

## GENOM KROMOZOM HARİCİ DNA ELEMANLARI İÇERİR

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

- Genetik materyali içeren yapılar (çoğu organizmalar da DNA ama bazı virüslerde RNA) **GENETİK ELEMENT** olarak bilinmektedir
- Hücre veya virüslerde ki tam kadro genler **GENOM** olarak isimlendirilmektedir
- Temel genetik element **KROMOZOM** olarak bilinmekle beraber, değişik başka genetik elementlerde bilinmektedir ve hem prokaryot hem de ökaryotlarda ki gen fonksiyonlarında önemli roller oynamaktadırlar. Bunlara **KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR** denmektedir
  - *Virüsler*
  - *plazmidler*
  - *organel genomları* ve
  - *transposable elementler* bu grupta yer almaktadır

**Table 7.1 Kinds of genetic elements**

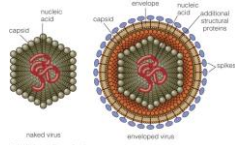
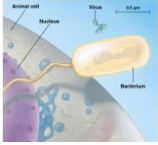
Organism	Element	Description
Prokaryote	Chromosome	Extremely long, usually circular, double-stranded DNA molecule
	Plasmid	Typically a relatively short, usually circular, double-stranded DNA molecule, which is extrachromosomal
Eukaryote	Chromosome	Extremely long, linear, double-stranded DNA molecule
	Plasmid <sup>d</sup>	Typically a relatively short circular or linear double-stranded DNA molecule, which is extrachromosomal
All Organisms	Transposable elements	Double-stranded DNA molecule always found within another DNA molecule
Mitochondrion or chloroplast	Chromosome	Intermediate-length DNA molecules, usually circular
Virus	Genome	Single- or double-stranded DNA or RNA molecule

<sup>d</sup>Plasmids are uncommon in eukaryotes.

**Table 2 Types of mobile genetic elements found in bacterial genomes**

MGE	Description	References
Plasmids	Circular, self-replicating DNA molecules that exist in cells as extra-chromosomal replicons. Some plasmids can insert into the chromosome.	(Dobryndt et al. 2004)
Transposons	DNA molecules that frequently change their chromosomal localisation, either within or between replicons. They usually code for a transposase and some other genes (such as antibiotic resistance genes), and are flanked by inverted repeat DNA sequences.	(Dobryndt et al. 2004)
Conjugative transposons	Transposons that also carry genes related to plasmid-encoded conjugation, thus providing the ability to transfer between cells via conjugation	(Dobryndt et al. 2004)
Bacteriophages	Prokaryote-infecting viruses, which can modify the host genome by coding new functions or by modifying existing functions. They are also capable of inserting into the genome (prophages). These are also agents of HGT.	(Dobryndt et al. 2004)
Integrons	Genetic elements composed of a gene encoding an integrase (int gene); excises and integrates the gene cassettes from and into the integron; gene cassettes (become part of the integron upon integration; consist of a promoterless gene and a recombination site termed attC) and an integration site for the gene cassettes (attI gene)	(Fluit and Schmitz 2004; Holmes et al. 2003; Peters et al. 2001)
Insertion sequence elements	Small, genetically compact DNA sequences, generally less than 2.5 kbp in length, encoding functions involved in their translocation, and transpose both within and between genomes. IS elements are a subset of a general group of elements named transposable elements. These transposable elements are defined as elements of DNA segments that carry the genes required for this process (and, in some cases, other genes), and consequently move about chromosomes and, more generally, genomes.	(Mahillon et al. 1999; Ou et al. 2006)
Genomic islands	Large chromosomal regions that contain a cluster of functionally related genes, an open or a number of operons, flanked by direct repeat sequences, and located near an integrase or transposase gene and a tRNA gene.	(Dobryndt et al. 2004)

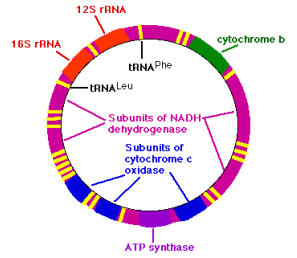
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR VİRÜSLER



- Virüsler kendi replikasyonlarını ve hücreden hücreye transferlerini kontrol eden DNA veya RNA şeklinde genoma sahiptirler
- Viral genom, **kromozom** olarak da isimlendirilir
- Bununla beraber, konukçu hücre için değil ama virüs için gerekli olan genleri içerir, dolayısıyla hücresel kromozomdan fonksiyonel olarak farklılık gösterir
- Viral kromozomlar lineer veya halkasal olabilir

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR ORGANEL GENOMU (MİTOKONDİRİ)

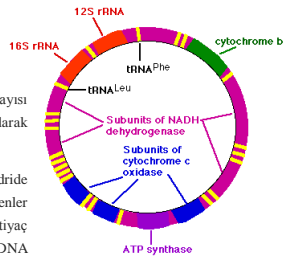
- İnsan mitokondri genomu 16,569 baz çiftinden meydana gelmiş halkasal DNA'dır.
- 37 gen bölgesi vardır
  - 2 ribosomal RNA (rRNA)
  - 22 transfer RNA (tRNA)
  - 13 polypeptides
- 44% G+C
  - Ağır zincir (G bakımından zengin)
  - Hafif zincir (C bakımından zengin)
- Genomda küçük bir bölge üçlü zincirdir (triple strand) (tekrar sekanslarından dolayı)



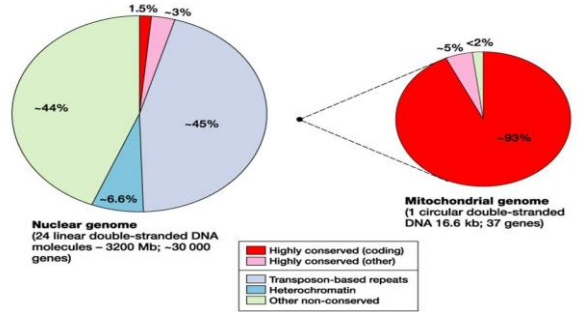
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR ORGANEL GENOMU (MİTOKONDİRİ)

- NADH dehydrogenase
- Cytochrome c oxidase
- ATP synthase
- Cytochrome b

- İnsan hücreleri mtDNA moleküllerinin sayısı bakımından değişiklik gösterir (tipik olarak binlerce kopya/hücre)
- Gen ürünlerinin hepsi mitokondride kullanılmakla beraber mitokondri nükleer genler tarafından kodlanmış olan proteinlere de ihtiyaç duyar. Bu proteinler (**sitokrom\_c**, RNA-DNA polimeraz) sitoplazmada sentezlenir ve mitokondriye iletilir



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR ORGANEL GENOMU (MİTOKONDİRİ)



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR ORGANEL GENOMU (MİTOKONDİRİ)

Mitochondrial component	Encoded by	
	Mitochondrial genome	Nuclear genome
<b>Components of oxidative phosphorylation system</b>	<b>13 subunits</b>	<b>80 subunits</b>
I NADH dehydrogenase	7	42
II Succinate CoQ reductase	0	4
III Cytochrome <i>b-c</i> <sub>1</sub> complex	1	10
IV Cytochrome <i>c</i> oxidase complex	3	10
V ATP synthase complex	2	14
<b>Components of protein synthesis apparatus</b>	<b>24 RNAs</b>	<b>79 proteins</b>
rRNA	2	0
rRNA	22	0
Ribosomal proteins	0	79
<b>Other mitochondrial proteins</b>	<b>0</b>	<b>AIP*</b>

\*Includes mitochondrial DNA and RNA polymerases plus numerous other enzymes, structural and transport proteins, etc.

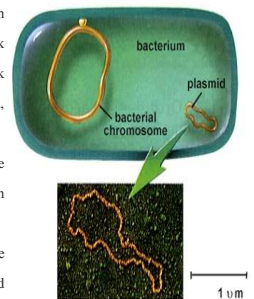
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR ORGANEL GENOMU (MİTOKONDİRİ)

	Nuclear genome	Mitochondrial genome
Size	3.1 Gb	16.6 kb
Number of different DNA molecules	23 (in XX cells) or 24 (in XY cells); all linear	one circular DNA molecule
Total number of DNA molecules per cell	varies according to ploidy; 46 in diploid cells	often several thousand copies (but copy number varies in different cell types)
Associated protein	several classes of histone and nonhistone protein	largely free of protein
Number of protein-coding genes	~21,000	13
Number of RNA genes	uncertain, but >6000	24
Gene density	~1/120 kb, but great uncertainty	1/545 kb
Repetitive DNA	more than 50% of genome; see Figure 9.1	very little
Transcription	genes are often independently transcribed	multigenic transcripts are produced from both the heavy and light strands
Introns	found in most genes	absent
Percentage of protein-coding DNA	~1.1%	~66%
Codon usage	61 amino acid codons plus three stop codons*	60 amino acid codons plus four stop codons*
Recombination	at least once for each pair of homologs at meiosis	not evident
Inheritance	Mendelian for X chromosome and autosomes; paternal for Y chromosome	exclusively maternal

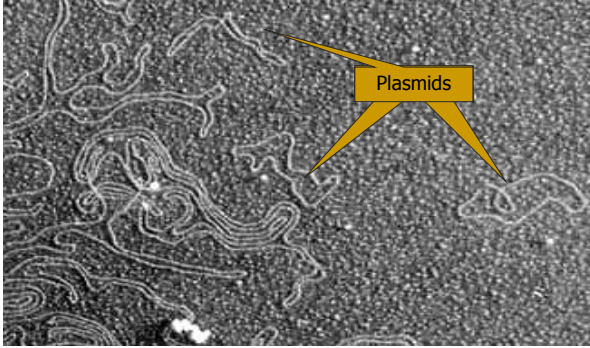
\*For details see Figure 12.5.

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- Plazmidler, kromozomal DNA molekülünden bağımsız olarak replike olabilen (autonomous, özerk replikasyon) genelde halkasal çift-zincir genetik elementlerdir (ekstrakromozomal genetik eleman, ekstra gen)
- Plazmidler kendi DNA moleküllerini replike edebilecek mekanizmaya sahip olduklarından **REPLICON** olarak da isimlendirilirler
- Plazmid DNA, konak hücre her bölündüğünde replike olmalıdır, aksi durumda kaybolur ve plazmid replikasyonu, konak hücre fonksiyonlarını gerektirir

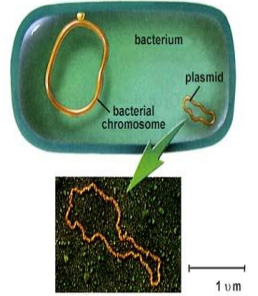


## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- Plazmid terimi, ilk olarak 1952'de Amerikalı Moleküler Biyolog Joshua Lederberg tarafından tanıtıldı.

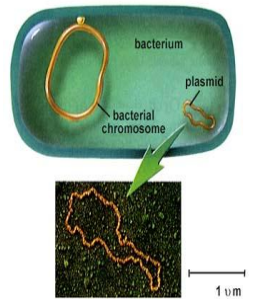


## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- Plazmidler genelde kapalı, halkasal, çift-sarmal DNA molekülleridir (**ecc: covalently closed circular**) (bununla beraber, linear olanları da mevcuttur) ve bilindik plazmidlerin tamamı DNA molekülünün **B-formuna** sahiptir
- Doğal olan plazmidlerin büyüklükleri genelde farklılık göstermektedir (*Plazmidlerin boyutu 1 ila 400 kbp arasında değişir*), bazıları birkaç yüz baz uzunluğunda olabildiği gibi bazıları da bir bakteriyel kromozomun (*E. coli* de 4639 kbp) büyüklüğünün 1/3 veya 1/2 si kadar olabilir
- Bununla beraber; halkasal, çift-sarmal bir DNA molekülü olan tipik bir plazmid kromozom büyüklüğünün 1/20 sinden daha da azdır
- Hücreden izole edilen plazmid DNA moleküllerinin çoğu **süperhalkasal konfigürasyona** sahiptir (hücre içerisindeki en compact form)

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- Çok az ökaryot'da plazmid varlığına rastlanmıştır (örneğin *Saccharomyces cerevisiae*'de 2µm), bununla beraber prokaryotik türlerin pek çoğunda bulunmaktadır ve organizmanın biyolojisine önemli katkılarda bulunmaktadır
- Her bir plazmid üzerinde az sayıda organizma için faydalı olan ancak zaruri olmayan gen bulunur (birkaç taneden birkaç düzineye kadar).
  - Virülans, antibiyotik direnci, sıra dışı besinlerin kullanımı, bakteriyosinlerin üretimi (kolisinler) vb...



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

Table 10.3 Some phenotypes conferred by plasmids in prokaryotes

Phenotype class <sup>a</sup>	Organisms <sup>b</sup>
Antibiotic production	<i>Streptomyces</i>
Conjugation	<i>Escherichia, Pseudomonas, Rhizobium, Staphylococcus, Streptococcus, Sulfobobus, Vibrio</i>
Physiological functions	
Degradation of octane, camphor, naphthalene	<i>Pseudomonas</i>
Degradation of herbicides	<i>Alcaligenes</i>
Formation of acetone and butanol (☞ Section 12.20)	<i>Clostridium</i>
Lactose, sucrose or urea utilization and nitrogen fixation	Enteric bacteria
Nodulation and symbiotic nitrogen fixation (☞ Section 19.22)	<i>Rhizobium</i>
Pigment production	<i>Erythra, Staphylococcus</i>
Resistance	
Antibiotic resistance (☞ Section 20.12)	<i>Campylobacter, Enteric bacteria, Neisseria, Staphylococcus</i>
Resistance to cadmium, cobalt, mercury, nickel, and/or zinc (☞ Section 19.16)	<i>Acidocella, Alcaligenes, Listeria, Pseudomonas, Staphylococcus</i>
Bacteriocin resistance (and production)	<i>Bacillus, Enteric bacteria, Lactococcus, Propionibacterium</i>
Virulence	
Host cell invasion	<i>Salmonella, Shigella, Yersinia</i>
Coagulase, hemolysin, enterotoxin (☞ Sections 21.9 and 21.11)	<i>Staphylococcus</i>
Enterotoxin, K antigen (☞ Sections 12.11 and 21.11)	<i>Escherichia</i>
Tumorigenicity in plants (☞ Section 19.21)	<i>Agrobacterium</i>

<sup>a</sup> Only a few of the many phenotypes known to be associated with plasmids are given.

<sup>b</sup> Only a few well-characterized examples are given. All of the organisms given in the list are Bacteria except for *Sulfobobus*, which is a member of the Archaea.

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

TABLE 4.1 Some naturally occurring plasmids and the traits they carry

Plasmid	Trait	Original source
ColE1	Bacteriocin which kills <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
Tol	Degradation of toluene and benzoic acid	<i>Pseudomonas putida</i>
Ti	Tumor initiation in plants	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>
pJP4	2,4-D (dichlorophenoxyacetic acid) degradation	<i>Alcaligenes eutrophus</i>
pSym	Nodulation on roots of legume plants	<i>Rhizobium meliloti</i>
SCP1	Antibiotic methylenomycin biosynthesis	<i>Streptomyces coelicolor</i>
RK2	Resistance to ampicillin, tetracycline, and kanamycin	<i>Klebsiella aerogenes</i>

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidler bakterilere ekstra özellikler kazandırır

#### ■ Toksinleri kodlayabilirler

- Şarbon (anthrax) toksinine bir plazmid neden olur
- Botulizm, bir plazmidten kaynaklanır.
- Tetanoz bir plazmidten kaynaklanır.



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidler bakterilere ekstra özellikler kazandırır

- Azot fiksasyonu yapabilirler (havadan azot alır ve kullanırlar)
  - *Klebsiella pneumoniae*
- Bazı plazmidler bitkilerde tümör oluşumuna sebep olur
  - Bu plazmid, T<sub>1</sub> (tümör indükleyen) plazmid olarak bilinir



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidler bakterilere ekstra özellikler kazandırır

- Plazmidler antibiyotiklere karşı direnç genlerine sahiptir
- Bazı bakteriler antibiyotiklere karşı bağışıklık kazanır çünkü bağışıklık sağlayan plazmitleri vardır. Ayrıca plazmidlerini konjugasyon yoluyla başka bakterilere de verebilirler.
  - ampicillin direnci
  - kanamycin direnci
  - chloramphenicol direnci
  - $\beta$ -galactosidase direnci
  - Gentamycin direnci



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidler bakterilere ekstra özellikler kazandırır

- Başka bir örnek antibiyotik direnç örneği
- Gonorrhoea
  - 1989 Direnç 10 yılda <math>\leq 0.2\%</math> 9'a yükseldi!
  - 1999'da ABD'de dirençin yaygınlaştığı bildirildi.
  - 2000 Hastalık Kontrol Merkezleri, "büyük silahımız" Cipro'ya karşı direnç buldu ve tedavi kompleksi önerdi:

500mg single-dose ciprofloxacin and 400mg ofloxacin as broad-spectrum fluoroquinolones and cephalosporins, respectively, to treat uncomplicated gonorrhoea (CDC, 2000).

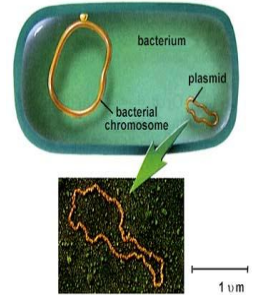
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- Her ne kadar plazmidler her koşulda konukçu hücre için gerekli olabilecek genleri taşımaları da hücrede plazmid molekülünün varlığı hücresinin fenotipi üzerinde etki göstermektedir
- Plazmidler çok çeşitlilikte genlere sahip olabilir, ancak buradaki tek limitasyon tasımı olduğu genlerin konukçu hücre replikasyonu veya yaşamı ile çıkışmamasıdır

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

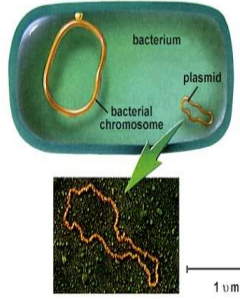
- BÜYÜK BİR PLAZMİD VE KROMOZOM ARASINDAKİ FARK???

- Kromozom: Zorunlu hücresel fonksiyonlar için gerekli ürünleri kodlayan genlere sahip genetik element. Bu tür temel genler "housekeeping gen" olarak tanımlanır.
  - Housekeeping genlerinden bazıları DNA ve RNA polimeraz gibi gerekli proteinleri kodlarken bazıları rRNA ve tRNA gibi gerekli RNA moleküllerini kodlar



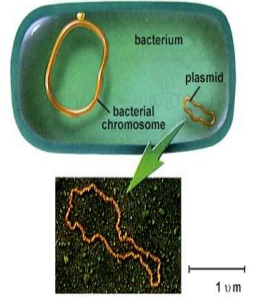
### KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- BÜYÜK BİR PLAZMİD VE KROMOZOM ARASINDAKİ FARK???
- Kromozomun aksine, plazmidler konukçu hücrenin yaşamını idame ettirebilmesi için gerekli olan zaruri genlere sahip değildir, sahip olduğu genler bulunduğu hücreye ancak bazı özel çevresel koşullarda avantaj sağlamaktadır



### KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- PLAZMİDLER (İNTRASELÜLER PARAZİT!!!) İKİ BAKIMDAN VİRÜSLERDEN FARKLILIK GÖSTERMEKTEDİR
- Hüresel hasara sebep olmazlar (genelde faydalıdır)
- Virüslerin aksine, plazmidlerin hücre dışı (ekstraselüler) mevcudiyeti yoktur ve hücrenin içerisinde basitçe bir nükleik asit şeklinde yer alırlar (bununla beraber virüsler ve plazmidler arasında net bir ayrımı sağlamak bazen zor olabilir)



### KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- Plazmidler kopya sayıları bakımından farklılık gösterebilirler (Plazmidin kopya sayısı hücre bölünmesini takiben hücrede bulunan plazmidin kopya sayısı olarak ifade edilmektedir)
- Yüksek kopya sayısına sahip plazmidler genellikle küçüktür; düşük kopya sayısına sahip plazmidler büyük olabilir
- Kopya numarası plazmid replikasyonunun başlangıcı tarafından regüle edilir
- F plazmid gibi bazı plazmidler hücrede 1-2 kopya halinde bulunurlarken pSC101 plazmidinin hücrede 10-15 kopyası vardır. Bunlar düşük kopya sayısına sahip plazmidlerdir
- Bununla beraber, ColE1 plazmid yüksek kopya sayısına sahip plazmid bir örnek çünkü hücrede ~ 50 kopyası bulunmaktadır

### KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

Plasmid	Approximate copy number
F	1
P1 prophage	1
RK2	4-7 (in <i>E. coli</i> )
pBR322	16
pUC18	~30-50
pJ101	40-300

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- Plazmidlerin tamamı açıkca kendi replikasyonlarını sağlayan genleri taşımak durumundadır
- Bununla beraber pek çok plazmidin taşıdığı genler hakkında çok fazla da bir bilgiye sahip değiliz ve bu tür plazmidler **CRYPTIC PLAZMİD** olarak isimlendirilmektedir ve fiziksel yollarla (jel elektroforezde hücre ekstratının incelenmesi gibi) keşfedilmişlerdir
- Bazı plazmidler konjugasyonları için gerekli olan genleri (**Tra genler**) taşımakta ve biyolojik olarak ya transfer fonksiyonuna ya da bazı virüslere karşı hassasiyetlerine göre tespit edilmektedirler

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- EPISOME** olarak isimlendirilen bazı plazmidler kromozomal DNA molekülüne integre olabileme yeteneğine sahiptirler ve bu koşullar altında plazmid replikasyonu kromozomun kontrolü altına girmiştir
- CURING** adı verilen bir işlemle plazmidler konukçu hücreden elimine edilebilirler (kromozom replikasyonuna engel olmadan plazmid replikasyonunun engellenmesi)

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

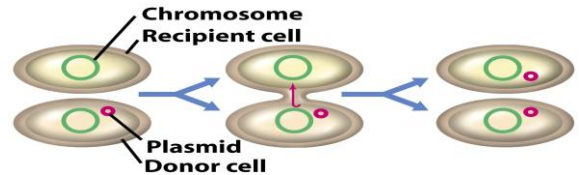
### Plazmidlerin hücreden hücreye transferi

- Plazmidleri tanımlayan en önemli özelliklerinden biri **ekstraselüler forma sahip olmamaları** olduğu için, plazmidlerin hücre bölünmesi esnasında sadece oğul hücrelere transfer edildikleri düşünülebilir
- Bazı prokaryotik hücreler kendilerini saran çevreden serbest DNA moleküllerini alabildikleri için, konukçu hücrenin lize olması plazmid molekülünü yeni konukçu ile kontak haline getirebilir
- Bununla beraber, bu işlem birkaç bakteri türü içerisinde doğal şekillerde meydana gelmektedir

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidlerin hücreden hücreye transferi

- Fiziksel temas halindeki hücreler arası genetik madde transferinin en temel mekanizması **konjugasyon** işlemidir ve konjugasyon bir nevi replikasyon işlemidir çünkü işlem neticesinde her iki hücrede de plazmid kopyaları bulunmaktadır

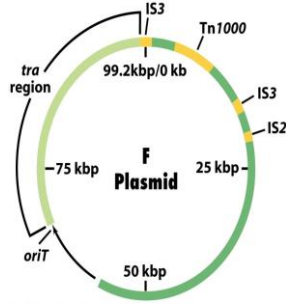




## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidlerin hücreden hücreye transferi

