

TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK

BÖLÜM 1

BİYOLOJİYE GİRİŞ VE CANLILIĞIN BAŞLANGICI

1.1 GİRİŞ

CANLI: yaşama, gelişme ve üremesi için ileri derecede organize olmuş kendi kendini yöneten, çevresindeki madde ve enerjiden yararlanabilecek yetenekte olan, fiziksel ve kimyasal karmaşık bir sistemdir.

Canlıları cansız varlıklardan ayıran birtakım özellikler vardır;

ÜREME: Büyüme sürecini tamamlayan her olgun birey, kalıtsal materyalini sonraki kuşaklara aktararak yeni bireyler meydana getirir.

GELİŞME: Canlı, kendi türüne özgü boyutlara ulaşmaya kadar büyümesini sürdürür. Büyüme çeşitli evrelerde farklılıklar gösterir.

Örneğin gelişme döneminde metabolizma hızlı çalışırken, yaşın ilerlemesi ile gittikçe yavaşlar.

UYARILABİLME (İRRİTABİLİTE): Canlı, çevreden gelen her uyarıya (stimulus) cevap verir.

HAREKET: Canlı, yer değiştirir. Bitkilerde olduğu gibi bu hareket, bulunduğu yerde de olabilir.

BESLENME: Canlılar yaşamlarını sürdürebilmek için besin almak zorundadırlar.

UYUM (ADAPTASYON): Canlı çevrede meydana gelen değişikliklere uyum sağlayabilmektedir.

METABOLİZMA: Canlı çevresinden gelen maddeleri alır, enerji kaynağı olarak kullanır, yeni yapısal elementler oluşturur **ve** oluşan artık maddeleri dışarı atar.

Metabolizma iki grupta incelenir;

a. Anabolizma: Hücrelerin büyük moleküllü bileşenlerinin (protein, lipit, nükleik asit, polisakkarit) küçük öncül moleküllerden enzimatik olarak sentezlenmesidir.

b. Katabolizma: Organizmaların gereksinim duydukları enerjiyi sağlamak amacıyla protein, yağ, karbohidrat gibi makromolekülleri yıkma olaylarına denir.

Canlının yapısını **ve** fonksiyonlarını inceleyen bilimlerden bazıları;

BİYOLOJİ: Bütün canlıların oluşmalarını, her çeşit aktivitelerinin, birbirleriyle **ve** doğa ile ilişkilerinin nedenlerini, nasıllarını inceleyen **ve** temel ilkelerini saptayan bir bilim dalıdır.

TIBBİ BİYOLOJİ: İnsan varlığı **ve** sağlığı ile ilişkili **biyoloji** bilgileridir.

1.3 İLK CANLINİN OLUŞUMU

Yeryüzünde canlılığın başlangıcı ile ilgili birçok kuramlar öne sürülmüştür.

M.Ö 2000 yıllarında Aristo tarafından öne sürülen **ABİYOGENEZ** hipotezinde (Kendiliğinden oluşum) canlıların kendiliğinden, bazı cansız maddelerden ve canlı artıklardan meydana geldiği öne sürülmüştür.

Bir süre geçerliliğini sürdüren bu görüş 17. Yüzyılda Redi ve daha sonra Pasteur adlı araştırmacılar tarafından yapılan deneylerle geçerliliğini yitirmiştir. Aynı araştırmacılar bir canlının, ancak kendinden önce yaşamış olan başka bir canlıdan meydana gelebileceğini göstermişler ve halen geçerli olan bu görüşe **BİYOGENEZ** adını vermişlerdir.

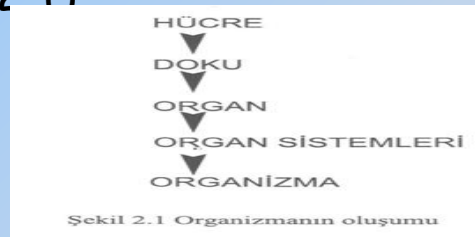
BÖLÜM 2

HÜCRE

2.1 GİRİŞ

İlk olarak 1665 de **Robert Hook** tarafından **mantar kesitinde tanımlanan hücre**, **ışık mikroskobunun geliştirilmesi ve sonradan da elektron mikroskobunun keşfiyle (1950-1956) daha detaylı olarak incelenmiştir**. Hücrenin yapısını ve fonksiyonlarını **sitoloji** bilim dalı inceler. Hücre hakkında sürekli olarak elde edilen yeni bilgiler birçok fizyolojik olayın mekanizmasını aydınlatmaya devam etmektedir.

HÜCRE, canlının en küçük yapısal ve fonksiyonel birimi olup burada tüm biyokimyasal ve fizyolojik olaylar bağımsız olarak cereyan etmektedir. Tek hücreden ibaret olan Protozoa buna en iyi örnektir. Çok hücreli organizmalarda (metazoa) ise belli bir fonksiyonu yerine getirmek üzere hücreler bir araya gelerek dokuları, dokular organları, organlar organ sistemlerini, organ sistemleri de organizmayı oluştururlar (Şekil 2.1)



HÜCRE TEORİSİ: 19. Yüzyılda Schleiden ve Schwann adlı iki biyolog tarafından ortaya konulan bu teoriye göre;

bir hücreli organizmalardan insanlara kadar bütün canlılar hücrelerden oluşmuşlardır,

hücreler bağımsız üniteler oldukları halde birlikte işlev görürler ve

hücre yalnız daha önce var olan bir başka canlı hücreden meydana gelebilir.

2.2 HÜCRELERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

- Hücreler organizmada bulundukları yer ve fonksiyonla ilişkili olarak değişik şekil, büyüklük, renk ve viskoziteye sahiptirler. Örneğin, çok hareketli olan sperm hücresi oval ve kamçılı iken, fazla harekete ihtiyacı olmayan yumurta hücresi yuvarlaktır. Yine, kan hücrelerinden olan lökositler sıvı ortamda küremsi oldukları halde, bu ortamdan damarlara geçerken oval biçim alırlar.
- Hücreler genellikle yassı, kübik, prizmatik, piramidal, oval, yuvarlak, mekik veya yıldız şeklindedirler.
- Hücrelerin büyüklüğü 15-20 mikron arasında değişmektedir. Bazı hücreler bu boyutların çok dışında olabilir. Örneğin insan ovum hücresi 200 mikron çapında, sinir hücresi ise 100-150 cm uzunluğundadır.
- Bir canlının hücrelerinin büyüklüğü ile vücut büyüklüğü arasında ilişki yoktur. Canlıların vücut büyüklüğü, kapsadıkları hücre sayısının fazlalığı ile ortaya çıkar.

➤ Hücreler çoğunlukla renksizdir fakat bazı hücreler sitoplazmalarında bulunan pigment çeşidine göre yeşil, kahverengi, siyah gibi renklerde görülürler.

➤ Hücrenin viskozitesi (kıvamı) de hücrenin çeşidine göre değişmekte olup bu kolloidal ortam, su ile çözünen organik madde ve inorganik madde miktarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

➤ Normal koşullarda erişkin bireylerin organ sistemlerindeki hücre sayısı belli sınırlar içerisindedir. Yaşlanan hücre programlı bir biçimde ölür, (apoptozis) ve yerine yeni hücreler meydana gelir.

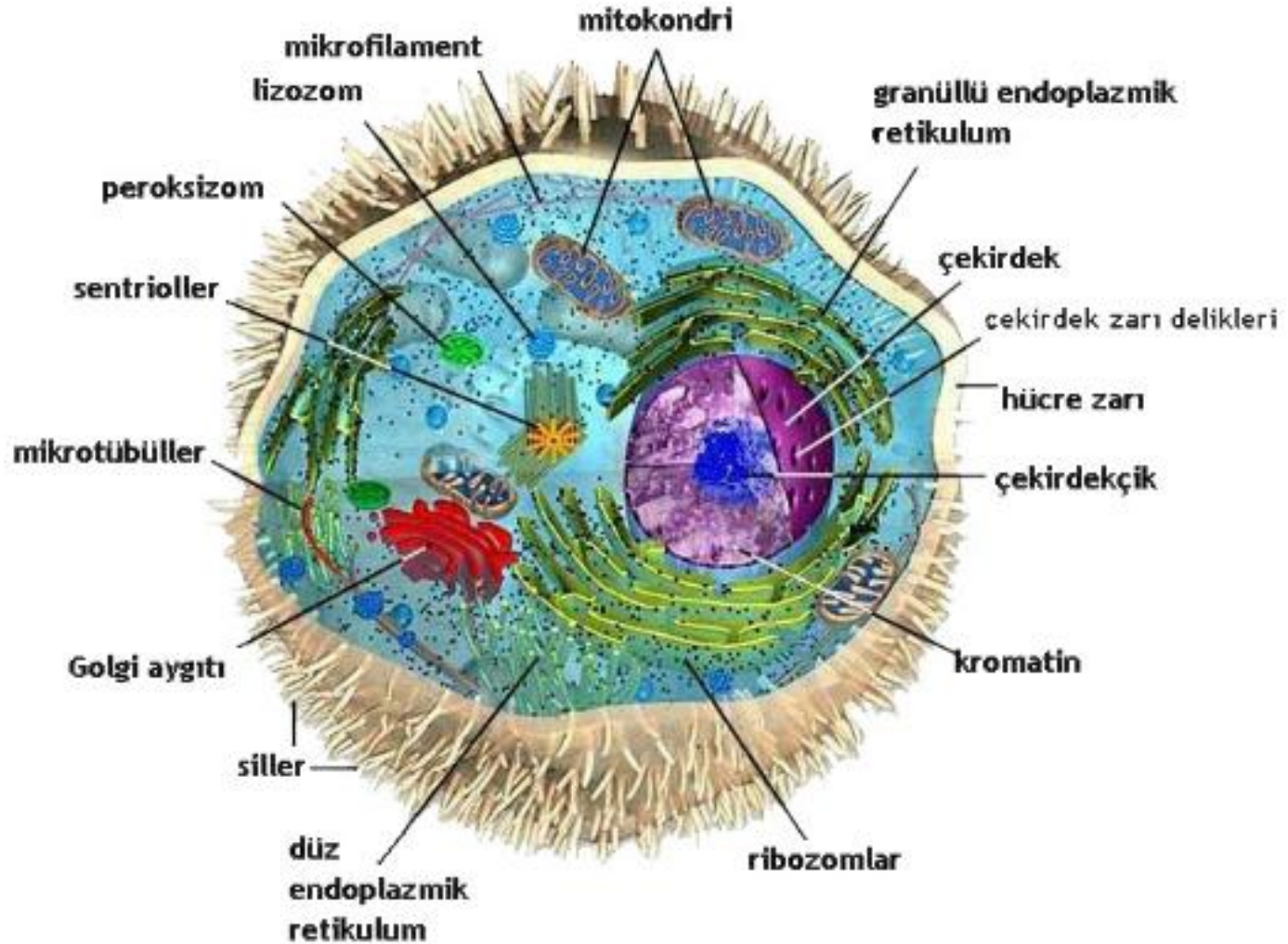
➤ Kontrolsüz hücre bölünmesi sonucu bir dokuda normal sayının çok üzerinde hücrenin bulunması dengenin bozulmasına ve tümör oluşumuna yol açmaktadır (Kanser).

Hücreler PROKARYOT VE ÖKARYOT olmak üzere başlıca iki sınıfa ayrılırlar;

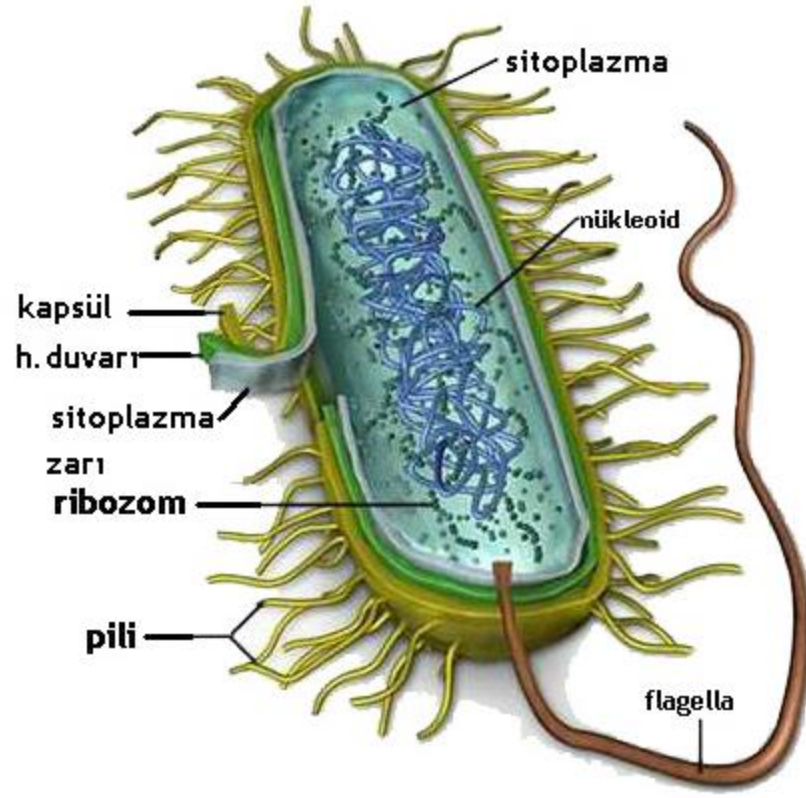
a- PROKARYOT hücreler 3 milyar yıl önce ortaya çıktığı kabul edilen en ilkel canlılarda bulunan hücre tipidir. Bu tip hücrelerde genetik materyal etrafında membran bulunmaz. Ayrıca mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi gibi gelişmiş organelleri yoktur. Bakteri ve virüsler bu tip hücrelerden oluşan canlılardır.

b- ÖKARYOT hücrelerin prokaryot hücrelerden yaklaşık 1 milyar yıl sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu hücreler prokaryotlara göre daha büyük ve kompleks yapıda olup, çeşitlilik ve farklılaşma gösterirler. Örneğin insan hücreleri bu tiptendir. Genetik materyal (DNA) iki katlı membran tarafından sarılmış nukleus içerisinde yer alır ve bu membran ile sitoplazmadan ayrılır.

