

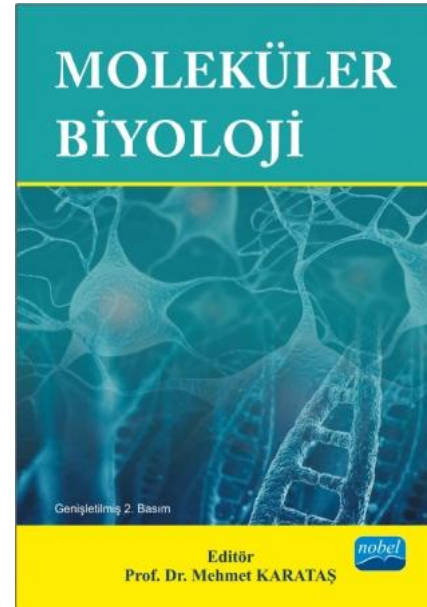
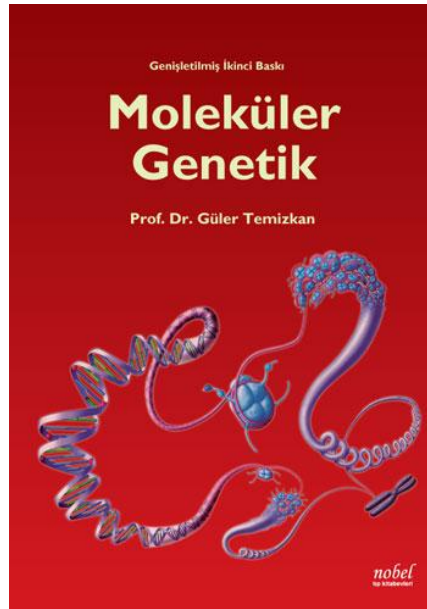
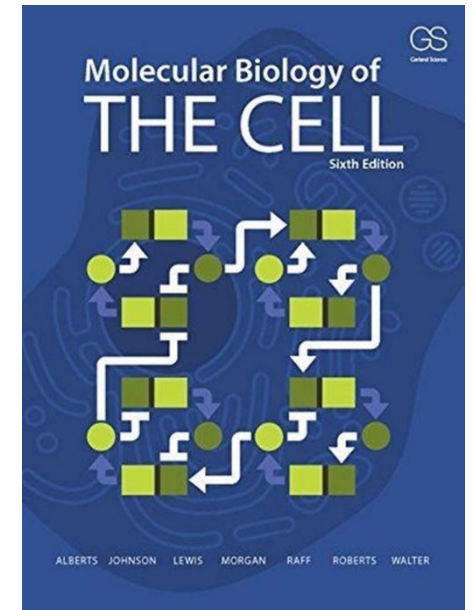
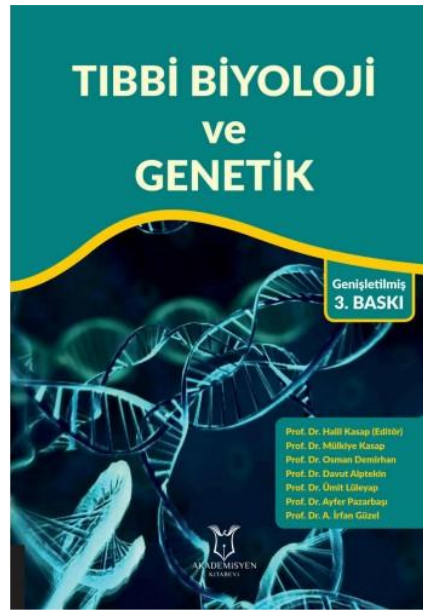
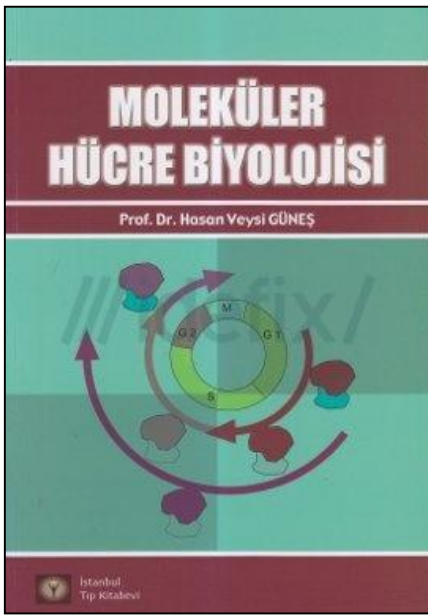
TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK

Prof. Dr. KADİR TURAN

Prof. Dr. GÜLGÜN TINAZ

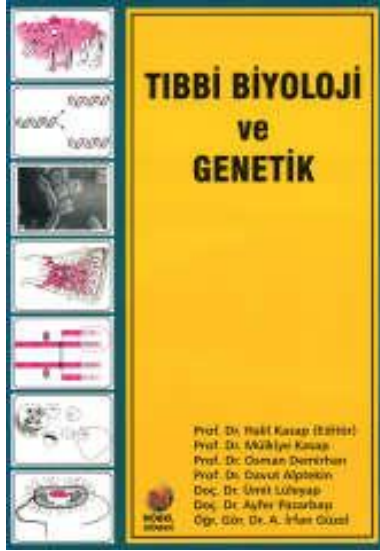
Dr. Öğretim Üyesi ERKAN RAYAMAN

Dr. Öğretim Üyesi SUNA ÖZBAŞ

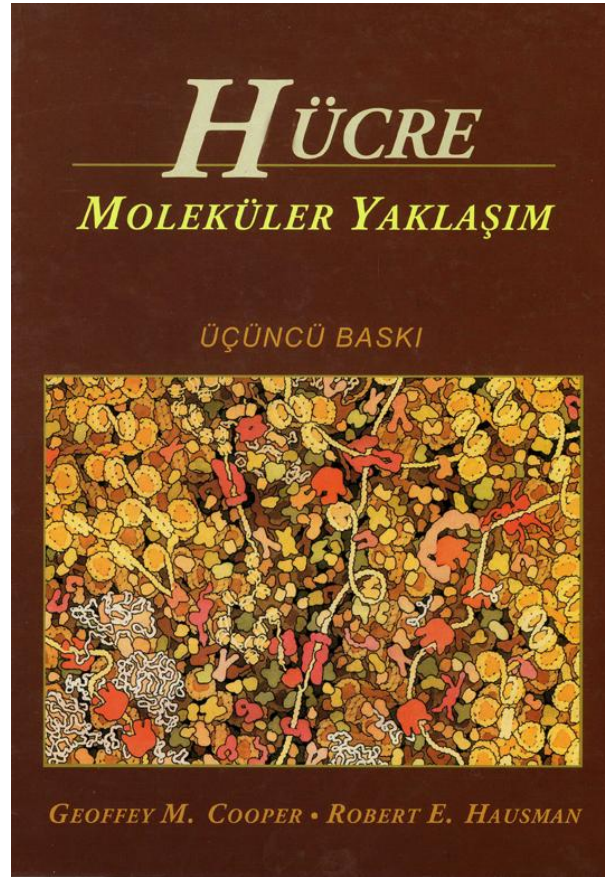


Bruce Alberts
Alexander Johnson
Julian Lewis
Martin Raff
Keith Roberts
Peter Walter

Halil Kasap

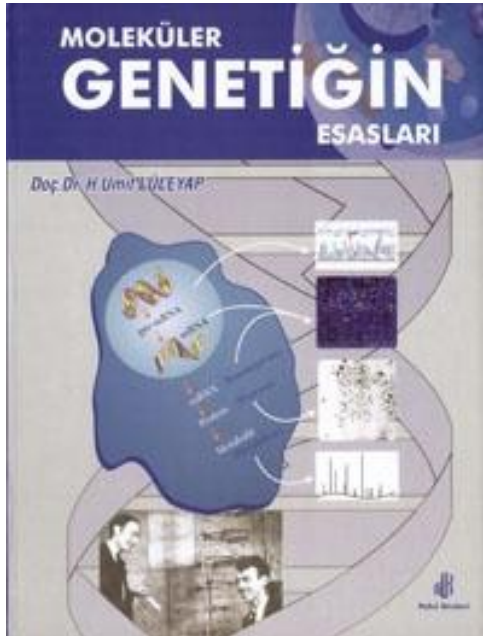


Meral Sakızlı



ÇİNDEKİLER

- *Hücrelerin Kökeni ve Evrimi
- *DeneySEL Model Olarak Hücreler
- *Hücre Biyolojisinin Gereçleri
- *Moleküler Tıp
- *Hücrelerin Moleküler Bileşimi
- *Enzimlerin Biyolojik Katalizörler Olarak Merkezi Roller
- *Metabolik Enerji
- *Hücre Bileşenlerinin Biyosentezi
- *Hücre Zarları
- *Katılım, Genler ve DNA
- *Genetik Bilginin Ekspresyonu
- *Rekombinant DNA
- *Nükleik Asitler ve Proteinlerin Saptanması
- *Ökaryotlarda Gen Fonksiyonu
- *Ökaryot Genomlarının Karmaşıklığı
- *Kromozomlar ve Kromatin
- *Tam Genom Dizileri
- *DNA'nın Replikasyonu
- *DNA Onarımı
- *Homolog DNA Dizileri Arasında Rekombinasyon
- *DNA Yeniden Düzenlenmeleri
- *Prokaryotlarda Transkripsiyon
- *Ökaryot RNA Polimerazları ve Genel Transkripsiyon Faktörleri
- *Ökaryotlarda Transkripsiyonun Düzenlenmesi
- *RNA İşlenmesi ve Dönüşümü
- *mRNA'nın Çevrimi
- *Protein Katlanması ve İşlenmesi
- *Protein Fonksiyonunun Düzenlenmesi
- *Protein Yıkımı
- *Nükleer Zarf ve Nükleus ile Sitoplazma Arasındaki Trafik
- *Nükleusun İç Düzeni
- *Nükleolus
- *Mitoz Sürecinde Nükleus
- *Endoplazmik Retikulum
- *Golgi Aygıtı
- *Vezikülle Taşıma Mekanizması
- *Lizozomlar
- *Mitokondriler
- *Oksidatif Fosforilasyon Mekanizması
- *Kloroplastlar ve Diğer Plastidler
- *Fotosentez
- *Peroksizomlar
- *Aktin Filamanlarının Yapısı ve Organizasyonu
- *Aktin, Miyozin ve Hücre Hareketi
- *Ara Filamanlar
- *Mikrotübüller
- *Mikrotübül Motorları ve Hareketleri
- *Plazma Zarının Yapısı
- *Küçük Moleküllerin Taşınması
- *Endositoz
- *Hücre Duvarları ve Hücre Dışı Matris
- *Hücre-Hücre Etkileşimleri
- *Sinyal İletimi Molekülleri ve Reseptörler
- *Hücre Yüzey Reseptörlerinin Fonksiyonları
- *Hücre İçi Sinyal İletim Yolları
- *Sinyal İletimi ve Hücre İskeleti
- *Gelişim ve Farklılaşma Sinyal İletimi
- *Programlanmış Hücre Ölümünün Düzenlenmesi
- *Ökaryot Hücre Döngüsü
- *Hücre Döngüsü Gelişiminin Düzenleyicileri
- *M Evresi Olayları
- *Mayoz ve Döllenme
- *Kök Hücreler ve Erişkin Dokuların Korunması
- *Kanserin Gelişimi ve Nedenleri
- *Tümör Virusları
- *Onkogenler
- *Tümör Baskılayıcı Genler
- *Moleküler Biyolojinin Kanserden Korunma ve Sağaltım Amacıyla Kullanılması



eczacilik.marmara.edu.tr/bolumler/temel-eczacilik-bilimleri/eczacilik-temel-bilimleri-anabilim-dali/kadir-turan-...

Google Oligo Calculator (92) Marmara University... kturan1965@yahoo.com... Webcutter 2.0 MARMARA - EBYS Eczacılık Fakültesi Marmara Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi

EN

Kadir Turan Ders Notları

Anasayfa o Bölümler o Temel Eczacılık Bilimleri o Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı o Kadir Turan Ders Notları

Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı

Kadir Turan Ders Notları

[Tıbbi Biyoloji \(2023\)-I](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2023\)-II](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2023\)-III](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2023\)-IV](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2023\)-V](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2023\)-VI](#)

TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK / İÇERİK

- **Biyoloji-Canlı Bilimi**
- **Farklı organizma gruplarının (ökaryotik organizmalar, prokaryotik organizmalar ve virüsler) karşılaştırılması ve genom yapıları**
Farklı organizma gruplarının temel yapısal özellikleri, benzerlikleri ve farklılıkları, genom yapıları
- **Genom / Kromozom / Kromatin -DNA - Gen İlişkisi**
Kromatin ve kromozom organizasyonu, kromozomların sınıflandırılması-karyotip analizleri
- **Nükleik Asitler**
Nükleik asitlerin kısa tarihçesi, DNA ve RNA'nın kimyasal ve fiziksel özellikleri
- **Proteinler**
Amino asitler, proteinlerin primer-sekonder-tersiyer-kuaternet yapıları

➤ **Kalıtım materyali olarak DNA'nın organizasyonu, DNA'nın replikasyonu, genetik çeşitlilik ve hücre bölünmesi**

Ökaryotik canlılarda, kromatin/kromozom yapısı ve organizasyonu; kalıtsal materyalin replikasyonu; ökaryotik organizmalarda mitoz/mayoz bölünmenin özellikleri ve sonuçları, hücre bölünmesi sırasında meydana gelebilecek non-disjunction ve anafaz-lag gibi anomaliler; kalıtım materyalinin yapısında meydana gelebilecek değişimler (Rekombinasyon ve Mutasyonlar), bakterilerde basit hücre bölünmesi

➤ **In vitro DNA Sentezi (polimeraz zincir reaksiyonu:PZR)-DNA Dizi analizleri ve Genom Projeleri**

In vitro koşullarda DNA molekülünün çoğaltılması (*polymerase chain reaction: PCR*), DNA'nın nükleotid dizisinin belirlenmesinde günümüzde halen kullanılmakta olan Sanger tekniği, yeni nesil DNA dizi analizi teknikleri, genom projeleri ve bu projelerin önemi

➤ **Gen, genlerin yapısal özellikleri, gen anlatımı ve gen anlatımının düzenlenmesi (regülasyon)**

Farklı gen yapıları karşılaştırmalı olarak incelenecek; ribozomlar, gen anlatımı (transkripsiyon ve translasyon), ortam koşullara bağlı olarak gen anlatımında meydana gelen değişimler moleküler düzeyde irdelenecek

➤ **Genetik mühendisliği**

DNA moleküllerinin manipülasyonunda kullanılan temel enzimler (restriksiyon endonükleazları), vektörler, gen klonlama ve gen transferi teknikleri. Genom düzenleme (editing) / CRISPR-CAS9 sistemi

➤ **Biyolojik membranlar (zarlar)**

Hücre membranı ve organel membranlarının yapısal ve işlevsel özellikleri; çeşitli maddelerin hücre içerisine alınması ya da hücre dışına atılmasında membranların rolü; membranların yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) sentezi ve hücre içi/dışı sinyal iletisindeki rolü

➤ **Hücre ve hücre organellerinin yapısı ve fonksiyonları**

Organellerin (mitokondri, endoplazmik retikulum, Golgi, lizozomlar vb.) yapısı ve işlevleri ele alınacak

➤ **Memeli hücrelerinde sinyal iletisi**

➤ **Hücre döngüsünün kontrolü, onkogenler, anti-onkogenler.**

I-Biyoloji-Canlı Bilimi

Bios = canlı, hayat

Logos = bilim, bir konu üzerine çalışma

Biyoloji canlıları konu alan bir bilim dalıdır. Dolayısıyla kapsadığı alan çok geniştir

Günümüzde Biyoloji

«**Yaşam Bilimleri**»

ya da

«**Biyolojik Bilimler**»

olarak da ifade edilmektedir

Biyoloji çok kapsamlı ve birçok alt dallara ayrılmış bir bilim dalıdır

Bazı Örnekler:

ZOOLOJİ

BOTANİK

Sitoloji

Histoloji

Embriyoloji

Fizyoloji

Genetik

Ekoloji

Morfoloji

Taksonomi (Sistematik)

Entomoloji

Ornitoloji

Parazitoloji

Mikrobiyoloji

Viroloji

Mikoloji

Uzay Biyolojisi

Moleküler Biyoloji

Biyoloji ile ilişkili Tıp Bilimlerine Örnekler

Kardiyoloji

Dermatoloji

Endokrinoloji

Hematoloji

Hepatoloji

Nefroloji

Nöroloji

Onkoloji

Oftalmoloji

Farmakoloji

Radyobiyoloji

Seroloji

İmmünoloji

Teratoloji

Üroloji

...

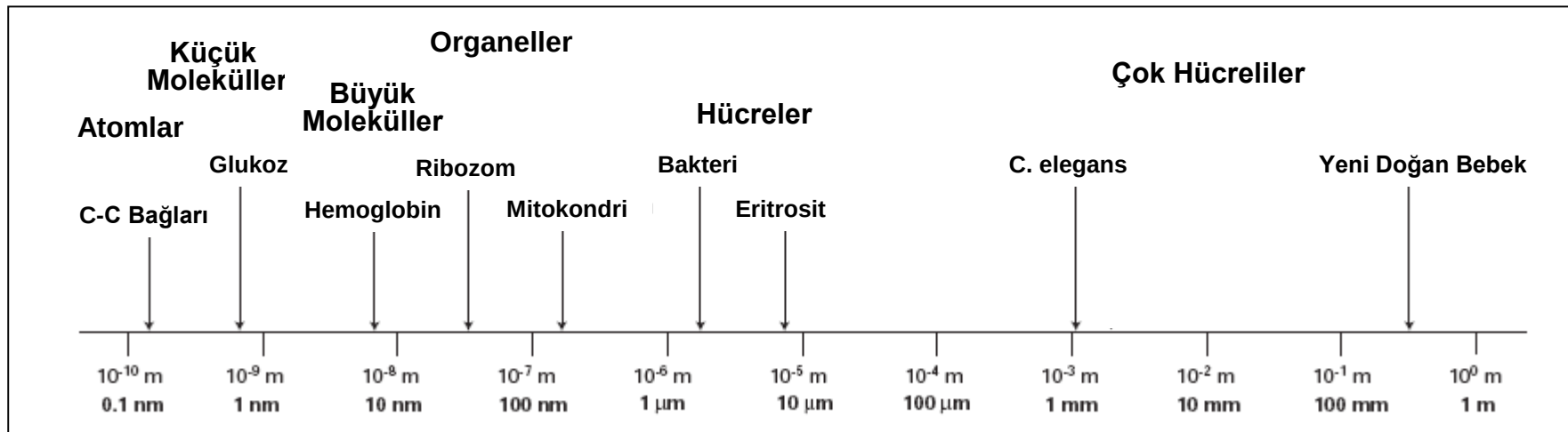
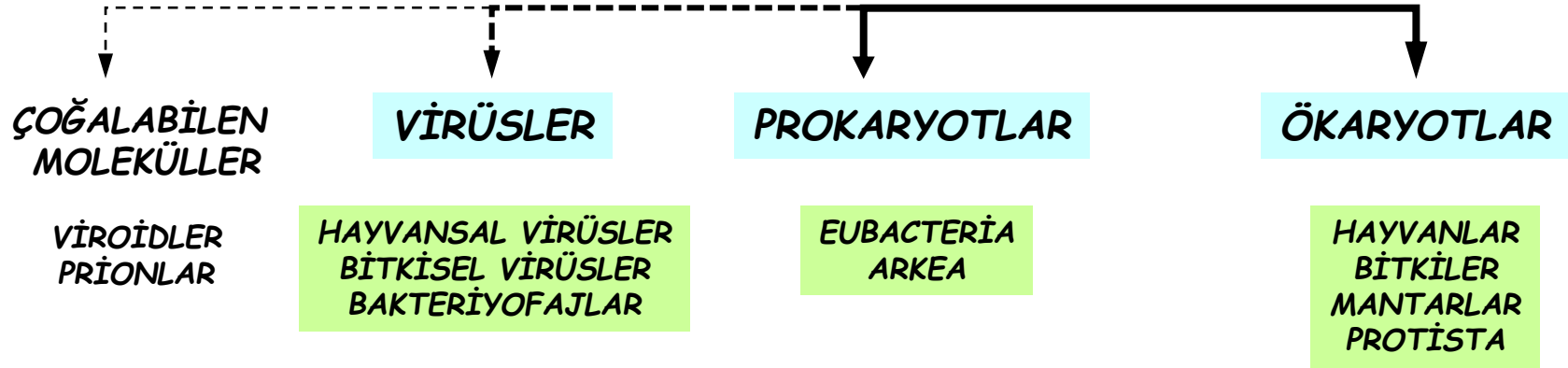
...

...

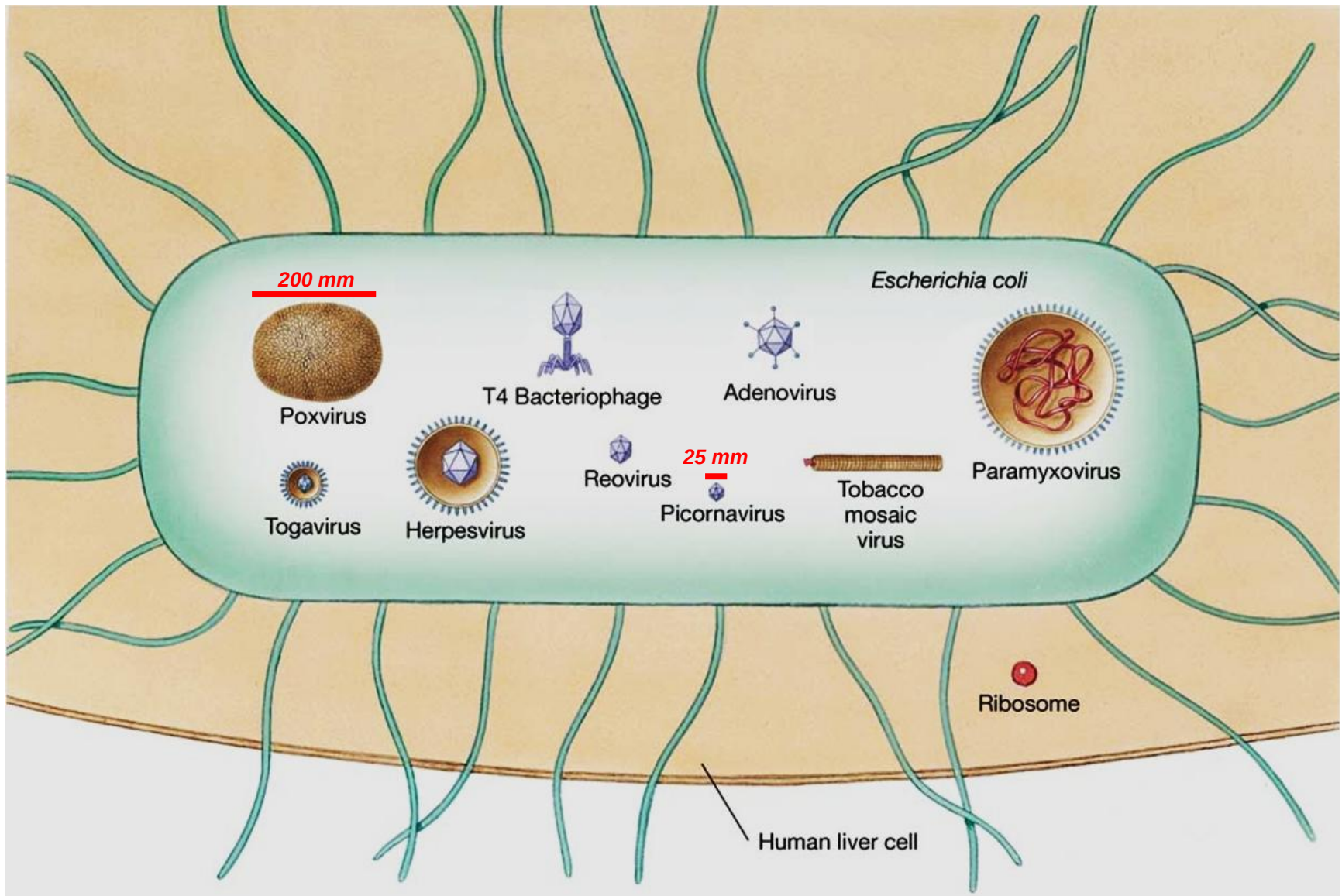


II. Farklı organizma gruplarının (ökaryotik organizmalar, prokaryotik organizmalar ve virüsler) karşılaştırılması ve genom yapıları

