



Nükleik Asit Metabolizması

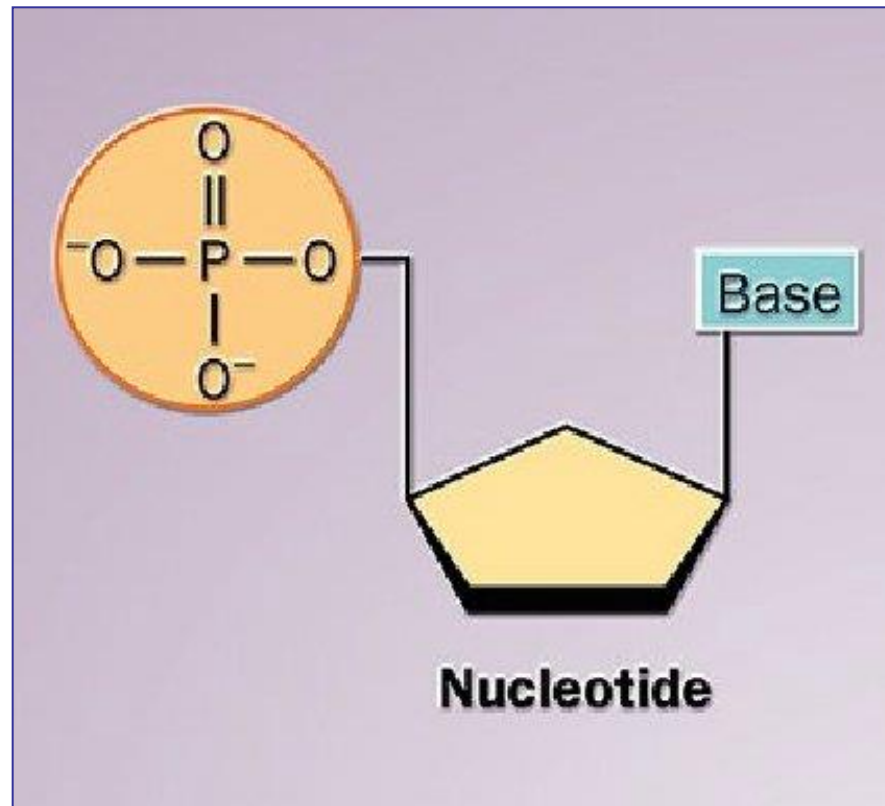
Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ

altintas@veterinary.ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi

Veteriner Fakültesi-Biyokimya Anabilim Dalı

Nukleotidler



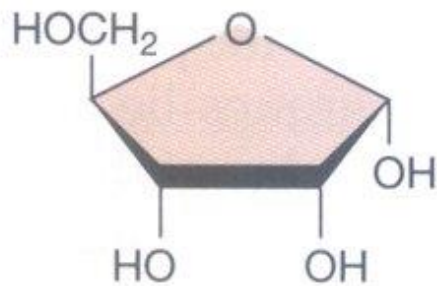
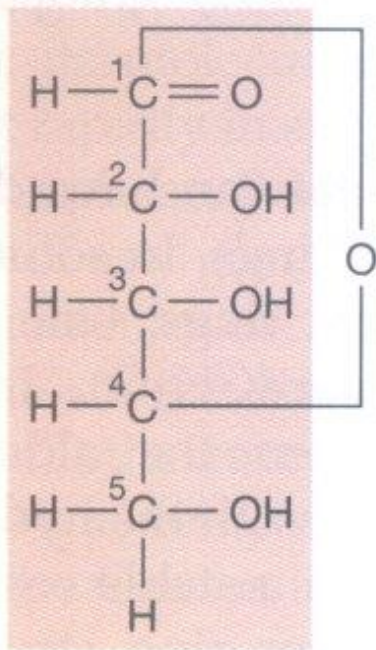
Nucleotide = Base + Sugar + Phosphate

Nucleotide = Nucleoside + Phosphate

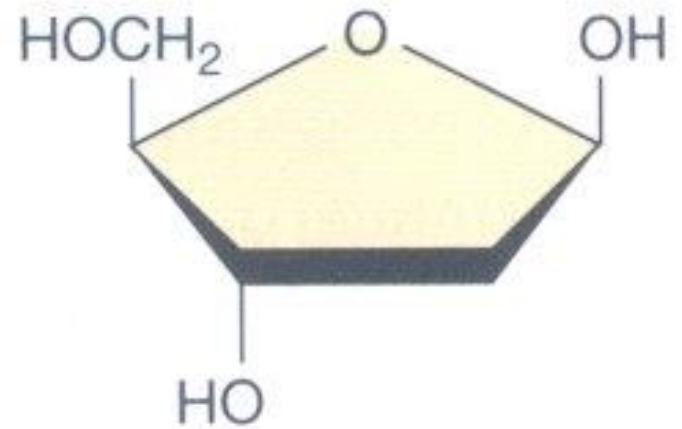
Base



Nucleoside

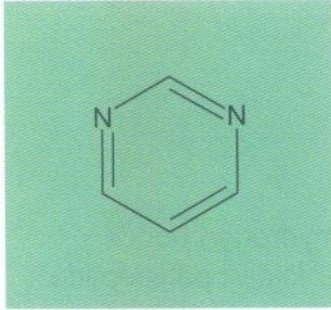


Ribose
(pentose)

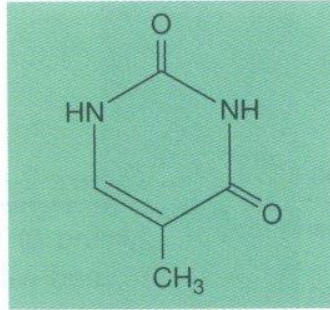


Deoxyribose

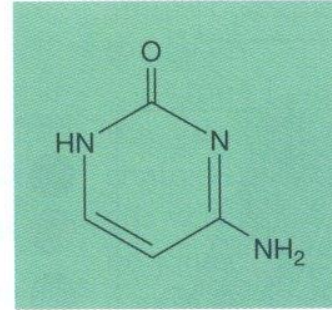
PYRIMIDINE BASES



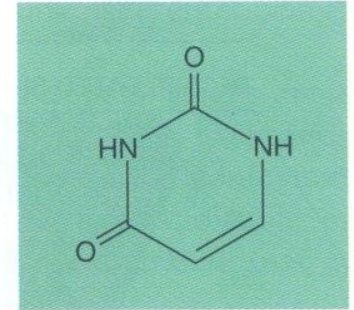
Pyrimidine



Thymine (T)

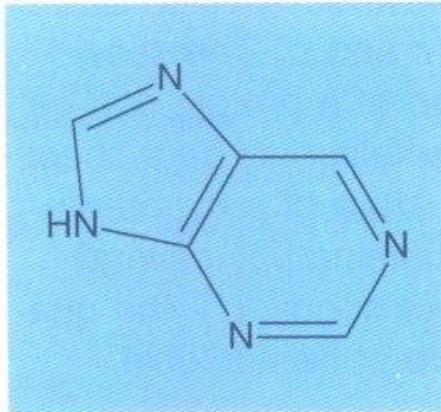


Cytosine (C)

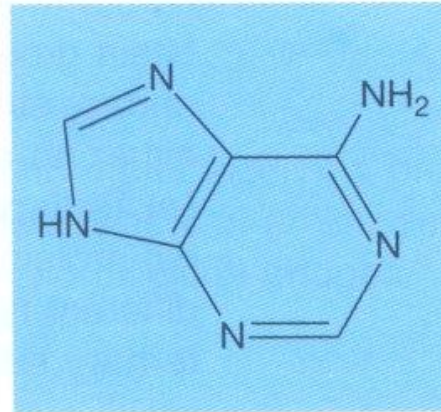


Uracil (U)

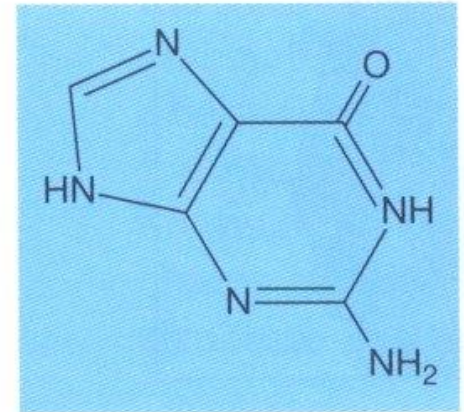
PURINE BASES



Purine



Adenine (A)



Guanine (G)

Base

Nucleoside

Nucleotide

Thymine

Thymidine

Thymidine
monophosphate

(TMP)

Uracil

Uridine

Uridine
diphosphate

(UDP)

Cytosine

Cytidine

Cytidine
monophosphate

(CMP)

Guanine

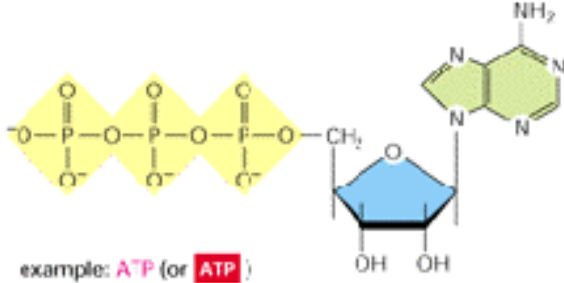
Guanosine

Guanosine
triphosphate

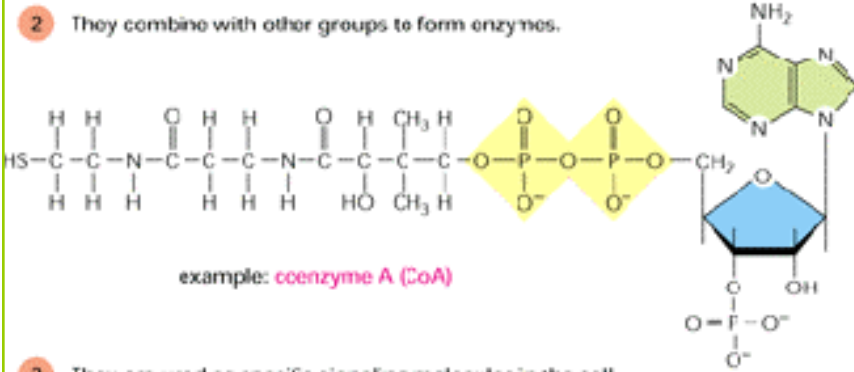
(GTP)

Nükleotidlerin fonksiyonları

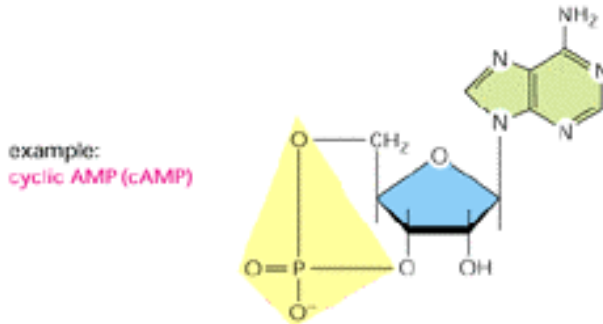
1 They carry chemical energy in their easily hydrolyzed acid-anhydride bonds.



2 They combine with other groups to form enzymes.



3 They are used as specific signaling molecules in the cell.



- 1) nükleik asitlerin alt birimidir
- 2) hücrede kimyasal enerjiyi taşırlar
- 3) birçok enzim kofaktörlerinin elemanı
- 4) sellüler haberleşmede aracılırlar
- 5) Nükleik asitlere önmadde (genetik materyal ve protein olmayan enzimler).
- 6) Biyosentez için aktive olmuş metabolitlerin taşıyıcıları (CDP, UDP).
- 7) Enerji metabolizmasında değer (ATP GTP)
- 8) Metabolik regülatörler ve sinyal moleküller (cAMP, cGMP, ppGpp).
- 9) Koenzimlerin yapısal yarıları (NAD, CoA)

Purin nükleotidlerin biyosentezi

- Paraziter protozoonlar hariç bütün yaşam biçimleri purin ve pirimidin nükleotidlerini sentez eder.
- Purin ve pirimidin sentez hızları;
 - nükleik asit sentezine ait ara maddelerin havuz büyüklüklerine duyarlı ve onları düzenleyen hücre içi mekanizma tarafından kontrol edilir.

Biyosentetik yollar: De novo ve kurtarma geçitleri

De novo geçitler

Tüm hücre tipleri molekül ağırlıkları düşük önmaddelerden purin ve pirimidin nükleotidleri sentezleme yeteneğine sahiptirler.

de novo geçitler tüm organizmalarda benzerdir.

Kurtarma geçitleri

Çoğu organizmalar nükleotidleri nükleozidlerden veya diyetten yada nükleik asitlerin yıkımından gelen bazlardan sentezleme yeteneğine sahiptirler.

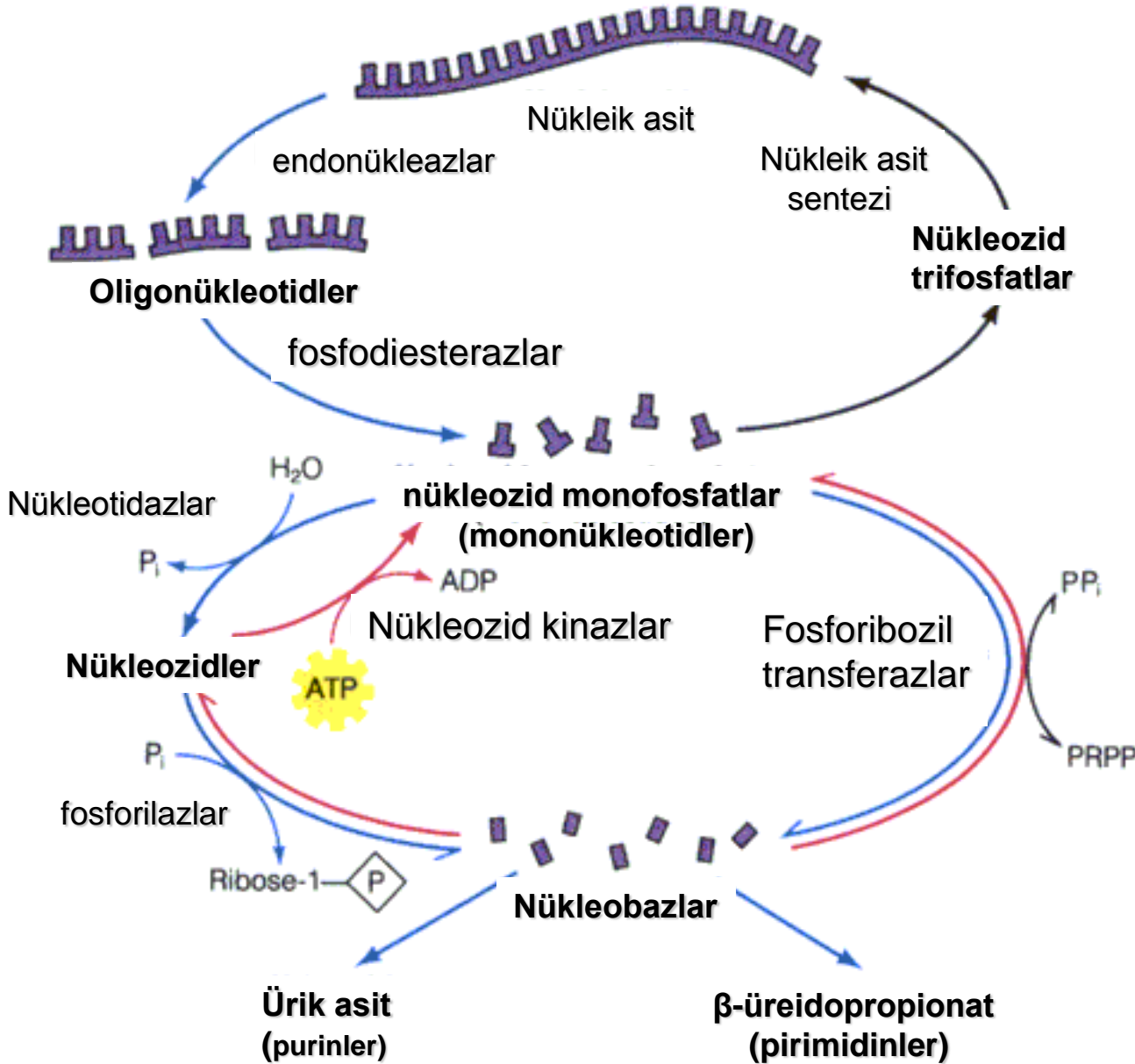
Hayvanlarda, sindirim sistemine alınan nükleik asitlerin hücre dışı hidrolizi en büyük yolu temsil eder.

Gıdalarla alınan nükleik asitler purin ve pirimidinlere yıkılır

- Yenilen nükleoproteinlerden sindirim kanalında serbestleşen nükleik asitler, ribonükleazlar, deoksiribonükleazlar ve polinükleotidazlar tarafından mononükleotidlere yıkılır.
- Nükleotidazlar ve fosfatazlar mononükleotidleri nükleozidlere yıkar ve bunlar da ya emilir veya bağırsak fosforilazları tarafından daha ileri işlenerek purin ve pirimidin bazlarına yıkılır.
- Purin bazları ürik asite oksitlenir ve buda emilerekdaha sonra idrarla atılabilir

- Gıdalardaki purin veya pirimidinlerin doku nükleik asitlerinin yapılarına pek az katılmalarına karşın parenteral olarak verilen bileşikler doku nükleik asitlerinin yapısına girer.

