



**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
BÖLÜMÜ**

HÜCRE BİYOLOJİSİ

Doç.Dr. Banu Mansuroğlu
İstanbul

Kaynak:Cooper and Hausman, Hücre Moleküler Yaklaşım.
Çeviri Editörleri Sakızlı ve Atabey, 2006

HÜCRE KİMYASI

HÜCRELERİN MOLEKÜLER BİLEŞİMİ

I. SU

II. İNORGANİK İYONLAR

III. ORGANİK BİLEŞENLER

- KARBOHİDRATLAR
- LİPIDLER
- NÜKLEİK ASİTLER
- PROTEİNLER
- ANAHTAR DENEY

- **HÜCRELER SON DERECE KARMAŞIK VE ÇEŞİTLİLİK GÖSTEREN YAPILARDIR;** yaşamın temelini oluşturan kendi kendini kopyalamanın yanı sıra, çok hücreli organizmalarda geniş bir özelleşmiş görevler yelpazesini gerçekleştirirler.
- **Modern hücre biyolojisi** hücresel olayları kimyasal ve fiziksel reaksiyonlar çerçevesinde anlamaya çalışır.
- **Hücre Kimyası,** hücrelerin yaşamlarını yöneten temel biyolojik kimya ilkelerini ele almaktadır.
- İleride tartışılacak olan hücre yapı ve işlevinin çeşitli yönlerinin anlaşılmasına temel oluşturacaktır.

Bir Hücrenin yaşamı, binlerce kimyasal ilişki ve reaksiyonun zaman ve mekan içinde hassas koordinasyonununa bağlı olup, hücrenin genetik yönlendirmesi ve çevresi ile bağlantılıdır.

1- Bir hücre önemli besinleri ve bilgiyi çevresinden nasıl alır??

2- Bir hücre besinlerdeki enerjiyi çalışmaya (harekete, önemli besinlerin sentezine) nasıl dönüştürür?

3- Bir hücre besinleri yaşam için gerekli temel yapılara nasıl dönüştürür?

4- Bir doku oluşturmak için bir başka hücreye nasıl bağlanır?

5- Karmaşık ve işlevsel bir organizmanın ortaya çıkması ve çoğalması için hücreler birbirleriyle nasıl iletişim kurar?

KOVALENT BAĞLAR VE KOVALENT OLMAYAN ETKİLEŞİMLER

- Atomlar arasındaki kuvvetli ve zayıf çekim kuvvetleri birer “yapışkan” gibi moleküldeki atomları birarada tutar ve farklı biyomoleküller arasında ilişki kurulmasını mümkün kılar.
- İki atom, bir elektron paylaştığında (“tek bağ”) veya çoklu elektron çiftleri paylaştığında (“çift bağ”) büyük kuvvetlerin yapmış olduğu bir **kovalent bağ** oluşur. Protein, nükleik asit, karbohidrat ve lipitler gibi biyokimyasal moleküllerin özellik ve işlevini belirlemede **kovalent olmayan** çekim kuvvetleri de eşit dercede önemlidir.

- Bir moleküldeki atomları belli konumda tutan kovalent bağlar iki atom arasında paylaşılan elektron çiftleri içerirler. Bu bağları kırmak için gerekli enerjiler (50-200 kcal/mol) oda sıcaklığında (25 °C) bulunan termal kinetik enerjiden oldukça büyük olduğundan, biyolojik sistemlerde oldukça kararlıdırlar.
- Hücrelerdeki birçok molekül en az bir tane asimetrik karbon atomu içerir. Böyle moleküller D ve L olarak adlandırılan optik izomerler olarak bulunabilirler ve farklı biyolojik aktivitelere sahiptirler. Biyolojik sistemlerde hemen tüm şekerler D izomeri iken, hemen tüm aa'ler L izomerleridir.

- Kovalent bağlardaki elektronlar eşit veya eşit olmayan biçimde paylaşılabilirler. Elektronegatiflikleri farklı olan atomlar polar kovalent bağları oluştururlar ve bu bağları yapan elektronlar eşit olmayan bir dağılım gösterirler. Polar bağın bir ucu kısmı negatif yüke, diğer ucu ise kısmi pozitif yüke sahiptir.
- Atomlar arasındaki kovalent olmayan etkileşimler kovalent bağlardan oldukça zayıf olup, bağ enerjileri 1-5 kcal/mol arasında değişir.
- Biyolojik sistemlerde 4 ana tip kovalent olmayan etkileşim oluşur: iyonik bağlar, hidrojen bağları, van der Waals etkileşimleri ve hidrofobik etkiye dayalı etkileşimler.

- İyonik bağlar, iyonların pozitif ve negatif yükleri arasında elektrostatik çekimden kaynaklanır. Sulu çözeltilerde tüm katyon ve anyonlar bağlı bir su kılıfı ile çevrelenmiştir. Sulu çözeltilerde tüm katyon ve anyonlar bağlı bir su kılıfı ile çevrelenmiştir.
- Bir solüsyonun tuz, yoğunluğunu arttırmak, biyomoleküller arasındaki bağların nispi kuvvetlerini zayıflatabilir ve hatta biyomoleküller arasındaki iyonik bağları kırabilir.

I.HÜCRELERİN MOLEKÜLER BİLEŞİMİ

Hücreler su, inorganik iyonlar ve karbon içeren (organik) moleküllerden oluşmuşlardır.

I.I. SU

- Su, hücrelerde en çok bulunan molekül olup toplam hücre kitlesinin %70 ya da daha fazlasını oluşturur. Bu nedenle canlılar için homeostasis önemlidir.

Vücutta suyun dağılımını , uygun pH ve elektrolit konsantrasyonunun korunması açısından

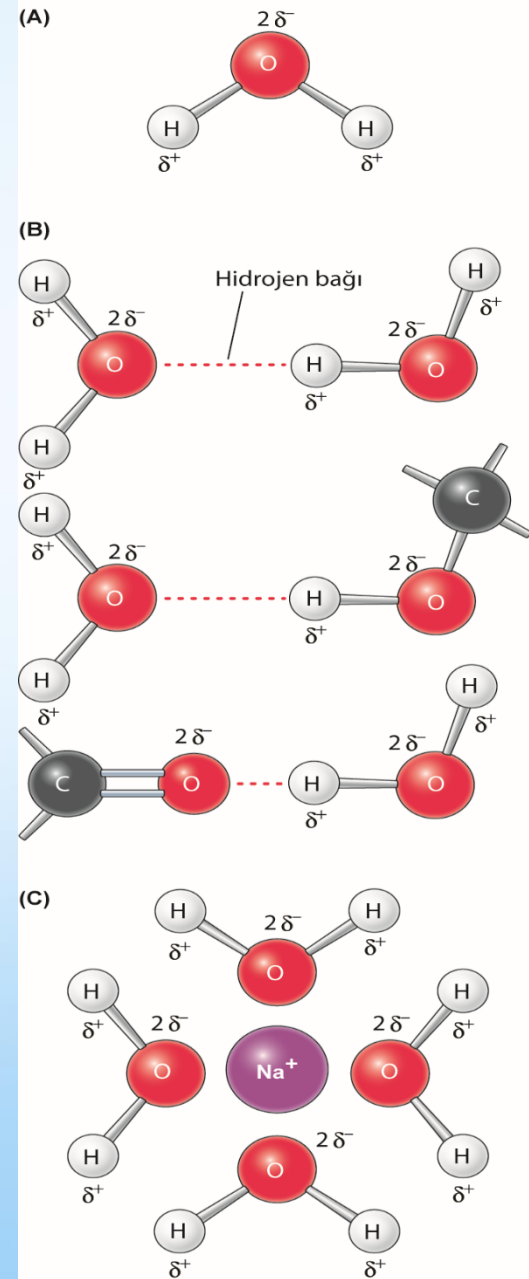
- Su molekülleri arasındaki güçler ve iyonlaşma eğilimi biyomoleküllerin yapısı ve fonksiyonu için kritik öneme sahiptir.

I.HÜCRELERİN MOLEKÜLER BİLEŞİMİ

- Suyun kritik özelliği, hidrojen atomlarının kısmi pozitif, oksijenin de kısmi negatif yük taşımasıdır.
- İyonlar ve polar moleküller suda kolayca çözünürler (hidrofiliktirler). Buna karşın, nonpolar moleküller, su ile etkileşemediklerinden, sulu ortamda çok zayıf çözünürlüğe sahiptirler (hidrofobiktirler).
- Oksijene bağlı 2 hidrojen atomu ve oksijenin paylaşılmamış 2 elektronu su molekülüne yaklaşık bir tetrahedral yapı kazandırır.

Suyun Özellikleri

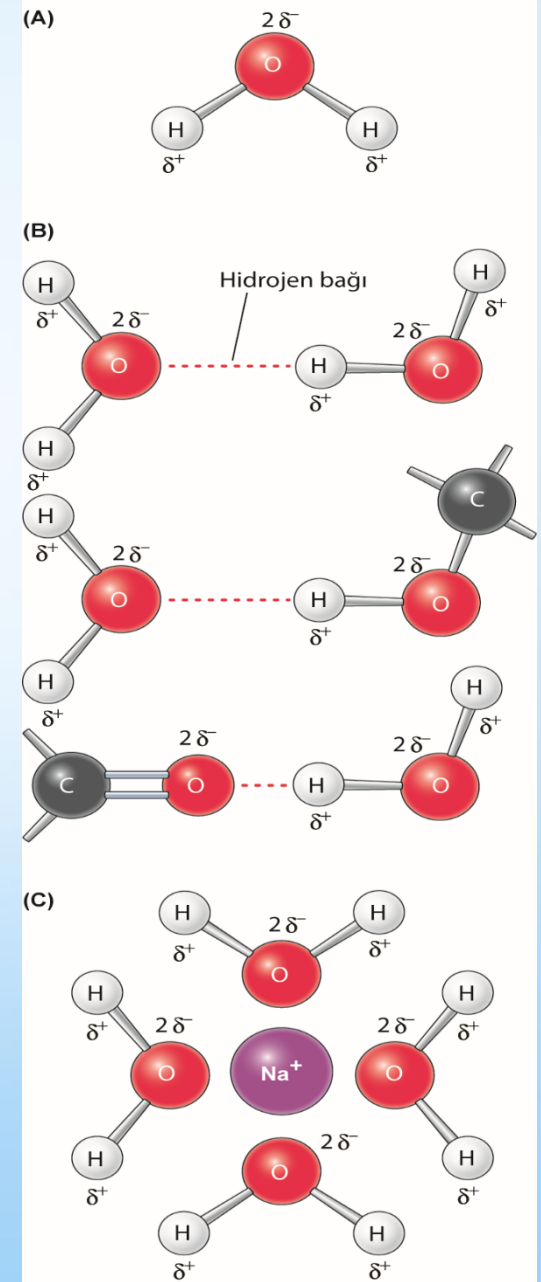
- (A) Su, oksijen atomu üzerinde kısmi negatif yük ve hidrojen atomları üzerinde kısmi pozitif yük taşıyan polar bir moleküldür.
- (B) Bu polarite (kutuplaşma) nedeniyle, su molekülleri ya kendileri ile, ya da diğer polar moleküller ile hidrojen bağları oluşturabilirler (B);
- (C) ayrıca, yüklü iyonlar ile etkileşime girebilirler (C).



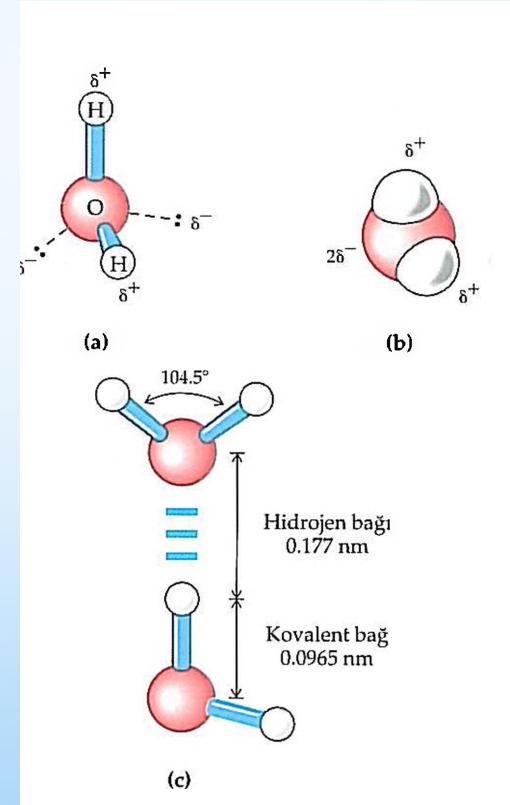
Suyun Özellikleri: Oksijenin çekirdeğindeki elektronlar Hidrojenin çekirdeğindeki elektronları daha güçlü çeker. (Oksijenin elektronegatifliği daha yüksek)

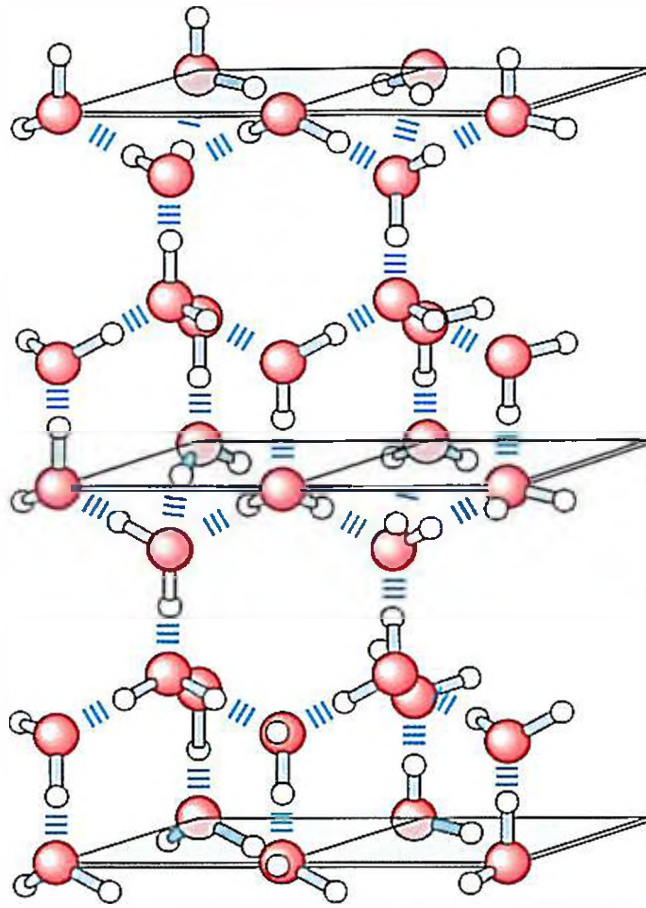
Bu nedenle H ve O atomları arasındaki elektron dağılımı eşit değildir. Bu eşit olamayan dağılım sonucu su molekülünde 2 elektrik dipol oluşur.

