

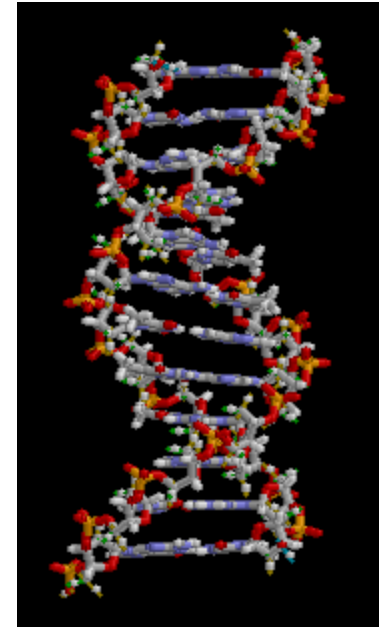
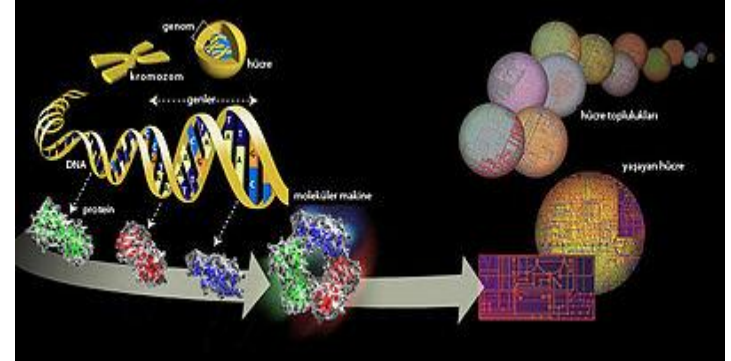


# MOLEKÜLER GENETİK

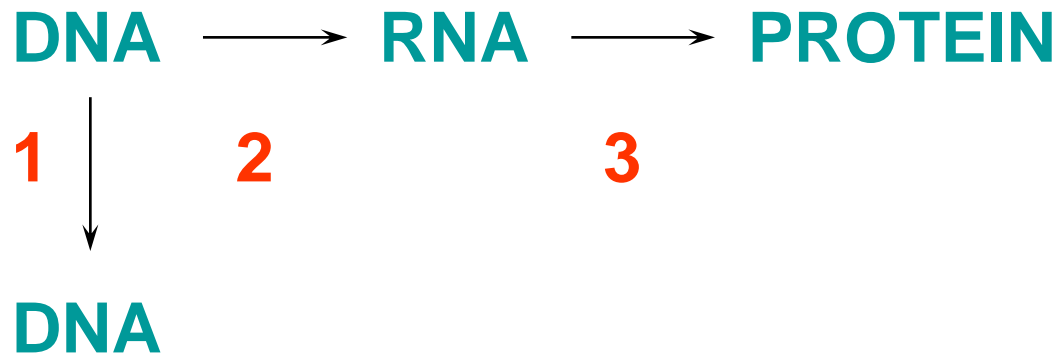
**Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ**  
[altintas@veterinary.ankara.edu.tr](mailto:altintas@veterinary.ankara.edu.tr)

# Genetik (Kalıtım bilim)

- Biyolojinin bir dalı olup, canlı organizmalarda kalıtım ve çeşitlilik konularını işler.
- Canlının sahip olduğu bütün özelliklerinin kuşaktan kuşağa nasıl geçtiğini inceler.

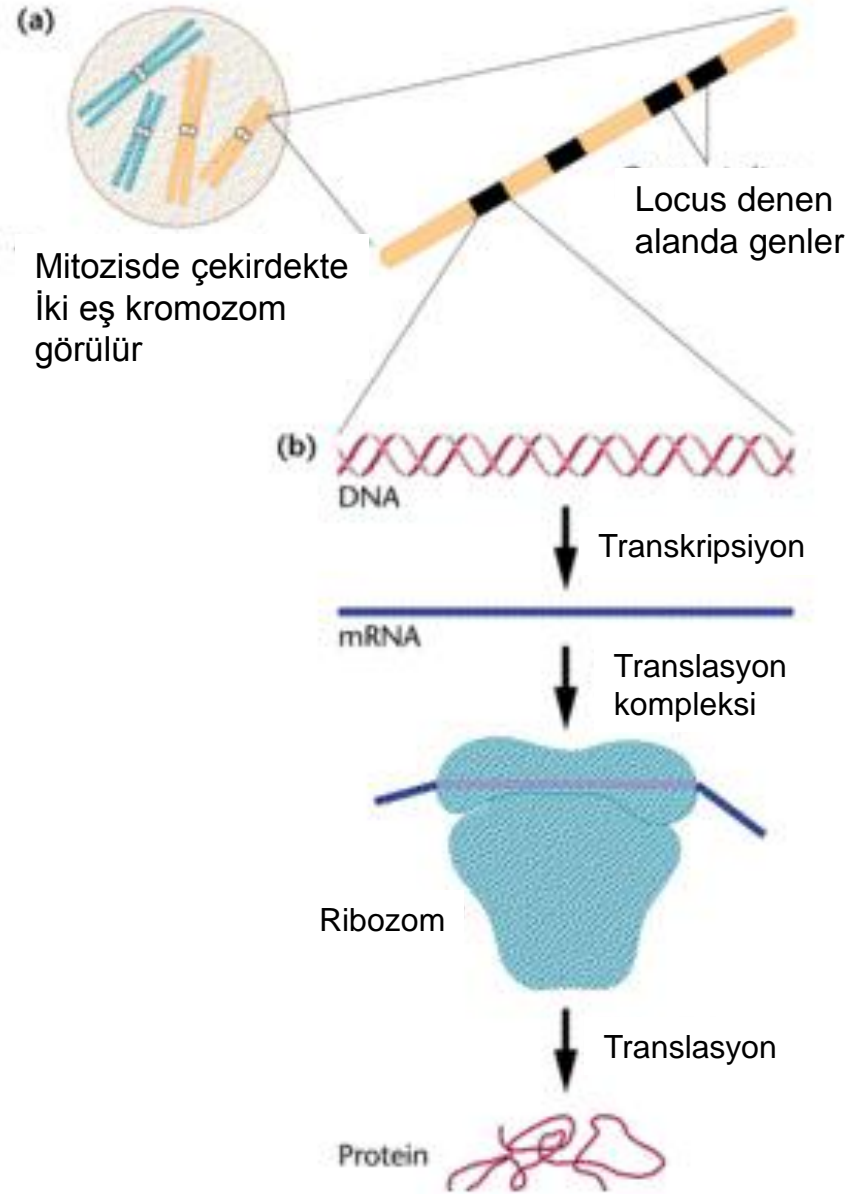
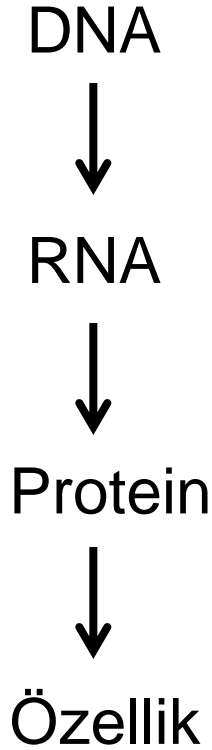


# GENETİK BİLGİNİN AKIŞI



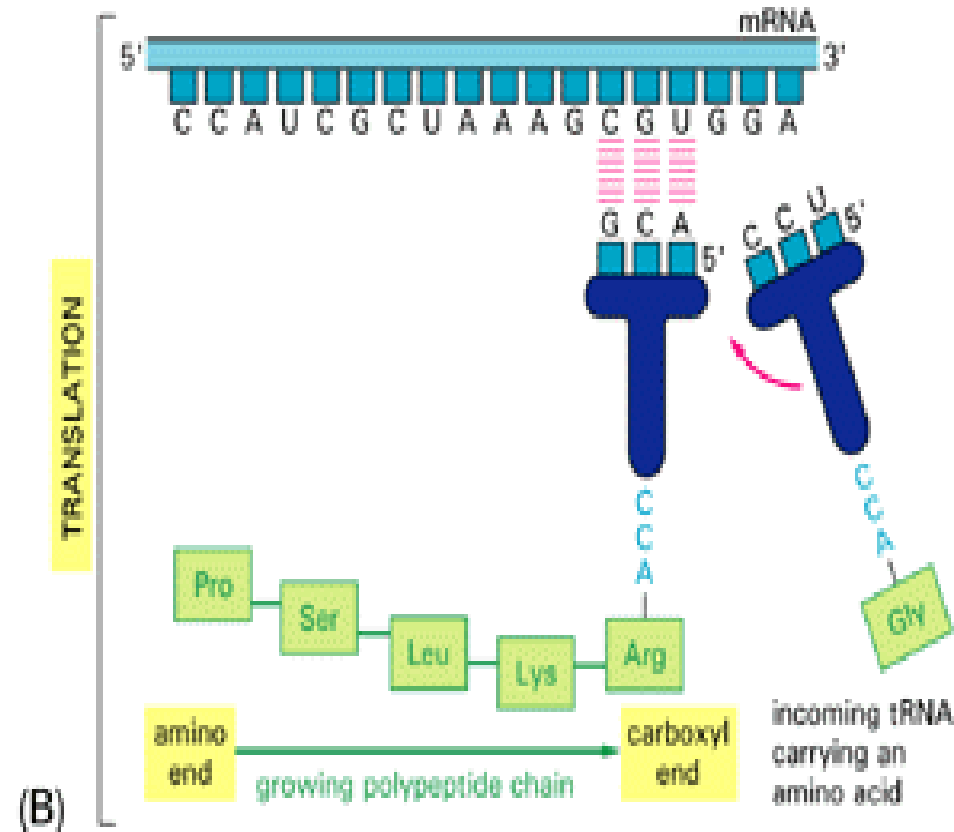
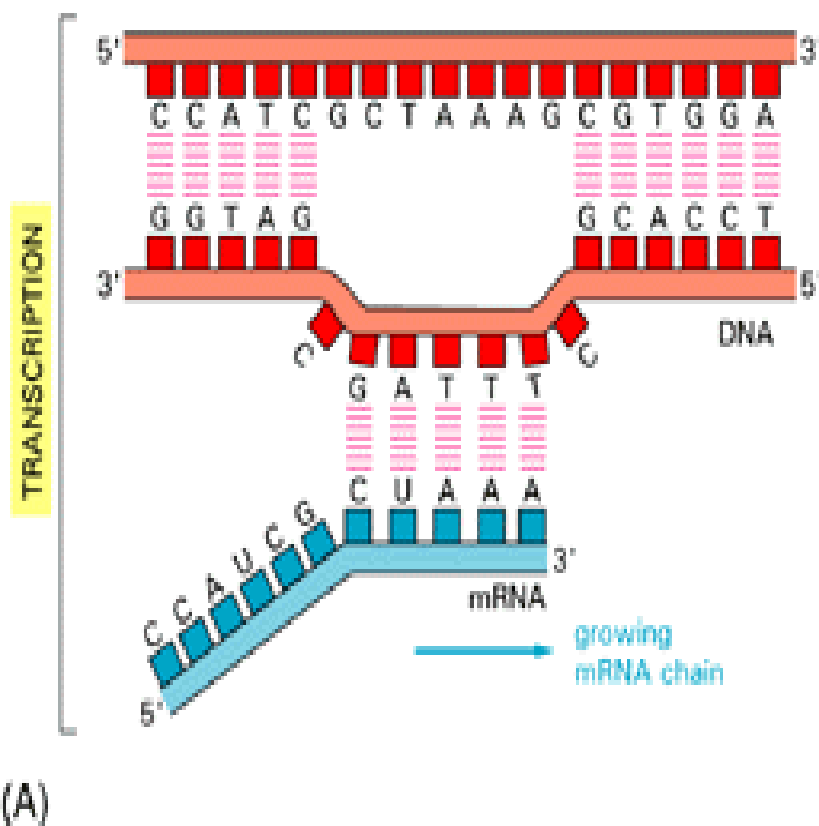
- 1. REPLİKASYON** (DNA SENTEZİ)
- 2. TRANSKRİPSİYON** (RNA SENTEZİ)
- 3. TRANSLASYON** (PROTEİN SENTEZİ)

