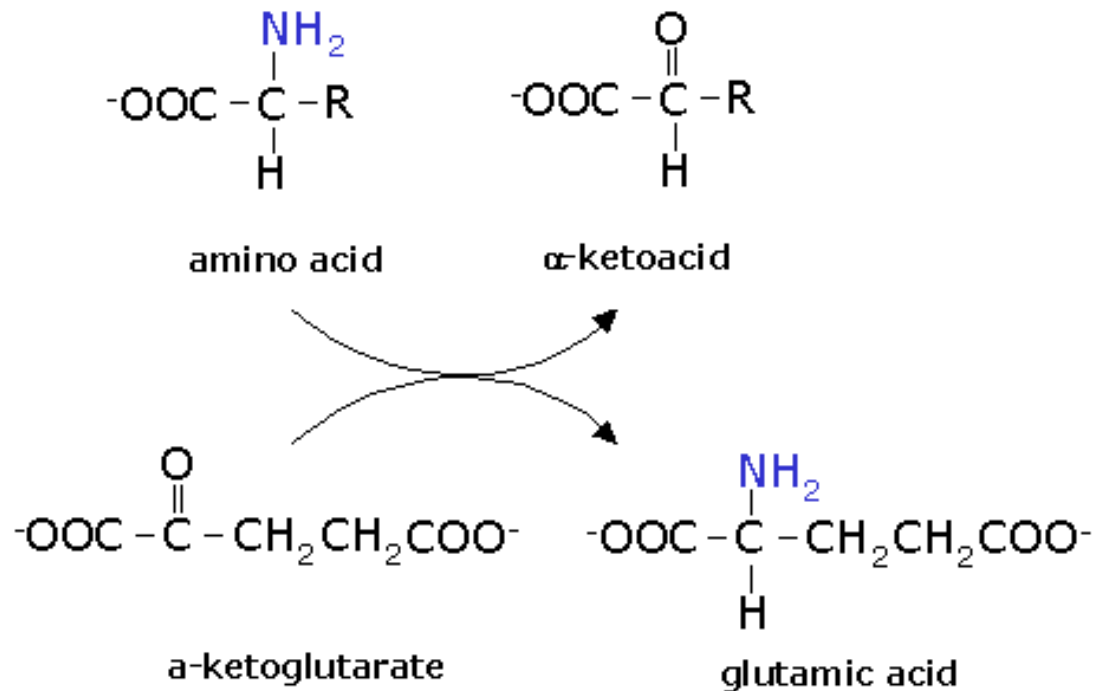


Amino asitlerin böbrekler yoluyla atılımı önemsiz derecededir

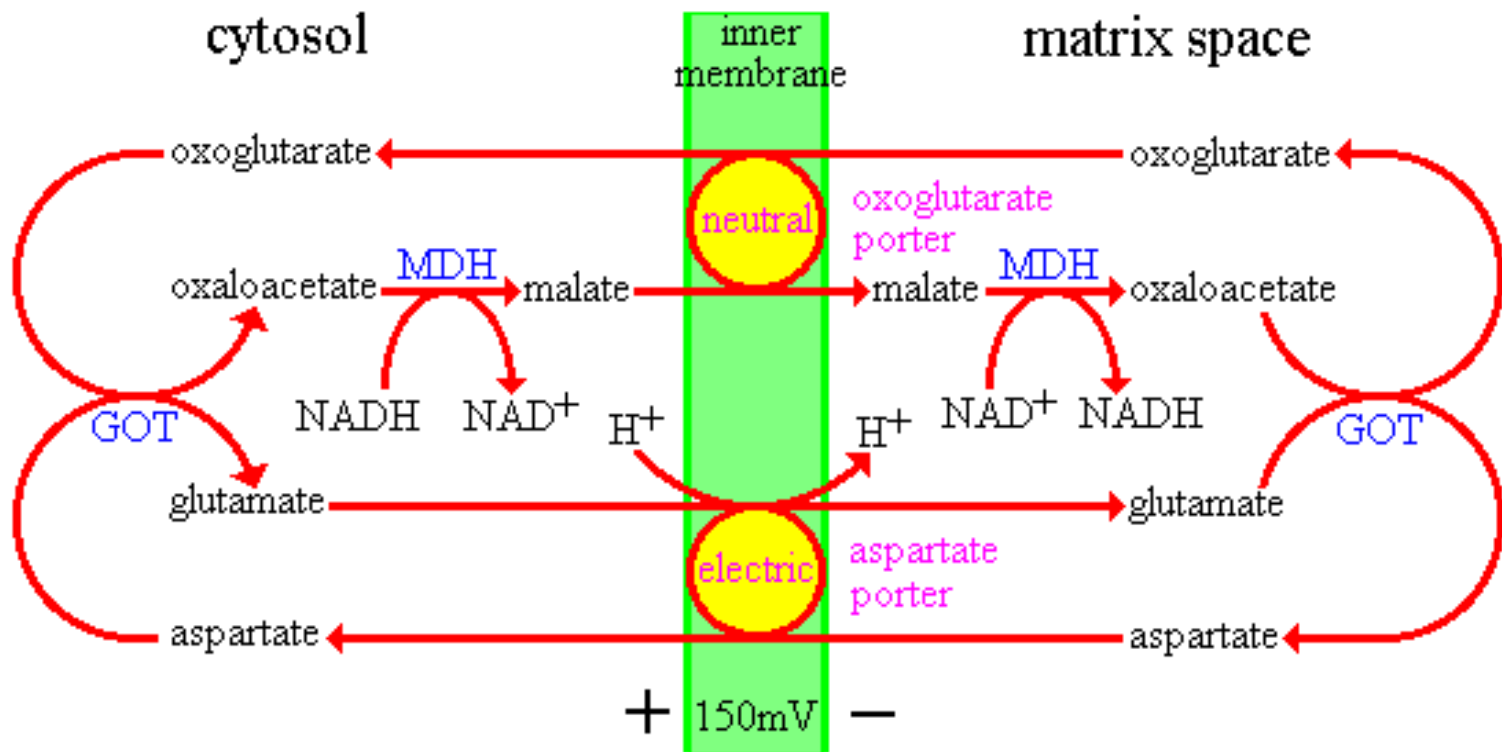


Amino asitlerdeki azotun akıbeti