- Bir hücreden diğer bir hücreye kendi transferini sağlayan plazmidler **conjugative plazmid** olarak isimlendirilirler, ancak bununla beraber plazmidlerin hepsi conjugative değildir
- Konjugasyon işlemi ile transfer plazmid üzerinde **tra bölgesinde** yer alan bir grup gen tarafından kontrol edilmektedir



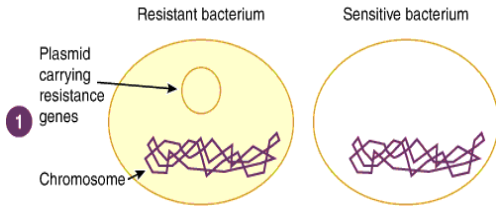
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidlerin hücreden hücreye transferi

- Tra bölgesi**; DNA transferinde ve replikasyonunda görev yapan proteinleri kodlayan ve birleşmenin oluşumunda fonksiyon gösteren diğer genlere sahiptirler
- Plazmid üzerinde bulunan **tra bölgesinin** bir diğer önemi ise plazmid molekülünün kromozoma entegre olduğu durumlarda gözlemlenir. Bu durumda, plazmid molekülü kromozomal DNA molekülünün bir hücreden diğerine transferini mobilize etmektedir ve konjugasyon esnasında yüksek miktarlarda kromozomal DNA transferini sağlayan bakteriyal suşlar Hfr (high frequency of recombination) olarak isimlendirilir

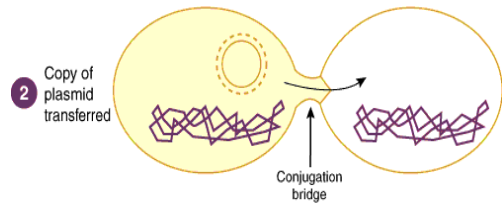
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidler konjugasyon ile aktarılır



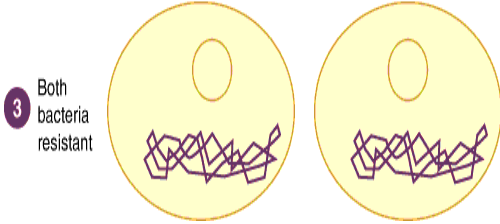
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### Plazmidler konjugasyon ile aktarılır



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

Plazmidler konjugasyon ile aktarılır



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

- 4.6 Mb kromozoma sahip *E.coli* K12 bakterisi çeşitli plazmid kombinasyonlarına da sahiptir ancak bu formlardan hiçbiri birkaç kilobaz'dan daha büyük olmadığını elzemde değil.
- Dolayısıyla 4.6 Mb'lık bu temel kromozom 'genom' olarak ifade edilir
- Diğer prokaryotlarda durum böyle değil

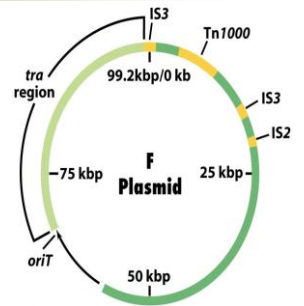
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİDLER

### PLAZMİD TİPLERİ

- Sex factor (Fertility) plazmid:** Bu plazmidi taşıyan hücreye F<sup>+</sup>, erkek, verici veya donör hücre denir, buna sahip olmayan hücreye ise; F<sup>-</sup>, dişi, alıcı veya recipient hücre denir.
- R-plazmidi (resistance/direnç plazmidi)** ilaç/antibiyotik direncinden sorumlu plazmid
- Col-plazmids:** bakteriyosinlerin üretilmesinden sorumludur..
- Ağır metal iyonlarına dirençli plazmidler:** bakterilerin çevreye maruz kaldıklarında almış olabilecekleri ağır metal iyonlarına karşı dirençten sorumludur
- Katabolik aktiviteye sahip plazmidler (degredative/parçalayıcı plazmidler):** hidrokarbonlar gibi oldukça karmaşık bileşiklerin degredasyonundan sorumludur:
- Virülans plazmidler:** toksin, hemolizin, adhesive faktörleri vb. gibi bazı virülans faktörlerinin üretiminden sorumludur:

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR F- PLAZMİDLER

- F faktör:** Konjugasyon sırasında genetik donör olarak hareket etme yeteneği sağlayan bakteriyel hücrelerdeki epizom
- Fertilite faktörü** (aynı zamanda F faktörü veya seks faktörü olarak da bilinir), bakterinin konjugasyon için gerekli olan seks pilus üretimini sağlayan bakteriyel bir DNA sekansıdır.

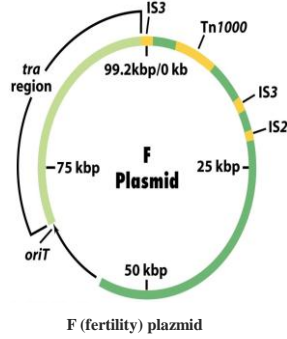


F (fertility) plazmid

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

### F- PLAZMİDLER

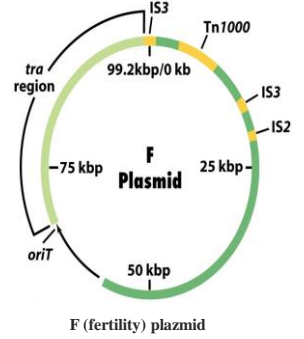
- Bu özelliklerin çoğu üzerinde oldukça fazla çalışmanın yapıldığı **F plazmidin** de gözlemlenmektedir
- F plazmid 99,159 bp (99 kbp) uzunluğunda olan halkasal bir DNA molekülüdür
- düşük kopya sayısına sahip (1-2 kopya / hücre)
- kendiliğinden transfer edilebilir
- Plazmid DNA üzerindeki bir bölge DNA replikasyonunun regülasyonu için gerekli olan genleri taşımaktadır



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

### F- PLAZMİDLER

- Plazmid üzerinde kendisinin episome olarak fonksiyon göstermesini sağlayan birkaç **transposable eleman** bulunmaktadır
- Bununla beraber, kendisinin bir hücreden diğerine transferine olanak sağlayan ve **tra bölgesi** olarak isimlendirilen büyük bir sekansa sahiptir



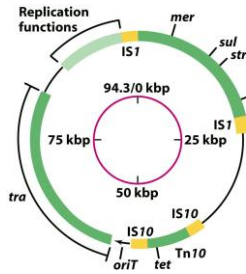
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

### F- PLAZMİDLER

Symbol	Function
<i>ccdAB</i>	Inhibition of host cell division
<i>incBCE</i>	Incompatibility
<i>oriT</i>	Site of initiation of conjugal DNA transfer
<i>oriV</i>	Origin of bidirectional replication
<i>sopAB</i>	Partitioning
<i>traABCEFGHKLQUVWX</i>	Pilus biosynthesis, assembly
<i>traGN</i>	Mating-pair stabilization
<i>traD</i>	Coupling protein
<i>traI</i>	Relaxase
<i>traYM</i>	Accessories for relaxosome
<i>traJ, finOP</i>	Regulation of transfer
<i>traST</i>	Entry exclusion

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

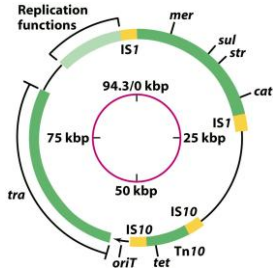
### R- PLAZMİDLER



- Çeşitli antibiyotiklere karşı direnç genleri **R plazmid** üzerinde taşınmaktadır
- Bu genler, genelde ortamdaki antibiyotiği inaktif hale getiren veya onların hücre içine alınma engel olan proteinleri kodlamaktadır

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

### R- PLAZMİDLER



R (resistance) plazmid

- R plazmidine bir örnek teşkil eden R100 plazmid 94.3 kbp büyüklüğünde olan ve sulfonamide, streptomycin, spectinomycin, fusidic acid, chloromphenicolo ve tetracycline antibiyotiklerine karşı direnç genleri içeren bir plazmid'dir
- R100; Escherichia, Klebsiella, Proteus, Salmonella ve Shigella generasına ait enteric bakteriler arasında kendi transferini sağlayabilmektedir

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

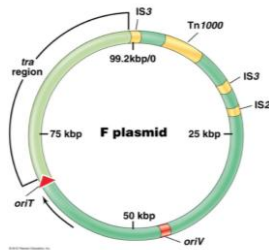
### PLAZMİD REPLİKASYONU

- Plazmid replikasyonu, konağı DNA replikasyon ekipmanını gerektirir çünkü plazmidler genelde kendi replikasyonu için gerekli olan birkaç proteini kodlamaktadır
- Plazmid tarafından taşınan ve replikasyonu kontrol eden genler genelde başlama işleminin zamanını, transfer ve kopya numarası kontrolünü ve replike olmuş plazmidlerin kardeş hücrelere dağılımının kontrolü için gerekli olan genlerdir.
- Replikasyonda gerekli olan ve plazmidler tarafından kodlanan genler genellikle ori bölgesinin oldukça yakınında kümeleşmiştir
- DNA'sının çoğunu kaybetmiş ancak ori bölgesine sahip olan ve halan halkasal olan plazmidler halan replikasyonlarını gerçekleştirebilirler

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

### PLAZMİD REPLİKASYONU

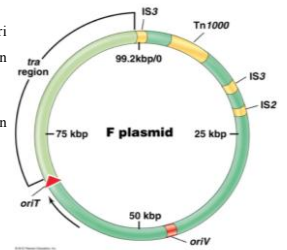
- Kendiliğinden replike olan plazmidlerde replikasyon orijini *oriV* ile ifade edilir ("V" vegetatif, vektör değil !!)
- Bazı plazmidler *oriT*: transfer orijini taşır. Bu plazmidler ayrıca mobilize edilmeleri için gereken fonksiyonları ya da *mob* genlerini taşır.
- ori* bölgesi, konukçu hücre ve kopya sayısının regülasyonu gibi plazmidin sahip olduğu pek çok karakteristik özelliği belirlemektedir



## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR

### PLAZMİD REPLİKASYONU

- DNA replikasyonunu bozan ajanlar, plazmidleri hücrelerden destabilize eder veya ortamdan uzaklaştırır (cuing)
- Plazmidler iki tip replikasyon mekanizmasından birini kullanarak replike olurlar
  - Theta Replikasyon
  - Rolling Circle Replikasyon



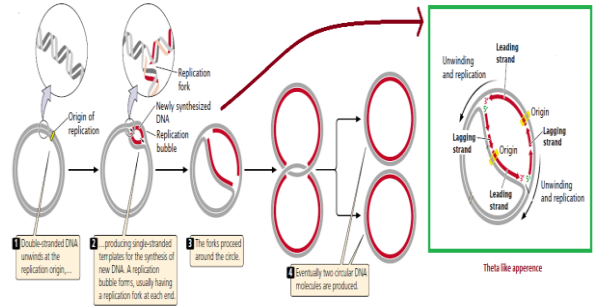
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİD REPLİKASYONU

### THETA Replikasyon

- GRAM-NEGATİF bakterilerde bulunan plazmidlerin çoğu kromozomlar için anlatılan replikasyonu gerçekleştirmektedir
- Yani replikasyon tek bir orijinden başlar ve iki yönlü devam ederek **theta** işaretine benzer halkasal bir yapı oluşturur (**THETA REPLİKASYON**)
  - En yaygın gözlemlenen plazmid replikasyon tipi
  - Replikasyon RNA primerinden başlayarak  $\phi$  noktasından unidirectional veya bidirectional olarak ilerler

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİD REPLİKASYONU

### THETA Replikasyon



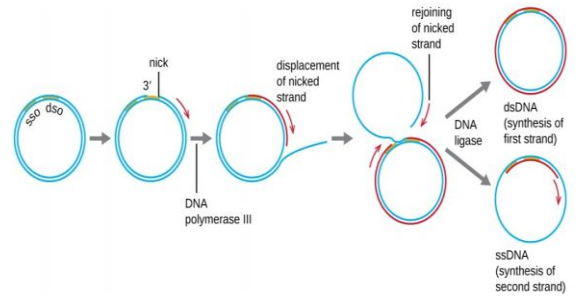
## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİD REPLİKASYONU

### ROLLING CIRCLE Replikasyon

- Bununla beraber, bazı plazmidler unidirectional (tek yönlü) replikasyon yapmaktadır (**ROLLING CIRCLE REPLİKASYON**)
- Örneğin, GRAM-POZİTİF bakterilerdeki F plazmidleri ve bazı virüsler bu şekilde replike olmaktadır

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR PLAZMİD REPLİKASYONU

### ROLLING CIRCLE Replikasyon



## TRANSPOSABL ELEMANLAR

### KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR TRANSPOSABL ELEMANLAR

- 'MOBİL DNA ELEMANLARI', 'TRANSPOSABLE ELEMENTLER', 'TRANSPOZONLAR' veya 'SIÇRAYAN GENLER' genom üzerinde bir bölgeden başka bir bölgeye hareket edebilen mobil DNA sekanslarıdır (Orta derecede tekrarlanır, moderately repeated) ve bu hareketleri gen ekspresyonunu etkilemektedir (Örneğin mısır taneleri renk bakımından farklılık göstermiş)
- Mobil DNA elemanları, çoğu durumda, konakçı organizmalarının biyolojisinde spesifik bir işleve sahip olmadığı, ancak sadece kendilerini korumak için var oldukları gözlemlenen moleküler simbiyotlardır. Bu nedenle, Francis Crick onlara "BENCİL DNA (selfish DNA)" diyordu.
- Transposable elementler birkaç çeşit mobil genetik elementten sadece bir tanesidir.
- Bu DNA sekanslarının kopyalanıp genomda yeni bir bölgeye yerleştirilme işlemine TRANSPOZİSYON denir

### KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR TRANSPOSABL ELEMANLAR

- Her ne kadar başlangıçta ökaryotlarda keşfedilmiş olsalar da prokaryotlarda da bulunurlar. Dolayısıyla, prokaryot ve ökaryot genomlarının normal ve her yerde birden bulunan bileşenleridir ve genetik varyasyonda önemli rol oynamaktadırlar
  - Prokaryotlarda, hücrenin kromozomuna, plazmidine veya bir faj kromozomuna/dan aktarılır.
  - Ökaryotlar aynı veya farklı bir kromozoma/dan aktarılır.
    - İnsan genomunun %45'ini oluşturmaktadırlar
- Mobil DNA elemanlarının uzunlukları yüzlerce ila birkaç bin baz çifti arasında değişir

Genetik materyal bloklarını  
bir DNA molekülünden diğerine taşıma kabiliyeti  
transpozonları,

plazmidlerin, virüslerin ve hem bakteri hem de daha yüksek organizmaların  
kromozomlarının evrimi (genom evrimi) için çok önemli kılmaştır.

## KROMOZOMAL OLMAYAN GENETİK ELEMANLAR TRANSPOZABL ELEMANLAR

- Transpozisyon '**homolog olmayan rekombinasyon**' (nonhomologous recombination) ile gerçekleşir yani transposabl elemanlar sekans homolojisine sahip olmayan DNA bölgesine insört edilir, eklenir
  - Prokaryotlarda, transpozisyon hücrelerin kromozomuna, plazmid veya faj kromozomuna olabilir
  - Ökaryotlarda, insersiyon aynı veya farklı bir kromozoma olabilir.

## TRANSPOZON KEŞFİ

- Barbara McClintock**, 1940'larda, mısır bitkisinde ilk olarak transposabl elemanları (jumping genes) keşfetti,
- Bu mobil genetik elemanların keşfinden dolayı 1983 yılında 'Physiology and Medicine' alanında Nobel ödülü kazandı.
- Onlara "kontrol eden elemanlar" demeyi severdi çünkü gen ifadesini sayısız yoldan etkilemekteydiler
- 1960'ların sonlarında, Bakterilerde ve Bakteriyofajlarda da transpozisyon bulundu.

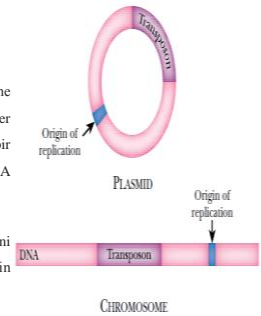


## TRANSPOZON KEŞFİ

- 1977 yılında Campbell ve ark. Prokaryotlarda terminolojiyi tanımladılar
- İlk başta **insersiyon sekansı (IS)** olarak isimlendirdiler, IS1, IS2, IS3 vs gibi
- Bakterilerde antibiyotik direnç geni taşıyan **transpozonlar Tn** olarak ifade edildi, Tn1, Tn2 vs gibi
- Rakam Tn1 (amp<sup>r</sup>) gibi standart genotipik gösterge ile gösterilen farklı transpozonlar arasındaki ayrımı ifade etmektedir. Burada yer alan amp ifadesi transpozonun antibiyotik direncine sahip olduğunu göstermektedir
- Ökaryotlarda isimlendirme standart olmayan şekillerde yapılmaktadır

## TRANSPOZABL ELEMANLAR

- Transposable elemanlar asla serbest değildir**
  - Transposabl elemanlar, bir pozisyonndan diğerine hareket edebilen DNA molekülüdür, ancak her zaman bakteri plazmidini (üstte) veya bir ökaryotik kromozom (altta) gibi bir DNA molekülünde bulunurlar.
  - Transpozonlar kendi replikasyon orijinlerini içermezler, ancak bu özelliği sağlamak için konakçı DNA'ya güvenirlir.



## TRANSPOZABL ELEMANLAR

- Kendi replikasyon orijinine sahip olan herhangi bir DNA molekülü 'replikon' olarak bilinir.
  - Kromozomlar, plazmidler ve virüs genomları replikondur ve kendi kendini kopyalayan birimler (self-replicating) olarak kabul edilebilir.
- Buna karşılık, transpozonlar kendi replikasyon orijinlerine sahip değildir, konukçunun kromozomundan bağımsız replike olamazlar, dolayısıyla **replikon değildir!!!**
  - Sadece kendilerini kromozomlar, plazmidler veya virüs DNA'sı gibi diğer DNA moleküllerine entegre ederek replike edilebilirler.
  - Transpozonun bir parçası olduğu DNA molekülü replike olduğu sürece, transpozon da replike olacaktır.
  - Eğer transpozon kendisini geleceği olmayan bir DNA molekülüne sokarsa, transpozon onunla birlikte "ölür".

**TABLE 15.01** Transposons and Related Elements

Type of Element	Length (approximate)	Terminal Repeats	Mechanism of Mobility	Mechanism to exit cell
<b>DNA-based elements</b>				
Insertion sequence	750-1,500	Inverted	cut-and-paste transposition	No
Simple transposon	1,300-5,000	Inverted	cut-and-paste transposition	No
Composite transposon	2,500-10,000	IS sequences	cut-and-paste transposition	No
Complex transposon	5,000	Inverted	replicative transposition	No
Bacteriophage Mu	37 kb	Inverted	replicative transposition	Virus particle
Conjugative transposon	30 kb-150 kb	None	transfer plus integration	Conjugation
Integron	1,500	None	inserts genes into transposon	No
<b>Retro-elements (possess reverse transcriptase)</b>				
Retrovirus	7,000-10,000	Direct (LTR)	via RNA intermediate	Virus particle
Endogenous retrovirus	7,000-10,000	Direct (LTR)	via RNA intermediate	Defective
Retrovirus-like element	7,000-10,000	Direct (LTR)	via RNA intermediate	No
Retroltransposon	6,000	Direct	via RNA intermediate	No
LINE	6,500	None	via RNA intermediate	No
Retron	1,300-2,000	None	unknown	No
Retrontron	2,000-3,000	None	via RNA intermediate	No
<b>Retro-derived elements (or "Retro-transcripts")</b>				
Processed pseudogene	1,000-3,000	None	immobile	No
SINE	300	None	transcription & reintegration	No

## TRANSPOZON BİLEŞENLERİ

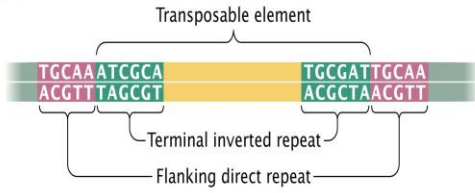
Transposons [10 Animation].mp4



## TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (1)

1. Tüm transpozonlar bazı temel özelliğe sahiptir.

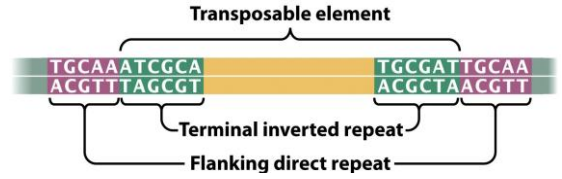
- Birincisi, her iki uçta da 'terminal ters tekrarlar' (terminal inverted repeats) bulunur.



## TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (2)

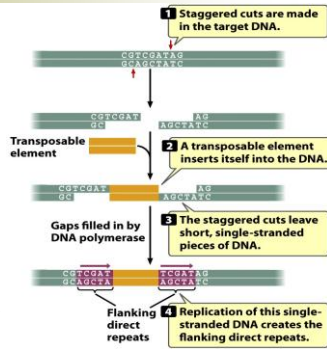
2. Tüm transpozonlar bazı temel özelliğe sahiptir.

- İkincisi, transposable elementlerin çoğu, hedef DNA'ya insört edildikleri noktanın her iki yanında **doğrudan, direk tekrarlar (flanking direct repeat)** üretir. Yani, elemanlar, transpozisyonundan kaynaklanan kısa tekrar sekansları ile çevrelenmiştir



## TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (2)

- Transpozisyon sırasında, transpozon, konağı DNA hedef sekansını dublike eder ve bu nedenle, transpozonun her bir tarafında bir kopya yer alır



Flanking direct repeats are generated when a transposable element inserts into DNA.

## TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (2)

(A) Direct repeat

These sequences are direct repeats; they have the same 5'-to-3' polarity and are in the same DNA strand.

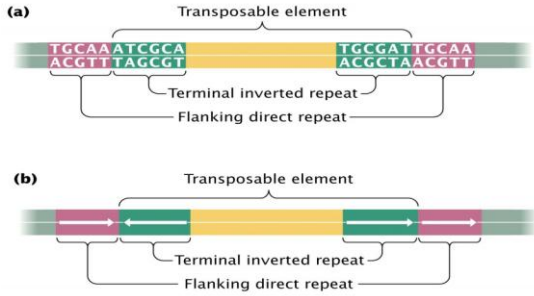


(B) Inverted repeat

These sequences are inverted repeats; they are in opposite DNA strands in order to preserve the same 5'-to-3' polarity.



