

### **13. Hafta Nükleotitlerin Biyosentezi ve Yıkımı**

Nükleotitlerin bütün hücrelerde çok çeşitli önemli işlevleri vardır. DNA ve RNA'nın öncülleridirler. Öncelikli olarak ATP, bir dereceye kadar ise GTP şeklinde olmak üzere kimyasal enerjinin temel taşıyıcılarıdır. NAD, FAD, S-adenozilmetiyonin ve koenzim A gibi kofaktörlerin yanı sıra UDP-glukoz ve CDP-diaçilgliserol gibi aktifleştirilmiş biyosentetik ara ürünlerin bileşenleridir. cAMP ve cGMP gibi bazıları hücrel ikincil habercilerdir.

Nükleotitler de novo (yeni) yollar ve kurtarma yolları olmak üzere iki tür yolla sentezlenir. Nükleotitlerin de novo sentezi metabolik öncüllerle (riboz 5-fosfat, CO<sub>2</sub> ve NH<sub>3</sub>) başlar. Kurtarma yolları ise nükleik asit yıkımından açığa çıkan serbest bazları ve nükleositleri geri kazanır.

#### **Pirimidin halkası orotat olarak sentezlenir.**

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

#### **De Novo Pürin Nükleotit Sentezi PRPP ile Başlar**

Çeşitli önemli öncüller pirimidin ve pürinlerin sentezleri için de novo sentez yollarında ortaklaşa olarak kullanılmaktadırlar. Fosforibozil pirofosfat (PRPP) her ikisinde de önemlidir.

Pürin halka sistemi 5-fosforibozilaminden başlayarak basamak-basamak oluşur. Glutamin, glisin ve aspartat amino asitleri pürinlerin tüm azot atomlarını sağlarlar. İki halka kapanma basamağı pürin çekirdeğini oluşturur.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

#### **Pirimidin Nükleotitleri, Aspartat, PRPP ve Karbamoil Fosfattan Yapılır**

Pirimidinler karbamoil fosfat ve aspartattan sentezlenirler ve ardından riboz 5-fosfat bağlanmasıyla pirimidin nükleotitleri sentezlenir.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

#### **Nükleosit Monofosfatlar Nükleosit Trifosfatlara Dönüştürülür**

Nükleosit monofosfatlar enzimatik fosforillenme tepkimeleriyle kendilerinin trifosfatlarına çevrilirler. Ribonükleotitler değişik mekanizması ve düzenleyici özellikleri olan ribonükleotit redüktaz tarafından deoksiribonükleotitlere çevrilir. Timin nükleotitleri dCDP ve dUMP'den elde edilir.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

#### **Pürin ve Pirimidinlerin Yıkımından Sırasıyla, Ürik Asit ve Üre Elde Edilir**

Ürik asit ve üre, pürin ve pirimidin yıkımının son ürünleridir.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

#### **Pürin ve Pirimidin Bazları Kurtarma Yollarıyla Geri Kazanılır**

Serbest pürinler kurtarıp nükleotit olarak yeniden inşa edilebilirler.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

## **DNA Metabolizması**

Genetik bilgi hazinesi olarak DNA, biyolojik makromoleküller arasında tek ve merkezi bir yer tutar. DNA'nın nükleotit dizileri, enzimler aracılığı ile hücrel RNA ve proteinlerin birincil yapısını kodlar ve böylece hücrenin diğer tüm bileşenlerinin sentezini de dolaylı olarak etkiler. Bilginin DNA'dan RNA ve proteine geçişi tüm canlıların boyut şekil ve işlevlerinin nasıl olacağına rehberlik eder.

## **DNA Replikasyonu**

DNA Replikasyonu Yarı Korunumludur.

Her DNA zinciri, bir eski bir de yeni zincir içeren iki yeni DNA molekülünün sentezlenmesi için kalıp görevi yapar. Bu yarı korunumlu replikasyondur.

## **Okazaki parçacıkları**

DNA replikasyon yönü (yeni sentezlenen zincirin yönü) 5' 3' ucuna doğrudur.

DNA molekülü birbirine zıt yönde paralel iki zincir içerdiğinden (biri 5' 3' diğeri 3' 5') sentezin aynı anda ve devamlı olarak ilerlemesi mümkün değildir.

Bu nedenle replikasyon çatallında iki farklı sentez tipi ortaya çıkar.

1- Devamlı iplik (DNA) sentezi (3' 5' kalıbına uygun sentez)

2- Kesikli iplik (DNA) sentezi (5' 3' kalıbına göre yapılan sentez)

Kesikli DNA zincirlerinin oluşumuna Okazaki Parçaları adı verilmiştir.