YAŞAM FORMLARI



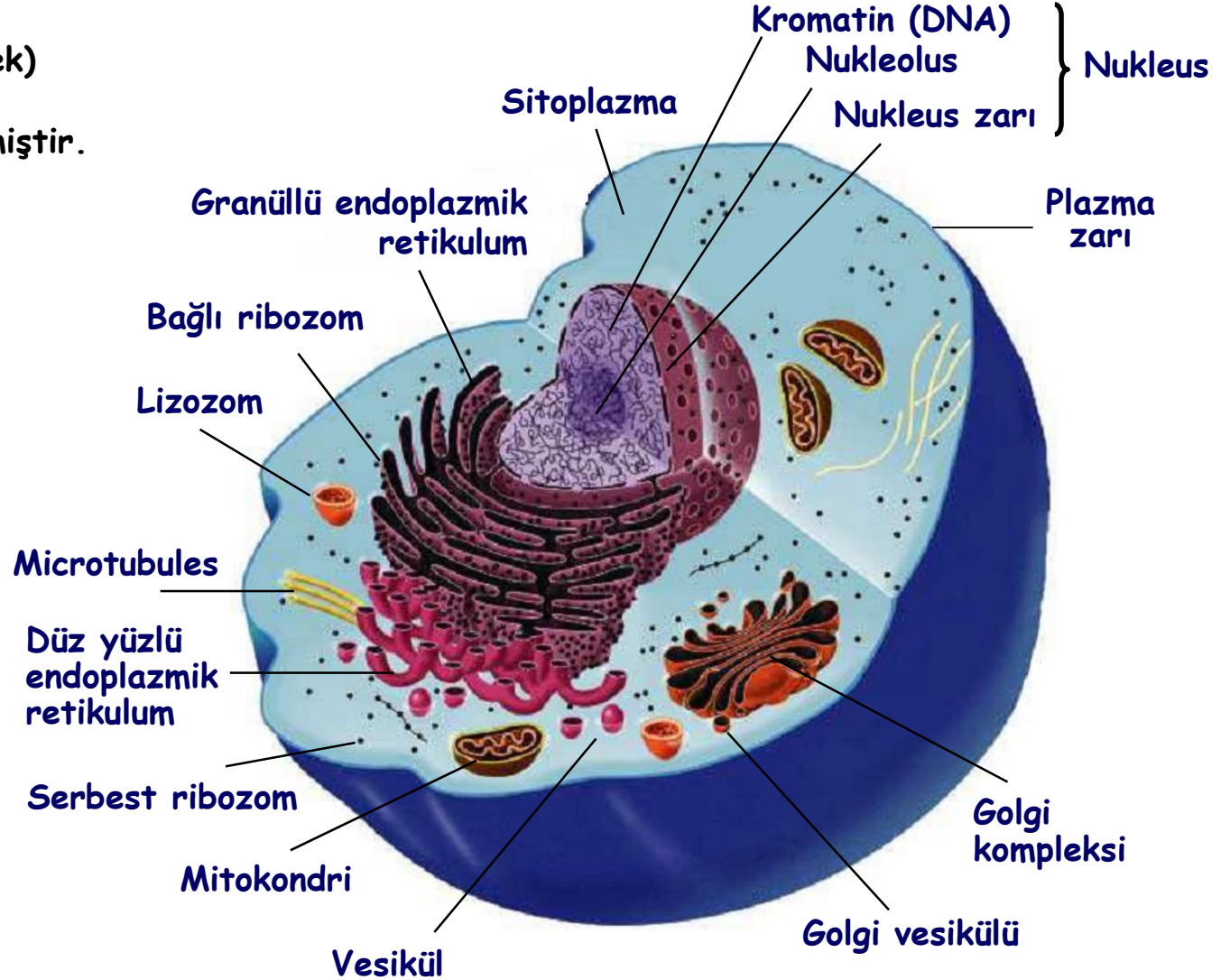
Organizma Boyutları



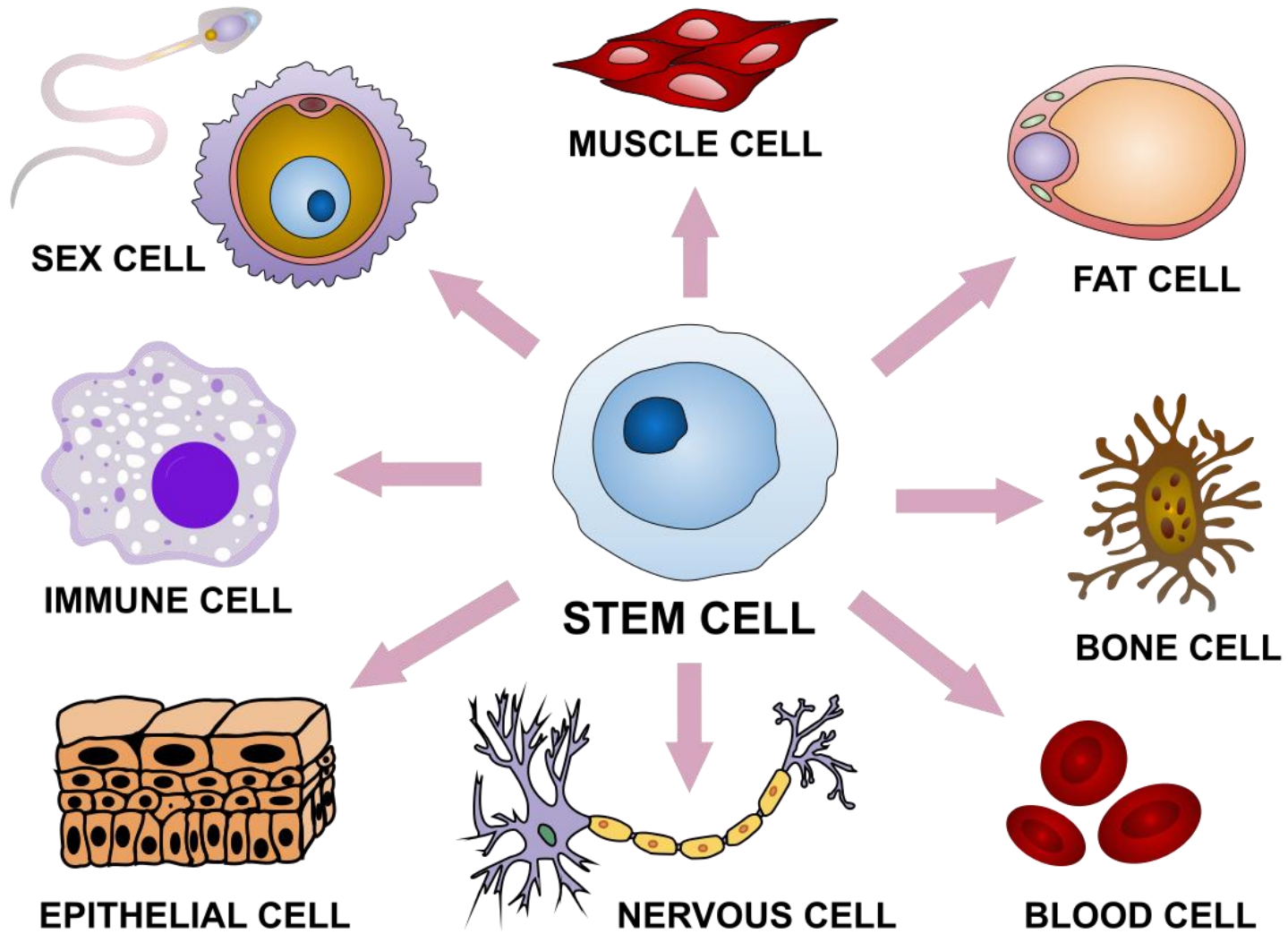
Ökaryotik Hücre Yapısı

Hayvansal Hücre Yapısı

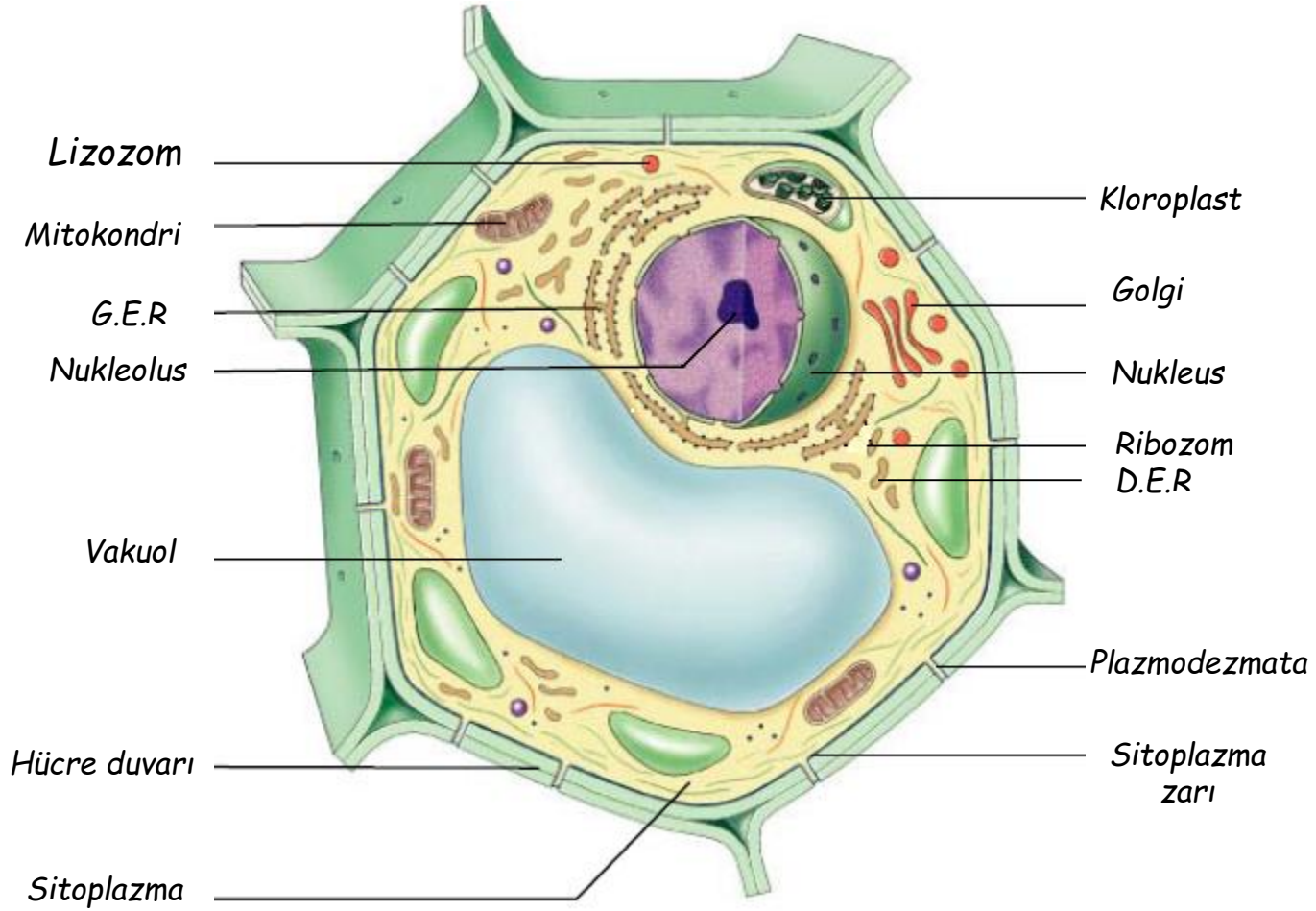
Eski Yunanca eu (gerçek)
ve karyon (çekirdek)
sözcüklerinden türetilmiştir.



Hayvansal Hücreler

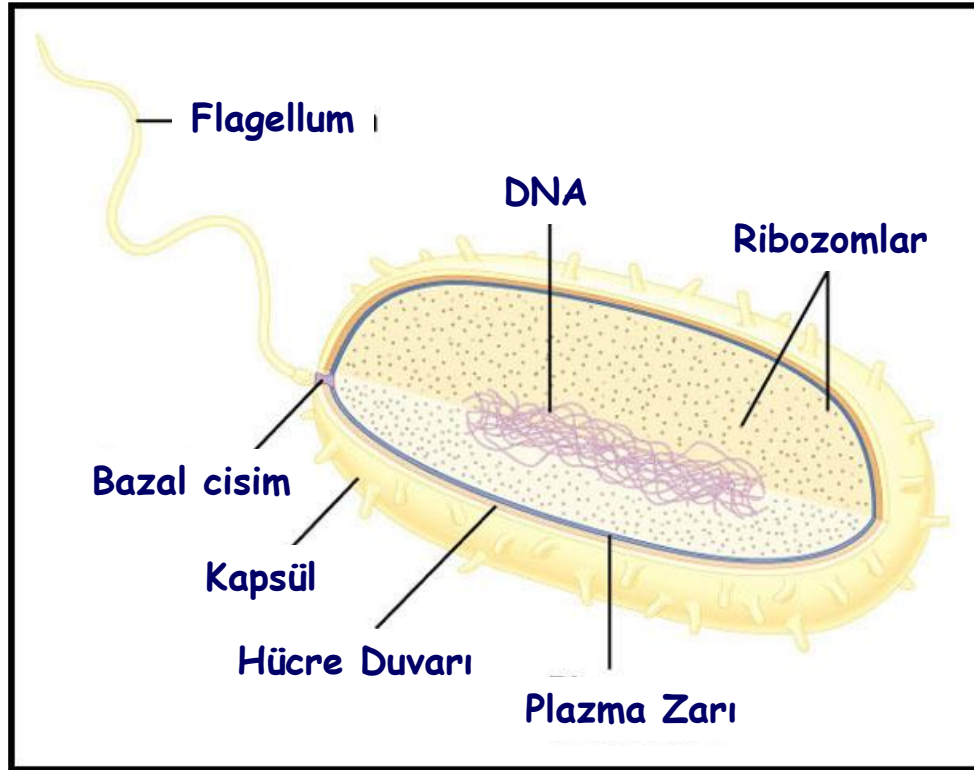


Bitkisel HÜcre Yapısı

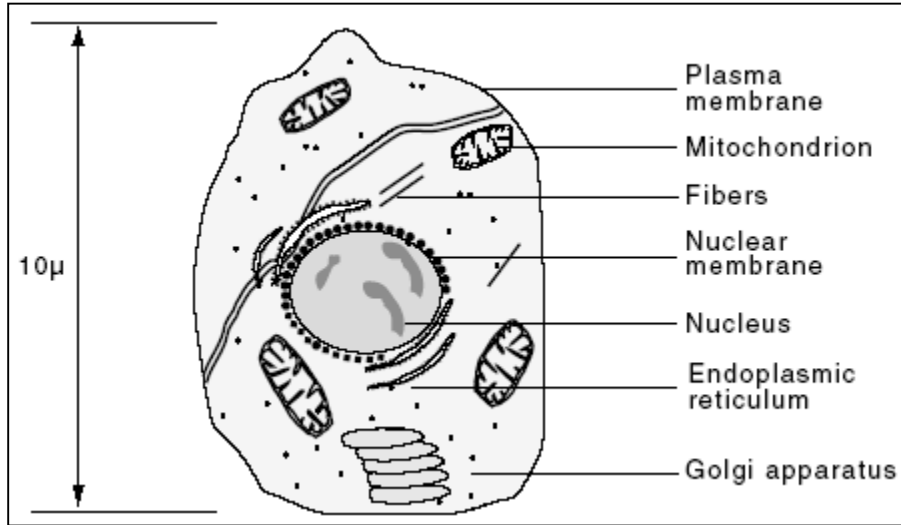


Prokaryotik HÜcre Yapısı

Eski Yunanca pro (basit, ilkel)
ve karyon (çekirdek)
sözcüklerinden türetilmiştir.

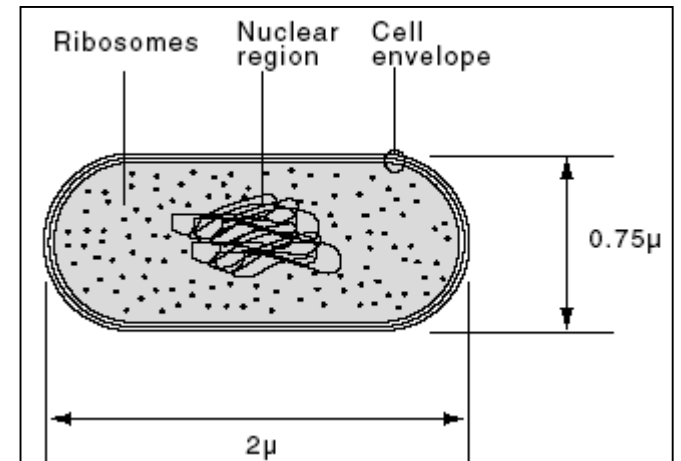


Ökaryotik bir hücrenin ortalama boyutu

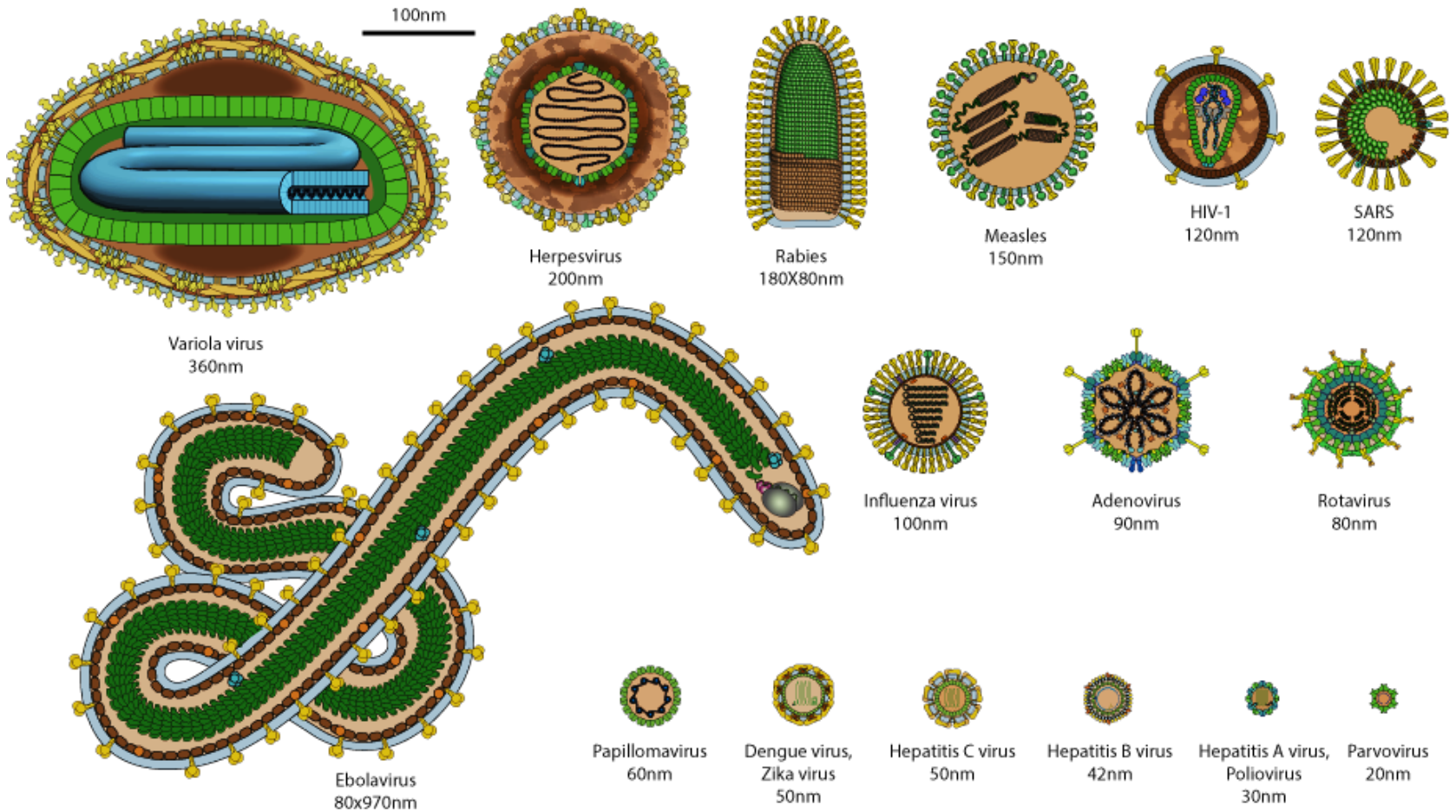


Genetics and Molecular Biology
Robert Schleif, 1993

E. coli'nin boyutları

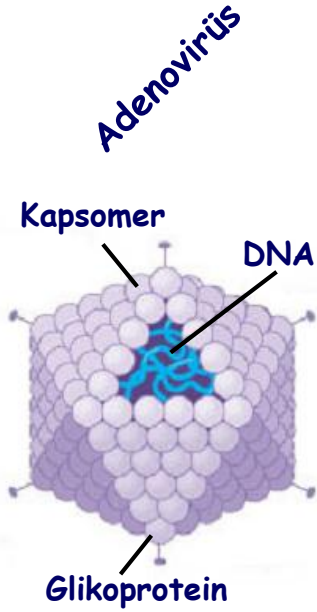
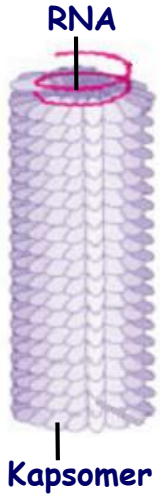


Virion Boyutları

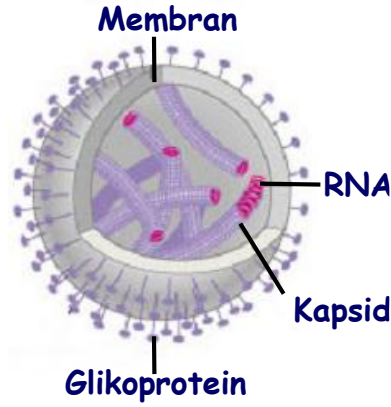


Virüsler

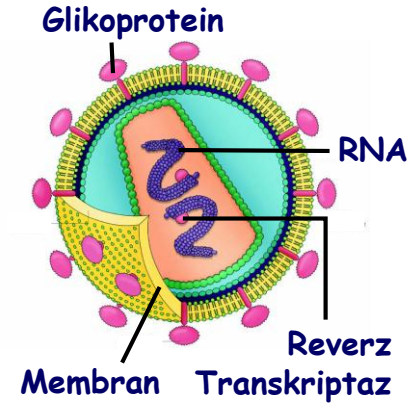
TMV
(Tütün Mozaik Virüsü)



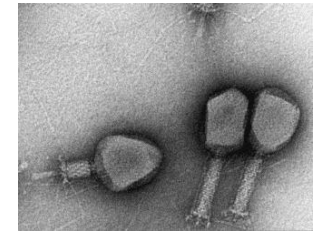
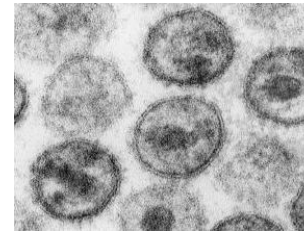
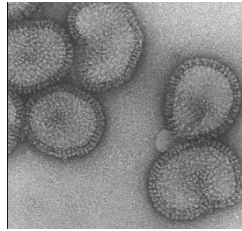
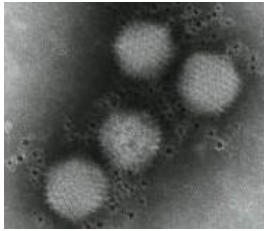
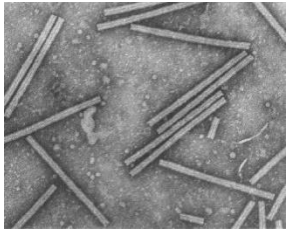
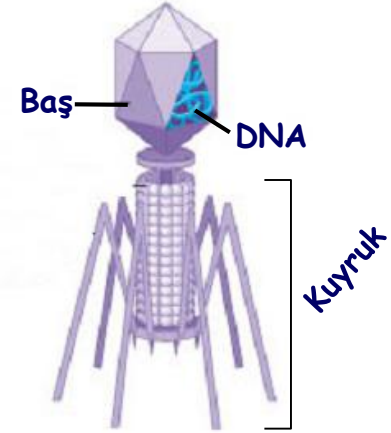
İnfluenza Virüsü



AIDS Virüsü

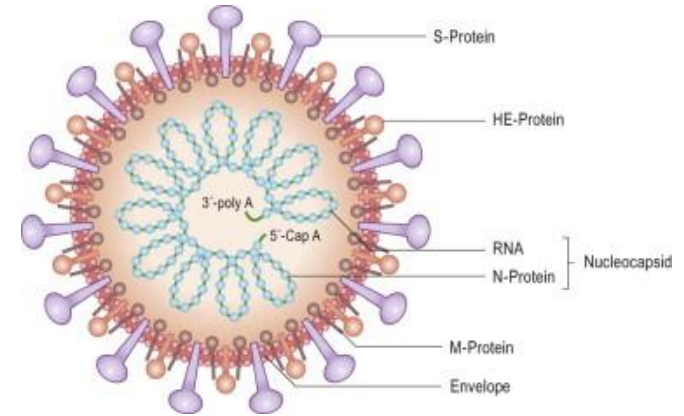
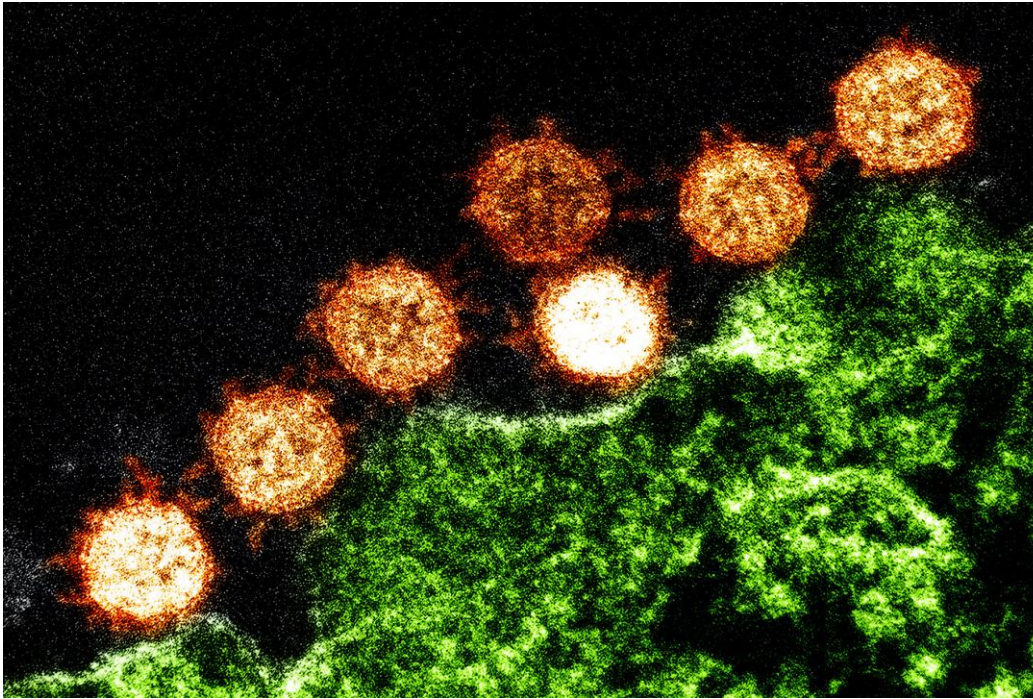