Purin ve pirimidin bazların yıkımlanması ve yeniden kullanılması

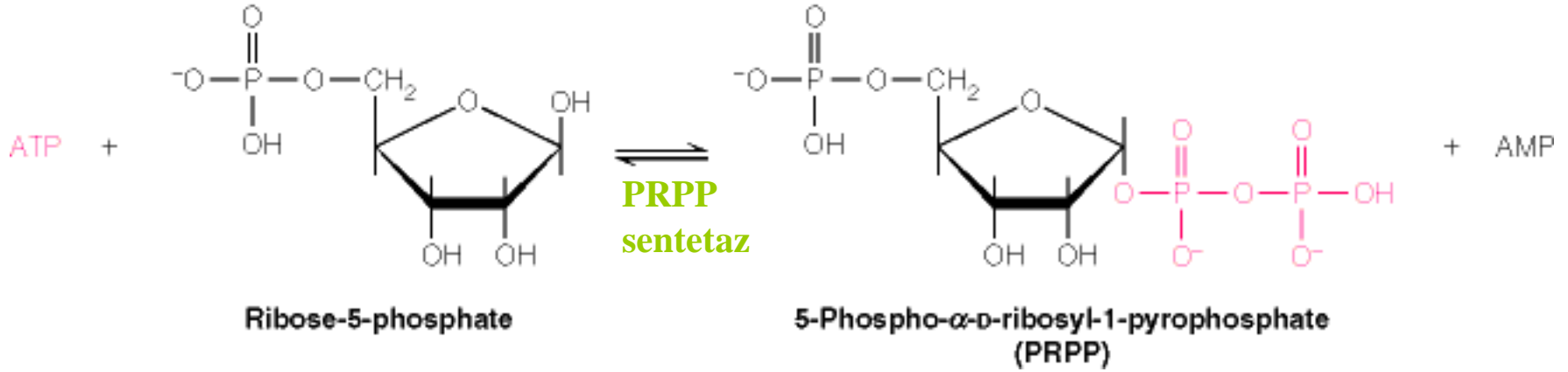


mavi-katabolizma
kırmızı-salvaj geçitler

endonükleazlar:
pankreatik RNAz
pankreatik DNAz

fosfodiesterazlar:
genellikle spesifik
değildir

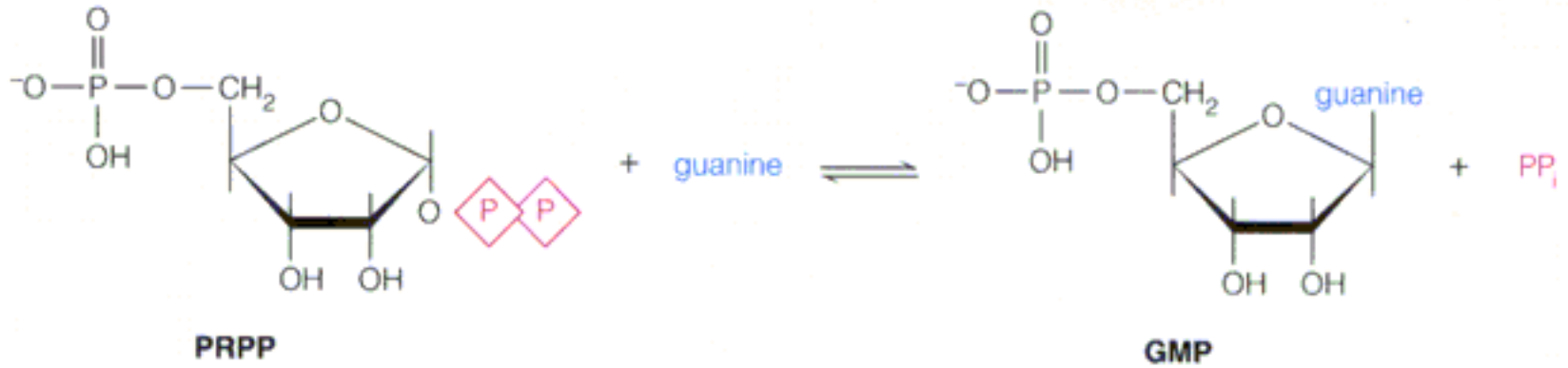
PRPP: de novo ve kurtarma geçitlerde önemli bir metabolit



Enzim AMP, ADP ve GDP tarafından inhine edilir. *E. coli*,de basım PurR tarafından repressse edilir, repressor guanin yada hipoksantine bağlanır.

PRPPnin görevleri: his ve trp biyosentezi, nükleobaz kurtarma geçitleri, nükleotidlerin de novo sentezi

Kurtarma geçidine bir örnek : Guanin fosforibozil transferaz

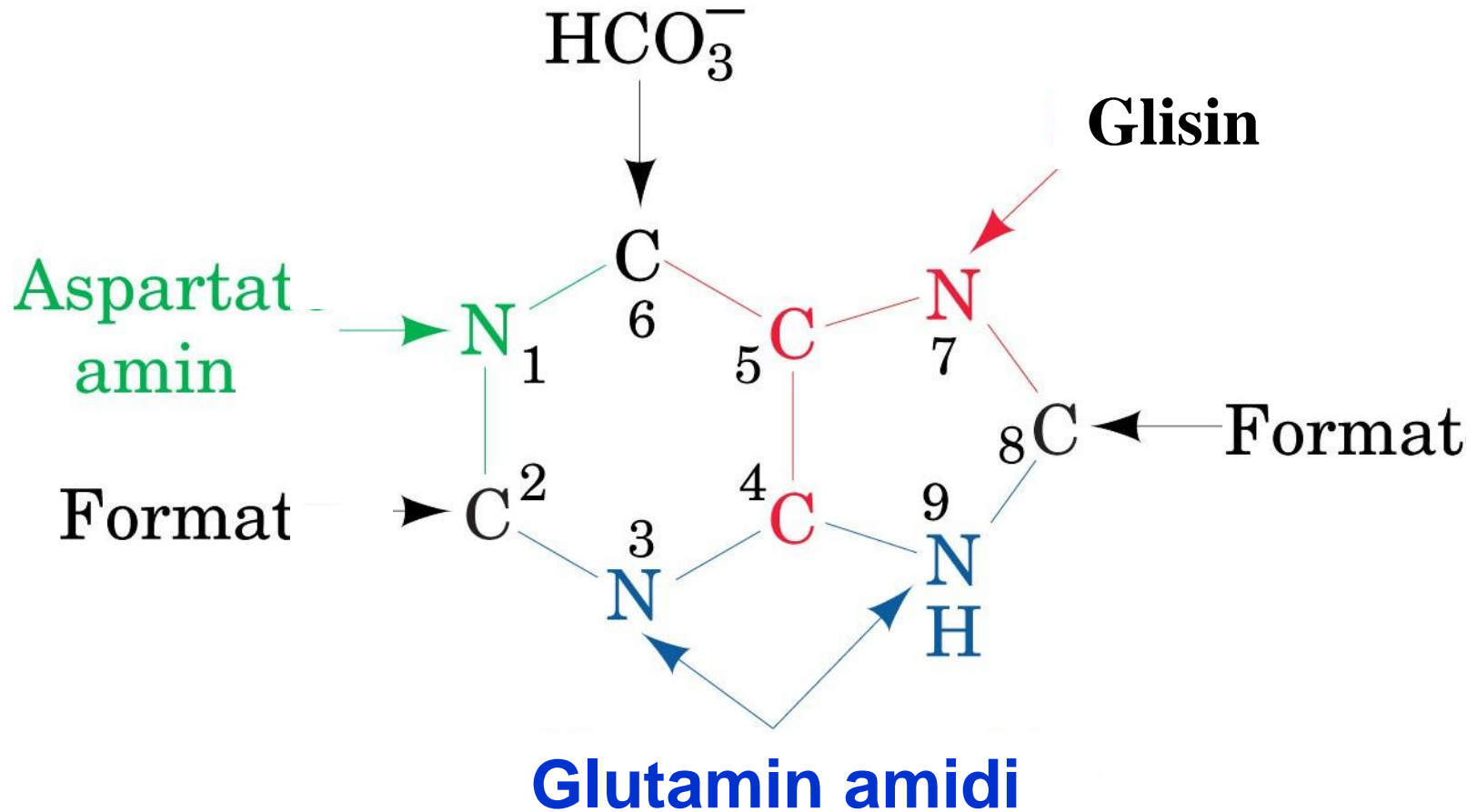


In vivo, reaksiyon pirofosfatazın etkisiyle sağa doğru yönelir

Gösteri: HGPRT, hücreler APRT de içerirler.

Purinlerin de novo biyosentezi :

Purin halkasının atomlarının düşük molekül ağırlıklı önmaddeleri

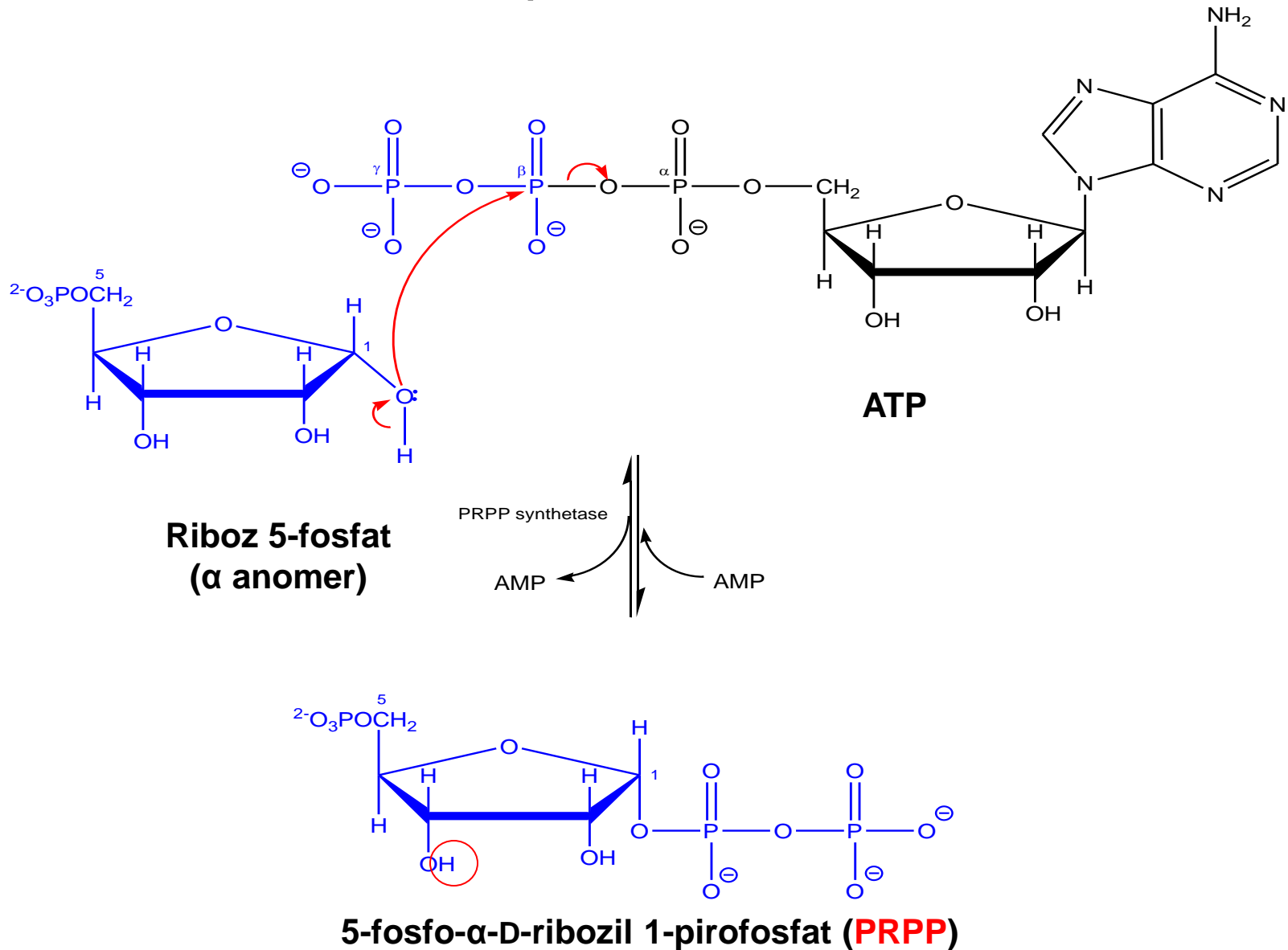


- Purin nükleotid biyosentezine katılan ve önem sırasına göre dizilen üç olay:
 1. Amfibolik aramaddelerden sentez (de novo sentez)
 2. Purinlerin fosforibozilasyonu
 3. Purin nükleozidlerinin fosforilasyonu

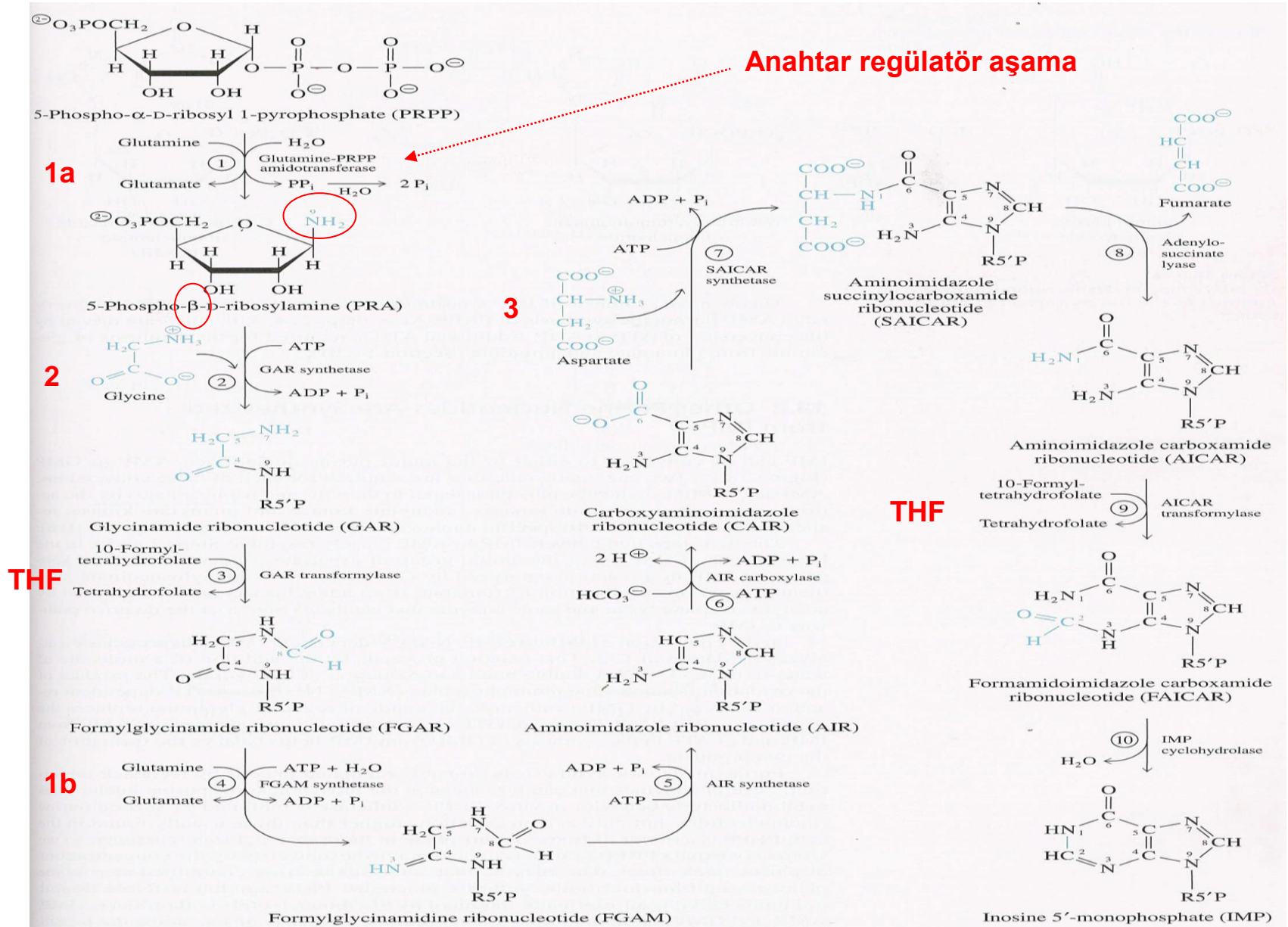
İnozin monofosfat (IMP) amfibolik ara maddelerden sentezlenir

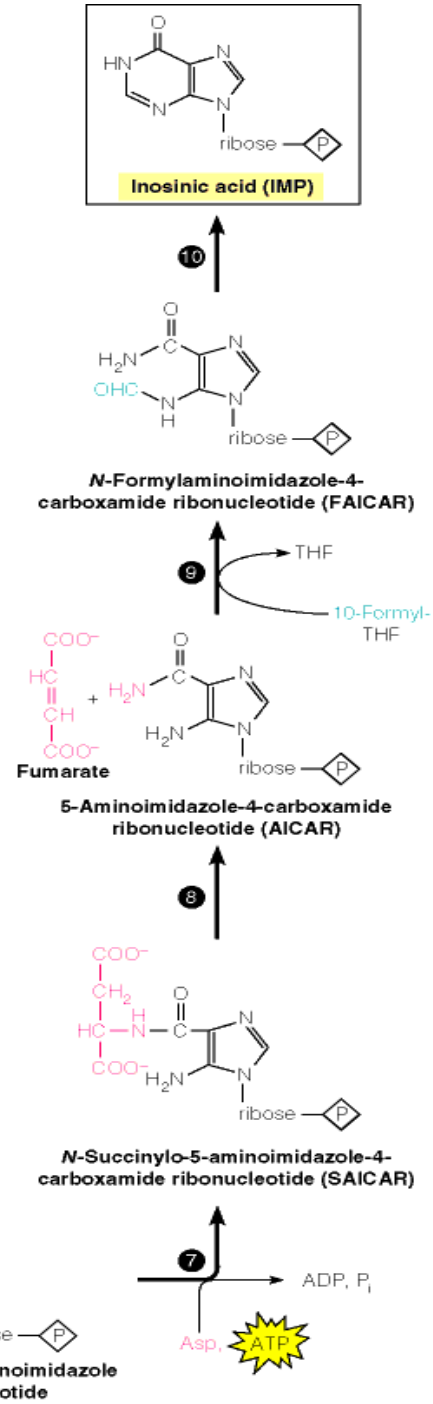
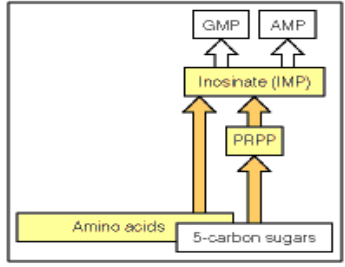
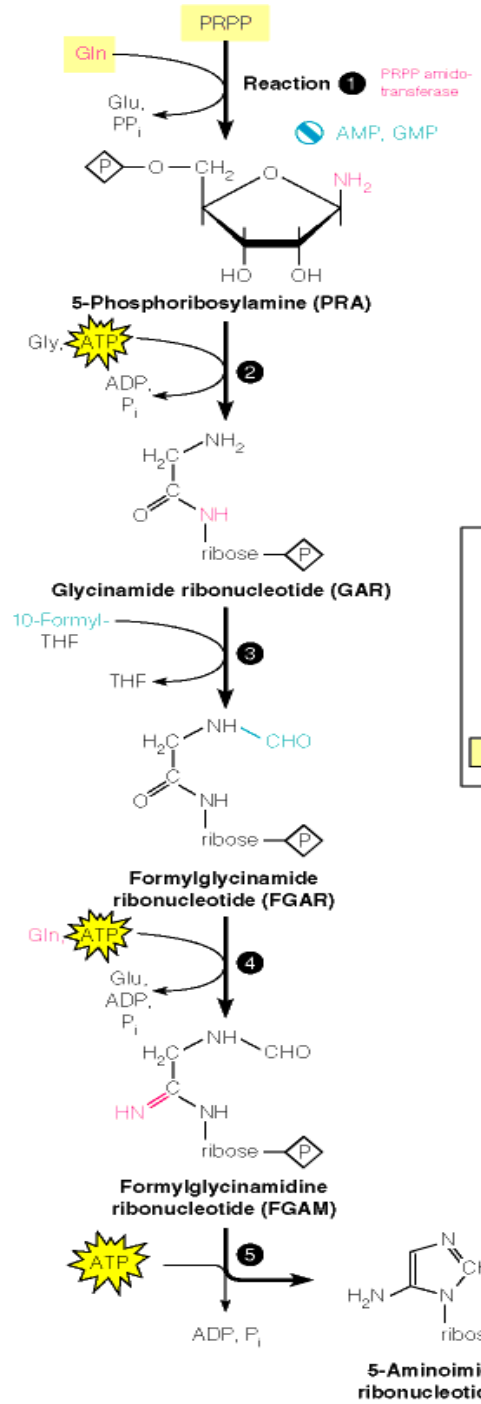
- İMP kendisinden gerek AMP gerek GMP'nin oluştuğu “ata” nükleotiddir.
- Amfibolik ara madde olan α -D-riboz-5-p'tan IMP sentezi 11 ardışık tepkimeden oluşur.
- İlk yol 5-p-ribozil-1-pirofosfat (PRPP) sentezi ve geri kalan 10 reaksiyon ile sentez tamamlanır.
- Bu yol daha sonra dallanır, bir dal IMP'den AMP'ye giderken diğeri IMP'den GMP'ye gider.