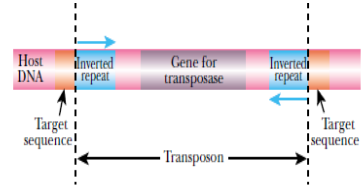
### TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (2)



### TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (3)

3. Tüm transpozonlar bazı temel özelliğe sahiptir.

- Üçüncüsü, transpozonlar hareket için gerekli **transposaz** enzimini kodlayan en az bir gene sahip olmalıdır (DNA intermediate kullanan elemanlar için transposaz, RNA intermediate kullanan elemanlar için Reverse transcriptase )



### TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (3)

- Transposaz**, transpozonun uçlarına bağlanan ve transpozonun genom üzerinde başka bir bölgeye hareketini nonreplicative-conservative (kesme-yapıştırma) veya replicative transpozisyon mekanizmasını kullanmak suretiyle katalize eden enzim
- Transposaz** enzimi transpozonun her iki ucunda bulunan *terminal ters tekrarları* tanır ve bunlarla sınırlanan DNA segmentini bir bölgeden diğerine taşır.
- Aktarma sıklığı bir transpozondan diğerine değişmektedir (1000 de 1 den 10.000 de 1 e değişim gösterir/transpon/hücre jenerasyonu)

### TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (3)

- Aslında, **transposaz** iki farklı DNA sekansını tanır.
  - İlk olarak, transpozonun uçlarındaki terminal ters tekrarları tanır ve bu ona hangi DNA parçasının taşınması gerektiğini söyler.
  - Transposaz enziminin aynı zamanda gelecekteki evi olarak seçtiği alıcı DNA molekülü üzerinde de belirli bir sekansı tanması gerekir.
    - Bu, **hedef sekans** olarak bilinir ve genellikle üç ila dokuz baz çifti uzunluğundadır. Çoğu zaman, en yaygın uzunluğu dokuz baz çifti olan tek sayıda baz çiftidir.
    - Transpozonlar hedef sekanslara yerleştirilmesine rağmen, spesifiteleri düşüktür ve transpozisyon az çok rastgele gerçekleşir

### TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (3)

- **Transposaz** enzimleri sıklıkla, tercih edilen hedef sekansa yakın eşleşimli sekansa sahip bir hedef bölgeyi kabul eder.
- Bazı durumlarda, hedef sekansın tanınması o kadar belirsiz ki bir konsensüs sekansı elde etmek zor olabilir.
- Kısa uzunluk ve düşük spesifiteden dolayı, herhangi bir uzunluktaki çoğu DNA molekülü üzerinde hedef sekansın çoklu kopyaları bulunacak ve insersiyon çoğu zaman neredeyse rasgele olacaktır.
- Bir transpozon hareket ettiğinde, transpozisyon mekanizması nedeniyle hedef sekans çoğaltılır. Sonuç, hedef dizinin iki özdeş kopyasının, transpozonun her iki tarafında bulunmasıdır.

### TRANSPOZONUN TEMEL PARÇALARI (4)

4. Tüm transpozonlar bazı temel özelliğe sahiptir.

- Birçok büyük transpozon, **transpozisyon ile ilgisi olmayan çeşitli genler taşır**.
  - Antibiyotik direnç genleri, virülans genleri, metabolik genler ve diğerleri transpozonların içine yerleştirilebilir ve genom içinde mobil hale gelebilirler.
  - Analiz edilen ilk transpozonların bazıları, onları barındıran bakterileri medikal ilaçlar tarafından saldırıya karşı koruyan antibiyotik direnci için genler taşımaktadır.

### TRANSPOZİSYON MEKANİZMALARI

#### TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

##### Mobil Elemanların Hareketi DNA veya RNA Intermediate İçerir

- Transposabl elemanların belirleyici özelliği hareketlilikleridir; yani, genomdaki bir pozisyonun diğerine hareket ederek nispi pozisyonlarını değiştiren genetik elementlerdir.
- **Hareket mekanizmaları** göz önünde bulundurulduğunda transposable elemanlar **iki sınıfa ayrılırlar** ancak tüm transposabl elemanlar, kromozomlardaki **kademeli kırılmalara** etkili bir şekilde yerleştirilir

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### Mobil Elemanların Hareketi DNA veya RNA Intermediate İçerir

- Bunlardan bazıları, DNA'yı direkt olarak yeni bir pozisyona taşıyan veya başka bir yere entegre olan yeni bir element üretmek için DNA'yı replike eden proteinleri kodlarlar. Bu grup hem prokaryot hem de ökaryotlarda mevcuttur (**DNA intermediate aracılığı ile transpoze olanlar**)
- Diğerleri retrovirüsler ile ilişkilidir, ve kendi RNA transkriptlerinin DNA kopyalarını oluşturan reverse transcriptase (ters transkriptaz) enzimini kodlarlar. Bu DNA kopyaları daha sonra yeni bölgelere entegre olur. Bu grup sadece ökaryotlarda gözlemlenir (**RNA intermediate aracılığı ile transpoze olanlar**)

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### Mobil Elemanların Hareketi DNA veya RNA Intermediate İçerir

- **DNA INTERMEDIATE** aracılığı ile transpoze olanlar (**DNA TRANSPOZONLAR**).
  - DNA transpozonları DNA'yı **kes-yapıştır** mekanizmasıyla doğrudan yeni bir konuma taşır
  - Bakterilerdeki çoğu mobil elemanlar doğrudan DNA olarak transpozisyon yaparlar.
  - Buna karşılık, ökaryotlardaki çoğu mobil eleman retrotranspozonlardır, ancak ökaryotik DNA transpozonları da vardır.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### Mobil Elemanların Hareketi DNA veya RNA Intermediate İçerir

- **RNA INTERMEDIATE** aracılığı ile transpoze olanlar (**RETROPOZONLAR**)
  - Genomdaki yeni bölgelere bir RNA intermediate aracılığıyla aktarılan mobil elemanlar retrotranspozonlar olarak adlandırılır çünkü hareketleri, retrovirüslerin enfeksiyöz prosesine benzerdir
  - Retrotranspozonlar, *ters transkriptazı* kodlar ve *RNA polimeraz* ile elde ettikleri RNA transkriptlerinin DNA kopyalarını yapar (**kopyala-yapıştır**); Yeni DNA kopyaları farklı bölgelere entegre olur (sadece ökaryotlar).
  - Aslında, retrovirüsler, viral kılıfları kodlayan genlerden evrimleşen retrotranspozonlar olarak düşünülebilir, böylece hücreler arasında geçiş yapmalarına izin verilir.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### Mobil Elemanların Hareketi DNA veya RNA Intermediate İçerir

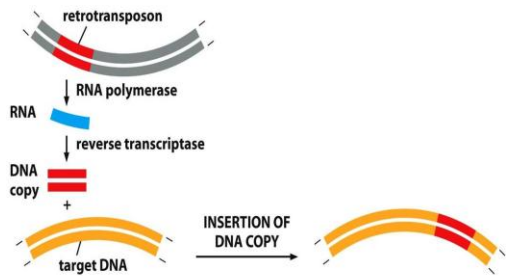


Figure 6-34 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

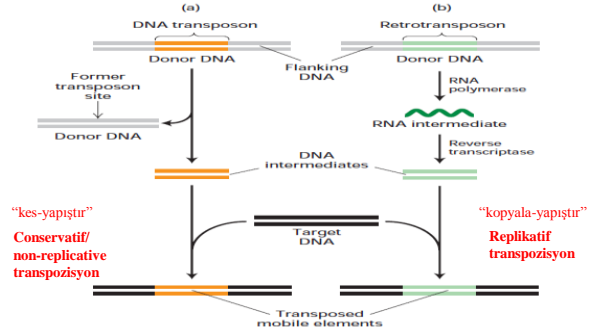
## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

Mobil Elemanların Hareketi DNA veya RNA Intermediate İçerir

- Her iki durumda da, çift-zincirli DNA intermediate hareketi tamamlamak için hedef bölge DNA'sına entegre edilmiştir.
- DNA TRANSPOZONLARI "kes-yapıştır" (Conservatif/non-replicative transpozisyon) mekanizmasıyla hareket ederler
- RETROTRANSPOZONLAR "kopyala-yapıştır" (Replikatif transpozisyon) mekanizmasıyla hareket ederler.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

Mobil Elemanların Hareketi DNA veya RNA Intermediate İçerir



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

Mobil Elemanların Hareketi DNA veya RNA Intermediate İçerir

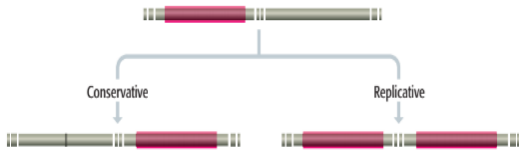
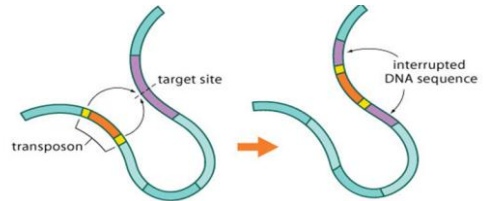


Figure 9.11 Conservative and replicative transposition.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 1. CONSERVATİF TRANSPOZİSYON (KES-YAPIŞTIR):

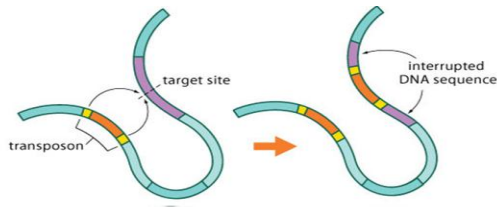
orijinal kopya hareket edip ettiği DNA üzerinde önceki lokasyonunda bir boşluk bırakanlar.



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

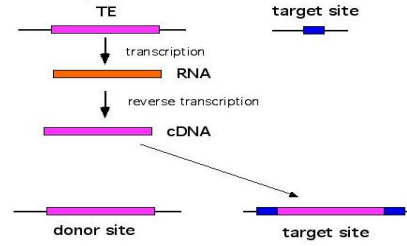
### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAĞIŞTIR):

Transpozisyon sırasında yeni bir kopya üretirler



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

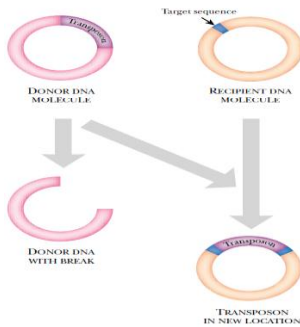
### 3. RNA INTERMEDIATE ARACILIĞI İLE TRANSPOZİSYON (RETROTRANSPOZON)



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 1. CONSERVATİF TRANSPOZİSYON (KES-YAĞIŞTIR)

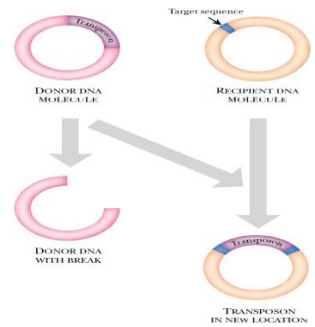
- İnsersiyon sekanslarında dahil en basit transpozonlar, **konservatif** veya "**kes-yapıştır**" transpozisyonu olarak bilinen bir mekanizma ile hareket eder
- Bu üç eleman gerektirir:
  - transpozaz*,
  - transpozonun uçlarında *ters çevrilmiş tekrarlar (inverted repeats)* ve
  - hücrede başka bir yerde başka bir DNA segmentinde uygun bir *hedef sekans*.



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 1. CONSERVATİF TRANSPOZİSYON (KES-YAĞIŞTIR)

- Transpozon, aynı DNA molekülündeki başka bir bölgeye veya bir DNA molekülünden diğerine hareket edebilir
- Alıcı DNA molekülü üzerinde hedef sekansa insört olur
- Transpozon kendisini alıcı DNA molekülü üzerinde hedef sekansa insert ederken arkasında yani orijinal lokasyonunun olduğu yerde *cift-zincirde kırık bırakır*.



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

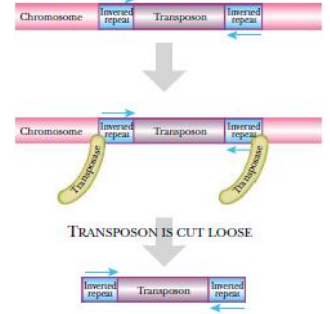
### 1. CONSERVATİF TRANSPOZİSYON (KES-YAPIŞTIR)

- Hasar görmüş bu DNA molekülünün onarılması söz konusudur
- Açıkça, yüksek transpozisyon frekansı konak hücre kromozomlarına ciddi şekilde zarar verir.
- Kırık onarılmış olsa bile, geride bırakılan kopyalanmış hedef sekansı, eğer bir kodlama dizisi içindeyse, kalıcı bir çerçeve kaymasına (frameshift) neden olabilir.
- Sonuç olarak, yukarıda belirtildiği gibi, transpozisyon sıkı bir şekilde regüle edilmelidir
- Bir transpozonun atladığı DNA molekülü bir plazmid, bir virüs veya bir kromozom olabilir; *makul bir hedef sekansı* olduğu sürece bunu herhangi bir DNA molekülüne yapacaktır.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 1. CONSERVATİF TRANSPOZİSYON (KES-YAPIŞTIR)

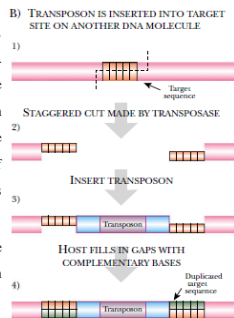
- Transpozon tarafından üretilen *transposaz* enzimi, transpozon uçlarında bulunan ters çevrilmiş tekrarları (*inverted repeats*) tanır, bağlanır, keserek transpozunu kromozomdan ayırır.
- Kromozomda şimdi tamir edilmesi gereken çift-zincirde kırık kalmıştır



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 1. CONSERVATİF TRANSPOZİSYON (KES-YAPIŞTIR)

- Transposaz* enziminin bağlandığı transpozon, transpozonun yeni evi olacak olan DNA molekülünde *uygun bir hedef sekansı* bulur ve transposaz enzimi çıkıntılı uçlar oluşturmak için hedef sekansı açan, kademeli bir kesim yapar ve transpozunu bu boşluğa yerleştirir; yani hedef sekansın ssDNA uçları, transpozonun ters çevrilmiş tekrarlarına (*inverted repeats*) birleştirilir.
- Elde edilen tek-zincir bölgeler konak hücre tarafından doldurulur, böylece hedef sekansın dublikasyonu sağlanır.



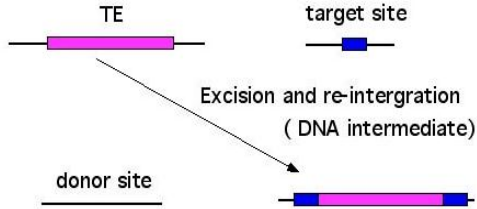
## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 1. CONSERVATİF TRANSPOZİSYON (KES-YAPIŞTIR)

- Net sonuç, transpozonun yer değiştirmiş olması ve hedef dizinin işlemden çoğaltılmasıdır.
- Bu transpozisyon işlemi, **konservatif transpozisyon** olarak bilinir, çünkü transpozonun DNA'sı hareket sırasında değiştirilmez.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

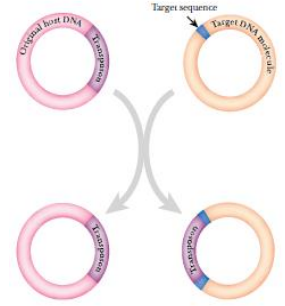
### 1. CONSERVATİF TRANSPOZİSYON (KES-YAPIŞTIR)



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAPIŞTIR)

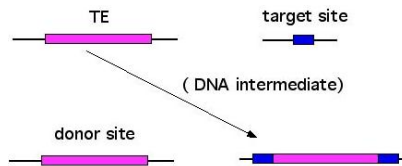
- Transpozisyon, her zaman çift zincirde kırıkların olduğu DNA'yı arkasında bırakmaz.
- Bazı transpozonlar, transpozonun kendisinin ikinci bir kopyasını oluşturduğu **replicative transpozisyon** yeteneğine sahiptir
- Sonuç olarak, hem orijinal ana bölge hem de yeni seçilen hedef lokasyon transpozonun bir kopyası ile sona erer.
- Orijinal DNA molekülü hasar görmez.



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAPIŞTIR)

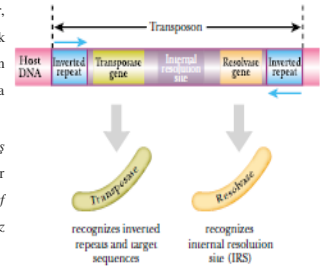
- Transpozon, bir DNA molekülünden diğerine hareket ederken dublike olur.
- Alıcı DNA molekülü üzerinde hedef sekansa girer ve orijinal lokasyonunda da transpozonun bir kopyasını bırakır



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAPIŞTIR)

- Bu mekanizmayı kullanan transpozonlar, **COMPLEX TRANSPOZONLAR** olarak bilinir, çünkü işlem yukarıda tarif edilen basit kes-yapıştır mekanizmasından daha karmaşıktır.
- Komplex transpozonlar, *ters çevrilmiş tekrarları* (inverted repeats) ve diğer transpozonlar gibi *konukçu hedef sekansını* tanıyan bir *transpozaz* enzimine sahiptir.

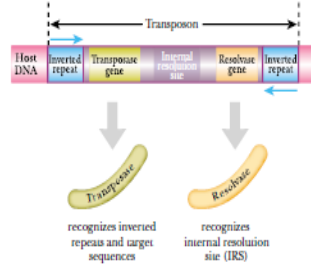




## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAPIŞTIR)

- Ek olarak, replicative transpozonlar, **resolvase** olarak isimlendirilen ekstra bir enzime, ekstra DNA sekansına, ve resolvase tarafından tanınan **internal resolution site (IRS)** bölgesine ihtiyaç duyar (Şekil).



## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAPIŞTIR)

- Her ne kadar complex transpozonlar hareket ederlerken replike olsalar da replikasyon orijinine sahip olmadıklarından dolayı *replikon* değildirler.
- Transpozon, yeni bir kopyasını yapmaz. Bunun yerine, complex transpozonlar, konakçı hücreyi, transpozisyon işlemi sırasında DNA'larını çoğaltmaları yönünde kandırırlar.*
- Bilinen complex transpozonların çoğu, transpozisyon ve rezolusyon ile ilgili olanlara ek olarak başka genler de taşır.
  - Örneğin, Tn1 ve Tn3, penisilin ailesinin antibiyotiklerine karşı direnç taşıyan ve birçok bakterinin hem plazmidlerinde hem de kromozomlarında bulunan complex transpozonlardır.
  - Complex transpozonların hareketi, bu genlerin eksprese edilmiş fenotipi ile takip edilir.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

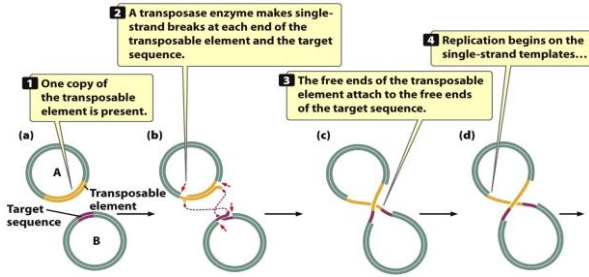
### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAPIŞTIR)

- Replikatif transpozisyon şu şekilde ilerler.
  - Transposaz** enzimi, hem transpozonun hem de hedef sekansın uçlarında tek zincirde çentikler açarak işleme başlar
  - Daha sonra, her iki DNA molekülünün, transpozon DNA'nın tek bir zinciri aracılığı ile birbirine bağlandığı bir ortak bileşen (*cointegrate*) oluşturmak için, serbest uçlarını birleştirir (Şekil 15.08).
  - Tek-zincir DNA'nın varlığı, tamamlayıcı zinciri sentezleyen böylece transpozomu dublike eden konakçı hücre onarım sistemlerini uyarır. Bu, iki transpozonla bağlanmış iki çift zincir DNA molekülünün bir eşbütünleşmesini (*cointegrate*) ortaya çıkarır. Transpozonun her kopyasının bir eski ve bir yeni DNA zincirinden oluştuğunu unutmayın.

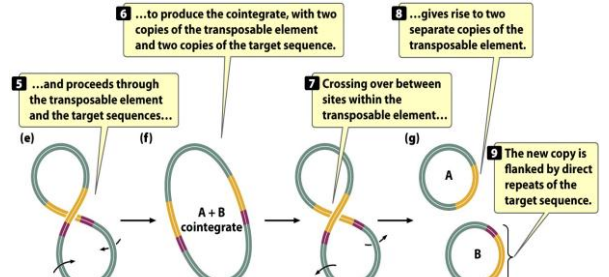
## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAPIŞTIR)

- Replikatif transpozisyon şu şekilde ilerler.
  - Resolvase** enziminin fonksiyonu, eşbütünleşmeyi (*cointegrate*) çözmek ve iki DNA molekülünü tekrar ayırmaktır.
    - Bunu, transpozonun iki kopyasının ortasında iki IRS sekansını tanıyarak ve bunlar arasında rekombinasyon yaparak (Şekil 15.08) yapar.
    - Bu, her biri transpozonun tek bir kopyasını taşıyan iki serbest DNA molekülü oluşturur.



- Donör molekülündeki transpozonun yanında **tek-zincirde kesikler** yer alır ve alıcı molekül üzerindeki hedef bölgede **kademeli kesiklik** yapılır
- Uçlar gösterildiği gibi birleştirilir, bu da transpozonun ayrılmasına neden olur.. Sonuç, transpozonun iki tek-zincirli kopyasıdır.
- Tek zincirli DNA, konağı, hasarı onarmak için uyarır, böylece her iki transpozonu da iki-zincirli yapar.

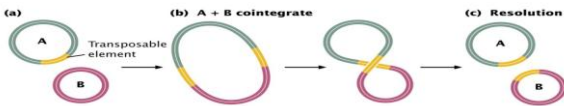


- Dublike olmuş transpozonlar aracılığı ile alıcı DNA şimdi donör DNA'ya bağlanır ve eşbütünlüşme (**cointegrate**) adı verilen şeyi oluşturur.
- Transpozon tarafından üretilen **resolvase** enzimi daha sonra iki IRS sekansındaki cointegratı çözerek donör ve alıcı molekülleri serbest bırakır.
- Transpozonun bir kopyasının şimdi DNA'nın her bir molekülü üzerinde olduğuna dikkat edin.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 2. REPLİKATİF TRANSPOZİSYON (KOPYALA-YAĞIŞTIR)

Replicative transposition requires single-strand breaks, replication and resolution



Tn3 has an internal resolution site

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### Replikatif ve Konservatif Transpozisyon Birbirleri ile İlgilidir

- Replikatif ve konservatif transpozisyonlar oldukça farklı görünse de, transpozaz adamlarının gerçek mekanizmaları yakından ilişkilidir.
  - Her iki durumda da, **hedef sekans aşamalı bir kesim** ile açılır
  - Her iki durumda, **transpozaz**, transpozonun ve konağı DNA'nın uçları arasındaki bağlantıyı keser.
  - Her iki durumda da, transpozonun serbest 3' uçları, açılan hedef sekansın 5' uçlarına birleştirilir.
  - Bununla birlikte, konservatif transpozisyonda, her iki zincir de kesilirken replikatif transpozisyonda sadece bir iplik kesilir.
  - Bu olaylar dizisi konservatif transpozonu yeni pozisyonuna hareket ettiren complex transpozon durumunda eşbütünlüşme (cointegrate) yaratır.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### Replikatif ve Konservatif Transpozisyon Birbirleri ile İlgilidir

- Replikatif ve konservatif transpozisyonlar oldukça farklı görünse de, transpozaz adımlarının gerçek mekanizmaları yakından ilişkilidir.
  - Bir sonraki adım yine çok benzer. Konakçı hücre enzimleri, açılmış hedef sekansın serbest 3' uçlarını primer olarak kullanarak tek zincirli bölgeleri doldurur.
  - Konservatif transpozisyonda, yeni DNA sadece bir avuç nükleotiddir ve bu adım sadece hedef sekansı çoğaltır. Replikatif transpozisyon durumunda, tek zincir bölgeler daha uzundur ve bu adım transpozonun kendisini dublike eder. Bu benzerlik, normalde konservatif mekanizma ile çalışan transpozon Tn7 ile gösterilmiştir.