T2/T4
Bakteriyofaj

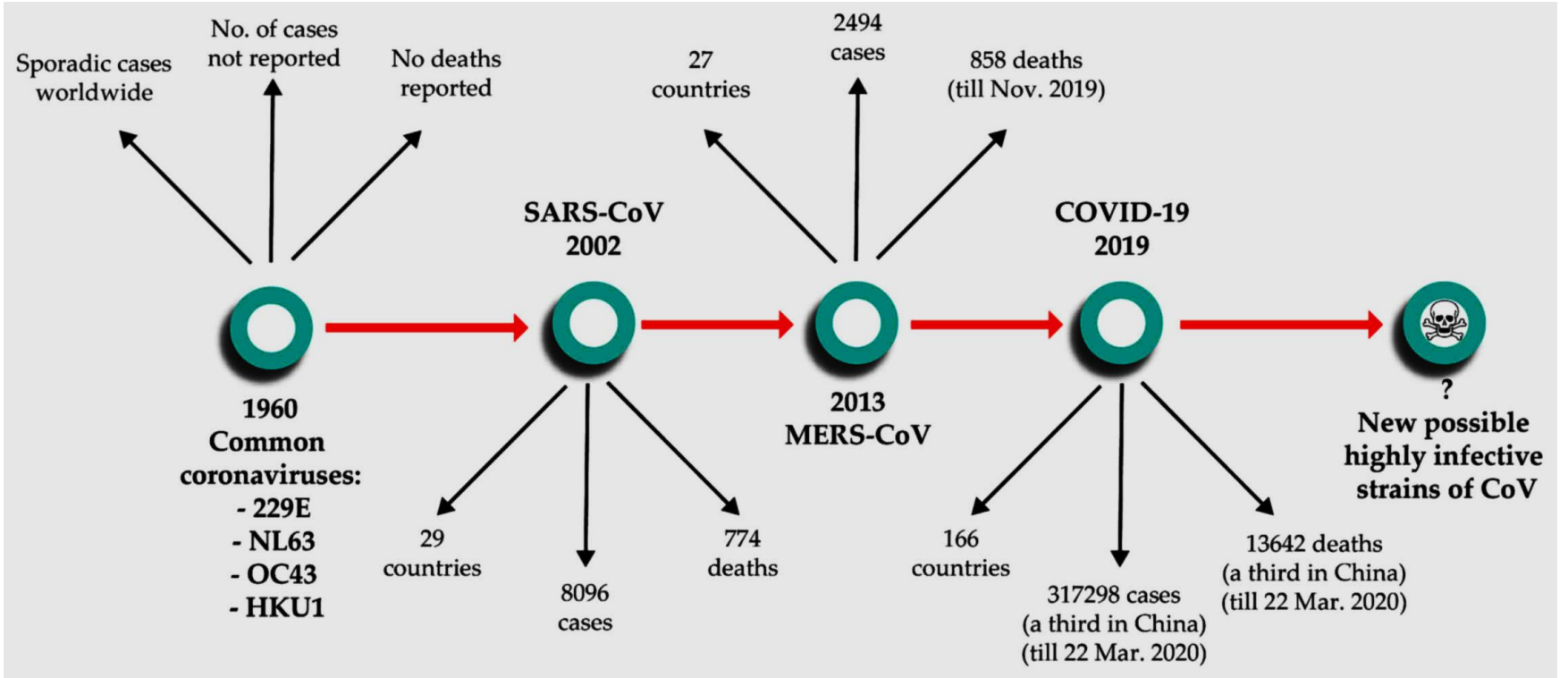


Koronavirüsler (Coronaviruses)

*Tek iplik halinde pozitif polarite gösteren
RNA genomu taşıyan membranlı virüslerdir*



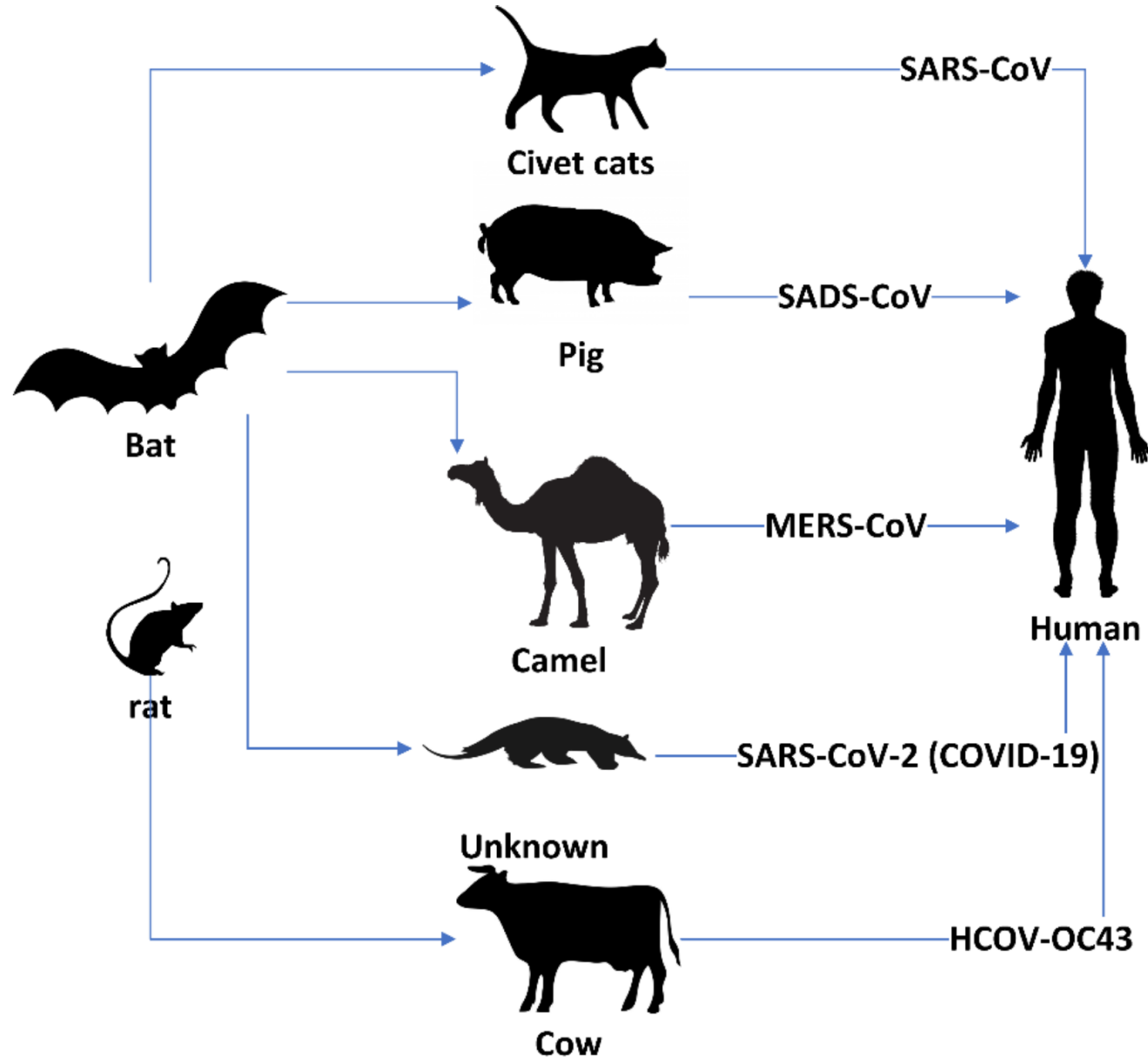
Koronavirüslerin (Coronavirus) Tarihçesi



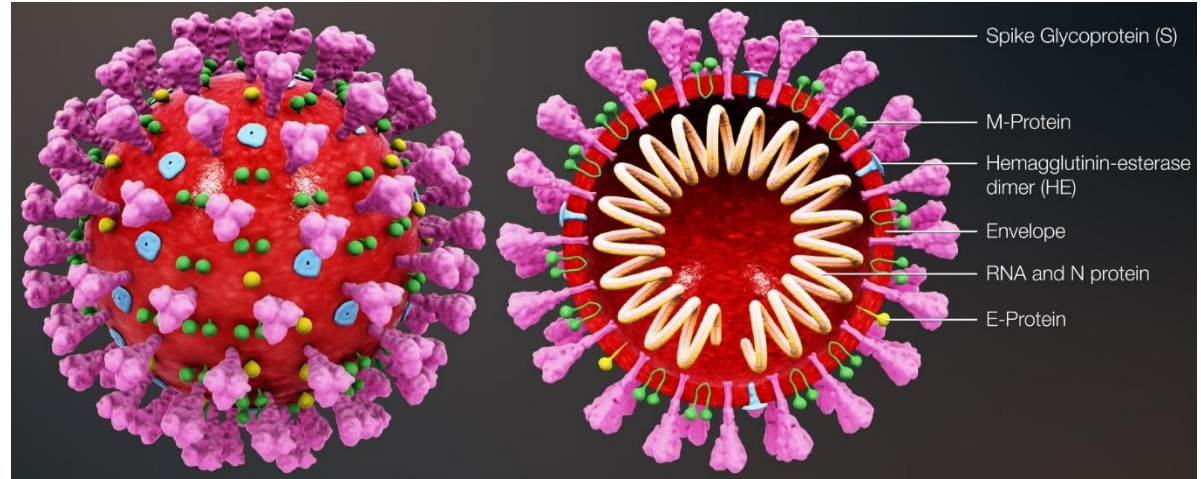
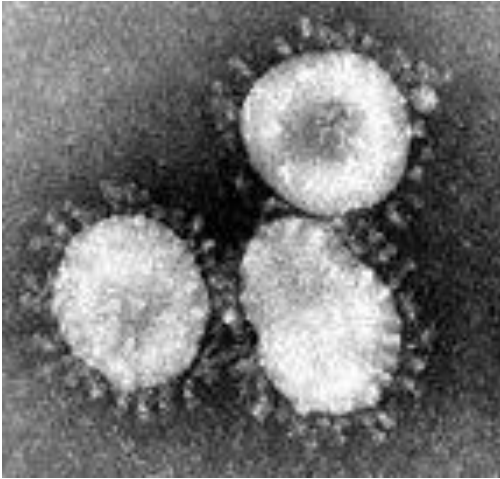
1. Hayvanlarda ilk koronavirüs vakaları 1920'li yıllarda rapor edilmiş.
2. Arthur Schalk ve M.C. Hawn 1931 yılında tavuklarda koronavirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonu hakkında detaylı rapor hazırlamışlardır
3. 1933 yılında Bushnell and Carl Alfred Brandly daha sonraları enfeksiyöz bronşitiz virüsü (infectious bronchitis virüs-IBV) olarak isimlendirilen bir koronavirüs izole ettiler.
4. 1940 yılların sonlarında farelerde ensefalite (murine encephalitis) yol açan JHM (John Howard Mueller-Patolog) ve hepatite yol açan MHC (Mouse hepatitis virüs) virüsleri keşfedildi.
5. 1960'lı yıllarda ise insanlarda enfeksiyon yapan koronavirüsler keşfedilmiştir.

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome / Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu)
MERS (Middle East Respiratory Syndrome / Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü)

Koronavirüslerin Bulaşma Yolları

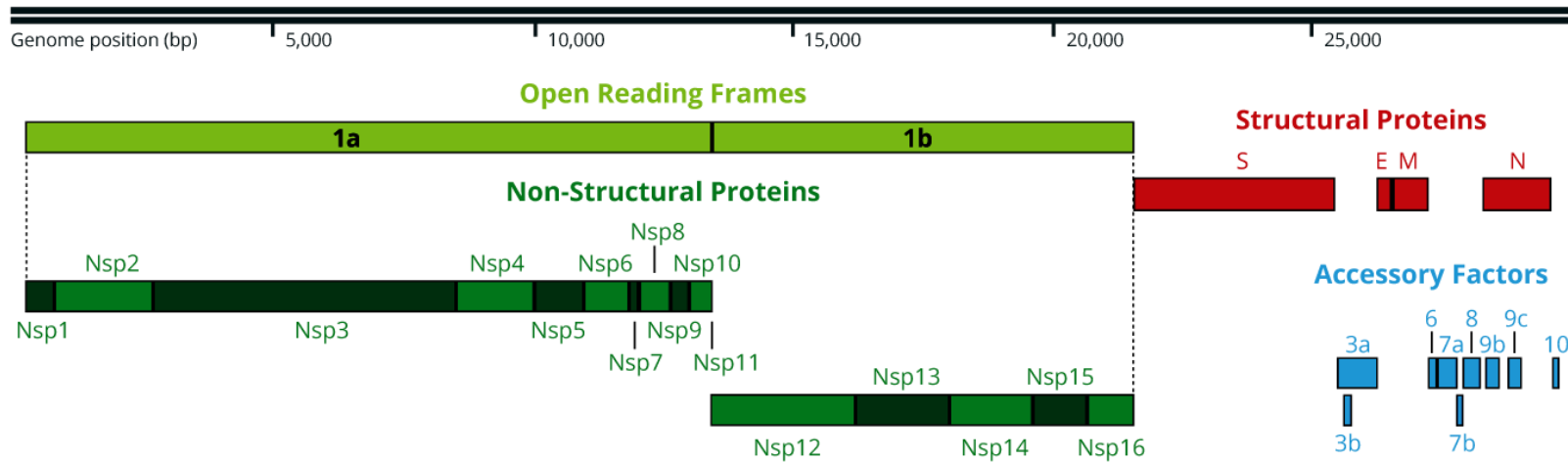


SARS Cov2



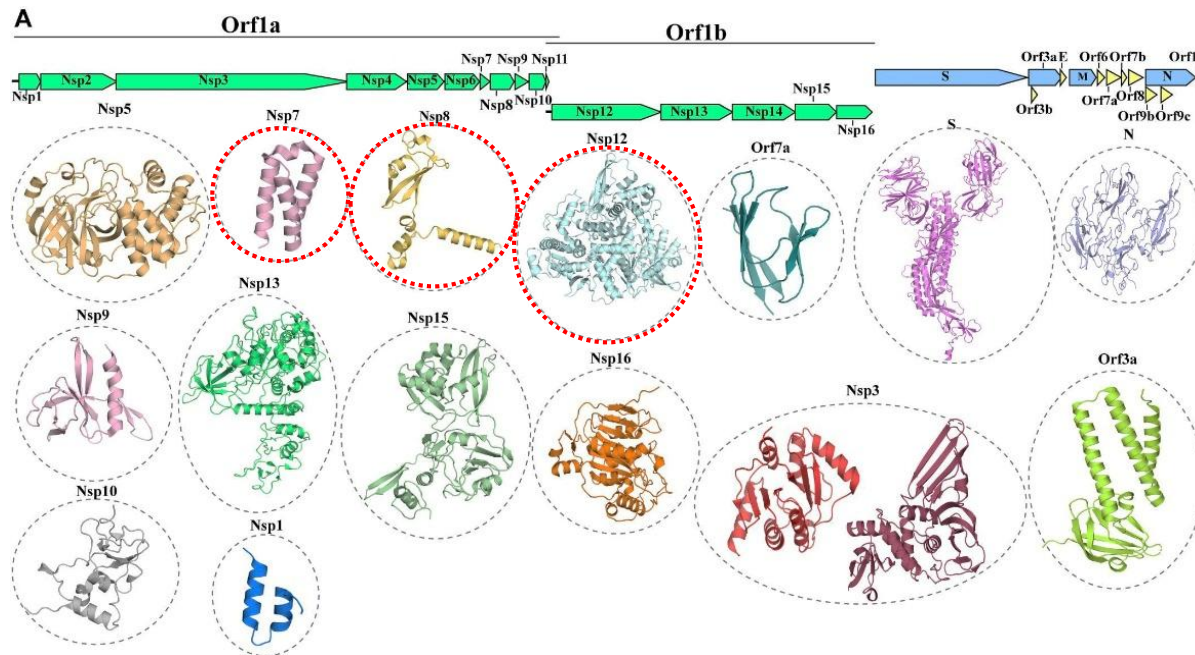
https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2020-ncov-proteins?utm_source=google&utm_medium=organic

SARS-CoV-2 Genome

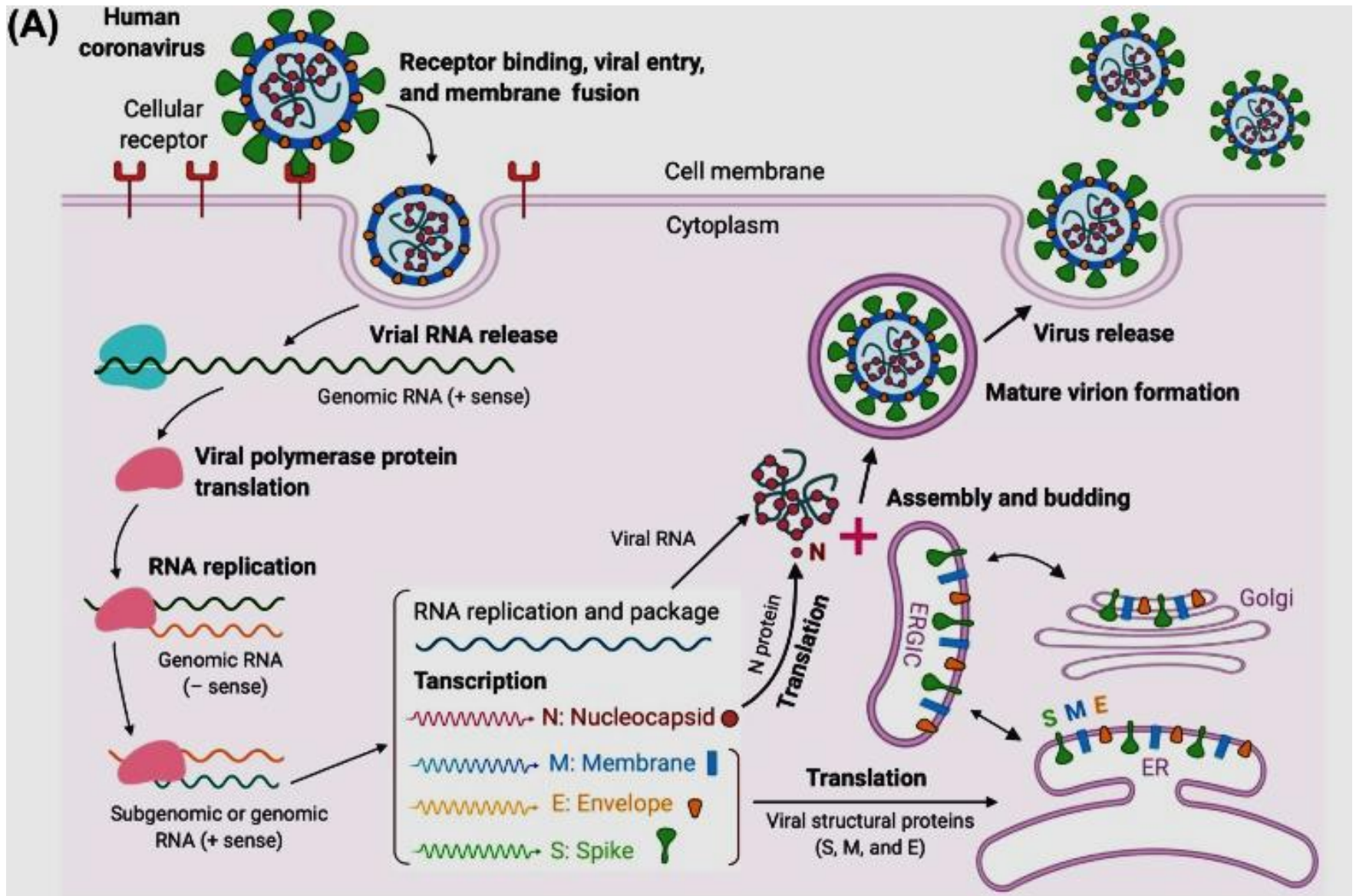


<https://www.bosterbio.com/coronavirus-sars-cov-2-covid-19-antibodies-biomarkers>

SARS Cov2



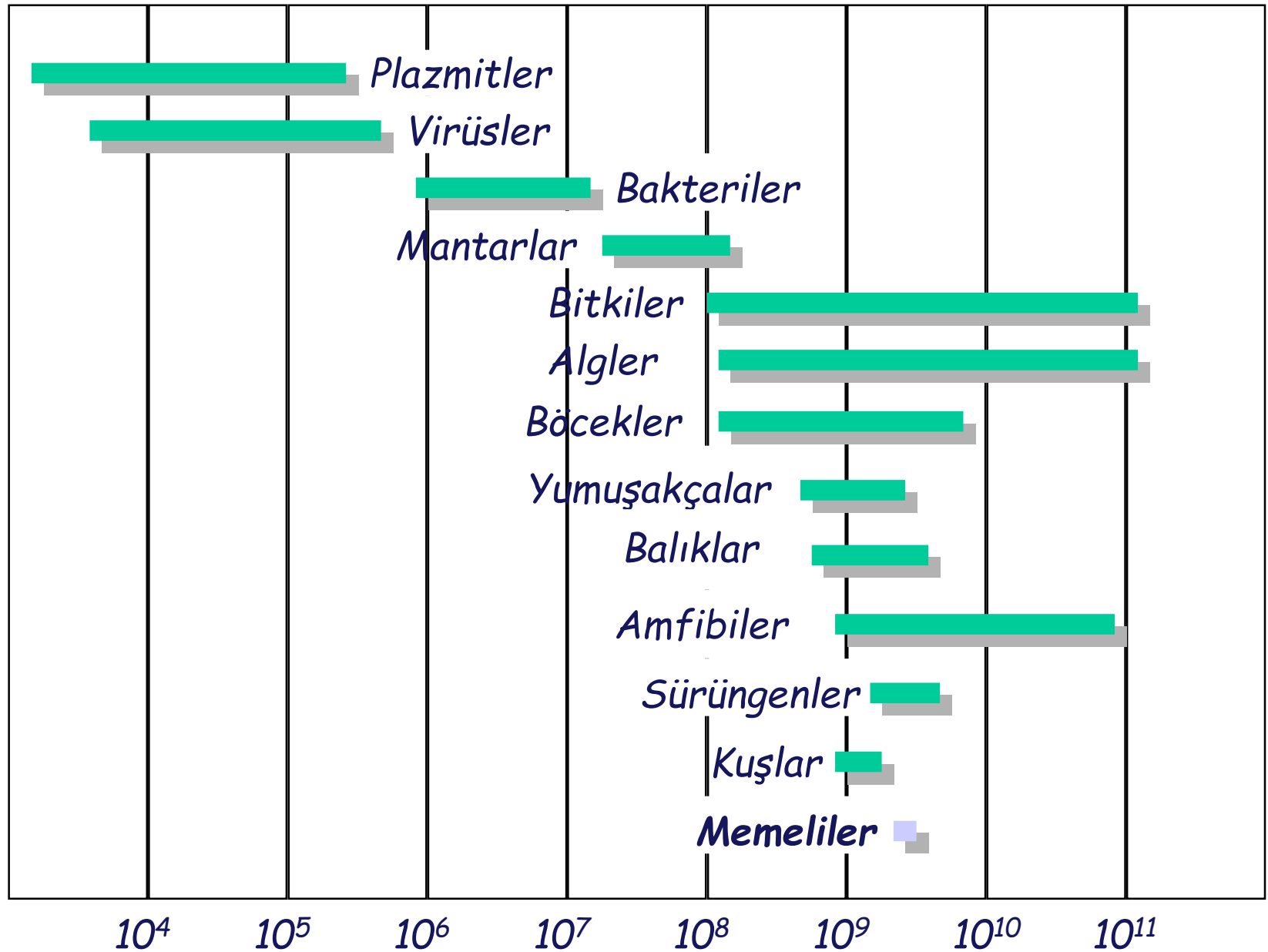
SARS Cov2 Yaşam Döngüsü



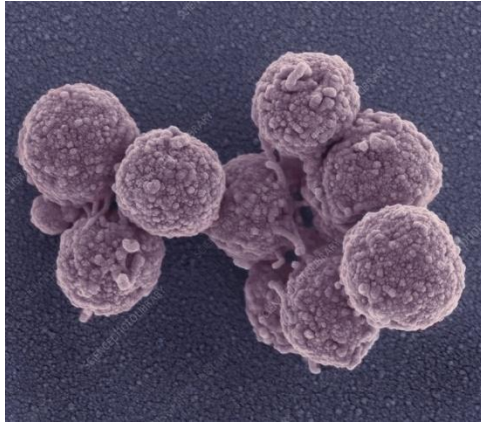
Farklı Organizmalarda Genom Boyutları

Organizma	Haploid Genom Boyutu (nükleotid çifti-nç)	Kromozom Sayısı	Gen sayısı
<i>Mycoplasma genitalium</i>	5.8×10^5	1	468
<i>Escherichia coli</i>	4.64×10^6	1	4.289
<i>Bacillus subtilis</i>	4.21×10^6	1	4.099
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Bira mayası)	1.21×10^7	16	~6.300
<i>Arabidopsis thaliana</i>	1×10^8	5	~25.000
<i>Caenorhabditis elegans</i>	9.7×10^7	6	~19.000
<i>Drosophila melanogaster</i> (Sirke sineği)	1.37×10^8	4	~14.000
<i>Mus musculus</i> (Fare)	3×10^9	20	~20.000
<i>Homo sapiens</i> (İnsan)	3.1×10^9 (3,117,275,501)	23	~20.000
AIDS virüsü: Human immunodeficiency virus (HIV)	9.7×10^3 (baz)	-	9

Genom Boyutları (baz çifti)