5-fosforibozil 1-pirofosfat (PRPP) sentezi



IMP'nin de novo sentezi için 10 aşamalı geçit





IMP'nin sentezi

IMPde baz hipoksantindir

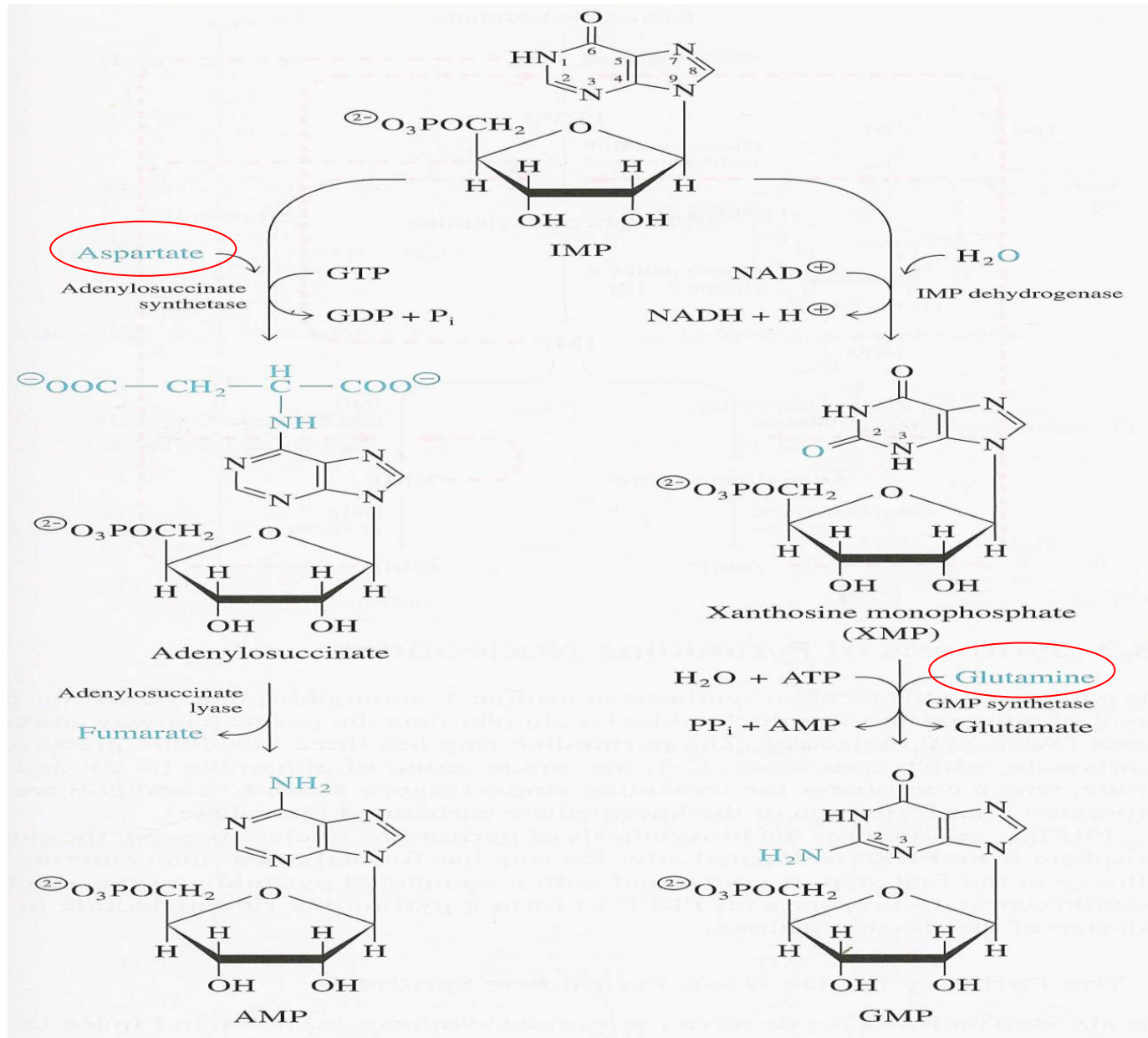
Not: purin halka nükleotid düzeyinde kurulur

Ön maddeler:

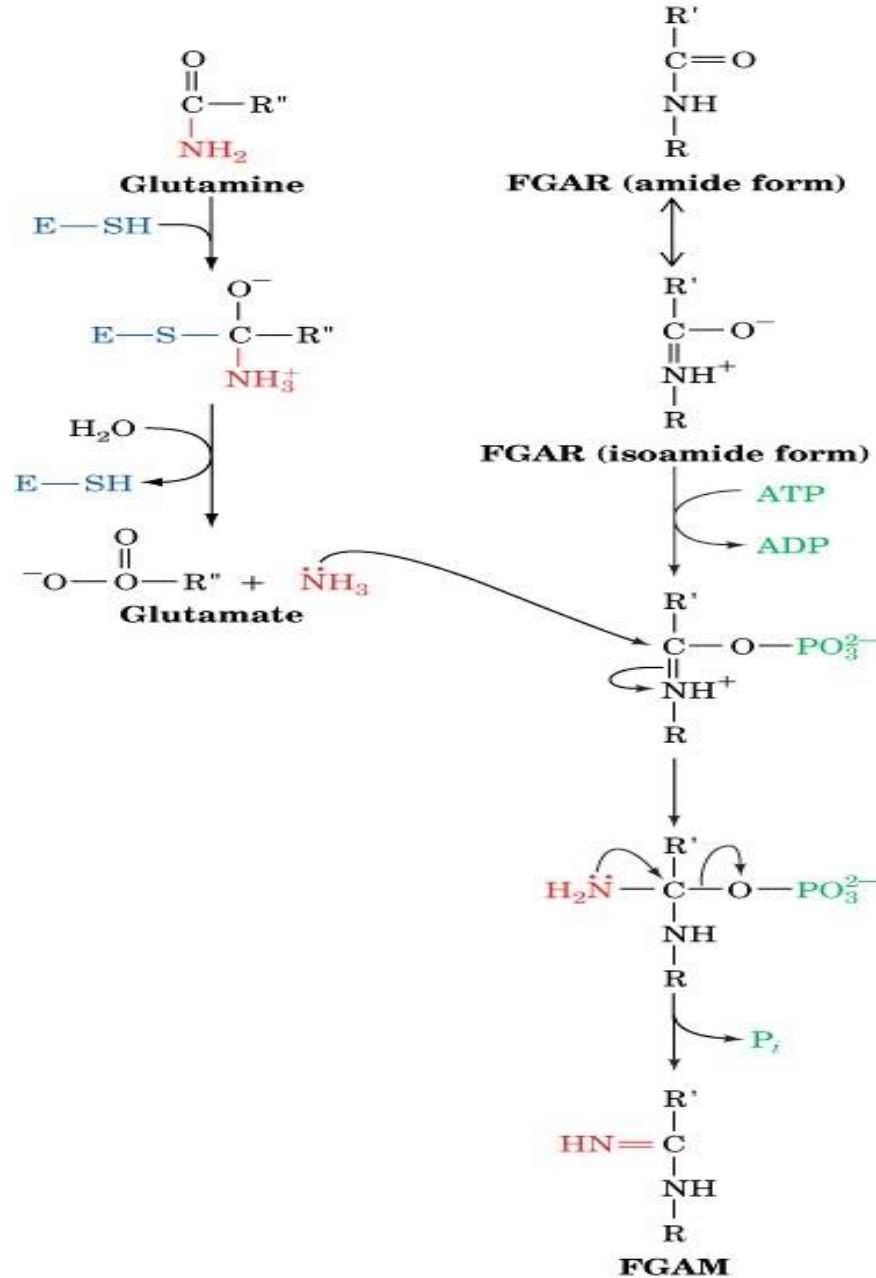
- glutamin (iki kez)
- glisin
- N10-formil-THF (iki kez)
- HCO₃
- aspartat

Omurgalılarda, 2,3,5 üçlü fonksiyonel enzim ile katalizlenir, 6,7 iki fonksiyonlu enzim ile katalizlenir.

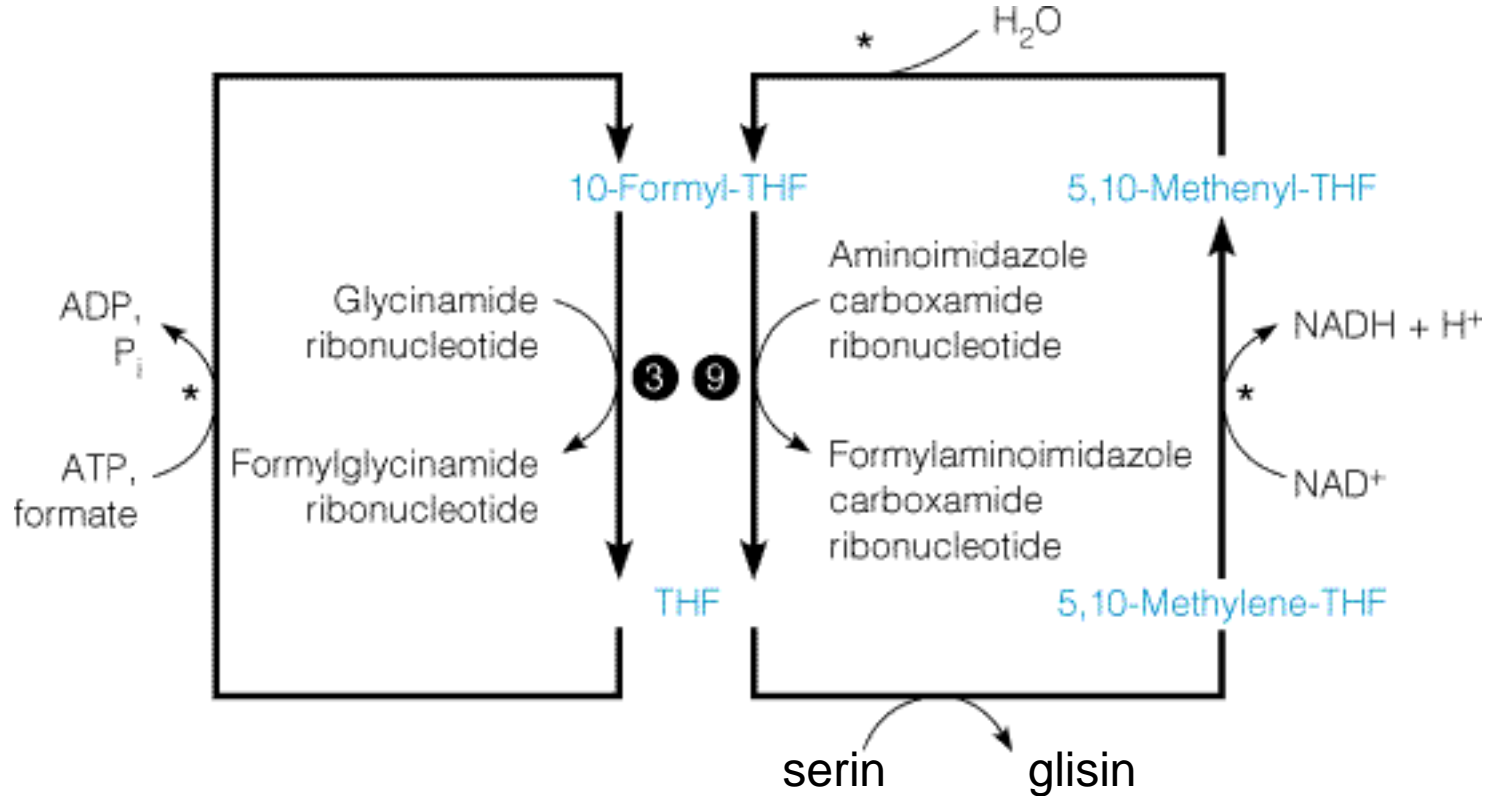
IMP'nin AMP ve GMP'ye dönüşümü için geçitler



FGAM sentetaz için ileri sürülen reaksiyon mekanizması



Transformilasyon reaksiyonları bir multiprotein kompleks ile katalizlenir



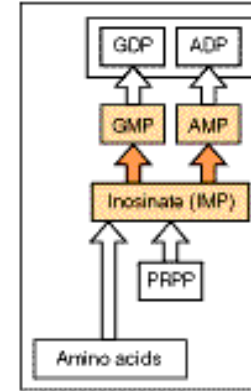
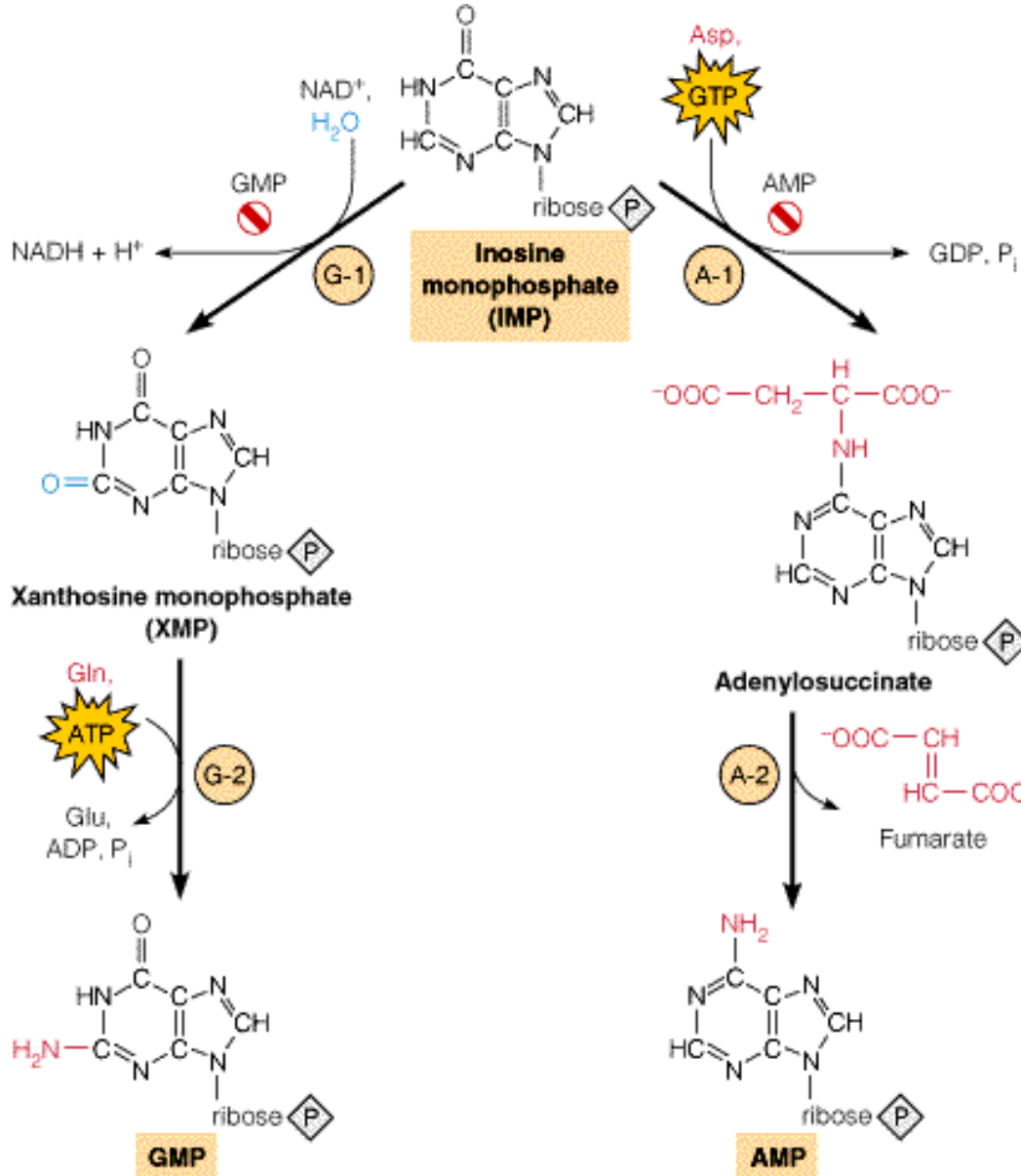
Kompleksin üyeleri:

GAR transformilaz (3)

AICAR transformilaz (9)

serine hidroksimetil transferaz, trifunctional formylmethenyl-methylene-THF sentaz (aktiviteler asteriks ile gösteriliyor)

IMP'den AMP ve GMP geçitleri



G-1: IMP dehidrogenaz
 G-2: XMP aminaz
 A-1: adenilosuksinat sentetaz
 A-2: adenilosuksinat liyaz
 Not: GTP; AMP yapmada kullanılır, ATP GMP yapmada kullanılır.
 AMP ve GMP ile feedback inhibisyon.

