

**ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FMF HASTALIĞININ (AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ)
PÜRİN-İRİMİDİN DALGALANMALARI VE DNA**

Özge FİLAZİ

Fizik Anabilim Dalı

**Adıyaman
2010**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Özge FİLAZİ tarafından hazırlanan “**FMF Hastalığının (Ailesel Akdeniz Ateşi) Pürin-Pirimidin Dalgalanmaları ve DNA**” adlı tez çalışması 01.06.2010 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Ali BAYRİ
Adıyaman Üniversitesi, Fizik Bölümü

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Servet EKMEKÇİ
Adıyaman Üniversitesi, İlköğretim Bölümü

Üye : Prof. Dr. Ali BAYRİ
Adıyaman Üniversitesi, Fizik Bölümü

Üye : Doç. Dr. Mustafa TOPAKSU
Adıyaman Üniversitesi, Fizik Bölümü

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Vedia TOKER
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

FMF HASTALIĞININ (AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ) PÜRİN-PİRİMİDİN DALGALANMALARI VE DNA

Özge FİLAZİ

Adıyaman Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ali BAYRİ

Bu çalışmada FMF hastalığının bazı kusurları simetri teorisi ve bazı nümerik tanımlayıcılar bakımından incelenmiştir. Genomik DNA dizi analizleri istatistiksel metotların ve çeşitli simetri soruşturmalarının geniş dağılımlarının kullanılması, dinamik evrim süreci ile ilgili gizli bilgilerin ayıklanmasında son derece önemli bir araçtır. Genom dizisi tam olarak bu uygulamadan sonra ortaya çıkar. Biyofiziğin en önemli zorluklarından biri moleküler yapının tahmin edilmesidir. Biyomoleküller, özellikle DNA, çok sayıda çalışmanın ortak noktasıdır, çünkü bu moleküllerin üç boyutlu yapıları işlevi için gereklidir. DNA dizileri birincil biyolojik bilgiyi oluşturmaktadır. Veritabanında DNA bilgisinin çok olmasına karşılık, yeni gelişmekte olan model bilinen gen dizilimlerinin çoğunun teorik durumlarda nerede olacağı bu çalışmanın başlangıç noktası olmuştur.

Bu çalışma genetik mutasyonlar hakkında bazı sayısal bilgileri elde edebilmek için hiçbirinin tek başına kullanılamayacağını göstermektedir. Analizler her iki teori kullanılırsa, bazı sayısal ölçümler ve DNA yapısındaki tüm kusurların elde edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: DNA dizi analizi, Mutasyon, FMF hastalığı, Grup Teori ve Simetri Uygulamaları, Nümerik tanımlama.

ABSTRACT

Ms THESSIS

PURIN-PYRIMIDIN FLUCTATIONS OF FMF DISEASE (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER) AND DNA

Özge FİLAZİ

Adiyaman University
Graduate School of natural and Applied Sciences
Department of Physics

Supervisor: Prof. Dr. Ali BAYRİ

In this study some of the FMF diseases were analyzed in terms of symmetrical theory and some determinative degree. The genomic DNA sequence analysis using wide range of statical methods and various symmetry investigations is an extremely important tool in extracting hidden information about the dynamic process of evolution, especially after the availability of fully sequenced genomes. One of the greatest challenges of biophysics is the prediction of molecular structures. Biomolecules, especially the DNA, is in the focus of numerous efforts, because three dimensional structures of these molecules are essential for their function. The DNA sequences constitute the primary biological information. In response to a large amount of DNA information in the database, a new paradigm, now emerging, is that the starting point of the study will be theoretical cases where most gene sequence are known.

This study suggests that none of the theories can be used itself in order to get some quantitative information about the genetic mutations. The analysis indicates that if both of theories were used some quantitative measurements and all defects in the DNA structure may be obtained.

Keywords: Analysis DNA sequences, Mutation, FMF disease, Group Theory and Symmetry Applications, Determinative Degree.

TEŞEKKÜR

Araştırmamın her aşamasında görüş ve önerilerinden yararlandığım, gösterdiği anlayış ve bilimsel etikliği ile bana her zaman örnek olan, akademik desteğinin yanı sıra sadece bilimsel olarak değil yaşam ile de ilgili tecrübelerini her zaman paylaşan, her şeye farklı bir bakış açısıyla bakabilmemi sağlayan (doğa dahil), hoş görüşüyle, yaptığı yorumlarla ve enerjisi ile beni şaşırtan tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Sayın Ali BAYRI' ye teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisansım süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, davranışlarıyla bana örnek olan hocam Prof. Dr. Sayın Servet EKMEKÇİ' ye, görüş ve önerilerinden yararlandığım Doç. Dr. Sayın Mustafa TOPAKSU' ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İlk günden itibaren her zaman birlikte olduğum ve çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen, karşılaştığım sıkıntılarda bana yol gösteren, tecrübelerinden yararlandığım Yrd. Doç. Dr. Sayın Cumali YILDIRIM' a ve Öğr. Grv. Sayın Feyza Esra ERDOĞAN' a, aynı zamanda bu süre zarfında fikirlerinden yararlandığım arkadaşım ve değerli meslektaşım Sayın Nazlı KARAMAN' a teşekkürü bir borç bilirim.

Her koşulda bana verdikleri maddi ve manevi destek ile her zaman yanımda olan bugünlere gelmemi sağlayan mükemmel aileme sonsuz teşekkürler.

Özge FİLAZİ

Adıyaman, Haziran 2010

İÇİNDEKİLER

Özet.....	i
Absract.....	ii
Teşekkür.....	iii
Şekiller Dizini.....	vi
Çizelgeler Dizini.....	viii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı.....	1
1.2 Kaynak Özetleri.....	3
2. KURAMSAL TEMELLER.....	6
2.1 Atomun Yapısı.....	6
Atom Yarıçapı.....	6
Elektronegatiflik.....	7
Bohr Atom Modeli.....	7
Kimyasal Değerlik.....	9
2.1.1 Kimyasal Bağlanma.....	10
Kovalent Bağlar.....	11
İyonik Bağlar.....	16
2.1.2 Moleküller Arası Etkileşimler (Zayıf Etkileşimler).....	17
Van der Waals Etkileşimleri.....	17
Hidrojen Bağları.....	19
Hidrofobik Etkileşimler.....	22
2.2 Nükleotitler ve Bazlar.....	25
2.3 DNA' nın Yapısı.....	29
2.3.1 DNA Metabolizması.....	35
2.3.2 DNA'nın Kalıtım Görevi, Replikasyonu ve Tamir Mekanizmaları.....	36
2.4 RNA'nın Yapısı.....	39
2.4.1 Mesajcı RNA (mRNA).....	40

2.4.2 Taşıyıcı RNA (tRNA).....	41
2.4.3 Ribozomal RNA (rRNA).....	42
2.5 Amino Asitler ve Proteinler.....	42
2.6 Proteinlerin Yapısal Özellikleri ve İşlevi.....	44
2.7 Protein Sentezi.....	47
2.7.1 Transkripsiyon.....	48
2.7.2 mRNA' nın Ribozoma Bağlanması.....	49
2.7.3 Translasyon.....	50
2.8 Ekson ve İntron.....	51
2.9 Genler.....	52
2.10 Mutasyonlar.....	53
2.10.1 Kromozom Mutasyonları.....	53
2.10.2 Nokta (Gen) Mutasyonları.....	54
2.11 Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF).....	55
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	57
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	64
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	73
KAYNAKLAR.....	77
EKLER.....	81
Ek 1 Enzimlerin tanımları.....	82
Ek 2 Protein grupları.....	83
Ek 3 MEFV geni mutasyonlarının şematik gösterimi.....	84
Ek 4 MEFV geninde DNA dizilimi.....	85
Özgeçmiş.....	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Periyodik tabloda atom yarıçapları.....	6
Şekil 2.2 Periyodik tabloda elektronegatiflik.....	7
Şekil 2.3 Bohr atom modeli.....	8
Şekil 2.4 Periyodik sistemde değerlik şeması.....	9
Şekil 2.5 İki hidrojen atomu arasındaki kovalent bağ.....	11
Şekil 2.6 Hidrojen molekülü oluşumu.....	12
Şekil 2.7 Tekli bağlar.....	13
Şekil 2.8 İkili Bağlar.....	13
Şekil 2.9 Karbon atomunun bağlanma çeşitliliği.....	14
Şekil 2.10 Karbon bağının geometrisi.....	15
Şekil 2.11 Su molekülünde polar bağlar.....	16
Şekil 2.12 Nötr bir molekül.....	17
Şekil 2.13 Elektriksel kutuplaşma.....	17
Şekil 2.14 Büyük molekül grupları arasındaki etkileşim.....	18
Şekil 2.15 Etkileşme potansiyelinin çekirdekler arası uzaklığa göre değişimi.....	18
Şekil 2.16 Biyolojik sistemlerde yaygın hidrojen bağları.....	19
Şekil 2.17 Biyolojik olarak önemli olan bazı hidrojen bağları.....	20
Şekil 2.18 Hidrojen bağlarının yönlendiriciliği.....	20
Şekil 2.19 Su molekülünün yapısı	21
Şekil 2.20 Hidrojen bağlarının kovalent O-H bağlarından daha uzun olduğunun gösterilmesi.....	22
Şekil 2.21 Misel oluşumu.....	24
Şekil 2.22 Nükleotit ve nükleozidin yapısı.....	26
Şekil 2.23 Pürin ve pirimidinlerin yapısı.....	26
Şekil 2.24 Pürin ve pirimidin bazları.....	27
Şekil 2.25 Riboz ve deoksiriboz şekeri.....	27
Şekil 2.26 DNA ve RNA' nın kovalent omurgasında bulunan fosfodiester bağları.....	28
Şekil 2.27 DNA'nın X-ışını kırınımı örneği.....	30
Şekil 2.28 DNA yapısı için Watson-Crick modeli.....	31

Şekil 2.29 Watson ve Crick tarafından betimlenen baz çiftlerine ait hidrojen bağı.....	32
Şekil 2.30 DNA şekillerinin üç boyutlu yapıları.....	34
Şekil 2.31 DNA zincirinin eşleme çatalında tanımlanması.....	37
Şekil 2.32 DNA' nın kendini eşlemesi (replikasyon).....	38
Şekil 2.33 RNA ve yapısındaki bazlar.....	39
Şekil 2.34 mRNA' nın yapısı.....	40
Şekil 2.35 Tüm tRNA' ların genel yonca yaprağı yapısı.....	41
Şekil 2.36 Protein sentezinin şematik gösterimi.....	48
Şekil 2.37 Transkripsiyon.....	48
Şekil 2.38 Kodon tablosu.....	49
Şekil 2.39 tRNA' da antikodon bölgesi.....	50
Şekil 2.40 Ekson ve intronlar.....	51
Şekil 2.41 Genin şematik gösterimi.....	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 İyonlaşma enerjileri düşük olan gruplarda katyonlar.....	16
Çizelge 2.2 DNA şekillerinin karşılaştırılması.....	34
Çizelge 3.1 Hesaplamaları yapılan mutasyonların özellikleri.....	63
Çizelge 3.2 Hesaplamalarda kullanılan baz sayıları.....	63
Çizelge 5.1 DNA dizilimindeki baz sayılarıyla yapılan hesaplamalar.....	74
Çizelge 5.2 DNA dizilimindeki baz sayılarıyla yapılan simetri uygulamaları da dikkate alınarak yapılan hesaplamalar.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Adenin
δ^+	Dipollerde pozitif yük gösterimi
δ^-	Dipollerde negatif yük gösterimi
A=T	Adenin ve timin arasındaki çift hidrojen bağının gösterimi
A°	Angstrom
C	Sitozin
Cl	Klor
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribonükleik asit
Fe	Demir
FMF	Familial Mediterranean Fever (Ailesel Akdeniz Ateşi)
G	Guanin
G≡C	Guanin ve sitozin arasındaki üç hidrojen bağının gösterimi
H	Hidrojen
He	Helyum
k	Fiziksel bir sabit
m	Metre
MEFV	Mediterranean Fever geni (FMF hastalığının olduğu gen)
mRNA	Mesajcı RNA
N	Azot
Ne	Neon
nm	Nanometre
O	Oksijen
P	Fosfor
Pol.I	Polimeraz I enzimi
Pol.II	Polimeraz II enzimi
Pol.III	Polimeraz III enzimi
r	İki atom çekirdeği arasındaki uzaklık
r ₀	Etkileşen atom veya moleküller arasındaki kritik uzaklık

RNA	Ribonükleik asit
rRNA	Ribozomal RNA
S	Kükürt
T	Timin
tRNA	Taşıyıcı RNA
U	Urasil
Zn	Çinko

1. GİRİŞ

1.1 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Biyofizik, fiziksel ilke ve yöntemlerin biyolojik sistemlere uygulandığı bir bilim dalıdır. Ondokuzuncu yüzyılda biyolojik olaylar ile ilgilenirken klasik fiziğe yaptıkları büyük katkılarda bulunan Fick, Poiseuille ve Helmholtz biyofiziğin kurucuları olarak gösterilebilir. Günümüzde bu gibi faaliyetler daha çok sistem biyofiziği kapsamında yer almaktadır. Sistem biyofiziğini (ya da genel olarak biyofiziği), biyolojik işlevleri ve ilişkileri betimleyen klasik fizyoloji ile bu tür işlev ve ilişkilerin teknolojik öyküsünü ve simülasyonu ile uğraşan biyomühendislikten ayırmak gerekir. Diğer yandan, yaşam bilimleri arasında araştırmaların molekül düzeyine kayması, biyofiziğin ayrı bir kolunun moleküler biyofizik adı altında gelişimine zemin hazırlamıştır.

Moleküler biyofizik, biyomoleküller ve yaşamsal süreç ile işlevleri molekül düzeyinde fiziksel yöntemlerle inceleyen bir bilim dalı olarak tanımlanmaktadır. Bu açıdan biyomoleküllerin yapısı ve kimyasal dönüşümlerine ilişkin bilgiler hareket noktasını oluşturmaktadır. Ancak moleküler biyofizik, moleküler biyoloji ve biyokimya olaylarını moleküler düzeyde indirgeyerek açıklama çabalarına kuantum mekaniği, termodinamik, informatik yöntemler ve kavramlar aracılığıyla ayrı bir boyut getirir. Bunun ötesinde biyofizik, canlılara ilişkin molekül düzeydeki gözlemlerle, organizma düzeyindeki yapılanma ve davranışlar arasında şu anda henüz aydınlanmamış bağlantıları açıklamaya çalışmaktadır. Bunun yanı sıra farklı düzeylerde kazanılmış bilgileri bütünleştirerek yorumlayabilme potansiyeline sahip başlıca bilim dalı olarak belirmektedir. Gelecek yıllarda yaşam bilimleri arasında gittikçe öne çıkarak yaşamla ilgili sorulara en kesin yanıtları vermeye aday gözükmektedir.

Canlı organizmalar moleküllerden oluşur ve tüm doğal süreçler için geçerli olan aynı fiziksel yasalara uyar. Bu moleküller hücrelerin iş yapmak üzere enerjiyi dönüştürmesinin, basit altbirimlerden ve karmaşık cansız öncüllerden tüm gelecek kuşaklardaki organizmaları oluşturmak için gereken bilgilerin depolanması ve

aktarılmasının nasıl yapıldığını tanımlamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada öncelikle biyofiziğe temel oluşturan biyolojik ve kimyasal bilgiler açıklanmıştır.

Canlı organizmaların inşasında kullanılan organik bileşiklerin hemen hemen tümü, biyolojik aktivitenin ürünleridir. Biyomoleküller, cansız maddenin moleküllerine uygulanan aynı kavramlarda karakterize edilebilir ve incelenebilir. Bu kavramlar atomlar arasındaki bağların tipleri, bağ oluşumuna ve gücüne katkıda bulunan faktörler, moleküllerin üç boyutlu yapıları ve kimyasal etkinlikleridir. Üç boyutlu yapıyı kararlı kılan güçler arasında en etkin olanı tek başlarına zayıf fakat önemli kümeleşmiş güçler oluşturan, nonkovalent etkileşimlerdir. Bu çalışmada biyomoleküllerin temelini oluşturan moleküller arası etkileşimler anlatılmıştır. Bu bağlamda canlı organizmaların gelişimi ve genetik sürekliliği ile ilgili mekanizması anlatılmıştır.

Genel anlamda; genetik maddenin moleküler yapısı, genetik bilginin bir kuşaktan diğerine nasıl aktarıldığı, genetik bilginin protein moleküllerinin amino asit dizilimlerinde nasıl ifade edildiğine değinilmiştir.

Bu bilgiler ışığında FMF (Ailesel Akdeniz Ateşi) hastalığındaki bazı mutasyonlar simetri uygulamaları ve nümerik tanımlamalarla incelenmiştir. Buna bağlı olarak sağlıklı bir DNA dizilimi ile mutasyona uğramış gen dizilimindeki sayısal farklılıklar karşılaştırılmıştır.

1.2 Kaynak Özetleri

Berezhnoy vd (2005) çalışmalarında bilinen genetik kodun dipol moment, ısı oluşumu ve kararlı enerji durumları gibi fiziksel özelliklerini *PM3 (modified neglect of diatomic overlap, parametric method number 3)* ile *AM1 (austin model 1)* metoduyla hesaplamışlardır. Bu hesaplamalar sonucunda nükleotitlerin komşularıyla olan etkileşimleri tartışılmış ve kodonlar ile antikodonlar arasındaki farklılıklar gösterilmiştir.

Sharp (2001) çalışmasında su molekülünün yapısı ve özellikleri üzerinde bir takım araştırmalar yapmıştır. Bu bağlamda su molekülünün yapısındaki hidrojen bağlarını, su molekülünün polaritesini, dipol momenti ve dielektrik sabiti gibi fiziksel özelliklerini açıklamıştır. Bu açıklamalara ek olarak su molekülünün katı ve sıvı haldeki iyonizasyonunu araştırmış aralarındaki farklılıkları incelemiş ve buna bağlı olarak suyun proteinlerdeki fiziksel özelliklerini saptanmıştır.

Duplij vd (2000) makalelerinde nümerik tanımlamalar yaparak DNA çift sarmalının pürin-pirimidinleri ile çeşitli simetri bağlantılarını araştırmışlar ve kodon kullanımına bağlı olarak oluşan nükleotitlerin yeni karakteristik tanımlamalarını yapmışlardır. Bu araştırmaların yanı sıra canlılar, DNA dizilimine göre sınıflandırılmış ve gerçek DNA dizilimleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda sınıflandırılan canlılarda pürin-pirimidin simetrisinin farklılıklar gösterdiği kanısına varılmıştır.

Bashford vd (1998) yaptıkları çalışmada ökaryotlarda bulunan mitokondriyal DNA' nın genetik kodları için bir model geliştirilmiştir. Bu modelleme yapılırken $A(5,0) \cong sl(6/1)$ Lie gruplarının teorisi dikkate alınmıştır. Aynı zamanda dörtlü kodonların simetrisinin değişmesinde pürin ve pirimidinlerin anahtar rol oynadığı açıklanmıştır. Bu açıklamalara ek olarak kodonların dejenere durumları tanımlanmış ve her kodon sistemi için hamiltonyen operatörü kullanılarak özdeğerleri araştırılmıştır.

Huxley (1998) makalesinde bilinen çok büyük yapıdaki proteinlerin özgün bir yapıda olduğu konusunu işlemiştir. Bu konuyla ilişkili olarak proteinlerin üç boyutlu yapısının aminoasit dizilimi tarafından belirlendiğini, bir proteinin işlevinin yapısına bağlı olduğunu ve izole edilmiş bir proteinin eşsiz veya eşsizede yakın bir yapıya sahip olduğunu açıklamıştır. Ayrıca belirli bir proteinin özgün yapısının korunmasını sağlayan kuvvetlerin kovalent olmayan etkileşimler olduğunu savunmuştur.

Vasquez vd (1998) çalışmalarında oligonükleotitler için hücrelerde gen fonksiyonlarının işlenmesindeki büyük etkisi tartışılmıştır. Bu tartışmalar sonucunda oligonükleotitlerin özel DNA diziliminde tripleksler olarak bulunduğunu, DNA transkripsiyonuna katkı sağladıkları ve DNA rekombinasyonunda özel gen ve mutasyonların tamirinde etken bir rol oynadığı kanısına varılmıştır.

Schwabe (1997) çalışmasında protein-DNA etkileşimlerinde önemli rol oynadığı bilinen su moleküllerini ele almıştır. DNA ve 3 farklı protein arasında yapısal, biyokimyasal ve termodinamik teknikleri kullanarak suyun rolünün daha iyi anlaşılabilmesine katkı sağlayan bu çalışmada; mRNA transkripsiyonu ve protein sentezini bloke eden repressörler ile böbrek üstü bezden salgılanan ve protein metabolizmasında rol oynayan glukokortikosteroidlerin DNA'nın bağlanmasındaki etki alanını açıklanmıştır.

Hager vd (1996) makalelerinde RNA sentezi ve amit bağı sentezini RNA katalizlenmesini inceleyen laboratuvar deneylerine yer verilerek açıklanmıştır. Buna göre RNA molekülünün peptid sentezinde katalizlenme yeteneğinin ribozomlarda çok hızlı olduğu anlatılmış ve bulguların RNA metabolizmasıyla ilişkisi tartışılmıştır.

Fersht (1987) makalesinde moleküler tanıma göre her yerde görülen hidrojen bağlarını çalışmıştır. Enzimler üzerinde yapılan deneyler doğrultusunda bir takım nicel tartışmalara yer vermiştir. Bu bağlamda DNA dublekslerinin inhibitör görevinde hidrojen bağına $0,5-1,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ arasında bağlayıcı bir enerji olarak katkı sağladığını bulmuş ve bu durumlarda özgüllük katsayısının 2-20 arasında değiştiğini hesaplamıştır. Bu hesaplamalar sonucunda hidrojen bağlarının enzim katalizinde önemli bir rol oynadığı kanısına varmıştır.

Findley vd (1982) çalışmalarında *kodon dejenereliğinin* simetrik modellemesini grup teori ile deneysel kabullenmelere dayalı olarak açıklamışlardır. Genetik kodlamada mRNA' nın fonksiyonel olarak işlev yaptığını, mRNA' nın pürin ve pirimidinlerin lineer diziliminden oluştuğu anlatılmıştır. Bu lineer dizilimde her üç bazın bir kodon ve bu kodonların üçlü *tripletler* oluşturduğu anlatılmıştır. Bu bilgiler ışığında *üçlü tripletlerin dejener durumları* tanımlanmış ve grup teori uygulamaları kullanılarak genetik haritalama ve simetrisi incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda genetik kodda yeni bir temel simetri bulunmuştur.

Fruton (1972) hazırladığı çalışmasında Pasteur' ün fermantasyon çalışmalarından günümüzdeki metabolizma ve bilgi aktarımına biyokimyannın gelişimini anlatmıştır.

Chapeville vd (1962) çalışmalarında şifre sözcüklerinin tanınmasında adaptör tRNA moleküllerinin, mRNA-kodon ve tRNA-antikodon etkileşiminin belirleyiciliğini tartışmışlardır. tRNA' ya eklenen yanlış bir amino asidin o tRNA' ya özgü amino asit yerine proteine girmesini göstermişlerdir.

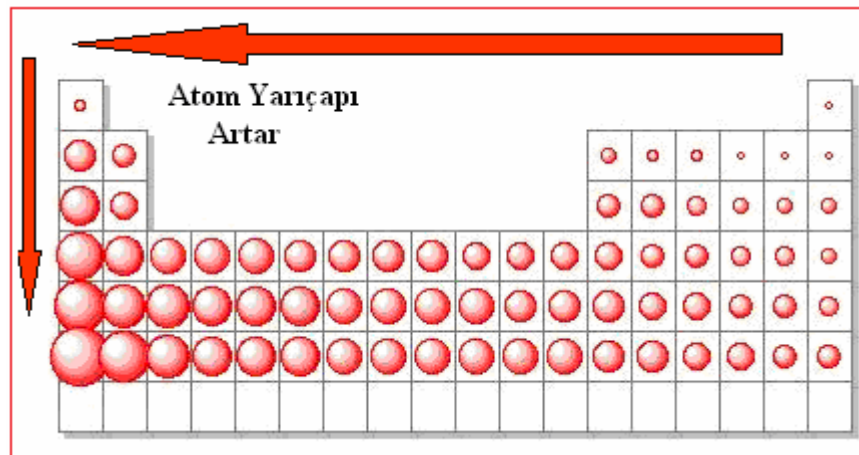
2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Atomun Yapısı

Atom Yarıçapı

Bir atomun yarıçapı, çekirdek merkezi ile değerlik elektronları (en dıştaki elektronlar) arasındaki uzaklıktır. Atom yarıçapı, Cl-Cl veya H-H gibi simetrik bir bileşiğin bağ uzunluğunun (çekirdekler arası uzaklık) ölçülmesi ile elde edilen değer in ikiye bölünmesiyle saptanır. Bu nedenle atom yarıçapları çoğu kez kovalent yarıçapları olarak adlandırılır. Atom yarıçapları genellikle nanometre ($1\text{nm}=10^{-9}\text{m}$) veya Angstrom cinsinden ($1\text{Å}=10^{-10}\text{m}$) verilmektedir (Gray 1965).

Atom yarıçapları, çekirdek ile çekirdek etrafında yer alan elektronlar arasındaki çekimin büyüklüğüne göre değişir. Çekim ne kadar fazla ise atom yarıçapı o ölçüde küçüktür. Söz konusu çekime etkiyen en önemli etkenler; çekirdekteki protonların sayısı ve elektronları içeren kabuk sayısıdır (Kaya 2008). Bir çekirdekteki protonların sayısı ne kadar fazla ise, en dıştaki elektronlar (değerlik elektronları) dahil çekirdeğin elektronları çekimesi o ölçüde büyük olur. Proton sayısı arttıkça çekirdek, elektronları daha fazla çekeceğinden atom yarıçapı küçülür. Periyodik çizelgedeki bir grupta yukarıdan aşağıya doğru inildikçe elektron kabuğu sayısı artar ve buna bağlı olarak atom yarıçapı büyür (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Periyodik tabloda atom yarıçapları
(<http://www.iem.ac.ru> 2010)



Şekil 2.3 Bohr atom modeli
(<http://www.crystalinks.com> 2010)

Elektronun dolanabileceği en küçük çaplı yörünge (ya da bulunabileceği en düşük enerji seviyesi) $n=1$ olarak gösterilir. Diğer yörüngeler $n=1$ yörüngesinin tam katlarına karşılık gelir. Dışarıdan sisteme iletilen enerji sonucu bir elektron, uyarılarak bir üst yörüngeye (bir üst enerji düzeyine) geçebilir. Uyarılmış elektron, başlangıç yörüngesine döndüğünde açığa çıkan enerji bir elektromagnetik dalga şeklinde yayınlanır. Bohr atom modeli buna göre elementlerin verdiği ışık spektrumunu açıklayabilmektedir (Gray 1965).