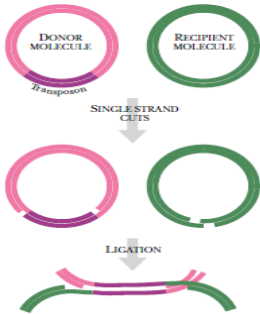
## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### Replikatif ve Konservatif Transpozisyon Birbirleri ile İlgilidir

- Tn7, iki proteinden oluşan bir transpozaza sahip olması bakımından sıra dışıdır.
- TnsA, Tn7'nin 5'-uçlarında tek-zincirde çentik yapar ve TnsB, Tn7'nin 3' uçlarında kesme ve birleştirme gerçekleştirir, bu nedenle, her ikisi de ifade edildiğinde TnsA ve TnsB, çift zincirde kesim oluşturur. Tn7 mutantları hasarlı TnsA proteinine sahiptir ve artık 5'-zinciri kesemez.
- Bununla birlikte, TnsB, 3' zinciri kesmeye ve tekrar birleştirmeye devam eder ve replikatif transpozisyonda olduğu gibi köntegratlar oluşturur.
- Bu nedenle TnsB, complex transpozonların transpozaz enzimine benzer.
- Tn7'yi orijinal bölgesinden arındıran TnsA proteini, bir tip II restriksiyon endonükleazına benzer bir yapıya sahiptir.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

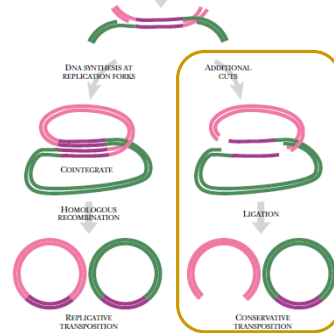
### Replikatif ve Konservatif Transpozisyon Birbirleri ile İlgilidir



- Hem conservative hem de replicative transpozisyonlar, *tek-zincirde kesimler* ve *uçların birleştirilmesi* ile başlar.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

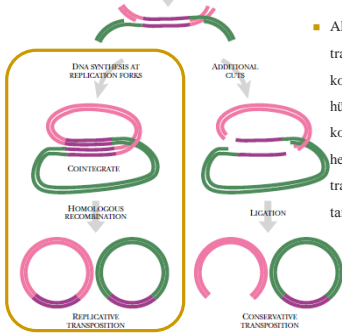
### Replikatif ve Konservatif Transpozisyon Birbirleri ile İlgilidir



- Konservatif transpozisyonda, ikinci bir kesim, verici ve alıcı molekül birleştirdikten sonra transpozomu donör molekülünden tamamen azat eder.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### Replikatif ve Konservatif Transpozisyon Birbirleri ile İlgilidir



- Aksine, replikatif transpozisyonunda, transpozon bu aşamada iki tek-zincirli kopyaya ayrılır. Daha sonra konakçı hücre tek-zincirdeki boşlukları doldurur, konservatif replikasyonda sadece kısa hedef sekans, ancak replikatif transpozisyonunda transpozomun tamamı olan.

Transposons Animation - DNA transposable elements.mp4

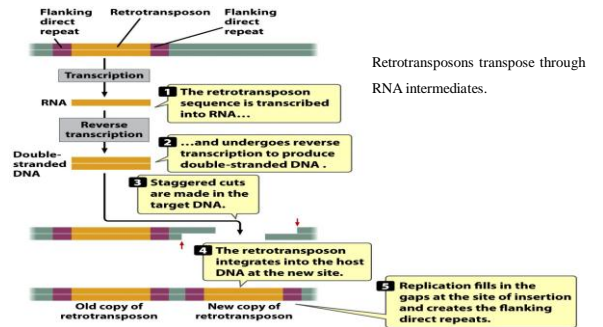
## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 3. RETROTRANSPOZİSYON

- Replikatif transpozonlar, bir RNA intermediate vasıtasıyla transpoze olanlar ve olmayanlar olarak da daha ileri sınıflandırılabilir.
- Retrotranspozisyon** olarak adlandırılan ve RNA intermediate'i gerekli kılan işlem, normal transkripsiyon işlemi ile transpozonun RNA kopyasının sentezi ile başlar (Şekil 9.12).
- Transkript daha sonra başlangıçta genomun dışında bağımsız bir molekül olarak bulunan çift sarmallı DNA'ya kopyalanır.
- Sonunda, transpozonun DNA kopyası genoma entegre olur; muhtemelen orijinal ünite tarafından işgal edilen aynı kromozomun içine veya muhtemelen farklı bir kromozomun içine.
- Sonuç, şimdi transpozonun iki kopyasının, genomdaki farklı noktalarda olmasıdır.

## TRANSPOZİSYON MEKANİZMASI

### 3. RETROTRANSPOZİSYON



## TRANSPOZİSYON SONUÇLARI

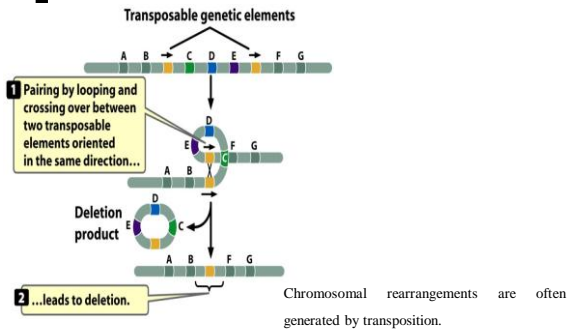
Genomların evrimine ve yeniden düzenlenmesine önemli katkılarda bulunur

## TRANSPOSABL ELEMENLAR

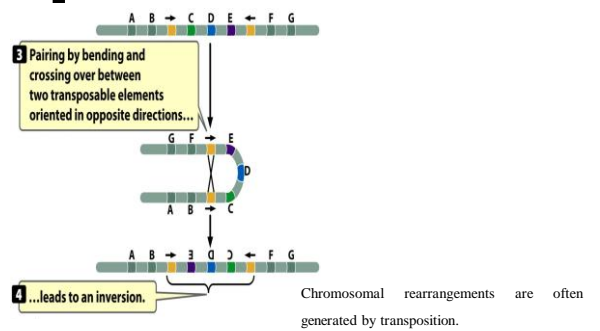
### TRANSPOSABL ELEMENLAR

- Genlerin arasına ya da regülasyondan sorumlu sekanların arasına yerleşir; DNA'da delesyonlara veya inversiyonlara neden olabilir, sonuçta gen ifadesini değiştirerek genetik değişikliklere neden olur
  - Transpozisyon, aynı oryantasyonda aynı sekansta iki kopyasını oluşturduğunda, rekombinasyon arada kalan DNA'yı silebilir.
  - İki kopya zıt yönlerde ise, rekombinasyon aralarındaki DNA'yı tersine çevirir. Transpozisyon mekanizmasının bir parçası olarak, ilave DNA sekanları mobilize edilebilir.
  - Transposable elemanın iki kopyası arasında bulunan DNA, hareket ettiklerinde onlarla birlikte hareket ettirilebilir. Bu şekilde, transpozisyon normalde transposable bir öğenin parçası olmayan DNA sekanlarını yeni konumlara taşıyabilir.

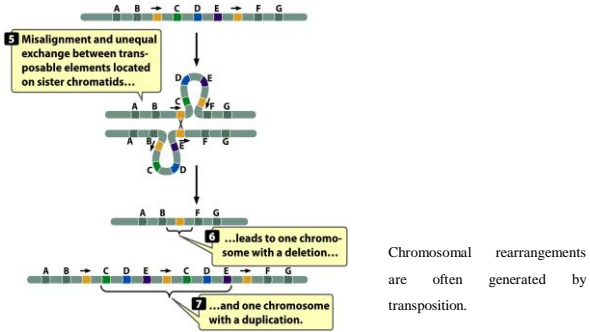
## TRANSPOSABL ELEMENLAR



## TRANSPOSABL ELEMENLAR



## TRANSPOSABL ELEMANLAR



## TRANSPOSABL ELEMANLAR

### TRANSPOZİSYON

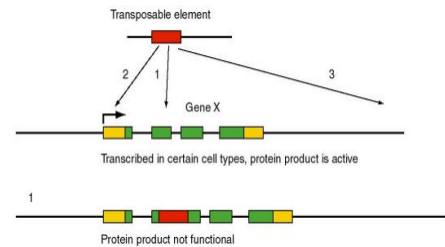
- Fenotipik açıdan önemli mutasyonlar yaratabilir (normal bir hücreyi kanserli hücreye dönüştürebilir)
- Hücrenin genom boyutunu değiştirebilir

## TRANSPOSABL ELEMANLAR

- Ökaryotik mobil elemanların transpozisyonu *germ hücrelerinde* meydana geldiğinde
  - Yeni bölgelerindeki transpoze olmuş sekanslar sonraki nesillere aktarılabilir.
  - Bu şekilde, mobil elemanlar ökaryotik genomlarda evrimsel zaman zarfında çoğalarak yavaşça birikmiştir.
  - Mobil elemanlar ökaryotik genomlardan çok yavaş bir şekilde elimine edildiklerinden, şimdi birçok ökaryot genomunun önemli bir kısmını oluştururlar.
- Transpozisyon ayrıca *somatik bir hücre* içerisinde de meydana gelebilir;
  - Bu durumda, transpoze edilen sekans sadece o hücreden türetilen oğul hücrelere iletilir.
  - Nadir durumlarda, bu, zararlı fenotipik etkilere sahip somatik hücre mutasyonuna yol açabilir; örneğin bir tümör baskılayıcı genin etkisizleştirilmesi gibi

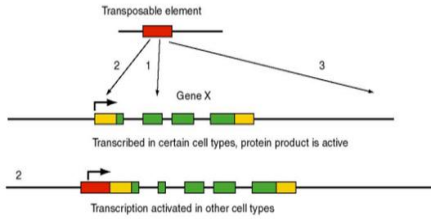
## TRANSPOSABL ELEMANLAR

1. Bazı transpozisyon olayları **genleri etkisiz hale getirir, inaktive eder**, çünkü bir genin kodlama potansiyeli veya ekspresyonu, transposable elementin eklenmesiyle bozulur.



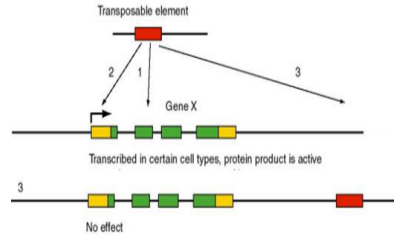
## TRANSPOSABL ELEMENLAR

2. Transpozisyon, transkripsiyon enhancer'ı (transpoze edilebilir element içinde) ekspresyonunu stimüle etmek istediği genin yakınına getirerek **yakınındaki genleri aktive edebilir**. Hedef gen eğer belirli bir hücre tipinde eksprese edilmiyorsa, bu aktivasyon, bir hücrenin kanserli hale gelmesine neden olan proto-onkogen aktivasyonu gibi patolojiye yol açabilir.

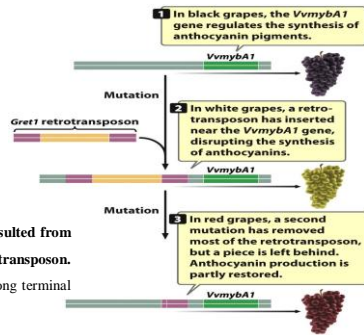


## TRANSPOSABL ELEMENLAR

3. Diğer durumlarda, transpozisyon **bariz bir fenotip ortaya çıkamaz**. Belirli bir transposable eleman türü, tam olarak nereye yerleştiğine, oryantasyonuna ve diğer faktörlere bağlı olarak, yakındaki genleri etkinleştirebilir, etkisiz hale getirebilir veya etki göstermez.



## TRANSPOZİSYONUN MUTAJENİK ETKİSİ



Red and white color in grapes resulted from insertion and deletion of a retrotransposon. The abbreviation LTR stands for long terminal repeat.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMENLAR

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

- Prokaryotlarda birkaç farklı türde transposable element bulunmaktadır: **insersiyon sekansları, transpozonlar ve bakteriyofaj** μ

### I. İnsersiyon sekans (IS) elementleri (DNA transpozonlar)

- Küçük DNA segmentleri
- Genetik enformasyon sağlamazlar
- Kromozom üzerinde çeşitli bölgelerde bulunmaktadır

### II. Transpozonlar (Tn)

- İnsersiyon sekanslarından daha büyüktür
- Protein sentezi için gerekli enformasyon sağlarlar

### III. Bacteriophage Mu (transpozisyon aracılığı ile replike olur)

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 İNSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Mobil elemanlarla ilgili ilk moleküler algılama, bir genin ortasına yaklaşık 1–2 kb uzunluğunda bir DNA dizisinin spontan insersiyonundan kaynaklanan bazı *E. coli* mutasyon çalışmasından gelmiştir. Bu eklenen DNA uzantıları, **insersiyon sekansları** veya **IS elemanları** olarak adlandırılır. Şimdiye kadar, *E. coli* ve diğer bakterilerde 20'den fazla farklı IS elementi bulunmuştur
- Bu yüzden bakteriyel kromozomlarda ve plazmidlerde bulunan en basit ve en kısa transposable elemanlardır.
- Bunlar IS1, IS2 vb. şekilde isimlendirilmiştir.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 İNSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Bakteriyel ve viral kromozom ile birlikte plazmidlerde birçok farklı bölgeye girebilirler
- Plazmidler, IS elementlerini barındırırlar, ve bir plazmid ve kromozom aynı IS elementlerini barındırdığında, kromozom ile plazmid arasında **homolog rekombinasyon** olabilir.
- Tanım olarak, bu, plazmidi, yüksek frekans değişimini veya rekombinasyonu (örneğin Hfr, high frequency of recombination) teşvik edebilen bir **epizom** haline getirir.

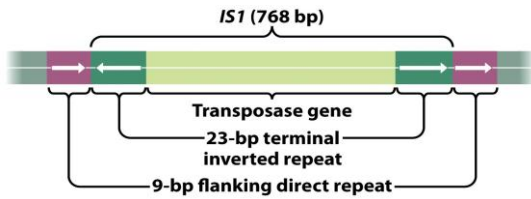
## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 İNSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- İnsersiyon sekansları bakteri kromozomlarında ve ayrıca plazmidlerinin ve virüslerinin DNA'sında bulunur.
- Örneğin, IS1, IS2 ve IS3 insersiyon sekanslarının her birine ait birkaç kopya *E. coli* kromozomunda bulunur.
- F-plazmidin de IS1'in kopyası yoktur; IS2'nin bir kopyası ve IS3'ün iki kopyası vardır.
- F-plazmid ve kromozom aynı IS sekanslarına sahiptir, plazmid kendisini konakçı kromozomun içine sokabilir. Bu da, neticede, kromozomal genlerin F-plazmid tarafından transfer edilmesine izin verir.
- İnsersiyon sekansları uygun bir fenotip sağlayan hiçbir gen içermezler.
- İnsersiyon sekanslarının mevcudiyeti, başlangıçta, insersiyon sekansının hareketi, gözle görülür bir fenotip ile genleri etkisiz hale getirdiği için fark edildi.
- Bu tür insersiyon mutasyonları genellikle gen fonksiyonunu tamamen ortadan kaldırır.
- Ek olarak, yalnızca çok düşük frekanslarda geri dönerler



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

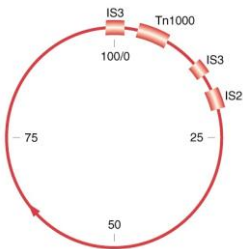
- IS elementler prokaryotlarda bulunan en basit transpozabl elementlerdir
  - Sadece kendi DNA'larının transpozisyonu (mobilizasyon ve insersiyonu) için gerekli olan genleri (transposase enzimini kodlayan gen) kodlarlar.



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

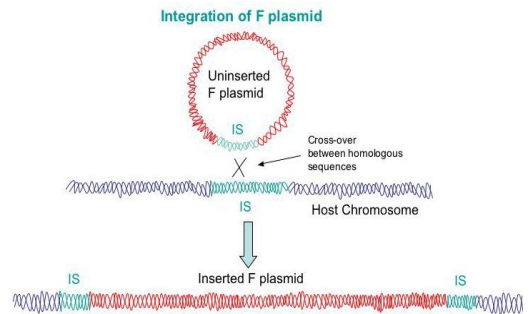
- IS elementler prokaryotlarda bulunan en basit transpozabl elementlerdir
  - IS elementler genelde bakteriyal kromozomlarda ve plazmidlerde mevcuttur.
  - Büyüklikleri 768 bp - 5 kb arasında değişiklik gösterir, protein kodlamazlar
  - Farklı IS ler mevcuttur, *E. coli*'deki IS<sub>1</sub>, IS<sub>2</sub>, IS<sub>3</sub>, IS<sub>4</sub> vs gibi

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

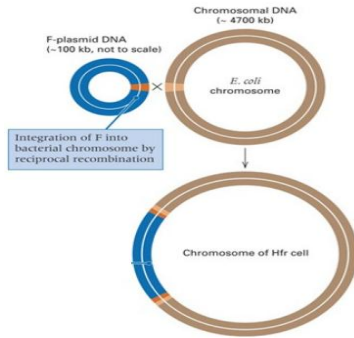


İnsersiyon sekansları F plazmid üzerinde de yaygın olarak görülmektedir

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

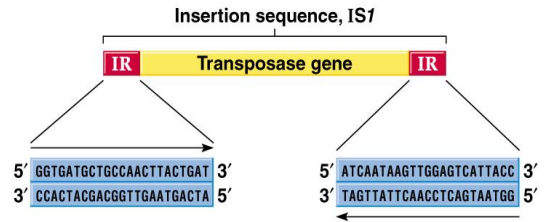


### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI



### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

2. İlk olarak *E. coli*'nin galaktoz operonunda tanımlanan IS1 768 bp uzunluğundadır ve *E. coli* kromozomunda 4-19 kopya olarak bulunmaktadır.

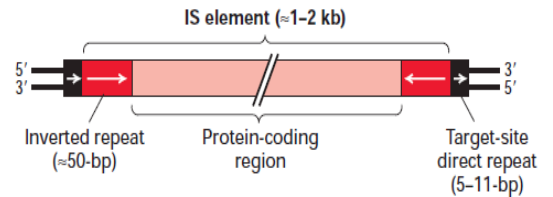


### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

3. Prokaryotik IS elementlerin büyüklükleri 768 bp den 5 kb'ın üzerine kadar çıkabilir. Bilindik *E. coli* IS elementlerinde şunlar vardır:
- IS1 768 bp uzunluğunda olup *E. coli* kromozomunda 4-19 kopya halinde bulunmaktadır
  - IS2'nin kromozomda 0-12 kopyası, F plazmidini üzerinde ise 1 kopyası vardır
  - IS10, R plazmidini üzerinde mevcuttur

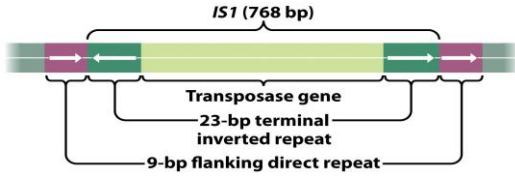
### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

4. Transpozisyon için gerekli olan bir veya iki enzimi kodlayan IS elemanın nispeten büyük olan merkezi bölgesi (protein kodlayan bölge), her bir uçta, ters terminal tekrar (ITR) (inverted terminal repeat) ile çevrilidir.



### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Terminal tekrarlar (ITR) çoğu transpozonların karakteristiğidir (ancak hepsinin değil), oysa hedef bölge dublikasyonları neredeyse tüm "entegre olmuş" moleküllerde (örneğin profajlar) bulunur.
- IS1'de ITR uzunluğu 23 bp'dir

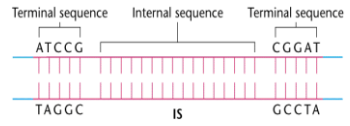


### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Terminal ters tekrarların sekansları neredeyse aynıdır, fakat ters yönlere yönlendirilmiştir ve sekans, belirli bir IS elemanın karakteristiğidir.

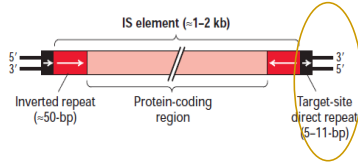
- Terminal ters tekrarda, bir iplikçekteki 5 → 3  $5' \overrightarrow{\text{GAGC}} \text{-----} \text{GCTC } 3'$   
dizilimi diğer iplikçekte tekrarlanır:  $3' \text{CTC } \text{-----} \overleftarrow{\text{C GAG}} 5'$

- Genellikle, IS'lerin uç kısmındaki ITR'ler tam olarak kesin tekrar değildir. Örneğin, IS1'in ters tekrarları 23 pozisyonun 20'sinde eşleşir.



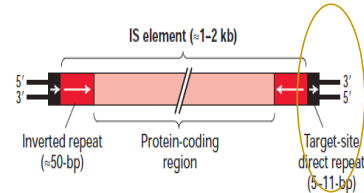
### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- IS elemanlarının önemli bir özelliği, insert edilen elemanın her iki ucuna hemen bitişik, 5-11 baz çifti içeren kısa bir direkt tekrar sekansdır (**short direct-repeat sequence**).
- 5' ve 3' **kısa direkt tekrarlar** (ters çevrilmiş tekrar sekanslarının aksine), insersiyon elemanı ile aktarılmazlar; bunun yerine, bir mobil elemanın insersiyonu sırasında her bir uca bir kopya olacak şekilde dublike edilen insersiyon-bölge sekanslarıdır.



### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

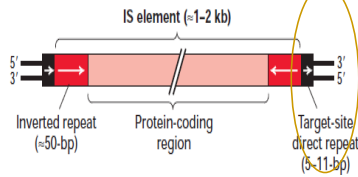
- IS elemanlarının önemli bir özelliği, insert edilen elemanın her iki ucuna hemen bitişik, 5-11 baz çifti içeren kısa bir direkt tekrar sekansdır (**short direct-repeat sequence**).
- Oklar sekans oryantasyonunu belirtir. Bu şemadaki bölgeler ölçeklendirilmemiştir; Kodlama bölgesi bir IS elemanın uzunluğunun çoğunu oluşturur.



### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

5. IS elemanlarının önemli bir özelliği, insert edilen elemanın her iki ucuna hemen bitişik, 5-11 baz çifti içeren kısa bir direkt tekrar sekansdır (**short direct-repeat sequence**).

- **Kısa direk tekrarların uzunluğu**, her bir tip IS elemanının karakteristiğidir, ancak **sekansı**, IS elemanının belirli bir kopyasının insört edildiği hedef bölgeye bağlıdır ve bu nedenle IS elemanının her bir transpozisyonuna bağlı olarak değişir.



### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

5. IS elemanlarının önemli bir özelliği, insert edilen elemanın her iki ucuna hemen bitişik, 5-11 baz çifti içeren kısa bir direkt tekrar sekansdır (**short direct-repeat sequence**).

- IS elemanı içeren mutasyona uğramış bir genin sekansı, insersiyon önceki wild-tip gen sekansı ile karşılaştırıldığında, kısa direkt tekrar sekansının (**short direct-repeat sequence**) sadece bir kopyası wild-tip gende bulunur.
- IS elemanına bitişik ikinci direkt tekrarı oluşturmak için bu hedef-bölge sekansının duplikasyonu insersiyon işlemi sırasında meydana gelir.

