

KALITIMIN MOLEKÜLER TEMELİ



Kalıtsal madde ile ilgili araştırmalar

- Morgan ve arkadaşları genlerin kromozomlar üzerinde yer aldığını gösterince kromozomların iki kimyasal bileşeni (DNA ve proteinler) kalıtsal madde için aday oldular.
- 1940'lara kadar kalıtsal madde için en güçlü aday olarak proteinler savunuluyordu.
- Bu evrede nükleik asitler hakkında çok az şey biliniyordu.

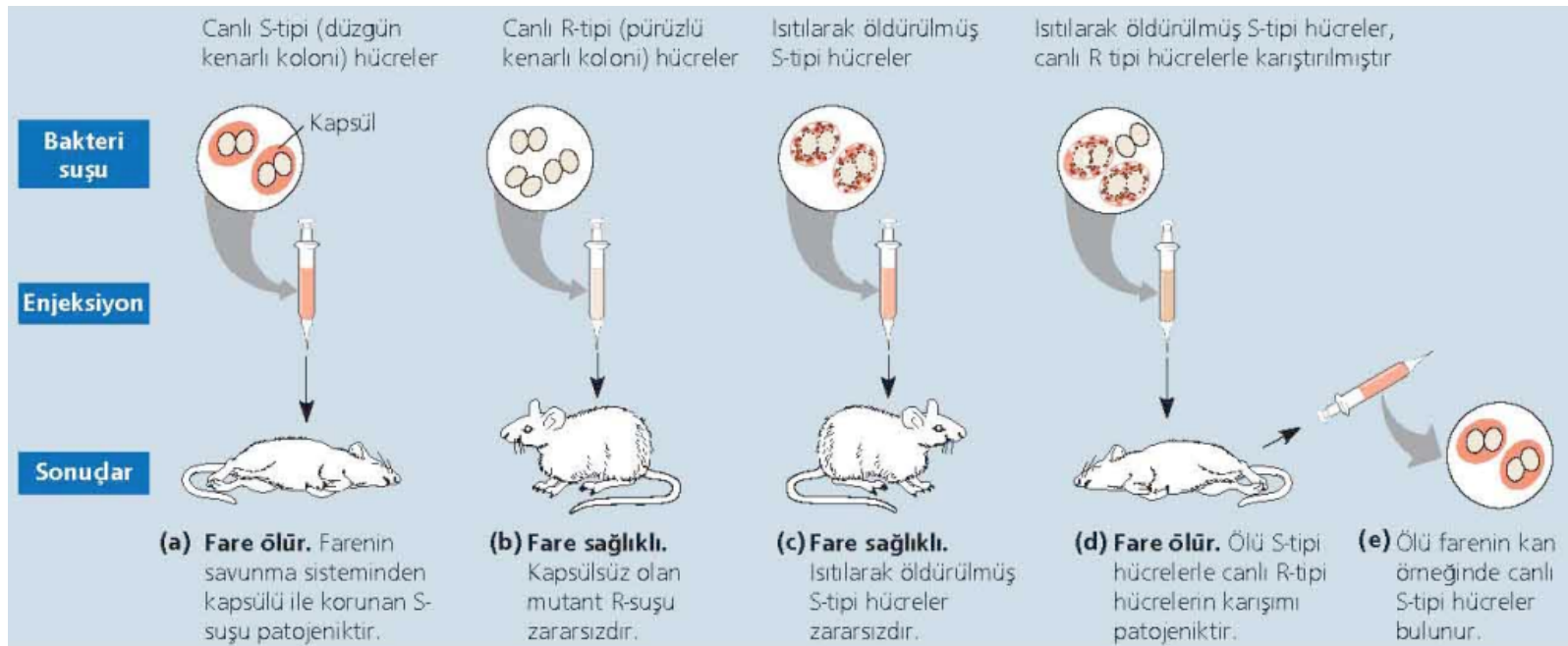
Kalıtsal madde ile ilgili araştırmalar

- Bu görüş mikroorganizmalarla yapılan denemeler sonucunda yavaş yavaş değişmeye başlamıştır.
- DNA'nın kalıtımdaki rolü ilk defa bakteri ve virüsler ile yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur.
- Bu bölümde, kalıtsal maddenin tespiti için gerçekleştirilen çalışmalar ayrıntılarıyla irdelenecektir.

DNA'nın bakterileri değiştirebildiğine ilişkin kanıt

- Bir hükümet doktoru olan İngiliz Frederick Griffith, memeli hayvanlarda zatürre etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* üzerinde çalışıyordu.
- Bu bakterinin patojenik (hastalık yapıcı) ve zararsız olmak üzere iki suşu vardır.
- Griffith, ısıtılarak öldürülmüş patojenik bakterileri zararsız canlı bakterilerle karıştırdığında canlı bakterilerden bazılarının patojenik forma dönüştüğünü saptadı.

DNA'nın bakterileri değiştirebildiğine ilişkin kanıt



DNA'nın bakterileri değiştirebildiğine ilişkin kanıt

- Bu maddenin kimliği bilinmiyor olmasına karşılık ölü patojenik hücrelerdeki kimyasal maddenin açıkça kalıtsal bir değişime yol açtığı görülebilir.
- Griffith bu olaya transformasyon adını vermiştir.
- Bu olay günümüzde, dış ortamda bulunan DNA'nın hücre içine alınması ile meydana gelen fenotipik ve genotipik değişim olarak tanımlanmaktadır.

Avery ve arkadaşlarının alışmaları

- Avery, ısıtarak öldürölmüş patojenik bakterilerden değişik kimyasal maddeler saflaştırmıştır.
- Daha sonra bu maddelerin her biri ile patojen olmayan canlı bakterileri değişikliğe uğratmaya çalışmıştır.
- Sonuçta yalnızca DNA ile başarılı olabilmıştır.

Avery ve arkadaşlarının çalışmaları

- 1944'de Avery ve arkadaşları, transformasyona neden olan etkenin DNA olduğunu ilan etmişlerdir.
- Ancak o dönemde DNA hakkında çok az şey bilinmekte idi.
- Bu nedenle hiç kimse DNA'nın kalıtsal bilgiyi taşıyabileceğini hayal edemiyordu.

Viral DNA'nın, hücreleri programlayabildiğine ilişkin kanıt

- DNA'nın kalıtsal madde olduğuna ilişkin ek deliller, bakteriyofajlar (bakterileri enfekte eden virüsler) ile yapılan çalışmalardan gelmiştir.
- Virüs, koruyucu bir protein kılıf tarafından çevrelenmiş bir DNA'dan ibarettir.
- Çoğalması için bir hücreyi enfekte etmesi ve hücrenin metabolik sistemini ele geçirmesi gerekir.

T2 faji

- Alfred Hershey ve Martha Chase, 1952'de T2 fajının kalıtsal maddesinin DNA olduğunu gösteren denemeleri gerçekleştirmiştir.
- Bu faj, normal olarak memelilerin bağırsağında yaşayan *E. coli* bakterisini enfekte eden çok sayıda fajdan birisidir.
- Fajın enfeksiyonunun ardından *E. coli* hücresi hızlı bir şekilde T2 üreten bir fabrikaya dönüşür ve hücre patlayarak fajlar salınır.

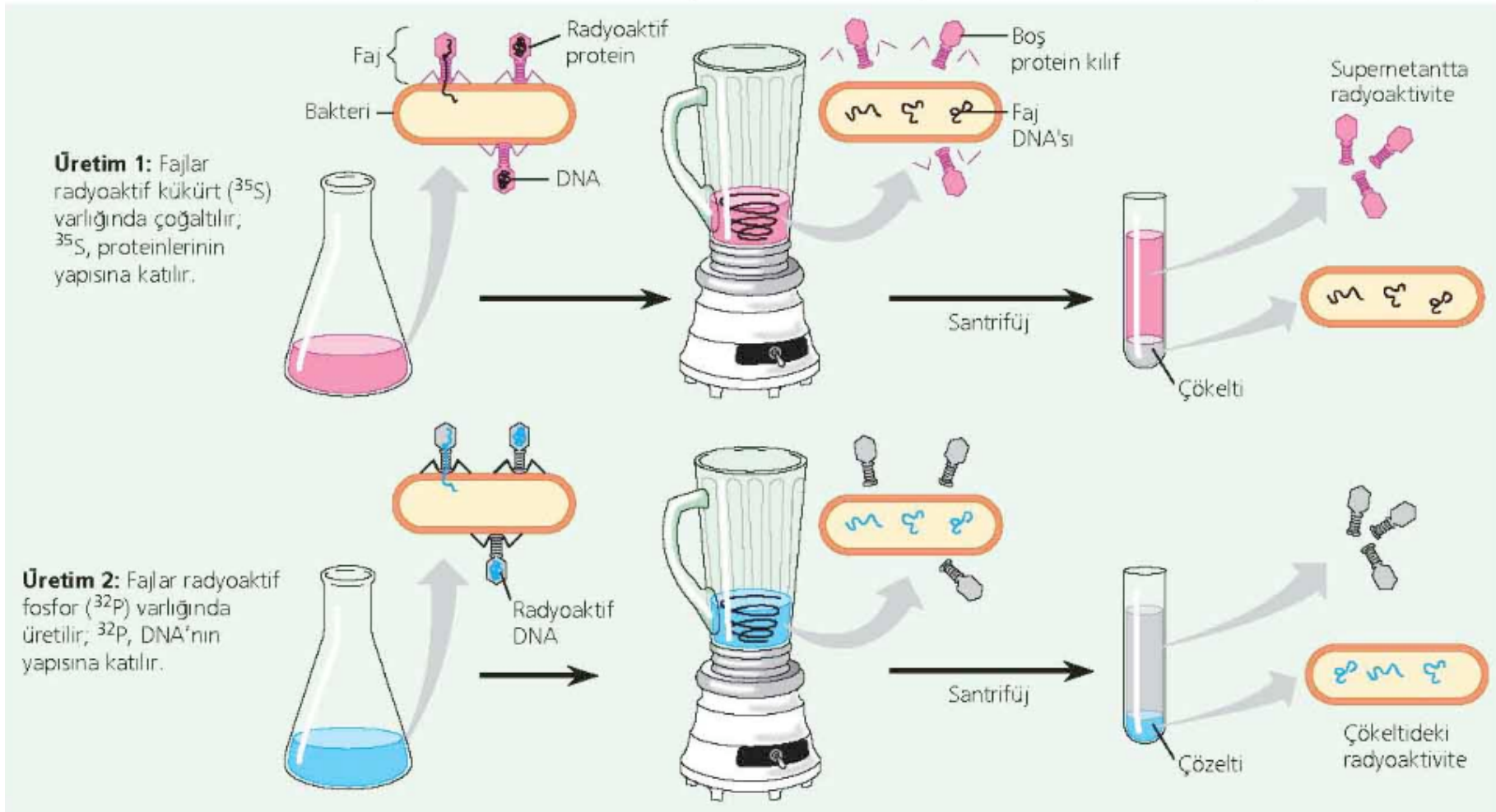
T2 faji

- Anlaşılacağı üzere T2 faji, konukçu hücreyi virüs üretecek şekilde programlamaktadır.
- Fakat hangi öğe bu olaydan sorumludur?
- Viral protein mi yoksa viral DNA mı?

Hershey ve Chase deneyi

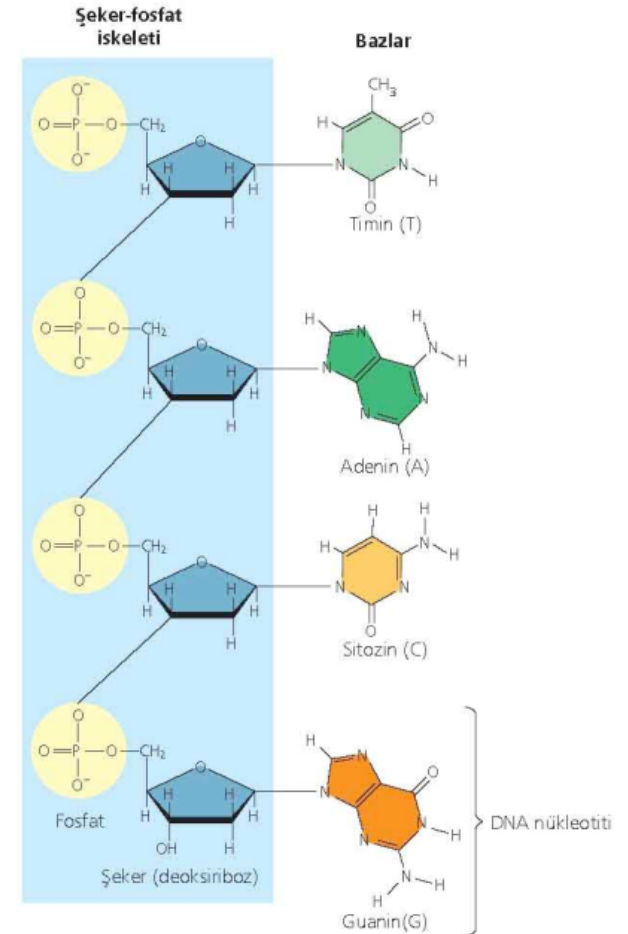
- Bu araştırmacılar, T2'nin *E. coli* hücrelerini enfeksiyonu sırasında içeri girdiği düşünölen maddeyi (DNA ya da protein) göstermek için bir deney tasarladılar.
- Araştırmacılar denemelerinde, faj DNA'sını ve proteinini işaretlemek için farklı radyoaktif izotoplar kullandılar.