Bohr atom modeli, 1930' larda yerini Schrödinger ve Heisenberg' in geliştirdiği kuantum mekaniği kapsamındaki daha ayrıntılı bir modele bırakmıştır. De Broglie' nin madde dalgaları kuramına dayanan bu modelde devinen elektron, elektromanyetik bir dalga olarak düşünülmüş, çekirdekten belirli uzaklıklarda bulunan elektron yörüngelerinin yerini ise elektronun çekirdeğin çevresinde bulunabilme olasılıkları gözönüne alınarak geliştirilen, üç boyutlu bir elektron bulutu almıştır (Atkins vd 2005).

2.1.1 Kimyasal Bağlanma

Hemen hemen tüm atomlar bileşikler oluşturmak için diğer atomlarla birleşme eğilimindedir. Böyle durumlarda atomları bir arada tutan kuvvetler “*kimyasal bağ*” olarak adlandırılır.

Soygazlar dışındaki atomların hemen hemen hepsi farklı ortamlarda daha kararlı hale geçme eğilimindedir. Ancak, bu atomlar kimyasal bağ oluşumu ile en dış seviyelerindeki orbitallerini doldururlar ve böylece çekirdek etrafındaki elektronları küresel yük dağılımına sahip olur. Bu durumda çekirdeğin elektronlar üzerindeki daha etkisi yüksektir yani atomlar daha kararlı bir yapıya ulaşır (Bersuker 1996).

Genelleme yapılırsa, kimyasal bağlanma atomların soygaz yapısını kazanma çabalarının doğal bir sonucudur (Gary vd 2003).

Atomların oktetlerini tamamlamaları için iki temel yol geçerlidir. Birinci yol, elektron kazanma veya elektron kaybetme, ikinci yol ise elektronlarını paylaşmalarıdır. Atomlar soygaz yapısına ulaşmak için bu yollardan birini seçerler. Bu farklılık sonucu, atomlar kararlı yapı oluştururken iyonik veya kovalent bağlanma yaparlar. Kimyasal bağlanmada, bağ oluşumunun gerçekleşmesinde ise, iki temel nokta söz konusudur (Gary vd 2003).

1. Atomların soygaz yapısına ulaşma çabaları,
2. Zıt yüklerin birbirini çekme eğilimidir.

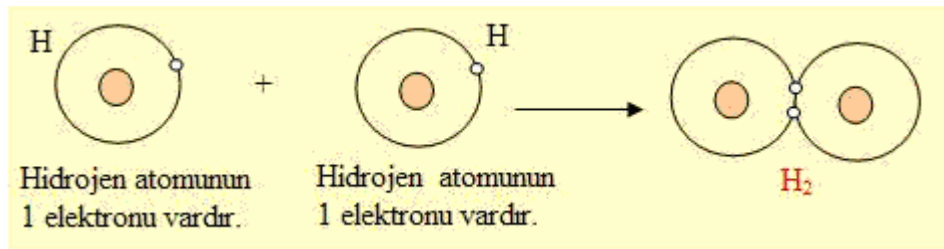
Bağlar, atomlardan moleküllerin ve moleküllerden canlı sistemlerin oluşmasında en belirleyici rolü oynar.

Kovalent Bağlar

İyonlaşma enerjileri çok yüksek atomların veya aynı cins atomların elektron aktarımı sonucu bağ yapmaları çok zordur. Bu atomlar kararlı bir yapı oluşturmak için, daha kolay bir yol olan bir çift elektronu atomlar arasında paylaşmayı tercih ederler. Bir çift elektronun paylaşılması sonucu oluşan kimyasal bağa kovalent bağ ve paylaşılan bir çift elektrona da ortaklanmış elektronlar denir (Gray 1965).

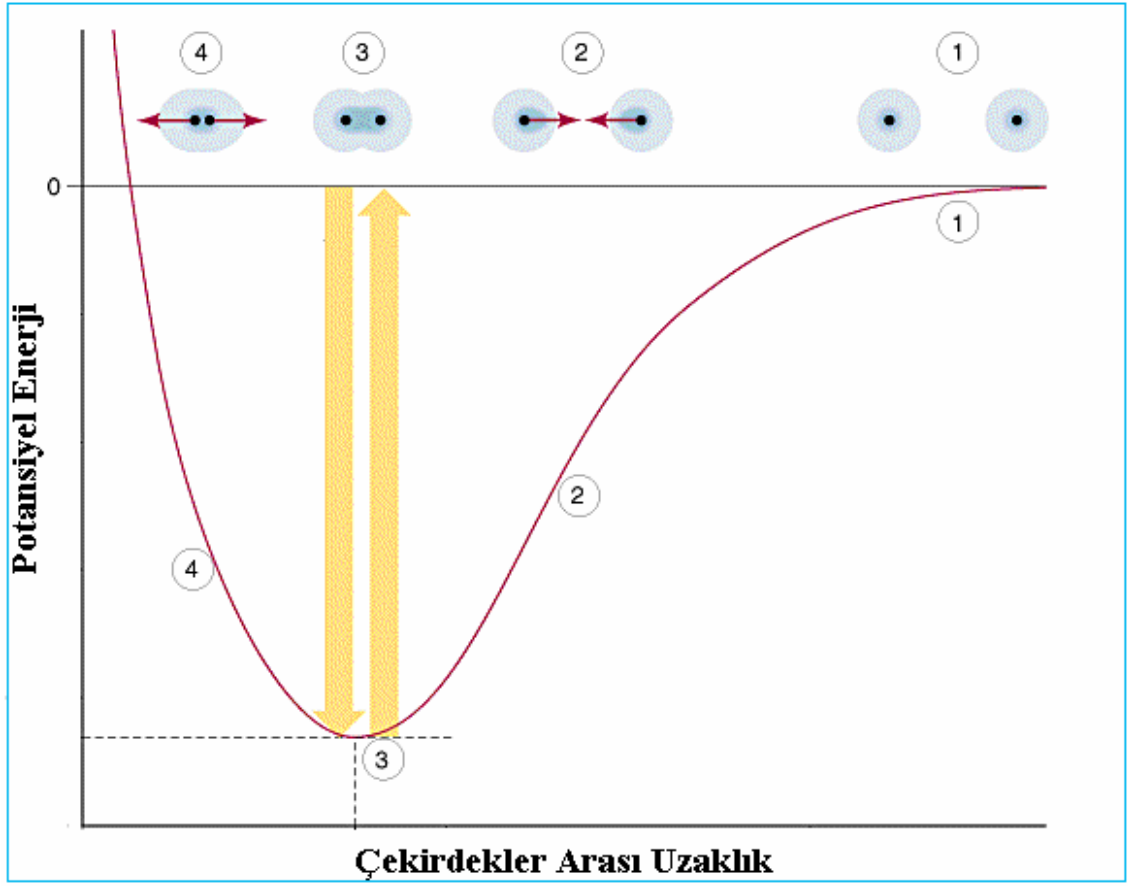
Doğada atom halinde bulunamayan bazı ametal atomları, kovalent bağ yaparak molekül oluştururlar. İki atomun oluşturdukları kovalent bağlı bu tür moleküllere diatomik moleküller adı verilir. Hidrojen molekülü (H_2) diatomik moleküllerin çok bilinen bir örneğidir.

Hidrojen elementi bilindiği gibi çekirdek etrafındaki K kabuğunda bir elektron bulundurur. Oysaki bu kabuğun normal olarak iki elektron içermesi uygundur. Eğer hidrojen atomu K kabuğuna bir elektron daha alacak olursa bu tabaka elektron bakımından dolacaktır. Böylece hidrojen daha kararlı bir yapı kazanacaktır. En uygun olan ise iki hidrojen atomu arasında bir kovalent bağ oluşması ve hidrojen molekülü meydana gelmesidir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 İki hidrojen atomu arasındaki kovalent bağ
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 2010)

Hidrojen molekülündeki her atom iki elektronu ortaklaşa kullanmaktadır. Her iki atom da K elektron tabakasını iki elektron ile doldurduğu için daha kararlı bir yapıya ulaşmıştır ve her hidrojen atomu iki elektronu varmış gibi davranır. Hidrojen atomlarından hidrojen molekülünün oluşumu Şekil 2.6' da gösterilmiştir.

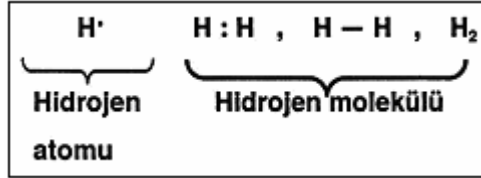


Şekil 2.6 Hidrojen molekülü oluşumu
(<http://www.goiit.com> 2010)

Birbirinden bağımsız iki izole hidrojen atomunun potansiyel enerjilerini sıfır olarak düşünürsek, hidrojen atomları birbirine yaklaştıkça potansiyel enerjilerinde düşüş gözlenir. Bu düşme, çekme ve itme kuvvetlerinin eşit olduğu bir uzaklığa kadar devam eder. Atomlar bağ uzunluğundan daha kısa bir uzaklığa geldiklerinde aynı yüklerin birbirlerini itme kuvveti artar ve bunun sonucunda potansiyel enerjilerinde tekrar yükselme gözlenir.

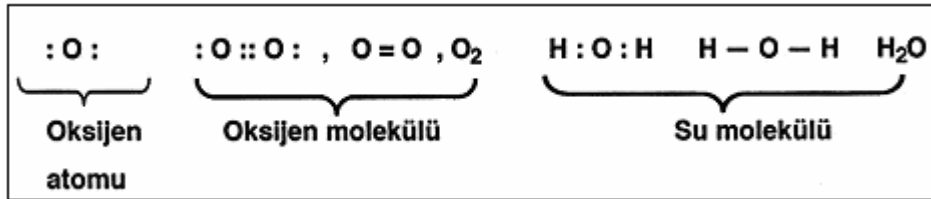
Atomların birbirlerini çekme ve itme kuvvetlerinin dengelendiği optimum uzaklığa “bağ uzunluğu” , atomların bağ oluşurken açığa çıkardıkları enerjiye “bağ enerjisi” adı verilir.

Atomların kovalent bağ yapmaları, bağ elektronlarını paylaşmaları sonucu oluşur (Fessenden vd 1990) ve her bağ için bir çift elektronun paylaşılması söz konusudur. Hidrojen örneğinde olduğu gibi, bir çift elektronun paylaşılması sonucu oluşan kovalent bağlara “tekli bağlar” adı verilir (Şekil 2.7).



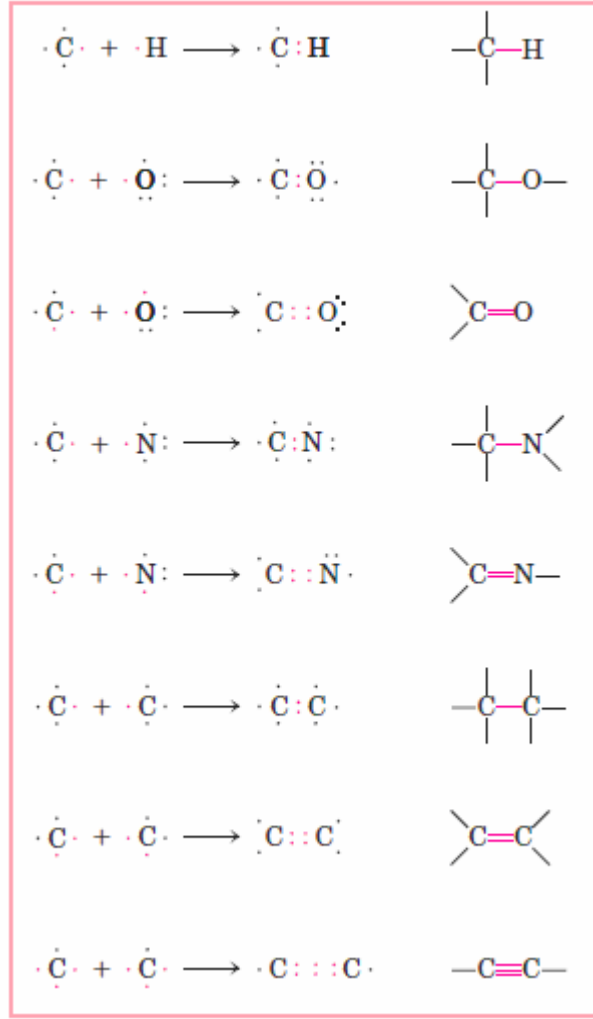
Şekil 2.7 Tekli bağlar

Birleşme kapasitesi iki olan oksijen atomunun diğer bir oksijen atomu ile iki çift elektronunu paylaşması sonucu oluşan kovalent bağlara “ikili bağlar” adı verilir. Burada birinci çift elektron bir bağı, ikinci çift elektron da diğer bir bağı oluşturur. Diğer yandan oksijen gibi dış kabukta iki elektrona sahip elementler, bu elektronlarını iki ayrı tek bağ yaparak da kullanabilir. Su moleküllerindeki bağlanma ikili bağlanmaya iyi bir örnek oluşturur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 İkili bağlar

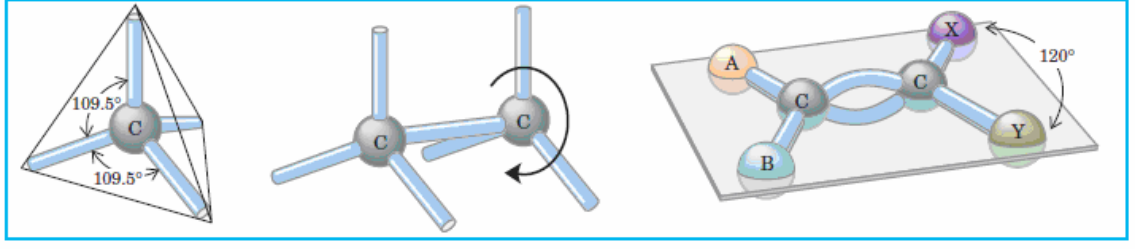
Canlı organizmaların kimyası canlıların kuru ağırlığının yarısından fazlasına karşılık gelen karbonun çevresinde düzenlenmiştir (Nelson vd 2005). Karbon, hidrojen atomlarıyla tek bağ, oksijen ve azot atomlarıyla hem tek hem de çift bağ yapabilir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 Karbon atomunun bağlanma çeşitliliği
(<http://www.worthpublishers.com> 2010)

Karbon atomlarının canlılardaki en büyük önemi, çok dayanıklı olan karbon- karbon tek bağlarını oluşturmak amacıyla elektron çiftlerini bir diğer karbon atomuyla paylaşabilme yeteneğidir. Her bir karbon atomu iki veya üç elektron çiftini de paylaşabilir.

Bir karbon atomu tarafından oluşturulabilen dört kovalent tek bağ, herhangi iki bağ arasında yaklaşık 109.5° lik bir açı ile tetrahedral olarak düzenlenir (Şekil 2.10). Her iki karbon atomuna çok büyük ve çok güçlü gruplar bağlı değilse, bu durumda dönme kısıtlanabilir. Her bir tek bağ etrafında serbest dönme vardır. Bir çift bağ daha kısadır ve eksen etrafında az dönmeye izin verir (Nelson vd 2005).



Şekil 2.10 Karbon bağının geometrisi
(<http://www.worthpublishers.com> 2010)

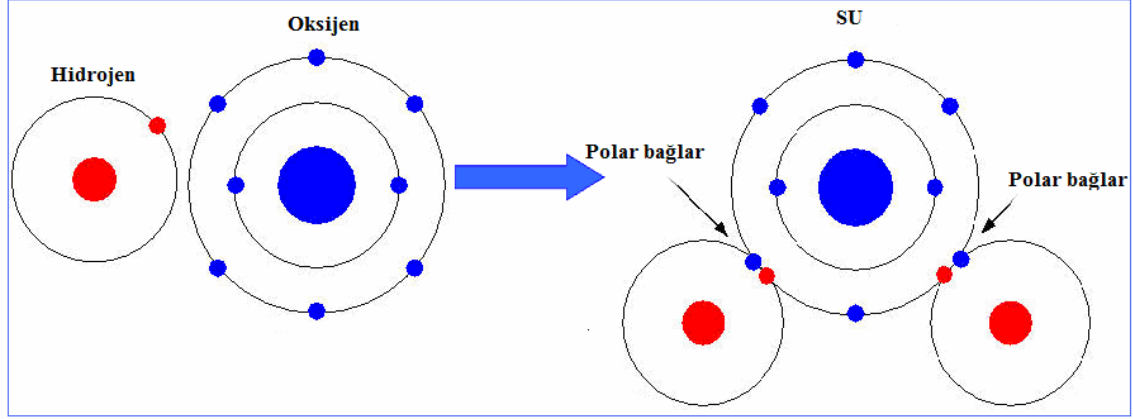
Biyomoleküllerdeki kovalent bağlı karbon atomları düz zincirler, dallı zincirler ve halkalı yapılar oluşturabilir. Bu karbon iskeletlerine işlevsel gruplar adı verilen diğer atom grupları katılır ve bu durum moleküle özgün kimyasal özellik kazandırır. Kovalent bağlı karbon omurgalı moleküller, organik bileşikler olarak adlandırılır ve bunlar sınırsız değişkenlikte görülür. Biyomoleküllerin çoğunluğu organik moleküldür; bu nedenle canlı organizmaların kökeni ve evrim sırasında hücrelerin moleküler mekanizması için karbon bileşiklerinin seçiminde karbonun çok yönlü bağlanmasının başlıca unsur olduğu betimlenmektedir. Diğer kimyasal elementlerin hiçbiri böyle farklı büyüklük ve şekilde veya böyle çeşitli sayıda işlevsel grupla molekül oluşturamaz (Frieden 1972).

Aynı atomlar bir çift elektron paylaşmaları sonucu kovalent bağ yaparlar. Ancak farklı atomlarda oluşan kovalent bağlarda bağ elektronları molekülü oluşturan atomlar arasında eşit olarak paylaşılmaz.

Farklı atomlardan oluşan moleküllerde elektronegatifliğin farklı olması nedeniyle bağ elektronları, elektronegatifliği yüksek olan atom tarafından daha fazla çekilir. Bunun sonucunda molekülde artı ve eksi yük merkezleri oluşur.

Örneğin su molekülünde, oksijen elektronegatifliğinin hidrojeninkinden büyük olması nedeniyle, oksijen atomu bağ elektronlarını daha çok kendi üzerinde toplar (Schwabe 1997). Kovalent bağı oluşturan atomların bağ elektronlarını farklı kuvvetle çekmesi sonucu oluşan bağlara “*polar kovalent bağlar*” adı verilir. Bu nedenle su molekülündeki oksijen ve hidrojen atomu arasındaki bağlar polar kovalent bağlardır.

Oksijenin L kabuğunda altı elektron bulunmaktadır. İki hidrojenden gelen iki elektron bu sayıyı sekize çıkarmakta ve soygaza benzetmektedir. Buna ek olarak hidrojen de oksijenin bir elektronu ortaklaşa kullanıp hidrojen de K kabuğunu iki elektrona çıkarmakta ve daha kararlı bir yapı kazanmaktadır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Su molekülünde polar bağlar
(<http://gold.cchem.berkeley.edu> 2010)

İyonik Bağlar

İyonik bağlar bir veya birkaç elektronun bir atomdan ayrılıp diğer bir atoma geçmesi sonucu pozitif ve negatif yüklü iyonlar arasında oluşur. Burada etkin olan kuvvet gerçekte bir bağ değil, farklı elektrikle yüklü taneciklerin birbirini çekmesidir (Fessenden vd 1990). İyonlaşma enerjilerinin düşük olması nedeniyle birinci, ikinci ve üçüncü gruplarda yer alan elementler dış seviyedeki elektronlarını kolayca verirler ve kolaylıkla soygaz yapısında artı yüklü iyon (katyon) oluştururlar (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1 İyonlaşma enerjileri düşük olan gruplarda katyonlar

Grup Numarası	Dış Seviye Elektron Konfigürasyonu	Dış Seviye Elektron Sayısı	İyon Yükü	Örnek
1	s^1	1	+1	Na^+
2	s^2	2	+2	Ca^{+2}
3	$s^2 p^1$	3	+3	Al^{+3}

2.1.2 Moleküller Arası Etkileşimler (Zayıf Etkileşimler)

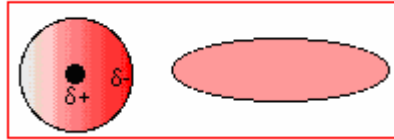
Molekülleri bir arada tutan kuvvetler, kimyasal bağlanmadan daha zayıf olan moleküller arası etkileşimlerdir. Moleküller arası etkileşimler, bileşiklerin fiziksel özelliklerini yönlendiren etkileşimlerdir.

Van der Waals Etkileşimleri

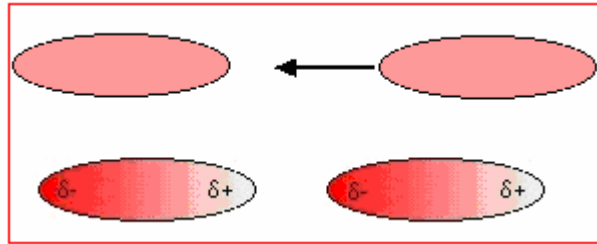
İyonik bağa benzer olarak bir elektrostatik çekim, geçici olarak zıt elektrik yüklerine bürünen iki molekül arasında da görülür. Bu tip bir etkileşim için Coulomb potansiyeli geçerlidir.

$$U = k \frac{q_1 \cdot q_2}{r^2} \quad (2.1)$$

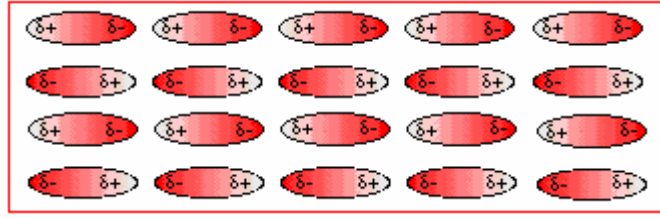
Van der Waals bağı olarak adlandırılan bu bağın oluşabilmesi için bu moleküllerin dipolar yani bir bölgesinde sınırlı elektropozitif ve diğer bölgesinde ise sınırlı bir elektronegatif yüke sahip olmaları gerekir. Bu elektriksel kutuplaşma geçici nitelikli olup, komşu moleküller arasındaki etkileşimlerden doğar (Şekil 2.12 ve 2.13). Bu etkileşme büyük moleküller arasında da gerçekleşebilir (Şekil 2.14).



Şekil 2.12 Nötr bir molekül
(<http://www.chemguide.co.uk> 2010)



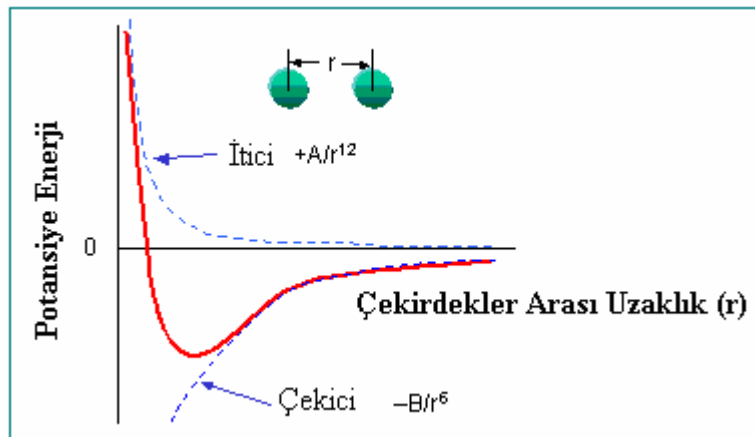
Şekil 2.13 Elektriksel kutuplaşma
(<http://www.chemguide.co.uk> 2010)



Şekil 2.14 Büyük molekül grupları arasındaki etkileşim
(<http://www.chemguide.co.uk> 2010)

Dipol dipol etkileşimlere dayanan Van der Waals bağları, iyonik bağa oranla yakın uzaklıklarda çok etkili olabilmektedir. Dolayısıyla bu tip bağlar, özellikle hücre içinin yoğun ortamında, makromoleküllerin hücre altyapılarıyla etkileşmelerinde (örneğin ribozom üzerinde gerçekleşen protein sentezinde) DNA üzerinde RNA moleküllerinin oluşumunda büyük önem taşır.

Düzlemsel moleküllerin arasında oluşan ve etkileri r^{-6} ile orantılı olarak değişken dispersiyon güçleri bu moleküllerin üst üste tabakalandığı yapıların, örneğin DNA çift sarmal yapısının, kalıcı olmasında büyük rol oynar (Aygün vd 1998). Ancak etkileşim gücü için bir alt sınır bulunmaktadır. Etkileşen molekül ya da atomların kritik uzaklığın (r_0) ötesinde çekim gücü azalır. Dış elektron orbitalleri kesişmeye başlayacak ölçüde yakınlıklarında karşılıklı olarak bir itme kuvveti oluşur ve bu itme kuvveti daha ileri bir yakınlamada r^{-12} ile orantılı olarak artar (Şekil 2.15).

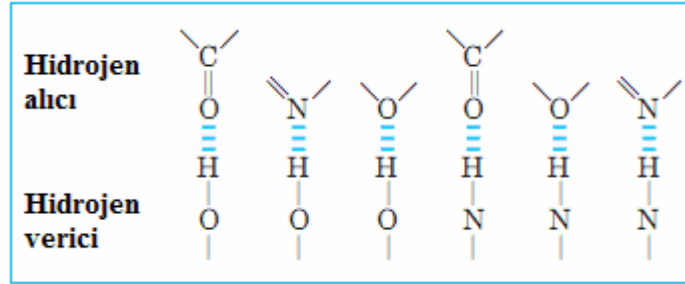


Şekil 2.15 Etkileşme potansiyelinin çekirdekler arası uzaklığa göre değişimi
(<http://gold.cchem.berkeley.edu> 2010)

Genel bir tanımlama yapılırsa; iki yüksüz atom birbirine çok yaklaştırılırsa yüzeylerindeki elektron bulutları birbirini etkiler. Bir çekirdeğin etrafındaki elektronların konumlarının rasgele değişikliği geçici bir elektrik dipol oluşturabilir. Oluşan iki dipol birbirlerini zayıf bir çekişle çekerek iki çekirdeği birbirine daha da yaklaştırır. Bu zayıf güçteki çekimlere Van der Waals etkileşimleri adı verilir. İki çekirdek birbirlerine daha yakın bir duruma geldiklerinde, bunların elektron bulutları birbirini itmeye başlar. Van der Waals çekiminin bu itme kuvvetiyle dengeye ulaştığı noktada, çekirdeklerin birbiriyle Van der Waals etkisinde olduğu söylenir. Her bir atomun, diğer bir atomu ne kadar yakınlara yaklaştırabildiğinin ölçüsü olan özel Van der Waals yarıçapı vardır (Aygün vd 1998).

Hidrojen Bağları

Hidrojen bağları, bir elektronegatif atomla (genellikle bir çift elektron taşıyan oksijen veya azot gibi hidrojen alıcısıyla) aynı molekülün veya komşu molekülün kovalent bağlanmış bir diğer elektronegatif atomunun (hidrojen vericisi) hidrojeniyle kolayca oluşabilir (Şekil 2.16).

