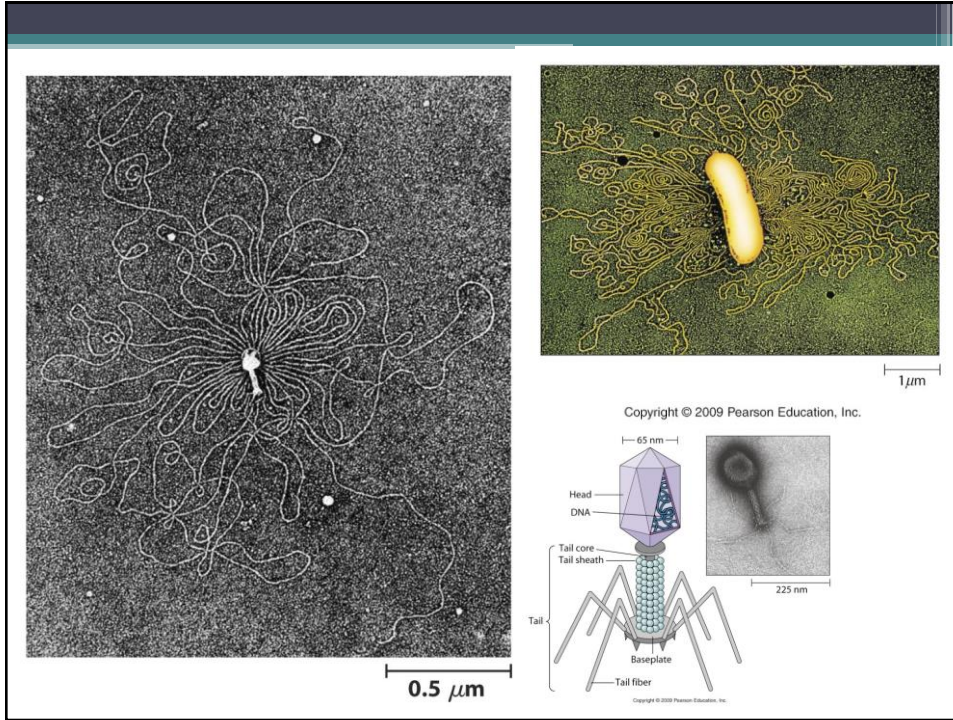


Genetik materyal: Kromatinin yapısı

Umut Fahrioglu, PhD MSc

Viral ve prokaryot kromozomu

- Bir **genome**, bir virüste, bir prokaryot hücrede, bir ökaryot organelinde veya bir haploid organizmadanın kromozomlarına verilen isimdir.
- Virüslerde genom DNA veya RNA olabilir ve bir veya daha fazla parça olabilir. Bazıları tek sarmal iken bazıları çift sarmaldır. Genetik materyal sıkıca paketlenmiştir.
- Prokaryotlarda, genellikle ama her zaman değil, genom çift sarmal tek bir halka DNA kromozomdur. Diğerlerinde bir veya daha fazla linear veya halka kromozomdur. Esas kromozomdan bağımsız olarak çoğalan kromozomlara **plazmid** denir.
- Ökaryotların esas genomu çekirdekteki haploit kromozom seti arasında bölüştürülmüştür. **Haploit** Ökaryotların genomlarının bir kopyası vardır. **Diploit** ökaryotların iki kopyası vardır.



Viral ve Prokaryotik Genomlar

- Viral
 - T2, herpes virusü ve gemini virusü çifte sarmal DNA genomları var.
 - Parvovirus B19, tek sarmal DNA genomu var.
 - Gemini virusünün bir veya iki DNA molekülü olabilir.
 - Retrovirüslerin çifte sarmal RNA genomu vardır.
 - Picornavirüsleri (poliovirüs) tek sarmal RNA molekülüdür.
 - Orthomyxoviridae ailesi, 7-8 parça tek sarmal RNA.
- Prokaryotik
 - *Borrelia burgdorferi*, Lyme hastalığına neden olur, 0.91Mb linear kromozomu vardır ve en az 17 küçük plazmidi.
 - *Rhizobium radiobacter*, 3.0Mb halka kromozomu ve 2.1Mb linear kromozomu.
 - *Escherichia coli*, 4.6Mb tek bir çifte sarmal DNA

Eukaryotic Chromosomes

- Ökaryotik genomlar birçok linear kromozoma dağılmıştır. Her türün kendine özgü bir kromozom sayısı vardır.
- Ökaryotik hücrelerde bulunan tüm set metafaz kromozomlarının **karyotip** denir.
- İnsanların diploit genomunda 46 kromozom vardır ($2n$), 23 kromozom (bir haploid) yumurtadan ve 23 kromozom da spermden.
- İnsan genomu 3×10^9 bp (3×10^9 bp \times 0.34 nm/bp \times 1 m/ 10^9 nm \approx 1 m) ama insanlar diploit organizmalardır ve her somatik hücremizde yaklaşık 2m DNA vardır
- Ökaryotik DNA çok yüksek derecede paketlenmiştir.

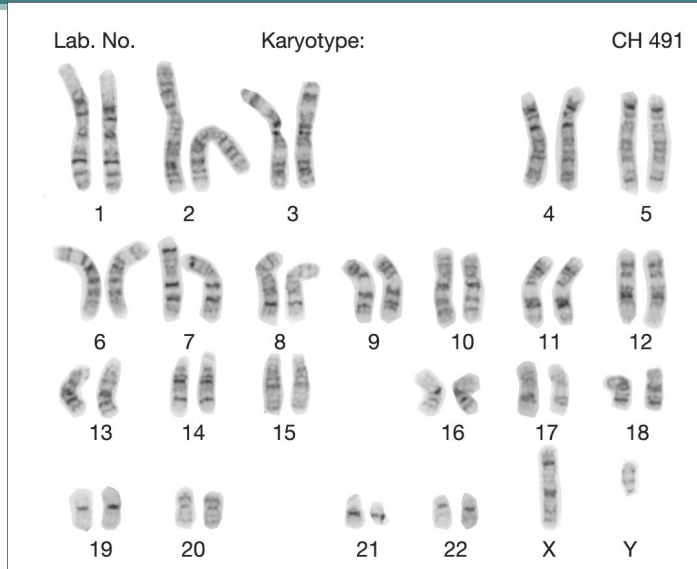
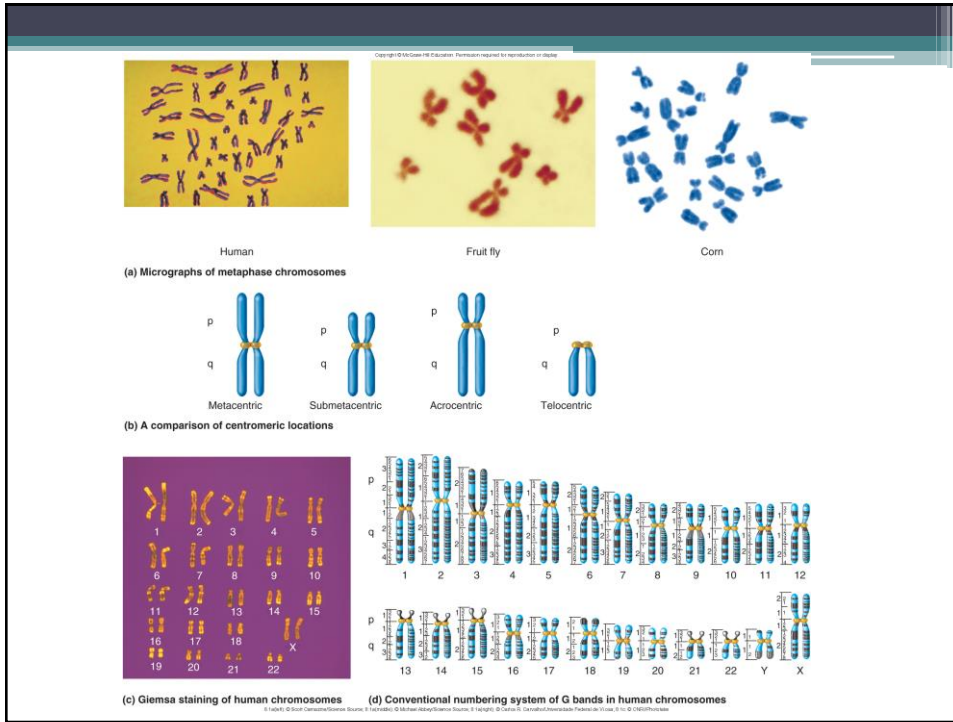


Figure 2.8 İnsan erkek Karyotype
(From Malby, E., Langhill Centre for Human Genetics, Sheffield, UK.)

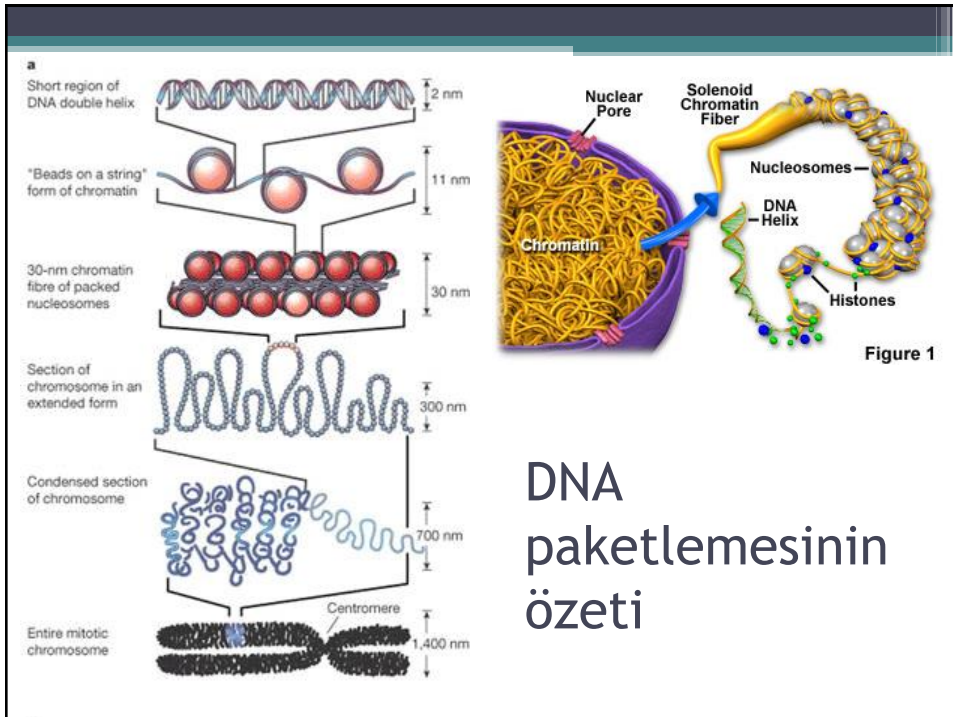


DNA ökaryotlarda kromatin olarak organize edilmiştir.

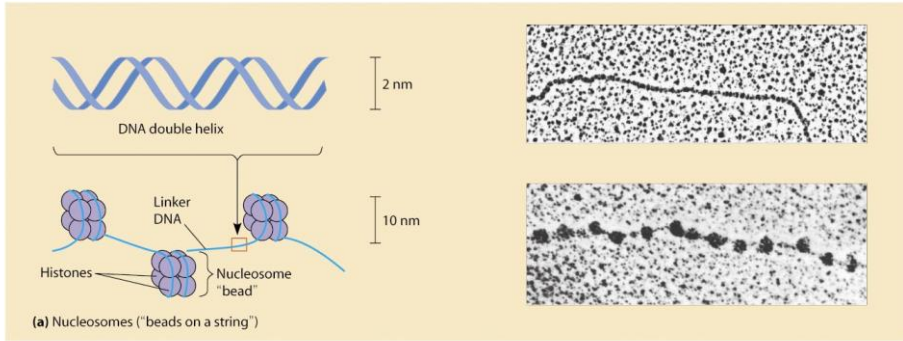
- Kromozomlar hücre bölünmesi enasında görünür hale gelirler. Bölünmeden sonra kromozomlar çözümler ve kromatin halinde kalırlar.
- **Kromatin** , **DNA** ve **protein**'den oluşur. Kromatinin temel yapısı tüm ökaryotlarda nerdeyse tamamen aynıdır.
- **Histonelar** (artı yüklü) ve **histon-olmayan** (daha az artı yük) kromatinde DNA ile birleşmiş iki farklı protein türüdür.
- Histonlar kromatinde en sık görülen proteinlerdir. Net artı yükleri vardır ve bu yük onların DNA'ya daha iyi bağlanmasına yardımcı olur.
- Ökaryotik nükleer DNA'da görülen beş temel histon şunlardır: **H1**, **H2A**, **H2B**, **H3** and **H4**.
- Ağırlık açısından bakıldığında kromatinde eşit miktarda DNA ve histon vardır.

Histon-olmayanlar

- Histonlar dışında DNA ile etkileşimi olan tüm diğer proteinlerdir.
- Çoğu eksi yüklü asidik proteinlerdir.
- DNA replikasyonunda, tamirinde, gen regulasyonunda ve rekombinasyonda görev yapan proteinleri de içerir.
- Her hücrenin çok farklı histon olmayan proteinleri vardır. Bu proteinler organizmaya, hücreye ve hatta aynı hücrede zamandan zamana bile değişebilmektedir.



Çifte sarmaldan “ipteki boncuklar”a

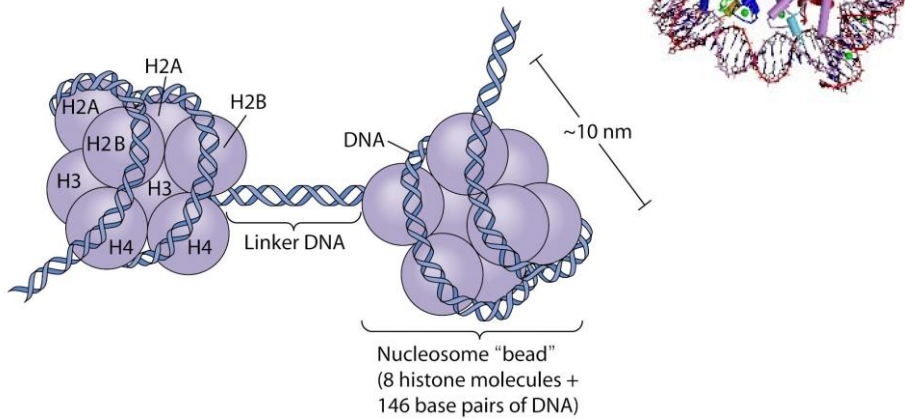


Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

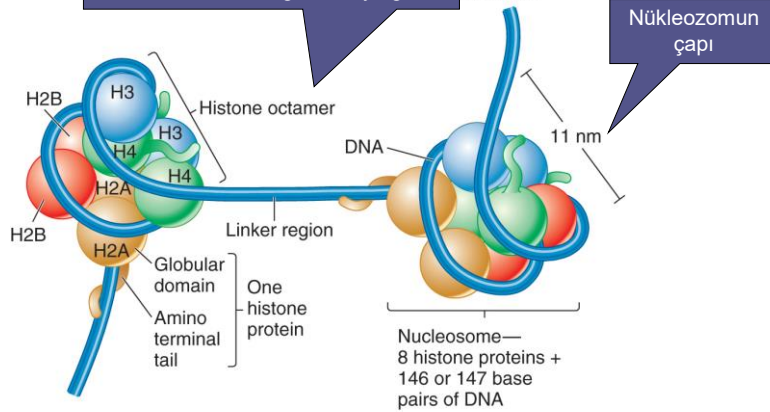
Nükleozomlar

- Az önceki resimdeki boncuklar aslında **nükleozomlardır**. Nükleozomlar ökaryot kromatininin temel yapı üniteleridir.
- Bir nükleozom yaklaşık 11nm çapında olup sekiz histon proteini (her birinden iki tane; H2A, H2B, H3 and H4) etrafına 1.65 kez sarılmış **147 bp** DNA'dan oluşur.
- Bu DNA'yı 6 kez daha sıkı hale getirir.
- Nükleozomların kendileri **linker (bağlayıcı) DNA** iplikleri ile birbirlerine bağlıdır. Individual nucleosomes are connected by strands of **linker DNA**. Linker DNA'nın uzunluğu organizmaya göre değişmektedir. İnsan linker DNA'sı **38-53 bp** uzunluğundadır.