Ökaryot hücre yapısı



Prokaryot hücre yapısı

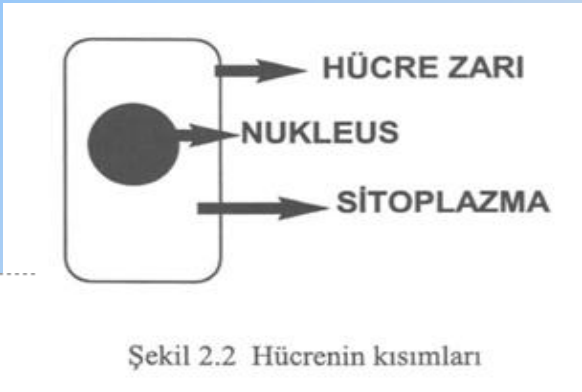


2.3 HÜCRENİN YAPISI

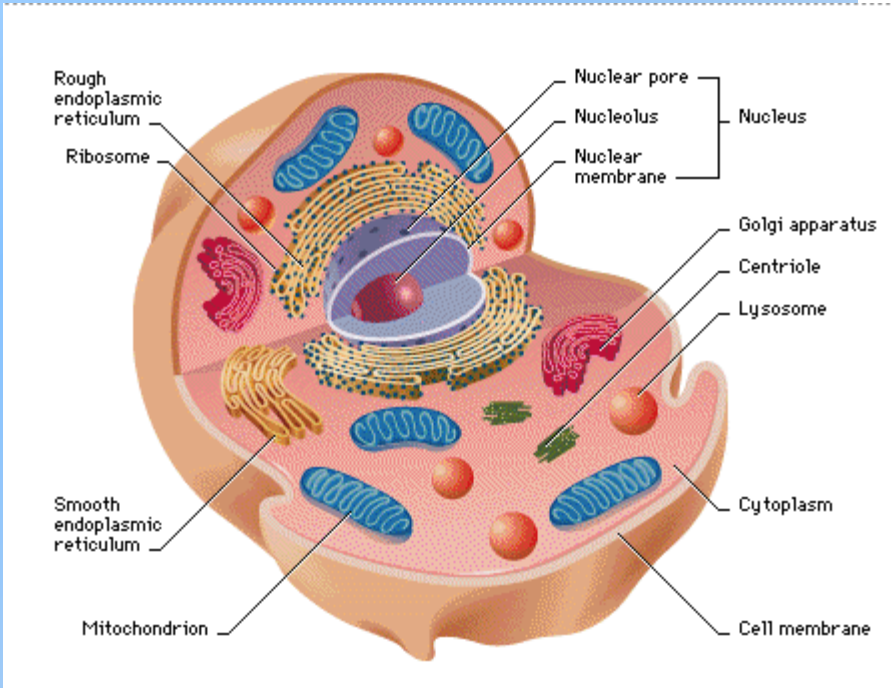
Hücrenin canlı kısımlarına **organel**, cansız kısımlarına ise **inklüzyon** adı verilir.

Hücre üç kısımdan meydana gelmektedir; (Şekil 2.2)

- A-Hücre zarı
- B-Sitoplazma
- C-Nukleus

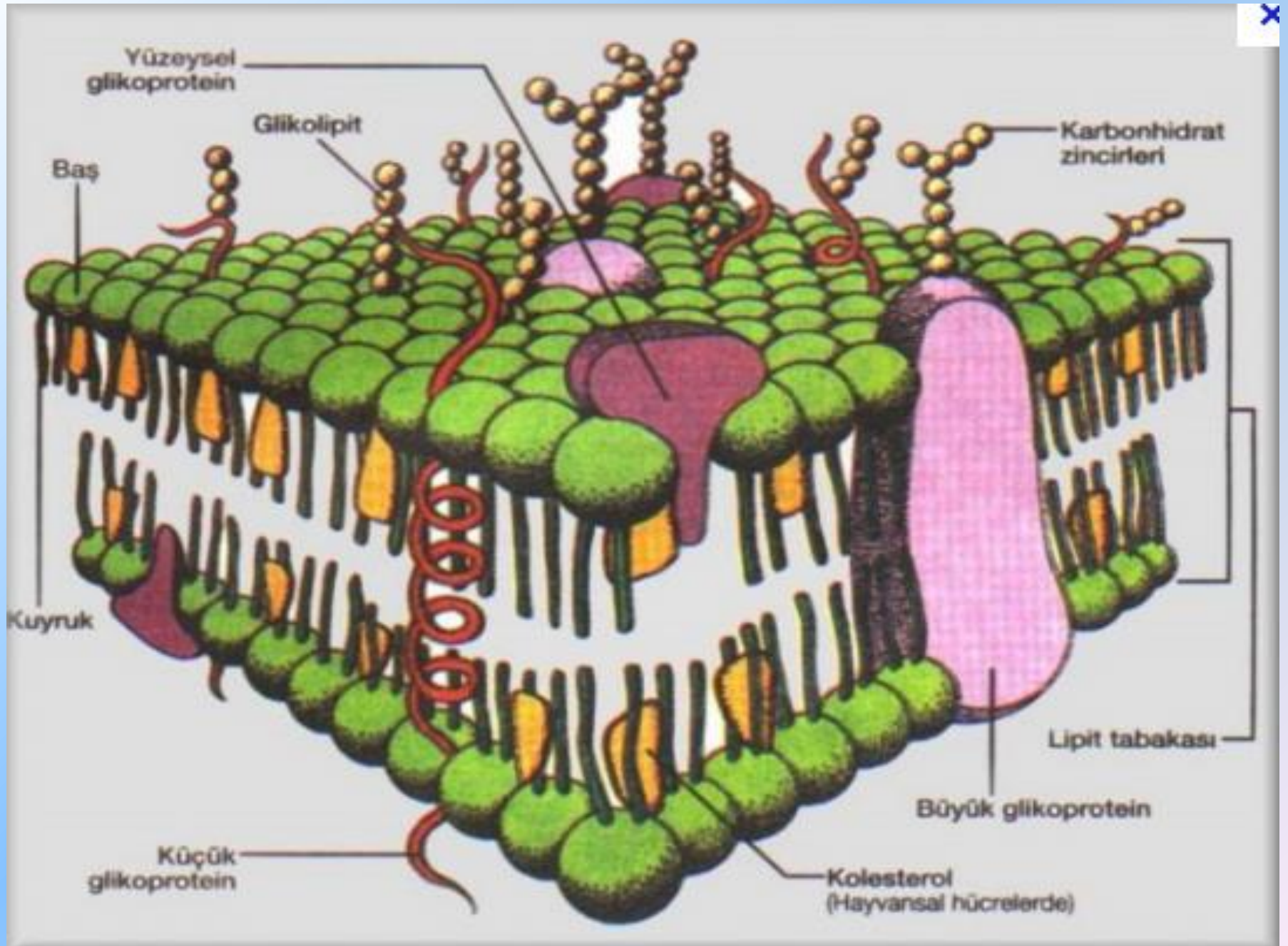


Şekil 2.2 Hücrenin kısımları



A- HÜCRE ZARI

- ✧Tüm hücrelerin etrafını saran ve hücre bütünlüğünü koruyan 75-100 Angström oluşturacak tarzda düzenlenen kalınlığında az çok esnek, üzerinde fizyolojik olayların yer aldığı dinamik bir zardır.
- ✧Hücre içerisinde ise, endoplazmik retikulum, Golgi cihazı, mitokondri ve ökaryotik hücrelerde bulunan diğer membran ile çevrili organellerin sitoplazma ile organel içeriklerinin karakteristik farklılıklarının sürdürülmesinde kritik rol oynar.
- ✧Zar, sıvı mozaik yapısında olup bu yapı lipid ve protein moleküllerinin adeta mozaik bir yapı düzenlenmesiyle ortaya çıkmıştır.



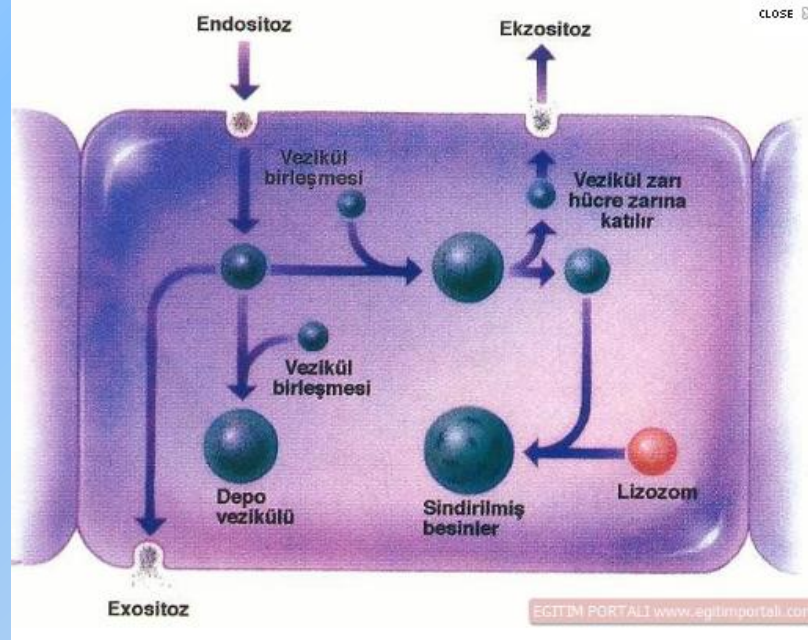
Hücre zarının fonksiyonları;

- a. Zarın protein bileşeni hücreye ıslanabilme **ve** esneme özelliği verir.
- b. Protein moleküllerinin yağ molekülleri arasına uzanması **porların** oluşumuna **ve** bazı maddelerin porlardan geçişine yardımcı olur. Böylece membran **seçici geçirgenlik** özelliğini kazanır.
- c. Membrandaki lipit **ve** proteinler hareket ederek çevredeki bileşenlerle etkileşimde bulunurlar.
- d. Hücre membranı diğer hücre içi membranlar ile ilişkilidir. Hücrenin içerisine endoplazmik retikulum olarak devam eder **ve** nukleusun etrafını sarar. Golgi cisimciği, lizozom **ve** mitokondri gibi organellerin zar yapısını oluşturur.
- e. Belli oranda kendini tamir etme yeteneği vardır.
- f. Hücreye besin **ve** enerji kaynaklarının alınmasını, zararlı maddelerin dışarı atılmasını sağlar.
- g. Çeşitli uyarıları alan reseptörleri taşır.
- h. Hücrenin çoğalmasında rol oynar.

HÜCRE ZARINDA TRANSPORT

Hücre için gerekli olan maddelerin hücre içerisine alınması, gereksiz olan artık maddelerin ise uzaklaştırılması çeşitli şekillerde gerçekleştirilir.

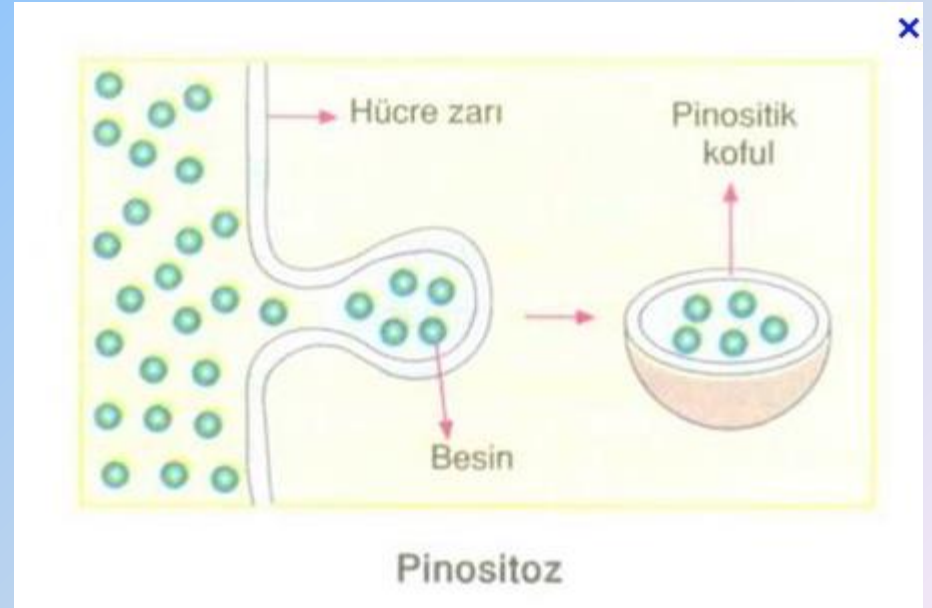
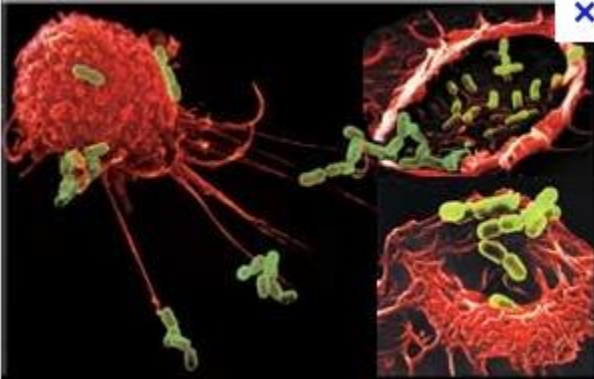
Moleküllerin veya iri partiküllerin hücre içerisine alınmasına **endositoz**, hücrede oluşan bazı salgı veya artık maddelerin veziküller halinde hücre dışına atılmasına **eksositoz** adı verilir.



Endositoz 2 şekilde gerçekleşir;

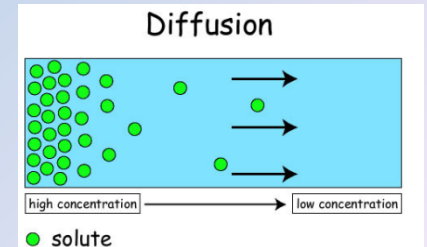
a-FAGOSİTOZ: Bakteri, hücre kalıntıları gibi büyük partiküllerin hücre içerisine alınmasıdır. Örneğin makrofaj **ve** nötrofil gibi kan hücreleri, zararlı yapıları **ve** yabancı cisimleri bu yolla yok ederler.

b- PİNOSİTOZ: İyon **ve** küçük molekülleri taşıyan sıvıların, hücre zarının kesecik veya ince kanalcıklar halinde içeriye çökmesi suretiyle alınmasıdır.



DİFÜZYON

Gaz ve sıvı moleküllerin yoğun olarak bulundukları ortamdan daha az yoğun oldukları ortama sahip oldukları kinetik enerji ile geçmelerine **difüzyon** adı verilir. Difüzyon hızı; sıcaklık, moleküllerin geçeceği membranın çapı, yoğunluk farkının büyüklüğü ve moleküllerin küçüklüğü ile doğru orantılıdır. **Hücre içi ve dışındaki sıvıların konsantrasyon farkının korunması (homeostasis) hücre canlılığının korunması açısından çok önemlidir.** Bu dengenin bozulması canlılığın yitirilmesi ile sonuçlanır. Lipoprotein yapısındaki hücre zarından maddelerin geçişi ya lipitde eriyerek ya da porlardan geçerek olmaktadır. Lipitde eriyerek geçen moleküller arasında yağ asitleri, karbondioksit ve oksijen gibi gazlar sayılabilir. Su molekülleri ve suda eriyen birçok iyon ise, por veya kanallardan geçerek hücre içerisine alınırlar. Porlardan geçiş ; molekül çapı ve elektrik yüküne de bağlıdır.