- 1 Radyoaktif olarak işaretlenmiş fajlar bakterilerle karıştırılır. Fajlar bakterileri enfekte eder.
- 2 Kültür, blenderde karıştırılarak bakteri dışında bulunan fajlar ve yapısal elemanları ayrılır.
- 3 Karışım, santrifüj edilerek bakteriler test tüpünün tabanına çökeltilir.
- 4 Çökelti ve sıvı kısmında radyoaktivite ölçülür.



Kalıtıl maddenin DNA olduğuna ilişkin ek kanıt

- 1940'lı yıllarda DNA'nın bir nükleotit polimeri olduğu ve her birinin üç birimden meydana geldiği biliniyordu:
 - Azotlu bir baz
 - Deoksiriboz adlı bir pentoz şeker
 - Fosfat grubu
- Baz; adenin (A), timin (T), guanin (G) ya da sitozin (C) olabilir.



Erwin Chargaff-1947

- Chargaff, farklı organizmalardan elde ettiği DNA'ların baz bileşimlerini analiz etmiştir.
- DNA bileşiminin türden türe değiştiğini kaydetmiştir.
- Herhangi bir türün DNA'sındaki azotlu bazların miktarı eşit olmamasına karşılık, sabit bir oranda bulduklarını ifade etmiştir.
- Bu kanıt, kalıtsal maddenin DNA olduğu hipotezini daha da güçlendirmiştir.

Chargaff kuralı

- Chargaff, incelediği her bir türün DNA'sında adenin sayısının timine, guanin sayısının da sitozine yaklaşık olarak eşit olduğunu tespit etmiştir.
- İnsan DNA'sında A= %30.9 ve T= %29.04 oranlarında bulunurken G= %19.9 ve C= %19.8 oranlarında tespit edilmiştir.
- Daha sonra Chargaff kuralı olarak adlandırılan A=T ve C=G eşitlikleri, ikili sarmalın keşfine kadar açıklanamamıştır.

DNA'nın yapısı üzerine çalışmalar

- DNA'nın kalıtsal madde olduğundan emin olunduktan sonra, yapısının aydınlatılmasına ilişkin bir yarış başlamıştır.
- O zamanlar bu konu üzerinde çalışanlar Kaliforniya'dan Linus Pauling ve Londra'dan Maurice Wilkins ve Rosalin Franklin'dir.
- Ancak daha az tanınmalarına karşılık bu yarışta ipi göğüsleyenler Amerikalı James Watson ve İngiliz Francis Crick olmuştur.



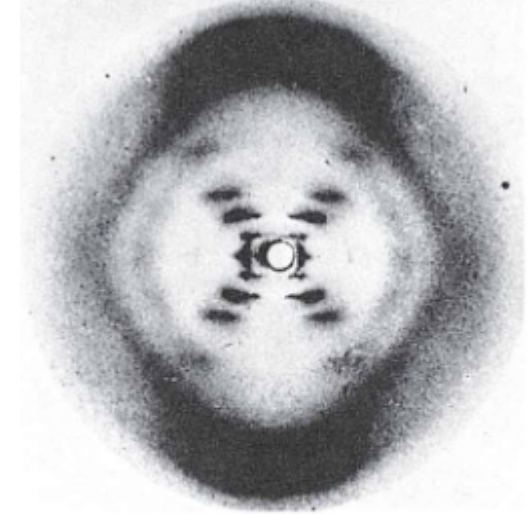
Rosalind Franklin

DNA'nın yapısı üzerine alışmalar

- Francis Crick, Cambridge Üniversitesi'nde X ışını kristalografisi tekniği ile protein yapısını çalışmakta idi.
- Rosalind Franklin ise DNA'nın X ışını kristalografisi ile görüntüsünü elde etmiş idi.

DNA'nın yapısı üzerine çalışmalar

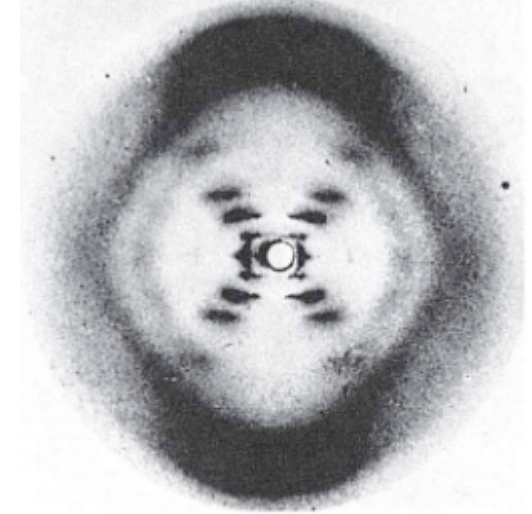
- Yandaki şekilden de görülebileceği gibi, X ışını kristalografisi ile elde edilen görüntüler moleküllerin tam anlamıyla gerçek şeklini göstermez.
- Ancak Watson, sarmal yapıdaki moleküllerin oluşturduğu leke desenleri konusunda deneyimli idi.



Franklin tarafından çekilen DNA'nın X-ışını kırınımı fotoğrafı

DNA'nın yapısı üzerine çalışmalar

- İlk bakışta bu resmin DNA'nın sarmal yapıda olduğunu anlamıştı.
- Resim aynı zamanda sarmalın genişliği ve azotlu bazların heliks boyunca yerleşimi hakkında da bilgi vermekte idi.



Franklin tarafından çekilen DNA'nın X-ışını kırınımı fotoğrafı

DNA'nın yapısı üzerine çalışmalar

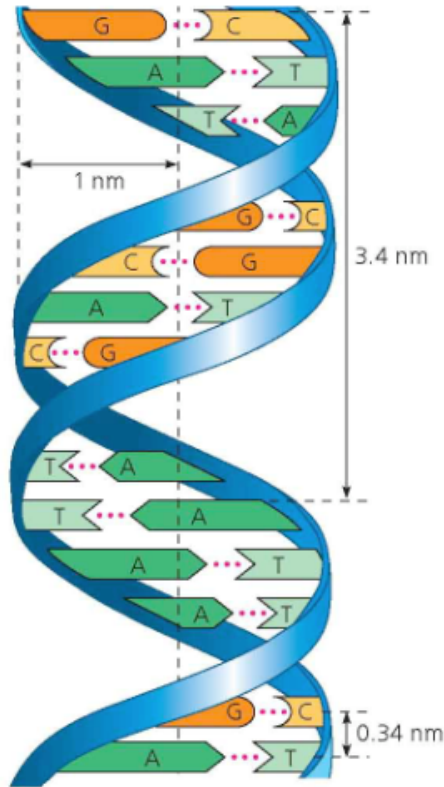
- Watson ve Crick telden yaptıkları modelde X ışını ölçümü ve DNA'nın kimyasal yapısı verilerini kullanarak ikili sarmal modeli yapmaya başladılar.



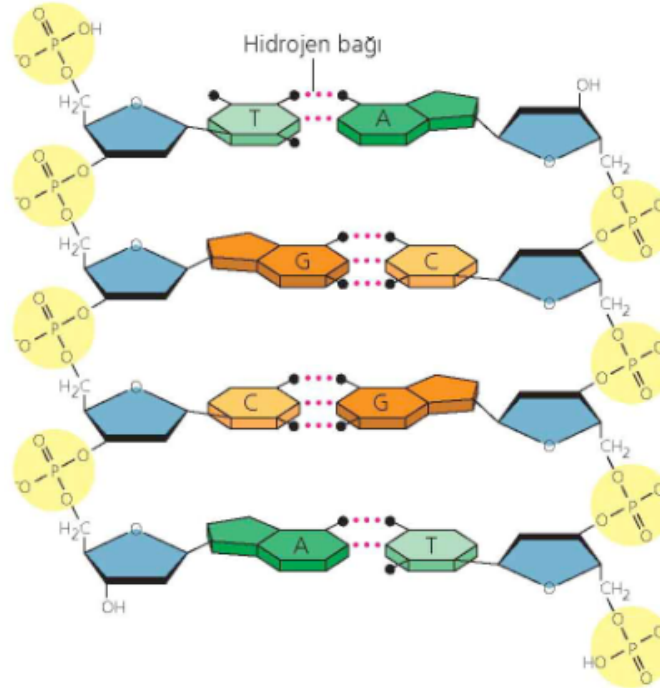
DNA'nın yapısı üzerine alışmalar

- İlk önce şeker-fosfat zincirlerini molekülün iç kısmına yerleştirdiler.
- Ancak bu model tatmin edici olmadı.
- Daha sonra şeker-fosfat zincirini çift sarmalın dış kısmına, azotlu bazları da i kısma yerleştirdiler.

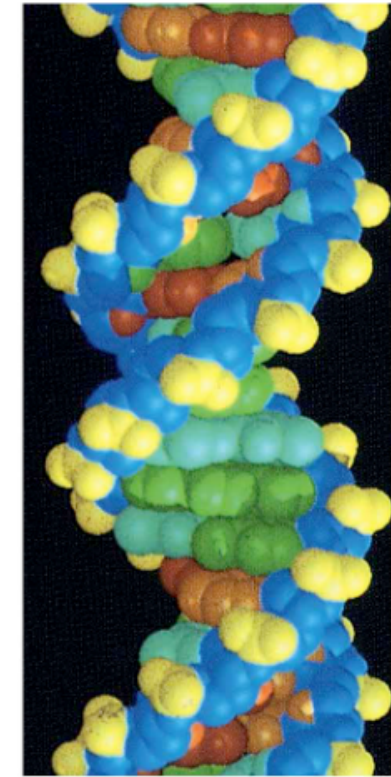
DNA'nın yapısı üzerine çalışmalar



(a) DNA yapısının anahtar özellikleri



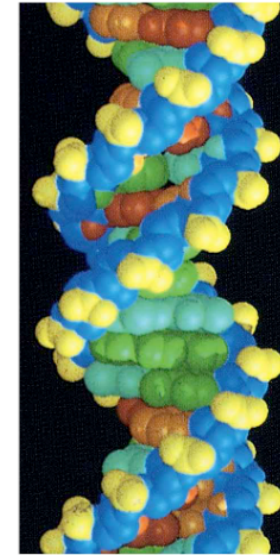
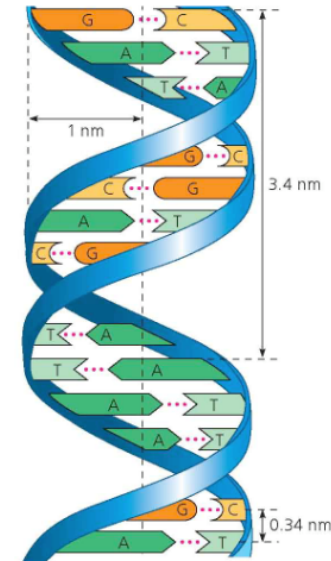
(b) Kısmi kimyasal yapısı



(c) Üç boyutlu yapısının modeli

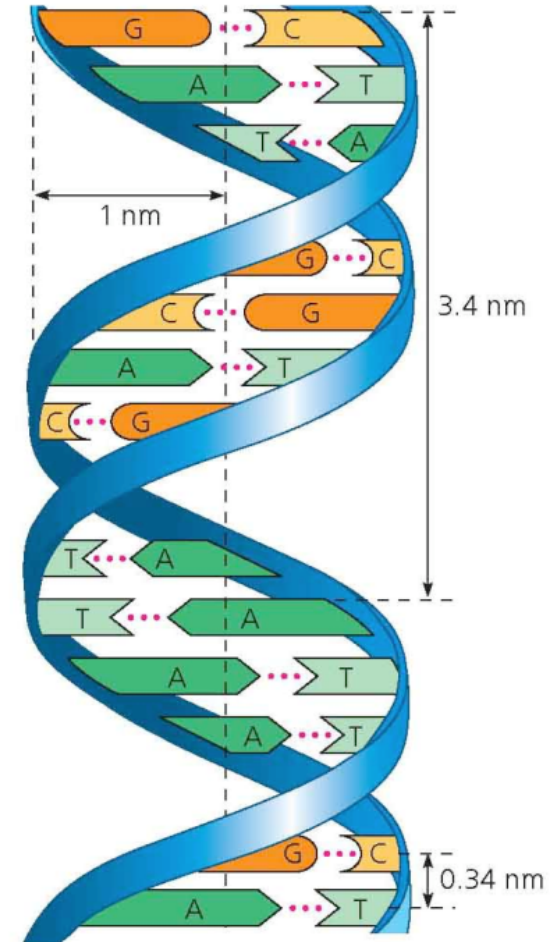
DNA'nın yapısı üzerine çalışmalar

- Böylelikle ikili sarmal, spiral bir merdiven şeklinde dönen basamaklara sahip gibi görünmekte idi.
- Yan iplikler şeker-fosfat iskeletlerine, basamaklar ise azotlu bazlara denk geliyordu.