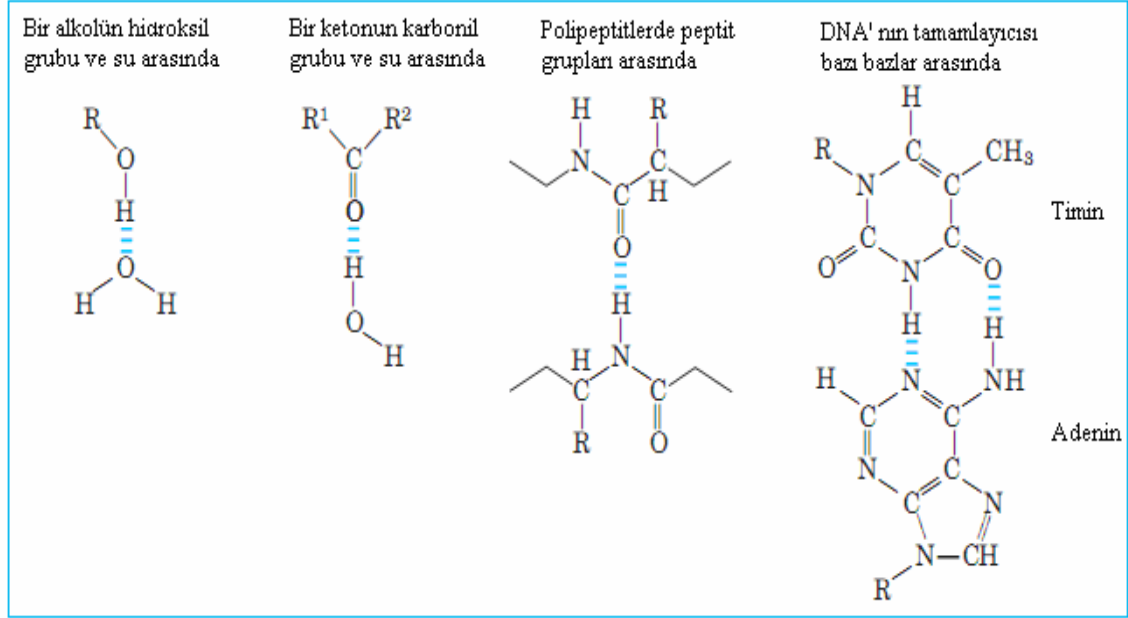


Şekil 2.16 Biyolojik sistemlerde yaygın hidrojen bağları
(<http://www.worthpublishers.com>. 2010)

Karbon atomlarına kovalent olarak bağlanmış hidrojen atomları elektronegatif değildir ve hidrojen bağlarında yer almaz (Nelson vd 2005)

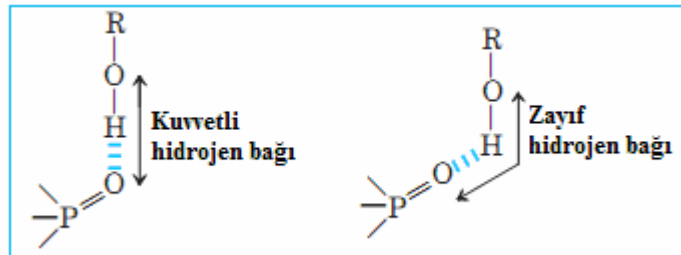
Şeker gibi yüksüz ancak polar olan biyomoleküllerin suda kolayca çözülebilmelerinin nedeni, şekerin hidroksil veya karbonil gruplarıyla polar su molekülleri arasında kurulan

kararlı hidrojen bağlardır. Alkoller, aldehitler, ketonlar ve N-H bağları taşıyan bileşikler suyla hidrojen bağları oluşturduklarından suda çözünme eğilimindedir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17 Biyolojik olarak önemli olan bazı hidrojen bağları
(<http://www.worthpublishers.com>. 2010)

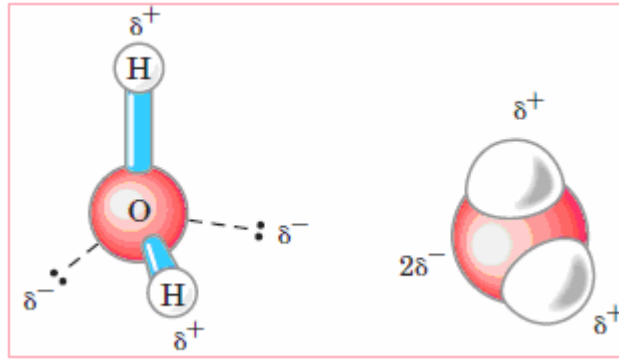
Hidrojen bağları, bağlı moleküller elektrostatik etkileşmeyi en çok yapacak şekilde dizilirse en kuvvetlidir. Bu durum hidrojen atomu ve onu paylaşan iki atom aynı çizgide olduklarında belirir. Alıcı atom ile verici atom ve H arasındaki kovalent bağ aynı çizgidedir (Şekil 2.18). Hidrojen bağları, bu nedenle çok yönlendiricidir ve hidrojen bağlı iki molekülü veya grubu özel geometrik düzende tutabilir. Hidrojen bağlarının bu özelliği hidrojen bağları ile bağlanan protein ve nükleik asit moleküllerinin çok düzgün üç boyutlu yapısının oluşmasını sağlar (Nelson vd 2005).



Şekil 2.18 Hidrojen bağlarının yönlendiriciliği
(<http://www.worthpublishers.com>. 2010)

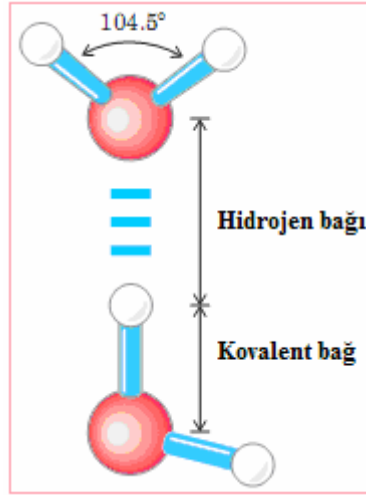
Sıvı suya büyük iç kohezyon kuvvetleri sağlayan, bitişik su molekülleri arasındaki çekimlerdir. H₂O molekülünün elektron yapısı bu moleküllerarası çekimlerin nedenini ortaya koyar.

Su molekülünün hidrojen atomlarından her biri oksijen atomuyla bir elektron çiftini paylaşır. Molekülün geometrisi karbonun bağlanma orbitaline benzerlik gösteren, oksijenin dış elektron orbitallerinin şekliyle belirlenir (Nelson vd 2005). Bu orbitaller her iki köşede birer hidrojen ve diğer iki köşede paylaşılmamış elektronları taşıyan bir tetrahedron yapı oluşturur (Şekil 2.19). H-O-H' ta bağ açısı gerçek bir tetrahedrondaki 109.5° den biraz küçük olan 104.5° dir. Bunun nedeni oksijen atomunun bağlanmış orbitallerinin kalabalığıdır.



Şekil 2.19 Su molekülünün yapısı
(<http://www.worthpublishers.com> 2010)
(Kesikli çizgiler bağ yapmayan orbitalleri göstermektedir).

Oksijen çekirdeği, elektronları hidrojen çekirdeğinden daha kuvvetli olarak çektiğinden oksijen hidrojenden daha elektronegatifdir (Bkz. 2.1. Atomun Yapısı). Elektronların H ve O arasındaki dağılımı bu nedenle eşit değildir. Elektronlar oksijen atomu üzerinde hidrojenden daha yoğun bulunur (Nelson vd 2005). Elektronların eşit olmayan dağılımı nedeniyle su molekülü her bir O-H bağı boyunca iki elektrik dipol oluşmasıyla sonuçlanır. Oksijen atomu kısmî bir negatif yük ($2\delta^-$) ve hidrojenlerin her biri bir pozitif yük (δ^+) taşır. Sonuç olarak, bir suyun oksijen atomuyla diğer bir suyun hidrojen atomu arasında hidrojen bağı olarak isimlendirilen elektrostatik çekim vardır (Şekil 2.20).



Şekil 2.20 Hidrojen bağlarının kovalent O-H bağlarından daha uzun olduğunun gösterilmesi (<http://www.worthpublishers.com>. 2010)

Hidrofobik Etkileşimler

Metan (CH_4) gibi hidrokarbon molekülleri, bağ oluşumuna katılan elektronlarının eşit olarak hidrojen ve karbon atomları arasında paylaşılmaları nedeniyle elektriksel bir kutuplaşma göstermez. Böyle moleküller, polar su molekülleriyle hidrojen bağları kuramadıklarından, su içinde çözünme yeteneğinden yoksundur. Sudan kaçıp aralarında kümelenme eğilimi gösterirler (örneğin misellerin iç bölümünde) (Şekil 2.21) (Nelson vd 2005). Böyle sudan kaçan (hidrofobik) gruplar arasındaki çekici güce hidrofobik bağ adı verilir. Hidrofobik bağların temelini apolar gruplar arasında da oluşan Van der Waals kuvvetleri oluşturur.

Hidrofobik etkileşimlerin gücü sadece polar olmayan gruplar arasındaki herhangi bir iç çekim değildir. Daha ziyade, katı moleküllerin hidrofobik kısımlarını çeviren su tabakasındaki düzenli su moleküllerinin sayısının az yapılmasıyla, sistemin en yüksek termodinamik kararlılığa ulaşmasının bir sonucudur.

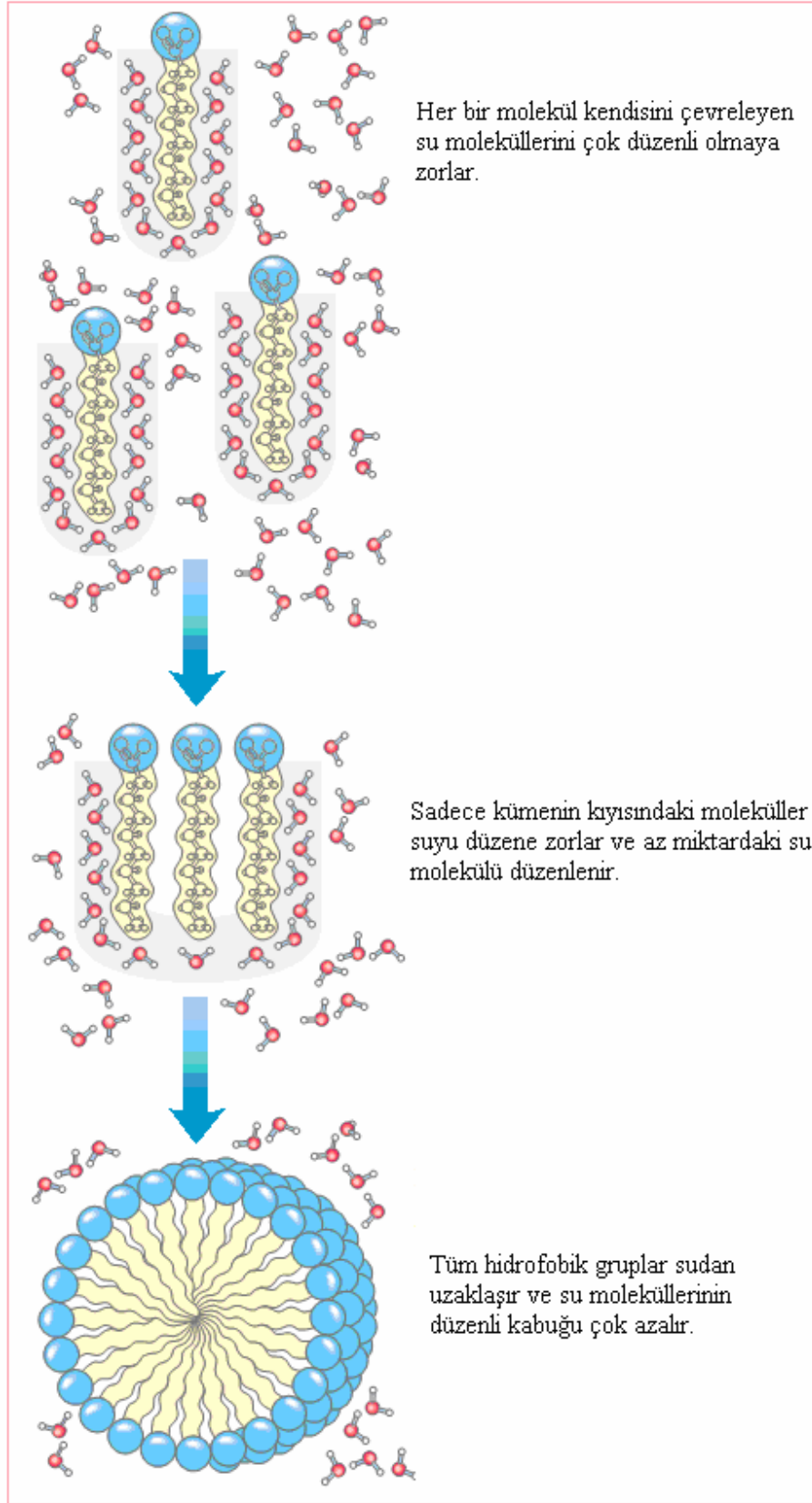
Kovalent olmayan etkileşimler (hidrojen bağları, iyonik bağlar, hidrofobik etkileşimler ve Van der Waals etkileşimleri) kovalent bağlardan çok daha zayıftır. Hidrofobik etkileşimler kovalent bağlardan oldukça zayıf olsa da yüksek polariteye sahip çözücülerde (örneğin; tuz çözeltilerinde) bu etkileşimler çok kuvvetli hale gelir. İyonik

etkileşimler ve hidrojen bağları çözücünün polarlığına bağlı olarak değişik kuvvette olabilirler, ancak bütün bu etkilere rağmen yine de kovalent bağlardan daha zayıf olurlar. Her ne kadar bu dört tip etkileşim teker teker kovalent bağlara göre daha zayıf olsalar da, böyle pek çok etkileşimin proteinlerde ya da nükleik asitlerdeki toplam etkileri çok önemli olabilmektedir (Stillinger 1980).

Çok zayıf etkileşimlerle (kovalent olmayan bağlarla) bağlanmış biyomoleküllerin (bir enzim gibi) ayrışmaları bütün bu etkileşimlerin aynı zamanda bozulması ile olabilir. Etkileşimlerdeki değişimlerin rasgele olması nedeniyle bozulmaların aynı anda olması olası değildir. Moleküler kararlılık iki, beş veya yirmi etkileşimle verilebilir. Bu nedenle dayanıklılık için gereken enerji, bağların küçük enerjilerinin toplamından daha büyüktür (Nelson vd 2005).

Proteinler, DNA ve RNA gibi makromoleküller hidrojen veya iyonik, Van der Waals veya hidrofobik etkileşimler yapabilecek o kadar çok bölge taşırlar ki, çok sayıdaki küçük kuvvetlerin toplam etkileri çok büyük olur.

Makromoleküllerin en kararlı (doğal) yapıları, zayıf bağ oluşturabilme yeteneklerinin en yüksek olduğu halleridir. Tek bir polipeptit veya polinükleotit zincirinin üç boyutlu şekline katlanması bu esasa göre belirlenir. Birbiriyle moleküler düzeyde etkileşim içerisinde bulunan biyomoleküller arasındaki bütünleyicilik, moleküllerin yüzeyinde bulunan hidrofobik gruplar arasındaki etkileşimlerin bütünleyiciliğini yansıtır.



Şekil 2.21 Misel oluşumu
(<http://www.worthpublishers.com>. 2010)

2.2 Nükleotitler ve Bazlar

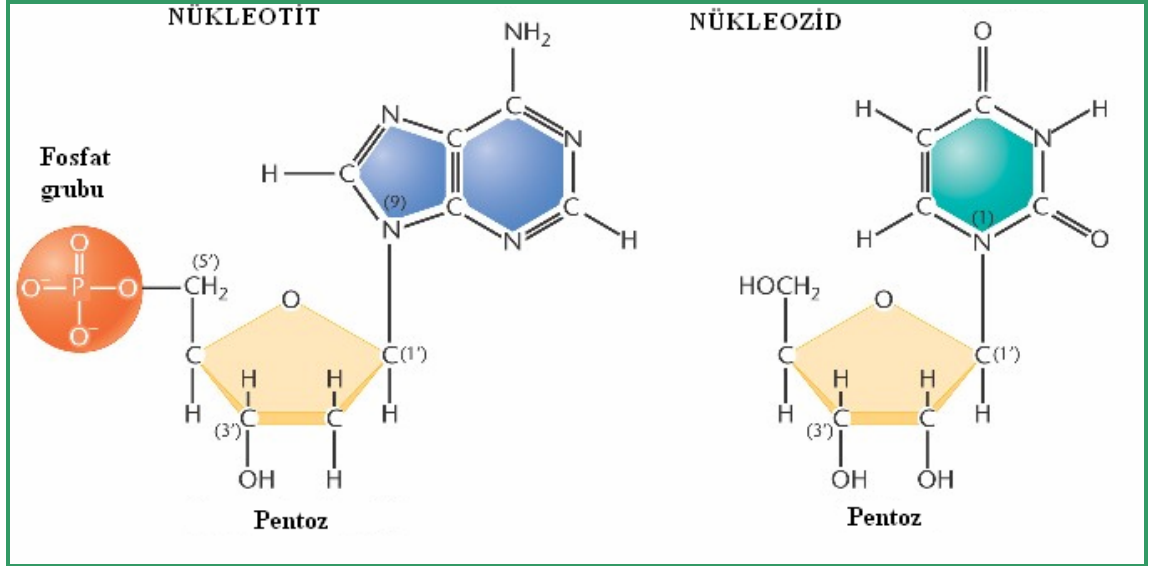
Nükleotitlerin hücre metabolizmasında çok farklı görevleri vardır. Bunların en önemlileri metabolik işlemlerde kullanılan enerjinin kullanılması, hücrelerin hormonlara ve diğer hücre dışı uyarılara karşı yanıtında kimyasal bağlanma yapması ve metabolik ara ürünlerin yapısal bileşeni olması şeklinde sıralanabilir. En önemlisi ise genetik bilginin depo edildiği moleküler olan DNA ve RNA gibi nükleik asitlerin yapı taşları olmalarıdır. Her proteinin sonucunda oluşan biyomolekül ve hücre bileşeninin yapısı hücrenin nükleik asitinin nükleotit dizisinde programlanmış olan bilginin ürünüdür. Genetik bilginin bir genden diğerine geçişinin depo edilme yeteneği, yaşam için önemlidir (Nelson vd 2005)

Nükleotitlerin üç karakteristik bileşeni vardır (Klug vd 1983) (Şekil 2.22).

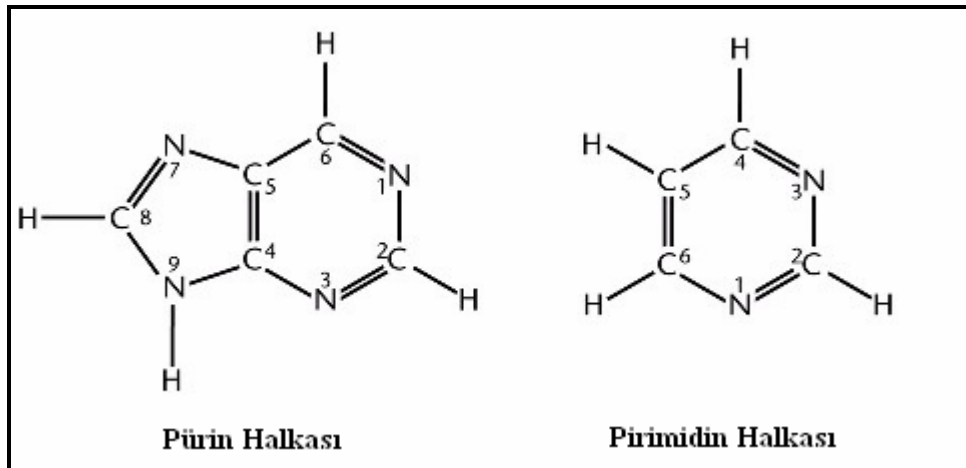
1. Azot içeren baz.
2. Pentoz (beşli karbonu bulunan bir şeker).
3. Fosfat (Şekil 2.22).

Fosfat grubu olmayan molekül nükleozid olarak tanımlanır (Şekil 2.22).

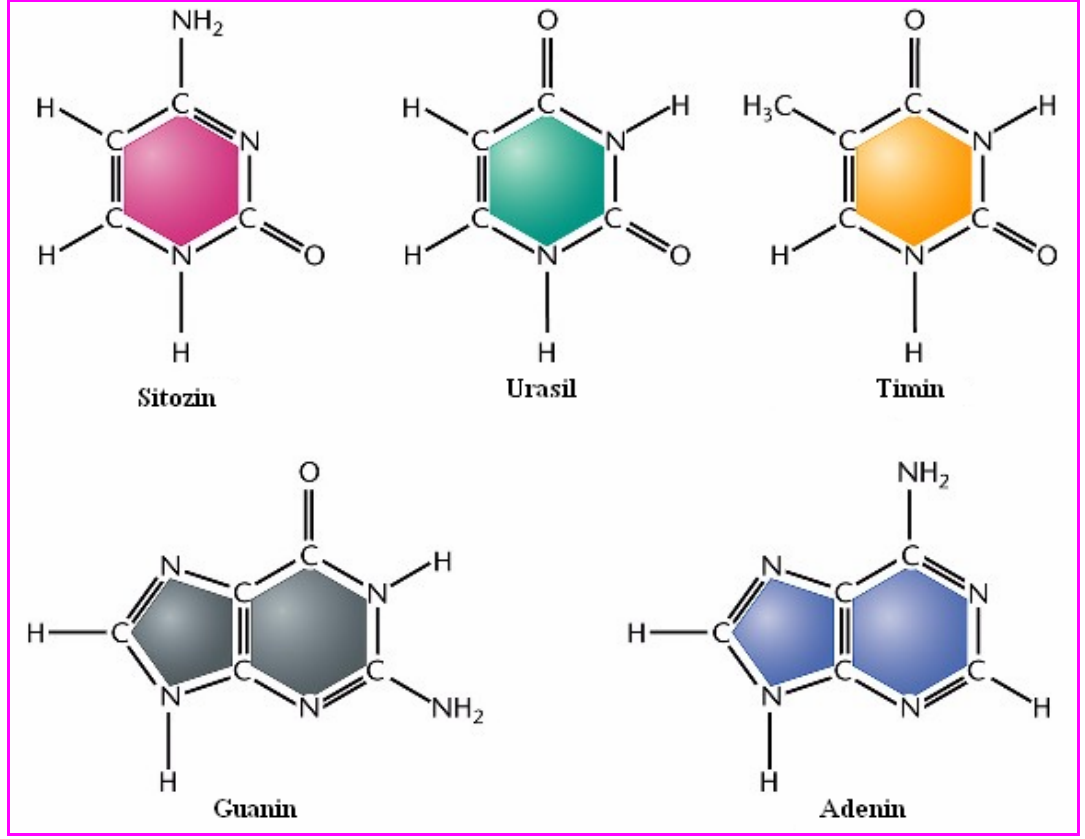
Azot içeren bazlar, kaynak bileşikler olan pirimidin ve pürinin türevleridir (Şekil 2.23). DNA ve RNA' nın her ikisi de başlıca iki pürin bazı adenin (A) ve guanin (G), aynı zamanda iki ana pirimidin bazı içerir. DNA ve RNA' nın her ikisinde de bulunan pirimidinlerden biri sitozindir (C). Fakat ikinci ana pirimidin DNA' da timin (T) ve RNA' da urasildir (U) (Şekil 2.24).



Şekil 2.22 Nükleotit ve nükleozidin yapısı
(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

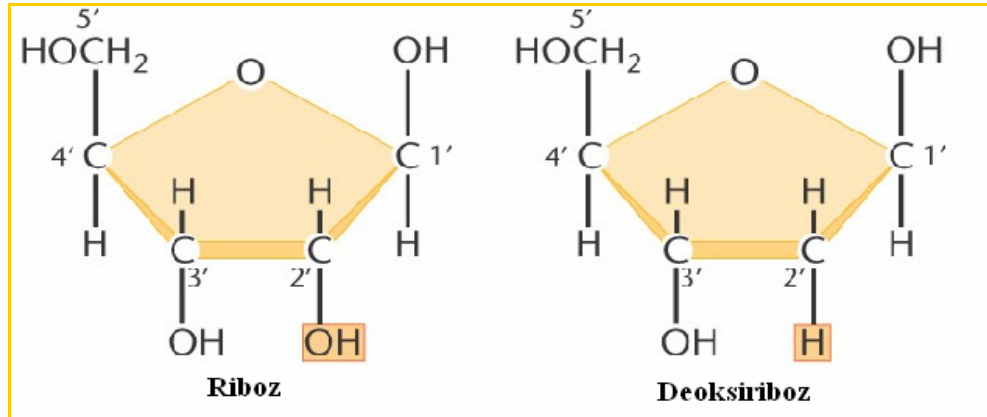


Şekil 2.23 Pürin ve pirimidinlerin yapısı
(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)



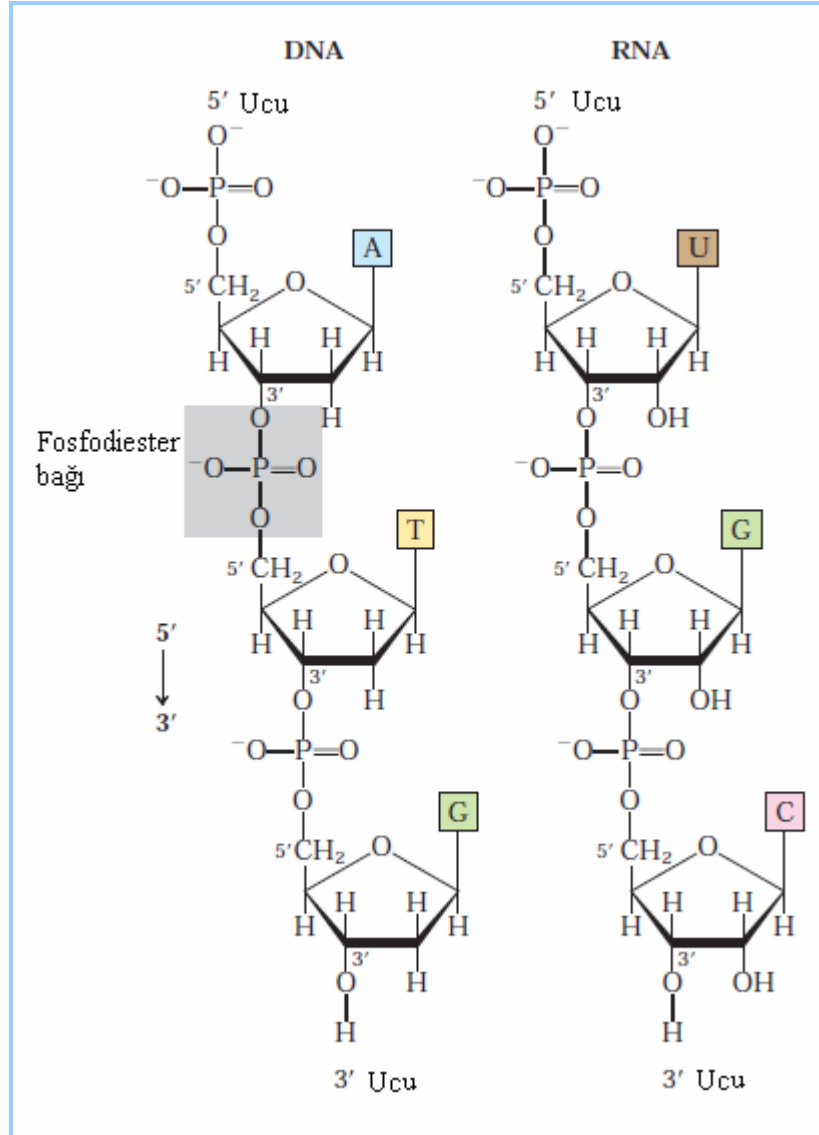
Şekil 2.24 Pürin ve pirimidin bazıları (<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

Nükleik asitlerde iki tip pentoz şekeri bulunur. DNA' nın tekrar eden deoksiribonükleotit birimleri deoksiriboz ve RNA' nın ribonükleotit birimleri riboz içerir. Nükleotitlerde pentozların her ikisi de kapalı beş üyeli halka formundadır (Klug vd 1983). Ribozun ikinci karbonunda hidroksil grubu yoksa deoksiriboz adını alır (Şekil 2.25).



