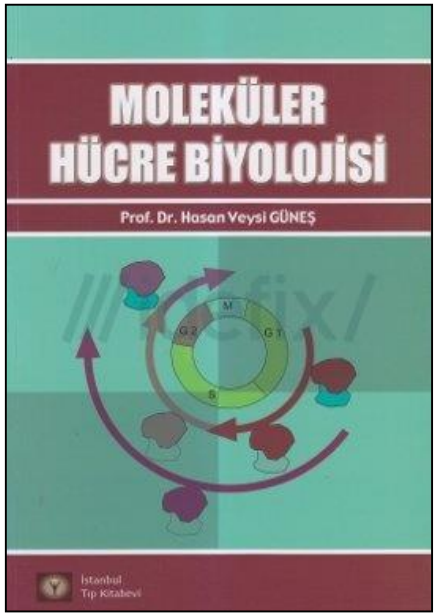
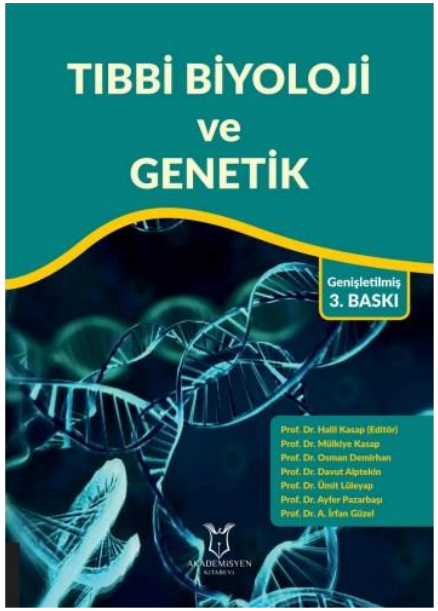
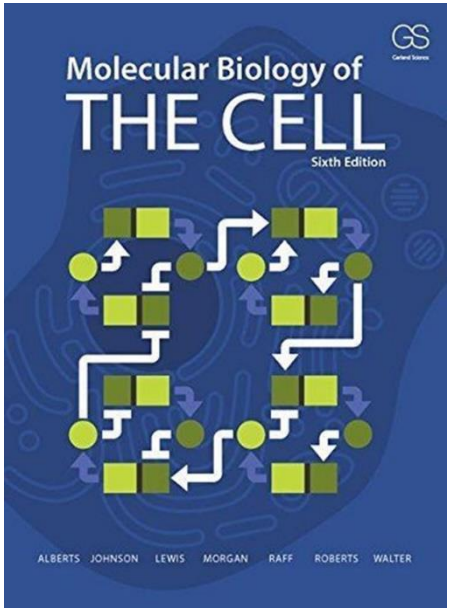
TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK

Prof. Dr. KADİR TURAN







Bruce Alberts

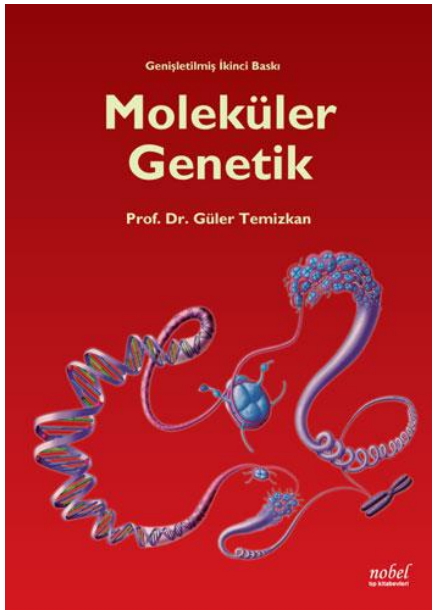
Alexander Johnson

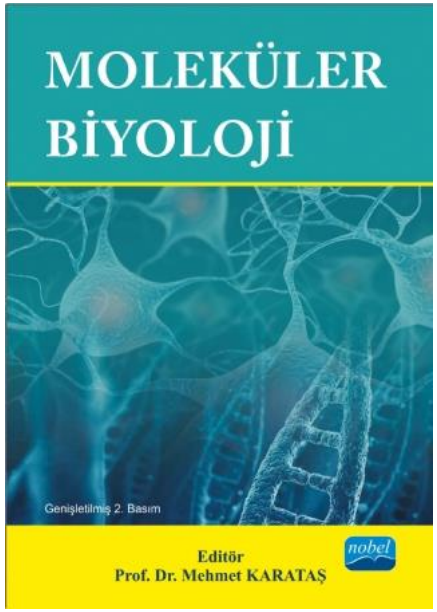
Julian Lewis

Martin Raff

Keith Roberts

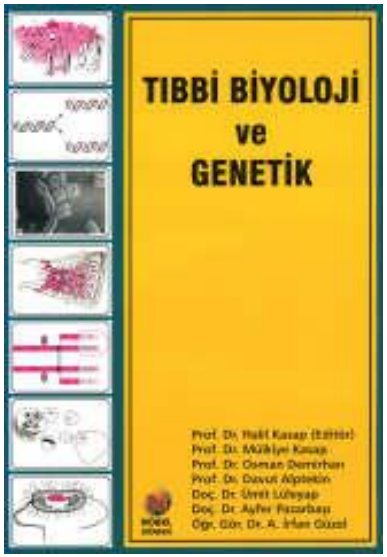
Peter Walter

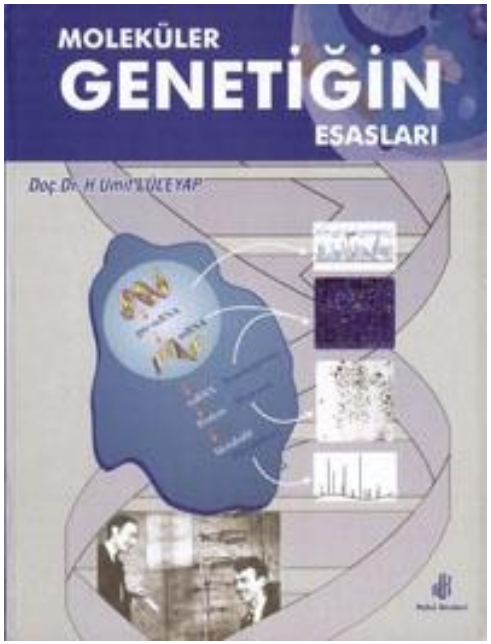




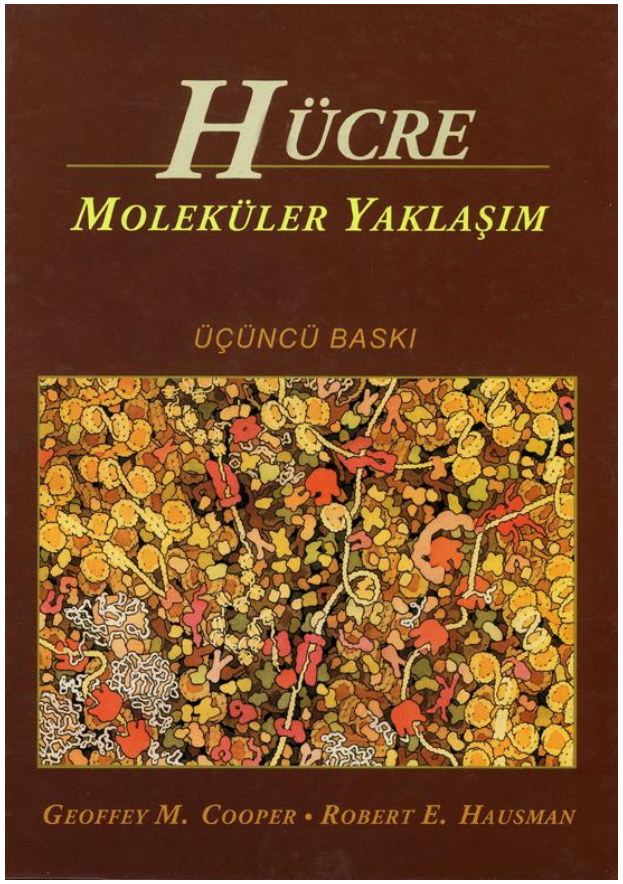
K.TURAN/2022

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 Rolleri*
**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 Transkriosiyonun Düzenlenmesi*
**RNA İşlenmesi ve Dönüşümü*
**mRNA`nın Çevrimi*
**Protein Katlanması ve İşlenmesi*
**Protein Fonksiyonunun Düzenlenmesi*
**Proein Yıkımı*
**Nükleer Zarf ve Nükleus ile Sitoplazma Arasındaki Trafik*
**Nükleusun İç Düzeni*
**Nükleolus*
**Mitoz Sürecinde Nükleus*
**Endoplazmik Retikulum*
**Golgi Aygıtı*
**Vezikülle Taşınma Mekanizması*
**Lizozomlar*
**Mitokondriler*
**Oksidatif Fosforilasyon Mekanizması*
**Kloroplastlar ve Diğer Plastidler*
**Fotosentez*
**Peroksimozlar*
**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 Molüklleri ve Reseptörler*
**Hücre Yüzey Reseptörlerinin Fonksiyonları*
**Hücre İçi Sinyal İleti Yolakları*
**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*

Eczacılık Fakültesi

Kadir Turan Ders Notları

Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı

Kadir Turan Ders Notları

- Tıbbi Biyoloji (2020)-I
- Tıbbi Biyoloji (2020)-II
- Tıbbi Biyoloji (2020)-III
- Tıbbi Biyoloji (2020)-IV
- Tıbbi Biyoloji (2020)-V
- Tıbbi Biyoloji (2020)-VI

Bu sayfa **Eczacılık Fakültesi** tarafından en son **07.10.2020 18:48:39** tarihinde güncellenmiştir.

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 / Kromozomlar / Kromozom-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'nin 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 değişmeler (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 değişmeler 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, lizozomlor 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. Dolaysıyla 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	Taksonomi (Sistematik)
BOTANİK	Entomoloji
Sitoloji	Ornitoloji
Histoloji	Parazitoloji
Embriyoloji	Mikrobiyoloji
Fizyoloji	Viroloji
Genetik	Mikoloji
Ekoloji	Uzay Biyolojisi
Morfoloji	Moleküler Biyoloji

Biyoloji ile ilişkili Tıp Bilimlerine Örnekler

Kardiyoloji
Dermatoloji
Endokrinoloji
Hematoloji
Hepatoloji
Nefroloji
Nöroloji

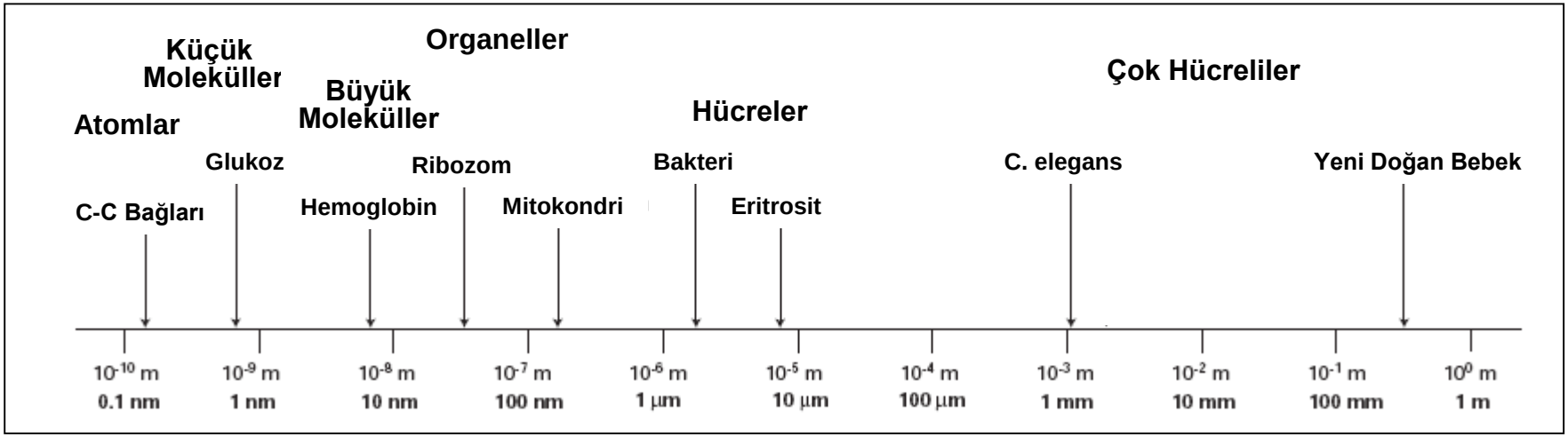
Onkoloji
Oftalmoloji
Farmakoloji
Radyobiyoloji
Seroloji
İmmünoloji
Teratoloji
Üroloji
...
...
...

Biology.pdf

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

YAŞAM FORMLARI

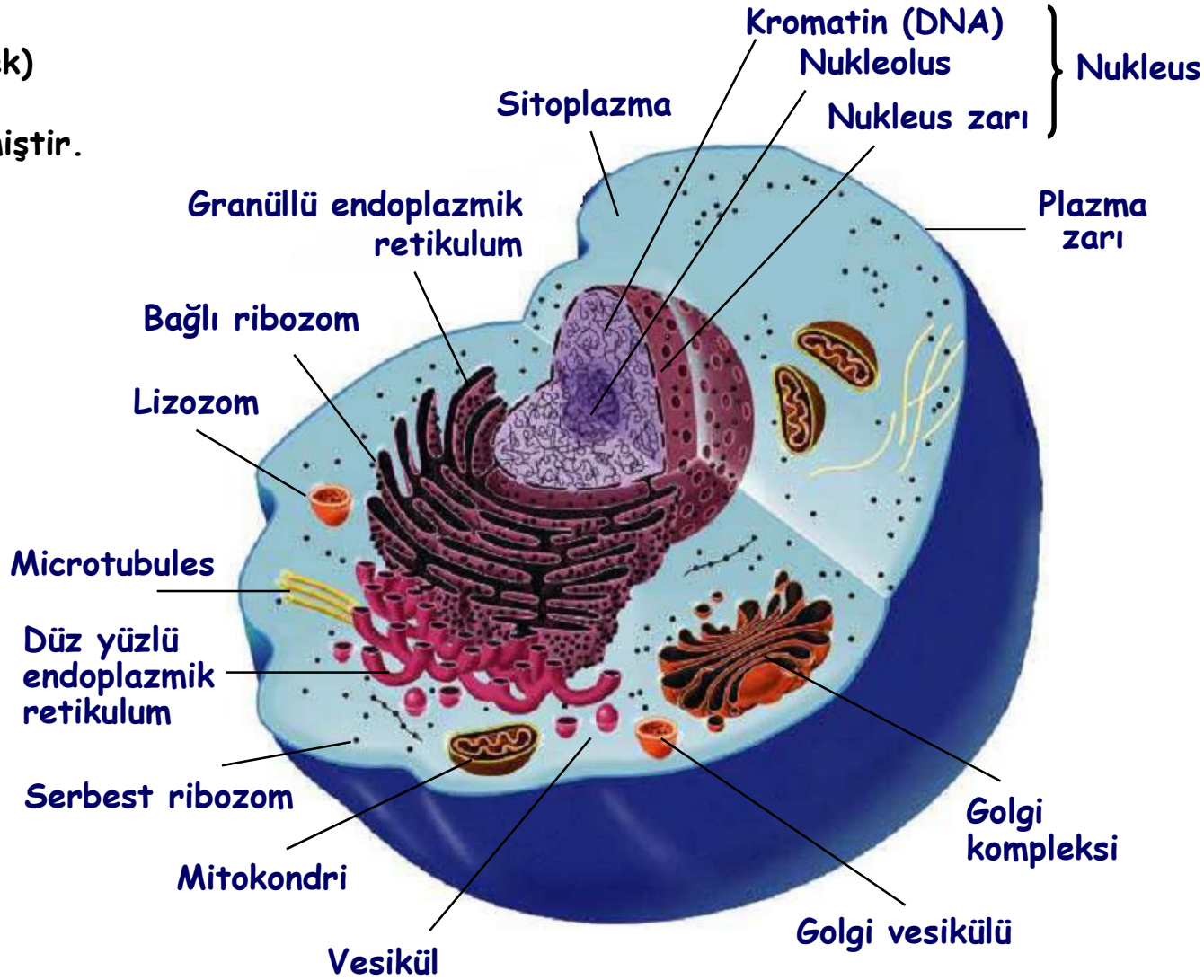
- **ÇOĞALABİLEN MOLEKÜLLER**
  - VİROİDLER
  - PRİONLAR
- **VİRÜSLER**
  - HAYVANSAL VİRÜSLER
  - BİTKİSEL VİRÜSLER
  - BAKTERİYOFAJLAR
- **PROKARYOTLAR**
  - EUBACTERİA
  - ARKEA
- **ÖKARYOTLAR**
  - HAYVANLAR
  - BİTKİLER
  - MANTARLAR
  - PROTİSTA



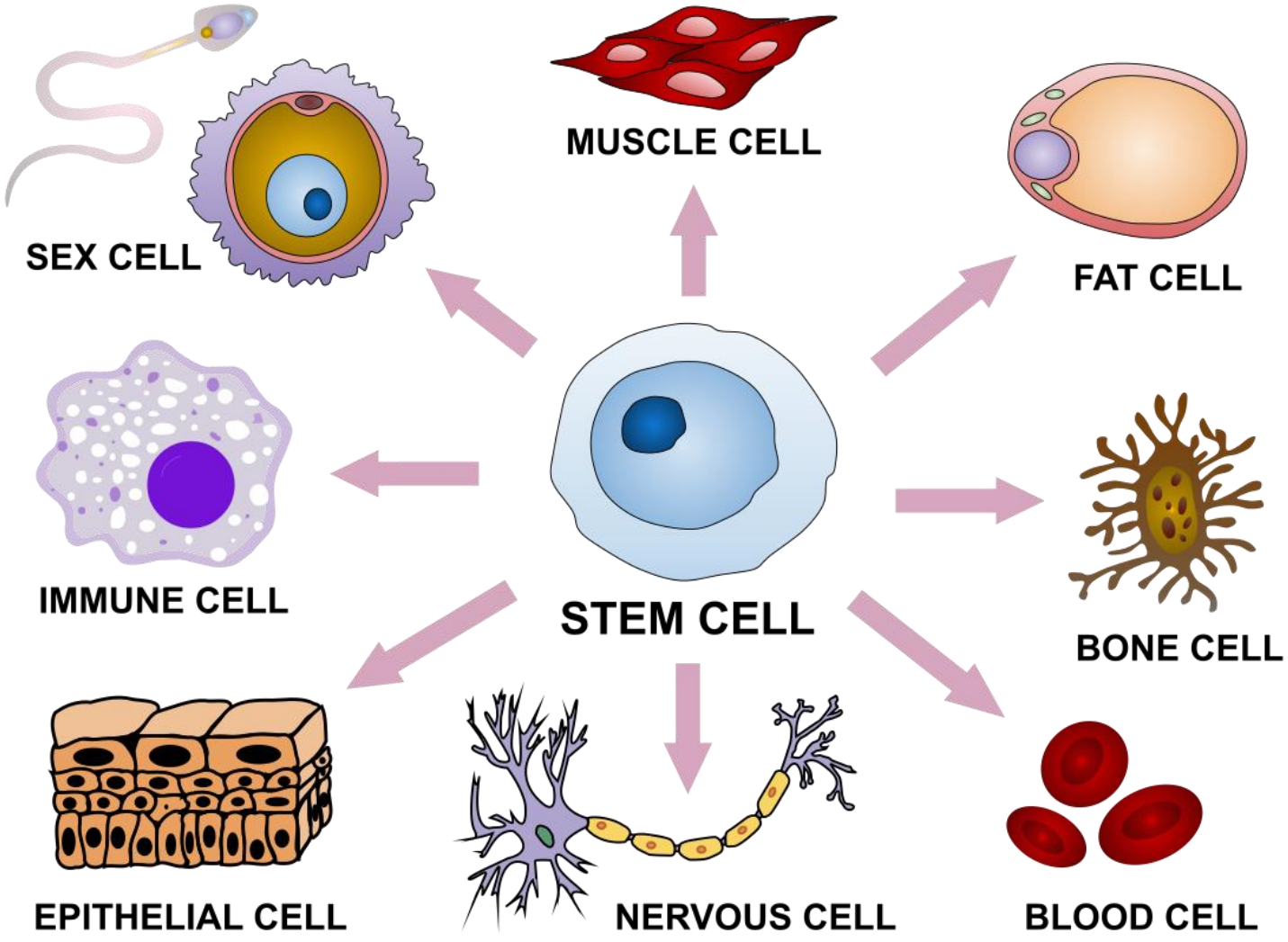
Ökaryotik Hücre Yapısı

Hayvansal Hücre Yapısı

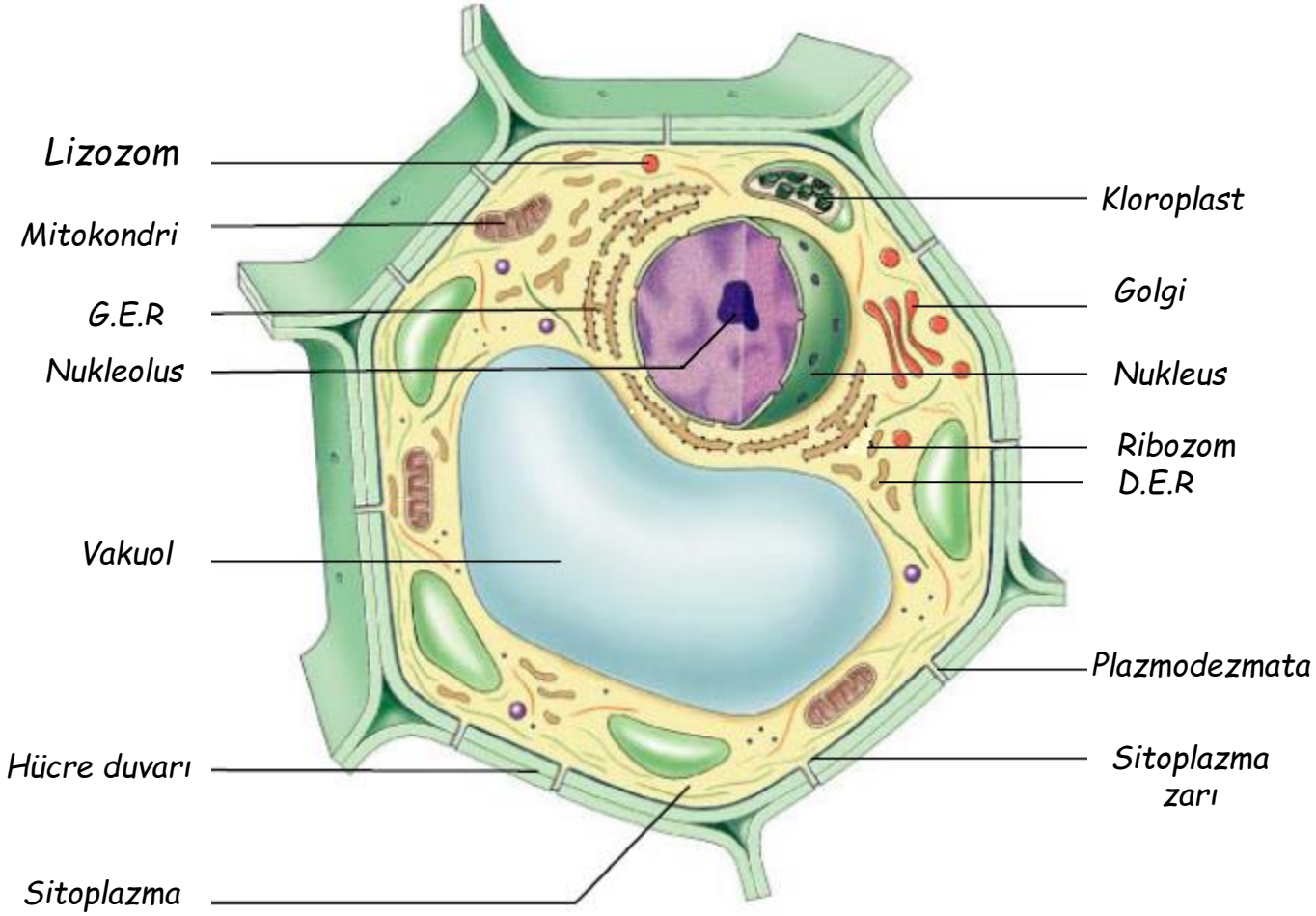
Eski Yunanca eu (gerçek) ve karyon (çekirdek) sözcüklerinden türetilmiştir.



Hayvansal Hücreler

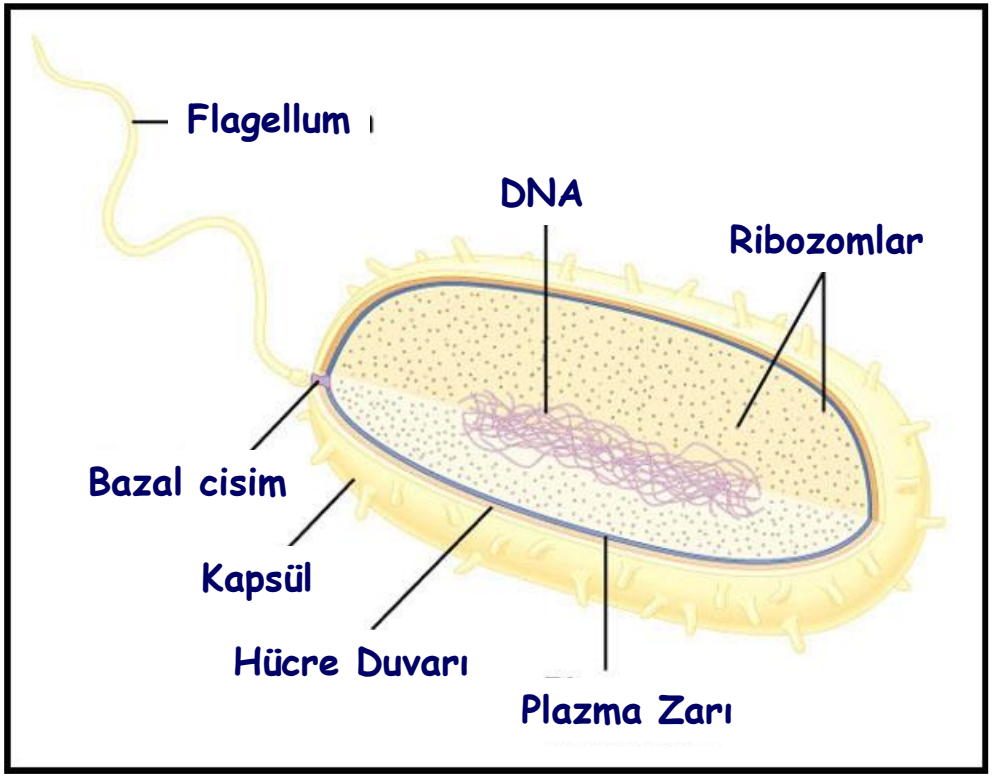


Bitkisel Hücre Yapısı

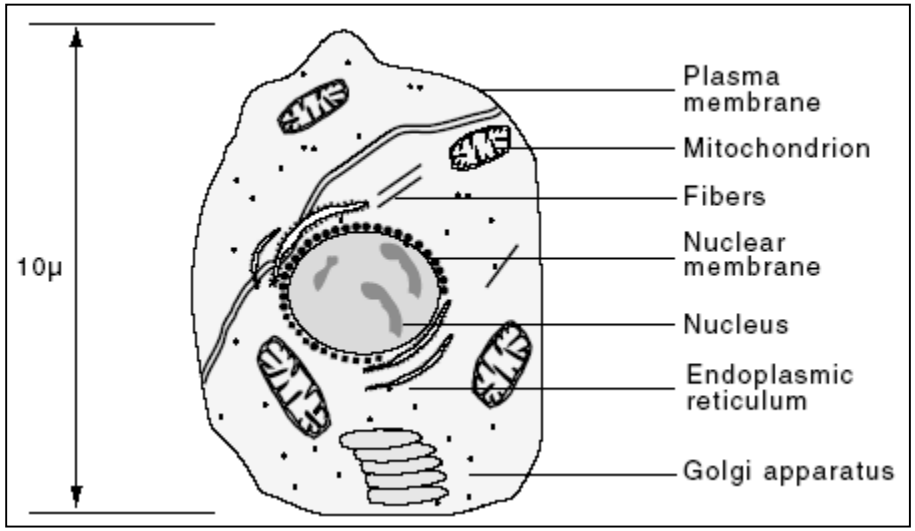


Prokaryotik Hücre Yapısı

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

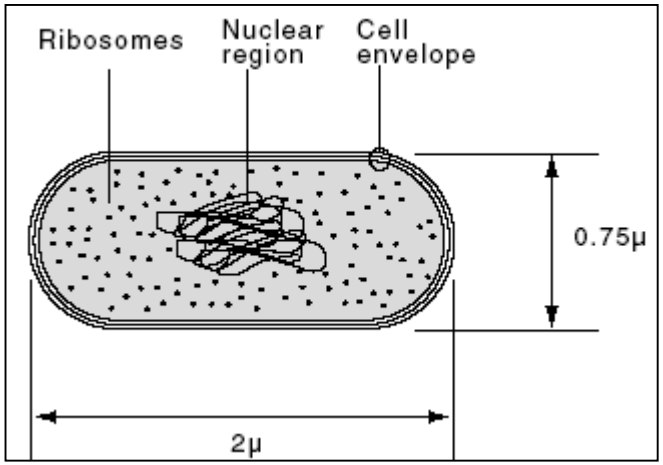


Ökaryotik bir hücrenin ortalama boyutu



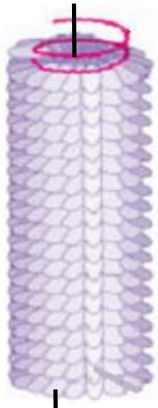
Genetics and Molecular Biology
Robert Schleif, 1993

E. coli'nin boyutları

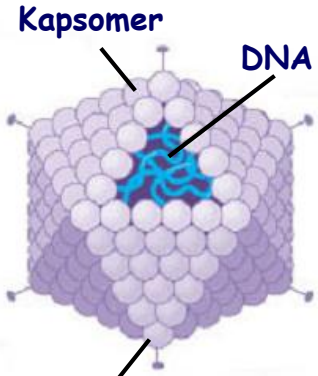


Virüsler

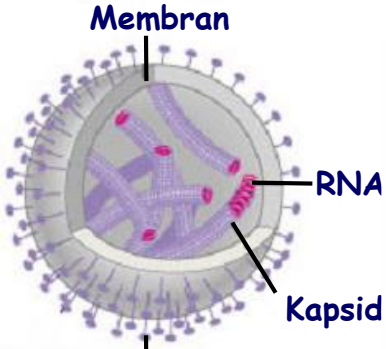
TMV
(Tütün Mozaik Virüsü)



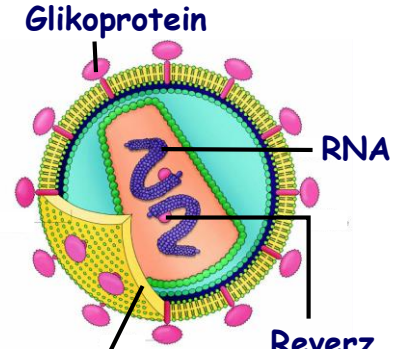
Adenovirüs



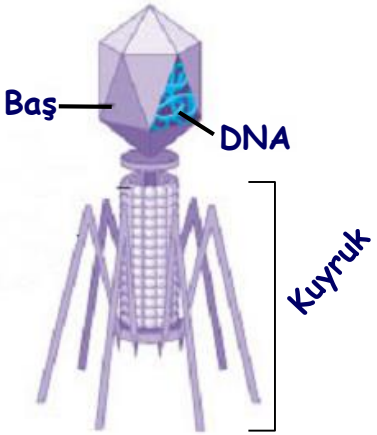
İnfluenza Virüsü

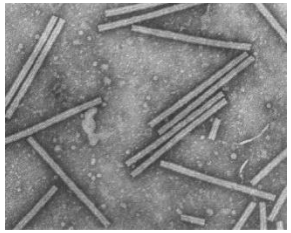


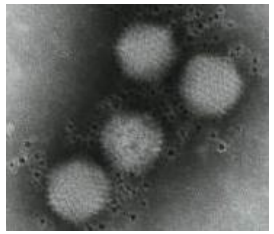
AIDS Virüsü

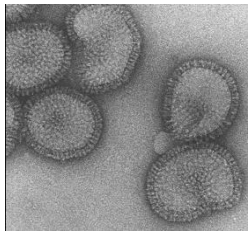


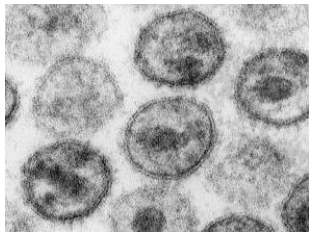
T2/T4
Bakteriyofaj

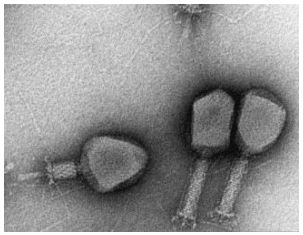






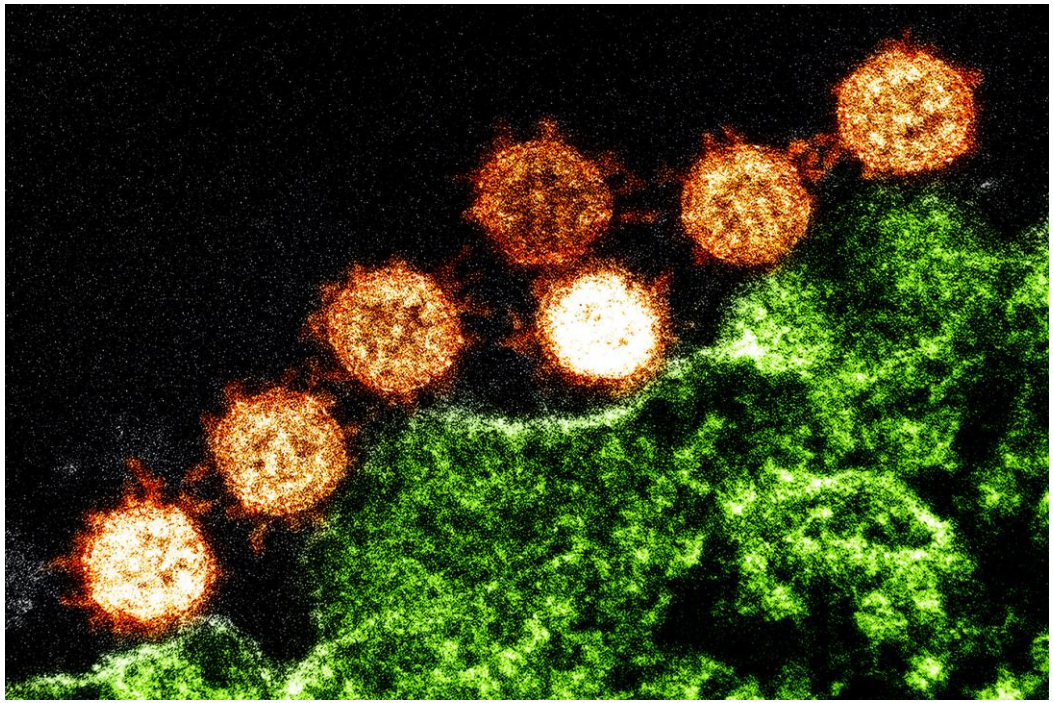


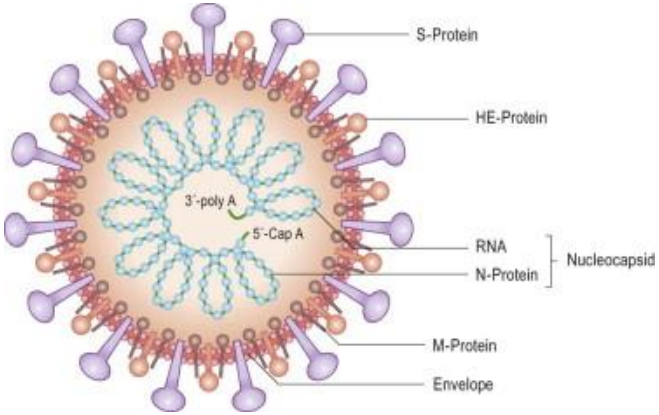




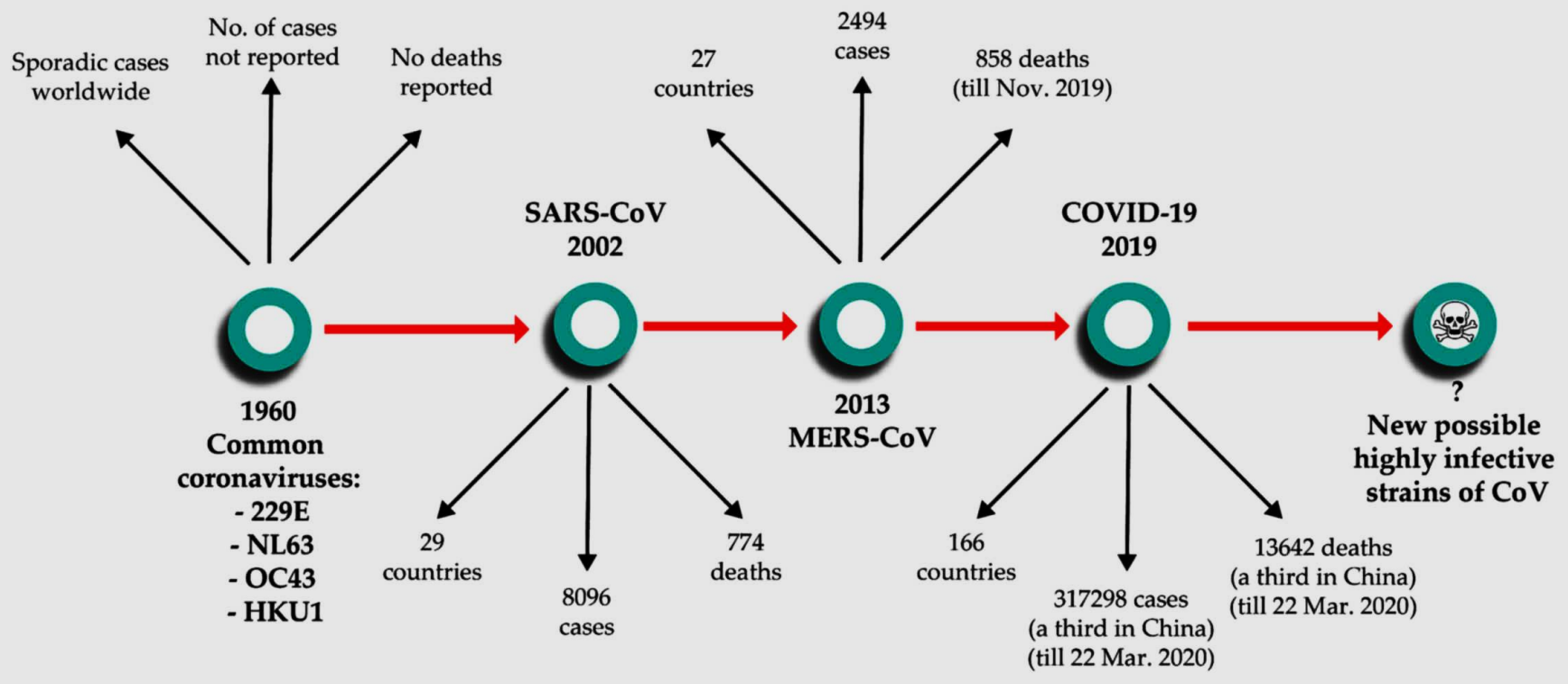
Koronavirüsler (Coronaviruses)

Tek iplik halinde pozitif polarite gösteren RNA genomu taşıyan membranlı virüslerdir





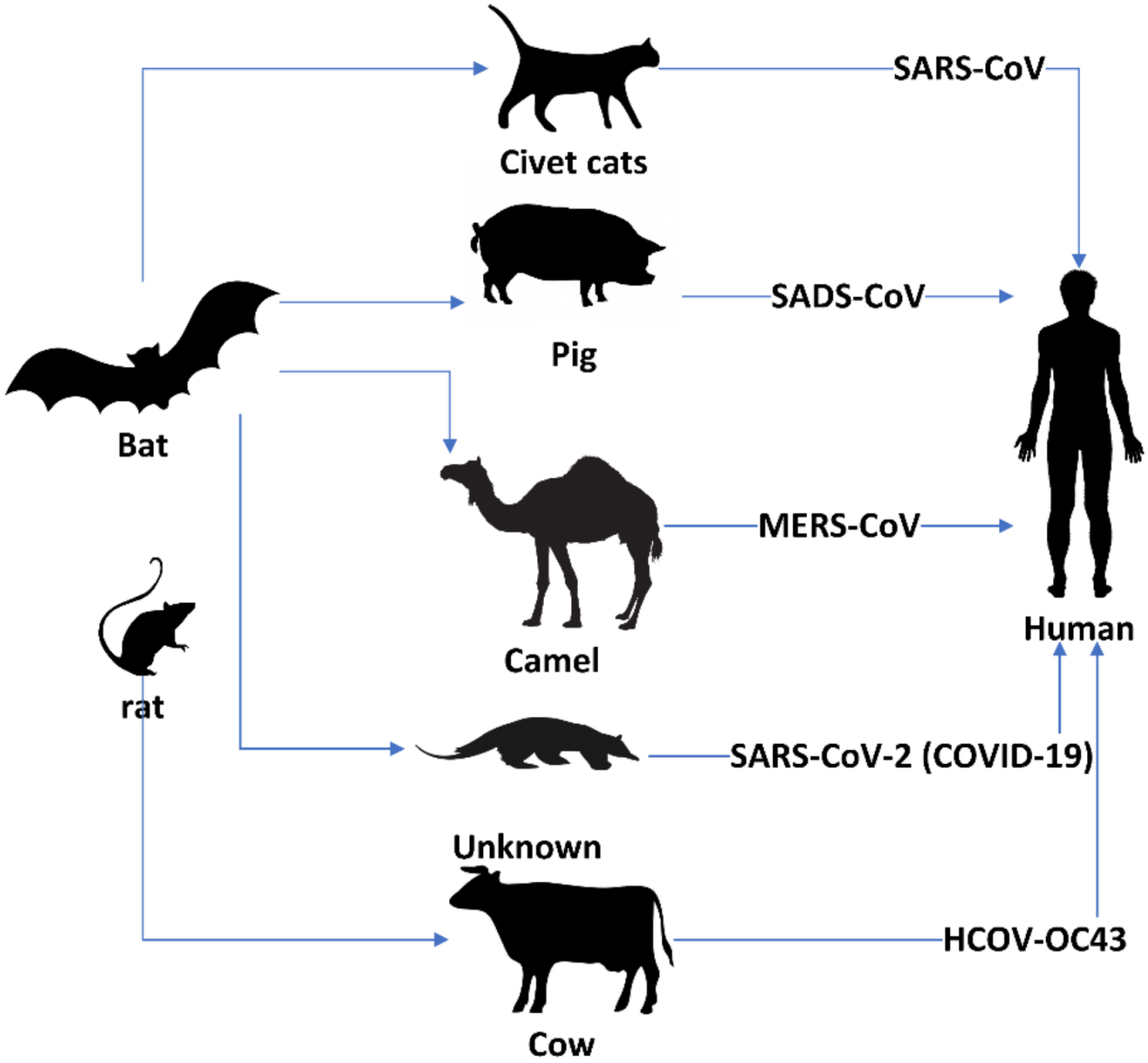
Koronavirüslerin (Coronavirus) Tarihçesi



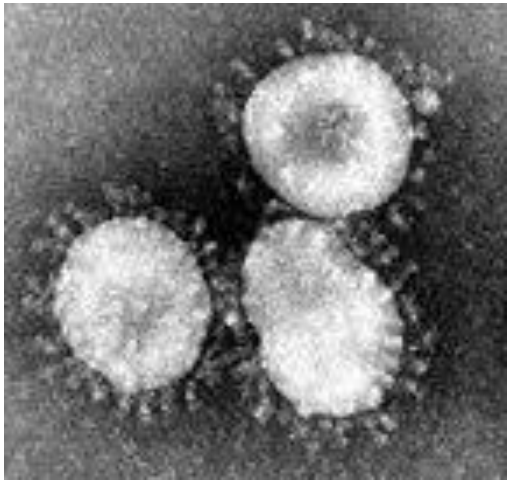
1. Hayvanlarda ilk koronavirüs vakaları 1920'li yıllarda rapor edilmiş.
2. Arthur Schalk ve M.C. Hawn 1931 yılında tavuklarda koronavirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonu hakkında detaylı rapor hazırlamışlardır
3. 1933 yılında Bushnell and Carl Alfred Brandly daha sonraları infeksiyöz bronşitiz virüsü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

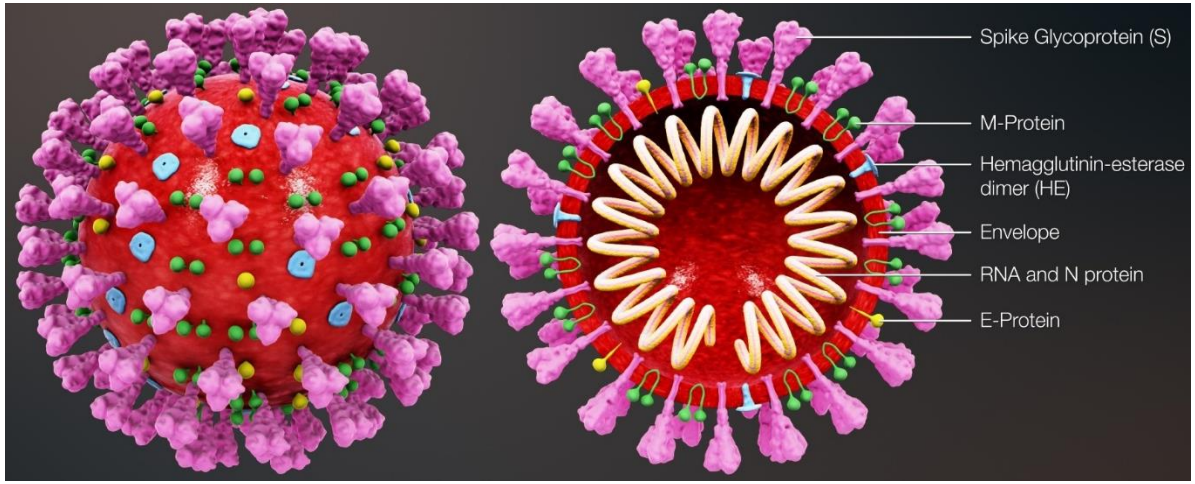
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome / Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu)
MERS (Middle East Respiratory Syndrome / Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü)

Koronavirüslerin Bulaşma Yollar

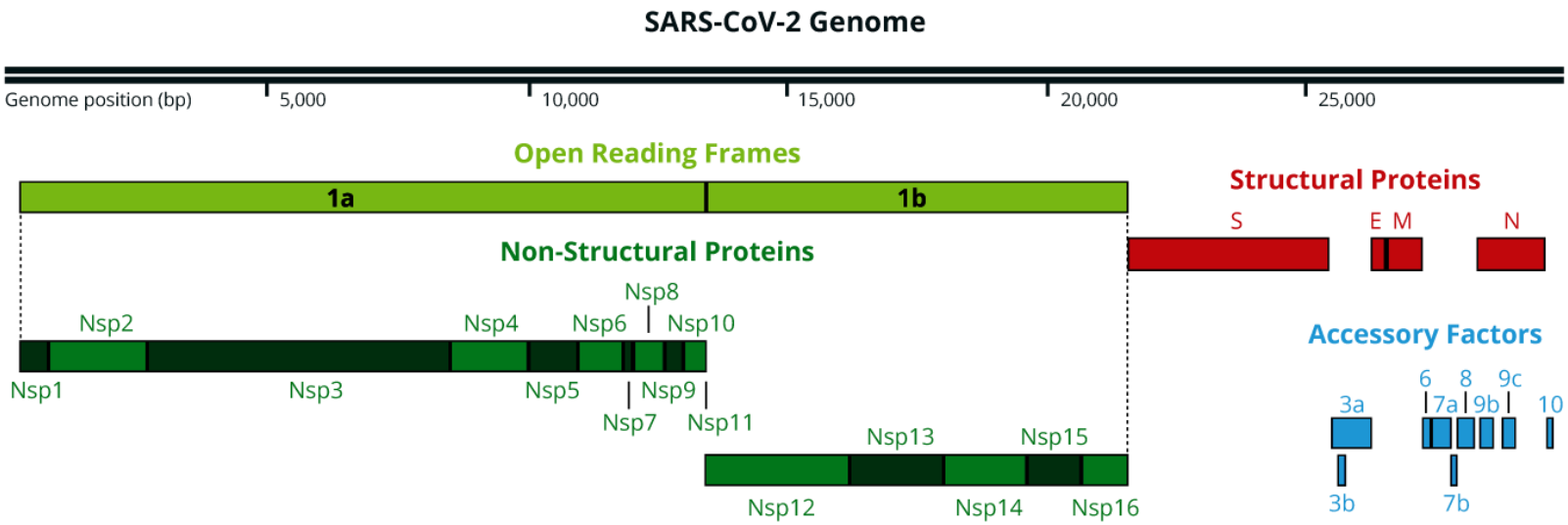


SARS Cov2



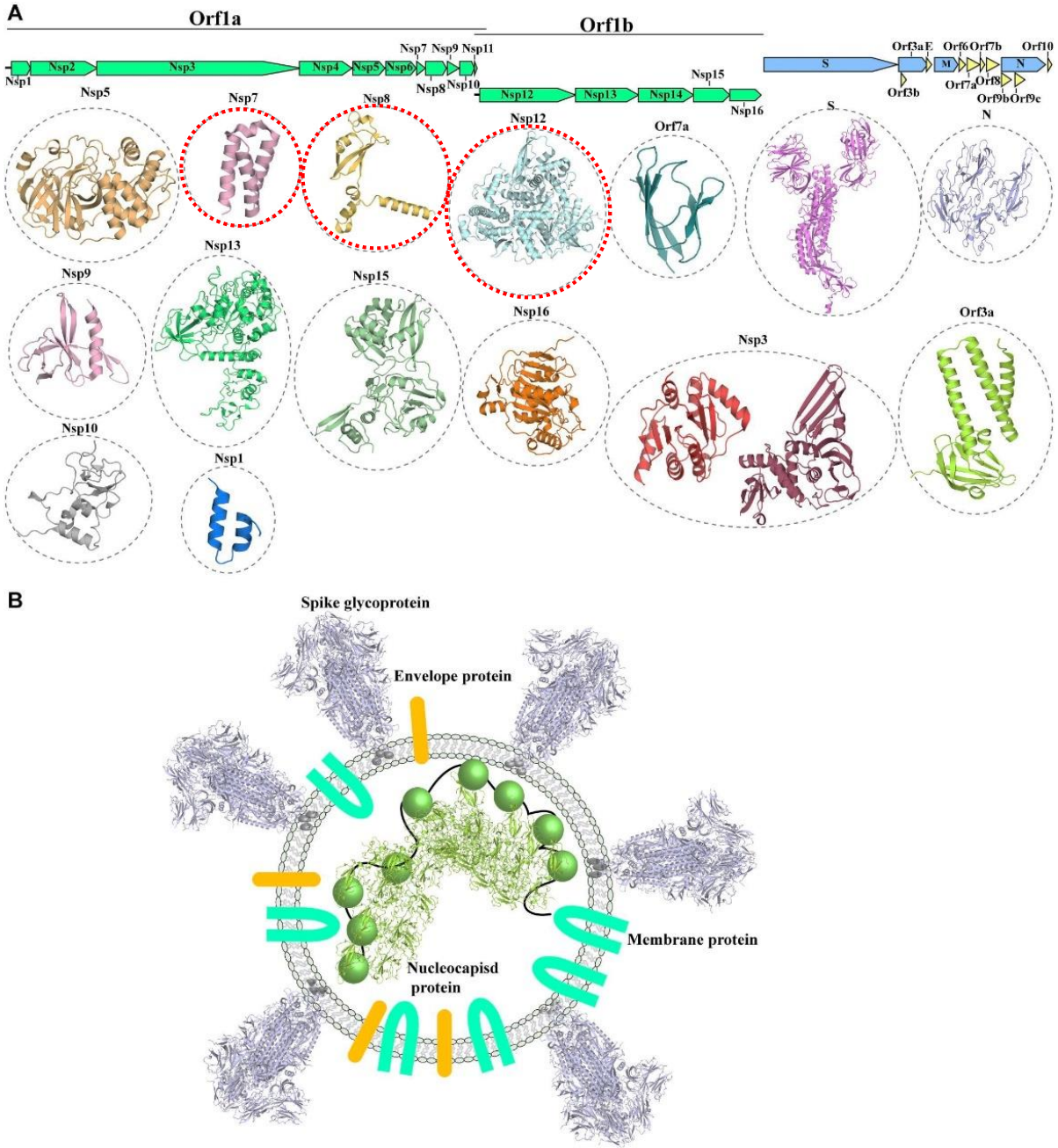


https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2020-ncov-proteins?utm_source=google&utm_medium=organic



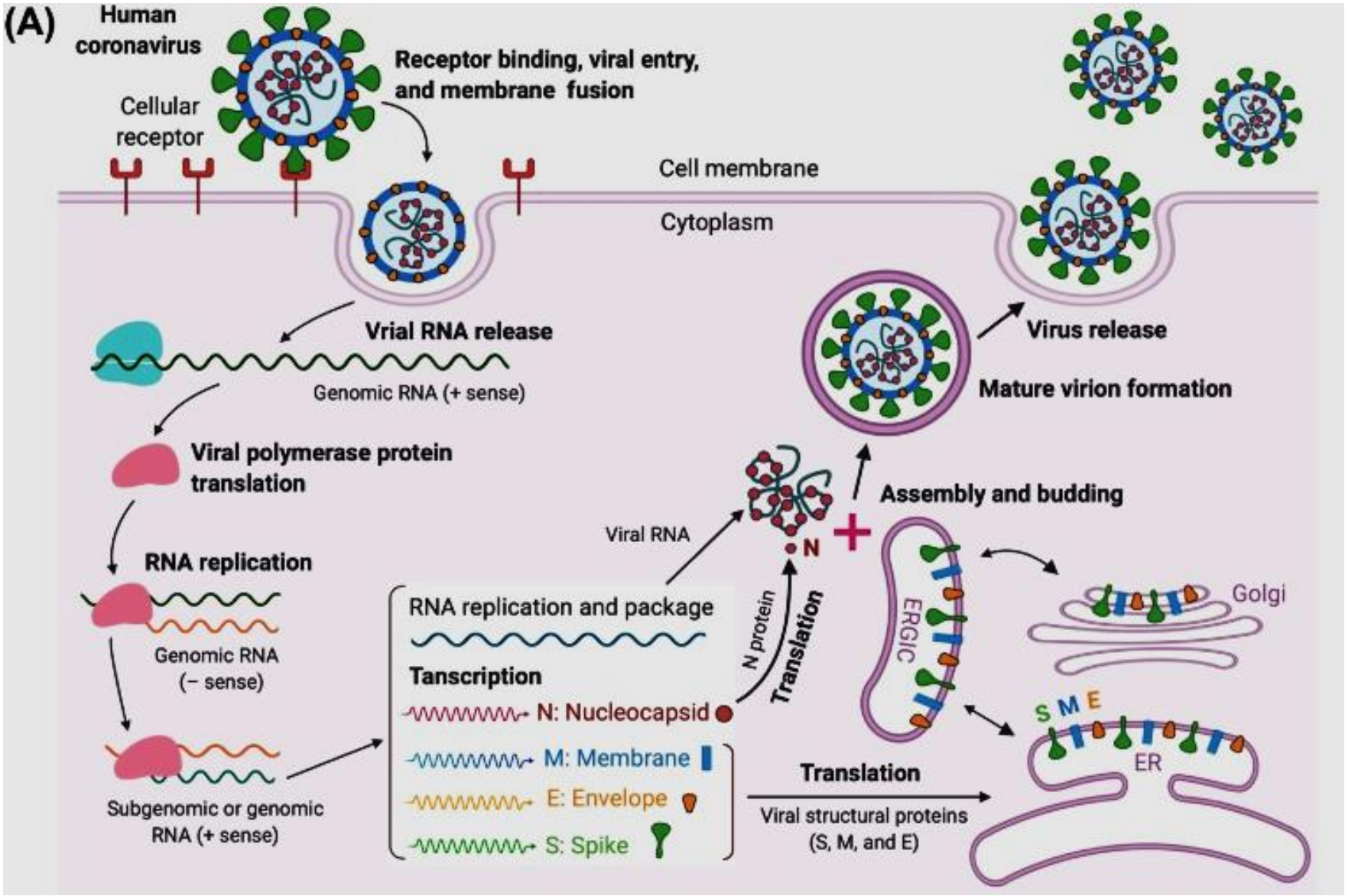
https://www.bosterbio.com/coronavirus-sars-cov-2-covid-19-antibodies-biomarkers

SARS Cov2



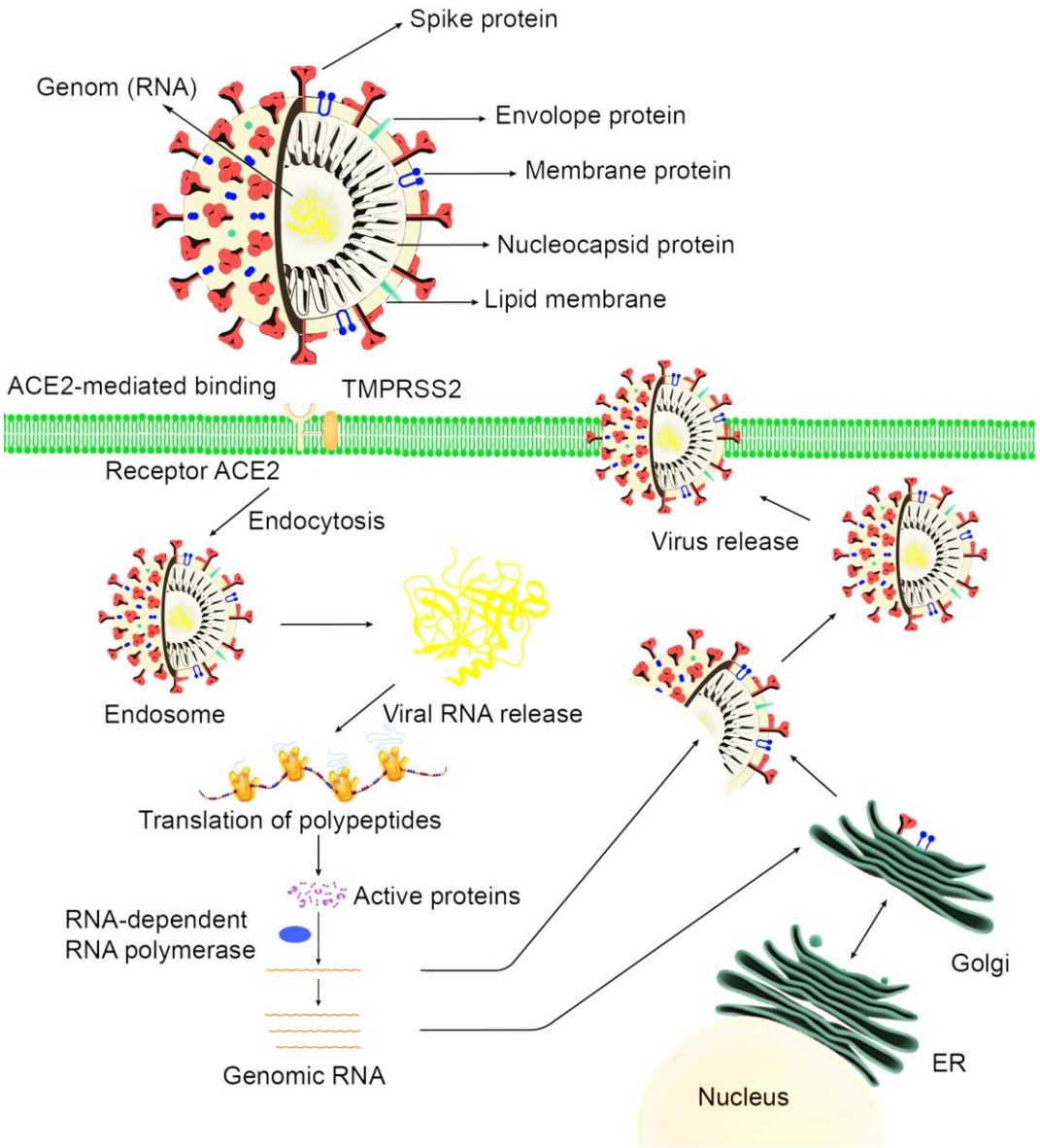
Front. Mol. Biosci., 17 December 2020 Sec. Structural Biology

SARS Cov2 Yaşam Döngüsü



Trends in Immunology, May 2020, Vol. 41, No. 5

SARS Cov2 Yaşam Döngüsü



https://www.pearson.com/channels/biology/asset/623f1676/animation-of-sars-cov-2-entry-into-human-host-cell

Cell Biochemistry & Function, Volume: 39, Issue: 1, Pages: 10-28, First published: 29 September 2020, DOI: (10.1002/cbf.3591)

VİRAL REPLİKASYON MODELLERİ

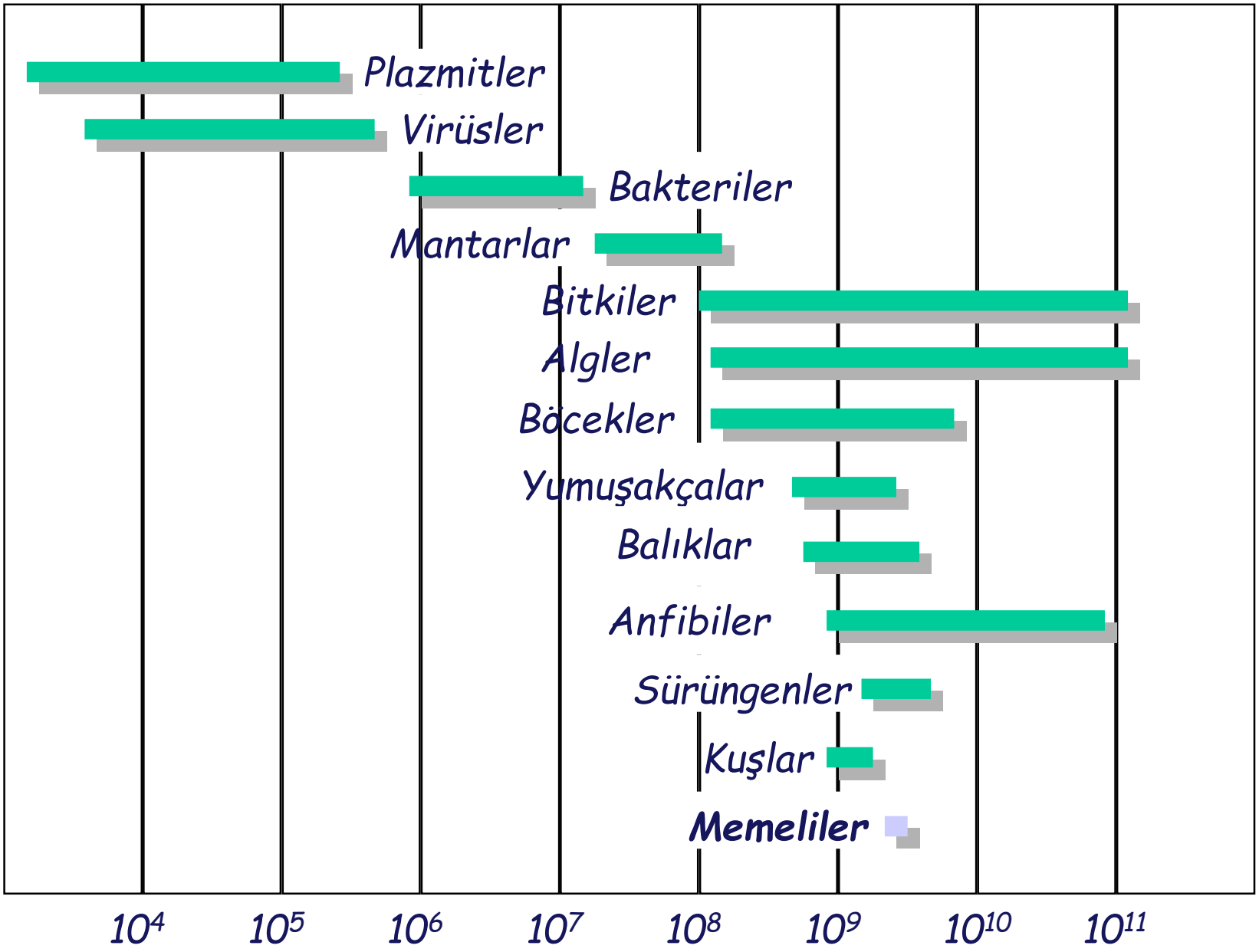
(ANİMASYONLAR)

Farklı Organizmalarda Genom Boyutları

Organizma	Haploid Genom Boyutu (nükleotid çifti-nç)	Kromozom Sayısı	Gen sayısı
Mycoplasma genitalium	*5.8 x1 0^{5}*	1	*468*
Escherichia coli	4.64 x 10^{6}	1	4.289
Bacillus subtilis	4.21 x 10^{6}	1	4.099
Saccharomyces cerevisiae (Bira mayası)	1.21 x 10^{7}	16	~6.300
Arabidopsis thaliana	1 x 10^{8}	5	~25.000
Caenorhabditis elegans	9.7 x 10^{7}	6	~19.000
Drosophila melanogaster (Sirke sineği)	1.37 x 10^{8}	4	~14.000
Mus musculus (Fare)	3 x 10^{9}	20	~20.000
Homo sapiens (İnsan)	3.1 x 10^{9} (3,117,275,501)	23	~20.000
AIDS virüsü: Human immunodeficiency virus (HIV)	9.7x10^{3} (baz)	-	9

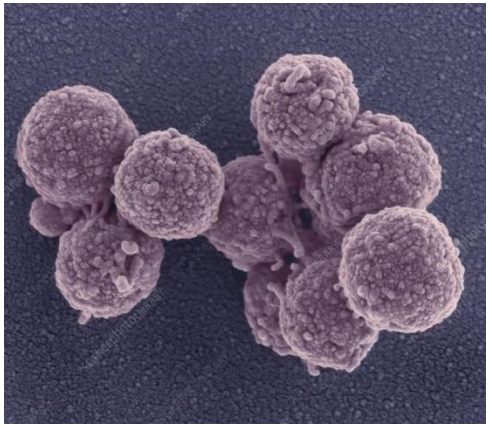
MBC'den değiştirilerek

Genom Boyutları (baz çifti)



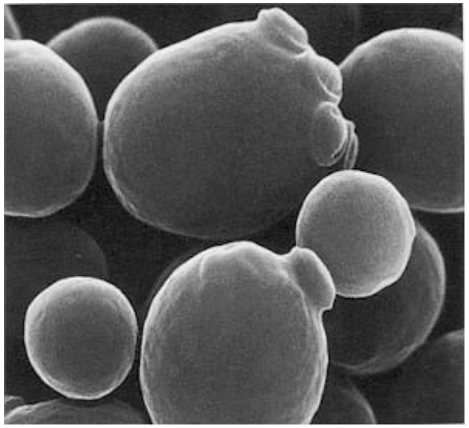
http://www3.kumc.edu/jcalvet/PowerPoint/bioc801b.ppt

Model Organizmalar



M. genitalium

E. coli (bakteri)



Sacchromyces cerevisae (Bira-hamur mayası)

C. elegans (nematod)

Drosophila melanogaster (meyve sineği)

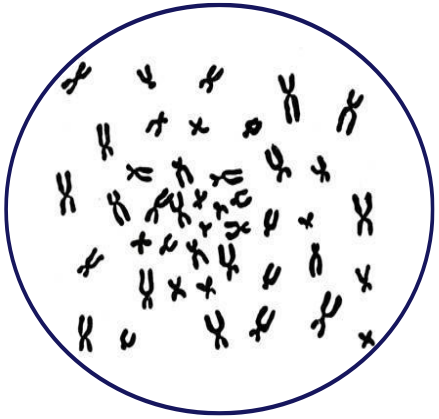
Arabidopsis thaliana

TABLE 2.1 THE HAPLOID NUMBER OF CHROMOSOMES FOR A VARIETY OF ORGANISMS

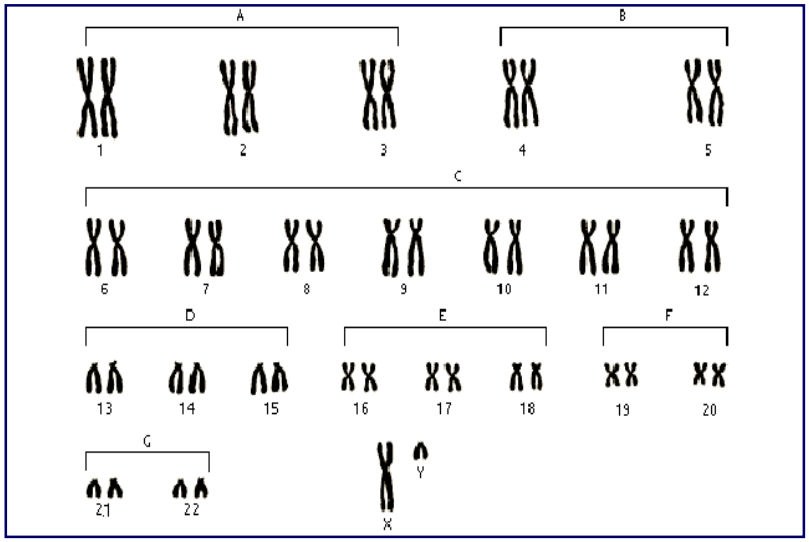
Common Name	Scientific Name	Haploid Number	Common Name	Scientific Name	Haploid Number
Black bread mold	*Aspergillus nidulans*	8	House mouse	*Mus musculus*	20
Broad bean	*Vicia faba*	6	Human	*Homo sapiens*	23
Cat	*Felis domesticus*	19	Jimson weed	*Datura stramonium*	12
Cattle	*Bos taurus*	30	Mosquito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

Consepts of Genetics, 2005 William S. Klug

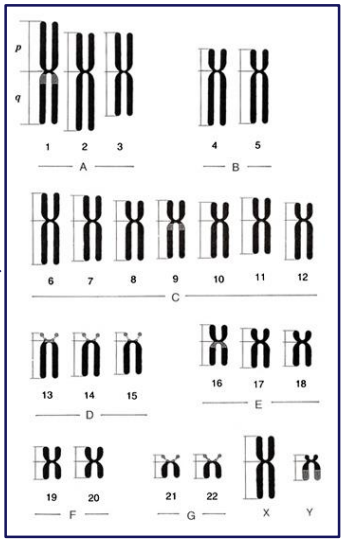
İnsan genomu / Kromozomlar



Karyotip



Karyotip



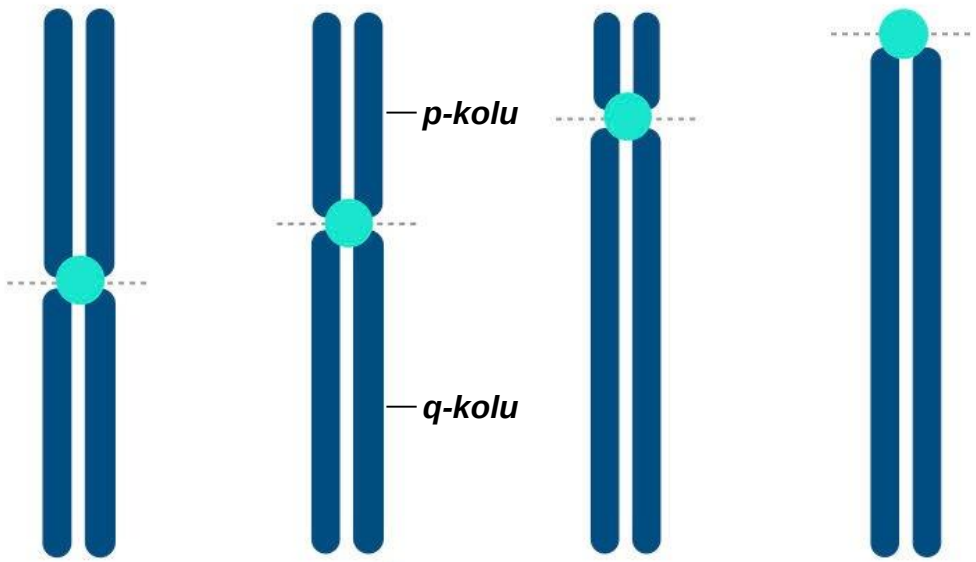
Karyogram (İdiyogram)

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

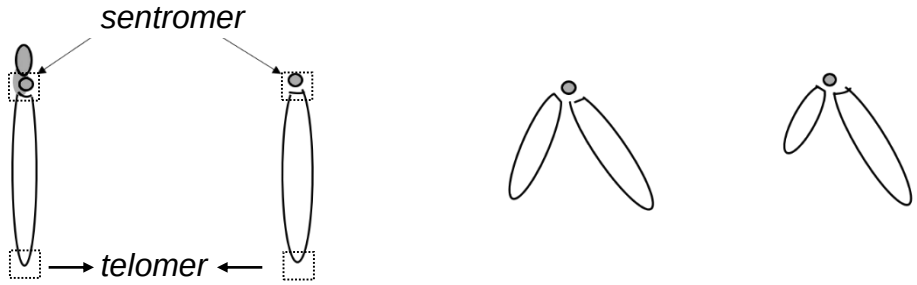
- **İnsan genomu mitoz ya da mayoz bölünme evreleri dışında 46 adet kromatin materyali halinde organize olmuştur. Her bir kromatinde çift zincirli doğrusal bir adet DNA molekülü bulunur. Bu nedenle insana ait bir hücrede 46 adet DNA molekülü bulunmaktadır.**
- **Mayoz ve mitoz bölünme sırasında kromatin 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 byTheophilus Painter (American/Zoologist -24 çift
1956 Joe Hin Tijo (Indonesian-born American Cytogeneticist) -23 çift

Kromozomların Morfolojileri

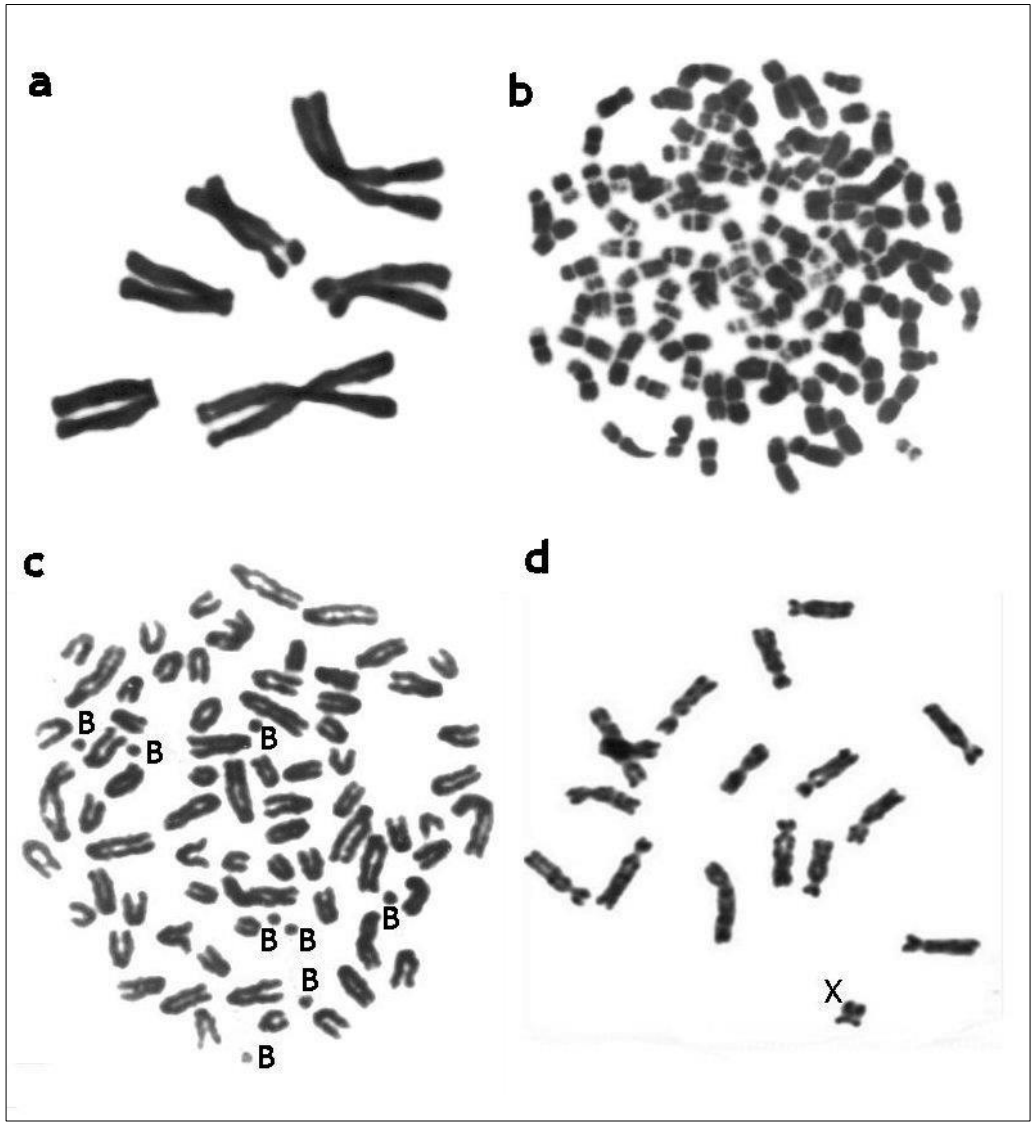


Metasentrik ***Sub-metasentrik*** ***Akrosentrik*** ***Telosentrik***



Telosentrik ***Akrosentrik*** ***Metasentrik*** ***Sub-metasentrik***

Karyotip Örnekleri



a. Hint munçağı (geyikgillerden) 2n=6
b. *Viscacha rat (Bir şıcan 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

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

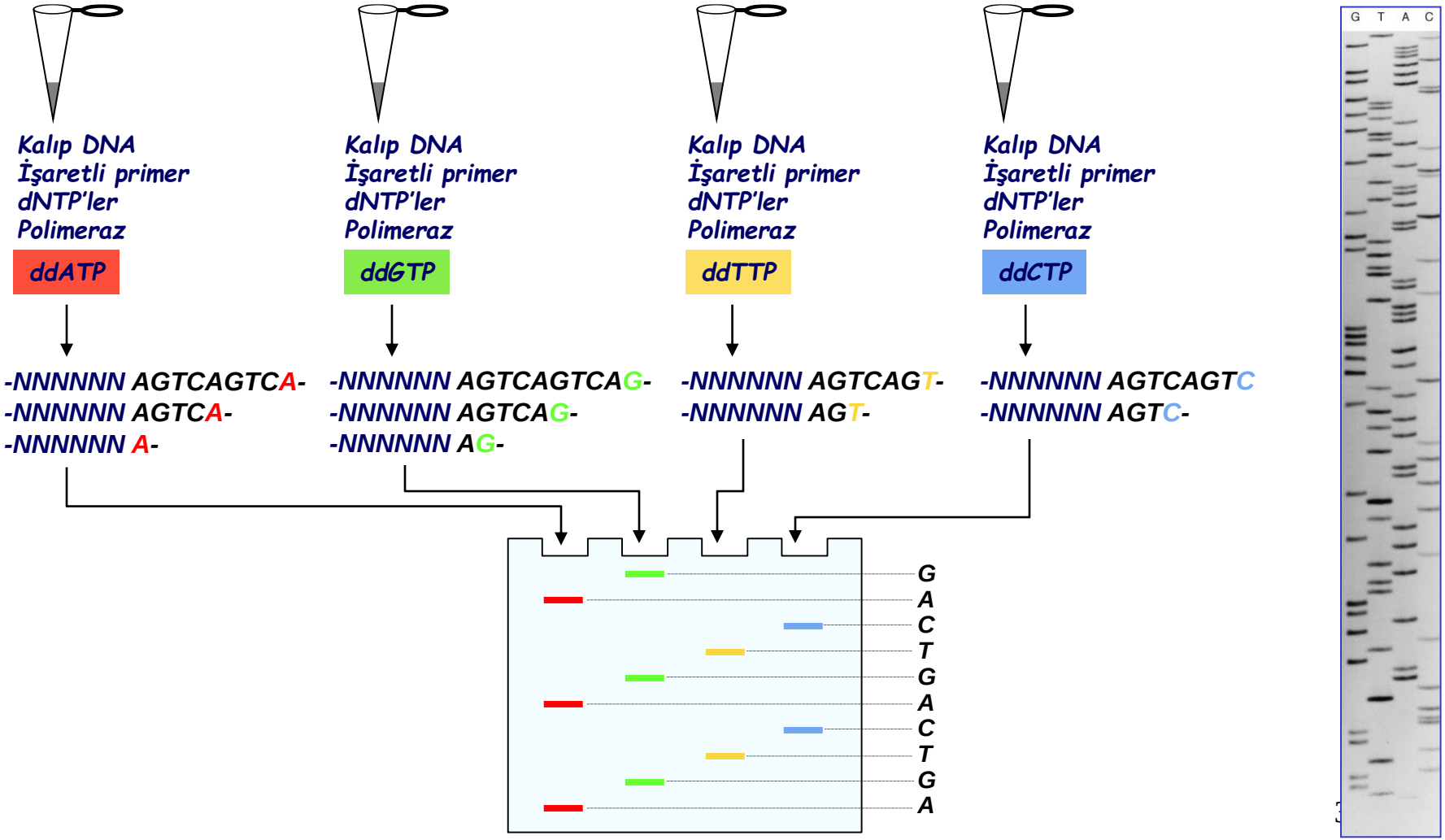
DİZİ ANALİZİ (Sanger Metodu-Enzimatik Metod)

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'



K.TURAN-2015

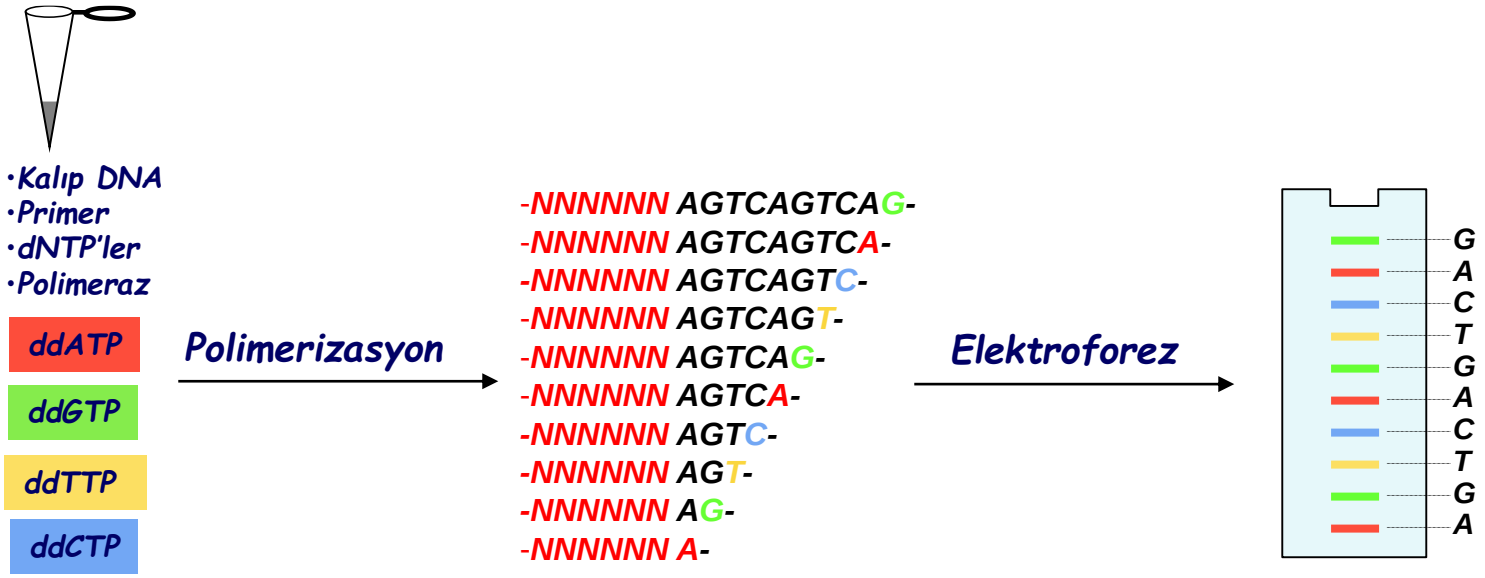
DİZİ ANALİZİ (Sanger Metodu-Enzimatik Metod)

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'
```

Primer

```
5'-N N N N N N-3'
```

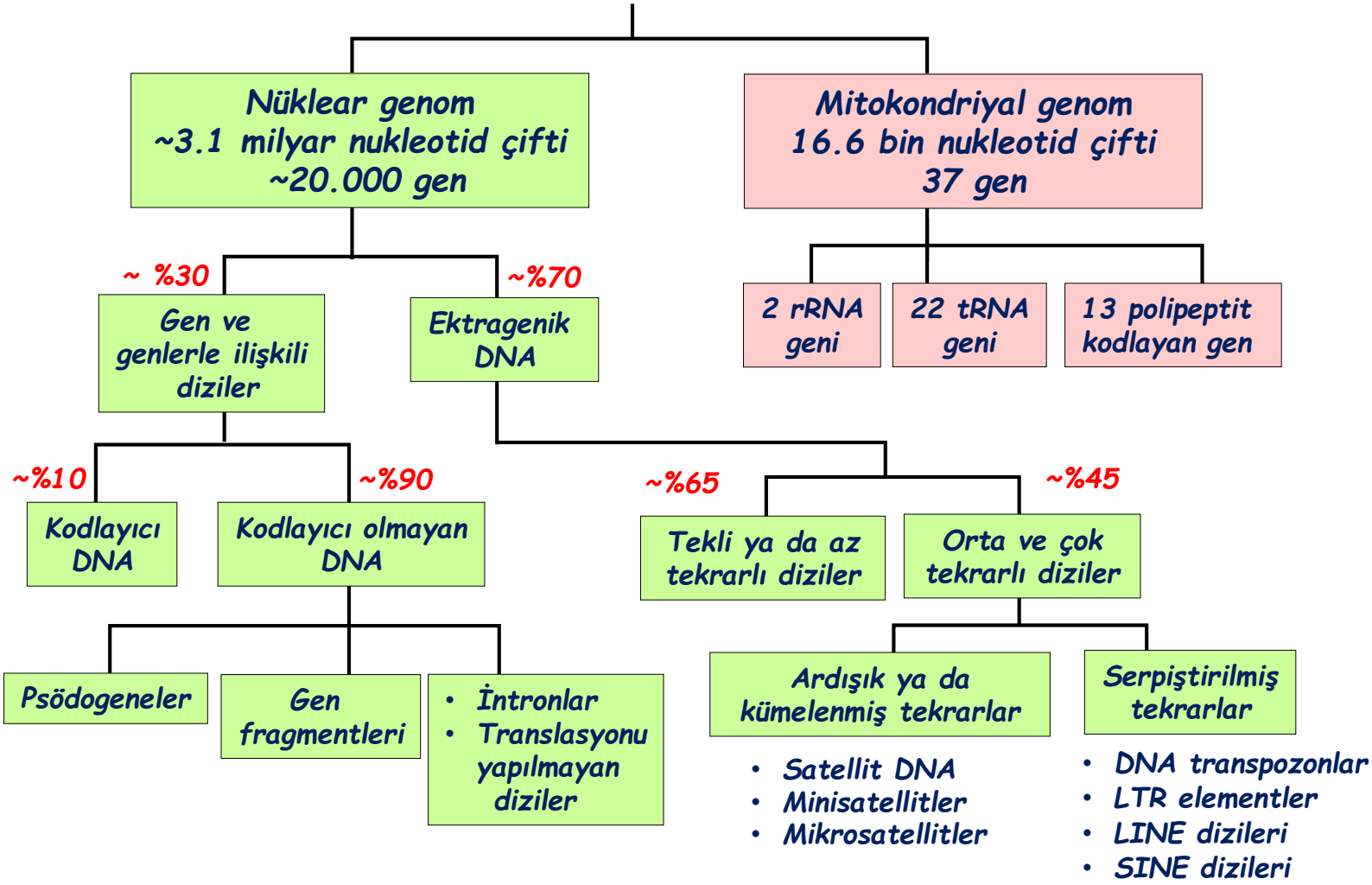


Reaksiyon karışımı

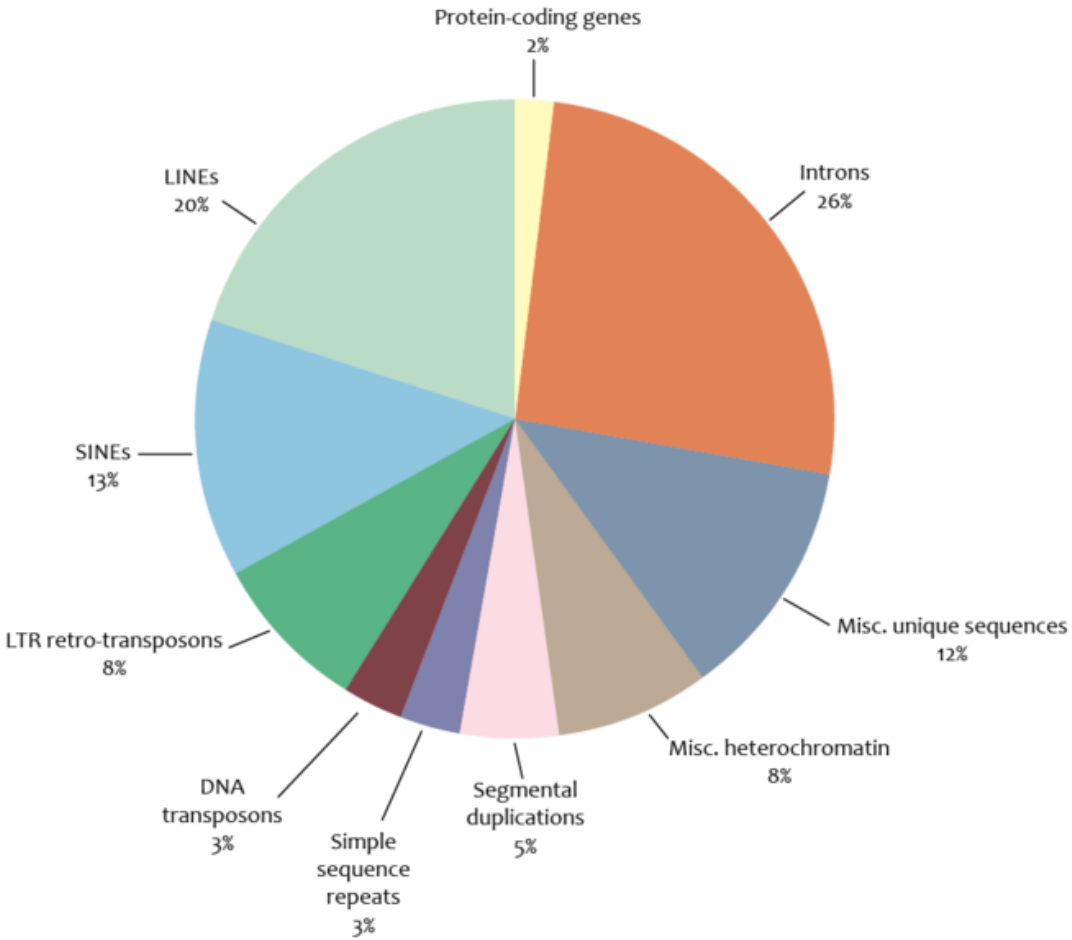
Polimerizasyon ürünleri

Kapiller jel elektrofotezi

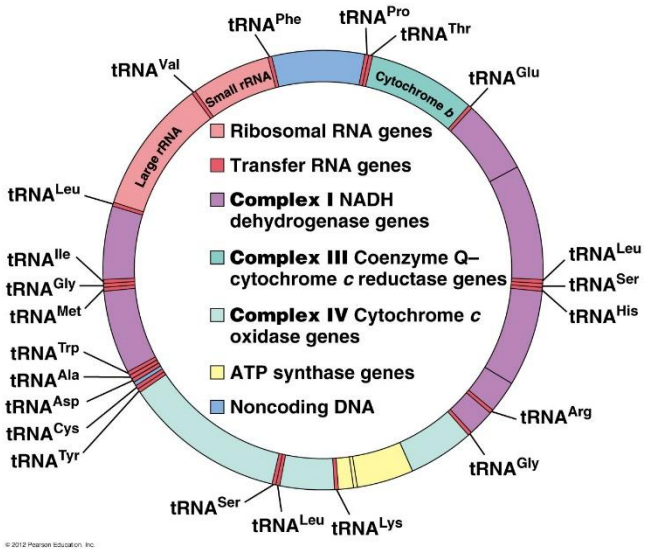
İnsan Genomu



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



Long interspersed nuclear elements (LINEs)
Short interspersed nuclear elements (SINEs)



COMPARISON BETWEEN THE HUMAN NECLEAR DNA AND MITOCHONDRIAL DNA

Characteristic	Nuclear genome	Mitochondrial genome
Size	~ 3.3×10^9 bp	16,569 bp
Number of DNA molecule per cell	23 in haploid cells; 46 in diploid cells	Several thousand copies per cell (polyploidy)
Number of genes encoded	~ 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	~ 3 %	~ 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

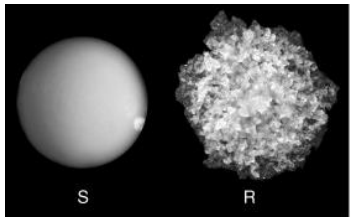
1869: Friedrich Meischer, hücrenin kimyasını araştırmak amacıyla yaptığı çalışmalarda kan hücrelerinden fosfor içeriği bakımından zengin bir madde izole etmiş ve bu maddeye "nuclein" adını vermiştir.

****

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

Griffith'in Deneyleri (1928)

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



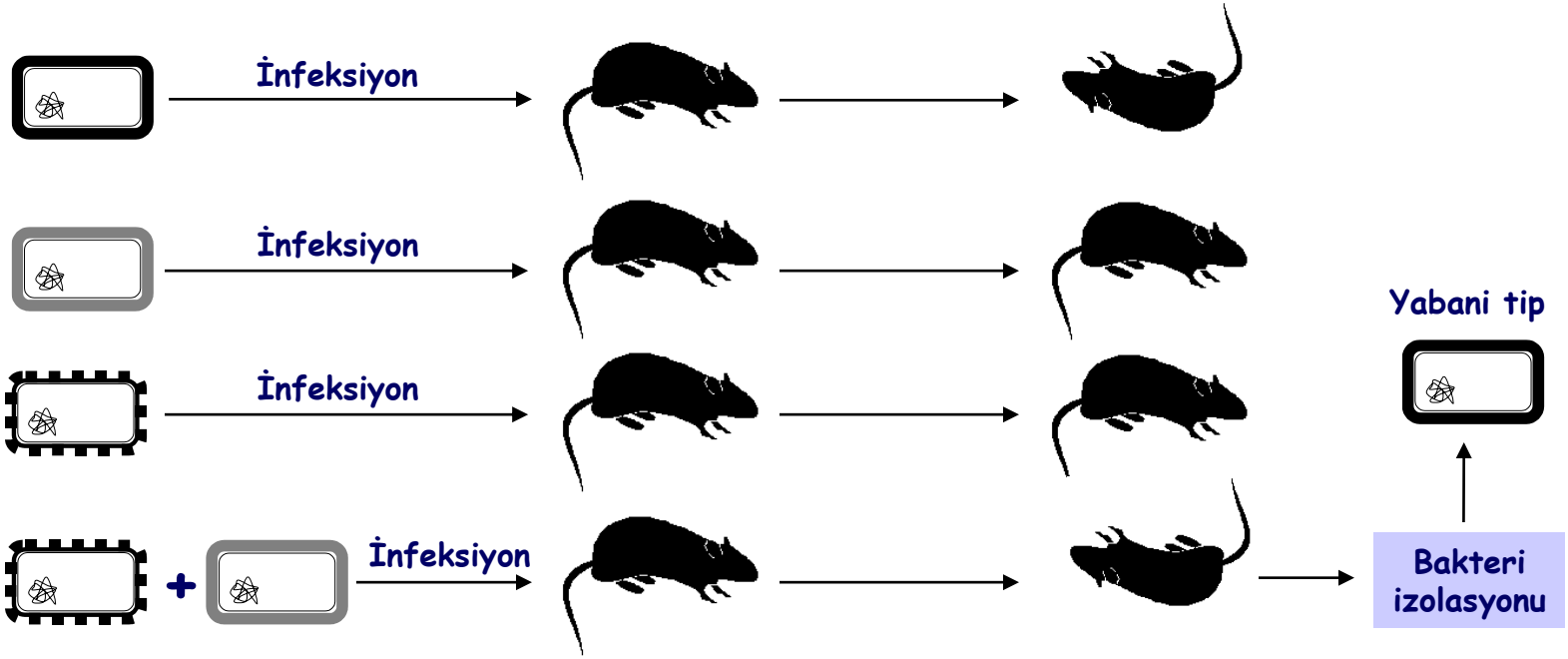
S:Smooth / R:Rough

Steptococcus (Diplococcus) pneumoniae

Yabani tip (S)

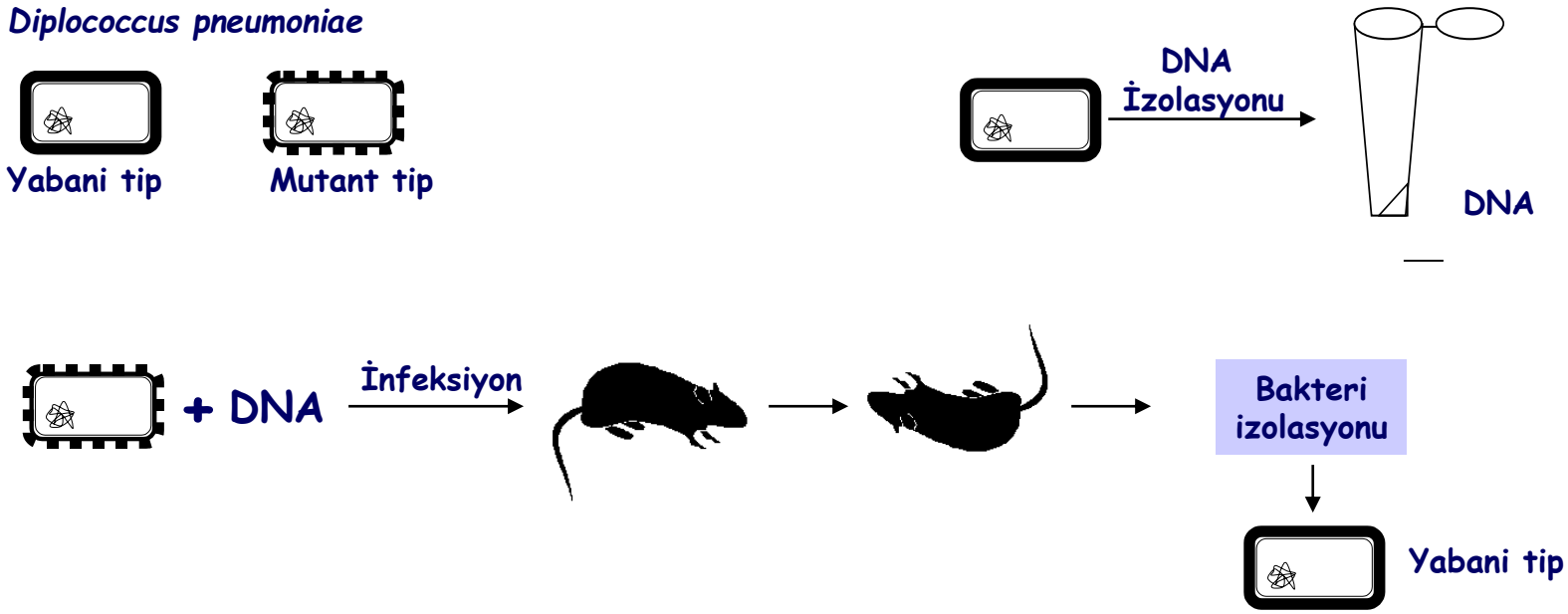
Sıcakla inaktive edilen Yabani tip

Mutant tip (R)

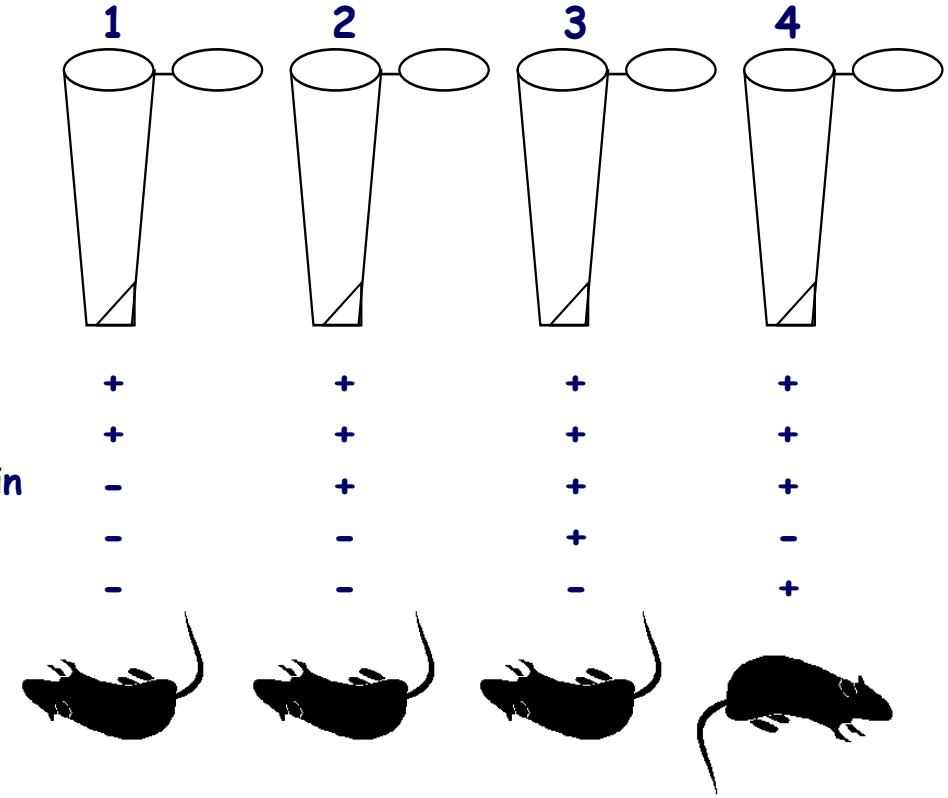


Avery'nin Deneyleri (1944)

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



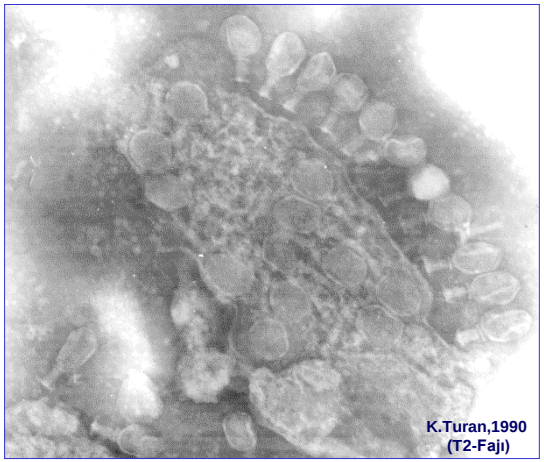
Avery'nin Deneyleri (1944)

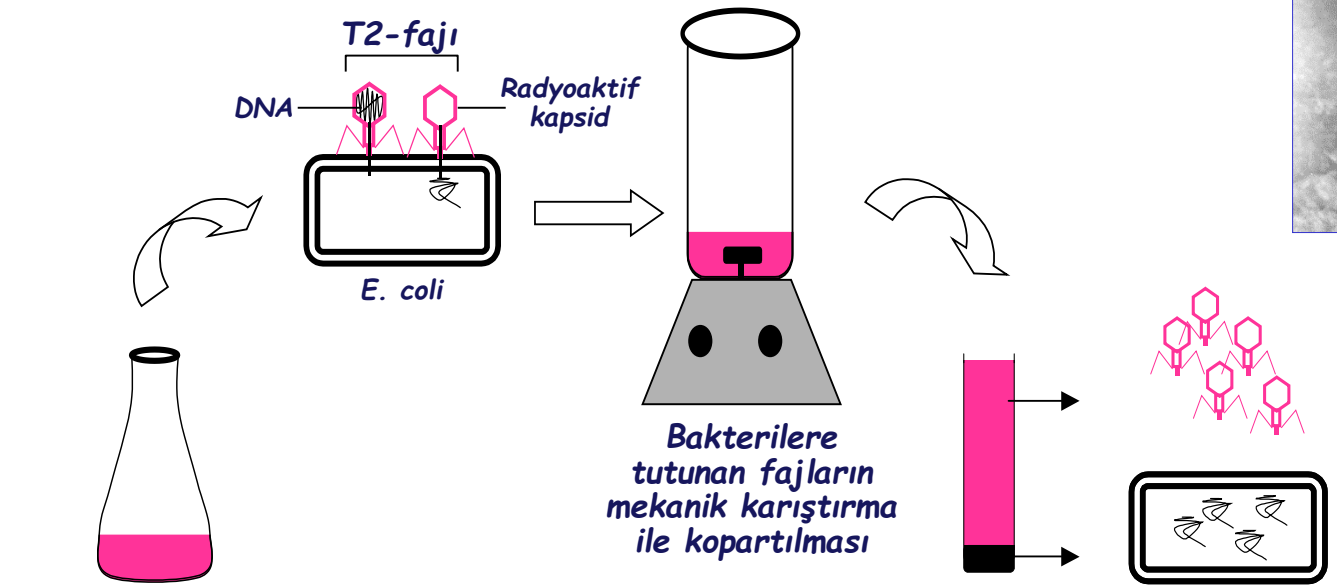


	1	2	3	4
Mutant D. *pneumoniae*	+	+	+	+
Yabani tip *D.pneu.* DNA'sı	+	+	+	+
Proteaz-Tripsin/Kimotripsin	-	+	+	+
Nükleaz-RNaz	-	-	+	-
Nükleaz-DNaz	-	-	-	+

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

Hershey ve Chase Deneyleri (1952)

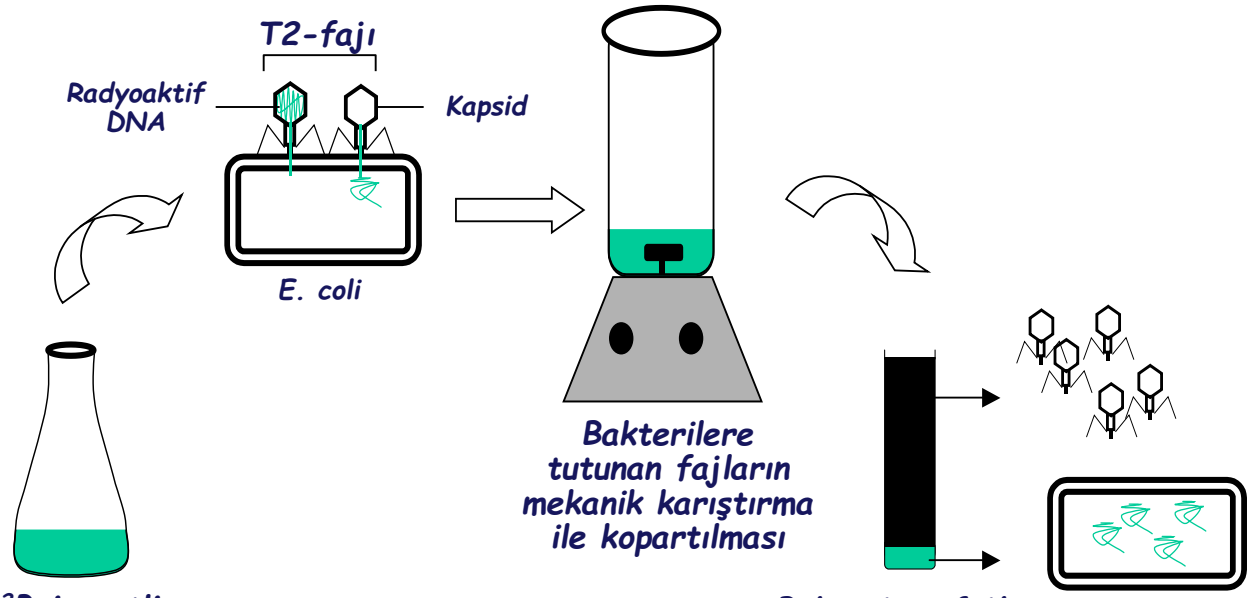




^{35}S-işaretli fajlarla bakterilerin infeksiyonu

•Bakteri ve fajların santrifüjleme ile ayrılması
•Çökelti ve süpernatattaki radyoaktivitenin ölçülmesi (Radyoaktivite süpernatantta)

Hershey ve Chase Deneyleri (1952)



- Bakteri ve fajların santrifüjleme ile ayrılması
- Çökelti ve süpernatattaki radyoaktivitenin ölçülmesi (Radyoaktivite çökeltide)

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
E. coli	26	26	24	24
İnsan	30	30	20	20
Mycobacterium	15	15	35	35

Bu kurala göre DNA molekülünde

% ADENİN = % TİMİN

% GUANİN = % SİTOZİN

FRANKLIN

<u>1952:</u> Rosalin Franklin ve Maurice Wilkins DNA molekülünün X-ışını kırınımı modelini belirliyor

WILKINS

WATSON & CRICK

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

No. 4356 April 25, 1953 NATURE 739

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. Astbury[1]) 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 crystalline[1-3], 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.

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

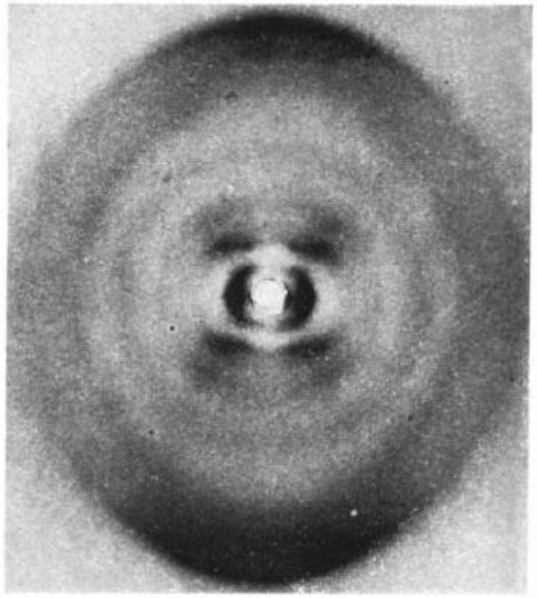
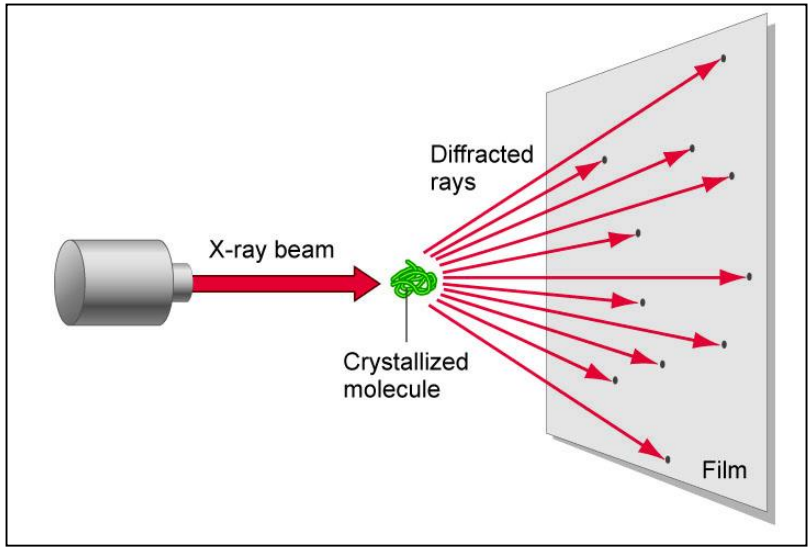
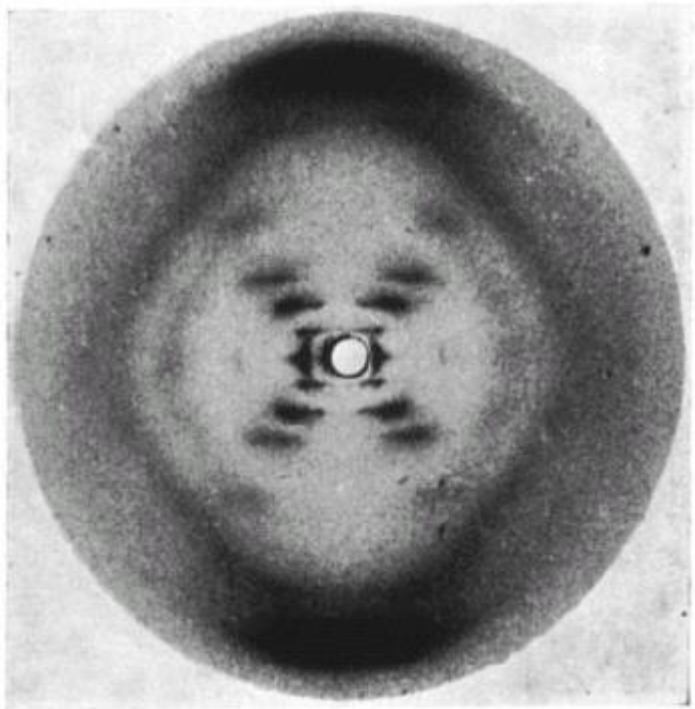


Fig. 1. Fibre diagram of deoxypentose nucleic acid from *B. coli*. Fibre axis vertical



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 elsewhere[1]. 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.

No. 4356 April 25, 1953 NATURE 737

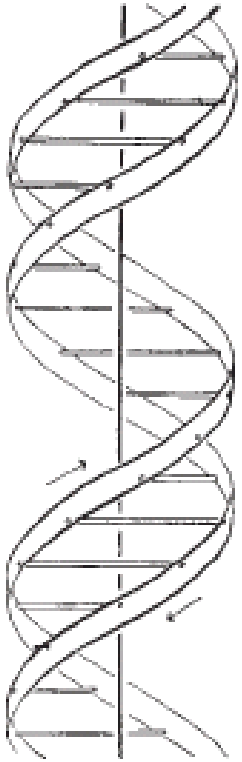
MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

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 Corey[1]. 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

964 NATURE May 30, 1953 VOL. 171

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.

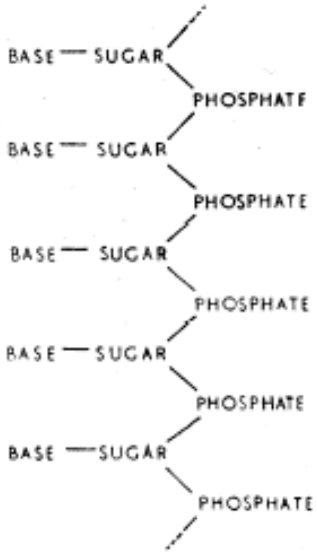


Fig. 1. Chemical formula of a single chain of deoxyribonucleic acid

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

DNA

dNTP

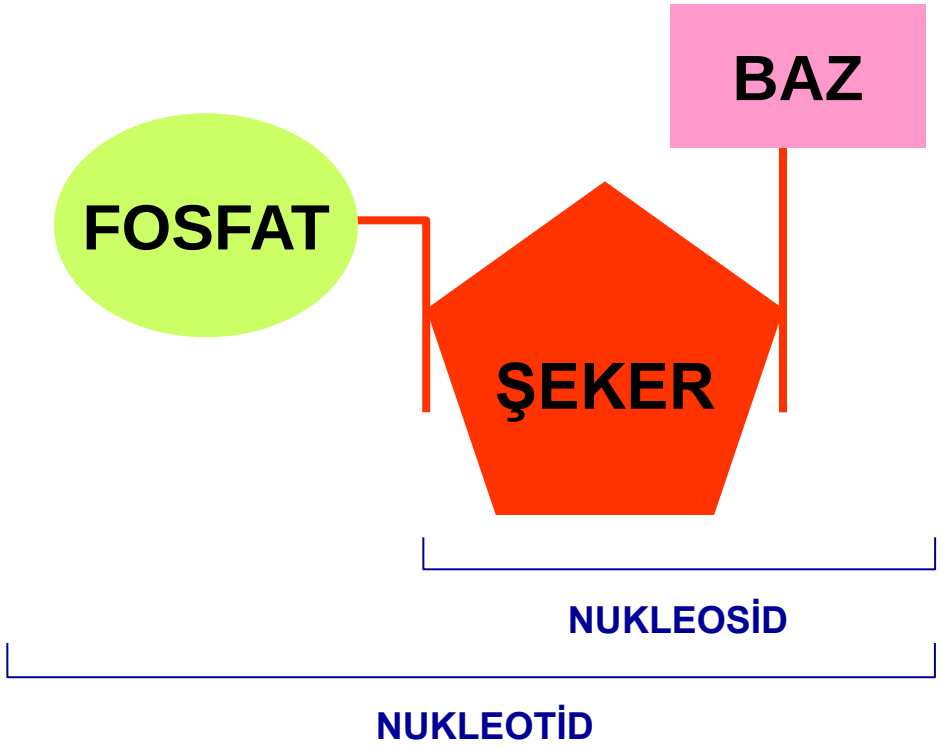
- dATP
- dGTP
- dTTP
- dCTP

RNA

- ATP
- GTP
- UTP
- CTP

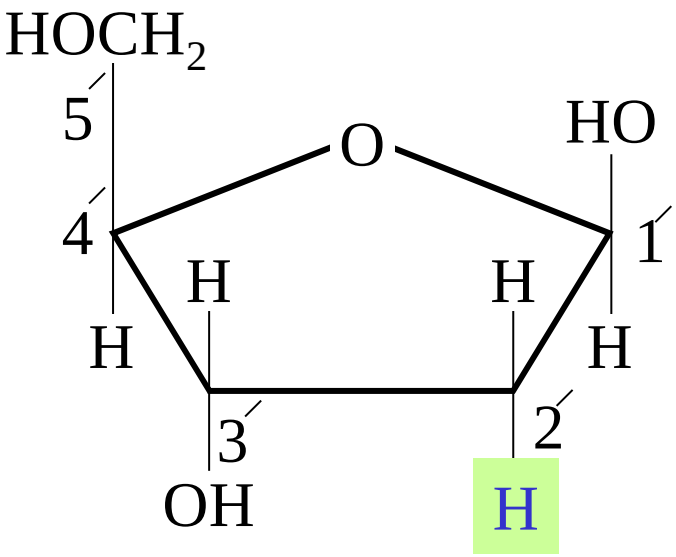
NTP

NÜKLEOTİDLER

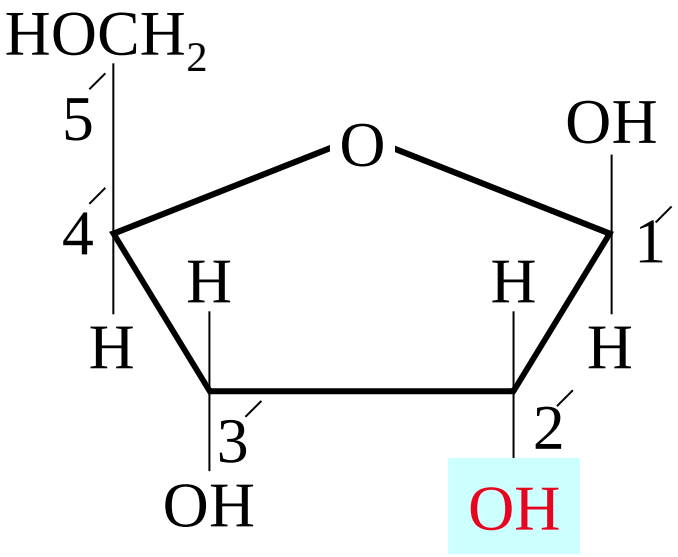


ŞEKERLER

DEOKSİRİBOZ

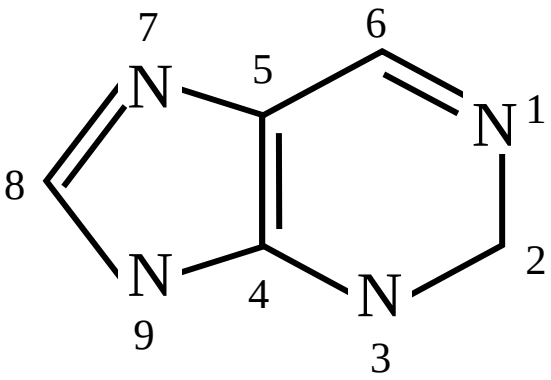


RİBOZ

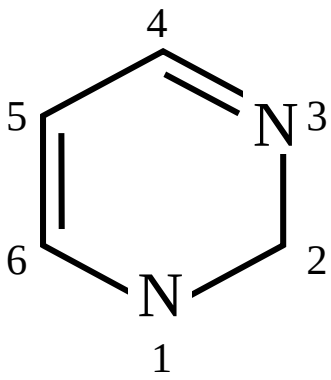


BAZLAR

PURİN HALKASI

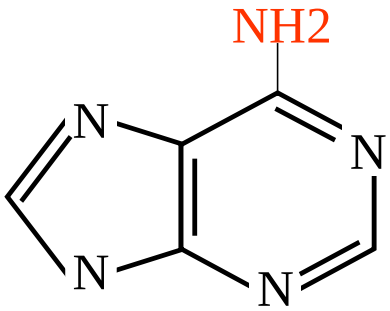


PİRİMİDİN HALKASI

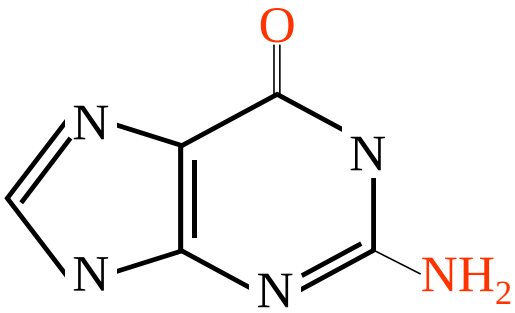


BAZLAR

PURİN BAZLARI

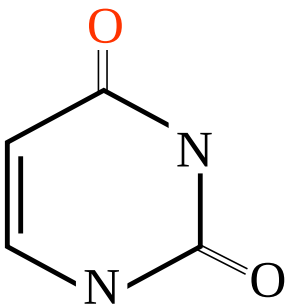


ADENİN

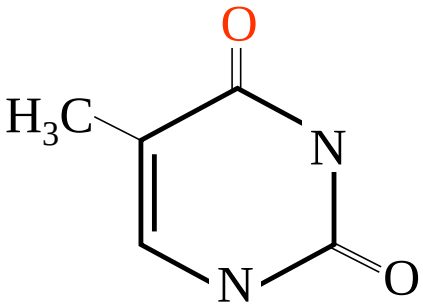


GUANİN

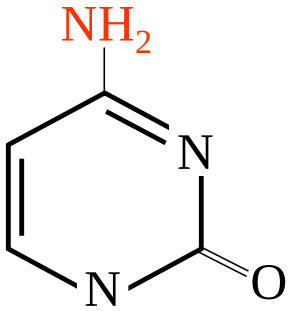
PİRİMİDİN BAZLARI



URASİL

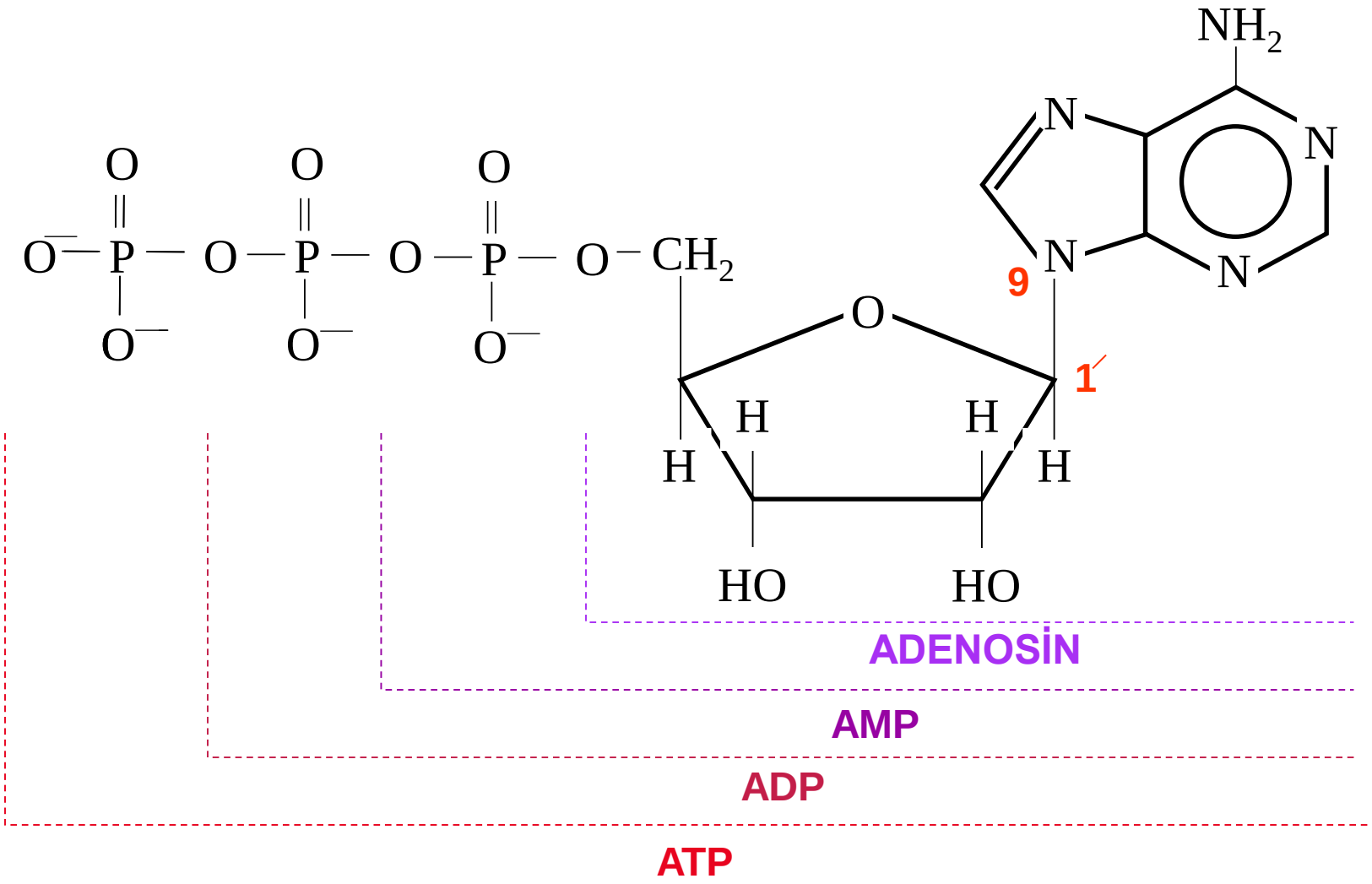


TİMİN



SİTOZİN

ATP



K.TURAN/2022

BAZLAR-NÜKLEOZİDLER-NÜKLEOTİDLER

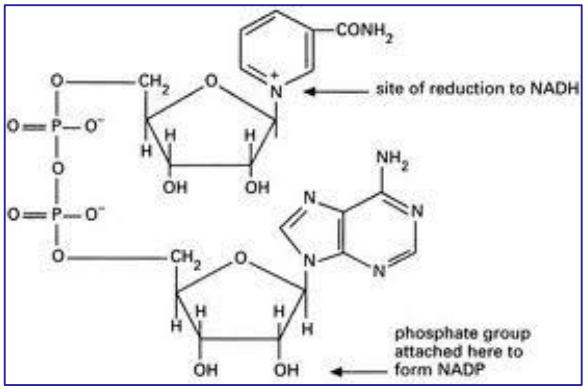
DNA

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

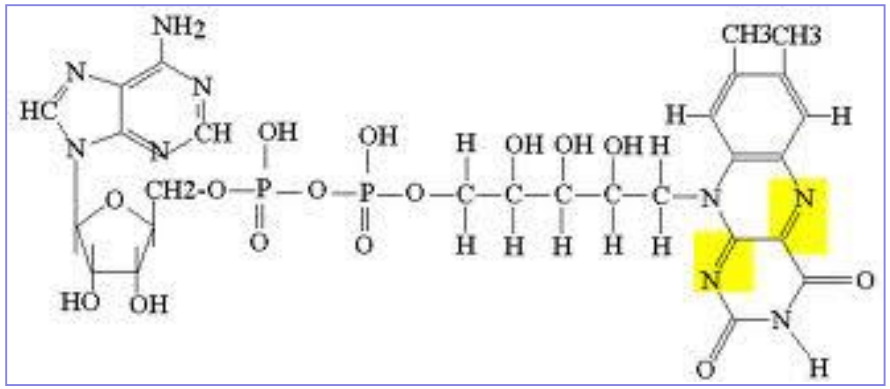
RNA

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)

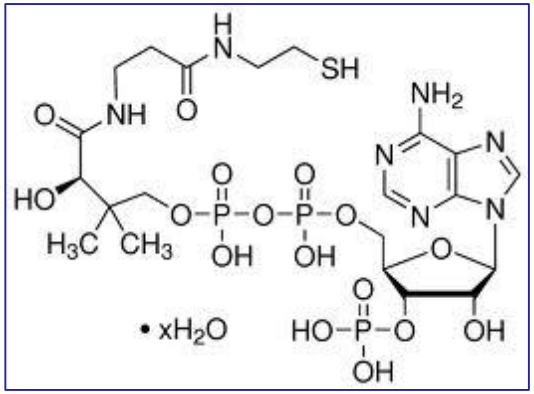
Nükleik Asitlerin Yapısına Katılmayan Nükleotidler



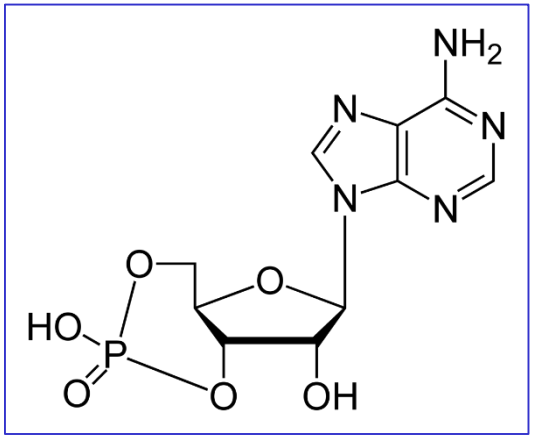
NAD/NADP



FAD



Acetyl-CoA



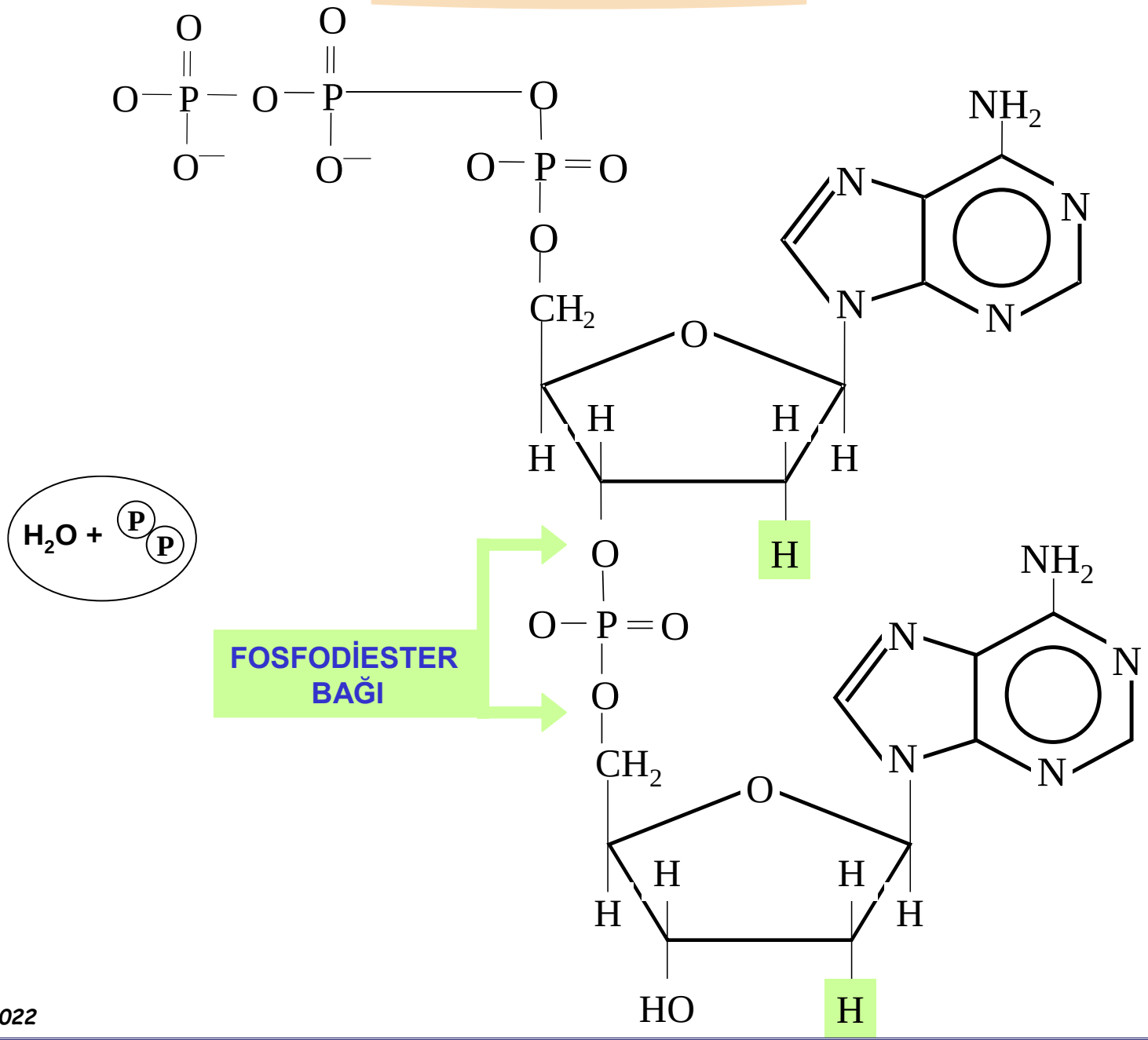
cAMP

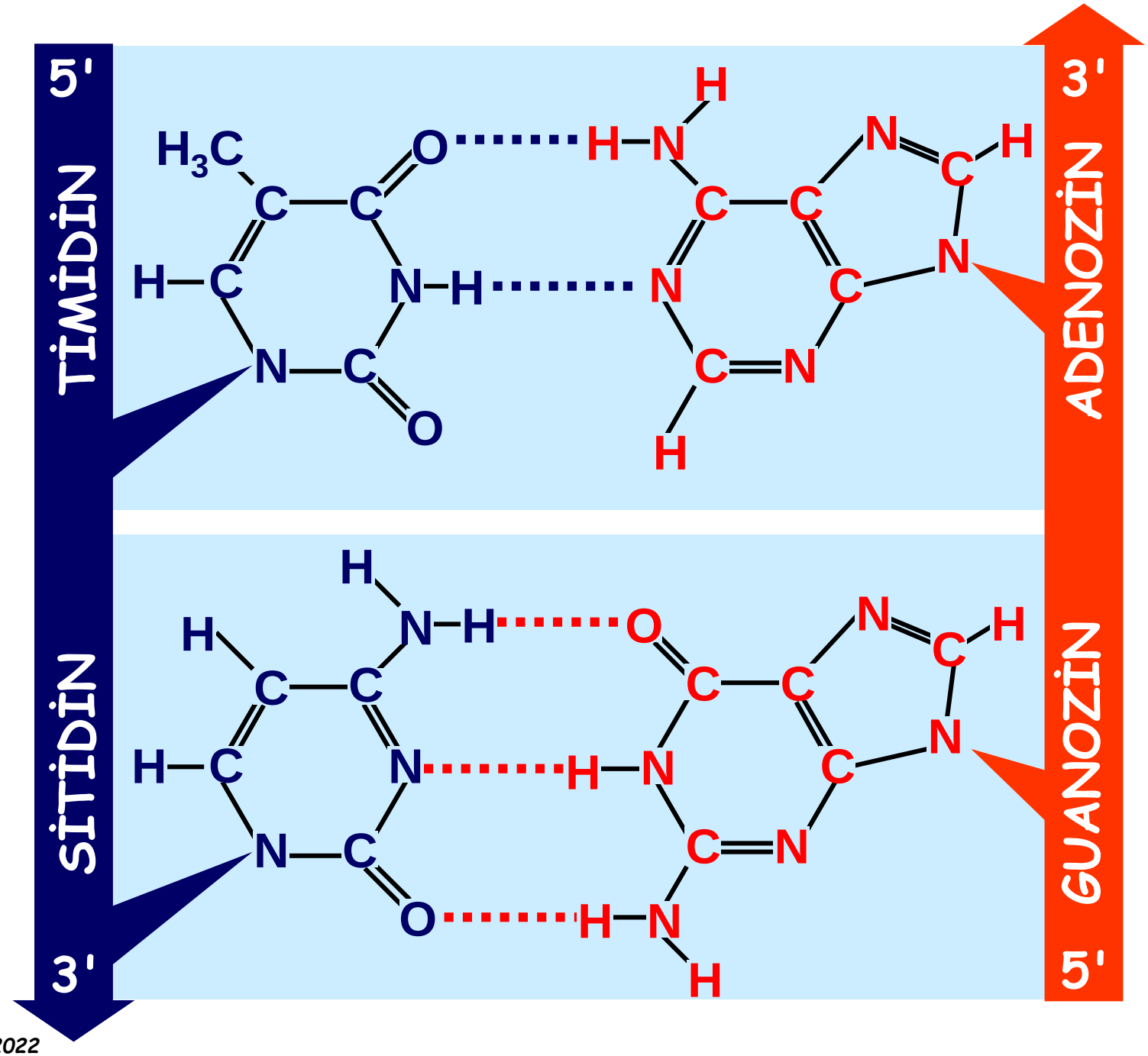
NAD:Nikotinamid adenin dinükleotid
FAD:Flavin adenin dinükleotid

NÜKLEOTİDLERİN KULLANIMI

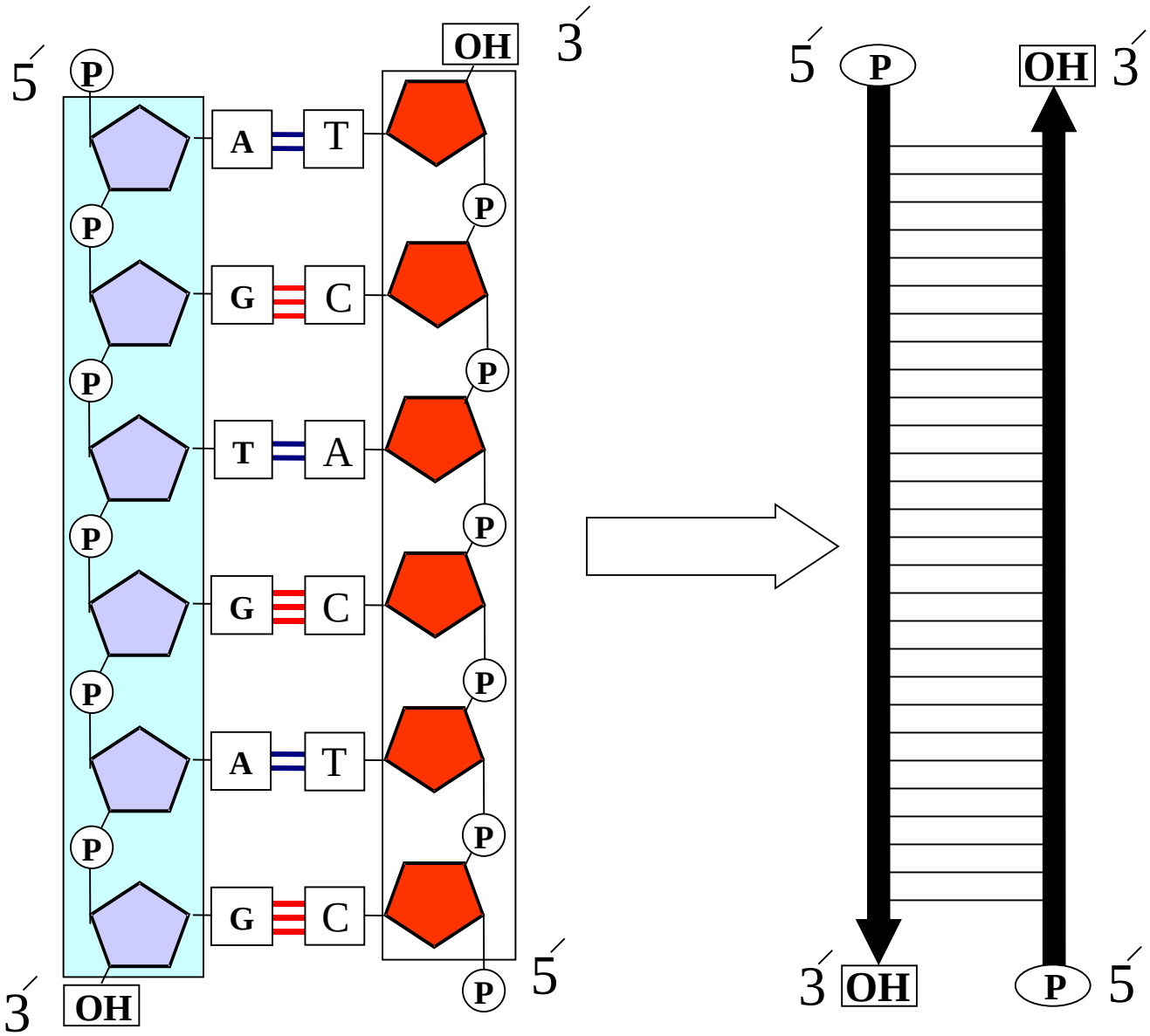
- Nükleotidler, nükleik asitlerin yapıtaşlarıdır. Bu nedenle DNA ve RNA sentezinde kullanılırlar.
- Hücrelerde yüksek enerjili bileşikler olarak enerji gerektiren reaksiyonlarda kullanılırlar. ATP, GTP gib.
- Koenzim olarak işlev görürler. Koenzim A (CoA)- asetil grub taşıyıcısı, NAD ve FAD elektron 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

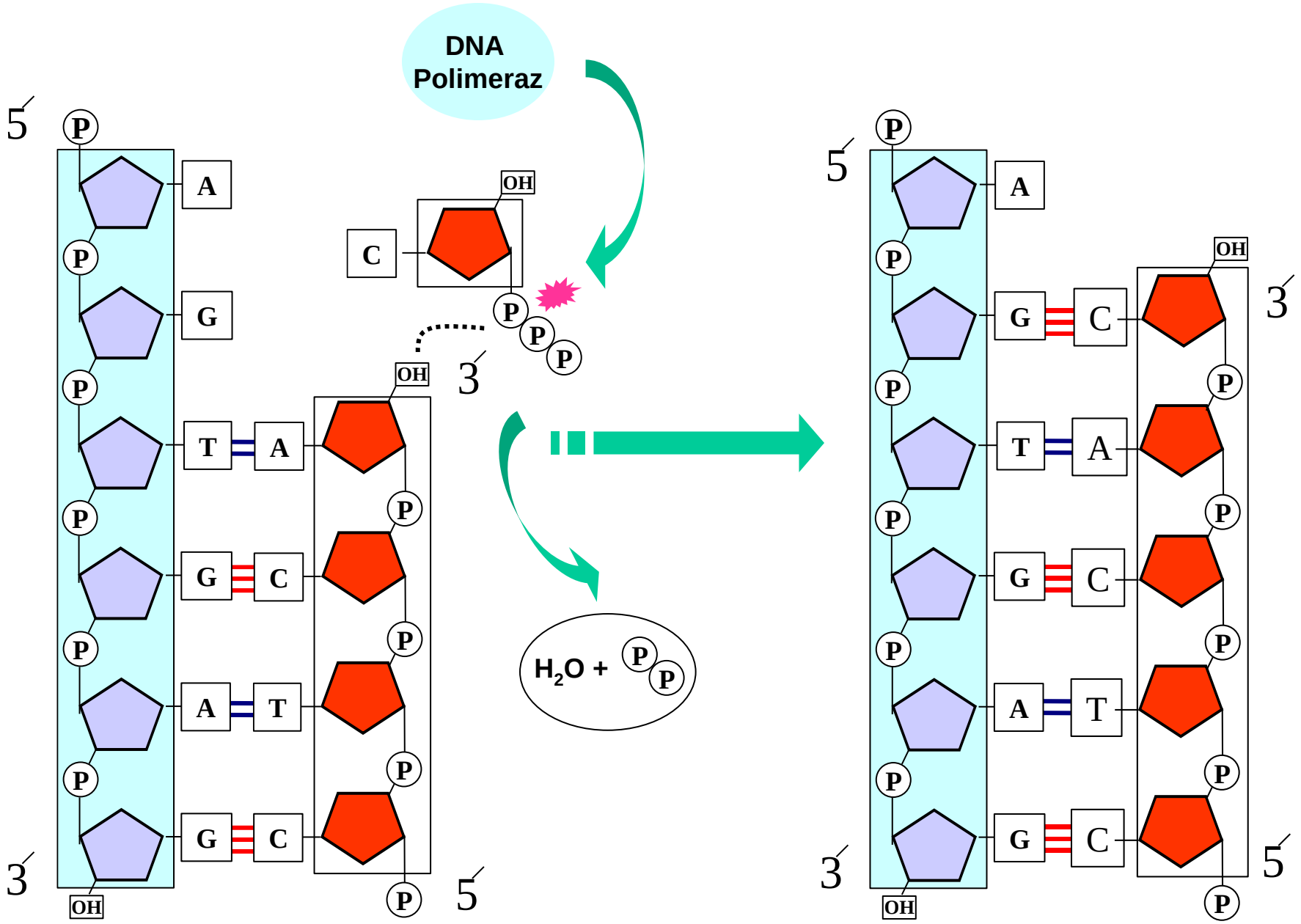




K.TURAN/2022

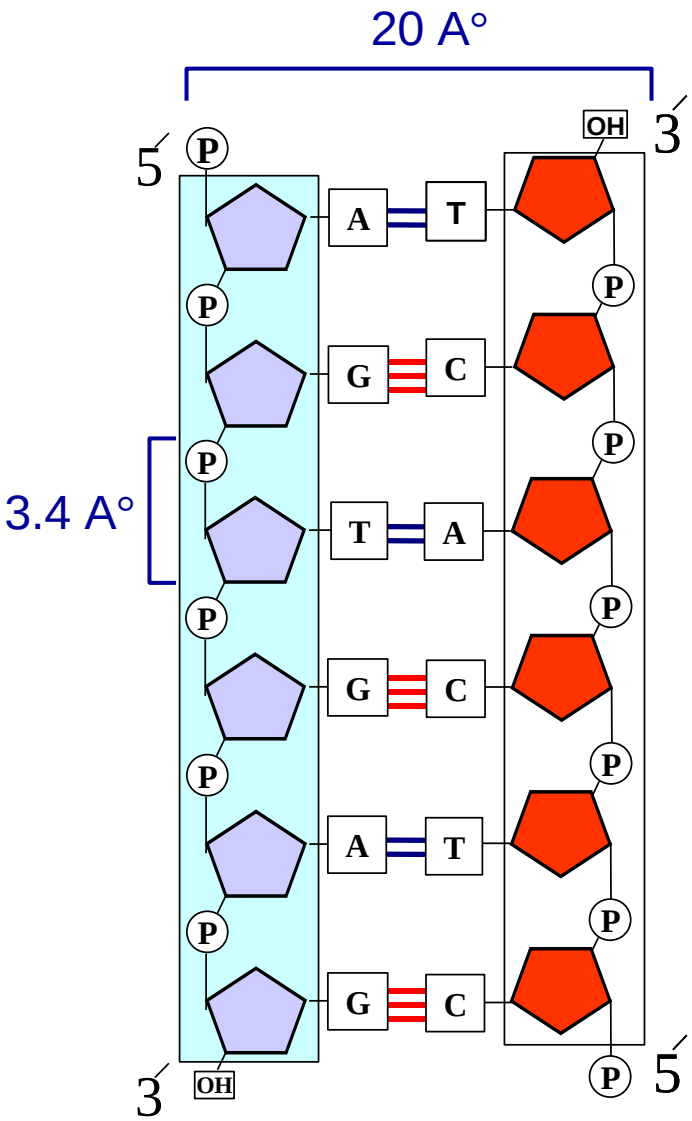


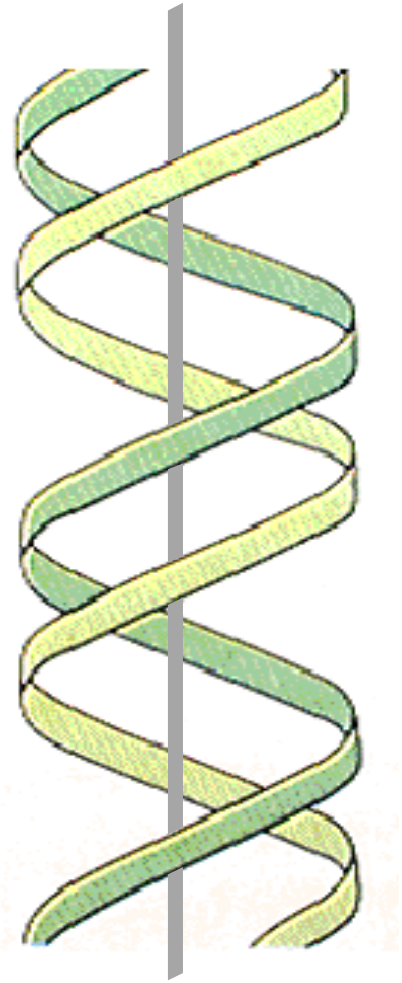
- Kural olarak nükleik asit sekansı her zaman 5′→ 3′ ne doğru yazılır.

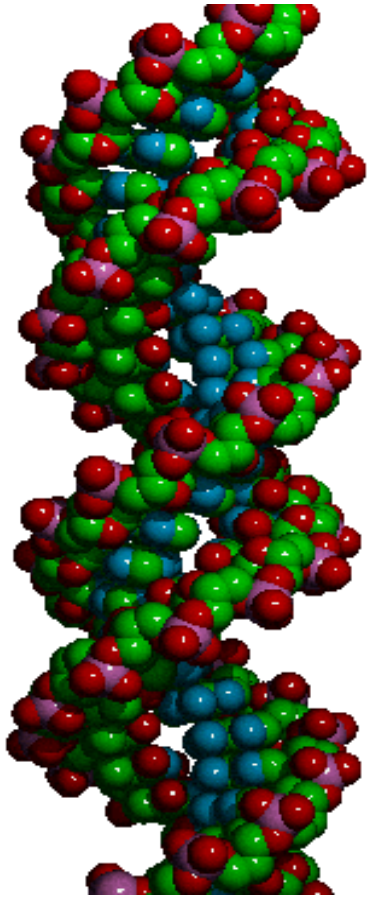


K.TURAN/2022

DNA'NIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ
(WATSON-CRICK DNA MODELİ)







K.TURAN/2022

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.

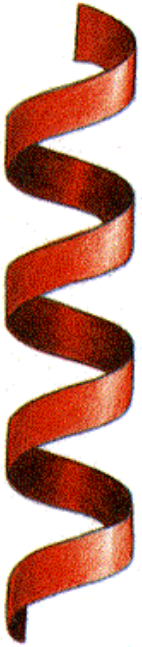
- Molekülde yer alan iki iplik, A ve T arasında oluşan iki hidrojen bağı; G ve C arasında oluşan üç hidrojen bağı ile bir arada tutulur. Dolayısıyla bir purin bazı daima bir primidin bazı ile eşleşir.

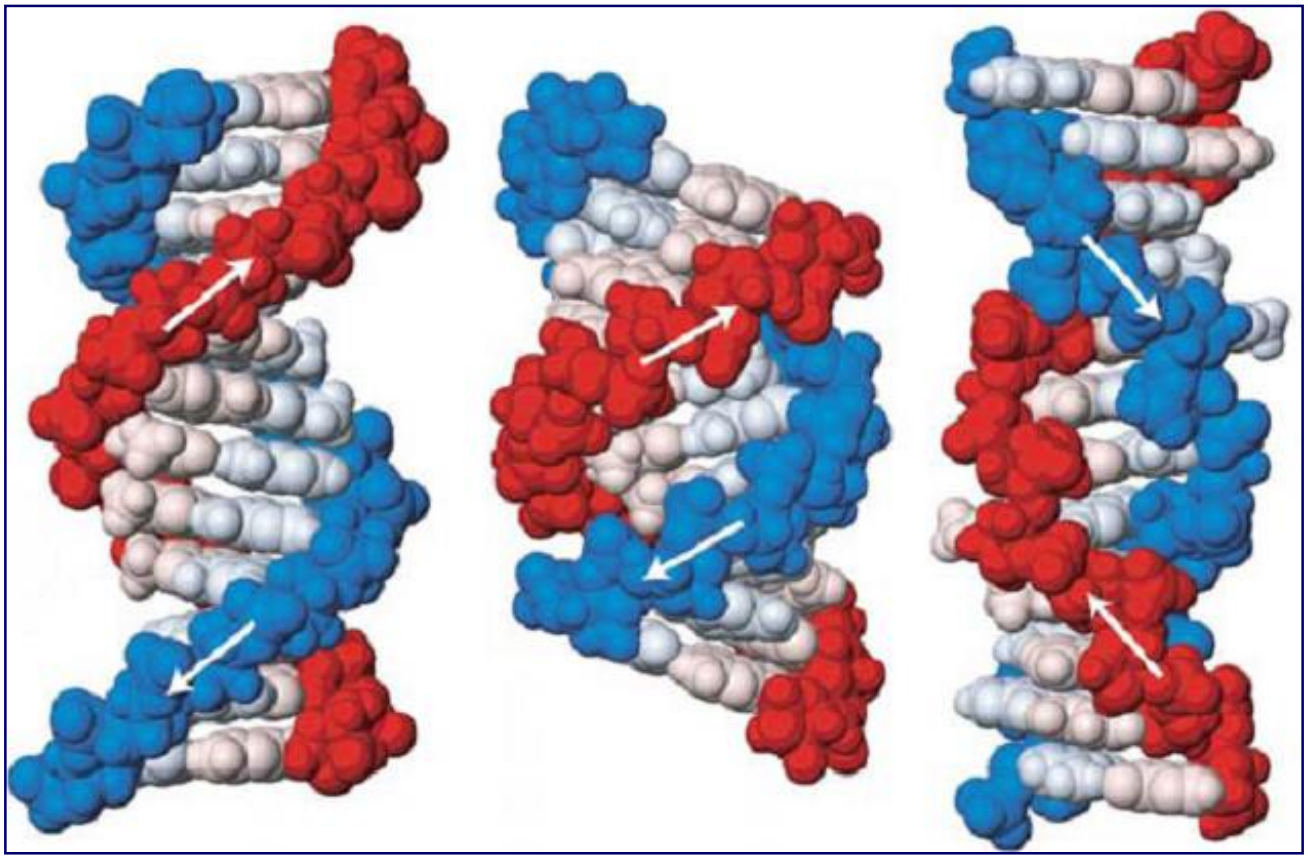
- DNA heliks yapısının her bir sarmalında yaklaşık 10 baz çifti yer almakta ve yaklaşık 34 °A (angstrom) uzunluğunda bir alan işgal etmektedir.

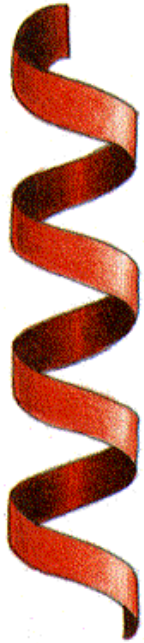
- DNA'nın ortalama çapı 20 °A, iki baz çifti arasındaki mesafe ise 3.4 °A'dur.

- 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.





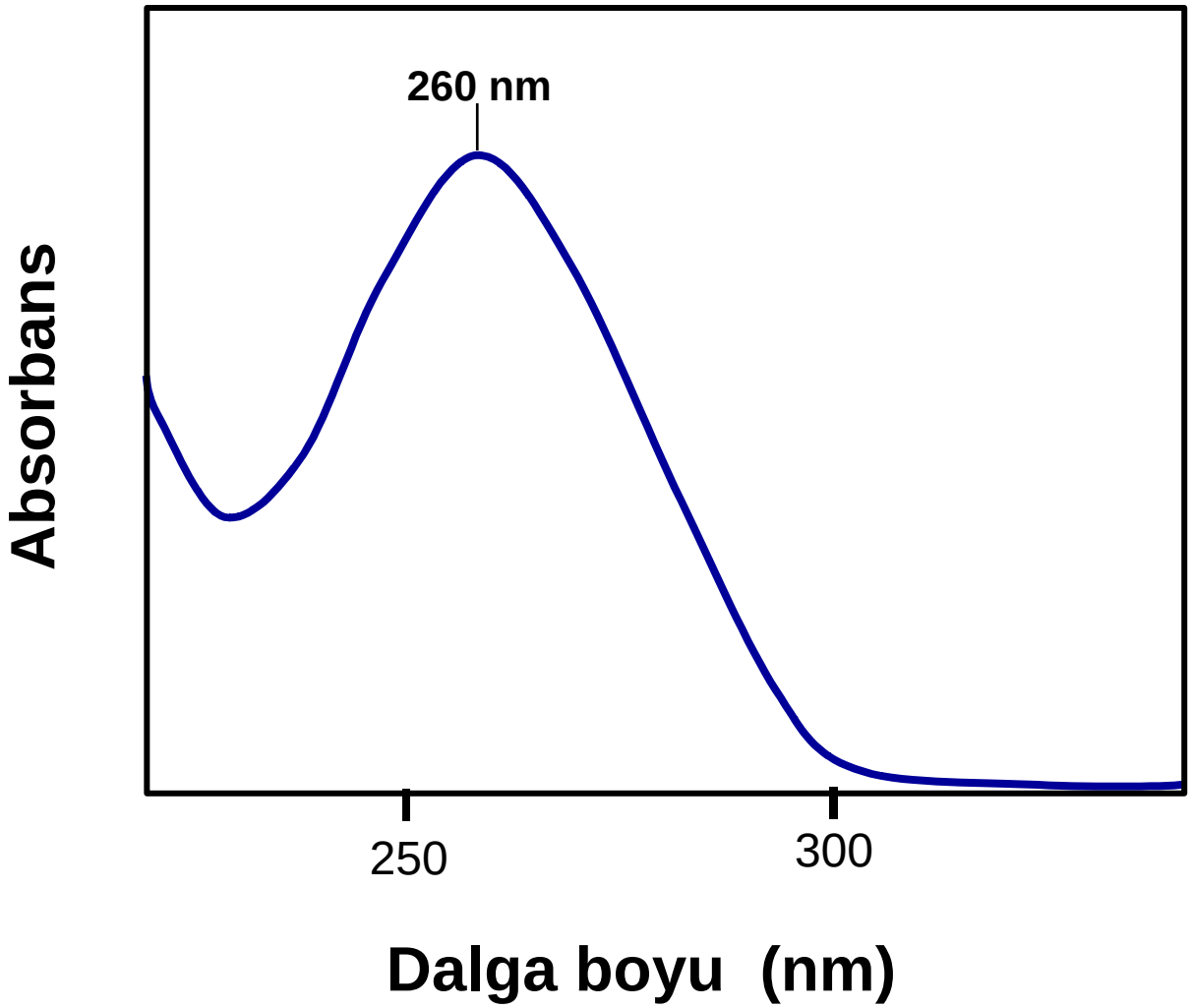


B-DNA Watson ve Crick tarafından 1953 yılında oraya atılan modele uygun olan DNA şeklidir. Sağ yöne doğru dönüm yapar, ~20 A° çapında, her dönümde ~10 baz çifti bulunur, komşu baz çiftleri arasındaki uzaklık ~3.4 A°'dur.

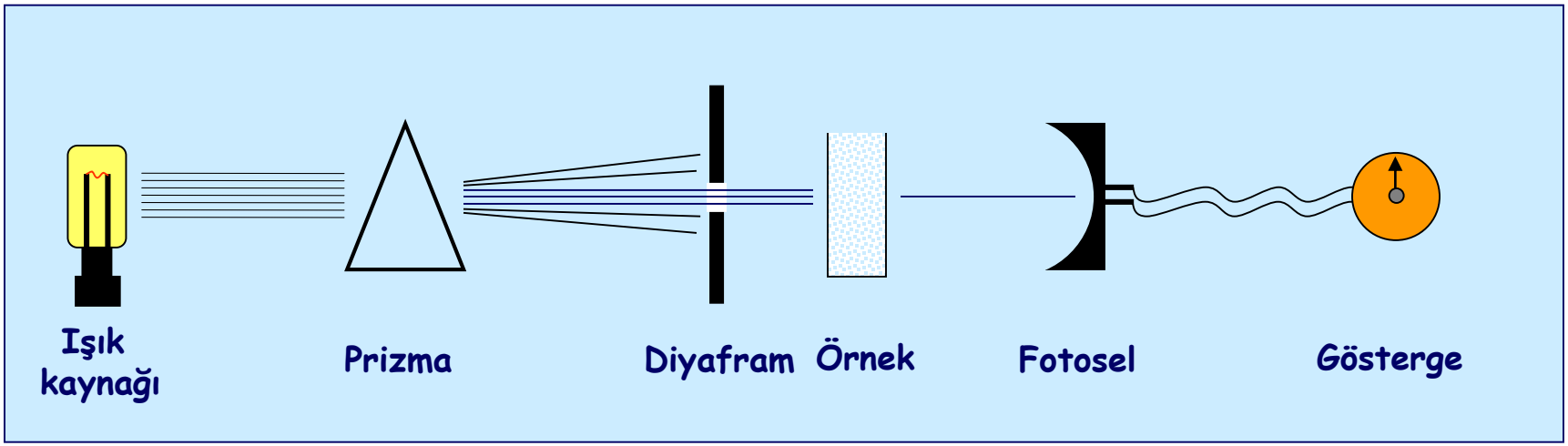
A-DNA Sağ yöne doğru dönüm yapar, ~23 A° çapında, her bir dönümde ~11 baz çifti bulunur, komşu baz çiftleri arasındaki uzaklık ~2.7 A°'dur.

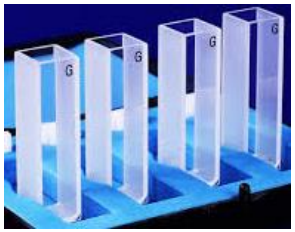
Z-DNA Sola doğru dönüm yapan ~18 A° çapında, her dönümde ~12 baz çifti bulunur. Her bir dünüm boyutu ~45.6 A°. Şeker-fosfat omurgası sarmal boyunca zik zak yaptığı için Z formu olarak adlandırılmıştır.

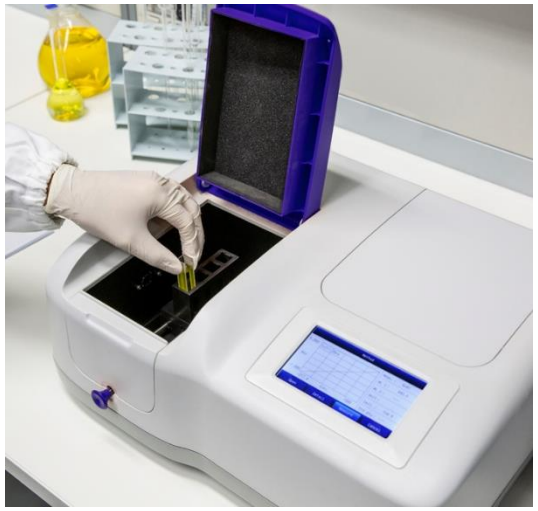
DNA'NIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ
(UV-SPEKTRUMU)



SPEKTROFOTOMETRENİN ÇALIŞMA MEKANIZMASI

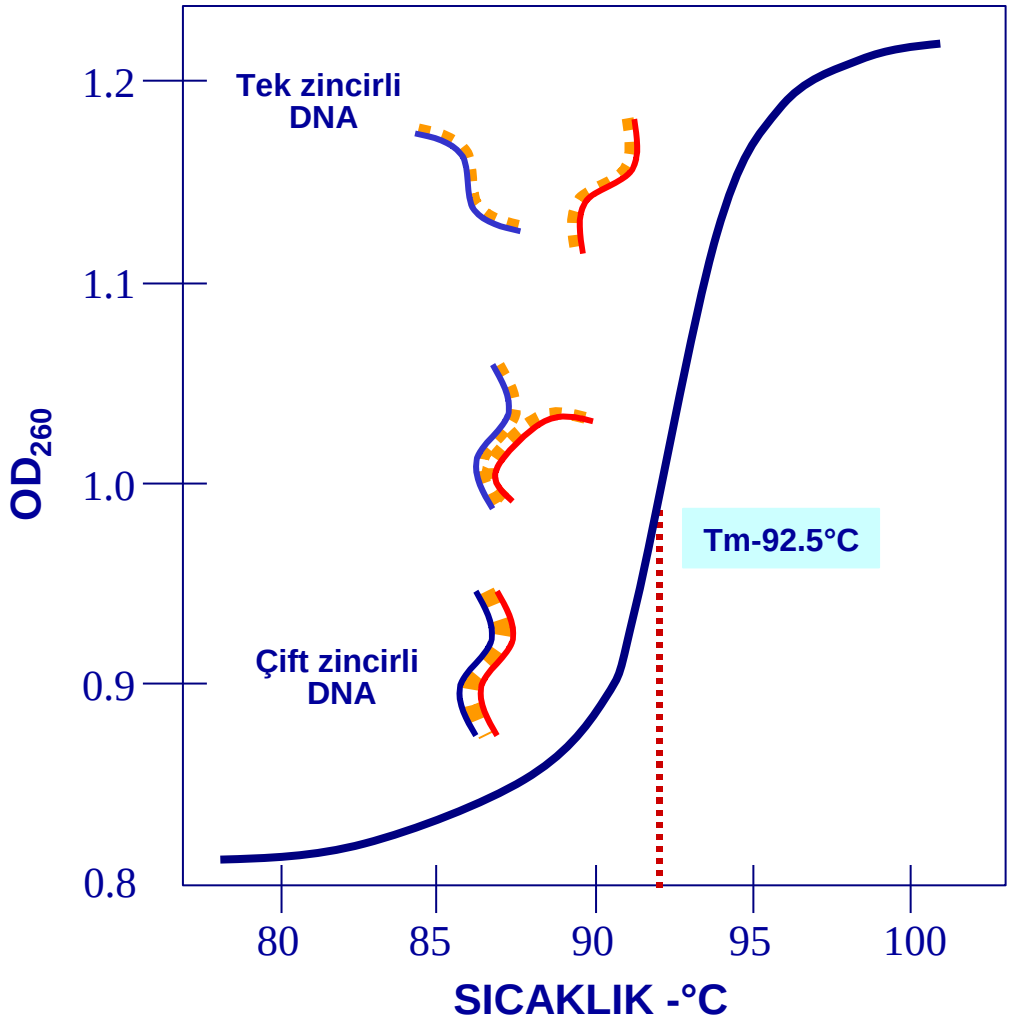






K.TURAN/2022

DNA için Erime Noktası (Tm-Melting Temperature)

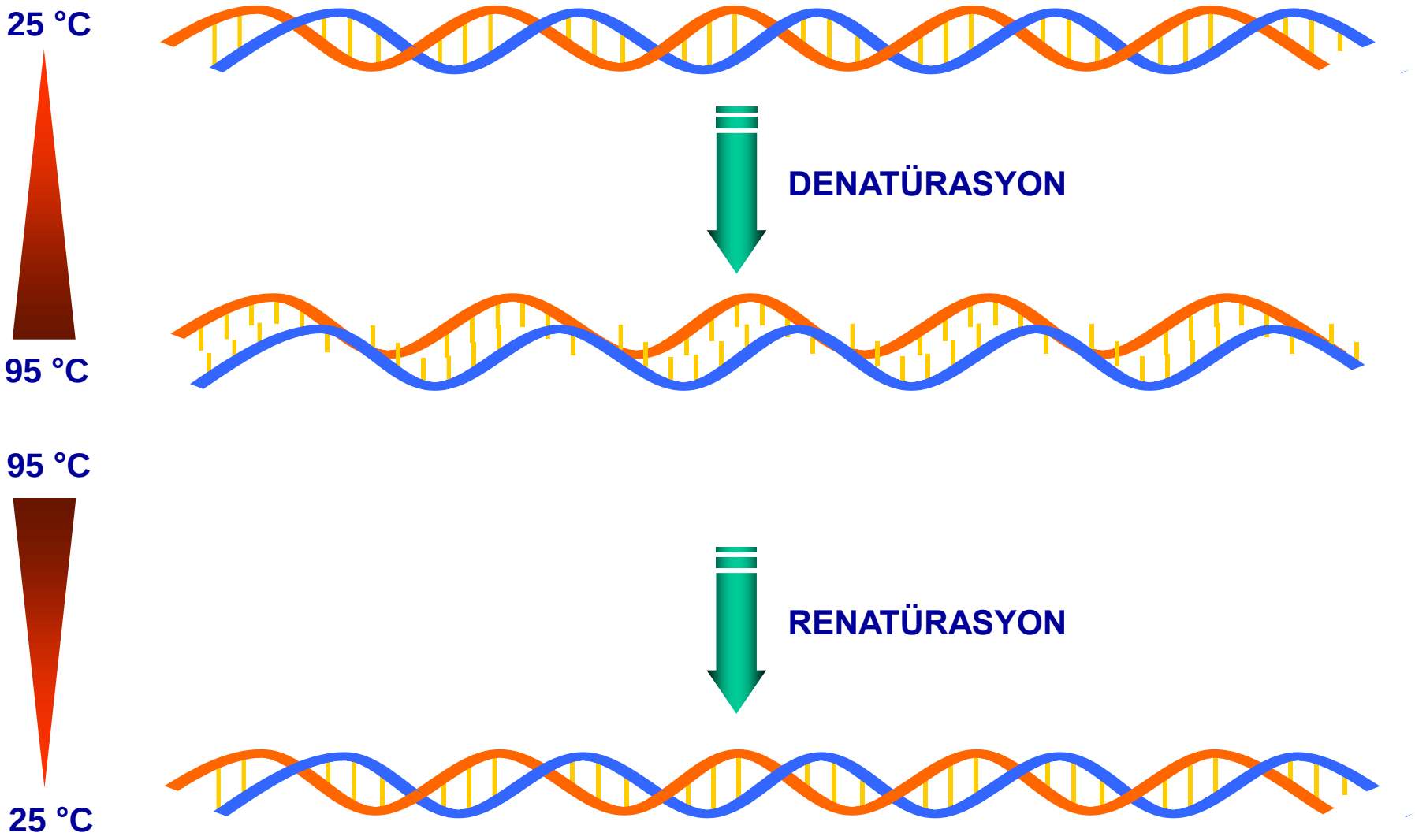


Oligonükleotidlerin Tm değeri kabaca, Tm= 4.(G+C) + 2.(A+T) formülü ile hesaplanabilir.
Örnek:
5′-ATGTGTGCCGCTATGCATGCGAGA-3′ oligonukleotidi için,

Tm: 4.(13) + 2.(11) = 74°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)



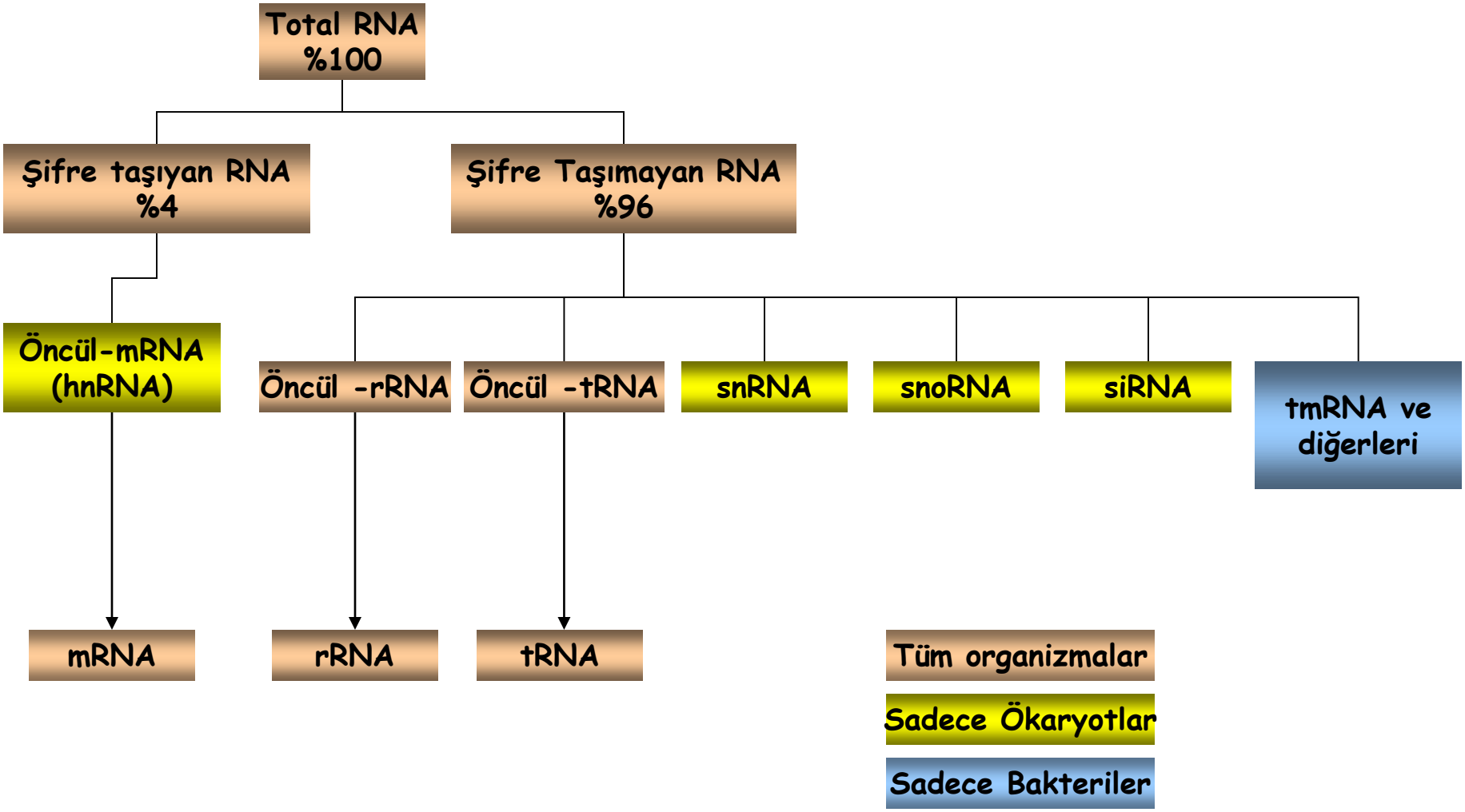
K.TURAN/2022

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

MBC'den değiştirilerek

Hücrelerin RNA İçerikleri



K.TURAN/2022

RNA

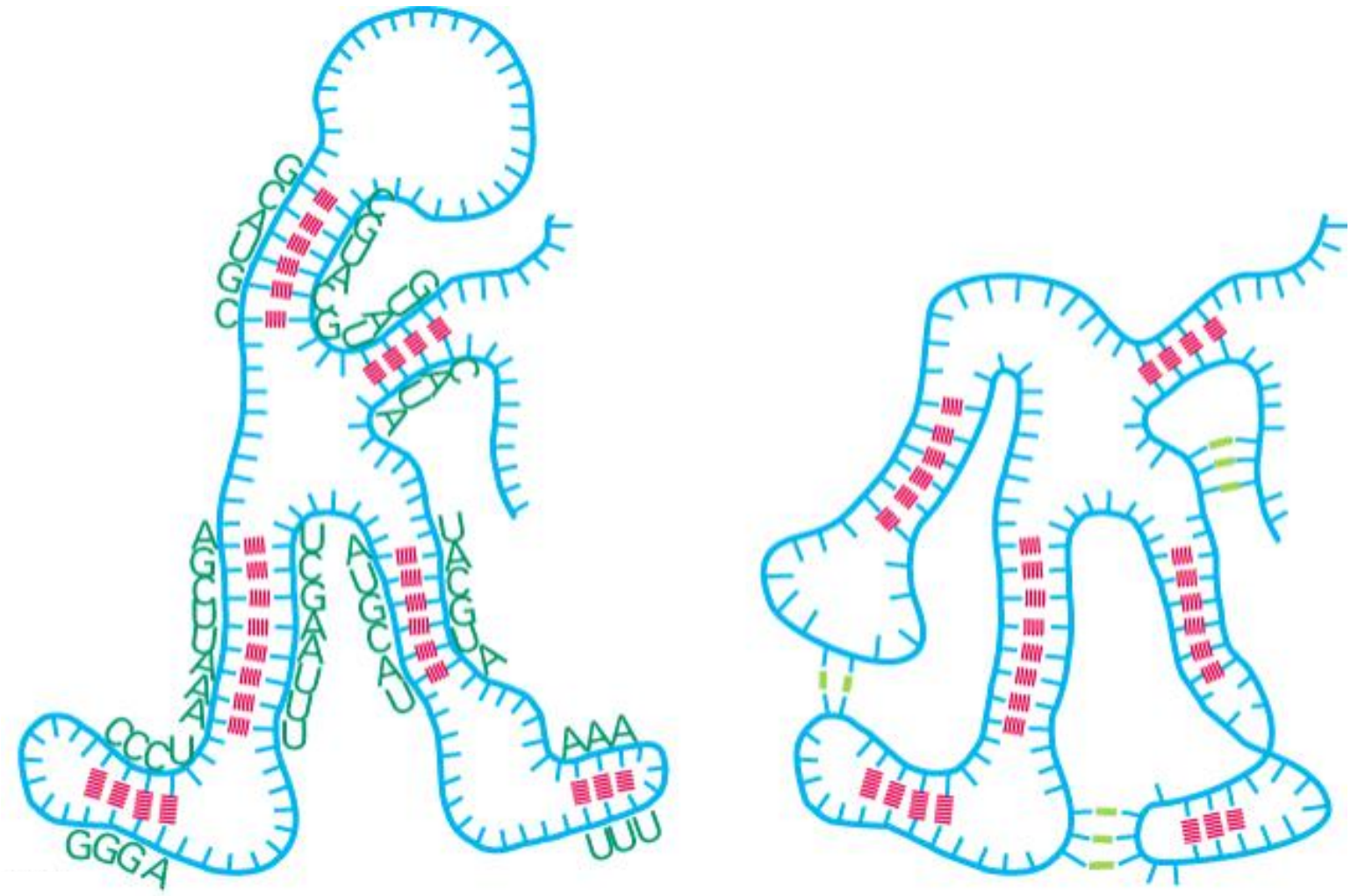
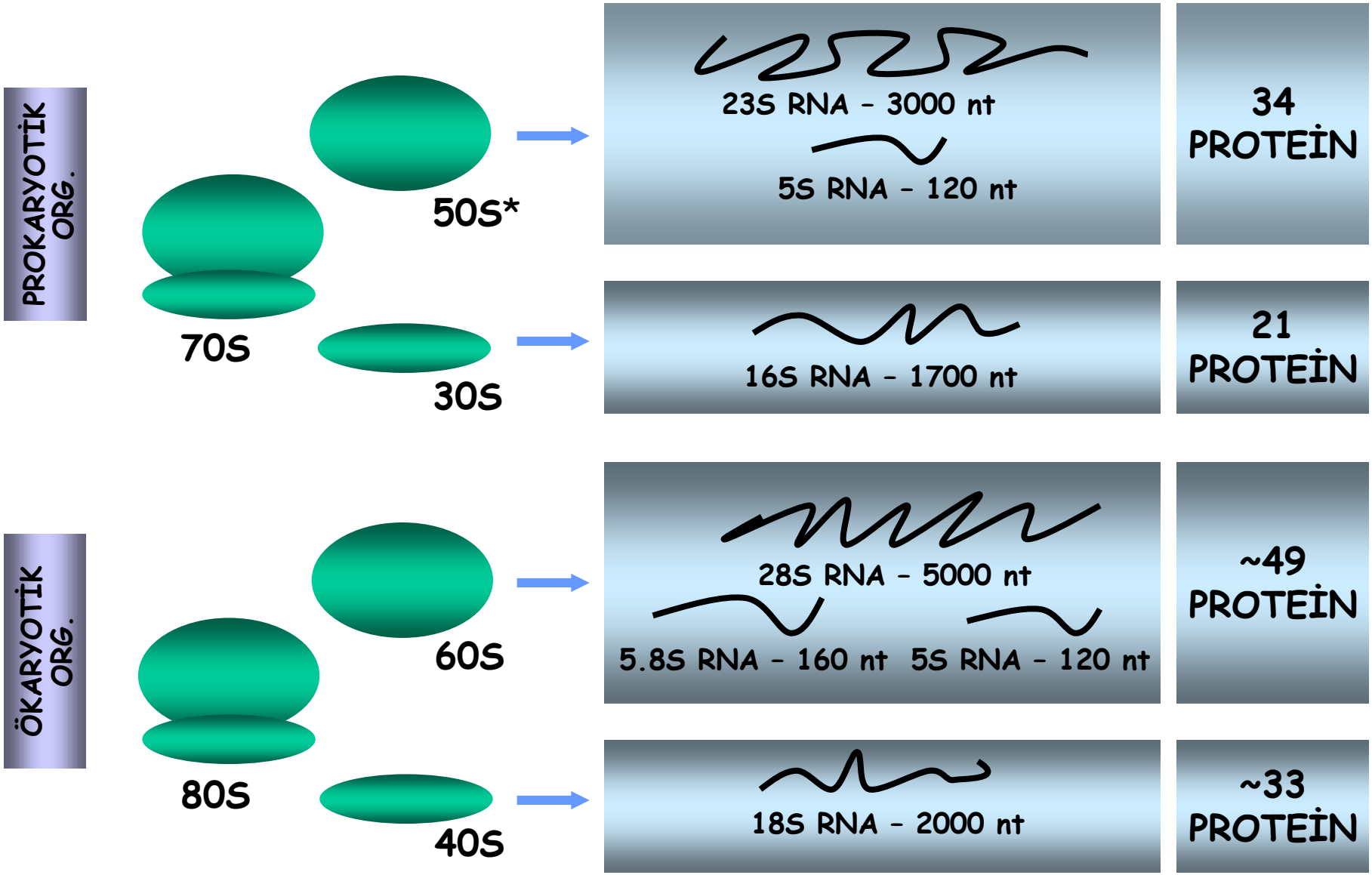


Figure 6-6: MBC, IV.th edition

RİBOZOMAL RNA (rRNA)'LAR



*S:Svedberg katsayısı

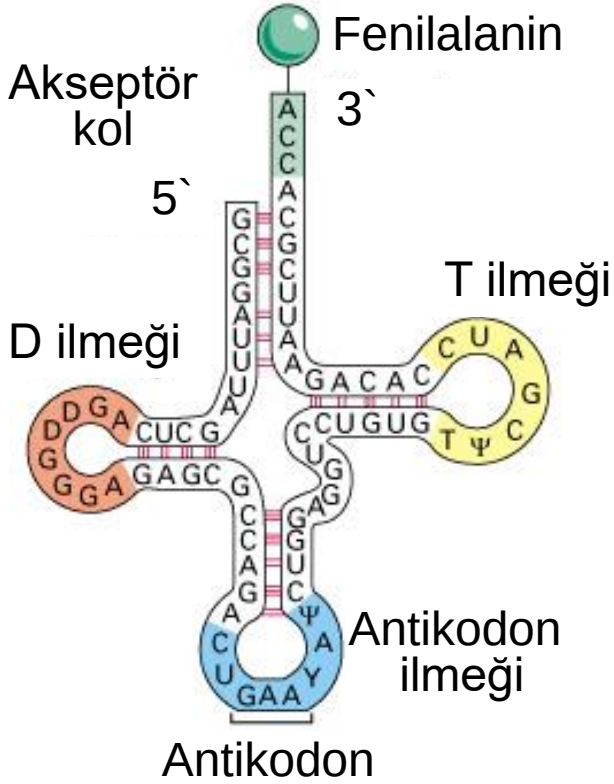
K.TURAN/2022

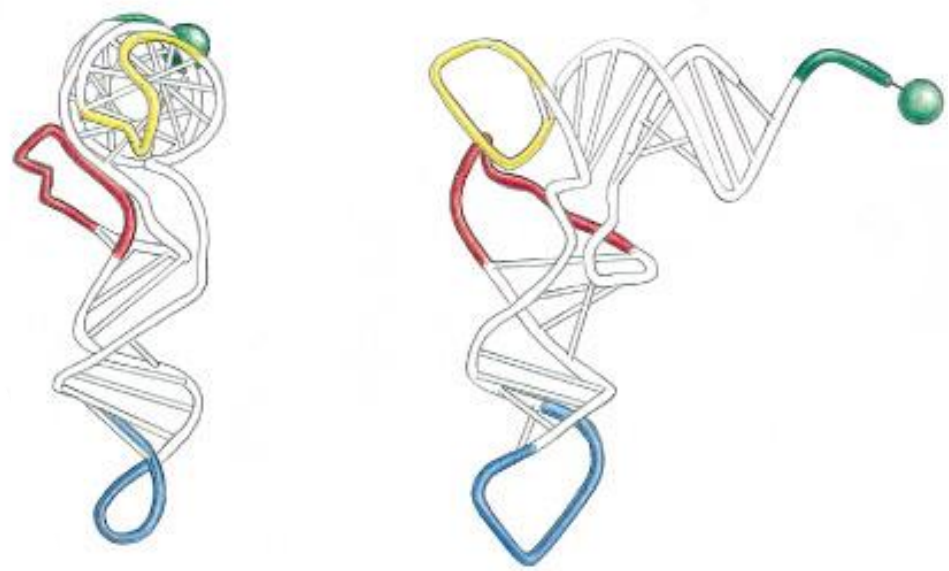
MBC'den değiştirilerek

tRNA-Phe

Sekonder yapı
(yonca yaprağı modeli)

Tersiyer yapı
(L-formu)





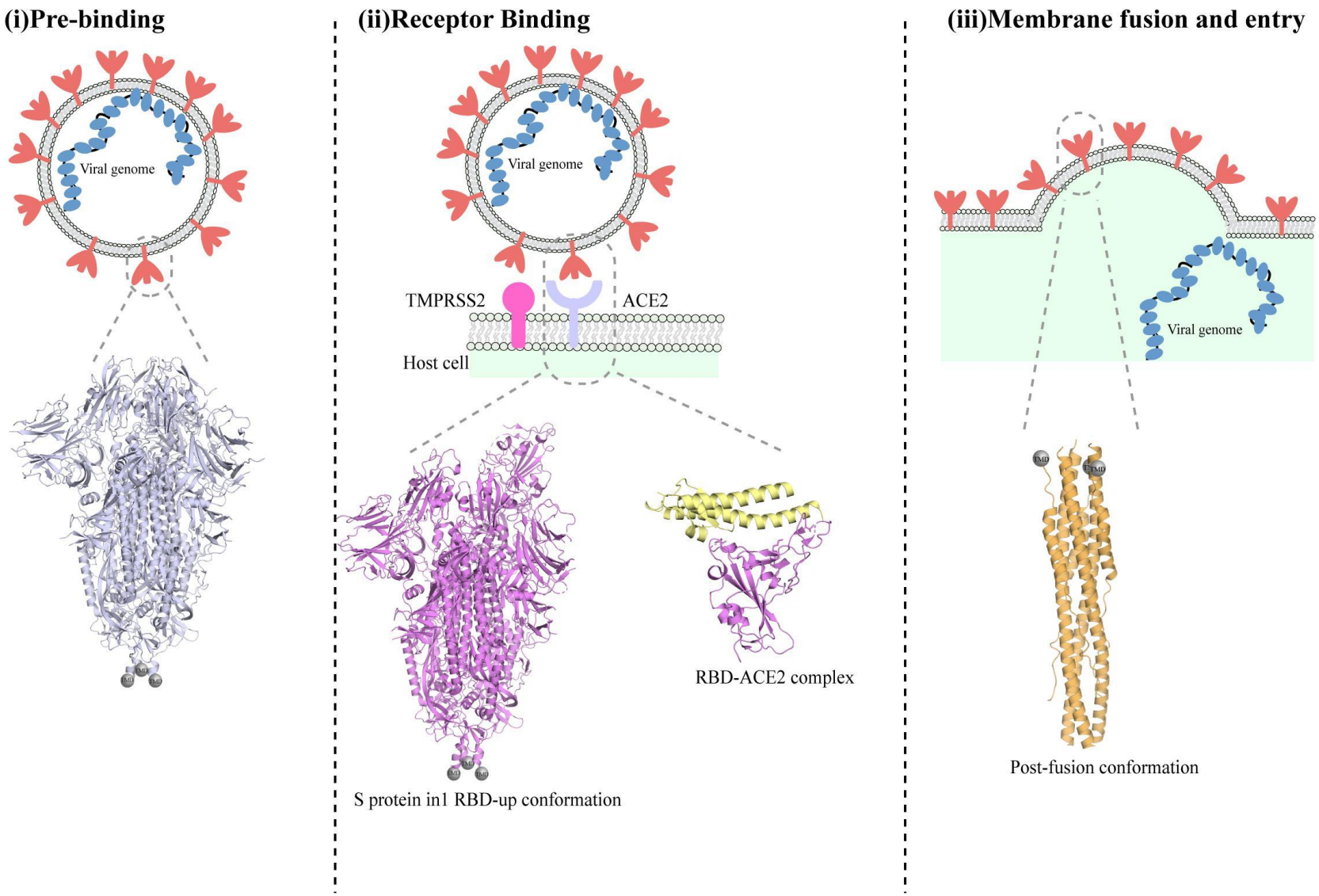
5′ GCGGAUUUAGCUCAGDDGGGAGAGCGCCAGACUGAAYAΨCUGGAGGUCCUGUGTΨCGAUCCACAGAAUUCGCACCA 3′

Antikodon

D: dihidroüridin, T: ribotimidin, ψ: psödoüridin

K.TURAN/2022

Figure 6-52: MBC, IV.th edition



Front. Mol. Biosci., 17 December 2020 Sec. Structural Biology