DNA'nın yapısı üzerine çalışmalar

- X ışını verilerine göre sarmal, 3.4 nm uzunlukta bir tam dönüş yapmaktaydı.
- Bazlar birbirlerine 0.34 nm mesafe ile dizildiklerinden her dönüşte 10 adet baz bulunmaktaydı.
- Bu model uygun görünüyordu, çünkü modelde, hidrofobik bazlar iç kısımda yer alarak molekülü çevreleyen sulu ortamdan korunmuş oluyordu.

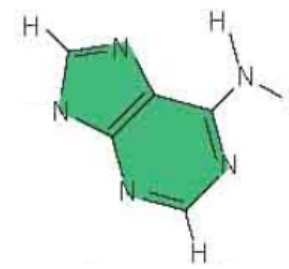


Baz eşleşmelerinin keşfi

- Watson ilk olarak her bazın kendi eşdeğeri ile eşleştiğini düşündü (A ile A, C ile C v.b.).
- Ancak bu model, X ışını verilerine uymuyordu.
- Çünkü X ışını görüntüleri, sarmalın çapının her noktada eşit olduğunu gösteriyordu.
- Peki kendi kendine baz eşleşmesindeki uyumsuzluk ne idi?

Baz eşleşmelerinin keşfi

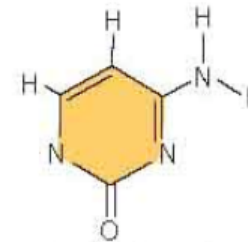
- Adenin ve guanin pürin bazlarıdır ve iki adet organik halka içerirler.
- Timin ve sitozin ise pirimidinlerdir ve bir adet halkaya sahiptirler.
- Bu yüzden pürinler (A ve G), pirimidinlerin (C ve T) iki katı genişliğindedirler.



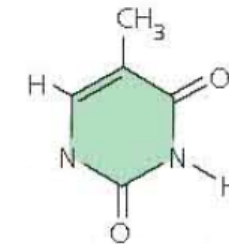
Adenin (A)



Guanin (G)



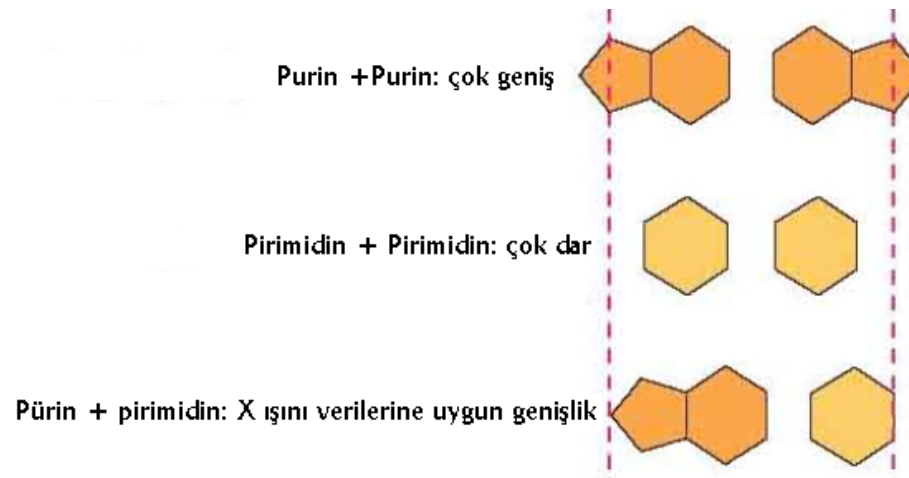
Sitozin (C)



Timin (T)

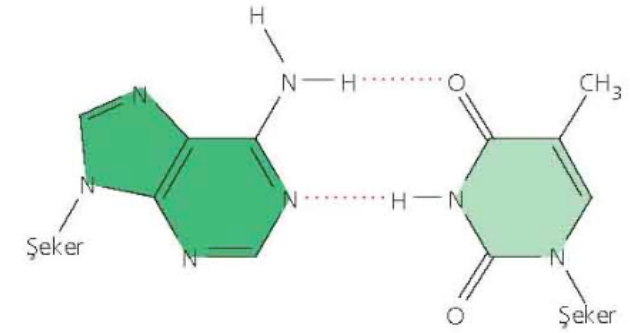
Baz eşleşmelerinin keşfi

- İkili sarmalın 2 nm çapa sahip olduğu düşünülürse pürin-pürin eşleşmesi çok geniş, pirimidin-pirimidin eşleşmesi ise çok dar olacaktır.
- Bunun çözümü bir pürin ile bir pirimidinin eşleşmesidir.



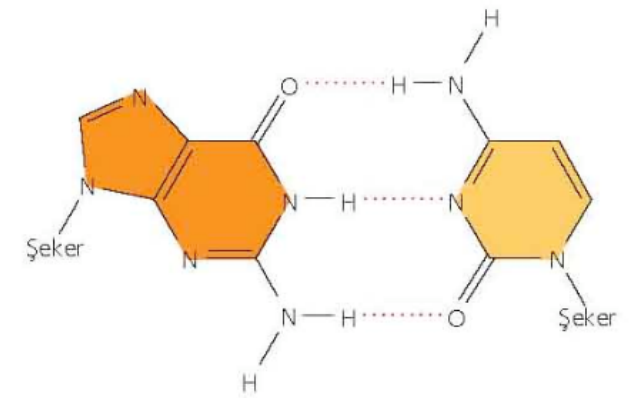
Baz eşleşmelerinin keşfi

- Her bir baz, kimyasal yan gruplara sahip olup bu gruplar uygun eş baz ile hidrojen bağları oluşturur.
- Adenin sadece timin ile iki hidrojen bağı oluştururken, guanin sadece sitozin ile üç hidrojen bağı oluşturur.



Adenin (A)

Timin (T)



Guanin (G)

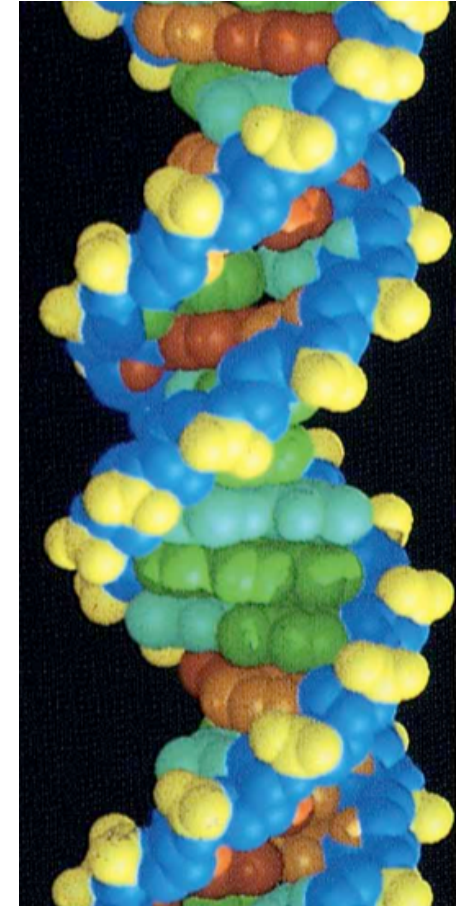
Sitozin (C)

Baz eşleşmelerinin keşfi

- Watson-Crick modeli, Chargaff kuralını açıklamıştır ($A=T$ ve $C=G$).
- Bu nedenle herhangi bir canlıdaki DNA'nın adenin miktarı timine, guanin miktarı da sitozine eşittir.

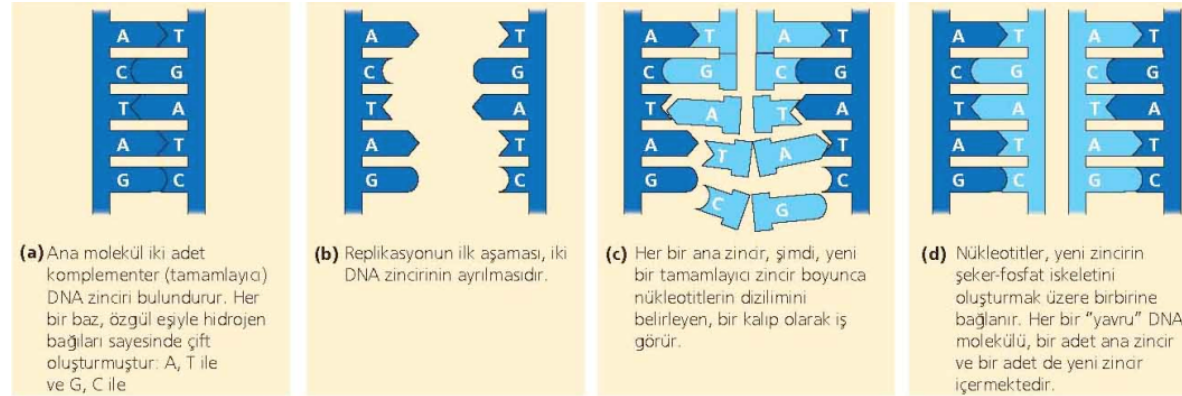
Baz eşleşmelerinin keşfi

- Nisan-1953'de Watson ve Crick, İngiliz dergisi Nature'de bir sayfalık kısa bir makale yayınlayarak bilim dünyasını şaşırttılar.
- Makale, o tarihten bu yana moleküler biyolojinin sembolü haline gelen DNA'nın ikili sarmalını içeriyordu.



DNA replikasyonunun keşfi

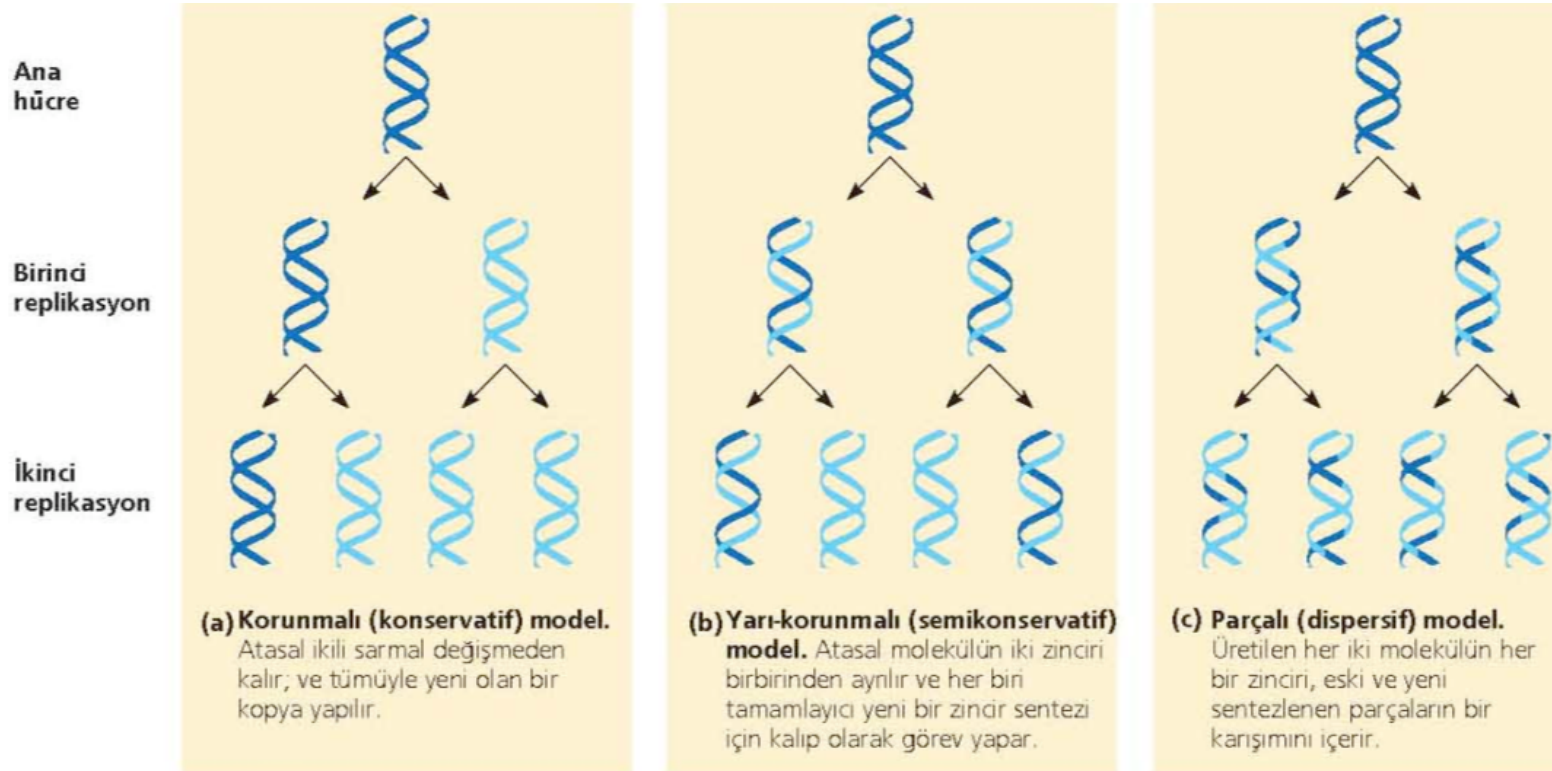
- İkili sarmalı açıklamalarının ardından yayınladıkları ikinci makalede Watson ve Crick DNA replikasyonunun nasıl olduğuna ilişkin hipotezlerini açıklamışlardır.
- Aşağıdaki şekil, Watson ve Crick'in DNA eşlenmesine ilişkin temel fikrini göstermektedir.



