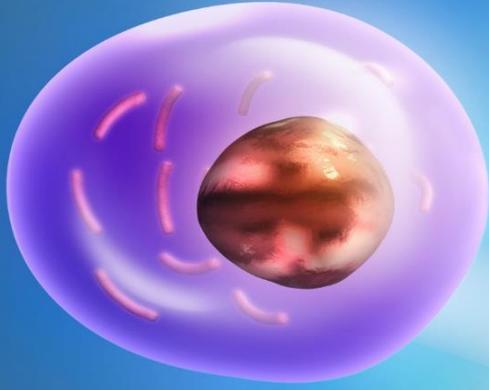


NÜKLEİK ASİD METABOLİZMASI



Doç. Dr. Özlem KURT ŞİRİN

Nükleik asitlerin sindirimi

- Nükleik asitler, vücuda bazı besinlerde bulunan nükleoproteinlerle alınır.
- Pankreastan salgılanan **nükleaz**larla oligonükleotidlere hidroliz olur.
- Oligonükleotidler, **fosfodiesteraz**larla hidroliz olarak mononükleotidler meydana gelir.
- Mononükleotidler, **nükleotidaz** katalizi ile nükleozidlere dönüşür.
- İnce bağırsaktan serbestleşen nükleozidler emilir veya **fosforilaz**larla yıkılarak azotlu bazlar açığa çıkar. Bu bazlar, dokularda tekrardan nükleik asit sentezinde kullanılmaz.
- Besinle alınan nükleik asitlerden yararlanamayan organizma, protein azotunu kullanarak nükleotidleri yeni baştan sentezler.

Nükleik asitlerin sindirimi

Nükleik asid

nükleazlar (pankreas özsuğu)
(*ribonükleaz, dezoksiribonükleaz*)

Oligonükleotidler

fosfodiesteraz (bağırsak mukozası)

Mononükleotidler

nükleotidazlar
(*fosforik monoester hidrolazlar*)
(bağırsak mukozası ve boşluğu)

Emilim

Nükleozidler + P_i

nükleozidaz veya nükleozid fosforilaz
 P_i (bağırsak mukozası hücreleri)

pürin ve pirimidin bazları + Pentoz fosfat

Kurtulma (salvage) reaksiyonu

Vena porta yolu ile

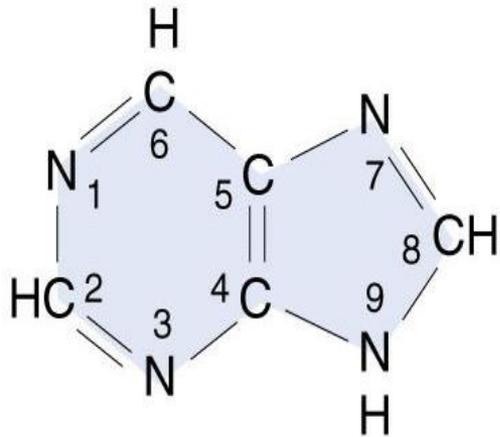
5'-Mononükleotidler

Karaciğer

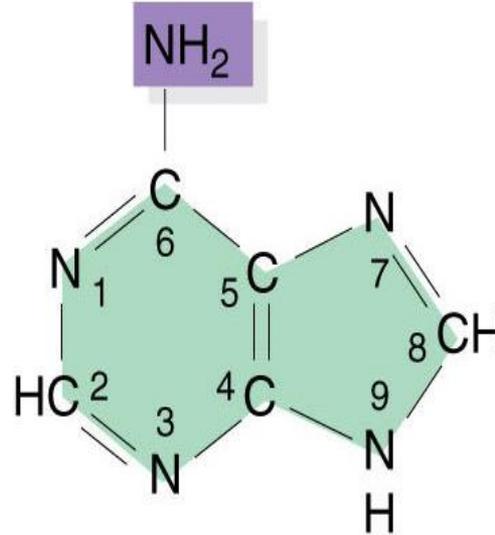
→ Büyük dolaşım

Pürin Nükleotidlerinin Biosentezi

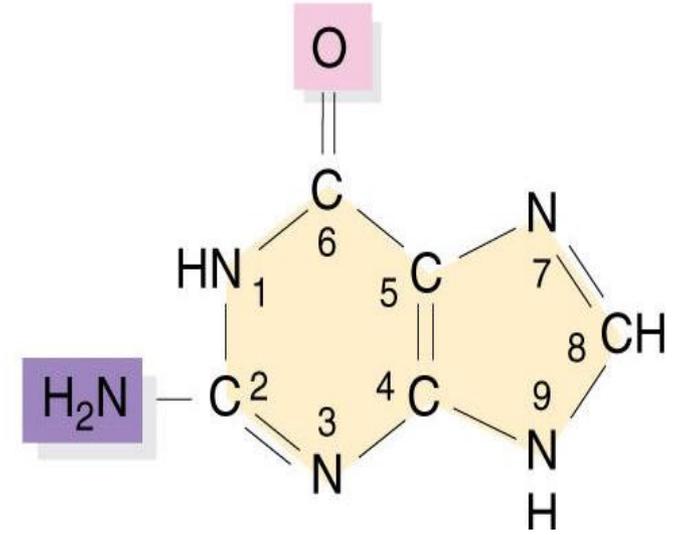
- **de Novo sentezi** – Memeliler ve birçok omurgalı, pürin ve pirimidin nükleotidlerini amino asitler (aspartik asid, glisin ve glutamin), CO_2 ve tetrahidrofolat gibi nükleotid olmayan öncül bileşikleri kullanarak yeni baştan (*de novo*) sentez eder.
- **Kurtarma (salvaj) yolunu** kullanarak ise serbest pürin bazları ile nükleotidler sentezlenir.



Pürin

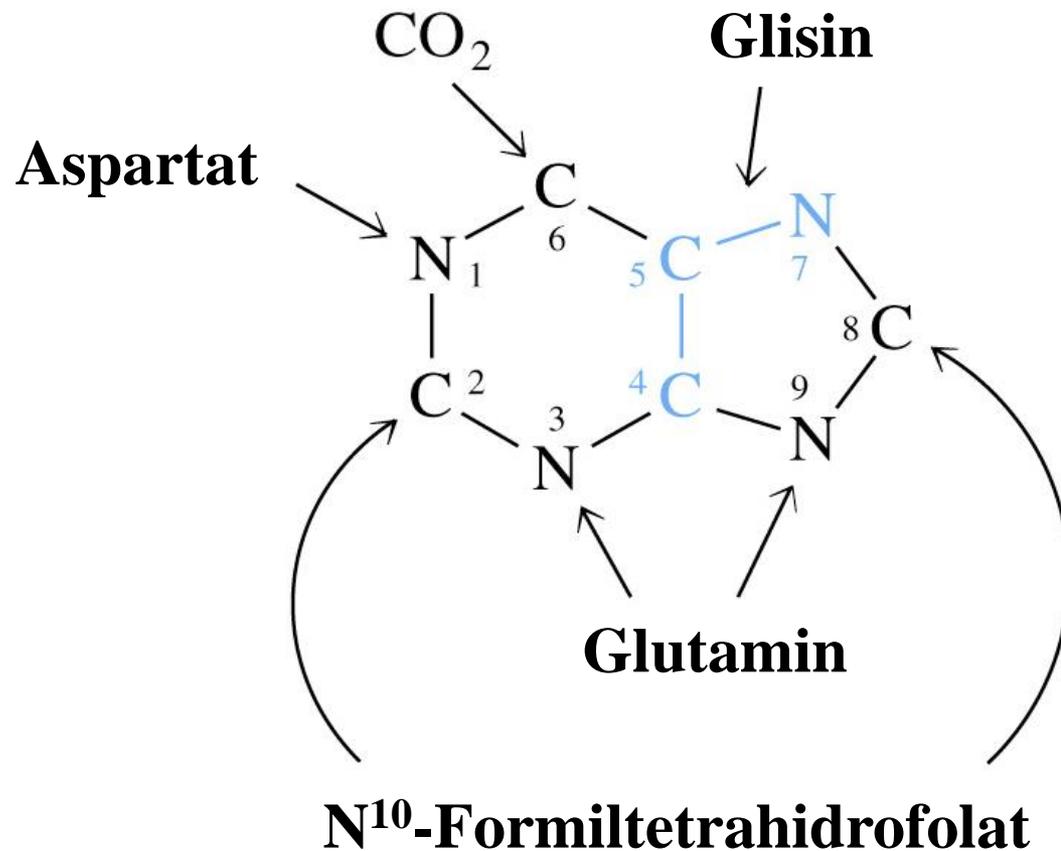


Adenin
(6-Aminopürin)



Guanin
(2-Amino-6-oksopürin)

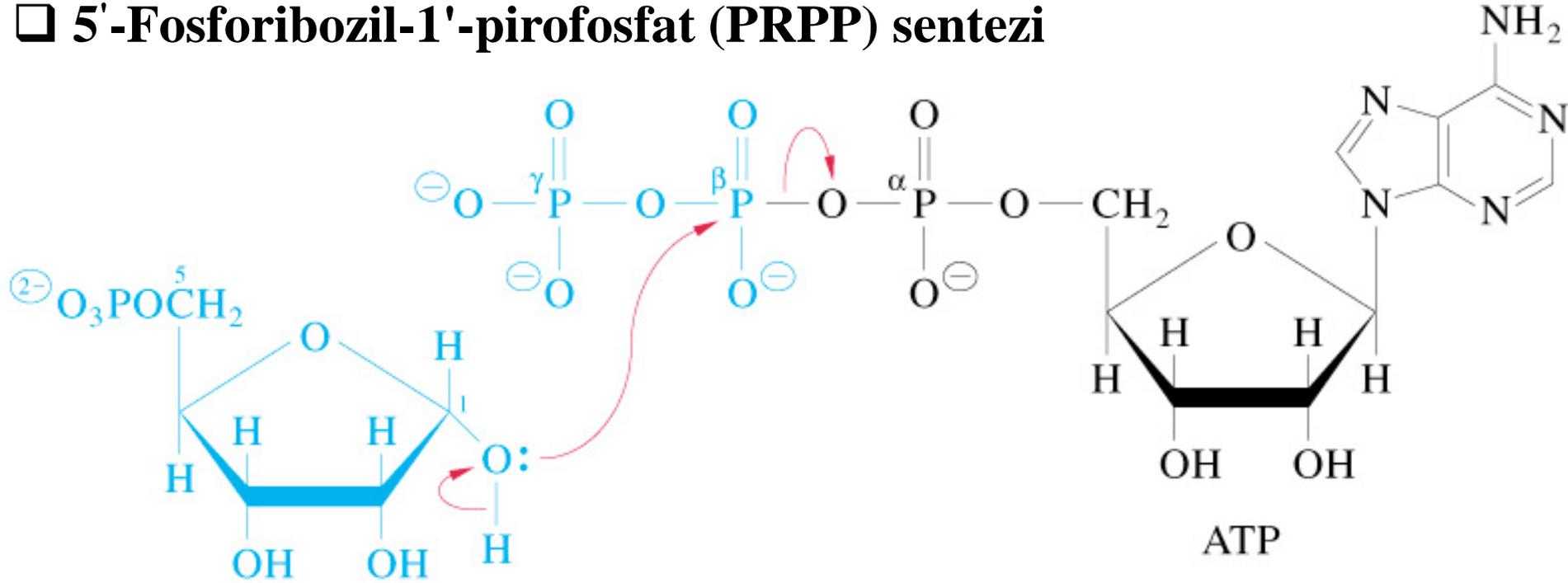
Pürin halkasının de Novo sentezinde azot ve karbon atomlarının kaynağı



De novo (yeniden) sentez yolu

Pürin halkası, daha önceden sentezlenmiş olan riboz-5'-fosfata karbon ve azot atomlarının katıldığı bir dizi reaksiyon sonucu oluşur.

□ 5'-Fosforibozil-1'-pirofosfat (PRPP) sentezi



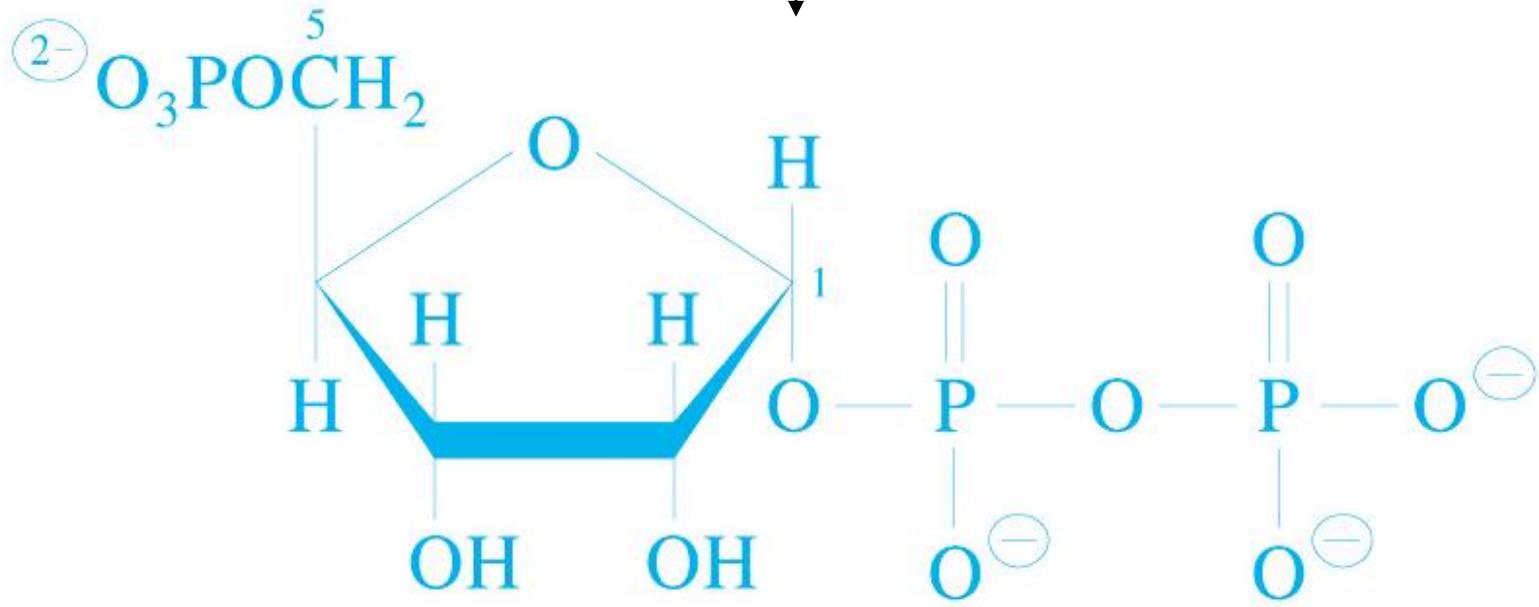
Riboz-5'-fosfat

PRPP sentetaz

(riboz fosfat pirofosfokinaz)

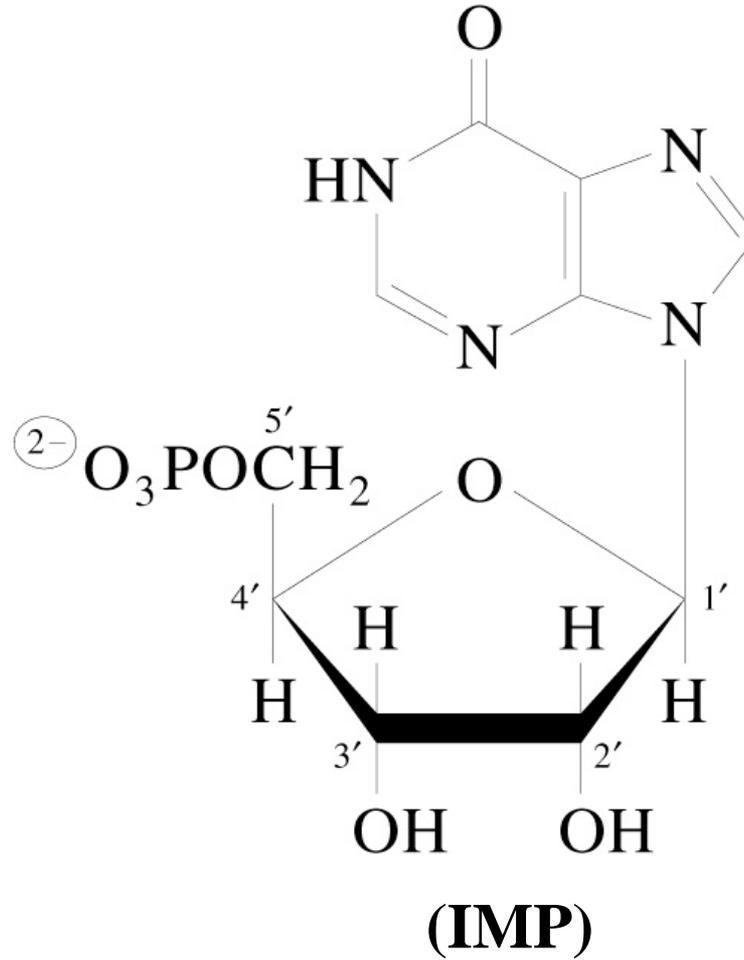
AMP

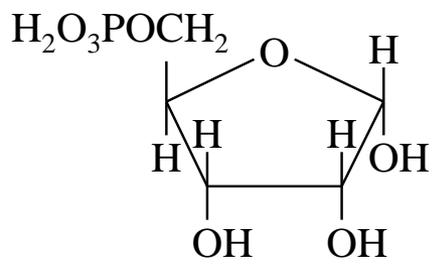
AMP



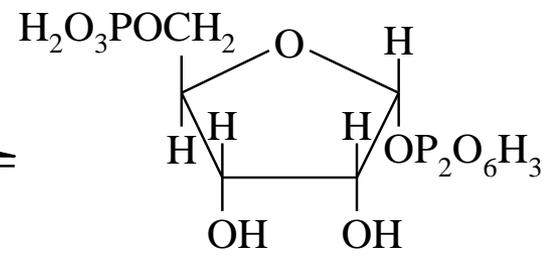
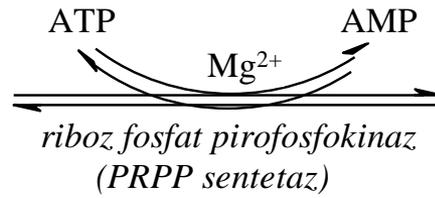
5'-Fosforibozil-1'-pirofosfat (PRPP)

□ Daha sonra pürin nükleotidlerinin biyosentezinin ilk aşamasını oluşturan inozin 5'-monofosfat (IMP veya inozinat) sentezi 10 basamakta adım adım sentezlenir.





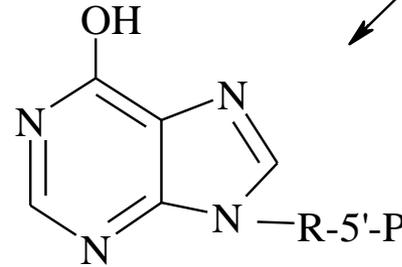
Riboz-5'-fosfat



5'-Fosforibozil-1'-pirofosfat (PRPP)

10 basamak

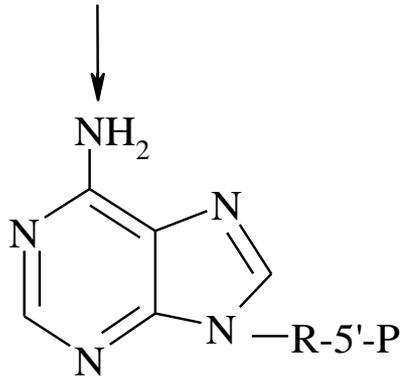
10 steps



İnozinik asid (IMP)

+ Aspartat

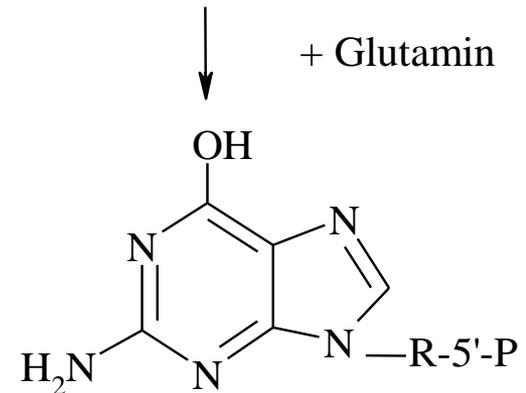
Adenilosuksinik asid



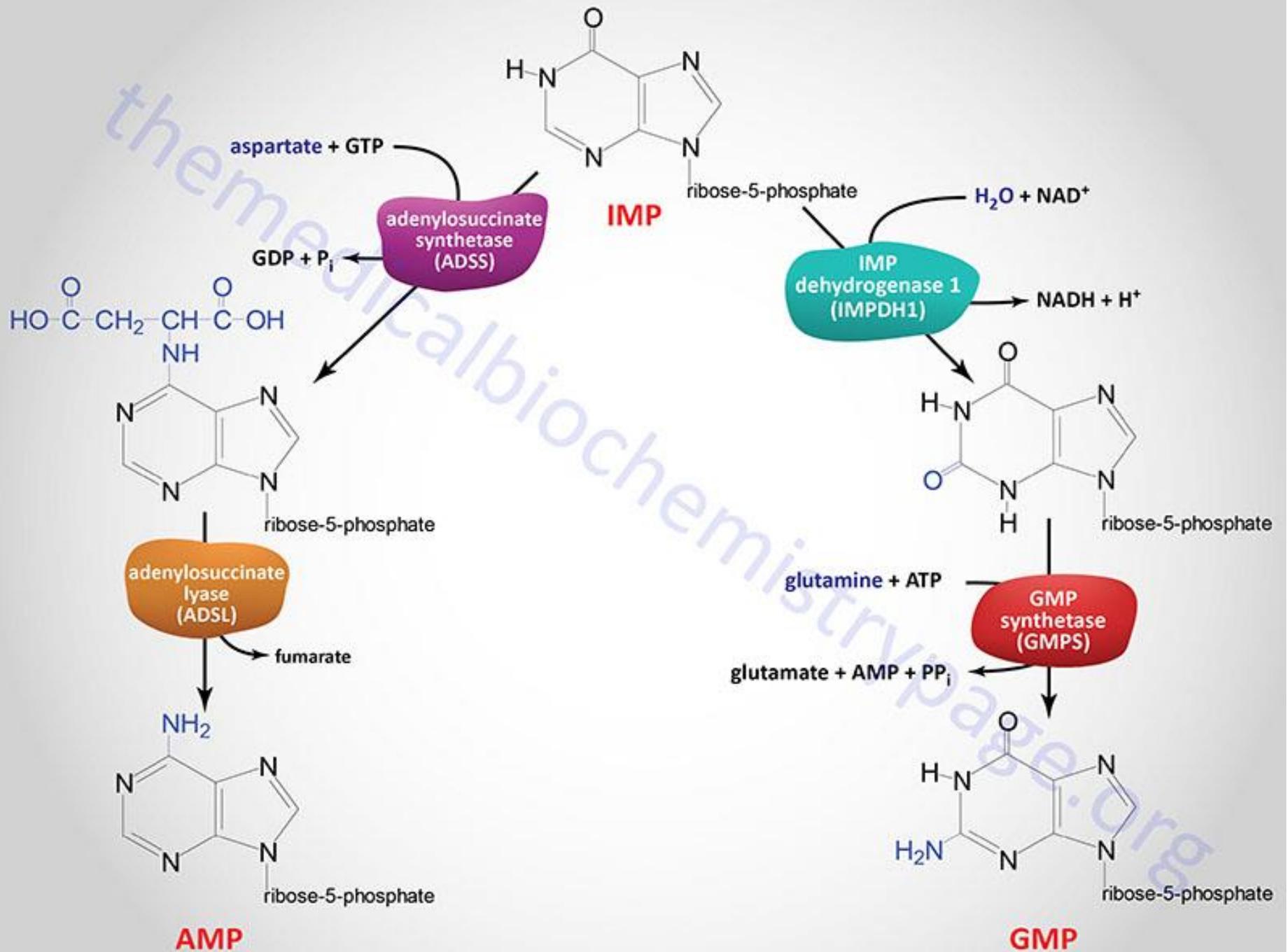
Adenilik asid (AMP)

Ksantilik asid

+ Glutamin

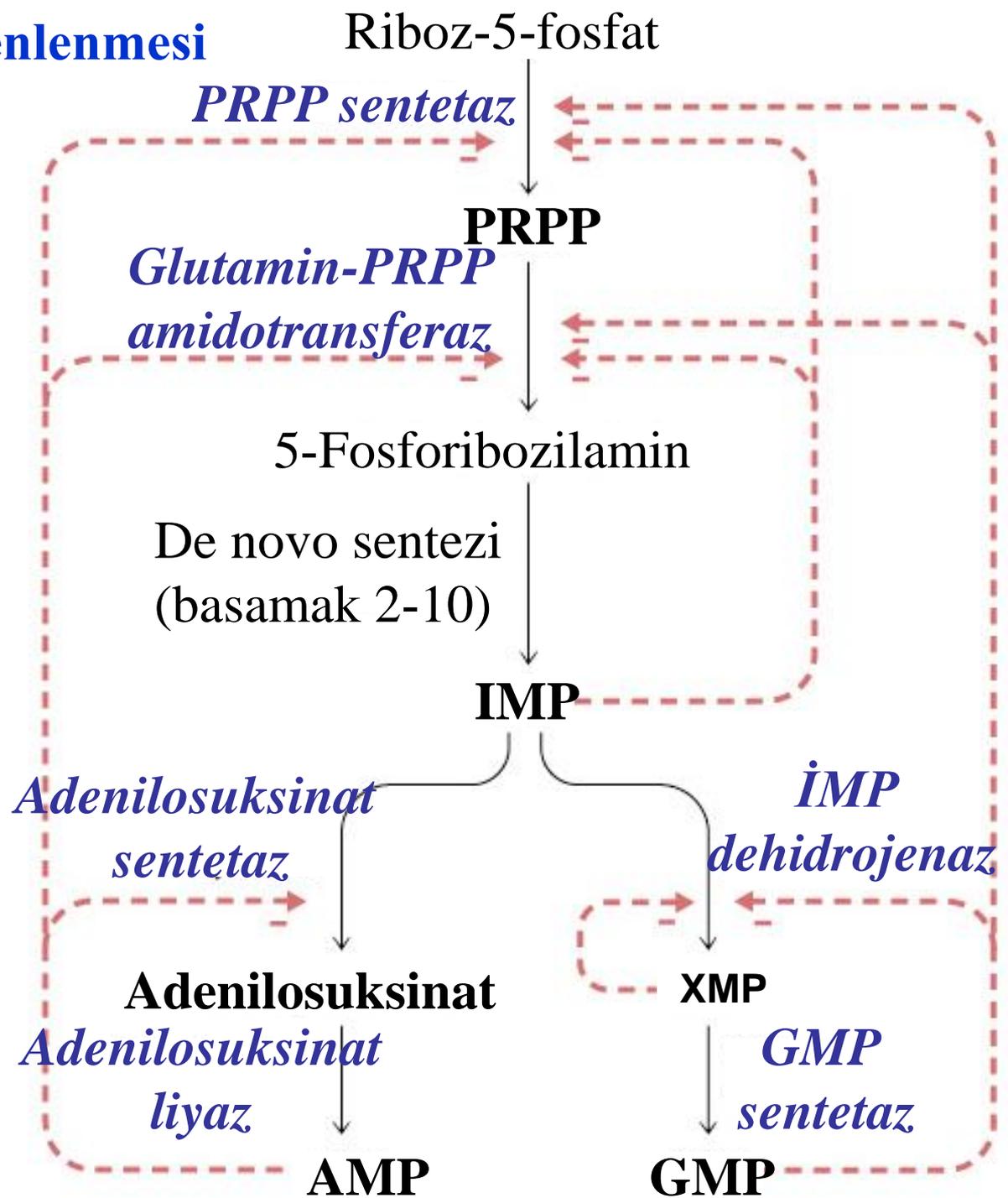


Guanilik asid (GMP)



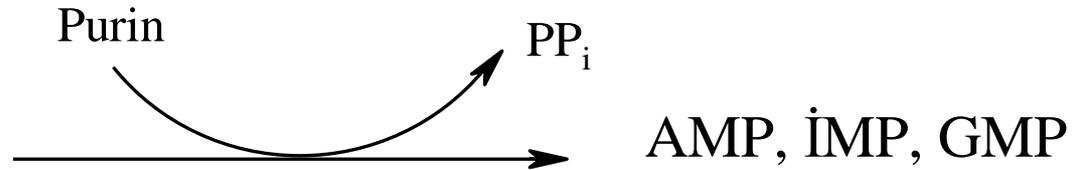
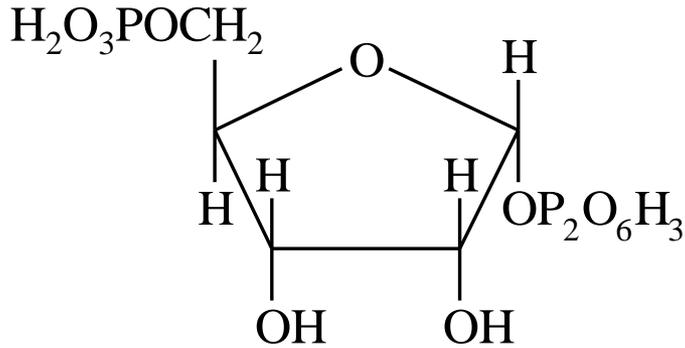
Pürin biosentezinin düzenlenmesi

- IMP, AMP ve GMP, **PRPP sentetaz** ve **Glutamin-PRPP amidotransferaz** enzimlerini feed-back inhibisyona uğratarak IMP sentezini düzenler.
- IMP, AMP ve GMP'ye 2 basamaklı, enerji gerektiren bir yoldan dönüşür. AMP sentezinde enerji kaynağı GTP, GMP sentezinde ise ATP'dir.
- Eğer hem AMP, hem de GMP yeterli miktarda varsa, de novo pürin sentezi amidotransferaz aşamasında bloke olur.

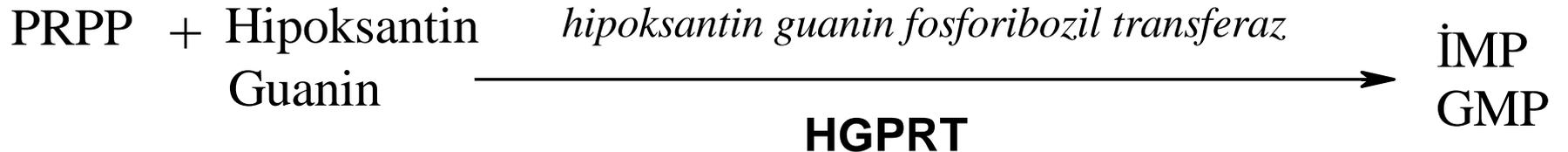
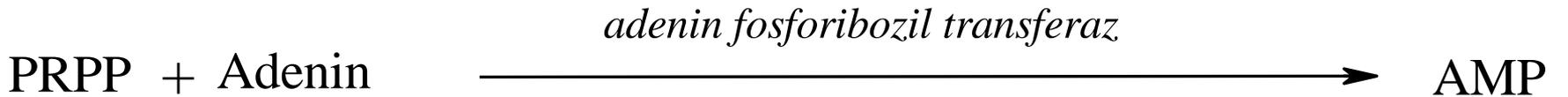


Pürin nükleotidlerinin Salvaj (kurtarma) yolu sentezi

Nükleik asitlerin yıkımı ile serbest hale geçen pürin bazları, yeniden nükleotid sentezinde kullanılabilir (Salvaj yolu)



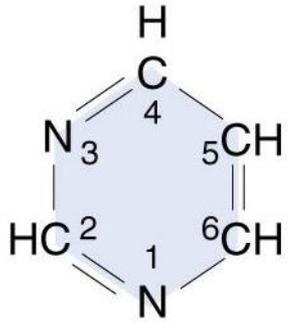
**5'-Fosforibozil-1'-pirofosfat
(PRPP)**



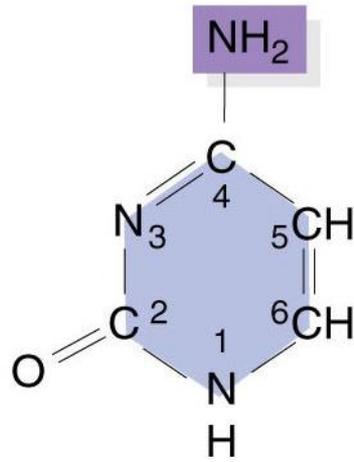
Pirimidin Nükleotidlerinin Sentezi

□ *De Novo* Pirimidin Sentezi

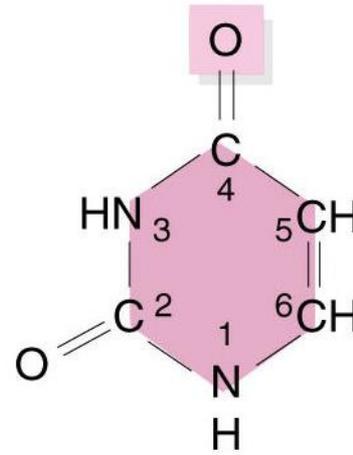
- Pürin ve pirimidin nükleotidlerinin *de novo* biyosentezinde ortak özellik; iki sentezde de PRPP, glutamin ve aspartatın kullanılmasıdır.
- Pürin nükleotidlerinin *de novo* sentezinden farklı olarak, pirimidin nükleotidlerinin sentezinde ilk olarak pirimidin baz halkası sentezlenir, daha sonra riboz fosfat eklenir.
- İkinci fark, pürin nükleotidlerinden oluşan ilk nükleotid biriminin (IMP), nükleik asitlerin yapısında yer almaması, pirimidin nükleotidlerinin sentezinde ilk oluşan UMP'nin (uridin monofosfat) ise, RNA yapısına katılmasıdır.



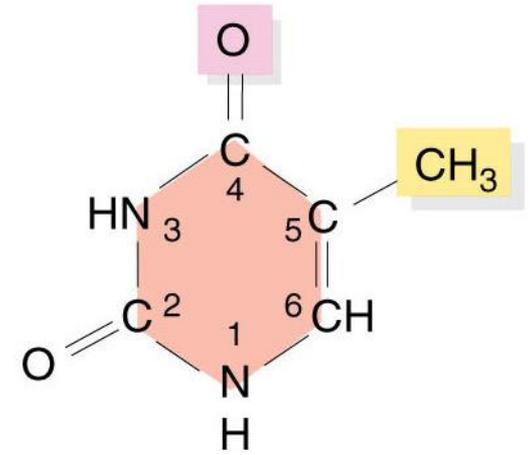
Pyrimidine



Cytosine (C)



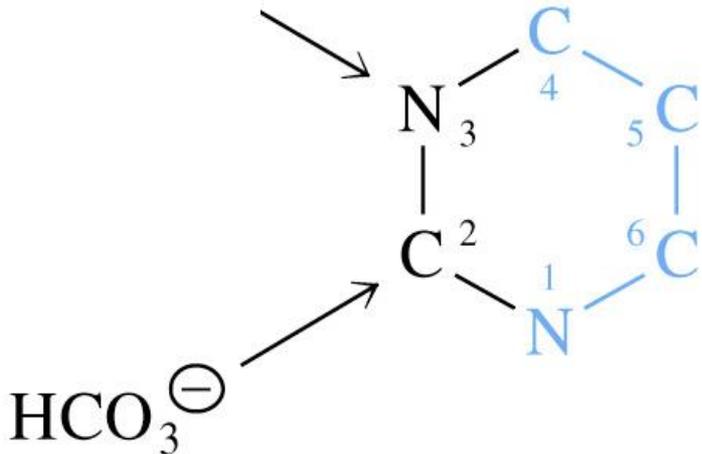
Uracil (U)
(found in RNA)



Thymine (T)
(found in DNA)

- C ve N atomlarının kaynağı

Glutamin



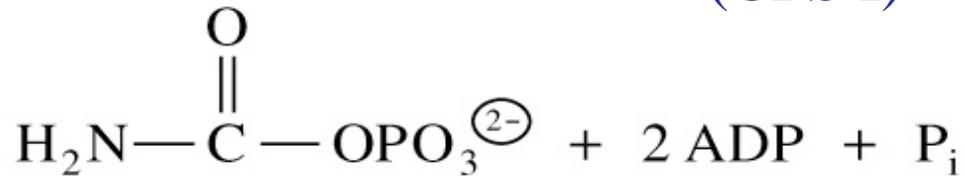
Aspartat



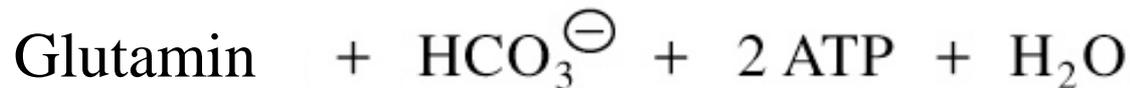
Üre sentezi



Karbamoil fosfat sentetaz I (mitokondri)
(CPS I)



Karbamoil fosfat



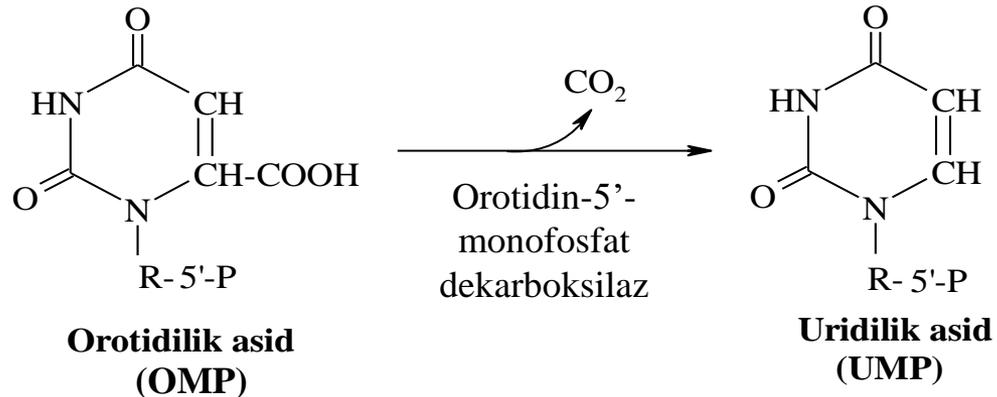
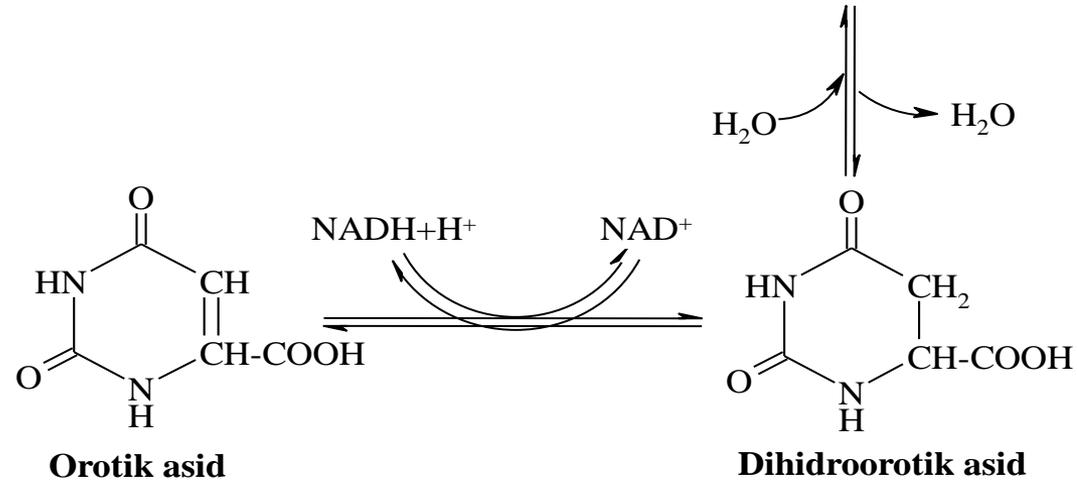
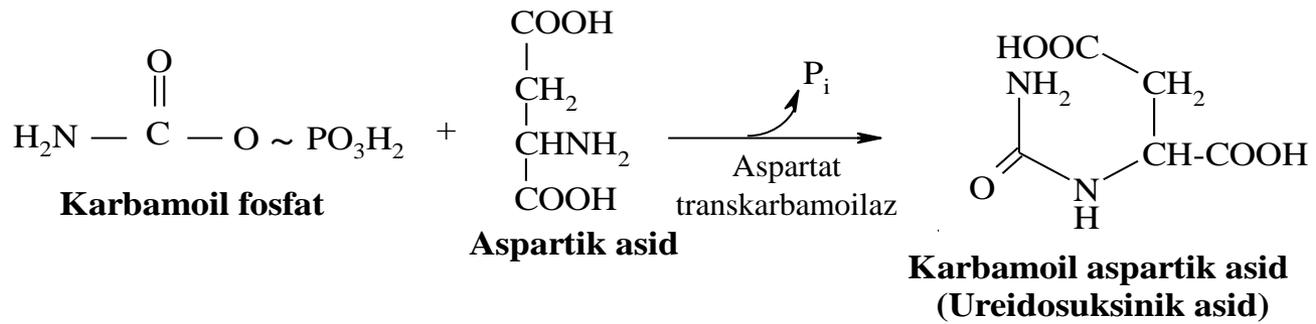
Pirimidin sentezi



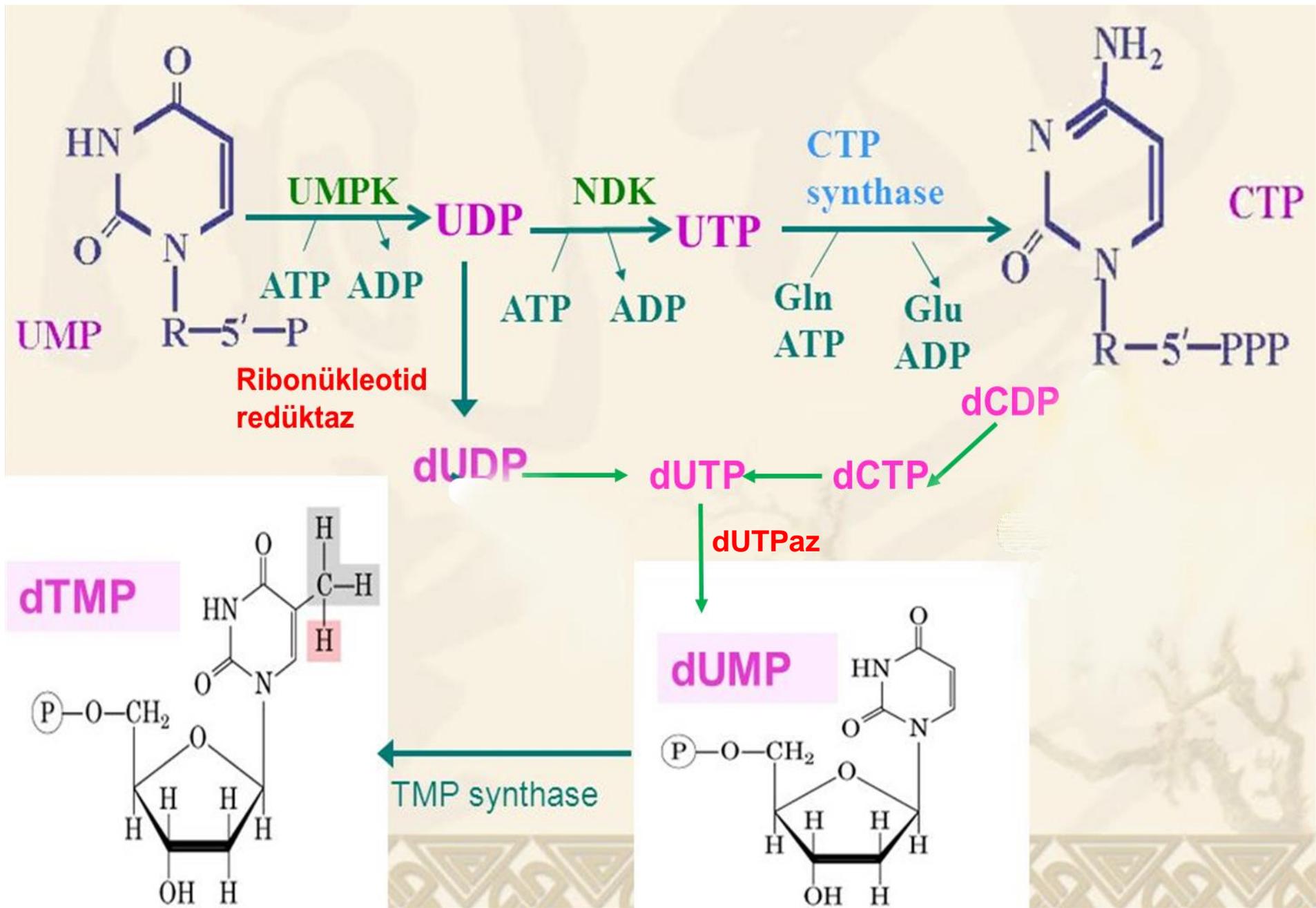
Karbamoil fosfat sentetaz II (sitozol)
(CPS II)

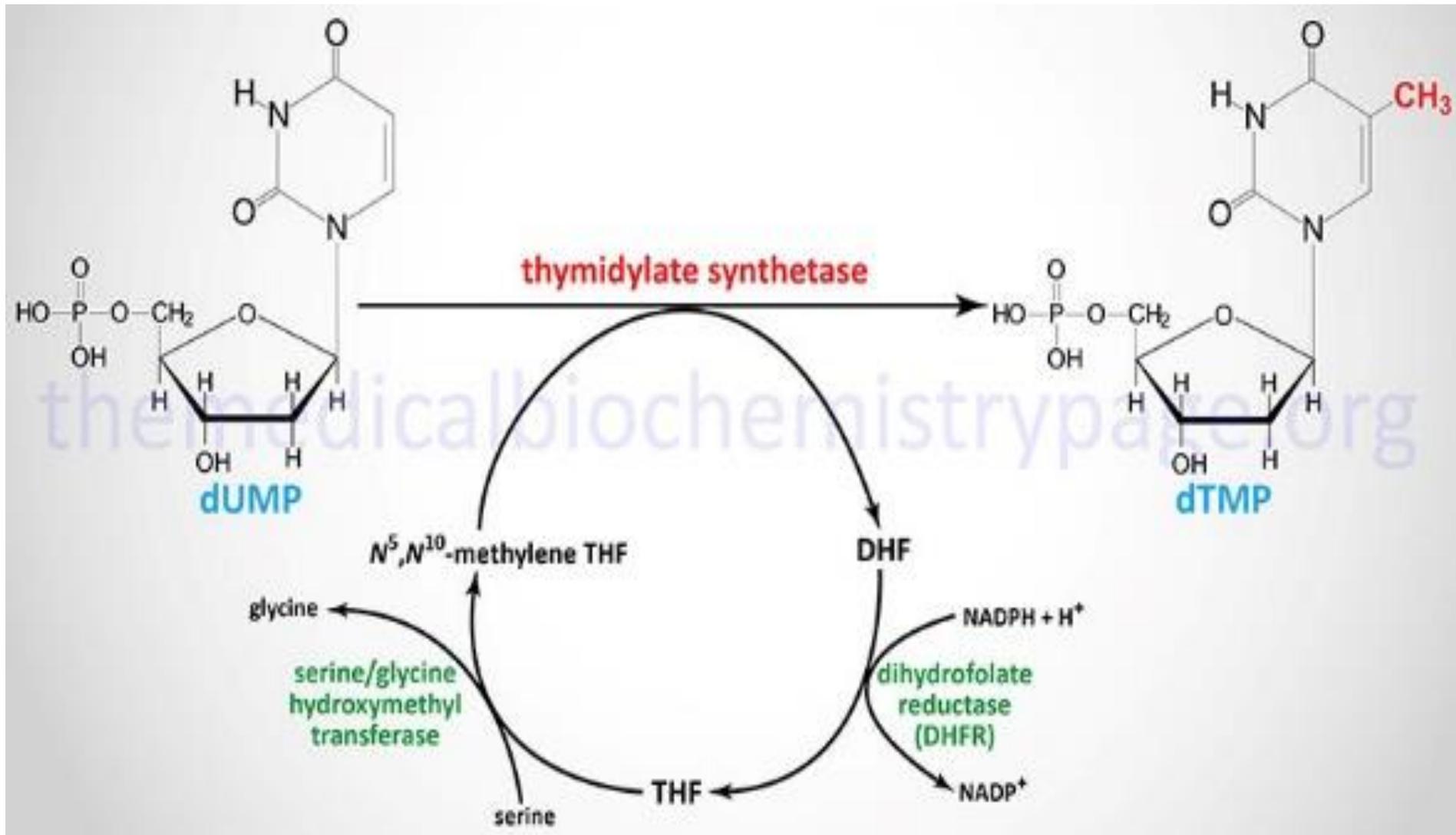


- Karbamoil fosfat sentezinde prokaryotlarda bir, memelilerde ise iki farklı karbamoil fosfat sentetaz (CPSI ve CPSII) görev yapmaktadır.
- Memelilerde üre sentezinde görev yapan ve sadece karaciğer hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan **karbamoil fosfat sentetaz I**'dir (N kaynağı olarak NH_3 kullanır).
- Pirimidin sentezinde görev yapan ve bir çok hücrenin sitoplazmasında bulunan enzim ise **karbamoil fosfat sentetaz II**'dir (N kaynağı olarak glutaminin amid grubunu kullanır).



UMP'den CTP ve TMP sentezi

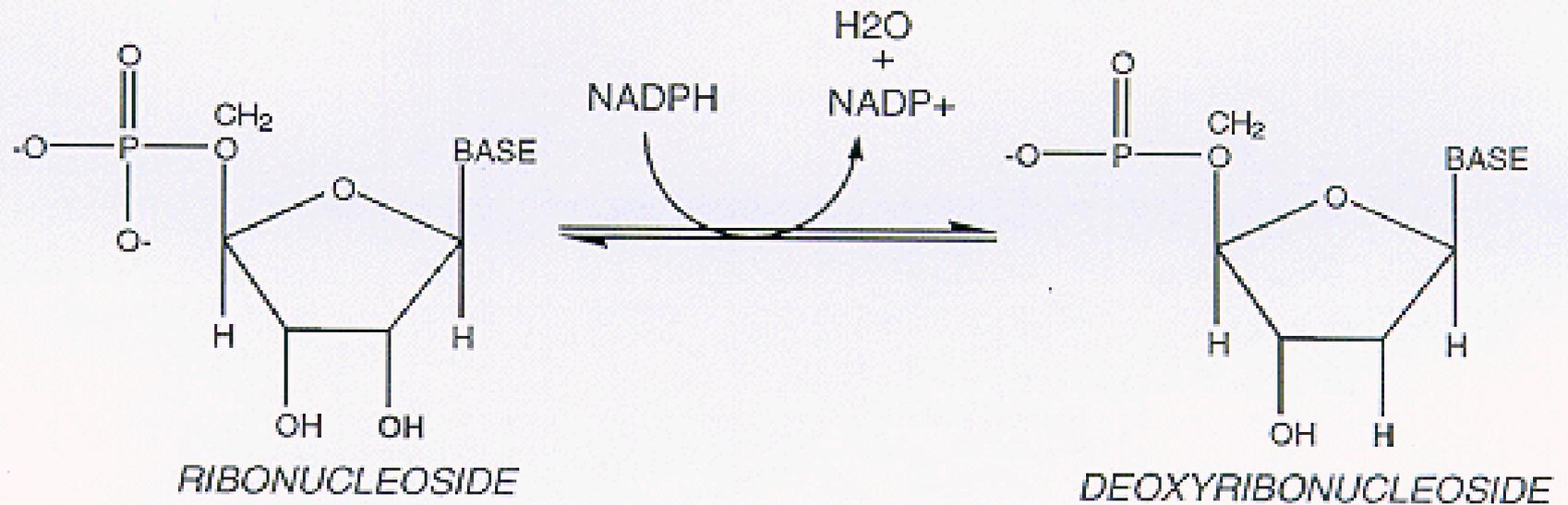




Deoksiribonükleotidlerin sentezi

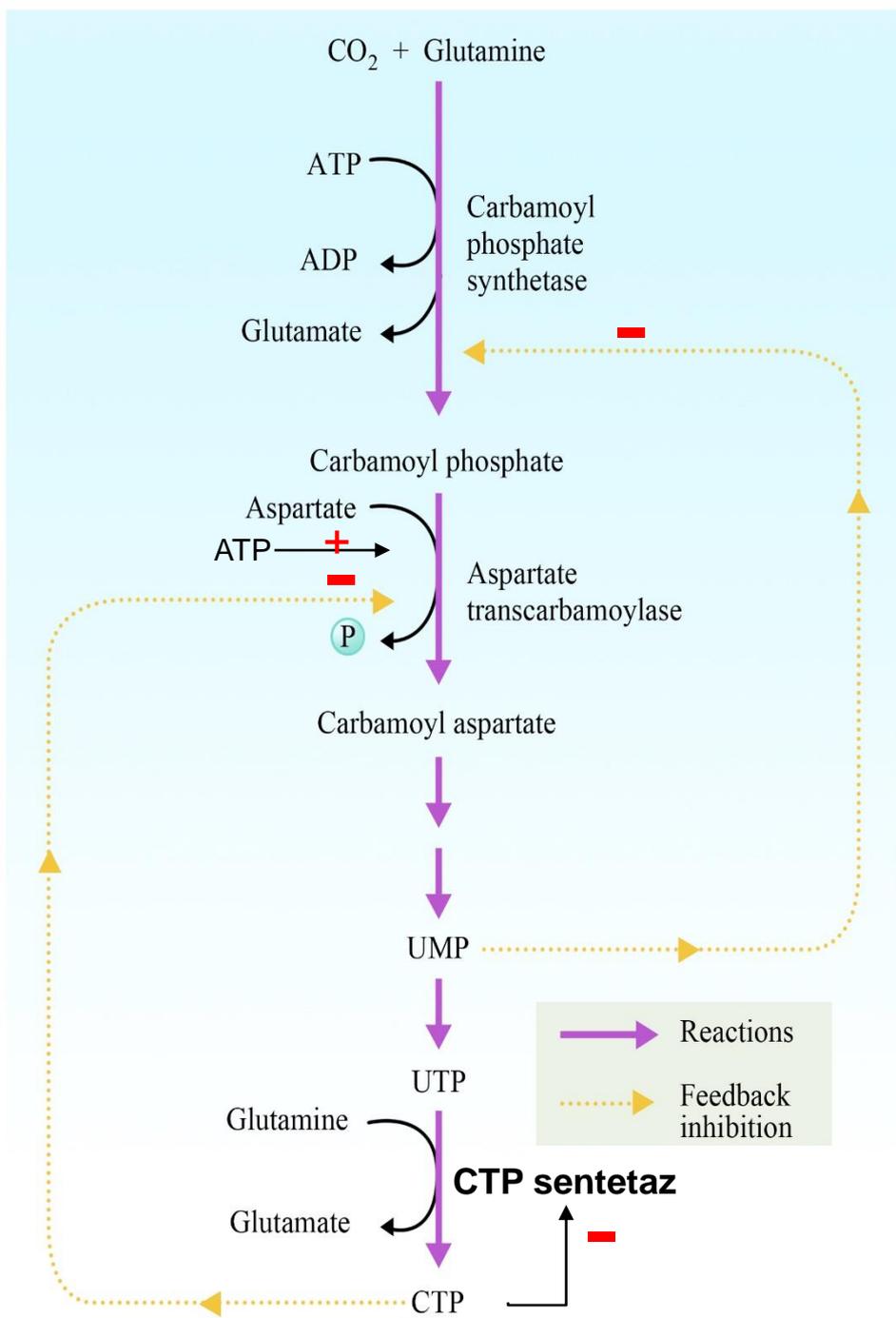
- Ribozun 2. karbunundaki hidroksil grubu, ***ribonükleotid redüktaz*** kataliziyle gerçekleşir. Bu reaksiyonda enzimin yapısındaki -SH grupları yükseltgenirken nükleoziddeki riboz indirgenir.
- Böylece, ADP, GDP, CDP ve UDP'den dADP, dGDP, dCDP ve dUDP sentez edilir. dUDP, daha sonra timidilat sentezinde kullanılır.

RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE



De novo pirimidin nükleotidlerinin sentezinin düzenlenmesi

- Son ürün UMP, karbamoil fosfat sentetaz II enzimini feed-back inhibisyona uğratar.
- CTP, aspartat transkarbamoilaz ve CTP sentetazı inhibe eder. Aspartat transkarbamoilaz ATP tarafından aktiflenir.



Pürin ve Pirimidin Nükleotidlerinin Sentezinin İnhibisyonu

Kanser tedavisinde de novo pürin ve pirimidin sentezini inhibe eden bileşikler kullanılmaktadır:

- Azaserin, asivisin (glutamin analogları)
- Aminopterin ve Metotreksat-Ametopterin (Dihidrofolat redüktaz inh.-Tetrahidrofolik asid sentezi inh.)
- 5-Florourasil (Timidilat sentaz inh.)

Pürinlerin Yıkılışı

Purinler

Ürik asid

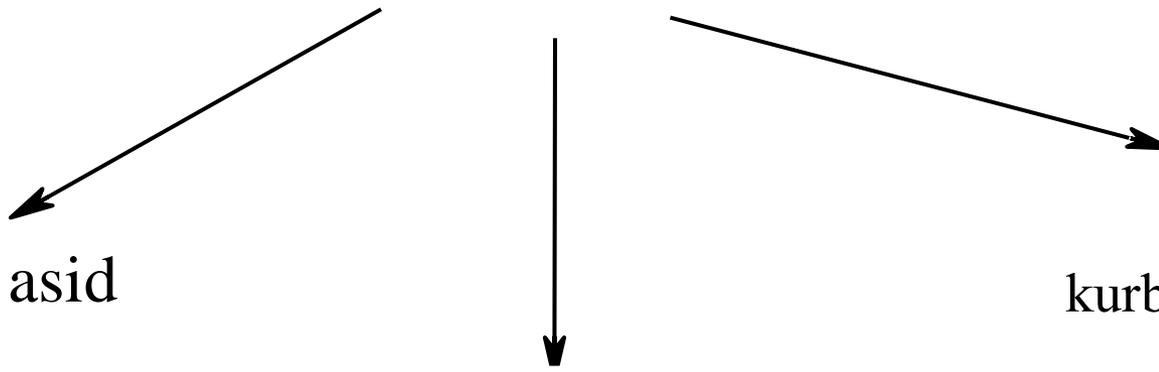
insan, böcek
kuş, sürüngen

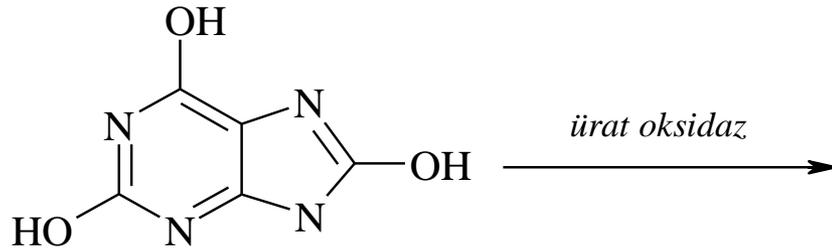
Allantoin

diğer memeli hayvanlar

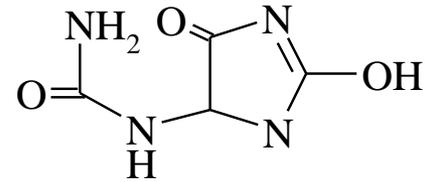
Üre

kurbağa ve balıklar

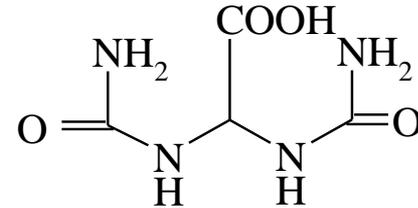
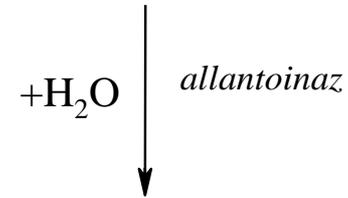




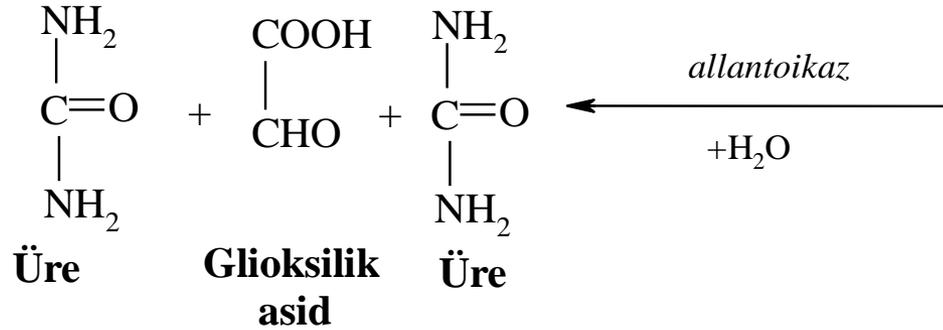
Ürik asid



Allantoin



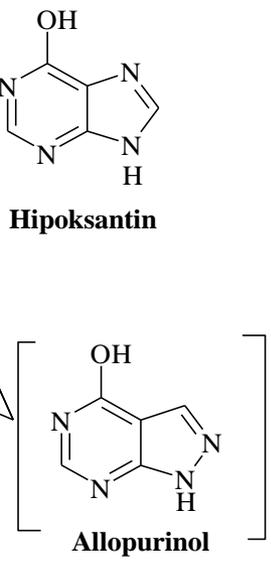
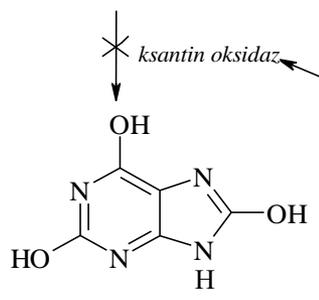
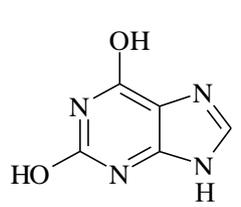
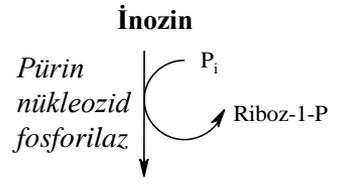
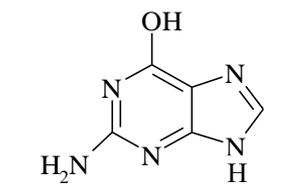
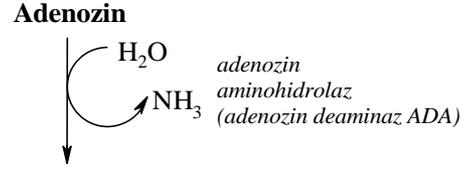
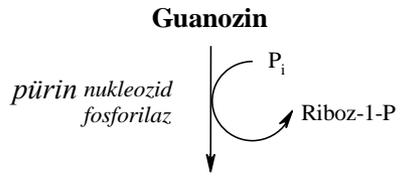
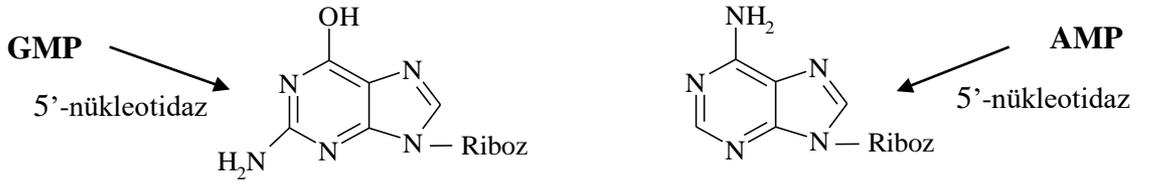
Allantoik asid



Üre

Gliksilik asid

Üre

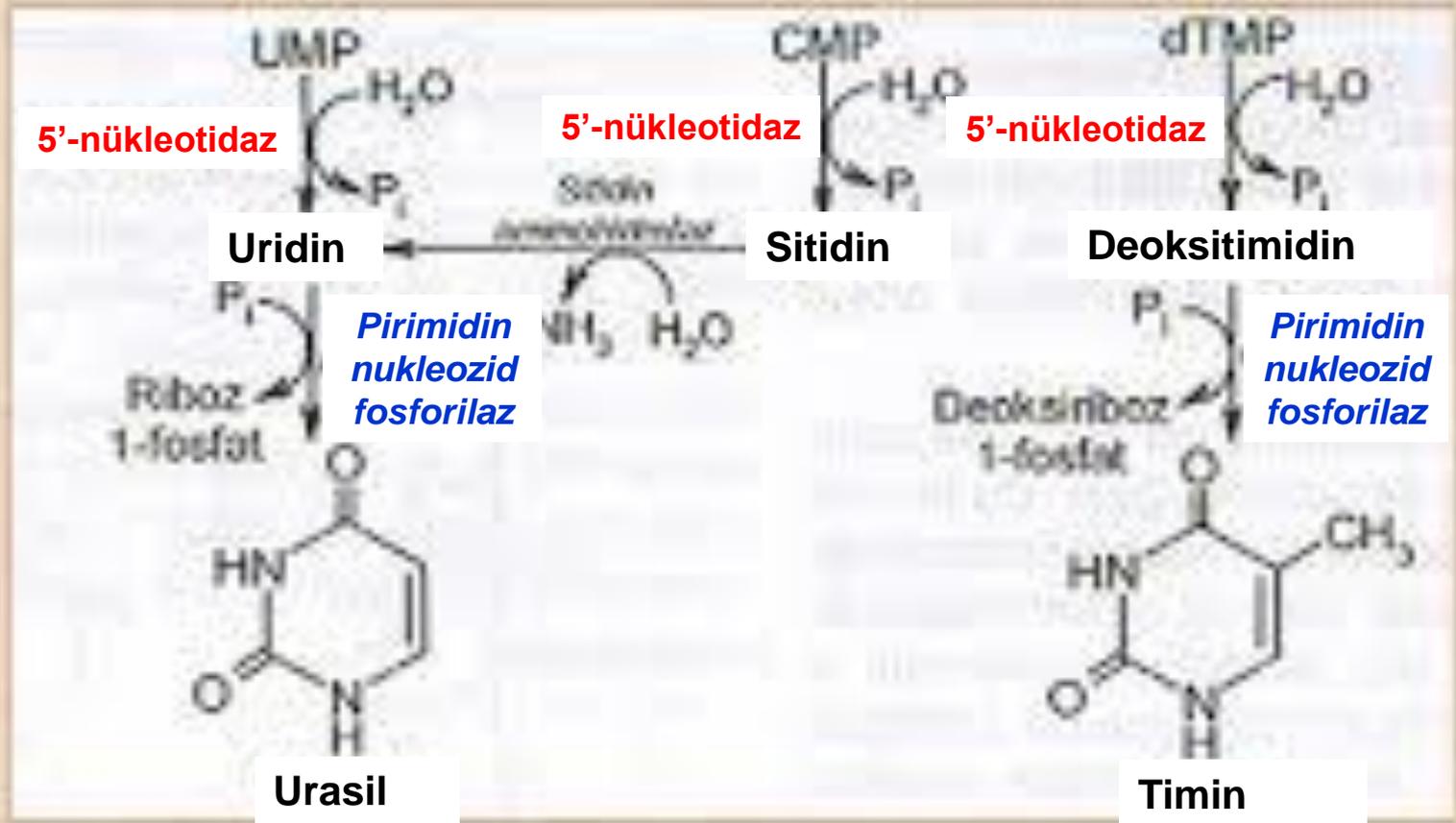


Alloporinol: Ksantin oksidazın kompetitif inhibitörü-gut tedavisinde

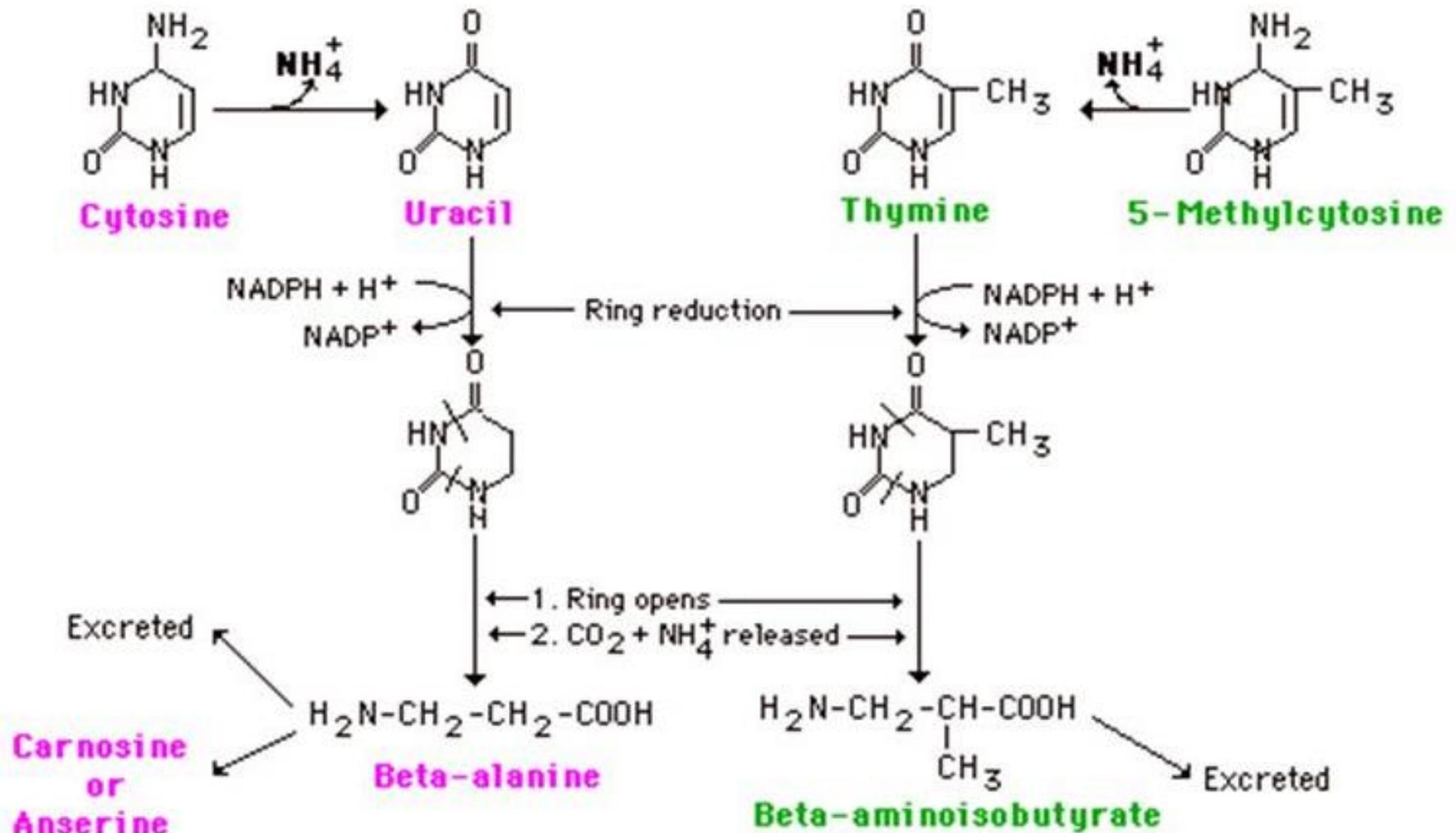
Pirimidinlerin Yıkılışı

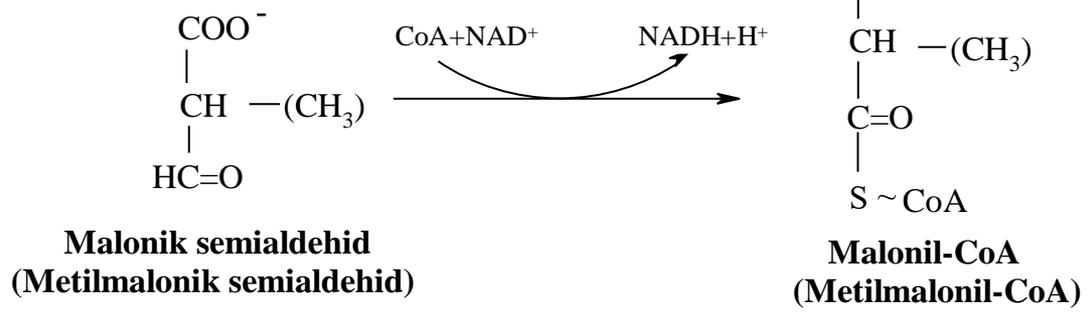
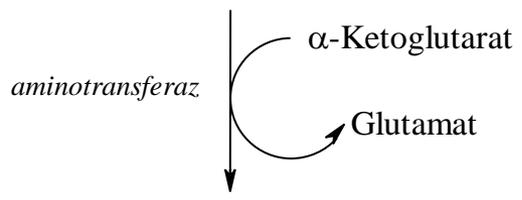
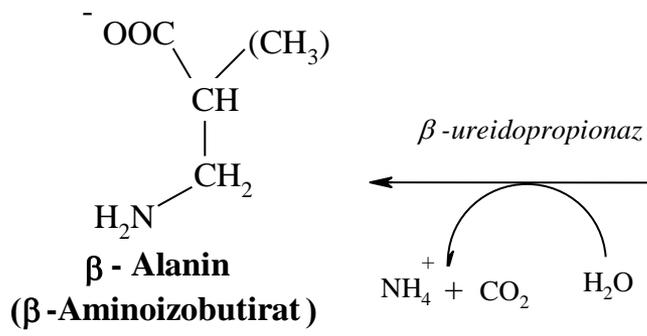
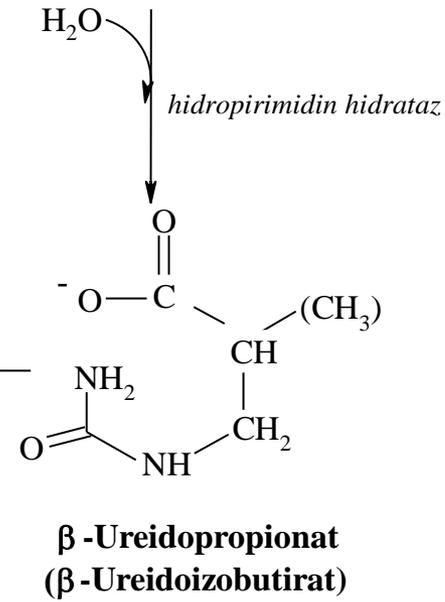
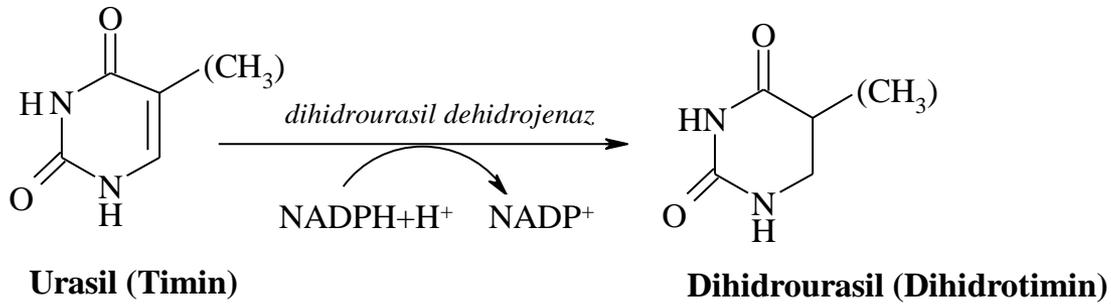
- Gerek kan yolu ile dokulara gelen, gerekse dokularda serbest hale geçen pirimidin bazları karaciğerde yıkılırlar.
- Pirimidin nükleotidleri *nükleotidazın* etkisiyle **nukleozid** ve **P_i**'ye yıkılır.
- *Pirimidin nukleozid fosforilaz* (PNP)'ın etkisiyle **timin veya urasil** ve **(dezoksi) riboz 1-fosfat** meydana gelir.
- İnsan hücrelerinde pürin halkası kırılıp açılmaz, ancak pirimidin halkası açılır. Timin ve urasil bazlarınının yıkılması sonucunda metabolizmanın daha kolay çözünen ara ürünleri (β -aminoizobutirik asid ve β -alanin) meydana gelir.

Pirimidinlerin Yıkılışı



Catabolism of pyrimidine





Pürin Metabolizması Bozuklukları

- Hiperürisemi
- Normal serum ürik asit düzeyi

Kadın	2.6 - 6	mg/dL
Erkek	3.5 - 7.2	mg/dL
- Ürik asit konsantrasyonunun artmasına yol açan nedenler, klinikte **gut** hastalığının görülmesiyle sonuçlanır. Üratın aşırı üretimi genetik bir bozukluğa bağlı ise **primer gut**, başka hastalıklara bağlı ise **sekonder gut** olarak adlandırılır.

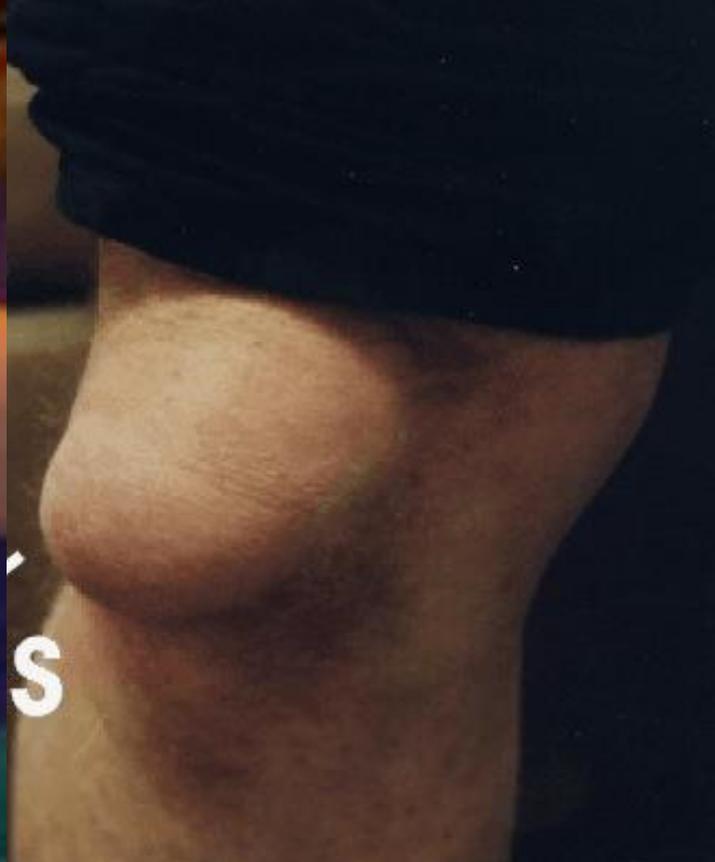


İntrasellüler ürik asid kristalleri

Gut (nikris) hastalığında kanda ürik asid miktarı artar ve sodyum urat şeklinde kristalleşen ürik asid eklemlerde, bağ dokusunda ve kıkırdakta toplanarak (bunlara tofus denir), özellikle ayak baş parmağında odaklanan şiddetli ağrılara (akut artrit) sebep olur. Ürik asid ve uratların idrarla atılmasının çoğaldığı bazı hallerde idrar yollarında urat taşlarının oluştuğu görülür.

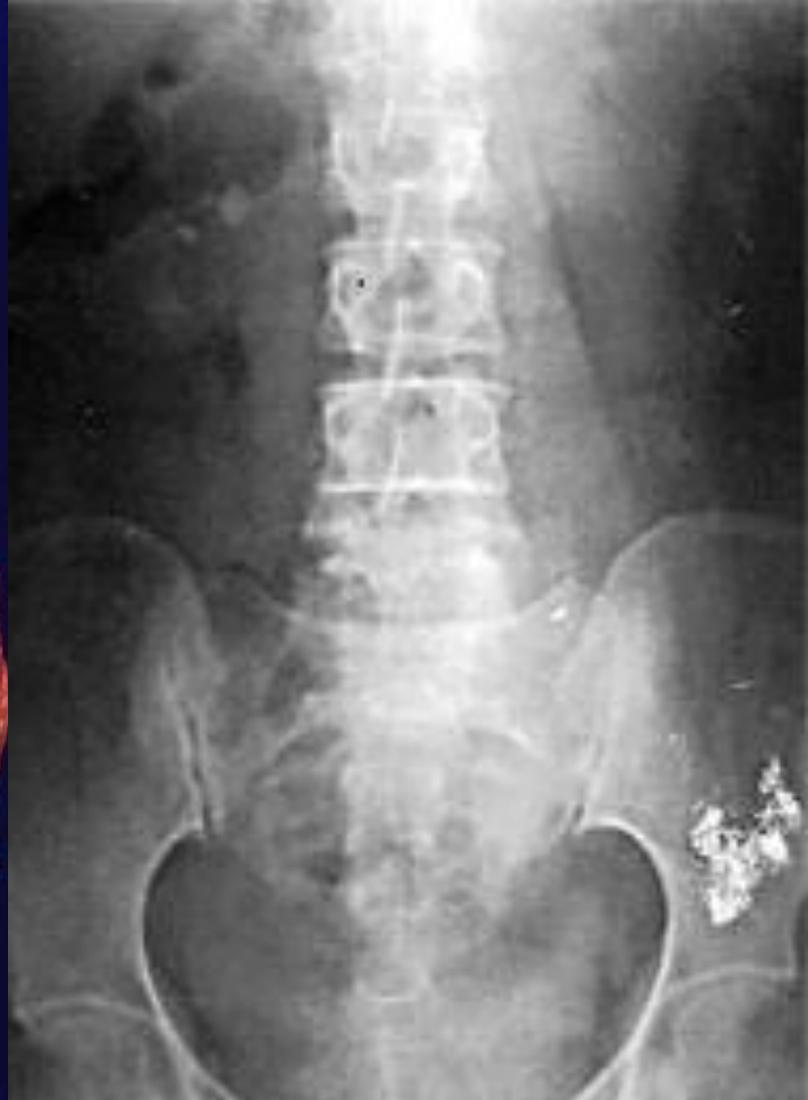
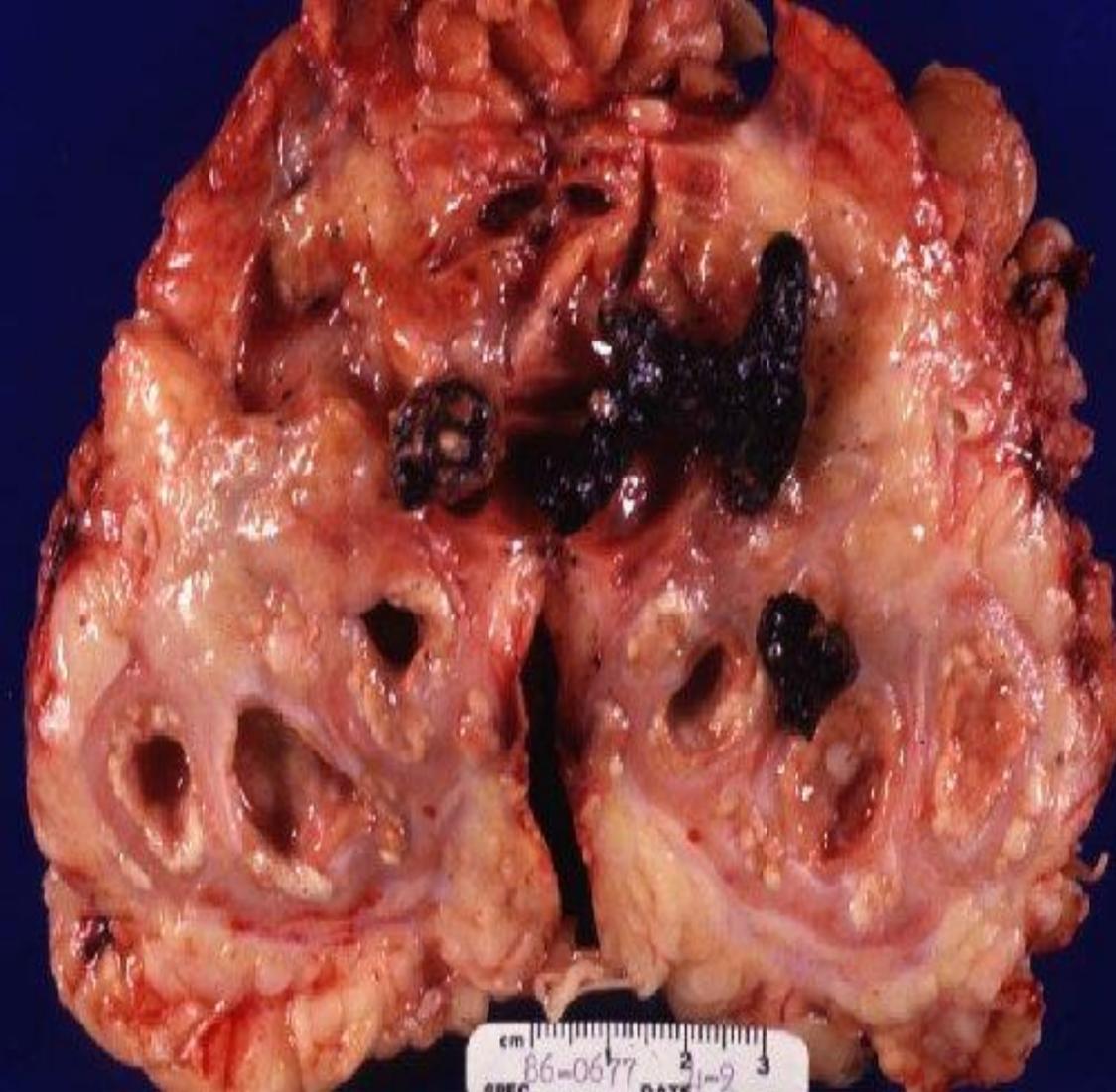






Gut: tofusler





Gut: böbrek taşları

Lesch-Nyhan sendromu

- HGPRT enzimin doğuştan yokluğunda görülür.
- X-kromozomuna bağlı resesif geçiş gösterir.
- Bu eksikliğe sahip çocuklar 2-3 yaşlarında parmaklarını ve dudaklarını ısırmaya başlarlar, başkalarına karşı saldırgan olurlar.
- Geri zekalılık ve spastisite görülür.
- Serumda yüksek ürat düzeyleri erken yaşta böbrek taşlarının oluşmasına neden olur, daha sonra gut belirtileri de görülür.
- Salvaj sentezi ↓, PRPP ↑, de novo pürin sentezi ↑



- **Tip I glikojen depo hastalığı (Von Gierke)-primer gut nedeni**

Glikoz-6-P ↑ , pentoz fosfat yolu aktivitesi ↑



Riboz-5-P ↑ , PRPP ↑ , de novo pürin nükleotid sentezi ↑ , pürin katabolizması ↑

- Lösemi gibi nükleik asit yapım ve yıkımının arttığı ve kronik böbrek yetmezliği ile ürik asidin atılamamasına yol açan diğer nedenler-sekonder gut

- Gut tedavisinde nükleoprotein içeriği bakımından zengin besinler kısıtlanmalıdır.
- Allopürinol (hipoksantin analogu-ksantin oksidaz inh.)
- Kolşisin (gut ağrılarının azaltılmasında)

Pirimidin Metabolizması Bozuklukları

- Tip I orotik asidüri

Orotat fosforibozil transferaz

Orotidilat dekarboksilaz aktivitelerinde defekt

- Tip II orotik asidüri

Orotidilat dekarboksilaz aktivitesinde defekt

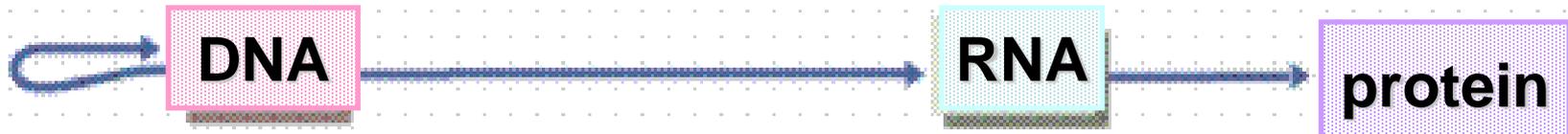
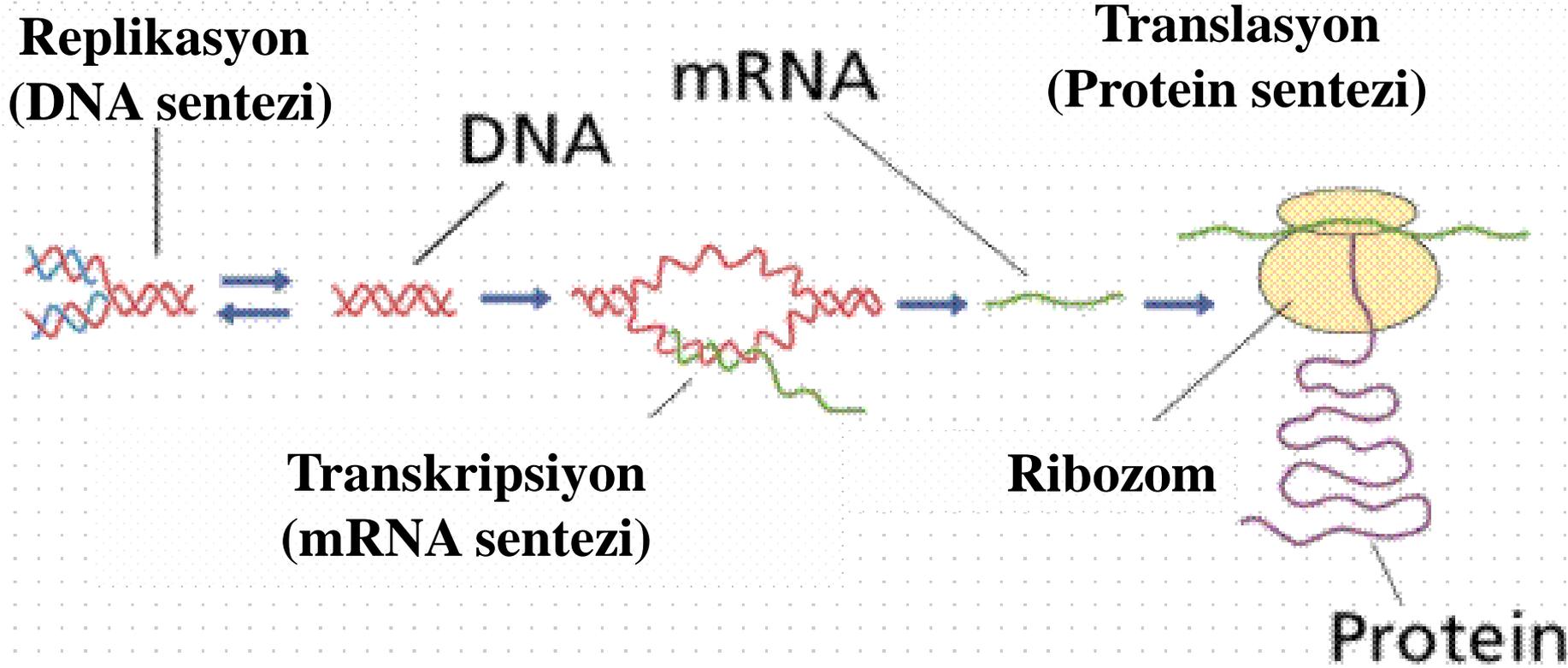
Nükleik asidlerin biosentezi

DNA'nın başlıca biofonksiyonu, RNA sentezi aracılığıyla protein yapılması için gerekli genetik bilgiyi taşımaktır. Böylece organizma için gerekli olan tüm proteinlerin sentezi sağlanır ve düzenlenir.

DNA molekülünde, genetik bilgiyi pürin ve pirimidin bazları ve bunların özel bir şekilde sıralanması sonucu meydana gelen bölgeler taşır. Herhangi bir proteinin şifresini bulunduran bu bölgeye **gen** adı verilir. Bu bölgede, yan yana dizili bulunan her **üç azotlu baz grubu** yapılacak olan proteindeki bir amino asidin şifresini taşımaktadır.

DNA'nın kendini eşlemesine **replikasyon** denir. DNA'dan mRNA oluşmasına **transkripsiyon** adı verilir. mRNA'dan protein sentezlenmesine ise **translasyon** adı verilir.

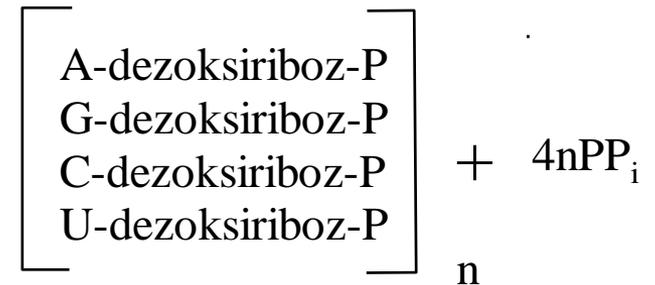
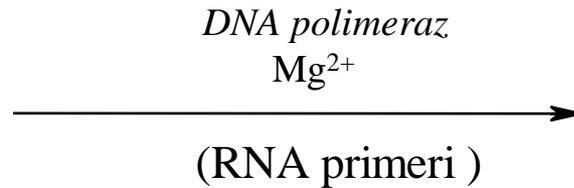
Genetik bilginin akış yönü DNA \longrightarrow mRNA \longrightarrow protein şeklindedir.



DNA biosentezi (replikasyon)

DNA çift heliksini oluşturan iki zincir birbirinden ayrıldığında, bu zincirlerden her biri sentezlenecek yeni zincir için kalıp olarak kullanılır. Yeni zincirler, kalıp zincirin tamamlayıcısı (komplementer) olarak sentezlenir ve bu işlem **semikonservatif replikasyon** (yarı tutucu-yarı korunumlu) olarak tanımlanır.

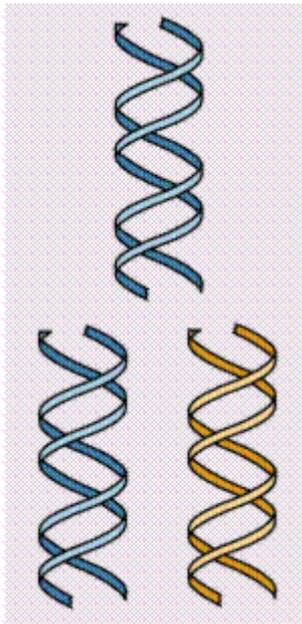
n_1 dezoksiATP
 n_2 dezoksiGTP
 n_3 dezoksiCTP
 n_4 dezoksiTTP



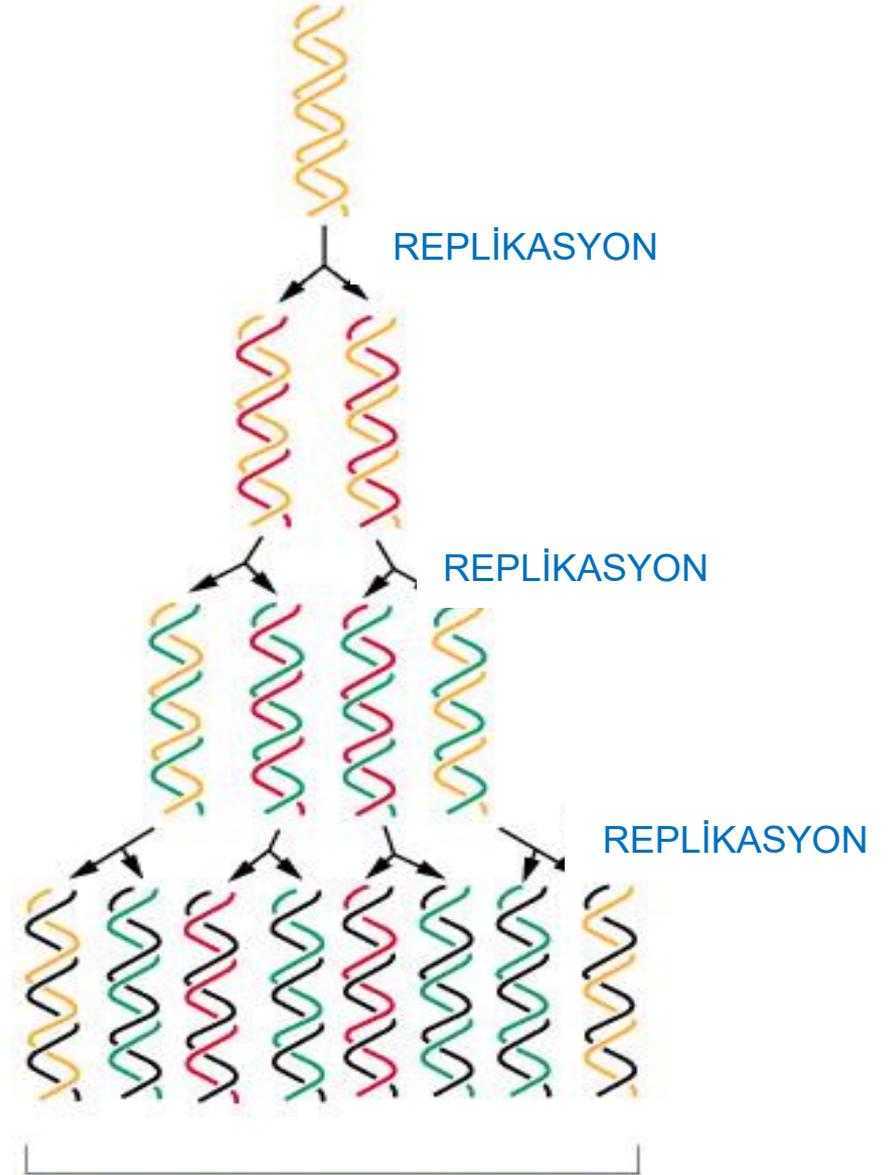
SEMİKONSERVATİF REPLİKASYON

Yeni sentezlenen çift sarmallarda bir eski (kalıp DNA'dan gelen), bir de yeni sentezlenmiş sarmal bulunur.

KONSERVATİF REPLİKASYON

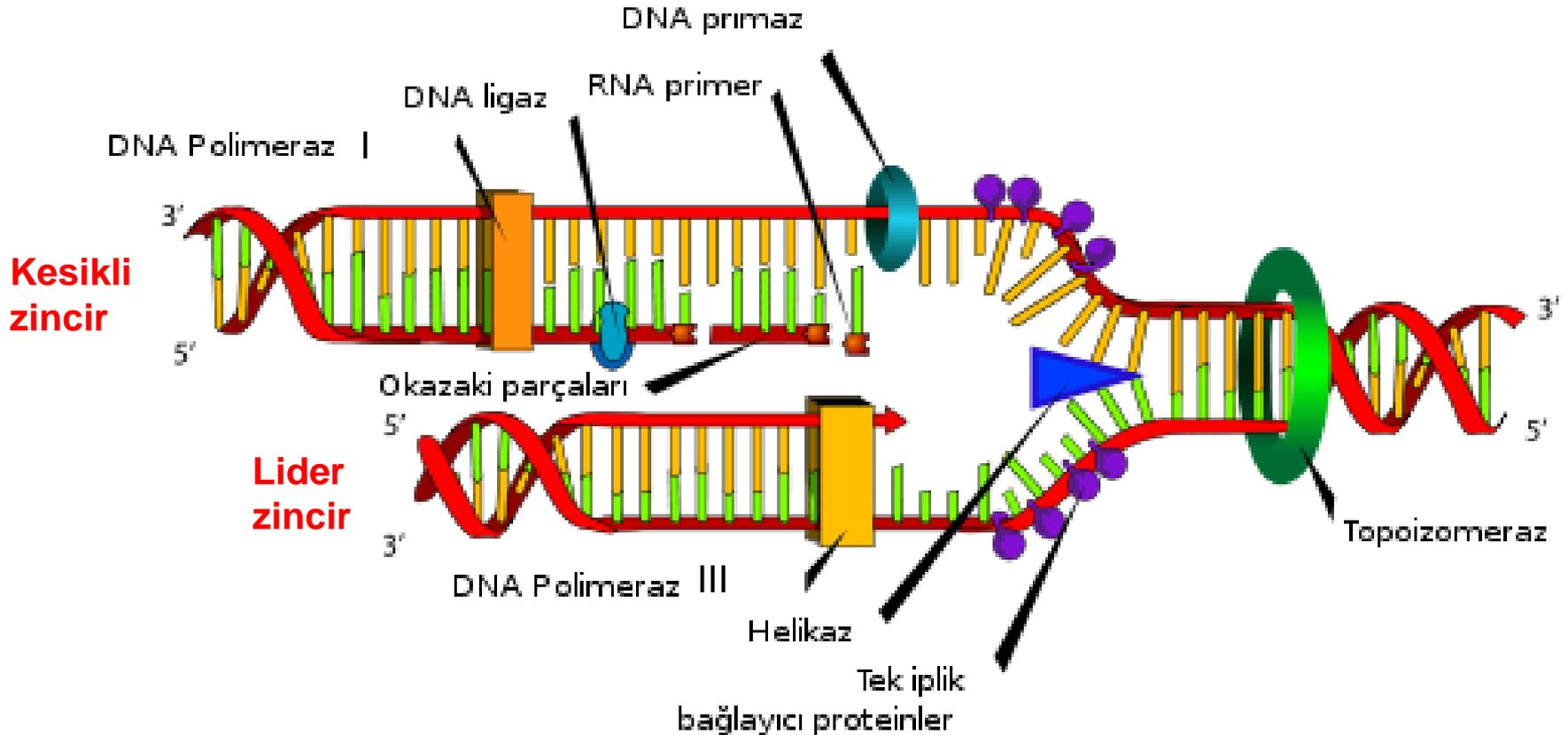


KALIP DNA ÇİFT SARMALI

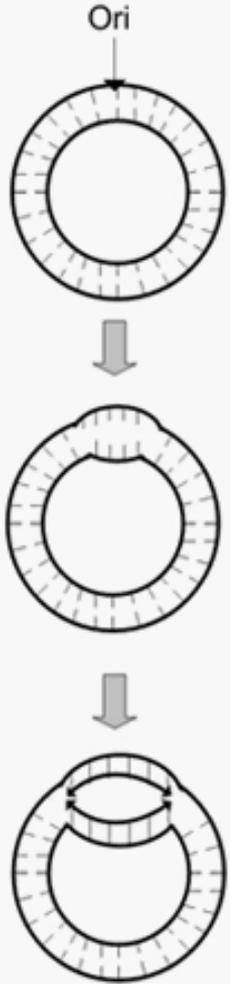


YENİ SENTEZLENEN DNA ÇİFT SARMALLARI

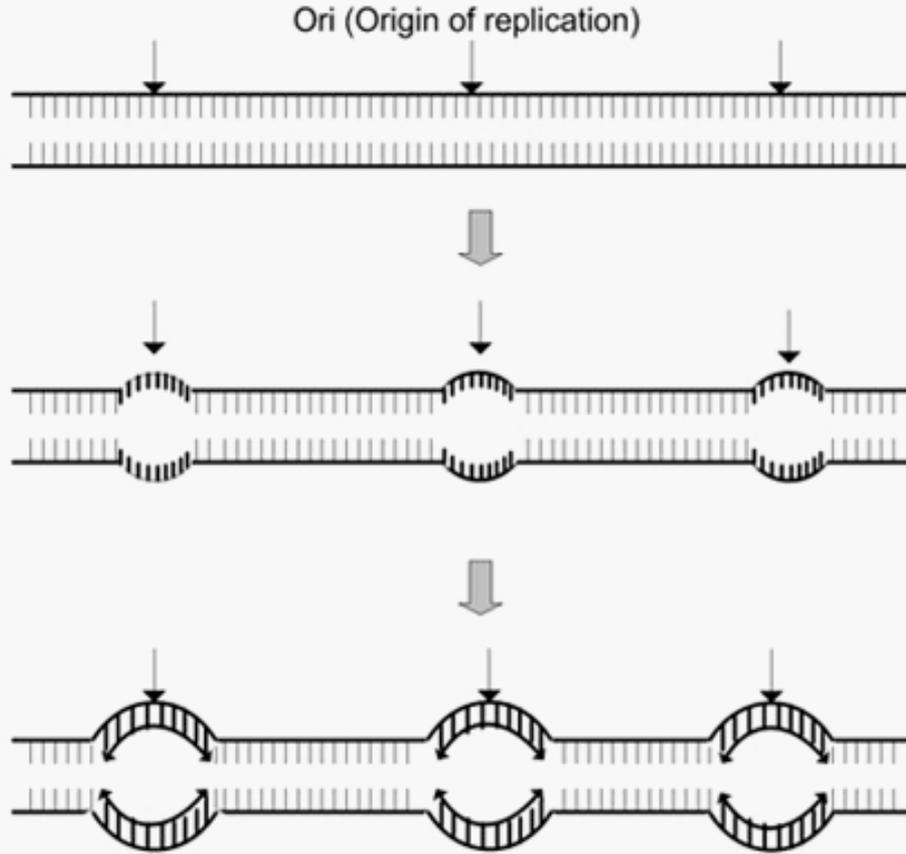
Ökaryotlarda, prokaryotlara oranla DNA replikasyonu daha karmaşık olmasına rağmen, DNA replikasyonu aynı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Bir prokaryot olan *E. coli* replikasyonunda DNA polimerazdan başka 20'den fazla enzim ve protein görev alır. Bunların tümü **replizom** olarak adlandırılır.



Prokaryote replication



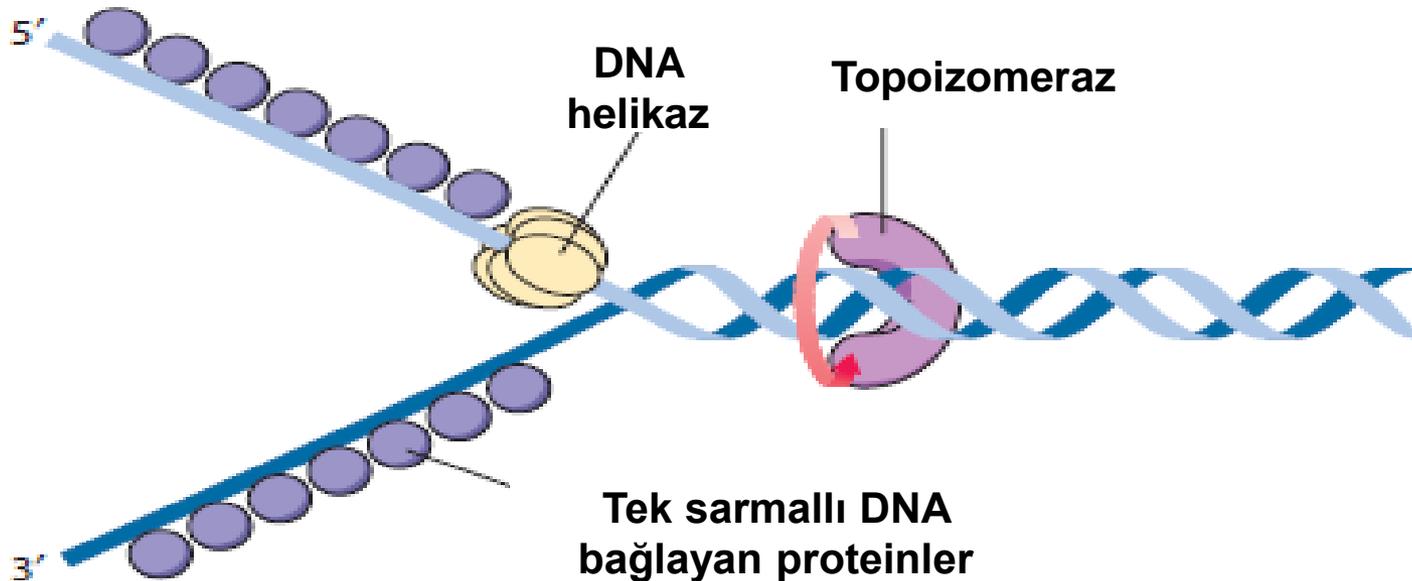
Eukaryotic replication

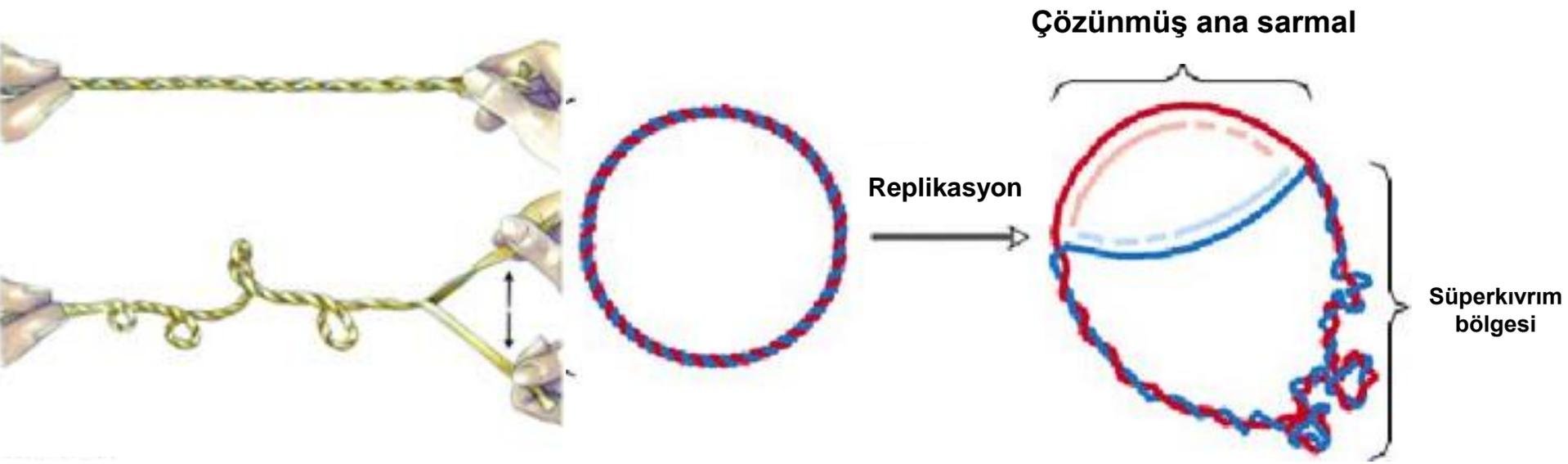


- Prokaryotlarda replikasyon, dairesel DNA'da tek ve belirli bir nükleotid dizisinde başlar.
- Ökaryotlarda replikasyon, DNA heliksi boyunca birçok orijinde birden başlar.

İlk olarak DNA çift zinciri açılır. Bunu sağlayan enzim **helikaz**'dır. DNA helikazın bağlandığı yere **replikasyon çatalı** adı verilir.

Tek sarmallı DNA bağlayan (TSB) proteinler, çift heliksin tek zincirine bağlanır. Bu proteinler, DNA zincirlerini birbirinden ayrı tutarak bir araya gelmesini önler.

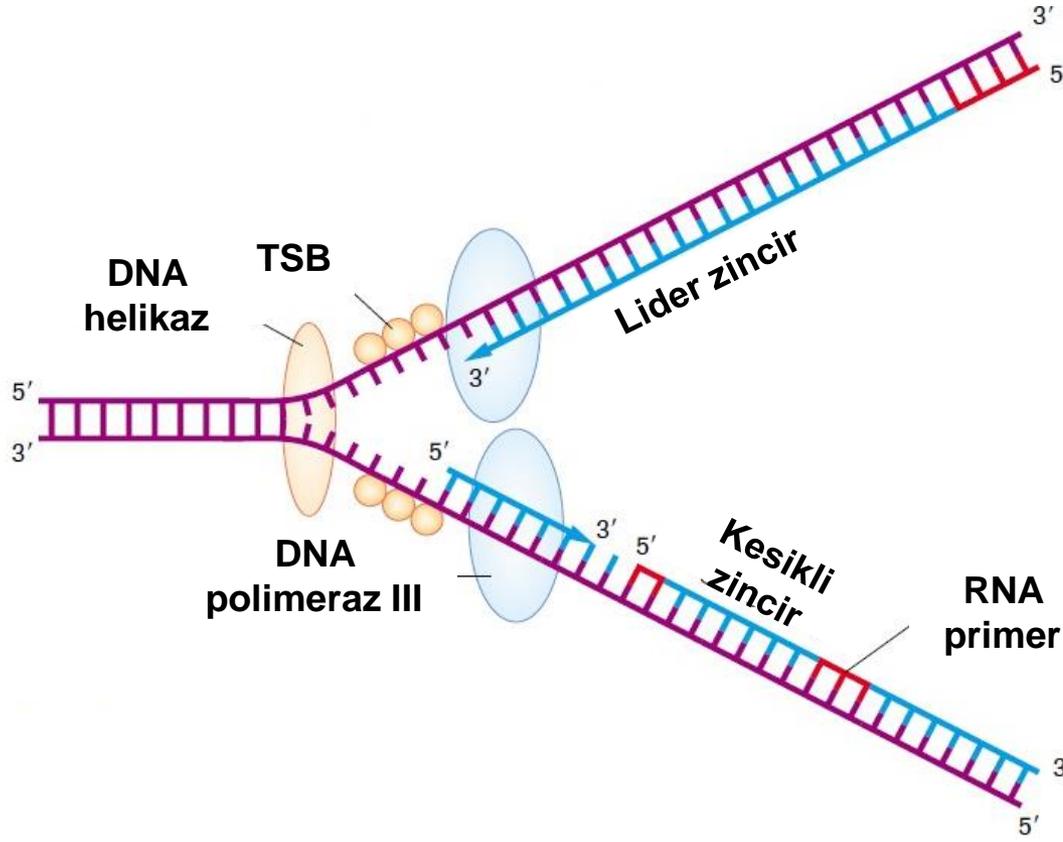




Çift heliksi oluşturan sarmalların birbirinden ayrılması replikasyon çatalının önünde pozitif kıvrılmalar (süperkoiller) oluşmasına yol açar. Bu kıvrımların birikmesi çift heliksin açılımını zorlaştırır. **DNA topoizomerazlar** süperkoilleri uzaklaştırır.

Replikasyondan sorumlu olan temel enzim *DNA polimeraz III*'dür. *DNA polimeraz III*, DNA sentezini hemen başlatamaz. Bunun için yaklaşık 10 nükleotidden oluşan bir **RNA primeri** sentezlenmesi gerekir. Bu sentezi **primaz** enzimi gerçekleştirir.

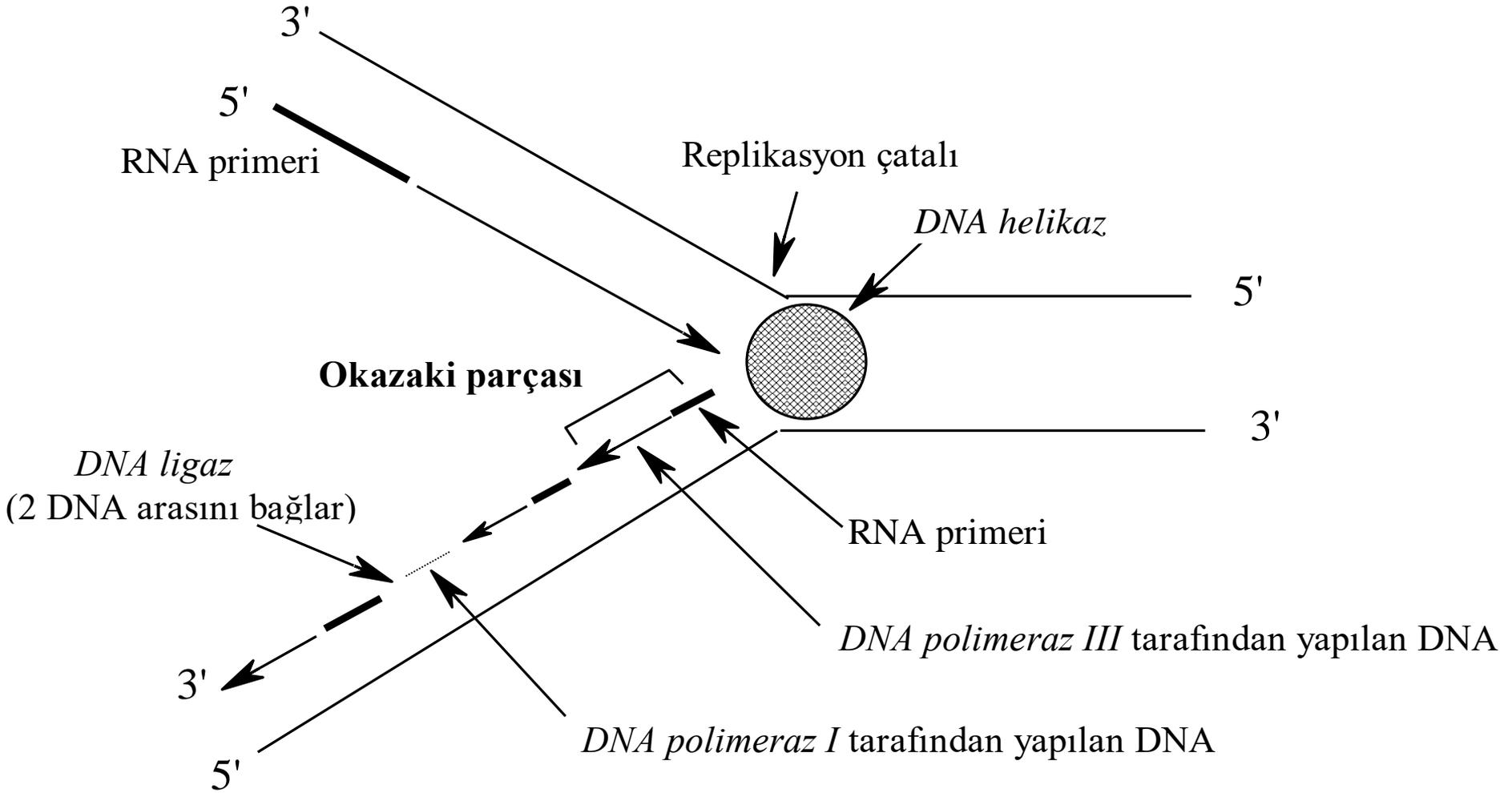
DNA polimeraz III, RNA primerine kalıp zincirdeki nükleotid dizilişine göre uygun deoksiribonükleotidleri ekler (dATP, dTTP, dCTP, dGTP). DNA polimeraz III, nükleotid dizilerini 3'→5' yönünde okuyabildiğinden, yeni DNA zincirini 5'→3' yönünde sentezler. Böylece biri replikasyon çatalına doğru (lider zincir), diğeri replikasyon çatalından uzağa doğru ilerleyen (kesikli zincir) iki yeni DNA zinciri elde edilir.



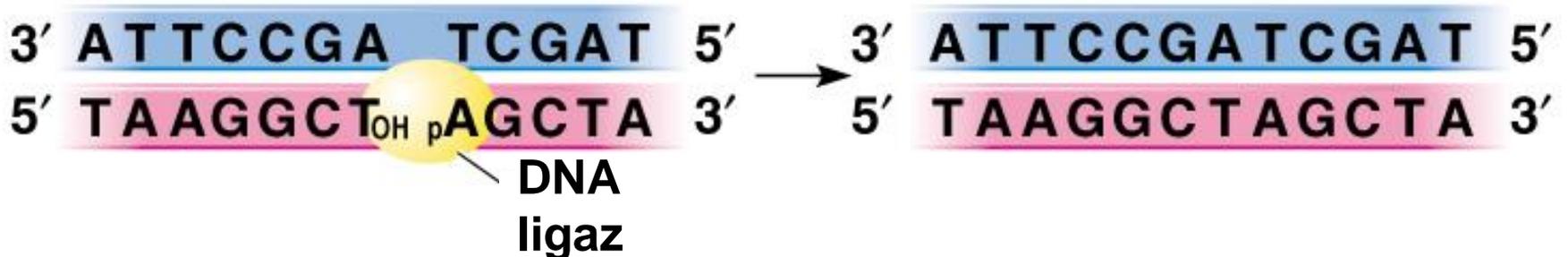
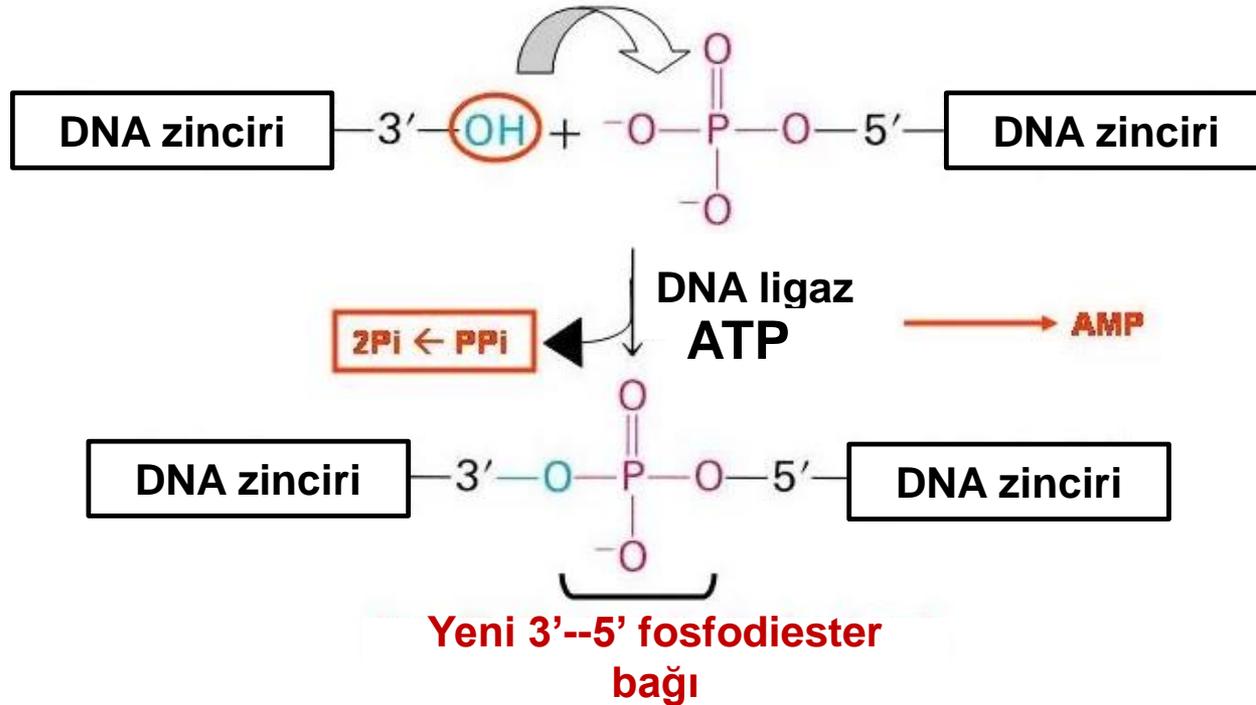
1- Lider zincir (önde giden zincir); ilerleyen replikasyon çatalı ile aynı yönde, kesintisiz olarak 5' →3' yönünde sentezlenir.

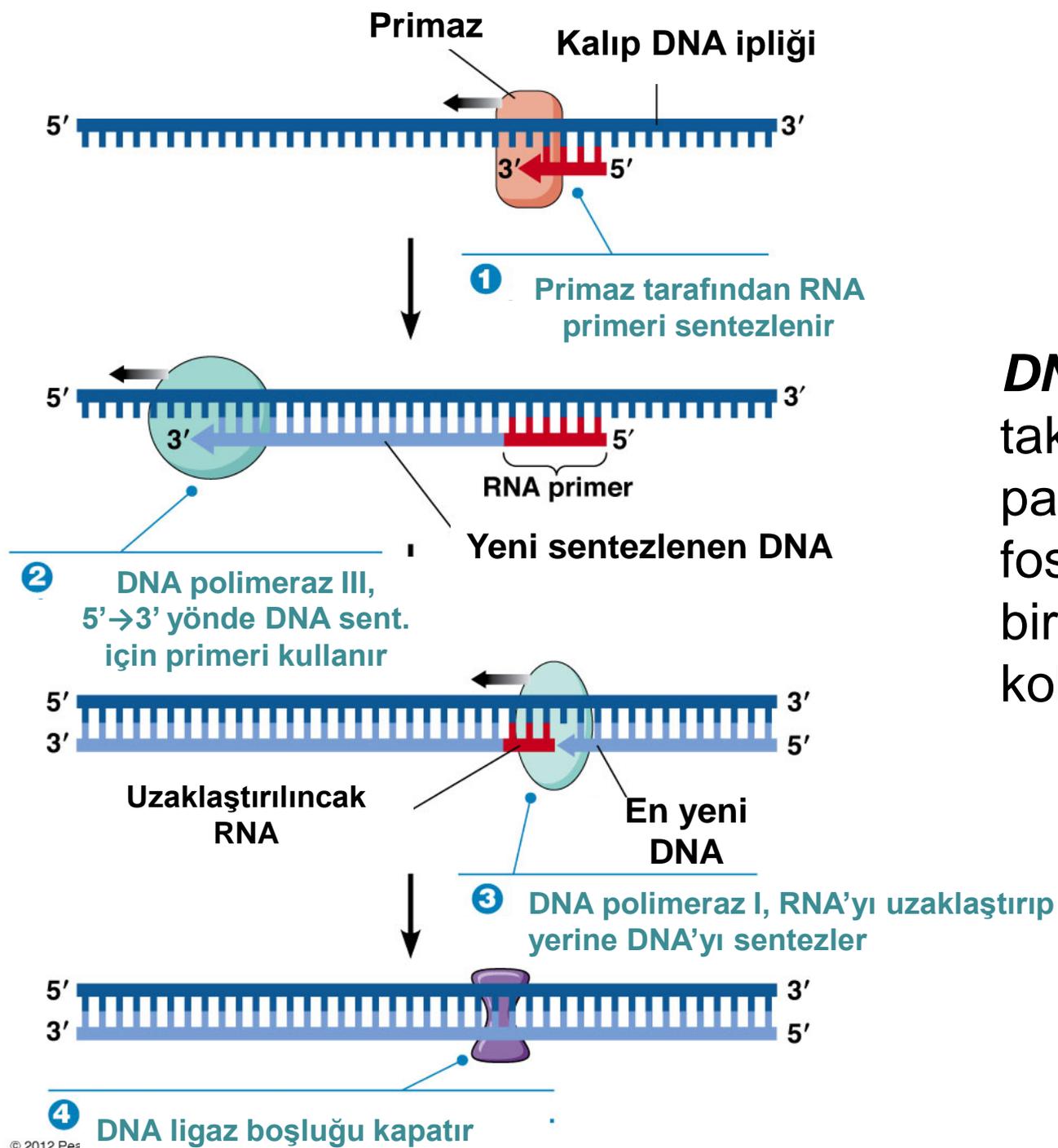
2- Kesikli zincir (geciken zincir); replikasyon çatalının ters yönünde, aralıklı olarak küçük DNA parçaları halinde sentezlenir. Bu küçük DNA parçalarına **okazaki parçaları** adı verilir.

- Lider zincir, ilerleyen replikasyon çatalı ile aynı yönde (5'→3' yönünde) kesintisiz olarak, kesikli zincir olarak adlandırılan diğer zincir ise, replikasyon çatalı ile zıt yönde, aralıklı olarak küçük DNA parçaları halinde sentezlenir. Bu aralıklı DNA parçalarına **Okazaki parçaları** adı verilir.
- *DNA polimeraz I*, RNA primerini hidroliz ederek uzaklaştırır ve boşluğu doldurur.
- Yeni sentezlenen DNA parçaları **DNA ligaz** enzimi ile birbirine bağlanır.



DNA ligaz'ın bir okazaki parçasının 5'-fosfat grubu ile yanındaki okazaki parçasının 3'-hidroksil grubu arasında oluşturduğu fosfodiester bağı için gerekli enerji ATP hidrolizinden sağlanır.





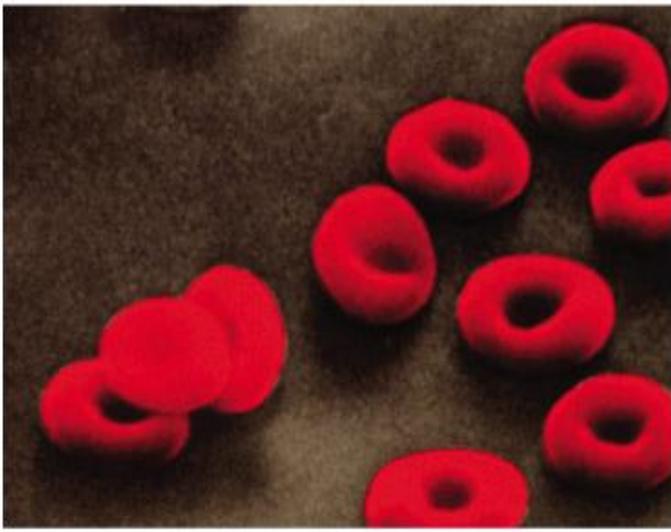
DNA ligaz, birbirlerini takip eden okazaki parçalarını fosfodiester bağı ile birleştirerek kesikli kolu tamamlar.

Tablo 7.3**Bacteria'da DNA replikasyonunda
rol alan başlıca enzimler**

Enzim	Kodlayan genler	Görevi
DNA polimeraz III	<i>polC</i> ; <i>dnaE,Q,N,X</i> ; <i>holA-E</i> ; <i>mutD</i>	Ana polimerizasyon enzimi
DNA polimeraz I	<i>polA</i>	RNA primerleri çıkarır ve yerlerini doldurur
Helikaz	<i>dnaB</i>	Replikasyon çatalında heliksi açar
Primaz	<i>dnaG</i>	Yeni DNA zincirinin primerini oluşturur
Orjin bağlanma proteini	<i>dnaA</i>	Replikasyon yerinin orjinine bağlanır; kompleksi açmak için erimeyi gerçekleştirir
Tek zincir bağlanma proteini	<i>ssb</i>	Açık sarmalın yeniden kaynaşmasını önler
DNA ligaz	<i>ligA</i> , <i>ligB</i>	DNA'daki kırıkları kaynaştırır

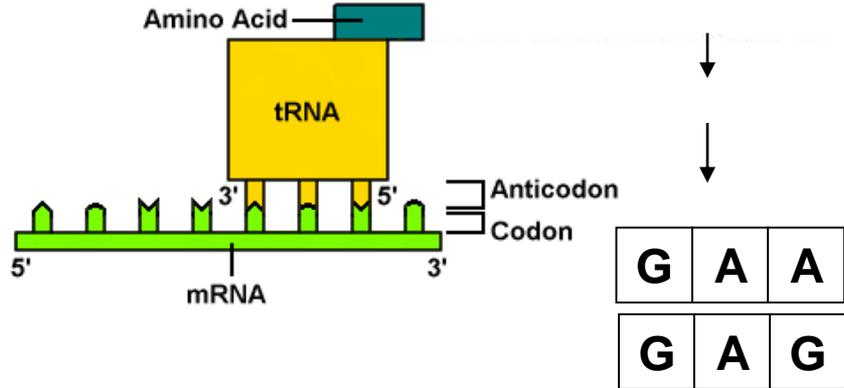
□ DNA sentezi sırasında, bazen yanlış eşleşmeler olabilir. Ayrıca çeşitli kimyasal ve fiziksel faktörler de DNA yapısını bozabilir. Bu yanlışlıklar, çoğu kez onarım mekanizmalarıyla düzeltilir. Ancak yanlışlık, onarılmadan önce DNA replikasyonu gerçekleştiği takdirde, hasar kalıcı olmakta ve **mutasyonlar** oluşmaktadır.

Orak hücre anemisi'nde β -globin geninin 6. kodonuna karşı gelen mRNA'da **A**'nın **U**'ya değişmesi ile glutamik asidin yerine valin geçer ve bu mutasyon β -globin molekülünde yapısal bir anormalliğe neden olur.



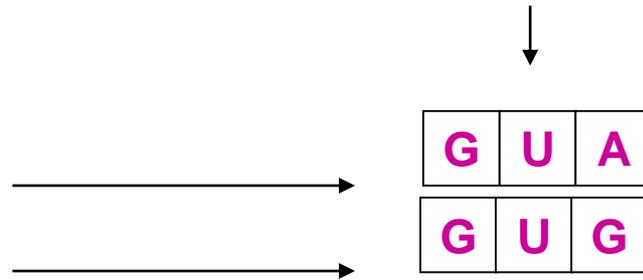
Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	...
1	2	3	4	5	6	7	

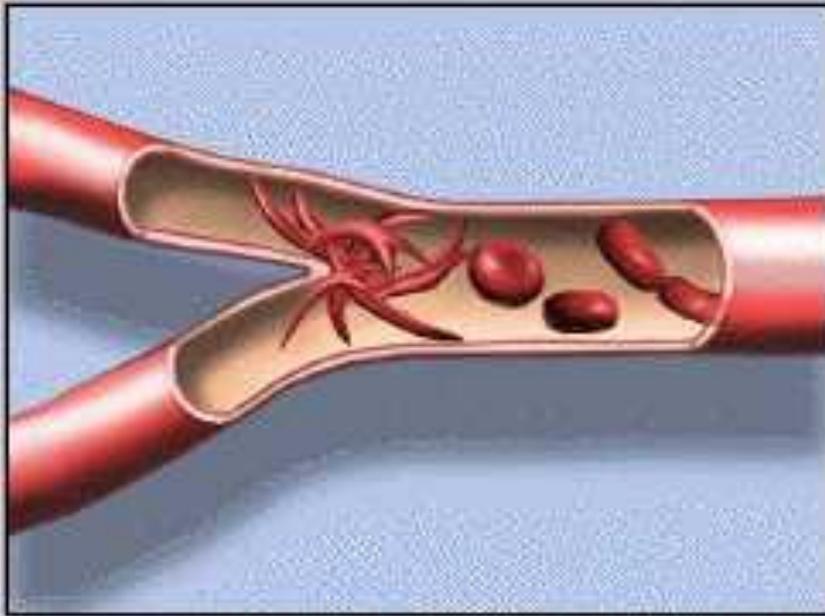
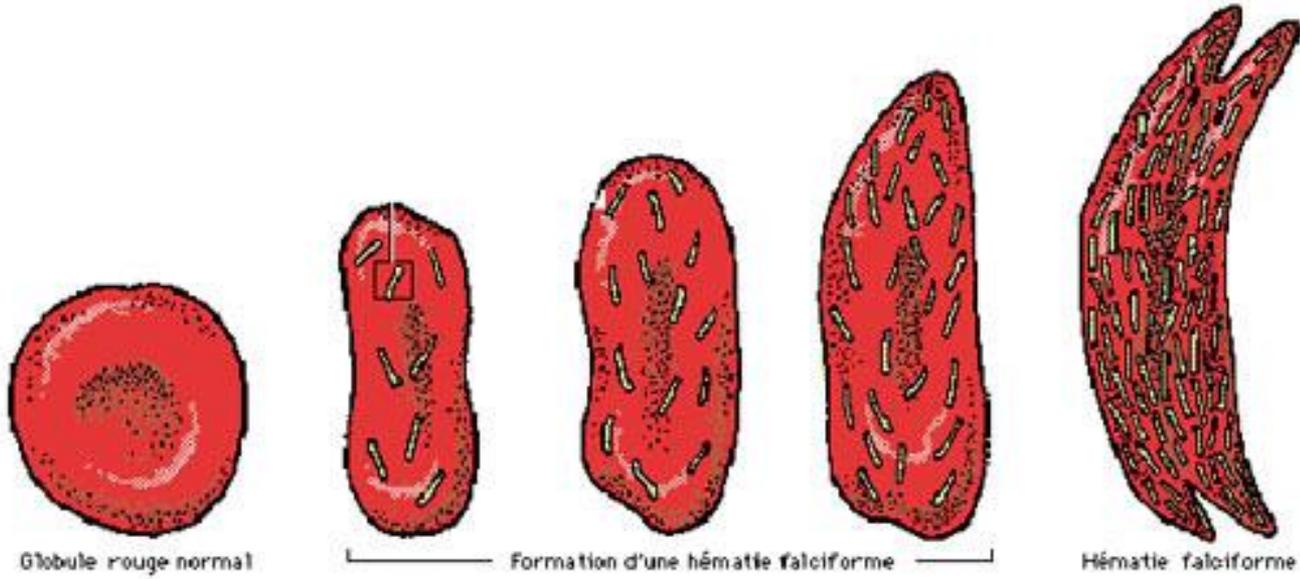
Normal kırmızı kan hücreleri



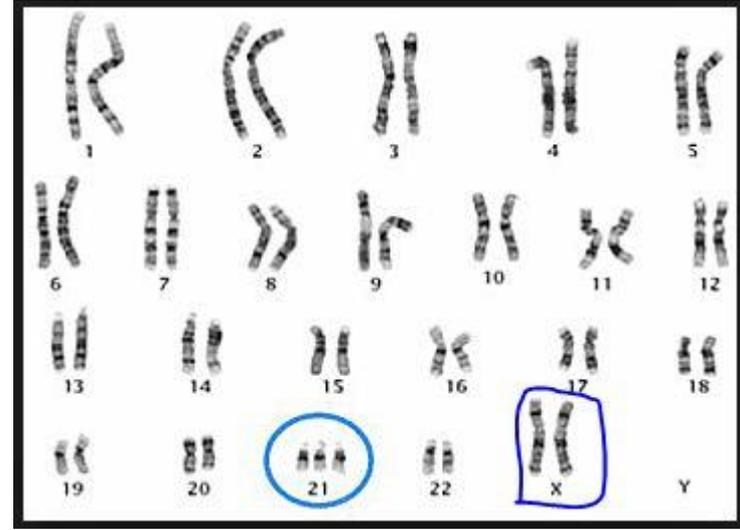
Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	...
1	2	3	4	5	6	7	

Orak hücre anemisinde eritrositin bikonkav biçiminden orak şekline değişimi gerçekleşir.





Orak biçimini alan eritrositler, esnekliklerini kaybederek damarlarda tıkanmalara neden olur. Bu da ağrı krizlerine neden olur.



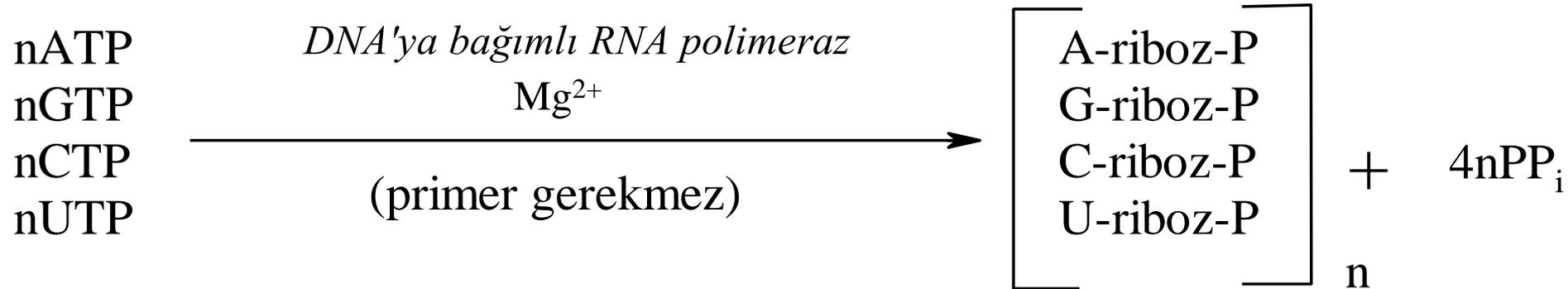
Down sendromu (Mongolizm)

21. Kromozomda trizomi (2 yerine 3 kromatid)

20 yaşından küçük annelerin böyle sakat bir çocuk doğurma riski 1/2500 iken, bu risk 45 yaş üzerinde 1/25'e yükselir.

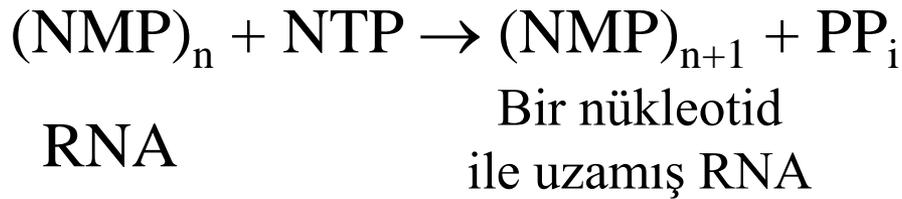
mRNA biosentezi (Transkripsiyon)

Transkripsiyon – Genetik bilginin DNA'dan mRNA'ya geçmesidir. (DNA'dan mRNA sentezlenmesi). Bu biyokimyasal reaksiyonun enzimi **DNA'ya bağımlı RNA polimerazdır**.

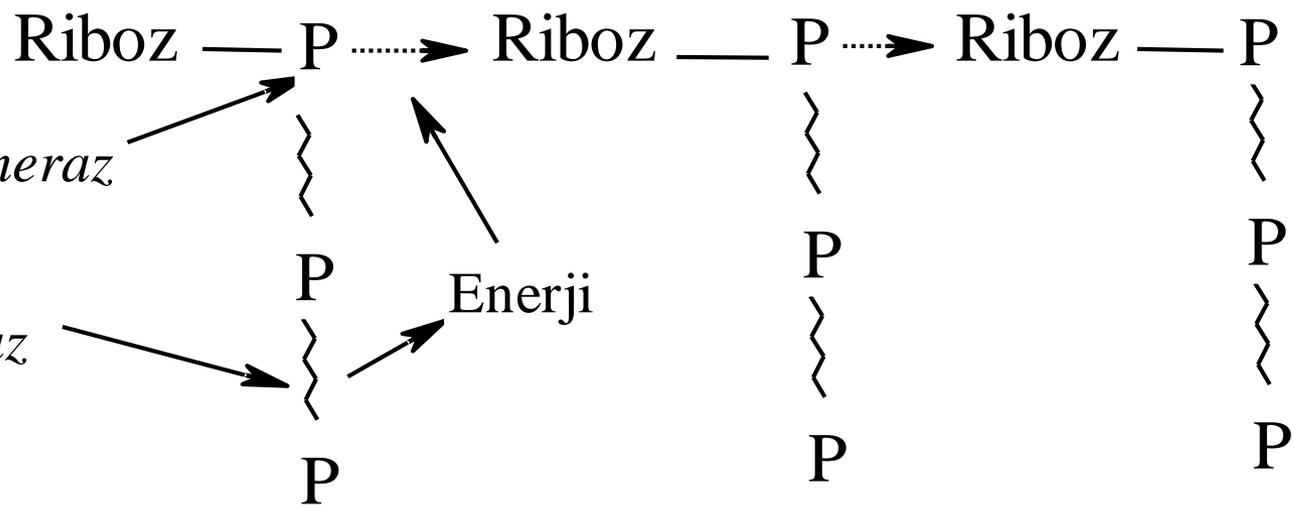
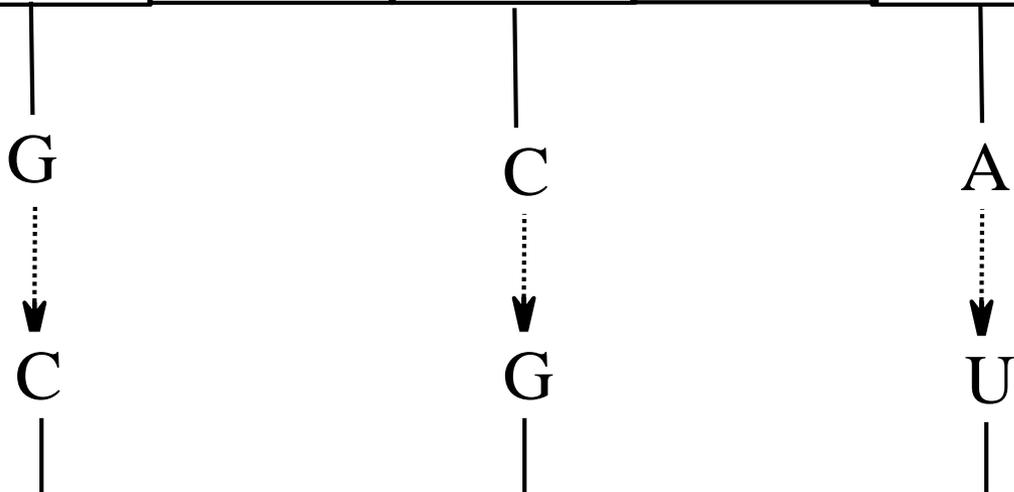


RNA polimerazın özellikleri

1. RNA polimeraz kalıp halata 3'→5' yönünde bağlanır ve genin kalıp zincirin tamamlayıcısı olan ribonükleotidlerin 5'→3' yönünde polimerleşmelerinden sorumludur.



2. Sentez için Mg^{2+} ve 4 tane NTP'a gereksinim vardır-ATP, GTP, CTP, UTP
3. Sentez için öncül moleküle (primer) gereksinim yoktur. DNA kalıbı yeterlidir.



RNA polimeraz

pirofosfataz

Enerji

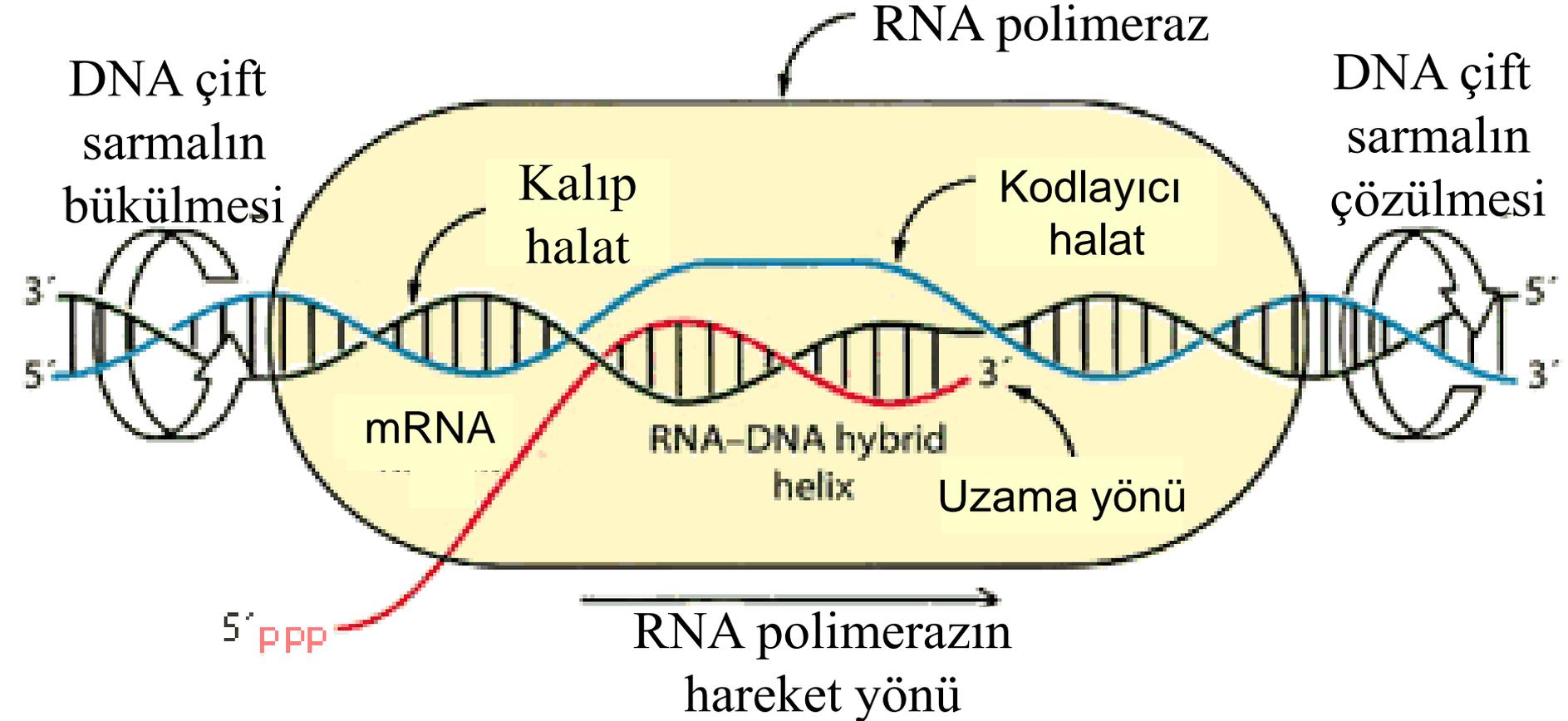
Transkripsiyon 4 basamakta gerçekleşir:

- 1. Kalıba bağlanma:** Transkripsiyon, kopyalanacak DNA zincirindeki *promoter* dizinin tanınması ile başlar. RNA polimeraz DNA'daki **promoter** diziye bağlanır. Promoterler, transkripsiyonun başlama noktasından belli uzaklıkta olan ve komşu oldukları DNA bölümlerinin transkripsiyonunu yönlendiren özel dizilerdir.
- 2. Zincir başlangıcı:** RNA polimeraz ilk NTP ikinci bir ribonükleozid trifosfat ile eşleşmesini katalize eder.
- 3. Zincir uzaması:** Sentezlenen RNA molekülünün 3' ucuna arka arkaya NTP'ı baz eşleşmeleri ile yerlerine yerleşir ve fosfodiester bağları oluşur. RNA, 5'→3' yönünde DNA kalıbına ters yönde paralel olarak sentezlenir.

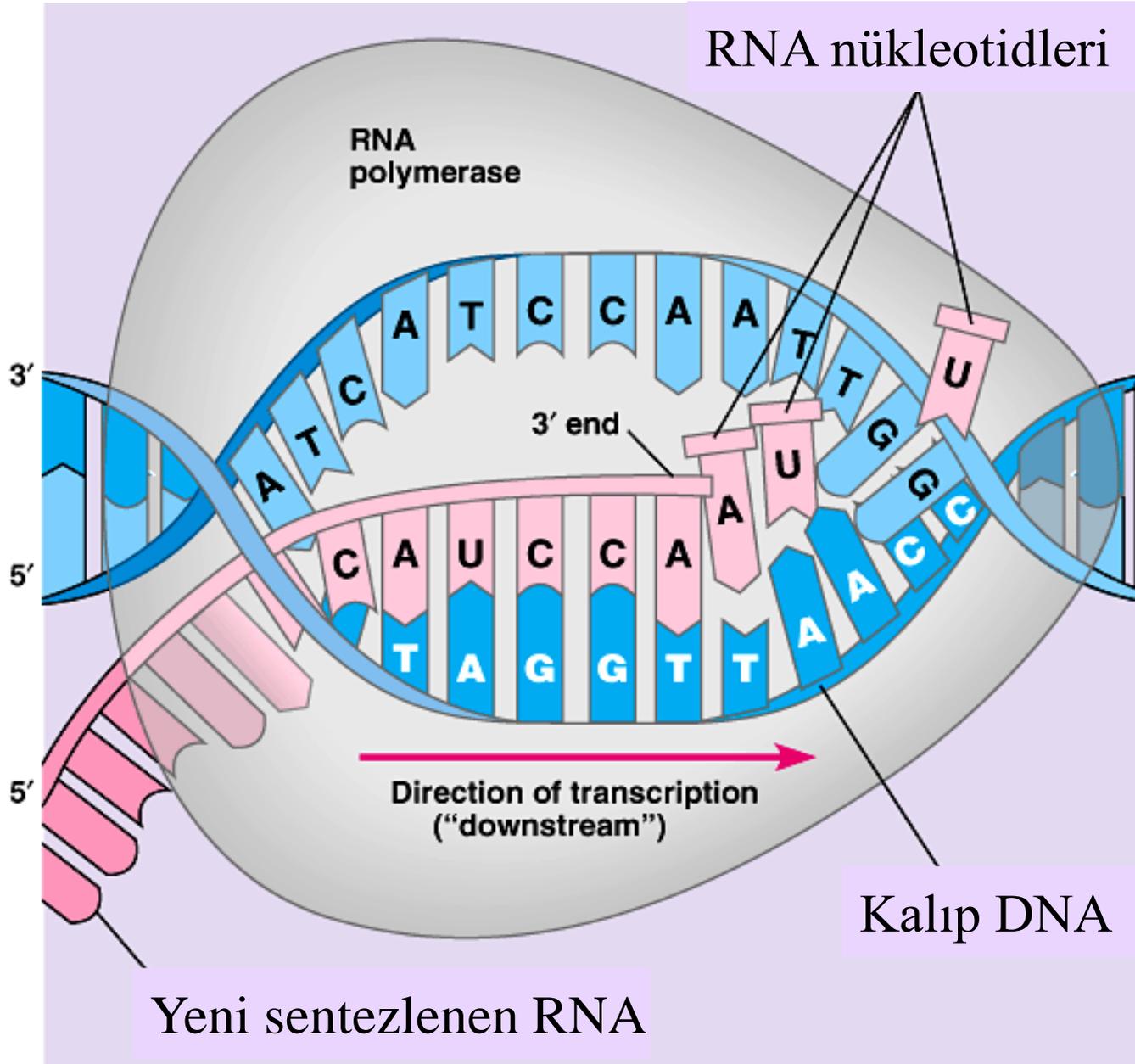
DNA	RNA
G	C
C	G
T	A
A	U

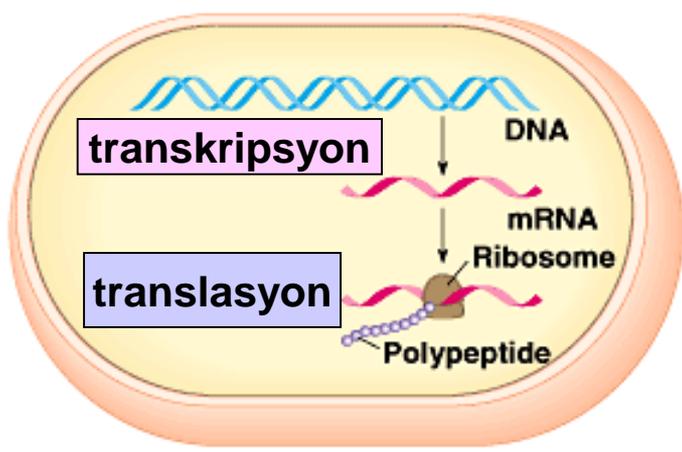
- 4. Zincir sonlanması:** DNA molekülünün kalıp zincirdeki bazı diziler sonlanma sinyalleri olarak görev görürler.

DNA molekülü boyunca RNA polimeraz ilerledikçe, kalıp zincirin nükleotidlerine uygun baz eşleşmesine olanak sağlamak için DNA sarmalın çözülmesi gereklidir. DNA sarmalın bir taraftan çözülmesini (negatif süperhelezonlar oluşturarak), diğer taraftan bükülmesi ve helezonlaşmasını (pozitif superhelezonlar oluşturarak) kataliz eden enzim **topoizomeraz**dır.



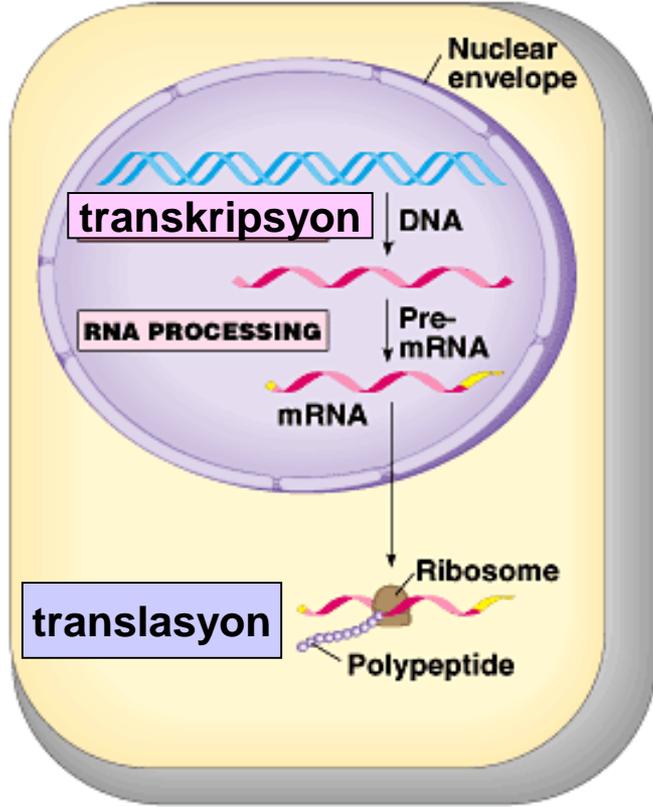
Zincir uzaması





Prokaryotlarda hücre çekirdeği yoktur. mRNA, sentezlendikten sonra herhangi bir işlemden geçmeden doğrudan ribozoma gider.

Prokaryot hücresi



Ökaryotik hücrede mRNA sentezi çekirdekte gerçekleşir ve öncül-mRNA bir seri işlemten geçtikten sonra çekirdeği olgun mRNA şeklinde terk ederek sitoplazmaya geçer ve ribozoma ulaşır. Burada polipeptid sentezi gerçekleşir.

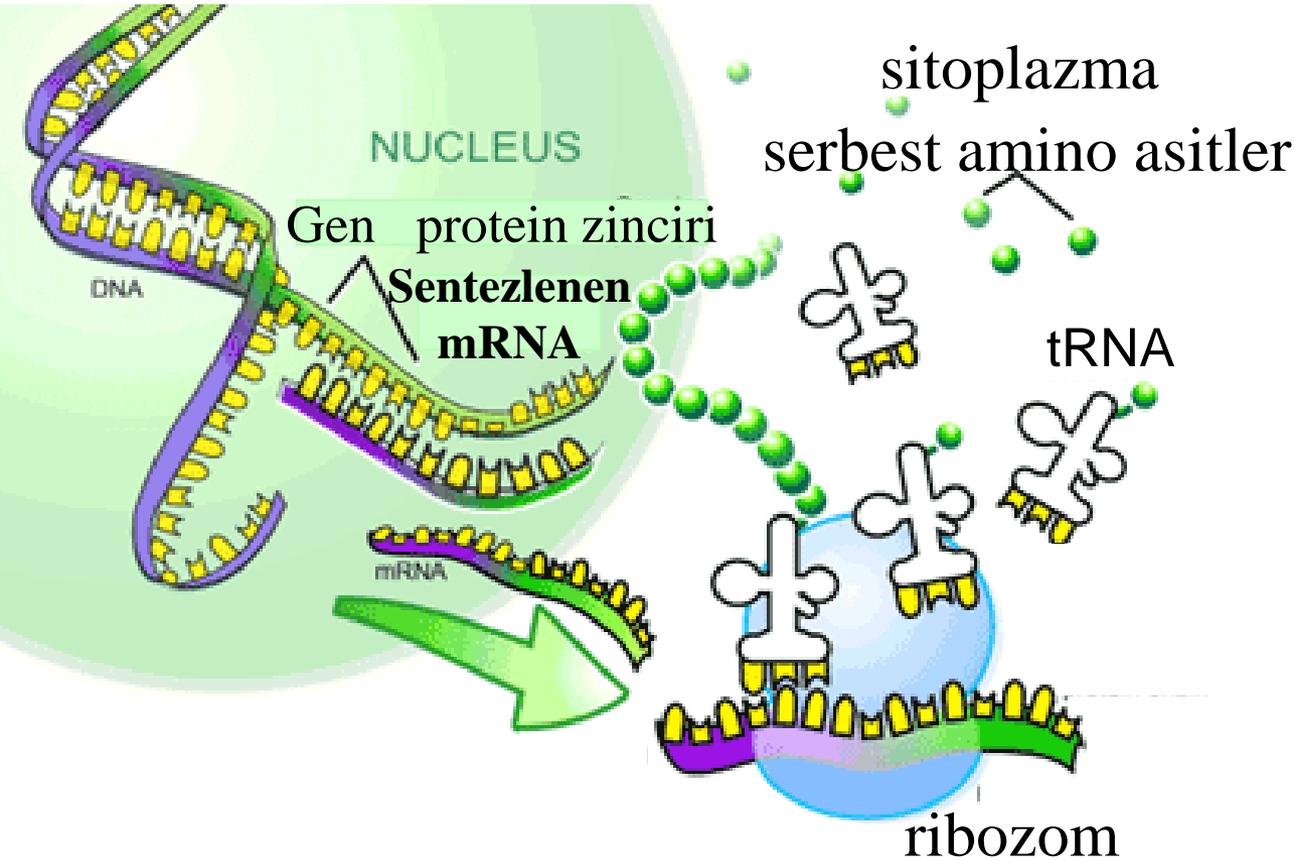
Ökaryot hücresi

Transkripsiyon inhibitörleri

- Aktinomisin D (hem prokaryot hem ökaryot *RNA-polimeraz*'ı inhibe eder)
- Aflatoksin (karsinojen)
- Rifampisinler (bakteriyel *RNA-polimeraz*'ı inhibe eder)
- α -Amanitin (ökaryotlardaki *RNA-polimeraz*ı inhibe eder).

Protein Biosentezi (Translasyon)

mRNA tarafından taşınan bilgilerin protein dizilerine aktarılmasıdır.



Genetik şifre (veya genetik kod)

Amino asidleri ifade eden ve protein sentezinde kullanılan kodonların tümüne **genetik kod** veya **genetik şifre** denir.

Bir amino asid 3'lü baz dizisi ile belirlenir. Bir amino asidi ifade eden ve üç nükleotidden oluşan nükleotid dizisine **kodon** denir.

Proteinlerde 20 amino asid mevcuttur.

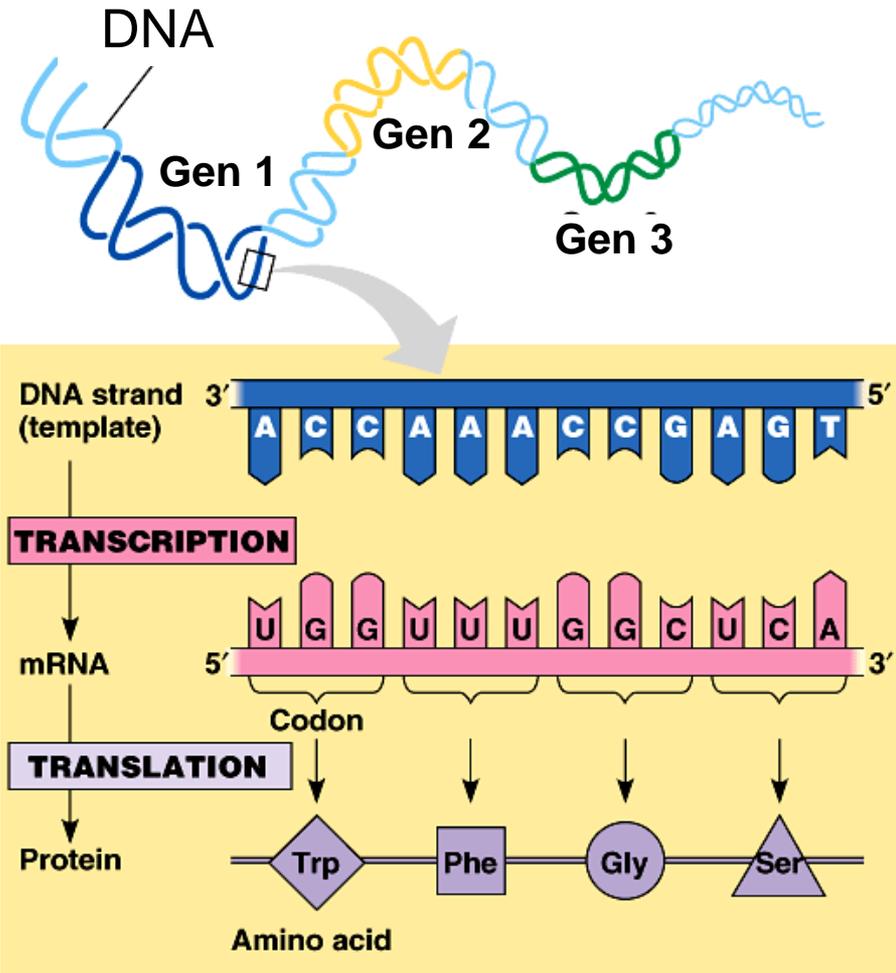
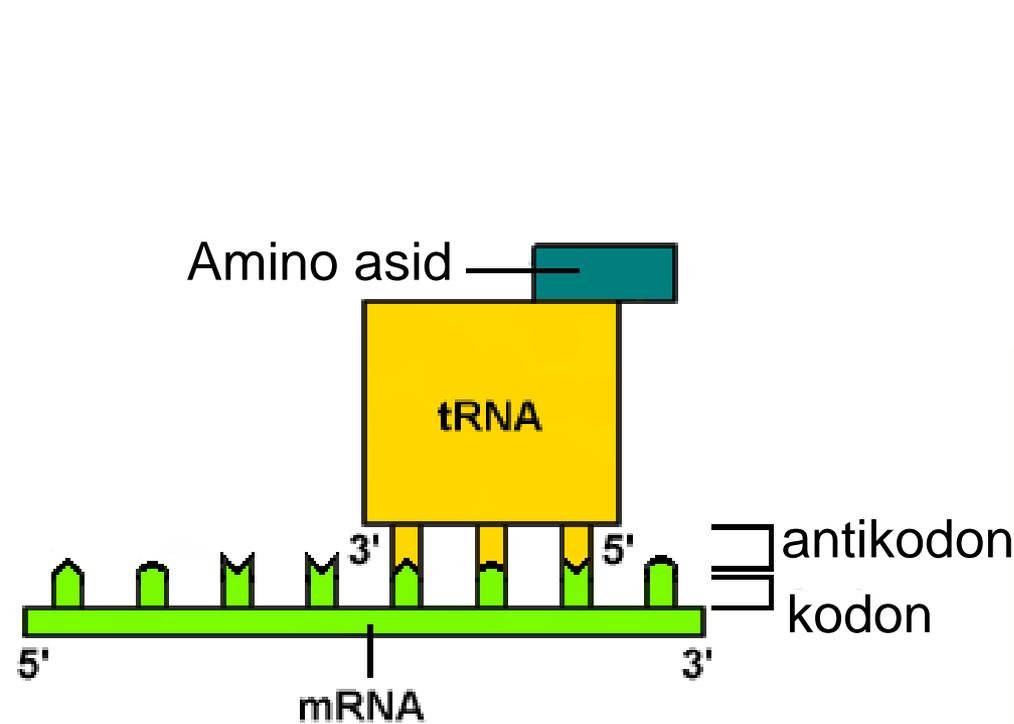
DNA'da 4 baz: A, T, G, C

$4^3 = 64$ adet kodon bulunur; 3 tanesi sonlanma kodonudur. 61 tane kodon amino asidleri kodlayan kodonlardır.

20 amino asidden ikisi (metyonin ve triptofan) birer kodona sahiptir, geri kalan amino asidler için 2, 3, 4 veya 6 kodon mevcuttur.

Kodon – mRNA daki nükleotidlerin 5'→3' yönündeki üçlü dizileri (nükleotid tripletleri)

Antikodon – tRNA'larda, mRNA'lardaki kodonlara uyan üçlü baz dizileri



Genetik şifrenin özellikleri

- Genetik şifre evrenseldir. Tüm canlılarda aynı kodonlar kullanılır.
- Genetik şifre 4 farklı bazın üçlü dizisi şeklinde olduğundan $4^3=64$ kodonu içerir.
- 64 kodondan 3'ü sonlanma kodonudur. 61 kodon 20 amino asidi kodlar. Bu yüzden 61 farklı tRNA olması gerekirken, gerçek tRNA sayısı daha azdır. Bu durum **wobble (sendeleme) hipotezi** ile açıklanır. Bu hipoteze göre, bir kodonun ilk iki bazı, tRNA'nın antikodon bazıları ile Watson-Crick kurallarına uygun olarak bağlanırken; kodonun 3. bazı ile antikodonun 1. bazı arasında daha gevşek bir bağlanma gerçekleşir.

tRNA (5') 1 2 3 **(3') (antikodon)**

mRNA (3') **3** 2 1 **(5') (kodon)**

Kodonun üçüncü bazı antikodonun ilk bazına uyar.

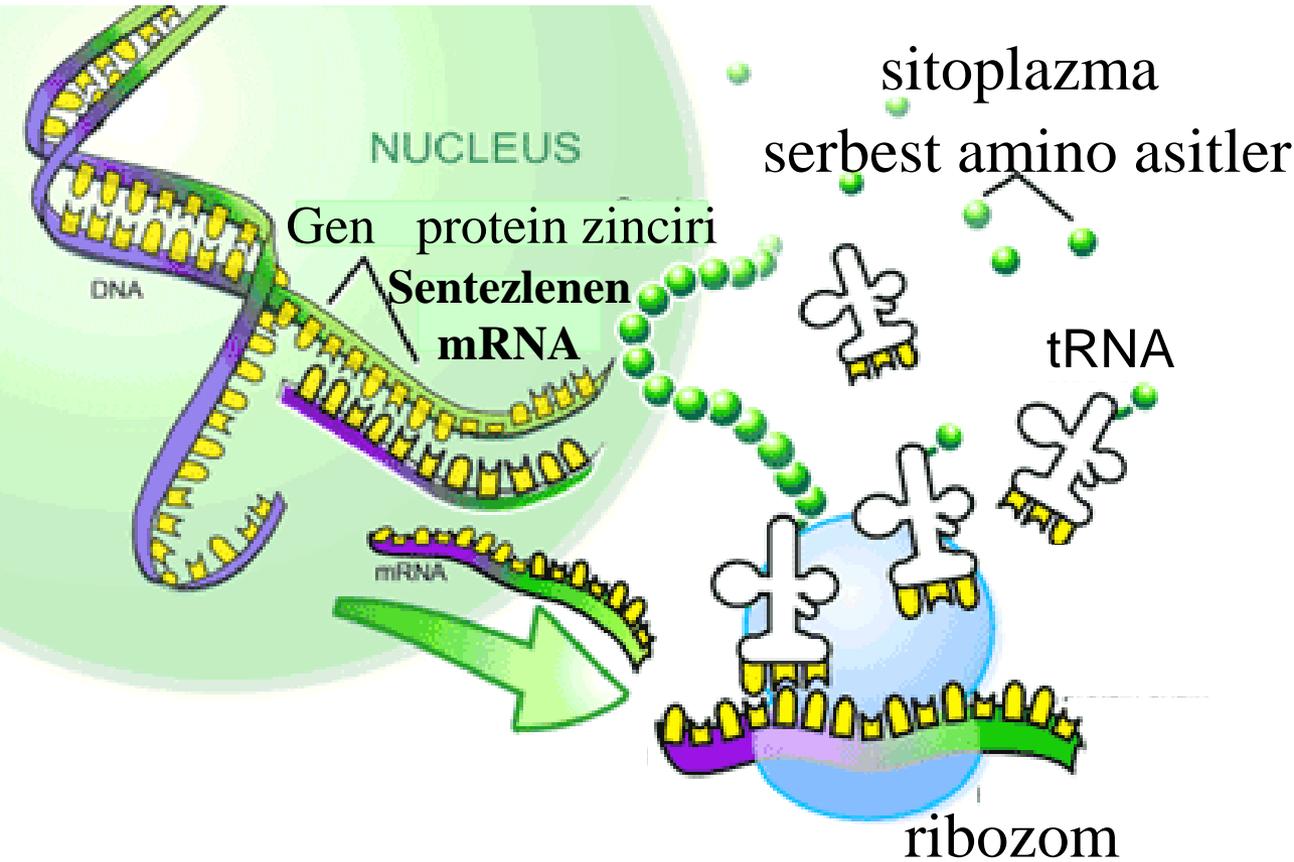
Amino asitler için 3 kodon şifreleme yapmaz - **UAA, UAG, UGA**. Bunlara **anlamsız kodonlar** denir. Hücrede en az 2 tanesi sonlandırma sinyalleri olarak kullanılır. Geri kalan 61 kodon amino asitleri kodlar.

AUG hem başlangıç metiyonin'in kodonu hem de ara metiyoninlerin kodonudur.

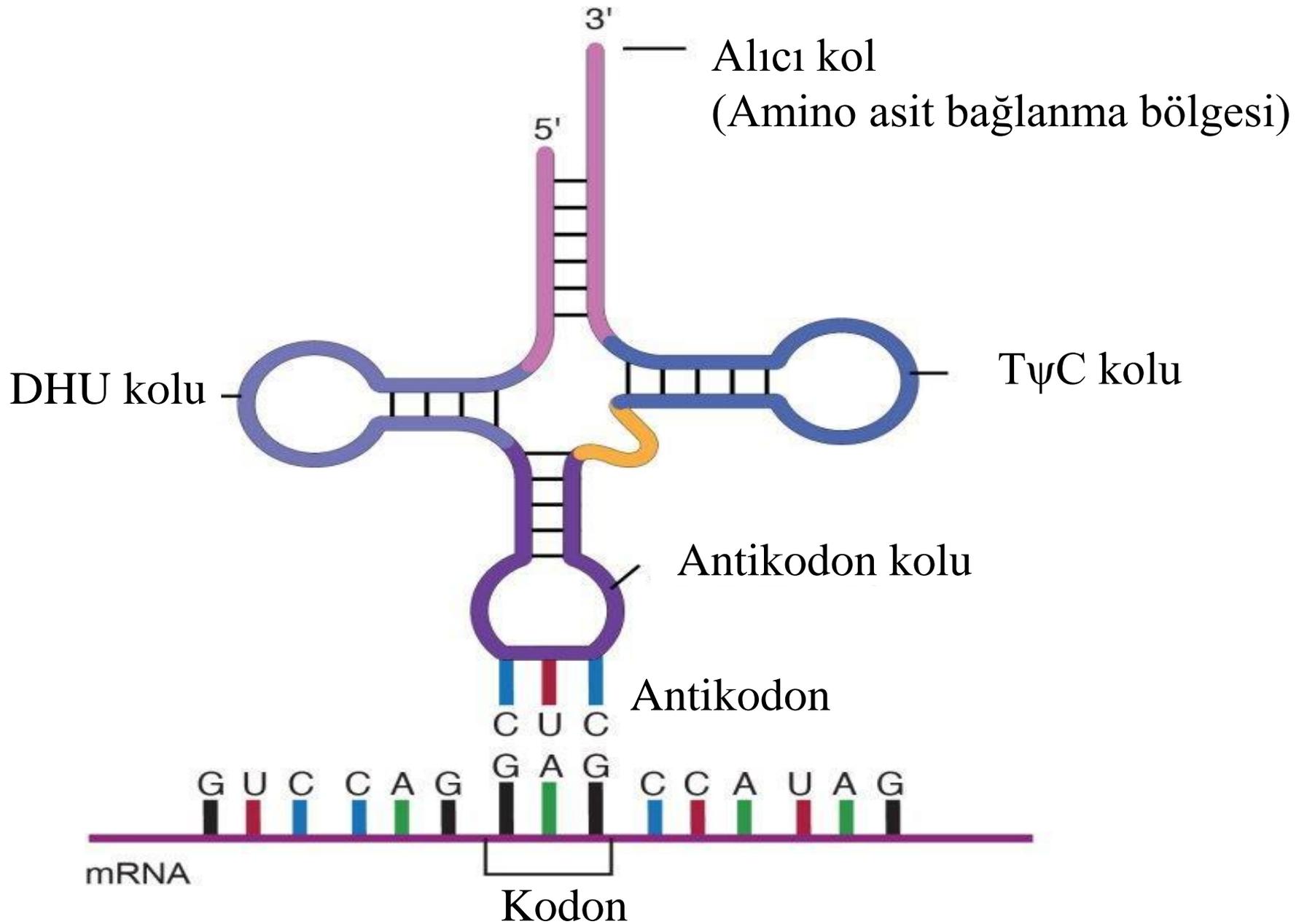
61 kodon 20 amino asit için eşit ve dengeli bir şekilde dağılmamıştır. mRNA'daki her bir amino aside özgü olmak üzere en az 2, 3 veya 4 gibi daha çok sayıda farklı üçlü diziler saptanmıştır.

		İkinci Baz				
		U	C	A	G	
U	UUU	UCU	UAU	UGU	U C A G	
	UUC	UCC	UAC	UGC		
	UUA	UCA	UAA Dur	UGA Dur		
	UUG	UCG	UAG Dur	UGG Trp		
C	CUU	CCU	CAU	CGU	U C A G	
	CUC	CCC	CAC	CGC		
	CUA	CCA	CAA	CGA		
	CUG	CCG	CAG	CGG		
A	AUU	ACU	AAU	AGU	U C A G	
	AUC	ACC	AAC	AGC		
	AUA	ACA	AAA	AGA		
	AUG Met Başla	ACG	AAG	AGG		
G	GUU	GCU	GAU	GGU	U C A G	
	GUC	GCC	GAC	GGC		
	GUA	GCA	GAA	GGA		
	GUG	GCG	GAG	GGG		
mRNA		Amino asit genetik kodu				

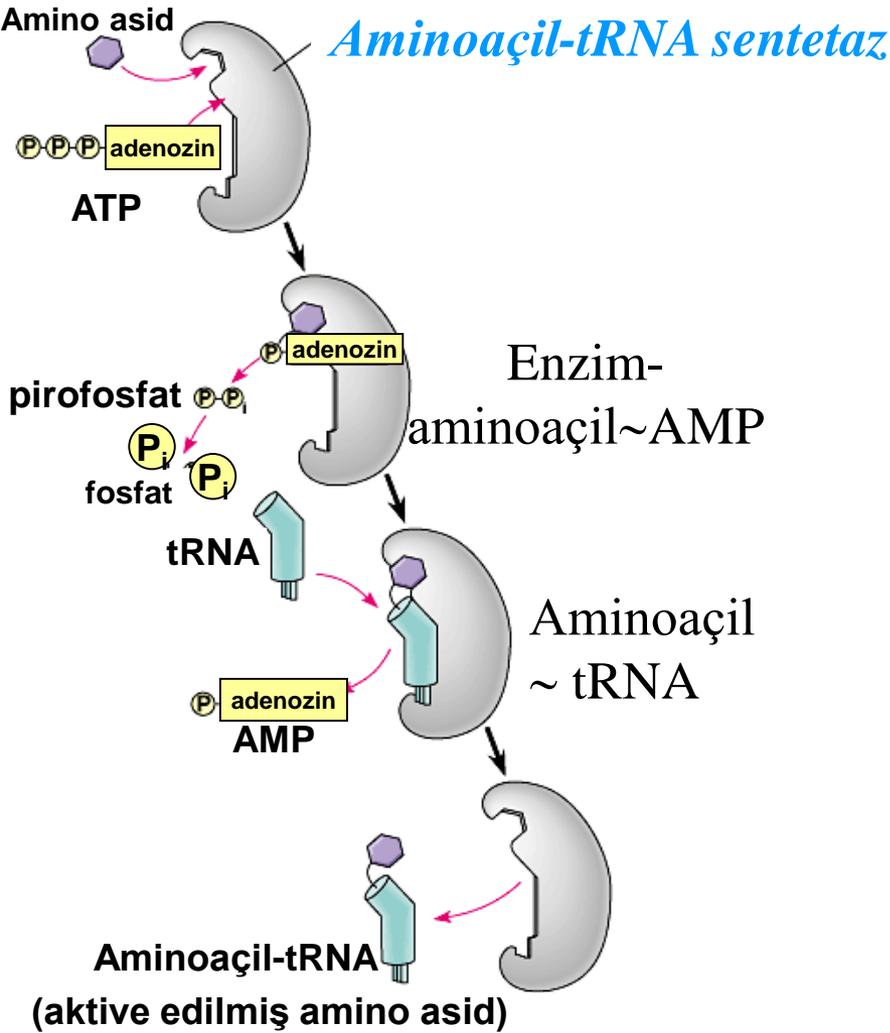
Çekirdekte DNA'nın sentezlenecek proteinin genini kapsayan kısmının kalıp olarak kullanılmasıyla mRNA yapılır. Genetik bilgiyi bu şekilde devralan mRNA, çekirdekten çıkarak protein biosentezinin yapıldığı kaba yüzlü endoplazmik retikuluma gider ve burada mRNA'nın kalıp olarak kullanılması ile polipeptid zinciri sentezlenir.



tRNA



Amino asidlerin aktivasyonu (sitoplazmada gerçekleşir)



- Amino asidler kendilerine özgü tRNA'lar ile ribozomlara taşınırlar.
- Amino asidler protein sentezine katılmak için önce tRNA'ya bağlanırlar. Bu olay hücrenin sitoplazma kısmında meydana gelir.
- Bu safhada her amino asid için özel bir enzim (**aminoil-tRNA sentetaz**) bu amino asidi aktive eder ve kendine özgü tRNA'ya bağlanmasını sağlar. Gerekli enerji ATP'den sağlanır. **Aminoil-tRNA** meydana gelir.

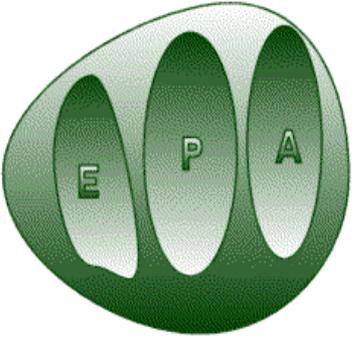
- Başlama kodonu AUG'dir. Her protein sentezi **metiyonin** amino asidi ile başlar.
- Birçok ribozom bir mRNA ile birleşerek **polizomları** oluşturur.
- mRNA polizom üzerinde hareket edince, 2. kodona karşılık gelen tRNA 2. amino asidi getirir.
- Ribozoma ilk gelen aminoasıl-tRNA'nın amino açıl kalıntısı, ribozoma 2. gelen aminoasıl-tRNA'nın amino grubuna **peptidil transferaz** enzimi tarafından peptid bağı ile bağlanır. Böylece polipeptid zincirinin sentezi başlar ve bir tRNA hidrolitik olarak ayrılarak sitozole geçer.
- Ribozom mRNA üzerinde hareket ettikçe diziliş sırası gelmiş olan her aminoasıl-tRNA, mRNA'nın uygun kodonu ile birleşir.
- Ribozom mRNA'da bulunan sonlanma kodonlarına gelince protein sentezi durur. Sentezi tamamlanmış polipeptid zinciri ribozom ve mRNA'dan ayrılır.

Ribozomlarda 3 bölge mevcuttur:

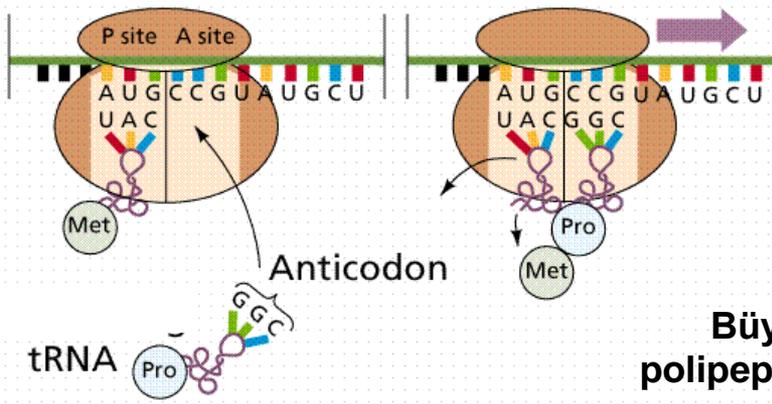
P bölgesi: uzayan peptid zincirini taşır.

A bölgesi: Gelen aminoasıl-tRNA molekülünü taşır.

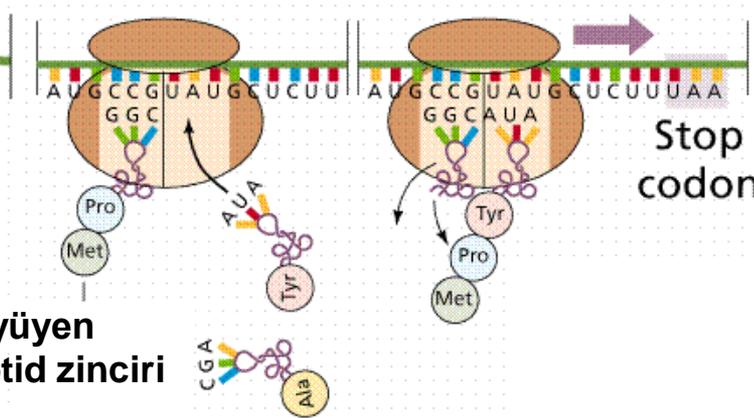
E bölgesi: Aminoasıl grubunu veren tRNA molekülünün ribozomu terketmeden önce beklediği bölgedir (prokaryotlarda var, ökaryotlarda yok)



Elongation (translation)

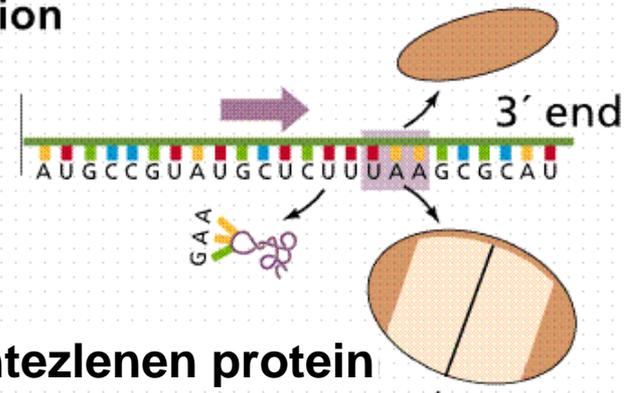


Elongation continues

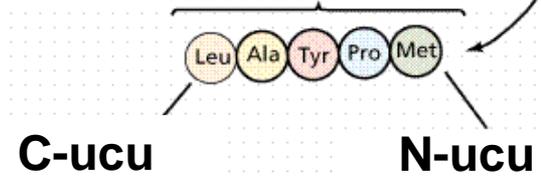


Stop codon

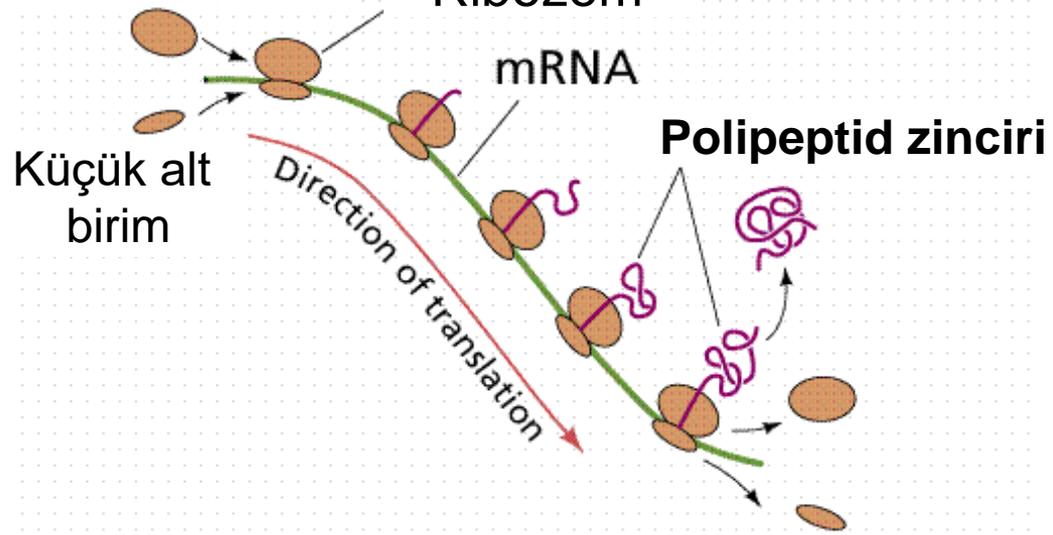
Termination



Yeni sentezlenen protein



Büyük altbirim



Ribozom

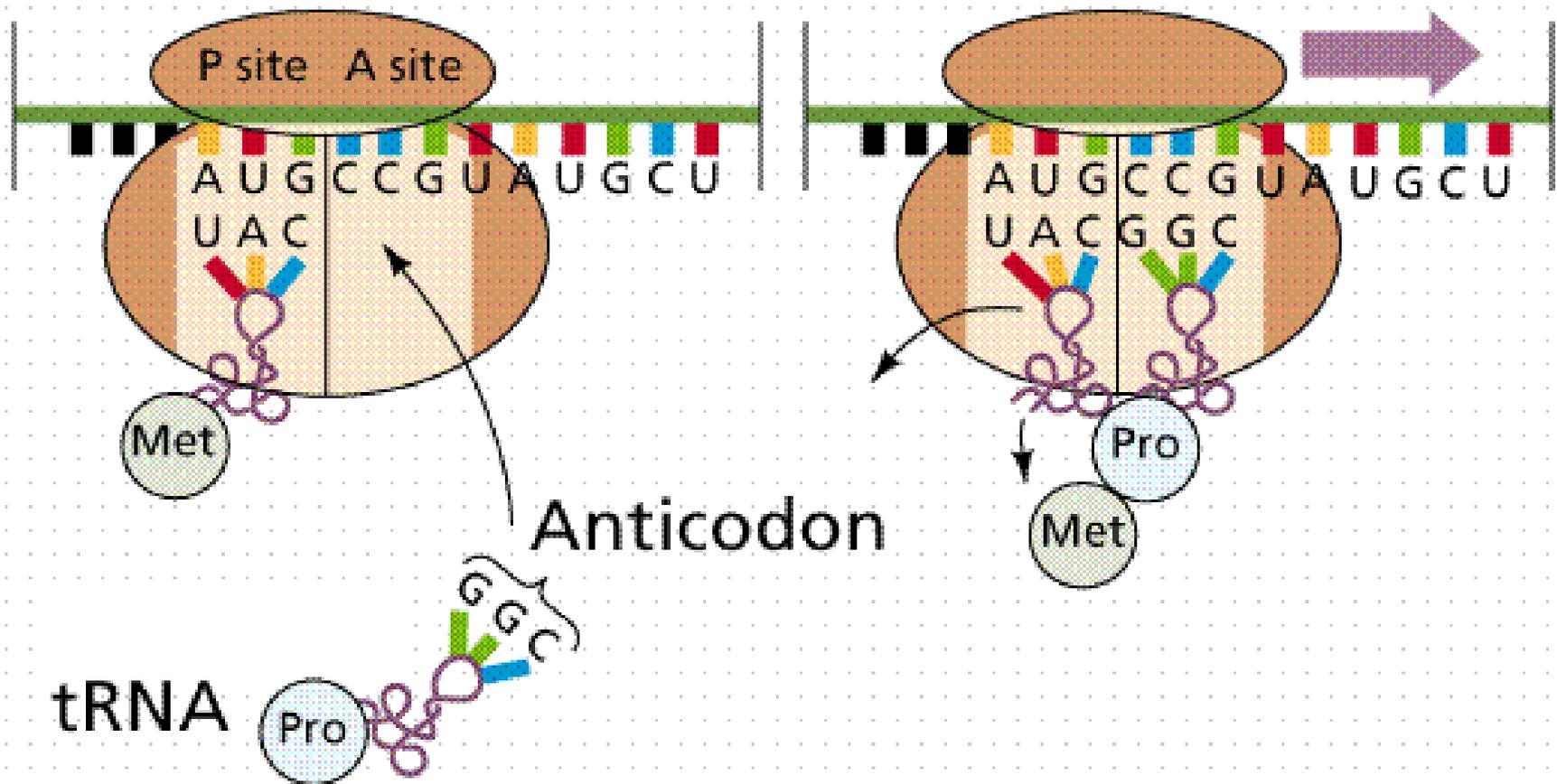
mRNA

Küçük altbirim

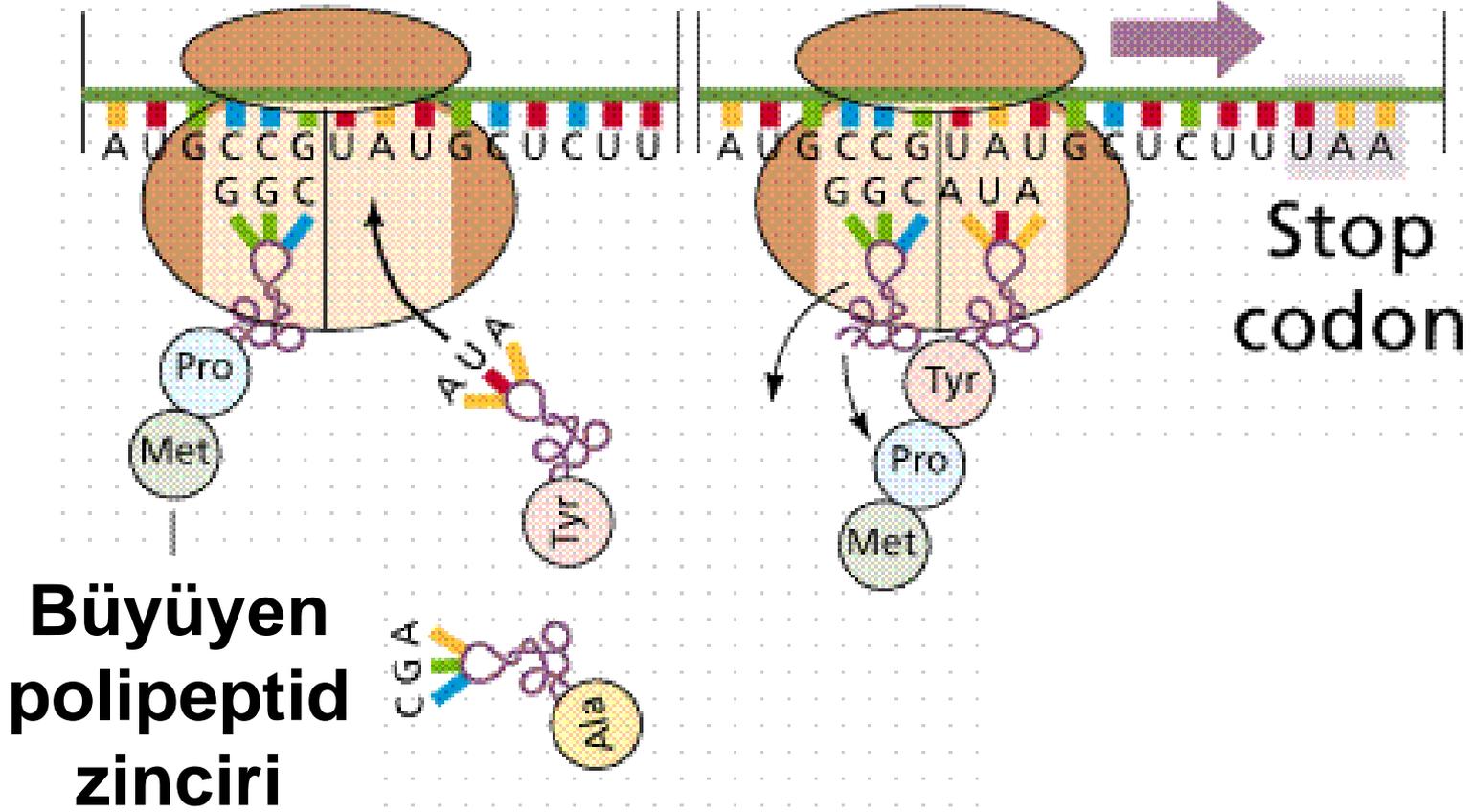
Polipeptid zinciri

Direction of translation

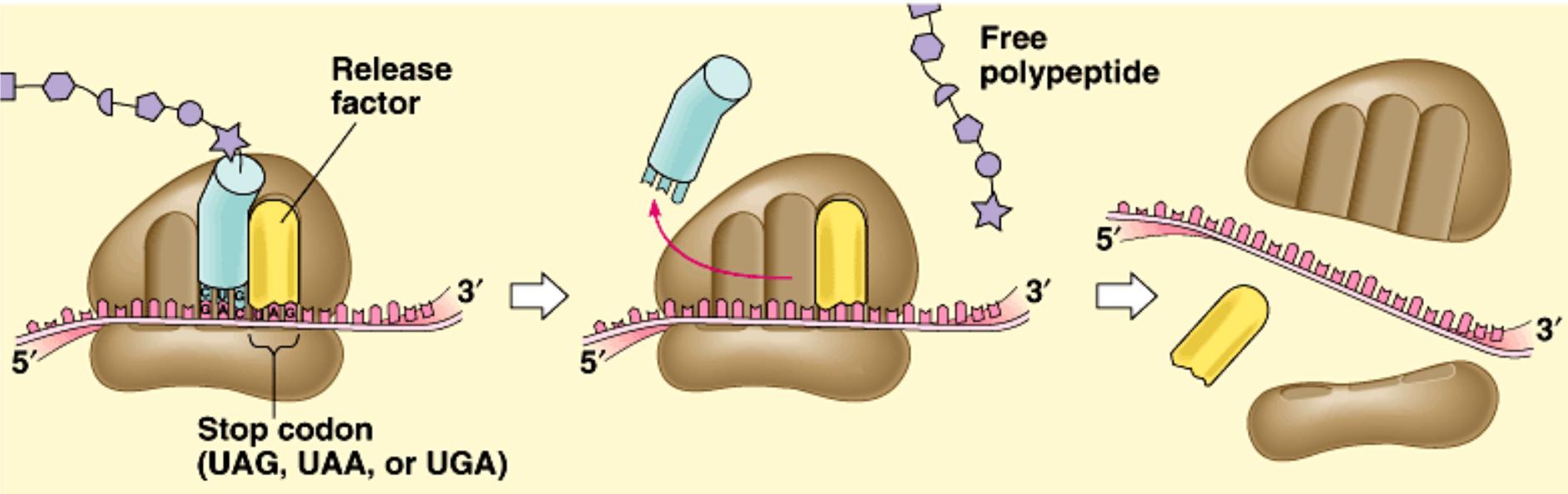
Uzama



Uzama-2



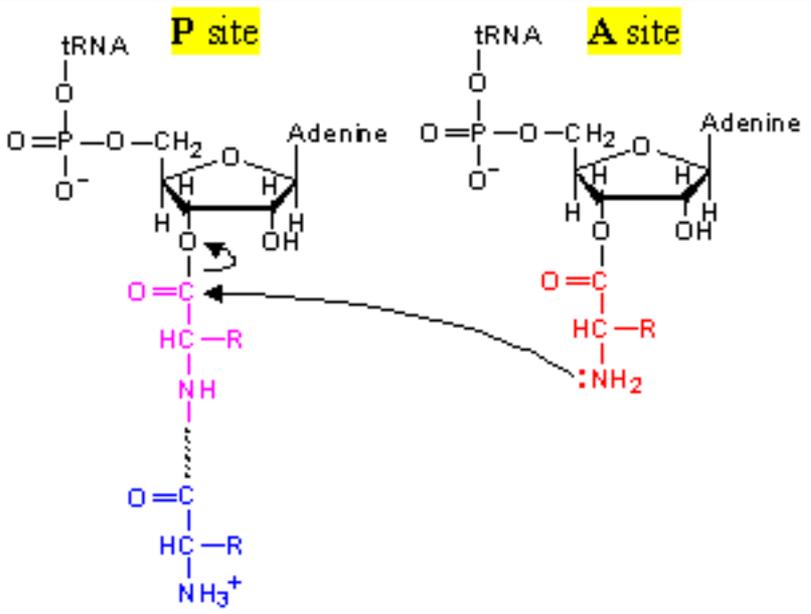
Sonlama basamağı



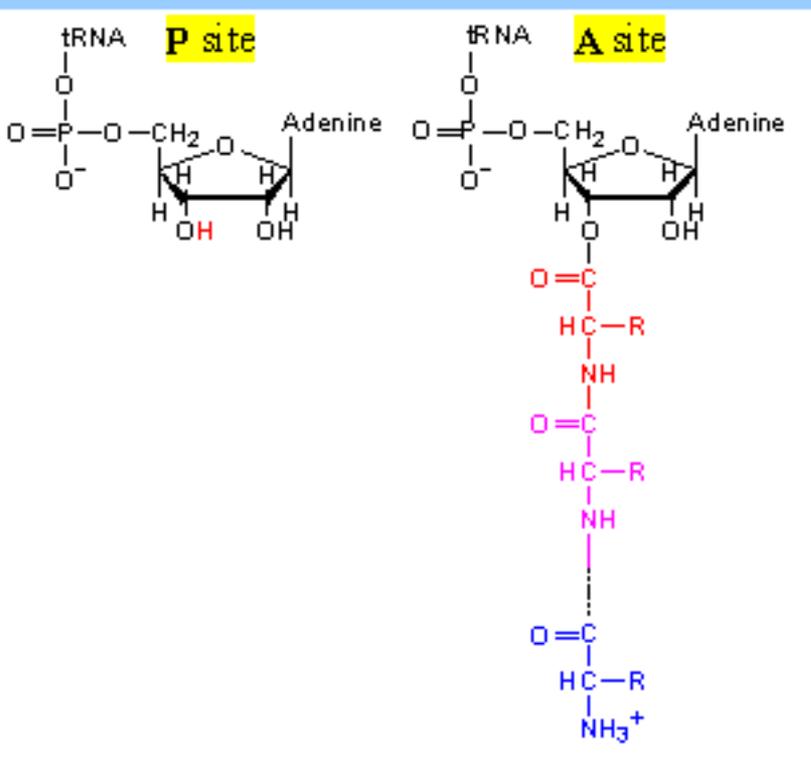
1

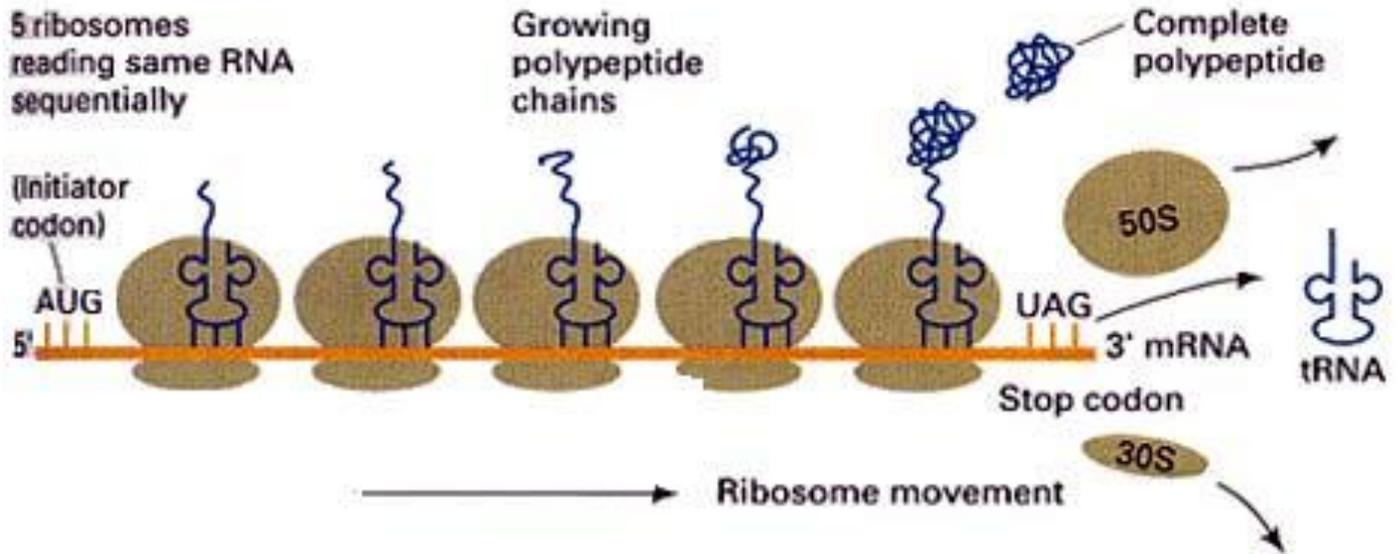
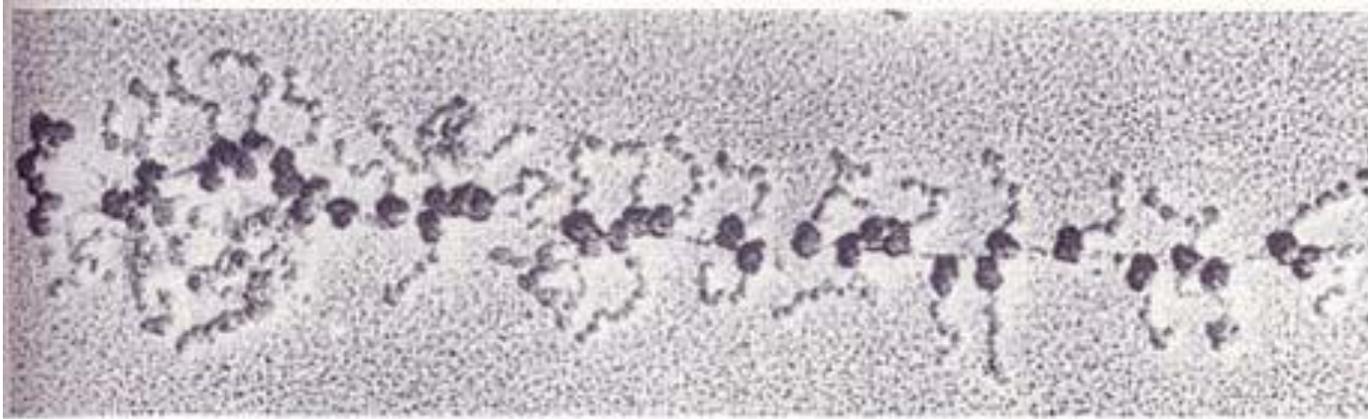
2

3

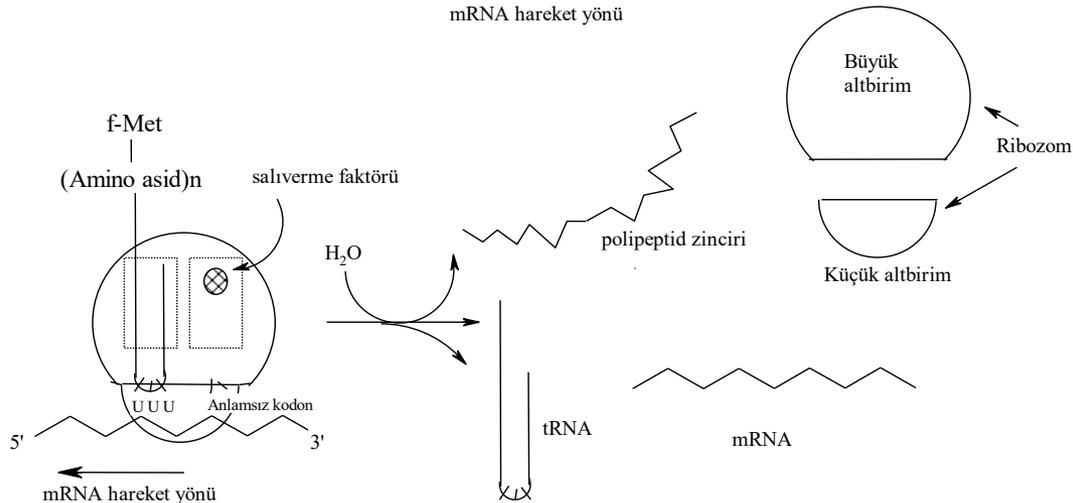
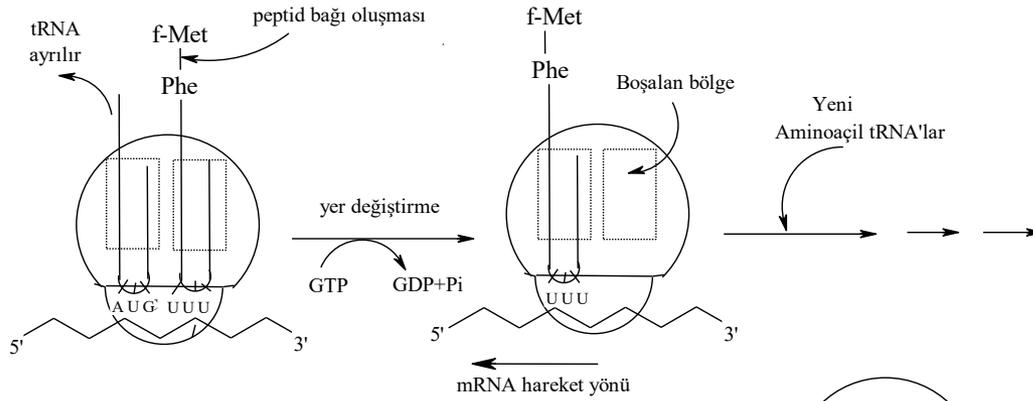
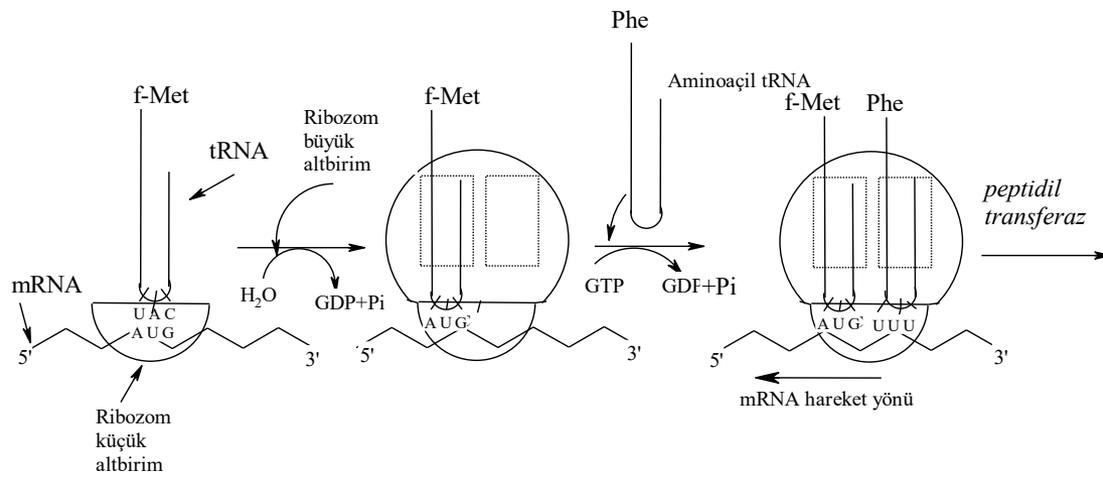


Transpeptidasyon, aminoasil-tRNA molekülünün amino grubunun, peptidil-tRNA molekülünün ucundaki karboksil grubu ile nukleofilik olarak etkileşmesini kapsamaktadır. Böylece P bölgesinde bulunan peptid, **peptidil transferaz** enzimin etkisiyle A bölgesindeki aminoasil-tRNA ile ester bağı (peptid) yaparak bağlanmakta ve P bölgesinde peptidi taşıyan tRNA ise serbest kalmaktadır.





<http://svtmarcq.blogspot.com.tr/2012/10/l'expression-du-patrimoine-genetique.html>. Erişim 23.04.2016



Protein sentezi inhibitörleri:

- Streptomisin (ribozomun küçük alt birimine bağlanarak sentezin başlamasını ve mRNA'nın doğru okunmasını engeller).
- Tetrasiklinler (ribozomun küçük alt birimine bağlanır ve amino açil-tRNA'ya bağlanmasını engeller).
- Kloramfenikol (*peptidil transferaz*'ı inhibe eder)
- Puromisin (amino açil-tRNA'nın yapı analogu, peptid bağı oluşumunu bozarak zincirin zamanından önce sonlanmasına yol açar)
- Amino asid analogları (Örn. 5-metil triptofan)