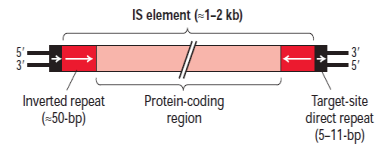
### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

**Table 11.4 Structures of some common insertion sequences**

Insertion Sequence	Total Length (bp)	Length of	
		Inverted Repeats (bp)	Flanking Direct Repeats (bp)
IS1	768	23	9
IS2	1327	41	5
IS4	1428	18	11 or 12
IS5	1195	16	4

### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

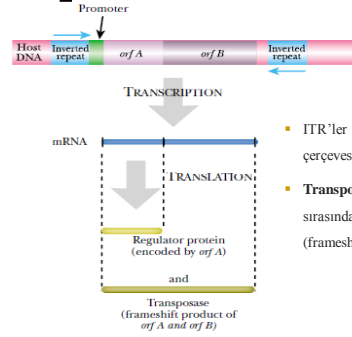
6. Terminal ters tekrarlar (ITR) arasında, IS elemanının yeni bir bölgeye transpozisyonu (mobilizasyon ve insersiyon için) için gerekli **transpozaz** enzimini kodlayan bir bölge vardır.



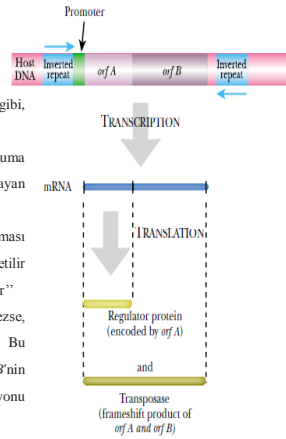
## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 İNERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

6. Terminal ters tekrarlar (ITR) arasında, IS elemanın yeni bir bölgeye transpozisyonu (mobilizasyon ve insersiyon için) için gerekli **transpozaz** enzimini kodlayan bir bölge vardır.
- **Transpozaz** enzimi bu işlemden üç fonksiyonu gerçekleştirir:
    - Donör DNA'daki IS elemanı keser,
    - Hedef DNA'da kısa sekansta kademeli kesimler yapar, ve
    - IS elemanın 3' terminalini kesilmiş donör DNA'nın 5' ucuna bağlar.
  - Son olarak, konağı-hücre **DNA polimeraz** enzimi tek zincirdeki boşlukları doldurur, IS elemanlarını çevreleyen kısa doğrudan tekrarlar (*short direct-repeat sequence*) oluşturur ve **DNA ligaz** serbest uçları birleştirir.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 İNERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI



- ITR'ler arasındaki bölge iki açık okuma çerçevesi (*orfA* ve *orfB*) içerir.
- **Transpozaz** enziminin kendisi, transkripsiyon sırasında meydana gelen bir çerçeve kayması (frameshift) ile her iki ORFden türetilmiştir



- İnsersiyon sekansları, tüm transposonlar gibi, ters çevrilmiş tekrarlar (ITR) ile çevrilidir.
- İnsersiyon sekansı içindeki iki açık okuma çerçevesi (ORF), transpozaz enzimini kodlayan gene sahiptir
- Transkripsiyon sırasında bir çerçeve kayması (frameshift) gerçekleştiğinde, transpozaz üretilir ve insersiyon sekansı yeni bir konuma "atlar"
- Çerçeve kayması (frameshift) gerçekleşmezse, yalnızca *orfA* gen ürünü ekspres edilir. Bu protein promotörde *orfA* ve *orfB*'nin transkripsiyonunu kapatarak transpozisyonu regüle eder

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 İNERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Bu tür bir çerçeve kaymasının düşük frekansı, transpozaz enziminin sadece düşük seviyelerde ekspres edilmesine neden olur. Regüle edilmemiş transpozisyon, konağı kromozomda büyük hasara yol açacaktır. Sonuç olarak, transpozaz sentezinin dikkatlice regüle edilmesi gerekir.
- Çerçeve kayması olmadığında (no frameshift), ilk açık okuma çerçevesi olan *orfA* ekspres edilir. Bu gen ürünü, transpozaz enziminin ve kendisinin üretimini kontrol eden bir transkripsiyonel regülatördür.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Transpozisyonlar çeşitli **transpozaz** enzimleri tarafından katalize edilir.
- Bazı transpozazlar spesifik olmayan bir şekilde herhangi bir hedef bölgeye bağlanırken, diğerleri spesifik sekans hedeflerine bağlanabilir.
- Bakteriyal insersiyon sekanslarının transpozisyon modeli**
  - IS elemanın transpozisyonu, "kes ve yapıştır" işlemine benzer.
  - Transpozisyon, IS elemanı tarafından kodlanan, transpozaz enzimini gerektirir
  - Transpozisyon, transpozaz enzimi ITR'leri tanıdığı anda başlar.

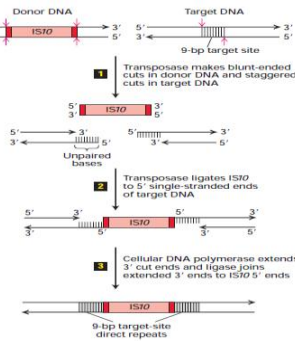
## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

7. IS element transpoze olduğunda:
- Orijinal kopya yerinde kalır, ve yeni kopya kromozoma rastgele insert dahil olur.
  - IS elementi, kusursuz bir replikasyon için, konukçu hücrenin replikasyon enzimlerini kullanır.
  - Transpozisyon için IS element tarafından kodlanan TRANSPOZASE enzimi gereklidir.
  - Transpozase enzimi transpozisyon işlemi başlatmak için IR sekansları tanır.
  - IS elementler kromozomdaki hedef bölgeye sekans homolojisi olmaksızın (ILLEGITIMATE RECOMBINATION) insert olur.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

### Adım 1:

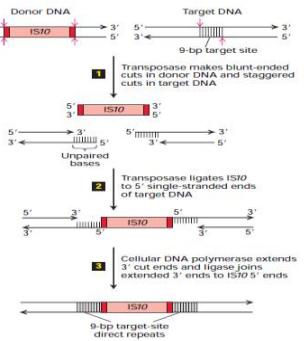
- IS elemanı (bu örnekte IS10) tarafından kodlanan **transpozaz** enzimi, ITR (koyu kırmızı) yanındaki donör DNA'nın her iki zincirini keserek IS10 elemanını çıkarır.
- Büyük oranda rasgele bir hedef bölgede, transpozaz enzimi hedef DNA'da **kademeli (aşamalı) kesimler** yaparak yapışkan uçlar oluşturur.
- IS10 durumunda, iki kesim 9 bp uzaktadır.



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

### Adım 2:

- Kesip çıkarılan IS elemanının 3' ucunun hedef DNA'daki kademeli bölgelere ligasyonu da transpozaz enzimi tarafından katalize edilir.

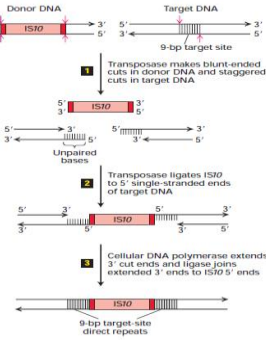


## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELAMANLARI

#### Adım 3:

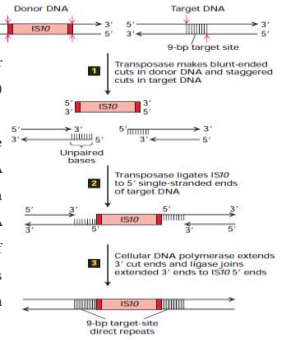
- Elde edilen ara üründe kalan tek zincirli DNA'da ki 9-bp'lik boşluklar önce hücresel DNA polimeraz ile doldurulur;
- Sonunda hücresel DNA ligaz, uzatılmış hedef DNA zincirlerinin 3' ucu ve IS10 zincirlerinin 5 ucu arasındaki 3 → 5 fosfodiester bağını oluşturur.
- Bu işlem, insört edilen IS elemanın her bir tarafındaki hedef bölge sekansının çoğaltılmasıyla sonuçlanır.



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELAMANLARI

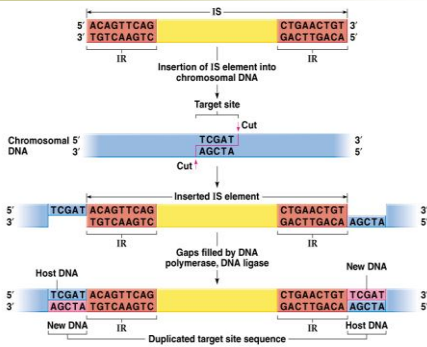
- Hedef bölgeyi çevreleyen kısa doğrudan tekrar sekansı (short *direct-repeat sequence*) (~ 5-10 bp) oluşturulur
- Bu, hedef bölge dublikasyonu (**target site duplication**) ile sonuçlanır ve DNA transpozonlarının insersiyon bölgeleri, kısa doğrudan tekrarlar (short direct repeats) (DNA polimeraz tarafından doldurulmuş hedef DNA'da kademeli kesim) ve bunu takiben ters tekrarlar (transpozaz ile TE eksizyonu için önemli olan) ile tanımlanabilir.



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELAMANLARI

Integration of IS element in chromosomal DNA



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

#### 8. IS elementlerin integrasyonu:

- Kodlama sekansını veya regülasyondan sorumlu bölgeleri bozabilir.
- IS elementinin promotörlerinden kaynaklı olarak civardaki genlerin ekspresyonunu değiştirebilir
- Konşu DNA üzerinde delesyonlara ve inversiyonlara (ters dönme) sebep olabilir.
- Dublük olmuş IS elementler arasında crossing over için bir bölge görevi görebilir.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Bir IS elemanın transpozisyonu, IS elemanına bağlı olarak, jenerasyon başına  $10^5$ - $10^7$  hücreden sadece birinde meydana gelen çok nadir bir olaydır.
- Birçok transpozisyon, konukçu hücreleri ve taşıdığı IS elemanlarını öldürerek temel genleri inaktif hale getirir. Bu nedenle, yüksek oranda transpozisyon konakçı hücrenin hayatta kalması için çok büyük bir mutasyon hızı ile sonuçlanacaktır.
- Bununla birlikte, IS elemanları az çok rastgele transpoze olduklarından, bazı transpoze olmuş sekanslar, genomun gereksiz bölgelerine girerek (örneğin, genler arasındaki bölgeler) hücrenin hayatta kalmasına izin verir. Çok düşük bir transpozisyon oranında, çoğu konakçı hücre hayatta kalır ve bu nedenle simbiyotik IS elemanını çoğaltır, yayar
- IS elemanları ayrıca plazmidlere veya lisojenik virüslere insört edilebilir, ve bu nedenle diğer hücrelere aktarılabilir. Bu olduğunda, IS elemanları virgin hücrelerinin kromozomlarına transpoze olabilir

## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Hedef bölgedeki dublikasyonlar **evrimde** önemli rol oynayan gen dublikasyonuna neden olabilir.
- DNA transpozonlarının hepsi **kes-yapıştır (sınıf II TE)** mekanizmasıyla transpoze olmaz.
- Bazı durumlarda, transpozonun kendisini yeni bir hedef bölgeye (örneğin, **Helitron**) kopyaladığı, replicative transpozisyon gözlenir.
- Kes-yapıştır yapan TE'ler, transpozisyonun "donör" bölgenin hali hazırda replike edildiği, ancak "hedef" bölgenin edilmediği hücre döngüsünün S fazı sırasında gerçekleşmesi durumunda dublike edilebilir.
- Her iki TE sınıfı da, mutasyon yoluyla ters transkriptaz veya transpozaz enzimlerini sentezleme kabiliyetlerini kaybedebilir, ancak diğer TE'ler hala gerekli enzimleri ürettiği için genom boyunca atlamaya, hareket etmeye devam edebilir.
- Bu nedenle, "**özerk/ autonomous**" veya "**özerk olmayan/non-autonomous**" olarak sınıflandırılabilirler

## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR # 1 INSERSİYON SEKANS (IS) ELEMANLARI

- Örneğin, II. Sınıf transposabl elemanlar için, **özerk olanlar** (autonomous elements), aktif transpozaz enzimini kodlayan sağlam bir gene sahiptir; transposabl eleman kendi transpozisyonu için başka bir transpozaz enzim kaynağına ihtiyaç duymaz
- Buna karşılık, **özerk olmayan elemanlar** (non-autonomous elements) hatalı polipeptitleri kodlar ve buna bağlı olarak başka bir kaynaktan transpozaz gerektirir.

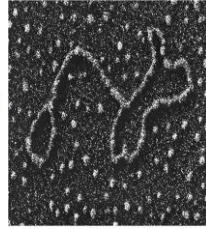
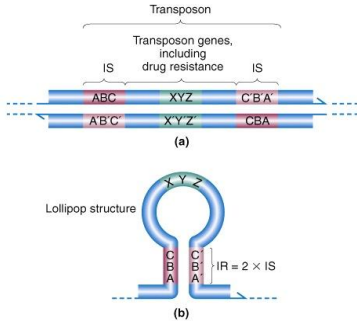
## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR

### 1. Transpozonlar, IS elementlere benzerlik gösterirler ancak

- **Daha büyük ve yapısal olarak daha kompleks olan mobil elemanlardır**
  - Transpozonlar binlerce bp uzunluğunda olup bir veya daha fazla proteini kodlayan genlere sahiptirler
  - Transpozonun her iki ucunda kısa, direk tekrar sekansları vardır. Transposable elementin insört olduğu sekans **hedef (target)** sekans olarak isimlendirilir
- **İlave genler taşırlar**
  - Transpozisyon için gerekli olanlara ek olarak fonksiyonel genler içerirler.
  - Bu tür genler genellikle antibiyotiklere direnç gösterir.



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR



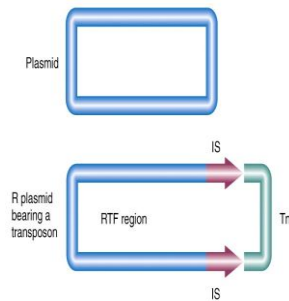
Çift zincir IR (inverted repeat) bölgesi büyük halkasal döngüyü küçük lolipop döngüsünden ayırır

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR

TABLE Some Prokaryotic Transposons			
Transposon	Marker	Length (bp)	Inverted repeat
Tn1	Ampicillin	4,957	38
Tn2	Ampicillin		
Tn3	Ampicillin		
Tn4	Ampicillin, streptomycin, sulfanilamide	20,500	Short
Tn5	Kanamycin	5,400	1500
Tn6	Kanamycin	4,200	Not detectable with electron microscopy
Tn7	Trimethoprim, streptomycin	14,000	Not detectable with electron microscopy
Tn9	Chloramphenicol	2,638	18/23*
Tn10	Tetracycline	9,300	1400

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR

Transpozunun plazmide insersiyonu  
RTF: resistance-transfer functions



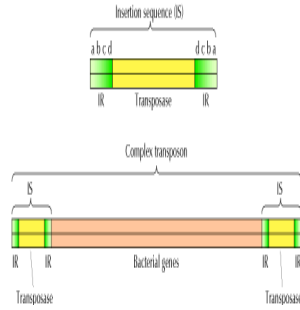
## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR

- 2 TRANSPOZON TÜRÜ:
  - Composite transpozonlar
  - Non-Composite transpozonlar
- Her iki transpozon türü de, tıpkı IS elemanları gibi, hedef bölgenin dubltikasyonuna neden olur.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOSONLAR (Composite Transpozonlar)

### ■ Composite transpozonlar (Tn):

- Composite transpozon kromozomal bir DNA segmenti olarak düşünülebilir
- IS elementlerden daha büyüktür
- Transpozonun toplam uzunluğu birkaç bin nükleotit uzunluğunda olabilir.
- Transpozisyon için gerekli olan genlere ilaveten bir veya daha fazla protein kodlayan genlere sahiptirler, ör. antibiyotik direnç genlerine sahip merkezi kodlama bölgesi



## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOSONLAR (Composite Transpozonlar)

Antibiyotik direnci veya diğer faydalı özellikler için genleri taşıyan iyi bilindik bakteriyel transpozonların çoğu composite transpozonlardır.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOSONLAR (Composite Transpozonlar)

### ■ Composite transpozonlar (Tn):

- Bu gen bölgeleri her iki taraftan birbirinin gerçek kopyası olan veya olmayan iki farklı IS elementi ile kuşatılmıştır.
- Belirli bir transpozondaki IS elemanları aynı tiptedir (iki aynı, eş, özdeş IS) ve IS-L (solda) ve IS-R (sağda) olarak ifade edilirler.
- ISL ve ISR birbirleri ile aynı veya ters oryantasyonda olabilirler.
- Aynı ayrı hareket eden her bir IS elementin yerine, bir IS elementten diğerine kadar uzanan DNA'nın tamamı kromozom üzerinde bir lokasyondan diğerine tek bir birim olarak hareket edebilir (transpozaz enzimi, tanıdığı ters tekrar çiftiyle çevrili olan herhangi bir DNA segmentini hareket ettirir)

## PROKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOSONLAR (Composite Transpozonlar)

Composite transpozonların transpozisyonu

*transpozaz* enzimi ve

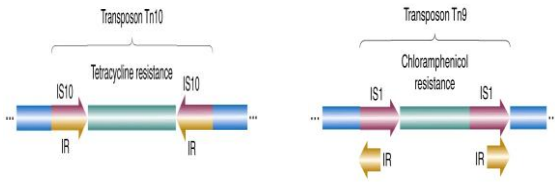
onun tanıma sinyali olan IR'lere sahip *IS elementlerinden*

kaynaklanmaktadır

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Composite Transpozonlar)

### Composite transpozonlar :

- En iyi bilinen üçü **Tn5** (kanamisin direnci), **Tn9** (kloramfenikol direnci) ve **Tn10**'dur (tetrasiklin direnci).



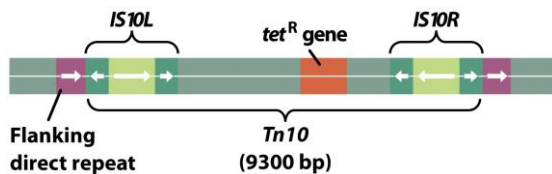
## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Composite Transpozonlar)

**Table 11.5 Characteristics of several composite transposons**

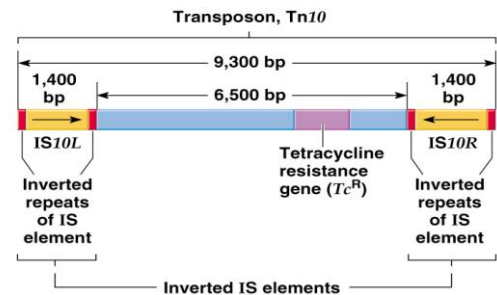
Composite Transposon	Total Length (bp)	Associated IS Elements	Other Genes Within the Transposon
<i>Tn9</i>	2500	<i>IS1</i>	Chloramphenicol resistance
<i>Tn10</i>	9300	<i>IS10</i>	Tetracycline resistance
<i>Tn5</i>	5700	<i>IS50</i>	Kanamycin resistance
<i>Tn903</i>	3100	<i>IS903</i>	Kanamycin resistance

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Composite Transpozonlar)

- Tn10**, composite transpozona örnek olarak verilebilir. 9.3 kb büyüklüğündedir ve yapısında:
  - Tetrasiklin direnç genine (seçici markör) sahip 6.5 kb büyüklüğünde merkezi DNA
  - Her bir uçta, birbirleri ile ters oryantasyonda 1.4 kb IS elementler (*IS10L* ve *IS10R*) bulunur. IS elementleri transpozaz ve ITR tanıma sinyalleri sağlar.



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Composite Transpozonlar)

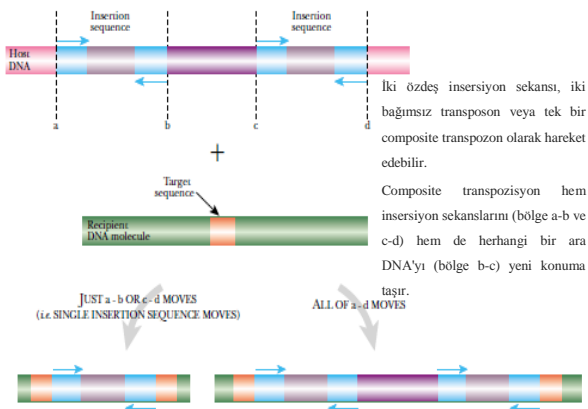


## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Composite Transpozonlar)

- Tn10'ların transpozisyonları seyrekir çünkü transpoz oluşturma hızı: 1 molekül/jenerasyon
- Tıpkı IS elementler gibi, transpozonlarda hedef bölgede dublikasyon yaratırlar (ör: Tn10 da 9-bp uzunluğundaki dublikasyon).

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Composite Transpozonlar)

- Composite transpozonlar :
  - Sonuç olarak, transpozisyon meydana geldiğinde birkaç olasılık vardır (Şekil).
    - İlk olarak, insersiyon sekanslarının her biri bağımsız olarak hareket edebilir.
    - İkincisi, en dıştaki iki ters tekrar arasındaki bütün yapı bir birim, bir ünite olarak hareket edebilir, yani composite transpozon olarak



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Non-Composite Transpozonlar)

- Non-Composite transpozonlar :
  - Transpozisyon için gerekli olan genler merkezi bölgededir (Direnç ve virülens genlere ilaveten, katabolik enzimleri kodlayan genlere sahip olabilirler)
  - Merkezi bölgede transpozisyon için gerekli olan genlere de sahiptirler
  - IS elementleri tarafından kuşatılmamış büyük transposable elementlerdir ancak her iki ucunda, tıpkı IS elementleri gibi, ters tekrarlar (IR) vardır
  - Noncomposite transpozonlara örnek olarak **Tn3** verilebilir

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Non-Composite Transpozonlar)

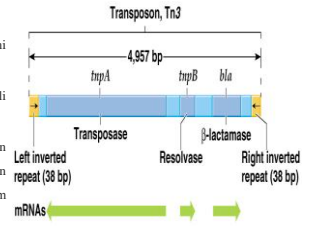
### Non-Composite transpozonlar :

- Noncomposite transpozonlar tıpkı composite transpozonlar gibi 'hedef bölgede dublikasyonlara' neden olurlar ve transpozisyon için üç kısımlarda yer alan spesifik DNA sekanslarına (IS1, IS3, Tn5, Tn10 ve Tn3) veya Tn7 gibi çoklu alt ünitelere sahip komplekslere (multisubunit complex) ihtiyaç vardır

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Non-Composite Transpozonlar)

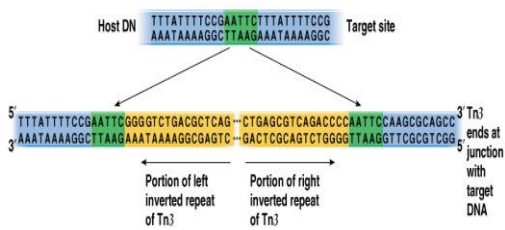
### Non-Composite transpozonlar (Tn3) :

- Tn3 transpozonunun uzunluğu 5 kb olup 38 bp'lik ters terminal tekrarları (ITR) sahiptir
- Merkezi bölgede 3 gen yer almaktadır:
  - Amfifilini yıkan  $\beta$ -lactamase enzimini kodlayan *bla*
  - Yeni bir bölgeye insersiyon için gerekli olan transpozazenzimini kodlayan *tpoA*
  - Transpozisyon için ihtiyaç duyulan rekombinasyonel olaylarda gerekli olan resolvez enzimini kodlayan *tpoB* (tüm transpozonlarda bulunmaz).