AMP ve GMP'den ATP ve GTP geçitleri

Difosfata dönüşüme spesifik kinazlar müdahale eder:



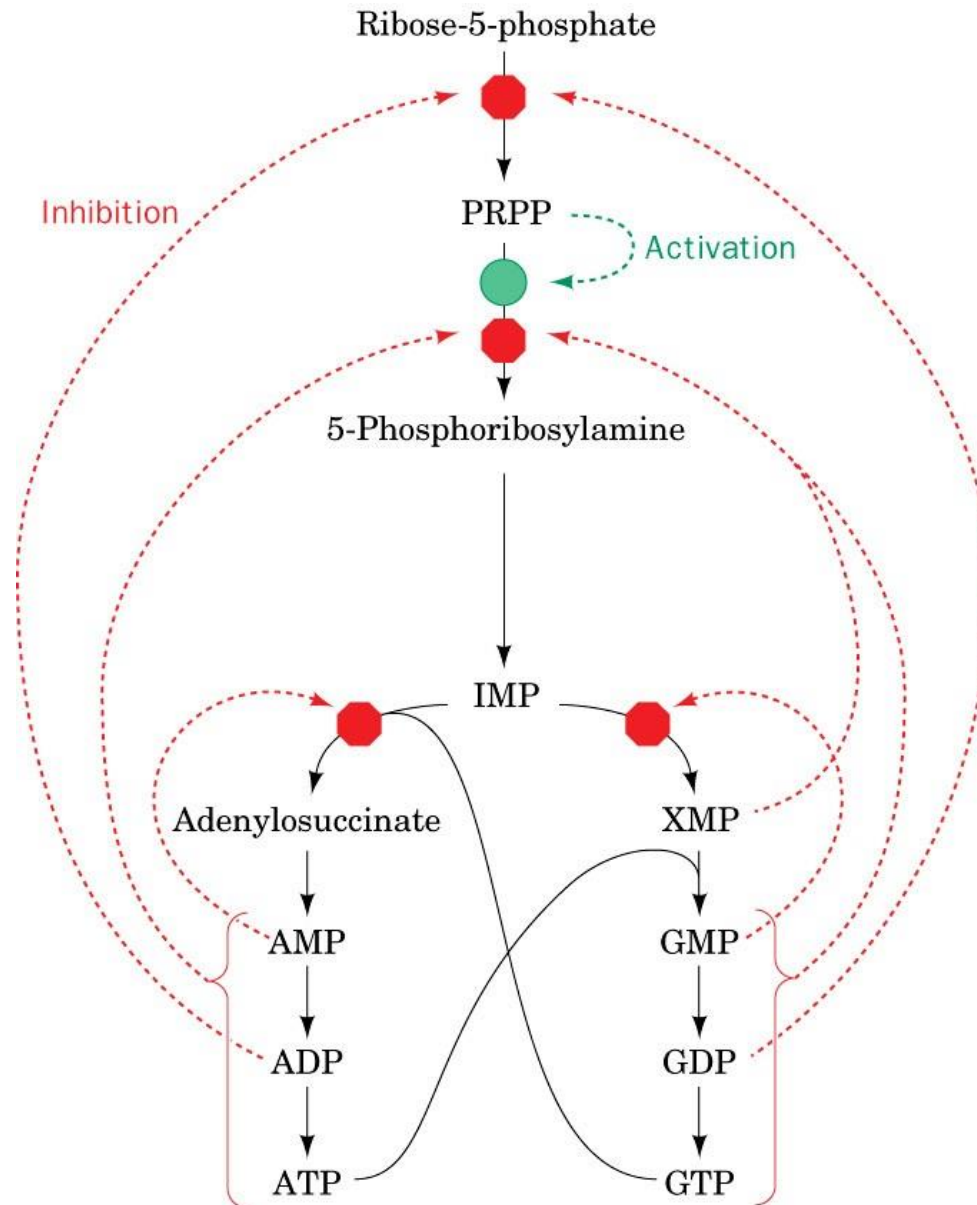
Trifosfata dönüşüme Nükleozid difosfat kinaz (NDK)karışır:



fosfo-araürünlü ping pong reaksiyon mekanizması.

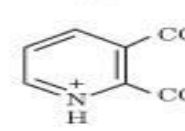
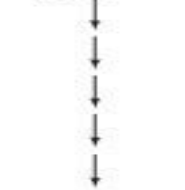
NDK pirimidin nükleotidlerle de iş görür ve kütle etkisiyle yönlendirilir.

Purin de novo sentezinin allosterik regülasyonu

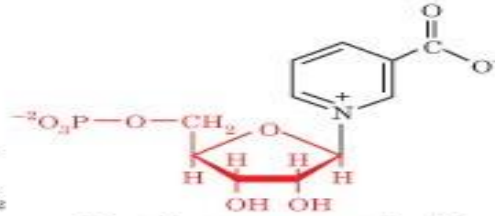
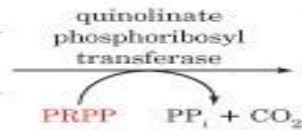


Diğer nükleotidlerin biosentezi

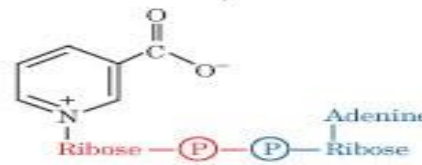
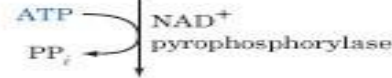
Tryptophan



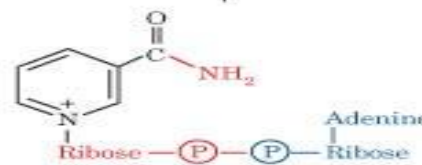
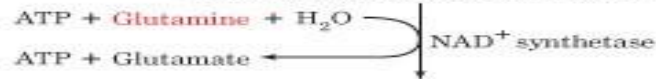
Quinolinate



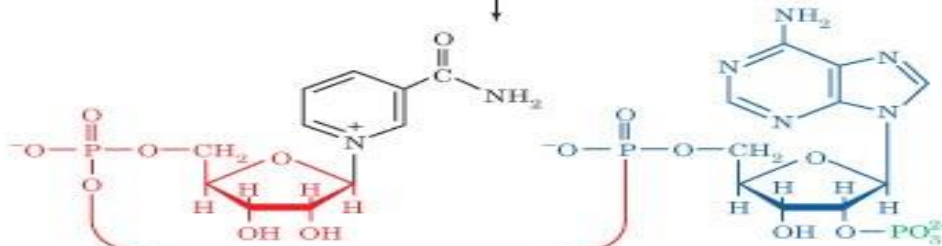
Nicotinate mononucleotide



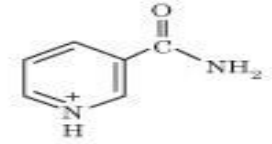
Nicotinate adenine dinucleotide



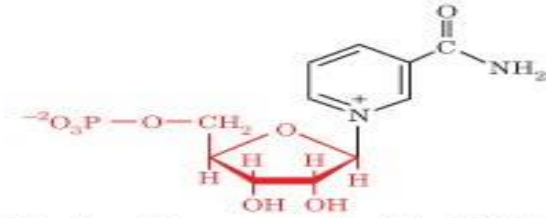
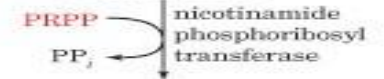
Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)



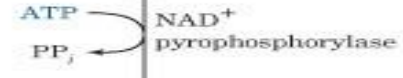
Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP⁺)



Nicotinamide

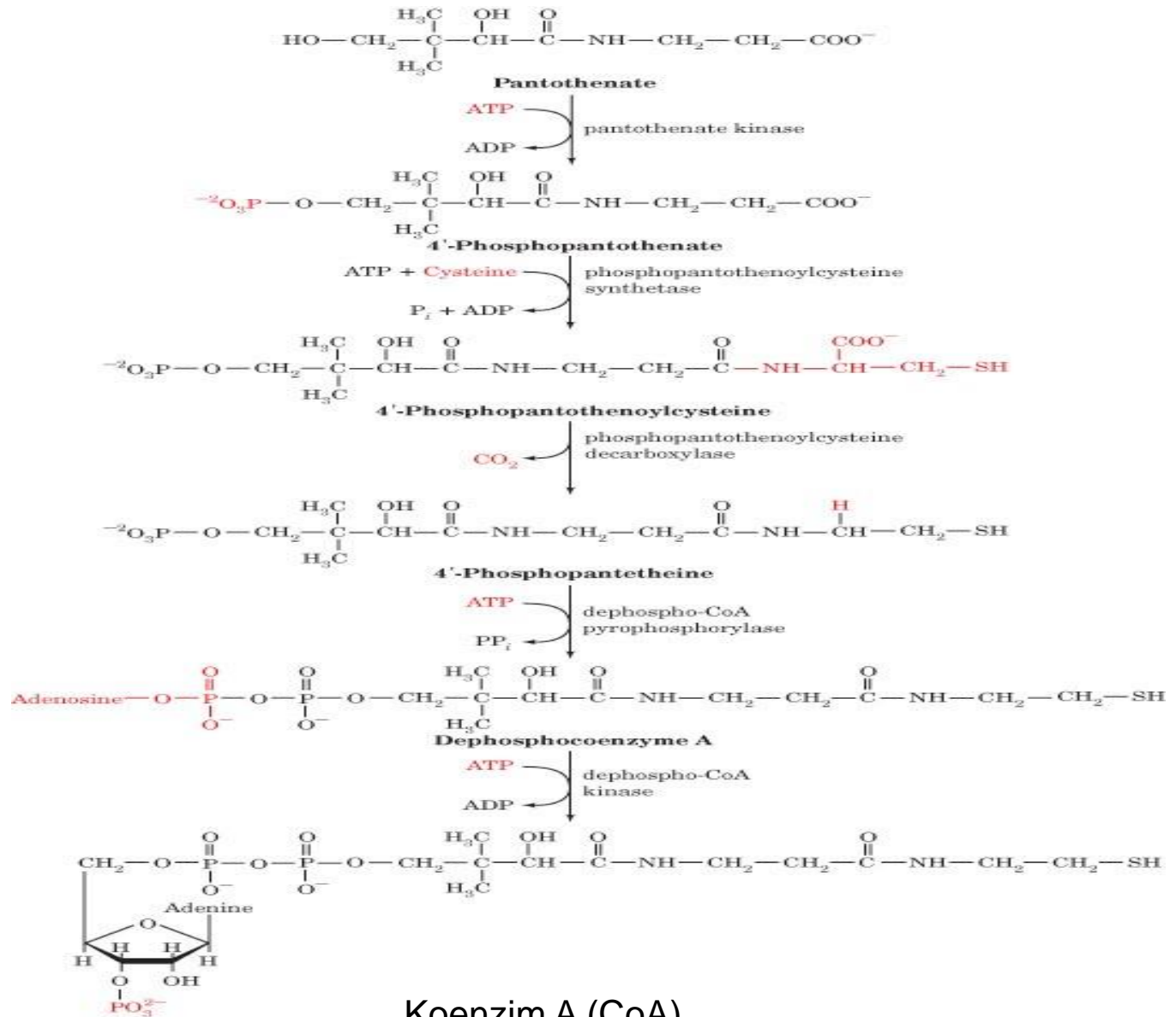


Nicotinamide mononucleotide (NMN)



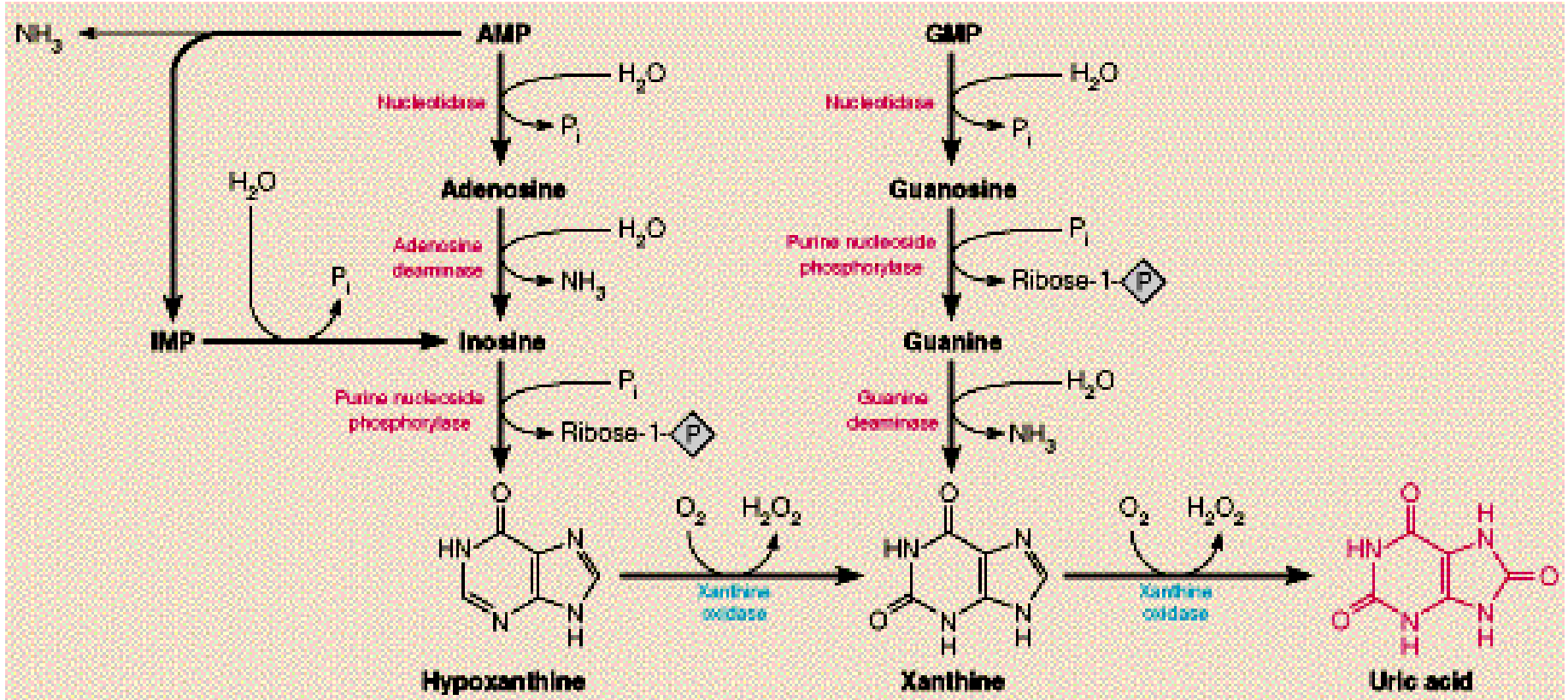
NAD⁺ ve NADP⁺ biosentezi

Pantotenat'tan CoA'nın biyosentezi



Koenzim A (CoA)

Purin yıkımlanması

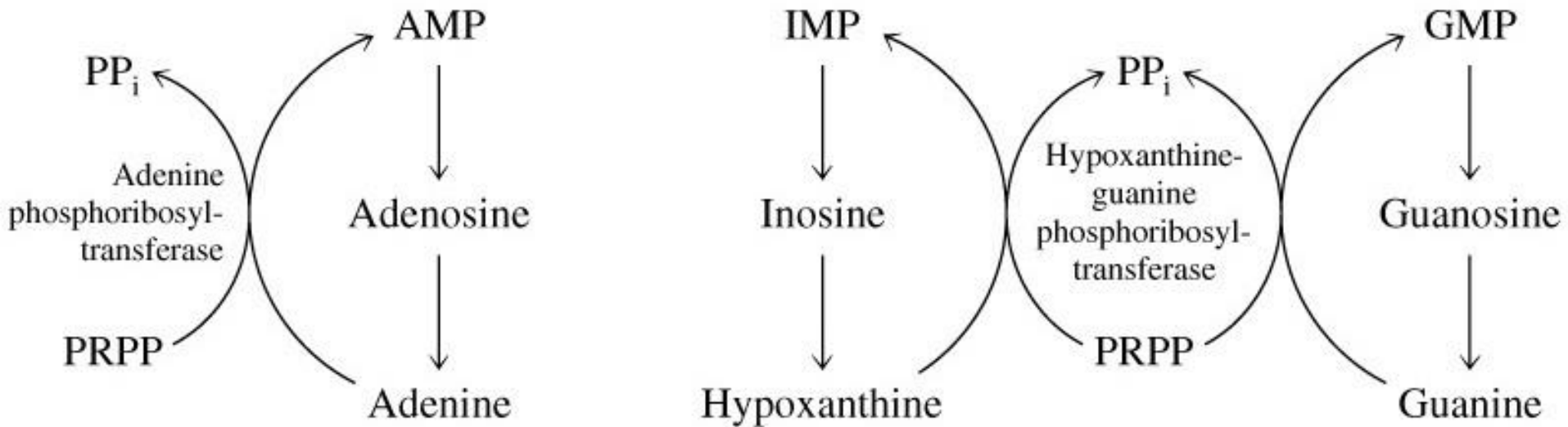


Kasta AMP deaminasyonu, diğer dokularda hidroliz.

Ksantin oksidaz: FAD, molibden, ve hem olmayan iron içerir.

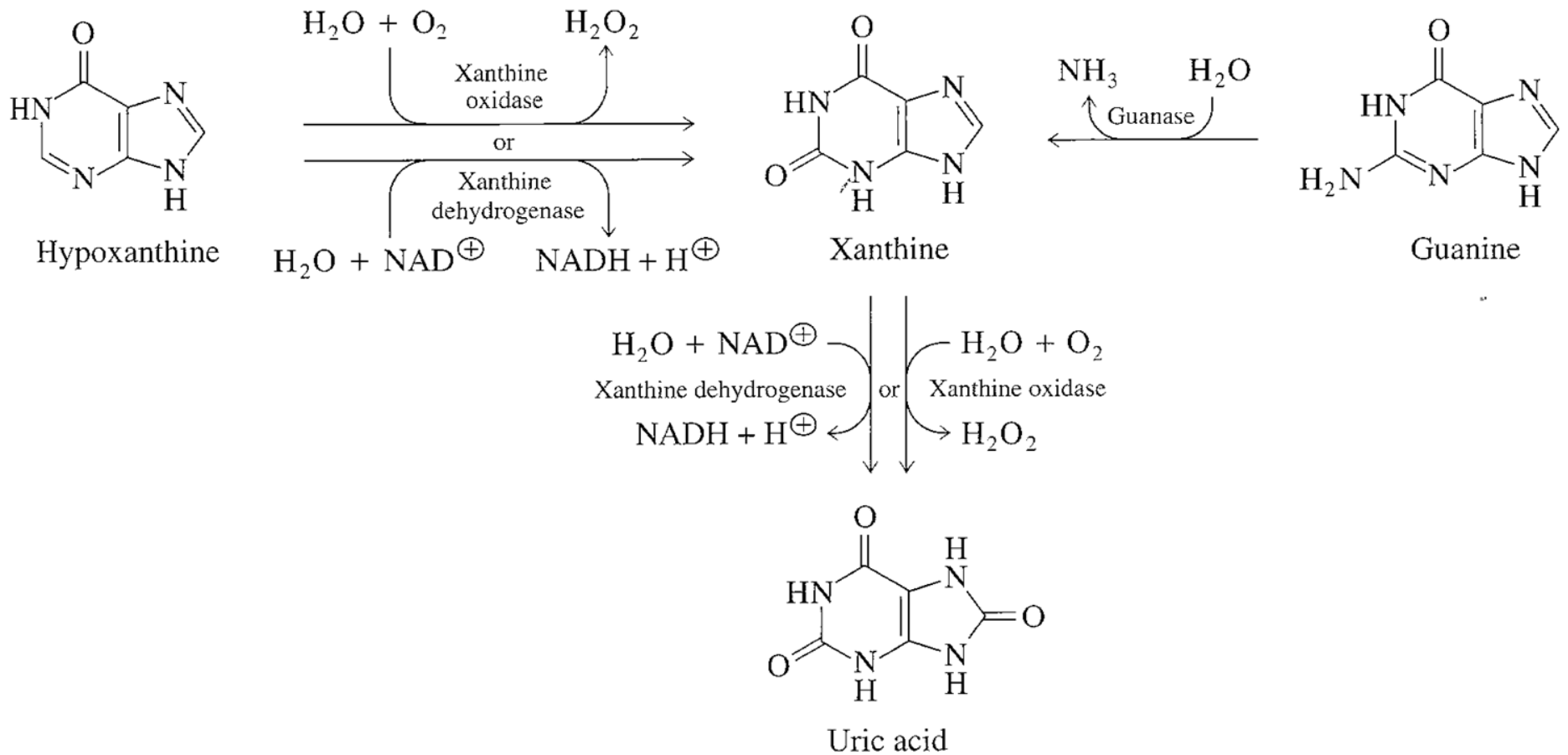
Primatlarda, ürik asit son üründür, ve dışarı atılır.