Kolaylaştırılmış difüzyon; lipidde erimeyen maddelerin bir taşıyıcı protein ile birleşerek hücre zarından geçmesidir, enerjiye gerek yoktur. Örneğin glukoz ve aminoasitler bu şekilde hücre zarından geçerler. Madde transportunda rol alan iki tip protein vardır,

a- Taşıyıcı proteinler

b- Kanal proteinleri.

Basit difüzyon ile kolaylaştırılmış difüzyonda taşıyıcı ve kanal proteinleri birlikte fonksiyon yaparlar.

Aktif transport ta ise; moleküller seyrek olarak bulundukları yerden, daha yoğun oldukları bölgeye enerji kullanılarak geçerler. Örneğin, sodyum (Na) iyonlarının hücre dışına atılması, potasyum (K) iyonlarının hücre içine alınması Na-K pompası ile gerçekleşir. Bu olayda enerji

olarak ATP kullanılır. Aktif transportta fonksiyon yapan proteinler sadece taşıyıcı proteinlerdir.

Osmoz: Semipermeabl (yan geçirgen) bir zardan suyun difüzyonuna **osmoz** adı verilir.

B- SİTOPLAZMA

- ✗ Sitoplazma nukleus ile birlikte **protoplazma** adını alır.
- ✗ Sitoplazma, kolloid yapıda olup jölemsi matriks içerisinde **çeşitli organellerin ve maddelerin uygun aralıklarla ve birbirleriyle düzenli ilişkiler içinde yerleştikleri bir sistemdir**. Sitoplazmanın viskozitesi az çok sulu (sol) veya daha koyu kıvamlı (jel) durumu arasında değişiklik gösterebilir.
- ✗ İçeriğinde **su, karbohidrat, protein, lipit, elektrolitler ve hücre inklüzyonlarını bulunur**. Sitoplazmanın su oranı genelde % 70 civarında olmakla birlikte hücrenin tipine **ve** bulunduğu yere göre değişiklik gösterir. Örneğin beyin hücrelerinde bu oran % 85-90 iken, tohumlarda % 5-10 a kadar düşmektedir.

Sitoplazmada bulunan organeller,

a- Endoplazmik retikulum

b- Mitokondri

c- Ribozom

d- Golgi cihazı

e- Sentioller

f- Plastidler

g- Lizozom

h- Peroksizom

i- Vakuol

j- Mikrotübüller

k- Mikrofilamentler



ENDOPLAZMİK RETİKULUM

Memeli eritrositleri, trombositler **ve** bakteriler hariç hemen hemen tüm hayvan hücrelerinde bulunur.

Endoplazmik Retikulum (E.R.) hücre zarından itibaren nukleus dış zarına kadar devam eden kanalcık **ve** keseciklerden oluşan bir zar sistemi olup içi **endoplazmik matriks sıvısı** ile doludur.

Fonksiyonu, hücreye desteklik yaparak asidik veya bazik tepkimelerin yürütülmesini sağlamak **ve** hücrede sentezlenen maddeler, kanalcıklar yardımı ile hücrenin gerekli bölgelerine ya da hücre dışına taşımaktır.

Hücrelerde iki tip endoplazmik retikulum vardır;

a- Granüllü E.R

b- Granülsüz E.R (agranüler, düz)

a- Granüllü E.R

Üzerinde düzenli aralıklarla dizilmiş 150-200 Å çapında **ribozomlar bulunur.**

Tanecikler halinde bulunan ribozomlar endoplazmik retikuluma granüllü görünüm verdiğinden E.R bu şekilde adlandırılmıştır.

Ribozomlarda protein sentezi gerçekleşir.

O nedenle yoğun olarak protein sentezi yapılan **karaciğer, pankreas ve plazma hücrelerinde bol miktarda bulunurlar.**

Ribozomlarda sentezlenen proteinler daha sonra E.R kanal **ve** keseciklerine geçerler.

Salgı granülleri halinde olan proteinler ise bir yerde toplanıp şekillendikten sonra zarla çevrilerek **golgi cisimciklerini** oluştururlar.

b- Granülsüz E.R (agranüler, düz)

Sitoplazmada sık, ince ağ şeklinde olan **ve ribozom taşımayan E.R** tipidir. Üzerinde bulundurduğu 40 tan fazla enzim ile birçok önemli fonksiyonu gerçekleştirir.

Bunlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır;

- a. Testis, ovaryum **ve** böbrek üstü bezinde steroid hormon sentezi
- b. Karaciğerde safra, kolesterol yapımı, detoksifikasyon **ve** glikojen değişimi
- c. Bağırsak epitelinde lipidlerin iletimi
- d. Çizgili kas hücrelerinde kasılma **ve** gevşemenin gerçekleştirilmesi
- e. Midede asit salgılanması **ve** mide hücrelerinden klorun uzaklaştırılması.

MİTOKONDİRİ

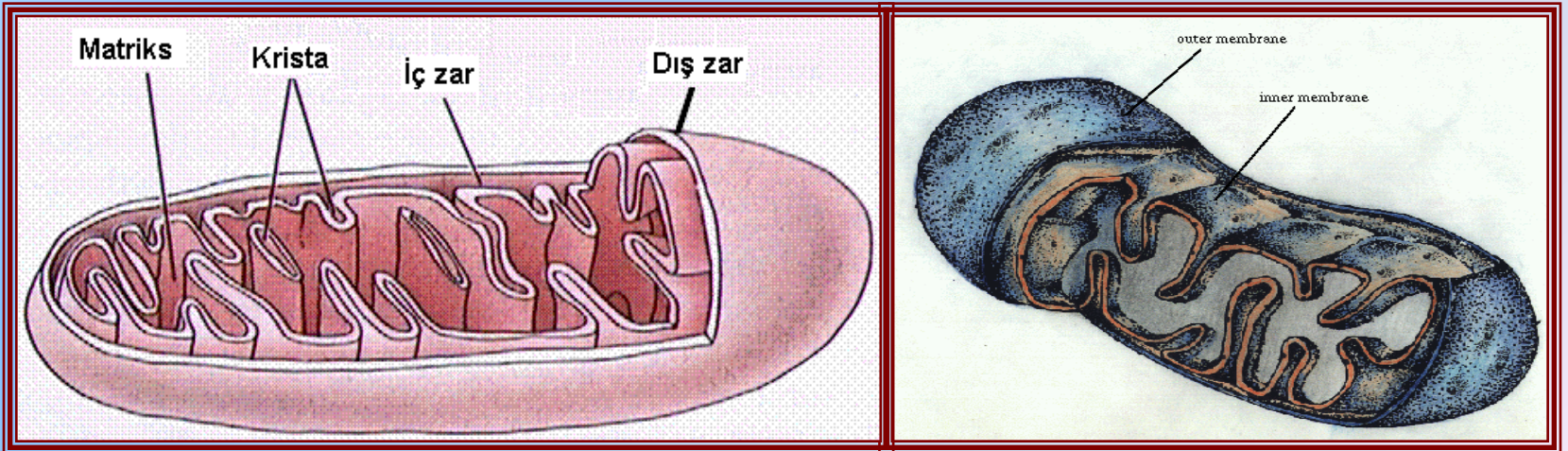
Memeli eritrositi, bakteri ve mavi-yeşil alglerin dışında tüm bitki ve hayvan hücrelerinde bulunan 0.2-5 mikron boyunda ve 0.5-1 mikron çapında çubuk, oval, yuvarlak veya silindir biçiminde yapılardır. Sayı ve şekilleri hücre tipi ve fonksiyonuna göre değişiklik gösterir. Örneğin sperm ve maya hücrelerinde birkaç tane iken ovum, kalp kası ve karaciğer hücrelerinde binlerce mitokondri bulunmaktadır.

Mitokondrinin dış kısmı, 70-80 Angstrom kalınlığında çift katlı zar ile çevrilidir. Dış zar düzdür. İç zar da ise krista adı verilen girintiler matriksi çevreler. Dış zar ile iç zar arasında intermembran aralık bulunur. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar zarların belli birleşme noktalarında biraraya gelerek maddelerin geçişine olanak sağladıklarını göstermiştir. Organel, hücrenin enerji yani ATP (Adenozin trifosfat) sentezinin yapıldığı ve depo edildiği yerdir.

Mitokondrinin yapısında protein, lipit, DNA **ve** RNA bulunur.

Diğer organellerden farklı olarak taşıdıkları DNA nedeniyle nukleustan bağımsız olarak çoğalabilirler **ve** bu nedenle de mitokondriyel kalıtım söz konusudur (Bölüm 9).

Mitokondride bulunan proteinlerin çoğu enzim şeklindedir. Bunlardan Krebs döngüsü enzimleri matrikste, oksidatif fosforilasyon enzimleri ise iç zarda yer alırlar.



RİBOZOMLAR

Sitoplazmada serbest veya endoplazmik retikuluma bağlı olarak bulunan 120-200 Angstrom çapındaki **protein sentez merkezleridir**.

Bileşimlerinin % 60'ı rRNA, % 40'ı proteindir.

Ribozomlar tek tek ya da gruplar halinde bulunurlar.

Bir arada bulundukları zaman **polizom** veya **poliribozom** adını alırlar. Prokaryotlarda 30 S **ve** 50 S alt birimlerinden oluşan (S:Svedberg ünitesi) 70 S, ökaryotlarda ise 40 S **ve** 60 S alt birimlerinden oluşan 80 S ribozomlar bulunur.

GOLGİ CİHAZI (AYGITI, CİSİMCİĞİ)

1898 yılında Golgi tarafından bulunmuştur. Olgun sperm **ve** eritrositlerde yoktur. Elektron mikroskopunda yapısı incelendiğinde uçları yuvarlak, birbirine paralel 6-8 (5-30 arası) **yassı sarnıçtan (kanalcık, sisterna) meydana geldiği görülmektedir. Golgi cihazı, salgı fonksiyonu fazla olan hücrelerde çok sayıda bulunmaktadır.**

Fonksiyonları;

a. Granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen maddeler Golgi'de yoğunlaşır **ve** çeşitli değişimlere uğratılır, salgı (sekresyon) vezikülleri içerisine alınarak sitoplazmaya geçerler.

b. Spermatid spermatozoaya dönüşürken spermanın uç kısmında toplanarak **akrozomu** oluşturur.

c. Glikoprotein, mukopolisakkarit, kıkırdak ile bağ doku bileşenleri, lipoprotein **ve** selülozlu madde sentezi yapılır.

d. Yağların sindirilmesinde rol oynar.

SENTRİOLLER

Bazı protozoalar, olgun ovum, çizgili kas hücresi, nöron ve yüksek bitki hücrelerinde bulunmaz.

Elektron mikroskopunda 3000-5000 Angstrom uzunluğunda ve 1500-2000 Angstrom çapında içleri yoğun bir sıvı ile dolu birbirlerine dik iki silindir şeklinde görülürler.

Sentriol çifti, etrafını saran sentroplazma ile birlikte **sentrozom** adını alır. Her sentriol enine kesitte 9 fibrilden, her fibril 3 subfibrilden (mikrotubulus) oluşur.

Hücre bölünmesinde görev alan sentrioller bölünme sırasında çoğalarak birer çift halinde kutuplara giderler ve bu sırada aster (iğ) adı verilen iplikçiklerin oluşumunu ve sentromerleri aracılığıyla bu iplikçiklere tutunan kromozomların hücrenin kutuplarına çekilmelerini sağlarlar.

PLASTİDLER

Bitkilerde besin maddelerinin sentezi **ve** depolanmasında görev yapan organellerdir. **Protoplastid** adı verilen öncül yapılar ya **kromatofor** denilen **ve** pigment taşıyan plastidlere dönüşürler ya da **lökoplast** adı verilen **ve** pigment taşımayan forma geçerler.

Kromatoforlar iki tiptir,

a. Kloroplast: Klorofil a **ve** b pigmentleri bulunur.

b. Kromoplast: Karotin, Ksantofil gibi pigmentlerdir.

Kloroplastın kimyasal bileşiminde lipit, protein, pigment maddesi, DNA, RNA **ve** enzimler bulunur. DNA bulundurması nedeniyle hücre bölünmesinden bağımsız olarak çoğalabilir.

LİZOZOM

0.2-0.6 mikron çapında içerisinde hidrolitik enzimler bulunan, tek membran ile çevrili kese biçiminde organellerdir. Eritrosit dışında tüm hayvansal hücrelerde bulunurlar. Özellikle lökosit **ve** makrofaj gibi fagositoz yapan hücrelerde sayıları fazladır.

Lizozomlardaki hidrolitik enzimlerden bazıları şunlardır,

- Nukleazlar (nükleik asitleri parçalar)
- Proteazlar (proteinleri parçalar)
- Glukozidazlar (karbohidratları parçalar)
- Lipazlar (lipitleri parçalar)
- Fosfatazlar (fosfatları parçalar)

PEROKSİZOM (MİKROCİSİM)

0.3-1.5 mikron çapında yuvarlak, tek katlı membran ile çevrili **ve** içerisinde hidrojen peroksit (H_2O_2) metabolizması ile ilgili enzimleri içeren bir organeldir. Peroksizomlar ayrıca, karbohidratlardaki yağların değişiminde **ve** nükleik asitlerin pürin bazlarının parçalanmasında fonksiyon yaparlar.

Peroksizomlarda bulunan başlıca enzimler,

- Ürat oksidaz
- Katalaz
- D-aminoasit oksidaz
- Hidroksi asit oksidaz

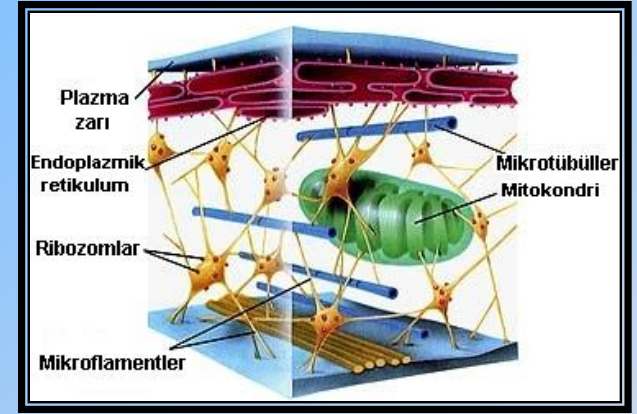
Peroksizomlar metabolik aktivitesi fazla olan karaciğer, kalp kası **ve** böbrek hücrelerinde çok sayıda bulunurlar. Bazı bitki hücrelerinde de görülmektedirler. Bu organellerin endoplazmik retikulumdan meydana geldikleri düşünülmektedir.