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Non-Composite Transpozonlar)

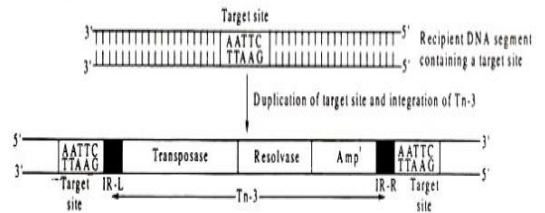
- İnsersiyon işlemine müteakip Tn3, 5-bp büyüklüğünde dublikasyon oluşturur



DNA sequence of a target site of Tn3

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Non-Composite Transpozonlar)

### Hedef bölge dublikasyonu ve Tn3'ün integrasyonu



Tn3'ün dublike olmuş bir hedef bölgeye transpozisyon ile insersiyonu.

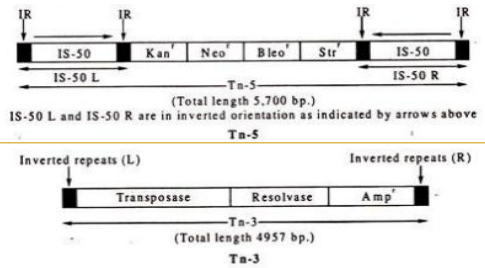
Tn3, her iki tarafa, her biri 5bp'den oluşan dublike olmuş hedef sekansları ile çevrilidir.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Non-Composite Transpozonlar)

Transposon (Tn)	Length (bp)	IS-module and orientation	Antibiotic resistance genes
Tn-3 (Non-composite)	4,957	— (Inverted repeats 38 bp)	Ampicillin
Tn-5 (Composite)	5,700	IS-50 (inverted)	Kanamycin, Neomycin, Streptomycin, Bleomycin
Tn-9 (Composite)	2,638	IS-1 (direct)	Chloramphenicol
Tn-10 (Composite)	9,300	IS-10 (Inverted)	Tetracycline
Tn-1681 (Composite)	2,100	IS-1	Heat stable enterotoxin
Tn-2571	23,000	IS-1	Chloramphenicol, Streptomycin Hg <sup>+</sup>

Characteristics of some transposons are shown in Table and two representative transposons, One composite (Tn-5) and one non-composite (Tn-3) are diagrammatically represented in Fig

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 2 TRANSPOZONLAR (Non-Composite Transpozonlar)



Characteristics of some transposons are shown in Table and two representative transposons, One composite (Tn-5) and one non-composite (Tn-3) are diagrammatically represented in Fig

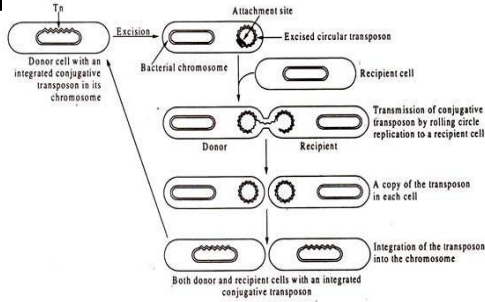
## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR CONJUGATIVE TRANSPOZONS

- Konjugatif transpozonlar, bakteri kromozomuna entegre olabilen veya hücrede serbest kalabilen F-plazmid gibi kendiliğinden-nakledilebilir plazmidlere benzerlik gösteren genetik elementlerdir.
- Ayrıca, bu tür plazmidlerle birleştiklerinde nakledilemeyen plazmitleri hücreden hücreye mobilize etme kabiliyetine sahiptirler.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR CONJUGATIVE TRANSPOZONS

- Normal olarak, konjugatif transpozonlar bakteri kromozomuna entegre kalır.
  - Nadiren, muhtemelen bir seks-köprüsünden, kendi başına geçebilen bir plazmid gibi, bir kopyasının alıcı bir hücreye aktarıldığı dairesel bir ara molekül oluşturmak üzere kromozomdan eksize edilirler.
  - Alıcı hücreye aktarılan kopya, nihayetinde kromozoma entegre olur.
  - Konjugatif bir transpozon, içinde kromozomun insört edildiği bir bağlanma bölgesine sahiptir.
  - Daireselleşmiş serbest transpozonun replikasyonu, kendi başına aktarılabilir bir plazmit olan F plazmid gibi, bir OriT bölgesinden kaynaklanan rolling-circle modeli ile gerçekleşir.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR CONJUGATIVE TRANSPOSONS



Konjugatif transpozonlar, bakteriyal genlerinin potansiyel taşıyıcıları olarak görev yaptıkları birçok bakteride bulunmuştur. Bir konjugatif transpozonun bir hücreden diğerine aktarımı şekilde gösterilmiştir.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR TRANSPOSON MUTAGENESIS

- İnsersiyon sekanslarının veya transpozonların, bir gen içinde bulunan bir hedef bölgeye veya geni kontrol eden DNA'nın regülasyondan sorumlu sekanslarına entegre edildiklerinde mutasyona neden olabileceğini biliyoruz.
  - Transposabl eleman bir gene eklendiğinde, okuma çerçevesi (readingframe) bozulur.
  - Sonuç olarak, genin transkripsiyonu yanlış bir mesaj üretir ve böyle bir mesajdan üretilen protein işlevsiz hale gelir.

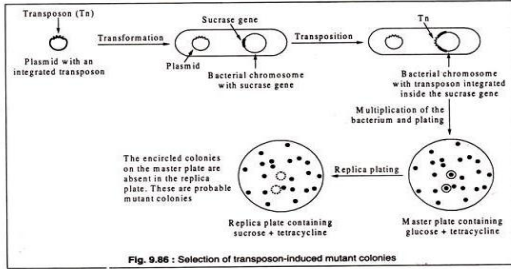
## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR TRANSPOSON MUTAGENESIS

- Bir organizmada transpozon mutasyonu, eğer transpozon antibiyotik direnci gibi bir markör taşıyorsa ve transpozonun içine yerleştirildiği genin bilinen bir işlevi varsa tanımlanabilir.
- Transpozon mutasyonunu indüklemek için, transpozon ilk önce bir plazmid içine dahil edilir.
- Entegre olmuş transpozonu içeren plazmid daha sonra transformasyonla konakçı bakteriyeye aktarılır.
- Şimdi, eğer transpozon, seçilen genin bulunduğu bölgedeki konakçı kromozomuna yerleştirilirse, gen normal fonksiyonunu kaybeder.
- Transpozonun neden olduğu mutasyon (transpozon mutasyonu), transpozon tarafından taşınan antibiyotik direnci markörünün yardımıyla büyük bir popülasyon arasından seçilebilir.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR TRANSPOSON MUTAGENESIS

- Bir bakteri suşu hem glukoz hem de sukrozu karbon kaynakları olarak kullanabilmektedir. Sükroz ortamında ürediği zaman, sükröz (invertaz) enzimi ile substratı glikoz ve fruktoza hidrolize eder. Burada tercih edilen gen bu enzimi kodlayandır ki enzim mutasyona uğradığında organizma glikoz üzerinde büyüebilmesine rağmen organizmayı sukroz kullanamayan hale getirir
- Şimdi, eğer tetrasiklin direnci markörü taşıyan bir transpozon, sükröz sentezini kontrol eden gene dahil edilirse, mutant, tetrasikline dirençli hale gelir ve ayrıca sukroz kullanamayan hale getirilir. Büyük bir popülasyondan, bu sükröz-negatif mutantlar, tetrasiklin içeren sukroz plakaları ile tetrasiklin içeren glikoz plakalarının karşılaştırılmasıyla tanımlanabilir. Sükröz-negatif koloniler sukroz-plakalarda bulunmaz, ancak glikoz-plakalarda bulunur.

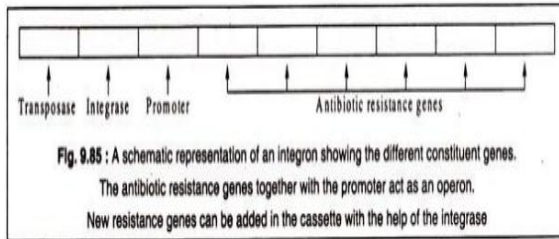
## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR TRANSPOZON MUTAGENESİS



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 3 INTEGRON

- İntegronlar, tek bir birim olarak hareket edebilen ve tek bir promotör tarafından kontrol edilen bir gen kümesi (gen kaseti) biriktiren bir tür mobil elementleri temsil eder.
- İntegron ayrıca, *integraz* enzimini içeren gen bölgesine sahiptir ve bu enzim gen kümesinin *integron içine site-specific entegrasyonunu* katalize eder.
- Başka bir gen, *integronun bir bölgeden kendi hedef bölgesine hareketine aracılık eden transpozisyonu kontrol eden transpozaz* enzimini kodlar.
- Kümedeki diğer genlerin çoğu, farklı *antibiyotiklere* direnç gösterir;
- Bütün bu direnç genleri aynı promotör tarafından kontrol edildiğinden, bir *operon* oluştururlar.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 3 INTEGRON



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 3 INTEGRON

- İlaç direnç genleri içeren integronlar insan sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır.
- > Patojenik bir organizmada bulunduğu, bir integron, konakçısı yalnızca integronda akümüle olan direnç genlerinin antibiyotiklerine karşı dirençli hale getirmekle kalmaz, aynı zamanda yeni direnç genleri ekleyerek direnç spektrumunu genişletme potansiyeline sahiptir.
- İntegronlar daha da kaygı vericidir, çünkü kendiliğinden-aktarılabilen plazmidlere veya konjugatif transpozonlara geçme kabiliyetine sahiptirler ve başka bir potansiyel patojene aktarılabilir. İntegron içinde mevcut olan direnç genlerinin antibiyotiklerine karşı dirençli kılar

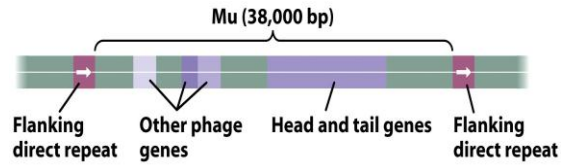


### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 3 INTEGRON

- Pek çok ilaca direnç geni taşıyan bir integronun başka bir önemli yönü daha vardır.
  - Tüm bu genler aynı promotör tarafından düzenlendiğinden, kasetteki birinci direnç geninin ekspresyonu, diğer tüm direnç genlerinin ekspresyonuna yol açar.
  - Örneğin, ilk direnç geni ampisilin direncini kodlayan gen ise, ortamda ampisilin duyarlı bakterileri inhibe eden bir konsantrasyonda ampisilin bulunduğu ifade edilir.
  - Eşzamanlı olarak, diğer antibiyotikler ortamda bulunmasa da, tüm direnç genleri eksprese edilir.
  - Böyle bir integronun, R-plazmid gibi kendiliğinden aktarılabilir bir plazmide transfer edilmesi durumunda, büyük bir klinik problem yaratır.

### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

- Bakteriyofaj Mu, çift-zincir 38 kb lineer DNA genomuna sahip olan *E. coli*'nin *temperate bir fajdır* (bilindik en uzun transpozondur).
  - Diğer temperate fajlar gibi, *litik* bir döngüye veya *lizojenik* bir yolağa da sahip olabilir.
  - Viral baş ve kuyruk oluşumu için çok sayıda gen içerir



### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

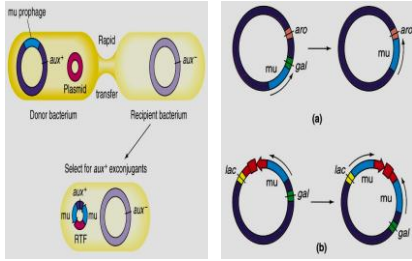
- Mu'nun vejetatif replikasyonu, hücrede, Mu'nun yaklaşık 100 farklı hedef bölgeye transpozisyonundan kaynaklanan, yaklaşık 100 viral kromozomun oluşumuna sebep olmaktadır
- Dolayısıyla dev mutator transpozon (giant mutator transpozon) olarak da bilinmektedir

### PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

- Bakteriyofaj Mu, kendi genomunu herhangi bir bölge spesifikliği olmadan bakteriyal kromozomuna veya plazmide entegre etme kabiliyetine sahiptir.
  - Faj genomunun bakteriyel kromozomuna bu şekilde rastgele insersiyonu mutasyona ve dolayısıyla fajın ismine neden olur (Mu, mutator anlamına gelir).
  - Bu nedenle faj Mu, profajın transpozabl bir ajanı olarak kabul edilir.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

- Bakteriyofaj Mu, bitişik bakteriyel segmentlerin delesyonuna ve inversiyonuna sebep olabilir

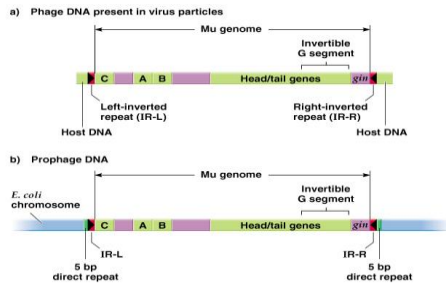


## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

- Temperate bacteriophage Mu (mutator) transpoze olduğunda mutasyonlara sebep olabilir. Yapısında şunlar yer almaktadır:

- Merkezi faj DNA'sına sahip faj partikülünde 37 kb uzunluğunda lineer DNA ve uçlarda eşit olmayan uzunluklardaki konukçu DNA
- DNA molekülünün G segmenti ters çevrilebilir ve viral DNA'da her iki yönde bulunabilir

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu



Temperate bacteriophage Mu genome shown in (a) as in phage particles and (b) as integrated into the *E. coli* chromosome as a prophage

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

- Enfeksiyona müteakip, Mu, conservative (non-replicative) transposition ile konukçu kromozoma entegre olur.

- İntegrasyon her iki taraftan 5bp lik hedef bölge direk tekrarları ile kuşatılmış prophage DNA oluşturur
- Bir önceki konakçıdan gelen yan taraftaki DNA (flanking DNA) entegrasyon sırasında kayboluyor
- Mu profajı şimdi yalnızca *E. coli* kromozomu replike olduğunda replike olur, çoğu Mu gen ekspresyonunu önleyen faj tarafından kodlanmış repressörden dolayı

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

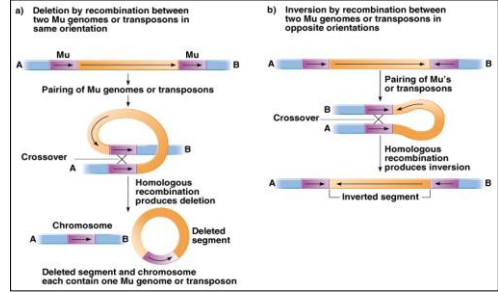
### # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

3. Mu profajı litik döngü boyunca integre konumda kalır ve *replicative transposition* ile Mu genomu replike olur

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

4. Mu; insersiyon, delesyon, inversiyon ve translokasyonlara sebep olur



## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

- **Temperate** bir faj, konağı bakterisini enfekte ederken, kendi genomunu konukçu hücrenin kromozomuna entegre ederek konukçuyu *lysogenic* yapabileceğini hatırlayalım.
  - Faj genomu, birçok jenerasyon boyunca konağı kromozomunda bir **profaj** olarak kalabilir.
- Spontan bir şekilde veya UV gibi harici bir ajan tarafından indüklendiğinde, profaj eksize edilir ve faj genomu ve faj proteinlerinin üretilmesi ile **litik** döngü başlar.
  - Faz Mu söz konusu olduğunda, indüksiyon profajın eksizyonuna yol açmaz.

## PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### # 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu

- Faj Mu, bir *E. coli* hücreni enfekte ettiğinde, faj DNAsı, konağı DNA'ya rastgele entegre edilir, fakat düşük bir frekansla. Bununla birlikte, profaj litik bir döngüye girmesi için uyarıldığında, konağı DNA'ya entegrasyon sıklığı önemli ölçüde artar. Bu, **replicative transpozisyon** olarak belirlenmiştir.
- Replikasyon ile üretilen faj DNA kopyalarının, konağı kromozomuna birden fazla bölgeden yüksek verimlilikle entegre olabileceği ve bu durumun da genlerin mutasyonuyla sonuçlandığı görülmektedir. Sonunda, faj-kodlu proteinler sentezlenir ve yeni faj partikülleri oluşturulur ve litik döngüyü tamamlamak için konağı hücrelerin lize olmasıyla açığa çıkarlar, salınırlar.

**PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR**  
**# 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu**

- Faz Mu ile transpozisyonun tam mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Mu tarafından transpozisyona bağlı mutasyonlar farklı tiplerde olabilir, ör. konakçı kromozomun DNA segmentlerinin delesyonu ve inversiyonları gibi
- Konakçı kromozomunun delesyonları veya inversiyonları, iki Mu genomunun aynı kromozoma entegre edilmesi ve Mu genomları arasında homolog rekombinasyon meydana gelmesi durumunda meydana gelir.

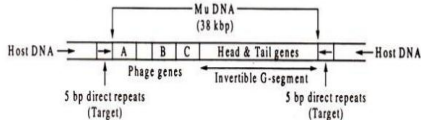


Fig. 9.87 : Structure of bacteriophage Mu transposon when it is integrated into the host chromosome as prophage

**PROKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR**  
**# 4 TRANSPOSING BACTERIOPHAGE Mu**

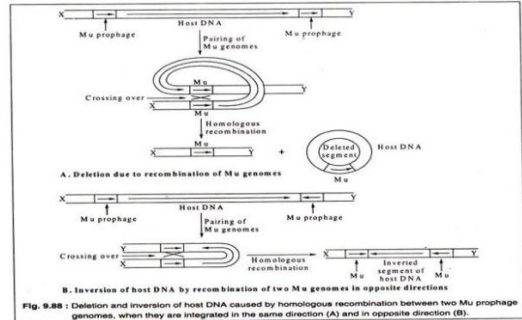
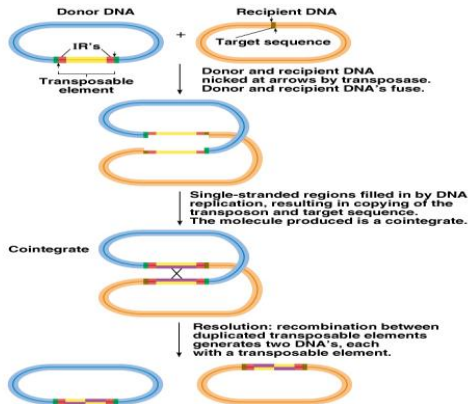


Fig. 9.88 : Deletion and inversion of host DNA caused by homologous recombination between two Mu prophage genomes, when they are integrated in the same direction (A) and in opposite direction (B).



Recombination, crossing-over, and duplication of a transposable element.

**ÖKARYOTLARDA**  
**TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR**

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR

- Ökaryotlarda transposabl elemanlar iki tiptedir::

### DNA transpozonlar

- > P element (*Drosophila*)
- > Ac/Ds ve Spm elemanları (*Mısır*)
- > Mariner

### RNA transpozonlar

- > LTR içeren RNA transpozonlar: Retroelementler (Retrovirüs-benzeri elemanlar)
- > LTR içermeyen RNA transpozonlar (Retropozonlar)
  - o LINEs
  - o SINEs

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR

### DNA TRANSPOZONLARI

- Prokaryotik genomda yaygın olan DNA transpozonları ökaryotik genomlarda daha az yaygındır
- İnsan genomu, hepsinde ITR olan ve hepsinin transpozisyon olayını katalize eden bir transpozaz enzimi için bir gen içeren, çeşitli tiplerde yaklaşık 350.000 DNA transponu içerir.
- Bununla birlikte, bu elementlerin büyük çoğunluğu inaktif ya da etkisizdir;
  - ya transpozaz geni işlevsel olmadığı için ya da aktif transpozisyon için gerekli olan transpozonun uçlarındaki sekanslar eksik olduğu veya mutasyona uğradığı için.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR

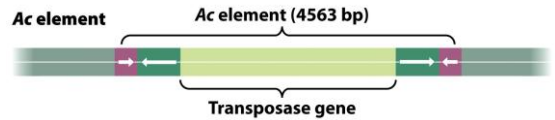
### DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Ac/Ds elemanları)

- Aktif DNA transpozonları bitkilerde daha yaygındır
- Örneğin mısırdaki bulunan **Ac/Ds transpozonu** (McClintock tarafından keşfedilen) ve **Spm elementi**
- Bu bitki transpozonlarının ilginç bir özelliği, aile gruplarında birlikte çalışmalarıdır

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR

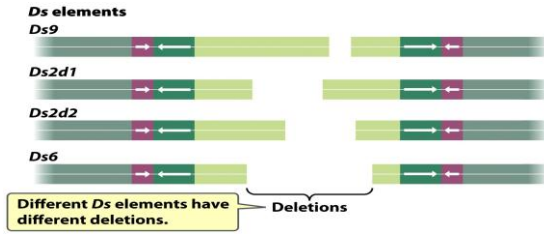
### DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Ac/Ds elemanları)

- Ac elementi, hem Ac elementlerini hem de Ds sekanslarını tanıyan aktif bir transpozaz kodlar.

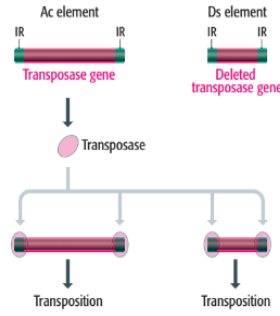


### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Ac/Ds elemanları)

- Ds, transpozaz geninin bir kısmını kaldıran internal delesyonlara sahip Ac versiyonlarıdır, yani bir Ds elemanı kendi transpozaz enzimini yapamaz ve sadece tam uzunlukta bir Ac elemanı tarafından sentezlenen transpozazın aktivitesi ile hareket edebilir (Şekil).



### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Ac/Ds elemanları)



Ac / Ds transpozon mısır ailesi. Tam uzunlukta Ac elemanı 4.2kb'dir ve fonksiyonel bir transpozaz geni içerir. Transpozaz, Ac sekansının herhangi bir ucundaki 11 bp ters çevrilmiş tekrarları (IR'ler) tanımlar ve transpozisyonunu katalize eder. Ds element internal delesyonlara sahiptir ve bu yüzden kendi transpozaz enzimini sentezlemez. Ancak yine de Ac elemanı tarafından yapılan transpozaz tarafından tanımlanan IR sekanslarına sahiptir. Böylece Ds elemanı transpoze edilebilir. Mısır genomunda yaklaşık on farklı Ds elementi türü (194 bp ile birkaç kilobaz arasında değişen delesyonlara sahip) vardır

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Spm elemanları)

- Benzer şekilde, tam uzunluktaki **Spm elemanlarına**, sağlam elemanlar tarafından kodlanan transpozaz enzimlerinin kullanımıyla transpoze edilen silinmiş versiyonlar eşlik eder.
- Ac elementlerinin aktivitesi, bir mısır bitkisinin normal yaşam döngüsü sırasında belirgindir, somatik hücrelerde transpozisyon, örneğin mısır tanelerinde alacalı pigmentasyonla ortaya çıkan gen ekspresyonunda değişikliklere neden olur (Şekil).



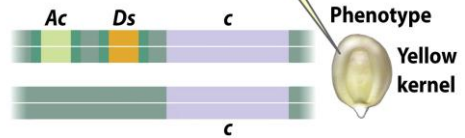
Somatik hücrelerde transpozisyonun neden olduğu mısır çekirdeklerinde alacalı pigmentasyon. Zea mays'ın oldukça renkli formları popüler olarak "Hint mısırı" olarak bilinir.

