

11. Hafta: Nükleik Asitler: Nükleik asitlerin yapısal üniteleri, nükleozitler, nükleotidler, inorganik fosfat, nükleotidlerin fonksiyonları, nükleik asitler, polinükleotidler, DNA'nın primer ve sekonder yapısı, DNA replikasyonu, DNA türleri, DNA'nın kimyasal özellikleri, DNA'nın değişimi ve mutasyonlar, DNA'nın denatürasyonu ve renatürasyonu, DNA'nın paketlenmesi, ekstrakromozomal DNA'lar, RNA, RNA'nın yapısı ve çeşitleri, nükleik asitlerin reaksiyonları, genetik bilginin akışı

Prof. Dr. Şule PEKYARDIMCI

Nükleik asitler, genetik bilgiyi taşıyan ve kuşaktan kuşağa aktarılmasını sağlayan biyomoleküllerdir. İlk defa hücre çekirdeğinden 1869 yılında izole edilmişlerdir. Bu maddelere yapılarındaki fosfat gruplarının asidik özellik göstermesinden dolayı nükleik asit denilmektedir. Bunlar hücrenin kuru ağırlığının %5–15 ini oluşturur. Nükleik asitler, DNA (deoksiribonükleik asitler) ve RNA (ribonükleik asitler) olmak üzere iki sınıfa ayrılır.

Hücrelerin DNA içeriği her tür için karakteristik ve sabittir. Belirli bir tür için DNA'nın yapısı ve bileşimi, cinsiyet, yaş, beslenme gibi faktörlere bağlı değildir. Bütün prokaryotik ve ökaryotik canlılarda genler DNA yapısındadır, ancak bazı virüslerde genler DNA veya RNA dan oluşabilir. Nükleik asitler, özellikle DNA, molekül kütlesi çok büyük, uzun ve çift sarmal yapıdaki bir moleküldür. Bir canlı organizmasında yaşam boyu meydana gelebilecek tüm kimyasal ve biyolojik olaylar, DNA tarafından belirlenir. DNA taşıdığı genetik bilgiyi RNA aracılığı ile protein sentezine aktarır. Nükleik asitlerin yapısal birimi nükleotitlerdir. Nükleotidlerin fosfodiester köprüleri ile birleşmesinden nükleik asitler meydana gelir.

NÜKLEOTİDLER

Nükleik asitlerin monomerik birimleri olan nükleotidler, DNA nın yapısında deoksiribonükleotidler, RNA nın yapısında ise ribonükleotidler olarak bulunur. Bir nükleotid farklı üç tip molekülün birleşmesi ile oluşur.

1. Beş karbonlu bir şeker molekülü (riboz veya deoksiriboz),
2. Azotlu bir baz (pürin veya pirimidin türevleri),
3. Fosforik asit.

Şeker molekülünün riboz veya deoksiriboz olmasına göre nükleotid veya deoksinükleotidler meydana gelir. Nükleik asitlerin yapısında bulunan azotlu bazlardan pirimidinler, düzlemsel molekülüdür. Pürinlerin yapısında ise yakın hafif bir bükülme vardır. Her ikisi de 260nm

civarında absorpsiyon verir. Bu özellik, bu bileşiklerin miktar tayinlerinde kullanılır. Bazların sudaki çözünürlüğü azdır. Fizyolojik koşullarda amino ve keto şekilleri halinde bulunurlar.

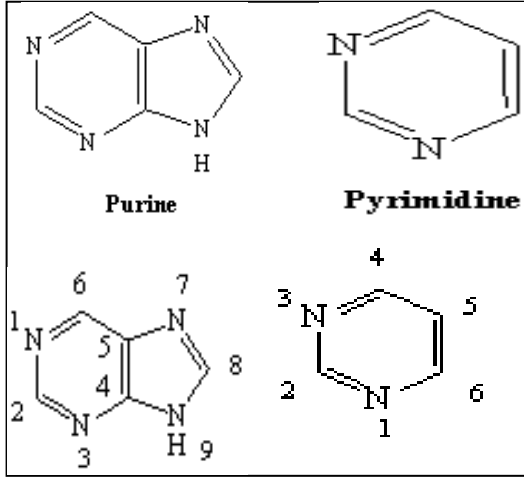
Nükleik asitlerin yapısında bulunan bazlar iki gruba ayrılır.

1. Pirimidin Bazları

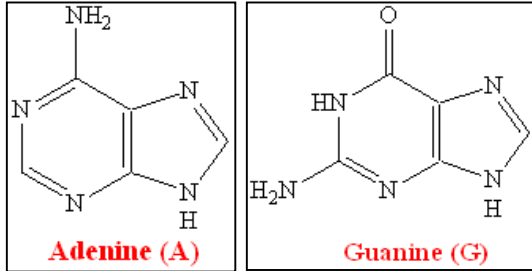
2. Pürin Bazları

Pirimidinlerin yapısında iki azot bulunur ve altıgen bir halkaya sahip bileşiklerdir. Nükleik asitlerin yapısında yer alan diğer pirimidinler bu yapının türevleridir. Numaralandırma halkanın altındaki N'dan başlar ve saat yönünde devam eder. Pirimidinbazlarından timin ve sitozin DNA yapısında, urasil ve sitozin ise RNA yapısında bulunur.

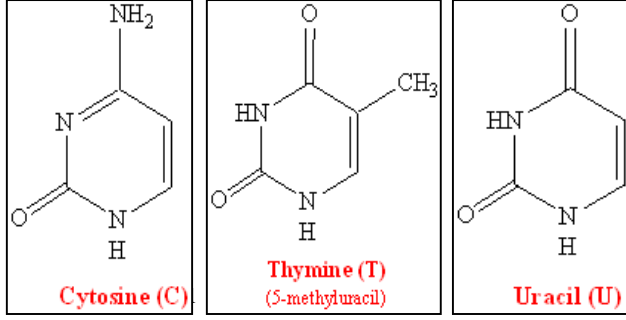
Pürin bazlarında ise altıgen pirimidin halkasına beşli bir imidazol halkası bağlanmıştır. Numaralandırma yukarıdaki N'dan başlar ve saatin ters yönünde devam eder. Nükleik asit yapısında bulunan pürin bazlarıadenin ve guanindir. Daha az rastlanan pürin bazları ise ksantin, hipoksantin ve ürik asittir.



Nükleik asit Bazları Pürinler



Pirimidinler



Azotlu bazlar ribozun 1 nolu karbon atomuna (anomerik karbon) β -glikozit bağı ile bağlanır. Pürin bazları şeker halkasına 9 nolu azot atomundan, pirimidin bazları ise 1 nolu azot atomundan bağlanır. Şeker halkası ile baz düzlemi hemen hemen birbirine diktir. Riboz + azotlu bazdan oluşan moleküllere nükleozit adı verilir. Deoksiriboz+azotlu bazdan oluşan moleküllere ise deoksinükleozit denir. Nükleozitler fosforik asitle esterleşerek nükleotidleri verir. Esterleşme riboz halkasındaki herhangi bir OH grubundan olabilir. Nükleik asitlerin yapısındaki esterler nükleozit- 5'-fosfat esterleridir.

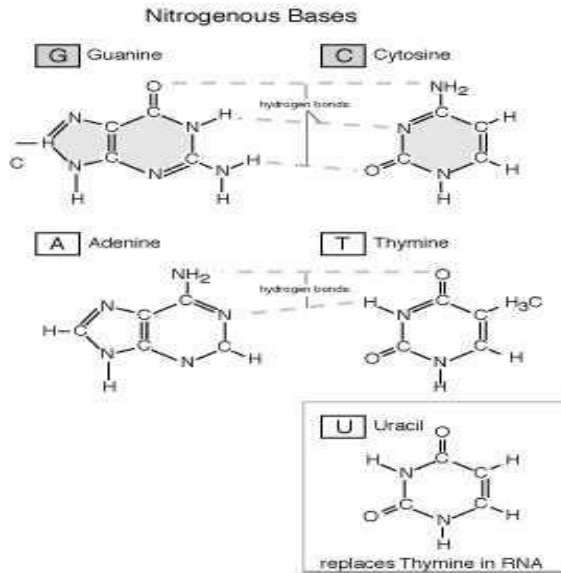
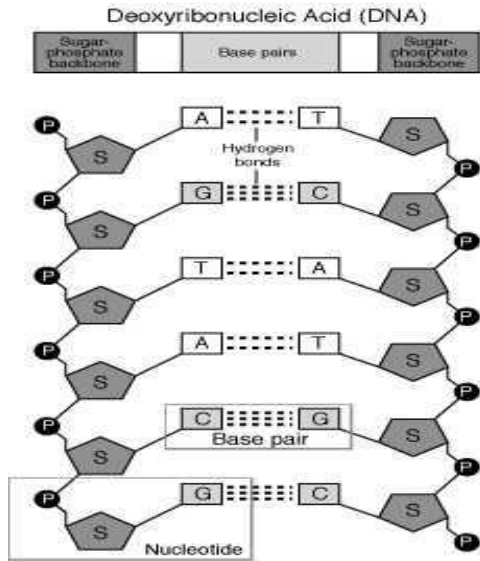
Bu fonksiyonlar şunlardır.

- Nükleozit trifosfatlar (NTP): RNA sentezinde kullanılır.
- Deoksinükleozit trifosfatlar: DNA sentezinde kullanılır.
- ADP, ATP, GDP, GTP: Yüksek enerjili fosfat bileşikleri olarak biyosentezlerde kullanılır.
- UDP: Karbonhidrat sentezinde taşıyıcı olarak görev yapar.
- CDP: Lipit sentezinde taşıyıcı olarak görev yapar.
- cAMP: İkincil haberci olarak metabolizmanın düzenlenmesinde kullanılır.

Riboz halkasına çekirdek bazları yerine başka bazların bağlanması ile oluşan ürünlerin, biyolojik öneme sahip olması durumunda bunlara pseudonükleotid adı verilir. NAD^+ ve FMN pseudonükleotidlere örnek olarak verilebilir. Nükleozit ve trifosfatlar oldukça kuvvetli asidik özellik gösterirler ve hücrelerdeki fizyolojik pH da protonlarını vererek anyon halinde ve Mg^{++} iyonları ile kompleksleşmiş halde bulunur. Çeşitli metabolik olaylar sırasında, fosfat grupları arasındaki bağlar, enzimatik olarak kırılır.

Nükleotit ve Nükleik Asit Adlandırılması			
Baz	Nükleozit*	Nükleotit*	Nükleik asit
Pürinler			
Adenin	Adenozin	Adenilat	RNA
	Deoksiadenozin	Deoksiadenilat	DNA
Guanin	Guanozin	Guanilat	RNA
	Deoksiguanozin	Deoksiguaniilat	DNA
Pirimidinler			
Sitozin	Sitidin	Sitidilat	RNA
Timin	Deoksisitidin	Deoksisitidilat	DNA
Urasil	Timin veya deoksitimidin	Timidilat veya deoksitimidilat	DNA
	Üridin	Üridilat	RNA

Nükleotidler



Nükleik Asitlerin Primer Yapısı

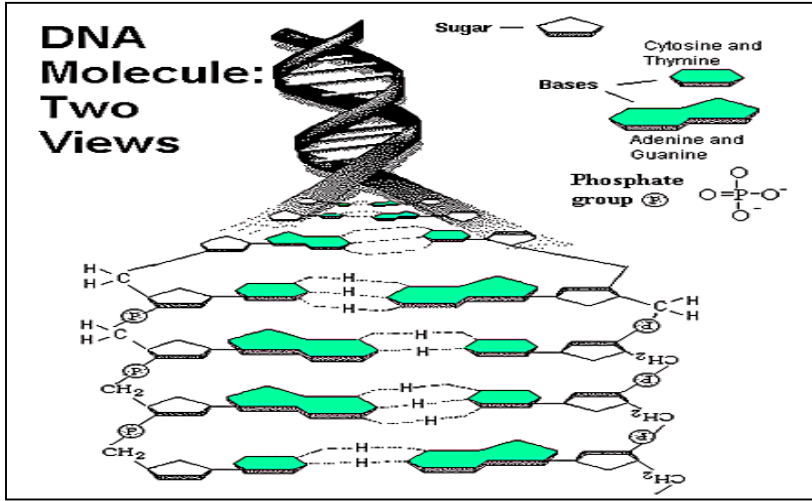
Nükleik asitler nükleotidlerin 3'-5'fosfodiester köprüleri ile bir araya gelmesinden oluşmuştur. Türlerine bağlı olarak binlerce hatta milyonlarca nükleotidin bağlanması ile çok uzun zincirler meydana gelir. Bu zincirlerde fosfodiester köprüleri ile bağlanmış şeker molekülleri, nükleik asitlerin iskeletini oluşturur. İskelet yapıda hep aynı moleküller (deoksiriboz ve fosfat) tekrarlandığı için genetik bilgiyi taşıyamaz. Genetik bilginin taşınması, riboz halkalarına farklı bazların bağlanması ile gerçekleşir.

DNA'nın yapısında dört farklı baz olduğu için dört farklı deoksinükleotid meydana gelir. Bunların teker teker kodlama yapmaları dört amino asidi belirleyebilir. İkişer ikişer

kullanılması durumunda $4^2 = 16$ farklı diziliş olasılığı olduğundan 20 amino asit için yeterli olmaz. Nükleotitlerdeki bazların üçlü diziler şeklinde bir araya gelmesi için $4^3 = 64$ farklı olasılık olduğundan 20 amino asidi kodlayabilir.

DNA'nın İkincil (Sekonder) Yapısı

1953 yılında Watson ve Crick tarafından DNA'nın üç boyutlu yapısının açıklanması, bilim dünyasındaki en önemli gelişmelerden birisidir. 1940'lı yıllarda yapılan çalışmalar, genetik maddenin DNA olduğu kesinlikle göstermiştir. DNA'nın genetik bilgiyi saklama ve yeni kuşaklara aktarma özelliği ise, üç boyutlu yapısının bulunmasından sonra açıklanabilmiştir. DNA yapısının daha iyi aydınlatılması için Rosalind Franklin ve Maurice Wilkins x-ışınları kristalografisi yöntemini DNA analizinde kullanmış ve 1950 yılında DNA'nın karakteristik bir x-ışınları kırınımı gösterdiğini bulmuşlardır. Buna göre, DNA'nın heliks yapıda olduğu ve uzun eksen boyunca sürekli tekrarlayan bir yapı gösterdiği belirlenmiştir. DNA'nın üç boyutlu yapısı, sadece x-ışınları kristalografisi yöntemiyle değil, Chargaff tarafından bulunan $A = T$ ve $G = C$ baz eşitliği kuralı ve diğer kimyasal özellikleri de kullanılarak açıklanmıştır.



Çift zincirli DNA heliksinin özellikleri şöyledir:

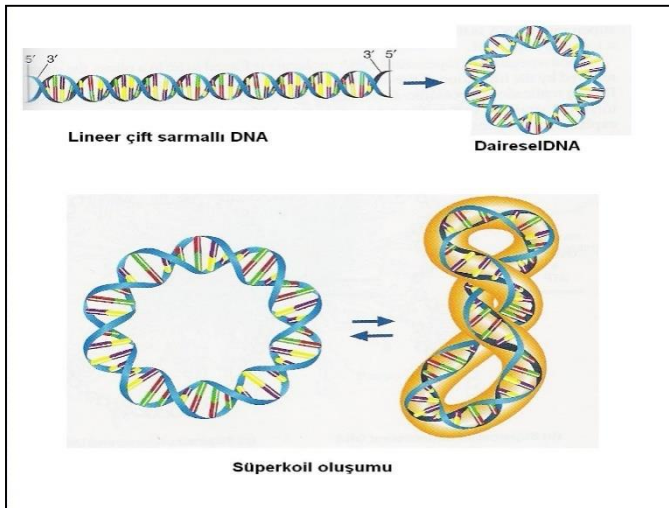
- DNA sarmalında iki zincir ters yönde uzanır. Birisi $5' \rightarrow 3'$, Diğeri ise $3' \rightarrow 5'$ doğrultusundadır.
- DNA'daki iki iplikçiğin karşılıklı eşleşerek dengelenmesi sonucu sarmalın yüzeyinde majör (büyük) oluk ve minör (küçük) oluk oluşur.

- İki zincirin bazıları birbirine yakındır ve heliks içindeki oyuklara ancak bir pirimidin ve bir pürin bazı sığabilir. Bazılar arasındaki H bağları daima adeninle timin ve guaninlesitozin arasında olur. Bu eşlenmede adeninle timin arasında iki H-bağı, guaninlesitozin arasında üç H-bağı meydana gelir. Böylece hem heliksin içindeki oyuklara sığabilen hem de kararlı bir yapı için maksimum sayıda hidrojen bağı veren eşlenmeler sağlanır.

Virüslerdeki DNA molekülleri oldukça küçüktür. Çoğunun dairesel olmasına rağmen bazıları çift sarmallı lineer moleküllerdir. Ayrıca bazı virüslerde (bakteriyofajlarda) DNA tek zincirli bir daire şeklindedir. Bazı virüslerde de (örneğin bitki virüslerinde) genetik materyal DNA değil RNA dır. Viral RNA lar genellikle küçüktür. Sadece birkaç gen ve tek zincir içerirler.

DNA nın Üçüncül (Tersiyer) Yapısı

Doğada bulunan DNA moleküllerinin bir çoğu dairesel şekildedir, serbest 3' veya 5' uçları yoktur. Bakteri, mitokondri, kloroplast ve bazı virüslerdeki DNA'lar dairesel moleküllere örnek olarak verilebilir. Dairesel DNA molekülleri, lineer DNA dan farklı olarak süperkoil yapılarda bulunur. Bu yapı bazı biyolojik işlemleri kolaylaştırır. Bu sayede DNA kompakt bir formda paketlenir. Süperkoil oluşması işleminde, lineer çift heliks yapıdaki DNA'nın uçları birleşir ve bir dairesel yapı oluşturur. Daha sonra bu dairesel yapı çeşitli dönüşler yaparak süperkoil oluşumunu sağlar.



Dairesel DNA, kendi eksenine göre sağa doğru çevrilirse negatif süperkoil, sola doğru çevrilirse pozitif süperkoil meydana gelir. Negatif süperkoil oluşmasına doğal DNA larda rastlanır. Pozitif süperkoillere ise doğada rastlanmaz. Süperkoil oluşması, dairesel DNA ların kendilerini çevreleyen zarlı bir yapı olmaksızın çok küçük hacimlerde paketlenmesini sağlar. Dairesel şekildeki DNA molekölü ATP harcanması ile ve DNA giraz adlı enzimin etkisiyle negatif süperkoil haline dönüşür. Süperkoil haldeki DNA ise topoizomeraz adı verilen bir enzimle tekrar dairesel durumuna döner. E.Coli de bulunan topoizomeraz enzimleri çok iyi incelenmiştir.