# Bilginin biyolojik olarak akışı (merkezi dogma)



# Genetik bilgi Protein sentezine akar

DNA → RNA → PROTEİN



## İkinci pozisyon

		U	C	A	G			
Birinci pozisyon (5'ucu)	U	UUU	UCU	UAU	UGU	U	Üçüncü pozisyon (3'-ucu)	
		UUC	UCC	UAC	UGC			C
		UUA	UCA	UAA	UGA			A
		UUG	UCG	UAG	UGG			G
	C	CUU	CCU	CAU	CGU	U	Üçüncü pozisyon (3'-ucu)	
		CUC	CCC	CAC	CGC			C
		CUA	CCA	CAA	CGA			A
		CUG	CCG	CAG	CGG			G
	A	AUU	ACU	AAU	AGU	U	Üçüncü pozisyon (3'-ucu)	
		AUC	ACC	AAC	AGC			C
		AUA	ACA	AAA	AGA			A
		AUG	ACG	AAG	AGG			G
	G	GUU	GCU	GAU	GGU	U	Üçüncü pozisyon (3'-ucu)	
		GUC	GCC	GAC	GGC			C
		GUA	GCA	GAA	GGA			A
		GUG	GCG	GAG	GGG			G

■ Başlangıç ■ Bitirme

# Temel hatırlatmalar

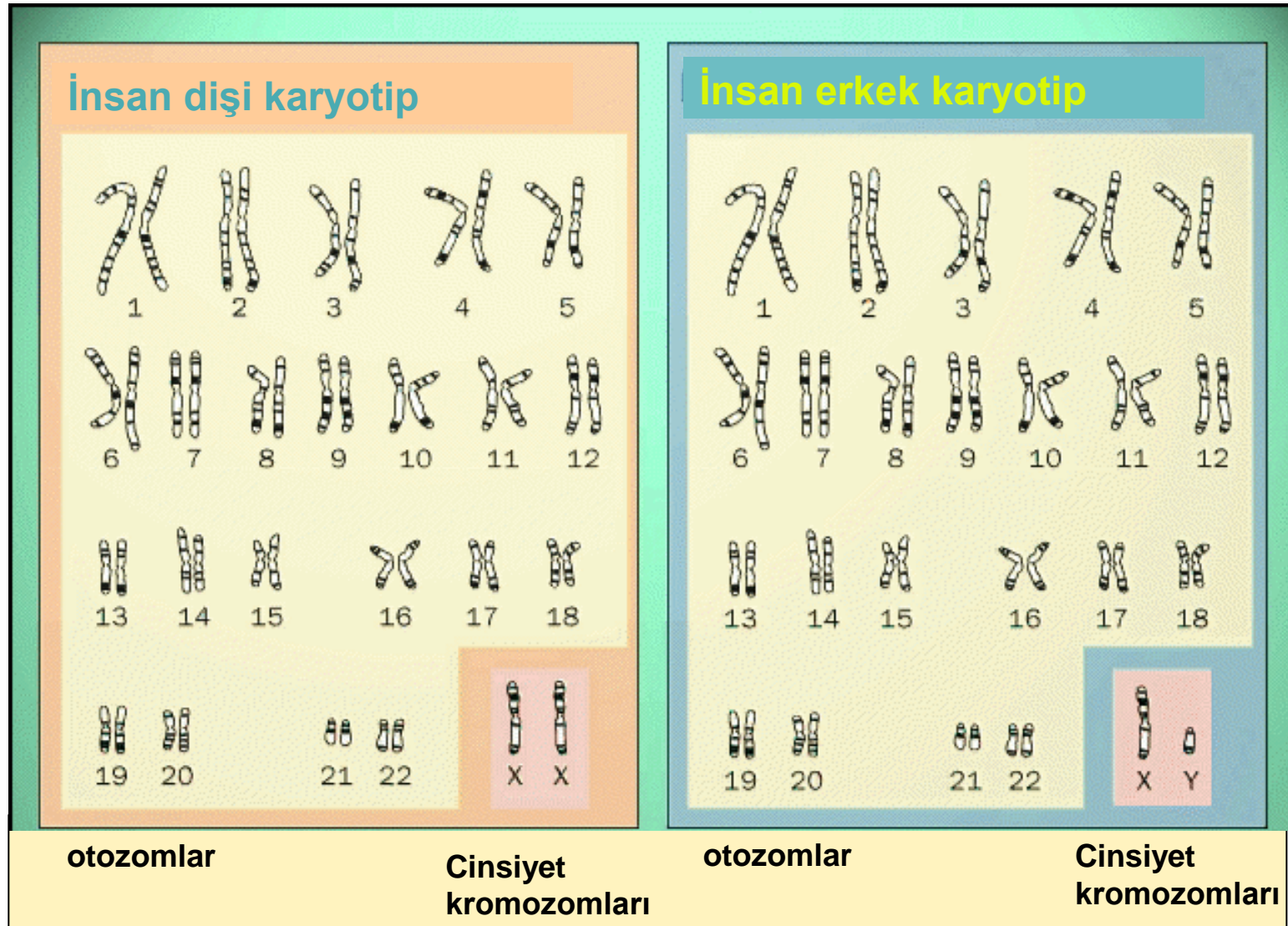
- **DNA:** Tüm canlı organizmalarda genetik materyal; ökaryotlarda çekirdekte kromozomlar üzerindedir DNA zincirleri oldukça uzundur; örneğin en uzun insan kromozomu 247 milyon baz çiftini içerecek uzunluktadır.
- **Gen:** DNA boyunca spesifik bir ürün olan kromozom üzerinde spesifik bir noktada birikmiş kalıtsal birim;
- **Kromozom:** genleri içeren ve diziyeye karışan linear DNA ve protein ortaklığı,
- **Genotip:** Bir organizmanın genetik yapısı
- **Fenotip:** Bir organizmanın genetik çatı ve çevre ile belirlenmiş görünen özellikleri
- **Alel:** Bir kromozom lokusundan elde edilebilen bir DNA nükleotid dizisinin alternatif versiyonlarından biri
- **Polimorfizm:** Popülasyonda iki ya da daha çok alternatif genotiplerin varlığını yansıtır, popülasyonda bireysel çeşitliliğin derecesi olarak dikkate alınır.

# Bir organizma ne kadar kromozoma sahiptir?

- Çoğu ökaryotik olan her hücre spesifik sayıda kromozoma sahiptir,
- Somatik hücrelerde (sperm ve yumurta hariç) bu sayı diploiddir ( $2n$ ),  $\Rightarrow$  örn. insanlar **diploid = 46**.
- Her kromozom tipinin iki katı (1 anadan 1 babadan); **haploid = 23**.
- Kromozomların tümü çift olarak mevcuttur; her çiftin üyeleri **homolog kromozomlar** diye adlandırılır.
- Homolog kromozomlar genetik benzerlik gösterirken, bunlar kesin olarak birbirinin aynı değildir. Aynı genin farklı formları, yani **aleller** var olabilir.



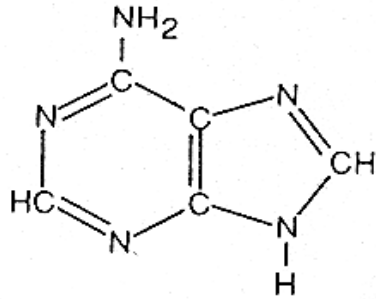
# İnsan kromozomlarının karyotipleri



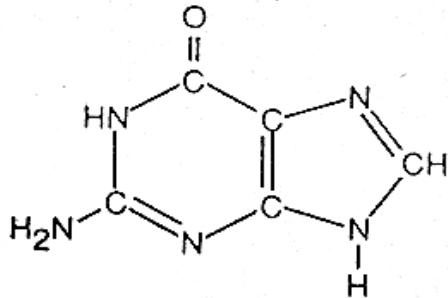
# DNA'nın yapısı

## Bazlar, nükleozidler ve nükleotidlerin Yapısı

### Purinler

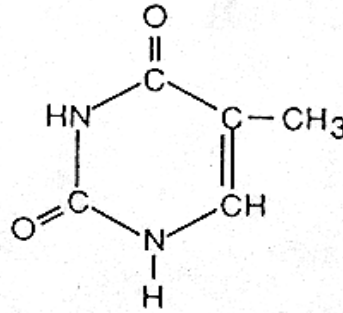


Adenine (A)

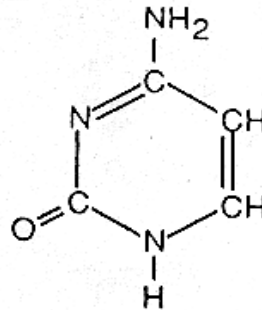


Guanine (G)

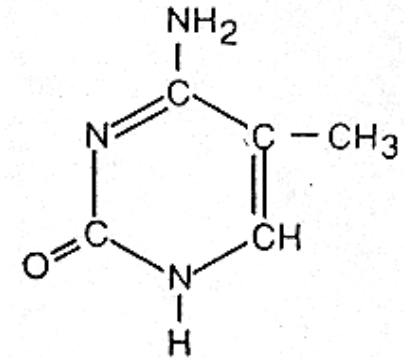
### Pirimidinler



Thymine (T)



Cytosine (C)

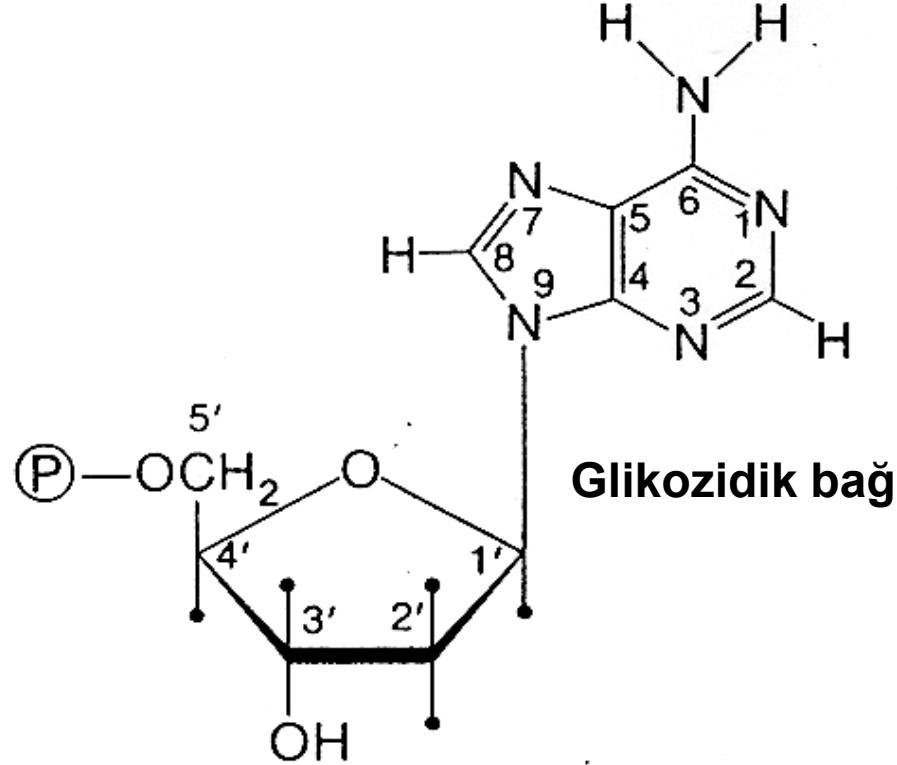


5-Methylcytosine (5mC)