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Spm elemanları)

#### Genotype cc : no transposition

1 Cells with genotype cc produce no pigment,...

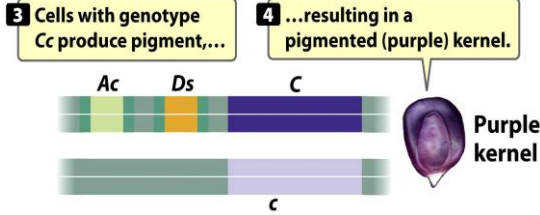
2 ...resulting in a colorless (yellow or white) kernel.



Transpozisyon alacalı mısır taneleri ile sonuçlanır

**ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR**  
DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Spm elemanları)

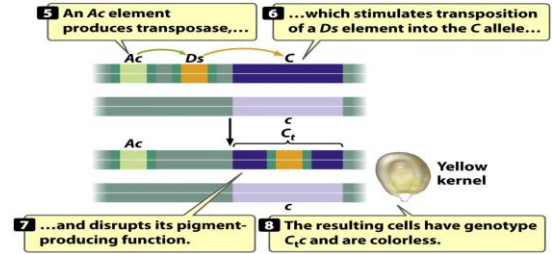
**Genotype Cc : no transposition**



Transpozisyon alacağı mısır taneleri ile sonuçlanır

**ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR**  
DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Spm elemanları)

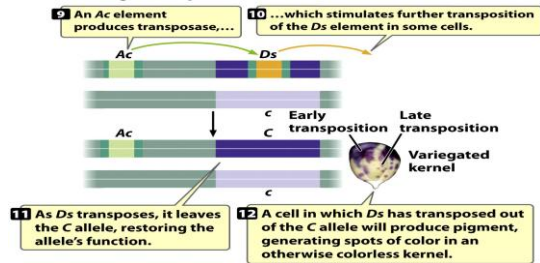
**Genotype Cc → C<sub>1</sub>c : transposition**



Transpozisyon alacağı mısır taneleri ile sonuçlanır

**ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR**  
DNA TRANSPOZONLARI (Mısırdaki Spm elemanları)

**Genotype C<sub>1</sub>c → C<sub>1</sub>c/Cc : mosaic (transposition during development)**



Transpozisyon alacağı mısır taneleri ile sonuçlanır

**ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR**  
DNA TRANSPOZONLARI (*Drosophila*'da P elemanı)

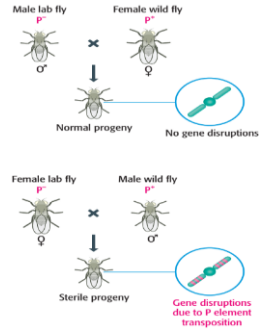
- *Drosophila melanogaster*'de bir DNA transpozonu olan P elemanı benzer şekilde, transpozisyon kaynaklı alışılmadık bir genetik olayı çalışmalarında keşfedildi (Bazı *Drosophila* suşları yüksek mutasyon (reversion), kromozom kırılması ya da sterilite gibi anormal fenotip çeşitlilikler sergilemiştir)
- Bu fenomen "hibrit disgenез" olarak adlandırıldı, çünkü normalde (popülasyonlar içinde) P elemanları hareket etmez ve "zıplamaz", ve *D. melanogaster*'in laboratuvar suşlarındaki dişiler vahşi popülasyonlardaki erkeklerle çaprazlandığında meydana gelir.
- Farklı coğrafi popülasyonlardan bireyler arasında "melezler, hibritler" yapıldığında, elemanlar "hareket etti" ve disjenik fenotipleri teşvik etti.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (*Drosophila*'da P elemanı)

- **P elementlerin** büyüklükleri değişkendir (en büyüğünün uzunluğu yaklaşık 3.000 baz çiftidir).
  - Komple (sağlam) P elemanları bir transpozaz için bir gene sahiptir.
  - Kişi başına P element sayısı birkaç ile 50 arasında değişmektedir.
- **P elementlerinin** karakteristik olarak her iki ucunda 31 bp'lik ters bir tekrarı (inverted repeat ) ve 8 bp'lik hedef-bölge dublikasyonu vardır.
- **P elementleri**, elementlerin hareket etmesine neden olan transpozaz aktivitesi ve transpozaz ekspresyonunu engelleyen repressör aktivitesi için genleri taşıyan transpozabl elementlerdir.

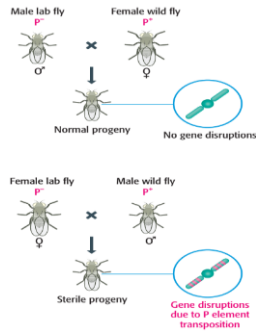
## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (*Drosophila*'da P elemanı)

- Erkek laboratuvar sinekleri ile dişi yabancı sinekler arasındaki çaprazlama normal bir soy verir, ancak erkek partner yabancı bir sinek olduğunda yavrular sterilidir.
- Hibrid disgenезin olası bir açıklaması, P elementlerine sahip sinek sitoplazmasının (bu diyagramdaki P+) P elementinin transpozisyonunu önleyen bir repressör (baskılayıcı) içermesidir.
- Dişi P+ sineği ile erkek P- sineği arasındaki bir çaprazlamadan kaynaklanan döllenmiş yumurta, bu repressörü içerecek, dolayısıyla soy normaldir.



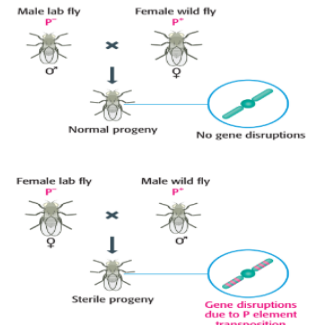
## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (*Drosophila*'da P elemanı)

- Bununla birlikte, repressör, erkek P+ sinekten sperme taşınmaz, bu nedenle erkek P+ ve dişi P- sinek arasındaki bir çaprazlamadan elde edilen döllenmiş yumurta, P elementinin transpozisyonunun gerçekleşmesine ve hibrid disgenезi sergileyen soyun ortaya çıkmasına neden olacak repressöre sahip olmaz.



## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (*Drosophila*'da P elemanı)

- Çaprazlamadan sonra, yabancı sineklerden miras kalan elementler döllenmiş yumurtalarda aktif hale gelir, çeşitli yeni pozisyonlara transpoze olur ve hibrid disgenезi olarak karakterize edilen gen bozulmalarına neden olur (Şekil)





### ÖKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (*Drosophila*'da P elemanı)

- Bu aktivasyonun tam olarak neden gerçekleştiği bilinmemekle birlikte, daha ilginç bir soru *D. melanogaster*'in vahşi popülasyonlarının genomlarının P ELEMENTLERİ içerirken laboratuvar suşlarının neden içermediğidir.
- Laboratuvar suşlarının çoğu, 90 yıl önce Thomas Hunt Morgan tarafından toplanan sineklerin soyundandır ve Morgan ve ark. tarafından ilk gen haritalama deneylerinde kullanılmıştır.
- O zamanlar vahşi popülasyonların, son 90 yıl boyunca vahşi genomlarda bir şekilde çoğalmış olan P elementlerine sahip olmadıkları anlaşılıyor. Yabani ve laboratuvar sineklerinin canlı yavrular üretmemesi, bu iki popülasyonun biyolojik türlerin tanımlanmasında kullanılan temel kriterlerden birini (Tüm bireylerin üretken bir şekilde çiftleşme yeteneği) gerçekleştirmediği anlamına gelir. Bu, türleşmenin, en azından bazı organizmalarda, farklı popülasyonlardaki üyelerin genomları içerisinde transposabl elementlerin diferansiyel proliferasyonu tarafından gerçekleştirilebileceği olasılığını artırır.

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (İnsanda Mariner elementleri)

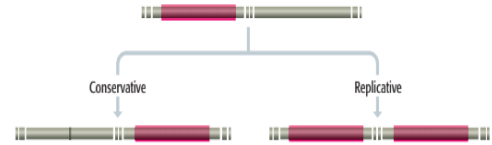
- İnsanlar da dahil olmak üzere birçok türde bulunan bir başka önemli transposable element grubu, **MARİNER ELEMENLER**dir.
  - Mariner elementler yaklaşık 1.200 bp oldukça yaygın bir transpozonu gibi görünmektedir.
  - Mariner transpozonu ilk olarak *Drosophila*'da Jacobson ve Hartl tarafından keşfedildi.
  - Mariner elementler sonra eklembacıklarda bulundu, ancak şimdi insanlarda ve bitkilerde tanımlandı (sekans benzerliği ile).

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR DNA TRANSPOZONLARI (İnsanda Mariner elementleri)

- İlginç bir şekilde, mariner elementler birbirleri ile uzak ilişkili olan türlerde bulunur; bu, mariner elementlerin, belki de çok çeşitli konakçı türlere sahip bir virüs tarafından yatay olarak transfer edilebileceğini önermektedir.
- İnsan genomunda 2,6 milyon baz çifti içeren tahmini 14 bin Mariner kopyası bulunmaktadır.
- Mariner transpozonunun bu özellikleri, "The Mariner Project" adlı bilim kurgu romanına ilham vermiştir

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOSABL GENETİK ELEMANLAR RNA TRANSPOZONLARI

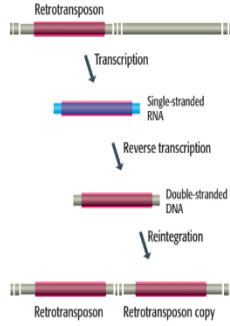
- RNA intermediate aracılığı ile transpozisyon
- Replikatif transpozonlar, bir RNA (ara maddesi) vasıtasıyla transpoze olanlar ve olmayanlar diye iki sınıfa ayrılabilir.



Conservative ve replicative transpozisyon

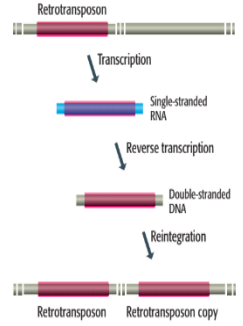
## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR RNA TRANSPOZONLARI

- RNA intermediate aracılığı ile transpozisyon
- Bir RNA intermediate'e gereksinim duyan ve Retrotranspozisyon olarak adlandırılan işlem, normal transkripsiyon işlemi ile transpozona ait bir RNA kopyasının sentezi ile başlar (Şekil).
- Transkript daha sonra başlangıçta genomun dışında bağımsız bir molekül olarak bulunan çift sarmallı DNA'ya kopyalanır.

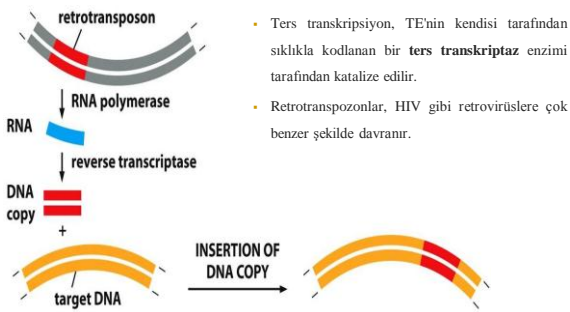


## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR RNA TRANSPOZONLARI

- Son olarak, transpozonun DNA kopyası genoma integre olur, muhtemelen orijinal ünite tarafından işgal edilen aynı kromozomun içine veya muhtemelen farklı bir kromozomun içine.
- Sonuç, şimdi transpozonun iki kopyasının, genomdaki farklı noktalarda olmasıdır.

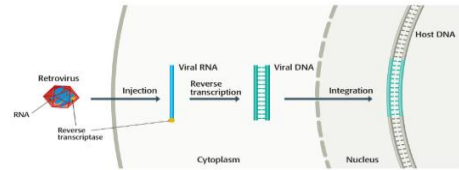


## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR RNA TRANSPOZONLARI



## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR RNA TRANSPOZONLARI

- Retrotranspozisyon mekanizmasını, Şekil'de gösterilen **viral retroelement** replikasyonu ile karşılaştırsak, iki sürecin çok benzer olduğunu görürüz; önemli bir fark: retrotranspozisyon sırasında işlemi başlatan RNA molekülü endojen genomik sekanstan transkripsiyona uğrarken viral retroelement replikasyonu sırasında eksojen bir viral genomdan transkripsiyona uğrar.



Retroviral genomun konukçu kromozomuna insersiyonu

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR RNA TRANSPOZONLARI

- **Retrovirüsler** transposabl eleman olarak kabul edilebilir.
- Aslında, bir konak hücreye girdikten ve RNA'larını DNA'ya dönüştürdükten sonra, retrovirüsler bu DNA'yı konak hücrenin DNA'sına entegre eder.
- Retrovirüsün entegre olmuş DNA formu (provirus), genellikle konakçı hücreleri bırakabilen ve diğer hücreleri enfekte edebilen RNA ara maddelerini kodlayabilen, ökaryotik retrotranspozonun özelleşmiş bir formunda görülür.
- Retrovirüslerin transpozisyon döngüsü, prokaryotik TE'lerine benzerliklere sahiptir. Benzerlikler, bu iki TE türleri arasında uzak bir ailevi ilişki olduğunu göstermektedir.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR RNA TRANSPOZONLARI

- **RNA transpozonları** veya **retroelementler**, ökaryotik genomların özellikleridir, ancak prokaryotlarda bugüne kadar keşfedilmemiştir; genetik materyali olarak RNA'ya sahip olan transposabl elementlerdir.
- RNA transpozonları genel olarak iki türe ayrılırlar: uzun terminal tekrarlarına (LTR'ler) sahip olanlar ve olmayanlar.
  - **LTR içeren RNA transpozonlar: Retroelementler (Retrovirüs-benzeri elementler):**
    - LTR retrotranspozonlar, uzun terminal tekrarları (long terminal repeats) olanlar, retrovirüslere benzer şekilde ters transkriptazı kodlar;
  - **LTR içermeyen RNA transpozonlar (Retropozonlar):**
    - Non-LTR retrotranspozonlar, memelilerde en yaygın transpozon tipleri (LINEs, SINEs)

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- LTR içeren RNA transpozonları viral retroelementler ile ilişkilidir.
- Retrovirüs 3 gen bölgesine sahiptir
  - *gag* (kapsid için yapısal gen)
  - *pol* (ters transkriptaz artı diğer şeyler)
  - *env* (virüs için zarf geni)



Her bir LTR, 250-1400 bp'lık uzun bir terminal tekrarır ve bu genomun replikasyonunda önemli bir rol oynar.

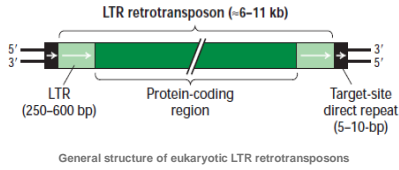
## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- LTR içeren RNA transpozonları viral retroelementler ile ilişkilidir.
- LTR elemanın RNA kopyasının çift sarmallı DNA'ya ters transkripsiyonunda merkezi bir rol oynayan LTRler viral retroelementlerde de bulunur
- LTRler, Retrovirüslerde fonksiyonel env proteinleri hariç, en yaygın retrovirüs tipindeki tüm proteinleri kodlar.
- Bu zarf proteinlerinin bulunmamasından dolayı, LTR retrotranspozonları, konakçı hücrelerinden tomurcuklanamaz ve diğer hücreleri enfekte edemez; ancak, konakçı hücrelerinin DNA'sında yeni bölgelere hareket edebilirler.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

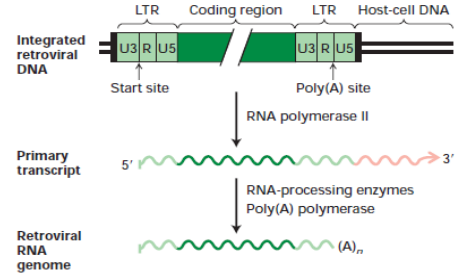
### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- LTR içeren RNA transpozonları viral retroelementler ile ilişkilidir.
- Transpozisyon, kromozoma entegre olmuş DNA sekansının transkripsiyonunu (RNA sentezi), RNA'nın ters transkripsiyonunu, RNA'dan çift-zincirli bir DNA'nın sentezini ve yeni bir kromozomal lokasyona insersiyonunu içerir.



## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

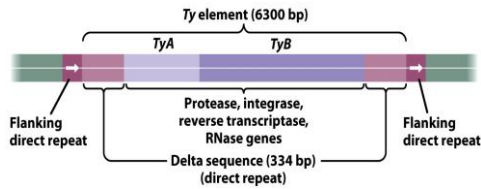
### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)



## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- Bu virüslerin, endojen LTR transpozonları da içeren elementlerden oluşan bir üst ailesinin (superfamily) bir üyesi olduğu artık açıktır.
- Keşfedilen endojen elementlerin ilki, 6.3 kb uzunluğunda olan ve çoğu *Saccharomyces cerevisiae* genomunda 25-35 kopya sayısına sahip olan bir maya Ty sekansıdır.



## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- Maya genomları ayrıca Ty elementlerinin 330 bp LTR'lerinin 100 veya daha fazla ilave kopyasını içerir; solo "delta" sekansları Ty elementinin iki LTR'si arasındaki homolog rekombinasyonla muhtemelen ortaya çıkmıştır (elementin çoğu kesilip geride tek bir LTR bırakacak şekilde)

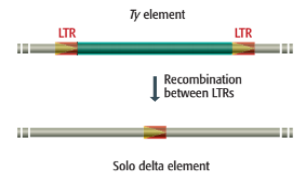
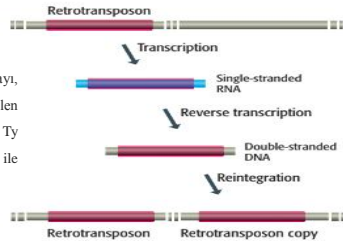


Figure 9.13 Homologous recombination between the LTRs at either end of a Ty element could give rise to a delta sequence.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- Bu eksizyon (kesilme) olayı, muhtemelen Şekil 9'de gösterilen RNA-aracılı işlemle oluşan bir Ty elemanın transpozisyonu ile ilişkili değildir.

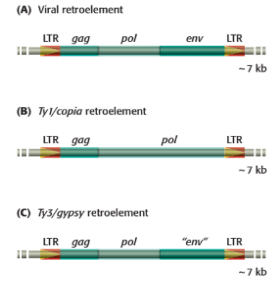


**Figure 9.12 Retrotransposition.** Compare with Figure 7.20 and note that the events are essentially the same as those that result in a processed pseudogene.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- Maya genomlarında birkaç çeşit Ty element vardır.
- Bunlardan en bol olan Ty1, meyve sineğinin *copia retroelementine* benzer.
- Bu nedenle bu elemanlar artık Ty1/*copia* ailesi olarak adlandırılmaktadır.
- Ty1/*copia* retroelementin yapısını viral retroelement yapısı ile karşılaştırsak, açık aile ilişkilerini görürüz (Şekil A ve B).

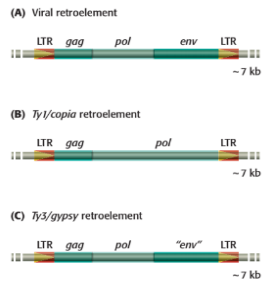


**Figure 9.14 Genome structures for LTR retroelements.**

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- Her bir Ty1/*copia* elemanı, mayalarda TyA ve TyB olarak adlandırılan ve viral bir retroelementin gag ve pol genlerine benzeyen iki gen içerir.
- Özellikle, TyB, Ty1/*copia* elementinin transpozisyonunda merkezi rol oynayan ters transkriptaz enzimini içeren bir polipeptid kodlar.
- Bununla birlikte, Ty1/*copia* elementinin, viral kılıf proteinlerini kodlayan viral *env* geninin bir eşdeğeri sahip olmadığını unutmayın.

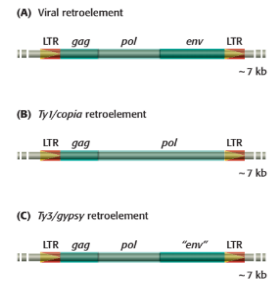


**Figure 9.14 Genome structures for LTR retroelements.**

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- Bu durum, Ty1/*copia* retroelementlerinin enfekte edici virüs partikülleri oluşturamayacağı ve bu nedenle kendi konakçı hücrelerinden kaçamayacağı anlamına gelmektedir.
- Bununla birlikte, TyA polipeptidinden türetilmiş çekirdek proteinlere bağlı retroelementlerin RNA ve DNA kopyalarından oluşan virüs-benzeri partiküller (VLP'ler) oluştururlar.



**Figure 9.14 Genome structures for LTR retroelements.**

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- Buna karşılık, **Ty3/gypsy** (yine maya ve meyve sineği versiyonlarından sonra) adı verilen ikinci bir LTR retroelement ailesinin üyeleri, env geninin bir eşdeğerine sahiptir (Şekil) ve bunlardan en azından bazıları enfektif virüsler oluşturabilir.
- Her ne kadar endojen transpozonlar olarak sınıflandırılrsa da, bu enfektif versiyonlarına viral retroelementler olarak bakılmalıdır.

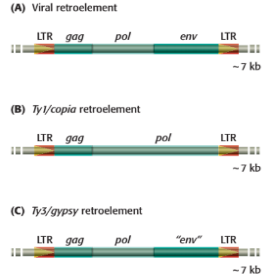


Figure 9.14 Genome structures for LTR retroelements.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- LTR retroelementleri birçok ökaryotik genomun önemli kısımlarını oluşturur ve özellikle daha büyük bitki genomlarında ( özellikle mısır gibi otlarda) bol miktarda bulunur.
- Ayrıca omurgasızların ve bazı omurgalı genomlarının önemli bir bileşenini oluştururlar, ancak insan ve diğer memelilerin genomlarında, LTR elementlerinin hepsi gerçek transpozonlardan ziyade çürümüş (decayed) viral retroelementler olarak görülmektedir.
- Bu sekanslara **endojen retrovirüsler (ERV'ler)** adı verilir ve yaklaşık 240.000 kopya sayısı ile insan genomunun % 4,7'sini oluştururlar (Tablo 9.3).
- İnsan ERV'leri 6-11 kb uzunluğundadır ve *gag*, *pol* ve *env* genlerinin kopyalarına sahiptir.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### A. LTR İÇEREN RNA TRANSPOZONLARI (Retroelementler)

- Çoğu, bu genlerden birini veya daha fazlasını inaktive eden mutasyonlar veya delesyonlar içermesine rağmen, insan ERV grubunun (HERV-K) birkaç üyesi fonksiyonel dizilere sahiptir.
- Farklı bireylerin genomlarında HERV-K elementlerinin pozisyonlarını karşılaştırarak, bunların en azından bazılarının aktif transpozonlar olduğu sonucuna varıldı.
- Bununla birlikte, insan ERV'lerinin çoğunluğu, ilave proliferasyon yeteneğine sahip olmayan inaktif sekanslardır.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon)

- Bunlar, bir RNA intermediate ile hareket eden fakat terminal bölgelerinde direk ya da ters çevrilmiş tekrarlarla sahip olmayan elemanlardır.
- Bunun yerine bir ucunda (DNA'nın) bir AT baz çiftleri dizisine sahiptirler ve muhtemelen mature RNA transkriptinin poli-A kuyruğunun ters transkripsiyonundan bir kopyasını temsil ederler.

