

Sayı : 30

PROTEINLER

Prof. Dr. Gazanfer Bingöl

Biyokimya Kürsüsü Başkanı

İKİNCİ BASKININ ÖNSÖZÜ

Birinci baskısı 1972 yılında yayımlanmış bulunan «Proteinler» adlı bu kitap kısa süre içerisinde tükenmiş bulunduğundan ikinci bir baskı yapmak ihtiyacı doğmuş bulunmaktadır. Henüz aradan çok az bir zaman geçmiş olduğundan kitapda herhangi bir değişiklik yapmak veya yeni ilavelerde bulunmak mümkün olamamıştır. Bu nedenle «Proteinler» ilk yayımlandığı şekli ile bir fotokopi halinde yeniden yayımlanmış bulunmaktadır. Önümüzdeki yıllarda, proteinlerle ilgili yeniden aydınlığa kavuşturulacak önemli konuları da kapsayan daha geniş çerçeveli bir kitap halinde yayımlanması ümidi ile öğrencilerimiz için faydalı olmasını dilerim.

Prof. Dr. Gazanfer Bingöl
Ankara Nisan 1974

Ö N S Ö Z

İlerde yayımlamayı düşündüğüm biyokimya ders kitabının bir bölümünü meydana getirmek üzere hazırlanan «Proteinler» adlı bu kitap, başta eczacılık, tıp, dişçilik, veteriner öğrencileri olmak üzere proteinler konusunda genel bilgi edinmek isteyen hekimler ve diğer meslek adamları için gerekli temel bilgileri vermek amacını taşımaktadır.

Kitabın birinci bölümünde proteinlerin kimyası, yapısı ve bazı özel reaksiyonları açıklandıktan sonra, metabolizma bölümünde önemli metabolik reaksiyonlar, bireysel amino asitlerin metabolizmalarına, nükleoproteinler ve özellikle üzerinde geniş araştırmalar yapılan ve önemli yenilikler getiren proteinlerin biyosentezi konusuna yer verilmiştir.

Kapsamının oldukça dar tutulmasına rağmen kitabın içinde yer alan konularla, okuyucuları için faydalı olacağı kanısındayım.

Kasım 1972

Doç. Dr. Gazanfer BİNGÖL

İÇİNDEKİLER

Giriş	3
Amino asitler	4
Sınıflandırılması, alifatik amino asitler, aromatik amino asitler, kükürtlü amino asitler, asidik amino asitler, bazik amino asitler, imino asitler, esansiyel amino asitler, diğer amino asitler.	
Amino asitlerin özellikleri	11
Çözünürlükleri, optik aktiviteleri, iyonlaşmaları, izoelektrik nokta, erime noktaları, tadiarı	
Amino asitlerin bazı kimyasal reaksiyonları	12
Esterleşmeleri, amidler teşkil etmeleri, metilleşmeleri, nitroz asitlerle reaksiyonları, formaldehid reaksiyonları 1-fluoro-2, 4-dinitrobenzen reaksiyonları, benzoik asitle asetilleşmeleri peptid bağı yapmaları.	
Amino asitlerin renk reaksiyonları	15
Ksantoprotein reaksiyonu, Millon reaksiyonu, Hopkins-Cole reaksiyonu, Sakaguchi reaksiyonu, Biuret reaksiyonu, Ninhidrin reaksiyonu.	
Proteinlerin yapısı	17
Primer, sekonder, tersiyer ve kuarternar yapılar.	
Proteinlerin sınıflandırılması	22
Easit proteinler, Konjuge proteinler, türev proteinler.	
Proteinlerin bazı fiziko-kimyasal özellikleri	27
Proteinlerin presipitasyonu, proteinlerin denaturasyon ve koagülasyonu, izoelektrik noktaları, protein solusyonlarının viskozitesi, refraktivitesi, proteinlerin molekül ağırlıkları, ve bazı tayin metodları.	
Bazı önemli protein türleri	33
Plazma proteinleri, kanın pıhtılaşması, kan serumu proteinleri.	
Hemoglobin	40

Proteinlerin metabolizması	43
Proteinlerin absorpsiyonu, azot dengesi, amino asitlerin depolanması, kullanış yerleri, transaminasyon, deaminasyon, transamidasyon, amonyakın teşekkülü, oksidatif deaminasyon, nonoksidatif deaminasyon, amino asitlerin dekarboksilasyonu, ürenin teşekkülü, kreatinin yapımı.	
Amino asitlerin ayrı ayrı metabolizmaları	56
Glisin, alanin, valin, lösin, izolösin, serin, treonin, fenilalanin, tirozin, triptofan, aspartik ve glutamik asitlerin, sistein ve metyonin, lizin, hidroksilizin, histidin, arginin, prolin ve hidroksiprolinin metabolizmaları.	
Nükleoproteinler ve nükleik asitler	71
Nükleotid ve nükleozidler, nükleik asit.	
Nükleoprotein ve nükleik asitlerin metabolizmaları	77
Pürin ve pirimidinlerin katabolizması.	
Pürin ve pirimidinlerin biyosentezleri	80
Nükleik asit ve proteinlerin biyosentezi	83
Nükleik asidin sentezi, DNA'nın eşlemesi, RNA'nın eşlemesi, RNA çeşitleri, Elçi RNA, Ribozomal RNA, Taşıyıcı RNA, Viral-DNA ve RNA ler.	
Proteinlerin Biyosentezi	91
Genetik kod, aminoasitlerin ribozomlara nakli, ribozomlarda proteinin sentez edilmesi.	
Protein sentezinin düzenlenmesi	99
Protein sentezinin inhibisyonu	100
Hormonların Protein sentezi üzerine etkileri	102

PROTEİNLER

Giriş

Proteinler canlı organizmanın çok önemli bir parçasını teşkil ederler. Yapılarında karbon hidrojen, oksijen yanında azot da bulunur. Protein sözü Yunanca proteios kelimesinden türetilmiştir. Proteinler hayat için son derece gerekli organik bileşiklerdir. Canlılığın başlıca özelliklerinden olan, büyüme çoğalma ve kendi kendini onarma süreçleri proteinler ve proteinlerle çok önemli bileşikler yapan nükleik asitlerle yakından ilgilidir. Ayrıca canlılık ve sağlığın normal şekilde sürdürülmesi için gerekli bulunan bazı organik bileşikler de protein yapısındadır.

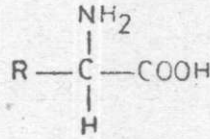
Örneğin biyokimyasal reaksiyonları katalize eden enzimler temel yapıları itibariyle proteinden başka birşey değildir. Metabolik reaksiyonların dengeli bir şekilde devamını kontrol altında bulunduran bir kısım hormonlar da protein yapısındadır. Alyuvarlara renk veren hemoglobin bir protein bileşiğidir. Plazma içersinde de önemli rolleri bulunan proteinler vardır. Fibrinojen, serum albumin, globulinler bu çeşit proteinlerdendir. Proteinler organizmanın genel yapı taşlarını teşkil ederler. Kasların büyük kısmı miyozin ve aktin diye adlandırılan protein türlerinden meydana gelirler. Proteinler sadece hayvansal organizmada bulunmazlar, bitkilerde de yaygın halde proteinler vardır.

Proteinler büyük moleküllü maddelerdir. Molekül ağırlıkları birkaç bin ile milyonlar arasında değişir, şekilleri lifsel, oval, veya küresel olabilir. Yapıları esas itibariyle homojen ve basittir. Amino asitlerin yanyana gelerek zincirler yapmak suretiyle birleşmeleri, daha sonra katlar, yumaklar, salkımlar yapmaları veya uzun lifler teşkil etmeleri ile proteinler meydana gelirler. Genel olarak amorf yani şekilsiz maddelerdir, fakat bazı hormon ve enzimlerde görüldüğü gibi kristal halde de olabilirler. Doğal olarak meydana gelen proteinlerin yapısında yirmi amino iki tane de imino asit mevcuttur.

Bu yirmiiki amino asitin değişik sayı ve şekillerde sıralanmaları sonucu sayısız protein türleri meydana gelirler.

AMINO ASİTLER

Proteinler asit ve alkalilerle (6N HCl ve 5N NaOH gibi) veya enzimlerle hidroliz edilirlse amino asitlere parçalanırlar. Amino asitlerin genel yapıları aşağıdaki formülde görüldüğü gibidir.



α -amino asitlerin
genel formülleri

Doğal olarak proteinler içinde bulunan amino asitler, α -amino asitlerden ibarettir. Bu amino asitlerde NH_2 grubu amino asidin α karbon atomuna bağlanmıştır. Bilindiğı gibi α karbon atomu $-\text{COOH}$ grubundan sonra gelen ilk karbon atomuna verilen addır. Amino asitlerin en kısa zincirlisi olan glisin hariç diğer bütün amino asitlerde α karbon atomu asimetriktir. Sadece glisinde amino asitlerin genel formülünde (R) harfiyle gösterilen grup bir H atomundan ibaret olduğundan asimetrik karbon atomu mevcut değildir.

Çok az da olsa başka konfigürasyon gösteren amino asitler de vardır. Ancak bunlar proteinlerin yapısında yer almazlar. Örneğin, normal ve kanserli kimselerin idrarında görülen β -alanin, üre sentezinde önemli bir ara madde olarak ortaya çıkan ornitin, beyin dokusunda bulunan γ -aminobutirik asit, timin metabolizmasında bir ara ürünü olan β -aminoizobutirik asit bu çeşit amino asitlerdendir. L ve D amino asitleri enzimatik ve mikrobiyolojik usullerle birbirlerinden ayırt etmek mümkündür.

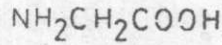
Karbohidratlar konusunda açıklandığı gibi L ve D işaretlerinin amino asitlerin polarize ışığı sağa veya sola çevirmeleri ile bir ilişkileri yoktur. Bununla beraber asimetrik karbon atomu bulunan amino asitler polarize ışığı sağa veya sola çevirebilirler.

Amino Asitler'in Sınıflandırılmaları

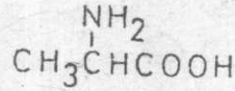
Amino asitler özelliklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır. Genel olarak amino asitler nötral amino asitler asidik amino asitler ve bazik amino asitler diye üç büyük sınıfa ayrılırlar. Bellemeyi kolaylaştırmak amacıyla amino asitler kitabımızda- 1 — Alifatik amino asitler 2 — Aromatik amino asitler, 3 — Kükürtlü amino asitler, 4 — Asidik amino asitler, 5 — Bazik amino asitler, 6 — İmino asitler diye bir sınıflandırmaya tabi tutulmuşlardır.

Alifatik Amino Asitler :

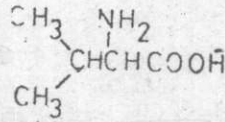
- 1 — Glisin, glikokol, (aminosasetik asit)



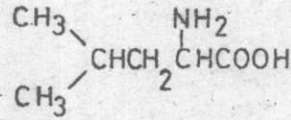
- 2 — Alanin (α -aminopropiyonik asit)



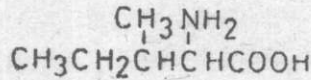
- 3 — (α -aminoizovalerik asit) *VALIN*



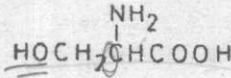
- 4 — Lösin (α -aminoizokaproik asit)



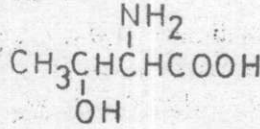
- 5 — İzölösin (α -amino- β -metilvalerik asit)



- 6 — Serin (α -amino- β -hidroksipropiyonik asit)

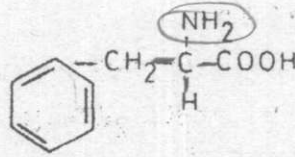


7 — Treonin (α -amino- β -hidroksibutirik asit)

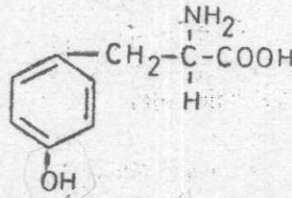


Aromatik Amino Asitler :

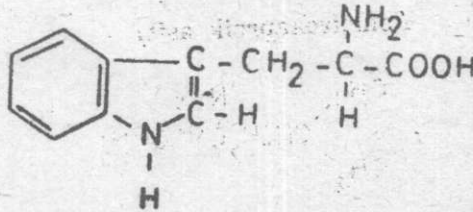
1 — Fenilalanin (α -amino- β -fenilpropionik asit)



2 — Tirozin (α -amino- β -Parahidroksifenilpropionik asit)

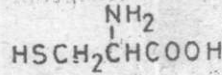


3 — Triptofan (α -amino- β -indolpropionik asit)

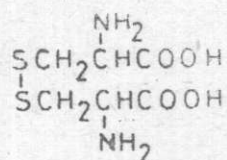


Kükürütlü Amino Asitler :

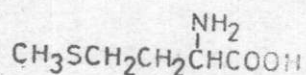
1 — Sistein (α -amino- β -merkaptopropionik asit)



2 — Sistin di (α -amino- β -tiopropiyonik asit)

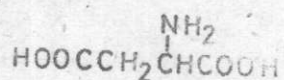


3 — Metyonin (α -amino- γ -metiltiobütirik asit)

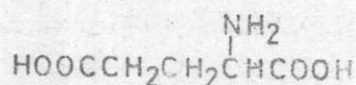


Asidik Amino Asitler :

1 — Aspartik asit (α -aminosuksinik asit)

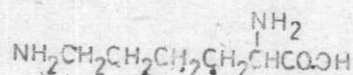


2 — Glutamik asit (α -amino- glutarik asit)

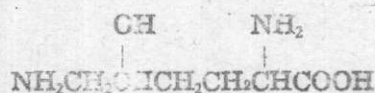


Bazik Amino Asitler :

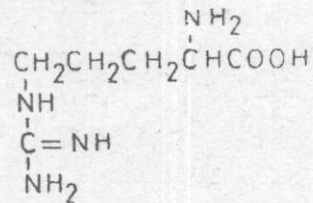
1 — Lizin (α - ϵ -diaminokaproik asit)



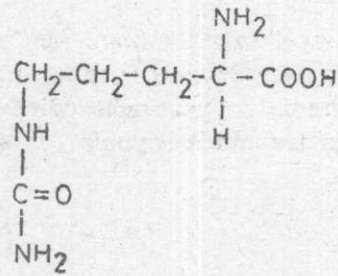
2 — Hidroksilizin (α - ϵ -diamino- δ -hidroksikaproik asit)



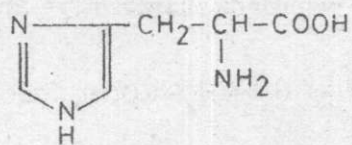
3 — Arginin (α -amino δ -guanidovalerik asit)



4 — Sitrüllin (α -amino- δ -karbamidovalerik asit)

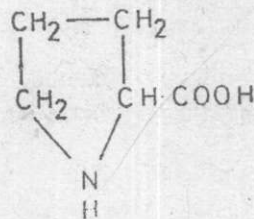


5 — Histidin (α -amino- β -imidazolpropiyonik asit)

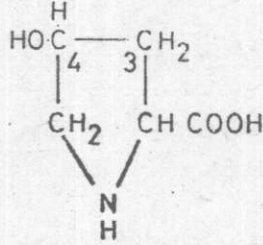


İmino Asitler :

1 — Prolin (pirrolidin 2-karboksilik asit)



2 — Hidroksiprolin (4-hidroksipirrolidin-2-karboksilik asit)



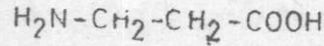
Esansiyel Amino Asitler :

Yukarıda formülleri açıklanan 20 amino asitten 8 tanesi ekzojen kaynaklı amino asitlerdir. Bunlar organizmada yapılamazlar. Mutlaka besinlerle dışardan alınmaları gerekmektedir. Esansiyel amino asitler valin lösin izolösin treonin metiyonin, fenil alanin, triptofan ve lizinden ibaretdir.

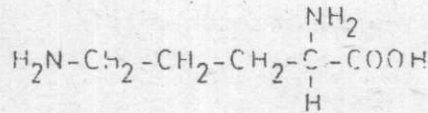
Diğer Amino Asitler :

Proteinlerin yapısında yer alan bu yirmi aminoasit dışında metabolizma ürünü olarak meydana gelen veya, peptidlerin yapısında bulunan başka amino asitler de vardır. Bunlardan bazıları şunlardır :

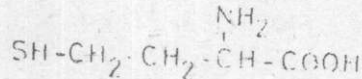
1 — β alanin (β - aminopropiyonik asit). Bu amino aside kaslarda pantotenik asidin yapısında, karnasin ve anserinde tesadüf olunur.



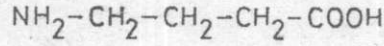
2 — Ornitin (α - δ -diaminovalerik asit) Ürenin biyosentezinde önemli rol oynayan bir ara maddedir.



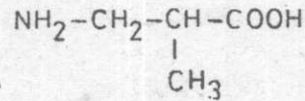
3 — Homosistein (α - amino - γ -Merkaptobutirik asit) Bu asit de metiyonin metabolizmasında ara ürün olarak meydana gelir.



4 — γ -aminobutirik asit : Bakterilerde, yeşil bitkilerde, mayada ve özellikle insanların beyin dokusunda bulunur.



5 — β - aminoizobutirik asit : Timin metabolizmasında ara ürünü olarak bulunur. İnsanlardan % 2 sinin idrarında β - aminoizobutirik asit vardır.



Bu amino asitler dışında fosfoserin, dihidroksifenilalanin, ergotinin gibi diğer bazı amino asitler de vardır.

AMINO ASİTLERİN ÖZELLİKLERİ

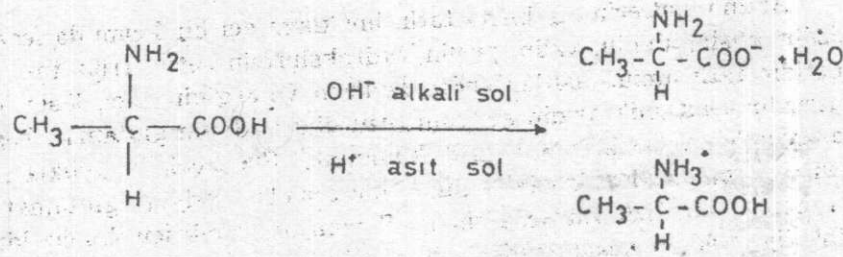
Amino asitlerin çözünürlükleri : Amino asitler genellikle suda, seyreltik asit ve bazlarda çözünürler. Etil alkolde ve diğer organik solvanlarda çözünmezler. Sadece, prolin ve hidroksprolin alkolde çözünürler. Tirozin sıcak suda soğuk suya kıyasla daha çok çözünür. Sistin ister sıcak ister soğuk olsun suda güç çözünür.

Amino Asitlerin Optik Aktiviteleri :

Glisin hariç diğer bütün amino asitlerin karbon atomları asimettir. Bu nedenle glisin dışındaki bütün diğer amino asitler optik aktivite gösterirler. Treonin, izolösin, hidrokstilizin ve hidroksprolinde ikiye asimettik karbon atomu vardır. Amino asitler asitlerle (HCl gibi) ve bazlarla (NaOH gibi) tuzlar yaparlar, yani kation ve anyonlar meydana getirirler veya ikiz iyonlar şeklinde bulunurlar. Amino asitlerin bu her iki halden birisinde bulunuşlarına göre optik çevirme dereceleri değişiklik gösterir. Bu değişiklik ortamın pH sı ile ilgilidir. Amino asitlerin çevirme dereceleri daha çok HCl çözümü yapılarak tayin edilir. Amino asitler HCl çözeltilerinde kation halinde bulunurlar ve daha büyük bir çevirme derecesi gösterirler.

Amino Asitlerin İyonlaşmaları (Amfolit yapı) :

Amino asitler amphiprotik bir yapı gösterirler yani bunlar hem asit hem de bazlar gibi etki yapmak yeteneğine sahiptirler. Amino asitler alkalik solusyonlarda asitler gibi, asit solusyonlarda ise bazlar gibi hareket ederler, birinci halde proton verirler, ikinci halde ise protonla birleşirler.



İzoelektrik nokta : Amino asitler alkalik solusyonlarda negatif, asit solusyonlarda ise pozitif yüke sahiptirler, ancak amino asit veya amino asitlerin meydana getirdikleri proteinler belirli bir pH noktasında hem pozitif hem de negatif yüke sahip olurlar bu hale ikiz iyonlar (zwitterion) hali denir. Bu sırada $-\text{COOH}$ grubunda bulunan H iyonu ayrılarak $-\text{NH}_2$ grubu ile birleşir. Sonuç olarak $-\text{COOH}$ grubu negatif değer kazanırken NH_2 grubu bir proton ilavesiyle pozitif değer kazanmış olur. Böylelikle amino asidin üzerinde aynı zamanda hem pozitif hem de negatif yüklü gruplar yer alırlar.

İzoelektrik noktada iyonlaşmış bulunan pozitif ve negatif gruplar denge halindedir. Bir elektrik akımı uygulandığında amino asit molekülleri ne pozitif ne de negatif kutba göç ederler. Halbuki amino asitler ve bunların meydana getirdikleri proteinler, alkali ortamda negatif yüklü olmaları nedeniyle pozitif kutba (anoda), asit ortamda ise pozitif yüklü olmaları nedeni ile negatif kutba (Katoda) göç ederler. Böyle elektrik yüklü kolloid taneciklerinden meydana gelen bir solusyona doğru bir akım uygulandığında taneciklerin kendi elektrik yüklerinin aksi yöndeki kutba doğru göç etmelerine electrophoresis denir.

Amino Asitlerin Erime Noktaları :

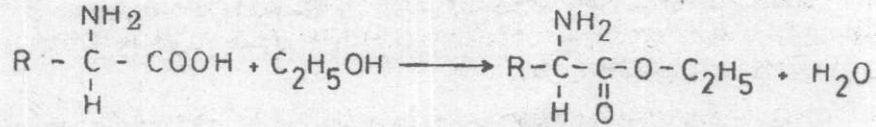
Amino asitler yüksek bir erime noktasına sahiptirler. Birçoklarının erime dereceleri 200°C in üstündedir, ancak amino asitler çoğunlukla erime noktaları civarında özelliklerini kaybettiklerinden bunların erime noktalarının kesinlikle tayini mümkün değildir.

Amino Asitlerin Tatları :

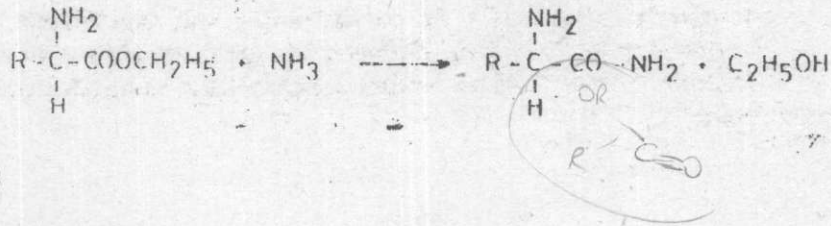
Amino asitlerin bir kısmı tatlı, bir kısmı acı bir kısmı da lezzetsizdir' glisin, alanin, valin, prolin, hidroksiprolin serin, triptofan ve histidin tatlı amino asitlerdendir. İzolösin ve arginin acı, lösin ise tatsızdır. Glutamik asidin sodyum tuzu olan sodyum glutamat, besin sanayiinde rayiha artırıcı olarak kullanılır. Suda çok kolaylıkla eriyen ve beyaz renkte kristal halinde bir toz olan sodyum glutamat'ın ete benzer bir tadı vardır. Etin rayıhasını artırmak için kullanıldığı gibi diğer doğal besin maddelerinin kokularının kuvvetlendirilmesi için de kullanılmaktadır.

AMINO ASİTLERİN BAZI KİMYASAL REAKSİYONLARI

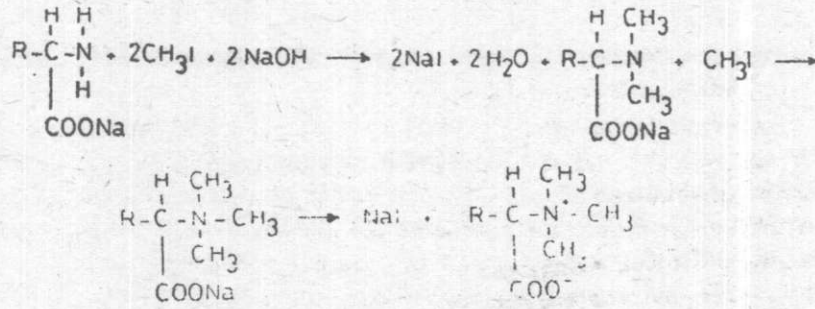
Amino asitlerin esterleşmeleri : Amino asitler susuz HCl karşısında etil ve metil alkolle esterler yaparlar. Amino asitlerin esterlerinden bunların fraksiyone bir şekilde distilasyonunda faydalanılır.



Amino asitlerin amidler teşkil etmeleri : Amino asit esterleri alkolik veya anhidröz amonyakla muamele edilirse, amino asitlerin amidleri (glutamin ve asparagin gibi) meydana gelirler.

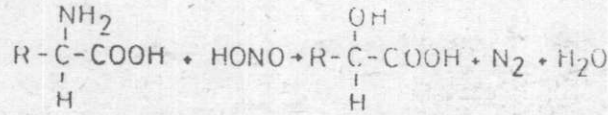


Amino asitlerin metilleşmeleri : Amino asitlerin amin grupları alkalik bir solusyon içerisinde metil iyodid veya dimetilsülfat ile muamele edilirse, kolaylıkla metilleşebilirler. Metilleşme basamakları halinde meydana gelir, sonuçta amino asidin betaini teşekkül eder.



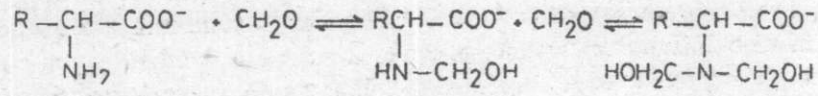
amino asidin betaini

Amino asitlerin Nitröz asitlerle reaksiyonları : Doğal olarak proteinler içinde yer alan amino asitler (Prolin ve hidroksi prolin hariç) nitröz asitlerle reaksiyona girerek azot gazının açığa çıkmasına sebep olurlar.



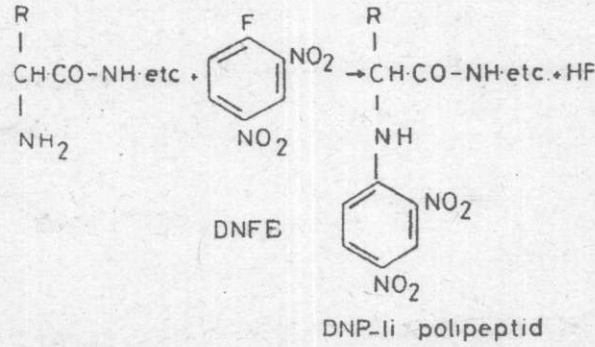
Amino asitlerin bu özelliklerinden yararlanılarak meydana getirilmiş bulunan Van Slyke metodu sayesinde laboratuvarında proteinlerin miktar tayinleri yapılır.

Amino asitlerin formaldehid reaksiyonları : (Sörensen reaksiyonu) Amino asitlerin asit karakterdeki karboksil gruplarının doğru bir şekilde titrasyonu mümkün değildir. Çünkü iyonize olan H atomları amin grupları ile birleşerek ikiz iyonlar meydana getirirler. Halbuki amino asidin nötral bir solusyonu hazırlanacak ve bu solusyon fazla miktarda nötral formaldehid ile muamele edilecek olursa, asit bir karışım meydana gelir bu sırada amino asit tam anlamı ile iyonize olduğundan bu karışımın standart bir alkali ile titre edilmesi sonucu ortamda mevcut serbest amino asidin miktarını tayin etmek mümkün olur.

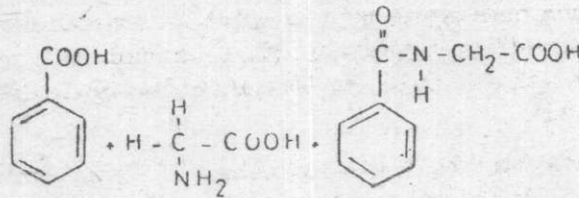


Amino asitlerin 1 - fluoro - 2, 4 - di nitrobenzen reaksiyonları :

Amino asitlerin amin grupları 1 - fluoro - 2, 4 - dinitrobenzen ile (FDNB) açık sarı renkli bir bileşik meydana getirirler. Bu reaksiyondan faydalanılarak peptid zincirlerinin son amino asidini teşkil eden serbest amin grubunu haiz amino asidin, hidroliz ve ayırt edilmesi mümkün olur.

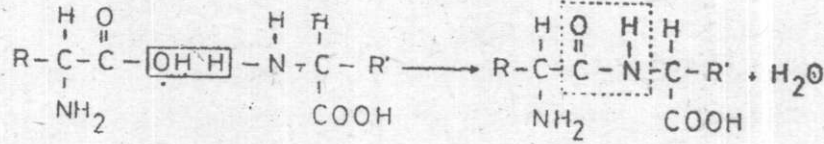


Amino asitlerin benzoik asitle asetilleşmeleri : Amino asitlerden bazıları (glisin, sistein, glutamin) detoksikasyon prosesinde yer alırlar. Bunlar yabancı maddelerle veya bunların zararlı metabolitlerinden biri ile birleşerek onu organizma için zararsız hale getirirler. Böyle maddelere konjugasyon ajanı denilir. Örneğin glisin, halkalı bir bileşik olan benzoik asitle birleşmek suretiyle hippurik asidin meydana gelmesine yol açar.



Hippurik asit idrarla dışarı atılır. Kükürlü amino asitlerden sistein, brombenzen ve asetik asitle birleşerek bromfenilmerkapturik asit'in teşekkülünü sağlamak suretiyle az da olsa detoksikasyon olayında bir rol oynar. Organizma detoksikasyonda (zararlı maddelerin elimine edilmesinde) glukuronik asit gibi başka maddelerden ve reaksiyonlardan da faydalanır.

✓ **Amino asitlerin peptid bağı yapmaları:** Bir amino asidin —COOH grubu diğer amino asidin —NH₂ grubu ile birleşmek suretiyle aralarında peptid bağı meydana getirirler. Böylece iki amino asidin birleşmesi ile bir dipeptid, üç amino asidin birleşmesiyle tripeptid ve birçok amino asitlerin birleşmeleri ile de polipeptidler meydana gelirler. Polipeptidlere peptid zincirleri de denilir. Peptid zincirleri proteinlerin primer yapısını meydana getirirler.



Amino asit

Amino asit

Peptid bağı

AMİNO ASİTLERİN RENK REAKSİYONLARI

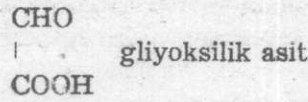
Amino asitler ve yapılarında amino asitler bulunan proteinler belirli kimyasal maddelerle renkli reaksiyonlar verirler. Bu reaksiyonlardan faydalanmak suretiyle, amino asitlerin ve proteinlerin kantitatif tayinleri yapılır.

Ksantoprotein reaksiyonu : Bu reaksiyon yapısında fenilalanin, tiroptofan gibi halkalı amino asitler bulunan proteinler için karakteristiktir. Böyle bir protein solusyonu üzerine konsantre nitrik asit ilâve olunduğunda önce beyaz bir presipitat, ısıtıldıktan sonra sarı bir renk meydana gelir. Alkali ilave edilmesi halinde sarı renk koyu portakal sarısı rengine dönüşür. Proteinlerin çoğunluğu ksantoprotein reaksiyonu verirler.

Millon reaksiyonu : Bu reaksiyon daha çok fenol ihtiva eden maddelerin verdiği bir reaksiyondur. Amino asitler içerisinde sadece

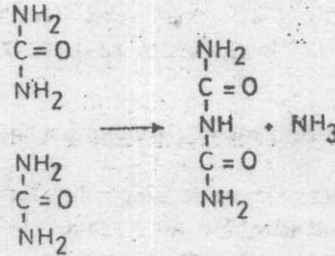
tirozin fenol ihtiva ettiğinden yapısında tirozin bulunan amino asitler cıva nitrat ve konsantre nitrik asit ile ısıtılırlarsa kırmızı bir renk meydana gelir.

Hopkins - Cole reaksiyonu : Yapısında triptofan ihtiva eden proteinler glikoksilik asitle karıştırıldıktan sonra, konsantre sülfirik asit ile tabakalaştırılacak olurlarsa her iki tabakanın temas yüzeyinde menekşe renkli bir halka meydana gelir.



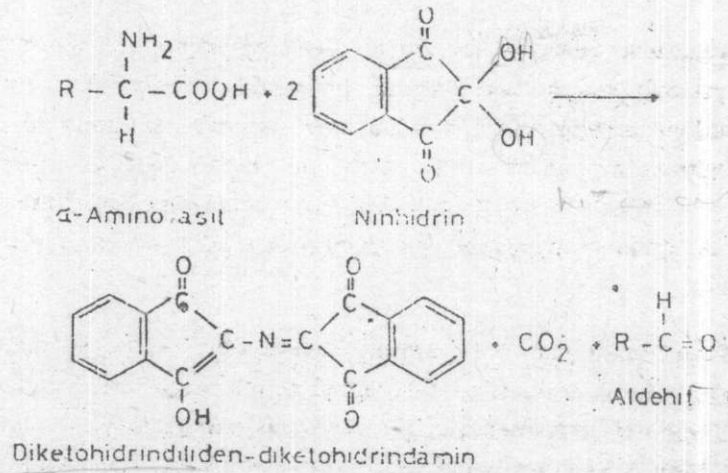
Sakaguchi reaksiyonu : Proteinlerin yapısındaki arginin'in meydana çıkarılmasında faydalanılan bir reaksiyondur. İçerisinde serbest halde veya proteine bağlı olarak arginin bulunan bir solusyon sodyum hipoklorit veya Sodyum hipobromit ve α -naftol ile muamele edilirse koyu kırmızı bir renk hasil olur. Bu reaksiyonun meydana gelmesi argininin yapısındaki guanidin grubundan ileri gelmektedir.

