

**KALITSAL MOLEKÜLÜN
BİÇİMİ ve
ORGANİZASYONU**

PROF. DR. SERKAN YILMAZ

Değişik canlı gruplarında kalıtsal molekülün **çeşidi**, **sayısı**, **biçimi** ve **organizasyonu** bakımından farklılıklar bulunur.

Ortak özellik: nükleik asit moleküllerinin boylarının buldukları bölmenin boyutlarından çok fazla olması \Rightarrow bölmeye sığabilmek için çok **sıkı biçimde paketlenmeleri**. (Örneğin, *E. coli*'nin DNA'sının boyu ~ 1.3 mm, hücre boyutu $1.7 \times 0.65 \mu\text{m}$!!!)

Bu organizasyonda yardımcı moleküller: küçük molekül ağırlıklı katyonlar, iki değerlikli metaller, di- ve poliaminler veya proteinlerdir.

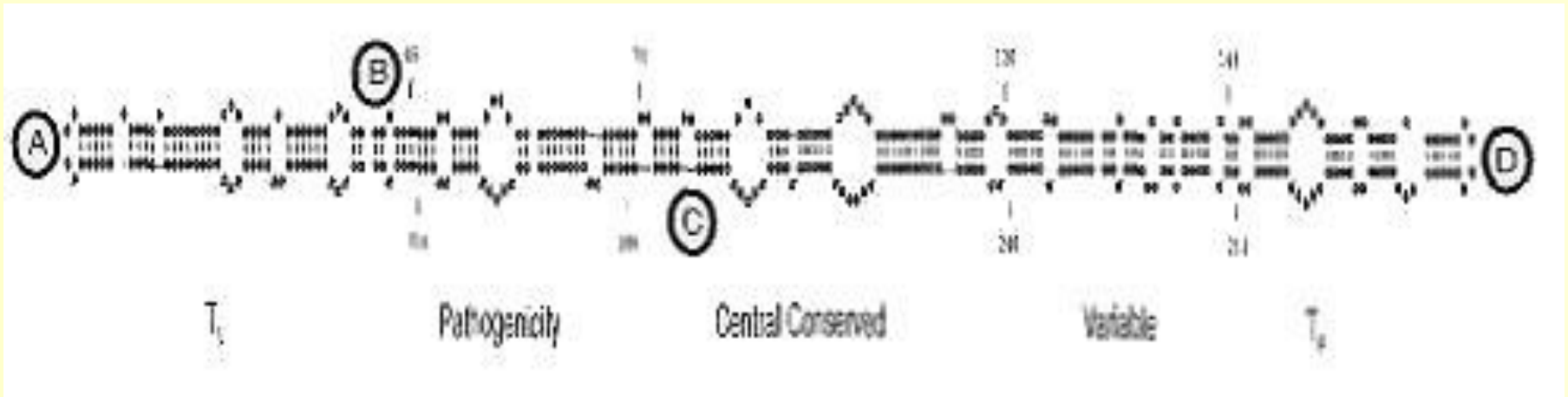
	<i>Bölme boyutu</i>	<i>Nükleik asit çeşidi</i>	<i>Nükleik asit uzunluğu</i>
<i>TMV</i>	0.008x0.3 μm	1 adet tek iplikli RNA	2 μm (6.4 kb)
<i>fd fajı</i>	0.006x0.85 μm	1 adet tek iplikli DNA	2 μm (6 kb)
<i>Adenovirus</i>	0.07 μm çap	1 adet çift iplikli DNA	11 μm (35kb)
<i>T4 fajı</i>	0.65x0.10 μm	1 adet çift iplikli DNA	55 μm (170 kb)
<i>E. coli</i>	1.75x0.65 μm	1 adet çift iplikli DNA	1.3mm (4x10 ³ kb)
<i>Mitokondri (insan)</i>	3x0.5 μm	~10 adet çift iplikli DNA	50 μm (160 kb)
<i>Nukleus (insan)</i>	6 μm çap	46 adet çift iplikli DNA	1.9m (5.6x10 ⁶ kb)

VIROIDLERDE KALITSAL MOLEKÜLÜN ORGANİZASYONU

Viroidler = RNA (canlı moleküller)

Viroid RNA'sı tek iplikli, halka biçiminde ve çok küçük (~0.05 μm)

Moleküldeki tamamlayıcı diziler arasında H bağları ile oluşan bölgesel çift iplikli yapılar fazladır \Rightarrow bu nedenle elektron mikroskopundaki görünümü çift zincirli doğrusaldır