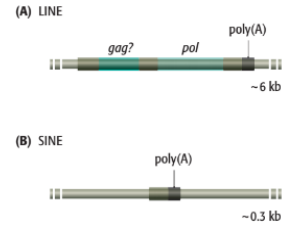


Figure 9.15 NonLTR retroelements. Both LINES and SINES have poly(A) sequences at their 3' ends.

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon)

- Memelilerde, en önemli non-LTR retroelementler veya retropozonlar **LINE** ve **SINE**'lerdir.
- SINEs (Short-interspersed elements)** (kısa serpiştirilmiş tekrarlayan elemanlar) SINE'ler insan genomunda herhangi interspersed repetitive DNA türü için en yüksek kopya sayısına sahiptir; 1.7 milyondan fazla kopyası vardır, bütün genomun %14'ünü oluşturur.
  - ters transkriptaz enzimi kodlamaz, RNA polimeraz III tarafından transkripsiyona uğrar
- LINEs (Long-interspersed elements)** (uzun serpiştirilmiş tekrarlayan elemanlar) LINE'ler daha az sıklıktadırlar, 1 milyondan fazla kopyası vardır, ancak daha uzun olduklarından genomun %20'sinden daha büyük bir kısmını oluştururlar
  - ters transkriptazı kodlar, LTRler yoktur, RNA polimeraz II tarafından transkripsiyona uğrar

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

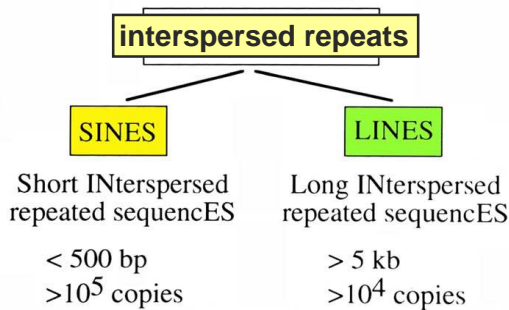
### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon)

Table 9.3 Transposable elements in the human genome

Class	Family	Approximate number of copies	Fraction of genome (%)
SINE	Alu	1,200,000	10.7
	MIR	450,000	2.5
	MIR3	85,000	0.4
LINE	LINE-1	600,000	17.3
	LINE-2	370,000	3.3
	LINE-3	44,000	0.3
LTR retroelements	ERV	240,000	4.7
	MaLR	285,000	3.8
DNA transposons	MER-1	213,000	1.4
	MER-2	68,000	1.0
	Others	60,000	0.4

## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon)

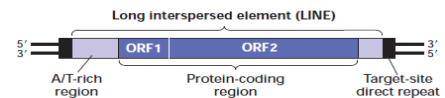


## ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon)

#### LINEs (Long-interspersed repetitive elements)

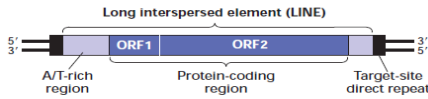
- Memeli DNA'sındaki iki non-LTR-retrotranspozon sınıfından biri olan LINE'nin genel yapısı
- Hedef bölge direkt tekrarlarının uzunluğu, genomdaki farklı bölgelerdeki elemanların kopyaları arasında değişmektedir.
- İnsanlarda LINE yaklaşık 6 kb uzunluğundadır, internal polimeraz II promotörü barındırır ve iki açık okuma çerçevesini (ORF'ler) kodlar.



### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) LINEs (Long-interspersed repetitive elements)

- Memeli DNA'sındaki iki non-LTR-retrotranspozon sınıfından biri olan LINE'in genel yapısı
- Yaklaşık 1 kb uzunluğunda olan kısa açık okuma çerçevesi (ORF1), RNA-bağlama proteini kodlar.
- Yaklaşık 4 kb uzunluğunda olan ORF2, iki fonksiyonlu bir proteini kodlar (ters transkriptaz ve DNA endonükleaz)



### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) LINEs (Long-interspersed repetitive elements)

- Translasyondan sonra, LINE RNA, kendisi tarafından kodlanmış proteinleri ile bir araya gelir ve çekirdeğe hareket eder. Burada bir endonükleaz aktivitesi tek zincirde bir çentik oluşturur ve ters transkriptaz, LINE RNA'nın 3' ucundan ters transkripsiyonu gerçekleştirmek için bu çentikli DNA'yı kullanır
- Ters transkripsiyon sıklıkla 5' ucuna kadar ilerlemekte başarısız olur, bu da birçok kesilmiş, işlevsel olmayan insersiyonlarla sonuçlanır.
- LINEden türetilmiş tekrarların çoğu kısadır, tüm LINE1 kopyaları için ortalama 900 bp büyüklüğünde ve şu anda etkin LINE1 elemanın (L1H'ler) kopyaları için büyüklüğü 1.070 bp'dir.
- İnsan genomunda uzaktan ilişkili üç LINE ailesi bulunur: LINE1, LINE2 ve LINE3.
- Sadece LINE1 hala aktif.

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) LINEs (Long-interspersed repetitive elements)

- İnsan genomunda 3 LINEs ailesi vardır;
  - LINE-1 hem en sık hem de transpoze edebilen tek tiptir;
  - LINE-2 ve LINE-3 familyaları ise inaktif kalıntılardan oluşmaktadır
- Tam uzunlukta bir LINE-1 elemanı 6.1 kb'dir ve biri viral *pol* gen ürününe benzer bir poliproteini kodlayan 2 gen içerir (Figure 9.15A).

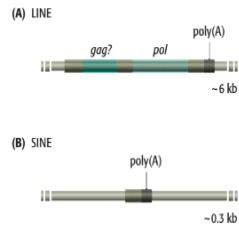


Figure 9.15 NonLTR retroelements. Both LINEs and SINEs have poly(A) sequences at their 3' ends.

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) LINEs (Long-interspersed repetitive elements)

- LTRler yoktur, ancak LINE'in 3' ucu, genellikle poli(A) sekansı olarak adlandırılan bir dizi AT baz çifti ile işaretlenir (elbette ki DNA'nın diğer zincirindeki Poli (T) sekansıdır).
- LINE-1'in tüm kopyaları tam uzunlukta değildir, çünkü LINE'lar tarafından kodlanan ters transkriptaz enzimi her zaman başlangıçtaki RNA transkriptinin tam bir DNA kopyasını yapmaz, yani LINE'in 3-ucunun bir kısmı kaybolabilir.

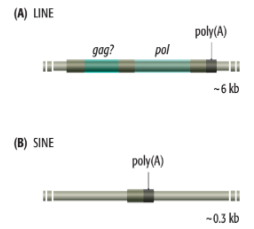


Figure 9.15 NonLTR retroelements. Both LINEs and SINEs have poly(A) sequences at their 3' ends.



### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) LINEs (Long-interspersed repetitive elements)

- Ters transkriptaz, **LINE spesifitesine** sahiptir, yani bir LINE'dan kaynaklanan ters transkriptaz, bu LINE'in sadece 3' ucunu tanıyacaktır ve diğer LINE'lerin tanınmasında ve ters transkripsiyonunda daha az etkili olacaktır.
- Bu kesme olayı o kadar yaygındır ki, insan genomundaki LINE-1 elementlerinin sadece % 1'i tam uzunluktadır, tüm kopyaların ortalama büyüklüğü sadece 900 bp civarındadır.
- LINE-1 transpozisyonu nadir bir olay olmasına rağmen, kültürece edilmiş hücrelerde gözlenmiştir ve LINE-1 sekansının faktör VIII genine taşınması, geni bozması ve dolayısıyla bu önemli kan pıhtılaşma proteininin sentezini önlemesi nedeniyle bazı hastalarda hemofili'den sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır.

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) LINEs (Long-interspersed repetitive elements)

##### LINE 1 in humans

1. 6 Kb in length.
2. Has a poly-A tail.
3. Flanked by short repeats.
4. 5% of the genome.
5. 95% of the sequences are truncated at the 5' end.
6. Contains two reading frames: ORF-1 (375 codons), and ORF-2 (1,300 codons).
7. ORF-2 resembles RT.
8. Does not possess long-terminal repeats.
9. Those L1 that transcribe use pol II.

↓

**L1 are retroposons and pseudoretroposons**

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) SINEs (Short-interspersed repetitive elements)

- SINEler *otonom olmayan* transposabl elemanlardır (kendi transpozisyonuna aracılık etme yeteneğinden yoksun)
- SINE'ler LINElerden çok daha kısadır, sadece 100–400 bp'dir ve herhangi bir gen içermezler, bu da SINE'lerin kendi ters transkriptaz enzimlerini yapmadıkları anlamına gelir (Şekil 9.15B).
- Bunun yerine, LINE'ler tarafından sentezlenen ters transkriptaz enzimlerini "ödünc alırlar".
- Yani retropozisyonları için diğer genetik elemanların yardımına ihtiyaç vardır.

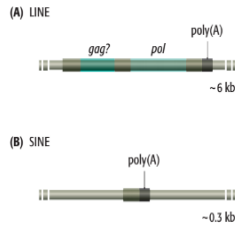


Figure 9.15 NonLTR retroelements. Both LINEs and SINEs have poly(A) sequences at their 3' ends.

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) SINEs (Short-interspersed repetitive elements)

- **Repetitive:** insan genomunda 1.000.000 dan fazla tekrar vardır
- İnsan genomunun >% 10'unu oluşturur.
- Çoğunlukla intergenik bölgelerde ve intronlarda bulunur
- Genomda retropozisyon (RNA intermediate) ile çoğaltılır

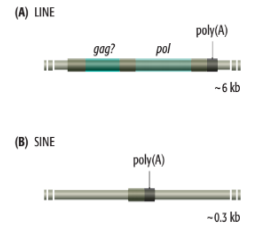


Figure 9.15 NonLTR retroelements. Both LINEs and SINEs have poly(A) sequences at their 3' ends.

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) SINEs (Short-interspersed repetitive elements)

- Primat genomlarındaki en yaygın SINE, insanlarda yaklaşık 1,2 milyon kopya sayısına sahip olan Alu'dur.
- Bir Alu elemanı, her biri benzer 120 bp sekanstan oluşan iki yarı içerir; sağ yarı ve sol yarı; sağ yarıda 31–32 bp insersiyon, 3' uçta ise poly(A) kuyruk vardır. Her iki yarı (insersiyon hariç) yaklaşık %85 sekans benzerliğine sahiptir

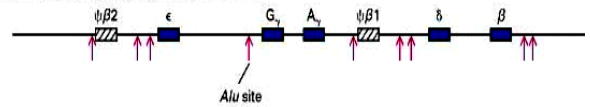


- Fare genomu, B1 olarak adlandırılan, 130 bp uzunluğunda ve bir Alu sekansının bir yarısına eşdeğer olan benzer bir elemana sahiptir. Bazı Alu elementleri aktif olarak RNA'ya kopyalanır, bu elementin proliferasyonu için fırsat sağlar.

### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) SINEs (Short-interspersed repetitive elements)

Human  $\beta$ -globin gene cluster (chromosome 11)



### ÖKARYOTLARDA TRANSPOZABL GENETİK ELEMANLAR

#### B. LTR İÇERMEYEN RNA TRANSPOZONLARI (Retropozon) SINEs (Short-interspersed repetitive elements)

- Alu, 7SL RNA geninden türetilir; bu, proteinlerin hücre etrafındaki hareketi için gerekli olan non-coding yani kodlama yapmayan RNA'dır.
- İlk Alu elemanı, 7SL RNA molekülünün yanlışlıkla ters transkripsiyonu ve DNA kopyasının insan genomuna entegrasyonu ile ortaya çıkmış olabilir.
- Diğer SINE'ler, ökaryotik hücrelerde RNA polimeraz III ile transkripsiyonu yapılan tRNA genlerinden türetilir (7SL RNA geni gibi), bu da polimeraz tarafından sentezlenen transkriptlerin bazı özelliklerinin bu molekülleri ara sıra retropozonlara dönüşmeye meyilli kıldığını göstermektedir.

### HASTALIKTA TRANSPOZABL ELEMANLAR

- Transpozabl elemanlar mutajenlerdir. Konakçı hücrelerinin genomuna farklı şekillerde zarar verebilirler:
  - Kendi kendini fonksiyonel bir gene ekleyen bir transpozon veya bir retropozon, bu geni muhtemelen etkisiz hale getirecektir;
  - DNA transpozonu bir geni terk ettikten sonra, ortaya çıkan boşluk muhtemelen doğru bir şekilde tamir edilmeyecektir;
  - Alu sekansları gibi aynı sekansın çoklu kopyaları, mitoz ve mayoz sırasında hassas kromozomal eşleşmeyi engelleyebilir ve bu da kromozom dublikasyonunun temel nedenlerinden biri olan eşitsiz çaprazlamalara (unequal crossovers) neden olur.

## HASTALIKTA TRANSPOSABL ELEMANLAR

- Genellikle transposabl elemanların neden olduğu hastalıklar arasında hemofili A ve B, ciddi kombine immün yetmezlik, porphyria, kansere yatkınlık ve Duchenne musküler distrofisi bulunur.
- Ek olarak, birçok transposabl eleman kendi transpozaz enzimlerinin transkripsiyonunu sağlayan promotörleri içerir. Bu promotörler, bağlantılı genlerin anormal ekspresyonuna neden olabilir ki bu durum hastalıklara veya mutant fenotiplere neden olur

## TRANSPOSABL ELEMANLAR İLE İLGİLİ UYGULAMALAR

- İlk transposabl eleman mısır bitkisinde (Zea mays, mısır türleri) keşfedildi ve dissociator (Ds) olarak adlandırıldı.
- Aynı şekilde, moleküler olarak izole edilen ilk transposabl eleman bir bitkiden (Snapdragon) elde edildi.
- Uygun olarak, transposabl elemanlar bitki moleküler biyolojisinde özellikle yararlı bir araç olmuştur. Araştırmacılar bunları mutajenez aracı olarak kullanmaktadır. Bu bağlamda, TE bir gene atlar ve bir mutasyon üretir. Böyle bir TE'nin varlığı, kimyasal mutajenez yöntemlerine göre mutant aleli tanımlamanın basit bir yolunu sağlar.

## TRANSPOSABL ELEMANLAR İLE İLGİLİ UYGULAMALAR

- Bazen bir TE'nin bir gene eklenmesi, bu genin işlevini, insersiyonel mutajenez olarak adlandırılan bir işlemde reversibl bir şekilde bozar; DNA transpozonunun transpozaz-araçlığı ile kesip çıkarılması gen fonksiyonunu geri kazandırır.
- Bu, komşu hücrelerin farklı genotiplere sahip olduğu bitkiler üretir.
- Bu özellik, araştırmacıların fonksiyon göstermesi için bir hücrenin içinde bulunması gereken genler (hücre-otonom) ile genin ifade edildiği hücreler dışındaki hücrelerde gözlenebilir etkiler üreten genler arasında ayırma yapmalarını sağlar.
- TE'ler ayrıca deneysel olarak izlenebilir organizmaların çoğunun mutajenezi için yaygın olarak kullanılan bir araçtır.
- Sleeping Beauty transposon sistemi, kanser genlerini tanımlamak için *insersiyonel bir etiket* olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

## TRANSPOSABL ELEMANLARIN TIBBİ ÖNEMİ

- Birçok bakteri transpozonu kapsamlı antibiyotik direnci için genleri taşır. Bu genler tipik olarak antibiyotikleri işlevsel olmaması için kesen/parçalayan enzimler üretir. Direnç, bir antibiyotik sınıfı içindeki çeşitli antibiyotiklere karşıdır ve antibiyotiklerden etkilenen hücre metabolitleri değiştirildiğinde (örneğin E.coli'de streptomisin direnci) oluşan dirençten farklıdır.
- Bir plazmid / epizom [konjugatif R plazmitleri] 'e aktarıldığında bu tür direnç daha sonra hem yatay olarak hem de dikey olarak aktarılabilir. İnsanlara patojenik olan ve bu gibi plazmidleri barındıran türler arasında Staphylococcus, Neisseria, Shigella ve Salmonella bulunur.

## TRANSPOSABL ELEMANLARIN EVRİMİ

- TE'lerin evrimi ve genom evrimi üzerindeki etkileri şu anda dinamik bir çalışma alanıdır.
- TE'ler yaşamın birçok ana dalında bulunur. Son evrensel ortak atadan kaynaklanmış ya da bağımsız olarak birden çok kez ortaya çıkmış ya da belki bir kez ortaya çıkmış ve daha sonra yatay gen transferi ile diğer alemlere yayılmış olabilir.
- Bazı TE'ler konukçularına fayda sağlayabilirken, çoğu bencil DNA parazitleri olarak kabul edilir. Bu şekilde virüslere benzerler.
- Çeşitli virüsler ve TE'ler ayrıca genom yapılarında ve biyokimyasal yeteneklerinde özellikleri paylaşarak ortak bir atayı paylaştıklarına dair spekülasyonlara neden olur.

## TRANSPOSABL ELEMANLARIN EVRİMİ

- Aşırı TE aktivitesi bir genomu tahrip edebileceğinden, birçok organizma bu aktiviteyi inhibe etmek için mekanizmalar geliştirmiştir.
- Ökaryotik organizmalar TE aktivitesini inhibe etmek için RNA interferansı (RNAi) kullanırken bakteriler, TE'leri ve virüsleri genomlarından uzaklaştırmaya yönelik bir mekanizmanın bir parçası olarak yüksek oranda gen delesyonlarına uğrarlar.
- Evrim, özellikle DNA transpozonları için sert olmuştur. Omurgalı hayvan hücrelerinde, genom başına neredeyse > 100.000 DNA transpozonunun tümü, inaktif transpozal polipeptitlerini kodlayan genlere sahiptir.

## TRANSPOSABL ELEMANLARIN EVRİMİ

- İnsanlarda, Tc1-benzeri transpozonların tamamı inaktiftir
- Sonuç olarak, genetik amaçlı bir araç olarak kullanılan ilk DNA transpozonu, Sleeping Beauty transpozon sistemi, uzun bir evrimsel uykudan yeniden dirilen Tc1/mariner benzeri bir transpozondur.
- Genomlardaki Serpiştirilmiş Tekrarlar (Interspersed Repeats), evrimsel zaman içinde biriken transpozisyon olayları tarafından yaratılır. Serpiştirilmiş tekrarlar gen dönüşümünü engellediğinden, yeni gen dizilerinin benzer gen dizileri tarafından üzerine yazılmasını önler ve böylece yeni genlerin gelişimini kolaylaştırır.

## TRANSPOSABL ELEMANLARIN EVRİMİ

- TE'ler, omurgalı bağışıklık sistemi tarafından antikor çeşitliliği üretme aracı olarak seçilmiştir: V(D)J rekombinasyon sistemi, bazı TE'lerinkine benzer bir mekanizma ile çalışır.
- TE'ler, antibiyotik direnci ve konjugatif plazmite transpozisyon kabiliyeti de dahil olmak üzere birçok gen içerir.
- Bazı TE'ler ayrıca integraz enzimi içeren integronlar (diğer kaynaklardan genleri yakalayan ve eksprese eden genetik elemanlar) içerir. Kasetlerde 40'ın üzerinde antibiyotik direnci geni tanımlanmıştır, ayrıca virülans genleri.

## TRANSPOSABL ELEMANLARIN EVRİMİ

- Ökaryotik DNA transpozonları en çok **prokaryotik transpozonlarla** ilgilidir
- LINE elemetlerinin ters transkriptaz enzimi, **prokaryotik grup II intronların** (mobil elemanlar) ters transkriptaz enzimi ile ilgilidir.
- LTR elemanları **iki aşamalı mekanizma** kullanır (hem ters transkripsiyon hem de DNA entegrasyonu). Benzer mekanizmalarla bilinen hiçbir prokaryotik element yok

## TRANSPOSABL ELEMANLARLA İLGİLİ ÖRNEKLER

- İlk transposabl elemanlar mısırdaki (**Zea mays**), 1948'de Barbara McClintock tarafından keşfedildi, 1983 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür.
- Bu elemanların neden olduğu insersiyonlar, delesyonlar ve translokasyonları fark etti. Genomdaki bu değişiklikler, örneğin mısır tanelerinin renginde bir değişikliğe yol açabilir.
- Mısır genomunun yaklaşık % 85'i transposabl elemanlardan oluşur.
- McClintock tarafından tanımlanan **Ac/Ds** sistemi sınıf II TE'lerdir.
- Tütün bitkisinde Ac'nin transpozisyonu B. Baker tarafından gösterilmiştir.

## TRANSPOSABL ELEMANLARLA İLGİLİ ÖRNEKLER

- Meyve sineği *Drosophila melanogaster*'daki TE ailesinden biri **P elemanıdır**.
  - İlk önce sadece yirminci yüzyılın ortalarında türlerde ortaya çıkmış görüntüyörlar.
  - 50 yıl içinde, türlerin her popülasyonuna yayılmışlardır.
  - Gerald M. Rubin ve Allan C. Spradling embriyoya enjekte etmek suretiyle genleri *Drosophila*'ya yerleştirmek için yapay P elementlerini kullanmada teknolojiye öncülük etti.
- Bakterilerdeki **transpozonlar** genellikle transpozisyon dışındaki fonksiyonlar için --- genellikle antibiyotik direnci için ek bir gen taşırlar.
- Transposabl elemanlar ilave genlerden yoksun olduğunda, bunlar **insersiyon sekansları** olarak bilinir.

## TRANSPOSABL ELEMANLARLA İLGİLİ ÖRNEKLER

- Bakterilerde, transpozonlar kromozomal DNA'dan plazmid DNA'ya ya da plazmid DNA'dan kromozomal DNA'ya atlayabilir ve antibiyotik direncini kodlayan genler gibi genlerin transferine ve kalıcı bir şekilde genoma eklenmesine izin verir (çok antibiyotiğe dirençli bakteriyel suşlar bu şekilde üretilebilir).
  - Bu tip bakteriyel transpozonlar Tn ailesine aittir.
- İnsanlarda en yaygın transpozon şekli **Alu sekansıdır**.
  - Yaklaşık 300 baz uzunluğundadır ve insan genomunda 300.000 ile milyon kez arasında bulunabilir.

## TRANSPOZABL ELEMANLARLA İLGİLİ ÖRNEKLER

- **Mariner-benzeri elemanlar**, insanlar da dahil olmak üzere birçok türde bulunan bir başka önemli transpozon sınıfıdır.
- Mariner transpozonu ilk olarak *Drosophila*'da Jacobson ve Hartl tarafından keşfedildi.
  - Bu II. Sınıf transposabl elemanlar, birçok türde yatay olarak aktarılabilen esrarengiz özelliği bakımından bilinir.
- İnsan genomunda 2,6 milyon baz çifti içeren tahmini 14 bin Mariner kopyası bulunmaktadır.
- Mariner transpozonunun bu özellikleri, "The Mariner Project" adlı bilim kurgu romanına ilham vermiştir

## TRANSPOZABL ELEMANLARLA İLGİLİ ÖRNEKLER

- **Faj Mu** transpozisyonu, replikatif transpozisyonun en iyi bilinen örneğidir. Transpozisyon mekanizması, homolog rekombinasyona benzerlik göstermektedir.
- Beş ayrı maya (*Saccharomyces cerevisiae*) retrotranspozon aileleri: Ty1, Ty2, Ty3, Ty4 ve Ty5
- **Helitron**, ökaryotlarda, rolling-circle mekanizmasıyla kopyalandığı düşünülen bir transposabl elemandır