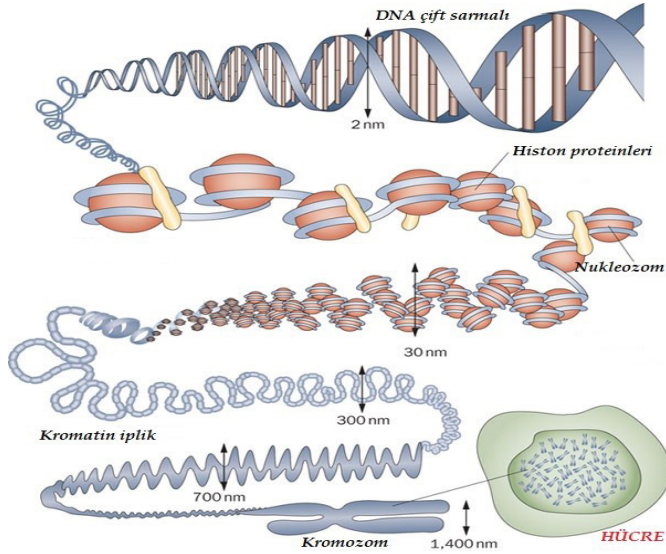


NÜKLEİK ASİTLER

MORGAN'ın *Drosophila* üzerindeki deneylerinden sonra kromozomların kalıtım birimleri olduğunun açıklığa kavuşturulmasıyla, kromozomların yapısını oluşturan proteinler ve nükleik asitler kalıtımın sağlanmasında en büyük iki aday olarak ortaya çıkmıştır.



1940'lara kadar büyük çeşitlilik göstermeleri ve özgül işlevlere sahip olmaları nedeniyle proteinlerin kalıtsal materyal olarak görev yaptıkları düşünülüyordu. Çünkü bu dönemde nükleik asitler hakkında bilinenler son derece azdı. Bunun yanı sıra nükleik asitler, canlılardaki büyük çeşitliliği açıklayamayacak kadar homojen bir yapı sergiliyorlardı.



Friedrich Miescher

Nükleik asitler, ilk kez 1869 yılında Friedrich MIESCHER tarafından akyuvar hücreleri ve som balığı spermallerinde keşfedilmiş olup, ismini de hücre çekirdeğinde bulunmasından dolayı almıştır.

Ancak bugün, nükleik asitlerin sadece çekirdekte değil hücrenin diğer kısımlarında da bulunduğu bilinmektedir.

Nükleik asitlerin DNA ve RNA olmak üzere iki tipi mevcuttur.

Ökaryot hücre yapısında ise, yönetici molekül olan DNA çekirdek içerisinde yer alırken bu hücre yapısında zarlı organeller de mevcuttur.

Protista, mantar, bitki ve hayvanlar âleminde yer alan canlılar ökaryot hücre yapısına sahiptirler.

UNUTMA !

Nükleik asitler polinükleotid yapıları büyük moleküllerdir.

Nükleik asitler yapılarında bulunan şekere göre isimlendirilirler.

Nükleik asitlerin yapısında protein bulunmaz.

DNA'nın Genetik Rolünün Keşfi

DNA'nın genetik rolünün keşfi, 1928 yılında Frederick GRIFFITH tarafından yapılan deneyle başlamıştır.



Griffith, deneyinde memeli hayvanlarda zatürreye sebep olan *Streptococcus pneumoniae* bakterisini kullanmıştır.

Bu bakterinin oluşturduğu kolonilerin şekline göre adlandırılan iki farklı suşu mevcuttur.

