

TIBBİ BİYOLOJİ DERS NOTU

I.DÖNEM TAMAMI

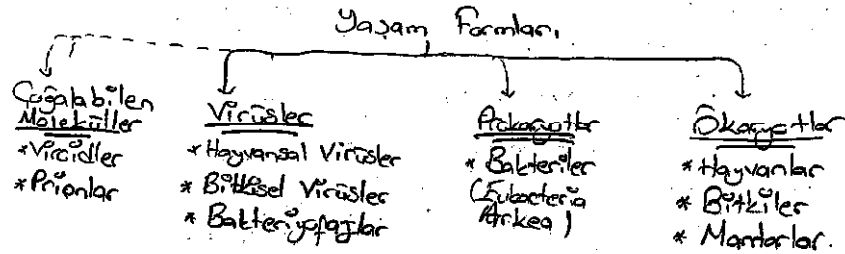
(2010-2011)

ÖZGÜN FOTOKOPİ

TEL : (0216) 450 13 58

= Tıbbi Biyoloji =
= Ders Notları =

Yaşam Formları

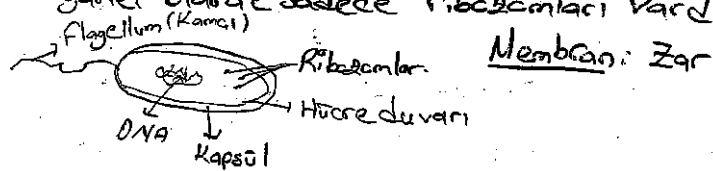


Ökaryotik Hücre Yapısı Kalıtım materyali bir zar tarafından sarılan ve zarlı organellere sahip olan hücre tipidir.

* Kalıtım materyali çekirdektedir.

Prokaryotik Hücre Yapısı Kalıtım materyali sitoplazmadağını ve zarlı organellere sahip olmayan hücre tipidir.

* Organeller olarak sadece ribozomları vardır.



* Ökaryotik bir hücrenin boyutu 10 μ civarındadır.

* Prokaryotik bir hücrenin boyu 2 μ , eni 0,75 μ civarındadır.

Virüsler

1. PMV

(Tütün Mozaik Virüsü)

- * Bitkisel virüslər.
- * Kalıtım materyali olarak RNA taşıyıcı.
- * Kapsomer bulunur.

2. Adenovirüsler

* Hayvansal Virüslerdir.

* Kalıtım materyali olarak DNA taşıyıcı.

* Kapsomer bulundurulur.

* Sağalacağı hücreyi tanıyan glikoprotein bulundurulur.

* ~~Öz~~ HIV virüsü

~~Öz~~ HIV virüsü

3. Influenza Virüsü (Grip)

* Kalıtım materyali RNA'dır.

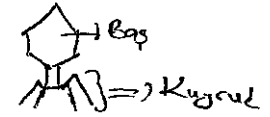
* Glikoprotein, kapsit ve membran bulundurulur.

4. Bakteriyofaj

* Kalıtım materyali DNA'dır.

* Baş ve kuyruk bölümlerinden oluşur.

* Çoğalması bakterilerde gerçekleşir.



Farklı Organizmalarda Genom Boyutu

Organizma	Kromozom Sayısı	Gen Sayısı
Fare	20	~25.000
İnsan	23	~25.000

İnsan Genomu/Kromozomlar

* Karyotipi: Bir bireyin kromozomlarının sayısı, büyüklüğü ve biçimine o organizmanın karyotipi denir.

* İdiyogram: Farklı karyotipleri karşılaştırmak için kromozomların büyüklük ve morfolojilerine göre sınıflandırılması ile oluşturulan şemalara idiogram denir.

③

- * İnsan genomu mitoz ya da mayoz bölünme evreleri dışında 46 adet kromatin materyali halinde organize olmuştur.
- * Her bir kromatinde çift zincirli doğrusal bir adet DNA bulunur. Bu nedenle insana ait bir hücrede 46 adet DNA molekülü bulunmaktadır.
- * Mayoz ve mitoz bölünme sırasında kromatin materyali kromozom halini alır. Dolayısıyla, bir insan hücresinde 23 çift, yani 46 kromozom bulunur.
- * Bu kromozomlardan 44'ü otozomal kromozom olarak adlandırılır ve büyükten küçüğe doğru 1-22 olarak numaralandırılır.
- * Diğer 2 kromozom ise eşey kromozomu olarak adlandırılan X ve Y kromozomlarıdır.
- * Erkeklerde bu kromozomlar XY karyotipinde ise XX'dir.

Nükleik Asitler (DNA, RNA) Tanıtıcı

- * Friedrich Meischer, hücrenin kimyasını araştırmak amacıyla yaptığı çalışmalarda kan hücrelerinden fosfor içeren bakımından zengin bir madde izole etmiş ve bu maddeye "nuclein" adını vermiştir. (1869 yılı)

- * 1920'li yıllarda genetik bilginin kromozomlar üzerinde taşındığı fikri yaygınlaşıyor.
- * Yapılan biyokimyasal çalışmalarda, kromozomların %30 nükleik asit %70'i protein içerdiği saptanıyor.
- Kromozomlarda hem katı olarak fazla bulunması hem de daha kompleks yapıda olmaları nedeniyle uzun yıllar kalıttan sorumlu moleküllerin proteinler olduğuna inanılmıştı.

④

Griffith'in Deneyleri

1928: Fred Griffith bakterilerde genetik transformatiyon olayını tanımlamış ve kalıtım materyalinin DNA olduğunun ilk sinyallerini vermiştir.

Not { Sıcaklıkla enzim ve protein yapısı bozulur. Hastalık etkeni taşınmaz.

Sıcaklıkla inaktif ve edilen Tip Mutant Tip $\Rightarrow$ Mutasyon sonucu hastalık yapma etkeni ortadan kalkmıştır.

Yabancı Tip $\Rightarrow$ Hastalık etkeni taşıyan

Deney:

Yabancı Tip Bakteri $\xrightarrow{\text{ineksiyon}}$ Canlı Fare $\longrightarrow$ Fare Ölür.

Sıcaklıkla inaktif edilen Yabancı Tip $\xrightarrow{\text{ineksiyon}}$ Canlı Fare $\longrightarrow$ Fare Yaşar.

Mutant Tip Bakteri $\xrightarrow{\text{ineksiyon}}$ Canlı Fare $\longrightarrow$ Fare Yaşar.

Mutant Tip Bakteri + Sıcaklıkla inaktif edilen Yabancı Tip $\xrightarrow{\text{ineksiyon}}$ Canlı Fare $\longrightarrow$ Fare Ölür. $\longrightarrow$ Bakteri içersin

Yabancı Tip (Mutant Tip, yabancı tipinle)

(5)

Avery'nin Deneyleri

* Avery ve arkadaşları, Griffith'in deneylerinden yola çıkarak bakterilerde transformasyondan sorumlu molekülün DNA olduğunu ortaya koymuşlardır.

Mutant + DNA $\xrightarrow{\text{injeksiyon}}$ Canlı Fare $\rightarrow$ Bakteri İzolasyonu
Tip Fare Ölür Çabani Tip

DNAaz enzimi ile Mutant $\xrightarrow{\text{injeksiyon}}$ Canlı Fare Yaşar.
İşlem görmüş DNA + Tip Fare

*** Burada "transformasyon" gerçekleşmez. Çünkü DNAaz enzimi DNA'nın fosfodiester bağlarını yıkmıştır.
DNAaz: Fosfodiester bağlarını yıkar.

Pepsin enzimi ile Mutant $\xrightarrow{\text{injeksiyon}}$ Canlı Fare Ölür.
İşlem görmüş DNA + Tip Fare

*** Burada "transformasyon" gerçekleşir. Çünkü DNA yıkılmamıştır. Pepsin enzimi peptit bağını yıkar.

1950; Nükleik asitlerin yapı taşlarının nükleotidler olduğu belirleniyor. Bu nükleik asitlerin yapısında 5 C'lu bir Şeker, FOSFAT ve azot içeren heterosiklik bir baz'ın bir araya gelmesi ile oluştuğu belirleniyor.

(6)

1951; Erwin Chargaff farklı organizmalardan izole ettiği DNA moleküllerinin bazı özelliklerini karşılaştırıyor ve kendi adıyla anılan CHARGAFF KURALI'ni ortaya atıyor.

Bu kurala göre DNA'da

$$\% \text{Adenin} = \% \text{Timin} \quad A=T$$

$$\% \text{Guanin} = \% \text{Sitosin} \quad G=C$$

1952 Franklin ve Wilkins DNA'nın X ışını kırınımı modelini belirliyor.

1953 Watson ve Crick DNA'nın çift sarmal modelini ortaya atıyor.

Bu model hem Chargaff kuralını hemde X ışını kırınım modelini açıklıyor.

Nükleik Asitler

	DNA	RNA
dNTP	$\left\{ \begin{array}{l} \bullet \text{dATP} \\ \bullet \text{dGTP} \\ \bullet \text{dTMP} \\ \bullet \text{dCTP} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \bullet \text{ATP} \\ \bullet \text{GTP} \\ \bullet \text{UTP} \\ \bullet \text{CTP} \end{array} \right.$

dNTP = deoksî nükleotit triposfat.

dATP = deoksî adenin triposfat

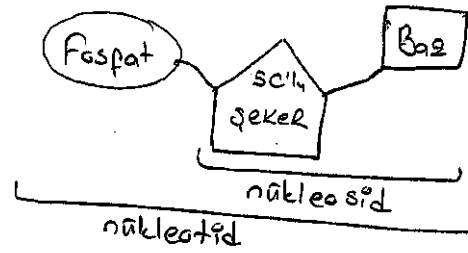
dGTP = deoksî guanin triposfat

dTMP = deoksî timidin triposfat

dCTP = deoksî sitozin triposfat.

Nükleotidler

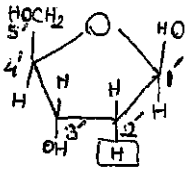
(7)



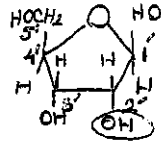
5 C'lu Şeker + Baz = nükleosid.
Fosfat + Şeker + Baz = nükleotid.

Şekerler

deoksiriboz



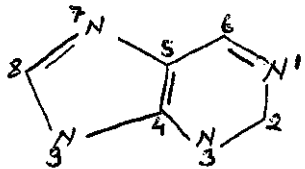
riboz



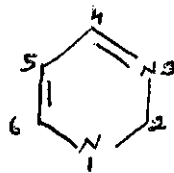
Riboz, deoksiribozdan bir "O" (oksijen) fazladır.

Bazlar

Pürin Halkası
(Çift Halkalı)

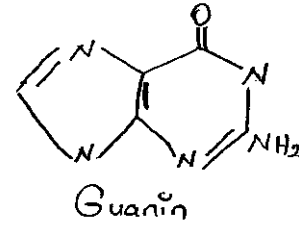
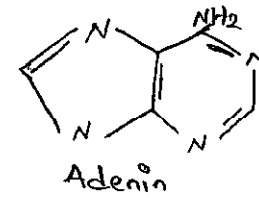


Pirimidin Halkası
(Tek Halka)

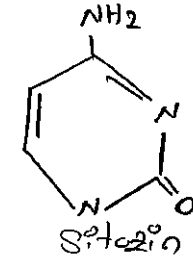
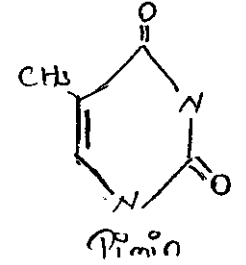
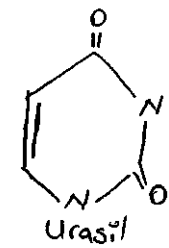


(8)

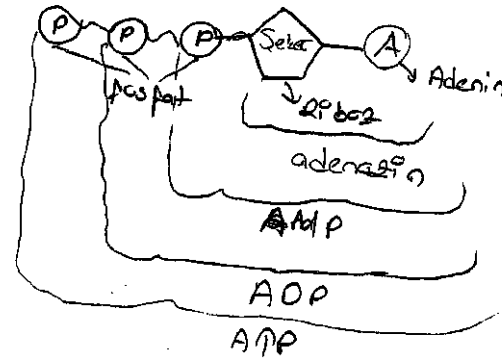
Adenin } Pürin Bazları
Guanin } (Çift Halkalı)



Urasil } Pirimidin Bazları
Sitosin } (Tek Halkalı)
Timin }



ATP



9

Dinükleotid

- * Nükleotidler birbirlerine fosforiester bağlarıyla bağlanırlar.
- * Bu bağ 3'-5' C atomları arasında olur.
- * Bağ oluşurken $2\text{mol H}_2\text{O}$, 2mol P aşığı çıkar.

Notlar * DNA sentezlenirken sentez yönü 5' den 3' e doğrudur.

* Antiparalellik vardır.

- * A-T arasında 2'li H bağı
- G-S arasında 3'li H bağı

DNA'nın Fiziksel Özellikleri

* Watson ve Crick DNA Modelinin Temel Özellikleri

- * Molekülde birbirine zıt polarite gösteren iki DNA ipliği yer almaktadır. Bu yapı sağ yöne dönen bir heliks oluşturmaktadır.
- * Molekülde yer alan iki iplik, A ve T arasında oluşan iki hidrojen bağı; G ve C arasında oluşan üç hidrojen bağı ile bir arada tutulur.

Dolayısıyla bir pürin, bir pirimidin bazı ile eşleşir.

- * DNA'nın heliks yapısının her bir sarmalında yaklaşık 10 baz çifti yer alır ve yaklaşık 34 Å uzunluğunda bir alan işgal etmektedir.

* DNA'nın ortalama çapı 20 Å, 10 baz çifti arasındaki mesafe ise 3,4 Å'dur.

* 10 ipliğin sarmal yapması durumunda DNA molekülde major (~22 Å) ve minor (~12 Å) çukurluklar oluşmaktadır.

DNA Modeli Çeşitleri

B-DNA

* Watson ve Crick modeline uygun olan DNA şeklidir.

A-DNA

* Sağ yöne dönen durum yapar, ~23 Å çapında, her bir dönümden 11 baz çifti bulunur. Keşif bu baz çiftleri arası mesafe ~2,7 Å'dur.

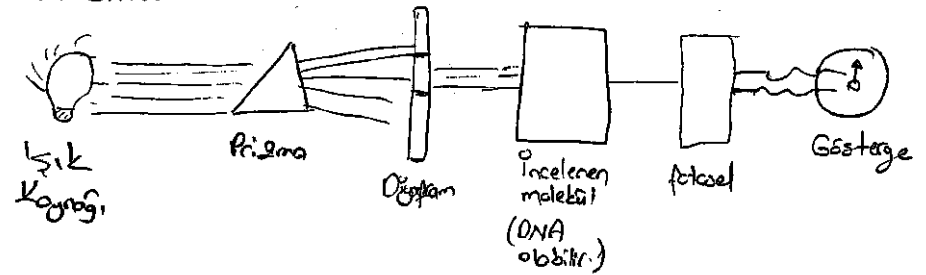
Z-DNA

* Sol yöne dönen durum yapar. ~18 Å çapında her dönümden 12 baz çifti bulunur. * Şeker fosfat omur baki sarmal boyunca sık sık yığılından 2 perim olarak adlandırılmıştır.

Spektrofotometrenin Çalışma Mekanizması

* Bir molekülün absorbe ettiği veya etmediği ışığın şiddetini ölçen aletlerdir.

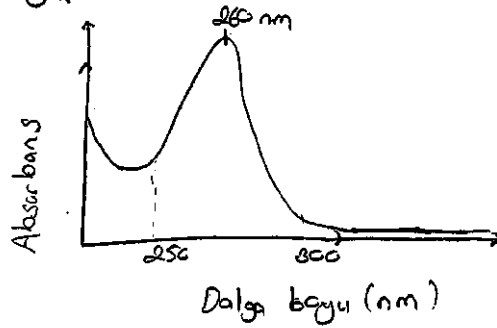
Bu aletle DNA'nın absorbe ettiği ışığın şiddeti ölçülebilir.



(11) DNA'nın Fiziksel Özellikleri

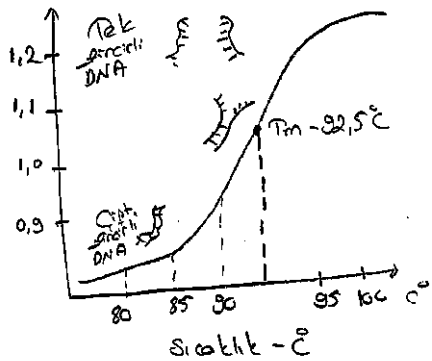
1.) UV Spektrumu

* DNA en yüksek absorbansını 260nm dalga boyundaki ışıktaki yapar.



Optik Deside (OD): DNA'nın 260 nm dalga boyunda absorbe ettiği ışığın şiddetine optik deside denir.

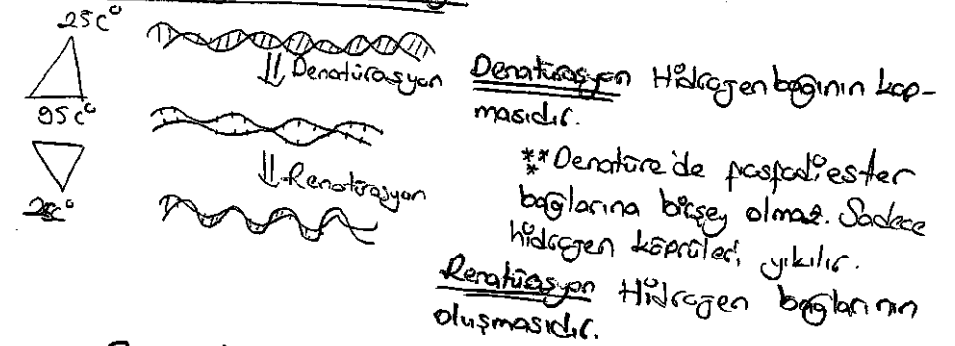
2.) DNA için Erime Noktası (Tm - Melting Temperature)



* Bir DNA molekülünde hidrojen köprülerinin %80'inin kopmasına neden olan sıcaklığa erime temperaturesi denir. (Tm)
DNA için 92,5°C

* Çift sarmal 80°C'de çok az absorbe edilirken tek sarmal 11 veya hidrojen bağı kopmuş olduğunda max. absorbe edilebilir.
(Çözey ortamından dolayı)

3.) Denatürasyon - Renatürasyon



= RNA =

* Çeşidi en fazla olan RNA, mRNA'dır.

* Miktarı en fazla olan RNA ise rRNA'dır.

• rRNA → Translasyon

• tRNA → Translasyon

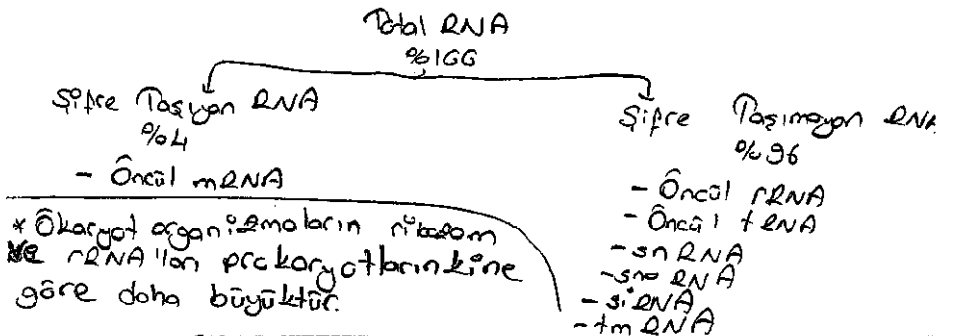
• mRNA → Translasyon

• snRNA (small nuclear) → RNA'ların işlenmesi

• snoRNA (small nucleolar) → rRNA baz modifikasyonları

• siRNA (small interfering) → mRNA yıkımının regülasyonu

Genlerin düzenlenmesini sağlar.



