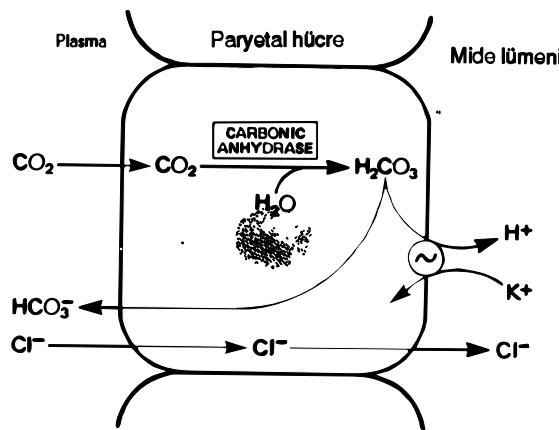


PROTEİN VE AMİNO ASİT METABOLİZMASI

Protein ve amino asitlerin vücuda alınması

70 kg ağırlığında bir erişkin insan için günde yaklaşık 75 g kadar protein gerekmektedir. Hayvansal gıdalar ve baklagiller gibi bitkisel gıdalarla alınan proteinler, midede ısı ve HCl etkisiyle denatüre olurlar.

Midedeki HCL, paryetal hücreler tarafından oluşturulur. H^+ , Na^+/K^+ ATPaz'dan farklı olarak oubaine hassas olmayan bir H^+/K^+ ATPaz tarafından aktif olarak salgılanır; H^+ 'nin lümene sekresyonu ile birlikte HCO_3^- 'ün Cl^- ile değiş tokuş sonucu plazmaya geçişi gerçekleşir:



Midede ısı ve HCl etkisiyle denatüre olan proteinler, midede ve ince bağırsaklarda **proteinaz** ve **peptidaz**lar yardımıyla parçalanırlar.

Proteinazlar ve **peptidazlar**, mide ve bağırsak mukoza hücrelerinde, pankreas hücrelerinde, olduğu organın kendisinin sindirilmemesi için aktif olmayan **proenzim(zimojen)** şeklinde oluşurlar ve salgılandıktan sonra parçalanma suretiyle aktif hale gelirler.

Mide mukoza hücrelerinden salgılanan 42500 molekül ağırlıklı **pepsinojen**, HCl etkisiyle 35000 molekül ağırlıklı aktif **pepsin** haline dönüşür. Pepsin, optimal olarak 5'ten küçük pH'da etkili bir endopeptidazdır. Pepsin, seçimli olarak polipeptit zincirindeki **tirozin**, **fenilalanin** ve **triptofan** gibi amino asit kalıntılarının amino grubu tarafına saldırarak etkili olur ve polipeptit zincirini parçalama sonucu **peptonları** oluşturur. Ancak pepsin, keratin, histonlar ve protaminlere etki etmez.

Peptonlar, ince bağırsakta **tripsin** ve **kimotripsin** yardımıyla parçalanırlar ve küçük polipeptit zincirleri oluşur. **Tripsin**, pankreastan 24500 molekül ağırlıklı inaktif **tripsinojen** şeklinde salgılanır; **tripsinojen**, ince bağırsakta enteropeptidaz veya tripsin etkisiyle aktif **tripsin** haline dönüştürülür. **Tripsin**, bir endopeptidazdır; aktif merkezinde serin(183.AA) ve histidin(46.AA) bulunur. **Tripsin**, peptonlardaki **arjinin** ve **lizin** gibi bazik amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını parçalar.

Kimotripsin, pankreastan **kimotripsinojen** şeklinde salgılanır ve tripsin etkisiyle **α -kimotripsin** şekline dönüştürülür. **α -kimotripsin**, bir endopeptidazdır; aktif merkezinde serin(195.AA), histidin(57.AA) ve aspartat(102.AA) bulunur. **α -kimotripsin**, peptonlardaki **fenilalanin**, **tirozin** ve **triptofan**ın oluşturduğu peptit bağlarını parçalar.

İnce bağırsakta *tripsin* ve α -*kimotripsin*den başka **elastaz**, **karboksipeptidaz A**, **karboksipeptidaz B** ve **aminopeptidaz** gibi enzimler de bulunur.

Elastaz, *proelastaz* şeklinde salgılanır; *proelastaz* da tripsin vasıtasıyla **elastaz** şekline dönüştürülür. **Elastaz**, elastindeki nötral alifatik zincirli amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını parçalar.

Karboksipeptidaz A, *prokarboksipeptidaz A* şeklinde salgılanır; *prokarboksipeptidaz A* da *tripsin* etkisiyle aktif olan **karboksipeptidaz A** şekline dönüştürülür. **Karboksipeptidaz A**, bir ekzopeptidazdır; oligopeptitlerin karboksil ucunda aromatik ve alifatik zincirli nötral amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar.

Karboksipeptidaz B, *prokarboksipeptidaz B* şeklinde salgılanır; *prokarboksipeptidaz B* de *tripsin* etkisiyle aktif olan **karboksipeptidaz B** şekline dönüştürülür. **Karboksipeptidaz B**, bir ekzopeptidazdır; oligopeptitlerin karboksil ucunda arjinin ve lizin gibi bazik amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını parçalar.

Aminopeptidaz, oligopeptitlerin amino ucundaki peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar.

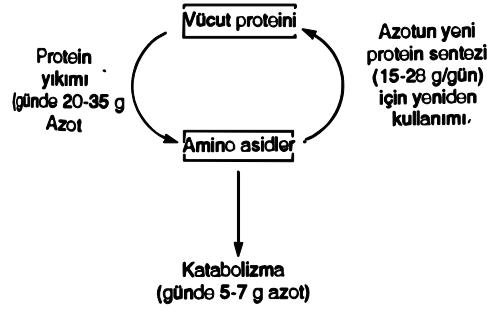
Özet olarak belirtmek gerekirse mideden ince bağırsağa gelen polipeptitler, ince bağırsak lümeni içinde tripsin, kimotripsin, elastaz gibi **endopeptidazlar** ve karboksipeptidaz A, karboksipeptidaz B, aminopeptidaz gibi **ekzopeptidazların** etkisiyle oligopeptitlere, dipeptitlere ve amino asitlere parçalanırlar.

Geviş getiren hayvanların rumenlerindeki yem maddeleri, mikroorganizmaların hücumuna uğradıktan sonra enzimatik sindirime uğrarlar ve mikroplar da hayvan tarafından sindirilir. Karbonhidratların fermentasyonunu yapanlardan sayıca oldukça daha az belirli bakteri ve protozoa türleri, yemlerdeki proteinleri proteolizise uğratma yeteneğine sahiptirler. Yemlerdeki proteinlerin proteolizisi, besinin türüne bağlı olmaksızın optimal 6-7 pH ortamında gerçekleşir; bu esnada peptitler ve amino asitlerin ki özellikle glutamik asit, alanin, aspartik asidin deaminasyonu ile amonyak meydana gelir. OYAERT ve BOUKAERT adlı araştırmacılara göre, aspartik asidin parçalanması sırasında CO₂ ve NH₃ yanında propiyonik asit ve asetik asit de meydana gelir. Proteinlerin suda çözünebilen parçalanma ürünlerinin bir kısmı emilir bir kısmı da mikroorganizmalar tarafından protein biyosentezinde kullanılır. Böylece ön midede parçalanma olayları yanında mikroorganizmaların çoğalması ile birlikte geniş ölçüde protein biyosentezi de olur. Proteinlerin parçalanması ve amino asitlerden protein biyosentezi yanında rumen mikroorganizmaları üzerinden, yemlerdeki protein olmayan bileşiklerin azotu da değerlendirilmektedir. Bu bilgi, özellikle amonyum tuzları ve üre gibi protein olmayan bileşiklerin miktarını yemlerde artırmak suretiyle geviş getiren hayvanların besinlerindeki proteinin bir kısmının tasarruf edilmesinde uygulanmaktadır; mikroorganizma kaynaklı üreaz ile parçalanmada meydana gelen CO₂ ve NH₃ mikroorganizmalarda amino asit ve protein sentezine yardım eder.

Sindirim kanalında besinsel proteinlerin hidrolitik enzimlerin etkisiyle tamamen parçalanması sonucu **amino asitler** oluşur. İnce bağırsak lümenindeki amino asitlerin hemen hemen hepsi intestinal villuslerin hücreleri tarafından emilirler ve çoğu portal kana geçerek karaciğere taşınırlar. Karaciğere gelen amino asitlerin bir kısmı, diğer organların ve dokuların gereksinimini karşılamak için sistemik kan dolaşımına geçer.

Besinlerden kaynaklanan amino asitlere ek olarak organizmanın bütün protein metabolizması amaçları için kullanabildiği, önemli miktarda amino asit de doku metabolizması sırasında oluşmaktadır. Gastrointestinal kanaldaki reaksiyonlara paralel olarak hücreler içindeki endojen proteinlerin yıkılımı, **proteazlar** ve **peptidazlar**la bağlantılı olarak meydana gelir. **İntrasellüler proteazlar**, proteinlerin yapısındaki iç peptit bağlarını hidroliz ederek peptitleri

oluştururlar; peptitler de **peptidazlar** vasıtasıyla yıkıma uğrayarak serbest amino asitleri meydana getirirler:



Canlı hücrelerin proteini, devamlı olarak **protein dönüşümü** ile yenilenir. Sağlıklı bir erişkinde her gün başlıca kas proteininin yıkılımı ile meydana gelen protein dönüşümü, total proteininin %1-2'si kadardır. Serbest hale geçen amino asitlerin %75-80'i yeni protein sentezi için tekrar kullanılır; geriye kalan amino asitlerin azotu, üreye dönüştürken karbon iskeletleri de amfibolik ara ürünlere çevrilir. Protein metabolizması aslında amino asit metabolizmasıdır; bu bölümde amino asit biyosentez ve yıkılımı incelenecektir.

*Amino asit metabolizması, azot metabolizması olarak da adlandırılır ki insanlarda azot metabolizması için özel bazı terimler vardır. Total azot alınımı ile azot kaybı arasındaki fark, **azot dengesi** olarak tanımlanır. Yetişkin bir insanda azot alınımı ile idrar ve feçesle olan azot atılımı birbirine eşittir; bunlarda tipik olarak **azot denge halindedir**. Azot alınımı atılan azotlu bileşiklerden fazla olduğunda **pozitif azot dengesi** ortaya çıkar ki bu durum, bebeklerin büyümesi sırasında ve hamile hanımlarda tipiktir. Azot atılımı alınımını aştığında **negatif azot dengesi** ortaya çıkar ki bu durum, bazı ameliyat sonrası hastalarda, ilerlemiş kanserli hastalarda, yetersiz azot alan veya düşük kaliteli diyet proteini alan bireylerde görülür.*

Amino asitlerin biyosentezi

Vücutta sentezlenen amino asitlerin hepsi glikolizdeki, sitrat döngüsündeki, pentoz fosfat yolundaki ara ürünlerden türerler; azot bu yollara glutamat veya glutamin vasıtasıyla girer.

Bakteri ve bitkilerin çoğu 20 standart amino asidin hepsini sentez edebildikleri halde memeliler bunların yalnızca yarısını sentez edebilirler. Hayvansal organizmada sentez edilemeyen, besinlerle dışarıdan alınmaları zorunlu olan amino asitlere **esansiyel amino asitler** denir. **İnsanlar ve albino sıçanlar için esansiyel amino asitler**, arjinin, lizin, valin, lösin, izolösin, treonin, metionin, fenilalanin, triptofan ve histidindir ki bunlardan arjinin ve histidin, genç ve gelişmekte olan hayvanlarda esansiyeldir fakat yetişkinlerde esansiyel değildir. *İnsanlar ve sıçanlar için esansiyel olan amino asitler, köpekler, büyümekte olan domuzlar ve tavuklar için de esansiyeldirler; tavuklar bu listeye ek olarak glisin ve glutamik aside de ihtiyaç gösterirler. Bir amino asidin organizma için esansiyel olup olmadığı sorusu, yemleme deneyi ile deneysel olarak anlaşılabilir. Yemleme deneyinde gıda proteini yerine kontrol edilen amino asit hariç diğer belirli amino asitlerin bir karışımı deney hayvanına verilir; deney hayvanında büyümenin durması, deri hastalıkları, kaşeksi gibi noksanlık belirtilerinin görülmesi ve azot dengesinin negatif olması, kontrol edilen amino asidin bir esansiyel amino asit olduğunu gösterir.*

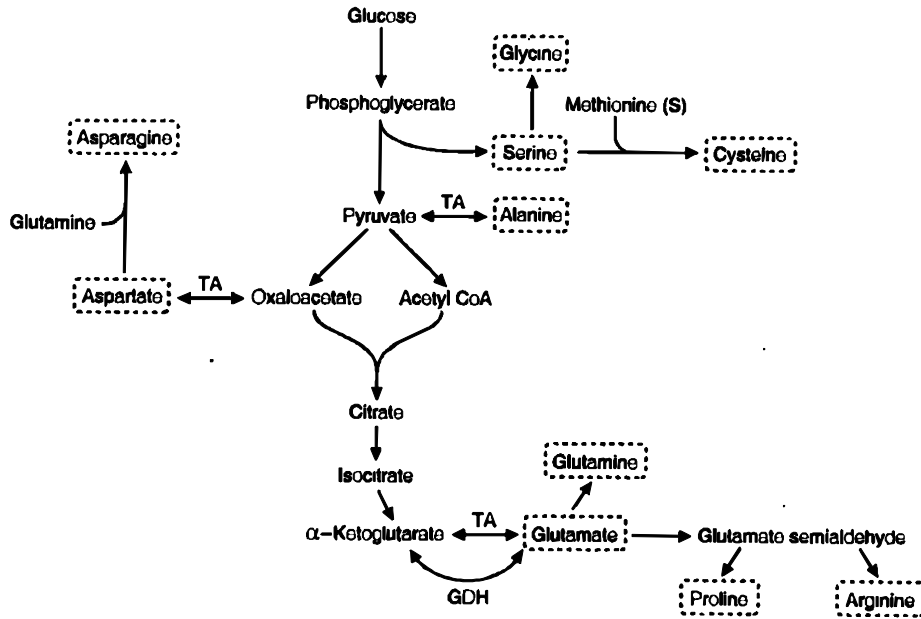
İnsan hariç birçok memeli hayvanda symbiont olarak rumen ve kalın bağırsakta yaşayan mikroorganizmalar, üzerinde yaşadıkları hayvana yeter miktarda esansiyel amino asit sağlarlar.

Hayvansal organizmada sentez edilebilen amino asitlere **esansiyel olmayan amino asitler** denir. **İnsanlar ve albino sıçanlar için esansiyel olmayan amino asitler**, alanin, glutamat,

glutamin, aspartat, asparajin, serin, glisin, sistein, prolin, tirozindir. Arjinin ve histidin de erişkinler için esansiyel değildir.

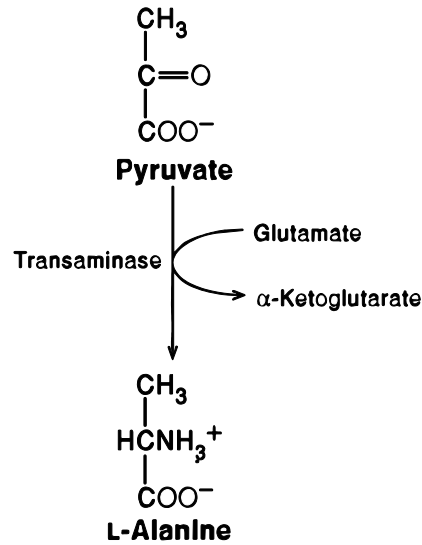
Esansiyel olmayan amino asitlerin biyosentezi

Esansiyel olmayan amino asitler, metabolik ara ürünlerden ve diğer amino asitlerden sentez edilirler. Serin, glisin, sistein ve alanin, glikolitik yoldaki komponentler tarafından oluşturulur; trikarboksilik asit döngüsünün (TCA döngüsü) ara maddeleri de diğer altı esansiyel olmayan amino asit için karbon iskeleti sağlarlar. α -ketoglutarat, glutamat, glutamin, prolin ve arjinin sentezi için prekürsördür; oksaloasetat, aspartat ve asparajin sentezi için karbon sağlar:

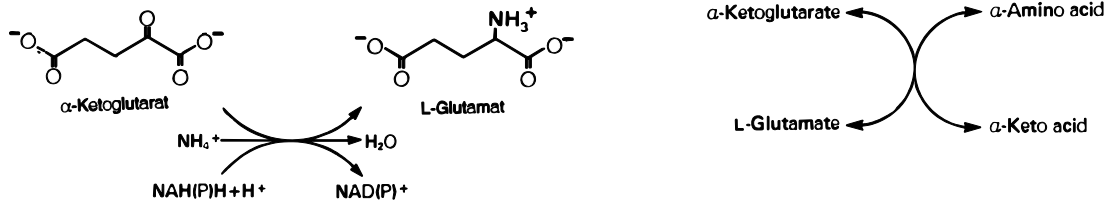


Tirozin sentezi için esansiyel bir amino asit olan fenilalanin gereklidir.

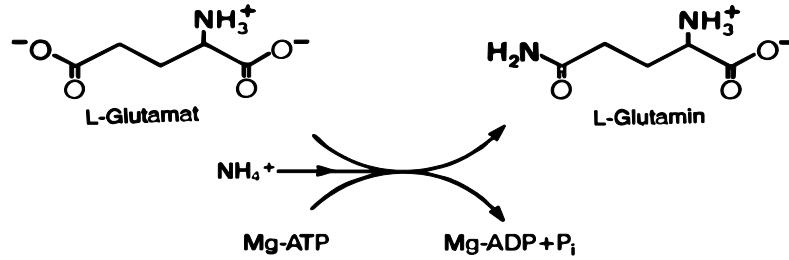
Alanin, pirüvik asit ve glutamattan *alanin aminotransferaz (ALT, GPT)* etkisiyle sentezlenir:



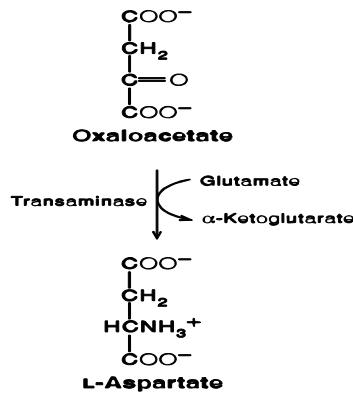
Glutamat, α -ketoglutarat ve amonyaktan *glutamat dehidrojenaz* etkisiyle veya α -ketoglutarat ve bir başka amino asitten *aminotransferaz (transaminaz)* etkisiyle sentezlenir:



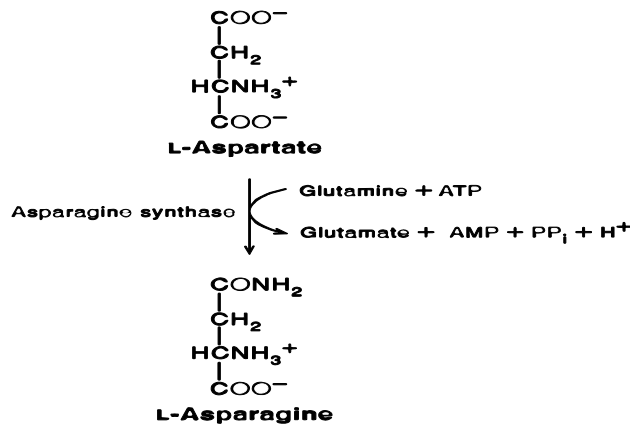
Glutamin, glutamat ve amonyaktan *glutamin sentetazın* katalitik etkisiyle ve ATP'den sağlanan enerji ile, irreversibl bir reaksiyonda oluşur:



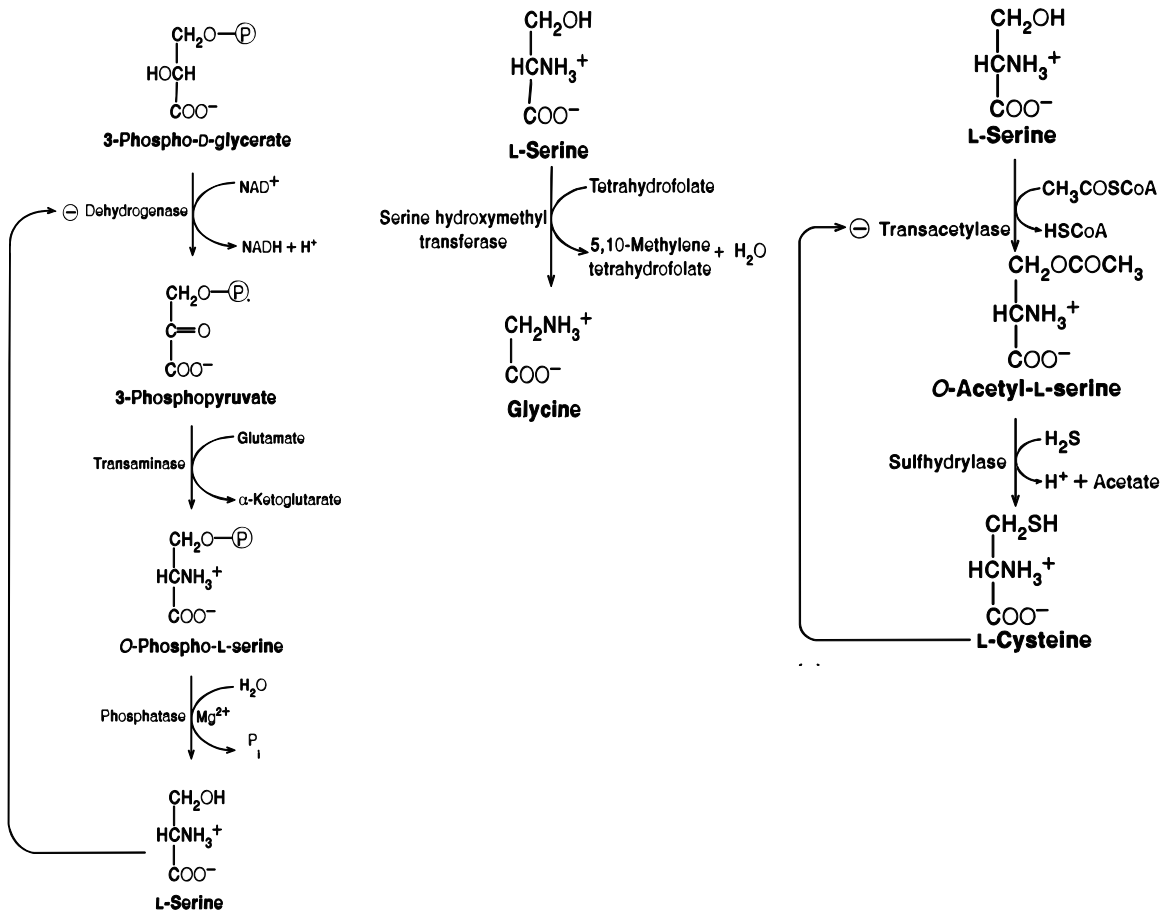
Aspartat, oksaloasetat ve glutamattan *aspartat aminotransferaz (AST, GOT)* etkisiyle sentezlenir:



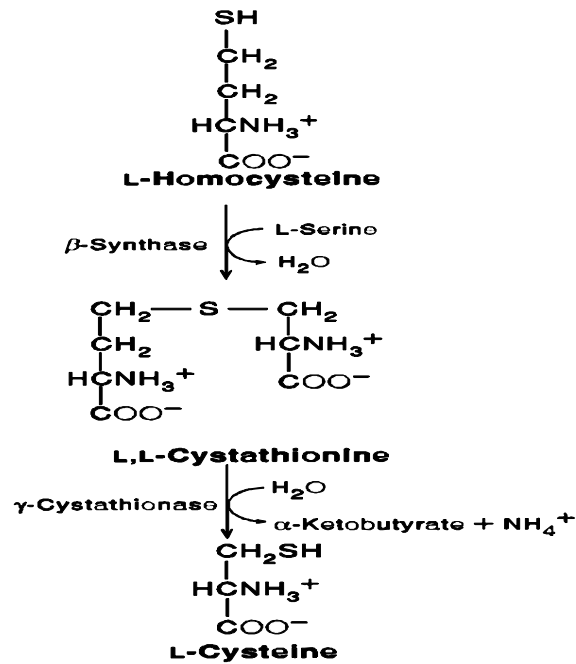
Asparajin, aspartat ve glutaminden *asparajin sentetazın* katalitik etkisiyle ve ATP'den sağlanan enerji ile, irreversibl bir reaksiyonda oluşur:



Serin, glisin ve sistein, 3-fosfogliserrattan bir dizi reaksiyon sonucu sentezlenirler:



Sistein, ayrıca metioninden oluşan homosistein ile serinden de sentezlenmektedir:

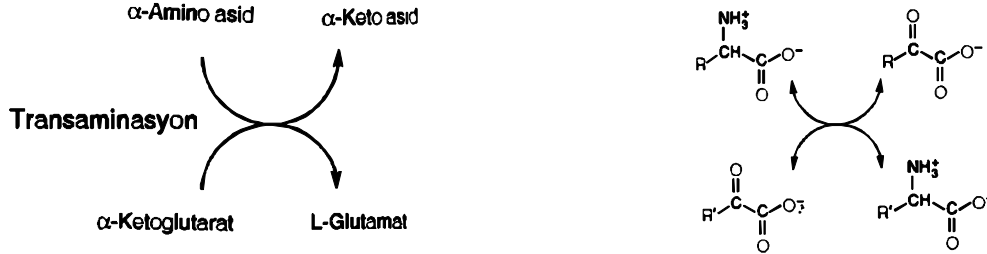


Prolin ve arjinin, glutamattan bir dizi reaksiyon sonucu sentezlenirler:

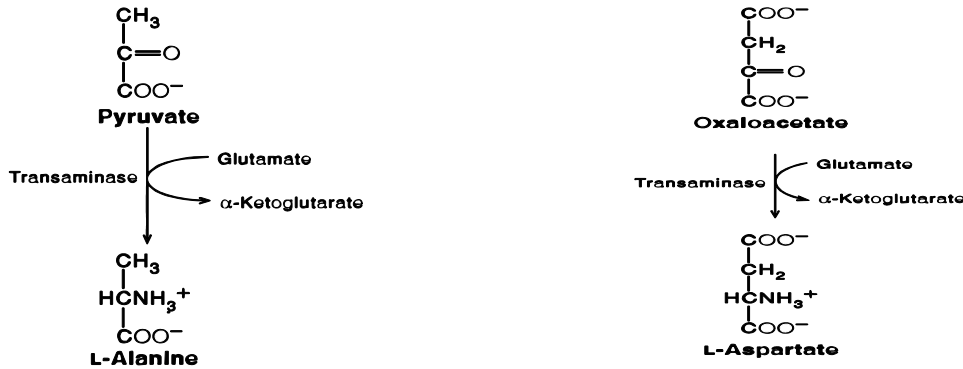
Amino asitlerin hücre içindeki reaksiyonları

Amino asitler, vücutta hücre içinde transaminasyon, deaminasyon, metil ve diğer tek karbonlu birimlerin sağlanması ve dekarboksilasyon reaksiyonlarına uğrarlar.

1) Amino asitlerin transaminasyon reaksiyonu, bir amino asidin amino grubunun bir keto aside taşınması olayıdır:



Transaminasyon reaksiyonlarının çoğunda reaksiyona giren substrat çiftlerindeki substratlardan biri α -ketoglutarattır ki bu, reaksiyon sonunda glutamata dönüşür. Transaminasyon reaksiyonları, prostetik grubu **piridoksal fosfat (PLP)** olan **transaminazlar (aminotransferazlar)** tarafından katalizlenirler. Bir transaminasyon reaksiyonunu katalizleyen **transaminaz**, substrat çifti olarak belirlenmiş amino asit ve α -ketoasit için spesifiktir ki glutamattan amino grubunun pirüvata transferiyle **alanin oluşmasını** katalizleyen **alanin aminotransferaz (ALT, GPT)** ve glutamattan amino grubunun oksaloasetata transferiyle **aspartat oluşmasını** katalizleyen **aspartat aminotransferaz (AST, GOT)** önemli transaminazlardır:



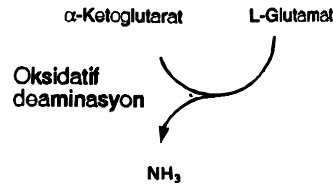
Transaminasyon reaksiyonları reversibldir; denge sabiti 1'dir; reaksiyon hızı enzim ve substrat konsantrasyonuna bağlıdır.

Serin, lizin, treonin ve prolin hariç bütün amino asitler transaminasyon reaksiyonlarına katılırlar. Amino grubu α - konumu dışındaki konumlarda bulunan amino asitler de transaminasyon olaylarına katılırlar ve çeşitli ara ürünler oluştururlar.

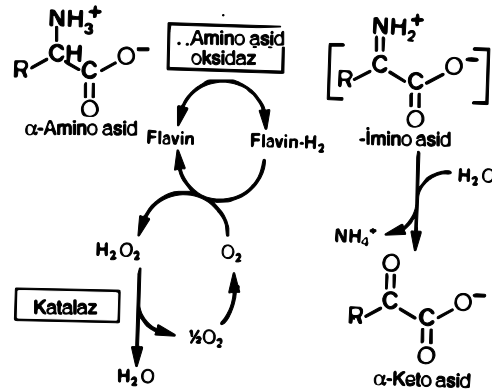
2) Amino asitlerin deaminasyon reaksiyonu, amino asitlerdeki amino grubunun amonyak şeklinde ayrılması olayıdır. Amino asitlerin deaminasyonu, oksidatif veya oksidatif olmayan şekillerde olabilir.

A) Amino asitlerin oksidatif deaminasyonu, **amino asit oksidazlar** tarafından, glutamatın deaminasyonu **glutamat dehidrojenaz** tarafından gerçekleştirilir. Karaciğer ve böbrek hücrelerinde bulunan ve koenzimi FMN olan **L- α -amino asit oksidazlar**, serin, treonin, glutamik asit, glisin, sistein dışında kalan L- α -amino asitlerin birçoğunun deaminasyonunu katalizlerler. Karaciğer, beyin ve böbrek hücrelerinde bulunan ve koenzimi FAD olan **D-**

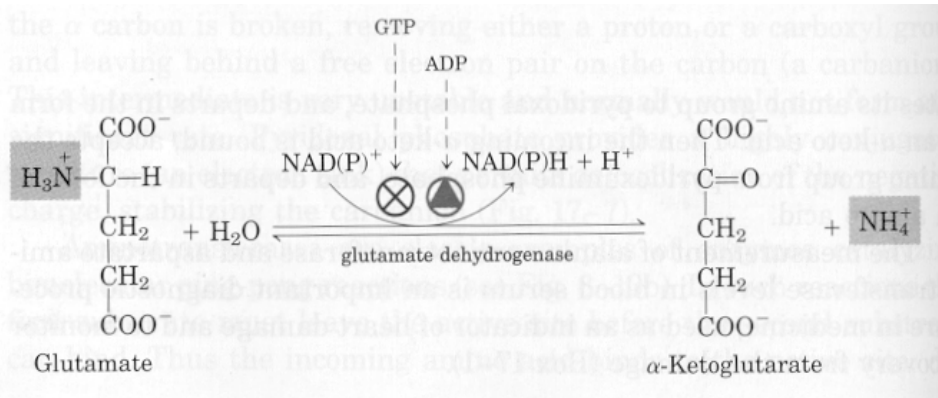
amino asit oksidazlar ise glisin ve N-metilglisin (sarkozin)'in deaminasyonunu katalizlerler. **Amino asit oksidazlar** tarafından katalizlenen amino asitlerin deaminasyonu sonunda α -keto asit oluşur ve amonyak açığa çıkar:



Amino asitlerin **amino asit oksidazlar** tarafından oksidatif deaminasyonu sonucunda FMN ve FAD koenzimleri de indirgenmiş şekillere dönüşmektedirler. FMN ve FAD koenzimlerinin indirgenmiş şekilleri, O_2 tarafından doğrudan doğruya tekrar okside şekillere çevrilirken H_2O_2 oluşur. H_2O_2 de **katalaz** etkisiyle su ve oksijene parçalanır:

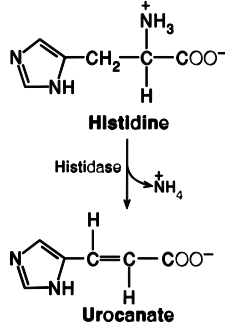


Glutamatın oksidatif deaminasyonu, karaciğer hücreleri ve bütün doku hücrelerinde mitokondriyal bir enzim olan ve koenzim olarak NAD^+ veya NADP^+ gerektiren **glutamat dehidrojenaz** tarafından katalizlenir; reaksiyon sonunda amonyak açığa çıkarken α -ketoglutarat oluşur:



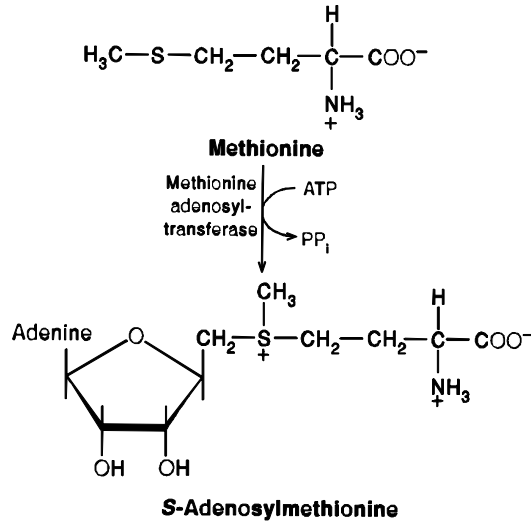
Glutamat dehidrojenaz, kompleks ve allosterik bir enzimdir; ATP, GTP ve NADH tarafından inhibe edilir; ADP tarafından aktive edilir.

B) Amino asitlerin oksidatif olmayan deaminasyonu, **amino asit-amonyak liyazlar** tarafından katalizlenir ve amino asitte bir çift bağ oluşması şeklinde gerçekleşir. Memelilerde **histidin-amonyak liyaz (histidaz)** önemlidir:



3) Amino asitlerden metil ve diğer 1 karbonlu birimlerin sağlanması ile çeşitli bileşiklerin oluşması mümkün olmaktadır.

Metionin, metil grubunu sağlamak için, ATP'den sağlanan enerji ve *metionin adenosil transferaz* etkisiyle **S-adenozilmetionine (SAM)** dönüşür:



S-adenozilmetionin (SAM), *metil transferazlar* tarafından katalizlenen transmetilasyon olaylarının çoğunda metil ($-\text{CH}_3$) grubu vericisidir. Örneğin noradrenalin'den adrenalin oluşmasında, fosfatidil etanolaminden fosfatidil kolin oluşmasında, guanidinoasetattan kreatin oluşmasında, N-asetilserotonin'den melatonin oluşmasında metil grubu vericisi S-adenozilmetionin (SAM)'dir.

Tek karbonlu birimlerin önemli bir taşıyıcısı, folik asidin indirgenmiş türevidir olan tetrahidrofolat (H_4 -folat)'tır. Tetrahidrofolat (H_4 -folat'a tek karbonlu birimler, çeşitli amino asitlerden sağlanır. Örneğin metilen ($-\text{CH}_2-$) grubunu **serin** amino asidi, formimino ($-\text{HC}=\text{NH}$) ve metenil ($-\text{HC}=-$) grubunu **histidin** amino asidi, formil ($-\text{HC}=\text{O}$) grubunu **glisin** ve **triptofan** amino asitleri sağlarlar.

4) Amino asitlerin dekarboksilasyonu, 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. Organizmada amino asitlerin dekarboksilasyonu sonucu oluşan önemli biyojen aminler şunlardır:

Amino asit	Biyojen amini	Biyojen aminin fonksiyonu
Glutamik asit	GABA (γ -aminobutirik asit)	İnhibitör nöronlar için nörotransmitter; santral ve periferel sinirsel fonksiyonlarda düzenleyici rol oynar. Vitamin B ₆ eksikliğinde glutamik asit dekarboksilaz enziminin etkinliğinin azalmasıyla glutamik asitten GABA yapımı azalır ve bu nedenle sinirsel fonksiyonların bozulması sonucu küçük çocuklarda sara şeklinde konvulsiyonlar görülebilir.
Aspartik asit	β -alanin	β -alanin, memelilerde urasilden meydana gelir; birçok dokuda ve plazmada serbest halde veya karnozin, anserin gibi dipeptitlerin yapısında bulunur; ayrıca koenzim A'nın yapısında yer alan pantotenik asidi oluşturan maddelerden biridir.
Sistein	Sisteamin	Koenzim A'nın yapısına katılır.
Serin	Etanolamin	Bazı fosfolipidlerin yapısına katılır.
Tirozin	Tiramin	Uterusta kasılma oluşturur.
DOPA 3,4- dihidroksifenilalanin	Dopamin	Noradrenalin ve adrenalinin ön maddesidir.
5-Hidroksi triptofan	Serotonin	Doku hormonu; düz kaslarda kontraksiyon ve damarlarda daralma oluşturur.
Histidin	Histamin	Doku hormonu; kapillerleri dilate eder, düz kaslarda kontraksiyon oluşturur; mide sekresyonunu artırır. Mast hücreleri, akciğer, karaciğer, gastrik mukoza hücreleri ve diğer birçok hücrede bulunur.
Lizin	Kadaverin	Poliamindirler. Putresinden oluşan spermidin ve spermidinden oluşan spermin de önemli poliaminlerdir.
Arjinin	Agmatin	
Ornitin	Putresin	
		Poliaminler, polikasyonik bileşiklerdir ve hücrelerde çeşitli fonksiyonları vardır; büyüme faktörüdürler, <i>protein kinaz</i> aktivitesinin düzenlenmesinde rolleri vardır, <i>fosforilaz b</i> 'nin aktivasyonunu sağlarlar, lipolizi uyarırlar, trombosit agregasyonuna etkileri vardır, bakterilerde membran yapısı, ribozom, DNA ve tRNA'nın şekillerini stabilize ederler.

Amino asitlerin dokulardaki akıbeti

Tüm dokular ve kanda toplam 50 g kadar olan amino asit, organizmanın genel amino asit gölcüğünü oluşturur. Amino asit gölcüğü için amino asit kaynakları, besinlerdeki proteinler, vücuttaki proteinler ve başlıca karaciğerde olmak üzere vücutta sentezlenen amino asitlerdir. Amino asit gölcüğünü oluşturan amino asitler, kaynakları ne olursa olsun çeşitli şekillerde kullanılırlar: 1) Vücut proteinlerinin sentezinde kullanılırlar. 2) Diğer amino asitlerin ve

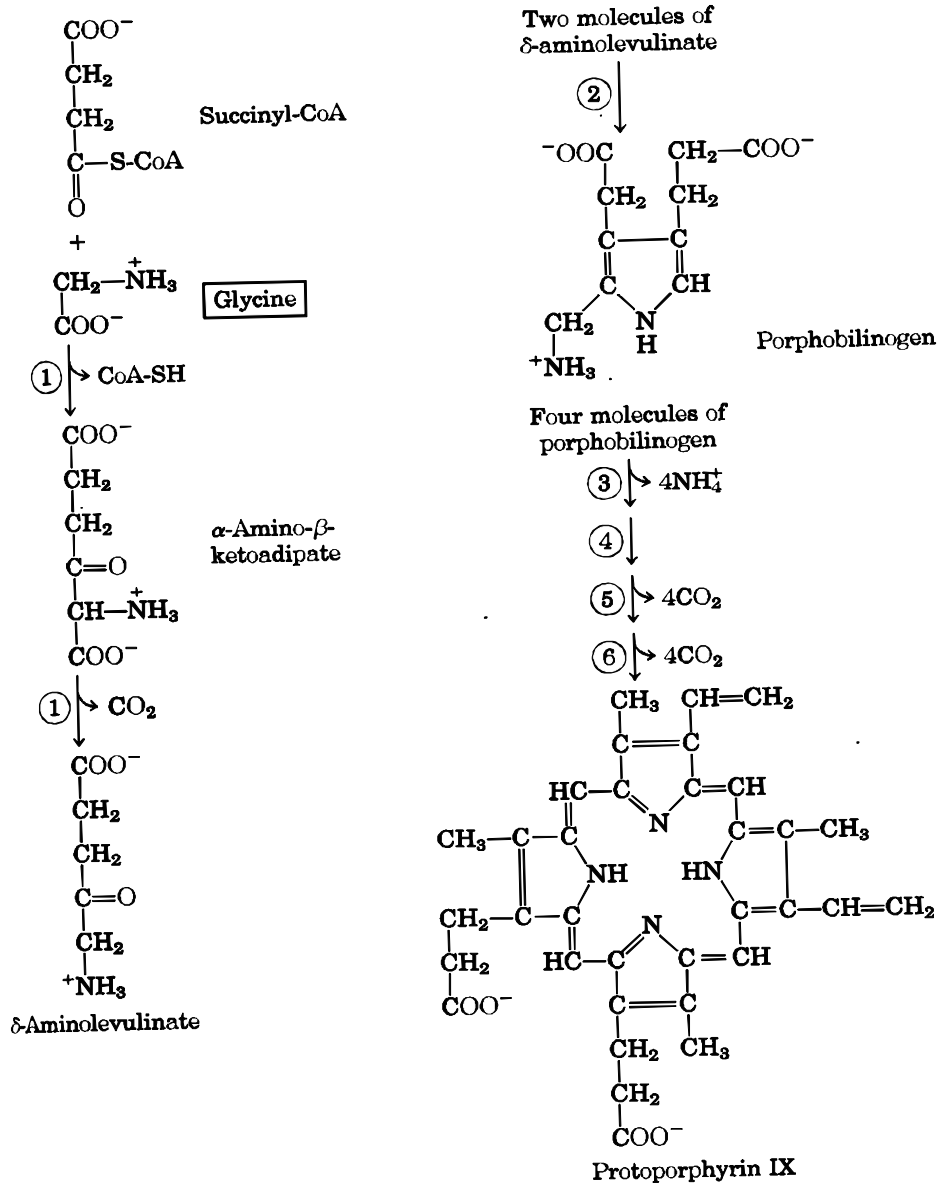
protein olmayan azotlu maddelerin (NPN-bileşikleri) sentezinde kullanılırlar. 3) Enerji oluştururlar. 4) Çok azı böbrekler yoluyla atılır.

Amino asitlerden vücut proteinlerinin sentezi, DNA ve RNA'nın fonksiyonları ile ilgilidir; nükleik asit metabolizmasında incelenmiştir. Amino asitlerin idrarla atılması sağlıklı kişilerde çok azdır, ancak bazı amino asit metabolizması bozukluklarında idrarla amino asit atılımı artar ve metabolik bozukluğun tanısı için önemlidir.

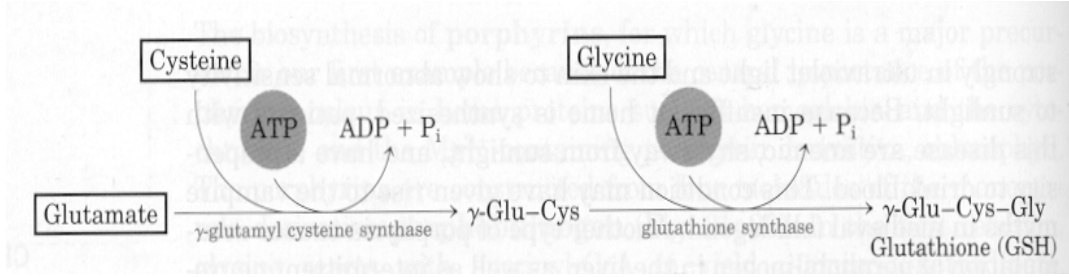
Amino asitlerden protein olmayan azotlu maddelerin sentezi

Bir amino asitten esansiyel olmayan bir başka amino asit sentezlenebilmektedir. Örneğin fenilalaninden tirozin, aspartattan asparajin, glutamattan glutamin, prolin ve arjinin sentezlenebilir.

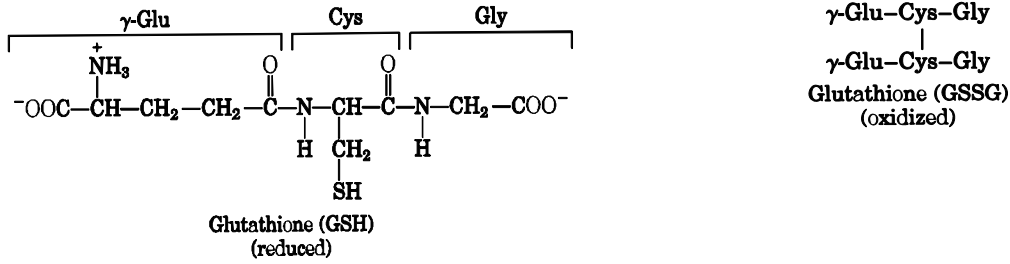
Porfirinlerin sentezi, glisin ile süksinil-KoA'nın *δ -aminolevülinat sentaz (δ -ALA sentaz)* etkisiyle δ -aminolevülinat (δ -ALA) oluşturmasıyla başlar:



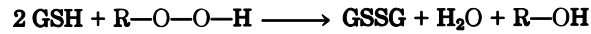
Glutasyon (GSH), glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir:



Glutasyon, bütün hücrelerde yüksek miktarlarda bulunur ve bir redoks tampon türü olarak düşünülebilir:

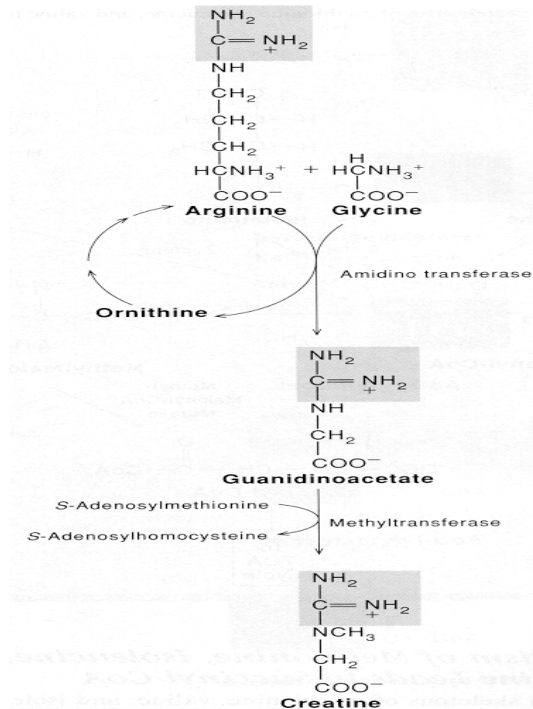


Glutasyon, olasılıkla proteinlerin sülfhidril gruplarının ve hem demirinin Fe^{2+} durumunun korunmasına yardım eder, ayrıca vücutta oluşan toksik peroksitlerin etkisizleştirilmesini sağlar:

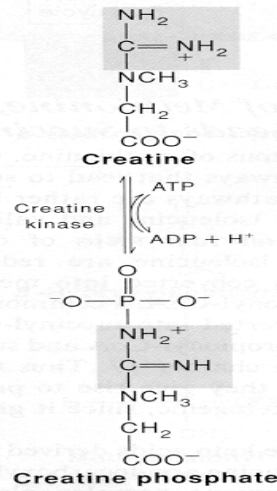


Vücutta oluşan toksik peroksitlerin etkisizleştirilmesini sağlayan reaksiyonu **glutasyon peroksidaz** katalizler. **Glutasyon peroksidaz**, selenosistein formunda kovalent olarak bağlı bir selenyum atomu içeren dikkate değer bir enzimdir; selenyum, enzimin aktivitesi için gereklidir.

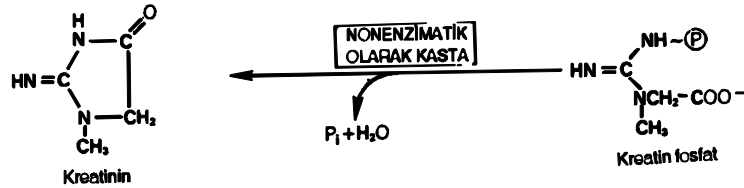
Kreatin, glisin ve arjinin amino asitlerinden oluşur; S-adenozil metionin (SAM) de sentez sırasında metil vericisi olarak önemli rol oynar:



Kreatin, bütün dokularda meydana gelir ve gerektiğinde ATP oluşturmak için kullanılmak üzere kreatin fosfat haline geçerek kısmen depolanır:



Kreatin fosfat, kaslarda bol miktarda bulunan yüksek enerjili fosfat bileşiğidir; kas kasılması sırasında **kreatin kinaz (CK, CPK)** etkisiyle hemen kullanılabilir bir yüksek enerjili fosfat sağlayarak ADP'den ATP oluşturur ve böylece kasılan kastan ATP'nin hızla eksilmesini önler. Kreatin fosfat, kaslarda gerektiğinde nonenzimatik olarak yüksek enerjili fosfatı verebilir ve kreatinin oluşturur:



Kreatinin, kreatin'in anhidridi ve idrarla atılım şeklidir. Kreatinin, glomerüllerden süzülür; geri emilmez; tubuluslerden az miktarda sekrete edilir. Kreatinin böbreklerden tamamen atıldığından glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için **kreatinin klirensi** çok değerli bir ölçüdür. Serum ve idrar kreatinin düzeyleri diyetten, idrar volümünden ve egzersizden etkilenmez.

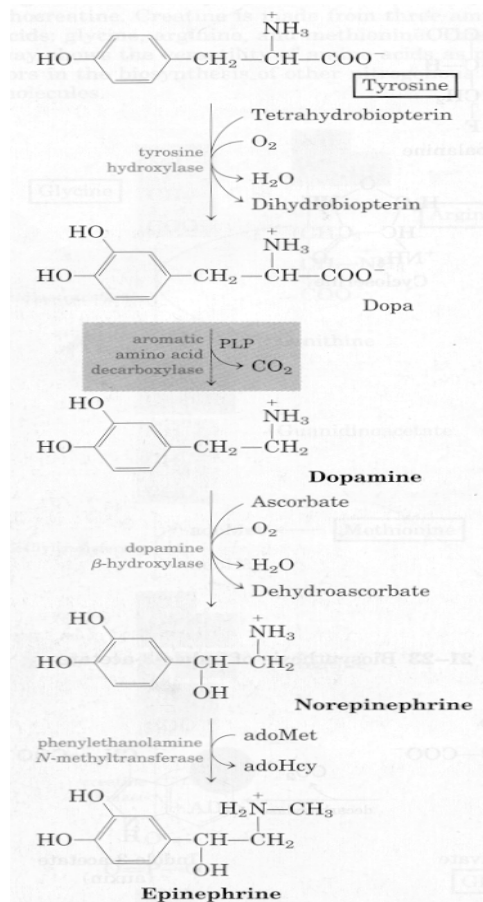
Kreatinin klirensi, böbrekler tarafından kreatininden 1 dakikada temizlenen kan volümüdür; mL/dakika olarak,

$$\text{Kreatinin klirens} = \frac{\text{İdrarda kreatinin}(\% \text{mg})}{\text{Serumda kreatinin}(\% \text{mg})} \times \text{x dakika idrar volümü}(\text{mL})$$

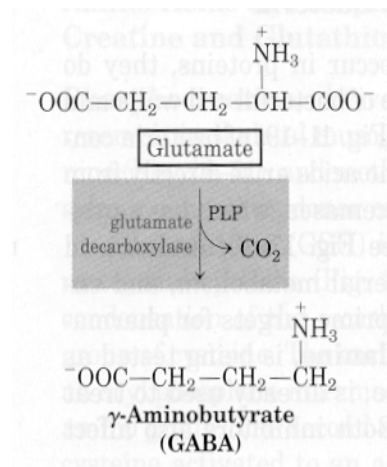
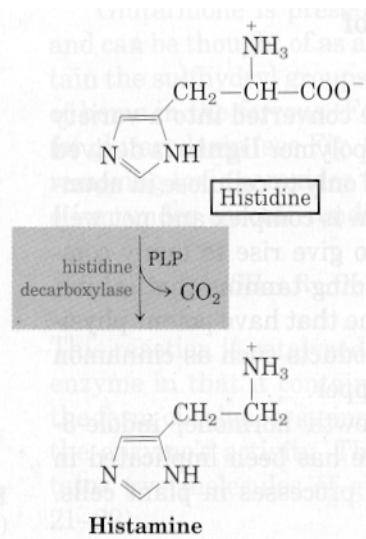
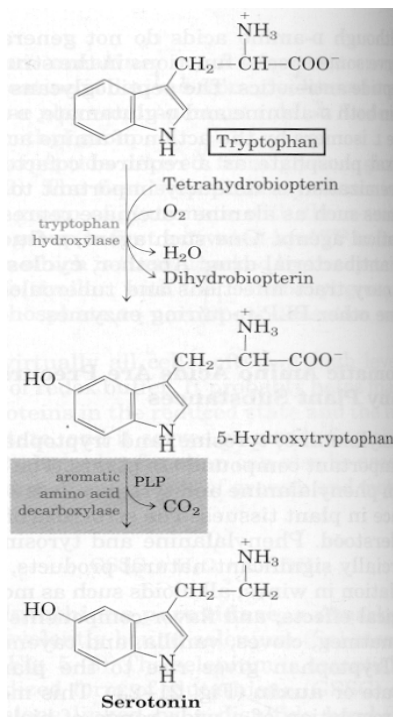
formülüyle hesaplanabilir. Kreatinin klirensinin normal değeri erişkin bir kadında 80-125 mL/dakika; erişkin bir erkekte 90-140 mL/dakika kadardır. Kreatinin klirensi, böbrek yetmezlik derecesini ölçen en iyi testlerden biridir; böbrekte harabiyet oranında düşer.

Kreatinin klirensinin ölçümü için hastalardan 24 saatlik idrar toplaması istenir. Bunun için hasta sabahleyin örneğin saat 07.00'de kalkınca idrarını tuvalete yapar ve mesanesini tamamen boşaltır. Bundan sonraki idrarlarının tamamını uygun volümde büyükçe bir kaba yaparak idrarını toplar. Toplama sırasında idrar kabı buzdolabında veya soğukta saklanmalıdır. Hasta, ertesi sabah saat 07.00'deki idrarını da aynı toplama kabına yapar ve böylece toplanan 24 saatlik idrar laboratuvara ulaştırılır.

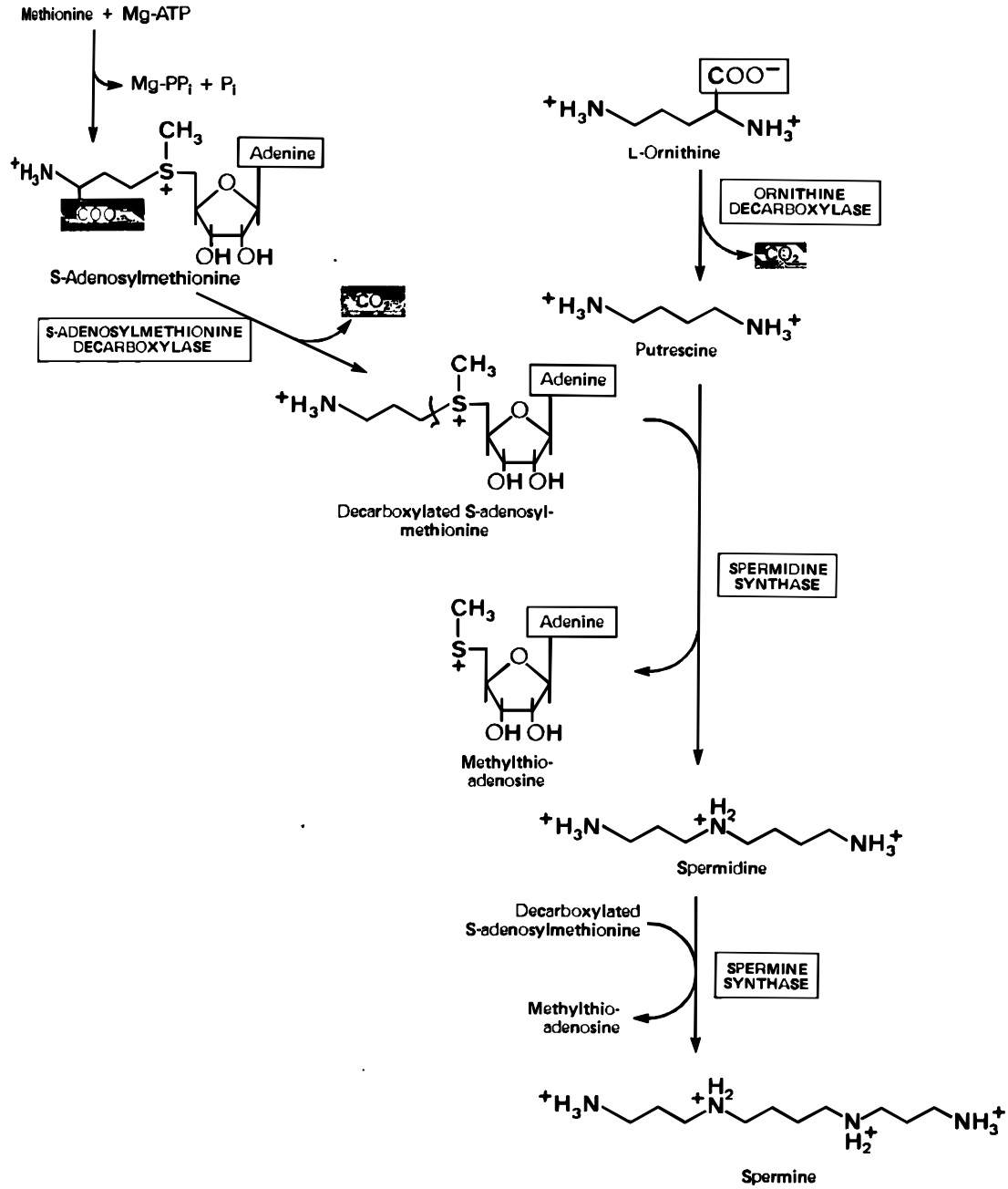
Dopamin, noradrenalin ve adrenalin sentezi, tirozin amino asidinden olur:



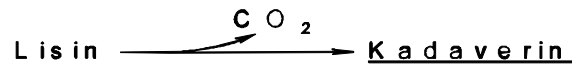
Serotonin sentezi, triptofan amino asidinden, **histamin sentezi**, histidin amino asidinden, **GABA sentezi**, glutamat amino asidinden olur:



Putresin, spermidin ve spermin gibi poliaminlerin sentezi, ornitin ve metionin üzerinden olur:

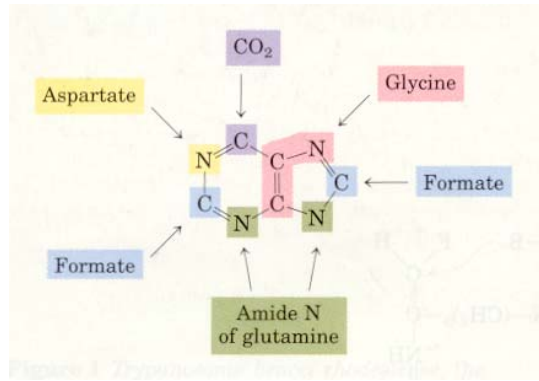


Kadaverin biyojen amini de lizin amino asidinin dekarboksilasyonu ile oluşur:



Poliaminler, büyümede rol oynarlar, trombositlerin kümeleşmesini artırarak pıhtılaşmayı hızlandırırlar. Plazmada ve beyin omurilik sıvısında (BOS) putresin ve spermidin az, spermin ve kadaverin daha az olarak bulunur. Özellikle hızlı büyümenin olduğu kanser hücrelerinde poliamin miktarı artar; kanserli hastalarda plazmada da yüksek oranda bulundukları için kanserin erken tanısında rolleri araştırılmaktadır.

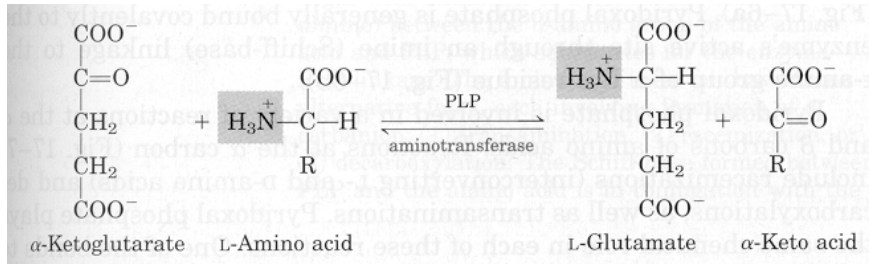
Pürin sentezi, glisin, glutamin ve aspartat gerektirir:



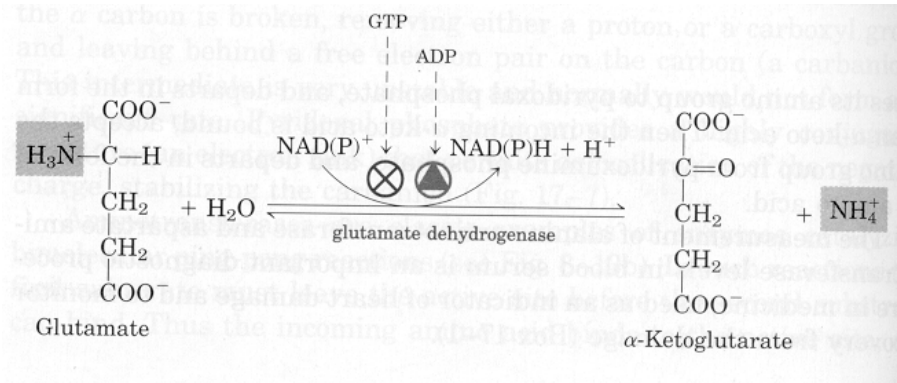
Pirimidin sentezi, aspartat ve glutamin gerektirir.

Amino asitlerdeki azotun akıbeti

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



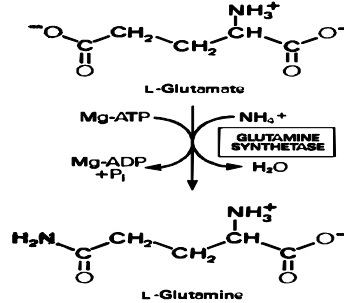
Sitozolde oluşan glutamat, sitozolden mitokondriye taşınır. Glutamat, mitokondride **glutamat dehidrojenaz** tarafından katalizlenen oksidatif deaminasyona uğrar ve böylece amonyak serbestleşir:



Glutamat dehidrojenaz, kompleks, allosterik bir enzimdir; ATP, GTP ve NADH tarafından inhibe edilir; ADP tarafından ise aktive edilir. Hepatositler sitrik asit döngüsü için yakıt gereksindiklerinde glutamat dehidrojenaz aktivitesi artar; oluşan α -ketoglutarat, sitrik asit döngüsünde değerlendirilir. Yüksek sitrik asit döngüsü aktivitesi sonucu olarak mitokondride GTP biriktiğinde, glutamat dehidrojenaz aktivitesi azalır ve sonuçta glutamatın oksidatif deaminasyonu inhibe edilir.

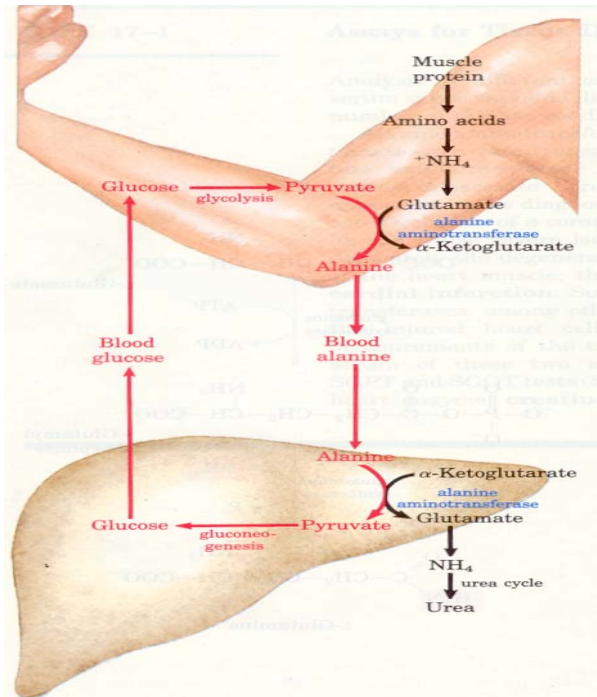
Karaciğer ve diğer organlarda oluşan amonyağa ek olarak bağırsak bakterileri tarafından salgılanan **bakteriyel deaminaz** ve **bakteriyel üreaz** etkisiyle diyetdeki proteinlerden ve gastrointestinal kanal içine salgılanan sıvılar içinde bulunan üreden, oldukça büyük miktarda amonyak oluşturulur. Bağırsakta oluşan amonyak, karakteristik olarak içinde sistemik kandan daha yüksek düzeyde amonyak bulunan vena porta içine absorbe olur.

Amonyak, hayvansal dokular için oldukça toksiktir. Hayvanların çoğunda amonyak, ekstrahepatik dokulardan kana ve oradan da karaciğer ve böbreklere gönderilmeden önce nontoksik bileşik haline dönüştürülür. Amonyanın organlar arasında taşınması işinde **glutamin** önemli rol oynar. Beyin dahil birçok dokuda amonyak, **glutamin sentetaz** etkisiyle glutamat ile kombine olarak glutamin oluşturur:



Glutamin, nontoksik nötral bir bileşiktir; hücre membranlarından kolayca geçebilir. Glutamin, çoğu kara hayvanında kan içinde karaciğere taşınır. **Glutamin**, amonyağın başlıca transport şeklidir ve kanda diğer amino asitlerden daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Glutamin, amino gruplarının taşınmasındaki rolüne ek olarak biyosentetik reaksiyonların bir grubunda bir amino grubu kaynağı olarak işlev görür.

Amonyanın kaslardan karaciğere taşınması, **alanin** ile olur. Amino asitlerin yakıt olarak yıkıldığı kaslarda ve bazı diğer dokularda amino grupları, transaminasyon vasıtasıyla glutamatta toplanır; glutamatın amino grupları da **alanin aminotransferaz (ALT,GPT)** etkisiyle kasta glikoliz sonucu oluşan pirüvata aktarılır ve alanin oluşur, alanin de kana geçerek karaciğere taşınır. Karaciğerde alaninin amino grupları **alanin aminotransferaz(ALT,GPT)** etkisiyle α -ketoglutarata taşınır ve glutamat oluşurken alanin de tekrar pirüvata dönüşür. Karaciğerde pirüvat glukozu dönüşür, glukoz kan içinde kasa taşınır, kasta glukoz pirüvata dönüşür, pirüvat da alanine dönüşür ve böylece **glukoz-alanin döngüsü** olarak tanımlanan döngü tamamlanmış olur.



Kemikli balıklar gibi suda yaşayan hayvanların çoğunda amino azotu serbest amonyak şeklinde vücuttan atılır ve bu nedenle bu hayvanlar, **ammonotelik hayvanlar** olarak adlandırılırlar.

Kuşlar ve sürüngenler amino azotunu ürik asit halinde vücuttan atarlar ve bu nedenle **ürikotelik hayvanlar** olarak adlandırılırlar.

Kuşlar ve sürüngenler dışındaki kara hayvanlarında amino azotu üre şeklinde vücuttan atılır ve bu nedenle bu hayvanlar **üreotelik hayvanlar** olarak adlandırılırlar.

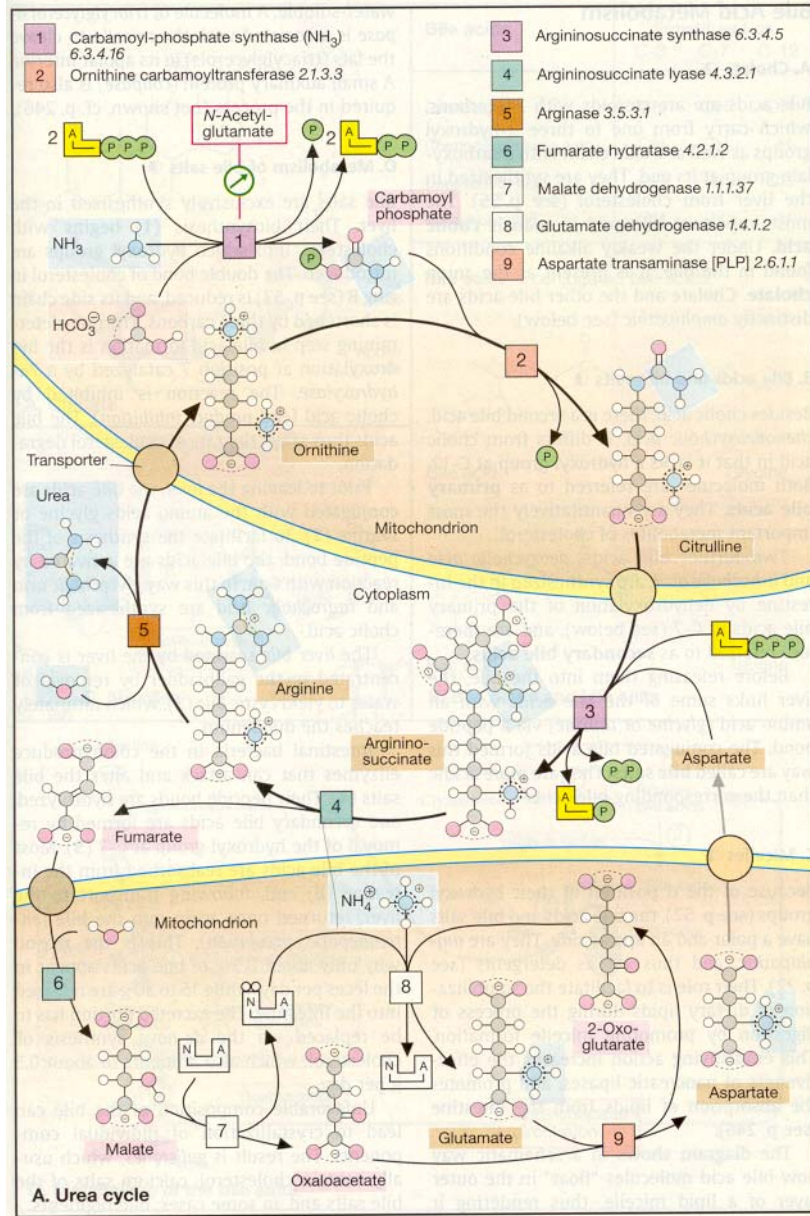
Üreotelik hayvanlarda amonyak, asit-baz dengesinin sağlanması için, asidoz durumlarında böbrek tubulus hücrelerinde glutaminden oluşturulur ve filtrata verilir:



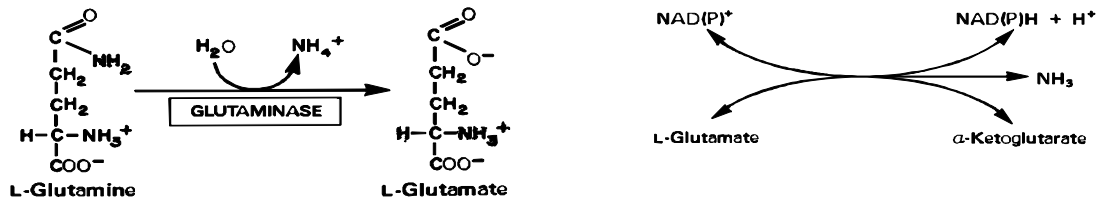
Üreotelik organizmalarda amonyağın üreye dönüştürülmesi, hepatositlerin mitokondrilerinde **üre döngüsü** yoluyla olur. Üre oluşumu, hemen daima karaciğerde meydana gelir; karaciğere gelen amonyağın çoğunun akıbetidir.

Üre döngüsü, 1932’de Hans Krebs ve Kurt Henseleit tarafından bulunmuştur; **Krebs-Henseleit döngüsü** veya **ornitin döngüsü** olarak da bilinir.

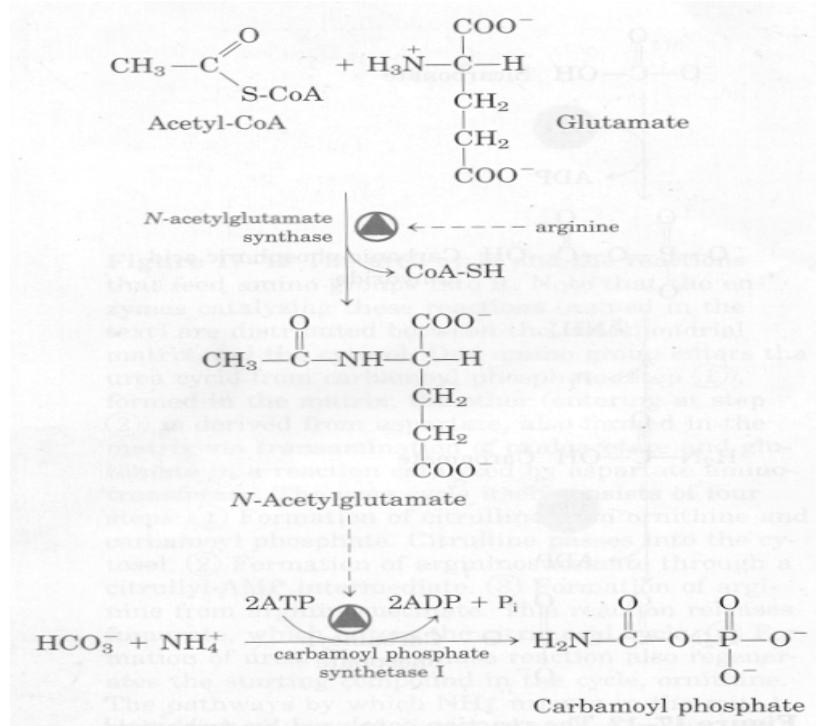
[illegible]



Üre döngüsüne girecek ilk amino grubu, mitokondri iç kısmında **glutaminaz** etkisiyle glutaminden ve **glutamat dehidrojenaz** etkisiyle glutamattan oluşan amonyaktan türer:



Amonyak, kaynağı ne olursa olsun, karaciğer mitokondrilerinde mitokondriyal solunum sonucu oluşan HCO_3^- ile birlikte **karbamoil fosfat** oluşturmak üzere kullanılır. Karbamoil fosfat oluşumu, ATP'ye bağımlı bir reaksiyondur; düzenleyici bir enzim olan ve pozitif modülatör olarak **N-asetilglutamat** gerektiren **karbamoil fosfat sentetaz I** enzimi tarafından katalizlenir:



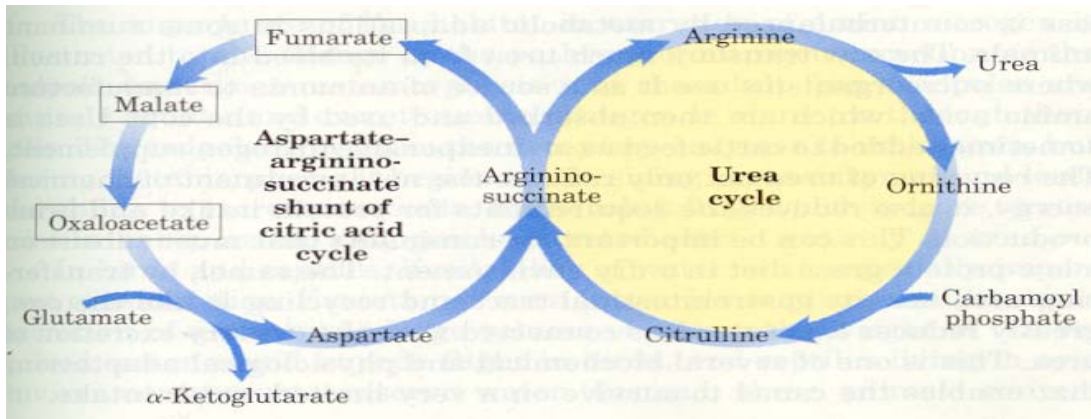
Karbamoil fosfat sentetaz I, mitokondriyal bir enzimdir; pirimidin biyosentezinde görevli ve sitozolik bir enzim olan **Karbamoil fosfat sentetaz II**'den farklıdır.

Karbamoil fosfat, aktiflenmiş bir karbamoil vericisi olarak düşünülebilir; dört enzimatik basamak gerektiren üre döngüsüne girer.

Üre döngüsünün birinci basamağında **karbamoil fosfat**, mitokondri içinde, karbamoil grubunu **ornitin transkarbamoilaz** tarafından katalizlenen bir reaksiyonla **ornitine** verir ve **sitrülin** oluşturur.

Mitokondride oluşan sitrülin, sitozole geçer. Üre döngüsünün ikinci basamağında ATP gerektiren ve **arjininosüksinat sentetaz** tarafından katalizlenen reaksiyonla sitrülinin üreido grubu ile **aspartatın** amino grubu sitozolde kondense olur ve **arjininosüksinat** oluşur. **Ürenin ikinci amino grubu aspartattan sağlanmaktadır.**

Üre döngüsünün üçüncü basamağında arjininosüksinat, **arjininosüksinat liyaz** vasıtasıyla reversibl olarak parçalanır ve serbest **arjinin** ile fumarat oluşturur. Fumarat, üre döngüsünü sitrik asit döngüsüne bağlamaktadır, sitrik asit döngüsü de üre döngüsüne **aspartat-arjininosüksinat şantı** ile bağlanır:



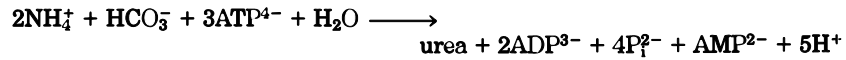
Üre döngüsünün son basamağında arjinin, sitozolik **arjinaz** enzimi etkisiyle **üre** ve **ornitine** parçalanır. Böylece ornitin yeniden oluşmuş olur ve yeni bir üre döngüsü için mitokondriye geçer.

Üre sentezinin hız sınırlayıcı reaksiyonları, **karbamoil fosfat sentetaz I**, **ornitin transkarbamoilaz** ve **arjinaz** tarafından katalizlenen reaksiyonlardır. **Karbamoil fosfat sentetaz I**, asetil-CoA ve glutamattan sentezlenen **N-asetil glutamat** tarafından allosterik olarak aktive edilir; **arjinin** de **N-asetilglutamat sentazı** aktive ederek N-asetil glutamat oluşumunu artırır.

*Karaciğerde üre sentezinin beş enziminin her birinin eksikliği ile ilişkili metabolik bozukluklar bilinmektedir. **Hiperammonemiler** olarak bilinen bu metabolik bozuklukların hepsinde ortak olan klinik semptomlar; bebeklik çağında kusmalar, görmede bozukluk, flappig tremor, protein intoleransı, aralıklı ataksi, irritabilite, letarji ve mental geriliktir.*

Ürenin karaciğerde sentezlenmesinin nedeni, üre döngüsünde görevli enzimlerin özellikle **arjinazın** karaciğerde bulunmasıdır. Üre döngüsünde görevli enzimler, **karbamoil fosfat sentetaz I**, **ornitin transkarbamoilaz**, **arjininosüksinat sentetaz**, **arjininosüksinat liyaz** ve **arjinazdır**. Bir sitozolik enzim olan karaciğer arjinazı, Co^{2+} ve Mn^{2+} tarafından aktive edilir.

Üre döngüsü, bir üre molekülü oluşturmak üzere iki amino grubu ile HCO_3^- 'ı bir araya getirir. Üre oluşumunda toplam reaksiyon şu şekilde yazılabilir:



Üredeki iki azotun biri glutamat veya glutaminden, karbamoil fosfat üzerinden; diğeri ise glutamattan, transaminasyonla oksaloasetata aktarılma suretiyle oluşan aspartat üzerinden yapıya girmektedir.

Üre döngüsünde yer alan amino asitler, N-asetil glutamat, ornitin, sitrülün, aspartat, arjininosüksinat ve arjinindir.

Bir molekül üre sentezi, 4 yüksek enerjili fosfat grubu gerektirmektedir. 2 ATP, karbamoil fosfat oluşturmak için gerekir; 1 ATP, arjininosüksinat oluşturmak için gerekir ve arjininosüksinat oluşumunda ATP, PPi (daha sonra 2Pi vermek üzere hidroliz olur) ve AMP'a yıkılmaktadır.

Üre sentezi enerji gerektirdiğinden, üreotelik hayvanlarda azot atılımının amonyak yerine üre olarak atılma zorunluluğu, amino asit enerjisinin yaklaşık %15'inin kaybolmasına neden olmaktadır. Bu kayıp, bazı ruminantlarda metabolik adaptasyonlarla karşılanır. İnekte, kandan rumene üre transfer edilir ve burada mikroorganizmalar üreyi amino asit yapmak üzere azot kaynağı olarak kullanırlar. Bazı kereler sığır yemine pahalı olmayan azot kaynağı olarak üre konur. Ruminantlarda ürenin geri döngüsü, yalnız net kimyasal enerji yatırımını azaltmaz, aynı zamanda protein alımı ve idrar yapımı için ihtiyaçları da azaltır ki bu, kuru bir çevrede düşük proteinli ot diyetinde yaşayan ruminantlar için önemli olabilir. Örneğin deve, üreyi gastrointestinal kanalına transfer ederek ve inek gibi geri döndürerek ürenin üriner atılımına bağlı su kaybını büyük miktarda azaltır.

Üre döngüsü vasıtasıyla azot akımı, diyetin bileşimi ile değişir. Diyet başlıca protein ise yakıt için amino asitler kullanılır ve amino gruplarından fazla miktarda üre oluşur. Şiddetli açlık sırasında da kas proteinin yıkılması metabolik yakıtın çoğunu karşılar ve üre oluşumu artar.

Normalde vücuda alınan azot miktarı ile vücuttan atılan azot miktarı arasında bir denge vardır ve bu durum **azot dengesi** olarak tanımlanır. Vücuda alınandan daha az azot atılması **pozitif azot dengesi** olarak tanımlanır; vücuda alınandan daha fazla azot atılması ise **negatif**

azot dengesi olarak tanımlanır. Büyüme-gelişme döneminde pozitif azot dengesi gözlenir; doku yıkımı ile karakterize patolojik durumlarda ise negatif azot dengesi gözlenir.

Kan üre düzeyi erişkin bir kadında %22-36 mg; erişkin bir erkekte ise %26-38 mg kadardır. Bazen üre düzeyi yerine kan üre azotu (BUN) düzeyi ölçülür. Üre düzeyi ile üre azotu düzeyi arasında (**Üre= 2,14 x Üre azotu**) şeklinde bir ilişki vardır.

Üre de kreatinin gibi böbrekler yoluyla vücuttan atılır ve üre klirensi, glomerüler fonksiyonun durumunu saptamada önemlidir. İdrar akışı dakikada 2 mL'den fazla ise glomerüler filtrattaki ürenin az bir kısmı (%40'ı) tubulusler tarafından geri emilir ve bu durumda **maksimal üre klirensi** hesaplanır. İdrar akışı azaldıkça ürenin tubuluslerden geri emilimi artar ki idrar akışı dakikada 2 mL veya daha az ise **standart üre klirensi** hesaplanır:

$$\text{Max. üre klirensi} = \frac{\text{İdrarda üre}(\% \text{mg})}{\text{Serumda üre}(\% \text{mg})} \times \text{Dakika idrar volümü}(\text{mL})$$

$$\text{Standart üre klirensi} = \frac{\text{İdrarda üre}(\% \text{mg})}{\text{Serumda üre}(\% \text{mg})} \times \sqrt{\text{dakika idrar volümü}(\text{mL})}$$

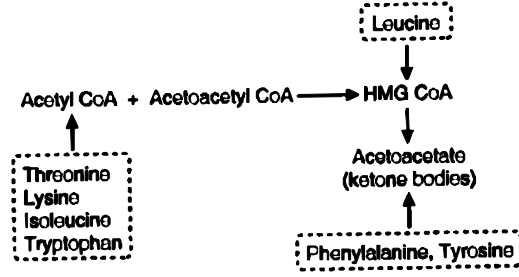
Maksimal üre klirensinin normal değeri 46-99 mL/dakika, standart üre klirensinin normal değeri 40-60 mL/dakika kadardır. Glomerüler harabiyet, renal kan akımının azalması, Bowman kapsülü basıncında artma durumlarında üre klirensi düşüktür.

Amino asitlerden enerji oluşumu

Amino asitlerden transaminasyonla veya deaminasyonla amino grubu ayrıldıktan sonra α -ketoasitler oluşur. α -ketoasitler de metabolizma durumuna göre enerji sağlamak için CO_2 ve H_2O 'ya parçalanırlar veya karbonhidrat, lipid gibi diğer vücut maddelerinin biyosentezinde kullanılırlar. Amino asitlerin karbon iskeletlerinin kaderi, amino asidin yıkıma uğradığı dokunun ve bireyin fizyolojik durumuna göre değişkenlik gösterir. Örneğin açlıkta, karaciğerde amino asitlerin karbon iskeletleri, şeker, keton cisimleri ve CO_2 oluşturur; toklukta ise karaciğer, amino asit metabolizmasındaki ara maddeleri, glikojen ve trigliseridlere dönüştürür. Amino asitler yıkıldıkça karbonları, CO_2 'te, karaciğerde glukoz oluşturacak bileşiklere, keton cisimlerine veya keton cisimleri prekürsörlerine dönüşür. Karaciğer, amino asitlerin sentezi ve yıkımında bütün yolları içeren tek dokudur.

Ketojenik amino asitler (ketoplastik amino asitler)

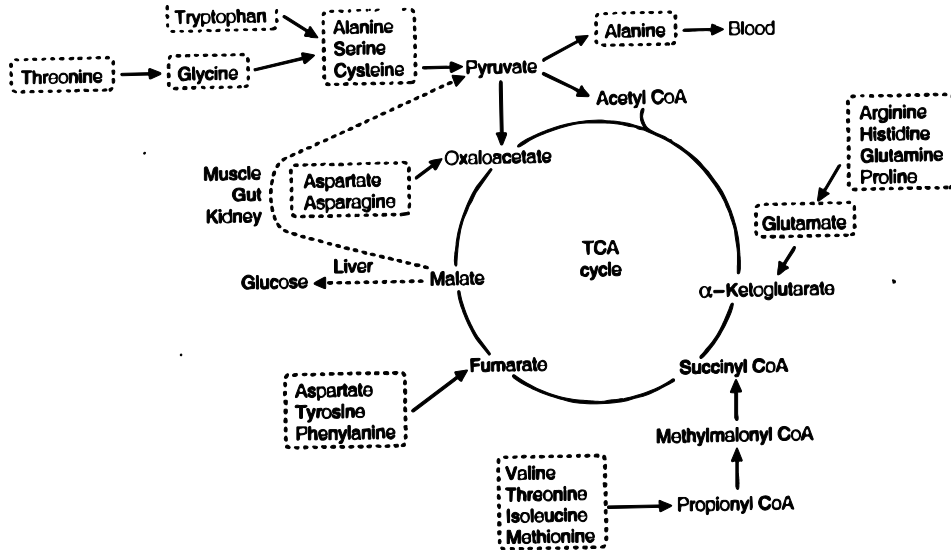
Triptofan, fenil alanin, tirozin, lösin, izolösin ve lizin amino asitlerinin karbon iskeleti, karaciğerde asetoasetil-KoA'nın β -hidroksibutirik asit ve asetona dönüşmesi suretiyle keton cisimleri oluşturabilir ki bu nedenle bu amino asitler **ketojenik amino asitler (ketoplastik amino asitler)** olarak tanımlanırlar:



Ketojenik amino asitlerin keton cisimlerine dönüşmeleri, özellikle tedavi edilmemiş diyabetes mellitusta belirgindir. Tedavi edilmemiş diyabetes mellitusta büyük miktarda keton cismi, karaciğerde yalnız yağ asitlerinden değil aynı zamanda ketojenik amino asitlerden oluşur. Lösin, yalnızca ketojenik amino asittir, proteinlerde çok yaygın olarak bulunur ki açlık sırasında lösinin yıkılması ketozise esaslı katkıda bulunur.

Glikojenik amino asitler (glikoplastik amino asitler)

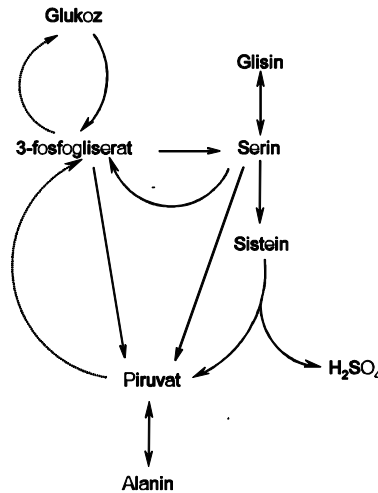
Bazı amino asitler pirüvata, α -ketoglutarata, süksinil-KoA'ya, fumarata, oksaloasetata ve sonuçta glukoneojenez yoluyla glukoza ve glikojene dönüşebilirler ki bu nedenle bu amino asitler **glikojenik amino asitler (glikoplastik amino asitler)** olarak tanımlanırlar:



Açlık durumunda pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi inaktiftir; pirüvattan asetil-CoA oluşamaz; karaciğer, pirüvatu glukoza dönüştürür. Glikoliz ara maddelerinden sentezlenen amino asitler yıkıldıklarında pirüvat oluştururlar. TCA döngüsü ara maddelerinden oluşturulan amino asitler de yıkıldıkları zaman tekrar bu ara maddelere dönüştürülürler. Vücutta sentezlenemeyen esansiyel amino asitlerin bazıları da pirüvat ve TCA döngüsü ara maddelerine dönüşebilirler: Triptofan, alanin oluşturur o da pirüvata dönüşür; metiyonin, treonin, valin ve izolösin, süksinil-CoA oluşturur; fenilalanin, tirozine dönüştükten sonra fumarat oluşturur.

Ketojenik ve glikojenik amino asitler arasındaki ayrım kesin değildir. Pirüvata dönüşebilen amino asitlerden özellikle alanin, sistein ve serin, asetil-CoA yoluyla potansiyel olarak asetoasetat oluşturabilirler ki açlıkta ve tedavi edilmemiş diyabetes mellitusta bu yol işler. Triptofan, izolösin ve treonin, asetil-CoA da oluştururlar; fenilalanin ise asetoasetat da oluşturur. Triptofan, fenilalanin, tirozin ve izolösin **hem ketojenik hem glikojeniktirler**.

Glikoliz ara maddelerinden oluşan amino asitler olarak bilinen glisin, serin, sistein ve alanin, yıkıldıkları zaman pirüvata veya glikolitik/glukoneojenik yoldaki ara maddelere dönüşürler:



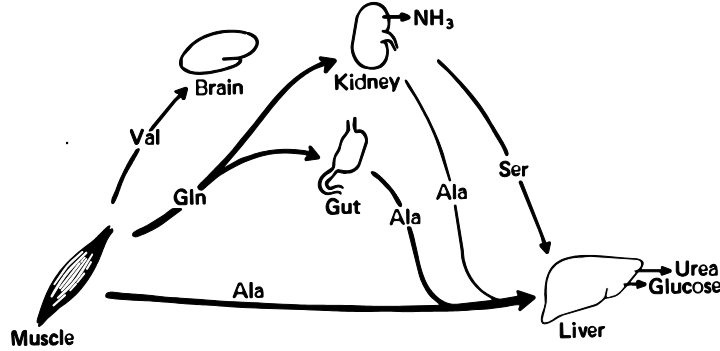
The diagram illustrates the metabolic pathways of glutamate and its derivatives. The central molecule is **Glutamat**. It is formed from **Formiminoglutamat (FIGLU)** and **Glutamin**. **Glutamin** is derived from **glikoz** and **α -ketoglutarat**. **Glutamat** can be converted to **γ -aminobutirik asid (GABA)** or **Glutamat semialdehid**. **Glutamat semialdehid** is converted to **Prolin** and **Üre arginaz (karaciger)**. **Üre arginaz (karaciger)** is converted to **Ornitin**, which then enters the **Arginin** cycle.

Asetil-CoA ve asetoasetat oluşturan amino asitler, fenilalanin ve tirozin, triptofan, treonin, izölösün, lösün ve lizindir. Bunlardan fenilalanin ve tirozin, triptofan, treonin, izölösün, hem glukoz hem asetil-CoA veya asetoasetat oluştururlar; hem glukojenik hem ketojeniktirler. Lösün ve lizin ise glukoz oluşturmazlar; asetil-CoA ve asetoasetat oluştururlar; yalnızca ketojeniktirler.

Amino asitlerin doku ve organlar arasında dağılımı

Açlıkta amino asitlerin doku ve organlar arasında dağılımı

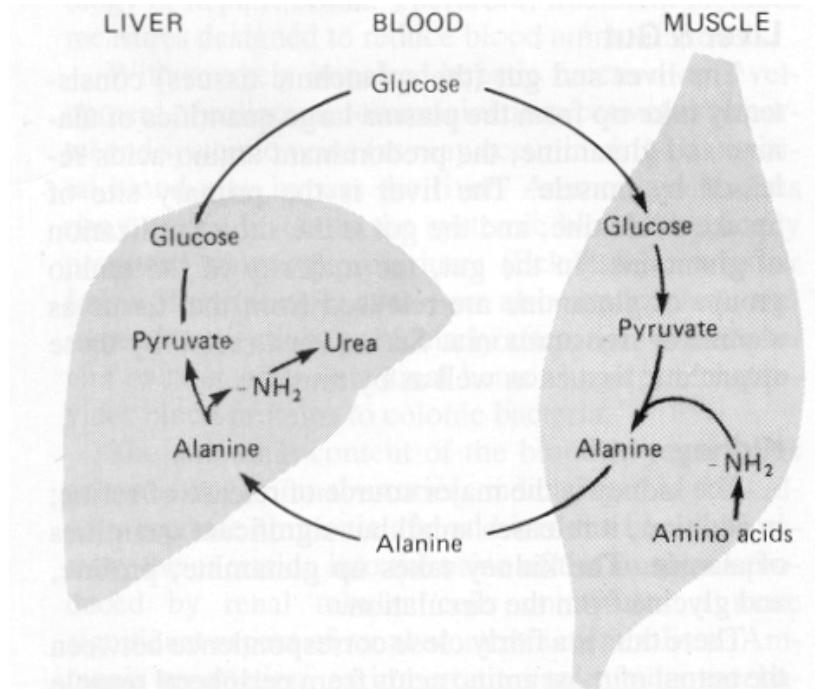
Açlıkta kaslar, serin, sistein ve glutamatı tutarlar; protein yıkılımından oluşan valin, glutamin ve alanini dolaşıma verirler:



Valin beyin tarafından tutulur ve enerji oluşumu için kullanılır.

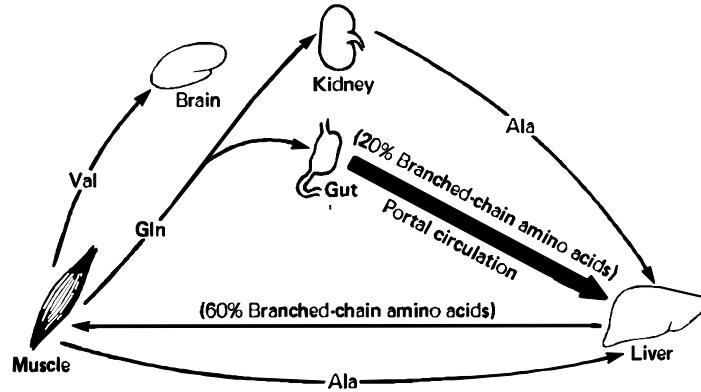
Glutamin, böbrekler ve bağırsaklar tarafından tutulur. Böbrekler aynı zamanda prolin ve glisinini de tutarlar, serini ise dolaşıma verirler. Böbrekler ve bağırsaklar tarafından tutulan glutaminin azotu, transaminasyonla alaninin yapısına girer.

Alaninin büyük kısmı karaciğer tarafından tutulur. Karaciğer, açlıkta tuttuğu alanin ve serinden glukoneojenez yoluyla pirüvat üzerinden glukoz yapar; kana verilen glukoz da kas tarafından alınıp yıkılarak pirüvata ve sonra tekrar alanine çevrilir. Alanin kasta dolaşım yoluyla karaciğere gelir ve böylece kas ile karaciğer arasında **glukoz-alanin döngüsü** olarak tanımlanan döngü tamamlanmış olur:



Toklukta amino asitlerin doku ve organlar arasında dağılımı

Toklukta kastan alaninin saliverilişi azalır; kas, dallı zincirli amino asitleri tutar. Dallı zincirli amino asitler çoğunlukla yemekten hemen sonra karaciğerden saliverilirler:

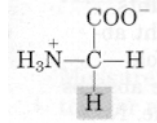


Toklukta karaciğerde glukoneojenez yavaşlar, protein sentez hızı artar.

Beyinde dallı zincirli amino asitler aynı zamanda azot verici olarak işlev görürler.

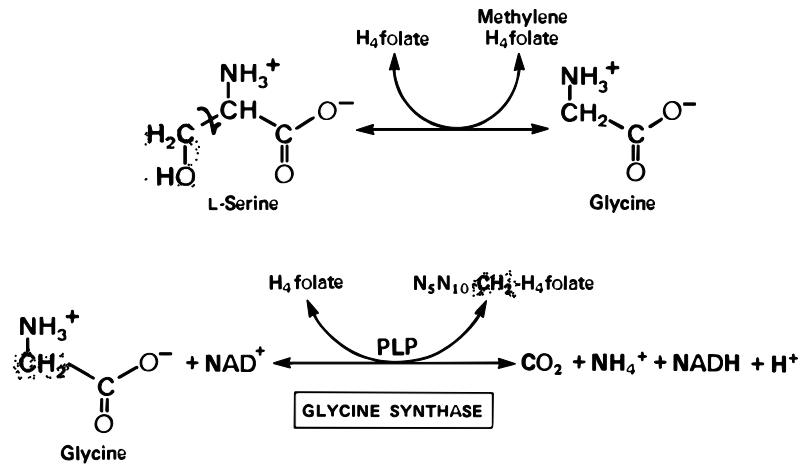
Glisin

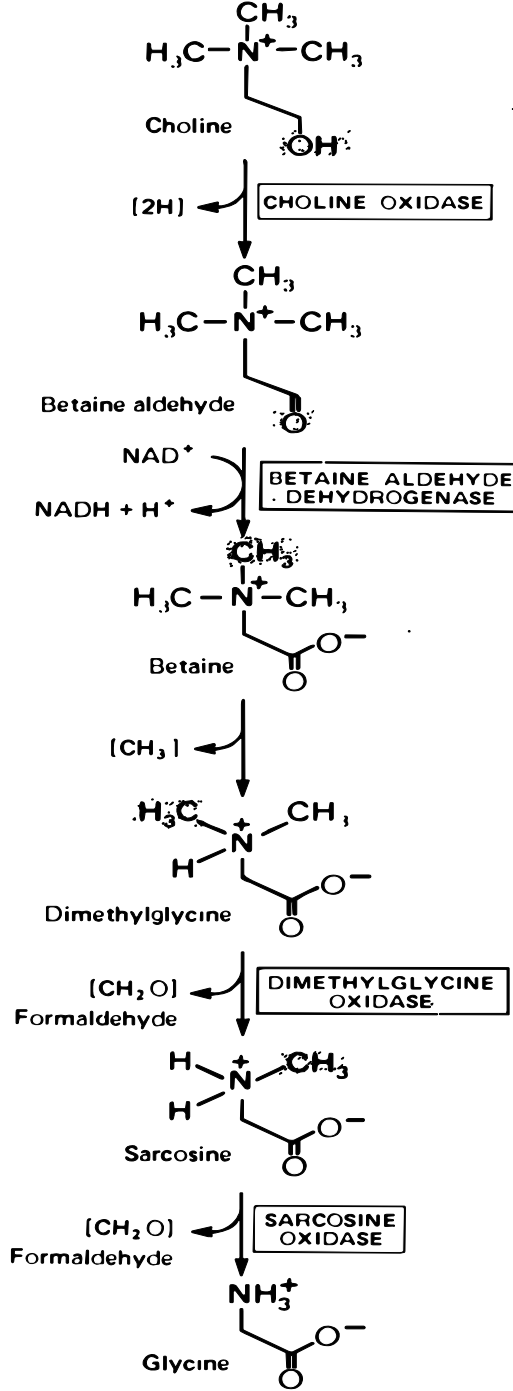
Glisin, kimyasal olarak α -amino asetik asit yapısındadır:



Glisin, en basit ve asimetrik karbon atomu içermediğinden optikçe aktif olmayan amino asittir. Glisin, ilk kez tutkalın hidrolizi ile elde edilmiştir; **glikokol** olarak da bilinir; tatlıdır.

Glisin, esansiyel değildir; tetrahidrofolata gereksinim gösteren **serin hidroksimetil transferaz** tarafından katalizlenen geri dönüşümlü bir reaksiyonda **serinden** sentezlenebilir, **glisin transaminaz** tarafından katalizlenen transaminasyon reaksiyonu sonucunda **glioksilik asitten** sentezlenebilir, **kolinden** sentezlenebilir, treoninin yıkılımı sırasında oluşabilir; ayrıca mitokondriyal **glisin sentaz** kompleksi vasıtasıyla glisinin CO_2 ve NH_4^+ ya parçalanışı reversibl bir reaksiyondur:



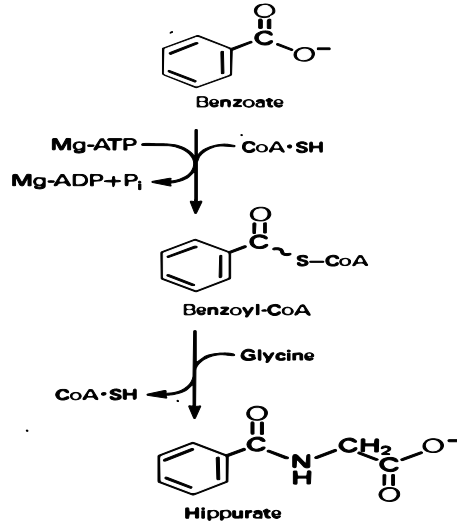


Glisin, kemiğin ve kıkırdağın proteini olan kollajenin, elastik liflerin proteini olan elastinin ve ipek proteinlerinden biri olan fibroininin yapısına girer; bu skleroproteinlerde bol miktarda bulunur.

Glisin, pürin (adenin ve guanin) sentezine katılır; pürin halkasının C-4, C-5 ve N-7 atomlarını glisin sağlar.

Glisin, hem oluşumuna katılır; glisinin α -karbon atomu ve N atomu, hemoglobinin porfirin kısmının sentezinde kullanılırlar.

Glisin, benzoik asidin hippürik aside dönüştürülmesi gibi bazı toksik maddelerin zehirsizleştirilmesinde görev alır:



Glisin, karaciğerde kolik asit ile birleşerek glikolik asidi oluşturur.

Glisin, metillenerek monometilglisin (sarkozin) ve trimetilglisin (betain)'i oluşturur.

Glisin, glutatyonun prekürsörüdür.

Glisin, kreatin ve kreatin fosfat oluşumuna katılır.

Glisin, H₄-folat yardımıyla bir formil kalıntısı olarak serini oluşturur; transaminasyonla diğer amino asitlerin oluşmasını sağlar.

Glisin, antiketojeniktir, glukoneojenezi kolaylaştırır.

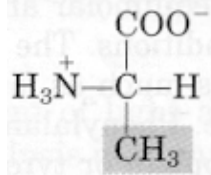
Glisin, karaciğer ve böbreklerde bulunan **glisin oksidaz** enzimi tarafından oksidatif deaminasyona uğratılır ve amonyak çıkışı ile **glioksilik aside** dönüşür. Oluşan amonyak üre döngüsüne girerken glioksilik asit de transaminasyon ile tekrar glisine dönüşebildiği gibi daha ileri yükseltgenerek **oksalik aside** veya CO₂ ve H₂O'ya dönüşebilir. Oksalik asidin suda güç çözünen kalsiyum tuzları da böbrek taşlarını oluşturabilir. Glioksilik asitten tekrar glisin meydana gelebilir.

Primer hiperoksalüri, bir glisin metabolizması bozukluğudur; idrarda bol miktarda oksalat atılması ve böbreklerde iki taraflı taş oluşması ile karakterizedir. Primer hiperoksalüride sık nükseden idrar yolları enfeksiyonu olabilir; çocukluk çağında veya yetişkin yaşamın başlangıcında böbrek yetmezliği veya hipertansiyondan ölüm olabilir.

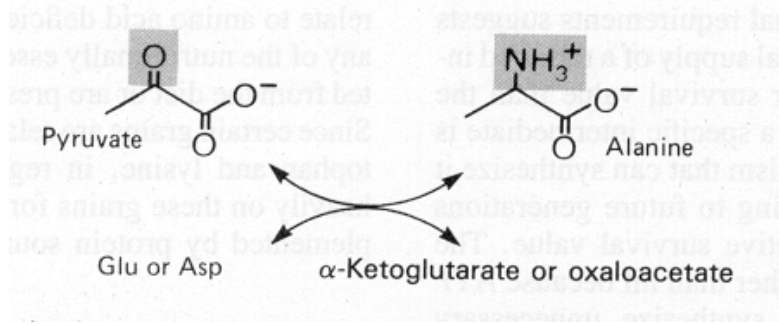
Glisinüri: Glomerüllerde defekt nedeniyle glisin geri emiliminin bozulmasına bağlı olarak idrarda fazla miktarda glisin bulunması durumudur.

Alanin

Alanin, kimyasal olarak α-amino propiyonik asit yapısındadır:



Alanin, esansiyel değildir; **alanin aminotransferaz (ALT, GPT)** enzimi yardımıyla glutamik asidin amino grubunun pirüvik aside taşınması suretiyle sentezlenebilir:



Alanin, birçok dokuda azotun karaciğere transferi için üretilmektedir.

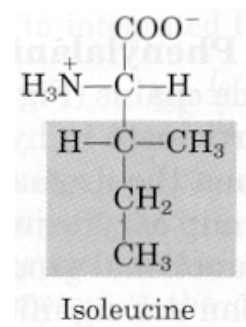
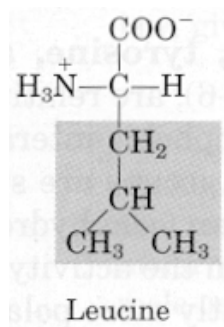
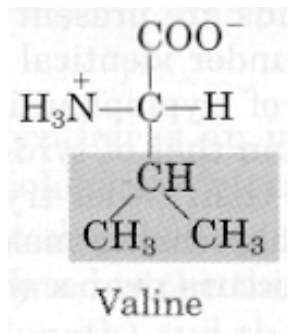
Alaninin özel bir görevi yoktur; proteinlerin yapısına katılır.

Alanin, başlıca transaminasyonla az olarak da oksidatif deaminasyonla pirüvata yıkılır. İnsan ve memeli hayvanlarda özellikle çalışan kaslardan kana verilen alanin, karaciğer tarafından alınır ve karaciğerde transaminasyonla pirüvata dönüştürülür. Alanin, amonyağın kaslardan karaciğere taşınmasında önemlidir.

Karaciğerde oluşan pirüvat, ya glukoneojenezde kullanılır ya da oksidatif dekarboksilasyonla asetil-CoA'ya dönüştükten sonra sitrat döngüsünde daha ileri yıkılır.

Dallı zincirli amino asitler (valin, lösin, izolösin)

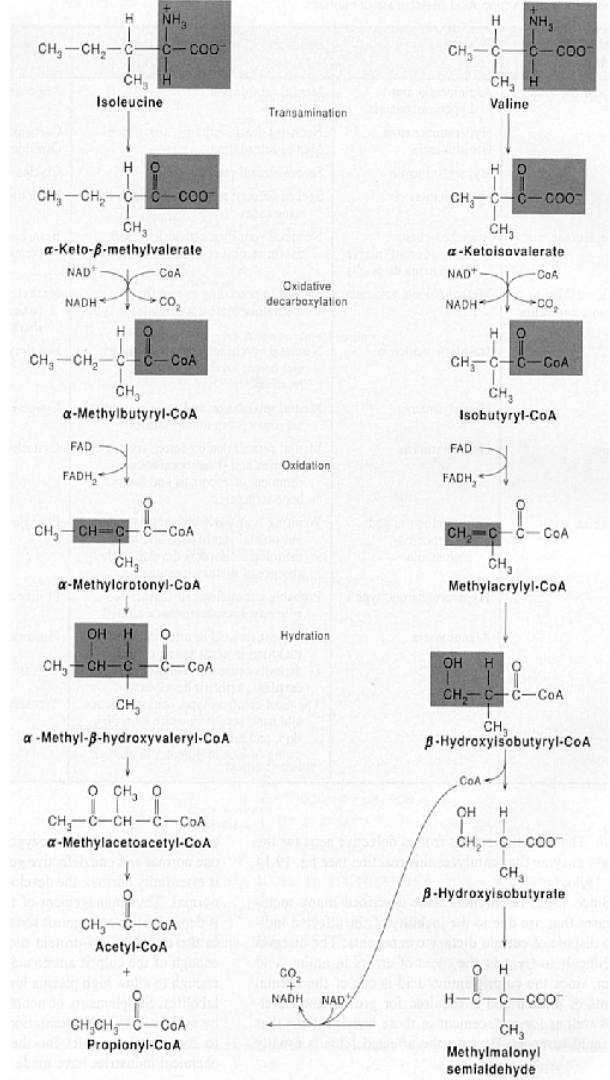
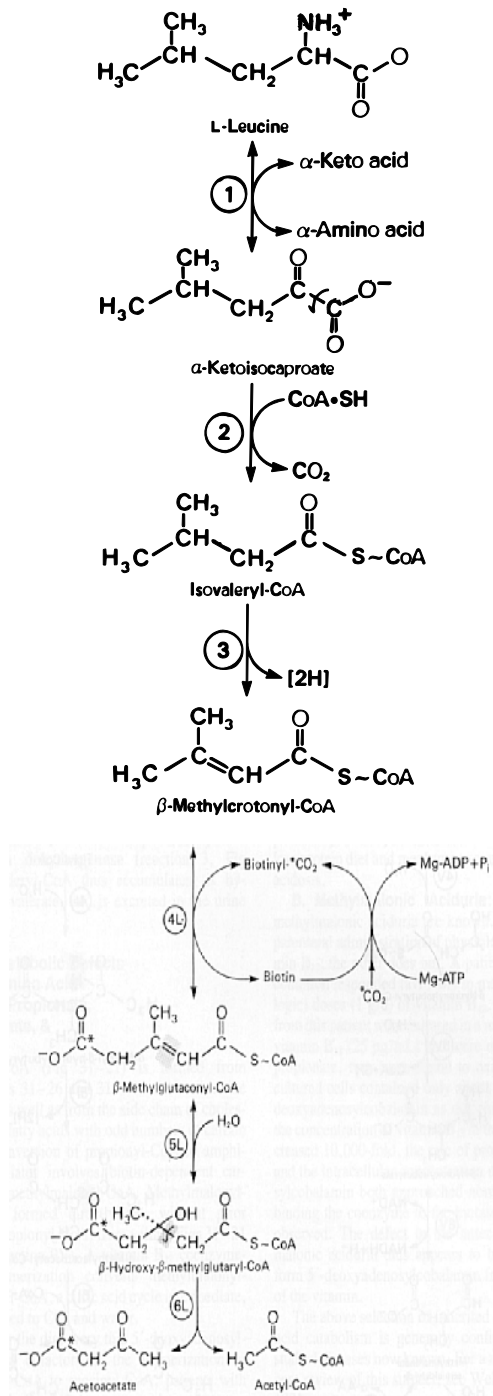
Valin, kimyasal olarak α -amino izovalerik asit yapısındadır; lösin, α -amino izokaproik asit yapısındadır; izolösin, α -amino β -metil- β -etil propiyonik asit yapısındadır:



Dallı zincirli amino asitler esansiyeldirler.

Amino asitlerin yıkılışının çoğu karaciğerde meydana geldiği halde dallı zincirli amino asitler, özellikle kaslar, yağ dokusu, böbrek ve beyin dokusunda yakıt olarak okside olurlar.

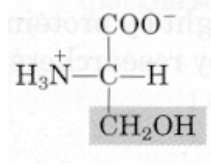
Valin, lösin ve izolösinin yıkılmaları, büyük benzerlik gösterir. Önce transaminasyon olur ve α -keto asit oluşur. Daha sonra α -keto asidin oksidatif dekarboksilasyonu sonucu açıl-CoA türevleri meydana gelir. Bundan sonra yağ asitlerinin β oksidasyonundaki gibi hidrojen kaybetme (oksidasyon) ve oluşan çift bağa su girişi (hidrasyon) olur; ancak karbon zincirleri dallanmış olduğundan normal β oksidasyondan birkaç sapma olur. Valinin yıkılmasıyla propiyonil-KoA ve propiyonil-CoA'dan da süksinil-KoA oluşur. İzolösinin yıkılmasıyla propiyonil-KoA ile birlikte asetil-KoA oluşur. Lösinin yıkılmasıyla serbest asetoasetat ve asetil-KoA oluşur; süksinil-CoA oluşmaz ki lösinin oksitlendiği dokuların büyük kısmı keton cisimlerini kullanan dokulardır:



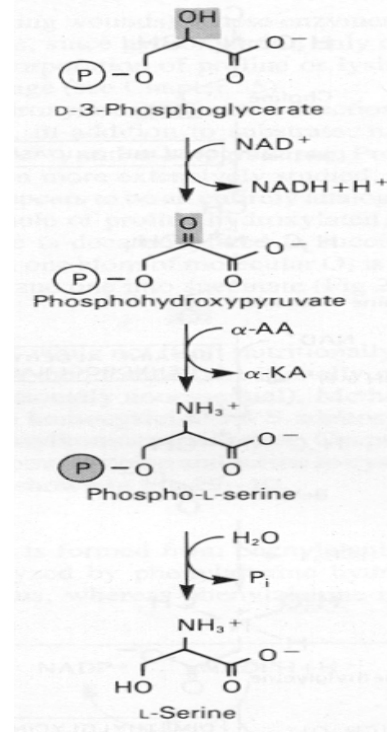
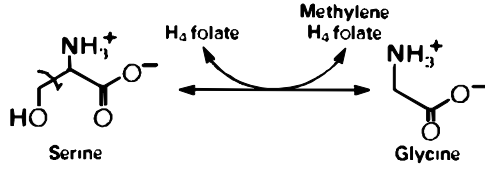
Akçaağaç şurubu idrar hastalığı diye bilinen bir insan genetik hastalığında kanda ve idrarda dallı zincirli amino asitlerin α-ketoasitlerinin miktarı artar. Böyle hastaların idrarında karakteristik bir karamela kokusu hissedilir. Hastalık tedavi edilmezse abnormal beyin gelişmesi, mental retardasyon ve erken bebeklikte ölüm olur.

Serin

Serin, ilk kez ipek proteini olan fibroinde bulunmuştur; kimyasal olarak β-hidroksialanin veya α-amino β-hidroksipropiyonik asit yapısındadır:



Serin esansiyel değildir; *serin hidrosimetil transferaz* etkisiyle glisinden ve bir dizi reaksiyon sonucu glikozil ara ürünü olan 3-fosfogliserrattan oluşabilir:



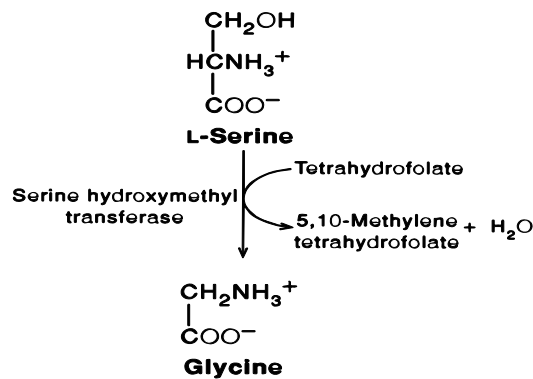
Serin, proteinlerin yapısına katılır; O-fosfoserin şeklinde fosfoproteinlerin yapısında bulunur.

Serin, palmitoil-CoA ile birlikte sfingozin sentezini başlatır; sfingozin de sinir sisteminde önemli olan sfingomiyelinleri oluşturur.

Serin, pürin ve pirimidin sentezine katılır; Pürin halkasının C-2 ve C-8 atomları ile timinin metil grubu, serinin β karbonundan sağlanır.

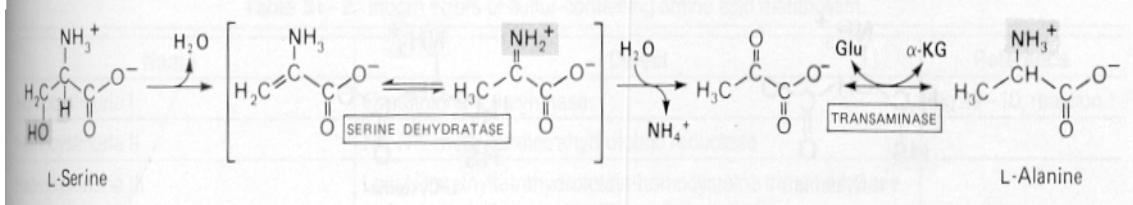
Serin, *serin dekarboksilaz* etkisiyle dekarboksile olarak fosfolipidlerin ön maddelerinden olan kolamin (etanolamin)'i oluşturur.

Serin, 1 karbonlu birimlerin vericisi olarak önemlidir:



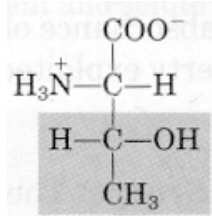
Serin, sistein biyosentezinde metiyonin ile birlikte rol oynar. Serin, metiyoninden oluşan homosistein ile reaksiyona girerek sistatyonu oluşturur; sistatyon da **sistatyonaz** etkisiyle sistein ve α -ketobütürata dönüşür. Metiyonin amino asidinin yıkılım yolu olan bu yolda oluşan α -ketobütürat da propiyonil-CoA üzerinden süksinil-CoA'ya dönüşmektedir.

Serin, transaminasyon olaylarına katılmaz; deaminasyona uğrayarak pirüvata dönüşür; pirüvat da transaminasyonla alanine dönüşür:



Treonin

Treonin, kimyasal olarak α -amino β -hidroksibutirik asittir:



Treonin, esansiyel bir amino asittir; birçok proteinde O-fosfotreonin şeklinde bulunur.

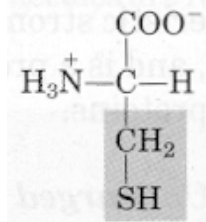
Treonin, transaminasyon reaksiyonlarına katılmaz; D-izomeri ve α -ketoasidi memelilerde bulunmaz.

Treonin, bazı organizmalarda **treonin aldolaz** etkisiyle glisin ve asetaldehide parçalanır; oluşan glisin, serin üzerinden pirüvata dönüşür; asetaldehit ise asetil-CoA'ya dönüşür.

Treonin, insanlarda **treonin dehidrataz** etkisiyle α -ketobütürata deamine olur; α -ketobütürat da oksidatif dekarboksilasyonla propiyonil-CoA'ya ve sonra metilmalonil-CoA üzerinden süksinil-CoA'ya dönüşür.

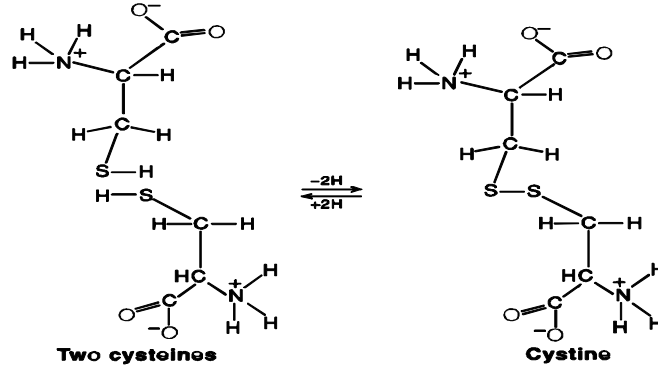
Sistein

Sistein, kimyasal olarak α -amino β -tiyopropiyonik asit yapısındadır:



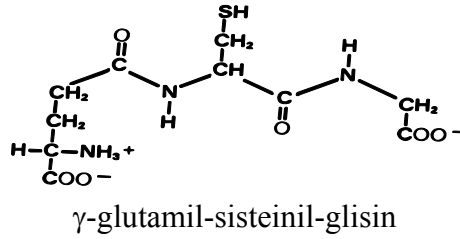
Sistein, organizmada serin ve metiyoninden oluşur; serin karbon zinciri ve diğer grupları sağlar, metiyonin de gerekli kükürdü sağlar. Sisteindeki kükürt atomu metiyoninden sağlandığı için yetersiz metiyonin söz konusu olursa sistein amino asidi de esansiyel olarak kabul edilir. Öte yandan sistein diyetle yeterli miktarda alınırsa sistein oluşturmak üzere yıkılan metiyonin miktarı azalır.

Sistein, kolaylıkla okside olarak sistine dönüşebilir; sistinde iki sistein molekülü bir disülfid köprüsüyle birbirine bağlanmıştır:



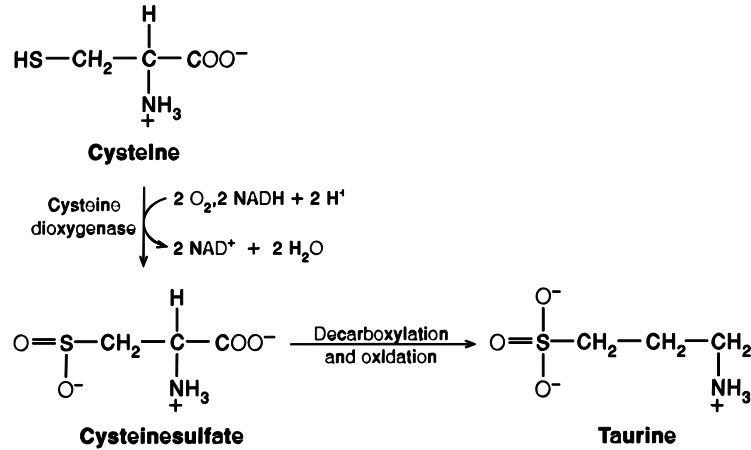
Sistein, doku proteinlerinin yapısına katılır; özellikle keratinde sistin şeklinde fazla miktarda bulunur. Proteinlerde sistinin yapısındaki disülfid köprüleri, proteinlerin yapısını stabilize eder.

Sistein, glutatyonun yapısına katılır:



Sistein, oksidatif dekarboksilasyon ile koenzimA'nın prekürsörü olan tiyoetanolamini oluşturur.

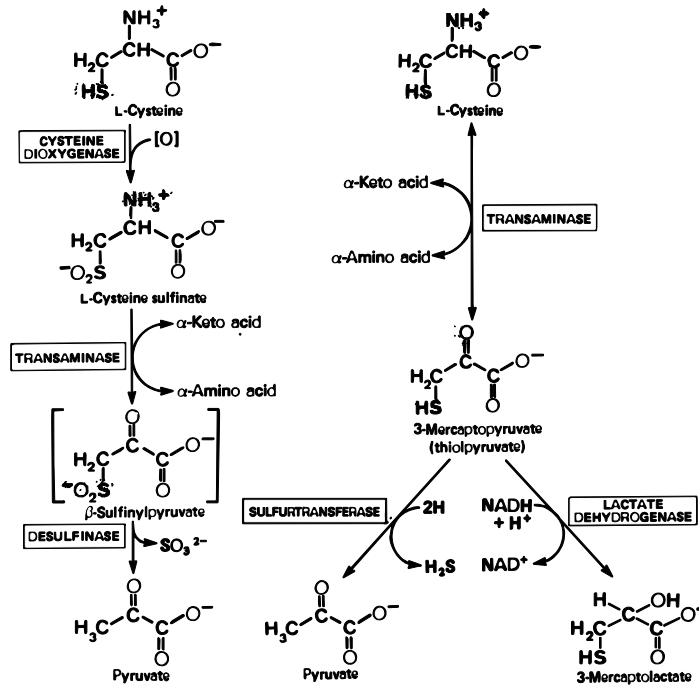
Sistein, primer safra asitlerinin konjugatlarını oluşturan taurine dönüşebilir:



Sistein, sınırlı olarak zehirsizleştirme reaksiyonlarına katılır.

Sistein, bağırsak bakterilerinin etkisiyle gerçekleşen bazı reaksiyonlar sonucunda etilmerkaptan, metilmerkaptan ve H₂S gibi maddeler oluşturabilir.

Sistein, glikojenik bir amino asittir; değişik yollardan pirüvik aside dönüşür:



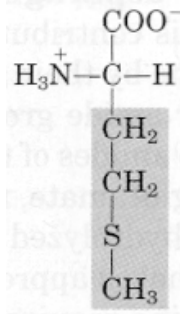
Sistein yıkımında oluşan azot üreye dönüşürken yapısındaki karbonlar pirüvata, kükürt ise sülfatlara dönüşerek idrarla atılmaktadır. Sisteinin sistein sülfonik asit üzerinden pirüvata dönüşmesi sırasında oluşan sülfid (SO_3^{2-}), sülfat (SO_4^{2-}) haline oksitlenir; sülfat da ya serbest iyon halinde idrarla atılır veya ATP ile aktiflenerek 3'-fosfoadenozin-5'-fosfosülfat (PAPS) oluşturur. PAPS da fenol, metilfenol (krezol), indoksil gibi zehirli maddeleri zehirsizleştirmek veya bazı yapı maddelerini sülfatlamak için kullanılır.

Sistinüri, idrarla fazla miktarda sistin atılması durumudur. Suda güç çözünen sistin, böbrek tubuluslerinde çökerek sistin taşlarının oluşmasına neden olur.

Sistinozis, özellikle retiküloendotelial sistemde olmak üzere sistin kristallerinin birçok doku ve organda lizozomlar içinde birikmesi durumudur. İnfanitil tip sistinozis, Fanconi sendromu nedenlerinden biri olabilir. Fanconi sendromu, proksimal renal tubuler disfonksiyona bağlı belirgin glukozüri, jeneralize amino asidüri, fosfatüri ve renal tubuler asidoz ile karakterize bir klinik tablodur.

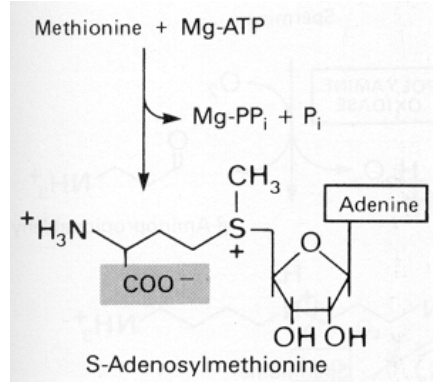
Metiyonin

Metiyonin, kimyasal olarak α-amino γ-metiltiyobutirik asit yapısındadır:



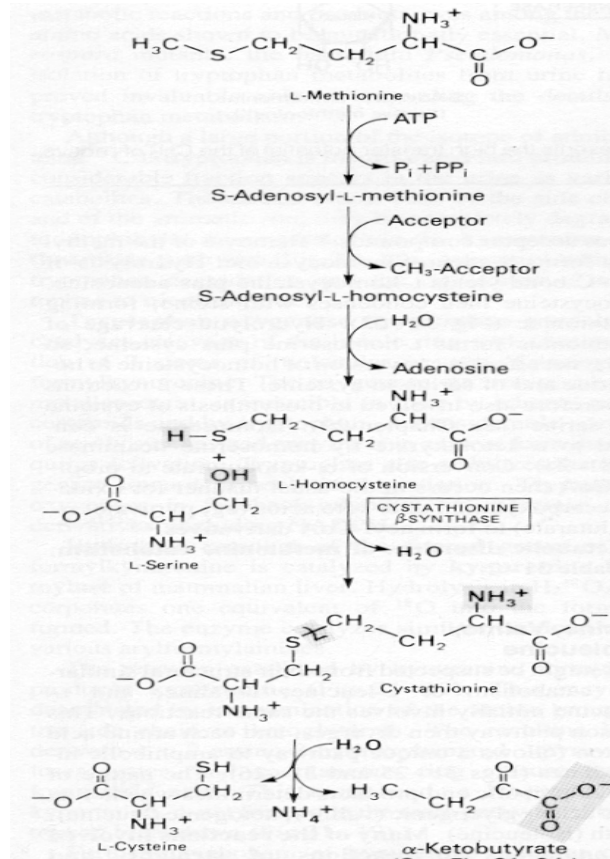
Metiyonin, özellikle hayvansal proteinlerde bulunan esansiyel bir amino asittir.

Metiyonin, organizmada en önemli metil grubu vericisidir. Bunun için önce metiyonin, aktif şekli olan S-adenozilmetiyonin (SAM)'e dönüşür:



S-adenozil metiyonin (SAM), organizmada en önemli metil grubu vericisidir. Metiyonin, S-adenozil metiyonin (SAM) üzerinden metil grubunu diğer bileşiklere transfer eder; bu sırada homosistein oluşur. S-adenozil metiyonin (SAM)'deki metil grubu, **transmetilaz**ların etkisiyle SAM'den metil grubu alıcılarına aktarılır ve böylece kolaminden kolin, guanidoasetik asitten kreatin, glisinden sarkozin ve betain, norepinefrinden epinefrin, nikotinik asitten trigonellin gibi maddeler oluşur. S-adenozil metiyonin (SAM), dekarboksile olduktan sonra spermidin ve spermin poliaminlerinin sentezinde görev alır.

Metiyonin, sistein oluşumunda sülfhidril grubu sağlayıcısıdır. Metiyoninden oluşan homosistein, serin ile reaksiyona girerek sistatyonu oluşturur; sistatyon da **sistatyonaz** etkisiyle sistein ve α -ketobütürata dönüşür:



Bu yolda oluşan α -ketobütürat da propiyonil-CoA üzerinden süksinil-CoA'ya dönüşmektedir. Sistatyon sentaz ve sistatyonaz, piridoksal fosfat (PLP)'a gereksinim duyarlar.

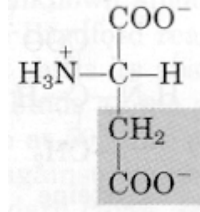
Metiyonin, glikojenik bir amino asittir. Metiyoninden sistein oluşması sırasında α -ketobutirat oluşur; α -ketobutirat da propiyonil-CoA ve metilmalonil-CoA üzerinden süksinil-CoA'ya dönüşür.

Homosistinüri, metiyoninden homosistein üzerinden sistein oluşmasında görevli bir enzim olan **sistationin β -sentaz** enzimi eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan, metiyonin metabolizması bozukluğudur. Homosistinüride mental gerilik, ektopia lentis ve tromboz oluşumu gibi klinik bulgular saptanabilir.

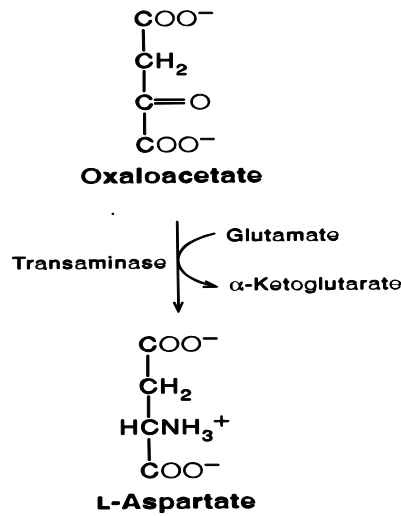
Sistationaz eksikliği, metiyoninden sistein oluşumunun azaldığı, kanda sistationin artışı olduğu bir metabolik bozukluktur.

Aspartik asit

Aspartik asit, kimyasal olarak α -amino süksinik asit yapısındadır:



Aspartik asit esansiyel değildir; oksaloasetat ve glutamattan transaminasyon reaksiyonu sonucu sentezlenir:



Aspartik asit, doku proteinlerinin yapısına katılır.

Aspartik asit, transaminasyon ile diğer amino asitlerin oluşumunda rol alır.

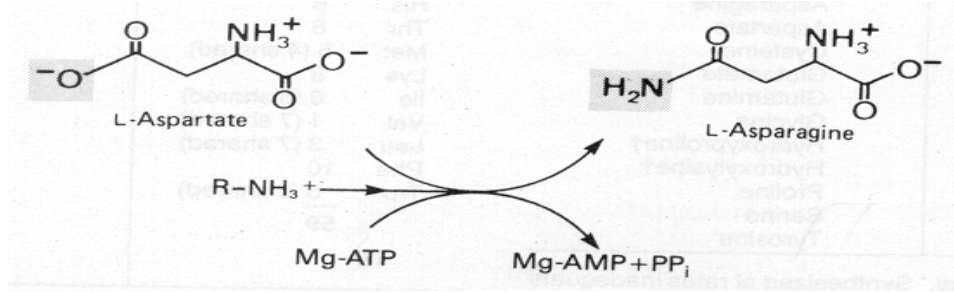
Aspartik asit, transaminasyon sonucunda oksaloasetata dönüşür. Ancak aspartik asit, üre döngüsünde amino grubunu direkt olarak verir ve arjininosüksinat üzerinden fumarata dönüşür. Benzer bir dizi reaksiyon, aspartatın inozin monofosfat (IMP) ile reaksiyona girerek bir ara madde üzerinden adenosin monofosfat (AMP) ve fumarat oluşturmada da gözlenir.

Aspartik asit, pürin halkasının oluşumuna katılır; pürin halkasının N-1 atomunu sağlar.

Aspartik asit, pirimidin halkasının oluşumuna katılır; pirimidin halkasının N-1 atomunu, C-4, C-5 ve C-6 atomlarını sağlar.

Aspartik asit, α -karboksilinin dekarboksilasyonu ile β -alanini oluşturur.

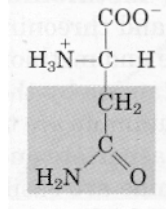
Aspartik asit, amino grubuna komşu olmayan karboksil grubunun amidleşmesiyle bitkilerin azot yedeği olan asparajini oluşturur:



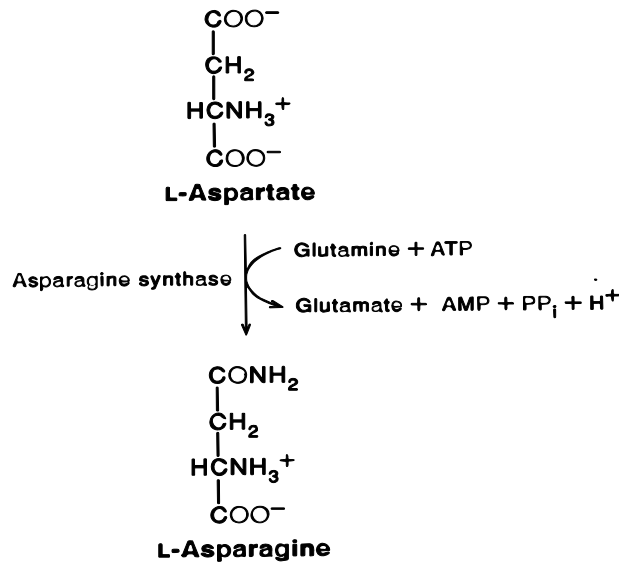
Aspartik asit, transaminasyon sonucu veya oksidatif deaminasyon sonucu oksaloasetata dönüşerek yıkılır. Oluşan oksaloasetat, asetil-CoA'nın sitrat döngüsünde yıkılmasını sağlar veya glukoneojenez yoluna girerek glukozla dönüşür. Bu nedenle aspartik asit, antiketojenik ve glukojenik bir amino asittir.

Asparajin

Asparajin, aspartik asidin amidi olarak incelenir:



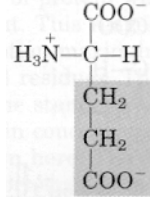
Asparajin, aspartik asidin amino grubuna komşu olmayan karboksil grubunun amidleşmesiyle oluşur; amid grubunun oluşumu için gerekli azot atomunu glutamin sağlar:



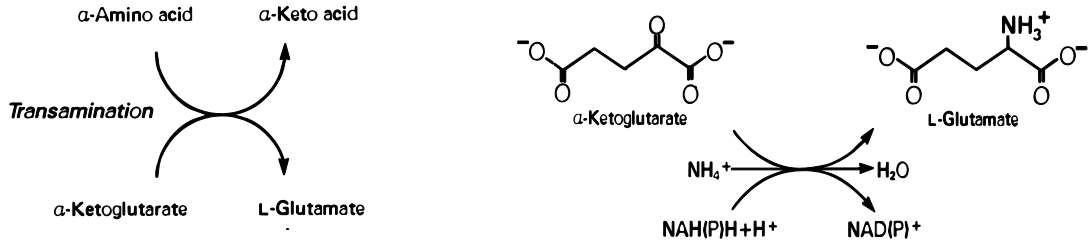
Asparajin, hayvan organizmasında serbest olarak bulunmaz; bitkilerin azot yedeğini oluşturur.

Glutamik asit

Glutamik asit, kimyasal olarak α -amino glutarik asit yapısındadır:

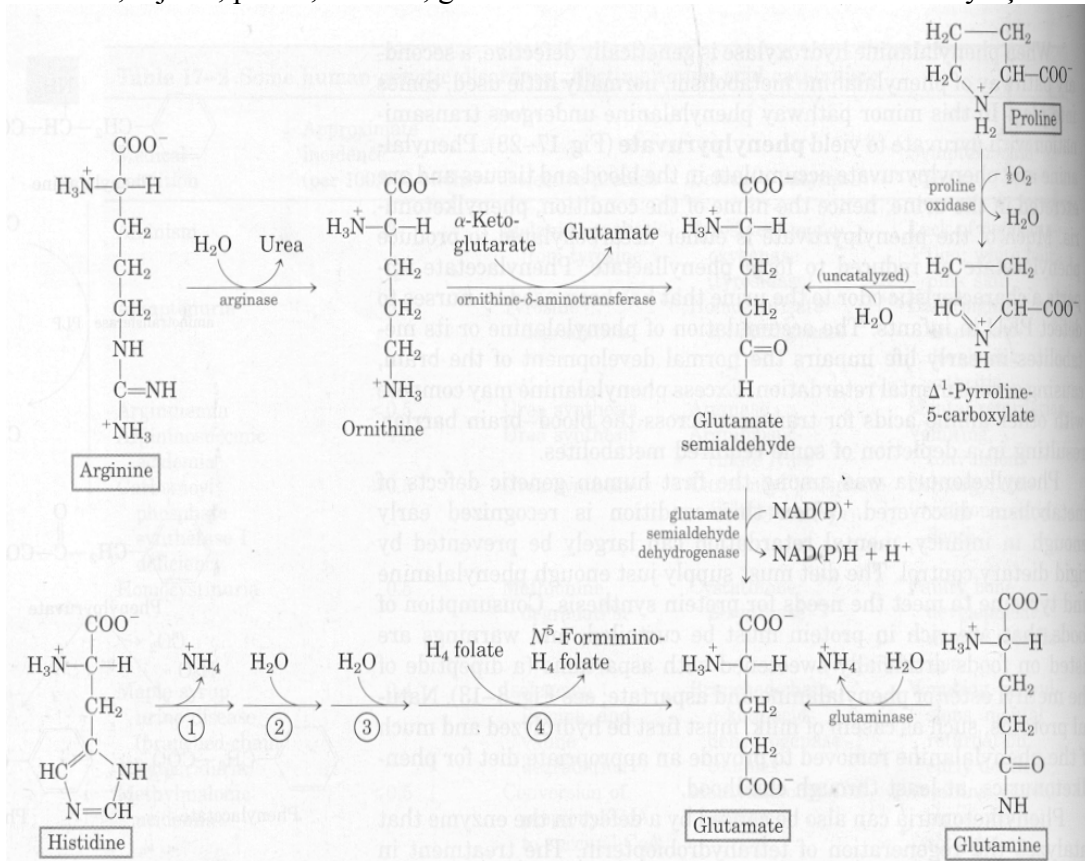


Glutamik asit esansiyel değildir; α -ketoglutarik asitten transaminasyonla ve **glutamat dehidrojenaz** etkisiyle oluşur:



α -ketoglutarat glukozdan sentezlenebildiği için glutamatın bütün karbonları glukozdan sağlanabilmektedir.

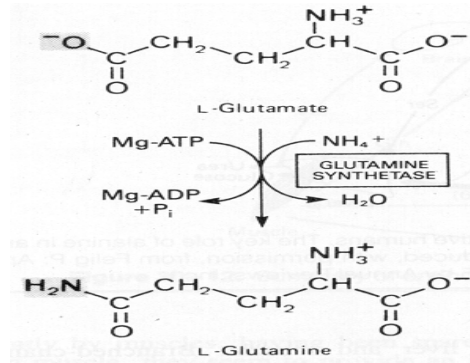
Glutamik asit, arjinin, prolin, histidin, glutamin metabolizması sırasında da ortaya çıkar:



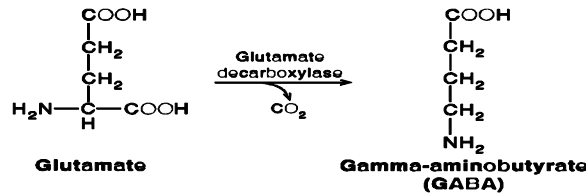
Glutamik asit, amino asit metabolizma ağının düğüm noktası olarak gözükmektedir; doğrudan doğruya veya dolaylı olarak bütün endojen amino asitlerin ön maddesidir. Vücutta glutamin, prolin, arjinin amino asitleri glutamattan oluşmaktadırlar.

Glutamik asit, doku proteinlerinin yapısına katılır.

Glutamik asidin beyin, retina ve böbrek hücrelerinde oluşan amonyağı tutmak ve potasyumun beyin hücrelerine taşınmasına yardım etmek gibi görevleri vardır. Glutamik asidin γ -karboksil grubuna ATP'den sağlanan enerji ile NH_3 bağlanması sonucunda glutamin oluşur:



Glutamik asidin amino grubuna komşu olan karboksil grubunun dekarboksilasyonu ile γ -aminobutirik asit (GABA) oluşur:



GABA, inhibitör nöronlar için transmitterdir, santral ve periferik sinirsel fonksiyonlar için düzenleyici rol oynar. GABA noksanlığında sinirsel fonksiyonlar bozulur; küçük çocuklarda sara şeklinde konvülsiyonlar görülür.

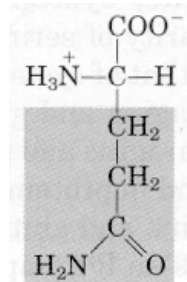
Glutamik asit, folik asit (pteroilglutamik asit)'in yapısına katılır.

Glutamik asit, glutatyon (γ -glutamil-sisteinil-glisin)'in yapısına katılır.

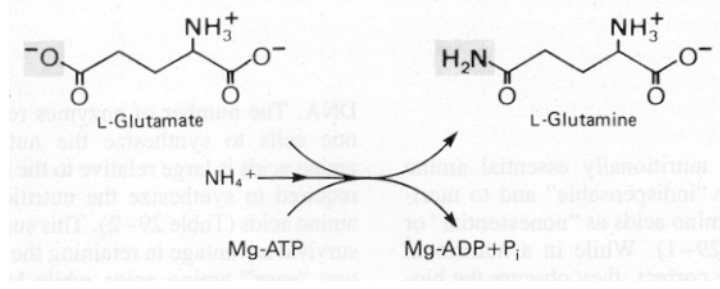
Glutamik asit, transaminasyon sonucu veya oksidatif deaminasyon sonucu α -ketoglutarata dönüşerek yıkılır. Oluşan α -ketoglutarat, sitrat döngüsüne girerek oksaloasetata dönüşür. oksaloasetat, asetil-CoA'nın sitrat döngüsünde yıkılmasını sağlar veya glukoneojenez yoluna girerek glukozaya dönüşür. Bu nedenle glutamik asit, antiketojenik ve glukojenik bir amino asittir. α -ketoglutarattan sitrat döngüsünde oluşan süksinil-KoA da porfirin biyosentezinin ön maddelerindendir.

Glutamin

Glutamin, glutamik asidin amidi olarak incelenir:

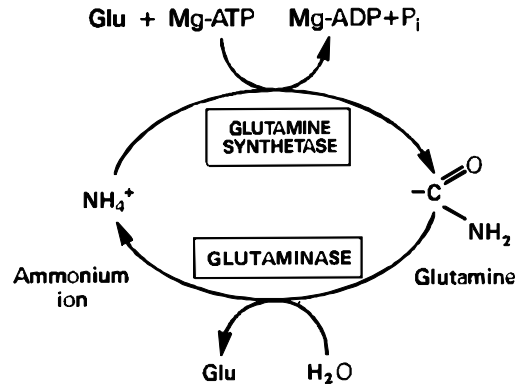


Glutamin, glutamik asidin γ -karboksil grubuna ATP'den sağlanan enerji ile NH_3 bağlanması sonucunda oluşur:



Glutamattan glutamin oluşumu için gerekli azot, NH_4^+ dan sağlanmaktadır.

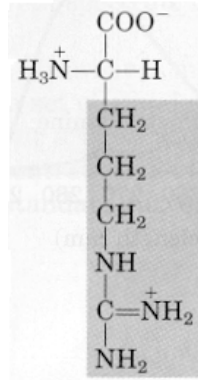
Glutamin ve amonyağın karşılıklı dönüşümleri, **glutamin sentetaz** ve **glutaminaz** vasıtasıyla katalizlenmektedir. **Glutamin sentetaz** etkisiyle glutamattan glutamin oluşur; farklı bir enzim olan **glutaminaz** etkisiyle de glutamin tekrar glutamata dönüşür:



Glutamin, hücrenin azot içeren önemli bileşiklerinin biyosentezine yan zincirindeki amini vererek katılır; pürin halkasının N-3 ve N-9 atomları ile pirimidin halkasının N-3 atomu glutaminden sağlanır.

Arjinin

Arjinin, kimyasal olarak α -amino δ -guanidovalerik asit yapısındadır:

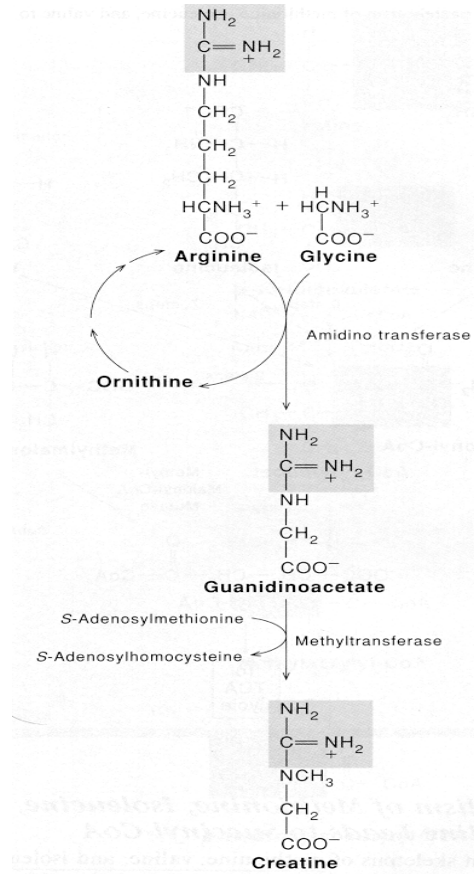


Arjinin, glutamat semialdehit üzerinden oluşmaktadır. Glutamattan glutamat semialdehit oluşur bu da transaminasyonla ornitine dönüşür. Ornitin, üre döngüsünün ara maddesidir; üre döngüsündeki reaksiyonlar sonunda arjinin oluşur. Bu şekilde oluşan arjinin yetişkinler için yeterlidir, ancak büyüme-gelişme çağında yeterli değildir. Bu nedenle arjinin, büyüme dönemi için esansiyeldir.

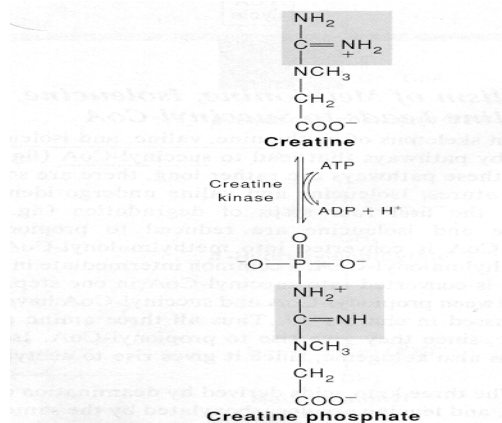
Arjinin, doku proteinlerinin yapısına katılır, özellikle protaminlerde bol miktarda bulunur. Sperm nükleoproteini arjinince çok zengindir; arjinin eksikliğinde spermatogeneziste ağır bozukluklar görülür.

Arjininin üre biyosentezinde rolü vardır. Üre döngüsünde arjinin oluşur ve **arjinaz** adlı enzimin katalitik etkisiyle ornitin ve üreye parçalanır. Üre döngüsünün gereksiniminden fazla olan ornitin, glutamat semialdehide transamine olur, bu da glutamata veya proline dönüşür.

Arjinin, kreatin sentezine katılır. Arjininin amidino grubunun **amidinotransferaz** adlı enzimin katalitik etkisiyle glisine aktarılması sonucunda guanidinoasetik asit oluşur; guanidinoasetik asit de **metiltransferaz** etkisiyle S-adenozilmetiyonin (SAM)'den metil grubu alarak kreatine çevrilir:



Kreatin, bütün dokularda meydana gelir; gerektiğinde ATP oluşturmak için kullanılmak üzere kreatin fosfat haline geçerek depolanır:

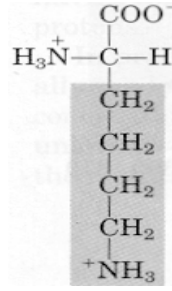


Ariininin bağırsakta bakterilerin etkisiyle parçalanması sonucu ağızta edli bir koku emir

[illegible]
$$\text{NH}_4^+ + \text{H}_2\text{O}$$

Lizin

Lizin, kimyasal olarak α,ϵ -diaminokaproik asittir:

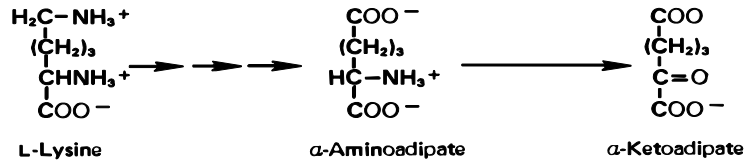


Lizin, esansiyel bir amino asittir; özellikle hayvansal kaynaklı proteinlerde bulunur.

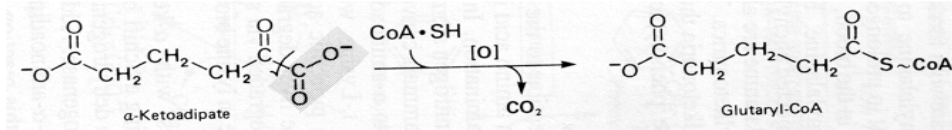
Kollajen molekülündeki lizinin hidrksillenmesiyle hidrksilizin oluşur.

Lizinin bağırsak bakterileri tarafından dekarboksilasyonu ile kadaverin oluşur.

Lizin, metabolizmada nispeten atılır; sadece yüksek bir talep karşısında, C-6 atomunda aldehit grubu bulunan ve kollajen ile elastinin yan zincirlerinin modifikasyonunda ara ürün olan allizin üzerinden α -ketoadipik aside dönüşür:



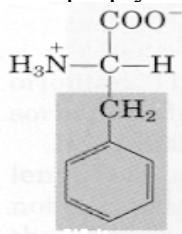
α -ketoadipik asit, oksidatif dekarboksilasyon sonucunda glutaril-CoA oluşturur:



Glutaril-CoA, bir dizi reaksiyon sonucunda krotonil-CoA üzerinden asetil-CoA'ya dönüşür; lizin, ketojenik veya ketoplastik bir amino asittir.

Fenilalanin

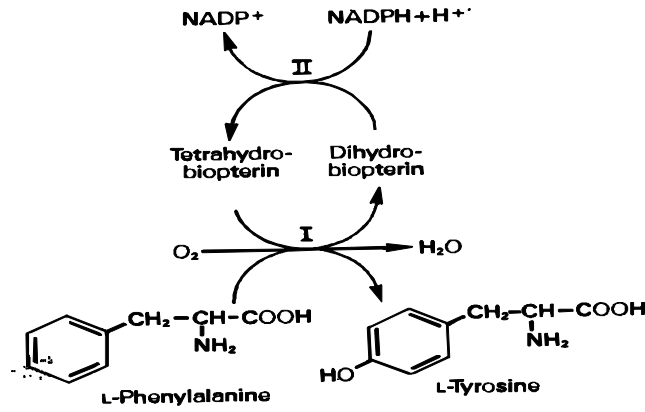
Fenilalanin, kimyasal olarak α -amino β -fenilpropiyonik asit yapısındadır:



Fenilalanin, esansiyel bir amino asittir.

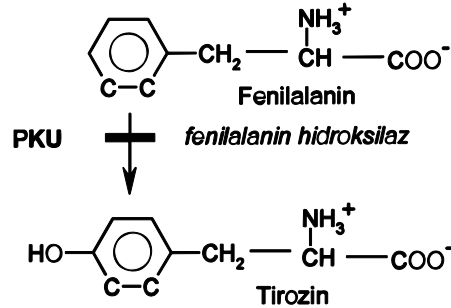
Fenilalanin, doku proteinlerinin yapısına katılır.

Fenilalanin, özellikle karaciğerde, **fenilalanin hidroksilazın** katalitik etkisiyle fenil halkasına hidroksil grubu eklenmesiyle irreversibl olarak tirozine dönüşür:



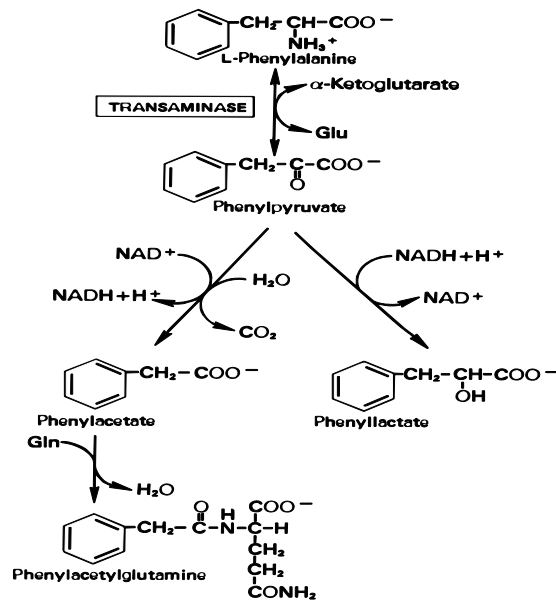
Fenilalaninin irreversibl olarak tirozine dönüşmesi oldukça yavaştır; fakat fenilalaninin başlıca yıkılım yoludur.

Fenilalanin hidroksilazda genetik bir defekt sonucunda **fenilketonüri** diye bilinen hastalık meydana gelir:



Kanda fenilalanin düzeyi normalde %1-2 mg kadar olduğu halde fenilketonüride %15-63 mg'a kadar yükselir ve idrarda normalde %30 mg kadar olan fenilalanin, fenilketonüride %300-1000 mg kadar olabilir.

Fenilketonüride tirozine dönüşemeyen fenilalanin birikince pirüvat karşısında transaminasyona uğrar ve fenilpirüvata dönüşür. Fenilpirüvat da kanda ve dokularda birikir, idrarla atılır; fenilasetat, fenillaktat, fenilasetilglutamin gibi fenilalanin metabolitlerine dönüşür:



Fenilasetat, idrara karakteristik bir koku verir. Yaşamın erken döneminde fenilalanin ve metabolitlerinin birikmesi, normal beyin gelişimini bozarak şiddetli mental retardasyona neden olur; nörolojik anomaliler ve epileptik nöbetler olabilir; saç ve gözlerde pigmentasyon bozuklukları olabilir; egzama saptanabilir; deri ve idrarda sıçan kokusu hissedilir. Aşırı fenilalanin, kan-beyin bariyerini geçmek için diğer amino asitlerle yarışır ve beyinde bazı gerekli metabolitlerin azalmasına neden olur. Ayrıca vücut sıvılarında artan fenilalanin, diğer amino asitlerin gastrointestinal kanaldan emilimini ve böbreklerden geri emilimini de baskılar ve sonuçta tirozin ile birlikte diğer amino asitler de vücut sıvılarında azalır.

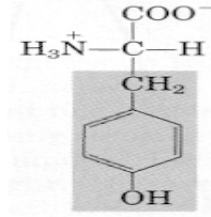
Fenilketonüri'nin erken tanısı ve mental gerilik oluşturan beyin hasarının önlenmesi için idrarda fenilpirüvik asit arama suretiyle tarama testi yapılır. Test için idrarın taze olması ve pH'nın 2-3 olması önemlidir. Testten önce bebekler en azından 24 saat süre ile süt ile beslenmelidirler; çünkü proteinden fakir diyetle beslenen bebeklerde fenilketonüri gizli kalabilir. Fenilketonüri için tarama testi, 5 mL idrar üzerine %5-10'luk FeCl_3 çözeltisi damlatılarak yapılır; yeşil renk oluşması, idrarda 40-50 $\mu\text{g/mL}$ fenilpirüvat olduğunu gösterir.

Fenilketonüri'nin tedavisinde amaç, mental gerilik oluşturan beyin hasarını önlemektir. Bunun için de diyetteki fenilalanin, kan fenilalanin düzeyi %3-12 mg olacak şekilde azaltılır.

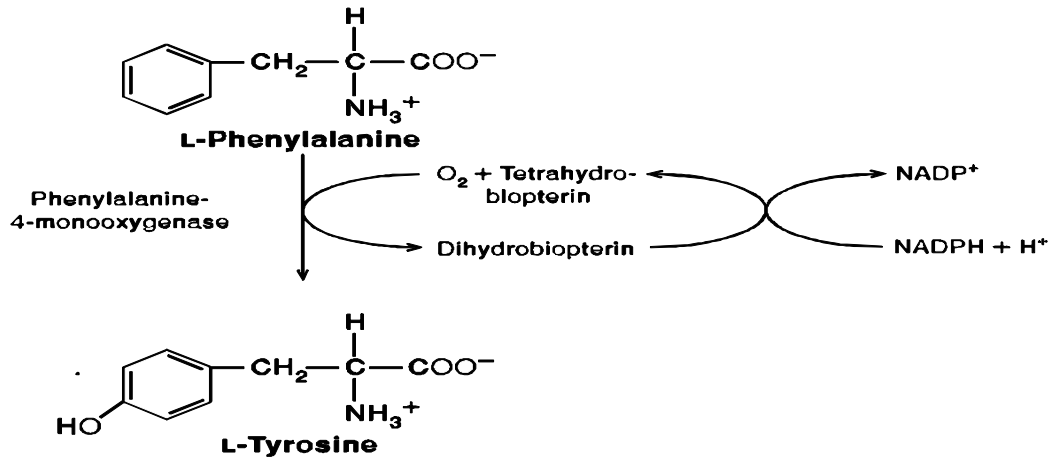
Fenilalanin, tirozin üzerinden yıkılarak fumarik asit ve asetoasetik aside dönüşür; hem glikojenik hem ketojenik bir amino asittir. Metabolik yolda yer alan enzimlerde defekt olduğunda fenilketonüri, tirozinemi ve alkaptonüri görülür.

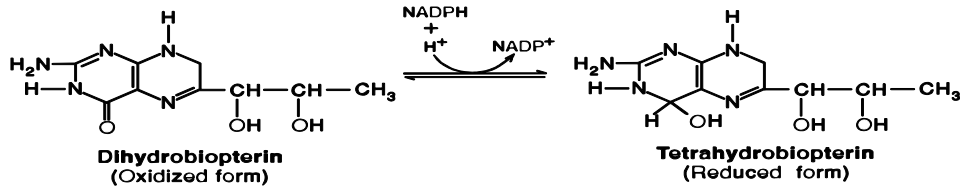
Tirozin

Tirozin, kimyasal olarak p-hidroksifenilalanindir:



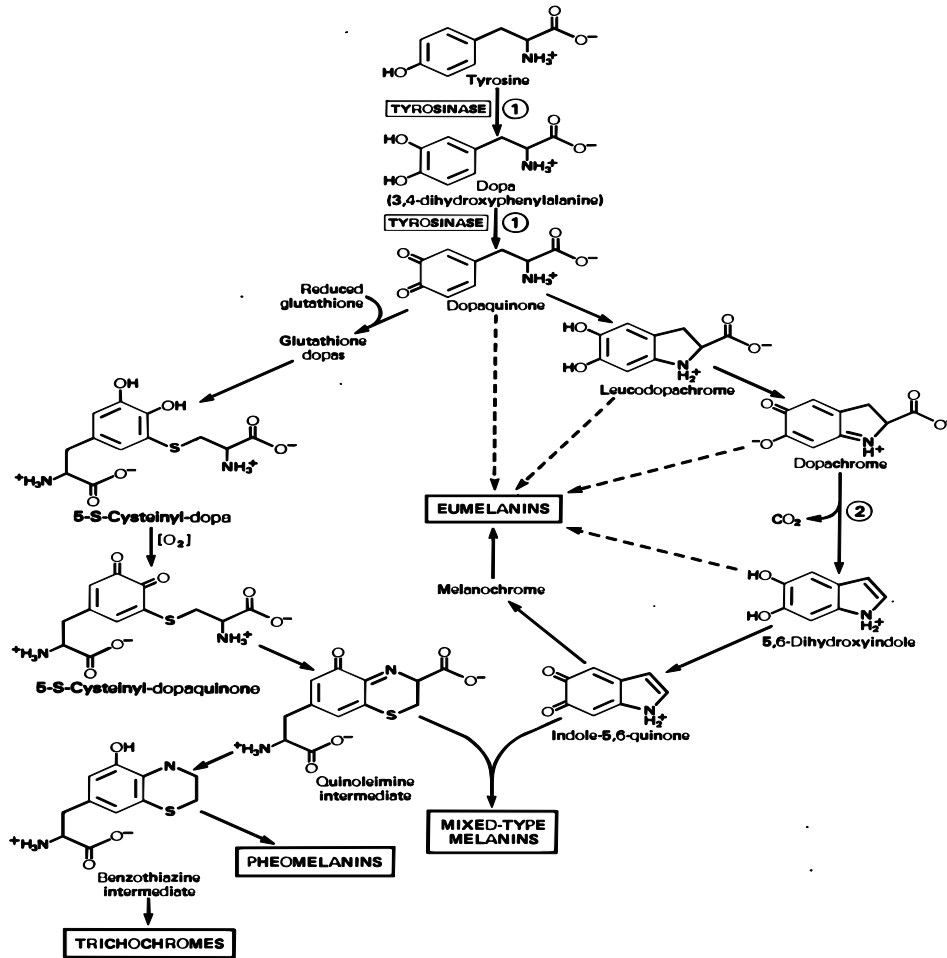
Tirozin, organizmaya yeterli miktarda fenilalanin girdiği takdirde esansiyel değildir. Tirozin, miks fonksiyonlu oksidaz olan **fenilalanin hidrosilaz (PAH)** etkisiyle fenilalaninden oluşur; reaksiyon için moleküler oksijen ve tetrahidrobiopterine gereksinim vardır:





Tirozin, proteinlerin yapısına katılır.

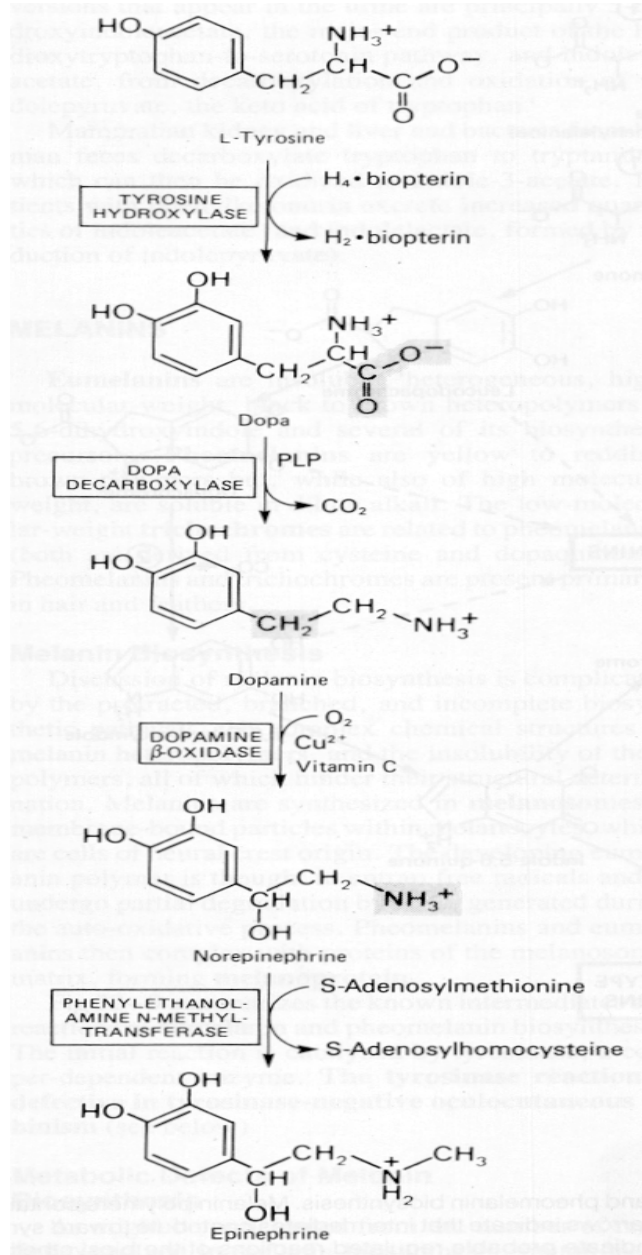
Tirozin, deri ve saçın pigmenti olan melaninin ön maddesidir. Melanin sentezinde reaksiyonlar dizisi, **tirozinaz** diye de bilinen ve bakır içeren **fenoloksidaz** enzimi tarafından katalizlenir:



Melanin oluşumu, MSH ve melatonin tarafından hormonal kontrol altında tutulur. Melanin, genellikle siyah renkli oksitlenmiş veya kahverengi indirgenmiş şekilde bulunabilir; hücre içinde proteinle bağlanarak melanoprotein oluşturmuş haldedir. Melanin biyosentezinde meydana gelen bozukluklar, **albinismusa** neden olur; deri, saç ve gözlerde melanin eksikliğine bağlı bulgular saptanır.

Tirozin, nöral kökenli hücrelerde oluşan noradrenalin ve adrenalinin de ön maddesidir. Noradrenalin ve adrenalinin sentezi için önce tirozin, bakıra bağımlı olmayan **tirozin hidroksilazın** katalitik etkisiyle **dioksifenilalanin (DOPA)**'ya dönüşür. Daha sonra DOPA, melanositlerde bulunmayan ve piridoksal fosfata bağımlı bir enzim olan **dopa dekarboksilaz** tarafından **dopamine** dönüştürülür. Dopamin, vitamin C kullanan ve bakıra bağımlı **dopamin**

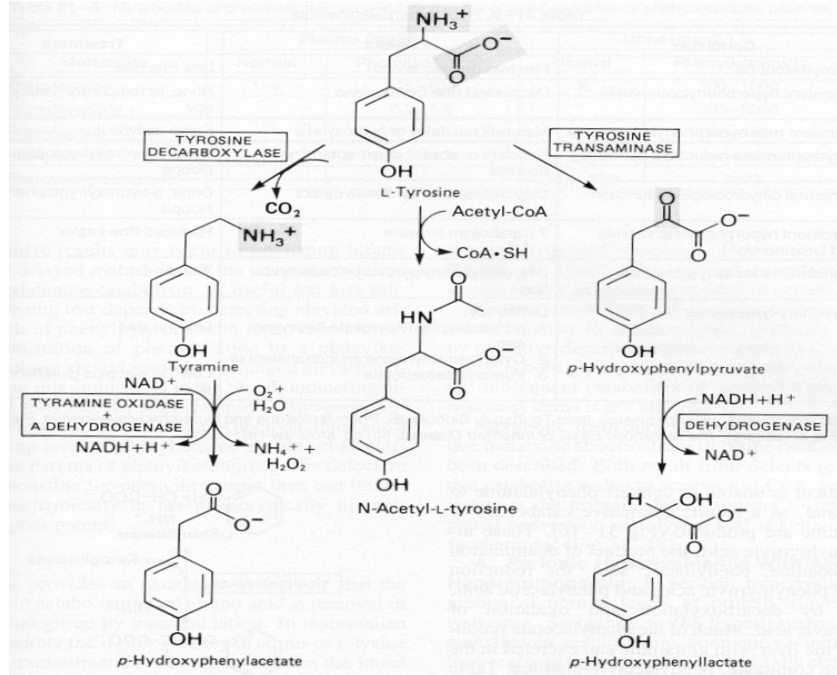
β -hidroksilaz tarafından hidroksilasyona uğratılır ve **noradrenalin** oluşur. Sürrenal medüllada noradrenalinin amini, S-adenozil metionin (SAM) kullanan **feniletanolamin N-metiltransferaz** tarafından metillendirilir ve böylece **adrenalin** oluşur:



*Dopamin, noradrenalin ve adrenalin, **katekolaminler** olarak da bilinirler; plazmada proteine bağlanmadan taşınırlar. Katekolaminlerin plazmada yarılanma süreleri 2 dakika kadardır; başlıca **monoaminooksidaz (MAO)** ve **katekolamin-O-metil transferaz (COMT)** etkisiyle inaktive edilirler.*

Tirozin, tiroid hormonları triiyodotironin (T₃) ve tetraiyodotironinin (T₄, tiroksin) de ön maddesidir. Tiroglobulindeki tirozin kalıntıları, önce aromatik çekirdeğin 3 konumunda ve daha sonra 5 konumunda iyotlanarak sırası ile monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşur. Daha sonra 2 diiyodotirozinden T₄; 1 monoiyodotirozin ile 1 diiyodotirozinden T₃ oluşur. T₄ ve T₃, proteolitik enzimler vasıtasıyla salıverilinceye kadar tiroglobuline bağlı kalırlar.

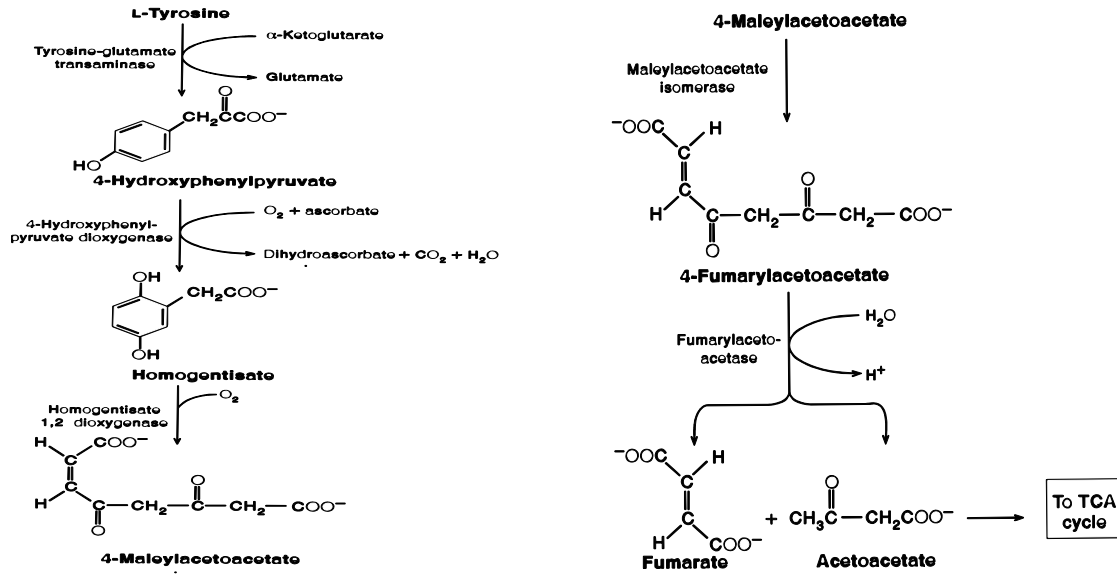
Tirozin, dekarboksilasyon ve transaminasyona uğrayabilir; tirozinin dekarboksilasyonu sonucunda **tiramin** oluşur:



Tirozinin halka sisteminin açılıp yıkılması son derece yavaştır. Bu nedenle tirozinin benzen halkası çoğu kez yıkılmadan benzen türevleri halinde vücuttan çıkarılır ki bu türevler, özellikle benzoik asit, fenoller ve krezol (metilfenol)'dür. İdrarda, serbest tirozin ile birlikte yıkılım ürünlerinin zehirsizleştirilmiş şekilleri olan hippürik asit, benzoil glukuronid, benzamid, fenol ve krezolün glukuronik asit veya sülfürik asit esterleri bulunur.

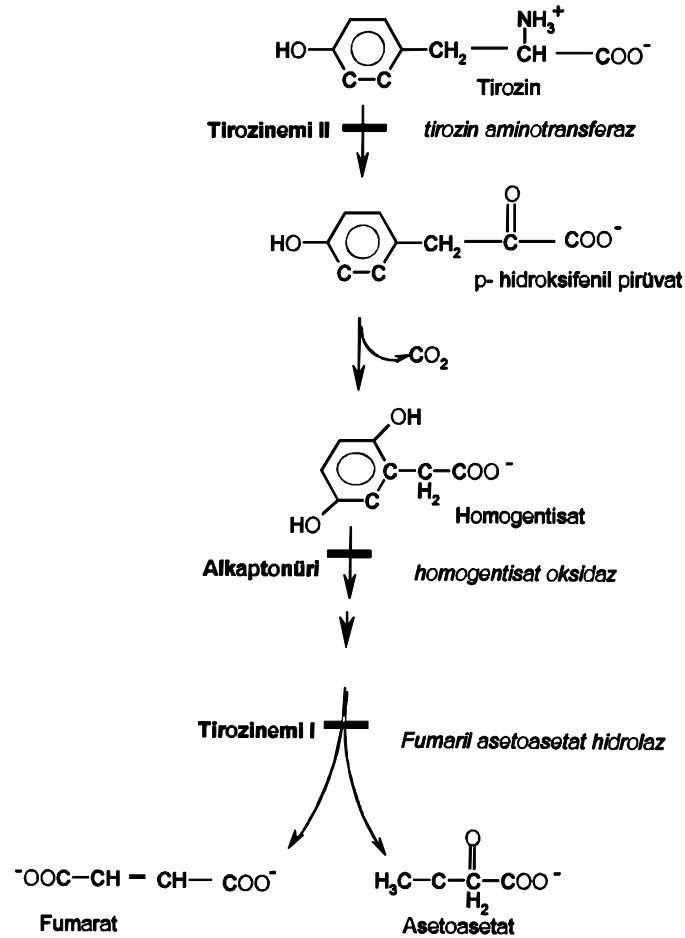
Sindirim kanalında proteinlerin sindirimi sonucu serbestleşen tirozin, bağırsak bakterilerinin etkisiyle anaerobik şartlarda yıkılabilir ve yan zincirinden amonyağın ayrılmasıyla p-fenilpirüvik asit oluştuktan sonra p-hidroksifenilasetik asit, p-krezol ve fenol oluşur. Bu krezol ve fenoller de bağırsaklardan emilir, karaciğerde zehirsizleştirildikten sonra idrarla atılırlar.

Tirozin, hem glikojenik hem ketojenik bir amino asittir; tam yıkılışı sonucunda fumarat ve asetoasetat oluşur:



Fumarat, malat oluşturarak glukoneojenez için gerekli karbonları sağlar.

Tirozin yıkılım yolunda görevli enzimlerde defekt olduğunda tirozinemi ve alkaptonüri diye bilinen metabolik hastalıklar ortaya çıkar:



Tirozinin yıkılım yolunda **homogentizat dioksijenaz** enziminde genetik defekte bağı olarak **alkaptonüri** diye bilinen bir hastalık gelişir ki bu, aynı zamanda fenilalanin metabolizması bozukluğu olarak kabul edilebilir. Alkaptonüri, 16.yüzyılda ilk keşfedilen amino asit metabolizması bozukluğudur; resesif olarak kalıtılan bir kalıtsal hastalıktır. Alkaptonüri, daha çok erkeklerde görülür; çocuklarda bekledikçe idrar renginin siyahlaşmasından başka bulgu ve mental gerilik yoktur.

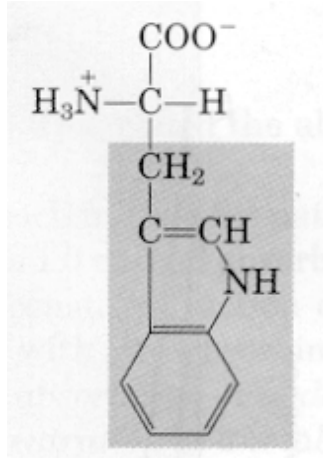
Alkaptonüride homogentizik asidin yıkılışı durmuştur; homogentizik asit hücre içinde birikir ve idrarla atılır. Hastaların idrarında fazla miktarda homogentizat bulunmasına ve bunun havada hızla oksitlenmesine bağı olarak idrar durdukça siyahlaşır; hastanın çamaşır ve çarşafı siyah lekeli olabilir.

Alkaptonürinin tanısı için, 5 mL idrara %5-10'luk $FeCl_3$ çözeltisi damlatılır; oluşan yeşil renk bir süre sonra kaybolursa idrarda homogentizik asit vardır. Homogentizik asit, idrarda glukoz arama testlerini de pozitifleştirir.

Alkaptonüride, hücre içinde fazla miktarda biriken homogentizik asit, polifenol oksidazlar tarafından alkapton denen siyah renkli pigmente dönüştürülür. Alkaptonun bağı dokusu proteinlerine bağlanması ile kıkırdak ve bağı dokusunun siyahlaşarak sertleşmesiyle karakterize **ochronoz** tablosu ortaya çıkar, ağır artritler görülebilir.

Triptofan

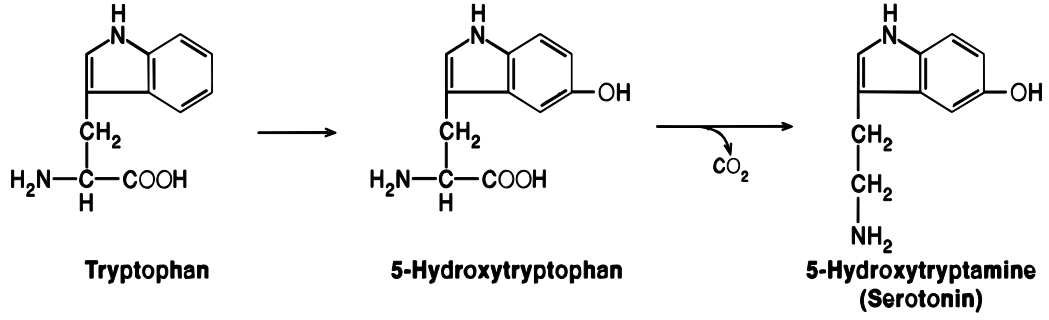
Triptofan, kimyasal olarak β ,3-indolalanin yapısındadır:



Triptofan, esansiyel bir amino asittir.

Triptofan, doku proteinlerinin yapısına katılır

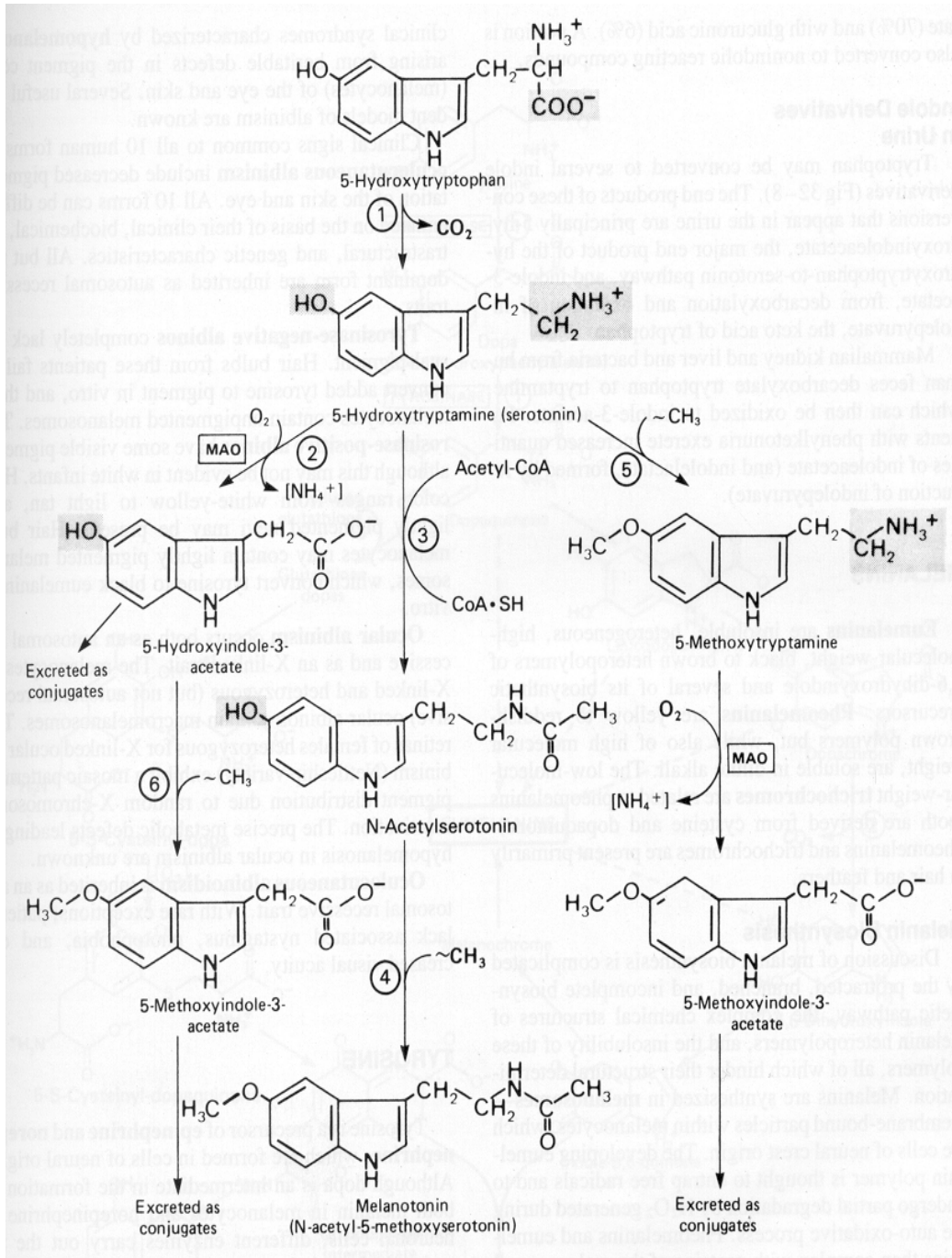
Triptofan, **5-hidroksitriptamin (serotonin)**'in ön maddesidir. Serotonin oluşumu için triptofan, önce **triptofan hidroksilaz** etkisiyle oksitlenerek **5-hidroksitriptofana** dönüşür; daha sonra 5-hidroksitriptofanın dekarboksilasyonu ile serotonin oluşur:



Serotonin, gastrointestinal kanalın argantofil hücrelerinde, karaciğerde, böbrekte, beyinde, dalakta ve akciğerde sentez edilir; trombositlerde sentez edilmemekle beraber trombositlerdeki granüllerde taşınır. Serotonin sentezi, karsinoid tümörlerde büyük ölçüde artar. Normalde triptofanın %1-3'ü serotoninine dönüştüğü halde karsinoidli hastalarda triptofanın %60'a yakın kısmı serotoninine dönüşür; bu da triptofandan niasin (nikotinik asit) oluşumunu büyük ölçüde azaltarak pellegra semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur.

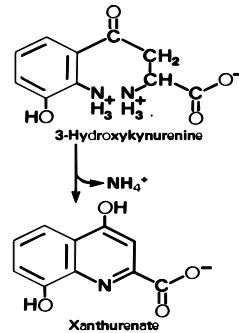
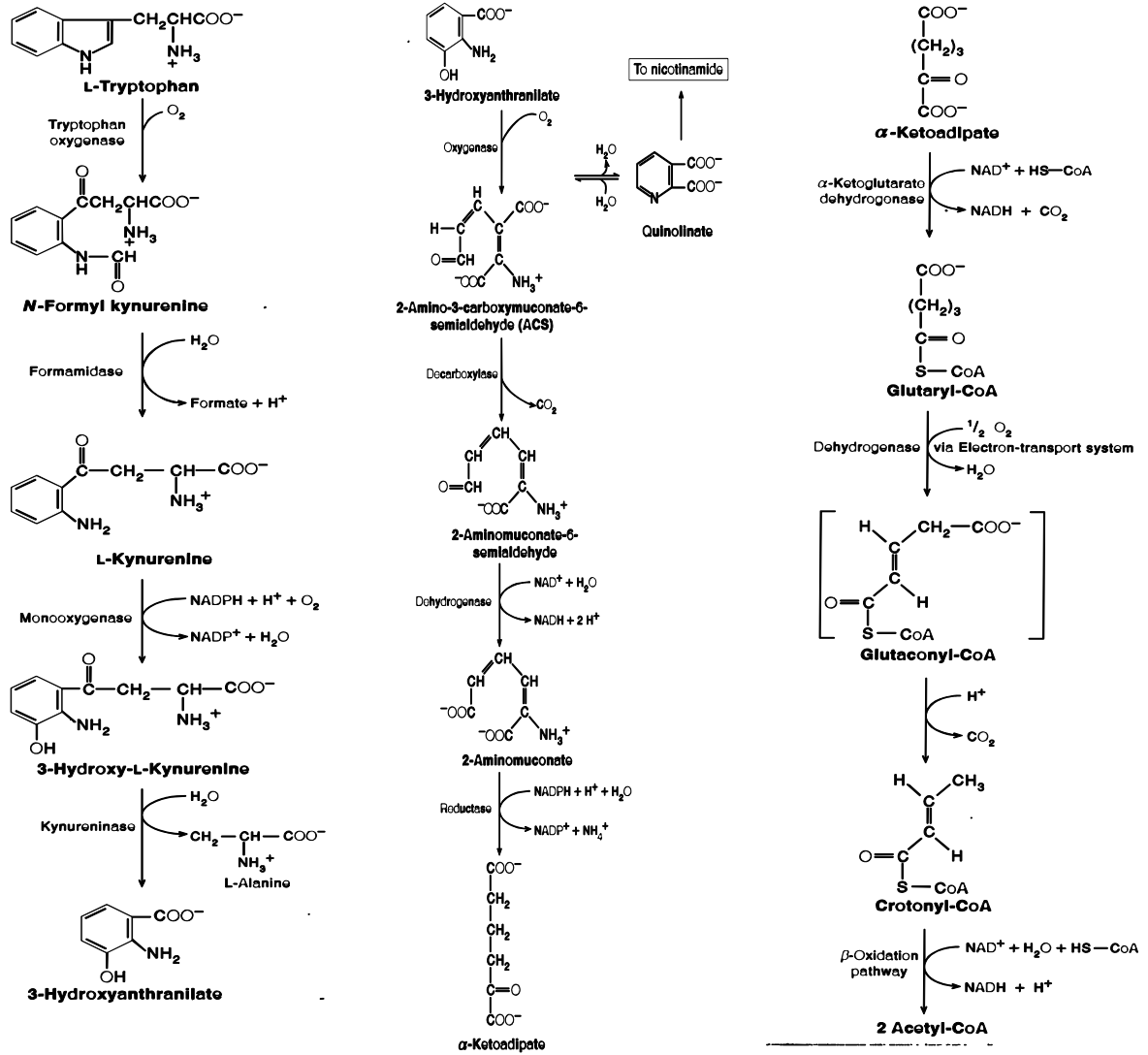
Serotonin, düz kas kontraksiyonunu uyarır, vazokonstriktif etkisi vardır, bağırsak motilitesini uyarır, serebral aktiviteyi uyarır.

*Serotonin, epifizin ve periferik sinir sisteminin hormonu olan ve kurbağalarda melanositlerin rengini açan **melatonin**ini oluşturur; ayrıca oksidatif deaminasyonla **5-hidroksiindol-3-asetik asit (5-HIAA)** ve direkt olarak metillenerek **5-metoksitriptamin** oluşturur:*



5-HIAA, konjugatları halinde veya metillenip 5-metoksiindol-3-asetat haline dönüştükten sonra bunun konjugatları halinde dışarı atılır. 5-HIAA, serotoninin ve dolayısıyla triptofanın idrarda çıkan başlıca metabolitlerindendir; karsinoid tümörlerin tanısı için 24 saatlik idrarda 5-HIAA ölçümü yapılır. 5-metoksitriptamin, **monoaminoooksidaz (MAO)** etkisiyle oksidatif deaminasyona uğrayıp 5-metoksiindol-3-asetat haline dönüştükten sonra bunun konjugatları halinde dışarı atılır.

Triptofan, kinürenin üzerinden yıkılarak formik asit, alanin, ksantürenik asit, nikotinik asit, α -ketoadipik asit, glutaril-CoA, asetil-CoA gibi bir dizi ara ürünler ve yan ürünler oluşturur; triptofan hem glikojenik hem ketojeniktir:



Alanin, triptofanın halka dışı karbonlarından oluşur. Triptofanın halkalı yapısından niasin (nikotinik asit) üretilir. Triptofanın kinürenin yolunda yıkılışı ile, 60 mg triptofandan 1 mg niasin (nikotinik asit) sentez edilir. Birçok böcek ve sineğin sarı pigmenti de 3-hidroksikinüreninden oluşur.

Triptofanın kinürenin yolunda yıkılışında görevli olan ve 3-hidroksikinürenini 3-hidroksiantranilik aside dönüştüren **kinüreninaz** enzimi, koenzim olarak piridoksal fosfat

(PLP) gerektirir. Bu nedenle, piridoksenden (vitamin B₆) yoksun ratlarda ve insanlarda anormal derecede çok kinürenin ve ksantürenik asit idrarla atılır.

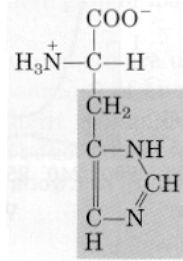
Triptofan, memeli böbreği ve karaciğerinde **triptamine** dekarboksile olabilir.

Triptofan, bağırsaktaki koli basillerinin **triptofanaz** enzimi etkisiyle oksidatif deaminasyona uğratılarak indolpirüvata dönüştürülür. İndolpirüvat da kademeli olarak dekarboksilasyona uğrayarak indolasetat ve feçese koku veren metilindol (skatol) oluşturur. **Skatol**, karaciğerde metilini kaybederek **indol** haline gelir; indol da karaciğerde **indoksil** haline oksitlendikten sonra PAPS'tan sağlanan sülfat ile sülfatlanır ve **indikan** oluşturur; indikan da idrarla atılır.

İdrarda bol triptofan ve indolasetik asit çıkışı ile karakterize bir klinik tablo, **Hartnup hastalığı** olarak bilinir. Hartnup hastalığında klinik olarak ataksi, mental gerilik ve pellegra benzeri deri belirtileri olabilir.

Histidin

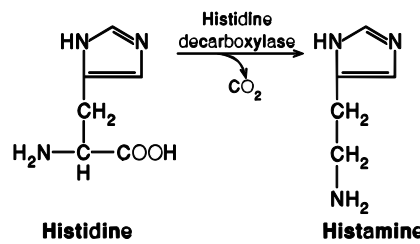
Histidin, kimyasal olarak imidazol alanin yapısındadır:



Histidin, arjinin gibi, genç ve gelişmekte olan hayvanlarda esansiyeldir.

Histidin, birçok proteinde %1-2 oranında ve hemoglobinde %10 oranında bulunur

Histidin, memeli dokularında **histidin dekarboksilaz** etkisiyle dekarboksile olur ve **histamin** oluşturur.



Histamin, normalde dokularda çok az meydana gelir; fakat allerjik reaksiyonlar, travmatik şok gibi durumlarda uyarılan hücrelerden kısa süre içinde çok fazla miktarda histamin dolaşıma salınır.

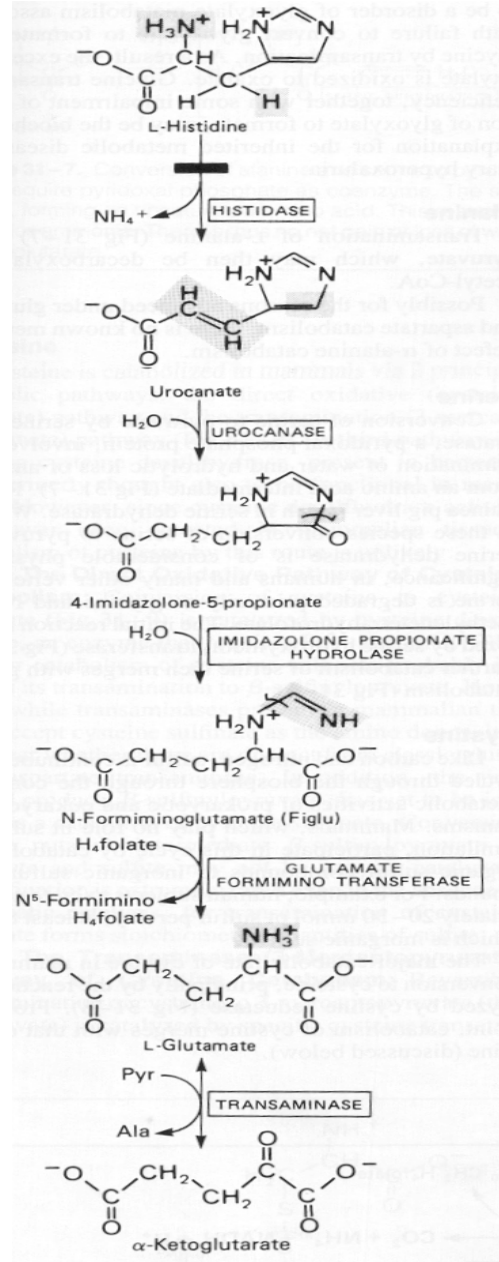
Histamin, arteriyollerde dilatasyona neden olarak kan basıncını düşürür ve hatta kollapsa neden olabilir; özellikle bronşiyollerde olmak üzere düz kaslarda kasılmaya neden olur ki astımlı kişilerde astım nöbeti geliştirir; BOS basıncını yükseltir; mideden HCl ve pepsin salgısını artırır ki bu nedenle mide işlevinin incelenmesi için test maddesi olarak kullanılır.

*Histamin, hokularda bulunan **histaminaz** ve karaciğerde bulunan **aldehit oksidaz** tarafından **imidazolaset aldehit** ve **imidazolasetik aside** oksitlenir; imidazol asetik asit de idrarla dışarı atılır.*

Histidin, memelilerde β-alanil-histidini (karnozin) kuşlarda ise metilkarnozini (anserini) oluşturur. Bu iki madde kaslarda bulunurlar; görevleri henüz bilinmemektedir.

Karaciğer ve eritrositlerde, histidinin imidazol halkasına tiyo grubu eklenmesi ve alaninin trimetillenmesiyle oluşmuş **ergotiyonin** adlı madde de saptanmıştır.

Histidin, glikojenik amino asittir; bir dizi reaksiyondan sonra formiminoglutamik asit (FİGLU) ve glutamat üzerinden α -ketoglutarata dönüşür:

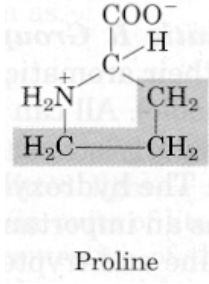


Histidinin yıkılımlında görevli olan ve histidini ürokanik aside dönüştüren **histidaz (histidin amonyak liyaz)** enziminin kalıtsal eksikliğinde histidin, formiminoglutamik asit (FİGLU) üzerinden yıkılamaz; kanda histidin artışıyla karakterize **histidinemi** durumu ortaya çıkar. Histidinemide artan histidin, transaminasyonla imidazolpirüvik aside dönüşür. İmidazolpirüvik asit de imidazollaktik aside indirgenir veya oksidatif dekarboksilasyonla imidazolasetik aside dönüşür. Histidinemide klinik bulgu olarak mental gerilik ve konuşma güçlüğü saptanır.

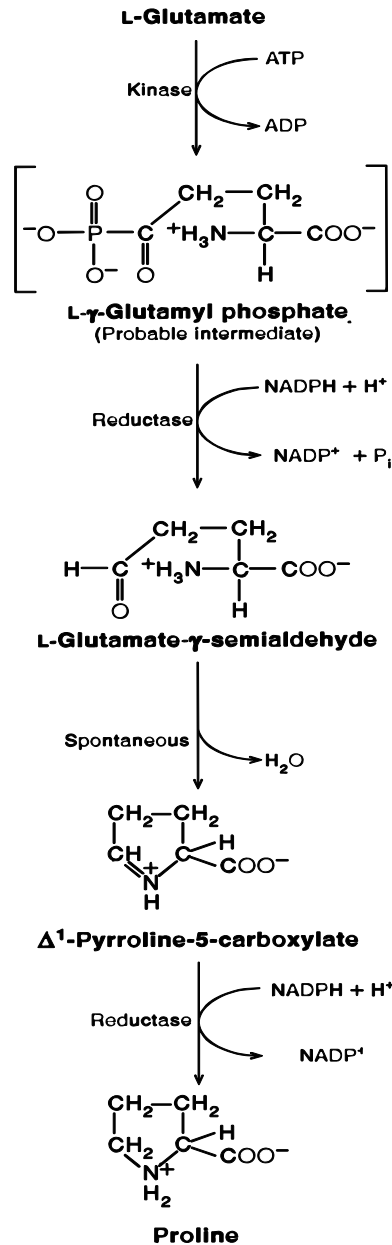
Folik asit ve **glutamat formimino transferaz** enziminin eksikliğinde de formiminoglutamik asitten (FİGLU) yararlanım olmaz; FİGLU, dokularda yığılır ve idrarla atılır.

Prolin

Prolin, kimyasal olarak 2-pirrolinkarboksilik asit yapısındadır:

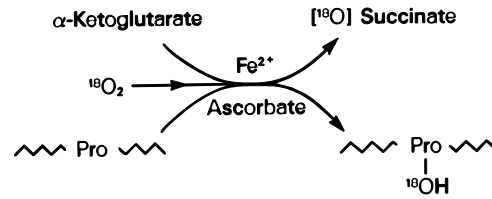


Prolin, organizmada glutamattan sentezlenir. Prolin sentezi için glutamat önce fosforile olur sonra yan zincirdeki karboksil grubu redüklenir ve glutamat semialdehit oluşur, daha sonra aldehit grubu ile α -amino grubu arasında Schiff bazı oluşumu suretiyle spontan halkalaşma ve son olarak halkalı yapının redüksiyonu ile prolin oluşur:

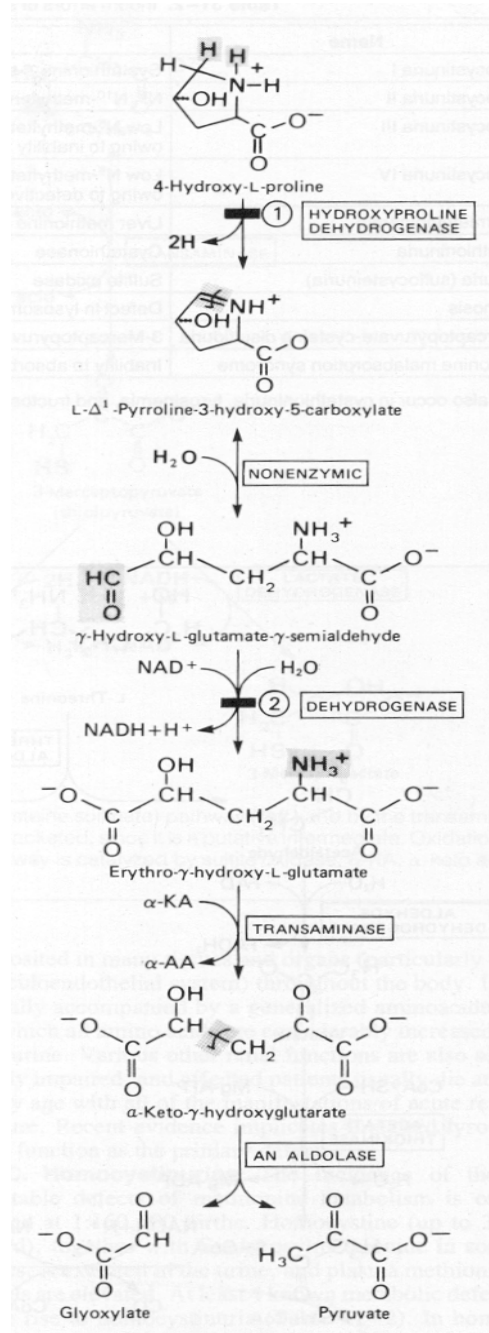


Prolin, proteinlerin yapısına katılır; en çok prolaminlerin yapısında bulunur.

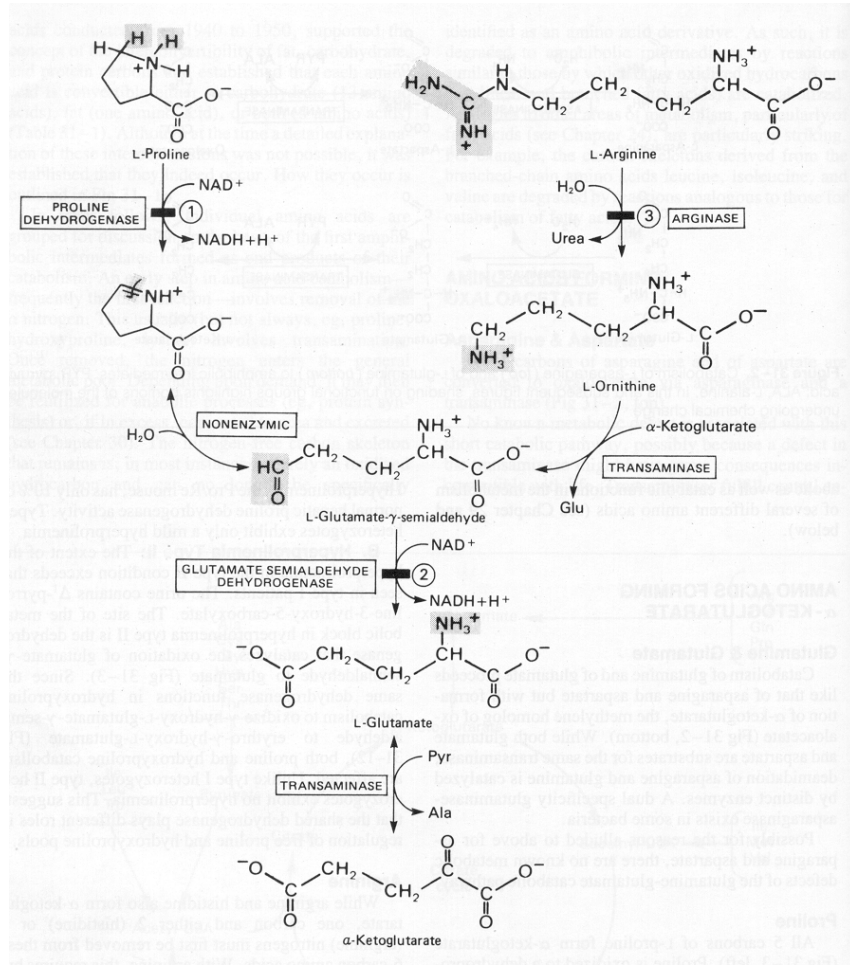
Prolin, kollajenin yapısına katıldıktan sonra **prolil hidroksilaz** tarafından hidroksilasyona uğratılır ve **4-hidroksiprolin** oluşur:



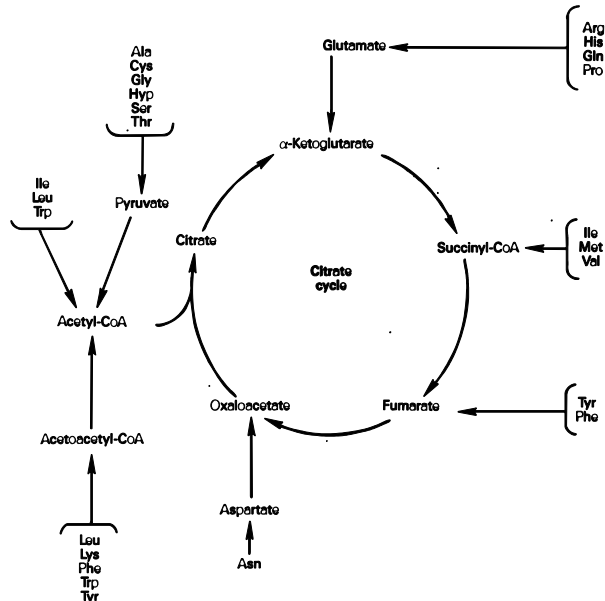
Prolil hidroksilaz, deri, karaciğer, akciğer, kalp, iskelet kası, yara granülasyon dokusu gibi birçok dokunun mikrozomal fraksiyonlarında bulunur. Oluşan 4-hidroksiprolin, gliksilik asit ve pirüvik aside yıkılır:



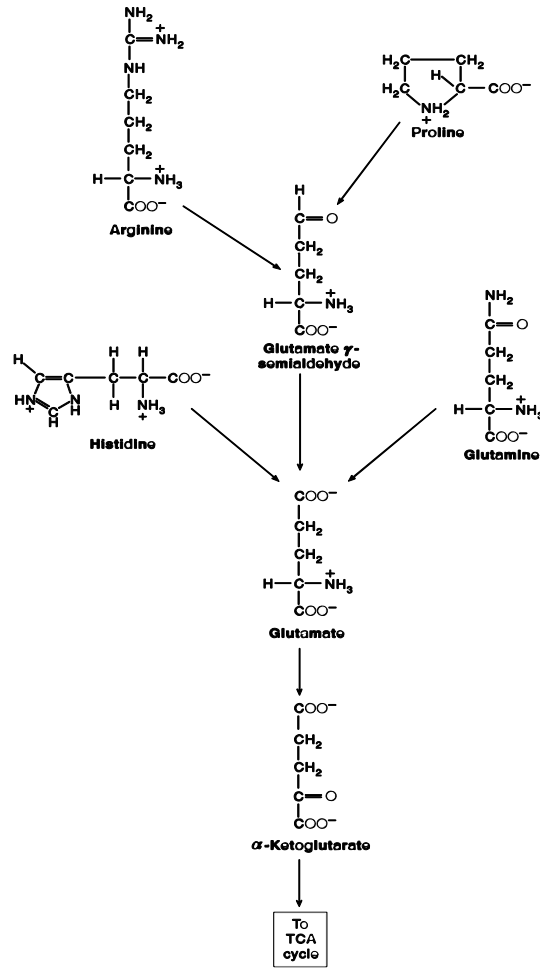
Prolin, glikojenik bir imino asittir; arjinin gibi, bir dizi reaksiyondan sonra glutamat üzerinden α -ketoglutarata dönüşür.



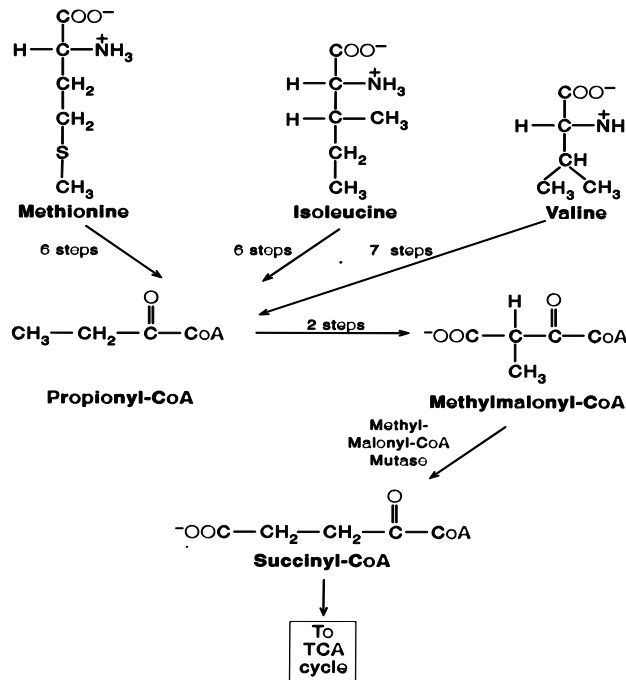
Prolinin karbon iskeletinin yıkılması sonucu oluşan α -ketoglutarat, sitrat döngüsüne girerek enerji oluşumu için değerlendirilir. Esasen bütün amino asitlerin karbon iskeletleri, enerji oluşumu için yıkılır ve oluşan ara ürünler sitrik asit döngüsüne girerler:



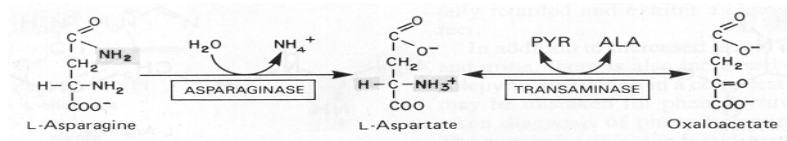
Prolin ve arjininden başka histidin ve glutaminin de glutamat üzerinden α -ketoglutarata dönüştüğünü biliyoruz:



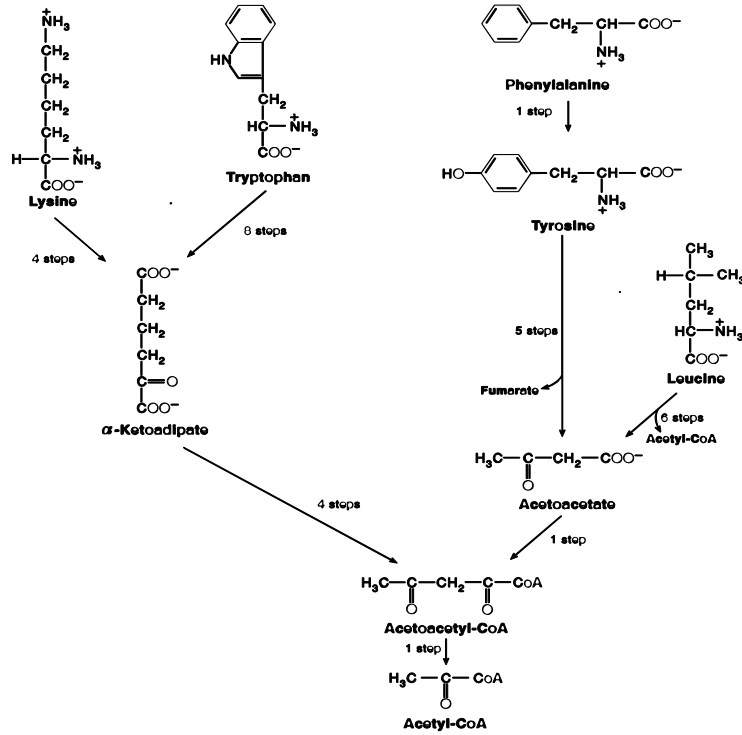
Metionin, izolösin ve valin, süksinil-CoA'ya dönüştürler:



Asparajin, aspartat üzerinden oksaloasetata dönüşür:



Fenilalanin, tirozin, triptofan, lizin ve lösin, asetoasetil-CoA üzerinden asetil-CoA'ya dönüşürler:



Fenilalanin ve tirozin, fumarata da dönüşürler. İzölösin, lösin ve triptofan, asetoasetil-CoA üzerinden olmadan da asetil-CoA'ya dönüşebilmektedirler.

Treonin, glisin, serin, alanin ve sistein, pirüvata ve sonra asetil-CoA'ya dönüşürler:

