DNA'DAN PROTEİNE

Metin TOSUN(1) İlknur AKGÜN(1) Sevim SAĞSÖZ(1)

ÖZET: Tüm canlı organizmalarda kalıtsal karakterleri kontrol eden DNA segmenti gen olarak ifade edilmektedir. Her hücredeki DNA'nın belli bir kompozisyonu belli genetik bilgiyi içermektedir. Genlerin taşıdıkları bilgiler tercüme edilerek protein sentezinde görev yapacak RNA'lar sentezlenmektedir. Proteinler uç uca eklenmiş amino asitlerden oluşan makro moleküllerdir. Bugün genlerin ekspresyonu ile ilgili birçok olay açıklığa kavuşturulmuş olmasına rağmen, genlerin hangi dönemlerde ekspresyon göstereceğini kontrol eden mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

GİRİŞ

Organizmaların büyüme formu ve gelişmesiyle ilgili özelliklerini belirleyen genetik bilginin büyük bir kısmı, hücrenin çekirdeğinde yer almaktadır. Çok az bir kısmı ise mitokondri ve kloroplastlarda (bitkilerde) bulunmaktadır. Burada çekirdek DNA'sı ve fonksiyonundan bahsedilecektir. Bitki büyüme ve gelişmesini kontrol eden olayların daha kolay anlaşılabilmesi için DNA'nın organizasyonu, fonksiyonu ve ekspresyonunun nasıl düzenlendiğinin bilinmesi yerinde olacaktır.

DNA'NIN YAPISI

DNA'nın yapısı ilk defa Watson ve Crick tarafından 1953 yılında açıklanmıştır. Çift sarmal olarak bilinen DNA spiral yapıda olup, bükülen merdivene benzemektedir. DNA'nın yapısında pentoz şeker, fosforik asit (fosfat) ve azotlu bazlar yer almaktadır. Bir baz ile pentoz şekerin birleşmesinden nükleosit, nükleosit ile fosforik asidin (fosfat) birleşmesinden de nükleotid oluşur. DNA'nın yapısında bulunan fosforik asit DNA'ya asidik özellik kazandırmaktadır (Alemdar, 1983). Çift iplikli bir molekül olan DNA'nın iki dikey ipliği (merdivenin kolları) biri diğerine güçlü bir şekilde bağlanan şeker ve fosfatlardan ibarettir. Merdivendeki her bir yatay basamak ise birbirlerine zayıf bir şekilde bağlanan farklı iki bazdan oluşur. DNA'nın yapısında adenin (A), timin (T), guanin (G) ve sitozin (C) olarak adlandırılan 4 tane baz vardır. Dolayısıyla DNA dili 4 harfli bir alfabe gibi düşünülebilir. Dört baz kimyasal yapısı itibariyle devamlı olarak G-C ve A-T şeklinde eşlenirler. A-T arasında 2, G-C arasında ise 3 hidrojen bağı mevcuttur. Bazların DNA'daki dizilişleri (DNA boyunca 4 bazın linear sırası) bir hücredeki tüm genetik bilgileri içermektedir. Bunlar, DNA merdiveni üzerinde eşit uzunluktaki basamaklar olarak tanımlanır (Yakar, 1987; Persley ve Peacock, 1990; Watson ve ark., 1992).

Baz çiftleri arasındaki tamamlayıcılık tek bir molekül içerisinde iki DNA ipliğinin eşit olmadığını, biri diğerinin tamamlayıcısı olduğunu göstermektedir.

(1) Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü, Erzurum

Böylece, bir DNA ipliğinin baz sırasının bilinmesiyle komplementer ipliğin karşı tarafındaki baz sırasının önceden tahmin edilmesi mümkün olacaktır.

Hücrelerin DNA içerikleri türlere göre değişmekte olup, en az *Arabidopsis thaliana*'da (0.5 pg/haploid genom), en çok ise *Loranthaceae*'nın bazı türlerinde (100 pg/haploid genom) rastlanmıştır (Nagl ve ark., 1983). Aynı şekilde, DNA uzunluğu yönünden de canlılar arasında büyük bir varyasyon mevcuttur. Örneğin *Escherichia coli*'de 1.4 mm iken, insanın diploid hücrelerinde 1.7 m kadardır. Diğer taraftan DNA'nın kalınlığı 20 A^{o}'dur. DNA'da 5 numaralı karbon atomuyla sonlanan uca 5' ucu, 3 numaralı karbon atomuyla sonlanan uca ise 3' ucu denilmektedir. (Günalp, 1968; Yakar, 1987; Watson ve ark., 1992).

DNA'da A/T ve G/C oranları her zaman 1 olduğu halde, A+T/G+C oranı yönünden büyük bir varyasyon görülmektedir. Örneğin, bu oran *Micrococcus* bakterisinde 0.41 iken, *Escherichia coli*'de 1.0, insanda ise 1.40'dır. Taksonomik bakımdan birbirine yakın organizmaların baz oranları da birbirine benzerdir. Diğer taraftan pürin nükleotidleri (A+G) toplamı pirimidin nükleotidleri (C+T) toplamına eşittir (Alemdar, 1983).

Çift sarmallı DNA molekülleri kaynama sıcaklığına yakın derecelerde ısıtılır veya ekstrem pH'ya (pH<3 veya pH>10) maruz bırakılırsa hidrojen bağları kopar ve komplementer iplikcikler birbirinden ayrılır (DNA denatürasyonu). G+C baz çiftleri üç hidrojen bağıyla bağlandıklarından, G+C yönünden zengin DNA moleküllerini yıkmak için gereken ısı A+T'ce zengin moleküllere göre daha fazladır. Diğer taraftan, denatürasyon geriye dönüşümsüz bir olay değildir. Isıtılmış bir DNA molekülü yavaşça soğutulursa komplementer iplikçikler birbirlerini bularak yeniden düzgün bir çift sarmallı molekül meydana gelebilir. DNA'nın renatürasyonu (tamamlayıcı iplikçiklerin tekrar bir araya gelmesi) olarak bilinen bu olay farklı türlerin DNA'ları arasında hibrid moleküllerin meydana getirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Yine, renatürasyon olayı DNA'da tekrarlanmış baz sıralarının çok olduğu bölgelerde bir defa bulunması durumuna göre daha hızlı olduğundan DNA'daki tekrarlanmış baz dizilerinin belirlenmesinde de önemli rol oynar (Günalp, 1968; Yakar, 1987; Grierson ve Covey, 1988; Watson ve ark., 1992).

DNA'NIN EŞLENMESİ

DNA'nın en önemli özelliği kendini eşleyebilmesidir. Bu olay, topoisomerase (çözücü enzim veya helicase) enzimi aracılığıyla, çift iplikli DNA'nın bir fermuar gibi açılması ile (komplementer bazlar arasındaki bağların çözülmesiyle) başlar. Her iki yeni ipliğin bir bütün olarak sentezlenmesi mümkün değildir. Çünkü polimeraz enzimi, nükleotidleri yalnızca 5'→3' yönünde polimerleştirir. Replikasyon, DNA boyunca pek çok alanda başlar (Bryant, 1982; Persley ve Peacock, 1990) ve bunların

her bir parçası replikon olarak adlandırılır (Mantell ve ark.,1985). Replikonlar genellikle 20-30 μm ya da 60-90 kilobaz çifti uzunluğundadır. Ayrılmış bulunan ipliklerin her birine yeni bazlar hücrenin kimyasal sıvısından tamamlayıcı baz çifti kuralına göre, DNA polimeraz enzimi aracılığıyla bağlanırlar. DNA'nın bu eşlenme şekline semikonservatif eşlenme denilmektedir. Daha sonra sentezlenen kısa DNA fragmentleri (replikonlar) ligasyonla (ligaz enzimi vasıtasıyla) birleştirilir. (Grierson ve Covey, 1988). Böylece, birbirine ve orijinal moleküle benzer çift iplikli DNA meydana gelmiş olur.

DNA replikasyonu interfazın S (sentez) peryodunda gerçekleşmekte ve süresi 7-11 saat arasında değişmektedir (Grierson ve Covey, 1988). Buna karşılık sitoplazmik proteinler ve organeller tüm interfaz boyunca (G_1, S ve G_2) sürekli bir şekilde sentezlenmektedir. Bunun yanında mitoz sırasında DNA ve RNA sentezi tamamen durur, protein sentezi ise önemli ölçüde azalır. Replikasyonla oluşan yeni DNA, başlangıçtaki DNA'nın aynısı olduğundan, bir türün karakteristik özellikleri o türün tüm döllerinde şaşmaksızın nesiller boyu devam edebilmektedir (Göksel ve Şenel, 1987, Bahçeci, 1993).

GENİN YAPISI

Kalıtsal karakterleri idare eden her bir DNA segmenti gen olarak adlandırılmakta ve tek hücreli bakterilerden insanlara kadar tüm canlı organizmalarda temel genetik materyali oluşturmaktadır. Pek çok geni bulunduran tek bir DNA molekülünün katlanmış formu ise kromozom olarak isimlendirilmektedir. Bakteri gibi basit organizmalar tek bir DNA molekülüne (kromozoma) sahip olup, bu tek kromozom yaklaşık 3000 geni içermektedir. Bitki ve hayvanlar gibi daha kompleks organizmalar ise her biri binlerce farklı gen içeren kromozomlara sahiptirler. Birçok hayvan ve bitkinin genetik yapılarında yaklaşık 100.000 genin bulunduğu tahmin edilmektedir. *Arabidopsis thaliana*'da DNA'nın 10 milyon baz çiftinden oluştuğu, bunun yaklaşık 35000 gene karşılık geldiği bildirilmiştir (Leutwiler ve ark., 1984; Persley ve Peacock, 1990).

Genlerin uç kısmında transkripsiyon olaylarını düzenleyen kontrol bölgeleri vardır. Bu bölgeler, hücrede belli bir genin kopyalanıp kopyalanmayacağını ve genden ne kadar kopyalama yapılacağını kontrol eder. Bunlar, kromozom boyunca yer alan genetik bilgilerin sırasıyla kullanılmasında gerekli sinyalleri verirler (Şekil 1). Böylece, geni oluşturan DNA yalnızca hangi proteinin yapılacağını değil, aynı zamanda hangi hücrede ve ne miktarda üretileceğine dair bilgileri de taşırlar (Persley ve Peacock, 1990).

DNA'dan transkripsiyonun başlaması için gerekli sinyali veren ve RNA polimeraz enzimini kontrol eden DNA bölgeleri promotör olarak adlandırılır.

Şekil 1. Genin şematik yapısı (Persley ve Peacock, 1990).

Promotörler memelilerde yaklaşık 30 baz çifti, mayalarda ise 60-120 baz çifti uzunluğundadır (Suzuki ve ark., 1989). Kontrol bölgesinin promotör kısmındaki bazların sırası gene ne kadar kopyalayıcı enzim bağlanacağını bildirir. Böylece, eğer güçlü bir promotör varsa, daha fazla enzim bağlanır, daha fazla mRNA üretilir ve daha fazla protein yapılır. Genellikle hücreler, fazla miktarda ihtiyaç duyulan proteinlerin yapımından sorumlu genlerin uç kısmında güçlü promotörlere, nadiren kullanılan proteinlerin yapımından sorumlu genlerin uç kısmında ise daha zayıf promotörlere sahiptirler (Persley ve Peacock, 1990).

Amino asit için kodlama yapan tüm kodonlar üçer baz çiftinden oluştuğundan bir gendeki baz çifti sayısı amino asit sayısının en az 3 katıdır. Orta büyüklükteki bir proteinin 400 amino asitten oluştuğu düşünülürse, bunun için gerekli DNA kısmı 1200 baz çiftinden ibaret olmalıdır. Bu miktara kontrol bölgesi de dahil edilirse 2000 baz çiftine kadar çıkabilir (Schaff, 1991; Watson ve ark.,1992).

Eukaryotik hücrelerde bazı genlerde tekrarlanan baz sıraları vardır. Örneğin, buğdayın $\propto$-gliadinlerinden sorumlu gende ATG kodonundan sonra yaklaşık 300 baz çiftinin ATGTAAAGTGAATAAG dizisi şeklinde sona kadar tekrarlandığı kaydedilmiştir. Bu tekrarlamalı sıraların biri veya birkaçı gen ekspresyonuna katılabilir (Grierson ve Covey, 1988).

Genlerin önemli bir özelliği crossing-over ile bölünmemeleridir. Çünkü, crossing-over genler içerisinde değil geneler arasında meydana gelmektedir (Suzuki ve ark., 1989).

GEN EKSPRESYONU VE PROTEİN ÜRETİMİ

Gen ekspresyonu; RNA polimeraz enziminin DNA'ya bağlanması, DNA'nın transkripsiyonu, mRNA'nın sitoplazmaya hareket ederek ribozomlara bağlanması, translasyon ve translasyon sonrası amino asitlerin dizilerek proteini oluşturması gibi birkaç aşama ile düzenlenmektedir (Grierson ve Covey, 1988; Suzuki ve ark., 1989). Morfolojik karakterlerin ortaya çıkması transkripsiyon ve translasyon olaylarının gerçekleştirilmesiyle olur.

DNA, RNA polimeraz I, II ve III olarak adlandırılan üç ayrı formdaki enzim tarafından kopyalanır. Bunlardan RNA polimeraz I nükleolar kromozomların ikincil boğumlarında yer alan rDNA genlerinden ribozomal RNA (rRNA)'yı sentezler. rRNA hücredeki toplam RNA'ların %80'ini oluşturur. RNA polimeraz II messenger RNA (mRNA)'yı sentezler ve RNA'lar içerisindeki payı %5'dir. RNA polimeraz III ise transfer RNA (tRNA)'yı sentezler ve hücredeki tüm RNA'ların %15'ini oluşturur (Grierson ve Covey, 1988; Watson ve ark., 1992).

RNA polimeraz enzimi, genin 5' ucundaki sıralarda yer alan promotöre bağlanarak mRNA zincirini başlatır ve daha sonra terminasyon sinyaline kadar uzanan baz sıraları kopyalanır (Göksel ve ark., 1987; Suzuki ve ark., 1989). RNA sentezleneceği zaman, DNA molekülünün o bölgesinde iki zincir birbirinden ayrılır. Ayrılan DNA zincirlerinden bir tanesi RNA sentezine kalıplık görevi yapar. Bu zincirin neye göre seçildiği henüz bilinmemektedir. Ancak, tüm bir DNA ipliği boyunca mRNA sentezi için aynı zincir kalıplık etmemektedir. Herhangi bir genin transkripsiyonu bir zincir üzerinde yapılırken, başka bir gende ise transkripsiyon diğer bir DNA zincirinden yapılabilmektedir. DNA zincirleri birbirlerinden ayrıldıkları zaman hücrede serbest durumda bulunan trifosfat halindeki RNA nükleotidleri buraya gelir ve DNA'nın kalıp olarak görev yapan zincirdeki nükleotidlerden kendi komplementlerini bulurlar. Daha sonra iki ribozun 3' ve 5' karbon atomları fosfodiester köprüleriyle birbirlerine bağlanarak RNA molekülünün kopyalanması tamamlanır (Şekil 2) (Bahçeci, 1993).

Transkripsiyon 5'→3' yönünde devam etmektedir. RNA sentezlenirken geçici bir DNA-RNA melez molekülü ortaya çıkar, ancak bu DNA-DNA dubleksine göre daha az kararlıdır. Bu nedenle sentezin tamamlanmasından sonra RNA molekülü transkripsiyon çatalında DNA'dan ayrılır. Transkripsiyonun sona ermesi için gerekli sinyal genellikle RNA-polimeraz enzimi tarafından tanınmaktadır. Ancak, bazı durumlarda buna ilaveten rho isimli bir protein gerekebilir. DNA'dan gerekli mesajları alan mRNA molekülü sitoplazmaya gelip ribozomun büyük ve küçük alt birimleri arasına yerleşir ve protein sentezi için kalıplık eder. Ribozomlar büyüyen polipeptit zinciri ile birlikte mRNA boyunca hareket etmektedirler. Aynı mRNA

Şekil 2. DNA'dan bir RNA zincirinin sentezlenmesi (Watson ve ark., 1992).

molekülü aynı anda birkaç ribozom üzerinde iş görür (Suzuki ve ark., 1989; Persley ve Peacock, 1990; Watson ve ark., 1992; Bahçeci, 1993). Ribozomlar, RNA içeren 200 A^{o} çapında sitoplazmik partiküller olup, herhangi bir mRNA molekülünde iş görebilirler. Dolayısıyla belli bir mRNA'ya özgü değildirler. Messenger RNA, hücredeki toplam RNA'nın %5-10'unu oluşturmaktadır (Yakar, 1987). Diğer taraftan, bir hücrede 20 çeşit amino asit ve bu amino asitlerin her birisi için de bir veya daha fazla tRNA bulunmaktadır. Translasyon için 40'tan fazla tRNA görev yapmaktadır. Bazı tRNA'lar birden fazla kodona bağlanabilirler. Örneğin, tek bir tRNA molekülü hem UUU hem de UUC kodonuna bağlanabilir. Tek bir zincir halinde olan tRNA molekülü zincir içi baz eşlenmesi yaparak özel bir yerinden ikiye katlanır. Bu şekilde ikiye katlanmış olan tRNA'nın iki ucundan 3' ucu öteki ucundan daha uzundur ve her zaman için CCA nükleotid dizisiyle sonlanır. Amino asitler bu kısma bağlanır. Transfer RNA'nın amino aside bağlanması için amino asidi aktive eden bir enzime ihtiyaç vardır ve aktivasyon için gerekli enerji ATP'den sağlanmaktadır. Bu grubun karşı tarafında antikodon olarak adlandırılan üç serbest nükleotid bulunur. Bu kısım protein sentezi sırasında mRNA'daki komplementer bazların sırasını seçerek, yani DNA'dan alınan mesajı okuyarak, tRNA'nın mRNA'ya bağlanmasını sağlar. Amino asitler ile mRNA arasında direkt bir temas gerçekleşmemektedir. Transfer RNA molekülü amino asit ve antikodon kollarından başka 2 kola (pseudoüridin ve dihidroüridin) daha sahiptir (Şekil 3) (Alemdar, 1983; Yakar, 1987; Watson ve ark., 1992; Bahçeci, 1993).

Genetik kod her biri farklı bir amino asidi kodlayan üç harfli sözcükten (kodon) oluşur. Farklı 20 temel amino asit vardır. Amino asitler $\propto$-amino grubundan oluşan bir baş kısmı ($-NH_2$) ile $\propto$-karboksil grubundan ibaret bir kuyruk kısmına (-COOH) sahiptirler. Bu yapıların her ikisi de peptid bağı oluşumuna katılabilme özelliğindedir. Amino asitlerin çoğu birden fazla kodonla şifrelenebilir. Eukaryotik

Şekil 3. Transfer RNA (tRNA) molekülünün yapısı (Watson ve ark., 1992)

hücrelerde başlangıç amino asidi olarak genellikle AUG kodonuyla şifrelenen methionin kullanılır. Protein sentezinde fazlaca kullanılan amino asitler için daha çok kodon bulunur. Dört bazın üçerli gruplar halinde oluşturdukları 64 kombinasyondan üçü (UAA, UAG ve UGA) herhangi bir amino asite özgü olmayıp, zincirin sonlanması için gerekli olan stop sinyalini verirler. Zincirde yer alan amino asitlerin sırası hangi proteinin oluşacağını belirler (Persley ve Peacock, 1990; Watson ve ark., 1992).

Antikodon kolu üzerindeki nükleotid tripleti amino asitlere göre değişiklik gösterir. Bu tripletler mRNA'da kendine uyan kodon tripletine komplementerdir. tRNA molekülü kendine özgü bir amino aside ester bağı ile bağlanarak, amino açil-tRNA kompleksi şeklinde ribozoma gelir ve 3' ucunda taşıdığı amino asidi ribozoma daha önceden yerleşmiş olan mRNA'daki uygun kodonun karşısına getirir. Amino açil-tRNA kompleksinin antikodon tripleti kendine uyan mRNA kodonunun bazlarıyla hidrojen bağı kurarlar. Bu sırada amino asit sentezlenmekte olan peptit zincirine eklenir. Her yeni peptid bağının oluşmasından sonra gelecek bir sonraki amino asidi sıraya koymak için ribozom, mRNA üzerinde bir kodon boyu ilerler. Ribozom, mRNA üzerinde hızla hareket ederken onun her kodonunu okur ve bu sırada mRNA kodonuna uyan tRNA'ları sıraya kor. Bunun sonucunda tRNA'ların 3' uçlarında taşınan amino asitler de kendi aralarında sıralanır ve birbirlerine peptid bağlarıyla bağlanırlar. Polipeptid zincirlerinin bitmesi mRNA üzerindeki üç terminasyon (stop) kodundan (UAA, UGA ve UAG) bir tanesiyle belirlenir. mRNA üzerinde uygun sonlanma sinyallerine ulaşıldığında polipeptid zincirinin sentezi tamamlanmış olur (Şekil 4) (Watson ve ark., 1992; Bahçeci, 1993).

Şekil 4. Polipeptit zincirinin sentezlenmesi (Watson ve ark., 1992)

Özet olarak, protein üretiminde iki önemli nokta, DNA'da bulunan bilginin mRNA'ya kopyalanması ve protein oluşumu için gerekli olan amino asitlerin uygun bir sıra ile dizilmesine imkan veren genetik kod vasıtasıyla mRNA'daki bilginin protein diline çevrilmesidir (Şekil 5).

TRANSKRİPSİYON TRANSLASYON
Gen (DNA)----------> mRNA ----------> Protein

Genlerin taşıdıkları bilgiler yalnızca tercüme edilmekle kalmaz aynı zamanda çoğaltılır. Bir genden ortalama her dakikada 1 mRNA sentezlenir. Bir mRNA molekülünün hücredeki yaşam süresi ise ortalama 240 dakikadır. Bu süre

Şekil 5. DNA'dan protein üretimi aşamalarının şematik olarak gösterilişi (Persley ve Peacock, 1990).

içerisinde ribozomlarda görev yapar. Bu sürenin sonunda bozulur, görev yapamaz. Dolayısıyla aynı genden 240 mRNA yapıldığı zaman bir mRNA ölmektedir. Artık, yapılan her bir mRNA molekülüne karşılık en yaşlı bir mRNA öleceğinden 240 mRNA'lık populasyon sayısı sabit kalır. Diğer taraftan, bir mRNA'dan her 5 dakikada bir tane enzim molekülü yapılır ve bunun ortalama ömrü 20 saat kadardır. Buna göre; 1 Gen=240 mRNA=57600 enzim molekülü oluşur (Bahçeci, 1993).

Genetik mühendisleri bir genin ekspresyonunu (fenotipik ifadesini) genin uç kısmına güçlü bir promotör ilave ederek artırabilirler. Bu, normal olarak zayıf promotöre sahip bir gen olabilir. Arzu edilen geni içeren rekombinant DNA'ya güçlü promotör ilave edildiği zaman, organizma istenilen proteini daha fazla üretecektir

(Persley ve Peacock, 1990). Genlerin ekspresyonu ile ilişkili olaylar açıklığa kavuşturulmasına rağmen, genlerin hangi dönemlerde ekspresyon göstereceğini kontrol eden mekanizmalar konusunda çok az bilgi mevcuttur (Mantell ve ark., 1985).

KAYNAKLAR

Alemdar, N., 1983. Sitoloji. Atatürk Üniv. Yay. No 612, Fen Fak. Yay. No 87, Ders Kitapları Ser. No 23, Erzurum, s 210.

Bahçeci, Z., 1993. Moleküler Biyoloji. Atatürk Üniv. Yay. No 700, Fen-Ed. Fak. Yay. No 94, Ders Kitapları Ser. No 28, Erzurum, s 215.

Bryant, J.A., 1982. DNA replication and the cell cycle. In: Encyclopedia of Plant Physiology, Vol. 14 B (Eds. B. Parthier and D. Boulter) Springer-Verlag, Berlin p 75-110,

Gatehouse, J.A., I.M. Evans, R.R.D. Croy, D. Boulter, 1986. Differential expression of genes during legume seed development. Phil. Tras. R. Soc. London, Ser. B, 314, 367-384.

Göksel, E., A. Şenel, 1987. Biyoteknoloji, Genetik Mühendisliği ve İnsanlığın Geleceği. Rekombinant DNA Araştırmaları, 1982 Wesleyan Sempozyumu, 1985 Brookings Sempozyumu. V Yayınları A.Ş. (Hanson, E.D. ve Panem S.'den çeviri) Ankara, s 17-26.

Grierson, D., S.N. Covey, 1988. Plant Molecular Biology. Blackie and Son Ltd., Chapman and Hall (2nd Ed.), New York, p 233.

Günalp, A., 1968. Gen ve Moleküler Biyolojisi. Hacettepe Üniv. Yay. No 1, (Watson, J.D.,1965'ten çeviri) , Ankara, s 438.

Leutwiler, L.S., B.R., Hough-Evans, E.M., Meyerowitz, 1984. The DNA of *Arabidopsis thaliana*. Mol. Gen. Genet., 194:15-23.

Mantell, S.H., J.A. Matthews and R.A. McKee, 1985. Principles of Plant Biotechnology: An Introduction to Genetic Engineering in Plants. Blackwell Scientific Publ., Oxford, London Edinburg, p 8-34.

Nagl, W., M., Jeanjour, H., Kling, S., Kuhner,I., Michels, T., Miller, B., Stain, 1983. Genome and chromatin organization in higher plants. Biologisches Zentralblatt, 102:129-148.

Persley, G.J., W.J. Peacock, 1990. Biotechnology for Bankers. In: Biotechnology in Agriculture No 2:Agricultural Biotechnology. Opportunities for International Development (Ed. Persley G.J.). C.A.B International Wallingford Oxon OX10 8DE UK p3-24.

Schaff, D.A., 1991. Biotechnology-gene transfer: Terminology, techniques and problems involved. Hort. Sci., 26: 1021-1024.

Suzuki, D.T., A.J.F. Griffths, J.H. Miller, R.C. Lewontin, 1989. An Introduction to Genetic Analysis.(Fourth Ed.), W.H. Feeman and Company, New York, p768.

Watson, J.D., M. Gilman, J. Witkowski, M. Zoller, 1992. Recombinant DNA. (2nd ed.) Distributed by W.H. Freeman and Company, 41 Madison Aenue, New York p 626.

Yakar, N., 1987. Sitoloji (Hücre-Bilimi). İstanbul Üniv. Fen Fak. Yay. Rekt. No 3437, Fak No 199, (II. Baskı) İstanbul, s 299.