= Tıbbi Biyoloji =

Ders 2

Kalıtım Materyalinin İşlevsel Özellikleri ve Yeteneklerine Genel Bir Bakış

Santral Dogma

replikasyon
DNA → Transkripsiyon → mRNA → translasyon → Protein

Santral Dogma; Doğada kalıtım materyalinin replikasyon denilen bir olayla kendi benzerini sentez ettirmesi, kalıtım materyalinde nükleotid dizileri halinde şifrelenmiş olan genetik bilginin önce RNA halinde kopyalanması ve daha sonra bu şifreye uygun olarak bir polipeptide dönüştürülmesidir.

Fenotip: Bir organizmanın sahip olduğu iç ve dış karakterlerin tümüdür. $\frac{1}{2}$ enzim, saç rengi, konuşma, görme ve duyma özellikleri.

Genotip: Bir organizmanın sahip olduğu genlerin tümüdür.

Virüslerde Santral Dogma

- * Bazı virüsler santral dogmadan başka yol izlerler.
- * cRNA'dan vRNA (viral) sentezlenir.
- * vRNA'dan mRNA sentezlenir.

②

RNA Virüslerinde Santral Dogma

Replikasyon

RNA

mRNA

translasyon

Protein.

* Bu sistem prokaryot ve ökaryotlarda gerçekleşmez. (Çünkü ökaryot ve prokaryotlarda DNA kalıtım materyalidir.)

* Burada mRNA, RNA'dan sentezlenir.

5' ~~~~~ 3' RNA
3' ~~~~~ 5' cRNA
↓
5' ~~~~~ 3' vRNA
↓
5' ~~~~~ 3' mRNA

NOT: Bu olaylar konak canlının stoplanmasıyla gerçekleşir.

Retrovirüslerde Santral Dogma

Reverse Transkripsiyon

RNA

DNA

mRNA

translasyon

Protein

Reverse Transkripsiyon: RNA'dan DNA sentezlenmesidir.

Reverse Transkriptaz Enzimi: RNA'dan DNA oluşmasını sağlayan enzimdir. Virüste bulunur.

* Bu olayda virüsün kendi genomları RNA'ya sahiptir. Bu RNA'dan reverse transkriptaz enzimiyle DNA oluşturulur. Yani RNA'dan DNA'ya çevirilir.

- Sonrada DNA'dan mRNA üretilir.

* Bu olay yine RNA virüslerinin bazıları da görülür. * HIV virüsü bu olaya en iyi örnektir.

* Yine bu olayda RNA'dan DNA sentezlendikten sonra DNA parçalanır. Bu parçalanma işini RT yapar.

(3) Kalıtım Materyalinin İşlevleri

- * Replikasyon
- * Gen Anlatımı
- * Kendini Onarma
- * Genetik Çeşitlilik

Mutasyon

- Rekombinasyon
 - Crossing-over
 - Transfeksiyon
 - Transduksiyon
 - Konjugasyon
 - Transpozisyon

Replikasyon: Kalıtım materyalinin kendine benzer moleköl oluşturmastır.

Gen Anlatımı: Kalıtım materyaline göre protein sentez olayıdır.

Kendini Onarma: DNA kendini onarabilir. Fakat yapılan bütün değişiklikler her zaman onarılmayabilir.

Genetik Çeşitlilik: Genetik çeşitliliğin iki farklı nedeni vardır.

- Mutasyon
- Rekombinasyon

- Mutasyon: Çevresel etmenlere bağlı olarak; sıcaklık, pH, ışınlar, u.v genlerin yapısında meydana gelebilecek değişikliklerdir. Olumlu veya olumsuz olabilir.

- Rekombinasyon: Genotipin yeniden düzenlenmesidir. Kısa çeşitliliktir. Rekombinasyon çeşitli olaylarla sağlanabilir.

1) Crossing-Over: Mayoz bölünme sırasında kardeş olmayan kromatitler arasındaki parça değişimine crossing over denir.

* Sadece ökaryotlarda görülür.

(Eşeyli üremede)

(Ökaryotların eşeyli üygenlerinde görülür)

2) Transfeksiyon: Bir bakterinin, başka bir bakteriyeye ait çıplak DNA'ı alıp, kendi gen yapısını değiştirmesidir.
* Prokaryotlarda görülür.

3) Transduksiyon: Bir bakteriyeye ait olan DNA'nın, bir bakteriyeye başka bir bakteriyeye iletilmesidir.
* Prokaryotlarda görülür.

4) Konjugasyon: Fiziksel olarak etkileşime girmiş bakterilerin, sitoplazmik kapru yardımıyla gen alışverişi olayıdır.

Bunun için eşey plazmiti gereklidir.

Plazmit: Gen parçası
* Prokaryotlarda görülür.

5) Transpozisyon: Hem bakterilerde hem de bazı ökaryotlarda yaygındır. Genetik çeşitliliği sağlar.

Transpozisyon; Genomda (viral, plazmit) belirli bir DNA parçasının değişik mekanizmalarla yer değiştirmesine "transpozisyon" denir.

Bu olay plazmit DNA'sı ile bakteri genomu arasında da olabilir. => Fakat bu transfeksiyona girer.

Crossing-over: } Yalnızca eşeyli üyeyen ökaryotlarda görülür.

Transfeksiyon
Transduksiyon
Konjugasyon } Prokaryotlarda görülür.

Transpozisyon } Prokaryotlarda ve bazı ökaryotlarda görülür.

Replikasyon

* Replikasyon hangi özelliklere sahip olmalıdır?

- Tamamlanmamış kısa DNA molekülleri oluşmamalı
- Genetik bilgi büyük oranda değişmeden korunmalı
- Hücre bölünmesi ile DNA replikasyonu birbirini izleyerek şekilde kontrol altında tutulmalı

Replikasyon Modelleri

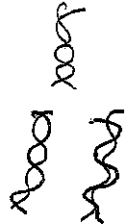
- * Koruyucu (Conservative) Model
- * Yarı-Koruyucu (Semi-Conservative) Model
- * Dağılım (Dispersive) Model

Koruyucu Model



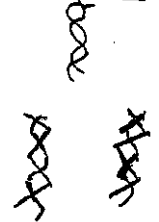
* DNA zinciri-
nin açılması söz-
konusu değildir.

Yarı-Koruyucu Model



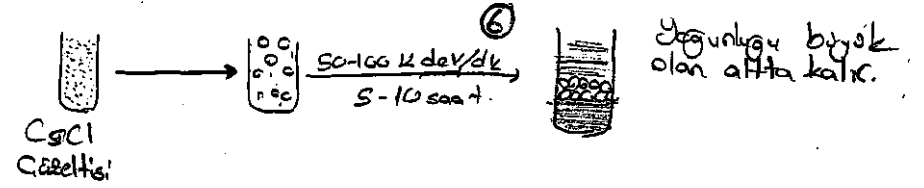
* DNA'nın
zinciri açılır.

Dağılım Model



Santrifüjleme

- * Santrifüjleme yöntemiyle çökelen madde artar.
- * Santrifüjleme maddenin hızlı bir şekilde dönerek çökmesidir.
- * Dönme yerçekimi kuvvetini artırır.



NOT: Santrifüjleme yöntemiyle DNA'nın yarı korunumlu replike olduğu ortaya konmuştur.

Replikasyona Katılan Enzimler

Bkz. Ders II Şy 10

* DNA Polimerazlar

* Primaz

* Ligazlar

* Topoizomazlar

* Protein Faktörler

1- DNA Polimerazlar

* Bakteriler, ökaryotik organizmalar ve virüslerde bulunur.

Bakteriler → * DNA Polimeraz I
* DNA Polimeraz II
* DNA Polimeraz III

Olacak üzere
3 tane DNA Polime-
raz enzimi vardır.

Ökaryotik Organizmalar →

* DNA Polimeraz α

* DNA Polimeraz β

* DNA Polimeraz γ

* DNA Polimeraz δ

* DNA Polimeraz ε

Olacak
üzere 5
farklı DNA
Polimeraz
enzimi var
dır.

Virüsler →

Φ4 DNA Polimeraz

T7 DNA Polimeraz

Reverse transkriptaz v.b.

(7)

2- Primazlar:

- * Replikasyonun ne zaman başlayacağını belirtirler.
- * DNA sentezinin başlangıcında kısa bir RNA sentezi'ni katalizler. (Yani kısa bir RNA sentezini gerçekleştirir.)

3-Ligazlar:

- * Fosfodiester bağlarını oluştururlar.
- 2 mol DNA arasında fosfodiester bağı oluşturan dalgıysıyla 2 mol DNA'yı birbirine bağlar.

4- Topoizomazlar:

- * DNA'nın üç boyutlu yapısını değiştirir.

5- Protein Faktörler:

- * Enzimlere yardımcı olurlar.

NOT: RNA polimerazlar ^{RNA polimerazlar} hiçbir yardımcı grup taşımazlar.

- * Başka enzimlere gerek duymaz. Bu özellik DNA polimerazda yoktur.

DNA Polimerazların Genel Özellikleri

- * Bir DNA kalıbına gereksinim duyarlar.
- * Kendi başlarına polimerizasyon reaksiyonunu başlatamazlar, bir primere gereksinim duyarlar. (Yani DNA'nın replikasyonunu başlatamazlar.)
- * Polimerizasyonu 5'-3' yönünde kataliz edebilirler, yani serbest 3'-OH grubuna ihtiyaç duyarlar.
- * Ortamda dört çeşit dNTP ve Mg^{+2} iyonlarının bulunması gerekir.

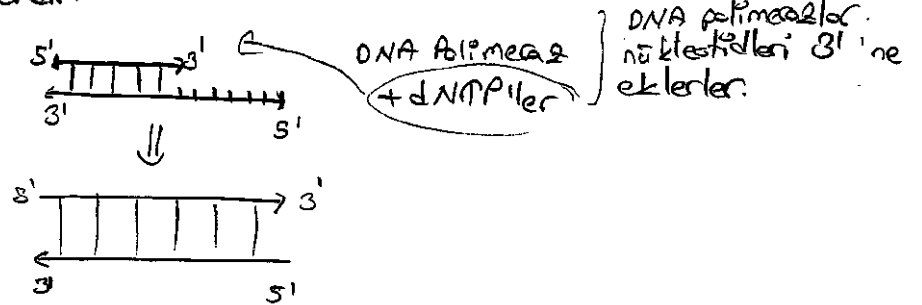
* DNA polimerazların çoğu 3'-5' ekzonükleaz aktivitesine sahiptirler.

NOT ***

Ekzonükleaz: Bir molekülü uçlardan kesen enzimlerdir. (DNA'yı uçtan kesen)

* DNA sentezi sırasında meydana gelen hataları düzeltirler.

Endonükleaz: DNA'nın herhangi bir yerini kesen enzimlerdir.



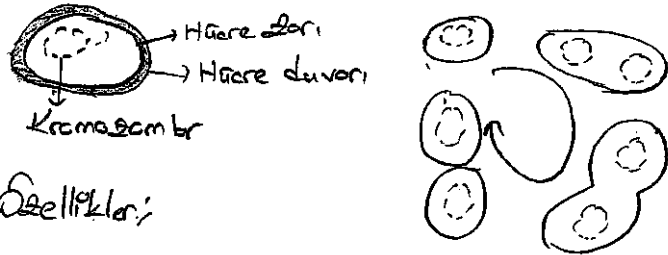
NOT: 3'-5' ekzonükleaz aktivitesine sahip olan DNA polimerazların replikasyonda hata oluşma olasılığını önemli ölçüde düşürür.

Bu nedenle DNA sentezi $10^2 - 10^{10}$ gibi yüksek bir doğrulukta gerçekleşir. Bu bakterilerde ^{ortalama} 1000 replikasyonda bir hata anlamına gelir.

NOT: Enzimler hata yapabilirler.

Bazı enzimler hatalarını düzeltirler.

Bakterilerde Replikasyon ve Hücre Bölünmesi



Özellikler:

- * Genomun kopyalanmasından sonra, yani DNA 2 katına çıkar çıkmaz, hücre hemen bölünür.
- * Bakterilerin bölünme evrelerinin tümünde DNA-RNA sentezi devam eder.

E. Coli'de Replikasyonda İş Yapan Bazı Protein ve Enzimler

DNA pol. I (polA) :

- * 1 polipeptitten oluşmuştur.
- * DNA hasarlarının onarımını ve replikasyonda primerlerin yok edilmesi ve oluşan açıklıkların kapatılmasında rol alır.

DNA Pol II (Pol B)

- * 1 polipeptitten oluşmuştur.
- * DNA onarımı

DNA Pol III (dnaE, dnaQ) :

- * Bir den çok polipeptitten oluşmuştur.
- * DNA replikasyonunu sağlar.
- * Bir den çok alt birimden oluşmuştur.

(10)

Helikaz (Dna B) :

- * DNA'nın ikiye sarmalının açılmasında rol oynar.

Giraz

- * İkiye sarmal yapının açılması ile oluşan stresin azaltılmasında rol oynar.

SSB (single-strand binding protein) -

- * DNA sarmalı açıldıktan sonra DNA zincirlerine bağlanır.

Primeraz (dnaG)

- * RNA primerlerinin sentezinde rol alır.

DNA Ligaz

- * Kesik DNA zincirleri arasında fosfodiester bağlarının kurulmasını sağlar.

NOT : DNA polimeraz ve RNA polimeraz enzimleri kalıba bağımlı, DNA veya RNA sentezi gerçekleştirir.

DNA Polimeraz Enzimleri	5'→3' sentez	3'→5' ekzonükleaz	5'→3' endonükleaz
DNA Pol I	+	+	+
DNA Pol II	+	+	-
DNA Pol III	+	+	-

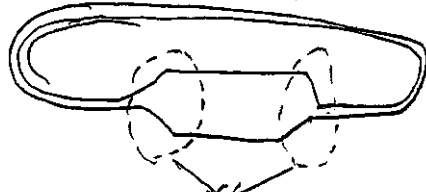
(11)

Bakterilerde Replikasyon

Plazmit: Bakterilerde bağımsız dolaşan 2 zincirli DNA'dır.

* DNA sentezinin başlangıç bölgesine replikasyon orijini denir.

* Prokaryot ve ökaryot hücrelerin herbirinin kendine özgü replikasyon orijini vardır.



Replikasyon Çatalı

* DNA polimerazlar DNA sentezini başlatamazlar. Primazlar başlatır. Primazlar açılan kısımda kısa bir RNA sentezler. Bu sentez DNA'da olduğu gibi 5'-3' ne doğrudur.

* Replikasyon Çatalında okazaki fragmanları bulunur. Bu fragmanlar primerlerin parçaları yapı yapmasıyla oluşur. 5'-3' ne gider. Kesintili zincir = okazaki fragmanı

* Bu çatalın oluşmasını helikaz sağlar.

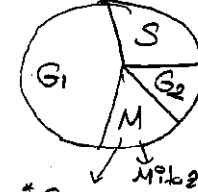
** Fosfordiester bağlarının oluşmasında ATP veya NAD kullanılır.

Bir fosfordiester bağı oluşurken açığa $\text{Ligaz} + \text{AMP} + \text{PPi}$ çıkar.

(12)

Ökaryotik Organizmalarda Replikasyon

4 evrede gerçekleşir.



* Profa2
* Metafa2
* Anafo2
* Telofa2

G₁: Hücre normal olarak hayatsal faaliyetlerini sürdürür. ATP, protein üretir.

S: Replikasyonun gerçekleştiği evredir. Bu evrede DNA 2 katına çıkar.

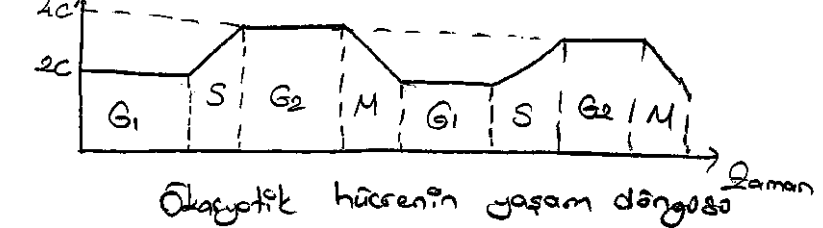
G₂: G₂ evresinde hücre bölünmeye hazırlık yapar.

M: Bu evrede mitozla hücre bölünür.

Vücut hücreleri → Mitoz bölünme

Eşey hücreleri → Mayoz bölünme.

DNA mtl.



Ökaryotik hücrenin yaşam döngüsü

* Yaşam döngüsü 24 saatte bir yenilenir.

Apoptozis: Hücre bölünmesinde düzeltilmeyen sorunlar ortaya çıkabilir. Düzeltilmeyen sorunlar çıkınca hücre kendi kendini yok eder. Buna apoptozis denir.

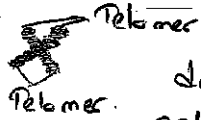
G₁, S ve G₂ evreleri = interfa2

(13)

Ökaryotlarda Replikasyon

- * Prokaryotlarda replikasyon çatalında bir iplik kesikli diğer iplik sürekli.
- * Ökaryotlarda birden fazla noktada replikasyon başlar. Fakat replikasyon S fazında vardır.

Telomer:

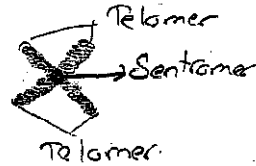


Telomer. Kromozomların uç kısımlarına denir. DNA'yı dışarıdan gelebilecek ekzonükleaz yıkımına karşı korurlar.

- * Ökaryotlarda birden fazla yerde replikasyon çatalı bulunur.

Sentromer: Mitoz ve mayozda iğ ipliklerinin bağlanacağı bölgelerdir.

Sentromer bölgelerine bağlanan proteinler, kromozomların iğ ipliklerine bağlanmasını sağlar.



Ökaryotik bir Hücresinin Interfaz (G1) nükleusunun Sentetik Yapısı



- * Nuclear por madde geçişini denetler. Her protein nükleusa girmez.

- * Sitoplazmada enzimler, proteinler ribozom üzerinden sentezlenir.
- * DNA ve RNA sentezi nükleusta gerçekleşir. (Çekirdekte)

NOT Nükleer lokalizasyon sinyal NLS: Kısa protein bölgeleridir.

- * Bu bölgeler proteinlerin nereye gideceklerine karar verirler.

(14)

Kromatin / Kromozom Yapısı



- * DNA doğal şartlarda kromatin yapıdadır.

Nükleozom: DNA'da yaklaşık 150 baz çiftlik bölgenin H2B, H2A, H3, H4 proteinleriyle oluşturduğu yapıya nükleozom denir.

Histon: Bazık proteinlerdir. Natral pH'da + yüklüdürler. DNA molekül yapısındaki P'den dolayı - yüklüdür. Dolayısıyla zıt yükler kompleks oluşturur.

- * Histon bazık özellikle olup protein yapıdadır. Nükleik asitler çıplak şekilde bulunmaz. Bunlar histonlarla kompleks oluşturur.

Hücre Bölünmesi

Mitoz

* Profaz

- * Nükleus kaybolur, nükleus membranı bazzılır. (Çekirdek erir.)
- * Replik olan kromatinler kısalıp kalınlaşır, kısalma sırasında kardeş olan kromatinler bir arada tutulur.
- * Mitotik iğ iplikleri oluşur.
- * Kinetokor olgunlaşır.

Kinetokor: Sentromerlerle proteinlerin bağlanması sonucu oluşur. Bölünme sırasında kromozomların iğ ipliklerine tutunmasını sağlar.

* Metafaz: İyice kısalmış ve kalınlaşmış olan kromozomlar hücrenin orta bölgesinde ekvator düzlemi ya da metafaz plağı adı verilen bölgede toplanır. Kromozomu oluşturan her bir kromatid sentromer bölgesi ile iğ ipliklerine bağlanır.