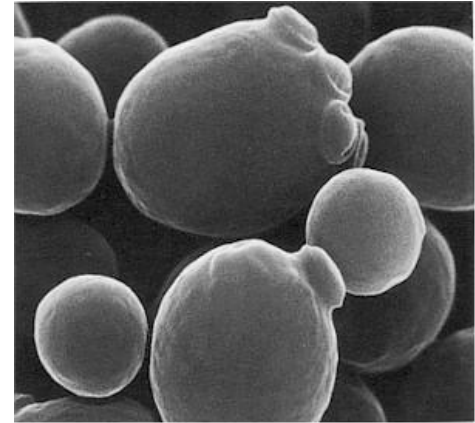
Model Organizmalar



M. genitalium



E. coli (bakteri)



Saccharomyces cerevisiae
(Bira-hamur mayası)



C. elegans (nematod)



Drosophila melanogaster
(meyve sineği)



Arabidopsis thaliana

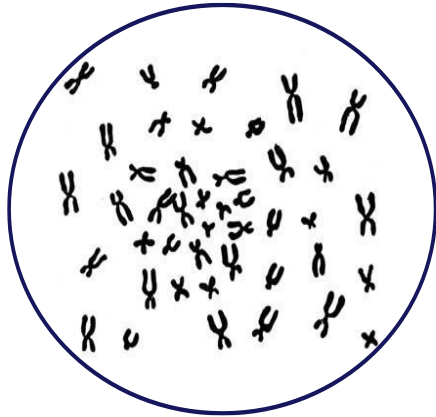
TABLE 2.1

THE HAPLOID NUMBER OF CHROMOSOMES FOR A VARIETY OF ORGANISMS

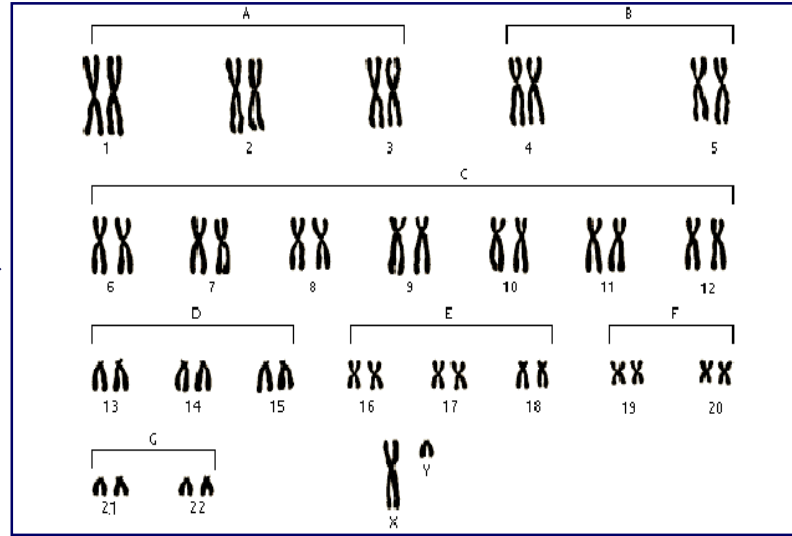
Common Name	Scientific Name	Haploid Number	Common Name	Scientific Name	Haploid Number
Black bread mold	<i>Aspergillus nidulans</i>	8	House mouse	<i>Mus musculus</i>	20
Broad bean	<i>Vicia faba</i>	6	Human	<i>Homo sapiens</i>	23
Cat	<i>Felis domesticus</i>	19	Jimson weed	<i>Datura stramonium</i>	12
Cattle	<i>Bos taurus</i>	30	Mosquito	<i>Culex pipiens</i>	3
Chicken	<i>Gallus domesticus</i>	39	Mustard plant	<i>Arabidopsis thaliana</i>	5
Chimpanzee	<i>Pan troglodytes</i>	24	Pink bread mold	<i>Neurospora crassa</i>	7
Corn	<i>Zea mays</i>	10	Potato	<i>Solanum tuberosum</i>	24
Cotton	<i>Gossypium hirsutum</i>	26	Rhesus monkey	<i>Macaca mulatta</i>	21
Dog	<i>Canis familiaris</i>	39	Roundworm	<i>Caenorhabditis elegans</i>	6
Evening primrose	<i>Oenothera biennis</i>	7	Silkworm	<i>Bombyx mori</i>	28
Frog	<i>Rana pipiens</i>	13	Slime mold	<i>Dictyostelium discoideum</i>	7
Fruit fly	<i>Drosophila melanogaster</i>	4	Snapdragon	<i>Antirrhinum majus</i>	8
Garden onion	<i>Allium cepa</i>	8	Tobacco	<i>Nicotiana tabacum</i>	24
Garden pea	<i>Pisum sativum</i>	7	Tomato	<i>Lycopersicon esculentum</i>	12
Grasshopper	<i>Melanoplus differentialis</i>	12	Water fly	<i>Nymphaea alba</i>	80
Green alga	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	18	Wheat	<i>Triticum aestivum</i>	21
Horse	<i>Equus caballus</i>	32	Yeast	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	16
House fly	<i>Musca domestica</i>	6	Zebrafish	<i>Danio rerio</i>	25

Concepts of Genetics, 2005 William S. Klug

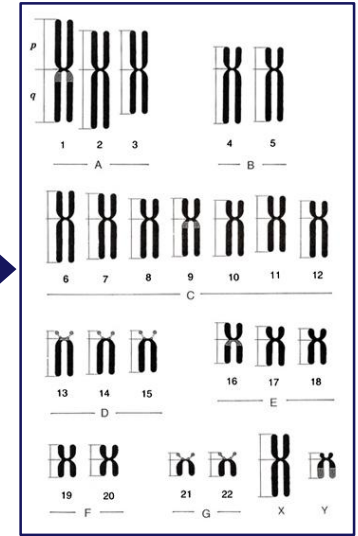
İnsan genomu / Kromozomlar



Karyotip



Karyotip



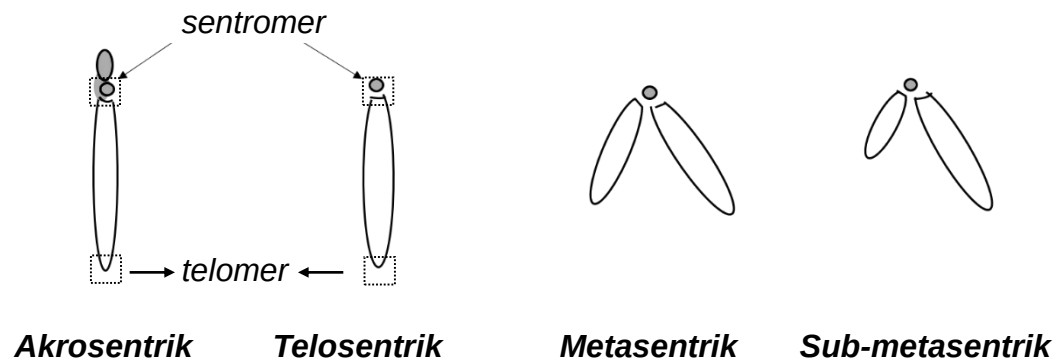
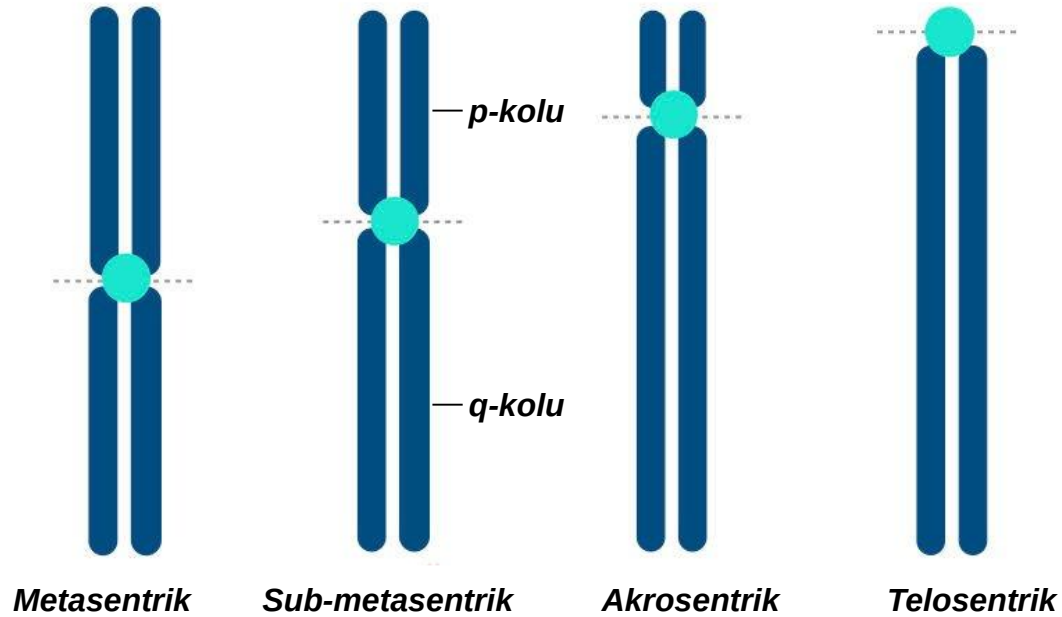
Karyogram (İdiyogram)

Bir bireyin kromozomlarının sayısı, biçimi ve büyüklüğüne o organizmanın karyotipi denir. Farklı karyotipleri karşılaştırmak için kromozomların büyüklük ve morfolojilerine göre sınıflandırılması ile oluşturulan şemalara ise idiyogram ya da karyogram adı verilir.

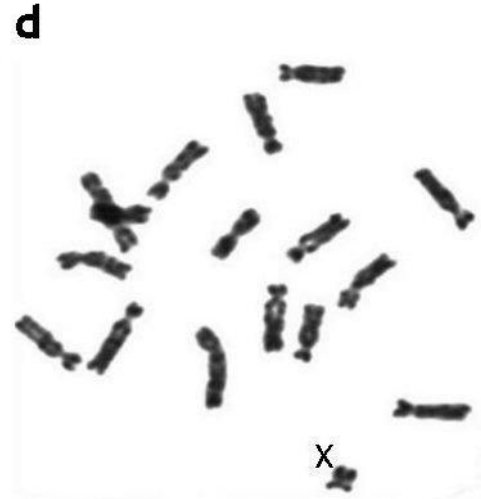
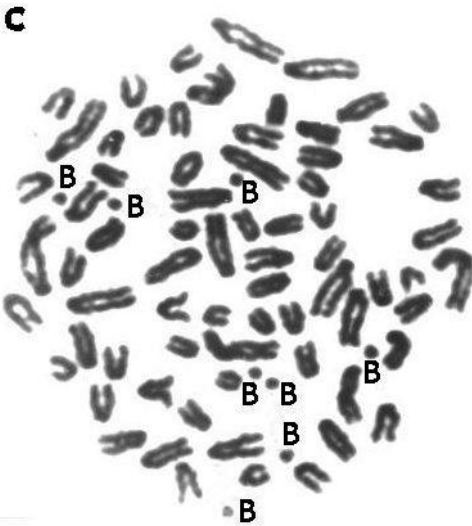
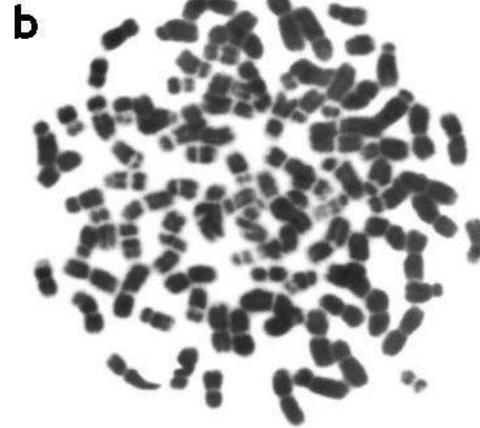
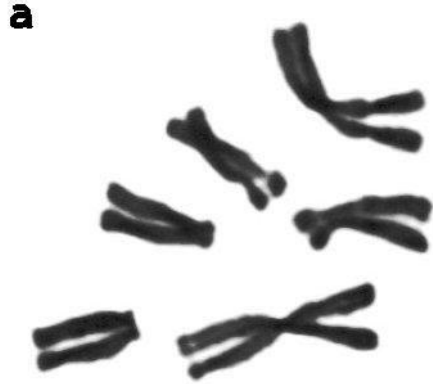
- İnsan genomu mitoz ya da mayoz bölünme evreleri dışında 46 adet kromatin materyali halinde organize olmuştur. Her bir kromatinde çift zincirli doğrusal bir adet DNA molekülü bulunur. Bu nedenle insana ait bir hücrede 46 adet DNA molekülü bulunmaktadır.
- Mayoz ve mitoz bölünme sırasında kromatin materyali kromozom halini alır. Dolayısıyla, bir insan hücresinde 23 çift, yani 46 kromozom bulunur.
- Bu kromozomlardan 44'ü otozomal kromozom olarak adlandırılır ve büyükten küçüğe doğru 1-22 olarak numaralandırılır.
- Diğer iki kromozom eşey kromozomu olarak adlandırılan X ve Y kromozomlarıdır.
- Erkeklerde bu kromozomlar XY, Kadınlarda ise XX'dir.

1923 by Theophilus Painter (American/Zoologist -24 çift
1956 Joe Hin Tijo (Indonesian-born American Cytogeneticist) -23 çift

Kromozomların Morfolojileri



Karyotip Örnekleri



- a. Hint munçağı (geyikgillerden) $2n=6$
- b. Viscacha rat (Bir sıcan türü) ($2n=102$)
- c. Siberian Roe deer (geyikgillerden) ($2n=70$)
- d. Mole vole (köstebek tarla faresi) ($2n, 17, X0$)

İnsan Genom Yapısı

İnsan Genom Projesi (1990-2003)

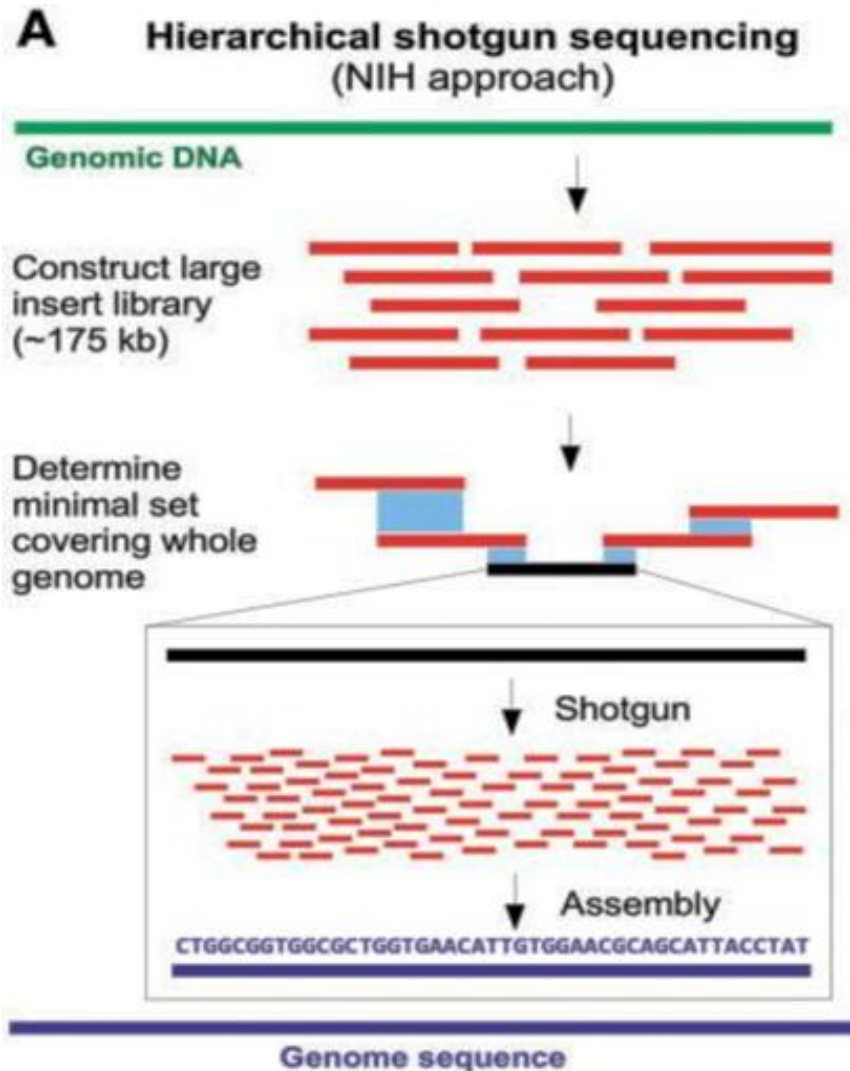
Sanger Tekniği



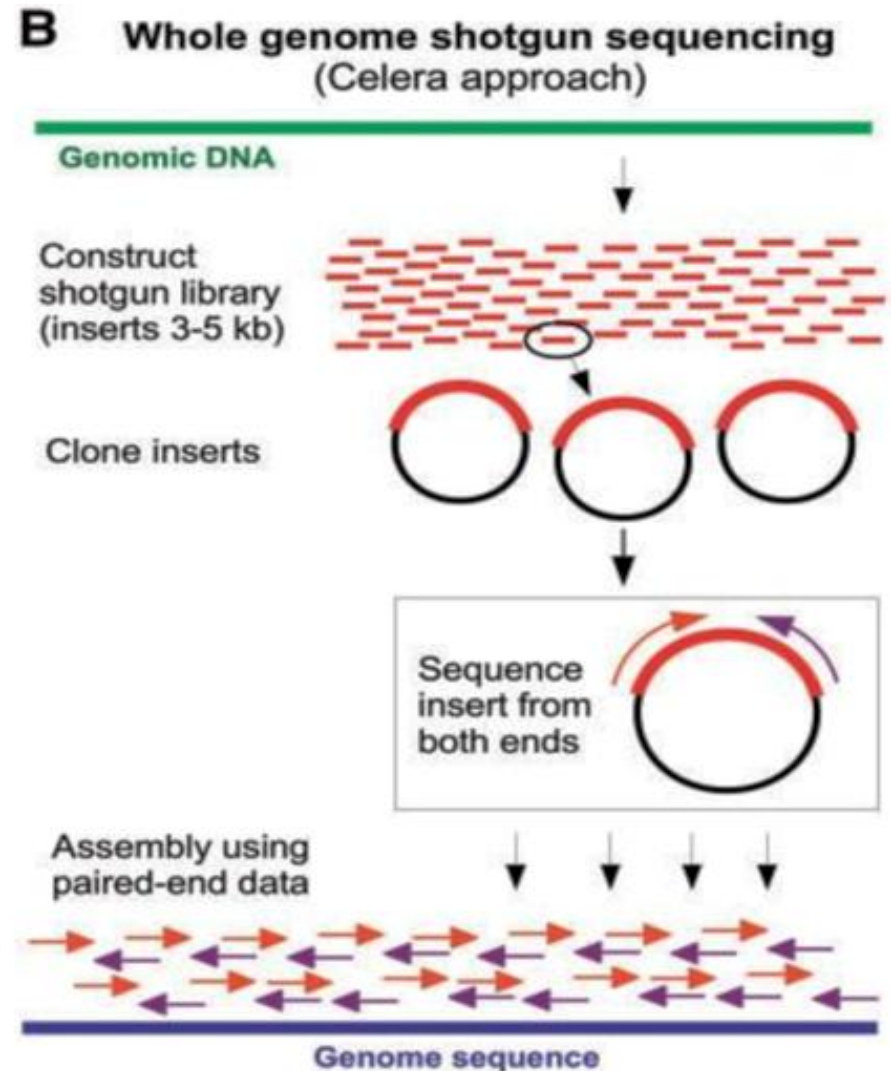
Frederick Sanger (1918–2013)

İlk genom analizi çalışması: phi X 174 (Φ X174) bakteriyofajı (5,368 bç)
Frederick Sanger ve arkadaşları 1977

International Human Genome Sequencing Consortium (HGSC)



Celera Genomics



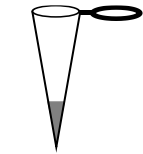
DİZİ ANALİZİ (Sanger Metodu-Enzimatik Metod)

Kalıp DNA

5' - N N N N N N A G T C A G T C A G . . - 3'
3' - N N N N N N T C A G T C A G T C . . - 5'

İşaretli Primer

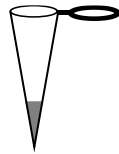
5' - N*N*N*N*N*N-3'



Kalıp DNA
İşaretli primer
dNTP'ler
Polimeraz

ddATP

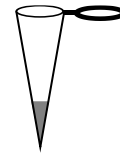
-NNNNNN AGTCAGTCA-
-NNNNNN AGTCA-
-NNNNNN A-



Kalıp DNA
İşaretli primer
dNTP'ler
Polimeraz

ddGTP

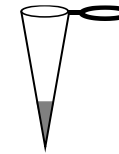
-NNNNNN AGTCAGTCAG-
-NNNNNN AGTCAG-
-NNNNNN AG-



Kalıp DNA
İşaretli primer
dNTP'ler
Polimeraz

ddTTP

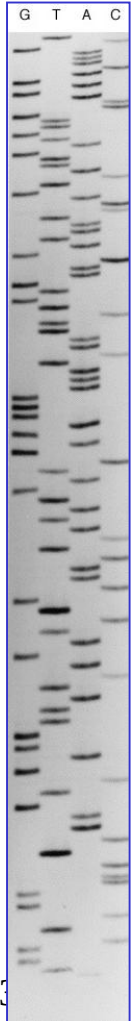
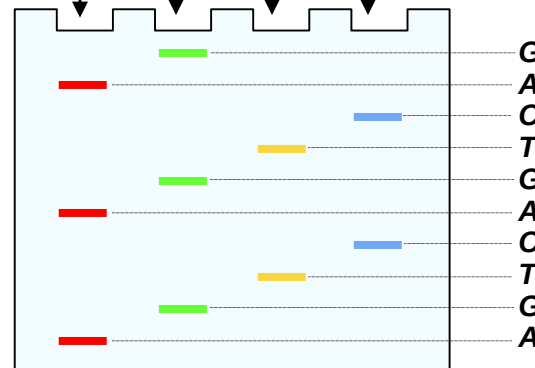
-NNNNNN AGTCAGT-
-NNNNNN AGT-



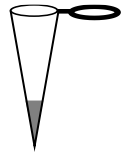
Kalıp DNA
İşaretli primer
dNTP'ler
Polimeraz

ddCTP

-NNNNNN AGTCAGTC-
-NNNNNN AGTC-



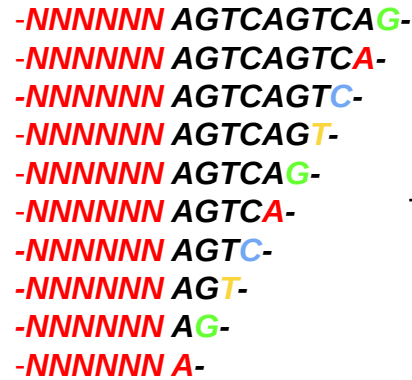
DİZİ ANALİZİ (Sanger Metodu-Enzimatik Metod)



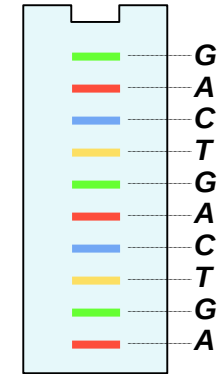
- Kalıp DNA
- Primer
- dNTP'ler
- Polimeraz



