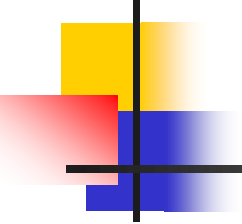


NÜKLEİK ASİTLERİN YAPISI

Nükleozom, Kromatin, Kromozom

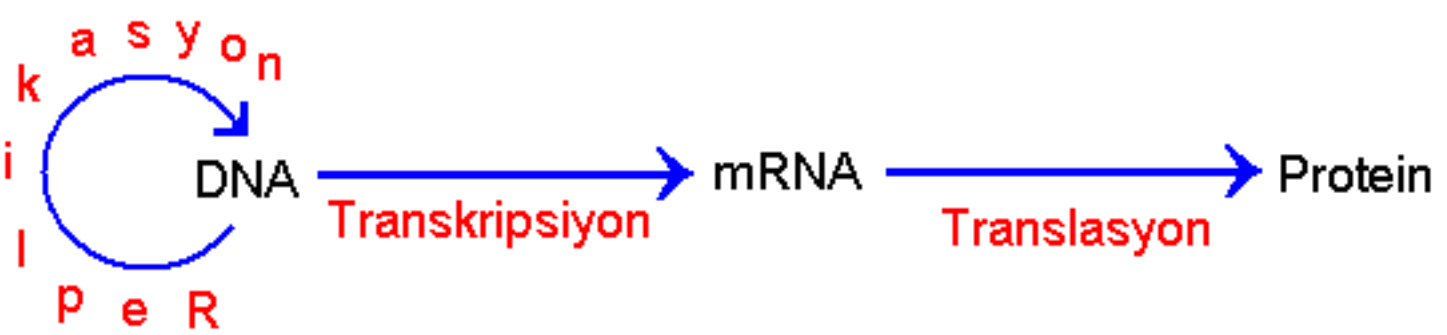


- 
-
- **Genetik bilgi hangi komutları verir?**
 - **Bu komutları nasıl verir?**
 - **Bu komutları neden verir?**
 - **Protein nedir?**
 - **Neden protein üretilir?**



NÜKLEİK ASİTLER

- Hücre içerisinde bilgi taşıyan temel moleküllerdir.
- Deoksiribonükleik asit **(DNA)** ve Ribonükleik asit **(RNA)** olmak üzere 2 tiptir.
- **DNA**: Kalıtsal materyaldir.
- **RNA**: *(Yardımcı/ara eleman)* Her biri belirli fonksiyonlar üstlenmiş farklı formları mevcuttur.



SANTRAL DOGMA

- Çekirdekdeki DNA hücrede mevcut bütün proteinlerin nasıl yapılacağını genetik bilgisini içerir.***
- Bu bilgi çekirdektedir, fakat proteinler sitoplazmada yapılır???
- Bilginin sitoplazmaya aktarılması gerekmektedir.
- Bu amaçla DNA kalıp gibi kullanılarak öncelikle RNA yapılır, oluşan RNA sitoplazmaya geçerek, protein yapım yeri olan ribozomlara protein sentezi için gerekli bilgiyi aktarır.



RNA

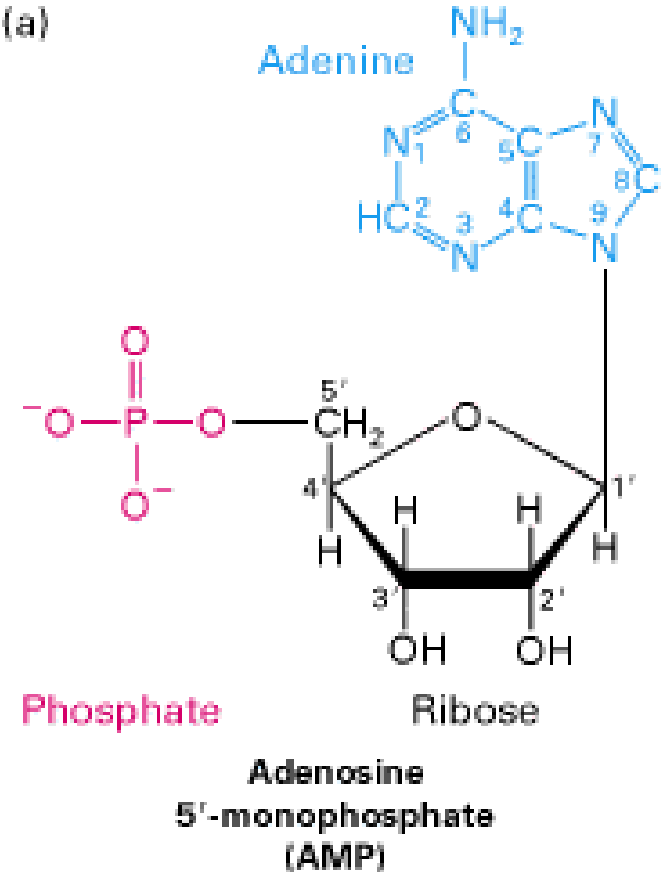
Her birisi belirli fonksiyonlar üstlenmiş farklı formları mevcuttur.

- **1.mRNA (messenger/haberci RNA)** → DNA 'daki bilgiyi protein sentezinde kalıp olarak kullanılacak ribozomlara taşır.
- **2.rRNA (ribozomal RNA)** → Ribozom iki altbirimden oluşur, bunların her biri rRNA ve proteinlerden meydana gelir.
- rRNA ribozomun protein senteziyle ilişkili fonksiyonundan sorumludur.
- mRNA'daki bilginin translasyon süreci sırasında amino asit dizisine çevrilmesi için taşıyıcı RNA (tRNA) ile etkileşmek ve uzayan peptit zincirine amino asit takmaktır.
- **3.tRNA (transfer RNA)** → protein sentezinde iş görürler.
- Farklı tip RNA'lar, RNA'ların ve proteinlerin işlenmesinde ve transportunda görev alırlar.

DNA VE RNA

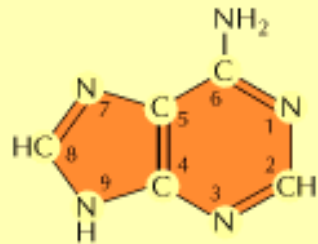
- **Nükleotid'**lerin polimerizasyonu ile meydana gelirler.
- **Nükleotid'**ler:
 - **Azotlu baz + Şeker + Fosfat**
 - Azotlu Bazlar; Pürin ve pirimidin
 - **Pürin:** Adenin ve Guanin
 - **Pirimidin:** Timin, Urasil ve Sitozin
 - **Şeker:** Riboz ya da deoksiriboz
 - **Fosfat**

(a)

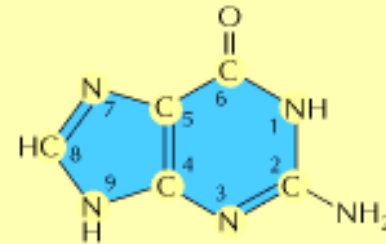
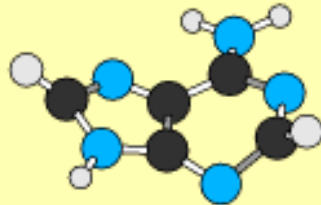


BAZLAR

Purines



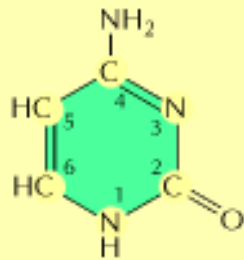
Adenine (A)



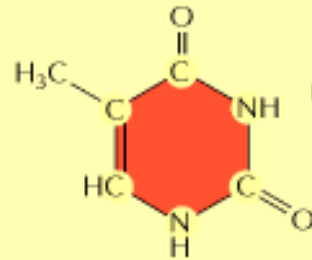
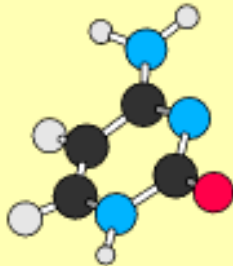
Guanine (G)



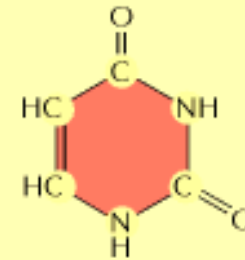
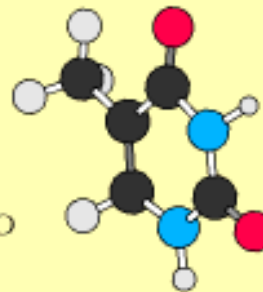
Pyrimidines



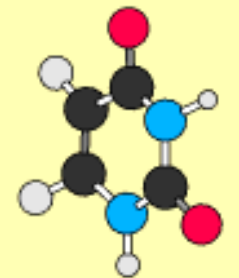
Cytosine (C)

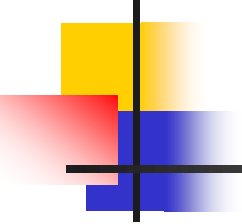


Thymine (T)



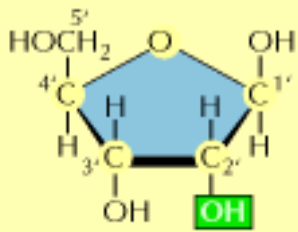
Uracil (U)



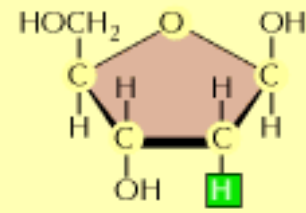
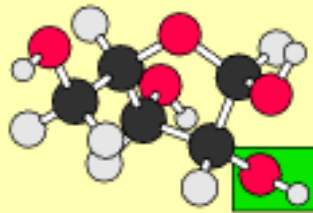
- 
-
- Nükleik asitler taşıdıkları şekere göre DNA ya da RNA olarak adlandırılırlar.

ŞEKERLER

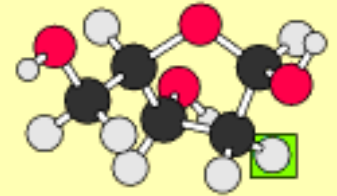
Sugars



Ribose



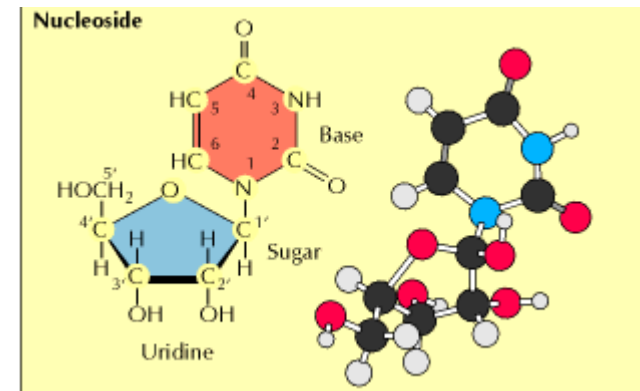
2'-Deoxyribose



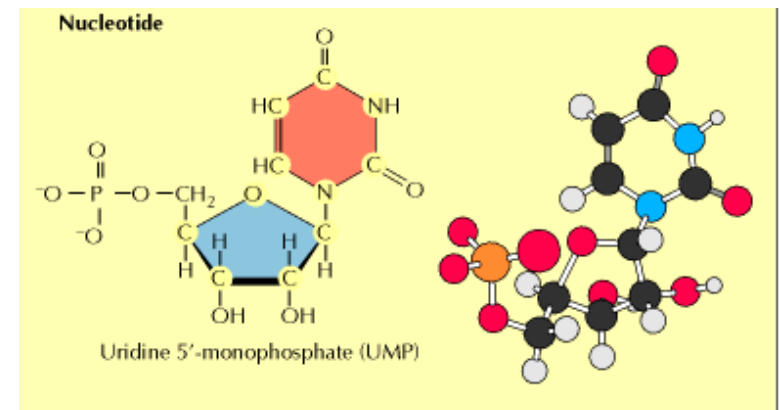
RNA

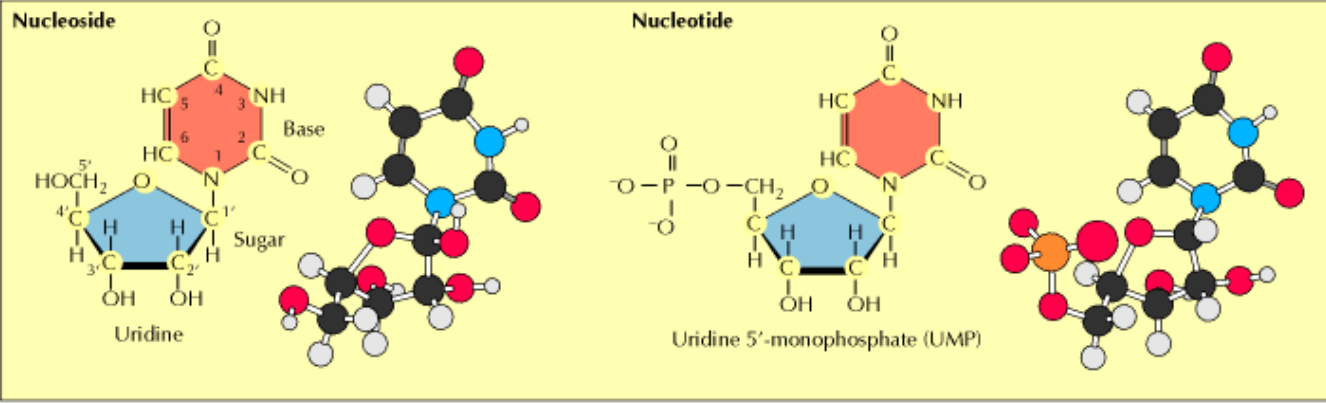
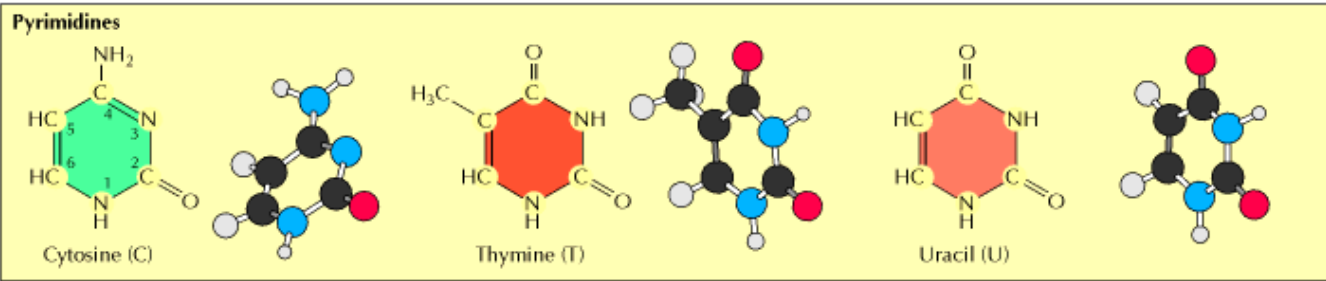
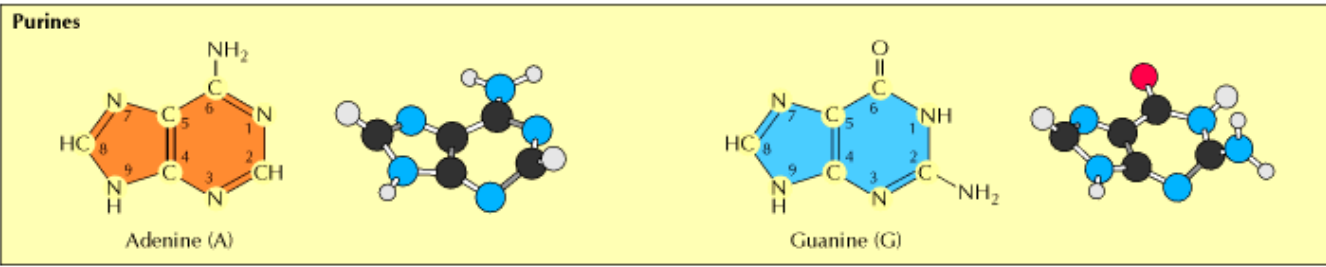
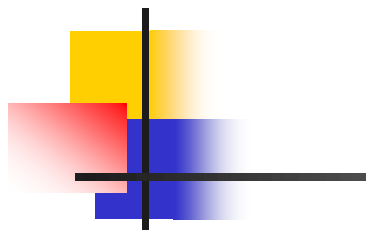
DNA

- Baz + Şeker → Nükleozid

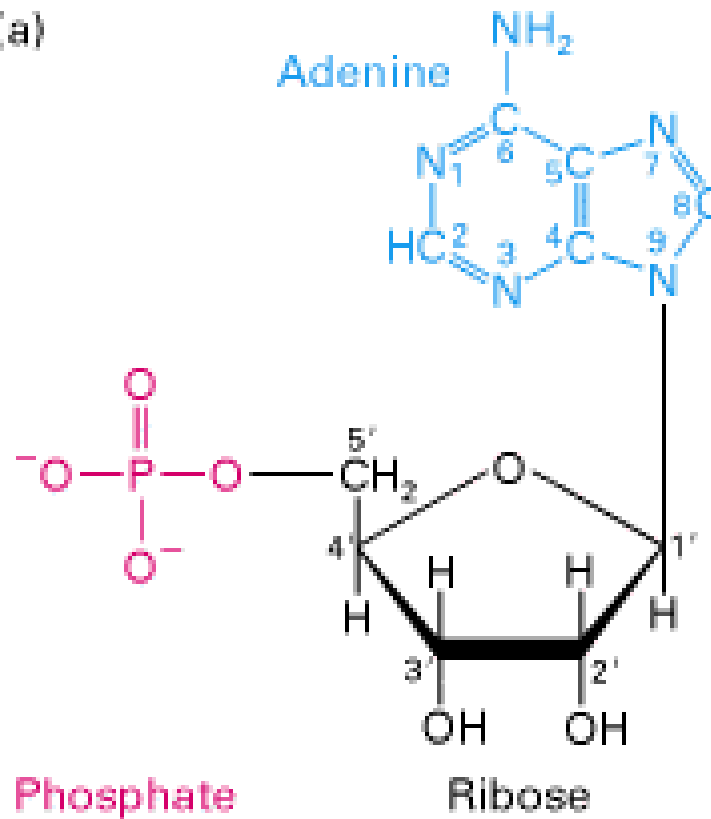


- Nükleozid + Fosfat → Nükleotid





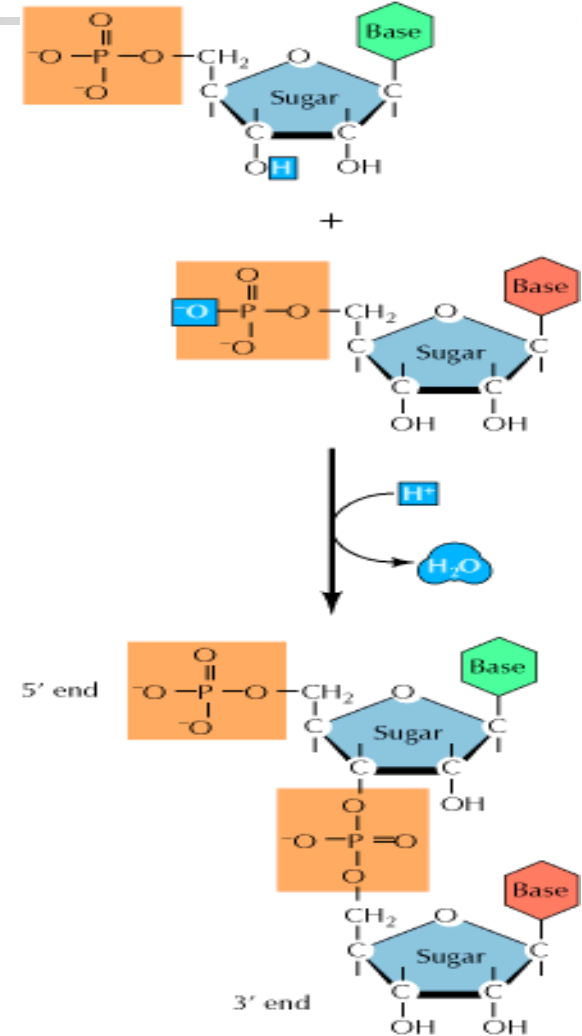
(a)

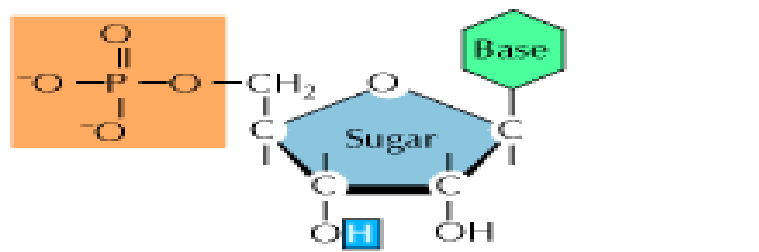


Adenosine
5'-monophosphate
(AMP)

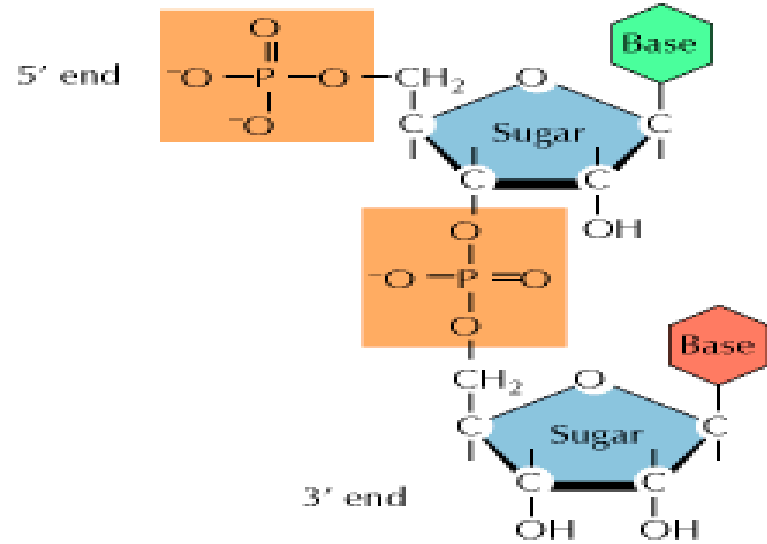
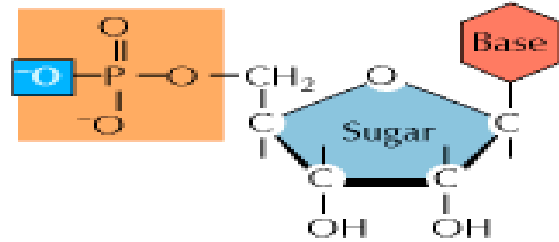
NÜKLEOTİDLERİN POLİMERİZASYONU

- Fosfodiester bağı ile olur.
- Bu bağı, birinci nükleotidin 3' hidroksil grubu ile ikinci nükleotidin 5' fosfat grubu arasında gerçekleşir.
- Az sayıda nükleotid polimerize olmuş ise:
Oligonükleotid
- Binlerce ve hatta milyarlarca nükleotid polimerize olmuş ise:
Polinükleotid



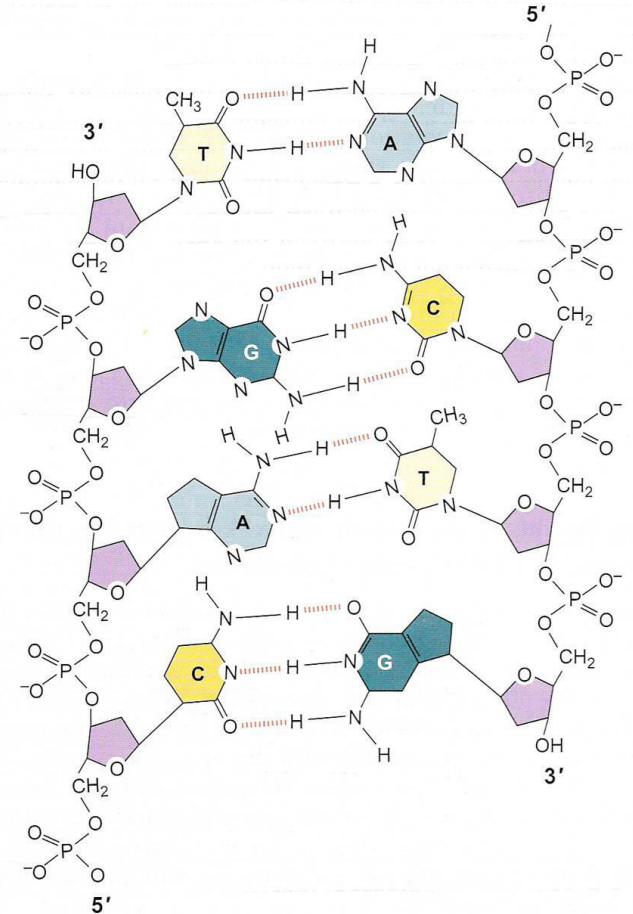


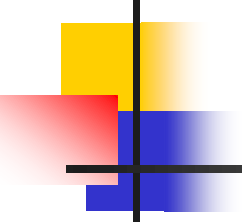
+



POLİNÜKLEOTİD ZİNCİRİNİN BELİRLİ BİR YÖNÜ VARDIR:

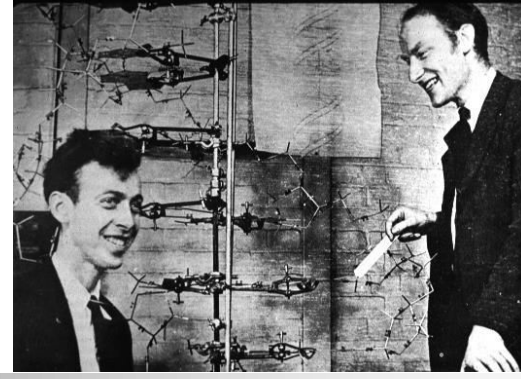
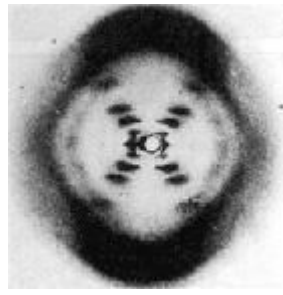
- 5' serbest fosfat grubu bulunan uç: 5' ucu
- 3' serbest hidroksil grubu bulunan uç: 3' ucu
- **DNA veya RNA sentezi her zaman 5' → 3' yönünde gerçekleşir.**
- DNA veya RNA moleküllerinin baz dizisi kural olarak 5' → 3' yönünde yazılır ve okunur.



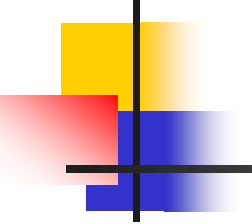
- 
-
- Nükleotidlerin fosfodiester bağları ile bağlanmış lineer dizisi, nükleik asitlerin “primer yapısı”nı oluşturur.
 - DNA ve RNA'nın primer yapıları birbirine benzese de 3-boyutlu konformasyonları oldukça farklıdır.



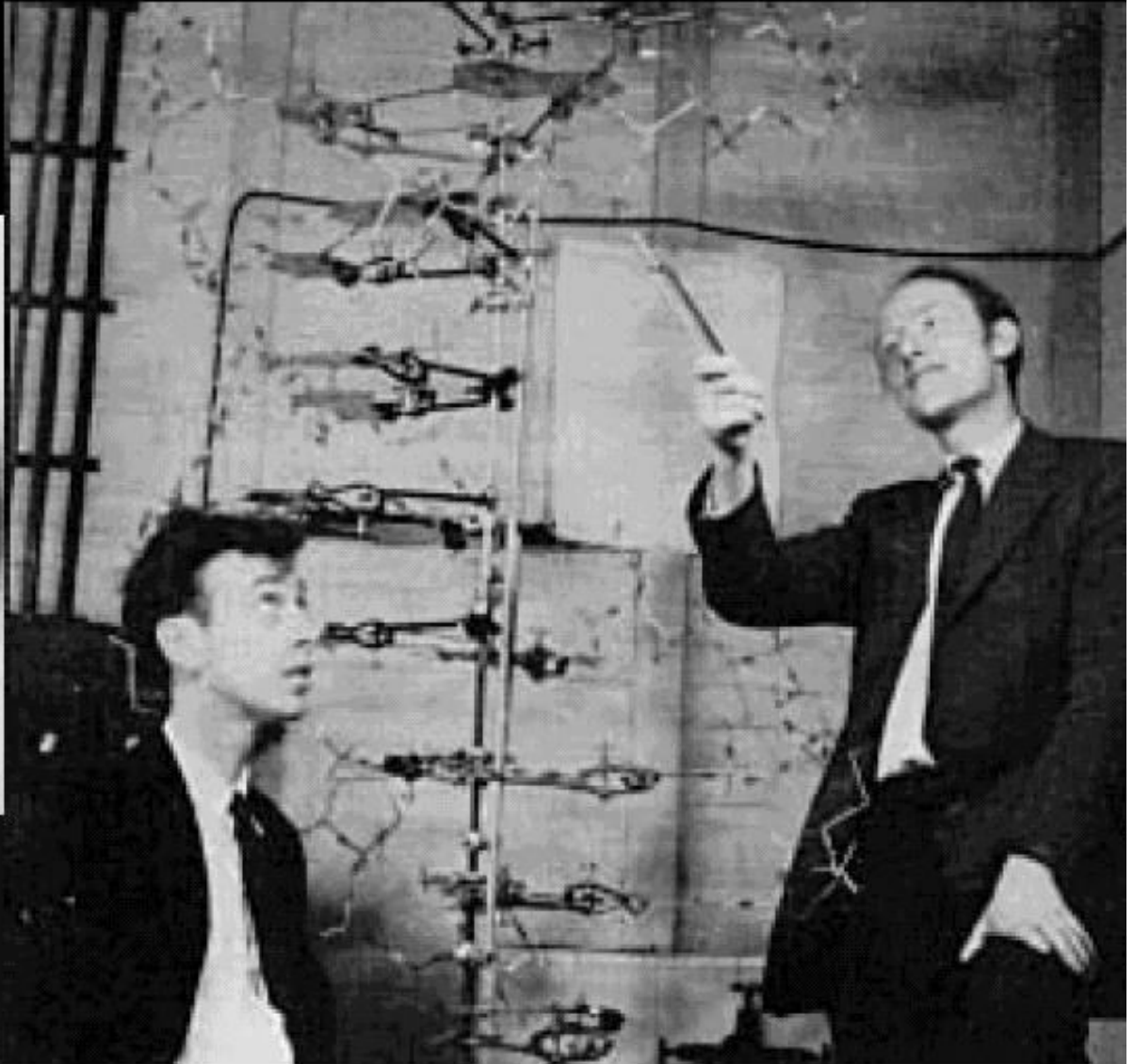
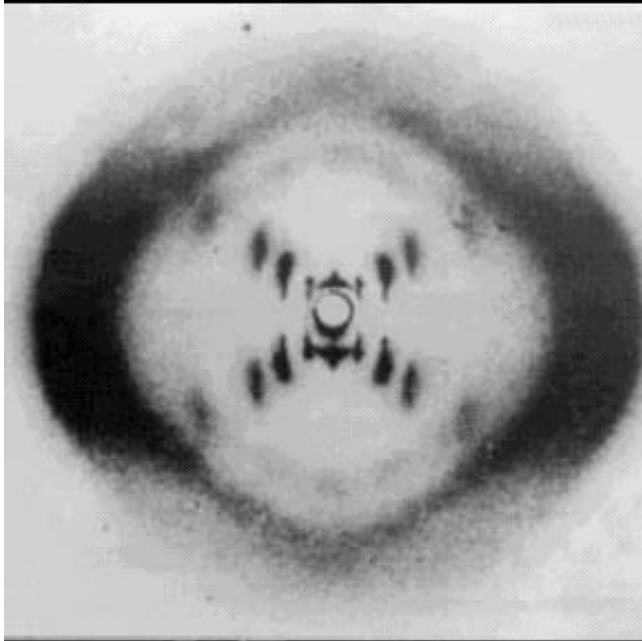
Courtesy of Cold Spring Harbor Laboratory Archives.
Noncommercial, educational use only.

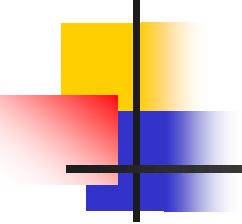


- 1950'li yıllarda DNA'nın nesiller arasında genetik aktarımların yapıldığı en temel ünite olduğu biliniyordu.
- Çok küçük olmasından dolayı doğrudan görülmesi mümkün değildi ve molekülün bu aktarımı nasıl gerçekleştirdiği açıklanamıyordu????
- Rosalind Franklin DNA'nın çift sarmal bir yapıda olduğundan şüpheleniyordu.
- 1947-1950 yılları arasında Paris'te bir laboratuvarında X ışınları kırınımı yöntemi üzerinde çalıştı. Bu yöntemle, bir maddenin atomlarına X ışınları kullanarak baktığınızda onların kristal yapısını görebiliyordunuz.
- Rosalind ve Wilkins her ikisi de doktora sonrası araştırmacı olarak aynı yetkinliğe sahip bir konumda çalışıyor olmalarına rağmen, Wilkins Rosalind'i kendine yardım etmek üzere işe alınmış bir asistan olarak gördü.

- 
-
- X ışınları kırınım yöntemini kullanarak DNA'nın yoğunluğunu, sarmal biçimini ve başka önemli özelliklerini saptadı.
 - 1950'lerde James Watson ve Francis Crick Cambridge Üniversitesi'nde DNA modellemesi yaparak molekülün yapısını açıklamaya çalışıyorlardı.
 - Wilkins 1953'te, Rosalind'in izni ve bilgisi olmadan X-ışınları ile görüntüleyerek toplamış olduğu verileri Watson'a gösterdi.
 - Ve sonrasında Rosalind'in çekmiş olduğu fotoğraflar ile bize Watson-Crick DNA çift sarmal modeli olarak öğretilecek olan DNA çift sarmal yapısı Watson ve Crick tarafından kısa sürede yazılan bir makale ile açıklandı ve Nature (25 Nisan 1953) dergisinde yayınlandı.

Watson ve Crick DNA modeli



- 
-
- 1956 yılının yaz aylarında Rosalind Franklin kanser olduğunu öğrendi. İki yıldan kısa bir sürede 16 Nisan 1958'de henüz 37 yaşındayken yaşama gözlerini yumdu.
 - O dönemde bilim kadınlarının çok fazla ön plana çıkmaması önemli ölçüde erkeklerin kadınlara önyargıyla bakmasından kaynaklanıyordu.

James Watson ve Francis Crick, 1962'de Nobel Ödülü almalarını sağlayan DNA modelini oluştururlarken, Rosalind Franklin adına Yahudi bir İngiliz bilim kadınının araştırma verilerinden yararlandılar.



Ölümünden 4 yıl sonra, 1962 yılında Yaşamın biliminin bu önemli buluşuna imza atan bu üç "er" kişi James Watson, Francis Crick ve Maurice Wilkins tıp alanında DNA yapısı üzerine yapmış oldukları çalışmaları ile **Nobel** ödülünü paylaştı.

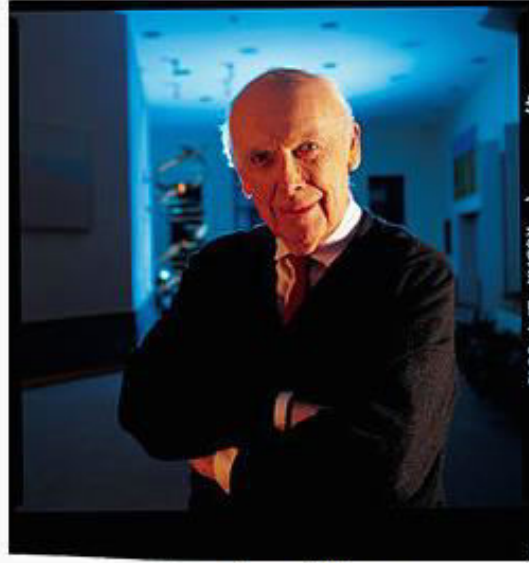
Francis Harry Compton Crick



Francis Harry Compton Crick

Doğum	8 Haziran 1916 Weston Favell, Northamptonshire, İngiltere
Ölüm	28 Temmuz 2004 (88 yaşında) San Diego, Kaliforniya, ABD
Milliyeti	İngiliz
Dalı	Moleküler biyolog, Fizikçi
Çalıştığı yerler	Salk biyolojik araştırmalar enstitüsü
Öğrenim	University College London, Cambridge Üniversitesi
Doktora hocası	Max Perutz
Önemli başarıları	DNA'nın yapısı, Bilinç
Aldığı ödüller	Nobel Ödülü 1962

James Dewey Watson



James Dewey Watson

Doğum	6 Nisan 1928 (88 yaşında) Chicago, ABD
Milliyeti	ABD
Dalı	Genetik
Çalıştığı yerler	Cold Spring Harbor Laboratuvarı Harvard Üniversitesi Cambridge Üniversitesi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri
Öğrenim	Şikago Üniversitesi Indiana Üniversitesi
Doktora hocası	Salvador Luria
Önemli başarıları	DNA yapısı Moleküler biyoloji
Aldığı ödüller	Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü (1962)

İmza

James D. Watson



Maurice Wilkins

Fizikçi

Maurice Hugh Frederick Wilkins 1953 yılında DNA'nın yapısını James Watson ve Francis Crick ile ortaklaşa bulan kişidir. Fizikçi ve moleküler biyologtur. DNA yapısı üzerine çalışmalarından ötürü 1962 yılında yukarıdaki isimlerle beraber Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü ödülüne layık görülmüştür. [Vikipedi](#)

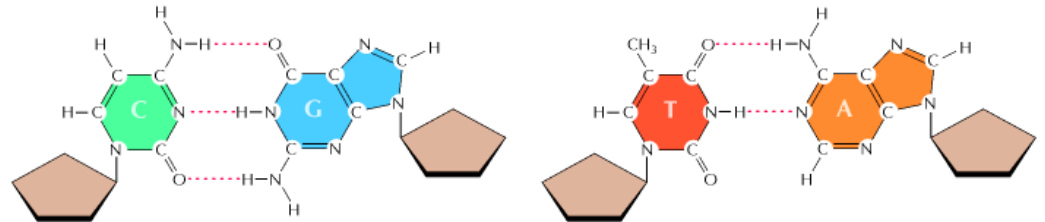
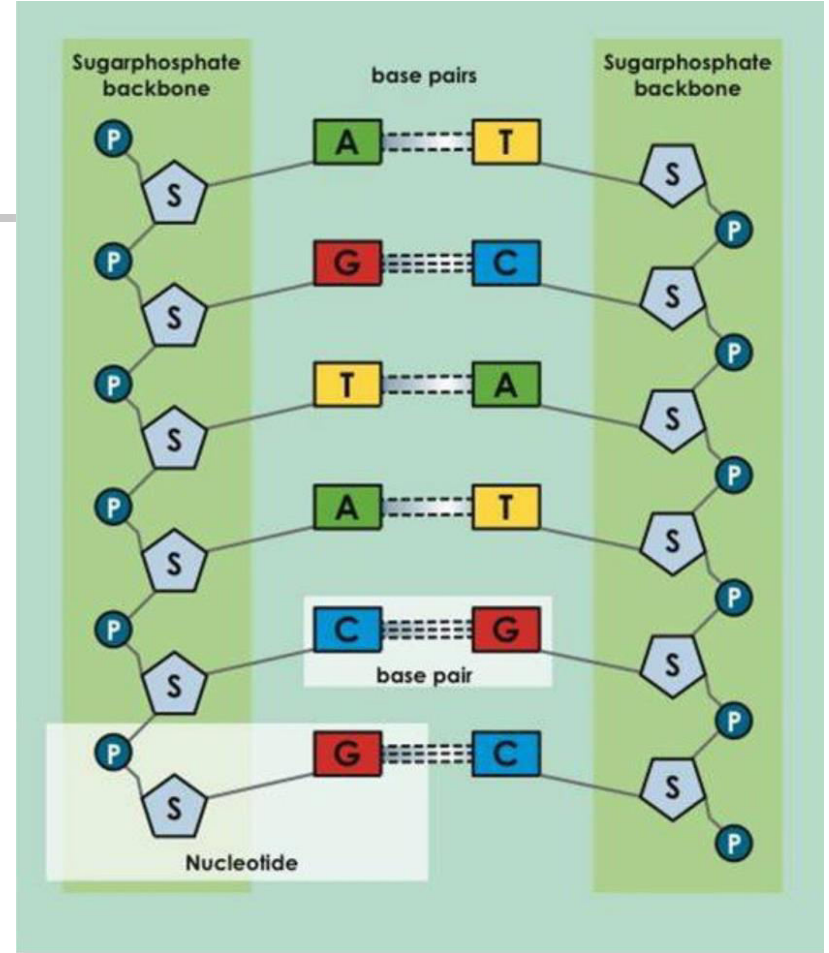
Doğum tarihi: 15 Aralık 1916, Pongaroa, Yeni Zelanda

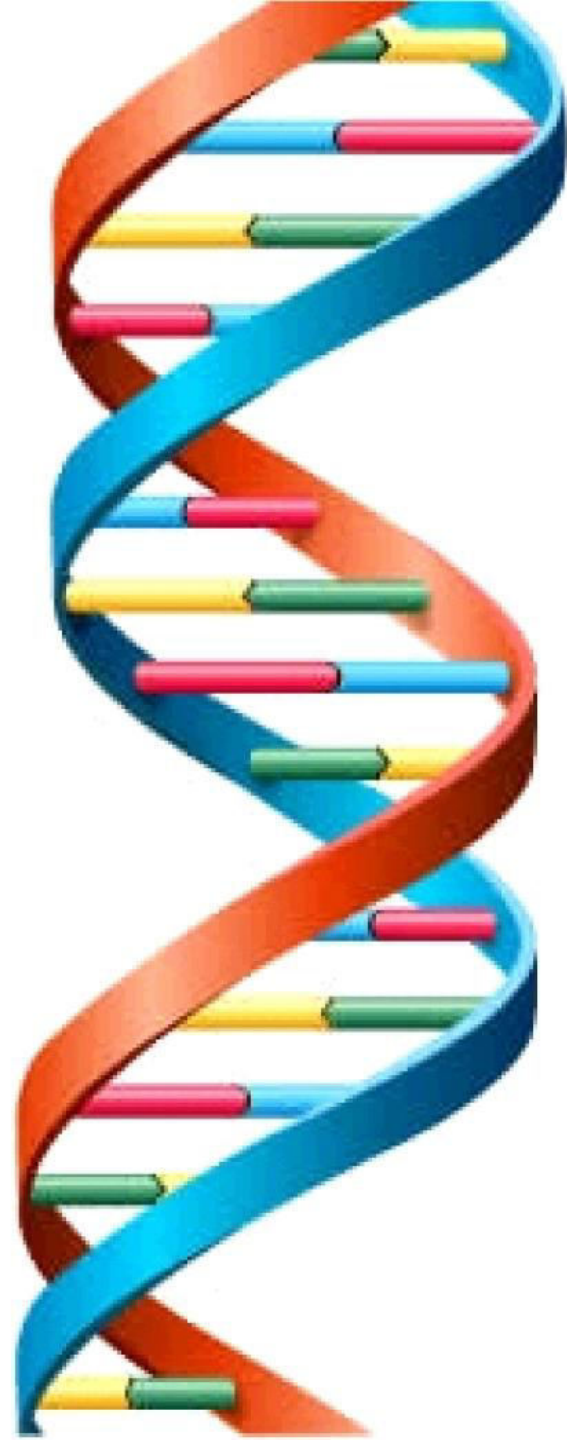
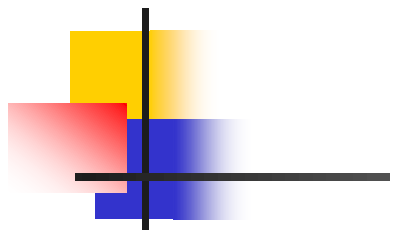
Ölüm tarihi ve yeri: 5 Ekim 2004, Blackheath, Londra, Birleşik Krallık





Tanıdığı alan: X Işını Kristalografisi, DNA

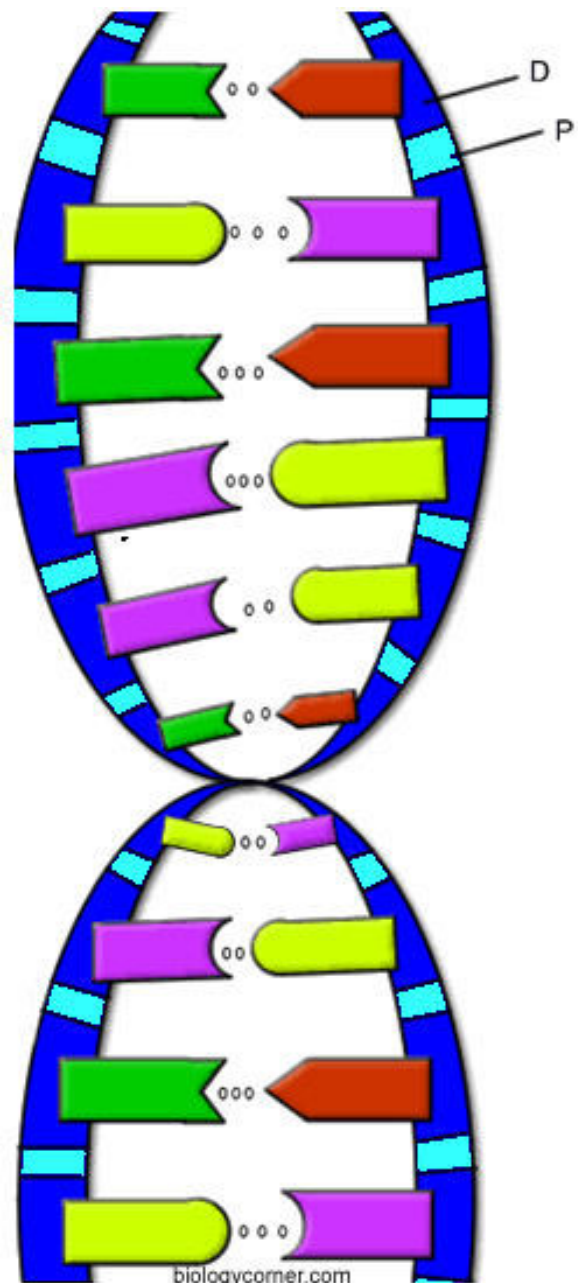
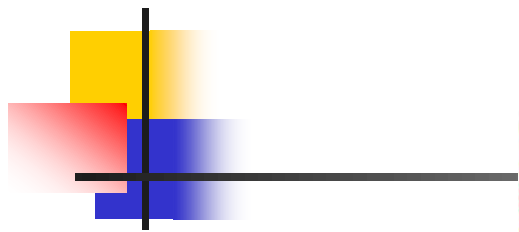
DNA





- Çift zincirlidir (Double helix)
- İki zinciri bir arada tutan kuvvet bazlar arasında meydana gelen **Hidrojen bağlarıdır**.
- Adenin ve Timin arasında 2, Guanin ve Sitozin arasında 3 Hidrojen bağı bulunur.
- Bazlar, komplementerlik esasına göre karşılıklı gelerek “baz çifti” oluştururlar.
- A ... T
- G ... C





-  A
-  T
-  C
-  G



-  Thymine
-  Adenine
-  Guanine
-  Cytosine

D = Deoxyribose (sugar)

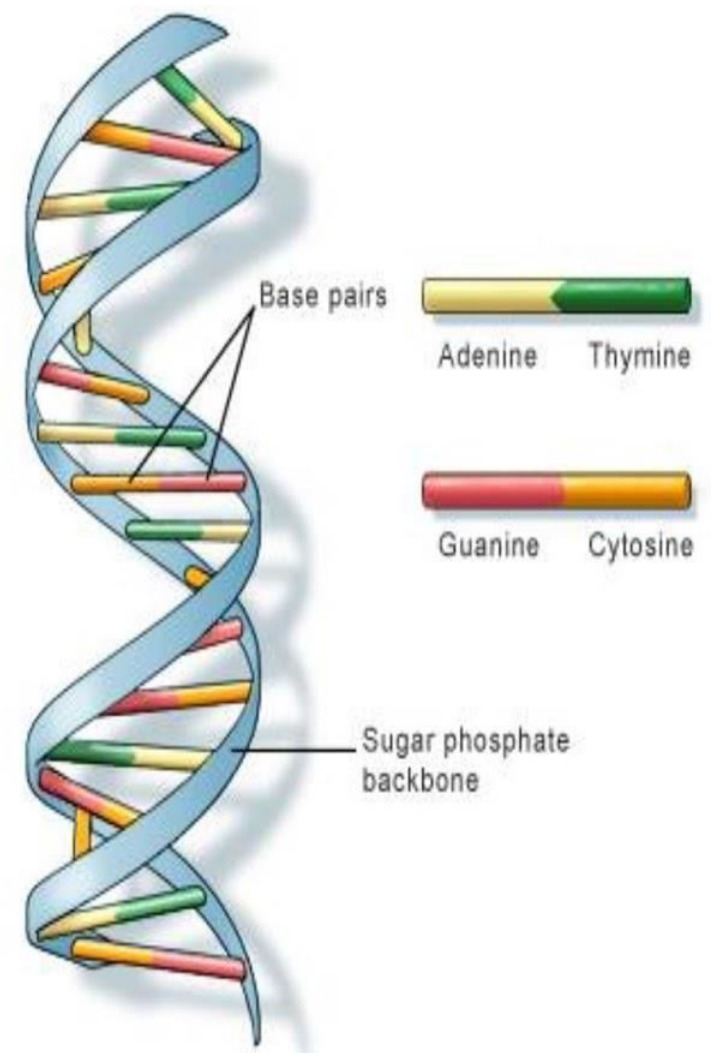
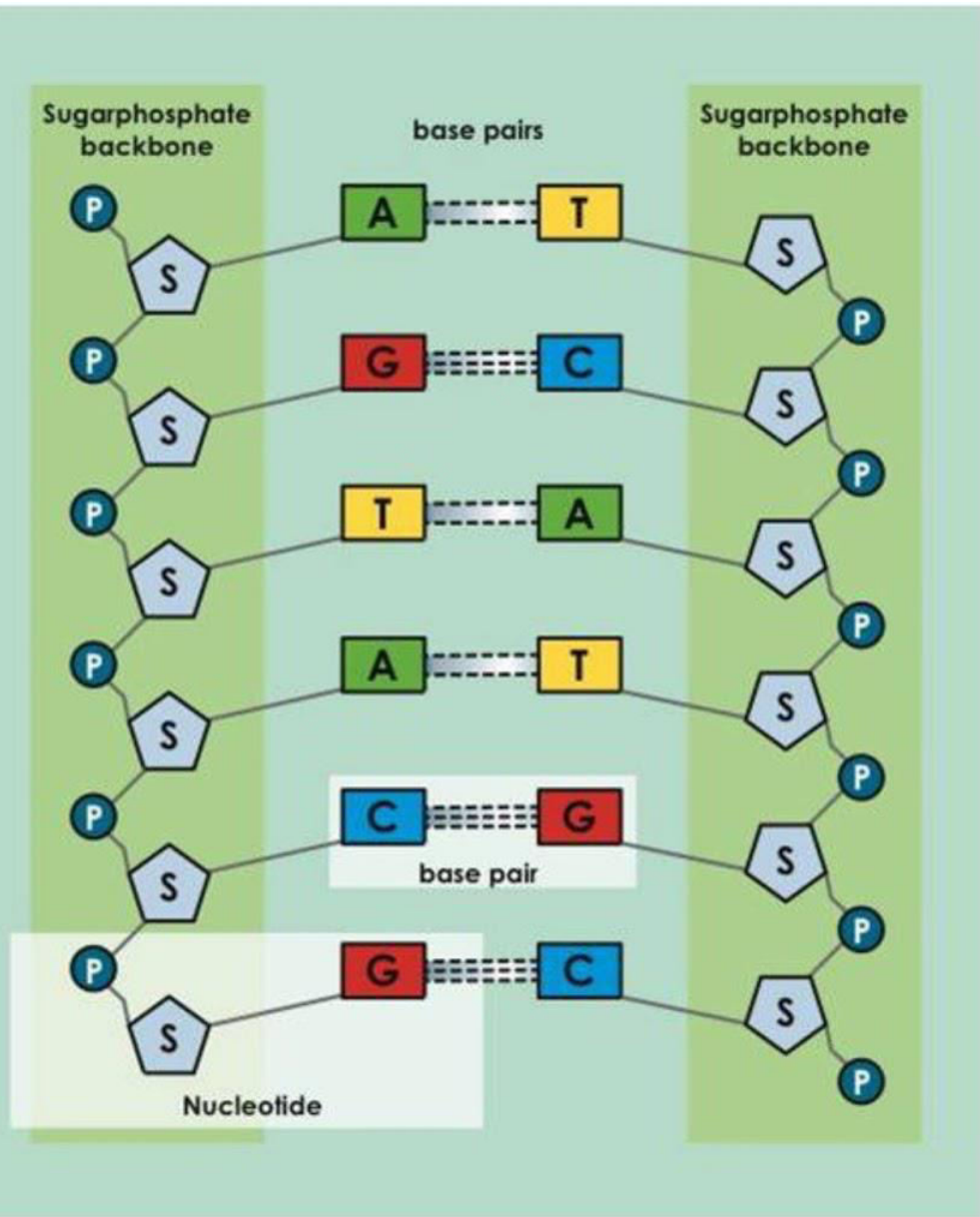
P = Phosphate

ooo' Hydrogen Bond

DNA

- DNA “ double heliks ” inde şeker-fosfat iskeleti molekülün dışa bakan kısmında,
- Baz çiftleri ise molekülün iç kısmında bulunur.
- Komşu baz çiftleri birbiri üzerine yığılmış şekildedir.

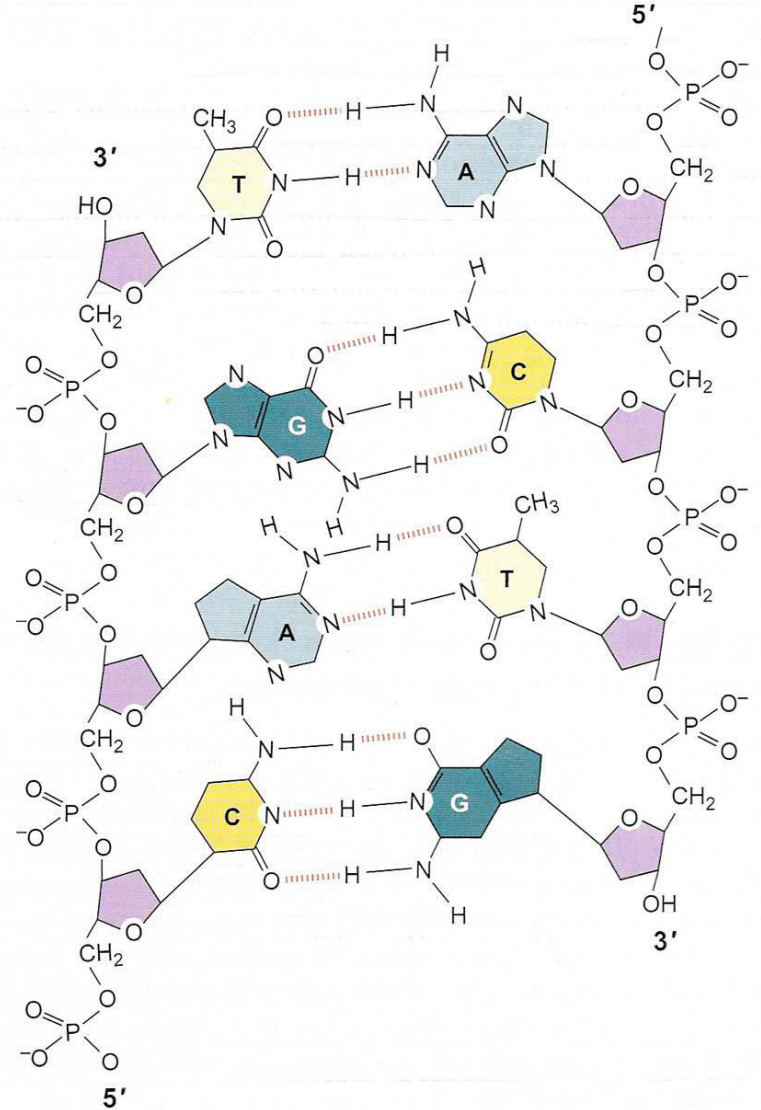




U.S. National Library of Medicine

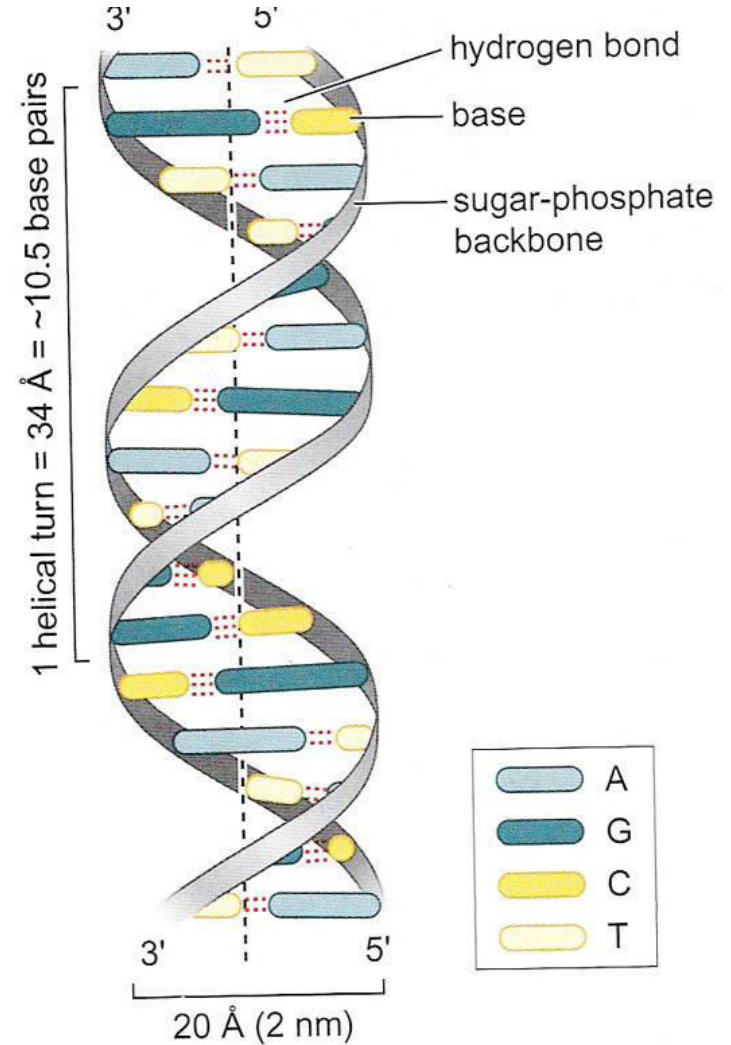
DNA

- İki zincirin oryantasyonu “antiparalel” dir.
- Bir zincir 5' → 3' yönünde iken diğeri 3' → 5' yönündedir.

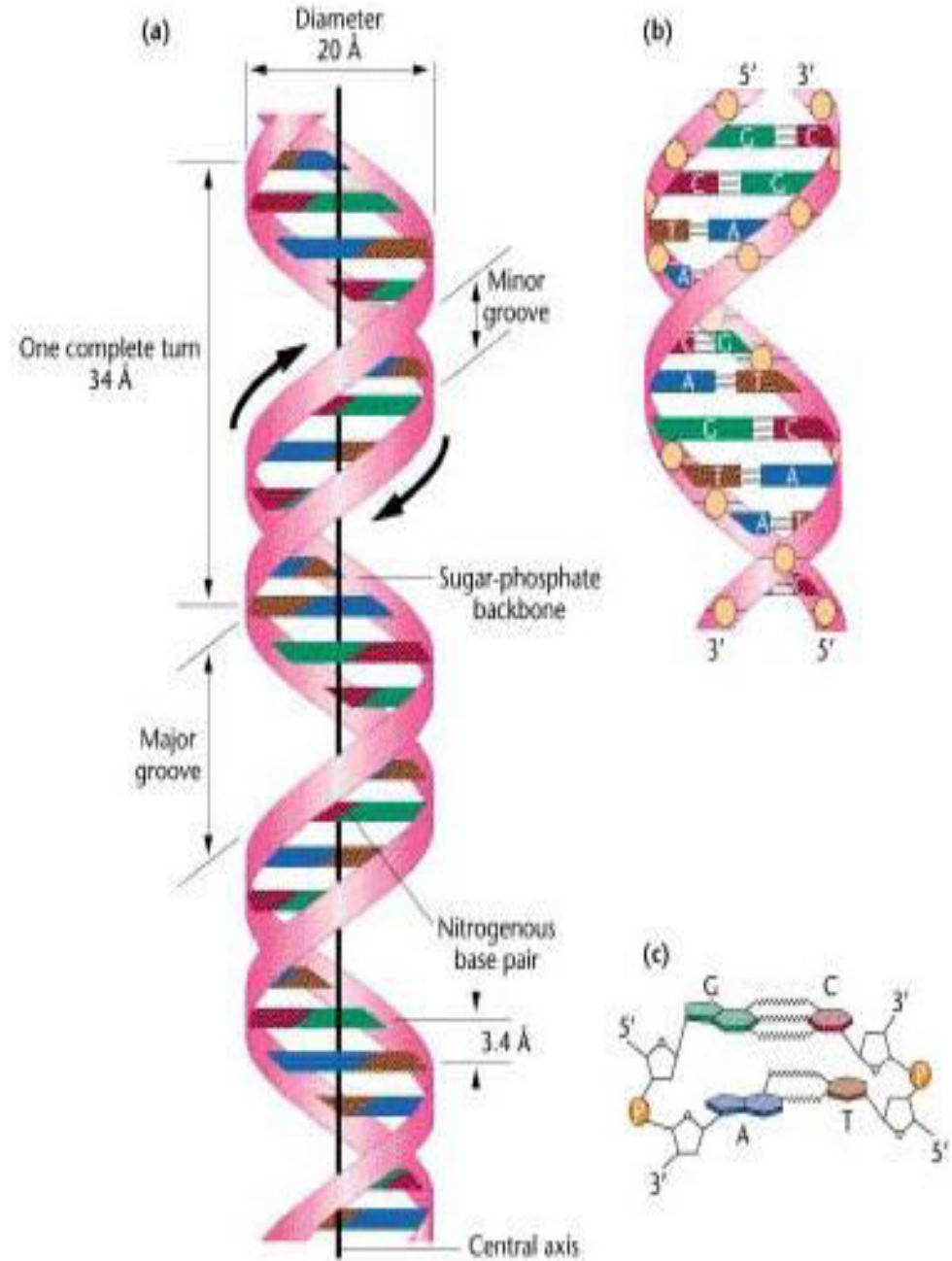


DNA FORMU

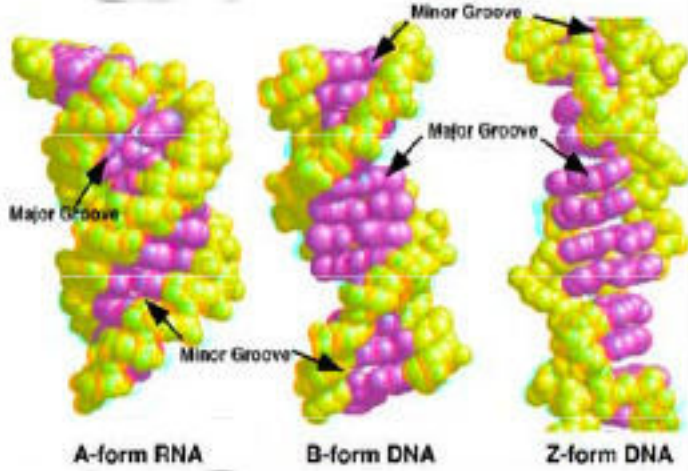
- DNA'nın hücre içerisinde bulunan doğal formu, **B formudur** (Watson-Crick formu).
- Baz çiftleri arasındaki mesafe 3.4 \AA 'dür.
- Heliks 34 \AA 'de bir dönüş yapar.
- Her dönüşte yaklaşık 10 baz çifti bulunur.
- A-DNA sağ el formu (11 baz/ 1 tam dönüş/çap 23 \AA)—yüksek tuz kons. ya da dehidrasyon koşullarında baskındır.



1. İki uzun polinükleotit zinciri, bir merkez eksen etrafında kıvrılarak, sağ-el ikili sarmal yapısını oluşturur.
2. İki zincir birbirine **antiparaleldir**; yani, iki zincirin C-5' ucundan C-3' ucuna doğru olan yönleri birbirine göre terstir.
3. Her iki zincirin bazları düzlemsel yapıdadır ve düzlemleri eksene diktir; bazlar aralarında 3.4 Å (0.34 nm) mesafe olacak şekilde birbiri ardına "istiflenir" ve sarmalın içinde yer alır.
4. Karşı zincirlerdeki azotlu bazlar, **hidrojen bağları** ile bağlanarak birbirleri ile eşleşirler (aşağıda tartışılmıştır); DNA'da sadece, A = T ve G ≡ C eşleşmesi mümkündür.
5. Sarmalın her bir tam bir dönüşü 34 Å (3.4nm)'dir; böylece her bir dönüşte 10 baz yer alır.
6. Molekülün herhangi bir bölümünde, eksen üzerinde sıra ile daha geniş olan **büyük (majör) oluklar** ve daha dar olan **küçük (minör) oluklar** yer alır.
7. Sarmalın çapı 20 Å (2 nm)'dur.



DNA Formları

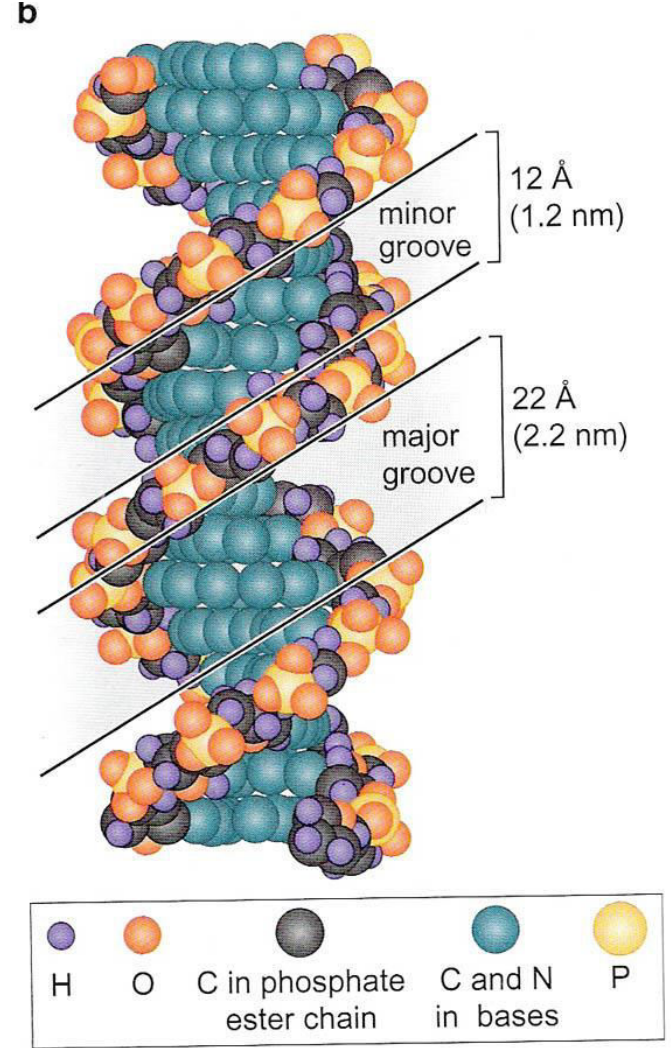


Ayrıca C, D, E ve P formları bulunmaktadır.

	A-Formu	B-Formu	Z-Formu
Heliks (Sarmal) Yapı	Sağ elli	Sağ elli	Sol elli
Çap	2,6	2,0	1,8
Baz çifti /dönüş	11	10	12
Heliks yükselmesi	0,26 nm	0,34 nm	0,37 nm
Büyük Oluk	Dar/Derin	Geniş/Derin	Dar/Derinin
Küçük Oluk	Geniş/Yüzeysel	Dar/Derin	Dar/Derinin
Glikozidik bağ	Anti	Anti	Anti (pyr) Syn (pur)

DNA

- DNA ' da bulunan büyük (majör) ve küçük (minör) oluklar sayesinde DNA molekülü proteinlerle ilişkiye geçebilir.



DNA MOLEKÜLÜNÜN TEMEL ÖZELLİKLERİ (Watson ve Crick'e göre)

1. DNA iki sarmal (heliks) iplikten oluşmuştur.

Merdivenin kolları fosfat ve şekerden, basamakları ise bazlar ve bunları birbirine bağlayan zayıf hidrojen bağlarından oluşmuştur.

2. DNA'nın en önemli özelliği kendi kendisini eşlemesidir. (Replikasyon veya duplikasyon) Bu eşleme DNA polimeraz enziminin yardımıyla olur.

3. DNA sarmalında Adenin daima Timinle, Guanin ise daima Sitozinle eş yapar. Bu nedenle : $A / T = 1$ $G / S = 1$ dir

4. Bütün DNA örneklerinde toplam pürin miktarı, toplam pirimidin miktarına eşittir.

$A + G = T + S$ $A + G / T + S = 1$ dir

5. $A + G / G + S$ oranı ise her tür için karakteristik olup sabittir. insanda bu oran 1,52' dir. Pürin ve pirimidin oranları belirli bir türün bütün hücrelerindeki DNA' larda aynıdır.

6. Adenin ile Timin eşlenirken aralarında 2 hidrojen bağı, Guanin sitozin eşlenirken aralarında 3 hidrojen bağı oluşur. Bu bağlar DNA'daki diğer bazlara göre zayıftır. Bir DNA molekülündeki Guanin + Sitozin nükleotidlerin oranı ne kadar çok ise DNA'nın iki ipliğini birbirinden ayırmak da o kadar güçtür.

7. DNA'da baz ve şeker arasında glikozit bağı, fosfatla şeker arasında fosfodiester bağı kurulur.



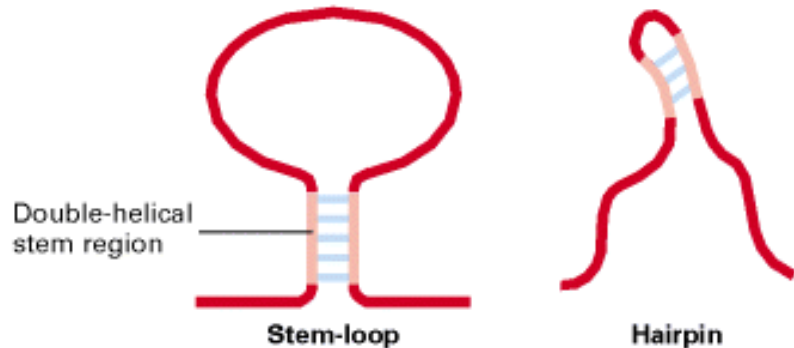
RNA

- Primer yapısı DNA'ya benzer.
- Ancak şeker molekülünün (riboz) 2' pozisyonunda **OH** grubu bulunur.
- **Timin** bazı yerine **Urasil** bazı bulunmaktadır.
- **NEDEN???**

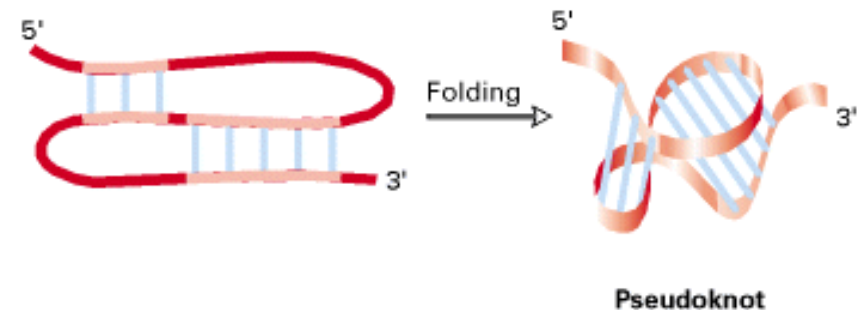
RNA

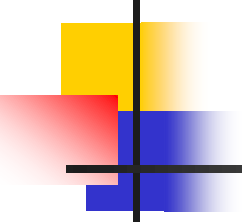
- DNA'ya benzer şekilde çift zincirli veya tek zincirli olabilir.
- RNA'nın bulunabileceği 3 boyutlu yapılar DNA'ya göre daha çeşitlidir.

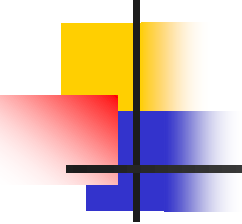
(a) Secondary structure



(b) Tertiary structure



- 
- **Bakteri** DNA'sı **4400 civarında geni** temsil ederken, yaklaşık 4.6 milyon nükleotid baz çiftinden oluşmuştur.
 - Bu değer tipik bir **virüsde bulunandan 100 kat** daha fazladır.
 - **İnsan** vücudunda bulunan DNA'nın yaklaşık olarak sadece **1/1000** kadarıdır.
 - Bakterilerin genleri halkasal yapılı tek bir DNA molekülü üzerinde yer alır.

- 
-
- ***DNA'nın en önemli işlevi bir organizmayı oluşturan bütün proteinleri ve her proteinin ne zaman, hangi hücre tiplerinde ve ne miktarda üretileceği bilgisini belirleyen genleri taşımaktadır.



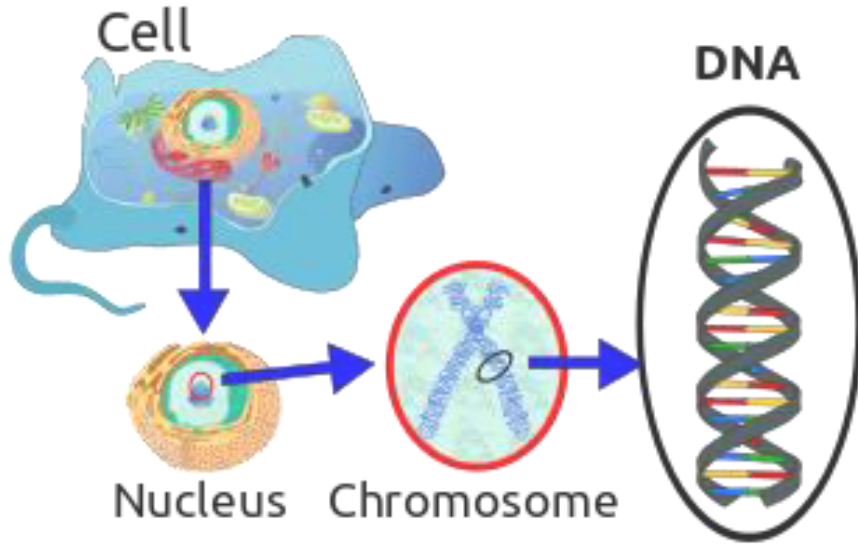
Genin ifade edilmesi ne demektir? Gen ifadesi sonucunda oluşan ürün ne?

- Genin ihtiva ettiği bilgiyi ürüne dönüştürmesidir.
- Beyin, akciğer, karaciğer... tüm doku ve organları oluşturan hücreler aynı genetik bilgiye sahiptir.
- Aynı genetik koda sahip olmalarına rağmen, her bir doku ya da organda ifade edilen proteinler birbirlerinden oldukça farklılık gösterirler.
- Çünkü, farklı dokularda farklı genler ifade edilir. Karaciğer hücresinde ona özgü, beyin hücresinde onu özgü genler aktiftir.
- ***Genler, göz rengi ya da boy gibi farklı karakteristikleri kontrol eder.

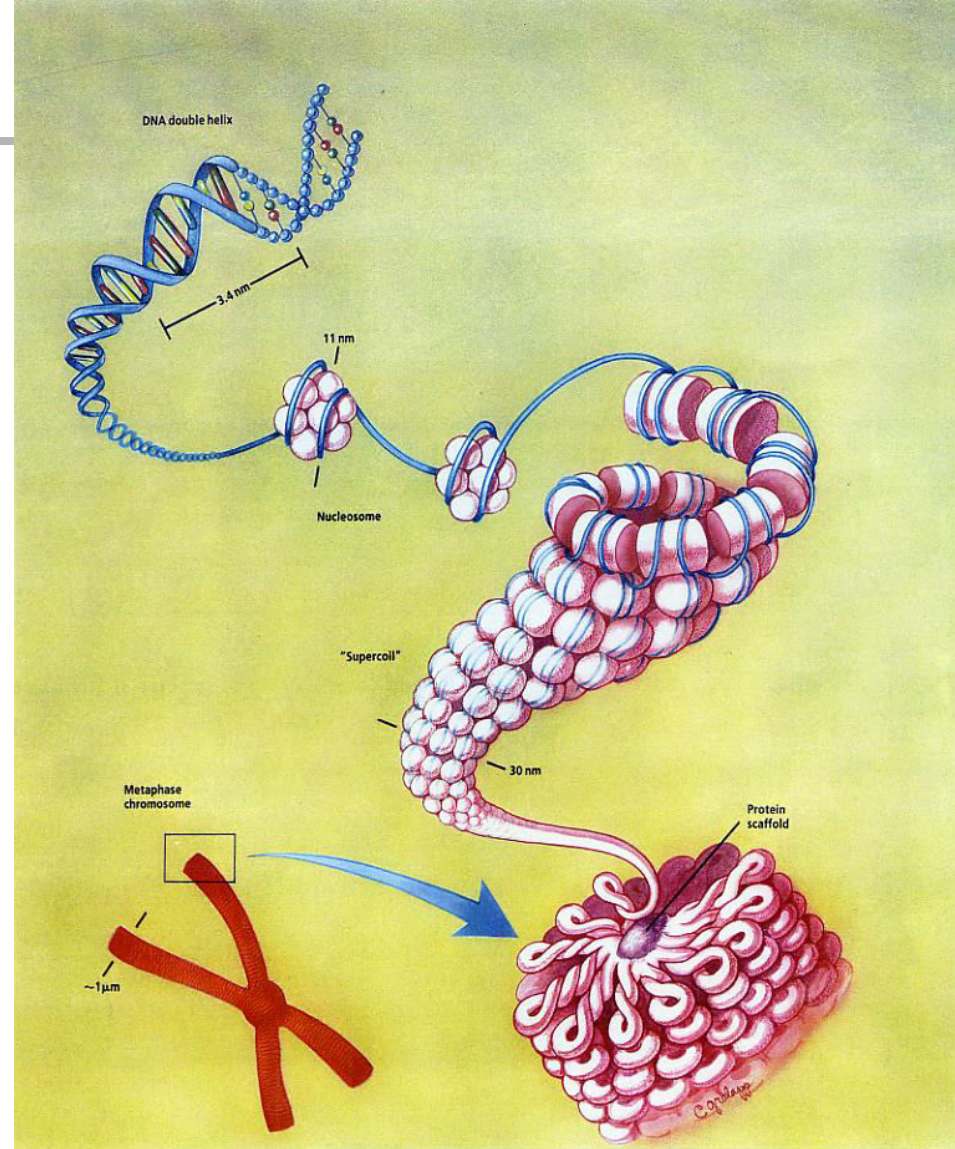
HÜCRESEL DNA' NIN KROMOZOMLAR ŞEKLİNDE ORGANİZASYONU

- Hücresel DNA ' nın büyüklüğü, hücrenin büyüklüğünden yüzbinlerce kat daha fazladır.
- DNA ' nın hücre içerisine sığacak şekilde paketlenmesi*** hücre mimarisinde oldukça önemlidir.

- İnsan genomu 3,2 milyar DNA bazından yapılmıştır ve 23 çift kromozom biçiminde paketlenmiştir.
- 5-10 mm çapındaki çekirdeğe nasıl sığmaktadır?



- Ökaryotik DNA ' nın paketlenmesi birtakım proteinler aracılığı ile gerçekleşmektedir.

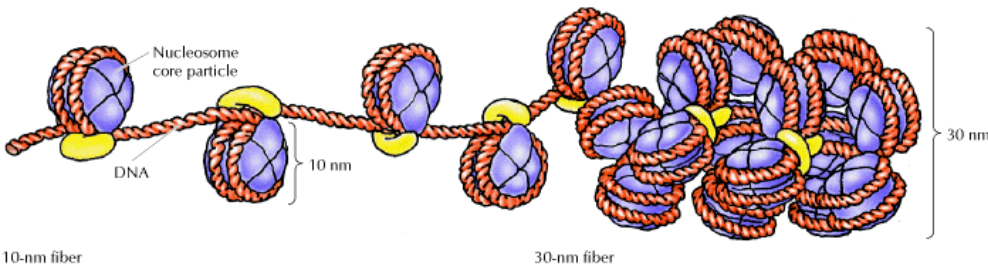


HISTON PROTEINLERI***

Histone type	Histone	Molecular weight (M_r)	% of Lysine and Arginine
Core histones	H2A	14,000	20%
	H2B	13,900	22%
	H3	15,400	23%
	H4	11,400	24%
Linker histone	H1	20,800	32%

- Bütün ökaryotik hücrelerde bulunurlar.
- Bazik amino asitlerce (örn: lizin, arjinin) zengindirler.
- Başlıca 5 tipi DNA ile ilişkiye geçer:
 - H1 (Bağlayıcı/linker histon)*
 - H2A (Core histon)*
 - H2B (Core histon)*
 - H3 (Core histon)*
 - H4 (Core histon)*

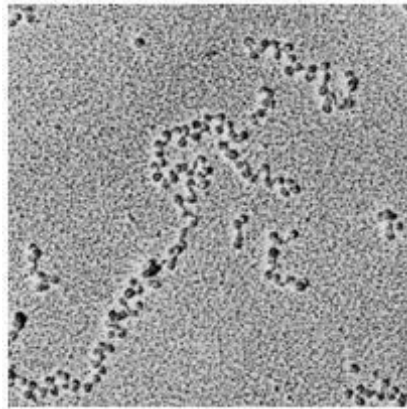
KROMATIN



- Zincir: bağlayıcı (linker) DNA

- Tespih taneleri: Nükleozom

- DNA + Histon oktameri



- DNA'nın "histon" proteinleri etrafına sarılmasıyla **nükleozomlar*** oluşur.
- Her bir nukleozom 8 histon proteini ve **147 baz çifti uzunluğunda DNA'nın paketleniği bir yapıdır**. Bu organizasyon DNA'nın 5-10 kat daha sıkı olmasını sağlar.

- Nükleozom yapısının sıklığı, çekirdekte gen ifadesini düzenleyen yazılım (transkripsiyon) faktörlerinin DNA'ya erişimini, dolayısıyla genin ifade edilip edilmemesini belirler.

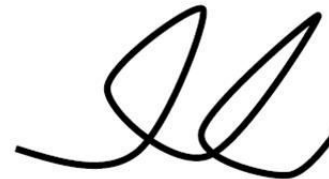
■ Nükleozom:

- H2A
- H2B
- H3
- H4

X 2 + 147 bç

Ökaryotik DNA nukleosom şeklinde paketlenir.

147 baz çifti DNA histon oktamerini sarar.



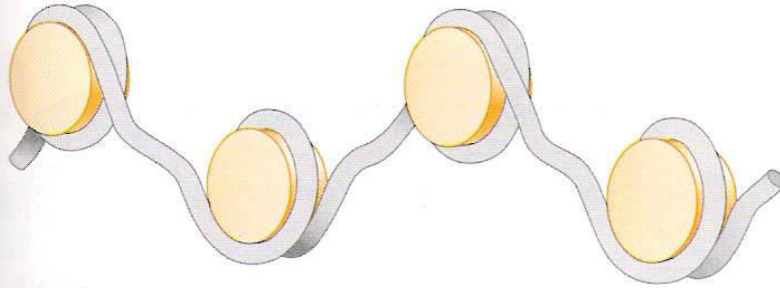
~ 147 bp DNA

+

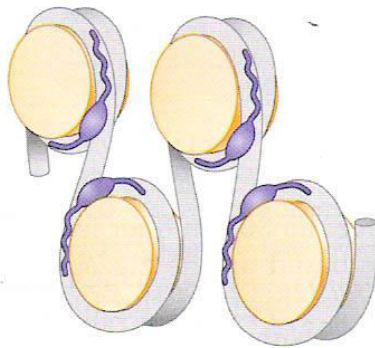
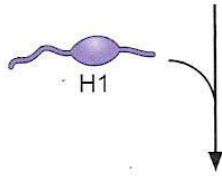


8 histon:
2 adet H2A
H2B
H3
H4

YÜKSEK KROMATİN ORGANİZASYONU: SOLENOID MODEL

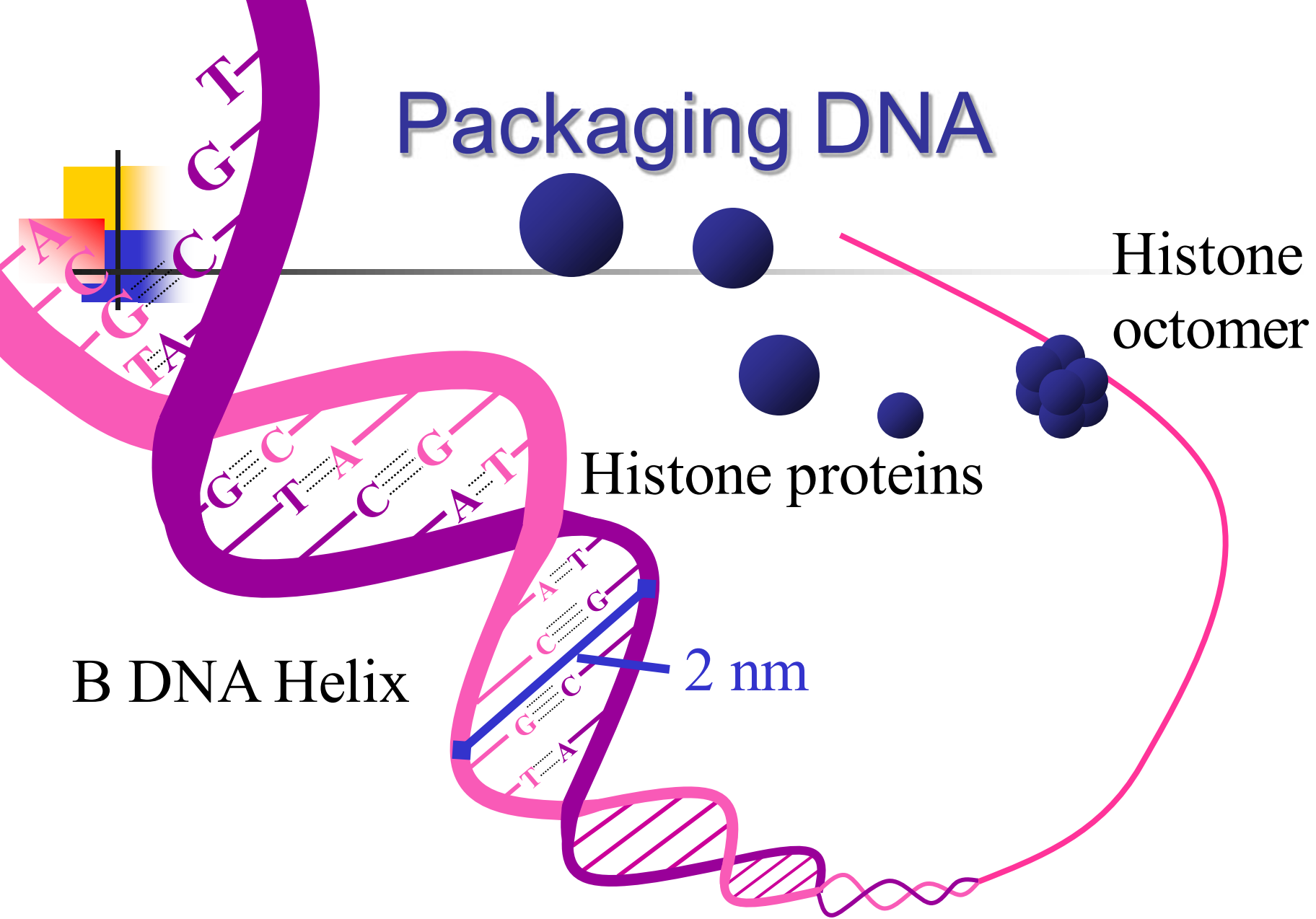


Beads on a string (X6)



30 nm fiber (X40)

Packaging DNA



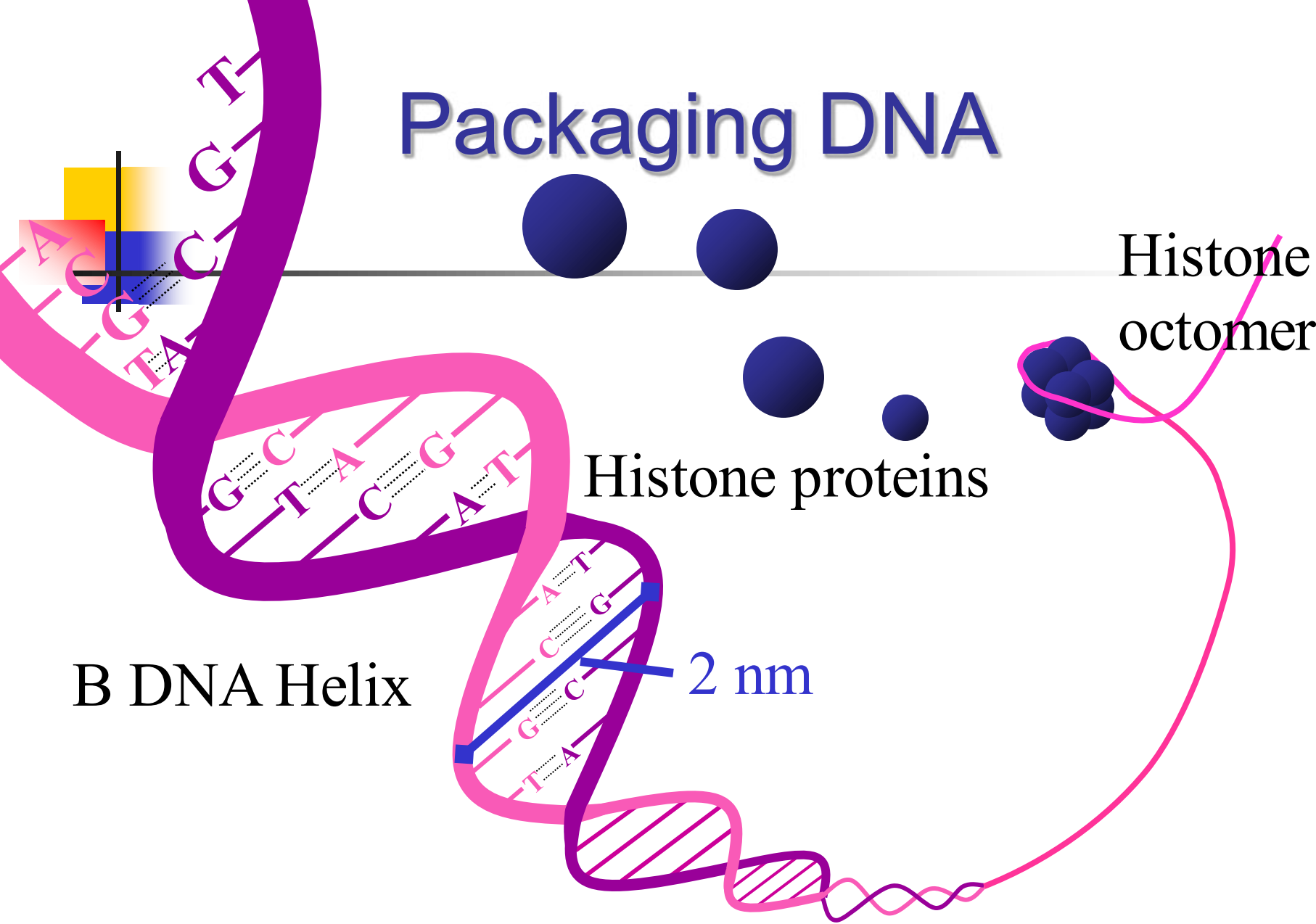
B DNA Helix

Histone proteins

Histone octomer

2 nm

Packaging DNA



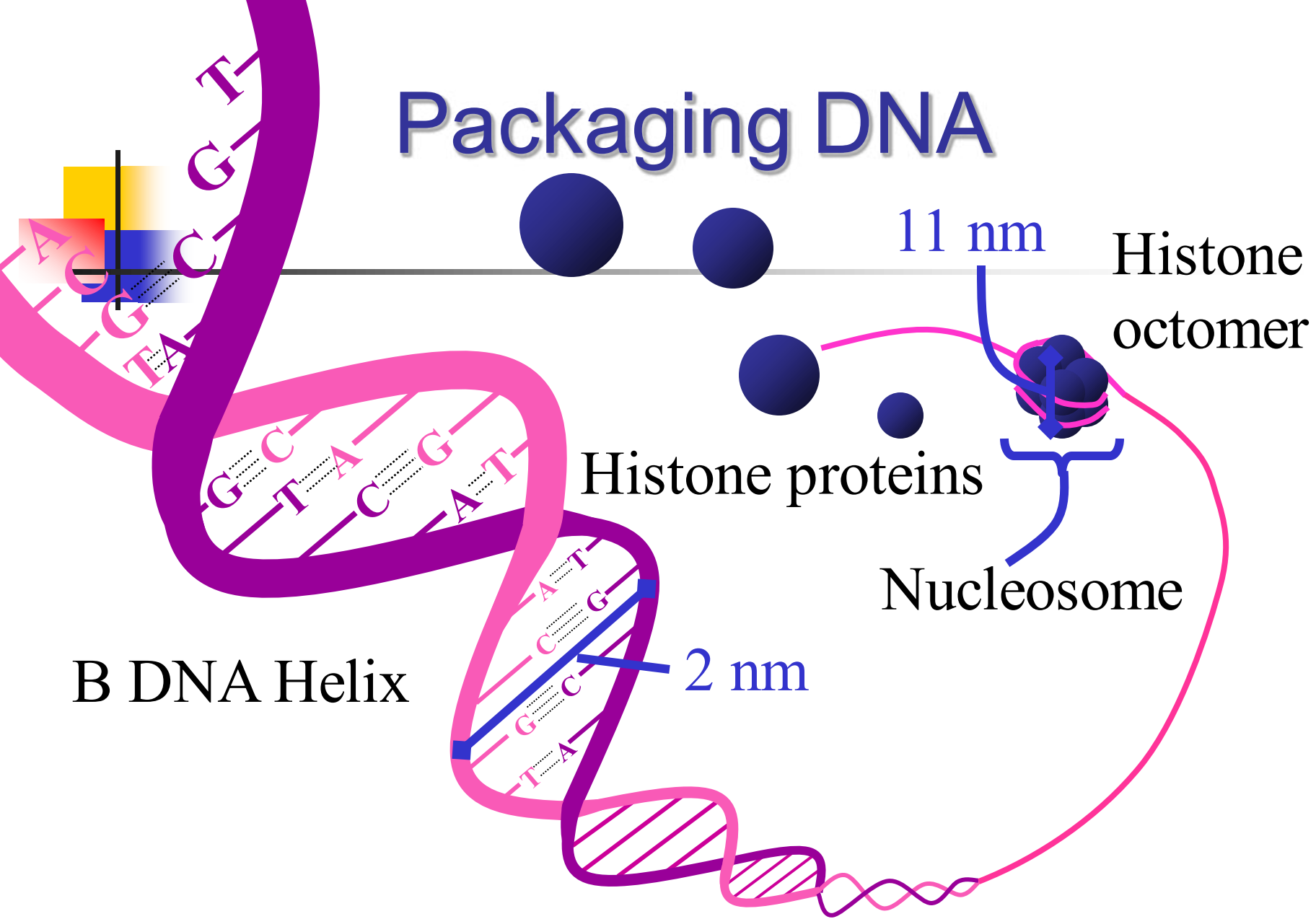
B DNA Helix

2 nm

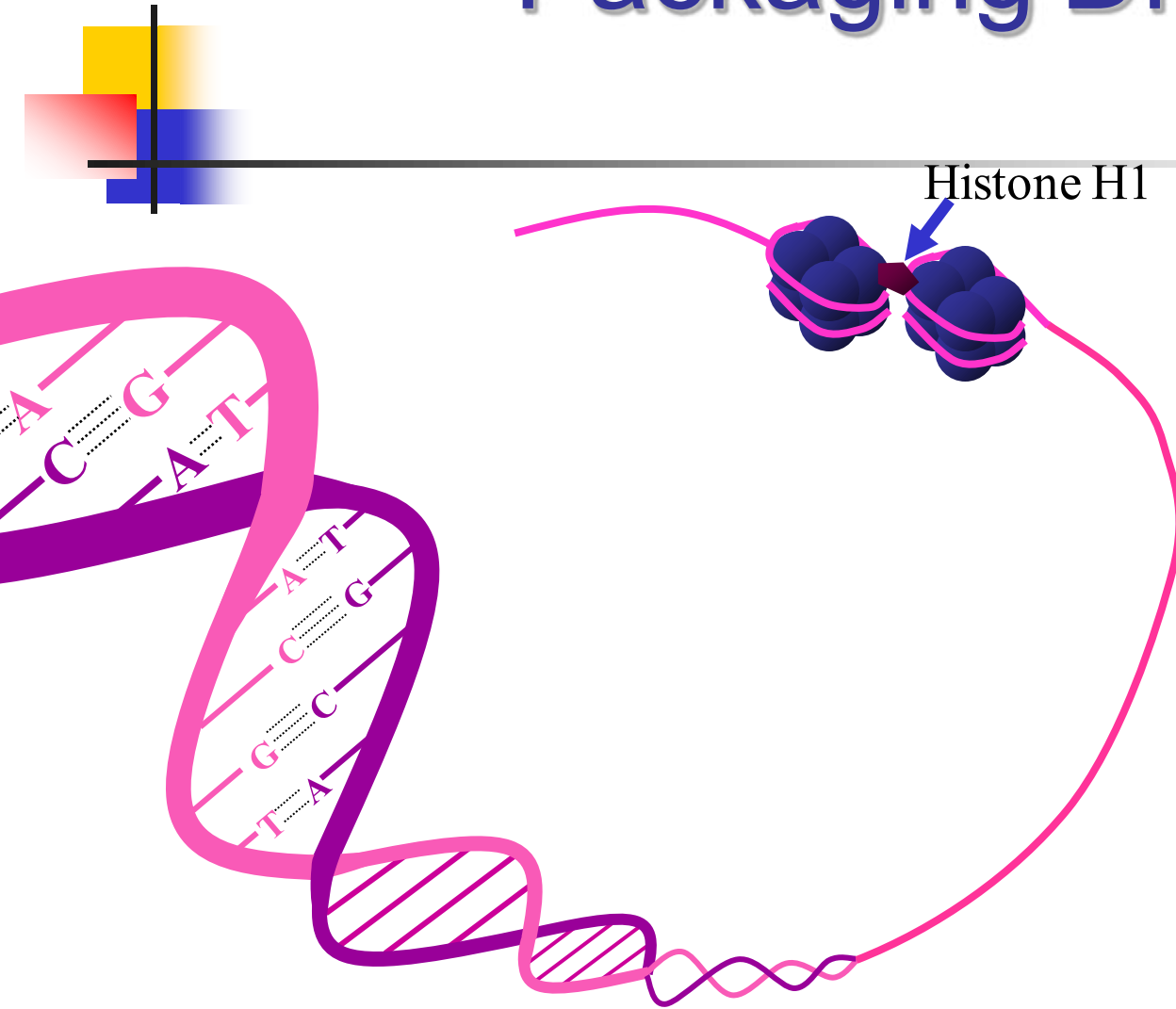
Histone proteins

Histone octamer

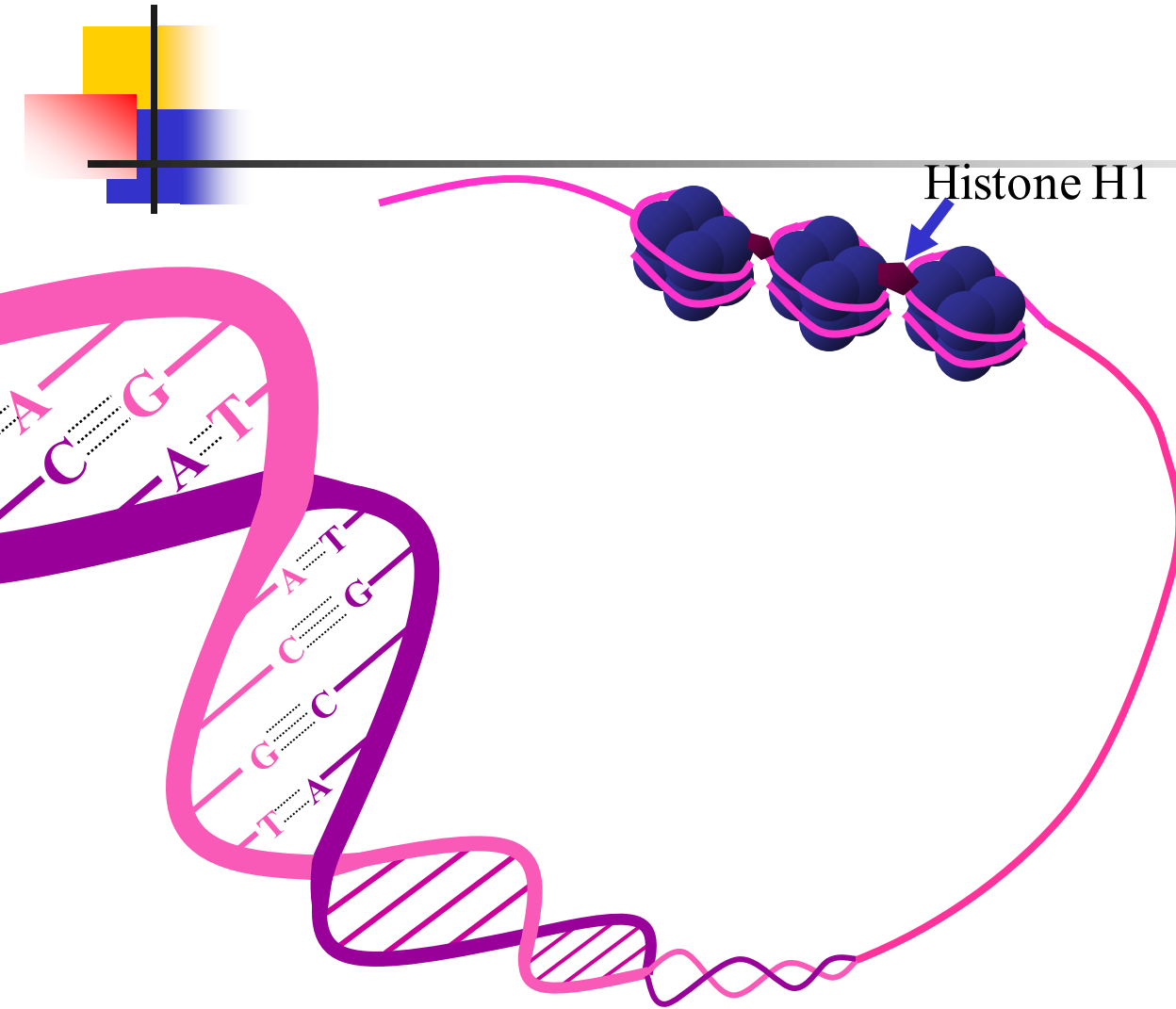
Packaging DNA



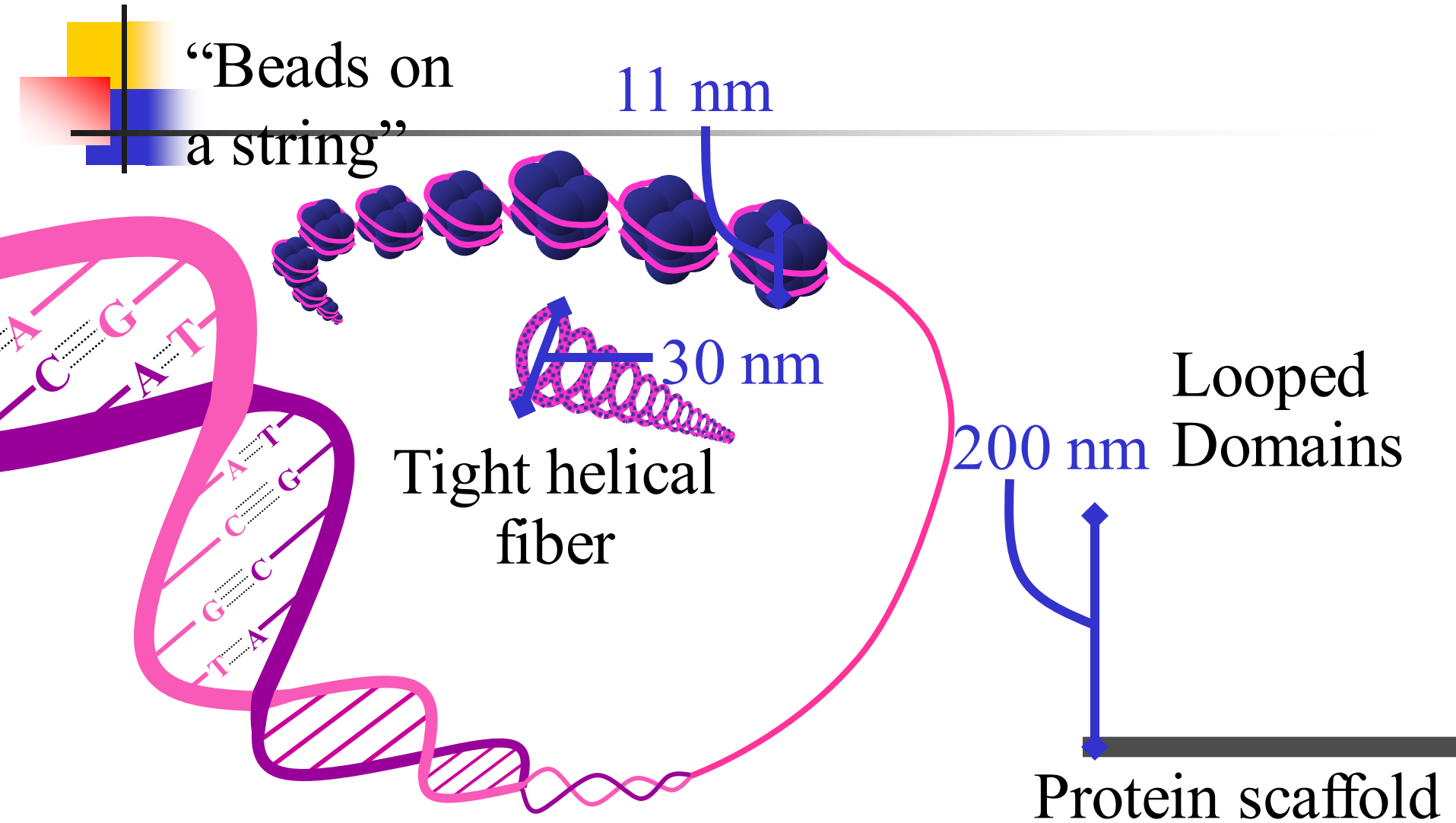
Packaging DNA



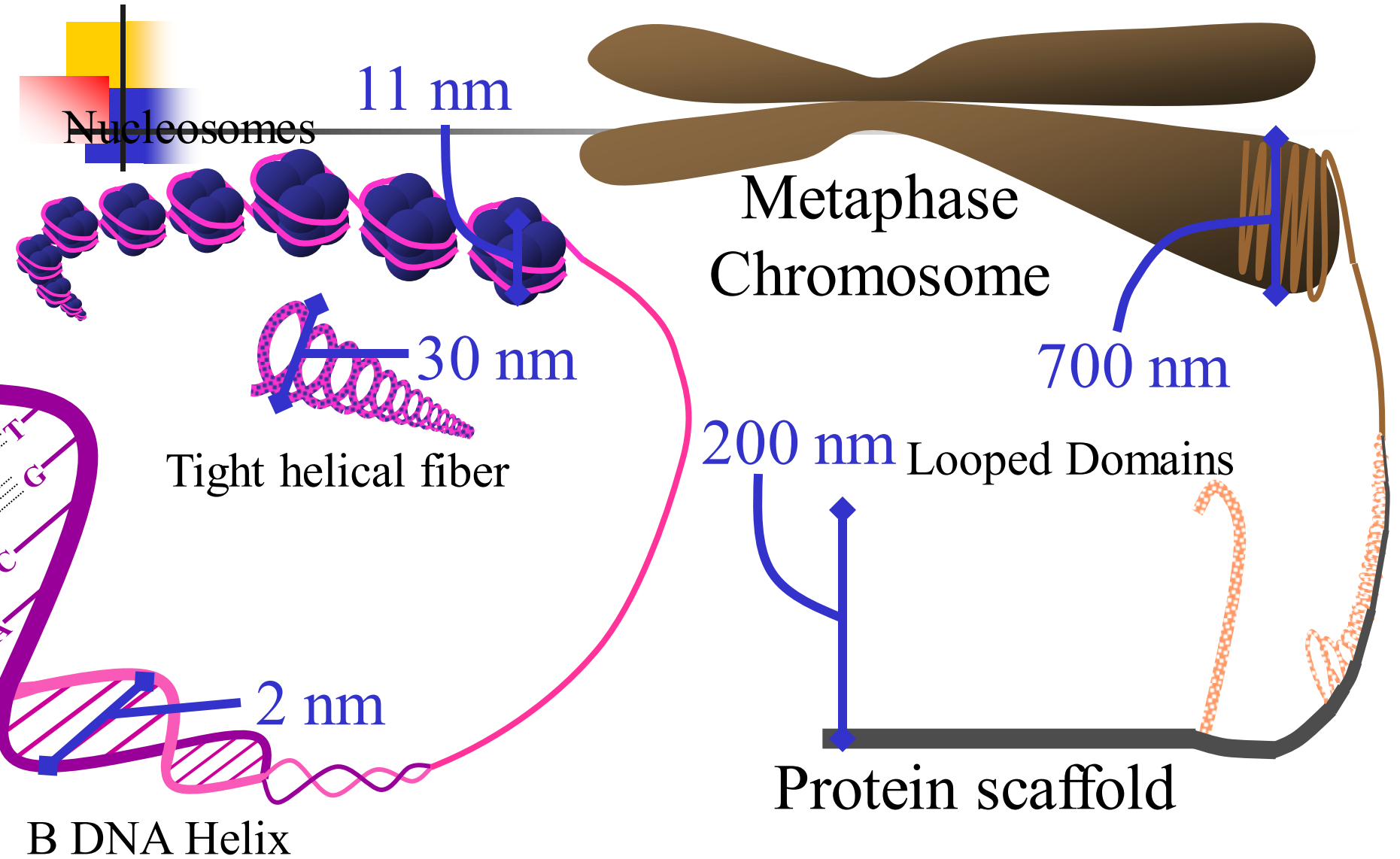
DNA Paketlenmesi

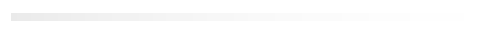
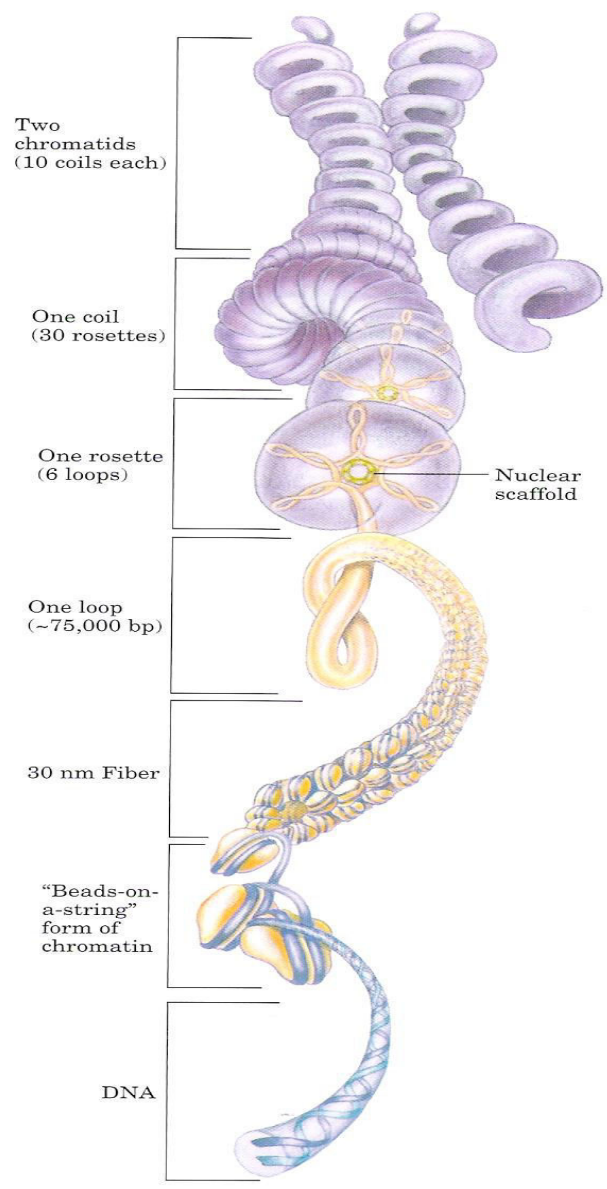
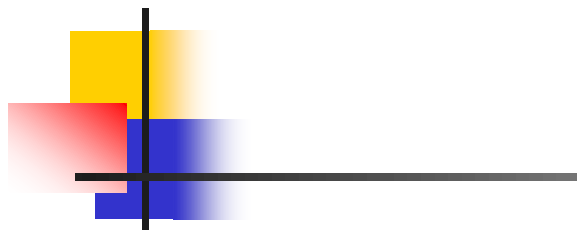


DNA Paketlenmesi



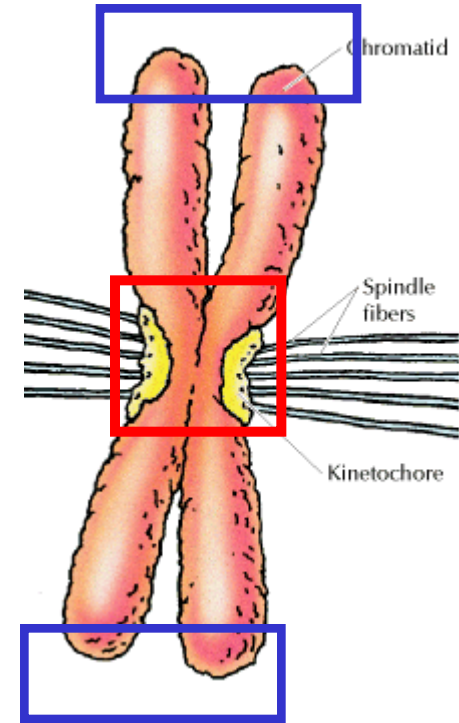
DNA Paketlenmesi



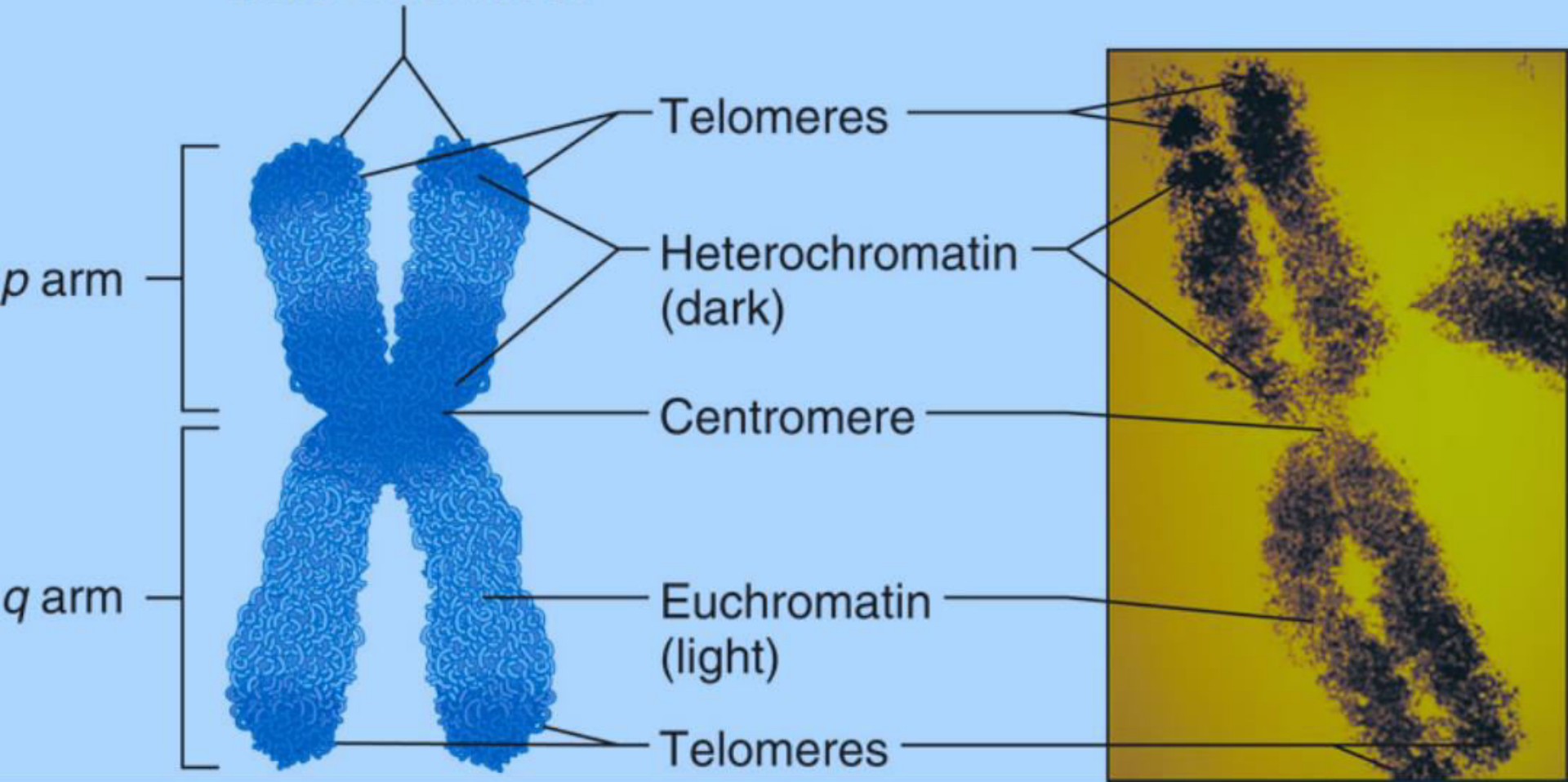


Kromozomlar

- Telomerler ve **sentromerler** önemli kromozom bölgeleridir.

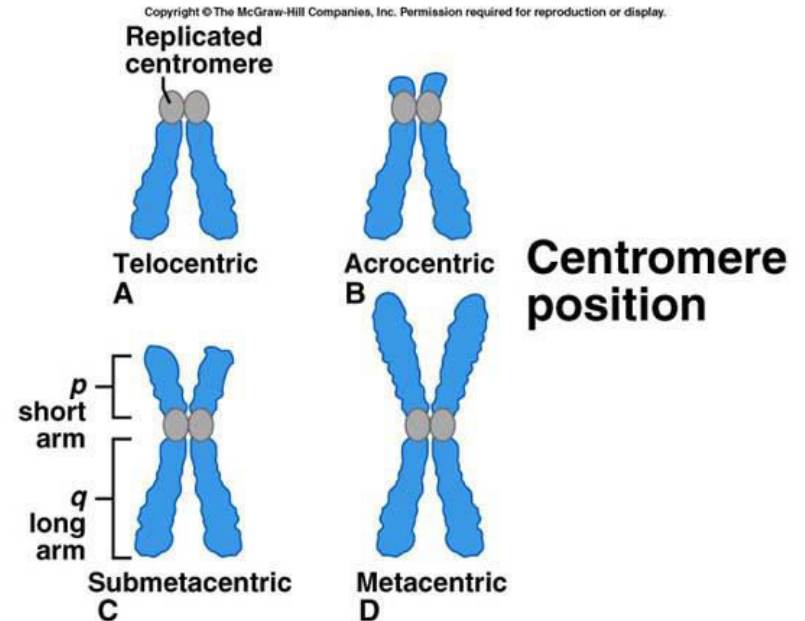


Sister chromatids



Kromozom tipleri

- Kromozomlar sentromer pozisyonlarına göre:
 - Metasentrik
 - Submetasentrik
 - Akrosentrik
 - Telosentrik



İNSAN KROMOZOMLARI

- Kromozomların en iyi gözlenebildiği aşama “metafaz” aşamasıdır.
- Kültüre edilen insan hücrelerinde, hücrelerin özel kimyasal maddeler kullanarak (örn: kolşisin) metafaz aşamasında yakalanması sağlanabilir.
- Bu aşamada yakalanan hücrelerin özel boyalarla boyanması ile kromozomlar mikroskop altında görünür hale gelir.

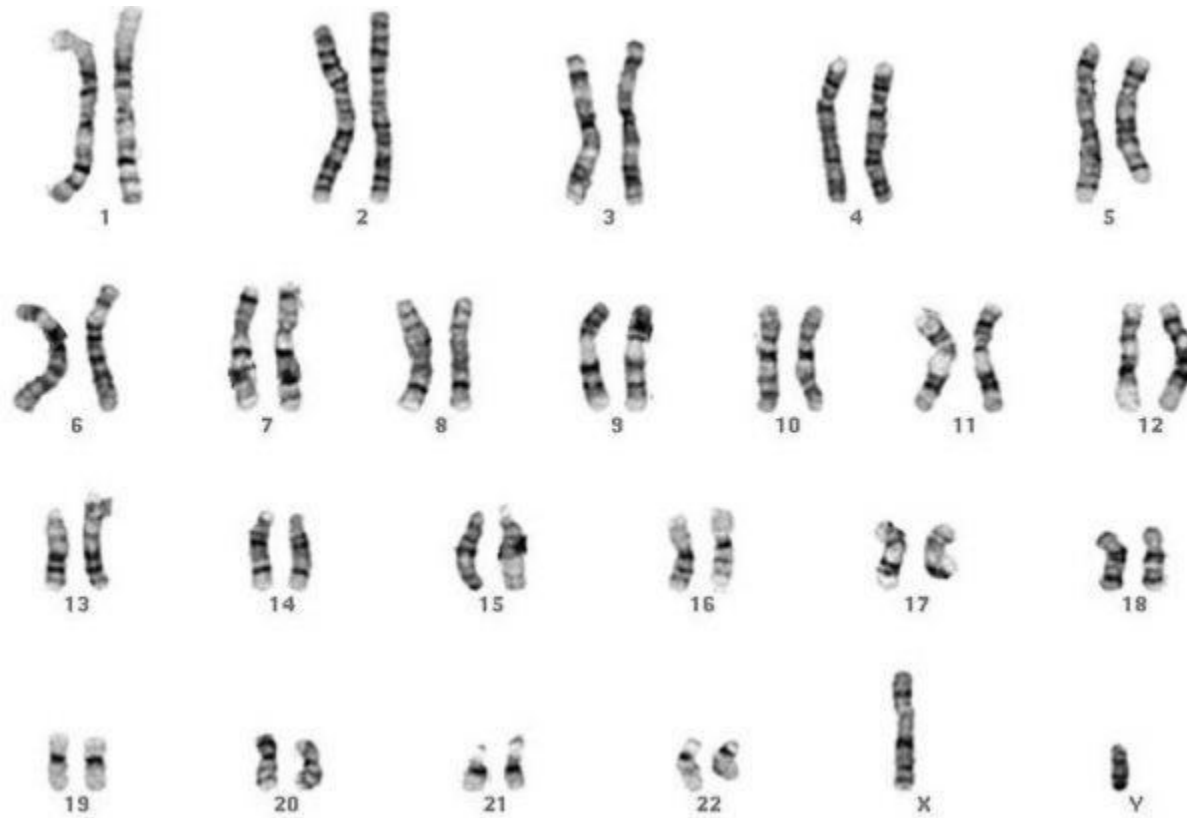




KARYOTİP

- Kromozomların homolog çiftler halinde belirli kurallar çerçevesinde düzenlenmesidir.
- Bir kromozomu diğerinden ayırt etmek için bant şekilleri meydana getiren boyalarla boyamak gerekir.
- Her tür için karakteristiktir.
- Normal insan karyotipi
 - 46, XX
 - 46, XY

KARYOTIP



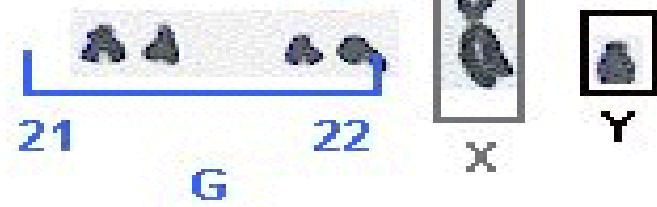
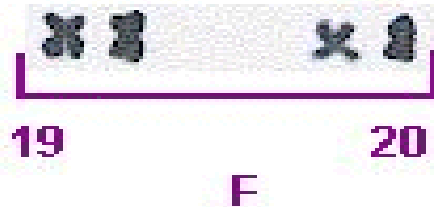
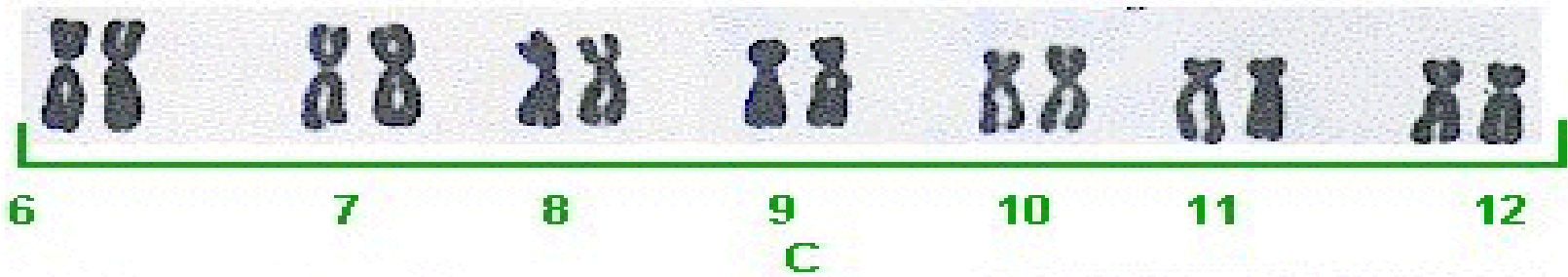
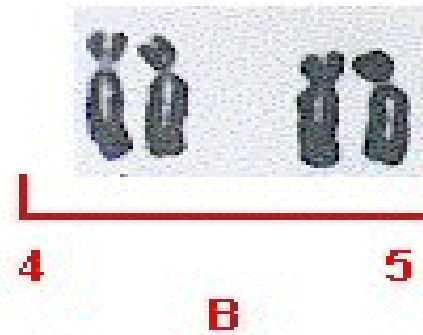
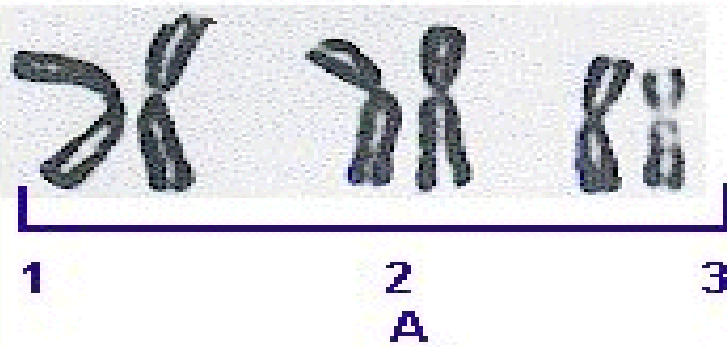
KARYOTİP - Kromozomların belirli bir düzende sıralanması (Boy, sentromer)

7 Grup

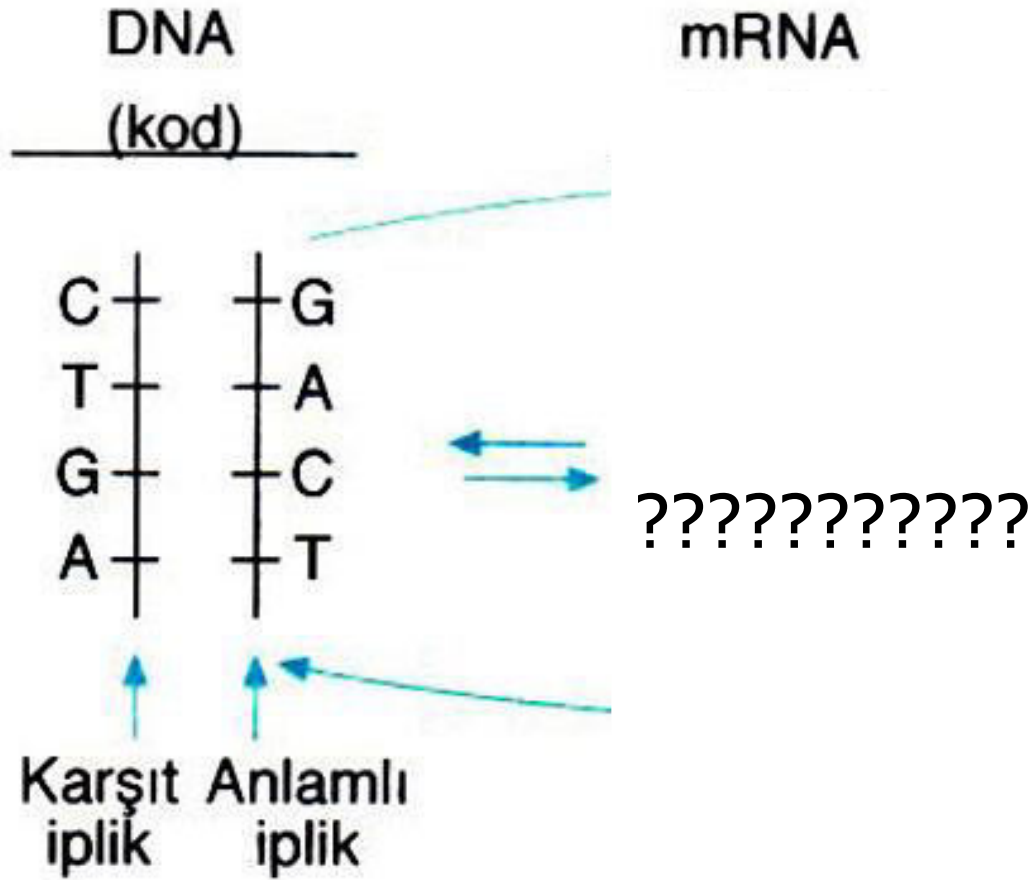
A-G

A grubu	1,2,3	met+sub
B grubu	4,5	sub
C grubu	6-12	sub
D grubu	13-15	satellit-akro
E grubu	16-18	sub
F grubu	19,20	met
G grubu	21,22	satellit-akro
Seks	X submetasentrik	
	Y akrosentrik	

KROMOZOMLAR



***ÖDEV???





Kaynaklar

- Genetik Kavramlar - William S Klug - Michael R Cummings - Prof.Dr.Cihan Öner, Palme Yayınevi
- Lewin's GENES XI 11th Edition by Jocelyn E. Krebs, Elliott S. Goldstein, Stephen T. Kilpatrick
- Molecular Biology of The Gene. James D. Watson , Tania A. Baker , Stephen P. Bell , Alexander Gann , Michael Levine
- Robert B. Jackson, Peter V. Minorsky, Steven A. Wasserman, Urry Michael L. Cain, Lisa A. Urry, Jane B. Reece. Cambell Biyoloji, Çeviri Editörleri: Ertunç Gündüz, İsmail Türkan, Palme yayınları