(15)

Anafaz:

- * Kardeş kromatidler birbirinden ayrılır. 19 iplikleri yardımıyla kutuplara çekilir.
- * Bu evrede kromozomlar tek bir kromatidten oluşur ve yapılarında tek bir DNA molekülü taşırlar.

Telefaz

- * Birbirinden ayrılan kromozomların kutuplara erişmesiyle telefaz evresi başlar.
- * Profazın tersi olaylar gerçekleşir.
- * Kromozomlar kromatin şeklini alır ve nükleus zarı yeniden oluşmaya başlar.

Sitokinez

- * Mitoz bölünmede sitoplazma bölünmesini ifade eder.
- * Hayvan hücrelerinde bağlanma şeklinde gerçekleşir.

Not*** Mitozda kardeş kromatidler farklı kutuplara giderken mayozda homolog kromozomlar farklı kutuplara gider.

Not* Kız çocukları doğduğunda primer oositleri vardır. Bunlar ergenliğe girene kadar profaz II safhasında belirlenir.

Bakterilerde Hücre Bölünmesi

- * Replikasyon tek bir noktadan başlamakta ve bundan dolayı bakteri genomu bir replikon birimi olarak tanımlanmaktadır.
- * DNA sentezi: hücrenin tüm yaşam döngüsü süresince devam etmektedir.

(16)

- * Replikasyon, replikasyon orijini'nden her iki yöne doğru ve her iki iplikte birden gerçekleşmektedir.
- * Replikasyon sırasında DNA sentezi; ipliklerden birinde sürekli, diğerinde kesikli olarak gerçekleşmekte ve kesikli sentez sonucu oluşan fragmentler Okazaki fragmentleri olarak adlandırılmaktadır.

Ökaryot Organizmalarda Replikasyon:

- * Replikasyon birden fazla noktada başlar.
- * DNA sentezi (replikasyon) hücre yaşam döngüsünde sadece sentez evresinde gerçekleşmektedir.
- * Replikasyona katılan enzim ve proteinler dışında replikasyon mekanizması bakterilere benzerdir.

Virüslerde

- * Virüse ait RNA molekülü konak hücre içine girdiğinde mRNA olarak işlev görebiliyorsa bu virüslere + iplikli RNA virüsü denir. Eğer mRNA işlevi görmüyorsa bu virüslere - iplikli RNA virüsü denir.
- * Her virüsün replikasyon mekanizması farklıdır.
- * Terminal Proteinler (TP): DNA sentezi için primer görevi görür.

(17)

Mayoz Bölünme

- * Mayoz Bölünme eey ana hücrelerinde meydana gelir.
- * Bu hücreler ardı ardına iki bölünme geçirerek haploid (n) genoma sahip gametleri oluştururlar.
- * Mayoz Bölünme hücreler Mayoz I ve Mayoz II olarak tanımlanan iki bölünme geçirirler. Her bir bölünme Mitozda olduğu gibi
 - * Profaz
 - * Metafaz
 - * Anafaz
 - * Telofaz } evrelerinden oluşur.
- * I. Mayoz Bölünmede Profaz Evresi (Profaz I)
 - Leptoten $\rightarrow$ kromozom kondenzasyonunu başlar.
 - Zigoten $\rightarrow$ homolog kromozomların eşleşmesi (bivalentlerin oluşması)
 - Pakiten $\rightarrow$ crossing-over olayı gerçekleşir.
 - Diploten $\rightarrow$ Bivalentlerde homolog kromozomlar ayrılmaya başlar.
 - Diakinez $\rightarrow$ kromozomlarda maksimum kısalma ve kalınlaşma görülür.

= Tıbbi Biyoloji =
Ders 3

PCR

Polymerase Chain Reaction

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

* PCR, basit olarak nükleotid dizisi bilinen iki bölge arasındaki DNA fragmentinin invitro koşullarda enzimatik olarak çoğaltılmasıdır.

Fragment: DNA parçası

* Birbiri ardına gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda elde alınan DNA fragmentinin bel miktarda kopyası elde edilir.

invitro: Bir deney tüpünde gerçekleşen reaksiyonlardır. (Yapılan çalışmalardır)

invivo: Canlı bir organizmada yapılan çalışmalardır.

** DNA Sentezi için Temel Gereksinimler

- * Kalıp DNA
- * DNA Polimeraz (Başlamış olan reaksiyonu etkiler)
- * Mg^{++} (Reaksiyonu katalizler.)
- * Oligonükleotid Primerler (Tek zincirli 18-30 nükleotidden oluşur. Sentetik olarak oluşturulur.)
- * dNTPs

Not* H. Klenow ve T. Henningesen → DNA polimeraz enziminin (Polimerasyon (3'-5') ek2onük. 5'-3' 1eaz aktivasyonu) işlevlerini gıyırıyorlar.

Taq DNA Polimeraz

* Taq → 80°C'de yaşayan bakterinin ilk üç harfi

* Taq Polimeraz enzimi → Bu enzim polimeraz zincir reaksiyonlarının geliştirilmesinde önemlidir. Bu enzim sıcaklığa çok dayanıklıdır. 70°-80°C'de çalışır.

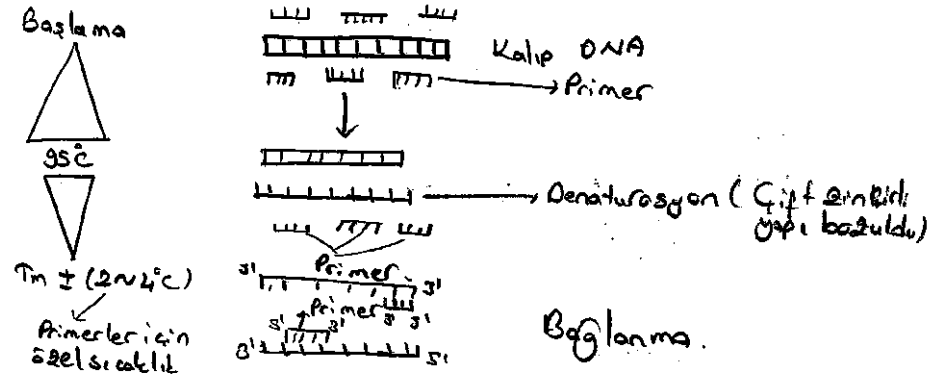
Not DNA'yı denatüre etmenin en iyi yolu uygun sıcaklık yaratmaktır. Yani ısıtmaktır. Fosfodiester bağları ısıcılıktan etkilenmezler. H bağları sıcaklıktan etkilenirler.

PCR üç bölüme gerçekleşir.

* Denatürasyon → DNA'yı ısıtmak. (Çift zincirli yapı bozulur)

* Bağlanma (Anelling) → Sığutmak.

* Sentez → Sentezle bağlarını birleştirmek. (kesilen bağlar.)



Not Primerler H bağıyla kendine eşgü yerlere bağlanırlar. Primerler çoğalmak istediğimiz bölgeye göre seçilir. İleri ve Geri primerler diye ikiye ayrılır.



⑤

* Jelde kısa molekül daha hızlı hareket ederken uzun - molekül daha yavaş hareket eder.

* Jelde en fazla 800 nükleotit okunabilir. 800 fazla nükleotit içeren diziler okunmaz.

* 800'den fazla nükleotit içeren dizilerin okunmama nedeni bantların üst üste çıkmasıdır.

Genom Projeleri

Genom projelerinde temel hedef ele alınan organizma genomunun tüm nükleotit dizisinin belirlenmesi ve bunun sonucunda genom üzerinde yer alan, belirli bir polipeptidin, tRNA veya rRNA moleküllerinin sentezinden sorumlu olan genlerin belirlenmesidir.

İlk DNA genom projesi, Sanger ve arkadaşları tarafından 1977 yılında gerçekleştirilen, 5375 nükleotitten oluşan tek zincirli DNA genomuna sahip phi-X174 bakteriyofaj genom projesidir.

İnsan Genom Projesi

* 3.2 milyar nç'lik insan genomunun nükleotid dizisinin belirlenmesi ve genom üzerinde yer alan genlerin ve gen yapılarının saptanması amacıyla başlatılan bir projedir.

* Proje 1990 yılında başlamıştır.

Projeje Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), Enerji Ajansı (DOE) desteğiyle uluslararası araştırma gruplarının da katılımıyla başlatılmış ve 2003 yılında tamamlanmıştır.

NOT: İnsanın en büyük kromozomu 1. kromozom, en küçük kromozomu ise 21. kromozomdur.

⑥

Bu projeye;

1.) Genom üzerinde yer alan genlerin işlevlerinin ve bu genlerin anlatım yapılarının (gen ekspresyonu) hangi mekanizmalarla düzenlendiğinin saptanması. (Bununla genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkan hastalıkların tedavisine olanak sağlayacaktır.)

2.) Farklı bireyler arasında genetik farklılıkların DNA düzeyinde belirlenmesi ve bu farklılıkların önemini ortaya konması. (Bu farklılıkların belirlenmesi bireyin çeşitli hastalıklara yakalanma riskini ve tedavilere karşı verdikleri cevapların değerlendirilmesine önemli katkı sağlayacaktır.)

3.) Genler tarafından kodlanan proteinlerin üç boyutlu yapılarının ve işlevlerinin saptanması. (Bu özellikle yeni ilaçların geliştirilmesi ve ya kullanılmakta olan ilaçların daha etkin hale getirilmesi için çeşitli olarak sağlayacaktır.)

4.) Gen anlatımının düzenlenmesi açısından büyük önem taşıyan DNA-protein, RNA-protein ve protein-protein etkileşimlerinin saptanması.

5.) Hastalıkların önceden tahmini, teşhisi ve tedavisi amacıyla genom projesi ile elde edilen verilere bağlı olarak yeni stratejilerin geliştirilmesi ve uygulanması.

6.) Farklı organizmaların genom projelerinin de tamamlanması ile nükleotid dizileri arasındaki farklılık ve benzerliklerinin ortaya konması, genom üzerinde taşıyan genlerin ve bu genler tarafından kodlanan proteinlerin yapısal ve işlevsel homologilerinin saptanması. (Bu veriler evrime ışık tutacaktır.)

= Tıbbi Biyoloji =
= Ders 4 =

Gen Yapısı & Gen Anlatımı (Gen Ekspresyonu)

- * Gen
- * Polisistronik Genler
- * Monosistronik Genler
- * Parçalı Gen
- * Intron - Ekzon
- * Transkripsiyon
- * Genetik Kod
- * Kodon - Antikodon
- * Translasyon

Geni: DNA üzerinde belirli bir karakterin ortaya çıkmasında rol oynayan yapıdır.

- * Genler kodlayıcı ve düzenleyici bölgeden oluşur.

Monosistronik Genler

Promoter	Kodlayıcı Bölge
----------	-----------------

 $\perp$ Promoter + 1 Kodlayıcı bölgeden oluşur.

Polisistronik Genler (Operon)

Promoter	Kodlayıcı Bölge-1	K. Bölge-2	Kodlayıcı Bölge-3
----------	-------------------	------------	-------------------

$\perp$ Promoter + n tane K. Bölgeden oluşur.

Bakterilerde Gen Yapısı

- * Bakterilerde genlerin çoğunluğu polisistronik genlerdir.

Promoter	Kodlayıcı bölge
----------	-----------------

Gen

monosistronik.

E. coli Lactaz Operonu

polisistronik gen

Operon: Belirli bir metabolik yolda iş gören ve ortak promoter bölgesine sahip, bir düzenleyici gen tarafından kontrol edilen bir gen kümesidir.

Lac I geni	Promoter	O	Lac Z	Lac Y	Lac A
------------	----------	---	-------	-------	-------

 β galaktosidaz enzimini kodlar.

E. coli Triptofan Operonu

Ortak promoter + 5 tane K. Bölgeden oluşur.

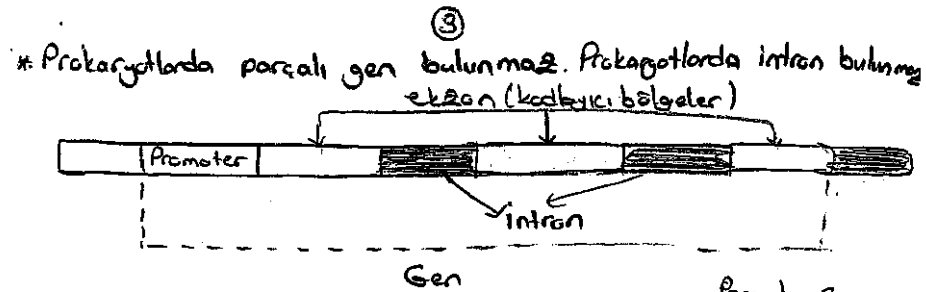
trp R geni	Promoter	O	trp E	trp D	trp C	trp B	trp A
------------	----------	---	-------	-------	-------	-------	-------

Ökaryotik Organizmalarda Gen Yapısı

- * Ökaryotlardaki genlerin tümü monosistroniktir.
- * Prokaryotlarda poli-mono olabilir.

Promoter	K. Bölge
----------	----------

Gen



Ekson: Parçalı genlerde karşılığı olan genlere ekson denir.

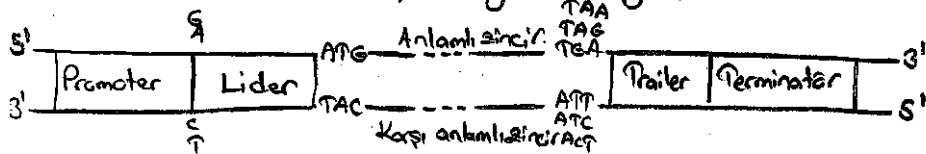
Intron: Parçalı genlerde a.a. karşılığı olmayan koddur.

Parçalı Gen: Kodlayıcı bölge içinde intron taşıyan genlere parçalı gen denir.

Not: Intronlar gen anlatımının düzenlenmesinden sorumludur.

Gen Yapısı

(Monositronik Gen/Prokaryot-Eukaryot)



Promoter Düzenleyici bölge

RNA polimeraz enziminin bağlandığı bölgedir.

Lider ve Trailer: Transkripsiyon ve transkripsiyon işlemlerinde iş yaparlar.

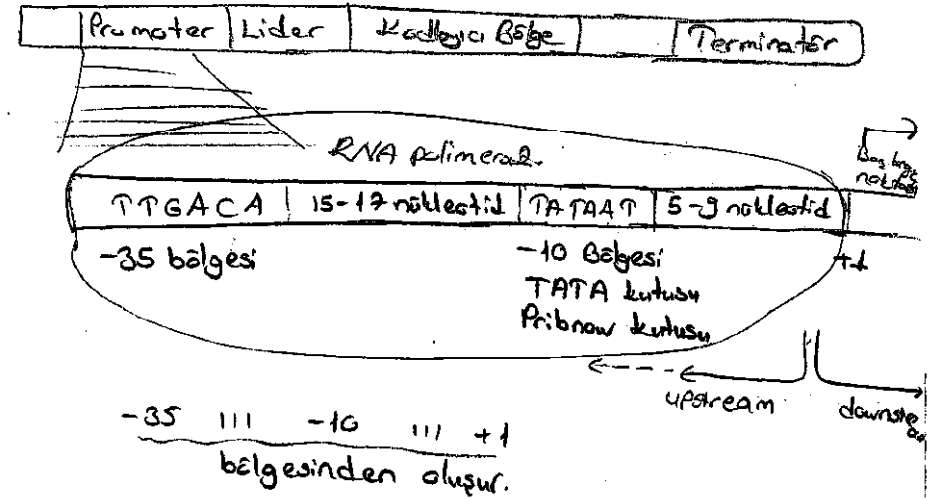
Terminator: RNA sentezini durduran bölgedir.

NOT** RNA sentezinde kalıp olan zincir karşı anlamlı zincirdir.

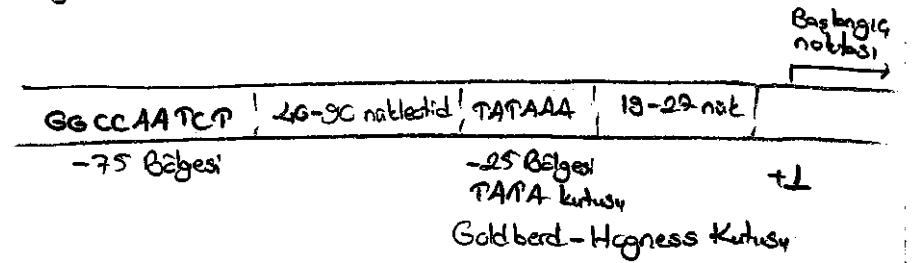
④

3 nükleotit = 1 aa = 1 kod = 1 kodon = 1 antikodon

Bakterilerde Promoter Yapısı



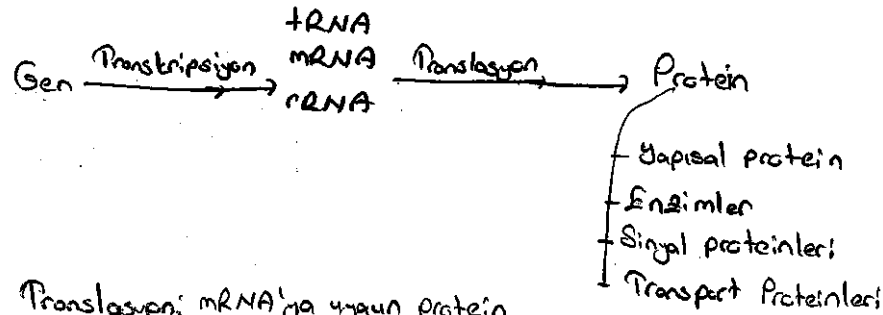
Eukaryotlarda Promoter Yapısı



⑤

Gen Anlatımı

Gen Anlatımı: DNA'daki gen üzerinden, protein oluşana kadar geçen süreye denir.



Translasyon: mRNA'ya uygun proteinlerin sentezlenmesine denir.

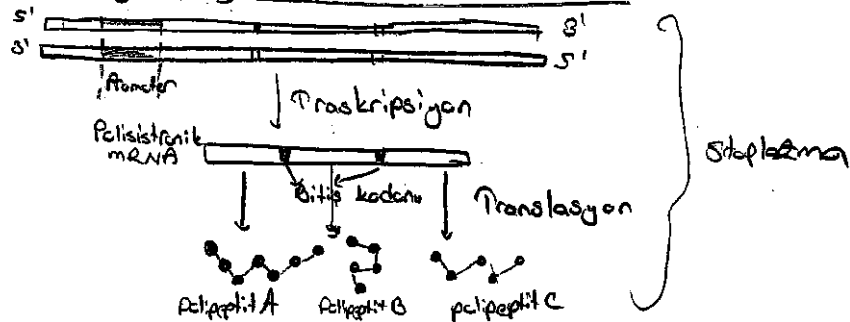
Yapısal Protein: Saç, tırnak, derideki keratin.

Enzimler: Bütün enzimler.

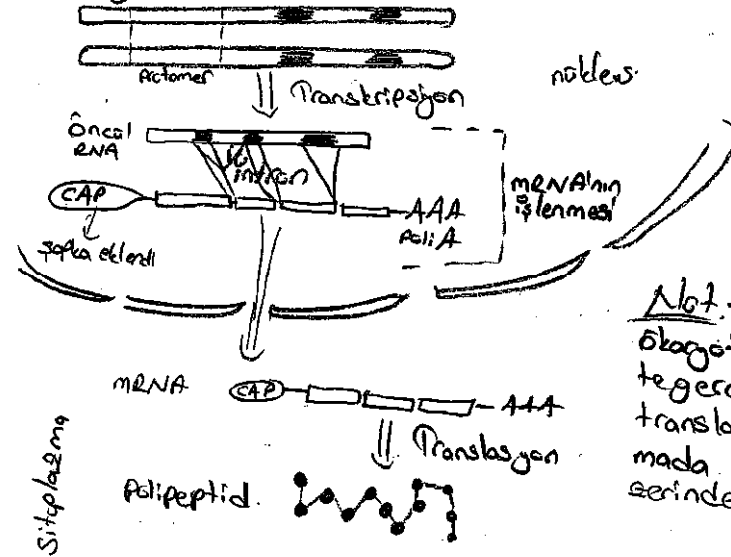
Sinyal Proteinleri: SPH, insülin, Hormonlar.

