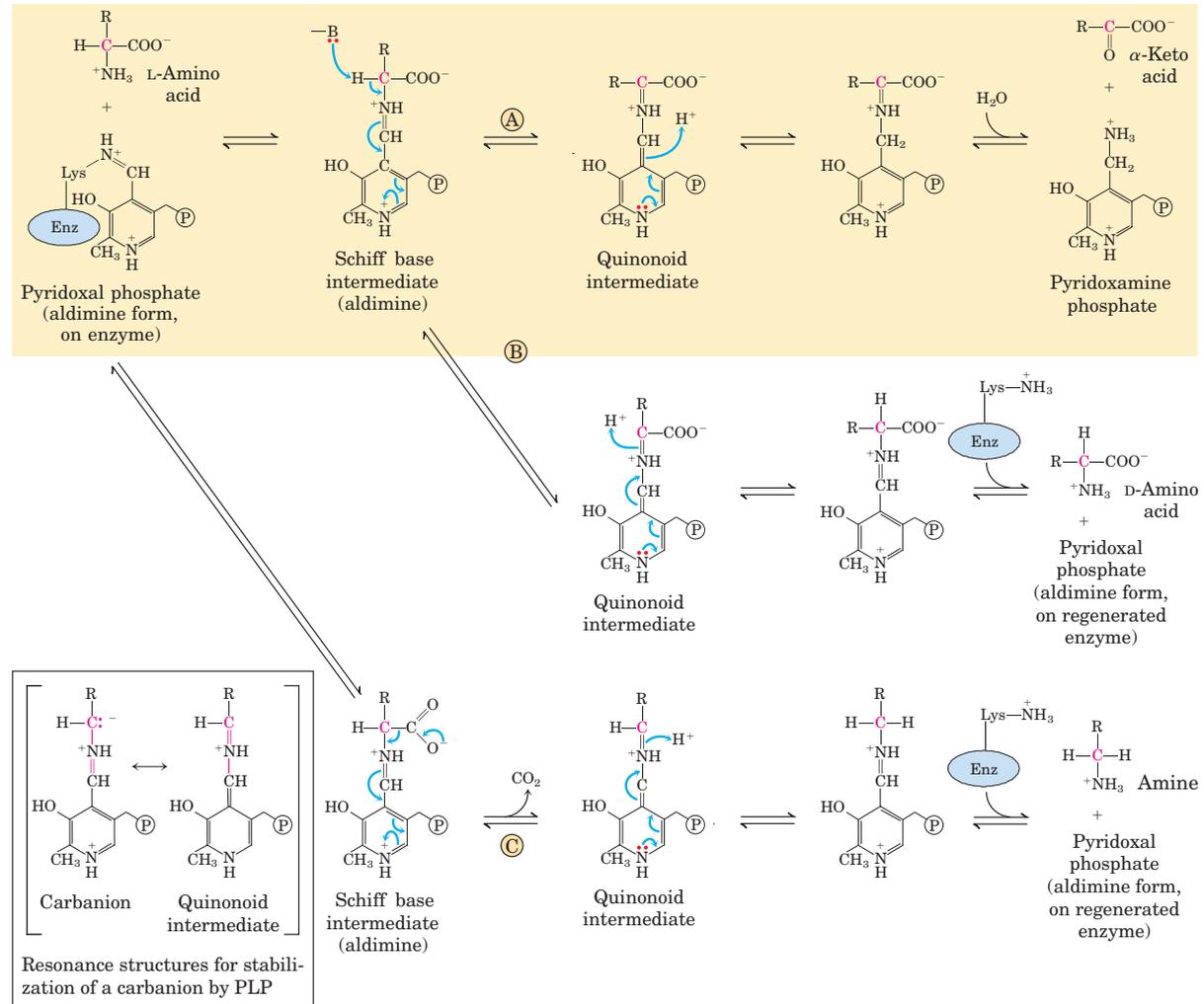


AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Nükleotid ve Amino Asit Biyosentezinde Önemli Reaksiyon Sınıfları

1. Transaminasyon rxnları ve diğer yeniden düzenlenme reaksiyonları pirodoksalsal fosfat (vit B) içeren enzimler tarafından gerçekleştirilirler.



MECHANISM FIGURE 18-6 Some amino acid transformations at the α carbon that are facilitated by pyridoxal phosphate. Pyridoxal phos-

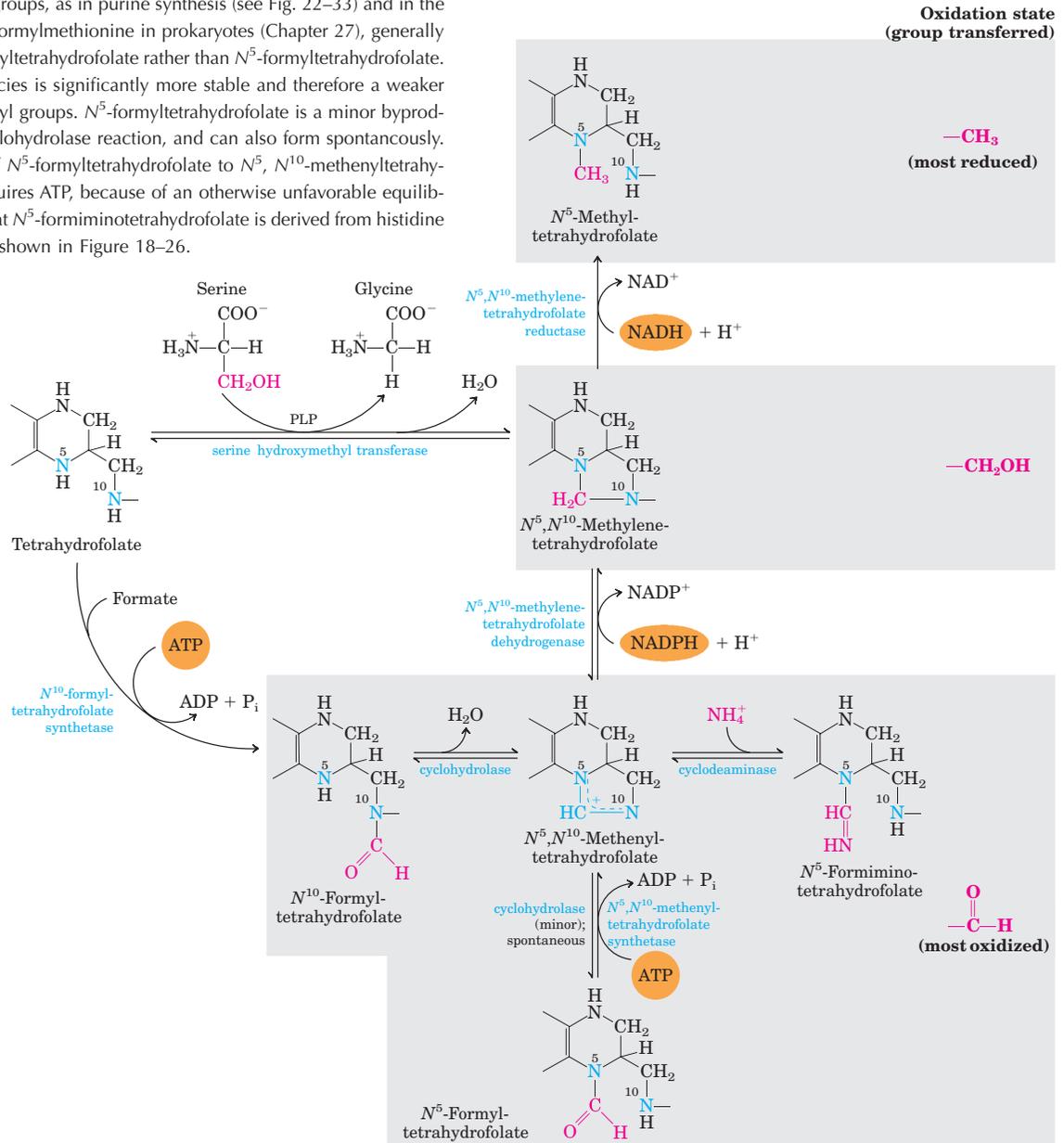
of an unstable carbanion on the α carbon (inset). A quinonoid intermediate is involved in all three types of reactions. The transamination

1.Kofaktör olarak Tetrahidrofolat ya da S-adenosilmetiyonin kullanılması ile karbon gruplarının transferi

2.Glutaminin amid nitrojeninden türevlenen amino grupların transferi (fig 18-6, 17, 18)

FIGURE 18-17 Conversions of one-carbon units on tetrahydrofolate.

The different molecular species are grouped according to oxidation state, with the most reduced at the top and most oxidized at the bottom. All species within a single shaded box are at the same oxidation state. The conversion of N^5, N^{10} -methylenetetrahydrofolate to N^5 -methyltetrahydrofolate is effectively irreversible. The enzymatic transfer of formyl groups, as in purine synthesis (see Fig. 22-33) and in the formation of formylmethionine in prokaryotes (Chapter 27), generally uses N^{10} -formyltetrahydrofolate rather than N^5 -formyltetrahydrofolate. The latter species is significantly more stable and therefore a weaker donor of formyl groups. N^5 -formyltetrahydrofolate is a minor byproduct of the cyclohydrolase reaction, and can also form spontaneously. Conversion of N^5 -formyltetrahydrofolate to N^5, N^{10} -methenyltetrahydrofolate, requires ATP, because of an otherwise unfavorable equilibrium. Note that N^5 -formiminotetrahydrofolate is derived from histidine in a pathway shown in Figure 18-26.



2. Kofaktör olarak **Tetrahidrofolat** ya da **S-adenosilmetiyonin** kullanılması ile karbon gruplarının transferi

3. Glutaminin amid nitrojeninden türetilen amino grupların transferi

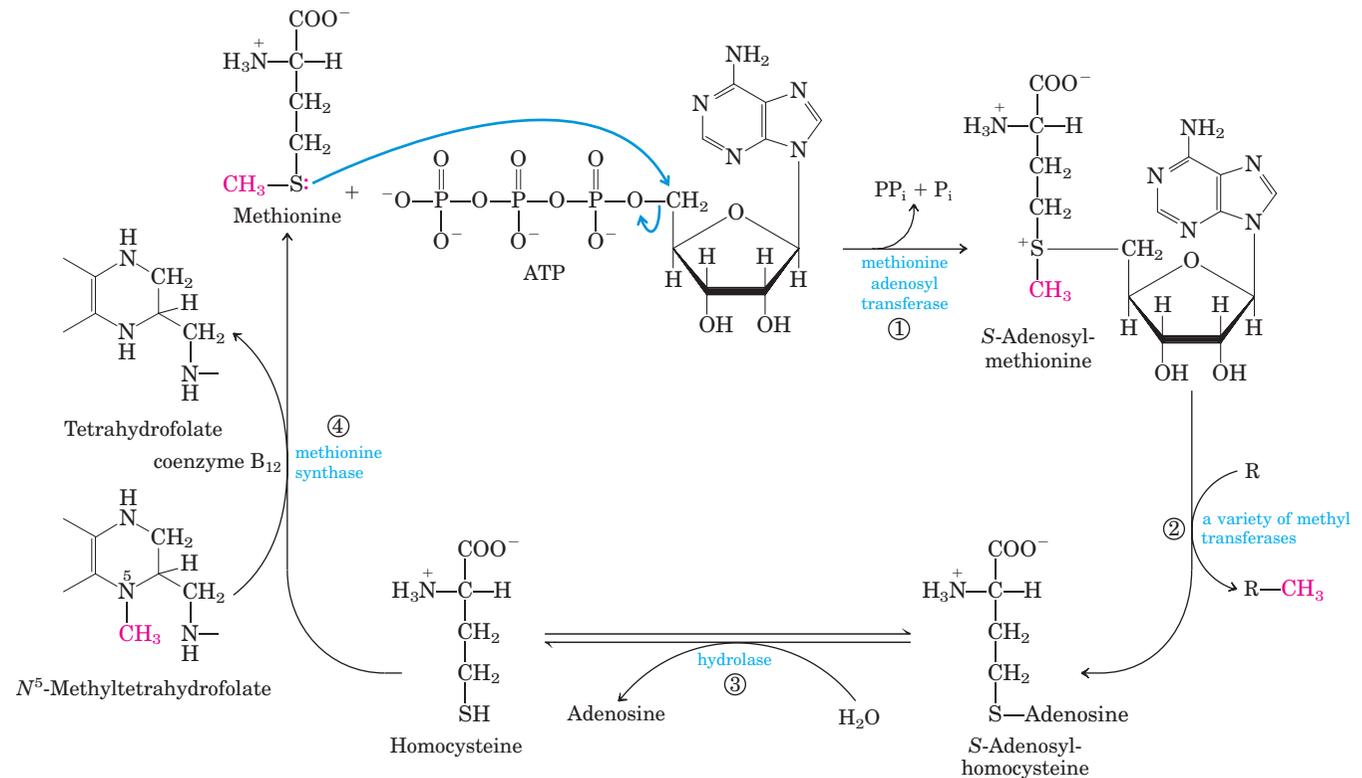
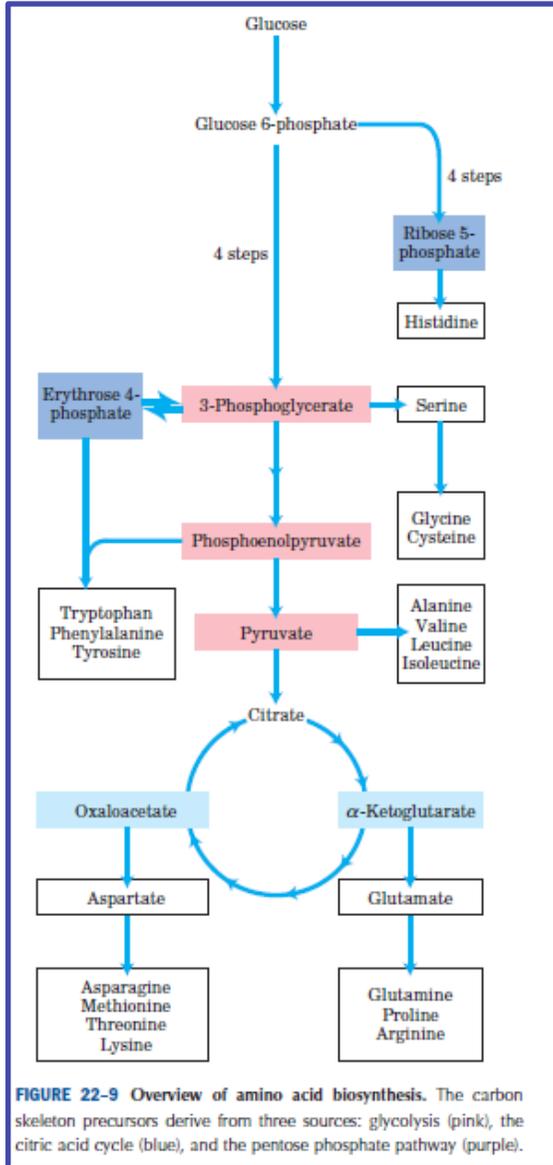


FIGURE 18-18 Synthesis of methionine and S-adenosylmethionine in an activated-methyl cycle. The steps are described in the text. In

methyl donor in the formation of methionine. S-Adenosylmethionine, which has a positively charged sulfur (and is thus a sulfonium ion), is

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ



Tüm amino asitler GLİKOLİSİS, SİTRİK ASİT DÖNGÜSÜ ya da PENTOZ FOSFAT YOLundaki aramoleküllerden türevlenirler.

Nitrojen bu pathwaylere glutamat ve glutamin yoluyla girmektedir.

Amino asitlerin çoğu bir ya da birkaç adımda belli metabolitlerden türevlenebilirken

Aromatik amino asitler gibi bazı aa'lerin biyosentezi daha karmaşıktır.

Organizmalar amino asit sentezleyebilme yetekneleri açısından çeşitlilik gösterirler.

Pembe : glikolisis
Mavi:sitrik asit döngüsü
Mor: pentoz fosfat yolu

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Organizmalar amino asit sentezleyebilme yetekneleri açısından çeşitlilik gösterirler.

Bakteri ve bitkiler 20 amino asidin hepsini sentezleyebilirken, memeliler yaklaşık yarısını sentezleyebilmektedir.

Sentezlenebilen amino asitlere “nonessential amino asitler “ esas olmayan amino asitler denir, bunların diyetle alınmasına gerek yoktur.

Diğer amino asitler temel aminoasitler “essential” amino asitler olarak adlandırılır ki bunları yiyeceklerle almamız gereklidir.

(insanlar için; Histidin, izolösin, lösin, lizin, metionin, sistein, fenilalanin, tirozin, treonin, triptofan ve valin)

Amino asit biyosentezi yollarını anlaşılır hale getirmenin en pratik yolu metabolik prekürsörlerine göre sınıflandırmaktır.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

TABLE 22-1 Amino Acid Biosynthetic Families, Grouped by Metabolic Precursor

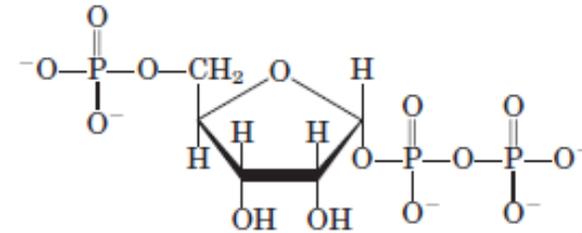
α-Ketoglutarate	Pyruvate
Glutamate	Alanine
Glutamine	Valine*
Proline	Leucine*
Arginine	Isoleucine*
3-Phosphoglycerate	Phosphoenolpyruvate and erythrose 4-phosphate
Serine	Tryptophan*
Glycine	Phenylalanine*
Cysteine	Tyrosine [†]
Oxaloacetate	Ribose 5-phosphate
Aspartate	Histidine*
Asparagine	
Methionine*	
Threonine*	
Lysine*	

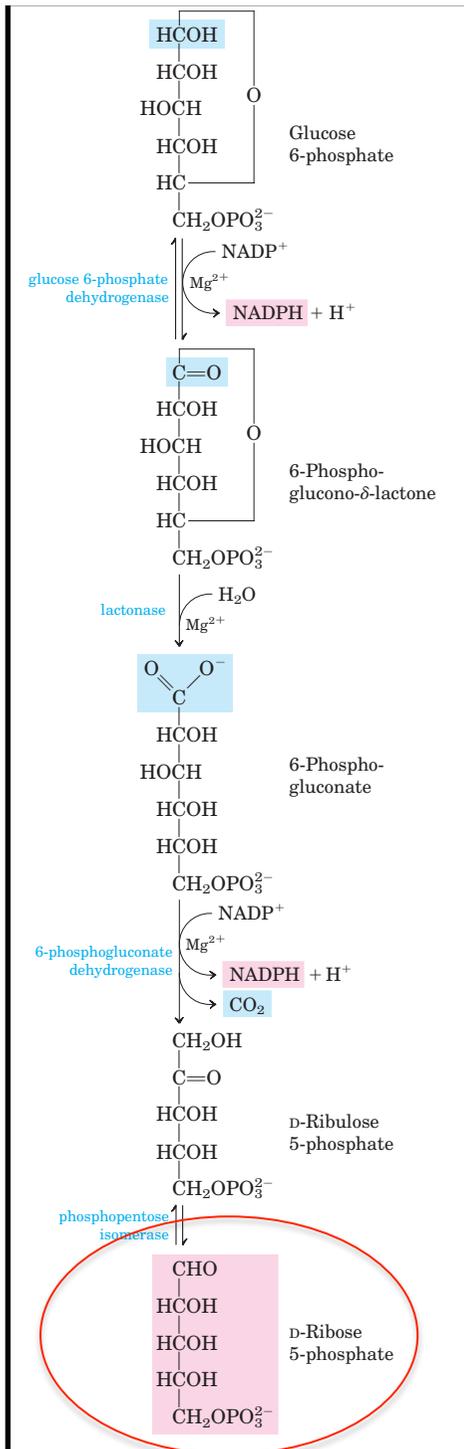
*Essential amino acids.

[†]Derived from phenylalanine in mammals.

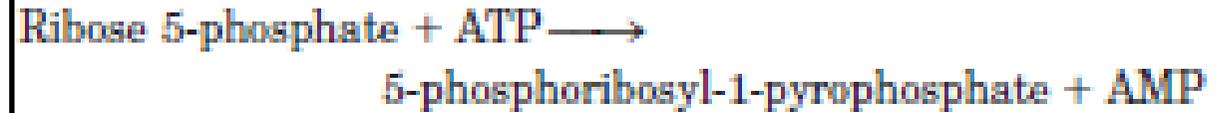
Bu 6 öncül moleküle ilaveten amino asit ve nükleik asit biyosentezinde önemli bir aramolekül

5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) tır.





PRPP pentoz fosfat yolundan türevlenen riboz-5-fosfat'dan sentezlenir.