# Deoksiadenozin

Nükleozid

Purin baz = adenin



Şeker = Deoksiriboz

Nükleotid

Deoksiadenozin-5'-fosfat

# Adlandırma

**Baz**

**Nükleozid**

**+ deoksiriboz**

**Nükleotid**

**+ fosfat**

## Purinler

**Adenin**

**Adenozin**

**Adenilik asit**

**Guanin**

**Guanozin**

**Guanilik asit**

**Hipoksantin**

**İnozin**

**İnozinik asit**

## Pirimidinler

**Timin**

**Timidin**

**Timidilik asit**

**Sitozin**

**Sitidin**

**Sitidilik asit**

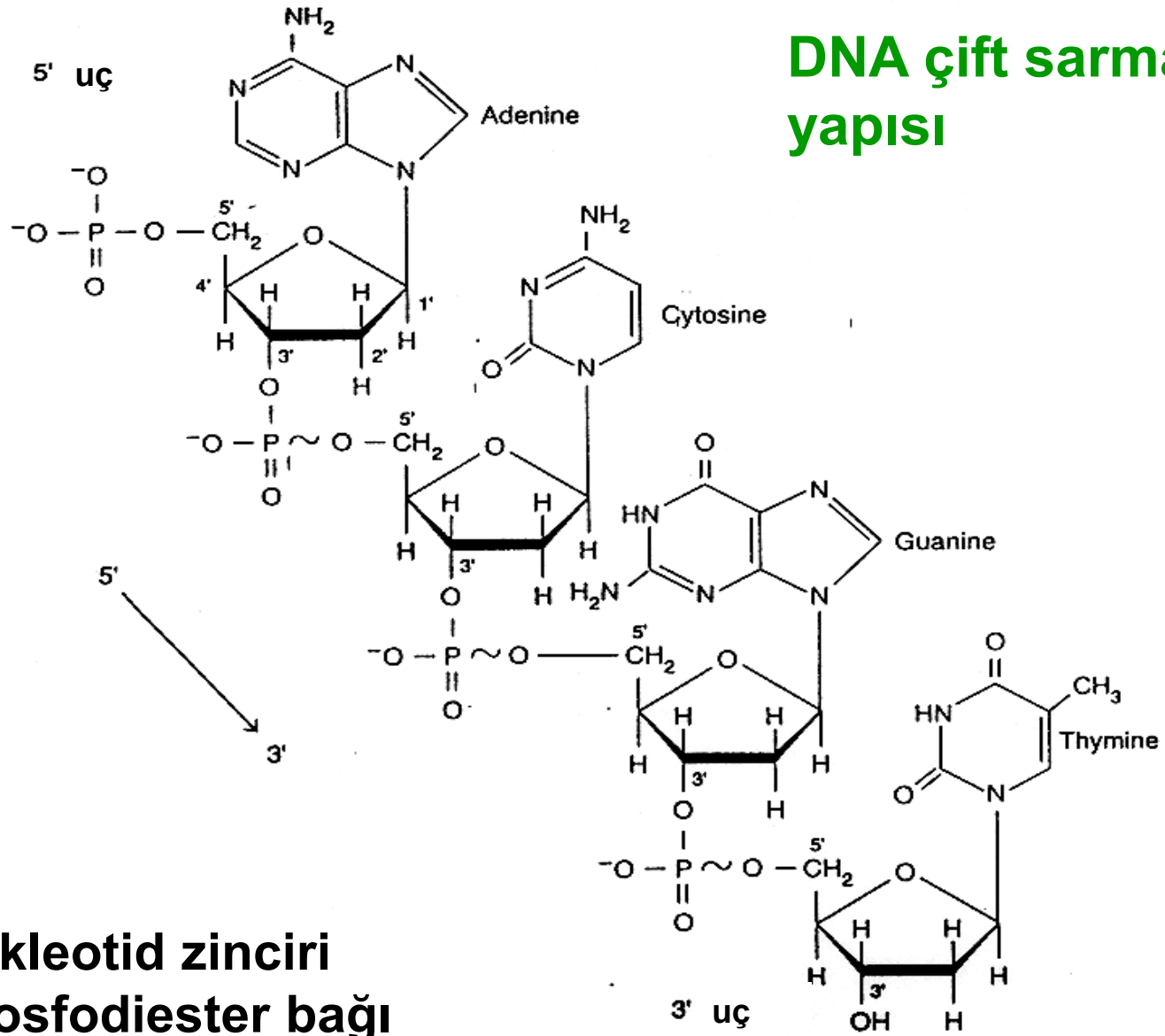
**Urasil**

**+riboz**

**Uridin**

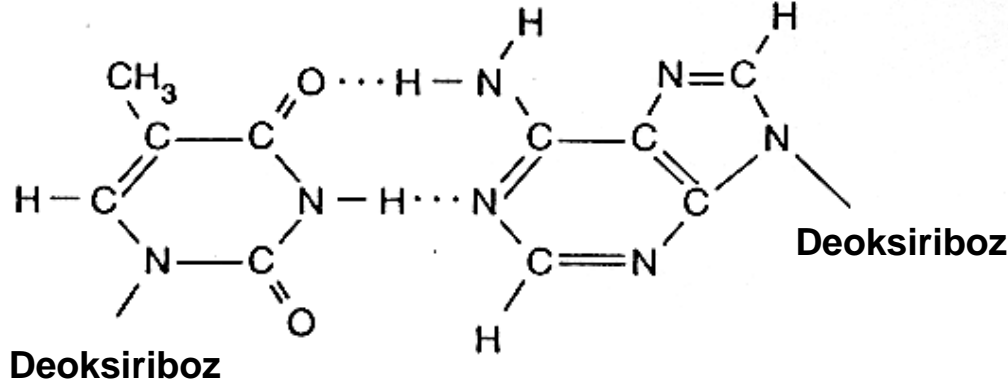
**Uridilik asit**

# DNA çift sarmalın yapısı



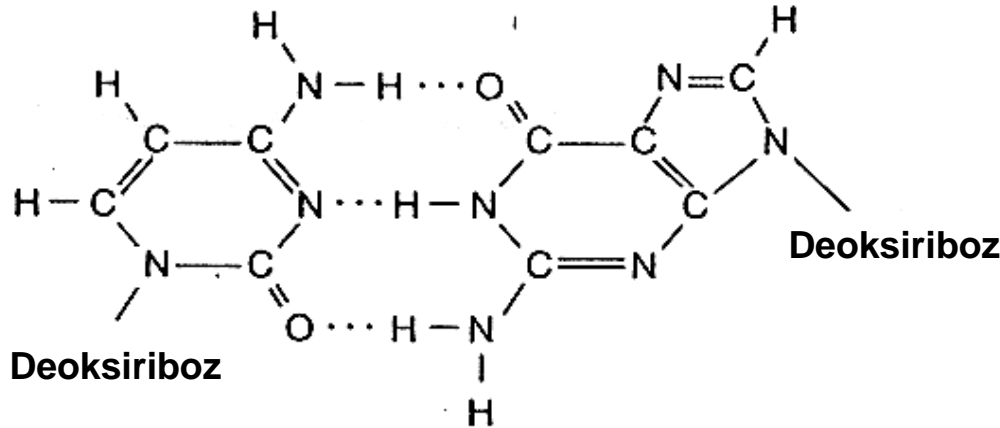
- Polinükleotid zinciri
- 3', 5'-fosfodiester bağı

- **Bazların hidrojen bağı**



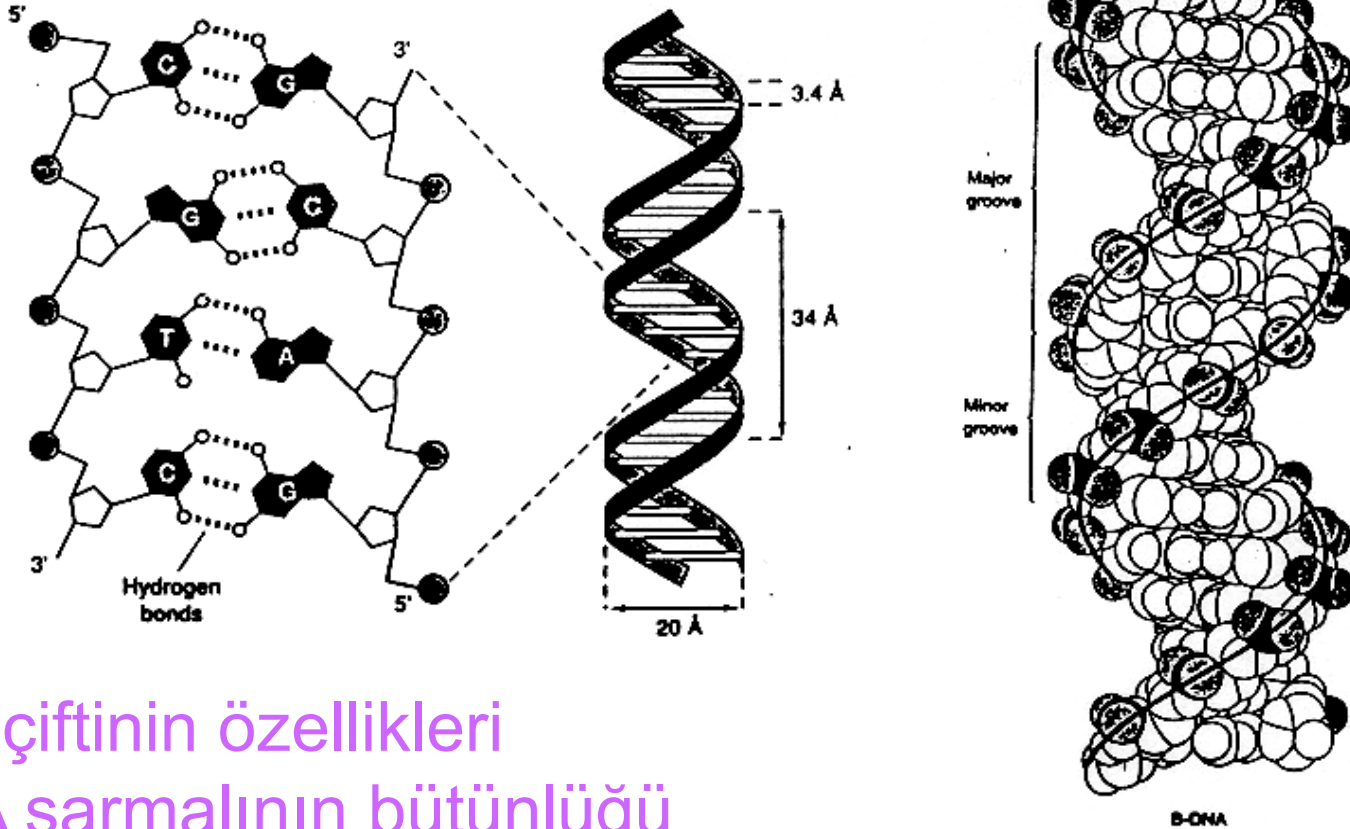
**A-T baz çifti**

**Herhangi bir türde DNA çift sarmalında  
A içeriđi = T içeriđi ve  
G içeriđi = C içeriđi**



**G-C baz çifti**

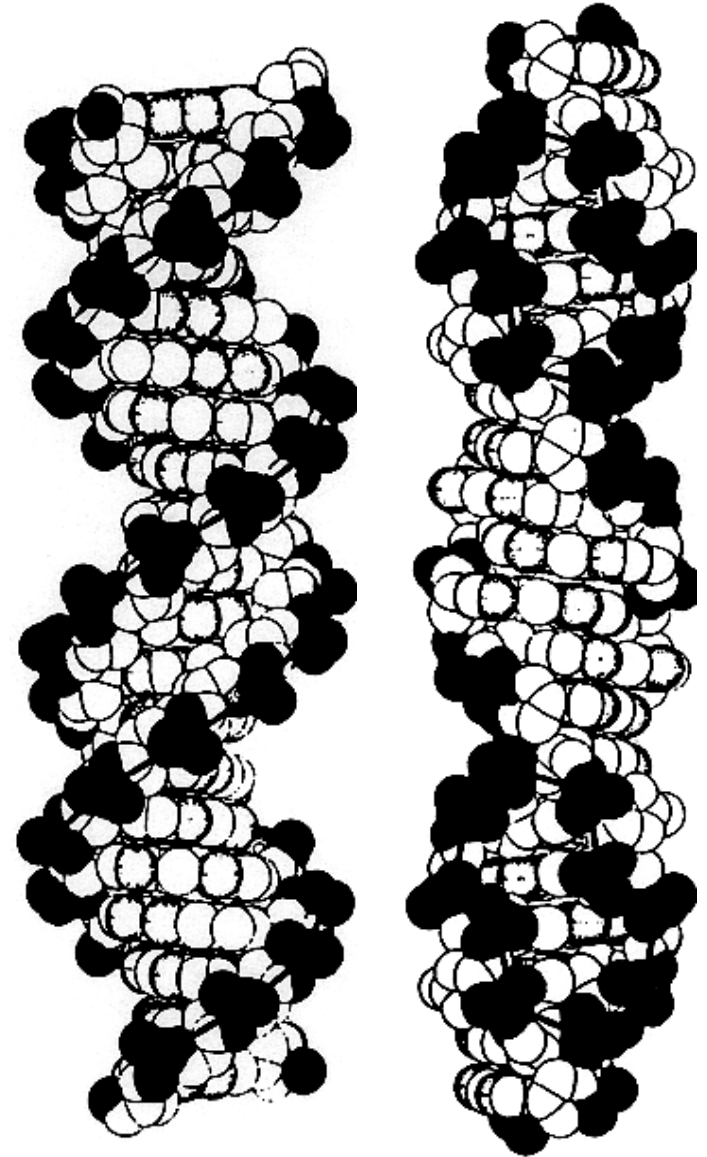
# DNA çift sarmalı



- Baz çiftinin özellikleri
- DNA sarmalının bütünlüğü
- B-DNA her döngüde 10 baz çifti içerir  
“süpersarmal” DNA