DNA replikasyonunun keşfi

- Watson ve Crick modeline göre, yeni üretilen her DNA yapısında bir eski zincir ve bir yeni zincir bir arada bulunuyordu.
- Bu modele, yarı-korunumlu (semi-konservatif) replikasyon modeli adı verilir.
- Bu modele alternatif olan iki ayrı model daha ileri sürülmüştür (konservatif ve dispersif modeller).

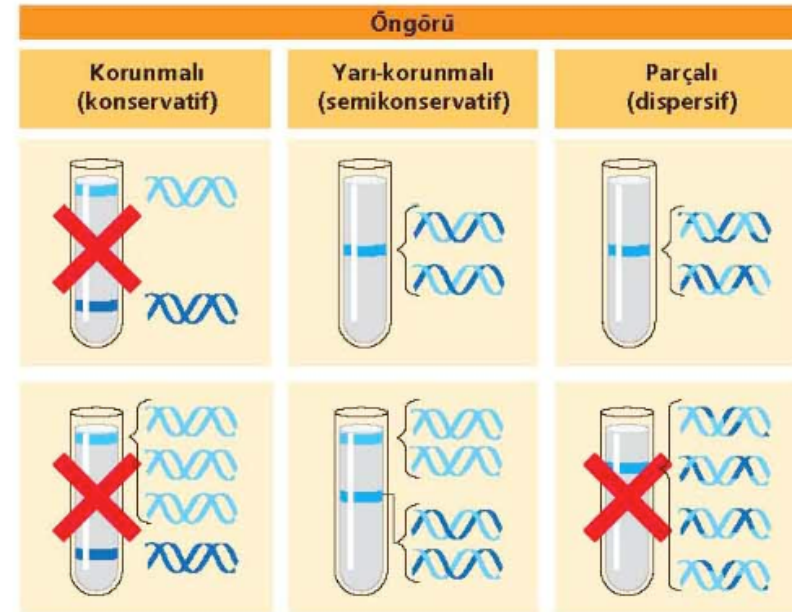
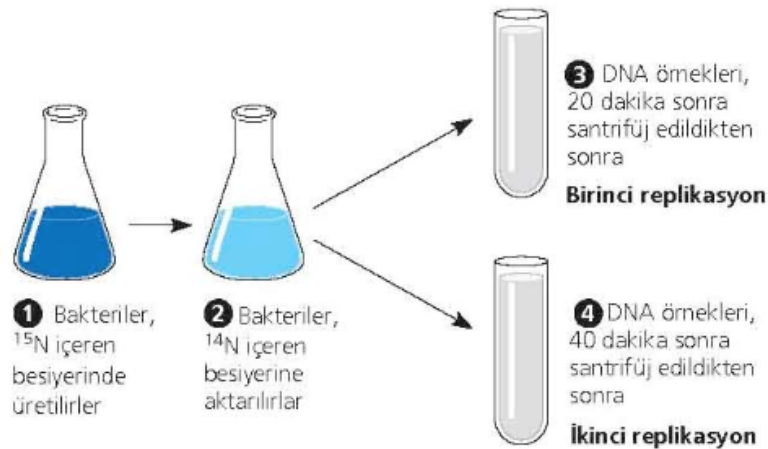
DNA replikasyonunun keşfi



Meselson-Stahl deneyi

- Matthew Meselson ve Franklin Stahl, 1950'lerin sonlarına doğru bu üç hipotezi test eden deneyler düzenlediler.
- Bu deneyler Watson ve Crick'in öngördükleri gibi yarı-korunumlu modeli desteklemiştir.

Meselson-Stahl deneyi



Replikasyonun kusursuz mimarisi

- *E. coli*, yaklaşık 5 milyon baz çiftlik tek bir kromozoma sahiptir.
- Uygun koşullar altında 1 saatten daha kısa süre içinde bu DNA'nın tamamını kopyalayabilir.
- İnsan hücrelerinde bulunan DNA ise yaklaşık 6 milyar baz çiftine karşılık gelmekte ve bakteri hücreesindeki DNA'nın 1000 katından fazlasını ifade etmektedir.

Replikasyonun kusursuz mimarisi

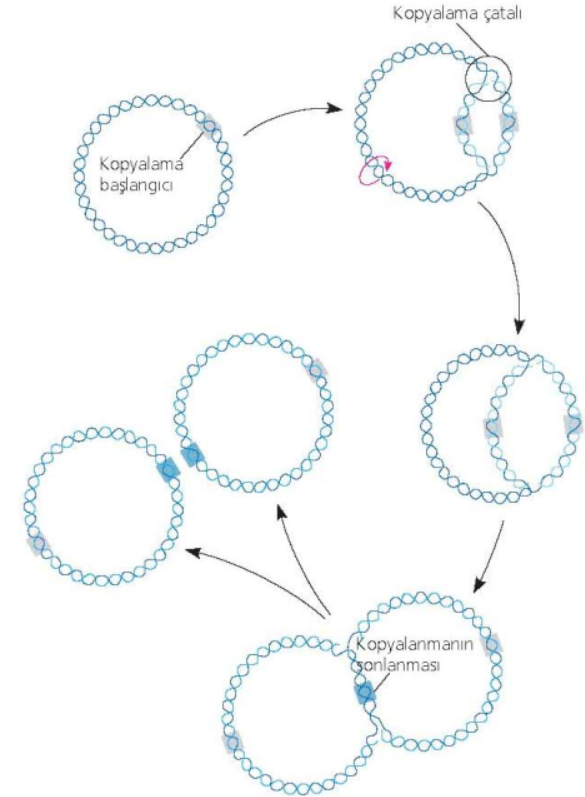
- Eğer bazları (A, T, C ve G) kitap harfleri büyüklüğünde yazacak olursak tek bir insan hücreesindeki 6 milyar baz, yaklaşık 900 kitabı dolduracaktır.
- Müthiş büyüklüğe sahip bu kalıtsal bilginin replikasyonu sadece birkaç hata ile gerçekleştirilir.

Replikasyonun kusursuz mimarisi

- Bir düzineden fazla sayıda farklı enzim ve diğer proteinler, DNA replikasyonunda iş görmektedir.
- Bu işlem, prokaryotlarda daha iyi bilinmektedir.
- Ancak sürecin büyük bir kısmı prokaryot ve ökaryotlarda büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

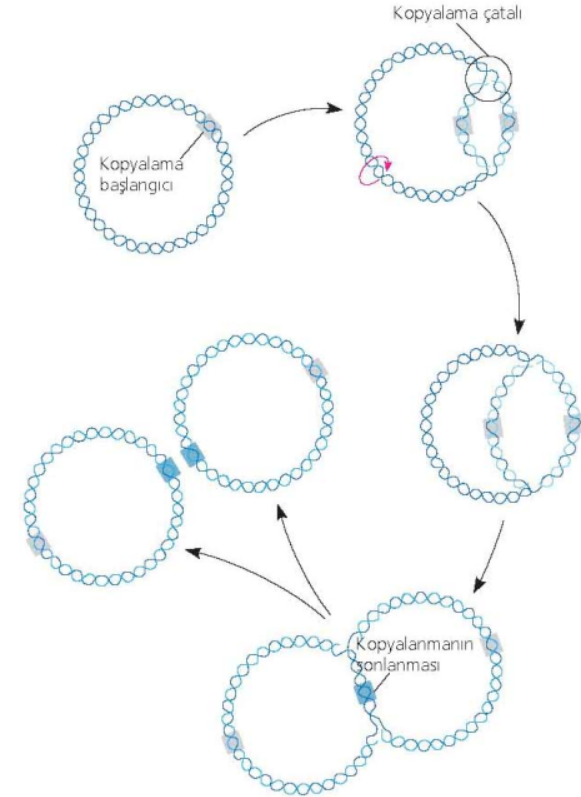
Başlama: Replikasyon orijinleri

- DNA molekülünün replikasyonu, replikasyon orijinleri denilen özel bölgelerden başlar.
- Halkasal bakteri kromozomu, özel nükleotit dizilimine sahip bir adet orijine sahiptir.



Başlama: Replikasyon orijinleri

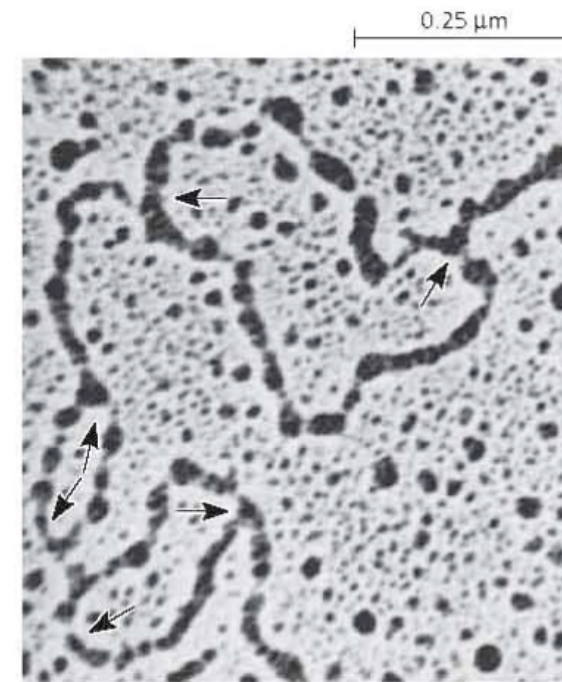
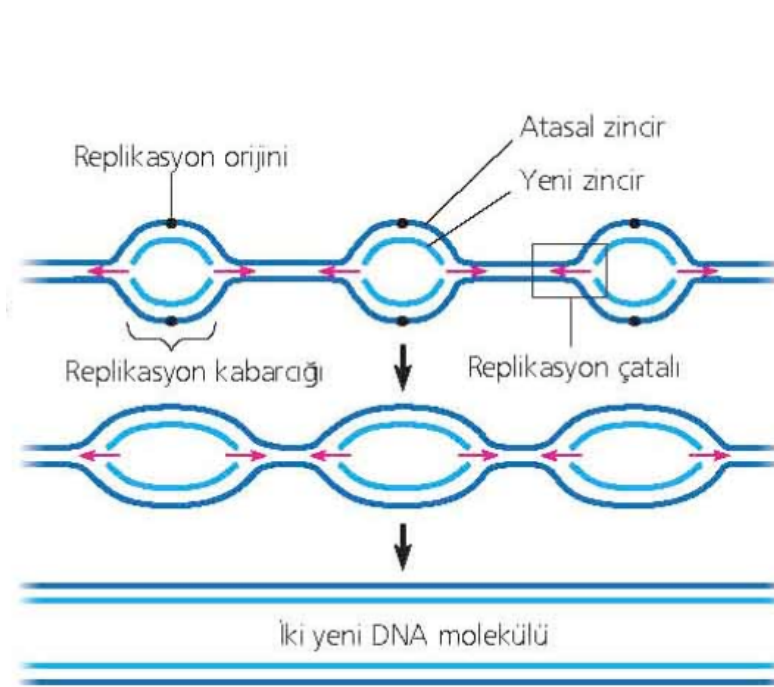
- Replikasyonu başlatacak proteinler bu diziyi tanıyarak iki zinciri ayırır ve replikasyon kabarcığını açarak DNA'ya bağlanır.
- Daha sonra DNA'nın replikasyonu tüm molekül kopyalanıncaya kadar her iki yönde ilerler.



Başlama: Replikasyon orijinleri

- Ökaryotik kromozomlar, bakterilerin aksine yüzlerce hatta binlerce replikasyon orijini içerebilir.
- Bu durumda çok sayıda replikasyon kabarcığı oluşur.
- Kabarcığın her bir ucunda, yeni DNA zincirlerinin uzadığı "Y" şeklinde bir bölge olan replikasyon çatalı bulunur.

Başlama: Replikasyon orijinleri



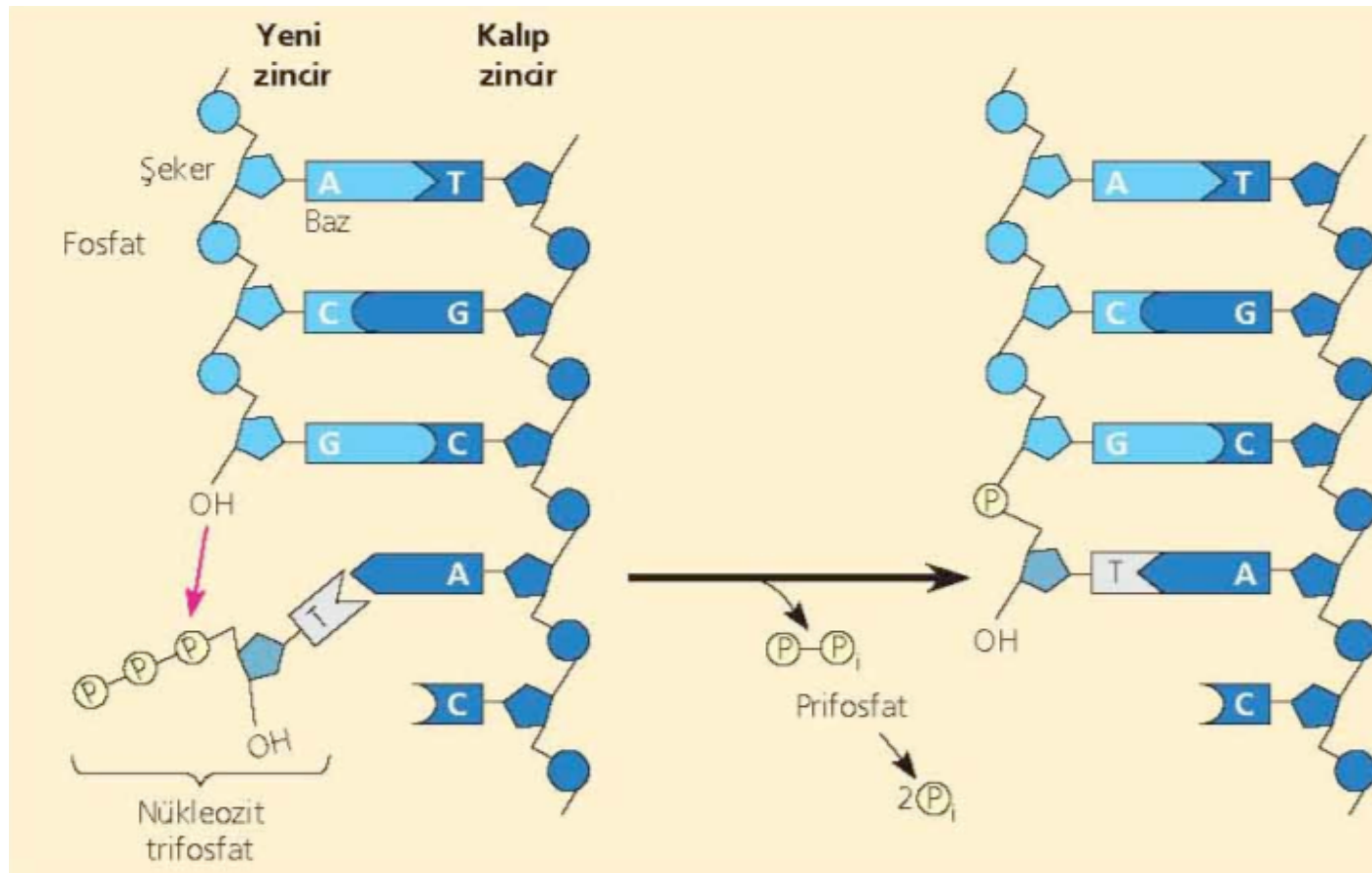
Yeni DNA zincirinin uzaması

- Replikasyon çatallında yeni DNA'nın uzaması, DNA polimeraz denilen enzimler tarafından yürütülür.
- Kalıp DNA zinciri boyunca tamamlayıcı bazlar polimeraz enzimi tarafından yeni zincirin ucuna art arda dizilir.
- Zincirin uzama hızı bakterilerde saniyede 500 nükleotit iken insan hücrelerinde 50 nükleotit'tir.

Yeni zincir oluşumunu yürüten enerji kaynağı nedir?

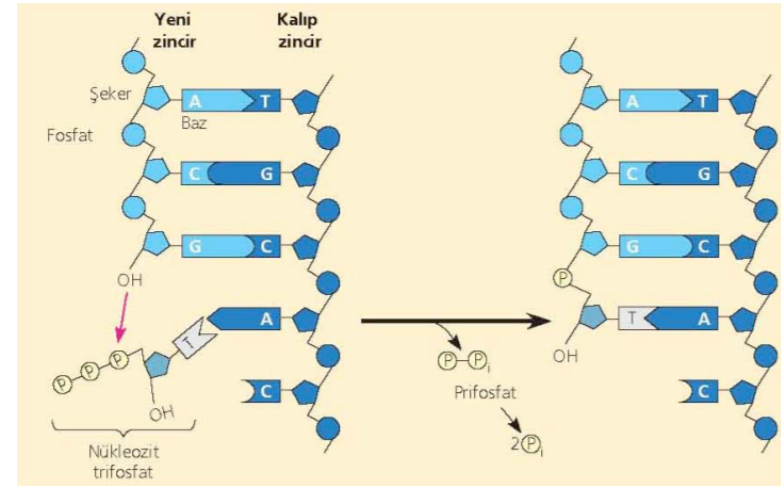
- DNA polimerazın substratı olarak iş gören nükleotitler, aslında üç fosfat grubu taşıyan nükleozit trifosfat'lardır.
- Bu molekül ATP'ye çok benzemektedir.
- Aralarındaki tek fark içerdikleri şekerdir.
- DNA'nın yapıtaşında deoksiriboz, ATP'de ise riboz şeker bulunur.

Yeni zincir oluşumunu yürüten enerji kaynağı nedir?



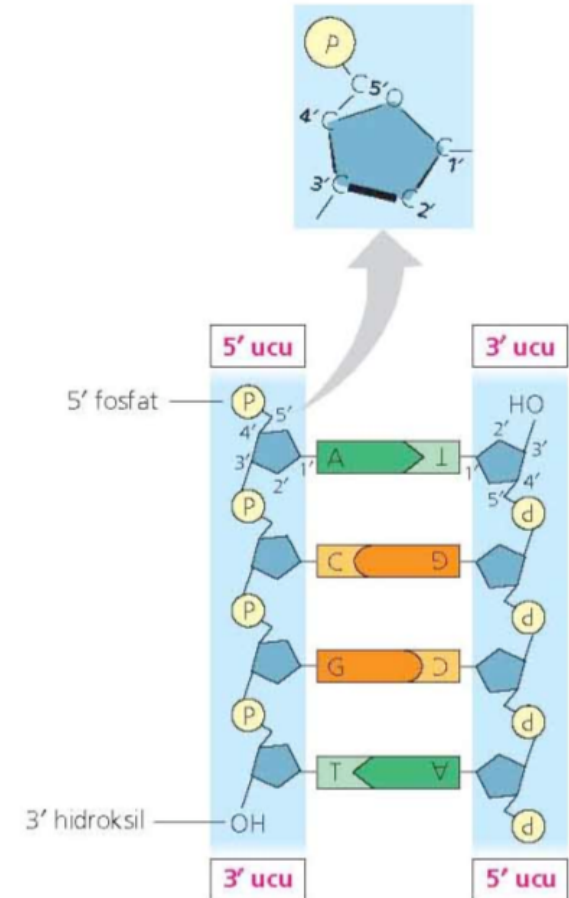
Yeni zincir oluşumunu yürüten enerji kaynağı nedir?

- ATP'de olduğu gibi DNA sentezinde kullanılan trifosfat monomerleri de sahip oldukları trifosfat kuyruktan dolayı kararlı olmayan negatif yüke sahiptirler.
- DNA'ya her bir monomer eklendiğinde, kuyrukta bulunan iki trifosfat kaybedilir.
- Bu işlem ekzergonik bir reaksiyon olup zincir uzaması için gerekli enerjiyi sağlar.



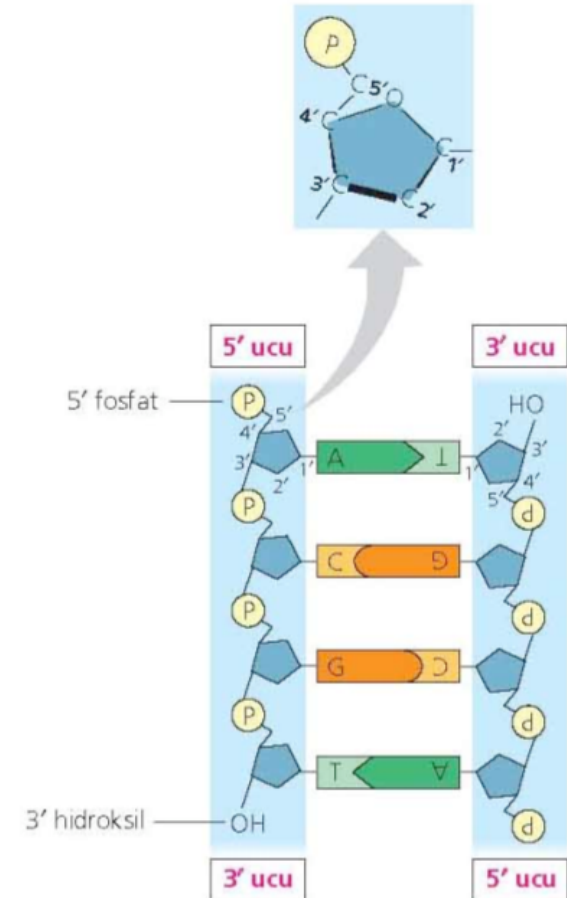
DNA zincirleri anti-paralel uzanır

- DNA'nın iki zincirinin şeker-fosfat iskeletleri birbirine ters yönde ilerler.
- Yandaki şekilden de görüleceği gibi, her bir DNA zincirinin bir deoksiriboz şekerinin beş karbonu, birinciden başlayarak 1'-5' şeklinde numaralandırılmıştır.



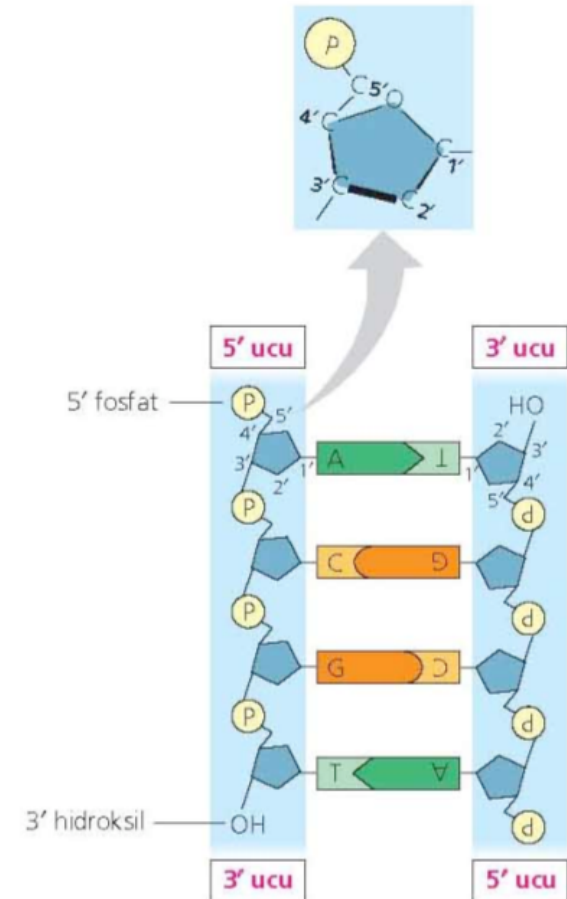
DNA zincirleri anti-paralel uzanır

- Nükleotitin fosfat grubu deoksiribozun 5' karbonuna bağlıdır.
- Ayrıca nükleotitin fosfat grubu aynı zamanda bitişik nükleotitin 3' karbonuna bağlıdır.
- Sonuç olarak bir DNA zinciri farklı polariteye sahiptir.



DNA zincirleri anti-paralel uzanır

- 3'-ucu olarak tanımlanan uçta, en sonda bulunan deoksiribozun 3'-karbonuna bir hidroksil grubu bağlanır.
- 5'-ucu olarak adlandırılan zıt uçta ise şeker-fosfat iskeleti, son nükleotitin 5'-karbonuna bağlanan fosfat grubu ile sonlanır.
- İkili sarmalda iki şeker-fosfat iskelet, esasen birbirine ters yönde (anti-paralel) olacak şekilde bir arada bulunur.

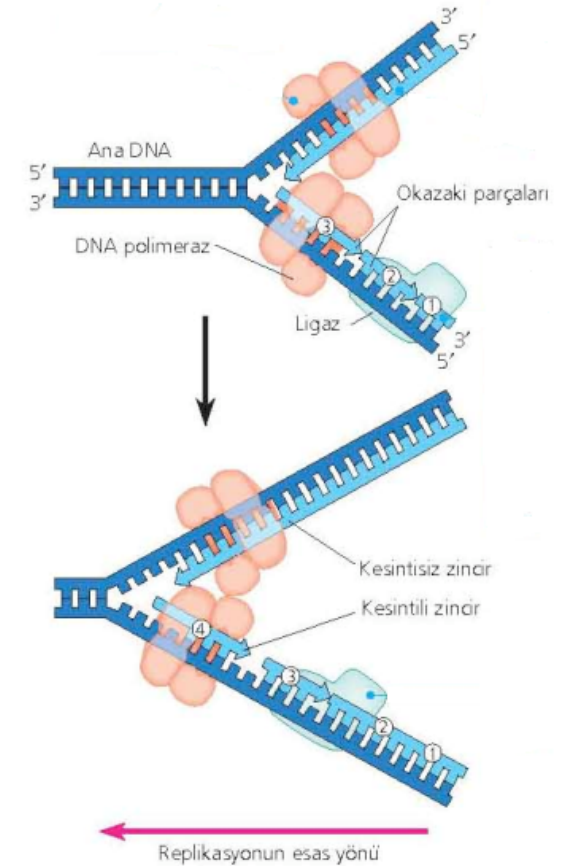


Anti-paralel yapı replikasyonu nasıl etkiler?