Şekil 2.25 Riboz ve deoksiriboz şekeri (<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

DNA ve RNA moleküllerinin yapısını oluşturan ard arda dizilmiş nükleotitler birbirine fosfat grubu köprüleriyle kovalent olarak bağlanır. Bağlanma sırasında fosfat grubu, nükleotitlerden birinin 5'-hidroksil grubuyla bunu izleyen nükleotitin 3'-hidroksil grubu arasında fosfodiester bağı oluşturur (Şekil 2.26) (Nelson vd 2005).



Şekil 2.26 DNA ve RNA'nın kovalent omurgasında bulunan fosfodiester bağları
(<http://www.worthpublishers.com> 2010)

Sonuç olarak, nükleik asitlerin kovalent yapıdaki omurgası, birbirini izleyen fosfat ve pentoz gruplarından oluşurken, azot içeren baz grupları bu omurgaya düzenli aralıklarla

bağlanmış yan grup görünümündedir. DNA ve RNA moleküllerinin omurgaları hidrofolik yapıdadır ve şeker birimlerinin hidroksil grupları, suyla hidrojen bağı yapar.

Zincir boyunca bütün fosfodiester bağları aynı yönetime sahip olup, sonuçta doğrusal yapıdaki nükleik asit zincirlerine farklı 5' ve 3' ucu sağlanır. Tanıma göre nükleik asitlerin 5' ucunda bulunan nükleotitin 5' pozisyonu, 3' ucunda ise orada bulunan nükleotitin 3' ucu diğer bir nükleotitle birleşmeyerek eksik kalmıştır. Diğer gruplar (genellikle bir veya daha fazla fosfat) ise uçların sadece birinde veya her ikisinde de bulunabilir. Pürin ve pirimidinlerin en önemli işlevsel grupları halkasal azot, karbonil grubu ve halkaya bağlı amino gruplarıdır. Bazlar arasındaki hidrojen bağları, iki (bazen üç veya dört) nükleik asit iplikçığının birbirine tümleyici bir şekilde eşleşmesini sağlamaktadır (Klug vd 1983).

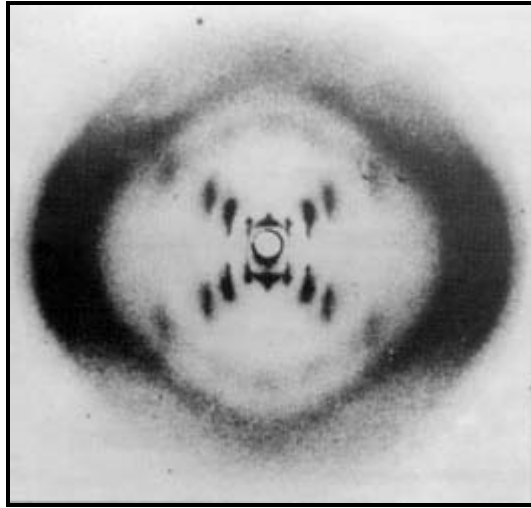
2.3 DNA' nın Yapısı

DNA' nın yapısı hakkında en önemli ipucu 1950 yılında Erwin Chargaff tarafından elde edilmiştir (Chargaff 1950). Araştırmacı dört nükleotit bazının, farklı organizmaların DNA yapısında değişik oranlarda ve bazı miktarlarının birbirleriyle yakın ilişkili olduğunu bulmuştur. Chargaff birçok değişik türden toplanan DNA' lardan elde edilen bulgulardan aşağıdaki sonuçlara ulaşmıştır.

1. DNA' yı meydana getiren baz birleşimi genelde türden türe çeşitlilik gösterir.
2. Aynı türün değişik dokularından saflaştırılan örnekler aynı baz birleşimine sahiptir.
3. Türe ait baz bileşimi organizmanın yaşı, beslenme durumu veya çevre değişikliğiyle değişmez.
4. Tür dikkate alınmaksızın tüm hücre DNA' larında adenin baz sayısı, timin baz sayısına ($N_A = N_T$) ve guanin baz sayısı ise sitozin baz sayısına ($N_C = N_G$) eşittir. Bu eşitliklerden yola çıkıldığında pürin sayısının, pirimidin sayısına eşit olduğu ($N_A + N_G = N_C + N_T$) anlaşılır.

Bu nicel ilişkiler zaman zaman “Chargaff Kuralları” olarak anılır ve birçok araştırmacı tarafından da doğrulanmıştır. Ayrıca bu kurallar DNA’ nın üç boyutlu yapısının oluşturulmasında, genetik bilginin şifrelenmesinde ve nesilden nesile aktarılmasında da rol oynar.

DNA yapısını daha fazla aydınlatabilmek amacıyla Rosalind Franklin ve Maurice Wilkins güçlü bir yöntem olan X-ışını kırınımı yöntemini, DNA iplikçiklerinin analizinde kullanmış ve 1950 yılının başlarında DNA’ nın karakteristik bir X-ışını kırınımı gösterdiğini bulmuşlardır (Şekil 2.27).

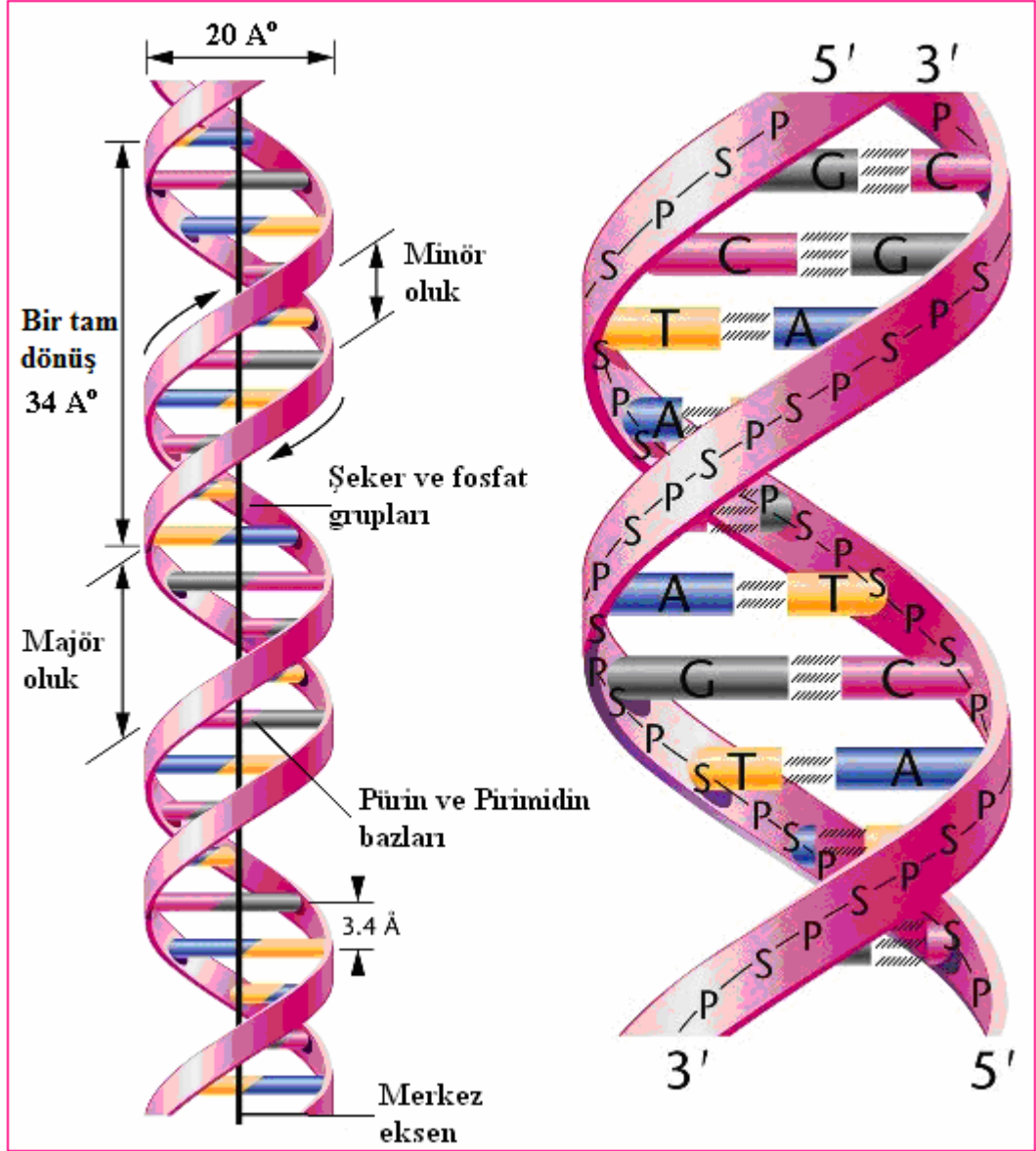


Şekil 2.27 DNA’ nın X-ışını kırınımı örneği
(<http://www.emc.maricopa.edu> 2010)

Bu örneklerden anlaşılan ise DNA molekülünün heliks yapıda olduğu ve uzun eksen boyunca düzenli tekrarlayan iki yapı gösterdiğidir (Watson 1953). Bundan sonraki problem DNA’ nın üç boyutlu yapısını sadece X-ışını kırınımı değil, Chargaff tarafından bulunan $N_A = N_T$ ve $N_C = N_G$ baz eşitliği kuralını ve diğer özellikleri kullanarak çözümlenmiştir.

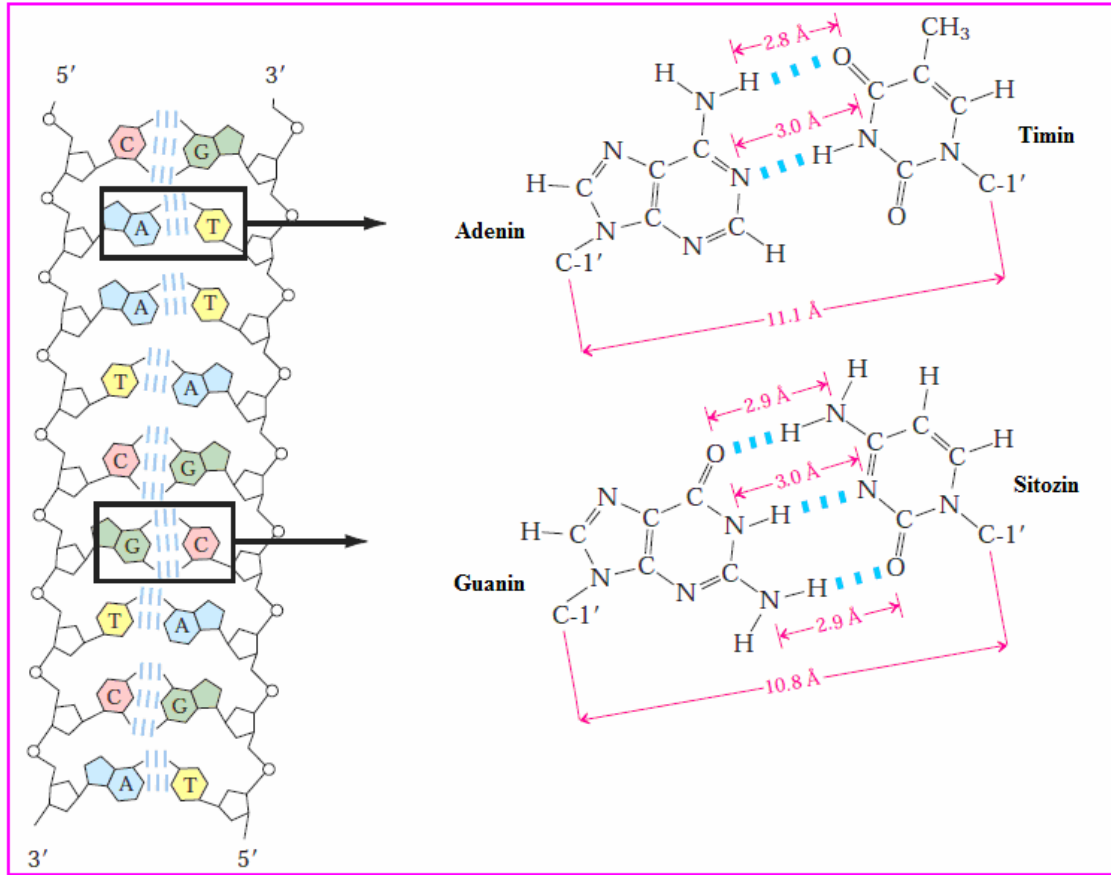
1953 yılında Watson ve Crick, DNA’ nın üç boyutlu yapı modelini tüm mevcut verileri kullanarak önermişlerdir (Watson vd 1953). DNA aynı eksen üzerine sağa dönüşümlü olarak birbirine sarılmış iki iplikçikten oluşmuştur. Birbirini izleyen deoksiriboz ve fosfat gruplarının hidrofobik omurgası dış yüzde olup, yapıyı çevreleyen suyla ilişkidir. Her bir deoksiribozun furanoz halkası, C-2’ iç taraf yapısındadır. Her bir

İplikçiğin pürin ve pirimidin bazları çift sarmalın iç tarafına yığılmıştır. Ayrıca hemen hemen düzlemsel ve hidrofobik olan halkasal yapılar birbirine çok yakın ve uzun eksene dik pozisyonundadır. DNA'daki iki iplikçiğin karşılığıyla eşleşerek dengelenmesi sonucu sarmalın yüzeyinde majör oluk ve minör oluk oluşur (Şekil 2.28) (Crick 1958).



Şekil 2.28 DNA yapısı için Watson-Crick modeli
(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

İplikçiklerden biri üzerindeki nükleotit bazı aynı düzlemde diğer iplikçiğin bazıyla eşleşir. Watson ve Crick' in önerdiği ve Şekil 2.29' da gösterilen G' nin C ile A' nın ise T ile eşleşmesi Chargaff kurallarına da uyumludur. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta G ve C arasında üç $G \equiv C$ ile sembolize edilen, fakat A ve T arasında iki hidrojen bağı, $A = T$ olduğudur. $G \equiv C$ baz çiftinin, $A = T$ baz çiftine oranı yükseldikçe eşleşmiş DNA iplikçikleri birbirinden daha zor ayrılır. Bazların bu düzen dışında eşleşmesi çift sarmal yapıyı kararsız hale getirir (Watson vd 1953).



Şekil 2.29 Watson ve Crick tarafından betimlenen baz çiftlerine ait hidrojen bağı
(<http://www.worthpublishers.com> 2010)

Watson ve Crick geliştirdikleri modelde, DNA iplikçiklerinin birbirine göre paralel veya antiparalel olmasına, 5' - 3' fosfodiester bağlarının birbirine göre aynı veya ters yönlerde uzamasıyla karar vermişlerdir. Antiparalel oluşum en inandırıcı model olup daha sonra DNA ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir ki, iplikçikler birbirine göre antiparaleldir. Çift sarmalın antiparalel polinükleotit zincirleri birbiriyle özdeş değil

ancak birbirini tümleyicidir. Herhangi bir zincirde adenin bulunuyorsa öteki zincirde timin, benzer şekilde bir zincirde guanin varsa öteki zincirde sitozin bulunur (Şekil 2.29).

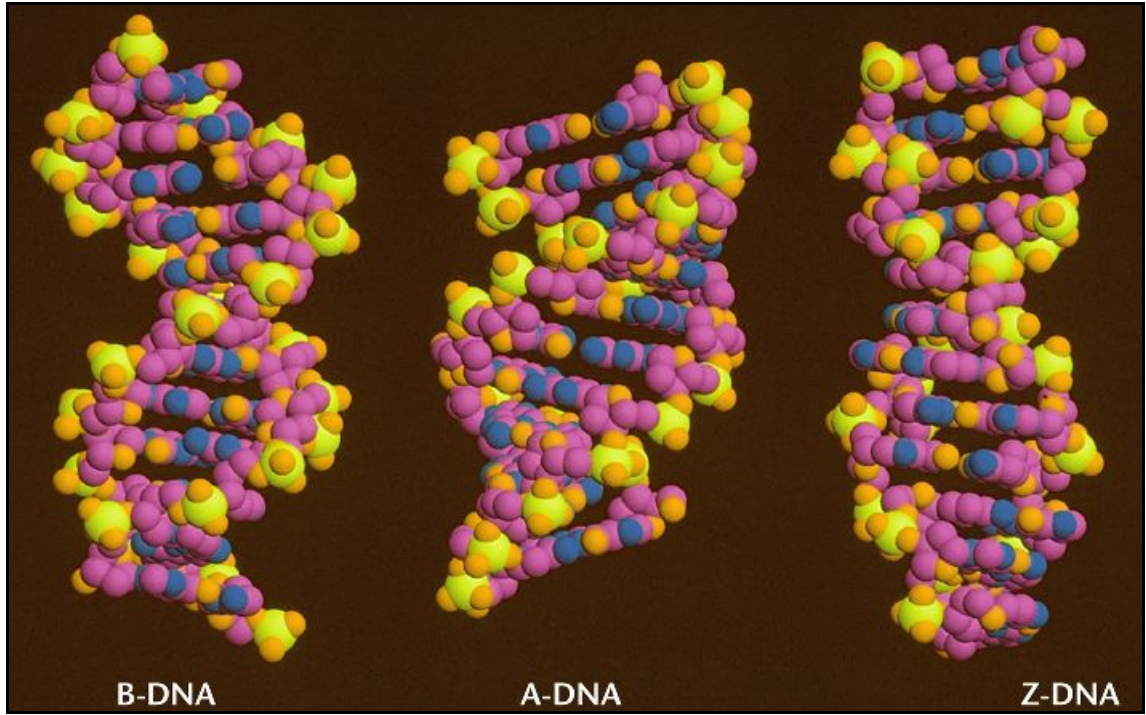
DNA iplikçikleri üzerinde yapılan X-ışını kırınım deneyleri sonucu Watson ve Crick' in geliştirdiği moleküler modelde, çift sarmalın içine doğru merkez eksene dik yerleşen bazların birbirinden 3.4 Å uzaklıkta olduğu ve ikinci tekrarlayan uzaklığın ise 34 Å olup (Şekil 2.28), bu mesafe içinde yer alan bir tam dönüşte 10 baz çiftinin yerleştiği bulunmuştur (Watson vd 1953).

DNA çift sarmalında bulunan iplikçikler birbirine başlıca iki güçle bağlanır. Bunlardan biri tümleyici baz çiftleri arasındaki hidrojen bağı, diğeri ise baz yığılım etkileşimidir. DNA iplikçikleri arasındaki tümleyici etkinin sorumlusu olarak baz çiftleri arasındaki hidrojen bağı gösterilebilir. Baz yığılım etkileşimi yığılan bazların kimliklerine özgü olmayıp, çift sarmalın kararlılığındaki esas nedendir (Nelson vd 2005).

DNA çift sarmal yapısının önemli özellikleri, birçok kimyasal ve biyolojik ipuçlarıyla desteklenmiştir. Aynı zamanda bu model, genetik bilginin aktarımı için gerekli mekanizmaları da önermektedir. Modelin ana özelliği DNA' ya ait iki iplikçiğin birbiriyle tümleyici yapıya sahip olmasıdır (Crick 1958).

DNA oldukça esnek bir moleküldür. Şeker-fosfat (fosfodeoksiriboz) iskeletinde bulunan birçok bağ belirgin bir şekilde dönüş yapabilir. Diğer taraftan termal dalgalanmalar, kıvrılmaları, gerilmeleri ve iplikçiklerin ve baz çiftlerinin birbirinden ayrılmasını (erime) oluşturabilir (Nelson vd 2005). Hücre DNA' larında Watson ve Crick' in önerdiği DNA yapısındaki belirgin sarmalar bulunmakta olup, bunların bazıları veya hepsi DNA metabolizması üzerinde önemli bir rol oynar. Ancak bu yapısal değişiklikler genelde Watson ve Crick tarafından DNA için tanımlanmış olan anahtar özellikleri etkilemez. Bunlar arasında zincir tümlenmesini, antiparalel yapıyı, A=T ve G≡C baz eşleşmesini sayabiliriz.

Watson ve Crick' in önerdiği DNA yapısı B-şekilli DNA veya B-DNA olarak tanımlanır. Rasgele dizili DNA molekülleri içinde B-DNA en kararlı yapıdır. DNA'nın değişik karakter gösteren A ve Z şekilleri kristal yapı içinde oldukça ayrıntılı açıklanmış olup Şekil 2.30' te gösterilmiştir. Çizelge 2.2' de ise üç DNA şeklinin bazı özellikleri özetlenmiştir.



Şekil 2.30 DNA şekillerinin üç boyutlu yapıları
(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

Çizelge 2.2 DNA şekillerinin karşılaştırılması

	A şekli	B şekli	Z şekli
Helikal yapı	Sağ el	Sağ el	Sol el
Çap	~26 A°	~20 A°	~18 A°
Her bir helikal dönüş için baz sayısı	11	10.5	12
Sarmalın eksenine göre baz açısı	20°	6°	3.7°

A-DNA sağ el dnl çift sarmal olup bir heliks dnndeki baz çifti sayısı B-formundaki 10.5 yerine 11, genişliği ise daha fazladır. Baz çiftlerinin düzlemi heliks eksenine göre 20° eğilmitir. Bu yapısal değişim majör oluğu derinletirirken, minör oluğu ise daha yzeyssel hale getirmiştir.

Z-DNA, B-DNA yapısından daha u farklılıklar gösterir ve en belirginini sol-el dönüşümlü heliks olmasıdır. Bir heliks dnnde 12 baz çifti bulunur. Böylece yapı daha ince, uzamış ve zig-zag bir görünüme kavumutur. Belli nükleotit dizileri sol-el dönüşümlü Z heliks yapısı içine diğerlerinden daha fazla girer. Majör oluk çok belirgin değilken, minör oluk dar ve derindir.

A-DNA' nın hücre içinde bulunuuu kesinlik kazanmış değilken, kısa Z-DNA'lara hücre içinde rastlanabilir. Z-DNA' lar henüz tam olarak tanımlanmamış olsa da, gen rekombinasyonunda ve ifadelenmesinde önemli görevler üstlenebilir.

2.3.1 DNA Metabolizması

DNA, genetik bilgi hazinesini içeren bir molekül olarak tüm biyolojik makromoleküller içinde en önemli yeri tutar. DNA tüm hüresel RNA' ların, proteinlerin ve enzimlerin yapılarını Őifreler. Böylece diğer hüresel bileşenlerin de sentezlerini dolaylı yoldan etkilemiş olur. Bilginin DNA' dan RNA' ya ve daha sonra proteine bu Őekildeki akışıyla yaşayan tüm canlıların Şekil, l ve işlevlerine öncülük edilmiş olur (Nelson vd 2005).

DNA metabolizması, DNA moleküllerinin doğru kopyalarının yapımı (replikasyon) ve aynı zamanda yapısında bulunan bilgiyi etkileyecek işlevlere sahiptir (tamir mekanizmaları) (Friedberg vd 2005).

DNA metabolizması oldukça zarif bir doğruluk gereksinimine göre biimlendirilmitir. DNA' nın kendini elemesinde, her bir nükleotitin diğerine bağlanması zaman zaman yanılıtıcı olsa da oldukça basittir. Karmaşıklık genetik bilginin bozulmadan aktarılmasını sağlayacak olan enzimatik yapıdan kaynaklanmaktadır. DNA sentezi sırasında oluşan kusurlar düzeltilmediğinde, sadece bu genin işlevini kalıcı olarak etkilemekle ya da yok

etmekle kalmaz aynı zamanda gelecek nesillere de aktarılabilecek korkunç sonuçlar ortaya çıkabilir.

Milyonlarca baz içeren DNA moleküllerini, DNA sentezleyen enzimler kopyalar. DNA proteinlere bağlı olduğu sürece bu görevi olağanüstü bir doğruluk ve hızla gerçekleştirir.

Nükleotitlerin birbirine fosfodiester bağlarıyla bağlanmasıyla bir DNA zincirinin sentezlenmesi, onbinlerce enzim ve protein molekülüne gereksinen titiz bir işlevin sadece bir parçasıdır.

Genetik bilginin korunması DNA tamirinin temel noktasıdır. DNA molekülü birçok bozucu tepkimeye karşı çok duyarlıdır. Bu tepkimeler oldukça seyrek oluşsalar bile çok önemlidir. Çünkü DNA dizilerindeki en ufak bir değişikliğe karşı bile çok düşük bir biyolojik tolerans vardır. DNA tamir sistemlerine sahip tek makromoleküldür. İlk bakışta genetik bilginin bütünlüğünü ve kararlılığını sağlayan bir işlev gibi görünen, genetik bilginin yeniden düzenlenmesi işlemlerine “*rekombinasyon*” adı verilir. Bununla birlikte, birçok yeni düzenlenmenin, genomik doğruluğun korunmasındaki yapıcı görevlerine ek olarak; DNA sentezinin, DNA tamiri ve kromozom ayrılması gibi işlevlerde de katkıları vardır.