## **DNA, DNA Polimerazlar Tarafından Sentezlenir**

### **Replikasyonun Doğruluğu Yüksektir**

### **DNA Replikasyonu Çok Sayıda Enzime ve Protein Faktörlerine Gereksinim Duyar**

DNA helikaz, DNA sarmalını çözen enzim,

Primaz, DNA sentezinin başlayabilmesi için gerekli olan RNA primerlerini (RNA öncül molekül) sentezleyen enzim

DNA Polimerazlar, kalıp zincire komplementer yeni DNA zincirini sentezleyen enzim

Tek zincire bağlanan (SSB) proteinler, replikasyon çatallının sürekliliğini sağlayan, tek DNA ipliğine bağlanarak katlanmayı önleyen proteinler.

### **DNA Onarımı**

Tüm Hücrelerin Çoklu DNA Onarım Sistemleri Vardır

Bazı kesme onarım sistemleri çevresel etmenler (alkilleyici ajanlar ve radyasyon gibi) tarafından oluşan veya nükleotitlerde kendiliğinden oluşan tepkimelerle ortaya çıkan hasarları tanır ve onarırlar.

### **Nükleotit-Kesme Onarımı**

Nükleotit kesme onarım sistemleri pirimidin dimerlerini ve büyük lezyon çeşitlerini tanır ve uzaklaştırırlar. Bunlar, lezyonları da içeren bir DNA zincir bölmesini DNA polimeraz ve ligaz aktiflikleriyle doldurulan bir boşluk bırakarak keserler.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

### **Doğrudan Onarım**

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

## **RNA Metabolizması**

Bir gendeki bilgilerin ifadesi genellikle, bir RNA molekülünün bir DNA kalıbından transkripsiyonla üretilmesini içermektedir.

RNA, hem bilginin depolanması ve aktarımı hem de katalitik işlevi olduğu bilinen tek makromoleküldür.

### **Başlıca üç ana türde RNA üretilir.**

Mesajcı RNA'lar (mRNA'lar), bir gen veya gen grubu tarafından belirlenen bir veya daha fazla polipeptidin amino asit dizisini kodlar.

Taşıyıcı RNA'lar (tRNA'lar), mRNA tarafından kodlanan bilgiyi okurlar ve bu bilgiye göre, protein sentezi sırasında uzayan polipeptit zincirine uygun amino asidi taşırlar. Ribozomal RNA'lar (rRNA'lar), protein sentezini gerçekleştiren ve çok karmaşık hücrel yapılar olan ribozomların yapısında bulunurlar.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

Transkripsiyon, çift zincirli DNA'nın kalıp zincirine tamamlayıcı olan RNA'yı, ribonükleosit 5'-trifosfatları kullanarak sentezleyen DNA-bağımlı RNA polimerazlar tarafından katalizlenir. Transkripsiyon birkaç aşamada gerçekleşir. Bunlar; RNA polimerazın promotör olarak adlandırılan yere bağlanması, transkript (RNA) sentezinin başlama, uzama ve sonlandırma aşamalarıdır.

Bakteri RNA polimerazları, promotörü tanımak için özel bir alt birim kullanırlar. Transkripsiyondaki ilk tersinmez adım olan RNA polimerazın promotora bağlanması ve transkripsiyonun başlaması birbiri ile bağlantılı bir şekilde denetlenir. Transkripsiyon, sonlandırıcı olarak adlandırılan dizilerde durur.

Ökaryotik hücrelerde üç tip RNA polimeraz vardır. RNA polimeraz II'nin ilgili promotörlere bağlanması transkripsiyon faktörleri olarak adlandırılan bir dizi protein gerektirir. Uzama faktörleri, transkripsiyonun uzamasına katılırlar.

Pol II'nin en büyük alt biriminde başlangıç ve uzama aşamalarında fosforillenen uzun karboksil uç bölgesi (CTD) bulunur.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir

## **RNA'nın İşlenmesi**

### **Hem İntronlar Hem de Eksonlar DNA'dan RNA'ya Kopyalanırlar**

Birçok öncül mRNA transkripti kesilip çıkarılan intronlar (kodlama yapılmayan bölgeler) içerir.

Ribozomal RNA'lar ve taşıyıcı RNA'lar daha büyük öncül RNA'lardan nükleazlar tarafından kesilerek oluşturulurlar.

Gerekli şekiller tahtada gösterilmektedir