Transport Proteinleri: Hücre içine madde alımını ve madde atımını sağlayan proteinlerdir.

Prokaryot Organizmalarda Gen Anlatımı



Ökaryot Organizmalarda Gen Anlatımı



Not: Transkripsiyon ökaryotlarda çekirdekte gerçekleşirken translasyon sitoplazmada gerçekleşir.

RNA sentez evreleri 3 tane dir.

1.) Başlama (Initiation)

2.) Uzama (Elongation)

3.) Sonlanma (Termination)

NOT

Regulator: Düzenleyici

Prokaryotik RNA Polimeraz Enzimi

- 1.) Çift zincirli DNA kalıbına gereksinim duyar.
- 2.) Primer moleküle gereksinim duymaz, tek bir NTP ile sentezi başlatır.
- 3.) Dört çeşit NTP'a gereksinim duyulur.
- 4.) Kalıp DNA ipliğinin yönü 3'-5' yönüdür.
- 5.) Sentez 5'-3' yönünde gerçekleşir.

⑦

Bakteriler tipik olarak tek tip bir RNA polimeraz enzimine sahiptirler. Bu enzim α , β , β' ve σ alt ünitelerinden oluşan bir komplekstir. Bakterilerdeki tüm RNA moleküllerinin sentezinden sorumludur.

α alt ünitesi: enzim kompleksinin oluşumu, Promoter bölgesini tanıma ve regülatör (düzenleyici) proteinlerle etkileşim işlevlerine sahip.

β alt ünitesi: kataliz işlevi görür.

σ alt ünitesi: Promoter spesifikliğini gösterir. (promoter bölgesinde korunmuş dizilere bağlanmayı kontrol eder.)

RNA sentez Evreleri

1.) Başlama

- * Olay promoter adlı bölgede başlar.
- * Promoter bölgeyi tanımak için, başlatıcı protein faktörlere (σ faktörü) gereksinim vardır.
- * İki kademeli bir olaydır.
 - Kapalı kompleks
 - Açık kompleks

2.) Uzama (Prokaryotik)

- * Sigma faktörünün yapıdan ayrılmasıyla uzama başlar.
- * Topoizomerasinin yardımıyla açılan ikili sarmal yapı boyunca RNA polimeraz enzimi ipliklerden birine komplementer RNA sentez eder.

Topoizomeras: DNA'nın 3 boyutlu yapısının değişmesine yardım eden enzimlerdir.

⑧

* Prokaryotik RNA polimerazın için ortalama uzama hızı 40 nükleotit/saniye'dir.

* Uzama işleminin hızı sentez edilen RNA molekülünün ikincil yapısı ile çok yakından ilişkilidir. (İlmet ya da saç tokası şeklinde katlanmanın uzama hızını etkiler.)

3.) Sonlanma (Prokaryotik)

* Sonlanma gendeki tüm bilgiler mRNA şeklinde kodlandıktan sonra spesifik bir bölgede gerçekleşir.

* Bakterilerde 2 türlü sonlanma görülür.

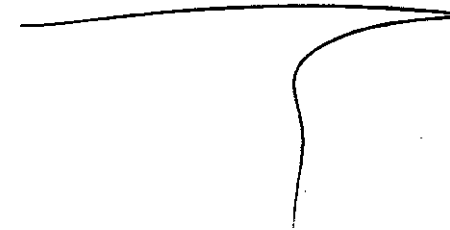
- Rho bağımsız sonlanma

- Rho bağımlı sonlanma

Rho: Proteindir. RNA sentezinin nerede sonlanacağını işaret eder.

* Saç tokası oluşumu polimerizasyonun sonlanacağı noktayı işaret eder. Zayıf A-U eşlemeleri sonlanmayı kolaylaştırır.

* Rho -transkripsiyonun sonlanmasında işlevsel olan bir protein faktördür. rho ATP'ye gereksinim duyan bir helikaz'dır. RNA transkripti boyunca hareket eder ve terminasyon bölgesinde yapıdan ayrılarak RNA sentezini sonlandırır.



(9)

Ökaryotik RNA Polimerazlar

- * RNA polimeraz I - ribozomal RNA genlerinin çalışmasını sağlar.
- * RNA Pol-II - protein kodlayan genler (mRNA)
- * RNA Pol-III - tRNA ve bazı snRNA

Mantar toksini α amanitin'e duyarlılıkları

Pol II > Pol III > Pol I

Not Transkripsiyonel inhibitörler
(Transkripsiyonu yavaşlatanlar)

Prokaryotlarda; rifamycin

Ökaryotlarda; α amanitin

Herikisi; actinomycin D

NOT** Yukarıda RNA Pol I, RNA Pol II, RNA Pol III'ün böyle olmasının yanı sıra birden fazla sayıda polimeraz enziminin olmasının nedeni bu enzimlerin promotor bölgelerinin farklı olmasından kaynaklanır.

Not: CAP $\rightarrow$ 5' ucu = 7 metil guanaz'in

AAA $\rightarrow$ poliA = 200-250 arasında değişen poliA

CAP: mRNA'ların stoplamaya taşınmasında ve ribozomlara bağlanmasında rol oynayan yapıdır.

(10)

3'-Poliadenilasyon (Poli-A'nın Eklenmesi)

- * Transkripsiyon sonlandıktan sonra 3' uçtan belirli bir bölge kesilip atılır.
- * Kesilen bölgeye poly(A) polimeraz enzimi yardımıyla 200-250 arasında değişen adenin nükleotidi eklenir.
- * Poly A dizisinin işlevi tam olarak bilinmemektedir.
- * RNA'nın stoplamaya taşınmasında rol oynadığı ve RNA'ya stabil yapı kazandırdığı sanılmaktadır.

Not** Her hücrenin mRNA'sı farklı bir yapıdadır.

Genetik Kod

- * DNA'da protein sentezinden sorumlu olan bölgelerdeki üçlü nükleotid dizileri ne triplet ve ya kod denir.
- * DNA üzerinden kopulanan mRNA'daki üçlü nükleotit dizilerine kodon denir.
- * tRNA molekülleri üzerinde mRNA'daki kodonlara komplementer üçlü diziler antikodon olarak adlandırılır.

Not: RNA karşı anlamlı zincirden sentezlenir. Anlamlı zincirin gıynısı olur.

DNA	ATG	(Kod)
mRNA	AUG	Kodon
	UAC	Antikodon



(11)

Notlar**

* Başlangıç kodonu metionin a.a'dır
AUG → Başlangıç kodonu.

* Stop kodonların a.a. karşılığı yoktur.

UAA }
UGA } → stop (durdurucu) kodon
UAG }

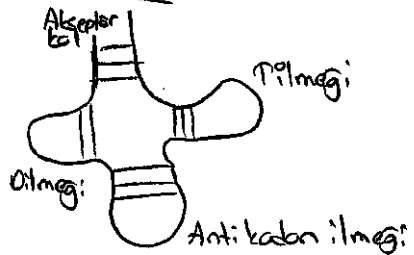
* Genetik kod evrenseldir. Bu özelliğinden dolayı farklı proteinleri farklı canlılarda karşılayabiliriz.
ör insülini → bakteride

** Bazı kodonlar, farklı hücrelerde farklı özellikte olabilir. Mesela bir stop kodon farklı bir yapıda stop kodon olarak değil de a.a. şifreleyen bir kodon olarak kullanılır.

Transkripsiyon

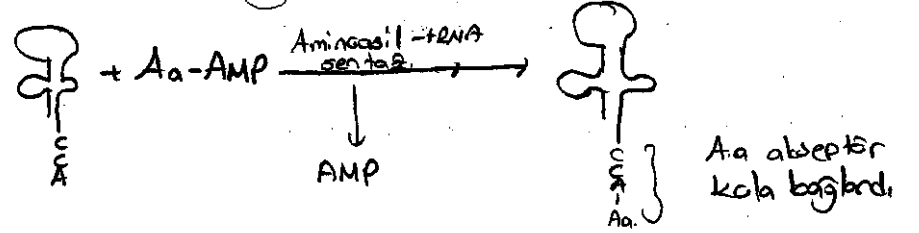
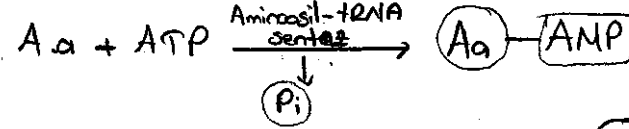
- * mRNA
- * tRNA
- * Ribozomlar
- * Aminoasil tRNA sentetaz

} yapıyla olur.

tRNA

** Akseptör kol: a.a'lerin tRNA'ya bağlandığı yerlerdir.

(12)

tRNA'ların A.A'lerle Yükleme

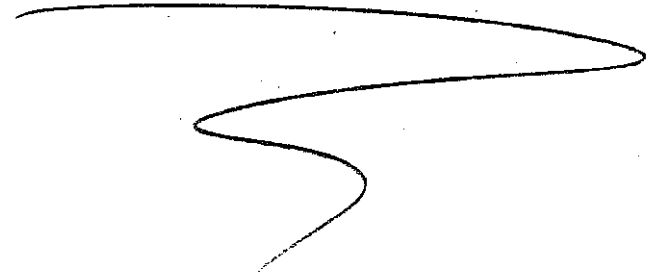
** A.a'lerin tRNA'ya bağlanmasında ATP harcanır.

* Ribozomlar P,A,E bölgesinden oluşur.

** Transkripsiyon üç kademede gerçekleşir.

- Başlama
- Uzama
- Sonlanma

** Prokaryotlarda transkripsiyon ve transkripsiyon aynı anda ve stoplazmada başlar.



(13)

Mutasyon

- * Kalıtım materyalinde meydana gelen değişimlere mutasyon denir.
- * Bu değişimler hem somatik hücrelerde hem de eşey hücrelerinde meydana gelebilir.
- * Fesilli üreyen çok hücreli organizmalarda, somatik hücrelerdeki değişimler bireyin kendisini etkiler, kalıtsal değildir.
- * Bu karşın eşey hücrelerindeki değişiklikler sonraki döllere aktarılır.

Mutasyonlar 2'ye ayrılır.

- Genom Mutasyonları (Kromozom)
- Gen (Nokta) Mutasyonları

1) Genom Mutasyonları

- * Kromozom Sayı Değişimleri

- Öploide; monoploidi, poliploidi

Poliploide halinde artma 8'iken 12 olma
azalma 8'iken 4'e düşme
artma (katkat) 8'iken 16'ya çıkma.

Bu şekilde olan mutasyonlar genellikle bitkilerde görülür.

- Anaploidi; monozomi $\rightarrow$ Turner sendromu 45, X
Kromozom sayısında azalma
- Triplomi $\rightarrow$ Down sendromu 47, XX +21 veya 47, XY, +21
Kromozom sayısında fazla
- * Kromozom Yapı Değişimleri
Delesyon duplikasyon inversiyon translokasyon

(14)

- Delesyon $\rightarrow$ Bir DNA parçasının kopup kaybolması
- duplikasyon $\rightarrow$ Kromozomda bir bölgenin 2 kez bulunması
- inversiyon $\rightarrow$ Kromozomda DNA'nın bir parçasının kopup ters dönüp yeniden bağlanması
- translokasyon $\rightarrow$ Kromozomdaki bir parçanın kopup başka kromozoma bağlanması

2) Gen (Nokta) Mutasyonları

Genom (kromozom) üzerindeki küçük değişimlerdir. Kısa bir genin, genom üzerindeki sayısı veya yeri değişmeksizin, nükleotid dizisi veya yapısında meydana gelen değişimlerdir.

- * Gen mutasyonlarının etkileri meydana geliş şekillerine göre farklılıklar gösterebilir. Bazı bazı değişimler bireyin fenotipinde farklılaşmaya neden olmaz. Buna karşın nokta mutasyonları canlı için ölümcül etki gösterebilir.

DNA üzerindeki bazı değişimleri;

- Farklı aa. kodlayan yeni bir kodon oluşumuna
- Aynı aa. kodlayan yeni bir kodon oluşumuna
- Anlamlı bir kodonun stop kodonuna veya stop kodonun anlamlı bir kodona dönüşmesine sebep olabilir. ö% Orak hücreli anemi

DNA dizisine extra bir nükleotid eklenmesi ya da bir nükleotid kaybı mutasyon noktasından sonraki tüm bilginin değişmesine neden olur.

= Ders 2 =
Tıbbi Biyoloji

Hücre Zarının İncelenmesinde Kullanılan Fiziksel Kimyasal ve Diğer Yöntemler

Canlı Hücrelerin İncelenmesi

Hücreler canlı olarak yaşadıkları ortam içinde incelenirler.

Örneğin paramecium ve euglena gibi tek hücreli canlıları incelemek için kültür ortamından bir damlasını alınıp lam - lamel arası preparat yapılarak ışık mikroskopunda incelenir.

Canlı hücrenin, nükleusu ve organellerini daha iyi görebilmek için hücreye zarar vermeyen supravital boyalarla boyama yapılır. (Metilen mavisi)

Çok hücreli canlıları invitro yöntemlerle inceleyebiliriz. Bu amaçla doku kültürleri oluşturulur.

Araştırmalarda belli hücre sgarları kullanılır.

Öz HeLa → servikal kanser hücresi

L-Strain → fare embriyo hücreleri

CHO → hamster ovaryum hücreleri

RK13 → tavşan böbrek hücresi

Not: Doku kültürüyle neler yapılabilir?

- * Hücrelerin büyümesi, bölünmesi ve birbirleriyle olan ilişkisi incelenir.
- * Virüsle meydana gelen kanserin ve somatik hücrelerin genetiği incelenir.
- * Enzim ve aşı üretimi → özellik Ünsitin üretimi
- * Parımda ve biyoteknolojide.

Mikrooperasyon

- * Bu teknikle hücreye belli maddeler enjekte edilebilir.
- * Hücrenin belli kısmı kesilebilir veya organeli çıkarılabilir.
- * Hücreye başka bir hücre parçası implante edilebilir.
↓
eklenebilir.

Mikroigneler
mikropipetler
mikroenjektörler } bu yöntemde kullanılır.

Tespit Edilmiş Hücrenin İncelenmesi

Doku kesitlerinde hücreyi incelemek için önce tespit işlemi yapılır.

Tespit; hücrenin yapısının bozulmadan öldürülmesidir.

Tespit için özel fixatör sızeettiler kullanılır.

Asit fixatörler → Kromozom ve çekirdek

Aseton, formaldehit, glutaraldehit → enzim faaliyetleri

İncelenir.

(3)

Fiksasyonun Özellikleri:

- * Fiksasyonlar genellikle hücrenin proteinlerine etki eder.
- * İyi bir fiksasyon hücrenin görüntüsünü ve yapısını değiştirmez.

* Proteinleri ince bir tabaka halinde çöktürür.

* Boyanma } ışık mikroskopunda kullanılan fiksasyonlar
Camay }
Zarar } Osmik Asit } Elektron mikroskopunda kullanılan fiksasyonlar

Gömme ve Kesme

- * Gömme işlemi ince doku kesitlerinin alınabilmesini sağlar.

Selloidin } en çok tercih edilen gömme ortamlardır.
Parafin }

* Dokuların kesilmesi mikrotomla yapılır.

Boyama

- * Doku kesitleri sitolojik boyalar ile boyanarak mikroskopta incelenirler.

Dokuların boyanmasında kullanılan boyalar;

Asidik Boyalar → oranj G, eosin ve anilin boyası

Basık Boyalar → metilen mavisi, basık fuchs, kristal vj

Bası tiazin grubu Boyalar → tionin, Toluidin mavisi, azur A

bu boyalar hücrenin bazı kısımlarını kendi renklerinden farklı renklere boyarlar.

(4)

Önegin:

mukus salgı hücreleri } bu hücrelerde bulunan mukoproteinler boyanın normal rengi yerine kırmızı-mor bir renk verir.
bazofil lökositler }
mast hücreleri }

Sitokimya ve Histokimya

- * Sitokimya; hücrenin bileşenlerinin tanınması ve yerlerinin öğrenilmesidir.

Sitokimya 3 yöntem kullanılır.

- Mikroskopik
- Biyokimyasal
- Mikrobiyokimyasal

* Mikroskopik İnceleme: Fiziksel ve kimyasal metodlar kullanılarak hücre içindeki çeşitli komponentlerin izlenmesi ve ölçülmesi mikroskopik olarak yapılır.

* Biyokimyasal Yöntem: Bu yöntem bilinen biyokimyasal yöntemlerle hücreyi fraksiyonlarına ayırır.

* Mikrobiyokimyasal Yöntem: İncelenen örneklerde çok az miktarda bulunan maddeler mikrokimya ve ultrakimya yöntemleriyle saptanır.

Hücre Muhtevasının Parçalanması ve Diferansiyel

Santrifüj

* Diferansiyel santrifüj tekniği → hücrede bulunan organel-leri saf olarak elde etmek için kullanılır.

(5)

Hücre bazı çeşitli mekanik ve kimyasal yöntemlerle parçalanarak hücre muhtevası elde edilir.

Santripüjle parçesiyonlara ayrılır. (Farklı büyüklükteki partiküller farklı hızlarda çökerler.) Sonra bu kısımlar ayrı ayrı biyokimyasal ve mikrobiyokimyasal yöntemlerle incelenir.

Hücreyi parçalamak için çeşitli metotlar geliştirilmiştir.

Çoğu hücre, izotonik bir tampon ile sıvı bir ortamda homogenizasyon metodu ile parçalanır.

Sıvı ortam olarak partikül yoğunluğundaki sütoz çözeltileri kullanılır.

Homogenizasyon sonunda elde edilen hücre muhtevasına homogenat denir.

Not: Santripüj işleminde en büyük hücre organeli ve çekirdek tapan dibine çöker.

Buna hızlı ve uzun süreli santripüj yapıldığında önce mitokondri, sonra mikrozomlar ve ribozomlar çöker.

Ultrasantripüj Yöntemi: Bu yöntemle virüs proteinlerinin ve nükleik asitlerinin ayrımı yapılır.

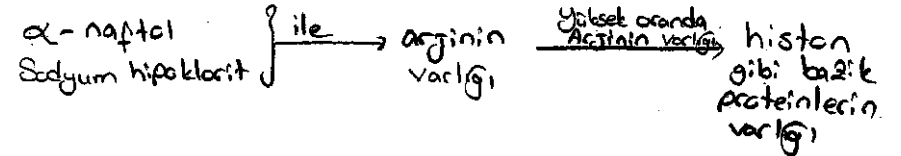
(6)

Sitokimyasal ve Histokimyasal Boyama Metotları

Hücrede protein, polisakkarit ve nükleik asitlerin gösterilebilmesi için bu maddelerin özel gruplarına bağlanarak renk veren maddeler kullanılır.

Proteinlerin İzlenmesi

Dokuya azotlu ve civalı bir madde uygulanarak, doku proteinlerinin yan zincirinde bulunan tirozin'in kırmızı renkte görünümü ile proteinlerin varlığı izlenir. (Millon reaksiyonu)



Diazonyum hidroksit renkli bir kompleks oluşturarak, tirozin, triptofan, histidin varlığını gösterir.

Yağların İzlenmesi

* Osmiyum Tetroksit $\rightarrow$ doymamış yağ asitleri ile reaksiyon yapar, yağ damlacıklarını siyaha boyar

* Sudan III, Sudan IV boyaları $\rightarrow$ Orpuzayla yağ damlacıkları içinde birikir ve yağın varlığını gösterir.