2.3.2 DNA'nın Kalıtım Görevi, Replikasyonu ve Tamir Mekanizmaları

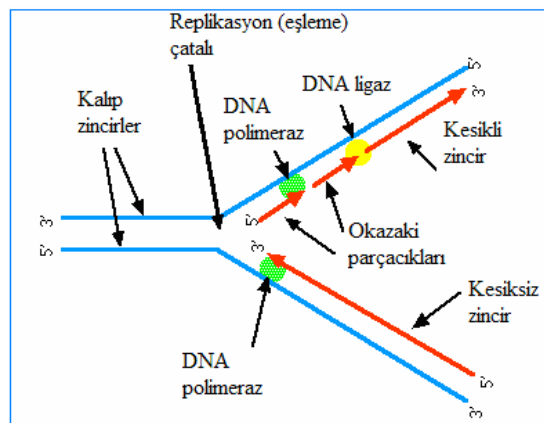
1940' lı yıllarda DNA' nın bir genetik molekül olduğu keşfedilmiştir. Fakat kendini eşlerken ve genetik bilgiyi aktarırken nasıl olup da bir kalıp görevini gördüğü henüz bilinemiyordu. Bu sorunlar, Watson ve Crick' in DNA yapısının çözümlenmesine ve bir zincirin diğerinin tamamlayıcısı olduğunu keşfetmelerine kadar sürdü. Katı baz-eşleşmesi kuralı, her bir zincirin kardeş zincire tamamlayıcı bir şekilde önceden sırası saptanmış dizileriyle kalıp olması demektir (Nelson vd 2005).

Her DNA molekülü çoğalabilmek için gerekli olan birimleri çevresinde hazır bulunan maddelerden sağlar. Genetik bilgi ana bireyden yavru bireylere DNA replikasyonu ile geçer. DNA çoğalması, her hücre bölünmesinde bir zorunluluktur. Replikasyon

sonucunda hücredeki genetik materyal iki katına çıkar. Hücrenin iki yavru hücreye bölünmesi ile birlikte kalıtım maddesi de ikiye bölünür ve böylece kalıtım maddesinde bir denge sağlanmış olur. Replikasyon genelde çift yönlü ilerler. Ayrılan her iki iplikçik de kalıp görevi yaparak serbest nükleotitlerde kendilerine yeni birer iplikçik sentezler. Böylece, oluşan yeni iplikçik, eski iplikçiğin tamamlayıcısı olur. Replikasyon sırasında DNA' yı oluşturan her bir iplikçik kendisine antiparalel bir eş iplikçik sentezler. Bu şekilde, DNA' nın yarısı eski yarısı yeni iplikçikten oluşur. Bu oluşum aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Dilsiz 2009):

- Replikasyon başlangıç noktasında DNA çift sarmalı açılır.
- Nükleotitler birer birer, sentezlenmekte olan iplikçiğe DNA polimeraz adı verilen enzim yardımı ile ilave edilir.
- Sentezlenen yeni iplikçikteki baz dizisi, ana iplikçiğe antiparalel olarak yerleşir.
- Sentezlenen yeni iplikçik eski iplikçiğe hidrojen bağları ile bağlanır.

Watson ve Crick DNA modeline uygun olarak kabul edilen replikasyon şekli “*semikonservatif (yarı korunumlu)*” olarak bilinmektedir. Bu modele göre ana DNA bir “Y” harfi şeklinde bir uçtan açılım gösterir. Bu açılma, DNA polimeraz, helikaz, topoizomeraz enzimleri¹ ve DNA bağlayıcı proteinler yardımı ile gerçekleşir. Açılma noktasında iplikçiklerde birinin yönü 5' → 3', diğerinin yönü ise 3' ← 5' yönündedir (Şekil 2.31) (Meselson vd 1958).

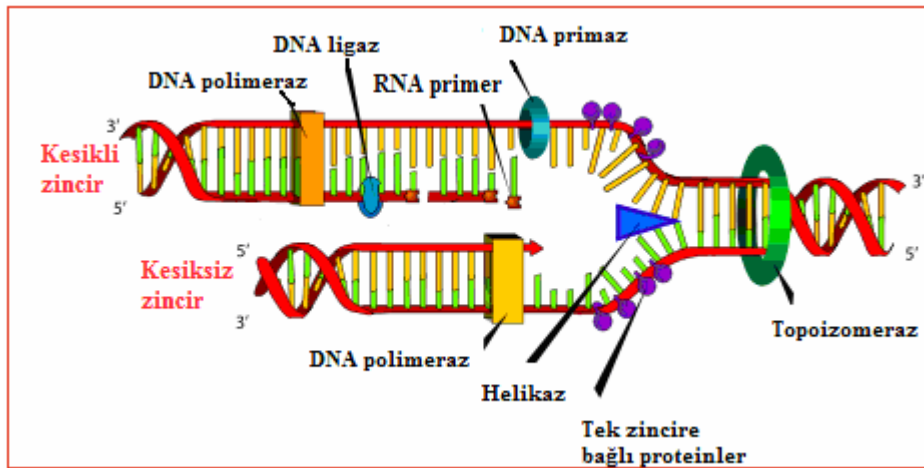


Şekil 2.31 DNA zincirinin eşleme çatalında tanımlanması
(<http://www.uic.edu> 2010)

¹ Enzimlerin tanımları Ek 1' de verilmiştir.

Bütün polimeraz enzimlerinin (Pol.I, Pol.II, Pol.III) DNA sentezi sırasındaki aktivite yönleri $5' \rightarrow 3'$ doğrultusunda kesintisiz gerçekleşir. Bu enzimler, DNA'nın $3' \leftarrow 5'$ replikasyonunu ancak kesintili bir şekilde yürütebilirler. Kesintili olarak oluşan bu DNA parçalarına “okazaki parçacıkları” adı verilir.

Öncelikle topoizomeraz I enzimi tarafından DNA sarmalını oluşturan iplikçiklerden birinin belli bir noktasında kesilme olur ve bu noktadan itibaren helikal yapı çözülmeye başlar. Açılan iplikçiklere DNA tarafından sentezlenen helikaz enzimleri bağlanır. Helikaz enzimleri iki yönlü hareket ederek baz çiftleri arasındaki hidrojen bağlarını koparır. DNA tarafından sentezlenen ve bir RNA polimeraz (Weiss vd 1959) çeşidi olan primaz enzimi, DNA iplikçığıne bağlanıp sentez için gerekli olan ve 5–15 nükleotitten oluşan RNA primerlerini sentezler. Polimeraz III enzimi, oluşan RNA primerlerini kullanarak 100–200 nükleotit uzunluğundaki okazaki parçacıklarını oluşturur. Oluşan okazaki parçacıklarının arası polimeraz I enziminin aktivitesi ile kapatılır (RNA primerlerinin DNA primerleri ile yerdeğiştirilmesi) ve daha sonra DNA ligaz enzimi ile iki parçacığın arasındaki bağlantı tamamlanır. Parçacıkların birleşmesi sırasında primer RNA'lar, RNaz ve ekzonükleaz enzimleri ile DNA'dan uzaklaştırılır (Şekil 2.32) (Dilsiz 2009).



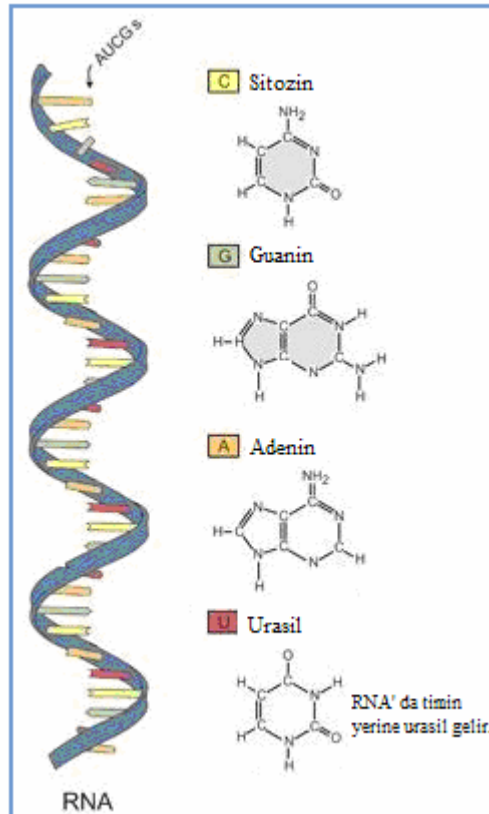
Şekil 2.32 DNA'nın kendini eşlemesi
(<http://lams.slcusd.org> 2010)

Ters yönde ($3' \leftarrow 5'$) oluşan bu replikasyon işleminde DNA yerine RNA nükleotitlerinin yerleşmesindeki amaç oluşabilecek hatalı primer bağlantısının sonradan DNA nükleotitlerince tamir edilebilmesidir.

2.4 RNA'nın Yapısı

DNA' dan farklı olarak hücre içerisinde çok önemli fonksiyonlara sahip diğer bir makromolekül ribonükleik asittir (RNA). Yapısal olarak DNA' ya çok benzemesine rağmen fonksiyonel olarak farklı bir işleve sahiptir (Frieden 1972). RNA ve DNA arasında farklılıklar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- DNA' nın yapısında beş karbonlu şekerlerden deoksiriboz bulunurken RNA' nın yapısında yine beş karbonlu bir şeker olan riboz bulunur. Riboz şekerinin deoksiriboz şekerinden farkı ikinci karbonunda hidroksil grubunun olmasıdır (bkz. Şekil 2.25).
- DNA'da pirimidin bazlarından timin bulunurken, RNA' da bu bazın yerine urasil bulunur (Şekil 2.33).
- DNA daima çift sarmalıdır, RNA ise tek zincir şeklindedir (Şekil 2.33).



Şekil 2.33 RNA ve yapısındaki bazlar
(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

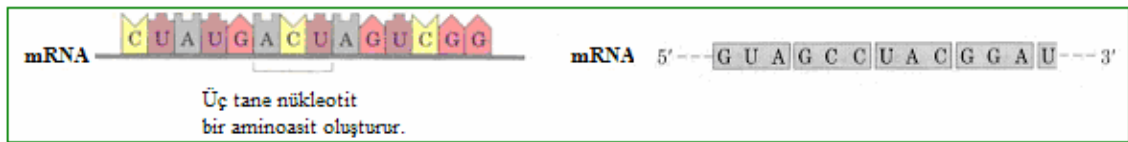
- d) DNA kalıtsal bilgiyi taşıyan moleküldür. RNA ise kalıtsal bilgiyi taşımaz, yapısal fonksiyon olarak işlev görür ya da protein sentezinde genetik bilginin DNA' dan proteine aktarılmasında kalıplık yaparak aracı rol oynar.
- e) DNA' da adenin sayısı timin sayısına guanin sayısı da sitozin sayısına eşit iken, RNA' daki bazlar arasında böyle bir oran söz konusu değildir.
- f) RNA molekülleri genellikle DNA moleküllerinden daha kısadır.

RNA fonksiyonlarına göre mesajcı (haberci) RNA (mRNA), taşıyıcı RNA (tRNA) ve ribozomal RNA (rRNA) olmak üzere üç ayrı grupta incelenir.

2.4.1 Mesajcı RNA (mRNA)

Bir polipeptit zincirindeki amino asit düzeni DNA' da yer alan baz sırasına göre düzenlenmektedir. Bu işlem DNA iplikçiklerinin birinden mevcut genetik bilginin RNA polimeraz enziminin yardımı ile mRNA' ya aktarılması (transkripsiyon) şeklinde gerçekleşir. Yeni oluşan mRNA, kendisine kalıplık yapan DNA iplikçiğine antiparalel bir durum gösterir (Jacop vd 1961).

mRNA; adenin, urasil, sitozin ve guanin bazlarından oluşan tek iplikçik şeklinde, düz ve iki ucu açık bir moleküldür. Genel olarak mRNA molekülleri 500–2000 bazdan oluşmaktadır. mRNA' da peş peşe gelen her üç baz bir kodon oluşturmakta ve bir amino asit sentezinde gerekli şifreyi oluşturmaktadır (Şekil 2.34). mRNA' nın 5' ucunda protein sentezini başlatıcı AUG (metionin) kodonu bulunur.



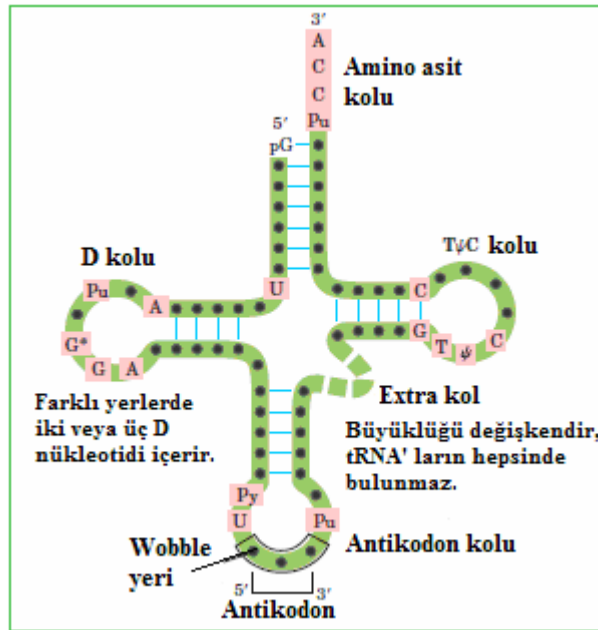
Şekil 2.34 mRNA' nın yapısı(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

mRNA genel olarak tanımlanacak olursa; bir DNA ipliğinin tamamlayıcısı olan ve genetik mesajı kromozomlardan ribozomlara taşıyan bir RNA molekülüdür.

2.4.2 Taşıyıcı RNA (tRNA)

DNA' dan doğrudan doğruya sentezlenen taşıyıcı RNA (tRNA) çeviri işleminde görev alır. mRNA gibi tek iplikçikli olmasına karşın bazı bölgelerinde zayıf bağlarla baz çiftleri oluşturur. tRNA, ribozom üzerindeki mRNA' dan aldığı şifre doğrultusunda proteinlerin amino asit dizilişini sağlamakta görevli küçük bir moleküldür. Hücrede sentezlenen ve enzimler tarafından aktive edilen amino asit molekülleri, kendileri için özgül olan tRNA moleküllerince (şimdiye kadar yaklaşık 60 farklı tRNA tespit edilmiştir) aranıp bulunur ve tRNA moleküllerinin serbest ucu özgül amino asitlerle birleşir. Bir tRNA molekülünün yapısında genel olarak 75-85 arasında nükleotit bulunmaktadır. Her bir amino asite özgül bir veya birden fazla tRNA görev yapmaktadır (Dilsiz 2009). Genel olarak tanımlanacak olursa, tRNA her biri protein sentezinin ilk basamağında özgül bir amino asitle kovalent bağlanan bir RNA molekülüdür.

Şematik olarak tRNA' nın yapısı dört yapraklı yonca (4 kollu) görünümündedir. Bu kolların her biri ayrı bir fonksiyona sahiptir. Bunlar antikodon bölgesi, antikodona uygun amino asitin bağlandığı bölge, kendisine bağlanacak amino asiti bağlayacak enzimin aktivasyon bölgesi ve mRNA' ya bağlanacak kısımlardan oluşur (Şekil 2.35).



Şekil 2.35 Tüm tRNA' ların genel yonca yaprağı yapısı
(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

2.4.3 Ribozomal RNA (rRNA)

Ribozomlar, amino asitlerin birbirleriyle birleşerek protein oluşumunda rol oynayan önemli moleküllerdir. Ribozomlar, sitoplazmada serbest veya endoplazmik retikulum (hücrelerde yer alan çift zarlı büyük sistemdir, salgı kanallarını içerir ve sıklıkla ribozomları taşır) yüzeyine bağlı halde bulunurlar. Bir ribozomun yapısında yaklaşık olarak %55 ribozomal RNA ve %45 protein bulunur. Hücrelerde ribozom sentezi çekirdek içerisindeki çekirdekçikte yapılır. Bu durum RNA' nın kalıtım şifresini taşıdığı gibi hücre yapıtaşlarının oluşumunda da görev aldığını gösterir (Dilsiz 2009).

Ribozomal RNA bir protein sentezinin başlangıç noktasından bitiş noktasına kadar bütün işlemlerde görev alır. Kısaca ribozomal RNA, ribozom bileşeni olarak görev yapan bir RNA molekülüdür.

2.5 Amino Asitler ve Proteinler

Proteinler, tüm hücrelerde ve hücrelerin tüm bölümlerinde en çok bulunan biyolojik makromoleküllerdir. Proteinler tek bir hücrede bile binlerce farklı çeşitte ve büyüklüğü ufak peptitlerden milyonlarca moleküler ağırlıkta büyük polimerlere değişebilen çeşitlilikte bulunur. Proteinler molekül ağırlıkları bakımından nükleik asitlerden daha küçük moleküllerdir.

Protein kelimesi eski Yunancada “ilk önce gelen”, “birinci sıradan” anlamındaki proteois kelimesinden kaynaklanmıştır. Latincedeki karşılığı “yaşayan varlıklar için elzem azotlu öge”dir (Nelson vd 2005).

Biyolojik işlemlerin temel maddesi olarak bilinen proteinler, kimyasal reaksiyonları kontrol edici bir enzim, iletişimi sağlayan bir haberci, madde alışverişini sağlayan bir zincir ve besin maddesi gibi birçok fonksiyonları ile canlılığın temel yapı taşlarını oluşturmaktadır.

Canlı organizmalarda bulunan proteinler polarite ve elektrik yüklerine bağlı olarak temel 20 çeşit amino asitten oluşmaktadır. Bitki ve mikroorganizmalar bu amino asitlerin tümünü sentezlerken insan vücudu ancak bunların yarısını sentezleyebilmekte ve dolayısıyla diğer yarısını dışarıdan hazır olarak almak zorundadır.

Proteinler temelde %50–55 C, %6–7 H, %20–23 O, %12–19 N, %0.2–3 S içeren ve yalnızca ribozomlarda sentezlenen bileşiklerdir. Bazı proteinlerde bunlardan başka P, Fe, Zn, Cu gibi elementler de bulunabilmektedir. Değişik proteinler, değişik sayı ve çeşitte amino asit içerirler. Yapıyı oluşturan amino asitler birbirlerine peptit bağlarıyla bağlandıklarından polipeptit yapısına sahiptir. Proteinler bir tek polipeptitten meydana geldikleri için birkaç polipeptidin bir araya gelmesiyle de oluşabilir. Her bir polipeptit zinciri ya da genel olarak protein, belli bir amino asit sayısına ve sıralanmasına, belirli bir molekül ağırlığına, kimyasal içeriğe ve üç boyutlu bir yapıya sahiptir (Nelson vd 2005).

Her canlı kendine özgü proteinler taşımaktadır. Bu bakımdan bir canlıdaki protein o canlı için tektir.

Amino asitler genel olarak proteinlerin yapısına girerek onların fonksiyonlarında görev aldıkları gibi tek başlarına da özgün fonksiyonlara sahip olabilirler.

Amino asitler, birbirlerine farklı bağlantı noktalarından bağlanarak proteinin üç boyutlu yapısını meydana getirir. Bu özellik proteinlerin daha kompleks bir yapı kazanmalarına neden olur.

2.6 Proteinlerin Yapısal Özellikleri ve İşlevi

Proteinlerin üç boyutlu yapısının bilinmesi, proteinin nasıl bir işlev yaptığını anlamının önemli bir kısmını oluşturur. Bununla birlikte, bir sayfada gösterilen iki boyutlu yapı yanıltıcı bir statiktir. Proteinler, işlevleri hemen her zaman diğer moleküllerle etkileşimlerine bağlı olan dinamik moleküllerdir (Nelson vd 2005).

Birçok proteinin işlevi diğer moleküllerle geri dönüşümlü olarak bağlanan moleküle ligant adı verilir. Ligant başka bir protein de olabilen herhangi bir tür moleküldür. Protein-ligant etkileşimlerinin geçici özelliği yaşam için çok önemlidir. Bu özellik bir organizmanın değişen çevresel ve metabolik koşullara hızlı ve geri dönüşümlü olarak cevap vermesini sağlar.

Protein üzerinde yer alan, ligandı bağlayan bölge “bağlanma yeri” olarak adlandırılır. Bu bölge ligandın büyüklüğünü, şeklini, yükünü, hidrofobik ve hidrofolik karakterini tanımlar. Bunların yanı sıra etkileşim özgüdür; protein çevresindeki binlerce molekülü ayırabilir ve bu ayırmadan sonra sadece bir veya birkaçını bağlar. Bir protein birkaç farklı ligant için ayrı bağlanma yerlerine sahip olabilir. Bu özgül molekül etkileşimleri, canlı bir sistemde yüksek derecedeki düzenin korunmasında çok önemlidir (Nelson vd 2005).

Proteinler bağlandıkları ligandın özelliklerine ve liganda bağlanmaları sonunda meydana gelen tepkimelere göre çeşitli gruplara² ayrılabilir.

Bir proteinin yapısında bulunan atomların uzaysal düzenlenimi “proteinlerin konformasyonu” olarak adlandırılmaktadır. Proteinlerin olası konformasyonları, kovalent bağları kırılmaksızın elde edilebilen herhangi bir yapısal durumudur. Örneğin, tek bağlar etrafında rotasyon olması ile konformasyonda değişim oluşabilir. Yüzlerce tek bağ içeren bir proteinde, teorik olarak mümkün olabilen çok sayıdaki konformasyondan biyolojik şartlar altında genellikle bir veya ikisi egemen olarak bulunur. Belirli şartlar altında mevcut olan konformasyon, çoğunlukla en kararlı, yani

² Bazı protein grupları Ek 2’ de verilmiştir.

en düşük enerjiye sahip olan konformasyondur. Proteinler, işlevleri ve katlanmış yapıları ne olursa olsun doğal proteinler olarak adlandırılmaktadır.

Protein yapısıyla ilişkili olan kararlılık terimi, doğal konformasyonu sürdürme eğilimi olarak tanımlanabilir. Doğal proteinler sadece marjinal düzeyde kararlıdır. Fizyolojik şartlar altında, tipik proteinlerde katlanmış ve katlanmamış hali ayıran enerji 20 kJ/mol ile 65 kJ/mol sınırları arasındadır. Belirli bir polipeptit zincirinin teorik olarak sayısız farklı konformasyonu olduğu düşünülebilir ve bir proteinin katlanmış hali, entropisinin en yüksek olduğu durum olarak nitelendirilebilir. Bu entropi ve polipeptit zincirindeki birçok grubun su ile yaptığı hidrojen bağı etkileşimleri, katlanmamış hali sürdürme eğilimindedir. Bu etkilere karşıt olan kimyasal etkileşimler ve doğal konformasyonu sabitleyen kovalent olmayan (hidrojen bağları, iyonik bağlar ve hidrofobik etkileşimler) etkileşimlerdir (Nelson vd 2005).

Zayıf etkileşimlerin öneminin kavranması, polipeptit zincirlerinin özgül ikincil ve üçüncül yapılar halinde katlandığını ayrıca diğer proteinlerle birleşerek dördüncül yapıyı nasıl oluşturduğunu anlamamız özellikle önemlidir.

Tek bir kovalent bağı kırılabilmesi için yaklaşık olarak 200 kJ/mol ile 460 kJ/mol enerji gerekirken, zayıf etkileşimler 4 kJ/mol ile 30 kJ/mol arasındaki önemsiz düzeydeki enerjiyle bozulabilir.

Proteinin doğal konformasyonuna katkıda bulunan, tek bir polipeptit zincirinin farklı bir kısmını bağlayan kovalent bağlar, şüphesiz tek bir zayıf etkileşimden çok daha kuvvetlidir. Yine de çok sayıda oldukları için, protein yapısında sabitleyici kuvvet olarak zayıf etkileşimler etkindir. Genelde en düşük enerjili protein konformasyonu (yani en kararlı konformasyon) en fazla sayıda zayıf etkileşimi içeren konformasyonlardan biridir (Nelson vd 2005).

Bir proteinin kararlılığı, yapısında oluşan birçok zayıf etkileşimin serbest enerjilerinin toplamı olarak basitleştirilemez. Katlanmış yapıdaki bir polipeptit zincirinde, her hidrojen bağlayıcı grup katlanmadan önce su ile hidrojen bağı yapmış haldedir ve

protein yapısında aynı grup içinde oluşan her hidrojen bağı için su ile yapılmış olan bir hidrojen bağı kırılır. Zayıf etkileşimler aracılığıyla oluşan net kararlılık katlanmış ve katlanmamış yapıların enerjileri arasındaki fark sifıra yakın olabilir.

Entropi terimi, sulu çözeltilerde hidrofobik grupların birleşmesini yönlendiren başlıca termodinamik itici kuvvettir. Bu nedenle hidrofobik amino asit yan zincirleri sudan kaçarak proteinin iç kısmında kümelenme eğilimindedir (Nelson vd 2005).

Fizyolojik koşullarda bir proteindeki hidrojen bağlarının ve iyonik etkileşimlerin oluşumu büyük ölçüde aynı entropik etki tarafından yönlendirilir. Polar gruplar, genellikle suyla hidrojen bağı yaparlar ve bu nedenle suda çözünürler. Ancak, birim kütle başına düşen hidrojen bağı sayısı genellikle saf su için herhangi bir sıvıdan daha fazladır ve en polar molekülün bile çözünürlük sınırı vardır. Çünkü bu moleküllerin çözeltilerdeki varlığı birim kütle başına düşen hidrojen bağında bir azalmaya neden olacaktır. Bu nedenle polar molekül etrafında suyun çözücülüğü belirli bir düzeyde oluşacaktır.

Bir makromoleküldeki iki polar grup arasındaki molekül içi hidrojen bağları veya iyonik etkileşimlerin oluşum enerjisi, büyük ölçüde aynı gruplar ve su arasındaki herhangi bir etkileşimin uzaklaştırılmasıyla ortadan kaldırılabilirdiği halde molekül içi etkileşimlerin oluşumu sırasında yapılanmış olan su tabakasının bozulması, katlanma için bir entropik güç sağlar. Bundan dolayı bir proteinin yapısındaki zayıf etkileşimlerin oluşumu sırasında meydana gelen net enerji değişiminin çoğu, molekülü çevreleyerek hidrofobik yüzeylerin gömülmesi sonucu, sulu çözücünün artan entropisinden sağlanmaktadır. Bu olay, konformasyonel entropi kaybını fazlasıyla dengeler, çünkü bir polipeptit tek bir katlanmış konformasyona dönüştürülmeye zorlanır (Jackson 2006).

Hidrofobik etkileşimler bir proteinin konformasyonunun sabitlenmesinde önemlidir. Genellikle hidrofobik etkileşimler amino asitlerin yan zincirleri proteinin iç kısmında, yoğun olarak paketlenmiş bir merkez oluşturur. Aynı zamanda proteinin iç kısmında bulunan herhangi bir polar veya yüklü grubun, hidrojen bağı yapabileceği veya iyonik etkileşime girebileceği uygun ortamda bulunması da önemlidir. Tek bir hidrojen bağının

doğal yapının kararlılığına katkısı az görülebilir, fakat hidrojen bağı yapabilen veya yüklü grupların hidrofobik merkezde etkileşime girebilecekleri uygun grup olmadan bulunmaları, proteini destabilize edici (kararlılığı bozucu) etki yaratabilir ve bu tip gruplar içeren konformasyonlar çoğu zaman termodinamik olarak uygun değildir.