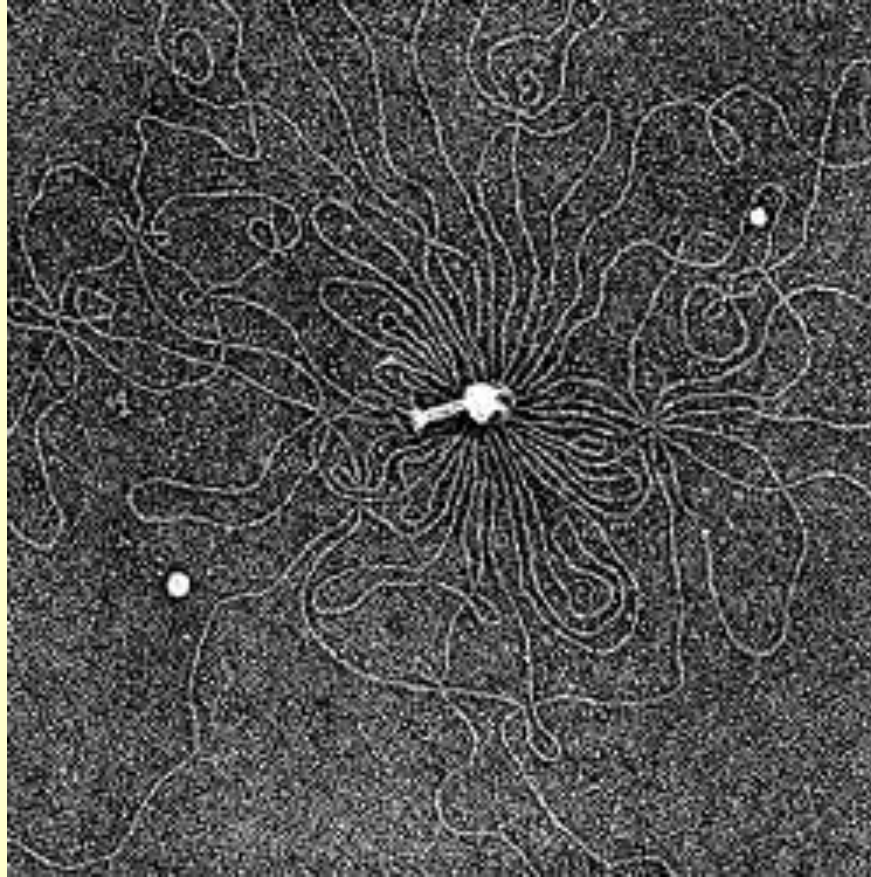


VİRUSLARDA
ORGANİZASYONU

KALITSAL

MOLEKÜLÜN

Viruslar = tek çeşit nükleik asit molekülü + protein kılıf
(DNA veya RNA)



Genetik açıdan sınıflandırma:
DNA virusları ve RNA virusları

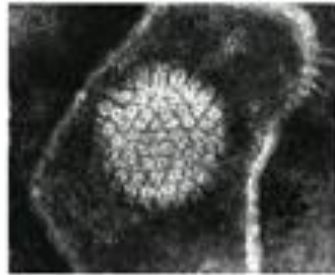
Kalıtsal molekül, genellikle **tek** bir DNA veya RNA molekülü

Ender olarak, aynı nükleik asit molekülünün **birden fazla kopyası** veya **birden fazla nükleik asit molekülü**

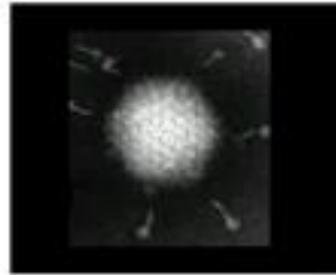
Kalıtsal molekülün yapısı ve biçimi çok değişken !!!!!



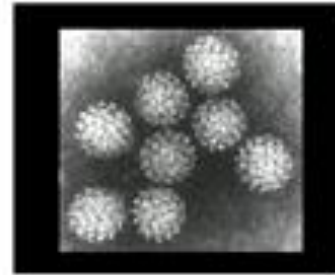
Poxviridae



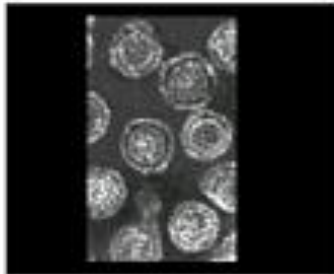
Herpesviridae



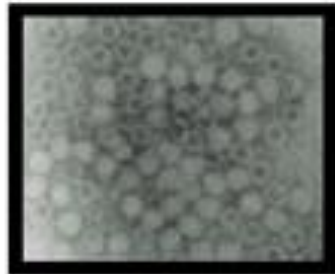
Adenoviridae



Papovaviridae
human papilloma



Hepadnaviridae



Parvoviridae

DNA Viruses

— 100 nanometers

DNA Virusları

Tek İplikli DNA Virusları !!!!

DNA **doğrusal** (örneğin, M13 faji) veya **halka** (örneğin, ϕ X174 faji) biçiminde.

Çift İplikli DNA Virusları

DNA molekülü küçük bir grupta **halka** biçiminde (örneğin, polyoma virus), çoğunluğunda **doğrusal**

Doğrusal olanlarda uç bölgelerdeki nükleotid dizisi özelliklerine göre değişik tipler:

(a) Uçlarda özel bir dizi taşımayanlar (herpes virusu).

(b) Yapışkan uçlular (λ bakteriyofaji)

(c) Uçlarda tekrarlanmalar yapan ve sıra değişikliği (permutasyon) gösterenler (Örneğin, T2 ve T4 fajları)

Örneğin, A B C D E F G A
 B C D E F G A B
 C D E F G A B C vb

(d) Uçlarda tekrarlanmalar yapan fakat sıra değişikliği göstermeyenler (Örneğin, T7 fajı)

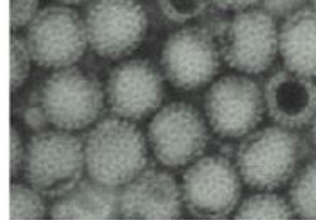
Örneğin, A B C D E F G A B



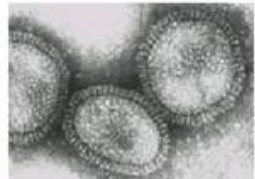
Paramyxoviridae (NS-)



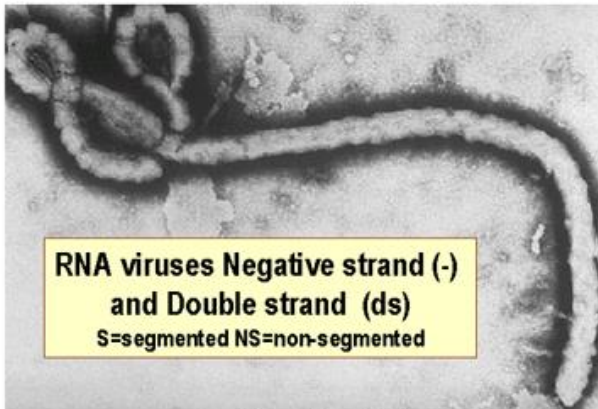
Rhabdoviridae (NS-)



Reoviridae (S,ds)

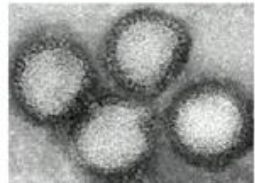


Orthomyxoviridae (S-)



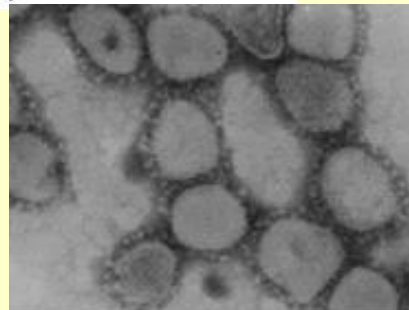
100nm

RNA viruses Negative strand (-)
and Double strand (ds)
S=segmented NS=non-segmented

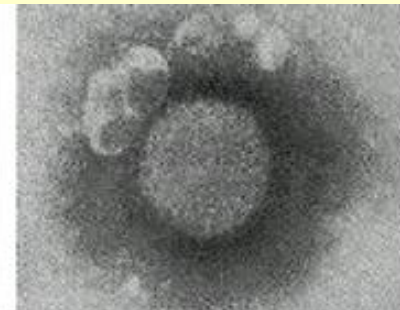


Bunyaviridae (S-)

Filoviridae (NS-)



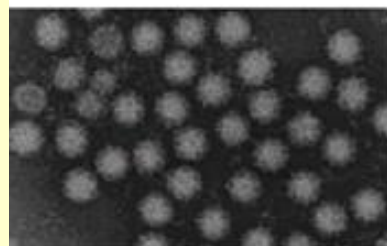
Coronaviridae (NS+)



Arenaviridae (S, ambi)



Picornaviridae (NS+)



Calciviridae (NS+)

RNA viruses Positive strand (+)
S=segmented NS=non-segmented
Ambi: part + and part -

100nm

RNA Virusları

Tek İplikli RNA Virusları

Bazıları **doğrusal** (örneğin, TMV gibi bitkisel viruslar ile poliovirus gibi hayvansal viruslar), daha ender olarak **halka** biçiminde (örneğin, ansefalomiyokarditis virusu).

Çift İplikli RNA Virusları !!!!!

Bazı hayvan ve bitki viruslarında (örneğin, reoviruslar) genom (~ 10 kadar) **parçalı**.

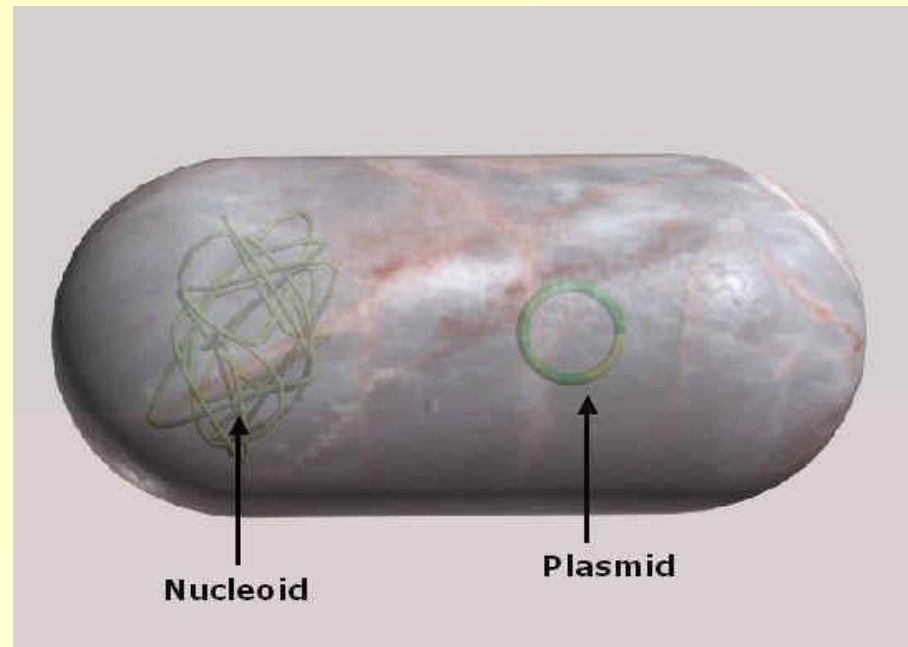
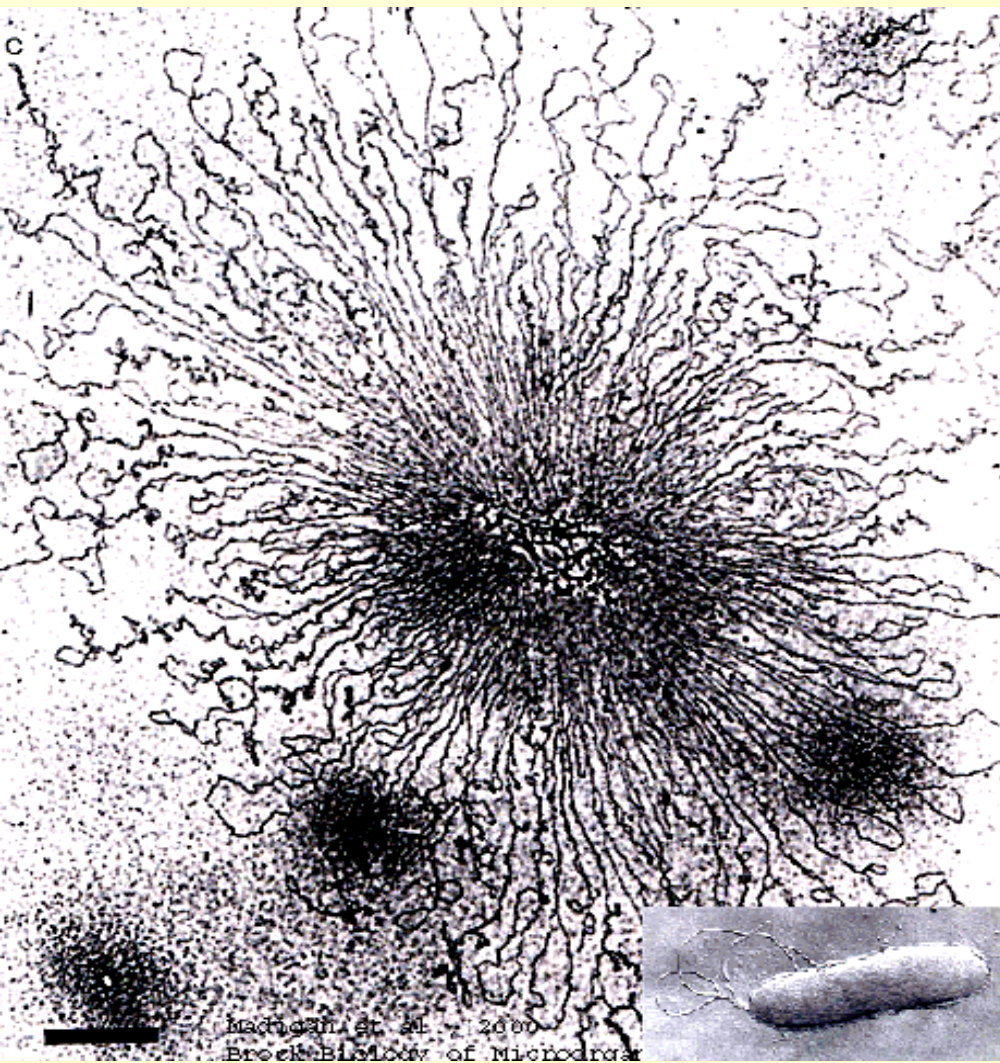
PROKARYOTLARDA ORGANİZASYONU

KALITSAL

MOLEKÜLÜN

Bakterilerde kalıtsal molekül, halka biçiminde ve çift sarmal yapıda bir DNA molekülü.

Gerçek nukleus yok, kalıtsal molekülün yoğunlaşmış durumda bulunduğu bölge \Rightarrow nukleoid



Ek olarak, bazı türlerde sayıları bir veya daha fazla (~ 10 kadar) olabilen küçük, halka biçiminde çift zincirli DNA molekülleri



Plazmidler



ÖKARYOTLARDA ORGANİZASYONU

KALITSAL

MOLEKÜLÜN

Ökaryotlarda kalıtsal molekülün çok büyük bir kısmı nukleusda, bir miktarı da bazı organellerde (mitokondri ve kloroplast).

Kalıtsal molekül çift iplikli DNA molekülleridir.

Nukleusta, sayıları türlere göre değişken olabilen doğrusal biçimli DNA molekülleri bulunur.

DNA + bazı özel proteinler + RNA \Rightarrow kromatin iplikçikleri
(kromonema) \Rightarrow KROMATİN

Metabolik evrede (interfazda):
heterokromatin ve ökromatin.

Hücre bölünmesinde: kromatin iplikçığı \Rightarrow kromozom.

Kromozom sayısı = kromatin iplikçiklerinin sayısı

türden türe değişebilir !

Kromatinin Yapıtaşları

DNA

Kromatin iplikçiklerinin her birinde **bir** tane çift iplikli ve **doğrusal** DNA molekülü bulunur.

Ökaryotik DNA moleküllerinde, nukleotid dizi özelliklerine göre farklı bölgelerin varlığı:

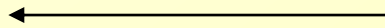
(1) **Tekrarlanmayan (tek) diziler**. Genomda genellikle tek (ender olarak 2-3) kopyası bulunan diziler. **Yapısal genlerin çoğu**.

(2) Tekrarlanan diziler. Genomda birden fazla kopyası olan diziler.

Orta derecede tekrarlanan diziler, kopya sayıları $10-10^2$. Tekrarlanan birimler kısa (200-500 bç) veya uzun (1000-5000 bç). *Yapısal genlerden bazıları* (örneğin, histon genleri), *rRNA ve tRNA genleri*.

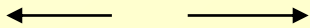
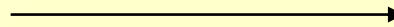
Yüksek derecede (çok sayıda) tekrarlanan diziler, kopya sayıları 10^4-10^6 . Tekrarlanan birimler genellikle kısa ve genomda *ardışık* olarak ya da *yaygın* olarak bulunan diziler. Çoğunlukla *gen kapsamına girmeyen diziler*.

(3) Ters yönde tekrarlanan (geri dönümlü) diziler (*palindromlar*). Genomun çok az kısmını kapsayan birbirinin tamamlayıcısı olan diziler.



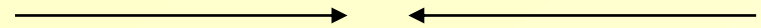
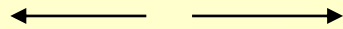
5'-NNNGGTCGACTGNNNCAGTCGACCNNN-3'

3'-NNNCCAGCTGACNNNGTCAGCTGGNNN-5' (*ters yönlü tekrarlar*)



5'-GAA TTC-3'

3'-CTT AAG-5' (*palindrom*)



5'-GTCAATGA AGTAACTG-3'

3'-CAGTTACT TCATTGAC-5'

(*gerçek palindrom*)

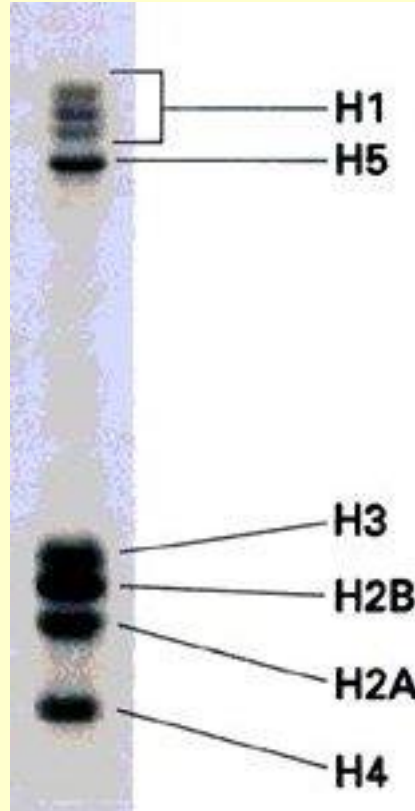
Bakteri ve ökaryotlarda tekrarlanmayan (tek) dizilerin oranı.

Organizma grubu	Tür	Genom boyutu	Tekrarlanmayan dizi (%)
Bakteriler	<i>E. coli</i>	4.2×10^6	100
Mayalar	<i>S. cerevisiae</i>	1.3×10^7	100
Solucanlar	<i>C. elegans</i>	8.0×10^7	83
Sirke sineği	<i>D. melanogaster</i>	1.4×10^8	70
Deniz kestanesi	<i>S. purpuratus</i>	8.6×10^8	50
Fare	<i>M. musculus</i>	2.7×10^9	58
Kurbağalar	<i>X. laevis</i>	3.1×10^9	54
Bitkiler	<i>N. tabacum</i>	4.8×10^9	33
Semenderler	<i>T. cristatus</i>	2.2×10^{10}	47

Histon Proteinler

Küçük molekül ağırlıklı ve **bazik** özellikteki proteinler.
Evrim sırasında fazla korunmuş proteinler:

H1, H2A, H2B, H3, H4.



Memelilerin kromatin yapısındaki histonların bazı özellikleri.

Histon	Molekül ağırlığı	Bazık amino asitler (%)		Asit amino asitler (%)	Bazık/Asit	Mol.sayısı /200 bc	Tür çeşitliliği
		lys	arg				
H1	23.000	29	1	5	5.4	1	Fazla
H2A	14.000	11	9	15	1.4	2	Oldukça iyi korunmuş
H2B	13.700	16	6	13	1.7	2	Oldukça iyi korunmuş
H3	15.300	10	13	13	1.8	2	Yüksek derecede korunmuş
H4	11.300	11	14	10	2.5	2	Yüksek derecede korunmuş

Histonların miktarca sabitlikleri ve korunmuşluk derecelerinin yüksek olması, kromatinin yapısal oluşumundaki başlıca yapı taşları olduklarının kanıtları.

Histon Olmayan Proteinler

Çoğunlukla bazik özellikte olmayan, boyut ve işlevleri bakımından çok **heterojen** bir grup:

Kromatinin oluşumuna katılan **yapısal proteinler**, DNA replikasyonunda ve gen anlatımında iş gören **enzimler**, gen anlatımında **düzenleyici proteinler**.

Nukleustaki **miktarları** histon grubunun miktarından çok **az**.

Türlere, bireylere, hatta bireyin doku ve hücre tipine göre **büyük değişkenlik** göstermeleri bu proteinlerin, kromatinin yapısal oluşumunun yanı sıra özellikle **gen ifadesinin düzenlenmesiyle** ilişkili olduklarının kanıtıdır.

HMG Proteinler

Küçük molekül ağırlıklı ve yüksek elektrik yüklü, kromatin kitlesinin yaklaşık % 1-5 ini kapsayan proteinler.

Jel elektroforezinde çok hızlı hareket etmeleri nedeniyle adlandırılmaları: "*High Mobility Group*", hareket yeteneği yüksek grup (HMG)

RNA

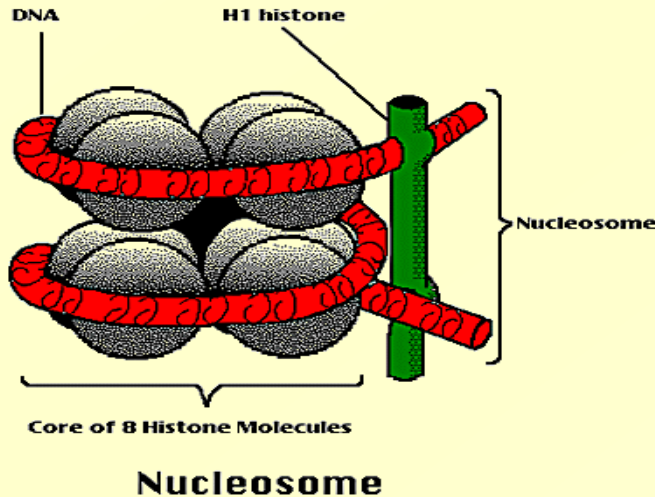
Kromatin yapısında az oranda (DNA'nın kitlesinin % 10'undan daha az) bulunan tek iplikli ve küçük boyutlu RNA türleri

Kromatin Organizasyonu

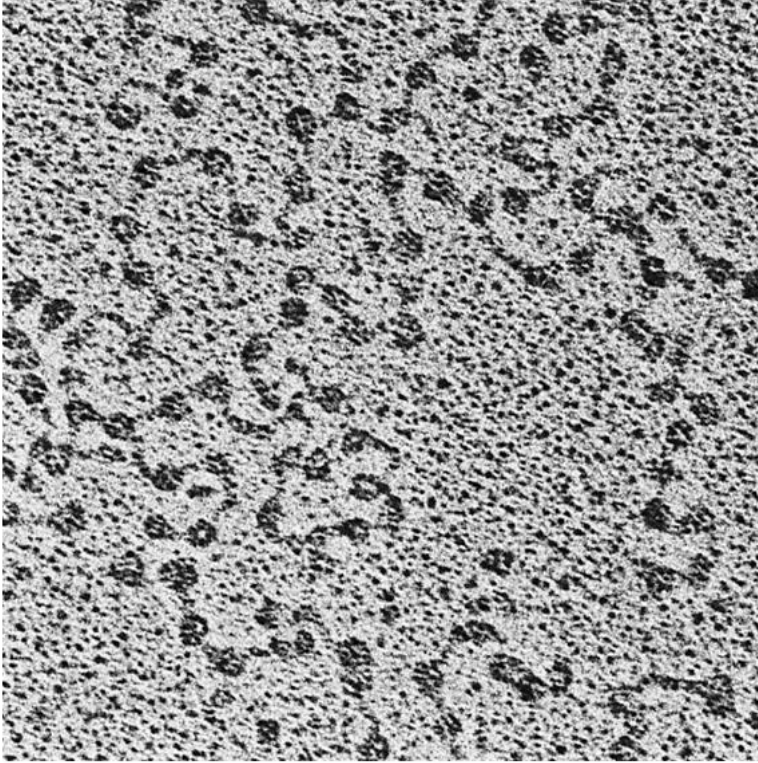
İlk aşama, tekrarlanan kromatin birimi olan **nukleozom** oluşumu.

İkişer adet H2A, H2B, H3 ve H4 histonlarından oluşan sekiz moleküllü bir iç bölge + **bir adet H1** molekülü + **~200 bç** boyunda DNA.

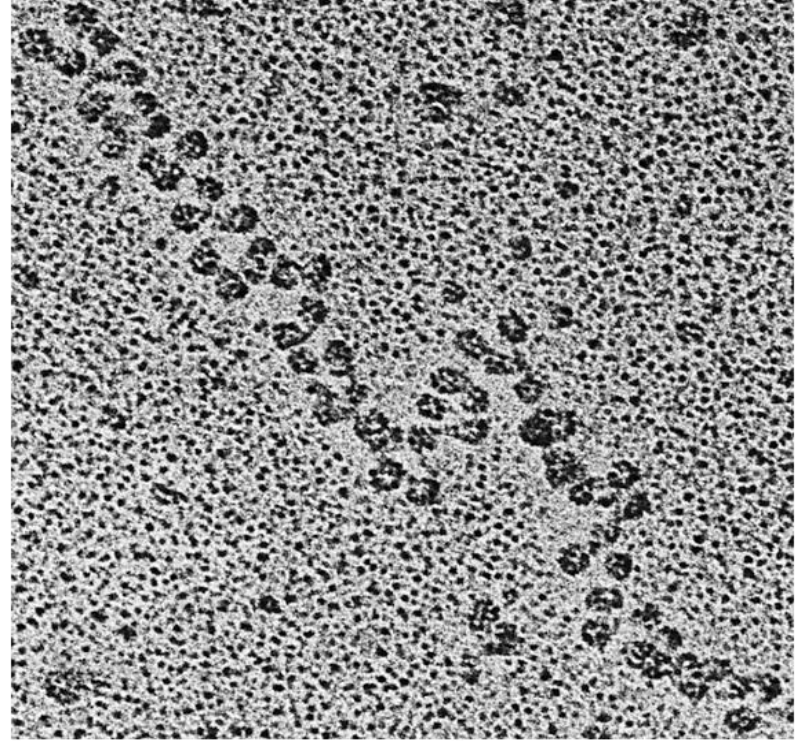
DNA'nın ~145 bç kısmının iç **histon kompleksi** çevresinde, negatif bir süper kıvrımla, **~1.75 dönüm** yapması.



Elektron mikroskopunda ipliğe dizilmiş boncuklar görünümü. Komşu nukleozomlar ~ 60 bç uzunluğundaki bağlayıcı (ara) DNA ile bağlantılı.



Courtesy of Fritz Thoma, Eidgenössische Technische Hochschule, Switzerland.



Courtesy of Fritz Thoma, Eidgenössische Technische Hochschule, Switzerland.

H1 histonlarının komşu nukleozomları birbirine yaklaştırmasıyla kromatinin **11 nm'lik iplik yapısının oluşumu**. (DNA'da yaklaşık 5-10 kat sıkışıp yoğunlaşma).

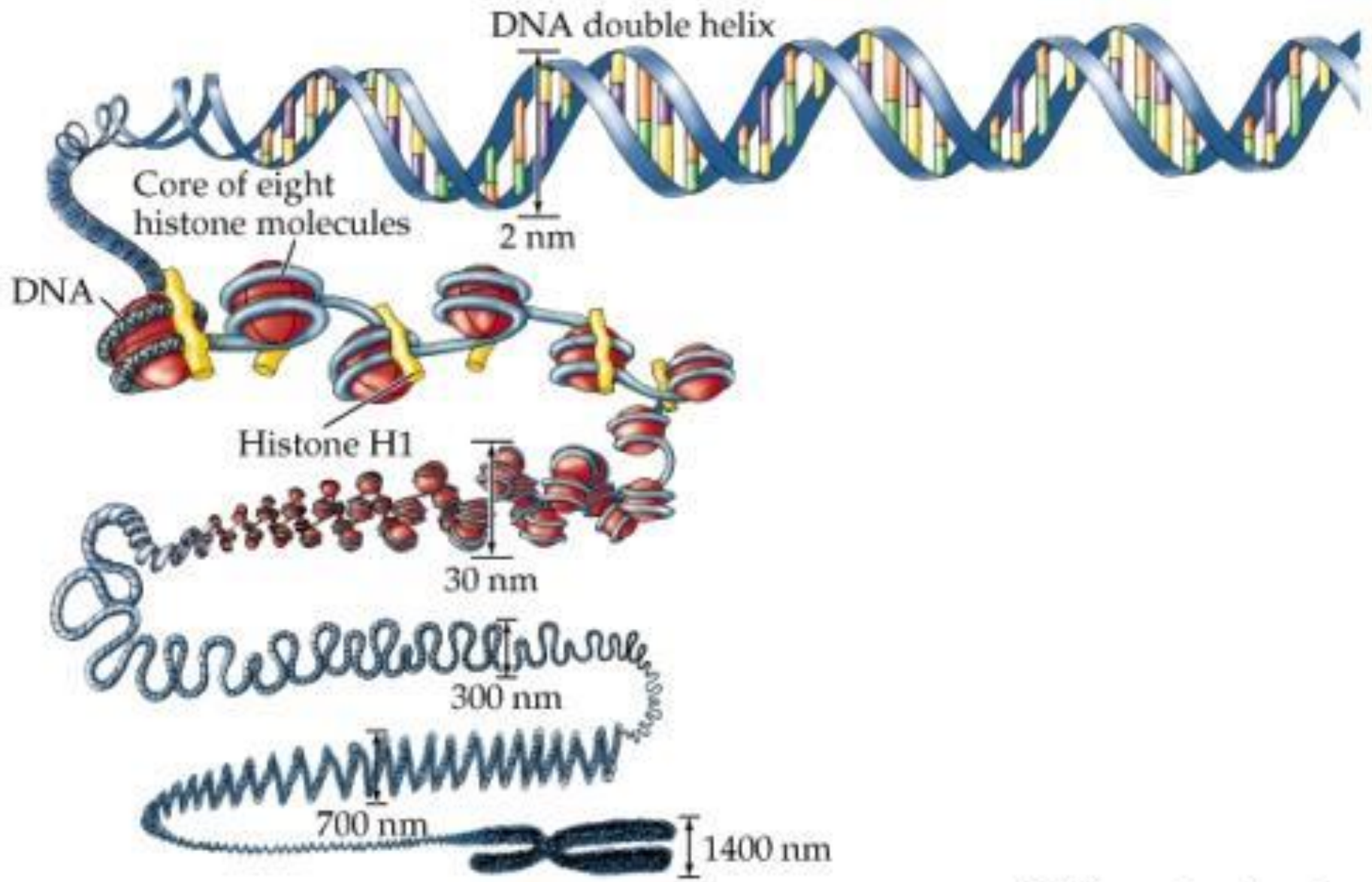
İkinci aşama interfazdaki **kromatin ipliklerinin doğal yapısının oluşumu**: 11 nm'lik iplikçiklerin, her dönüşümde **~6 nukleozom** bulunacak şekilde, dönüşümler yaparak boylarını kısaltmaları. Kromatin iplikçiklerinin gerçek **çapı** olan **25-30 nm'**ye ulaşılması. (DNA'da en az 6 kat daha yoğunlaşma)