Polimerizasyon



Elektroforez

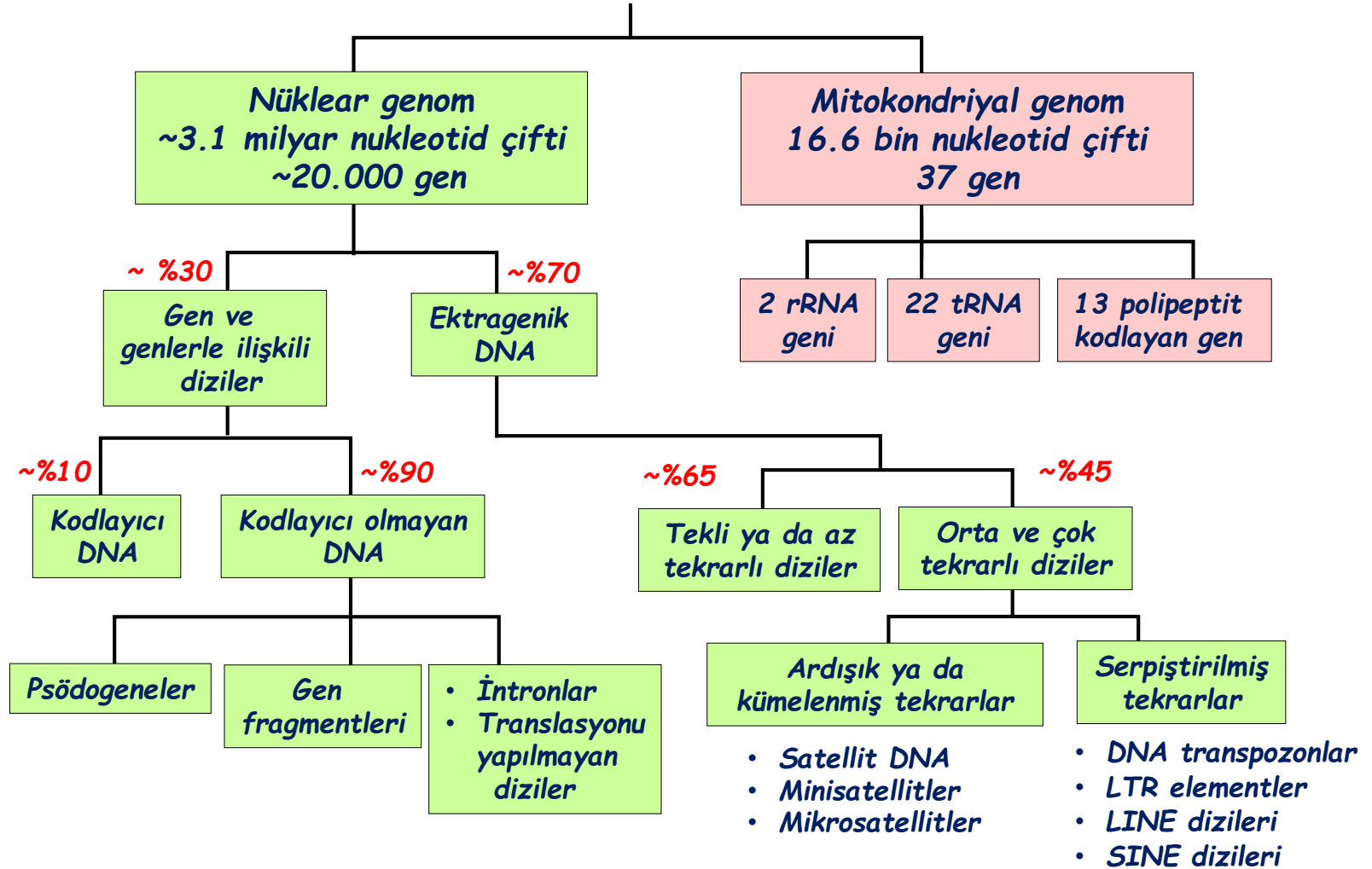


Reaksiyon
karışımı

Polimerizasyon
ürünleri

Kapiller jel
elektrofotezi

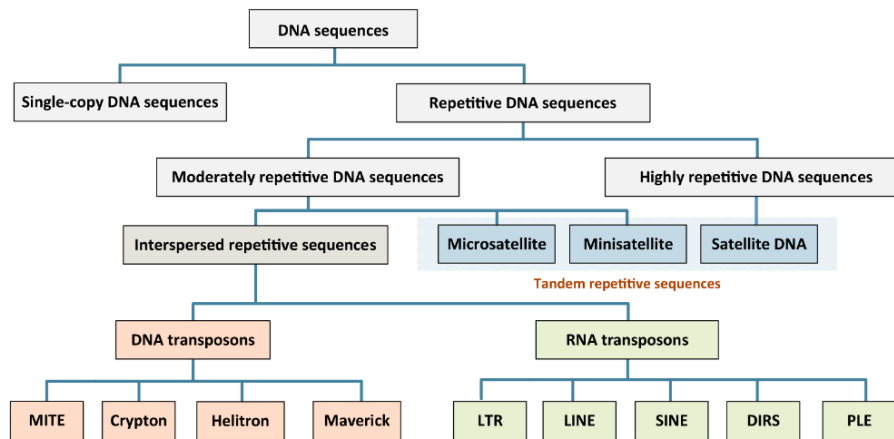
İnsan Genomu



İlk genom analizi çalışması: phi X 174 (ΦX174) bakteriyofajı (5,368 bç)
Fred Sanger ve arkadaşları 1977

Long interspersed nuclear elements (LINEs)
Uzun Aralıklı Nükleer Element
Short interspersed nuclear elements (SINEs)
Uzun Aralıklı Nükleer Element

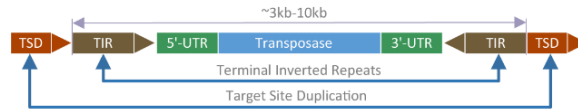
(a)



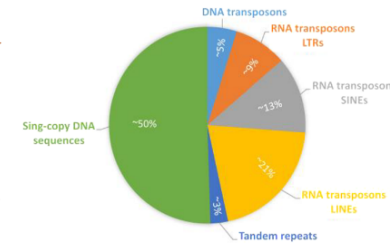
(b)



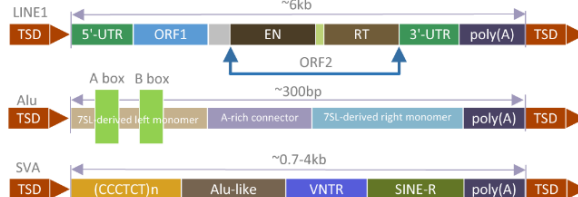
(c) The general structure of DNA transposons



(g) The distribution of repeats in the human genome

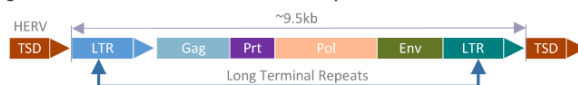


(d) The general structure of non-LTR retrotransposons



RNA Transposons	Super families	All families	Activate families	Percentage
	LTRs	~200	HERVK?	9%
	LINEs	3 (L1, L2, L3)	L1	21%
	SINEs	4 (Alu, SVA, MIR, MIR3)	Alu, SVA	13%

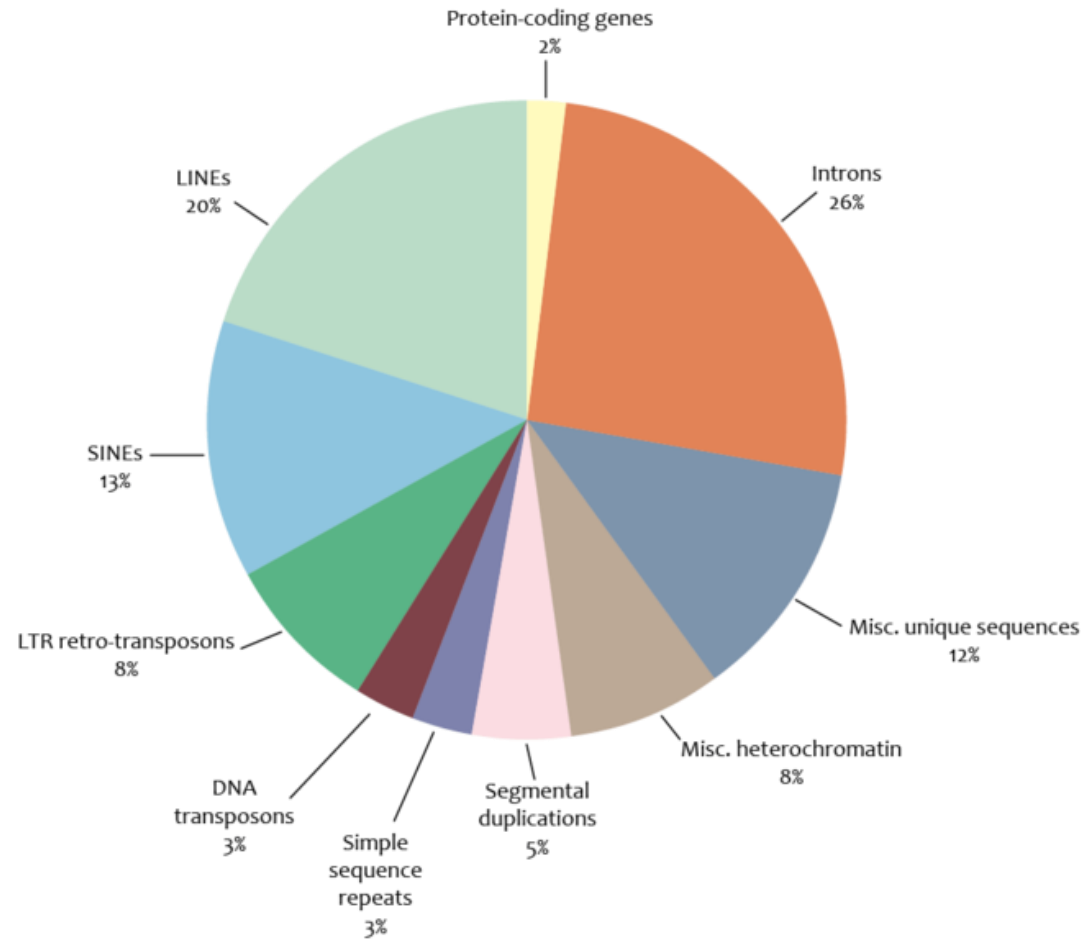
(e) The general structure of Retrovirus-LTR retrotransposons



(f) The general structure and distribution of tandem repeats in the human genome



COMMUNICATIONS
BIOLOGY | (2023) 6:954 |
<https://doi.org/10.1038/s42003-023-05322-y> |
www.nature.com/commsbio
Xingyu Liao at all.

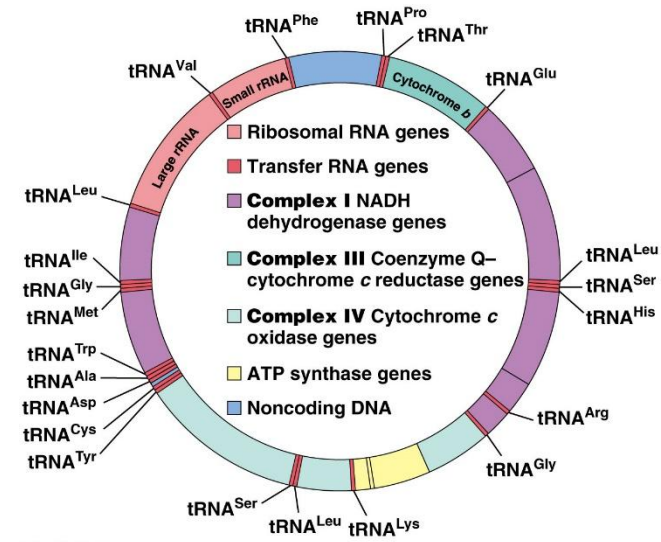


Long interspersed nuclear elements (LINES)

Uzun Aralıklı Nükleer Element

Short interspersed nuclear elements (SINES)

Uzun Aralıklı Nükleer Element



© 2012 Pearson Education, Inc.

COMPARISON BETWEEN THE HUMAN NUCLEAR DNA AND MITOCHONDRIAL DNA

Characteristic	Nuclear genome	Mitochondrial genome
Size	$\sim 3.3 \times 10^9$ bp	16,569 bp
Number of DNA molecule per cell	23 in haploid ⁹ cells; 46 in diploid cells	Several thousand copies per cell (polyploidy)
Number of genes encoded	$\sim 20,000$ to $30,000$	37
Gene density	~ 1 per $40,000$ bp	~ 1 per 450 bp
Introns	Frequently found in most genes	Absent
Percentage of coding DNA	$\sim 3\%$	$\sim 93\%$
Codon usage	The universal genetic code	AUA - methionine; TGA -tryptophan ; AGA & AGG specify stop codons
Mode of inheritance	Mendelian inheritance for the autosomes and the X chromosomes	Exclusively maternal

III. Nükleik Asitler (DNA, RNA)

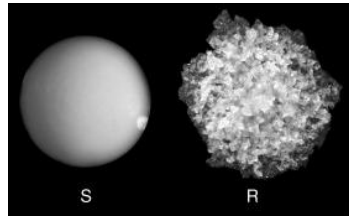
TARİHÇE

1869: Friedrich Meischer, hücrenin kimyasını araştırmak amacıyla yaptığı çalışmalarda kan hücrelerinden fosfor içeriği bakımından zengin bir madde izole etmiş ve bu maddeye "nuclein" adını vermiştir.

1920'li yıllar: genetik bilginin kromozonlar üzerinde taşındığı fikri yaygınlaşıyor. Yapılan biyokimyasal çalışmalarda, kromozomların % 30 nükleik asit % 70 protein içerdiği saptanıyor. Kromozomlarda hem içerik olarak fazla bulunması hem de daha kompleks yapıda olmaları nedeniyle uzun yıllar kalıttan sorumlu moleküllerin proteinler olduğuna inanılmıştır.

Griffith'in Deneyleri (1928)

1928: Fredrick Griffith bakterilerde genetik transformasyon olayını tanımlamış ve kalıtım materyalinin DNA olduğunun ilk sinyallerini vermiştir



S:Smooth / R:Rough

Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae



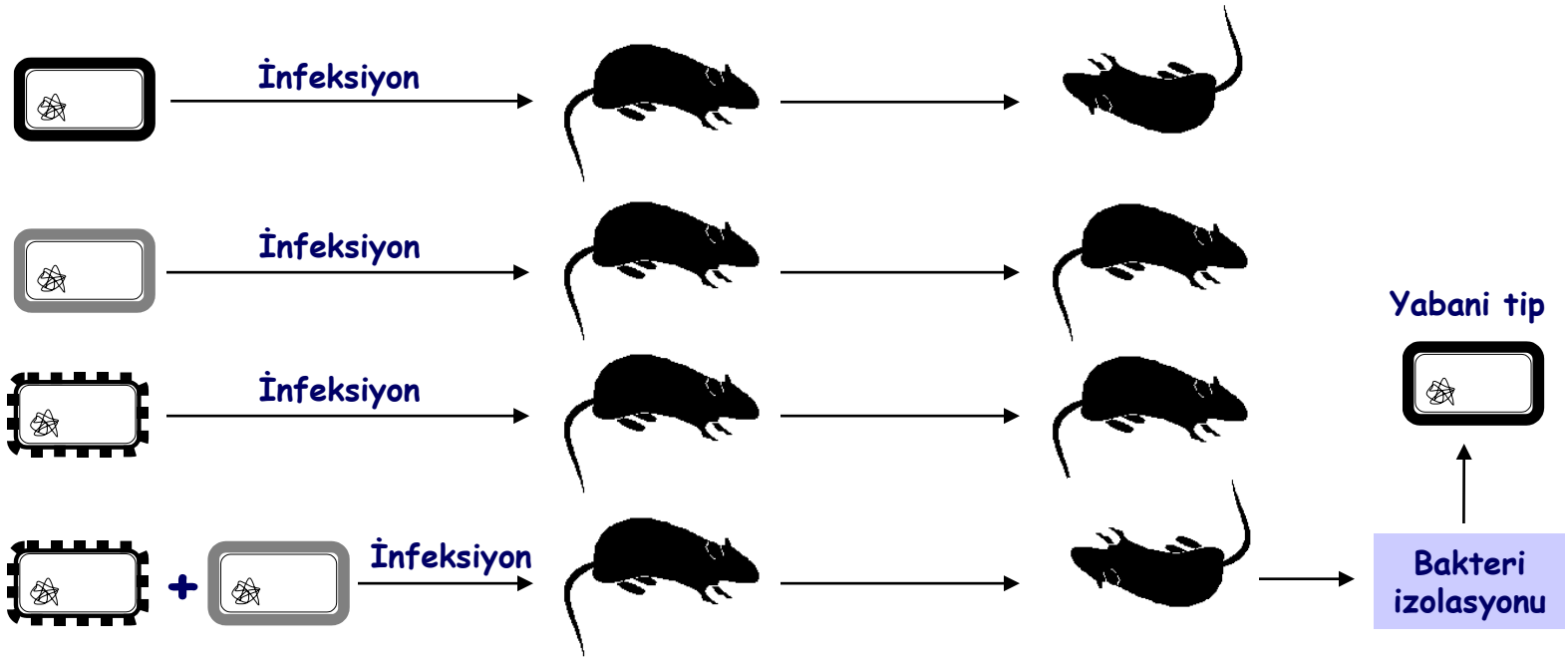
Yabani tip (S)



Sıcakla inaktive edilen
Yabani tip



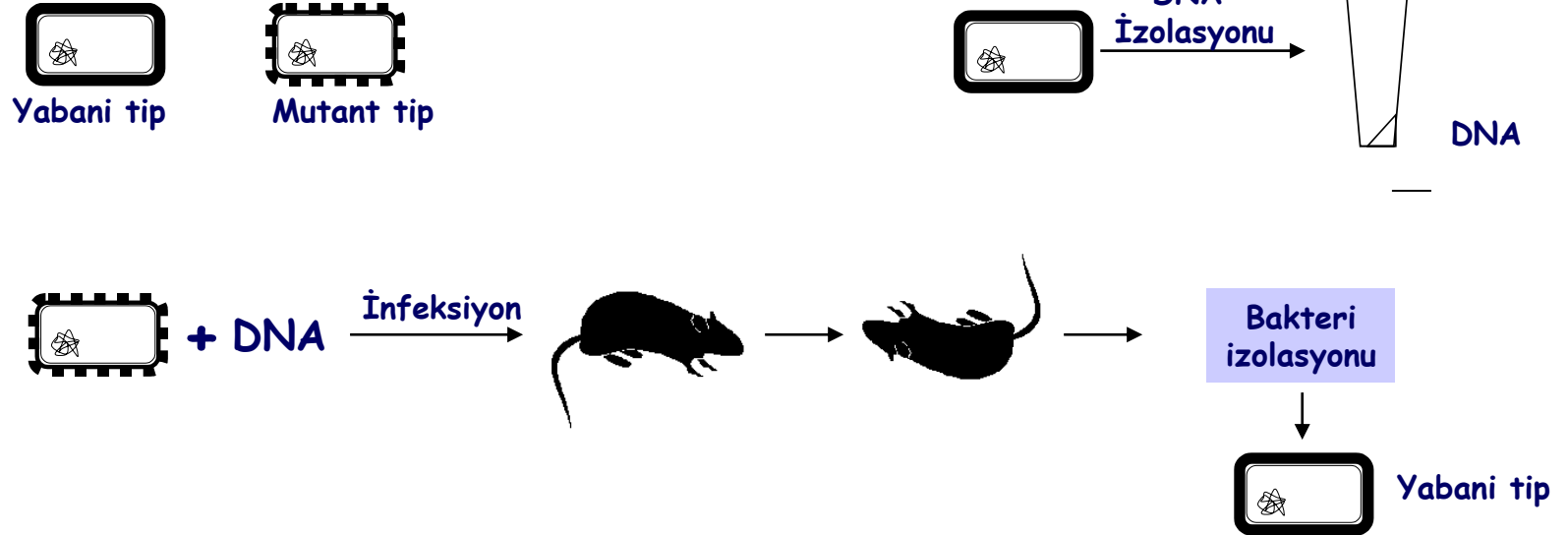
Mutant tip (R)



Avery'nin Deneyleri (1944)

1944: Avery, McLeod ve McCarty, Griffith'in çalışmalarından yola çıkarak bakterilerde transformasyondan sorumlu molekülün DNA olduğunu ortaya koymuşlardır.

Diplococcus pneumoniae

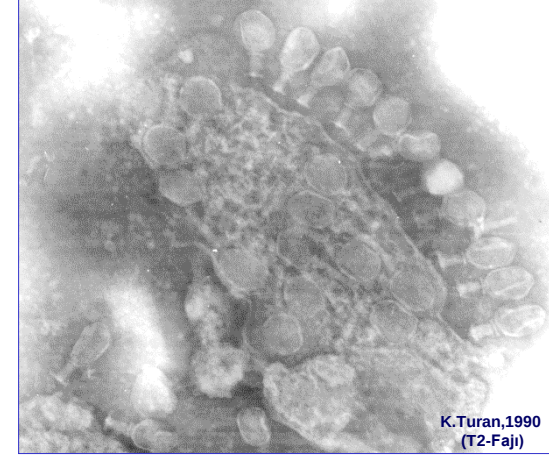
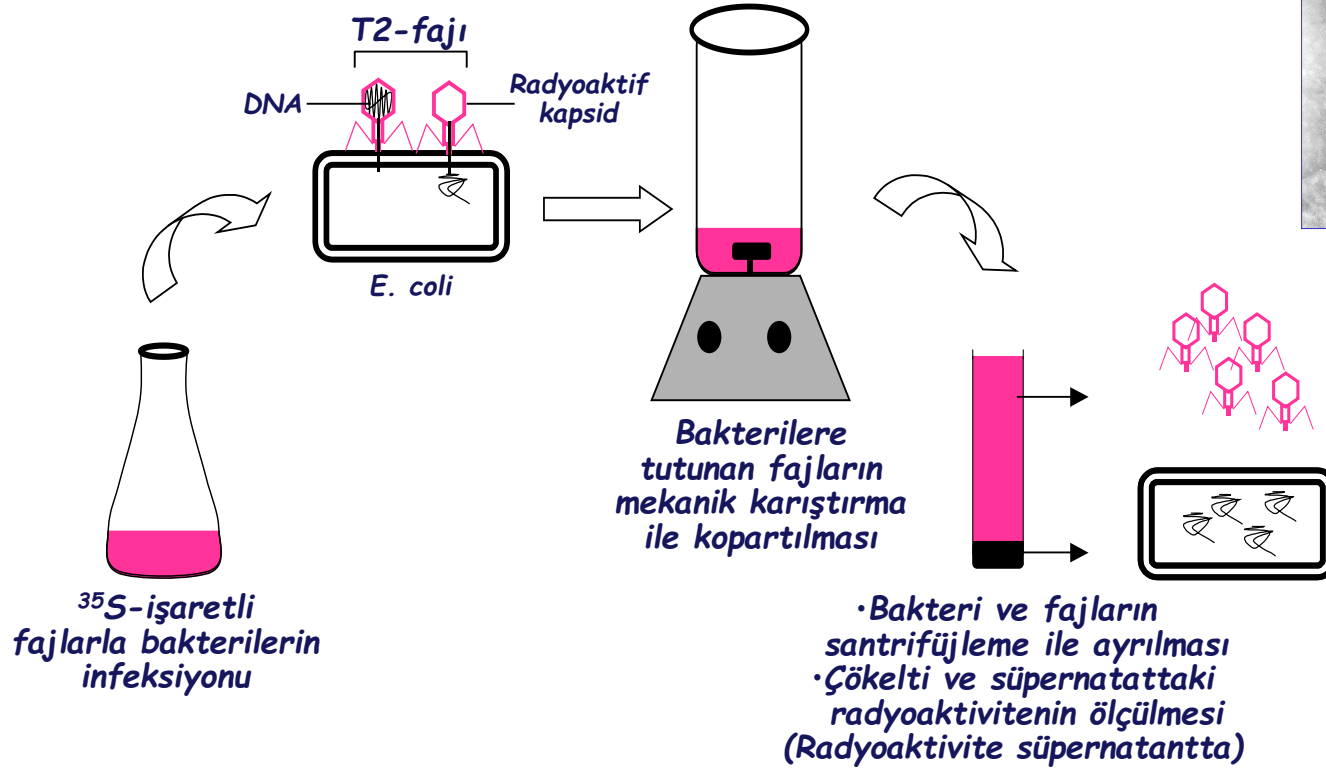


Avery'nin Deneyleri (1944)

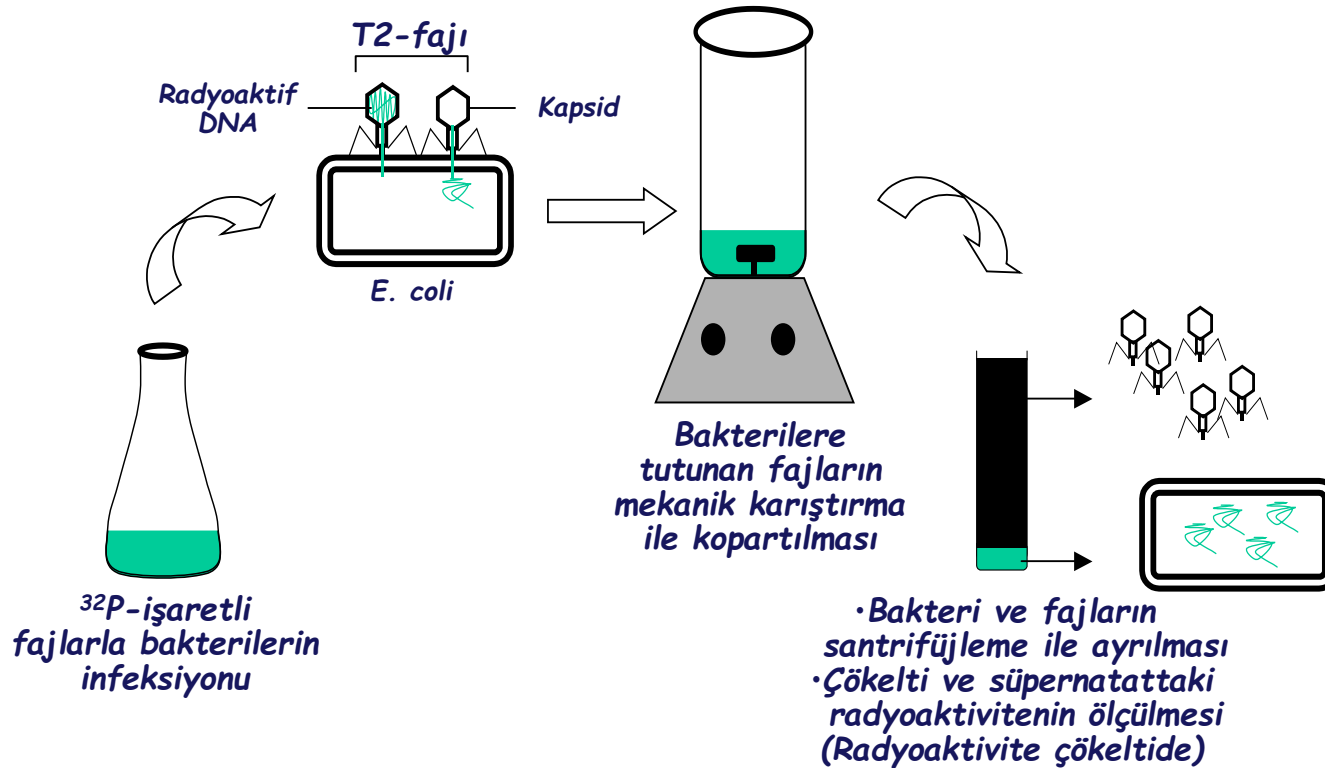
	1	2	3	4
Mutant <i>D. pneumoniae</i>	+	+	+	+
Yabani tip <i>D.pneu.</i> DNA'sı	+	+	+	+
Proteaz-Tripsin/Kimotripsin	-	+	+	+
Nükleaz-RNaz	-	-	+	-
Nükleaz-DNaz	-	-	-	+
				

Mutant bakteriler, sadece DNaz enzimi ile işlem gören DNA örnek ile karıştırıldığı zaman fareler için ölümcül etki göstermemektedir

Hershey ve Chase Deneyleri (1952)



Hershey ve Chase Deneyleri (1952)



1950: Nükleik asitlerin yapıtaşlarının nükleotidler olduğu, bunların'da beş karbonlu bir ŞEKER, FOSFAT ve azot içeren heterosiklik bir BAZ'ın bir araya gelmesi ile oluştuğu belirleniyor

1951: Erwin Chargaff farklı organizmalardan izole ettiği DNA moleküllerinin baz içeriklerini karşılaştırıyor ve kendi adıyla anılan CHARGAFF KURALI'nı ortaya atıyor



CHARGAFF

	~ % Baz Oranları			
	A	T	G	C
<i>E. coli</i>	26	26	24	24
<i>İnsan</i>	30	30	20	20
<i>Mycobacterium</i>	15	15	35	35

Bu kurala göre DNA molekülünde
% ADENİN = % TIMİN
% GUANİN = % SİTOZİN

**1952: Rosalin Franklin ve Maurice Wilkins
DNA molekülünün X-ışını kırınımı modelini belirliyor**



FRANKLIN



WILKINS



WATSON & CRICK

**1953: Watson ve Crick DNA'nın ikili sarmal modelini ortaya atıyor.
Bu model hem Chargaff kuralını hem de DNA'nın X-ışını kırınım
modelini açıklıyor**

Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids

WHILE the biological properties of deoxypentose nucleic acid suggest a molecular structure containing great complexity, X-ray diffraction studies described here (cf. Astbury¹) show the basic molecular configuration has great simplicity. The purpose of this communication is to describe, in a preliminary way, some of the experimental evidence for the polynucleotide chain configuration being helical, and existing in this form when in the natural state. A fuller account of the work will be published shortly.

The structure of deoxypentose nucleic acid is the same in all species (although the nitrogen base ratios alter considerably) in nucleoprotein, extracted or in cells, and in purified nucleate. The same linear group of polynucleotide chains may pack together parallel in different ways to give crystalline¹⁻³, semi-crystalline or paracrystalline material. In all cases the X-ray diffraction photograph consists of two regions, one determined largely by the regular spacing of nucleotides along the chain, and the other by the longer spacings of the chain configuration. The sequence of different nitrogen bases along the chain is not made visible.

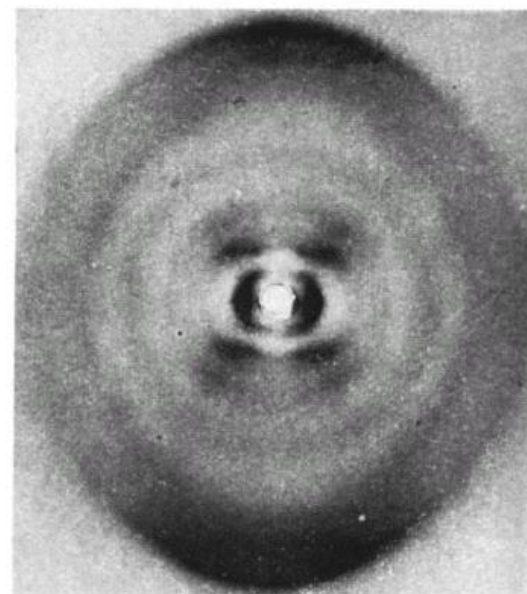
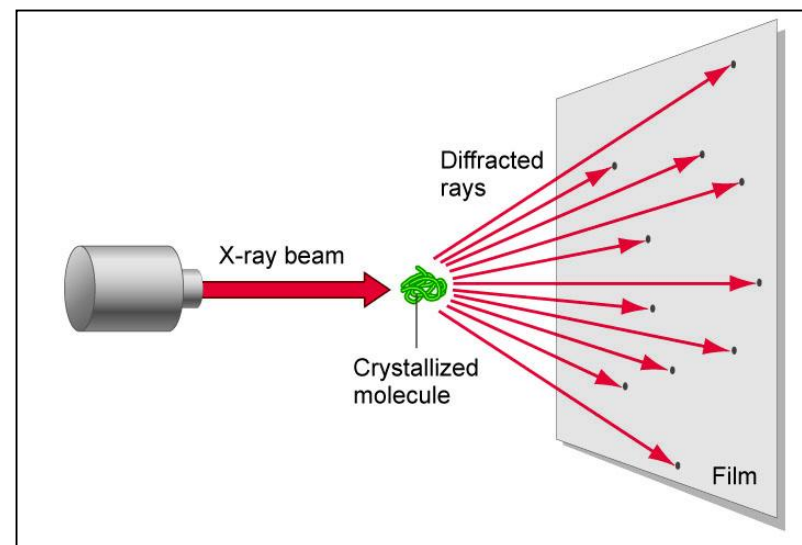


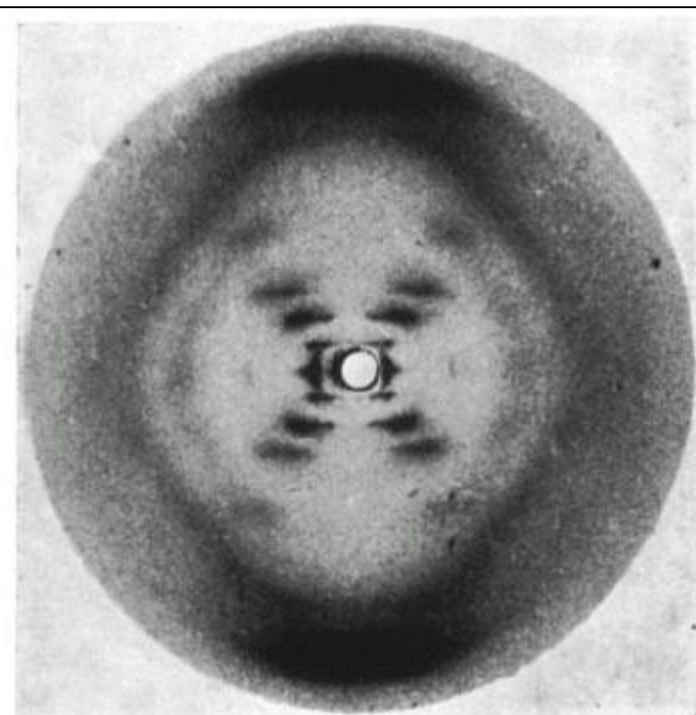
Fig. 1. Fibre diagram of deoxypentose nucleic acid from *B. coli*.
Fibre axis vertical

M. H. F. WILKINS
Medical Research Council Biophysics
Research Unit,



Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate

SODIUM thymonucleate fibres give two distinct types of X-ray diagram. The first corresponds to a crystalline form, structure *A*, obtained at about 75 per cent relative humidity; a study of this is described in detail elsewhere¹. At higher humidities a different structure, structure *B*, showing a lower degree of order, appears and persists over a wide range of ambient humidity. The change from *A* to *B* is reversible. The water content of structure *B* fibres which undergo this reversible change may vary from 40-50 per cent to several hundred per cent of the dry weight. Moreover, some fibres never show structure *A*, and in these structure *B* can be obtained with an even lower water content.



Sodium deoxyribose nucleate from calf thymus. Structure *B*



ROSALIND E. FRANKLIN*
R. G. GOSLING

Wheatstone Physics Laboratory,
King's College, London.
April 2.



MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

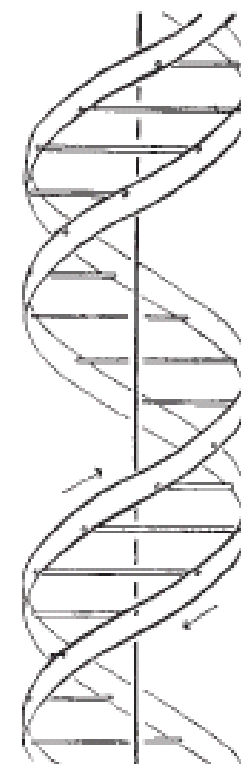
A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the
Study of the Molecular Structure of
Biological Systems,
Cavendish Laboratory, Cambridge.
April 2.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.



GENETICAL IMPLICATIONS OF THE STRUCTURE OF DEOXYRIBONUCLEIC ACID

By J. D. WATSON and F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the
Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish
Laboratory, Cambridge

THE importance of deoxyribonucleic acid (DNA) within living cells is undisputed. It is found in all dividing cells, largely if not entirely in the nucleus, where it is an essential constituent of the chromosomes. Many lines of evidence indicate that it is the carrier of a part of (if not all) the genetic specificity of the chromosomes and thus of the gene itself.

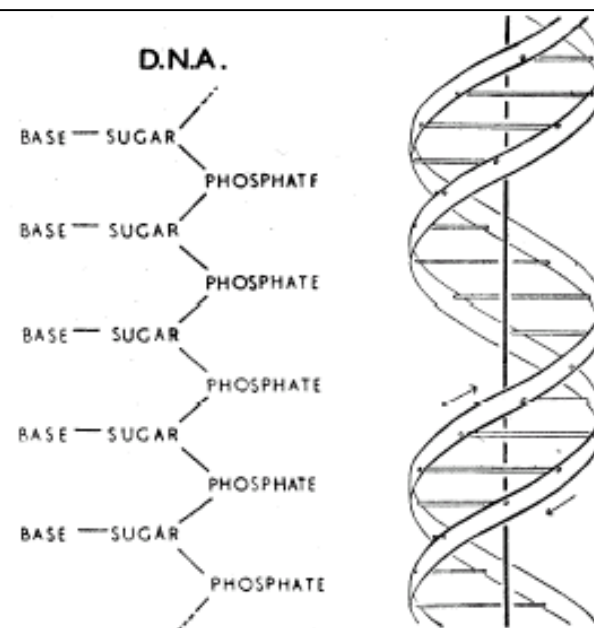
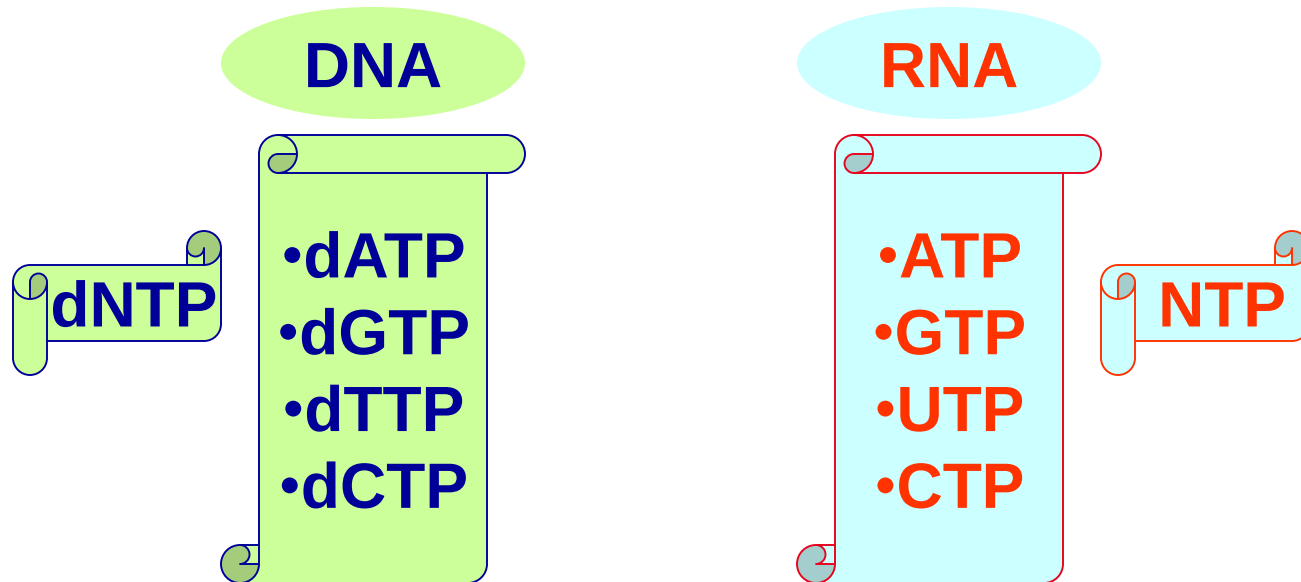


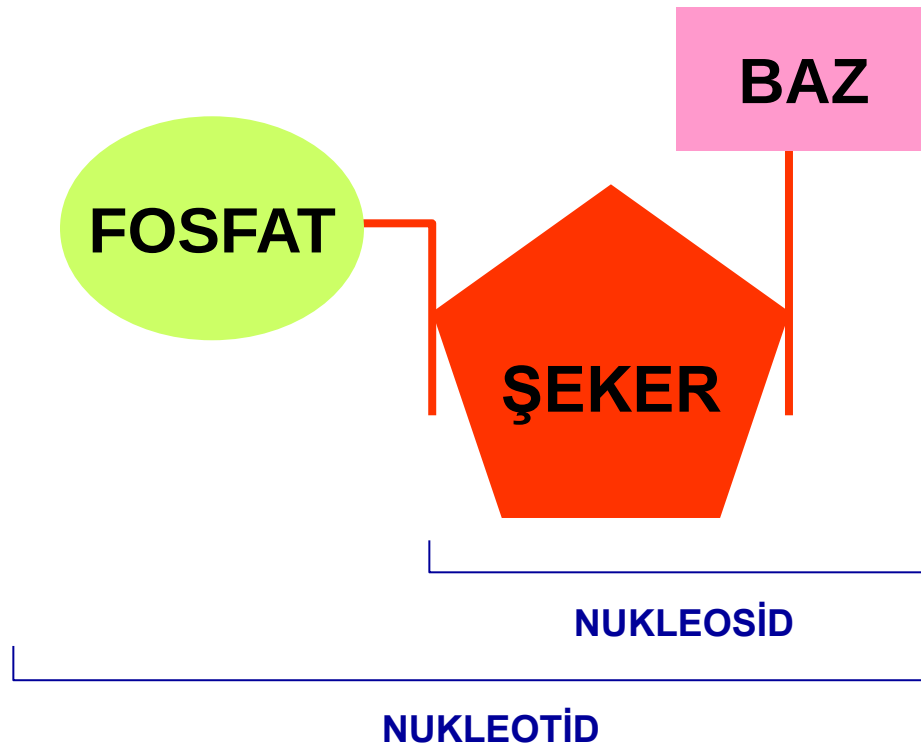
Fig. 1. Chemical formula of a single chain of deoxyribonucleic acid

Fig. 2. This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis

NÜKLEİK ASİTLER

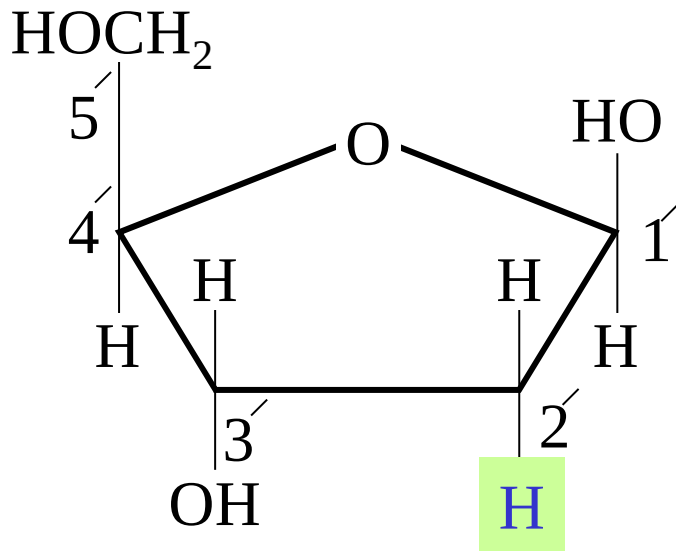


NÜKLEOTİDLER

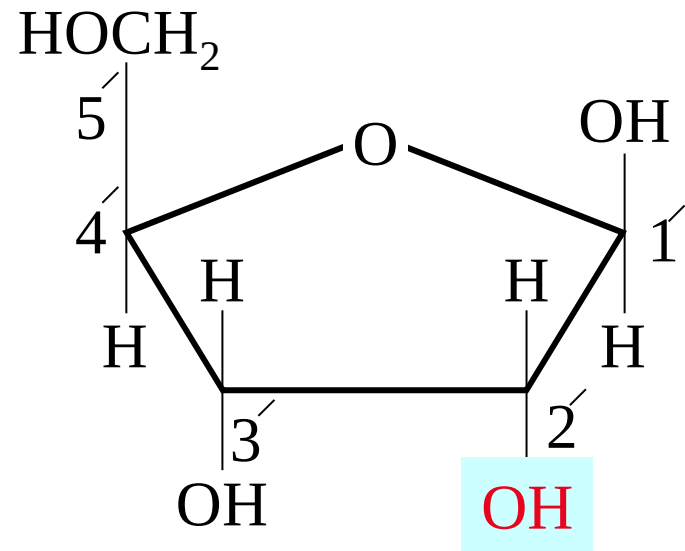


ŞEKERLER

DEOKSİRİBOZ

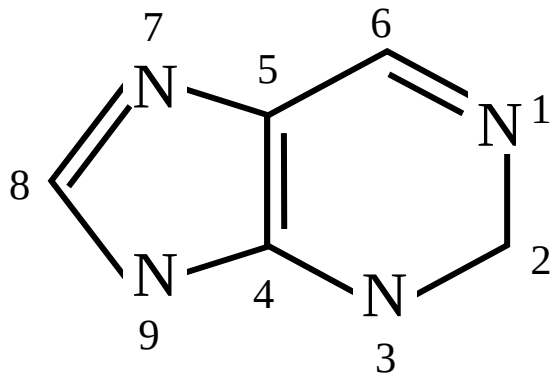


RİBOZ

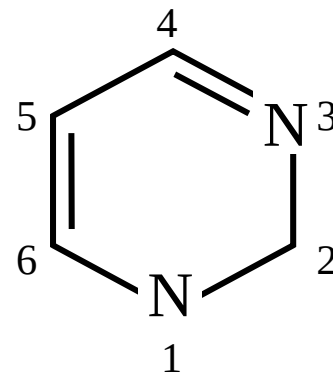


BAZLAR

PURİN HALKASI

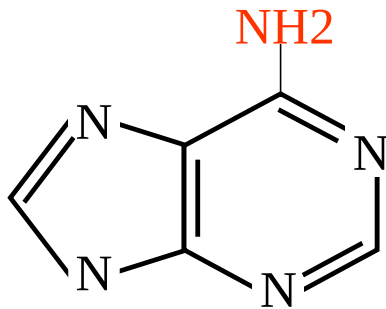


PİRİMİDİN HALKASI

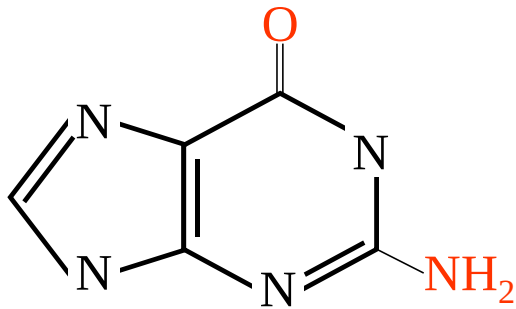


BAZLAR

PURİN BAZLARI

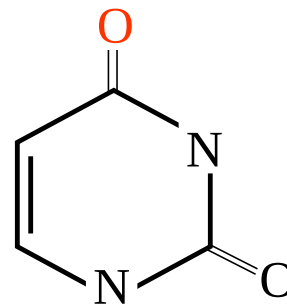


ADENİN

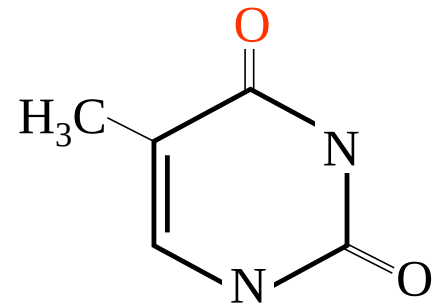


GUANİN

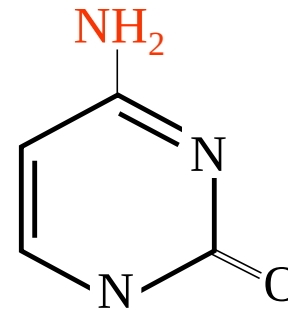
PİRİMİDİN BAZLARI



URASİL

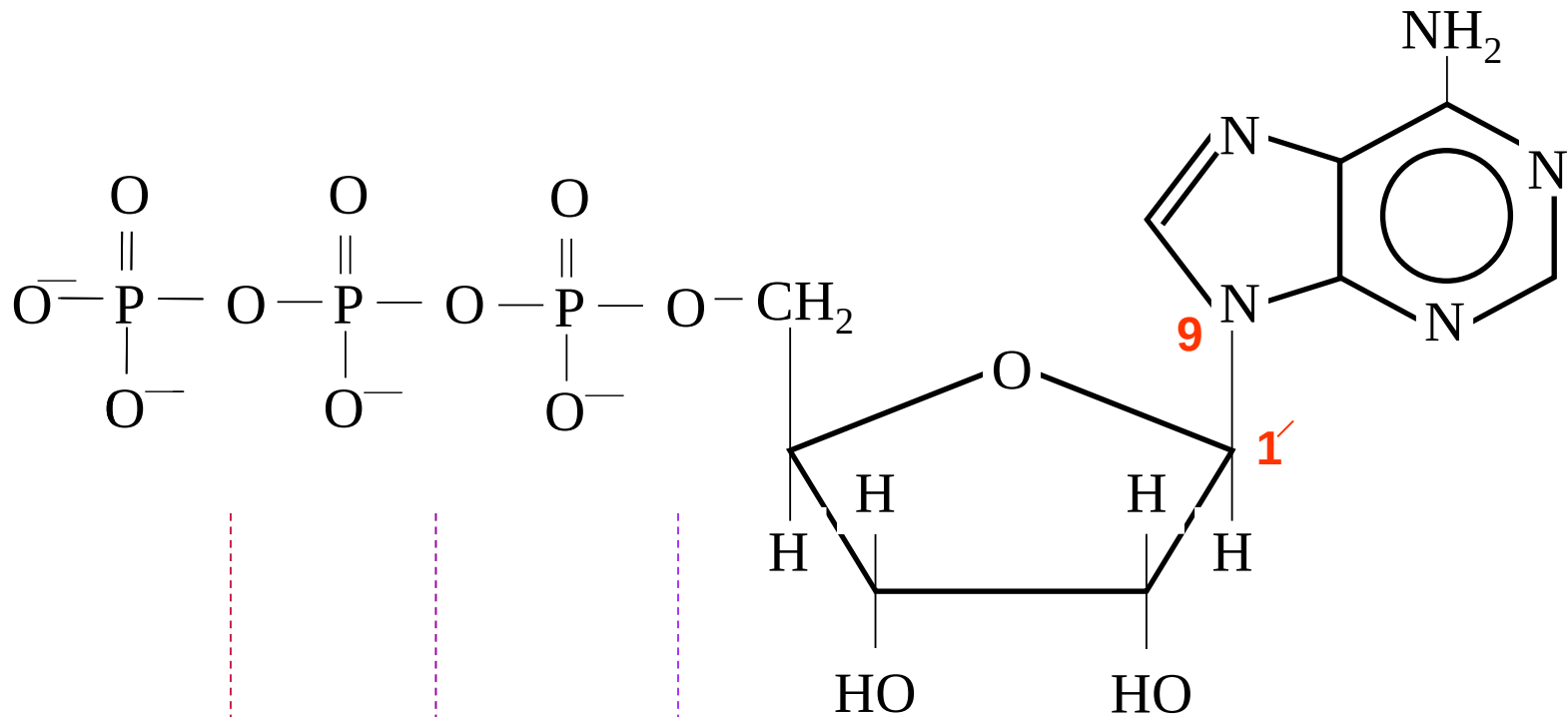


TİMİN



SİTOZİN

ATP



ADENOSİN

AMP

ADP

ATP

BAZLAR-NÜKLEOZİDLER-NÜKLEOTİDLER

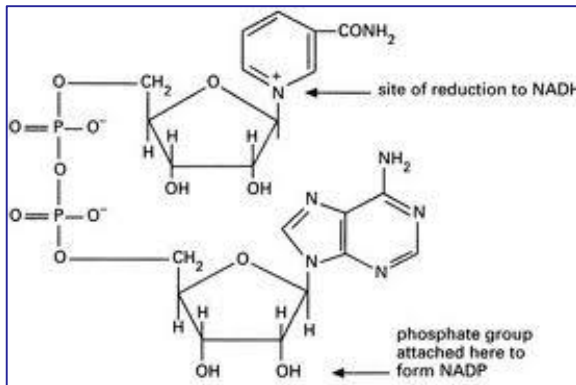
DNA

BAZ	NÜKLEOZİD	NÜKLEOTİD
Adenin	Deoksiadenozin	Deoksiadenilat - Deoksiadenoizin monofosfat (dAMP)
Guanin	Deoksiguanozin	Deoksiguaniilat - Deoksiguanozin monofosfat (dGMP)
Sitozin	Deoksisitidin	Deoksitidilat - Deoksitidin monofosfat (dCMP)
Timin	Deoksitimidin	Deoksitimidilat - Deoksitimidin monofosfat (dTMP)

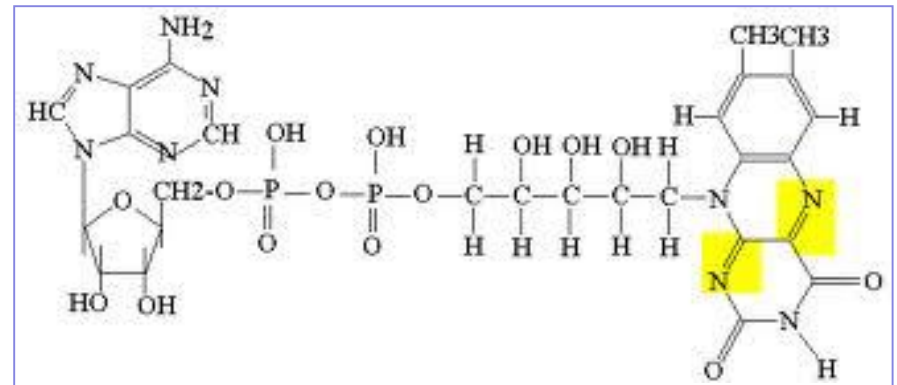
RNA

BAZ	NÜKLEOZİD	NÜKLEOTİD
Adenin	Adenozin	Adenilat - Adenoizin monofosfat (AMP)
Guanin	Guanozin	Guanilat - Guanozin monofosfat (GMP)
Sitozin	Sisitidin	Sitidilat - Sitidin monofosfat (CMP)
Urasil	Uridin	Uridilat - Uridin monofosfat (UMP)