- DNA polimeraz, uzayan DNA zincirinin sadece 3'- serbest ucuna nükleotit eklerken, 5'- ucuna kesinlikle ekleme yapamaz.
- Yani, yeni DNA zinciri sadece 5'→3' yönünde uzayabilir.
- Bu kriteri göz önünde bulundurarak replikasyon çatalını inceleyelim.

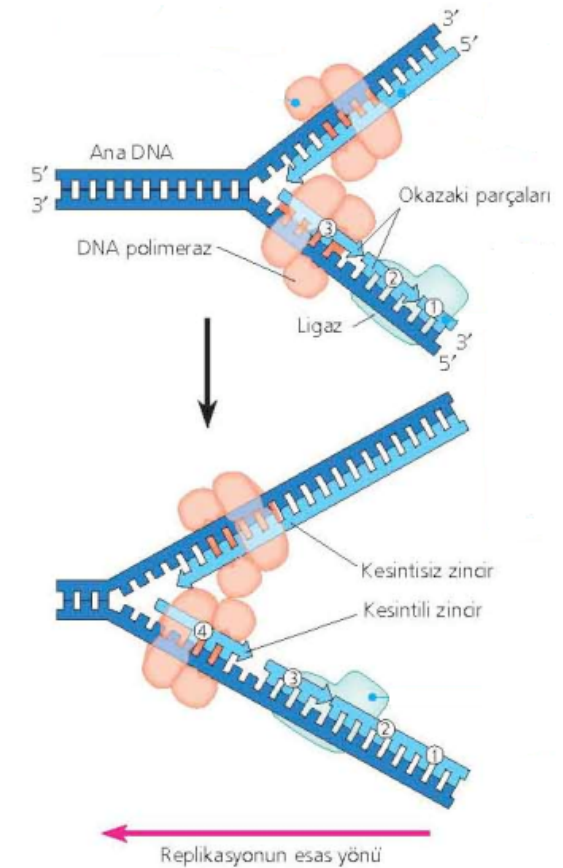
Kesintisiz zincir sentezi

- DNA polimeraz zorunlu olarak 5'→3' yönünde kalıp DNA üzerinde ilerleyerek tamamlayıcı DNA zincirini sentezler.
- Bu enzim, replikasyon çatalındaki kalıp zincire sıkı bir şekilde bağlanarak çatal açıldıkça tamamlayıcı zincire devamlı nükleotit ekler.
- Bu şekilde sentezlenen DNA zincirine kesintisiz zincir (leading strand) adı verilir.



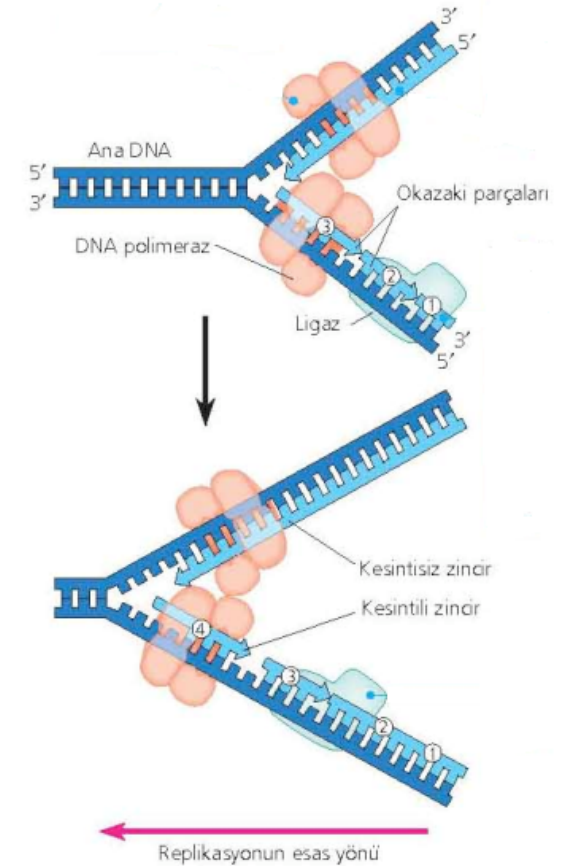
Kesintili zincir sentezi

- DNA'nın diğer zincirini (yeni zincir) uzatmak için polimerazın, diğer kalıp zincir boyunca replikasyon çatalından uzaklaşacak yönde çalışması gerekir.
- Bu yönde sentezlenen DNA zincirine ise kesintili zincir (lagging strand) adı verilir.
- Bu olay, iğne ile geriye doğru dikiş yapmaya banzer.



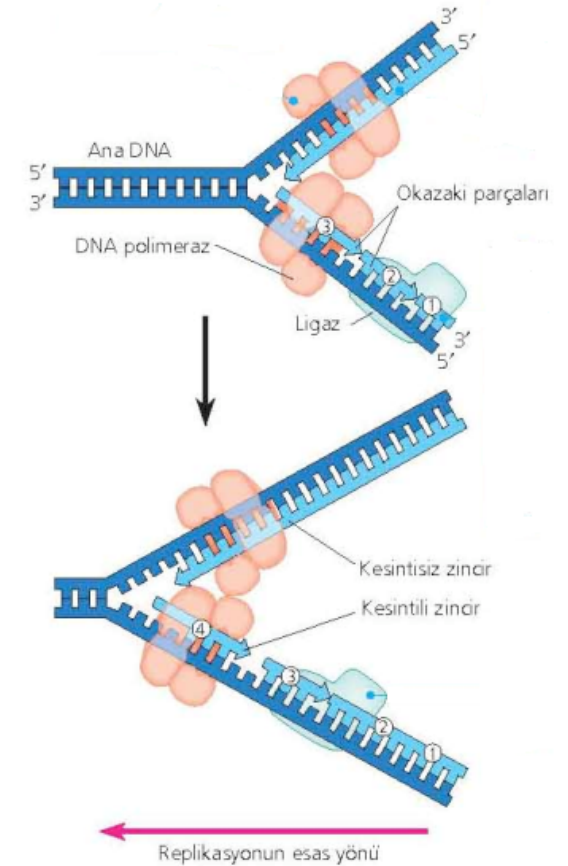
Kesintili zincir sentezi

- Replikasyon kabarcığı açıldıkça polimeraz enzimi replikasyon çatalından uzaklaşacak şekilde çalışır ve kısa bir DNA parçası sentezler.
- Kabarcık büyüdükçe kesintili zincirin diğer bir kısa parçası aynı yöntemle sentezlenir.
- Devamlı sentezin yapıldığı kesintisiz zincirin tersine kesintili zincir, parça parça sentezlenir.



Kesintili zincir sentezi

- Bu parçalara, bunları keşfeden Japon araştırmacının adı atfen Okazaki fragmentleri adı verilir.
- Bu parçalar ökaryotlarda 100-200 nükleotit uzunluğundadır.
- DNA ligaz enzimi ise, bütün bir zincir oluşturmak üzere şeker-fosfat iskeletlerini birbirine bağlar.

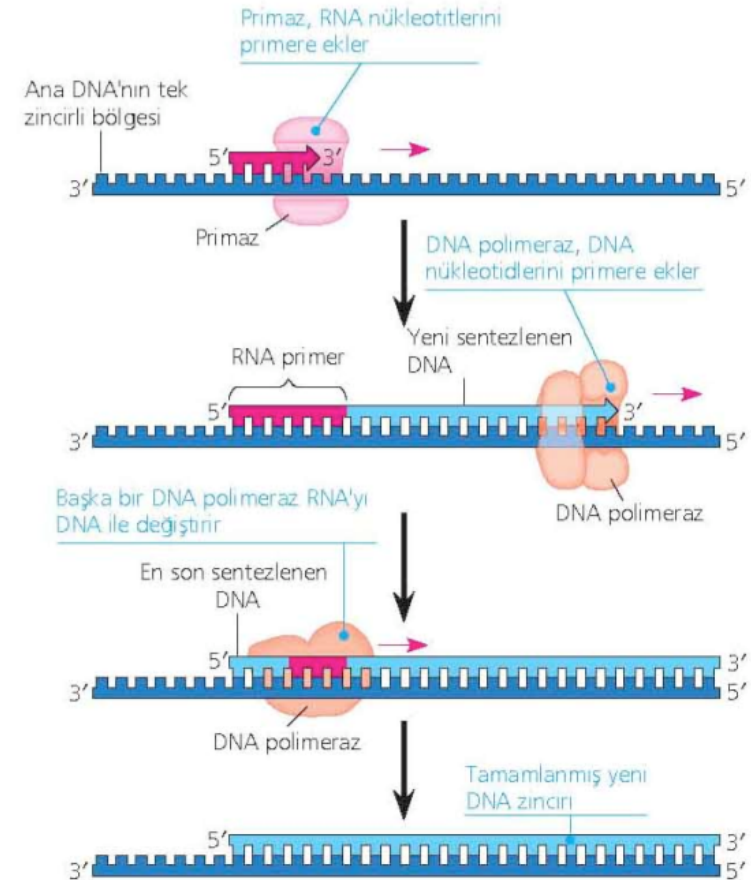


DNA sentezinin primerlerle başlatılması

- DNA polimeraz enzimlerinin hiç birisi bir polinükleotit sentezini başlatamaz.
- Yalnızca kalıp zincir ile baz eşleşmesi yapmış mevcut bir zincirin sonuna nükleotitleri ekler.
- Replikasyon olayında yeni zincir sentezini başlatan DNA değil, diğer bir nükleik asit olan kısa RNA zinciri, yani primer'dir.

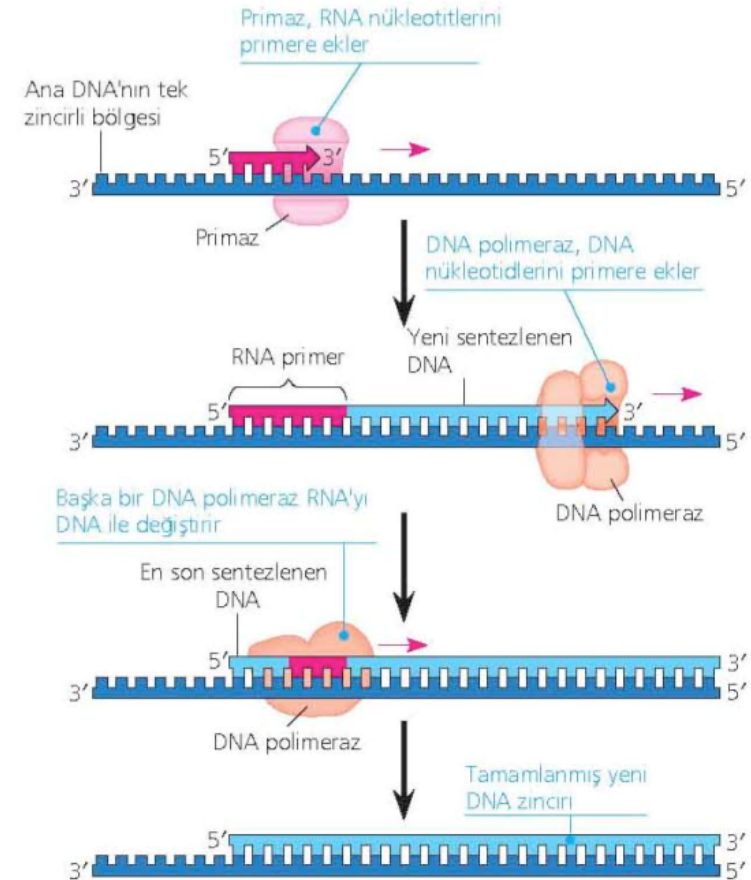
DNA sentezinin primerlerle başlatılması

- Primaz adı verilen bir enzim, ökaryotlarda yaklaşık 10 nükleotit uzunluğunda olabilen primeri yapmak üzere RNA nükleotitlerini birbirine bağlar.
- Daha sonra başka bir DNA polimeraz, primerlerdeki RNA nükleotitlerini çıkararak DNA nükleotitlerini yerleştirir.



DNA sentezinin primerlerle başlatılması

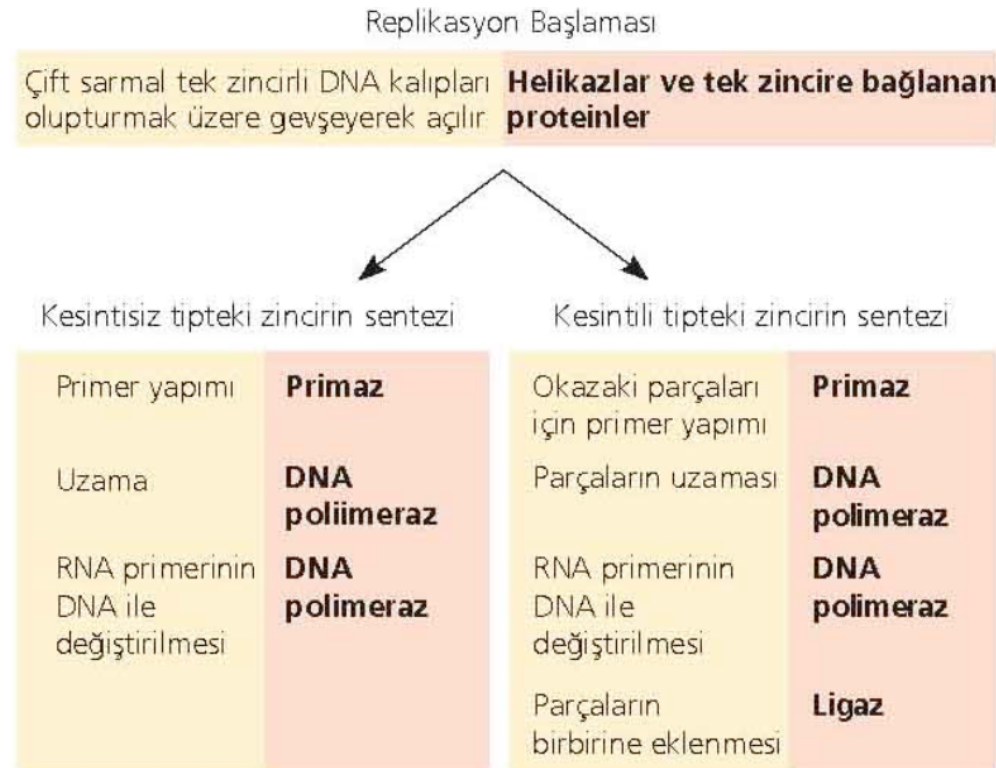
- Kesintisiz zincir sentezinin DNA polimeraz tarafından başlatılabilmesi için yalnızca bir adet primere ihtiyaç duyulur.
- Kesintili zincirde ise, her bir Okazaki parçası için bir primer gereklidir.
- Bu primerler, ligaz enzimi Okazaki parçalarını birleştirmeden önce DNA'ya dönüştürülür.



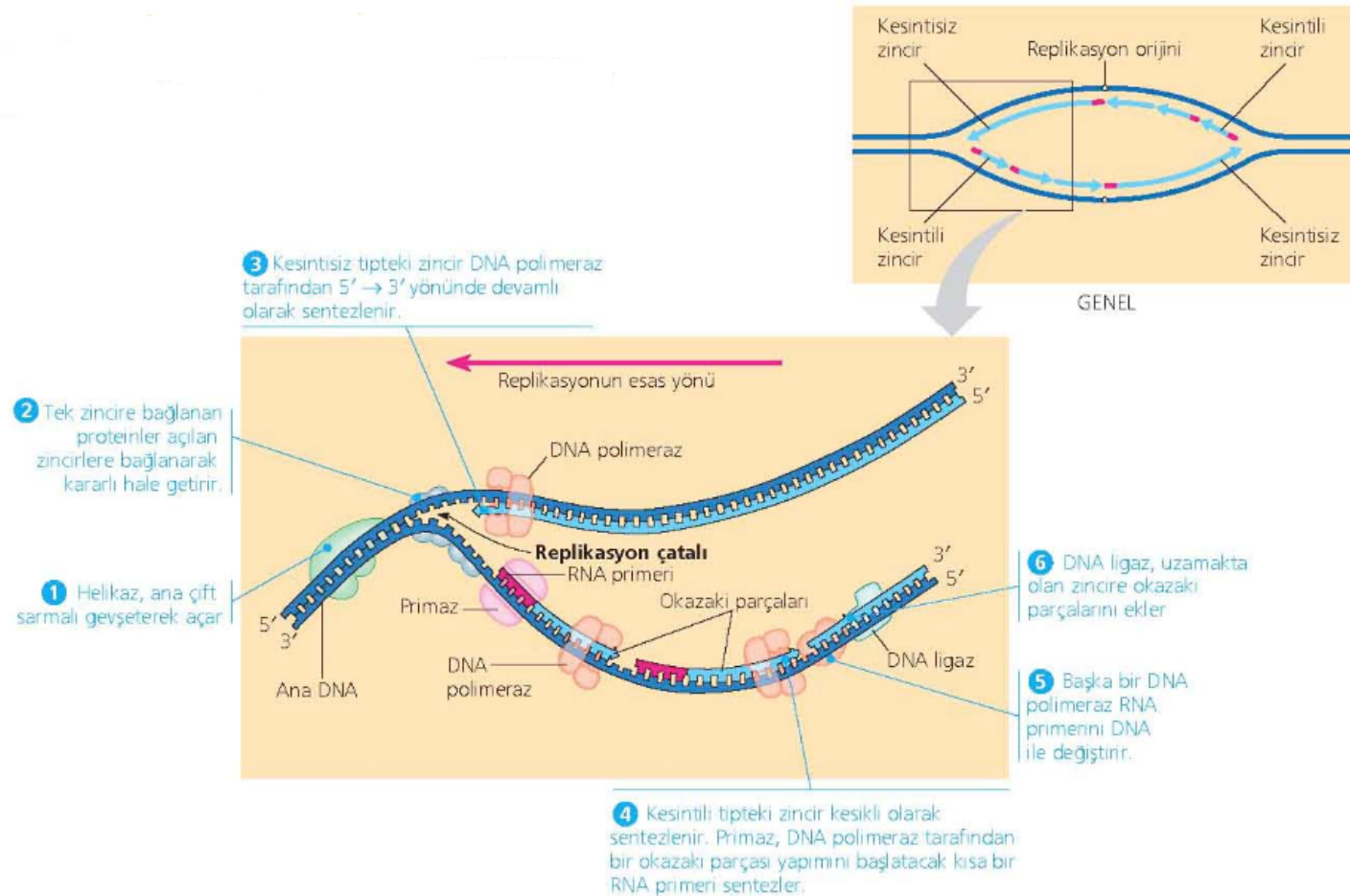
DNA replikasyonuna yardımcı olan diğer proteinler

- Şimdiye kadar, DNA sentezinde işlev gören proteinlerin üç çeşidini görmüş olduk (DNA polimeraz, ligaz ve primaz).
- Replikasyon olayına katılan diğer iki protein ise helikaz ve tek zincire bağlanan proteindir.
- Helikaz, replikasyon çatalında ikili sarmalı tersine döndürerek eski iki zinciri ayırır.
- Tek zincire bağlanan protein ise ayrılan DNA zincirleri üzerine yerleşerek bu zincirleri birbirinden ayrı tutar.

DNA replikasyonuna katılan temel proteinlerin işlevleri : tekrar



DNA replikasyonunun şekilsel özeti



Replikasyon hatalarının tamiri

- Sentezi tamamlanmış DNA molekülündeki hata oranı bir milyar nükleotitte birdir.
- Ancak replikasyon sırasında meydana gelen başlangıç eşleşme hataları 10.000 baz çiftinde birdir.
- Replikasyon sırasında DNA polimeraz enzimi, eklenen her nükleotitin doğruluğunu kendi kendine kontrol eder.
- Yanlış eşleşen nükleotitleri çıkartır ve sentezi tekrarlar.

- Bazen yanlış eşleşme yapan n¼kleotitler DNA polimerazın da kontrol¼nden kaçabilir ya da sentez tamamlandıktan sonra ortaya çıkabilir.
- H¼creler yanlış eşleşen n¼kleotitleri tamir etmek için ¼zel enzimler kullanır.
- Araştırmacılar, bu proteinlerden birindeki kalıtsal bozukluğun, bir tip kolon kanseri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

- Reaktif kimyasallar, X ışınları ve UV ışınları bazı mekanizmalarla nükleotitleri değiştirerek kodlanmış kalıtsal bilgiyi olumsuz yönde etkilerler.
- Diğer yandan DNA'daki bazlar, normal hücre sel koşullar altında sıklıkla kendiliğinden de değişime uğrarlar.
- Neyse ki DNA'daki bu değişiklikler, mutasyonlar devamlılık kazanmadan, genellikle düzeltilir.

DNA tamir mekanizması

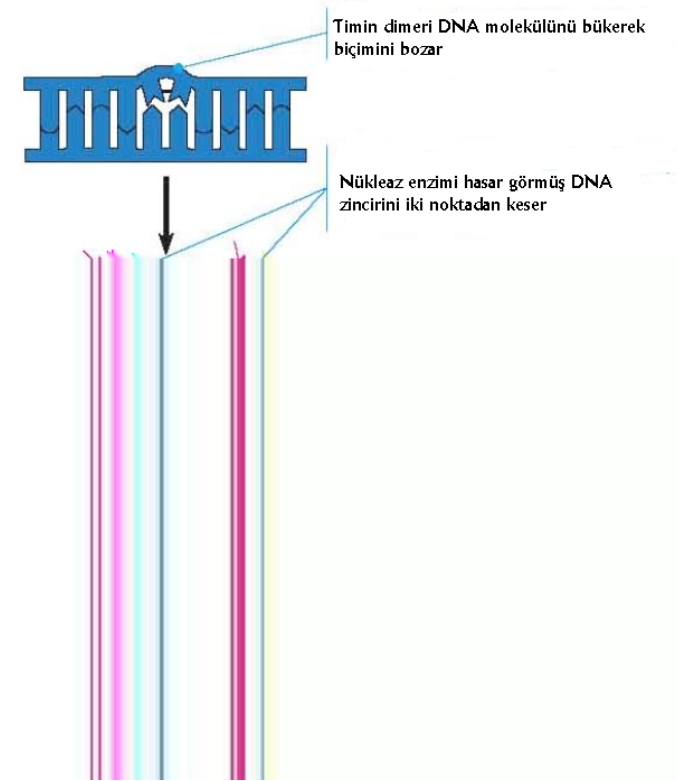
- Tamir mekanizmalarında DNA'daki baz eşleşmesinin avantajlı bir işlevi vardır.
- Hasarlı zincir parçası, nükleaz adı verilen bir enzimle kesilip çıkarılır.
- Ortaya çıkan boşluk, hasar görmemiş zincir üzerindeki nükleotitler kalıp alınarak doldurulur.

DNA tamir mekanizması

- Bu boşlukların doldurulmasında DNA polimeraz ve ligaz birlikte iş görür.
- Bu tip DNA onarımına, nükleotit kesip-çıkarma tamiri adı verilir.

DNA tamir mekanizması

- Yandaki şekilde, deri hücrelerinde güneş ışınlarının neden olduğu hasarın tamiri şematize edilmiştir.
- Burada zincir üzerinde yan yana bulunan timin bazları birbirlerine kovalent bağlanarak timin dimerleri meydana getirirler.
- Timin dimerleri, DNA'da toka oluşumuna yol açar ve replikasyonu engeller.

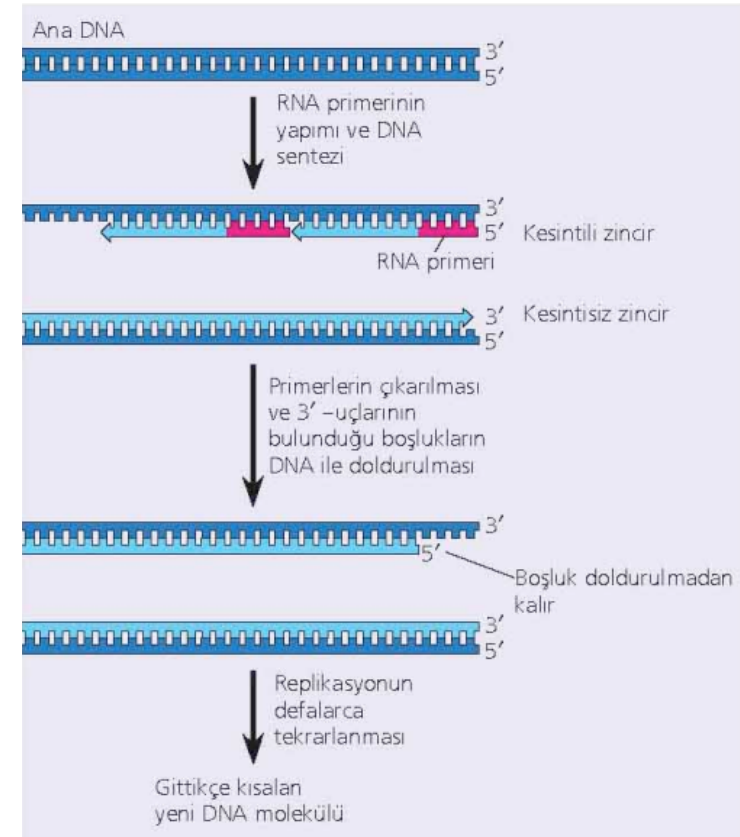


Xseroderma pigmentosum

- Bu tip bir hasarı tamir etmenin önemi Xseroderma pigmentosum adı verilen hastalıkta açıkça görülür.
- Bu hastalıkta, nükleotit kesip-çıkarma sisteminde işlen gören bir tamir enziminde kalıtsal bir hasar vardır.
- Bu bozukluğa sahip kişiler, güneş ışığına karşı oldukça duyarlıdırlar.
- UV ışınlarının deri hücrelerinde neden olduğu mutasyonlar, bu bireylerde tamir edilemez ve deride kanserleşme meydana gelir.