Nükleozomlar

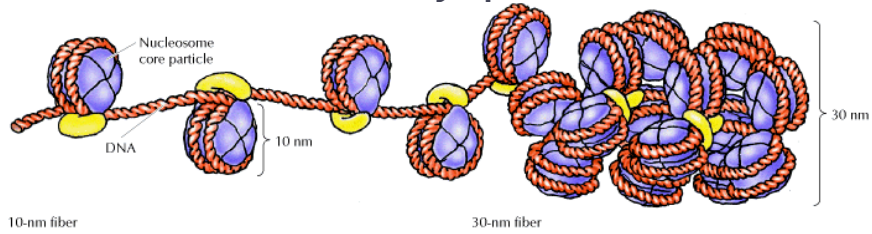


20 ile 100 bp arası değişen uzunluk, hücre türüne ve organizmaya göre



(a) Nucleosomes showing core histone proteins

Bir üst aşama kromatin kondensasyonu Histon H1 tarafında yapılır

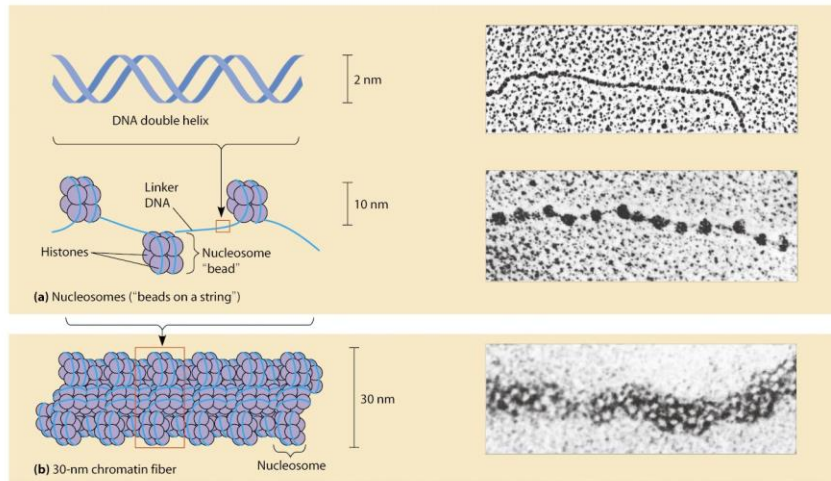


10-nm fiber

30-nm fiber

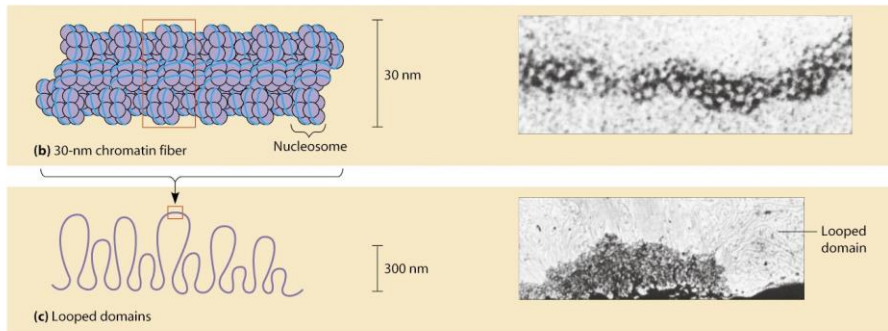
- Tek bir H1 molekülü hem nükleozomun bir ucunda linker DNA'ya hem de çekirdek histona sarılı DNA parçasının ortasına bağlanır
- Bu bağlanma nükleozom DNA'nın daha düzgün görünmesini sağlar ve zigzag bir aranjman haline gelir.
- Nükleozomların kendileri yaklaşık 30 nm çapında **30nm kromatin ipi** adı verilen sıkı bir yapı oluştururlar.

30nm kromatin ipi



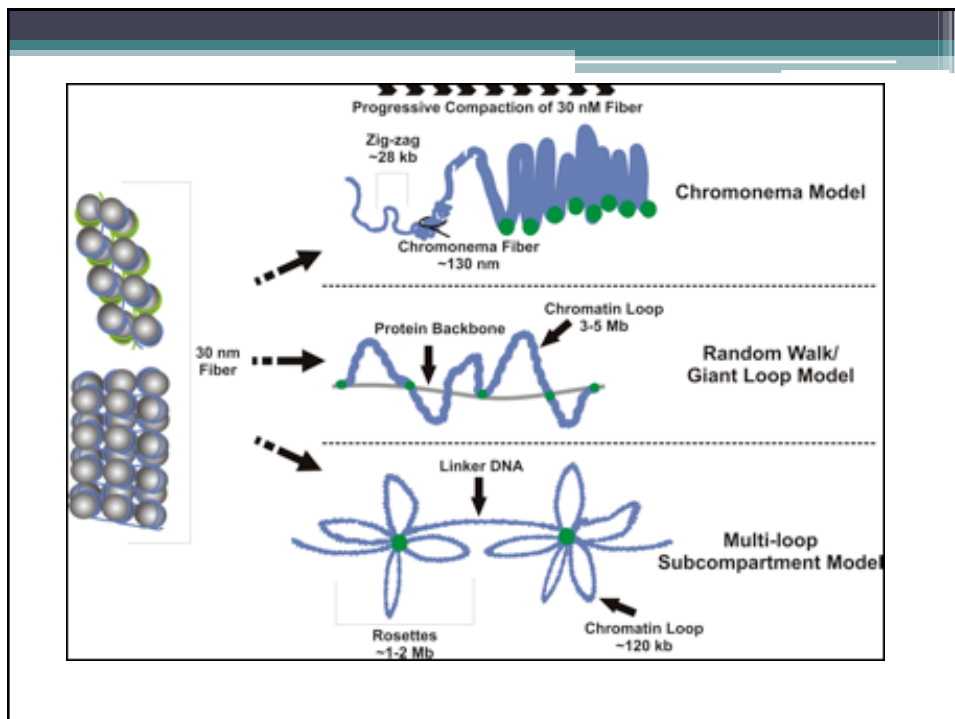
Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

30nm kromatin ipinin ötesinde

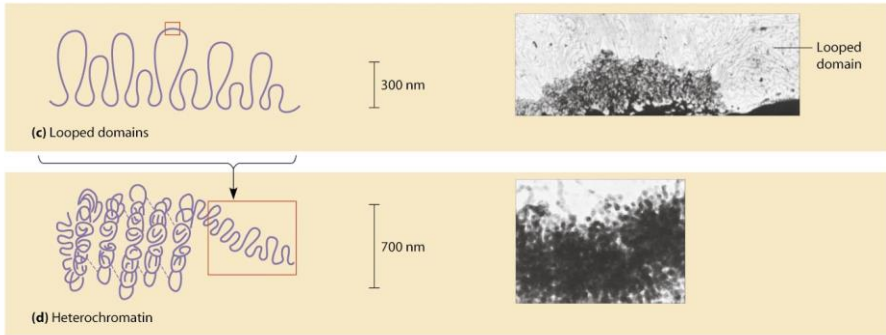


Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

- Each looped domain is held together at its base by non-histone proteins that are part of the chromosome scaffold.
- The stretches of DNA called scaffold associated regions (SARs) bind to the non-histone proteins to determine the loops.

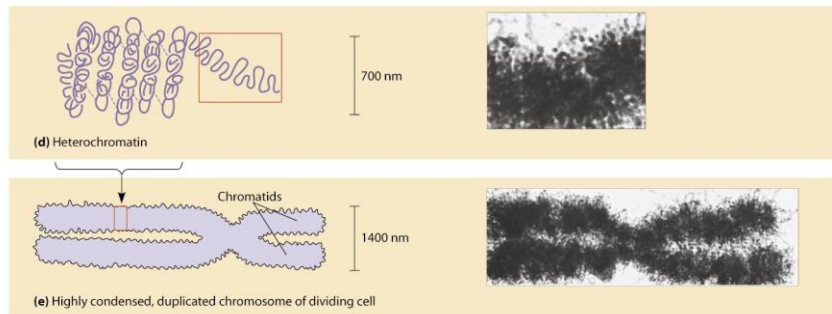


Looplardan Heterokromatine

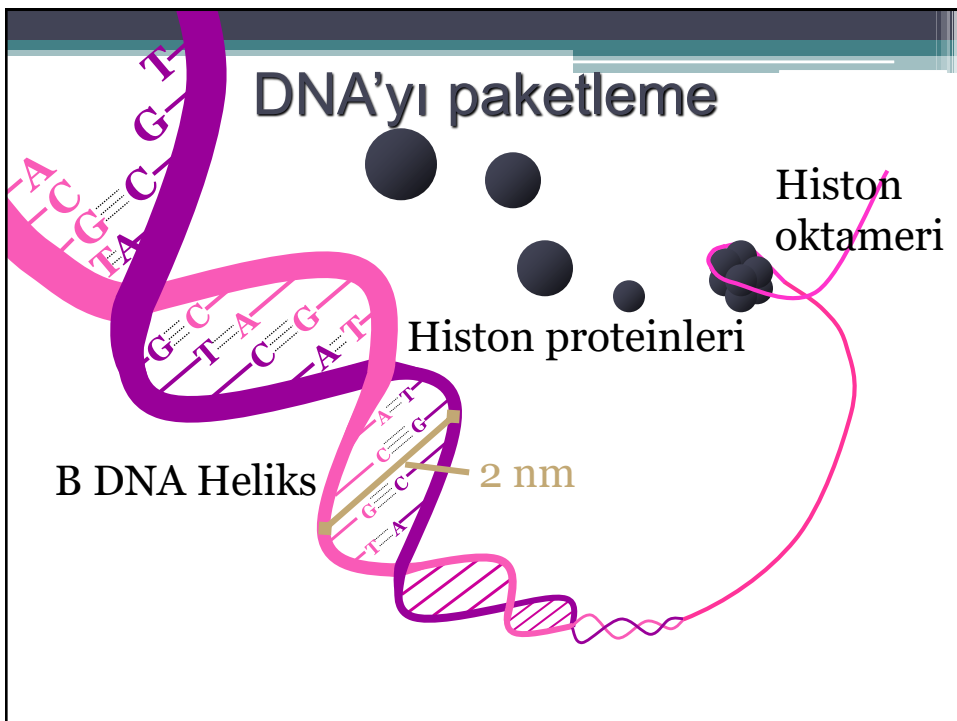
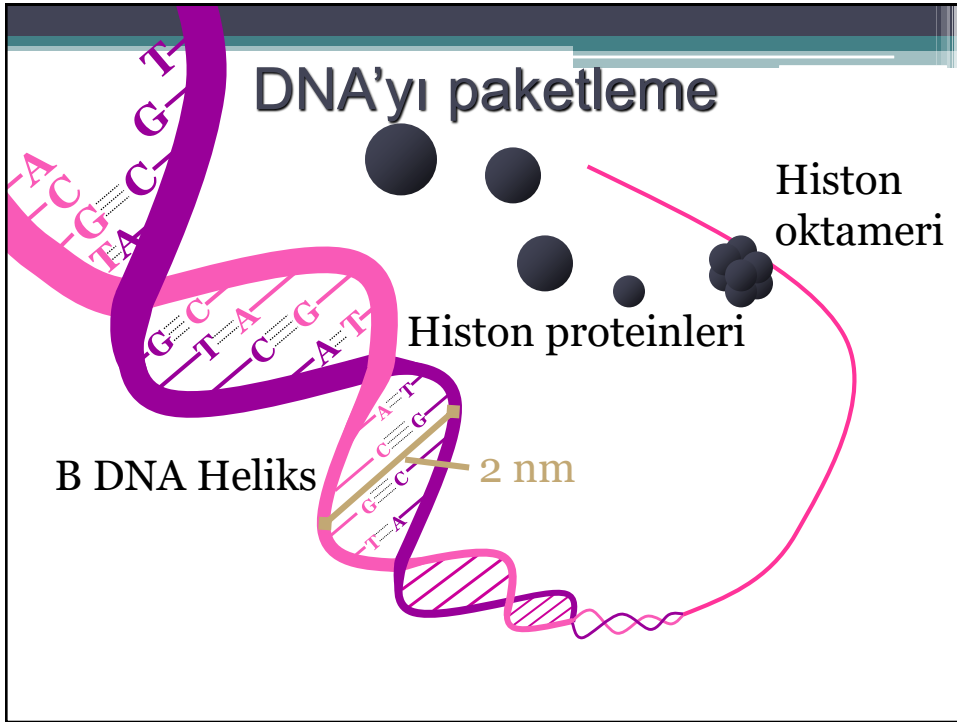


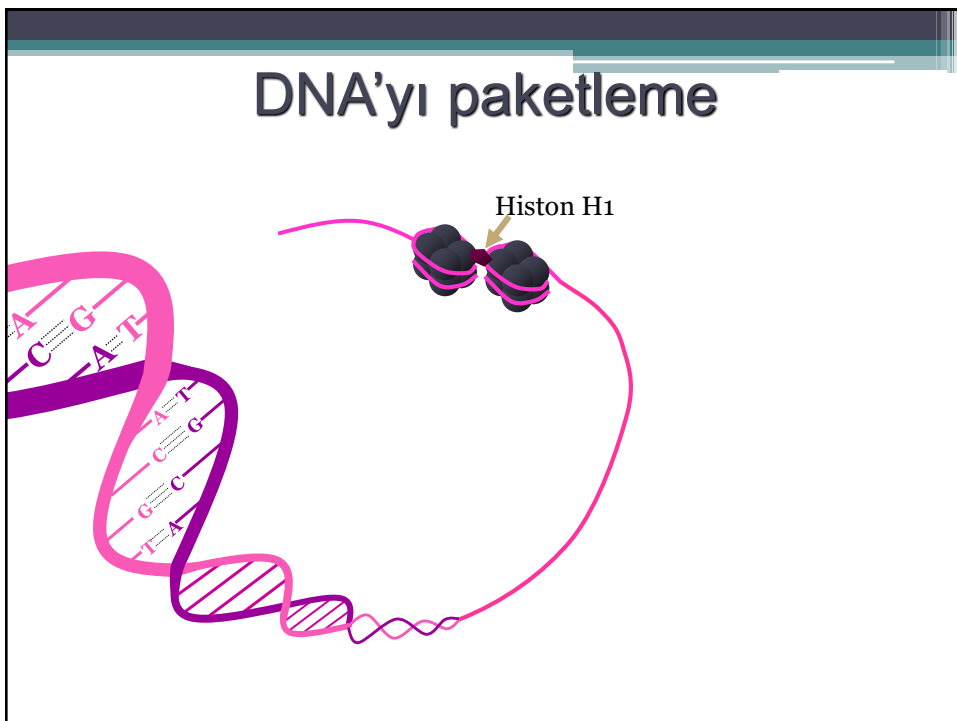
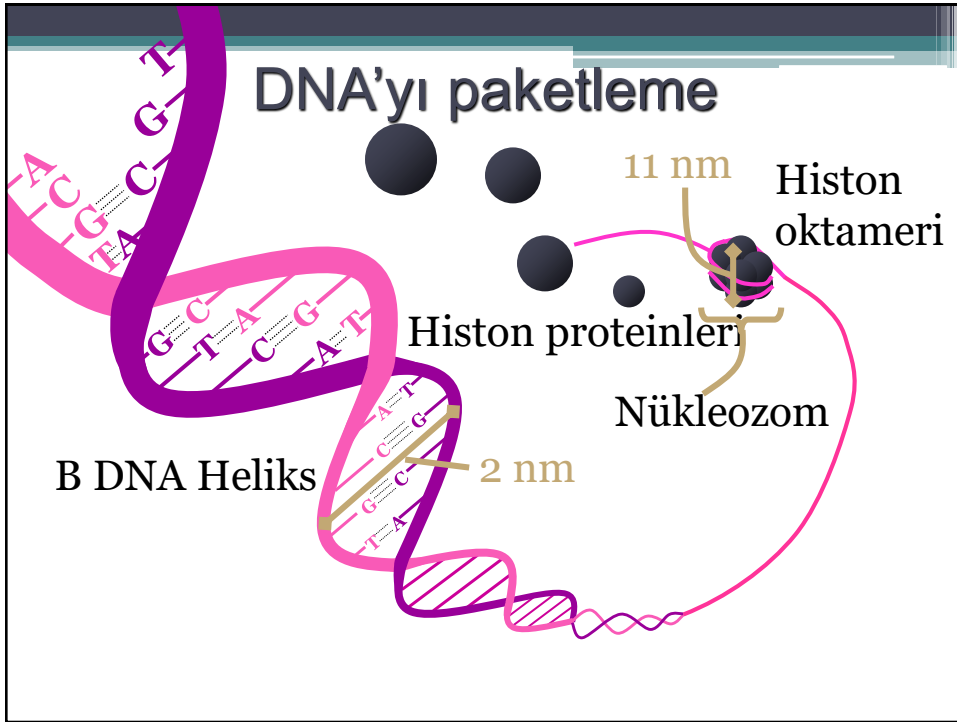
Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Heterokromatinden Kromozoma

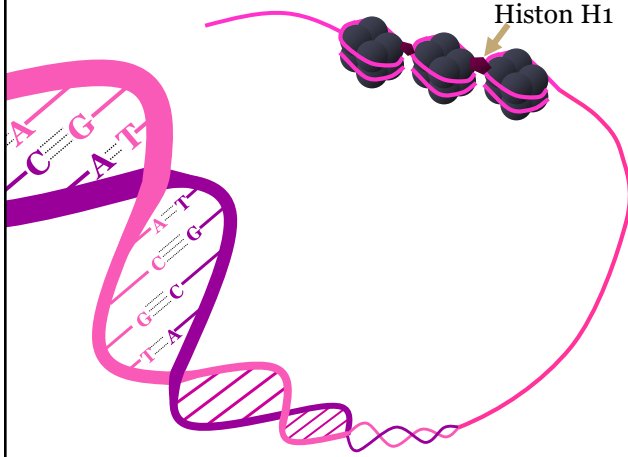


Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

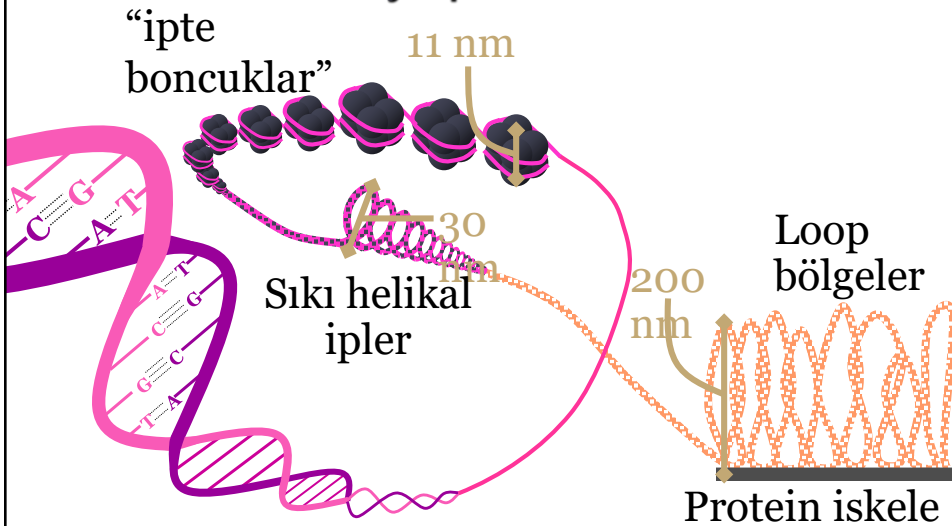


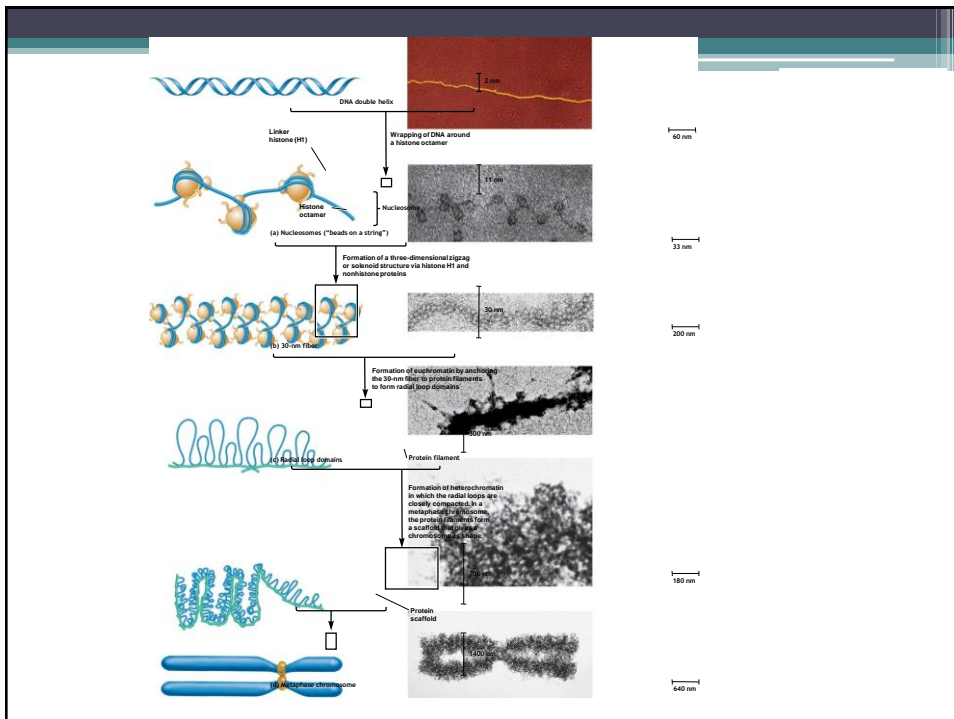
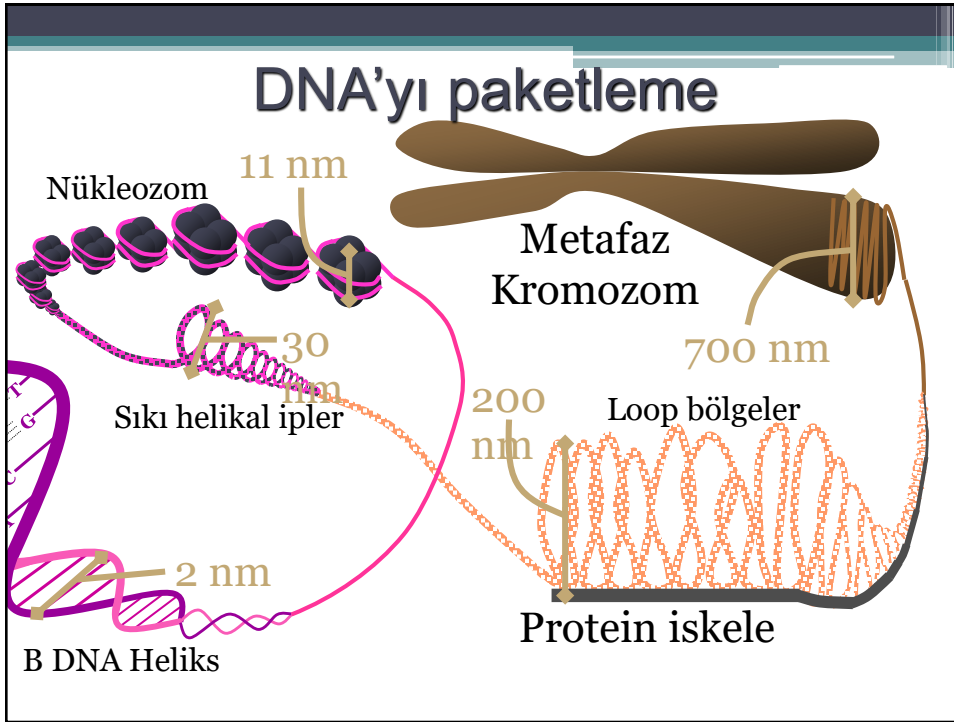


DNA'yı paketleme



DNA'yı paketleme





Ökromatin

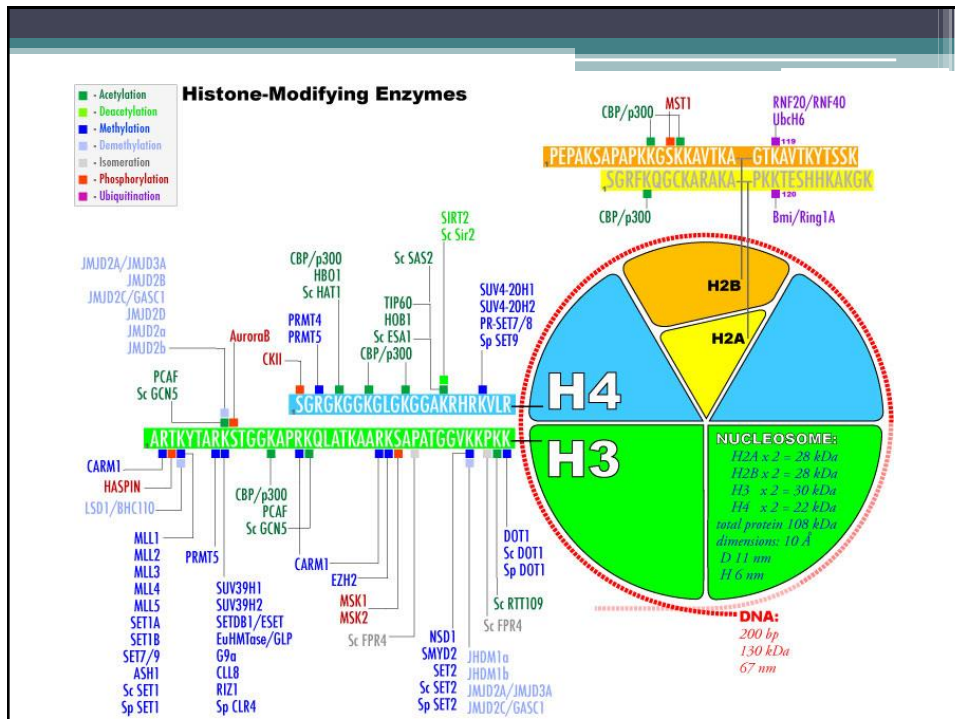
- Hücre döngüsünün hangi evresinde olduğuna bağlı olarak DNA'nın paketlenmesi değişmektedir.
- Kromozomlar duplikasyondan hemen önce (Sfazın başlangıcı) en yayık hallerindedir. Ve mitoz ve mayoz esansında da en sıkı paketlenmiş hallerindedirler.
- Kromatinin iki türü boyanma özelliklerine göre isimlendirilir.
- **Ökromatin, hücre döngüsü içinde normal kondensasyon ve decondensasyon döngüsünü** gösteren kromozom veya kromozom bölgelerine denir. (mitozun ortasında en koyu ve S fazda en açık renk olan)
- Aktif bir hücrenin genomunun çoğu ökromatindir.
- Tipik olarak;
 - Ökromatin DNA **aktif olarak transkripsiyon** olandır, yani gen ekspresyonu gösteren
 - Ökromatinde **tekrarlayan sekanslar/diziler yoktur**.

Heterokromatin

- **Heterokromatin** az öncekine karşılık hücre döngüsü boyunca, interfaz da dahil, kondense olarak kalan kromozom veya kromozom parçalarına denir.
- S fazında diğer DNA'ya göre daha **geç replike olur**. Heterokromatindeki genler genellikle **transkripsiyon açısından inaktiftir**.
- İki tür heterokromatin vardır
 - **Konstitütif heterokromatin:** her hücrede **homolog kromozomların aynı bölgesinde** mevcuttur. **Tekrarlayan DNA'lardan** oluşur ve örnek olarak **sentromer ve telomer bölgeleri** gösterilebilir.
 - **Fakültatif heterochromatin:** diğerine göre durum hücre tipine ve gelişim evresine göre veya bazen homolog kromozomlar arasında bile değişebilir. Kondense olmuş ve dolayısıyla inaktif kromozom parçalarını temsil eder. Memeli hayvanların dişilerinde somatik hücrelerde görülen ve inaktif X-kromozomu olan **Barr Body**, bu kromatin türüne örnektir.

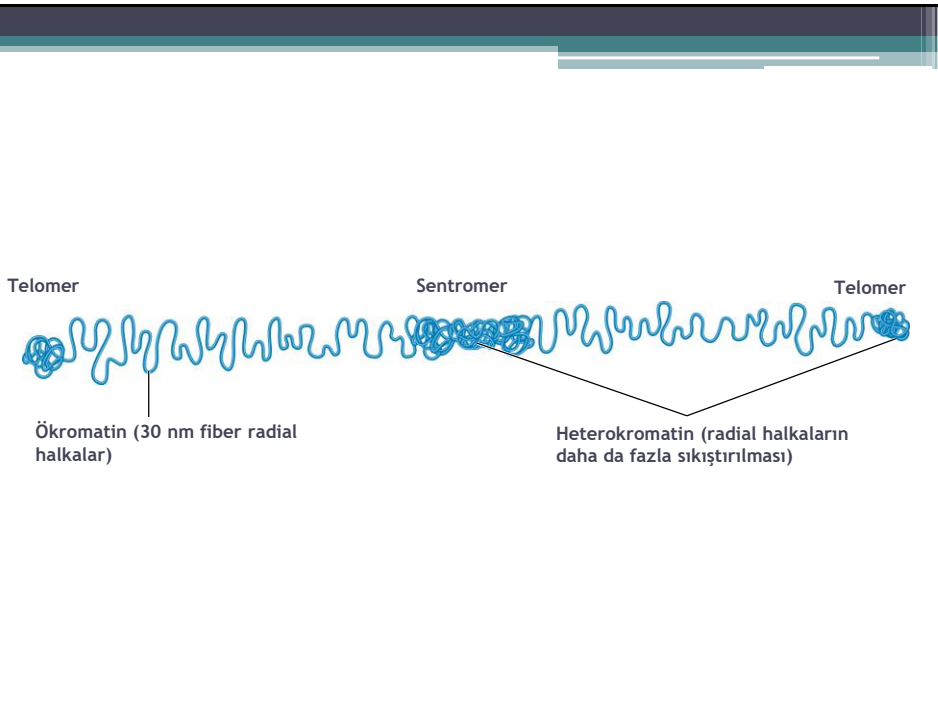
Histon kuyruklarını kullanarak Kromatinin yeniden yapılanması.

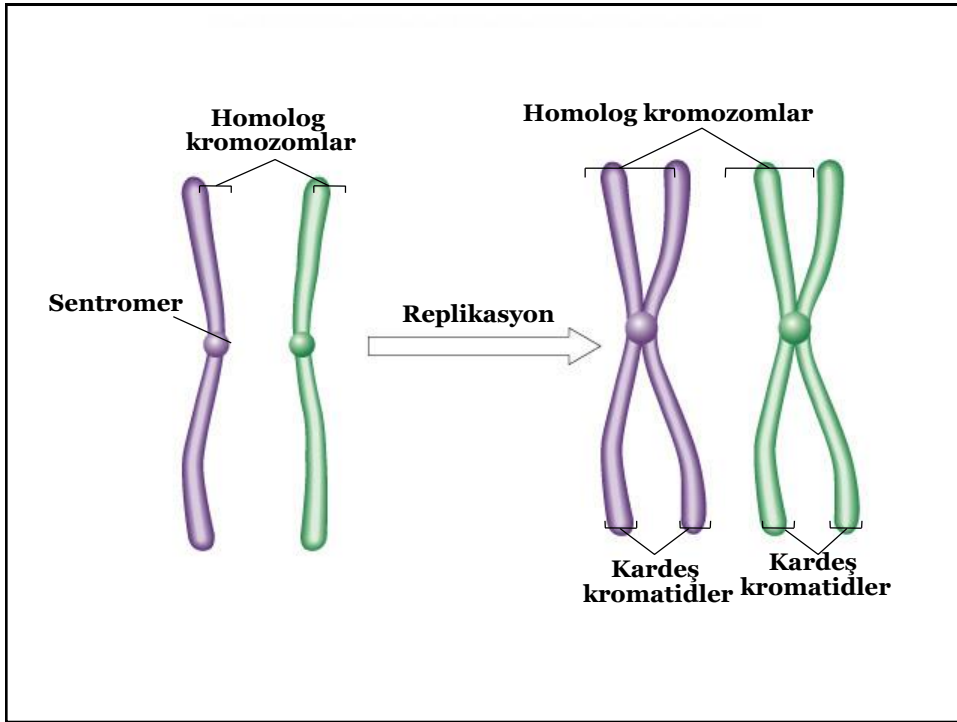
- DNA'nın replikasyon, transkripsiyon için ulaşılabilir olması gerekmektedir.
- Histonların modifikasyonu kromatin kondensasyonunu değiştirir.
 - Histon asetasyonu ve deasetasyonunda, gen regülasyonunun bir parçası olarak çekirdek nükleozomun yüzeyindeki histonlar N-terminal kuyruktaki lizin amino asitinden asetillenir (HAT'lar tarafından) ve de asetillenir (HDAC'lar tarafında)
 - Histonların fosforilasyonunun transkripsiyon, DNA tamiri, apoptoz ve kromozom kondensasyonunda oynadığı rolü araştıran yeni araştırmalar vardır.
 - 1999'da bulunan ve histon metilasyonunu transkripsiyon regülasyonuna bağlayan direk bulgular vardır.
 - Histonlarda prolin izomerizasyonu metilasyonu regüle eder



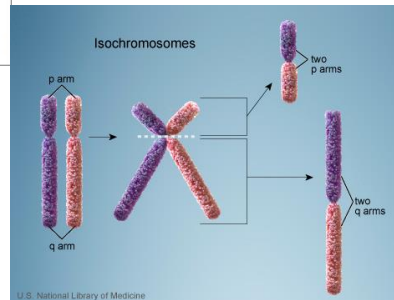
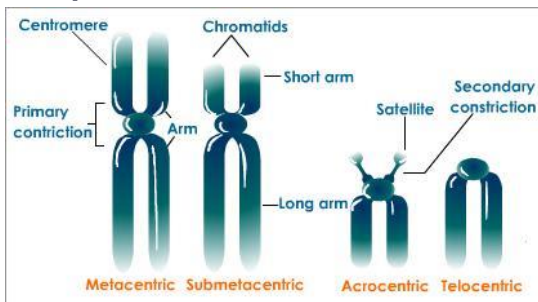
Bir kromozom için minimum gereklilikler

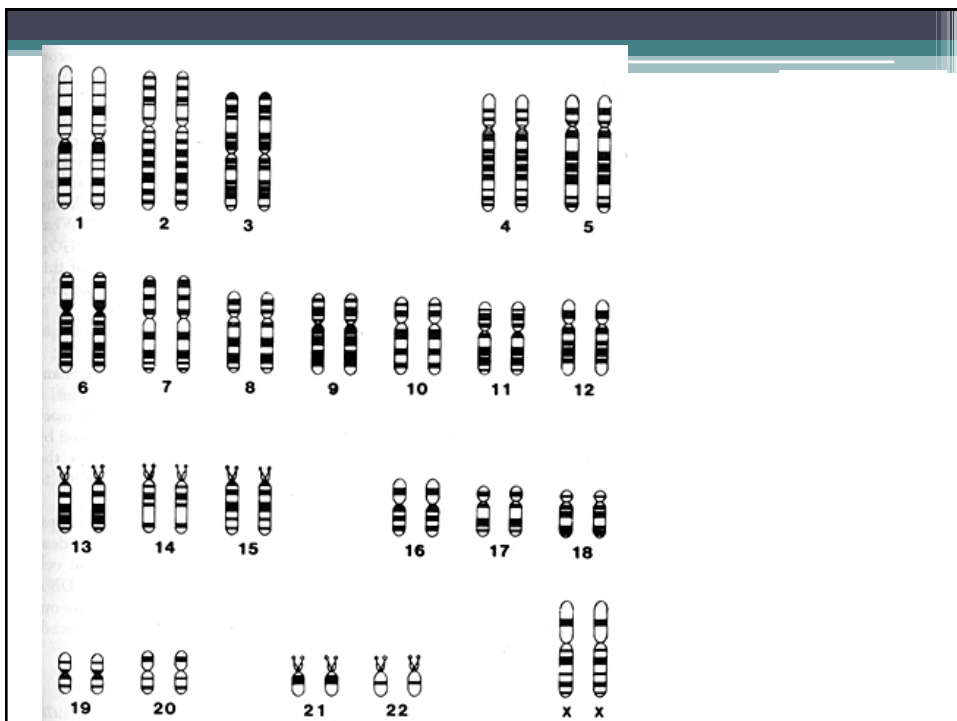
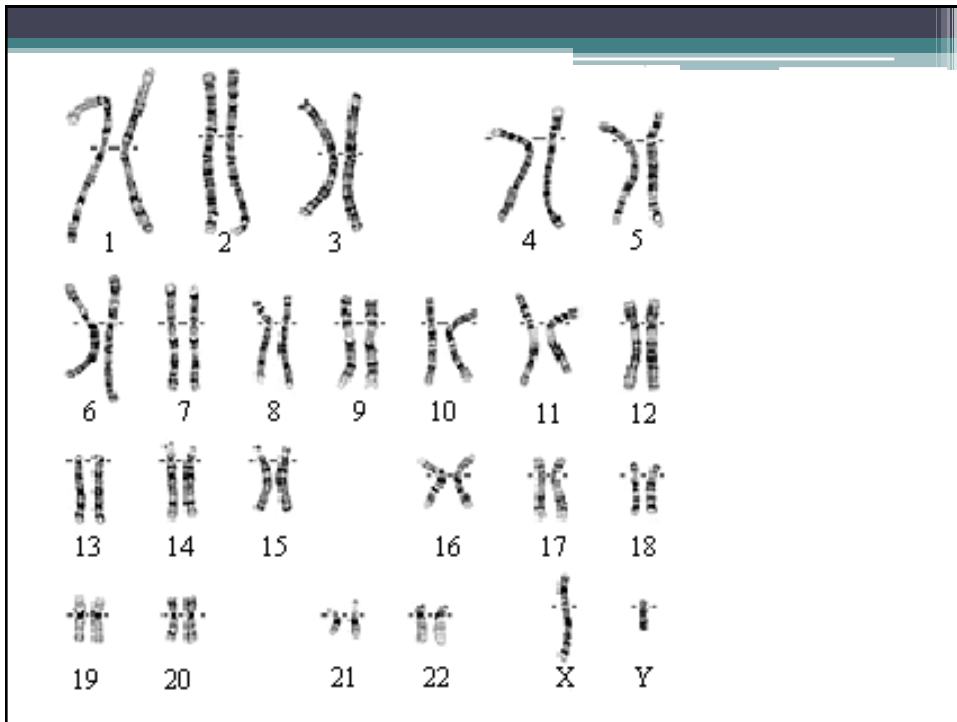
- Replikasyonun orijini
 - Replikasyonu başlatmak için
- Telomerler
 - Uçları korumak için ve zaman hesabı için
- Sentromer
 - Düzgün segregasyon için





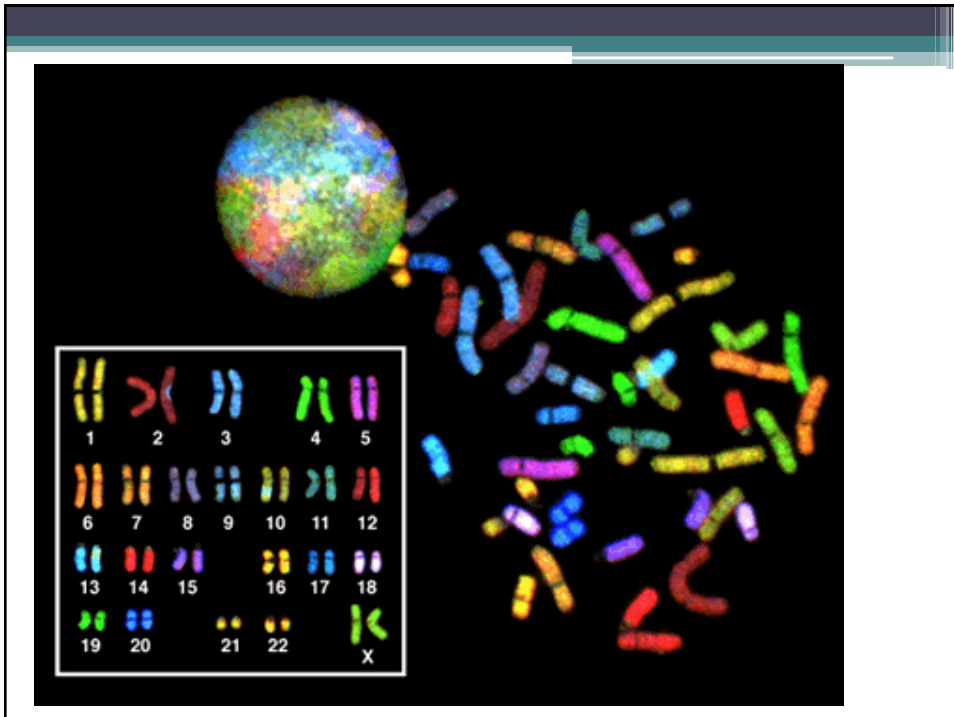
Sentromerin yerine göre kromozom tipleri



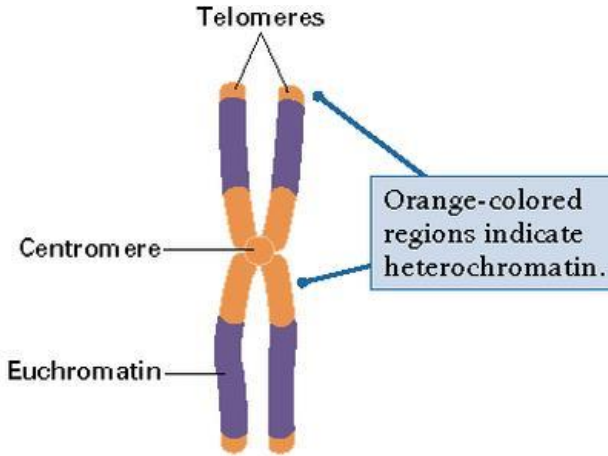


Kromozom bantlama

- Kromozomlarda GC içeriği bölgeden bölgeye değişmektedir. Bu bölgeler kondens olmuş kromozomlarda boyamada farklılık göstermektedir.
- Her kromozom kendine özgün boyama deseni vardır ve bu desen ile diğer kromozomlardan ayırt edilebilir.
- Giemsa boyası seçici olarak GC yönünden fakir bölgeleri boyar ve G-bantlarını oluşturur. GC yönünden zengin hafif renkli bölgeler R-bantlarını oluşturur. Giemsa ile boyanmış her kromozomun kendine özgü karakteristik dönüşümlü R ve G bantları vardır.
- C-bantlama: Giemsa konstitütif heterokromatine bağlanır ve dolayısı ile centromer ve akrosentrik kromozomların distal kollarının bir kısmını ve Y kromozomunun uzun kolunun distal kısmını boyar.
- Q-bantlama: quinacrine ile boyandığında ortaya çıkan floresan desendir. Ortaya çıkan bant desenleri G-bantlamada görülen ile çok benzer.
- T-bantlama: telomerleri görüntüleyebilmek için
- Spektral karyotipleme: bir organizmadaki tüm kromozom çiftlerini farklı renkler ile görüntülemek için kullanılan moleküler sitogenetik tekniği.

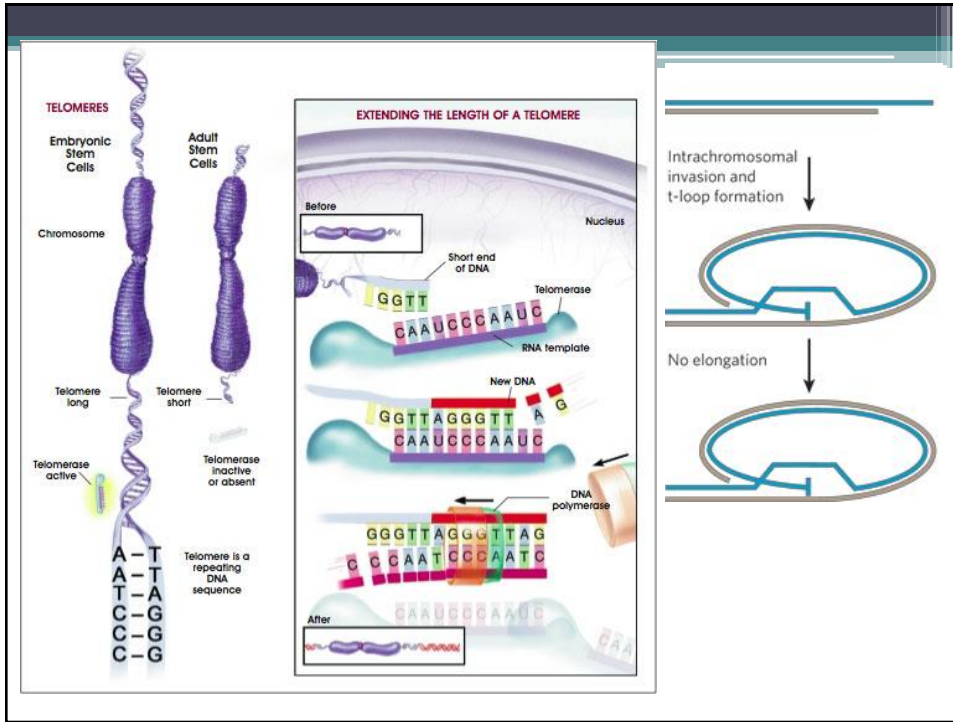


Telomerler ve sentromer



Telomerler

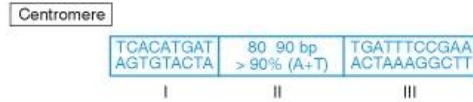
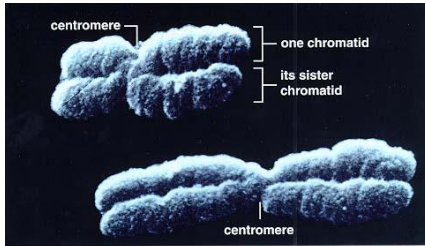
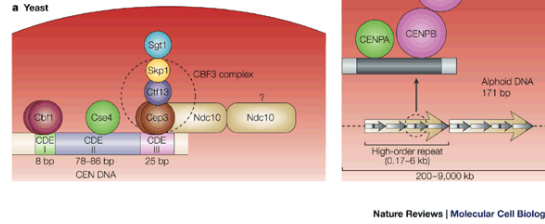
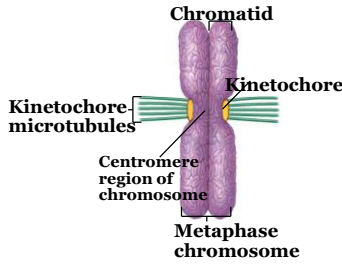
- Linear kromozomların sonunda bulunan ve özel bir sekansa sahip olan bu yapılar kromozomları stabil hale getirmeye yardımcı olur ve replikasyon için gereklidirler.
- Her kromozomnun iki ucu vardır ve bundan dolayı da iki telomeri
- Aynı türden olan canlıların telomer dizileri aynıdır fakat telomer sekansları türler arasında farklılık gösterebilmektedir.
- Telomerler nükleer zarfın hemen içinde yer alır ve çoğunlukla birbirleriyle ve de zarf ile yakın temas içindedirler.
- Telomerik sekanslar iki gruba ayrılabilir:
 - Basit telomerik diziler: Kromozomların en uçlarıdır. Uzunlukları organizmaya ve hayatın hangi evresinde olduğuna bağlıdır. Bu diziler birbiri ardına tekrarlayan bir dizi basit DNA sekansından ibarettir (uç uca tekrarlayan DNA sekansları).
 - İnsanlarda ve diğer omurgalılarda dizi şöyledir: 5' – TTAGGG – 3' (böyle de yazılabilir; 5' – GGTTAG – 3' or 5' – GGGTTA – 3'). Telomerik DNA çifte armal değildir ama kendi üzerine dönüp yapışarak t-loop veya D-loop oluşturur.
 - Telomerle ilişkili diziler: Bu diziler telomerlerin daha iç kısmındadır. Tekrarlar içerirler ama bunlar basit tekrarlar değildir. Görevleri tam olarak bilinmemektedir.



Sentromerler

- Mitotik ve mayotik ipliklerin kromozomlara bağlandığı DNA dizilerini içeren kromozom bölgelerine sentromer denir. Her kromozomun doğru yavru hücreye düzgünce ayrılmasını sağlarlar.
- Kromozomda bir boğum olarak görülürler.
- Sentromerik diziler organizmalar arasında aynı değildir. Hatta aynı organizmanın farklı kromozomları arasında bile aynı değildir.
- İnsan sentromerleri 240kb ve birkaç milyon baz çifti arasında değişir.

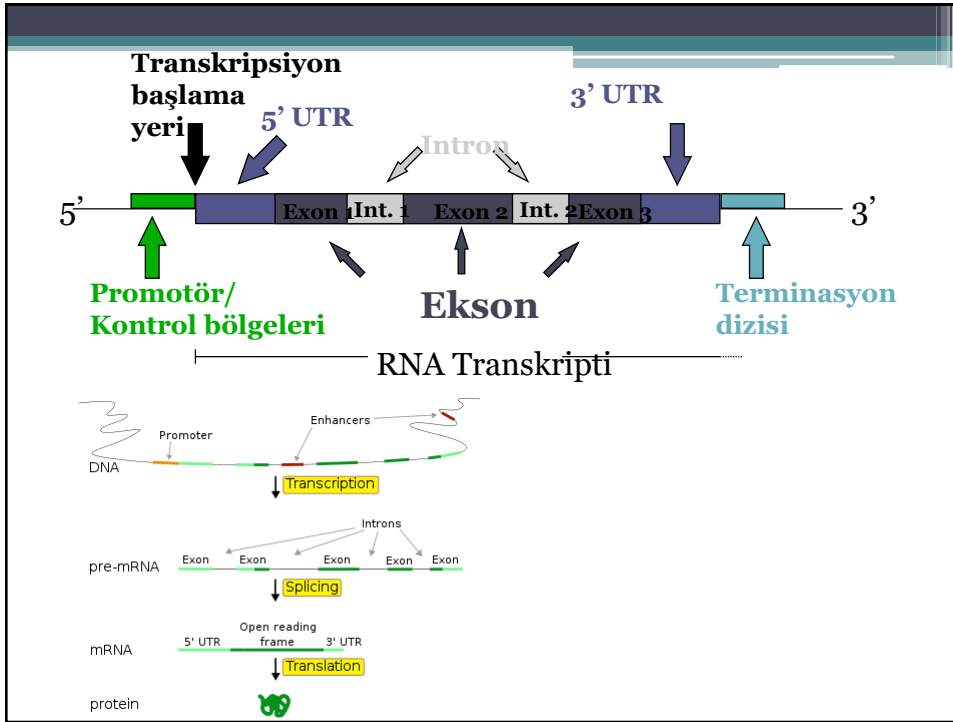
Sentromer



In *Saccharomyces cerevisiae*

Özgün DNA dizileri

- Bazı diziler genomda sadece bir kez bulunurlar. Tek kopya diziler olarak da bilinirler.
- Her diploid hücrede iki kopyalarının bulunduğu anlamına gelir (Bazen ondan daha fazla da olabilir).
- İnsanlarda, bu özgün sekansların genomun %55-60'ını oluşturduğu düşünülmektedir.
- Mendel'in kalıtsallık üniteleri gen denir ve genler bir organizmanın temel kalıtsallık ünitesidir.
- Gen tanımları farklılık gösterebilir.
- Bazı kitaplar RNA sentezi için gerekli olan regülatör dizileri de içeren ve sonuçta RNA transkripti üretecek kromozom üzerinde yer alan bir nükleik asit parçası olarak tanımlar.
- Diğerleri ise bir final gen ürünü üretebilen bir nükleik asit parçası olarak tanımlar.



mRNA'nın transkripsiyon uygulanmayan bölgeleri

- DNA'dan üretilen ön-mRNA'ların tüm parçaları protein üretmek için kullanılmaz. Bu kodlamayan parçalar asla çevrilmezler (translasyon yapılmaz).
- Ökaryotik mRNA'nın 3 tane kodlamayan parçası vardır. :
 - **5' UTR**
 - **Intronlar** – DNA'nın RNA'ya çevrilen ama RNA çekirdekten mRNA olarak ayrılmadan önce RNA'dan çıkartılan bölümlere verilen isimdir.
 - **3' UTR**

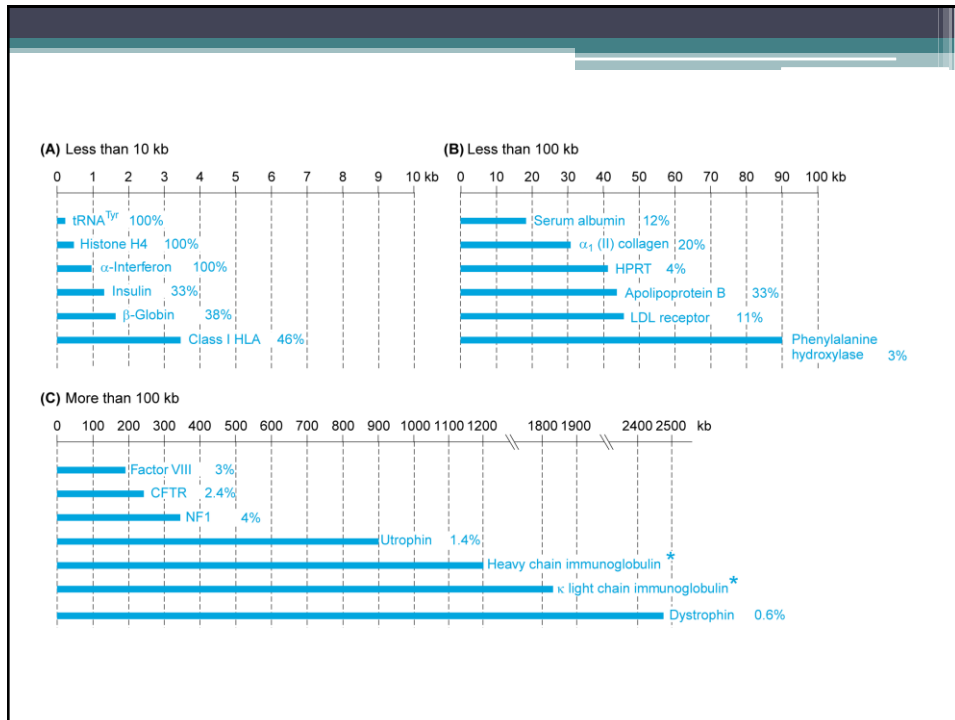


TABLE VII
Characteristics of ten of the most completely studied
chromosomes of the human genome.¹

Chromosome	Sequence length (Mb)	% GC	% repeat	Gene density (Mb ⁻¹)
5	177.7	39.5	46.3	NA
6	166.8	40.0	43.9	9.2
7	153.8	41.0	45.0	7.5
13	95.5	38.5	42.3	6.5
14	87.4	40.9	46.2	10.0
16	78.9	44.7	47.8	NA
19	55.8	48.0	55.7	26.0
20	59.2	44.1	42.0	12.2
21	33.5	40.9	40.1	6.7
22	33.5	47.8	41.9	16.3
Genome	2,862.7	41.0	44.8	10.0

¹Source: Dunham et al. (2004); Martin et al. (2004); Schmutz et al. (2004b).
 NA: Not available in the sources consulted.

Modern Genetik Terminoloji

- **Fenotip:** Bir özelliğin **fiziksel ifadesine** fenotip denir.
- **Genotip:** Diploit bir organizmanın **genetik yapısına** genotip denir.
- **Allel:** Bir genin farklı şekillerine allel denir.
- **Yaban tipi (wild type): doğada** olan fonksiyonel ve **normal fenotip** yaratan allele denir.
- **Mutant: Normal olmayan** allel.
- **Homozigot: Birbiri ile aynı** allele sahip genotip.
- **Heterozigot: İki farklı allel** olan genotip.
- **Haplotip: Haploit bir hücredeki allel kombinasyonuna** haplotip denir.
- **Dominant (baskın):** Yanındaki diğer alelli maskeleyebilen allele dominant (baskın) denir.
- **Resesif (çekinik):** Yanındaki allel tarafından maskelenebilen allele resesif (çekinik) denir.