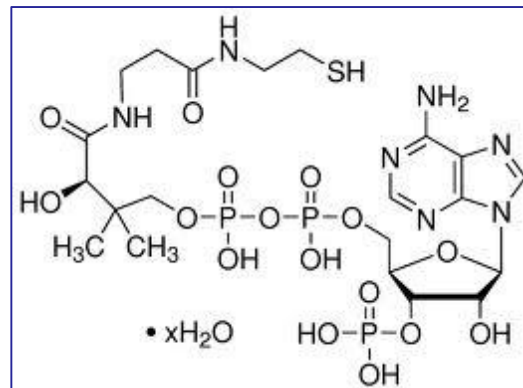
Nükleik Asitlerin Yapısına Katılmayan Nükleotidler



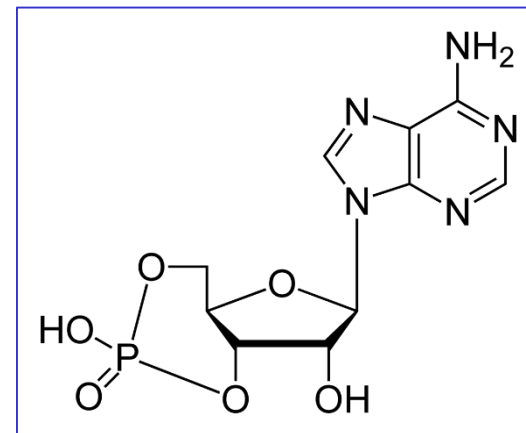
NAD/NADP



FAD



Acetyl-CoA



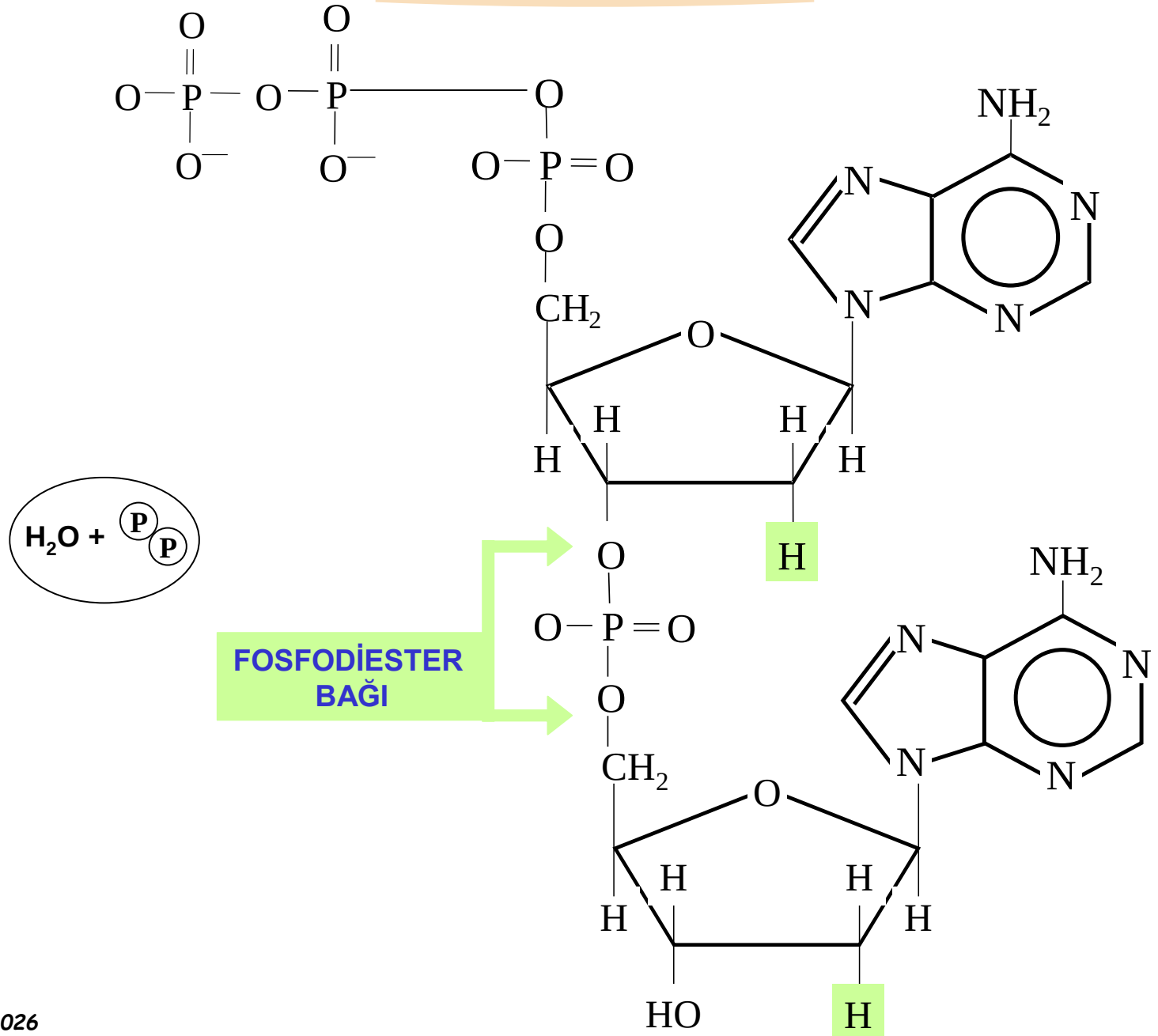
cAMP

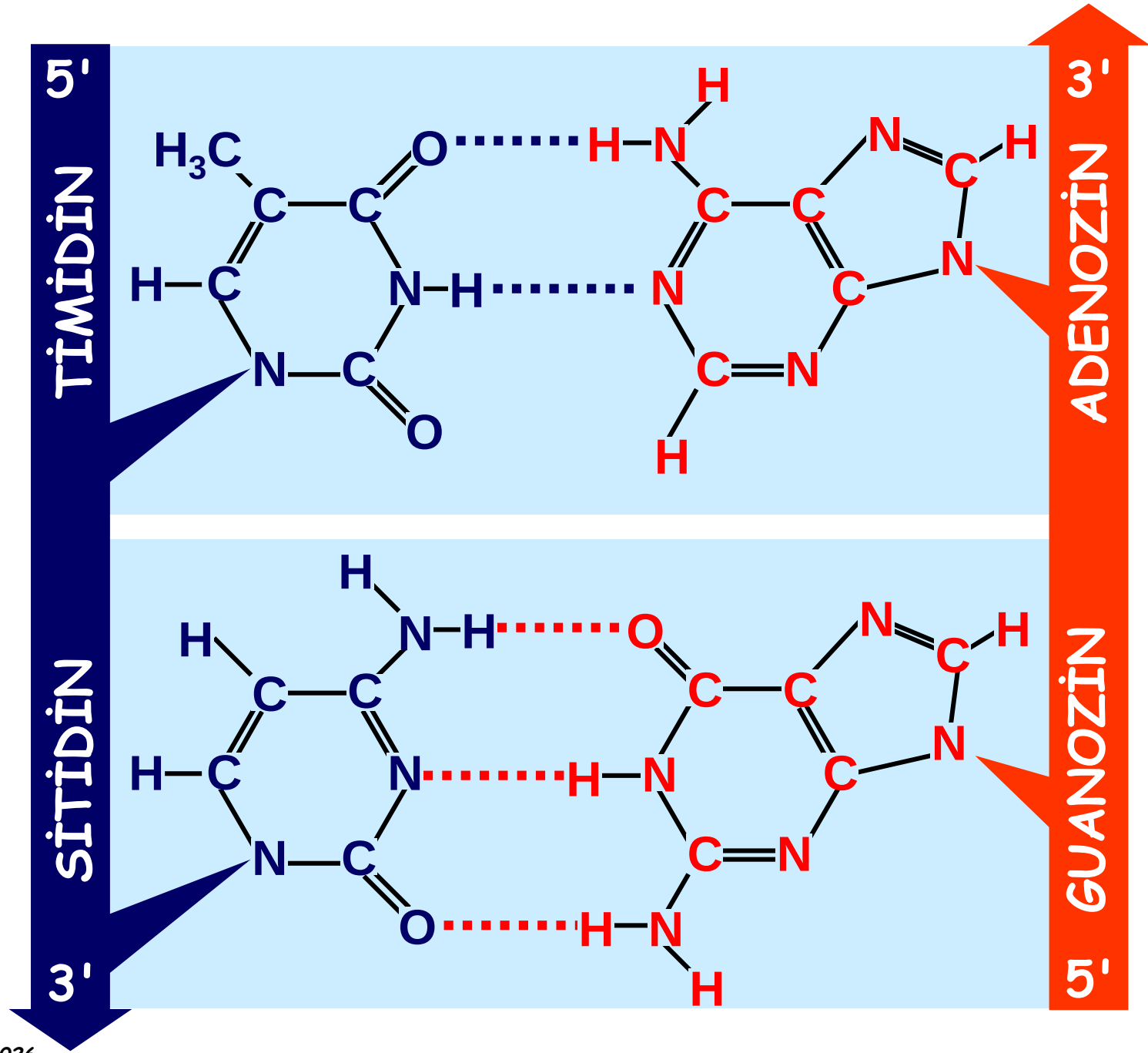
NAD:Nikotinamid adenin dinükleotid
FAD:Flavin adenin dinükleotid

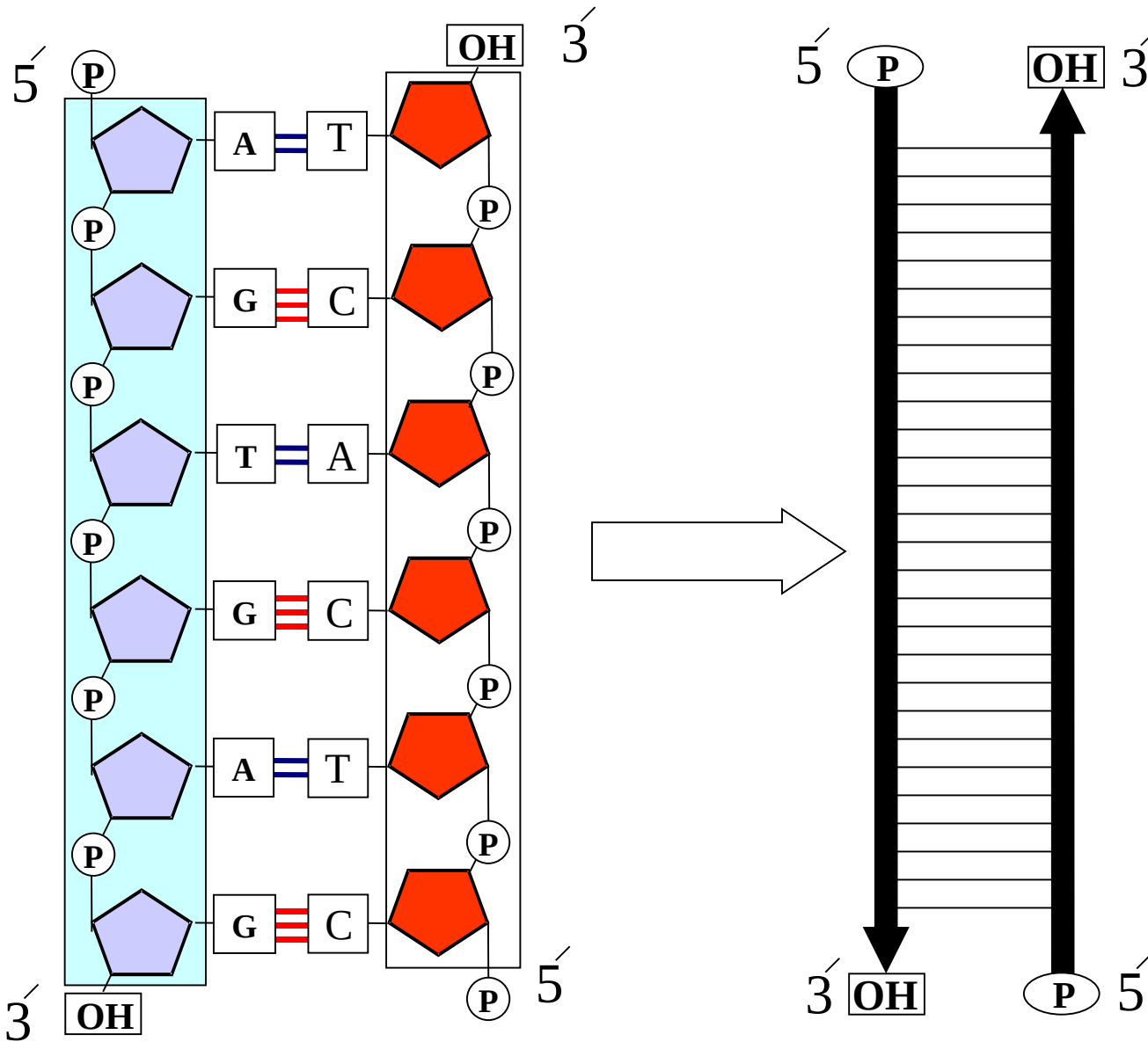
NÜKLEOTİDLERİN KULLANIMI

- Nükleotidler, nükleik asitlerin yapıtaşlarıdır. Bu nedenle DNA ve RNA sentezinde kullanılırlar.
- Hücrelerde yüksek enerjili bileşikler olarak enerji gerektiren reaksiyonlarda kullanılırlar. ATP, GTP gib.
- Koenzim olarak işlev görürler. Koenzim A (CoA)- asetil grub taşıyıcısı, NAD ve FAD elektron ve hidrojen taşıyıcıları.
- Hücrelerde sinyal iletiminde kimyasal haberci olarak işlev görürler. cAMP gibi.
- Glikojen gibi moleküllerin sentezinde. Uridin difosfat glikoz ile birleşerek UDP-glikoz oluşur ve UDP-glikoz glikojen sentezinde kullanılır.

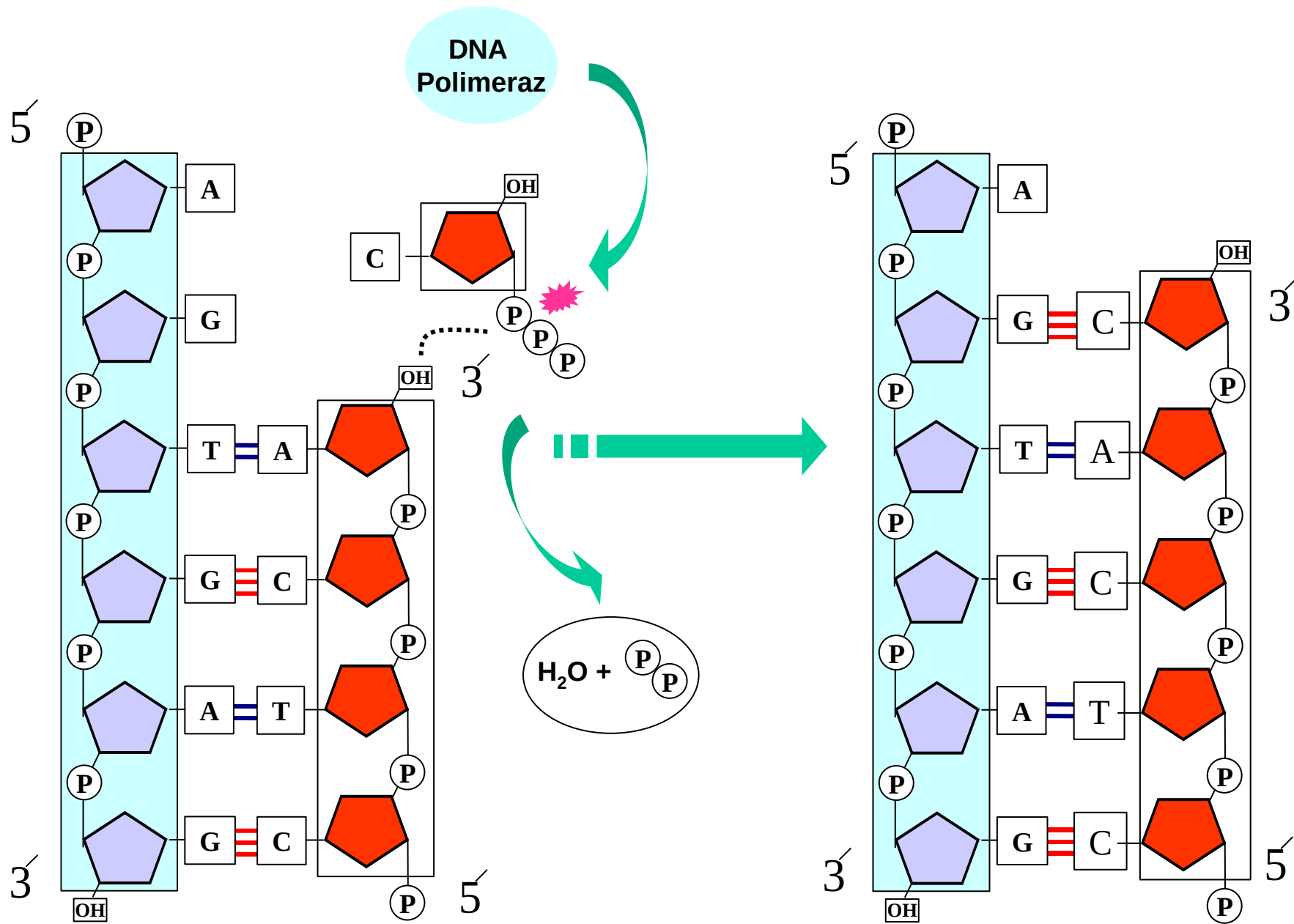
DİNÜKLEOTİD





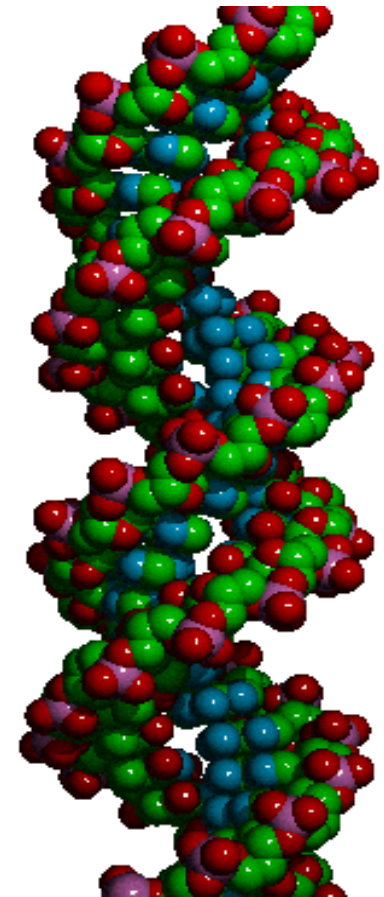
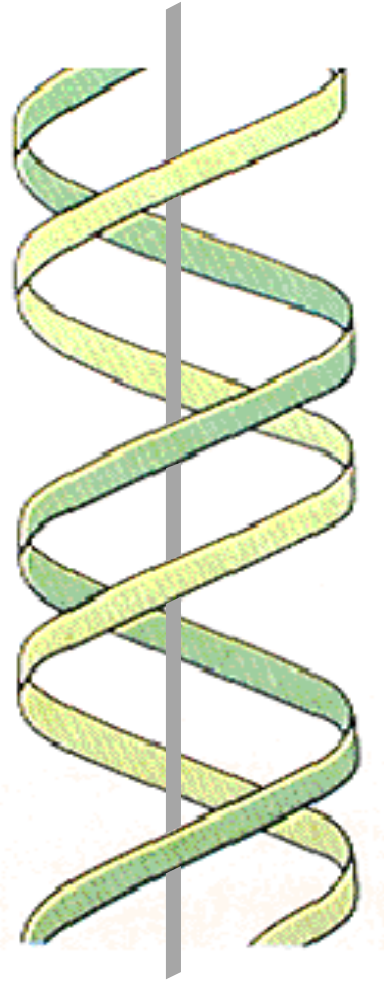
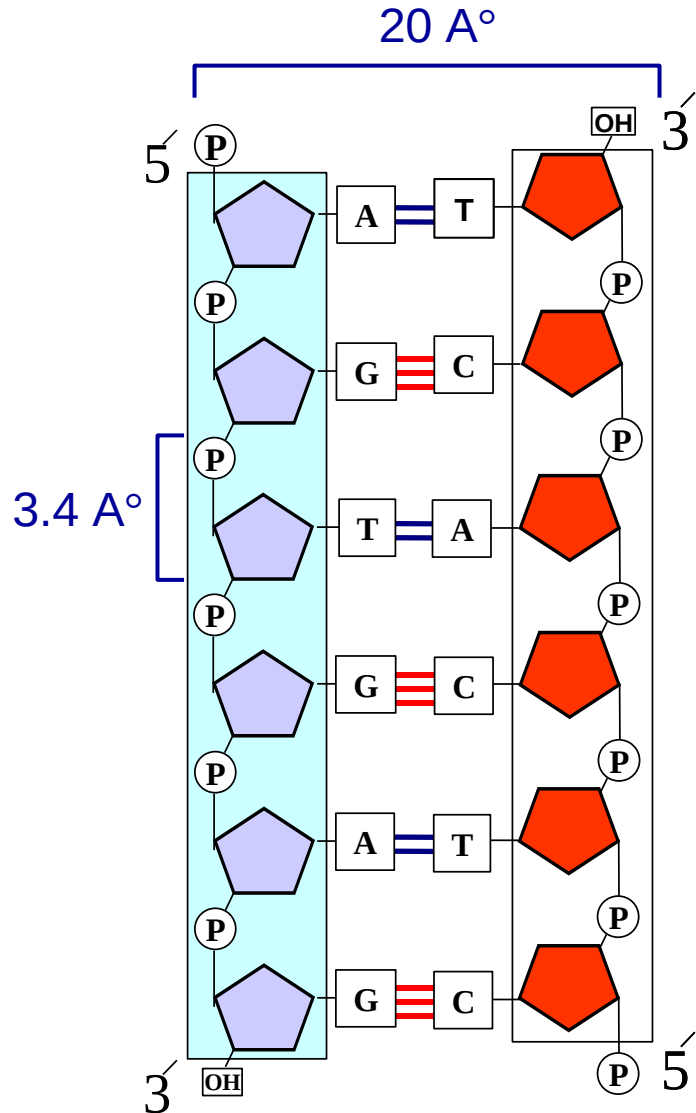


- Kural olarak nükleik asit sekansı her zaman 5'→ 3' ne doğru yazılır.



DNA'NIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

(WATSON-CRICK DNA MODELİ)



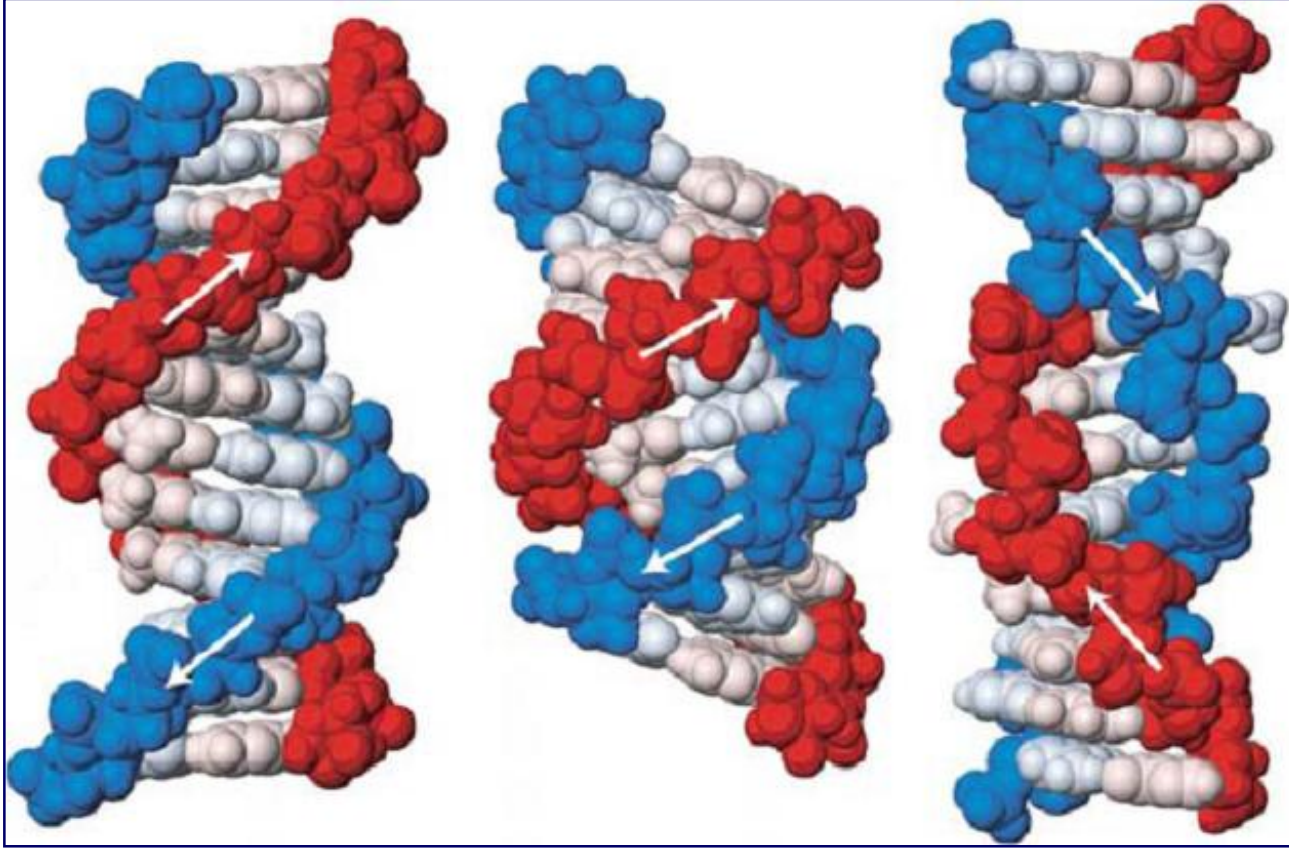
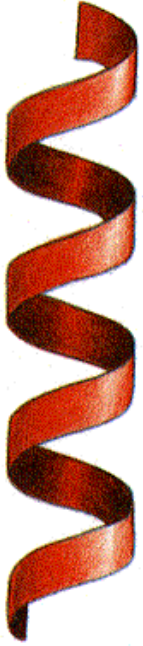
Watson ve Crick DNA Modelinin Temel Özellikleri

- Molekülde birbirine zıt polarite (zıt yön) gösteren, birbirini tamamlayıcı (komplementer) iki DNA ipliği yer almakta ve bu yapı bir eksen etrafında sağ yöne doğru dönen bir heliks oluşturmaktadır. Bir zincirin 5'-ucu ile tamamlayıcı zincirin 3'-ucu aynı yerdedir.
- DNA'yı oluşturan şeker ve fosfat grupları heliksin dış tarafında, bazlar ise iç tarafında bulunurlar. Bunun nedeni şeker ve fosfatın hidrofilik, bazların ise kısmen hidrofobik olmalarıdır.
- Molekülde yer alan iki iplik, A ve T arasında oluşan iki hidrojen bağı; G ve C arasında oluşan üç hidrojen bağı ile bir arada tutulur. Dolayısıyla bir purin bazı daima bir pirimidin bazı ile eşleşir.
- DNA heliks yapısının her bir sarmalında yaklaşık 10 baz çifti yer almakta ve yaklaşık 34 °A (angstrom) uzunluğunda bir alan işgal etmektedir.
- DNA'nın ortalama çapı 20 °A, iki baz çifti arasındaki mesafe ise 3.4 °A'dur.
- İki ipliğin sarmal yapması sonucunda DNA molekülünde major (~22°A) ve minör (~12°A) çukurluklar oluşmaktadır.
- DNA'daki fosfat grupları pH 7 de iyonize haldedir, dolayısıyla DNA negatif yüklü asidik özellik gösterir.