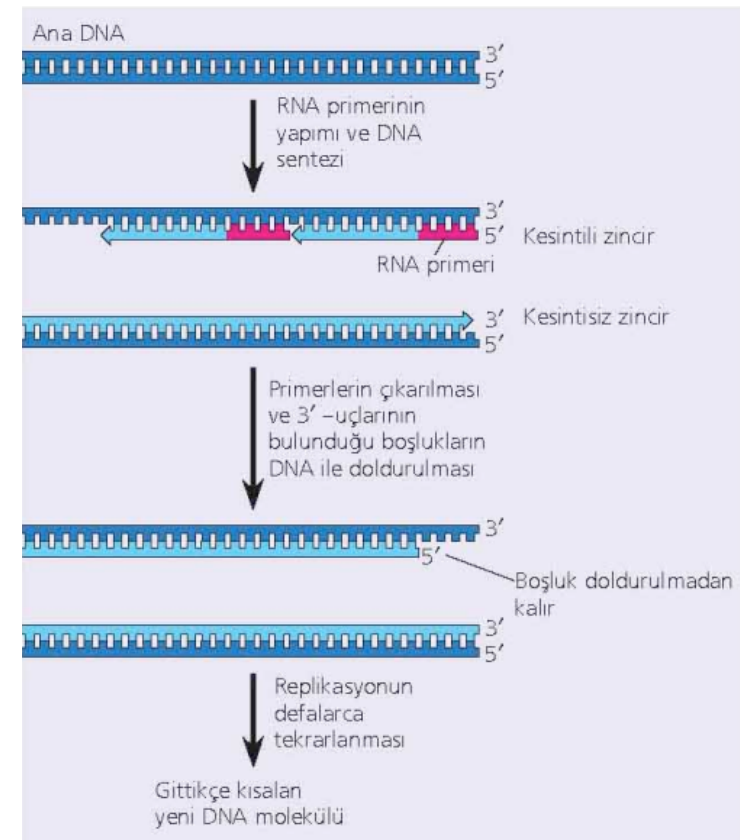
Uç replikasyon sorunu

- Doğrusal tipte bir DNA molekülü replike olduğu zaman, DNA polimeraz sadece 3'- ucuna nükleotit takabildiğinden yeni sentezlenen her zincirin (açık mavi) 5'- ucunda bir boşluk kalır.
- Sonuç olarak her replikasyon tamamlandığında DNA molekülü az da olsa kısalmış olur.



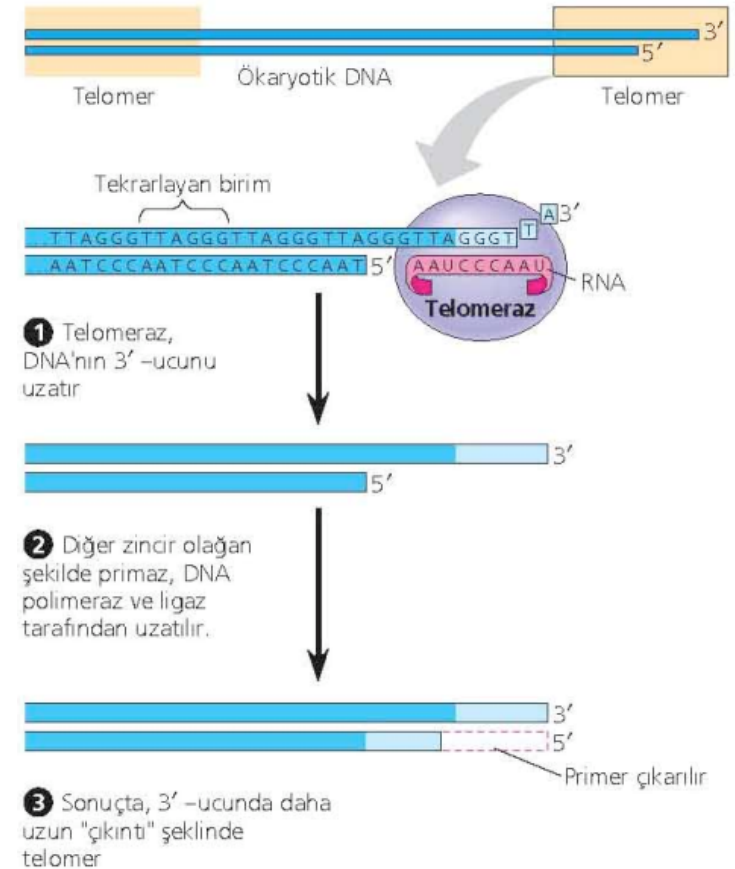
Uç replikasyon sorunu

- Eğer bir hücre yeteri kadar bölünseydi elzem genler yok olabilecekti.
- Eğer bu olay nesiller boyunca devam etseydi, şu an burada olamayacaktık !!!



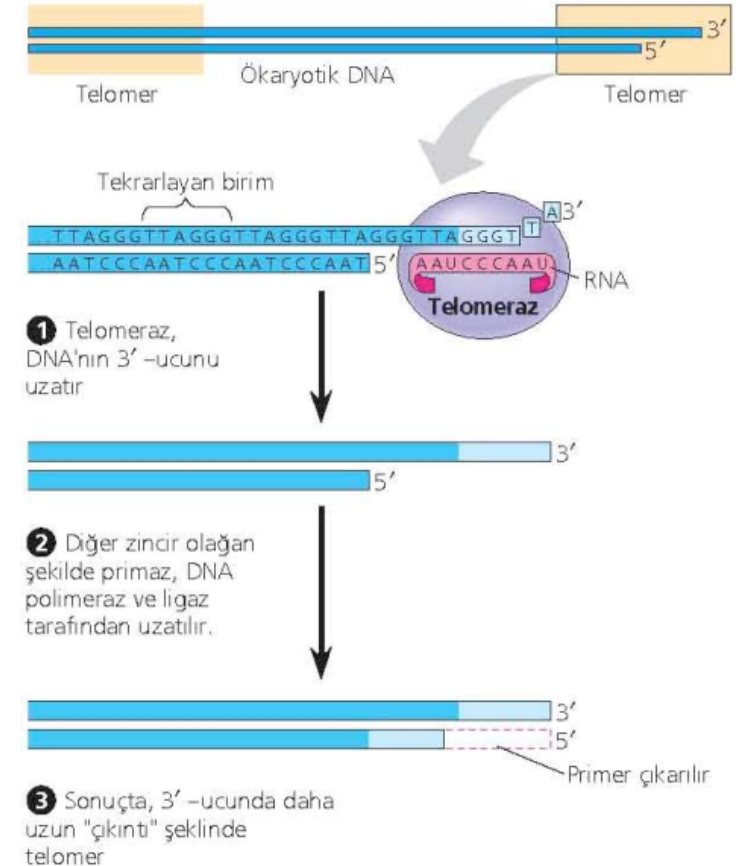
Uç replikasyon sorunu

- Prokaryotlar halkasal DNA'ya sahip oldukları için bu sorundan sakınmayı başarmışlardır.
- Fakat ökaryotlarda durum nedir?



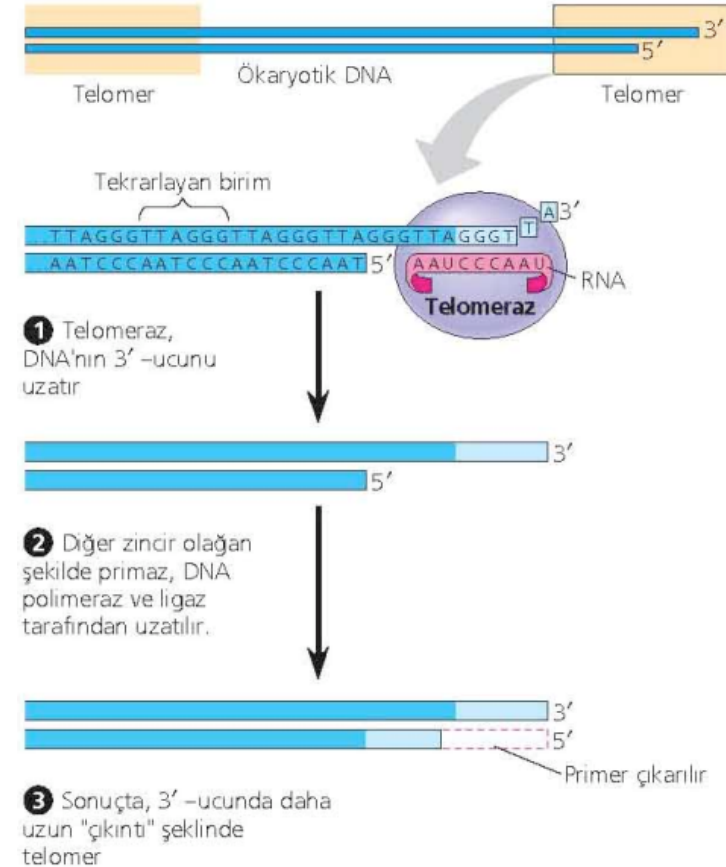
Uç replikasyon sorunu

- Ökaryotik kromozomal DNA molekülleri, uç bölgelerinde telomer adı verilen özel nükleotit dizilimlerine sahiptir.
- Telomerler gen içermez, fakat bu bölgedeki DNA, kısa bir nükleotit dizisinin çok sayıda tekrarından oluşur.



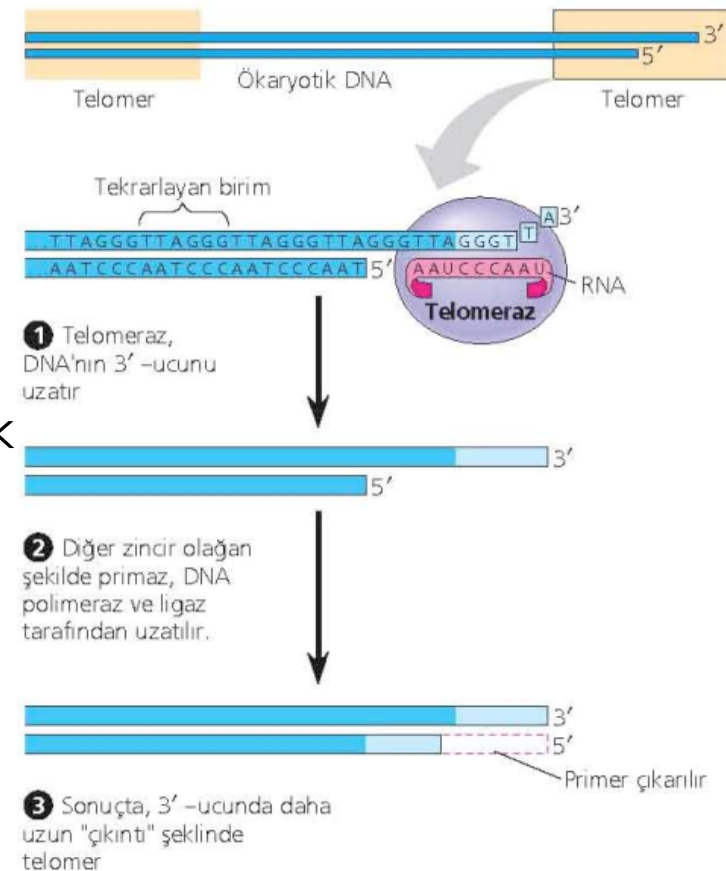
Uç replikasyon sorunu

- İnsan telomerlerinde tekrarlayan birim tipik olup altı nükleotitten oluşan TTAGGG'dir.
- Bir telomerde tekrar sayısı yaklaşık 100-1.000 arasında değişebilir.
- Telomerik DNA, art arda gerçekleşen DNA replikasyonları sırasında ortaya çıkan kayıplardan canlının genlerini korur.



Telomeraz

- Telomeraz alışılmışın dışında protein kısmı ile birlikte uzanan kısa bir RNA molekülüne sahiptir.
- Bu RNA, telomerin 3'- ucunda yeni telomer segmentinin sentezinde kalıp olarak iş görecek bir nükleotit dizisi bulundurur.
- Yandaki şekilde telomeraz ve DNA polimerazın, telomer uzatılmasında nasıl birlikte çalıştığı görülmektedir.



Telomeraz

- Telomeraz insanlarda olduğu gibi, çok hücreli canlıların pek çok hücrelerinde bulunmaz.
- Ayrıca yaşlı bireylerin vücut hücrelerindeki ve defalarca bölünen kültüre alınmış hücrelerdeki DNA, gittikçe kısalma eğilimindedir.
- Bu nedenle telomerler, bazı dokuların ve hatta genel olarak canlının yaşam süresini kısıtlayan bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Telomeraz

- Telomeraz enzimi, gamet üreten hücrelerde her halükarda mevcuttur.
- Ancak bu enzim aynı zamanda kanser hücrelerinde de görülmektedir.
- Çok sayıda hücre bölünmesi geçiren kanserli hücrelerde beklendiği gibi çok kısa telomerler bulunmaktadır.
- Ancak bu hücrelerde meydana gelen kısalma, telomer uzunluğunu stabilize eden telomeraz enzimi mevcut olmasa idi, hücreleri sonunda kendi kendini yıkma durumuna getirecekti.