MİKROTÜBÜLLER

Yaklaşık 200 Angstrom çapında **ve** birkaç mikron uzunluğunda olup demetler halinde bulunan ince borucuklardır.

Fonksiyonları,

- Hücreye desteklik yaparlar.
- Hücre içi madde iletiminde rol alırlar.
- Hücre bölünmesinde kromozomların kutuplara çekilmesini sağlarlar.
- Sentiollerin, bazal cisimciklerin, sil **ve** flagellatların yapısında bulunurlar.



MİKROFİLAMENTLER

Hücre içinde ince, uzun ipliksi protein moleküllerinden oluşan yapılardır. Hücrenin hareketinden **ve** sitoplazma akıntılarından sorumludurlar. Ayrıca kasılma-gevşeme olayında, uyan **ve** madde iletiminde görev alırlar. Mikrofilamentler, miyofibriller (kas telcikleri) **ve** nörofibriller (sinir telcikleri) olmak üzere iki tiptir.

VAKUOL

İçi sıvı dolu, unit membran ile çevrili organellerdir. Genellikle bitki hücrelerinde bulunurlar. Besin ve kontraktıl vakuol olmak üzere iki tiptir. Besin vakuolu sindirimde, kontraktıl vakuol ise su dengesinin ayarlanmasında fonksiyoneldir. Vakuollerin, hücre zarının içeri kıvrılmasıyla, endoplazmik retikulumdan, Golgi cisimciklerini oluşturan yassı keseciklerden ya da nukleus zarından meydana geldiği kabul edilmektedir.

HÜCRE İSKELETİ (CYTOSKELETON)

Ökaryotik hücrelerin çeşitli şekillere dönüşmesi **ve** hareketlerinin koordineli olarak yönlendirilmesi, sitoplazma içerisinde yaygın halde bulunan kompleks bir protein ağı tarafından sağlanmaktadır. İşte bu ağ **hücre iskeleti** adını alır. Kemiklerden oluşan vücut iskeletinden farklı olarak, hücrenin şeklinin değişmesi, bölünmesi **ve** çevre uyaranlarına cevap vermesi ile yeniden organize olabilen oldukça dinamik bir yapıdır. Hücre iskeletinin yapısında 3 tip protein filamenti bulunur.

a- Aktin filamentler: Mikrofilament olarak da tanımlanır. Alt ünitesi aktin proteindir. Özellikle yüzeysel hareket olmak üzere hücrenin hareketi için gereklidir.

b- Mikrotübüller: Aktinden daha dayanıklı olan **tubulin** proteininden oluşan uzun, silindirik yapılardır. Genellikle bir uçları sentrozoma bağlıdır diğer uçları sitoplazmada serbest olarak bulunur. Mikrotübüller oldukça dinamik yapılar olup, rahatlıkla kısalıpuzayabilirler. Mikrotübüllerin hizasında hareket eden **motor proteinler** ile ökaryotlardaki membran ile çevrili organellerin hücre içi lokalizasyonu sağlanır.

c- Ara filamentler: Vimentin veya lamin gibi proteinleri de içeren heterojen proteinlerden oluşmaktadır, hücrenin mekanik dayanıklılığını temin eder.

C- NUKLEUS

İlk olarak Robert Brown (1831) tarafından keşfedilen nukleus, **hücrede geçen kimyasal reaksiyonları, hücre çoğalmasını ve onarımını yöneten kontrol merkezidir.**

Büyüklüğü çeşitli türlerde farklı olup yaklaşık olarak total hücre hacminin % 10 unu kapsar. **Genelde her hücrede bir nukleus bulunur.** Karaciğer, kas ve testisteki Leydig hücrelerinde sayıları iki veya daha fazladır hatta kemik hücrelerinde bu sayı 5 ila 10 a kadar çıkabilir.

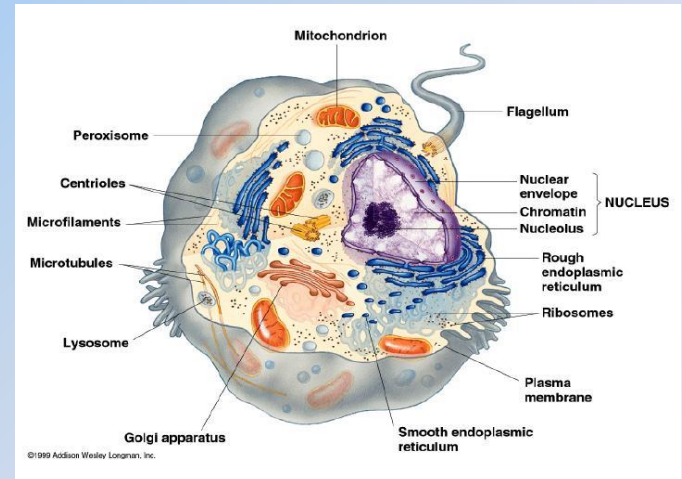
Bazı patolojik durumlarda da nukleus sayısı artabilir. Yaklaşık 120 günde yenilenen insan eritrositlerinde ise gelişimin başlangıcında olduğu halde olgun dönemde nukleus bulunmaz.

İki nedenle nukleusun sitoplazmadan ayrılması gerekliliği açıklanmaktadır.

1. Hücre iskeletini oluşturan protein ipliklerinin hareketleri sırasında meydana gelen mekanik etkiden nukleus içeriğini korumak,
2. RNA moleküllerinin proteine dönüşmeden önce geçirdikleri kesilme (splicing) işleminin gerçekleşebilmesi için uygun ortam sağlamak. (Bölüm 5)

İnterfaz halindeki nukleusta dört bölge ayırdedilir;

- a- Nukleus zarı
- b- Nukleus plazması
- c- Kromatin
- d- Nukleolus



a- NUKLEUS ZARI (Karyoteka, Karyolemma, Nukleomembran)

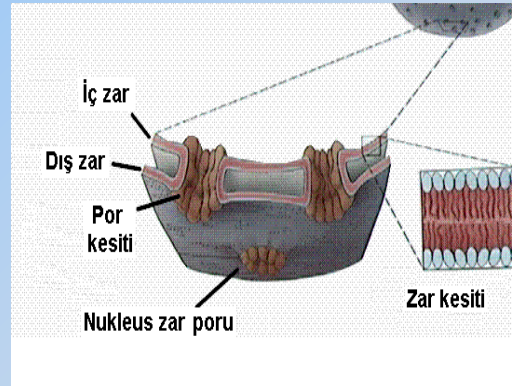
Nukleus zarının, her biri unit membran niteliğinde iki zardan oluştuğu ve endoplazmik retikulumun devamı olarak meydana geldiği düşünülmektedir.

Nukleomembran, iki tip ara filament ağı ile desteklenmektedir.

Bunlardan biri hemen iç zarın altında bulunan ince kabuk halindeki **nuklear lamina**,

diğeri ise dış membranı çevreleyen daha düzensiz **ara filament ağıdır**.

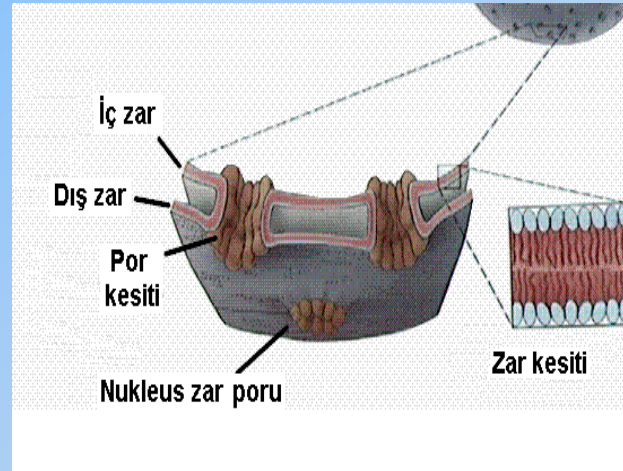
İç ve dış zarlar arasında 400-700 Angstrom kalınlığında **perinüklear aralık** adı verilen bir aralık bulunur. İç zar düz, dış zar ise ribozom taşıdığından granüllü görünümündedir.



Çekirdek zarında, zarların birbirine temas ettiği bölgelerde 400-1000 Angstrom çapında **annulus** adı verilen **porlar** meydana gelmiştir.

Böylece **nukleus membranı aracılığı ile nukleoplazma ve sitoplazma sürekli ilişki halinde olup bu porlardan RNA molekülleri, polipeptidler, tuzlar, enzimler, koenzimler, ATP ve şekerler rahatlıkla geçebilirler.**

Sitoplazmada bulunan birçok organel **ve çekirdek zarı mikrotübülüsler aracılığı ile sürekli bağlantı halindedir. Nukleus membranı, mitoz bölünmenin profaz evresi sonunda kaybolur, bölünmenin tamamlanmasından sonra yeniden oluşur.**



b- NUKLEUS PLAZMASI

Kromatin ağı ve nukleolusu kuşatan homojen görünümlü kolloidal bir sıvı olup, sitoplazmadan daha yoğundur. Yapısında RNA, protein, lipid ve inorganik tuzlar bulunur.

c- KROMATİN

Hemotoksilen, metilen mavisi, metil yeşili gibi bazik boyalarla boyanan uzun, ağ şeklinde iplikçik ve taneciklerden oluşmuş yumak şeklindeki kalıtsal materyaldir. Koyu boyanan kısımları inaktif bölgeler olup heterokromatin adını alır, açık boyanan kısımların ise aktif gen bölgelerini içerdiği kabul edilir ve ökromatin olarak tanımlanır. Kromatinin yapısını oluşturan biyomoleküller şunlardır;

-DNA

- Histonlar (H1,H2A,H2B,H3,H4): Bazik proteinlerdir.

- Histon olmayan proteinler : Transkripsiyonda ve gen etkinliğinde rolü olan asidik proteinlerdir.

-RNA

d- NUKLEOLUS (Çekirdekçik)

Nukleus içerisinde daha viskoz yapıda, **zar içermeyen bir veya birkaç adet nukleolus bulunur.**

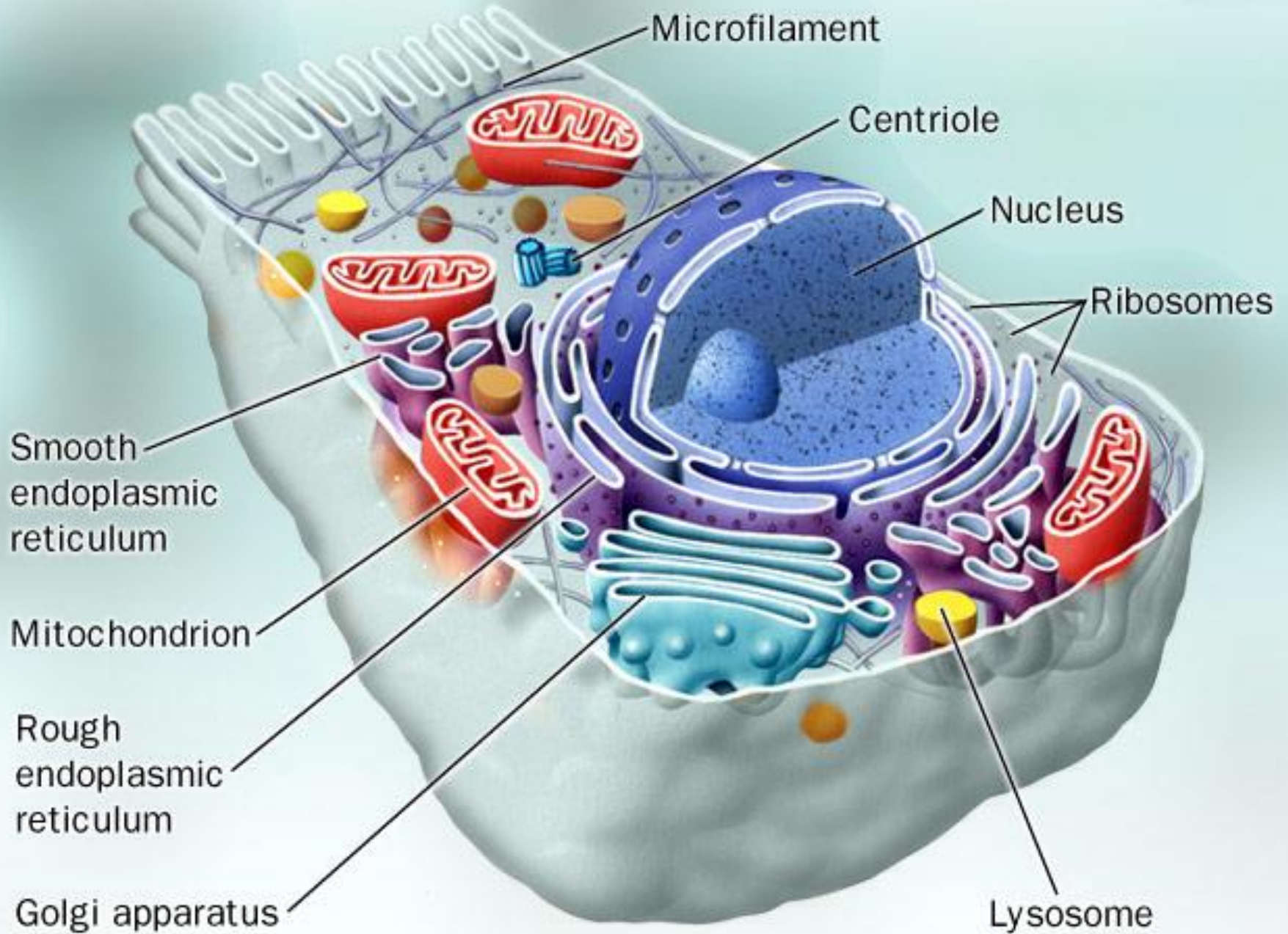
Fonksiyonu rRNA sentezlenmesidir. Nükleoluslar, hücre bölünmesi sırasında kaybolup, bölünme sırasında tekrar meydana gelirler.

