

Medisinal Kimyada Genomiks ve Kemoinformatik



Doç. Dr. Zühal KILIÇ-KURT

Medisinal Kimyada Genomiks ve Kemoinformatik

1. DNA ve yapısı
2. Kromozomlar ve genler
3. Genetik mutasyonlar
4. Genomiks, Proteomiks ve Metabolomiks Konularına Genel Bakış Ve Uygulama Alanları
5. Metabolomiks Ve Uygulama Alanları
6. Protein yapısı
7. Proteinlerin Yapısı ve Özellikleri-2
8. Genomiks ve yeni ilaç geliştirme

DNA ve yapısı



Genetik



- *Genetik*; biyolojik bilgimizin merkezini oluşturan kalıtım bilimdir
- Yaşayan tüm organizmalar (tek hücreli bakteriden protozoalara oradan çoklu hücreli bitkiler ve insanlara kadar) bu kalıtım bilgisini depolamalı, çoğaltmalı ve bir sonraki kuşağa geçirmeli ve bu bilgi içeriğini kendi gelişimi için, üremek ve bulunduğu ortamda yaşayabilmek için kullanabilmelidir

Genetik

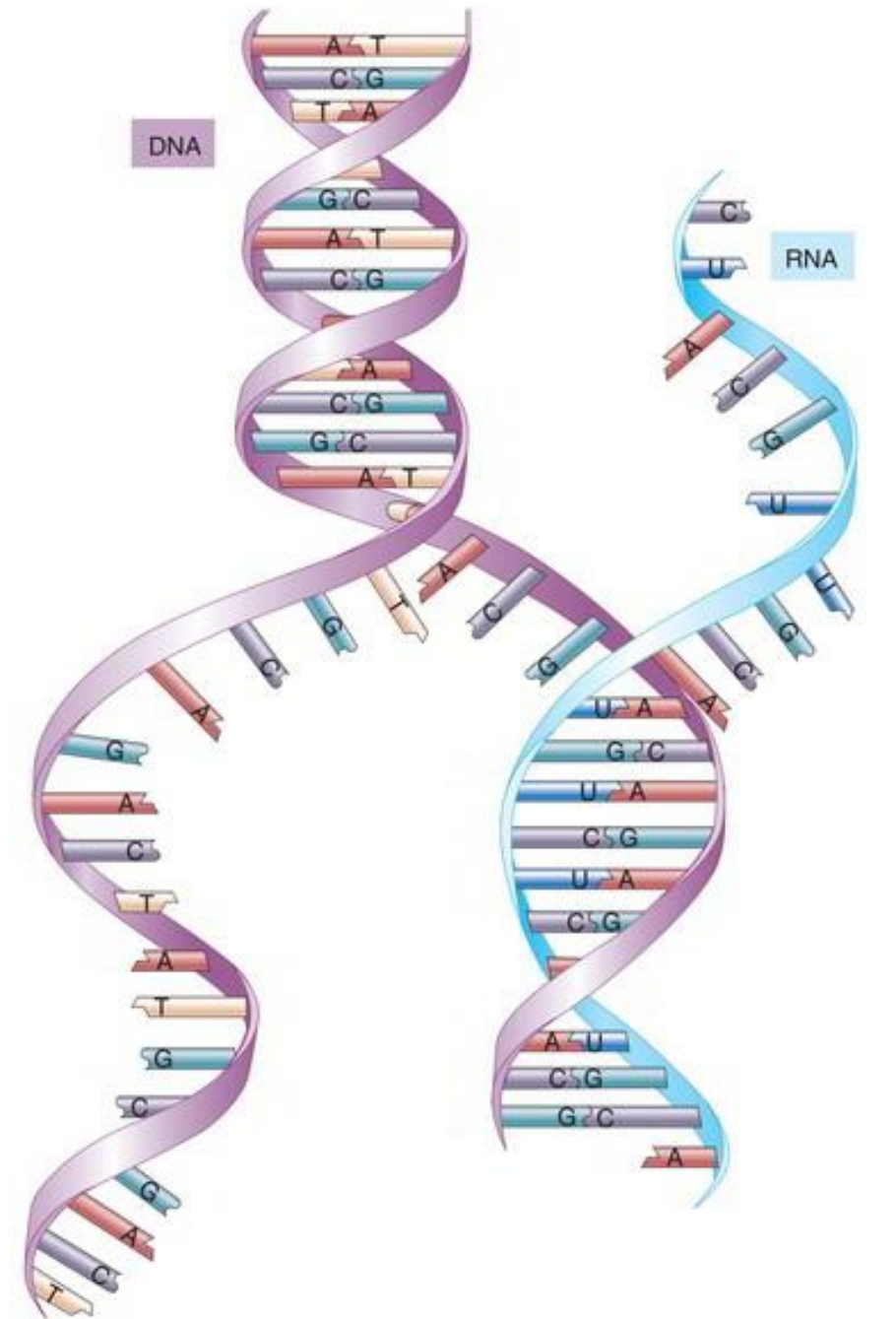


- Genetikçiler, organizmaların biyolojik bilgisini bir sonraki kuşaklarına nasıl aktardıklarını ve bu bilgiyi kendi yaşamları süresince nasıl kullandıklarını incelerler.



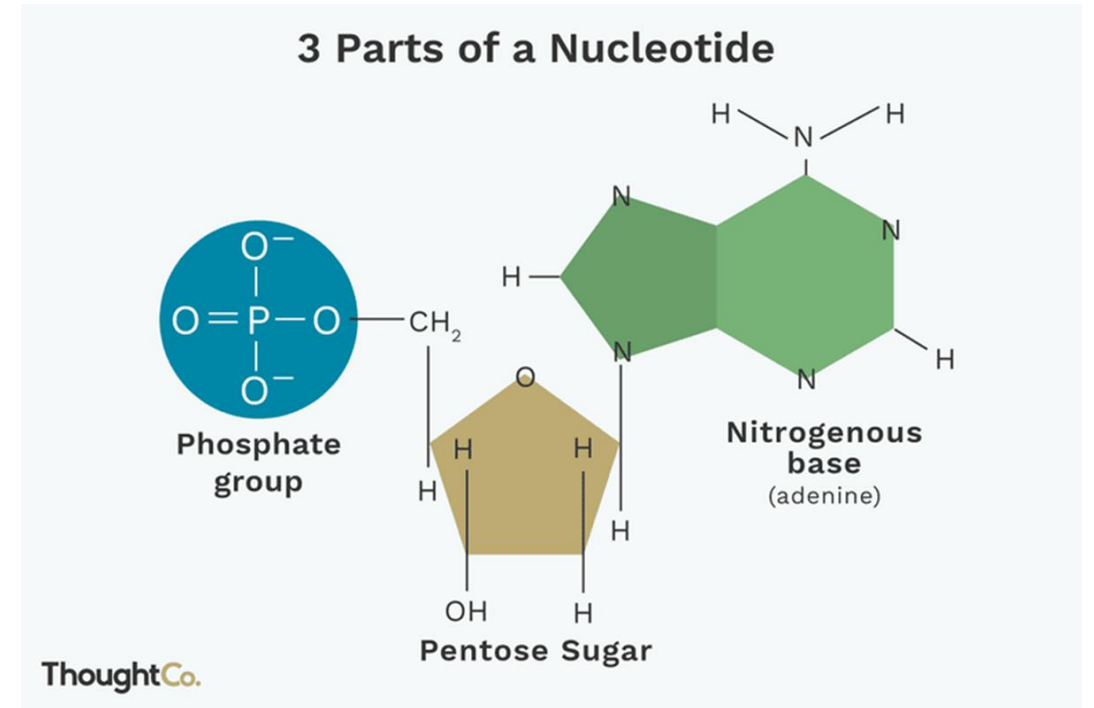
Nükleik asitler

- Nükleik asitlerin iki temel işlevi vardır:
 - genetik bilgiyi gelecek nesillere aktarmak
 - protein sentezini yönetmek
- Deoksiribonükleik asit (DNA) ve Ribonükleik asit olmak üzere (RNA) iki çeşit nükleik asit vardır.



Nükleotid

- Nükleik asitlerin yapıtaşı nükleotidlerdir.
- Bir nükleotid:
 - Bir azotlu baz
 - Beş karbonlu şeker
 - Fosfat grubundan oluşur.



AZOTLU BAZ

PURİN

- Adenin
- Guanin

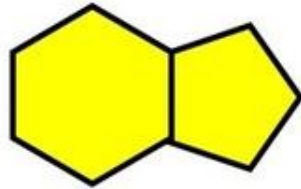
PIRİMİDİN

- Timin
- Sitozin
- Urasil

There are five nitrogenous bases in total:

Found in:

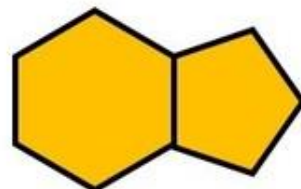
DNA
RNA



Guanine

Found in:

DNA
RNA



Adenine

Found in:

DNA
RNA



Cytosine

Found in:

DNA



Thymine

Found in:

RNA

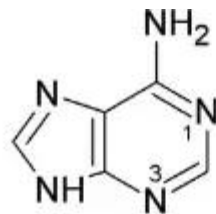


Uracil

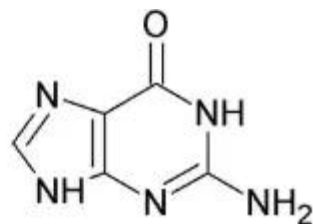
Purines = double ring structures

Pyrimidines = single ring structures

Purines

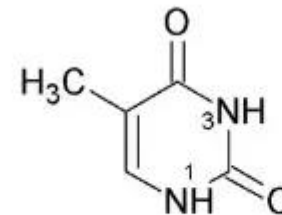


Adenine

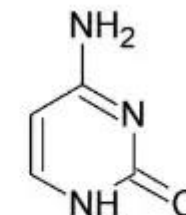


Guanine

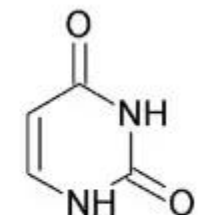
Pyrimidines



Thymine

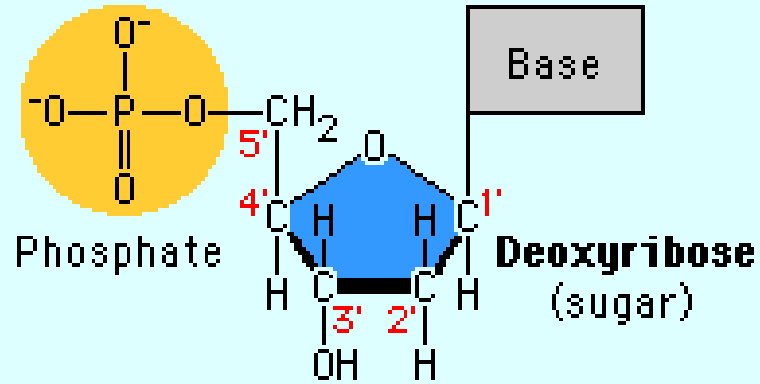


Cytosine

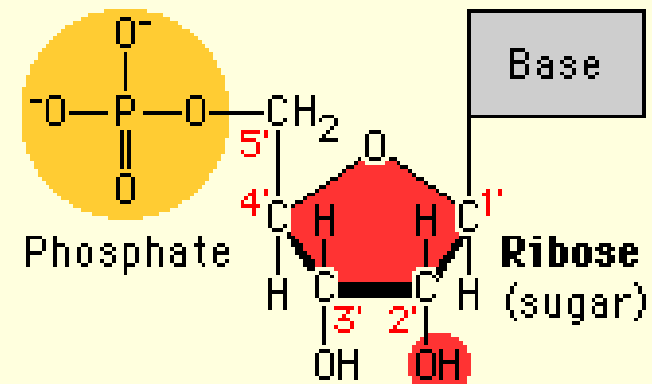


Uracil

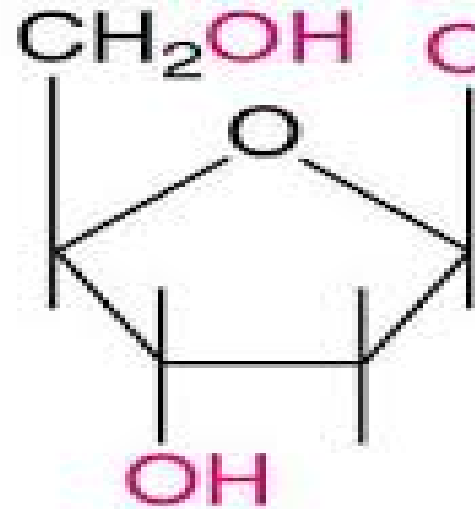
DNA



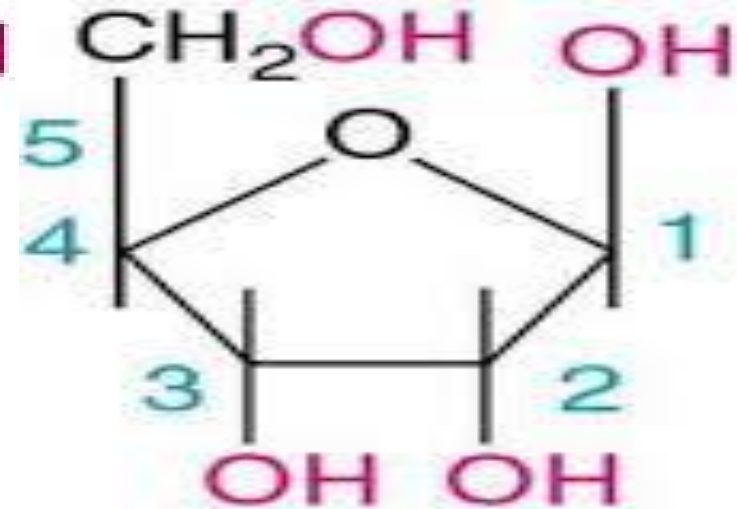
RNA



Nucleotides



2-deoxyribose

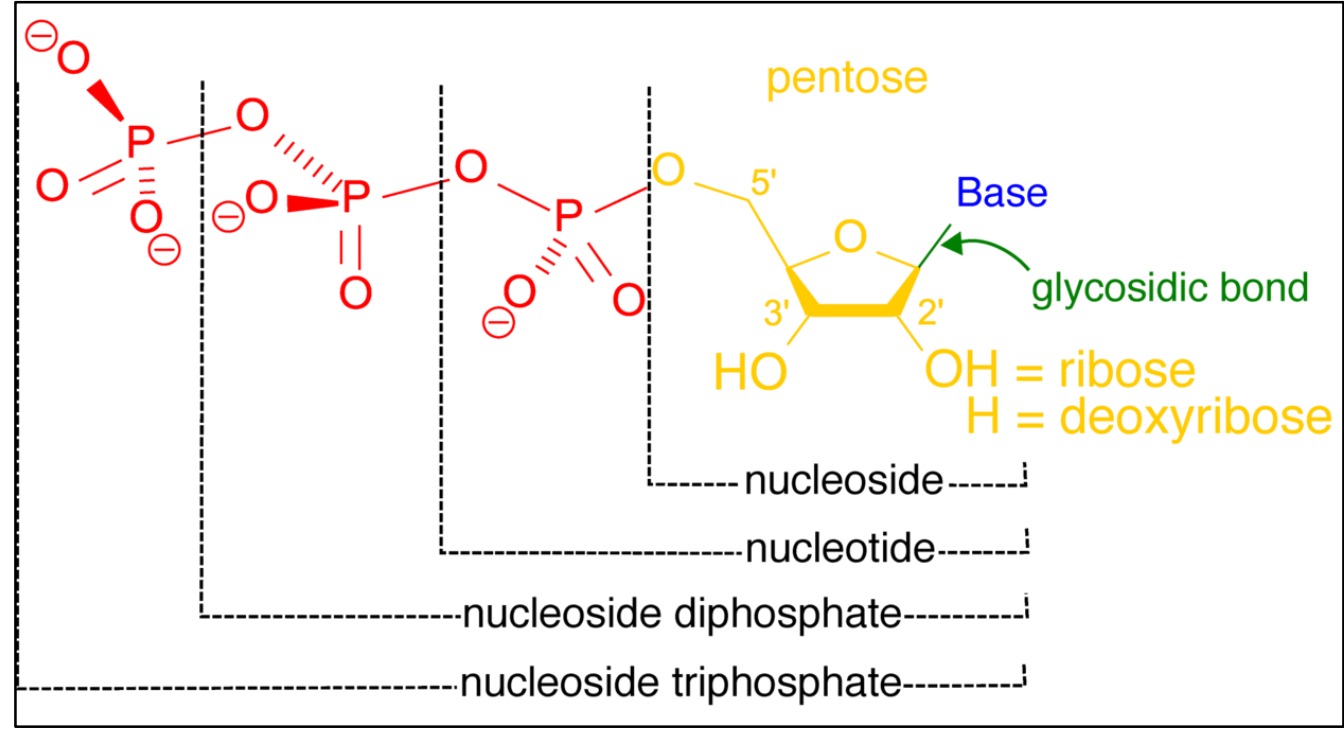


Ribose

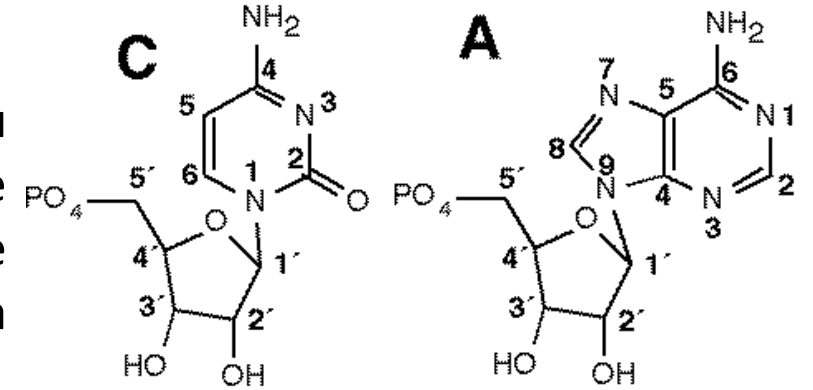
Nükleozid

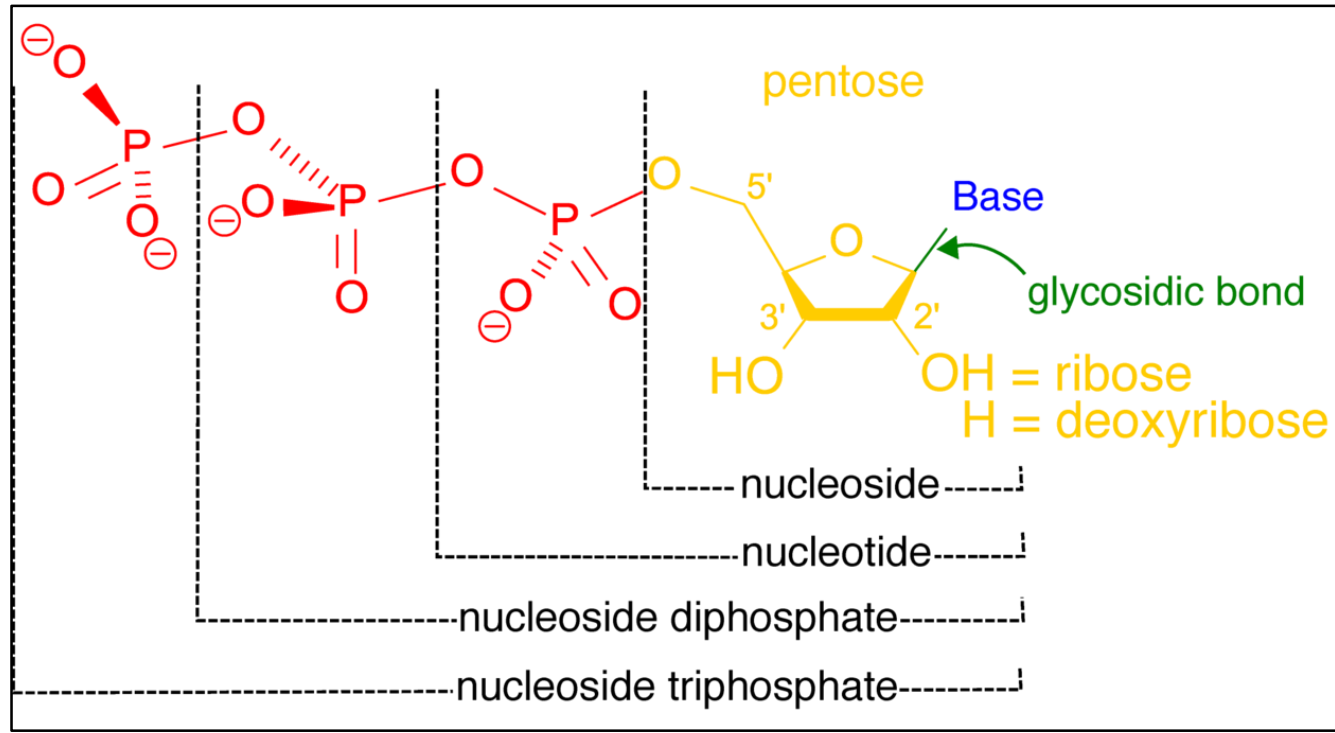
- Bir bazla pentoz birleşince bir nükleozid meydana gelir.

- Baz: Adenin= Adenozin
Guanin= Guanozin
Sitozin= Sitidin
Timin= Timidin
Urasil= Uridin



- Baz ve şekerlerin karbon ve azot numaraları ayrı ayrı numaralandırılmıştır. Baz halkalarını oluşturan atomlar pirimidinlerde 1'den 6'ya kadar, pürinlerde 1'den 9'a kadar; pentozdaki karbonlar ise 1'den 5'e kadar numaralandırılmıştır. Böylece bir nükleozid veya nükleotidde 5'-karbonu dendiğinde pentoza ait karbon anlaşılır.





- Nükleotidler, nükleozidlerin mono, di veya trifosfat esterleridir.
- Fosfat grubu, pentozun 5'OH grubuna bir ester bağı ile bağlıdır. Bu bileşiğe nükleozid-5'-fosfat veya 5'-nükleotid denir.
- Pentozun cinsi ise ön ek ile belirtilir. 5'-ribonükleozid ve 5'-deoksiribonükleozid gibi.
- Pentozun 5'-karbonuna bir fosfat grubu eklenirse nükleozid monofosfat (AMP), iki fosfat grubu eklenirse nükleozid difosfat (ADP), üç fosfat grubu eklenirse nükleozid trifosfat (ATP) meydana gelir.
- Bu fosfat grupları nükleotid ve nükleik asitlerin negatif yüklerini sağlarlar.

DNA



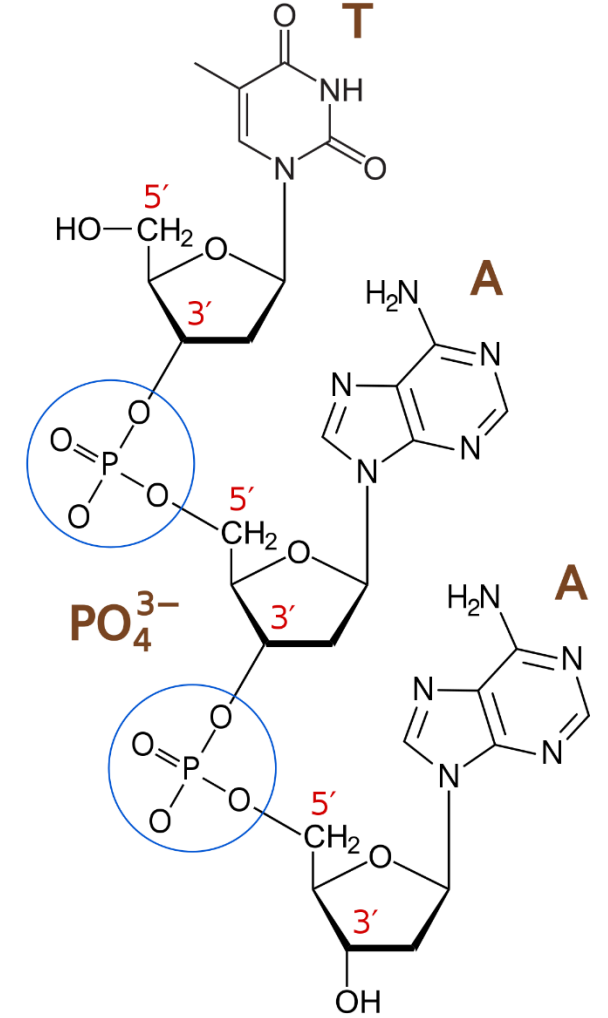
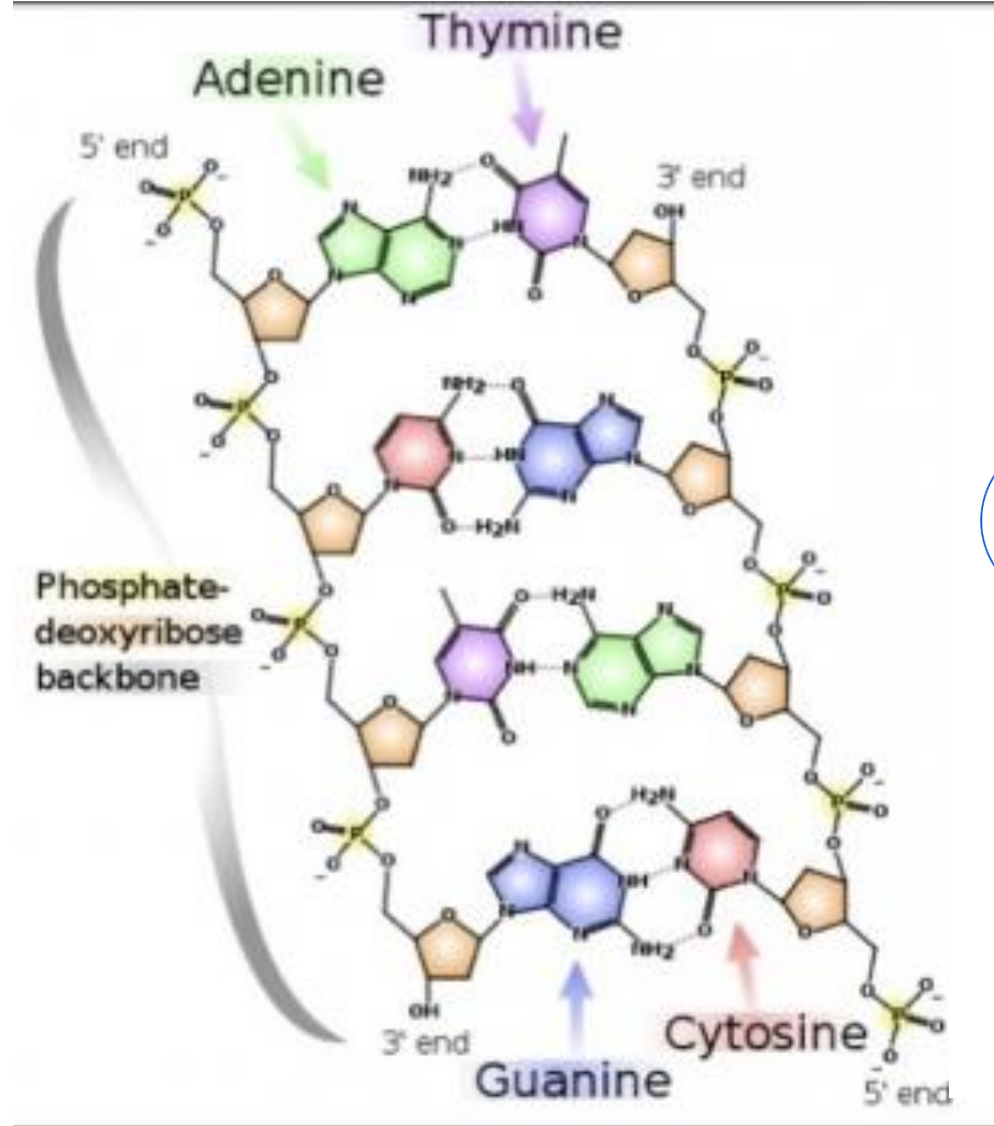
- *DNA=Deoksiribonükleik asit*
- DNA bir polideoksiribonükleotiddir.
- DNA ökaryotik hücre çekirdeklerinin kromozomlarında, mitokondrilerde ve bitkilerin kloroplastlarında bulunur.

Canlı organizmaların;

- yapısından ve işlevinden sorumlu genleri kodlayan ve
- genetik bilginin nesilden nesile aktarılmasına izin veren molekül

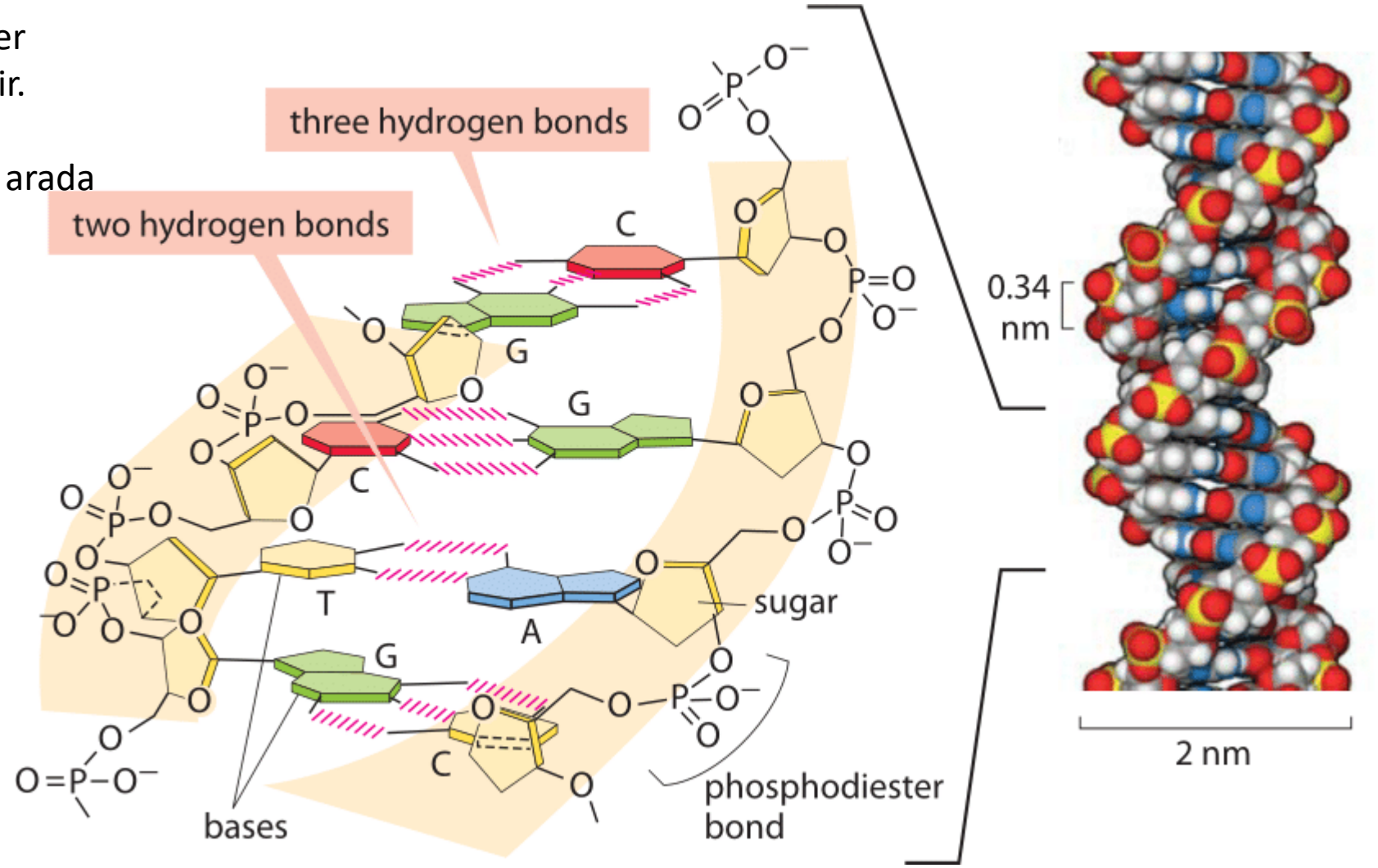
DNA yapısı

- DNA yapısında birbirlerine kovalan olarak 3'-5' fosfodiester bağı ile bağlanmış birçok monodeoksiribonükleotid bulunur.
- DNA birbirlerinin çevresinde saat yönünde dönerek bir sarmal oluşturan iki nükleotid zincirinden meydana gelir.
- DNA'nın bir tam döngüsünde 10 nükleotid bulunur.
- İki zincir birbirine ters yöndedir. Biri 3' yönünden 5' yönüne uzanırken, diğeri 5' yönünden 3' yönüne uzanır.
- Serbest ve başka bir nükleotide bağlı olmayan bu uçlar sayesinde zincir polarite kazanır.

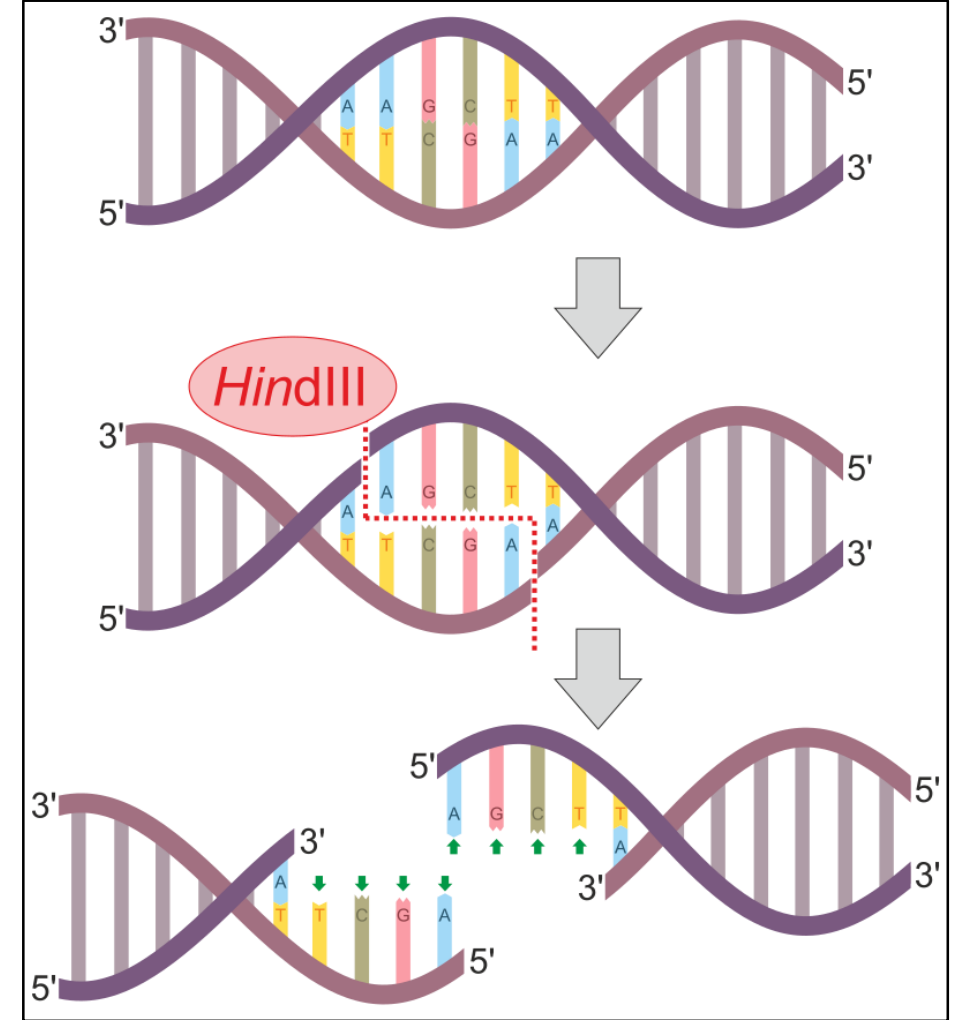
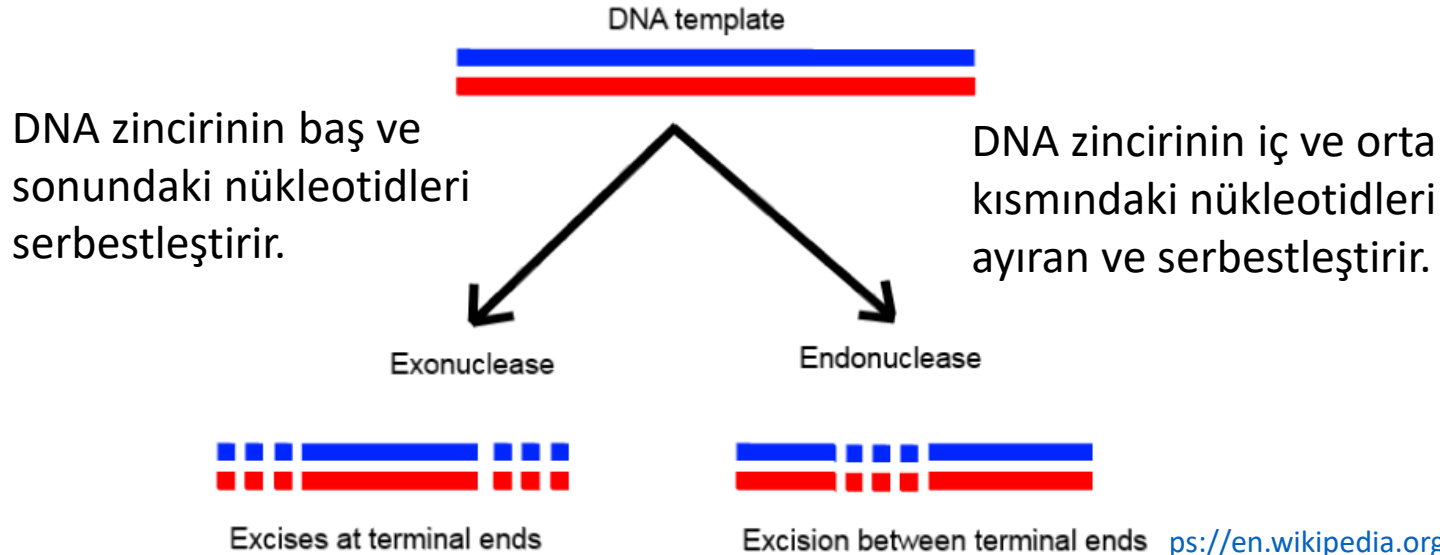


DNA yapısı

- Bir sarmalda bulunan bazlar, diğer sarmalda bulunan bazlarla eşlenir.
- A=T; G=C
- Hidrojen bağları baz çiftlerini bir arada tutar

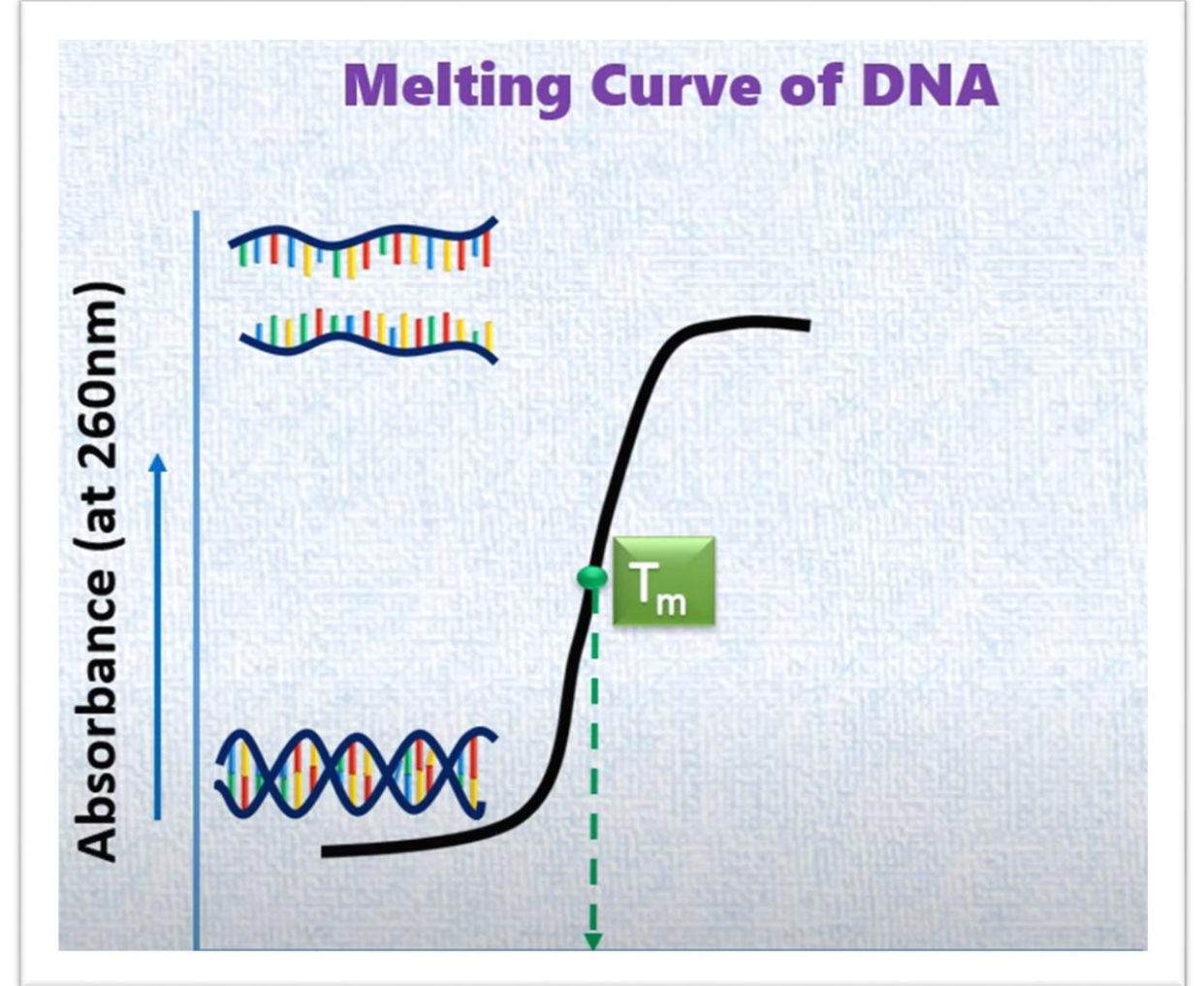


- DNA ve RNA'da nükleotidler arasında bulunan fosfodiester bağları ya kimyasal hidroliz veya enzimatik yoldan hidrolizle açılabilir.
- Bu bağlar pH ve ısı değişikliklerine karşı dayanıklıdır, bozulmazlar.
- Enzimatik hidroliz yapan bu enzimlerin genel adı nükleazlardır.
- DNA'da deoksiribonükleazlar, RNA'da ise ribonükleazlar bu hidrolizi gerçekleştirir.



DNA erime derecesi

- DNA heliks yapısının yarısının açıldığı ısıya, DNA'nın erime derecesi (T_m) denir.
- DNA erime derecesini etkileyen 3 faktör vardır:
 - DNA'nın nükleotid bileşimi
 - DNA molekülünün uzunluğu
 - DNA çözeltisinin iyonik gücü



➤ DNA'nın nükleotid bileşimi:

G ve C arasında 3, A ve T arasında 2 hidrojen bağı olduğu için, DNA'nın heliks yapısı; AT'den zengin DNA'da, G ve C'den zengin DNA'ya göre daha düşük ısılarla açılır.

5' **ACTGCAGTGCGATCCAGCATGATC** 3'
3' **TGACGTCACGCTAGGGTCGTACTAG** 5' **G-C rich**

Higher T_m More heat energy is required to disrupt the helix

5' **GTATAAACAGTTACGATTAGCTTAG** 3'
3' **CATATTTGTCAATGCTAATCGAATC** 5'

➤ DNA molekülünün uzunluğu;

DNA molekülünün uzunluğu arttıkça, iki zincir arasındaki bağlayıcı güç artacağı için Daha fazla sıcaklık gerekecektir.

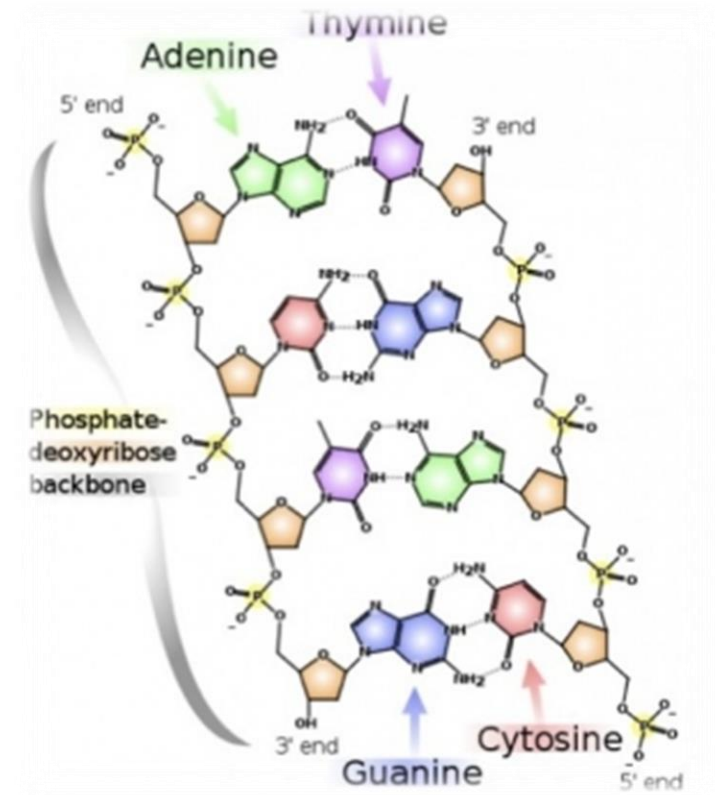
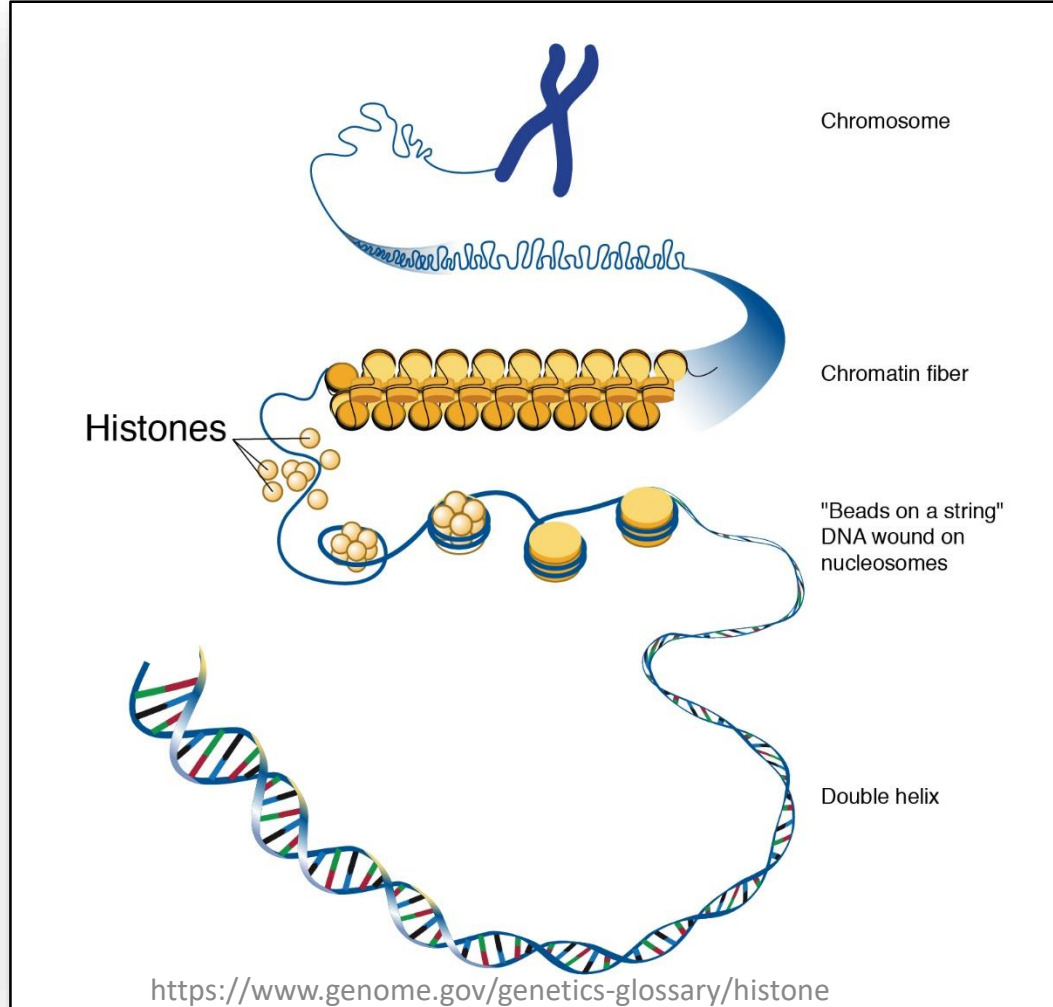
More the length, Greater the stabilizing forces between the two DNA strands

Longer the dsDNA,
Higher the T_m



➤ DNA çözeltisinin iyonik gücü

- DNA zincirindeki her fosfat grubu negatif yük taşımaktadır.
- DNA'nın her iki zinciri bu negatif yüklere rağmen nasıl bir arada durmaktadır?



Histon proteinleri DNA'nın etrafına sarıldığı bazı yapıdaki proteinlerdir. Yüksek arginin/lisin içerdikleri için fizyolojik pH'da pozitif yüklüdürler. Negatif yüklü DNA ile iyonik bağ kurarak nötralize ederler. DNA'yı paketleyip düzenleyerek nükleozom ismi verilen birimlere ayırırlar.

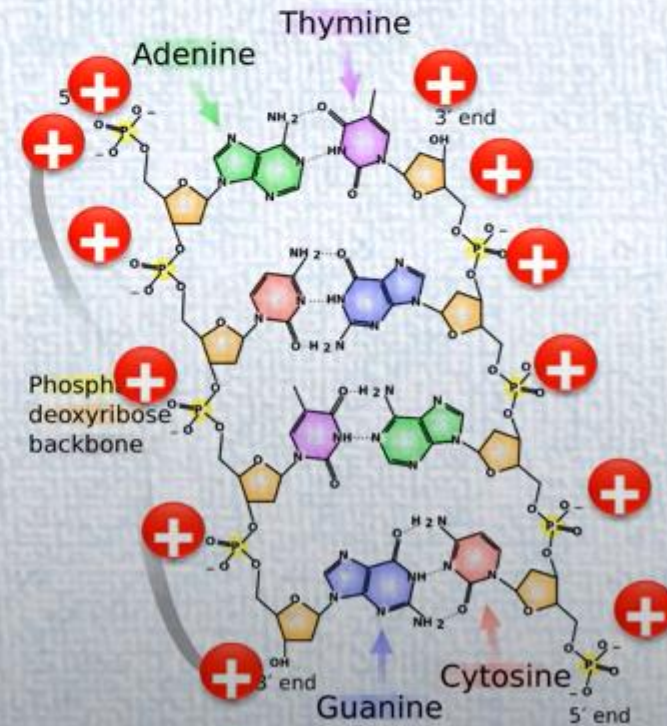
In the laboratory....



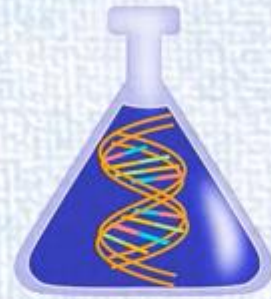
DNA solution

Positively charged ions e.g. Na^+ stabilize the DNA molecule in a solution.

Na^+ ions neutralizes the negative charge on phosphate groups.



3. Ionic Strength of the DNA solution



1

NaCl = 50mM

Less stable DNA molecules

Less heat energy required
for denaturation



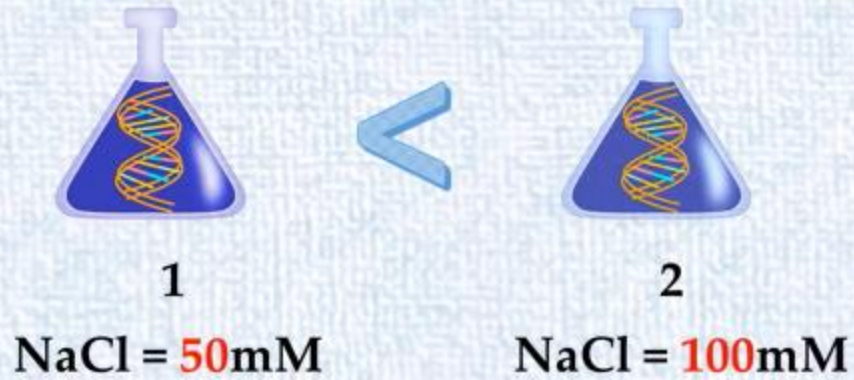
2

NaCl = 100mM

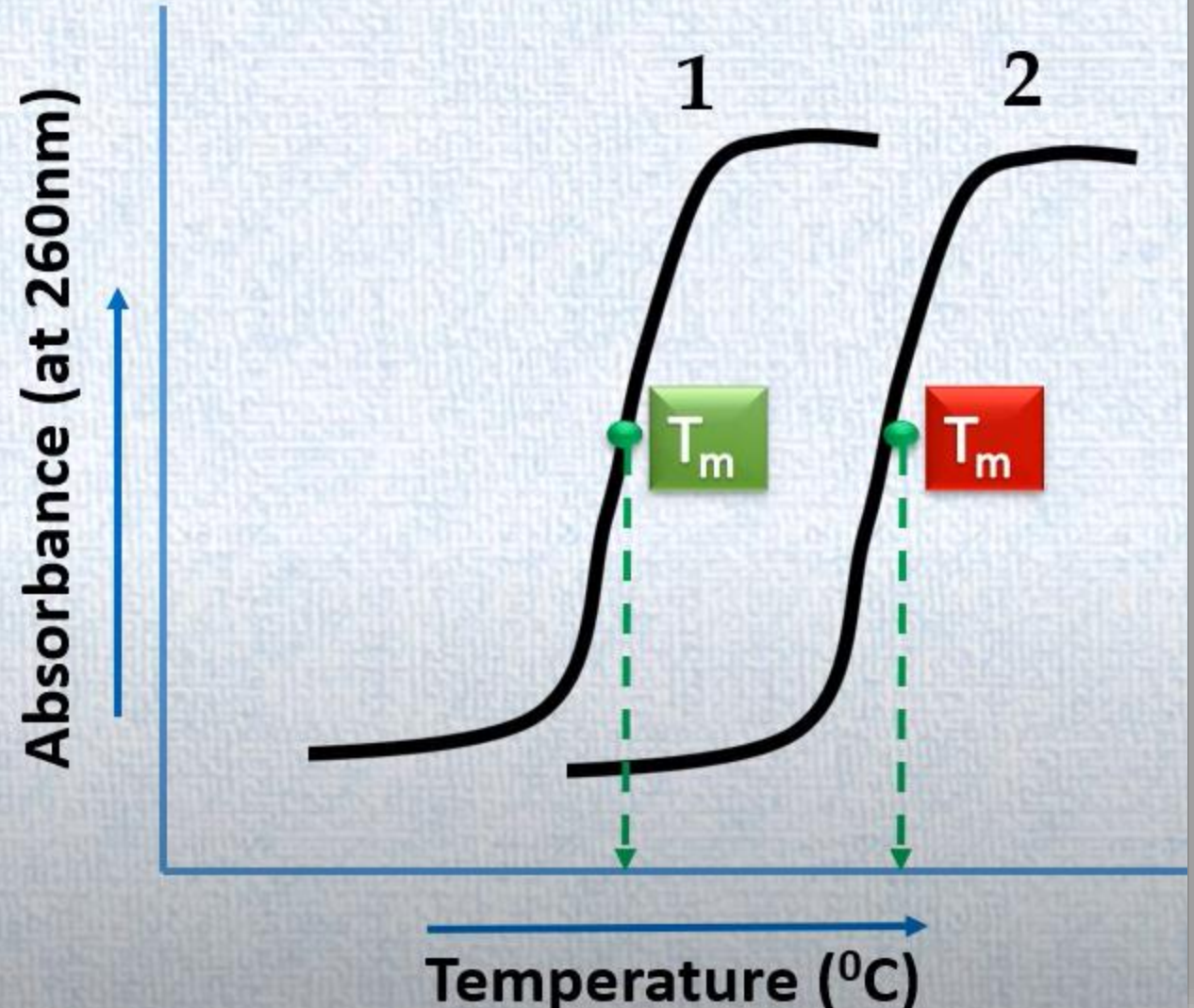
More stable DNA molecules

More heat energy required
for denaturation

3. Ionic Strength of the DNA solution



Higher the Ionic Strength, Higher the T_m



DNA erime derecesi (T_m)

Yüksek G-C
bileşen

Yüksek
 T_m

Artmış DNA
uzunluğu

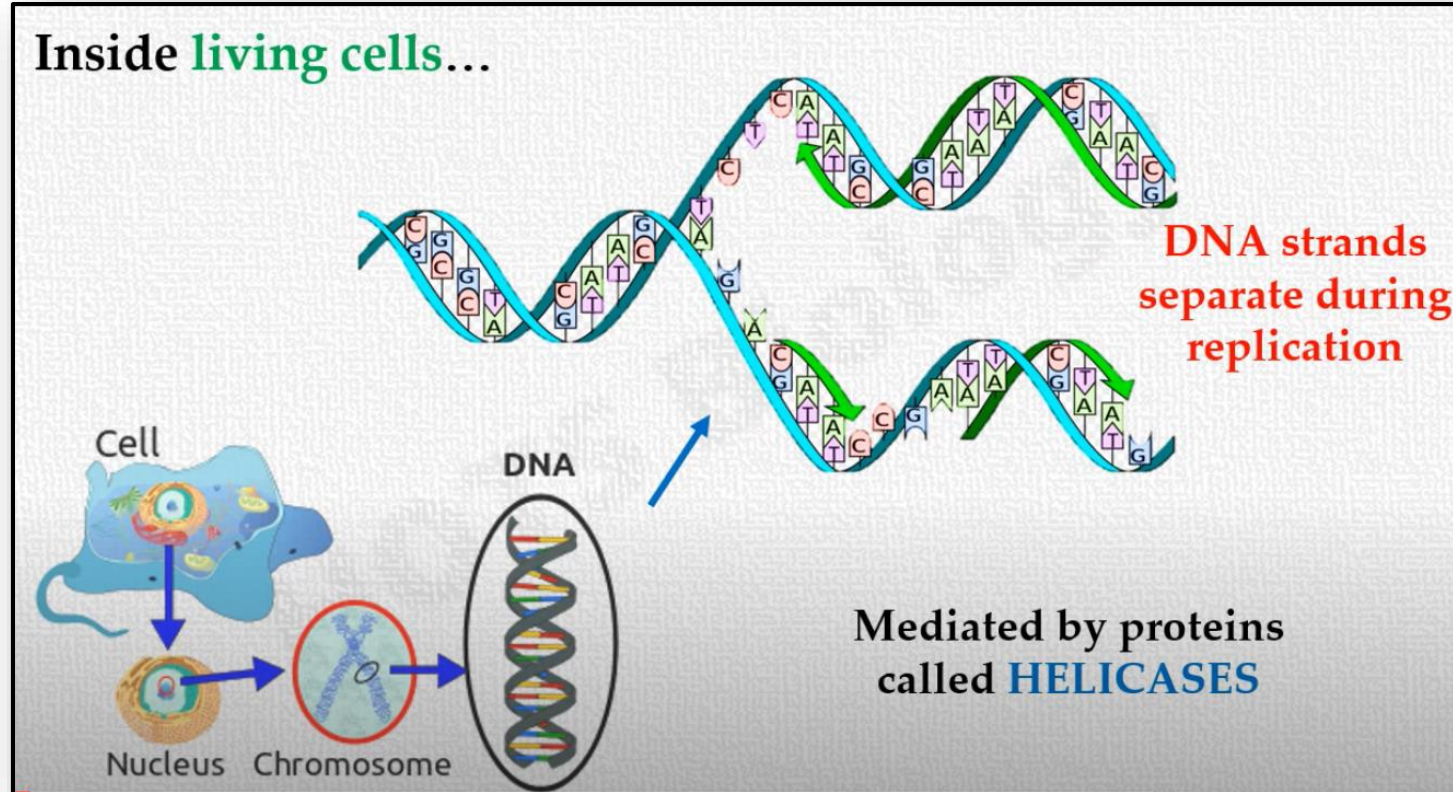
Yüksek
 T_m

Yüksek
iyonik güç

Yüksek
 T_m

DNA denaturasyonu

- İki iplikçikli **DNA**'nın bazları arasındaki hidrojen bağlarının kırılması sonucu, çözülüp, iplikçiklerinin birbirinden ayrılması, helikal yapının kaybolmasıdır.
- Canlı organizmada, helikaz enzimleri, nükleik asitlerin fosfodiester omurgası üzerinde hareket ederek birbirlerine hidrojen bağlarıyla bağlanmış nükleik asit ipliklerini ayrıştırır.



DNA denaturasyonu

In the **laboratory**...

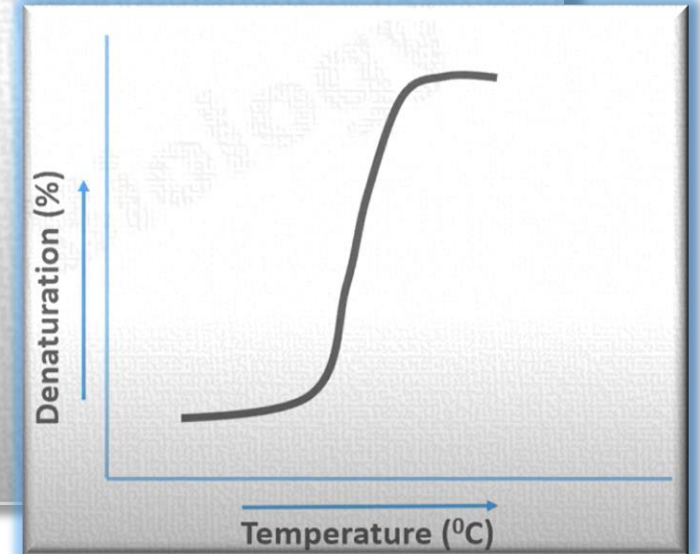
Separation of DNA strands can be done by...

- DNA çözeltisinin pH'sının değiştirilmesi ile, nükleotid bazları iyonize olur ve hidrojen bağları açılır.

1. Changing pH

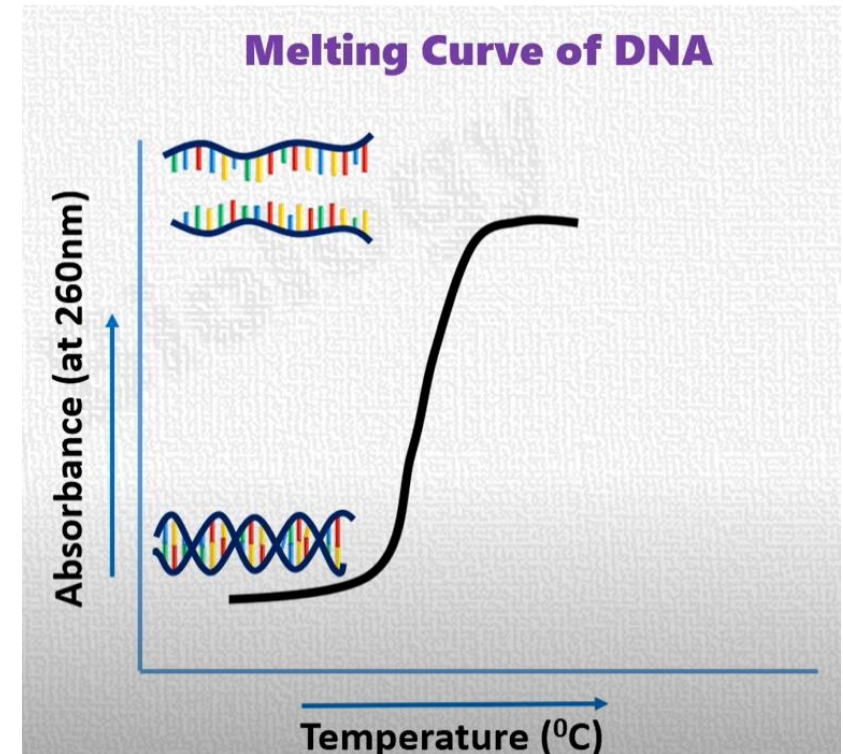
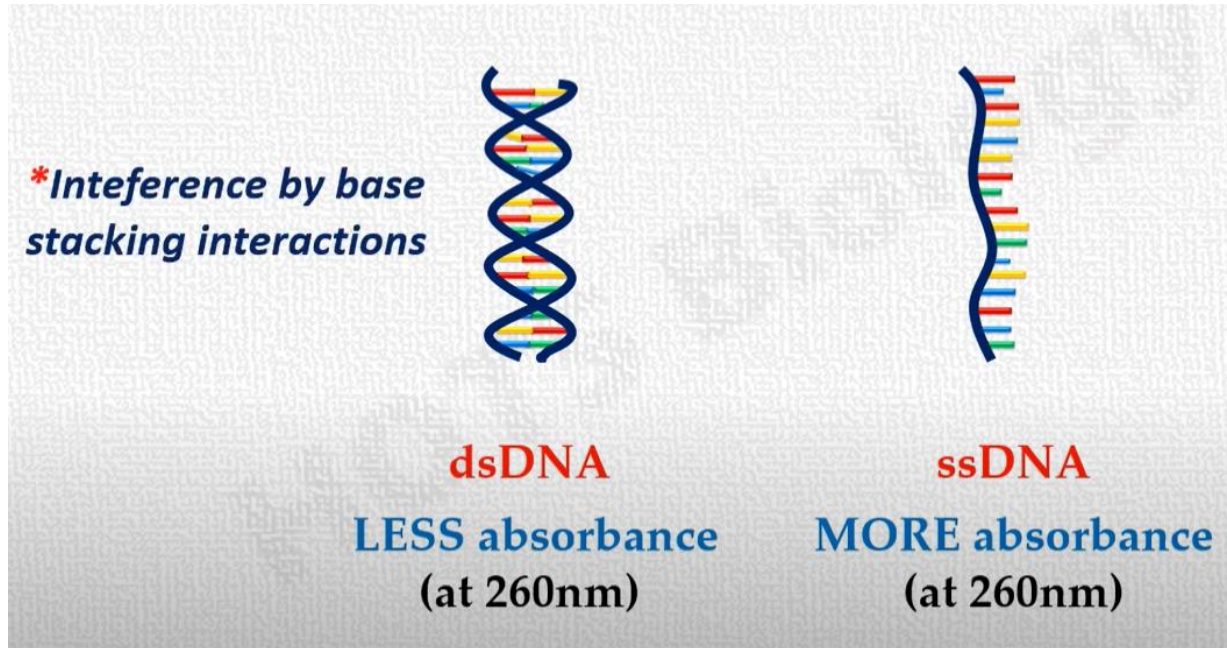
2. Heating

- Sıcaklığın artması denaturasyonu artırır.



DNA denatürasyonu nasıl ölçülür?

- Nükleotidlerin bazıları aromatik halkalardan oluştuğu için, bu aromatik halkaların 260 nm'de UV alanda yaptıkları absorpsiyonun spektrofotometre ile ölçülmesiyle denatürasyon izlenebilir.
- Tek sarmallı DNA, çift sarmal DNA'ya göre daha fazla absorbans yapar.



DNA denaturasyonu

- Şartlar düzeltildiği zaman, ayrılmış olan DNA zincirleri, tekrar bir araya gelerek çift heliks yapısını oluştururlar. Bu olaya renaturasyon denir.