Molekülü çevreleyen çözeltideki bir grup ve moleküldeki bir grubun birleşmesiyle ortaya çıkan enerji değişimi, katlanmış ve katlanmamış yapılar arasındaki enerji değişiminden daha büyük olabilir. Buna ek olarak proteinlerdeki gruplar arasındaki hidrojen bağları düzenli olarak biçimlenir ve bu durumda bir hidrojen bağının oluşması başka hidrojen bağlarının oluşumunu kolaylaştırır.

Proteinlerin üç boyutlu yapısal modellerinin çoğu iki kuralı yansıtmaktadır;

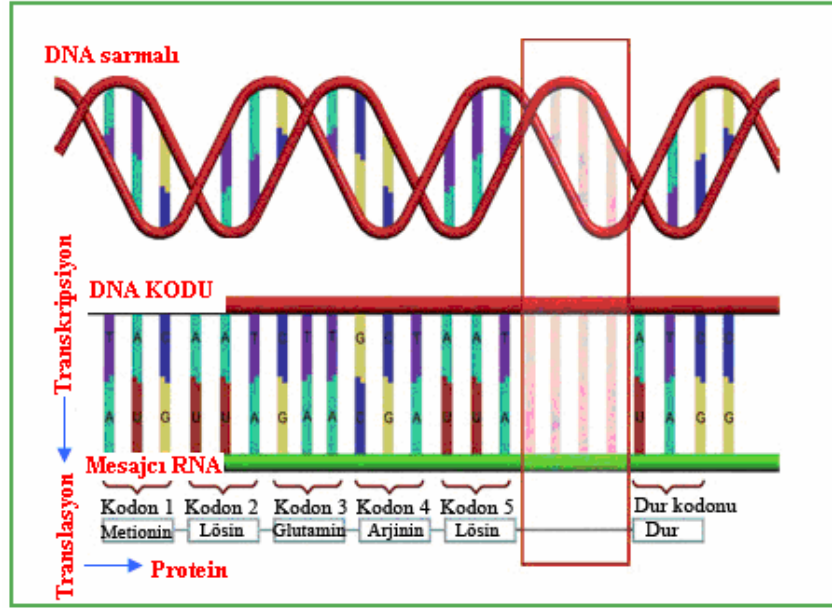
1. Hidrofobik karakterli amino asitler sudan uzakta, daha çok proteinin iç kısmına gömülü olarak bulunur.
2. Protein yapısı içindeki hidrojen sayısı maksimum düzeydedir.

2.7 Protein Sentezi

Proteinler hücredeki bilgi aktarımı için son üründür. Belirli bir anda, bir hücre binlerce farklı proteine gereksinim duyar. Bu proteinler hücrenin o andaki gereksinimlerine göre sentezlenmeli, hücre içindeki uygun yerlere taşınmalı ve ihtiyaç kalmadığı durumlarda yıkılmalıdır. Bütün canlı hücreler kendilerine özgü proteini DNA şifresine göre sentezlemektedir (Brenner 1957). Protein sentezinde temel prensipler aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Dilsiz 2009):

- a. mRNA, DNA' nın 5' → 3' yönünde sentezlenir.
- b. Dört ayrı baz toplam 64 kodon şifresini oluşturur.
- c. Oluşan kodonlardan 61' i amino asit şifresini oluşturur.
- d. Kodonlardan dördü sinyal görevini üstlenir. Sinyal veren kodonlardan biri (AUG) protein sentezini başlatmada ve diğer üçü (UAA, UAG ve UGA) sentezi durdurmada görev alır.

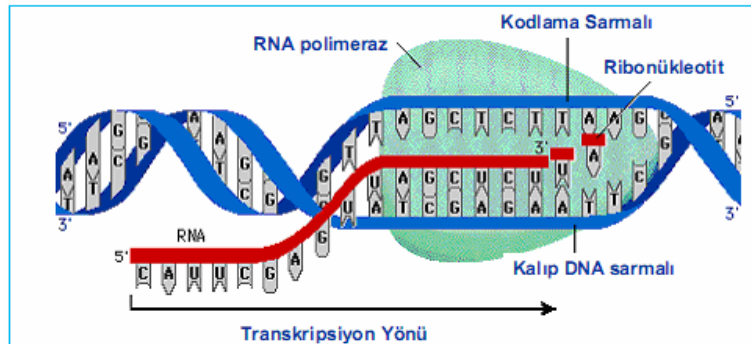
Protein sentezi üç aşamada meydana gelir. Bunlar; transkripsiyon, mRNA' nın ribozoma bağlanması ve translasyondur (Şekil 2.36).



Şekil 2.36 Protein sentezinin şematik gösterimi
(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

2.7.1 Transkripsiyon

İlk aşama RNA sentezidir. Bu işlem DNA zincirinin açılmasıyla başlar. DNA' daki bazlar karşı karşıya gelerek her iki omurgayı birleştirmişlerdir. Fakat bu bazlar birbirleri arasındaki bağları kopararak ve DNA' nın çift zincirleri yapısını bozarak tıpkı bir fermuar gibi açılmaya başlar. DNA çözülmeye başladıkça RNA polimeraz DNA' nın üzerinde gezerek okuma işlemini yapar ve RNA' yı sentezlemeye başlar. Üretilen RNA ise mRNA' dır. Transkripsiyon işlemi Şekil 2.37' de incelenmiştir.



Şekil 2.37 Transkripsiyon (<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

Şekil 2.37’ de DNA çözülmüş durumdadır. Yeşil bölge RNA polimerazı temsil etmektedir. Kırmızı şerit ise RNA’ dır. Üretilen RNA’ nın DNA’ dan farkı timin yerine urasilin gelmesidir. Üretimi tamamlanan RNA daha sonra DNA üzerinden ayrılarak bir dizi işleme tabi tutulur ve bu işlemler sırasında DNA üretildikten sonra bazı düzeltmeler yapılır.

2.7.2 mRNA’ nın Ribozoma Bağlanması

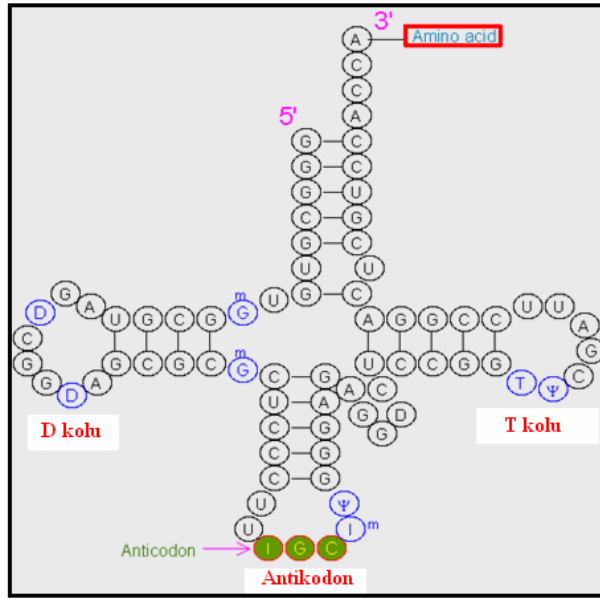
Düzeltilme işlemi tamamlanmış olan mRNA daha sonra ribozoma doğru harekete geçer. Ribozoma ulaşan mRNA ilk önce ribozomun küçük alt birimine bağlanır. Büyük alt birim küçük alt birimle birleşerek ribozomun aktif hale geçmesini sağlar. mRNA’ nın bir özelliği ise DNA’ daki gibi sıralanan bazların 3’ lü gruplar halinde sıralanmış olmasıdır. Örneğin, DNA üzerindeki kodonlar “AATGCCGATGTA” şeklinde ise sentezlenen mRNA’ nın görünümü “UUA-CCG-CUA-CAU” şeklinde olacaktır. Görüldüğü gibi baz sıralanmasında bir değişme yoktur, tek fark bazlar üçlü gruplar halinde sıralanmıştır. Bu üçlü gruplara kodon adı verilir ve dört ayrı baz toplam 64 kodon şifresini oluşturur (Şekil 2.38).

	U	C	A	G
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys
	UUA Leu	UCA Ser	UAA Stop	UGA Stop
	UUG Leu	UCG Ser	UAG Stop	UGG Trp
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser
	AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg
	AUG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly

Şekil 2.38 Kodon tablosu
(<http://www.obgynacademy.com> 2010)

2.7.3 Translasyon

mRNA' nın ribozoma bağlanmasından sonra sıra mRNA' daki kodonların okunmasına gelir. Bunun için başka bir RNA türü olan tRNA devreye girer. Bu RNA molekülü de DNA' daki şifrelere göre özel olarak üretilir. tRNA' nın görevi protein üretiminin ham maddesi olan amino asitlerin ribozoma taşınmasını sağlamaktır. tRNA üzerinde iki önemli bölge vardır. Birincisi taşıyacağı amino asitin tanınmasını sağlayan bölge, ikincisi ise tRNA' nın mRNA' ya bağlanacağı baz sırasıdır. Bu bölgeye antikodon adı verilmektedir (Şekil 2.39).



Şekil 2.39 tRNA' da antikodon bölgesi
(<http://bio3400.nicertutor.com> 2010)

Protein üretiminde izlenen yol aynı olmasına karşın proteinlerde çeşitlilik oluşmaktadır.

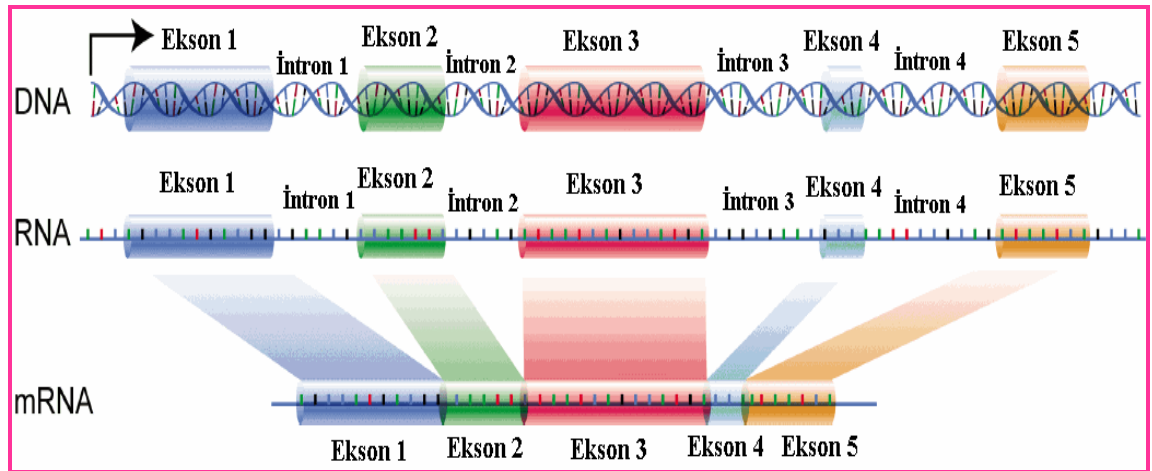
Bunun iki ana sebebi vardır.

- Gendeki nükleotit sayısına bağlı olarak; mRNA' daki kodon sayısı, kullanılan tRNA sayısı ve proteindeki amino asit sayısı değişir.
- Gendeki nükleotit sırasına bağlı olarak; mRNA' daki kodon sırası, kullanılan tRNA sırası ve proteindeki amino asit sırası değişir.

2.8 Ekson ve İntron

Genlerin tümünün olmasa da çoğunun diğerlerinden farklı bir yapısal özelliği vardır. Bunların nükleotit dizileri polipeptidin amino asit dizilimini kodlamayan bir ya da daha fazla sayıda dizi arası DNA bölümleri içermektedir. Translasyona uğramayan bu bölümler genin nükleotit dizisiyle kodladığı polipeptidin amino asit dizi arasındaki bağlantıyı bozmaktadır. Genlerde bu tip translasyona uğramayan DNA kesimleri “*intronlar*” ve kodlayan kısımlar “*eksonlar*” olarak tanımlanır (Nelson vd 2005).

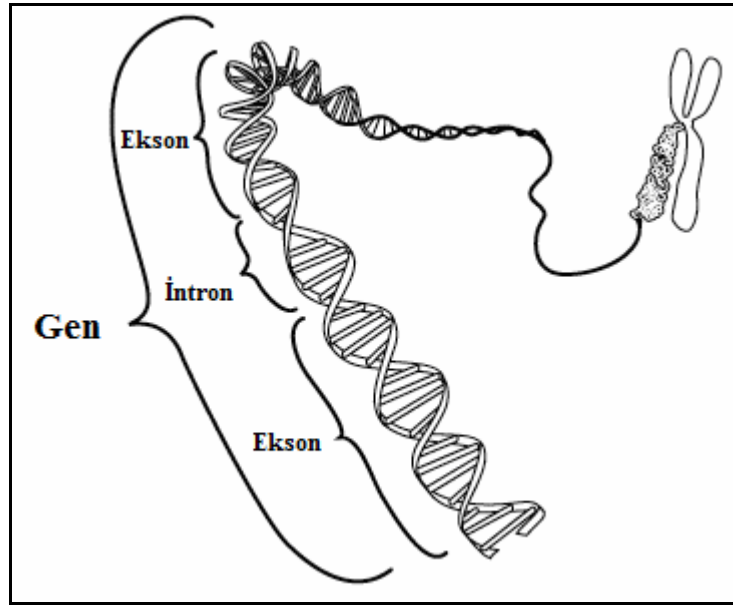
Bir başka şekilde tanımlamak gerekirse; transkripsiyon işlemi tipik olarak bir genin dizilerini içerirken polipeptiti şifreleyen diziler kesikli olabilir. Yazımların şifre bölgelerini parçalara ayıran şifre içermeyen bölgelere “*intron*” ve şifre içeren parçalara “*ekson*” adı verilir. Kesip birleştirme denilen işlemde, transkripsiyondan sonra intronlar çıkarılır ve işlevsel polipeptiti belirleyecek sürekli dizileri oluşturmak üzere eksonlar birleştirilir (Şekil 2.40).



Şekil 2.40 Ekson ve intronlar
(<http://www.genome.gov> 2010)

2.9 Genler

DNA' dan oluşmuş, kromozom üzerinde bulunan ve kalıtım bilgisini taşıyan nükleik asit dizisine gen adı verilir. Gen, kalıtımın fiziksel ve işlevsel temel birimidir. Aynı zamanda genom dizisinde yeri tanımlanabilen, transkripsiyonu yapılabilen, düzenleyici ve fonksiyonel bölgeleri olan bir bölgedir (Şekil 2.41).



Şekil 2.41 Genin şematik gösterimi
(<http://www.genome.gov> 2010)

Canlı sistemde bilginin temel birimi gendir. Biyofiziksel olarak gen, işlevsel bir biyolojik ürün oluşumu için gerekli bilgiyi kodlayan bir DNA parçası olarak tanımlanmaktadır. Son ürün genellikle proteindir. Ancak işlevsel ürün, RNA molekülleri de olabilir (Nelson vd 2005).

Gen regülasyonu transkripsiyonun karmaşıklıklarını içeren, aynı sınıftan işlevsel ürünler (protein veya RNA) şifreleyen, potansiyel olarak birbiriyle örtüşen (Jackson 2006), genom dizilerinin birleşimidir.

Her gen, protein veya RNA molekülü gibi özel bir işlev taşıyan kromozomların belli bir noktasındaki nükleotit dizilerinden oluşur. Mutasyonları genlerde olduğu kabul edilir.

2.10 Mutasyonlar

Genlerde meydana gelen değişmelere “*mutasyon*”, mutasyona uğrayan gene ise “*mutant gen*” adı verilir. Bireyin vücut hücrelerinde gerçekleşen mutasyonlar sadece o bireyi etkiler, ancak eşey hücrelerinde (kadın ve erkekte bulunan cinsiyet hücresi, dölün oluşmasını sağlayan hücre) mutasyon meydana gelirse gelecek nesillere aktarılır. Mutasyonlar her durumda oluşmaz, fakat sıcaklık, bazı kimyasal maddeler, radyasyon mutasyonları arttıran etkenlerin başında gelir (Dilsiz 2009).

Mutasyonun gözlenebilen bir etki olmadan ortaya çıkması çok az gözlenen bir olgudur. Daha çok çevreden gelen kimyasal ya da fiziksel etkiler nedeniyle (radyasyon, virüsler, kimyasal maddeler vs.) oluşur. Bir dış etkinin mutasyona yol açabilmesi (mutajen olması) için hücre içine girip etkinliğini gösterebilmesi gerekir. Örneğin, güneşin mor ötesi ışınlarının girim gücü düşük olduğu için yalnızca deri hücrelerinde somatik mutasyona (üreme hücreleri dışındaki vücut hücrelerinde meydana gelen mutasyonlar) yol açabilirken, girim gücü yüksek olan X-ışınları gen mutasyonuna yani nesilden nesile aktarılabilen mutasyona yol açabilen çok güçlü etkenlerdir. Mutasyonlar 2 grupta incelenir.

2.10.1 Kromozom Mutasyonları

Bir kromozomda meydana gelen yapısal ya da sayısal değişikleri gösterir. Genellikle hücre bölünmesi sırasında meydana gelen hatalardan kaynaklanırlar. Genel olarak sayısal ve yapısal olarak anomaliler olarak iki gruba ayrılır (Dilsiz 2009).

A) Kromozom Sayısının Değişmesi

Kromozomlar bölünme sırasında bazen düzenli olarak ayrılmazlar. Sonuçta kromozom sayısı bakımından farklı hücreler meydana gelir ve kalıtsal açıdan bazı sorunlar oluşturur. İnsanlardaki kromozom sayısı değişimleri bazı genetik hastalıklara neden olur ve insanlarda değiştirilemeyen sorunlara neden olur.

B) Kromozom Yapısının Değişimi

Hücre bölünmesinin ilk evrelerinde kromozomlardan kopan parçalar yer değiştirip tekrar kromozomlara bağlanabilirler. Bunun sonucu olarak mutasyonlar meydana gelir. Kromozom yapısının değişmesiyle oluşan mutasyonlar beş grupta toplanır.

Translokasyon: Bir kromozom parçasının veya tamamının başka kromozoma eklenmesidir.

İnversiyon: Bir kromozomun bir bölgesinden kopan parçanın 180° dönmesi ve yine koptuğu yere yerleşmesidir.

İnseriyon: Bir kromozoma ait parçanın aynı kromozomda farklı bir bölgeye yerleşmesidir.

Delesyon: Bir kromozom parçasının koparak dağılması ve böylece bir grup genin eksilmesidir.

Duplikasyon: Bir kromozomun bir parçasının o kromozom üzerinde iki veya daha fazla sayıda tekrar etmesi şeklinde görülen mutasyonlardır. Yani, kromozomun bir kısmının kendi kendini eşlemesi olarak da tanımlanabilir.

2.10.2. Nokta (Gen) Mutasyonları

Kromozomların yapısında ya da sayısında herhangi bir değişiklik olmadan, DNA' daki bazların değişimiyle meydana gelen mutasyonlardır. Genlerin yapısını değiştirirler ve üç grupta incelenir.

Transisyon: Bir pürin baz çifti bir pirimidin baz çiftiyle yer değiştirmiştir. Bir gendeki adenin- timin baz çifti yerine guanin-sitozin baz çiftinin geçmesi gibi.

Transversiyon: Bir pürin bazının yerini bir pirimidin bazı ya da bir pirimidin bazının yerini bir pürin bazı almıştır. Bir gendeki adenin-timin veya guanin-sitozin çifti yerine timin-adenin veya sitozin-guanin çiftinin geçmesi gibi.

Delasyon: Bir veya daha fazla nükleotit çiftinin DNA molekülünden koparak eksilmesidir.

2.11 Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize bir hastalıktır (<http://www.merck.com> 2010).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı kalıtsal bir hastalık olduğu halde bazen diğer akraba bireylerinde görülmez. Bunun nedeni ise şu şekilde açıklanır: Her insanda 23 çift (46 adet) kromozom bulunmaktadır. Her bir çift kromozomun bir tanesi anneden, diğeri de babadan gelmektedir. Bu 23 çift kromozomun 22 si erkek ve kadınlarda benzerdir ve otozom kromozomlar olarak adlandırılmaktadır. Diğer bir çift kromozom ise, eşey kromozomları olup kadınlarda XX, erkeklerde ise XY olarak gösterilmektedir. Birinin anneden diğerinin de babadan geldiği her kromozom çiftine homolog (kardeş) kromozomlar denir.

Kromozomlar kalıtımla ilgili olan DNA molekülü içermektedirler. DNA'nın fonksiyonel ürün kodlayan bölgeleri ise gen olarak adlandırılmaktadır. İnsan DNA'sı hemen hemen her biri farklı bir fonksiyonu yerine getiren yaklaşık 35 bin gen içermektedir. Bu nedenle her bir kromozom üzerinde binlerce gen bulunmaktadır. Her gen, kromozom üzerinde özel bir yere sahiptir ve bir kuşaktan diğerine aktarılan kalıtsal birimlerdir.

Bazı hastalıkların ortaya çıkması için sadece anne veya babadan mutant genin aktarılması yeterli iken (buna otozomal dominant kalıtım denilmektedir), bazı hastalıklarda mutant genin hem anneden hem de babadan aktarılması sonucunda hastalık ortaya çıkmaktadır. Böyle bir durumda anne ve baba sağlıklı olabilir, ancak

bozuk geni taşımaktadırlar. Yani, tıp dilinde heterozigot olarak adlandırılan durum söz konusudur. Hastalığın ortaya çıktığı çocuk ise, bu genler bakımından homozigottur, yani ebeveynlerinden her iki bozuk geni de aldığı için hasta olmuştur. Bu tip kalıtıma da otozomal resesif kalıtım denilmektedir. Örneğin, Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı otozomal resesif olarak aktarılan kalıtsal bir hastalıktır.

1992 yılında Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları ve ailelerini kullanarak yapılan analiz çalışmaları sonucunda, Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığından sorumlu olan genin 16.kromozomun p kolunun 13.3 bandında bulunduğu saptanmıştır (Pras vd 1992).

MEFV geninin protein kodlayan 10 fonksiyonel bölgesi (10 adet eksonu) bulunmaktadır. Bu bölgelerde meydana gelen bozukluklar (DNA dizisindeki değişiklikler) mutasyon olarak adlandırılmakta ve Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığına neden olmaktadır. Bugüne kadar MEFV geninde saptanan mutasyonların³ çoğu genin 10. eksonunda bulunmaktadır.

Bu hastalık yaygın olarak ülkemizi de içine alan kuşakta gözlenir. Türklere, Ermenilerde, Arap ve Yahudilerde görülme sıklığı diğer toplumlara oranla çok fazladır. Çalışmalar toplumumuz için hastalık taşıyıcılığı oranını %20 olarak göstermektedir (Mor vd 2003).

Hastalık özellikle Doğu Akdeniz'de yaşayan toplumlarda artan bir sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde ise Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, aile kökenleri Kastamonu, Sinop, Tokat, Sivas, Ankara, Erzincan, Çorum, Çankırı, Kayseri, Malatya, Kars, Erzurum, Erzincan ve Ağrı'ya dayanan bireylerde daha sık görülmektedir. Coğrafi bölge dağılımı açısından bakıldığında, Batı ve Orta Karadeniz, İç ve Doğu Anadolu Bölgelerinden köken alan hastaların sayısı diğer bölgelere göre daha yüksektir.

³ MEFV geninde saptanan mutasyonlar şematik olarak Ek 3' te gösterilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada literatürde bulunan MEFV geni ekson 2 deki DNA dizilimi⁴ kullanılmıştır. Şimdiye kadar MEFV geninde 187 mutasyon tanımlanmıştır. 1997’ de Zhang ve 2000’ de Duplij vd tarafından geliştirilen grup teori, simetri uygulamalarına ek olarak bazı nümerik tanımlayıcılar kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır.

Bu hesaplamalar mutasyona uğramamış DNA için de yapılmıştır. Bu bilgiler ışığında 4 temel bazın (adenin, timin, guanin ve sitozin) diziliminin değişmesiyle yani sayılarının değişmesiyle sağlıklı bir gen ile hastalıklı bir gen arasında bazı karşılaştırmalar yapılmıştır.

DNA’ da C+G, A+T’ ye göre daha baskındır (Forsdyke 1996) ve baskın olma özelliğine göre DNA’ da

Pirimidin	Pürin	Pirimidin	Pürin
C	G	T	A
çok güçlü	güçlü	zayıf	çok zayıf

şeklinde (Duplij vd 2000). Birinci iplikçikteki bazların sayısı n , ikinci iplikçikteki bazların sayısı m ile ifade edilmiştir. Buna göre birinci zincirdeki bazların sayısı n_A, n_T, n_C, n_G , ikinci zincirdeki bazların sayısı m_A, m_T, m_C, m_G ile gösterilmiştir. DNA’ da bir zincirdeki A bazlarının diğer zincirdeki T bazları ile, bir zincirdeki C bazlarının ikinci zincirdeki G bazları ile eşlendiği bilinmektedir. Buna göre iki zincirdeki eşleşmeler

$$\begin{aligned}n_A &= m_T \\n_T &= m_A \\n_C &= m_G \\n_G &= m_C\end{aligned}\tag{3.1}$$

şeklinde.

⁴ MEFV geni DNA dizilimi Ek 4’ te verilmiştir.

Bir DNA çift sarmalı için Chargaff kuralları gereği;

1. DNA' da iki zincirdeki pürinlerin toplamı pirimidinlerin toplamına eşittir.

$$N_A + N_G = N_C + N_T \quad (3.2)$$

Burada, N_X ifadesi

$$\begin{aligned} N_A &= n_A + m_A \\ N_G &= n_G + m_G \\ N_C &= n_C + m_C \\ N_T &= n_T + m_T \end{aligned} \quad (3.3)$$

şeklinde tanımlanmıştır.

2. DNA' da iki zincirdeki A ve C' nin toplam sayısı T ve G' nin toplam sayısına eşittir.

$$N_A + N_C = N_G + N_T \quad (3.4)$$

3. (3.1)' deki ifadelerle göre DNA' da iki zincirdeki toplam A sayısı toplam T sayısına ve toplam C sayısı toplam G sayısına eşittir.

$$\begin{aligned} N_A &= N_T \\ N_C &= N_G \end{aligned} \quad (3.5)$$

4. Bütün türler için pürin ve pirimidinlerin oranı sabit bir sayıdır.

$$v = \frac{(N_A + N_T)}{(N_C + N_G)} \quad (3.6)$$

Buna göre verilen iki zincir için özgüllük katsayısı tanımlanır ve

$$v_{nm} = \frac{n_A + m_A + n_T + m_T}{n_C + m_C + n_G + m_G} \quad (3.7)$$

denklemleri ile ifade edilir.

Burada,

$$v_n = \frac{n_A + n_T}{n_C + n_G} \quad (3.8)$$

$$v_m = \frac{m_A + m_T}{m_C + m_G} \quad (3.9)$$

olarak alınmıştır. Bu bağlamda $v_{nm} = v_n = v_m = v$ olmalıdır. Aynı zamanda (3.8) ve (3.9) denklemlerinden görüldüğü gibi DNA çift sarmalında $v_n/v_m = 1$ olmalıdır.