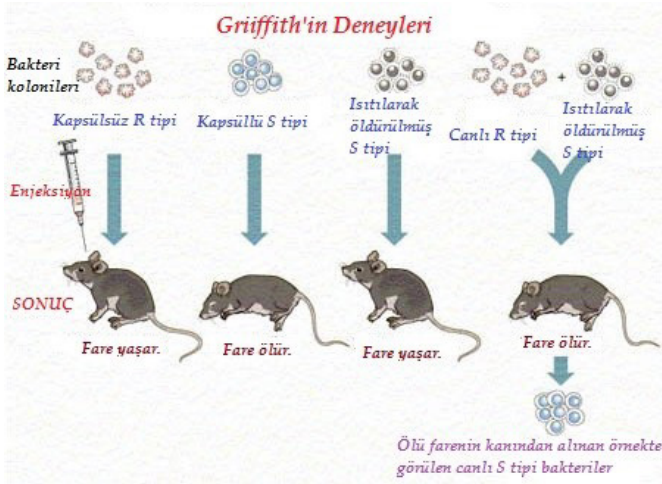
S tipi olarak adlandırılan kapsüllü olanları patojeniktir ve zatürreye sebep olur. Kapsül bulundurmeyen R tipi bakteriler ise hastalığa neden olmaz.

UNUTMA !

S tipi bakterilerin oluşturduğu koloniler pürüzsüz yapıda iken R tipi bakterilerin oluşturduğu kolonilerin çevresi zikzaklı ve yüzeyi pürüklüdür.

Griffith'in bu bakteri suşları ile yaptığı deneyler şöyle özetlenebilir.

- S tipi bakteriler fareye enjekte edilmiş ve fare zatürreden ölmüştür.
- R tipi bakteriler fareye enjekte edilmiş ve fare yaşamına devam etmiştir.
- S tipi bakteriler ısıtılarak öldürülmüş ve ardından fareye enjekte edilmiş, fare yaşamına devam etmiştir.
- Isıtılarak öldürülmüş S tipi bakteriler, canlı R tipi bakteriler ile karıştırıldıktan sonra bu karışım fareye enjekte edilmiş beklenenin aksine fare ölmüştür.



Son deneyde ölen farenin kanından alınan örneklerde S tipi bakterilere rastlanmıştır.

O halde öldürülen S tipi bakterilerin sahip olduğu bir molekül, R tipi bakterileri dönüşüme uğratarak onlara kapsül yapma, dolayısıyla hastalık yapma yeteneği kazandırmıştır.

Bu şekilde, canlının genetik yapısının dışarıdan alınan DNA parçası ile değiştirilmesi olayına **transformasyon** denir.

Kısaca, Griffith'in deneyinde ölü S tipi bakteriler, canlı R tipi bakterileri transformasyona uğratmıştır.

Griffith'in bu deneyi, hücrede kalıtsal bilgi taşıyan bir molekül bulunduğunu ortaya koymuş, ancak bu molekülün ne olduğuna dair bir bilgi ortaya koyamamıştır.

UNUTMA !

Bakterilerin genetik yapısının dış ortamdan alınan DNA parçaları sayesinde değişikliğe uğratılmasına **transformasyon** denir.

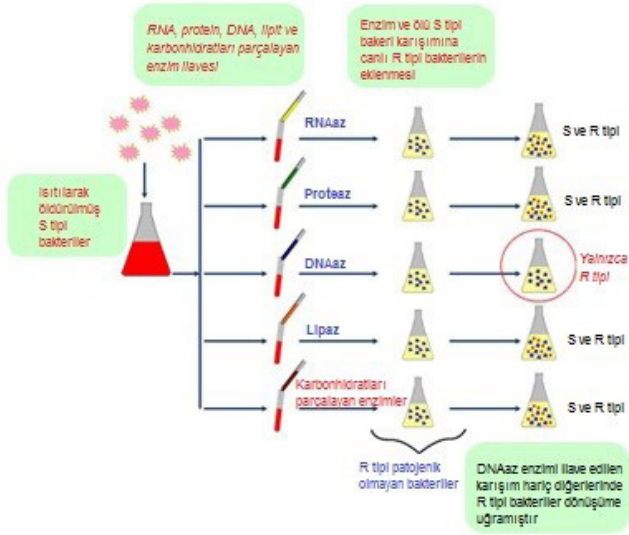


Oswald AVERY ve arkadaşları, Griffith'in deneylerinde kullandığı patojen S tipi bakterileri ısıtarak öldürmüş ve ardından bakterinin yapısını oluşturan değişik kimyasal madde gruplarını saflaştırmıştır.

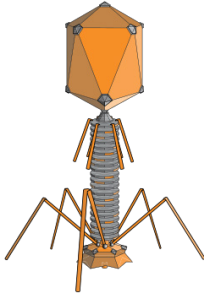
S tipi bakterilerin saflaştırılan kimyasal madde grupları ayrı ayrı canlı R tipi bakterilerle karıştırarak farelere enjekte edilmiş ve transformasyona neden olan madde tespit edilmeye çalışılmıştır.

S tipi bakterilerin DNA'sı ile R tipi canlı bakterilerden oluşan karışım fareye enjekte edildiğinde fare zatürreden ölmüştür.

AVERY ve arkadaşları 14 yıl süren deneylerinin ardından, 1944 yılında hücrenin genetik bilgisini taşıyan molekülün DNA olduğunu açıklamışlardır.



Bu deney, o tarihe kadar genel olarak kabul gören görüşe ters sonuçlar vermiş ve bilim adamları tarafından şüpheyle karşılanmıştır. Ancak genetik bilgiyi taşıyan moleküllerin proteinler değil DNA olduğu bakteri virüsleri (faj) ile yapılan deneylerle kesin şekilde ortaya konmuştur.



Bakteriyofajlar, DNA ve protein kılıftan oluşmuş oldukça basit yapılar olup enfekte ettikleri bakteri hücrelerini bir faj fabrikasına dönüştürebilirler.

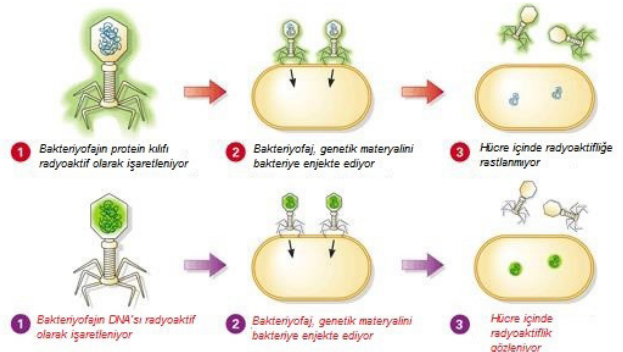
UNUTMA !

Virüsler nükleoprotein yapıları varlıklar olup, nükleik asit içermeleri, mutasyona uğrayabilmeleri ve uygun konak hücre içinde çoğalabilmeleri bakımından canlılara benzer özellik gösterirler.



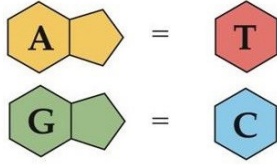
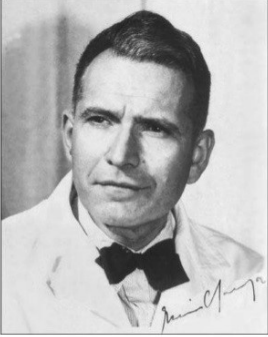
1952 yılında CHASE ve HERSHEY, T₂ fajı olarak bilinen virüsü ve *Escherichia coli* bakterilerini kullandıkları deneylerinde şu yolu izleyerek hücrelerdeki kalıtsal materyalin DNA olduğunu ortaya koymuşlardır.

- Protein molekülleri kükürt içerdiği halde, DNA molekülleri kükürt içermez. O halde fajın protein kılıfı radyoaktif kükürt izotopu (³⁵S) ile işaretlenebilir.
- T₂ fajı sadece radyoaktif kükürt taşıyan *E. coli* hücreleri içinde çoğaltılarak protein kılıfları işaretlenmiştir.
- T₂ fajları radyoaktif fosfor (³²P) taşıyan *E. coli* hücreleri içinde çoğaltılarak faj DNA'ları işaretlenmiştir.
- Protein kılıfı radyoaktif kükürt, DNA'sı ise radyoaktif fosfor ile işaretlenen fajların *E. Coli* hücrelerini enfekte etmesi sağlanmış, daha sonra fajlar ve bakteriler birbirlerinden ayrılmıştır.
- Bakterilerde, radyoaktif kükürte değil, radyoaktif fosfora rastlanması bakterinin içerisine girerek onu bir faj fabrikası haline çeviren kalıtım molekülünün DNA olduğunu açıkça ortaya koymuştur.



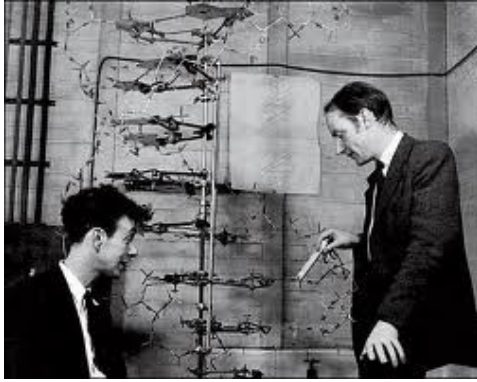
DNA'nın Yapısı

DNA'nın yapısı açıklanmadan önce 1947 yılında Erwin Chargaff, farklı organizmalardan elde ettiği DNA bileşimlerini analiz etmiş ve baz oranlarının türden türe değişmesine rağmen daima Adenin sayısının Timin sayısına, Sitozin sayısının ise Guanin sayısına eşit olduğunu ortaya koymuştur. Buna CHARGAFF eşitliği denir.



DNA'nın moleküler yapısı 1953 yılında Amerikalı James WATSON ve İngiliz Francis CRICK tarafından aydınlatılmıştır.

Bu bilim adamları oluşturdukları **çift sarmal modeli** ile 1962 yılında Nobel ödülü almışlardır.



Watson - Crick modeline göre DNA, heliks şeklinde kıvrılmış, iki kollu merdiven şeklinde bir moleküldür.

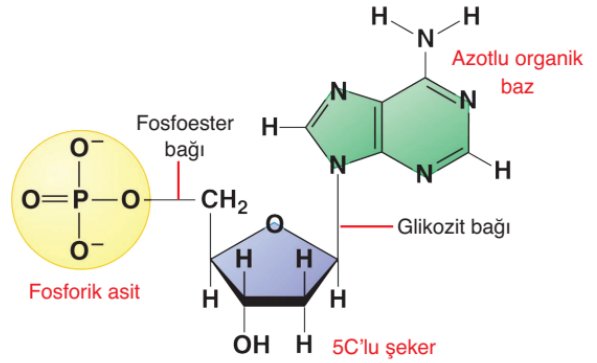
Merdivenin kollarını şeker ve fosfat molekülleri oluştururken basamakları karşılıklı dizilen bazlardan oluşmuştur.

Bazlar rastgele dizilmiş olmayıp daima bir pürin bazı ile bir pirimidin bazı eşleşmiştir. DNA'nın iki ipliği arasındaki 2 nanometrelik sabit aralık başka türlü bir eşleşmeye imkân vermez.

2 pürin bazı bu aralığa sığmazken, 2 pirimidin bazı karşı karşıya geldiğinde bazlar arasında hidrojen bağları kurulamazdır.

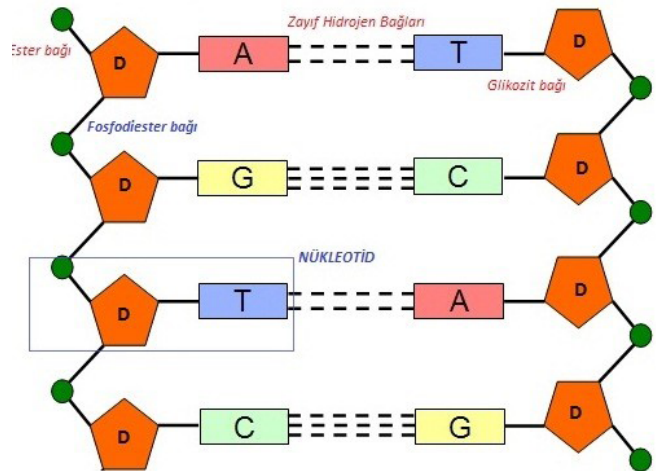
DNA ipliği 10 baz dizisinde tam bir sarmal oluşturur ve bir sarmalın uzunluğu 34 nanometredir.

