

DNA'da Urasil: bir yanlışlık mı ya da sinyal mi?

Urasil RNA da kullanılan bazlardan biridir. Ancak, bu baz neden DNA'da kullanılmaz (ya da kullanılıyor mu?) **Angéla Békési** ve **Beáta G Vértessy** araştırdı.

Resim:
fspiXchrome/StockphotoandNicolaeGrati

Karıncı gibi endopterigotlar DNA'dan urasili uzaklaştıran enzime sahip değildir

ÇEVİRİ

Selen Çolak ve Hikmet Geçkil

İnönü Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Urasile karşı Timin

Genetik bilgimiz dört harfli bir alfabe kullanılarak DNA'da saklanır. Bu dört harfe karşılık gelen, her biri DNA yapıtaşı olan dört kimyasal baz (nükleotid olarak adlandırılırlar): adenin(A), timin(T), sitozin(C) ve guanine(G) sahip olabilir. James Watson ve Francis Crick'in ünlü keşfi DNA'nın çift sarmallı yapısında dört baz her zaman aynı şekilde aralarında özel hidrojen bağları kurularak eşleşir:

adenin timine ve guanine de sitozine bağlanır.

Ancak, alternatif bir beşinci harf vardır: adeninle aynı model hidrojen bağı oluşturan urasil (U) (bkz. Şekil 4). Ama urasil yaygın olarak ve sorunsuz bir biçimde RNA'da kullanılsa da, DNA için aynı durum geçerli değildir. DNA'da urasil yerine timin kullanılır. Bu neden olabilir?



- ✓ Biyoloji
- ✓ Genetik
- ✓ Bağışıklık sistemi
- ✓ Böcek gelişimi
- ✓ Hücre çoğalması
- ✓ Genel hücre bilimi
- ✓ Enzim yolları
- ✓ Kanser araştırmaları
- ✓ 16+ yaş üstü

Bu makale, urasilin yalnızca RNA'da bulunduğu dogmasını sararak bilimin asla uyumadığını gösterdi. Makalede açıklandığı gibi, bu her zaman olan bir durum değildir. Ve bu oluyorsa bile, neden olabilir?

Bu sorular öğrencilerin bu makaleyi anlamalarına yardımcı olabilir:

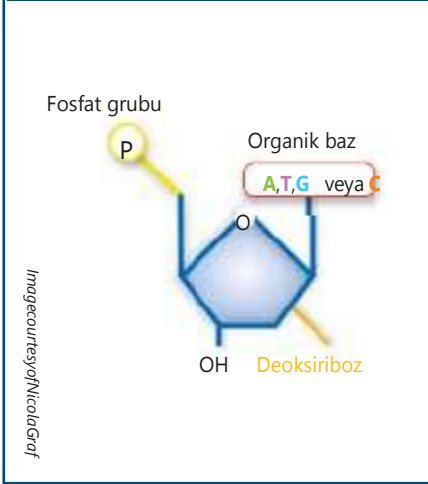
1. DNA'da iki tamamlayıcı baz çifti arasındaki bağlanma yapısını tanımlayınız.
2. Hangi bazlar RNA'da yer değiştirir?
3. DNA'da urasil bulunduğu anda başlatılan enzim onarım mekanizmasını tanımlayınız ve bir grafiğini çizin.
4. Kanserli hücrelerin gelişimini ve bölünmesini durdurmaya ayarlayan moleküllerin oranı nasıl ayarlanabilir?
5. Urasil neden RNA'da tolere edilir?
6. Hangi canlı organizmalar DNA'da urasil kullanır ve neden?

*Friedlinde Krotscheck,
Avusturya*

GÖRÜŞ

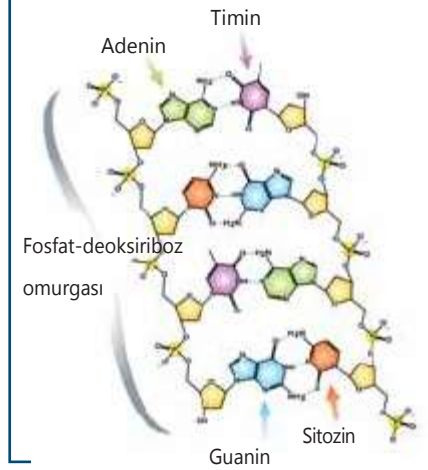
Şekil 1

Nükleotid: DNA'nın temel yapı taşı olan nükleotidlerin anahtar bileşenleri. Şekle deoksiriboz ve fosfat grubu ortak iken, organik baz A, T, G ve C olabilir. Resmi büyütme için üzerine tıklayınız. Resim: Nicola Graf'ın izniyle