Purinlerin kurtarılması ve yıkımlanması

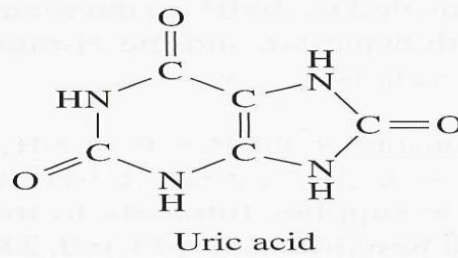


Purin bazların kurtarılması serbest bazlara fosforibozilpirofosfat eklenmesi ve mononükleotid oluşturmasıdır

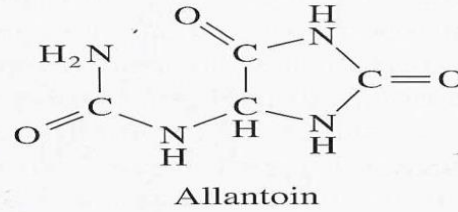
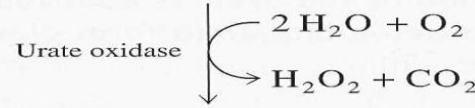
Hipoksantin ve Guaninin ürik aside yıkımlanması



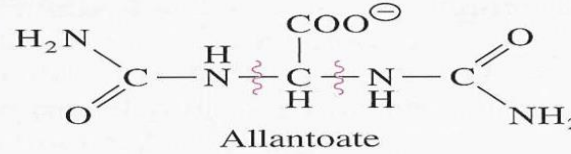
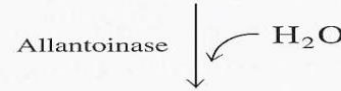
Urik Asit Katabolizması (Oksidasyon ve Hidroliz)



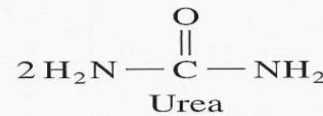
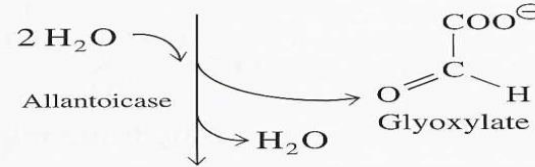
Kuşlar, bazı sürüngenler,
primatlar



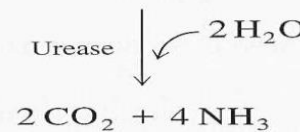
Çoğu memeliler, kaplumbağalar
Bazı böcekler, gastropodlar



Bazı kemikli balıklar

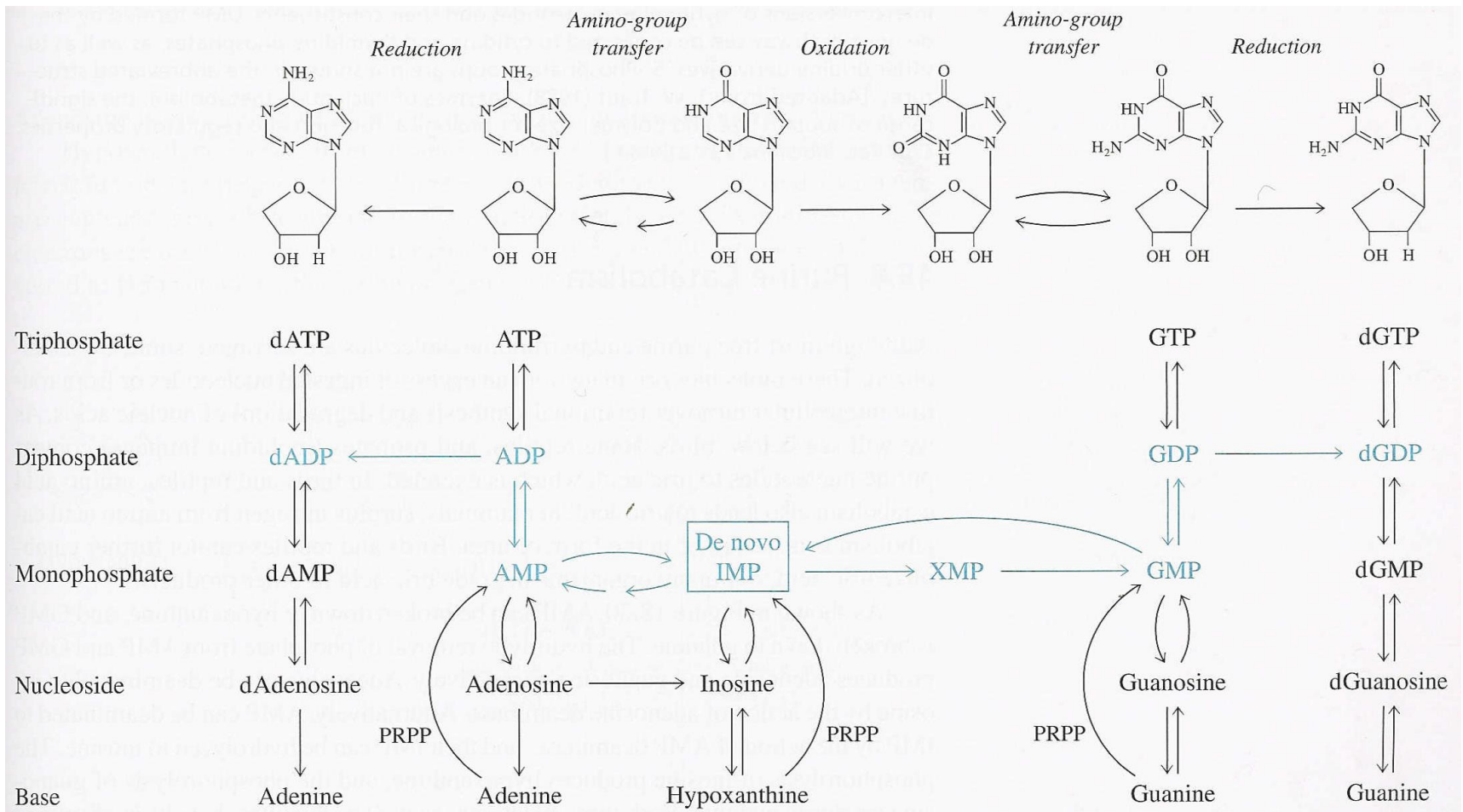


Çoğu balıklar, amfibialar,
Taze su kabukluları

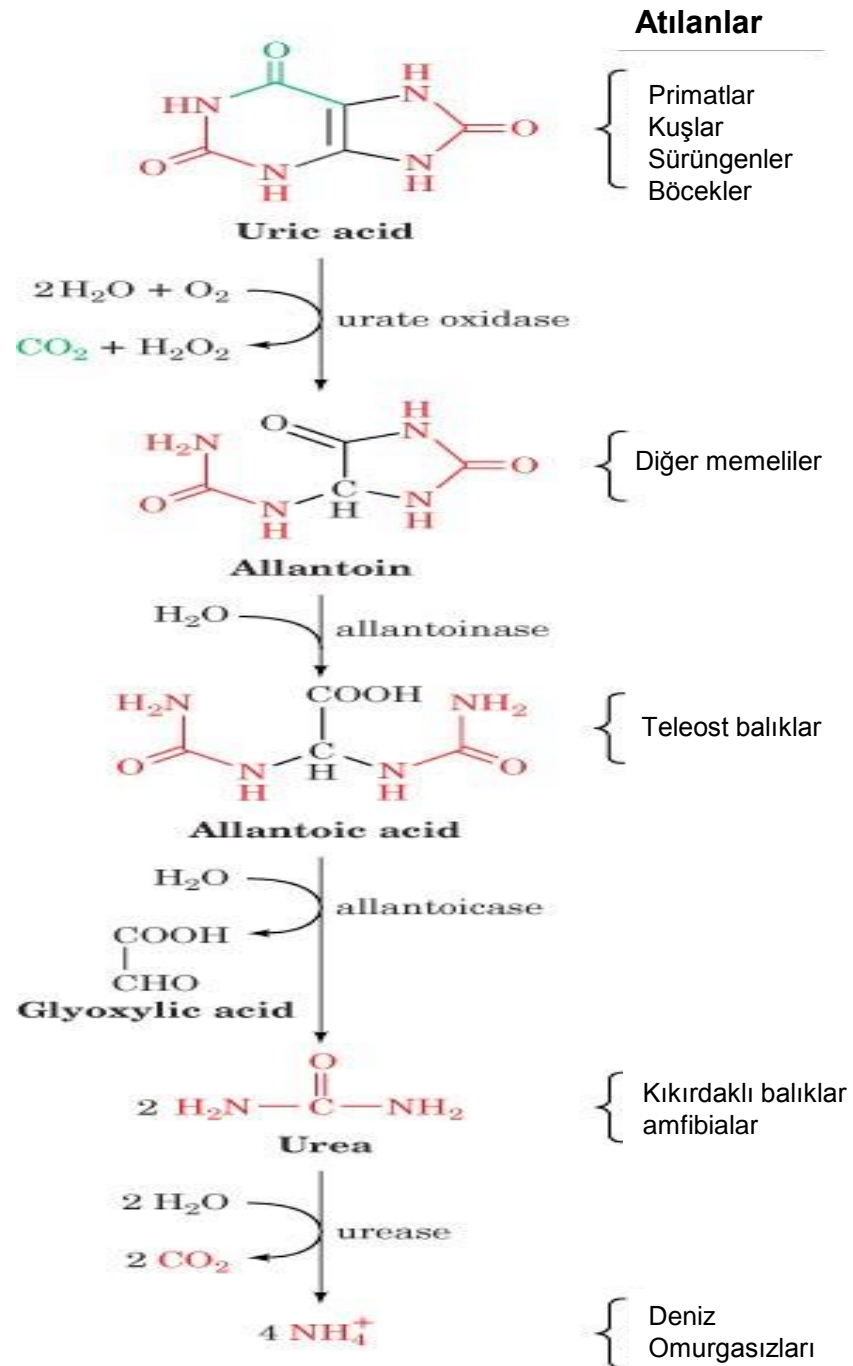


Bitkiler, kabuklular, bazı deniz
omurgasızları

Purin nükleotidlerin birbirlerine dönüşümleri

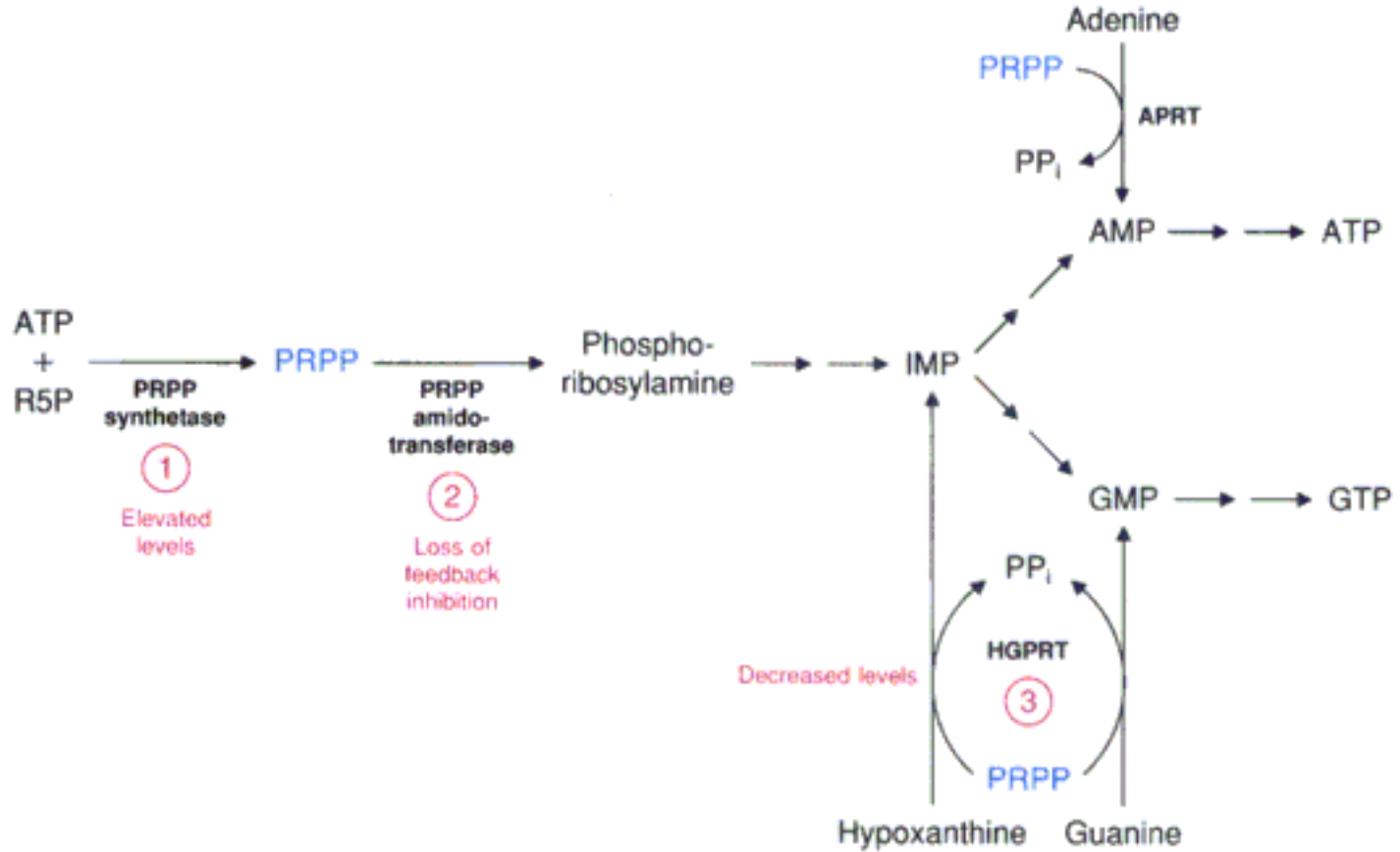


Diğer hayvanlarda Purin yıkımlanması



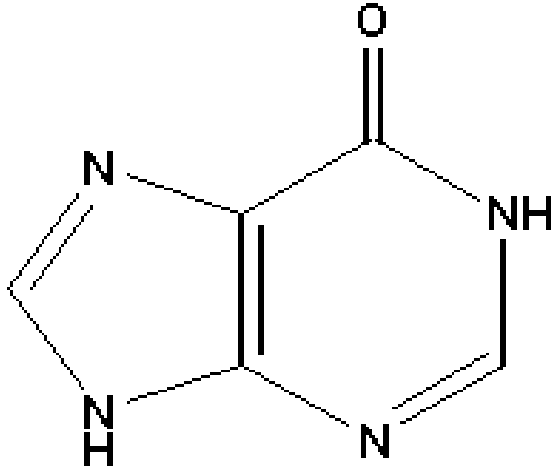
Purin metabolizmasının klinik bozuklukları

Ürik asidin aşırı birikimi: Gout

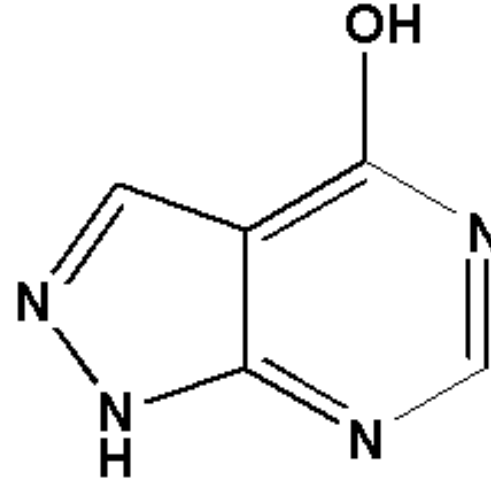


de novo purin biosentezinde üç defekt gözlenebilir

Gout için ortak sađaltım : allopurinol



hipoksantin



Allopurinol

Allopurinol bir hipoksantin analogudur ki ksantin oksidazı şiddetli şekilde inhibe eder. Ksantin ve hipoksantin, çözünebilir olup, biriktirilebilir veya uzaklaştırılabilir.

Purin metabolizması hastalıkları (devam)

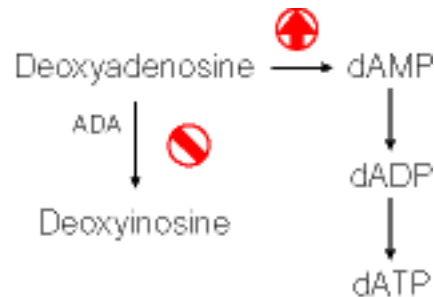
Lesch-Nyhan Sendrom: Şiddetli HGPRT yetersizliği

Gout belirtilerine ek olarak, bireyler şiddetli davranış bozuklukları sergilerler, hafıza bozuklukları, saldırganlık ve düşmanlık söz konusudur. Davranış bozukluklarının nedeni bilinmemektedir.

X-bağlı işlem (HGPRT gen X kromozom üzerindedir).

Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID): adenozin deaminaz (ADA) yokluğu.

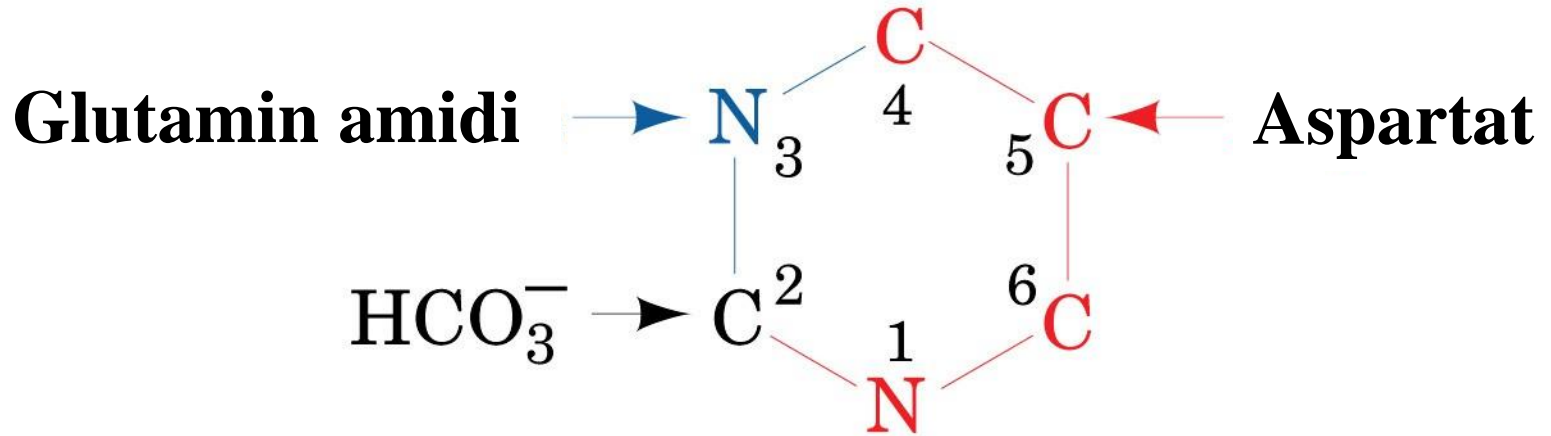
ADA yokluğu deoksiadenozin birikimi ile sonuçlanır. Güçlü salvaj geçitlere sahip immün hücreler dATP biriktirirler, ki bunlar ribonükleotid redüktaz üzerine etkileriyle diğer dNTP'lerle blok oluştururlar. Immün hücreler DNA'larını replike edemezler, ve bu nedenle immün yanıt oluşturamazlar.



Pirimidin nükleotidlerin biyosentezi

- Pirimidin biyosentezi Gln, ATP ve CO₂'den karbamoil-p sentezi ile başlar.
- Karbamoil-p ın aspartat ile kondenzasyonu
 - karbamoil-aspartat oluşur
- halkanın su çıkışı ile kapanması dihidro-rotik asit (DHOA) oluşur.
- Orotik asit oluşumu ve devamında PRPP deki riboz-p kısmının orotik asit üzerine aktarılması ile orotidin monofosfat (OMP) nükleotidinin oluşumu..... UMP.....AMP.....GMP...oluşumu

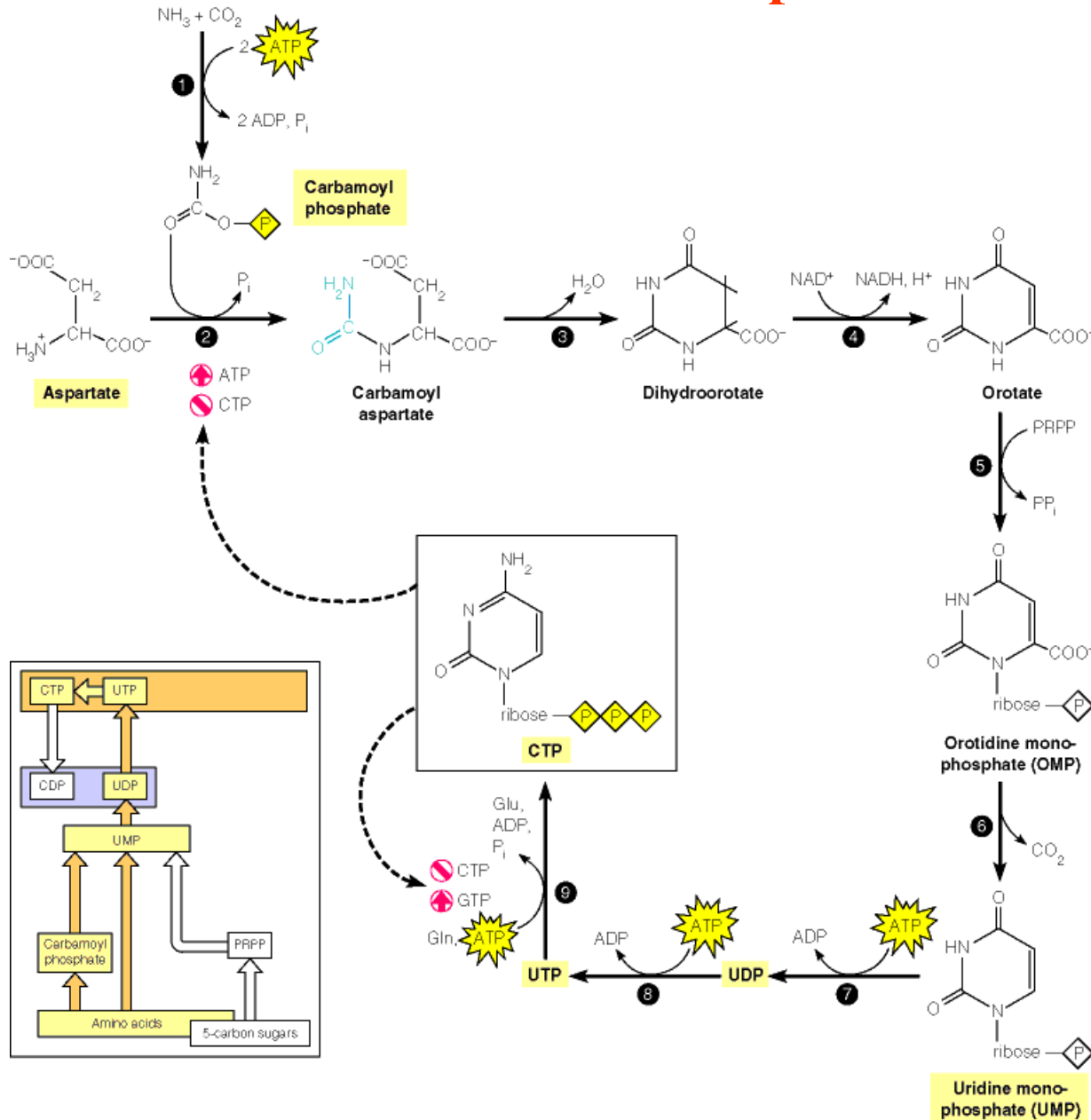
De novo pirimidin biyosentezi



Pirimidin halkası serbest bazdan kurulur, orotik asit, ki o nükleotidine çevrilir orotidin monofosfat (OMP).

Geçit dallanmamıştır. UTP; CTP oluşumu için bir substrattır.

De novo pirimidin sentezi

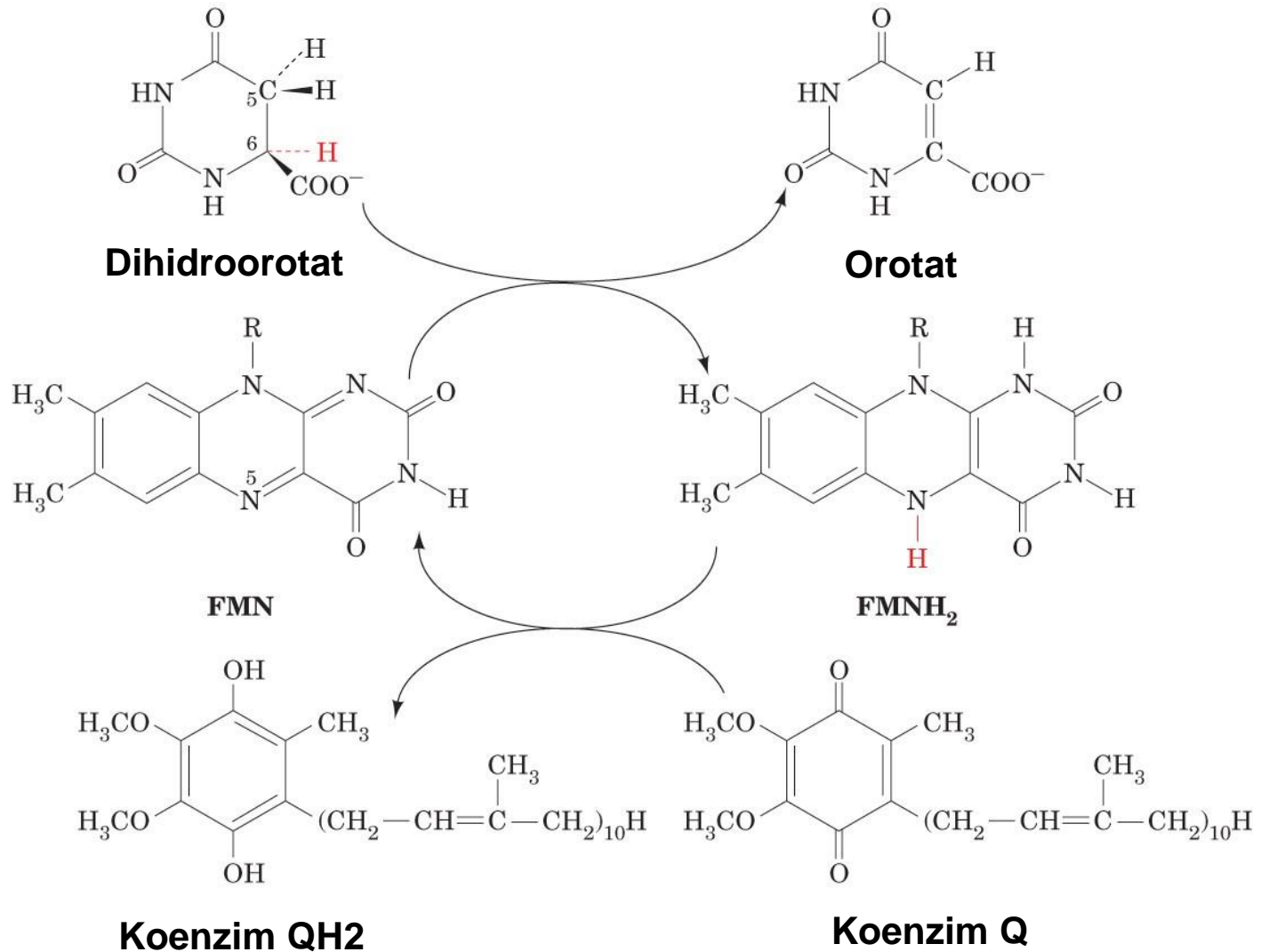


- 1: karbamil fosfat sentaz
- 2: aspartat transkarbamilaz
- 3: dihidroorotaz
- 4: dihidroorotat-DH
- 5: orotat fosforibozil tranferaz
- 6: orotidilat dekarboksilaz
- 7: UMP kinaz
- 8: NDK
- 9: CTP sentetaz

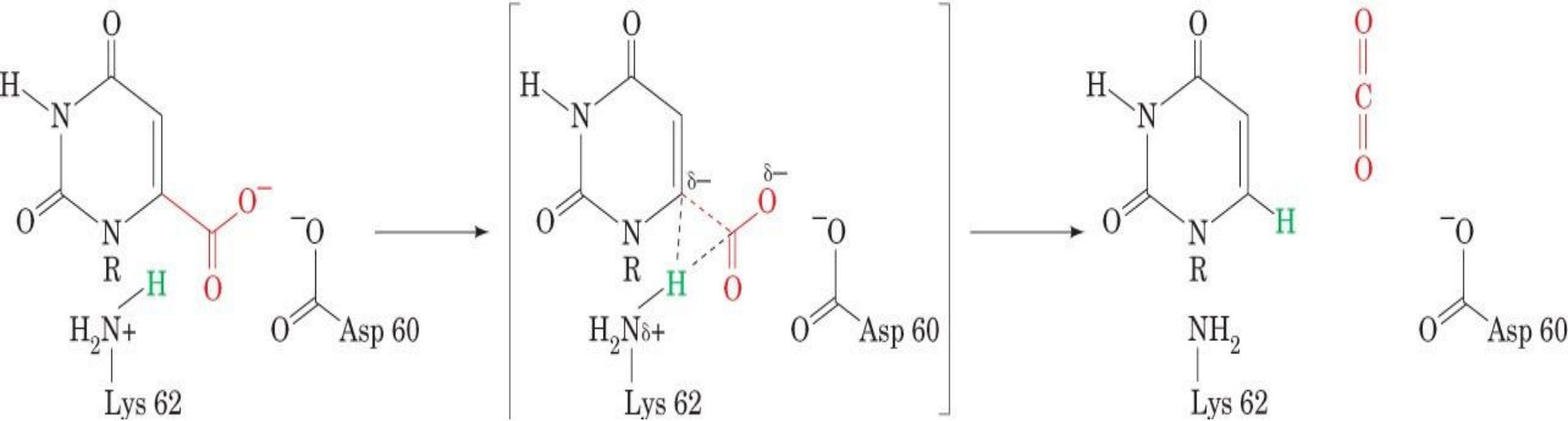
CAD=1,2,3

5 + 6 = tek protein

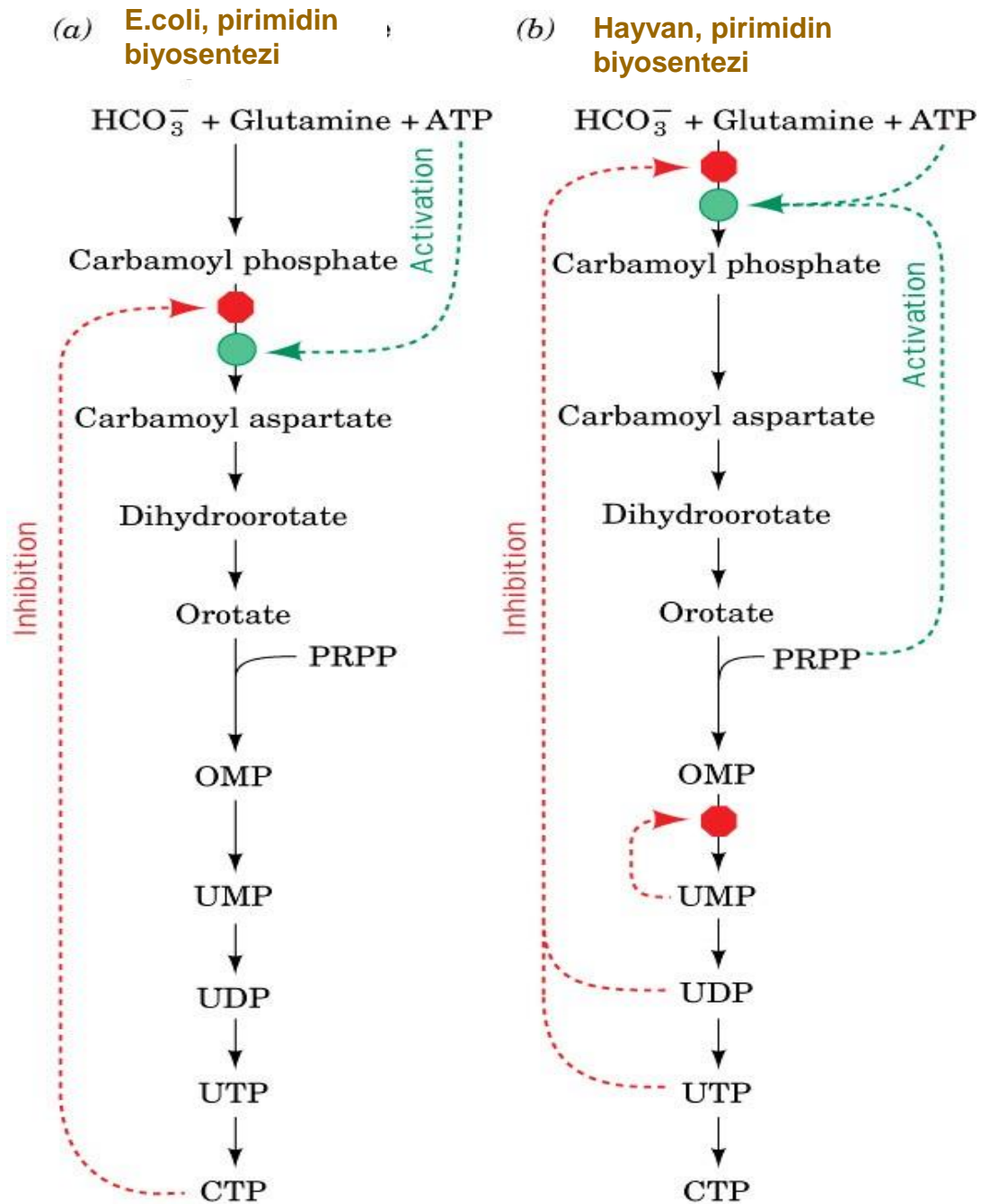
Ökaryotik dihidroorotat dehidrogenaz ile katalizlenen reaksiyonlar



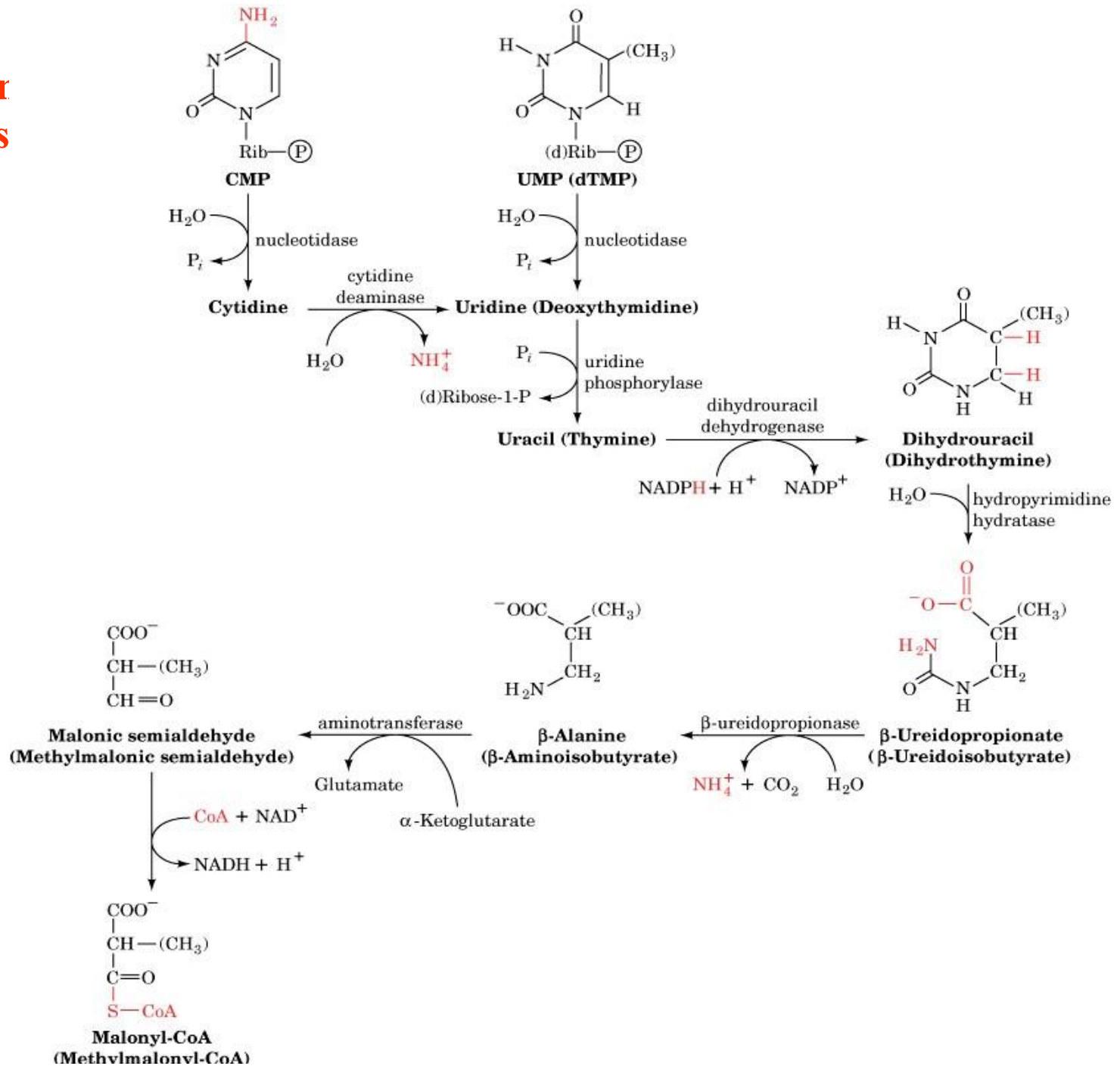
OMP dekarboksilaz için ileri sürülen katalitik mekanizma



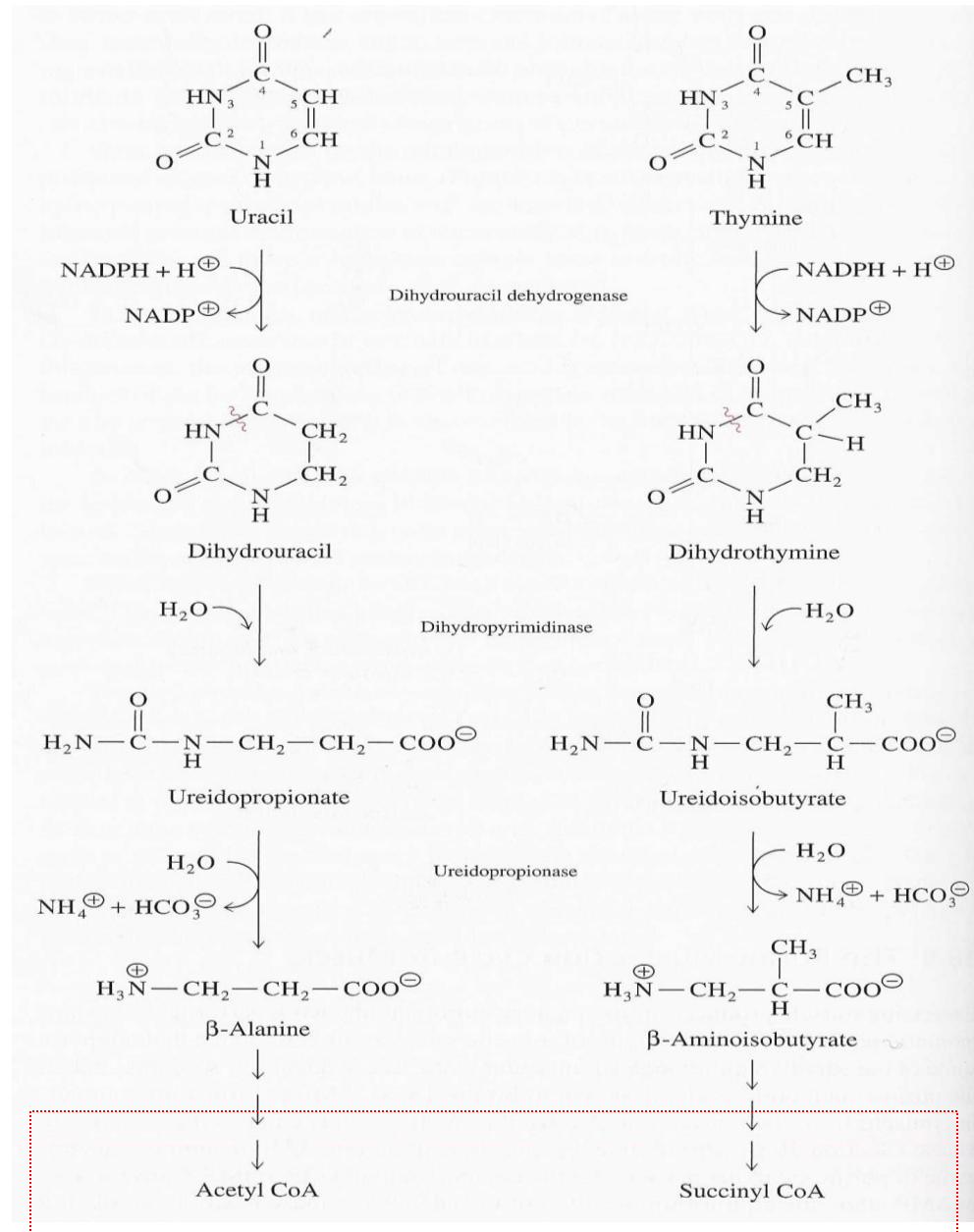
Pirimidin de novo sentezi regülasyonu



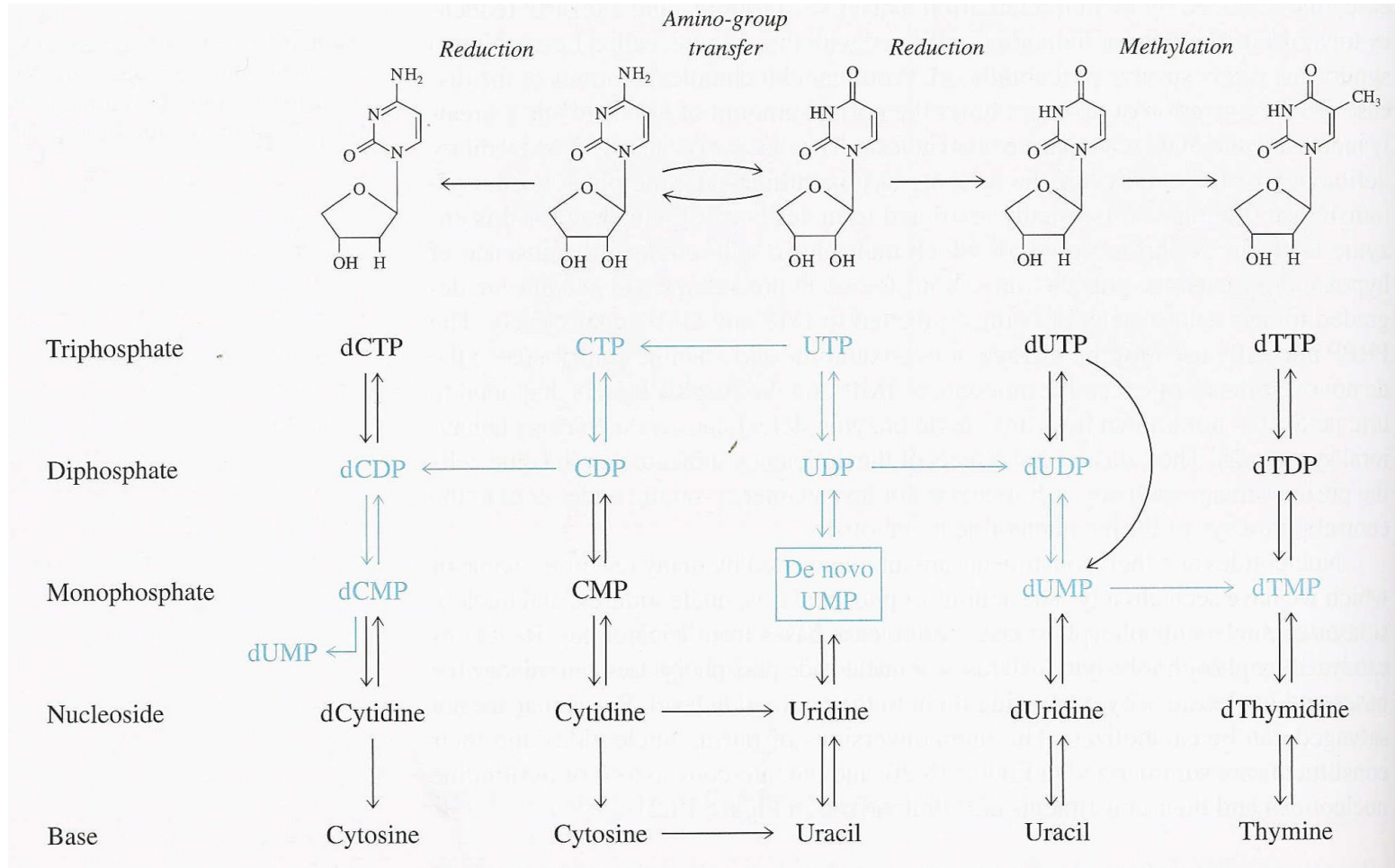
Pirimidinlerin Katabolizması



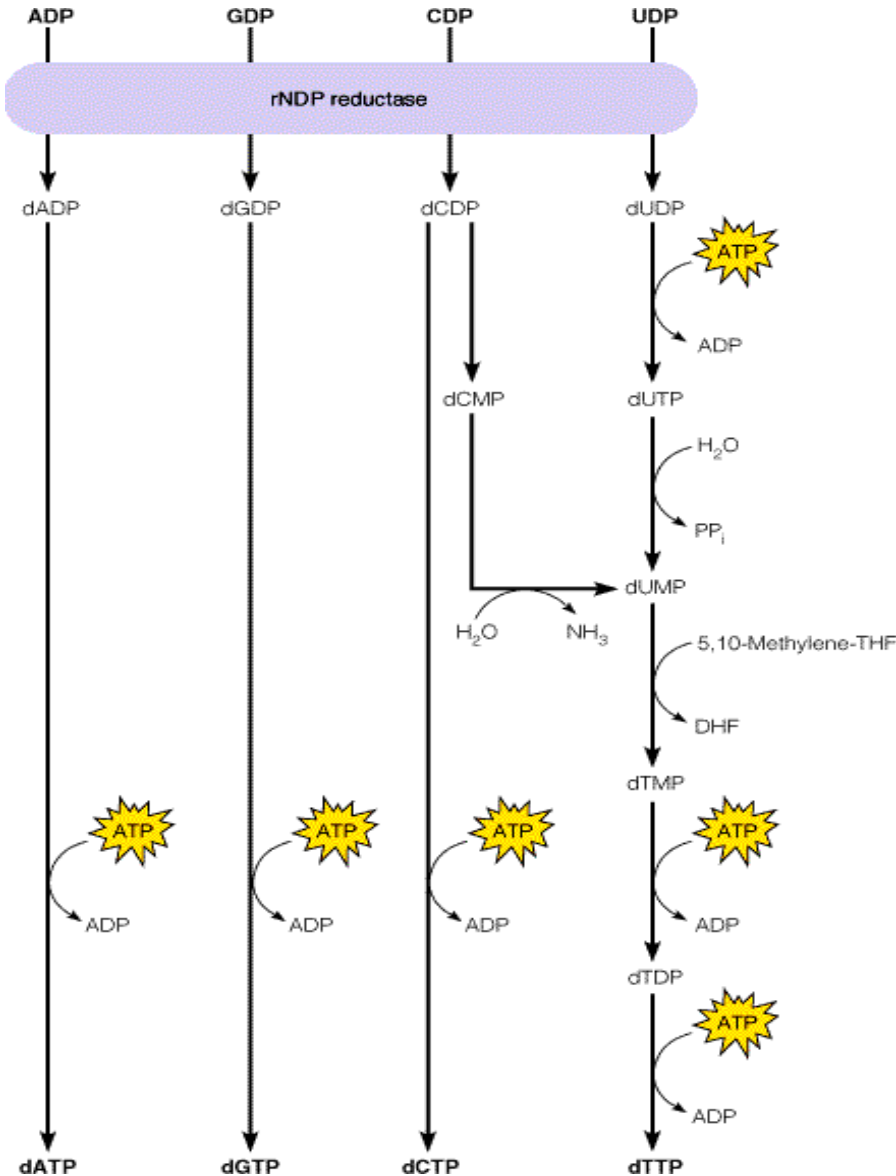
Urasil ve timin katabolizması



Pirimidin nükleotidlerin birbirlerine dönüşümleri



dNTP biyosentezinin görünümü



Bir enzim, ribonükleotid redüktaz, dört ribonükleotidin tümünü deoksiriboderivelerine redükler.

Bir serbest radikal mekanizması ribonükleotid redüktaz reaksiyonuna iştirak eder.

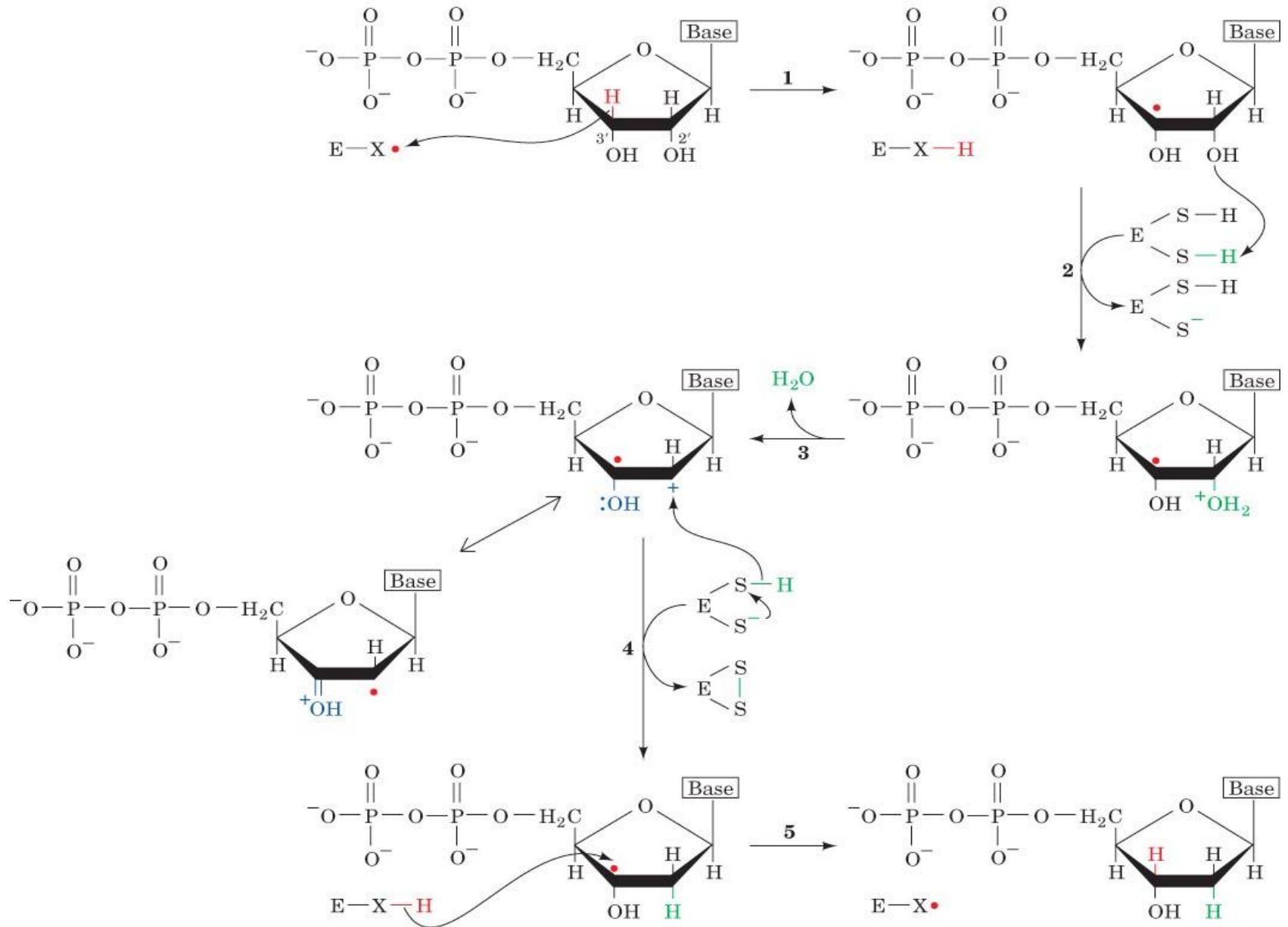
Ribonükleotid redüktaz enzimleri tabiatta 3 sınıftır:

Sınıf I: tirozin radikal, NDP kullanırlar

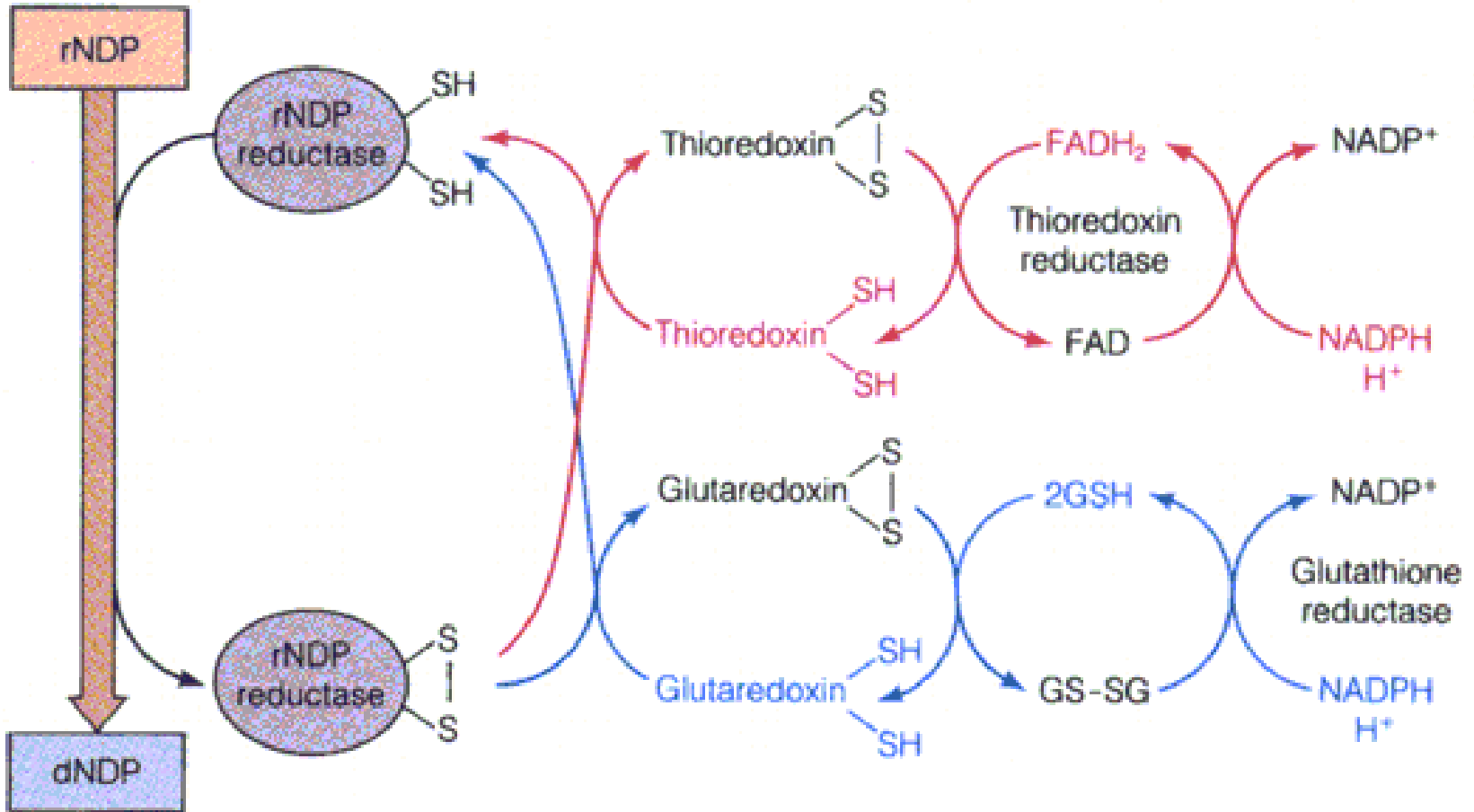
Sınıf II: adenzilkobalamin. NTPleri kullanırlar (cyanobakteri, bazı bakteriler, euglena).

Sınıf III: SAM ve Fe-S radikal üretir, NTPleri kullanır. (anaeroblar ve fac.anaeroblar).

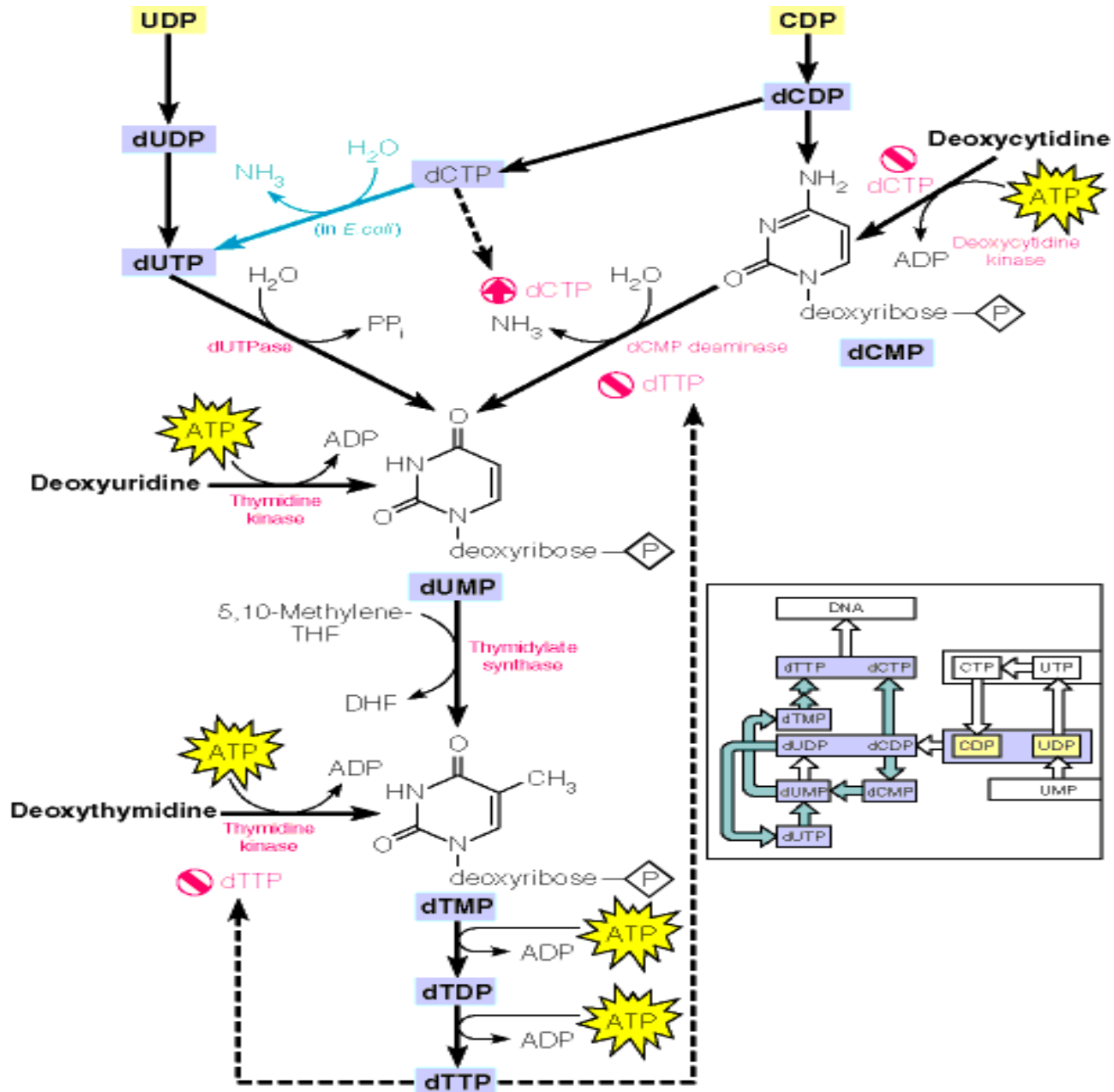
Ribonükleotid redüktaz için ileri sürülen reaksiyon mekanizması



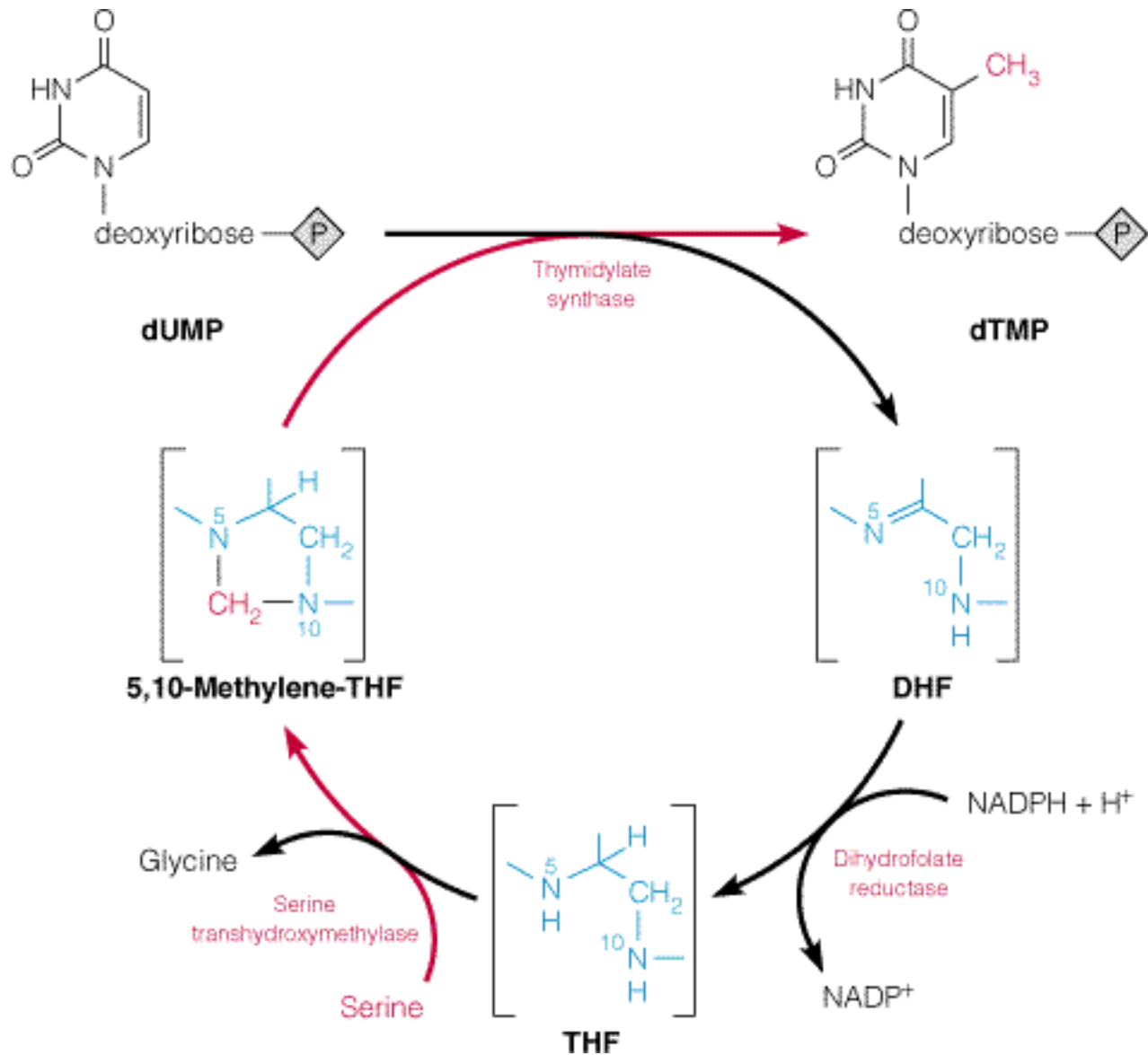
rNDP redüktaz için redükleyici güç kaynakları



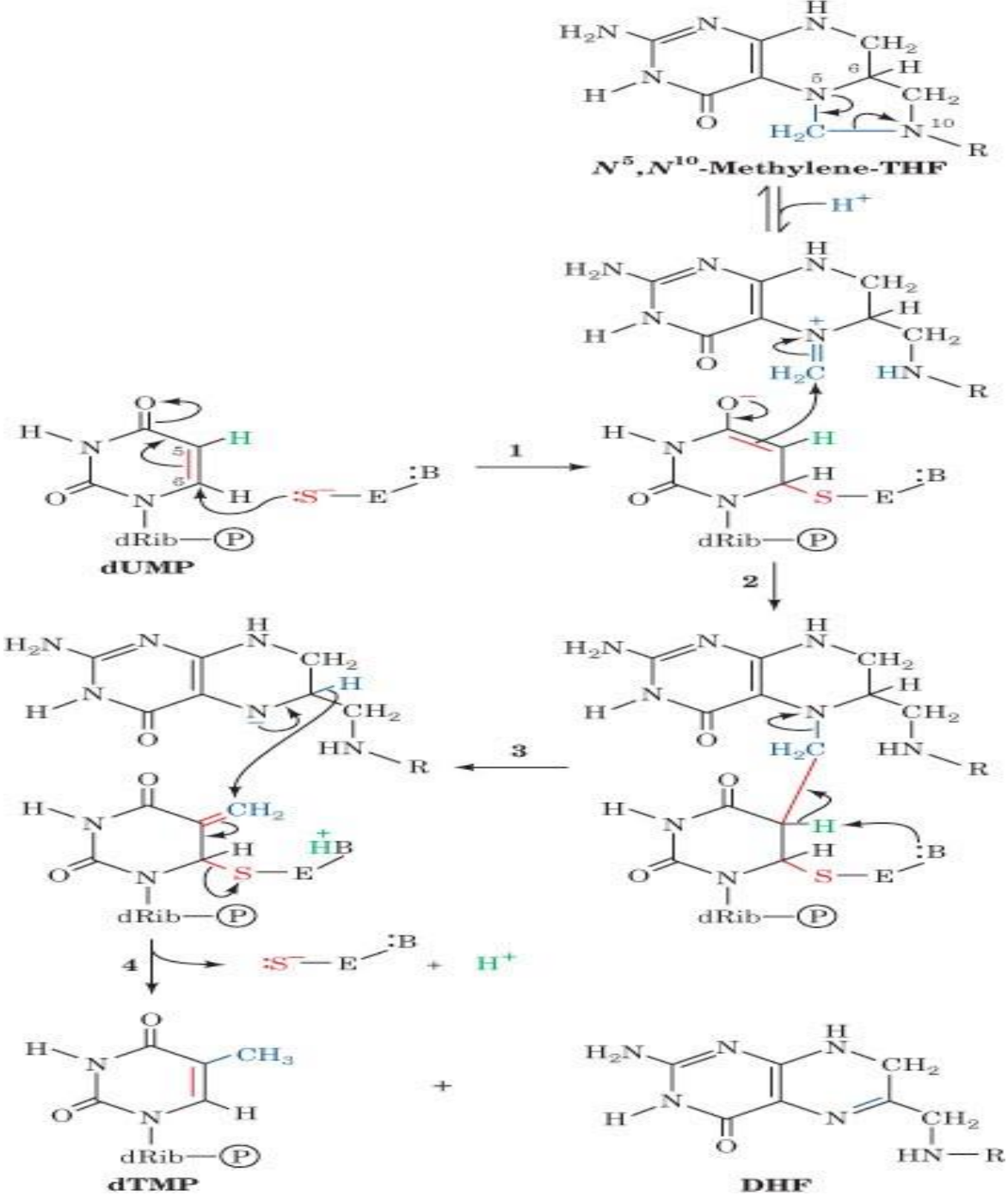
Kurtarma ve de novo geçitler timin nükleotidlere gider



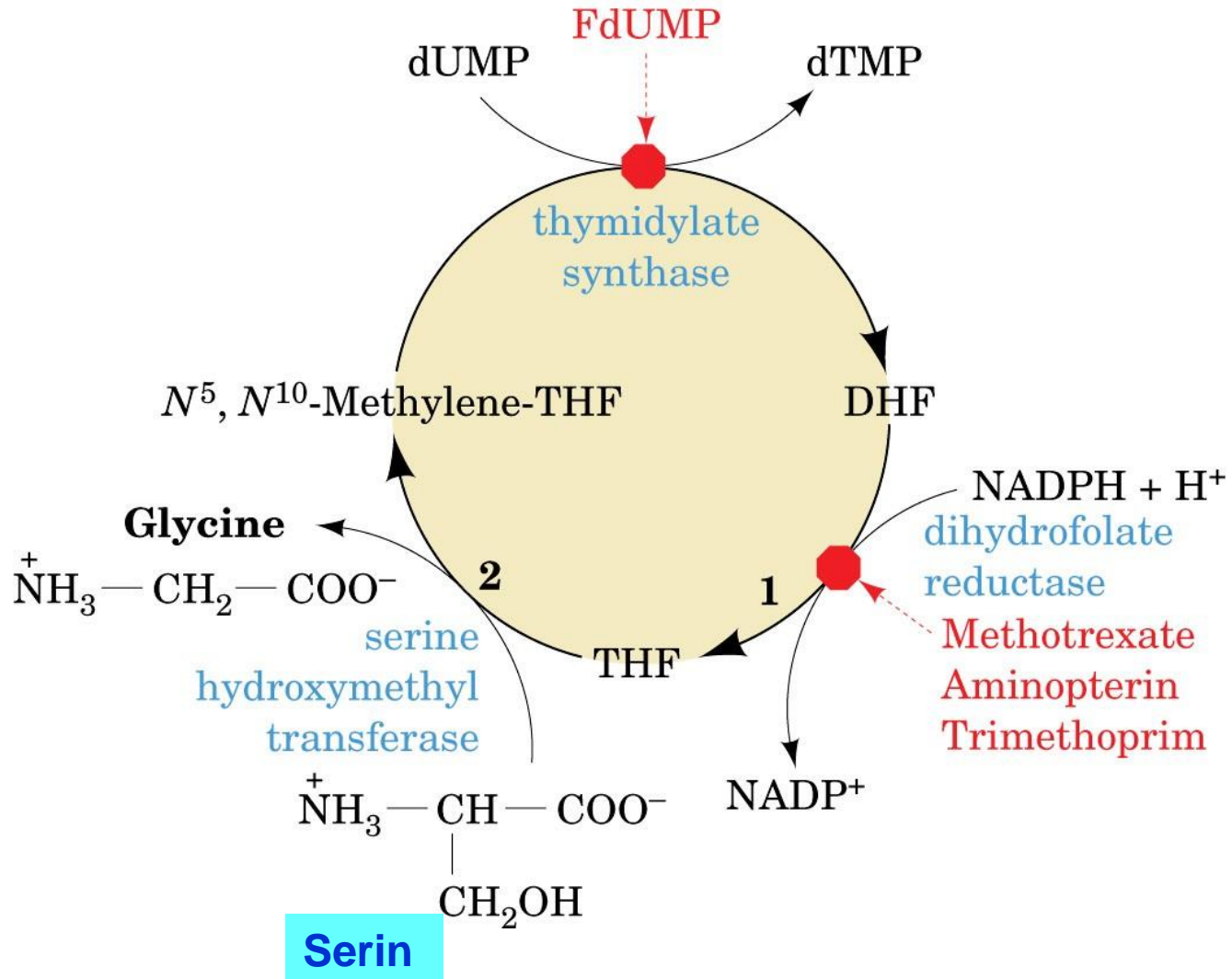
Timidilat sentaz ve tetrahidrofolat metabolizmasının enzimleri arasındaki ilişki



Timidilat sentaz'ın katalitik mekanizması



N5, N10-metilentetrahidrofolat'ın rejenerasyonu



Sabrınız için.....

