

KROMOZOM

DNA ve proteinden meydana gelen yapılardır. Üzerlerinde pek çok gen bulundurulur. Genlerin kuşaktan kuşağa aktarılması kromozomlar sayesinde gerçekleşir.

Hücrelerin hayatsal olaylarını çekirdek düzenler. Bir hücrenin çekirdeğini yakından incelediğimizde içerisinde bizim kalıtsal özelliklerimizi taşıyan bir takım materyallerin olduğunu görürüz. Hücre bölüneceği zaman bu kalıtsal materyaller hücre içinde belirgin bir şekilde görünür. Bu yapılara **kromozom** denir. Hücrenin büyümesini, solunumunu, üremesini kromozomlar sağlar. Kromozomlar DNA 'nın özel proteinlerle birleşmesiyle oluşur. Türe ve canlıya ait kalıtsal bilgiler DNA üzerinde saklıdır.

DNA üzerinde kalıtsal özellik taşıyan genler bulunur. DNA hücrenin sentez ve yönetim özelliğine sahiptir. İlk DNA modelini James Watson ve Francis Crick yapmıştır.

Metasentrik Sentromeri ortada olanlar

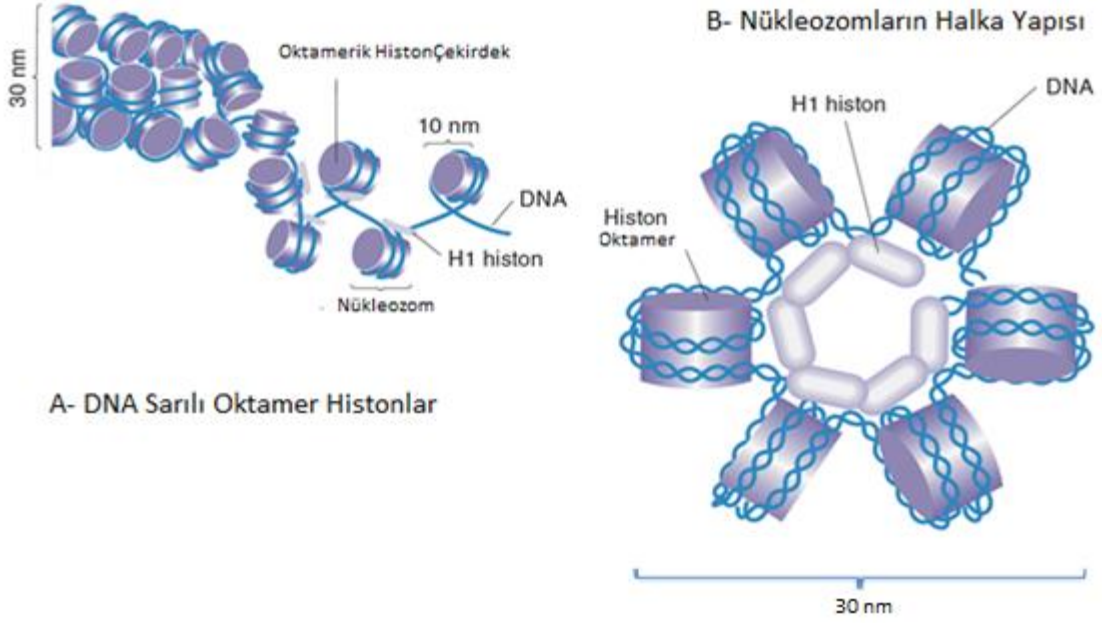
Submetasentrik Bir uca daha yakın olanlar

Akrosentrik Bir uca çok yakın olanlar

Telosentrik Tam uçta (telomerde) olanlara

Bir organizmanın kendine özgü olan genetik bilgi setinin, yani DNA'nın tamamına, o organizmanın **genomu** denir. Ökaryotlarda DNA'nın büyük çoğunluğu hücrenin çekirdeğinde bulunur. Bu DNA, çekirdek içinde kromozomlar halinde paketlenmiştir. Aynı türe mensup organizmaların sahip olduğu kromozom seti, sabit sayıda ve görüntüde kromozomlardan meydana gelir.

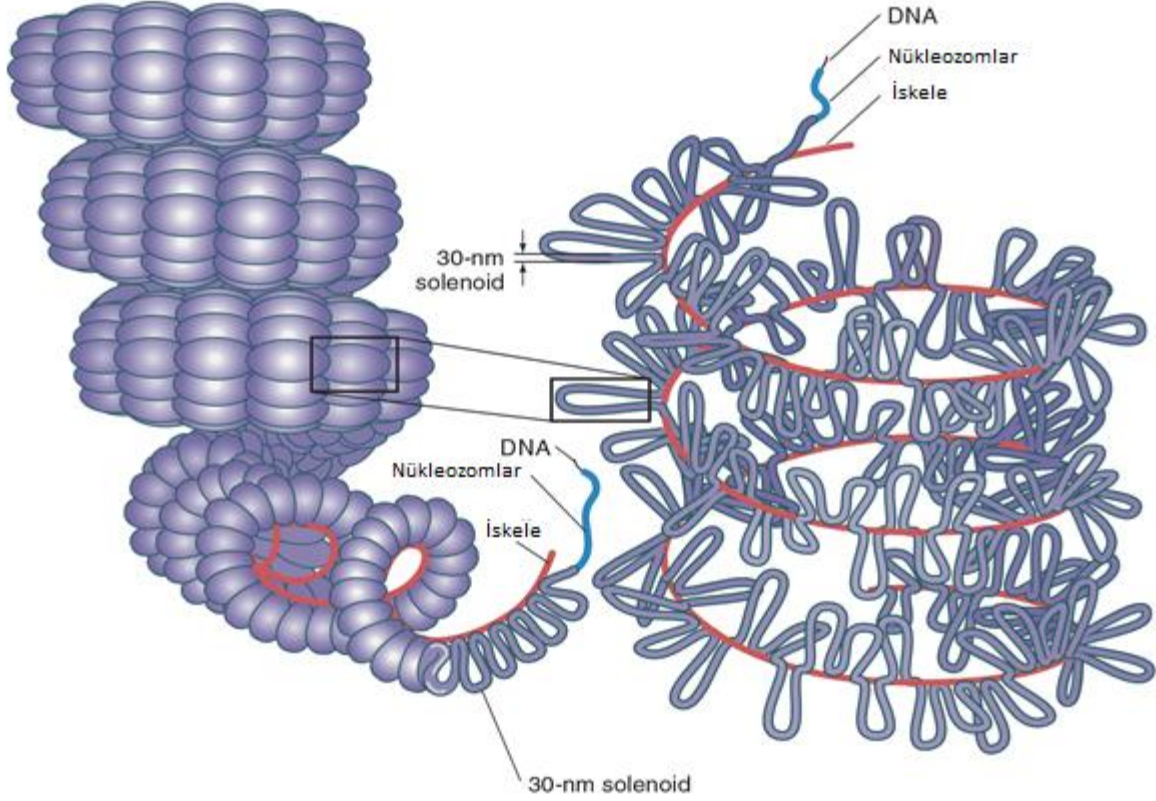
Prokaryotlarda ve virüslerde DNA tek bir molekül halinde, tek bir kromozomda paketlenmiştir ve bu kromozom hemen sadece tek bir DNA molekülüdür. Buna karşılık ökaryotlarda kromozomlar daha karmaşık bir yapıya sahiptir ve bu yapıda DNA ile birlikte proteinler de bulunur. Bu bahiste ökaryotik kromozomların yapısı anlatılacaktır.



Şekil: 1- Kromozomun Yapısal Birimleri: Nükleozomlar (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 92, Şekil: 3-38'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Her kromozom, aslında, bir DNA molekülünün paketlenmiş halidir. Demek ki her DNA molekülü kendi kromozomunda çok sıkı bir şekilde sarılıp sarmalanmıştır. Bu, DNA'nın **nükleozom** denilen moleküler makaralara sarılmasıyla sağlanmıştır (Şekil: III.5-A). Nükleozomlar, **histon** denilen oktamer yapıdaki proteinlerdir. Bu makara üzerine DNA molekülü iki tam devir yaparak sarılır. Bir nükleozomun çapı 10 nm'dir. Şekil. 1'de görüldüğü gibi, nükleozoma sarılı DNA'yı bir şekilde kelepçelemek vazifesi gören ve H1 olarak gösterilen ikinci bir histon proteini vardır. Bu şekilde nükleozom-DNA tertipleri halka şeklinde kıvrılır (Şekil. 1-B), o kıvrımlarda daha ileri kıvrılarak DNA'nın kromozom halinde çok yoğun bir şekilde paketlenmesi sağlanır (Şekil.2). Bu kıvrımları üç boyutlu olarak bir arada tutan ve **iskele** vazifesi gören bir yapı daha vardır.

DNA ve sarıldığı nükleozomlar, kromozomların maddi yapısı olan **kromatinleri** oluşturur.



Şekil:2- Kromozomların Paketlenmiş Hali (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 93, Şekil: 3-41'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

NÜKLEOTİT

DNA 'nın temel yapı birimine **nükleotit** denir. Nükleotitler azotlu organik baz, beş karbonlu şeker ve fosfat olmak üzere üç ayrı kısımdan oluşur. Azotlu organik bazlar Adenin (A), Guanin (G), Sitozin (C), Timin (T) olarak dört çeşittir. DNA 'nın yapısında beş karbonlu **deoksiriboz şekeri** bulunur. Fosfat molekülü tüm nükleotit çeşitlerinde ortaktır. Nükleotitlerin özel bağlarla birleşmesiyle nükleik asit zincirleri (DNA) oluşur. Nükleotitler yapılarında buldukları organik bazlara göre isimlendirilir. Örneğin Adenin içeren nükleotit "adenin nükleotit" olarak adlandırılır.

Bir nükleotitin yapısı:

Nükleotitler bir araya gelerek DNA'yı oluşturur.

DNA zincirinde;

Adenin karşısına Timin, A - T

Guaninin karşısına Sitozin gelir. G - S

Canlıların yapısında bulunan kromozomlar DNA'lardan, DNA'lar da nükleotitlerden oluşur. Belli özelliklerimizi taşıyan ve birden fazla nükleotitten oluşan DNA parçasına gen denir.

Büyükten küçüğe doğru sıralarsak;

Kromozom - DNA - Gen - Nükleotit

DNA ' nın özellikleri aşağıda verilmiştir:

- DNA adenin, guanin, sitozin, timin nükleotitlerinden oluşur.
- DNA çift zincirli sarmal bir yapıdadır.
- DNA çekirdekli hücrelerin çekirdeğinde, çekirdeksiz hücrelerin sitoplazmasında bulunur.
- Nükleotitler hidrojen bağıyla bağlıdır. Guanin-Sitozin arası üçlü, Adenin-Timin arası ikili hidrojen bağları vardır.
- DNA zincirinde Adenin'in karşısına Timin, Guanin'in karşısına Sitozin gelir.
- **DNA molekülü, bütün canlılarda adenin, timin, guanin ve sitozin bazlarından oluşmasına rağmen nükleotitlerin sayısında ve dizilişindeki farklılıklar canlıların birbirinden farklı olmasını sağlar.**

DNA ' da aşağıdaki eşitlikler vardır.

Adenin sayısı = Timin sayısı

Guanin sayısı = Sitozin sayısı

Nükleotit sayısı = Şeker sayısı = Baz sayısı = Fosfat sayısı

DNA temel yapı blokları

Watson ve Crick'in değerlendirdiği bir bilgi, DNA'nın temel yapı üç kısımdan oluşur:

1- Fosfat,

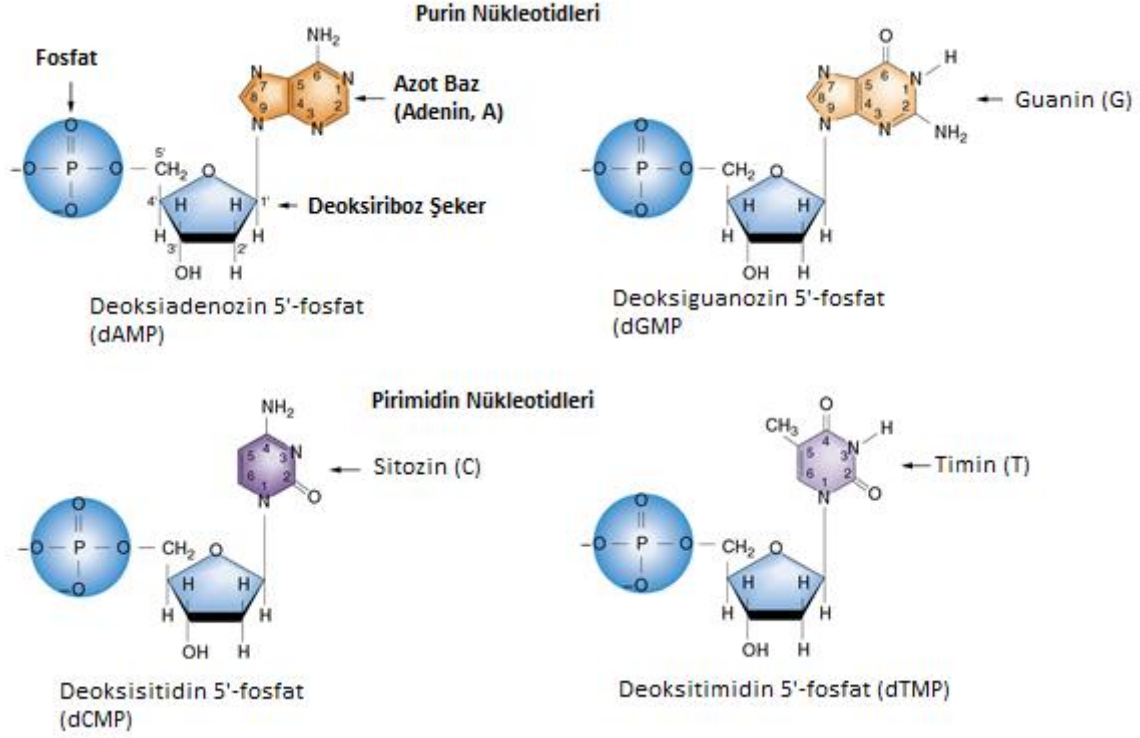
2- Deoksiriboz denilen bir şeker ve

3- Dört çeşit organik azot bazı – adenin, timin, guanin, sitozin.

Bazlardaki karbon atomları referans kolay olsun için numaralandırılmıştır. Şeker grubundaki karbonlar da numaralanmıştır – bu durumda numaralar üslü olarak gösterilir (1', 2' vb.). DNA'daki şeker, "deoksiriboz" olarak isimlendirilir, çünkü 2' karbon atomuna bağlı sadece bir hidrojen (H) atomu vardır, hâlbuki ribozda (RNA'daki şeker molekülü) aynı pozisyonda bir hidroksil (OH) grubu vardır.

Bazların iki tanesi adenin ve guanin, **pürin** denilen kimyevi maddelere karakteristik olan iki halkalı bir yapıya sahiptir. Diğer iki baz sitozin ve timin ise **primidin** denilen tek halkalı bir yapıya sahiptir. DNA'nın kimyevi unsurları, her biri bir fosfat grubu, bir deoksiriboz şeker molekülü ve dört bazın birisinden meydana

gelen **nükleotid** grupları halinde organize olmuşlardır. Her bir nükleotidi, bazının ilk harfiyle, A, G, C veya T olarak ifade etmek, bugün artık bir teamül olmuştur. Adenin bazlı nükleotide, deoksiadenozin 5'-monofosfat denir, burada 5' şeker halkasındaki tek bir (mono) fosfat grubunun bağlandığı karbonu gösterir. Nükleotidler Şekil.3'te gösterilmiştir.



Şekil: .3- DNA'nın Yapı taşları: Nükleotidler ve bünyelerindeki Organik Azot Bazları (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 244,).

Baz Kompozisyonu için Chargaff Kuralı. Model için Watson ve Crick tarafından kullanılan ikinci bilgi, Erwin Chargaff'ın, 1950–52 yılları arasında yayınlanan makalelerinde anlatılan bir çalışmasından geldi. Farklı organizmalardan alınan birçok DNA molekülünü çalışan Chargaff, DNA'da bulunan her bir nükleotidin miktarlarıyla ilgili kesin deneysel kurallar geliştirdi.

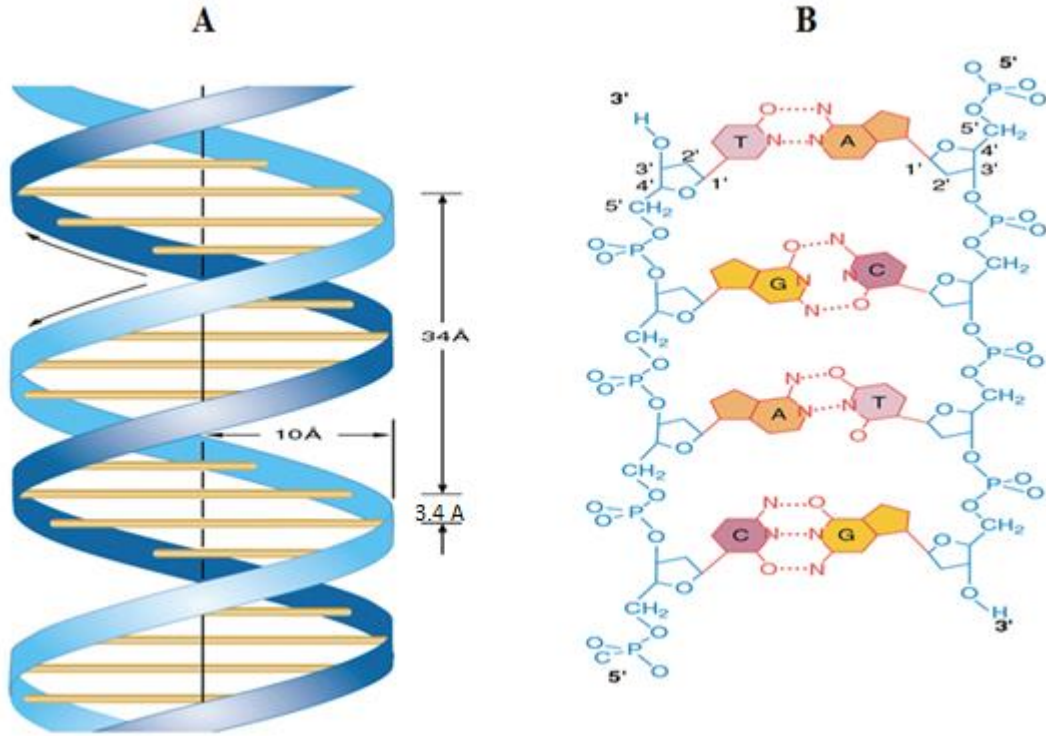
- 1.Pirimidin nükleotidlerinin (T+C) miktarı, pürin (A+G) nükleotidlerinin miktarına eşittir.
- 2.T'nin miktarı A'nın miktarına ve C'nin miktarı G'nin miktarına her zaman eşittir. Fakat A+T'nin miktarı G+C'nin miktarına, eşit olmak zorunda değildir. Bu oran farklı organizmalarda değişiktir; fakat aynı organizmanın farklı dokularında aynıdır.

İkili Sarmal

Watson ve Crick, 1953 yılında yayınladıkları meşhur makale ile Avery ve arkadaşlarının 1944'teki denemesinden beri büyük tartışma konusu olan DNA'nın yapısı ile ilgili üç boyutlu bir öneri yaptılar (Watson ve Crick, 1953, "Molecular Structure of Nucleic acids: A structure for Deoxyribose nucleic acid", Nature, V.171: 737–738). DNA'nın bu yapısı, bir kalıtım molekülü için yukarıda özetlediğimiz bilgi

depolama becerisi, kendini kopyalama becerisi ve değişme (mutasyon) becerisine sahip bir yapı idi.

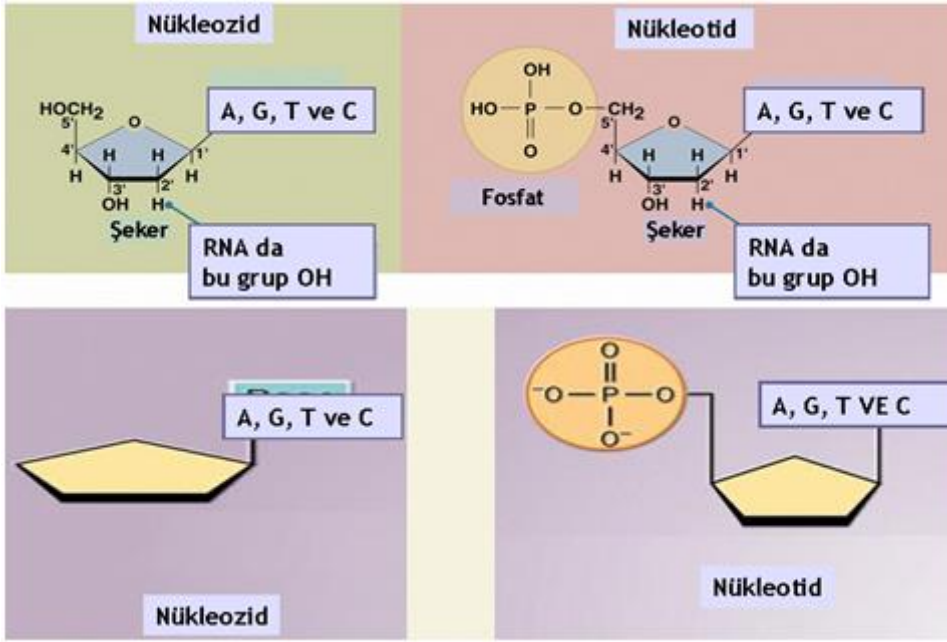
Watson ve Crick tarafından çıkarılan üç boyutlu strüktür, nükleotidlerin birlikte uzayan iki ekseninden oluşmaktadır. Bu iki eksen, ikili sarmal şeklinde birbirine kıvrılmış durumdadır; bazları arasındaki hidrojen bağlarıyla, spiral bir merdiven biçiminde bir arada tutulmaktadır (Şekil: 4A). Her eksenin omurgası, fosfodiester bağlarıyla birbirine bağlanmış olan sıralanmış fosfat ve deoksiriboz şeker birimlerinden müteşekkildir (şekil:4B). Bu bağlantıları, bir nükleotid zincirinin nasıl organize olduğunu tarif etmek için kullanabiliriz. Daha önce bahsedildiği gibi, şeker grubunun karbon atomları 1'den 5'e kadar numaralanmıştır. Bir fosfodiester bağlantısı, bir deoksiribozun 5' karbonunu bir sonrakinin 3' karbonuna bağlar. Böylece, her şeker-fosfat omuru, 5' – 3' çekimine veya istikametine sahip olarak nitelenir ve bunu anlamak DNA'nın rollerini nasıl yerine getirdiğini anlamak için esastır. İki eksenli DNA molekülünde iki omurga zıt veya antiparalel yönelimdedir (Şekil: 4B).



Şekil:4- DNA Sarmal Yapısı (A) ve Nükleotidlerin birbirine Bağlanması (B) (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 246, (A) Şekil: 8-6'dan, (B) Şekil: 8-5'ten Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Bir azot organik bazının bir şekerle bağlandığı molekül, yani bir şeker ve bir baz grubundan meydana gelen molekül **nükleozid** adını alır (Şekil.5). Her baz, her eksenin omurgasında deoksiriboz şekerin 1' karbon atomuna eklenmiştir ve diğer eksenindeki bir baza doğru iç tarafa uzanmıştır. Baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları DNA molekülünün iki eksenini bir arada tutar. Hidrojen bağları Şekil: IV.5B'de kesikli çizgilerle gösterilmiştir.

İki boyutlu düz yapılar olan baz çiftleri, ikili sarmalın merkezinde uç noktalarından birbirine yapışmıştır. Bu yapışma, baz çiftleri arasında mekandan su molekülleri çıkaran bir reaksiyon suretiyle, DNA molekülünün stabilitesini artırır. Baz yapışmasından meydana gelen kıvrımda iki farklı büyüklükteki büküm vardır: majör büküm ve minör büküm. Birçok DNA protein birleşmeleri majör bükümde olur. Tek eksenli nükleotidler sarmal yapıda değildir; DNA'nın sarmal yapısı, antiparalel eksenlerdeki baz çiftleşmesi ve yapışması yüzündendir. DNA sağa kıvrımlı bir sarmaldır; başka bir deyişle, saat istikametinde dönme hareketi göstererek yerleşen bir vidanınkiyle aynı yapıya sahiptir. DNA'nın bilinen üç formu vardır. Bunlar B, A ve Z formları olarak bilinir. Canlılarda görülen tek form B formudur. Diğerleri sarmalın yönü ve kalınlığı bakımından farklıdır.



Şekil: .5- Nükleozid ve Nükleotid

İkili sarmal model, X röntgeni verileriyle de, Chargaff'ın verileriyle de uygundur. Yapıya uygun modeller çalışan Watson ve Crick, ikili sarmalın mevcut gözlenen yarıçapının, bir pürin bazının daima bir pirimidin bazıyla (hidrojen bağlarıyla) eşleşirse açıklanabileceğini düşündüler. Böyle birleşmeler $(A+G)=(T+C)$ kuralını açıklıyordu, fakat mümkün olan dört birleşmeyi de öngörüordu: T...A, T...G, C...A, C...G. Chargaff'ın verileri, oysa T'nin sadece A ile, C'nin de sadece G ile eşleşebileceğini gösteriyordu. Watson ve Crick, "**her baz çifti, G, C ile ve A da T ile eşleşir kuralına göre, bir pürin ve bir pirimidinden oluşmaktadır**" sonucuna vardı.

G-C çifti üç, buna karşılık A-T çifti iki hidrojen bağına sahiptir (bakınız Şekil 4B). Buradan, birçok G-C çiftine sahip DNA'nın, birçok A-T çiftine sahip DNA'ya nazaran daha stabil olduğunu öngörebiliriz. Gerçekten de bu öngörü, teyit edilmiştir: Sıcaklık DNA ikili sarmalının iki ekseninin ayrılmasına sebep olur (bu işleme DNA ayrışması – denaturation - denilmektedir); daha çok G+C olan bölgeler daha çok sıcaklık istemektedir, çünkü G-C eşleri arasında daha güçlü bağ vardır.

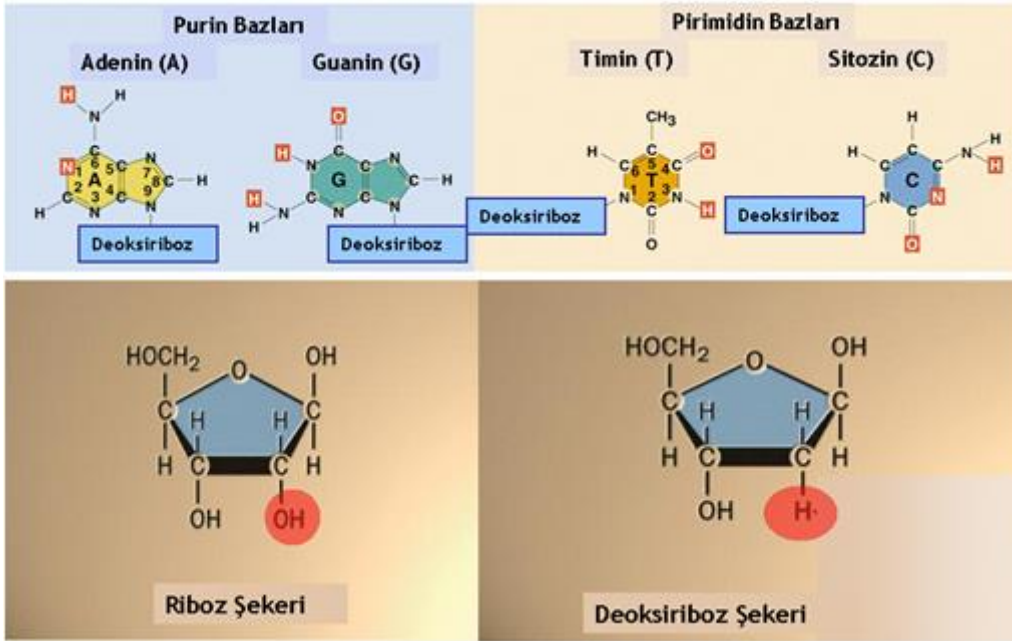
Watson ve Crick'in DNA yapısına ilişkin modelleri, yirminci asrın en önemli biyolojik buluşu olarak kabul edildi. Watson ve Crick, Wilkins'le birlikte 1962'de Nobel Ödülüne lâyık görüldü (Rosalind Franklin 1958'de kanserden öldü ve Nobel ödüllerinin kuralı gereği, ölüm sonrası ödüllendirme yapılmadı). Modelin bu kadar önemli sayılma sebebi, DNA hakkındaki önceki bilgilerle uyumlu olması yanında, kalıtsal materyal için gerekli olan üç özelliği karşılamasıdır:

1. İkili sarmal yapı, genetik materyalin protein yapısını nasıl belirliyor olabildiğini açıklıyordu. Belki de DNA'daki nükleotid çiftlerinin baz dizilişi, ilgili gen tarafından belirlenen proteindeki aminoasit dizilişini dikte ediyordu. Diğer bir ifadeyle, bir çeşit **genetik şifre**, DNA'da baz dizilişi olarak yazılı bilgiyi proteinlerdeki aminoasit dizilişlerinin farklı diline çeviriyordu. Bunun nasıl olduğunu ileride ele alacağız.
2. Eğer DNA'nın baz dizilişi aminoasit dizilişini belirliyorsa, o zaman mutasyon bir veya daha fazla pozisyonda bir tip bazın bir diğeri yerine ikamesiyle mümkündür. Mutasyonlar da ilgili bölümlerde anlatılacaktır.
3. Watson ve Crick, teklif ettikleri ikili sarmal yapının genetik materyal için bir kendini kopyalama mekanizması (replikasyon) da önerdiğinin farkındaydılar.

RNA: YAPISI VE ÇEŞİTLERİ

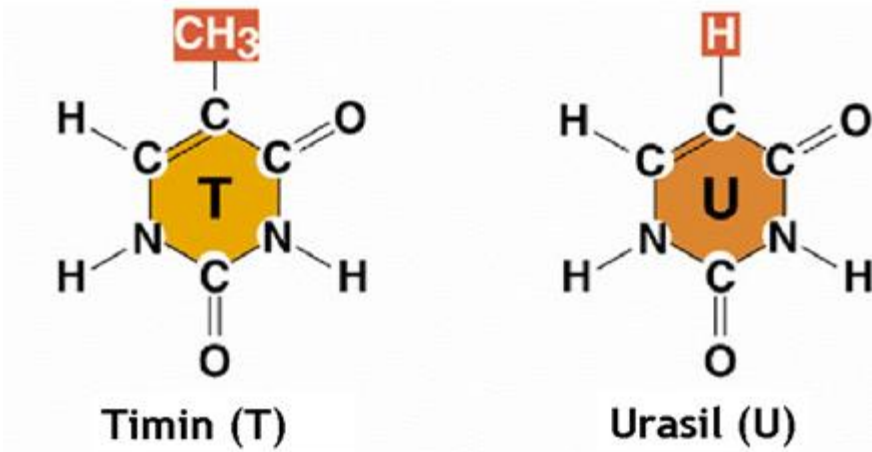
DNA'daki bilginin protein sentezinde kullanılması için bu bilgiyi sitoplazmaya taşıyacak ara bir moleküle ihtiyaç vardır Çünkü protein sentezi sitoplazmada cereyan eder. Bu ara molekülün RNA olduğu bugün bilinmektedir.

RNA (ribonükleik asit), DNA'nın aksine tek eksenlidir. Şeker olarak, deoksiriboz değil, riboz bulunur (Şekil.6). Üçüncü bir farklılık da, RNA'da primidin bazlarından timin yerine, DNA'da urasil vardır (Şekil:8). Timin sadece Adenin ile eşleşebildiği halde urasil hem A ile hem de G ile eşleşebilir. U-G eşleşmesinde de arada iki hidrojen bağı vardır, fakat bu bağlar U-A arasındaki iki bağdan daha zayıftır.



Şekil: .6- RNA'daki riboz ve DNA'daki deoksiriboz şeker molekülleri

Hücrelerde RNA, çok çeşitli formlarda bulunur. Ökaryotlarda bir kısmı sitoplazmada, bir kısmı çekirdek içinde bulunan RNA molekülleri fonksiyon ve buldukları hücre organcıklarına göre isimlendirilir: mRNA, tRNA, rRNA gibi. Bunların her biri hakkında bilgiler ileride yeri geldikçe verilecektir. Çekirdek içinde bulunan RNA'lar da DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu sırasında görev yaparlar. Araştırmalar RNA'nın da proteinler gibi biyolojik reaksiyonları katalize ettiğini göstermiştir. Proteinlerden katalizör olanlara enzim dendiği gibi, katalizör vazifesi gören RNA'lar için de **ribozim** deyimi uydurulmuştur.



Şekil.7- DNA'daki Timin ile RNA'da Urasil

RNA çekirdek, sitoplazma, ribozom, mitokondri ve kloroplastta bulunan tek nükleotit zincirinden oluşan bir nükleik asittir. Kendini eşleyemez, bütün RNA çeşitleri DNA'dan sentezlenir. Yapısında riboz şeker bulunur. RNA'da adenin, guanin, sitozin ve urasil

bazıları yer alır. mRNA, tRNA, rRNA olmak üzere üç çeşit RNA bulunur. Bütün RNA çeşitleri protein sentezinde görev alarak hücredeki yaşamsal olayların yönetiminde DNA'ya yardımcı olur.

Mesajcı RNA (m-RNA): Proteinlerdeki amino asit dizisini belirleyen bilgiyi DNA'dan ribozomlara aktarır. mRNA'daki üçlü baz dizilerine **kodon** denir.

Taşıyıcı RNA (t-RNA): Sitoplazmadaki serbest amino asitleri ribozomlara taşır. Her amino asit çeşidi için en az bir çeşit t-RNA bulunur. t-RNA'daki üçlü nükleotit dizisine antikodon denir. **Antikodonlar** her bir t-RNA çeşidine özgüdür ve mRNA üzerindeki kodonu tamamlayacak şekilde baz eşlemesi yapar.

Örneğin, DNA'da bulunan AGT şifresi mRNA'daki UCA şeklinde kodon oluşturur. UCA kodonu karşısına ise AGU antikodonu gelir.

Ribozomal RNA (r-RNA): Proteinlerle birlikte ribozomun yapısında bulunur. Hücrelerde en fazla bulunan RNA çeşididir.

GEN

Canlının belli bir özelliğinden sorumlu olan DNA bölgesine gen denir. Bir gen yüzlerce nükleotitten oluşur. Bir DNA üzerinde göz rengi, boy uzunluğu, saç rengi gibi farklı özelliklerden sorumlu olan pek çok gen bulunur.

Genler **DNA'nın görev birimleridir**. Çünkü genler ilgili oldukları kalıtsal karakterlerin canlılarda ortaya çıkmasını ve bu karakterlerin dölden döle aktarılmasını (kalıtımı) sağlarlar.

Her bir canlı türü kendisine özgü sayıda ve çeşitte genlere sahiptir. Bu durum canlıların birbirinden farklı olmasını sağlar.

Fonksiyonel bir biyolojik ürünün sentezi için gerekli bilgiyi içeren DNA parçası GEN olarak adlandırılmaktadır.

- Genler protein tarifleridir!!!
- Çok farklı boyutlarda olabilirler;
 - globin geni (küçük) 850 bç,
 - Distrofin geni (dev boyutta) 2,225,000 bç,
- Genomun bir kitap olduğunu hayal edin;
 - Kromozom denilen 23 bölümü var
 - Her bölümde gen denilen binlerce hikaye
 - Her hikaye ekson denilen paragraflardan oluşur ve bunlar intron denilen reklamlarla bölünür

- her paragraf kodon denilen kelimelerden oluşur
- her kelime baz denilen harflerle yazılmıştır.
- İçinde bir milyar kelimenin bulunduğu genom kitabı incil'den 800 kat daha uzundur
- On binlerce gen arasından tek bir tanesindeki bir değişiklik, ömrün ortalarında bir yerde dramatik bir kişilik değişikliği ile sonuçlanacaktır (Sapolsky, R. M.2004).
- Frontal korteksteeki hasarlar kişilik değişikliğine yol açar
- Saldırganlık
- Hiperseksüalite
- Dürtüsel ve toplumsal kuralları hiçe sayan davranışlar

İnsan genomu ile ilgili önemli bilgiler İnsan Genomu

DNA uzunluğu	3,2 x 10 ⁹ Nükleotid çifti
Gen sayısı Yaklaşık	25.000
En büyük gen	2,4 x 10 ⁶ Nükleotid çifti
Ortalama gen boyutu	27,000 nükleotid çifti
Psödogen sayısı	20,000 den fazla
En büyük ekson boyutu	17,106 nükleotid çifti
Ortalama ekson boyutu	145 nükleotid çifti