* Sudan Siyahı Boyası $\rightarrow$ kolesterol ve fosfolipidler içinde enir, yağın varlığını gösterir

* Nil mavisi $\rightarrow$ Asidik yağlar ve fosfolipidleri göstermek için kullanılır.

(7)

Aldehitlerin İzlenmesi

- * Schiff reansı kullanılır.
- * Karbonhidratlar, lipidler ve DNA içindeki aldehit grubunun varlığını gösterir. (Mor menekşe rengi)
- * Bu yöntemle; dokuda serbest bulunan aldehitler, hidrolize meydana getirilen aldehitler gösterilir.

Nükleik Asitlerin İzlenmesi

- * Nükleik asitlerin boyanması, nükleotitlerdeki;
 fosforik asit
 purin baz
 pirimidin baz
 karbonhidrat } özelliklerine bağlıdır.
- * Nükleik asitler basit boyalarla iyi boyanır.
- * Nükleik asitlerin içerdiği fosforik asit bazofilik özellik göstermelerini sağlar.

Azur B → her iki nükleik asitle tepkime verir.

Azur B Metilen Yeşili → DNA'daki fosforik asiti } gösterir.

Azur B Toluidin Narısi → RNA'daki fosforik asiti

** Feulgen reaksiyonu → DNA'yı gösterir.

** PAS reaksiyonu;

Bitti hücrelerinde nişasta, selüloz, hemiselüloz, Pektinler

Hayvan hücrelerinde mısın, glikojen, mukoprotein, hiyaluronik asit ve kitin gibi polisakkaritler gösterilebilir.

Glikojeni göstermek için amilaz kullanılır.

Hiyaluronik asidi göstermek için hiyaluronidaz

(8)

Enzimlerin İzlenmesi

- * Enzimlerin varlığı;
 Tespit edilmeden dondurma kesitlerinde ve tespit edilerek gösterilir.

Enzimlerin tanınması ve yerinin bilinmesi için uygun substrata konulur.

Lipaz, asit fosfataz, glukuronidaz gibi hidrolazlar substrat değiştirilerek izlenebilir.

Oksidazlar; substrattan oksijene elektron transferini katalizlerler.

Demir taşıyıcılar → peroksidaz, katalaz

Bakır taşıyıcılar → tirozinaz, polipenol oksidaz.

Histokimyasal İncelemelerde Fiziksel Metotlar

- * Hücre bileşenleri U.V ışığını farklı olarak emer.
- * Nükleik asitler 2600 Å.
- * Proteinler 2800 Å } absorberler.

Absorbsiyonlar sitofotometre denilen araçlarla ölçülür.

Fluoresan mikroskopu ile mor ışıktaki floresan yapan maddeler incelenir.

İmmünohistokimya

* Antijenleri, ışık ve elektron mikroskopunda görebilmek için bazı teknikler kullanılır.

* Kan serumunda antikor olarak gama-globulin bulunur.

* Antijen + antikor birleşir, kompleks oluşur.

* Gama-globulin floresan bir boyayla veya elektron ışınlarını geçirilmeyen bir molekülle bağlanarakta incelenebilir.

(9)

* İşaretlenmemiş antijen, işaretli gama-globulinle reaksiyon yapar.

Fluoresanla işaretleme yapılırsa floresan mikroskopu

Ferritinle işaretleme yapılırsa elektron mikroskopunda izlenir.

* Virus ve bakteri antigenleri Coon tekniğiyle gösterilir.

Bu yöntemle hipofiz hormonu ACTH ve pankreas enzimlerinin yeri işaretlenir.

Elektroforez

* Proteinleri ayırtlamak için kullanılır.

Protein bir noktadan konur ve alana elektrik akımı verilir.

Negatif yüklü proteinler anoda $\rightarrow$ + yüklü kutba

Positif yüklü proteinler katoda $\rightarrow$ - yüklü kutba

doğru hareket eder.

Not Bir proteinin hareketi molekül ağırlığına ve elektrik yüküne bağlıdır.

Molekül ağırlığı azaldıkça; elektrik yükü arttıkça molekülün hareketliliği artar.

Saf bir karışımда elektrik yükü ve molekül büyüklüğü aynı olan iki protein bulunması mümkün olmadığı için proteinlerin ayrılmasında oldukça kullanışlıdır.

Poliakrilamid Jel Elektroforezi

Proteinleri fraksiyonlara ayırmak için kullanılır.

Not Radyo İzotopların kullanılması

* Bir maddeyi izlemek için işaretleyiciler kullanılır.

Bunlar; * Floresan işaretleyiciler * Yünlük işaretleyiciler
* Spin işaretleyiciler * Elektron yoğun işaretleyiciler.

(10)

* Radyoaktif işaretleyiciler sıklıkla kullanılırlar.

Not * İşaretleyiciler maddenin yapısını bozmaazlar.

Örneğin; glikoz 6-fosfatın 1 hidrojeni radyoaktif işaretlenirse, işaretlenmeyenle arasında hiçbir fark olmaz.

Biyolojik olarak beta partiküllerine daha çok rastlanır. Çünkü beta partiküllerinin izlenmesi ve ölçülmesi kolaydır.

Spektrofotometri

* Bir çözeltide bulunan protein ve nükleik asit miktarının tayinini belirleme de kullanılır.

Spektrofotometri ile çözeltinin emdiği belli dalga boyundaki ışık miktarı ölçülür. Ölçüm spektrofotometre aleti ile yapılır.

Bir molekülün belli bir dalga boyundaki ışığı emmesi için, ışığın bütün kuantumunu absorbe etmesi gerekir.

Belli bir tip molekülün ışığı emme özellikleri biliniyorsa, bu molekülün emdiği ışık miktarı, o molekülün yoğunluğunun ölçülmesini sağlar. Emme yapan molekül sayısı arttıkça emilme de artar.

= Ders 4 =

Tıbbi Biyoloji

1-) Kronobiyoloji:

Kronobiyoloji; tüm canlılarda ve doğada düzenli aralıklarla oluşan biyolojik olayların zaman süreci içinde durumlarını inceler.

Bunları biyolojik ve tıbbi açıdan değerlendirir. Kısaca vücudumuzun 24 saatlik biyolojik seyir defteridir.

İlk gözlemler bitkilerin yaprak ve çiçeklerinin açılması ve ışığa yönelmelerinin incelenmesi olmuştur.

İnsanda ritmik olaylar ilk hekim Dr. Hipokrat tarafından izlenmiştir. Hipokrat tedavide öğrencilerine hastalarının iyi ve kötü günlerini gözlemlmelerini ve hastalık sırasında meydana gelen düzenli değişimleri dikte almalarını ve tedavi protokollerine bunlara göre düzenlemelerini önermiştir.

Dünyadaki tüm canlı varlıklar biyolojik ritimler tarafından yönlendirilir. Biyolojik ritimler gece ve gündüz belirlenir ve aktiviteler yapmaktadır. İnsan sağlıklı bir ritimle uyum içindeyken, hastalık durumunda bir uyumsuzluk görülür.

Vücudumuzdaki birçok biyolojik olayın gün içinde değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Örneğin; vücut sıcaklığı, hormon salgılanması, solunum sayısı, nabız sayısı vs. hastalıkları başlatan süreçlerin kavranmasına yardımcı olur.

Biyolojik ritimler:

- * ultradiyen → saniyeler, dakikalar, en fazla birkaç saat
- * sirkadiyen → 24 saat
- * sirkamensual → 30 gün
- * sirkannual → 1 yıl

Ultradiyen ritim örneği:

- * Enzim ve reseptörlerin işlevsel durumları

Sirkamensual

- * Kadınlardaki menstrasyon

Sirkannual

- * Kolesterolün kış ayında yükselmesi ve aldatanın sabırlanması

Not: * Vücut sıcaklığı sabahları en düşük, öğleden sonra en yüksek seviyededir. Gece boyunca yine düşer.

* Kortizol (stres hormonu) sabahları max. seviyededir

* Kan basıncı gün içinde 40 mmHg'ye varan değişiklik gösterebilir. Ancak öğleye doğru en yüksek düzeye ulaşır.

Biyoritmelerin değerlendirilmesi neural, (nöral-sinirsel), hormonal ve selüler olayların zamanlama sistemine dayanmaktadır.

Biyoritmeler, biyolojik olayların her düzeyinde görülmektedir. Örn: ekosistem, popülasyon, grup, tür, birey organ, hücre, organel

Canlıda meydana gelen düzenli biyoritmlere "Biyolojik ve Fizyolojik saat" denir. Bu gün biyolojik saatin kalite olarak değerlendirilmektedir.

İnsanın dinlenme, çalışma, sağlıklı ve sağlıklı olmayan durumlarında biyoritmide farklılıklar görülür.

(3)

2-1 İnsan Biyritmi

İnsanın fiziksel biyritmi yükseldiğinde;

- * Performansı artar, kendini enerjik, kuvvetli ve canlı hisseder
- * Bu dönemde kişinin duyu his ve zeka ritmi yüksek olduğundan kendini yaratıcı, güleğüsle, neşeli ve mantıklı hisseder daha hızlı düşünür.

İnsanın fiziksel biyritmi düştüğünde;

- * Performans azalır, fiziksel olarak çabuk yorulur, vücut direnci düşer. Bu dönemde kişide genel bir isteksizlik, sinirlilik, isteksiz çalışma, alınganlık, huysuzluk ve konsantrasyon bozukluğu ortaya çıkar. Hatırlamada güçlük seker ve mantıksal hatalar görür.

3-Biyritimlerin Mekaniizması

- * Memelilerde tüm ritmik değişiklikleri kontrol eden bir regülatör (kontrol sistemi) merkez bulunmamıştır.
- * Sirkadien ritim adrenal ve hipofiz bezi tarafından kontrol edilir.
- * Son yıllarda epifiz bezinin karanlıkta salgılanması ile artan melatonin hormonu da sirkadien ritmin oluşmasını sağladığı düşünülmektedir. Sürüngenlerde ve diğer canlılarda kış uykusuna yatma bu hormonla sağlanır.
- Özetle; bazı araştırmacılar sirkadien ritmin endojen olduğu diğer araştırmacılar da sirkadien ritmin exernal (dıştan) ve internal (içten) güçlerin etkileşimi sonucu meydana geldiği düşüncesini savunmaktadır.

(4)

4-Melatonin

Melatonin yazamsal bir ritim düzenleyicidir.

Özellikleri;

- * Harika bir uyku getirici
- * Doğum kontrol maddesi
- * Yaşlanmayı geciktirir.
- * Bağışıklık sistemini güçlendirir.
- * Yaşlılık hastalıklarına (diyabet, kanser, alzheimer, parkinson) karşı savaşır.

İnsan vücudu fazla dozda melatonin kullanırsa fazlası idrarla dışarı atılır. Melatonin C vitamini gibi doğaldır.

- * Karanlıkta, beyinde bulunan epifiz=pineal bezi tarafından salgılanır.

Nohut tanesi büyüklüğünde

- * İnsan ve hayvanların uyku düzeninde ve mevsimlere uyumunda etkilidir.

- * Çocukluk çağında fazla salgılanırken yaşlılık döneminde azalmaya başlar.

- * Epifiz bezi alınan farelerin vaktinden önce ihtiyarladığı deneysel olarak kanıtlanmıştır.

⑤

5- Sirkadien Ritimler

- Beden ısı
- Uyku ve uyanıklık ritimleri
- Uykusuzluk ve uyuklamalar
- İnsanın verimli ve verimsiz saatleri
- Vücudumuzun sirkadien ritmi (24 saatlik biyoritm)

Bütün gece uyumadığında saat 05.00'de yorgunluk max. dır. Ertesi akşam üzerine dek düşüş gösterir. Yorgunluk ritmik bir özelliğe sahiptir.

a.) Beden ısı

Uyku süresinin uzunluğu beden ısıyla ilişkilidir. Normal yaşam tarzına sahip olan insanlar ve günde yaklaşık 8 saat uyuyan insanlarda vücut ısı 05.00'de min. seviyededir.

b.) Uyku ve Uyanıklık Ritimleri

- * Ritimler arasında normal olarak sabit bir ilişki vardır
- * Öğleden sonra beden ısı ve plazmadaki adrenalin (epineprin) konsantrasyonu düştüğünde kendinizi yorgun hissedersiniz ve kolaylıkla uykuya dabilirsiniz. Buna karşın bütün gece uyanık kalsak da saat 08.00'de derin uykuya dalmamız güçtür. Çünkü beden ısıımız ve kortizol (stres hormonu) artmaktadır.

c.) Uykusuzluk ve Uyuklamalar

Uykusuz kalma dikkat gerektiren bir çok performansın düşmesine neden olur. Son uykudan sonra geçen zaman arttıkça ve yapılan iş, ısı ritmi alt düzeyde olduğu zaman performans düşüşleri artar.

⑥

Performans geceleyin beden ısı düşük olduğunda sene erer. Kısa uyuklamalar bu bozulmaları giderir.

İnsanın verimli ve verimsiz saatleri belirtenebilir mi?

* Kişinin biyoritm periyodu doğumla başlar. İnsanda 23, 28 ve 33 günlük ritimler bulunur.

23 günlük ritim → fiziksel enerji ritmi

28 günlük ritim → insanca duygusal ritim

33 günlük ritim → akıl ve zeka ritmi

olarak değerlendirilir.

Buna göre çizilen biy ritim eğrisinin yatay eksenin üstünde bulunması durumunda biy ritim yüksek, enerji fazla ve durum iyi verimli olarak değerlendirilir.

e- Vücudumuzun Sirkadien Ritmi (24 Saatlik Biyoritm)

İnsanın içindeki biyosaate bağlı değişimler dışarıdan pek kolay gözlenmez. Belirli bedensel fonksiyonlar her bireyde günün aynı saatinde aynı değişiklikleri gösterir. Bu değişikliklerin kişiden kişiye değişmesi de vardır.

Saat 04.00 (Astımın Kritik Saati)

Bu saatte çok yüksek dozda kortizol (stres hormonu) salgılanır. Bu doz bazı hastalıklara neden olabilmektedir.

* Örneğin kalp krizine daha çok günün bu saatlerinde rastlanır.

* Yine bu saatlerde akciğerdeki hava basınçları çok düşer olduğundan bu saat astım hastaları için çok kritik saattir.

⑦

Saat 05:00

* Bu saatte erkeklik hormonu testesteron gün içinde en yüksek seviyeye ulaşmıştır.

* Vücuttaki kortizol yine bu saatte günlük konsantrasyonunun yaklaşık 6 katıdır.

Vücuttaki kortizolon üretiminin sekteye uğramasıyla ortaya Addison hastalığı çıkar ve bu durumdaki hastaya doktorlar vücutta verilecek kortizol miktarıyla ilgilenirler.

Saat 06:00

* Kortizol bir sabır saat gibi tüm metabolizmayı uyandır.

Kana karışan glikoz ve aminoasit miktarında artış görülür. Böylece bireyin günlük enerji ihtiyacı ve yapısal birimler kanda hazır olarak bulunur.

Saat 07:00

* Bu saatlerde ruhumuz esaretten kurtulmuş gibidir ve yeni yaşamı organize etmeye çalışmaktadır.

Bu ısınma fazında; duş alma, gerinme gibi olaylar vücudun yeni ruhsal durumuna alıştırmaya olaylardır. Günde alkali ilk düşünceler zihninizde oluşmaya başlar.

Sabah kahvaltısında 2000 cal alıp ve o gün birşey yemeyen insan kilo verirken, aynı şeyi akşam yiyen insan kilo almaktadır. Karbonhidratlar gündüz enerjiye çevrilirken gece yağa dönüşür.

⑧

Alkollü içecekler gece ve gündüz farklilik gösterir.

Sabahları bira veya alkol miktarı kanda 100 kat fazla yükselir. Kısacası bira ile yapılmış kahvaltı insanın işini bitirir.

Hayvanlar üstünde yapılan deneylerde gece ve gündüz aynı dozda alkol verildiğinde;

hayvanların %60'nın gündüz, %12'nin gece öldüğü görülmüştür.

Saat 08:00

* Bu saatte bol miktarda hormon salgılanmaktadır.

* Bu saatte romatizmalılar vücutlarındaki sertleşmeleri çok kuvvetli hissederler.

* Sabah sigara içenlerde damar normalden fazla daralır.

Saat 09:00 (Aşı olma ve Röntgen Saati)

* Bu saatte ateş yükselmesi ve halsizlik gibi yan etkilerle karşılaşılmaması olasılığı düşüktür.

Aşı olmak için ideal bir saattir.

Not: Kemoterapi için ideal bir saattir.

Canlılar bu saatte röntgen ışınlarına karşı çok dayanıklıdır. Fareler üzerinde yapılan deneylerde

bir grup fare saat 09:00 röntgen ışınlarına maruz kalmış ve 120 gün sonra ölmüş, diğer bir grup farede akşam 21:00'da aynı miktar röntgen ışına maruz bırakılmış ve 12 gün içinde ölmüşlerdir.

⑧

Saat 10:00 (Randıman Yüksek)

* Vücut sıcaklığı ve buna bağlı olarak vücudun randımanı en yüksek değere ulaşmıştır.

* Kısa süreli bellek max. düzeydedir.

* Kalıcı bellek için öğlen üzeri saatleri önem kazanır.

Örn: okul çocukları saat 10:00'da öğrenilen bir haberi saat 15:00'dekinden daha kolay hatırlarlar. Fakat bu haberin bir hafta sonra hatırlanması isteniyorsa 15:00'de okunması daha yararlı olmaktadır.

Saat 11:00 (Zihinsel Aktif Dönem)

* Saat 11:00 - 12:00 arası çok aktif olduğumuz dönemdir.

* Matematik hesaplamaları en yüksek seviyededir.

* Bu aralıkta kalbin formu max.'dır. Bundan dolayı kardiyolojik muayenelerde bazı kalp hastalıkları görülmeyebilir.

* Kalp strese karşı duyarlıdır. Öğle vakitlerinde tansiyon ve nabız akşam saatlerine göre daha kolay yükselir.

Saat 12:00

* 2. paздan 2. paза geçiş saatidir.

* Bu saatte mide asidi max. seviyeye ulaşır.

* 2. paз başarken abrupta bir aktivite yaşandıktan sonra vücutta bir dinlenme ihtiyacı başlar. Bu yerine getirilmezse performans düşüklüğü görülür.

* Bu saatte uyuma ihtiyacının olmasının nedeni; beyine giden kan seviyesinin azalmasıdır. Çünkü bu saatte mide de kana ihtiyaç duyulur.

⑨

Saat 13:00 (Performansta %20 düşüş)

* Bu saatte çalışma performansımız %20 oranında azalır.

* Yine bu saatte safra kesesi çok aktiftir.

Saat 14:00 (10 dk Uyku)

* Kan basıncı ve hormon miktarı düşer.

* Yorgunluk hissi 4'er saatlik periyotlarla belirlir.

* Bu saatlerde yorgunluk ve diklatozlik arttığından kaza olması yüksek olur.

* Bu saatlerde lokal anestezi (sınırlı bir bölgede acıyı yok etme) en kuvvetli ve uzun etkiye sahiptir.

* Bu saatlerde analjezik ilaçların etkisi daha iyi sürmektedir. Bu süre öğlen öncesi ve akşam üzeri düşer. Gece diş ağrısı için alınan ilaçların etkisi geç yanıt vermez.

Saat 15:00 (Yeni Bir Performans Kazanma)

* Öğle uykusuna uyunsada uyumasa da yeni bir aktivite dalgası vücuda yayılır. Fakat öncetinden düşük bir performans zirvesine ulaşılır.

Saat 16:00 (Kuşu Zamanı)

* Kan basıncı ve kan dolsımı artar.