- **Süpersarmal DNA**  
pozitif süpersarmal normal olarak DNA replikasyonu sırasında gözlenir
- Negatif süpersarmal normal olarak nükleozomlarda gözlenir ve **Z-DNA** oluşumu ile sonuçlanır
- Z-DNA sola doğru oluşan sarmaldır zigzag oluşturmuş fosfatlarla ilgilidir (buradan hareketle Z ismini alır)
- Z-DNA pirimidinlere alternatif purinler olduğunda (sarmal üzerinde) görülür
- B-DNA'nın Z-DNA'ya geçişi **5-metilsitozin** ile kolaylaştırılır, negatif süpersarmal RNA sentezini etkileyebilir



B-DNA

Z-DNA



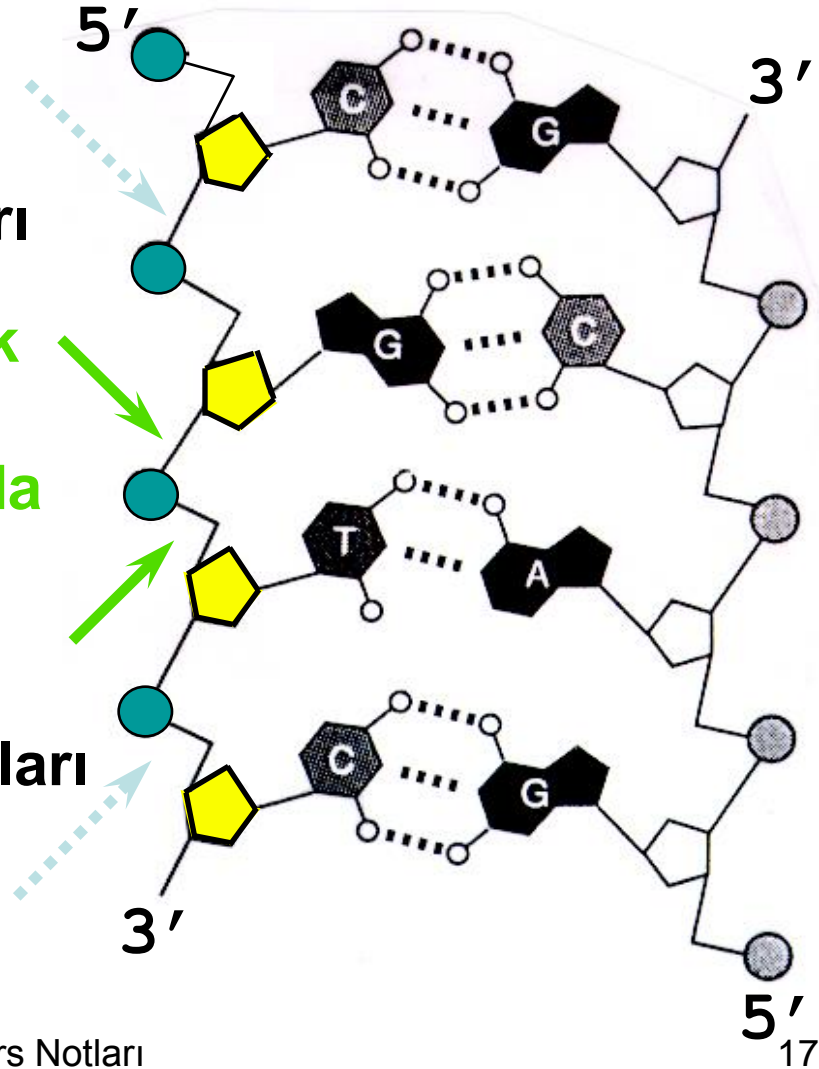
- **Nükleazlar fosfodiester bağları koparır (hidroliz)**

Ekzonükleazlar terminal nükleotidleri koparırlar

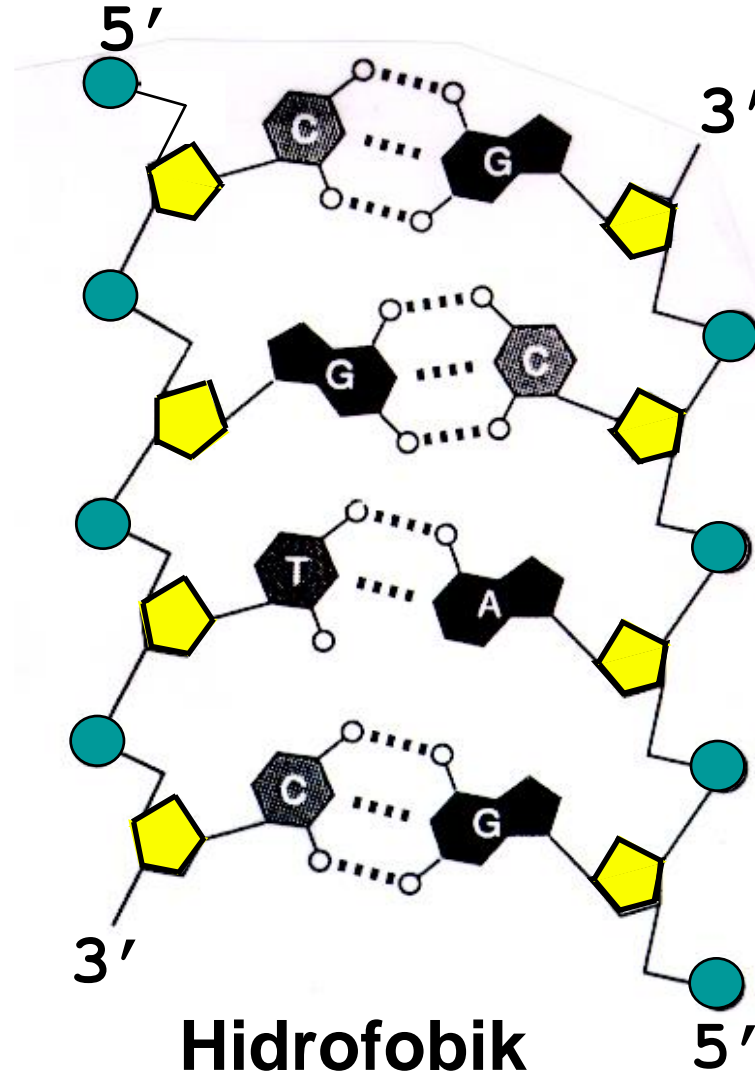
Örn: kanıtlama ekzonükleazları

Endonükleazlar internal olarak koparırlar ve partiküler endonükleaza bağımlı 5' fosfat ya da 3' fosfat sonların herikisini de koparabilir.

Örn: restriksiyon endonükleazları

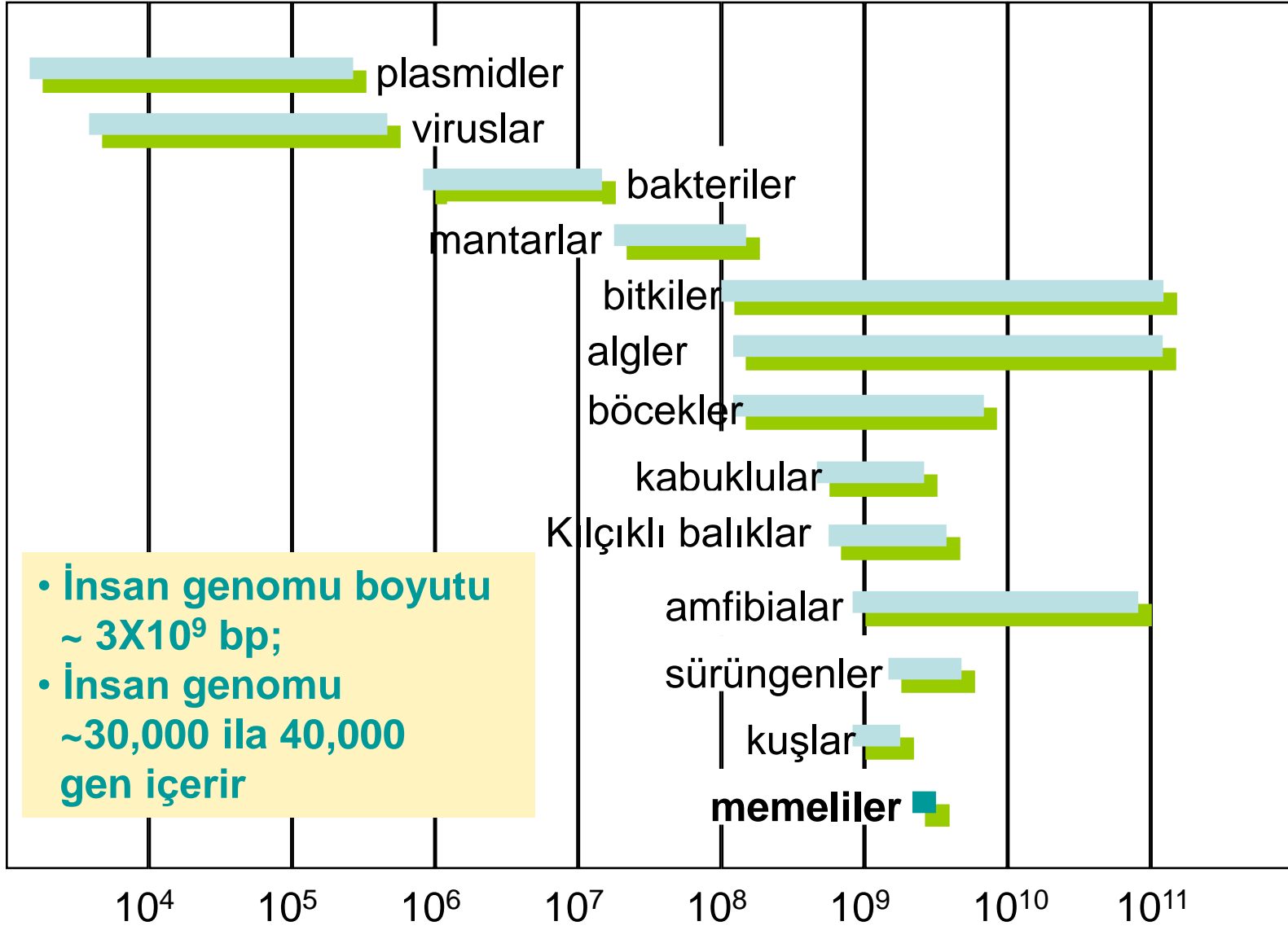


**Hidrofilik fosfatlar**



**Hidrofilik fosfatlar**

# Nükleotid çiftlerinde (baz-çifti) Genom boyutları



# DNA Replikasyonu, Mutasyonu ve Tamiri

## a). DNA replikasyon

- 1) semi-konservatif replikasyon
- 2) DNA replikasyonunun başlaması
- 3) DNA sentezinin devamlılığı

## b). Mutasyon

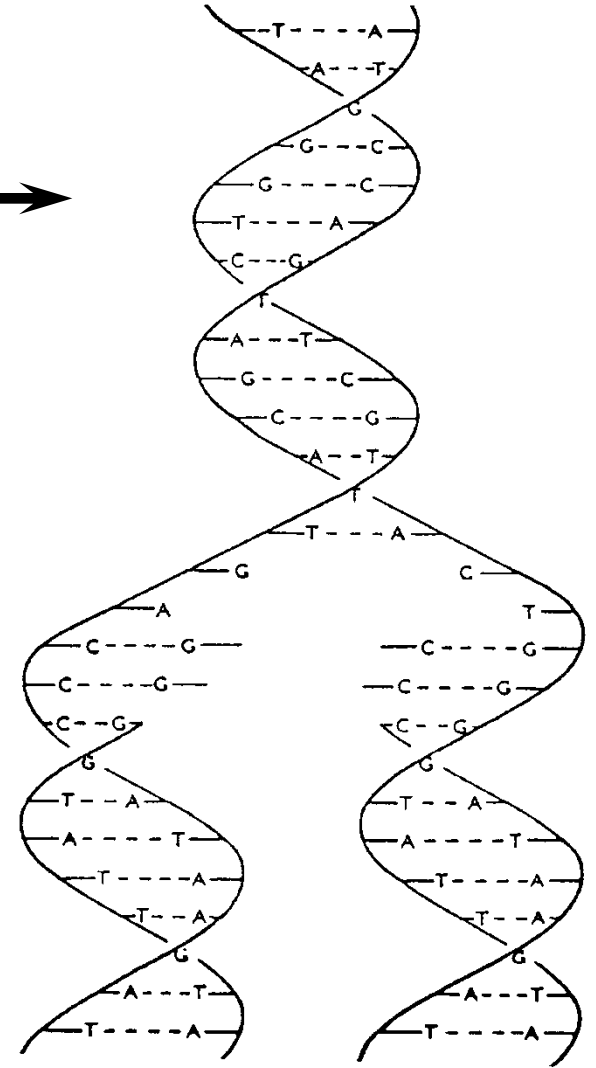
- 1) Mutasyon Tipleri ve hızları
- 2) DNA replikasyonunda spontan mutasyonlar
- 3) Mutagenlerin neden olduğu lezyonlar

## c). DNA Tamiri

- 1) Tamiri gereken lezyonların tipleri
- 2) Tamir Mekanizmaları
  - DNA polimeraz ile kanıt okuma
  - Yanlış eşleşmenin tamiri
  - Kesip çıkararak tamir
- 3) DNA replikasyonunda yada tamirinde defektler

- **DNA replikasyonu semi-konservatiftir**

**Ana DNA sarmalı**



Ana sarmalın herbiri bir yavru sarmal için tamamlayıcı vazifesi görür

**Yavru DNA sarmalı**



# Mutasyon

- DNA ikileşmesi süreci sırasında ikinci iplikçiğin polimerizasyonunda rastlantısal hatalar gerçekleşebilir.
- **Mutasyon** adı verilen bu hatalar, özellikle bir genin protein kodlama dizisinde oluşmaları durumunda organizmanın fenotipi üzerinde güçlü bir etkide bulunabilir.
- Mutasyonlar DNA dizisinde büyük yapısal değişiklikler yaratır; kromozomda geniş bölgelerde duplikasyonlar (ikilenmeler), inversiyonlar (evirmeler), delesyonlar (çıkarmalar) veya farklı kromozomlar arasında parçaların kazara aktarılması (translokasyon) sözkonusu olabilir.

# Mutasyon

## Mutasyon Tipleri ve hızları

Tip	Mekanizma	Sıklık
Genom mutasyonu	kromozom hatalı ayrılması (örnek, aneuploidi)	Her hücre bölünmesinde $10^{-2}$
Kromozom mutasyonu	kromozom yenidenden düzenlenmesi (örnek, translokasyon)	Her hücre bölünmesinde $6 \times 10^{-4}$
Gen mutasyonu	baz çifti mutasyonu (nokta mutasyonu, ya da küçük deletion ya da insertion)	Her hücre bölünmesinde baz çifti başına $10^{-10}$ yada jenerasyonda lokus başına $10^{-5} - 10^{-6}$

# Mutasyon ve Tamiri

- DNA'daki değişim oranını arttıran süreçler genelde mutajenik'tir.
- Mutajenik kimyasallar genellikle baz eşleşmesine müdahale ederek, DNA ikileşmesinde hatalara yol açar.
- Morötesi ışınım ise, DNA yapısına zarar vermek suretiyle mutasyonlara neden olur.
- DNA polimeraz enziminin, mutasyonları düzeltme yeteneği sayesinde bu hataların oranı son derece düşüktür.
  - Hata oranı, her 10-100 milyon bazda 1 olarak gözlemlenmiştir.



# Baz çifti mutasyon Tipleri

## Normal diziliş

CATTCACCTGTACCA  
GTAAGTGGACATGGT

transition (T-A  $\Rightarrow$  C-G)

CAT**C**CACCTGTACCA  
GTA**G**TGGACATGGT

transversion (T-A  $\Rightarrow$  G-C)

CAT**G**CACCTGTACCA  
GTAC**C**TGGACATGGT

## Baz çifti substitüsyonları

**transition:** pirimidin  $\Rightarrow$  pirimidin

**transversion:** pirimidin  $\Rightarrow$  purin

## deletion

CATCACCTGTACCA  
GTAGTGGACATGGT



**deletion ve insertionlar bir ya da daha çok baz çiftini kapsayabilir**

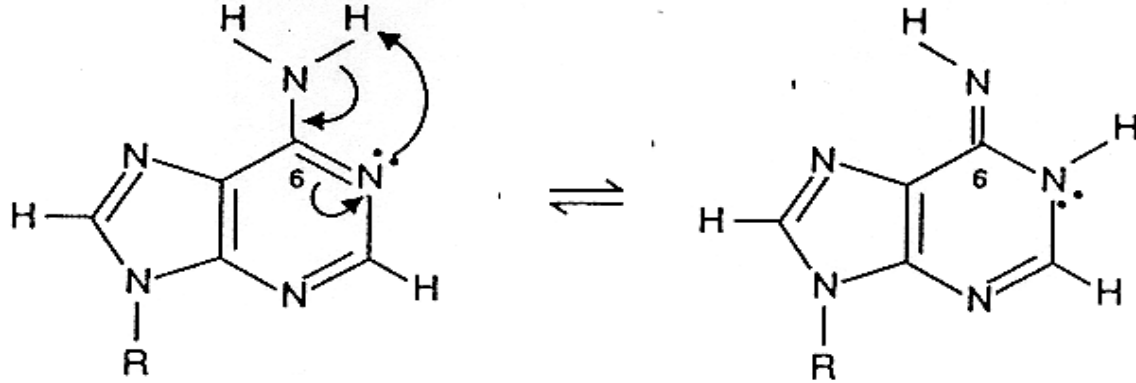
## insertion

CAT**G**TCACCTGTACCA  
GTAC**C**AGTGGACATGGT

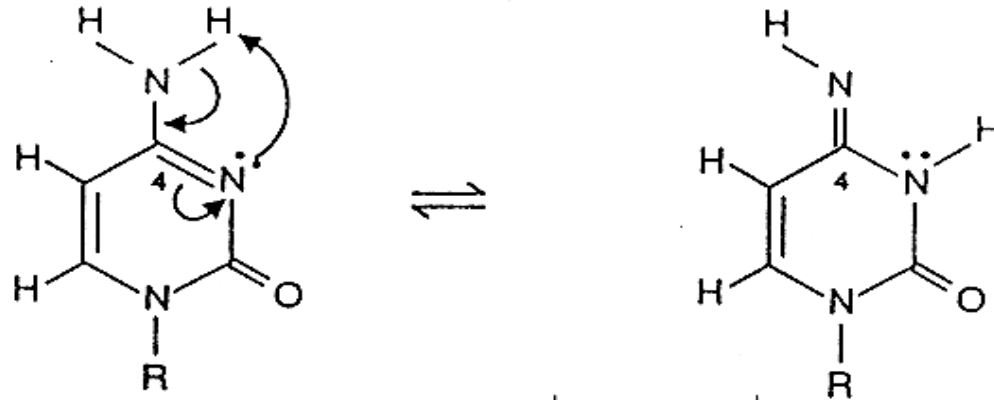
# Spontan mutasyonlar tautomer'lerce oluşturulabilir

## DNA bazlarının tautomerik formları

**Adenin**



**Sitozin**

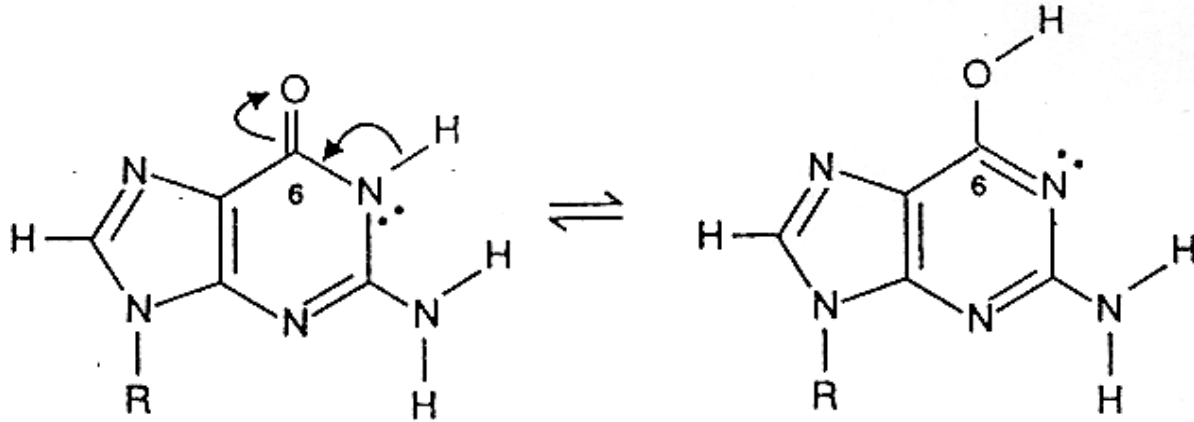


**AMINO**

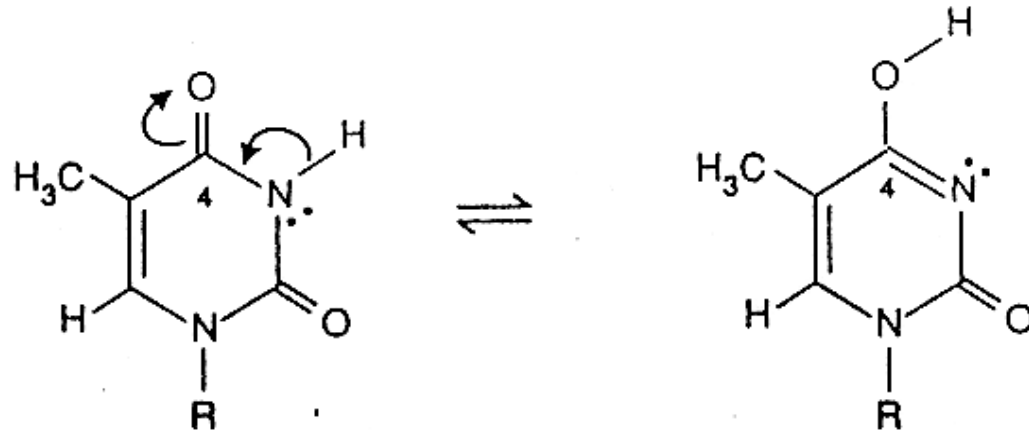
**IMINO**

# DNA bazlarının tautomerik formları

**Guanin**



**Timin**

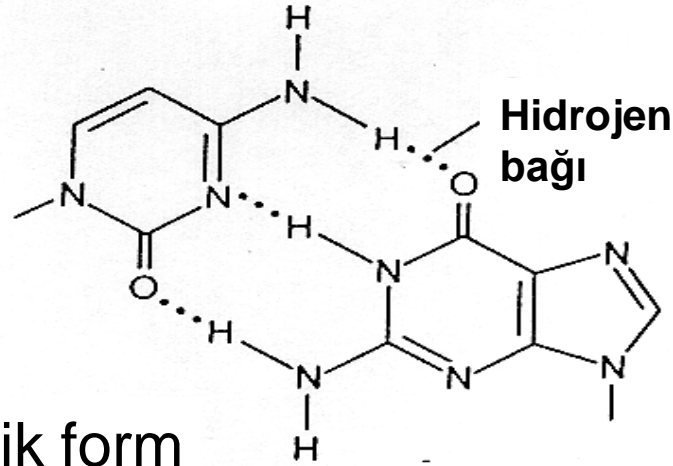


**KETO**

**ENOL**

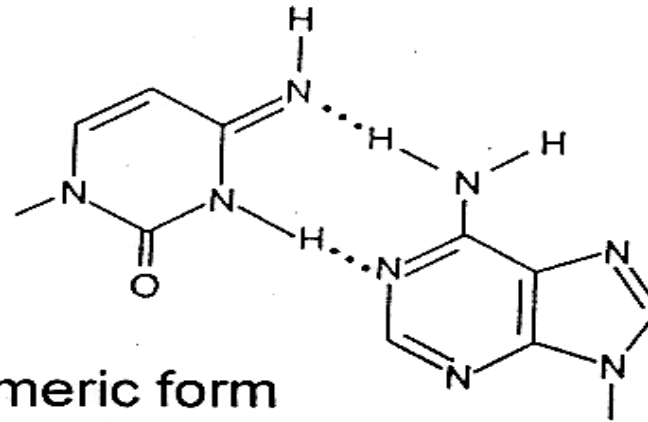
## Sitozin tautomer ile oluşmuş Mutasyon

**Sitozin**



**Guanin**

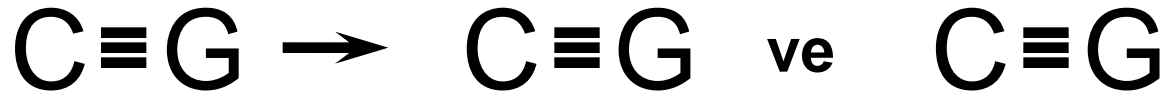
**Sitozin**



**Adenin**

- Sitozin bir transition mutasyon sonucunda adenin ile fena eşleşir

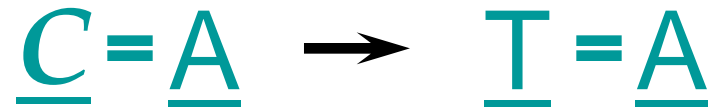
## Mutasyon Replikasyon ile sürdürülebilir



- C-G nin replikasyonu yavru sarmala her bir C-G ile verilebilir



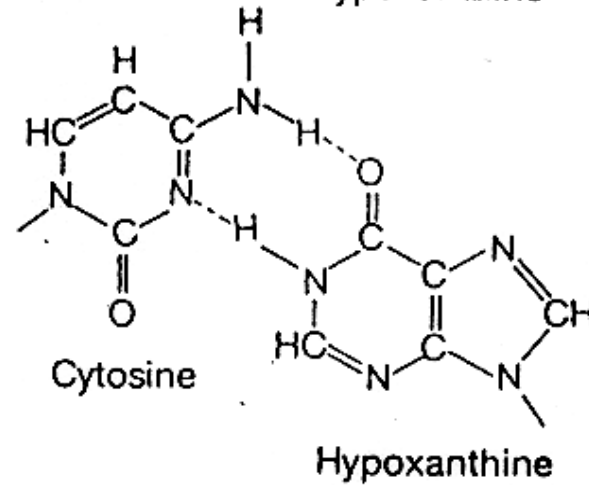
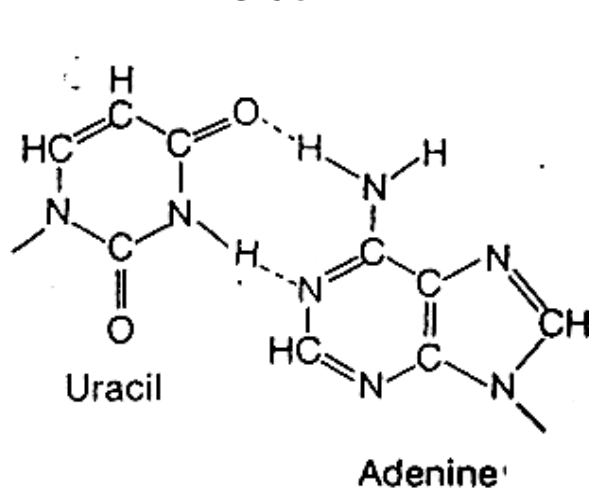
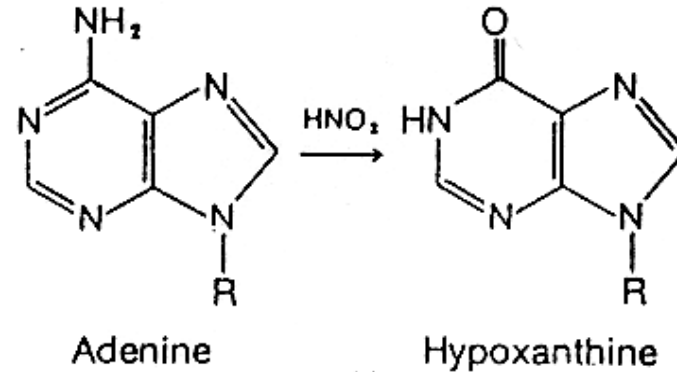
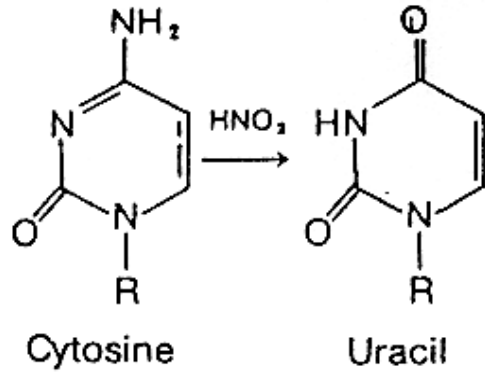
- replikasyon sırasında tautomer oluşumu C fena eşleşme ile sonlanabilir ve bir yavru sarmalın birinde A insertion



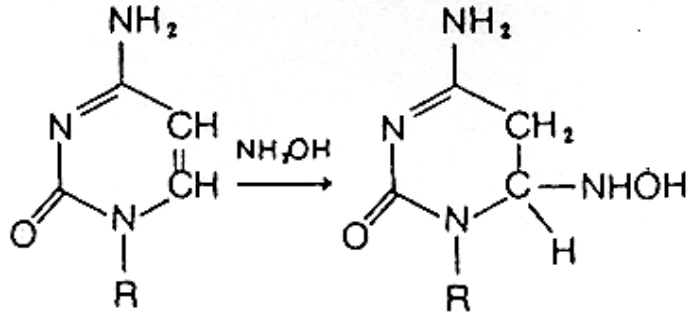
- Replikasyonun bir sonraki aşamasında C-G nin T-A ya transition mutasyonu ile sonuçlanabilir ya da yeniden eşleşmesi ile sonlanır

# Kimyasal mutagenler

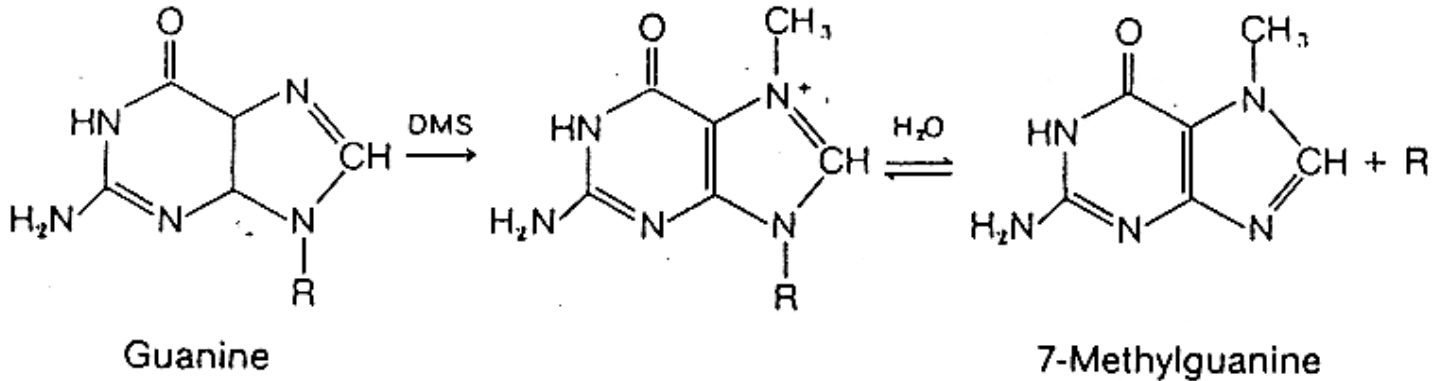
## Nitröz asit ile Deaminasyon



## Hidroksilamin ile Derivasyon

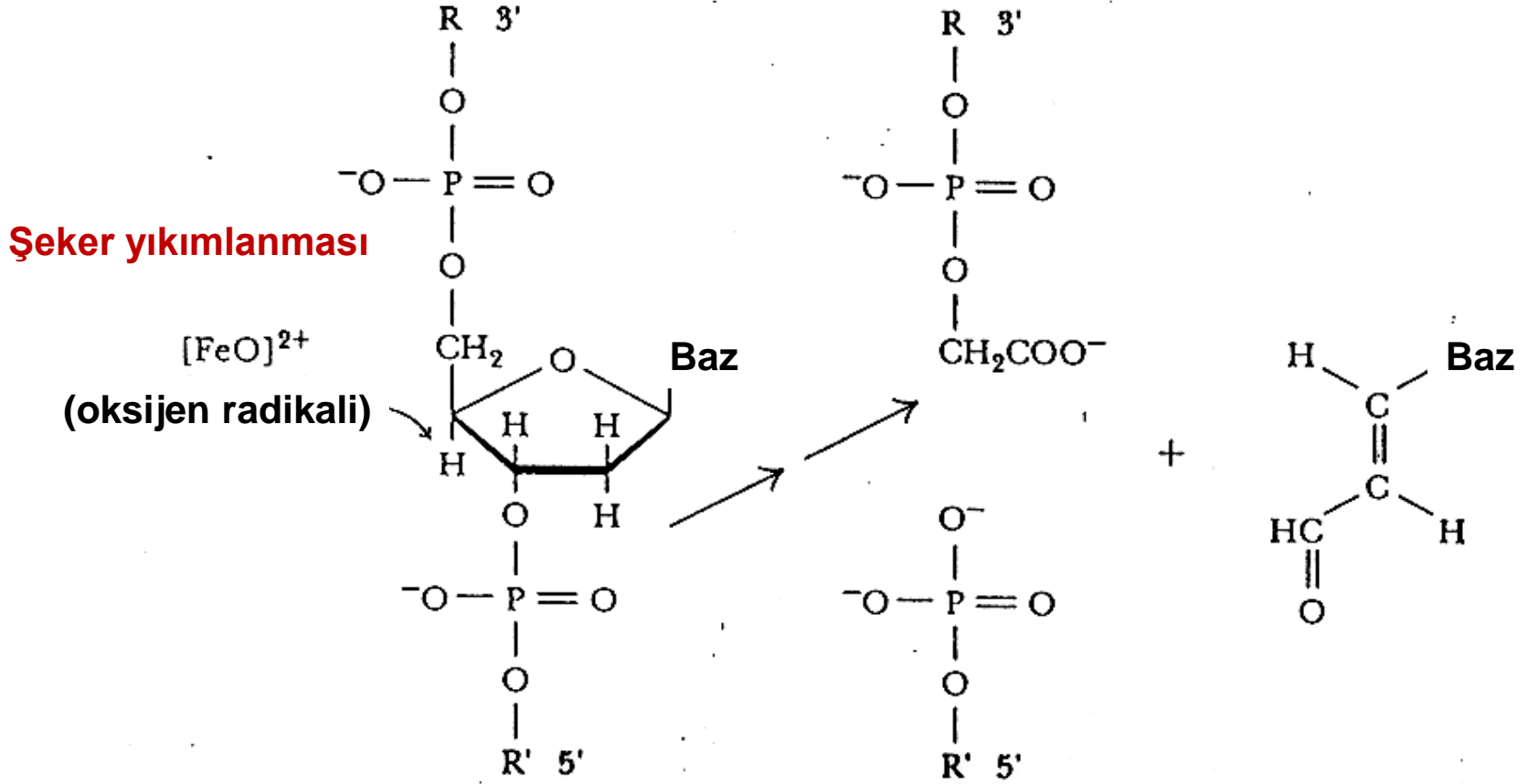


## Dimetil-sülfat ile alkilasyon depurinasyona neden olur



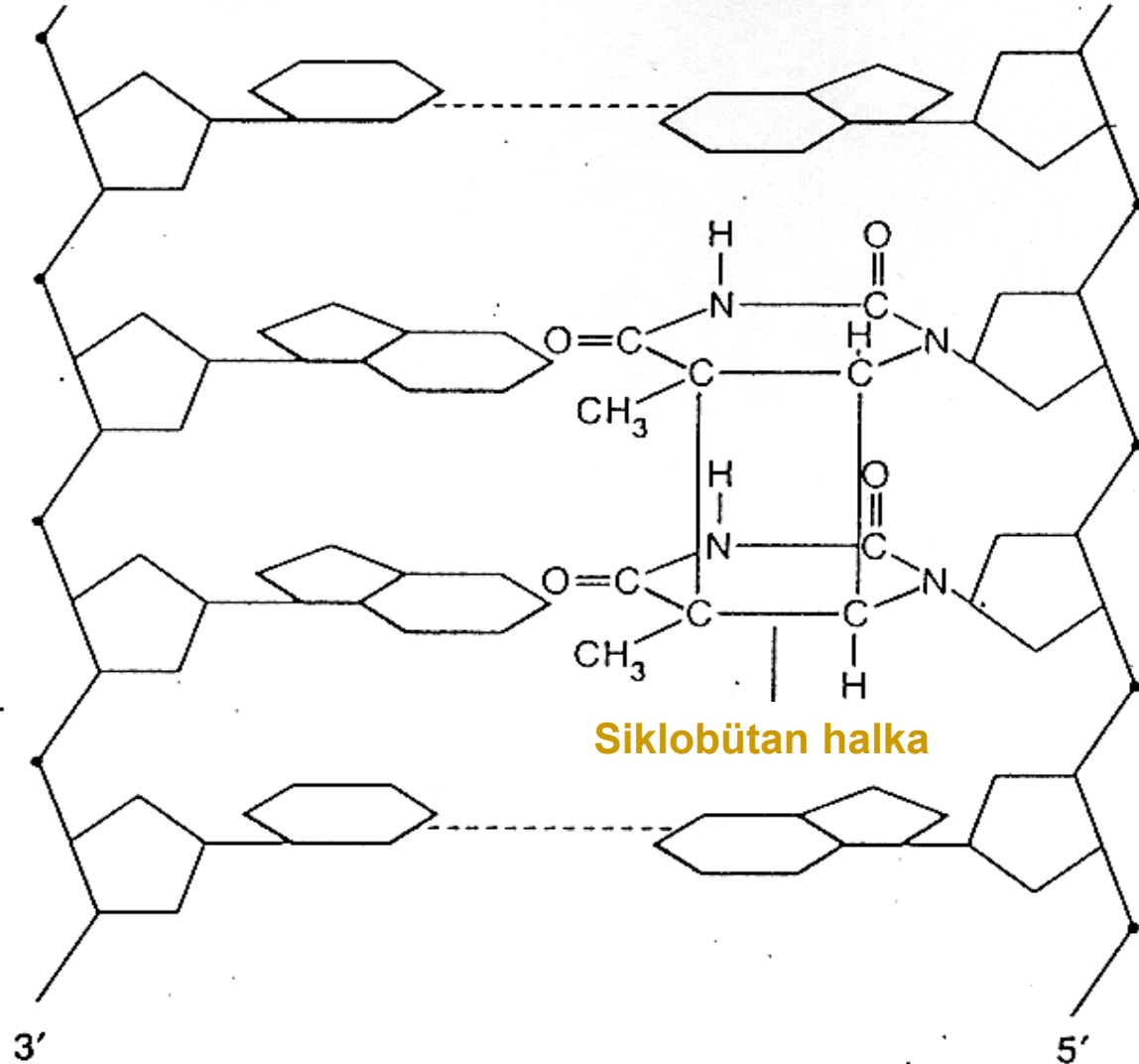
Quarterner bir azot oluşumu deoksiribozid bağı destabilize eder ve baz deoksiribozdan ayrılır

# Oksijen radikallerinin saldırısı





# UV ışık ile timin dimer oluşumu



# Kesip-çıkarak tamir (baz ya da nükleotid)

deaminasyon

ATGCUGCATTGA

TACGGCGTAACT

↓ urasil DNA glikozilaz

ATGC GCATTGA

TACGGCGTAACT

↓ tamirci nükleazlar

AT GCATTGA

TACGGCGTAACT

↓ DNA polimeraz β

ATGCCGCATTGA

TACGGCGTAACT

↓ DNA ligaz

ATGCCGCATTGA

TACGGCGTAACT

Baz ayırarak tamir

timin dimer

ATGCUGCATTGATAG

TACGGCGTAACTATC

↓ nükleaz

AT (~30 nucleotides) AG

TACGGCGTAACTATC

↓ DNA polimeraz β

ATGCCGCATTGATAG

TACGGCGTAACTATC

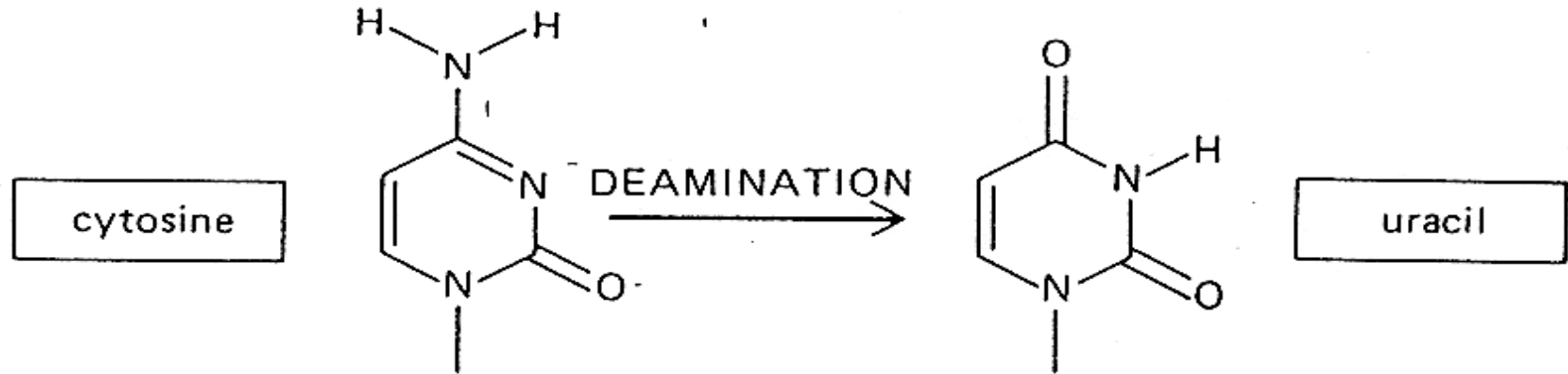
↓ DNA ligaz

ATGCCGCATTGATAG

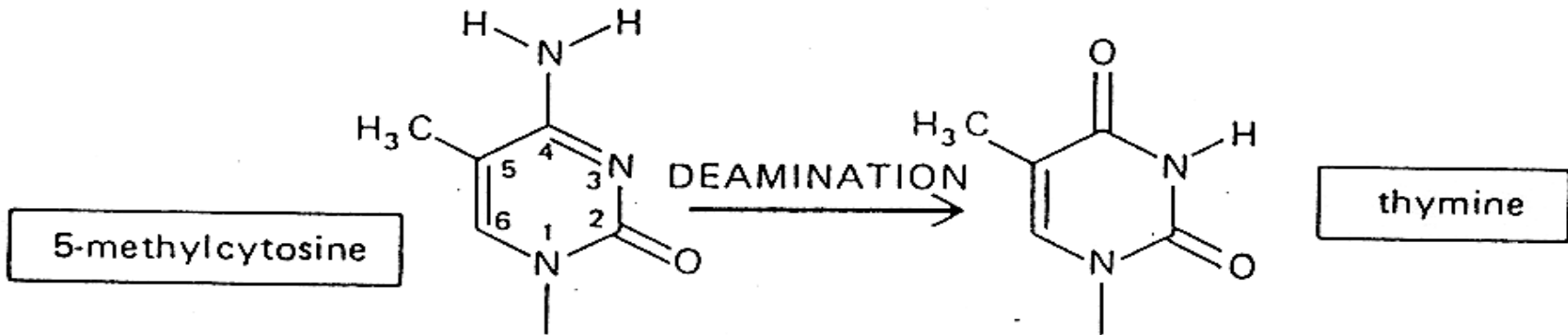
TACGGCGTAACTATC

Nükleotid ayırarak tamir

## Sitozinin Deaminasyonu yeniden eşleşebilir



## 5-metilsitozinin Deaminasyonu yeniden eşleşmez

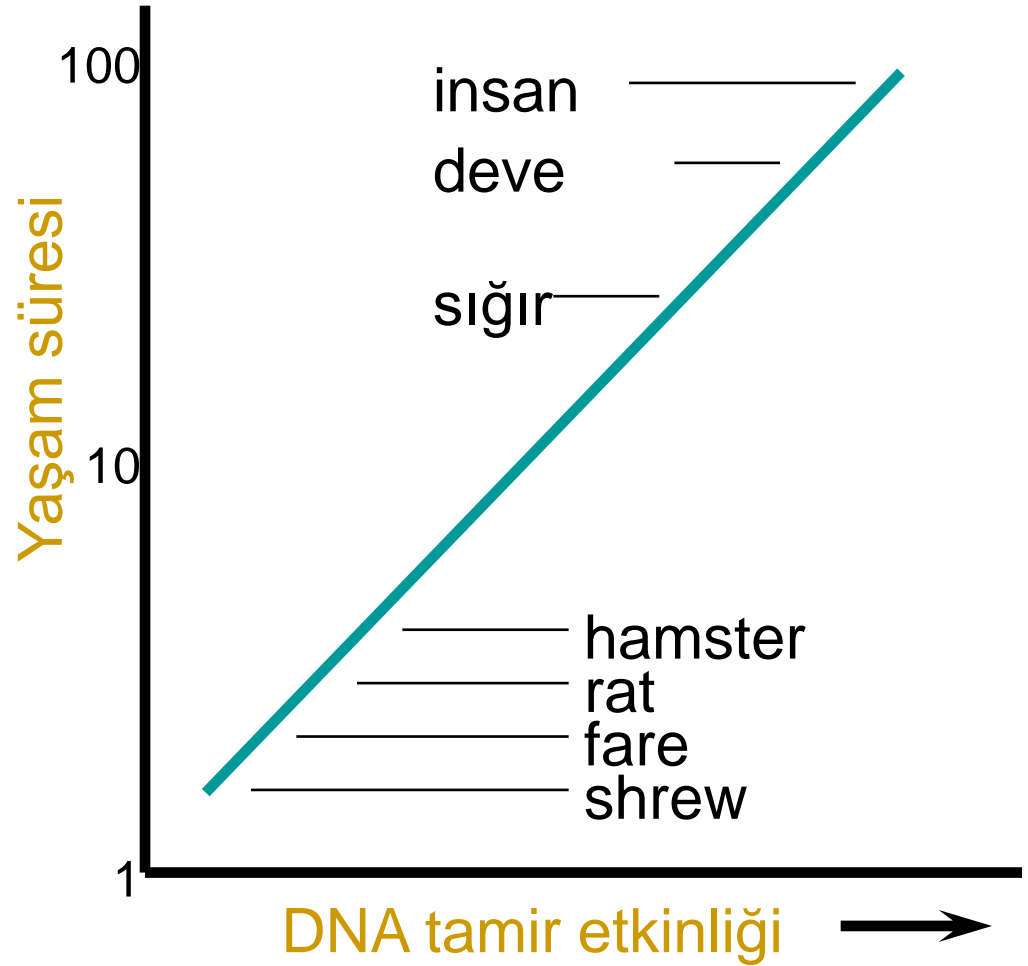


Genetik hastalıkların bir nedeni olarak tesbit edilen tek başına baz değişikliklerinin % 30dan fazlası **5'-mCG-3'** bölgelerinde görülebilir

# DNA replikasyon ya da tamirinde Defektler

- Xeroderma pigmentosum
- Ataxia telangiectasia
- Fanconi anemia
- Bloom syndrome
- Cockayne syndrome

Çeşitli memeli türlerinden fibroblast hücrelerinde DNA tamir etkinliği ile organizmanın yaşam süresi arasındaki ilişki



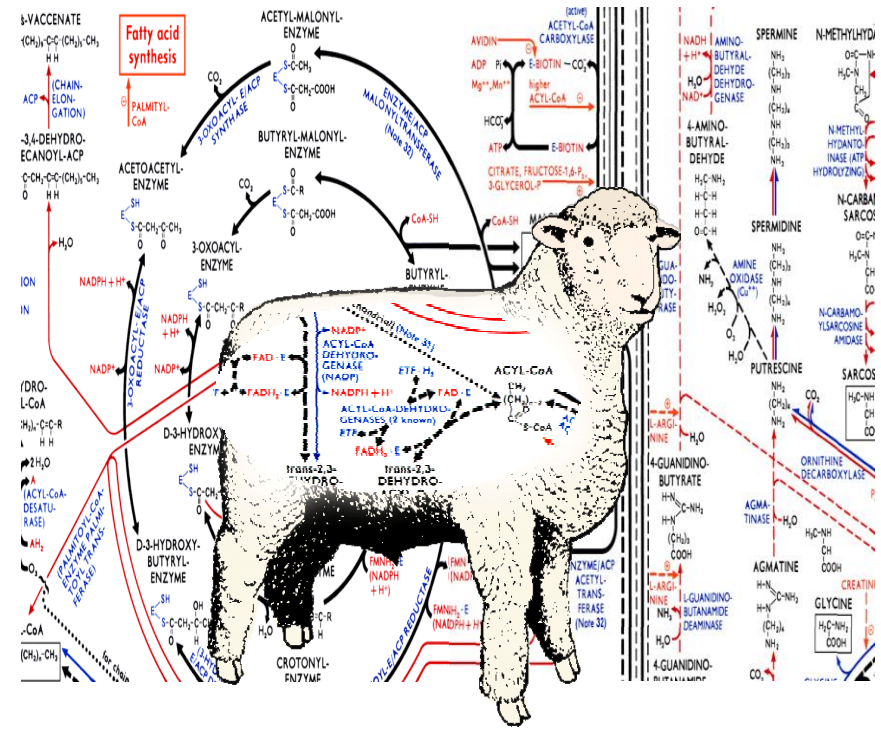
# DNA replikasyonunda ya da DNA tamirinde defektler

Söz konusu defektlerin tümü kromozom ve gen (baz çifti) mutasyonlarının yüksek frekansı ile birlikte; çoğu da kansere bilhassa lösemiye yatkınlıkla birlikte

- **Xeroderma pigmentosum**
  - nükleotid ayırma şeklinde tamiri kapsayan mutasyonlarla oluşur
  - güneş ışığının etkinliğinde 2000 kat artışla birlikte deri kanseri ve melanoma gibi kanser tipleriyle birlikte
- **Ataxia telangiectasia**
  - DNA yıkımı tesbit edilen genlerle oluşur
  - X-ışınlarıyla risk artar
  - beyin kanserlerinde artışla birlikte
- **Fanconi anemia**
  - X-ışınlarıyla risk artar
  - güneş ışığına duyarlılık
- **Bloom syndrome**
  - DNA helikaz gende mutasyonlarla oluşur
  - X-ışınlarıyla risk artar
  - güneş ışığına duyarlılık
- **Cockayne syndrome**
  - transkripsiyon-bağlı DNA tamiri nde bir defekt ile oluşur
  - güneş ışığına duyarlılık
- **Werner's syndrome**
  - DNA helikaz gende mutasyonlarla oluşur
  - erken yaşlanma

# Hayvan Bilimleri Çalışma Alanları

- Üreme Fizyolojisi
  - Genetik
  - Et ve Gıda Güvenliği
  - Beslenme
- 
- Türler: sığır, domuz, keçi, koyun, at, kanatlı, balık..



# Moleküler Teknolojik Arařtırmalar

- Gen ekspresyon alışmaları
- Genetik Mühendisliđi
- Gen Haritalama ve Yardımcı belirteç seçimi
- Biyolojik Geçitler
- İmmunoloji
- Toksikoloji

# Genel Moleküler Teknikler

- **DNA**

- Bilgi tarama, klonlama, dizi analizi, PCR, southern'ler

- **RNA**

- RT-PCR, DDRT-PCR, Northern'ler, RPA, IHC

- **Protein**

- ELISA, RIA, Western'ler, ICC, HPLC, FACS





## Genetik alıřmalar



# Genetiđi Deđiřtirilmiř Organizmalar (GDO, GMO)

“Hayvanlar, Bitkiler ve Ürünler”

# GDO nedir ?

- GDO; Genetiđi Deđiřtirilmiř bir Organizmayı ifade eder
- Bir organizmada bir aktivite genetik olarak değiştirilebilir ya da GDO'larda ıslah edilebilir, depolanabilir, taşınabilir, kaldırılabilir veya bir başka yolda kullanıma sunulabilir
- GDO'lar genetik dizileri deđiřtirilebilen, dođal olmayan bir sebepten dođmuř organizmalardır.



# GDO'lar

## Potansiyel Yararları

- Verim artışı (kaliteli ve çok ürün)
- Dünyada açlığın azalışı
- Ağızdan alınan aşı üretimi
- Böceklerin kontrolü
- Mikotoksinsiz ürünler
- Çiftlikte herbisid, pestisid ve ilaç kullanımında düşüş
- Hastalıklara dirençli ürün



# Yararları

Çok  
Gıda



İyi  
gıda



İyi  
Çevre



# Tarımsal yararlar

- Çürümeye dirençli portakallar



- Hastalık dirençli Patatesler



- Hastalık dirençli muzlar





# GDO'lar

## Potansiyel Riskler

- Allergenlerin Transferi
- Antibiyotik dirençliliği
- Çapraz Fertilizasyon
- Biyoçeşitlilik Kaybı
- Toksisite riski
- Bilinmeyen sağlık riskleri
- Fizyolojik etkiler



# GDO'lar

## Gereklilikler

- Biyogüvenlik düzenlemeleri
- Güvenlik karşıtı güçlerle mücadele



# Genel olarak GD-Besinler nelerdir ?

- Dünyada toplam 48 adet Gıda maddesi marketlerde tüketime sunulmuştur

## *Ürünler*

Mısır  
Kanola  
Patates  
Domates  
Soya  
Pamuk tohumu yağı  
Şeker kamışı

## *Derive Ürünler*

Mısır Şurubu  
Soya sosu  
GDO ile beslenen  
Hayvansal  
ürünler...

.....Ve dahası



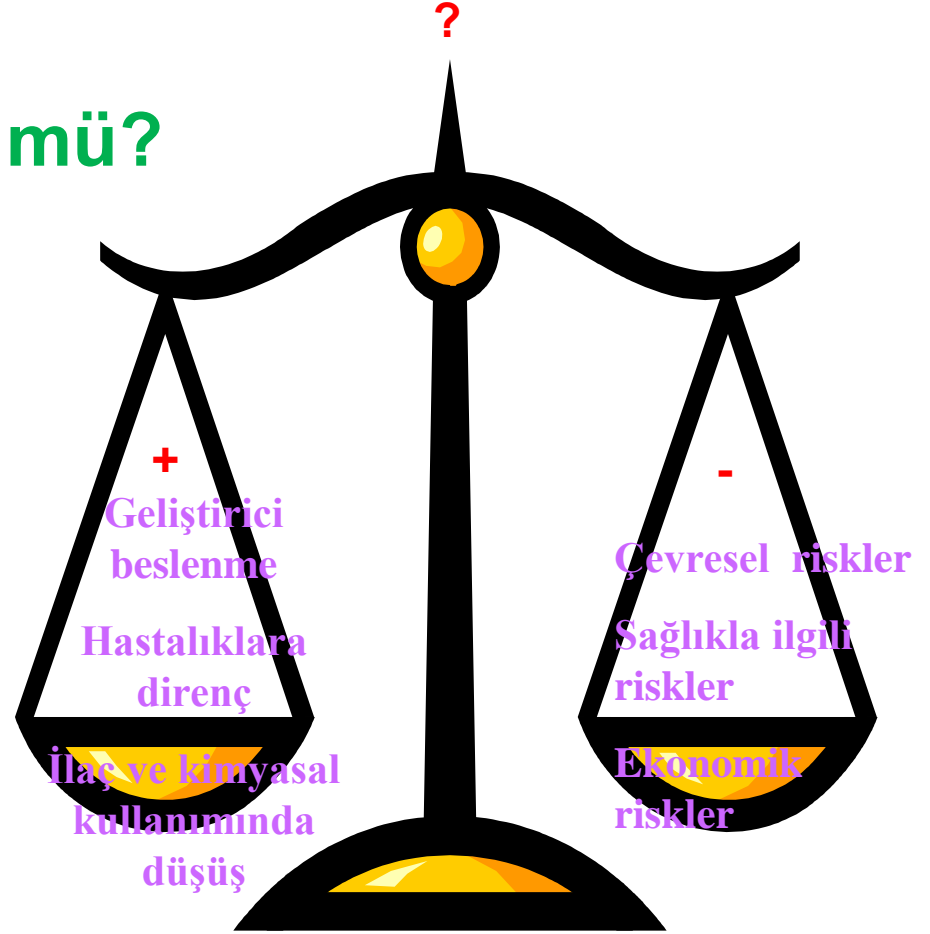
# Türkiye'de Durum

- Biyogüvenlik Kurulu'na bu güne kadar 5 bitkiye ait başvuru yapılmış; mısır, kolza, şeker pancarı, patates ve soya...
- Bunların bir kısmı yem amaçlı bir kısmı gıda amaçlı.
- Henüz gıda ile ilgili herhangi bir karar yok, sadece yem ile ilgili olarak karar var.
- Daha önce sadece 3 soya çeşidine izin verilmişti. Daha sonra, 3 kolza, 1 şeker pancarı, 1 patates ve 22 mısır çeşidinin yem amaçlı olarak kullanılmasına resmen izin verilmiştir.
- Biyogüvenlik Kurulu web sayfası ziyaret edilerek hangi ürünlere izin verildiği hangilerine izin verilmediği görülebilir.  
( <http://www.tbbdm.gov.tr/Home/Content/Links.aspx> )

# Dengenin Sağlanması

- **GD besinler iyi mi kötü mü?**

1. Bireysel olaylara bağlıdır
2. Bunların faturası başta tüketiciler olmak üzere Hükümetlere ve Bilim insanlarına çıkar.



**Sabrınız için.....**

