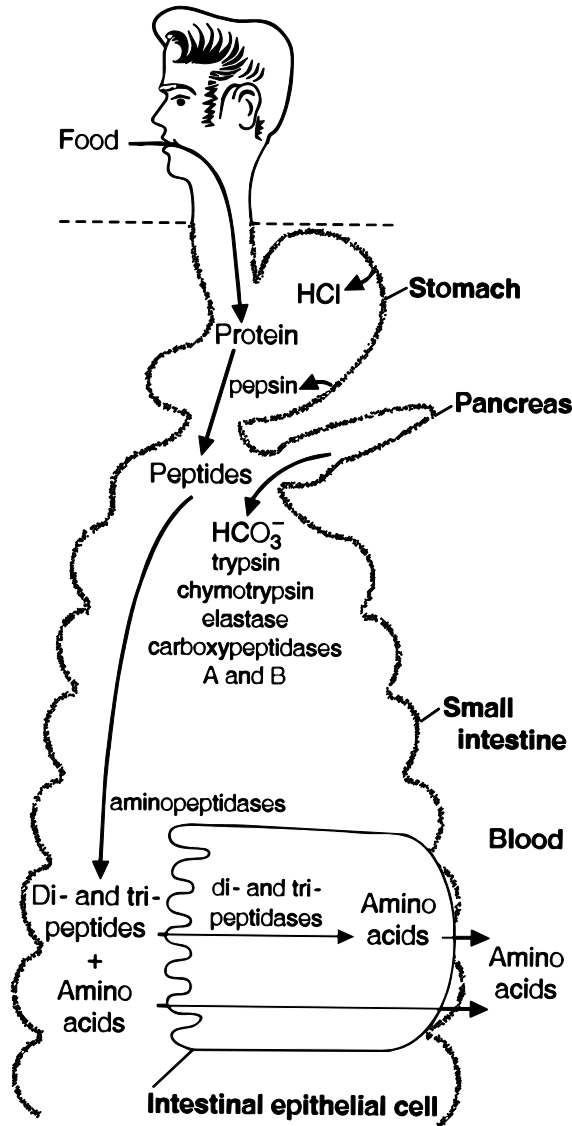


## PROTEİN VE AMİNO ASİT METABOLİZMASI

### **Protein ve amino asitlerin vücuda alınması**

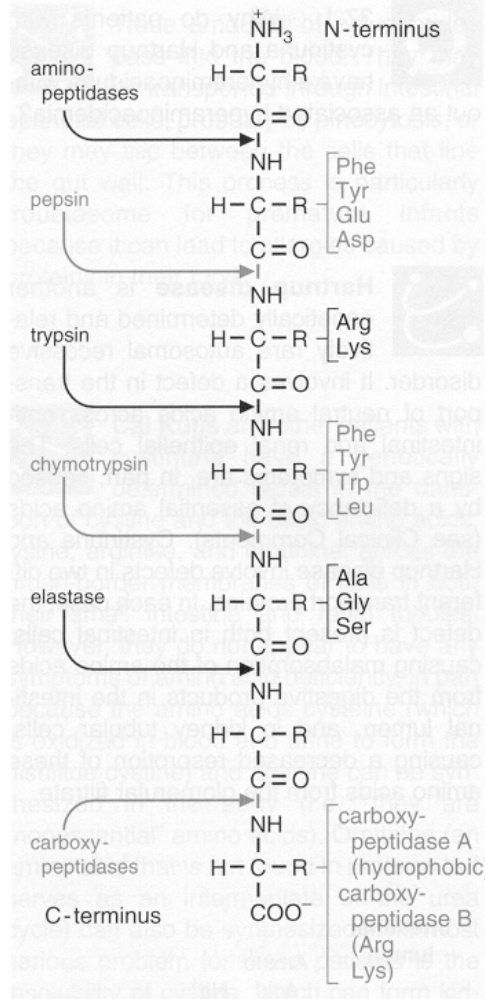
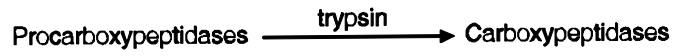
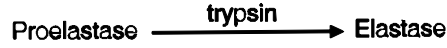
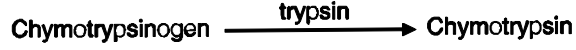
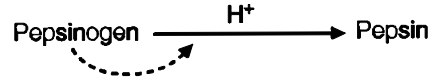
70 kg ağırlığında bir erişkin insan için günde yaklaşık 75 g kadar protein gerekmektedir. Hayvansal gıdalar ve baklagiller gibi bitkisel gıdalarla alınan proteinler, midede ısı ve HCl etkisiyle denatüre olurlar.

Sindirim kanalında besinsel proteinlerin hidrolitik enzimlerin etkisiyle tamamen parçalanması sonucu **amino asitler** oluşur:

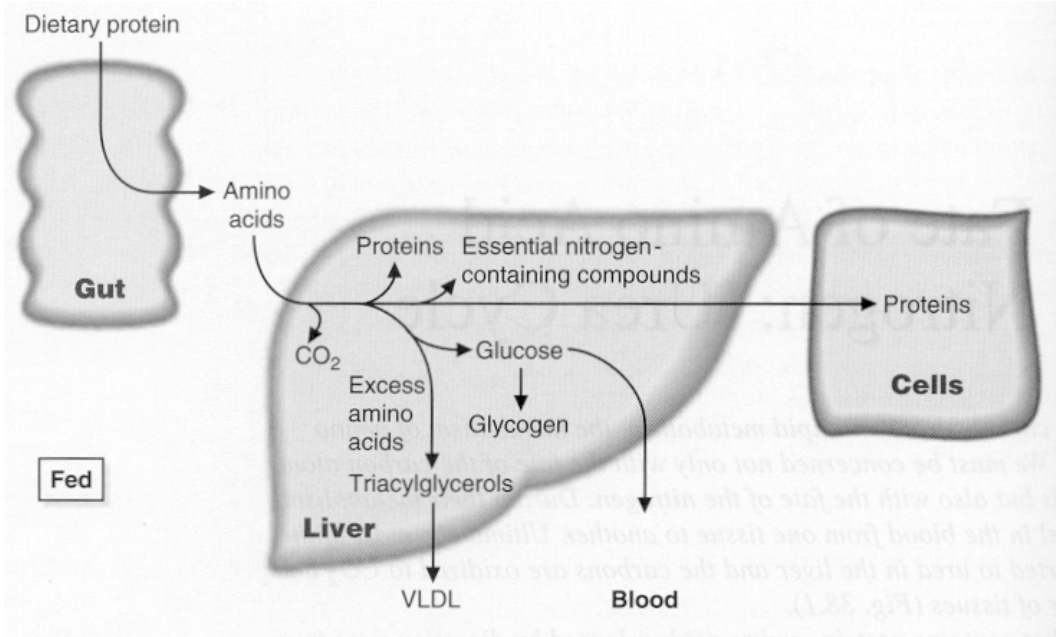


Sindirim kanalında besinsel proteinlerin hidrolitik parçalanmasını sağlayan enzimler başlangıçta inaktif zimojenler halindedirler, aktif formlara dönüştükten sonra etkili olurlar:

Proenzymes (zymogens) → Active enzymes

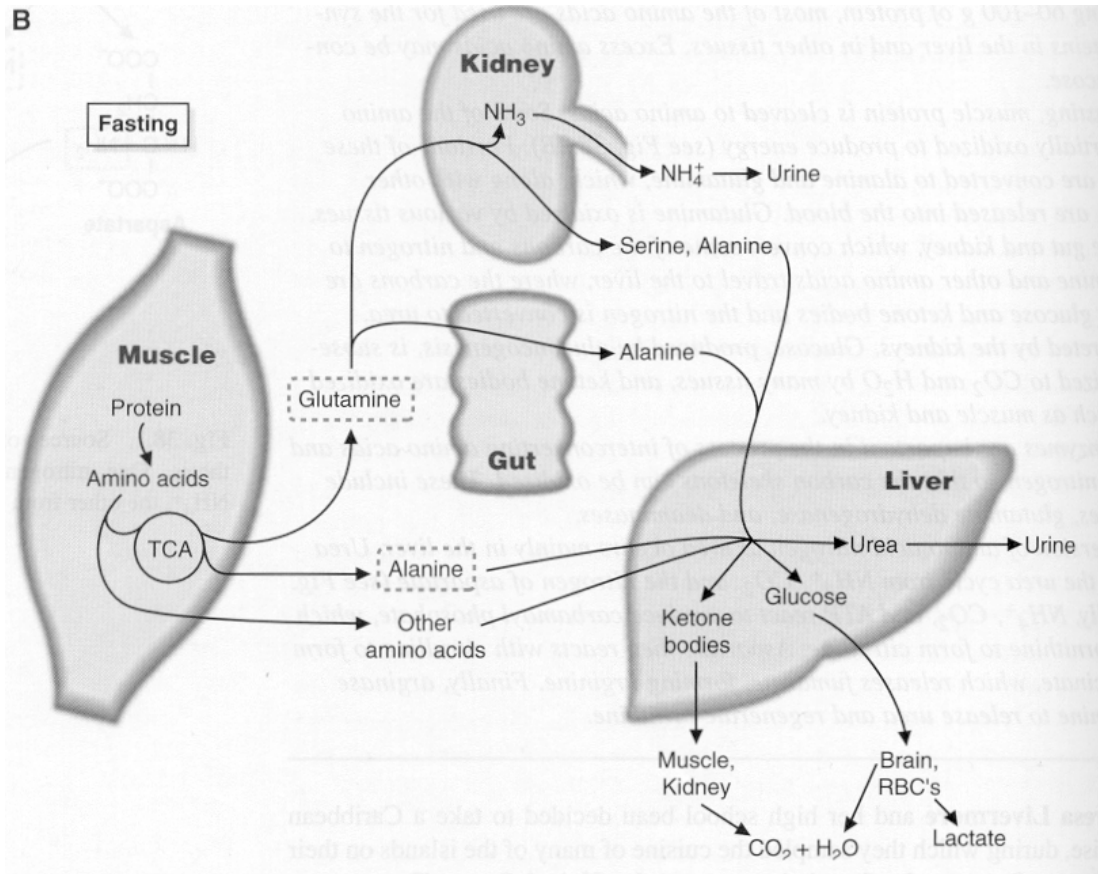


İnce bağırsak lümenindeki amino asitlerin hemen hemen hepsi intestinal villuslerin hücreleri tarafından emilirler ve çoğu portal kana geçerek karaciğere taşınırlar. Karaciğere gelen amino asitlerin bir kısmı, diğer organların ve dokuların gereksinimini karşılamak için sistemik kan dolaşımına geçer:

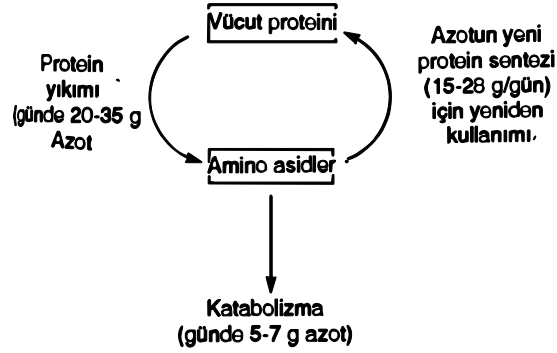


### **Genel amino asit metabolizması**

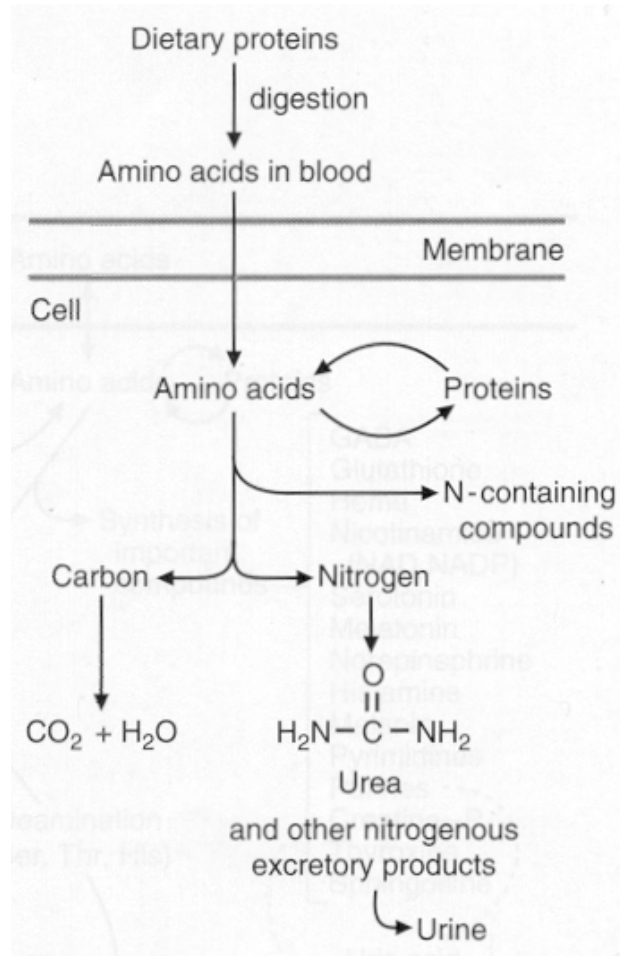
Besinlerden kaynaklanan amino asitlere ek olarak organizmanın bütün protein metabolizması amaçları için kullanabildiği, önemli miktarda amino asit de doku metabolizması sırasında oluşmaktadır. Özellikle açlık durumlarında, kaslarda depo edilmiş olan proteinlerin yıkılımla önemli miktarda amino asit ortaya çıkar. Bu amino asitlerin bir kısmının karbon iskeleti organizmanın enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla kullanılır:



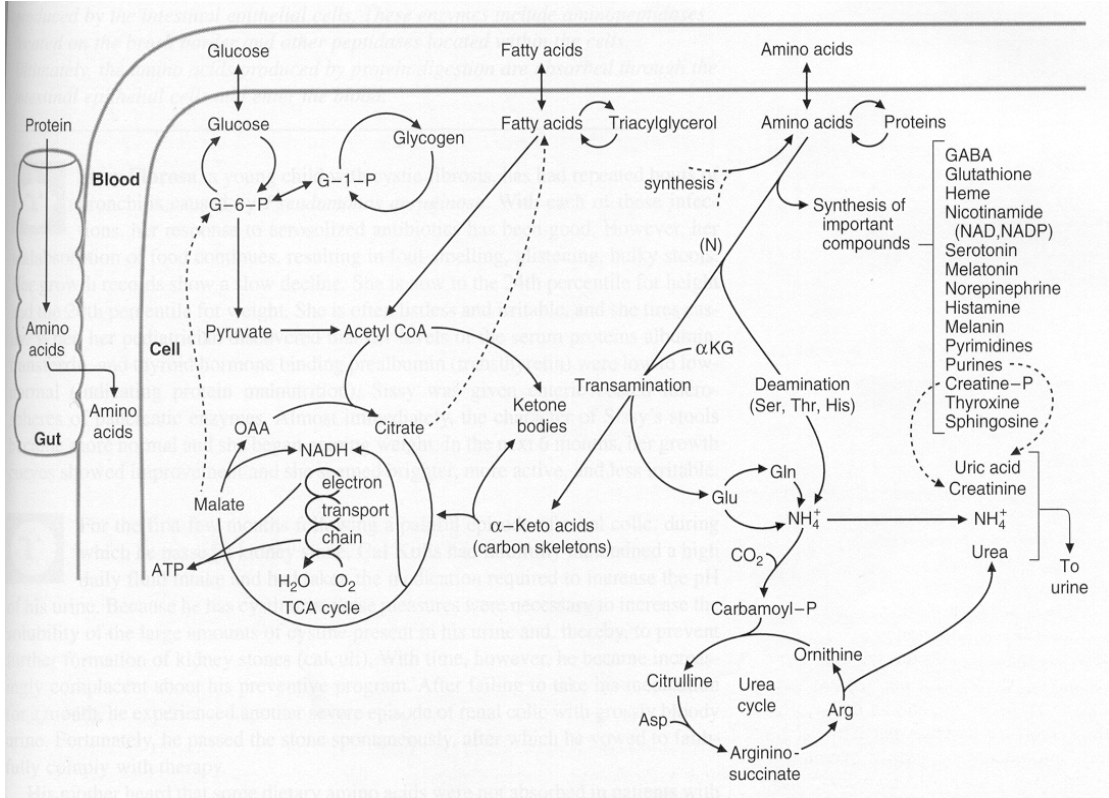
Gastrointestinal kanaldaki reaksiyonlara paralel olarak hücreler içindeki endojen proteinlerin yıkılımı, *proteazlar* ve *peptidazlar*la bağlantılı olarak meydana gelir. *İntrasellüler proteazlar*, proteinlerin yapısındaki iç peptit bağlarını hidroliz ederek peptitleri oluştururlar, peptitler de *peptidazlar* vasıtasıyla yıkıma uğrayarak serbest amino asitleri meydana getirirler:



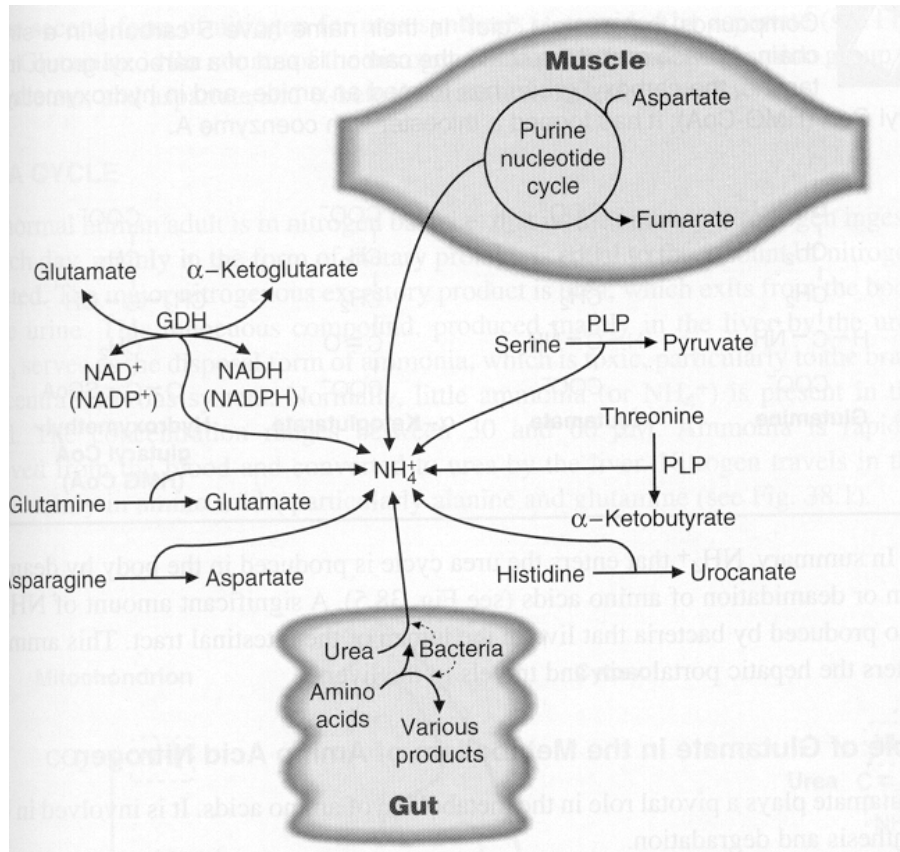
Canlı hücrelerin proteini, devamlı olarak **protein dönüşümü** ile yenilenir. Sağlıklı bir erişkinde her gün başlıca kas proteininin yıkılımı ile meydana gelen protein dönüşümü, total proteininin %1-2'si kadardır. Serbest hale geçen amino asitlerin %75-80'i yeni protein sentezi için tekrar kullanılır. Geriye kalan amino asitlerin azotu, üre döngüsünde üreye dönüşürken karbon iskeletleri de amfibolik ara ürünlere çevrilir:



Protein metabolizması aslında amino asit metabolizmasıdır ve topluca şu şekilde şematize edilebilir:



Üre döngüsü için gerekli amonyak çeşitli kaynaklardan gelir:



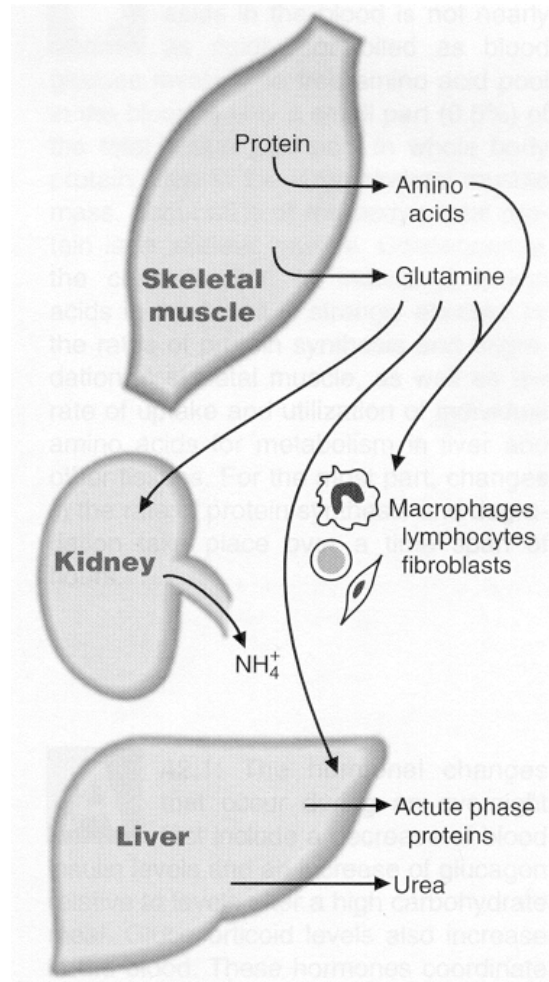
Amino asit metabolizması, azot metabolizması olarak da adlandırılır. İnsanlarda azot metabolizması için özel bazı terimler vardır:

Total azot alınımı ile azot kaybı arasındaki fark **azot dengesi** olarak tanımlanır.