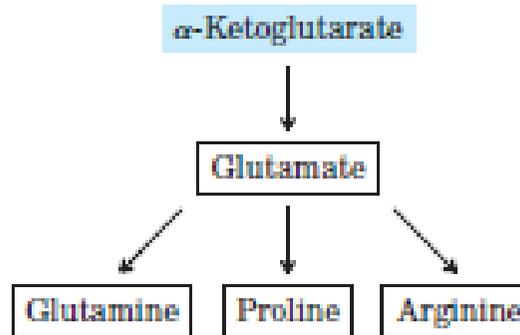
Pentoz Fosfat Yolu Oksidatif Reaksiyonları

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Alfa-ketoglutarat Glutamat, Glutamin, Prolin ve Argininin biyosentezinde rol alır.

α -Ketoglutarate Gives Rise to Glutamate, Glutamine, Proline, and Arginine



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

GLUTAMAT ve GLUTAMİN

İndirgenmiş nitrojen formu NH_4^+ (Amonyum) amino asitlerin ve diğer nitrojen içeren biyomoleküllerin yapısında özümşenmiştir.

2 amino asit **glutamat ve glutamin** kritik öneme sahiptir. Bu amino asitler,

- Amino gruplarının katabolizmasında ve
- Amonyak katabolizmasında önemli rol oynarlar

Glutamat diğer amino asitlerin çoğu için **amino grubu kaynağıdır**.
(transaminasyon rxn)

Glutaminin amid nitrojeni birçok biyosentetik işlemde **amino grup kaynağıdır**.

Yüksek organizmalarda birçok hücre tipinde ve hücre dışı sıvıda bu aminoasitlerin her ikisi birden ya da biri diğer amino asitlerden daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

E. coli'deki glutamat sitosoldeki başlıca maddedir.

Glutamat konsantrasyonu sadece hücrenin nitrojen gereksinimine göre değil aynı zamanda sitosol ve dış çevre arasındaki osmotik dengeye göre ayarlanır.

Glutamat ve glutaminin biyosentetik yolu oldukça basittir ve

Çoğu organizma için tüm basamaklar ya da basamakların en azından bazıları ortaktır.

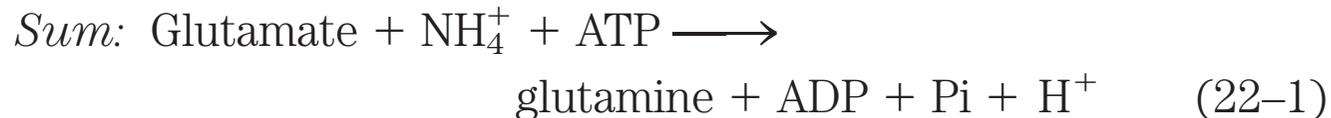
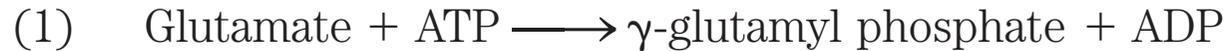
AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Glutamattaki NH_4^+ asimilasyonu için en önemli pathway 2 rxn gerektirir.

1. **Glutamin Sentaz** enzimi ile katalizlenen bir rxn ile **Glutamat** ve NH_4^+ 'den **Glutamin** oluşması

- Bu rxn 2 adımda gerçekleşir.
- Enzime bağlı glutamil fosfat ara ürünüdür.



Glutamin Sentaz tüm organizmalarda bulunur.

Bakterilerde NH_4^+ asimilasyonu için önemli olduğu kadar **memelilerde** amino asit metabolizmasında merkezi bir rodedir.

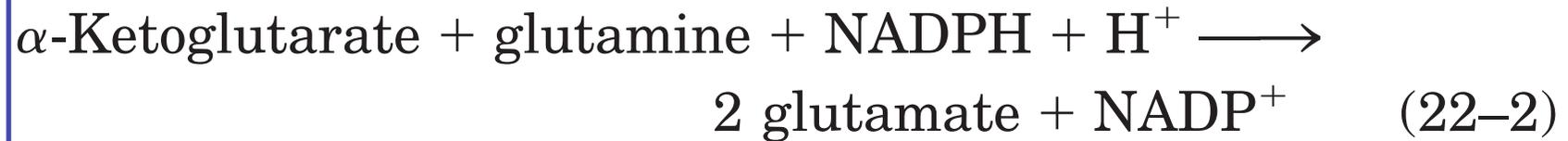
Toksik serbest NH_4^+ 'ün kan ile taşınabilmesi için glutamine dönüştürülmesini sağlar

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

2. Bakteri ve bitkilerde **Glutamat, Glutamat Sentaz** ile katalizlenen bir rxn ile **Glutamin ve alfa-ketoglutarattan** üretilir.

Alfa-ketoglutarat sitrik asit döngüsünde bir ara moleküldür ve nitrojen donorü olarak glutamin ile indirgeyici aminasyon rxnuna girer



Glutamin Sentaz ve Glutamat Sentazın net reaksiyonu aşağıdaki şekilde özetlenebilir.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Glutamat Sentaz hayvanlarda yoktur.

Glutamat, alfa-ketoglutarat'ın amino asit metabolizması boyunca transaminasyonu ile elde edilir

Minör miktarda olmakla beraber glutamat, alfa-ketoglutarat ve NH_4^{+} 'ün bir adımda Glutamata dönüştürülmesi ile de elde edilebilir

bu rxn **L-Glutamat Dehidrogenaz** ile gerçekleştirilir.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Glutamin Setaz Nitrojen metabolizmasının primer düzenleyicisidir.

E. coli'de bu enzim 12 alt üniteden oluşan 50.000 D büyüklüğünde kompleks bir yapıdır.

Hem allosterik hem de kovalent modifikasyonlarla düzenlenir.

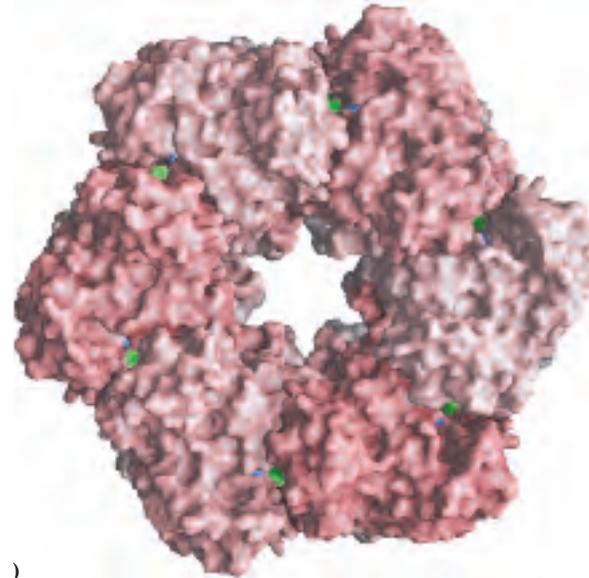
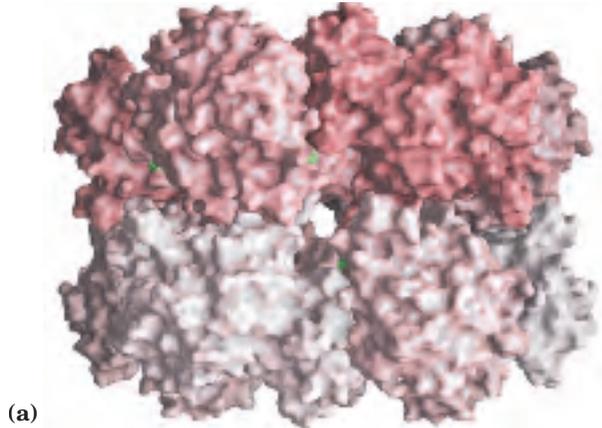


FIGURE 22-5 Subunit structure of glutamine synthetase as determined by x-ray diffraction. (PDB ID 2GLS) (a) Side view. The 12 sub-

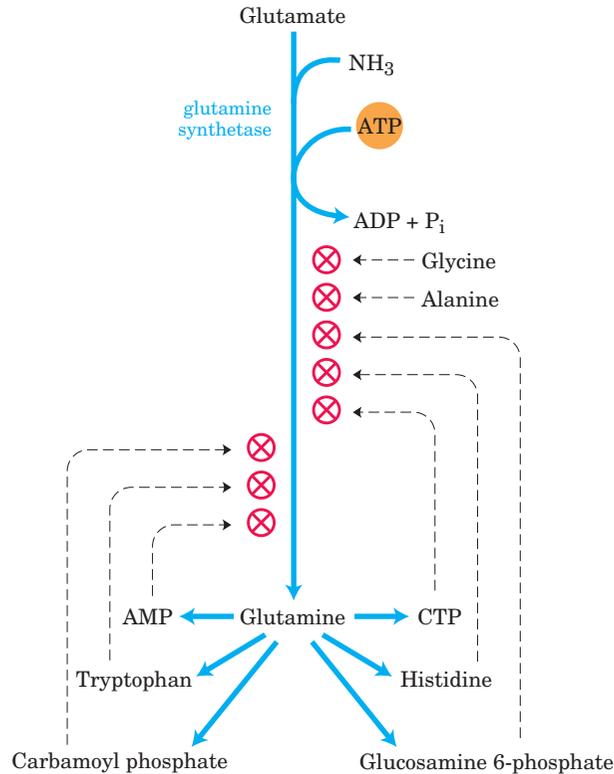
AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

E. coli Glutamin Sentaz

Hem allosterik hem de kovalanet modifikasyonlarla düzenlenir.

Alanin, glisin ve glutamin metabolizmasının 6 ürünü bu enzimi allosterik olarak inhibe eder.



Her bir inhibitör tek başına kısmi inhibisyon sağlarken

8 inhibitör birlikte enzimi durdurur.

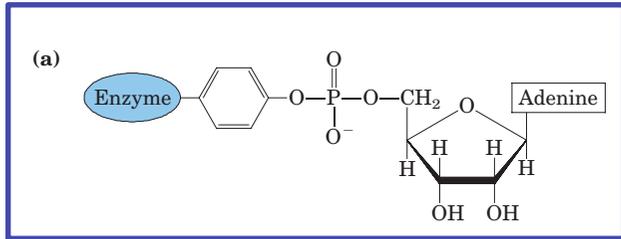
Bu kontrol mekanizması **Glutamin seviyesine**,

acil metabolik gereksinimlerle uyumlu sürekli bir ayarlanma sağlar.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

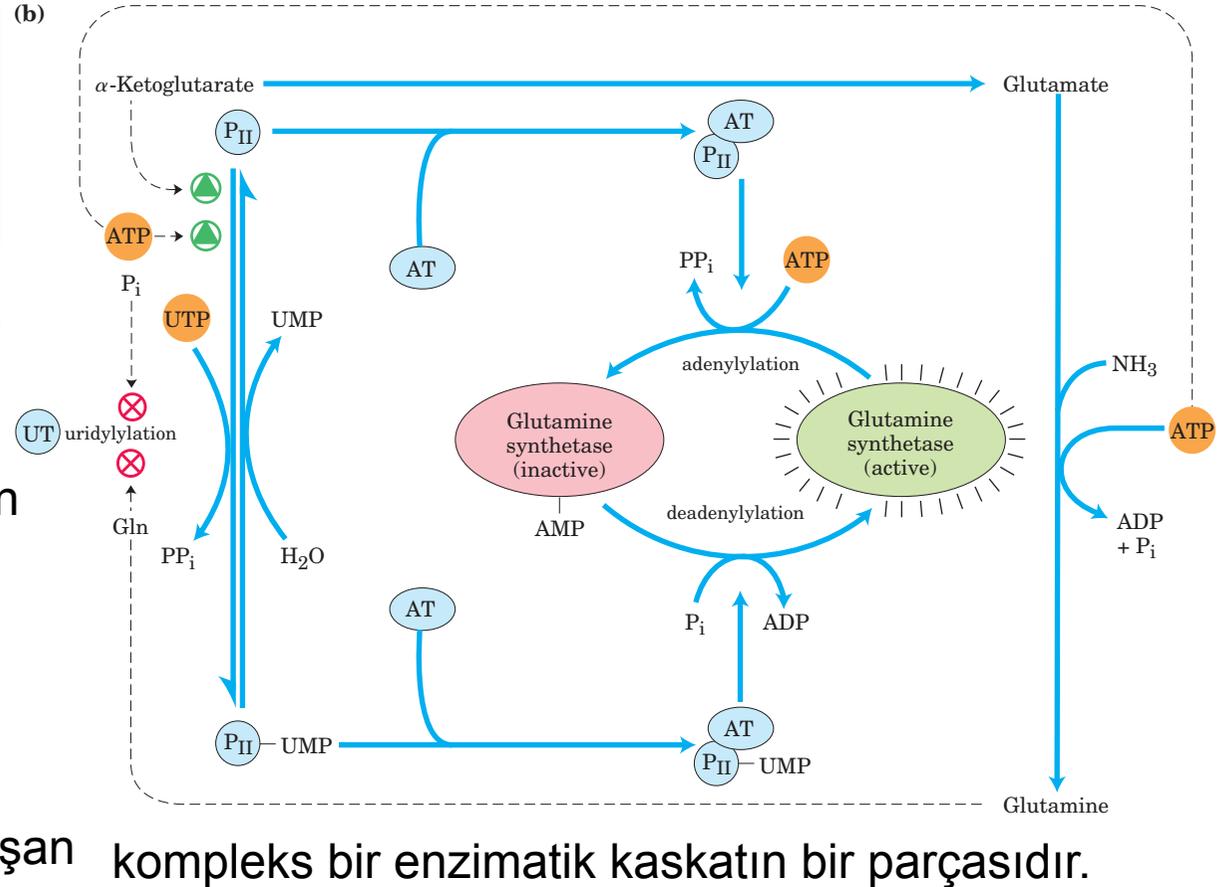
Allosterik regülasyona ilaveten enzimin aktif bölgesinde yer alan Tyr 997'nin adenilasyonu (AMP bağlanması) da inhibisyon sağlamaktadır.



Bu kovalent modifikasyon enzimin allosterik inhibitörlere hassasiyetini artırır.

Adenilasyon ve deadenilasyon **Adenil transferaz** enzimi ile kontrol edilir.

Adenil Transferaz, glutamin, alfa-ketoglutarat, ATP ve Pi seviyelerine cevap olarak çalışan



kompleks bir enzimatik kaskatın bir parçasıdır.

AMİNO

Metabolik prekürsörlerine göre ar

PROLİN

Glutamatın halkasal bir türevidir.

1. ATP glutamatın karboksil grubuyla bir açil fosfat oluşturmak üzere glutamat-gama-semialdehide indirgenir. NADH ya da NADPH kullanılır.

2. Bu aramolekül hızlı spontan bir halkalaşma yaşar

3. Proline indirgenir.

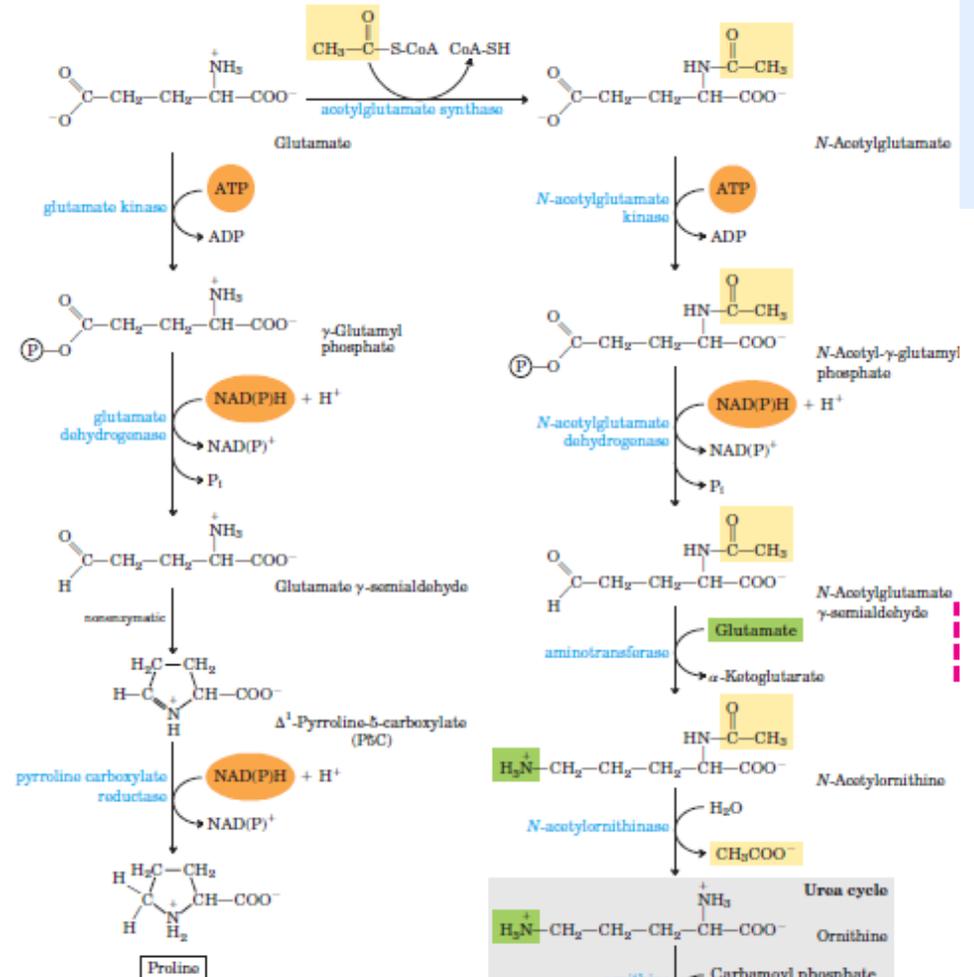
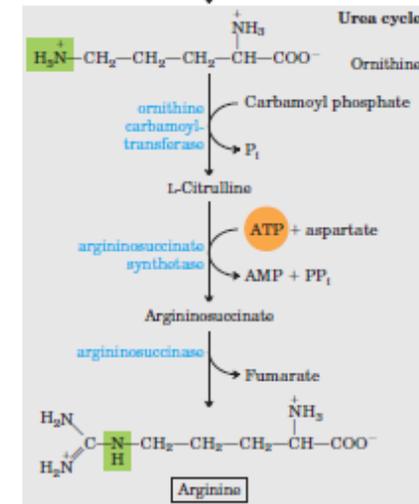


FIGURE 22-10 Biosynthesis of proline and arginine from glutamate in bacteria. All five carbon atoms of proline arise from glutamate. In many organisms, glutamate dehydrogenase is unusual in that it uses either NADH or NADPH as a cofactor. The same may be true of other enzymes in these pathways. The γ -semialdehyde in the proline pathway undergoes a rapid, reversible cyclization to Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate (P5C), with the equilibrium favoring P5C formation. Cyclization is averted in the ornithine/arginine pathway by acetylation of the α -amino group of glutamate in the first step and removal of the acetyl group after the transamination. Although some bacteria lack arginase and thus the complete urea cycle, they can synthesize arginine from ornithine in steps that parallel the mammalian urea cycle, with citrulline and argininosuccinate as intermediates (see Fig. 18-10). Here, and in subsequent figures in this chapter, the reaction arrows indicate the linear path to the final products, without considering the reversibility of individual steps. For example, the second step of the pathway leading to arginine, catalyzed by *N*-acetylglutamate



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino

ARGİNİN

Ornitin yoluyla glutamattan ve hayvanlarda üre döngüsü yoluyla sentezlenir.

Bakteriler ornitin biyosentezi için dolayısıyla arginin biyosentezi için de novo biyosentetik yoluna sahiptir.

Bu yol prolin yoluyla bazı adımlarda paraleldir fakat glutamatsemialdehidin spontan halkalaşmasını önlemek adına 2 adım daha içermektedir.