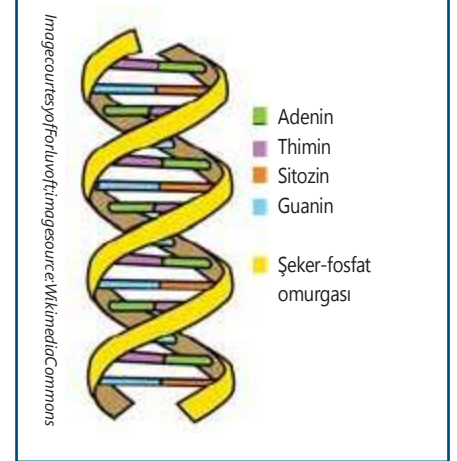
Şekil2

DNA'nın kimyasal yapısı: A-T ve G-C baz çiftleri olarak gösterilmiştir. Hidrojen bağlı baz çiftleri birbirleriyle iki şeker-fosfat omurgası ile bağlıdır. Resim: Madeleine Price Ball'ın izniyle



Şekil 3

DNA'nın çift sarmallı yapısı Resim: Forluvoft'ın izniyle Kaynak: Wikimedia Commons



Kimyasal olarak timin, fazladan bir metil grubu eklenmiş bir urasil molekülüdür. Evrimsel süreçte, bu daha karmaşık yapıtaşının DNA'da kullanılmasının avantajı ne olurdu? Cevap belki de hücrelerin DNA hasarlarını nasıl düzelttiğinde yatıyordu?

Sitozin kendiliğinden hidrolitik deaminasyon adlı bir işlem geçirerek urasile dönüşebilir (bkz. Şekil 4).

Bu olurken, başlangıçta o sitoze bağlı olan guanin karşı taraftaki urasile karşı gelir (unutmayın urasil normalde adenine bağlanır). Hücre, daha sonra DNA'sını kopyalarken, bu urasil molekülünün karşısındaki guanin olması gereken yere bir adenin yerleştirilebilir ve böylecebu bölgedeki DNA mesajı değişebilir (bkz. Şekil 5).

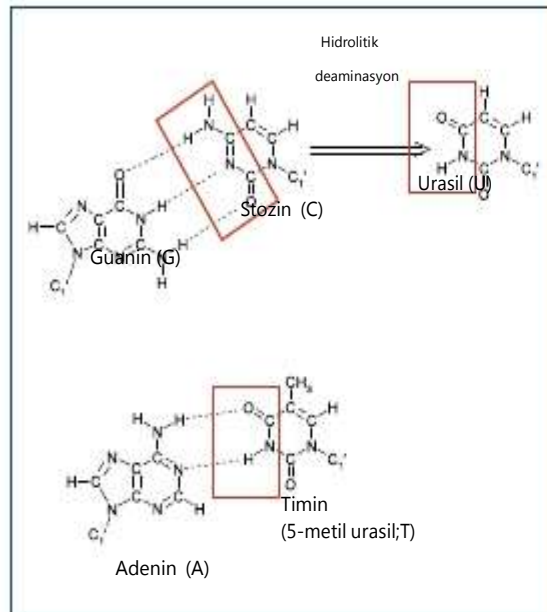
Sitozin deaminasyonu en iyi bilinen DNA hasar çeşitlerinden biridir, ama normalde etkin biçimde düzeltilir. Hücre bunu nasıl yapar?

Şekil 4

Guanin ve sitozin üç hidrojen bağıyla kararlı bir baz çifti oluştururken adenin ve timin oluştururken adenin ve timin birbirlerine iki hidrojen bağıyla bağlanır.

Kırmızı çerçeveye işaretlenmiş sitozin ve timinin fonksiyonel grupları olup, hidrojen bağlarının oluşumundan sorumludur.

Sitozin kendiliğinden hidrolitik deaminasyon geçirebilir ve ortaya çıkan urasil, timin bazı ile aynı kapasitede hidrojen bağı oluşturma potansiyeline sahiptir.



Hücreler, sitozinin olması gereken yere bir urasil yerleştiği zaman bunu bulabilen bir onarım sistemine sahiptir ve kopyalanıp geçmeden önce bu yanlış düzeltilir. Bunu yapan karmaşık mekanizma çeşitli enzimleri içerir: önce urasil-DNA glikozilaz urasili tanıyıp ve DNA'dan keser. Sonra DNA'daki boş kısımların bir sitozin ile yer değiştirmesi sırasında, çeşitli enzimler katılarak DNA'nın zarar görmüş kısımları çıkarılır ve yeniden sentezlenir.

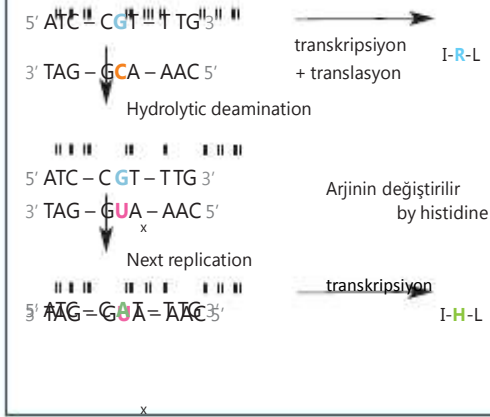
Ancak, en yaygın urasil-DNA glikolaz formu urasilin hangi bazla eşleşeceğini söylemez. Urasil bağlanması gereken yerde ise (yani adeninle bağlanmışsa) ya da mutasyona uğramış bir sitozinse (ve guaninin karşındaysa); bunun yerine, o urasilin her iki çeşidini de tanıyıp ve keser.

Fakat, bu problemlere sebep olabilir. Bu potansiyel problemin düzeltilmesi metil grubuyla etiketlenmiş vetiminle sonlanan, doğru urasilin (adeninle eşleşmiş) bulunduğu evrim mekanizmasında düşünülebilir (bkz. Şekil 4).



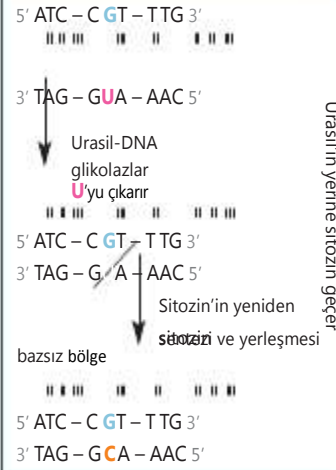
Şekil 5

Sitozinin hidrolitik deaminasyonu dizilimde kodlanan amino asitleri değiştirebilir



Şekil 6

Hidrolitik deaminasyon onarımı



Timinsiz hücre ölümü

DNA sentezlenirken, sentezi katalizleyen DNA polimeraz enzimleri timin ile urasil arasında ayırım yapamaz. Sadece hidrojen bağlarının doğru bağlanıp bağlanmadığını, yani baz çiftlerinin düzgün biçimde eşleşip eşleşmediğini kontrol eder.

Bu enzimler için, adenine timin ya da urasilin bağlanması sorun olmaz. Normalde, hücredeki deoksiüridin trifosfat (dUTP, bir urasil kaynağı), deoksitimidin trifosfata (dTTP, bir timin kaynağı) kıyasla çok düşük seviyede tutulur, urasilin DNA sentezine katılımı engellenir. Eğer bu titiz düzen bozulursa ve dUTP'nin dTTP'ye oranı artarsa, yanlışlıkla DNA'ya katılan urasil miktarı da artar.

Daha sonra, DNA polimerazdan farklı olan bir onarım sistemi urasili timinden ayırt edebilir ve urasil-DNA glikozilaz enzimi yardımıyla urasili keserek DNA omurgasının geçici olarak kesilmesini ve DNA'nın yeniden sentezini sağlar. Ancak, dUTP'nin dTTP'ye oranı hala yüksekse, bu yeniden sentezleme timinin yerine tekrar urasilin girmesine sebep olabilir.

Bu döngü, geçici olarak ardarda sıralanan ve birbirlerine yakın DNA kesik parçalarından dolayı (bkz. Şekil 7), DNA zincir kırıklarına ve kromozom fregmantasyonuna yol açar. Bu durum, timinsiz hücre ölümü adı verilen özel bir çeşit hücre programlı hücre ölümü ile sonuçlanır.

Bu timinsiz hücre ölümü işlemi kasıtlı olarak kanser tedavilerinde kullanılır. Çünkü kanser hücreleri normal hücrelere kıyasla öylesi yüksek oranda çoğalırlar ki, belli birim zamanda yüksek bir miktarda DNA sentezlerler ve bu yüzden çok miktarda dUTP'ye gereksinim duyarlar. dUTP'nin dTTP'ye oranı artırılarak kanser hücreleri seçici olarak hedeflenir ve elimine edilirler.

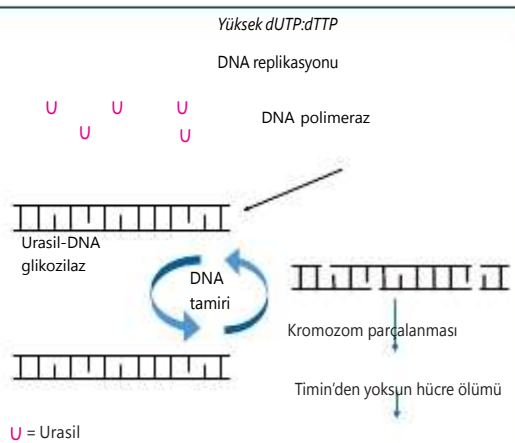
Bu şekilde, hücre düzeneği bir urasil bulursa, onu keser ve onarır. Ancak, hücredeki aynı mekanizma metil grubu taşıyan bir urasil (tani timin) bulursa ona karışmaz. Zamanla, bu yüzden DNA'daki timin urasilin yerine standart bir baz olur ve birçok hücre şimdi urasili sadece RNA'da kullanır.

Niçin urasil RNA'da tutulur? RNA, DNA'dan daha kısa ömürlüdür ve (birkaç istisna dışında) genetik bilgiyi uzun süre saklayamaz. Zaten RNA'da kendiliğinden urasilere dönüşen sitozin molekülleri hücre için büyük bir sorun yartamazlar. Bundan dolayı büyük olasılıkla urasilin, daha karmaşık (hatta sentezi dha pahalıya patlayan) timinle yer değiştirmesi için evrimsel bir baskı yoktur.

Şekil 7

Eğer dUTP:dTTP artarsa, DNA polimeraz kopyalama ve onarımın her ikisinde de düzenli olarak, timin yerine urasil dahil eder.

Urasil-DNA glikozilaz urasili uzaklaştırır ve ayrıca DNA zincir kırılmasını içeren bir ara evrede onarımı başlatır. Ancak, sentez onarımı, urasili yeniden getirebilir, verimsiz bir DNA onarım döngüsüne yol açabilir.



Urasil DNA hala var

Çoğu hücrede urasil RNA'da ve timin DNA'da kullanılmasına rağmen, istisnalar da vardır. Bazı organizmalar, tüm DNA'larında timin yerine urasile sahipken, bazı organizmalar sadece bazı DNA'larında urasile sahiptir. Peki bunun evrimsel avantajı ne olabilir? Bazı örneklerle bakalım.

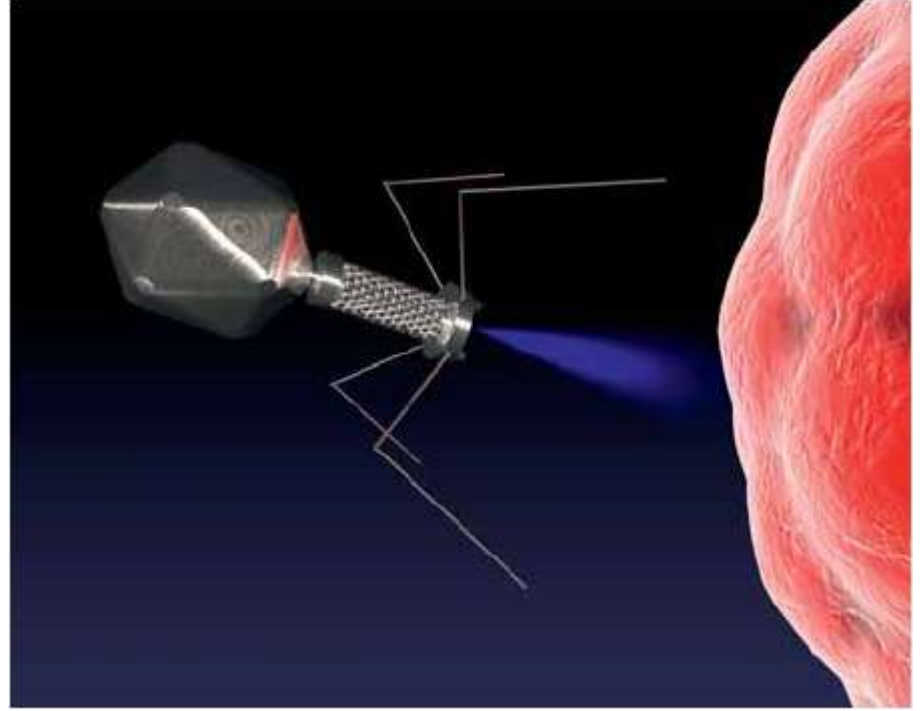
Viral DNA'da Urasil

İki tür faj (bakterileri enfekte eden virüsler) sadece urasil içeren (timinin içermeyen) DNA genomlarına sahiptir. Bu fajların timinsiz DNA'sının geçmişteki yaşam formunda da olup olmadığı, yoksa sadece urasil içeren genomların daha sonra evrimsel süreçte mi ortaya çıktığını henüz bilmiyoruz. Benzer biçimde, bu fajların neden timin yerine urasili kullandığını da bilmiyoruz.

Durum buysa, bu virüslerin DNA'larında urasilin yerine timinin koyulmaması bir anlam ifade edecektir. Bu bağlamda, bu fajlardan birinin konak hücrenin urasil-DNA glikolazını inhibe eden bir proteini kodlayan bir gene sahip olduğu ve böylece viral genomun, konak hücrenin enzimleri tarafından urasil onarımını engelledikleri anlaşılmaktadır.

PBöcek yaşam döngülerinde programlı hücre ölümü

Urasil-DNA'nın, endopterigot böceklerinin yaşam döngülerinde pupa devresi geçiren (örn., karıncalar ve kelebekler) ve geçirmeyenlerin (örn., çekirgeler ve termitler) gelişiminde rol oynadığı görülür. Bu böcekler, DNA'daki urasili çıkaran urasil-DNA glikozilaz genini içermezler.



Bir bakteri hücreni enfekte eden faj virüsü (ressamın çizimi)

Ayrıca, kendi araştırmalarımız gösteriyor ki, meyve sineği *Drosophila melanogaster* larvasındaki dUTP'nin dTTP'ye oranı, alışılmadık bir biçimde düzenlenir: yetişkin böceklerde gerekli olmayacak tüm dokularda, dUTP'yi yıkan ve dTTP üretimi için bir haberci oluşturan enzim çok daha düşük seviyelerdedir. Sonuç olarak, önemli miktarda urasil, DNA sentezi boyunca bu dokulara dahil edilir.

Böylece larva evresi boyunca, urasil-DNA üretilir ve pupal evre boyunca parçalanacak dokularda düzeltilmemiş olduğu görülür. Bu böceklerde pupal evrede urasil-DNA glikolaz enzimi eksik olduğundan, ek urasil-DNA-özel faktörleri urasil yığılmasını bir sinyal olarak algılayarak hücre ölümünü başlatabilir. Urasil-DNA'yı parçalayan böceklere özgü bir proteini belirledikten sonra, bu enzimin programlı hücre ölümünü başlatmada bir rolü olup olmadığını araştırıyoruz.

Yararlı yanıtlar: omurgalı bağışıklık sistemi

DNA'da urasil bizim gibi omurgalıların bağışıklık sisteminde bir role sahip olabilir. Bağışıklık sistemimizin bir kısmını oluşturan adaptif (kazanılmış) bağışıklık, bizi bir seri özel patojenlerden (hastalık etmeni) koruyan büyük çeşitlilikte antikorlar üretir. Farklı antikorların sayısını arttırmak için, onları kodlayan bölgelerdeki DNA dizilimini değiştiririz. Bunu, sadece hali hazırda hücrelerde var olan dizileri yeniden bir araya getirerek değil, aynı zamanda hipermutasyon olarak bilinen bir mekanizma ile mutasyon oranını arttırarak ürettiğimiz yeni dizilerle başarırız.

Hipermutasyon özel bir enzimle (aktivasyon-uyarıcı bir deaminaz) ile başlar. Bu enzim özel DNA lokuslarında sitozini urasile çevirerek (bkz. Şekil 4) hata-eğilimli onarım cevabını başlatır. Organizma bunu kendisi için avanyaj olarak kullanır: "hatalar" farklı antikorları yapabilen yeni dizilimler oluşturur. Bu sistem çok katı şekilde düzenlenir. Bu düzenlenme, kontrol edilmezse kansere yol açabilir.

Neden urasil ya da neden timin sorusunu düşünürken, bunu evrimsel bağlamda düşünmemiz gerekir. Canlı organizmalar sürekli değişen bir çevrede bir dizi dinamik meydan okumaya karşı gelişirler. Bu nedenle, DNA'ya eklenen hatalardan kaçınmak için bir çözüm birçok organizma ve hücrelerin çoğu için avantaj taşır. Bu, timinli DNA'nın neden norm olduğunu açıklar. Ancak belli koşullar altında, hala DNA'larında urasil kullan bazı hücreler için yanlışlar kendilerine yararlı olabilir.

Kaynaklar

- Beáta Vértessy'nin araştırma grubu için:
bkz: www.enzim.hu/~vertessy
- Villó Muha'nın Beáta Vértessy'nin akademik danışmanlığında yazılan ve *Drosophila melanogaster*'deki urasil-DNA odaklı PhD (doktora) tezinin bir özetini indirmek için:
http://teo.elte.hu/minosites/tezis2010_angol/v_muha.pdf
- Tezin tamamı için:
http://teo.elte.hu/minosites/ertekez2010/muha_v.pdf
- Eğer bu makaleyi okumak hoşunuza gittiyse, neden Science in School'da yayınlanmış biyolojiyle ilgili makale koleksiyonunun tamamına bir bakmıyorsunuz?:
www.scienceinschool.org/biology

Angéla Békési 1977'de Kaposvár, Macaristan'da doğdu. 2001'de, Eötvös Loránd Bilim Üniversitesi kimya bölümünden ve Pázmány Péter Katolik Üniversitesi (her ikisinde Budapeşte, Macaristan'da) teoloji (din bilimi) den mezun olduktan sonra Beáta Vértessy laboratuvarlarına 2000 yılında lisans öğrencisi olarak katıldı. 2001 yılında, PhD'sine urasil-DNA onarımının düzenlenmesi ve böceklerin pupa evresinde urasil işlemleri üzerine çalışma ile başladı.

Bir çeşit urasil-DNA sensörü olmaya aday yeni bir protein tespit etti ve 2007 yılında Eötvös Loránd Bilim Üniversitesinde yapısal biyokimya alanındaki doktora kabul edildi. Çalışmalarına doktora sonrası bilim insanı olarak devam ediyor ve SET-Routes Programı'nda bir okul elçisidir.

(www.set-routes.org/school/profiles/bekesi_en.html).

Beáta G Vértessy Budapeşte, Macaristan'da doğdu ve biyolojik bilimlerde eğitim aldı. Amerika'daki Chicago Üniversitesinden MSc, Budapeşte, Macaristandaki Eötvös Loránd Üniversitesinden PhD/CSc,ve Macar Bilimler Akademisinden DSc'ye sahiptir.

Antikor gen diziliminde urasilin varlığı antikor protein çeşitliliğini arttıran etkiye sahip bir DNA onarım tepkisini sağlar. Geniş bir antikor havuzu bağışıklık sisteminin istenmeyen istilacıları tanıma olasılığını artırır.



2000'den beri, Budapeşte'deki Enzimoloji Enstitüsünde, genom metabolizmaları ve onarımı üzerine odaklanmış bir laboratuvarın başında bulunuyor. Laboratuvarın asıl araştırması yapısal ve hücresel biyoloji perspektifinden DNA'daki urasilin engellenme, tanınma ve onarımını anlamayı amaçlıyor.



Bu kodu nasıl kullanacağınızı öğrenmek için 1. Sayfaya bakınız.



EIROforum Teachers School 2011

9-12 October 2011



EIROforum invites European science teachers to attend a three-day course on the 'Physics and chemistry of life' at the European Photon and Neutron Science Campus in Grenoble (France).

The course lectures, tutorials and practicals will be given by top scientists from EMBL, ESRF, ILL and the European XFEL.

Information and application on
<http://www.epn-campus.eu/eiro-teachers-school>