Bu çalışmada pürin ve pirimidinlerin oranını gösteren bir başka önemli katsayı olarak k katsayısı düşünülmüştür. Chargaff'ın birinci kuralı gereği DNA' daki iki zincir düşünüldüğünde $k_{nm} = 1$ ' dir. Bu ifade her iki zincir genelleştirilirse;

$$k_n = \frac{n_G + n_A}{n_C + n_T} \quad (3.10)$$

$$k_m = \frac{m_G + m_A}{m_C + m_T} \quad (3.11)$$

elde edilir. (3.10) ve (3.11) denklemlerine göre $k_n \cdot k_m = 1$ ' dir.

İki zincirdeki bazların baskın olma özelliğine göre en güçlüden en zayıfa göre derecelendirme yapıldığında $C \rangle G \rangle T \rangle A$ ve bu ifade sayı ile belirtildiğinde $4 \rangle 3 \rangle 2 \rangle 1$ olarak düşünülmüştür. Bu varsayım doğrultusunda her iki zincirin karakteristik olarak baskınlığını gösteren nümerik tanımlama yapılmıştır. Bu nümerik tanımlama “iplikçik genellemesi” tanımlaması gibi düşünülebilir (Singer vd 1991).

$$\mathbf{d}_n = 4 \cdot n_C + 3 \cdot n_G + 2 \cdot n_T + 1 \cdot n_A \quad (3.12)$$

$$\mathbf{d}_m = 4 \cdot m_C + 3 \cdot m_G + 2 \cdot m_T + 1 \cdot n_A \quad (3.13)$$

(3.12) ve (3.13) denklemleri DNA çift sarmalının karakteristik olarak baskınlığına göre \mathbf{d}_n ve \mathbf{d}_m toplam ve fark şeklinde tanımlanmıştır.

$$\mathbf{d}_+ = \mathbf{d}_n + \mathbf{d}_m \quad (3.14)$$

$$\mathbf{d}_- = \mathbf{d}_n - \mathbf{d}_m \quad (3.15)$$

(3.14) ve (3.15) denklemleri (3.1)'deki eşitlikler kullanılarak yeniden yazılırsa;

$$\mathbf{d}_m = 4 \cdot n_G + 3 \cdot n_C + 2 \cdot n_A + 1 \cdot n_T \quad (3.16)$$

elde edilir. Buna göre \mathbf{d}_n ve \mathbf{d}_m toplandığında

$$\mathbf{d}_+ = 7 \cdot (n_C + n_G) + 3 \cdot (n_T + n_A) \quad (3.17)$$

denklemini elde edilir. \mathbf{d}_+ denklemini makroskopik değişkenler olan N_X cinsinden tanımlanabilir. Chargaff'ın ikinci kuralı gereği ($N_A + N_C = N_G + N_T$) \mathbf{d}_+ yeniden tanımlanırsa ;

$$\mathbf{d}_+ = 7 \cdot n_C + 7 \cdot n_G + 3 \cdot n_T + 3 \cdot n_A \quad (3.18)$$

bulunur ve denklem (3.1) düşünüldüğünde;

$$\mathbf{d}_+ = 7 \cdot N_C + 3 \cdot N_A = 7 \cdot N_G + 3 \cdot N_T \quad (3.19)$$

bağıntısı elde edilir . \mathbf{d}_+ denklemini A+T ve C+G cinsinden yeniden yazıldığında

$$\mathbf{d}_+ = \frac{7}{2} \cdot N_{C+G} + \frac{3}{2} \cdot N_{A+T} \quad (3.20)$$

denklemine ulaşılır. Aynı işlemler \mathbf{d}_- için de yapılmıştır. \mathbf{d}_m (3.1)'deki eşitlikler kullanılarak (3.16) denklemini elde edilmiştir. Buna göre \mathbf{d}_n ve \mathbf{d}_m ifadelerinin farkı alındığında;

$$\mathbf{d}_- = n_C + n_T - n_G - n_A \quad (3.21)$$

bulunur ve ifade düzenlendiğinde;

$$\mathbf{d}_- = (n_C + n_T) - (n_G + n_A) \quad (3.22)$$

bağıntısı elde edilmiştir. Denklem (3.22)' ye göre \mathbf{d}_- tanımlayıcısı

$$\mathbf{d}_- = n_{\text{pirimidin}} - n_{\text{pürin}} \quad (3.23)$$

veya

$$\mathbf{d}_- = n_{\text{pirimidin}} - m_{\text{pirimidin}} = n_{\text{pürin}} - m_{\text{pürin}} \quad (3.24)$$

şeklinde yazılabilir. Bu ifadelerin yanı sıra karakteristik özelliklere sahip olan \mathbf{d}_+ ve \mathbf{d}_- bağıntıları v ve k katsayıları cinsinden de yazılabilir.

$$v = \frac{(N_A + N_T)}{(N_C + N_G)} = \frac{(N_{A+T})}{(N_{C+G})} \quad (3.25)$$

$$\Rightarrow (N_{A+T}) = v \cdot (N_{C+G}) \text{ olur ve bu ifade (3.20)' de yazılırsa;}$$

$$\Rightarrow \mathbf{d}_+ = \frac{7}{2} \cdot (N_{C+G}) + \frac{3}{2} v \cdot (N_{C+G}) \quad (3.26)$$

$$\Rightarrow \mathbf{d}_+ = \frac{(N_{C+G})}{2} \cdot (7 + 3v) \quad (3.27)$$

elde edilir.

Buna benzer şekilde (3.10) denkleminde;

$$\Rightarrow k_n \cdot (n_C + n_T) = (n_G + n_A) \quad (3.28)$$

$$\Rightarrow k_n \cdot n_{\text{pirimidin}} = n_{\text{pürin}} \quad (3.29)$$

(3.29) denklemini (3.23)' de yazılırsa

$$\mathbf{d}_- = n_{\text{pirimidin}} - k_n \cdot n_{\text{pürin}} \quad (3.30)$$

$$\mathbf{d}_- = n_{\text{pirimidin}} \cdot (1 - k_n) \quad (3.31)$$

elde edilir.

Denklem (3.26)' ya bakıldığında katsayılar oranı **7/3** olur ve bu oran DNA' daki GC baskınlığını kanıtlar niteliktedir.

$$\mathbf{d}_- = 0 \quad (3.32)$$

ise (3.21) denkleminde

$$n_C + n_T = n_G + n_A \quad (3.33)$$

sonucuna ulaşılır. (3.33) denklemini $k_n = k_m = 1$ durumunda geçerlidir. Buna göre

$$n_{\text{pirimidin}} = n_{\text{pürin}} \quad (3.34)$$

(3.34) eşitliği DNA' daki her iki zincir için genelleştirilirse,

$$n_{\text{pirimidin}} = m_{\text{pürin}} \quad (3.35)$$

$$m_{\text{pirimidin}} = n_{\text{pürin}} \quad (3.36)$$

eşitlikleri elde edilir.

Bu varsayımlar doğrultusunda MEFV geni için 16 kromozomun 2. eksonunda (Ek 3) oluşan E148Q, E167D, T177I, G236V ve T267I mutasyonları için $\mathbf{d}_+, \mathbf{d}_-, q = \mathbf{d}_-/\mathbf{d}_+, v_n, v_m, k_n, k_m$ hesaplamaları yapılmıştır. Burada q değeri pürin-pirimidin simetrisinin kırıldığı yeni bir parametre olarak tanımlanmıştır. Bu hesaplamalar 16p13.3 sağlıklı DNA için de yapılmıştır. Bu bilgiler ışığında 4 temel bazın (adenin, timin, guanin ve sitozin) diziliminin değişmesiyle yani sayılarının değişmesiyle 16p13.3 sağlıklı gen ile mutasyona uğramış gen arasında bazı karşılaştırmalar yapılmıştır. E148Q, E167D, T177I, G236V ve T267I mutasyonları nokta mutasyonlarıdır ve bazı özellikleri Çizelge 3.1’ de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Hesaplamaları yapılan mutasyonların özellikleri

Mutasyon	Ekson	DNA Dizilimindeki Nükleotit Sırası	Nükleotit değişimi
E148Q	2	442	G → C
E167D	2	501	G → C
T177I	2	530	C → T
G236V	2	707	G → T
T267I	2	800	C → T

MEFV geninde E148Q, E167D, T177I, G236V ve T267I mutasyonları oluştuğunda baz DNA’ daki baz sayıları ile mutasyona uğramamış DNA’ daki baz sayıları Çizelge 3.2’ de verilmiştir.

Çizelge 3.2 Hesaplamalarda kullanılan baz sayıları

Dizilim	n_A	n_T	n_C	n_G	m_A	m_T	m_C	m_G
16p13.3	3104	3413	3445	3485	3413	3104	3485	3445
E148Q (G → C)	3104	3413	3446	3484	3413	3104	3485	3445
E167D (G → C)	3104	3413	3446	3484	3413	3104	3485	3445
T177I (C → T)	3104	3414	3444	3485	3413	3104	3485	3445
G236V (G → T)	3104	3414	3445	3484	3413	3104	3485	3445
T267I (C → T)	3104	3414	3444	3485	3413	3104	3485	3445

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

16p13.3 Normal Gen için Yapılan Hesaplamalar

Denklem (3.17) kullanılarak,

$$d_+ = 7.(n_C + n_G) + 3.(n_T + n_A)$$

$$d_+ = 7.(3445 + 3485) + 3.(3413 + 3104)$$

$$d_+ = 48510 + 19551$$

$$d_+ = 68061$$

Denklem (3.8) kullanılarak,

$$v_n = \frac{n_A + n_T}{n_C + n_G}$$

$$v_n = \frac{3104 + 3413}{3445 + 3485} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_n = 0.94040404$$

Denklem (3.10) kullanılarak,

$$k_n = \frac{n_G + n_A}{n_C + n_T}$$

$$k_n = \frac{3485 + 3104}{3445 + 3413} = \frac{6589}{6858}$$

$$k_n = 0.960775736$$

Denklem (3.22) kullanılarak,

$$d_- = (n_C + n_T) - (n_G + n_A)$$

$$d_- = (3445 + 3413) - (3485 + 3104)$$

$$d_- = 6858 - 6589$$

$$d_- = 269$$

Denklem (3.9) kullanılarak,

$$v_m = \frac{m_A + m_T}{m_C + m_G}$$

$$v_m = \frac{3413 + 3104}{3485 + 3445} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_m = 0.94040404$$

Denklem (3.11) kullanılarak,

$$k_m = \frac{m_G + m_A}{m_C + m_T}$$

$$k_m = \frac{3445 + 3413}{3485 + 3104} = \frac{6858}{6589}$$

$$k_m = 1.040825618$$

E148Q Mutasyonu (G → C) İçin Yapılan Hesaplamalar

Denklem (3.17) kullanılarak,

$$d_+ = 7.(n_C + n_G) + 3.(n_T + n_A)$$

$$d_+ = 7.(3446 + 3484) + 3.(3413 + 3104)$$

$$d_+ = 48510 + 19551$$

$$d_+ = 68061$$

Denklem (3.8) kullanılarak,

$$v_n = \frac{n_A + n_T}{n_C + n_G}$$

$$v_n = \frac{3104 + 3413}{3446 + 3484} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_n = 0.94040404$$

Denklem (3.10) kullanılarak,

$$k_n = \frac{n_G + n_A}{n_C + n_T}$$

$$k_n = \frac{3484 + 3104}{3446 + 3413} = \frac{6588}{6859}$$

$$k_n = 0.960489867$$

Denklem (3.22) kullanılarak,

$$d_- = (n_C + n_T) - (n_G + n_A)$$

$$d_- = (3446 + 3413) - (3484 + 3104)$$

$$d_- = 6859 - 6588$$

$$d_- = 271$$

Denklem (3.9) kullanılarak,

$$v_m = \frac{m_A + m_T}{m_C + m_G}$$

$$v_m = \frac{3413 + 3104}{3485 + 3445} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_m = 0.94040404$$

Denklem (3.11) kullanılarak,

$$k_m = \frac{m_G + m_A}{m_C + m_T}$$

$$k_m = \frac{3445 + 3413}{3485 + 3104} = \frac{6858}{6589}$$

$$k_m = 1.040825618$$

E167D Mutasyonu (G → C) İçin Yapılan Hesaplamalar

Denklem (3.17) kullanılarak,

$$d_+ = 7.(n_C + n_G) + 3.(n_T + n_A)$$

$$d_+ = 7.(3446 + 3484) + 3.(3413 + 3104)$$

$$d_+ = 48510 + 19551$$

$$d_+ = 68061$$

Denklem (3.8) kullanılarak,

$$v_n = \frac{n_A + n_T}{n_C + n_G}$$

$$v_n = \frac{3104 + 3413}{3446 + 3484} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_n = 0.94040404$$

Denklem (3.10) kullanılarak,

$$k_n = \frac{n_G + n_A}{n_C + n_T}$$

$$k_n = \frac{3484 + 3104}{3446 + 3413} = \frac{6588}{6859}$$

$$k_n = 0.960489867$$

Denklem (3.22) kullanılarak,

$$d_- = (n_C + n_T) - (n_G + n_A)$$

$$d_- = (3446 + 3413) - (3484 + 3104)$$

$$d_- = 6859 - 6588$$

$$d_- = 271$$

Denklem (3.9) kullanılarak,

$$v_m = \frac{m_A + m_T}{m_C + m_G}$$

$$v_m = \frac{3413 + 3104}{3485 + 3445} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_m = 0.94040404$$

Denklem (3.11) kullanılarak,

$$k_m = \frac{m_G + m_A}{m_C + m_T}$$

$$k_m = \frac{3445 + 3413}{3485 + 3104} = \frac{6858}{6589}$$

$$k_m = 1.040825618$$

T177I Mutasyonu (C → T) İçin Yapılan Hesaplamalar

Denklem (3.17) kullanılarak,

$$d_+ = 7.(n_C + n_G) + 3.(n_T + n_A)$$

$$d_+ = 7.(3444 + 3485) + 3.(3414 + 3104)$$

$$d_+ = 48503 + 19554$$

$$d_+ = 68057$$

Denklem (3.8) kullanılarak,

$$v_n = \frac{n_A + n_T}{n_C + n_G}$$

$$v_n = \frac{3104 + 3414}{3444 + 3485} = \frac{6518}{6929}$$

$$v_n = 0.940684081$$

Denklem (3.10) kullanılarak,

$$k_n = \frac{n_G + n_A}{n_C + n_T}$$

$$k_n = \frac{3485 + 3104}{3444 + 3414} = \frac{6589}{6858}$$

$$k_n = 0.960775736$$

Denklem (3.22) kullanılarak,

$$d_- = (n_C + n_T) - (n_G + n_A)$$

$$d_- = (3444 + 3414) - (3485 + 3104)$$

$$d_- = 6858 - 6589$$

$$d_- = 269$$

Denklem (3.9) kullanılarak,

$$v_m = \frac{m_A + m_T}{m_C + m_G}$$

$$v_m = \frac{3413 + 3104}{3485 + 3445} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_m = 0.94040404$$

Denklem (3.11) kullanılarak,

$$k_m = \frac{m_G + m_A}{m_C + m_T}$$

$$k_m = \frac{3445 + 3413}{3485 + 3104} = \frac{6858}{6589}$$

$$k_m = 1.040825618$$

G236V Mutasyonu (G → T) İçin Yapılan Hesaplamalar

Denklem (3.17) kullanılarak,

$$d_+ = 7.(n_C + n_G) + 3.(n_T + n_A)$$

$$d_+ = 7.(3445 + 3484) + 3.(3414 + 3104)$$

$$d_+ = 48503 + 19554$$

$$d_+ = 68057$$

Denklem (3.8) kullanılarak,

$$v_n = \frac{n_A + n_T}{n_C + n_G}$$

$$v_n = \frac{3104 + 3414}{3445 + 3484} = \frac{6518}{6929}$$

$$v_n = 0.940684081$$

Denklem (3.10) kullanılarak,

$$k_n = \frac{n_G + n_A}{n_C + n_T}$$

$$k_n = \frac{3484 + 3104}{3445 + 3414} = \frac{6588}{6859}$$

$$k_n = 0.960489867$$

Denklem (3.22) kullanılarak,

$$d_- = (n_C + n_T) - (n_G + n_A)$$

$$d_- = (3445 + 3414) - (3484 + 3104)$$

$$d_- = 6859 - 6588$$

$$d_- = 271$$

Denklem (3.9) kullanılarak,

$$v_m = \frac{m_A + m_T}{m_C + m_G}$$

$$v_m = \frac{3413 + 3104}{3485 + 3445} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_m = 0.94040404$$

Denklem (3.11) kullanılarak,

$$k_m = \frac{m_G + m_A}{m_C + m_T}$$

$$k_m = \frac{3445 + 3413}{3485 + 3104} = \frac{6858}{6589}$$

$$k_m = 1.040825618$$

T267I Mutasyonu (C → T) İçin Yapılan Hesaplamalar

Denklem (3.17) kullanılarak,

$$d_+ = 7.(n_C + n_G) + 3.(n_T + n_A)$$

$$d_+ = 7.(3444 + 3485) + 3.(3414 + 3104)$$

$$d_+ = 48503 + 19554$$

$$d_+ = 68057$$

Denklem (3.8) kullanılarak,

$$v_n = \frac{n_A + n_T}{n_C + n_G}$$

$$v_n = \frac{3104 + 3414}{3444 + 3485} = \frac{6518}{6929}$$

$$v_n = 0.940684081$$

Denklem (3.10) kullanılarak,

$$k_n = \frac{n_G + n_A}{n_C + n_T}$$

$$k_n = \frac{3485 + 3104}{3444 + 3414} = \frac{6589}{6858}$$

$$k_n = 0.960775736$$

Denklem (3.22) kullanılarak,

$$d_- = (n_C + n_T) - (n_G + n_A)$$

$$d_- = (3444 + 3414) - (3485 + 3104)$$

$$d_- = 6858 - 6589$$

$$d_- = 269$$

Denklem (3.9) kullanılarak,

$$v_m = \frac{m_A + m_T}{m_C + m_G}$$

$$v_m = \frac{3413 + 3104}{3485 + 3445} = \frac{6517}{6930}$$

$$v_m = 0.94040404$$

Denklem (3.11) kullanılarak,

$$k_m = \frac{m_G + m_A}{m_C + m_T}$$

$$k_m = \frac{3445 + 3413}{3485 + 3104} = \frac{6858}{6589}$$

$$k_m = 1.040825618$$

$q = d_- / d_+$ Hesaplamaları

16p13.3 Normal Gen için,

$$q = \frac{269}{68061}$$

$$q = 0.003952336$$

$$q \cdot 10^3 = 3.952336$$

E167D Mutasyonu (G → C) İçin,

$$q = \frac{271}{68061}$$

$$q = 0.003981722$$

$$q \cdot 10^3 = 3.981722$$

G236V Mutasyonu (G → T) İçin,

$$q = \frac{271}{68057}$$

$$q = 0.003981956$$

$$q \cdot 10^3 = 3.981956$$

E148Q Mutasyonu (G → C) İçin,

$$q = \frac{271}{68061}$$

$$q = 0.003981722$$

$$q \cdot 10^3 = 3.981722$$

T177I Mutasyonu (C → T) İçin,

$$q = \frac{269}{68057}$$

$$q = 0.003952569$$

$$q \cdot 10^3 = 3.952569$$

T267I Mutasyonu (C → T) İçin,

$$q = \frac{269}{68057}$$

$$q = 0.003952569$$

$$q \cdot 10^3 = 3.952569$$

v_n/v_m Hesaplamaları

16p13.3 Normal Gen için,

$$\frac{v_n}{v_m} = \frac{0.94040404}{0.94040404}$$

$$\frac{v_n}{v_m} = 1$$

E167D Mutasyonu (G → C) İçin,

$$\frac{v_n}{v_m} = \frac{0.94040404}{0.94040404}$$

$$\frac{v_n}{v_m} = 1$$

G236V Mutasyonu (G → T) İçin,

$$\frac{v_n}{v_m} = \frac{0.94068401}{0.94040404}$$

$$\frac{v_n}{v_m} = 1.00029771$$

E148Q Mutasyonu (G → C) İçin,

$$\frac{v_n}{v_m} = \frac{0.94040404}{0.94040404}$$

$$\frac{v_n}{v_m} = 1$$

T177I Mutasyonu (C → T) İçin,

$$\frac{v_n}{v_m} = \frac{0.94068401}{0.94040404}$$

$$\frac{v_n}{v_m} = 1.00029771$$

T267I Mutasyonu (C → T) İçin,

$$\frac{v_n}{v_m} = \frac{0.94068401}{0.94040404}$$

$$\frac{v_n}{v_m} = 1.00029771$$

$k_n \cdot k_m$ Hesaplamaları

16p13.3 Normal Gen için,

$$k_n \cdot k_m = (0.960775736) \cdot (1.040825618)$$

$$k_n \cdot k_m = 0.999999981$$

E167D Mutasyonu (G → C) İçin,

$$k_n \cdot k_m = (0.96048967) \cdot (1.040825618)$$

$$k_n \cdot k_m = 0.999702255$$

G236V Mutasyonu (G → T) İçin,

$$k_n \cdot k_m = (0.96048967) \cdot (1.040825618)$$

$$k_n \cdot k_m = 0.999702255$$

E148Q Mutasyonu (G → C) İçin,

$$k_n \cdot k_m = (0.96048967) \cdot (1.040825618)$$

$$k_n \cdot k_m = 0.999702255$$

T177I Mutasyonu (C → T) İçin,

$$k_n \cdot k_m = (0.960775736) \cdot (1.040825618)$$

$$k_n \cdot k_m = 0.999999981$$

T267I Mutasyonu (C → T) İçin,

$$k_n \cdot k_m = (0.960775736) \cdot (1.040825618)$$

$$k_n \cdot k_m = 0.999999981$$

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Genomik DNA dizi analizlerinde istatistiksel metotların ve çeşitli simetri soruşturmalarının geniş dağılımlarının kullanılması, dinamik evrim süreci ile ilgili gizli bilgilerin açığa çıkarılmasında son derece önemli bir araçtır. Genom dizisi bu uygulamadan sonra tam olarak ortaya çıkar. Biyofiziğin en önemli zorluklarından biri moleküler yapının tahmin edilmesidir.

Veritabanında DNA bilgisinin çok olmasına karşılık yeni gelişmekte olan model, bilinen gen dizilimlerinin çoğunun teorik durumlarda nerede olacağı araştırmaları bu çalışmanın başlangıç noktasıdır.

DNA kimyasal olarak hareketsiz bilgi depolama molekülüdür (Shepherd vd 2006). Genetik kod son derece organize bir sistemdir ve bilinen bazı özellikleri üçlü karakter yapısındadır. Sürekli bir protein kodlaması yapılmamakta ve bundan dolayı boşluklar oluşmaktadır. Bu özellikler amino asitlerin çoğunun birden fazla kodon tarafından belirlenebileceği anlamına gelmektedir.

DNA yapısının anlaşılabilmesi DNA modelleri üzerinde yapılan simetri çalışmaları (Findley vd 1982, Duplij vd 2000), grup teori uygulamaları (Hornos vd 1993, Duplij vd 2005) ve süper simetri uygulamaları (Bashford vd 1998) gelecek çalışmalar için de önemlidir.

Literatürdeki çalışmalarda 4 temel baz (adenin, timin, guanin ve sitozin) gözlenmiştir. Bu bazlar bilinen bazı sınıflara bölünmüştür ve Zhang' ın 1997 yılında yayımladığı bir çalışmada Z-DNA' nın düzenli bir tetrahedron yapıda ve simetrik olduğu teorisini geliştirmiştir. 4 temel baz ile ilgilenen bu teoriden beri, DNA' da herhangi bir mutasyonun fazladan analiz yapılmadan tespit edilemeyeceği açıktır.

Araştırma bulgularında hesaplanan, karakteristik özelliğe sahip tanımlayıcılar (\mathbf{d}_+ , \mathbf{d}_-), özgüllük katsayıları (v_n , v_m) ve Chargaff kuralları gereği hesaplanan k_n , k_m sonuçları Çizelge 5.1' de gösterilmiştir.

Çizelge 5.1 DNA dizilimindeki baz sayılarıyla yapılan hesaplamalar.

Dizilim	$\frac{1}{n} \sum \mathbf{d}_+$	$\frac{1}{n} \sum \mathbf{d}_-$	$\frac{1}{n} \sum v_n$	$\frac{1}{n} \sum v_m$	$\frac{1}{n} \sum k_n$	$\frac{1}{n} \sum k_m$
16p13.3	68061	269	0.94040404	0.94040404	0.960775736	1.40825618
E148Q	68061	271	0.94040404	0.94040404	0.960489867	1.40825618
E167D	68061	271	0.94040404	0.94040404	0.960489867	1.40825618
T177I	68057	269	0.940684081	0.94040404	0.960775736	1.40825618
G236V	68057	271	0.940684081	0.94040404	0.960489867	1.40825618
T267I	68057	269	0.940684081	0.94040404	0.960775736	1.40825618

Çizelge 5.2' de pürin pirimidin simetrisinin kırıldığı parametre olarak tanımlanan $q = \mathbf{d}_- / \mathbf{d}_+$ ve simetri uygulamaları sonucu beklenen v_n / v_m , $k_n \cdot k_m$ sonuçları gösterilmiştir.

Çizelge 5.2 DNA dizilimindeki baz sayılarıyla yapılan simetri uygulamaları da dikkate alınarak yapılan hesaplamalar.

Dizilim	$\frac{1}{n} \sum q \cdot 10^3$	$\frac{1}{n} \sum \frac{v_n}{v_m}$	$\frac{1}{n} \sum k_n \cdot k_m$
16p13.3	3.952336	1	0.999999981
E148Q	3.981722	1	0.999702255
E167D	3.981722	1	0.999702255
T177I	3.952569	1.00029771	0.999999981
G236V	3.981956	1.00029771	0.999702255
T267I	3.952569	1.00029771	0.999999981

Araştırma bulgularında elde edilen ve Çizelge 5.2' de verilen sonuçlar simetri uygulamalarının DNA dizilimine tek başına uygulandığında yetersiz kaldığını açıkça göstermektedir.

Simetri uygulamaları sonucunda karşımıza çıkan aynı zamanda Chargaff kuralları gereği bütün organizmalarda sabit olduğu söylenen birinci zincirdeki özgülük katsayısı (v_n) ile ikinci zincirdeki özgülük katsayısı (v_m) oranının $v_n/v_m=1$ olması beklenir. Bu oranın yanı sıra bir başka katsayı olan k değeri iki zincir düşünüldüğünde $k_n \cdot k_m=1$ olmalıdır. $v_n/v_m=1$ ve $k_n \cdot k_m=1$ durumu DNA' nın simetrik olduğu durumlarda geçerlidir.