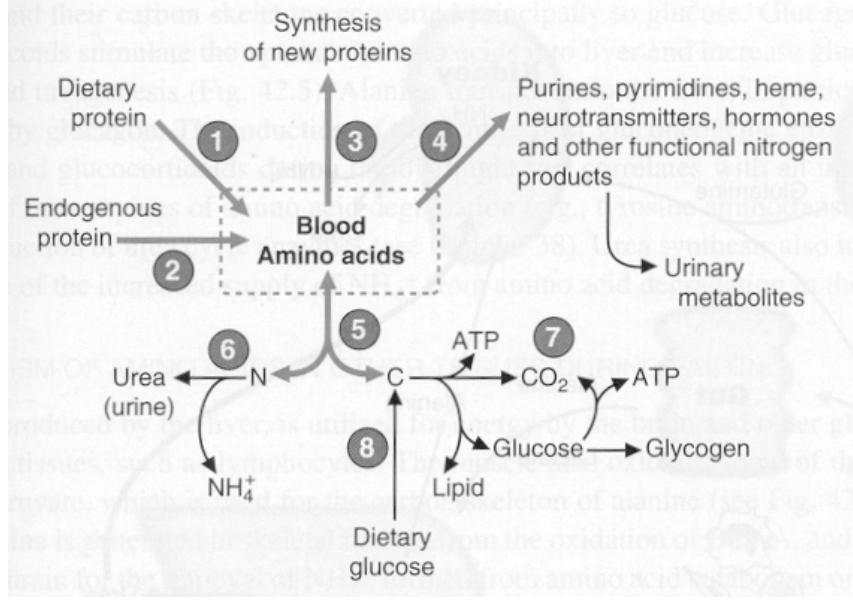
Yetişkin bir insanda azot alınımı ile idrar ve feçesle olan azot atılımı birbirine eşittir. Bunlarda tipik olarak **azot denge halindedir**.

Azot alınımı atılan azotlu bileşiklerden fazla olduğunda **pozitif azot dengesi** ortaya çıkar. Bebeklerin büyümesi sırasında ve hamile hanımlarda tipik olarak pozitif azot dengesi gözlenir.

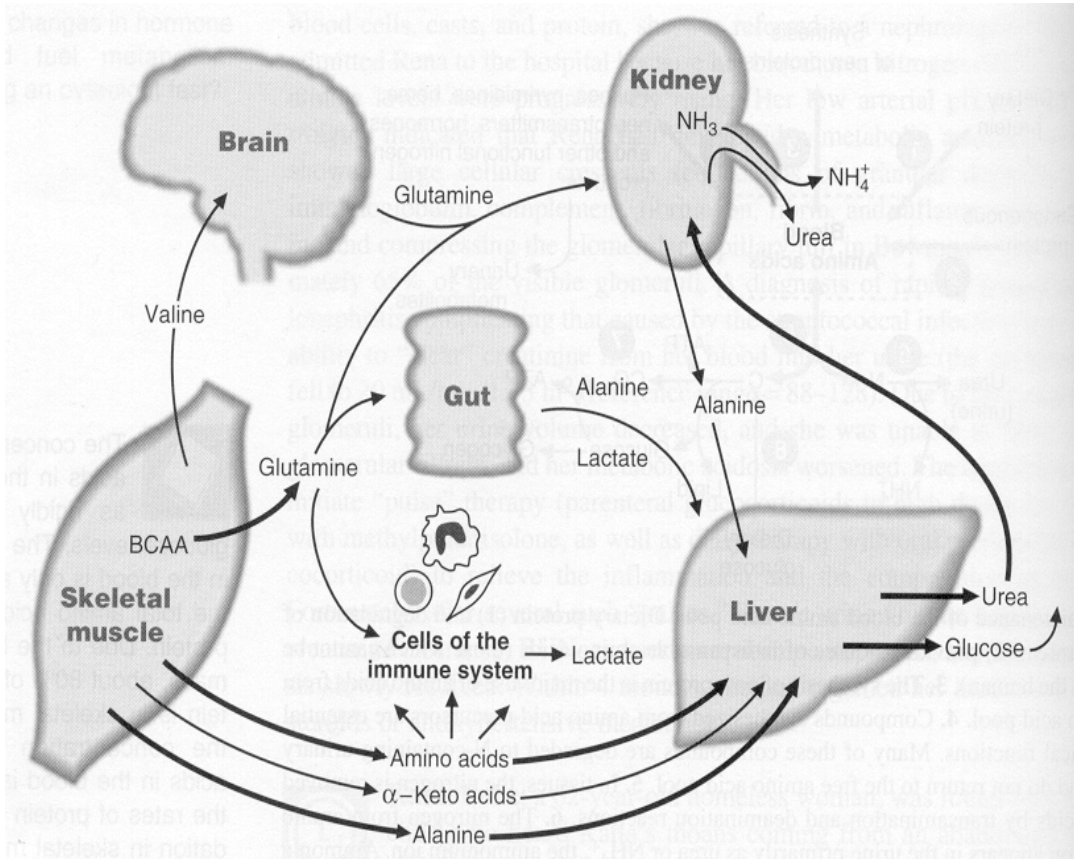
Azot atılımı alınımını aştığında **negatif azot dengesi** ortaya çıkar. Bazı ameliyat sonrası hastalarda, ilerlemiş kanserli hastalarda, yetersiz azot alan veya düşük kaliteli diyet proteini alan bireylerde negatif azot dengesi görülür. Sepsis ve travmatik hasar durumlarında da iskelet kaslarından glutamin ve diğer amino asitler salıverilirler. Sonunda üre ve  $\text{NH}_4^+$  biçiminde azot kaybı negatif azot dengesinin ortaya çıkmasına neden olur:



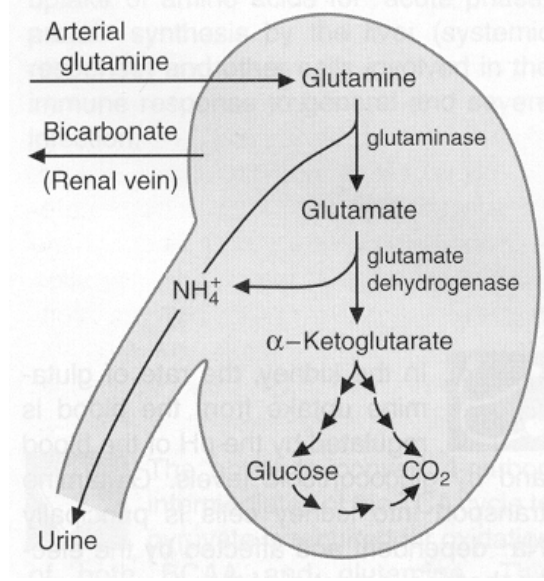
Tüm dokular ve kanda toplam 50 g kadar olan serbest amino asit, organizmanın genel amino asit gölcüğünü oluşturur. Amino asit gölcüğü için amino asit kaynakları besinlerdeki proteinler, vücuttaki proteinler ve başlıca karaciğerde olmak üzere vücutta sentezlenen amino asitlerdir. Amino asit gölcüğünü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



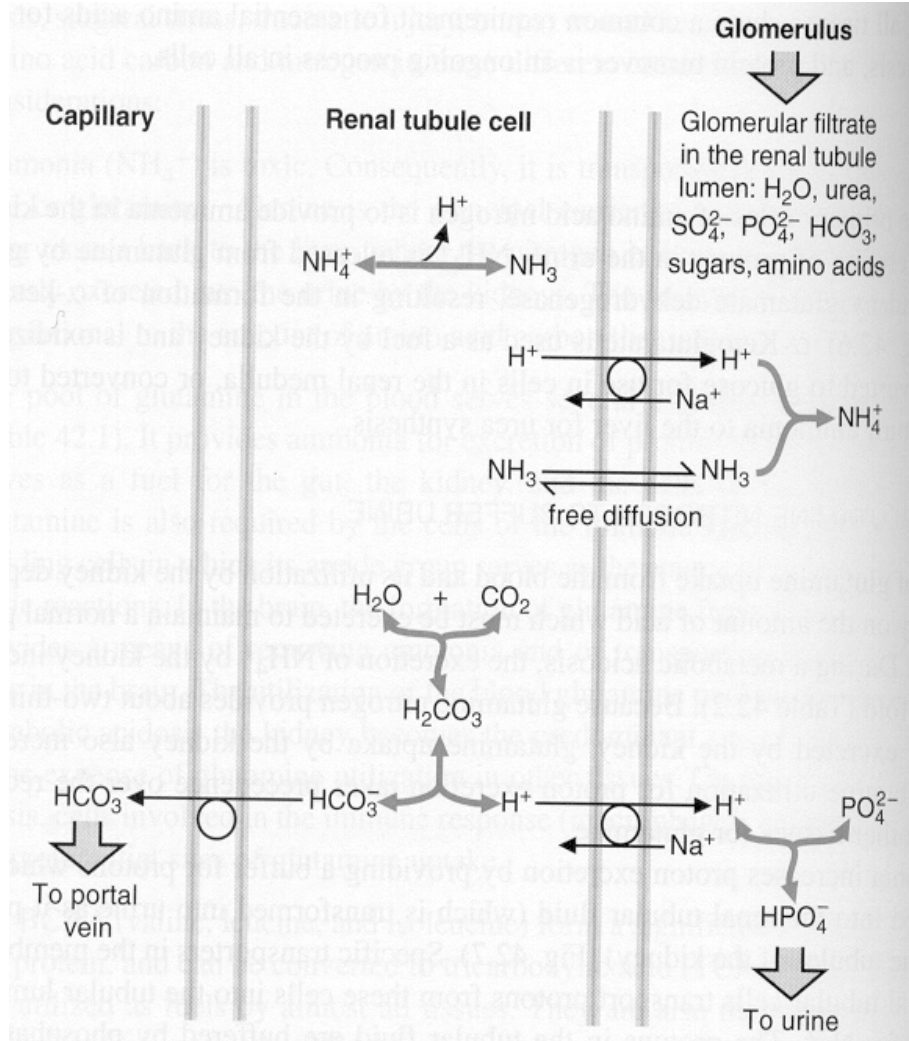
Sıkı bir yemekten sonra da amino asitler protein sentezi, yakıt ve diğer önemli bazı bileşiklerin sentezi için kullanılırlar. Bu durumda vücudun serbest amino asit gölcüğü iskelet kası proteinlerinin net yıkılımı vasıtasıyla desteklenir:



**Glutamin ve alanin**, iskelet kaslarından diğer dokulara amino gruplarını taşır. Glutamin, aynı zamanda protonların ( $\text{H}^+$ ) atılımı için böbreklere  $\text{NH}_4^+$  taşır ve böbrekler, intestinal hücreler, immün sistem hücreleri için enerji kaynağı olarak görev görür:

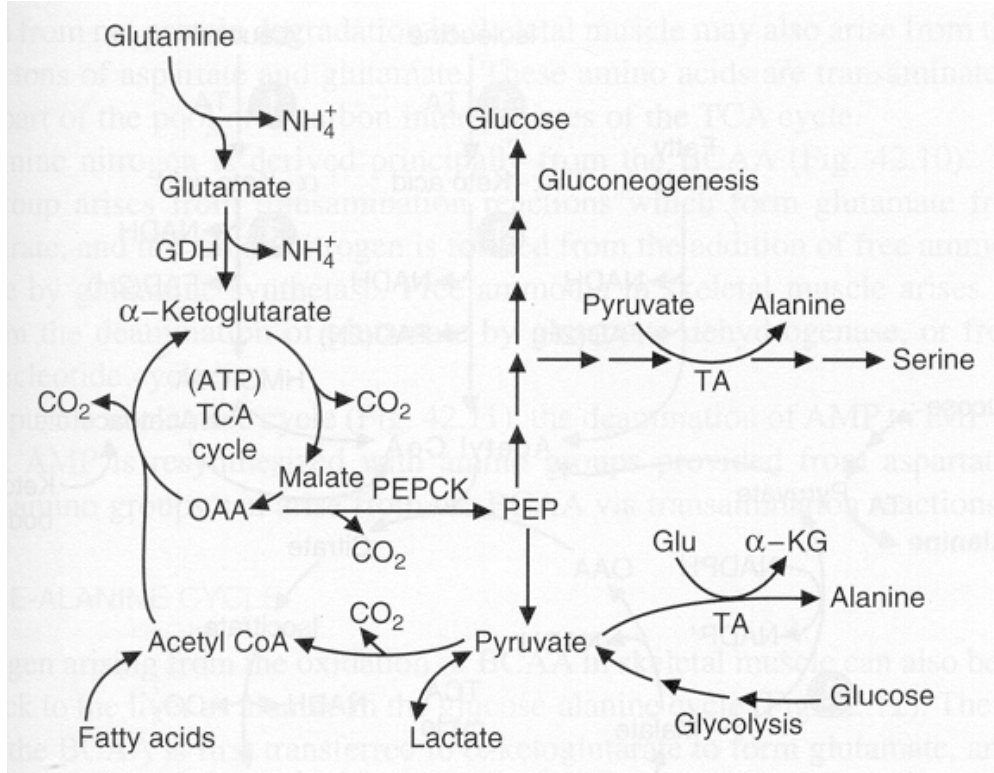


Böbrekler yoluyla amonyak atılımı proton ( $\text{H}^+$ ) atılımıyla birlikte olur:

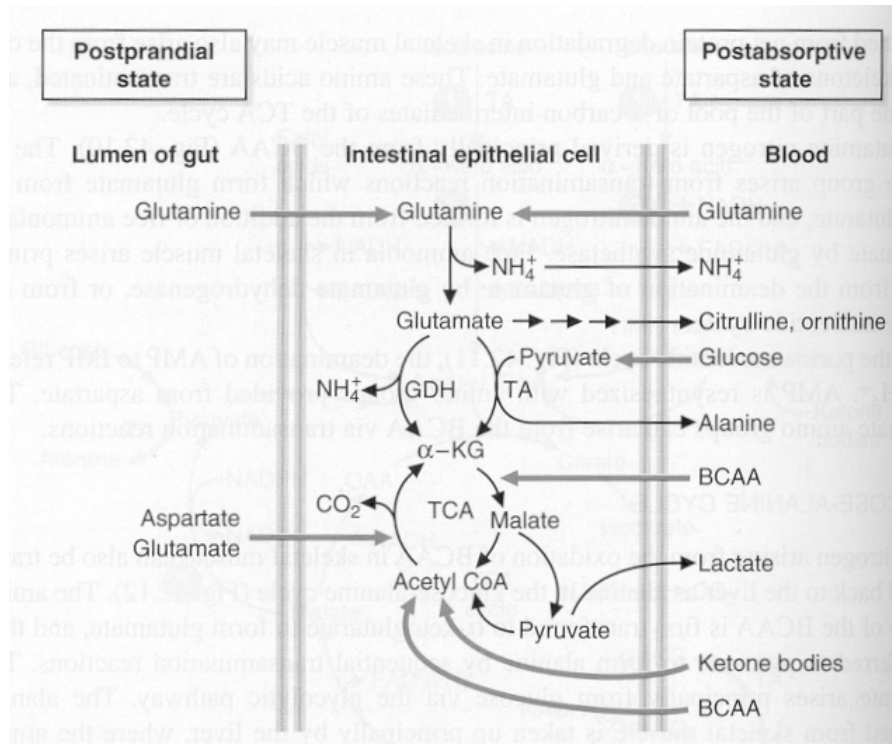


Böbreklerde glutamin ve diğer enerji kaynaklarının metabolizması şu şekilde özetlenebilir:

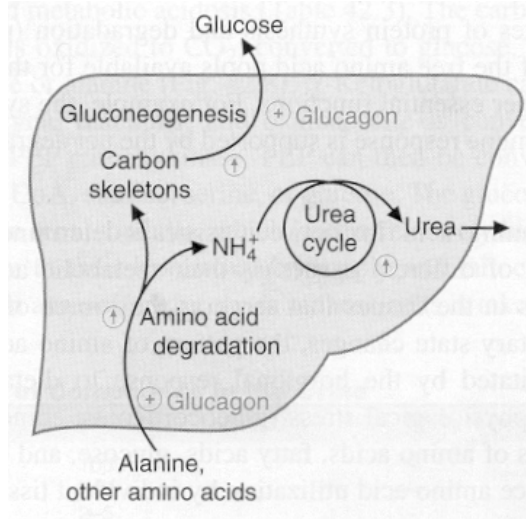




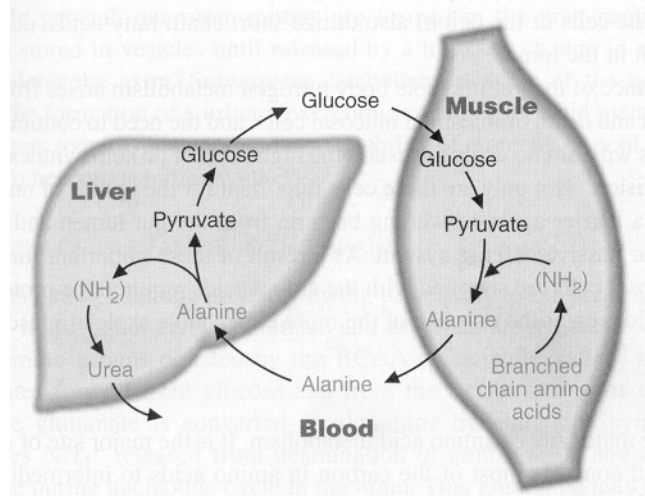
İntestinal hücreler glutamin ile birlikte aspartat ve dallı zincirli amino asitleri (BCAA) de metabolize ederler:



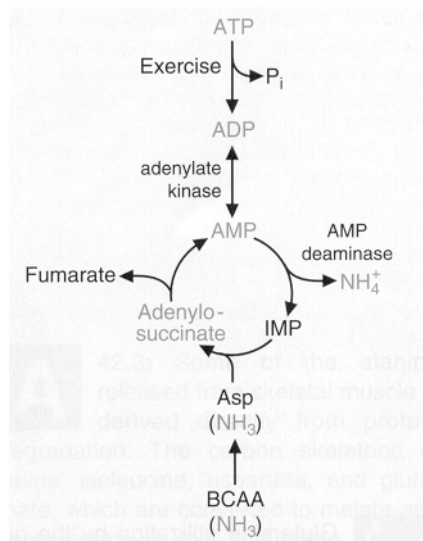
Karaciğer amino asit metabolizmasının önemli bir yeridir. Karaciğerde amino asitlerin karbon iskeleti TCA siklusu veya glikolitik yolun ara ürünlerine, asetil-CoA'ya veya keton cisimlerine dönüştürülür; amino asitlerin azotundan da üre sentez edilir:



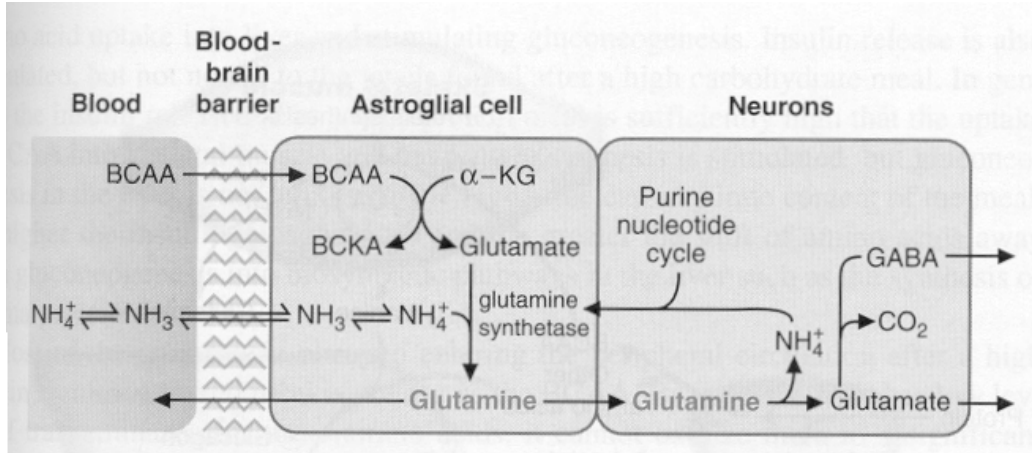
Beslenmeden sonra dallı zincirli amino asitlerin amino gruplarının iskelet kasından karaciğere taşınmasında alanin önemli görev görmektedir:



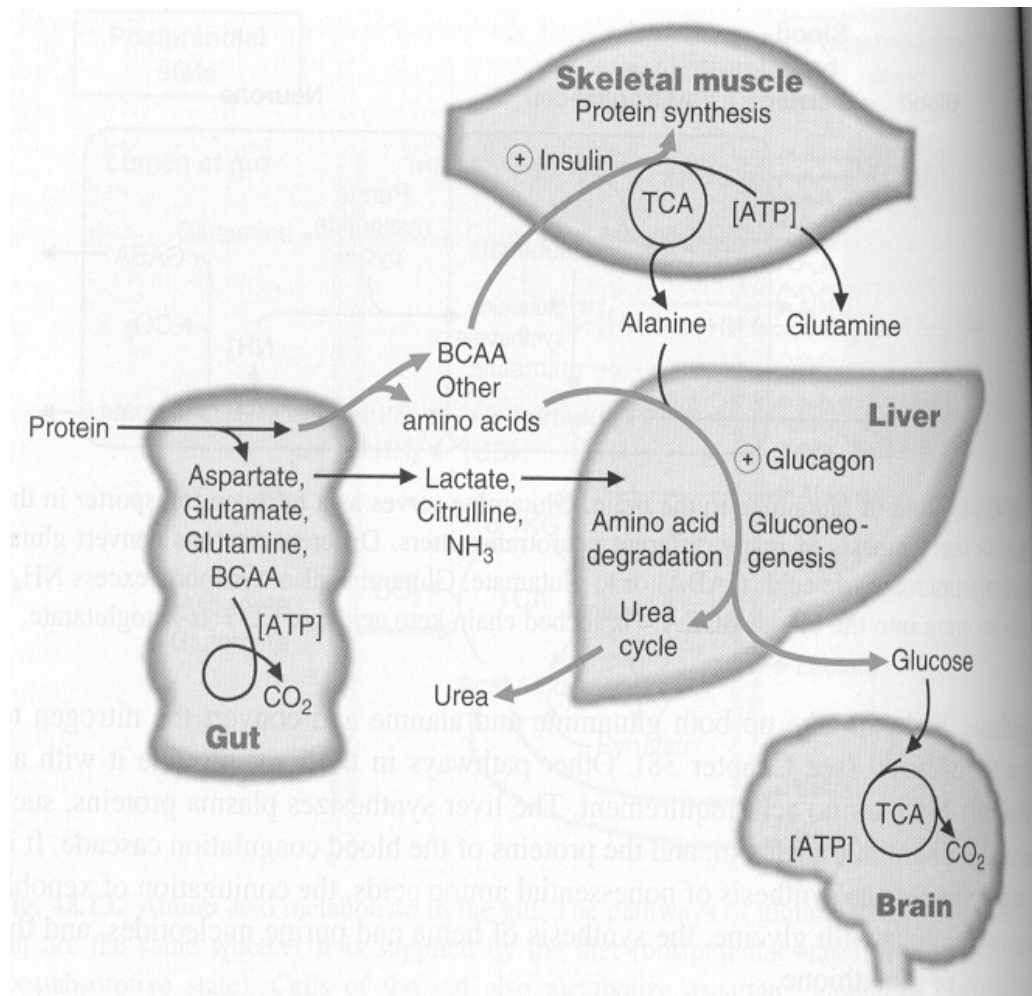
Dallı zincirli amino asitlerin (BCAA) amino grupları, egzersiz sırasında purin nükleotidleri döngüsüne de girer:



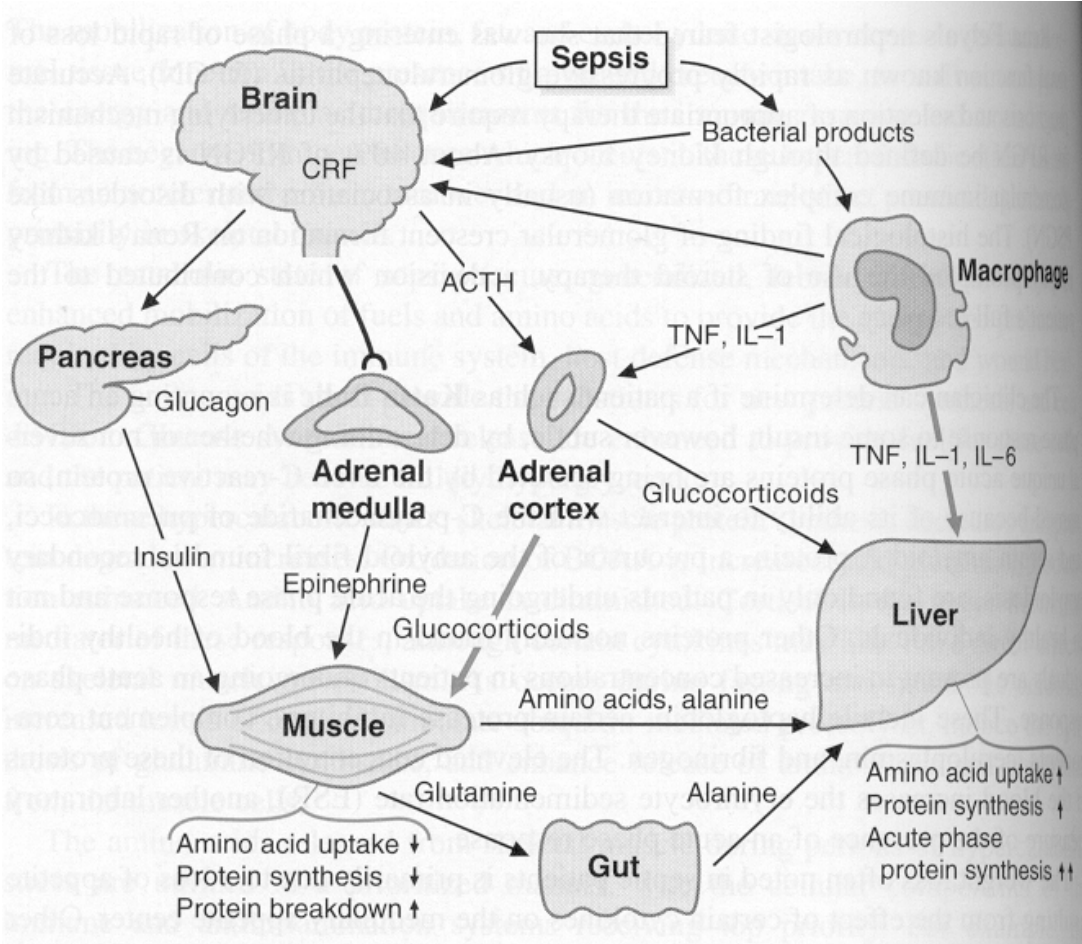
Beyinde glutamin, birçok farklı nörotransmitterin sentezi için azot taşıyıcısı olarak görev görür:



Proteinden zengin bir besinle beslenmeden sonra emilen amino asitlerin çoğunu intestinal hücreler ve karaciğer kullanır:



Sepsis sırasında amino asit akışına sitokinler ve hormonlar aracılık ederler:



## **Protein metabolizması bozuklukları**

Serum proteinlerinde değişiklikler

### **Disproteinemiler**

Disproteinemiler, serum protein düzeyinin normalden yüksek (hiperproteinemi) veya normalden düşük (hipoproteinemi) olması durumlarıdır.

**Hiperproteinemi:** Serum protein düzeyinin normal düzeyden (erişkin sağlıklı bir insanda %6,5-8,5 g) daha yüksek olması durumudur. Hiperproteinemi çeşitli nedenlerle ortaya çıkar:

1) Plazma su içeriğinin azaldığı **hemokonsantrasyon** durumlarında göreceli olarak hiperproteinemi (relatif hiperproteinemi) ortaya çıkabilir. İshal ve kusma ile sindirim kanalından su kaybına; sıcak ortamda ve ateşli hastalıklarda deri yoluyla su kaybına; böbrek yetersizliğinde, tuz kaybettiren nefritte, diyabetes mellitusta, diüretikle tedavi durumlarındaki poliüri halinde böbrekler yoluyla su kaybına ve su alınmasının kısıtlanmasına bağlı olarak dehidratasyon olur. Dehidratasyon durumunda da hemokonsantrasyon ve sonuçta relatif hiperproteinemi ortaya çıkabilir.

*Venden kan alma sırasında meydana gelen staz da intravaskülerden ekstravaskülere sıvı kaçışına neden olur. Böylece hemokonsantrasyon ve sonuçta relatif hiperproteinemi saptanır. Total protein düzeyinin yüksek bulunmasında en sık rastlanan neden budur.*

2) Multipl miyelom, lenforetiküler sistem maligniteleri, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, ağır kronik enfeksiyonlar ve karaciğer sirozunda, **paraproteinlerin ortaya çıkışına** bağlı olarak hiperproteinemi ortaya çıkabilir.

Serumda paraproteinlerin ortaya çıkışı durumu **paraproteinemi** olarak tanımlanır. Multipl miyelom, makroglobulinemi, ağır zincir hastalıkları gibi immunositlere ait malignitelerde ve diğer dokulara ait malignitelerde, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar ve ağır kronik enfeksiyonlarda paraproteinemiye rastlanabilir.

3) **Bazı kronik hastalıklarda**  $\gamma$  globülin artışına bağlı olarak hiperproteinemi ortaya çıkar. Ağır kronik poliartrit, endokarditis lenta, tüberküloz gibi kronik iltihabi olaylarda; sıtma, Kala-azar, lepra, filariazis gibi çeşitli tropikal hastalıklarda; karaciğer sirozunda; sarkoidozda; romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarda  $\gamma$  globülin artışına bağlı olarak hiperproteinemi ortaya çıkabilir.

**Hipoproteinemi:** Serum protein düzeyinin normal düzeyinden (erişkin sağlıklı bir insanda %6,5-8,5 g) daha düşük olması durumudur. Hipoproteinemi çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar:

1) Plazma su içeriğinin arttığı **hemodilüsyon** durumlarında göreceli olarak hipoproteinemi (relatif hipoproteinemi) ortaya çıkar. Tuz tutulması ve aşırı sıvı alımına bağlı olarak gelişen aşırı hidrasyon (su zehirlenmesi) durumunda; kalp yetmezliği durumunda; kanın sıvı verilen koldan alınması durumunda relatif hipoproteinemi saptanabilir.

2) **Aşırı protein kaybı** olduğu durumlarda hipoproteinemi ortaya çıkabilir:

a) Nefrotik sendrom, kronik glomerulonefrit ve böbrek amiloidozu gibi böbrek hastalıklarında böbrekler yoluyla protein kaybı.

b) Yanıklarda, sulanan yara ve deri lezyonlarında, psöriaziste deri yoluyla protein kaybı.

c) Protein kaybettirici enteropatide, mide polibinde, ülseratif gastritte, mide, bağırsak ve safra yolu kanserlerinde, kolitis ülserozada, helmintiaziste, akut ve kronik gastrointestinal sistem kanamalarında bağırsaklar yoluyla protein kaybı.

d) Cerrahi ve travmatik şoklar.

e) Vücut boşluklarından aşırı miktarda transüda ve eksüdanın boşaltılması.

f) Hipertiroidizm.

g) Ayarlanmamış diyabetes mellitus.

h) Gebelik toksemileri

3) **Protein sentezinde azalma** olduğu durumlarda hipoproteinemi ortaya çıkabilir. Kwashiorkorda, şiddetli malabsorpsiyon durumlarında, proteinden fakir beslenmede, ağır karaciğer hastalıklarında protein sentezinde azalmaya bağlı olarak hipoproteinemi ortaya çıkabilir.

4) Protein metabolizması bozukluğuna bağlı olarak **esansiyel hipoproteinemi** de olabilir.

Dokularda normalde bulunmayan proteinlerin ortaya çıkışı

**Amiloidoz:** Dokularda amiloid birikimi durumudur.

## Beslenme eksikliği (malnutrisyon) ile ilgili durumlar

**Kwashiorkor:** Tam bir protein alımı eksikliğidir. Kwashiorkor biyolojik değeri yüksek hayvansal proteinlerle beslenemeyenlerin hastalığıdır. Kwashiorkorda ödem, deri ve saç değişimleri, mide-bağırsak bozukluğu, ruh bozuklukları, kansızlık gibi bulgular saptanır.

**Marasmus:** Kalori ve protein eksikliği durumudur, aşırı ağırlık kaybı ile belirlenir.

### **Amino asit metabolizması bozuklukları**

Amino asit metabolizması bozuklukları, mental gerilikle birlikte olan amino asit metabolizması bozuklukları, membran transportu bozukluğu ile ilgili amino asit metabolizması bozuklukları ve amino asit ve metabolitlerinin depolanması ile ilgili bozukluklar olmak üzere üç sınıfa ayrılarak incelenebilirler.

### **Mental gerilikle birlikte olan amino asit metabolizması bozuklukları**

Mental gerilikle birlikte olan başlıca amino asit metabolizması bozuklukları, fenilketonüri, homosistinüri, akçaagaç şurubu idrar hastalığı, histidinemi ve hiperammonemilerdir.

#### **Fenilketonüri**

Fenilketonüri, fenilalaninin özellikle karaciğerde tirozine dönüşümünü katalizleyen **Fenilalanin hidroksilaz**da genetik bir defekt sonucunda ortaya çıkan bir metabolik hastalıktır.

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. Fenilpirüvat ayrıca fenilasetat, fenillaktat, fenilasetilglutamin gibi fenilalanin metabolitlerine dönüşür ve bunlar da idrarla atılır. Fenilasetat idrara karakteristik bir koku verir.

Kanda aşırı biriken 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.

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 siçan kokusu hissedilir.

Fenilketonürinin 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'ının 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<sub>3</sub> çözeltisi damlatılarak yapılır. Yeşil renk oluşması, idrarda 40-50 µg/mL fenilpirüvat olduğunu gösterir.

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

### **Homosistinüri**

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.

### **Akçaağaç şurubu idrar hastalığı**

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, dallı zincirli amino asitlerin metabolizmasının bozukluğu ile ilişkili bir insan genetik hastalığıdır. Akçaağaç şurubu idrar 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.

### **Histidinemi**

Histidinemi, histidinin yıkılımda görevli olan ve histidini ürokanik aside dönüştüren *histidaz (histidin amonyak liyaz)* enziminin kalıtsal eksikliği ile ilişkili olarak ortaya çıkan, kanda histidin artışı durumudur. Histidinemide histidin, formiminoglutamik asit (FİGLU) üzerinden yıkılamamaktadır. Histidinemide dokularda artan histidin, transaminasyonla imidazolpirüvik aside dönüşür. İmidazolpirüvik asit de imidazolaktik aside indirgenir veya oksidatif dekarboksilasyonla imidazolasetik aside dönüşür. Histidinemide klinik bulgu olarak mental gerilik ve konuşma güçlüğü saptanır.

### **Hiperammonemiler**

Hiperammonemiler, karaciğerde üre sentezinde görevli enzimlerin her birinin eksikliği ile ilişkili metabolik bozukluklardır. Hiperammonemilerin hepsinde ortak olan klinik semptomlar, bebeklik çağında kusmalar, görmede bozukluk, flappig tremor, protein intoleransı, aralıklı ataksi, iritabilite, letarji ve mental geriliktir.

### **Membran transportu bozukluğu ile ilgili amino asit metabolizma bozuklukları**

Membran transportu bozukluğu ile ilgili amino asit metabolizması bozuklukları, Hartnup hastalığı, glisinüri ve sistinüridir.

### **Hartnup hastalığı**

Hartnup hastalığı, triptofan amino asidi metabolizması bozukluğudur. Hartnup hastalığı, idrarda bol triptofan ve indolasetik asit çıkışı ile karakterize bir klinik tablodur. Hartnup hastalığında klinik olarak ataksi, mental gerilik ve pellegra benzeri deri belirtileri olabilir.

### **Glisinüri**

Glisinüri, glomerüllerde defekt nedeniyle glisin geri emiliminin bozulmasına bağlı olarak idrarda fazla miktarda glisin bulunması durumudur.

### **Sistinüri**

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

## Amino asit ve metabolitlerinin depolanması ile ilgili bozukluklar

Amino asit metabolitlerinin depolanması ile ilgili bozukluklar, primer hiperoksalüri, sistinozis ve Alkaptonüridir.

### Primer hiperoksalüri

Primer hiperoksalüri bir glisin metabolizması bozukluğudur. Primer hiperoksalüri 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.

### Sistinozis

Sistinozis, özellikle retikuloendoteliyal sistemde olmak üzere sistin kristallerinin birçok doku ve organda lizozomlar içinde birikmesi durumudur.

İnfanstil 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.

### Alkaptonüri

Alkaptonüri, tirozinin yıkılım yolunda görevli *homogentizat dioksijenaz* enziminde genetik defekte bağlı olarak ortaya çıkan bir metabolik hastalıktır. Resesif olarak kalıtılan bir kalıtsal hastalıktır. Alkaptonüri aynı zamanda fenilalanin metabolizması bozukluğu olarak kabul edilebilir.

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

Alkaptonüri 16.yüzyılda ilk keşfedilen amino asit metabolizması bozukluğudur. Alkaptonüri, daha çok erkeklerde görülür. Alkaptonüri çocuklarda bekledikçe idrar renginin siyahlaşmasından başka bulgu ve mental gerilik yoktur.

Alkaptonürinin tanısı için 5 mL idrara %5-10'luk FeCl<sub>3</sub> 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 bağ dokusu proteinlerine bağlanması ile kıkırdak ve bağ dokusunun siyahlaşarak sertleşmesiyle karakterize **ochronoz** tablosu ortaya çıkar, ağır artritler görülebilir.