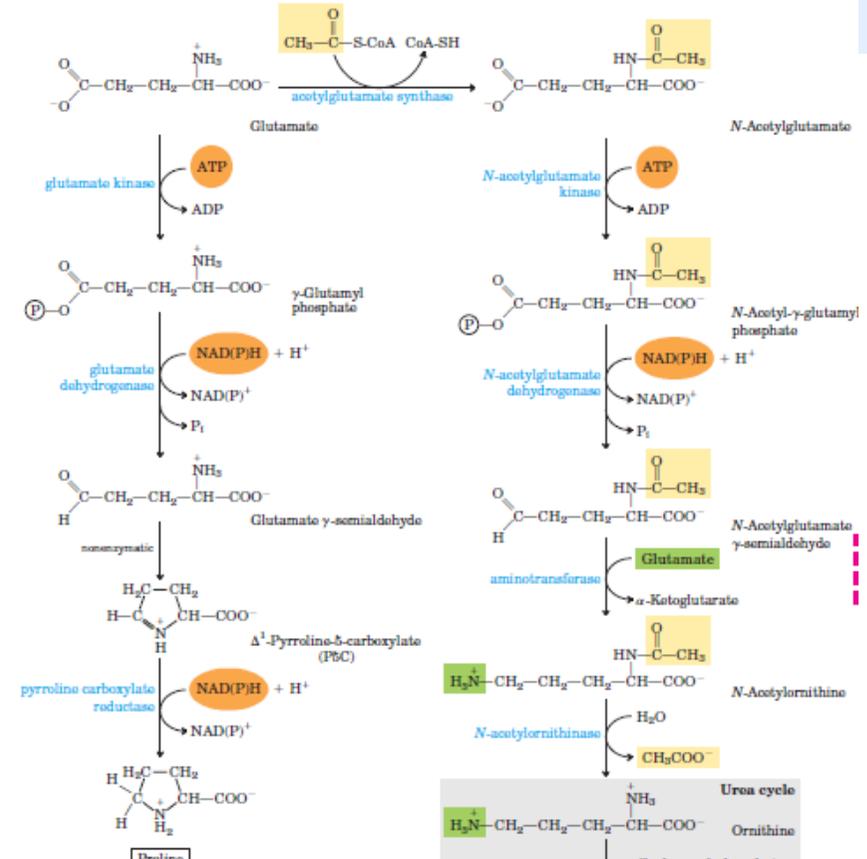
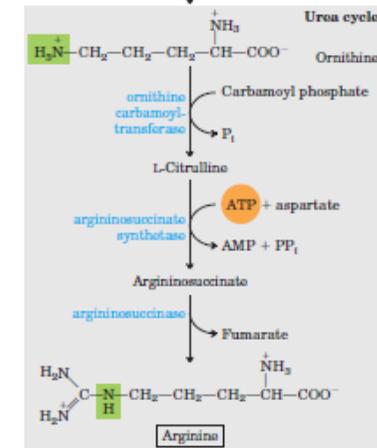


FIGURE 22-10 Biosynthesis of proline and arginine from glutamate in bacteria. All five carbon atoms of proline arise from glutamate. In many organisms, glutamate dehydrogenase is unusual in that it uses either NADH or NADPH as a cofactor. The same may be true of other enzymes in these pathways. The γ -semialdehyde in the proline pathway undergoes a rapid, reversible cyclization to Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate (P5C), with the equilibrium favoring P5C formation. Cyclization is averted in the ornithine/arginine pathway by acetylation of the α -amino group of glutamate in the first step and removal of the acetyl group after the transamination. Although some bacteria lack arginase and thus the complete urea cycle, they can synthesize arginine from ornithine in steps that parallel the mammalian urea cycle, with citrulline and argininosuccinate as intermediates (see Fig. 18-10).

Here, and in subsequent figures in this chapter, the reaction arrows indicate the linear path to the final products, without considering the reversibility of individual steps. For example, the second step of the pathway leading to arginine, catalyzed by *N*-acetylglutamate

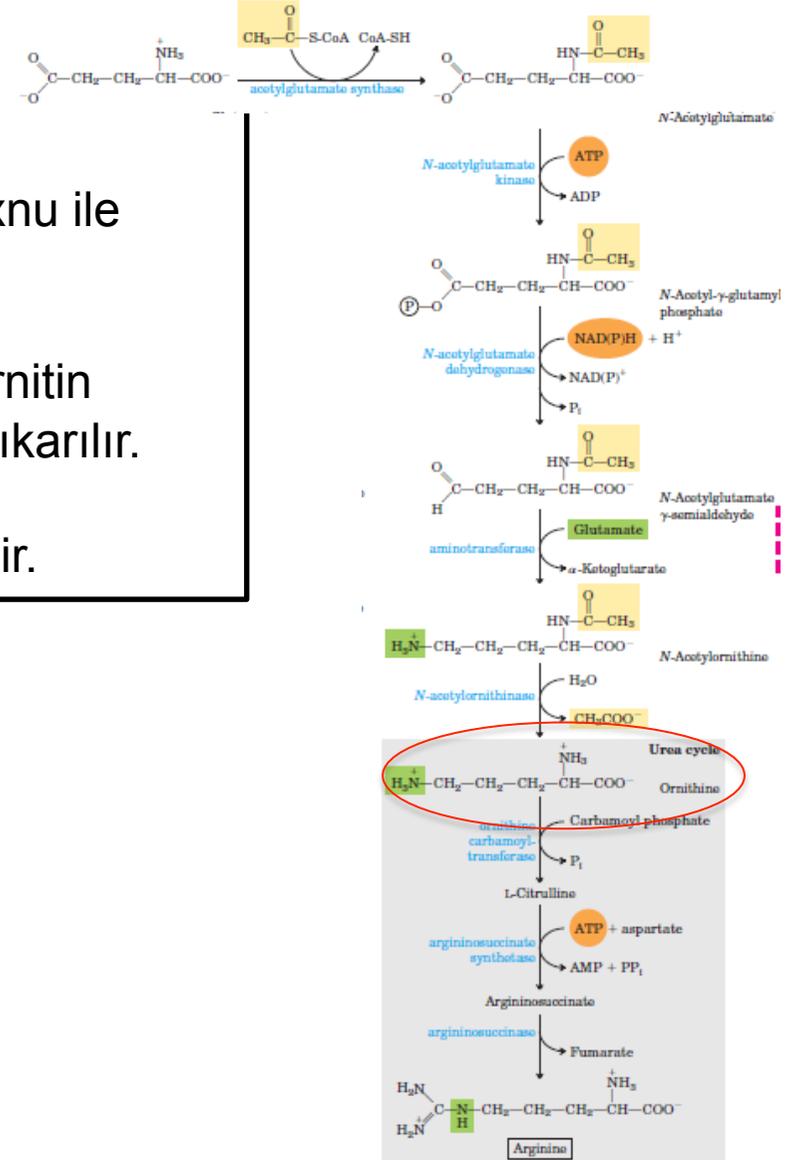


AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

ARGİNİN

1. Glutamatın alfa-amino grubu asetilasyon rxnu ile bloklanır. bu rxn Asetil-CoA gerektirir.
2. Transaminasyonun ardından asetil grubu ornitin oluşturmak üzere (asetilornitaz enzimi ile)çıkarılır.
3. Ornitin sitrulin ve daha sonra Arginine çevrilir.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Prolin ve Arginin yolu memelilerde farklıdır.

Prolin glutamattan sentezlenebileceği gibi

aynı zamanda diyetle alınan ya da doku proteinlerinden elde edilen argininden de yapılabilir.

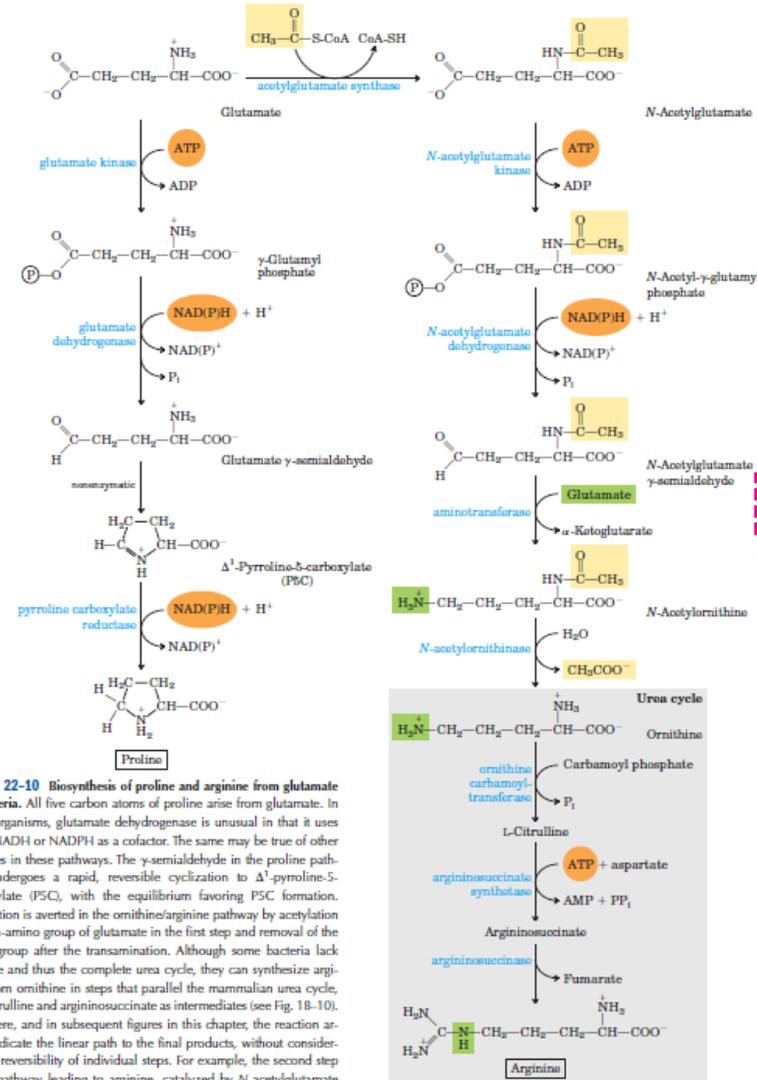
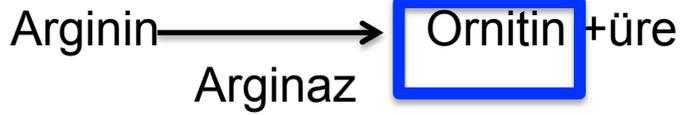
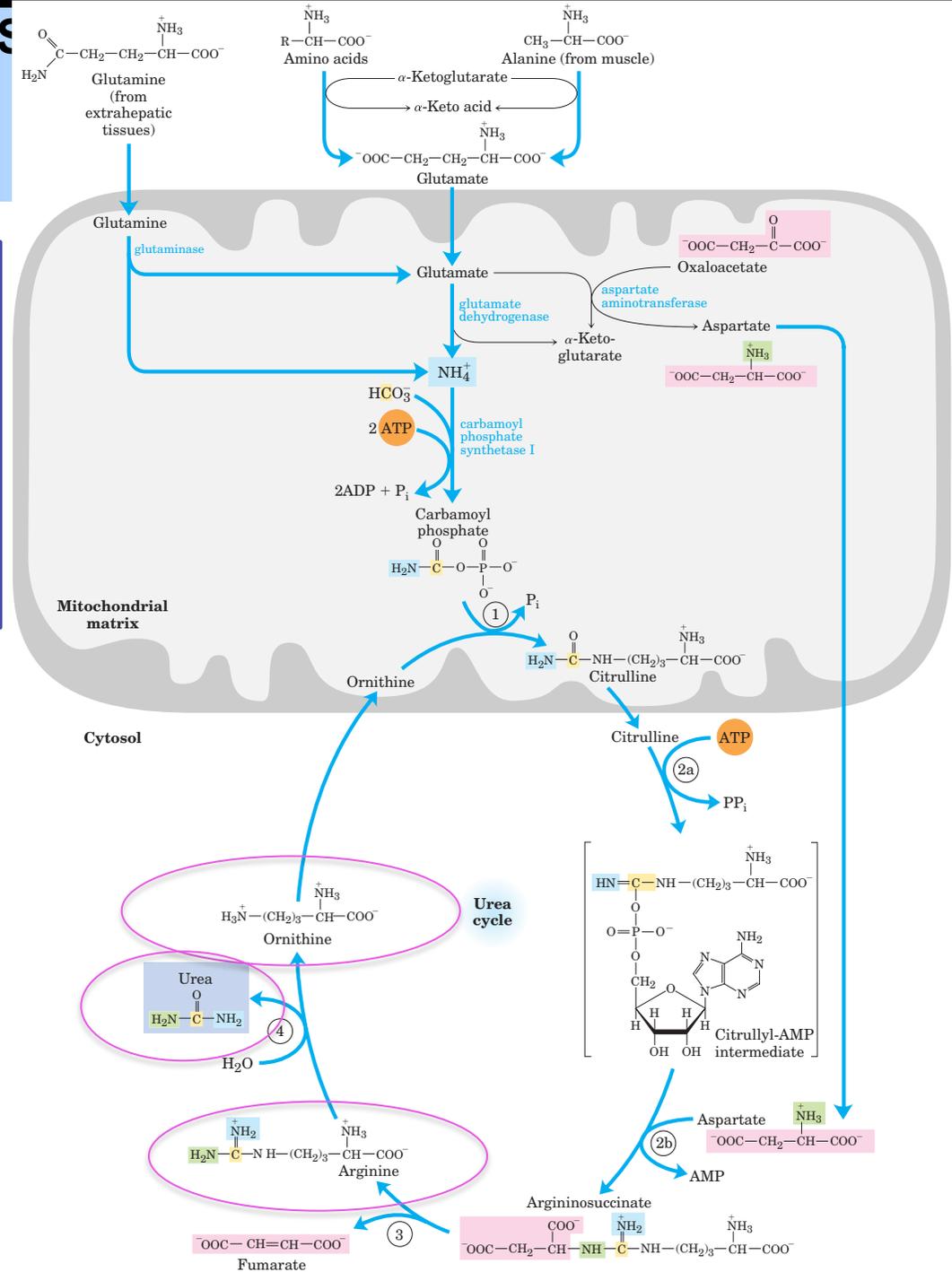
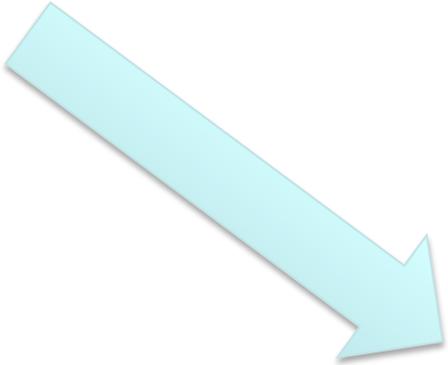


FIGURE 22-10 Biosynthesis of proline and arginine from glutamate in bacteria. All five carbon atoms of proline arise from glutamate. In many organisms, glutamate dehydrogenase is unusual in that it uses either NADH or NADPH as a cofactor. The same may be true of other enzymes in these pathways. The γ -semialdehyde in the proline pathway undergoes a rapid, reversible cyclization to Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate (P5C), with the equilibrium favoring P5C formation. Cyclization is averted in the ornithine/arginine pathway by acetylation of the α -amino group of glutamate in the first step and removal of the acetyl group after the transamination. Although some bacteria lack arginase and thus the complete urea cycle, they can synthesize arginine from ornithine in steps that parallel the mammalian urea cycle, with citrulline and argininosuccinate as intermediates (see Fig. 18-10). Here, and in subsequent figures in this chapter, the reaction arrows indicate the linear path to the final products, without considering the reversibility of individual steps. For example, the second step of the pathway leading to arginine, catalyzed by *N*-acetylglutamate dehydrogenase, is chemically similar to the glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase reaction in glycolysis (see Fig. 14-7) and is readily reversible.

AMİNO ASİTLERİN METABOLİK PREKÜRSÖRLERİNE GÖRE AMİNO ASİT BİYOSİNTEZİNİ 6 SINIFLA AYRILMAKTADIR:

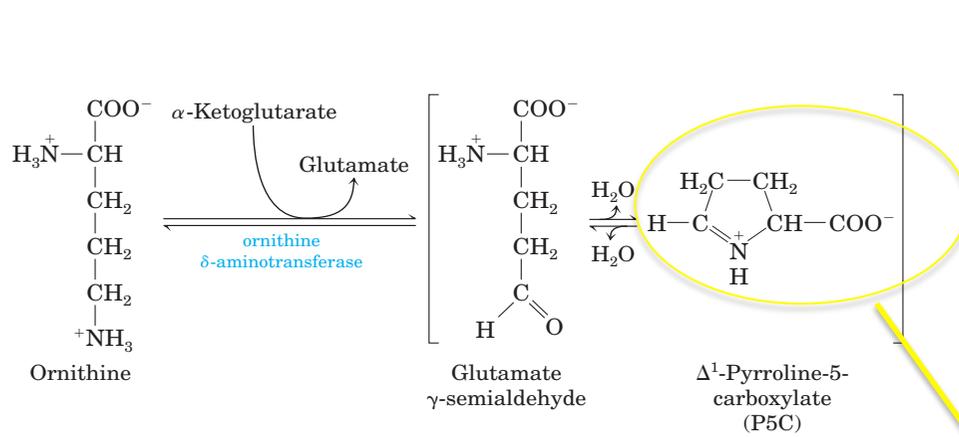


Bir üre döngüsü enzimi olan ARGİNAZ arginini ornitin ve üreye dönüştürür.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

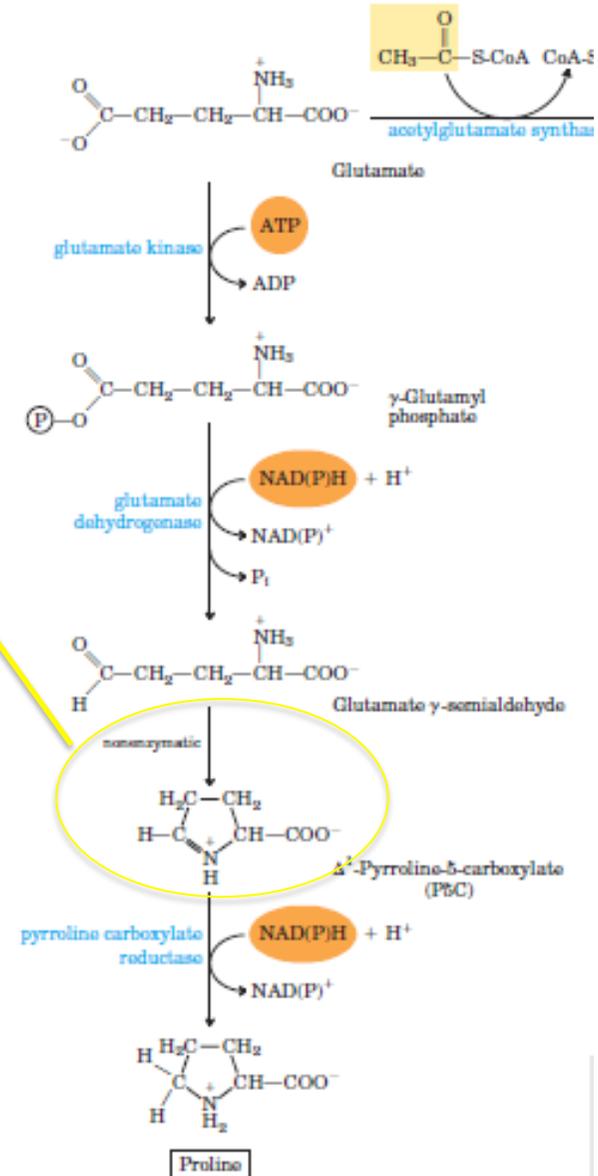


Ornitin,

Ornitin aminotransferaz enzimi ile glutamat-semialdehide dönüştürülür.

Semialdehit, pirolin-5-karboksilat halkasına

daha sonra prolin halkasına dönüşür.