Bu bilgiler doğrultusunda Çizelge 5.2' deki sayısal verilere bakıldığında v_n/v_m değerlerinin 16p13.3 normal gende ve E148Q ile E167D mutasyonu oluştuğunda 1 olduğu görülmektedir. Aynı şekilde $k_n \cdot k_m$ değerlerinin 16p13.3 normal gende ve T177I ile T267I mutasyonu oluştuğunda yaklaşık 1 olduğu görülmektedir. Oysaki mutasyona uğramış bir dizilimde bu değerlerin 1' den farklı olması beklenmektedir. Bu noktada pürin pirimidin simetrisinin kırıldığı parametre olarak tanımlanan q değerleri önem kazanmaktadır. Bu parametre pürin pirimidin ilişkilerini karakteristik olarak inceleyen d_+ ve d_- tanımlayıcılarını içermektedir. Çizelge 5.2' deki sayısal veriler mutasyona uğramamış dizilimdeki q değeri ile mutasyona uğramış gendeki q değeri arasındaki sayısal farklılıkları ortaya koymaktadır.

Genetik mutasyonların analizinin grup teori uygulamaları açısından incelenebilmesi için simetri uygulamalarına ihtiyaç duyulur. Simetri uygulamalarına ek olarak genetik mutasyonlar hakkında bazı sayısal bilgilere ulaşabilmek için bu çalışmada tanımlanan ve istatistiksel yöntemler ile açıklanan tanımlayıcıların olması gerekmektedir.

Bu bilgiler ışığında bu teorilerin hiçbirinin genetik mutasyonlar hakkında sayısal veriler elde edebilmek için tek başına yeterli olmayacağı ortaya çıkmaktadır. Bir başka değişle hem simetri uygulamaları hem de nümerik tanımlamalar kullanılırsa bir takım sayısal ölçümler alınabilir ve bütün gen kusurlarının analizi yapılabilir.

Sonuç olarak sayısal farklılıklar gözönüne alındığında protein kodlarının, nükleik asitlerin korunmasından daha önemli olabileceğini göstermektedir.

Bütün bunlara ek olarak pürin pirimidin simetrisinin kırıldığı parametre olarak yeni tanımlanan q parametresi ise yukarıda bahsedildiği gibi pertürbe yöntemlerin ve çeşitli yaklaşımların uygulanmasına olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Ahimsa, A. 2009. Web sitesi. <http://lams.slucsd.org>. Erişim tarihi: 13.02.2010.
- Atkins, P., Friedman R. 2005. Molecular quantum mechanics, fourth edition. Oxford University Pres., 588 p, New York.
- Aygün, E., Zengin, M. 1998. Atom ve molekül fiziği. Barışcan Ofset, 273 s,Ankara.
- Bashford, J.D., Tsohantjis, I., Jarvis, P.D. 1998. A supersymmetric model fort the evolution of the genetic code. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 987–922.
- Berezhnoy, A.Y., Duplij, S.A. 2005. Dependence of nucleotide physical properties on their placement in codons and determinative degree. J. Zhejiang Univ. Sci., 6(B)10, 948-960.
- Bersuker, I.B. 1996. Electronic structure and properties of transitions metal compounds. John Wiley and Sons, Inc.,668 p, Canada.
- Brenner, S. 1957. On the impossibility of all overlapping triplet codes in information transfer from nucleic acid to protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 43, 687–694.
- Chapeville, F., Lipmann, F.,Van Ehrenstein, G., Weisblum, B., Ray, W.J., Benzer, S. 1962. On the role of soluble ribonucleic acid in coding for amino acids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48, 1086–1092.
- Chargaff E. 1950. Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degration. Experimentary, 6 (6), 201–9.
- Chen, P. 2007. Web sitesi. <http://bio3400.nicertutor.com>. Erişim tarihi:16.04.2010.
- Clark, J. 2007. Web sitesi. <http://www.chemguide.co.uk>. Erişim tarihi: 12.03.2010.
- Crick, F.H.C. 1958. On protein synthesis. Symp. Soc. Exptl. Biol., 12, 138-163.
- Crystal, E. 1995. Web sitesi. <http://www.crystalinks.com>. Erişim Tarihi: 26.02.2010.
- Dilsiz, N. 2009. Moleküler biyoloji. Palme yayıncılık, 276 s, Ankara.
- Duplij, D., Duplij, S. 2005. DNA sequence representation by trianders and determinative degree of nucleotides. Journal of Zhejiang University Science, 6B(8), 743–755.
- Duplij, D., Duplij, S. 2000. Purine-Pyrimidine symmetry, determinative degree and DNA. Biophysical Bull. Kharkov Univ., 497, 57–64.

- Essam, M.D. 2008. Web sitesi. <http://www.obgynacademy.com>. Erişim tarihi: 14.02.2010.
- Farabee, M.J. 2010. Web sitesi. <http://www.emc.maricopa.edu>. Erişim tarihi: 06.05.2010.
- Fersht, A.R. 1987. The hydrogen bond in molecular recognition. *Trends Biochem. Sci.*, 12, 301-304.
- Fessenden, R.J., Fessenden, S.J. 1990. Organic chemistry fourth edition. Brooks/Cole publishing company, 1226 p, California.
- Findley, G.L., Findley, A.M., McGlyn, S.P. 1982. Symmetry characteristics of the genetic code. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79, 7061–7065.
- Fleetwood, J. 2008. Web sitesi. www.itutoryouchemistrydvd.com. Erişim tarihi: 17.01.2010.
- Forsdyke, D. R. 1996. Different biological species “broadcast” their DNAs at different (C+G) %wavelengths. *J. Theor. Biol.*, 178, 405-417.
- Freeman, W.H. 2000. Web sitesi. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Erişim tarihi: 10.03.2010.
- Friedberg, E.C., Graham, C. 2005. DNA Repair and Mutagenesis. ASM Pres., 698 p, Washington.
- Frieden, E. 1972. The chemical elements of life. *Scientific American*, 227, 52-61.
- Fruton, J.S. 1972. Molecules and life: Historical Essays on the interplay of chemistry and biology. Wiley-Interscience, 262 p, New York.
- Gary, L. M., Tarr, D.A. 2003. Inorganic Chemistry. Prentice Hall, 720 p, Minnesota.
- Gray, H.B. 1965. Electron and Chemical Bonding. W. A. Benjamin, Inc., 232 p, New York.
- Goitt, 2009. Web sitesi. <http://www.goit.com>. Erişim tarihi: 12.02.2010.
- Hager, A.J., Pollard, J.D., Szostak, J.W. 1996. Ribozymes: aiming at RNA replication and protein synthesis. *Chem. Biol.*, 3, 717-725.
- Hedges, L., Waters, S., Patel, A., Elmatad, Y., Kelsey, D., Limmer, D., Speck, T., Chandler, D., Pedersen, U., Tay, K., Varilly, P., Willard, A. 2009. Web sitesi. <http://gold.cchem.berkeley.edu>. Erişim tarihi: 15.04.2010.
- Hehre, W.J., Shusterman, A.J., Nelson, J.E. 1998. Molecular modeling in organic chemistry. Wavefunction, Inc., 307 p, Irvine.

- Hornos, J.E.M., Hornos, Y.M.M. 1993. Model for the evolution of the genetic code. *Phys. Rev. Lett.*, 71, 4401–4404.
- Huxley, H.E. 1998. Getting to grips with contraction: the interplay of structure and biochemistry. *Trends Biochem. Sci.*, 23, 84-87.
- Illionis University. 2010. Web sitesi. <http://www.uic.edu>. Erişim tarihi:13.02.2010.
- Jackson, M.B. 2006. Molecular and cellular biophysics. Cambridge University Pres., 471 p, New York.
- Jacob, F., Monod, J. 1961. Genetic regulatory mechanism in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.*, 3, 318-356.
- Kaya, C. 2008. İnorganik kimya 1. Palme yayıncılık, 404 s, Ankara.
- Klug, W. S., Cummings, M.C. 1983. Concepts of Genetics. Charles E. Merrill Publishing Company, 614 p, Columbus.
- Meselson, M., Stahl, F.W. 1958. The replication of DNA. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 23, 9-12.
- Mor, A, Gal, R, Livneh, A. 2003. Abdominal and digestive system associations of familial mediterranean fever. *Am. J. Gastroenterol*; 98: 2594–604.
- Nelson, D.L., Cox, M.M. 2005. Lehninger principles of biochemistry. Worth Publishers, 1255 p, New York.
- NHGRI (National Human Genome Research Institute), 2005. Web sitesi. <http://www.genome.gov>. Erişim tarihi: 31.04.2010.
- Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L. 1992. Mapping of a gene causing familial mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N. Engl. J. Med.*,326:1509–13.
- Reischman, F., Driscoll, T., Martz, E. 2005. Web sitesi. www.worthpublishers.com. Erişim tarihi: 13.04.2010.
- Schwabe, J.W.R. 1997. The role of water in protein-DNA interactions. *Curr. Opin. Struct. Biol.*,7, 126-134.
- Sharp, K.A. 2001. Water: Structure and properties. *Encyclopedia of Life Sciences*, 10.1038/npg.els.0003116.
- Sharp, M. 2010. Web sitesi. <http://www.merck.com>. Erişim tarihi: 15.01.2010.

- Shepherd, D.N., Martin, D.P., Varsani, A., Thomson, J.A., Rybicki, E.P., Klump, H.H. 2006. Archives of Biochemistry and Biophysics, 453, 106-120.
- Singer, M., Berg, P. 1991. Genes and Genomes. University science books, 373 p, Mill Valley.
- Stillinger, F.H. 1980. Water revisited. Science, 209, 451–457.
- Touitou, I. 2010. Web sitesi.<http://fmf.igh.cnrs.fr>. Erişim tarihi:12.04.2010.
- Watson, J.D., Crick F.H.C. 1953. Molecular structure of nucleic acids- a structure for deoxyribonucleic acid. Nature, 171, 737–738.
- Weiss, J.B., Gladstone, L. 1959. A mamalian System for the incorporation of cytidine triphosphate into ribonucleic acid. J. Am. Chem. Soc., 81, 4118-4119.
- Winter, M. 1997. Web sitesi. <http://www.iem.ac.ru>. Erişim Tarihi: 11.03.2010.
- Vasquez, K.M., Wilson, J.H. 1998. Triplex-directed modification of genes and gene activity. Trends Biochem. Sci., 23, 4-9.
- Zhang ,C. T. 1997. A symmetrical theory of DNA sequences and its applications. J. Theory. Biol., 187, 297–306.

EKLER

Ek 1 Enzimlerin tanımları

Ek 2 Protein grupları

Ek 3 MEFV geni mutasyonlarının şematik gösterimi

Ek 4 MEFV geninde DNA dizilimi

Ek 1 Enzimlerin tanımları

DNA polimeraz:

DNA'nın deoksiribonükleozit 5'-trifosfat öncüllerinden kalıba bağımlı sentezini katalizleyen enzim.

RNA polimeraz:

DNA zincirini veya RNA'yı kalıp olarak kullanarak RNA oluşumunu sağlayan enzim.

DNA ligaz:

Bir DNA parçasının 3' ucu ile diğerinin 5' ucu arasında fosfodiester bağı oluşturan enzim.

Primaz:

DNA sentezinin başlayabilmesi için gerekli olan kısa RNA primerlerini sentezleyen enzim.

Primer:

Bir enzimin ek alt birimlerine eklediği kısa oligomer (genellikle amino asitler, şekerler veya nükleotitten oluşan kısa polimer).

Topoizomeraz:

DNA'nın süper sarmal yapısını etkileyerek açılmasını sağlayan bir enzim grubudur.

Helikaz:

Replikasyondan önce bir DNA molekülündeki zincirlerinin açılmasını sağlayan enzim.

RNaz:

RNA molekülünü parçalara ayıran enzimdir.

Ekzonükleaz:

Bir nükleik asitin uç kısmında yer alan fosfodiester bağlarını kesen enzim.

Ek 2 Protein grupları

Enzimler (Katalitik Proteinler): Bu proteinler substrat adı verilen ligantları bağlayarak kimyasal bir değişime uğratabilir.

İmmunproteinler: Bu proteinler antijen adı verilen makromoleküler nitelikli ligant yapıları geri dönüşümsüz bir etkileşim ile bağlayarak sabitleştirir.

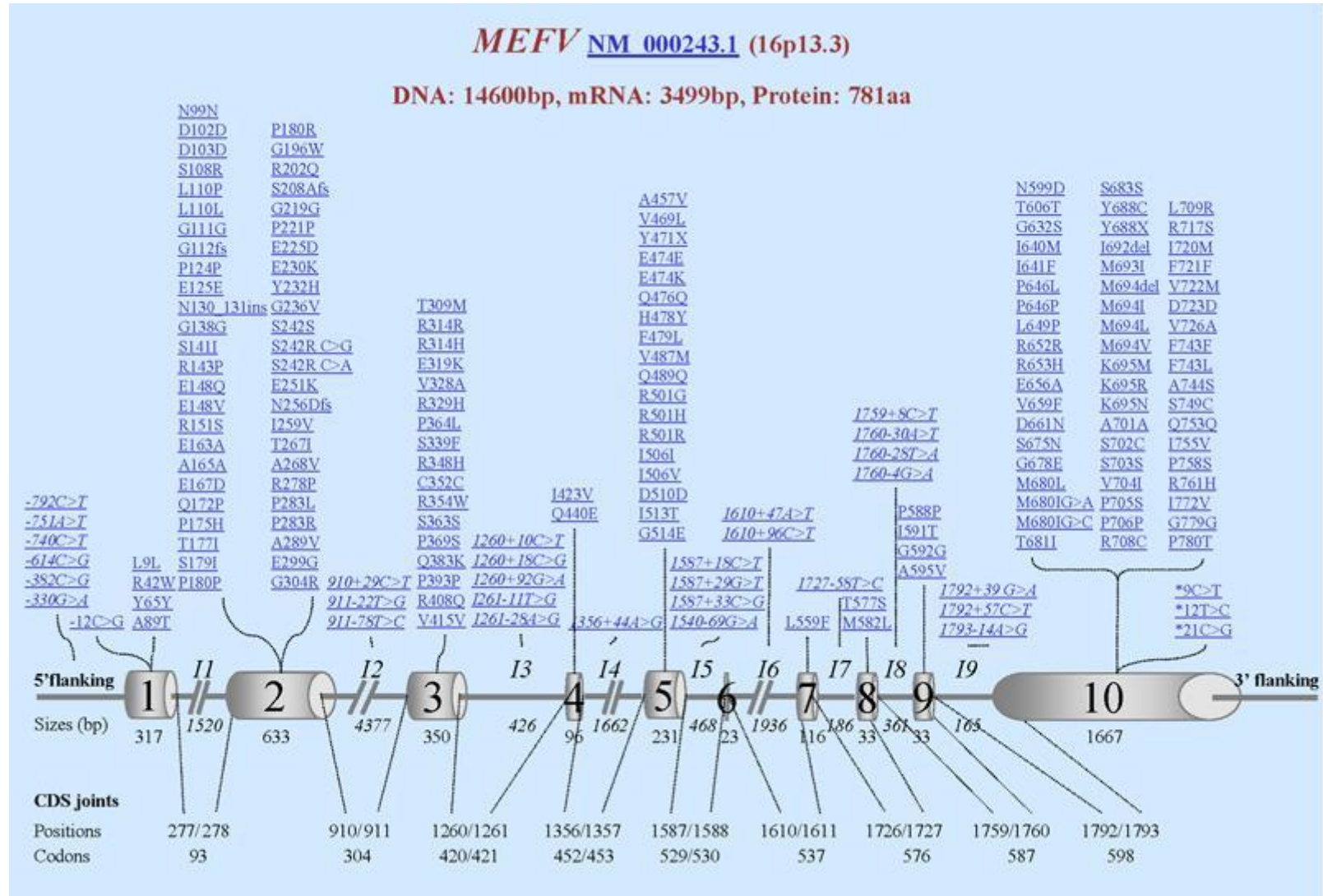
Protein Hormonlar: Etkileşim gösterdikleri hücrelerin kendilerine özgü proteinlere geri dönüşümlü olarak bağlanırlar.

Düzenleyici Proteinler: Ligantlarına bağlanmaları geri dönüşümlü olup, ligandın biyolojik etkinliğinin değişmesiyle sonuçlanır.

Taşıyıcı Proteinler: Kendilerine özgü ligandı geri dönüşümlü olarak bağlayıp, canlı sistemin bir bölümünden diğer bölümüne taşımakla görevlidir.

Kontraktıl Proteinler: Liganda bağlanmaları mekanik işin gerçekleşmesiyle sonuçlanır.

Ek 3 MEFV geni mutasyonlarının şematik gösterimi (Touitou, <http://fmf.igh.cnrs.fr>, 2010)



Ek 4 MEFV geninde DNA dizilimi (Touitou, <http://fmf.igh.cnrs.fr> 2010)

GAAGCCAGAC AGCTGGCTCG AGCCTCTCCT GCTCAGCACC **ATGGCTAAGA** 10 -12C>G
 CCCCTAGTGA CCATCTGCTG TCCACCCTGG AGGAGCTGGT GCCCTATGAC 60 L91L
 TTCGAGAAGT TCAAGTTCAA GCTGCAGAAC ACCAGTGTGC AGAAGGAGCA 110
 CTCAGGATC CCCCGGAGCC AGATCCAGAG AGCCAGGCCG GTGAAGATGG 160 R42W
 CCACTCTGCT GGTACCTAC TATGGGGAAG AGTACGCCGT GCAGCTCACC 210 Y65Y
 CTGCAGGTCC TCGGGCCAT CAACCAGCGC CTGCTGGCCG AGGAGCTCCA 260 B94E
 CAGGGCAGCC ATTCAGGAAT ATTCCACACA AGAAAACGGC ACAGATGATT 310 A89T N99N D102D D103D
 CCGCAGCGTC CAGCTCCTCG GGGGAGAACA AGCCCAGGAG CCTGAAGACT 360 S108R L110P L110I G111G 324_325insG
 CCAGACCACC CCGAGGGGAA CGAGGGGAC GGCCTCTGGC CGTACGGGG 410 P124P R125E 320_321insGAGGGGAAC
 CGGAGCTGCC AGCCTGCGGT GCAGCCAGCC CGAGGCCGGG AGGGGGCTGT 460 G138G S141I R143P R148Q R148V R151E
 CGAGGAAGCC CCTGAGCAA CGCAGAGAGA AGGCCTCGGA GGGCCTGGAC 510 R163A A165A R167D
 GCGCAGGGCA AGCCTCGGAC CCGGAGCCCG GCCCTGCCGG GCGGGAGAAG 560 Q172P F175H T177I S179I F180R F180P
 CCCCGGCCCC TGCAGGGCGC TAGAGGGGG CCAGGCCGAG GTCCGCTGC 610 G196W R202Q
 CCAGAAACGC CAGCTCCGC GGGAGGCTGC AGGGGCTGGC GGGGGCGCC 660 606_621dup G219G
 CCGGGGCAGA AGGAGTGCAG GCCCTTCGAA GTGTACCTGC CCTCGGGAAA 710 P221P E225D E230K Y232H G236V
 GATGCGAECT AGAAGCCTTG AGGTCACCAT TTCTACAGGG GAGAAGCGC 760 S242R C>A E251K
 CCGCAAATCC AGAAATTCTC CTGACTCTAG AGGAAAAGAC AGCTGCGAAT 810 761_764dup I259V T267I A269V
 CTGGACTCGG CAACAGAACC CCGGGCAAG CCCACTCCGG ATGGAGGGG 860 R278P F283L
 ATCTGCGGAC CTGAAGGAAG GCCCTGAAA TCCAGAACAT TCGGTCACC 910 A289V E299G G304R
 GAAGGCCACC AGACACGGCT GCGAGTCCCC GCTGCCACGC CCAGGAAGGA 960 T309M R314H R314R R319K
 GACCCAGTTG ACGGTACCTG TGTGCTGAT TCCTGCAGCT TCCCCGAGGC 1010 Y328A R329H
 AGTTTCTGGG CACCCCCAG CCTCAGGCAG CCGCTCACCT GGCTGCCCCC 1060 R339P R348H F350R C352C R354W
 GGTGCCAGGA CTCCCATGAA AGGAAGAGC CGGGAAGCCT AAGCCCCAG 1110 R363S R364L F369S
 CCCCTGCCAC AGTGTAAAGC CCACCTGAAG CAGGTCCAGC TGCTCTTCTG 1160 Q383K
 TGAGGATCAC GATGAGCCA TCTGCCTCAT CTGCAGTCTG AGTCAGGAGC 1210 P393P
 ACCAAGGCCA CCGGGTGCGC CCATTGAGG AGGTCGCCCT GGAAACACAAG 1260 R408Q V415V
 AAGAAAATTC AGAAGCAGCT GGAGCATCTG AAGAAGCTGA GAAAATCAGG 1310 I423V
 GGAGGAGCAG CGATCCTATG GGGAGGAGAA GGCAGTGAGC TTTCTGAAAC 1360 Q440E
 AACTGAAGC GCTGAAGCAG CCGGTGCAGA GGAAGCTGGA GCAGGTGTAC 1410 R456D A457V V469L
 TACTTCTTGG AGCAGCAAGA GCATTTCTTT GTGCCTCAC TGGAGGACGT 1460 Y471X R474K R474E Q476Q R478Y F479L V487M
 GGGCCAGATG GTTGGGCAGA TCAGGAAGGC ATATGACACC CGCGTATCCC 1510 Q489Q R501G R501H R501R S503C
 AGGACATCCG CCTGCTCGAT GCGCTGATTG GGGAACTGGA GGCCAAAGGAG 1560 I506V I506I D510D I513T G514E
 TGCCAGTCAG AATGGGAACT TCTGCAGGAC ATTGGAGACA TCTTGCACAG 1610
 GGCTAAGACA GTGCCCTGTCC CTGAAAAGTG GACCACTCCT CAAGAGATAA 1660
 AACAAAAGAT CCAACTCCTC CACCAGAAGT CAGAGTTTGT GGAGAAGAGC 1710 L559P
 ACAAAGTACT TCTCAGAAC CCTGCGTTCA GAAATGGAAA TGTTCATATG 1760 T577S M582L
 TCCGGAGCTG ATTGGCGCTC AGGCACATGC TGTAAATGTG ATTCTGGATG 1810 P588P I591T G592G A595V N599D

CAGAAACCGC TTACCCCAAC CTCATCTTCT CTGATGATCT GAAGAGTGT 1860 T606T P609P
AGACTTGGAA ACAAGTGGGA GAGGCTGCCT GATGCCCGC AAAGATTTGA 1910 G632S
CAGCTGTATC ATTGTTCTGG GCTCTCCGAG TTTCTCTCT GCGCCCGTT 1960 I640M I641P P646L P646P L649P R652E R653H
ACTGGGAGGT GGAGGTTGGA GACAAGACAG CATGGATCCT GGGAGCCTGC 2010 R656A Y659P D661N
AAGACATCCA TAAGCAGGAA AGGGAACATG ACTCTGTGCG CAGAGAATGG 2060 S675N G678E M680L M680IGA T681I S683S
CTACTGGGTG GTGATAATGA TGAAGGAAAA TGAGTACCAG GCGTCCAGCG 2110 Y689C Y689X I692DEL M693I M694L M694DEL M694I K695M K695N A701A S702C S703S V704I
TTCCTCCCGAC CCGCCTGCTA ATAAAGGAGC CTCCCAAGCG TGTGGGCATC 2160 P705S P706P R708C L709R R717S I720M
TTCGTGGACT ACAGAGTTGG AAGCATCTCC TTTTACAATG TGACAGCCAG 2210 P721P V722M D723D V726A
ATCCACATC TATACATCG CCAGCTGCTC TTTCTCTGGG CCCCTTCAAC 2260 P743Y P743P A744S S749C Q753Q
CTATCTTCAG CCTGGGACA CGTGATGGAG GGAAGAACAC AGTCCTCTG 2310 I755V P758S R761H
ACTATCTGTC CAGTGGGTGG TCAGGGGCCT GACTGAATGC CCAACACTGC *14 I772V G779G R780T *9C>T *12T>C
ATCTCTTTC CTGCTTCTGG CTTGTATCT TGCATTCACT CAATAGTC *64 *21C>G
ACGGAATGCC GACTAGGTGC TAGCTGCTAT GGGAAATGCA AAAATAACAA *114
AATAGTACT GTGCCCACGG AGCCTACCCG ATTATAGCAG AGGTAAGTTA *164
GGAACGAACA TGTAGTCAA TCCGGGTGAA GACATGTACT GATGACACAC *214
CATGGATTC AGAGGAGGAA GTACGGAGTC GTTGATAAT CCGCCCTGG *264
TGGGTGGCAC TCTCAGGTGC TCCTGAACAG AAGATTTGGC CCTCATTTTC *314
CCTCAGAACC CCACGGCAAG GATATATGTC CCCTTGTCT CTCTGCTTCT *364
GTCTTGAGGA TATGGGAAGC CTAGAGAAAC GCAAGCAGAC TGGATTGGGA *414
TAGAAGTATT TGTGTACCTG GATTAATGAA CTATGATTTT TTTTTTTTTT *464
TTTTGAGACC AAATCTTGCT CTGTGGCCCA GGCTGGAGTG CAGTGGCAGC *514
ATCTCAGCTC ACTGCAACCT CCACCTCCCA GGTTC AAGCG ATTCTCCTGC *564
CTCAGCCTCC TGAGCAGCTG GGATTACAGG TGCGTGCAC CACACCAGGC *614
TGGTTTTCTT GTATTTTTAG TAGAGACGGG GGTTCACCA TGTTAGCCAG *664
GCTGGTCTCG AACTCCTGAC CTCAGGTGAT CCACCCGCT CAGCCTCCCA *714
AAGTGCTGGG ATTACAGGCA TGAGCCACTG TGCCCGCCT ATGATTCTTT *764
TTTTTTTTTT TTTTGGAGAC AAAGTTTTC TCTTGTCAAC CAGGCTGGAG *814
TGCAGTGGT CAATCTTGGC TCGCAACCTC CGCCTCCAG GTTCAAGAGA *864
TTCTCCTGCC TCAGCCTCCG AAGTAGCTGG GATTACAGGC GCCCGCCACC *914
ATGCCCGGCT AATTTTTTGC ATTTTGTAGTA GACATGAGGT TTCATCATGT *964
TGGCCAGGCC GGTCTCAAAC TCCTGACCTC AGGTGATGCA CCCACCTCAG *1014
CCTCCCAAAG TGCAGGGATT ACAGGCATGA GCCACCATGC CGGGCCATGA *1064
TTCTTAAGAG AATTGACTGG GCCTCATGAA TAAAAAATT AGAAAATCT

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özge FİLAZİ
Doğum Yeri : Hatay
Doğum Tarihi : 1982
Medeni Hali : Bekâr
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Antakya Özel Ata Lisesi (1996–1999)
Lisans : İnönü Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü (2003–2007)
Yüksek Lisans : Adıyaman Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı (2008–2010)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Adıyaman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü 2008-

Katıldığı Kongreler

Türk Fizik Derneği' nin düzenlediği 24. Uluslararası Fizik Kongresi, 2007, İnönü Üniversitesi, Malatya

Yüksek Başarımlı Hesaplama ve Paralel Programlama Çalıştayı, 2009, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul

Türk Fizik Vakfı' nın düzenlediği Fen ve Fizik Eğitimi Sempozyumu, 2010, Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman