

AMİNO ASİTLERDEN AZOT AYRILMASI ve ÜRE DÖNGÜSÜ

Prof.Dr.Serenay Elgün Ülkar

Kaynaklar:

- 1- Harper's Biochemistry, Lange 2015
- 2- Tıbbi Biyokimya, Prof.Dr.S.Elgün Ülkar
Hipokrat 2017
- 3- Lippincott's Illustrated Reviews, LWW 2014

- Besinsel proteinler özellikle esansiyel amino asit içerikleri bakımından değerlidir.
- Azot kaynağıdırlar.
- Amino asitler öncelikle, biyosentez reaksiyonlarında (özellikle endojen proteinler) kullanılırlar.
- Yakıt olarak kullanımları ikincil önemdedir.
- Depo edilmezler.
- Amino asitlerin, karbon iskeletleri glukoz veya yağ/ketona, amino grupları da amonyağa çevrilir.

Azot Dengesi

- Sağlıklı bir erişkinin vücudunda toplam protein miktarı sabittir. Yapım-yıkım döngüsü 300-400 g/gündür.
- Sağlıklı ve uygun beslenme durumunda idrar, deri ve dışkıyla kaybedilen günlük azot miktarı, alınan miktara denkse, *azot dengesi* söz konusudur.
- Azot kaybı, alımdan fazlaysa **negatif azot dengesi** (doku kaybı, açlık), kazanç kayıptan fazlaysa **pozitif azot dengesi** (büyüme çağı, insülin ve tiroid hormonları etkisi) söz konusudur.

Hücresel Protein Yıkımı

Enerji bağımlı olmayan lizozomal enzimatik sistem:

- Uzun ömürlü proteinler: Hücre dışı (ör. plazma proteinleri), zar bağlantılı (ör. reseptörler) ve bazı hücresel proteinler (gün-hafta)
- Otofaji (lizozom)
- ATP gerekmez.

Enerji bağımlı ubiquitin-proteozom mekanizması:

- **Kısa ömürlü proteinler:** Anormal veya hatalı katlanmış proteinler, düzenleyici endojen proteinler (hız kısıtlayıcı enzimler gibi) (dak-saat)
- **PEST dizisi**
- Sitozol, ATP, ubiquitin, proteaz kompleksi (proteozom)
- Amino ucunda Met-Ser varsa ubiquitine bağlanma zor, Asp-Arg kolay olur.
- Hedef proteindeki lizillerin ϵ -amino grubuna enzimatik olarak kovalent bağlanan ubiquitin proteini yıkıma götürür.

Protein Sindirimi

Mide:

- G hücrelerinden gastrin → parietal hücrelerden HCl, seröz hücrelerden pepsinojen (zimojen)
- Pepsinojen, HCl ve önceden aktiflenmiş pepsin ile pepsine çevrilir.
 - Pepsin: aside-dayanımlı endopeptidaz; aromatik amino asitler ile Met ve Leu'in katıldığı peptid bağları
 - Rennin: Ca^{++} ile aktif, süt proteinleri

Pankreasın katkısı:

- **Sekretin:** Bikarbonat salınımı
- **Kolesistokinin:** Pankreasın asiner hücrelerinden proenzim endopeptidaz ve karboksipeptidaz salınımı:
 - **Tripsin:** enteropeptidaz (enterokinaz)/aktif tripsin ile aktiflenme, en spesifik; Arg/Lys olan bağlar
 - **Kimotripsin:** Tripsinle aktiflenme, hidrofobik-aromatik amino asit olan bağlar
 - **Elastaz:** Tripsinle aktiflenme, küçük nötral alifatik amino asit olan bağlar
 - **Karboksipeptidaz A ve B:** Ekzopeptidazlar, tripsinle aktiflenme, A hidrofobik, B bazik amino asit olan bağlar

İnce Bağırsak:

- Aminopeptidaz ve dipeptidazlar: Ekzopeptidazlar
- İnce bağırsak epitel hücrelerine serbest amino asitler ile ve di-tripeptidler geçer.
- Sitozolda dipeptidler, amino asitlere yıkılır, portal kana yalnız serbest amino asitler geçer.

Amino asitlerin hücre içine taşınması

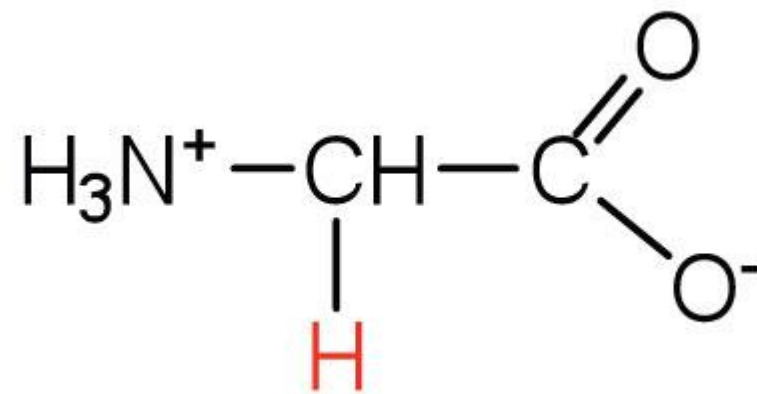
- Bağırsak hücrelerine Na^+ -bağımlı aktif taşıma
- Hücreden interstisyuma kolaylaştırılmış difüzyon, kandan hücrelere Na^+ -bağımlı aktif taşıma ve daha az oranda kolaylaştırılmış difüzyon
- Özel amino asit taşıyıcıları da vardır. Ör, böbrekte sistin, ornitin, arginin ve lizinin geri emilimini sağlayan özel taşıyıcı sistemin bozulduğu genetik geçişli *sistinüride*, bu amino asitler idrarla atılır.

γ -glutamil döngüsü

- **Glutatyon (γ -glutamil-sisteinil-glisin) sentezi** (Bazı dokularda transpeptidaz/transferaz ve oksoprolinaz yok)
- **Amino asit taşınımı** (prolin ve OH-prolin dışında)
- **Başlıca böbrek**

Amino asitlerin Yıkım Aşamaları

1. α -amino gruplarının amonyak olarak ayrılması: transaminasyon ve glutamatın oksidatif deaminasyonu
2. Amonyanın zararsızlaştırılması: üre döngüsü, glukoz-alanin döngüsü, glutamin sentezi
3. Karbon iskeletlerinin metabolizması



I. Amino asitlerden azot ayrılma reaksiyonları

1- TRANSAMİNASYON

2- GLUTAMATIN OKSİDATİF DEAMİNASYONU

1. Transaminasyon

- Bir amino asidin amino grubu bir keto aside taşınır.
- Serbest amonyak çıkışı olmaz.
- Transaminaz/aminotransferaz
- Koenzim pridoksal fosfat

- *Geri dönüşümlü*
- <https://www.ucl.ac.uk/~ucbcdab/urea/sources.htm>
- *Sitoplazma/mitokondride*
- *Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)*
- *Prolin, OH-prolin, lizin ve treonin dışındaki tüm amino asitler*

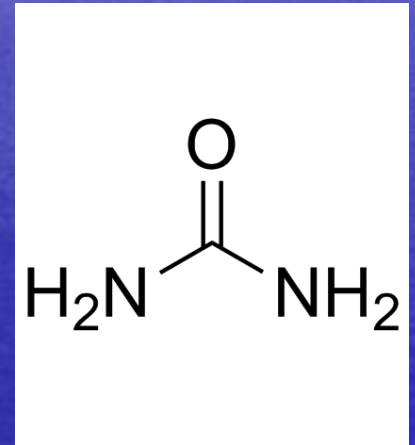
2. Glutamatın oksidatif deaminasyonu

- Glutamatın yapısına giren amino grubu serbestleşir.
- Serbest amonyak çıkışı olur.

- *Glutamat dehidrogenaz*
<https://www.ucl.ac.uk/~ucbcdab/urea/sources.htm>
- Koenzim NAD(ileri)-NADP /NADH-NADPH (geri)
- Mitokondri
- ATP ve GTP allosterik inhibitör, ADP ve GDP allosterik aktivator

II. Üre Döngüsü

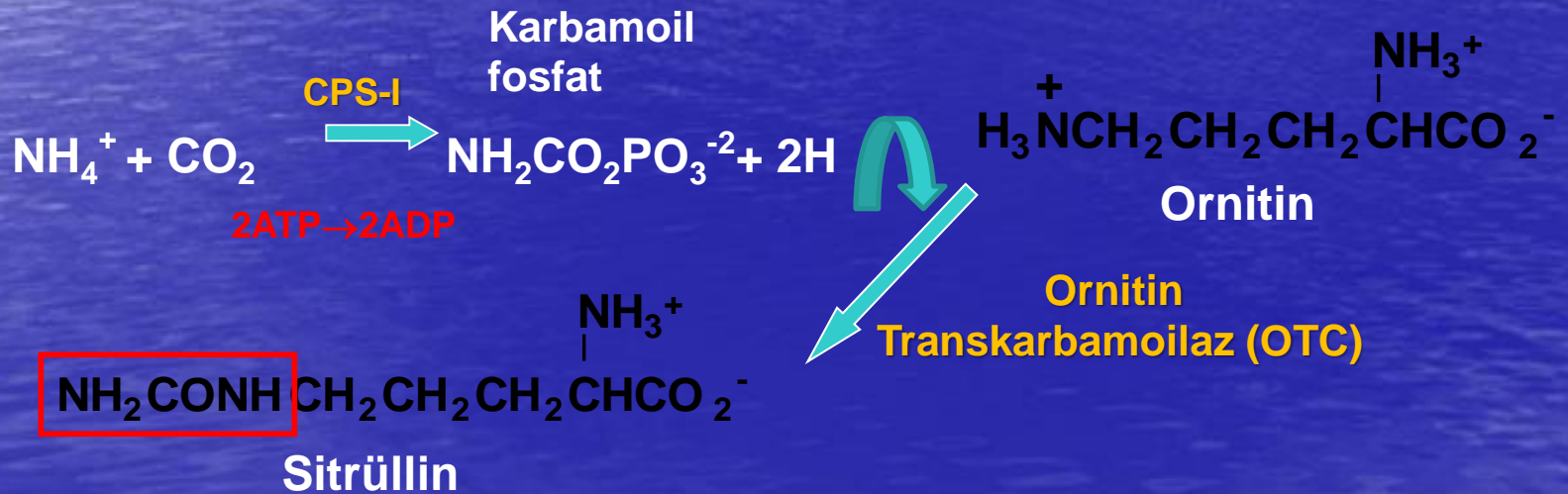
- Amonyanın atılım yolu, idrarla atılan azotlu bileşiklerin %90'ı
- Suda çözünür.
- Bir azotu serbest amonyak, diğeri aspartat, karbon ve oksijeni de CO_2 (HCO_3) den gelir.

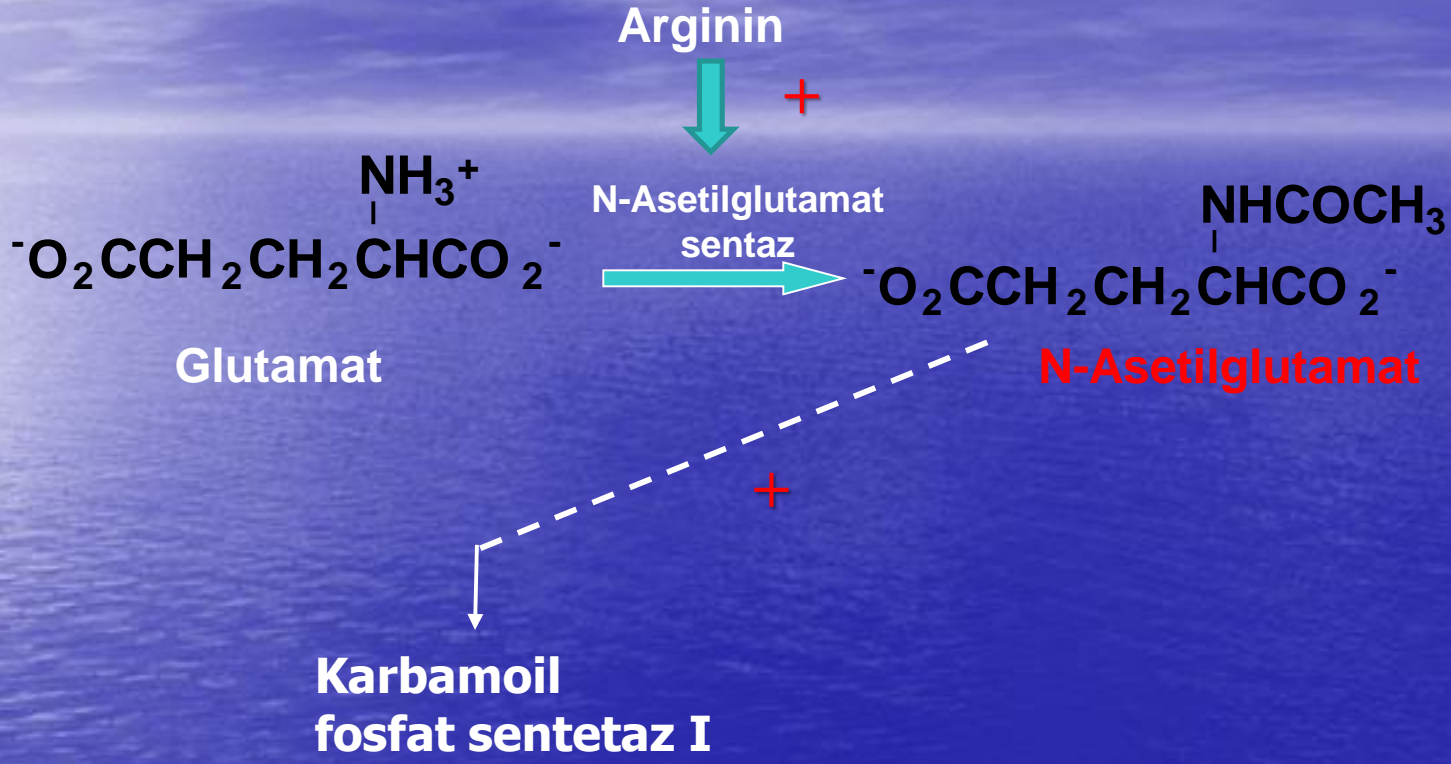


- Reaksiyonlar karaciğerde, mitokondri ve sitozolde olur.
- Hız kısıtlayıcı enzim *karbamoil fosfat sentetaz I*'dir.
- Toplam 4 ATP tüketilir.
- Arginin sentezi olur.

Üre Döngüsü Reaksiyonları

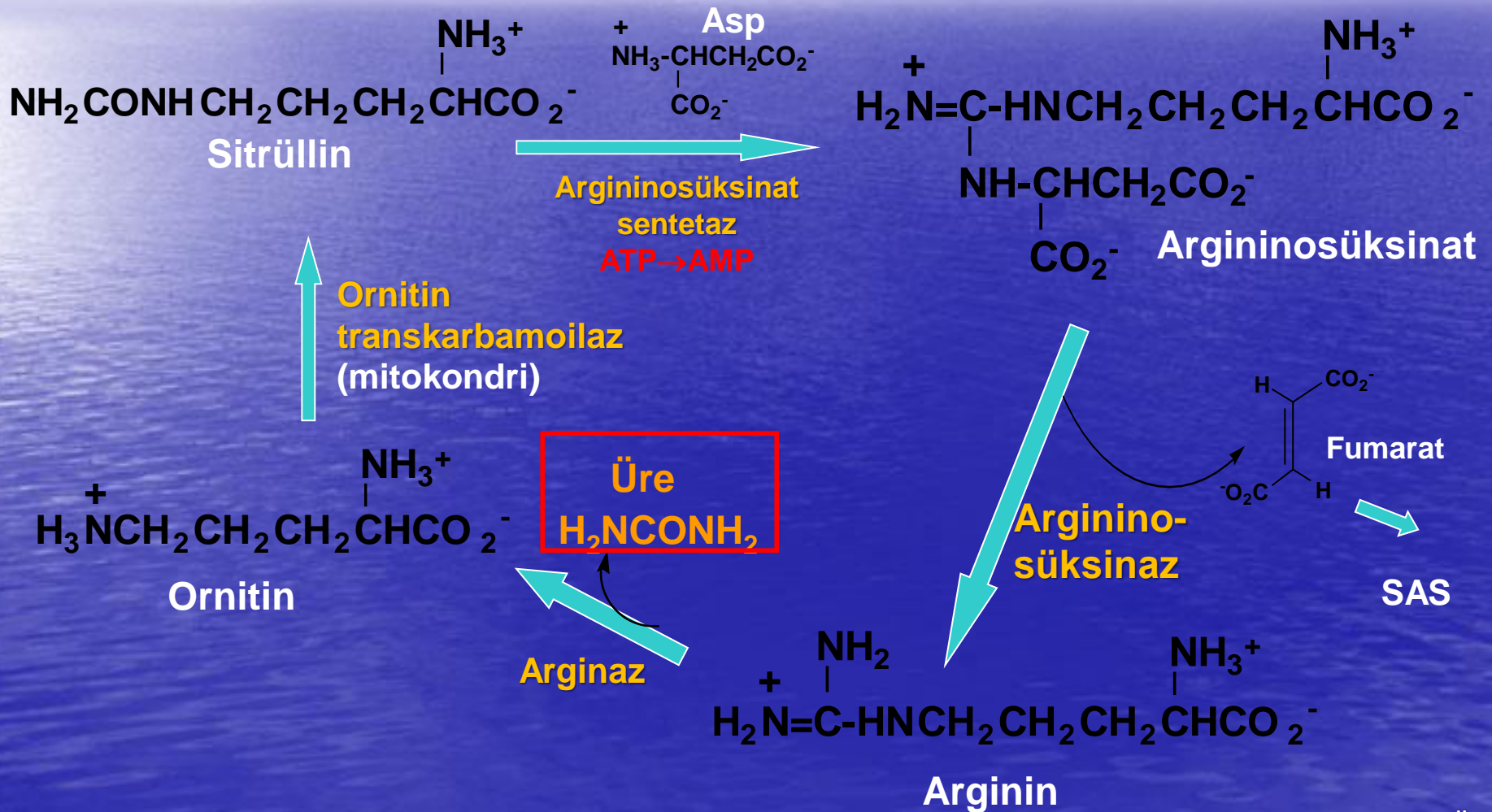
Mitokondri





Hız kısıtlayıcı basamağın düzenlenmesi

Üre Döngüsü



Üre Döngüsü Bozuklukları

- Klinikleri benzer; hiperamonemi, ensefalopati, kusma, proteinli gıdalardan tikslenme, intermittan ataksi, letarji ve zeka geriliği vardır.
- Amonyak zehirlenmesi ilk 2 enzim eksikliğinde daha ağırdır.
- Tedavide, düşük proteinli beslenme (özellikle arginin desteği) ve hemodiyaliz yapılır.
- X'e bağlı geçen hiperamonemi tip II dışındakiler otozomal resesiftir.

Hiperamonemi tip I: Karbamoil fosfat sentetaz I eksikliği, kan amonyak düzeyi çok yüksek

Hiperamonemi tip II: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, en sık görülen. Kan, idrar ve BOS'ta glutamin, amonyak ve orotik asit yüksektir. Biriken karbamoil fosfat, primidin sentezi üzerinden orotik asitüriye yol açar.

Sitrülinemi: Argininosüksinat sentetaz eksikliği. Kan, BOS ve idrarda sitrülin yüksek

Argininosüksinik asidüri: Argininosüksinat liyaz eksikliği. Kan, BOS ve idrarda argininosüksinat yüksek, trikoreksis nodosa

Hiperargininemi: Arginaz eksikliği. 2-4 yaşına kadar semptom yok. Kan, BOS ve idrarda arginin yüksek, sistinüriye benzer amino asidüri

III. Diğer amonyak uzaklaştırma yolları

Amonyak kaynakları:

- 1- Amino asit metabolizması
- 2- Böbrek ve bağırsakta glutamin yıkımı
- 3- Bağırsakta ürenin bakteriler tarafından parçalanması
- 4- Hormon, nörotransmitter, nükleotid gibi azotlu bileşiklerin yıkımı

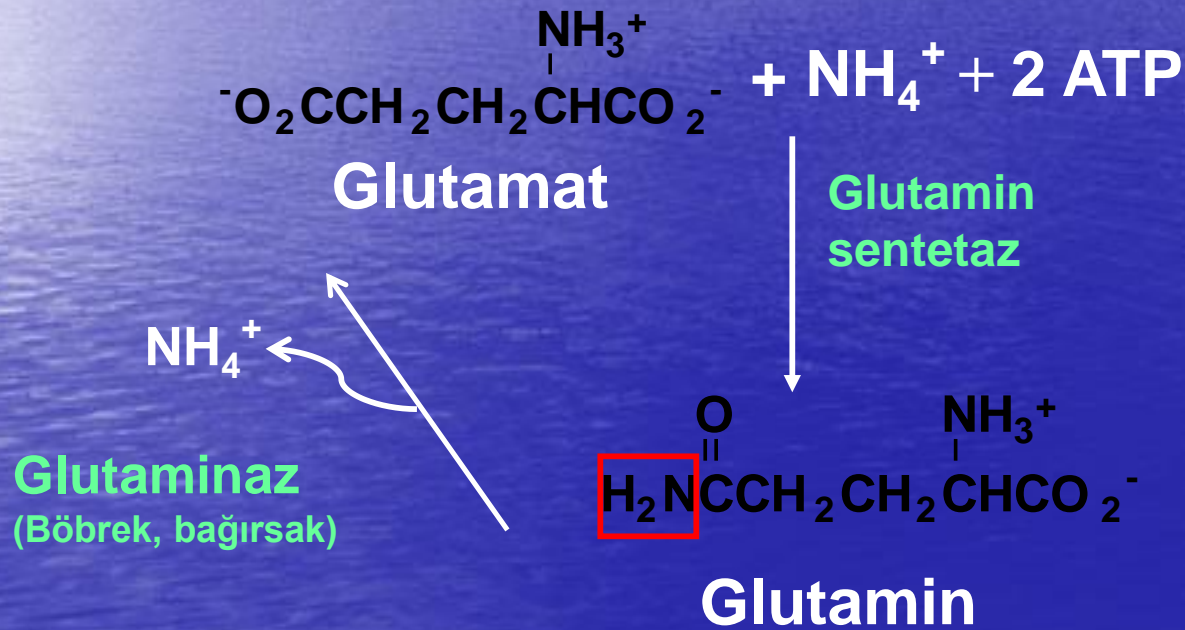
Atılım Yolları:

1- Üre döngüsü

2- Serbest amonyağın glutamin içinde taşınması ya da depolanması (beyin)

3- Kas ve karaciğer arasında gerçekleşen glukoz-alanin döngüsü

Glutamin Sentezi



Glukoz - Alanin Döngüsü

<https://www.semanticscholar.org/paper/Glutamine-Metabolism-%3A-Nutritional-and-Clinical-%3A-1-Young-Ajami/92badae821ab678e1744d546bf364dd5eaf21536/figure/7>