AMİNO ASİTLERİN

Metabolik prekürsörlerine göre amino asitlerin

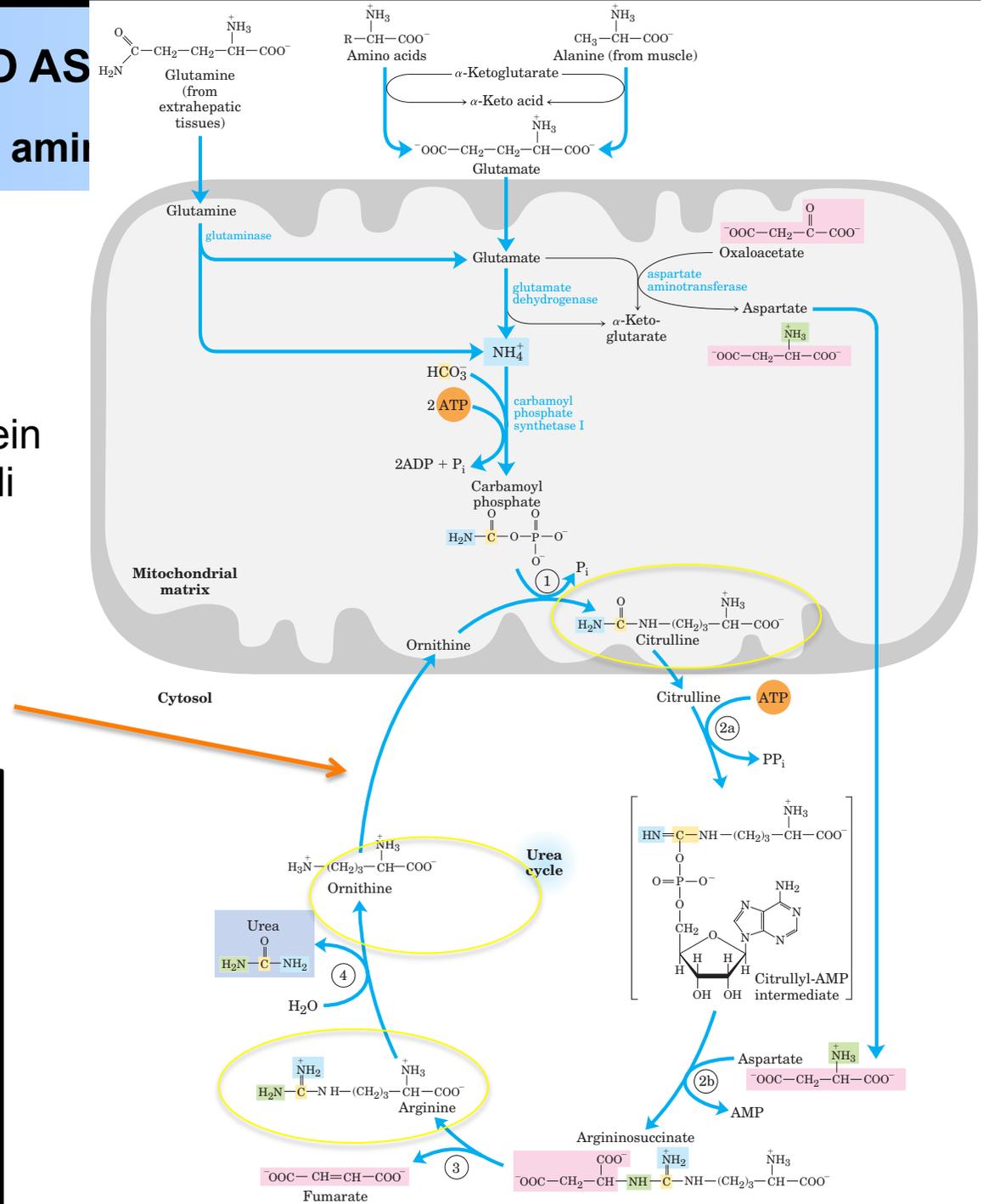
Bakterilerde görülen glutamattan arginin biyosentezi yolu memelidlerde yoktur.

Arginin diyetle alınması ya da protein turnover ı protein sentezi için yeterli değildir. Hücre içinde sentezlenmelidir.

Ornitin üre döngüsü ile sitrulin ve arginine çevrilir.

Ornitin aminotransferaz rxnu ornitin oluşum yönünü kontrol eder.

Buna göre ornitin ya aminotransferaz enzimi ile prolin dönüşüm yoluna ya da üre döngüsü ile arginine dönüşüm yoluna girebilir.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Arginin, Ornitin, prolin, glutamat ve glutaminin alfa-ketoglutarat ile katabolik ilişkisini

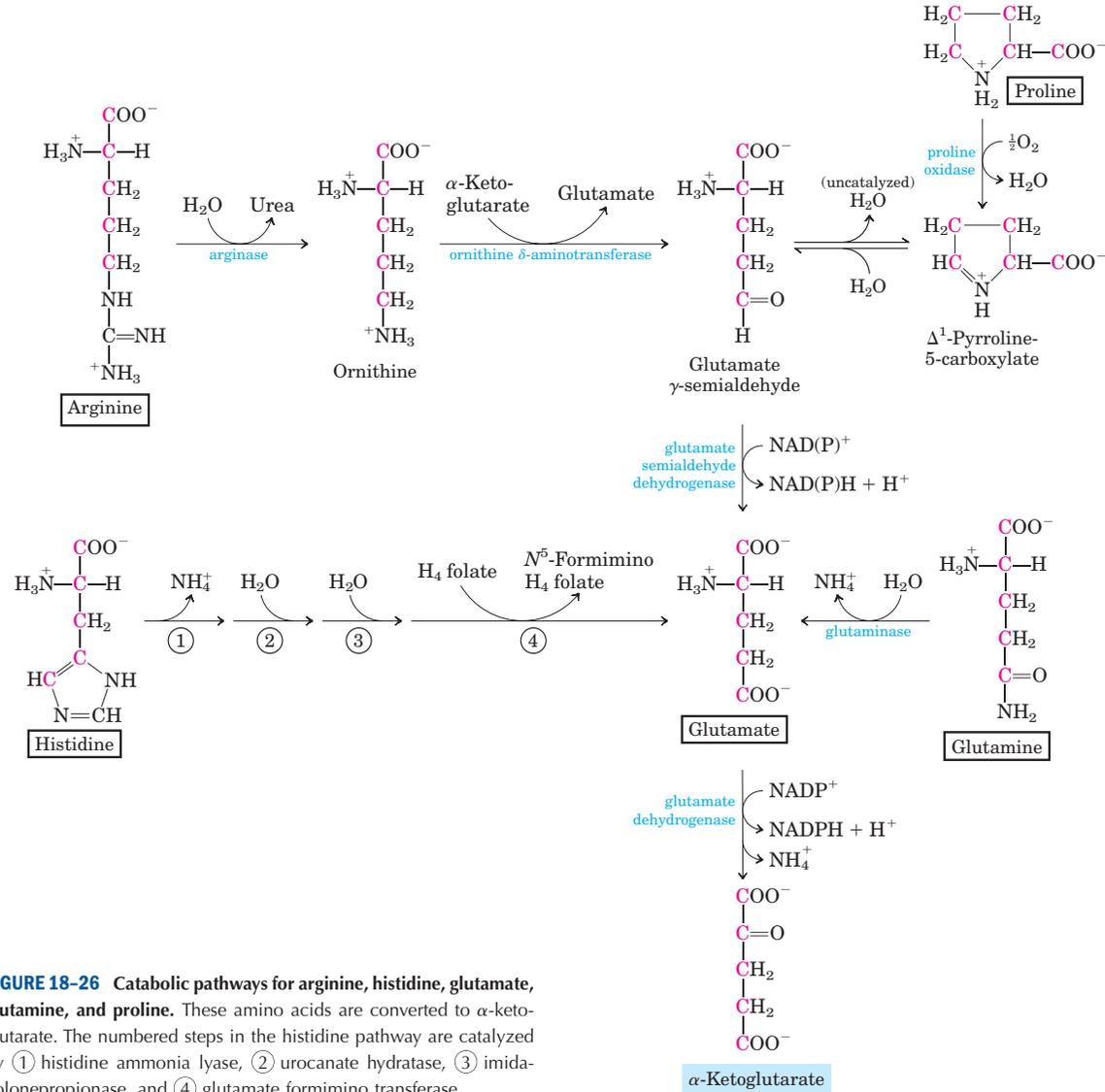


FIGURE 18-26 Catabolic pathways for arginine, histidine, glutamate, glutamine, and proline. These amino acids are converted to α -keto-glutarate. The numbered steps in the histidine pathway are catalyzed by ① histidine ammonia lyase, ② urocanate hydratase, ③ imidazolepropionase, and ④ glutamate formimino transferase.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Serine, Glycine, and Cysteine Are Derived from 3-Phosphoglycerate

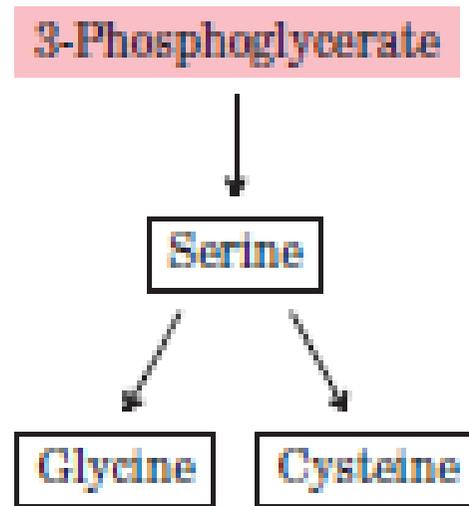


TABLE 22-1 Amino Acid Biosynthetic Families, Grouped by Metabolic Precursor

α-Ketoglutarate	Pyruvate
Glutamate	Alanine
Glutamine	Valine*
Proline	Leucine*
Arginine	Isoleucine*
3-Phosphoglycerate	Phosphoenolpyruvate and erythrose 4-phosphate
Serine	Tryptophan*
Glycine	Phenylalanine*
Cysteine	Tyrosine [†]
Oxaloacetate	Ribose 5-phosphate
Aspartate	Histidine*
Asparagine	
Methionine*	
Threonine*	
Lysine*	

*Essential amino acids.

[†]Derived from phenylalanine in mammals.

Serin oluşumu için çalışan pathwayler tüm organizmalar için aynıdır.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

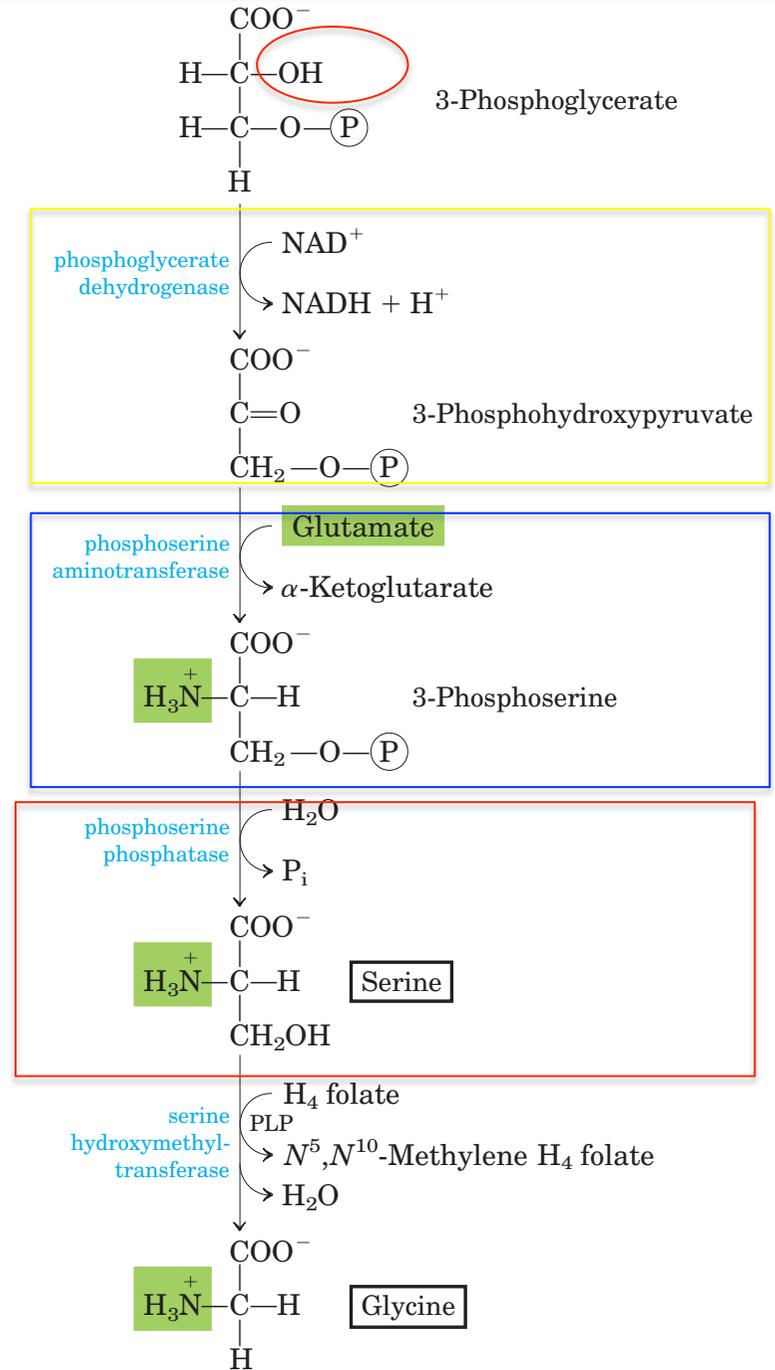
Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

SERİN

İlk adımda 3-fosfogliseraldehidin hidroksil grubu okside olur ve 3-fosfohidroksi piruvat oluşur.

Glutamattan transaminasyon ile 3-fosfoserin meydana gelir.

Serbest serin fosfoserin fosfat ile hidroliz rxn sonucu oluşur.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

GLİSİN

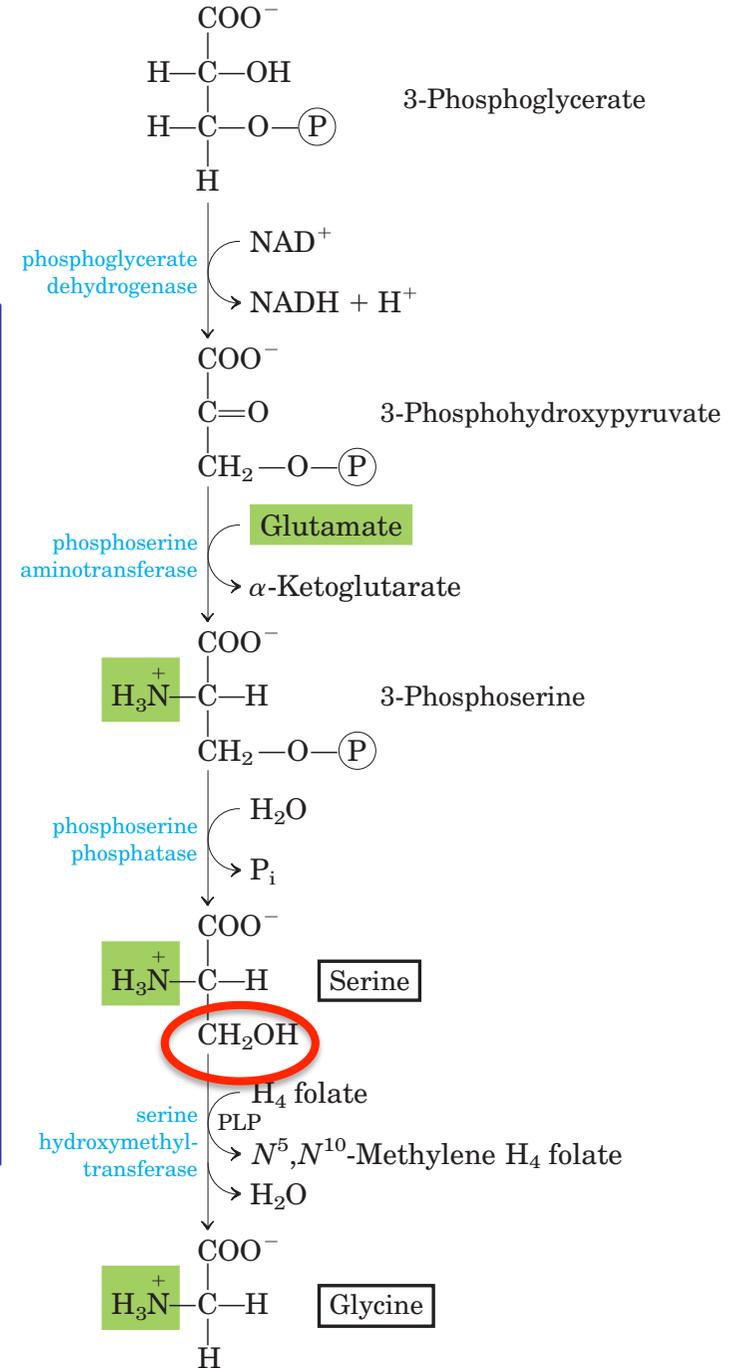
Serin (3 Karbonlu) Glisinin (2 Karbonlu) öncülüdür.

Serinin bir karbon atomu **hidroksimetiltransferaz** ile çıkarılır:

Tetrahidrofolat serinin beta-karbonunu (C-3) kabul eder, N⁵ ve N¹⁰ arasında N⁵-N¹⁰ metilentetrahidrofolat meydana getirmek üzere bir metilen köprüsü meydana gelir.

Rxn pirodoksal fosfat gerektirir.

Tüm reaksiyonlar geridönüşümlüdür

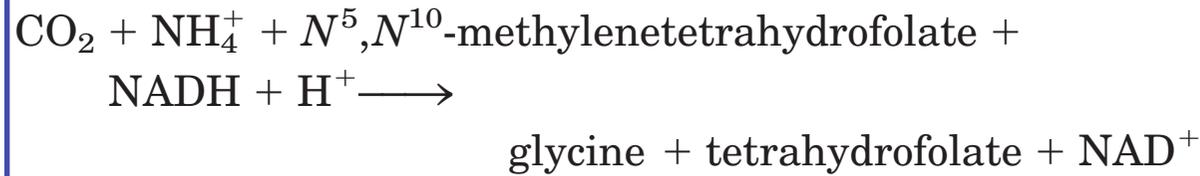


AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

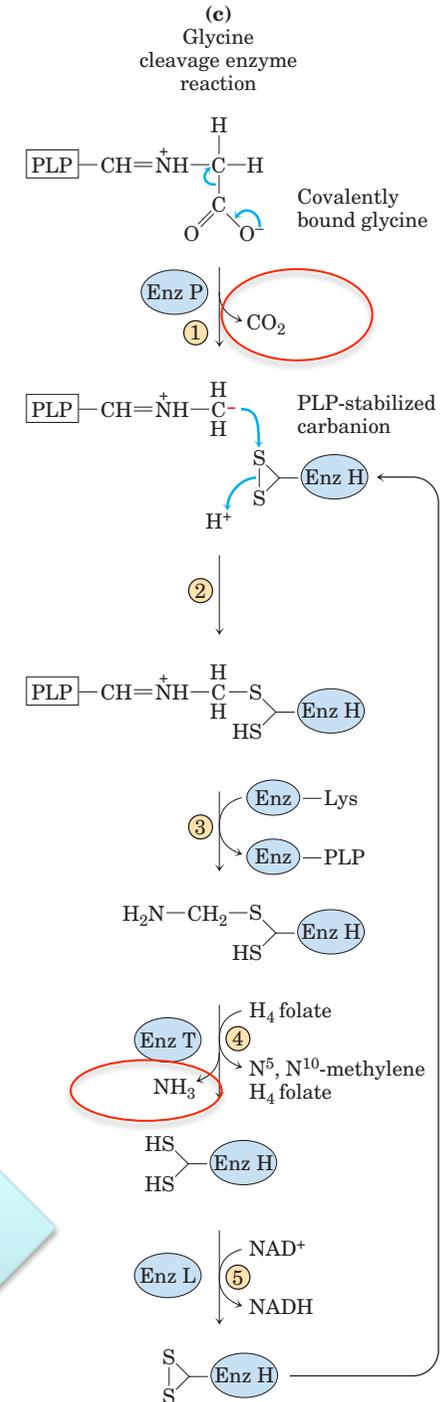
Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Omurgalıların karaciğerinde **glisin** başka bir yolla daha yapılabilir.

Rreaksiyon ters yönde **Glisin sentaz** ile (glisin kesen enzim olarak da adlandırılır) katalize edilmesi ile Glisin meydana gelebilir.