Her bir hidrojen kısmi pozitif yük (δ^+) taşırken buna karşılık oksijen atomu kısmi negatiflik ($2\delta^-$) taşır. Bunun sonucu bir su molekülün oksijen atomu ile diğer bir su molekülünün Hidrojen atomu arasında elektrostatik çekim sonucu oluşan bağa **Hidrojen Bağı** adı verilir.



- Suyun sıvı halde bulunma nedeni bu H bağlarının oluşma ve kırılma hızının 1 mikrosaniye kadar olmasıdır.
- Hidrojen bağı zayıf bir nonkovalent etkileşimdir.





- Su buz haldeyken tetrahedral yapı nedeniyle bir su molekülü diğer 4 su molekülü ile H bağı yapabilir ve düzenli kristal bir yapı oluşturur.
- Sıvı halde ise 3.4 su molekülü ile H bağı yapabilmektedir.

H bağı kırılma enerjisi	23 kj/mol
O-H arasındaki kovalent bağı kırılma enerjisi	470kj/mol
C-C arasındaki kovalent bağı kırılma enerjisi	348kj/mol

- Su molekülleri arasında gerçekleşebilen H –bağı suya hangi özellikleri katar?
- Su diğer yaygın çözücülere göre yüksek kaynama noktasına, yüksek erime noktasına ve yüksek buharlaşma ısısına sahiptir.
- H bağı yapabilmesi aynı zamanda suyun viskozitesi ve yüzey geriliminin de sebebidir.

TABLE 2-1 Melting Point, Boiling Point, and Heat of Vaporization of Some Common Solvents

	<i>Melting point (°C)</i>	<i>Boiling point (°C)</i>	<i>Heat of vaporization (J/g)*</i>
Water	0	100	2,260
Methanol (CH ₃ OH)	−98	65	1,100
Ethanol (CH ₃ CH ₂ OH)	−117	78	854
Propanol (CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH)	−127	97	687
Butanol (CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ OH)	−90	117	590
Acetone (CH ₃ COCH ₃)	−95	56	523
Hexane (CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃)	−98	69	423
Benzene (C ₆ H ₆)	6	80	394
Butane (CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃)	−135	−0.5	381
Chloroform (CHCl ₃)	−63	61	247

- H bağı su moleküllerine özel bir bağ değildir. Elektronegatif bir atom (O, N gibi boş elektron çiftine sahip) ve bir H atomu (başka bir elektronegatif atoma bağlanmış bir H atomu) arasında aynı molekül içinde ya da moleküller arasında H bağı meydana gelebilir.
- Su molekülü hem bir H akseptörü hem de bir H donoru olarak davranabilir.

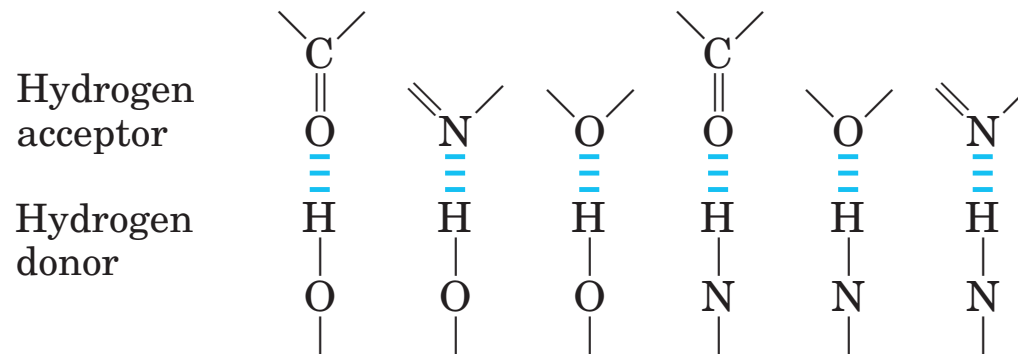
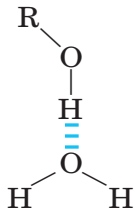
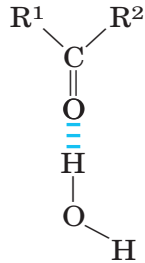


FIGURE 2-3 Common hydrogen bonds in biological systems. The hydrogen acceptor is usually oxygen or nitrogen; the hydrogen donor is another electronegative atom.

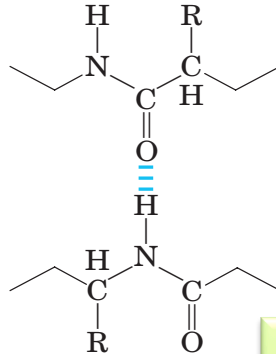
Between the hydroxyl group of an alcohol and water



Between the carbonyl group of a ketone and water



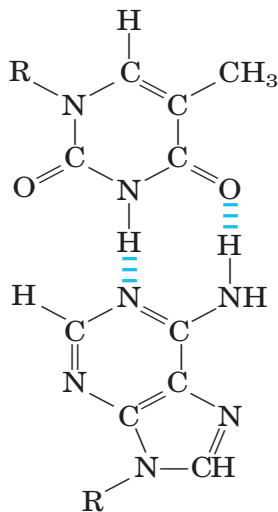
Between peptide groups in polypeptides



Alkol, aldehit, keton ve N-H bağı içeren bileşiklerin hepsi su ile H bağı oluşturabilir.

H bağları protein ve nükleik asit yapılarının kararlılığa katkıda bulunur.

Between complementary bases of DNA



Thymine

Adenine

Biyomolekülleri stabilize eden diğer güçler (kovalent olmayan bağlar)

- Elektrostatik etkileşimler
- Hidrofobik etkileşimler
- Van der Waals etkileşimleri

FIGURE 2-4 Some biologically important hydrogen bonds.

Su çok iyi bir nükleofildir

Birçok metabolik rxn elektronegatif moleküller ya da iyonlar olarak bilinen nükleofil moleküllerin atakları ile gerçekleşmektedir.

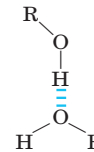
Örneğin: kovalent bağın oluşumu ya da parçalanması

En yaygın Hücresel Nükleofiller

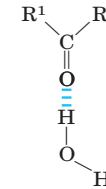
- Suyun Oksijeni
- İnorganik ve organik fosfatın oksijeni
- Tiyollerin sülfürü
- Aminlerin nitrojeni

Proteinlerin, nükleik asitlerin, lipidlerin degradasyonu ya da biyosentezi, glikojenden inükleofil atakları ile gerçekleşir.

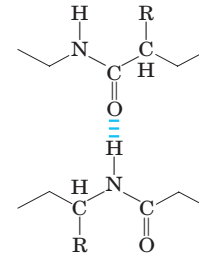
Between the hydroxyl group of an alcohol and water



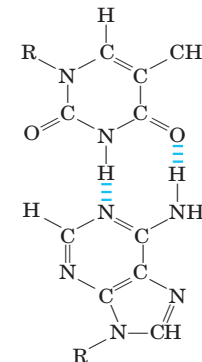
Between the carbonyl group of a ketone and water



Between peptide groups in polypeptides



Between complementary bases of DNA



Thymine

Adenine

FIGURE 2-4 Some biologically important hydrogen bonds.

Su polar bir çözücüdür. Bu nedenle yüklü ya da polar bileşikler suda kolay çözünür.

Suda kolay çözünebilen moleküller HİDROFİLİK özelliktedir.

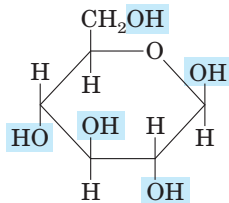
Suda iyi çözünmeyen maddeler (yağ ve mum gibi nonpolar maddeler) HİDROFOBİK özelliktedir.

Nonpolar moleküller kloroform ve benzen gibi nonpolar çözücülerde iyi çözünürler

TABLE 2-2 Some Examples of Polar, Nonpolar, and Amphipathic Biomolecules (Shown as Ionic Forms at pH 7)

Polar

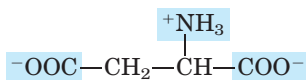
Glucose



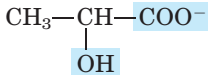
Glycine



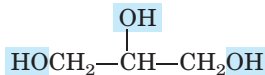
Aspartate



Lactate

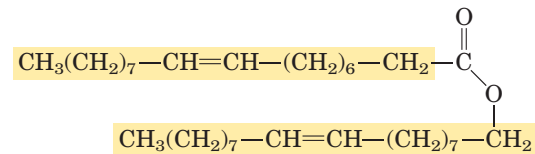


Glycerol



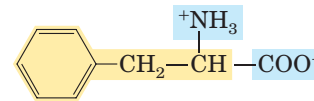
Nonpolar

Typical wax

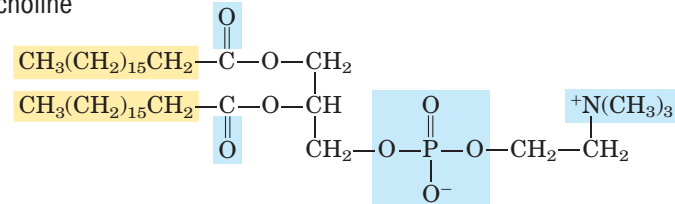


Amphipathic

Phenylalanine



Phosphatidylcholine



 Polar groups  Nonpolar groups

Su bileşiklerde 3 tip çözünürlük oluşturur

- 1) H bağı yaparak molekülleri ayırır ve çözünmeyi sağlar.
katı-katı arasındaki Hidrojen bağı katı-su hidrojen bağı ile yer değiştirir.
Su-katı arasındaki H bağı etkileşimi enerjitik olarak daha fazla tercih edilir.
- 2) Su NaCl gibi tuzların hidrasyonunu sağlayarak çözer.
Na ve Cl arasındaki elektrostatik etkileşimleri zayıflatır ve iyonları stabilize eder.

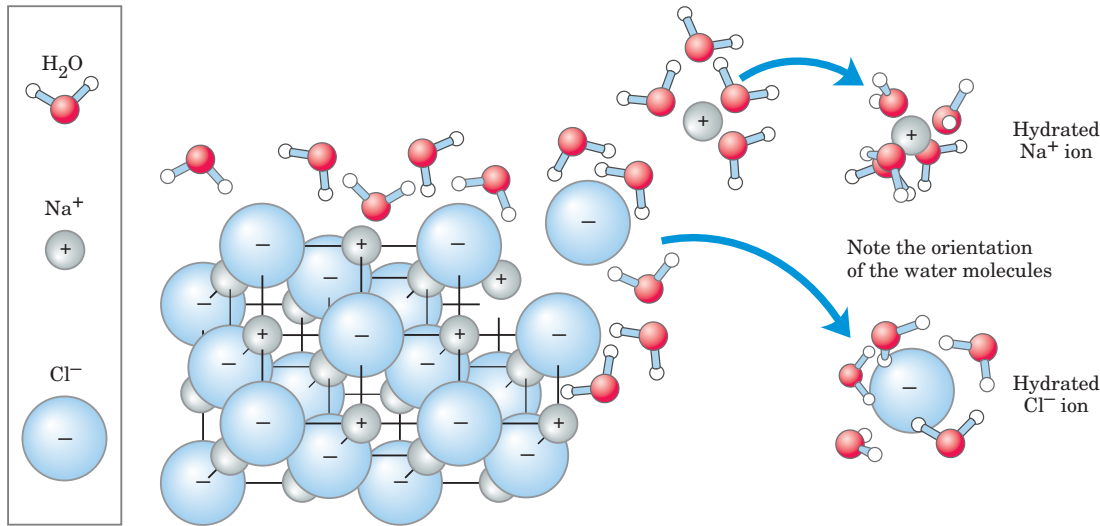


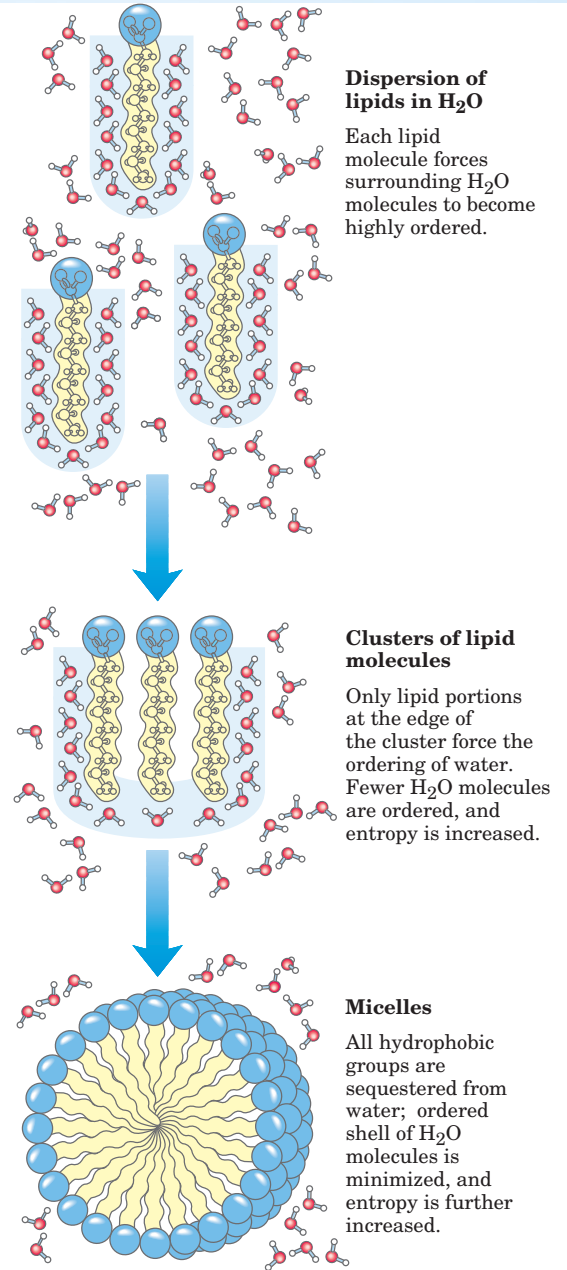
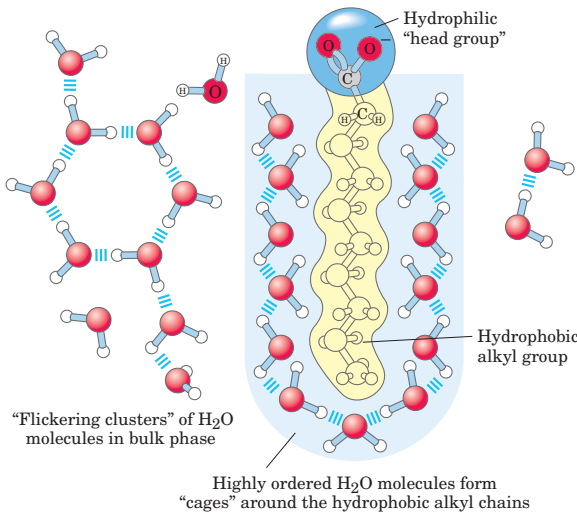
FIGURE 2-6 Water as solvent. Water dissolves many crystalline salts by hydrating their component ions. The NaCl crystal lattice is disrupted as water molecules cluster about the Cl⁻ and Na⁺ ions. The ionic

charges are partially neutralized, and the electrostatic attractions necessary for lattice formation are weakened.

3) Amfipatik moleküllerin çözünürlüğü

Polar veya yüklü bir bölge ve nonpolar bir bölge içeren bileşiklere amfipatik bileşikler denir.
(Hidrofilik ve hidrofobik kısımları vardır)

Amfipatik bir molekül su ile karıştırıldığında hidrofilik kısım su ile etkileşirken hidrofobik kısım su ile temastan kaçınacaktır. Nonpolar yani hidrofobik kısım biraraya gelerek hidrofobik bir bölge oluşturmaya çalışırken polar kısım maksimum etkileşimi oluşturma çabası gösterir. Böylece MİSEL dediğimiz yapı meydana gelir.



II. İNORGANİK İYONLAR

- Hücrenin sodyum (Na^+), potasyum (K^+), magnezyum (Mg^{2+}), kalsiyum (Ca^{2+}), fosfat (H_2PO_4), klorür (Cl) ve bikarbonat (HCO_3) gibi inorganik bileşenleri hücre kitlesinin %1 ya da daha azını oluşturur.
- Hücre metabolizmasında çok çeşitli ve kritik rolleri vardır.

- **Sodyum** : Bütün vücut hücrelerinin içindeki ve dışlarındaki suyun düzenlenmesi, kalp ritmi, sinir uyarılarının ve kasılmalarının iletilmesi, dolaşım sistemi dengesi, enzimlerin harekete geçirilmesi.
- **Kalsiyum**: Kuvvetli dişlerin ve sağlam kemiklerin üretimi ve korunması, sinir uyarılarının taşınması, kas kasılmalarının desteklenmesi.
- **Klorid**: Sıvıların hücrenin içi ve dışına dağıtımı, mide asitlerinin üretimi, hormon transferi.
- **Fosfor**: Diş ve kemik üretimi, kas kasılmalarının düzenlenmesi, hücrede enerji elde edilmesi, kan pıhtılaşmasının önlenmesi, sinir uyarıları, beynin çalışması, fiziksel dayanıklılık.
- **Magnezyum**: Diş ve kemik üretimi, sinir uyarılarının kaslara iletimi, kan pıhtılaşmasının önlenmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, stres halinde adrenal salgılanması, hücrelere oksijen sağlanması.

III. ORGANİK BİLEŞENLER:

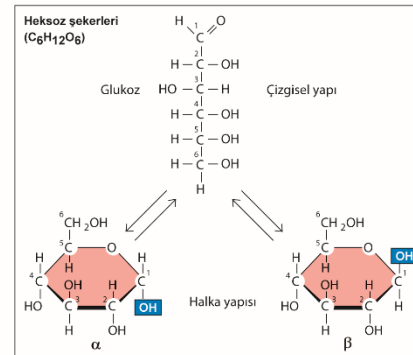
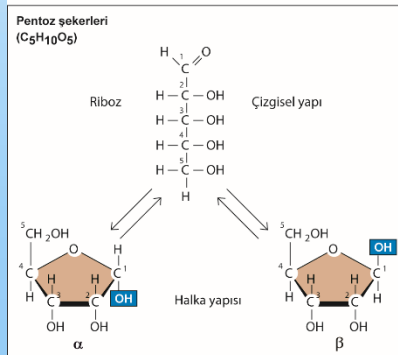
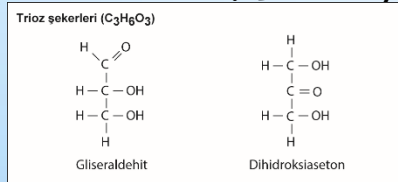
- Hücrelerin özgün bileşenleri organik moleküllerdir. Organik bileşiklerin çoğunluğu, dört sınıf molekülden birine aittir:
 - Karbohidratlar
 - Lipidler
 - Proteinler
 - Nükleik asitler
- Proteinler, nükleik asitler ve karbohidratların çoğu, yüzlerce ya da binlerce düşük molekül ağırlıklı öncül molekülün; sırasıyla, amino asitler, nükleotidler ve basit şekerlerin birleşmesiyle (polimerizasyonu ile) oluşan makromoleküllerdir.

III.I. KARBOHİDRATLAR

- Temel formülleri: $(CH_2O)_n$ ' dir.
- "karbohidrat" terimi; C = "karbo" ve H_2O = "hidrat"
- Basit şekerleri ve Polisakkaridleri kapsarlar
 - Basit şekerler, hücrelerin temel besin maddesidir. Yıkımı ile hem hücresel enerji kaynağı, hem de diğer hücre bileşenlerinin sentezi için başlangıç materyali oluştururlar.
 - Polisakkaridler, şekerlerin depo formu ve hücrelerin yapısal bileşenini oluşturur.
 - Polisakkaridler ve şekerlerin daha kısa polimerleri, hücrelerin komşularına adezyonu ve proteinlerin uygun intrasellüler hedeflere taşınmaları gibi birçok hücresel tanımayı gerektiren olaylarda "marker" (belirteç) olarak işlev yaparlar.

BASİT ŞEKERLER:

- 3, 5, 6 adet karbon atomu (sırasıyla trioz, pentoz ve hekzos) taşıyan şekerlerdir.
- 6 karbonlu ($n=6$) şeker olan glukoz ($C_6H_{12}O_6$) hücresel enerjinin temel kaynağını oluşturur.
- Diğer basit şekerler 3-7 karbon içerirler ve en sıklıkla rastlananları 3-5 karbonlu olanlarıdır.
- Beş ya da daha fazla karbon atomu içeren şekerler, halkasal yapı oluşturabilirler,
- 1. karbonun konfigürasyonuna göre, iki alternatif formda (α ya da β) bulunarak halkasal yapı oluşturabilirler. Bunlar, hücrede sıklıkla rastlanan formlarıdır.

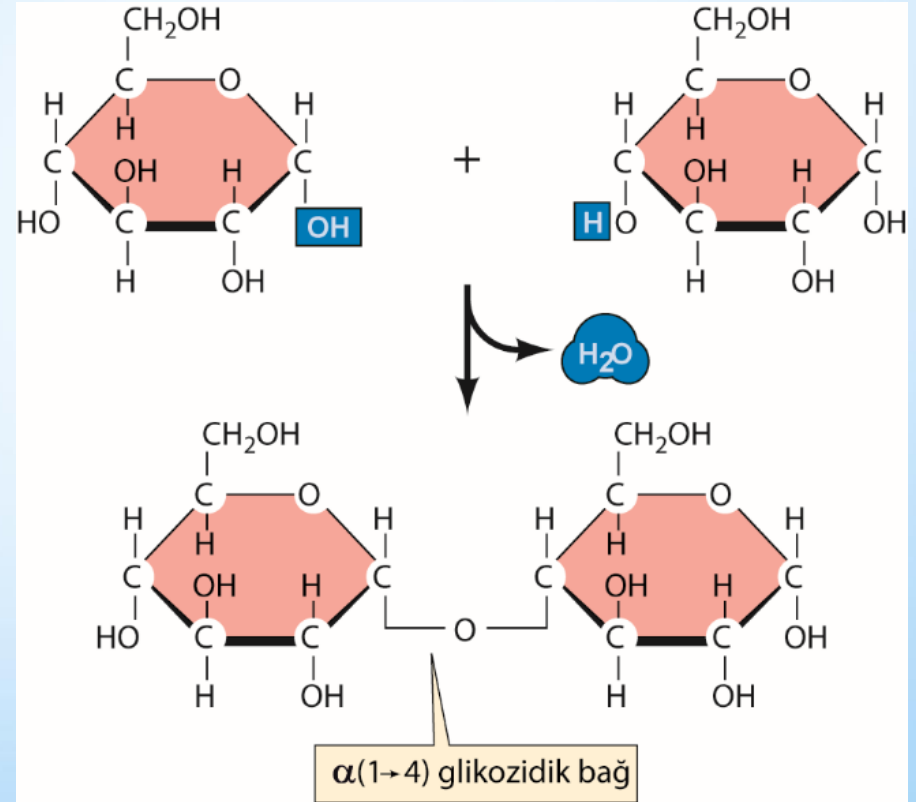


Oligosakkaridler ve Polisakkaritler

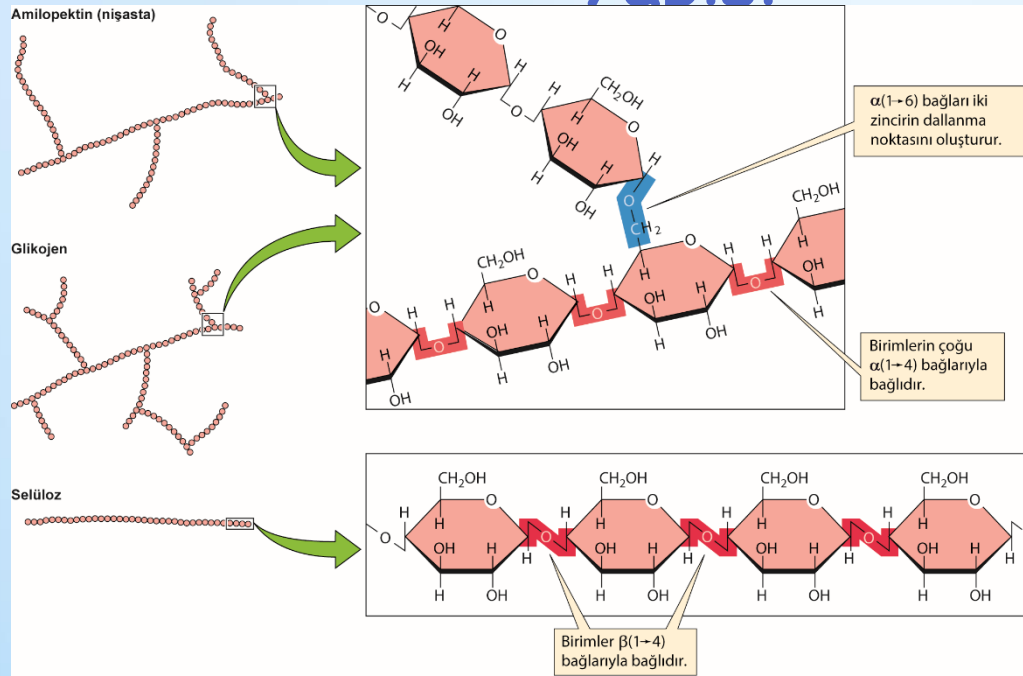
- Monosakkaridler dehidrasyon tepkimeleri ile birleşirler; H_2O uzaklaştırılır, karbon atomları arasında **glikozidik bağ** oluşur.
- **Oligosakkaridler:** Sadece birkaç şeker molekülü birleşmesiyle
- **Polisakkaridler** Büyük sayıda (yüzler veya binlerce) şeker molekülü birleşmesiyle oluşan ve polimer olarak adlandırılan makromoleküllerdir.
- **Görevleri:**
 - Enerji depolanmasında
 - Protein katlanmasında
 - Proteinlerin hücre yüzeyine hedeflenmelerinde
 - Hücre yüzeyinde belirteç olarak
 - Hücre tanınmasında
 - Çok hücreli organizmaların dokularında hücreler arası etkileşimlerde kullanılırlar.

Glikozidik Bağın Oluşumu

- 2 basit şeker, dehidrasyon reaksiyonu ile birleşir.
- Şekilde; 2 glukoz molekülü, 1. ve 4. karbon atomları arasında oluşan bağ ile birleşmiştir; bu bağ, $\alpha(1-4)$ glikozidik bağı adını alır.



Glikojen, Nişasta ve Sellüloz Polisakkaridlerinin Yapısı



- Glikojen, nişasta ve sellüloz moleküllerinin tümü, tamamen glukoz birimlerinden oluşmuştur;
- Glikojen ve nişastada, glukoz molekülleri $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidik bağları ile, sellülozda ise $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidik bağlarıyla bağlanmıştır.
- Glikojen ve nişastanın bir formu olan amilopektin ise, ara ara, iki değişik $\alpha(1\rightarrow4)$ zincirini dallanma noktalarında birleştiren $\alpha(1\rightarrow6)$ glikozidik bağlarını da içerirler.

LİPIDLER:

Hücrelerde üç temel role sahiptir;

- Önemli bir **enerji depo** formudur
- Hücre zarlarının temel komponentlerini oluşturur (hücre biyolojisi açısından önemli).
- Hücre sinyal iletiminde, hem steroid hormonlar (östrojen ve testosteron gibi) hem de haberci moleküller olarak hücre yüzeyi reseptörlerinden hücre içindeki hedeflere sinyal taşırlar.

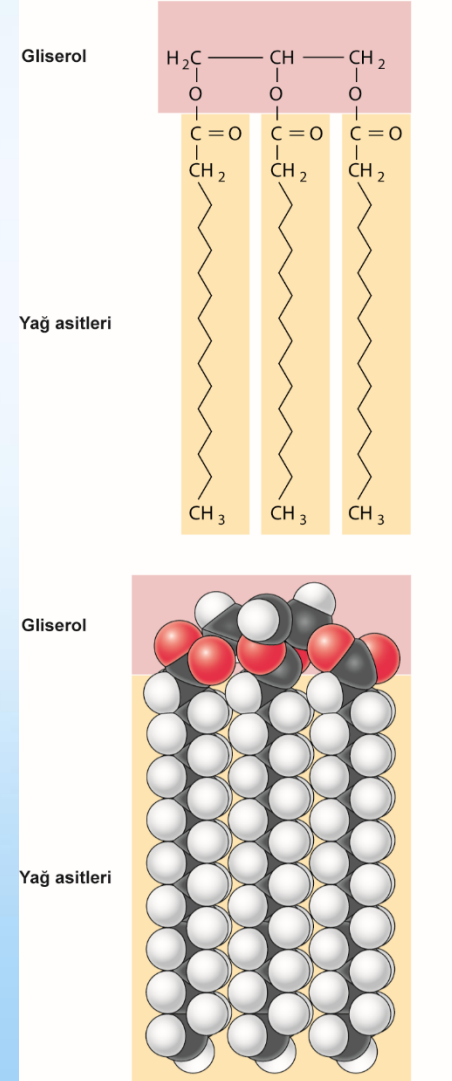
- En basit lipidler, uzun hidrokarbon zincirlerinden oluşan ve bir ucunda karboksil grubunun (COO^-) bulunduğu, sıklıkla 16 veya 18 karbon içeren yağ asitleridir
- Doymamış yağ asitleri; karbon atomları arasında bir ya da daha fazla çift bağ içerir
- Doymuş yağ asitleri; uzun hidrokarbon zincirleri yalnızca nonpolar C-H bağları içermektedir (su ile etkileşime giremezler).
- Yağ asitlerinin hidrofobik (sudan kaçan) doğası, biyolojik zarları oluşturmak gibi birçok özelliği sağlar

Yağ asitlerinin yapısı

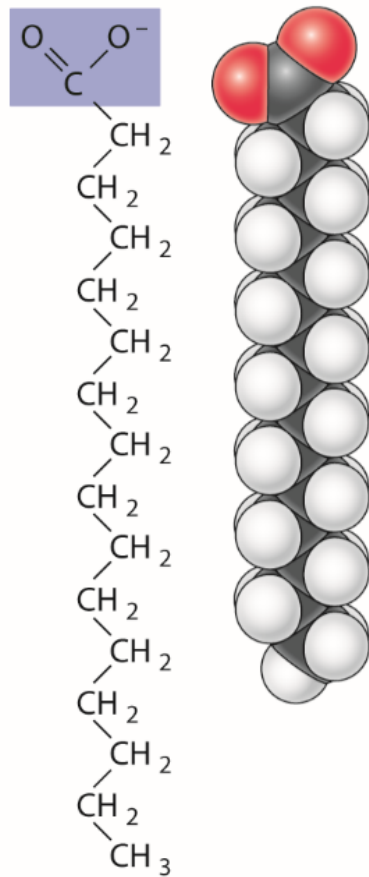
- Yağ asitleri, karboksil grubu (COO^-) ile sonlanan uzun hidrokarbon zincirleridir. **Triasilgliseroller (yağlar)** şeklinde depolanırlar
- Gliserol molekülüne bağlı 3 adet yağ asidinden oluşmuşlardır
- Gerekğinde yıkıma uğrayarak enerji üreten tepkimelerde kullanılırlar.
- Yağlar, karbohidrallara göre daha etkin enerji depolama formlarıdır, **aynı enerjiyi, yarısından az bir vucüt ağırlığında depolama olanağı yaratırlar** (hayvanların mobiliteleri için önemli).
 - Palmitat ve stearat, sırasıyla, 16 ve 18 karbon içeren doymuş yağ asitleridir.
 - Oleat, 9. ve 10. karbonlar arasında bir çift bağ içeren 18 karbonlu doymamış bir yağ asitidir

Triaçilgliserollerin yapısı

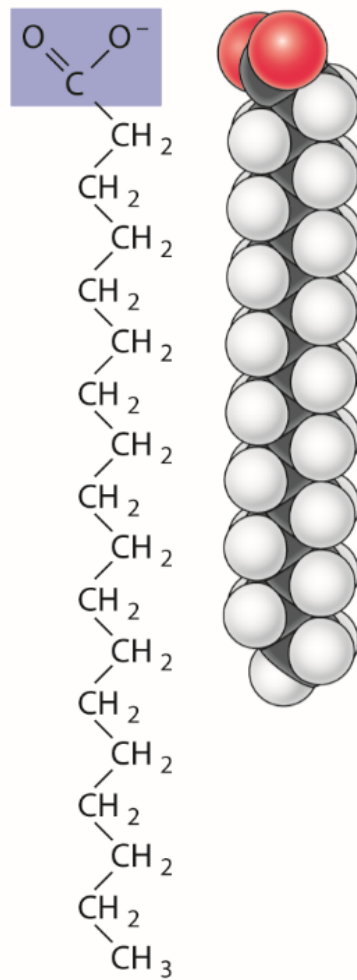
- Triaçilgliseroller (yağlar) gliserole bağlanmış üç adet yağ asitini içerir.
- Değişik yağ asiti karışımlarını içerebilirler.
- Suda çözünmez,
- Sitoplazmada yağ damlacıkları olarak birikirler.



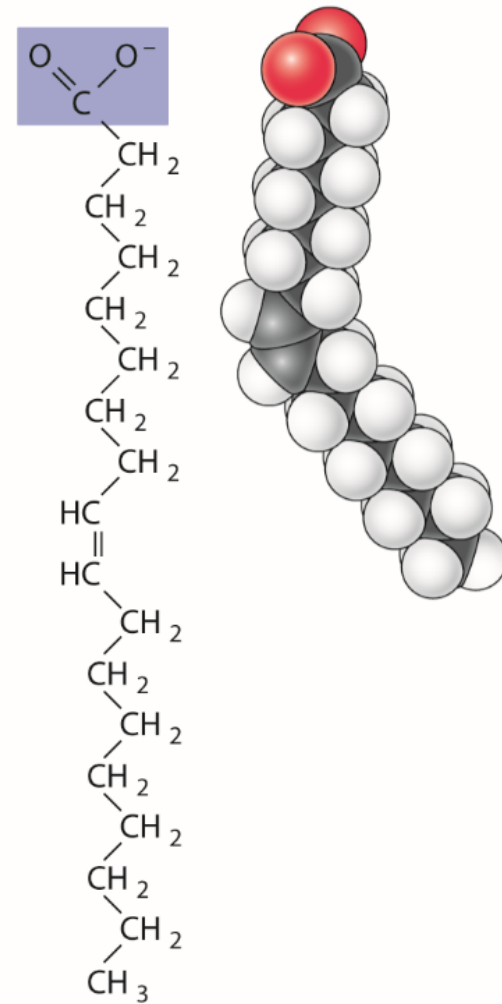
Palmitat (C₁₆)



Stearat (C₁₈)



Oleat (C₁₈)

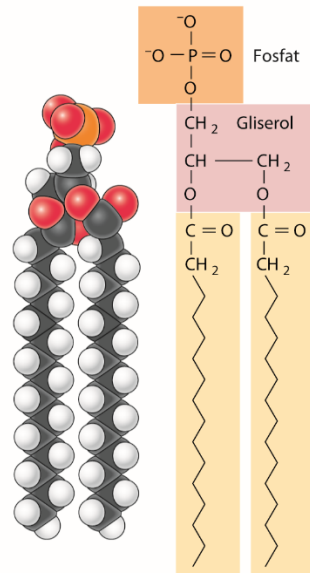


FOSFOLİPİDLER:

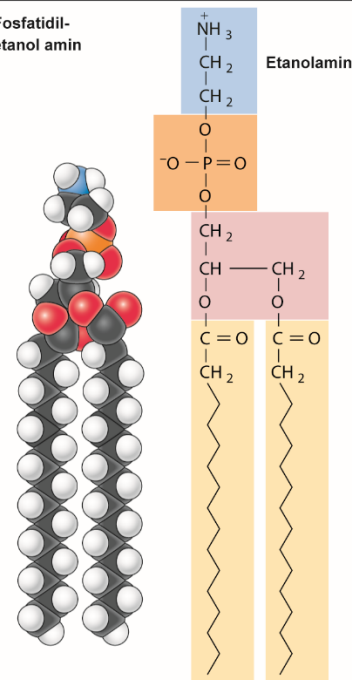
Hücre zarlarının temel komponentlerini oluştururlar. Polar baş kısım ile birleşen iki yağ asitinden oluşurlar

- Triaçilgliserolde olduğu gibi, gliserol fosfolipidlerinde, iki yağ asiti gliserolün karbon atomlarına bağlanır. Gliserolün üçüncü karbonu ise bir fosfat grubuna (kolin, serin. inozitol veya etanol amin gibi küçük bir polar molekül ile birleşmiş) bağlıdır.
- Hücre zarlarının tek nongliserol fosfolipidi olan **sfingomyelin**, gliserol yerine serinden oluşan bir polar baş kısma bağlanmış iki hidrokarbon zinciri içerir.
- Tüm fosfolipidler, iki hidrokarbon zincirinden oluşan hidrofobik kuyruk bölümleri ile, fosfat grubu ve polar bağlantılarından oluşan polar baş kısım içerirler.
- Fosfolipidler : kısmen suda çözünen, kısmen de suda çözünmeyen özelliğe sahip **amfipatik** moleküllerdir.

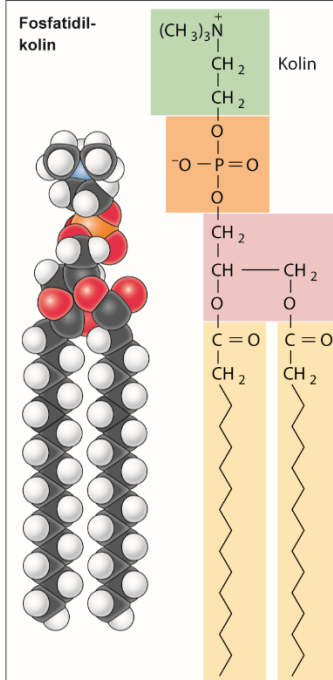
Fosfatidik asit



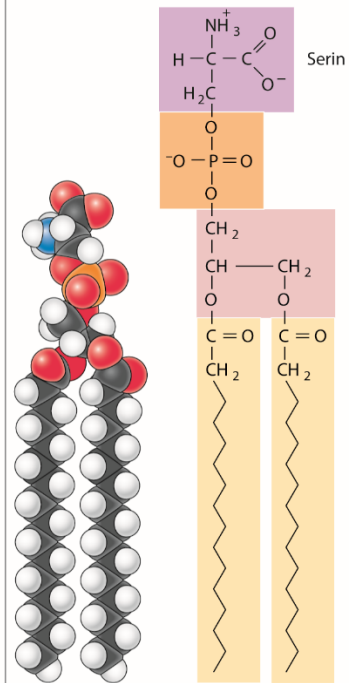
Fosfatidil-etanol amin



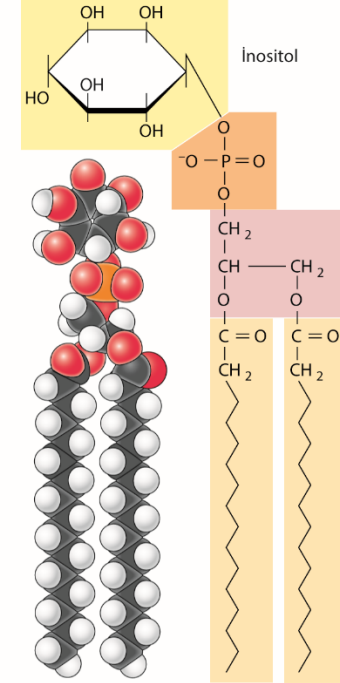
Fosfatidil-kolin



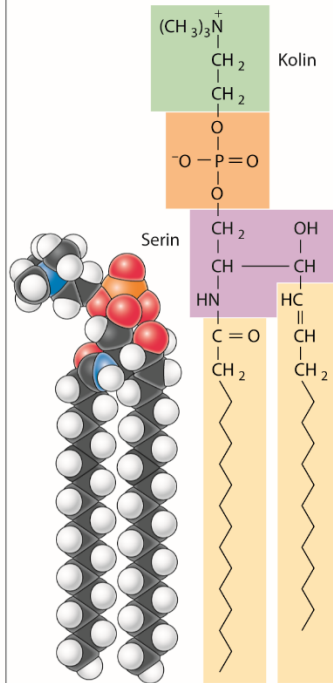
Fosfatidilserin



Fosfatidilinositol



Sfingomiyelin



- Fosfolipidlere ek olarak, birçok hücre zarı glikolipid ve kolesterol içerir.

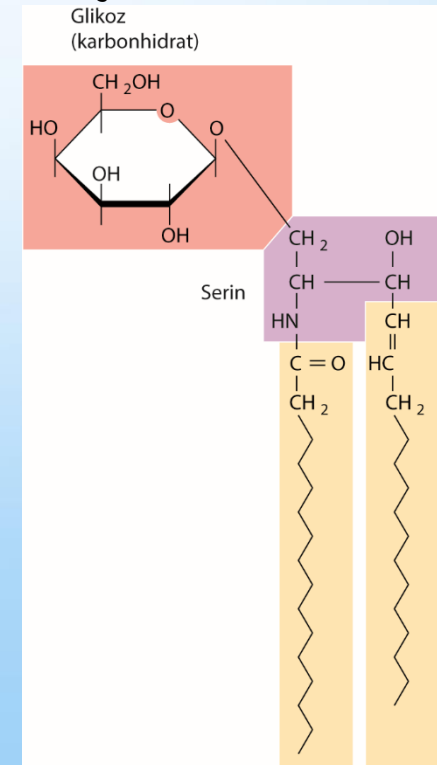
Glikolipidler;

Karbohidrat içeren bir polar baş kısmına bağlanmış iki adet hidrokarbon zincirinden oluşmaktadır.

- Amfipatik moleküller olarak genel kompozisyonları açısından fosfolipidlere benzerler.

➤ Glikolipidlerin yapısı

- Karbohidrat içeren bir polar baş kısma bağlanmış 2 adet hidrokarbon zincirinden oluşmaktadır.
- Amfipatiktirler

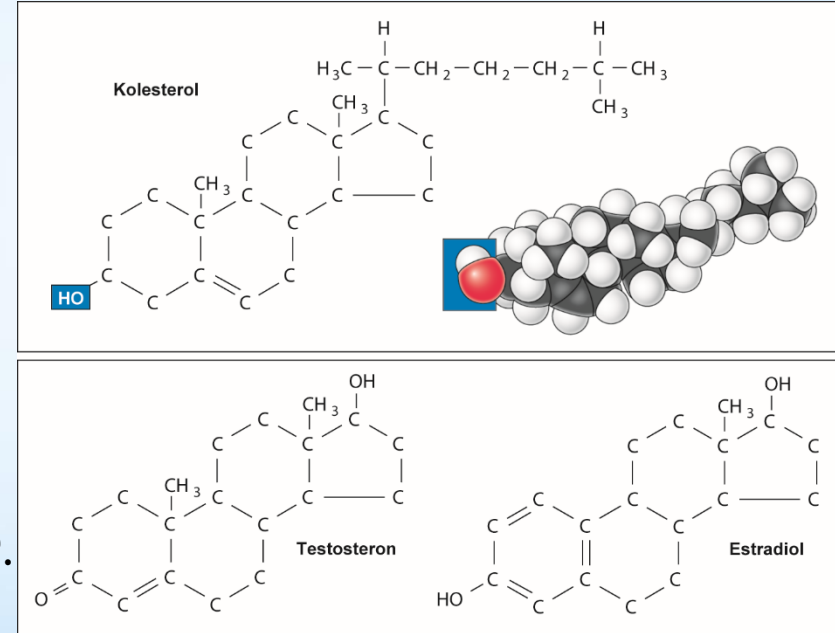


➤ Kolesterol ve steroid hormonlar

Önemli bir hücre zar komponenti olan kolesterol, polar hidroksil grubu nedeniyle amfipatik bir moleküldür. Kolesterol aynı zamanda, testesteron ve östradiol (bir östrojen türü) gibi steroid hormonların öncülüdür.

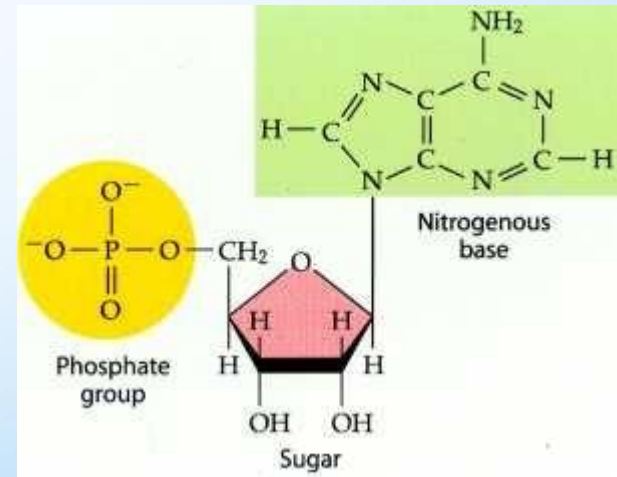
➤ Kolesterol doğrusal hidrokarbon zincirleri yerine dört adet karbohidrat halkasından oluşmaktadır.

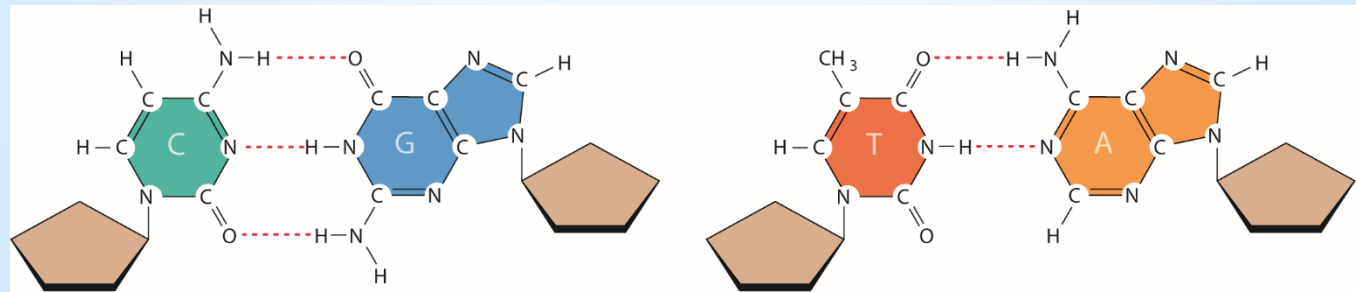
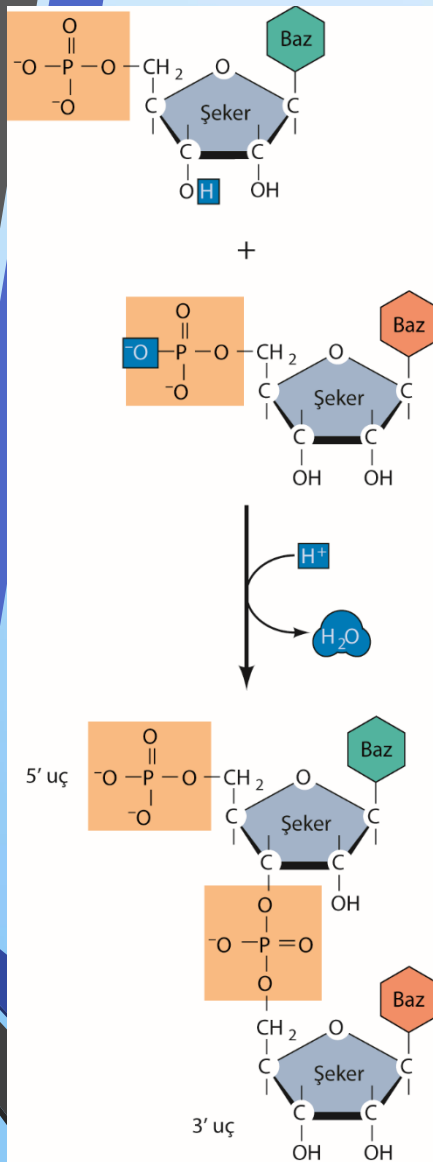
➤ Hidrokarbon halkalar kuvvetli hidrofobik özelliktedir; ancak, kolesterolün bir ucuna bağlanmış olan hidroksil (OH) grubu zayıf hidrofil karakterdedir (amfipatiktir).



NÜKLEİK ASİTLER

- DNA ve RNA
- Hücrenin temel bilgi molekülleri olan **Nükleotid** polimerleridir; (nükleotidler, fosforillenmiş şekerlere bağlı pürin ve pirimidin bazlarından oluşur)
- Bazlar şekerlere (DNA'da 2-deoksiriboz, ya da RNA'da riboz) bağlanarak **nükleozidleri** oluştururlar.
- Nükleozid şekerlerin 5' karbonlarına bağlı bir ya da daha fazla fosfat grupları içerirler.

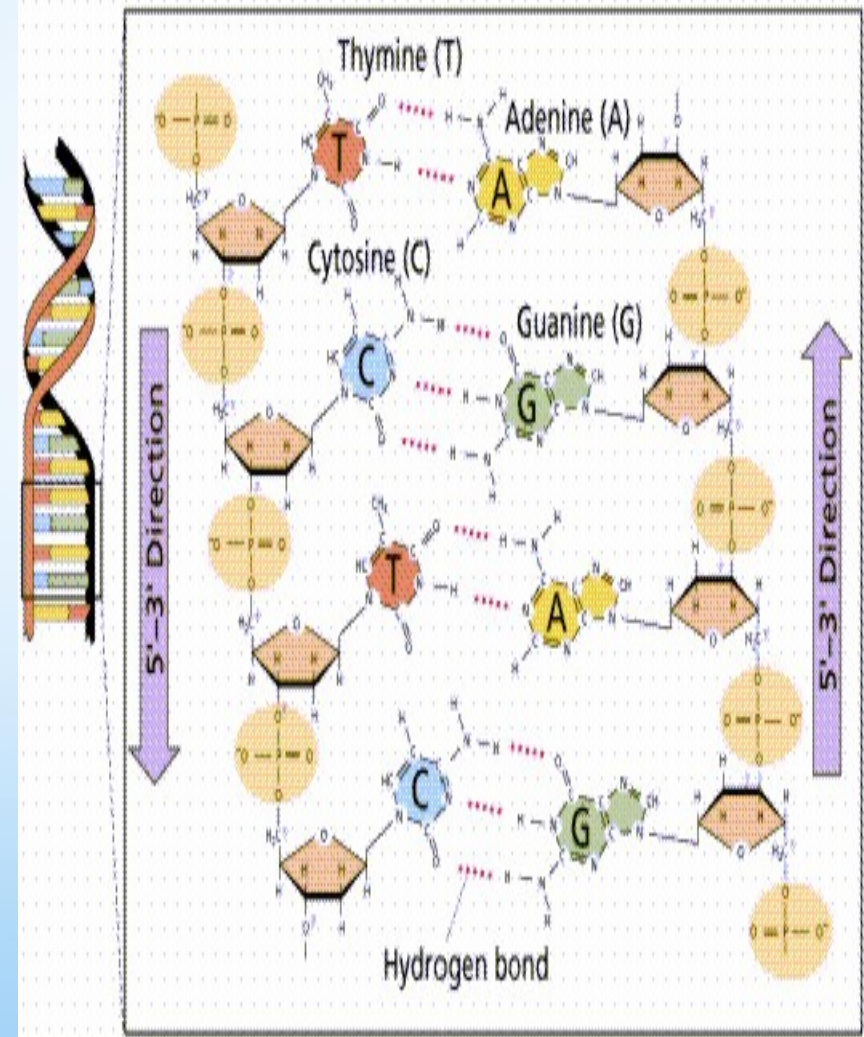




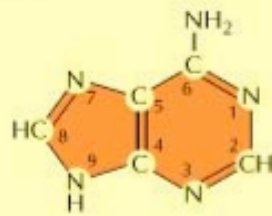
DNA

Deoksiribonükleik asit (DNA), ökaryotik hücrelerde nükleusta yerleşim gösteren genetik materyali oluşturur.

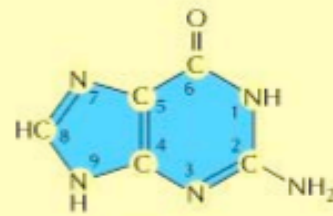
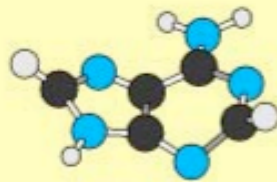
- 2 adet pürin (adenin ve guanin) ve 2 adet pirimidin (sitozin ve timin) içerir.
- 2 polinükleotid zincirinin ters yönlerde sıralandığı çift-sarmal bir moleküldür.
- Bazlar molekülün iç kısmında yerleşim gösterir, iki zincir, tamamlayıcı baz çiftleri arasında oluşan hidrojen bağları ile birleşirler (adenin ile timin, guanin ile sitozin).



Purines



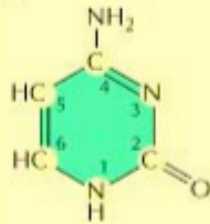
Adenine (A)



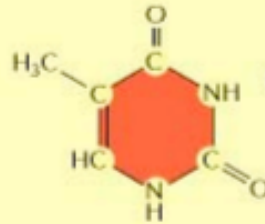
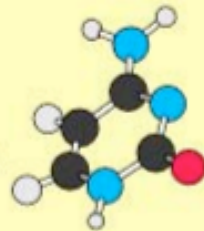
Guanine (G)



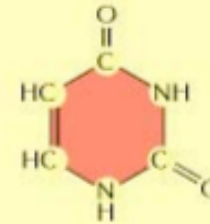
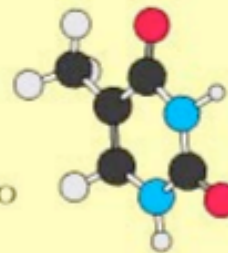
Pyrimidines



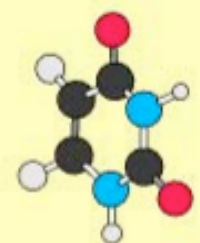
Cytosine (C)



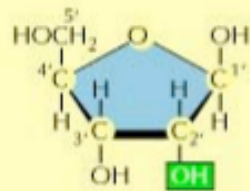
Thymine (T)



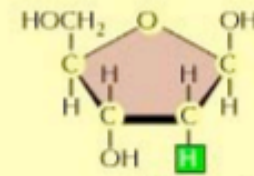
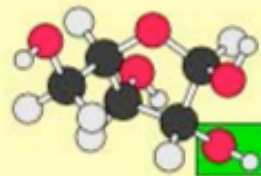
Uracil (U)



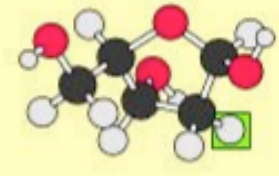
Sugars



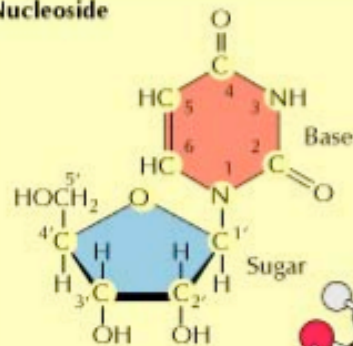
Ribose



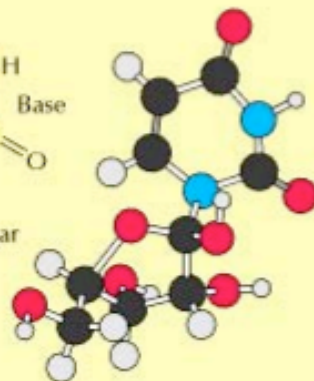
2'-Deoxyribose



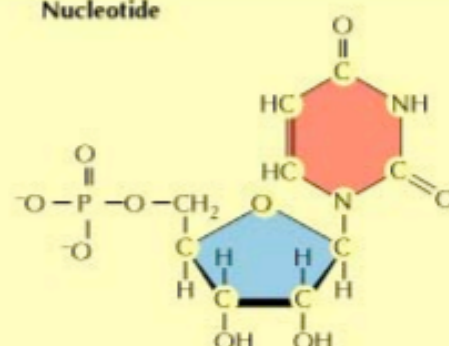
Nucleoside



Uridine



Nucleotide

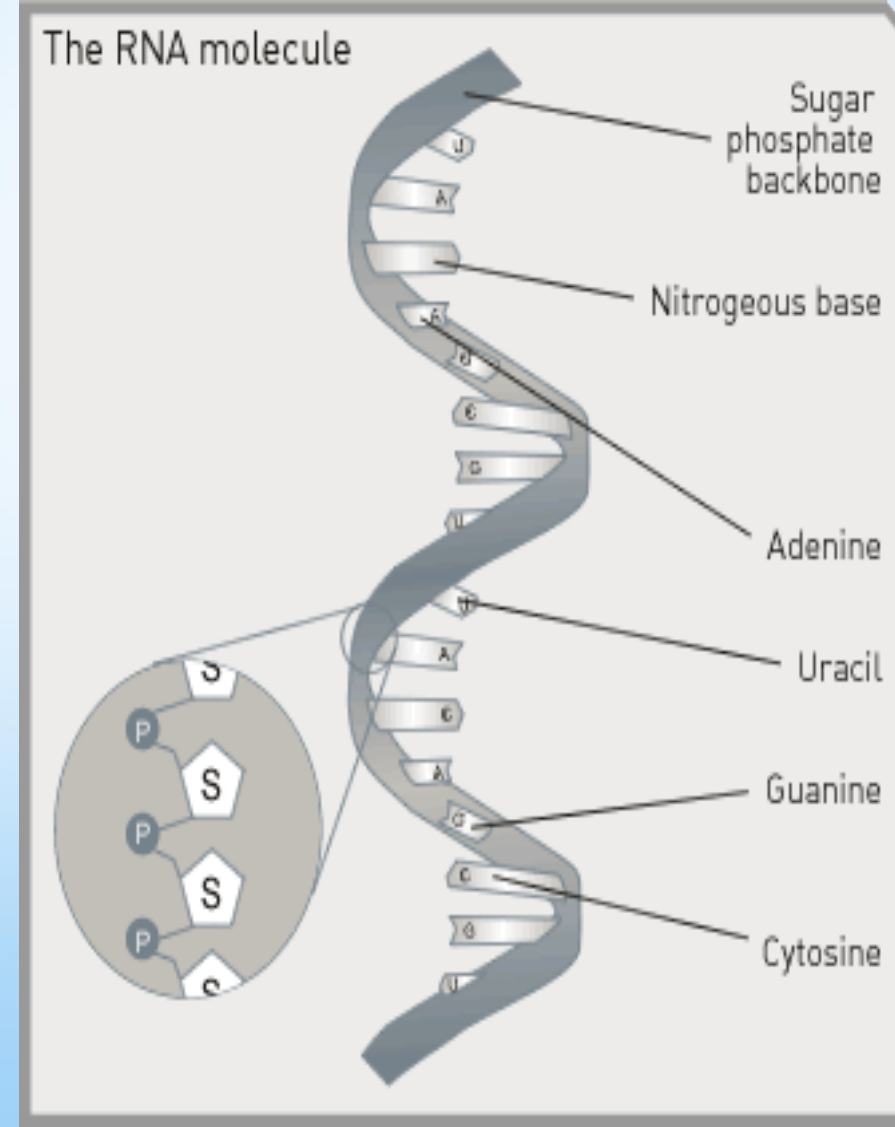


Uridine 5'-monophosphate (UMP)



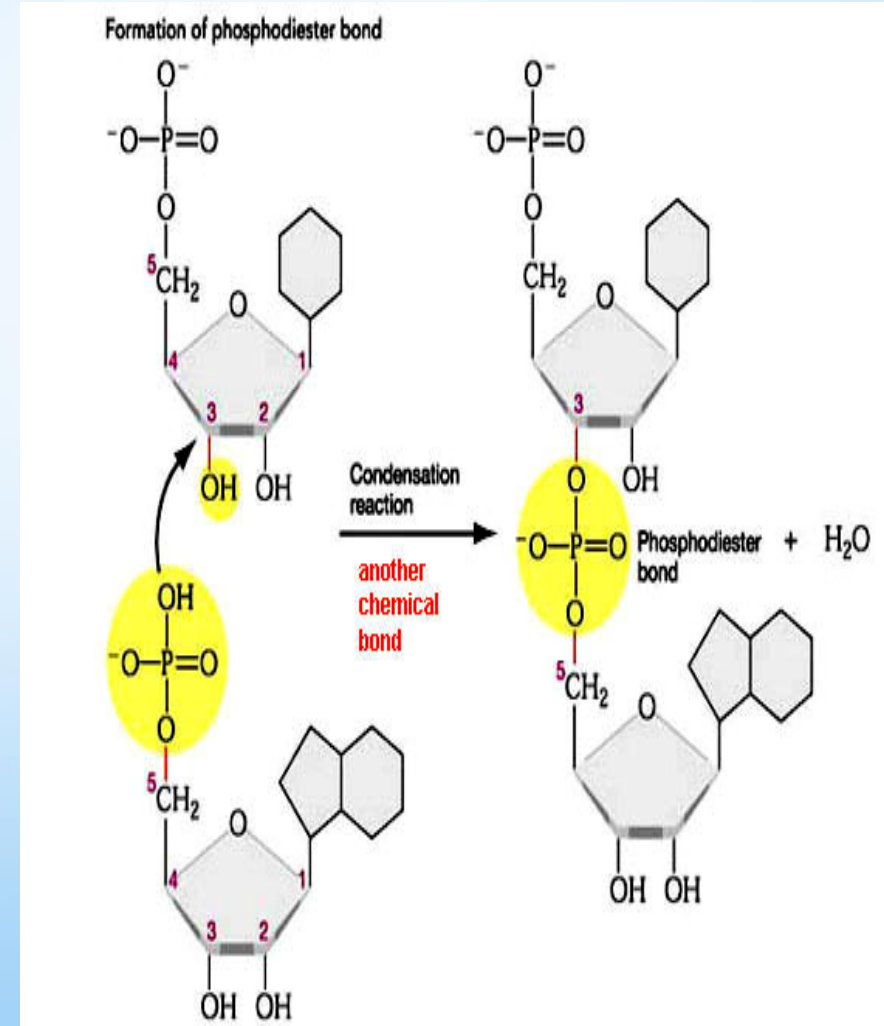
RNA

- RNA; adenin, guanin ve sitozine ek olarak timin yerine **urasil** içerir.
- Değişik ribonükteik asit (RNA) türleri bir dizi hücresel etkinliğe katılmaktadır.
 - **Mesajcı RNA (mRNA)**
DNA'daki bilgiyi, protein sentezi için ribozomlara taşır.
 - **Ribozomal RNA ve transfer RNA** protein sentezinde görevlidir.
 - Başka RNA türleri de, hem RNA'ların hem de proteinlerin işlemlenmesi ve transportunda rol alır.
- Bilgi molekülü olmasına ek olarak, RNA bazı kimyasal tepkimeleri katalizleme yeteneğine sahiptir.



Nükleotidlerin nükleik asitleri oluşturmak üzere polimerleşmesi

- Bir nükleotidin 5' fosfatı ile, diğerinin 3' hidroksil grubu arasında **fosfodiester bağları** oluşur
- Zincirin bir ucu 5' fosfat grubu ile, diğer ucu da 3' hidroksil grubu ile sonlanır. Polinükleotidler her zaman 5'-3' yönde sentezlenirler; büyüyen zincirin 3' OH grubuna serbest nükleotid eklenmektedir.



- DNA ya da RNA'nın taşıdığı bilgi, polinükleotid zincirinde bazların sıralanışı ile taşınmaktadır.
- Nükleik asit bazları arasında tamamlayıcı eşleşme DNA'nın iki ipliği arasında hidrojen bağlarının oluşumu guanin'in (G) spesifik olarak sitozin (C) ile, adenin'in (A) ise spesifik olarak timin (T) ile eşleşmesine yol açar.
- Bu tür tamamlayıcı baz eşleşmesinin önemli bir sonucu, bir DNA (ya da RNA) sarmalının tamamlayıcı bir sarmalın sentezini yönlendirmek için kalıp görevini üstlenebilmesidir. Böylece, nükleik asitlerin, kendi kendilerini kopyalama gibi özgün rolleri vardır ki, hücrenin temel bilgi molekülleri olarak davranırlar. DNA ve RNA tarafından taşınan bilgi, hücrenin etkinliklerinin çoğunluğunu kontrol eden spesifik proteinlerinin sentezini yönetir.
- Nükleotidler, yalnızca nükleik asitlerin yapı taşı olarak önemli değildir; başka hücresel olaylarda da kritik roller üstlenirler. Belki de en önemli örnek, hücrenin kimyasal enerjisinin temel formu olan adenozin 5'-trifosfat (ATP) dir.
- Ayrıca, simyal iletimi molekülleridir (cAMP)

PROTEİNLER:

- Proteinlerin temel sorumlulukları nükleik asitlerin taşıdığı genetik bilgi ile yönlendirilen işlerin yerine getirilebilmesidir.
- Amino asitlerin belirli türde, belirli sayıda ve belirli diziliş sırasında birbirlerine kovalent bağlanmasıyla oluşmuş amino asitlerin polimerleridirler (polipeptitlerdir).
- 20 standart amino asit, protein yapısının dilinin yazıldığı bir alfabe gibi düşünülebilir.

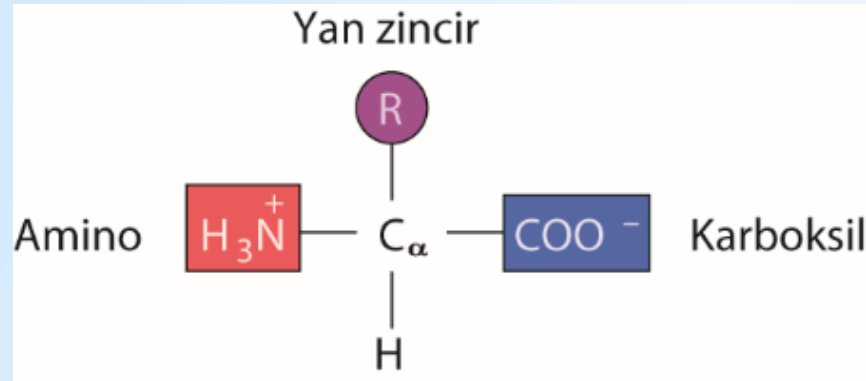
Proteinlerin İşlevleri

1. Hücrelerin ve dokuların yapısal bileşenlerini oluşturmak,
2. Küçük moleküllerin transport ve depolanmasında görev almak (Hemeoglobin tarafından oksijen taşınması)
3. Hücreler arasında bilgi iletmek (proteinler, hormonlar)
4. Enfeksiyonlara karşı koruma
5. Enzim olarak tüm tepkimeleri katalizlemeridir.

PROTEİNLER:

- Bütün hücrelerde ve hücrelerin bütün kısımlarında bulunurlar
 - Bir bakteri hücresinde yaklaşık 4000 tür protein bulunmaktadır.
- Yaşamsal bütün işlevler proteinlere bağlıdır.
- Enzimler ve polipeptit hormonlar, metabolizmanın düzenlenmesinde önemlidirler.
 - Kestaki kontraktıl proteinler hareketi sağlarlar.
 - Kemikte kollajen, kalsiyum fosfat kristallerinin depolanmasını sağlar.
 - Kanda albümin ve hemoglobin taşıma görevi alırken; immünoglobülinler bakteri ve virüslerin yıkılmasında görev alırlar.

Amino asitlerin yapısı



Her bir amino asit,

- merkezi bir karbon atomu (α karbon)
- hidrojen atomu,
- bir karboksîl grubu,
- bir amino grubu
- spesifik bir yan zincirden (R ile gösterilir) oluşur.
- Fizyolojik pH'da, hem karboksil, hem de amino grupları iyonize durumdadır.
- Her bir amino asit için üç harfli ve bir harfli kısaltmalar gösterilmektedir. Amino asitler, yan zincirlerinin özelliklerine göre dört sınıfta toplanmıştır: nonpolar, polar, bazik ve asitik.

Aminoasitlerin Özellikleri

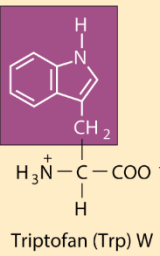
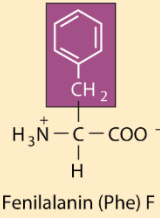
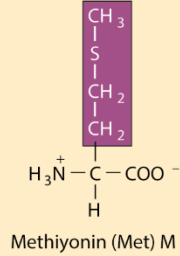
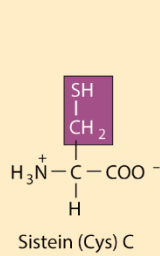
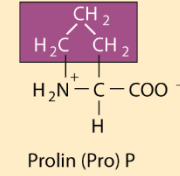
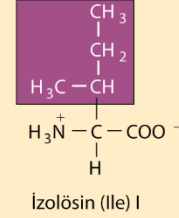
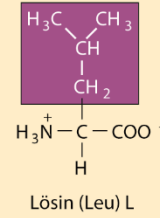
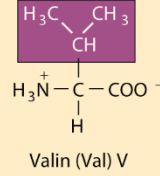
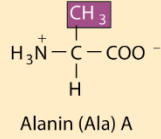
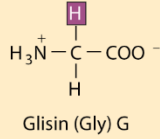
- 10 amino asit, su ile etkileşime girmeyen nonpolar yan zincirleri içerirler.
- Glisin; yan grubu yalnızca bir hidrojen atomundan ibaret olan en basit amino asittir.
- Alanin, valin, lösin ve izolösinde, dört karbon atomuna kadar hidrokarbon zinciri bulunmaktadır. Bu amino asitlerin yan grupları hidrofobik olup, proteinlerin, su ile temas etmeyecekleri iç bölgelerinde yer alma eğilimindedirler.
- Prolin de benzer olarak 1 hidrokarbon zinciri içerir; ancak, yan zinciri amino grubun azotuna ve de α karbona bağlı olup halkasal bir yapı oluşturan tek amino asit olma özelliğindedir.
- İki amino asit, sistein ve metiyonin yan zincirleri kükürt atomu içermektedirler.
- Metiyonin oldukça hidrofobdur;
- Sistein, sülfidril (SH) grubu nedeniyle, daha az hidrofobdur.

- **Fenilalanin ve triptofan**, kuvvetli hidrofobik aromatik halkalar içeren yan gruplara sahip nonpolar amino asitlerdir.
- 5 amino asit yüksüz fakat polar yan zincirler içerirler. Bunlar, yan zincirlerinde hidroksil grupları içeren **serin, treonin, tirozin** ile, polar amid grupları ($\text{O}=\text{C}-\text{NH}_2$) içeren **asparajin ve glutaminden** oluşmaktadır. Bu amino asitlerin polar yan zincirleri su ile hidrojen bağı oluşturabildiklerinden, hidrofilik özelliktedirler ve proteinlerin dış yüzeylerinde yerleşim gösterme eğilimindedirler.

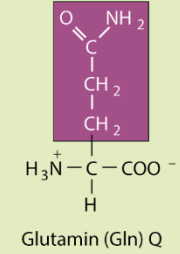
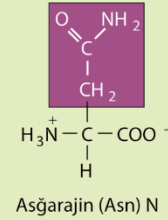
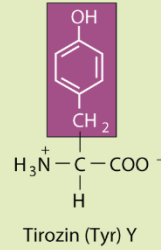
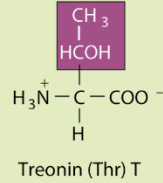
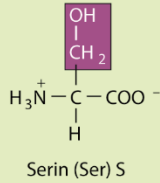
- Lizin, arjinin ve histidin amino asitleri yüklü bazik yan zincirler içerirler. Lizin ve arjinin son derece bazik özellikte amino asitlerdir.
- Histidin fizyolojik pH da yüksüz ya da pozitif yüklü olarak bulunur. Böylece hidrojen iyonlarının değişimini kapsayan enzimatik tepkilerde aktif rol oynarlar.
- Aspartik asit ve glutamik asit, karboksil gruplarla sonlanan asidik yan zincirler taşırlar. Hücre içerisinde negatif yüklü olup sıklıkla aspartat ve glutamat olarak adlandırılırlar. Genellikle protein yüzeyinde yer alırlar.

Amino Asitlerin Özellikleri

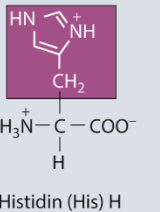
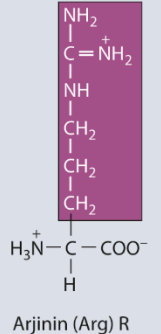
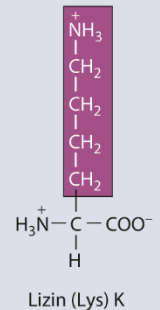
Nonpolar amino asitler



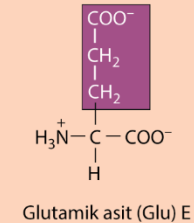
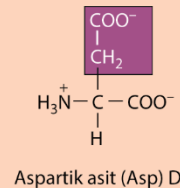
Polar amino asitler



Bazik amino asitler

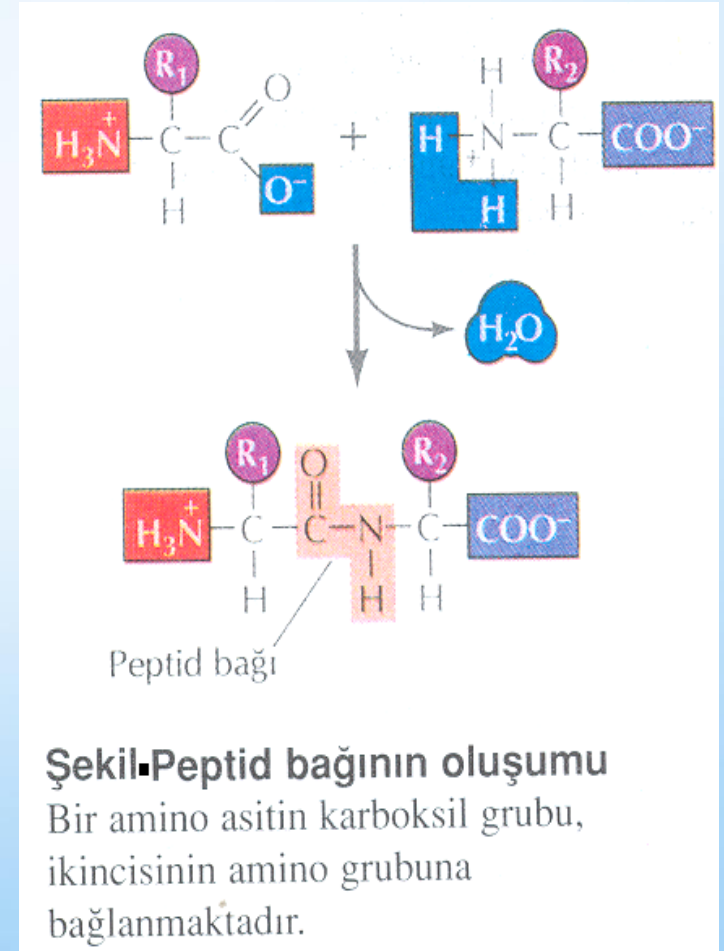


Asidik amino asitler



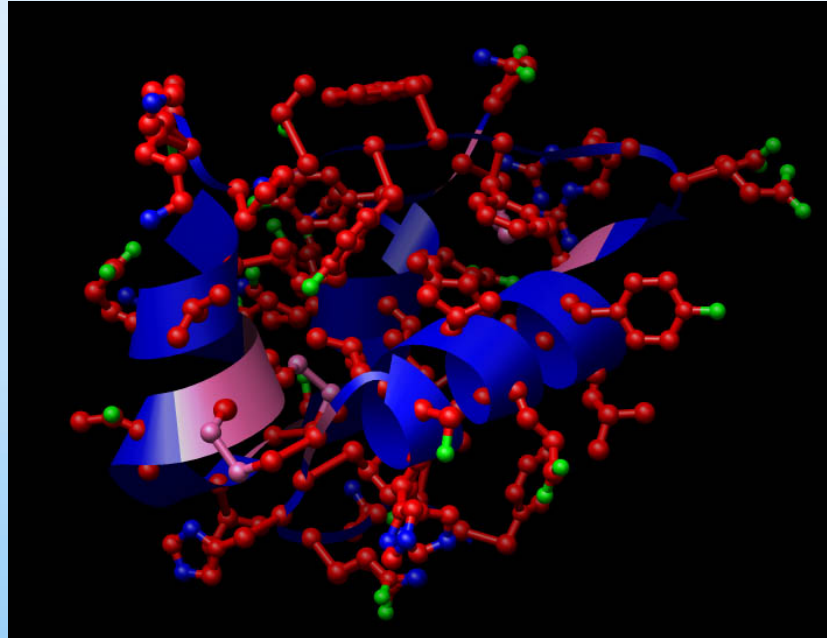
Peptid Bağının Oluşumu

- Amino asitler, bir amino asitin α amino grubu ile bir diğerinin α karboksil grubu arasında H_2O çıkması ile oluşan peptid bağları yoluyla birleşirler. Polipeptidler, genelde yüzlerce hatta binlerce amino asitten oluşan doğrusal zincirlerdir.



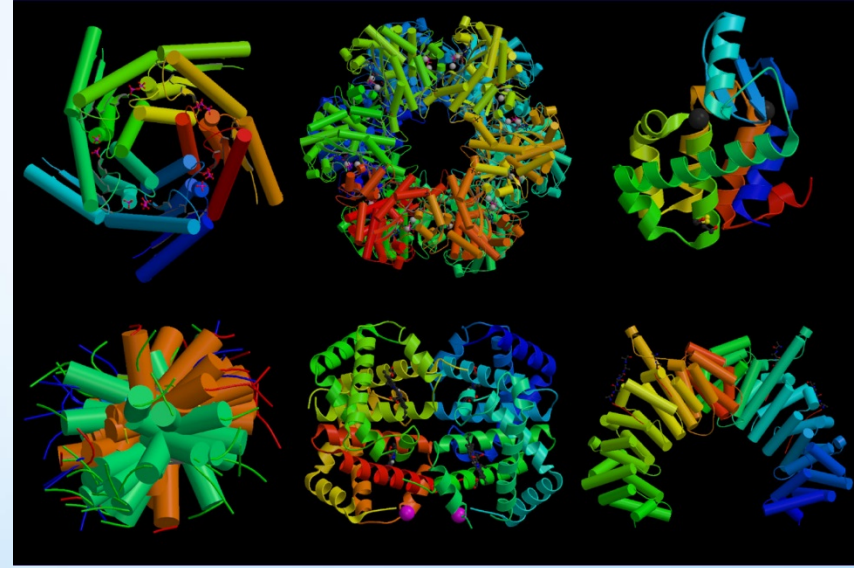
Proteinlerin tamamlayıcı özelliği, spesifik amino asitlerden oluşan polipeptidler olmalarıdır. Frederick ve Singer, 1953'de ilk olarak bir proteinin, insulin hormonunun tam dizilimini ortaya çıkarmışlardır.

İnsülinin, sistein birimleri arasında yer alan disülfid bağları ile birleşmiş iki adet polipeptid zincirinden oluştuğu bulunmuştur.



X-ışınları kristallografisi

- Proteinlerin üç-boyutlu yapıları, sıklıkla, yüksek-çözüm gücü olan ve bir moleküldeki tek tek atomların düzenini saptayabilen X-ışınları kristallografisi tekniği ile analiz edilir.
- Proteinin kristallerine, bir X-ışınları demeti yönlendirilir ve protein kristalinden geçen X ışınlarının paterni X-ışını filmi üzerinde kaydedilir. X ışınları kristale çarptığında, moleküldeki atomların düzenine bağlı olarak karakteristik paternlerde saçılmaktadır. Dolayısıyla, molekülün yapısı saçılan X-ışınları (difraksiyon) paterninden elde edilebilmektedir.



Proteinlerin yapılarında kovalent ve kovalent olmayan bağlar vardır.

- Proteinlerin yapılarındaki
 - kovalent bağlar, peptit bağları ve disülfid bağlarıdır;
 - kovalent olmayan bağlar ise; hidrojen bağları, iyon bağları ve hidrofob bağlar (apolar bağlar)'dır.
- 1) Peptit bağları: Bir amino asidin α -karboksil karbonu ile bir başka amino asidin α -amino azotu arasında oluşan C-N bağlarıdır.

➤ 2) Disülfid bağları:

- İki sistein kalıntısı arasında, sülfhidril (tiyol, -SH) gruplarının H kaybetmeleri sonucu oluşan $S=S$ bağlarıdır.
- Disülfid bağlarının bir protein molekülünün şeklinin oluşmasında ve korunmasında önemli etkisi vardır.
- Disülfid bağları, bir polipeptit zinciri içerisinde kurulabilir veya çeşitli polipeptit zincirlerinin birbirine bağlanmasını sağlayabilir.

3) Hidrojen bağları: Bir peptit düzleminde bulunan oksijen atomu ile bir başka peptit bağı veya düzlemindeki azot atomu arasında, aradaki uzaklık yaklaşık $2,7 \text{ \AA}$ olduğunda, hidrojen köprüsü şeklinde ($\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{N}$) oluşan bağlardır.

4) İyon bağları: Polipeptit zincirlerindeki asidik ve bazik amino asitlerin elektronegatif ve elektropozitif grupları arasında gelişen elektrostatik çekim kuvveti ile ($\text{COO}^-\cdots\cdots\text{H}_3\text{N}^+$) oluşan bağlardır.

5) Apolar bağlar (hidrofob bağlar): Polipeptit zincirindeki amino asit kalıntılarının metil grubu, alifatik grup, siklik grup gibi apolar kısımlarının birbirlerine yeter derecede yakın olmaları halinde geçici bir polarite göstermelerinin sonucu ortaya çıkan ve Van der Waals-London çekme kuvveti diye bilinen zayıf çekme kuvveti ile ($\text{CH}_3 \cdots \text{CH}_3$) oluşan bağlardır.

- Hidrofobik etkileşimler gerçek bağ değildirler; elektron paylaşımı yoktur.
- Hidrofobik etkileşimler, proteinlerin iç kısımlarının kararlı olarak devamlılığının sağlanmasında rol oynar.

Proteinlerin 3 Boyutlu Yapısı

- Protein moleküllerinin yapısı ve konformasyonu
 - Proteinlerde birincil (primer), ikincil (sekonder), üçüncül (tersiyer) ve dördüncü düzey (kuarterner) yapı olmak üzere dört yapı tanımlanır:

Primer (Birincil) Yapı

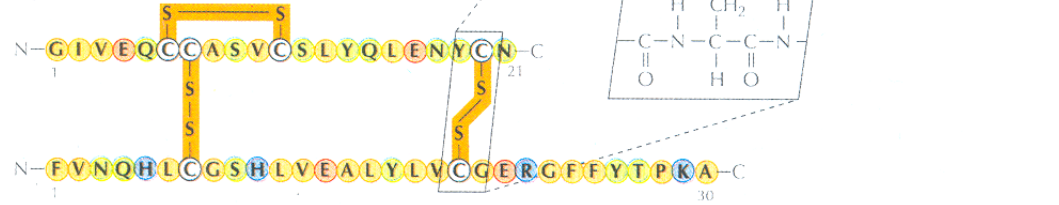
➤ Bir proteinin primer (birincil) yapısı

Protein için karakteristik ve genetik olarak tespit edilmiş olan amino asit dizilişidir; belirli türde, belirli sayıda, belirli diziliş sırasında amino asitlerin birbirlerine peptid bağlarıyla bağlanarak oluşturdukları bir polipeptit zinciri biçimindeki yapısıdır.

- Zincir başındaki amino asit kalıntısında serbest bir α -amino grubu, zincir sonundaki amino asit kalıntısında ise serbest bir α -karboksil grubu vardır.
- Buna göre bir protein polipeptit zincirinin bir ucu amino terminal uç veya N-terminal uç; diğer ucu karboksil terminal uç veya C-terminal uç olarak isimlendirilir:

Şekil İnsülin'in amino asit dizilimi

İnsülin, biri 21, diğeri de 30 amino asitten oluşan (burada bir harfli kodlarıyla gösterilmiştir) iki polipeptid zinciri içermektedir. Üç çift sisteinin yan zincirleri, ikisi polipeptid zincirlerini bağlayan disülfid bağları ile birleşmiştir.

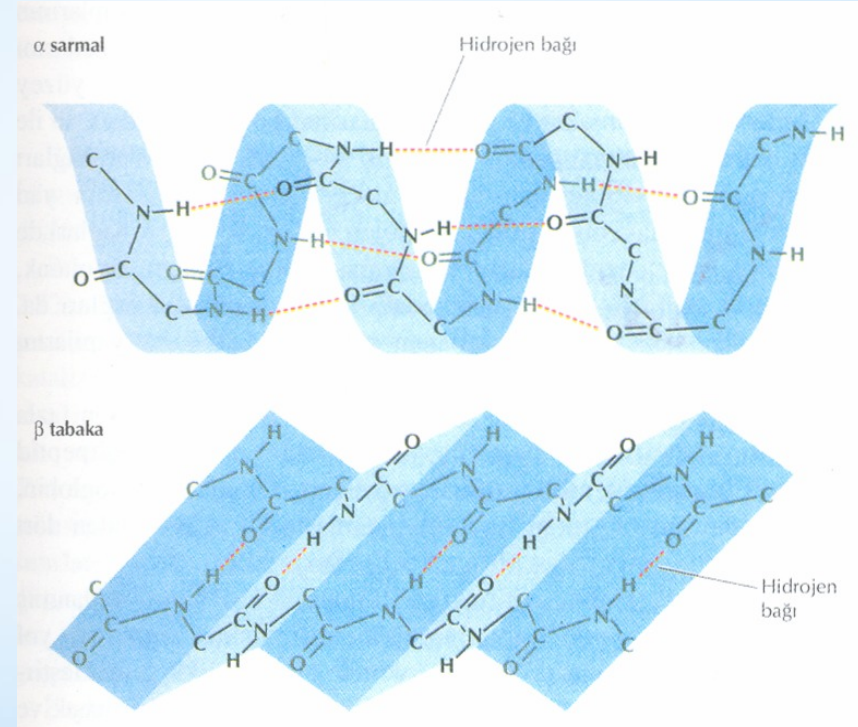


Sekonder (ikincil) yapı

Polipektit zincirlerinin bükülmeler ve katlanmalarla oluşturdıkları yapıdır.

➤ Bir proteinin sekonder yapısının oluşmasını sağlayan, primer yapı ile meydana gelen polipeptit omurgasının özelliği ve yan bağlardan özellikle hidrojen bağlarıdır.

➤ R- yan gruplarından uzanan özel kimyasal gruplar, özgün katlanmaları yönetirler.



Şekil: En sık rastlanan ikincil yapı örnekleri, α sarmal ve β tabakalı yapılardır. Bir α sarmalda, dört adet amino asit birimi uzaklığında yerleşim gösteren iki peptid bağının CO ve NH grupları arasında hidrojen bağları kurulmaktadır. β tabakalı yapıda, hidrojen bağları, polipeptid zincirinin yan yana uzanan iki bölgesini birleştirmektedir.

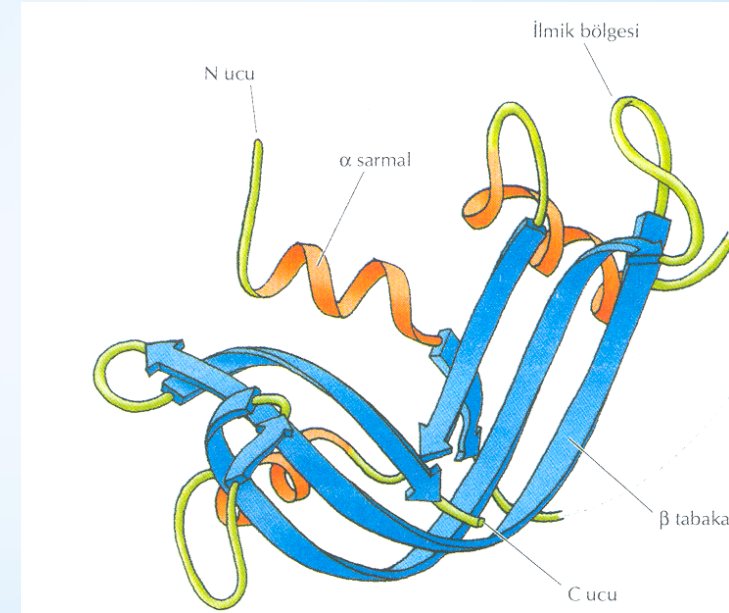
Tersiyer Üçüncül Yapı

Polipeptidin primer yapısının değişik bölgelerindeki amino asitlerin yan zincirlerinin birbirleri ile etkileşimi sonucunda katlanması ile oluşur.

➤ Proteinlerin çoğunluğunda, "ilmik" bölgesinde birleşen α sarmal ve β tabakalı yapılarının değişik kombinasyonları domeyn (domain=etkin bölge) adı verilen kompakt globüler yapılara katlanırlar ki domeynler, tersiyer yapının temel birimleridir.

➤ Ribonükleaz ya da miyogloblin gibi küçük proteinler tek bir bölgeyi içerirler; daha büyük proteinler, sıklıkla belirli işlevler ile ilişkili olan, belirli sayıda değişik domeynler içerebilirler.

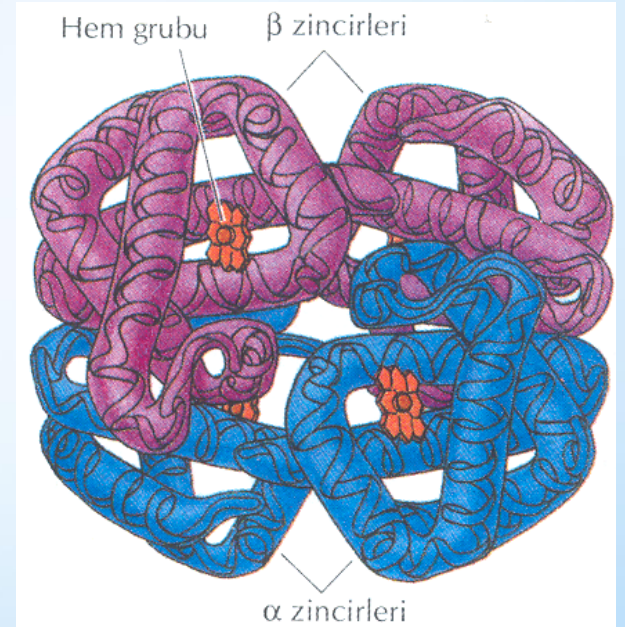
➤ Üçüncül yapının kritik bir özelliği, hidrofobik amino asitlerin proteinin iç bölümünde yerleşmeleri ve hidrofilik amino asitlerin de, su ile etkileşime girdiği yüzey bölümünde lokalize olmalarıdır.



Şekil. Ribonukleaz'ın üçüncül yapısı: İlmik bölgeleri ile bağlanmış olan α sarmal ve β tabakalı ikincil yapıların bazı bölgeleri, proteinin natif konformasyonunu oluşturmak üzere katlanmıştır. Polipeptid zincirinin kurdele modeli olarak gösterildiği bu şematik gösterimde, α sarmallar helezon olarak, ve β tabakalar da geniş oklar olarak simgelenmiştir.

Quartener Dördüncül Yapı

- Birden fazla polipeptid zincirinden oluşmuş proteinler, değişik polipeptid zincirleri arasındaki etkileşimlerle şekillenir.
- Örneğin, hemoglobin: üçüncül yapısını oluşturan türde etkileşimlerle bir arada tutulan dört adet polipeptid zincirinden oluşmaktadır.
- Yirmi değişik amino asitin özgün kimyasal özellikleri katlanmış proteinlerin üç-boyutlu yapılarında önemli ölçüde çeşitliliğe yol açmaktadır.



Şekil- Hemoglobin'in kuarterner yapısı

Hemoglobin, her biri bir hem grubuna bağlı dört adet polipeptid zincirinden oluşmuştur. İki α zincir ile iki β zincir idantiktir.

Proteinlerin denatürasyonu

Proteinlerin denatürasyonu peptid bağları hidroliz olmadan proteinin yapısının çözülüp disorganize olması sonucu oluşur.

Denatüre edici ajanlar; ısı, organik çözücüler, mekanik karıştırma, kuvvetli asit ya da bazlar, deterjanlar ve kurşun civa gibi ağır metaller

Ender olarak denatüre edici ajanlar uzaklaştırıldığında protein eski orijinal yapısına dönerek katlanır ve denatürasyon dönüşümlü olarak bozunur.

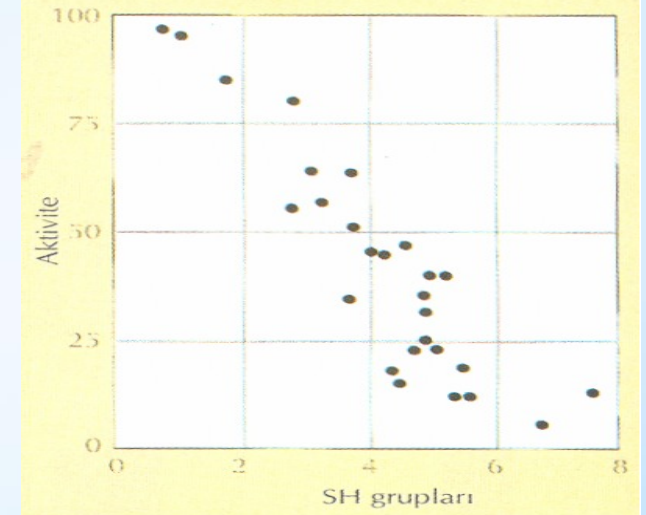
Denatüre proteinler genellikle suda çözünmezler ve bu yüzden çökerler.

ANAHTAR DENEY: *Polipeptid Zincirlerinin Katlanması*

Bağlam

- İşlevsel proteinler, yapısal olarak amino asitlerin doğrusal zincirlerinden çok daha karmaşıktır. Enzimlerin ya da diğer proteinlerin yapılıması, polipeptid zincirlerinin kesin olarak belirlenmiş üç-boyutlu konformasyonlara katlanmalarını gerektirir.
- Proteinler ile polipeptid zincirleri arasındaki bu farklılık protein yapı ve işlevinin anlaşılması yönünden kritik soruları ortaya çıkarır.
- Bir polipeptid tarafından kazanılabilecek çok sayıda konformasyonlardan uygun olanı nasıl seçilmektedir ve de, protein katlanmasını yönlendiren bilgi hangi özelliktedir?

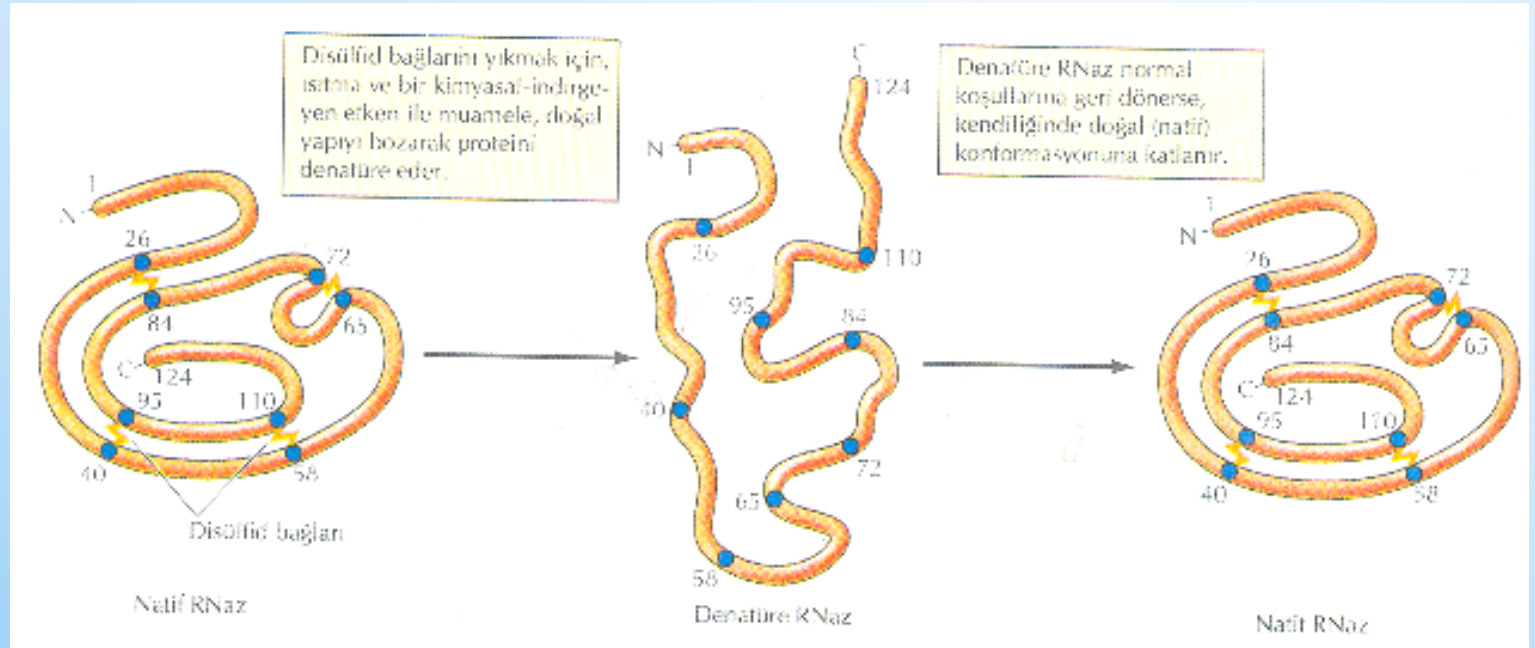
Anfinsen ve arkadaşları, denatüre proteinlerin, kendiliğinden, tekrar aktif bir konformasyona katlanabildiklerini göstermişlerdir.



Renatürasyon deney sonuç özeti:
Grafikte y-ekseninde rihonükleazın enzimatik etkinliği, x-ekseninde değişik işlemler sonucunda saptanan sülfidril gruplarının sayısına karşı gösterilmiştir. Enzimatik etkinlik, natif enzimin arta kalan % etkinliği olarak ifade edilmiştir.

Deney

- Sela, While ve Anfinsen tarafından üzerinde çalışılan protein, 124 amino asit içeren ve sistein birimleri arasında dört adet disülfid bağı (S-S) bulunan **sığır ribonükleaz'**ı idi.
- Ribonükleaza, hem nonkovalent bağların (hidrojen bağları) hem de disülfid bağlarının yıkılması (sülfidril gruplarına dönüştürmek suretiyle) ile sonuçlanan işlemler uygulandığında, enzimatik etkinlik tümüyle kaybolmuştur. Denatüre protein, rastgele bir inaktif konformasyona dönüşmüştür.



- Sela, While ve Anfinsen şu önemli gözlemi kaydetmişlerdir:
- Denatüre edilmiş protein, polipeptid zincirinin tekrar katlanabilmesi ve disülfid bağlarının tekrar oluşabilmesine olanak veren koşullarda inkübe edildiğinde, enzimatik etkinliğini geri kazanmaktadır.

- Bu deneylerde denatüran etkenler ortamdan uzaklaştırılmış ve inaktif enzim oda sıcaklığında O_2 içeren bir fizyolojik tampon çözelti içinde inkübe edilmiştir.
- Bu prosedür, sülfidril gruplarının yükseltgenmesine ve disülfid bağlarının tekrar oluşmasına yol açmıştır.
- Bu işlem sırasında enzim katalitik etkinliğini geri kazanmış olup bu, natif konformasyonuna katlandığını göstermiştir.
- Başka hücresel bileşenler ortamda bulunmadığından, uygun katlanma için gerekli tüm bilgilerin, polipeptid zincirinin primer amino asit diziliminde saklı olduğu ortaya çıkmıştır

➤ *Etki*

- Denatüre edilmiş ribonükleazın natif yapısını ve enzimatik etkinliğini tekrar kazandığı koşulları tanımlayan daha başka deneyler gerçekleştirilmiş ve protein katlanmasının "termodinamik hipotezini" oluşturulmuştur:
- Bir proteinin doğal üç-boyutlu yapısı; fizyolojik koşullarda termodinamik olarak en kararlı duruma karşılık gelmektedir.

Termodinamik kararlılık, proteini oluşturan amino asitlerin etkileşimleri ile saptanmaktadır; dolayısıyla, proteinlerin üç-boyutlu konformasyonları doğrudan primer amino asit dizilimleri ile belirlenmektedir

- DNA'daki nükleotidlerin sıralanması bir polipeptidin amino asit dizilimini belirlediğinden, bir genin nükleotid diziliminin protein ürününün üç-boyutlu yapısını saptayan tüm bilgiyi içerdiği sonucu çıkmıştır.
- Protein katlanması son derece karmaşıktır ve halen bir proteinin amino asit diziliminden yola çıkarak üç-boyutlu yapısını bulmak mümkün değildir. Şunu da göz ardı etmemek gerekir: bir proteinin *in vitro* olarak kendi kendine katlanması hücre içinde, enzimlerin yardımıyla, protein katlanmasından çok daha yavaştır. Protein katlanması problemi, biyolojik kimya alanında, araştırmaya açık önemli bir konu olarak sürmektedir.