Nükleik asitlerin temel birimleri olan nükleotidler, 3 temel elemandan oluşmuştur.



5 karbonlu şeker ile azotlu organik baz arasında glikozit bağı kurulmasıyla oluşan yapıya **nükleozit**, bu yapıya ilave olarak 5 karbonlu şekere ester bağı ile fosfat grubunun eklenmesiyle oluşan birliğite ise **nükleotid** denir.

DNA molekülünün yapısını oluşturan nükleotidlerin tamamı deoksiribonükleotid olduğuna göre bulundurdıkları baza göre 4 çeşit deoksiribonükleotid vardır.



UNUTMA !

Nükleotidler içermiş oldukları şeker ve baza göre çeşitlenirler.

İnsan vücudunda 4 dört çeşit deoksiribonükleotid ve 4 çeşit ribonükleotid olmak üzere toplamda 8 çeşit nükleotid bulunmaktadır.

Watson ve Crick tarafından ortaya konulan çift sarmal modeline göre DNA'nın çift ipliğinde;

$$\text{Pürin sayısı} = \text{Pirimidin sayısı}$$

$$\text{Toplam nükleotid sayısı} = A + T + G + S$$

$$\text{Toplam nükleotid sayısı} = \text{Deoksiriboz sayısı}$$

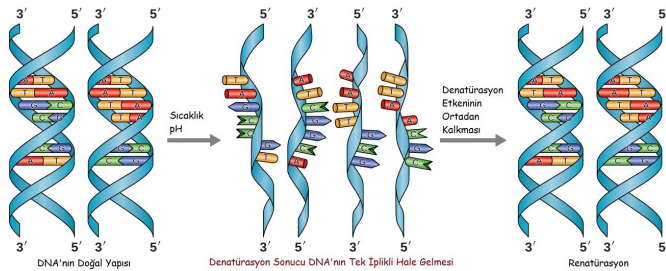
$$\text{Toplam nükleotid sayısı} = \text{Fosfat sayısı}$$

DNA molekülünün hidrolizi için gereken su molekülü sayısı n nükleotid sayısı olmak üzere " $3n - 2$ " formülü ile hesaplanır.

Ancak Prokaryot hücrelerin, mitokondri ve kloroplast DNA'ları dairesel yapıda olduğundan bunlar için $3n$ formülü kullanılır.

$$\text{Toplam zayıf hidrojen bağı sayısı} = 2 \times (\text{Adenin - Timin çifti sayısı}) + 3 \times (\text{Guanin - Sitozin çifti sayısı})$$

Normal fizyolojik koşullarda DNA normal yapısını korur. Ancak yüksek sıcaklık ve aşırı pH derecelerinde hidrojen bağlarının çözülmesi sonucu heliks açılarak tek iplik haline geçer. Bu olaya **denatürasyon** denir.



Ancak şeker ve fosfat arasında bulunan fosfodiester bağları etkilendiği sürece şartlar eski haline döndürüldüğünde tek iplikli DNA, hidrojen bağları oluşturarak eski formunu alır. Bu olay ise **renatürasyon** olarak adlandırılır.

DNA molekülünün büyüklüğü

DNA'nın büyüklüğü, kendisini oluşturan nükleotidlerin sayısına bağlı olarak değişir. *E. coli* DNA'sı açıldığında 1,5 mm uzunluğunda iken, insanın 46 kromozomunda bulunan DNA'nın toplam uzunluğu yaklaşık 140 cm kadardır. İnsanda tüm hücrelerin toplam DNA uzunluğu ise 40.000 km civarındadır.

DNA'nın hücrede bulunduğu yerler

Prokaryot hücrelerde DNA sitoplazmadan bir zarla ayrılmaz. Ökaryotlarda ise çekirdek mitokondri ve kloroplast DNA taşımaktadır.

UNUTMA !

Ökaryotlarda sitoplazmada çıplak halde DNA bulunmaz.

Eşit sayıda nükleotid içeren DNA moleküllerinden yapısında daha fazla oranda G-C çifti içerenin denatürasyon sıcaklığı diğerlerinden fazla olur.