Glisin metabolizmasındaki **Glisin sentaz** multikompleks ve geridönüşümlü bir enzimdir. Glisini CO_2 ve NH_4^+ 'e çevirirken, Glisinin 2. karbonu tatrahidrofolat tarafından tutulur ve N^5 - N^{10} -metilenetrahidrofolat meydana gelir.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

SİSTEİN

Bitkiler ve bakteriler çevresel sülfatlardan Sistein (ve Metionin) sentezi için gereken indirgenmiş **sülfür** üretirler

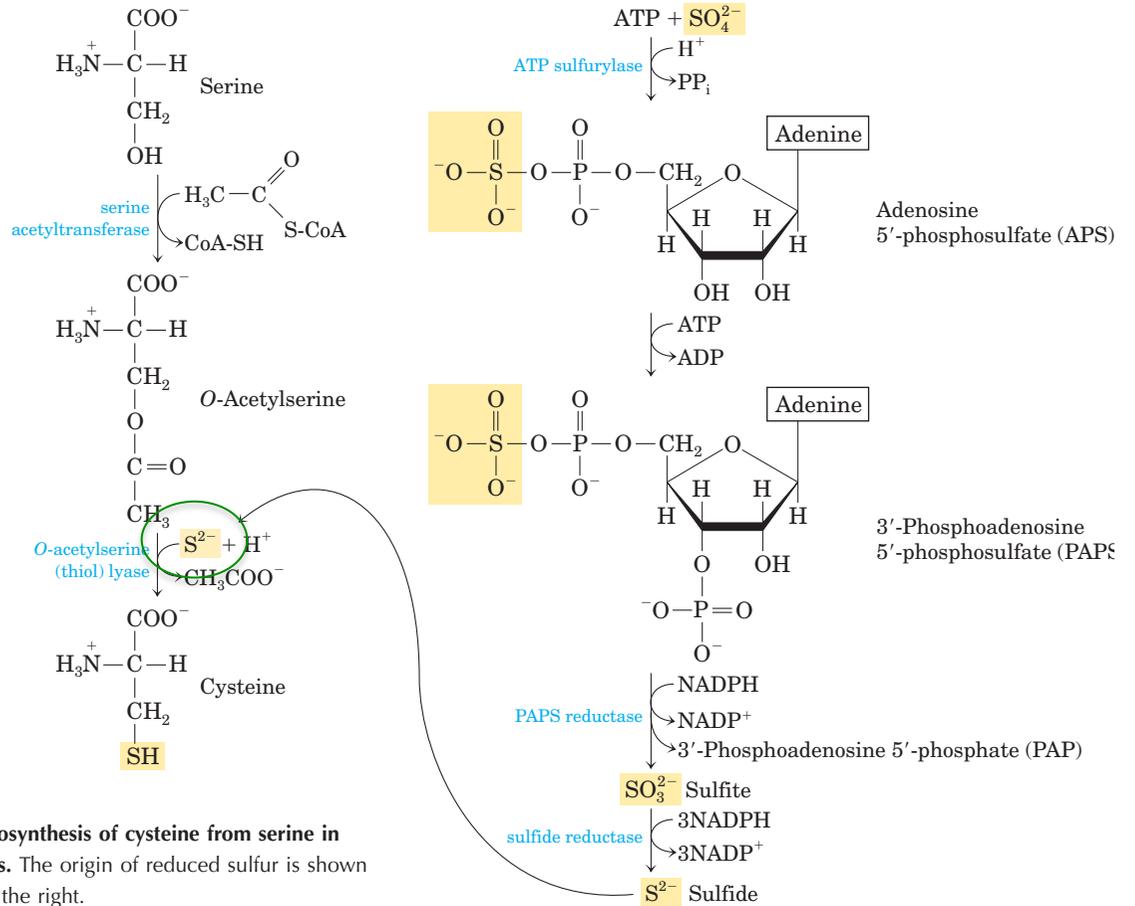


FIGURE 22-13 Biosynthesis of cysteine from serine in bacteria and plants. The origin of reduced sulfur is shown in the pathway on the right.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Sülfat,

3-fosfoadenosin-5-fosfosülfat (PAPS) üretmek üzere 2 adımda aktive edilir.

PAPS'dan indirgenme rxnları ile **sülfide ((sülfür))** ulaşılır

Sülfid (sülfür) Serinden Sistenin elde etmek üzere gerçekleşen 2 adımlı bir pathwaye dahil olur

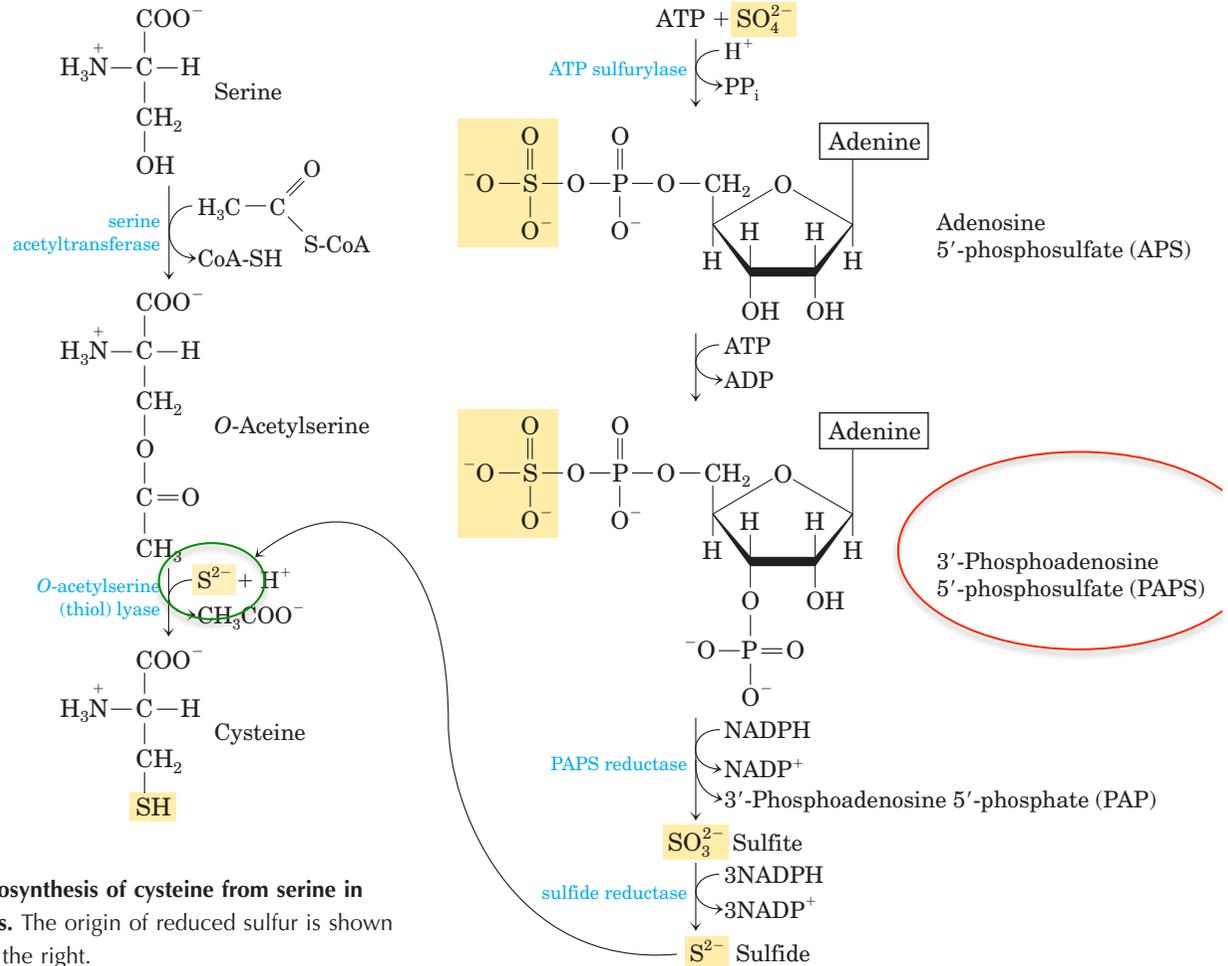


FIGURE 22-13 Biosynthesis of cysteine from serine in bacteria and plants. The origin of reduced sulfur is shown in the pathway on the right.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Memeliler **sisteini** 2 amino asitten sentez ederler:

Metionin → **Sülfür atomunu**

Serin → **Karbon iskeletini sağlar.**

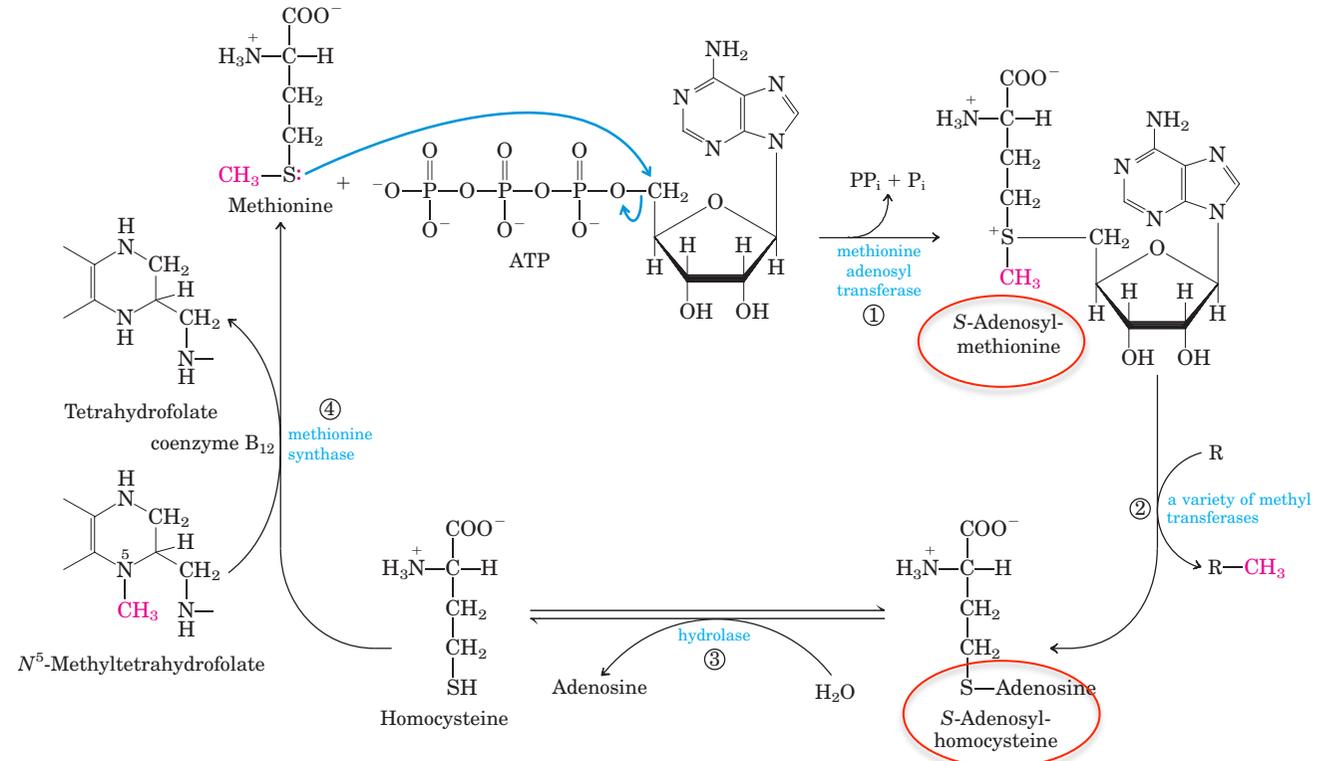


FIGURE 18-18 Synthesis of methionine and S-adenosylmethionine in an activated-methyl cycle. The steps are described in the text. In the methionine synthase reaction (step ④), the methyl group is transferred to cobalamin to form methylcobalamin, which in turn is the

methyl donor in the formation of methionine. S-Adenosylmethionine, which has a positively charged sulfur (and is thus a sulfonium ion), is a powerful methylating agent in a number of biosynthetic reactions. The methyl group acceptor (step ②) is designated R.

Metionin ilk olarak **S-adenosilmetionin**'e çevrilir

S-adenosilmetionin, S-adenosilhomosistein (adoHcy) oluşturmak üzere metil grubunu kaybeder.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Bu demetillenmiş ürün **serbest homosisteine** hidrolize olur.

Homosistein serin ile birlikte **Cystathionine sentaz** ile katalizlenen bir rxna girer ve “**cystathionine**” “meydana gelir

Son olarak **Cystathionine liyaz (PLP gerektiren bir enzim)**

- amonyum çıkarılmasını
- cystathionine kesilmesini katalizleyerek **serbest sistein** oluşur

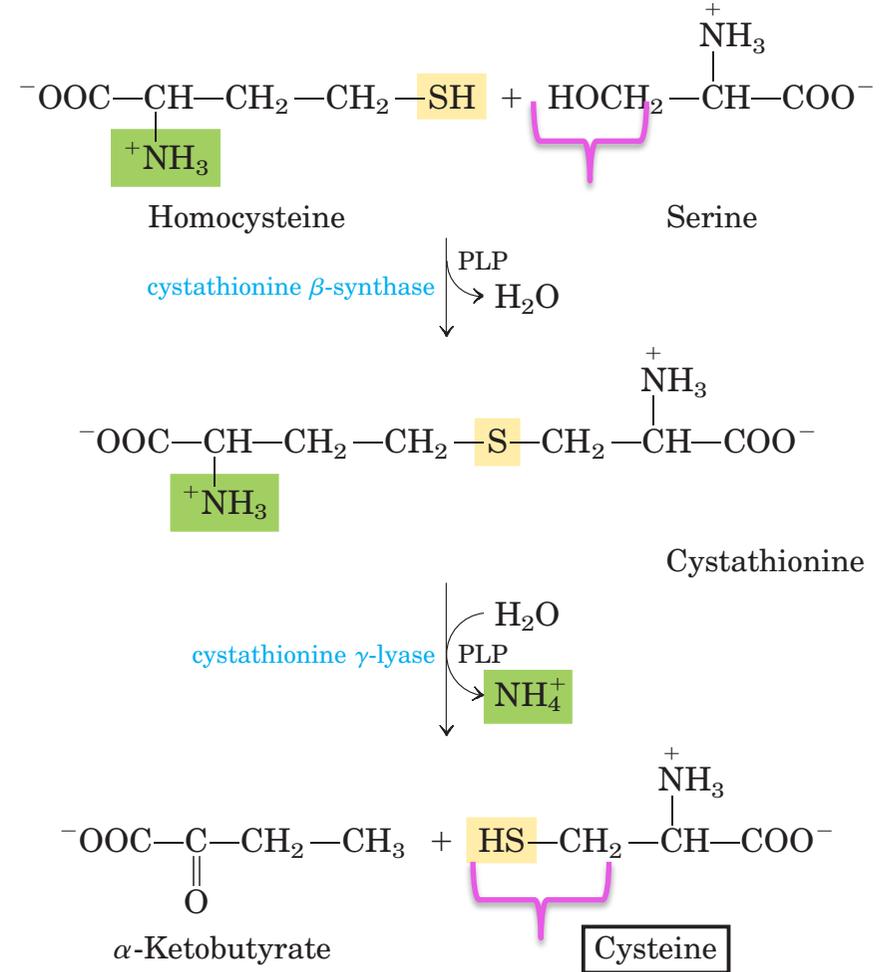


FIGURE 22-14 Biosynthesis of cysteine from homocysteine and serine in mammals. The homocysteine is formed from methionine, as described in the text.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

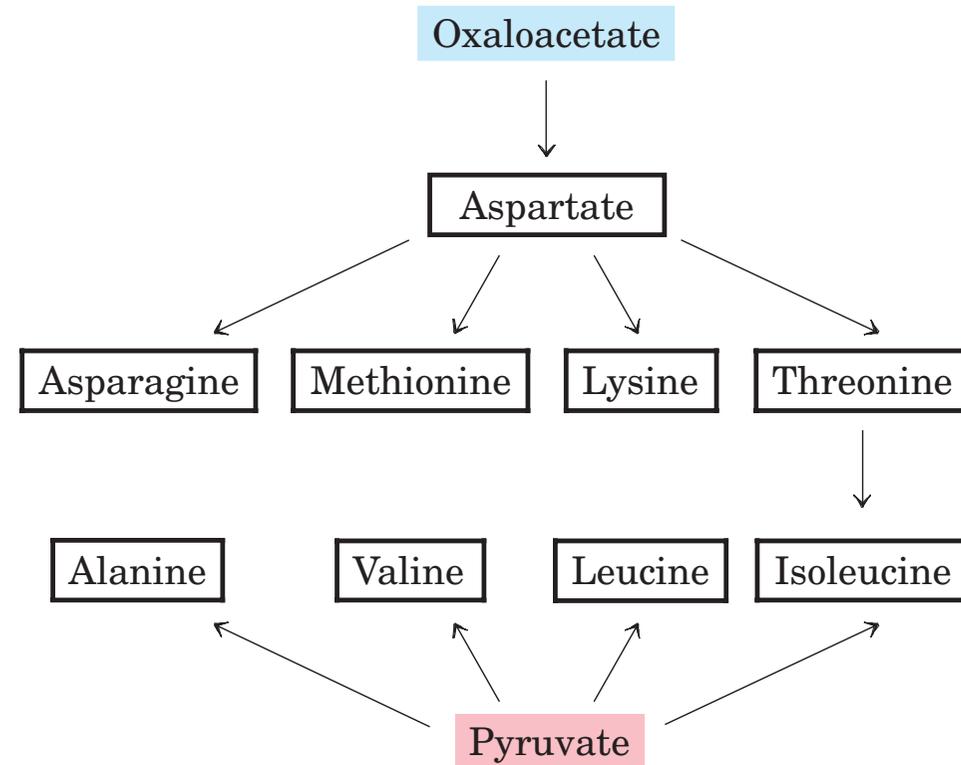
Alanin → piruvattan

Aspartat → oksaloasetattan, transaminasyon ile sentezlenir.

Asparagin NH₄⁺ vericisi glutamin ile aspartatın amidasyonu ile sentezlenir.

Bunlar temel olmayan amino asitlerdir ve tüm organizmalarda basit biyosentetik yollarla yapılırlar.

Three Nonessential and Six Essential Amino Acids Are Synthesized from Oxaloacetate and Pyruvate



AMİNO ASİT BİYOSENTETİZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Metionin, treonin, lisin, isoleüsin, valin ve lösin temel amino asitlerdir..

Bunların biyosentezi kompleks ve birbirini ile içiçedir.

Bazı durumlarda bakteri, mantar ve bitkilerde yolakla rönemli derecede farklıdır.

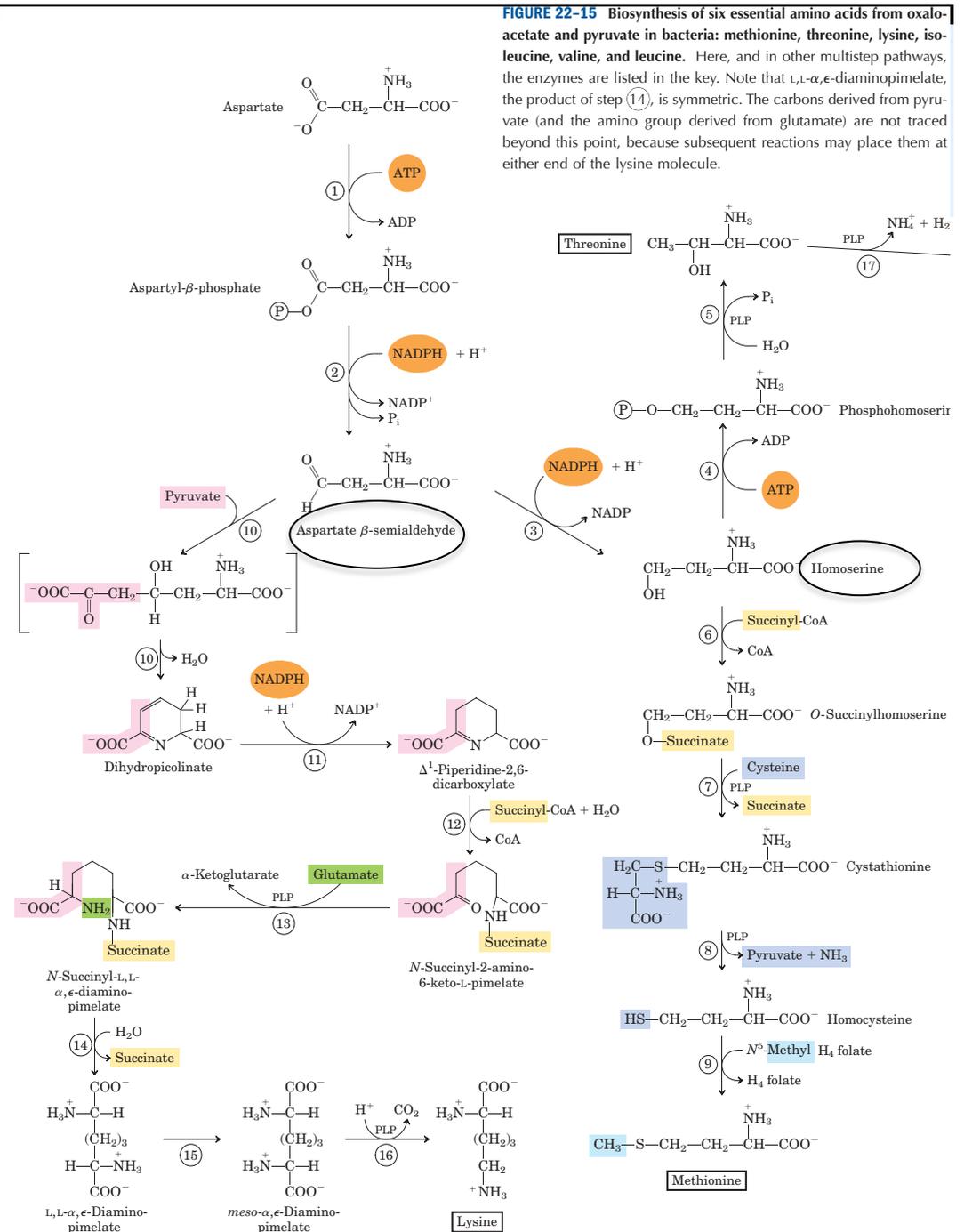
Bakteriyel yolak



Bakteriyel yolakta Aspartat metionin, treonin ve lisini meydana getirir

Aspartat-semi-aldehid;

- Bu noktada dallanarak oluşan 3 pathwayde ve
- treonin ve metionin oluşumunda öncül molekül olan homoserin için aramolekülüdür

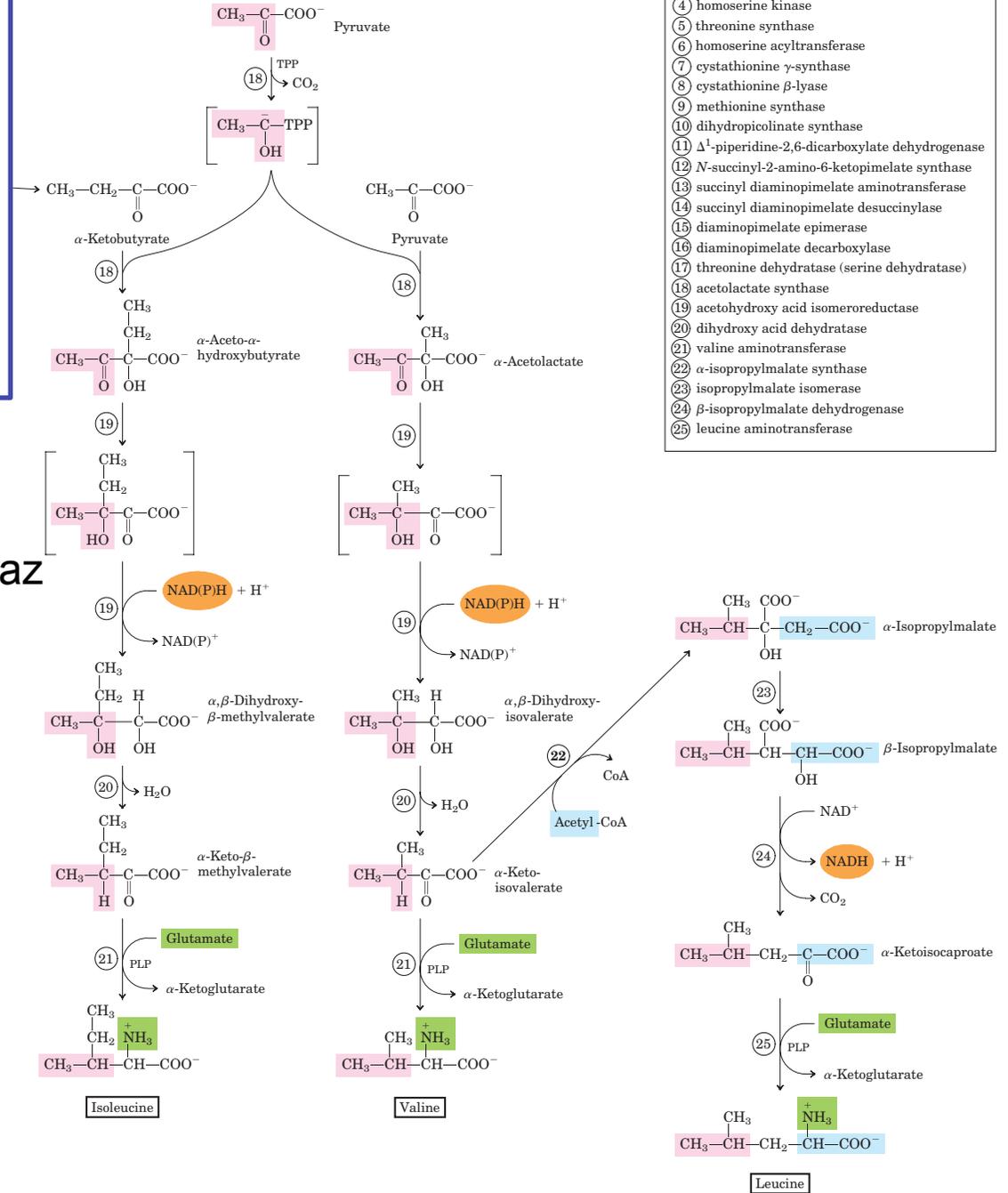


Bakteriyel yolakta;

Treonin isolösünün öncülüdür.

Valin ve isolösün yollarını 4 enzimi paylaşır.
(18-19-20 ve 21. adımlarda)

- Asetolaktat sentaz
- Asetohidroksi asit izomeroreduktaz
- Dihidroksi asit dehidrataz
- Valin aminotransferaz



- 1 aspartokinase
- 2 aspartate β -semialdehyde dehydrogenase
- 3 homoserine dehydrogenase
- 4 homoserine kinase
- 5 threonine synthase
- 6 homoserine acyltransferase
- 7 cystathionine γ -synthase
- 8 cystathionine β -lyase
- 9 methionine synthase
- 10 dihydropicolinate synthase
- 11 Δ^1 -piperidine-2,6-dicarboxylate dehydrogenase
- 12 *N*-succinyl-2-amino-6-ketopimelate synthase
- 13 succinyl diaminopimelate aminotransferase
- 14 succinyl diaminopimelate desuccinylase
- 15 diaminopimelate epimerase
- 16 diaminopimelate decarboxylase
- 17 threonine dehydratase (serine dehydratase)
- 18 acetolactate synthase
- 19 acetohydroxy acid isomeroreductase
- 20 dihydroxy acid dehydratase
- 21 valine aminotransferase
- 22 α -isopropylmalate synthase
- 23 isopropylmalate isomerase
- 24 β -isopropylmalate dehydrogenase
- 25 leucine aminotransferase

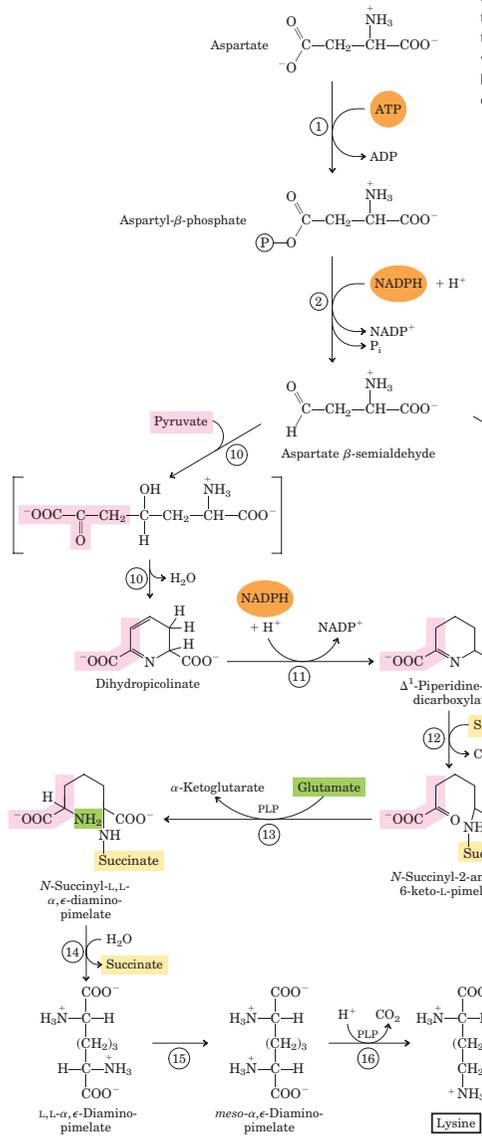
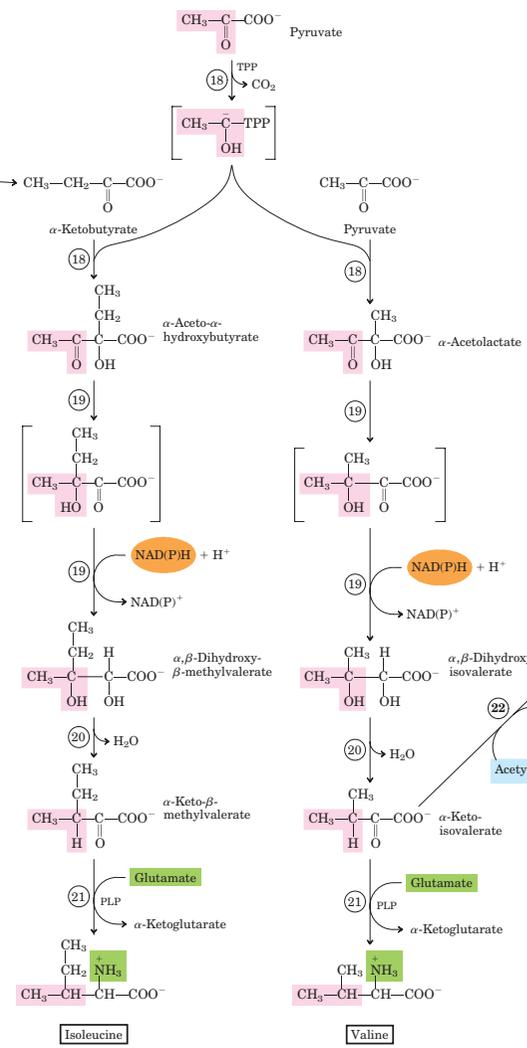
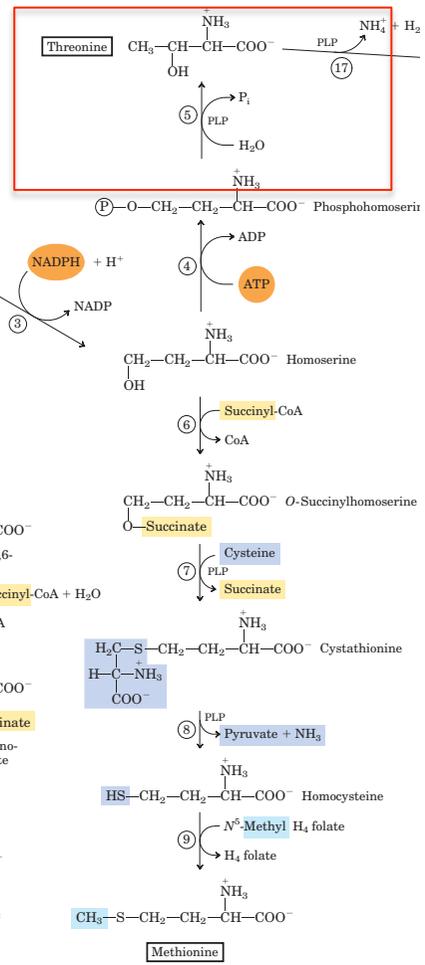
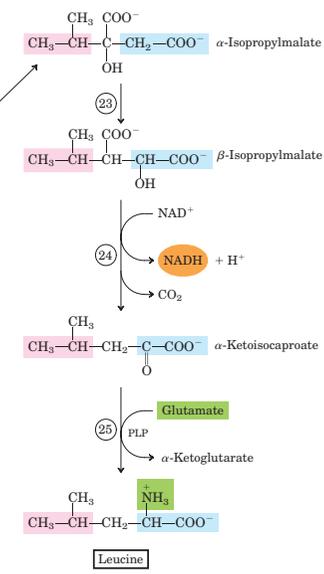


FIGURE 22-15 Biosynthesis of six essential amino acids from oxaloacetate and pyruvate in bacteria: methionine, threonine, lysine, isoleucine, valine, and leucine. Here, and in other multistep pathways, the enzymes are listed in the key. Note that L,L- α,ϵ -diaminopimelate, the product of step (14), is symmetric. The carbons derived from pyruvate (and the amino group derived from glutamate) are not traced beyond this point, because subsequent reactions may place them at either end of the lysine molecule.



- ① aspartokinase
- ② aspartate β -semialdehyde dehydrogenase
- ③ homoserine dehydrogenase
- ④ homoserine kinase
- ⑤ threonine synthase
- ⑥ homoserine acyltransferase
- ⑦ cystathionine γ -synthase
- ⑧ cystathionine β -lyase
- ⑨ methionine synthase
- ⑩ dihydropicolinate synthase
- ⑪ Δ^1 -piperidine-2,6-dicarboxylate dehydrogenase
- ⑫ *N*-succinyl-2-amino-6-ketopimelate synthase
- ⑬ succinyl diaminopimelate aminotransferase
- ⑭ succinyl diaminopimelate desuccinylase
- ⑮ diaminopimelate epimerase
- ⑯ diaminopimelate decarboxylase
- ⑰ threonine dehydratase (serine dehydratase)
- ⑱ acetolactate synthase
- ⑲ acetoxy acid isomeroreductase
- ⑳ dihydroxy acid dehydratase
- ㉑ valine aminotransferase
- ㉒ α -isopropylmalate synthase
- ㉓ isopropylmalate isomerase
- ㉔ β -isopropylmalate dehydrogenase
- ㉕ leucine aminotransferase

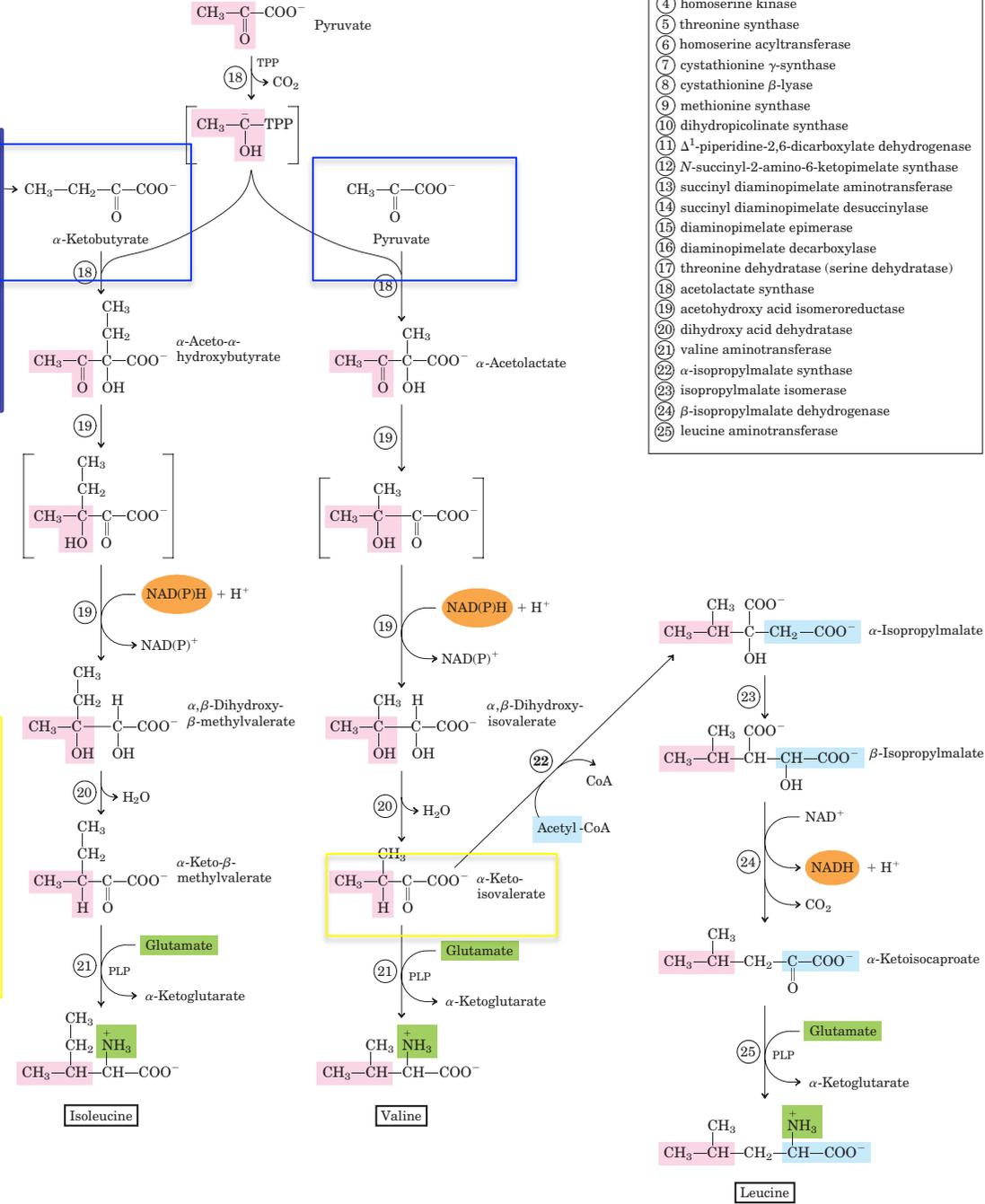


Piruvat Valin ve İzolösin yollarına girer.

Rxn Piruvatın 2 karbonun diğer bir piruvat molekülü ile (**Valin yolağında**) ya da **ketobütirat** ile (**İzolösin yolağında**) kondensasyonu sonucu başlar.

ketobütirat pirodoksal fosfat gerektiren bir rxnda treoninden türevlenir (17. adım)

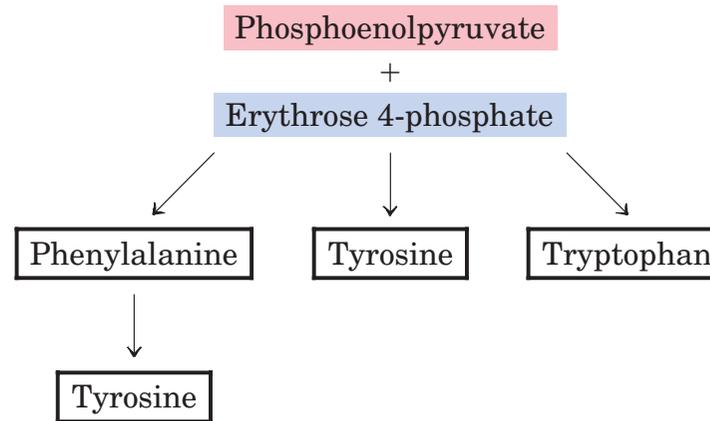
Valin yolağında bir aramolekül olan, **alfa-ketoisovalerate**, Lösin oluşumuna giden 4 adımlık yolağın da başlangıç noktasıdır.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Chorismate Is a Key Intermediate in the Synthesis of Tryptophan, Phenylalanine, and Tyrosine



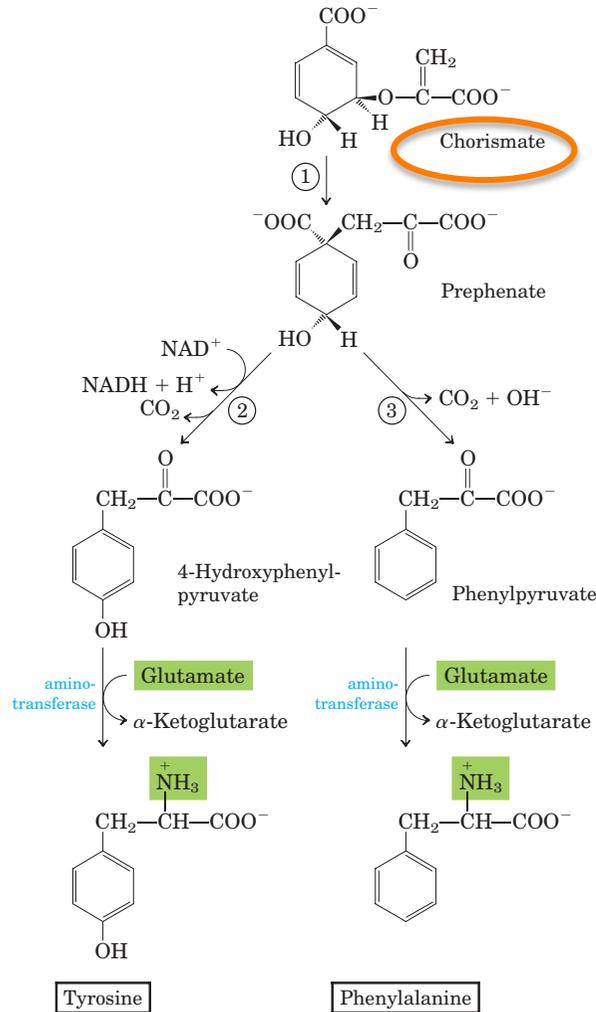
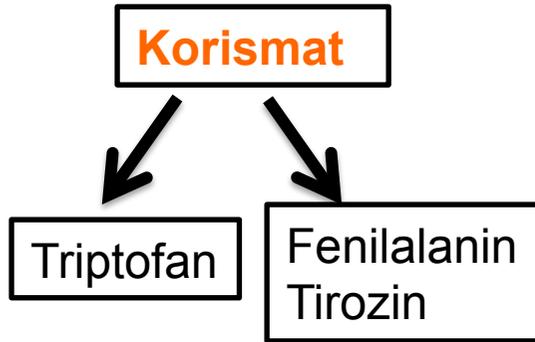
XXXXXXXXXX

Örneğin benzen halkası oldukça kararlı bir yapı olmasına rağmen aromatik halkalar çevreden hemen ulaşılabilmesi kolay yapılar değildir.

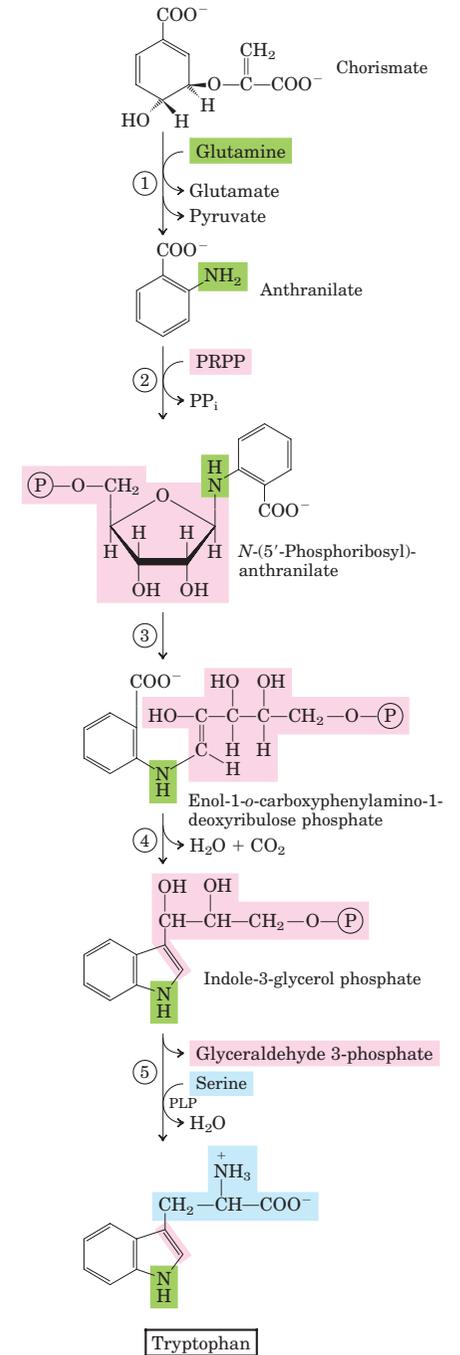
Triptofan, Fenilalanin ve Tirozinin bakteri, mantar ve bitkilerde görülen dallanmış yolları aromatik halka oluşumunda temel biyolojik rotadır.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:



- ① chorismate mutase
- ② prephenate dehydrogenase
- ③ prephenate dehydratase



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Triptofan dalında;

Korismat Antranilata çevrilir.

Bu reaksiyonda Glutamin İndol halkasının bir parçası olacak nitrojeni verir.

Antranilat PRPP ile rxna girer (antranilat fosforibozil transferaz) ve **N-(5 fosforibozil) antranilat** meydana gelir.

3. Adımda Antranilat izomeraz enzimi ile **Enol-1-karboksi fenil amino-1-deoksiribuloz fosfat** meydana gelir.

Triptofanın indol halkası Antranilatın karbon halkasından ve amino grubuna ek olarak PRPP'den türetilen 2 karbondan türetilmektedir.

Dizideki son rxn **triptofan sentaz** ile katalizlenir.

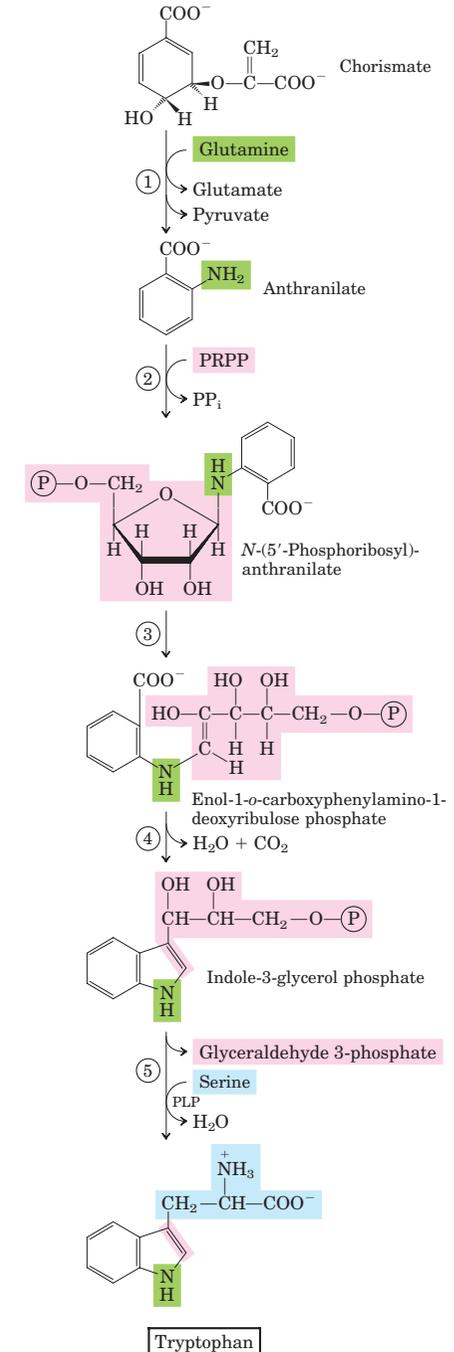


FIGURE 22-17 Biosynthesis of tryptophan from chorismate in bacteria and plants. In *E. coli*, enzymes catalyzing steps (1) and (2) are

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Triptofan dalında;

Dizideki son rxn **triptofan sentaz (5)** ile katalizlenir.

Triptofan sentaz 2 alfa ve 2 beta altünitesine sahip bir enzimdir.

Alfa ve beta altüniteleri rxnun farklı kısımlarını katalizlerler

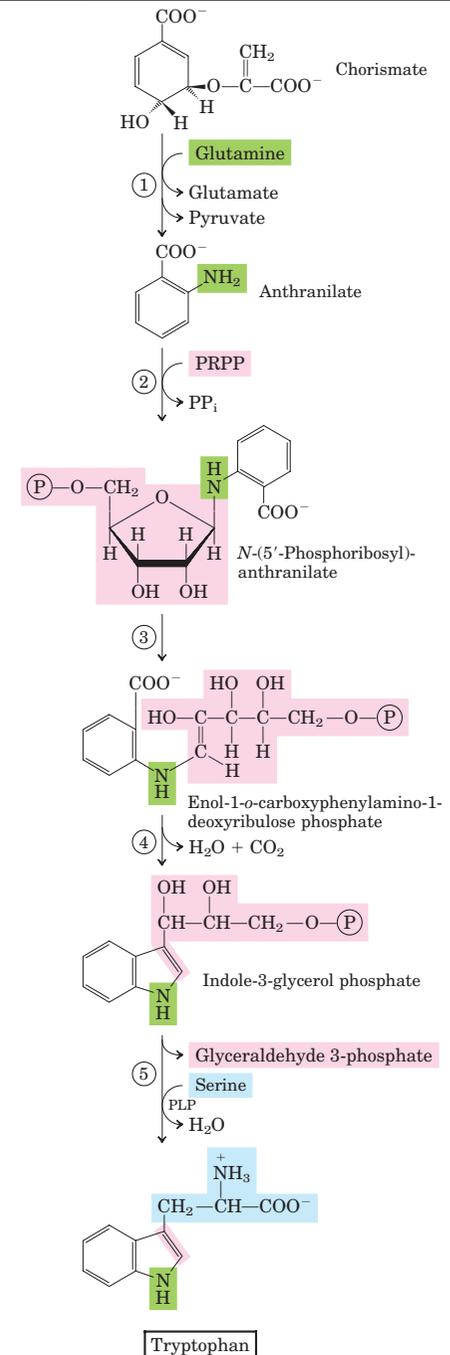
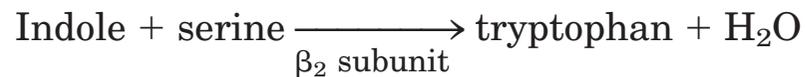


FIGURE 22-17 Biosynthesis of tryptophan from chorismate in bacteria and plants. In *E. coli*, enzymes catalyzing steps ① and ② are

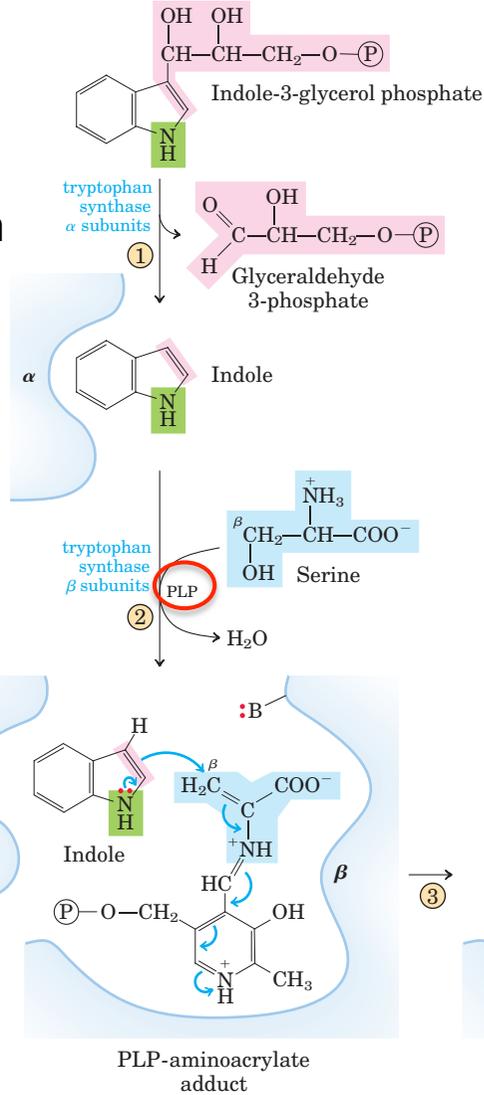
Reaksiyonun 2. kısmı
Pirodoksal Fosfat (PLP)
gerektirir.

İlk kısımda oluşan İndol enzim tarafından salınmaz.

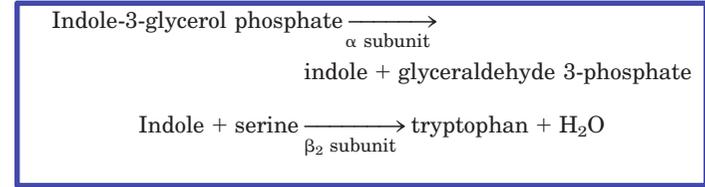
Alfa altünitenin aktif bölgesinden beta-altünitesinin aktif bölgesine doğru bir kanal boyunca hareket ettirilir.

Burada indol, **serin** ve PLP ile Kondensasyona uğrar ve bir aramolekül meydana gelir (3. adım)

5. Adımda ürün triptofan salınımı için hidrolize uğratılır.



MECHANISM FIGURE 22-18 Tryptophan synthase reaction. This enzyme catalyzes a multistep reaction with several types of chemical rearrangements. ① An aldol cleavage produces indole and glyceraldehyde 3-phosphate; this reaction does not require PLP. ② Dehydration of serine forms a PLP-aminoacrylate intermediate. In steps ③ and ④ this condenses with indole, and ⑤ the product is hydrolyzed to release tryptophan. These PLP-facilitated transformations occur at the β carbon (C-3) of the amino acid, as opposed to the α -carbon reactions described in Figure 18-6. The β carbon of serine is attached to the indole ring system. [Tryptophan Synthase Mechanism](#)



Mantar ve bakterilerin bazı türlerinde triptofan yolağında farklı adımları katalizleyen enzim aktif bölgeleri tek bir polipeptid zincirinde bulunurken çoğunda ayrı zincirlerdedir.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Bitki ve bakterilerde **Fenilalanin ve tirozin**, triptofan yolundan **daha az karmaşık** bir yolla yine Korismattan sentezlenir.

Ortak aramolekül **Prephenat** molekülüdür.

Her iki yolda da son adım Glutamat molekülü ile transaminasyondur.

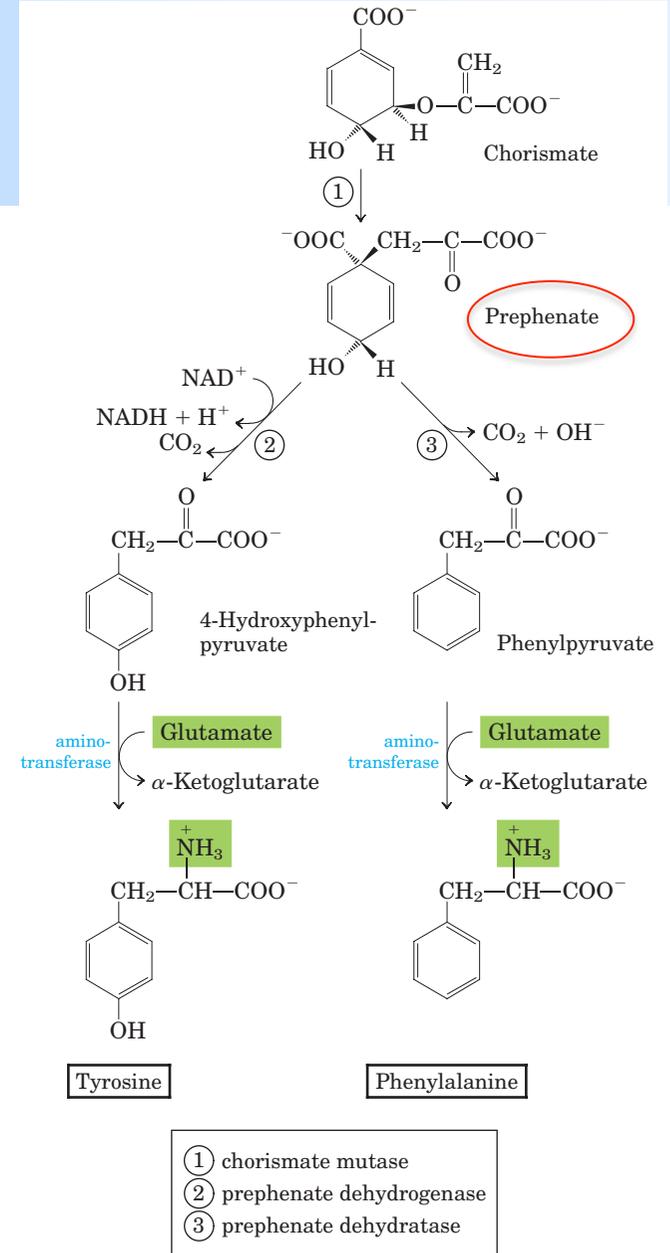


FIGURE 22-19 Biosynthesis of phenylalanine and tyrosine from chorismate in bacteria and plants. Conversion of chorismate to prephenate is a rare biological example of a Claisen rearrangement.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Hayvanlar tirozini doğrudan fenilalaninden üretirler.

Bu rxn Fenilalanin hidroksilaz enzimi ile fenil grubunun 4 nolu karbonunda bir hidroksilasyon ile meydana gelir.

Bu enzim aynı zamanda Fenilalanin degradasyonunun bir parçasıdır.

Tirozin durma göre temel ya da temel olmayan aa olarak düşünülebilir.

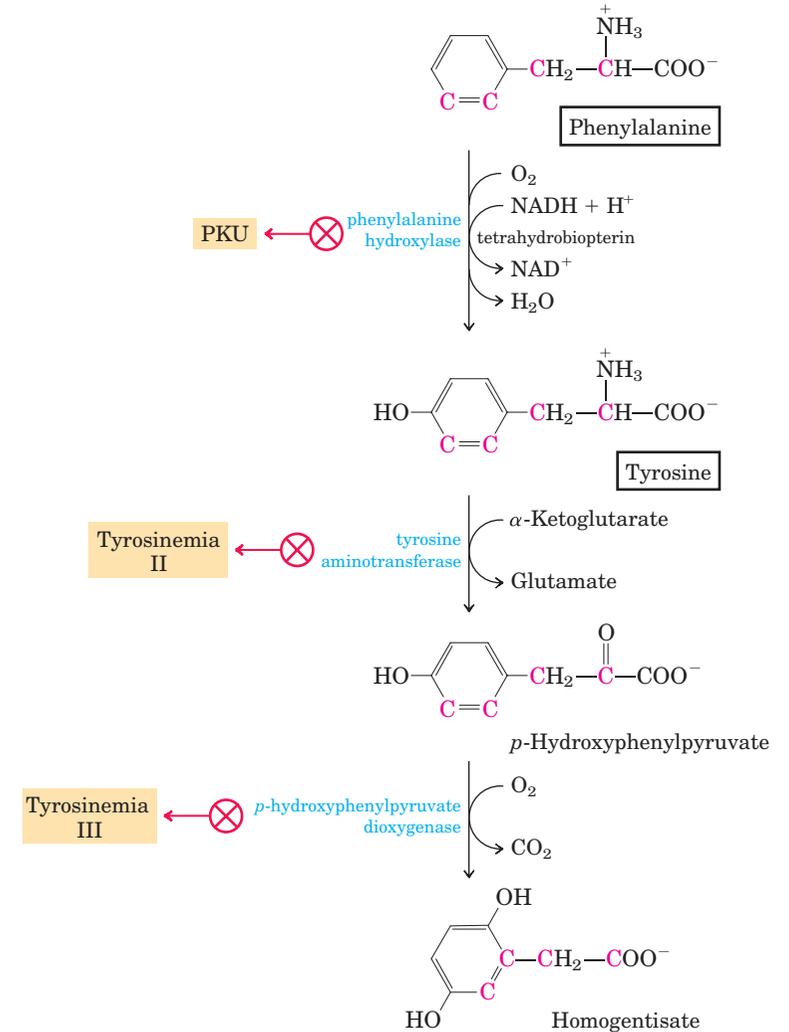
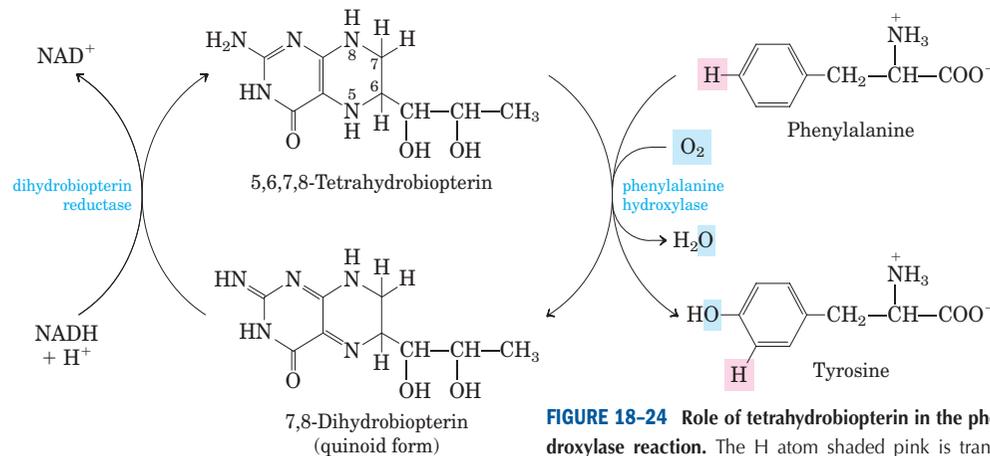


FIGURE 18-23 Catabolic pathways for phenylalanine and tyrosine. The reaction from phenylalanine to tyrosine is inhibited in PKU. The reaction from tyrosine to p-hydroxyphenylpyruvate is inhibited in Tyrosinemia II. The reaction from p-hydroxyphenylpyruvate to homogentisate is inhibited in Tyrosinemia III.

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Histidine Biosynthesis Uses Precursors of Purine Biosynthesis

Ribose 5-phosphate



Histidine

Histidin biyosentezi Purin biyosentezi öncüllerini kullanır.

Tüm bitki ve bakterilerde histidin yolağı diğer amino asit yolaklarından farklıdır.

Histidin 3 öncül molekülden türevlenir:

PRPP

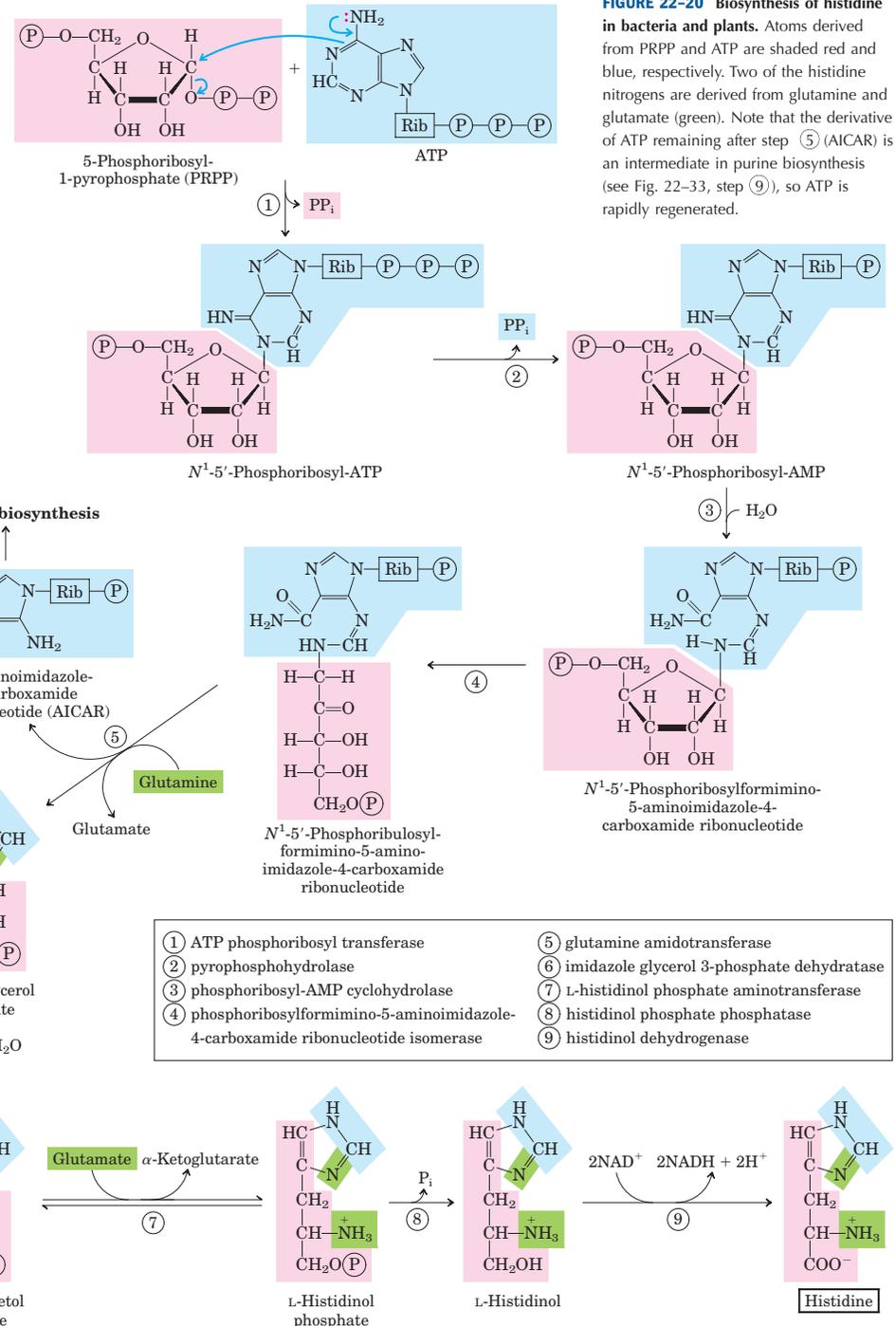
5 karbonu ile senteze katkıda bulunur

ATP

ATP'nin purin halkası bir nitrojen ve bir karbon verir.

Glutamin

halkaya ikinci nitrojeni sağlar.



Anahtar Adımlar:

1. Adım:

ATP ve PRPPnin kondensasyonu:

Bu rxnda purin halkasının 1 nolu azotu (N1) PRPP'nin ribozunun aktive olmuş 1 nolu karbonuna (C1) bağlanır.

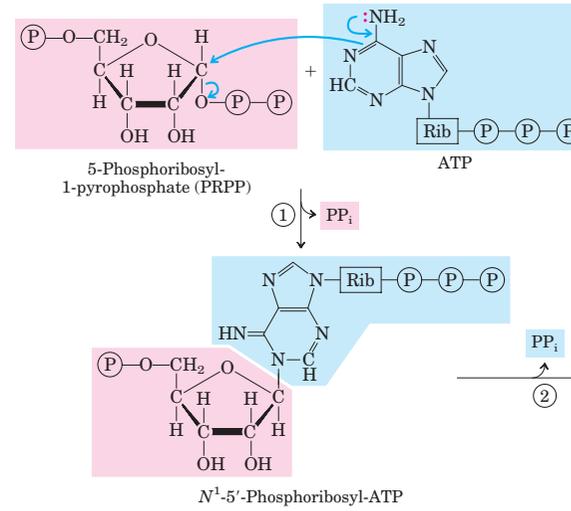


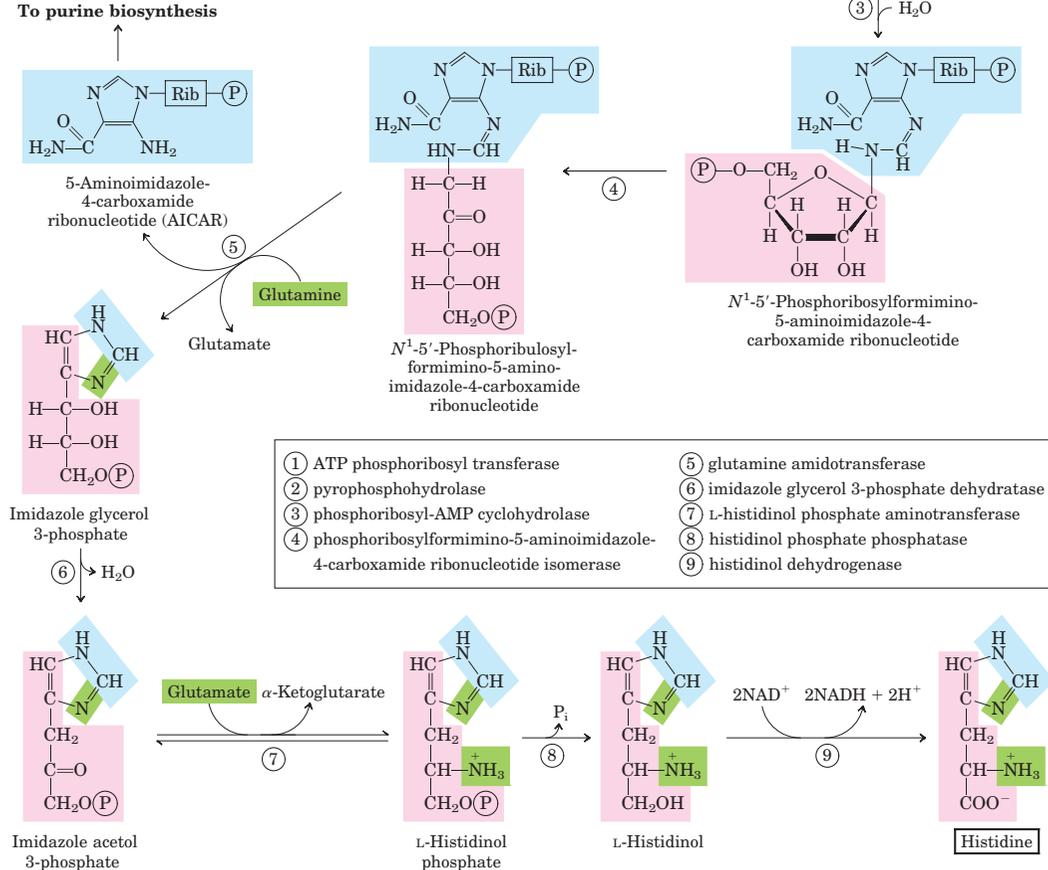
FIGURE 22-20 Biosynthesis of histidine in bacteria and plants. Atoms derived from PRPP and ATP are shaded red and blue, respectively. Two of the histidine nitrogens are derived from glutamine and glutamate (green). Note that the derivative of ATP remaining after step (5) (AICAR) is an intermediate in purine biosynthesis (see Fig. 22-33, step (9)), so ATP is rapidly regenerated.

3. Adımda:

Açılan purin halkası riboza bağlı adeninin N1 ve C2'sini bırakır.

5. Adım:

İmidazol halkasının oluşumu 5. adımda glutaminin nitrojen vermesi ile gerçekleşir.

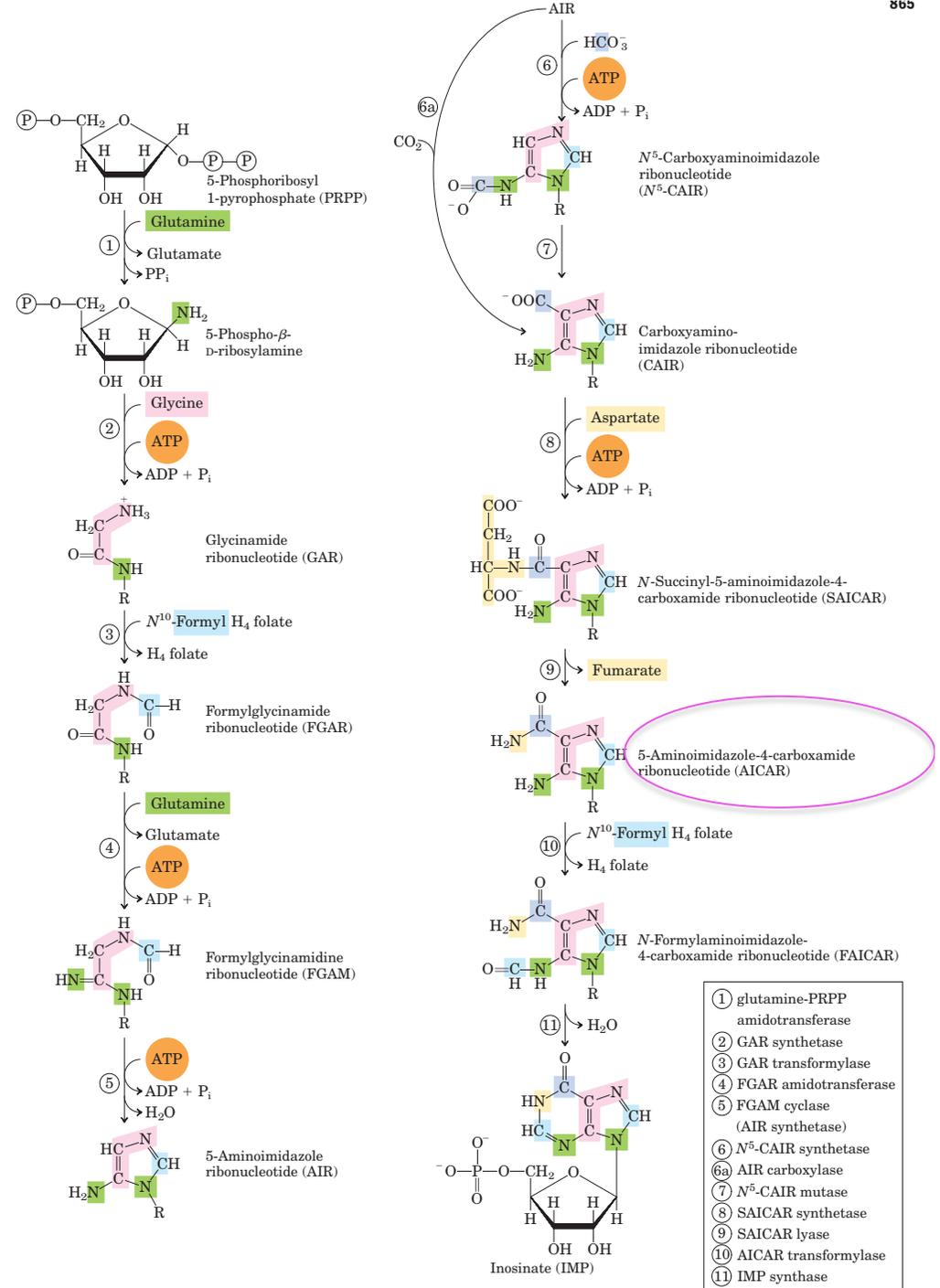


ATP'nin yüksek enerjili bir kofaktör yerine bir metabolit olarak kullanılması genel bir durum değildir.

N1 ve C2'nin transferinden sonra (3. adımdan sonra) salınan geri kalan ATP, purin biyosentezinde bir aramolekül olan **AICAR** 'dır.

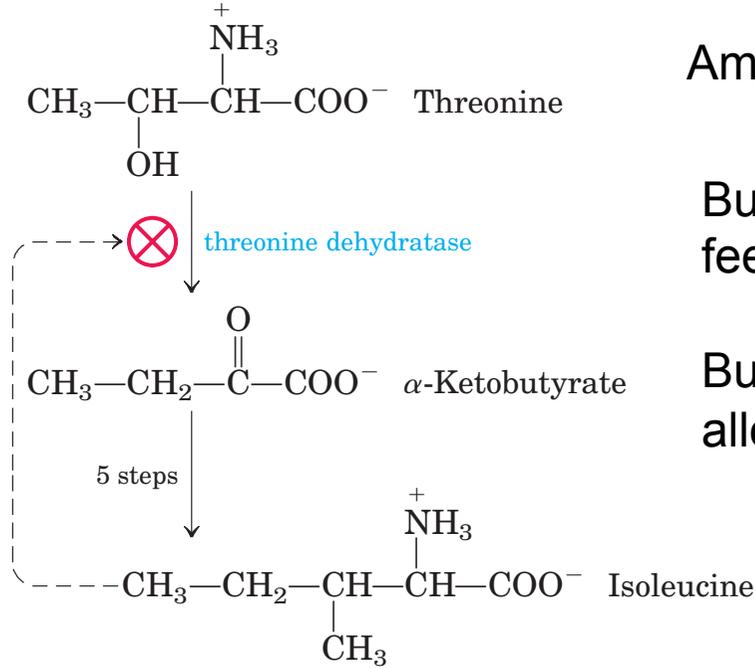
(5 aminoimidazol-4- karboksamid ribonükleotid)

AICAR hızlıca ATP'ye çevrilir.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:



Aminon Asit Biyosentezi Allosterik Olarak Düzenlenir

Bu genellikle ilk rxnun, yolağın son ürünü ile feedback inhibisyonu şeklinde gerçekleşir.

Bu ilk rxn genellikle geridönüşümsüzdür ve allosterik bir enzim ile katalizlenir.

Son ürün izolözin ilk rxnun allosterik inhibitörüdür.

Treoninden izolösin oluşumunun allosterik düzenlenmesi

AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

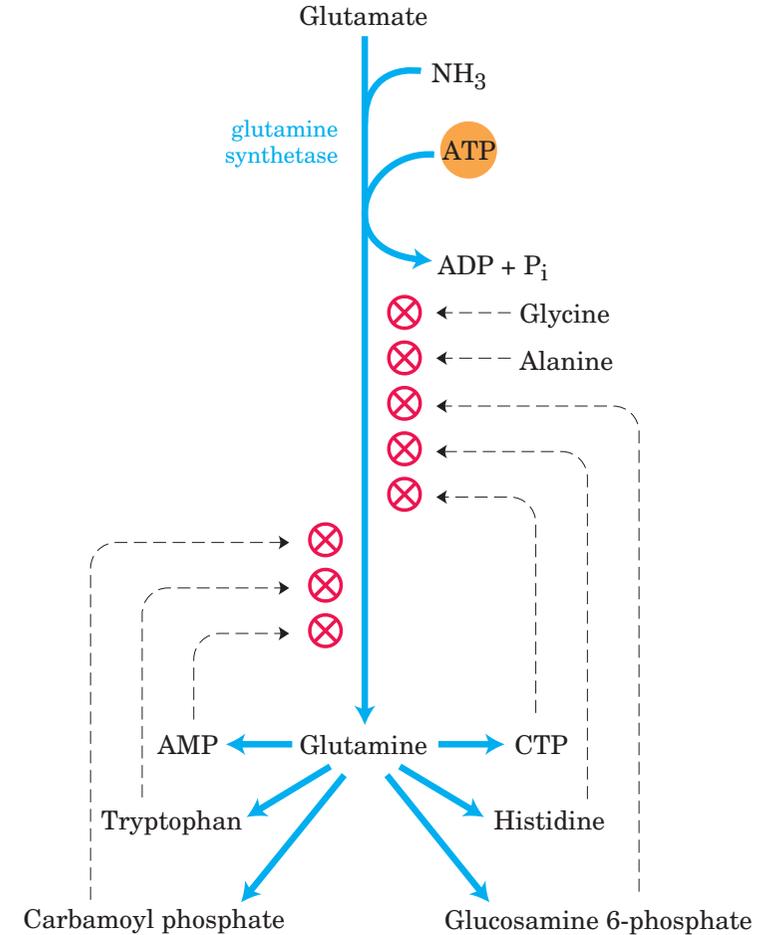
Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Allosterik Regülasyon çok daha karmaşık olabilir.

Örnek:

E. Colideki glutamin sentaz üzerindeki allosterik regülasyon

Glutaminden türevlenen 6 ürün enzimi negatif olarak etkiler.



AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ

Metabolik prekürsörlerine göre amino asit biyosentezi 6 sınıfa ayrılmaktadır:

22 amino asitdin tek tek sentezinin kontrolü yanında bu üretim hücre içinde doğru protein sentezi için doğru oranlarda yapılmalıdır.

Amino asit sentezi birbirine göre koordineli olarak kontrol edilmelidir.

Örnek: *E. coli* lizin, metionin, treonin ve izolösinin (hepsi aspartattan sentezlenir) koordineli olarak kontrol eder.

Aspartattan Aspartil-beta-Fosfat'a giden adımların herbiri birbirinden farklı inhibitörlerle bağımsız kontrol edilir.

Kontrolde 3 izoenzim görevlidir.

Bu enzim çokluğu; Aynı yolağın bir başka ürünü gerektiğinde;

Başka bir biyosentetik ürünün yolağın anahtar adımlarını kapatmasını engeller.

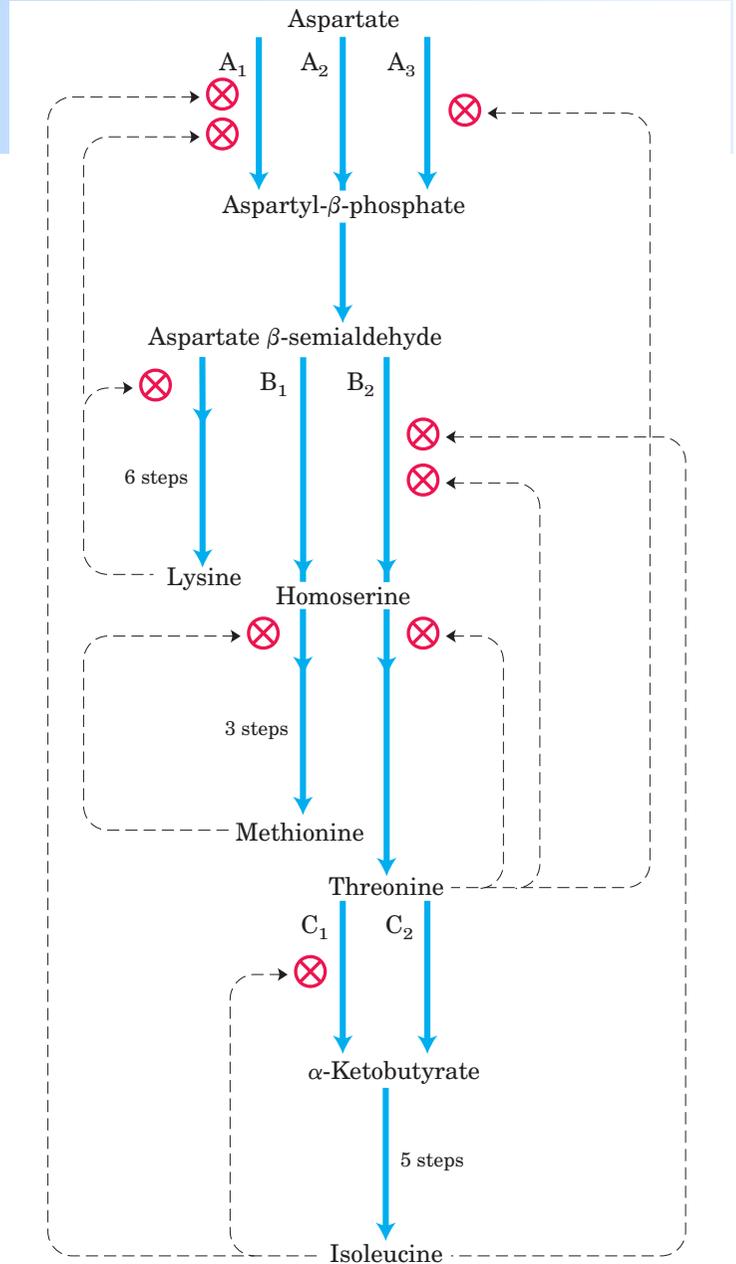


FIGURE 22-22 Interlocking regulatory mechanisms in the biosynthesis of several amino acids derived from aspartate in *E. coli*. Three

SIRALI FEEDBACK İNHİBİSYON

Aspartattan izolösine çoklu, overlapping negatif inhibisyon ile gidilir.

Örneğın: izolösın treonının alfa-ketobutirata dönüşümünü inhibe eder ve treonin kendi oluşumunu 3 noktada durdurur:

Homoserin, aspartat-semialdehid ve aspartat (step 4,3 1).

