

NÜKLEOTİTLER VE NÜKLEİK ASİTLER

BÖLÜM 8

Nükleotitler,

- Genetik bilginin kaynağı,
- Metabolik dönüşümlerde enerji birimi,
- Hücrenin hormonlara ve diğer hücre dışı uyarılara verdiği yanıtta aracı temel moleküller
- Bazı enzimlerin kofaktörleri
- Metabolik ara bileşiklerin yapısal bileşenidir.

DNA molekülünün işlevsel bir biyolojik ürün (protein ya da RNA) sentezi için gereken bilgiyi içeren bölümüne gen denir.

Biyolojik bilginin depolanması ve aktarılması DNA'nın yalnızca bilinen işlevleridir.

RNA ise DNA'da depolanmış olan genetik bilginin ekspresyonuna katılır.

RNA'nın çeşitli fonksiyonları vardır.

- Ribozomal RNA
- Mesajcı RNA,
- Taşıyıcı RNA

Nükleotitler ve nükleik asitler tipik bazlar ve pentozları içerir.

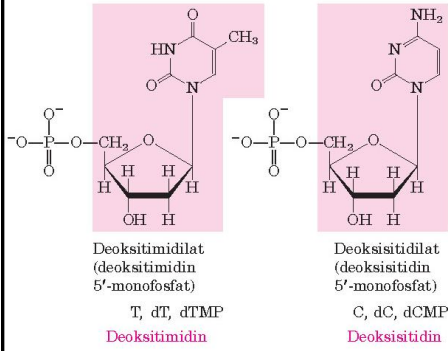
Nükleotitler 3 bileşenden oluşur,

1. Azot içeren bir baz (Pürin ve pirimidin)
2. Pentoz
3. Fosfat

Nükleotit: Baz+Pentoz+Fosfat

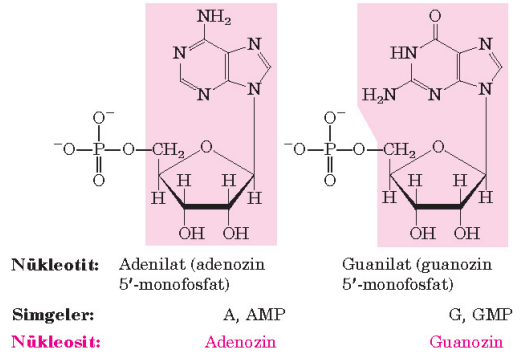
Nükleosit: Baz+Pentoz

Deoksiribonükleotitler

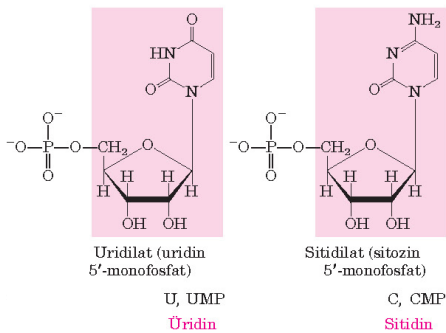


Bütün nükleotitler pH 7,0'deki serbest şekillerinde gösterilmiştir.

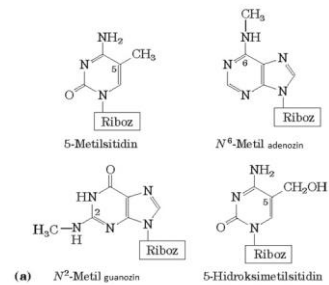
Ribonükleotitler



Ribonükleotitler



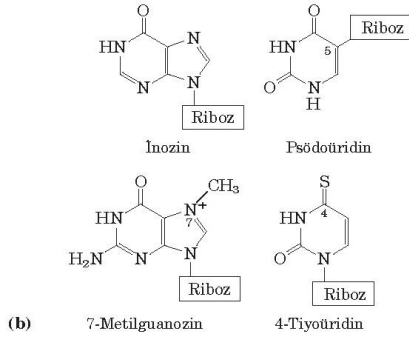
Bazı nadir purin ve pirimidin bazları



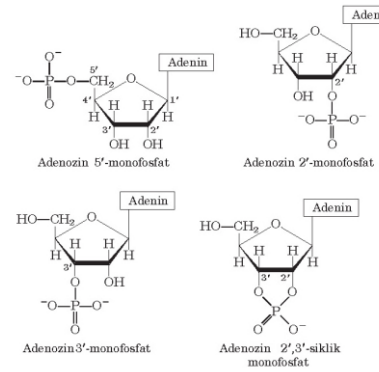
DNA'nın nadir bazları

Değiştirilmiş veya sıradışı bazlar genetik bilgiyi koruma görevini üstlenmiştir.

Bazı nadir purin ve pirimidin bazları

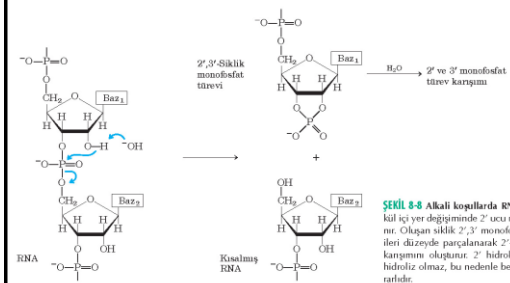
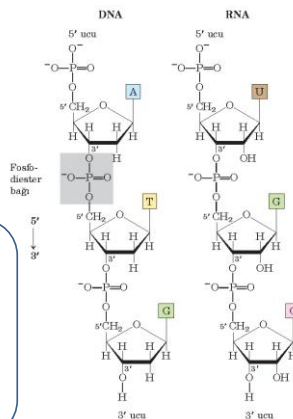


Adenozin monofosfatlardan bazıları



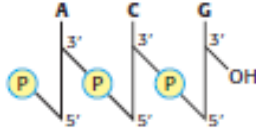
Fosfodiester bağları, nükleik asitlerdeki ardışık nükleotitleri birleştirir

Bir nükleotidin 5'-fosfat grubu diğer nükleotidin 3'-hidroksil grubuna bağlanarak fosfodiester bağını oluşturur. DNA ve RNA'nın omurgaları (şeker-fosfat-şeker..) hidrofiliktir.



ŞEKİL 8-8 Alkali koşullarda RNA hidrolizi. Molekül içi yer değişiminde 2' ucu nükleofil gibi davranır. Olgun siklik 2',3' monofosfat türevi de daha ileri düzeyde parçalanarak 2'- ve 3'- monofosfat karışımını oluşturur. 2' hidroksili olmayan DNA hidroliz olmaz, bu nedenle benzer koşullarda kararlıdır.

DNA ve RNA'nın kovalent omurgası fosfodiester bağlarından yavaş ve enzimatik olmayan biçimde hidroliz olabilirler. RNA alkali koşullarda hızla hidroliz olurken DNA olmaz. Bunun nedeni, RNA'nın DNA'da bulunmayan 2'-hidroksil gruplarıdır.

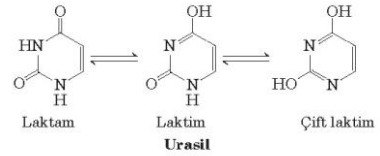


Trideoksiribonükleotidinin daha basit gösterimi, pA-C-G_{OH}, pApCpG ve pACG.

Bir nükleik asitin dizisi her zaman 5' ucu solda ve 3' ucu sağda olacak şekilde gösterilir. 5'→3' yönüdür.

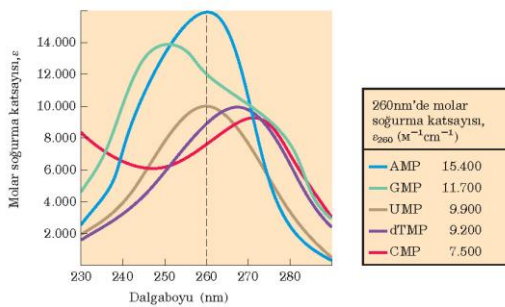
50 ve daha az nükleotit içeriyorsa oligonükleotit, daha fazla içeriyorsa polinükleotit olarak adlandırılır.

Nükleotit bazlarının özellikleri nükleik asitlerin 3 boyutlu yapılarını etkiler

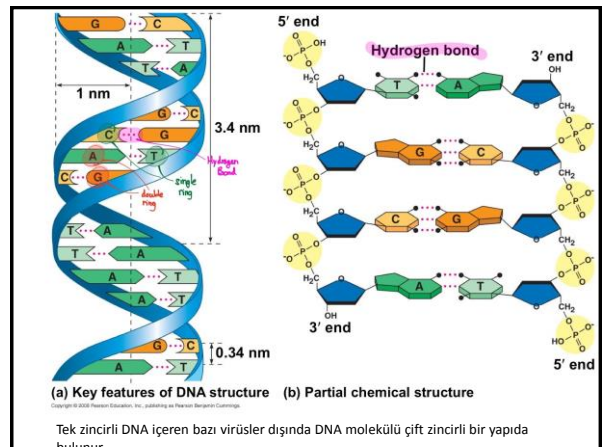


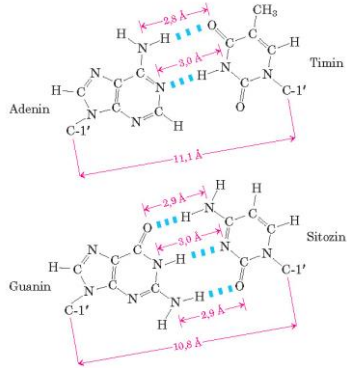
ŞEKİL 8-9 Urasilın tautomerik biçimleri. pH 7,0'da laktam biçimi ağırlıktadır, pH düşüğe diğer biçimler baskın hale gelir. Diğer serbest pirimidinlerin de tautomerik şekilleri vardır ancak nadir olarak görülürler.

pH'ya bağlı olarak serbest pirimidin ve pürin bazları iki ya da daha fazla tautomerik şekilde bulunabilirler.



Yaygın görülen nükleotidlerin soğurma eğrileri



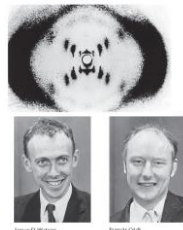


- Baz çiftlerinde Watson ve Crick tarafından tanımlanan hidrojen bağı kalıpları

Nükleik Asitin Yapısı

- Nükleik asitlerin birincil, ikincil ve üçüncül yapıları vardır.
- Birincil yapı: kovalent yapısı ve nükleotit dizisi
- İkincil yapı: nükleotitlerdeki kararlı ve düzenli yapı. A-DNA, B-DNA, Z-DNA sekonder yapı çeşitleridir. B-DNA hücredeki sulu ortamda baskın olan DNA'dır.
- Üçüncül yapı: Tüm zincirin katlandığı özgün 3 boyutlu yapıyı ifade eder.

- DNA ilk kez 1868'de Friedrich Miescher tarafından elde edildi,
- 1940'ların sonunda Erwin Chargaff ve ark. DNA'nın yapısı ile ilgili önemli bulgular ortaya koydular.
- 1950'lerin başında Franklin ve Wilkins DNA'nın x-ışını kırınımıyla incelediler.
- 1953 yılında James Watson ve Francis Crick 3 boyutlu DNA modelini önerdiler.

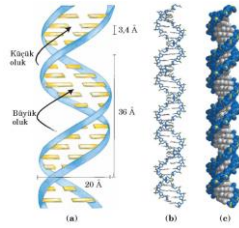


Chargaff Yasaları

1. DNA'nın baz içeriği genellikle türden türe farklılık gösterir.
2. Aynı türün farklı dokularından elde edilen DNA örneklerinin baz içeriği aynıdır.
3. Belirli bir türün baz içeriği, organizmanın yaşı, beslenmesi veya ortam değişimlerine bağlı olarak değişmez.
4. Türe bakmaksızın, hücre DNA'sında adenozinlerin sayısı timidinlerin sayısına ($A=T$) ve guanozinlerin sayısı da sitidinlerin sayısına ($G=C$) eşittir. Buradan, $A+G=T+C$ eşitliği çıkabilir.

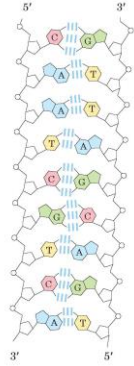
DNA'nın Watson Crick Modeli

- Hidrofilik deoksiriboz-fosfat iskeleti onu çevreleyen suya doğru yönelmiştir.
- Hidrofobik olan pürin ve pirimidin bazları eksene dik olacak şekilde zincirin içine doğru sıkıca istiflenmişlerdir.
- Sarmalın dış yüzeyinde büyük ve küçük oluk (oyuk) oluşmaktadır.
- Her nükleotidin bazı eşlenik baz ile aynı düzlemde bulunur.
- $G \equiv C$ ve $A = T$ hidrojen bağları vardır.
- Zincirler antiparaleldir.



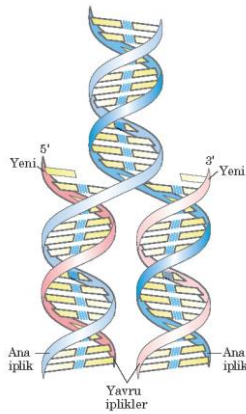
DNA'nın Watson Crick Modeli

- Sarmalın içindeki baz çiftlerinin dikey olarak aralarındaki mesafe 3,4 Å'dur.
- Sarmalın tam dörnüğü 34 Å'dur. Tam dönüşte 10 baz çifti (gerçekte 10,5) yer alır.
- DNA çift sarmalında iki zincir aynı değil, birbirinin tamamlayıcısıdır.
- DNA çift sarmalını bazlar arasındaki H-bağları ve baz istiflenme etkileşimleri bir arada tutar.



Watson Crick tarafından önerilen replikasyon,

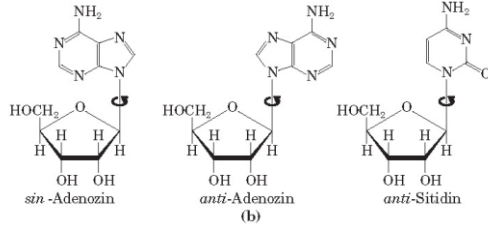
- Ana iplikler ayrılır.
- Her biri tamamlayıcı yavru iplik için kalıp oluşturur.



X ve Y olarak adlandırılan ve tam olarak tanımlanmamış olan iki bakteri türünden elde edilen DNA örneklerinin adenin içerikleri sırasıyla %32 ve %37'dir.

Her iki DNA örneğinin timin, sitozin ve guanin içerikleri nedir? Hangi bakteri termofilik olabilir? Neden?

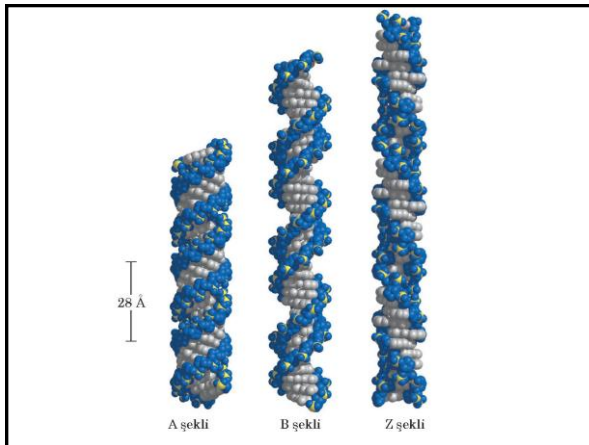
Nükleotitlerin pürin ve pirimidin bazlarının sterik olarak mümkün olan yapıları



- Pürinler riboz birimlerine göre *sin* ve *anti* şeklinde olabilirler.
- Pirimidinler genellikle *anti* şeklindedir.

DNA'nın A, B ve Z Şekilleri vardır.

	A şekli	B şekli	Z şekli
Sarmal algısı	Sağdan dönüşlü	Sağdan dönüşlü	Soldan dönüşlü
Çap	~26 Å	~20 Å	~18 Å
Sarmal dönüşü başına düşen baz çifti	11	10,5	12
Baz çifti başına sarmalın yükselişi	2,6 Å	3,4 Å	3,7 Å
Sarmalın eksenine göre baz açısı	20°	6°	7°
Şekerin kıvrılmış yapısı	C-3' endo	C-2' endo	Pirimidinler için C-2' iç, pürinler için C-3' iç
Glikozil bağının konformasyonu	Anti	Anti	Pirimidinler için anti, pürinler için sin



Belirli DNA Dizileri Sıra Dışı Yapılar Edinebilir

- Palindrom: Düz veya ters olarak aynı şekilde okunan kelime veya cümle demektir.

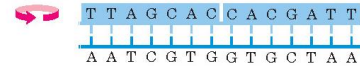
TAKAT

AL KASADA SAKLA

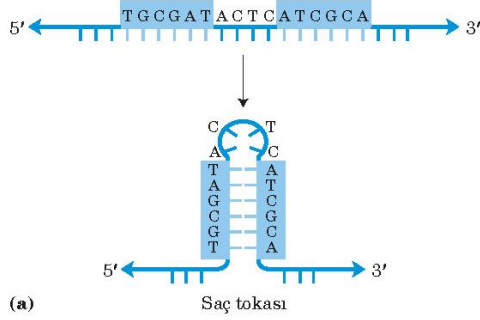
Palindrom



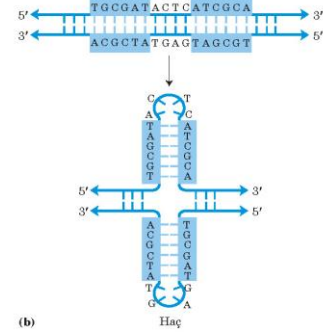
Ayna tekrarı



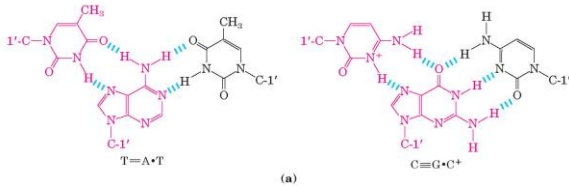
Palindromik DNA veya RNA dizileri iplik içi bağlarla farklı yapılar oluşturabilirler.



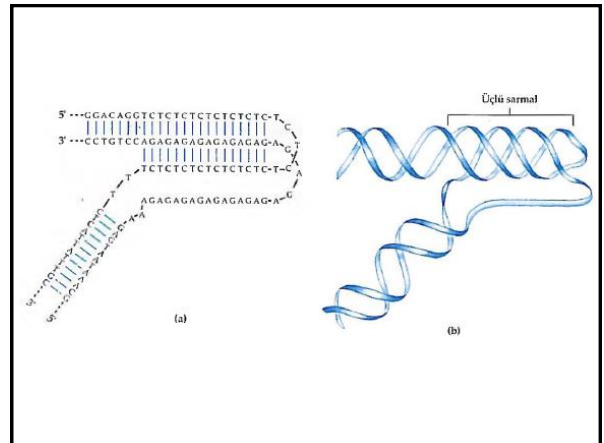
Palindromik DNA veya RNA dizileri iplik içi bağlarla farklı yapılar oluşturabilirler.



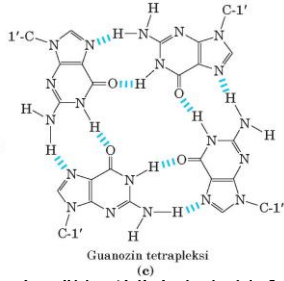
Üç DNA iplikçığı içeren yapılar



- Hoogsteen eşleşmesi olarak da adlandırılır.
- Düşük pH'larda kararlıdır.
- Tripleksler ipliğin sadece pürin diğerininse sadece pirimidin olduğu uzun uzun dizilerde oluşur.



Dört DNA iplikliği içeren yapılar (G dörtlüsü)



- Güanozin nükleotidinin bol olduğu bölgelerde oluşur.

Mesajcı RNA'lar Polipeptit Zincirlerini Şifreler

- DNA'dan mRNA oluşması transkripsiyondur.
- mRNA sadece bir polipeptidi şifreliyorsa monosistronik, daha çok polipeptidi kodluyorsa polisistronik mRNA'dır.



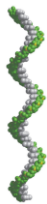
(a) Monosistronik



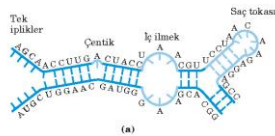
(b) Polisistronik

Bir çok RNA karmaşık üç boyutlu yapıya sahiptir

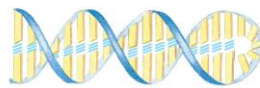
- RNA'ların çeşitli (mRNA, tRNA, rRNA) ve karmaşık işlevleri DNA'dan daha zengin bir yapısal farklılığa sahip olmalarının sonucudur.



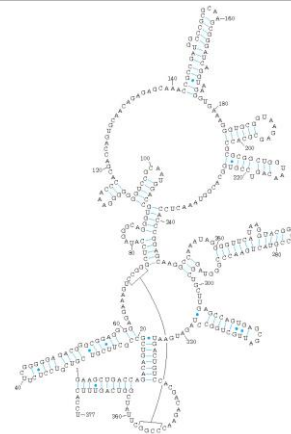
Tek zincirli RNA



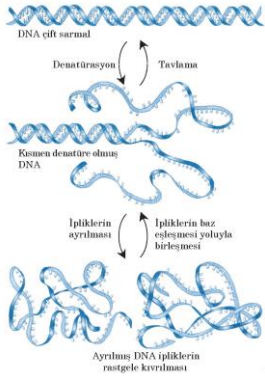
(a)



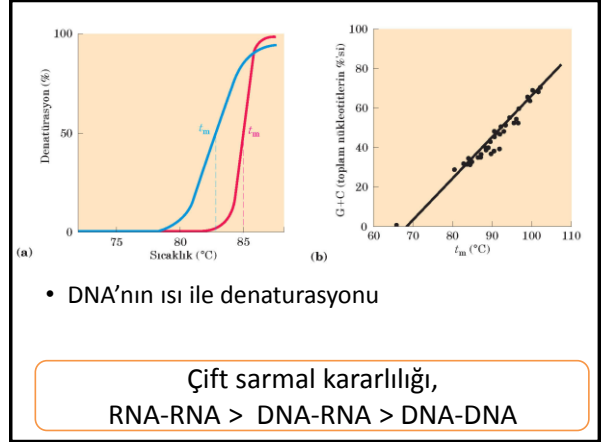
Çift sarmal
(b)



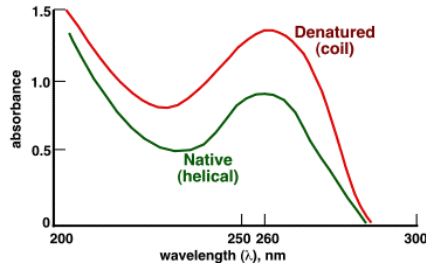
Çift sarmal DNA ve RNA Denatüre olabilir



- DNA çözeltileri oda sıcaklığında ve pH 7,0'da oldukça viskozdur.
- Sıcaklık ve uç pH değerleri çift sarmal DNA'nın denatürasyonuna (erimesine) neden olur.
- Denatürasyon viskozite ölçümü yada absorpsiyon şiddetindeki değişim ölçülerek takip edilebilir.



Hyperchromicity of DNA during Helix-Coil Transition



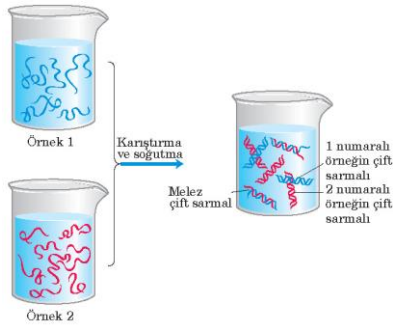
- Çift sarmallı nükleik asit çözeltisinde çift sarmalın açılması absorpsiyon şiddetinde artışa neden olur. Buna hiperkromik etki denir.

Farklı türlerin nükleik asitleri hibritler oluşturabilir

Denatüre olmuş DNA'nın tekrar eski çift sarmal haline dönmesine renatürasyon (tavlama) denir.

Renatürasyon hızı,

1. Sıcaklığa
 2. DNA'nın uzunluğuna
 3. Derişime
 4. Ortamdaki tuz derişimine
 5. Dizinin yapısına
- Bağlı olarak değişir.



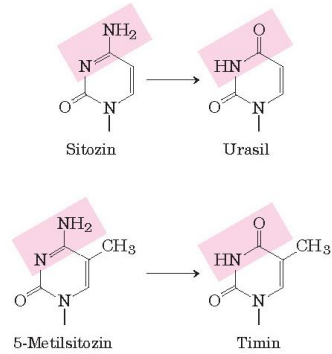
- İki tür arasında yakınlık ne kadar fazla ise DNA'lar o kadar etkin biçimde hibritleşir.

- Hibritleşme DNA dışında RNA'yı saptamakta da kullanılır.
- Genlerdeki ve RNA'daki özgül dizilerin belirlenmesi ve tanımlanması bu hibritleşme tekniklerine dayanır.
- Bir hastalığın ortaya çıkmasından uzun yıllar önce öngörülmesinde veya saç telinden suçlunun tespitinde bu teknik kullanılır.

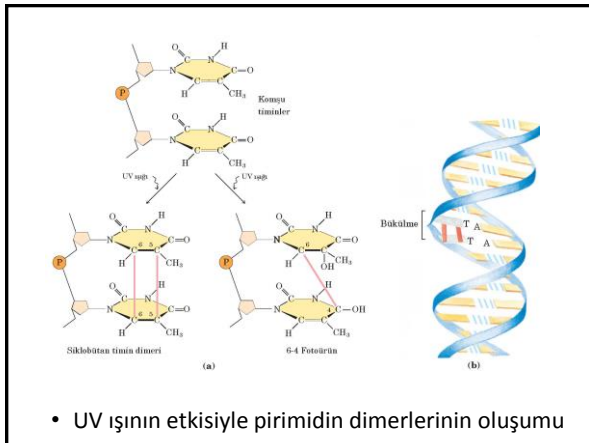
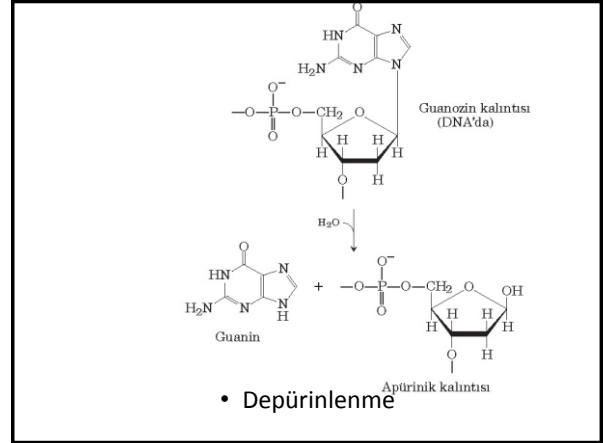
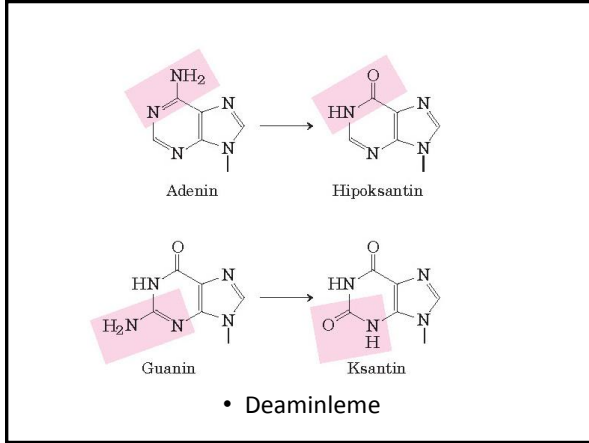
Nükleotitler ve nükleik asitler enzimatik olmayan dönüşümlere uğrarlar

1. Deaminlenme
2. Depürinlenme
3. Radyasyon
4. Kimyasal bileşikler

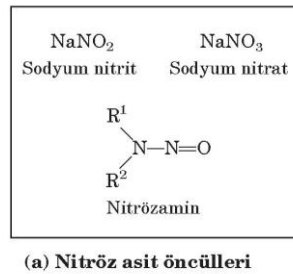
- DNA yapısında kalıcı değişimlere mutasyon denir.

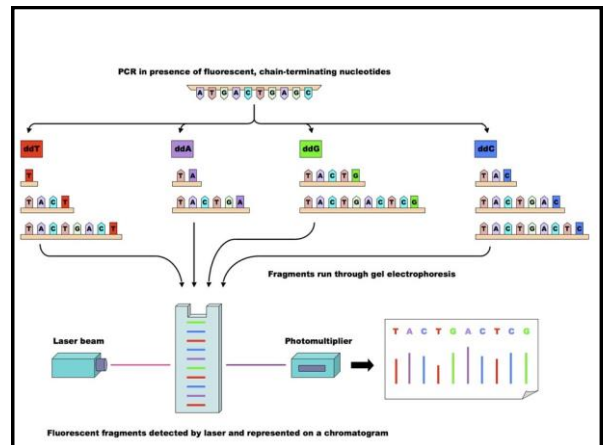
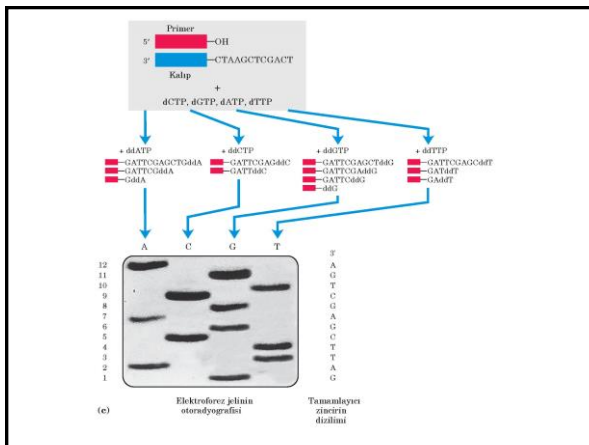
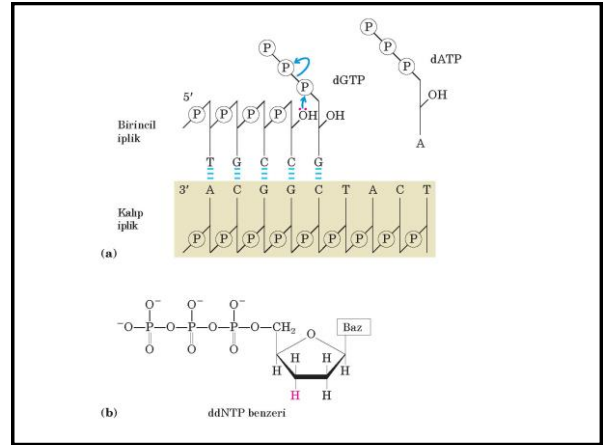
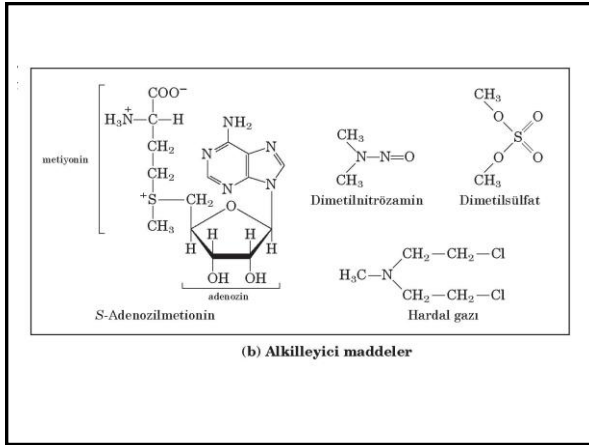


- Deaminleme



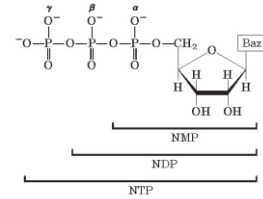
DNA hasarına neden olan kimyasal bileşikler





Nükleotidlerin Diğer İşlevleri

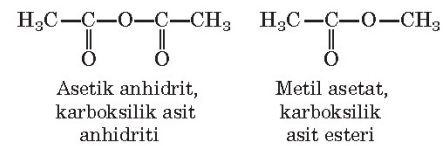
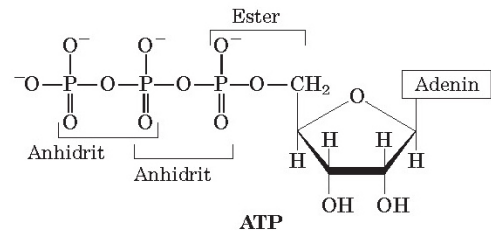
- Nükleotidler hücrelere kimyasal enerji taşır.
- Adenin nükleotidler birçok enzimin kofaktörünün bileşenidir.
- Bazı nükleotidler düzenleyici moleküllerdir.



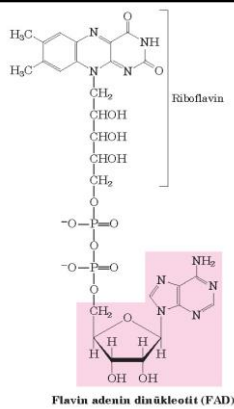
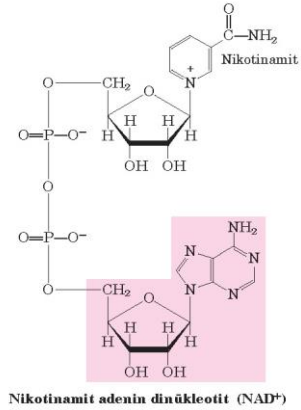
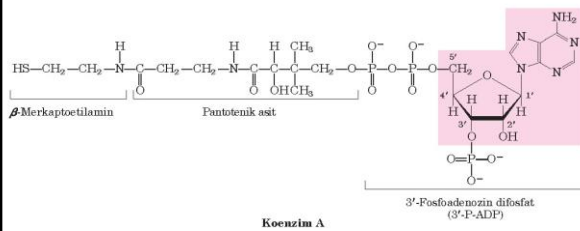
Ribonükleosit 5'-fosfatlarına kısaltmalar			
Baz	Mono-	Di-	Tri-
Adenin	AMP	ADP	ATP
Guanin	GMP	GDP	GTP
Sitozin	CMP	CDP	CTP
Urasil	UMP	UDP	UTP

Deoksiribonükleosit 5'-fosfatların kısaltmaları

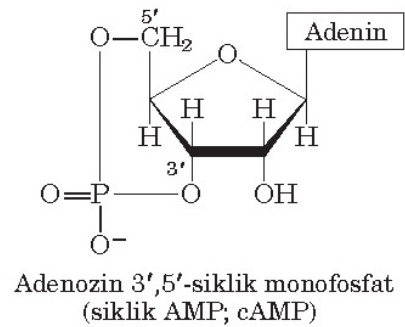
Baz	Mono-	Di-	Tri-
Adenin	dAMP	dADP	dATP
Guanin	dGMP	dGDP	dGTP
Sitozin	dCMP	dCDP	dCTP
Timin	dTMP	dTDP	dTTP

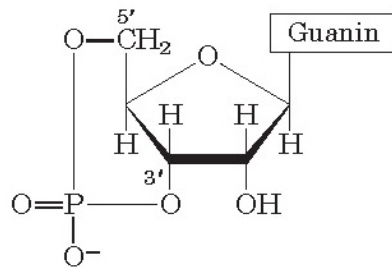


Koenzim yapısında bulunurlar.

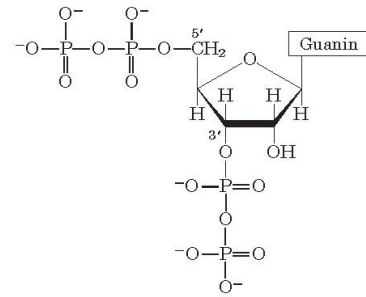


Düzenleyici Nükleotidler





Guanozin 3',5'-siklik monofosfat
(siklik GMP; cGMP)



Guanozin 5'-difosfat, 3'-difosfat
(guanozin tetrafosfat)
(ppGpp)