Biuret reaksiyonu : Peptid bağlarının, dolayısıyla proteinlerin tayini için çok sık kullanılan bir reaksiyondur. Üre ısıtılacak olursa iki mol. üre birleşerek biuret'yi meydana getirirler. Biuret'nin kuvvetli alkalik solusyonu sulu bakırsülfat solusyonu ile menekşe mavi bir renk verir. Histidin de biuret reaktifi ile renkli reaksiyon verir. Reaksiyonun meydana gelebilmesi için en az iki peptid bağına ihtiyaç vardır.



Ninhidrin reaksiyonu : Amino asitler ninhidrin ile kaynatılırsa deaminasyona uğrarlar ve mavi - menekşe bir renk meydana gelir. Bu reaksiyon gerek amino asitlerin gerek proteinlerin kalitatif ve kantitatif tayininde kullanıldığından biyokimyasal yönden önemli bir reaksiyondur.

Oksidatif deaminasyon sonucu meydana gelen keto asit sıcak etkişi ile aldehit ve CO_2 e parçalanır. Meydana gelen CO_2 in kantitatif olarak değerlendirilmesi ile mevcut amino asit miktarının tayini yapılabilir. Mavi renk açığa çıkan amonyağın bir mol redükte ninhidrin (hidrindantin) ile bir mol ninhidrinin (triketohidrindene hidrat) birleşmesi sonucu meydana gelen (Ruhemans purple) kompleksin rengidir.



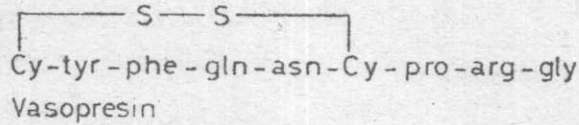
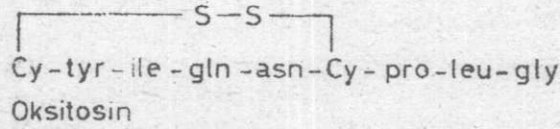
Yukarda açıklanan renk reaksiyonları dışında, amino asitler sodyum 1, 2-naftokinon-4-sulfonat ile (Folin reaksiyonu) koyu kırmızı bir renk verirler. Sistein ise alkalik ortamda, sodyum 1, 2-naftokinon-4-sulfonat ve kuvvetli redüktan bir madde olan sodyum hidroşülfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) ile kırmızı bir renk verir (Sullivan reaksiyonu). Bunların dışında amino asitlerin başka renk reaksiyonları da vardır.

PROTEİNLERİN YAPISI

Bu günkü bilgilerimiz proteinlerin başlıca dört altyapı gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Bu alt yapılar, primer, sekonder tersiyer ve kuarterner yapı diye adlandırılırlar.

Primer Yapı :

Birinci yapı : Primer yapı amino asitlerin bir araya gelerek peptid zincirleri meydana getirmeleri sonucu teşekkül eder. Primer yapıyı meydana getiren peptid zincirleri, içlerinde yer alan amino asitlerin cinsleri, sayıları ve sıralanışlarına göre değişik özellikler gösterirler. Örneğin hipofiz bezinin arka lobe hormonları olan, oksitosin ve vazopressin her ikisi de birer oktapeptid oldukları halde, peptid zincirlerinde yer alan amino asitlerden sadece bazılarının cins ve sıralarının değişik olması yüzünden biyolojik özellikleri yönünden büyük farklılıklar gösterirler.



Değişik türde proteinlerin primer yapısını meydana getiren amino asitlerin sayıları da değişik olur. Birinci yapıyı meydana getiren amino asitlerin cins, sayı ve sıralarının tayininde 2 - 4 dinitrofluorobenzen ((DNFB), (N-terminal amino asit için), Fenilizothiosiyanat metodları (Edman reaksiyonu, N-terminal amino asit ve diğer amino asitlerin sıralarının tayini için) gibi kimyasal metodlardan, Karboksipeptidaz metodu gibi enzimatik usullerden (C-terminal amino asit cinsini tayin için) faydalanılır.

Yapılan araştırmalar, yetişkin hemoglobin olan hemoglobin A'nın dört peptid zincirinden meydana geldiğini ortaya çıkarmıştır. Bu dört zincirden ikisi α ikisi de β zincirleridir. α zincirleri 141'er, β zincirleri ise 146'şar amino asitten oluşur. Buna göre bir hemoglobin molekülünde toplam olarak 574 amino asit yer alır. Sığır insülini sadece 51 amino asit ihtiva eden iki polipeptid zincirinden ibarettir. A ve B zincirleri diye adlandırılan ve 21 ve 30'ar amino asit ihtiva eden insülin zincirleri iki —S—S— bağı ile birbirlerine bağlanmışlardır. Domuz, koyun ve At gibi hayvanların insülinleri A zincirinde, 8, 9, ve 10. sırada yer alan amino asitler yönünden farklılık gösterirler.

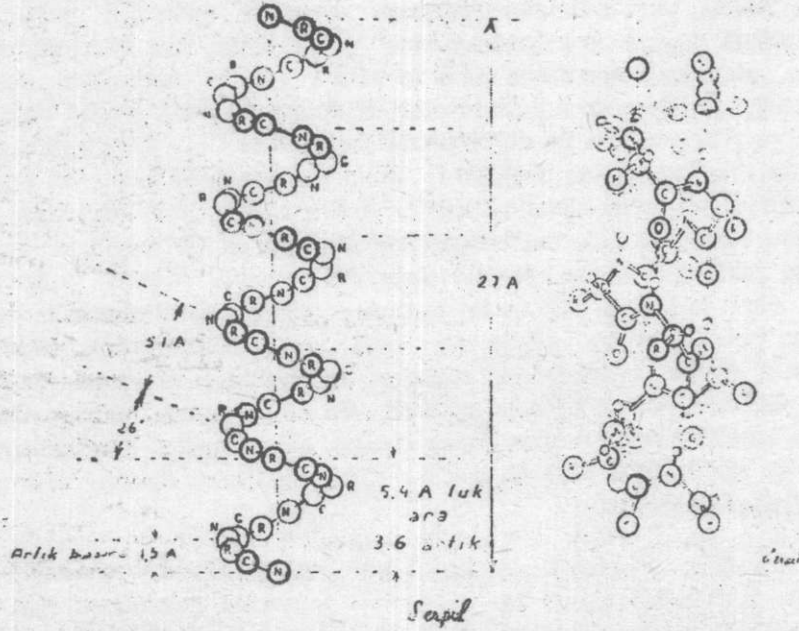
Sekonder Yapı :

İkinci yapı : Primer yapının meydana getirdiği polipeptid zincirleri değişik konfigürasyonlar gösterebilir. Bir konfigürasyonun yeterince dayanıklı olması ve belirli şeklini muhafaza etmesi hidrojen bağları ile mümkün olur. Hidrojen bağları, peptid bağlarının — NH grupları ile diğer peptid bağlarının C = O grupları arasında meydana gelen bağlardır. İkinci yapının belli başlı iki örneği vardır. Bunlardan birisi alfaheliks denen aynı peptid zincirinin bir eksen etrafında helezon bir şekilde kıvrılması ile meydana gelen yapı şekli, diğeri ise ayrı iki veya daha fazla sayıda polipeptid zincirinin hidrojen bağları ile birbirleri ile birleşmesi suretiyle meydana gelen tabaka şeklindeki beta konfigürasyonudur. Her iki yapıda da konfigürasyonun biçim ve dayanıklılığı hidrojen bağları ile sağlanır. Ancak tabaka şeklinde söz konusu olan hidrojen bağları, zincirler arası bağlar (inter chain), alfa - heliks konfigürasyonunda söz konusu olan bağlar ise zincir içi (intra chain) hidrojen bağlarından ibarettir.

Pauling ve Corey'in incelemelerine göre alfa-heliks yapısında bir amino asit helezonunun bir kıvrımının meydana gelebilmesi için 3,6 amino asit artığına ihtiyaç vardır. Beher amino asit artığı 1,5 Å° luk bir uzunluk gösterdiğinden tek bir alfa heliks kıvrımının meydana getirdiği uzunluk 5,4 Å° luk bir ölçüye eş değerdedir. Bu suretle alfa heliks zinciri yapısında yer alan amino asit sayısına göre belirli bir uzunluk göstermektedir. Alfa heliks yapısına yünde, saçlarda ve kasların miyozininde rastlıyoruz. Bunlar alfa keratin yapısı gösteren proteinlerdir. Islatıldıkları zaman belirli bir süre için uzar ve gerilmiş bir vaziyet alırlar. Islatılan kıvrıkcık saçlar bu yüzden düz bir hal alırlar, ancak kurudukça bunlar eski durumlarına dönerler. Islatmakla meydana gelen gerilme hali, alfa heliks konfigürasyonu gösteren proteinin yukarda açıklanan zincir içi (Intra chain) hidrojen bağlarının geçici olarak kopmasından ileri gelmektedir.

Beta konfigürasyonu ipek lifi gibi gerilmiş protein moleküllerinde görülmektedir. Kollajen ise özel bir yapı gösterir, kollajen molekülü üç alfa heliks zincirinin birbirleri üzerine çapraz şekilde sarılması ile meydana gelmiş ince uzun bir lifcikden ibarettir. Kollajen solüsyonu ısıtırsa, zaten zayıf olan hidrojen bağları parçalanarak zincirler birbirlerinden ayrılırlar, bu suretle jelâtin teşekkül eder.

HELİKSİN ÇAPLARI



Pauling ve Corey'nin 3,6 amino asit artışı bulunan α -heliksi (R; metil, fenil v. gibi bir kökü göstermektedir.)

Proteinlerin moleküler yapısının özellikle ikinci ve üçüncü yapılarının incelenmesinde Röntgen Işınları Difraksiyonu metodundan faydalanılır.

Tersiyer Yapı:

Üçüncü yapı: Protein molekülünün yuvarlak veya elipsoid bir şekil alabilmesi için ikinci yapıyı meydana getiren alfa veya beta konfigürasyonlarının üst üste katlanması veya yumak şeklinde sarılması gerekmektedir. Bu ise yan zincirlerin reaksiyona girmesi ile mümkün olur. Helezon yapısı veya düz tabaka yapısı dışında kalan yan zincirlere ait gruplar veya atomların, meydana getirdikleri çeşitli bağlar ve güçler protein molekülünün içerisinde pek az boşluk bırakan sıkı ve belirli bir şekil almasını sağlarlar. Üçüncü yapı, globuler veya oval bir protein molekülünde olduğu kadar, saç gibi lifsel bir yapı gösteren bir proteinde de görülebilir.

Tersiyer Yapıyı Meydana Getiren Bağlar ve Diğer Etkenler
Üçüncü yapıyı meydana getiren başlıca bağlar, başta hidrojen bağ-

ları olmak üzere, disülfid bağları, tuz bağları ve iyonik bağlardır. Bu bağların dışında Van der Waal çekim ve itim güçleri, benzer yüklü grupların karşılıklı itim güçleri de üçüncü yapının meydana gelmesinde rol oynarlar.

Hidrojen bağları : Özellikle ikinci ve üçüncü yapıların meydana gelmesinde önemli bir rol oynayan hidrojen bağları, hidrojen atomlarının oksijen atomlarının sahip oldukları elektronları paylaşma eğiliminden doğmaktadır. Genel olarak bu bağlar polipeptid zincirleri içinde ve arasında yer alan, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}$, $-\text{NH}_2$ grupları ile $-\text{COO}$, $\text{C} = \text{O}$ grupları arasında meydana gelmektedir. Kovalan ve iyonik bağlara kıyasla daha zayıf olmalarına rağmen sayılarının çokluğu bu bağlara birinci ve ikinci yapının teşekkülünde oldukça büyük bir önem kazandırmaktadır.

Kovalan bağlar : Peptid ve disülfid bağlarında olduğu gibi elektron çiftlerinin paylaşılması ile meydana gelen bu bağlar çok kuvvetli bağlar olup, çoğunlukla protein moleküllerinin yapısında peptid ve disülfid bağları şeklinde görülürler. Özellikle üçüncü yapıda, değişik zincirlerin sistein artıkları arasında bu çeşit disülfid bağları meydana gelmektedir.

Tuz bağları : Daha çok asidik ve bazik amino asitlerin (lizin, arginin-aspartik asit, glutamik asit gibi) aralarında meydana getirdikleri bağ çeşitleridir.

İyonik bağlar : Karşıt yüklü gruplar arasında meydana gelen bu bağlar genel olarak protein molekülü içerisinde yer alan pozitif yüklü amonyum grupları ile negatif yüklü karboksil grupları arasında meydana gelen bağlardır.

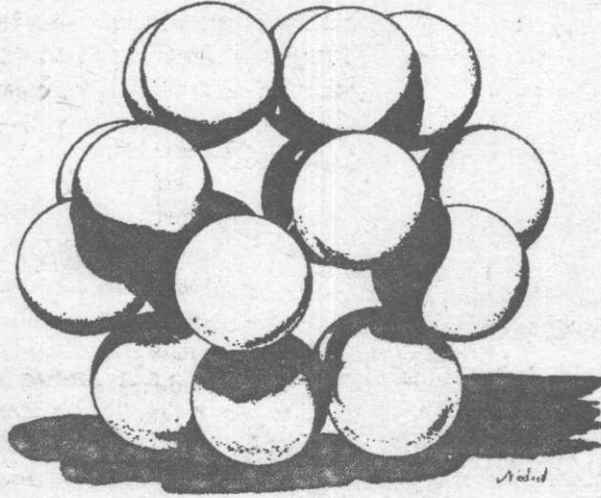
Van der Waal Çekim Gücü ve Van der Waal İtim Gücü : Protein molekülünün iç yapısında polarize olmayan yan zincirler arasında meydana gelen bu güç de, protein molekülünün üçüncü yapısının teşekkülü için katkıda bulunmaktadır. Metil ve alkol grupları gibi polarize olmayan ve ikinci yapı bağlarının dışında kalan gruplar, belirli bir uzaklıktan birbirlerini çekerler. Ancak bu gruplarda yer alan atomlar belirli bir aradan daha çok birbirlerine yaklaşamazlar. Çünkü Van der Waal'ın itici gücü diye adlandırılan karşıt bir güç bu yaklaşıma mani olur.

Elektrostatik itim gücü : Benzer yüke sahip olan bütün negatif veya pozitif yüklü gruplar belirli bir uzaklıktan birbirlerini iterler.

Bu itici gücün de protein molekülünün şekil ve dayanıklılık kazanmasından rolü vardır.

Kuarterner Yapı :

Dördüncü yapı : Bu yapı daha çok proteinin polimerizasyonunu yansıtır. Benzer özelliklere sahip alt üniteler, salkımlar, topluluklar yaparak dördüncü yapıyı meydana getirirler. Örneğin «fosforilaz-a» dört alt üniteye sahip, quarterner yapı gösteren bir protein molekülüdür. Bu çeşit yapıda alt üniteler kovalan olmayan güçler ile birleşmişlerdir. Başta hemoglobin olmak üzere, seruloplazmin, tirozinaz gibi globuler proteinler ile, bazı fibröz proteinler dördüncü yapının örneklerini teşkil ederler.



Dördüncü yapı

PROTEİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

Proteinler çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılmak istenilmiştir. Proteinlerin sınıflandırılmasında, genellikle çözünürlükleri, fiziksel özellikleri veya kimyasal özellikleri göz önünde bulundurulmuştur. Bugün için proteinleri sadece kimyasal yapılarına göre bir sınıflandırmaya tabi tutmak maalesef mümkün değildir. Çünkü proteinlerin bu şekilde bir sınıflandırmasını yapabilmek için kimyasal yapılarının ayrıntıları hakkında yeterli bilgiye sahip bulunulmamak-

tadır. Proteinleri biyofonksiyonlarına göre ayrı bir sınıflandırmaya tabi tutmak da mümkündür. Bu taktirde proteinler, enzim proteinleri, yapısal proteinler, kontraksiyon yapan proteinler, transportasyon yapan proteinler, immun proteinler, hormonal proteinler ve genetik proteinler gibi fonksiyonel sınıflara ayrılabilirler. Ancak bugün için proteinlerin sınıflandırılmasında en çok kullanılan sistem, proteinleri, «basit proteinler» «bileşik proteinler» veya «konjuge proteinler» «derive proteinler» diye üç büyük gruba ayıran sistemdir.

Proteinlerin sınıflandırılması

I — Basit proteinler	II — Konjuge Proteinler	III — Derive proteinler
A — Albuminler	A — Nükleoproteinler	A — Denatüre ve koagüe proteinler.
B — Globulinler	B — Fosfoproteinler	B — Proteozlar, peptonlar, polipeptidler, peptidler.
C — Glutelinler	C — Mükoproteinler (mükoidler)	
D — Prolaminler	D — Lipoproteinler	
E — Skleroproteinler (Albuminoidler)	E — Kromoproteinler	
F — Histonlar	F — Metalloproteinler	
G — Protaminler		

Basit Proteinler :

Albuminler : Hayvansal ve bitkisel organizmalarda yaygın halde bulunan albuminler, saf suda ve seyreltik tuz solusyonlarında erirler. Isı ile koagüle olurlar. Molekül ağırlıkları globulinlere kıyasla daha düşüktür. Doymuş tuz solusyonları ile (amonyum sülfat gibi) presipite olurlar. Elektrophoresede prealbuminden sonra globulinlerden önde göç ederler. İnsan serumunda bulunan albumine, serum albumin, yumurtada bulunan albumin ovalbumin, kasda bulunana miyojen, sütte bulunan albumine laktalbumin denir. Bitkilerde bulunan albuminlerden, buğdayda bulunana löykozin, bezelyede bulunana legümelin denilir.

Globulinler : Saf suda çözünmezler, seyreltik nötral tuz solusyonlarında çözünürler. Kuvvetli asitlerin kuvvetli bazlarla yaptıkları solusyonlarda da çözünürler. Yarı doymuş amonyum sülfat solusyonu bunların presipitasyonu için yeterlidir. Sıcakta koagüle olurlar. Bitki-

sel ve hayvansal dokularda yaygın halde bulunurlar. Yumurtada ovoglobulin, kan serumunda serum globulin ve diğer fraksiyonları halinde bulunur. Bitkilerden de legümlerde bulunan legümin, kenevirde bulunan edestin tipik globulin örneklerini teşkil ederler.

Glutelinler : Çok sulu asit ve alkalilerde çözünürler. Bitkisel proteinlerdir. Nötral eritkenlerde çözünmezler. Buğdaydaki glutenin, piringdeki orizenin glutelinler sınıfına dahil proteinlerdir.

Prolaminler : Bunlar % 70-80 alkol solusyonlarında çözünen bitkisel proteinlerdir. Suda, alkol absolüde ve nötral solvanlarda çözünmezler. Bol miktarda prolin ve fakat çok az lizin ihtiva ederler. Genellikle bitkilerin tohumlarında bulunurlar. Mısırdaki bulunan zein, buğdayda bulunan gliadin, arpada bulunan hordein prolaminlerdendirler.

Skleroproteinler : Bu sınıfa dahil proteinlere albuminoidler de denilmektedir. Bunlar proteinler arasında en az çözünenlerdir. Genel olarak, suda, tuz solusyonlarında, sulu asit ve alkalilerde alkolde erimezler. Tamamen hayvansal proteinlerdir çoğunlukla lifsel şekilde bulunurlar. Albuminoidler başlıca üç sınıfa ayrılırlar. Bunlar, keratin, elastin ve kollajenlerdir. Sağ tırnak ve boynuz gibi dokular keratin ihtiva ederler. Ligamentler ve esnek dokularda elastin, kartilaj dokusu, kemikler ve tendonlarda kollajen vardır. Kollajen kolaylıkla jelatine dönüşür, sindirimi kolay olan jelatin nutrisyonda değişik amaçlar için kullanılır. Organizmada mevcut proteinlerin yarısından fazlası kollejen halindedir.

Histonlar : Suda sulu asit ve alkalilerde kolaylıkla çözünebilen bazik tabiatlı proteinlerdir. Isıtmakla kolay kolay pıhtılaşmazlar. Sulu amonyakla presipite olurlar. Histonlar nükleoproteinlerin yapısında hemoglobin ve timusda bulunurlar.

Bazılarınca ayrı bir grup olarak sınıflandırılan globinler, birçok yazarlar tarafından histonlar sınıfına giren proteinlerden sayılırlar.

Protaminler : Kuvvetli şekilde bazik proteinlerdir. Isı ile pıhtılaşmazlar. Suda seyreltik asit ve alkalilerde çözünürler. Histonlara benzer iseler de farklı olarak amonyum hidroksidde çözünürler. Proteinlerin en kısa zincirli olanıdır. Bazı balıkların (som balığı, ringa balığı gibi) spermalarında bulunurlar.

Konjuge Proteinler (Bileşik Proteinler) :

Nükleoproteinler : Nükleoproteinler protaminler ve histonlar gibi bazik proteinlerin, nükleik asitle yaptıkları birleşiklerdir. Organiz-

mada çok önemli rolleri bulunan bu protein türünün özellik ve fonksiyonları ayrı bir bölümde incelenecektir.

Fosfoproteinler : Fosforik asit ve protein bileşikleridir. Fosforik asit bu türden proteinlerde bulunan serin ve treonin gibi hidroksil grupları ihtiva eden amino asitlerin hidroksil gruplarına bağlanmaktadır. Sütte bulunan kazein, yumurta sarısında bulunan vitellin fosfoproteinlerdendir.

Mükoproteinler (Mükoidler) : Bu tür proteinlere karbohidrat ihtiva etmeleri dolayısıyla glikoproteinler de denilmektedir. Bazı yazarlar glikoprotein deyimini sadece az miktarda karbohidrat ihtiva eden proteinler için kullanıyorlar, mükoprotein terimi ise daha fazla (%10-20 oranında) şeker ihtiva eden proteinler için kullanılmaktadır. Serum albumin, ovalbumin, serum globulin gibi proteinler için ise glikoprotein deyimini kullanılmaktadır. Bunlar % 4 den daha az karbohidrat ihtiva eden proteinlerdir. Kondroitin sülfat A, B, C hiyaluronik asit, heparin gibi mükopolisakkaridler, bazı bezlerin ve mükozaların salgılarında bulunan müsinler, gonadotropik hormonlar, plazmada bulunan seruloplazmin, transferrin gibi proteinler gerçek mükoproteinlerden sayılırlar. Mükoproteinlerin birçoğu kaypak olup fizyolojik bir yağlama maddesi olarak görev yaparlar α_1 -asit glikoprotein veya orosomükoid de denen plazma proteini bütün proteinler içerisinde en yüksek oranda (% 37) karbohidrat ihtiva eden proteindir. Aslında bir çok proteinler karbohidrat ihtiva ettiklerinden karbohidratlı proteinlerin yeterli bir sınıflandırmasını yapma mümkün olamamaktadır.

Lipoproteinler : Lipoproteinler, proteinlerin lipidlerle yaptıkları bileşiklerdir. Proteinler, yağ asitleri, trigliseridler, kolesterol, lezitin, sefalin gibi lipidler sınıfına giren maddelerle kolaylıkla bileşikler yapabilirler. Normal insan serumu % 0.5 - 0.7 lipid ihtiva eder. Yağlı yemeklerin yenilmesinden sonra kan serumunda görülen bulanıklık şilcmikron denen yağ taneciklerinin bulunmasından ileri gelmektedir. Yağların proteinlerle bağlanması kan serumuna normal berraklığını kazandırır. Kan serumundaki lipoproteinler elektroforezde α ve β globulinlerle birlikte göç etmelerine göre, α ve β -lipoproteinler diye iki sınıfa ayrılırlar. Hücre zarında yumurta sarısında kanda, sütte yaygın halde lipoproteinler bulunur. Fazla miktarda lipid ihtiva ettiklerinden lipoproteinlerin, özellikle β -lipoproteinlerin dansiteleri diğer proteinlere kıyasla çok düşüktür. β -lipoproteinler ultrasantrfüj-

de santrifüjün ekssesine doğru hareket ederler. Bunlar negatif bir sedimantasyon konstantı gösterirler. Lipoproteinlerin bu negatif değerleri (S_f) «Svedberg flotation rate» denen yüzde değerleri ile ifade edilir. Svedberg flotasyon değerlerine göre lipoproteinler, yüksek dansiteli lipoproteinler, düşük dansiteli lipoproteinler ve çok düşük dansiteli lipoproteinler diye üç genel sınıfa ayrılabilirler. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin dansiteleri 1.063-1.21 arasında, düşük dansiteli lipoproteinlerinki 1.019-1.063, çok düşük dansiteli olanlarınki ise 1.006-1.019 arasında değişmektedir. Bir lipoproteinin dansitesi 1.063 ise O proteinin S_f değeri sıfıra eşittir. Dansite 1.050 ye düştüğü zaman S_f değeri 2 ye yükselmektedir. Dansite 0.99 olduğunda S_f değeri 17 ve 0.96 olduğunda $S_f = 40$ olmaktadır.

Kromoproteinler : Gerek kan serumu albumini gerek diğer kan proteinleri çeşitli pigmentlerle renkli bileşikler yaparlar. Birçokları oldukça stabil maddelerdir. Bunlara kromoproteinler denilir. Bunlar arasında bilirubinin, safra pigmentlerinin (choleglobulin), hem'in (Hemoglobin), klorofil'in (chloroplastin), sitokromların, flavoproteinlerin, melaninlerin adlarını açıklamak mümkündür.

Metalloproteinler : Bunlar Prostetik grup olarak demir, bakır, mangan çinko gibi ağır metalleri ihtiva eden proteinlerdir. Bu çeşit bileşiklerin çoğunda metal proteinle gevşek bir şekilde bağlanmıştır. Seyreltik mineral asitlerle kolayca proteinden ayrılabilir. Demir ihtiva eden metalloprotein için ferritin güzel bir örnek teşkil etmektedir. Ferrik şekilde demir ihtiva eden ferritindeki demir oranı % 20 kadardır. Ferritin hayvansal organizmada demirin depo edilme şeklidir. Karaciğer ve dalakta fazla miktarda bulunur. Hemosiderin, transferrin veya siderofilin de (β_1 globulin % 0.13 kadar demir ihtiva eder) demir protein kompleksleridir.

Seruloplazmin bakır ihtiva eden bir protein bileşiğidir, kan serumunda bulunur. % 0.34 kadar bakır ihtiva eder α -globulinlerle bileşikler yapar, mavi renklidir. Hemosiyanin de bakır ihtiva eden bir proteindir, bazı kabuklu deniz hayvanları ve artropodların solunumları ile ilgili bir protein çeşididir. Bakır ihtiva eden diğer proteinler arasında karaciğerden elde edilen, hepatoküprein, beyinden elde edilen serebroküprein, alyuvarlardan elde edilen eritroküprein vardır. Bazı enzimler de bakır ihtiva ederler, tirozinaz, askorbik asit oksidaz, laktoz bu çeşit bakır ihtiva eden enzimlerdendir.

Ksantin oksidaz, Mn^{++} , karbonik anhidraz ve metallothionein çinko ihtiva eden enzimler, yani proteinlerdir.

Türev Proteinler :

Türev proteinler, proteinlerin intramoleküler değişikliği veya hidrolizleri sonucu meydana gelen farklı fiziko-kimyasal özellikler gösteren proteinler veya bunların parçalanma ürünleridir. Denatüre ve koagüle proteinler türev proteinler sınıfına girerler. Bunun dışında proteinlerin hidrolizleri ile meydana gelen büyük ünitelerden ibaret proteozlar veya albumozlar daha küçük üniteler halinde bulunan peptonlar ve nihayet peptid ve polipeptidler de türev proteinler olarak adlandırılırlar. Bunlar genellikle ısı ile pıhtılaşmazlar. Proteozlar doymuş amonyum sülfat veya doymuş çinko sülfat solusyonları ile presipite edilebilirler. Peptonlar da proteozlara benzerler ancak bunlar tannik asit ile presipite edilebilirler.

PROTEİNLERİN BAZI FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Proteinler genel olarak tatsız ve kokusuz maddelerdir. Ancak proteinlerin parçalanma ürünleri olan, peptonlar, peptidler ve amino asitlerin tadları acıdır. Proteinler kuru halde ısıtıldıkları zaman kahverengi siyahımsı bir renk alır ve yanmış kıl kokusu verirler.

Proteinlerin Presipitasyonu :

Proteinler belirli asitler, ağır metaller ve spesifik antikorlarla presipite olurlar.

Asitlerle presipitasyon : Proteinler (+) yüklü oldukları, yani izoelektrik noktalarına kıyasla daha asit bir ortam içerisinde bulundukları zaman bu pozitif yükleri dolayısıyla asitlerin negatif iyonları ile birleşerek tuzlar teşkil ederler. Bu protein tuzları çözünür olmadıklarından solusyon içindeki proteinlerin presipite edilerek ayır edilmeleri mümkün olur. Negatif iyon ihtiva eden ve proteinlerin presipitasyonunu sağlayan başlıca asitler, triklorasetik asit, pikrik asit, sülfosalisilik asit, fosfotungstik asit, fosfomolibdik asit gibi asitlerdir. Bu asitlerden kan ve idrar gibi solusyonların içerisindeki proteinlerin nicelik ve nitelik yönünden tayinlerinde veya proteinsiz bir filtratın elde edilmesinde faydalıdır. Asitler proteinin NH_2 grubu ile reaksiyona girerler.

Ağır metallerle presipitasyon : Proteinler kendi izoelektrik noktalarına kıyasla daha alkalik olan bir ortamda negatif yüklü olarak bulunurlar. Böyle alkali bir protein solusyonu üzerine pozitif yüklü ağır metal solusyonları ilave edilecek olursa metal proteinattan ibaret bir presipitat meydana gelir. Protein solusyonlarının presipitasyonunda faydalanılan başlıca metal tuzları civa, çinko, demir, kurşun, kadmiyum gümüş gibi pozitif yüklü ağır metallerin tuzlarıdır. Metaller proteinin karboksil grupları ile birleşirler. Proteinlerin bu özelliğinden tıpta ağır metallerle zehirlenmelerde bu maddelerin presipite edilerek vücuttan uzaklaştırılması için bir antidot olarak faydalanılır.

Antikorlarla presipitasyon : Proteinler çok spesifik maddeler olduklarından, antijen etkisine sahiptirler, yani bunlar yabancı bir organizmaya sindirim yolundan başka bir yolla verildiklerinde, bu organizmada antikorların teşekkülüne sebep olurlar. Her protein kendi türüne karşı teşekkül etmiş bulunan spesifik antikor ile presipite olur.

Proteinlerin Denaturasyon ve Koagülasyonu :

Genel olarak proteinlerin sulu solusyonları izoelektrik noktaları civarında ısıtılırsa (jelatin gibi bazı proteinler hariç) solusyon içerisindeki proteinler koagüle olurlar. Koagüle olmuş bir protein eski biyolojik özelliklerini kaybeder. Proteinler izoelektrik noktalarında veya civarında en düşük ısıda koagüle olabilir. Halbuki yüksek ısı uygulamak suretiyle proteinleri daha değişik pH derecelerinde de koagüle etmek mümkündür. Ancak susuz ortamda ısıtılan proteinler koagüle olmazlar, bunlar çözünürlüklerini muhafaza ederler. Koagüle olmuş bir protein molekülü eski halini kaybeder. İkinci üçüncü ve dördüncü yapının meydana gelmesini sağlayan bazı bağlar koparlar. Ortaya yeni serbest —SH ve OH (fenolik) grupları çıkarlar, katlanmalar ve sarılmalar çözülür. Fakat peptid bağları yerindedir. Koagülasyondan önceki safhaya denaturasyon safhası denir. Ancak denatüre protein etkenin şiddetine göre hafif veya ileri derecede denatüre olabilir. Bu takdirde protein eski izoelektrik noktasına kıyasla biraz daha yüksek bir izoelektrik noktasına sahip olur. Denatüre protein daha az çözünür bir hal alır. Bazı durumlarda ve denaturasyonun hafif olması halinde denaturasyon reversibil olabilir. Örneğin bir asid solusyon içerisinde denature edilen hemoglobin molekülü, daha sonra hafif asit veya alkali bir solusyon içerisinde kısa bir süre bırakılacak

olursa böyle bir protein solüsyonundaki moleküllerin büyük kısmı ya-
niden eski özelliklerini kazanırlar, bunlar artık denatüre proteinler gi-
bi nötral solüsyonlarda presipite olmazlar.

Denatüre proteinler tripsin tarafından daha kolaylıkla sindiri-
lirler, hemoglobin normal olarak tripsin tarafından sindirilemediği
halde denatüre hemoglobinin kolaylıkla sindirilebilir.

Isıtma dışında, Röntgen ışınları ultraviyole ışınları, infrared
ışınlar ve kuvvetle çalkalama gibi fiziksel etkenler, kuvvetli üre çö-
zeltisi, asitler ve alkaliler, aseton ve alkol gibi kimyasal maddeler pro-
teinlerin denaturasyonuna sebep olabilir. Yaşlıların göz merceğ-
lerinde görülen bulanıklığın (Katarakt) ışınların etkisi ile merceğin
yapısında bulunan globulinlerin denatüre olmasından ileri geldiği
kabul olunmaktadır. Buna benzer bir hal, cam etya vaparında ça-
lışan kimselerin gözlerinde görüldüğü bunun sıcak camdan yayılan
infrared ışınlardan ileri geldiği zannedilmektedir.