* Bu saatte yapılacak olan spor antrenmanlarından çok iyi şekilde yararlanır.

* Asitleri nötralize eden i-baların optimal etki gösterdiği zamandır.

(11)

Saat 17:00 (Öğleden Sonra Zirvesi)

- * 17:00 - 18:00 arası öğleden sonrası zirvesi yaşanır. Bu zirvenin değeri sabahkinden düşüktür.
- * Kalbin dk'da pompaladığı kan miktarı artmıştır.
- * O₂ kullanımında artış görülmektedir.
- * Böbrekler bu saatte daha iyi çalışmaktadır.
- * Ayrıca 16:00 - 18:00 arası saç ve tırnak en hızlı şekilde uzar.

Saat 18:00 (Mavi Saat)

- * Güneşin batışının yarattığı renklerden dolayı bu saate mavi saat denilir.

Fizyolojik ve psikolojik olarak içine kapanma zamanı başlamıştır. Birey kabuğuna çekilmiş olup hiçbir uğraş-
la uğraşmak istemez.

Bu saatte pankreas çok aktif bir durumda çalışır.

Karaciğer alkol alınımına karşı daha toleranslı hale gelir.

Saat 19:00 (İlaç Yasakları)

- * Nabız ve tansiyon çok düşmüştür. Bu saatte tansiyon düşür-
en ilaçların alınımı kesin olarak yasaklanmıştır.
- * Merkezi sinir sistemine etki eden ilaçlar bu saatte daha etkili olmaktadır.

Saat 20:00 (Sindirim Organlarının Dinlenme Saati)

- * Karaciğerdeki yağ miktarı düşer.
- * Kalp ve akciğere etkisine göre çok daha fazla kirli kan akar.
- * Allergi ve astım ilaçları bu saatte alınırsa etkisi uzun süreli olur.

(12)

Saat 21:00 (Sindirim Organlarının Dinlenme Saati)

- * Gecici veya gündüzücü tip insanların hepsinde sindirim organları bu saatte dinlenmeye başlamıştır.

* 21'den sonra uyuklamaya (dinlenmeye) başlayan bağırsaklara ve mideye gelen besinler hemen sindirilmaz. Bu yiyecekler öğütülmeden ertesi sabaha kadar beklemek zorundadır.

Saat 22:00 (Pz Gecimünde Hızlı Düşüş Başlar)

- * Erken kalkmış olanların kesin uyku saatigelmıştır.
- * Kandaki lökosit sayısı 120.000'den 5000'ne düşmüştür. Bu saatte lökosit miktarını azaltan ilaçlar alınmamalıdır. Alınımında lökosit sayısı hızlı düşeceğinden insanın enfeksiyona yakalanması gözlemlenebilir.
- * Yine bu saatte sigara içilmemelidir. Çünkü vücut nikotini parçalama gücünü iyice kaybetmiştir.

Saat 23:00 (Parasempatik Faz- Sakinleştirici Sinirlerin Başlangıç Saati)

- * Bu saatte parasempatik sinirler vücudu devralır. Metabolizma faaliyetleri min. iner, kalp atışı, nabız, tansiyon ve vücut ısı düşer. Kortizolün salgılanması durur.
- Bu saatlerde doğum oranı gündüze göre 2 kat artmıştır. Kısılma yaratıcı hormonlar, kısılmayı engelleyen hormonlara (Kortizol-stress hormonu) baskın çıkmıştır.

(13)

Saat 24:00 (Gece)

* Günlük yaŖamın nitmi bitmiŖ kendi mizle baŖ baŖa kalmıŖıdır.

* Bilinçaltı savunmasızlaŖır. Yalnızcılık ve ölüm korkuları duyguları g c kazanır. Bugünden geceleri huzursuzluk max. düzeyde yaŖanır.

Saat 01:00 (En Derin Uyku ve Hata Sıklığı)

* Uykuya daldıktan 1-2 saat sonra derin uyku paŖı baŖlamıŖtır. Bu derinlik sabaha doğru gittikçe azalır.

* Gece uykusu sırasında 60-80 dakika boyunca ke-sintisi  rüya görürüz. Ortalama yaŖam süresine göre yak-lasık 6 yıl rüya aleminde yaŖanır.

* KiŖi uyanamıyorsa saat 03:00'deki performans minimumdur. P nyor demektir.

* Bu saatte insandaki dikkat min seviyededir. Propos-yönel bir; bile çok budalaca hatalar yapabilmektedir.

Saat 02:00 (Tropik Kazası)

* Bu saatte insanların optik uyarıcılara karŖı tepkisi çok yavaş olmaktadır.

* Tropik kazalarının en yaygın olduğu saattir.

* Yine bu saatte insanlarda titreme nöbetleri baŖlayabili-

* Deri duyursuzlaŖır. Vücut soğuğa duyarlıdır.

* Özne ucunun dokunulması çok  or farkedilebilir.

(14)

Saat 03:00 (Karanlık Saat)

* Bu saatte insan uyumaktan baska hiçbir etkinliĖe sahip değildir. İnsan bedensel olarak minimum seviyede değildir. Psikolojik olarak da min seviyeye inmiŖtir.

İnsanın psikolojisini bu saatte melatonin adı verilen dengesizlik ve tembellik verici hormon yönetir. Parlak g n ŖiĖıyla birlikte bu hormonun salgısı durur. Bugünden gündüz daha aktif ve duyarlı ve dengeli iz.

Depresifler için bu saat "İntihar saatidir". Bu saatte uyanırlar ve uyanıŖı çok kuvvetli d Ŗ nceler takip eden

Gece alkol alanlar için bu saatte alkol molekülle-ni daha kolay parçalanır. Vücut bu saatte öz yetersizliği-ne karŖı toleranslıdır.

— 0 —

Saat 04:00 → 24 saatlik tur tamamlanmıŖtır.

— Jet-Lag Olayı: Uzun olduğundan içeriden oky.

(15)

İnsan Sirkadien Ritminden Örnekler

* İnsan epidermis hücrelerinin mitoz bölünmesi genellikle gece olmaktadır.

* Yemek saatlerinin değiştirilmesi farklı ritimlerin oluşmasına neden olur.

Deneyisel Hayvan Çalışmalarında Sirkadien Ritme Örnekler

* Karaciğerin karanlıkta en çok glikojen sentezlediği ve aydınlıkta bunu tükettiği deneylerde kanıtlanmıştır.

İnsan ve Tıbbın Geleceği için Kronobiyoloji

* Değişik ilaçların ve diğer faktörlerin organizmadaki stimulan (uyarıcı) etkileri bir ritim içinde olmaktadır.

Örneğin ilaçların kullanımı gündüz ve gece farklı şekillerde etki eder. Örneğin lösemili farelere gündüz uygulanan sitotoksik ilaç, fare tümör hücreleri üzerine daha çok antitümoral etki göstermektedir.

* Kanser ve astım ilaçlarının bir ölçüde toksik olduğu anlaşılmıştır. Bu ilaçların kullanımı ve radyoterapide sirkadien ritim göz önüne alınırsa ilaçların toksik, radyoterapininin zararlı etkileri azalacaktır.

Tıpta Biyritmin Bugünkü Durumu

* Hormonların salgılanması
Vücut sıcaklığı
nabız
tansiyon

} vücudumuzun günlük biyritimlerinden.

(16)

* Kronobiyologlar bazı ilaçların gün içinde belli zamanlarda daha olumlu sonuçlar verdiklerini deneysel ve bazı klinik çalışmalarda göstermişlerdir.

* Böbreklerde kan akımı gündüz daha yüksek olduğu için gündüz alınan ilaçların atılımı gece alınan ilaçlardan daha fazla olmaktadır. Karaciğer gündüz daha aktiftir bu nedenle gündüz saatlerinde ilaçlar daha hızlı metabolize olmaktadır.

* Bazı biyolojik ritimler dış etmenlerden etkilenmez. Örneğin vücut sıcaklığı sabah düşük, öğleden sonra ve akşamaya yakın max. noktaya ulaşır. Kan basıncı ve kalp hızında aynı şekli izler gün boyunca yükselir gece düşer.

Kalp krizi ve pelc olaylarının genellikle sabahları görülmesi muhtemelen nabız, kan basıncı ve vücut sıcaklığının yükselmesinden kaynaklanabilir.

* Koroner Arter Hastalığı (KAH); miyokard enfarktüsü, angina pectoris, kardiyak iskemi gibi belirtiler gösterir ve zaman zaman kardiyak ölümle sonuçlanır. KAH'nin belirtilerinin belirgin bir ritim gösterdiği görülmüştür.

Angina Pectoris: Zaman zaman göğüsteki ağrı ile belirgin duruma geçer (nöbetler halinde). Çoğu kez fiziksel egzersiz, heyecanlanma, sigara içimi sonrası gelişir. Oluşan ağrılar hasta dinlendiği zaman veya dilaltı nitroglicerinin yada izosorbit dinitrat tableti alındığı zaman geçer.

(17)

* Parasetamol düşürücü ilaçların, kan basıncının en yüksek olduğu saatlerden 1-2 saat önce alınmasının daha yararlı olacağı bildirilmiştir.

* Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda gürültü nakli

kan basıncı değişimleri incelenmiş, hastalarda hipertansiyonun gece meydana geldiği saptanmıştır.

* Sağlıklı insanlarda adrenalin ve kortizol hormonu düzeylerinde gece düşme görülürken astım hastalarında görülen değişiklikler astım semptomlarının çıkmasına neden olmaktadır. Araştırmacılar uzun etkili beta-antagonistlerin kullanımı ile bu sorunun giderilebileceğini ve hastanın yatmadan önce teofilin preparatlarını almasının tedavide olumlu izler bırakacağını belirtmiştir.

* Kemik ilgi aktivitesini baskılayan ilaçların, kemik ilgi aktivitesinin en az olduğu, gece boyunca verilmesinin daha uygun olduğu bildirilmektedir.

* Göğüs kanserinde tümör ısısına bakılarak, ilacın tümör ısısını düşürüp düşürmediğine bakılmaktadır.

Kanserli memenin sürekli olarak daha sıcak olduğu sıcaklığın daha erken ve daha az oranda arttığı gösterilmiştir.

= Ders 5 =
= Tıbbi Biyoloji =

Hastalıkların Oluşumunda Genetik Faktörlerin Rolü

* Kalıtım, niteliklerin anne ve babadan çocuklara, torunlara geçmesi ve sayılar boyunca taşınmasıdır. Kalıtım konularını inceleyen bilim dalına genetik denir.

* Hastalıkların oluşumunda kalıtım ile kazanılan özellikler etkili olabilir. Bu etkiler primer (birinci dereceden) hastalıklar olabildiği gibi diğer hastalıkların nedenlerine yardımcı da olabilir.

* Hastalıkların oluşumunda genetiğin yanında çevresel faktörlerinde etkisi vardır.

Genetik hastalıklar ortaya çıktıkları zamana ve koşullara göre 4'e ayrılırlar.

1-) Doğumdan hemen sonra görülen kalıtsal hastalıklar.

ör Hemofili

2-) Doğumdan bir süre sonra ortaya çıkan hastalıklar

ör Retinoblastom

3-) Erişkin yaşta görülen hastalık

ör Familial barsak polipozisi
Huntington korezi

4-) Geç görülen fakat hastalığın ortaya çıkmasında organizmanın içinden gelen intrinsik (içsel) ve ekstrinsik faktörlerin etkili olmasıyla ortaya çıkan hastalıklar.

ör Bazı Tümör Şekerleni Diabetes mellitus

②

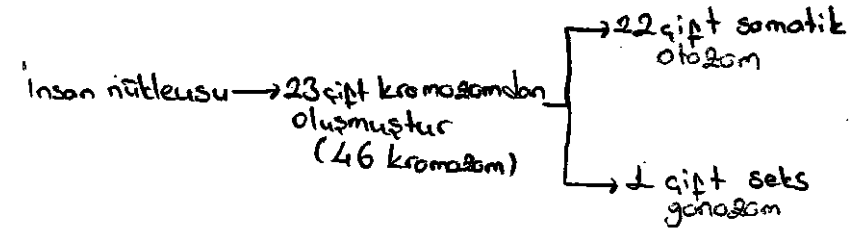
* Genetik faktörlere bağlı hastalıkların bir kısmı birden fazla organı ilgilendirir. Bunun nedeni;

- Anormal genlerin kromozomlarda birbirine yakın lokalizasyon (belli bir bölge, sınırlı) göstermesi

- Birkaç organ üzerine etkisi olan bir enzimde baskınlık olması

Kromozomlar

* Kromozomlar değişik hacim ve biçimdedir.



* Kromozomlar bölünme sırasında uzunlamasına ikiye ayrılır. Bunlardan herbirine kromatid denir.

* Kromatidlerin birleşme yerine sentromer denir. Farklı kromozomların sentromerleri farklı yerdedir.

* $\text{XX} \rightarrow$ dişi Kişinin cinsiyet bakımından fenotipi
 $\text{XY} \rightarrow$ erkek Y kromozomuna bağlıdır.

* Turner sendromu gonozom XO ♀
Klinefelter sendromu gonozom XXY ♂

NOT * Y kromozomu X kromozomuna göre daha küçüktür. X kromozomuna karşılık daha az gen içerir.

(3)

* Kromozomlar (mitozda) mikroskopla görülebilir.
Kolsisin metapaz döneminde mitozu durdurur bu durumda kromozomlar boyanabilir ve incelenir.

Her bir kromozom çiftine bir numara verilmiştir. Kromozom çiftleri büyüklükleri ve sentromerlerinin yeri bakımından A-G arasında 7 gruba ayrılmıştır.

** Sentromerlerin yeri kromozomun ortasındaysa → medyan (metasentrik)

Sentromerin yeri kromozomun ucuna dıgıysa → submedyan submetasentrik

Sentromer kromozomun ucundaya → akrosentrik

* A'dan G'ye doğru gidildikçe kromozomlar küçülür. Kromozomların kolları büyük ve küçük olmak üzere iki gruba ayrılır.

Küçük kol → p harfi ile gösterilir.

Uzun kol → q harfi ile gösterilir.

Kromozomlarda açık ve koyu boyanan bantlar da vardır.

2q31 → ikinci kromozom, uzun kol, 3. bölge
birinci bant.

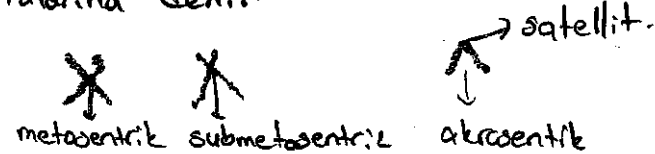
kromozomlardaki
lezyonların yerlerinin
belirlenmesi
lezyon:

(4)

** Kromozomların karyotipe (kromozomun yapışması) göre sığlanması

Grup	Kromozom Sayısı	Kromozom Özellikleri
A	1-3	Büyük sentromer metasentrik
B	4-5	Büyük sentromer submedyan
C	6-12+x	Orta büyüklükte sentromer submedyan, bazıları metasentrik.
D	13-15	Büyük sentromer akrosentrik. 13-14. kromozomlar sığu kez satelit içerir
E	16-18	Kısa sentromer submedyan 16. sentromer medyan
F	19-20	Kısa sentromer medyan
G	21-22+y	Çok kısa, sentromer akrosentrik 21. kromozom sığu kez satelit içerir.

Satellit Akrosentrik kromozomların sentromer noktalarına denir



(5)

Genler

* Her genin kromozomda belli bir yeri vardır. Bu yerlere lokus denir.

A | A
Dominant
identik
genler

a | a
resesif
identik
genler

A | a
Alel genler

Identik Gen: Lokuslarda bir karakter üzerine tamamen aynı şekillerde etki eden genlere denir.

Alel Gen: Lokuslarda bir karakter üzerine farklı şekillerde etki eden genlere denir.

Sitron Gendeki en küçük fonksiyon ünitesidir.

Sitron aynı zamanda bir enzim ya da polipeptit yapan ünitelerdir. Bir enzimin oluşumunda birden fazla sitron görev yapabilir.

Bir nitelik birden fazla gen ile ilgili olabildiği gibi (poligenik) bir gen de birden fazla nitelikle ilgili olabilir. (Kalıtsal sendromlar).

Poligenik → Kalıtsal Katarakt.

Kalıtsal Sendromlara → Marfan Sendromu

(6)

Niteliklerin Pasınma Nöbeti1-) Dominant Pasınmaör

Diyumsal Katarakt

Prosis → Göz kapağının dışıkılığı

Strabismus → Şaşılık

Diyumsal kalça çıkıklığı

2-) Resesif Pasınma

* Yakın akraba evliliklerinden doğan çocukların hastalıkları bu yolla taşınır.

ör

Diabetes mellitus

Mikroftalmi → Kırık göz

Buftalmi → öksüz göz

Bazı epilepsi vakaları

Mikrodonti → Kırık diş

- İnsanda bilinen sekse bağlı patolojik genler.

ör

Hemofili

Daltonizm

ilerleyici kas erimesi

⑦

3- İntermedyer tipte taşıma

Bazı hastalıklar hem homozigot hem de heterozigotlarda görülür.

Heterozigotlarda hafif seyreder. Homozigotlarda ise şiddetli olur. Homozigot genellikle fetal (ölümcül)dir.

4- Sekse bağlı taşıma

Bazı nitelikler seks belirleyen genlerde taşınır.

Y ile taşınan nitelikler erkek çocukta mutlaka görülür.

Y kromosomu X kromosomuna göre daha küçük olduğundan daha az gen içerir. Seks kromosomları açısından; $XX \rightarrow$ diploit

$XY \rightarrow$ haploit.

X ile taşınan hastalıklar;

- * Hemofili
- * Renk körlüğü
- * myopia.

Y ile taşınan hastalıklar;

- * Ichtyosis hystrix gravior $\rightarrow$ balık pulluluk.
- * Kubaiki kılıklık
- * Xeroderma pigmentosum.

⑧

5- Polijenik taşıma ve multifaktörijel etkiler.

Genetik faktörlere bağlı hastalıklardan yalnızca bir tek gen bozukluğuyla meydana gelenler seyrektir. Kalıtım ile ilgili hastalıklardan birçoğu birden fazla gen ile ilgilidir. Bunlara polijenik hastalıklar denir.

Ayrıca genetik faktörlere bağlı niteliklerin belirlenmesinde;

- * Beslenme
- * Kimyasal etkiler
- * Fiziksel etkiler
- * enfeksiyon

} gibi çevre koşullarının etkisi vardır.

Çevresel etmenlere dayanarak tek yumurta ikizlerinde bile boy, kilo vb farklılıklar görülebilir.

Bir ya da birden fazla gen de küçük defekt (eksisiklik, kusur)lerin bulunduğu durumlarda çevrenin etkisiyle hastalık ortaya çıkabilir. Bunlara multifaktörijel hastalıklar veya polijenik hastalıklar denir.

Multifaktörijel hastalıkların familial dağılımı Mendel yasasına uygunluk göstermegebilir.

Bazı multifaktörijel Hastalıklar $\Rightarrow$

- * Bazı kongenital kalp anomalileri.
- * İskelet anomalileri.

* Diabetes mellitus (Şeker hastalığı)

* Gut hastalığı

* Şizofreni

* Peptik ülser

* Bazı tümörler

* esansiyel hipertansiyon

* arteroskleroz.

(9)

5- Mutasyon

- * Kalıtım ile taşınan niteliklerde meydana gelen değişikliğe mutasyon denir.
- * Mutasyon yaşamda yeni varyasyonların (çeşitliliğin) çıkmasını sağlar.
- * Mutasyonların büyük bir kısmı zararlıdır hatta letaldir. (Öldürücü)
- * Somatik ve gametik hücrelerde olmak üzere 2'ye ayrılır.