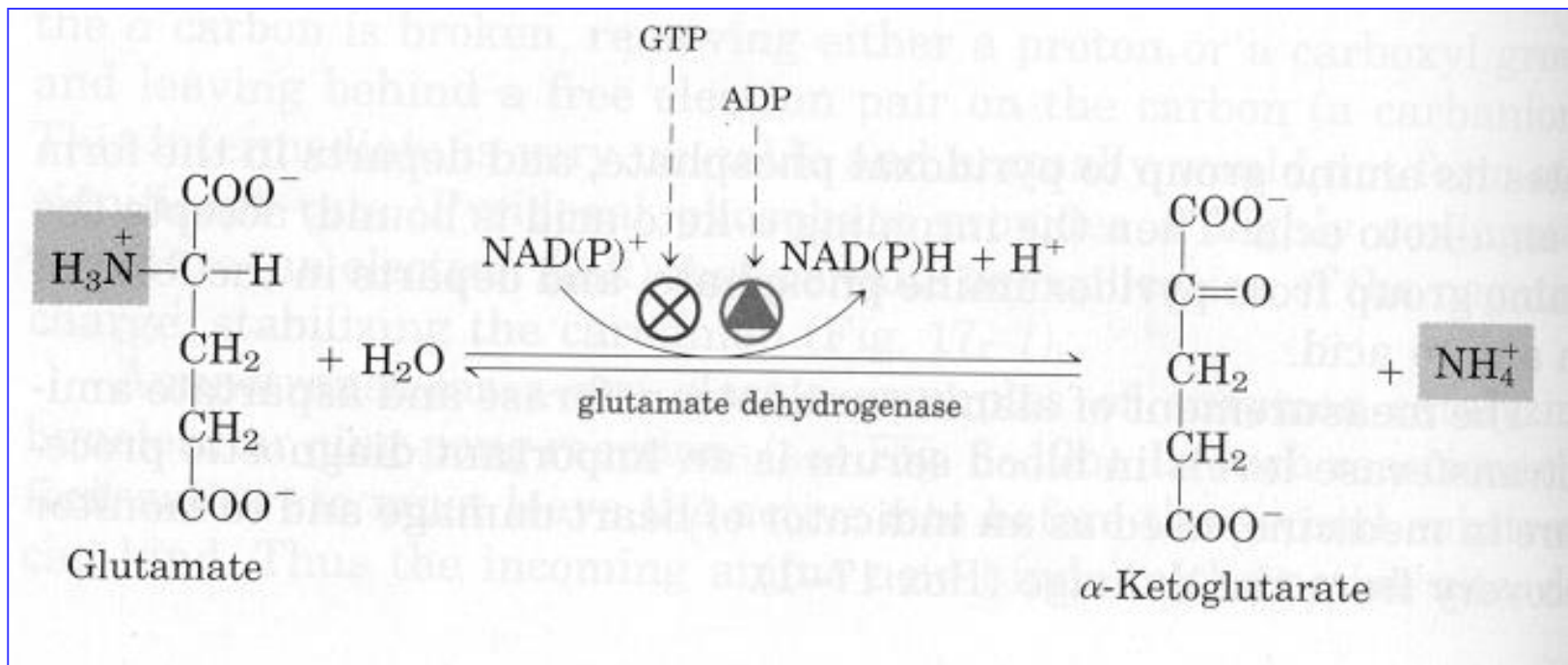
Amino asitlerin en büyük kısmının amino grupları, en sonunda transaminasyon sonucu α -ketoglutarata taşınır ve glutamat oluşur



Sitozolda oluşan glutamat, sitozolden mitokondriye taşınır

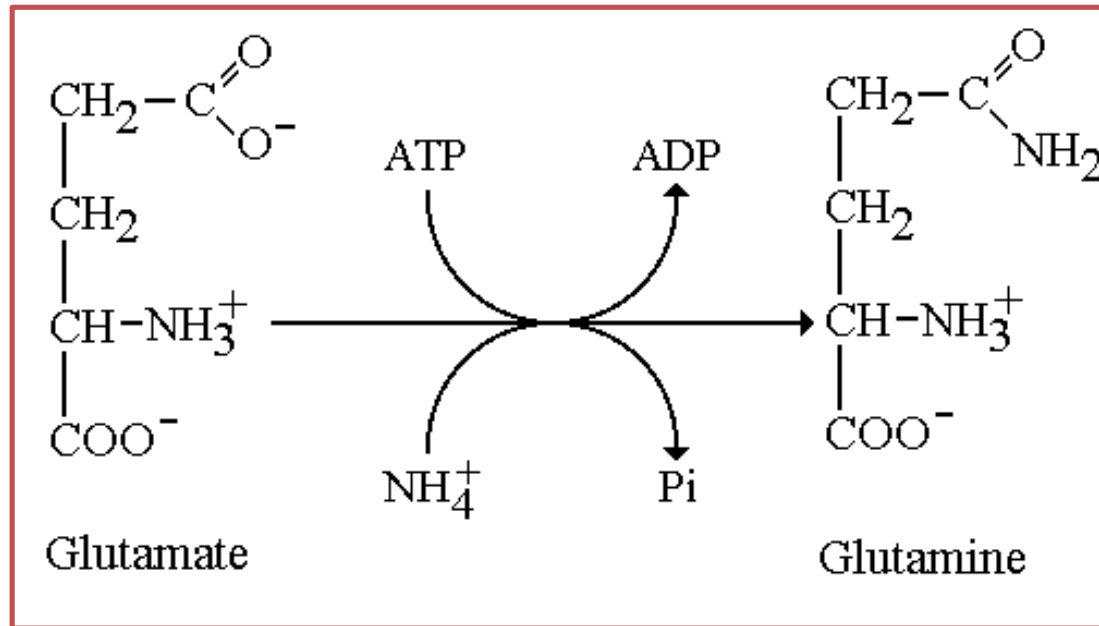


Glutamat, mitokondride **glutamat dehidrojenaz** tarafından katalizlenen oksidatif deaminasyona uğrar ve böylece amonyak serbestleşir

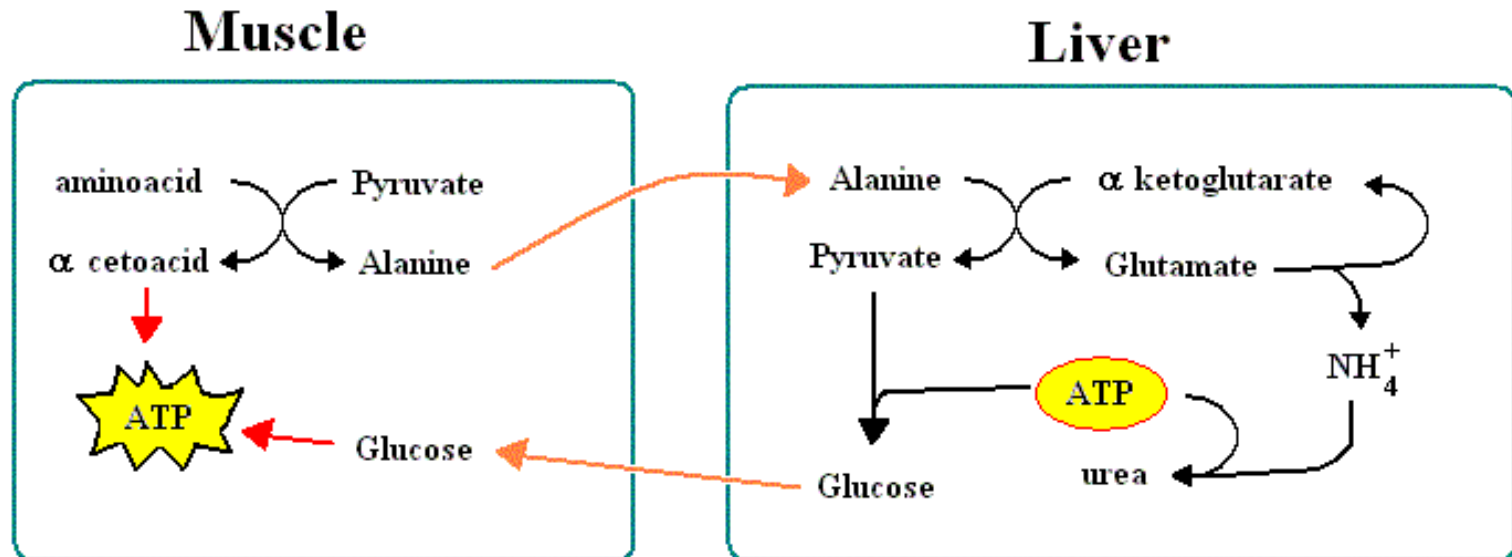


Amonyak, hayvansal dokular için oldukça toksiktir

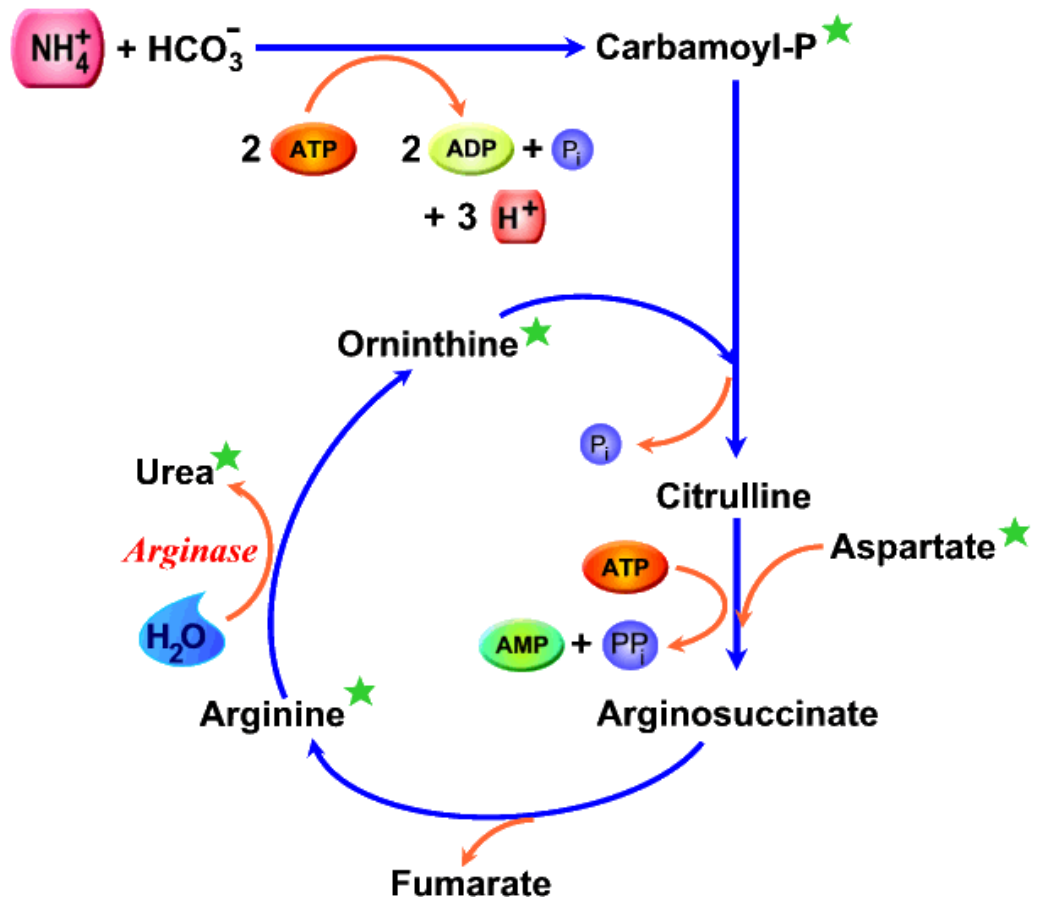
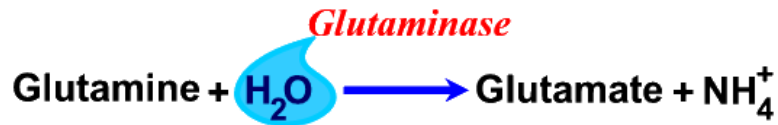
Hayvanların çoğunda amonyak, ekstrahepatik dokulardan kana ve oradan da karaciğer ve böbreklere gönderilmeden önce nontoksik bileşik haline dönüştürülür. Beyin dahil birçok dokuda amonyak, **glutamin sentetaz** etkisiyle glutamat ile kombine olarak glutamin oluşturur



Amonyanın kaslardan karaciğere taşınmasında **alanin** önemli rol oynar

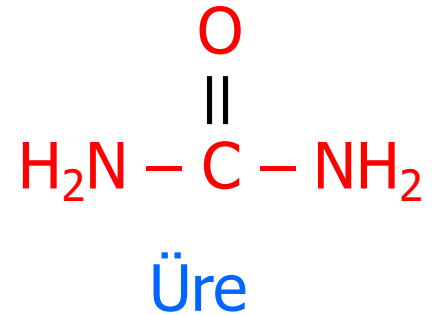


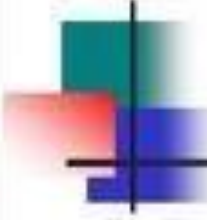
Amonyak, karaciğerde üre döngüsüne girer ve üreye dönüştürülür



Amonyağın kaderi – Üre döngüsü

- Vücutta amonyak kaynakları
 - Deaminasyon gibi kimyasal reaksiyonlar
 - Besin/yem ile alınan ve emilen
 - Mide-bağırsak kanalında ürenin ve amino asitlerin bakteriyel yıkımından gelen
- Amonyağın karaciğerde daha az toksik olan üreye çevrilmesi

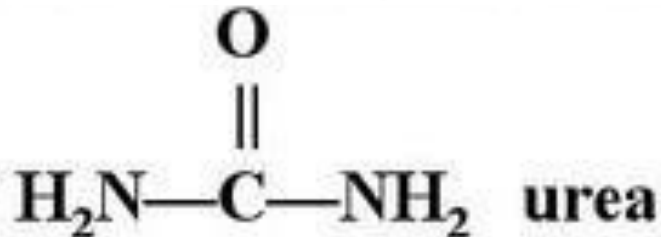




Üre döngüsü

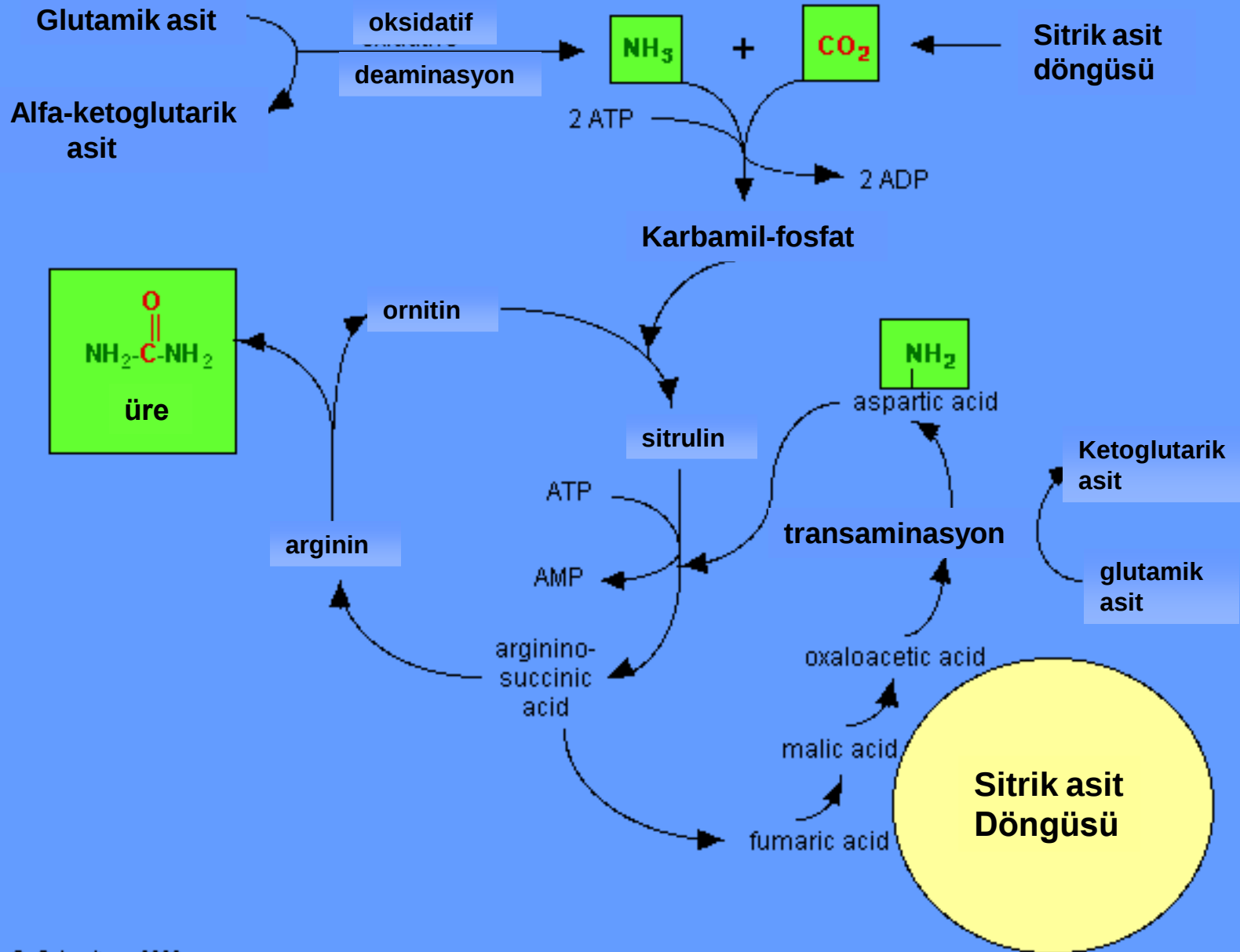
Üre döngüsü :

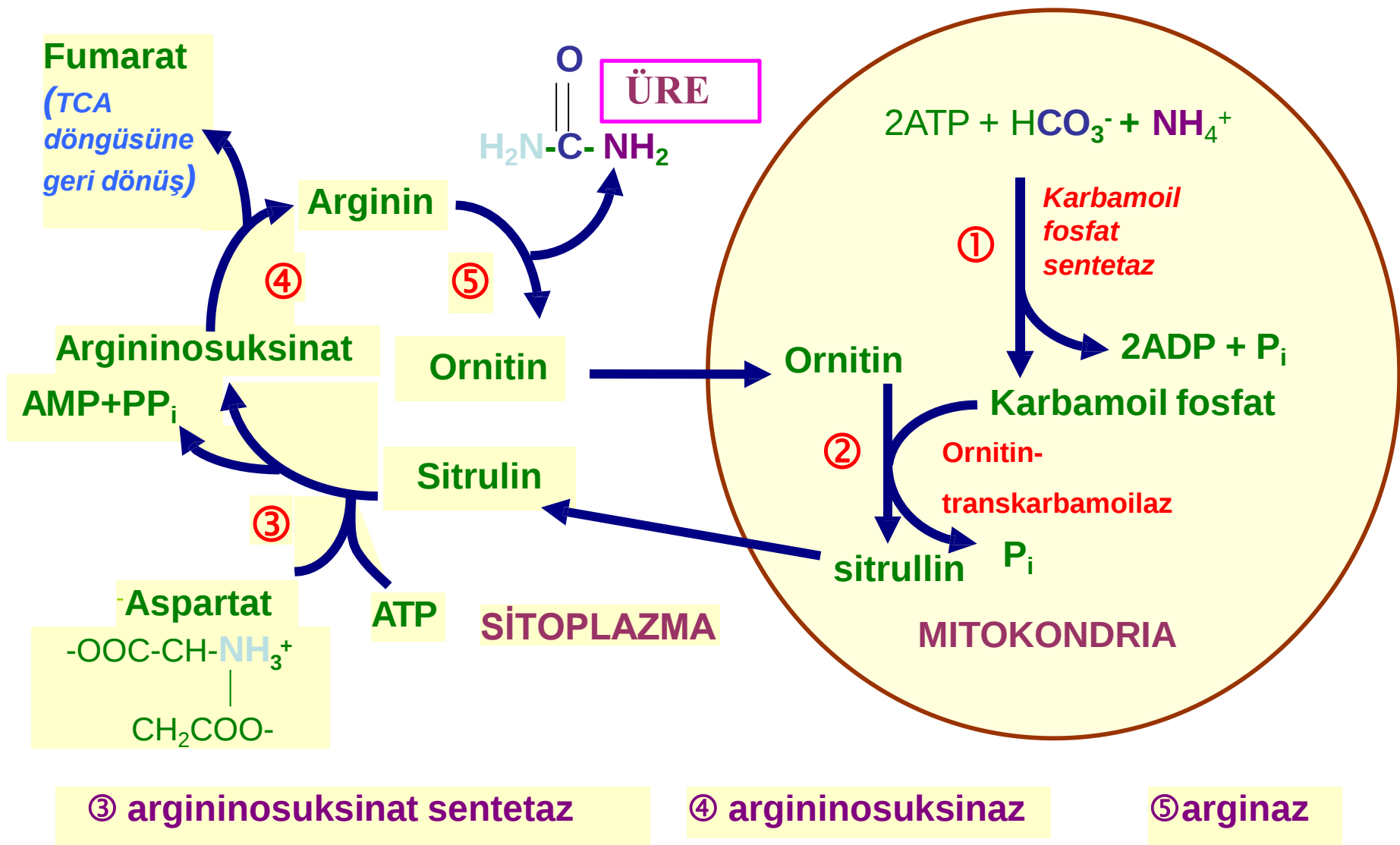
- Amino asit yıkımından gelen amonyum iyonlarını detoksifiye eder.
- Amonyum iyonları karaciğerde üreye çevrilir.



- Bir insan günde 25-30 g üreyi böbreklerde idrar yapımında kullanır.

Üre döngüsü





KFS reaksiyonu (①) ve üre döngüsü (enzimler ② - ⑤)). Üredeki iki azotun ve karbonun kaynağı. 5 reaksiyonun bilançosu:



Üre döngüsü – aşama 1

- Amonyak CO_2 yada HCO_3^- ile birleşir karbamoil-fosfat oluşur
 - 2 ATP ve Mg^{2+} kullanılır
 - N-asetilglutamat (NAG) karaciğerde ve bağırsakta yapılır ve gereklidir
 - *Mitokondriyal karbamoil-fosfat sentetaz-I*

Üre döngüsü – aşama 2

- Karbamoil-fosfat ornitin ile reaksiyon verir ve sitrulin oluşur
 - Ornitin transkarbamoilaz (OTC)*

Üre döngüsü – aşama 3

- Sitrulin sitozole taşınır
- Aspartat sitrulin ile reaksiyon verir
argininosüksinat oluşur
 - *Argininosüksinat sentetaz*
 - **HIZ SINIRLAYICI AŞAMA**
 - ATP den AMP ye 2 yüksek enerjili bağ ve Mg^{2+} gereklidir

Üre döngüsü – aşama 4

- Argininosüksinat fumarat ve arginine parçalanır
 - *Argininosüksinaz*
 - Argininin yüksek düzeyleri NAG sentezini uyarır

Üre döngüsü – aşama 5

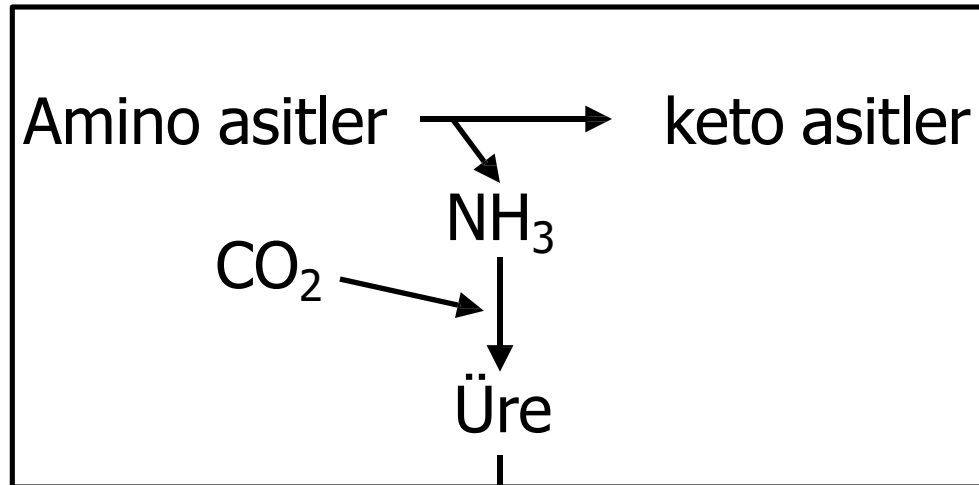
- Arginin üre ve ornitine parçalanır
 - Arginaz I*
 - Mn gerektirir

Üre döngüsü – genel

- 4 yüksek enerjili bağ kullanılır
- Üre azotunun biri amonyaktan, diğeri aspartattan; karbon CO_2 yada HCO_3^- dan
- Üre idrarla atılmak üzere kan yolu ile böbreğe taşınır

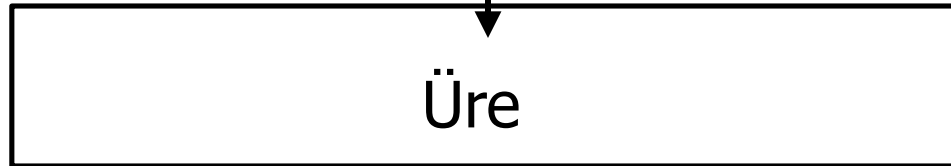
İdrar azot atılımı

KARACİĞER



Kan

BÖBREK



İdrar

İdrarla uzaklaştırılan azot bileşikleri

Bileşik	Kaynak
Üre	Amino asit yıkımı, amonyak oluşumu
Ürobilinojen	Heme yıkımı
N-metilhistidin	Miyofibriler protein yıkımı
Kreatinin	Kas kreatini
Amino asitler	Doku proteinleri, pirimidinler
Ürik asit	Purin yıkımı