

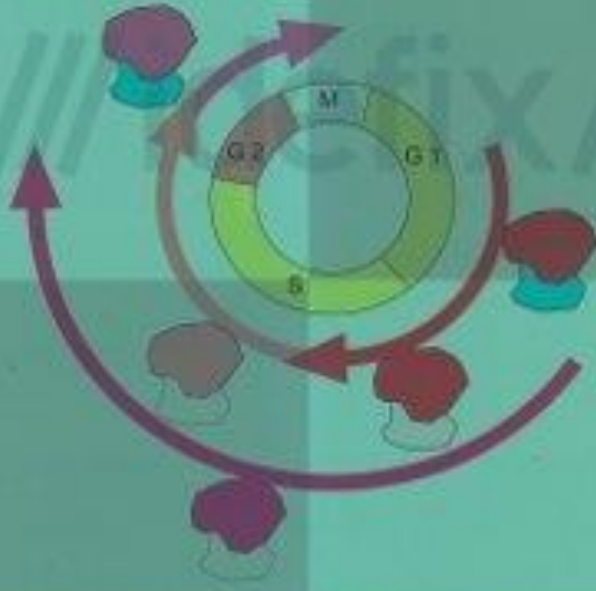
TIBBİ BİYOLOJİ

(M.Ü./ ECZACILIK FAKÜLTESİ / 2020)

Prof. Dr. KADİR TURAN

MOLEKÜLER HÜCRE BİYOLOJİSİ

Prof. Dr. Hasan Veysel GÜNEŞ



Istanbul
Tıp Kitabevi

MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL

fourth edition

Bruce Alberts

Alexander Johnson

Julian Lewis

Martin Raff

Keith Roberts

Peter Walter

 **Garland Science**
Taylor & Francis Group

MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Genişletilmiş 2. Basım

Editör
Prof. Dr. Mehmet KARATAŞ



Molecular Biology of the Gene

F I F T H E D I T I O N

James D. Watson
Cold Spring Harbor
Laboratory

Tania A. Baker
Massachusetts Institute
of Technology

Stephen P. Bell
Massachusetts Institute
of Technology

Alexander Gann
Cold Spring Harbor
Laboratory Press

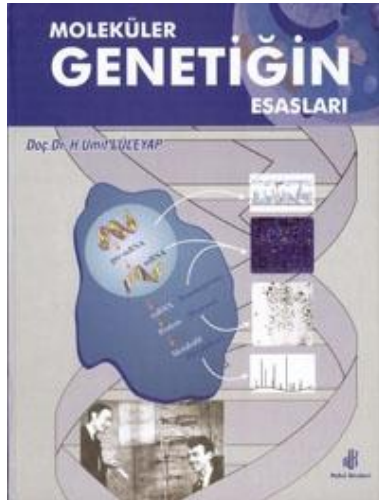
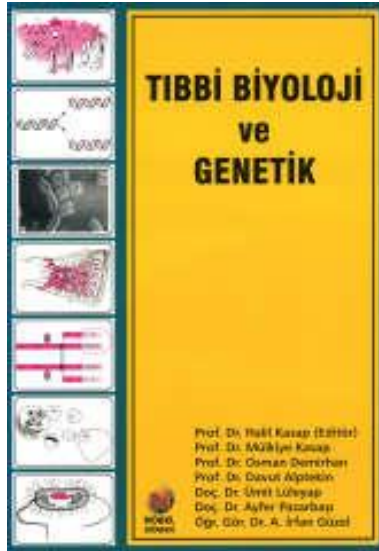
Michael Levine
University of California,
Berkeley

Richard Losick
Harvard University

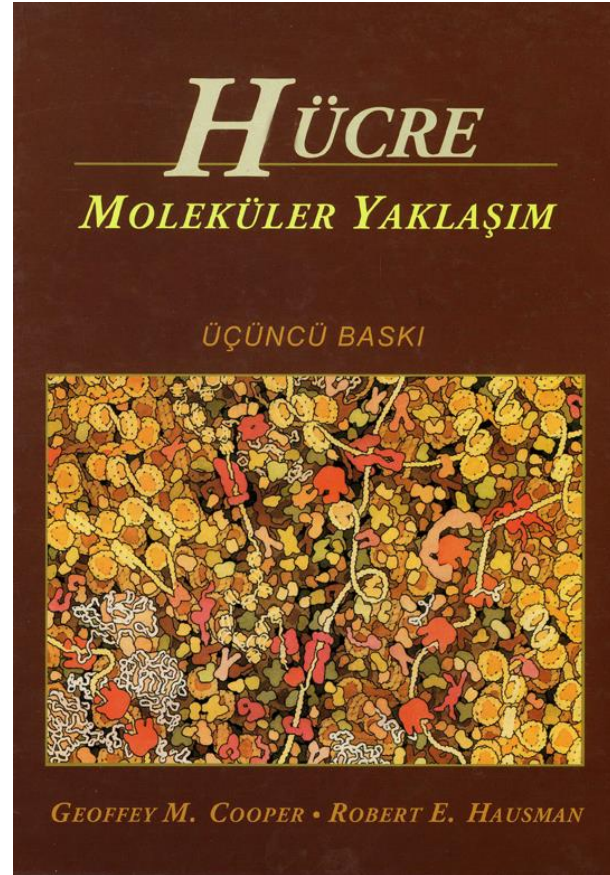
ISBN 0-321-22368-3

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin
Cummings, 1301 Sansome Street, San Francisco, CA 94133. All

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
- *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 Molekülleri ve Reseptörleri
- *Hücre Yüzey Reseptörlerinin Fonksiyonları
- *Hücre İçi Sinyal İletimi 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 Amacılı Kullanılması

ECZ 417Radyoaktivite ve Sağlık	B,D	4	1	202	3
ECZ 418Yüzey Aktif Maddeler ve Farmasötik Uygulamaları	B,D	4	2	202	3
ECZ 421Biyofizik	B,D	4	1	202	3
ECZ 422Parfüm Kimyası	B,C	4	2	101	1,5

Alanların Konu Ağırlığı: **A:** Farmasötik Bakım, **B:** Sanayi, **C:** Bitkisel Ürünler, **D:** İlaç Araştırma Geliştirme

Prof.Dr. Kadir TURAN Ders Notları

[Tıbbi Biyoloji \(2019\) Ders Notu 1](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2017\) Ders Notu 2](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2017\) Ders Notu 3](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2019\) Ders Notu 4](#)

[Tıbbi Biyoloji \(2017\) Ders Notu 5](#)



TIBBİ BİYOLOJİ / İÇERİK

Biyoloji-Canlı Bilimi

Tanımı, Kapsamı ve Önemi

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

Bu konu kapsamında farklı organizma gruplarının temel yapısal özellikleri, benzerlikleri ve farklılıkları, genom yapıları ele alınacak

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-terciyer-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)-DNA Dizi analizleri ve Genom Projeleri

In vitro koşullarda DNA molekülünün çoğaltılması (PZR), DNA'nın nükleotid dizisinin belirlenmesinde günümüzde yaygın olarak kullanılan Sanger tekniği, genom projeleri ve bu projelerin önemi ele alınacak

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 içersine alınması ya da hücre dışına atılmasında membranların rolü; membranların yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) sentezi ve hücre içi/dışı sinyal iletisindeki rolü

Hücre organellerinin yapısı ve fonksyonları

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

...

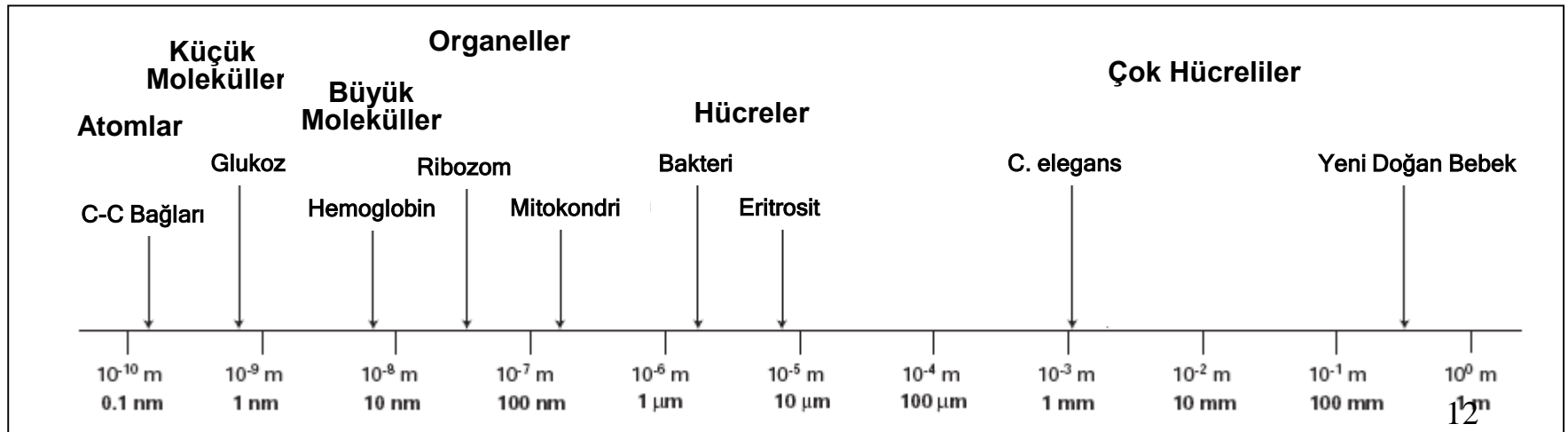
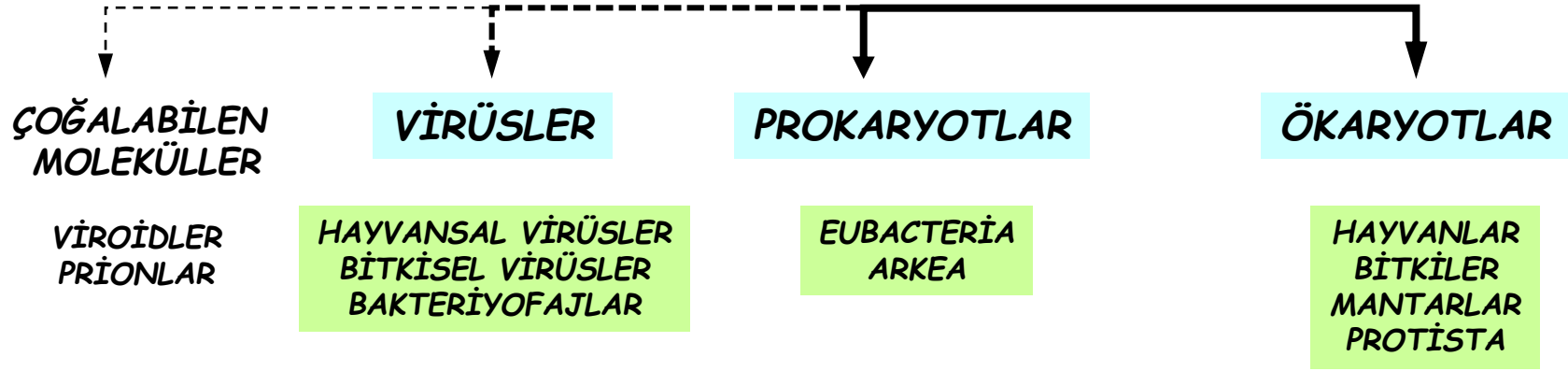
...

...



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

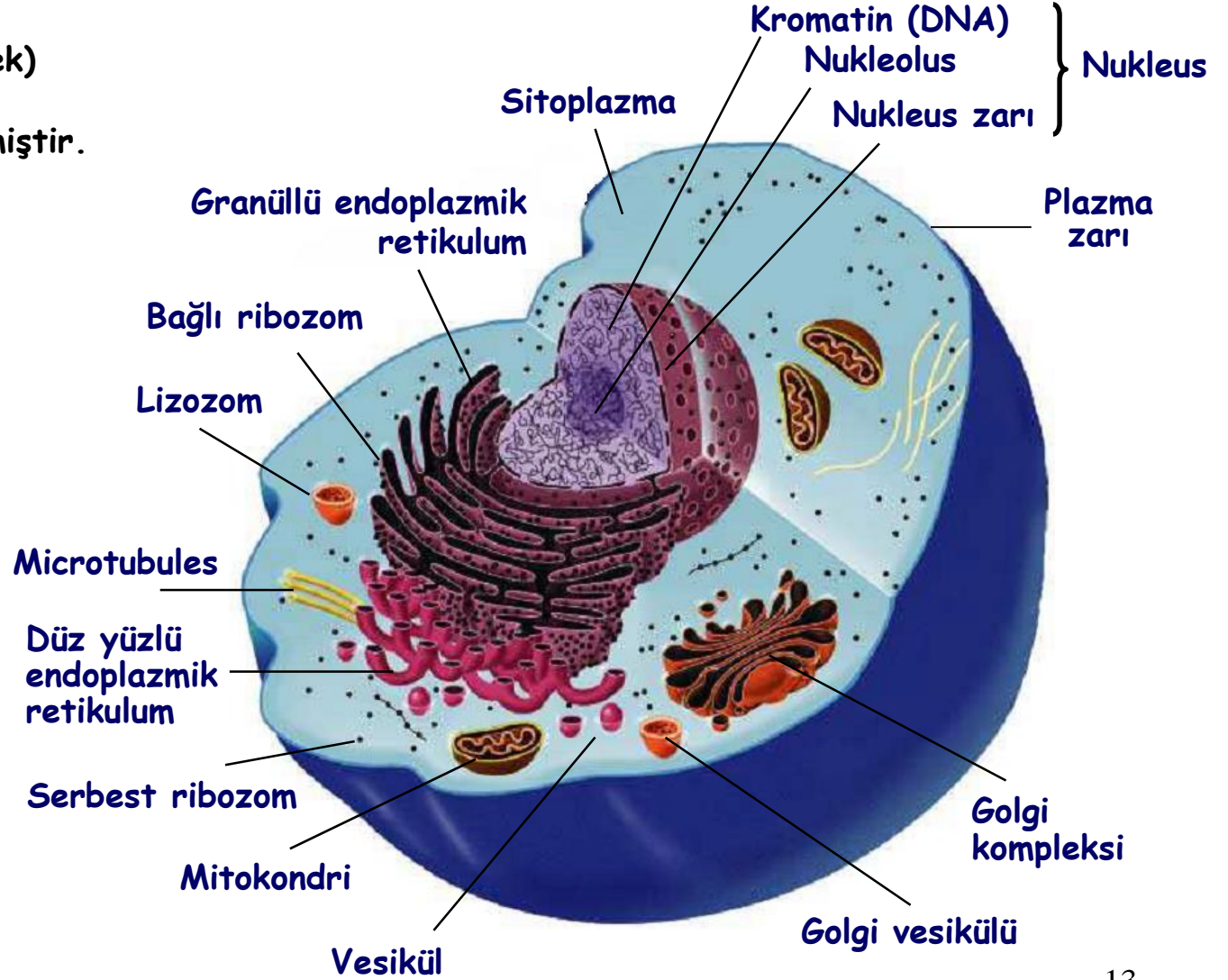
YAŞAM FORMLARI



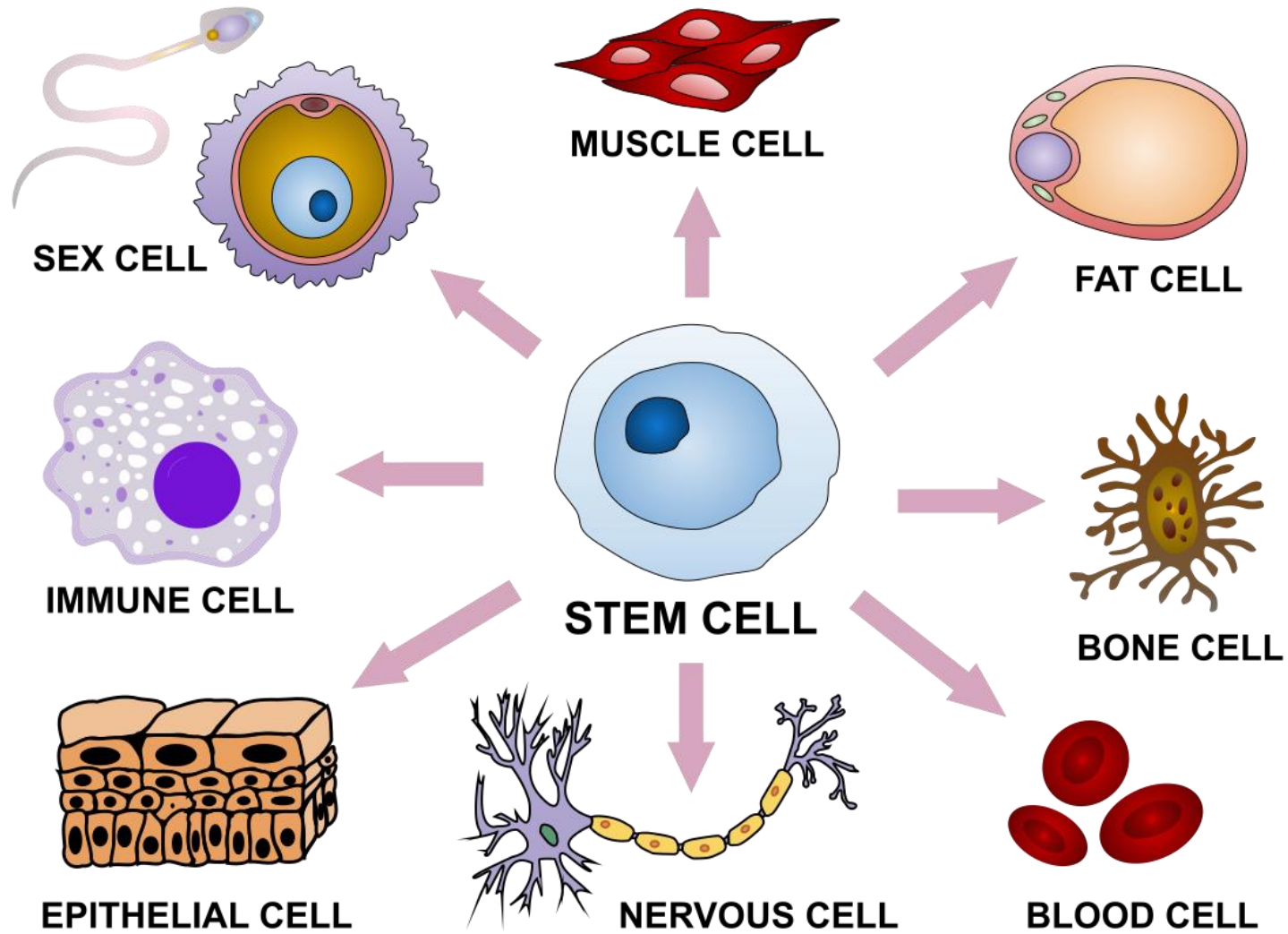
Ökaryotik Hücre Yapısı

Hayvansal Hücre Yapısı

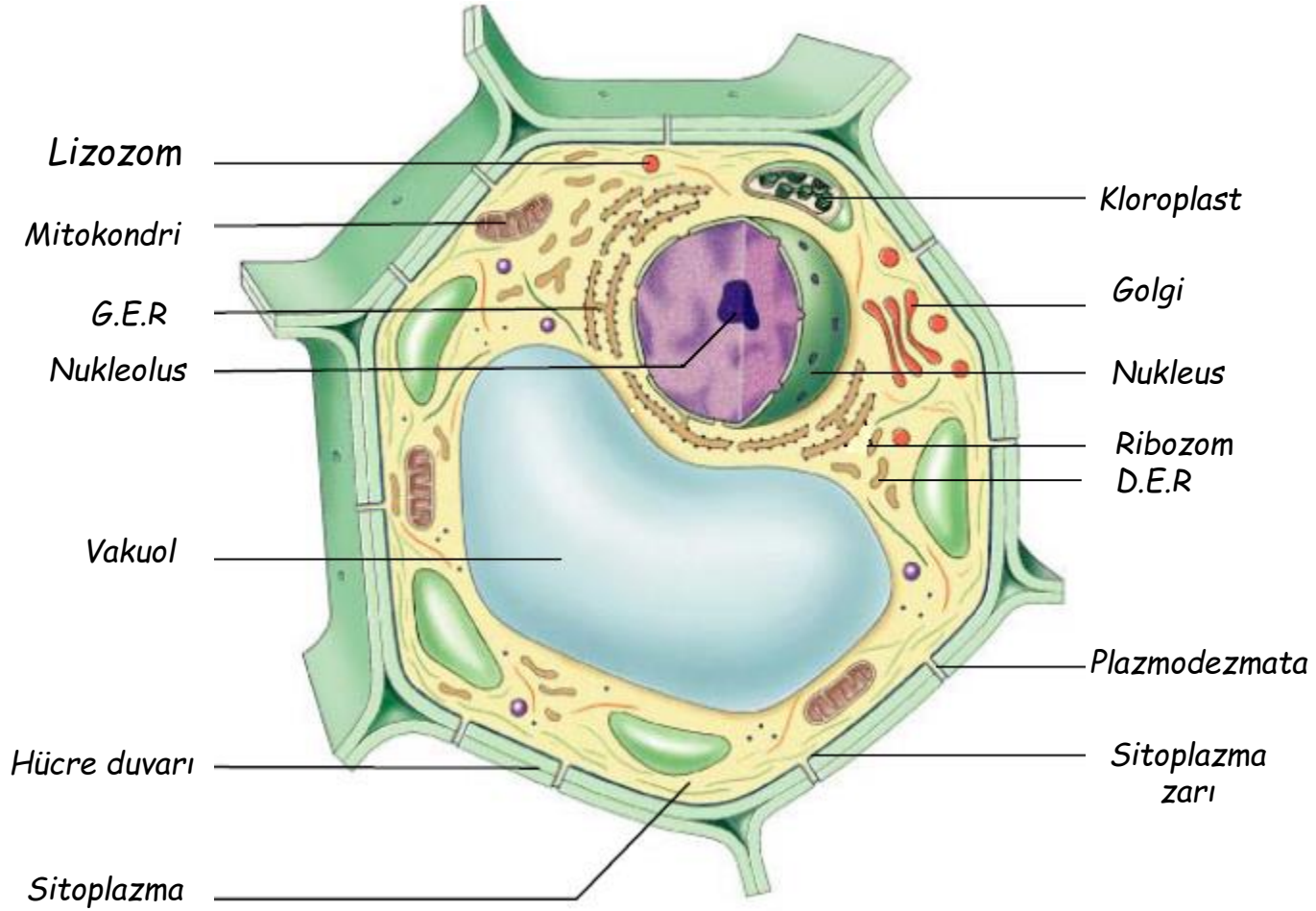
Eski Yunanca eu (gerçek) ve karyon (çekirdek) sözcüklerinden türetilmiştir.



Hayvansal Hücreler

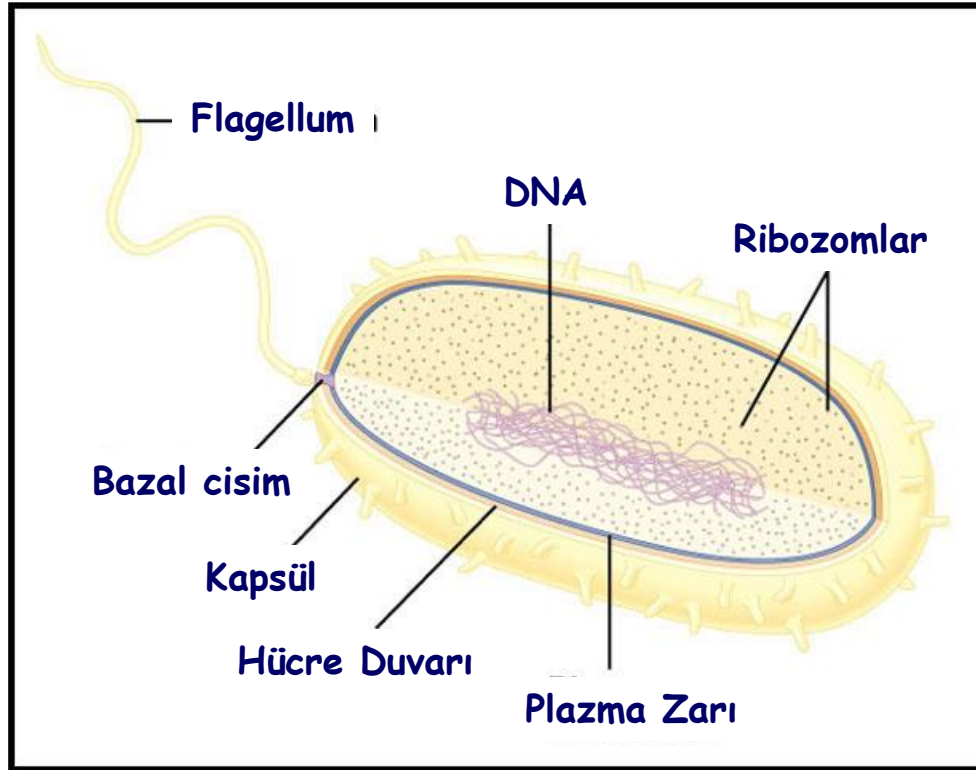


Bitkisel Hücre Yapısı

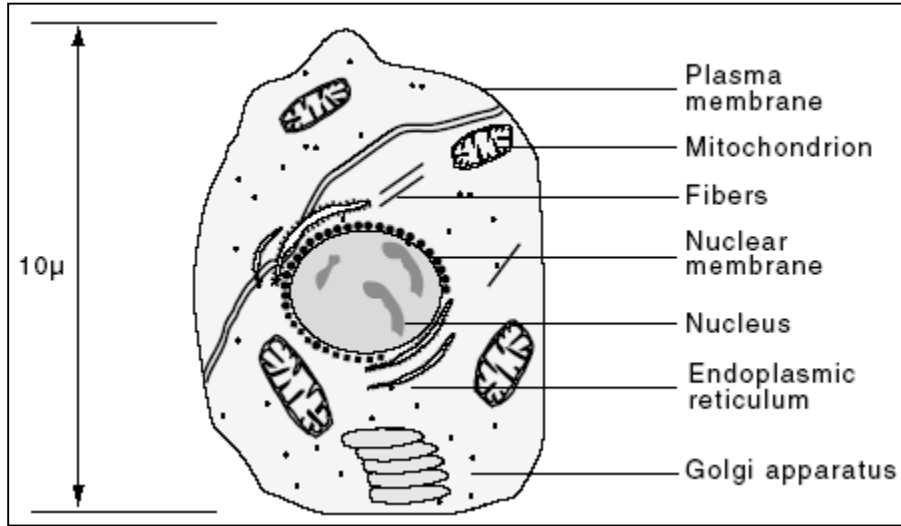


Prokaryotik Hücre Yapısı

Eski Yunanca pro (basit, ilkel)
ve karyon (ekirdek)
sözcüklerinden türetilmiřtir.

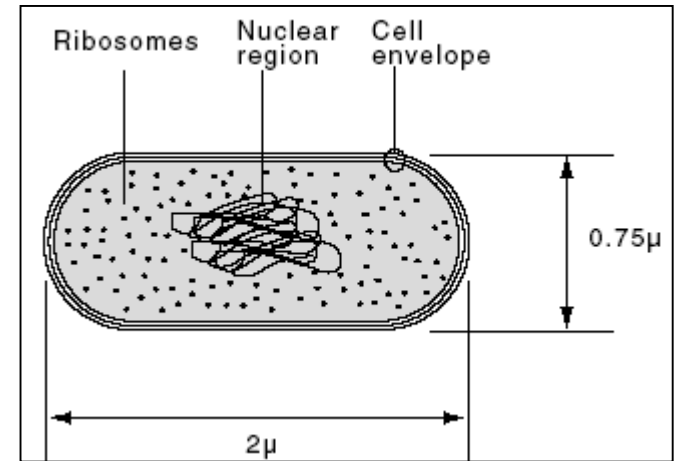


Ökaryotik bir hücrenin ortalama boyutu



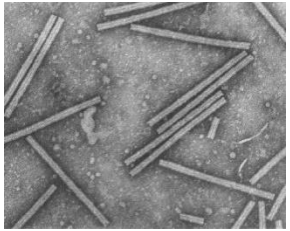
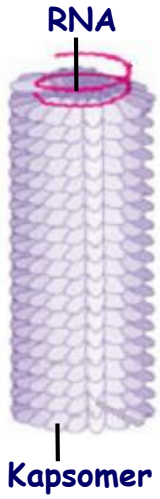
Genetics and Molecular Biology
Robert Schleif, 1993

E. coli'nin boyutları

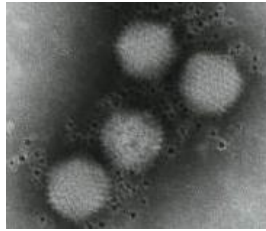
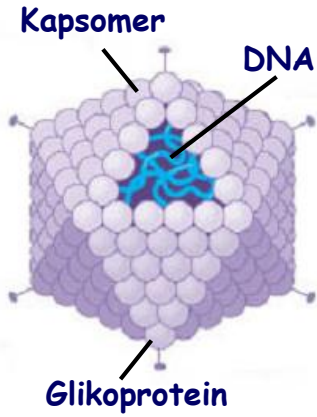


Virüsler

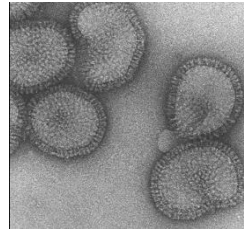
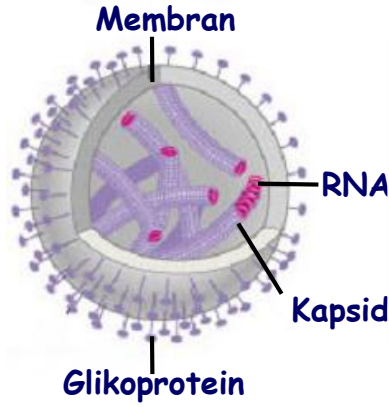
TMV
(Tütün Mozaik Virüsü)



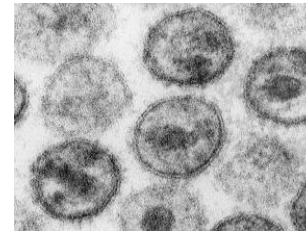
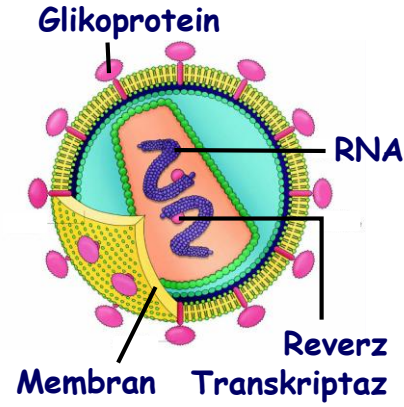
Adenovirüs



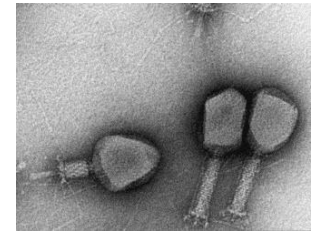
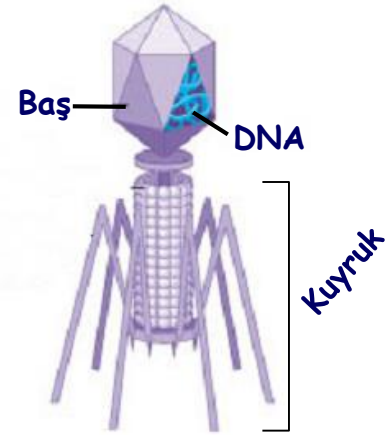
İnfluenza Virüsü



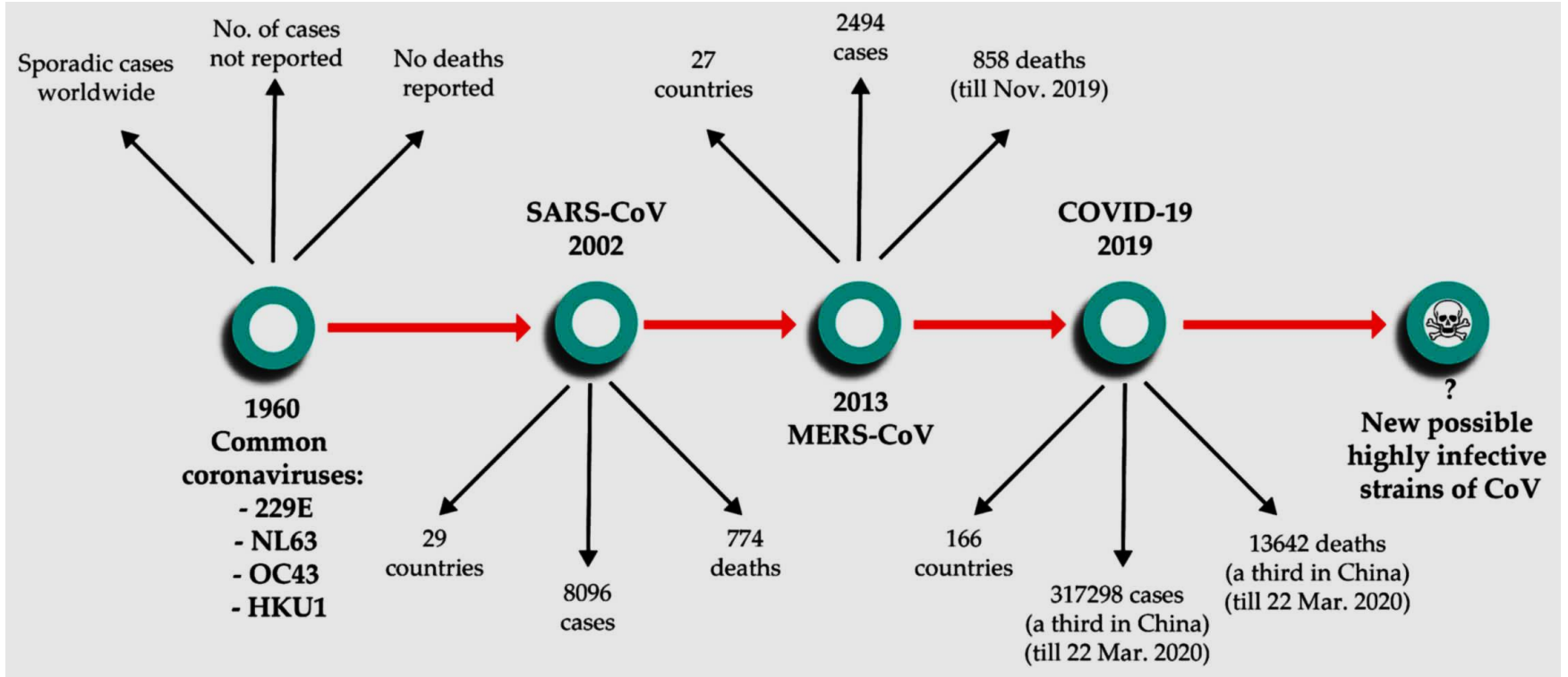
AIDS Virüsü



T2/T4
Bakteriyofaj



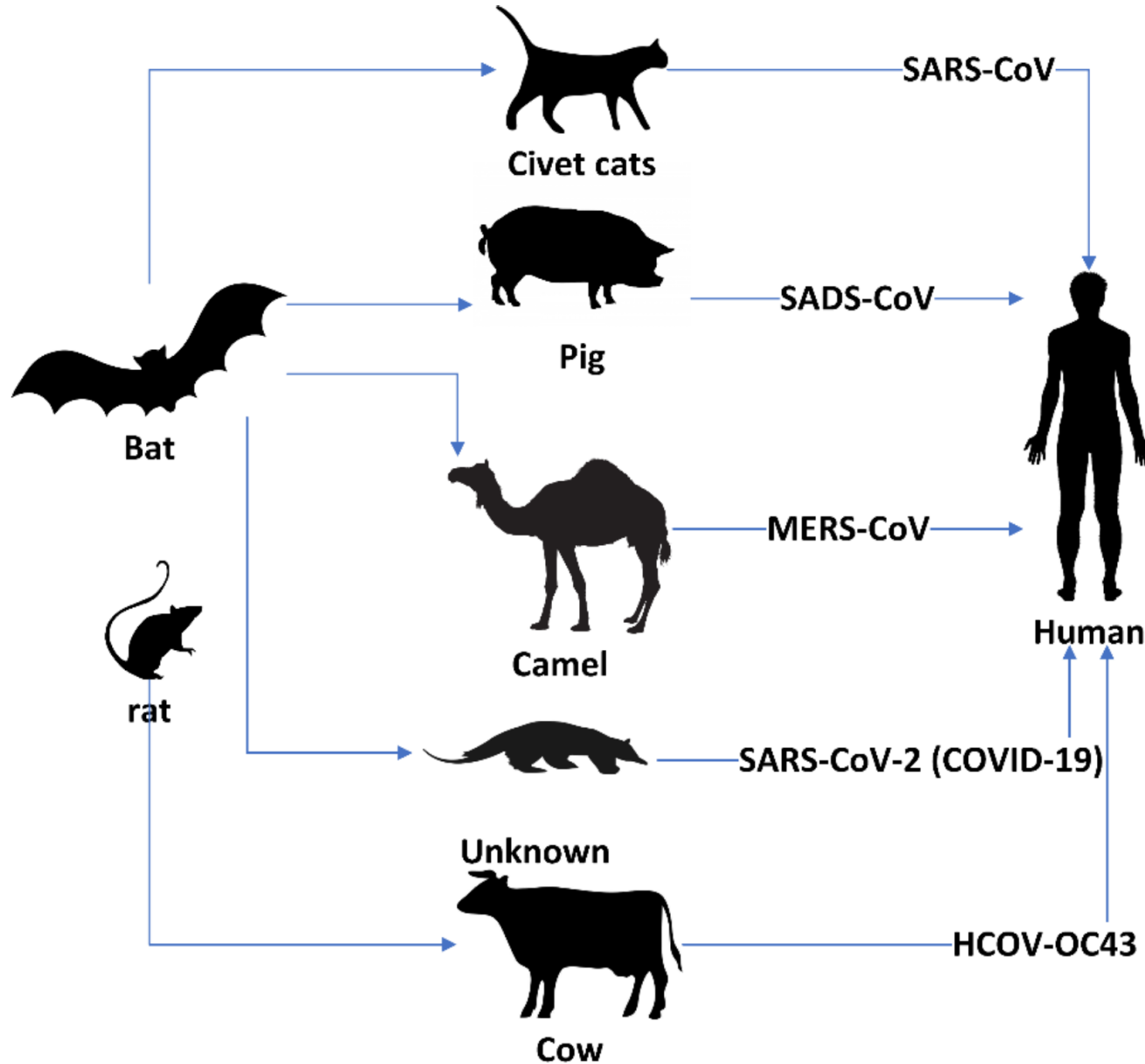
Koronavirüslerin (Coronavirus) Tarihçesi



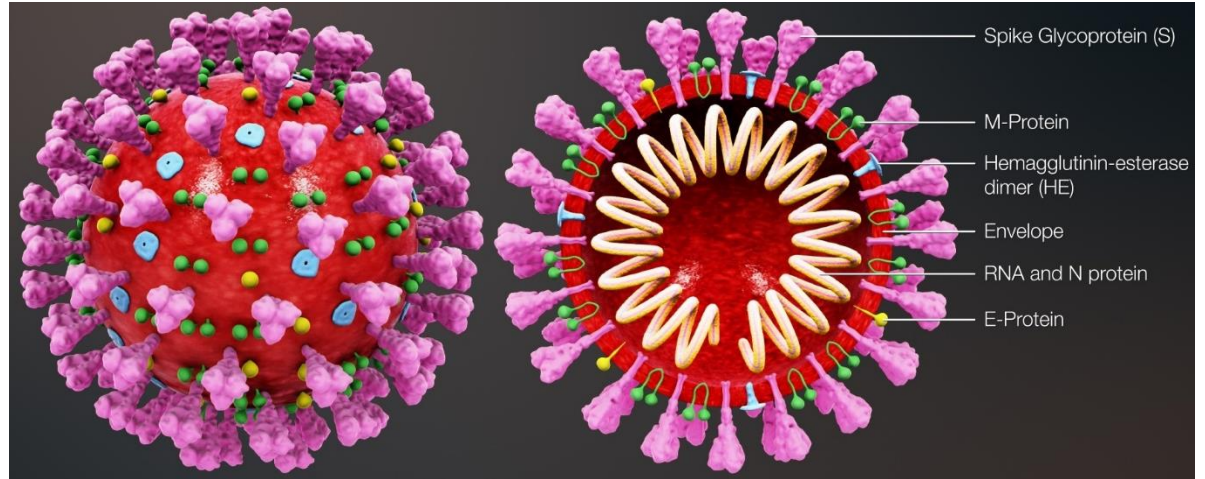
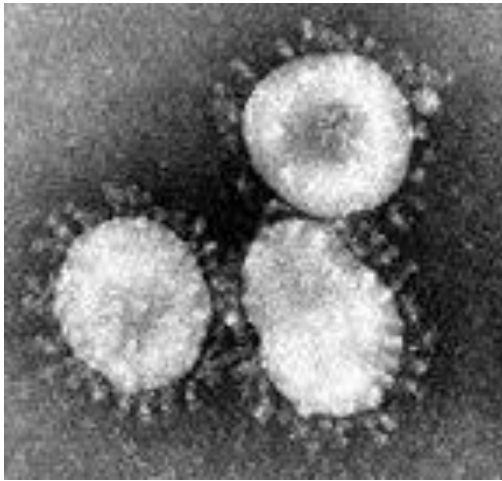
1. Hayvanlarda ilk koronavirüs vakaları 1920'li yıllarda rapor edilmiş.
2. Arthur Schalk ve M.C. Hawn 1931 yılında tavuklarda koronavirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonu hakkında detaylı rapor hazırlamışlardır
3. 1933 yılında Bushnell and Carl Alfred Brandly daha sonraları infeksiyöz bronşitiz virüsü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

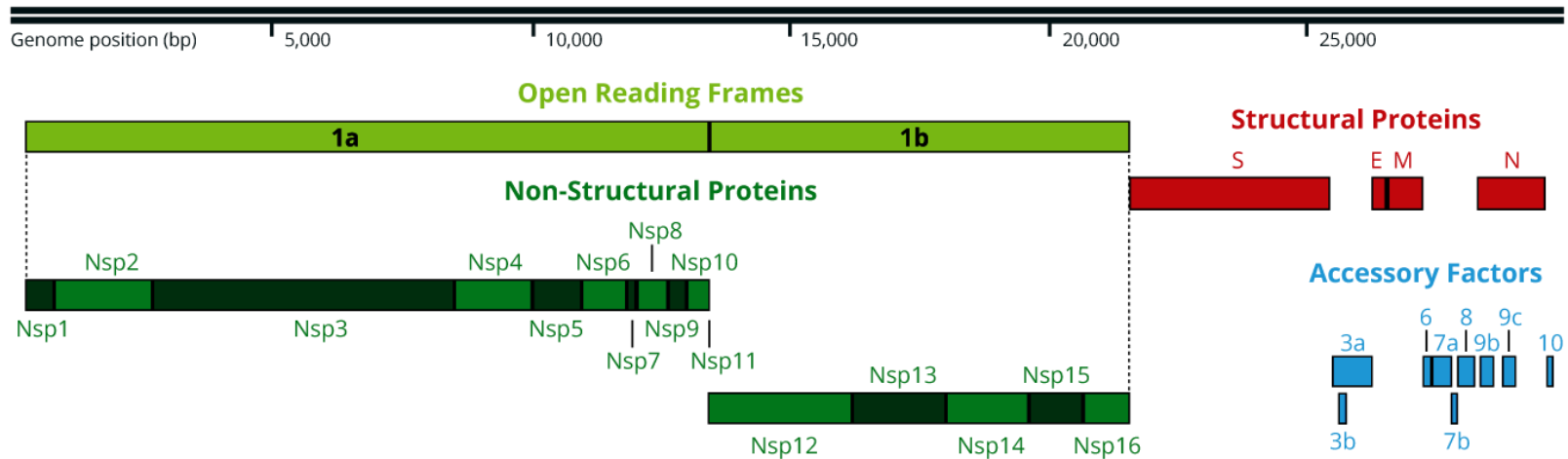


SARS Cov2

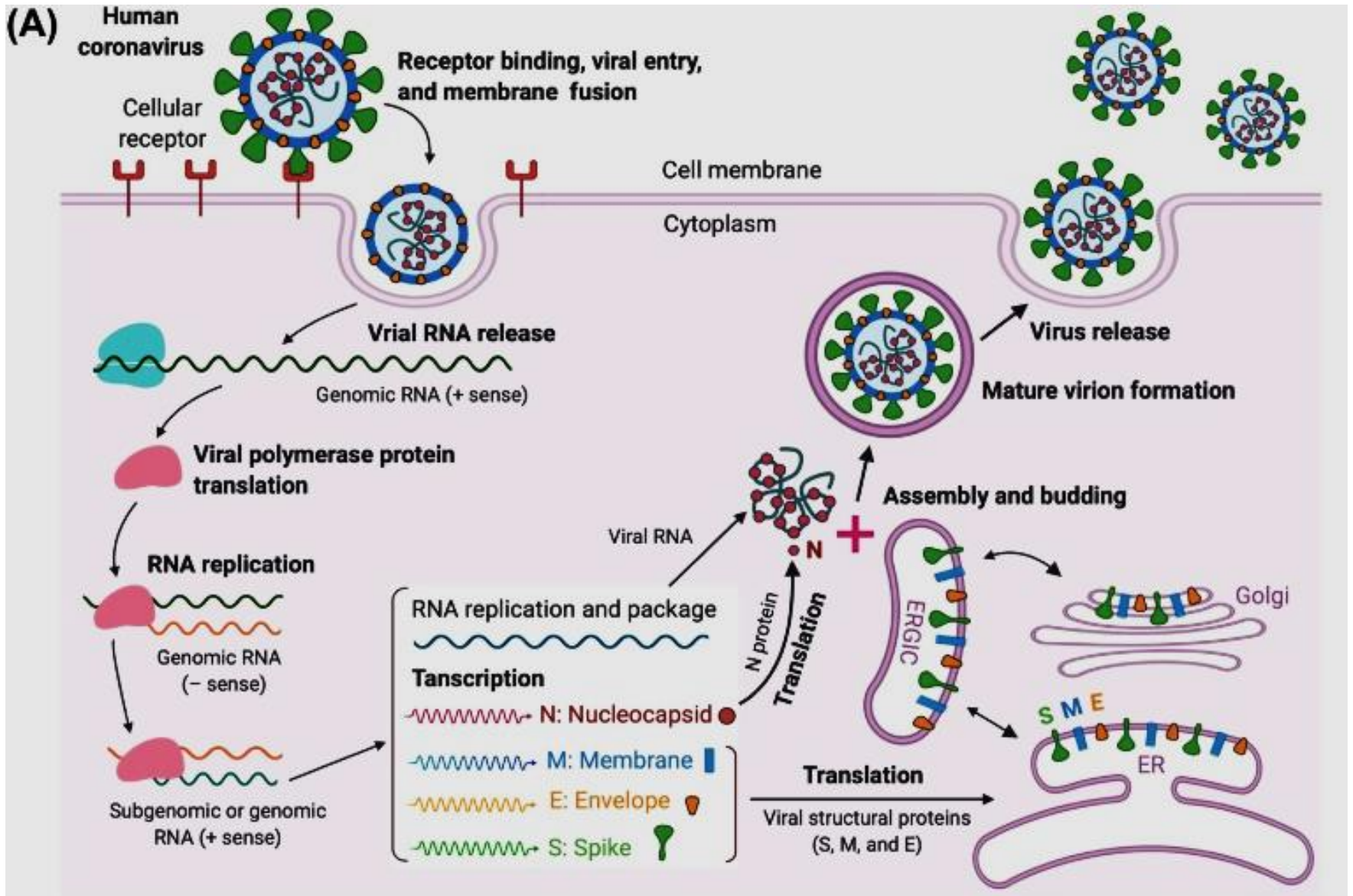


https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2020-ncov-proteins?utm_source=google&utm_medium=organic

SARS-CoV-2 Genome



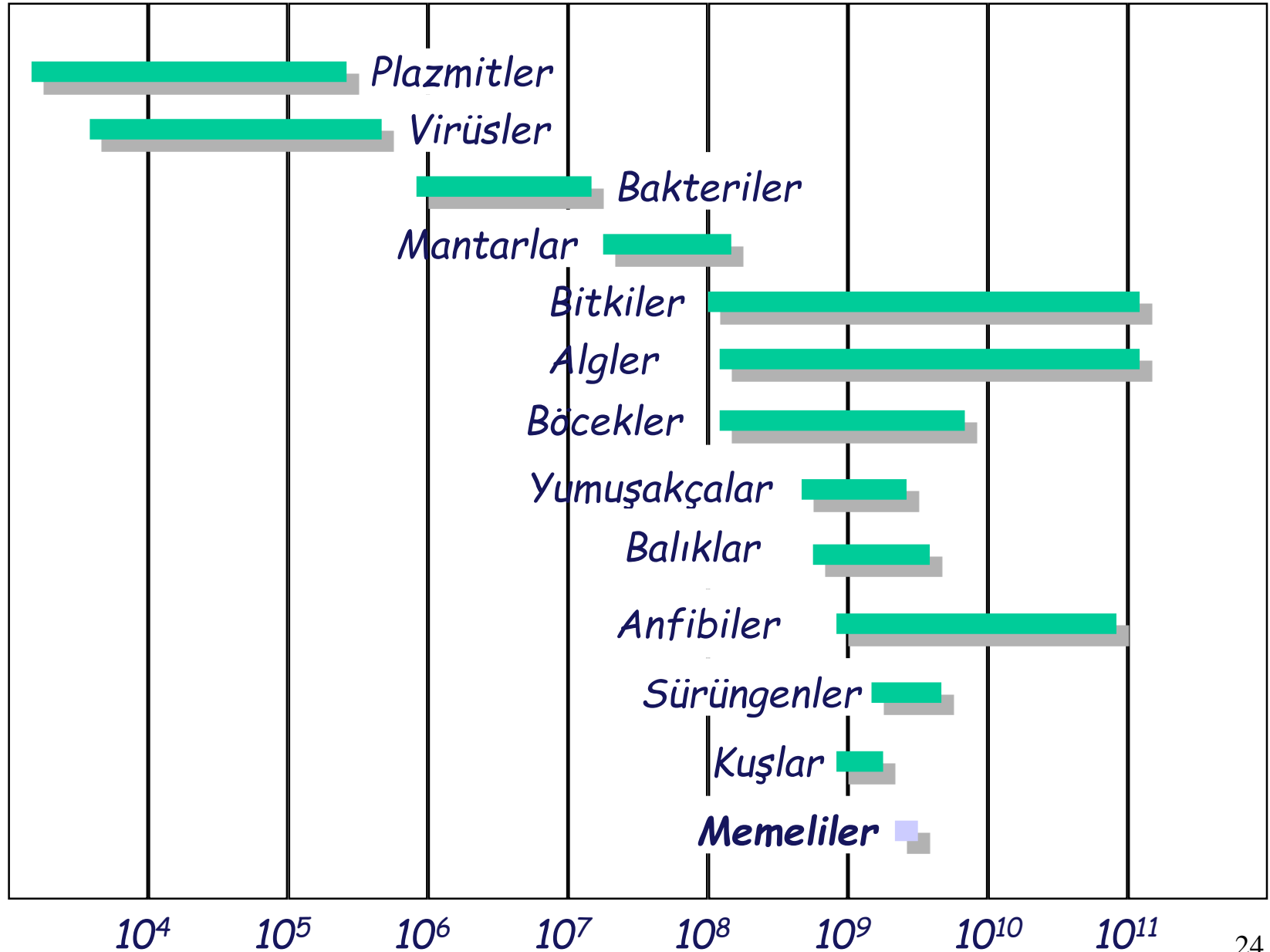
<https://www.bosterbio.com/coronavirus-sars-cov-2-covid-19-antibodies-biomarkers>



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)	3.2×10^9	23	~20.000
AIDS virüsü: Human immunodeficiency virus (HIV)	9.7×10^3 (baz)	-	9

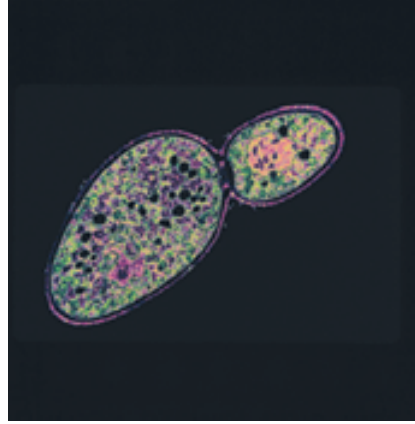
Genom Boyutları (baz çifti)



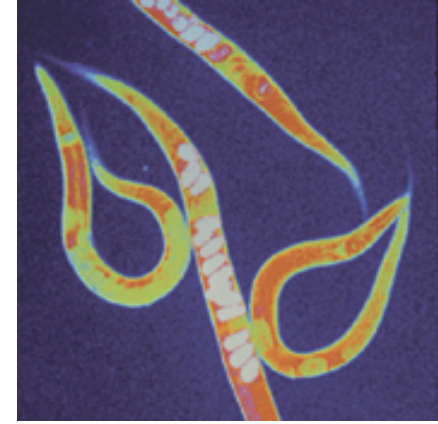
Model Organizmalar



E. coli (bakteri)



Saccharomyces cerevisiae
(Bira-hamur mayası)



C. elegans (nematod)



Drosophila melanogaster
(meyve sineği)



Arabidopsis thaliana

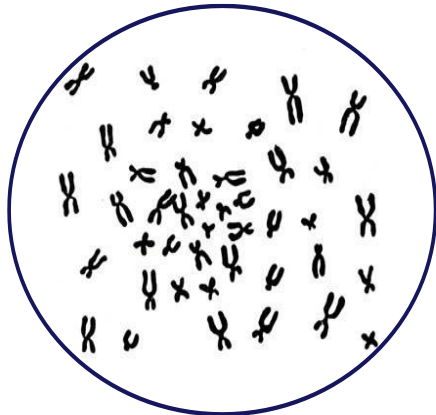
TABLE 2.1

THE HAPLOID NUMBER OF CHROMOSOMES FOR A VARIETY OF ORGANISMS

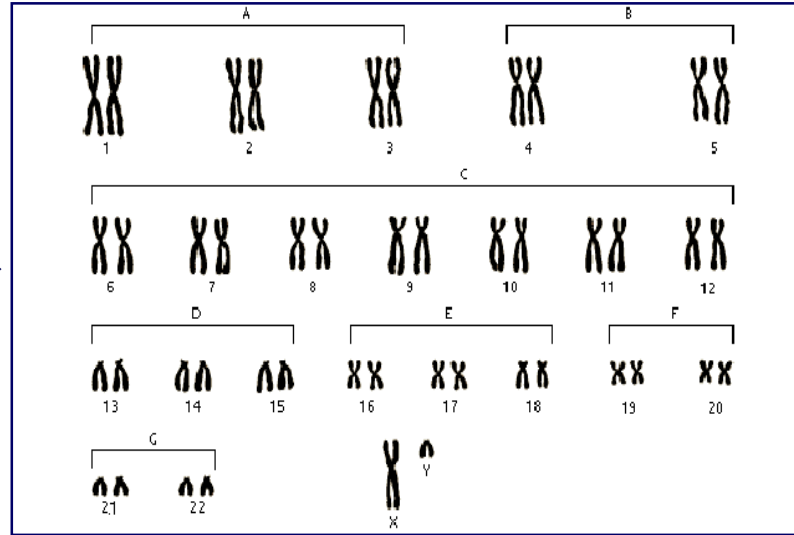
Common Name	Scientific Name	Haploid Number	Common Name	Scientific Name	Haploid Number
Black bread mold	<i>Aspergillus nidulans</i>	8	House mouse	<i>Mus musculus</i>	20
Broad bean	<i>Vicia faba</i>	6	Human	<i>Homo sapiens</i>	23
Cat	<i>Felis domesticus</i>	19	Jimson weed	<i>Datura stramonium</i>	12
Cattle	<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 discoidium</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 reinhardi</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

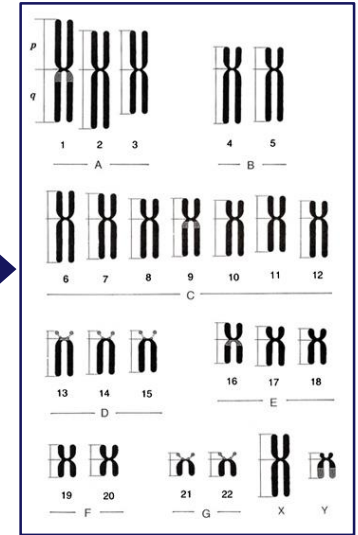
İnsan genomu / Kromozomlar



Karyotip



Karyotip

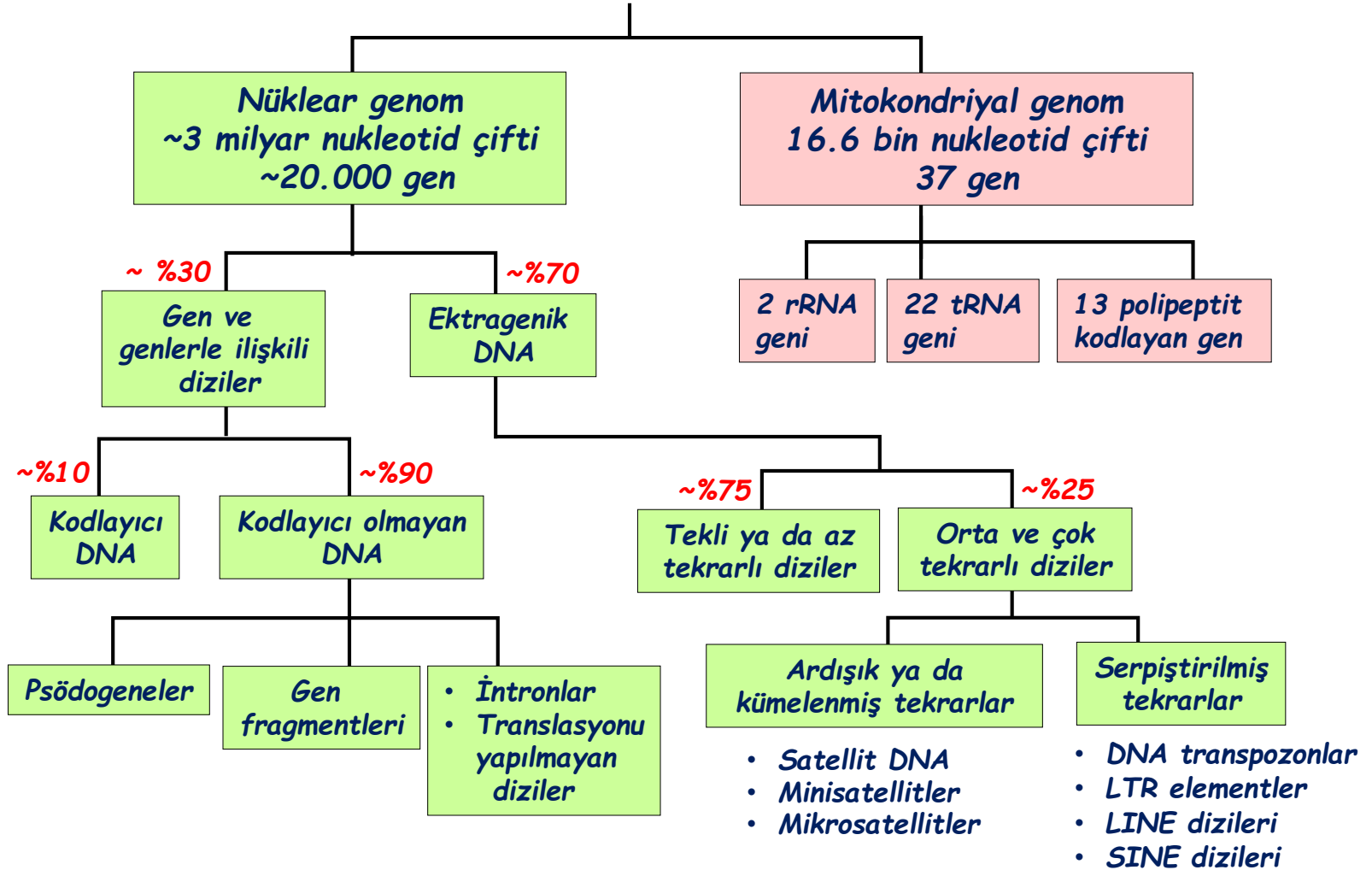


Karyogram (İdiyogram)

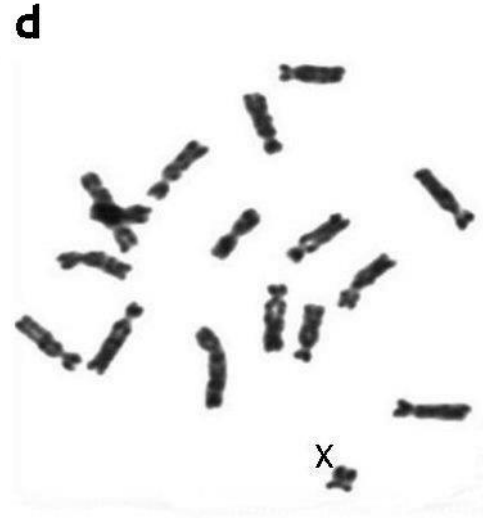
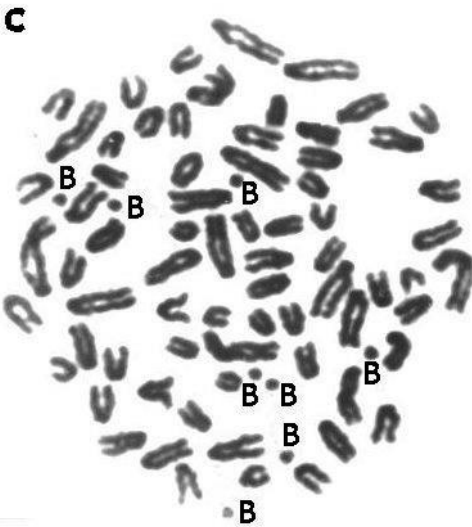
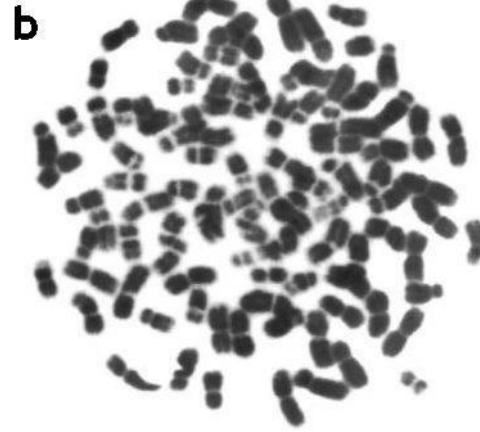
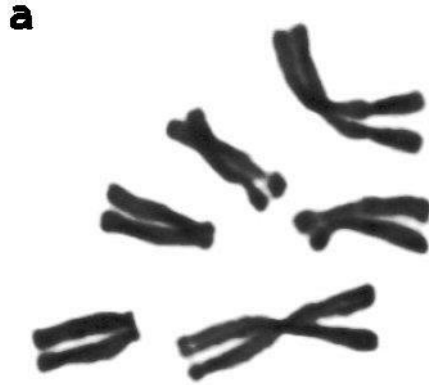
Bir bireyin kromozomlarının sayısı, biçimi ve büyüklüğüne o organizmanın karyotipi denir. Farklı karyotipleri karşılaştırmak için kromozomların büyüklük ve morfolojilerine göre sınıflandırılması ile oluşturulan şemalara ise idiyogram ya da karyogram adı verilir.

- 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.

İnsan Genomu



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) ($2n, 17, X0$)

III. Nükleik Asitler (DNA, RNA)

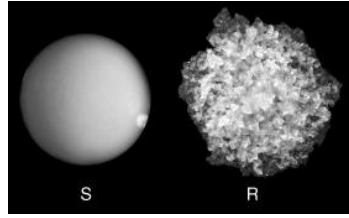
TARİHÇE

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 kalıttından 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

Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae



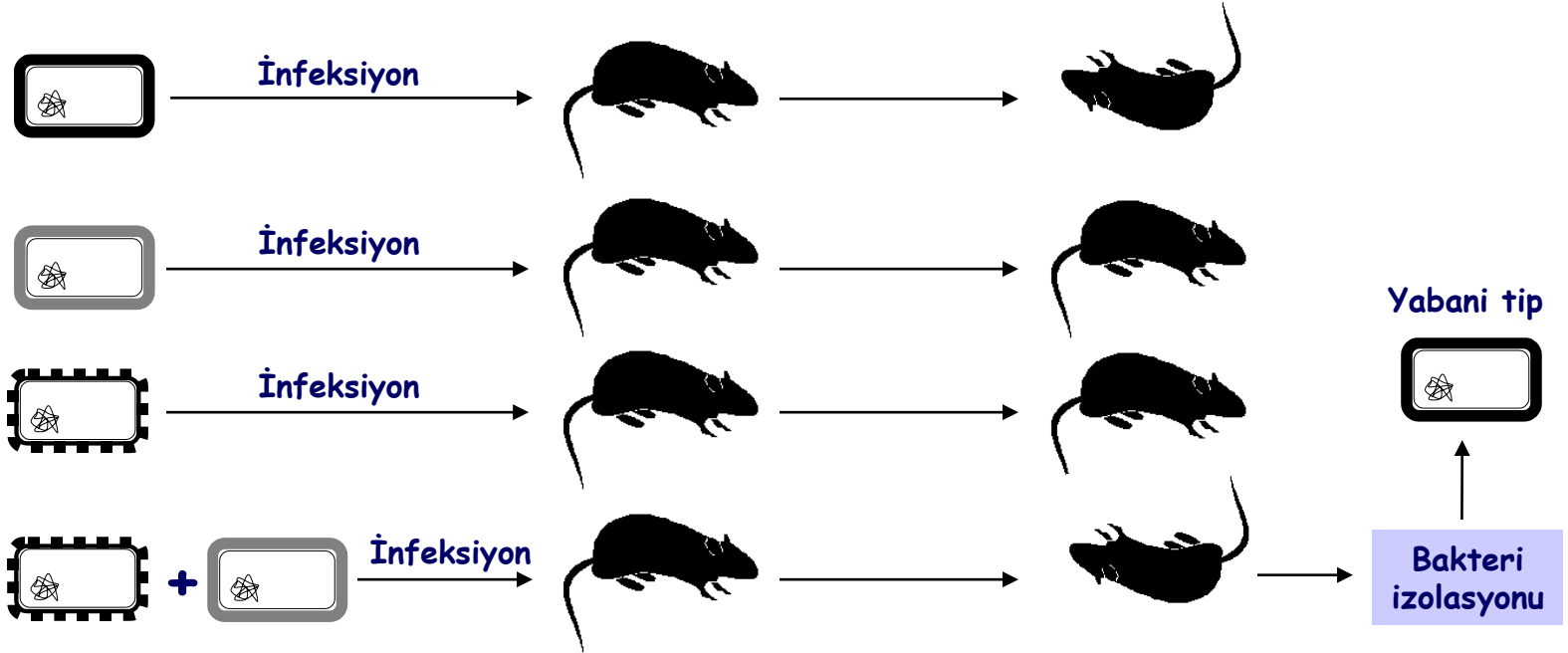
Yabani tip (S)



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



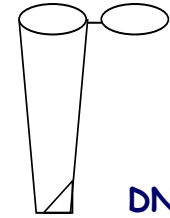
Yabani tip



Mutant tip



DNA
İzolasyonu



DNA



+ DNA

İnfeksiyon







Bakteri
izolasyonu



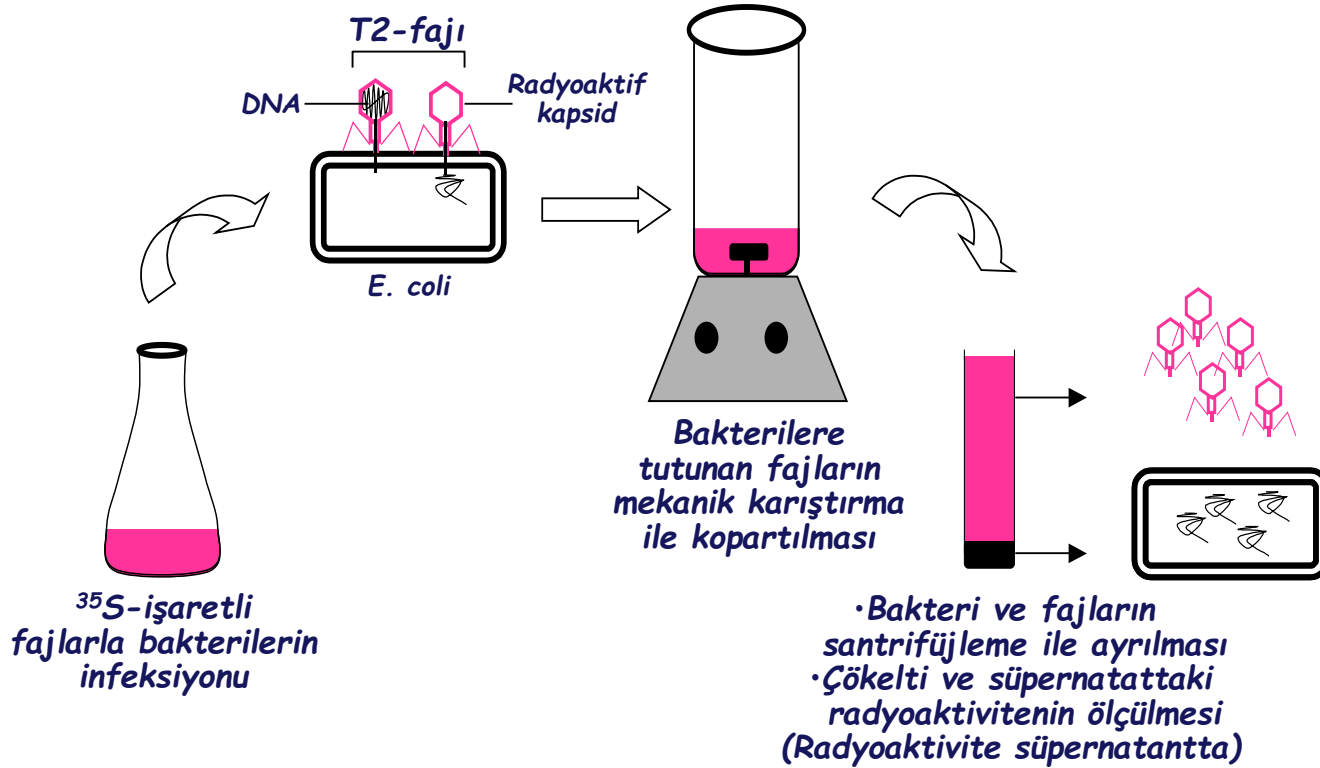
Yabani tip

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

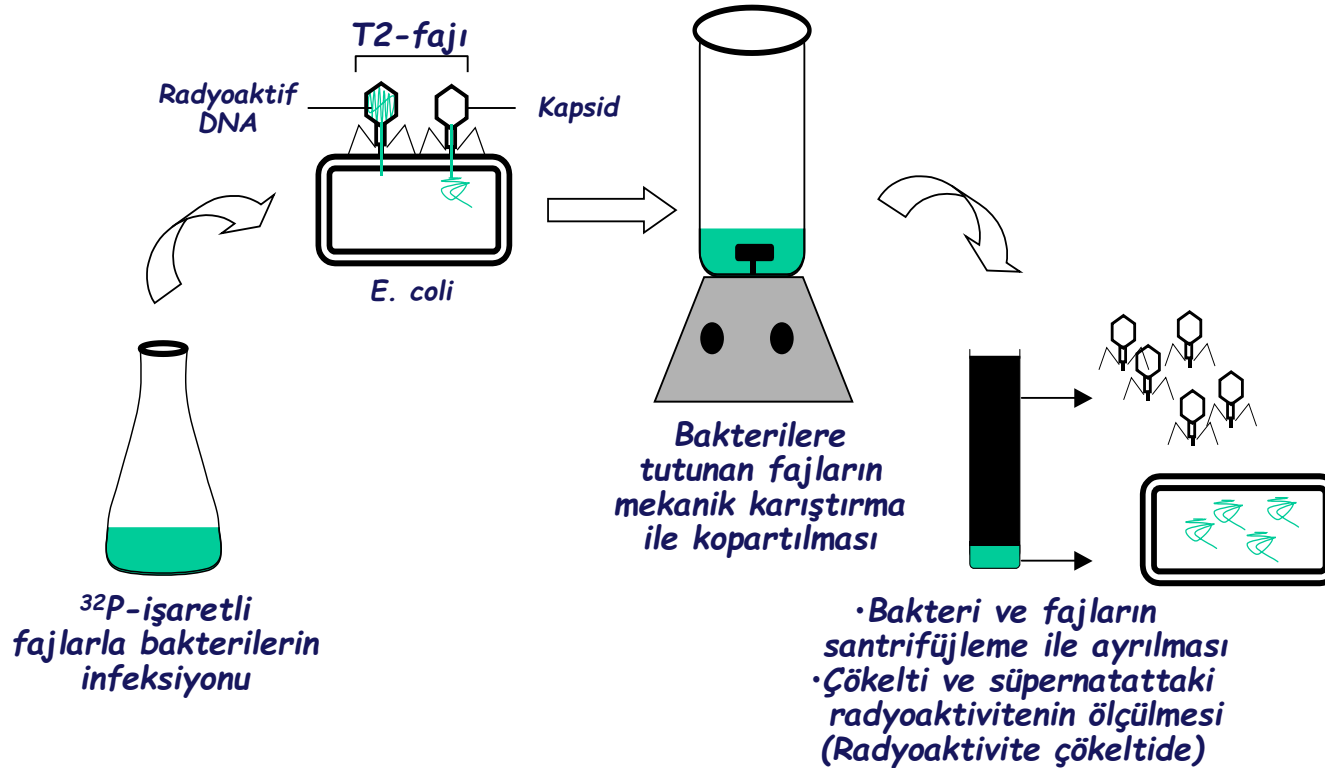
Hershey ve Chase Deneyleri (1952)



Hershey ve Chase Deneyleri (1952)



H-C.swf



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 Deoxyribose Nucleic Acids

WHILE the biological properties of deoxyribose 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 deoxyribose 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.

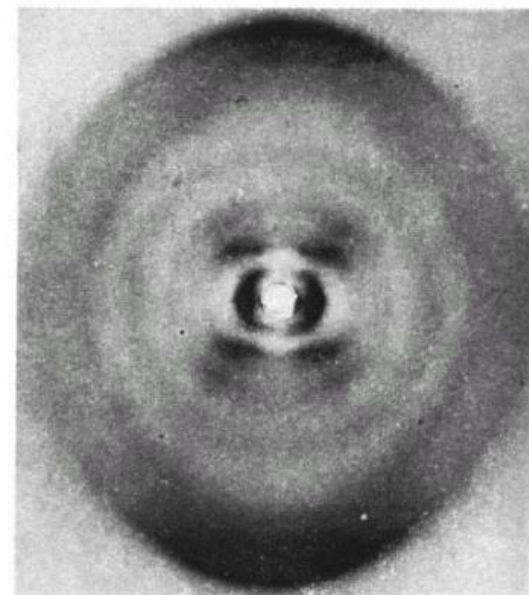
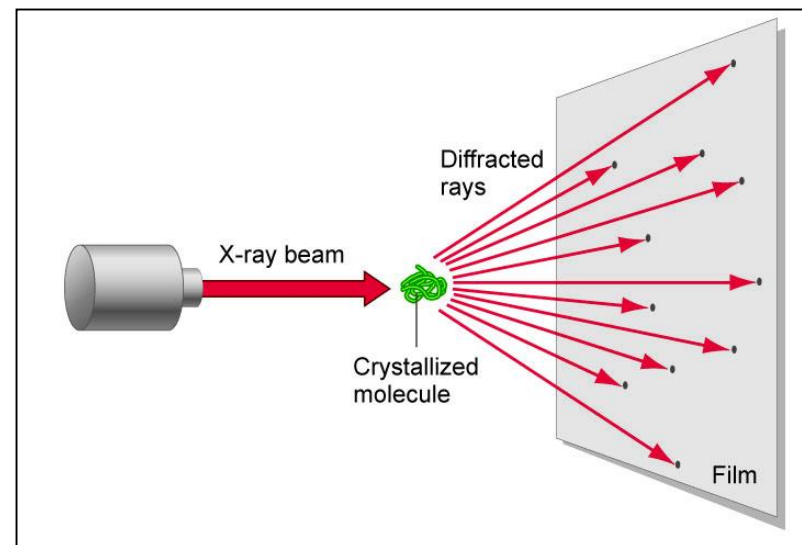


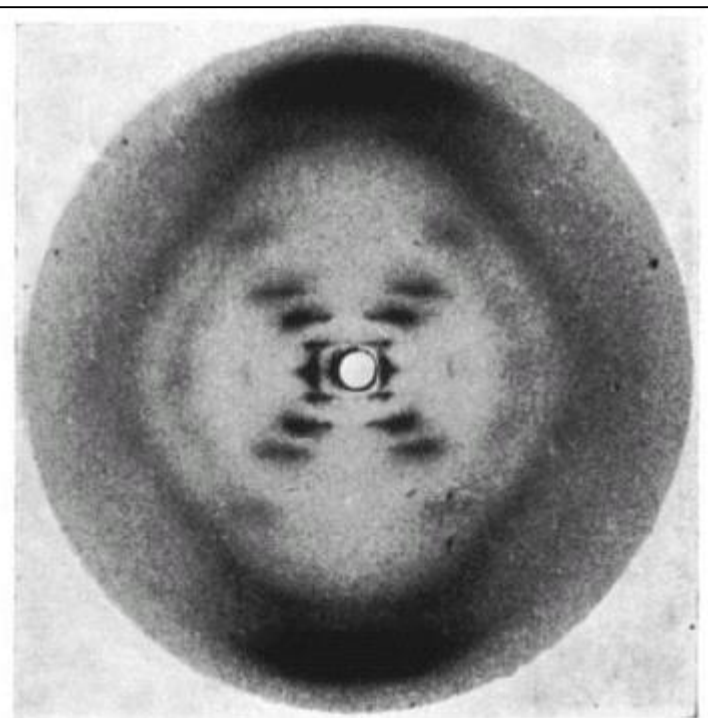
Fig. 1. Fibre diagram of deoxyribose nucleic acid from *B. coli*.
Fibre axis vertical

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

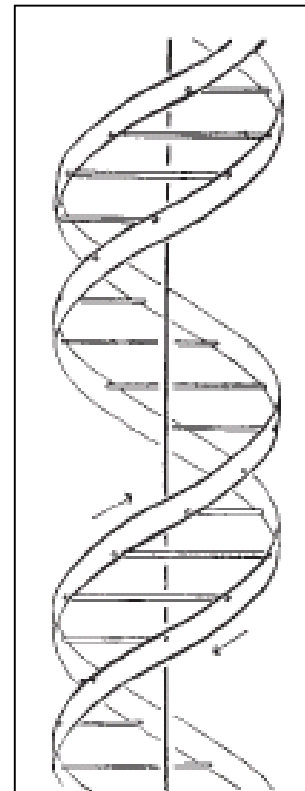
A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

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.

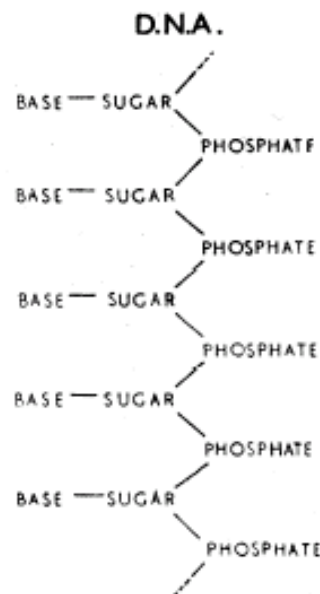


Fig. 1. Chemical formula of a single chain of deoxyribonucleic acid



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

DNA

dNTP

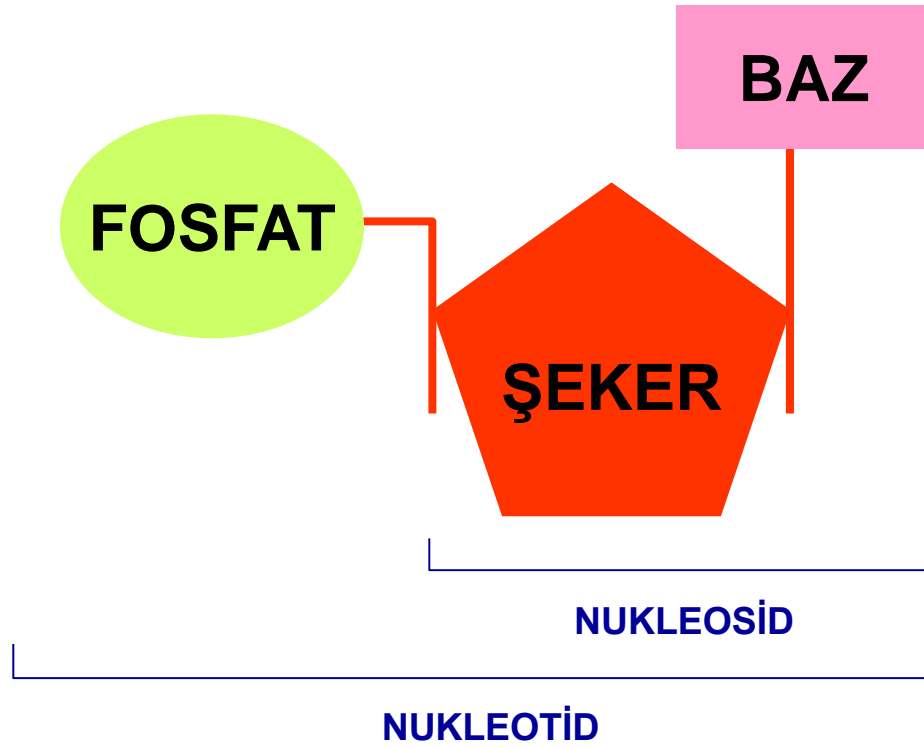
- dATP
- dGTP
- dTTP
- dCTP

RNA

NTP

- ATP
- GTP
- UTP
- CTP

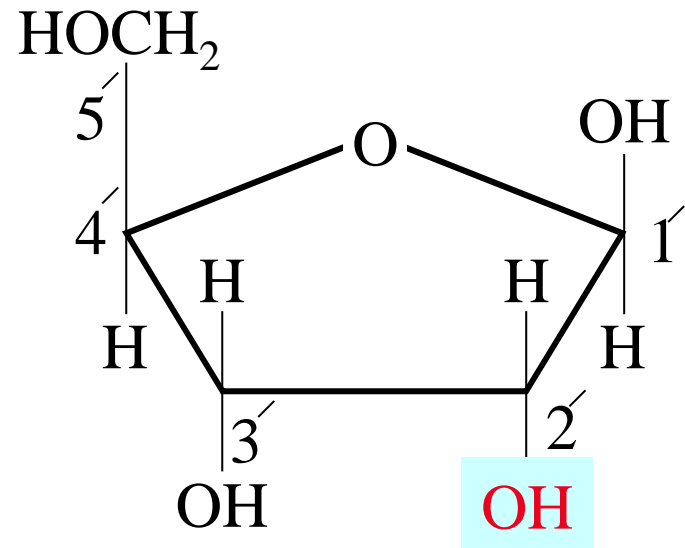
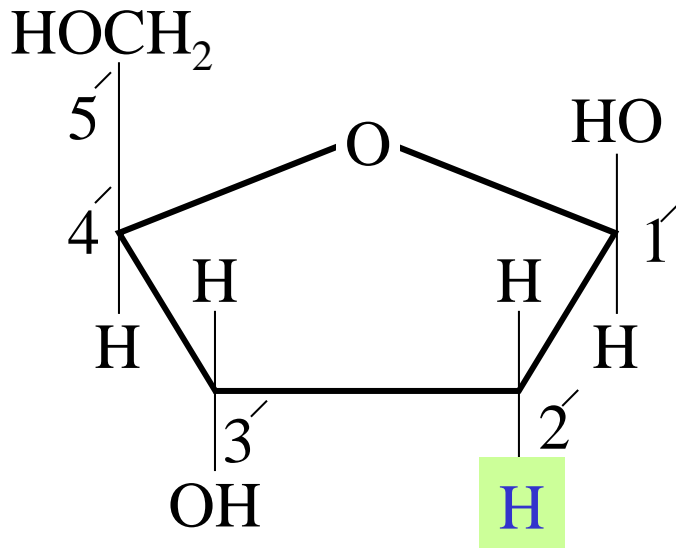
NÜKLEOTİDLER



ŞEKERLER

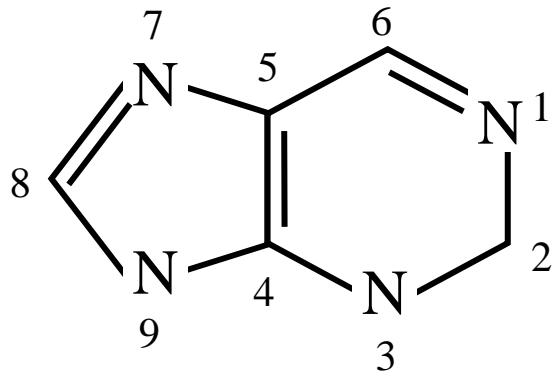
DEOKSİRİBOZ

RİBOZ

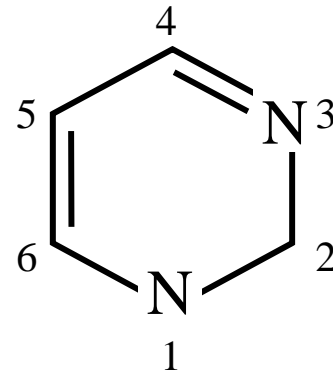


BAZLAR

PURİN HALKASI

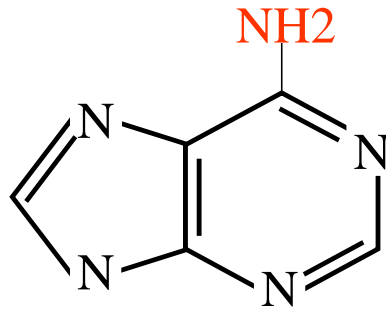


PİRİMİDİN HALKASI

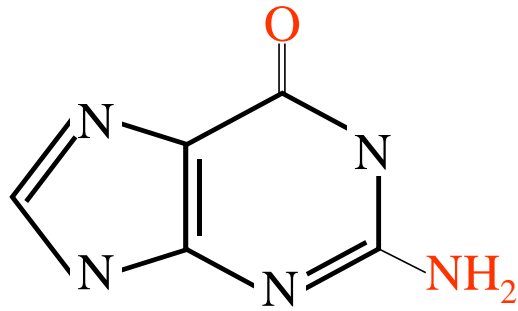


BAZLAR

PURİN BAZLARI

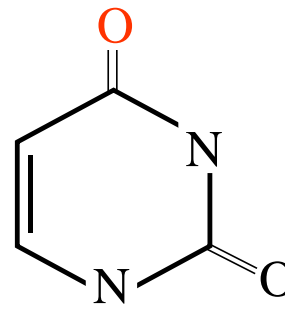


ADENİN

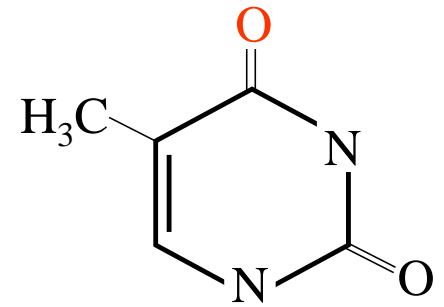


GUANİN

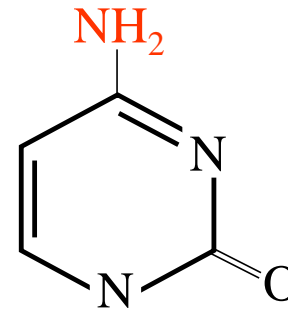
PİRİMİDİN BAZLARI



URASİL

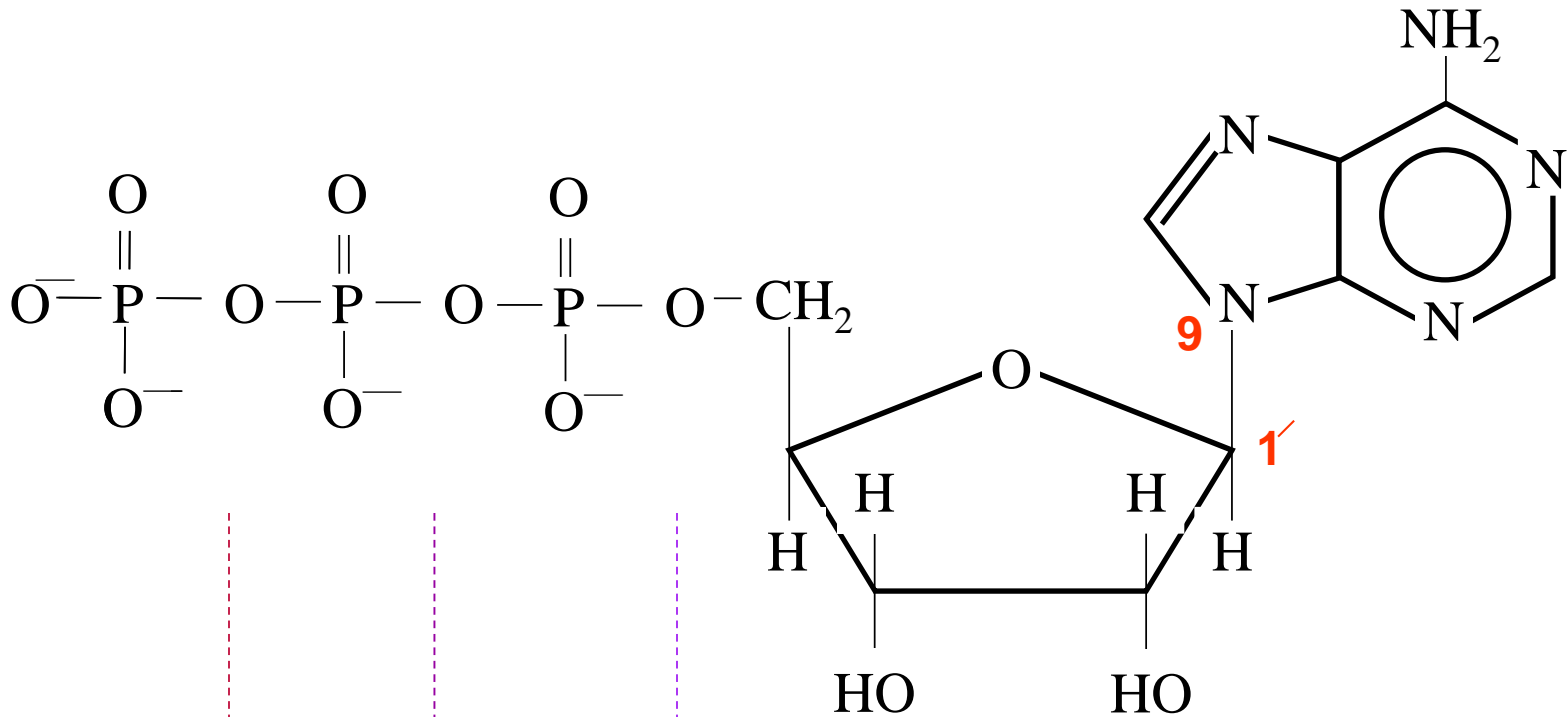


TİMİN



SİTOZİN

ATP



ADENOSIN

AMP

ADP

ATP

BAZLAR-NÜKLEOZİDLER-NÜKLEOTİDLER

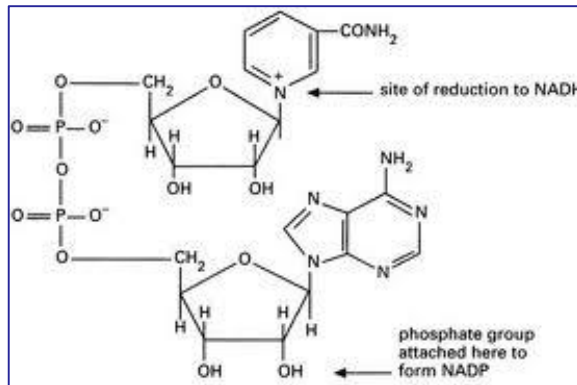
DNA

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

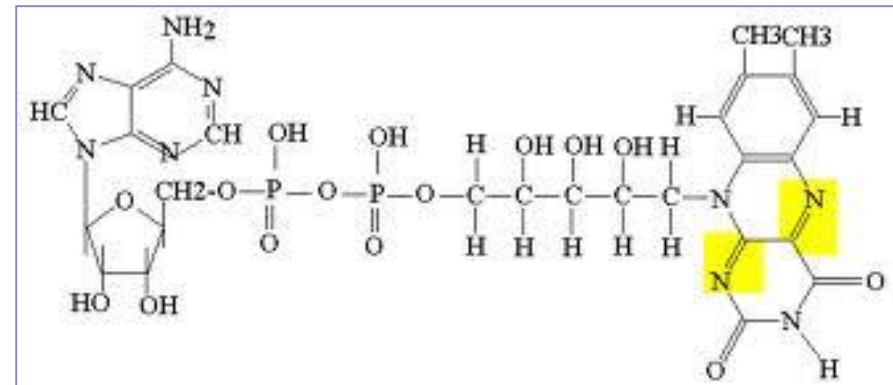
RNA

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

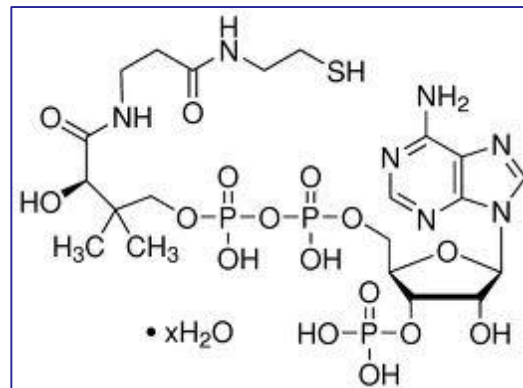
Nükleik Asitlerin Yapısına Katılmayan Nükleotidler



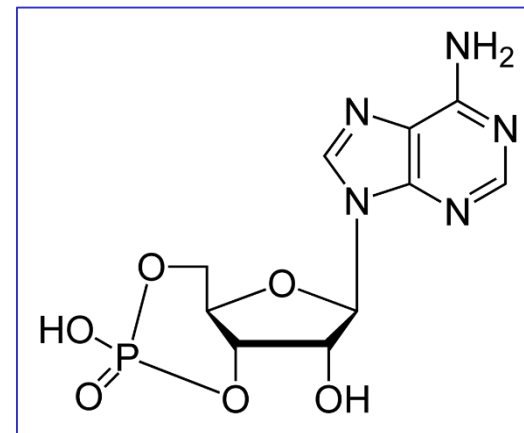
NAD/NADP



FAD



Acetyl-CoA



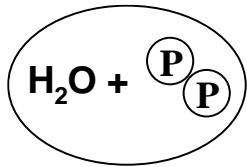
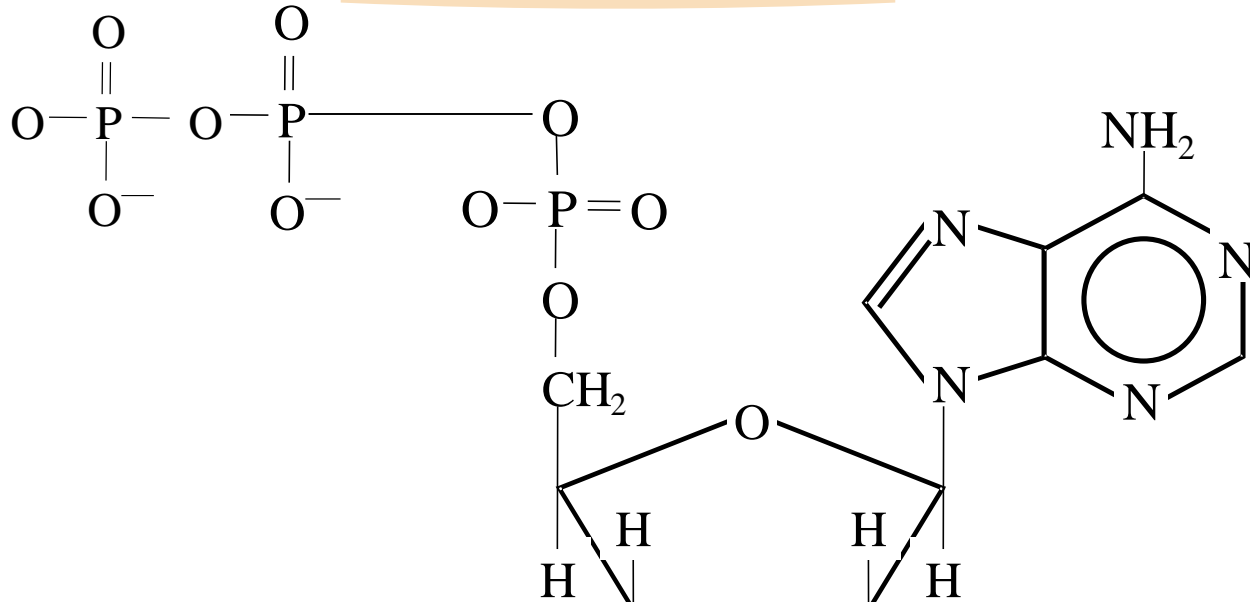
cAMP

NAD:Nikotinamid adenin dinükleotid
FAD:Flavin adenin dinükleotid

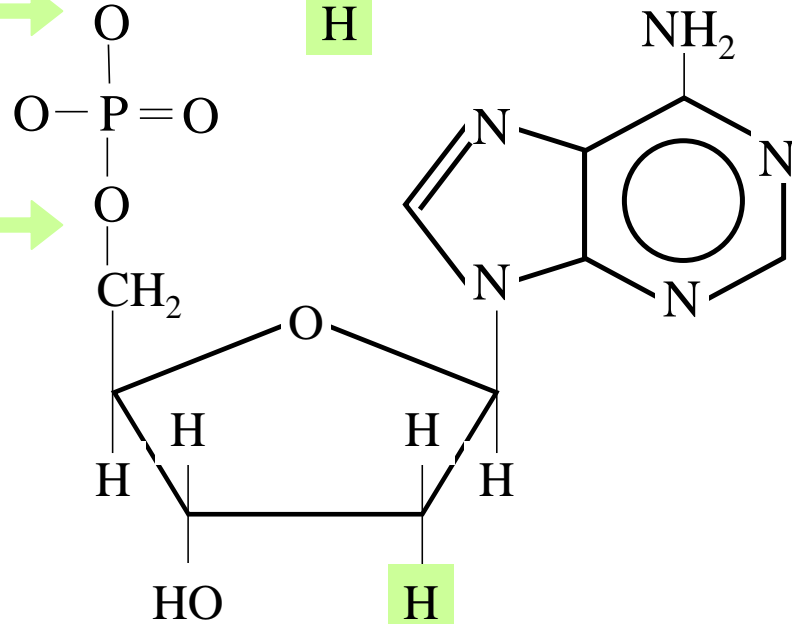
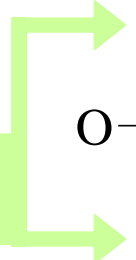
NÜKLEOTİDLERİN KULLANIMI

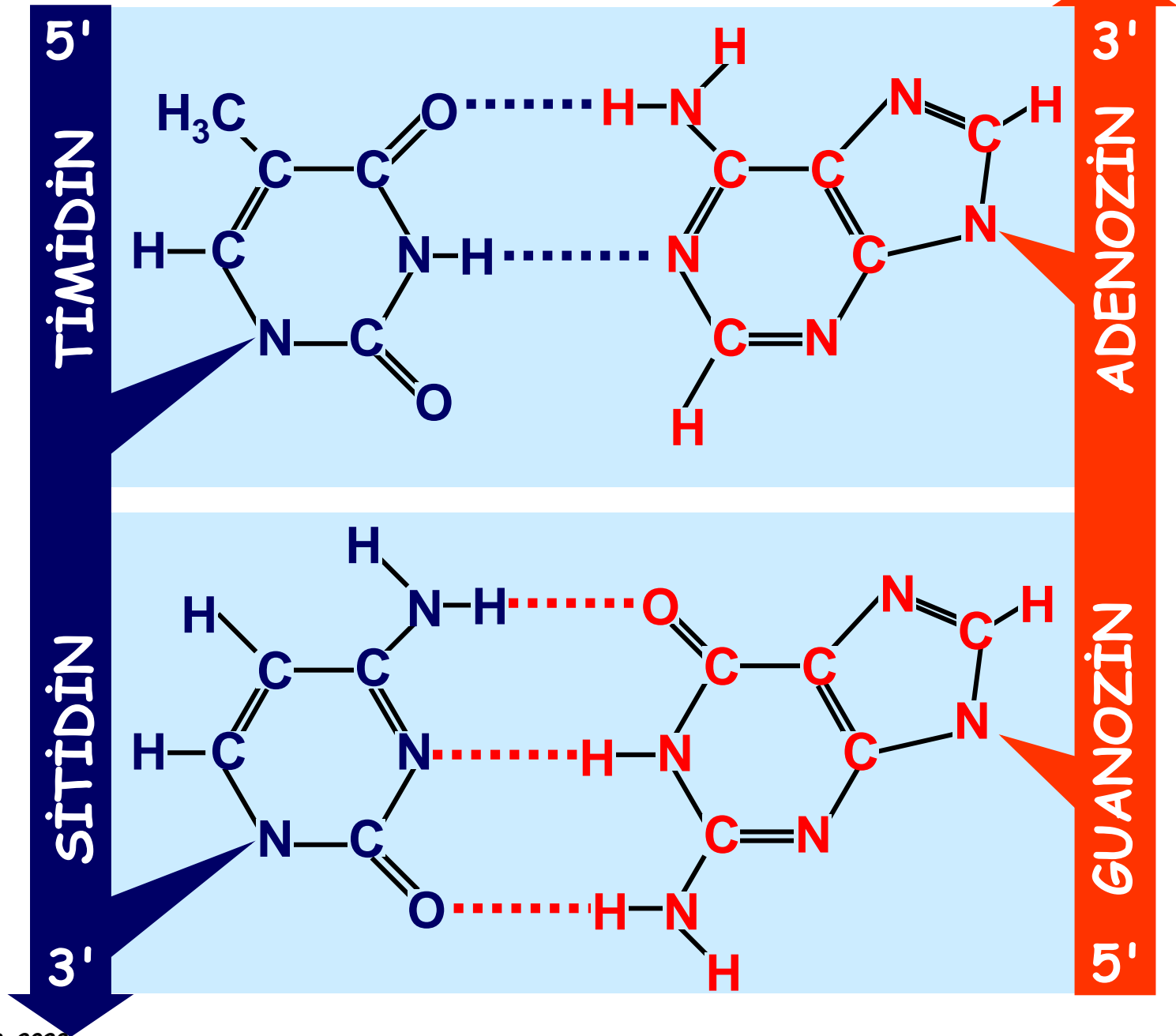
- Nükleotidler, nükleik asitlerin yapıtaşlarıdır. Bu nedenle DNA ve RNA sentezinde kullanılırlar.
- Hücrelerde yüksek enerjili bileşikler olarak enerji gerektiren reaksiyonlarda kullanılırlar. ATP, GTP gib.
- Koenzim olarak işlev görürler. Koenzim A (CoA)- asetil grub taşıyıcısı, NAD ve FAD elektron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

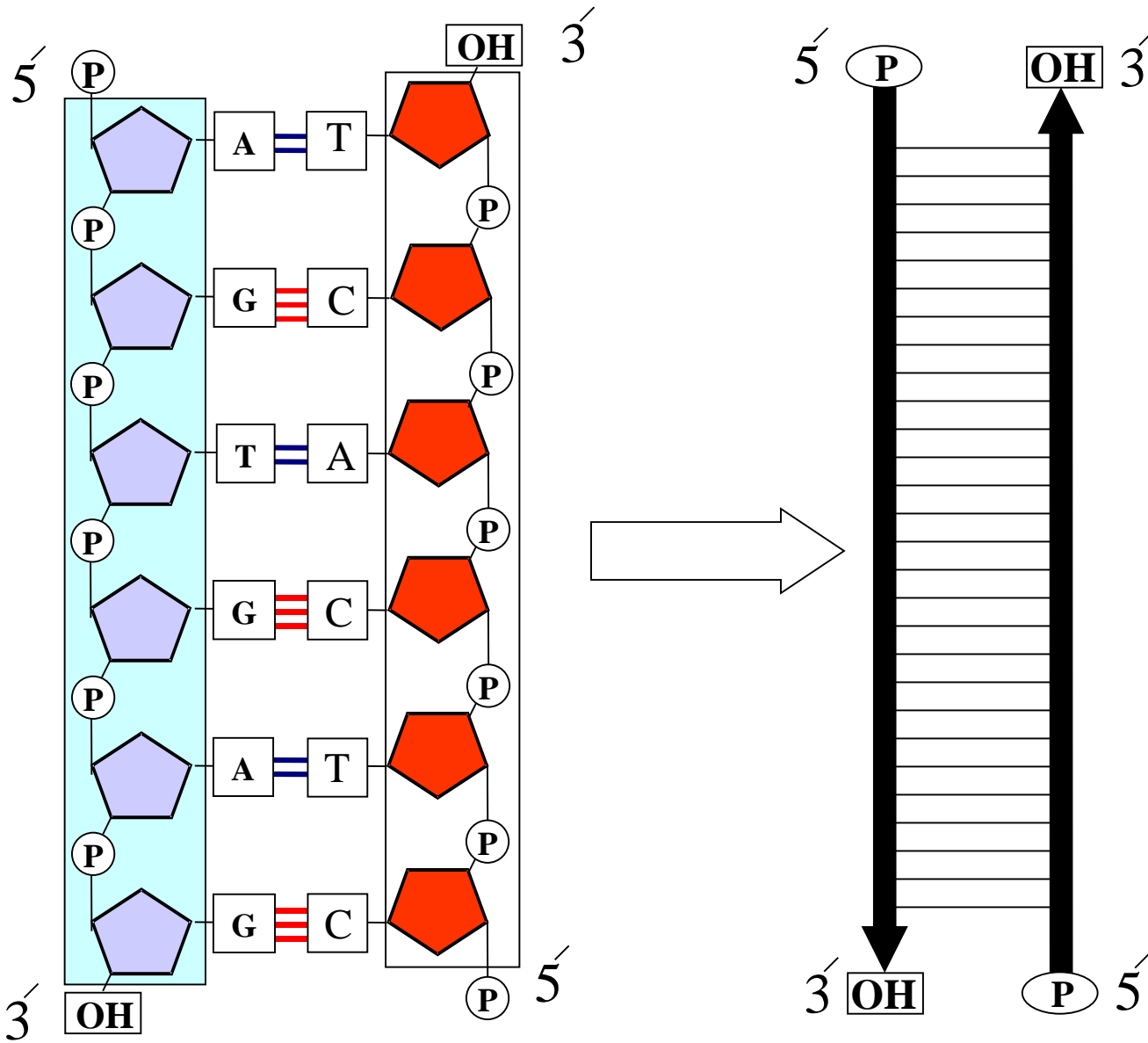
DİNÜKLEOTİD



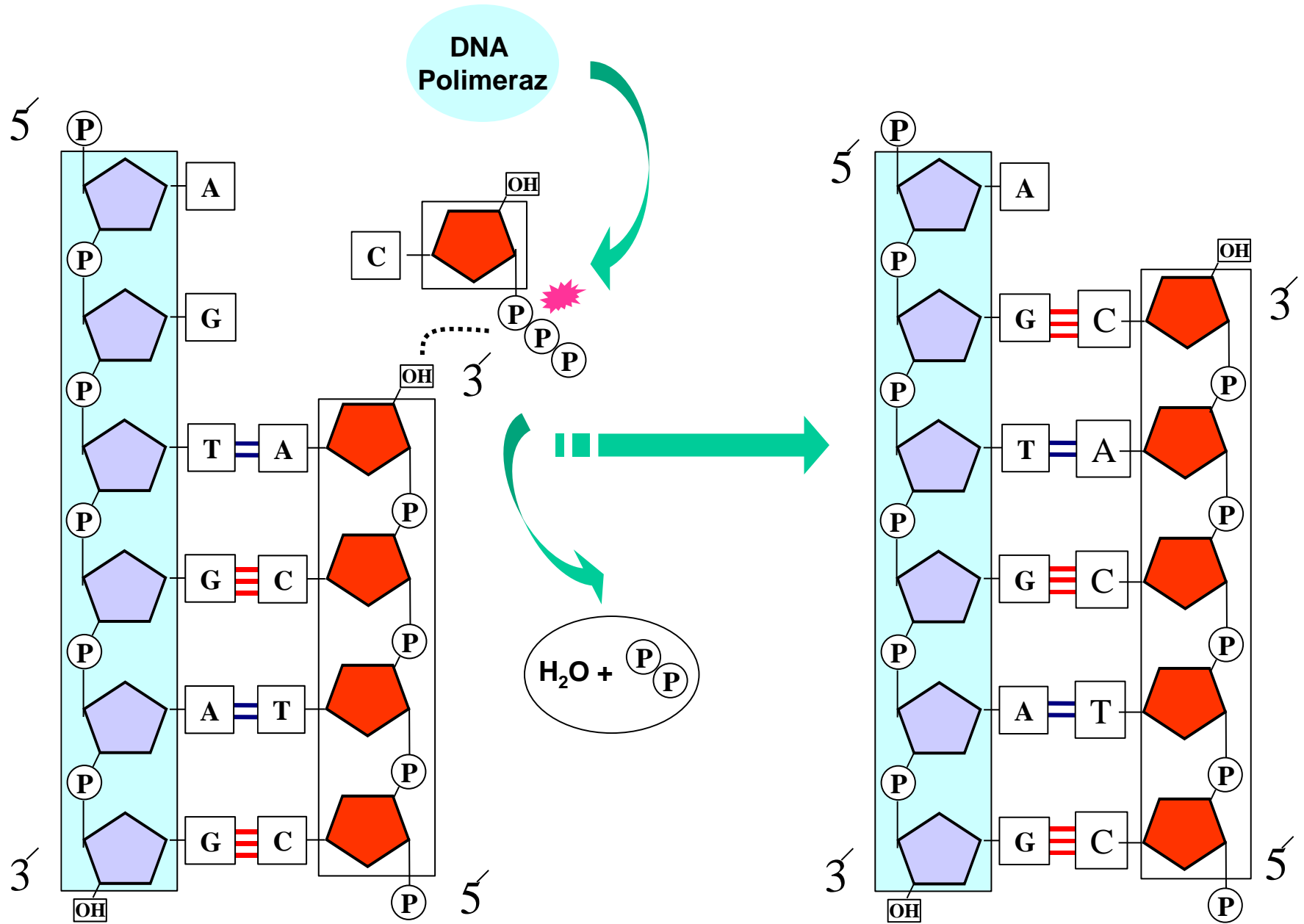
FOSFODİESTER BAĞI





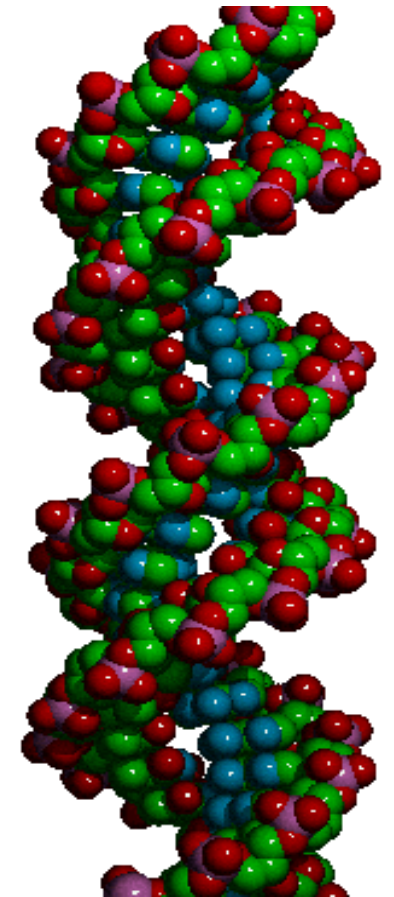
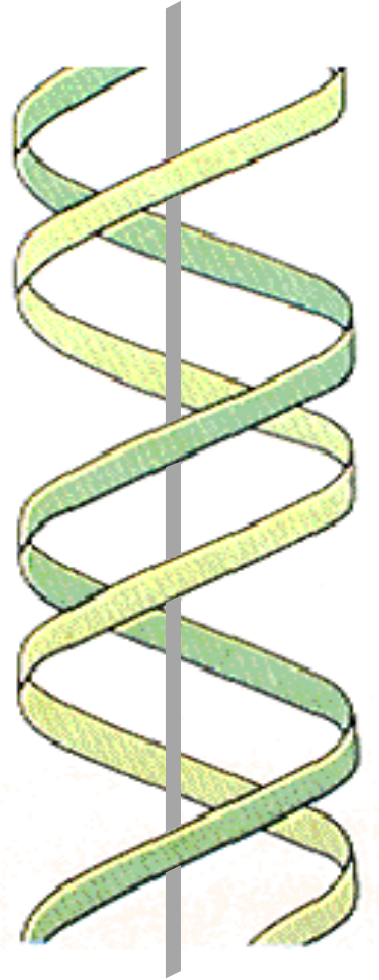
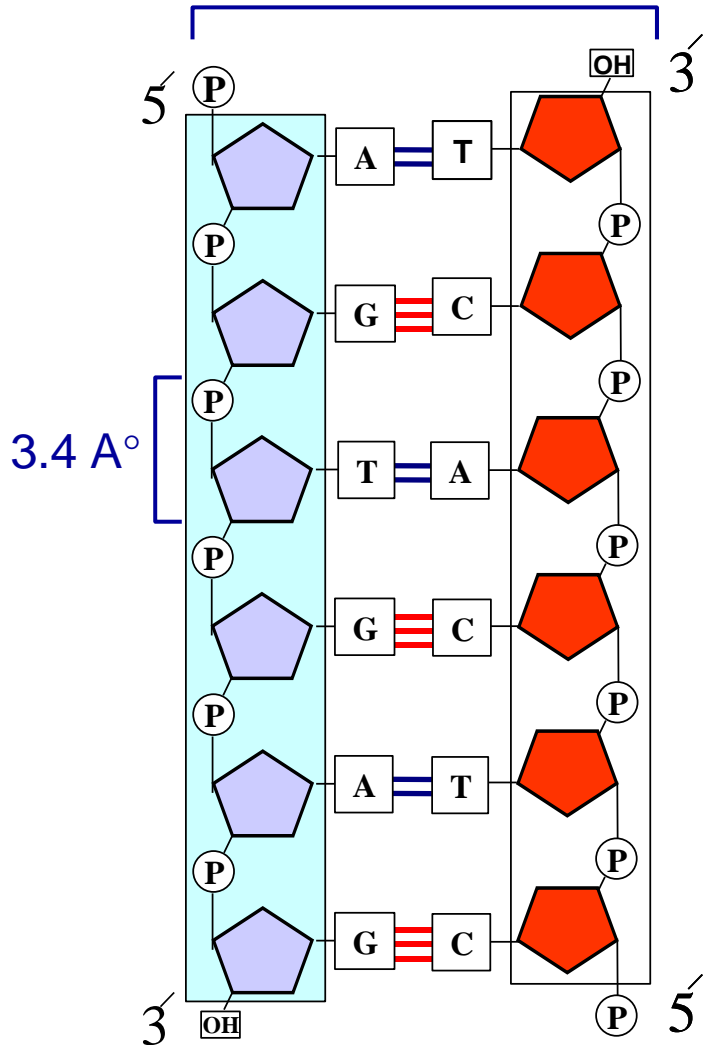


- Kural olarak nükleik asit sekansı her zaman 5' → 3' ne doğru yazılır.



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

20 Å°



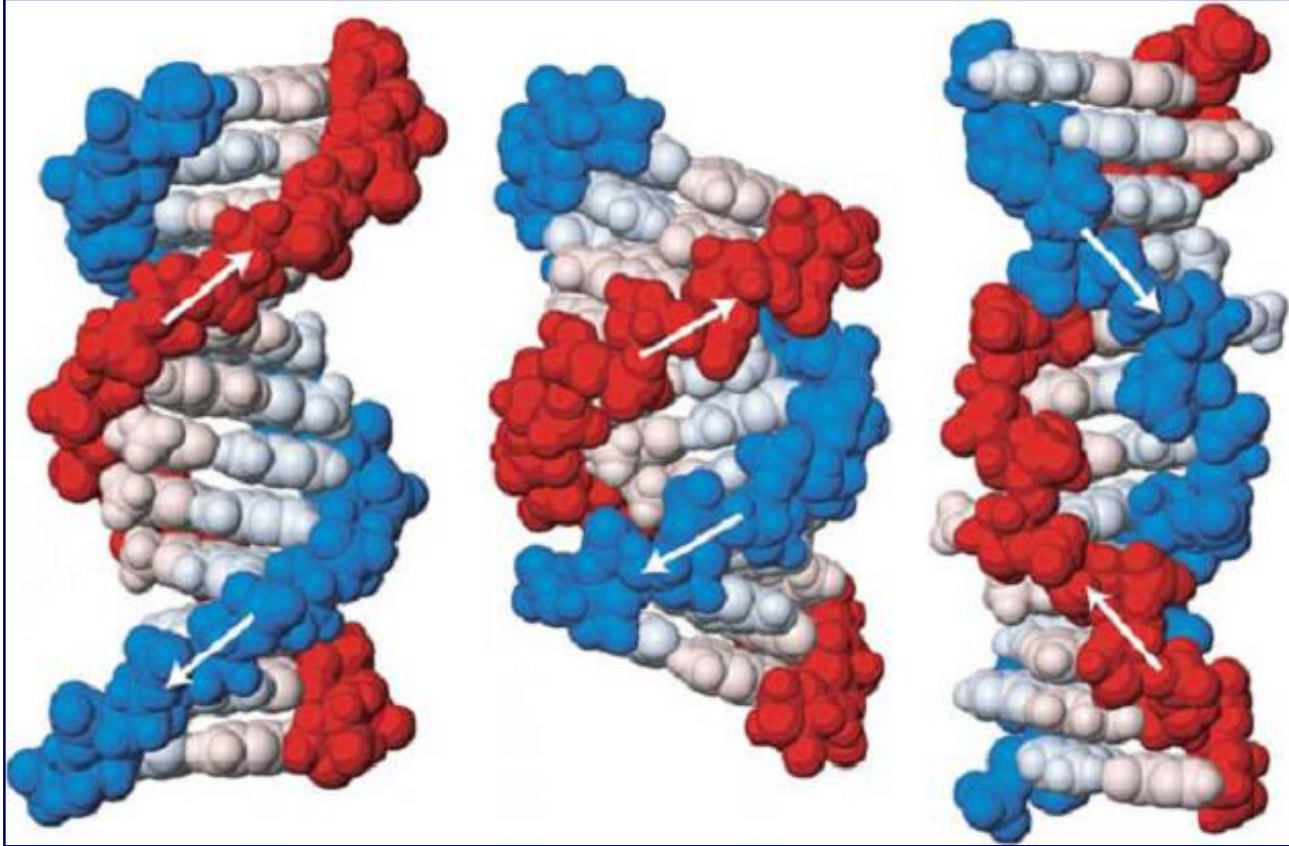
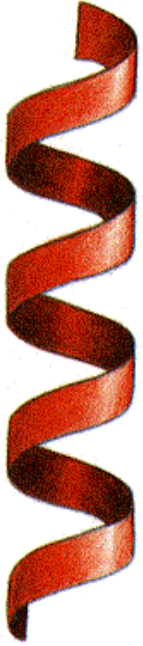
Watson ve Crick DNA Modelinin Temel Özellikleri

- 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

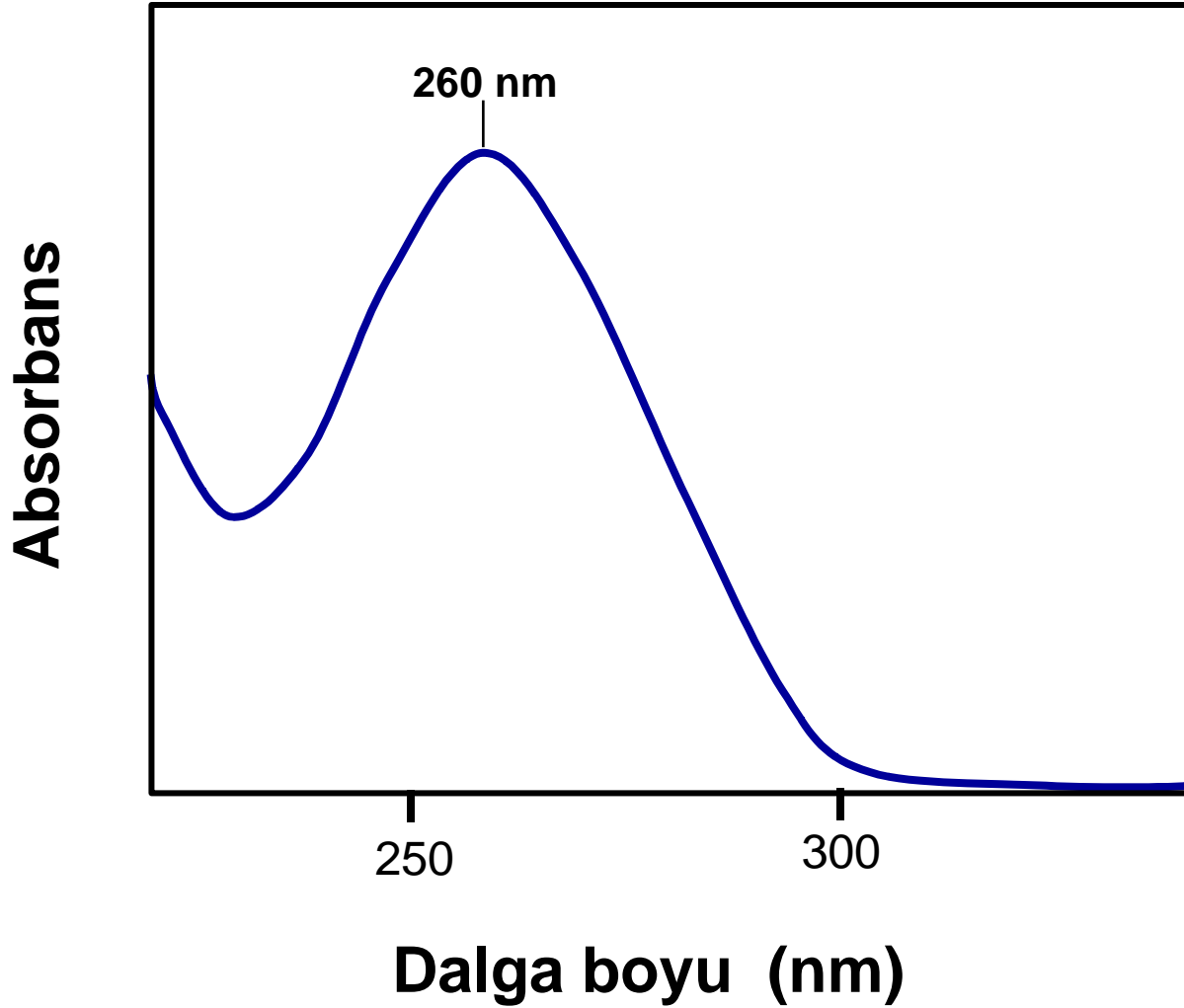


B-DNA Watson ve Crick tarafından 1953 yılında ortaya atılan modele uygun olan DNA şeklidir. Sağ yöne doğru dönüm yapar, $\sim 20 \text{ \AA}$ çapında, her dönümde ~ 10 baz çifti bulunur, komşu baz çiftleri arasındaki uzaklık $\sim 3.4 \text{ \AA}$ 'dur.

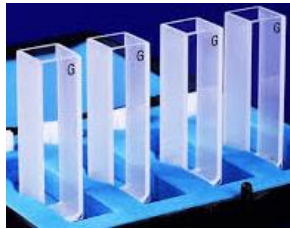
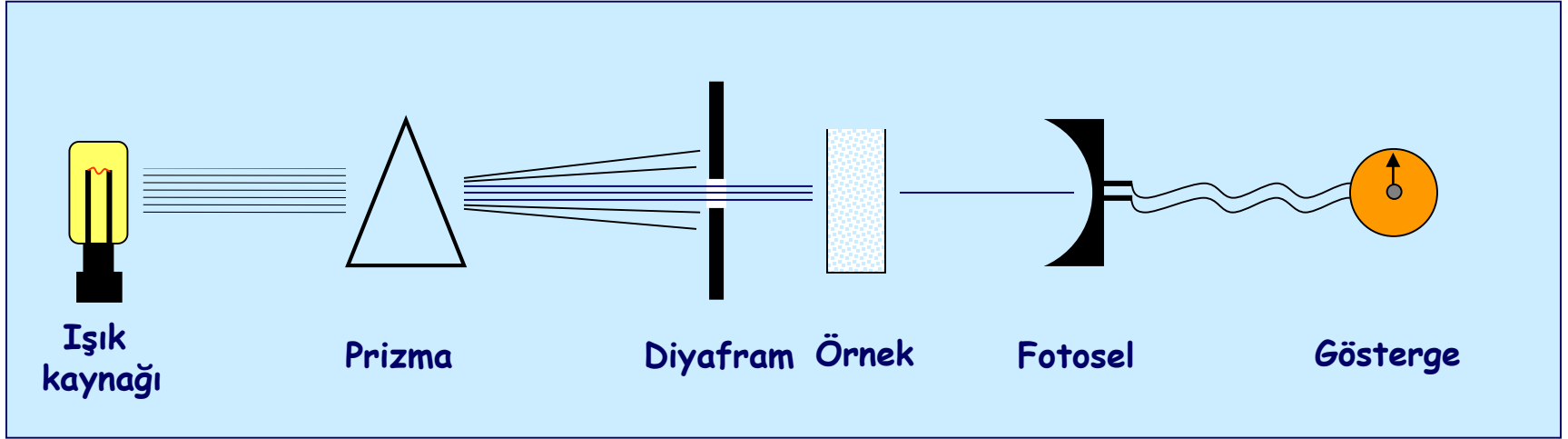
A-DNA Sağ yöne doğru dönüm yapar, $\sim 23 \text{ \AA}$ çapında, her bir dönümde ~ 11 baz çifti bulunur, komşu baz çiftleri arasındaki uzaklık $\sim 2.7 \text{ \AA}$ 'dur.

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

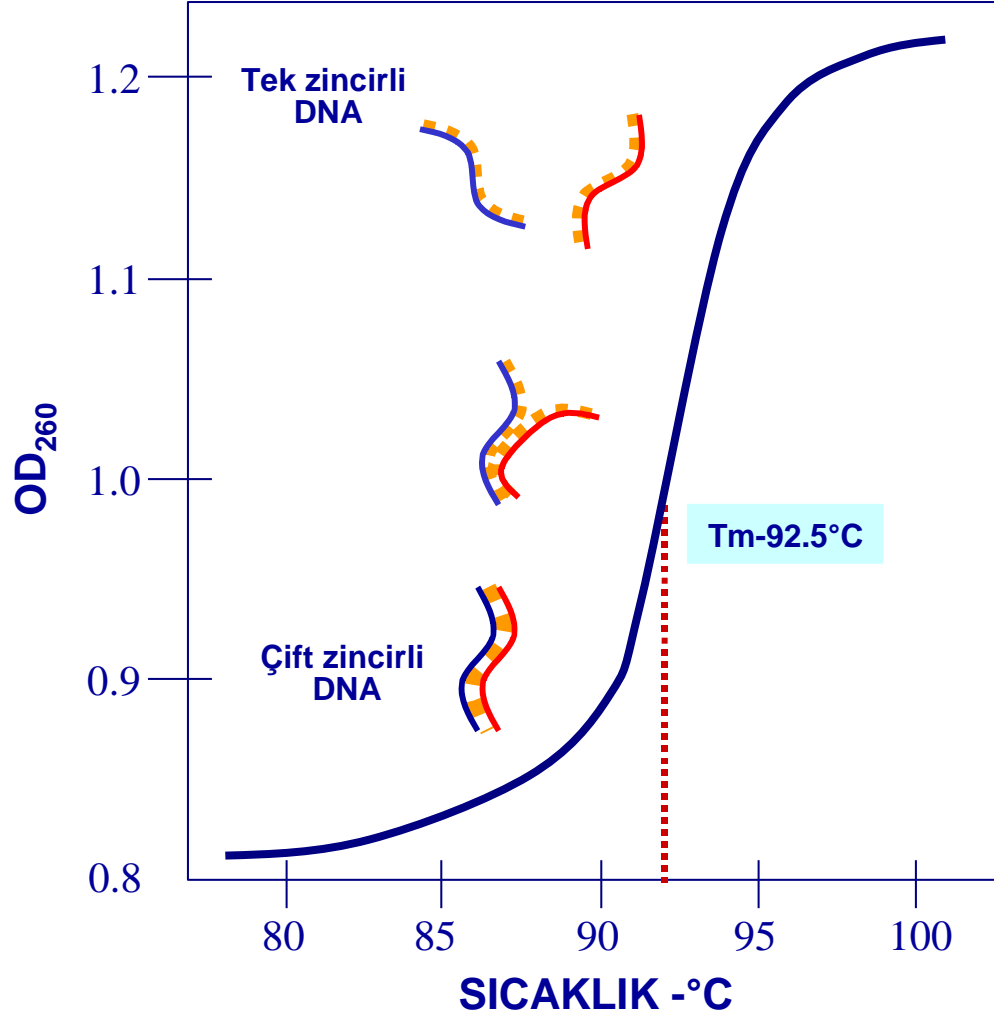
DNA'NIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ (UV-SPEKTRUMU)



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.

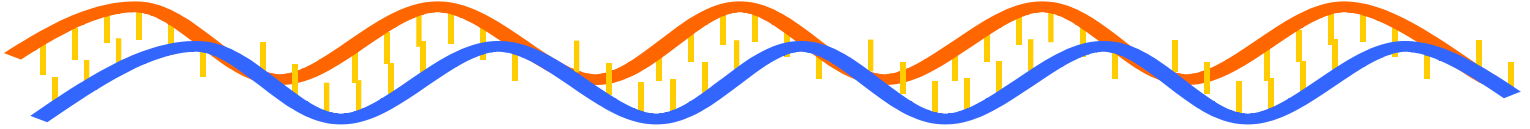
DNA'NIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ (DENATÜRASYON-RENATÜRASYON)

25 °C



DENATÜRASYON

95 °C



95 °C

RENATÜRASYON

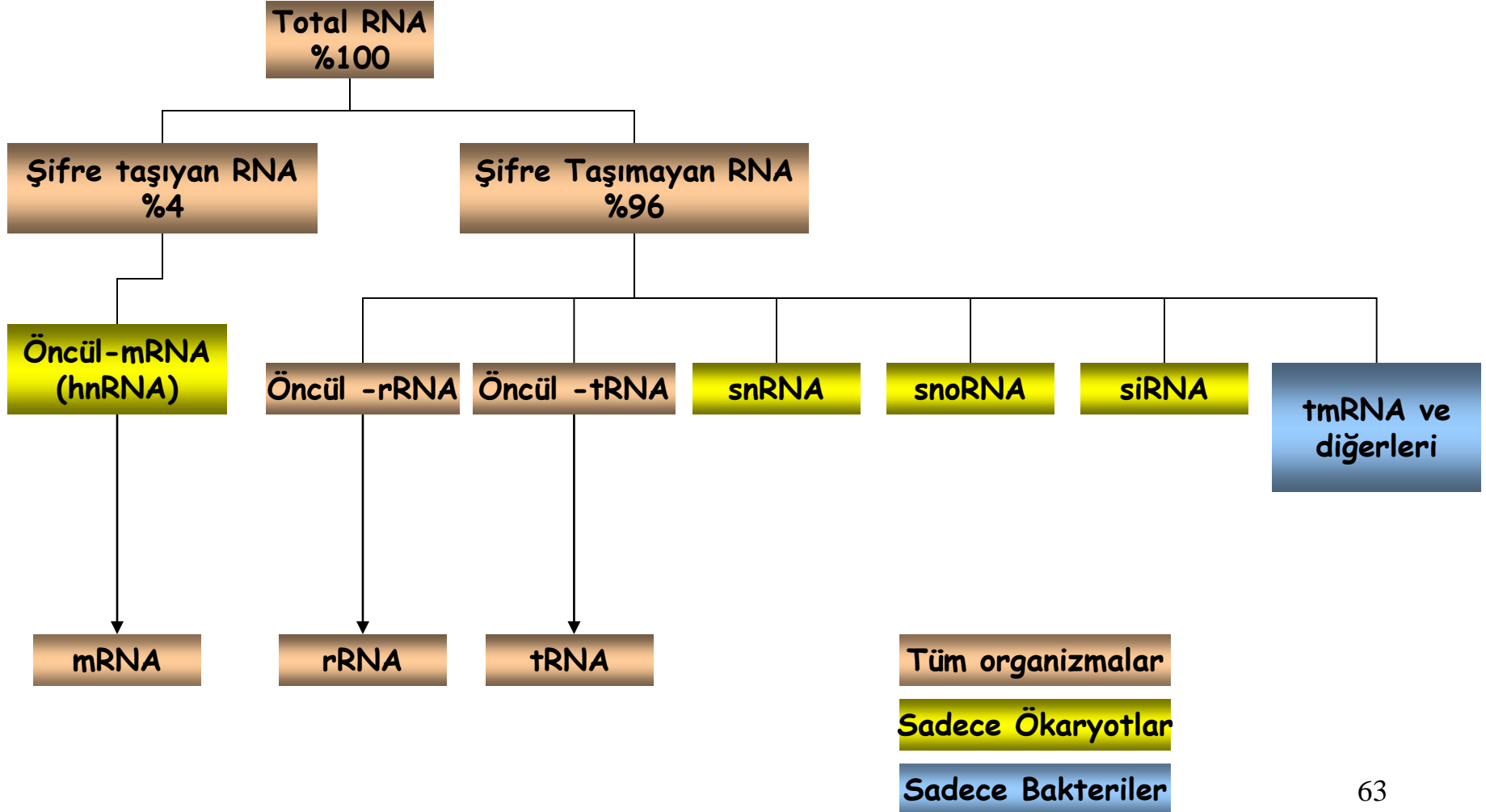
25 °C



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



RNA

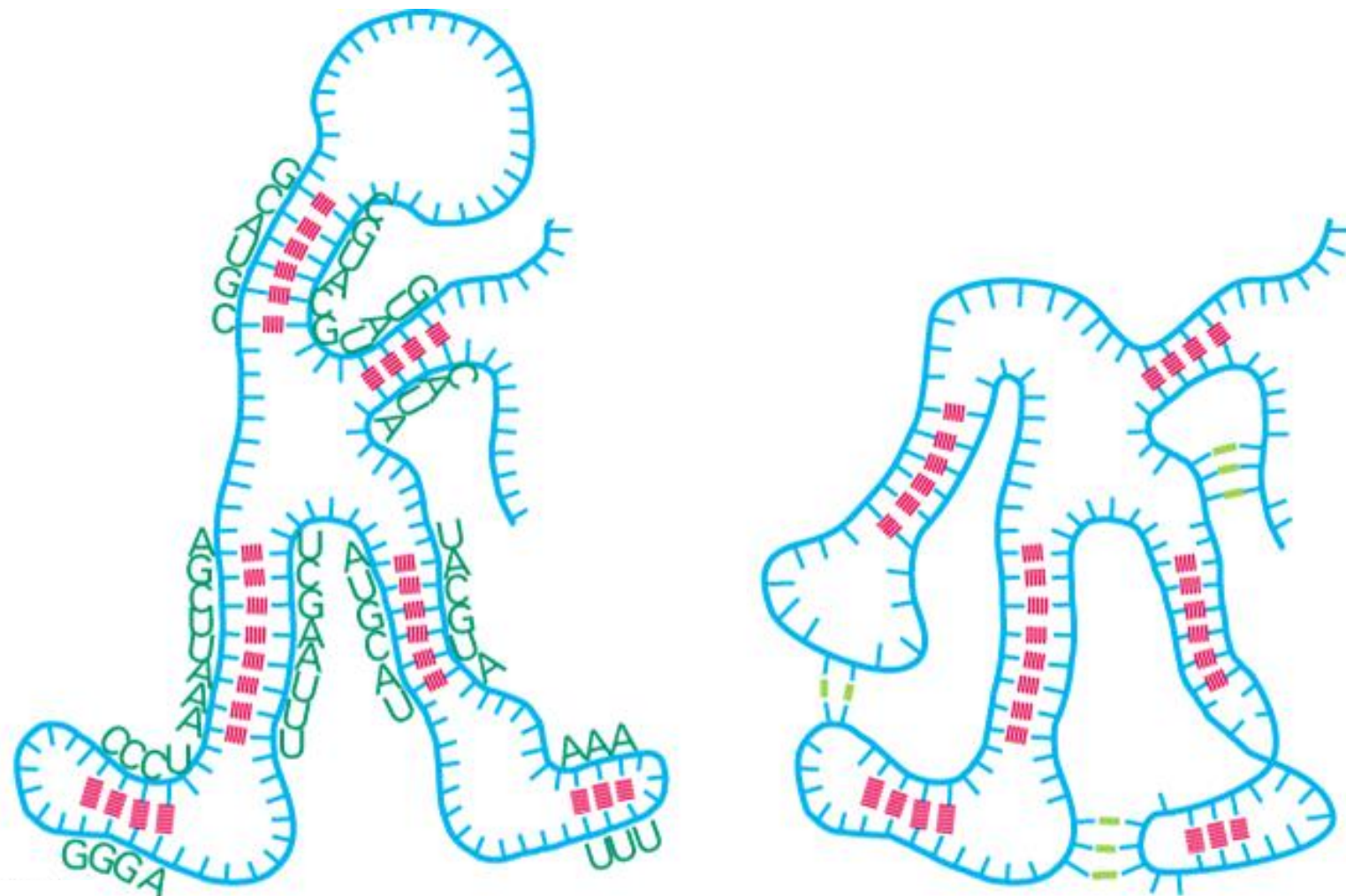
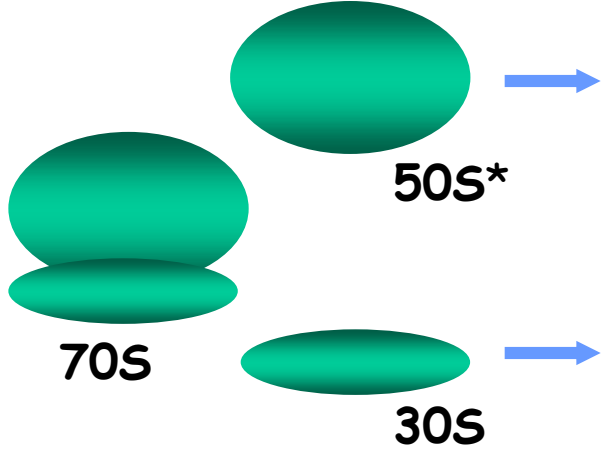


Figure 6-6: MBC, IV.th edition

RİBOZOMAL RNA (rRNA)'LAR

PROKARYOTİK
ORG.



23S RNA - 3000 nt

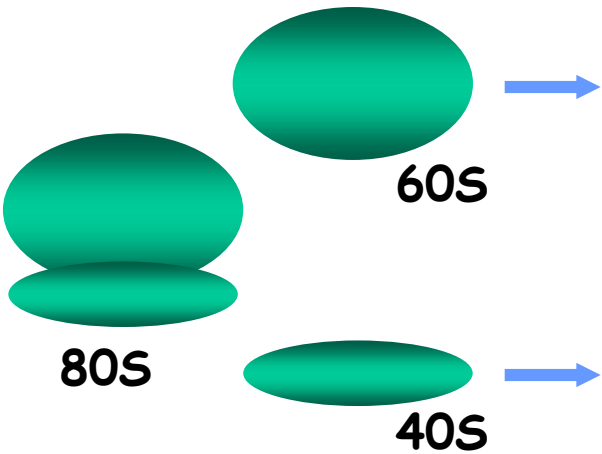
5S RNA - 120 nt

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

65

*S: Svedberg katsayısı

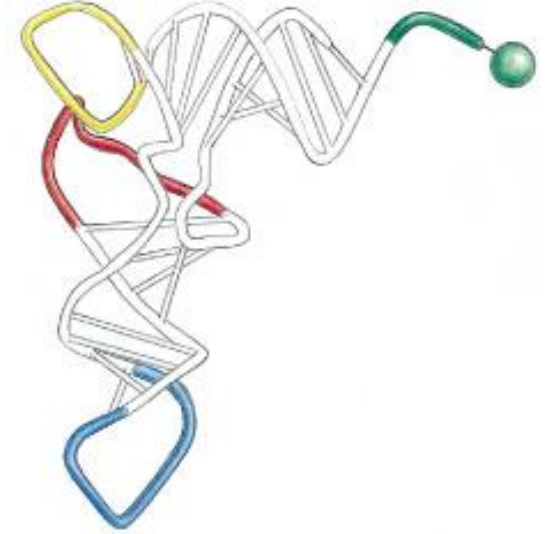
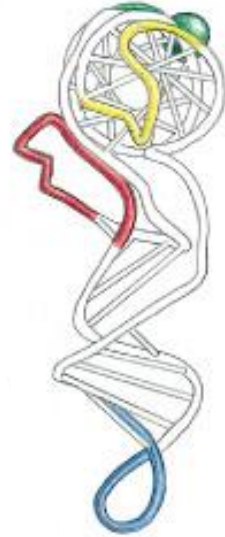
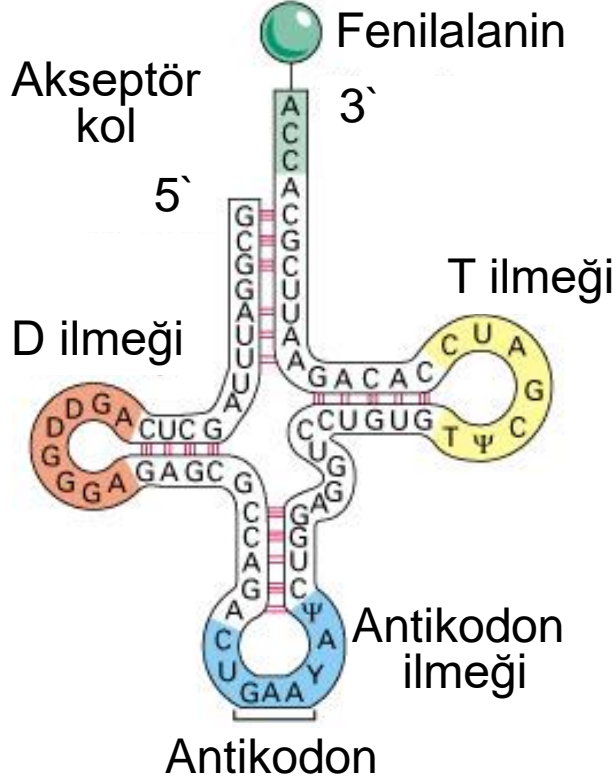
K. TURAN/2018-2020

MBC'den değiştirilerek

tRNA-Phe

Sekonder yapı
(yonca yaprağı modeli)

Tersiyer yapı
(L-formu)



5' GCGGAUUUAGCUCAGDDGGGAGAGCGCCAGACUGAAYAYΨCUGGAGGUCCUGUGTΨCGAUCCACAGAAUUCGCACCA 3'

Antikodon

D: dihidroüridin, T: ribotimidin, ψ: psödoüridin