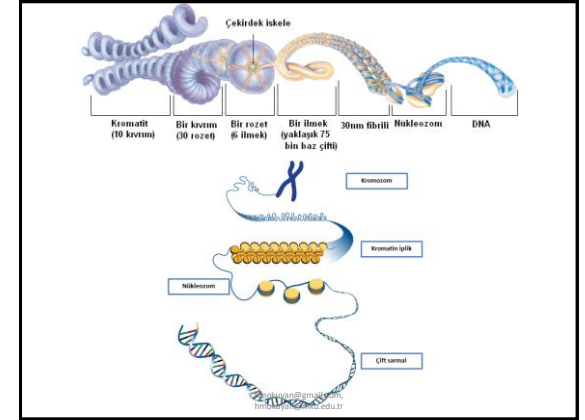
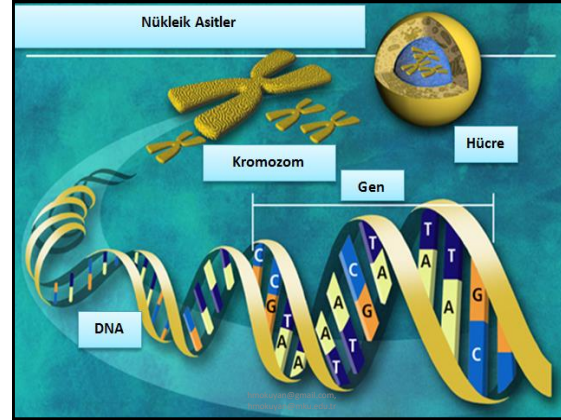




Nükleik asitler, Kromozom, Genom

Öğr. Gör. Dr. Hamza Malik OKUYAN

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkku.edu.tr



- Hüresel DNA'nın toplam uzunluğu bir hücrenin çapının yüz bin katı kadardır. dolayısıyla DNA paketlenmesi hücre mimarisini için çok önemlidir.
- DNA'nın çekirdek içerisine yerleşebilmesi için yüksek oranda yoğunlaşması ve paketlenmesi gereklidir.
- 2 metre olan DNA 5-10 mikron çapa paketlenir.
- Bu yüzden DNA çekirdek içerisinde çeşitli seviyelerden oluşan bir paketlenme organizasyonu gösterir.

NET RESULT: EACH DNA MOLECULE HAS BEEN PACKAGED INTO A MITOTIC CHROMOSOME THAT IS 10,000-FOLD SHORTER THAN ITS EXTENDED LENGTH

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkku.edu.tr

- DNA 3 önemli özelliğinden dolayı yaşamın temelidir;
 - Kalıtıl bilgiyi taşır
 - Bu bilgiyi kopyalar
 - Ve değiştirir
- James Watson
- Francis Crick
- Rosalind Franklin

25 nisan 1953-nature magazine

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkku.edu.tr

Genetik Bilginin Taşıyıcısı DNA

- 1869 yılında **Friedrich Miescher**
 - Yeni asidik büyük moleküllerden oluşmuş fosfor içeren bir madde keşfetmiş ve **Nüklein** olarak isimlendirmiştir.
 - Ancak bu dönemde biyolojik rol açıklanamamıştır.
- 1889 yılında **Richard Altmann**
 - DNA olarak bilinen nükleik asit terimini kullanmıştır.
- 1900 yılı itibarıyla
 - Pürin ve pirimidin bazları aydınlatılır.
- 1920 lerde
 - iki tip nükleik asit (DNA ve RNA) ayrıt edilir.
- 1928 yılında rastlantısal fakat dikkatli gözlemler ile 1944 yılındaki ayrıntılı araştırmalar DNA' nın genetik bilginin taşıyıcısı olduğunu gösterdi.

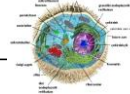
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkku.edu.tr

Genetik Bilginin Taşıyıcısı **DNA**

- Bir hücrenin çekirdeğinde bulunan DNA, sadece açılacak olursa **bir metre** kadar bir boyaya ulaşabilir.
- En küçük insan kromozomunun DNA sı açılacak olursa, uzunluğu 14 milyon metre olabilir.
- **Kromozomal proteinler**, DNA'nın bu uzun boyunu çekirdekte birkaç mikron küp hacme sığacak şekilde paketler.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- Ökaryotlar prokaryotlardan
 - **daha fazla gen** bölgesine
 - Aynı zamanda protein ya da herhangi bir başka işlevsel ürün **kodlamayan çok miktarda DNA'ya** sahiptir.
- İnsan genomu tipik bir bakteri genomuna kıyasla
 - **1000 kat** daha fazla nükleotid çiftine
 - **20 kat daha fazla gene**
 - **10.000 kat daha fazla kodlamayan DNA'ya** sahiptir.
 - İnsan genomunun **%98,5'i kodlamayan DNA** dan oluşur.
 - **E.coli** bakterisinde ise bu durum **%11** oranındadır.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- Birçok intron yaklaşık 90 bç uzunluğunda olsa da insan genlerinde ortalama intron uzunluğu 3.3 kb'dır, en uzun intron 17,106 bç uzunluğundadır.
- Bir çok insan eksonu sadece 50-200 bç içerir.
- Yaklaşık 50.000 bç uzunluğunda olan insan geninde;
 - % 95'ten fazlası intronlar ve kodlama yapmayan komşu bölgelerden oluşur.

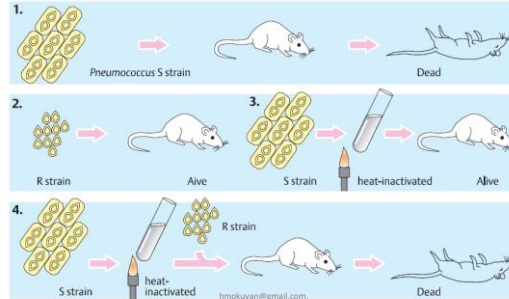
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Nükleik asit nedir?

- **Kalıtıl bilgiyi taşıyan ve kullanılmasını sağlayan** moleküllerdir.
- Bu bilgiyi **protein sentezine** de aktarırlar.

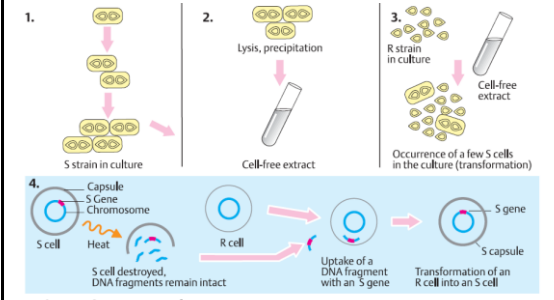
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Transformasyon



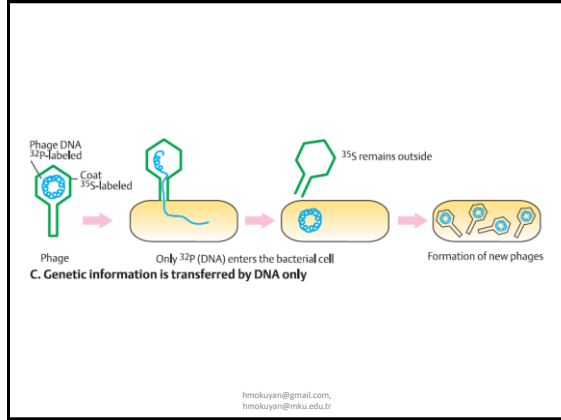
A. The observation of Griffith

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

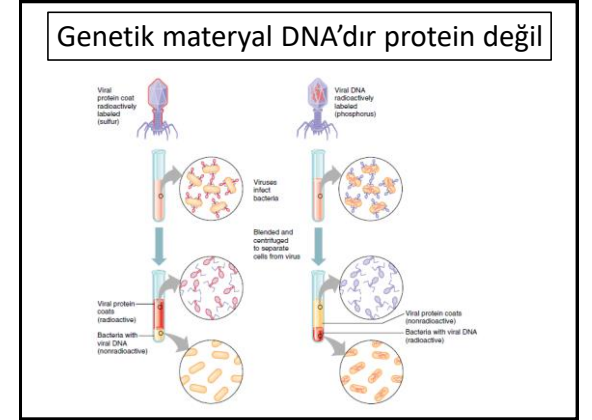


B. The transforming principle is DNA

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



- Genetik materyal olan molekül 4 önemli özelliğe sahip olmalıdır
 1. Kendi kendisini eşlemeli
 2. Bilgiyi depo etmeli
 3. Bilgiyi ifade etmeli
 4. Mutasyonlarla değişiklikler oluşturmaldır
- hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



Gen nedir?

- Fonksiyonel bir biyolojik ürünün sentezi için gerekli bilgiyi içeren DNA parçası **GEN** olarak adlandırılmaktadır.
- Genler protein tarifleridir!!!
- Çok farklı boyutlarda olabilirler;
 - globin geni (küçük) 850 bp,
 - Distrofin geni (dev boyutta) 2,225,000 bp,

Hücre

Nükleus

Kromozom

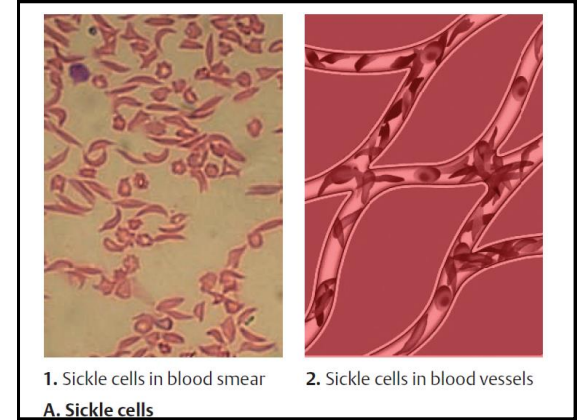
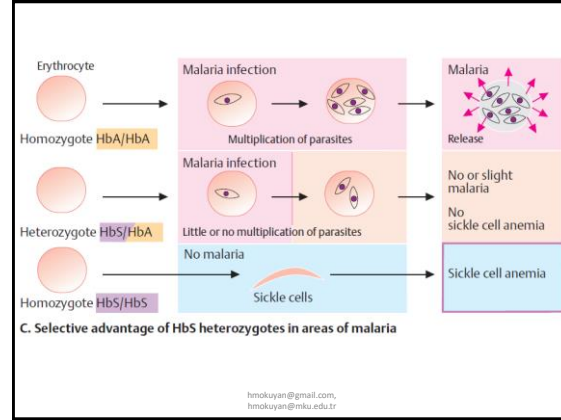
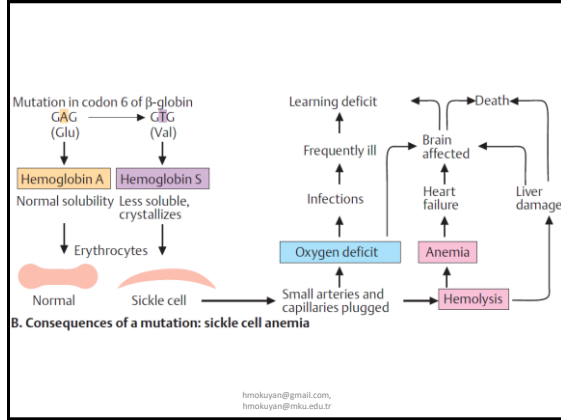
DNA

Gen

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- Genomun bir kitap olduğunu hayal edin;
 - Kromozom denilen 23 bölümü var
 - Her bölümde gen denilen binlerce hikaye
 - Her hikaye ekson denilen paragraflardan oluşur ve bunlar intron denilen reklamlarla bölünür
 - her paragraf kodon denilen kelimelerden oluşur
 - her kelime baz denilen harflerle yazılmıştır.
 - İçinde bir milyar kelimenin bulunduğu genom kitabı incil'den 800 kat daha uzundur
- hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- On binlerce gen arasından tek bir tanesindeki bir değişiklik, ömrün ortalarında bir yerde dramatik bir kişilik değişikliği ile sonuçlanacaktır (Sapolsky, R. M. 2004).
 - Frontal korteksteeki hasarlar kişilik değişikliğine yol açar
 - Saldırganlık
 - Hiperseksüalite
 - Dürtüsel ve toplumsal kuralları hiçe sayan davranışlar
 - Alex ve Julia'nın hikayesi
- hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



- **Mutasyon**
 - Hücre bölünmesi başına tahmin edilen kendiliğinden mutasyon oranı 10^{-6}
 - İnsan vücudunda tahmini 10^{16} hücre bölünmesinde yaklaşık 10^{10} mutasyon meydana gelebilir

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

Hastalıkların genetik özelliklerinin belirlenmesi neden önemli?

1. Hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce moleküler genetik teknikler ile risk profilini belirleyerek koruyucu önlemler alınabilir
2. Etkilenen proteinlerin biyolojik etkisinin bilinmesi ile farklı tedavi seçenekleri geliştirilebilir

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

İnsan genomu ile ilgili önemli bilgiler

İnsan Genomu

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

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

TABLE 7-1 Variation in Chromosome Makeup in Different Organisms

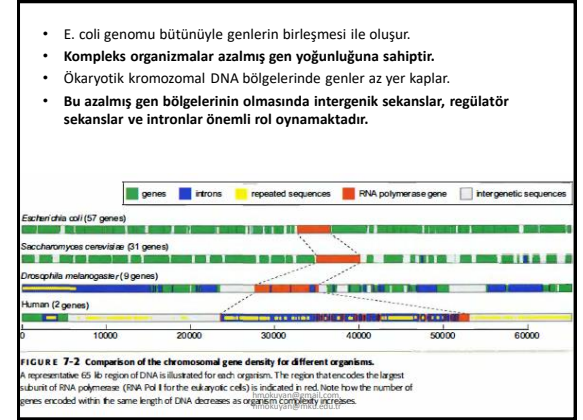
Species	Number of chromosomes	Chromosome copy number	Form of chromosome(s)	Genome size (Mb)
PROKARYOTES				
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1	1	Circular	0.58
<i>Escherichia coli</i> K-12	1	1	Circular	4.6
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	4	1	3 Circular 1 Linear	5.67
<i>Sinorhizobium meliloti</i>	3	1	Circular	6.7
EUKARYOTES				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (budding yeast)	16	1 or 2	Linear	12.1
<i>Schizosaccharomyces pombe</i> (leaven yeast)	3	1 or 2	Linear	12.5
<i>C. elegans</i> (roundworm)	6	2	Linear	97
<i>Arabidopsis thaliana</i> (weed)	5	2	Linear	125
<i>Drosophila melanogaster</i> (fruit fly)	4	2	Linear	180
<i>Tetrahymena thermophila</i> (protozoa)	Micronucleus 5 Macronucleus 225	Micronucleus 2 Macronucleus 10–10,000	Linear	220 (Micronucleus)
<i>Fugu rubripes</i> (fish)	22	2	Linear	365
<i>Mus musculus</i> (mouse)	19 + X and Y	2	Linear	2,500
<i>Homo sapiens</i>	22 + X and Y	2	Linear	2,900

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

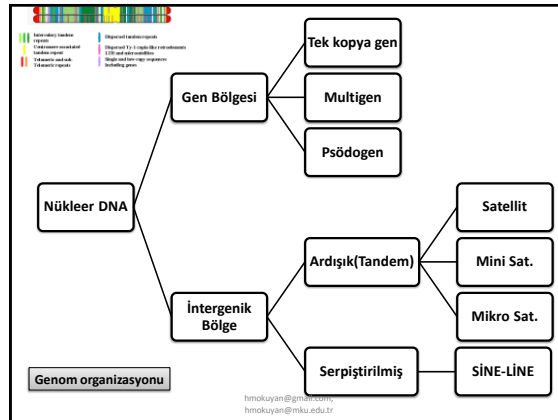
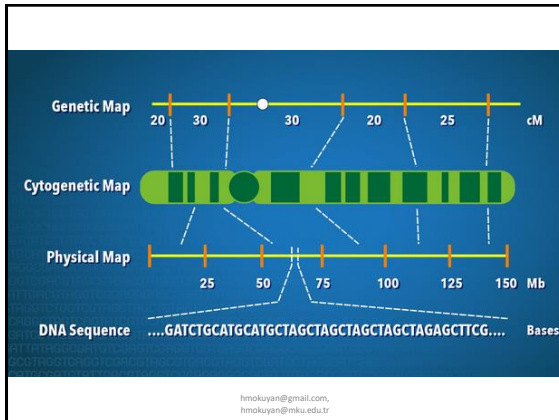
TABLE 7-2 Comparison of the Gene Density in Different Organisms' Genomes

Species	Genome size (Mb)	Approximate number of genes*	Gene density (genes/Mb)
PROKARYOTES (bacteria)			
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0.58	500	860
<i>Shewanella pneumoniae</i>	2.2	2300	1,000
<i>Escherichia coli</i> K-12	4.6	4,400	950
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	5.7	5,400	960
<i>Sinorhizobium meliloti</i>	6.7	6,200	900
EUKARYOTES (animals)			
Fungi			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12	5,800	480
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	12	4,900	410
Protists			
<i>Tetrahymena thermophila</i>	200	> 20,000	> 90
Invertebrates			
<i>Caenorhabditis elegans</i>	97	19,000	200
<i>Drosophila melanogaster</i>	180	13,700	80
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	845	~22,000	~26
<i>Locusta migratoria</i>	5,000	nd	nd
Vertebrates			
<i>Fugu rubripes</i>	365	> 31,000	> 85
<i>Homo sapiens</i>	2,900	27,000	9.3
<i>Mus musculus</i>	2,500	29,000	12
Plants			
<i>Arabidopsis thaliana</i>	125	25,500	200
<i>Oryza sativa</i> (rice)	430	> 45,000	> 100
<i>Zea mays</i>	2,200	> 45,000	> 20
<i>Fragaria vesicaria</i> (strawberry)	~1,000	~10,000	~10
<i>Nitella</i>	nd	nd	nd

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



- E. coli genomu bütünüyle genlerin birleşmesi ile oluşur.
- **Kompleks organizmalar azalmış gen yoğunluğuna sahiptir.**
- Ökaryotik kromozomal DNA bölgelerinde genler az yer kaplar.
- **Bu azalmış gen bölgelerinin olmasında intergenik sekanslar, regülatör sekanslar ve intronlar önemli rol oynamaktadır.**



- İnsanlarda, LINE-1 ve Alu dizileri, her tür genin yapısına girerek mutasyonlara neden olmuşlardır. Örneğin pıhtılaşma faktörü geninin ortasına yerleşmeleri hemofili hastalığıyla sonuçlanır
- İnsan türünün diğer türlere göre DNA asalaklarıyla başı daha az derttedir
- İnsanlarda her 700 mutasyondan biri sıçrayan genlere bağlıyken farelerde bu oran % 10'unu bulur

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Genetik parmak izi

Lynda Dawn




- Alec Jeffreys ve teknisyeni Vicky Wilson 1984
- Miyogloblin geni çalışırken minisatellit dizilerini buluyorlar
- Buckland
- Kasabada yaşamadığı halde Kelly polise kan verdi
- Colin Pitchfork 23 Ocak 1988

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

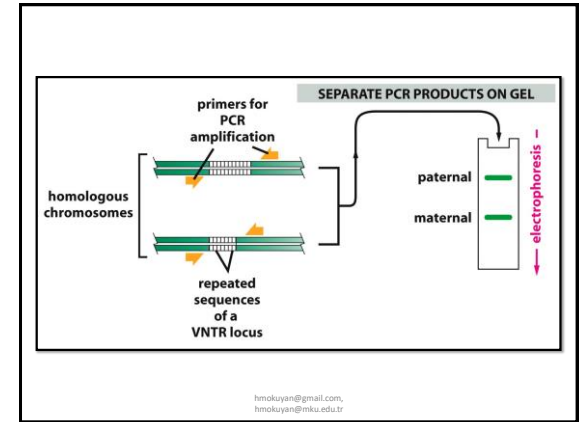
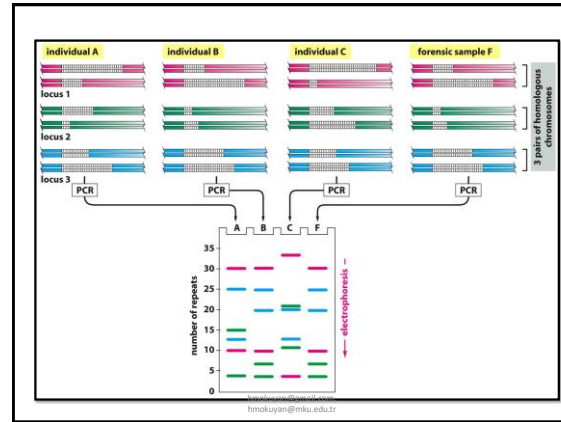
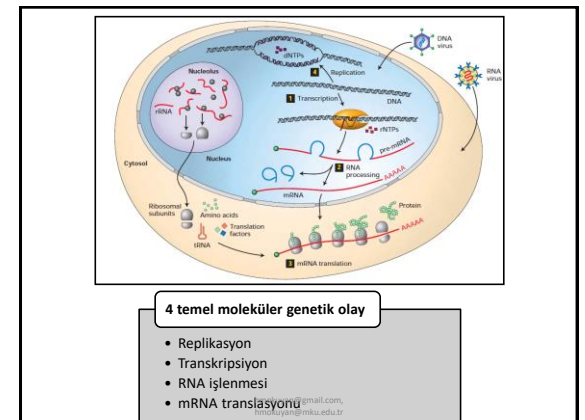
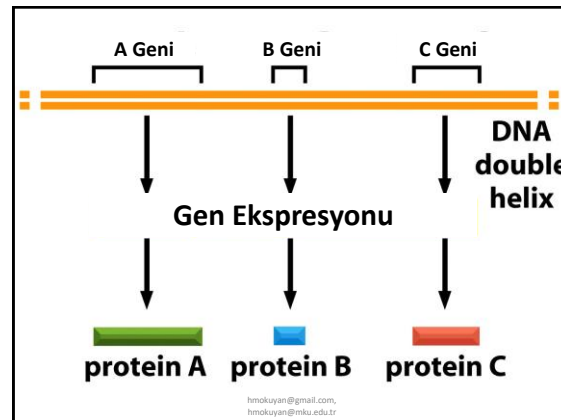


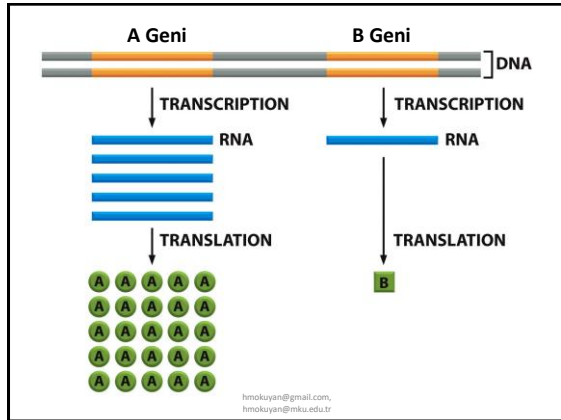
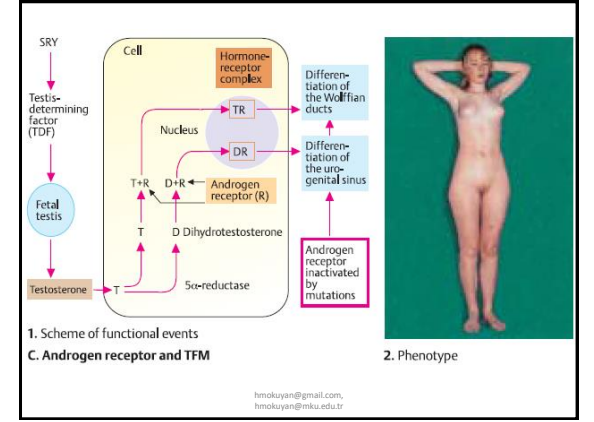
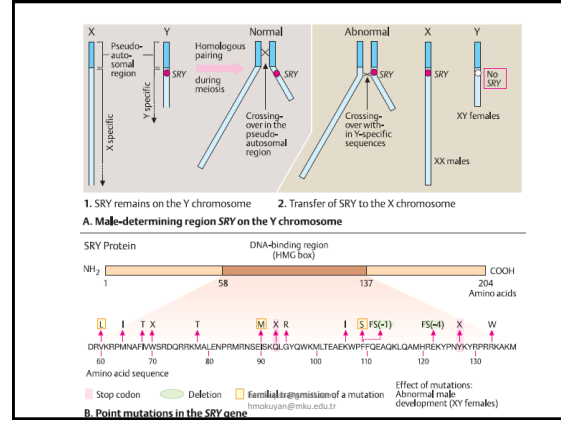
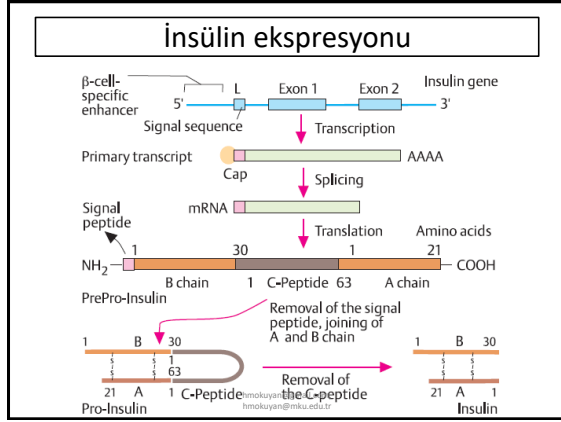
TABLE 7-3 Contribution of Introns and Repeated Sequences to Different Genomes

Species	Gene density (genes/Mb)	Average number of introns per gene*	Percentage of DNA that is repetitive*
PROKARYOTES (bacteria)			
<i>Escherichia coli</i> K-12	950	0	<1
EUKARYOTES (animals)			
Fungi			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	480	0.04	3.4
Invertebrates			
<i>Caenorhabditis elegans</i>	200	5	6.3
<i>Drosophila melanogaster</i>	80	3	12
Vertebrates			
<i>Fugu rubripes</i>	75	5	2.7
<i>Homo sapiens</i>	8.5	6	46
Plants			
<i>Arabidopsis thaliana</i>	125	3	nd
<i>Oryza sativa</i> (rice)	470	nd	42

*nd = not determined

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr





Genetik kod nedir?

- Nükleotid dizisidir.
- mRNA boyunca **üçlü gruplar** halinde bulunur.
- ve protein sentezleme sırasında üretilen amino asit dizilerinin düzenini belirler.
- Çift iplikli DNA'nın sadece biri protein kodlar bundan dolayı genetik kod **baz çifti yerine baz dizilimi** olarak yazılmaktadır.
- Her bir **üçlü nükleotid dizilimi bir kodon** olarak adlandırılır.
- Kodon üzerindeki her bir pozisyonda dört nükleotidden biri bulunacağından 20 amino asit için
 - $4^3=64$ farklı muhtemel üçlü nükleotid dizilimi vardır.
 - Siston: tek bir polipeptid kodlayan genetik birimdir.

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

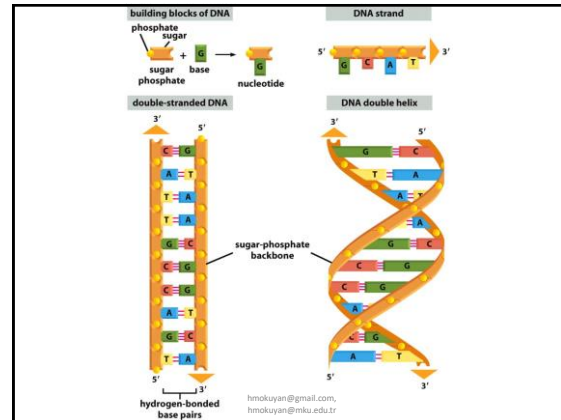
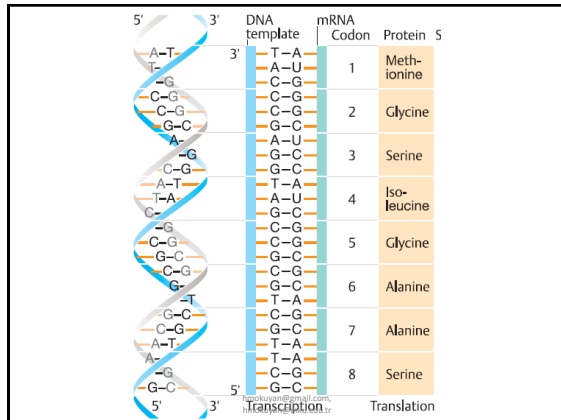
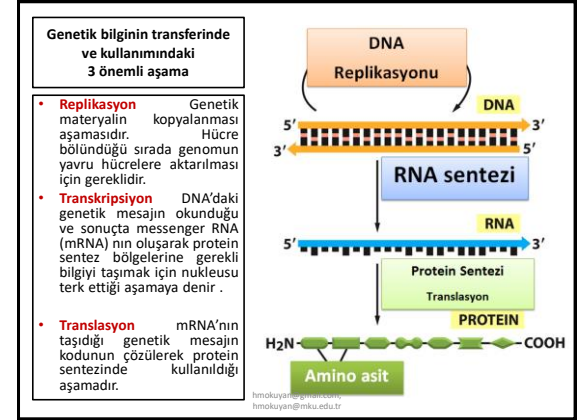
Genetik kod nedir?

- Bir organizmanın sahip olduğu tüm DNA materyali **genom** olarak adlandırılır.
- Alman botanikçi **'Hans Winkler'** genom terimini:
 - 1920'de **GEN** ve **kromozom** kelimelerini birleştirerek terminolojiye kazandırmıştır.

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

		Second base				Third base
		U	C	A	G	
First base	U	UUU } Phenylalanine F UUC } UUA } Leucine L UUG }	UCU } Serine S UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyrosine Y UAC } UAA } Stop codon UAG } Stop codon	UGU } Cysteine C UGC } UGA } Stop codon UGG } Tryptophan W	U C A G
	C	CUU } Leucine L CUC } CUA } CUG }	CCU } Proline P CCC } CCA } CCG }	CAU } Histidine H CAC } CAA } Glutamine Q CAG }	CGU } Arginine R CGC } CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } Isoleucine I AUC } AUA } Methionine start codon M	ACU } Threonine T ACC } ACA } ACG }	AAU } Asparagine N AAC } AAA } Lysine K AAG }	AGU } Serine S AGC } AGA } Arginine R AGG }	U C A G
	G	GUU } Valine V GUC } GUA } GUG }	GCU } Alanine A GCC } GCA } GCG }	GAU } Aspartic acid D GAC } GAA } Glutamic acid E GAG }	GGU } Glycine G GGC } GGA } GGG }	U C A G

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr



Farklı türlerin DNA yapısında yer alan bazların relatif % oranları

Organizma	A	T	G	C
<i>İnsan</i>	30,9	29,4	19,9	19,8
<i>E. Coli</i>	24,7	23,6	26,0	25,7
<i>Tavuk</i>	28,8	29,2	20,5	21,5
<i>Maya</i>	31,3	32,9	18,7	17,1

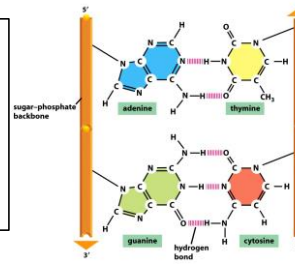
hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

Chargaff kuralı

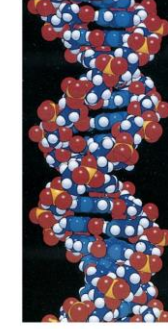
- DNA yapısında yer alan 4 baz eşit oranda bulunmaz.
- DNA yapısında yer alan pürinlerin toplamı, pirimidinlerin toplamına eşittir. A=T, G=C oranı 1'dir.
- Fakat (A+T) : (G+C) oranının 1 olması gerekmez. Bu oran türden türe farklılık gösterir.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- **DNA çift sarmalında tamamlayıcı baz çiftleri:**
- Antiparalel yapı
- Bazların şekilleri ve kimyasal yapıları sadece A ile T arasında ve G ile C arasında etkin H bağları oluşturabilen atomların çift sarmalı bozmadan birbirleriyle yakın duruma gelmesine olanak sağlar.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



minor groove
major groove

- DNA çift sarmalının 1.5 dönüşünün uzaysal modeli; DNA'nın her dönüşünde 10.4 nükleotid bulunur ve bitişik nükleotid çiftleri arasındaki merkezden uzaklık 3.4 nm'dir. İki dizinin birbiri etrafında dönmesi çift sarmalda iki oluşturur.

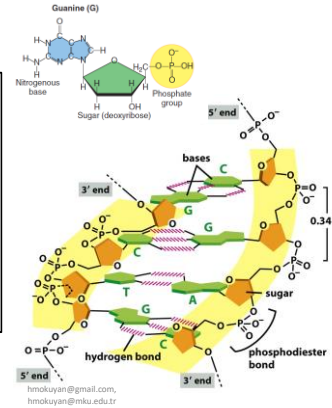
2 nm

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- **pH**
 - Ana omurgada bulunan fosfat gruplarından dolayı pH yaklaşık 4 civarındadır.
- **Çözeltideki DNA**
 - Çok büyük boya sahip olan DNA molekülü çözelti içinde diffüz olarak etrafa çok miktarda solüsyonunda beraberinde götürür.
 - DNA molekülü çözündüğü zaman kendi hacminin 10.000 katı kadar çözelti tutar.
 - Oda sıcaklığında pH=7 civarında DNA molekülü oldukça viskoz bir yapı gösterir.
- **Tek sarmallı DNA çift sarmallı DNA'dan daha yüksek yoğunluğa sahiptir.**
- **RNA molekülü hem tek hem de çift sarmal DNA'dan daha büyük bir yoğunluğa sahiptir.**

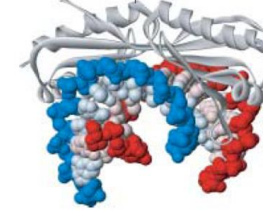
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- **Çift sarmaldaki dört baz çiftinin yandan görünümü;** nükleotidler bir şekerin 3' hidroksil (-OH) grubu ile bir sonrakinin 5' fosfat (P) grubu arasındaki fosfodiester bağlarıyla kovalan olarak birbirine bağlanır.



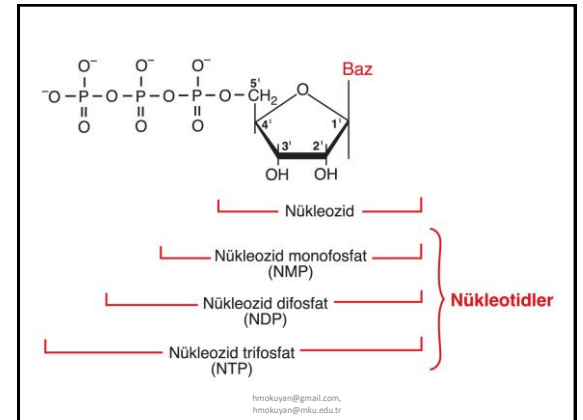
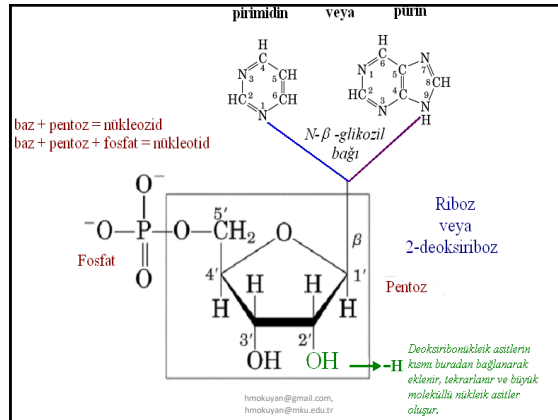
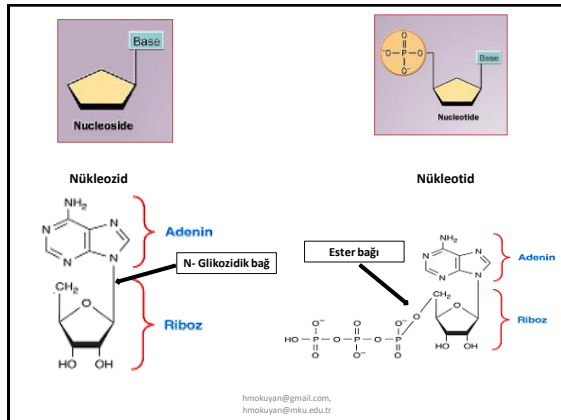
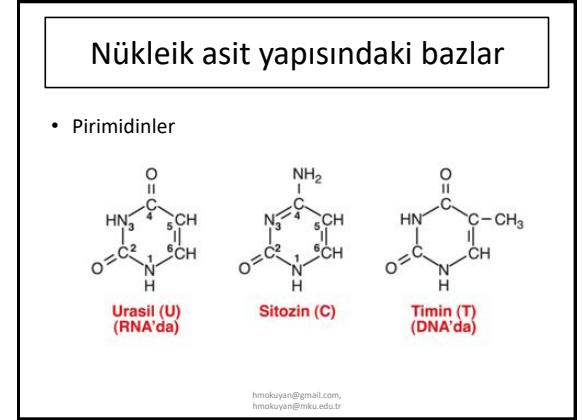
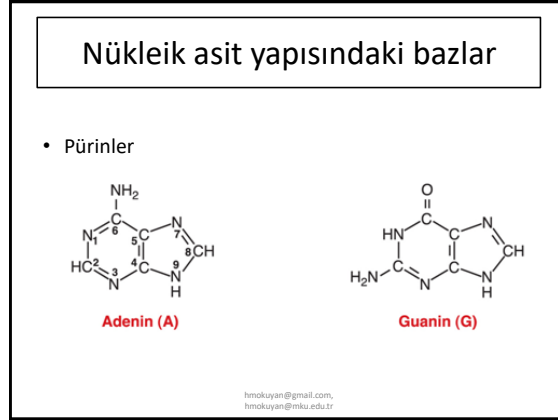
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

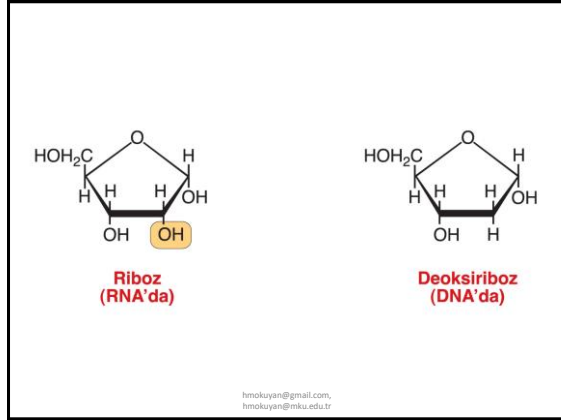
TATA kutusu bağlanma proteini








- TATA kutusu-bağlanma proteininin korunmuş C uç kısmı, çift sarmalı çözerek ve onu keskin bir şekilde eğerek özel DNA dizilerinin A ve T açısından zengin küçük oluk kısımlarına bağlanır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr





Baz formülü	Baz (X=H)	Nükleozid (X=Şeker)	Nükleotid (X= Fosfatlanmış şeker)
	Adenin A	Adenozin	Adenozin monofosfat AMP
	Guanin G	Guanozin	Guanozin monofosfat GMP
	Sitozin C	Sitidin	Sitidin monofosfat CMP
	Urasil U	Üridin	Üridin monofosfat UMP
	Timin T	Timidin	Timidin monofosfat TMP

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Nükleik asit yapısı

- Nükleik asitler nükleotidlerin **polimerize olmasıyla** meydana gelir.
- Molekülün ana omurgası **şeker ve fosfat ünitelerinin fosfodiester** bağıyla birbirlerine bağlanması sonucu oluşur.
- Bazlar ise iki omurgayı bir arada tutar.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Polinükleotitler nelerdir?

- Nükleotid monomerleri **fosfodiester bağlarıyla** düzenli olarak birbirine bağlanarak zincir şeklinde polinükleotitleri oluştururlar.
- DNA ise çift zincir sarmal şeklinde sentezlenir.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Nükleotidlerin fonksiyonları

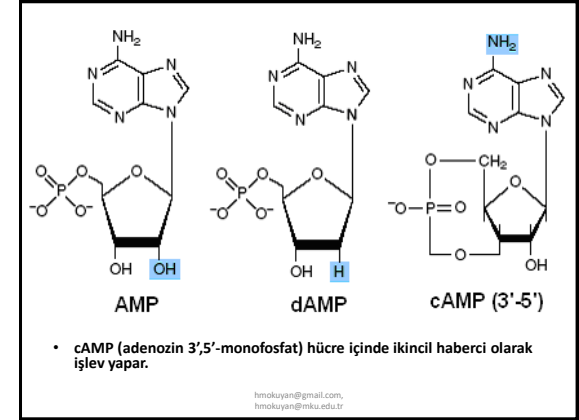
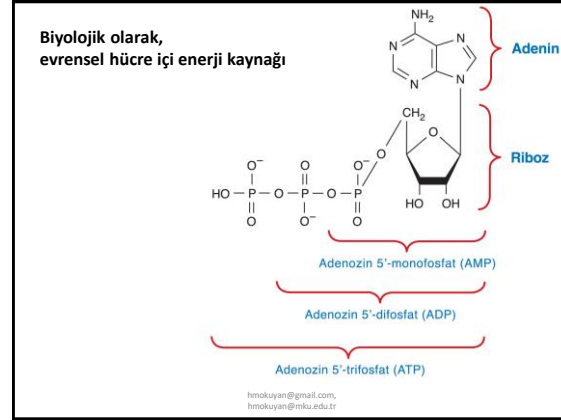
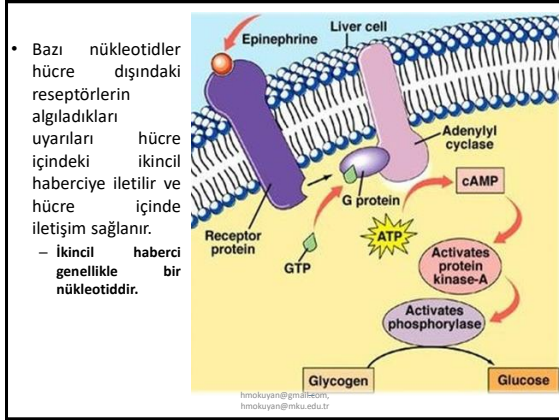
- Nükleik asitlerin (DNA ve RNA) yapı taşlarıdır.**
- Enerji zengin bileşiklerdir.**
- Hücrelerde biyosentez işlerini yürütürler.**
- Enerji taşınmasında** görevleri vardır ve hücrede kimyasal enerji taşırlar.
- Hücrede adenozin trifosfat (**ATP**) ve diğer **UTP, CTP, GTP** nükleozid trifosfatların hidrolizi ile enerji oluşur.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Nükleotidlerin fonksiyonları

- Metabolik ara bileşenlerin ve Pek çok enzim **kofaktörünün yapısal bileşenidirler.**
 - Nikotinamid adenin dinükleotit (**NAD**)
 - Flavin adenin nükleotit (**FAD**)

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



Nükleik asitlerin iki farklı çeşidi bulunmaktadır

- Deoksiribonükleik asitler (DNA)
- Ribonükleik asitler (RNA)
- <http://www.johnkyrk.com/DNAanatomy.tr.swf>
- <http://www.johnkyrk.com/DNArepliation.tr.html>
- <http://www.johnkyrk.com/chromosomestructure.tr.html>

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

DNA & RNA

- Genetik bilgiyi taşıyan DNA'dır.
- RNA ise DNA tarafından taşınan genetik bilginin kullanılmasını sağlar.
- Primer yapıları benzer fakat üç boyutlu yapıları oldukça farklıdır.
- İnsan hücresi **çekirdeğinde** bulunan DNA bir miktar da **mitokondride** bulunur.
- RNA **çekirdekte sentezlenir** ve **sitoplazmaya aktarılır**.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

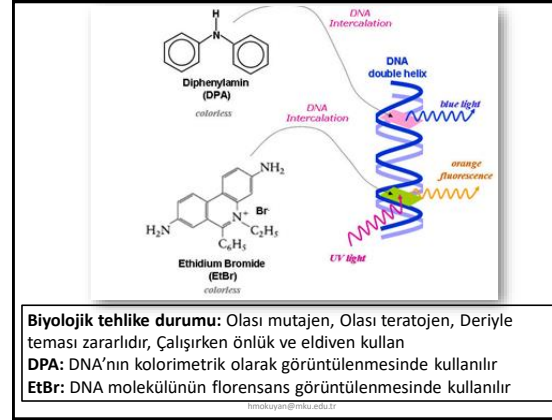
DNA'nın yapısı

- DNA'da **deoksiriboz**, RNA'da ise **riboz** şeklinde şeker bulunur.
- Polinükleotidler, **3',5'-fosfodiester köprüleriyle** bağlı nükleozidlerden oluşmuştur.
- Genetik bilgi, polinükleotid zinciri boyunca yerleşmiş **baz dizelerinde** bulunur.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- DNA'da, iki polinükleotid zinciri birbirlerine bazları arasındaki eşleşmelerle bağlanır.
adenin ----- timin
guanin ----- sitozinle
- DNA molekülleri histonlarla etkileşime girerek **nükleozom** ipliklerini yapar.
- Bunlar sıkıca sarmalanmış oluşumlardır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



hmokuyan@mku.edu.tr

- **DNA'nın A Heliksi:**
 - DNA'nın her bir polinükleotid zinciri
 - bir **azot bazı** (A, G, C veya T)
 - **deoksiriboz**
 - ve **fosfattan** oluşan nükleotidler içerir.
- **Fosfodiester bağları** bir şekerin 3'-karbonunu bir sonrakinin 5'-karbonuna bağlar

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- Her bir DNA molekülü karşılıklı bazlar arasında oluşan **hidrojen bağlarıyla** birbirine bağlı iki polinükleotid zincirinden oluşmuştur.
- Bir zincir üzerindeki adenin, diğer zincirdeki timinle **iki hidrojen bağı** ile bir baz çifti oluştururken, guanin, sitozinle **üç hidrojen bağı** ile bir baz çifti oluşturur.
- Oluşan zincirler antiparaleldir ve bir zincir **5'→3'** yönüne giderken diğeri **3'→5'** yönüne doğru hareket eder.

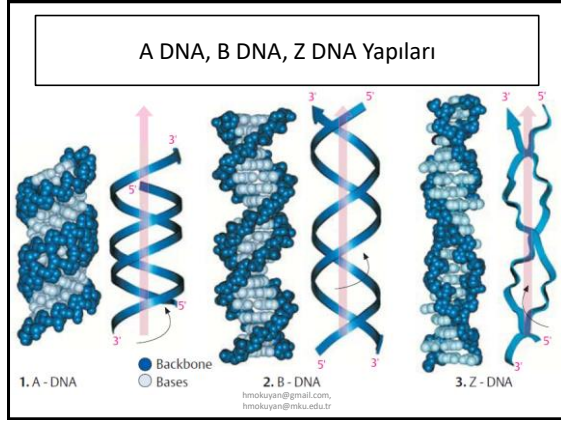
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- İki sarmalı birleştiren baz çiftleri molekülün iç tarafında spiral bir merdiven gibi üst üste dizilirken **fosfat grupları** heliksin dışında yer alır.
- Her bir fosfatın iki asidik grubu **fosfodiester bağıyla** birbirine bağlanır.
- Üçüncüsü ise serbesttir ve fizyolojik pH'da protonuna ayrılarak moleküle **negatif bir yük** kazandırır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- **DNA'nın B Heliksi:**
 - İlk olarak Watson ve Crick tarafından tanımlanmış olup sağa dönüşlüdür ve her dönüşte 10 baz çifti içerir.
 - DNA'nın **A formu** B'ye göre **daha kompakt** yapıdadır.
 - Ayrıca bazları heliksin daha periferine doğru yerleşim gösteren Z formu da bulunur.
 - Z formu 1979 da keşfedilmiştir
 - Z formu sentetik DNA fragmanıdır
 - Z formu zigzag bir yapı oluşturur

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

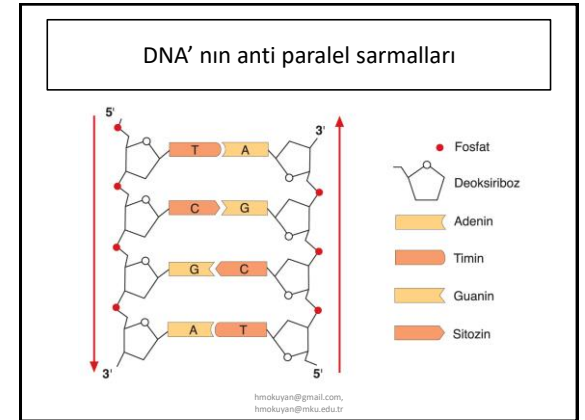
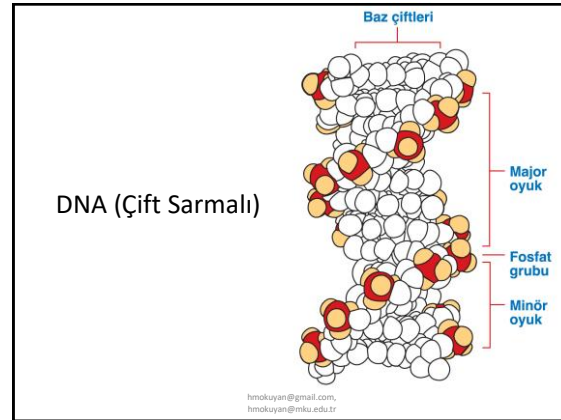
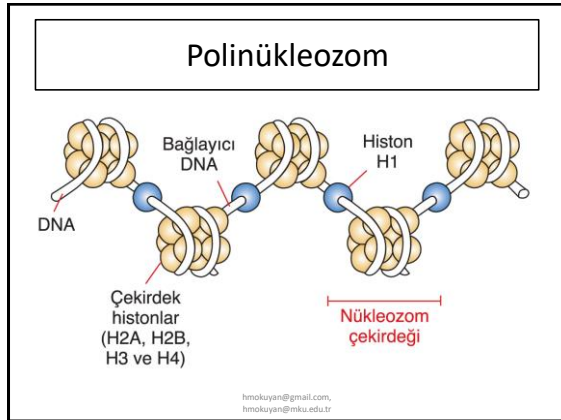


- B-DNA formu **fizyolojik koşullarda DNA'nın en kararlı** olduğu formdur.
 - A-DNA formu, **sudan yoksun çözeltilerde, sağ-el durumundaki çift sarmal yapısında** düzenlenmiştir.
 - Her baz çifti arasındaki **uzaklık 0.23 nm** dir.
 - Her bir dönüşte **11 baz çifti** vardır.
 - A formu B formuna göre daha **kısa ve daha geniş** çaplıdır.
 - Z formu, birbirini sıra ile izleyen pürin ve pirimidin dizilerine içeren polimerlerde oluşur.
 - Z formu **diğer formlara göre daha ince yapıdadır ve sol el durumunda çift sarmala sahiptir.**
- hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

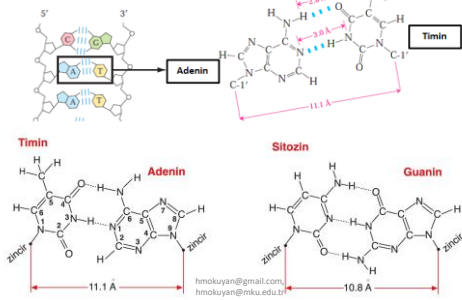
DNA'nın farklı sarmal formlarına ait özellikler

Sarmal Tipi	Dönüş Başına Baz Çifti	Baz Çifti Başına Dönüş	Sarmal Çapı
A Formu	11	+ 34.7	23 Å
B Formu	10	+ 34.0	19 Å
Z Formu	12	- 30.0	18 Å

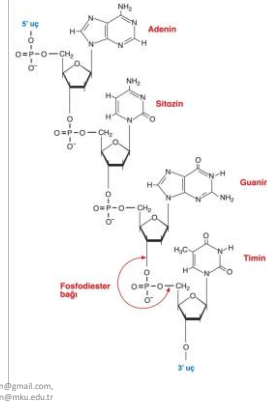
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



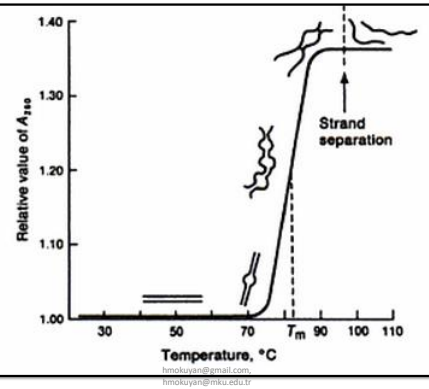
DNA'nın baz çiftleri



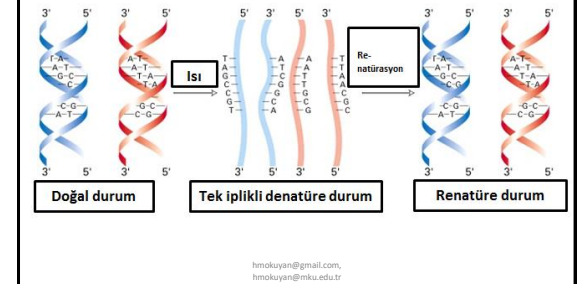
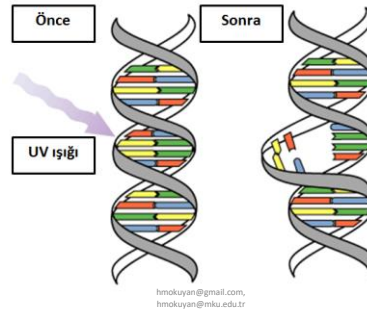
- Polinükleotid sarmalının bir segmenti



- **Alkali veya ısı**, DNA sarmallarının ayrılmasına yol açar fakat fosfodiester bağları koparmaz. (**denatürasyon**)
- Heliks yapısının **yarısının** açıldığı ısıya, DNA'nın erime derecesi (melting temperature, T_m) denir.
- A ve T'den zengin DNA, G ve C'den zengin DNA'ya kıyasla daha düşük ısıda denatüre olur.
- Formamide ve Üre hidrojen bağlarını ayırır



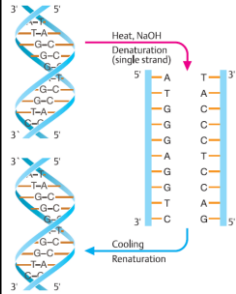
UV ışığı DNA'da hasar oluşturabilir



- DNA molekülü uygun ortam bulunduğu zaman DNA'nın tamamlayıcı sarmalları tekrar bir araya gelir. (**renatürasyon**)

- DNA'nın tek bir sarmalının, DNA veya RNA'nın diğer sarmalı üzerindeki tamamlayıcı baz dizisiyle eşleşmesine ise **hibridizasyon** denir.

- En uzun insan kromozomundaki DNA molekülü lineerdır ve uzunluğu 7.2cm'den fazladır.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- DNA susuz ortamlarda son derece kararlıdır.

- Fosillerden DNA elde etmek bile olasıdır.

- Ribozun **ikinci karbonundaki hidroksil** grubu RNA'yı DNA'dan kimyasal olarak daha kararsız yapar.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Laboratuarda DNA nasıl saklanır?

- Kısa süreli depolamalar için en iyi sıcaklık 2-8 °C'dir
- Bu sıcaklıklarda DNA numunesi, **DNA kırılmasına yol açan dondur-çöz döngüsü** olmaksızın kolaylıkla tekrar tekrar kullanılabilir
- Uzun süreli (5 yıl veya daha fazla) depolamalarda, - 70 °C kullanılmalıdır
- - 20 °C genellikle önerilmez çünkü bu sıcaklık DNA kırılmalarına neden olabilir çünkü bu sıcaklıkta moleküler bağlı su donmuş değildir

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

RNA'nın yapısı

- RNA ile DNA arasındaki bazı farklar vardır:

- RNA, deoksiriboz yerine riboz ve timin yerine urasil içerir
- DNA çift sarmallı iken RNA genellikle **tek sarmallıdır**. Bu yüzden adenin içeriği timine, guanin içeriği sitozine eşit olmak zorunda değildir

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- Bazı RNA molekülleri reaksiyonların katalizörü olarak fonksiyon görürler yani proteinler gibi **enzimatik aktiviteye sahip olabilirler. (ribozimler)**

- RNA **alkali ile muamele edildiğinde hidroliz** olurken DNA alkaliye dayanıklıdır.

- RNA'nın alkaliye dayanıksızlığından hem tanı hem de analiz için faydalanılır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

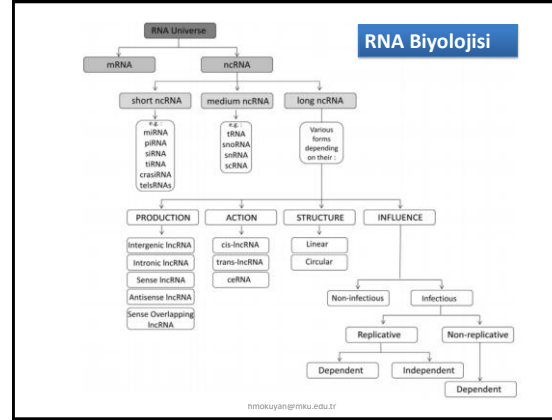
- RNA'lar

- Tüm Ökaryotik hücreler;
ribozomal RNA,
transfer RNA,
haberci RNA
küçük nükleer RNA (snRNA)

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- **cRNA, katalitik RNA'lar** sitoplazma da bir çok reaksiyonu katalizlerler.
- **SnRNA, small nucleer RNA'nın** işlenmesinde rol alır.
- **SnoRNA, small nucleolar RNA'lar** ribozomların yapımında kapsayan çeşitli fonksiyonları vardır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



hmokuyan@msku.edu.tr

Tip	Kısaltma	İşlev	Dağılım
Mesajcı RNA	mRNA	Protein kodlaması	Tüm canlılar
Ribozomal RNA	rRNA	Protein sentezi	Tüm canlılar
Taşıyıcı RNA	tRNA	Protein sentezi	Tüm canlılar
Taşıyıcı-mesajcı RNA	tmRNA	Takılıp kalmış ribozomların kurtarılması	Bakteriler
İfers anlamlı RNA (Ing. antisense RNA)	aRNA	Gen düzenlemesi	Tüm canlılar
Küçük enterferanscı RNA (Ing. Small Interfering RNA)	siRNA	Gen düzenlemesi	Çoğu ökaryot
Mikro RNA	miRNA	Gen düzenlemesi	Çoğu ökaryot
trans-etken siRNA (Ing. trans-acting siRNA)	tasiRNA	Gen düzenlemesi	Bakteriler (Arabidopsis thaliana)
Piwi-etkileşimli RNA (Ing. Piwi-interacting RNA)	piRNA	Gen düzenlemesi	Hayvanlar
Küçük nükleer RNA (Ing. Small nuclear RNA)	snRNA	Çeşitli	Ökaryotlar ve arkeler
Küçük nükleolar RNA (Ing. Small nucleolar RNA)	snoRNA	RNA'nın çekirdekte modifikasyonu	Ökaryotlar ve arkeler
Vonledirici RNA (Ing. Guide RNA)	gRNA	mRNA modifikasyonu	Kinetoplazitli mitokondri/leri
Ribonükleaz P	RNaz P	tRNA erimeşmesi	Tüm canlılar
Ribonükleaz MRP	RNaz MRP	tRNA erimeşmesi, DNA replikasyonu	Ökaryotlar
Y RNA		RNA işlenmesi, DNA replikasyonu	Hayvanlar
Telomeraz RNA		Telomer sentezi	Çoğu ökaryot

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Haberci RNA (mRNA):

- Büyüklük ve kararlılık açısından **en heterojen** RNA grubudur.
- Hücre içindeki **RNA'nın sadece %5'ini** oluşturur.
- mRNA bir **gendeki bilgiyi ribozomlara aktarmakla ve protein sentezi için kalıp olmakla görevlidir.**
- mRNA bir **şapka (cap)** yapısı ve bir **poli(A) kuyruğu** içerir.
- Nükleotid sayısı 500-4500+

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- Şapka;
mRNA'nın 5' ucundaki ribozun hidroksil grubuna bağlı **metillenmiş guanin trifosfattan** oluşurken, poli (A) kuyruğu mRNA'nın 3' ucundaki hidroksil grubuna bağlı 20-200 arası **adenin** nükleotidi içerir.
- 5' ucundaki kapalı uç (şapka) hem mRNA'yı 5'-ekzonükleazların saldırısından korur hem de protein sentezi için bir başlangıç noktası olarak hizmet eder.
- Kuyruk kısmının görevi tam olarak bilinmemekle birlikte 3'-ekzonükleazların saldırısına karşı mRNA'yı koruyarak kararlılığını arttırdığı sanılmaktadır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Transfer RNA (tRNA)

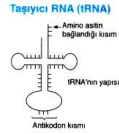


- Hücredeki **RNA'nın %15 kadarını** oluşturur.
- tRNA molekülleri RNA'lar arasında **en küçük boyuta sahip** olanıdır.
- **Bakterilerde ve ökaryotlarda 73 ila 93 arasında nükleotid** sahiptirler.
- tRNA molekülleri, **bağladıkları amino asitleri ribozoma taşıyarak protein sentezine amino asit sağlarlar.**
- İnsanların yapısında bulunan **20 amino asitin her birine özgü en az bir tRNA molekülü mevcuttur.**

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Transfer RNA (tRNA)

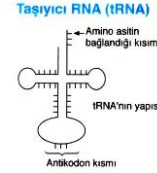
- tRNA'ların çoğu homojen formda elde edilmiştir.
- Nükleik asit dizilimi yapılan ilk tRNA
 - 1965 yılında Robert W. Holley ve ark. tarafından mayadaki alanin tRNA'sıdır.
 - Alanin tRNA'sı
 - 10 tanesi modifiye baz olan 76 adet nükleotidden oluşur.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

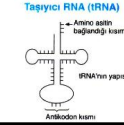
tRNA'ların ortak özellikleri

- Hepsi **yonca yaprağına benzeyen bir yapıya sahiptir.**
- Hepsi 3'-ucunda **ACC** dizesi taşır (alıcı kol) ve **bu kol amino asitlerin karboksil grubuna bir ester bağı ile bağlanır.**
- Bütün tRNA'lar, kalıp mRNA'nın üçlü nükleotid dizisini veya **kodonunu tanıyan antikodon** taşırlar.



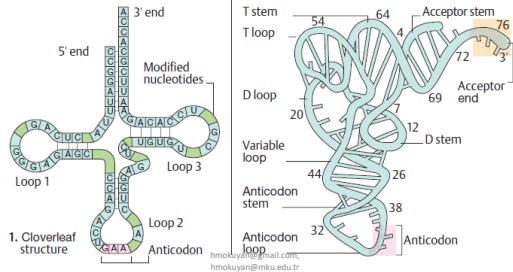
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- Antikodon, kodona karşılık gelen bir nükleotid dizisi taşır ve tRNA'nın **özelliklerinden** sorumludur.
- D kolu** ve **TψC kolu** tüm tRNA'larda ortak olan diğer yapılarıdır.
- Fazladan kol**, tRNA'nın en değişken niteliğidir ve tRNA'ların uzunluklarının farklılıklarından sorumludur.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

tRNA yapısı

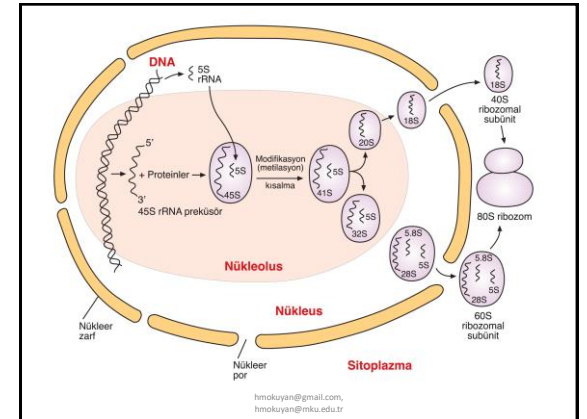


hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

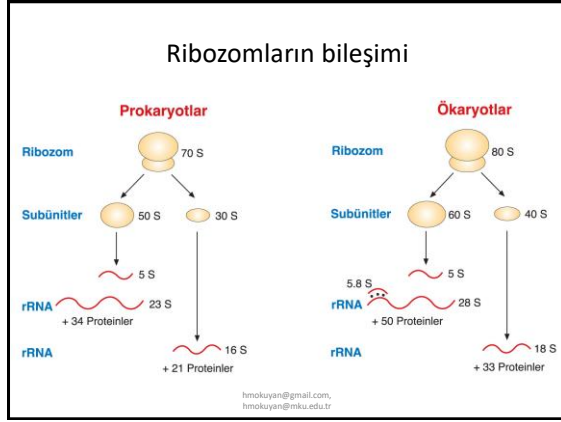
Ribozomal RNA (rRNA):


- Hücredeki **RNA'nın %80'ini oluşturur**
- Memeli ribozomlarının sedimentasyondaki çökelme hızları **80S**'dir (Svedberg, S) ve büyüğü **60S**, küçüğü **40S** olan iki nükleoprotein alt biriminden oluşur.
- rRNA molekülleri **sedimentasyon katsayıları yönünden farklılık gösterirler.**
- ribozomları oluşturmak üzere proteinlerle ilişkiye girerler.
- Nükleotid sayıları **100-3000**

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr





Nükleik asitlerdeki nükleotidler birbirlerine hangi bağlarla bağlanırlar?

- Asit anhidrid bağlarıyla
- Glikozidik bağlarla
- Peptid bağlarıyla
- 3'-5' fosfodiester bağlarıyla
- 5'-3' şeker-eter bağlarıyla

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

Nükleotid metabolizması bozuklukları

- Bunların bir kısmında **sentez bozukluğu**, bir kısmında da **yıkım bozukluğu** vardır.
- Genetik geçişli olanların bazıları **X kromozomuna bağlı olarak geçer**.
- Moleküler düzeyde bir kimyasal reaksiyonu gerçekleştiren **enzimin yetmezliği veya yokluğu** hastalığın asıl nedeni olabilir.
- Bunun yanında hastalık oluşumunu etkileyen başka faktörler de vardır.

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

Nükleotid metabolizması bozukluklarına örnekler

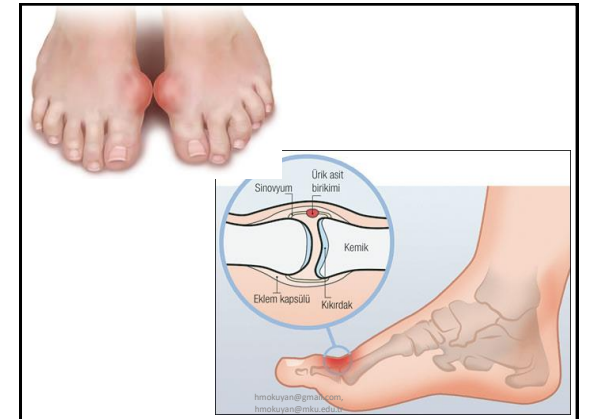
- Gut hastalığı
- Lesch-Nyhan sendromu
- Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği
- Orotik asidüri
- Hipoürisemi
- Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr

Gut Hastalığı

- Gut hastalığında Pürin yıkımı bozuktur.**
- Genellikle erkeklerde görülür.
- Kanda ürik asit artar.
- Eklemlerde sodyum urat kristalleri birikmesine bağlı **eklem ağrıları ve artrit** oluşur.
- Çoğunlukla önce ayak başparmağını sonra diğer eklemleri tutar.
- Böbreklerde urat kristalleri birikirse hasar meydana gelir.

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@mku.edu.tr



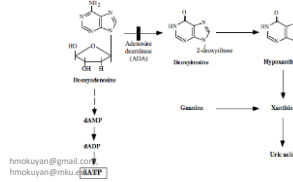
Lesch-Nyhan sendromu

- **Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz** enzimi yetersizdir veya yoktur.
- **Guanin ve hipoksantin** katabolizması arttığından kanda ürik asit artar.
- Erkeklerde görülen genetik hastalıklardan birisidir.
- **2-3 yaşında nörolojik belirtiler** görülür.
- Yaşlanınca Gut hastalığı ortaya çıkar.
- X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren bir hastalıktır.
- **Kognitif fonksiyonları etkiler, agresif davranışlar,**

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkcu.edu.tr

Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği

- **Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği**nde ADA eksikliğine bağlı olarak pürin nükleotidlerinin metabolizması bozuktur.
- T ve B lenfositlerinin fonksiyonları ileri derecede bozuk olduğundan enfeksiyonlara dayanıksızdır ve çoğu 2 yaşından önce kaybedilir.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkcu.edu.tr

Orotik asidüri

- **Orotik asidüri**'de Pirimidin sentezinde görevli orotat fosforibozil transferaz ve/veya orotat monofosfat dekarboksilaz enzim eksikliğine bağlı pirimidin metabolizması bozuktur.
- İdrar ile aşırı miktarda orotik asit atılır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkcu.edu.tr

Hipoürisemi

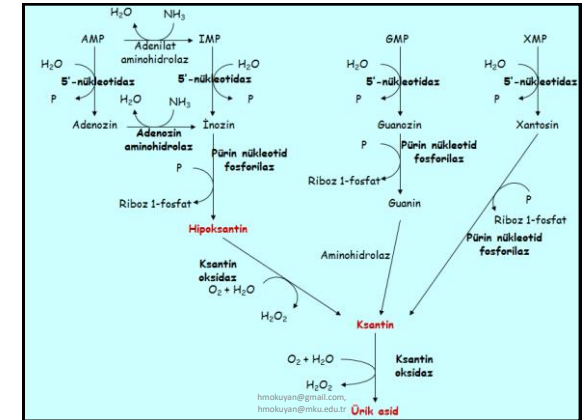
- **Hipoürisemi**'de Ürat sentezi azalmış veya atılması artmıştır.
- Kalıtsal veya bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar.
- Ürik asit düzeyi düşüktür.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkcu.edu.tr

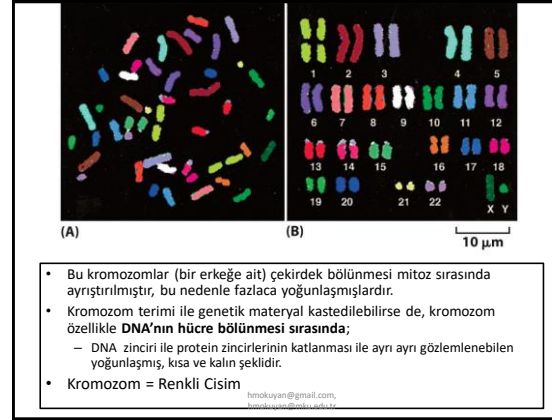
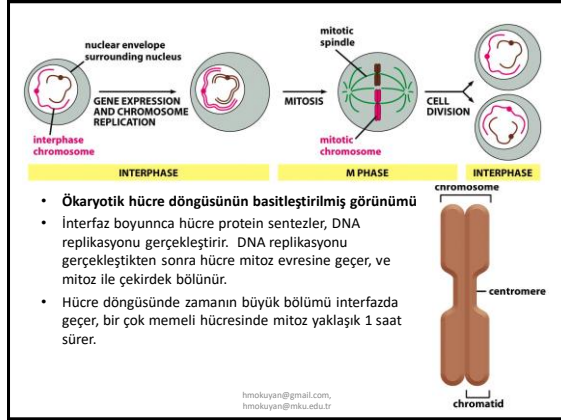
Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği

- Pürin nükleozid fosforilaz enzim eksikliğinden dolayı T lenfositlerinde fonksiyon bozukluğu vardır.
- Pürin nükleotidlerinin yıkımı azaldığından guanozin, deoksiguanozin, inozin ve deoksiinozin düzeyleri artar.
- Tüm kombine immün yetmezliklerin %1-2'sini oluşturur.
- Progresif nörolojik semptomlar

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkcu.edu.tr



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mkcu.edu.tr



KROMOZOM ADLANDIRMA SİSTEMİ

- Uluslar arası düzeyde anlam bütünlüğünü sağlamak, bulguları standartlaştırmak ve belli ilkeleri saptamak için ;
- 1960 Danver'de
- 1963 Londra
- 1966 Chicago
- 1971 Paris
- gibi yerlerde bir dizi toplantılar yapılmıştır.
- Sonuç olarak; Danver sistemi geliştirilerek insan kromozomları ortak bir adlandırma sistemi kabul edilmiştir.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

KROMOZOM ADLANDIRMA SİSTEMİ

- Danver sisteminde önce total kromozom sayısı, sonra cinsiyet kromozomlarının yapısı ve daha sonra varsa kromozom bozukluğu belirtilmektedir.

Bu adlandırma sistemine göre ; kromozom tanısında beş kriter esas alınmaktadır.

- 1) Kromozomun total uzunluğu
- 2) Ayrı ayrı kol uzunlukları
- 3) Sentromerin pozisyonu
- 4) Sekonder darlığının bulunup bulunmaması ve varsa yeri
- 5) Kromozomların bant ve otoradyografik özellikleri

- Bu özellikler dikkate alınarak kromozomlar ; A'dan G'ye kadar 7 gruba ayrılırlar. (A,B,C,D,E,F,G)

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Chromosome	Millions of Base Pairs
1	246
2	244
3	199
4	192
5	181
6	171
7	158
8	146
9	136
10	135
11	134
12	132
13	113
14	100
15	90
16	82
17	76
18	64
19	64
20	47
21	47
22	49
X	154
Y	57

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Chromosome 17

Arm	Region	Band	Subband	
p	2	2	3 2 1	
		1	2 1	
	1	1	5 4 3 2 1	
		1	1	2
			3	1
q	1	1	3	
		2	1 2 3	
	3	1	1	
		2,3	4	
		4	1	
		2	3	

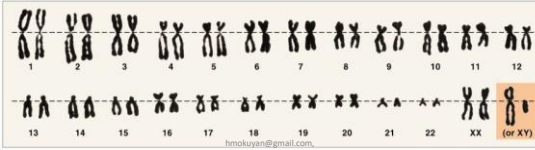
17q11.2

- Kişilik sahibi kromozomlar ???
- Haylaz genler bir kromozomda toplanabilir mi? (19. KRMZM)

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

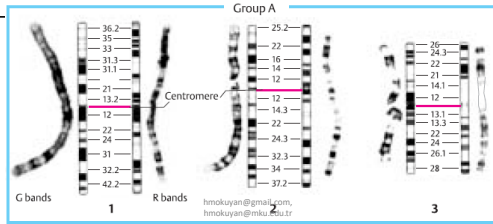
KROMOZOM ADLANDIRMA SİSTEMİ

- Cinsiyet dışındaki kromozomlar en büyükten başlamak üzere 1-22 arasında numaralandırılır
- Kromozomların belli bir sisteme göre sıralanmalarına karyotip denir
- Aynı karyotipin şema halinde çizilmesine idiyoqram denir



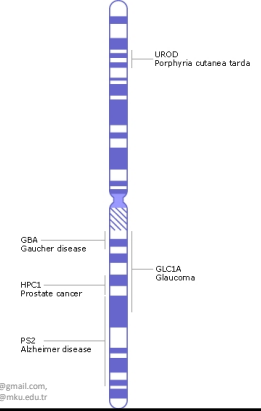
A grubu Kromozomlar :

- Bunlar 1,2 ve 3 numaralı, sentromeri ortada ve en büyük kromozomlardır
- En büyük metasentrik ,1 numaralı kromozomdur
- 2 numaralı kromozom 1 numaralı kromozomdan biraz küçük ve sentromeri merkezden biraz uzaklaştığı için daha submetasentriktrik
- 3.kromozom ise metasentriktrik



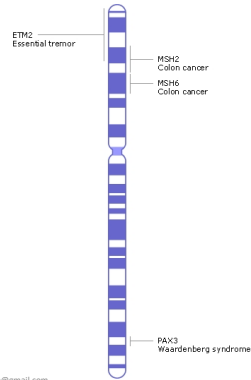
1. kromozom

- 3000 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 240 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 90'ı tanımlanmıştır



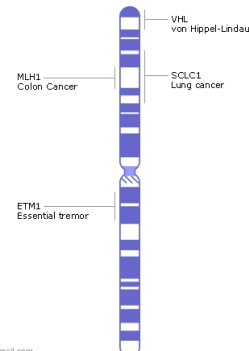
2. kromozom

- 2500 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 240 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



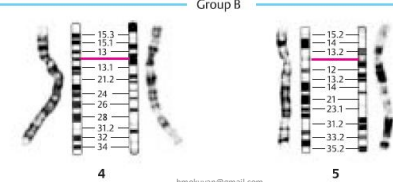
3. kromozom

- 1900 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 200 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



B grubu Kromozomlar :

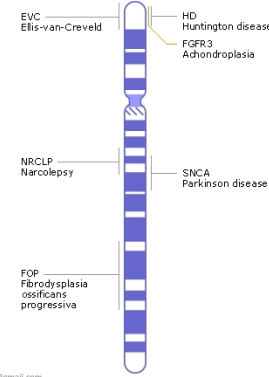
- Submetasentrik olan 4 ve 5 numaralı kromozomlar solit boyama ile birbirlerinden ayırt etmek zordur.
- Aralarındaki tek fark 5 numaralı kromozomun 4 numaralıdan biraz daha küçük olmasıdır.
- Günümüzde gelişmiş bantlama yöntemleri ile iki kromozom kolaylıkla birbirinden ayırt edilebilmektedir.



- **Wolf-Hirschhorn sendromu**
 - Nadir ve ciddi bir hastalık
 - Kurbanları genç yaşta ölürlür
 - Hastalığa neden olan gen 4. kromozomdadır
- **Huntington hastalığı**
 - Hastalık geni 4. kromozomda lokalize
 - Bu hastalığa neden olan gen defalarca tekrar içerir
 - **8-35** CAG tekrarı taşıyan bireyler normalken, **42-86** CAG tekrarı taşıyan bireyler hastalıktan etkilennişlerdir
 - Eğer bu kelime 39 kez veya daha fazla tekrarlanmışsa, orta yaşlara vardığınızda yavaş yavaş denginizi kaybetmeye başlarsınız, kendinize bakma beceriniz azalır ve erken yaşta ölürsünüz
 - Deliliğin başlama yaşı tamamen bu gendeki CAG dizisinin başlama yaşına bağlıdır
 - Genomumuzda 1 milyar adet 3 harfli kelime var ama yine de delilikle aramızda duran yegane şey bu 3 harfli motifin uzunluğu..

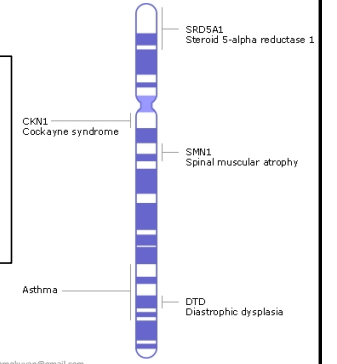
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- **4. kromozom**
 - 1600 üzerinde gen içerir
 - Yaklaşık 190 milyon baz çifti içerir
 - Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- **5. kromozom**
 - 1700 üzerinde gen içerir
 - Yaklaşık 180 milyon baz çifti içerir
 - Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır

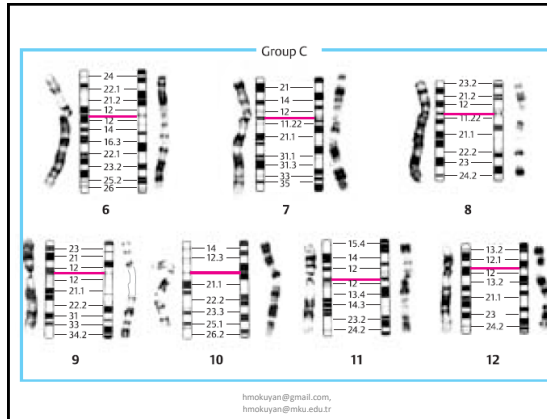


hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

C grubu Kromozomlar :

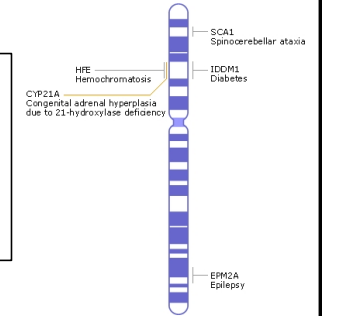
- Submetasentrik ve orta büyüklükteki kromozomlar olup, 6 ile 12 numaralı kromozomlar arasındaki yedi çiftten oluşurlar.
- Standart teknikle, birbirinden ayrılmaları oldukça güçtür.
- Bantlama yöntemi ile kolaylıkla ayırt edilirler.
- 9 numaralı kromozomda sekonder darlık görülür.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

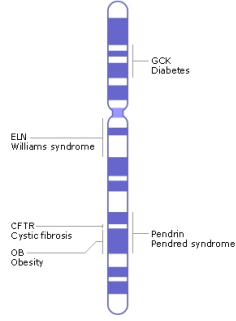
- **6. kromozom**
 - 1900 üzerinde gen içerir
 - Yaklaşık 170 milyon baz çifti içerir
 - Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 7. kromozom

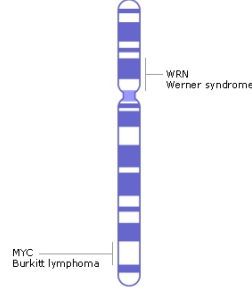
- 1800 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 150 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 8. kromozom

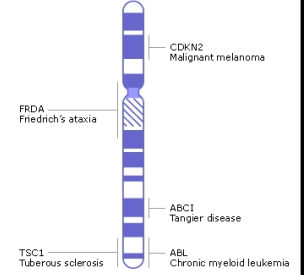
- 1400 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 140 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 9. kromozom

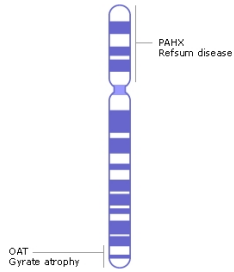
- 1400 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 130 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 85'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 10. kromozom

- 1400 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 130 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır

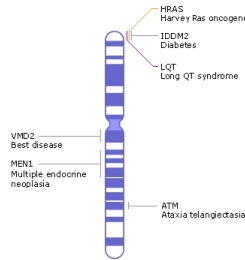


CYP17 geni burada lokalize.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 11. kromozom

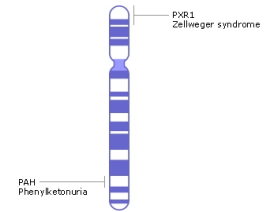
- 2000 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 130 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 12. kromozom

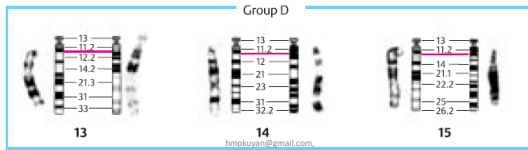
- 1600 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 130 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

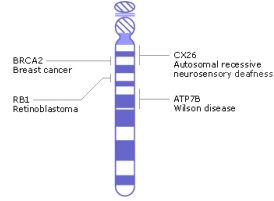
D grubu kromozomlar :

- Akrosentrik kromozomlar, orta boyda olup diğer gruplardan kolaylıkla ayırt edilirler.
- Bu gruptaki 13,14,15 numaralı kromozomlar bantlama yöntemleri sayesinde birbirlerinden kolayca ayırt edilebilirler.
- Her üç çiftin kısa kollarında satelit bulunur.
- Bu kromozomlara büyük akrosentrik kromozomlar da denir.



• 13. kromozom

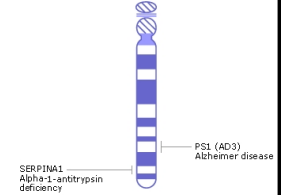
- 800 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 110 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 80'ı tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 14. kromozom

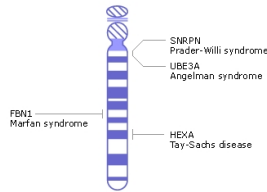
- 1200 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 100 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 80'ı tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 15. kromozom

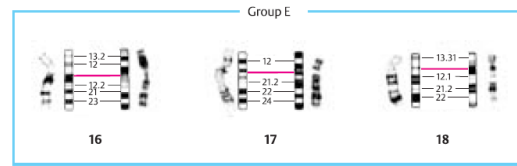
- 1200 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 100 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 80'ı tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

E grubu Kromozomlar :

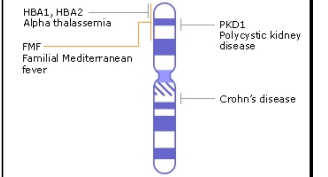
- 16,17,18 numaralı, göreceli olarak kısa ve submetasentrik kromozomlardır.
- 16 numaralı kromozom metasentriğe çok yakındır ve sekonder darlık taşır.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 16. kromozom

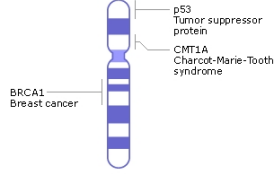
- 1300 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 90 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 85'ı tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 17. kromozom

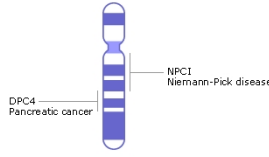
- 1600 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 80 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 18. kromozom

- 600 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 70 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

F grubu kromozomlar :

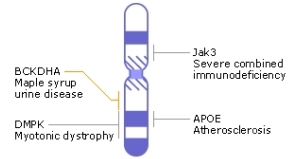
- 19 ve 20. kromozomlar, en küçük metasentrik kromozomlardır.
- Çoğunlukla kelebeğe benzer görünüştedirler.
- Bantlama yöntemleri ile iki çift birbirinden kolayca ayırt edilebilir



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 19. kromozom

- 1700 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 60 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 85'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 20. kromozom

- 900 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 60 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 90'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

G grubu Kromozomlar :

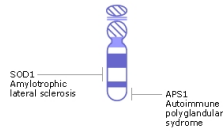
- Son iki yani, 21 ve 22 numaralı kromozomları içeren bu grup, en küçük akrosentrik kromozomlardan oluşur.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 21. kromozom

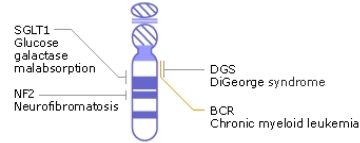
- 400 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 40 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 70'ı tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• 22. kromozom

- 800 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 40 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 70'ı tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Eşey Kromozomlar :

- X ve Y kromozomlarıdır.
- X kromozomu, C grubunun büyük kromozomlarına benzer ve büyüklük bakımından 6 numaralı kromozomdan sonra gelir.
- Günümüzde, karyotipteki yeri Y kromozomu ile birlikte 22 numaralı kromozomdan sonra ayrı bir grup gibi yazılmaktadır.
- Y kromozomu ise G grubu kromozomlara benzemekle birlikte koyu boyanması ve uzun kollarının birbirine yakın olması nedeniyle G grubu kromozomlarından morfolojik olarak ayrılır.
- Karyotipteki yeri X kromozomundan sonradır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

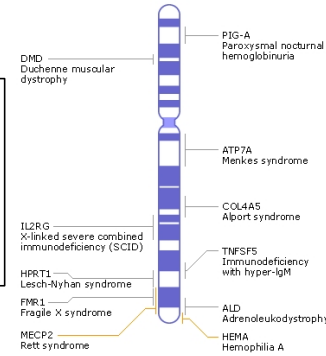
Sex chromosomes



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

• X kromozom

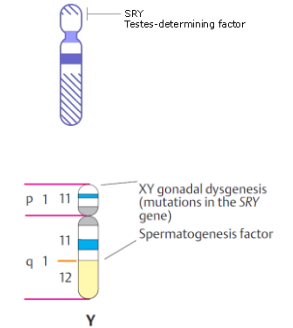
- 1400 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 150 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 95'i tanımlanmıştır



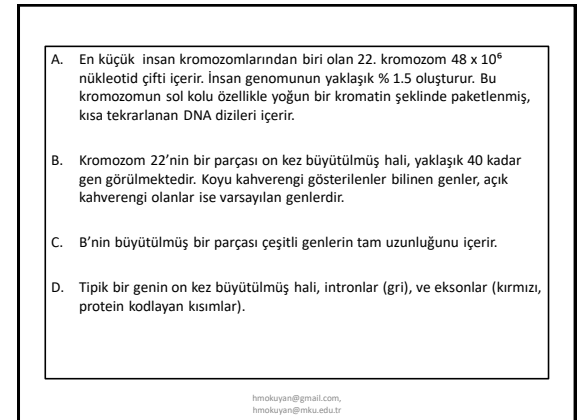
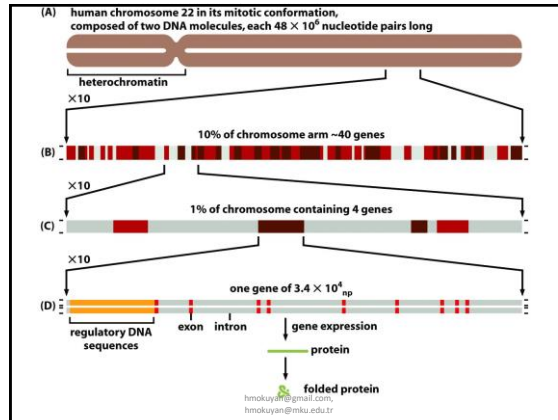
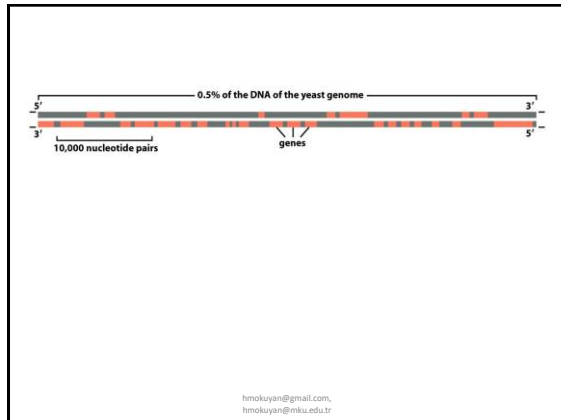
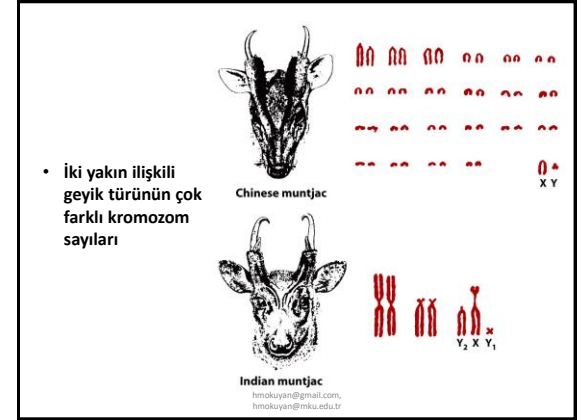
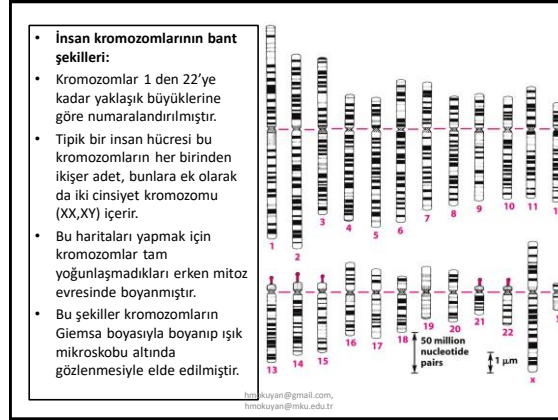
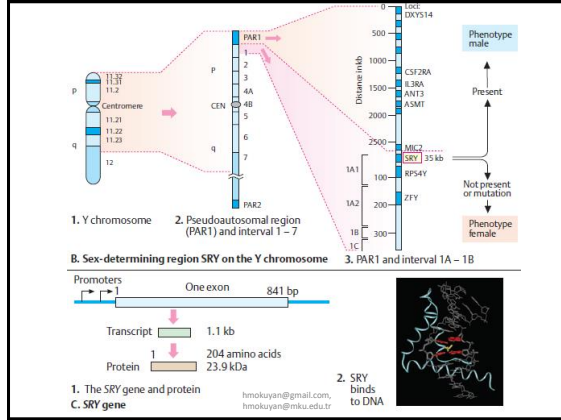
hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

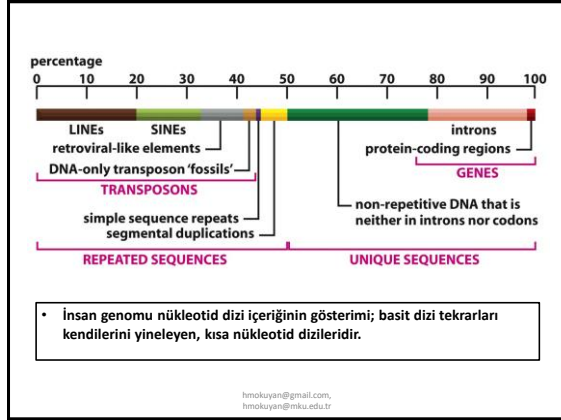
• Y kromozomu

- 200 üzerinde gen içerir
- Yaklaşık 50 milyon baz çifti içerir
- Yaklaşık % 50'i tanımlanmıştır



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr





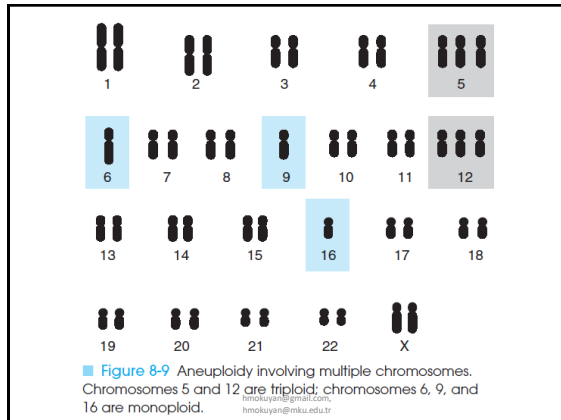
Kromozom sayısının değişkenliği, Ploitlik nedir ?

- Temel kromozom takımı n ile gösterilir.
- Ploitlik: n ile çarpıldığında hücredeki toplam kromozom sayısını veren rasyonel sayının bir tam sayı olup olmamasına göre sınıflandırılır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

- **Öploitlik (euploidy)** : n'in tam katı kromozom
- **Haploitlik (haploidy)** : n kadar kromozom
- **Diploitlik (diploidy)** : 2n kadar kromozom
- **Poliploitlik (poliploidy)** : 2n 'den fazla kromozom
- **Anöploitlik (aneuploidy)** : n'in tam katları olmayan kromozom
- **Hipoploitlik (hypoploidy)** : n'in tam katından biraz daha az sayıda kromozom
- **Hiperploitlik (hyperploidy)** : n'in tam katından biraz daha fazla sayıda kromozom

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



Kromozomlar nasıl oluşur?

- interfaz evresinde kromatin ağı şeklinde bulunan DNA, profazda kısalıp kalınlaşmaya başlar ve metafazda en kısa duruma gelir.
- İnterfazda 1000 kat yoğunlaşma olurken,
- Metafazda yaklaşık 10.000 kat kısalmış ve yoğunlaşmış
- Kromozomlar; I, V, J harfleri gibi biçimlerde görünür ve boyutları mikronla ölçülür.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Kromozom yapısı dinamik bir yapıdır.

Kromozomlar dinamik yapısından dolayı hücre döngüsüne uyumlu şekilde yoğunlaşmaktadır.

Kromozom paketlenmesi DNA'ya gerektiğinde kolayca erişilebilmesine olanak verecek şekilde olmaktadır.

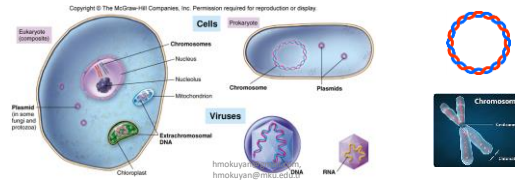
İnterfaz kromozomlarının farklı bölgeleri 3 önemli görev için yoğunlaşır ve gevşer.

- 1. Gen ifadesinin sağlanması
- 2. DNA replikasyonu
- 3. DNA tamiri

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Kromozomlar sirküler veya Lineer olabilir.

- DNA'nın proteinlerle sarılması organizasyonu; prokaryot, ökaryot ve hatta virüslerde de bulunmaktadır.
- Prokaryotların genomu tek bir kromozom olup **sirküler DNA** şeklindedir.
- Ökaryot genomu ise **lineer DNA molekülünden oluşan çok sayıda kromozom içerir.**
- Genom büyüklüğü ve kromozom sayısı farklı olmakla birlikte **DNA'nın yapısı ve paketlenmesi temelde aynıdır.**



Her hücre karakteristik kromozom sayısına sahiptir.

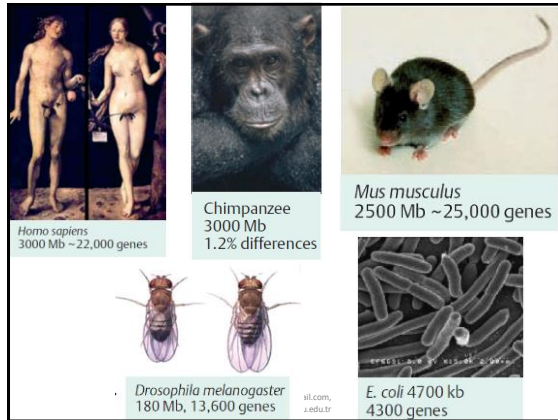
- Prokaryotik hücreler **nükleoid yapısı ve plazmidlere** sahiptir.
- Nükleoid, ökaryotik hücrelerdeki nükleusun karşılığı olup, prokaryotlarda sitoplazmada DNA'nın lokalize olduğu alandır.
- Prokaryot DNA'sı **tek bir çembersel molekül olup 2000 gen** içerir.
- Nükleoidde **çekirdek zarı, mitotik aygıt ve histon bulunmadığından** ökaryot çekirdeklerden farklıdır.
- Plazmidler: Kromozom dışı, çift iplikli dairesel DNA molekülleri olup bakteri kromozomundan bağımsız olarak replikasyona uğrama yeteneğine sahiptir.



Genom boyutu organizmanın kompleksliği ile bağlantılıdır.

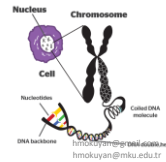
- Genom boyutu farklı organizmalar arasında önemli ölçüde değişir.
- Tek hücreli ökaryotların genomları, genellikle **50 Mb az**
- Karmaşık protozoanlar 200 Mb'dan büyük genome sahip olabilir.
- Çok hücreli organizmaların genom boyutları büyük 100.000 Mb
- Görünüşte benzer organizmalar çoğunun çok farklı genom boyutları var
- Genom boyutu ve organizma arasında bir korelasyon olmasına rağmen karmaşıklık, mükemmel olmaktan uzaktır.**
- Organizma karmaşıklığı gen sayısının yerine genomu içinde genişleme boyutu daha yakından ilişkili olduğu görülmektedir.

Organism	Number of bases sequenced, kb	Insert sequenced, %	Number of predicted genes	Gene databank (number of genes per 10 ⁶ bases sequenced)
<i>S. cerevisiae</i>	12 068	93	5 885	483
<i>C. elegans</i>	97 000	99	19 099	197
<i>D. melanogaster</i>	116 000	64	13 601	117
<i>A. thaliana</i>	115 000	92	25 498	221
<i>H. sapiens</i> (intermittent)	2 493 000	84	31 780	12
<i>H. sapiens</i> (Celera)	2 654 000		39 114	15



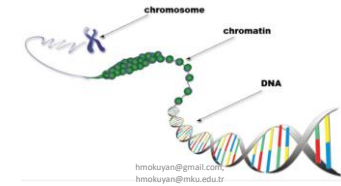
DNA'nın kromozom şeklinde paketlenmesi önemli fonksiyonlara hizmet etmektedir

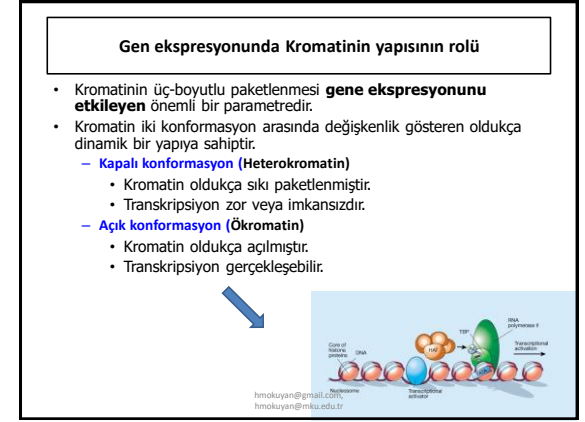
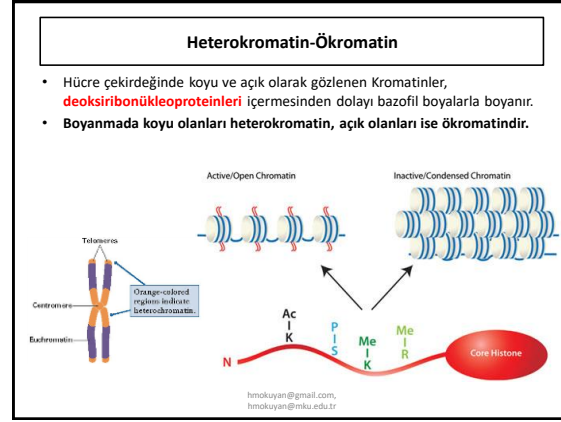
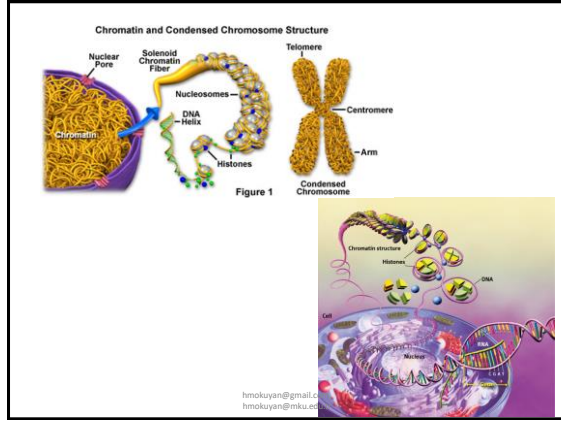
- Kromozomlar DNA'nın kompakt formunun oluşmasını sağlar.
- DNA'nın hasarlardan korunmasını sağlar.
- Naked DNA unstabil halde iken, **Kromozomal DNA stabil hale gelir.**
- Kromozomal yapı, DNA'nın yavru hücrelere etkili şekilde aktarılmasını sağlar.
- Paketleme organizasyonu ile gen ekspresyonu kolaylaşır ve genetik çeşitlilik sağlayan rekombinasyon oluşumu olur.



Kromatin

- DNA hücre döngüsünün farklı evrelerinde farklı şekiller almaktadır.
- Prokaryotların DNA'sı çok az protein içerirken, ökaryotların hücre döngüsünde ise önemli oranda protein bulunur.
- Ökaryot DNA ve proteinlerin oluşturduğu yapıya interfaz evresinin büyük bir kısmında kromatin adı verilir.**
- İnterfazda bazı boyalarla boyanan uzun iplik şeklinde nükleoprotein yumakları-toplulukları olan kromatinler; DNA ve histonların birleşmesi ile oluşan nükleozom denen yapılardan meydana gelir.





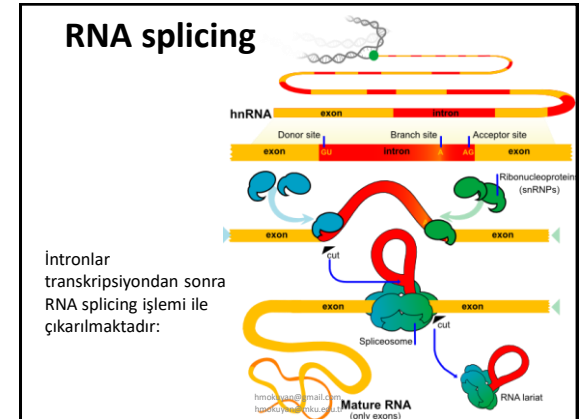
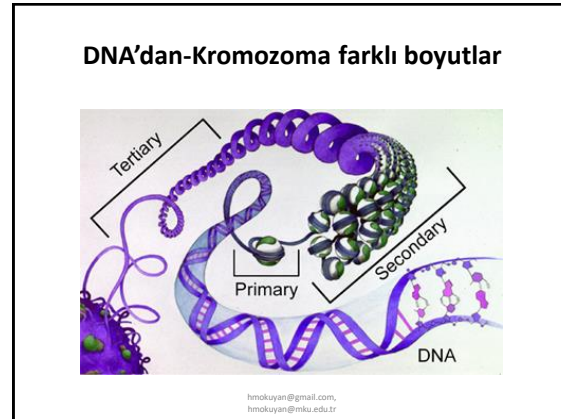
Ökaryotik kromatinde bulunan proteinler

- 1/3 ü beş çeşit **histon** proteini
- 1/3 ü yaklaşık 1000 çeşit bazık olmayan **non histon** proteinleri
- 1/3 ü ise DNA' dan oluşur.
- DNA'nın **2 katı kadar protein vardır.**
- Histonlardaki pozitif yüklü temel temel aa ler (**arginin ve lizin**) negatif yüklü DNA molekülüne bağlanır.

Histon olmayan proteinler ne işe yarar?

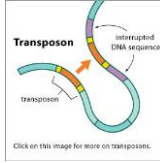
- DNA'nın paketlenmesi
- Replikasyon ve
- Gen ekspresyonunda da görev yapar.

hmokuyan@gmail.com
hmokuyan@mku.edu.tr



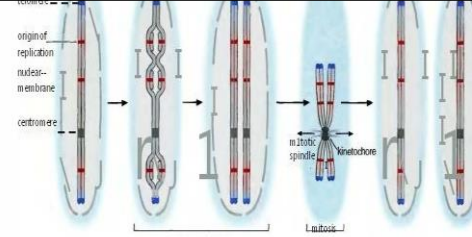
Transpozonlar

- Bakteri, virus ve ökaryotik hücre kromozomlarında bulunan ve genom içinde hareket ederek yer değiştiren DNA segmentlerine **transpozon** denir.
- Geçişli transpozon üzerindeki genler sağlar.
- Sadece kendi transferlerini sağlayan genleri taşıyan transpozonlara **IS (insertion sequences)** elementleri denir.
- Transfer genleri yanı sıra antibiyotiklere direnç genlerini taşıyan transpozonlara **kompleks transpozonlar** denir.
- Hücreden bağımsız kendi replikasyonlarını sağlayacak genetik bilgiye sahip değildirler.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Kromozomlar üzerinde bulunan bölgeler

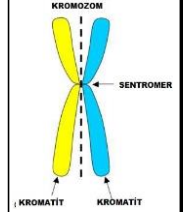


- **Ökaryot hücre bölünmesi sırasında kromozomda**
 - 1 tane Sentromer,
 - 2 adet Telomer ve
 - Birçok replikasyon origin bölgeleri bulunmaktadır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

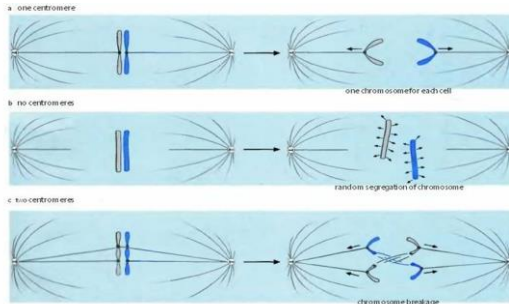
Sentromer

- Hücre bölünmesi sırasında kromozomu **mitotik iplikçiğe bağlayan proteinler** için bir bağlantı alanı olarak iş gören **DNA dizisidir**.
- Kromozom da **kardeş kromatitleri bir arada tutar**
- Bu bağlantı, kromozom ve kromatidlerin mitoz ve mayoz sırasında kardeş hücrelere eşit ve düzenli olarak dağıtım için gereklidir.
- Sentromer kardeş kromatidlerin mitoz sırasında zıt kutuplara gidebilmeleri için bölünür.
- **Sentromerler Mayoz sırasında ise mayoz II'ye kadar değişmeden kalır.**



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

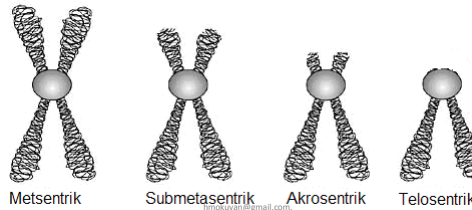
Sentromer sayıları farklı olabilir



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Sentromere göre kromozom sınıflandırılması

- Somatik kromozomların şekilleri, metafaz evresindeki morfoloji ve görünüşlerine göre oluşur.
- Sentromerin lokalizasyonu, total ve kol uzunluklarına göre gruplandırılırlar.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Kromozom şekilleri

1. Metasentrik kromozom: Sentromeri ortada ve iki kolu birbirine eşit olan kromozomlardır.

2. Submetasentrik kromozom: Sentromeri merkeze yakın ve iki kolu birbirine eşit olmayan kromozomlardır.

3. Akrosentrik kromozom: Sentromeri kromozomun bir ucuna çok yakın olan kromozomlardır

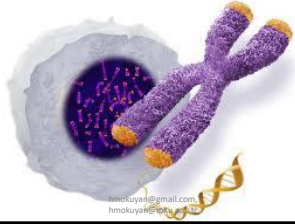
4. Telosentrik kromozom: Sentromeri en uçta bulunan kromozomlar olup, normal insanda görülmezler.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

✓ Telomer:

ökaryotik doğrusal kromozomların uçlarında bulunur, gen kodlamayan, özelleşmiş heterokromatin yapılarıdır.

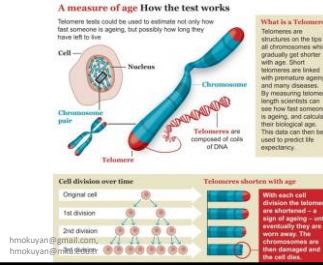
- Telomerlerin varlığı, kromozomların uçlarının rastgele çift zincir DNA kırılmalarından koruyarak istenmeyen **kromozom uçlarının birleşmesinden ya da kromozomu nükleolitik parçalanmadan korur.**



Kromozomların fiziksel korunmasının dışında telomerin görevleri

- Kromatin organizasyonu,
- Kromozomların replikasyonu ve
- Hücre çoğalmasını gibi önemli hücresel görevleri vardır.

Telomer yaşı



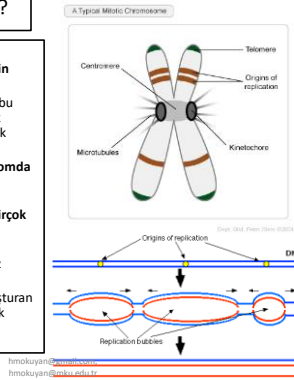
Telomer, Telomerez, Yaşlanma

- Bu bölgeler ayakbağı bağlarının uç kısımlarındaki plastik parçalar gibidirler ve kromozom uçlarını yıpranmaktan korurlar.
- kromozomlar her kopyalandığında, kromozomların uç kısımlarındaki telomerlerde kısaltmalar olur. Birkaç yüz kopyalamanın ardından, kromozomun uçları o kadar kısalmış ki genler tehlike altına girer. İnsan vücudundaki telomerler yılda yaklaşık olarak 30 harf kısalmış, bazı dokularda bu sayı daha fazla olabilir. Hücresel yaşlanmanın ve belli bir yaşta sonra gelen çöküşün nedeni budur aslında. 80 yaşındaki bir insanın telomer boyu, doğumundakinin yaklaşık 5/8 i kadardır.

hmkokuyan@gmail.com
hmkokuyan@mku.edu.tr

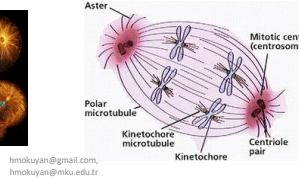
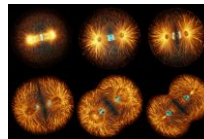
Replikasyon orijini ?

- Kromozom üzerinde **ikileşmenin başladığı ilk bölgedir.**
- DNA ikileşmesi (replikasyonu) bu noktadan itibaren ya tek olarak devam eder ya da ikiye ayrılarak ikileşme çatalını oluşturur.
- **Prokaryotlar halkasal kromozomda bir tane ikileşme orijini bulundurlur.**
- **Ökaryotlar kromozomlarında birçok ikileşme orijini bulundurlur.**
- Çoklu ikileşme orijini genetik materyallerin eşlenmesinde hız kazandırır.
- Buradaki her bir teklili orijin oluşturulan DNA segmenti "replikon" olarak isimlendirilir.



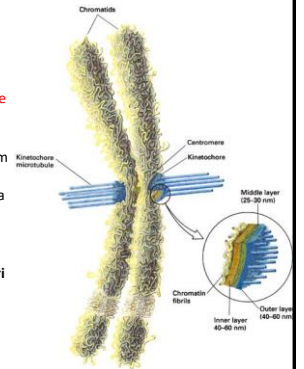
İğ iplikleri

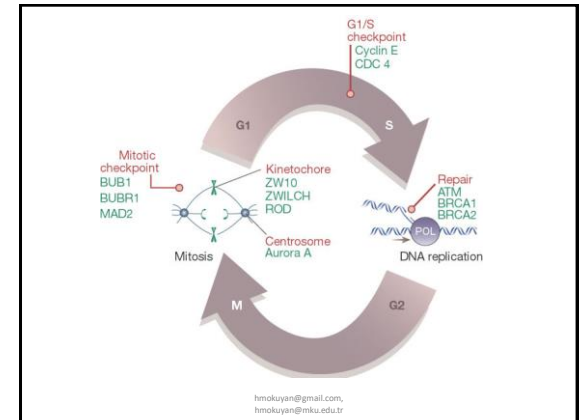
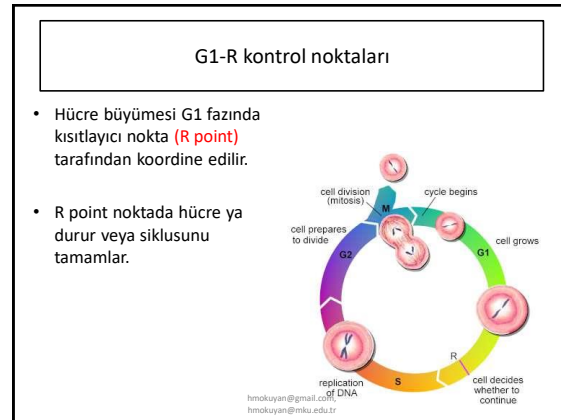
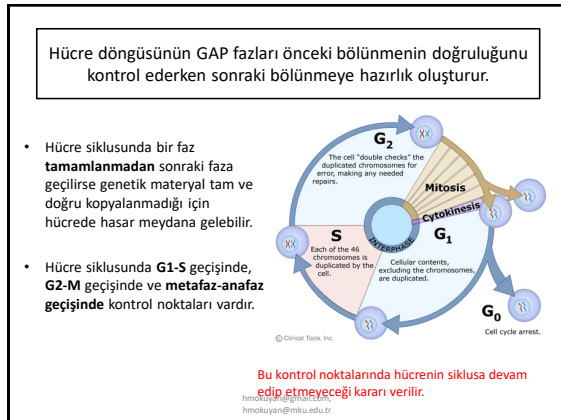
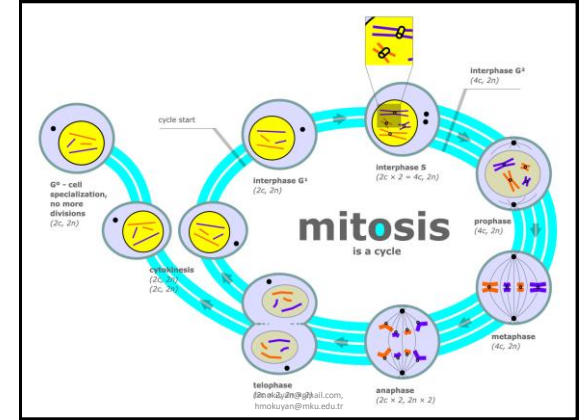
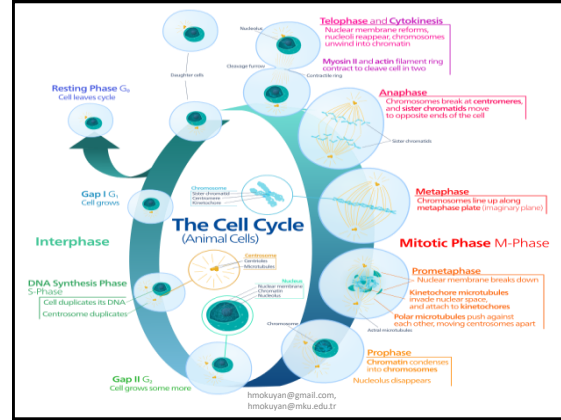
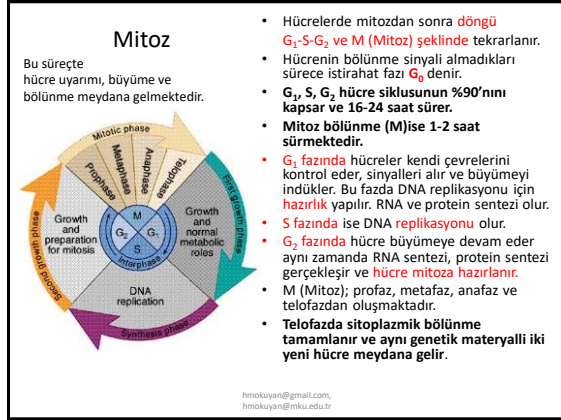
- Hücre bölünmesi sırasında homolog kromozomların (mayoz) veya kardeş kromatidlerin (mitoz) sentromerlerinden tutularak karşı kutuplara çekilmesini sağlayan yapıdır.
- **S fazında eşlenen sentrozomlar profaz sırasında ayrı kutuplara doğru hareket eder.**
- Mikrotübüller interfaz sırasında hızla parçalanır ve serbest kalan tübülünler sentrozomlardan ışınlar halinde yayılacak şekilde yeniden polimerleşir (yıldız mikrotübüller).



Kinetokorlar

- Sentromerlerin üzerinde olup sentrozomlardan gelen **iğ ipliklerine kanca görevi** gören kinetokor mikrotübülleri oluşur.
- Bunlardan farklı olarak iki sentrozom arasında uzanan **kutupsal mikrotübüller** ise bölünme sırasında hücrenin kutuplarını ters yönlere iterler.
- **Hücre bölünmesinin tamamlanmasını takiben iğ iplikleri tübülünlere ayrılarak tekrar hücre iskeletini oluşturan interfaz mikrotübüllerine dönüşürler.**





Cohesin ve Condensin

- Cohesin** mitoz veya mayoz sırasında kardeş kromatid ayrılmasını düzenleyen bir protein kompleksidir.
- Cohesin dört alt birimden, Scc1, Scc3, Smc1 ve Smc3 oluşur. Smc1 ve Smc3 Structural Maintenance of Chromosomes (SMC) familyasının üyeleridir.
- Condensin** Ökaryotik kromozom yapımı ve segregasyon merkezini oynayan protein kompleksidir.
- condensin I ve condensin II olarak ayrılıp, SMC familyasının SMC2 ve SMC4 birimlerinden oluşur.

hmkuyan@gmail.com, hmkuyan@mku.edu.tr

Key events in phase

the two kinetochores of each sister-chromatid pair attach to opposite poles of the mitotic spindle. Once all kinetochores are bound to opposite poles, sister-chromatid cohesion is broken by the destruction of cohesin. Finally, after cohesin is dissolved, the sister-chromatid pair separates to opposite poles of the mitotic spindle.

hmkuyan@gmail.com, hmkuyan@mku.edu.tr

Condensin and **Cohesin**

hmkuyan@gmail.com, hmkuyan@mku.edu.tr

Bivalent attachment-Monovalent attachment

- Bivalent attachment:** Mikrotübüllerin her iki kromatidlerdeki kinetokorlara bağlanması
- Monovalent attachment:** Mikrotübüllerin sadece tek kromatiddeki kinetokora bağlanmasıdır.

hmkuyan@gmail.com, hmkuyan@mku.edu.tr

Maternal-Paternal-Parental-Kizma

Crossover and chiasma

Bivalent yapı: 2 homolog kromozom

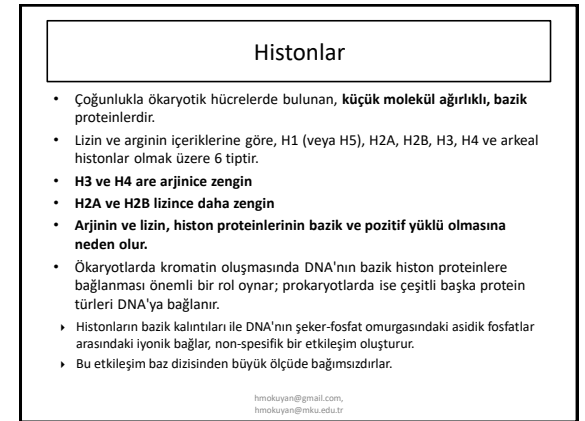
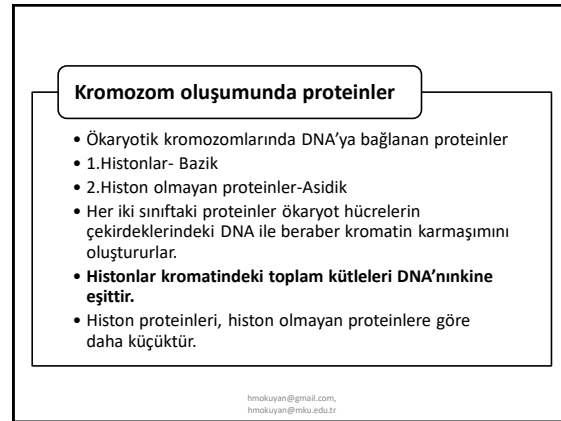
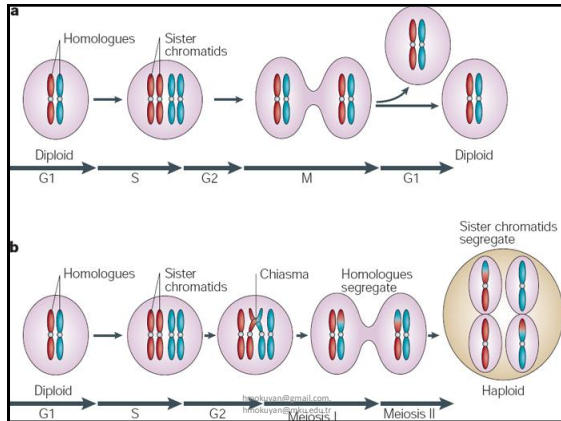
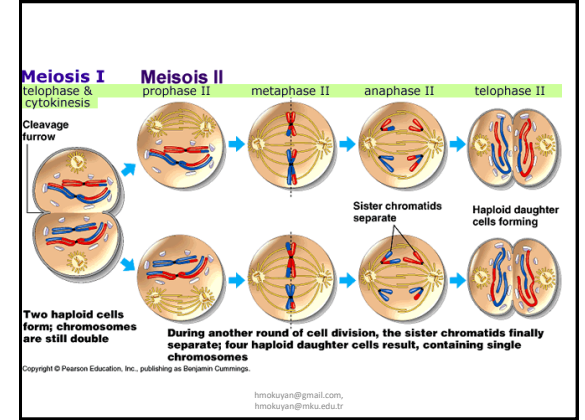
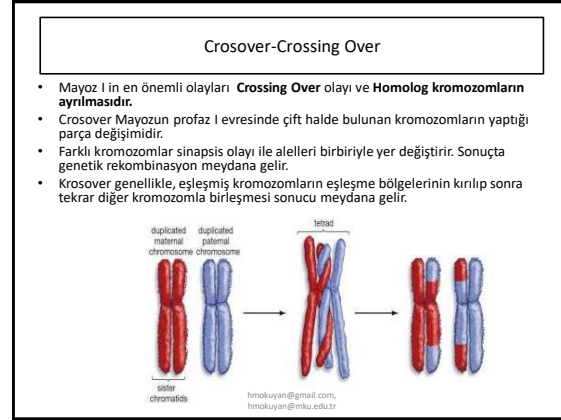
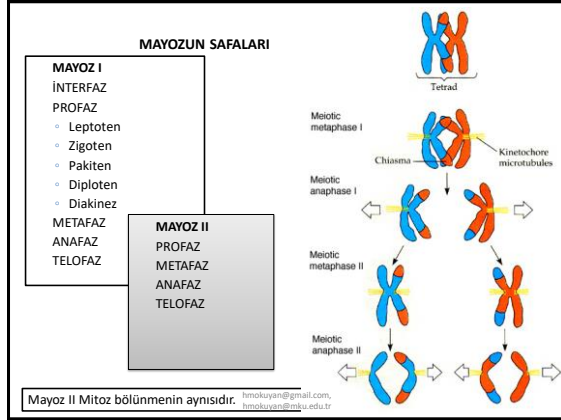
hmkuyan@gmail.com, hmkuyan@mku.edu.tr

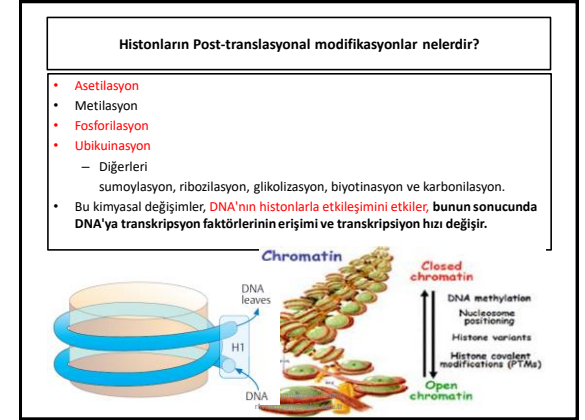
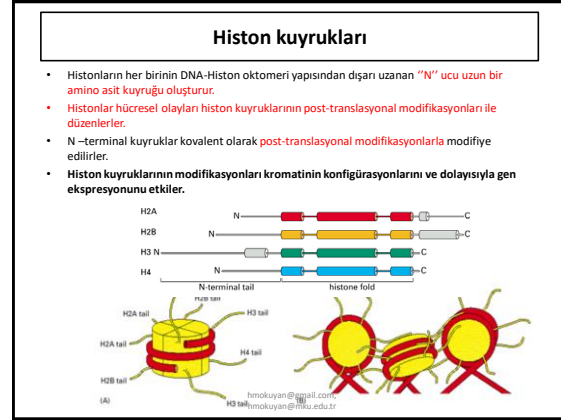
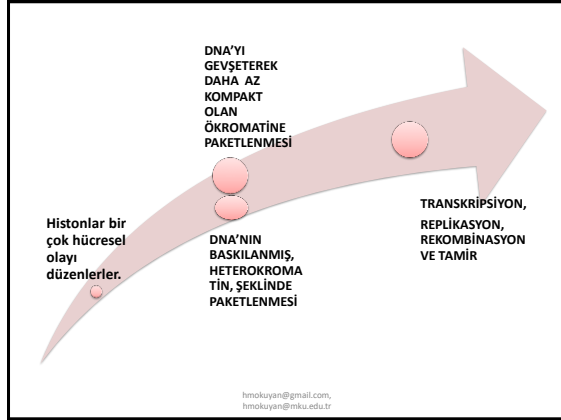
Mitoz vs. Meiosis Side By Side

Mitoz parentel kromozom sayısını düşürmezken, Mayoz parentel kromozom sayısını yarıya düşürür.

- Mayoz Eşeyli üreyen, organizmalarda eşey hücrelerinin kromozom sayısını yarıya indirmek amacıyla gerçekleşen bölünme çeşididir.
- Böylece iki haploid hücre, fertilizasyon ile birleşince diploid (2n) zigot oluşabilir.

hmkuyan@gmail.com, hmkuyan@mku.edu.tr





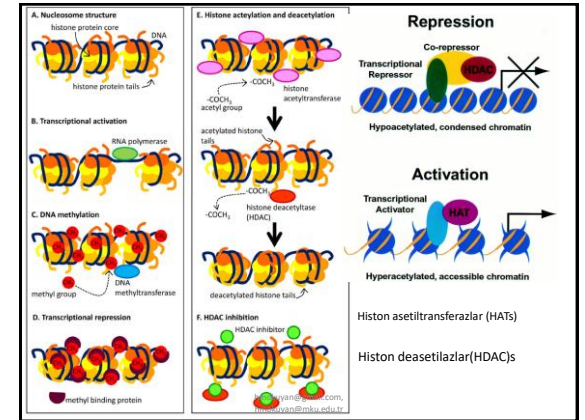
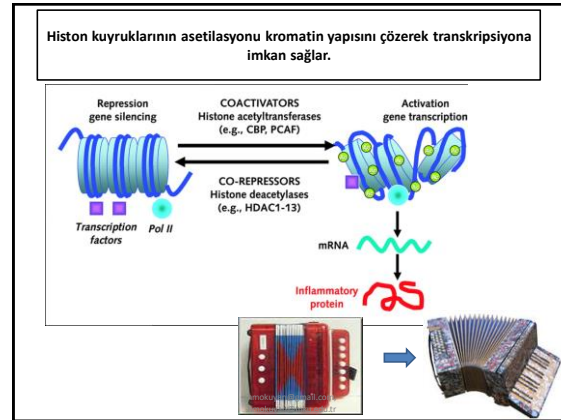
Histon modifikasyonlarının genel etkileri nelerdir?

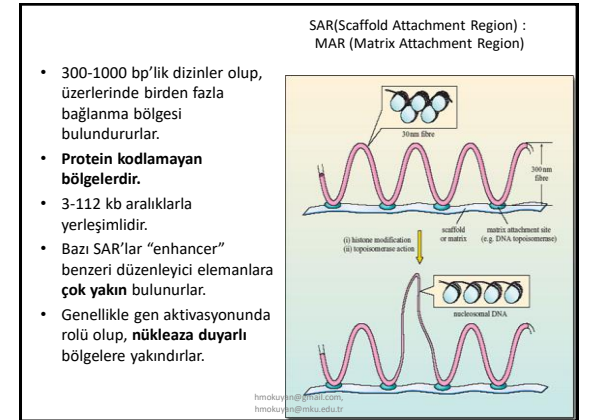
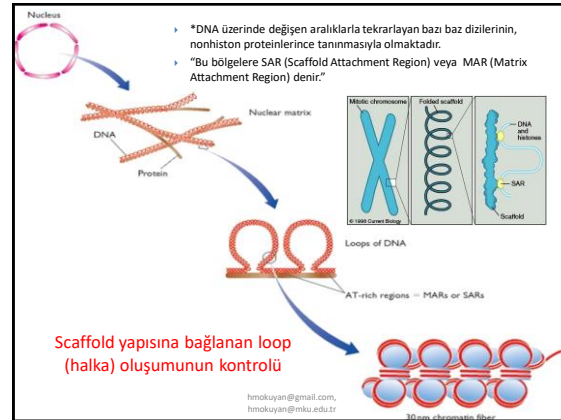
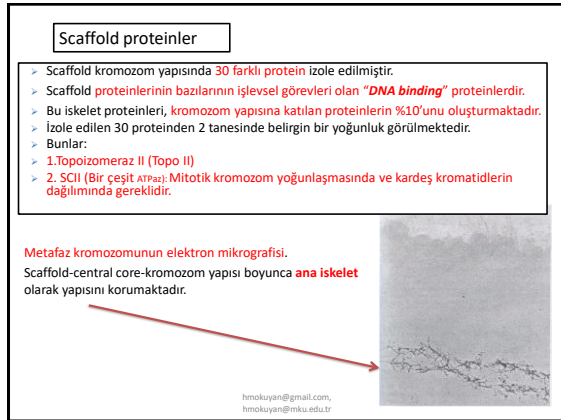
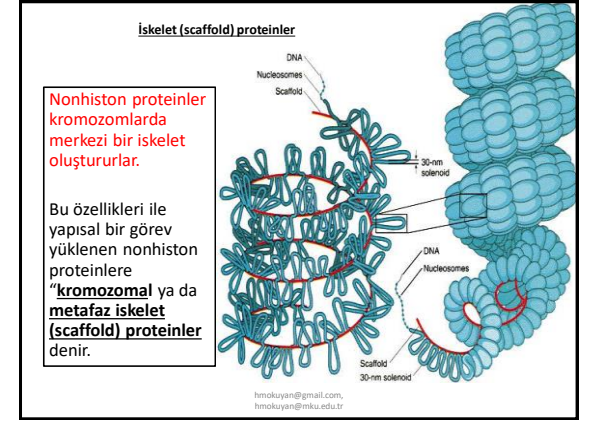
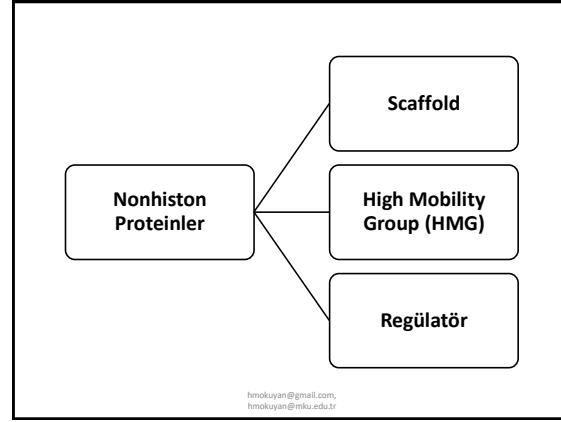
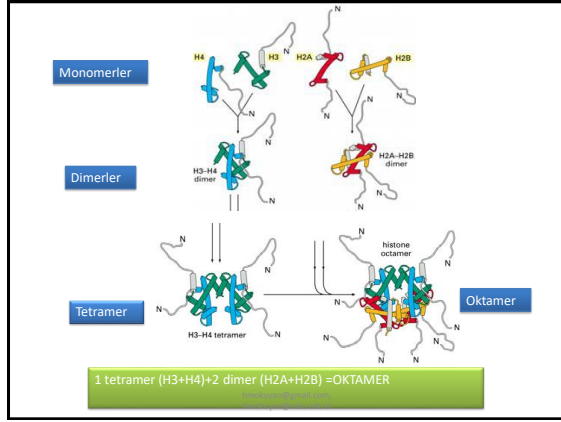
General Outcomes of Histone Modification

	N-terminal tail	modification state	"meaning"
■ Acetylation Activate transcription Silence repressors DNA repair	H3 N 9 10 14 18 23 28	unmodified	gene silencing?
	H3 N Ac	acetylated	gene expression
	H3 N Me	methylated	histone deposition
	H3 N P	phosphorylated	gene silencing/heterochromatin
■ Phosphorylation DNA repair Mitosis	H3 N P	phosphorylated	mitosis/meiosis
	H3 N P Ac	phosphorylated/acetylated	gene expression
■ Ubiquitination Transcriptional activation Sumoylation Transcriptional repression	H3 N Me P Ac Me	higher-order combinations	?
	H4 N Ac Ac	unmodified	gene silencing?
	H4 N 5 Ac 12 Ac	acetylated	histone deposition
	H4 N 8	acetylated	gene expression

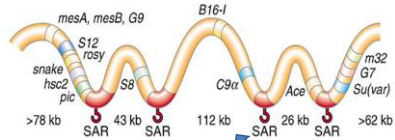
Ac - acetyl (lysine), Me - metil (lysine), P - fosforil (Ser veya Thr)

hmokuyan@gmail.com, hmokuyan@imku.edu.tr





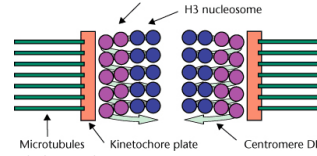
- SAR'lar veya MAR'lar hücre yaşam evreleri boyunca sabit olarak kromozom iskeletinde nonhiston proteinler tarafından bağlı tutulurlar.
- Çekirdek iskeletini oluşturan proteinler (Lamin A, B ve C ...) de aynı SAR bölgesini tanır. Ama diğerinden farkı hücre evrelerinde değişiklik gösteren geri dönüşümlü bir bağlanma gösterirler.



- Drosophila'da haritalanan bazı loop domain'leri.
- Gen lokusları ve SAR (scaffold Attachment Region) bölgeleri

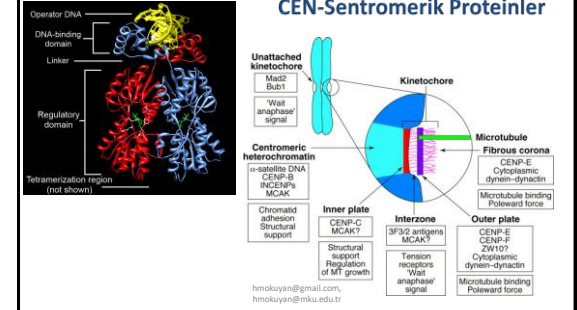
Kromozom yapısında diğer proteinler

- MCP1 (Metafaz kromozom protein1): Mitoz sırasında yoğunlaşan kromozoma ve interfaz sırasında nükleer matrikse sıkıca bağlanır.
- CEN-C ve CEN-E (Sentromerik Proteinler): Kinetokor fonksiyonunda gereklidirler.
- INCENPs (İç Sentromerik Proteinler): Anafazın başlangıcından sitokineze kadar kromatid adezyonunun devam etmesinden sorumludur.



"DNA binding" proteinler

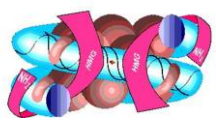
CEN-Sentromerik Proteinler



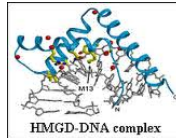
High-mobility group proteins (HMG)

- HMG kromozomal protein grubu olup transkripsiyon, replikasyon, rekombinasyon ve DNA repair mekanizmasında görev alır.
- **Bükülmüş veya distorte olmuş DNA'ya bağlanır.**
- Bu proteinler, bitişik nükleozom gruplarını bükerek daha büyük ölçekli yapılar oluştururlar ve kromozomları meydana gelmesinde rol oynarlar.

Organization of HMG in Nucleosomes



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



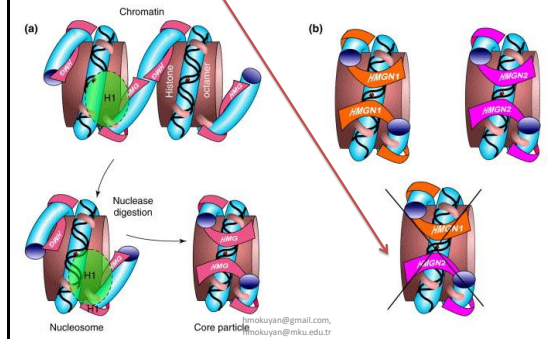
HMG-DNA complex

High Mobility Group (HMG) Proteinler : Bağlayıcı Proteinlerdir.

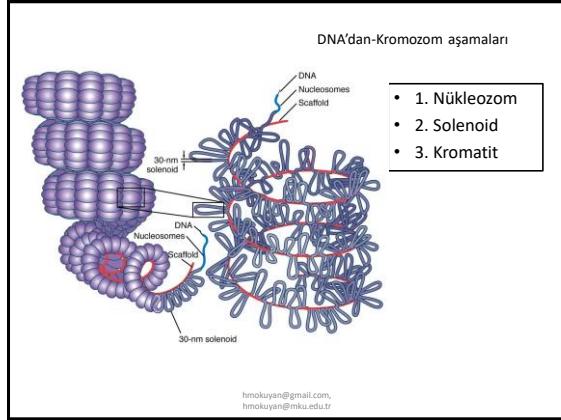
- Bağlanma bölgelerinde DNA ve kromatide kısa ve uzun alan değişikliklerine neden olurlar.
- Çeşitli regülatör proteinlerinin bağlanma dizilerinde bulunurlar.
- HMG proteinlerinin, **hücre fenotipi etkileyen birtakım proseslerin regülasyonunda, DNA ve kromatinin yapısal modifikasyonuna yol açar**
- Bazı HMG proteinlerinin genetik kodlanmasındaki değişikliklerin, **iyi huylu bazı tümör hastalıklarıyla bağlantı** gösterdiği bulunmuştur.
- HMG-1 ve HMG-2 proteinleri **anti-kanser ilaç** olan cisplatinin etki mekanizmasında önemli bir rolü olduğu saptanmıştır.
- Otoimmün hastalıklı bireylerde HMG proteinlerine karşı antikorlar saptanmıştır.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

HMG protein nükleozomun stabilitesinin korunmasına yardımcı olur.
Bir nükleozomda aynı grup HMG proteini bulunur.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr



1. Nükleozom aşaması

- DNA'nın, hücre çekirdeğinin içerisindeki paketlenmesinin **ilk basamağıdır**
- Kromatinin **tekrarlayan alt birimleridir**.
- Nükleozomlar, DNA ipliğinin histonlar üzerine sarılmasıyla oluşan yaklaşık 100 \AA aralıklarla yerleşmiş **4'lü formda bulunan nükleoproteinleridir**.
- Yapısında, **145-147 bç DNA ve histonun 8'li oktam yapısı mevcuttur**.
- **11 nm çapındadır**.
- Bütün yapı, 100.000 dalton'dur.
- Her nükleozomda H2A, H2B, H3 ve H4 histonlarından ikiye tane bulunur.
- H1 histonu herbirinden 2 adet bulunan 4 nükleozomal proteini sarıp bir arada tutan **linker DNA ya da spacer DNA** bağlanarak nükleozomun oluşmasını sağlar.
- **Nükleozomlar üst üste kıvrılarak nükleozom paketlerini oluşturur, kıvrımların artmasıyla kromatin ipliği yoğunlaşır.**

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Nükleozomlar sicim üzerine dizilmiş boncuk taneleridir.

- Tesbih= İp+Boncuk
- DNA=İp
- Boncuk= Nükleozom
- Kısa süreliğine nükleaz enzimi ile muamele edildiğinde nükleazlar, nükleozom yapılarını birbirine bağlayan linker DNA'yı keser.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Nükleozomda DNA ile Histon nüvesini bir arada tutan etkileşimler

- 1. Hidrojen bağları-142 tane
- 2. Hidrofobik etkileşimler
- 3. Tuz bağları

nucleosome replication

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

2. Solenoid yapının oluşması

- Nükleozomun daha ileri organizasyonu **6 nükleozom biraraya gelerek helikal kromatin yapısını** daha da sıkılaştırarak oluşturduğu yapıdır.
- **30 nm çapındadır**.
- 30 nm fiber yapı hem interfaz hem mitoz kromozomlarında bulunur.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

3. Kromatid aşaması-Solenoid organizasyonu

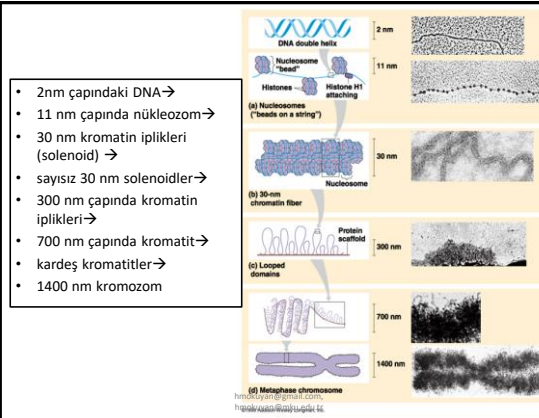
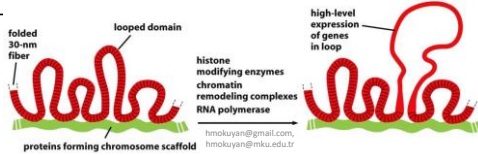
- 30 nm solenoid organizasyonu ile oluşan fiberin halkalar şeklinde yine protein bir iskelet üzerinde şekillenmesi ile **300 nm çapında kromatin iplikleri**, sonrasında ise **700 nm çapında kromatid yapı**, sonrasında ise **1400 nm metafaz kromozomlarının** oluşturmasını içerir.
- Nükleozomları birbirine bağlayan **Linker DNA uzunlukları farklı** olabilmektedir.

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Loop formation: Kromatin fibrillerinin oluşturduğu yapı

- Nükleozom- solenoid- süpersolenoid paketlenme modeli ile ancak 30 kez katlanan DNA molekülü, **metafaz kromozomu halinde iken 8-10 bin kez sıkışmıştır.**
- Bu yapı DNA'nın belli bir iskelet yapısı üzerinde **kvırılıp loop formasyonu oluşturması ve yoğunlaşmasıyla** meydana gelir.
- Kromatin fibrilleri 30 nm'den daha yukarı seviyelerde, scaffold proteinlerince 50-150 kb uzunluğundaki loop domain'leri oluşturmaya zorlanırlar. "**Loop formation" modeli 300 nm yapı içerisinde.**

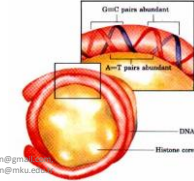
Normal Loop-Ekspresyon Loop



- 2nm çapındaki DNA →
- 11 nm çapında nükleozom →
- 30 nm kromatin iplikleri (solenoid) →
- sayısız 30 nm solenoidler →
- 300 nm çapında kromatin iplikleri →
- 700 nm çapında kromatit →
- kardeş kromatitler →
- 1400 nm kromozom

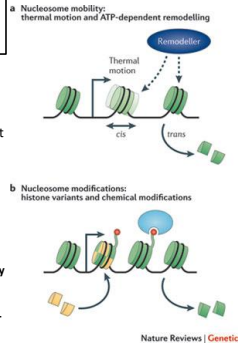
DNA üzerindeki nükleozomların yerleşimini 2 etken belirlemektedir.

1. DNA'nın **minor oluğunda A-T den zengin dizileri sıkıştırmak ve açmak, G-C den zengin dizilere göre daha kolay olduğundan, her histon oktameri ile DNA'nın temas yerinde A-T den zengin diziler bulunur.** Ayrıca oktamerin dış yüzünde ise DNA'nın esnek olduğu yerler A-T den zengin bölgeler olduğu için DNA oktameri daha rahat sarılabilmektedir.
2. DNA'ya esneklik sağlayan DNA üzerindeki diğer proteinlerde nükleozom yerleşimini belirlemektedir.

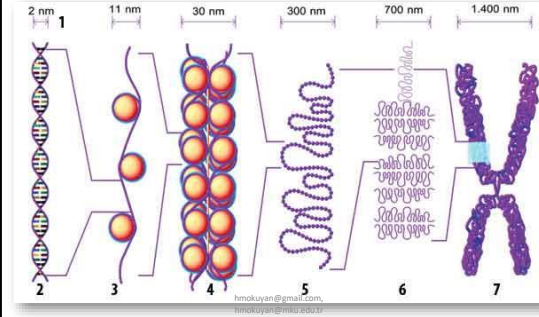


Nükleozomlar sabit midir?

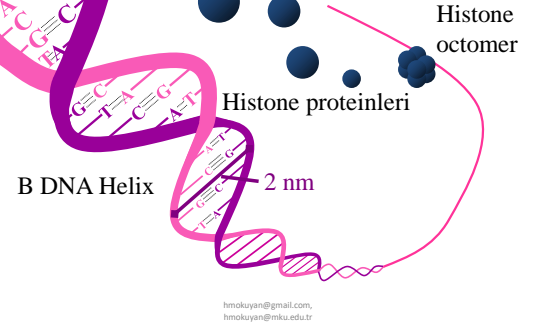
- ATP güdümlü kromatin yeniden biçimlendirme düzenekleri nükleozomun yapısını değiştirmektedir.
- **Nüve histonları ile DNA arasındaki bağlantı** sabit olmayıp, **ATP hidrolizi ile açığa çıkan enerji** kullanılarak **nükleozomların yapısı geçici olarak değiştirilip** DNA'nın histon nüveye daha gevşek bağlanması sağlanır.
- **Nükleozomun yeniden biçimlendirilmesinin 2 önemli sonucu vardır.**
 1. **Gen ifadesi, DNA replikasyonu, DNA onarımı** sırasında ilgili proteinlerin nükleozomal DNA'ya kolay ulaşması sağlanır.
 2. Nükleozomların DNA boyunca yer değiştirilmesi, hatta histon nüvelerinin bir DNA molekülünden diğer DNA molekülüne aktarılması sağlanır.

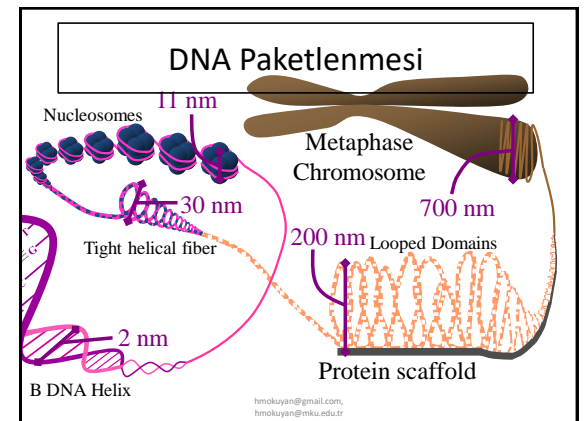
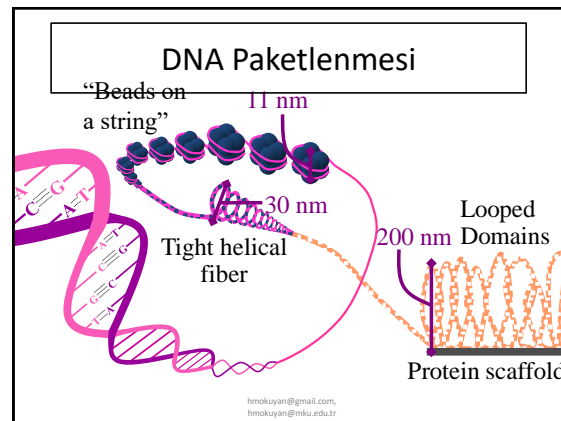
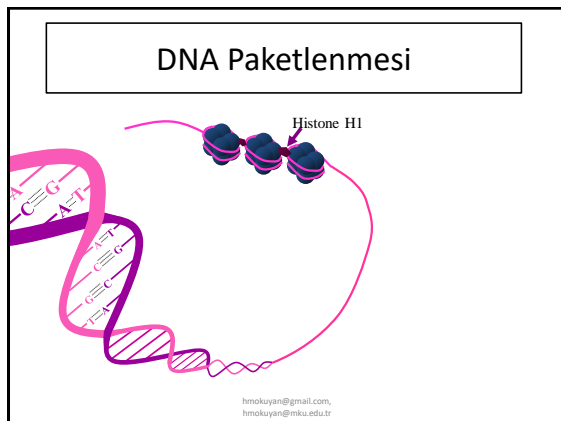
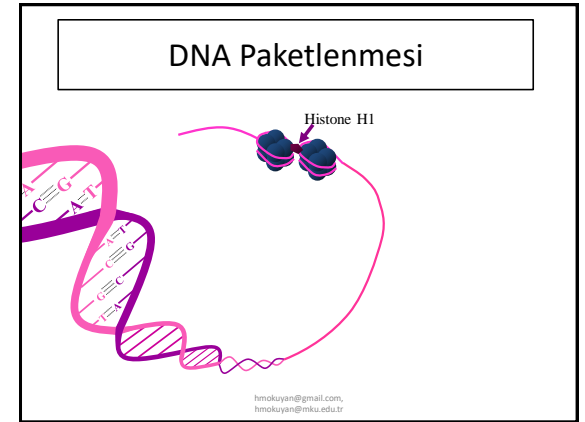
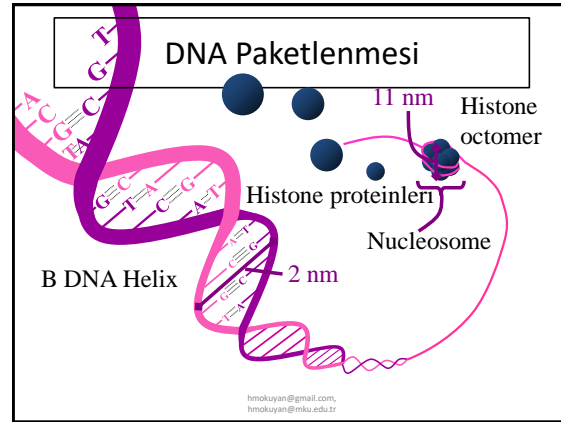
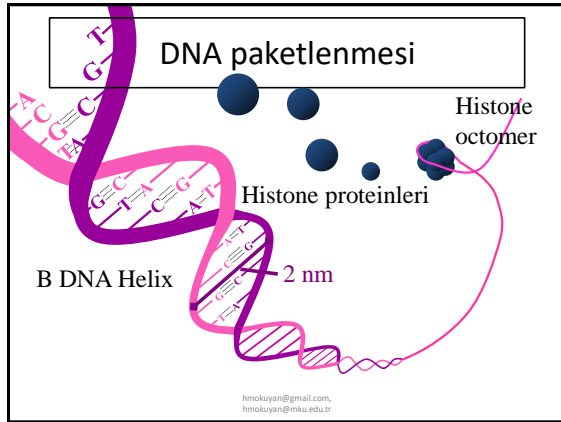


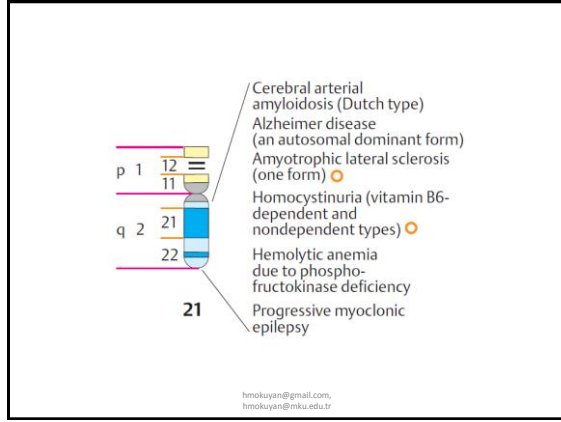
DNA'dan Kromozoma



DNA Paketlenmesi








İnsan Genom Projesi

- İnsan genomunun **ökromatik** bölümünün dizilenmesini amaçlar.
- Uluslar arası işbirliği ile 1990 da başlatıldı.
 - 5 büyük merkezin (dördü Birleşik devletlerde biri Birleşik krallıkta) liderliğinde yürütülmektedir
 - Amerika, İngiltere, Fransa, Almanya, Japonya, Çin katılımıyla sürdürülmektedir
- İnsan genom dizininin ilk taslağı 2001 de tam versiyonu 2004 te yayınlandı.



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr


İnsan Genom Projesi

- Uluslararası bir örgüt olan insan genom organizasyonu (**HUGO**) insan genom projesinin bir çok yönüyle ilgilenir.
 - Gen ve genom işlevleri (işlevsel genomik)
 - Tüm transkripsiyon süreci (transkriptom)
 - Tüm insan proteinlerinin analizi (Proteom)
 - Karşılaştırmalı genomik
 - Çok büyük miktardaki veriyi değerlendirebilmek için yeni yöntemlerin geliştirilmesi (Biyoinformatik)
 - Epigenetik işlevler (epigenom)

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

İnsan Genom Projesi

- **Medikal Önemi**
 - Kuramsal ve uygulamalı tıba önemli getirisi vardır
 - İnsan genlerinin tam anlaşılması;
 - daha kesin tanı konmasına,
 - genetik risklerin daha iyi değerlendirilmesine
 - ve tedavilerin geliştirilmesine yol açacaktır
 - Yaygın karmaşık hastalıklara neden olan bazı allel haplotip bileşimlerinin belirlenmesi muhtemeldir



hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

Kromozom Terminolojisi

- Danver, Chicago ve Paris konferanslarında kabul edilen adlandırma sistemine göre

simgeler ve anlamları

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

A-G :	• Kromozom grupları
1-22 :	• Otozom numaraları
X ve Y :	• Eşey kromozomları
p :	• kromozomun kısa kolu
q :	• kromozomun uzun kolu
Cen :	• sentromer
Ace :	• Asentrik kromozom parçası(sentromer yok)
Dic :	• disentrik kromozom (iki sentromerli)

hmokuyan@gmail.com,
hmokuyan@mku.edu.tr

End :	• endoreduplikasyon
S :	• satelit
Chi :	• kimera
Mat :	• maternal orijinli
Pat :	• paternal orijinli
Ter :	• terminal ya da uç

hmokuyan@gmail.com
hmokuyan@mkcu.edu.tr

Diyagonal (/) ; mozaik durumlarda, değişik yapıdaki hücre gruplarını ayırmada kullanılır.	• Örnek 46,XY/47,XY,+21(%30)
Artı (+) simgesi ; özel bir kromozomdaki sayısal veya yapısal bir artışı göstermek için kromozomdan önce yazılır.	• 47,XY,+18 ve 47,XXY veya 1p+
Eksi (-) simgesi ; kromozomdaki sayısal veya kısmi bir kaybı gösterir.	• 45,XY,-46,XY,5p- gibi
Soru işareti (?) ; ilgili kromozomun numarası ya da yapısına ilişkin tanımlamanın kesin olmadığını ve kuşkululu olduğunu gösterir.	• 47,XX,?G+,47,XY,?21+ gibi.

hmokuyan@gmail.com
hmokuyan@mkcu.edu.tr

Del (delesyon) ;	• Eksilme,46,XY,del(5),(p14);5.kromozomun kısa kolunun 1.bölgesinin 4.bandında terminal bir delesyonu göstermektedir.
Dup (duplikasyon) ;	• Artma,46,XX,dup(1),(q22q25); 1.kromozomun q22 ve q25 bandları arasındaki bir duplikasyonu gösterir.
İ (izokromozom) ;	• 46,X,i(Xq) ; X kromozomlarından birisinin uzun kolu için izokromozomu gösterir.
inv (inversiyon) ;	• ters dönme,46,XY,inv(2)(p;q) ; 2.kromozomda bir perisentrik inversiyonu,46,XY,inv(3)(p13.p13) ise parasentriktr.
Der (derivatif) ;	• İki veya daha fazla kromozom arasında gözlenen yeniden düzenlemeleri gösterir. 46,XY,der(5)t(5;7)(p15;p11).

hmokuyan@gmail.com
hmokuyan@mkcu.edu.tr

r (ring) :	• Yüzük veya halka şeklindeki kromozom ; 46,XY,r(16)
t(translokasyon) :	• İki yada daha fazla kromozom arasındaki parça değişimlerini belirtir; dengeli veya dengersiz olabilir. 46,XX,t(2;5)(q21;p14);2 ve 5 numaralı kromozomlar arasında resiprokal translokasyon, 46,XY,t(13;21)(p11;q11) ise 13.ve 21. kromozomlarda Robertsonian translokasyonu gösterir.
mar(marker) :	• marker kromozom,orijini kesin olarak bilinmeyen anormal bir kromozomdur.
min(minute) :	• küçük sentromersiz kromozom parçasını ifade eder.
fra(frajil bölge) :	• kromozom kolları üzerinde görülen az boyanan açılmalarıdır.
sce :	• kardeş kromatit değişimini gösterir.

hmokuyan@gmail.com
hmokuyan@mkcu.edu.tr