Somatik Hücrelerde Mutasyon

- * Bir bireyde görülür ve soyuna aktarılmaz.
- * Bazı interseksüalite (embriyonik gelişim döneminde meydana gelen kusur nedeniyle bireyde iki cinsiyetin görülmesi) ve habistümörlerde bir tek hücrede mutasyon olduğu ve bu hücrenin çoğalması ile tümörün oluştuğu düşünülmektedir.
- * İntrauterin (uterus içi) yaşamda gelişme sırasında herhangi bir zamanda somatik hücrelerde mutasyon görülebilir.

Gametik Hücrelerde Mutasyon

- * Gametlerde meydana gelen mutasyonlar önemlidir. Çünkü soylara taşınabilir. Kalıtsal olarak taşınan mutasyonlar resesif, intermedyer ya da dominant olabilir.
- * Kimyasal maddeler } mutasyon nedeni olabilir.
ultraviyole ışın
radyasyon

(10)

İnsanda kalıtsal hastalıkların bazıları mutasyon ile oluşur.

Bunlar;

- * Kalça sıkıklığı
- * kondrodistrofi

vs.

Kromozomda Mutasyon Yapın Etkiler

- * Kromozomda değişiklik yapın etkiler her zaman bilinmez.
- Birçok etki intrauterin (uterus içi) veya postnatal (doğum sonrası) yaşamda genlerde bozukluk yapabilir.
- * Postnatal yaşamda çevre faktörleri de genlerde mutasyona neden olabilir.

Kromozomlarda Bozukluk Yapın Etkiler

- * Yaş
- * iyonizasyon yapın radyasyon
- * Virüsler
- * Kimyasal maddeler
- * B12 vitamini ve folik asit yetersizliği
- * imminite bozuklukları.

1- Yaş

- * Yaş ilerledikçe; mutasyon oluşma olasılığı artar. Kansereleşme artar.
- Oluşan lezyonların (zedelenen doku veya bölge) onarılması azalır.
- * Overlerdeki (yumurtalıdaki) ovumlar (yumurtal doğumdan başlamak üzere bulunur. Annenin yaşı ilerledikçe ovumlar da dejeneratif değişiklikler görür. Bu sebeple annenin

yaşı ilerledikçe yeni doğan⁽¹¹⁾ çocuklarda;

- * mongolizm
- * kongenital anomaliler (doğuştan var olan)
- * bazı gonad düzensizlikleri

daha sık görülür.

2-) İyonizasyon Yapan Radyasyon

- * Bu ışınlar kromozomlarda kırılmalar, şekil bozuklukları ve aberasyonlara neden olur.
- * İyonizasyon yapan radyasyon ile somatik hücrelerde meydana gelen mutasyon sonucunda habis tümör oluşabilir.
- * Radyasyonun kromozomlarda değişiklik yapabildiği eşik 12-35 r'dir. Bu düzeydeki radyasyonlardan lenfositler etkilenir.

3-) Virüsler

- * Virüslerde mutasyon yapabilirler. Kromozomda değişiklik yapan virüsler tümör gelişmesine neden olabilir. Bunlara onkogen virüsler denir.
- * Onkogen olmayan virüslerde mutasyon yapabilirler bunlar kızamık, kabakulak ve ineksiyöz mononükleozda lökositlerde kromozom bozuklukları görülebilir.
- * Gebeliğin ilk üç ayında rubella = kızamıkçık geçiren annelerin çocuklarında %85 oranında anomali görülür.
- * Kongenital anomali gösteren çocukların bir kısmında kromozom anomalileri görülür.

(12)

Kromozomda mutasyon yapan başlıca virüsler;

- * poliyomyelit
- * rubella → kızamıkçık
- * mump → kabakulak.
- * onkogen virüsler
- * papada virüsü
- * Sarkom virüsü
- * lösemi virüsü
- * meme tümör virüsü

4-) Kimyasal Maddeler

nitrojen
aminopterin
benzen
lişerjik asit (LSD)
v.b

} bu gibi mutagen maddeler kromozom değişikliklerine neden olabilir. Bunlar DNA'daki guanin ile birleşerek genetik kod değişikliği meydana getirirler.

Benzen ile kromozom kırılmaları ve başka türde kromozom anomalileri görülebilir.

Kronik benzen zehirlenmelerinde lösemi oluşabilir.

5-) B12 vitamini ve Folik asit Yetersizliği

Bu durumda kromozomlarda kırılmalar görülebilir.

6-) Immünlite Bozuklukları

İmmünlite bozuklukları, kromozom anomalilerine neden olabilir. Otoimmün trödi olan annelerin çocuklarında da mongolizm daha sık görülür.

(13)

İ-Morfolojik Olarak Gösteren Sitogenetik Kromozom

Anomalileri

- * İnsanların normal kromozom sayıları $2n=46$.
- * Haploit sayının (n) tam katları aploid diye adlandırılır.
- * $3n$ ve $4n$ gibi kromozom sayıları poliploid diye adlandırılır.
- * n 'nin tam katı olmayanlara anaploid olarak adlandırılır.

* Anaploidin başlama nedenleri;

- Mayoz I'de homolog kromozom çiftlerinin ayrılması veya

- Mayoz II'de kardeş kromatitlerin ayrılmamasıdır.

- * Mayoz zamanı ayrılma meydana geldiğinde gametler $n+1$ ve $n-1$ diye oluşur.

Bunlar normal gametle birleşirlerse; $2n+1$ veya $2n-1$ şeklinde zigotlar oluşturur.

Bunlar da anomaliye sebebiyet verir.

Yapısal Anomalilikler

Kromozomlardaki yapısal değişiklikler genellikle kromozom parçalanmasının sonucudur, bunu kromozom materyalinin kaybı veya yeni şekle girmesi takip eder.

* Non-disjunction (Kromozom eşlerinin ayrılmaması)

- * Kromozom eşlerinin ayrılmamasına non-disjunction, eşlerin ayrılıp kutuplara gitmesine disjunction denir.

Bazı non-disjunction sonucunda yavru hücrede

(14)

tek bir kromozom bulunur. Buna monozomi hali denir ve genellikle otozomal monozomide yaşam olanaksızdır.

Seks kromozomundaki monozomi halinde çocuk yaşayabilir.

* Mosaizizm

Bazen bir organizmada değişik dokuların hücrelerinde değişik kromozom sayısı bulunabilir ve hatta aynı dokunun değişik hücrelerinde bile kromozom sayısı farklı olan hücrelere rastlanabilir. Buna mosaizizm denir.

Otozomal mosaizizm seyrek görülür fakat sekse bağlı mosaizizm sık görülür.

* Delesyon - Deplasijens

Kromozom bazı sebeplerle kırılabilir. Bu kırılma mitoz veya mayozda gerçekleşebilir. Delesyon ve deplasijens kromozomların parça kaybetmesi olayıdır.

Kromozomun ucundan bir parça kopar ve kaybolursa buna deplasijens, kromozomun arasından bir parça koparsa ve kaybolursa buna delesyon denir.

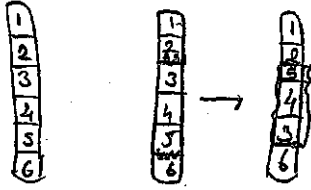
* Translokasyon

Bir kromozomun bir bölümünün başka bir kromozoma translerine translokasyon denir. Translokasyonda iki kromozom arasında fragment (parça) değişimi olur. Tüm kırılmış parçalar değişirse taşıyıcıya zararlı değildir. Anomali oluşabilir dengesi 2 parça değişiminden dolayı.

(15)

* Inversiyon

Bir kromozomun içinden kopan parçanın 180° dönecek koptuğu yere yapışmasına inversiyon denir. Burada sayı aynı kaldığı halde genlerin komşuluğu değişir.



* Halka Kromozom

Delesyonun bir variantıdır. Kromozomun bir ucundan parça kaybolur ve sonra kromozomun kolu halka oluşturacak şekilde birleşir. (yüzük kromozom)



* Duplikasyon

Bir kromozomun belli bir parçası (o kısımdaki genleri) iki veya daha fazla taşınması demektir. Delesyonun aksine burada bir parça çoğalması vardır.

Duplikasyonlu bir kromozomun boyu, normal homologundan uzundur. Duplikasyonların canlılar üzerindeki zararlı etkileri fazla değildir. Ölüme neden olmazlar. Buna karşın canlıların fenotipinde çeşitli değişiklikler ve anormallikler meydana getirirler.



(16)

* Plo kromozom

Sentromer vertikal (dikey) ayrılacağına horizontal (yatay) olarak ikiye ayrılırsa iki yeni kromozom oluşur. Burada biri iki kısa kolu, diğeri iki uzun kolu içeren kromozomlar meydana gelir.

NOT * Kromozomal hastalıklar, kromozomların yokluğu, fazlalığı veya anormal yeniden düzenlenmesi ile olabilir.

* Genelde kromozomal materyalin kaybı, kromozomal materyalin kazancına göre ağır defektler yaratır.

* Seks kromozomlarının dengesizliği (aşırılık veya kayıp) otozomların benzer dengesizliğinden çok daha iyi tolere edilir.

* Seks kromozomal hastalıklar sıklıkla bazen doğumda fark edilmeyen anlaşılması zor anormallikler yaratırlar. Sık bir manifestasyon (hastalık belirtilerinin, belirgin hale gelmesi) olan impenilite (cinsel ilişkiye girip bir yıl sonunda gebelik görülmemesi hali) erişkin yaşa kadar teşhis edilemez.



Tıbbi Biyoloji = Ders 6 =

Hücre Zedelenmeleri

Hücre Zedelenmesi İncinmesi Nasıl Başlar?

- * Moleküler veya yapısal değişikliklerle başlar.
- * Stresler ciddi olunca;

Hücre yapı ve işlevini değiştirerek kendini korumaya çalışır.

Hücre, aşırı fizyolojik stres, bazı patolojik uyarılara maruz kalmasına rağmen adaptasyon (uyum) göstererek kendini korur.

Hücredeki temel adaptasyonlar;

- * Atrofi
- * Hipertrofi
- * Hiperplazi

Hücrenin Adaptif Gücü Aşıldığında Ne Olur?

Yani hücre strese uyum gösteremediğinde;

- * Geridönüşümlü (reversible) veya geridönüşümsüz (irreversible) hücre zedelenmesi meydana gelebilir.

Geridönüşümsüz hücre zedelenmesi sonucunda hücre ölümü (nekroz, apoptozis) meydana gelebilir.

②

Nekroz: Dokunun belli bir bölümünün herhangi bir sebeple canlılığını kaybetmesi, doku ölümü.

Nekrozun Nedenleri:

- * Koagülasyon nekrozu → Damar tıkanmasına bağlı iskemik sonucu dokuda hücre proteinlerinin normal yapısını kaybetmesi.
- * Toksinlerin etkisi
- * Kanlanmanın kaybı

sonucu oluşur.

- * Hücresel şişme, denatürasyon, organel yıkımı meydana gelir.

Apoptozis: Oluşan özelleşmiş bir topluluğun normal ve programlı ölümüdür.

Belirtileri:

- * Kromatin yoğunlaşması ve parçalanması

Stres ve tüm zararlı etkiler hücreyi moleküler düzeyde etkiler.

Hücre Zedelenmesinin Nedenleri

- 1- Hipoksi
- 2- Fiziksel etkenler
- 3- Kimyasal etkenler ve ilaçlar
- 4- Mikrobiyolojik etkenler
- 5- İmmünolojik reaksiyonlar
- 6- Genetik bozukluk
- 7- Beslenme dengesizliği
- 8- Yaşlanma.

③

1-Hipoksi (O₂ yetersizliği)

Oksijenli solunumu etkiler, hücre zedelenmesinin ve hücre ölümünün en yaygın nedenidir.

Kalp ve solunum yetmezliği sonucu kanın O₂ taşıma gücünün kaybolması sonucu hipoksi meydana gelebilir.

İskemi: Belli bir bölgede kan akımının azalması; ilgili bölgeyi besleyen damarların tıkanması ya da konstriksiyonu nedeniyle gelişen yerel anemi

2-Fiziksel Etkiler

Bunlar

- * Travma → Herhangi bir fiziksel etkenle vücutta oluşan harabiyet (yaralanma, kırılma, zedelenme)
- * Aşırı sıcak, soğuk
- * Atmosfer basıncındaki değişimler
- * Radyasyon
- * Elektrik şoku

3-Kimyasal Etkiler ve İlaçlar

- * Her kimyasal etken zedelenmeye neden olabilir.
- * Yüksek kısmi basıncı O₂ toksiktir.
- * Zehir etkenleri ve diğer etkenler ciddi hücre zedelenmesi ve organizmanın ölümüne neden olabilir.

Bu etkenlerin etkiyi

- * Hücre zarının geçirgenliğini
- * Osmotik basıncı
- * Enzim ko-faktör yapısını bozar.

④

4-Mikrobik Etkiler

- * Virüs
- * Bakteri
- * Mantar
- * Parazit
- * Riketsiya

} gibi etkenler hücre zedelenmesine neden olurlar.

5-İmmünolojik Reaksiyonlar

- * Dabancı proteinlere karşı meydana gelen reaksiyonlar ve kişinin kendi antijenlerine karşı gelişen reaksiyonlar hücre zedelenmesine neden olurlar.

6-Genetik Bozukluklar

Kongenital anomali meydana getirebilir.

7-Beslenme Bozukluğu

- * Beslenme yetersizliği
- * Avitaminöz
- * Eriskin diabetes mellitus
- * Piktik sendromu
- * Zengin diyetler
- * Ateroskleroz → Arterin intima tabakasında yağ.

gün lipid plaklarının oluşması ile damar sertleşmesi

8-Yaşlanma

Yaşlanmaya doğru gidildikçe vücutta;

- * serbest radikallerin artışı
- * hücresel adaptasyon
- * Lipofuskin birikimi → yağ pigmenti birikimi

bunlara bağlı olarak hücre zedelenmesi görülebilir.

İskemik ve Hipoksik Zedelenme

Reversible (Geri Dönüştürülebilir) Zedelenme

- * O₂'li solunum etkilenir.
- * ATP üretimi azalır. (Çünkü O₂ azalmıştır).
- * Sitoplazmik Ca artışı görülür.

Hücre zarının ATP enerjisi

sodyum pompasının aktivitesi azalır. Na hücre içinde birikir. K hücre dışına çıkar.

- * Na artışı suyun osmotik basıncını artırır ve hücre akut şişmeye doğru ilerler.

- * Hücresel ATP'nin azalmasını takiben AMP artar, glikojenden enerji üretmek için oksijensiz glikoliz hızlanır.

- * Glikoliz sonucu pH azalır. (Laktik asit pozitifliği için)

- * Protein sentezi azalır.

Yukarıdaki bozuklukların hepsi O₂ verildince eski haline döner. İskemi uzun sürerse geri dönüşsüz hücre zedelenmesi meydana gelir.

İrreversible (Geri Dönüşsüz) Hücre Zedelenmesi

- * Plazma zarında aşırı zedelenme.
- * Hücre içinde yoğun Ca tutulumu.
- * Mitokondrilerin (koenzim, kopaktör, protein, DNA'lar) kaybı.
- * Lizozom zarlarının zedelenmesi sonucu pH'nın düşmesi, sitoplazmik elementlerin ve çekirdeğin parçalanması.
- * Ölü hücreler fagositik hücreler tarafından fagosite edilir.
- * Hücre proteinlerinin kan dolaşımına katılması hücre zedelenmesini gösterir.

Permeabilite Geçirgenlik

Membran Zedelenmesinin Nedenleri

- * Membran fosfolipitlerinin kaybı
- * Hücre iskelet anomalisi
- * Toksik O₂ radikalleri
- * Lipid yıkım ürünleri

Sonuç Olarak Hipoksi Hücresinde

- 1- ATP sentezini etkiler.
- 2- Membran zedelenmesi yapar.
- 3- Mitokondride Ca tutulumu yapar.
- 4- Hücresel enzimleri inhibe eder.
- 5- Proteinleri denatüre eder.

Hücre Zedelenmesinde 4 sistem etkilenir.

- 1- Hücre zarının yapısı
- 2- Aerobik solunum (O₂'li solunum)
- 3- Genetik yapının bütünlüğü
- 4- Protein sentezi

- * Hücre zedelenmesindeki iskelet ve toksinler;
 - * Hücre dışı kalsiyumun hücre zarından içeriye akışına neden olurlar

(7)

Stres altında artan Ca^{2+} 'nin rolü;

- * Hücre hasarını iletir.
- * Yapısal ve zar proteinlerini katabolize eder
- * ATP kaybını hızlandırır.
- * Genetik materyali parçalar.

Hücre Zedelenmesine Serbest Radikallerin Etkisi

* Serbest radikallerle oluşturulan zedelenme hücre hasarı için önemli bir mekanizmadır.

** Serbest radikalleri meydana getiren ve hücre zedelenmesine neden olan olaylar?

- * Kimyasal maddeler ve radyasyon
- * Oksijen ve diğer gaz toksisiteleri
- * Hücre yaşlanma
- * Fagositik hücrelerde mikropların öldürülmesi
- * İltihabi hasar
- * Makrofajlarla tümör imhası
- * Diğer zedeleyici etkenler

Serbest Radikaller: Dış yörüngelerinde çiftleşmemiş tek bir elektron bulunan kimyasal türlerdir.

Serbest Radikaller;

- * Kimyasal radyasyon ve zedelenme
- * Solunum
- * Rutin hücresel aktiviteler
- * Mikrobiyolojik savunma

olağan bir sonucu oluşur.

(8)

** Bazı hücre enzimleri

endojen ve eksojen antioksidasyonları

} serbest radikal oluşumunu engellediği biliniyor ya da oluştuğunda onları yok edebilirler.

** Bazı serbest Radikaller;

- * Süperoksit $\rightarrow O_2^{\cdot-}$
- * Hidrojen peroksit $\rightarrow H_2O_2$
- * Hidroksil $\rightarrow OH^{\cdot}$

** Serbest Radikaller aracılığıyla hücrede meydana gelen reaksiyonlar

- * Membranların lipid reaksiyonu
- * Non-oksidatif mitokondriyal hasar.
- * DNA- Lezyonları
- * Proteinlerin çarpışma bağlanması

Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit SOD varlığında serbest radikaller kaybolur. H_2O_2 ve H_2O_2 'ye dönüşür.

Kimyasal Zedelenme:

iki mekanizmadan biri ile meydana gelir.

- 1- Kimyasal madde, kritik molekül veya hücre organelleri ile birleşerek etkili olur. 8% Hg zehirlenmesi
- 2- Bir çok toksik madde aktif değildir. Ancak reaktif toksik metabolitlerine çevrildikten sonra hedef hücreleri etkiler.

③

* Metrazdaki deęisiklikleri iki temel olay başlatır; Bunlar;

* Hücrelerin enzimatik sindirimi

* Proteinlerin denatürasyonu.

Otoliz: Sindirim ölü hücrelerin lizozomlarının enzimleriyle olursa otoliz denir.

Heteroliz: Sindirim lökositlerin lizozomundan kaynaklanırsa.

Atrofi: Bir organ ve oluşumun ortadan kalkmak üzere küçölmesi.

Hipertrofi: Hücre boyutlarının artıpını belirtir.

Hiperplazi: Bir doku veya organın hücre sayısındaki artışı gösterir.

Hipoplazi: Doku veya organın yetersiz gelişmesi; gelişme yetersizliği nedeniyle organın gerekli büyüklüğü kazanamaması.

Metaplazi: Geri dönüşümlü olarak yetişkin bir hücre tipinin yerini diğer bir yetişkin hücre almasıdır.

= Ders 7 =

Öbponkşyan Sonuçları Konjenital Anomaliler

Çocuk ölümlerinin çoğu doğumdan sonraki ilk dört hafta içinde görülür. Ölümlerin en başta gelen sebebi konjenital anomalilerdir.

Embriyodaki anomaliler intrauterin hayatın ilk üç ayın da düşüklere (abartus) yol açar.