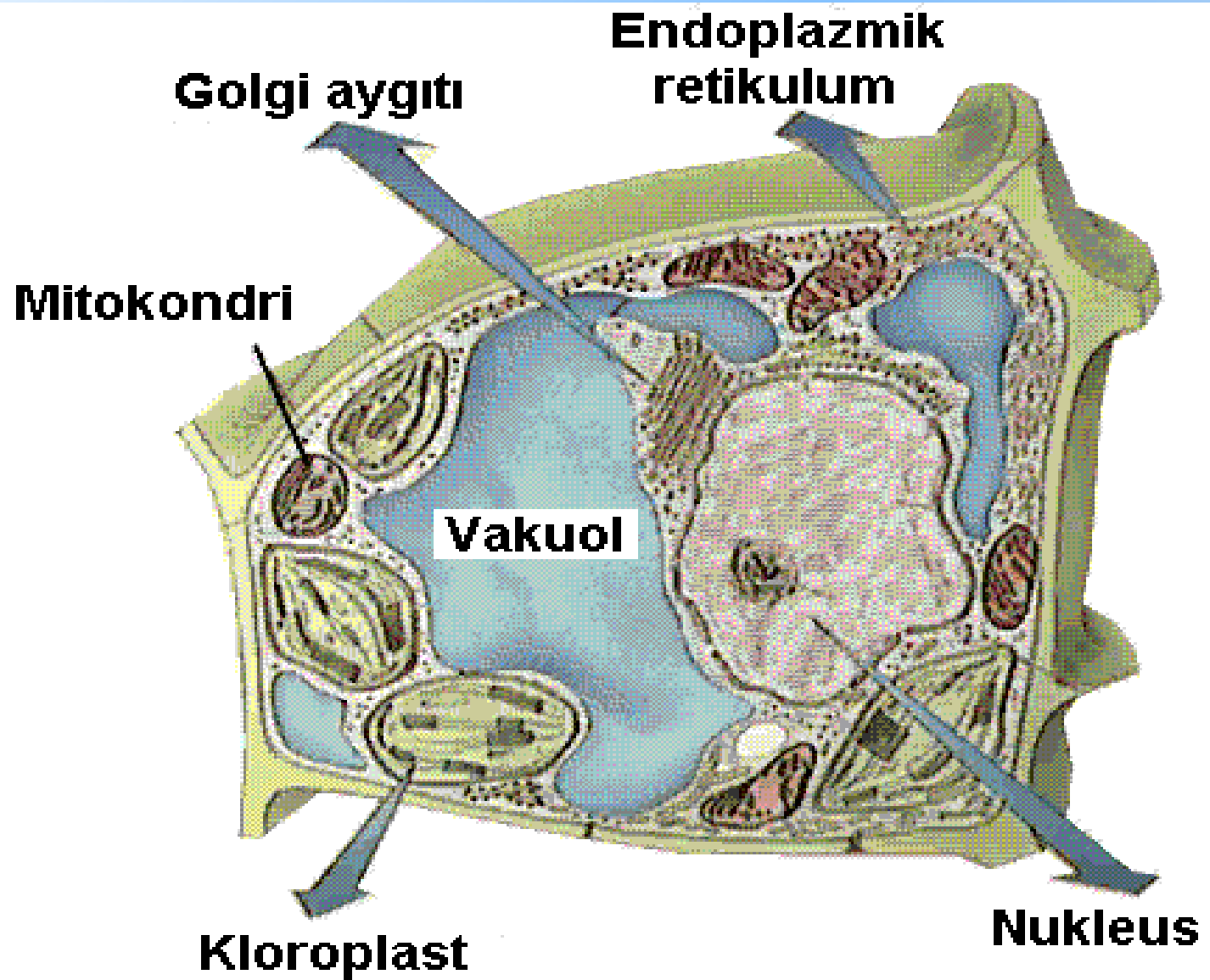
Yapılarında **RNA dışında protein ve enzimler** bulunur. Büyüklükleri 10-15 mikron kadardır **ve** oluşumları akrosentrik kromozomların kısa kolları tarafından kontrol edilir.

Nukleolus iki ayrı yapı özelliği gösterir.

a- **Nukleolonema:** Ağ biçiminde olan **ve** RNA partiküllerini içeren koyu renkli bölgedir.

b- **Pars amorfa:** Homojen **ve** açık renk görünümlü protein kısmıdır.





BÖLÜM 3

HÜCRENİN KİMYASAL BİLEŞENİ

3.1 GİRİŞ

Genel olarak hücrelerin % 80 i su, % 12 si protein, % 5 i lipit, % 2 si nükleik asit, % 1 i karbohidrat, steroid **ve** diğer maddelerden oluşur. Hücrenin yapısında bulunan maddelerin miktar **ve** dağılımları hücrenin türüne **ve** fonksiyonuna göre farklılık gösterir.

Biyomoleküller başlıca iki grupta toplanır,

a- İNORGANİK MADDELER

i- Su

ii-Elektrolitler

b-ORGANİK MADDELER

i- Karbohidratlar

ii- Proteinler

iii-Lipitler

iv-Nükleik asitler

BÖLÜM 4

KALITSAL MATERYALİN YAPISI

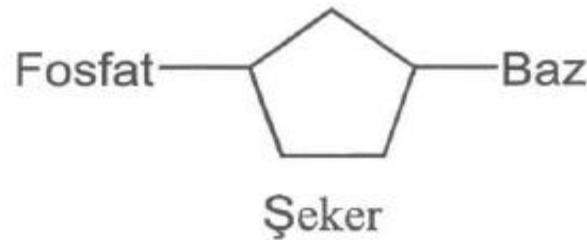
4.1 GİRİŞ

NÜKLEİK ASİTLER

- Tüm organizmaların ve bu organizmaları oluşturan hücrelerin tek bir ortak hücreden köken alarak doğal seleksiyon ile evrimleştikleri düşünülmektedir.
- Günümüzde en gelişmiş canlı olan insan vücudunda 10¹⁴ hücrenin bulunduğunu göz önüne alırsak genetik bilginin ileri kuşaklara ne kadar büyük bir duyarlılık ve doğrulukla aktarılması gereği ortaya çıkar. Nitekim canlıların üreme, gelişme, adaptasyon, protein sentezi ve diğer hücresel yapılarının yapımı gibi dinamik özelliklerinin sürdürülmesinde genetik bilginin gerek organizma içerisinde gerekse organizmadan organizmaya son derece hassas bir mekanizma ile iletildiğini görüyoruz.

- İlk kez 1869 yılında **Friedrich Miescher** tarafından irindeki **akyuvarlarda genetik materyalin varlığı saptanmıştır**. Daha sonra 1944 yılında **Avery ve arkadaşları**, oluşturdukları **koloni morfolojisine göre S tipi** (Smoothdüzgün kenarlı koloni oluşturan) **pnömokoklardan izole ettikleri deoksiribonükleik asidi (DNA)**, **R tipi** (rough-kenarı düzgün olmayan koloni oluşturan) **bakterilerle inkübe ettiklerinde yeni oluşan pnömokokların hepsinin S tipi koloni oluşturdıklarını görmüşler ve böylece DNA nın kalıttan sorumlu molekül olduğunu bildirmişlerdir**. Nitekim 1953 yılında **Watson ve Crick** adlı araştırmacıların **çift sarmallı DNA yapısını ortaya koymaları** bu konuda önemli bir dönüm noktası olmuştur.
- Son 40 yıl içerisinde canlı sistemlerde bilgi aktarımı fonksiyonu yapan makromoleküllerin anlaşılmasında hızlı gelişmeler kaydedilmiştir ve bugün biliyoruz ki **bazı viruslar dışında tüm canlılardaki kalıtsal bilgi deoksiribonükleik asit (DNA) tarafından taşınmaktadır**.

- Nükleik asitler, tüm hücrelerin nukleus ve sitoplazmalarında (mitokondri ve kloroplast) bulunurlar ve;
 - DNA (Deoksiribonükleik asit)
 - RNA (Ribonükleik asit)olmak üzere iki tiptedirler.
- Her iki nükleik asit de nükleotidlerin polimerize olması ile meydana gelir ve yapılarında;
 - Şeker
 - Fosfat
 - Bazünitelerini bulundurlar. (Şekil 4.1)

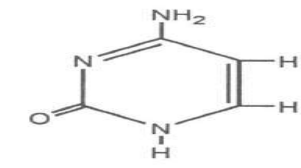


Şekil 4.1 Nükleotidin genel yapısı

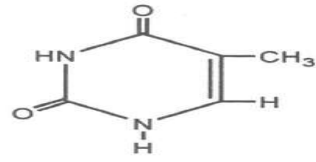
4.2 DNA (DEOKSİRİBONÜKLEİK ASİT)

- DNA da 5 karbonlu şekerlerden (pentoz) **deoksiriboz** bulunur. Deoksiribozun 1. Karbonuna glikozid bağ ile tutunmuş bazlar pürin ve pirimidin olmak üzere iki tiptir. Pürin bazları **adenin (A) ve guanin (G)**, Pirimidin bazları ise **sitozin (C) ve timin (T)** dir. (Şekil 4.2).
- DNA da bulunan bazlar kantitatif olarak Edwin Chargaff tarafından incelenmiş olup adenin miktarının timine, guanin miktarının ise sitozine eşit olduğu görülmüştür. **Chargaff kuralı** olarak bilinen bu kural; **kısaca $A=T$ ve $G=C$** olarak özetlenebilir. Adenin ile timin arasında iki, guanin ile sitozin arasında üç adet hidrojen (H) bağı bulunur.

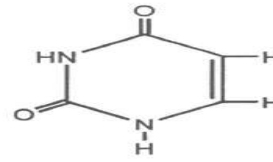
- Deoksiribonükleik asidin çift iplikli yapısına **Watson-Crick sarmalı** (double-heliks) adı verilmektedir.
- 20 Angstrom çapındaki sarmalda bazlar 3.4 Angstrom aralıklarla sıralanmıştır ve sarmal her 10 bazda bir dönüş yapar.
- Sarmaldaki iplikler **antiparalel** olup bir iplik 5'→3', diğer iplik ise 3'→5' yönündedir.
- Şeker ve fosfat omurgasından oluşan iplikler birbirlerine **hidrojen bağları** ile zayıf olarak bağlanmışlardır.
- Omurga oluşturulurken şekerin 5 numaralı karbonuna bağlı fosfat grubunun hidroksili ile diğer nükleotiddeki şekerin 3' karbon atomuna bağlı hidroksil grubu arasında bir fosfodiester bağı oluşur (Şekil 4.3).



Sitozin

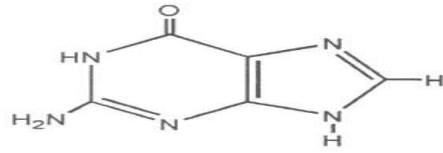


Timin

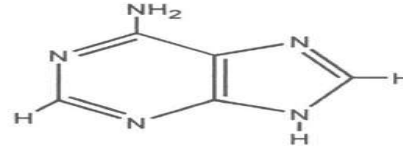


Urasil

PİRİMİDİN



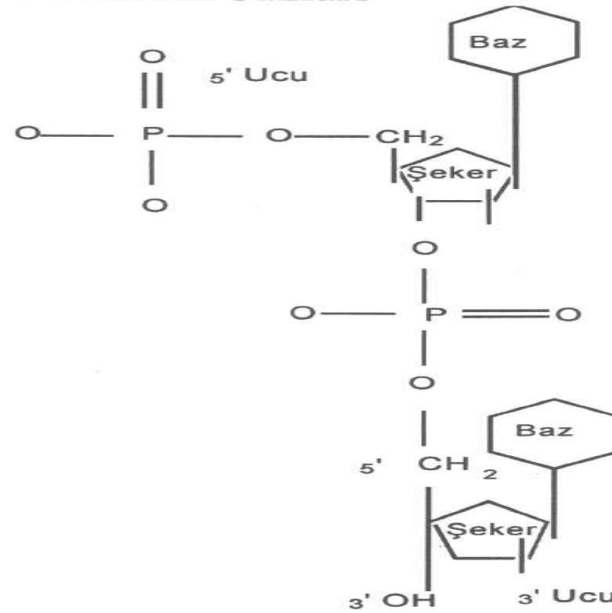
Guanin



Adenin

PÜRİN

Şekil 4.2 Pürin ve Pirimidin bazları



Şekil 4.3 DNA Yapısı

- Normal fizyolojik koşullarda DNA yapısını korur ancak yüksek sıcaklık ve aşırı pH derecelerinde hidrojen bağlarının çözülmeleri sonucu heliks açılarak tek iplik haline geçer. Bu olaya **denatürasyon** adı verilir.
-
- **Ancak** şeker ve fosfat arasında bulunan fosfodiester bağları etkilenmediği sürece şartlar eski haline dönüştürülürse tek iplikli DNA, hidrojen bağları kurarak tekrar eski formunu alır, bu olaya da **renatürasyon** denir.

4.3 DNA REPLİKASYONU (KENDİNİ EŞLEMESİ)

- DNA molekülü çoğalabilmek için **kendi yapısını kalıp olarak kullanır**. Bu amaçla **replikasyon olacağı zaman DNA iplikçiklerini bir arada tutan bazlar arasındaki hidrojen bağları kopar ve iplikçikler birbirinden ayrılır**. Bu işlem **DNA helikaz enzimi tarafından gerçekleştirilir**. Birbirinden ayrılan DNA iplikçikleri yeni oluşacak ipliklere kalıp oluştururlar ve her ikisinin karşısına komplementer yeni DNA iplikçikleri sentezlenmiş olur. Yeni oluşan DNA çift sarmallarının ikisi de atasal heliksten birer kopya taşıdıkları için bu modele **yarı tutucu (semi konservatif) replikasyon** adı verilir.
- DNA sentezini sağlayan **DNA polimeraz** enzimlerinin sentezi $5' \rightarrow 3'$ yönündedir. Çift sarmal ipliklerin yönleri anti-paralel olduğu için sentezin bir iplikçikte $5' \rightarrow 3'$, *diğerinde $3' \rightarrow 5'$ yönünde olacağı* düşünülmekte ise de gerçekte böyle olmamaktadır.

- 5'→3' yönünde devam ettiği ipliğe **kesintisiz iplik (leading strand)** denir. Diğer iplik sentezini kesintili olarak sürdürür ve **kesintili iplik (lagging strand)** olarak tanımlanır. Bu iplikte doğru yönde sentez yapılabilmesi için **DNA sentez öncülleri deokribonükleotid trifosfatlar 100-200 nükleotid uzunluğunda polimerize edilir.** DNA primerlerinin sentezi **RNA polimeraz enzimi tarafından yapılır. Sentezin, Okazaki** adlı bir araştırmacı tarafından gösterilmesi nedeniyle ayrı ayrı sentezlenen bu parçacıklara **Okazaki parçacıkları** adı verilmiştir. Daha sonra söz konusu parçacıklar **DNA ligaz enzimi tarafından birleştirilirler. Adeta bir çatal görünümünü andıran şekil, replikasyon çatalı** adını alır.
- Prokaryotlarda DNA polimeraz 1, DNA polimeraz 2 ve DNA polimeraz 3 olmak üzere 3 tip DNA polimeraz vardır. Ökaryotlarda ise DNA polimeraz enzimi alfa, beta, lamda ve epsilon olmak üzere 4 tiptir.

4.4 DNA TIPLERİ

- İnsan genomundaki DNA'nın organizasyonu oldukça kompleksdir. Ökaryotik bir genom incelendiğinde DNA'nın bazı kesimlerinin kodlandığını yani proteine dönüştüğünü, büyük bir bölümünün ise kodlanmadığını görmekteyiz. Bugünkü bilgilerimize göre insan genomunda 3 tip DNA ayırd edilmektedir.

1. TEK KOPYA (UNIQUE) DNA; Genomun % 75 ini oluşturur;

- 50000 ila 100000 gen içerir ve dolayısıyla **kodlama yaparlar**. Tüm genom boyunca lokalize olmuşlardır.

2. TEKRARLAYAN DAĞINIK DNA DİZİLERİ; Genomun % 15

- **Genomun % 15** inde bulunurlar. Belirli nükleotid dizileri aynen veya birtakım varyasyonlarla yüzlerce hatta milyonlarca kez tekrarlanır. **Kodlama yapmazlar, DNA'nın yapısının korunmasında rol oynarlar**. Tüm genom boyunca genler ve tek-kopya dizileri arasında dağınık olarak bulunurlar. **Alu ve L1 en iyi bilinen iki majör familyadır**.

3. SATELLİT DNA; Oldukça sık tekrarlayan dizilerdir. Genomun

- % 10 unda bulunurlar. **Sentromer ve telomer gibi spesifik bölgelerde** lokalize olmuşlardır.

4.5 MUTASYON

- Kalıtsal materyal olan DNA da meydana gelen kalıcı değişikliklere **mutasyon** adı verilir. **Mutasyon DNA daki nükleotid dizisinde veya DNA** nın düzenlenmesi sırasında ortaya çıkabilir.

Meydana geliş mekanizmasına göre 3 gruba ayrılmaktadır ;

- 1. **Genom mutasyonları; Kromozomların bölünme sırasında doğru olarak** ayrılmaması sonucu ortaya çıkar. Sıklığı 10^{-2} /hücre bölünmesidir. Ör. Anöploidi
- 2. **Kromozom mutasyonları; Kromozomların düzenlenmesi sırasında** meydana gelir. Sıklığı 6×10^{-4} / hücre bölünmesidir.

Ör. Translokasyonlar

3. **Gen mutasyonları; DNA yı oluşturan baz çiftlerinde meydana gelen mutasyonlardır.**

Bu tip mutasyonlar iki şekilde ortaya çıkar;

a- DNA nın replikasyonu sırasında

b- Herhangi bir mutajen tarafından indüklenerek.

(Ör. Nokta mutasyonları)

- **MUTAJEN;** spontan mutasyon hızını arttırarak DNA nın yapısında kalıcı değişikliklere yol açan ajanlara denir. Çeşitli kimyasal maddeler, iyonize radyasyon ve ultraviyole ışınlar mutajenler arasında sayılabilir. DNA replikasyonu sırasında meydana gelen baz hataları spesifik tamir enzimleri tarafından düzeltilmektedir.

- Ancak bu enzimlerin fonksiyon yapamadığı durumlarda, örneğin; xeroderma pigmentosum, ataxia telangiectasia, Fanconi anemisi, Bloom sendromu gibi otozomal resesif genetik hastalıklarda söz konusu tamir mekanizmaları çalışmamaktadır. Nitekim bu kişiler kanser olmaya yatkın (predispoze) kişilerdir.

4.6 RNA (RİBONÜKLEİK ASİT)

- Genetik bilgi taşıyan diğer bir nükleik asit ise RNA (Ribonükleik asit) dir. DNA ve RNA molekülleri birçok bakımdan birbirlerine benzemektedirler. Ancak bazı noktalarda farklılıklar vardır.
- Bu farklılıkları şöylece sıralayabiliriz;
 1. DNA nın yapısında 5 karbonlu şekerlerden **deoksiriboz** bulunurken, RNA nın yapısında yine 5 karbonlu başka bir şeker olan **riboz** yer alır.
 2. DNA da pirimidin bazlarından timin bulunurken, RNA da bu bazın yerine **urasil** bulunur.

3. Bazı virüsler dışında DNA daima çift sarmaldır, RNA ise tek zincir halindedir ancak tRNA'nın bazı kısımlarında katlanarak çift sarmal halinde bulunur.
4. DNA kalıtsal bilgiyi taşıyan moleküldür. RNA ise bazı viruslar dışında kalıtsal bilgiyi taşımaz, yapısal fonksiyon görür ya da protein sentezinde genetik bilginin DNA'dan proteine aktarılmasında kalıplık yaparak aracı rol oynar.
5. DNA'da adenin sayısı timine, guanin sayısı sitozine eşit iken, RNA'daki bazlar arasında böyle bir oran söz konusu değildir.
6. RNA molekülleri genellikle DN moleküllerinden daha kısadır.

4.7 RNA TİPLERİ

- Prokaryotik hücrelerde 3 tür RNA bulunur. Ökaryotik hücrelerde ise RNA, 5 tipte görülmektedir.

1-Messenger RNA (mRNA, ulak RNA, elçi RNA)

- DNA da saklı olan genetik bilginin protein yapısına aktarılmasında kalıplık yapan RNA tipidir.
- Nukleus ve sitoplazmada bulunur.
- RNA nukleusta ve RNA polimeraz enzimi yardımıyla çift dallı DNA nın yalnız bir dalından, primere gereksinim duymaksızın sentezlenir. Bu dal üzerinde bulunan bazların karşısına komplementer (tamamlayıcı) bazların gelmesi ile DNA üzerindeki şifre mRNA ya iletilerek protein sentezinin yapılacağı ribozomlara aktarılmış olur. Sentez 5'=>3' yönündedir. Bakterilerde mRNA ların yarı ömrü oldukça kısa olup, birkaç saniye ile 2 dakika arasında değişir.

2- Transfer RNA (tRNA, taşıyıcı RNA)

- Sitoplazmada yer alır ve hücresel RNA'nın %10 kadarını oluşturur.
- Görevi; sitoplazmada bulunan aminoasitlerin seçilerek ribozomlara taşınmasıdır. Transfer RNA tek zincirli yapıya sahiptir ancak yer yer kıvrılmalar gösterir ve böylece yonca yaprağı şeklindeki üç boyutlu yapısında çift sarmallı kısımlar bulunur.
- Doğada yer alan 20 aminoasidin herbiri için ayrı tRNA bulunur. tRNA'lar üç bazdan oluşan ve **antikodon adı verilen uçları ile mRNA üzerinde bulunan ve yine üçlü bazdan oluşan kodon bölgesine geçici olarak bağlanarak sitoplazmada bulunan amino asitlerin, ribozomda yer almış olan mRNA üzerindeki şifreye uygun olarak dizilmelerini sağlarlar (Şekil 4.4).**

Diagram illustrating the structure of a tRNA molecule, showing the cloverleaf structure and the anticodon loop (Antikodon) at the bottom.

Şekil 4.4 tRNA yapısı

3-Ribozomal RNA (r RNA)

- **Ribozomların yapısal elementi olup**, ağırlıklarının % 60-65 ini oluştururlar. Ribozomların geriye kalan % 40-45 lik bölümü ise proteinden ibarettir. Prokaryotik hücrelerde 23 S, 16 S ve 5 S olmak üzere 3 tip rRNA, ökaryotik hücrelerde ise 28 S, 18 S, 7 S ve 5 S olmak üzere 4 tip rRNA vardır. (S:Svedberg ünitesi)

4- Heterojen nüklear RNA (hnRNA)

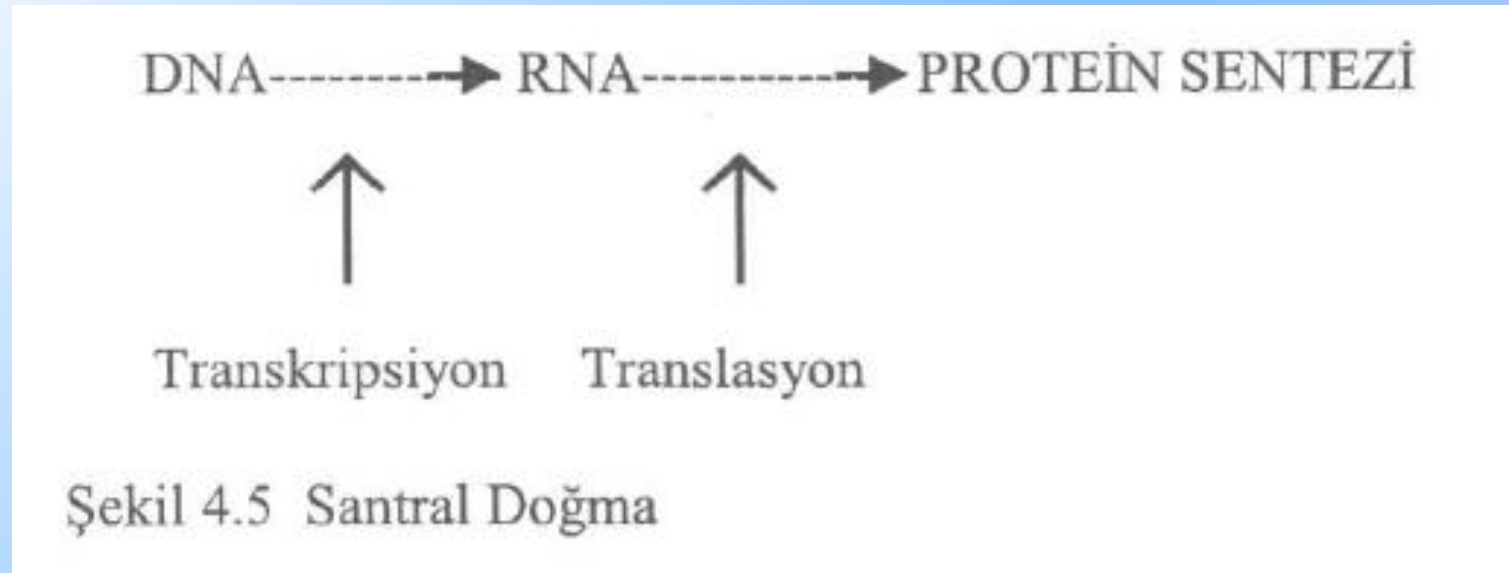
- **Ökaryotik hücrelerde sentezlenen öncül mRNA molekülleridir.** Bu moleküller sentezlendikten sonra modifikasyon geçirirler. Önce mRNA nın 3' ucuna poly A (poliadenilik asit) kuyrukları eklenir. 5' ucuna ise **kep (cap) yapısı** olarak bilinen **7-metil guanozin** adlı **molekül eklenir.** Daha sonra mRNA nm kodlama yapmayan intron kısımları **kesilip atılır**, geriye sadece kodlama yapan **ekzon kısımları bırakılır.** Bu işleme de RNA nm **kesilmesi (splicing)** adı verilir.

5- Küçük nüklear RNA (snRNA)

- Öncül mRNA moleküllerinin işlenmesi sırasında ortaya çıkarlar. İşlevleri kesin olarak bilinmemekle birlikte **intronların uzaklaştırılmasında yardımcı oldukları sanılmaktadır.**

4.8 PROTEİN SENTEZİ

- Protein sentezi, ribozom adı verilen ve sitoplazmada yer alan organellerde gerçekleşmektedir. Nükleustaki kalıtsal bilginin RNA lar aracılığı ile sitoplazmaya aktarılması ve buradaki ribozomlarda proteine çevrilmesi işlemine **SANTRAL DOĞMA** adı verilir. **Revers transkriptaz enzimi taşıyan virüsler dışındak canlılarda sistem tek yönlü işler, RNA dan DNA sentezi görülmez.**



1 -AMİNO ASİT AKTİVASYONU

- Sitoplazmada serbest halde bulunan aminoasitlerin mRNA da bulunan uygun kodonlara göre taşınmaları tRNA lar tarafından sağlanır.
- Aminoasitlerin tRNA ya bağlanması için ATP (Adenozin trifosfat) kullanılarak her aminoasit için özgül olan **aminoasit t-RNA sentetaz** enzimi ile aktive edilmeleri gerekmektedir.

- Aktivasyon aşağıdaki kademelerle gerçekleşir;



2- SENTEZİN BAŞLAMASI (INITIATION)

- Protein sentezi AUG (methionin) başlama kodonu ile başlatılır. Prokaryotlarda bu kodona **formil methionin tRNA**, ökaryotlarda ise **methionin tRNA** bağlanır. Prokaryotlarda protein sentezinin başlayabilmesi için;
 1. Protein yapısındaki başlama faktörleri (IF 1,IF 2,IF 3)
 2. 16 SrRNA içeren ribozomun 30 S ünitesi
 3. mRNA
 4. N-formil methionil-tRNA
 5. GTP (Güanozin trifosfat) gereklidir.

- Sentezi başlatma kompleksinin oluşabilmesi için önce IF 3, başlama faktörü 30 S subünitesi ile birleşir. Daha sonra bu yapıya IF 1 katılır ve en son olarak 30 S subünitesine sentezi yapılacak olan mRNA bağlanır. Bir sonraki aşamada ribozomun 50 S ünitesi, GTP hidrolizi ile bu komplekse eklenir ve böylece ilk tRNA'nın P (peptidil tRNA) bölgesine yerleşmesi tamamlanmış olur. Ökaryotlardaki başlama faktörleri eIF1, eIF 2, eIF 3, eIF 4, eIF 5 dir.