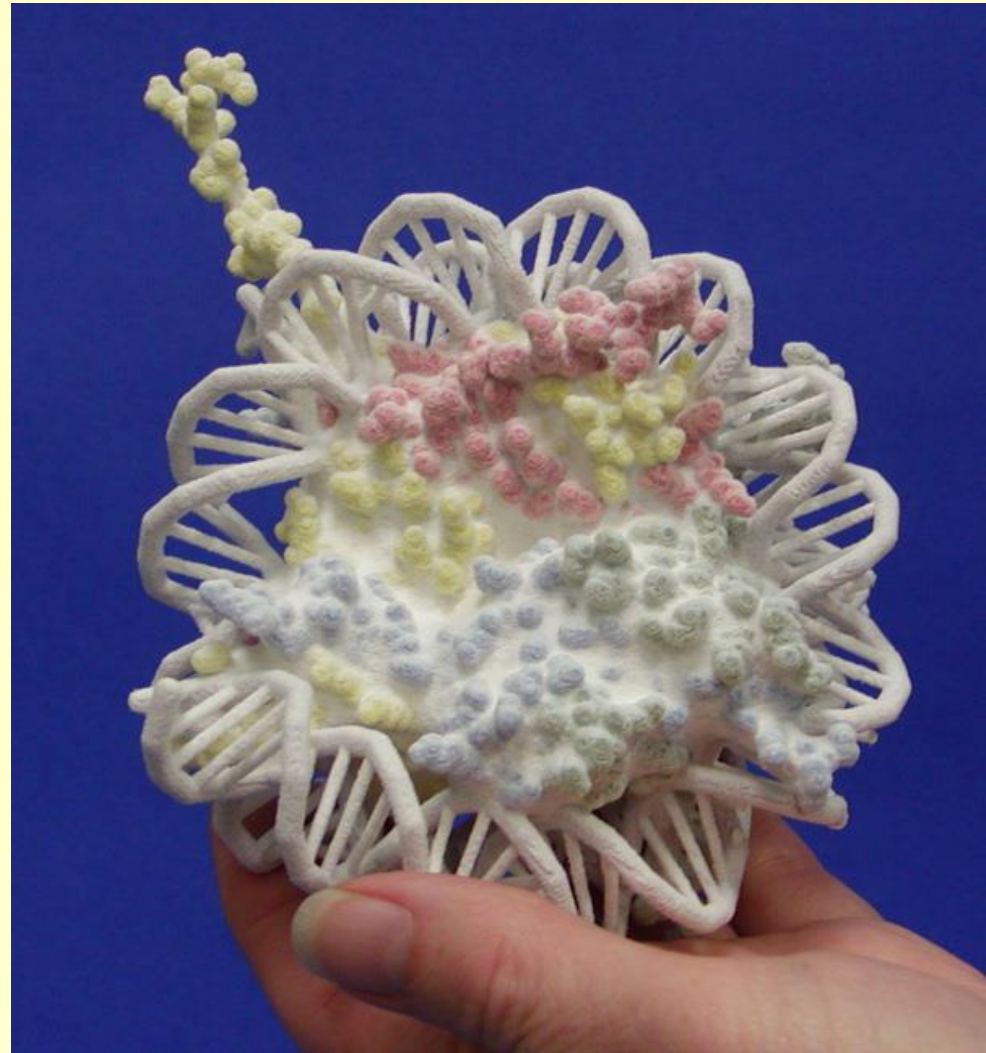
DNA'nın başlangıçtaki boyunun ~40-50 kat kısalması

Üçüncü aşama, hücre bölünmesi başladığında **kromozomların oluşumu:** ~30 nm çapındaki kromatin iplikçiklerinin ilmekler yaparak yapılarını yoğunlaştırıp ve **boylarını ~100 kat daha kısaltmaları.**

Kromozomlarda proteinlerden (**histon olmayan proteinler, HMG proteinler**) ve **RNA'dan (?)** yapılmış bir **iskelete** tutunmuş ~50-60 nm eninde ve 300-800 nm boyunda ilmek şeklinde çıkıntılar oluşumu.

Metafaz kromozomlarındaki DNA başlangıçtaki boyuna göre en az 5000 kat kısalmış durumda





Kromozom oluşumuna kadar süren organizasyon sırasında DNA'nın geçirdiği kısalma derecesi = *paketlenme oranı*.

$$\text{Paketlenme oranı} = \frac{\text{DNA'nın uzunluğu}}{\text{Kromozomun boyu}}$$

Örneğin, memelilerde ortalama 5 cm boyundaki bir DNA molekülünün, ~5 μm boyunda bir kromozomu oluşturması (\Rightarrow paketlenme oranı ~ x10.000).

Ökaryotlarda **spermdaki** kromatinde, histonların yerine (ya da histonlara ek olarak) \Rightarrow **protaminler** (başka bazı protein grubu) bulunur.

DNA'nın spermin baş kısmına sığabilmesi için daha küçük molekül ağırlıklı protaminler, çok yoğun paketlenme yapılmasında yardımcı olurlar.

Ökaryotik hücrelerin **mitokondri** ve **kloroplastlarında** bulunan DNA molekülleri **halka biçiminde !!!**

Organellerdeki DNA moleküllerinin bazı proteinlerin yardımıyla, kromatindeki gibi düzenli bir organizasyon olmaksızın, yapılarını yoğunlaştırıp paketlenebilirler.