

FARKLILAŐMANIN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Hücre farklılaşma mekanizmaları

Hücre farklılaşma mekanizmaları

1. Gen ekspresyonunun transkripsiyonel düzenlenmesi:

Transkripsiyon faktörleri ve spesifik promotorların aktivasyonu

- Farklı hücre tipleri genomları aynı olsa bile farklı protein grupları oluştururlar.
- Her insan, her bir nukleusunda yaklaşık 30.000 gen bulundurur, fakat her bir hücre bu genlerin sadece küçük bir alt grubunu kullanır.
- Kırmızı kan hücreleri globulinleri, lens hücreleri kristalinleri, sinir hücreleri nörotransmitterleri ve endokrin bezler kendi spesifik hormonlarını üretirler.
- *Gelişim genetiği*, genotipin fenotipe nasıl transforme olduğunu inceleyen bir disiplindir, ve gelişim genetiğinin temel paradigması *aynı nükleer repertuvardan differansiyel gen ekspresyonudur*.

Gen ekspresyonunun düzenlenmesi birkaç seviyede yapılabilir:

- ***Differansiyel gen transkripsiyonu***, nükleer genlerin RNA'ya transkripsiyonunu düzenler.
- ***Selektif nükleer RNA işlenmesi***, mRNA olarak sitoplazmaya gidecek RNA'ların transkripsiyonunu düzenler.
- ***Selektif mRNA translasyonu***, sitoplazmadaki mRNA'ların proteine translasyonu düzenler.
- ***Differansiyel protein modifikasyonu***, proteinlerin hücrede kalmasını veya fonksiyon yapmasını sağlayan düzenlemeyi yapar.

- Bazı genler (hemoglobinin globin proteinleri için kodlama yapanlar gibi) bu seviyelerin her birinde düzenlenir.
- Bu bölümde diferansiyel gen transkripsiyonunun mekanizmalarını tartışacağız:
- farklı genler belirli zamanlarda farklı hücre tiplerinde nasıl aktive edilir.
- Diferansiyel gen transkripsiyonunun temel fenomenini tartışmıştık.
- Bu bölümde, hücreler farklılaşırken spesifik hücrelerde farklı genlerin aktive olabilme veya baskılanabilme mekanizmalarını tartışacağız.

Ekzonlar ve İntronlar

- Genlere bakıldığında, ökaryotik genlerin prokaryotik genler gibi olmadığı görülür.
- Ökaryotik genler, onların peptit ürünleriyle kolineer değildir.
- Bunun yerine, ökaryotik mRNA'nın 5' ve 3' uçları kromozom üzerindeki bitişik veya yakın olmayan bölgelerden gelir.
- Proteinler için kodlama yapan DNA bölgeleri (**ekzonlar**) arasında bir proteinin amino asit dizisi için kodlama yapmayan araya giren diziler (**intronlar**) vardır.

İnsan β -globin geninin yapısı aşağıdaki elementlerden oluşur:

- **1.** RNA polimerazın bağlanmasından ve sonra transkripsiyonun başlamasından sorumlu bir **promotor bölge**. İnsan β -globin geninin bu promotor bölgesi üç farklı birimden oluşur ve transkripsiyonun başlama yerinden önce (upstream) 95'den 26. baz çiftine uzanır (örn. -95'den -26'ya).
- **2.** *Transkripsiyon* ACATTTG dizisinin olduğu yerden başlar. Bu RNA'nın 5' ucunu gösterdiği için genellikle **cap"başlık" dizisi** adını alır, bu transkribe edildikten hemen sonra modifiye nükleotidlerden bir "başlık=cap" alacaktır. Spesifik cap dizisi genler arasında değişir.
- **3.** *Translasyonun* başlaması için **ATG** kodonu. Bu kodon transkripsiyonun başlama noktasından 50 baz çifti sonra yer alır. Transkripsiyonun başlama noktası ve translasyon arasındaki 50 nükleotid çiftinden oluşan aradaki diziye **lider dizi** adı verilir. Lider dizi translasyonun başlatılma hızını belirleyebilir.

- **4.** İnsan β -globininin 1-30. amino asitleri için kodlama yapan 90 baz çifti içeren birinci ekzon.
- **5.** Globin için kodlama dizisi olmayan 130 baz çifti içeren bir intron. Bu intronun yapısı RNA'nın mRNA'ya işlenmesinde ve nukleustan çıkışında önemlidir.
- **6.** 31-104. Amino asitler için kodlama yapan 222 baz çifti içeren bir ekzon.
- **7.** Globin protein yapısıyla ilgisi olmayan 850 baz çiftlik büyük bir intron.
- **8.** 105-146. Amino asitler için kodlama yapan 126 baz çifti içeren bir ekzon.
- **9.** Bir **translasyon terminasyon (sonlandırma) kodonu**,TAA.
- **10.** Bir **3' tercüme edilmeyen bölge**, ki bu transkribe edilmesine rağmen proteine tercüme edilmez. Bu bölge AATAAA dizisi içerir,

- **3' tercüme edilmeyen bölge**, transkribe edilmesine rağmen proteine tercüme edilmez.
- Bu bölge AATAAA dizisi içerir, bu da RNA transkripti üzerinde 200-300 adenilattan oluşan bir “kuyruk” kalıntısının bulunmasına gereksinim duyar.
- Bu **poli(A) kuyruğu**, mRNA'ya stabilite ve tercüme edilebilme yeteneği verir, ve AAUAAA dizisinden yaklaşık 20 baz sonra (down-stream=akış-aşağısında) RNA'ya sokulmuştur.
- Bununla beraber, transkripsiyon, sonlanmadan önce yaklaşık 1000 nükleotid kadar AATAAA yerini aşarak devam eder.
- Transkribe edilen fakat tercüme edilmeyen 3' dizisi içinde (AATAAA bölgesindeki yaklaşık 600-900 baz çifti sonra) **enhancer** (arttırıcı olarak iş gören bir DNA dizisi) vardır.
- Bu dizi ergin kırmızı kan hücre öncülerinde β -globin geninin temporal (geçici) ve dokuya özgü ekspresyonu için gereklidir.

- Böyle bir genin orijinal çekirdek RNA transkriptleri;
- **(1)** başlık dizisi,
- **(2)** lider dizi,
- **(3)** ekzonlar,
- **(4)** intronlar, ve
- **(5)** tercüme edilmeyen 3' bölgesi içerir.

- Ayrıca onun her iki ucu da modifiye olmuştur.
- Metillenmiş guanozin içeren başlık RNA'nın kendisine zıt polaritede RNA'nın 5' ucunda yer alır.
- Bu yüzden öncü mesajdaki tüm bazlar 5'-3' yönünde bağlanırken, başlık yapısı 5'-5' yönünde bağlanır.
- Bu, nükleer RNA üzerinde serbest 5' fosfat grubu olmadığı anlamına gelir .
- mRNA molekülleri de “başlıklı”dır, fakat buna rağmen mRNA başlığının nukleusdaki orijinal olanı alıp almadığı belli değildir.
- 5' başlığı mRNA'nın ribozoma bağlanması ve bunu takip eden translasyon için gereklidir.

- 3' ucu genellikle nukleusda modifiye edilir, kabaca 200 nukleotidlik bir kuyruğa sahiptir.
- Bu adenilik asit parçaları enzimatik olarak biraraya getirilir ve transkripte eklenir.
- Bunlar gen dizisinin parçası değildir.
- 5' ve 3' modifikasyonlarının her ikisi de RNA'yı ekzonükleazlardan korur ve böylece mesajı ve onun öncüsünü stabilize eder.