* Konjenital anomalinin sebepleri;

- * Gen mutasyonları,
- * Kromozom aberasyonları
- * Intrauterin Kato Çevresel Koşulları
- * Birlikte etki eden çeşitli çevresel ve genetik faktörler

Marfan Sendromu: Tek bir mutant genin birden fazla sistemde etkisini göstermesi

Konjenital anomaliye neden olan etkilere teratogen etki denir. Konjenital anomalileri inceleyen bilim dalına teratoloji denir.

Bir ajanın Teratolojik olması için;

- * Teratogenik ajan, gelişimin kritik bir evresinde etki alanına girmelidir.
- * Teratogenik ajan, embriyonal yada fetal errede plasentayı geçebilmelidir.
- * Deneyisel olarak deney hayvanlarında sıklıkla anomali ortaya koyabilmelidir.

②

Teratogen ve Embriyo Etkileşimleri

Embriyogenez sırasında, henüz embriyonal katba farklılaşmamış ise teratogenlerin hiçbir etkisi olmaz. Çünkü embriyonun uterusu yapılaşması, anneden beslenmesine kadar yavruunun beslenme yönünden anneyle ilişkisi yoktur.

Hücre partikilasyonu ve organogenezin erken dönemlerinde embriyo hücrelerinde DNA ve RNA sentezi arttığı için fetus teratogen etkilere karşı son derece duyarlıdır.

Konjenital Anomaliler

Küçük anomali ve çoklu anomali diye ikiye ayrılır.

Küçük anomaliler;

- * Fazla parmaklılık
- * Yapışık parmaklılık
- * Heteropi

Çoklu (Multiple) Anomaliler;

- * Beyin oluşmaması → anensefali
- * Kalbin yığılması → acardia
- * Kalpteki bazı hatalar

Anomali Oluşumuna Neden Olan Faktörler

A.) Kobyabstırıcı Faktörler

- Fazla sayıda doğum
- Annenin yaşı

Palidomid
Contegan

Anomali oluşturur

B- Teratogen Faktörler

(3)

- Genetik Faktörler
- Travma
- İmplantasyon Hataları
- Kordon ve amniyondaki değişiklikler
- Beslenme bozukluğu
- Radyasyon
- Maternal diyabet
- Hipoksi
- Obantikorlar
- İnfeksiyonlar
- Toksinler, ilaç
- Çevresel faktör, kimyasal maddeler

Kongenital anomalilere neden olan infeksiyon etkenlerini TORCHES simgesi ile gösterebiliriz.

TORCHES

- | | |
|---|--------------------------|
| T | Toxoplasma ve Tüberküloz |
| R | Rubella |
| C | CMV |
| H | Herpes ve Hepatit |
| S | Sifilis |

Teratogen İlaçlar

(4)

- 1- Psikotrop ilaçlar ⇒ Fenotiazin, diazem, lityum.
- 2- Antikoagülan ilaçlar ⇒ Fenitoin, primidon, fenobarbiton

Özomal sitogenetik hastalıklar;

- * Down Sendromu (Trizomi 21) 47 kromozom
- * Edward Sendromu (Trizomi 18) 47 kromozom
- * Kedi miyavlaması Sendromu

Gonozomal Sitogenetik Hastalıklar

- * Klinifelter Sendromu $\rightarrow$ 47 kromozom $44+XXY$.
48 k. $48XXXY$.
40 k. $48XXYY$.
- * Turner Sendromu $\rightarrow$ 45 kromozom $44+XO$
- * Gerçek Hermafroditizm $\rightarrow$ 46 kromozom $46XX$
- * Fragil X Sendromu.

İnflamasyon

Temel Amacı

- * Hücre zedelenmesini ortaya çıkaran etkeni ortadan kaldır
- * Hücre zedelenmesi sonucu oluşan nekrotik hücre ve dokuları ortamdan uzaklaştırır.

Kısaca inflamasyon; vücut için gerekli koruyucu bir yanıttır.

- * Zedelenmeye neden olan etkeni ortadan kaldırdığından onarım işlemleriyle işi içe girmiştir
- * Dokunun iyileşmesi ve yapılanması birdenli bir süreçtir.

(2)

İnflamasyonun;

Olumlu Yana:

- * enfeksiyonu yok etmeye yarar.
- * Onarım ile yaraların iyileşmesini sağlar

Olumsuz Yana:

- * Perikard boşluğu inflamasyonu kalbi kalp fonksiyonunu bozabilir.

İnflamasyon Olması?

- * Canlılar uzun süre yaşayamaz
- * Yaralar kapanmayacaktır.
- * Yaralar iyileşemeyecektir.
- * Yaralar ağrılı ve iltihabi olacaktır.
- * enfeksiyonlar artacaktır.

İnflamasyon ikiye ayrılır.

- 1- Akut inflamasyon
- 2- Kronik inflamasyon

1- Akut İnflamasyon.

Kısa süreli bir süreçtir. Birkaç dk ve birkaç gün içinde sonlanır.

2- Kronik İnflamasyon

Uzun süreli bir süreçtir. Gün ve yıl arasında değişir.

Akut İnflamasyondaki Olaylar;

- * Kan akışının artması için damar çapında değişiklikler
- * Plasma proteinleri ve lökositlerin kan akımından çıkmasına yol açan yapısal değişiklikler.
- * Kan akımından lökositlerin geçişi ve onların zedelenen dokuda toplanması

Zedelenme Sonunda;

- 1- Damarlarda genişleme
- 2- Kan akışında yavaşlama

Akut İnflamasyonda bu üç olayın sonucunda;

- * Sıcaklık
- * Kızamıklık
- * Şişme
- * Ağrı
- * Fonksiyon kaybı görülebilir.

Adhezyon: Lökositlerin endotel yüzeye sıkıca bağlanmasıdır.

Kemotaksi: Lökositlerin damar dışına çıkmasından sonra kimyasal bir uyarı ile zedelenme bölgesine göçlerine denir.

Endojen ve ekzogen uyandır lökositler için kemotaktik ajan olabirler.

Lökositlerin Göçündeki Olaylar

- * Marginasyon, yuvarlama ve adezyon
- * Kemotaktik bir uyarıya doğru göç
- * Fagositoz ve hücre içi parçalama
- * Lökosit aktivasyonu

İnflamasyonun Sistemik Belirtileri

- * Ateş
- * Lökositoz
- * Lökopeni

Gelişme Bozuklukları
Agenез: Bazı organ ya da dokuların oluşmamasına denir

Aplazi: Bir organın intrauterin yaşamda gelişemeyerek toste halinde kalması

Hipoplazi: Normal sınırların altında gelişme gösteren organlar için kullanılır

Cöcelik Nedenleri;

- * Endokrin bozukluklar
- * Kalp hastalıkları
- * Böbrek hastalıkları
- * Beslenme etsizliği
- * Genel kronik inpeksiyonlar
- * Tiroide bağlı cöcelik.

Metaplaз: Geri dönüşümle olarak yetişkin bir hücre tipinin yerini başka bir yetişkin hücrenin almasıdır.

Dizplazi: Hacim ve biçim olarak farklılaşma.

Anaplaз: Hücre veya dokunun diferansiyasyonundan uzaklaşmasıdır

= 11. biyoloji =
= Ders 5 =

Biyolojik Membranlar

Membranların Genel Yapısı

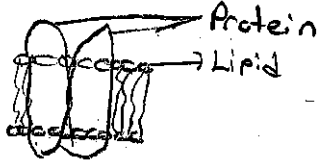
* Non-kovalent etkileşimlerin bir arada tuttuğu lipid ve proteinlerin oluşturduğu ince bir film yapısındadır. (Yani kovalent bağ yoktur.)

Hidrojen bağları, } Var Kovalent → Yok.
Wanderwals bağları, }

* Membranlar durağan özellik göstermezler, dinamik ve akışkan yapıdadırlar. (Akıcı mozaik teorisi)

* Çift katlı lipid yapısı membranın ana iskeletini oluşturur ve seçici geçirgen özellik taşır.

Proteinler membranların tüm diğer işlevlerini gerçekleştirir.



NOT: Karaciğer hücreleri çok aktif olduğundan mitokondrileri fazladır.

Membranların İşlevleri

* Hücrelerin yapısını oluşturur.

* Hücre membranı hücrenin sınırlarını belirler.

* Hücre organellerini sitosoldan ayırır.

* İyon gradiyenti oluşturur. Oluşan iyon gradiyenti ATP sentezi ya da elektrik sinyallerinin oluşturulması ve iletilişinde kullanılır.

* Yapısındaki proteinler farklı görevler üstlenir. Transmembran sinyal iletimi v.b.

②

Membranların yapısında yer alan moleküller;

* Proteinler

* Lipidler

* Karbonhidratlar.

Lipidler

* Lipidler membranın ana iskeletini oluşturur.

* Membranların yapısında yer alan lipidlerin hepsi amfipatik özellik gösterirler.

* Hidrofilik uç → suyu seven (polar, suya ilgisi fazla)

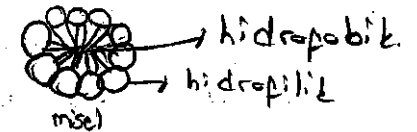
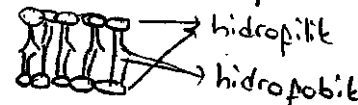
* Hidrofobik uç → suyu kaçıran (non-polar)

Lipidlerin hidrofobik uçları çoğunlukla yağ asidi molekülleridir.

⇒ Polar grup → hidrofilik

⇒ non-polar grup → hidrofobik.

Lipidler, amfipatik özellik gösterdiğinden sulu ortamlarda kendiliğinden çift katlı lipid tabakası ya da miyel yapısı oluştururlar. Bu yapıda dışta hidrofilik kısım, içte hidrofobik kısım yer alır.



Yapay olarak oluşturulan çift katlı lipid tabakası sulu ortamlarda küresel vesiküller oluşturma eğilimindedir. Bu yapılar lipozom adı verilir.

(3)

Lipozom: Hücreye madde taşınımında rol oynar. Hücre zarından geçemeyecek kadar büyük olan maddeler bunun içine alınarak girer.

Membranların Yapısında Bulunan Lipidler

1. Gliserin → Gliserofosfolipidler

2. Spingosin → Spingofosfolipidler
→ Glikospingolipidler

3. Steroid halka → Kolesterol

* Gliseridler (Yağlar) = Gliserin + Yağ asidi.

$\text{CH}_3 - (\text{CH})_n - \text{COOH} \rightarrow$ yağ asitleri

gliserin = gliserol

doymuş yağ a. ⇒ katı
doymamış yağ a. ⇒ sıvı

Yağlar → Monoglisericid
→ Diglisericid
→ triglisericid

Kolesterol

- * Doymuş olunca katılaşır.
- * Kristallenmeyi engeller.
- * Kolesterol uzun doymuş yağ asidi zincirlerini içeren plazma membranı gibi membranlarda bol miktarda bulunur. Kolesterolün varlığı fizyolojik sıcaklıklarda bu tip membranlarda kristallenmeleri önler...

(4)

* Kolesterol içermeyen ya da çok düşük oranda içeren mitokondri gibi membranlar, düşük erime sıcaklığına sahip yağ asitleri içeren lipidler taşır.

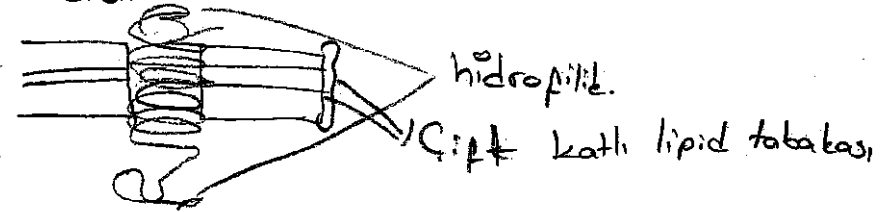
Membran Proteinleri

1.1) Integral Membran Proteinleri

a) Trans Membran Proteinleri

* Ampipatik özellik gösterir.

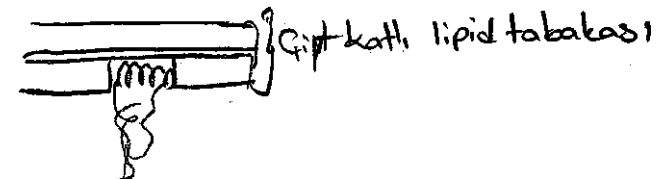
Membranın her iki tarafında kalan hidropatik bölgeler su ile; hidropobik bölgeler ise membran fosfolipidlerinin hidropobik yağ asidi zincirleriyle etkileşim halindedir.



b) Sitosolik Membran Proteinleri

Membranın sitoplazma tarafında lokalize olmuşlardır.

Membrana ampipatik yüzeyel bir heliks bölgesiyle bağlanırlar.



⑤

2.) Periperal Membran Proteinleri

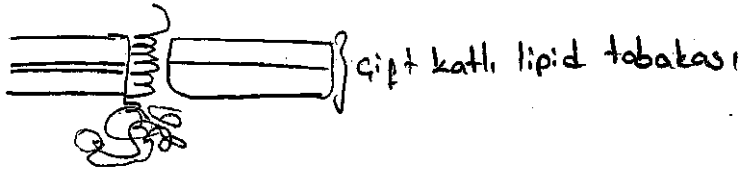
* Membranların her iki tarafında, integral membran proteinlerinin polar bölgeleri ile non-kovalent bağlar ile bağlı proteinlerdir.

* pH, tuz konsantrasyonu değiştirilirse periperal membran proteinleri yapıdan ayrılabilir.

Integral membran proteinlerine bağlı proteinlerdir.

Özellikleri;

- Sinyal iletebilirler.
- Kanal görevi görebilirler.



Membranların Geçirgenliği

* Membranlar seçici geçirgen özellik taşırlar.

* Su, oksijen, azot, gliserol gibi küçük yüksüz moleküller membrandan geçebilmekte, buna karşın iyon ve daha büyük hidrofilik moleküllerin geçişi engellenmektedir.

Membranlarda Transport

* Membranların ana iskeletini oluşturan lipid tabakalarından geçemeyen moleküller, membran yapısında yer alan kanal proteinleri ya da taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içine alınır.

⑥

Kolaylaştırılmış Transport

* ATP kullanılmaz.

* Yüksek konsantrasyondan düşüğe geçirir.

Aktif Transport

* Düşük konsantrasyondan yükseğe doğru geçirir.

* ATP harcanır.

Büyük partiküllerin hücre içine alınması endositoz olarak adlandırılan partikülü çevreleyen membran bölgesinin içe çekmesi ve hücre membranından ayrılarak sitoplazmada serbest kalması olayı ile gerçekleşir.

Endositoz yavaş katı bir partikülün hücreye alınması fagositoz, sıvı bir maddenin alınması ise pinositoz olarak tanımlanır.

Endositozun aksine, hücre içindeki artıkların artık maddeleri çevreleyen membran ile hücre membranının püzyünü ile dışarı atılmasına ekzositoz adı verilir.

Endozom Fagositoz sonucu oluşmuş olan hücre membranıyla çevrilmiş bir yapıdır.



(7)

Lizozomlar

- * Lizozomlar ökaryotik hücrelerde bulunur.
- * Temel işlevleri hücre içi ya da hücre dışı kaynaklı materyallerin sindirimidir.

Peroksizomlar

- * Yapı ve büyüklük bakımından lizozomlara benzer.
- * Peroksizomlar katalaz ve ürat oksidaz gibi çeşitli oksidasyon-reduksiyon reaksiyonları nı katalize eden enzimler taşır.
- * En fazla O_2 'nin kullanıldığı organellerdendir.
- * Bu enzimler organizma için toksik olan H_2O_2 ve üre gibi moleküllerin de-toksifikasyonu açısından büyük önem taşır.



- * Lizozomlar hücre içerisinde patolojik ve bazı fizyolojik koşullarda, bozulmuş, işlevini tamamlamış ya da yaşlanmış organellerin ortadan kaldırılmasında da işlev görürler. Lizozomların hücre içi yapıları ortadan kaldırması otofaji olarak tanımlanır.

Endoplazmik Retikulum

- * E.R. sitoplazmada membrana benzer tüpsü bir ağı yapısındadır.

- * E.R membranlarının bir kısmına ⁽⁸⁾ ribozomlar bağlanmıştır. Bunlara granüllü E.R denir. Bu bölgelerde özellikle membranlara bağlı proteinler ve salgı proteinleri sentez edilir.

- * Membranların gliserofosfolipid komponentleri E.R membranlarının sitosolik yüzeyinde sentez edilerek yapının büyümesi sağlanır.

E.R membranının görevi;

- * Protein sentezi

- * Lipit sentezi

NOT Signal sequence dizisine sahip olan protein eriyeye gider.

Golgi Kompleksi

- * E.R'den transfer edilen proteinler gerekli modifikasyonlardan (çeşitli karbonhidratların eklenmesi gibi) sonra endozom, lizozom ya da hücre membranı gibi hedef organellere ulaştırılır.

- * Membranın yapısında yer alan spingomiyelin ve glikolipidler Golgi kompleksinde sentez edilerek membrana katılır.

Mitokondri

- * Oksidatif fosforilasyonla ATP sentezler

- * Çift zarlıdır.

- * Matris ve krista denilen yapılar bulunur.

- * e^- taşıma sistemine sahiptir.

Ders 6

= Rekombinant DNA Teknolojisi =

** DNA çalışmalarında Kullanılan Enzimler:

- Restriksiyon Endonükleazları (Hind III, Bam HI)
- Ligoazlar
- DNA Polimerazlar (Reverse Transkriptaz, Taq DNA polimeraz)

Bakterilerde Restriksiyon Enzimleri

* Tip I Enzimler: Hedef diziyi tanıma, metilasyon ve kesme işlevi tek bir enzim kompleksinde farklı altbirimler tarafından gerçekleştirilir. Tanıma dizisinden çok uzak noktada kesme yaparlar.

* Tip II Enzimler

EcoK enzimi

Metilasyon ve kesme işlevi birbirinden bağımsız enzimler tarafından gerçekleştirilir. Bu enzimler tanıdıkları bölgede kesme yaparlar. DNA tekniklerinde kullanılan restriksiyon endonükleazları bu grup içerisinde yer alır.

* Tip III Enzimler

Tip I enzimlerde olduğu gibi metilasyon ve kesme işlevi aynı enzim tarafından gerçekleştirilir. Bu grup enzimlerde hedef diziyi tanıyan altbirim aynı zamanda metilasyon işlevi görür. Tanıma noktasından ya da bu noktanın yakınından kesme yaparlar.

NOT Hedef dizinin bulunma olasılığı 4^n formülüyle hesaplanır.

n = enzimin tanıdığı dizideki baz çifti sayısı

②

NOT Tip II Restriksiyon Endonükleazları;

- * EcoRI $\longrightarrow$ escherichia coli
- * Sma I $\longrightarrow$ serratia marcescens
- * Pst I $\longrightarrow$ Providencia stuarti
- * Hind III $\longrightarrow$ Haemophilus influenza

NOT

* Yapışkan uçlar oluşturan restriksiyon enzimleri;

- * Hind III
- * Pst I
- * Not I
- * Sfi I

* Kat uçlar oluşturan restriksiyon enzimleri;

- * sma I
- * Dra I

** DNA Klonlama Çalışmalarında Kullanılan Vektörler

- * Plazmit vektörler
- * Bakteriyoфаg'lar
- * Cosmid'ler
- * BAC'lar
- * YAC'lar

* Plazmit Vektörde Bulunması Gereken Bölgeler

- Replikasyon orijini $\longrightarrow$ colEI, pMB1, pUC
- İzaret (Marker) geni $\longrightarrow$ amp, tet, Kan direnç genleri
- Multiple Cloning site (MCS) $\longrightarrow$
- Farklı restriksiyon enzimleri için kesme bölgeleri