

### 3. DNS, GÉN, GENOM, KROMOSZÓMÁK.

Minden élőlény örökítő anyaga DNS. A DNS és a genom szerkezete, a DNS szekvenálása. Kromatin, a kromoszómák szerveződése. Kariotípus.

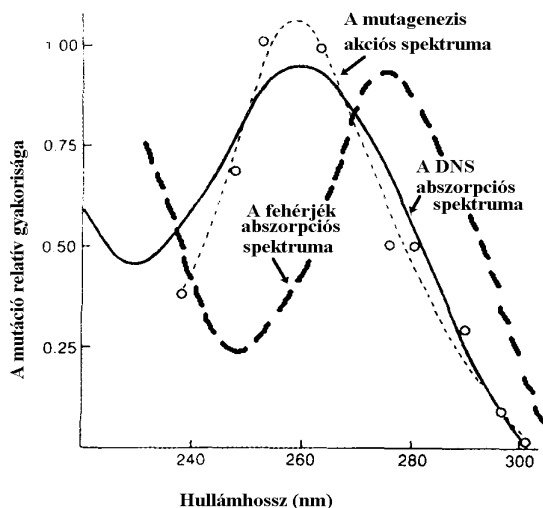
A fejezetet Szabad János egyetemi tanár írta, módosította Lippai Mónika.

#### BEVEZETÉS

Az örökítő anyag jelentőségén, kimutatásán csak a 19. század végén kezdtek gondolni a kutatók. Az örökítő anyagnak négy fontos ismérve van: (1) a **replikáció** (másolódás) képessége, (2) a **funkció**, amellyel meghatározza az élőlények öröklődő tulajdonságait, szabályozza a sejtek működését, (3) a **mutáció** (változás) képessége, valamint (4) biztosítania kell az élővilág **komplexitását**, sokféleségét is. A 20. század első felében vált nyilvánvalóvá, hogy az örökítő anyag része az addigra már ismert sejtmagi szerkezeteknek, a kromoszómáknak - azaz a kromatinnak, ami DNS és fehérjék együttese. Vajon a DNS vagy a fehérje az örökítő anyag? Az 1930-as években, amikor már ismert volt a fehérjék sokfélesége, a DNS szerkezetét viszont nem ismerték, a DNS túl egyszerűnek tűnt. P. A. Levene szerint a DNS-ben az A:T:C:G bázisok aránya 1:1:1:1, és a DNS valójában négy egységből álló tetranukleotid. Levene szerint ezért csak  $4^4 = 256$  féle DNS létezhet. Nem meglepő, hogy az 1940-es évekig általános volt a tévhit: a fehérje az örökítő anyag.

#### A DNS az örökítő anyag

A következőkben négy kísérlettel ismerkedünk meg, amelyek az örökítő anyag különböző ismérvei alapján bizonyítják, hogy a DNS az örökítő anyag.

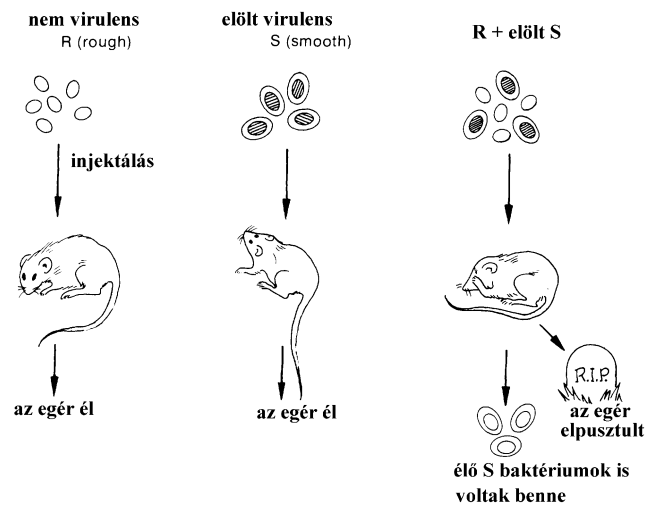


3.1. ábra. A mutációk indukciójának akció spektruma a DNS abszorpció spektrumára hasonlít.

1. Lewis J. Stadler és Fred M. Uber (1942) kukorica virágporaszemeket sugárzott be különböző hullámhosszú ultraibolya (UV) sugárzással. Az UV a mutációk indukciójára képes *mutagének* egyike. Stadler és Uber a besugárzott polleneket kukoricák bibéjére

kente, majd a mutáns kukoricaszemek gyakoriságát vizsgálta. Azt tapasztalták, hogy az indukált mutációk akció spektruma nagyon hasonlított a DNS abszorpció spektrumára: a két spektrum maximuma 260 nm-nél egybeesett (3.1. ábra). Minthogy a fehérjék abszorpció spektruma 280 nm-nél van, Stadler és Uber arra következtetett, hogy a DNS az örökítő anyag, és nem a fehérje. Kritikusai szerint valójában a DNS elnyeli az energiát, átadja a fehérje-molekuláknak, amelyek megváltoznak. A megváltozott (mutáns) jelleg szerintük ezért valójában a fehérjék megváltozásával kapcsolatos.

2. A következő híres kísérlet-sorozat azzal kezdődött, mikor Frederick Griffith 1928-ban figyelmes lett egy érdekes jelenségre. Amikor a *Streptococcus pneumoniae* baktériumok R (Rough) típusú (mutáns) sejtjeit egerekbe fecskendezte, az egerek egészségesek maradtak (4.2. ábra). Az S (Smooth) variánstól az egerek megbetegedtek, majd elpusztultak. Az R és az S variáns baktériumok Petri-csészében, alkalmas táptalajon tenyészthetők, telepeket képeznek. Amint várható, az elölt S baktériumoktól nem betegedtek meg az egerek. Griffith meglepetésére azonban az egerek elpusztultak, miután egyszerre injektált beléjük élő R és elölt S baktériumokat. Az elpusztult egerekből izolált élő baktériumok között az R variánsok mellett S-ek is voltak (3.2. ábra). Vagyis az elölt S baktériumok anyagai között volt olyan, amely az R baktériumokat S-é alakította át, **transzformálta**. Vajon mi volt a transzformáló tényező?

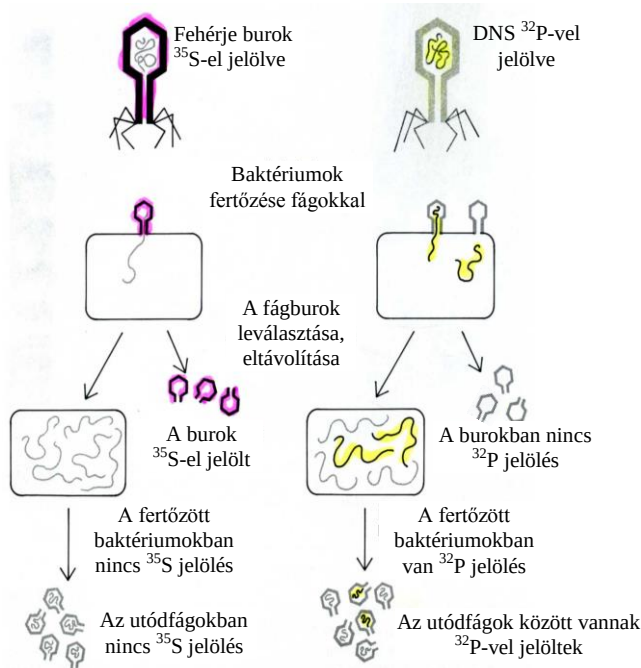


3.2. ábra. Griffith transzformációs kísérletei.

Griffith rendszere ideális: a baktériumok R vagy S jellege táptalajon növesztés után, mikroszkópban vizsgálva eldönthető, a transzformáció pedig kémcsőben is elvégezhető. A transzformáló anyag természetére vonatkozó kísérleteket később mások folytatták: Oswald T. Avery, Colin M. MacLeod és Maclyn McCarty közölte 1944-ben, hogy az S variáns különféle alkotói közül (fehérje, lipid, szénhidrát, RNS és DNS) csak a DNS okozott transzformációt. A DNS-t bontó enzimmel folytatott emésztés után megszűnt a DNS transzformáló képessége. Tehát a DNS az S tulajdonság meghatározója, az örökítő anyag.

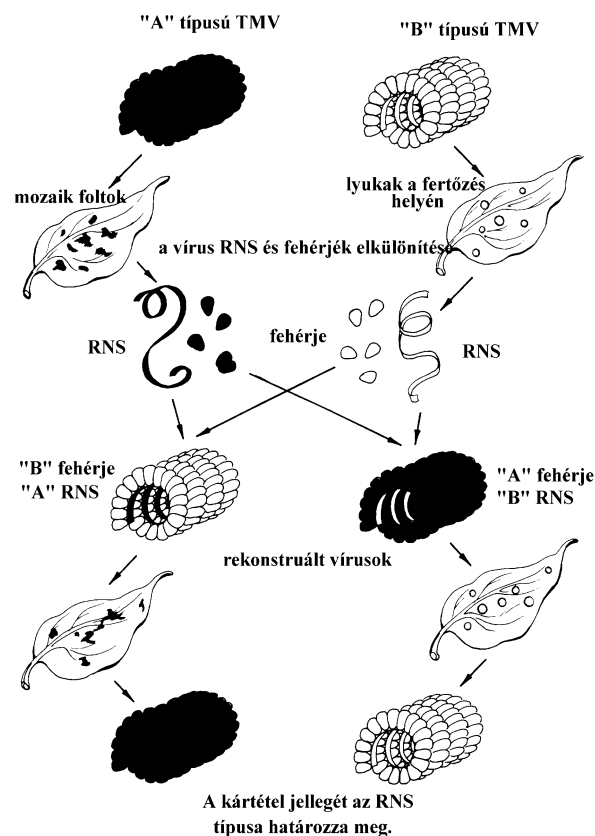
Avery és munkatársai azt is megmutatták, hogy az általuk izolált DNS-molekula súlya akár 500.000 Dalton (Da) is lehet. (1Da = egy hidrogén atom tömege.) Kiszámítható, hogy ilyen súlyú DNS-t kb. 1600 nukleotid alkot. Az 1600 nukleotidból álló DNS-molekula elvileg  $4^{1600} = 10^{960}$ -féle lehet, így nagyon sokféle fehérje képződését kódolhatja (ma már tudjuk: ráadásul amellet, hogy a  $10^{960}$  nagyon nagy szám, az 1600 bázispár alig több mint egy átlagos baktériumgén hossza...). Végeredményben tehát a DNS *elég komplex* lehet ahhoz, hogy bármely élőlény genetikai információját kódolja. Kritikusai szerint Averyék DNS-preparátumai nem voltak elég tiszták...

3. Alfred D. Hershey és Martha Chase (1952) az örökítő anyag *replikációja* alapján bizonyította, hogy a DNS az örökítő anyag. Olyan T2 fággal (bakteriális vírussal) fertőztek *E. coli* sejteket, amelyeknek vagy a fehérjeburka ( $^{35}\text{S}$  tartalmú aminosavakkal) vagy a DNS-e ( $^{32}\text{P}$ -vel) volt megjelölve (3.3. ábra). Külön-külön kísérletben követték a radioaktív jelölés sorsát. A baktériumokat összekeverték a jelzett fágokkal. Vártak néhány percet, majd erős keveréssel leválasztották a fágokat a baktériumokról. Centrifugálással leüleptették a baktériumokat. A fágok burkai a felülészóban maradtak. Amíg a  $^{35}\text{S}$  a felülészóban maradt (a fágburokban), a  $^{32}\text{P}$ -jelölés az üledékben (azaz a baktériumokban) volt jelen. Hershey és Chase a fertőzött baktériumokból kiszabaduló fágokat is megvizsgálta. A fágok nem tartalmaztak  $^{35}\text{S}$  jelölést, ellenben a  $^{32}\text{P}$  jelölés csaknem teljes egészében jelen volt az utód-fágokban (3.3. ábra). Hershey és Chase kísérleti eredményei alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a fág-DNS az, ami bejutott a baktériumokba, ott replikálódott és bekerült az utódokba is - vagyis a DNS az örökítő anyag.



3.3. ábra. A Hershey és Chase kísérlet sematikus ábrázolása.

4. Heinz Fraenkel-Conrat és Bea Singer (az 1950-es években) az örökítő anyag *funkciójának* vizsgálatára alapján bizonyította, hogy nukleinsav természetű molekula lehet örökítő anyag. A dohány mozaikvírus (TMV) A variánsának fertőzése miatt a leveleken kis foltokban elhalnak a sejtek és barna foltok képződnek (3.4. ábra). A B variáns fertőzése miatt a leveleken kis lyukak képződnek. A TMV RNS-e (örökítő anyaga) és a burkoló fehérjék kényelmesen elválaszthatóak. Összekeverve az RNS a fehérjékkel fertőzőképes vírusokká áll össze. Az A RNS-t B fehérjékkel kombinálva olyan vírusok képződtek, amelyek a leveleken barna foltokat alakítottak ki. A B RNS-ből és az A fehérjékből álló vírusok fertőzése nyomán lyukak képződtek (3.4. ábra). Eredményeik alapján Fraenkel-Conrat és Singer arra következtetett, hogy a vírusok funkcióját nem a fehérjék, hanem (ebben az esetben) az RNS-ek határozzák meg. Tehát a nukleinsav az örökítő anyag.

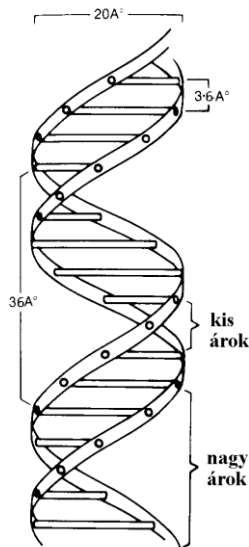


3.4. ábra. A Fraenkel-Conrat és Singer kísérlet sematikus ábrázolása.

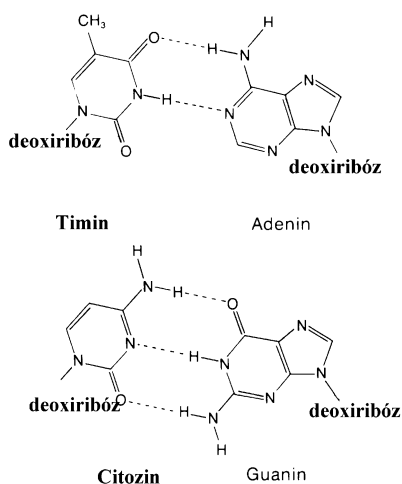
#### A DNS szerkezete

A nukleinsav-kémia fejlődésével Ervin Chargaff és munkatársai munkája nyomán vált nyilvánvalóvá, hogy a DNS-ben az  $A/T = 1$  és a  $C/G = 1$ . Az  $A+T/G+C$  arány, bár fajonként állandó, a különféle fajokban nagyon különböző lehet. Rosalind Franklin és Maurice Wilkins röntgen-kristallográfiai eredményei, valamint Linus Pauling modellépítő módszere alapján James Watson és Francis H. C. Crick írta le a DNS szerkezetét. (Crick és Watson Nature-cikkének megjelenésétől, 1953-tól számítjuk a molekuláris biológia kezdetét.) A DNS-molekula egy jobbmenetű, 2 nm "széles" kettős spirál, nukleotidok óriáspolimerje (3.5. ábra). A

polinukleotid fonal alapja a -cukor-foszforsav-cukor-foszforsav-cukor- lánc. A cukorhoz (a dezoxiribózhhoz) kapcsolódnak a bázisok. A foszforsav-maradékok a szomszédos cukormolekulák 5' és 3' szénatomjai között teremtenek kapcsolatot. Lényegében tehát a DNS fonalnak van egy 5' → 3' irányú polaritása (egyben ez az az irány is, amelyben a nukleinsavak szintézise folyik lásd később). A DNS két szála ellenkező lefutású - antiparallel állásúak. A kettős spirál alapját az A=T és a G≡C bázispárok között képződő H-híd kötések adják (3.6. ábra). A szemközti szálak közötti bázisok komplementerek. A szomszédos bázispárok 3,6 Å-nyire (1 Å = 0,1 nm = 10<sup>-10</sup> m) vannak egymástól, és 36°-ot zárnak be egymással. A DNS-fonal mentén egy nagy és egy kis árok vonul végig (3.5. ábra). A DNS genetikai információ-tartalmát a bázisok sorrendje jelenti.



3.5. ábra. A DNS kettős spirál szerkezete.



3.6. ábra. Az A=T és a G≡C komplementer bázispárok.

### Gén és genom

A **genom** az egyszeres kromoszóma-készletben levő DNS összessége. Másként megfogalmazva: a kromoszómák egyszeres készlete. A klasszikus definíció szerint a **gén** az öröklődés, a genetikai funkció olyan egysége, amely egy vagy több, de közös RNS-ről képződő, nagyon hasonló polipeptidet vagy egy funkcionális

RNS-t kódol. A genom mérete a különböző fajokban meglehetősen változó (3.1. táblázat).

3.1. táblázat. Néhány faj genomjának mérete

| Faj                             | Bázispárok száma        | Hossza (méter)         |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|
| <b>FÁGOK, VÍRUSOK</b>           |                         |                        |
| SV40                            | 5226                    | 1,7 x 10 <sup>-6</sup> |
| φX 174                          | 5375                    | 1,8 x 10 <sup>-6</sup> |
| λ                               | 4,65 x 10 <sup>4</sup>  | 1,6 x 10 <sup>-5</sup> |
| <b>BAKTÉRIUMOK</b>              |                         |                        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1,75 x 10 <sup>6</sup>  | 6,0 x 10 <sup>-4</sup> |
| <i>Escherichia coli</i>         | 4,60 x 10 <sup>6</sup>  | 1,5 x 10 <sup>-3</sup> |
| <b>EUKARIÓTÁK</b>               |                         |                        |
| Élesztő                         | 1,75 x 10 <sup>7</sup>  | 6,0 x 10 <sup>-3</sup> |
| Muslica                         | 1,75 x 10 <sup>8</sup>  | 3,0 x 10 <sup>-2</sup> |
| Ember                           | 3,40 x 10 <sup>9</sup>  | 9,3 x 10 <sup>-1</sup> |
| Kukorica                        | 6,60 x 10 <sup>9</sup>  | 2,2                    |
| Szalamandra                     | 1,50 x 10 <sup>11</sup> | 50                     |
| Liliom                          | 2,00 x 10 <sup>11</sup> | 110                    |

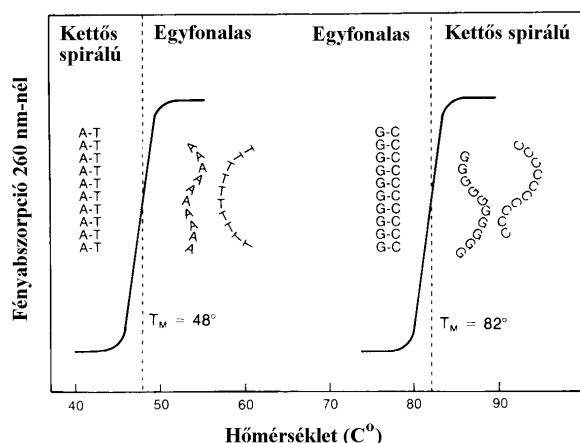
Az ember genomjának nukleotid-szekvenciája 1000 olyan könyvet töltene meg, amelyek mindegyike 1000 lapból állna, laponként kb. 3400 betűvel. A φX 174 fág genomja 10, az *E. coli* bélbaktériumé 4381, az élesztőé 5770, a muslicáé 13379, az emberé kb. 23000 gént tartalmaz. Amíg prokariótákban a genom java részét, sok eukariótában a teljes genomnak mindössze néhány százalékát teszik ki a gének.

### A genom szerveződése

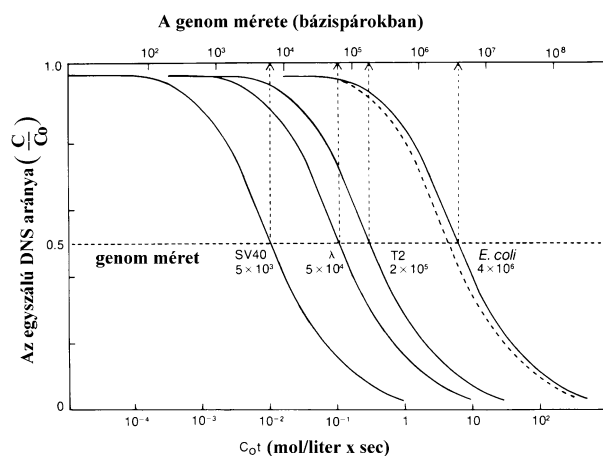
A hőmérséklet növekedésével a DNS két szálát összetartó A=T és G≡C bázispárok közötti H-hidak felbomlanak, a DNS "megolvad", denaturálódik, egyszálúvá válik, miközben a 260 nm-en mért fényelnyelése növekszik. A H-hidak által biztosított kötések különböző erőssége miatt a csupa A=T bázispárból álló DNS olvadáspontja 48°C, a csupa G≡C-ből állóé 82°C (3.7. ábra).

Prokarióta DNS-t kb. 400 bázispárból álló darabokra aprítva (pl. egy turmixgépben) és felmelegítve, hogy csupa egyszálú DNS legyen az oldatban, majd engedve, hogy az oldat lehűljön, a komplementer szálak egymásra találhatnak, párosodnak (hibridizálnak) - helyreáll a kétszálú állapot (renaturáció). Hűlés közben fokozatosan csökken az oldat fényelnyelése, végül visszaáll a kiindulási értékre. Az oldat fényelnyelés-változásának dinamikája mutatja a benne lévő egy- illetve kétszálú DNS mennyiségét.

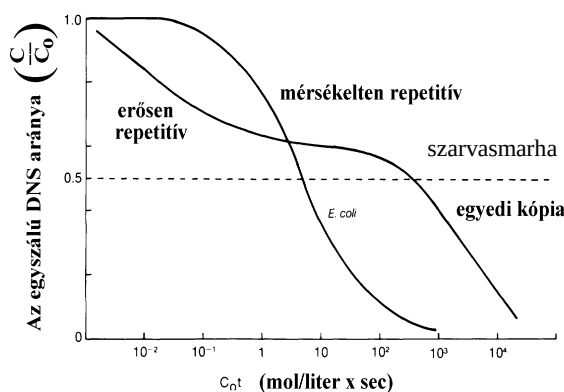
Ha a C/C<sub>0</sub> arányt (ahol C az egyszálú DNS koncentrációja, C<sub>0</sub> pedig az eredeti DNS koncentráció) a C<sub>0</sub>t (t = idő másodpercekben) függvényében ábrázoljuk, a görbék jellegzetes lefutásúak (3.8. ábra) - ez az ún. *denaturációs-renaturációs kinetika*. Természetesen minél kisebb a genom (mint pl. az SV40 vírus esetében), annál nagyobb az esélye annak, hogy a komplementer DNS szálak egymásra találhatnak és egyesülnek. Minél nagyobb a genom, a renaturáció annál tovább tart. A denaturáció-renaturációs kinetika alapján meghatározható a genom mérete (3.8. ábra).



3.7. ábra. A csak A=T illetve a csak G=C bázispárból álló DNS fényelnyelésének változása a hőmérséklet függvényében.



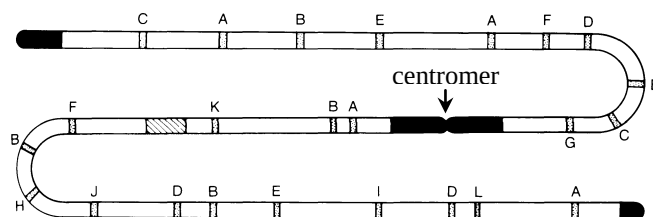
3.8. ábra. A DNS renaturációs kinetika vírusok és baktériumok esetében.



3.9. ábra. Az *E. coli* és a szarvasmarha DNS renaturációs kinetikája.

A denaturációs-renaturációs kinetika eukarióták esetében a prokariótákétól eltérő lefutású (3.9. ábra): van egy gyors renaturációt mutató, egy lassabb, de még viszonylag gyors, és egy lassú, hosszan elnyúló része. A gyorsan renaturálódó rész az eukariótákra jellemző ún. *erősen repetitív* szekvenciáknak felel meg. Az erősen

repetitív szekvenciák genomként  $10^5 - 10^7$  kópiában vannak jelen, viszonylag rövid, 1-13 bázispárból állnak, tandem elrendeződésűek, és a genomnak akár 5-30%-át is kitehetik (pl. a tengerimalacban a CCTA szekvencia ismétlődik nagyon sokszor). Nyilvánvaló, hogy az erősen repetitív egyszálú szekvenciák gyorsan rátalálnak valamelyik komplementerükre, renaturálódnak. Erősen repetitív szekvenciák találhatók például a kromoszómák centromerének és a végeinek (telomerjeinek) környékét alkotó *heterokromatinban* (3.10. ábra).



- Heterokromatin. Rövid, erősen ismétlődő szekvenciák.
- Egyedi, egy kópiában levő szekvenciák.
- ▨ Tandem ismétlődő szekvenciák.
- ▤ Különböző mérsékleten repetitív szekvenciák.

3.10. ábra. A különféle szekvencia típusok eloszlása egy eukarióta kromoszómában.

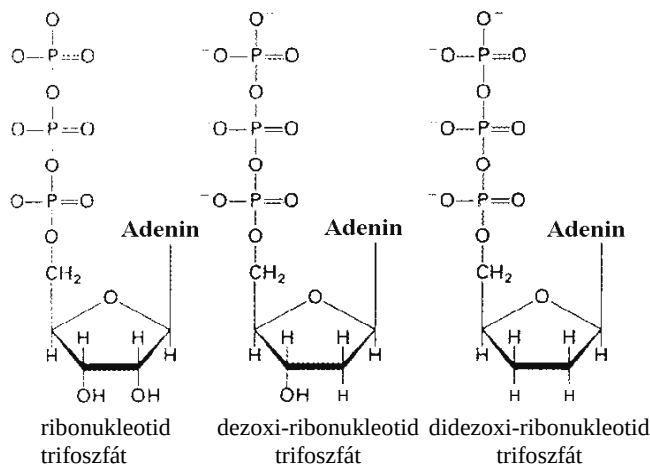
A denaturációs-renaturációs kinetika második szakaszának a *mérsékelten repetitív* szekvenciák felelnek meg. A mérsékelten repetitív szekvenciák genomként 30-10000 kópiában vannak jelen. Hosszuk többnyire 10-100 bázispár közötti, sokszor tandem elrendeződésűek, szekvencia-családokat alkotnak és az eukromatinban, kis „szigetecskékben” vannak elszórva (3.10. ábra). A mérsékelten repetitív szekvenciák egy csoportját képezik azok, amelyeket *változó számú tandem ismétlődő* (angolul *variable number of tandem repeats*, VNTR) szekvenciáknak neveznek. Az ismétlődések száma kromoszómánként változhat, és a VNTR-ek hossza személyek azonosítására alkalmas (lásd a 13. előadás anyagát).

Miután genom-izolálás, aprítás és ultracentrifugálás után az erősen és a mérsékelten ismétlődő szekvenciák a fő DNS-sáv mellett kis különálló (szatellit) sávot alkotnak, előbbieket hagyományosan mikroszatellit, utóbbiakat miniszatellit DNS-nek is szokás nevezni. (A jelenség oka az, hogy az ismétlődő szekvenciáknak általában az átlagostól eltérő a nukleinsav-összetétele, így az ülepedési sebessége is).

Az eukarióta DNS harmadik típusát azok az ún. *egyedi kópia* DNS-szekvenciák alkotják, amelyek genomként csak egyetlen vagy néhány kópiában vannak jelen. Az egyedi szekvenciák adják az eukromatin fő tömegét, és ide tartoznak a gének is (3.10. ábra).

DNS szekvenálás

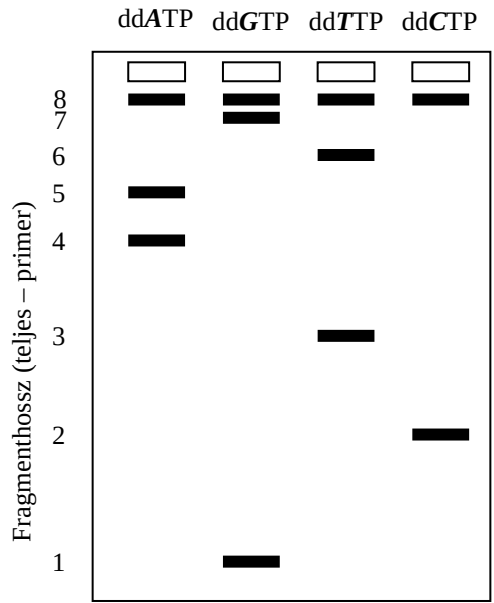
A DNS-ben kódolt genetikai információ a bázisok sorrendjében rejlik. A DNS szekvenálása a bázisok sorrendjének meghatározását jelenti. A DNS szekvenálására ma több módszer is használatos. Közülük a legismertebb, és a legtöbb ma alkalmazott modern eljárás alapját képező Sanger-féle (1981) dideoxi-módszerrel ismerkedünk meg (A DNS replikációjának mechanizmusáról a következő előadás, illetve részletesebben a Biokémia tantárgy anyagában lehet tájékozódni). A módszer lényege a következő. A szekvenálandó DNS-t denaturálják, és DNS-polimerázt használva előállítják a komplementer szálát (ahogyan az a replikáció során is történik). Az új szál szintéziséhez olyan primert (indítót) használnak, amely komplementere a szekvenálandó egyszálú DNS 3' végének. [A primer – lásd még a 4. fejezetet - 15-30 nukleotidból álló szintetikus, egyszálú DNS, amely a komplementer szekvenciákkal párosodik, lehetőséget adva a templát (minta-) szálnak megfelelő komplementer DNS szintézisre.] A mintát négy részre osztják. Mindegyikhez adnak (1) DNS-polimeráz enzimet, amely a primerhez kapcsolódva a templát szál alapján DNS-t szintetizál, (2) dezoxinukleotid-trifoszfátokat, a DNS építőelemeit, valamint (3) az egyik csőbe dideoxi-ATP-t, a másikba dideoxi-GTP-t, stb. A dideoxi-nukleotidok 3' szénatomjához nem kapcsolódik -OH csoport, csupán két hidrogén (3.11. ábra). A dezoxi- és a dideoxi-nukleotidok aránya kb. 100/4. Elkezdődik a DNS-szintézis. A szintetizálódó DNS-be beépül valamelyik komponens (a primer és/vagy a dezoxi-nukleotid) meg van jelölve (a jelzés lehet <sup>32</sup>P, vagy ma már inkább fluoreszcensen jelölt dezoxi-nukleotid). A ddATP-t is tartalmazó mintában a DNS-szintézis elakad, valahányszor dATP helyett ddATP épül be a szintetizálódó DNS-szálna (3.11. ábra). Végeredményben annyiféle DNS-fragment képződik, ahány T van a templát szálna. A különböző hosszúságú DNS-fragmerek gélelektroforézissel elkülöníthetők. A gélmintázat alapján a nukleotidok sorrendje (a szekvencia) kényelmesen meghatározható. A DNS szekvenálását ma már automata berendezések végzik, a szekvenciát gépek olvassák és raktározzák nagyteljesítményű számítógépekben, adatbankokban.



3.11. ábra. Az ATP, a dATP és a ddATP szerkezete.

A fajok genetikai információ-tartalma a genomjukban található. A genomprojektek célja annak meghatározása, hogy mely bázispárok, és milyen sorrendben alkotják valamely faj genomját. Elsőként a *Haemophilus influenzae* baktérium genomja vált ismertté 1995-ben. Aztán jött a többi, köztük az élesztő (1996), a *Caenorhabditis elegans* fonálféreg (1998), a muslica (2002) az ember (2003), a csimpánz (2005). Ma már több ezer faj genomja ismert. Az adatbankok szekvenciáit nagyteljesítményű számítógépekkel tanulmányozzák. A szekvenciák összehasonlítása alapján nagyon sok, az élővilág fejlődésére vonatkozó értékes ismeretnek jutottunk/juthatunk birtokába.

| A meghatározandó szekvencia: 5'GCATTAGC-----3' |                                                         |                      |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|
| Az indító (primer) 3'-----5'                   |                                                         |                      |
| dideoxi-<br>ribonuk-<br>leotid                 | fragment-<br>hossz<br>(teljes hossz a<br>primer nélkül) | a képződő fragmentek |
| ddATP                                          | 8                                                       | 3'CGTAATCG-----5'    |
|                                                | 5                                                       | 3'AATCG-----5'       |
|                                                | 4                                                       | 3'ATCG-----5'        |
| ddGTP                                          | 8                                                       | 3'CGTAATCG-----5'    |
|                                                | 7                                                       | 3'GTAATCG-----5'     |
|                                                | 1                                                       | 3'G-----5'           |
| ddTTP                                          | 8                                                       | 3'CGTAATCG-----5'    |
|                                                | 6                                                       | 3'TAATCG-----5'      |
|                                                | 3                                                       | 3'TCG-----5'         |
| ddCTP                                          | 8                                                       | 3'CGTAATCG-----5'    |
|                                                | 2                                                       | 3'CG-----5'          |

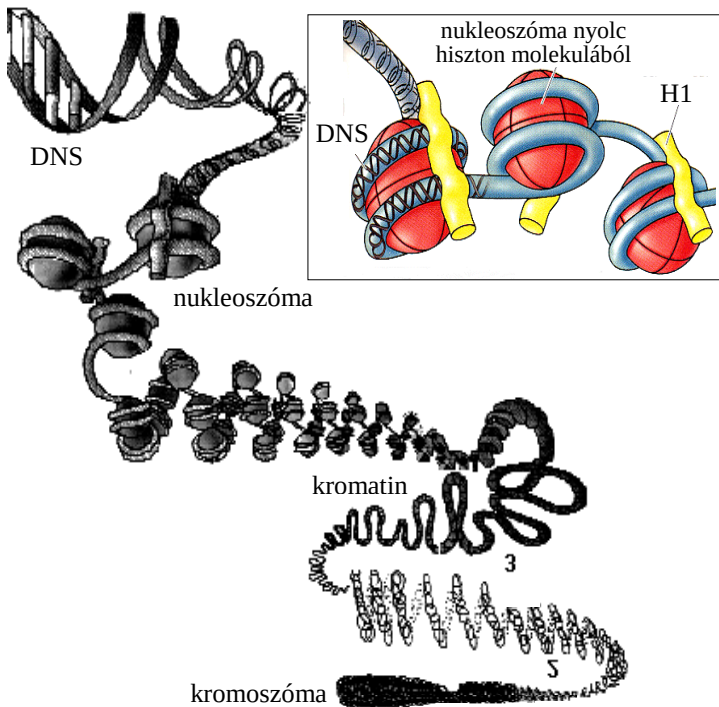


3.12. ábra. A Sanger-féle dideoxi DNS-szekvenálás elvi alapjai. A fragmerek hossza alapján a komplementer szál szekvenciája meghatározható, és a következőképpen alakul a legrövidebbtől a leghosszabb fragmerek irányában haladva: 1: G, 2: C, 3: T, 4: A, 5: A, 6: T, 7: G. A komplementer szál szekvenciája alapján a meghatározandó szekvencia (a fejlécben) egyszerűen megadható.

### A kromoszómák szerveződése

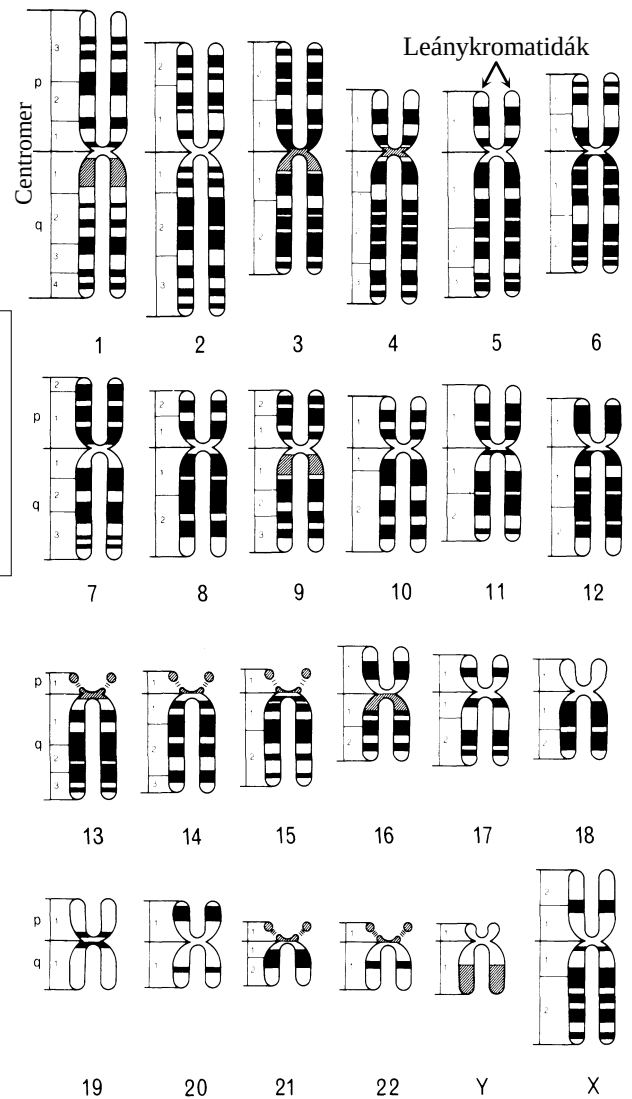
A baktérium-kromoszóma egyetlen körbezáródó, gyakran gyűrű alakúnak nevezett DNS molekula, amely egy ponton a sejthártyához rögzül. Sok baktérium a kromoszóma mellett kis kör alakú DNS molekulá(ka)t, plazmido(ka)t is tartalmaz. A *plazmidok* önállóan replikálódó, kromoszómán kívüli DNS-ek. A baktérium-kromoszóma és a plazmidok - bár sok, a génműködést szabályozó fehérjével kapcsolódnak – nem szerveződnek bonyolultabb struktúrákba.

Az eukarióták DNS-e bázikus molekulákból, ún. hisztonokból képződött „gyöngyöcskékre” tekeredik. A „gyöngyöcskéket” a rájuk tekeredett DNS-el együtt *nukleosómáknak* nevezik (3.13. ábra). A nukleosómákra tekeredett DNS más, ún. nem-hiszton fehérjékkel is kapcsolódva tekercseket, majd szupertekercseket, azokból pedig hurkokat képez. A tömörödés mértéke az osztódásban levő sejtekben a legnagyobb, amikor bizonyos festések hatására a nyugalomban lévő sejtekben egyébként laza szerkezetű, a sejtmagot kitöltő kromoszómák mikroszkópban is jól láthatókká válnak. A *kromatint*, a kromoszómák anyagát tehát DNS, hiszton és nem-hiszton fehérje-molekulák alkotják.



**3.13. ábra.** Az eukarióta kromoszóma szerveződése. A DNS hiszton fehérjékből képződő „gyöngyöcskékre” tekeredik, és nukleosómákat alkot. Egy nukleosómában nyolc hiszton molekula található, két-két H2A, H2B, H3 és H4 típusú. A nukleosómákat a H1 típusú hisztonok stabilizálják, fűzik össze. A nukleosóma-fűzér további fehérjékkel kapcsolódva kromatint képez, feltekeredik, hurkot képez és legtömörebb formájában, osztódáskor fénymikroszkópban is azonosítható.

Egy, a mitózis metafázisában (a sejtosztódás részleteit lásd a következő előadás anyagában) levő ún. *metafázisos kromoszóma* már replikálódott, tehát kétszeres mennyiségű DNS-t tartalmaz, és két leánykromatidává (ikerkromatidákká) szerveződött (3.14. ábra). Egy kromatidát egyetlen DNS kettős spirál és nagyon sok fehérje-molekula alkot. A leánykromatidák, egyetlen DNS kettős spirál két kópiája, a centromerjükönél tapadnak össze. A *centromer* jellegzetes, erősen repetitív DNS-szekvenciából és a hozzájuk kapcsolódó ún. centromer fehérjékből áll. A centromer a kromoszómák különböző helyein lehet. A *telomereket*, a kromoszómák végeit is jellegzetes DNS-szekvenciák és a hozzájuk kapcsolódó specifikus fehérjék alkotják.



**3.14. ábra.** A humán haploid (egyszeres) kariotípus. Metafázisú kromoszómák. A 13., a 14., a 15., valamint a 21. és a 22. kromoszómák rövid (p) karjainak végén levő részt szatellitnek nevezik. Az alattuk levő, nyélszerű szakaszokban vannak azok a gének, amelyek a riboszomális RNS molekulák képződését kódolják. Az 1-22. kromoszómákat autoszómáknak, az X és az Y kromoszómákat nemi (ivari) kromoszómáknak nevezik.



### Kariotípus

A haploid kromoszómaszám fajonként jellemző és állandó. Az ember diploid testi sejtjeiben 23 pár kromoszóma van. Az egyik garnitúra anyai, a másik apai eredetű. Bármely pár két tagja, az ún. **homológ kromoszómák**, azonos méretű, alakú, azonos szerveződésű, és ugyanazon a pontján ugyanarra a tulajdonságra (pl. szemszín) vonatkozó információt hordoz. Az információ tartalma a két homológ kromoszómában lehet azonos (legyen a szemszín kék) vagy különböző (kék illetve barna). A metafázisos kromoszómák méretük, a centromer helye és a festődési mintázat alapján könnyen azonosíthatóak (3.14. ábra). Az egy sejtben jelenlevő metafázisos kromoszómák alkotják a kariotípust.

Az ivarsejtek haploidok, csak egyetlen kromoszóma-szerelvényt tartalmaznak: emberben 22 autoszómát és egy ún. nemi (ivari) kromoszómát. Az autoszómák (látszólag) nem tartalmaznak a nemre vonatkozó információt. A nemi kromoszómáknak (X és Y, ám pl. a madarakban Z és W) szerepük van a nem (ivar) meghatározásában.

A 13., a 14., a 15., a 24. és a 22. kromoszómák rövid karjainak jellegzetes dobverő alakú (szatellit) részei vannak. Azok tartalmazzák a riboszomális RNS-eket (rRNS) kódoló gének zömét (vannak olyan rRNS gének is, amelyek az X kromoszómán vannak). A riboszomális RNS-gének a sejtmagvacska egyik alkotói az interfázisú sejtben.

A kariotipizálás, vagyis valamely sejt kromoszóma-készletének megállapítása diagnosztikai jelentőségű: a normálistól eltérő számban kromoszómát hordozó, vagy a rendellenesen szerveződött kromoszómá(ka)t hordozó sejtek funkciója gyakran sérül, többnyire a megbomlott géndózis és géntermék-koncentráció arányok miatt.

A gének az öröklődés egységei, a genetikailag kódolt tulajdonságok meghatározói, és egy adott kromoszóma DNS-ének jól meghatározott szakaszán találhatóak. Amint az elkövetkező fejezetekből kiderül, a genetikai térképezés során nem csak azt lehetett/lehet meghatározni, hogy valamely gén melyik kromoszóma része, hanem azt is, hogy ezen belül kromoszóma mely helyén van. A molekuláris genetika egyik feladata a gének helyének pontos meghatározása a DNS-en belül, ezt követheti a gén felépítésének és működésének vizsgálata.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Minden élőlény örökítő anyaga a DNS. A DNS a nukleotid-szekvenciák sokfélesége alapján elég komplex ahhoz, hogy szinte végtelenül sokféle fehérje szintézisét kódolja, biztosítsa az élőlények sokféleségét. A DNS-ben kódolt genetikai információt az építő nukleotidok sorrendje jelenti.

A prokarióta genomot csaknem teljes egészében egyedi szekvenciák alkotják és gyűrű alakú kromoszómává szerveződik. Az eukarióta genom és a kromoszómák is bonyolultabb szervezettségűek. Bár az eukarióta genom nagyon nagy, vannak olyan módszerek, amelyekkel el lehet benne igazodni, géneket tudunk azonosítani. Egy adott gént első lépésben kromoszómákhoz lehet kapcsolni, majd meg lehet helyét állapítani a kromoszómán belül, és végül klónozni lehet a gént: molekuláris szinten lehet megállapítani szerkezetét és funkcióját.