3- UZAMA (ELONGATION)

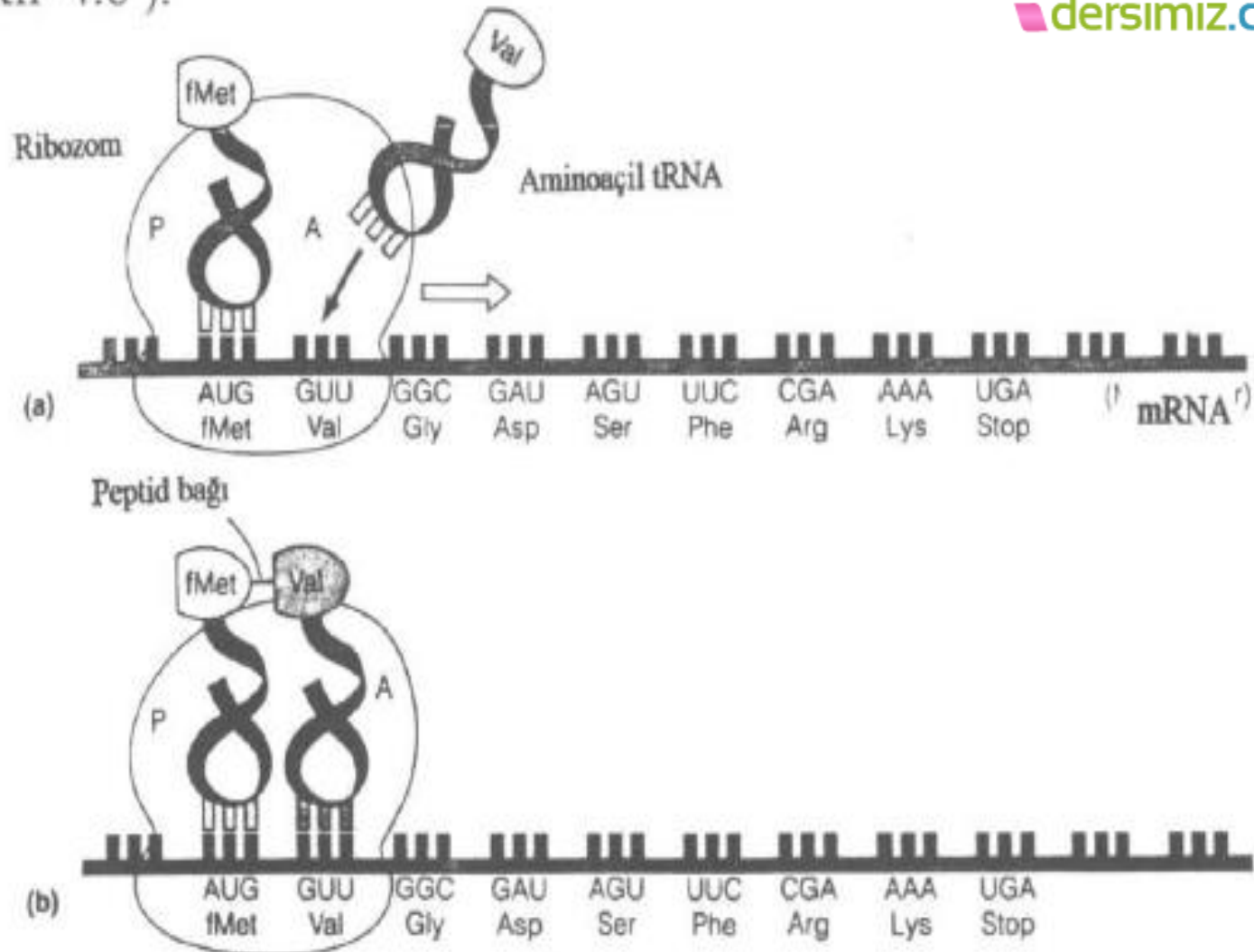
- Bu evrede de protein yapısındaki **uzama faktörleri fonksiyon** yapmaktadır. Prokaryotlardaki uzama faktörleri EF-Tu, EF-Ts ve EF-G, ökaryotlardakiler ise eEF1 ve eEF - (3 dir.

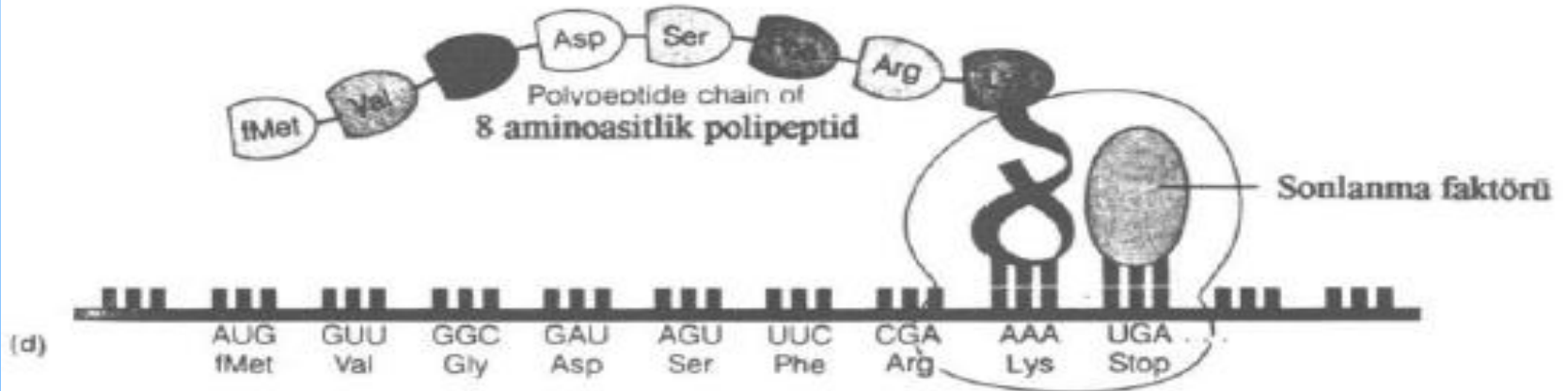
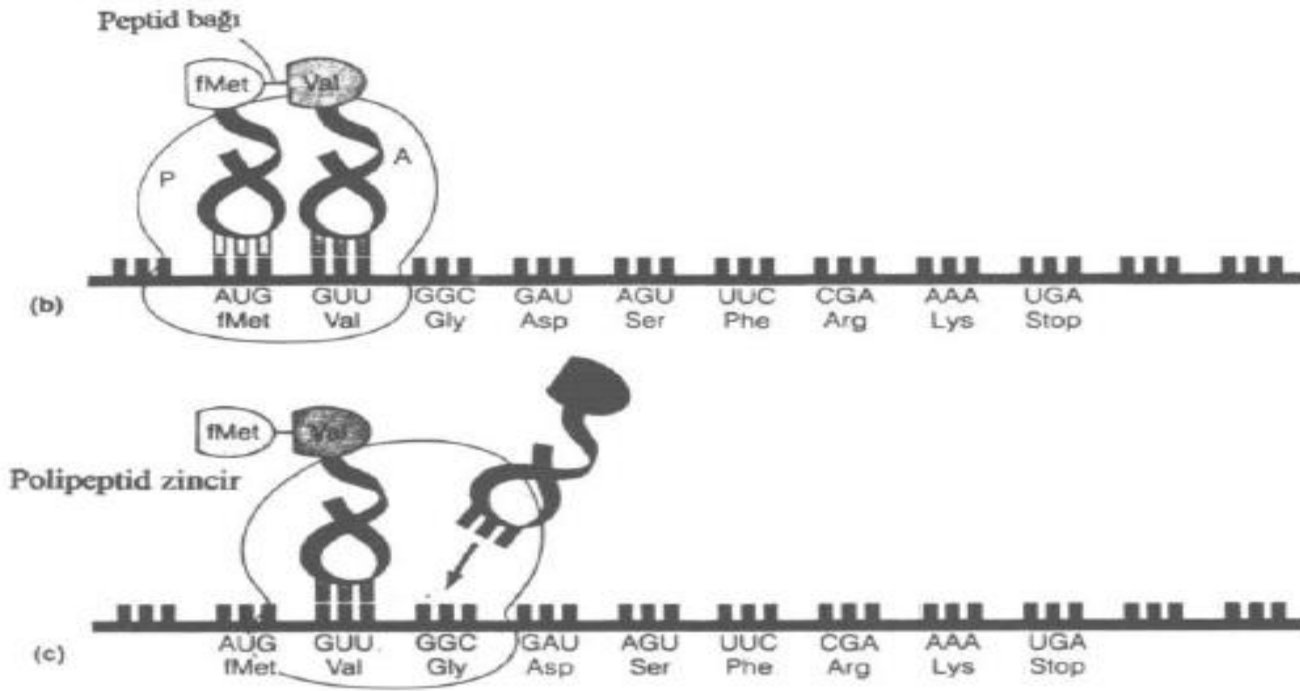
- Sentez sırasında kodondaki şifreye uygun olan yeni bir **aminoasıl sentetaz 70 S ribozomunun (Aminoasıl) bölgesine bağlanır**, daha sonra, önceden **P (Peptidil) bölgesine bağlanmış olan tRNA daki amino asit ile A bölgesine** yeni bağlanan aminoasıl tRNA arasında peptid bağ meydana gelir ve A bölgesindeki peptidil tRNA P bölgesine transloke olur, mRNA bir kodo kayar, A bölgesi yeni gelecek tRNA içi boşaltılır. Bu sırada 1 molekül GTP harcanır. Aynı işlem her tRNA için tekrarlanır.

4- SONLANMA (TERMINATION)

- Polipeptid zincirin uzama evresi, mRNA da belirlenen sıraya göre devam eder. **UAA,UGA veya UAG dur kodonlarından birine gelindiği zaman özel sonlanma faktörleri olan RF1, RF 2 ve S faktörlerinin salınmasıyla sentezi tamamlanan protein kendisini taşıyan tRNA molekülünden ve ribozomdan ayrılır**. Sentezi tamamlanan polipeptid daha sonra üç boyutlu yapısını kazanarak fonksiyonel protein işlevini yerine getirir.

(Şekil 4.6).





Şekil 4.6 Protein Sentezi

(Mathews'dan)

4. 9 PROTEİN SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ

- Canlılar sahip oldukları enerjiyi mümkün olan en ekonomik biçimde kullanma eğilimindedirler, bu nedenle de protein sentezinin kontrolü oldukça hassas ve aynı zamanda karmaşık bir biçimde gerçekleşir. Yüksek yapıli organizmalarda, örneğın insanda her hücre yaklaşık 100000 kadar gen içerdığı halde bunların hepsi aynı zamanda fonksiyonel olarak işlev görmemekte, ancak gerekli olduğı dönemlerde genlerden sadece bir kısmı çalışmaktadır. **Herhangi bir genin aktif olarak çalışabilmesi için üç önemli basamağın gerçekleşmesi gerekir;**

- a- Kromatin yapısının açılması
- b- Ortamda transkripsiyon faktörlerinin bulunması
- c- Transkripsiyon faktörlerinin kromatin ağının açılmasıyla ortaya çıkan özgül DNA kesimlerine bağlanması ve başlama kompleksinin oluşması.

- Genin regülasyonunu sağlayan transkripsiyon faktörleri protein yapısında elemanlardır. Bugüne kadar çeşitli organizmalarda yüzlerce gen düzenleyici protein tanımlanmıştır.
- Genler, fonksiyonel ve yapısal olmak üzere iki tiptir.

FONKSİYONEL GENLER;

- a- **Regülatör (R-Düzenleyici) Genler:** Baskılayıcı maddeleri sentezleyen genlerdir.
- b- **Promotor (P- İlerletici) Genler:** RNA polimeraz enziminin bağlandığı genlerdir. Enzimin bağlanmasından sonra DNA çift heliksi açılır ve RNA sentezlenmeye başlar.
- c- **Operatör (O) Genler:** Yapısal genlerin sentez aktivitesini kontrol ederler.

- **YAPISAL GENLER**, herhangi bir protein gereksinim duyulduğu zaman ilgili DNA molekülünü sentezleyen genlerdir. Promotor ve operator genler ile yapısal genlerin oluşturdukları birime **OPERON** adı verilir.
- Tek bir çembersel DNA ya sahip olan E.coli adlı bakteri, genetik çalışmaların yapılabilmesi için uygun bir modeldir ve genlerin işleyişi ile elde edilen bulguların çoğu da bu organizmalardan elde edilmiştir. Örneğin E.coli'nin gelişimi için gerekli olan **triptofan amino asidi ortamda var ise** organizma bu maddeyi sentezleyemez eğer yok ise, **genler aktive olur ve aminoasidin sentezi yapılır**. Sentez şöyle gerçekleşir; E.coli'de triptofan aminoasidinin sentezini sağlayan 5 enzimin genleri kromozomda yan yana dizilmişlerdir ve tek bir promotor bölgeden transkribe edilirler. Promotor genlerin ortasında triptofan reseptörünün bağlandığı operator genler bulunur.

- Hücredeki triptofan düzeyi düştüğü zaman RNA Polimeraz enzimi promotora bağlanır ve triptofan operonunun 5 genini çalıştırır. Triptofan konsantrasyonu yükseldiği zaman triptofan reseptörü aktive olarak operatore bağlanır ve RNA Polimerazın promotora bağlanmasını engeller.
- Ökaryotlarda RNA Polimeraz 1, 2, 3 olmak üzere üç tiptir ve bunların çalışması farklı regülatör bölgeler ve transkripsiyon faktörleri (TF) tarafından kontrol edilir. Enzimin, sentez başlama bölgesinin hemen üzerinde bulunan TATA adlı DNA dizisine ve transkripsiyon faktörlerinin belli bir sıra ile promotor bölgeye bağlanmaları ile transkripsiyonun başlaması kontrol edilir. Prokaryotlarda bir genin regülasyonu 1 veya 2 gen düzenleyici protein tarafından yapılırken, ökaryotlarda gen regülasyonu çok daha kompleks olmaktadır.