B-DNA

A-DNA

Z-DNA

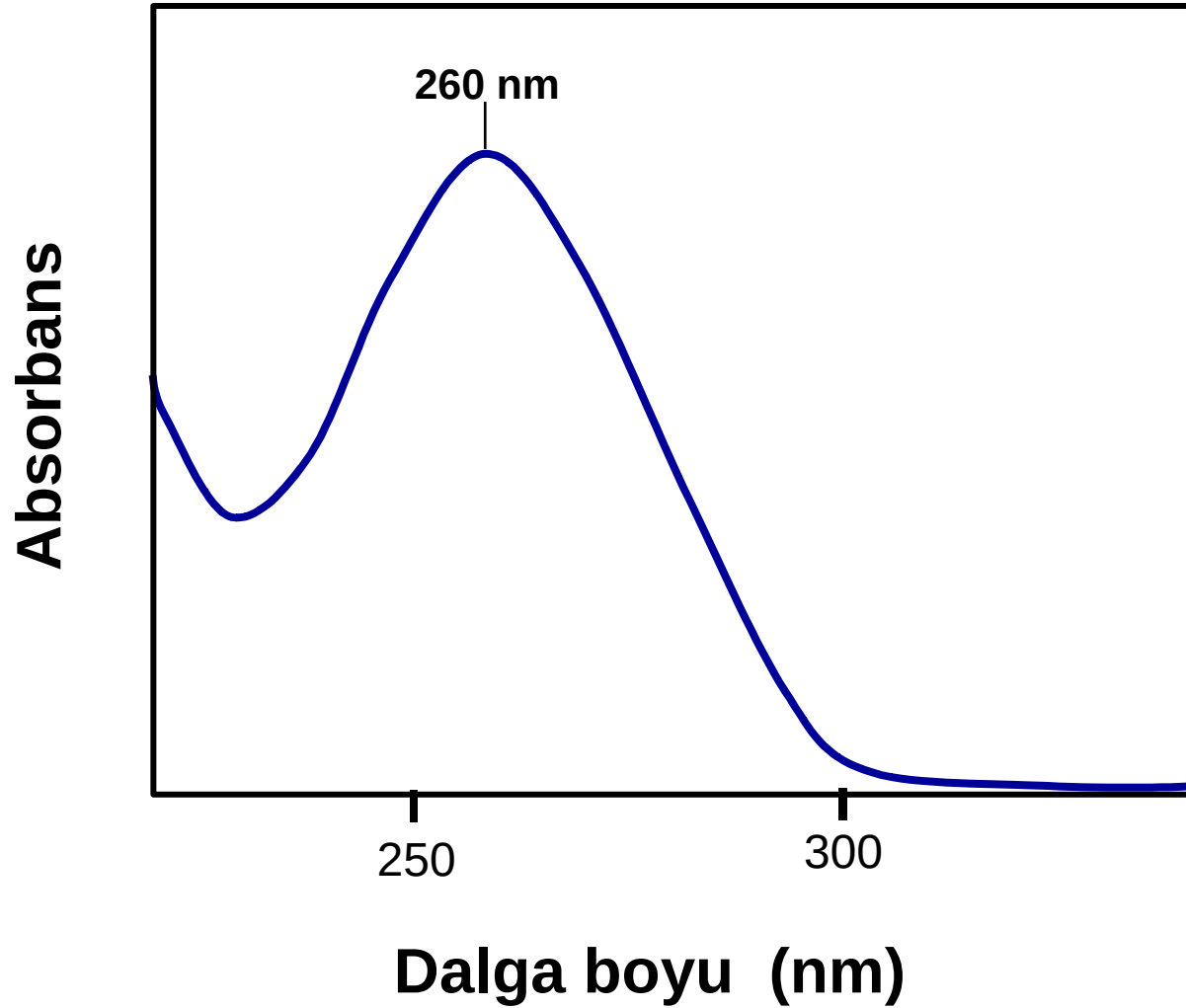


B-DNA Watson ve Crick tarafından 1953 yılında oraya atılan modele uygun olan DNA şeklidir. Sağ yöne doğru dönüm yapar, $\sim 20 \text{ Å}^\circ$ çapında, her dönümde ~ 10 baz çifti bulunur, komşu baz çiftleri arasındaki uzaklık $\sim 3.4 \text{ Å}^\circ$ dur.

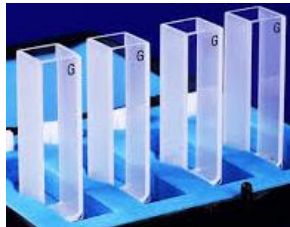
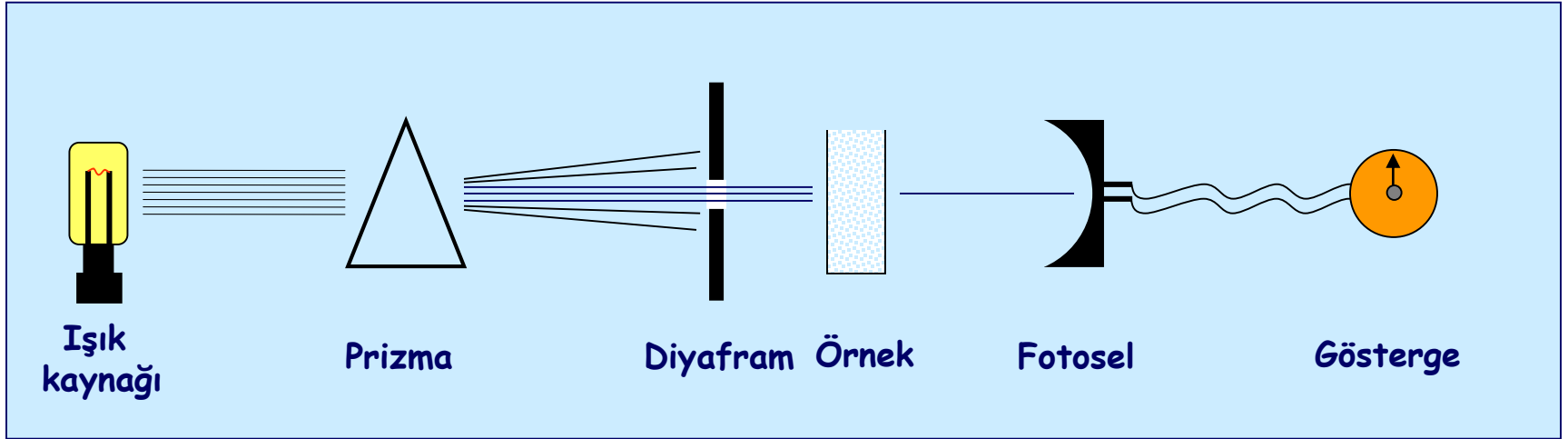
A-DNA Sağ yöne doğru dönüm yapar, $\sim 23 \text{ Å}^\circ$ çapında, her bir dönümde ~ 11 baz çifti bulunur, komşu baz çiftleri arasındaki uzaklık $\sim 2.7 \text{ Å}^\circ$ dur.

Z-DNA Sola doğru dönüm yapan $\sim 18 \text{ Å}^\circ$ çapında, her dönümde ~ 12 baz çifti bulunur. Her bir dönüm boyutu $\sim 45.6 \text{ Å}^\circ$. Şeker-fosfat omurgası sarmal boyunca zikzak yaptığı için Z formu olarak adlandırılmıştır.

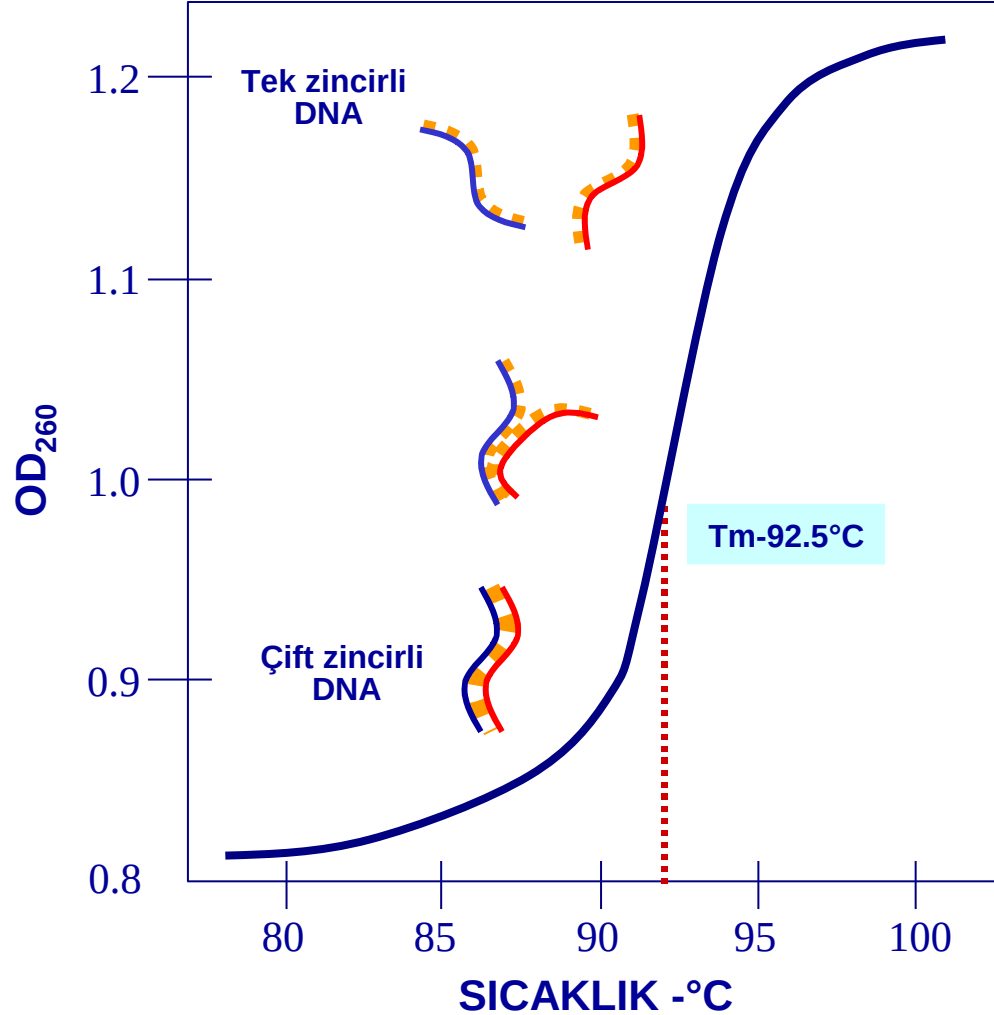
DNA'NIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ (UV-SPEKTRUMU)



SPEKTROFOTOMETRENİN ÇALIŞMA MEKANİZMASI



DNA için Erime Noktası (T_m-Melting Temperature)



Oligonükleotidlerin T_m değeri kabaca,
 $T_m = 4.(G+C) + 2.(A+T)$ formülü ile
hesaplanabilir.

Örnek:

5'-ATGTGTGCCGCTATGCATGCGAGA-3'
oligonükleotidi için,

$$T_m: 4.(13) + 2.(11) = 74^{\circ}\text{C}$$

Uzun DNA zincirleri için bu formül
uygulanamaz, çünkü 95-100 °C da DNA
molekülünün boyu ve baz içeriği ne
olursa olsun tamamen denatüre olur.

DNA'NIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

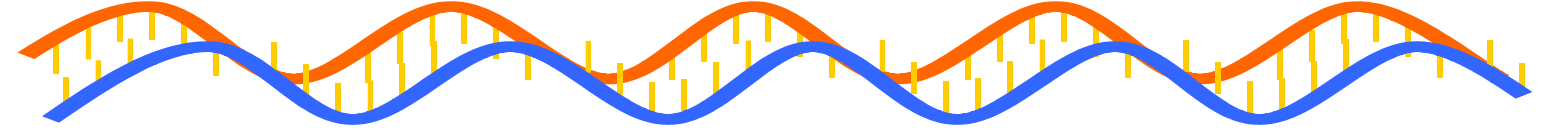
(DENATÜRASYON-RENATÜRASYON)

25 °C



DENATÜRASYON

95 °C



95 °C

RENATÜRASYON

25 °C



RNA

- rRNA → Translasyon
- tRNA → Translasyon
- mRNA → Translasyon
- snRNA (small nuclear) → RNA'ların işlenmesi
- snoRNA (small nucleolar) → rRNA baz modifikasyonları
- siRNA (small interfering) → mRNA yıkımının regülasyonu

Hücrelerin RNA İçerikleri

Total RNA
%100

Şifre taşıyan RNA
%4

Şifre Taşımayan RNA
%96

Öncül-mRNA
(hnRNA)

Öncül -rRNA

Öncül -tRNA

snRNA

snoRNA

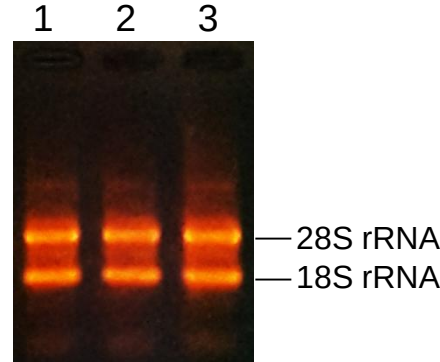
siRNA

tmRNA ve
diğerleri

mRNA

rRNA

tRNA



HeLa hücresi Total RNA
(Agaroz gel elektroforezi)

Tüm organizmalar

Sadece Ökaryotlar

Sadece Bakteriler

RNA

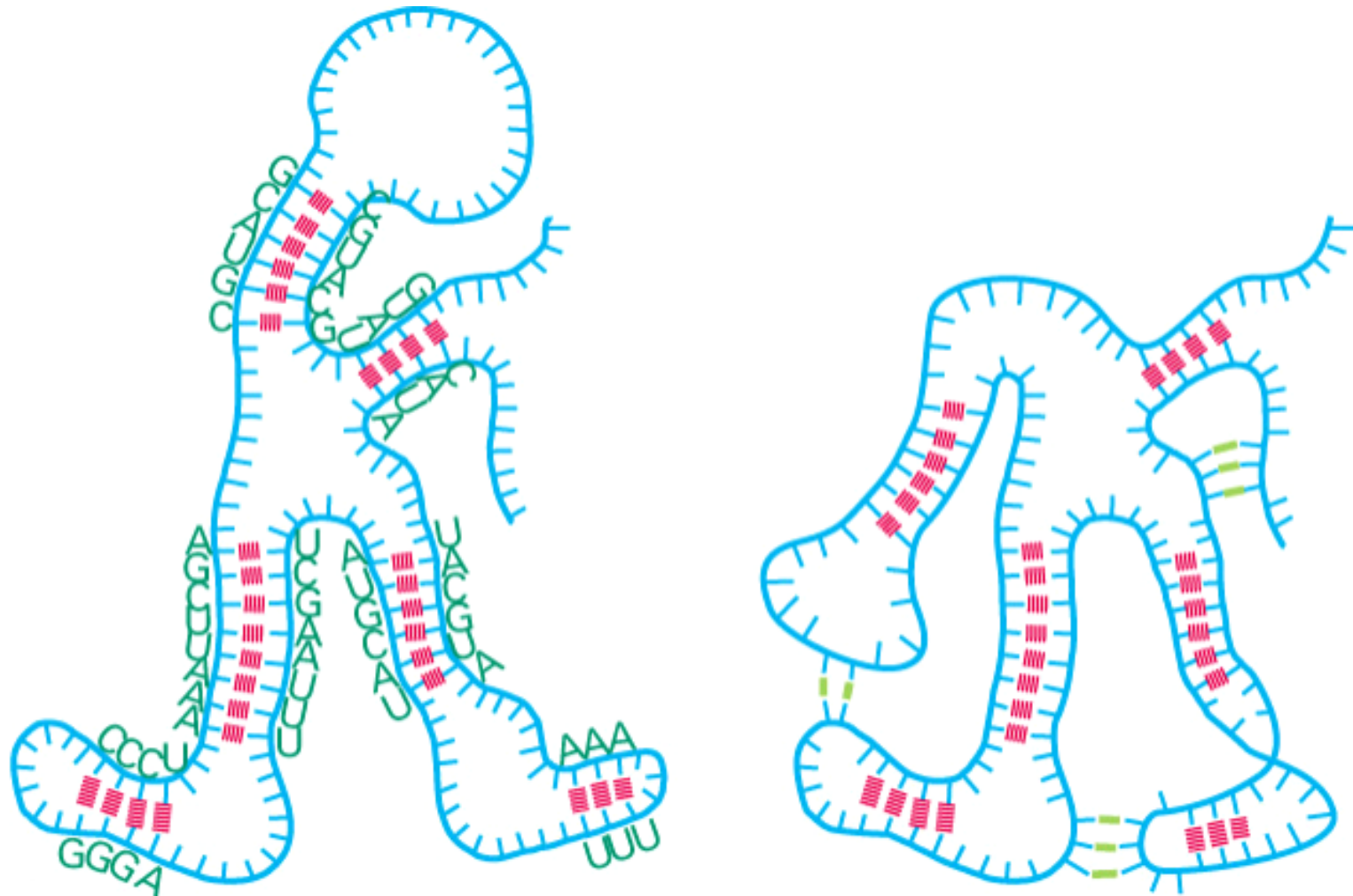
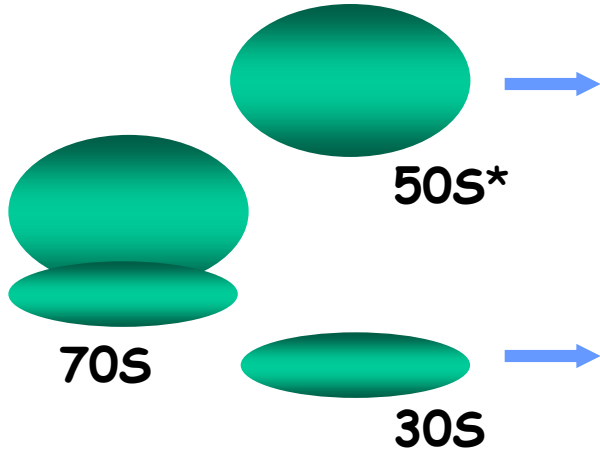


Figure 6-6: MBC, IV.th edition

RİBOZOMAL RNA (rRNA)'LAR

PROKARYOTİK
ORG.



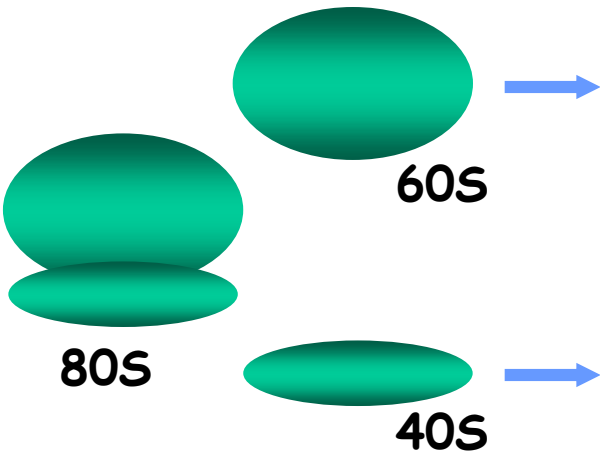
23S RNA - 3000 nt
5S RNA - 120 nt

34
PROTEİN

16S RNA - 1700 nt

21
PROTEİN

ÖKARYOTİK
ORG.



28S RNA - 5000 nt
5.8S RNA - 160 nt 5S RNA - 120 nt

~49
PROTEİN

18S RNA - 2000 nt

~33
PROTEİN

*S: Svedberg katsayısı

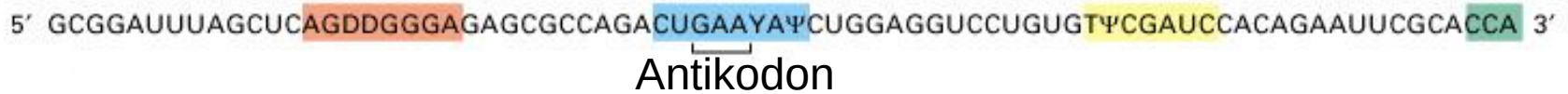
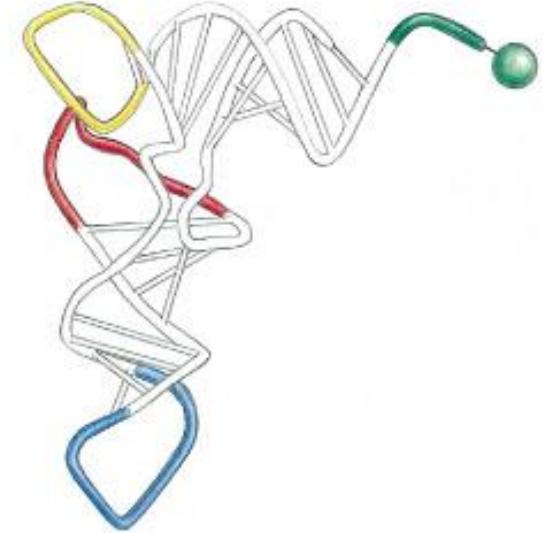
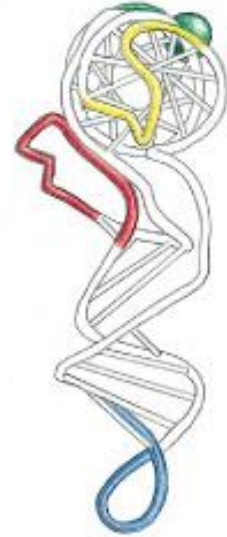
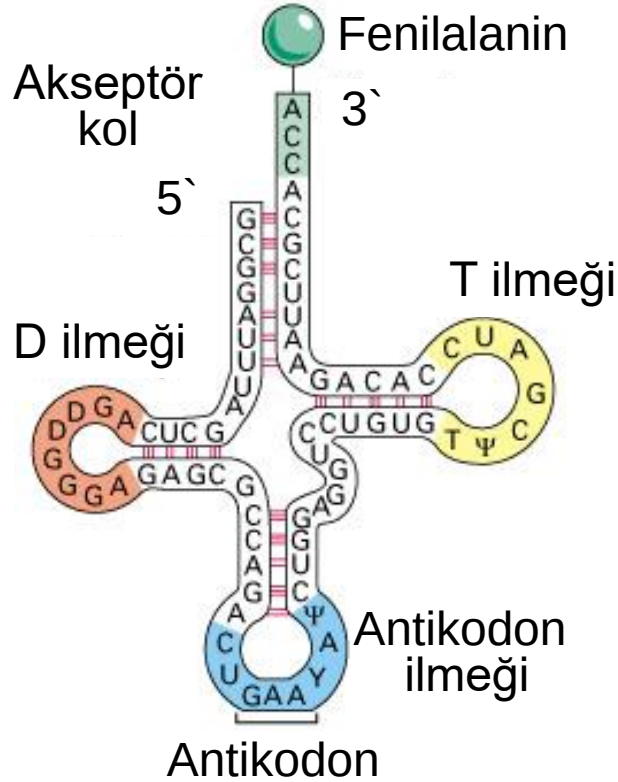
K. TURAN/2026

MBC'den değiştirilerek

tRNA-Phe

Sekonder yapı
(yonca yaprağı modeli)

Tersiyer yapı
(L-formu)



D: dihidroüridin, T: ribotimidin, ψ: psödoüridin