


Kromozomal DNA ve Onun Kromatin İplik İçinde Paketlenmesi

Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi
Tıbbi genetik AD

- 
- 2 metre → 6 μ m
 - Yüksek derecede organizasyon
 - 3.2×10^9 nükleotid
→ 24 farklı kromozom
 - Ökaryotik kromozomlar



chromatin → "chroma"

- **DNA → Proteinler ilişkisi;** DNA paketlenmesi, gen ifadesi, DNA replikasyonu, DNA tamiri



Kromozomlar

- Homolog kromozomlar
- ♂ → cinsiyet kromozomları; X ve Y
- 46 kromozom; 22 çift ortak (otozomlar)
- Kromozomların boyanması



Kromozomların işlevi

- Genleri taşımak
- Gen sayısı → organizmanın gelişmişlik düzeyi ?
- Basit bir bakteride 500 gen
- İnsanda 20,000-25,000 gen
- "junk DNA"



DNA miktarındaki farklılıklar

Türler arasında; gen sayısı → genom büyüklüğü arasında basit bir ilişki yok!



DNA → kromozom

- Kromatin yapının %50'sini proteinler oluşturur
- Kromatin yapının %45'ini oluşturan proteinler "histon" proteinleridir



nükleozom

- DNA paketlenmesinde ilk aşama nükleozom yapısıdır
- Nükleozom, DNA ve "histon" proteinlerinin oluşturduğu bir yapıdır
- Nükleozom, kromatinin yapısal birimi olarak kabul edilir



Histon proteinleri

- Bazik proteinlerdir, bazik aminoasitlerden zengindir
- Nükleozom yapısına katılan histon proteinleri:
 - H1
 - H2A
 - H2B
 - H3
 - H4histon proteinleridir.

Nükleozom yapısının oluşması

- **Histon oktameri:** İkişer adet H2A, H2B, H3 ve H4 histon proteininin oluşturduğu yapıdır
- Histon oktameri etrafına 147 bç uzunluğunda DNA molekülü 1.7 dönüş yaparak sarılmıştır, bu yapı nükleozom koru ya da kor partikül olarak adlandırılır
- H1 proteini, DNA molekülünün kor partiküle girdiği ve çıktığı yere bağlanır ve böylece nükleozom yapısı tamamlanmış olur



Nükleozom

- Nükleozom yapısı disk şeklinde ve yaklaşık 11 nm çapındadır
- Nükleozomlar yaklaşık 200 bç aralıklarla sıralanmışlardır
- Linker DNA iki nükleozom arasındaki çıplak DNA bölgesidir ve uzunluğu 0-80 bç arasında değişir
- Nükleozom yapısının paketlenme oranı yaklaşık 6'dır

"ATP-Dependent Chromatin-Remodeling Complexes"

- Farklı görevler için özelleşmiş çeşitleri (ör: "histone chaperones")
- Çoğu büyük protein kompleksleri, $10 \leq$ altünite
- Nükleozom pozisyonunu etkileme → *nükleozom düzenlenmesi hücrenin gereksinimlerine göre hızla değişen dinamik bir yapıdır.*



2. aşama

- Paketlenmede bir sonraki aşama 30 nm fibril yapısının (solenoid yapı) oluşmasıdır
- 6 nükleozomun radial olarak yerleştiği bir yapıdır ve sarmal olarak devam eder
- Bu yapının oluşmasında H1 proteininin ve histon kuyruklarının rolü vardır
- 30 nm fibril yapısı ile paketlenme oranı 40' a ulaşır



3. Aşama

- "loop" formasyonu
- 30 nm fibril yapısındaki DNA'nın iskelet proteinlerine bağlanarak oluşturduğu bir yapıdır
- Her bir loop, yaklaşık 20-100 kb DNA içerir
- Paketlenme düzeyi yaklaşık 1000'dir



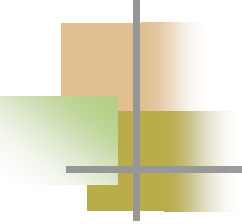
"loop" formasyonu

- İskelet proteinleri içinde yer alan Topoizomerez II enzimi bu yapının oluşmasında önemlidir
- DNA'nın iskelet proteinleri ile ilişkili olduğu bölgeler SAR olarak adlandırılır



Son aşama

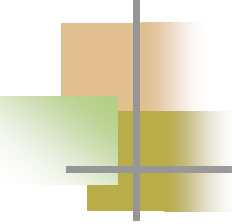
- kromatid yapısının oluşmasıdır
- Paketlenme düzeyi yaklaşık 10000'dir

- 
-
- İnterfaz aşamasındaki nükleusta kromatinin paketlenme düzeyi genellikle 30 nm fibril yapısıdır
 - Her kromozom lineer bir DNA molekülüdür ve paketlenme sonucunda kromozom şeklini alır



Kromatin yapının regülasyonu

1. Epigenetik kalıtım
2. Histon kuyruklarının kovalent modifikasyonları



histon kuyruklarının kovalent modifikasyonları

- Lizin asetilasyonu
- Lizin mono-, di-, tri- metilasyonu
- serin fosforilasyonu

***Bu değişiklikler geri dönüşlü
Çeşitli enzimler (HAT, HDAC, HMT,
HDM vs...)***