BÖLÜM 5

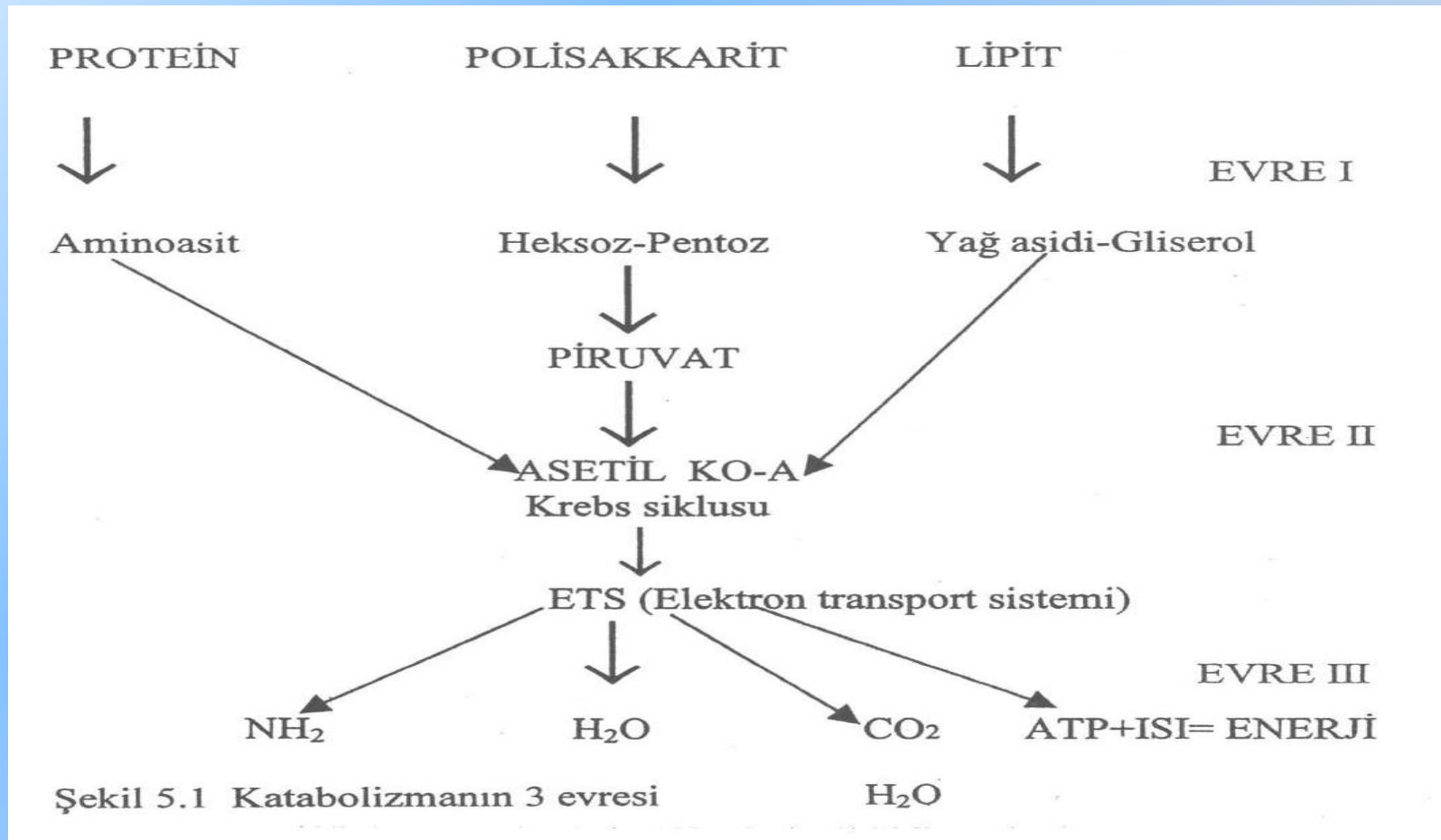
HÜCRENİN ENERJİ METABOLİZMASI

5.1 GİRİŞ

Metabolik Yollar

- Canlılar çeşitli yollarla aldıkları besinleri kullanarak enerji elde ederler. **Katabolizmada** ; polisakkarit, lipid ve proteinlerin birbirini izleyen reaksiyonlar ile 3 evrede parçalandıkları görülmektedir (Şekil 5.1).
- I. Evrede **büyük moleküller kendilerini oluşturan başlıca yapıtaşlarına parçalanırlar**. Şöyle ki; polisakkaritler heksoz ve pentozlara, lipidler yağ asidi ve gliserole, proteinler de aminoasitlere ayrışırlar.
- II. Evrede, **ilk evrede farklı bileşiklerden elde edilen ürünler toplanarak basit arabileşiklere dönüşür**. Örneğin heksoz ve pentoz 3 karbonlu arabileşik olan piruvata ve asetil-Ko A ya dönüşür. Benzer olarak çeşitli yağ asitleri de asetil-Ko A ya dönüşürler.
- III. Evrede ise asetil Ko-A, ortak **katabolik yol ile CO₂ ve H₂O ya okside olur**.

- Anabolizma yani küçük yapıtaşlarından canlı için gerekli olan yeni maddelerin sentezi (Biyosentez) de 3 evrede gerçekleşir, ancak metabolik olaylar III. Evreden başlayarak tersine cereyan eder ve bu kez enerji kullanılır.



5.2 OKSİJENLİ SOLUNUM

- Canlılarda bulunan yağ, protein ve karbohidrat gibi besin maddelerinin hücrelerin yapılarını oluşturmalarının yanı sıra organizmaya enerji sağlamak üzere parçalandıklarını görmüştük.
- Açığa çıkan enerjinin bir kısmı ile **ATP** sentezlenir, geriye kalan kısım ise **ısı enerjisine** dönüşür.
- Besin maddelerinin oksijen kullanılarak yıkılmalarına **aerobik (Oksijenli) solunum**, oksijen kullanılmadan parçalanmalarına ise **anaerobik (Oksijensiz) solunum** adı verilir.
- Enerji elde etmek üzere en fazla kullanılan karbohidrat, 6 karbonlu monosakkarit olan **glukozdur**. İnsanlarda glikojen formunda karaciğerde depo edilir ve enerji gerektiği zaman önce glukozla dönüşür ve daha sonra yıkılır.

- **Glukozun oksidasyonu aşağıdaki aşamalardan geçerek gerçekleşir.**

Glikoliz; Hücre sitoplazmasında meydana gelir. Glukoz, birtakım ara basamaklardan geçerek pirüvik asit molekülüne parçalanır sonuçta net 2 ATP elde edilir.

Krebs evresi; Mitokondrinin matriks bölümünde meydana gelir. Bir önceki evrede meydana gelmiş olan pirüvik asitten oluşan asetil Ko-A sitrata dönüşür ve Krebs döngüsü başlar. Döngüde, birçok reaksiyon ve meydana gelen ara bileşikler sonucunda toplam 24 Hidrojen elde edilir.

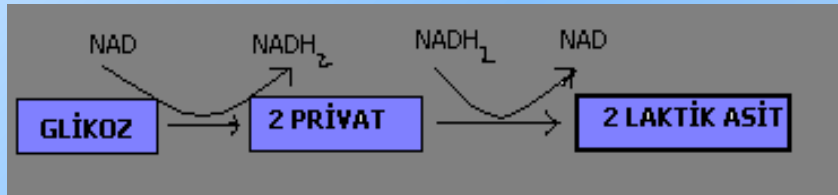
Elektron transport sistemi (ETS) ; Mitokondrinin iç zarında NAD, FAD, CoQ, Sitokrom b, sitokrom c, sitokrom a ve sitokrom a₃ den oluşan elektron taşıma sistemi enzimleri yer almaktadır. Krebs döngüsünden elde edilen 24 Hidrojene ait elektronlar bu sistemden oksijene iletilirken, H₂O nun yanısıra her bir elektron çifti için 3 er tane olmak üzere toplam $12 \times 3 = 36$ ATP sentez edilmiş olur.

- Sonuç olarak, glikoliz evresinde elde edilen 2 ATP ile birlikte,
Oksijenli solunumda 1 mol glukozdan **net 38 ATP** elde edilir.
- Karbohidratların dışında; yağlar, yağ asidi ve gliserole, proteinler de aminoasitlere parçalandıktan sonra glikoliz ve Krebs döngüsünün çeşitli aşamalarında reaksiyona katılarak enerji verirler.

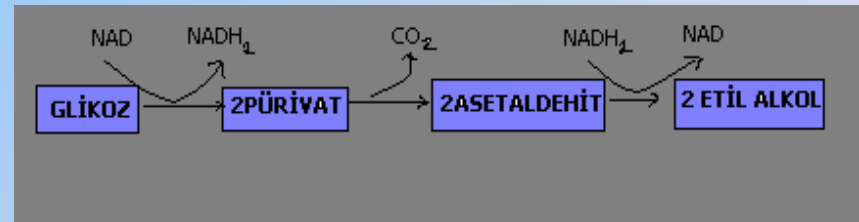
ANAEROBİK SOLUNUM

- Oksijenin bulunmadığı ortamlarda meydana gelen ve daha az enerji elde edilen solunum şeklidir.
- İnsan ve hayvan hücrelerinde egzersiz sırasında acil enerji gerektiren durumlarda anaerobik solunum meydana gelir ve son ürün olarak kaslarda laktik asit birikimi olur.
- Mikroorganizmalar gibi basit canlılar da besin maddelerini oksijen kullanmadan parçalayarak fermentasyonu (mayalanma) gerçekleştirirler. Bu sayede kendileri için gerekli enerjiyi sağlamalarının yanı sıra alkol, sirke, turşu vs. gibi maddelerin oluşumunu da sağlarlar

- Anaerobik solunum meydana geliyor ise oluşan piruvattan hayvan hücrelerinde laktat,



mikroorganizmalarda ise etanol oluşurken elde edilen net enerji 2 ATP dir.



Kaynak

- Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ders Kitabı, Prof. Dr. Fulya TEKŞEN, Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi, Ankara.

REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ

- Rekombinant DNA; farklı iki hücrenin ya da organizmanın genetik materyalinin belli parçalarının bir araya gelmesi ile meydana gelen DNA molekülüdür.
- Genetik materyalin rekombinasyonu; bakterilerde ve eşeyli olarak çoğalan canlılarda mayoz bölünme sırasında doğal olarak gerçekleşir.
- Rekombinant DNA teknolojisinde söz edilen rekombinant DNA insan eliyle farklı iki kaynaktan moleküllerin birleştirilmesi ile elde edilen DNA molekülünü tanımlamak için kullanılır.

REKOMBİNANT DNA NASIL YAPILIR?

1973 yılına gelindiğinde, o zamana kadar yapılanlar, keşfedilenler bir araya getirilmiş ve rekombinant DNA teknolojisi doğmuştur.

- DNA moleküllerinin kaynaktan izole edilmesi
- Çalışılacak genden fazla miktarda elde edilmesi
- DNA molekülünün çalışılabilecek büyüklüklerde kesilmesi
- Kesim sonrası meydana gelmiş parçalarla çalışılması için parçaların belli bir şekilde yapıştırılması
- Bu parçaları çoğaltacak bir moleküler mekanizmaya gereksinimleri vardır.

Süreçleri neler içerir? Rekombinant DNA nasıl elde edilir?

- İki farklı kaynaktan elde edilen DNA molekülleri aynı restriksiyon enzim ile kesilir.
- RE ile kesilmiş olan iki DNA bir ortamda bir araya getirilir. Ortama DNA Ligaz ilave edilir.
- Rekombinant DNA çoğalabileceği ve kendini ifade edebileceği bir konak/hücreye verilir.
- Rekombinant DNA ürünü o canlıdan ekstre edilir. Yani aynı DNA izolasyonunda olduğu gibi saf elde edilir.

- Enzim kesimi; kesilen uçları yapışkan olan yani birbirleri ile birleştirilen tek iplikli DNA molekülünü meydana getirir.
- DNA ligaz enzimi de her zaman ki gibi uçları açık olan iki DNA molekülünün (5'-3') uçlarını kovalent bir bağla kapatır ve böylece rekombinant DNA molekülünü oluşturur.
- Retriksiyon enzimler; nükleotitleri birbirine bağlayan şeker-fosfat arasında ki fosfodiester bağı kesen endonükleaz enzimlerdir.
- Bu enzimler sadece tanıma dizileri olarak adlandırılan dizilerde ki fosfodiester bağlarını keserler.

- Metillenen DNA dizileri restriksiyon enzimleri tarafından kesilmezler.
- İlk restriksiyon enzimi **Hind III** olarak adlandırılmıştır.
- Restriksiyon enzimlerin tanıma dizileri genellikle **polindromik dizilerdir**. Bu diziler her iki taraftan okunduğunda aynı olan, ayna görüntüsü veren dizilerdir.
- Genellikle 4,6 ve nadiren 8 bazlık yeri keserler.
- İki uç komplementer olursa bu kesikler birleşebilir bu yüzden bunlara '**yapışkan uç**' denir.
- Birbirini komplementer olmayan dizilerle yapılan kesimlere ise '**kör uç**'lu kesim denir.

- DNA Ligaz ile kör uçlar birleştirilebilir. Ayrıca, ortama uçlardan birinde olan bazın tammalayıcısı ilave edildiğinde baz çiftleşmesi için koşul sağlanmış olur.
- Rekombinant DNA molekülünün birçok kopyasının oluşturulmasına kloning denir. Klonlama molekül, hücre ve organizma seviyesinde olur.
- Klon; tek bir hücreden meydana gelmiş aynı özellikte çok sayıda hücreyi ifade eder.
- Kloning süreci bakteri örneğindeki molekül seviyesinde **in vivo(canlı organizma)** koşullarda sağlanabildiği gibi, **in vitro(cansız organizma)** olarak polimeraz zincir reaksiyonu ile gerçekleştirilebilir.

KÖK HÜCRELER

- Kök hücreleri çok hücreli organizmalarda bulunan özelleşmemiş, yani farklılaşmamış hücrelerdir.
- Özelleşmiş hücre belli bir işlevi ve buna özgü yapısı olan hücreyi temsil eder.
- Kök hücreleri ise bölünebilen ve bölündüğü zaman kök hücre ve/veya özelleşmiş hücre meydana getirebilen hücrelerdir.
- Bu hücreler devamlı kendini yenileyebilir. Bölünüp, kendi benzerlerini meydana getirebilirler.

- **TOTİPOTENT;** tüm hücrelere farklılaşma potansiyeli demektir.
- **PLURİPOTENT;** birçok hücreye dönüşme potansiyelini ifade eder. Totipotent'e göre daha az değişimlidir.
- **MULTİPOTENT;** ancak belirli hücrelere farklılaşabilme kapasitesidir.

- Blastosit'te kök hücreleri ve trofoblast hücreleri olmak üzere iki tür kök hücre bulunur. Her iki hücre de pluripotent'tir. Blastositler fetüse, trofoblastlar ise plasentaya farklılaşır.
- Yeni doğanda ki kök hücreler artık multipotent'tir.
- Blastosit aşamasında blastositler izole edilir; laboratuvarı, kültür ortamında çoğaltılır.
- Embriyonik kök hücre yerine yetişkin kök hücreleri de kullanılmaktadır; bunun için en çok kullanılan hücreler kemik iliğı kök hücreleri, periferel çevresel kan kök hücreleri ve göbek kordon kanı kök hücreleridir.

- Hücrede bulunan DNA, RNA ve protein gibi birçok makromolekül, yapı taşlarından kendi kendilerine bir kalıp ya da enzim olmaksızın organize olurlar.
- Tüm hücreler besin maddeleri ve atık maddelerin geçmek zorunda olduğu seçici bir plazma membranı ile çevrilmiştir.
- Canlılığın sürdürülmesi ve devamlılığı için dengeden uzaklık gereklidir; çünkü yaşam dengeye ulaşmak için verilen mücadeledir.

- DNA; Canlılık için gerekli olan ve nesilden nesile aktarılan bilgi bütün hücrelerde aynı lineer kimyasal kod şeklinde saklanmıştır.
- Canlıların kendi içinde ve dışında birbirleri ile iletişim kurmaları canlılığın, bir anlamda ayakta kalmanın, en belirleyici şartlarından biridir.
- Reseptör sinyal işbirliği ile çalışan mekanizmalar, aynı zamanda hücrelerin çevrelerine uyum göstermelerine olanak tanır.

- Bunu gerçekleştirmek için besin maddeleri, büyüme faktörleri, hormonlar, nörotransmitterler (sinir ileticileri) ve toksinler gibi zengin reseptör kaynakları vardır. Bu reseptörlerin uyarılması ile sinyal üreten (transducing) mekanizmalar devreye girerler.
- Moleküler feedback (geribesleme) mekanizmaları moleküler birliktelik (composition), büyüme ve farklılaşmayı kontrol eder.
- Moleküler geri besleme tüm bu süreçleri düzenler ve böylece hücredeki molekül seviyeleri kontrol altına alınır.