Proteinlerin İzoelektrik Noktaları :

Amino asitler konusunda açıklandığı gibi proteinlerin de belirli
izoelektrik noktaları vardır. Çünkü proteinler yapılarında yer alan
bazik ve asidik amino asitler dolayısıyla serbest $-NH_2$ ve $-COOH$
gruplarına sahiptirler. Bu yüzden proteinin daha karışık yapılı bir
amino asit gibi düşünmek mümkündür, çünkü proteinler izoelektrik
noktaları yönünden tıpkı amino asitler gibi hareket ederler.

Bazı Proteinlerin izoelektrik noktaları

Protein	İzoelektrik noktası
Serum albumin	4,7
Oreosmükoid	2,7
Gamma globulin	6,3 - 7,3
Fibrinojen	5,8
Hemoglobin	6,7
İnsülin	5,3
Myoglobin	7,0
Protrombin	4,2

İzoelektrik nokta aynı gruba dahil proteinlerin değişik tipleri için de
değişiklikler gösterebilir.

Protein Solusyonlarının Vizkozitesi :

Bazı protein solusyonları yüksek bir vizkozite gösterirler, bazıları ise daha az vizkozdur. Protein solusyonlarının vizkozitesi protein moleküllerinin biçim ve konsantrasyonuna tabidir. Uzun protein moleküllerinin solusyonları (jelatin gibi) daha çok vizkoz, kısa boylu protein moleküllerinin solusyonları (kan proteinleri gibi) ise daha az vizkozdur. Protein solusyonlarının vizkositelerinin tayininde çoğunlukla Oswald Viskometresinden faydalanılır. Relatif vizkozite protein solusyonunun vizkozitesinin suyun vizkozitesine kıyaslanması ile elde edilir.

Proteinlerin Refraktivitesi :

Bir protein solusyonunun refraksiyon indisini tayin ederek o protein solusyonunun içerisindeki protein miktarını saptamak mümkündür. % 1 oranında protein ihtiva eden bir solusyonun refraktif indisi ile saf suyun refraksiyon indisi arasındaki fark o proteinin özgül kırılma katgısını gösterir. Örneğin sığır kanı albumininin özgül kırılma katgısı 0,001901, insan kan albumininin ki 0,001887, İnsan gamma globulininki ise 0.001875 tir.

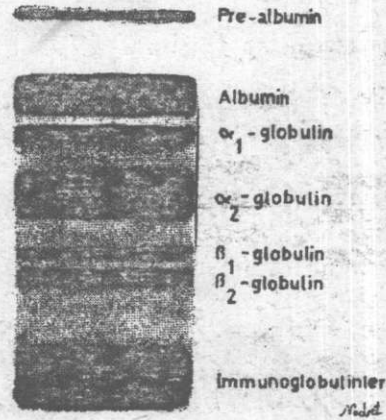
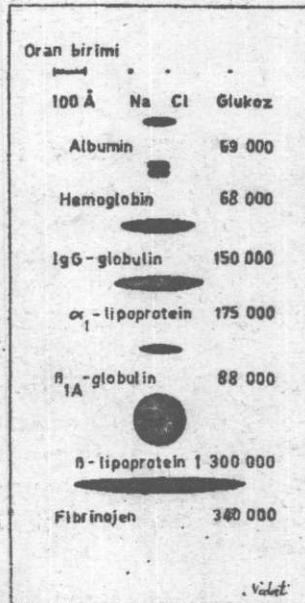
Proteinlerin Molekül Ağırlıkları :

Proteinler çok yüksek molekül ağırlığı olan maddelerdir. Proteinlerin molekül ağırlıkları birkaçbin ile milyonlar arasında değişebilir. Böyle büyük moleküllerin, dolayısıyla proteinlerin molekül ağırlıklarının kullanıla gelmekte olan kimyasal metodlarla tayini mümkün değildir. Bunun için daha çok fiziksel metodlardan faydalanılmaktadır. Ancak yapısında demir, bakır veya çinko gibi fonksiyonel elementler bulunan proteinlerde bu elementlerin molekül içerisindeki ağırlık orantılarından faydalanılmak suretiyle o proteinin molekül ağırlığını tayin etmek mümkün olabilir. Örneğin bu usulden yararlanarak demirin hemoglobin molekülü içerisindeki oranı ve atom ağırlığını göz önünde bulundurmak suretiyle ve hemoglobinin 4 alt üniteden meydana geldiği de düşünülerek hemoglobinin molekül ağırlığını tayin etmek mümkün olabilir.

Modern kimyada proteinlerin molekül ağırlıklarının tayini için çeşitli fiziksel metodlardan yararlanılır.

Ultrasantrifüj metodu : Proteinler kolloidal moleküllerden ibaret olduklarından ve moleküler hacimleri çok büyük olduğundan ko-

lay kolay çökmezler, fakat çok süratli bir şekilde santrifüj edildikleri zaman (dakikada 60-30.000 veya daha fazla) gravitelerinin artması dolayısıyla, molekül büyüklüklerine tabi olarak değişik bir hızla merkezden çevreye doğru sıralanırlar. Proteinlerin ultrasantrifüjdeki bu sedimentasyonlarından onların hem molekül ağırlıklarının hem de cinslerinin tayininde faydalanılır. Moleküllerin santrifüj gücünün etkisi altında, çökmelerinde üç önemli faktör rol oynar. Bunlardan birincisi, molekül üzerine uygulanan santrifüj gücünün büyüklüğü; ikincisi molekülün büyüklüğü, biçimi ve dansitesi; üçüncüsü ise partiküllerin içinde bulunduğu solvanın dansite ve viskozitesidir. Proteinler genel olarak ultrasantrifüjde solusyonun içindeki solut ile saf solvan arasında keskin bir sınır gösterirler. Lipoproteinler gibi ihtiva ettikleri lipidleri dolayısıyla çok hafif ve büyük olan molekül ise ultrasantrifüj sırasında çevre yerine santrifüjün merkezine doğru hareket ederler, ancak bunun için lipoproteinlerin içinde bulunduğu plazmanın dansitesinin uygun bir düzeye ayarlanması gerekmektedir. Bu olaya sedimentasyon yerine flotasyon, sıvı üzerinde yüzde) denilir. Lipoproteinlerin ultrasantrifüj değerleri flotasyon değerleri ile ifade edilir.



Yandaki şekil, molekül büyüklüklerine göre proteinleri, yukarıdaki şekil kan proteinlerinin selüloz asetat elektroforezini göstermektedir.

Işık dağılımı metodu : (Light Scattering method) Dispersion halindeki kolloid (protein) taneciklerinin ortalama molekül ağır-

lıkları, ışığı dağıtma yetenekleri ile orantılıdır. Bu orantıyı deneysel olarak saptamak ve buna göre proteinlerin molekül ağırlıklarını bulmak mümkündür. Bu metod sayesinde hem moleküllerin büyüklüklerini hem de biçimlerini tayin imkânı vardır. (Tindall fenomeni)

Ozmotik basınç yolu ile molekül ağırlığının tayini : Bilindiği gibi, bir zar aracılığı ile birbirinden ayrılmış bir solusyonla, saf bir solvan arasında, solvandan solusyon tarafına doğru bir solvan akımı olur. Bir süre sonra solusyon tarafında meydana gelen basınç artık solvanın solusyon yönüne geçişine karşı koyar, solusyon içinde meydana gelen bu basınç «ozmotik basınç» denilir. Ozmotik basınç, solusyon içerisindeki solut taneciklerinin sayısı ile doğru orantılıdır. Eğer bir protein solusyonu içerisindeki solutun, total ağırlık olarak miktarı biliniyorsa, bu solusyonun meydana getirdiği ozmotik basınçdan, solusyon içerisindeki taneciklerin molekül büyüklüklerinin hesap edilmesi mümkündür.

Jel filtrasyonu yoluyla molekül ağırlığı tayini : Dekstran jel taneciklerinden yapılmış bir kolondan geçirmek suretiyle, kabaca, protein moleküllerini belirli büyüklükde delikleri bulunan bir elekden eler gibi iriliklerine göre bir ayırıma tabi tutmak mümkündür. Yapısal olarak meydana getirilmiş bulunan dekstran jel tanecikleri KCl eriyiğinde şişmeye terk edilerek bir kolona doldurulurlarsa içlerinde, kullanılan taneciklerin büyüklüklerine göre kanalcıklar bulunan bir sistem meydana getirirler. Meydana gelen bu kanalcıklar belirli büyüklükteki molekülleri geçirir diğerlerine geçme imkânı tanımazlar. Kanalcıklardan geçen moleküller ise küçüklüklerine göre daha uzun yollar takip ederek kolonun alt ucundan, kullanılan tampon solusyonu tarafından sürüklenerek dışarı atılırlar. Moleküller büyüklükleri oranında daha büyük kanallar takip ederek elüe olurlar. Buna göre bir jel yatağının eleme sınırları içinde bulunan kolloid (protein) tanecikleri büyüklükleri ile doğru orantılı bir hızla kolondan dışarı atılırlar. Belirli büyüklükteki protein molekülleri ile kalibre edilmiş bir jel kolonundan (Sephadex dekstran jeli) faydalanmak suretiyle Molekül büyüklükleri bilinmeyen proteinlerin, moleküllerinin büyüklüklerini tayin etmek mümkün olur.

Bunun dışında proteinlerin molekül ağırlıklarının tayininde röntgen difraksiyon metodu, diffüzyon metodu gibi metotlardan da faydalanılmaktadır.

Bazı proteinlerin molekül ağırlıkları

Protein (hayvansal)	Mol. Ağır.	Protein (hayvansal)	Mol. Ağır.
İnsülin (monomer)	6.000	Hemoglobin	68.000
Sitokrom c	13.000	Difteri toksini	74.000
Ribonükleaz	13.000	İmmunoglobulinler	
Lizozim (piliç)	17.200	(gamma globulin)	180.000
Myoglobin	17.500	Ureaz	480.000
Şimotripsinojen	23.200	Fibrinojen	330.000
Pepsin	35.000	Bitkisel proteinler	
Ovalbumin	44.000	Gliadin	27.000
Serum albumin (insan)	69.000	Zein	40.000
Serum albumin (at)	70.000	Ekselsin	295.000
		Edestin	310.000

Muhakkakkı proteinlerin molekül ağırlıklarının tayininde kesin sonuç alınacak yegâne usul, bir protein molekülünün amino asit sayı ve cinsinin tayini ile, molekül ağırlığının hesap edilmesine dayanan usuldür. Ancak molekül ağırlıkları büyük pek çok proteinin ihtiva ettiği amino asitlerin cins ve miktar tayini yapılamamış olduğundan bunların molekül ağırlıklarının kesinlikle tayini mümkün olamamaktadır. Değişik metodlarla yapılan molekül ağırlık tayinlerinde birçok proteinler için farklı sonuçlar alınmaktadır.

BAZI ÖNEMLİ PROTEİN TÜRLERİ

Plazma Proteinleri :

Uygun bir antikoagulan madde karıştırılarak santrifüj edilirse kan, dibe çöken şekilli elemanlar ve üstte kalan sarı renkli sıvı kısımdan ibaret iki tabakaya ayrılır. Kanın bu şekilde ayrılan sıvı kısmına «kan plazması» denilir. Bir solusyon olarak kan plazmasının içerisinde % 10 oranında solut'lar mevcuttur. Bunun % 7-8 kadarı plazma proteinlerinden ibarettir. % 0.9 kadarı inorganik tuzlardan, geri kalan kısmı ise proteinler dışındaki diğer organik bileşiklerden (amino asitler, şekerler, yağlar, lipidler vb.) meydana gelir.

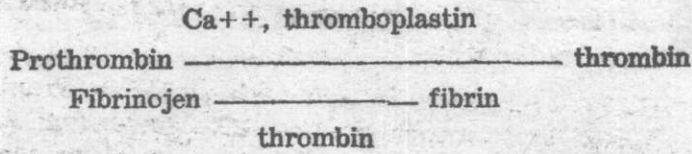
Kan Plazması içerisinde bulunan ve kanın pıhtılaşmasında önemli bir rolü olan fibrinojen plazmadan ayrıldığı takdirde geriye

kalan ve diğer kan proteinlerini ihtiva eden sarı - yeşil berrak sıvıya «serum» denilir. Plazma içerisinde bulunan fibronojen kanın pıhtılaşmasında başlıca etkindir. Basit olarak açıklanmak istenirse fibrinojenin fibrin haline geçmesi ile kan pıhtılaşmış olur. Ancak bu olayın meydana gelişi bu derece basit değildir. Bunun için bir takım kimyasal reaksiyonların meydana gelmesi ve diğer bazı faktörlerin katkısına ihtiyaç vardır.

Kanın Pıhtılaşması :

Normal şekilde damarlar içerisinde dolaşan kan pıhtılaşmaz, kanın pıhtılaşması aslında bir korunma mekanizmasıdır. Kan, kesiklerden, yaralardan damar dışına sızmasını önlemek için pıhtılaşır. Bazan da damarların iç yüzeylerinin zedelenmesi kanın damar içinde pıhtılaşmasına yol açabilir.

Esas itibarıyla, kanın pıhtılaşması iki değişik reaksiyonlar zincirinin meydana gelmesi ile mümkün olur. Bunlardan birincisi, protrombinin, tromboplastin ve Ca^{++} un etkisi ile trombine dönüşmesinde rol oynayan faktörlerle ilgili reaksiyonlar, ikincisi de trombinin etkisi sonucu çözünür haldeki fibrinojenin çözünmez haldeki fibrin şekline dönüşmesi ile ilgili reaksiyonlardır. Bir tüp içerisinde alınan kan, 5-8 dakika içerisinde pıhtılaşır. Kanın pıhtılaşmasını aşağıda görüldüğü gibi çok basit bir tarzda şematize etmek mümkündür.



Ancak pıhtılaşma sırasında oldukça karışık bir çok reaksiyonlar meydana gelir. Ayrıca normal bir pıhtılaşma için diğer bazı yardımcı faktörlere de ihtiyaç vardır. Kanın pıhtılaşmasında rolü bulunan ve genel olarak kabul edilen faktörlerin sayısı 12 tanedir. Bunların bir kısmı değişik adlarla isimlendirilirler. Bu faktörler arasında faktör I diye adlandırılan, doğrudan doğruya fibrinojenin kendisidir. Pretrombin, faktör II yi tromboplastin faktör III ü meydana getirmektedir.

Kan Pıhtılaşması İle İlgili Faktörler

Faktörler	Adları ve sinonimleri
I	Fibrinojen
II	Protrombin
III	Tromboplastin
IV	Kalsiyum
V	Labil faktör, Proakselerin, Ac globulin
VII	Stabil faktör. Prokonvertin, Serum protrombin konversiyon Akseleratörü (SPKA)
VIII	Antihemofilik globulin, (AHG) veya Antihemofilik faktör (AHF) (AHF — A)
IX	Plazma tromboplastin komponent (PTK) Kristmas Faktör (AHF — B)
X	Prower - Stuart faktör
XI	Plazma tromboplastin antesedent (PTA), (AHF — C)
XII	Hageman Faktör, Kontakt faktör
XIII	Fibrini - stabilize eden faktör (FSF), Fibrinaz

Yukarda açıklanan pıhtılaşma faktörlerinden fibrinojen dışında kalan bütün faktörler, protrombinin, trombine dönüşünde rol alan faktörlerdir. Protrombin gerçekte trombin diye adlandırılan enzimin inaktif şeklidir. Protrombin takriben 65.000 molekül ağırlığında olup, α_2 fraksiyonuna dahildir. Yeterli K vitamini bulunduğu sürece karaciğer tarafından kolaylıkla imal edilir. Yüz mililitre kanda 10-15 mg kadar protrombin bulunur.

Tromboplastin : Pıhtılaşmada rolü bulunan diğer önemli bir faktördür. Önceleri protrombinin trombine dönüşünde etkili olan ve dokularda bulunan sadece tek bir maddenin mevcut olduğu sanılıyor ve buna tromboplastin deniliyordu, sonradan yapılan araştırmalar adı açıklanan ve trombinin meydana gelmesinde rolü bulunan diğer faktörlerin de varlığını ortaya koymuştur. Tromboplastin, beyin kaslar, akciğerler ve diğer sabit dokularda bulunan spesifik bir maddedir. Yapısında çoğunlukla fosfolipidlerin yer aldığı bir lipoprotein-dir. Pıhtılaşmada dokulardan kana geçen tromboplastinin yanında IV. faktör diye nitelenen kalsiyum iyonlarına, muhtemelen tromboplastinin aktivasyonu için gerekli olan, V. faktör proakselerine ve

VII. faktör diye isimlendirilen prokonvertine X. faktör Stuart - Prower faktörüne ihtiyaç vardır. Bu şekilde dış bir doku faktörüne (tromboplastin) ihtiyaç gösteren ve kesik yerlerinde meydana gelen pıhtılaşmaya «Ekstrensek koagülasyon» da denilmektedir. Halbuki kan, dış doku faktörü bulunmadan da pıhtılaşma yeteneğindedir. Tüp-içine alınan kanın pıhtılaşması için, yine fibrinojen ve protrombin haricinde, Ca^{++} , ve kan plaketlerinde bulunan bazı faktörler yanında, faktör V, faktör VIII, faktör IX, faktör X faktör XI, faktör XII ye (kontakt Faktör) ihtiyaç vardır. Bu pıhtılaşma şekline «Entrensek Koagülasyon» da denilmektedir. Her iki şekilde de yukarıda açıklanan faktörlerin karşılıklı etkileri sonucu meydana gelen protrombinaz enzimi protrombini trombine dönüştürmektedir.

Trombinin etkisi ile Fibrinojenin fibrin haline dönüşmesi : Meydana gelen trombin fibrinojenin fibrin haline dönüşmesini katalize eder. Bu reaksiyon kalsiyum iyonları tarafından hızlandırılır ise de kalsiyum iyonlarının bulunması şart değildir. Fibrinojenden fibrinin teşekkülü proteolitik bir reaksiyonla olur. Fibrinojen moleküllü enzimin etkisiyle fibrino peptit A, fibrino peptit B ve fibrin monomerlerine parçalanır. Fibrin monomerleri uç uca ve yanyana birleşerek lifsel şeklindeki fibrin polimerlerini meydana getirirler. Faktör XIII (fibrini stabilize eden faktör) ün de etkisiyle sağlam yapılı bir pıhtı teşekkül eder.

Pıhtılaşmayı inhibe eden faktörler : Kanın pıhtılaşmasında görevi bulunan faktörlerin bulunmaması veya yetersiz oluşları kanın normal şekilde pıhtılaşmasını geciktirir veya önler. Bilindiği gibi kan pıhtılaşmasını önleyen önemli kimyasal maddelerden bir grubu protrombinden trombinin teşekkülü için gerekli kalsiyumu iyonize halden bağlı hale geçiren florid, oksalat ve sitratlar gibi maddeler teşkil ederler. Kanın kan bankalarında pıhtılaşmadan muhafazasında genellikle sitrat solusyonlarından faydalanılmaktadır. Normal kan serumunda bulunan % 10 mg oranındaki kalsiyum kanın pıhtılaşması için gerekli optimum kalsiyum miktarını teşkil eder. Bu miktarın tetani meydana getirecek derecede azalması halinde bile kan pıhtılaşmasında herhangi bir bozukluk görülmez. Bu sebeple kalsiyum enjeksiyonu yoluyla kanın pıhtılaşmasını sağlamaya çalışmak çoğu zaman gereksiz bir müdahaleden başka birşey değildir.

Kanın pıhtılaşmasını inhibe eden fizyolojik bir faktör de heparindir. Bir asit mükopolisakkarit olan heparin protrombinin trombi-

ne dönüşmesini önlemek ve fibrinojenin fibrine dönüşmesini geciktirmek suretiyle bir antiprotrombin ve antitrombin olarak etki yapar.

K vitamini yokluğu nedeniyle protrombin teşekkülündeki yetersizlik veya dikumarol'ün K vitamininin etkisini bloke etmesiyle meydana gelen protrombin noksanlığı da pıhtılaşmayı inhibe eder.

Hemofili denenen kan hastalığında kanamaya sebep olan husus hemofiliya A da VIII. faktörün hemofiliya B de ise IX. faktörün noksanlıklarıdır. Bu faktörlerin yetersizliği nedeniyle کافی miktarda plazma protrombinazı meydana gelmemektedir.

Fibrinolizis : Dolanım sistemi içerisinde teşekkül eden pıhtıların parçalanarak erimesine fibrinolizis denilmektedir. Fibrinolizis, fibrinolizin denenen bir proteolitik enzim tarafından yapılır. Bu enzime plazmin veya fibrinolizin denilir. Plazmin kan serumunda plazminojen denenen bir β globulin halinde bulunur. Plazminojen birçok aktivatörler tarafından (fibrinolizinas, ürokinaz, streptokinaz gibi) aktif plazmin haline çevrilir. Kan serumunda bulunan alfa₁ ve alfa₂ globulin fraksiyonuna dahil bazı proteinler antiplazmin etkisi gösterirler. Epsilon-aminokaproik asit'de fibrinolitik sistemde kuvvetli bir anti-aktivatör olarak etki yapar.

Kan Serum Proteinleri :

Plazma içerisindeki fibrinojenin ayrılmasından sonra kan serumu içinde kalan başlıca proteinler, albuminler ve globulinlerden ibarettir. Bir globin bileşiği olan hemoglobine de bu bölümde yer verilecektir.

Albuminler : Normal insan kanı içerisinde % 7 - 8 oranında protein vardır bu proteinin yarısından fazlasını klinikte daha çok serum albumin diye adlandırılan albuminler meydana getirirler. Albuminlerin kan serumu içerisindeki oranı % 55 kadardır. Albuminler pre albumin ve albumin diye iki fraksiyona ayrılırlar. Prealbumin elektroforezde albuminden daha önce geç eder, molekül ağırlığı 61.000 dir. Albuminin molekül ağırlığı ise 69.000 dir. Tiroid bezinin hormonu olan tiroksin kan serumunda kısmen prealbumine bağlı olarak bulunur. Albuminler elipsoid şeklinde moleküllerdir, globulinlerin aksine çeşitli anyonları bağlama yeteneği gösterirler. Albumin molekülleri yüzeyinde yer alan pozitif yüklü gruplar, klörürler, yağ

asitleri azo boyaları, ve alkil sülfatları kolaylıkla bağlarlar. Albuminler kanın ozmotik basıncının korunmasında globulinlere kıyasla daha önemli bir rol oynarlar albumin fraksiyonunun ağırlık ve tane sayısı itibariyle faz oluşu kan damarı içerisinde yüksek ozmotik basınç meydana getirebilmesinin başlıca nedenini teşkil eder. Bir çok ilaçları ve lipidler kan serumu içerisinde albumine bağlı halde bulunur ve taşınırlar.

Globulinler : Serum globulinler, başlıca α -globulinler, β -globulinler ve γ -globulinler (immuno-globulinler) diye üç ana sınıfa ayrılırlar. Ancak bütün bu ana sınıflar homojen değildir. Alfa globulinler alfa₁, alfa₂, beta globulinler beta₁, beta₂, gamma, globulinler de gamma A, gamma G ve gamma M, diye alt sınıflara ayrılırlar. Globulinlerin plazma içerisindeki total miktarları % 44 veya biraz daha fazladır. Total plazm proteinlerinin % 13 kadarını beta-globulinler, % 5.5 unu alfa₁-globulinler % 8.5 unu alfa₂-globulinler, % 12 sini gamma-globulinler ve % 5.0 kadarını da fibrinojen teşkil eder. Globulinler ağırlık yönünden oldukça büyük moleküllü maddelerdir. Molekül ağırlıkları genellikle 44.000 ile (orosomükoid, α_1 -globulin) 1.000.000 arasında değişir. Globulinler içinde bulunan lipid fraksiyonuna göre daha büyük moleküllü de olabilirler. Yapısında % 91 oranında lipid ihtiva eden beta-lipoproteinlerin, (S_f 20-100) molekül ağırlıkları 5-20 milyona yükselebilir.

Bazı Kan Proteinlerinin Molekül Ağırlıkları

Pralbumin	61.000	Plazminojen (α_1 -globulin)	143.000
Albumin	69.000	Seruloplazmin (α_2 -globulin)	151.000
α_1 -globulin (orosomükoid)	44.100	Beta globulinler	3-20 milyon
α_1 -globulin (glikoprotein)	54.000	Gamma globulinler	
α_1 -lipoprotein (% 43 lipid)	195.000		160.000-930.000
α_1 -lipoprotein (% 67 lipid)	435.000		

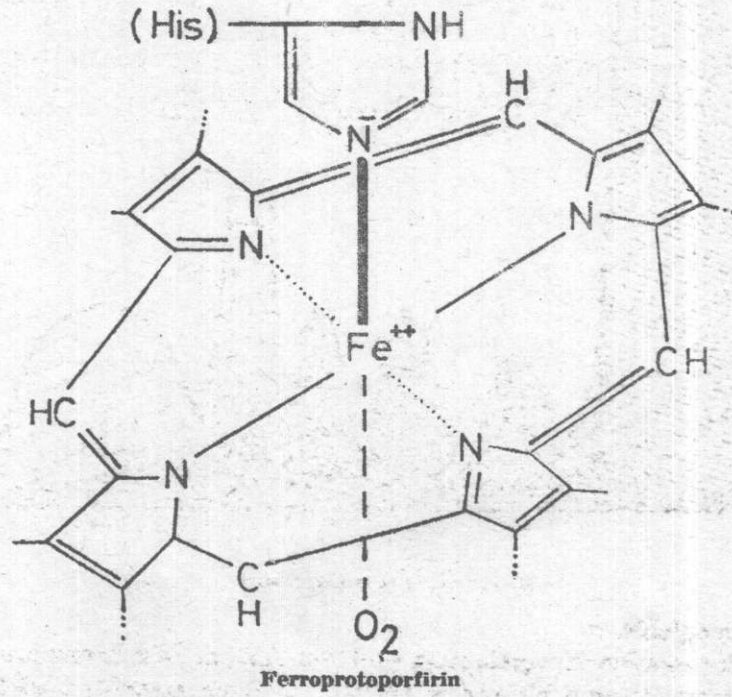
α -globulinler, çeşitli glikoproteinleri ve lipo-proteinleri ihtiva ederler. Orosomükoid, α_1 -antitripsin, α_1 -globulin fraksiyonunda yer alan globulin örnekleridir. Plazminojen, seruloplazmin, hemoglobini bağlayan ve nakleden haptoglobin, α_2 -makroglobulin gibi fraksiyonlardır.

yonlar da kan serumunun γ_2 globulinlerine dahildirler. Hemopeksin, transferrin β_1 -globulinler, Fibrinogen ise β_2 -globulinler alt sınıfına girerler. Ayrıca alfa₁, alfa₂, beta₁ ve beta₂ fraksiyonlarına giren lipid bileşikleri (lipoproteinler) de vardır.

Gamma globulinlere gelince, bunlar daha çok heterojen proteinlerdir. Antikorlar, gamma globulinler daha doğru deyimi ile immuno globulinler sınıfına dahildirler. Mamafih antikorların ufak bir kısmı da beta globulinler içerisinde yer alır. Albuminlerin ve bir kısım globulinlerin karaciğerde yapılmalarına karşılık gamma globulinler karaciğerin dışında imal edilirler. Bunların yapım yerleri, plazma hücreleri ve lenf dokusudur. Immuno globulinlerin yukarıda açıklanan üç büyük fraksiyonu olan γ A, γ G ve γ M, için literatürde değişik isimlendirmelerden faydalanılmaktadır. Genel olarak, gamma A aynı zamanda IGA, veya beta₂ A, gamma G, IGG ve gamma M de IGM, veya makroglobulinler diye de adlandırılmaktadır. Gamma A, 6,6-13 Svedberg ünitesi, gamma G 7S, gamma M, 19 S (Svedberg ünitesi) değerindedir. Svedberg ünitesi, söz konusu protein molekülünün, ultrasantrifüjde özel şartlar altında belirli bir uzaklığa erişmesi için gerekli zaman ünitesini göstermektedir. Buna göre 1 Svedberg ünitesi = 1×10^{-13} saniyedir. Immün globulinler daha çok γ G (7S) fraksiyonuna dahil proteinlerdir. Molekül ağırlıkları 150-190.000 arasında olup % 2.5 kadar karbohidrat ihtiva ederler. Gamma globulinler, alt peptid zinciri ünitelerinden oluşurlar. Gamma G ye kıyasla çok daha az bulunan γ M (19 S) in molekül ağırlığı bir milyona kadar yükselmektedir.

Fibrinogen : Kanın pıhtılaşmasında önemli rolü bulunan fibrinogen karbohidrat ihtiva eden (% 5) bir proteindir. Molekül ağırlığı 341.000 olan fibrinogenin kandaki normal miktarı % 300 mg kadardır. Çok uzun görünümlü elipsoid bir proteindir. Elektroforezde beta ve gamma globulinler arasında geç eder. Çözünürlük yönünden globulin karakteri göstermektedir.

vardır. Bu yüzden hem, iki koordinasyon grubu ile daha birleşme yeteneğindedir, başta O_2 , HCN , CO olmak üzere oksijen ve azotun elektriksel olarak nötral halde bulunan grupları ile birleşebilir. Hemoglobinde, koordinasyon kompleksi yapma yeteneğinde olan ve pirol halkalarının azotları ile birleşmeden arta kalan, demirin iki valansından birisi polipeptid zincirlerinde yer alan histidin moleküllerinin imidazol halkasındaki azot atomlarından birisi ile birleşmiş haldedir. Serbest kalan beşinci valansı ile de demir, O_2 veya yukarıda açıklanan gruplardan birisi ile bağ teşkil edebilir. İnsan hemoglobininde % 0.34 oranında demir vardır.



Hemoglobinin globin kısmını meydana getiren polipeptid zincirleri α , β , γ , δ zincirleri diye adlandırılırlar. İnsan hemoglobininde bulunan alfa, beta ve gamma zincirlerinin amino asit sayıları ve sırası tesbit edilmiştir. Alfa zincirinde 141 tane, beta gamma ve delta zincirlerinde ise 146 şar tane amino asit mevcuttur. Hemoglobin A diye adlandırılan kahl insan hemoglobinin globin kısmı iki α , iki β zincirinden meydana gelmektedir. Fetal insan hemoglobini ise iki α , iki γ zincirinden meydana gelir.

hil hemoglobininin farklıdır. Hemoglobin F diye adlandırılan fôtüs hemoglobini iki α iki γ zincirinden oluşmuş bir globin ihtiva eder. Thalassemia veya Akdeniz Anemisi de denen hereditör kan hastalığının bir çeşidinde avluyarlarda yüksek seviyede hemoglobin F bulunur. Fakat normal kahil hemoglobininin % 2.5 kadar tutan ufak bir kısmı «değişik bir yapı gösterir. Globin gene dört zincirden oluşur, bunlardan ikisi α zincileri diğer ikisi de δ zincirleridir. Bu hemoglobin tipi «Hemoglobin A₂» diye adlandırılır. Çeşitli Hemoglobin tipleri arasındaki fark, amino asit zincirleri ve bu zincirlerdeki amino asit cins ve sırasında meydana gelen ufak değişikliklerden ileri gelmektedir. Örneğin çok nadir rastlanılan bir hemoglobin tipi olan Hemoglobin H'de globin dört beta zincirinden meydana gelmiştir. Çoğunlukla bir zincirde tek amino asidin başka bir amino asit ile yer değiştrmesi sonucu değişik tipde anormal hemoglobin çeşitleri meydana gelebilir. Bunların birçok örnekleri vardır. Genellikle bu ufak değişiklikler hemoglobinin oksijenle birleşme yeteneğini etkilemezler.

PRTEINLERİN METABOLİZMASI

Bitkisel ve hayvansal kaynaklardan gelen proteinlerin sindirimi sonucu organizmaya dahil olan amino asitlerle bizzat organizma tarafından yeniden yapılan amino asitler çeşitli amaçlar için kullanılırlar. Kan proteinlerinin, miyozinin, ezimlerin, proteohormonların ve hemoglobinin sentezi için amino asitlere ihtiyaç vardır. Protein metabolizmasındaki aksamalar bu çok önemli biyolojik maddelerin fonksiyonlarında da aksamalara sebep olur. Bu yönden protein metabolizması total metabolizmanın ilginç bir kısmını teşkil eder. Diğer besin maddelerinde de olduğu gibi protein metabolizmasının ilk basamağı absorpsiyonla başlar. Ancak proteinler sindirim kanalından oldukları şekilleri ile absorbe olunamazlar.

Proteinlerin Absorpsiyonu :

Proteinler başlıca ince bağırsaklar tarafından absorbe edilirler. Bunun için proteinlerin kendilerini meydana getiren amino asitlere kadar parçalanmaları lâzımdır. Ancak bazı proteinler ve peptid zincirleri nadir de olsa oldukları gibi absorbe edilebilirler. Proteinler genel olarak L-amino asitlerin birleşmelerinden meydana gelmişlerdir. Organizmada bulunan enzimler bu çeşit L-amino asitlerden yapılmış proteinleri kolaylıkla parçalayabilirler, buna karşılık D-amino asitlerden yapılmış proteinleri parçalayamazlar. Bazı bakteri türleri D-amino asit ihtiva eden bir protein kapsülü ile kaplıdır bu yüzden sindirim kanalı enzimleri bunları hidroliz edemezler, bu nedenle bu bakterilerin sindirim kanalı yolu ile organizmaya girmeleri mümkün olabilir.

Genel olarak proteinlerin sindirimi midede başlar, midede, mide asidi ve pepsin, onikiparmak bağırsağında tripsin ve şimotripsinin etkisi ile protein molekülleri polipeptidlere ve amino asitlere parçalanırlar. Peptidlerin tam olarak hidrolizleri pankreasın karboksipeptidaz ve ince bağırsakların amino ve tri-peptidaz enzim-

lerinin etkisi ile mümkün olur. Bu suretle ayrılan amino asitler ince bağırsaklardan kolay ve süratli bir şekilde absorbe olurlar. Bu arada bir kısım kısa zincirli peptidlerin de absorbsiyonu mümkündür. Yukarıda da açıklandığı gibi proteinler normal olarak oldukları şekilleri ile absorbe olunamazlar.

Ancak bazan bağırsaklarda geçici olarak meydana gelen morfolojik ve fizyolojik bir defekt sonucu sindirim salgısı içerisinde çok az proteolitik enzim bulunması, yahutta doğumdan sonraki bir kaç gün içerisinde halk dilinde ağız denen ilk sütün yapısında kuvvetli antitriptik bir faktörün mevcut olması nedeni ile süt çocuklarında süt ve yumurta proteinlerinin çok ufak bir kısmının hidrolize uğramadan da absorbe edilmeleri mümkün olmaktadır.

Bu hal sonradan idyosenkrazi denilen ve hidroliz olmadan absorbsiyona uğrayan bu çeşit proteinlere karşı tahammülsüzlükle kendini belli eden allerjik reaksiyonların meydana gelmesine sebep olur. Ağız yolu ile değil de cilt altı, kas içi veya damar içi yollardan birisi ile organizmaya verilen yabancı proteinlere karşı da bir süre sonra özel antikorların teşekkül ettiği görülür, yani şahıs bu proteinlere karşı hassaslaşır. Aynı tür proteinin yeniden verilmesi halinde Anafilaksi denilen allerjik hal meydana gelir. Anafilaksi bazen ölümlle sonuçlanan ağır reaksiyonlara sebep olabilir. Besinsel proteinler ince bağırsaklarda tamamen amino asitlere parçalanarak özelliklerini yitirdiklerinden bunların absorbsiyonu antikor meydana gelmesine dolayısıyla allerjik reaksiyonların görülmesine sebep olmaz.

Amino asitler suda kolaylıkla çözünürler ve ince bağırsaklardan oldukça tam ve hızlı bir şekilde absorbe olunurlar. Absorbsiyona uğrayan amino asitlerin çok büyük bir kısmı portal dolaşım yolu ile karaciğere gelir, ufak bir kısmı ise lakteallerden geçerek duktus torasikus yolu ile dolaşıma karışır. B vitaminlerinin özellikle pridoksal fosfatın (B₆) amino asitlerin absorbsiyonunda olumlu bir rolü vardır. Ancak bu aktif absorbsiyon mekanizmasının ne şekilde işlediği henüz aydınlatılamamıştır. Amino asitler ince bağırsaklardan değişik hızlarda absorbe olurlar.

L-amino asitler kolaylıkla ve aktif bir şekilde absorbe oldukları halde D-amino asitler daha geç ve ancak diffüzyon yoluyla absorbe edilebilirler. Amino asitlerin transportasyonu ve ince bağırsaklardan absorbsiyonunun incelenmesinde sentetik bir bileşik olan α -ami-

noizobutirik asitden faydalanılır. Bu sentetik amino asit doğal amino asitler gibi kolaylıkla absorbe edildiği ve kan içinde nakledildiği halde onlar gibi metabolizmada kullanılamaz, ve koaylıkla ayırd edilebilir.

Karaciğere gelen amino asitlerin miktarında süratli bir düşme olduğu görülür. Bunun nedeni karaciğerin amino asitlerden ürenin yapıldığı yegâne yer olmasıdır. Bunun dışında karaciğer dokusu amino asitlerden faydalanarak albumin ve fibrinojen az miktarda da globulinleri imal eder. Amino asitlerin bir kısmı ise diğer dokular tarafından tutulur. Amino asitlerin doku hücrelerine girişleri aktif bir transfer mekanizması ile olur. Yani hücre içerisinde yeterince amino asit bulunsa bile yeni amino asitlerin hücreye girmeleri önlenemez. Aktif transfer için lüzumlu enerji sanıldığına göre anaerobik glikolizis sayesinde sağlanmaktadır. Hücre içerisine giren amino asitler daha ilerde açıklanacağı gibi hücrenin protein niteliğindeki maddelerinin yapımında kullanılırlar.

Her amino asit için kan plazmasında belirli bir açlık seviyesinin mevcut olduğu kabul olunmaktadır. Kullanılma sonucu plazma içerisindeki amino asitlerin seviyelerinde düşüş oldukça sindirim yolu ile gelen veya organizmada imal edilen amino asitler ile bu seviye eski haline getirilir. Amino asitlerin absorpsiyonunda olduğu gibi transportasyonunda da pridoksin fosfata ihtiyaç vardır. Ayrıca amino asitlerin belirli dokular tarafından tutulmaları için belirli hormonların da varlığı gerekmektedir. Örneğin kasların, ashında bir kas olan diyafragmanın ve diğer bazı dokuların normal şekilde amino asitleri alabilmeleri için somatotropik hormona (STH) ve insüline, gene kaslar, iskelet, böbrekler ve uterus gibi organların amino asitleri alabilmeleri için de testosterona ihtiyaçları olduğu anlaşılmaktadır. Epinefrin ve glukokortikoid hormonlar ise amino asitlerin karaciğer dokusu tarafından tutulmasını kolaylaştırırlar. Genellikle çeşitli tropik hormonlar etkiledikleri dokuların amino asitleri almalarını hızlandırırılar.

Yemekler dışındaki süreler içerisinde plazmanın normal amino asit azotu miktarı % 4 - 6 mg arasına değişmektedir. Bu miktar azot 35 - 65 mg arasında amino asit karışımına eş değerdedir. Ancak proteinli besin maddelerinin alınması sırasında bu seviye geçici olarak 6 - 10 mg kadar yükselir.

Azot Dengesi :

Yapılarında azot bulunan bileşikler (üre, amonyak vb.) devamlı olarak idrarla az miktarda da terle dışarı atılırlar. Bunun dışında süt veren annelerde sütle ve genel olarak, kesilen saçlar, tırnaklar ve deskuamasyon yoluyla da bir miktar azotlu madde organizmadan devamlı surette dışarı atılır. Vücuttan dışarı atılan bu azotun proteinler içerisinde tekrar vücuda ithal edilmesi gerekmektedir. Sağlığı normal bir erişkinde her gün, dışarı atılan miktarda azotlu besin maddesi tekrar vücuda ithal edilir. Böyle bir kimsede «Azot Dengesi» hali vardır. Ancak büyümekte olan bir çocukta, gebelikte ve genellikle hastalıklardan sonraki nekahat zamanlarında azot dengesi pozitifleşir. Bu gibi kimselerde organizmaya girenlerden daha az azot vücut dışarısına atılır buna «Pozitif Azot Dengesi» denilir. Çünkü yeni dokuların meydana gelebilmesi için organizmanın fazla miktarda azota ihtiyacı vardır. Ateşli hastalıklarda çeşitli nedenlerle yeterli proteinli gıdalar alınamaması halinde bazan süt vermede albuminuri veya diğer katabolik hastalıklarda ise vücuda alından daha fazla azotlu bileşiklerin vücuttan atıldığı görülür bu hale ise «Negatif Azot Dengesi» denilmektedir. Böyle bir durumun uzun süre devamı sağlığın ve canlılığın devamı yönünden mümkün değildir.

Amino Asitlerin Depolanması :

Gerek dışarıdan proteinli besin maddeleri ile alınan ekzojen kaynaklı gerek vücut tarafından yapılan endojen kaynaklı amino asitler o organizmanın amino asit deposunu (nitrogen pool) teşkil ederler. Gerçekte hayvansal organizmanın yağlarda veya şekerlerde olduğu gibi amino asitleri depo etme yeteneği yoktur. Depo veya «pool» kelimesinin anlamı daha çok kanda, alyuvarlarda intra ve ekstra sellüler sıvıda bulunan serbest haldeki bütün amino asitleri kapsamı içerisine almaktadır. 70 kilo kadar ağırlığında olan bir kimsenin amino asit azotu cinsinden depo azotunun miktarı takriben 2 gram kadardır.

Amino Asitlerin Kullanılış Yerleri :

Amino asitler organizmada aşağıdaki amaçlar için kullanılırlar.

1. Dokü ve kan proteinleri ile enzim hormonların yapımında;

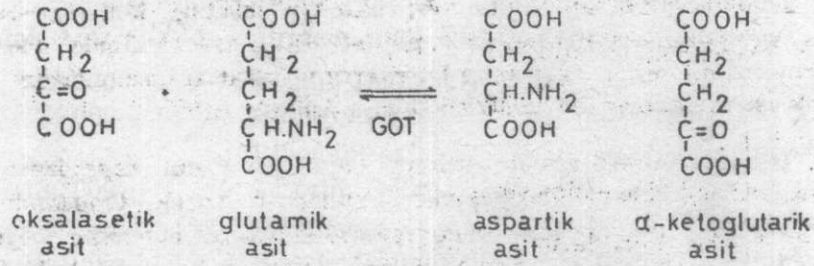
2. Nükleik asit, kreatin ve hem gibi protein niteliğinde olma-
yan ve fakat içerisinde azot ihtiva eden maddelerin yapımında;
3. Amonyak ve ürenin sentezinde,
4. Transaminasyon yoluyla diğer amino asitlerin meydana
gelmesinde;
5. Enerji elde edilmesinde;
6. Karbonhidratların yapımında;

Kullanılmayan amino asitlerin çok az bir kısmı idrarla dışarı
atılır.

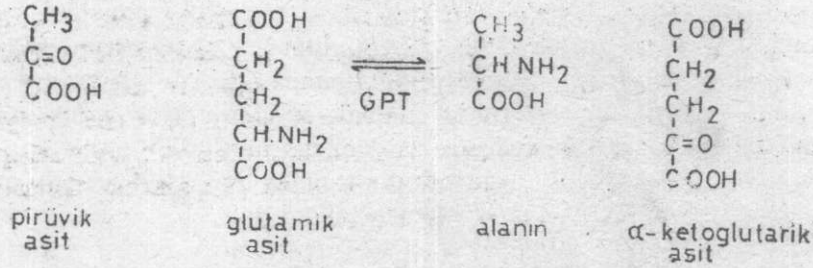
Amino asitlerin yukarıda açıklanan amaçlarla vücut tarafından
nasıl kullanıldıkları ve ne gibi reaksiyonlara maruz kaldıkları aşı-
ğıda ve ilgili kısımlarda açıklanmıştır. Kan proteinlerinin ve türe
özel diğer proteinlerin organizmada ne şekilde imal edildiklerine
proteinlerin biyosentezi kısmında daha ayrıntılı olarak yer verilmiş-
tir. Amino asitlerin başka amino asitlere dönüşü transaminasyon
reaksiyonu sonucu olmaktadır.

Transaminasyon :

Transaminaz veya son zamanlarda amino-transferaz'lar da de-
nen enzimlerin aracılığı ile amin grubunun bir amino asitten bir al-
fa-keto aside nakledilmesi sonucu yeni bir amino asit ve yeni bir al-
fa-keto asidin teşekkül etmesi olayına transaminasyon denilmekte-
dir. Transaminasyon reaksiyonunu katalize eden enzimler araların-
da amin grubunun naklini sağladıkları asitlere göre adlandırılırlar.
Örneğin glutamik asitten bir alfa keto asit olan oksalasetik aside
amin grubunun naklini katalize eden enzime «glutamik-oksalasetik-
aminotransferaz» veya «glutamikoksalasetik-transaminaz» (GOT)
enzimi denilmektedir. Bunun gibi aynı şekilde klinikte çok yarar-
lanılan bir enzimatik reaksiyonu katalize eden «glutamik - piruvik-
amino transferaz» veya eski deyimi ile «glutamik-piruvik-transa-
minaz» (GPT) enzimi ise, glutamik asidin amin grubunun piruvik
aside naklini katalize etmesi nedeni ile bu şekilde adlandırılmak-
tadır.



Yukarıdaki örnek glutamik asitten aspartik asidin ne şekilde meydana geldiğini göstermektedir. Aşağıdaki örnek de gene glutamik asitten alaninin teşekkülünü açıklamaktadır.



Lizin ve Treonin hariç her iki reaksiyon diğer amino asitlerde çift yönlüdür. Ancak soldan sağa doğru olan reaksiyon daha kolay ve daha hızlı bir şekilde olmaktadır. Transaminasyon reaksiyonu için piridoksal fosfata ihtiyaç vardır. Piridoksal fosfat amino asitle birleşerek Schiff baz kompleksini meydana getirir. Daha sonra baz parçalanarak piridoksamin fosfat ve alfa-keto asite ayrılır. Piridoksamin fosfat bundan sonraki safhada reaksiyona giren keto asit ile tekrar kondanse olur ve amin grubunu bu aside devreder. Bu suretle yeni bir amino asit meydana gelmiş olur.

Transamidasyon - Doaminasyon :

Gerek glutamik asidin bir amidi olan glutamin gerekse aspartik asidin amidi olan asparagin için iki değişik tipte transaminaz enzimlerine ihtiyaç vardır. Bunlardan birinciler glutamindeki ve asparaginindeki alfa-amona grubunun, diğerleri ise aimid gruplarının naklinde rol oynarlar. Glutaminin amid grubu, ikinci tip enzim ta-

rafından heksoz-6-fosfata nakledilmek suretiyle D-glukozamin-6-P in meydana gelmesini sağlar. Fruktoz-6-fosfatın, keto grubuna NH₂ grubunun nakliye, glukozamin-6-fosfatın teşekkülünde aracılık eden enzimin adı L - glutamin-D-fruktoz-6-fosfat transamidazdır. Bu reaksiyona transamidasyon reaksiyonu denir.

Serbest haldeki amino asitlerin büyük bir kısmı organizma tarafından amonyak ve üre yapımında kullanılır. Ancak, transaminasyon reaksiyonları sonucu amino asitlerden serbest amonyak meydana gelmez. Karaciğerde ve böbreklerde amonyanın teşekkülü için amino asit oksidazlar denilen enzimlere ihtiyaç vardır.

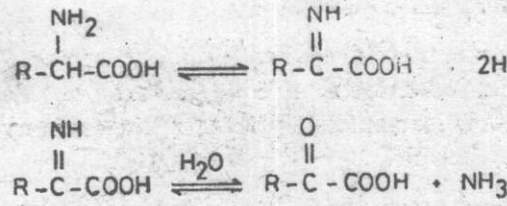
Amonyanın teşekkülü :

Amonyanın teşekkülü ya asparagin ve glutamin gibi amino asit amitlerinin hidrolitik deaminasyonları ile mümkün olur veya çeşitli tiplerdeki amino asit oksidazlar oksidatif ve nonoksidatif bir reaksiyon sonucu amonyanın meydana gelmesini sağlarlar. Glutamin ve asparagin gibi amino asit amitlerinden amonyanın meydana gelişine deaminasyon reaksiyonu denilir. Bu asidik amino asit amitleri glutaminaz ve asparaginaz enzimlerinin etkisiyle su alarak aspartik, glutamik asitler ve amonyaga parçalanırlar.

Amino asitlerin oksidatif veya nonoksidatif parçalanmaları sonucu da böbreklerde ve karaciğerde amonyak meydana gelir. Çoğunlukla amino asitlerin deaminasyonu önce bir transaminasyon sonra da meydana gelen yeni amino asidin (çoğu kez glutamik asidin) oksidatif şekilde bir deaminasyonu sonucu alfa-keto asit ve amonyaga parçalanmasıyla sonuçlanır.

Oksidatif Deaminasyon :

Oksidatif deaminasyon değişik tipte üç enzimin etkisiyle mümkün olabilir. Bu enzimler 1 — L-amino asit oksidazlar, 2 — D-amino asit oksidazlar, 3 — Spesifik amino asit oksidazlardır. Spesifik amino asit oksidazlara dehidrogenazlar da denilmektedir. Bu enzimler dehidrogenizasyon yolu ile amino asitleri okside ederler. Amino asitlerin dehidrogenizasyonu ile amonyanın meydana geliş iki safhada olur. Birincin safhada önce bir imino asit teşekkül eder, ikinci safhada ise imino asit hidrolitik bir reaksiyonla alfa-keto-karboksilik asit ve amonyaga parçalanır.

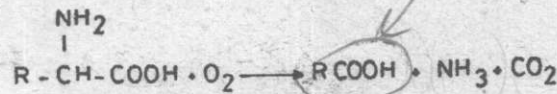


Spesifik amino asit oksidazlardan L-glutamik asit dehidrogenaz sık rastlanılan bir enzimdir. Enzimin etki yapabilmesi için kofaktör olarak NAD veya NADP a ihtiyaç vardır.

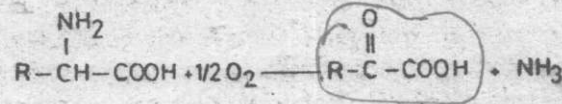
D-amino asit oksidazlar doğada oldukça yaygın halde bulunurlar, fakat bunlar hayvansal protein metabolizması yönünden fazla önemli değillerdir. Bu yönden önemli olan enzimler L-amino asit oksidazlardır. Evvelce de açıklandığı gibi gerek besinsel proteinler gerek hayvansal yapı proteinleri başlıca L-amino asitlerden meydana gelirler.

L ve D-amino asit oksidazların etkisi ile amino asitlerden amonyak yağın teşekküllü ortamda katalaz bulunup bulunmadığına göre iki şekilde olur.

Ortamda katalaz bulunmaması halinde atmosferik oksijenden yararlanılan enzimin etkisi ile amino asit, karboksilik asit, amonyak ve karbondioksitde parçalanır.



Ortamda katalazın bulunması halinde ise, amino asidin parçalanması ile a'fa - keto asit ve amonyak meydana gelir. Katalaz enziminin etkisi ile H_2O_2 parçalanarak açığa çıkan oksijen formülde görüldüğü şekli'de reaksiyona katılır.



Nonoksidatif Deaminasyon :

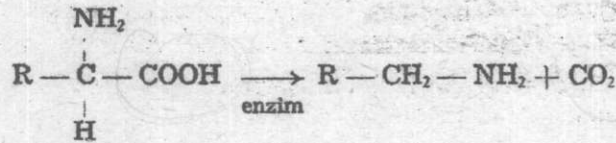
Serin, treonin, sistein, homosistein gibi amino asitler, aktivasyonları için pridosal fosfata ihtiyaç gösteren ve dehidrazlar deneni enzimlerin etkileri ile nonoksidatif bir şekilde amonyak ve ilgili alfa keto aside parçalanırlar. z

Organizmada amonyak yukarda açıklanan reaksiyonlar aracılığı ile meydana gelmekte ve bu amonyanın büyük bir kısmı karaciğerde üre yapımı için sarfedilmektedir. Bir kısım amonyak da amonyum tuzları halinde idrarla dışarı atılmak suretiyle metabolik asidozun kompansasyonunda kullanılır. Daha önce de belirtildiği şekilde amonyak aynı zamanda alfa keto asitlerden yeni amino asitlerin yapımı için de kullanılmaktadır.

Meydana gelen keto asit piruvik asit ise, Ko-A ile birleşerek asetil-koenzim A ya dönüşerek sitrik asit siklusuna girebileceği gibi glikojen veya lipidlerin yapımı için de kullanılabilir. Glutamik asidin deaminasyonu sonucu ayrılan alfa-keto-glutarik asit ise gene trikarboksilik asit siklusuna dahil olarak, suksinik asite dönüşür bu sırada bir mol CO₂ kaybeder. Yani enerji elde edilmesinde, veya yeni bir amino asitin yapımında kullanılır.

Amino Asitlerin Dekarboksilasyonu :

Amino asitler karboksilik asit gruplarından bir mol CO₂ kaybetmek suretiyle aminlere dönüşürler.



Organizmada bir çok önemli aminler vardır. Bunlar belirli amino asitlerin karboksilsizleşmeleri sonucu meydana gelirler. Örneğin kükürtlü bir amino asit olan sistein'in karboksilsizleşmesi sonucu meydana gelen taurin (NH₂ CH₂ . CH₂ . SO₃H) 2-aminoethanesulfonik asit, safra asidi ile birleşerek taurokolik asidi meydana getirir (lipidlere bak). Tiroznden meydana gelen tiramin, triptofan metabolizması sırasında teşekkül eden serotonin ve diğerlerinden amino asitlerin metabolizmaları kısmında bahsedilecektir.

Bu suretle Ornitin Siklusu da, denilen bu siklus sonucunda üre ve yeniden ornitin teşekkül etmiş olur. Ürenin teşekkülü için ikisi karbamil fosfatın teşekkülü sırasında birisi sitrüllinden (enol) argininosuksinik asidin teşekkülü sırasında kullanılmak üzere 3 Mol ATP a ihtiyaç vardır. Muhtemelen karbamil fosfat iki safhada teşekkül ettiği için 2 mol. ATP bulunması gerekmektedir. Daha yukarıda açıklanan basit formülünden anlaşılacağı gibi ürenin teşekkül edebilmesi için 2 tane NH_3 molekülüne ihtiyaç vardır. Bunlardan birisi karbamil fosfatın teşekkülünde kullanılmakta ikinci amonyak ise argininosuksinik asidin teşekkülü sırasında aspartik asit tarafından temin olunmaktadır.

Bazı yeni doğan bebeklerin idrarında, plazma veya serebrospinal sıvılarında argininosuksinik aside rastlanır. Bu hal doğuştan bir metabolizma bozukluğu sonucudur. Bu çocuklarda aynı zamanda ruhsal bir gerileme de görülür. Yukarıda açıklandığı gibi az da olsa beyinde de bir miktar üre teşekkül etmektedir. Ancak argininosuksinik asidin arginin ve fumarik aside parçlanması rolü bulunan (argininosuksinaz) enziminin genetik bir defekt sonucu bulunmayışı idrarda argininosuksinik asit görülmesine sebep olmaktadır. Fazla miktarda protein alınması halinde üre sentezi artmaktadır. Proteince fakir besin maddelerinin alınması ise üre sentezini azaltmaktadır. Adrenosteroid hormonların verilmesi üre sentezini yavaşlatmaktadır.

X Kreatinin Yapımı :

Organizmada amino asitlerden yararlanılarak aslında protein niteliği taşımayan, kreatin (metil-guanidoasetik asit) gibi azot ihtiva eden biyolojik yönden önemli bazı maddeler de imal edilir. Kreatinin fosforlu bir bileşiği olan kreatin fosfat, kaslarda ADP nin ATP ye dönüşümünü sağlayan yüksek enerjili labil bir fosfat taşıyıcısı olarak görev yapar. Organizma kreatinin sentezinde başta glisin olmak üzere arginin ve metioninden yararlanır.

Nonoksidatif Deaminasyon :

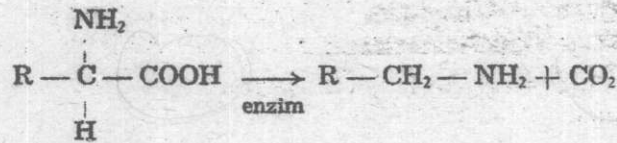
Serin, treonin, sistein, homosistein gibi amino asitler, aktivasyonları için pridosal fosfata ihtiyaç gösteren ve dehidrazlar deneni enzimlerin etkileri ile nonoksidatif bir şekilde amonyak ve ilgili alfa keto aside parçalanırlar. z

Organizmada amonyak yukarda açıklanan reaksiyonlar aracılığı ile meydana gelmekte ve bu amonyanın büyük bir kısmı karaciğerde üre yapımı için sarfedilmektedir. Bir kısım amonyak da amonyum tuzları halinde idrarla dışarı atılmak suretiyle metabolik asidozun kompensasyonunda kullanılır. Daha önce de belirtildiği şekilde amonyak aynı zamanda alfa keto asitlerden yeni amino asitlerin yapımı için de kullanılmaktadır.

Meydana gelen keto asit piruvik asit ise, Ko-A ile birleşerek asetil-koenzim A ya dönüşerek sitrik asit siklusuna girebileceği gibi glikojen veya lipidlerin yapımı için de kullanılabilir. Glutamik asidin deaminasyonu sonucu ayrılan alfa-keto-glutarik asit ise gene trikarboksilik asit siklusuna dahil olarak, suksinik asite dönüşür bu sırada bir mol CO₂ kaybeder. Yani enerji elde edilmesinde, veya yeni bir amino asitin yapımında kullanılır.

Amino Asitlerin Dekarboksilasyonu :

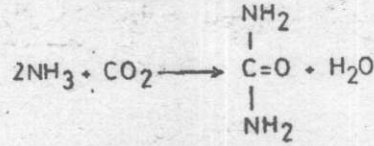
Amino asitler karboksilik asit gruplarından bir mol CO₂ kaybetmek suretiyle aminlere dönüşürler.



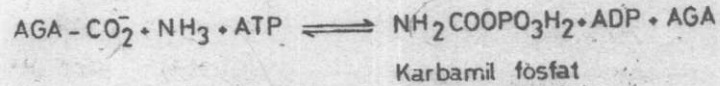
Organizmada bir çok önemli aminler vardır. Bunlar belirli amino asitlerin karboksilsizleşmeleri sonucu meydana gelirler. Örneğin kükürtlü bir amino asit olan sistein'in karboksilsizleşmesi sonucu meydana gelen taurin (NH₂ CH₂ . CH₂ . SO₃H) 2-aminoethanesulfonik asit, safra asidi ile birleşerek taurokolik asidi meydana getirir (lipidlere bak). Tiroznden meydana gelen tiramin, triptofan metabolizması sırasında teşekkül eden serotonin ve diğerlerinden amino asitlerin metabolizmaları kısmında bahsedilecektir.

Ürenin teşekkülü :

Memelilerde, köpek balıklarında ve amfibilerde protein metabolizmasının son ürünü olarak üre teşekkül eder ve idrarla dışarı atılır. Normal bir kahil, idrarla 24 saatte 30 gm kadar üre dışarı atar. Deaminasyon veya deamidasyon sonucu meydana gelen NH_3 ve metabolizma ürünü olarak kanda bulunan CO_2 birleşerek üreyi meydana getirirler. Görünüşte çok basit gibi olan bu reaksiyonu aşağıdaki denklemle açıklamak mümkündür.



Gerçekde ürenin teşekkülü edebilmesi için CO_2 ve NH_3 in önce karbamik asit şeklinde birleşerek bir sıra ara reaksiyonlardan geçmeleri lâzımdır. Bu reaksiyonlar siklusuna Krebs-Henseleit siklusu denilmektedir. Ürenin teşekkül edebilmesi için ornitine ihtiyaç vardır. Ornitin doğal olarak proteinler içerisinde bulunmayan ve fakat argininin arginaz enzimi aracılığı ile parçalanması sonucu meydana gelen bir (alfa-delta-diaminovalerik asit) amino asittir. Ornitin üre teşekkülünde katalitik bir rol oynar. Siklus reaksiyonları sonucunda yeniden bir molekül ornitin meydana gelir. Sayfa 53 de verilen şemadan da anlaşılacağı gibi amonyak karbondioksit ve ATP reaksiyona girerek karbamil fosfatın meydana gelmesine sebep olurlar. Bu reaksiyon sırasında CO_2 vericisi olarak muhtemelen N-asetil-Glutamik Asitten (AGA) faydalanılmaktadır. ATP ise fosfat vericisi olarak reaksiyona girmektedir. Karbamil fosfatın teşekkülü aşağıdaki denklemle özetlenebilir.



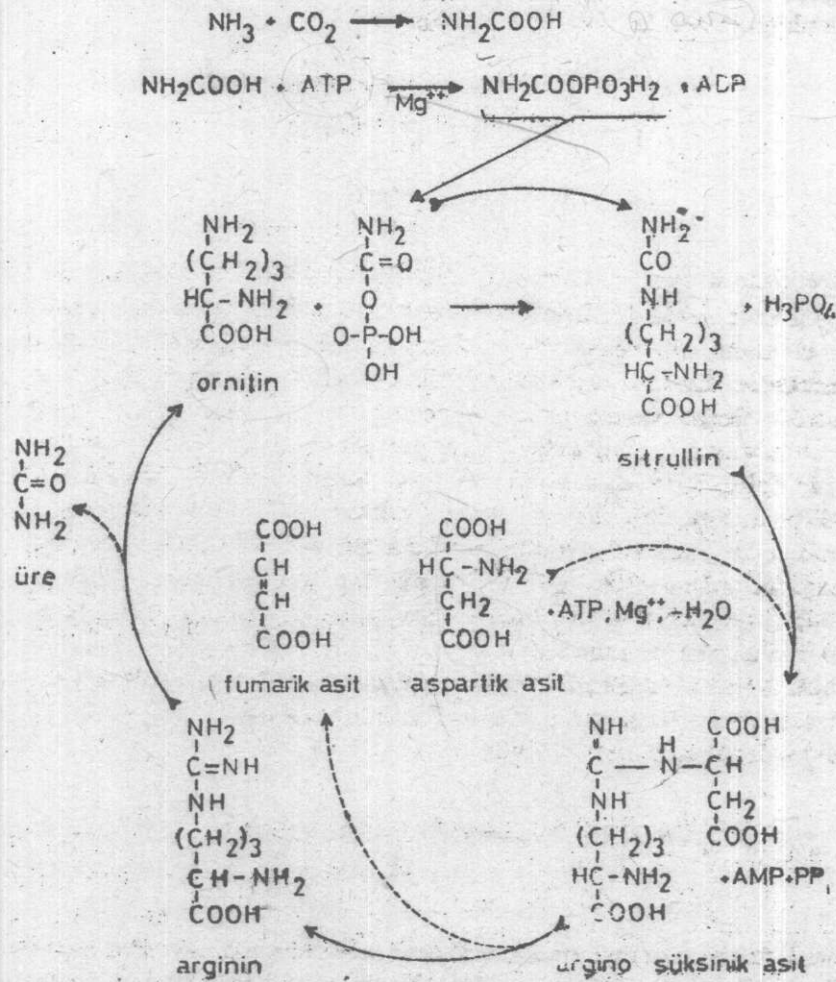
Karbamil fosfatın meydana gelebilmesi için «karbamil-fosfat-septetaz» denilen enzime ihtiyaç vardır. Meydana gelen karbamil fosfat ornitin ile birleşir sitrüllinin teşekkülüne sebep olur. Bu sırada inorganik fosfat açığa çıkar. Sitrüllinin meydana gelebilmesi için transkarbamilaz enzimine ihtiyaç vardır. Muhtemelen bu reaksiyon

için biyotin de gerekmektedir. Daha sonra hasil olan sitrullin enol şekline dönüşür.

Enol sitrullin aspartik asit ile birleşerek argininosüksinik asiti meydana getirir. Bunun için ATP ye ihtiyaç vardır. Aynı zamanda bir mol. su kaybı olur.

Argininosüksinik asit fumarik asit ve arginine parçalanır.

Arginin ise arginaz enziminin aracılığı ile ornitin ve üreye ayrılır.



NOT

ÜRENİN SENTEZİ (Kresps Henseleit Siklusu)

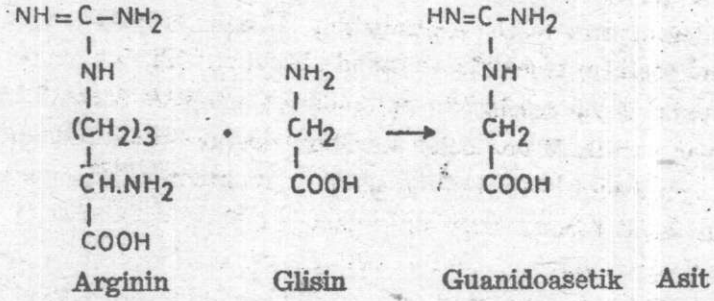
Bu suretle Ornitin Siklusu da, denilen bu siklus sonucunda üre ve yeniden ornitin teşekkül etmiş olur. Ürenin teşekkülü için ikisi karbamil fosfatın teşekkülü sırasında birisi sitrüllinden (enol) argininosuksinik asidin teşekkülü sırasında kullanılmak üzere 3 Mol ATP a ihtiyaç vardır. Muhtemelen karbamil fosfat iki safhada teşekkül ettiği için 2 mol. ATP bulunması gerekmektedir. Daha yukarıda açıklanan basit formülünden anlaşılacağı gibi ürenin teşekkül edebilmesi için 2 tane NH_3 molekülüne ihtiyaç vardır. Bunlardan birisi karbamil fosfatın teşekkülünde kullanılmakta ikinci amonyak ise argininosuksinik asidin teşekkülü sırasında aspartik asit tarafından temin olunmaktadır.

Bazı yeni doğan bebeklerin idrarında, plazma veya serebrospinal sıvılarında argininosuksinik aside rastlanır. Bu hal doğuştan bir metabolizma bozukluğu sonucudur. Bu çocuklarda aynı zamanda ruhsal bir gerileme de görülür. Yukarıda açıklandığı gibi az da olsa beyinde de bir miktar üre teşekkül etmektedir. Ancak argininosuksinik asidin arginin ve fumarik aside parçalanmasında rolü bulunan (argininosuksinaz) enziminin genetik bir defekt sonucu bulunmayışı idrarda argininosuksinik asit görülmesine sebep olmaktadır. Fazla miktarda protein alınması halinde üre sentezi artmaktadır. Proteince fakir besin maddelerinin alınması ise üre sentezini azaltmaktadır. Adrenosteroid hormonların verilmesi üre sentezini yavaşlatmaktadır.

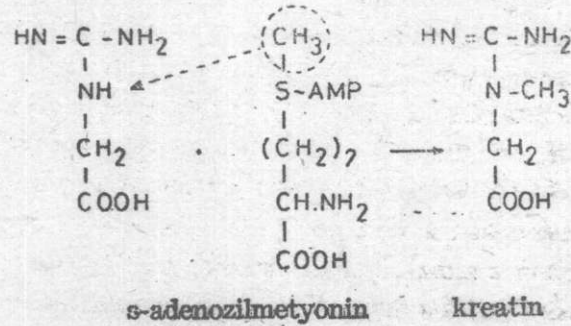
X Kreatinin Yapımı :

Organizmada amino asitlerden yararlanılarak aslında protein niteliği taşımayan, kreatin (metil-guanidoasetik asit) gibi azot ihtiva eden biyolojik yönden önemli bazı maddeler de imal edilir. Kreatinin fosforlu bir bileşiği olan kreatin fosfat, kaslarda ADP nin ATP ye dönüşümünü sağlayan yüksek enerjili labil bir fosfat taşıyıcısı olarak görev yapar. Organizma kreatinin sentezinde başta glisin olmak üzere arginin ve metioninden yararlanır.

Glisinden Kreatinin yapılışı aşağıdaki formüllerle açıklandığı şekilde olur.

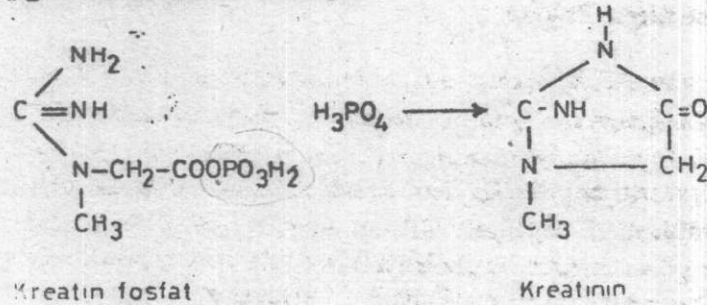


Glisin arginininden bir amid grubunu alır, guanidoasetik asit meydana gelir. Guanidoasetik asit, karaciğerde s-adenozilmetyoninden guanidoasetik asit metiltransferaz enzimi aracılığı ile metil grubunu alarak kreatine dönüşür.



Kreatin, ATP den fosforik asit almak suretiyle Kreatin fosfatı meydana getirir.

Fosfokreatin gerektiğinde fosforik asidini vererek halkalı bir bir bileşiği olan kreatinine dönüşür.



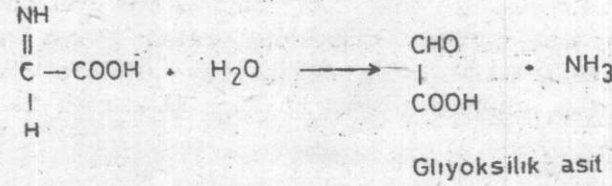
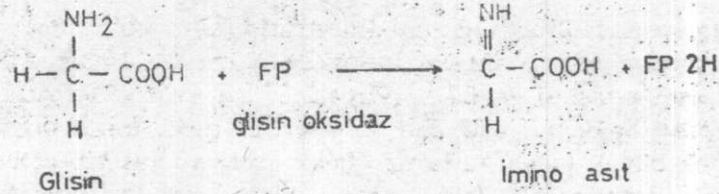
Kreatinin ve az miktarda da kreatin idrarla dışarı atılır. İnsanda kreatinin yapımı o kimsenin kas kitlesi ile doğru orantılıdır. Alınan besinsel azotla ilişkili değildir. Kreatinin sadece fosfokreatinden değil serbest haldeki kreatinden de meydana gelir. İnsan organizmasında çok büyük kısmı kaslarda olmak üzere ve kas kitlesi ile orantılı olarak ortalama 20 grm. kadar kreatin ve fosfokreatin mevcuttur. Bir gün içinde vücudun her kg. 1 başına dışarı atılan mg cinsinden kreatinine «Kreatinin Koefisiyanı» denilir. Normal olarak erkeklerde bu değer 20 - 26 mg kadınlarda ise 14 - 22 mg arasındadır. İdrarla atılan Kreatin ise ancak kreatininin % 6 sı oranındadır. Gebelikte ileri derecede açlıkta, karbohidrat metabolizması bozukluklarında bazı kas hastalıklarında, enfeksiyon hastalıklarında ve hipertiroidide kreatin atımında artma görülür. Hipotroidi halinde ise azalma vardır.

AMİNO ASİTLERİN AYRI AYRI METABOLİZMALARI

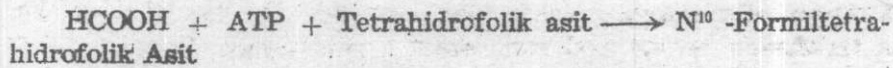
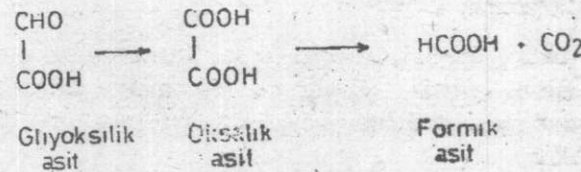
Glisin'in Metabolizması :

Glisin amino asitler içerisinde asimetrik karbon atomu bulunmayan yegâne amino asittir. Esansiyel bir amino asit değildir organizma tarafından imal edilebilir veya vücutta başka maddelerin imalinde kullanılabilir.

Glisin, glisin oksidaz denen flavoproteinli D-amino-oksidad enzimi tarafından oksidatif deaminasyona uğratılarak glikoksilik asit ve amonyağa parçalanır. Bunun gibi glikoksilik asit de ters yönden transaminasyon reaksiyonuna girerek yeniden glisin teekkiline sebep olabilir. Glisinin oksidasyonu ile meydana gelen glikoksilik asit kolaylıkla formik asit ve oksalik asitlere okside olunabilir.



Glisin organizmada serin'in ön maddesini teşkil eder. Glisin oksidasyonu sonucu meydana gelen glyoksilik asit, önce oksalik aside daha sonra da CO₂ kaybetmek suretiyle formik aside dönüşür. Bu formik asit tetrahidrofolik asit ile formil tetrahidrofolik asidi, sonra da metilen-tetrahidrofolik asidi meydana getirerek ikinci bir glisin molekülü ile birleşir ve serinin teşekkülüne yol açar.

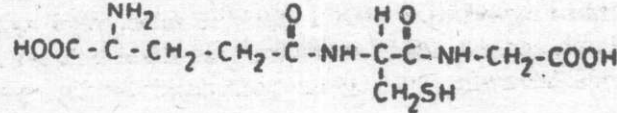


H⁵ N¹-Metilen-tetrahidrofolik asit + Glisin $\longrightarrow$ Serin + FH₄
Serin ve glisin birbirlerine dönme yeteneğinde olan maddelerdir. Bu dönüşme «Serin-transhidroksimetilaz» denilen enzim aracılığı ile meydana gelmektedir.

Glisin den organizma kreatin'in yapımında da faydalanır bu husus daha önce açıklanmıştı.

Glisin pürin halkasının teşekkülüne 4 ve 5 numaralı pozisyonlardaki C atomlarını ve 7 numaralı pozisyondaki N atomunu temin etmek suretiyle katgıda bulunur.

Bunların dışında glisin, hemin teşekkülünde, bir tripeptid olan (glutamik asit, sistein ve glisinden müteşekkil) glutasyonun teşekkülünde, safra asitlerinin teşekkülünde rol oynar, Bilindiği gibi glisin karaciğerde kolik asit ile birleşerek bir safra asidi olan gli-kokolik asidi meydana getirir.



Glutasyon

Glisin'in benzoik asit ve diğer bazı asitlerle birleşerek detoksikasyon mekanizmasında da rol oynamaktadır.

Glisin antiketojenik bir amino asittir. Glukozun ve glikojenin yapımını kolaylaştırır. Glisin kendisi serin ve piruvik asit üzerinden glukozu dönüştüğü gibi glisin metabolizması da ayrıca diğer maddelerden glikojenin teşekkülünü hızlandırıcı bir etki yapmaktadır.

Glisin organizmada kolinden de teşekkül eder. Bunun için kolün önce betaine, betain bir metil glisin olan sarkosine dönüşür, sarkosin de demetilasyona uğrayarak glisinin teşekkülüne sebep olur.

Glisin metabolizması bozukluğu sonucu Primer hiperoksaluriya denen bir hastalık ortaya çıkar. Glisinin oksidasyonu ile meydana gelen gliksilik asidin formik aside veya ters yönde tekrar glisine dönüşmemesi sonucu meydana gelen, idrarla çok bol miktarda oksalat atılması veya aynı zamanda böbreklerde iki taraflı taş teşekkülü ile karakterize olan bu hastalık tablosu, gliksalatın, glisine dönüşümünü katalize eden iki özel enzimin, glutamik — gliksalat — aminotransaminaz ve özellikle aktivitesi birinci enzime oranla 20 ke-re daha fazla olan alanin — gliksalat — aminotransaminaz'ın yetersizliği ve gliksalatın formatlara dönüşümündeki bozukluk sonucu meydana gelmektedir. Yukarıda adı geçen bu enzimlerin katalize ettikleri reaksiyonlarda B₆ vitaminine ihtiyaç olduğundan, B₆ vitamini noksanlığı da farelerde oksalat itrahının artmasına sebep olmaktadır.

Çok nadir görülen diğer bir metabolizma bozukluğu da glisinuriya'dır. Glisinuriada kan glisin seviyesi normal olduğu halde idrarda fazla miktarda glisin bulunmaktadır. Bu durum, böbrek glomerüllerindeki bir defekt nedeniyle glisinin reabsorbsiyonunun bozulmasından ileri gelmektedir.

Alaninin Metabolizması :

Alanin esansiyel olmayan amino asitlerdendir. Özel bir görevi yoktur. Organizmada ve proteinlerin yapısında oldukça çok miktarda bulunur. Glutamik asidin amin grubunun piruvik aside nakli ile (GPT enzimi aracılığı ile) alanin teşekkül eder, veya aynı reaksiyon sonucu alanin piruvik aside dönüşür. Özellikle bakteri hücrelerinin duvarlarında bulunur. Beta-alanin pantotenik asidin yapısında yer alır.

Valinin Metabolizması :

Valin esansiyel amino asitlerdendir. Transaminasyon reaksiyonu sonucu alfa-ketoizovalerik aside dönüşür. Bu da bir çok ara reaksiyonlardan geçerek beta-hidroksiizobutirik-Co-A, Metil-malonil-Co-A üzerinden Suksinil-Co-A ya dönüşür. Suksinil-Co-A sitrik asit siklusuna dahil olarak metabolize olur.

Lösin ve İzölösinin Metabolizmaları :

Her ikisi de esansiyel olan bu dalı amino asitler başlangıçta oksidatif transaminasyon sonucu alfa-keto asitlere dönüşürler. Lösin alfa-ketoizokaproik aside, izölösin ise alfa-keto-beta-Metilvalerik aside döner. Lösin Co-A ile birleşerek ve bir çok ara maddeler üzerinden geçerek Asetoasetik asit ve asetil-Co-A ya parçalanır. İzölösin ise gene değişik ara maddeler üzerinden geçmek suretiyle Propiyonil-CoA ve Asetil-CoA ya parçalanır. Her iki amino asitten meydana gelen asetil-CoA molekülleri sitrik asit siklusuna dahil olurlar. Lösinin yıkılması sonucu meydana gelen asetoasetik asit bu amino asidin ketojenik bir amino asit niteliği taşıdığını gösterir. İzölösin ise hem ketojenik hem de propionil-CoA yı vermesi dolayısıyla glikojenik'dir. Valin de glikojenik bir amino asittir.

Anlaşıldığına göre insanlarda her üç amino asid'in dekarboksilasyonu tek bir enzim (oksidatif dekarboksilaz) tarafından yapılmaktadır. Genetik bir defekt dolayısıyla bu enzimin bulunmaması halinde, idrarda her üç amino asidin alfa keto asitlerine (alfa-keto izokaproik asit alfa-ketoizovalerik asit ve alfa-keto beta metil valerik asit) rastgelinmektedir. Bu asitler ayrıca kanda da birikmekte ve Maple Syrup Urine Disease «Şeker Akçağacı şurubu İdrarı hastalığı» denen ve merkezi sinir sisteminin ağır bozukluğu ile kendini belli eden bir hastalık tablosunun meydana çıkmasına sebep olmak-

tadır. Hastalığa bu adın verilmesinin sebebi bu gibi hastaların idrarlarının Akçağaç şurubu gibi kokmalarından ileri gelmektedir.

Serinin Metabolizması :

Serinle glisin birbirlerine dönüşme yeteneğinde amino asitler oldukları glisin metabolizmasından bahsedilirken açıklanmıştı. Serin deaminaz denen enzim aracılığı ile deaminasyona uğrayan serinden amonyak ve piruvik asit meydana gelmektedir. Serinin dekarboksilasyonu sonucu ise etanolamin ortaya çıkmaktadır. Her iki reaksiyonda da piridoksal fosfat ko-enzim rolü oynamaktadır. Etanolamin önce metilleşmede daha sonra koline ve betaine dönüşmektedir.

Treoninin Metabolizması :

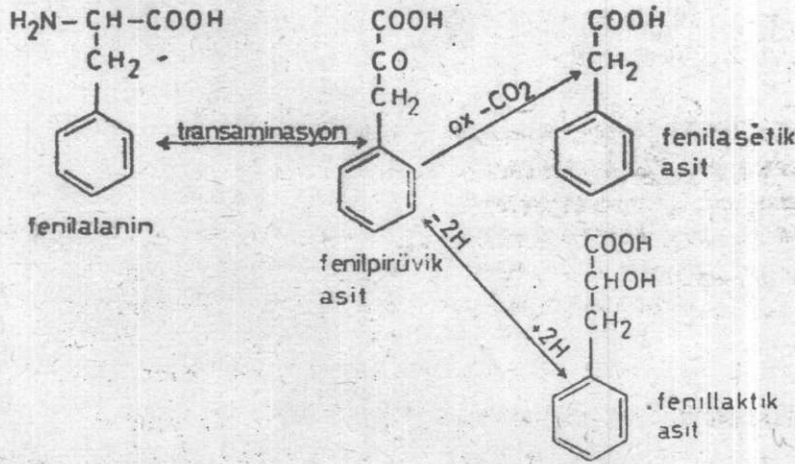
Treonin de esansiyel amino asitlerdendir. Treonin dehidraz denen enzim tarafından dezaminasyona uğratılmaktadır. Gerçekde, kendisi deaminasyona uğramamakda fakat glisin ve asetaldehide parçalanmaktadır. Bu suretle treonin ortadan iki parçaya bölünmektedir. Bu reaksiyonun olabilmesi için de piridoksal fosfata ihtiyaç vardır.

Fenilalanin ve Tirozinin Metabolizmaları :

Bu iki amino asidin metabolizmalarını birlikte gözden geçirmenin faydası vardır, zira bunlar bazı maddelerin sentezinde benzer bir role sahiptirler. Örneğin, her ikisi de metabolizmaları sonucu keton cisimciklerini verirler. Tirozin adrenal medulla hormonu olan epinefrinin (adrenalin), tirocid hormonu olan tiroksinin ve bir pigment olan melanin'in yapımında kullanılır. Fenil alanin de kolaylıkla tirozine dönüştüğüne göre, bütün bu sentez reaksiyonlarında otomatik olarak rol almış olur. Fenil alanin ve tirozin organizmanın ihtiyacı olan ve besinle alınan başlıca benzen halkası kaynağını teşkil ederler.

Fenil alanin organizmada tirozine dönüşür veya dezaminasyon sonucu fenilpiruvik asit meydana gelir. Tirozinin dezaminasyonu ile p-hidroksifenilpiruvik asit meydana gelir. Fenil alaninin tirozine dönüşebilmesi ve fakat tirozinin fenilalanine dönüşmemesi fenilalaninin esansiyel bir amino asit sayılmasının nedenini teşkil etmektedir. Fenil alanin normal şekilde tirozine dönüşür. Fenilalaninin tirozine dönüşümü genetik bir defekt dolayısıyla gerekli enzi-

min (fenilalanin oksidaz) bulunmaması yüzünden bloke edildiği takdirde kanda fenil alanin, fenilpiruvik asit, bunun indirgeme ürünü olan fenillaktik asit ve fenilasetik asit birikimi ve idrarda bu maddelerin itrahi görülür. Küçük çocuklarda görülen bu kalıtsal hastalığa fenilketonüria veya fenilpiruvik oligofreniya adı verilmektedir. Muhtemelen kanda biriken fenillaktik ve fenilasetik asitler dolayısıyla bu gibi çocuklarda ruhsal bir gerilik ve gelişme noksanlığı görülmektedir. Hastalığa normal doğumlar arasında 1/10.000 oranında rastlanılmaktadır.



Tirozinin metabolizmasına gelince bu asit önce p-hidroksifenilpiruvik aside dönüşür, bu da 2,5-dihidroksifenilpiruvik asit üzerinden homogentizik asit, ve ara kademelerden geçerek, fumarik ve asetoasetik asitlere kadar yıkılır.

Tirozinin dezaminasyon ürünü olan, p-hidroksifenilpiruvik asidin gene enzimatik defekt dolayısıyla 2,5-dihidroksifenilpiruvik asit ve homogentizik aside (2,5-dihidroksifenilasetik asit) dönüşememesi tirozinosis denen hereditör hastalığın meydana gelmesine sebep olur. Hastanın kanında tirozin, p-hidroksifenilpiruvik asit, p-hidroksifenillaktik asit birikimi ve idrarında bu maddelerin itrahi görülür.

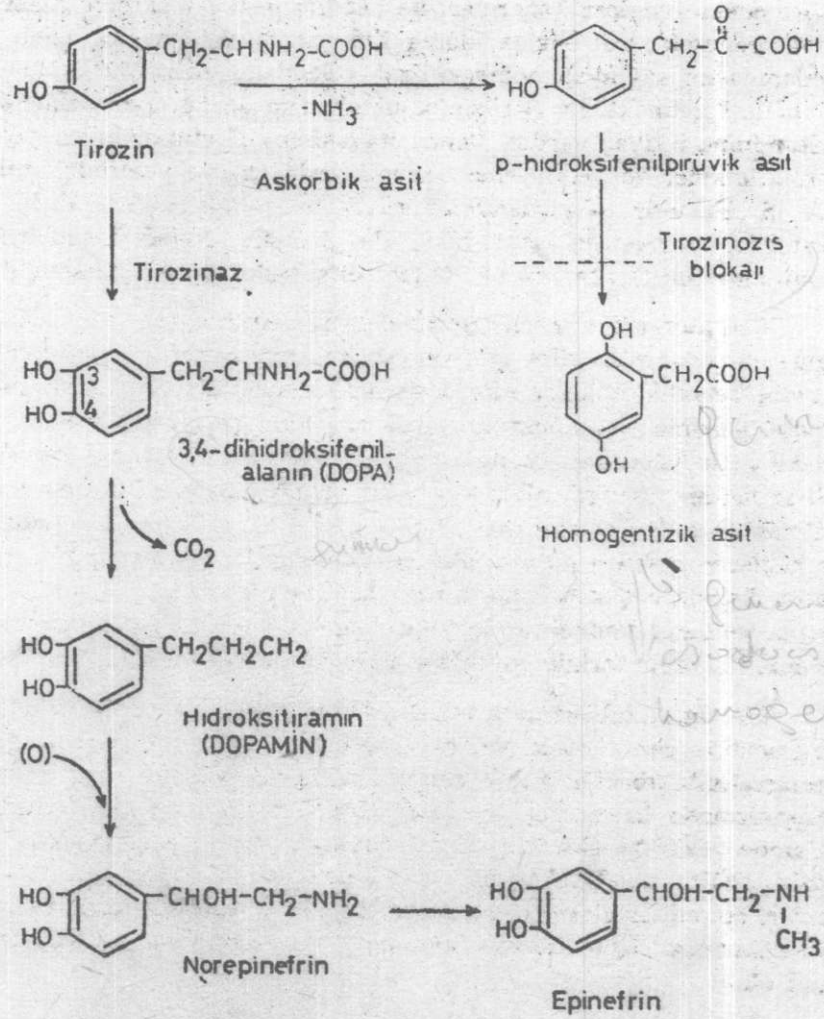
Tirozin metabolizması bozukluğu sonucu meydana çıkan diğer hereditör bir hastalık da Alkaptonuri'dir. Resesif olarak ebeveynden yavruya geçen bu enzim noksanlığı hastalığı çok nadir görülmekte ve aslında havayla temasa terk edilen hasta idrarının bir

süre sonra renginin kararması ile kendini belli etmektedir. Hastalık, homogentizik asidi okside ederek fumarik ve asetoasetik aside parçalanmasını sağlayan homogentizat oksidaz enziminin yokluğundan ileri gelmektedir. Tirozinin metabolizması için aynı zamanda C vitaminine ihtiyaç vardır. Deney hayvanları C vitamininden yoksun bırakıldıkları ve kendilerine bol miktarda tirozin yedirildiği takdirde idrarlarında p-hidroksifenilpiruvik ve p-hidroksifenillaktik asit yanında homogentizik asit itrahi da görülür. Ancak insanların alkaptonurisini C vitamini ile tedavi etmek mümkün olamamıştır.

Alkaptonurili kimselerin idrarlarının açık havada renk değişikliğine uğrayarak bir süre sonra siyah bir renk almaları, homogentizik asidin kolaylıkla okside olarak quinon şekline dönüşmesi ve quinon moleküllerinin de polimerize olarak melanine benzer bir madde meydana getirmeleri sonucudur. Bu gibi kimselerin idrarları kuvvetli indirgeyici bir niteliğe sahip olup, dilüe demir klörür solusyonu damlatılması ile geçici olarak mavi bir renk verirler. Alkaptonuri daha çok erkeklerde görülen bir hastalıktır. Çocuklarda idrar renginin değişmesi dışında başka belirtilere pek rastlanılmaz, daha sonraları kartilaj'ın ve diğer konnektif dokunun pigmentasyonu (ochronosis) görülür. Hastanın terinin yatakla teması dahi siyah bir renk bırakabilir.

Tirozin metabolizması bozukluğunun diğer bir yönü de kendini pigment teşekkülündeki yetersizlikle açığa vuran Albinizm hastalığında görülür. Cildin rengini veren ve melanin denen pigment organizmada tirozin'den teşekkül eder. Tirozinin 3,4-Dihidroksifenil alanine (DOPA) oksidasyonunu sağlayan tirozinaz enziminin yokluğu, DOPA'nın DOPA-kinon üzerinden dopamelanine dönüşümünü önler. Herediter olarak bu enzimden yoksun bulunan kimselerin cilt ve kıllarında pigmentasyon bulunmaz, bunların renk ve saçları beyaz olur.

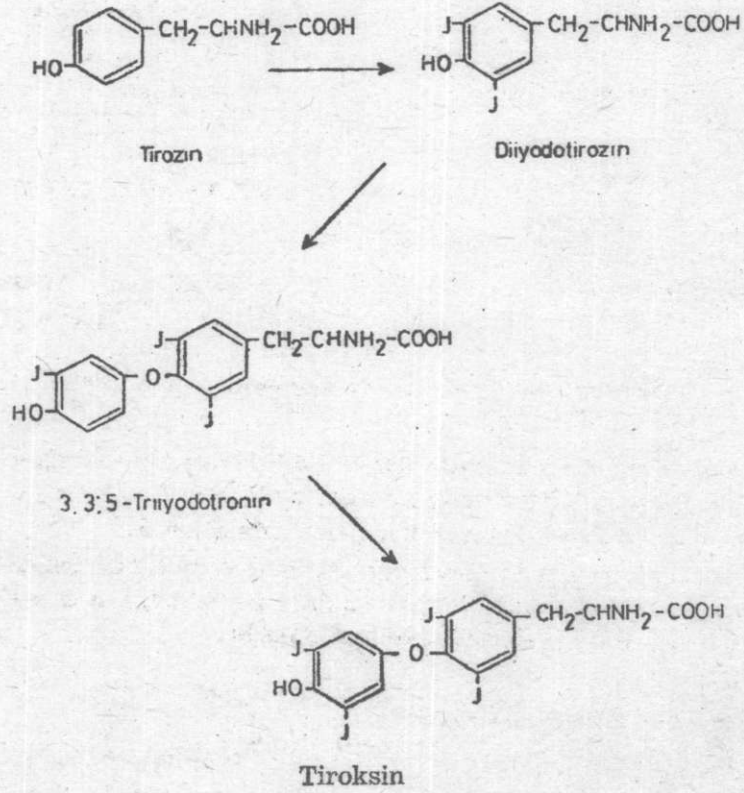
Cildin pigmentasyonu epidermisin bazal tabakasında bulunan melanoblastların bakır ihtiva eden bir enzim olan tirozinazın etkisi ile tirozinden melanin sentez etmeleri sayesinde olur. Herediter albinizmin değişik tipleri mevcuttur. Bazı tiplerinde sadece vücudun bazı kısımlarında (gözlerde, yer yer ciltte veya saçlarda) pigmentasyon mevcut değildir.



Tirozin metabolizması amino asit metabolizmasının önemli bir kısmını teşkil eder. Tirozin adrenal medulla tarafından imal edilen **epinefrin** (adrenalin) ve **norepinefrin** (arterenol) denen hormonların da ön maddesini teşkil eder. Tirozin tirozinaz enzimi tarafından 3,4-dihidroksifenilalanine (DOPA) çevrildikten sonra, hidroksitiramin (DOPAMİN) norepinefrin ve epinefrine dönüşür.

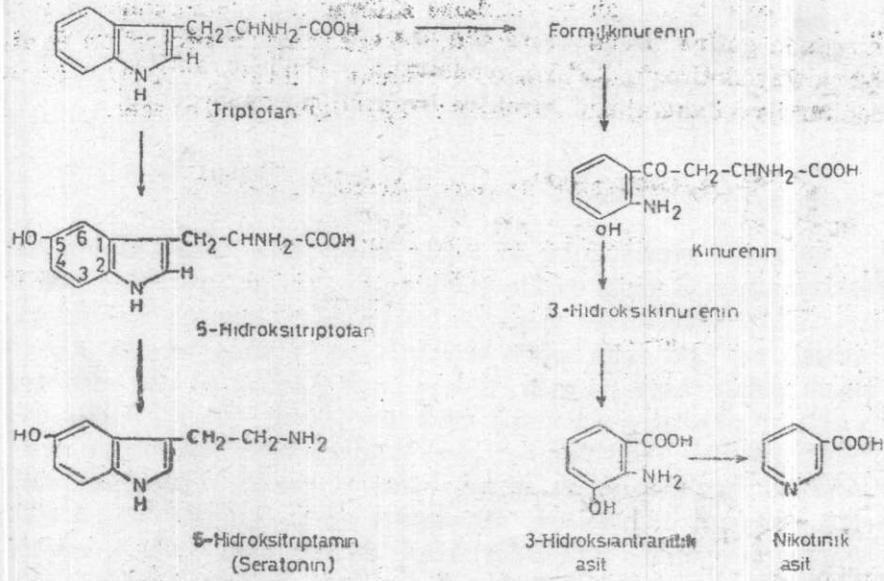
Tirozin, tiroid bezinin iç salgısı olan **Tiroksinin** de ön maddesini teşkil eder. Bu amaçla tirozin önce iyod alarak diiyodoti-

rozini meydana getirir. Daha sonra bir sıra kompleks reaksiyonlardan geçerek diiyodotirozin, 3,3',5-triiodotironine dönüşür, aktif olan bu madde bir iyod daha almak suretiyle tiroksini meydana getirir.



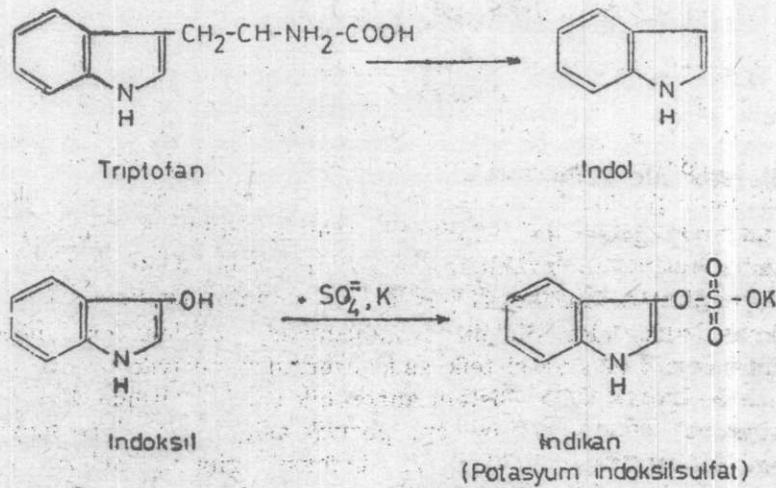
Triptofanın Metabolizması :

Triptofan esansiyel bir amino asit olarak taşıdığı besinsel değeri yanında hücre metabolizması yönünden önemli birçok bileşiklerin de kaynağını teşkil eder. Örneğin triptofan, kinurenin yolu ile nikotinik aside (ve amidine (niyasin)) dönüşerek bu vitaminin yetersizliğini önler. Serotoninin ön maddesini teşkil eder. Triptofan önce 5-hidroksitriptofana daha sonra da seratonine (5-hidroksitriptamine) döner. Seratonin gastrointestinal aktiviteyi ve sinir sistemi fonksiyonunu uyaran bir maddedir. Seratonin özellikle plakette kanda, mide mukozasında, incebağırsaklarda, beyinde bulunur. Damarlar üzerine vazokonstriktif bir etkisi vardır.



Gebelerin eklampsisinde, triptofan metabolizması bozukluğuna rastlanılır idrarlarında bol ksanturenik asit vardır. Şizofreniklerde de (erken bunama) krizler sırasında triptamin itrahi artar.

Bakteriler bağırsaklarda triptofanı etkileyerek indol derivelerinin meydana gelmesine sebep olurlar. Bunlar indol, indoksil, metilindol (skatol) gibi maddelerdir.



İndoksil, skatoksil ve bunların sülfirik asit ve glukuronik asit ile karaciğerde yaptıkları bileşikler detoksikasyon prosesi ile ilgilidir. İndoksil sülfatın K tuzunun (İndikan) idrarda artması bağırsaklarda bakteriel pütrifikasyonun çoğaldığına delalet eder.

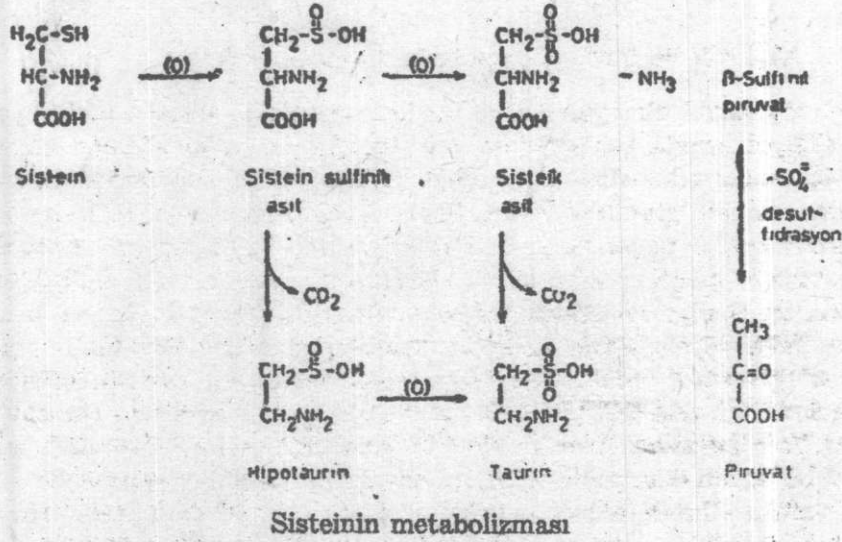
Aspartik ve Glutamik Asitlerin Metabolizmaları :

Esansiyel olmayan bu iki asidik amino asit trans - aminasyon reaksiyonlarında geniş ölçüde yer alırlar. Vücut tarafından kolaylıkla sentez edilebilirler. Aspartik asidin deaminasyonu sonucu oksalasetik asit, glutamik asidin deaminasyonu sonucu ise alfa - ketoglutarik asitler meydana gelir. Her iki madde kreps siklusu sırasında da ortaya çıkarlar veya kreps siklusuna dahil olarak reaksiyona girerler. Bunlar kolaylıkla şekerlere dönüşebilirler bu yönden anti-ketojenik veya glukojenik amino asitlerdendirler. Glutamik asit, asetil glutamat halinde üre siklusunda ornitinin sitrülline dönüşmesinde rol oynadığı gibi aspartik asit de yine aynı siklus içerisinde sitrüllinin argininosuksinik aside dönüşümünü sağlar. Glutamik asidin bir amidi olan glutamin'in amonyak teşekkülünde önemli bir rolü vardır. Glutamik asit ayrıca glutasyon denen tripeptidin, pürin ve primidinlerin sentezine de katılır. Pteroylglutamik asit veya folik asit de denen vitaminin yapısında da glutamik asit vardır. Glutamik asit dekarboksilasyona uğrarsa beyin dokusunda bulunan γ -aminobutirik aside dönüşür.

✓ Sistein ve Metyonin'in Metabolizmaları :

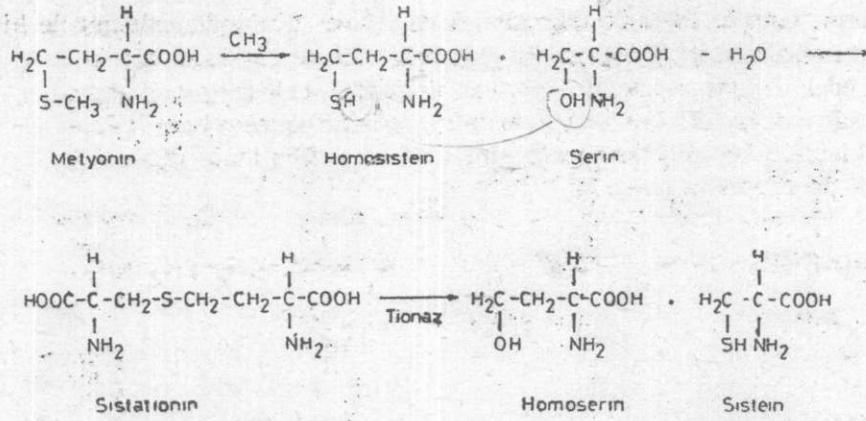
Metyonin esansiyel amino asitlerdendir. Sistein ise değildir. Sistein, glisin ve glutamik asitle birlikte glutasyon denen tripeptidi meydana getirir. İki molekül sisteinin birleşmesi ile (oksidasyonu) sistin meydana gelir. Sistinin metabolizması tamamen sistein metabolizması gibidir. Sisteinden sistinin teşekkülü sitokrom oksidaz sistemi aracılığı ile olur. Sistinin sistein moleküllerine parçalanması ise sistein redüktaz enziminin katalitik etkisi ile meydana gelir. Glutasyon redüktaze da NADH yardımı ile sistinin sisteinlere parçalanmasını katalize eder. Sistein organizmada, oksidasyona uğrarsa, sistein sülfirik asit ve sisteik asit üzerinden piruvik asit ve sülfat ($SO_4^{=}$) teşekkül eder. Sistein anaerobik şartlar altında desulfidraz enzimi ile katabolize olursa gene piruvik asit, H_2S ve NH_3 meydana gelir. Sülfat iyonları fenol, krezol, indoksil gibi maddelerin detoksikasyonunda kullanılır. Sistein Taurin'in de ön maddesini teşkil

eder. Sistein sulfonik asit ve sisteik asidin dekarboksilasyonu ile hipotaurin ve taurin meydana gelir.



Sistein organizmada serinden teşekkül eder, ancak sisteinin yapılabilmesi için metyonine ihtiyaç vardır. Sistein için gerekli kükürt metyoninden sağlanır. Sisteinin yapımı için gereken karbon zinciri ve diğer gruplar serin tarafından temin olunur. Metyoninin arta kalan kısmı ise homoserine dönüşür. Homoserin de α -ketoglutarik asit üzerinden propiyonik aside yıkılır. Anlaşıldığına göre Metyonin metil grubunu vererek, homosistein ve serine parçalanır. Serinden sisteinin yapılmasını serin sulfidraz (sistein sentetaz) denen enzim katalize eder. Bunun için metyoninden alınan H_2S e de ihtiyaç vardır.

Deneyler metyonin metabolizması sırasında homosistein ve serinin ara maddesi olarak meydana geldiklerini doğrulamaktadır. Bu ilki asit ise sistationin sentetaz ve piridoksal fosfat'ın etkisi ile sistationini meydana getirirler. Sistationin su almak suretiyle homoserin ve sisteine parçalanır.



Metyoninden ayrılan (CH₃) metil grubu organizmada, kolinin, kreatinin betainin, adrenalinin ve diğer metilli maddelerin teşekkülünde kullanılır. Bu yüzden Metyonin bir metil donörüdür. Bu metil verme olayına transmetilasyon denilmektedir. Homosisteinden tekrar metyoninin teşekkülü için metilasyona ihtiyaç vardır. Metilasyon için gerekli metil grubu 5-metiltetrahidrofolik asit'den temin edilir ancak ayrıca B₁₂ vitaminin yapısında yer aldığı 5-deoksiadenozilkobamid adlı Co-enzime de ihtiyaç vardır.

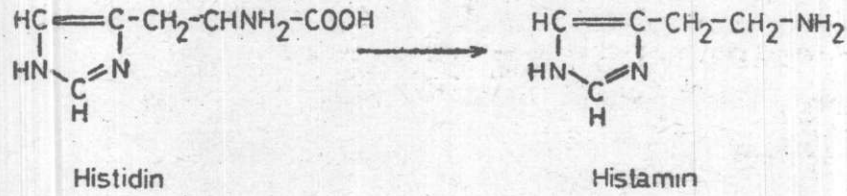
Lizin ve Hidroksilizin Metabolizmaları :

Lizin esansiyel bir amino asittir. İnsan organizmasında sentez edilemez, fakat deaminasyon yolu ile amin grubunu başka asitlere verebilir. Ancak lizinin deaminasyonu sonucu meydana gelen α - keto asit olan α - keto - ε - aminokaproik asit tekrar amin grubu alarak lizin haline dönüşmez. Organizmada katabolize olan lizin, önce α-amnioadipik asit, sonra α-ketoadipik asit üzerinden glutarik asidi ve sonuçta daha bazı ara maddeler üzerinden geçerek Asetoasetil - CoA yı meydana getirmektedir. Hidroksi lizin sadece kollajen ve jelatinin hidrolizi ile elde edilmektedir.

Histidinin Metabolizması :

Yarı esansiyel nitelikte olan bu amino asit, daha çok çocuklar için lüzumludur. Muhtemelen ince bağırsaklardaki bakteriler bilyüklerde histidini sentez edebilmektedir. Karaciğerde bulunan histidaz enziminin etkisi ile histidinin imidazol halkası açılır.

Histidinin imidazol halkası parçalanmadan önce urokanik asit, daha sonra sıra ile alfa-L-formiminoglutamik asit ve glutamik asit te şekkil eder ve aynı zamanda amonyak ve formik asit meydana gelir. İnce bağırsaklardaki bakteriler histidini dekarboksilasyona uğratarak histamin'in meydana gelmesini sağlarlar. Histamin diğer dokularda da meydana gelebilir.



Dokularda meydana gelen histamin çok azdır ancak hücrelerin uyarımına yol açan bir maddenin etkisi ile kısa süre içerisinde çok fazla miktarda histamin teşekkül ederek kana dökülebilir. Özellikle allerjik reaksiyonlar, travmatik şoklar bu şekilde ani histamin teşekkülüne sebep olurlar. Histamin kan basıncını büyük ölçüde düşürür, çok fazla olursa kollapsa sebep olabilir. Midede pepsin ve asit salgısını artırdığı için mide salgısının incelenmesinde histamininden faydalanılır. Dokularda bulunan histaminaz adlı enzim ve karaciğerde bulunan aldehid oksidaz histaminin beta - imidazolasetaldehyd ve beta - imidazolasetik aside dönüşmesini sağlarlar. Bu sonuncu madde idrarla dışarı atılır. Histamin ayrıca 3 - metilhistamin ve 3 - metilimidazol asetik asit şeklinde de idrarla atılır. Histidaz enziminin herediter olarak noksan bulunuşu histidinin bir kısmının değişik şekilde metabolize olmasına yol açar bunun sonucu olarak imidazolpiruvik ve imidazollaktik asitler meydana gelirler ve idrarla atılırlar. Kendisini başlıca çocuklarda konuşma güçlüğü ile belli eden bu hastalıkta, hastaların idrarları demir klörürle yeşilimsi bir renk verir. Kan ve idrardaki histidin miktarı çok artmıştır. Kaslarda histidinin β -alaninle yaptığı bir dipeptid olan karnosin ve metil - histidinin gene beta-alaninle yaptığı bir bileşik olan anserin görülür. Anserin ve Karnosinin görevlerinin ne olduğu henüz açıklıkla bilinmiyor.

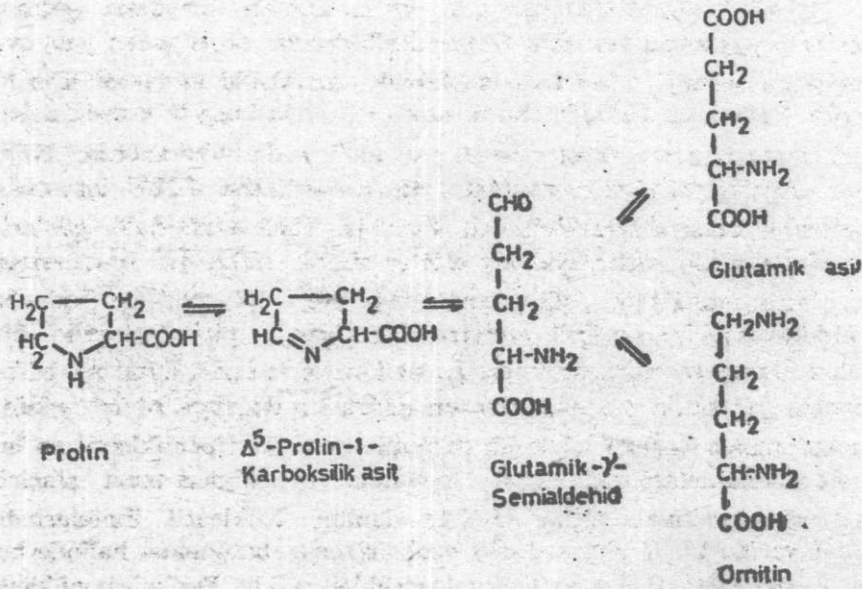
Argininin Metabolizması :

Bazılarınca esansiyel amino asit olarak kabul olunan arginin tam anlamıyla esansiyel bir amino asit değildir çok yavaşta olsa

organizmada bir miktar arginin sentez edilebilmektedir. Vücutta arginin sentezi prolin tarafından etkilenmektedir. Zira prolin organizmada önce ornitine sonra da arginine çevrilebilmektedir. Bunun tersi de olabilmekte ornitinden de prolin yapılabilmektedir. Argininin üre sentezindeki rolü ilgili kısımda açıklanmıştır. Daha önce kreatinin sentezi ile ilgili kısımda belirtildiği gibi arginin, glisinle birlikte kreatinin teşekkülünde rol oynamaktadır. Arginin noksanlığında spermatogeneziste ağır bozukluklar görülür. Zira sperm nükleoproteini arginine çok zengindir. Teşekkülü için arginine ihtiyaç vardır.

Prolin ve Hidroksiprolin'in Metabolizmaları :

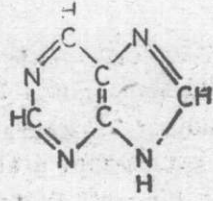
Argininde olduğu gibi prolin ve hidroksi prolin de glutamik asit de dönüşürler. Ara madde olarak daima glutamik asit - γ - semialdehid meydana gelir. Hidroksiprolin de proliniinkine benzer bir tarzda metabolize olur. Organizmada prolin (askorbik asit karşısında) kolaylıkla hidroksiproline dönüştüğü halde, hidroksiprolin, proline daha az dönüşür. Prolin glutamik - γ - semialdehid üzerinden ornitine de dönüşür. Bu reaksiyon çift yönlüdür, yani ornitin de kolaylıkla proline dönüşebilir. Gerek prolin gerekse hidroksiprolin glukojenik asitlerdir.



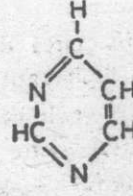
NÜKLEOPROTEİNLER VE NÜKLEİK ASİTLER

Nükleoproteinler bileşik proteinlerin çok önemli bir grubunu teşkil ederler. Nükleoproteinler nükleik asit ve proteinden meydana gelirler. Nükleoproteinler içerisinde yer alan proteinler daha çok bazik karakter gösteren proteinlerdir, bunlar genel olarak protaminler ve histonlardan ibarettir. Bu proteinlere bazik nitelik veren şey yapılarında yer alan bazik amino asitler ve bu arada genellikle argindir. Nükleoproteinler gerek hayvansal gerek çeşitli bitkisel organizmalarda yer alırlar. Nükleoproteinleri bitkisel ve hayvansal dokulardan distille su, tuz solusyonları veya dilue alkali solusyonları ile ekstrakte etmek mümkündür. Proteinlerin kimyasal yapı ve metabolizmalarından bundan evvelki bölümde bahsedilmişti. Bu bölümde özellikle nükleik asidin yapısı ve metabolizması açıklanacaktır.

Nükleik asitler bilindiği gibi kromozomları meydana getiren genlerin yapısında yer alan ve tür özelliklerinin ebeveynden yavruya geçişinde önemli rolleri bulunan büyük moleküllü kimyasal bileşiklerdir. Proteinler birleşik olarak nükleo protein halinde bulundukları gibi organizmada serbest nükleik asit halinde de bulunabilirler. Nükleik asitlerin iki türü mevcuttur. Bunlardan birisi DNA işaretiyle gösterilen deoksiribonükleik asit diğeri ise RNA harfleriyle gösterilen ribonükleik asittir. Nükleik asitler birçok nükleotit ünitelerinin meydana getirdikleri polimerlerden ibarettir. Nükleotitler hidroliz edildiklerinde heterosiklik aminler olan pürin ve pirimidinlerle bir şeker olan pentozlara ve fosforik asit ünitelerine parçalanırlar. Nükleotitin yapısında yer alan ribozun doğrudan doğruya riboz şeklinde bulunması halinde böyle bir nükleotit ünitesine ribonükleotit ve bu çeşit ribonükleotit ünitelerinin meydana getirdikleri uzun zincirli asitlere Ribonükleik asitler (RNA) denilir. Nükleotit ünitelerinde riboz yerine bir O atomu eksik deoksiribozun bulunması halinde bu çeşit nükleotitlerden meydana gelen nükleik aside Deoksiribonükleik asit (DNA) adı verilir.

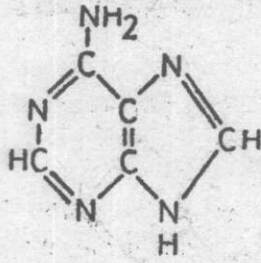


purin

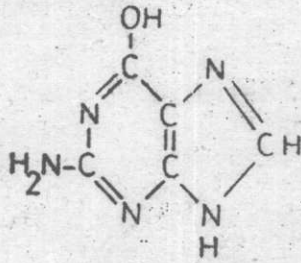


pirimidin

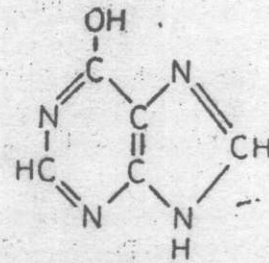
Nükleik asitlerin yapılarında yer alan başlıca pürin ve pirimidinler adenin, guanin gibi pürinlerle sitozin, urasil ve timin gibi pirimidinlerden ibarettir. Bunların dışında daha az raslanılan ve bazı özel nükleik asit çeşitlerinde yer alan 5 - Metilsitozin, 5 - Hidroksi-metilsitozin, 1 - Metilguanin gibi diğer bazlar da bulunabilir.



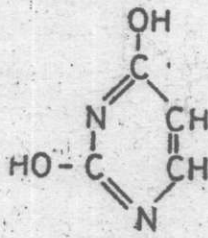
adenin



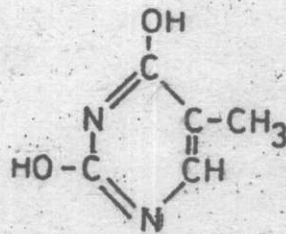
guanin



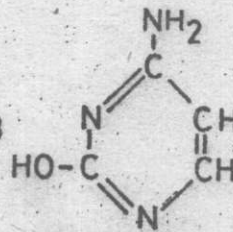
hipokisantin



urasil



timin



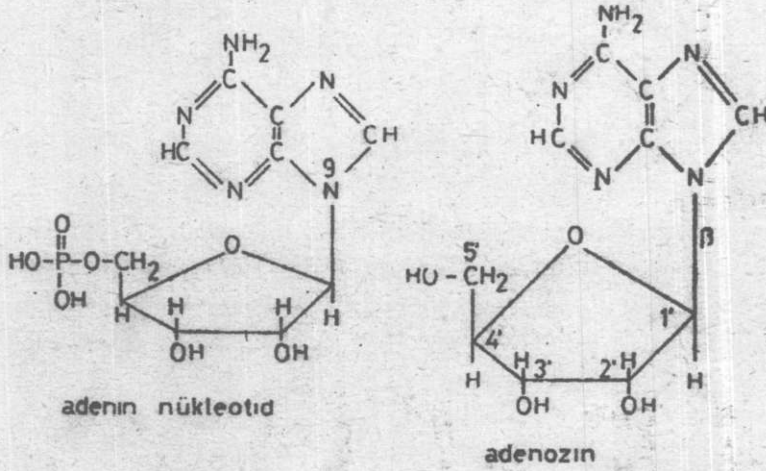
sitozin

Nükleotid ve Nükleozidler

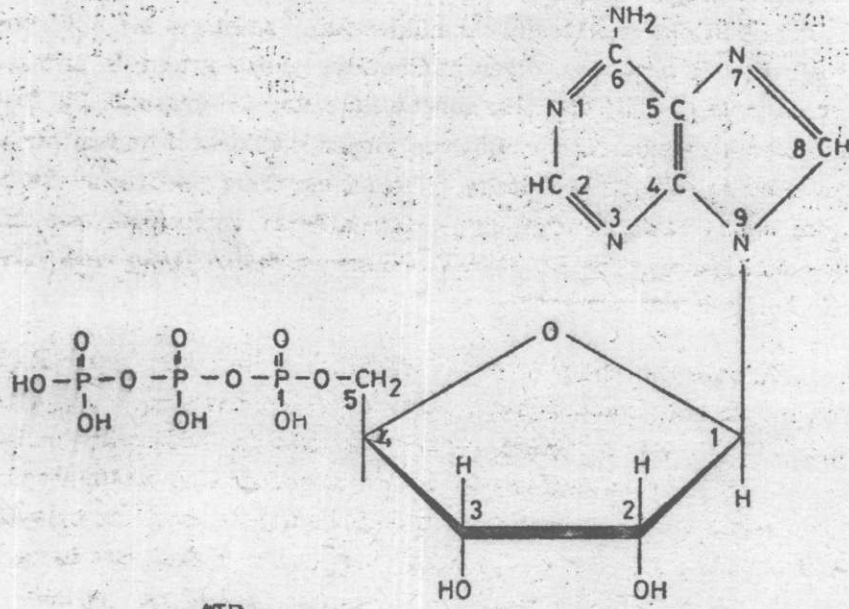
Nükleotidin yapısında yer alan pürin veya pirimidin bazı ile riboz veya deoksi ribozdan meydana gelen alt üniteye nükleozid ismi

verilir. Nükleozidin şeker ünitesinin fosforik asitle birleşmesi sonucu meydana gelen üçlü yapı nükleotid ismini alır. Nükleozidin teşekküllü purin'in 9 numaralı veya pirimidinin 3 numaralı azot atomu ile riboz veya deoksiribrozun aldehid gruplarının aralarında birleşmeleri ile olur. Nükleotid teşekküllü için bir mol. Fosforik asidin genellikle ribozun 3. veya 5. karbon atomuyla birleşmesi gerekmektedir. Ancak bu kesin bir kaide değildir. Ribozun purin bazının 9. azot atomundan başka bir azot atomuna bağlandığı nükleotidler de vardır. Örneğin 3 - ribozil ürik asit - 5 - fosfat böyle bir nükleotiddir.

Nükleozidler ve nükleotidler isimlerini yapılarında bulunan bazlardan alırlar Örneğin yapısında adenin bulunan nükleozide adenozin, guanin bulunana guanozin denilir. Bir pirimidin olan sitozin bulunan nükleozide ise sitidin veya urasil bulunana uridin adı verilir.



Bunun gibi yapısında adenin bulunan nükleotide, adenin nükleotid veya adenilik asit, guanin bulunan bir nükleotide guain nükleotid veya guanilik asit, sitozin bulunana sitidilik asit, urasil bulunana ise uridilik asit denilir. Adenilik asit veya adenozin monofosfat da denen nükleotidin iki mol daha fosforik asitle birleşmesi sonucu kimyasal reaksiyonların başlıca enerji kaynağını teşkil eden Adenozin trifosfat (ATP) meydana gelir.



ATP serbest halde bulunan nükleotidlerdendir. Flavinli nükleotidlerle nikotinamidli nükleotidler de bu sınıfa girerler .

Hayvansal organizmada hem DNA hem de RNA yaygın şekilde bulunurlar .Fakat DNA daha çok nükleusda bulunur. Bununla beraber nükleusda çok miktarda RNA de vardır. Sitoplazmanın başlıca nükleik asit fraksiyonunu RNA teşkil eder. Sitoplazmada RNA genellikle mitokondrialar ve ribozomlarda yer alır .

Nükleik asit

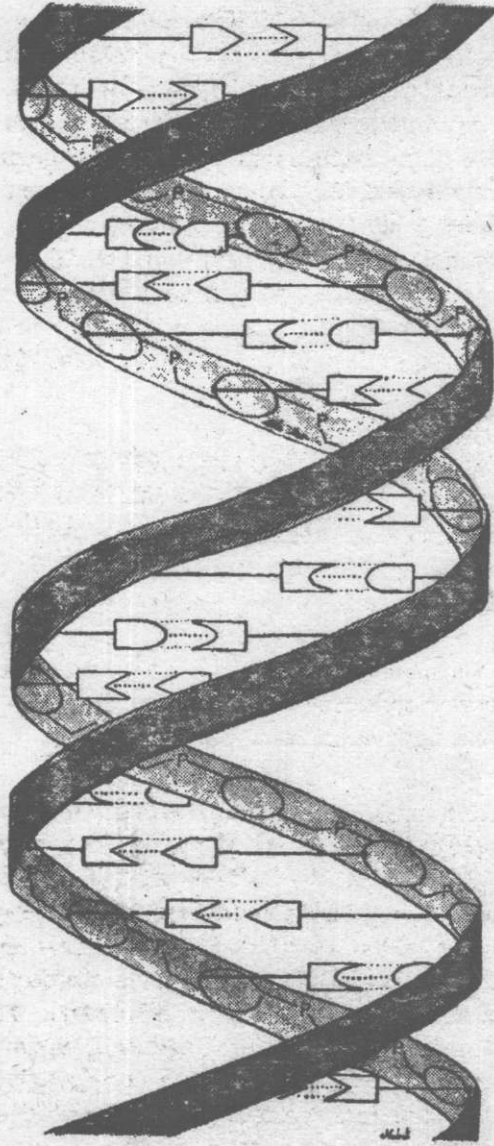
Önce de açıklandığı gibi nükleik asit bir çok nükleotidlerin birleşmeleri ile meydana gelen büyük molekülü nükleotid polimerleridir. Bazı yazarlara göre bir nükleik asidin meydana gelebilmesi için en az dört nükleotid ünitesinin birleşmesi gerekmektedir. Gerçekde nükleik asit molekülleri çok daha fazla sayıda nükleotid ünitelerini ihtiva ederler. Kromozomları meydana getiren genlerin, kalıtımla ilgili başlıca yapısını teşkil eden nükleik asit ünitelerinin yüzünün üçte ikisi değişik şekilleri mevcuttur. Hayvan ve bitkilerin ana ve ba-

badan yavru ve döllere geçen binlerce özellikleri ancak bu özelliklerinin geçişini sağlayan binlerce farklı nükleik asidin bulunmasıyla mümkün olabilmektedir. İki nükleotidin birleşmesi bir nükleotidin fosforik asit grubunun diğer nükleotidin pentoz grubu ile birleşerek su çıkması yolu ile olur. Bu suretle iki nükleotid arasında bir fosfat ester bağı meydana gelir. Böylece yüzlerce nükleotid ünitesi bir araya gelerek nükleik asit denen polimeri meydana getirirler. Bu hale göre nükleik asit molekülünün eksenini şeker ve fosforik asit üniteleri meydana getirir. Bu eksenin dışarıya doğru pürin veya pirimidin baz üniteleri uzanırlar .

Bir nükleik asidin farklılığı nükleotid ünitelerinin yapısında yer alan pürin ve pirimidin bazlarının cins ve sıralanışından doğar. Ancak, nükleik asit iplikçiliğini meydana getiren nükleotid üniteleri içerisinde yer alan bazlar o şekilde sıralanırlarki bu nükleik asit iplikçilerinin karşısına isabet eden eş iplikçikdeki bazlarla kolaylıkla hidrojen bağları meydana getirebilirler. Genel olarak çift halde bulunan nükleik asit zincirlerinden birisinin belirli bir yerinde bir pürin mevcut bulunuyorsa bu pürinin karşısına isabet eden yerde daima onunla hidrojen bağı teşkil eden bir pirimidin vardır. Hemen her zaman karşılıklı eş zincirler içerisinde yer alan adenin ile timin, guaninle sitozin karşı karşıya bulunurlar. Bilindiği gibi nükleik asit üniteleri çifte heliksler halindedirler. Her iki helezon pürin ve pirimidin bazlarının meydana getirdikleri bağlar aracılığı ile birbirlerine tutunurlar. Her iki DNA iplikçisi arasında uzanan bazlar ve helezonun kıvrıntı DNA e adeta bir merdiven görüntüsü verir.

-  ADENİN
-  TİMİN
-  SİTOZİN
-  GUANİN
-  PENTOZ
-  H İYON BAĞI
-  -P- FOSFAT KÖPRÜSÜ

DNA iplikcikleri



DNA ile RNA arasında başlıca farkın DNA'de riboz yerine deoksiribozun mevcut olmasının olduğu daha önce açıklanmıştı, her ikisi arasındaki diğer bir farklılık da deoksiribonükleik asitte pirimidin bazı olarak urasil yerine timinin bulunmasından ileri gelmektedir.

Her ikisinde de sitenin bulunmakta, veya edenin ve guanin yer almaktadır. Nükleik sitlerin içerisinde yer alan pürin ve pirimidin bazlarının çeşitlerinin çok sınırlı olmasına rağmen, DNA moleküllerinin çok büyük olmaları bunlarında yapılarında 20.000 - 30.000 nükleotidin dolayısıyla pürin ve pirimidin bazının yer almasına imkân sağlamaktadır. Bu kadar çok sayıda bazın değişik sıralanışından meydana gelen farklılıklar binlerce değişik özellikde nükleik asidin ortaya çıkmasını mümkün kılmaktadır. Sayıları yüzbinlerle ifade edilen bitki ve daha da çok adette hayvan türlerinin bulunuşu ve bunların herbirisinin yüzlerce özel yapıda protein çeşidine sahip olmaları, geniş bir nükleik asit yapımı imkânının bulunması sayesinde mümkün olabilmektedir.

NUKLEOPROTEİN VE NÜKLEİK ASİDLERİN METABOLİZMALARI

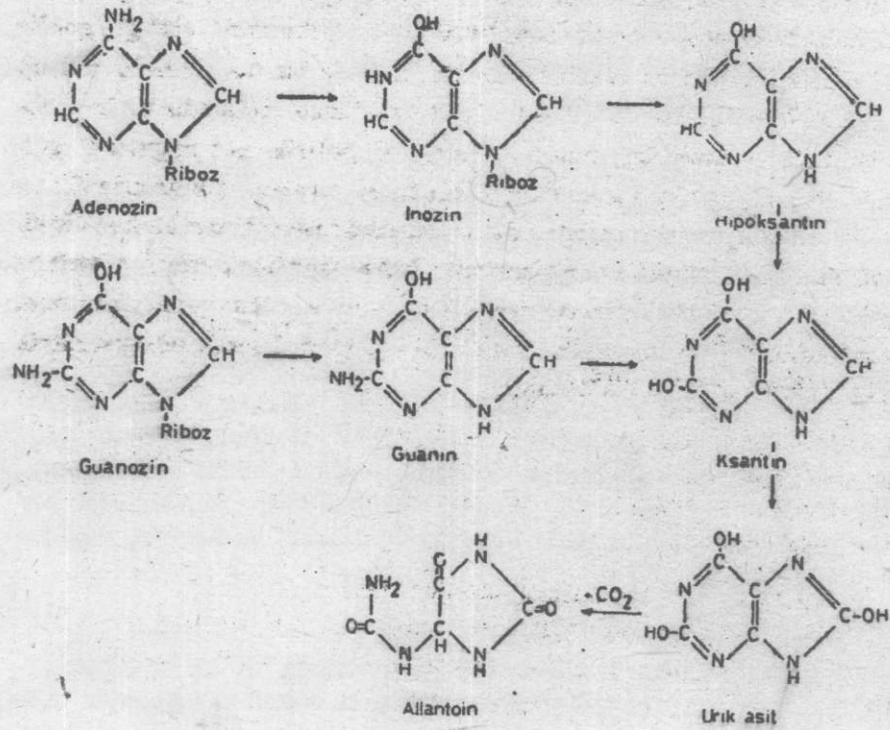
Proteinlerin metabolizmasından özel kısmında bahsedilmiş olduğundan burada nükleoproteinlerin protein kısmı hakkında yeni bir açıklamada bulunulmayacaktır. Gerçekde bir çok yazarların tercih ettikleri gibi bu bölüme «pürin ve primidin'lerin metabolizması» adını vermek belki de daha uygun olurdu. Zira nükleik asidi meydana getiren nükleotid ünitelerinin yapısında yer alan fosforik asit ve pentozla ilgili metabolik reaksiyonlardan özel bölümlerinde bahsedilmektedir.

Nükleoprotein protein kısmı aha önce açıklandığı şekilde ilgili enzimler tarafından peptidlere ve amino asitlere yıkılarak absorbe olurlar. Nükleik asitler ise yine pankreastan salınan nükleinaz enzimlerinin etkisi ile kendilerini meydana getiren nükleotidlere parçalanırlar. DNA ve RNA leri parçalayan özel enzimler mevcuttur. Meydana gelen nükleotidler, mononükleotidaz enziminin etkisi ile nükleozit ve fosforik asidlere yıkılırlar. Mononükleotidaz gerçekde fosfataz'dan başka birşey değildir. Nihayet nükleozidazlar, nükleozidler pentoz ve ilgili bazlara parçalanırlar. Fosforik asit ve pentozlarla ilgili reaksiyonlardan karbonhidratlar bölümünde bahsedilmektedir. Burada daha ziyade nükleotidlerin yapılarında yer alan pürin ve primidin bazlarının metabolizması konusunda açıklamalarda bulunulacaktır.

Pürin ve primidinlerin katabolizması :

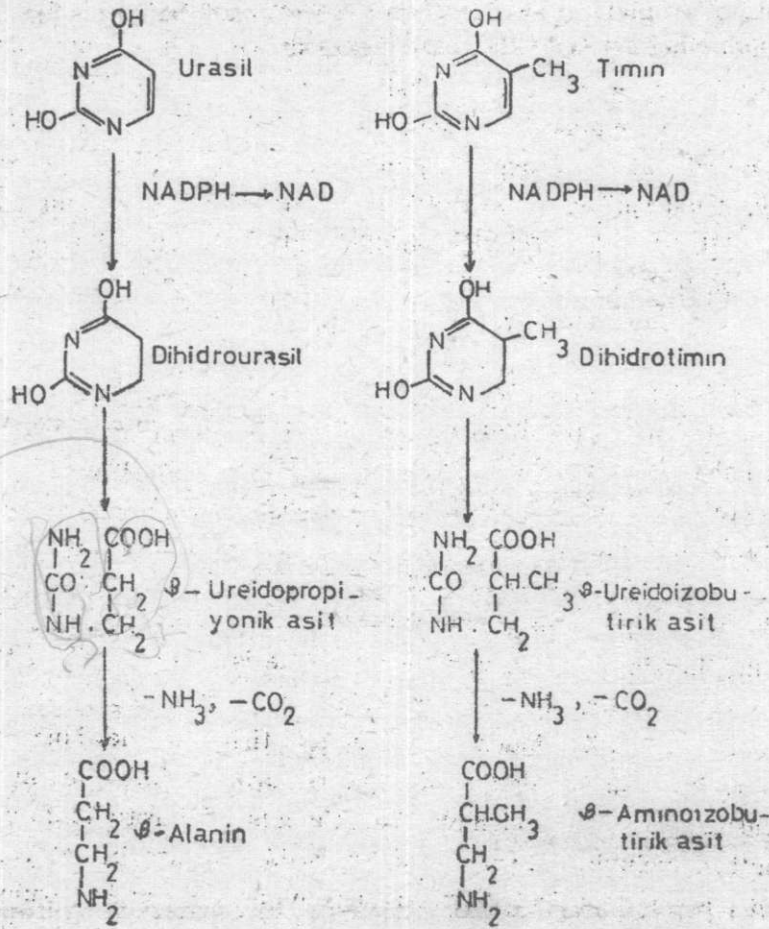
İnce bağırsaklarda nükleotidlerin yıkılması ile açığa çıkan pürin ve pirimidinler absorpsiyona uğrayarak dokulara giderler. Ab-

sorbe olunan adeninin bir kısım organizma tarafından nükleik asidin sentezinde kullanılır. Bir kısmı ise guanine dönüşür. Fakat insan organizmasının pürin ve primidinleri mutlaka dışarıdan almaya ihtiyacı yoktur bunlar bizzat vücut dokularında da yapılabilirler. Bu sentezin nasıl olduğundan daha sonra bahsedilecektir. Katabolik yönden adeninin dokularda daha çok nükleozid halindeyken deaminasyona uğradığı zannedilmektedir. Zira, adenozinin deaminasyonunu sağlayan, adenozin deaminaz enzimi dokularda bol miktarda bulunmaktadır. Guaninin deaminasyonu ise guanaz enziminin aracılığı ile olmaktadır. İnsanda ve diğer yüksek sınıftan memelilerde ve Dalmaçya köpeklerinde, kuşlarda, pürin bazlarının daha geniş bir deyimle nükleik asidin organizmadaki başlıca yıkılma ürünü nü urik asit teşkil etmektedir. Adenozin, guanozin, dolayısıyla hipoksantin ve ksantin katabolizma sonucunda idrarla dışarı atılan urik aside dönüşmektedirler. Pürinli nükleozidlerin bu yıkılışı aşağıdaki şemada açıklandığı şekilde olmaktadır.



Ancak tı yıklış insanda ve antropoidlerde sadece ürik asit safhasına kadar olduğu halde diğer bazı mememilerde ürik asit allantoinine dönüşür. Bu yıkılma, amfibilerde ve çoğu kez balıklarda daha da ileri giderek üre ve glioksilik asit meydana gelir. Pürince zengin besinler yenilmesi halinde idrarda ürik asidin arttığı görülr. Her çeşit etler, karaciğer, legümler, ıspanak, gibi sebzeler, kahve, çay, kolalı içkiler, çeşitli fıstıklar pürin yönünden zengin besin maddeleridir. Ancak kafein ve teofillin gibi metil grubu ihtiva eden pürinler ve teobromin son ürün olarak ürik asidi meydana getirmezler.

Primidinlerin katabolizmasına gelince, bunların yıkılışları pürinlerinkinden oldukça farklıdır. Gerçekde primidinlerin metabolik akıbetleri hakkında henüz kesin bir bilgiye sahip bulunmuyoruz. Bununla beraber, primindinlerin başlıca karaciğerde yıkıldıklarını, sitozin, urasil ve timinin son ürünlerinin β - alanin ve β - aminoizobutirik asit olduğunu biliyoruz. Timince zengin bir diyet uygulanması halinde idrar β - aminoizobutirik asit atılımının arttığı görölmektedir. Sitozin ve urasil verilmesi halinde ise β - alaninin arttığı müşahade edilmiştir. Metil sitozin metabolizma sırasında timine dönüşmekte ve timin üzerinden β - aminoizobutirik asit meydana gelmektedir. Sitozinin β - alanine dönüşümü, urasil, dihidrourasil ve β - ureidopropionat üzerinden olmakda, timin ise dihidrotimin β - ureidoizobutirat yoluyla β - aminoizobutirata dönüşmektedir. Meydana gelen β - aminoizobutirat, transaminasyon sonucu amin grubunu kaybetmekte öcne metil - malonil - Ko - A ya değişerek nihayet sitrik asit siklusuna dahil olmaktadır.

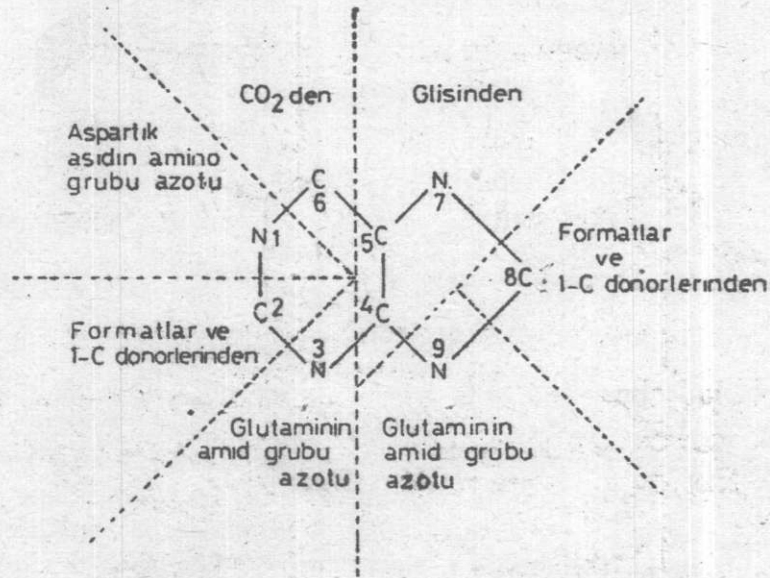


Pirimidinlerin katabolizması

PÜRİN VE PRİMİDİNLERİN BİYOSENTEZLERİ

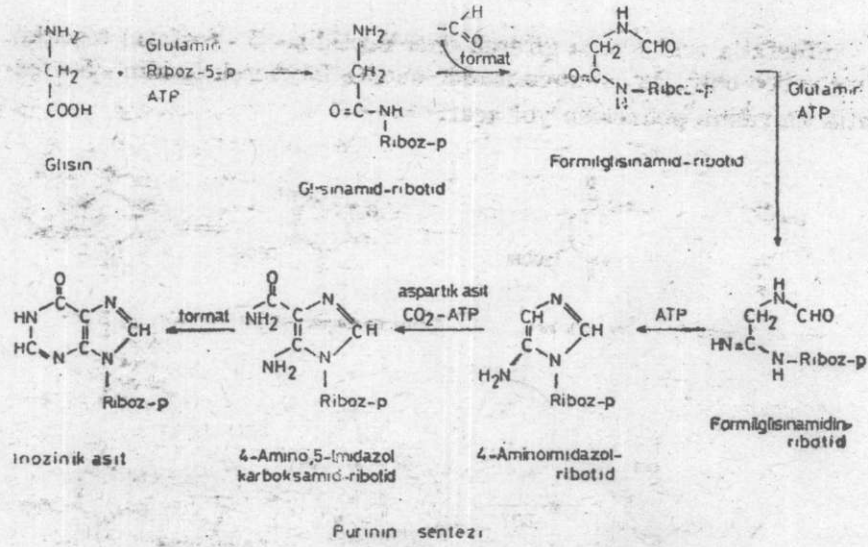
Radyoaktif azotla (N¹⁵) etiketlenmiş maddeler verilerek yapılan deneyler pürin ve primidinlerin hayvansal organizma tarafından sentez edildiklerini kesinlikle ortaya koymuştur. Bu çeşit etiketleme tekniğinin verdiği imkânlardan faydalanılarak pürin iskelesini meydana getiren bütün N ve C atomlarının kaynaklarının tayini

muhtemelen olmuştur. Aşağıdaki şema pürin'in yapısında yer alan ve belirli pozisyonları işgal eden C ve N atomlarının hangi maddelerden temin olunduğunu açıklıkla göstermektedir .



Pürinlerin Biyosentezi :

Son yapılan araştırmalar pürinlerin biyosentezinin glisinamid ribotidin teşekkülü ile başladığını bunun için glisin glutamin riboz-5 - fosfat ve ATP ye ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Bundan sonra glisinamid ribotide format ilâvesi ile (HCOOH), formilglisinamid - ribotide teşekkül etmekde bu ara madde, glutaminden tekrar bir amid grubu alarak, formilglisinamidin ribotide dönüşmekte, daha sonra ATP aracılığı ile 4 - aminoimidazol ribotid ve bu maddenin de aspartik asitten azot ve ayrıca CO₂ alması sonucu 4 - amino - 5 - imidazolkarboksamid ribotid'in meydana geldiği görülmektedir. Bu sonuncu madde tekrar formatlarla birleşerek inozinik asidin teşekkülüne yol açar. Bu suretle bir pürin molekülü meydana gelmiş olur.

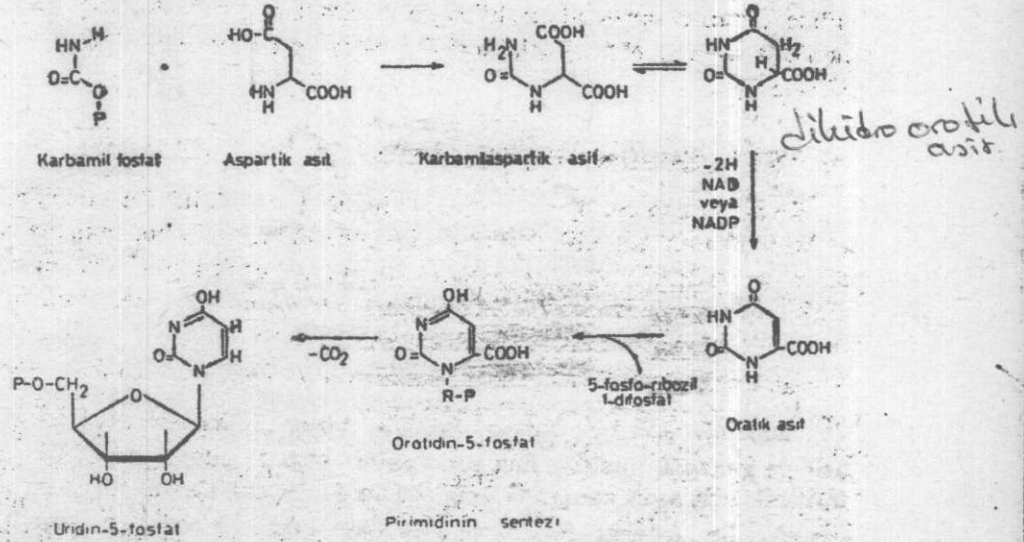


Inozinik asit her ikisi de pürinli birer nükleotid olan adenilik asit ve guanilik asidin ana maddesini teşkil eder. Bilindiği gibi inozinik asit aynı zamanda ürik asidin de ön maddesini meydana getirmektedir. Adenin, inozin ve guanozin gibi nükleozidler kan bankalarında alyuvarların daha uzun süre muhafazasını temin etmek amacı ile de kullanılmaktadır. Pürin derivelerinin teşekkülü sırasında daha başka ara reaksiyonlar da meydana gelir. Ancak bu ara aksiyonlara yukardaki tabloda yer verilmemektedir. Pürinlerin teşekküllü sırasında tetrahidrofolik asit derivelerinin formil donörü olarak önemli rolleri vardır. Ayrıca, ATP, Mg⁺⁺ iyonları, ve NAD ve NADPH gibi enzimlerin de pürin biyosentezinin değişik safhaları sırasında etkili oldukları görülmektedir.

Primidinlerin biyosentezi :

Primidinler de hayvansal organizma tarafından kolaylıkla sentez, edilebilirler. Organizma primidinlerin teşekkülünde ilkel madde olarak karbamil fosfat ve asparatattan yararlanır. Bu iki madde aralarında birleşerek karbamilaspartik asidi meydana getirirler. Karbamilaspartik asit halkasının su çıkmak suretiyle kapanması sonucu dihidroorotik asit ve dihitroorotik asidin de dehidratasyonu sonucu orotik asit meydana gelmektedir. Orotik asit primidinli nükleotidlerin ana maddesini meydana getirir. Kendisi 5 - fosfo - ribozil -

1 - difosfatla reaksiyona girerek önce orotidin - 5 - fosfatın teşekkülüne sebep olur. Bu sonuncu madde de CO₂ kaybederek Uridin - 5 - fosfatın meydana gelmesine yol açar.



Diğer primindinler üridin derivelerinden ürerler.

NÜKLEİK ASİT VE PROTEİNLERİN BİYOSENTEZİ

Nükleik Asitlerin Sentezi :

Nükleik asitlerin sentezi, protein sentezinden ayrı olarak ele alınamayacak kadar birbirleri ile sıkı bir ilişki içindedir. Daha önce de açıklandığı gibi, canlılar bütün özelliklerini kromozomlarını meydana getiren ve hayvansal organizmada sayılarının 100.000'in üstünde olduğu tahmin olunan genlerin yapısını teşkil eden nükleik asit üniteleri aracılığı ile kuşaklarına naklederler. Bu kalıtım sürecinin meydana gelebilmesi için yavruya transfer edilecek ve ebeveyndekinin tamamen bir benzeri olan yeni bir nükleik asidin teşekkülüne ihtiyaç vardır. Yeni nükleik asidin meydana gelebilmesi ise ancak ebeveyn genlerini meydana getiren primer nükleik asitlerin varlığı sayesinde mümkün olur.

Röntgen difraksiyon metodu ile elde edilen inceleme sonuçları fibröz halde bulunan DNA moleküllerinin birbiri üzerine helikal bir

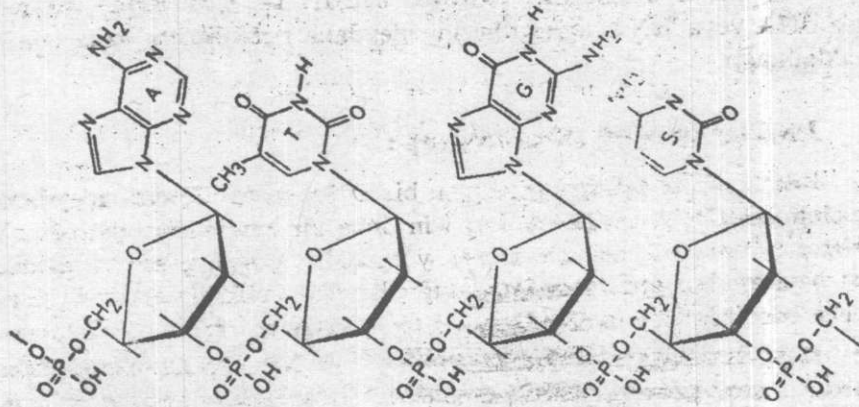
şekilde sarılmış iki iplikcikden meydana geldiğini doğrulamaktadır. Her iki iplikcikde yer alan bazlardan, bir iplikcikde yer alan adeninin mutlaka diğer iplikcikdeki timin ile, guaninin ise sitozin ile karşı karşıya bulunduğu ve çift iplikcikden meydana gelen helezonların, bazlar arasındaki hidrojen bağları ile birbirlerine tutunarak DNA veya RNA moleküllerini meydana getirdikleri daha önce açıklanmıştı.

DNA'nın Eşlemesi (Replikasyon) :

Kabul edilen teoriye göre yeni bir DNA molekülünün meydana gelebilmesi (DNA replikasyonu) için önce bir nevi kalıbı çıkarılacak primer bir nükleik asit zincirine, yapısında çeşitli pürin ve piridin bazlarından birisinin bulunduğu başlıca nükleozitlerin üç fosforlu bileşiklerine, yani nükleozid trifosfatlara; Mg^{++} iyonlarına ve reaksiyonu katalize edecek özel enzim DNA Polimeraz'a ihtiyaç vardır. Ancak yeni bir nükleik asit zincirinin meydana gelebilmesi için ikili helezon halinde sarılmış bulunan nükleik asit iplikciklerinin birbirlerinden ayrılmaları gerekmektedir. Bu suretle ayrılan nükleik asit iplikcikleri yeni teşekkül ederek nükleik asit iplikcikleri için adeta bir kalıp teşkil ederler. Bu kalıp karşısında ancak ve sadece bu iplikciğin kendisinden ayrıldığı eş iplikciğin yapısına benzer bir nükleik asit iplikciği teşekkül edebilir. Çünkü kalıp diye adlandırılan orijinal nükleik asit zinciri içerisinde yer alan bazlar ancak kendisinden ayrılan iplikcikdeki sıraya uygun olarak dizilen bazları ihtiva eden yeni bir nükleik asit iplikciği ile eş teşkil edebilirler. Yeni nükleik asit iplikciğinin karakterini model nükleik asit iplikciği içerisinde yer alan bazların sıralanışı tayin eder. Böylelikle birbirlerinden ayrılan iki nükleik asit zinciri kalıp kalıp vazifesi görmek suretiyle karşılarında ayrıldıkları eşlerine tıpa tıp benzeyen yeni nükleik asit iplikciklerinin meydana gelmesine imkân sağlarlar.

Nükleotid ünitelerinin DNA'ı meydana getirmek üzere aralarında birleşmeleri, mevcut zincirin sonunda yer alan nükleotidin yapısındaki şekerin 3 numaralı karbon atomuna bağlı OH grubunun zincire eklenecek yeni nükleotidin 5 numaralı karbon atomuna bağlı P ile 5 - fosfodiester bağı yapması suretiyle olur. Bu bağlantı sonunda reaksiyona giren nükleozid trifosfatın geriye kalan pirofosfat iyonu kısmı koparak ayrılır. Yukarıda açıklandığı şekilde DNA molekülünün primer yapısını muhafaza etmesine rağmen sekonder yapısını yani çifte heliks halini terkedip iki iplikciğe ayrılması

ve bu iplikciklerin yeni birer DNA iplikciği teşkil etmeleri için (replikasyon, eşleme) maruz kaldığı değişikliğe semikonservatif mekanizma denilmektedir.



DNA zinciri yapısı

Bazı araştırmacılar in vivo DNA eşlemesinin (replikasyonun) semikonservatif bir mekanizma ile meydana geldiğini doğrulayan deneyler yapmışlardır. *Escherichia Coli* ve azotun ağır izotop şekli olan N^{15} ve ultrasantrifüj kullanılmak suretiyle yapılan deneyler, nükleik asit moleküllerini meydana getiren iplikciklerin replikasyon için birbirlerinden ayrıldıklarını ve her bir iplikciğin yeni bir DNA zincirinin kalıbını teşkil ettiğini yani DNA in teşekkülünde semikonservatif mekanizmanın yürürlükte olduğunu doğrulamaktadır.

RNA'ın EŞLEMESİ :

RNA teşekkülüne gelince gerek elçi RNA ler gerek diğer nükleik asitlerin teşekkül edebilmesi için gene primer bir DNA molekülüne ihtiyaç vardır. DNA teşekkülünde olduğu gibi ortamda yeterli miktarda değişik bazları ihtiva eden nükleozit trifosfatların Mg^{++} iyonlarının bulunması gerekmektedir. RNA teşekkülünü katalize eden enzim RNA polimeraz'dır. Ancak bu enzimin etkili olabilmesi için DNA e ihtiyaç bulunduğundan kendisine DNA e bağımlı RNA Polimeraz adı verilmektedir. RNA polimeraz gerek bit-

kilerde gerek hayvansal organizmalar geniş ölçüde mevcuttur. RNA i sentetik olarak da meydana getirmek mümkün olmuştur. RNA sentezinin DNA sentezinden farkı RNA sentezinde kullanılan trifosfatların yapısında, deoksiriboz yerine ribozun bulunmasıdır. RNA sentezinin bir özelliği ise, DNA zincirinde Adenin bazlarının eş zincirde yer alan timinle hidrojen bağı teşkil etmelerine karşılık RNA de timinin yerini urasilin almış olmasıdır.

Ancak E. Coli'den izole edilen Q β virüsleri RNA virüsleri oldukları için bunların RNA replikaz denen enzim aracılığı ile doğrudan doğruya kalıp olarak RNA i kullanmak suretiyle replikasyonları mümkündür.

RNA Çeşitleri :

Dokularda RNA teşekkülünün nükleusda bulunan DNA kalıbına göre meydana geldiği yukarıda açıklanmıştır. Hücre içerisinde değişik amaçlar için kullanılan değişik tipte RNA moleküllerinin mevcut olduğu görülmektedir. Başlıca üç çeşit RNA izole edilmiştir, bunlar Elçi - RNA (mRNA), Taşıyıcı - RNA (transfer RNA) ve Ribozomol - RNA diye adlandırılan RNA tipleridir.

Elçi RNA (messenger RNA, mRNA)

Molekül ağırlığı bir milyon civarında bulunan mRNA tek bir nükleik asit iplikciliğinden ibarettir. Hücrenin nükleusunda teşekkül eder nükleusda bulunan belirli bir DNA molekülü mRNA'ın teşekkülü için kalıp vazifesi görür. RNA teşekkülü sırasında nükleusdaki DNA içerisinde yer alan primidin bazıları arasında bulunan her timin molekülü yerine bir uracil molekülü kullanılır. Elçi - RNA'nın görevi nükleusda genler halinde depolanmış bulunan bilgiyi hücrenin sitoplazmasına nakletmektir. Bu bilgi mRNA şeklinde açıklanmış olup, nükleusdaki belirli bir geni meydana getiren belirli bir DNA'nın tamamlayıcısı şeklindedir. Görevi ribozomun yüzeyinde oluşan yeni peptid zincirinin içerisinde yer alacak olan amino asitlerin cins ve sırasının nasıl olacağını göstermektir.

Ribozomal RNA :

İkinci RNA tipini sitoplazmanın endoplazmik retikülumunun ribozom denen yapıtlarında yer alan ribozomal RNA teşkil etmektedir.

Ribozomlar RNA ve protein yapısında teşekküllerdir .Büyükükleri ortalama 200 Å çapındadır. Ribozomların büyük kısmını RNA meydana getirmektedir. Ribozomal RNA in gerçek görevinin ne olduğu henüz kesinlikle bilinmemektedir.

Taşıyıcı RNA (Transfer - RNA) :

Solubul RNA (sRNA) da denilen tRNA oldukça küçük molekülüdür. Bunlar özel amino asitlerle birleşme ve onları ribozomlara nakletme yeteneğinde olan RNA molekülleridir. Bütün tRNA lerde amino asitle birleşerek nakline yardım eden zincir ucu kısımları aynıdır. Yani bunların son üç nükleotidi içerisinde yer alan bazlar ve sıralanışları birbirine benzer ve adenin, sitozin sitozin dizilişini takip ederler. Amino asitler zincir sonundaki adenozin artığı ile bağlanmışlardır. tRNA zinciri içerisinde belli başlı dört pürin ve primidin bazı yanında pürin ve primidinlerin bazı az bulunan metilli devriveleri de yer almaktadır .Tirozinin alaninin ve diğer bazı asitlerin trasferini sağlayan tRNA lerin gerçek baz sıralanışı yapılan araştırmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır .

şıklar. Virüsler küçük biyolojik ünitelerdir. Bazılarında canlılığın eşğinde bulunan yapılar olarak tarif olunan virüsler yabancı bir hücreye girdiklerinde o hücrenin kendine özel nükleik asit ve protein sentezini bozarlar. Bunun yerine hücreyi virüse ait nükleik asit ve proteinleri yapmağa mecbur kılarlar. RNA ihtiva eden virüslerin RNA'ları evsahibi hücrenin ribozomlarına bağlanarak teşekkül edecek protein, virüs için gerekli enzimler ve özellikle kendisinin eşleşmesi için gerekli kalıp görevini yaparlar. DNA'lı virüslerin DNA'ları ise hücrede mRNA teşekkülün sağlayan bir ana kalıp görevi yaparlar. Bu suretle meydana gelen mRNA molekülleri gene ribozomların yüzeyine bağlanarak virüse özel proteinlerin yapımını sağlarlar.

Virüslerin yapısı merkezi işgal eden nükleik asit molekülü ile bunu çevreleyen ve protein niteliğinde olan bir capsidden ibarettir. Capsid capsomer denen alt protein ünitelerinden meydana gelir. Tütün mozayığı virüsü gibi basit yapıli virüslerde sadece tek bir tip protein türü mevcut olabileceği gibi çok daha büyük moleküllü ve kompleks yapıli virüslerde örneğin E. Coli bakteriofajı olan T₂ virüsünde değişik yapıda protein üniteleri de bulunabilir. Elektron mikroskopisi ile yapılan incelemeler virüslerin kübik, helezoni veya miks yapı şekilleri gösterdiklerini ortaya koymuştur. Virüsler bazılarında daha çok metilli bazıları ihtiva ederler.

Virüsler bitkisel veya hayvansal olabilirler. Oldukça iyi bir şekilde incelenmiş bulunan bitkisel virüslere örnek olarak, tütün mozayığı virüsünü, tütün nekrozu virüsünü, domateslerin gelişmesini önleyen virüsü göstermek mümkündür. Hayvansal virüslerin ise pek çok çeşitlerini biliyoruz. Örneğin Herpes Simpleks (uçuk) virüsü, poliomyelitis (çocuk felci hastalığı) virüsü, Enfluenza (grip) virüsü hayvansal virüslerdendir. Bir de bakteriofaj denen ve bakterilerde bulunan virüsler vardır.

Virüsler yapılarında bulunan pentozun özelliğine göre RNA veya DNA ihtiva eden virüsler olabilirler. Bütün bitkisel virüsler RNA ihtiva ederler. Hayvansal virüsler ise RNA veya DNA ihtiva ederler. Genellikle hayvansal virüsler bitkisel virüslere kıyasla daha büyük türler. Tütün mozayığı virüsü bir bitkisel virüs olması nedeni ile

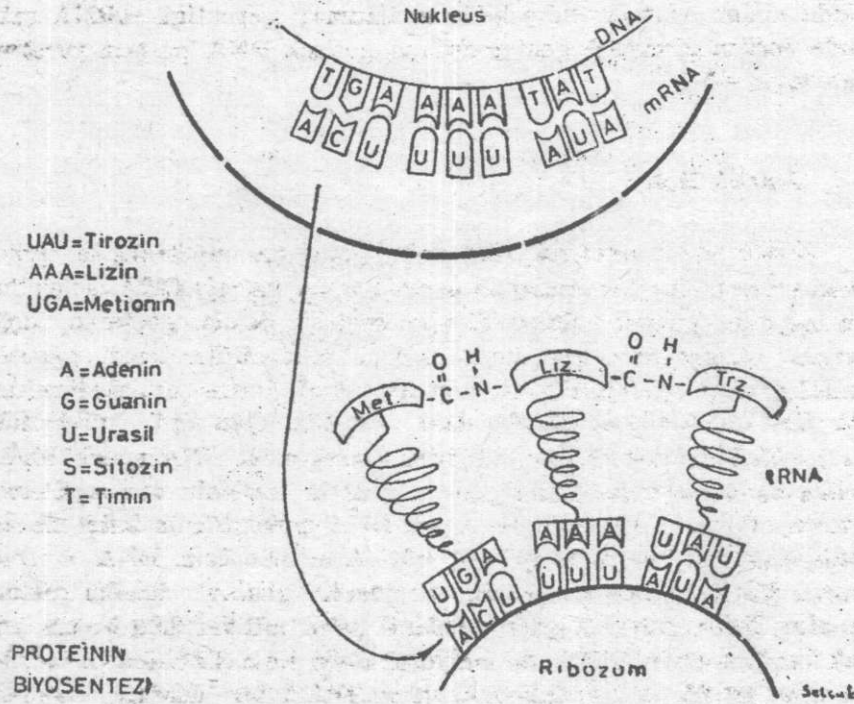
RNA ihtiva eden bir virüstür. Herpes Simpleks (uçuk) virüsü (DNA li bir virüs çok küçük olan poliomyelitis virüsü (çocuk felci) ise yine RNA ihtiva eden bir hayvansal virüstür .Uçuk virüsünün tane ağırlığının 250.000.000 olmasına karşılık, çocuk felci hastalığı virüsününki, sadece 6.700.000 kadardır. Aslında virüslerin tane ağırlıkları (Particle Weight) çok yüksektir ve 100 milyonları aşmaktadır.

PROTEİNLERİN BİYOSENTEZİ

Hücre içerisinde protein sentezi genlerin daha açık deyimi genleri meydana getiren DNA in kontrolu altındadır. Daha önce açıklandığı gibi nükleusdaki DNA moleküllerinin iki önemli görevi vardır. Bunlardan birisi hücrenin çoğalması sırasında yeni hücrelerin DNA kaynağını teşkil etmek diğeri ise hücreye özel proteinlerin teşekkülünü kontrol altında bulundurmak. Hücrelerin çoğalması sırasında DNA moleküllerinin yeni DNA moleküllerinin meydana gelmesinde oynadıkları rolden bundan önceki kısımda ayrıntılı olarak bahsedilmişti. DNA lerin hücreye özel proteinlerin yapımında oynadıkları önemli rolün niteliği bu kısımda açıklanacaktır.

Her canlı hücrede bir çok her canlı organizmada binlerce özel protein tipi vardır. Bütün bu birbirlerinden farklı protein türlerinin meydana getirilmesi kromozomları meydana getiren genlerin yapılarında yer alan farklı nükleik asit molekülleri sayesinde olmaktadır. Nükleik asitlerin farklılıklarının ise yapılarında yer alan pürin ve pirimidin bazlarının cins ve sıralanışından ileri geldiği daha önce açıklanmıştır. Hücre içerisinde protein'in imal edildiği başlıca yerin sitoplazmik retikulum da yer alan ribozomlar olduğunu biliyoruz. Ribozomlar protein sentezinde 5 - 8 tanelik kümeler halinde görev yaparlar. Ancak ribozom yüzeyinde protein sentezinin başlayabilmesi için gerekli direktif hücre nükleusunda bulunan ve yapılacak proteinin niteliğini tayine yetkili gen tarafından verilir. Bu emir verme yukarıda nitelikleri açıklanan mRNA in sentezi şeklinde olur. Nükleusda bulunan DNA moleküllü yapısında yer alan bazların sıralanışına uygun olarak tek bir iplikcikden ibaret yeni bir RNA moleküllünün teşekkülüne imkân hazırlar. Yani DNA de mevcut sıraya göre her timinin karşısında bir adenin, her sitozinin karşısında bir guanin ve her guaninin karşısında bir sitozin ve her adeninin karşısında bir urasil bulunacak şekilde ve ribozlu nükleozit trifosfatlardan faydalanılarak bir mRNA moleküllü teşekkül eder. mRNA teşekküllü sırasında semikonservatif mekanizmada olduğu gibi nükleik

asidi meydana getiren iplikcikler biri olarak birbirlerinden ayrılmazlar. Ancak yarı çözülen bu iplikciklerden sadece bir tanesi mRNA iplikciğinin teşekkülünde etkili olur. Bu suretle DNA molekülünden bir mRNA molekülünün teşekkülü olayına *transkripsiyon* denilmektedir. mRNA'nın yapımı RNA - polimeraz denilen enzim tarafından katalize edilir .



Teşekkül eden mRNA molekülü bundan sonra sitoplazma içerisinde yer alan ribozoma doğru geç eder. Ribozoma gelen mRNA molekülü ribozomun yüzeyinde yerleşerek orada nükleusda bulunan DNA iplikciğinin adeta negatif bir filmi bir kalıbını teşkil eder. Bu suretle mRNA nükleusdaki gende bulunan nükleik asit parçasından, ribozoma, ribozom yüzeyinde teşekkül edecek peptid zincirinde yer alacak amino asitlerin sıralanışı hususunda bir emir bir bilgi nakletmiş olur. Çünkü daha sonra belirli bir amino asidi yedeğine alarak ribozoma yaklaşacak olan tRNA molekülü ancak ribozom yüzeyinde bulunur ve bazı sıralanışı nedeniyle kendisi-

ne uyan bir tRNA karşısına gelebilir ve orada yer alabilir. Dolayısıyla beraberinde taşıdığı amino asit de ancak o belirli yerde bulunan peptid zincirinin ucunda sıraya girebilir. Nükleusdan bu şekilde ribozoma bilgi nakli işlemine *translasyon* denilmektedir. Konu daha basit bir şekilde ifade edilmek istenirse denilebilir ki protein sentezinin yapılacağı ribozomlar topluluğu (polizom) yüzeyinde amino asitlerin ne şekilde sıralanması gerektiği, mRNA şeklinde verilen direktifle geni meydana getiren DNA parçası tarafından tayin edilir.

Genetik Kod :

Belirli amino asitlerin, ribozomlar topluluğunun etrafında gelişmekte olan polipeptid zincirinin neresinde yer alacağı DNA molekülünü meydana getiren nükleotidlerden özel bir diziliş gösteren üçlü gruplar tarafından tayin edilir. Bu üçlü nükleotidler temel genetik üniteleri olup biyolojide bunlara genetik kod (şifre) adı verilmektedir. Genetik kod'ların mRNA'daki karşılığı olan üçlü nükleotidler ise Kodon'ları meydana getirirler. Örneğin bir DNA molekülünün belirli bir kısmını meydana getiren genetik kod'daki baz sıralanışı, sitozin, sitozin, timin şeklinde ise bu DNA molekülünün kalıp olarak kullanılması ile meydana gelecek mRNA molekülünün DNA'ya uyan kısmındaki kodon'un baz sıralanışı, guanin, guanin, adenin şeklinde olur. DNA kalıbına göre meydana gelen mRNA'deki kodon ancak kendine uyan tRNA ile kimyasal ilişki kurabilir. mRNA kendine uyan tRNA'nın bir tamamlayıcıdır. tRNA bir adaptör vazifesi görür. mRNA ile adaptörü olan tRNA arasındaki spesifik kimyasal ilişkilerde transferi sağlanan amino asidin herhangi bir rolü yoktur.

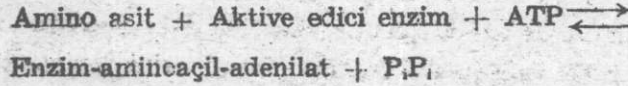
Amino Asitlerin Ribozomlara Nakli :

Protein sentezi için gerekli materyali meydana getiren amino asitlerin ribozomların yüzeyinde, nükleusdan verilen direktifle teşekkül eden kalıba nakledilmeleri ve adeta birçok kalıpcıklardan meydana gelen genel ribozom kalıbı içerisindeki uygun kalıpcığa dökülmeleri gerekmektedir. Bunun için icap eden malzemenin (amino asidin) bulunması nakledilebilir bir hale getirilmesi ve o

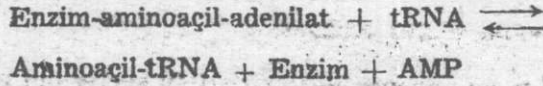
amino asidi nakletme yeteneğinde olan bir araçla ribozomun yüzeyine taşınması ve kendine tahsis edilen kabına dökülmesi gerekmektedir.

Bir amino asidin ribozoma nakledilebilmesi için özel bir tRNA molekülüne ihtiyaç vardır. Sitoplazma içerisinde proteinlerin yapısında doğal olarak bulunan 29 amino asidin naklini sağlayan değişik tRNA tiplerinin mevcut olduğu anlaşılmaktadır. Amino asitlerle kimyasal ilişki kuran tRNA molekülleri ribozoma yaklaştıklarında ancak ve sadece DNA tarafından ribozom yüzeyinde meydana getirilmiş kalıp içerisinde kendilerine uyan kısmın karşısında yer alabilir ve beraberinde getirdikleri amino asidi tam istenilen anda büyütmekte olan peptid zincirinin sonuna ekleyerek kendileri ayrılırlar. Ribozom yüzeyindeki mRNA amino asitlerle ilgili değildir. mRNA in ilgili olduğu şey doğrudan doğruya tRNA molekülüdür.

Belirli amino asidin kendisini ribozoma transfer edecek tRNA ile birleşebilmesi için önce aktif hale geçmesi gerekmektedir. Amino asidin aktivasyonu için aktive edici bir enzime ve enerjiye ihtiyaç vardır .



Aktif hale geçen amino asidin ribozoma nakledilebilmesi için nakil görevini gerçekleştirecek olan tRNA ile birleşmesi gerekmektedir. Bu reaksiyonun sonucunda aminoasil - tRNA meydana gelir. Aminoasil - tRNA in yapımında da bir evvelki reaksiyonu katalize eden aynı enzimden yararlanılır (Aminoasil - tRNA sentetaz).



Aminoasil grubu tRNA molekülünün uca doğru üç nükleotidini teşkil eden ve sitozin, sitozin, adenin tarzında sıralanan üçlü grubun en ucundaki adeninli nükleotidin riboz parçasının 3. karbon atomundaki —OH grubu ile birleşir. Reaksiyonu katalize eden Aminoasil - tRNA sentetaz enzimleri gerek amino asit gerek tRNA ler yönünden son derece spesifik enzimlerdir. Sadece ilgili bulundukları tRNA molekülünün yapısında yer alan anti-kodon üçlüsü ile ilişki kurabilirler.

Aminoasıl-tRNA sentetaz üzerinde çok özel iki bağlanma noktası vardır bunlardan birisi tRNA in bağlanması diğeri ise amino asidin bağlanması içindir. Enzim ilgili olduğu amino asidi yakalamakda büyük bir yeteneğe sahiptir. Mamafih bazı amino asit analogları (5 - metiltriptofan gibi) amino asitlerin özel aminoasıl - tRNA sentetaz enzimleri tarafından aktivasyonunu inhibe edebilirler. Aminoasıl - tRNA kompleksinin tRNA kısmında mRNA üzerindeki kodonla ilişki kurma yeteneğinde olan bir kısmın bulunduğu anlaşıyor. Kodonla birleşme yeteneğinde olan bu kısma «anti-kodon» denilmektedir. Anti-kodon da kodonda olduğu gibi üç bazın özel sıralanışına göre meydana gelmektedir. Örneğin mRNA kodonunu meydana getiren üçlü baz sıralanışının GAA olması halinde bunun tamamlayıcısı olan tRNA anti-kodonundaki üçlü bazların sıralanışı SUU şeklinde olmaktadır. Bilindiği gibi DNA de Adenin tamamlayıcısının timin olması karşılık RNA de timinin yerini urasil almaktadır. Her amino asit için en aşağı spesifik bir aktive edici enzimin ve yine spesifik bir tRNA nın mevcut olduğu bilinmektedir. Bazı amino asitler için birden fazla tRNA vardır.

Belirli amino asidin tRNA yedeğinde ribozoma naklinde ve ribozomda belirli bir yerde uzayan peptid zincirine eklenmesinde amino asidin herhangi bir katgısı yoktur. Örneğin, sisteini aktive edici enzimle sisteinil-tRNA (aminoasıl-tRNA_{cys}) sentezinden sonra bu sisteinil-tRNA in kimyasal yoldan alanil-tRNA e indirgenmesi suretiyle yapılan deneyler, sisteme ait tRNA'ın, alanini de aynı şekilde ribozoma naklettiğini ve teşekkül eden polipeptid zincirinde sistenin yerine alaninin zincire girdiğini göstermiştir.

Ribozomlarda proteinin sentez edilmesi :

Son yapılan araştırmalar, polipeptid zincirlerinin sentezinin başlıca dört safhada meydana geldiğini göstermiştir. Bu safhalardan birincisi yukarda açıklanan aminoasıl - tRNA kompleksinin teşekkülü safhasıdır. Ribozom yüzeyinde bir polipeptid zincirinin tam olarak teşekkül edebilmesi için henüz üç safhaya daha ihtiyaç vardır. Bunlar, polipeptid zincirinin yapımına başlama, zincirin uzaması ve yapımın sona ermesi safhalarıdır. Her bir safha için özel enzimlere ve faktörlere ihtiyaç vardır.

Polipektid zincirinin yapımına başlanması :

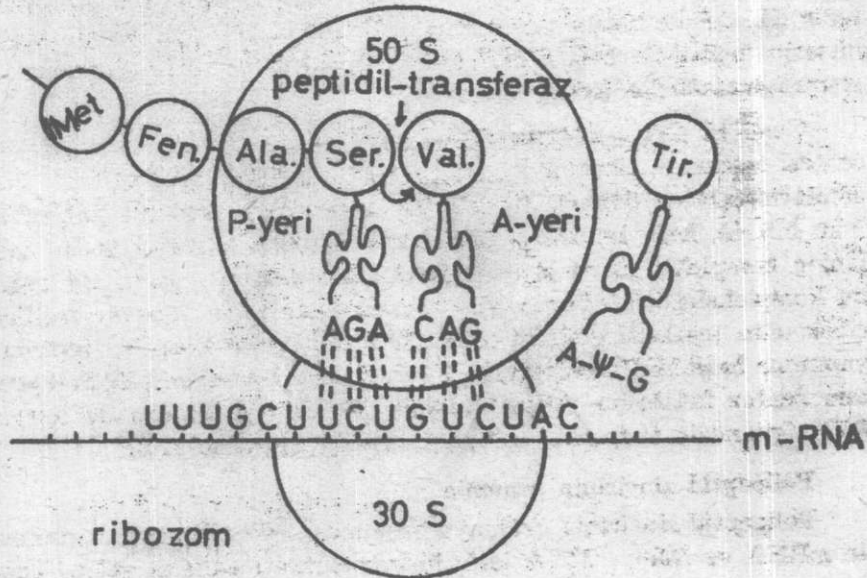
E. Coli ile yapılan deneyler, ribozomda peptid zincirinin yapımında zincir başı amino asit olarak metyoninden faydalandığını göstermiştir. Fakat başlangıç amino asidi olarak kullanılan metyonin doğrudan doğruya metyonil - tRNA şeklinde değil de N^{10} - formil-metyonil - tRNA şeklinde reaksiyona girmektedir. Bunun için, N^{10} - formiltetrahidrofolatın, formil grubu enzimatik bir yoldan metyonil - tRNA ya nakledilmektedir. Buna göre polipeptid zincirinin sentezine başlanabilmesi için folik aside (vitamin B₉) ihtiyaç vardır. Anlaşıldığına göre peptid zincirinin sentezine başlanması için sadece bakterilerde değil, Eucaryotic hücrelerin mitokondrialarında da tRNA e ihtiyaç duyulmaktadır. Teşekküle başlayan peptid zincirinin ilk amino asidi olan metyoninin amin grubunun N - formil grubu ile bloke edilmesi sayesinde bu grup artık başka bir amino asit ile peptid bağı yapmakdan alıkonulmaktadır. Araştırmalar metyonil - tRNA in iki çeşidinin mevcut olduğunu meydana çıkarmıştır. Bunlardan birisi, formiltetrahidrofolik asit ile birleşme yeteneğinde olan ve fMet - tRNA_f formülü ile gösterilen metyonil - tRNA, diğeri ise N^{10} - formiltetrahidrofolat ile bağlanma yeteneğinde olmayan ve metyonil - tRNA_m formülü ile gösterilen metyonil - tRNA dır. Yukarıda açıklandığı gibi metyonil tRNA_f metyonini başlangıç amino asit pozisyonuna getirmekde, ikinci tip metyonil - tRNA_m ise zincir içindeki metyoninlerin taşınmasını gerçekleştirmektedir. E. Coli'de bütün proteinlerin sentezinin N - fomilmetyonilalaninlerin üçlüsü ile başladığı kabul olunmaktadır. Formil grubu ise sonradan zincirden ayrılmaktadır.

Gene E. Coli kültürleri üzerinde yapılan incelemeler, protein sentezi sırasında ribozomu meydana getiren ünitelerden 70S ribozomların 30S ve 50S alt ünitelerine ayrıldığını 30S alt ünitesinin hem mRNA hem de fMet - tRNA lerle birleşmek suretiyle bir başlangıç kompleksi meydana getirdiğini bundan sonra meydana gelen bu kompleksin 50S ribozomla birleşmesi suretiyle fonksiyonel 70S ribozomun teşekkül ettiğini ortaya koymuştur. Polipeptid zincirinin yapımına başlanabilmesi için, F₁, F₂ ve F₃ diye işaretlenen üç özel protein sentez faktörüne ihtiyaç vardır. Bu üç faktör dışında ayrıca GTP (guanozin trifosfat) ın bulunması da gerekmektedir.

Polipektid zincirinin uzaması :

Polipektid zincirinin uzamaya başlaması, 30S ribozom alt ünitesi ile mRNA ve fMet - tRNA lerin birleşmelerile meydana gelen baş-

langıç kompleksinin 50S ribozom alt ünitesi ile bağlanarak fonksiyonel hale geçmesinden sonra mümkün olur. Bir ribozom üzerinde birisi uzayan peptid zincirinin bağlanması öbürü aminoasıl - tRNA bağlanması için iki bağlanma yeri vardır. Bunlardan peptid zincirinin bağlanması için ayrılan yere «Peptidil - tRNA Bağlanma Yeri», aminoasıl - tRNA in bağlanmasına mahsus yere ise «Aminoasıl - tRNA bağlanma yeri veya bunlara kısaca P-yeri ve A-yeri denilmektedir. Zincirin meydana gelmeye başlaması ve uzamaya devam edebilmesi için, önce yeni gelen aminoasıl - tRNA, 70S aktif ribozom kompleksinin A - Yerine bağlanır. İkinci basamakda aminoasıl - tRNA, e bağlı bulunan amino asidin amin grubu ile peptid zincirini meydana getirmekte olan amino asitlerden en uçta bulunanın veya başlangıç amino asidinde metyoninin karboksil grubu aralarında peptid bağı meydana petirirler. Muhtemelen bu reaksiyon nükleofilik bir yer değıştirme şeklinde olmakda ve Peptidil - Yerinde bulunan son amino asidin COOH grubu ile reaksiyona giren tRNA taşıdığı peptid zincirinden ayrılmakda fakat hala Peptidil - yerine bağlı kalmaktadır. Peptid zinciri artık A - Yerindeki tRNA e bağlı bulunmaktadır. Bu suretle peptid bağıının meydana getirilmesinde 50S ribozom alt ünitesinin bir proteini olan «Peptidil transferaz» enzimin-den yararlanılır. Bu reaksiyon için ne ATP ne de GTP ye ihtiyaç var-



dır, lüzumlu enerji yeni gelen, A - yerindeki amino asit ile tRNA arasında mevcut ester bağının parçalanmasından elde edilmektedir.

Bundan sonraki basamakda, bir amino asit daha fazla uzamış olan peptid zincirini taşıyan ve A - Yerine bağlı bulunan tRNA, P - Yerine geçer bu sırada P - Yerinde bulunan ve görevi bitmiş olan tRNA açığa çıkar. Aynı zamanda A - Yerine bağlı bulunan tRNA ile birlikde bu tRNA in bağlı bulunduğu mRNA içindeki ve 30S ribozom fraksiyonu üzerindeki kodon da P - Yeri karşısına gelecek şekilde yer değiştirir. Reaksiyonun bu safhasının meydana gelebilmesi için, G - Faktörü denen bir proteine ve GTP (Güanozin trifosfat) a ihtiyaç vardır.

Peptid zinciri yapımının sona ermesi :

Peptid zinciri yapımının sona ermesi mRNA zincirindeki bir durdurma kodonunun örneğin, UAA, UAG veya UGA «stop kodon» unun A - Yerine gelmesi ile olur. Zincir yapımının durdurulması ve peptid zincirinin ribozomdan ayrılması işinin nasıl olduğu henüz aydınlatılamamıştır. polipeptid zincirinin ribozomlardan ayrılışı özel bir «Protein ayırma Enzimine» ihtiyaç göstermektedir. Me- dana gelen polipeptid zincirlerinin ribozomlardan sekonder, yapılarını kazanarak mı ayrıldıkları veya bunların ribozomlar dışında mı disülfid bağları yaparak ikine yapılarını meydana getirdikleri henüz tam anlamı ile açıklanamamıştır. Bilinen şey bu polipeptid zincirlerinin önce indirgenmeleri ve SH gruplarının oksidasyonu ile disülfid bağları meydana getirmeleridir.

Bazı RNA Kodonları için kelime sözlüğü.

Amino asidin adı.	Üçlü baz sıralanışı
Alanin	GCU, GCC, GCA, GCG,
Glisin	GGU, GGC, GGA, GGG
Valin	GUU, GUC, GUA, GUG
Lösin	UUA, UUG, CUU, CUC
İzolösin	AUU, AUC, AUA
Treonin	ACU, ACC, ACA, ACG
Fenilalanin	UUU, UUC
Tirozin	UAU, UAC
Triptofan	UGG triptofan için tek bir kod vardır.
Metionin	AUG » » » » »
Sistein	UGU, UGC

Aspartik asit	GAU GAC
Glutamik asit	GAA GAG
Histidin	CAU CAC
Arginin	CGU CGC CGA CGG AGA AGG
Lizin	AAA AAG
Durdurma Kodonu (Amber)	UAG
Durdurma Kodonu (Ochre)	UAA

RNA Kodonlarında Triptofan ve Metyonin dışında kalan diğer amino asitler için birden fazla kod vardır. Kodlarda spesifik olan kısım özellikle 1. ve 2. bazlardır. Üçüncü bazlar değişik olabilmektedir. Kodlar bütün canlılar için ünersaldır. Özel Kodları bulunmayan hidroksilizin ve hidroksiprolin gibi amino asitler zincirin teşekkülünden sonra lizin ve prolinden meydana gelmektedir.

Protein sentezinin düzenlenmesi :

Protein sentezinin düzenlenmesi kromozomalar üzerinde yer alan özel gen toplulukları tarafından gerçekleştirilir. Daha önce açıklandığı gibi hücre içerisinde gerekli proteinin sentezi başlıca enzimlerin varlığı sayesinde mümkün olabilmektedir. Enzimlerin miktarındaki artma veya azalma sentezi yapılacak proteinin miktarının artması veya eksilmesi yönünde etkili olmaktadır. Hücre içerisinde enzim artışını sağlayan mekanizmaya «Enzim endüksiyonu», enzim yapımını frenleyen mekanizmaya ise «Enzim represyonu» denilmektedir.

Endüklenebilir enzimler normal olarak hücre içerisinde çok az miktarda bulunurlar. Fakat gerekli substratın ilavesi ile bunların miktarları süratle artar. Diğer tip enzimleri ise konstitutif enzimler teşkil etmektedir. Bunlar substratları bulunsun veya bulunmasın devamlı surette ve belirli miktarda sentez edilen enzimlerdir.

Enzimlerin represyonuna gelince, hücre içerisinde normal şekilde mevcut olan enzimler yapımları için gerekli olan maddeler bulunduğu ve yapımlarına ihtiyaç olduğu sürece teşekküle devam ederler. Ancak bir enzimin yapımından sorumlu bulunduğu maddenin bizzat kendisi hücreye verilecek olursa varlığına ihtiyaç kalmayan enzim süratle ortamdaki kaybolur. Bu olaya «Enzim Represyonu» denilmektedir.

E. Coli üzerinde yapılan deneyler, E. Coli'nin genetik haritasında β - galaktozidaz'ın yapımında etkili kromozomda üç özel genin mevcut bulunduğunu göstermiştir. Bu genlere yapı geni (Strüktürel gen), Operatör gen ve regülâtör gen adları verilmektedir. Bu gen topluluğunu meydana getiren üç genden strüktürel gen yapılacak özel proteinle ilgili amino asit sıralanışına ait bilgiyi taşımaktadır. Operatör gen ise strüktürel gen'in çalışmasını ayarlamak da ve strüktürel genin hemen bitişinde ve aynı kromozom üzerinde yer almaktadır. Strüktürel genin sentez işlemine başlaması operatör genin kontrolü altındadır. Regülâtör gen ise doğrudan doğruya operatör genin faaliyetini kontrol etmektedir. Jacob ve Monod'a göre regülâtör gen, sitoplazmada bir repressör'ün meydana gelmesini sağlamaktadır. Bu repressörün iki yönlü bir görevi vardır. Bunlardan birisi, operatör geni bloke ederek strüktürel genin görev yapmasını yani transkripsiyonu önlemek, ikincisi ise bu repressör'ün enzim endüktörü için spesifik olması yani, hücreye giren endüktör ve analogları ile kompleks yapma yeteneğinde olması ve meydana gelen kompleksin artık operatör geni bloke etme yeteneğinden yoksun oluşudur. Bunun sonucu olarak da strüktürel genin serbest kalarak transkripsiyona imkân sağlaması ve bu sayede enzimin teşekkülünü mümkün kılmasıdır.

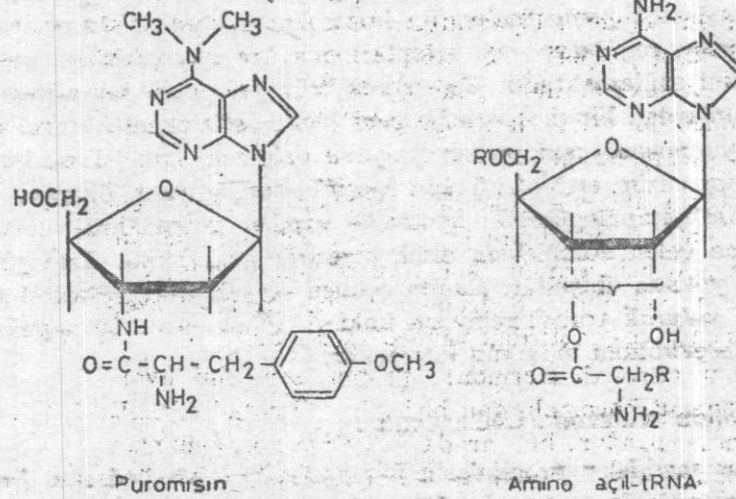
Protein sentezinin inhibisyonu :

Bazı maddeler proteinlerin biyosentezini inhibe ederler. Bu şekilde proteinlerin sentezini inhibe eden maddelerin başlıcasını antibiyotikler teşkil eder. Protein sentezi inhibitörleri bazı amino asit analogları olabileceği gibi, pürin ve primidin bazlarının analogları da olabilirler. Amino asit analoglarına örnek olarak geniş bir uygulama alanı bulunan 5 - metiltriptofan göstermek mümkündür. 5 - Metiltriptofan teşekkül etmekte olan proteinde triptofanın yerini almamakda, ve fakat triptofan için spesifik olan aminoasit - sentetaz enzimi ile ilişki kurarak onu bloke etmekte ve Trp - tRNA'nın teşekkülünü önlemektedir.

Ancak protein sentezinin önlenmesinde daha doğrusu inhibisyonunda asıl etkili olan maddeler antibiyotiklerdir. Antibiyotikler değişik yönlerden protein sentezini inhibe ederler. Bazı antibiyotiklerin protein sentezini ne şekilde inhibe ettikleri aşağıda açıklanmıştır.

Püromisin : Memeli hayvanların hücreleri için son derece toksik olan ve bu yüzden klinikde kullanılamayan Püromisin, Amino-
açıl - tRNA'nın adenozinle sonlanan ucuna formül yapısı yönünden büyük bir benzerlik gösterir. Bu nedenle püromisin ribozomdaki A - Yerine bağlanarak P - Yerine bağlanmış olan peptidil - tRNA'nın akseptörü gibi davranır. Bu suretle peptid zinciri uzayan ucundan bloke edilmiş olur.

Püromisin tarafından bloke edilmiş bulunan peptid zinciri artık uzamaya devam edemeyeceği için ribozomla ilişkisini keser.



Streptomisin : Streptomisin ribozomun 30S alt ünitesine bağlanmak suretiyle hem protein sentezini inhibe eder hem de genetik kodun yanlış yorumlanmasına sebep olur. Streptomisin bu etkisini 30S ribozomda değişiklik yapmak ve Antikodonu ihtiva eden Aminoacıl - tRNA in kodonu ihtiva eden mRNA e daha gevsek bir surette bağlanmasına ve daha az spesifik bir tRNA olmasına yol açmak suretiyle yapar.

Kloramfenikol : Muhtemelen peptidil sentetaz enzimi aracılığı ile 50S ribozoma bağlanmakda, normal ribozom siklusu bozulmakta polizom birikimi olmakda ve peptid teşekkülü yavaşlamaktadır.

Aktinomisin : Aktinomisin DNA virüslerinin replikasyonunu önlemekde ve fakat RNA virüslerinin çoğalmasına mani olmamaktadır. Bu nedenle DNA tarafından idare edilen RNA sentezini inhibe edebilmektedir. Aktinomisin hem bir antibiyotik hemde anti - tümö-

ral bir maddedir. Aktinomisinin DNA ile yaptığı kompleks nedeni ile protein sentezi inhibisyona uğramaktadır.

Tetrasiklinler : Tetrasiklinler de muhtemelen 30S ribozom alt ünitelerine bağlanmaktadır. Bunların etki şekilleri aminoasit yani A yerini bloke etmek suretiyle olmaktadır. Tetrasiklin özellikle zincirin başlaması için gerekli fMet - trNA in A - Yerine bağlanmasını önlemektedir.

Hormonların protein sentezi üzerine etkileri :

Bazı hormonlar proteinlerin biyosentezini etkilerler. Pankreas-tan kana salınan «insülin», hipofizin ön lobe hormonlarından olan «büyüme hormonu»nun seks hormonlarından, «testosteron ve estradiolün» tiroid hormonu olan «tiroksinin» proteinlerin biyosentezinde rolleri olduğu kabul olunmaktadır.

Çalışmalar insülinin hücrede glikolitik enzimler yönünden endüktör ve supressör bir rol oynadığını göstermektedir. Deneyler insülinin hücrelerin amino asit alımını kolaylaştırdığını ve bu yoldan da protein sentezini artırdığını doğrulamaktadır. İnsülinin özellikle mRNA in sentezini kolaylaştırdığı zannedilmektedir.

Büyüme hormonu (Growth Hormon) protein sentezini uyarması yönünden en önemli hormonlardan birisidir. Hipofizi çıkarılmış yani ön lobe hormonlarından, bu arada büyüme hormonundan yoksun bırakılmış olan deney hayvanları büyümemekte ve cüce kalmaktadır. Bunlarda protein sentezi çok yavaş olmaktadır. Büyüme hormonu verilmesi ile protein sentezinin yeniden hızlandığı görülmektedir. Büyüme hormonu bu etkisini RNA sentezini uyarmak suretiyle yapmaktadır.

Tioksine enjeksiyonu ile dokularda Karaciğer Glukoz - 6 - fosfataz, Glukoz - 6 - fosfat dehidrogenaz ve diğer bazı enzimlerin aktivitelerinin arttığı görülmektedir. Bu aktivite artışı aslında proteinden başka bir şey olmayan enzim yapımındaki artıştan ileri gelmektedir. Zannedildiğine göre protein sentezindeki artış aminoasit - trNA in transferini hızlandırmak suretiyle olmaktadır.

Erkek seks hormonlarından olan testostere ve kadın seks hormonlarından olan Estradiol de protein sentezini çoğaltırlar. Testostere sığanlara enjekte edildiği taktirde prostat dokusunda protein sentezi artmakta ve mRN ce zengin ribozomların miktarının çoğaldığı görülmektedir. Diğer organlarda da protein sentezi artışının aynı mekanizma ile meydana geldiği zannedilmektedir.

Referanslar

- 1 — Aebi, H., «Einführung in die Praktische Biochemie», S. Karger, Basel, 1971.
- 2 — Buddecke, E., «Grundriss der Biochemie», Walter De Gruyter and Co, Berlin, 1971.
- 3 — Cantarow, A., Schepartz, B., «Biochemistry» 4th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1967.
- 4 — Conn, E. E., Stumpf, P. K., «Outlines of Biochemistry», John Wiley and Sons, Inc., New York, 1963.
- 5 — Harper, A. H., «Review of Physiological Chemistry», Lange Medical Publications, Los Altos, Calif., 1969.
- 6 — Haurowitz, F., «The Chemistry and Function of Proteins» 2nd ed., Academic Press, New York, 1963.
- 7 — Holum, J.R., «Elements of General and Biological Chemistry», John Wiley and Sons Inc., New York, 1968.
- 8 — Karlson, P., «Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler», George Thieme Verlag, Stuttgart, 1972.
- 9 — Karlson, P., «Introduction to Modern Biochemistry» 2nd ed., Academic Press, New York, 1966.
- 10 — Kleiner and Orten, «Biochemistry», 7th ed., The C. V. Mosby Company, Saint Louise, 1966.
- 11 — Lehninger, L. A., «Biochemistry», Worth Publishers Inc., New York, 1971.
- 12 — Mahler, H. R., Cordes, E. H., «Biological Chemistry», 2nd ed., Harper and Row Publisher, New York, 1971.
- 13 — Mazur, A., Harrow, Benjamin., «Biochemistry a Brief Course», Saunders Comp., Philadelphia, 1968.
- 14 — Merck Index, 7th ed., Merck and Co., Rahway, N. J., 1960.
- 15 — Neurath, H., «The Proteins», Volumes I, II, III, IV., Academic Press, New York, 1963.
- 16 — Philip, L., Altman and Dorothy, S., Dittmer., «Biology Data Book», Federation of American Society for Experimental Biology, Washington, D. C., 1964.
- 17 — Tekman, S., Öner, N., «Genel Biyokimya Dersleri», Baha Matbaası, İstanbul, 1972.
- 18 — Van, N., «International Encyclopedia of Chemical Sciences», Van Nostrand Com., Inc., New York, 1965.
- 19 — West, Staunton, Edward., et al., «Textbook of Biochemistry», 4th ed., The Macmillan Company, New York, 1968.
- 20 — White, A., Handler P., Smith, E., «Principles of Biochemistry», Mc. Graw-Hill Book Company, London, 1964.
- 21 — Yenson, M., «İnsan Genel Biyokimyası Ders Kitabı», Adnan Kitabevi, İstanbul, 1968.

1. The first part of the report is a general introduction to the subject of the study. It discusses the importance of the study and the objectives of the research. It also provides a brief overview of the methodology used in the study.

2. The second part of the report is a detailed description of the study area. It includes information about the location of the study area, the population of the study area, and the characteristics of the study area. It also discusses the data sources used in the study.

3. The third part of the report is a detailed description of the study results. It includes information about the findings of the study, the conclusions drawn from the findings, and the implications of the findings. It also discusses the limitations of the study and the need for further research.

4. The fourth part of the report is a conclusion and recommendations section. It summarizes the main findings of the study and provides recommendations for future research and policy. It also discusses the significance of the study and the contribution it has made to the field.

INDEX

A

Adenin 82
 Aktinomycin 101
 Alanin 5 - 12 - 59
 Albinizm 62
 Albumin 23 - 37
 Albuminoid 24
 Albumoz 27
 Alifatik amino asitler 6
 Alkaptonüria 61
 Allantoin 79
 Amfolit yapı 11
 Amino asit 3 - 4 - 11 - 19 - 46
 Amino asit betaini 13
 Amino asitlerin dekarboksilasyonunu 51
 Amino transferaz 47
 Amino peptidaz 43
 Amfiprotik 11
 Amonyak 49
 Antibiyotik 100
 Antikodon 95
 Anafilaksi 44
 Antidot 28
 Antiplazmin 37
 Arginin 69
 Argininosuksinaz 54
 Aromatik amino asitler 6
 Asidik amino asitler 7
 Askorbik asit oksidaz 26
 Asparagin 12
 Aspartik asit 7 - 66
 ATP 53 - 55 - 73
 Azot dengesi 46

B

Beta alanin 9
 Beta-aminoizobütirik asit 10
 Basit Proteinler 4
 Bazik amino asitler 7
 Biüret reaksiyonu 16
 Bromfenilmerkapturik asit. 15
 Büyüme hormonu 102

C

Capsid 89
 Chloroplastin 26
 Choleglobulin 26

D

Deaminasyon 48
 Denatürasyon 28
 Detoksikasyon prosesi 15 - 15
 Dihidroorotik asit 82
 Dihidroksifenil alanin 10
 Dipeptidaz 13
 DNA 71 - 75 - 76 - 83 - 84
 DNA Polimeraz 84
 Dopa 63
 Dopamin 63

E

Edestin 24
 Elastin 24
 Electrophoresis 11 - 23 - 25
 Elektrostatik itim gücü 21
 Enfluenza 89 - 90
 Entrensek koagülasyon 36
 Enzim endüksiyonu 99
 Enzim represyonu 99
 Ergotionin 10
 Eritro küprein 26

Esansiyel amino asitler 9
Estradiol 102
Etanolamin 60

F

FDNB (1 floro - 2, 4 Dinitro-
benzer) 14
Fenilalanin 6-9-16-60
Feniltiosiyanat metodu 18
Fenol 16
Ferritin 26
Fenilketonüria 61
Fenil piruvik oligofreniya 61
Fetüs hemoglobini 42
Fibrinojen 33-36-39
Fibrinolizis 37
Fibrinolizin 37
Folin reaksiyonu 17
Fosfoprotein 25
Fosfoserin 10

G

Gama amino butirik asit 10
Gammaglobulin 39
Gliadin 24
Glikojenik 59-66-70
Glikokolik asit 58
Glikoprotein 25
Glisin 5-10-12-14
Glisinüria 58
Globulin 23-38
Guanozin 82
Glutamin 12-14
Glutamik asit 7-12-66
Glutelin 24
Glutenin 24

H

Hemofili 37
Hemoglobin 3-18-24-26-40

Heparin 25-36
Hemosiderin 26
Hemosiyanin 26
Hepatoküprein 26
Herpes simplex 89-90
Hidrojen bağları 21
Hidroksilizin 7-10-68
Hidroksiprolin 9-10-12-13-70
Hiperoksalüria 58
Hippurik asit 14-15
Histamin 69
Histidaz 68
Histidin 8-68
Histon 24
Homosistein 9
Hopkins-Cole reaksiyonu 16
Hordein 24
Hyalüronik asit 25

I

I

İdyosenkrazi 44
İkiz iyonlar 11-29
İmino asitler 3-8
İndol deriveleri 65
İnczin 82
İnozinik asit 82
İnsulin 102
İyonik bağlar 21
İzoelektrik nokta 11

J

Jelatin 24

K

Kan plazması 33
Kanın pıhtılaşması 34
Kan pıhtılaşması faktörleri 35

Kan pıhtılaşmasını etkileyen
faktörler 36

Karbamilaspartik asit 82

Karbamilfosfat sentetaz 52

Karboksipeptidaz 43

Karboksipeptidaz metodu 18

Kazein 25

Keratin 24

Ketojenik 59

Kloramfenikol 101

Koagülasyon 28

Kod 83

Kodon 93

Konjugasyon ajanı 14

Konjuge proteinler 24

Kollajen 24

Kovalan bağlar 21

Kondroitin sülfat A B C 25

Kreatin 54

Kromoproteinler 25

Ksantinoksidaz 27

Ksantoprotein reaksiyonu 15

Kükürtlü amino asitler 6

L

Lakkaz 26

Legümin 24

Lipoprotein 25

Lizin 7-68

Lösin 5-9-59

M

Maple syrup urine disease 59

Metalloprotein 26

Metallotionein 27

Metyonin 7-9-66-67-68

Millon reaksiyonu 15

Mucoid 25

Mucoprotein 25

Mucin 25

Mol ağırlığı tayini 30

N

Negatif azot dengesi 46

Ninhidrin reaksiyonu 17

Nonoksidatif deaminasyon 51

Nukleiaz 77

Nukleik asit 71-74-84

Nukleo protein 24-71

Nukleotid 72

Nukleozid 72

Nyasin 64

O

Ochronosis 62

Oksidatif deaminasyon 49

Orizenin 21

Ornitin 9

Ornitin siklusu 54

Operatör gen 100

Orozomukoid 25

Oswald viskometresi 30

Ovoglobulin 24

P

Particle weight 90

Peptit bağı 15-16

Pepton 27

Primidin 77-80-82

Plazma proteinleri 33

Plazmin 37

Poliipeptit 27

Poliipeptit zinciri yapımı 96

Poliomyelitis 89-90

Pozitif azot dengesi 46
Prealbumin 37
Presipitasyon 2-8-27
Prolamin 24
Prolin 8-10-12-13 70
Protamin 24
Protein 3
Proteoz 27
Pürin 77-80
Püromisin 101

R

Refraktivite 30
Regülatör gen 100
Ribozom 91
RNA 71-75-76-85-86
RNA Polimeraz 85
Ruhemans purple 17

S

Sakaguchi reaksiyonu 16
Serotonin 64
Serebroküprein 26
Semikonservatif mekanizma 85
Serin 5-12-60
Seruloplazmin 25-26
Serum 34
Siderofilin 26
Sistein 6-14-66
Sistin 7-10
Sitozin 79
Sitrullin 8
Sklero protein 24
Sörensen reaksiyonu 13
Streptomisin 101
Stürüktürel gen 100
Sullivan reaksiyonu 17

Ş

Şilomikron 25

T

Tetrasiklin 102
Testosteron 102
Timus 24
Tiroksin 63-102
Timin 79
Tindal fenomeni 32
Tirozinaz 26
Tirozin 6-10-16-50-61-63
Tirozinozis 61
Transferin 26
Transkripsiyon 92 100
Translasyon 93
Transaminasyon 47-48
Transaminaz 47
Treonin 6-9-10-60
Tripeptidaz 43
Triptofan 6-9-12-16-64
Trombin 36
Tromboplastin 35
Tuz bağları 21

U

Urasil 79

Ü

Ürenin teşekkülü 52

V

Van der wall gücü
Valin 5-9-12-5
Van slyke 13
Vitellin 25
Viskozite 30

Z

Zein 24