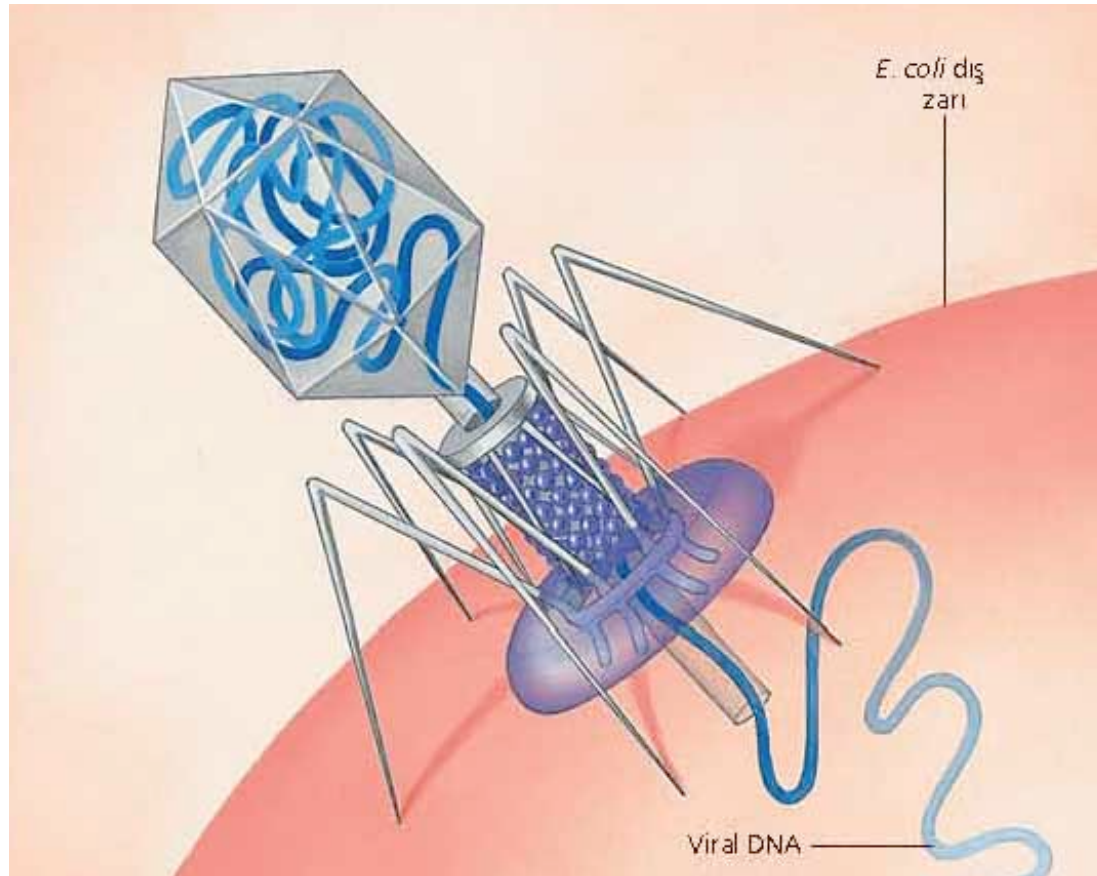


# MİKROBİYAL MODELLER VİRÜS VE BAKTERİ GENETİĞİ



# Virüslerin keşfi

- Virüslerin keşfi hikayesi, 1883' de tütün mozaik hastalığının etkenini araştırmakta olan Alman bilim adamı Adolf Mayer ile başlar.
- Bu hastalık, tütün bitkisinin büyümesine engel olarak, yapraklarda mozaik görünümünde beneklenmeye yol açmaktadır.



# Virüslerin keşfi

- Araştırmacı bu hastalığın bulaşıcı olduğunu, hasta yaprakların öz suyunu sağlıklı bitkilere püskürtüp onların da enfekte olduğunu gözleyince fark etti.
- Mayer, özsü içerisinde bir mikrop bulmak amacıyla araştırma yapmış, ancak sonuç alamamıştı.
- Bunun üzerine hastalık etkeninin, mikroskopta görünmeyecek düzeyde küçük bakterilerden kaynaklandığı sonucuna vardı.

# Dimitri Ivanowsky

- Bu araştırmacı, hastalıklı bitkinin özsuyunu, bakterileri tutabilen bir filtreden geçirmiştir.
- Ancak filtrasyon sonucunda elde edilen özsü halen hastalık oluşturmakta idi.
- Bu Rus bilim adamı, tütün mozaik hastalığının bakteri kaynaklı olduğunu iddia etmeye devam ediyor ancak tam olarak ispat edemiyordu.
- Bu araştırmacıya göre, hastalığı oluşturan etken, filtrede tutulamayan bakteri kökenli bir toksin bile olabilirdi.



## Martinus Beijerinck (1987)

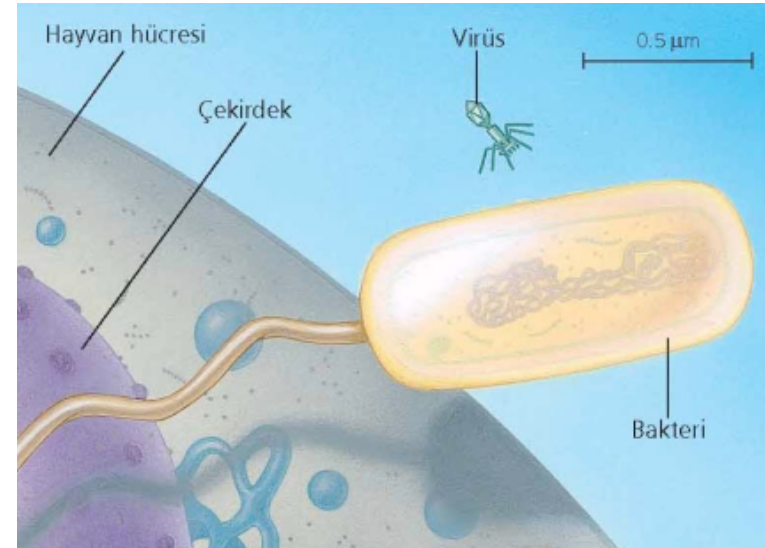
- Bu araştırmacı, filtre edilen özsu bitkilere püskürttü ve bitkilerde söz konusu hastalık oluşunca onların özsuunu da başka bitkileri enfekte etmek için kullandı.
- Bu işlemi birkaç kez sürdürdü.
- Bir seri gerçekleştirilen bu işlemlerin ardından patojenin etkisini kaybetmediği anlaşıldı.
- Beijerinck, bu durumda hastalık etkeninin çoğalma yeteneğinde olduğu kanısına vardı.

## Wendell Stanley (1935)

- Beijerinck, bakteriden çok daha küçük ve basit yapıda, çoğalabilen bir partikül düşünüyordu.
- 1935' de Amerikalı bir bilim adamı olan Stanley, şimdi tütün mozaik virüsü (TMV) olarak bilinen bu bulaşıcı partikülü kristalize etmeyi başardı.

# Virüslere genel bakış

- En küçük virüsler sadece 20 nm çapındadır, bir ribozomdan daha küçüktürler.
- Bir toplu iğnenin başına milyarlarca sığabilir.
- En büyük virüsler bile ışık mikroskopunda çok zor gözlenirler.
- Virüsler, protein yapıda bir kılıf içinde yer alan nükleik asitten oluşan hastalık yapıcı partiküllerdir.

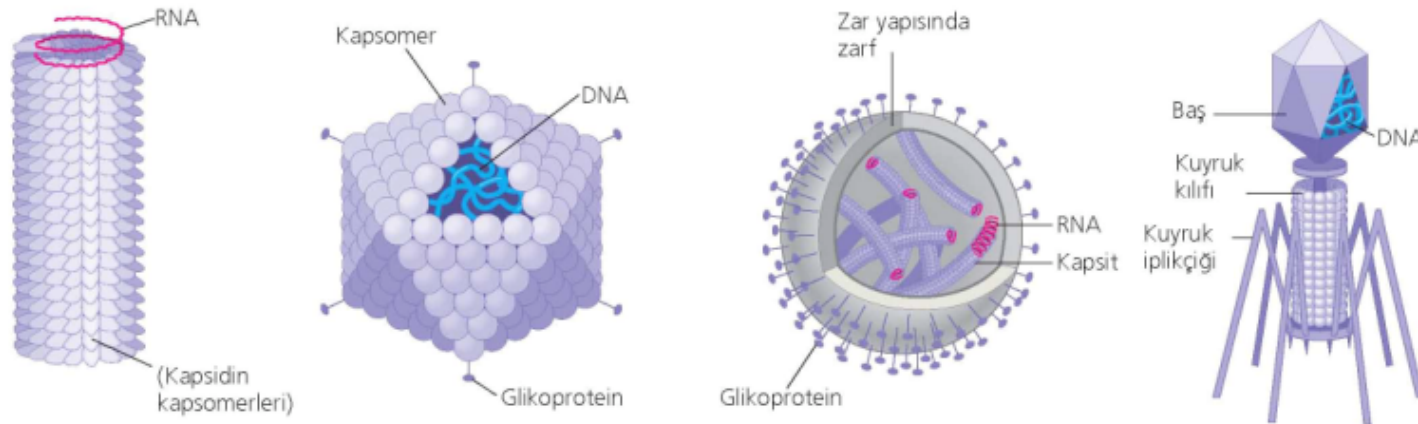


# Virüslerin sıra dışı genomları

- Genellikle biz genleri, çift sarmal DNA' dan oluşmuş halkasal yapılar olarak düşünürüz.
- Ancak birçok virüs bu geleneğe uymamaktadır.
- Genetik materyalleri virüsün tipine bağlı olarak; çift sarmal DNA, tek sarmal DNA, çift ya da tek sarmal RNA' dan oluşabilir.
- Virüsler, genetik materyalini oluşturan nükleik asit tipine bağlı olarak DNA ya da RNA virüsü olarak adlandırılırlar.
- En küçük virüsler sadece 4 gene sahip iken, en büyük virüslerde bu sayı birkaç yüzdür.

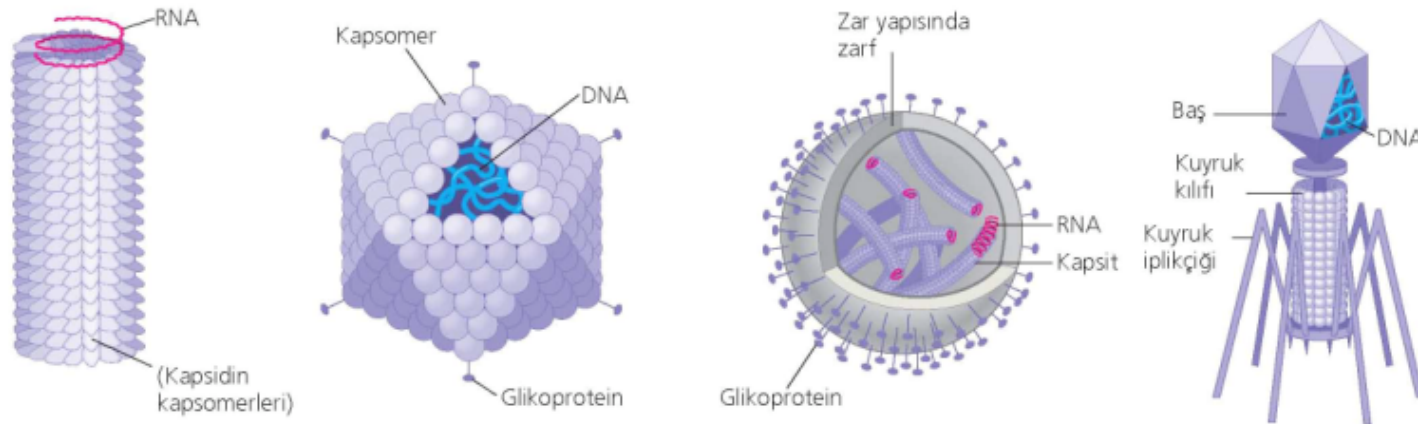
# Kapsit

- Virüs genomunu sarmalayan protein yapıdaki kılıfa kapsit adı verilir.
- Kapsitin şekli virüsün tipine bağlı olarak; çomak şeklinde, polihedral veya daha karmaşık bir yapıda olabilir.



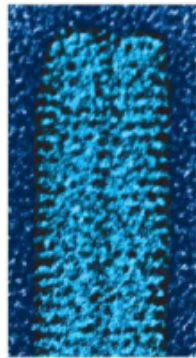
# Kapsit

- Kapsitler, kapsomer adı verilen çok sayıda protein alt birimlerinden oluşur.
- Kapsitteki protein çeşitliliği oldukça düşük düzeydedir.

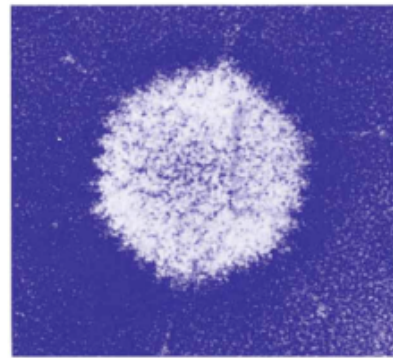


# Kapsit

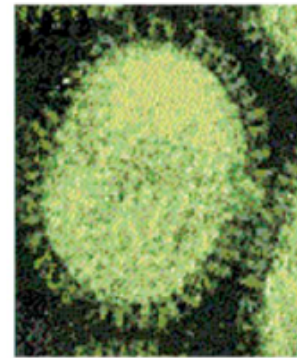
- Tütün mozaik virüsünün binin üzerinde tek tip protein molekülünden oluşan sert ve çomak şekilli bir kapsiti vardır.



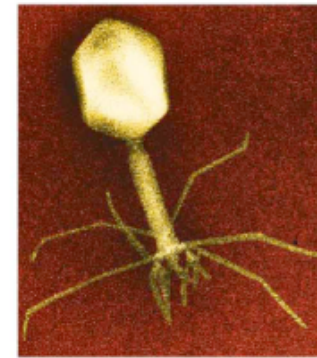
Tütün mozaik virüsü



Adenovirüsler



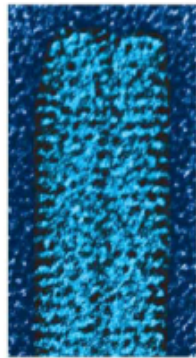
Grip virüsleri



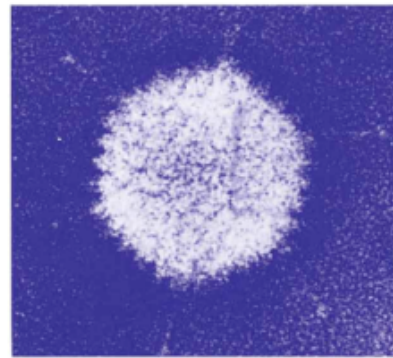
Bakteriyofaj T4

# Kapsit

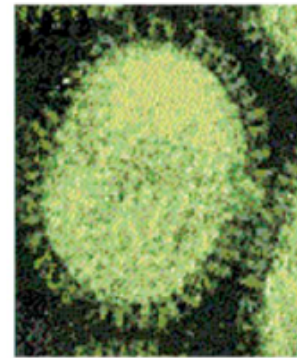
- Hayvanlarda solunum yolu hastalıklarına neden olan adenovirüslerin, 20 üçgen yüzeye sahip, 252 tek tip protein molekülünden oluşan polihedral kapsitleri vardır.



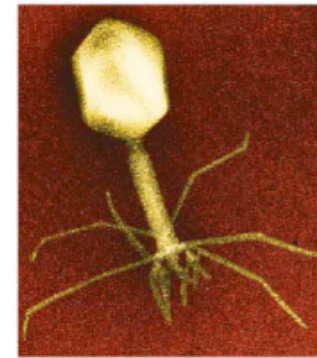
Tütün mozaik virüsü



Adenovirüsler



Grip virüsleri

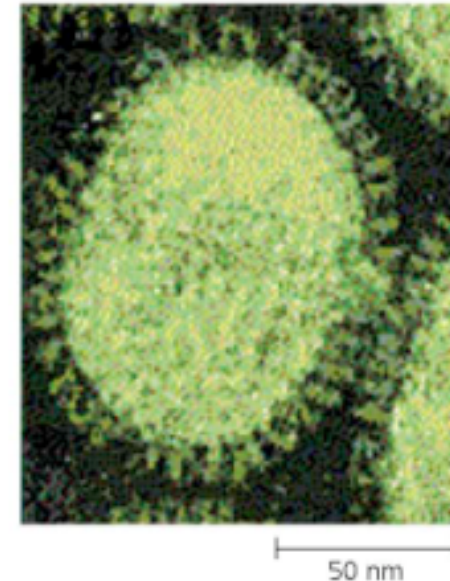
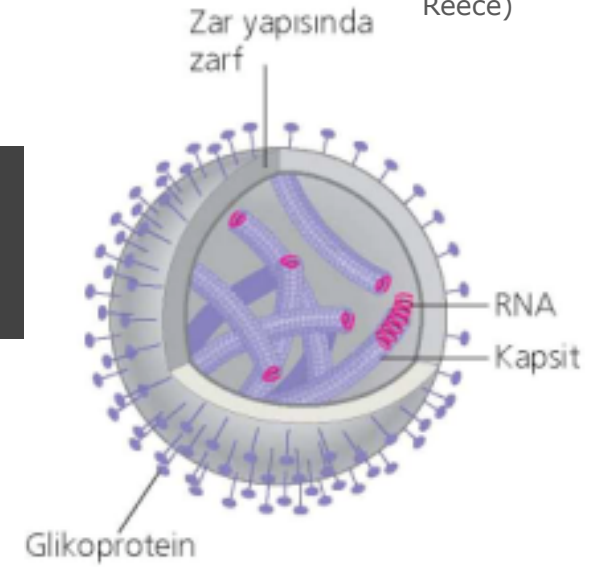


Bakteriyofaj T4



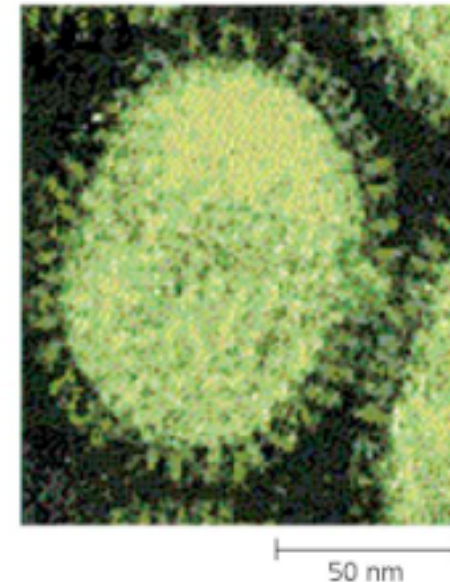
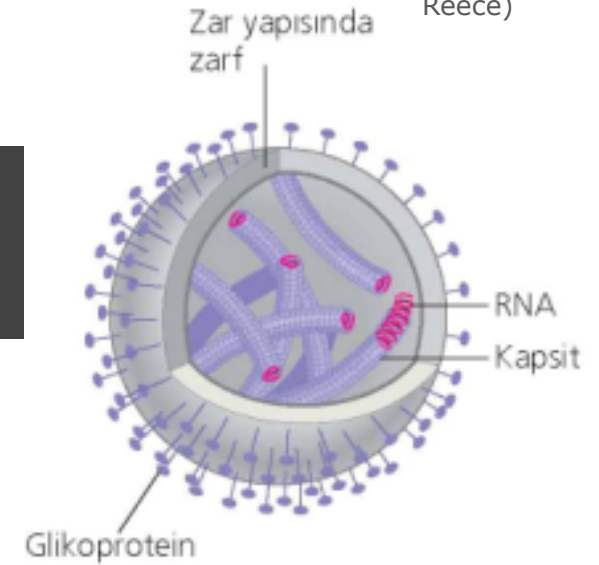
# Viral zarf

- Bazı virüsler, konakçıyı enfekte etmek için yardımcı yapılara sahiptir.
- Diğer birçok hayvan virüsünde de olduğu gibi, grip virüslerinde kapsiti çevreleyen viral zarflar bulunur.



# Viral zarf

- Bu zarflar, konak hücrenin membranından gelen fosfolipit ve proteinlere ek olarak viral kaynaklı protein ve glikoproteinler de içermektedir.
- Bazı virüsler kapsitleri içinde birkaç enzim molekülü de taşımaktadır.

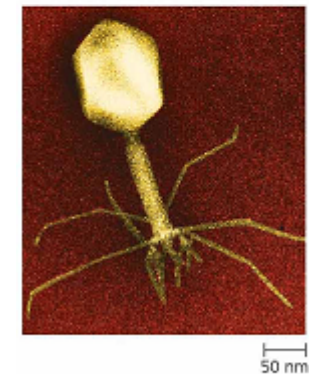
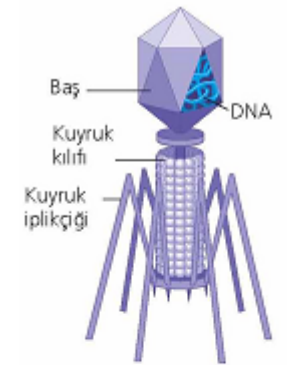


# Bakteriyofaj

- En karmaşık kapsitler bakterileri enfekte eden virüslerde bulunmaktadır.
- Bakteriyel virüsler, bakteriyofaj ya da kısaca faj olarak adlandırılmaktadır.
- İlk çalışılmış olan fajlar, *E. coli*'yi enfekte edenlerdir.

# Bakteriyofaj

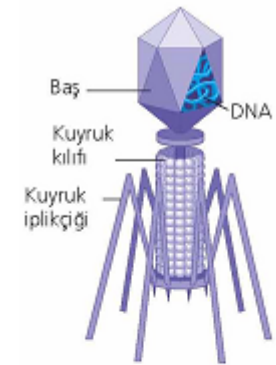
- Bu fajlar tip 1 (T1), tip 2 (T2) olarak devam eden yedi farklı fajdır ve bulunuş tarih sırasına göre adlandırılmışlardır.
- T2, T4 ve T6 fajları rastlantısal olarak benzer yapıda bulunmuşlardır.



(d) **Bakteriofaj T4**, diğer "T-gift" fajları gibi, polihedral bir baş ve kuyruk düzeneğinden oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir.

# Bakteriyofaj

- Kapsitleri, 20 kenarlı uzamış baş şeklindedir.
- Bu kısım, fajların bakteriye yapışmakta kullandıkları kuyruk iplikçiklerini taşıyan kuyruk kısmına bağlanmıştır.



(d) **Bakteriofaj T4**, diğer "T-gift" fajları gibi, polihedral bir baş ve kuyruk düzeneğinden oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir.

## Virüsler zorunlu hücre içi parazitidir !!!

- İzole edilmiş bir virüs çoğalamaz.
- Bu nedenle uygun bir konakçıyı enfekte etmedikçe yaşamını devam ettiremez.
- Virüsler metabolik enzimlerden yoksundur.

## Virüsler zorunlu hücre içi parazitidir !!!

- Kendi proteinlerini sentezlemek için ribozomları ve diğer yapıları içermezler.
- Yani, izole haldeki virüsler, bir konakçıdan diğerine geçen paketlenmiş gen dizilerinden başka bir şey değildir.

# Konakçı sınırı

- Her virüs tipinin parazitik olarak enfekte edebileceği sınırlı miktarda konakçı hücre vardır.
- Bu özelliğe onun “konakçı sınırı” denir.



# Konak hücreyi tanıma

- Virüsler konak hücrelerini, hücrelerin dışındaki özellik reseptör proteinlerle kendi üzerlerindeki proteinler arasında oluşan anahtar-kilit etkileşimi sonucunda tanırırlar.

## Bazı virüslerde konakçı sınırı geniştir !!!

- Bazı virüslerin konakçı sınırları, birkaç hücre türünü kapsayacak ölçüde geniştir.
- Örneğin; domuz gribi virüsü hem domuzları hem de insanları enfekte edebilmektedir.
- Kuduz virüsü de rakun, kokarca, köpek ve insan da dahil olmak üzere birçok memeliyi etkileyebilmektedir.

## Bazı virüslerde konakçı sınırı dardır !!!

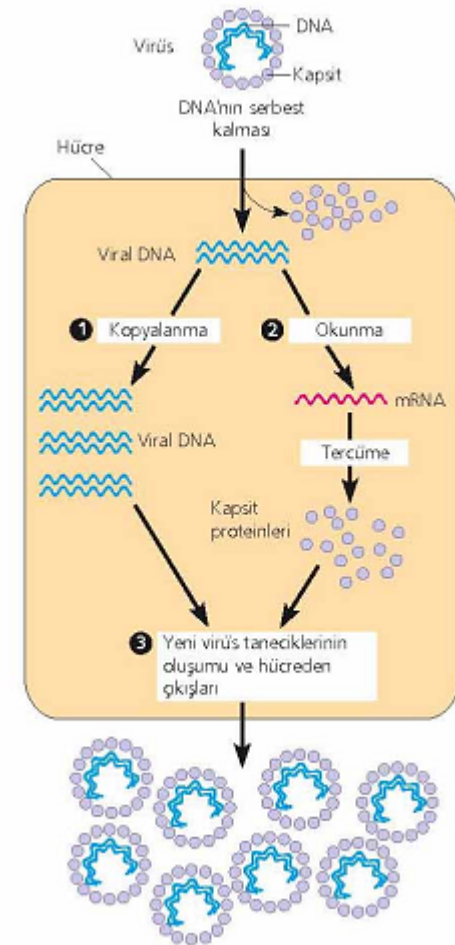
- Bazı virüslerin konakçı sınırı ise çok dardır.
- Yalnızca tek bir türe spesifiktirler.
- Örneğin bazı fajlar sadece *E. coli*'ye özgüdür.

# Ökaryot virüslerinde konakçı sınırı

- Ökaryot virüsleri genelde dokuya özgüdür.
- Soğuk algınlığı virüsleri, diğer dokularla ilgilenmeden doğrudan üst solunum yolunu döşeyen hücreleri enfekte ederler.
- AIDS virüsü ise, özel bir tip akyuvardaki özgül reseptöre bağlanmaktadır.

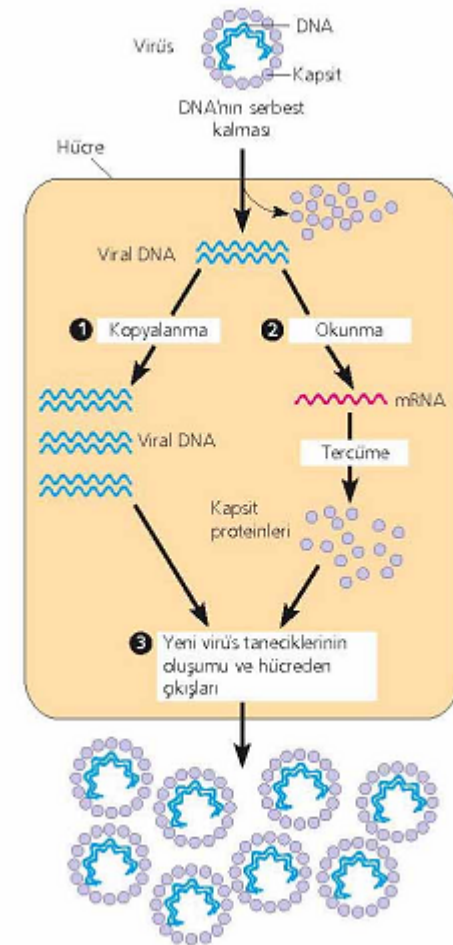
# Viral enfeksiyon

- Viral enfeksiyon, virüs genomu bir konakçı hücreye girdiği zaman başlar.
- Nükleik asidin hücreye giriş mekanizması, virüs tipine bağlı olarak farklılık gösterir.
- Örneğin; T çift fajları, bakteri hücrelerine DNA'larını enjekte etmek için kuyruk düzeneklerini kullanırlar.



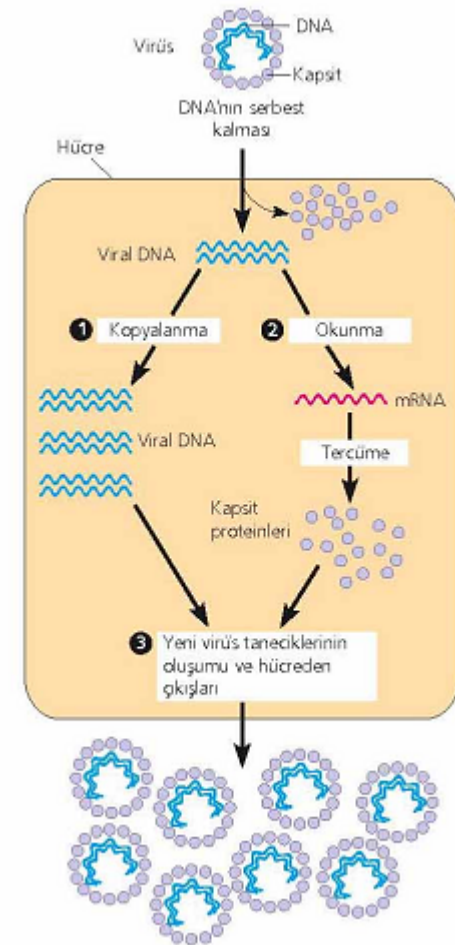
# Viral enfeksiyon

- İçeri girince viral genom, konakçıyı yönetimi altına alır.
- Viral proteinlerin sentezi ve nükleik asidin kopyalanması için hücreyi yeniden organize eder.



# Viral enfeksiyon

- DNA virüslerinin çoğu, viral DNA tarafından sağlanmış kalıp üzerinden yeni genomlar sentezleyecek DNA polimeraz enzimini kullanırlar.
- RNA virüsleri ise, genomlarını replike etmek için, RNA'yı kalıp olarak kullanabilen ve virüs tarafından kodlanan özel polimerazlara sahiptirler.



## Konakçının sağladığı imkanlar

- Virüs, konak hücrenin kaynaklarını virüs üretimi için yönlendirir.
- Nükleik asitlerin sentezi için nükleotidler konak tarafından sağlanır.
- Ayrıca viral proteinlerin yapımı için gerekli enzimler, ribozomlar, tRNA'lar, aminoasitler ve ATP de konak tarafından sağlanır.



## Virüs partiküllerinin bir araya gelmesi

- Nükleik asit moleküllerinin ve kapsomerlerin üretiminden sonra bunların bir araya gelme süreci kendiliğinden gerçekleşir.
- Deneyssel olarak yapılan çalışmalarda tütün mozaik virüsünün (TMV) RNA ve kapsomerleri sadece karıştırılarak bütünleşebilmektedir.

# Konak hücreden ayrılma

- Viral çoğalma döngüsü, yüzlerce hatta binlerce virüs konakçıdan çıktığında tamamlanır.
- Bu süreç sonunda konak hücre genelde parçalanmaktadır.
- İnsanlarda grip ve soğuk algınlığı belirtileri, hücrelerin ölümü ve vücudun buna tepkisi sonucunda oluşmaktadır.

# Virüslerin çoğalma şekilleri

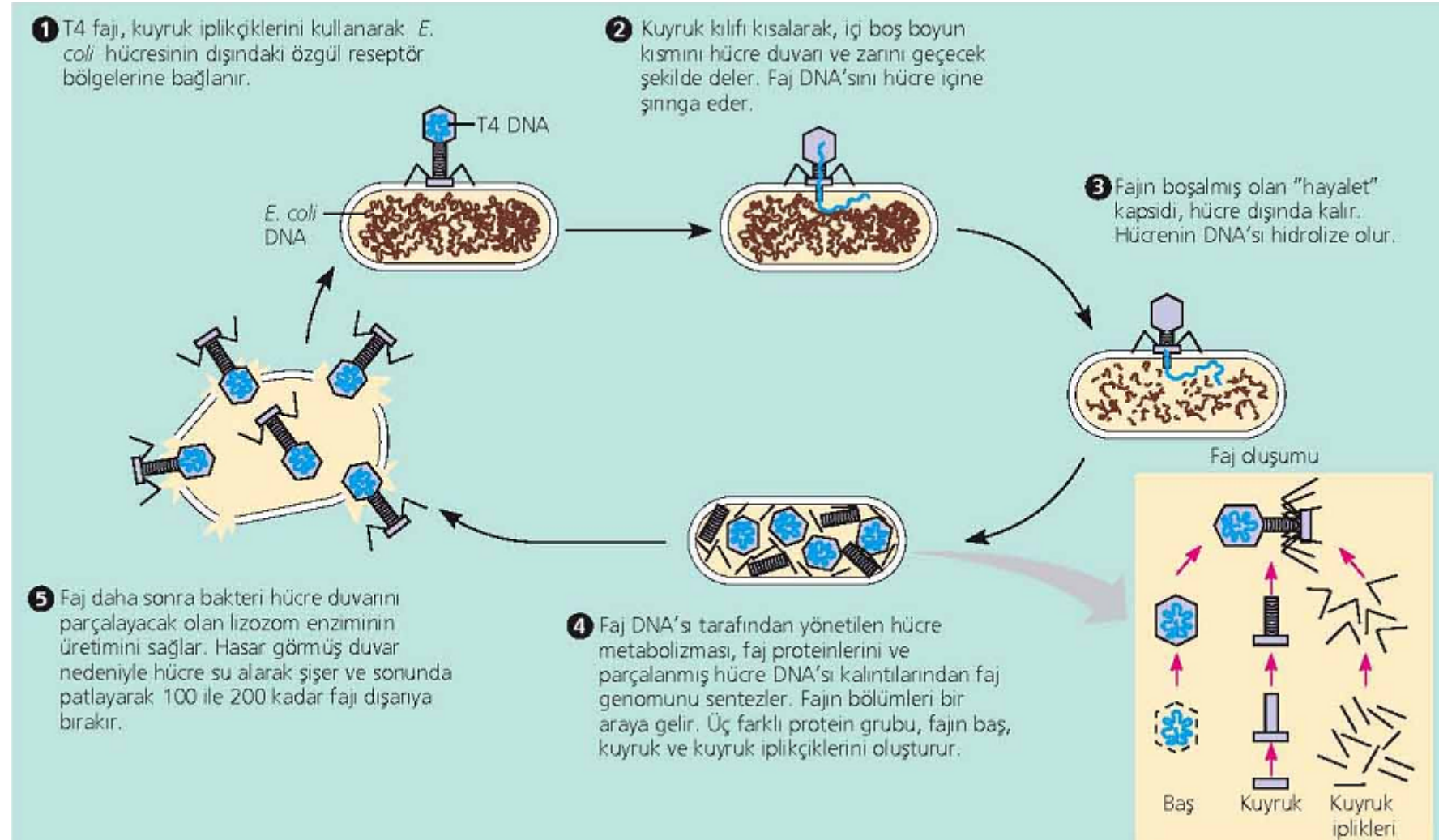
- Fajlarla yapılan deneyler, bazı çift iplikli DNA virüslerinin iki şekilde çoğalabildiğini ortaya koymuştur:
  - Litik döngü
  - Lizogenik döngü

# Litik döngü

- Konakçı hücrenin ölümüyle sonuçlanan döngüdür.
- Bakteri hücresi lizise uğrayarak (parçalanma) çoğalmış  
fajlar dışarıya bırakılır.
- Enfeksiyonun son evresidir.

# Litik döngü

- Dışarıya çıkan her faj, sağlıklı bir başka hücreyi enfekte edebilir.
- Böylelikle saatler içerisinde tüm bir bakteri kolonisi yok edilebilir.
- Bir faj sadece litik döngü aracılığıyla çoğalıyorsa buna virulan faj adı verilir.



## Konak hücreler savunmasız değildir !!!

- Fajların, neden tüm bakterileri yok etmediklerini düşünebilirsiniz.
- Aslında bakteriler savunmasız değildir.
- Doğal seçim, mutasyona uğramış bakteri hücrelerinin yanında yer almaktadır.
- Bu bakterilerin reseptörleri artık belirli fajlar tarafından tanınamayacak hale gelmiştir.

## Konak hücreler savunmasız değildir !!!

- Ayrıca faj DNA'sı bakteriye girebilse bile bazı hücre enzimleri onu parçalamaktadır (restriksiyon endonükleazlar).
- Ancak doğal seçim aynı zamanda mutant fajların da yanında yer almaktadır.
- Böylece konak parazit ilişkisi sürekli olarak evrimsel bir değişim göstermektedir.



# Lizogenik döngü

- Faj genomunun, konakçıya zarar vermeden çoğalması durumudur.
- Hem litik hem lizogenik çoğalma yeteneğinde olan fajlara ılımlı fajlar (temperate) adı verilir.

## *E. coli*'nin $\lambda$ faji ile enfeksiyonu

- Enfeksiyon, fajın hücre yüzeyine bağlanması ve DNA'nın içeri girmesi ile başlar.
- Konak içine giren  $\lambda$  DNA molekülü halkasal yapıya dönüşür.
- Bundan sonra meydana gelecek işlemler fajın çoğalma tarzına bağlıdır: litik veya lizogenik döngü.

## *E. coli*'nin $\lambda$ fajı ile enfeksiyonu

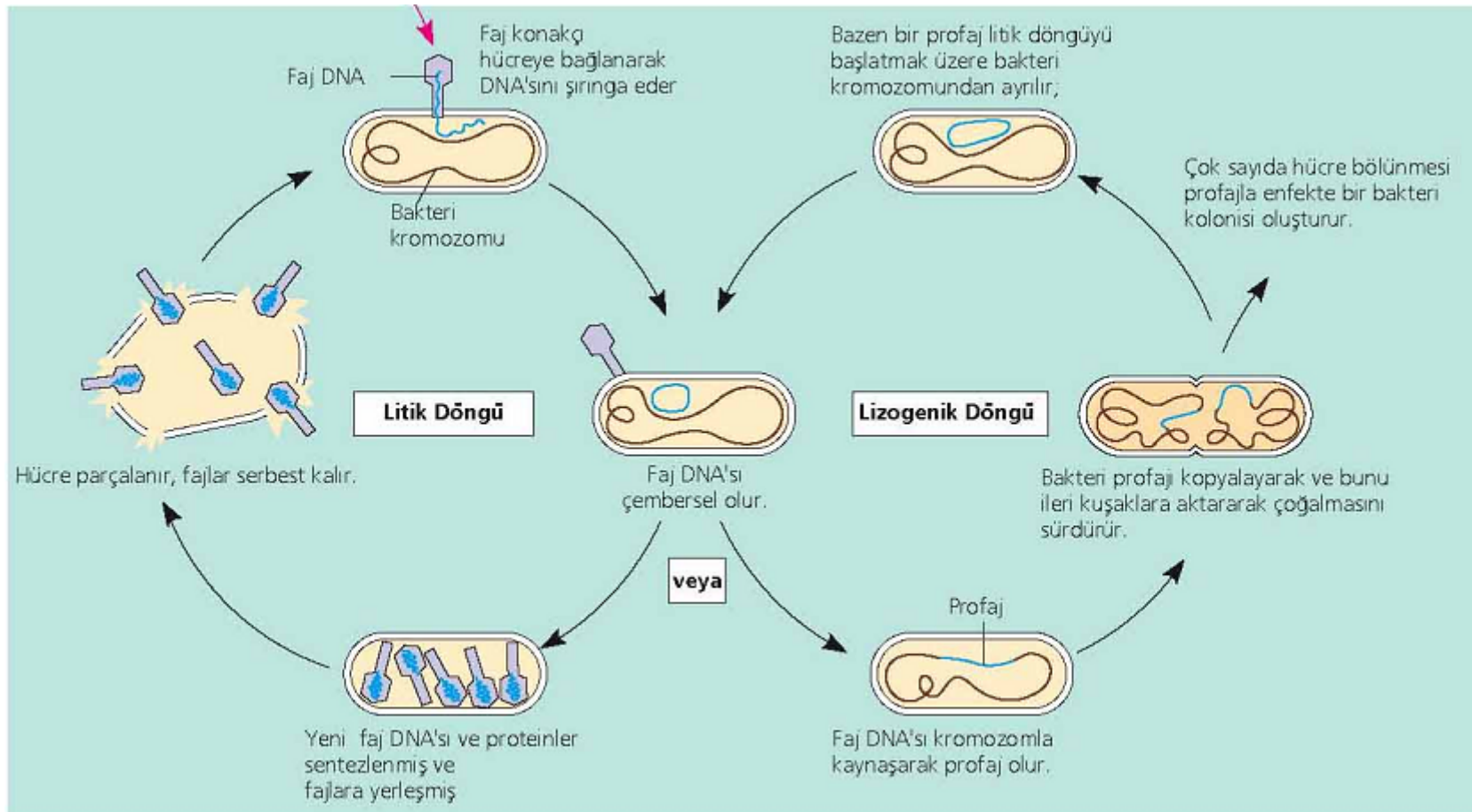
- Litik döngü:
  - Viral genler konağı kısa sürede  $\lambda$  fajlar üreten bir fabrikaya dönüştürür.
  - Hücre, bu ürünleri salıvermek üzere parçalanır.

# *E. coli*'nin $\lambda$ fajı ile enfeksiyonu

- Lizogenik döngü:
  - Viral genler farklı davranırlar.
  - $\lambda$  DNA molekülü, genetik rekombinasyonla konak kromozomu üzerinde spesifik bir bölgeye bağlanır.
  - Bu aşamadaki faj DNA'sına profaj adı verilir.
  - Profajın bir geni, profajın diğer genlerinin çalışmasını engelleyecek bir proteini kodlar.
  - Böylece faj genomu bakteri içinde sessiz kalacaktır.

## Faj ne zaman çoğalacaktır?

- *E. coli* hücresinin her bölünmesinde faj DNA' sı da onunla birlikte bölünerek çoğalacaktır.
- Böylelikle kısa sürede çok sayıda profaj virüs taşıyan bakteri oluşacaktır.
- $\lambda$  genomu, bakteri kromozomundan ayrılma fırsatı bulduğunda litik bir döngü başlatır.
- Bu aşamaya geçiş tetikleyen, radyasyon ya da bazı kimyasal maddelerin varlığıdır.



## Hayvan virüslerinin çoğalma döngüleri

- Çoğalma ve enfeksiyon aşamaları açısından fajlarla hayvan virüsleri arasında temelde benzerlikler bulunmaktadır.
- Hayvan virüslerinde farklı olan durumlar şunlardır:
  - Viral genetik materyalin tipi
  - Zar yapısındaki zarfın varlığı ya da yokluğu

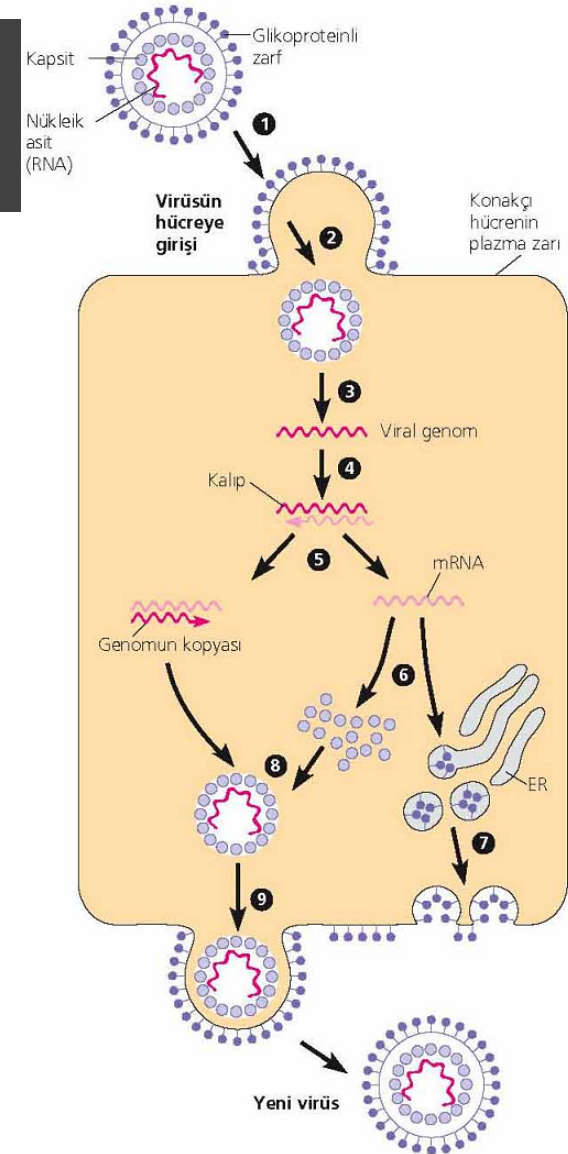
**Tablo 18.1 Nükleik Asit Tipine Göre Sınıflandırılmış Hayvan Virüs Sınıfları**

Sınıf*	Örnekler / Hastalıklar
<b>I. dsDNA**</b>	
Papovavirüs	Papilloma (insan sigili, rahim ağzı kanseri); polyoma (bazı hayvanlarda tümörler)
Adenovirüs	Solunum yolu hastalığı, bazı hayvanlarda tümörler
Herpesvirüs	Herpes simplex I (uçuk); herpes simplex II (genital uçuklar); varicella zoster (suçiçeği, zona); Epstein-Barr virüsü (mononükleosis, Burkitt lenfoması)
Poxvirüs	Çiçek, aşı virüsü, inek çiçeği
<b>II. ssDNA</b>	
Parvovirüs	Roseola; çoğu parvovirüs çoğalabilmek için adenovirüs ile birlikte enfeksiyona gereksinim duyar.
<b>III. dsRNA</b>	
Reovirüs	İshal, hafif solunum yolu hastalıkları
<b>IV. ssRNA mRNA olarak görev yapabilir</b>	
Picornavirüs	Poliovirüs, rhinovirüs (soğuk algınlığı), enterik (bağırsak) virüs.
Togavirüs	Kızamıkçık, sarı humma, ensefalit virüsleri
<b>V. ssRNA that is a template for mRNA</b>	
Rhabdovirüs	Kuduz
Paramyxovirüs	Kızamık, kabakulak
Orthomyxovirüs	Grip virüsleri
<b>VI. ssRNA DNA sentezi için kalıptır</b>	
Retrovirüs	RNA tümör virüsleri (Ör. Lösemi virüsleri); HIV (AIDS virüsü)
Her bir sınıf içindeki alt sınıflar, kapsit yapısı ve zar yapısında zafın bulunup bulunmamasına göre temel farklılıklar gösterir.	



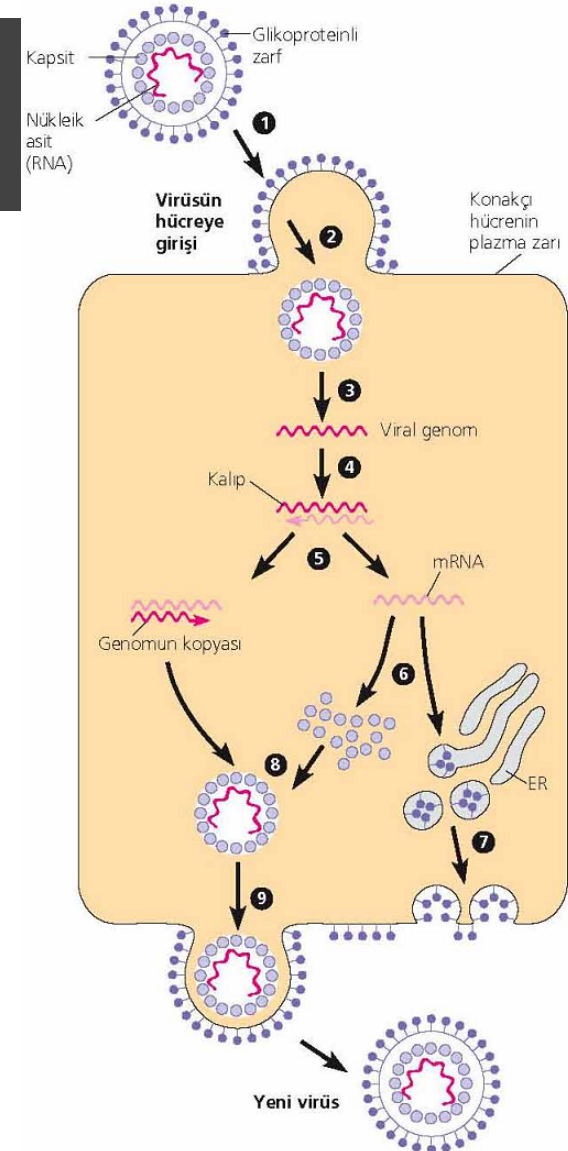
# Virüs zarfları

- Hayvan virüsleri, sahip oldukları zarfı, konak hücreye giriş için kullanırlar.
- Hücre zarı gibi, dış yüzeyinde glikoproteinler bulunan iki lipid tabakasından oluşmuş bir yapıdır.
- Glikoprotein çıkıntılar, konak hücre yüzeyindeki özellik algılayıcılara bağlanır.



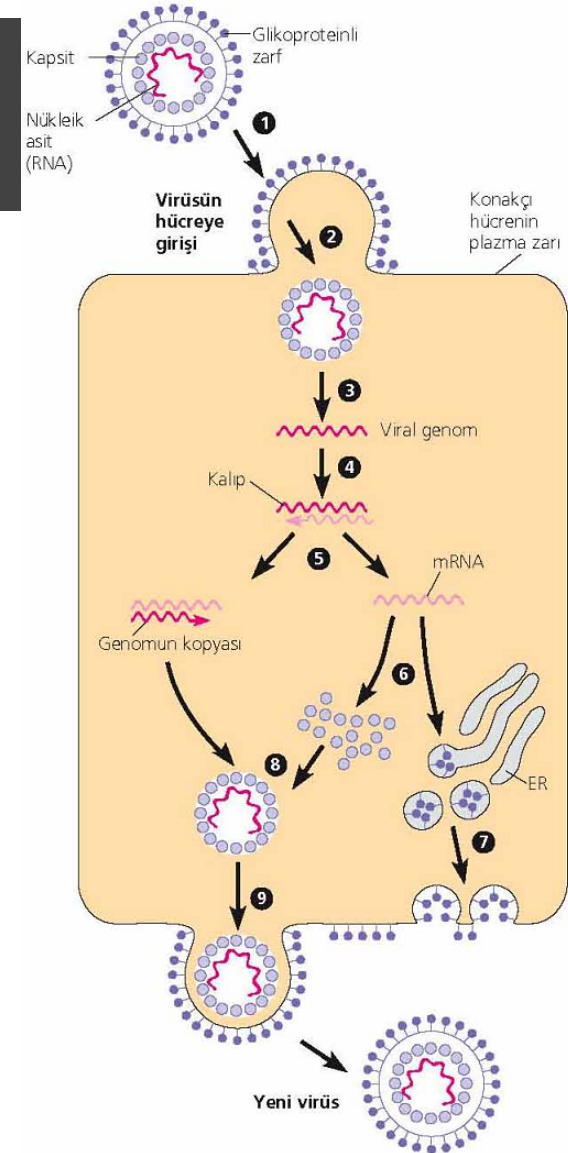
# Virüs zarfları

- Daha sonra zarf, konak hücre zarıyla kaynaşarak kapsit ve virüs genomunu hücre içine yollar.
- Kapsit hücre enzimleri tarafından ortadan kaldırılır.
- Virüs genomu çoğalmaya başlar.
- Yeni virüs zarflarının yapılabilmesi için gerekli glikoproteinler, konak hücrenin protein sentez imkanlarıyla ile sağlanır.



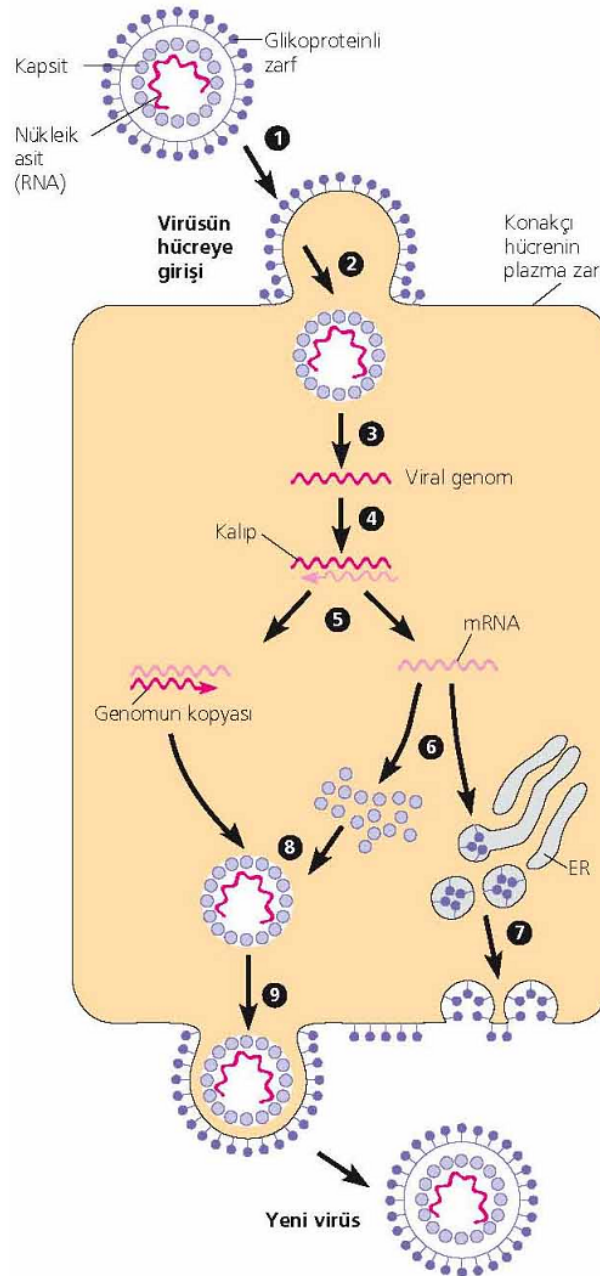
# Virüs zarfları

- Oluşan proteinlerin konak sitoplazmasında toplandığı yerler aynı zamanda virüslerin hücreden çıkış noktalarıdır.
- Yeni virüsler, ekzositoza benzer bir süreç ile konak dışına çıkarlar.
- Diğer bir deyişle virüs zarfı, bazı molekülleri viral genlerce belirlenmiş olan konak zarından oluşmaktadır.



# Virüs zarfları

- Oluşan bu zarflı virüsler, enfeksiyonu diğer hücrelere yaymaya hazırdır.
- Bu çoğalma tipi litik döngünün aksine, konak hücreyi öldürmek zorunda değildir.



**ŞEKİL 18.6 Zarflı bir virüsün çoğalma döngüsü.** Burada gösterilen virüs tek zincirli bir RNA genomuna sahiptir (TABLO 18.1'de grup V).

➊ Viral zarf üzerindeki glikoproteinler, konakçı yüzeyindeki özgül algılayıcı (reseptör) molekülleri (şekilde gösterilmemiş) tanıyarak bağlanır. ➋ Viral zarf, hücre zarı ile kaynaşarak virüs genomu ve kapsit hücre içine girer. ➌ Kapsit hücre enzimlerince parçalanır. ➍ Viral genom, iki görevi olan tamamlayıcı RNA (daha açık renkli) zincirleri için kalıp görevi görür: Onlar genom RNA'sının yeni kopyaları için kalıp görevi yapar. ➎ ve mRNA olarak görev yapar. ➏ mRNA, viral zarf için kapsit proteinleri ve glikoproteinlere tercüme edilir. Glikoproteinleri hücrenin endoplazmik retikulumu (ER) sentezler. ➐ Kesecikler glikoproteinleri hücre zarına taşırlar. ➑ Her bir viral genomunun etrafında bir kapsit oluşturulur. ➒ Virüs hücre dışına tomurcuklanır. Viral glikoprotein düğmecikleriyle kaplı olan virüs zarfı, hücre zarından oluşmuştur.

# Herpes (uçuk) virüsü

- Tüm viral zarflar, konak hücre membranı kaynaklı değildir.
- Herpes (uçuk) virüslerinin zarfları konak çekirdek zarından köken alır.
- Bu virüslerin çoğalması konak hücre çekirdeği içinde gerçekleşir.
- Uçuk virüsü DNA'ları, bazı sinir hücrelerinin çekirdeklerinde mini kromozomlar olarak bir tarafta dururlar.

# Herpes (uçuk) virüsü

- Fiziksel ya da ruhsal stres durumlarında yeni virüs oluşumu tetiklenir.
- Diğer hücrelerin bu virüslerle enfekte olması, uçuk olarak adlandırılan deri kabartılarına neden olur.
- Herpes virüsü almış bir kişi, hayatının çeşitli dönemlerinde enfeksiyon patlamalarıyla karşılaşır.



# RNA virüsleri

- Bazı fajlar ve birçok bitki virüsü RNA taşımaya karşılık en yaygın RNA virüsleri hayvan virüsleridir.
- RNA' daki iplik sayısına ve konakçıdaki davranış özelliğine göre sınıflandırılırlar.

**Tablo 18.1 Nükleik Asit Tipine Göre Sınıflandırılmış Hayvan Virüs Sınıfları**

Sınıf*	Örnekler / Hastalıklar
<b>I. dsDNA**</b>	
Papovavirüs	Papilloma (insan sigili, rahim ağzı kanseri); polyoma (bazı hayvanlarda tümörler)
Adenovirüs	Solunum yolu hastalığı, bazı hayvanlarda tümörler
Herpesvirüs	Herpes simplex I (uçuk); herpes simplex II (genital uçuklar); varicella zoster (suçiçeği, zona); Epstein-Barr virüsü (mononükleosis, Burkitt lenfomasi)
Poxvirüs	Çiçek, aşı virüsü, inek çiçeği
<b>II. ssDNA</b>	
Parvovirüs	Roseola; çoğu parvovirüs çoğalabilmek için adenovirüs ile birlikte enfeksiyona gereksinim duyar.
<b>III. dsRNA</b>	
Reovirüs	İshal, hafif solunum yolu hastalıkları
<b>IV. ssRNA mRNA olarak görev yapabilir</b>	
Picornavirüs	Poliovirüs, rhinovirüs (soğuk algınlığı), enterik (bağırsak) virüs.
Togavirüs	Kızamıkçık, sarı humma, ensefalit virüsleri
<b>V. ssRNA that is a template for mRNA</b>	
Rhabdovirüs	Kuduz
Paramyxovirüs	Kızamık, kabakulak
Orthomyxovirüs	Grip virüsleri
<b>VI. ssRNA DNA sentezi için kalıptır</b>	
Retrovirüs	RNA tümör virüsleri (Ör. Lösemi virüsleri); HIV (AIDS virüsü)
Her bir sınıf içindeki alt sınıflar, kapsit yapısı ve zar yapısında zarfın bulunup bulunmamasına göre temel farklılıklar gösterir.	



# RNA virüsleri

- Tek iplikçikli üç tip RNA genomu bulunmaktadır (IV, V ve VI gruplar).
- IV. grup virüslerin RNA'ları doğrudan mRNA gibi davranmakta ve bu nedenle enfeksiyondan hemen sonra viral proteinlere ifade edilmektedir.

**Tablo 18.1 Nükleik Asit Tipine Göre Sınıflandırılmış Hayvan Virüs Sınıfları**

Sınıf*	Örnekler / Hastalıklar
<b>I. dsDNA**</b>	
Papovavirüs	Papilloma (insan sigili, rahim ağzı kanseri); polyoma (bazı hayvanlarda tümörler)
Adenovirüs	Solunum yolu hastalığı, bazı hayvanlarda tümörler
Herpesvirüs	Herpes simplex I (uçuk); herpes simplex II (genital uçuklar); varicella zoster (suçiçeği, zona); Epstein-Barr virüsü (mononükleosis, Burkitt lenfomasi)
Poxvirüs	Çiçek, aşı virüsü, inek çiçeği
<b>II. ssDNA</b>	
Parvovirüs	Roseola; çoğu parvovirüs çoğalabilmek için adenovirüs ile birlikte enfeksiyona gereksinim duyar.
<b>III. dsRNA</b>	
Reovirüs	İshal, hafif solunum yolu hastalıkları
<b>IV. ssRNA mRNA olarak görev yapabilir</b>	
Picornavirüs	Poliovirüs, rhinovirüs (soğuk algınlığı), enterik (bağırsak) virüs.
Togavirüs	Kızamıkçık, sarı humma, ensefalit virüsleri
<b>V. ssRNA that is a template for mRNA</b>	
Rhabdovirüs	Kuduz
Paramyxovirüs	Kızamık, kabakulak
Orthomyxovirüs	Grip virüsleri
<b>VI. ssRNA DNA sentezi için kalıptır</b>	
Retrovirüs	RNA tümör virüsleri (Ör. Lösemi virüsleri); HIV (AIDS virüsü)
Her bir sınıf içindeki alt sınıflar, kapsit yapısı ve zar yapısında zarfın bulunup bulunmamasına göre temel farklılıklar gösterir.	

# Retrovirüsler

- RNA virüsleri içerisinde en karmaşık çoğalma döngüsüne sahip olanlardır (Grup VI).
- “Retro” geriye doğru anlamındadır ve genetik bilgi akışının tersine doğru olduğunu ifade eder.

**Tablo 18.1 Nükleik Asit Tipine Göre Sınıflandırılmış Hayvan Virüs Sınıfları**

Sınıf*	Örnekler / Hastalıklar
<b>I. dsDNA**</b>	
Papovavirüs	Papilloma (insan sigili, rahim ağzı kanseri); polyoma (bazı hayvanlarda tümörler)
Adenovirüs	Solunum yolu hastalığı, bazı hayvanlarda tümörler
Herpesvirüs	Herpes simplex I (uçuk); herpes simplex II (genital uçuklar); varicella zoster (suçiçeği, zona); Epstein-Barr virüsü (mononükleosis, Burkitt lenfomasi)
Poxvirüs	Çiçek, aşı virüsü, inek çiçeği
<b>II. ssDNA</b>	
Parvovirüs	Roseola; çoğu parvovirüs çoğalabilmek için adenovirüs ile birlikte enfeksiyona gereksinim duyar.
<b>III. dsRNA</b>	
Reovirüs	İshal, hafif solunum yolu hastalıkları
<b>IV. ssRNA mRNA olarak görev yapabilir</b>	
Picornavirüs	Poliovirüs, rhinovirüs (soğuk algınlığı), enterik (bağırsak) virüs.
Togavirüs	Kızamıkçık, sarı humma, ensefalit virüsleri
<b>V. ssRNA that is a template for mRNA</b>	
Rhabdovirüs	Kuduz
Paramyxovirüs	Kızamık, kabakulak
Orthomyxovirüs	Grip virüsleri
<b>VI. ssRNA DNA sentezi için kalıptır</b>	
Retrovirüs	RNA tümör virüsleri (Ör. Lösemi virüsleri); HIV (AIDS virüsü)
Her bir sınıf içindeki alt sınıflar, kapsit yapısı ve zar yapısında zarfın bulunup bulunmamasına göre temel farklılıklar gösterir.	

# Retrovirüsler

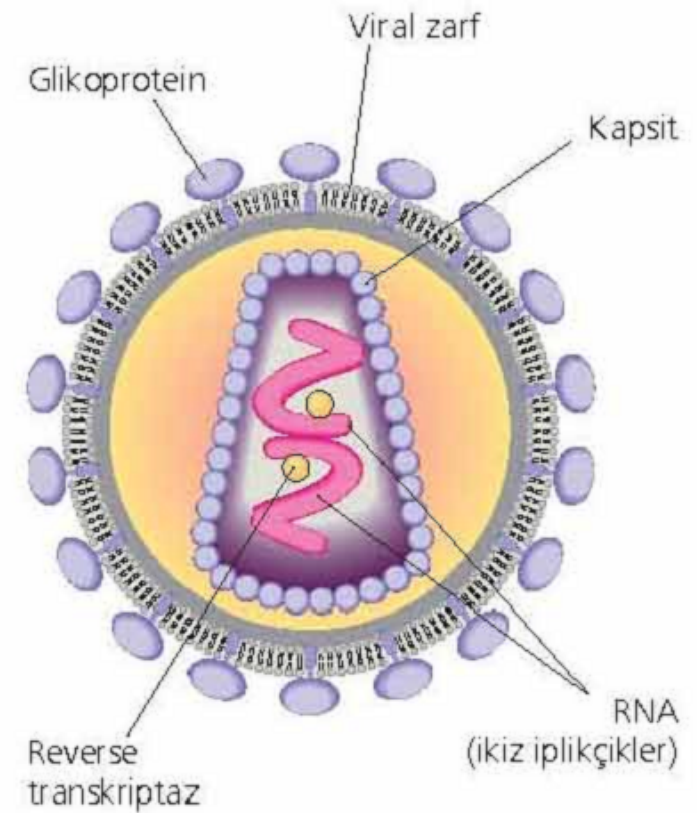
- Bu virüslerde, RNA' dan DNA' ya bilgi aktarımını sağlayan (RNA' dan DNA sentezi) revers transkriptaz enzimi bulunmaktadır.
- Yeni sentezlenen DNA, hayvan hücresinde bir bölgeye entegre olabilmektedir.
- Bağlanan bu parça provirus olarak adlandırılmakta ve konak genomunun sürekli bir parçası olarak kalmaktadır.
- Profajın aksine provirus hücreyi hiçbir zaman terk etmez.

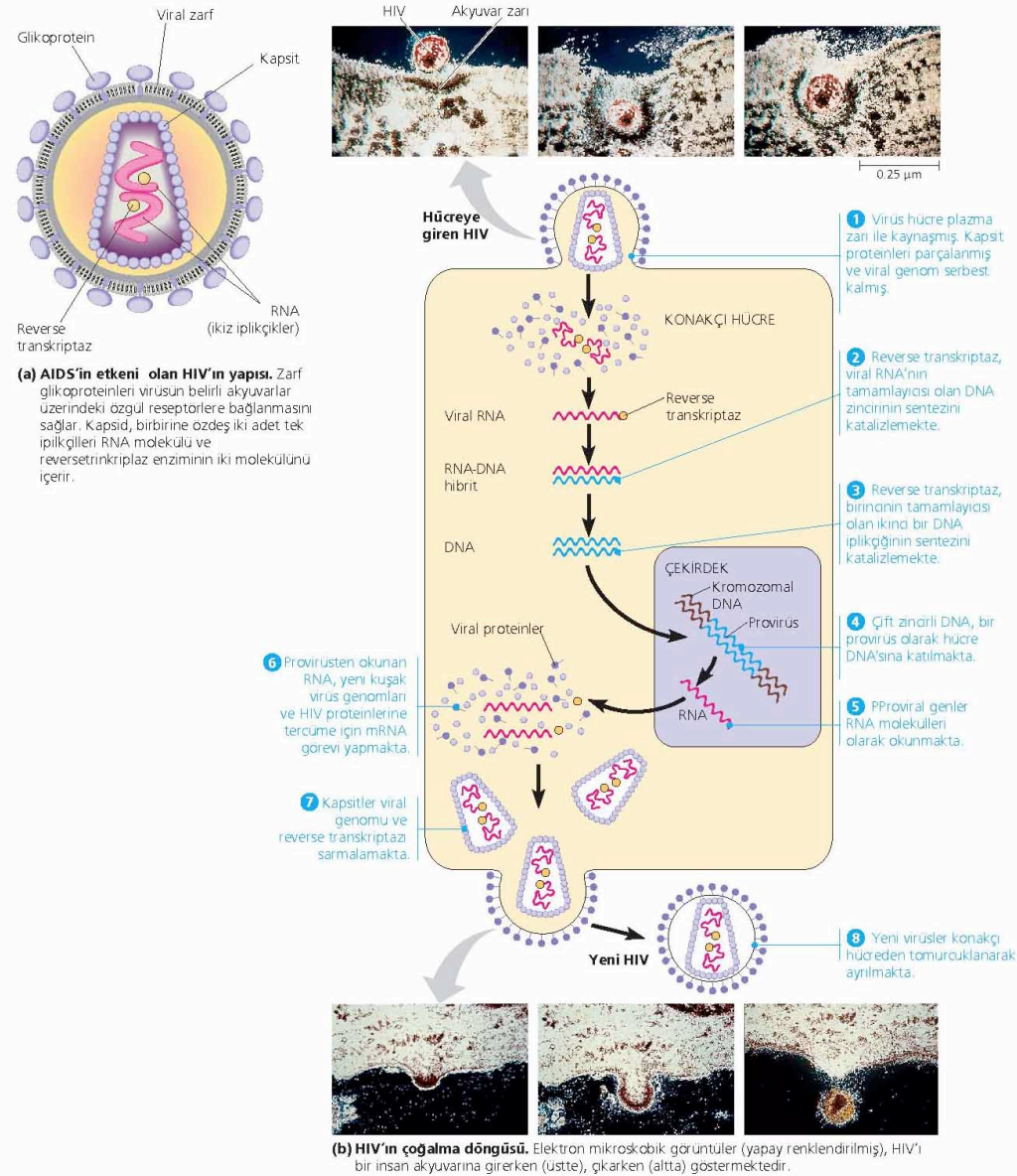
# Retrovirüsler

- Konak hücrenin RNA polimerazı, viral DNA' dan tekrar RNA sentezleyebilir.
- Sentezlenen RNA, viral proteinlerin sentezini sağlayacak mRNA olarak görev yapabilir.
- Ayrıca bu RNA, hücre dışına çıkacak yeni virüs cisimcikleri için genom olarak da görev yapabilir.

# HIV (AIDS virüsü)

- HIV (human immunodeficiency virus) bir retrovirüstür.
- AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) olarak bilinen bir hastalığa neden olur.





ŞEKİL 18.7 HIV, bir retrovirüs.

# Viral hastalık belirtileri

- Viral hastalıklarla oluşturdukları belirtiler arasındaki bağlantı çoğu zaman belirsizdir.
- Bazı virüsler, lizozomlardan hidrolitik enzimlerin salınmasını sağlayarak hücrenin ölümüne yol açarlar.
- Bazıları ise hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açan toksinler üretirler.



# Viral hastalık belirtileri

- Virüsün vereceği zarar, ilgili dokunun kendisini yenileme kapasitesine bağlıdır.
- Soğuk algınlığında solunum yolunu döşeyen epitel hücreleri kendilerini hızla yenileyerek hastalıktan kurtulmamızı sağlar.
- Ancak polio virüsünün enfekte ettiği sinir hücreleri ise bölünememektedir.



# Viral hastalık belirtileri

- Polio virüsünün hücrelere verdiği zarar ne yazık ki kalıcıdır.
- Viral enfeksiyon sırasında ateş, ağrı ve şişmeler gibi belirtiler ortaya çıkabilir.
- Bu belirtiler aslında vücudun enfeksiyona karşı koyma çabasıdır.

# Aşılar

- Bağışıklık sistemimiz, viral enfeksiyonların önlenmesinde aşıların kullanımına temel teşkil etmektedir.
- Aşılar, bağışıklık sistemini uyaran, böylece asıl patojenlere karşı koymayı sağlayan patojen mikroorganizmaların zararsız türevleridir.

# Çiçek aşısı

- Vaccine (aşı) terimi Latince vacca (sığır) sözcüğünden gelmektedir.
- İlk aşı sığırlarda görülen bir çeşit çiçek hastalığı için uygulanmıştır.

## Edward Jenner (1700'lü yıllar)

- Bu İngiliz doktor, süt sağan kişilerin, daha hafif olan çiçek hastalığı ile karşılaşmaları durumunda asıl çiçek hastalığına karşı direnç kazandıklarını gözlemlemiştir.
- İnek çiçeği geçiren bir bireyden aldığı vücut sıvısını başka bir çiftlik çalışanına aktarmıştır.
- Bu kişi, ileride çiçek ile karşılaşmış ancak hasta olmamıştır.

## Benzerlik nedir?

- Çiçek ve sığır çiçek hastalığı etkenleri, bağışıklık sisteminin ayırt edemeyeceği kadar benzeşmektedir.
- Bu sayede bağışıklık sistemi uyarılabilmektedir.
- Bu sayede, dünyanın birçok yerinde afet haline gelmiş olan çiçek hastalığının tamamen yok edilmesi sağlanmıştır.

## Diğer aşılar

- Polio (çocuk felci)
- Kızamıkçık
- Kızamık
- Kabakulak
- Hepatit B (sarılık)

gibi diğer pek çok viral hastalığa karşı aşı geliştirilmiştir.

# İlaçlar

- Viral hastalıkları aşılarla önlemek mümkündür.
- Ancak viral hastalık başlamışsa, günümüz teknolojisi ile dahi yapılabilecek çok fazla şey bulunmamaktadır.
- Antibiyotikler, maalesef virüslere karşı etkisizdirler.

# İlaçlar

- Antibiyotikler, bakteriyel enzimleri inhibe ederek veya patojene özgü bir süreci engelleyerek ölümlerine yol açmaktadır.
- Ancak virüsler bu mekanizmaların çoğuna sahip olmadıkları için antibiyotikler etkisiz kalmaktadır.

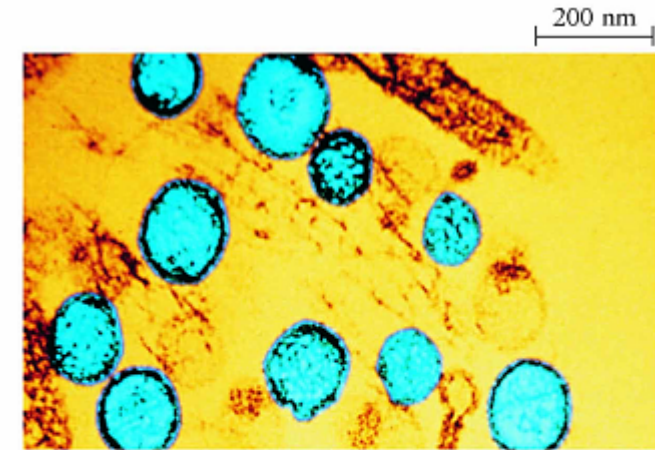


# AZT ve Acyclovir

- Viral nükleik asit sentezini engelleme yeteneğinde olan az sayıda ilaç mevcuttur.
- AZT bu tip bir ilaçtır.
- Revers transkriptazın çalışmasını engelleyerek HIV' in çoğalmasını durdurmaktadır.
- Bir diğer ilaç ise acyclovir' dir ve herpes virüsünün DNA sentezini engellemektedir.

# Gündemdeki virüsler

- HIV virüsü 1980' li yılların başlarında ortaya çıkmıştır.
- 1993' de ABD' nin güneybatısında düzinelerce insan “hanta” virüsü enfeksiyonundan ölmüştür.

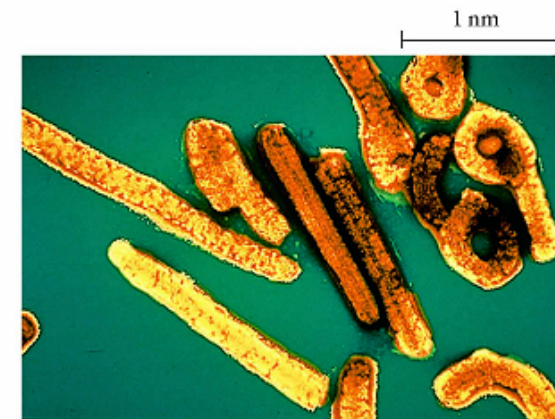


(b) Hanta virüsü. Diğer bir zarflı virüs olan hanta virüsü, tek zincirli ve üç parça halinde RNA içermektedir (sınıf V, TABLO 18.1).

**ŞEKİL 18.8 Yeni tanımlanan virüsler.** Burada, ortaya yeni çıkan ya da tıbbi araştırmacıların dikkatini yakın zamanlarda çekmiş olan virüslerden söz edilmektedir. Renkli elektron mikroskopik fotoğraflar, böyle iki virüsü göstermektedir.

# Ebola virüsü

- İlk tanımlandığı 1976' dan bu yana orta Afrika' da felaketlere yol açmıştır.
- Kanamalı ateş de denilen, kusma, yüksek ateş, aşırı kanama, dolaşımın iflası gibi belirtilerle kendini gösteren ölümcül bir hastalıktır.



(a) **Ebola virüsü.** Her ipliksi virüs taneciği zarflı, protein kaplı RNA'dan oluşmaktadır. RNA tek zincirlidir (sınıf V, Tablo 18.1).

# Nipah virüsü

- 1999 yılında Malezya' da ortaya çıkmış ve 105 insanı öldürmüş, ayrıca ülkenin domuz üretimini yok etmiştir.
- Ansefalit yani beyin iltihaplanmasına yol açmaktadır.

# Grip virüsü

- Her yıl grip virüsünün yeni tipleri milyonlarca kişinin işe ve okula gitmesini engellemekte ve hatta bazen ölümlere neden olmaktadır.
- Bu virüsler nereden ya da neden ortaya çıkmaktadır?

# Viral hastalık süreçleri

- Viral hastalıkların ortaya çıkmasında üç süreç mevcuttur:
  - Mevcut virüslerin mutasyona uğraması
  - Virüslerin bir konaktan başka bir tür konağa yayılması
  - Bir viral hastalığın küçük ve izole bir popülasyondan yayılarak büyük salgınlara yol açması

# 1-Mutasyon eğilimi

- NA virüsleri aşırı derecede mutasyona yatkındır.
- Bunun nedeni, nükleik asit eşlenmesinde, DNA eşlenmesinde olduğu gibi kontrol mekanizmalarının bulunmamasıdır.
- Mutasyonlar, bağışıklık sistemlerini virüslere karşı savunmasız bırakmaktadır.
- Grip salgınlarının oluşması da bir önceki yılın virüslerinin genetik değişimi sonucudur.

## 2-Konak seçiminde değişiklik

- Yeni insan hastalıkların  $\frac{3}{4}$ ' ünün hayvanlardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.
- Örneğin; hanta virüsü kemirgenlerde, özellikle geyik farelerinde yüksek oranda bulunmaktadır.



## 2-Konak seçiminde değişiklik

- 1993 yılında ABD' nin güneybatısındaki olağanüstü iklim koşulları nedeniyle fare besinlerinde aşırı artış meydana gelmiştir.
- Bunun sonucunda geyik faresi popülasyonunda patlama yaşanmıştır.
- İnsanlar, fare idrarı ve dışkısı içeren tozları soluyunca bu hastalığa yakalanmışlardır.

## 3-Yayılma eğilimi

- AIDS, fark edilmeden ve tanımlanmadan onlarca yıl var olmuş ve salgınlara neden olunca dikkati çekmiştir.
- Bunun muhtemel nedenleri şöyle sıralanabilir:
  - Teknolojik ve sosyal faktörler,
  - Uluslar arası seyahatlerin gelişmesi
  - Kan nakil teknikleri
  - Çok eşlilik
  - Damar içi ilaç kullanımında yozlaşma

# Yeni virüsler aslında yeni değildir!

- Yeni teşhis edilen virüsler aslında yeni olmayıp, mevcut olanların konakçı sınırlarını genişleterek evrimleşmeleri sonucunda oluşmuştur.
- Bu sayede konakçı özgüllükleri değişmiş ya da mevcut konakçılarda daha fazla yayılım gösterebilecek potansiyele ulaşmışlardır.

# Çevresel etkiler

- Çevresel etkiler de viral hastalıkların artmasına yol açmaktadır.
- Örneğin; izole yaşayan insan topluluklarının bulundukları bölgelere açılan yeni yollar hastalıkların yayılmasını hızlandırmaktadır.
- Tarım arazisi yaratmak amacıyla ormanların yok edilmesi ise, insanları, virüslere konakçı olan hayvanlarla karşılaştırmaktadır.

# Virüsler ve kanser

- 1911 yılında Peyton Rous tavuklarda kanser yapan bir virüsü keşfetmiştir.
- O tarihten bu yana virüslerin bazı kanser türlerine neden olduğu bilinmektedir.
- Bu tümör virüsleri şunlardır:
  - Retrovirüs
  - Papoavirüs
  - Adenovirüs
  - Herpesvirüs

# Hepatit B virüsü

- Hepatit B hastalığına neden olan virüsün, kronik hepatitli hastalarda karaciğer kanserine neden olduğu bilinmektedir.

# Epstein-Barr virüsü

- Enfeksiyöz mononükleoz hastalığına neden olan herpes virüs grubundan bir organizmadır.
- Afrikanın bazı bölgelerinde sıklıkla görülen Burkitt lenfoması gibi kanserlerle bağlantılıdır.

# HTLV-1 virüsü

- Retrovirüsler içerisinde yer almaktadır.
- Yetişkin tipi lösemiye neden olmaktadır.
- Bütün tümör virüsleri, viral nükleik asidin, konakçı DNA' sına bağlanmasıyla başlar.
- Bu değişim hücrenin tümör karakteri kazanmasına kadar gidebilir.



# Onkogen

- Hücrelerde kanserleşmeye yol açan viral genlerdir.
- Bu genler yalnızca tümörlere ya da tümör virüslerine özgü değildir.
- Normal hücrelerde de proto-onkogen adı altında biraz daha farklı bir formda bulunmaktadırlar.

# Proto-onkogenler

- Bu genler, genelde büyüme faktörü ve büyüme işlevinde rol oynayan proteinlerin kodlanması gibi hücresel döngülerde görev alırlar.
- Onkogen içermeyen bir tümör virüsü, hücrenin kendi onkogenlerini çalıştırarak veya çalışmasını hızlandırarak değişikliğe neden olurlar.

# Proto-onkogenler

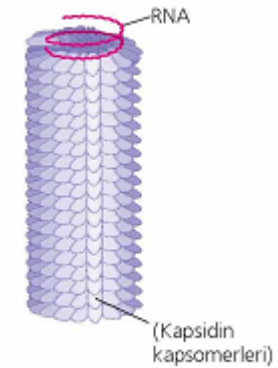
- Mekanizması ne olursa olsun, hücrenin kanserleşmesine yol açan bir virüsün, hücrede birden fazla değişikliğe yol açması gerekmektedir.
- Birçok tümör virüsü mutajenik etkenlerle birlikte kansere neden olmaktadır (mutajen maddeler, DNA eşleme ve tamir hataları vb).

# Bitki virüsleri

- Bazı bitki virüsleri, bitkilerin büyümesini durdurarak verimi önemli ölçüde azaltmaktadır.
- Bilinen bitki virüslerinin büyük bir kısmı RNA virüsleridir.
- Tütün mozaik virüsü de (TMV) dahil olmak üzere bir çoğu spiral olarak dizilmiş proteinlerden oluşan çomak şeklinde kapsite sahiptir.



(a) Mozaik virüsünün kabakta (üstte) ve tütün yaprağında (altta) oluşturduğu benekler.



# Yayılma yolları

- Bitkilerde viral hastalıkların yayılması için iki ana yol bulunmaktadır:
  - Yatay geçiş
  - Dikey geçiş

# Yatay geçiş

- Bitki dış kaynaklı bir virüs tarafından enfekte edilir.
- Virüs, bitkinin epidermis tabakasını geçmek zorundadır.
- Eğer rüzgar, donma, yaralanma ya da böcek hasarı var ise geçiş kolaylaşır.

# Yatay geçiş

- Böcekler iki kat tehdit oluşturur.
- Böcekler çoğunlukla virüs taşıyıcılarıdır ve bitkiden bitkiye hastalığı taşırlar.
- Budama ve benzer işlemler sırasında da aletler aracılığıyla bir bitkiden diğerine bulaştırılabilirler.

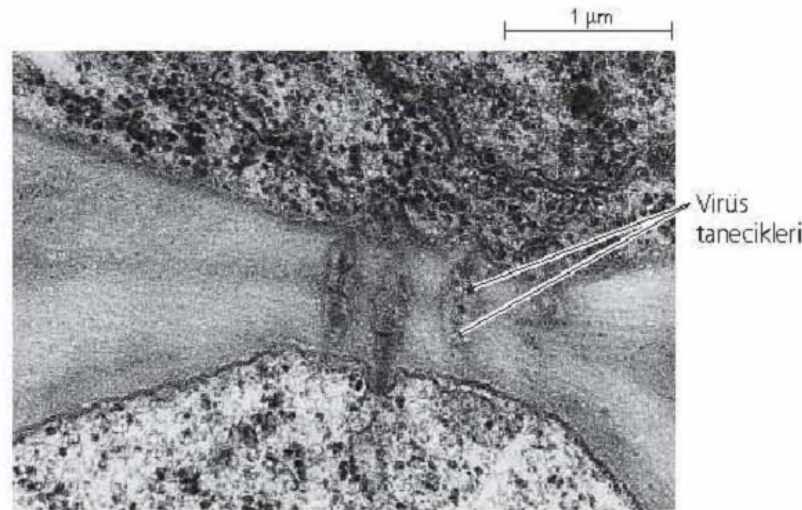
# Dikey geçiş

- Bitki viral enfeksiyonu ebeveynlerinden alır.
- Eşeysiz çoğalma (aşılama) ya da enfekte tohumlarla eşeyli çoğalma yoluyla gerçekleşebilir.



# Bitkide yayılma

- Bitki hücrelerine bir kere girip çoğalmaya başlayan virüs, komşu hücreler arasında geçişi sağlayan plazmodezmatalar yoluyla tüm bitkiye yayılabilir.



(b) Bitkilerde hastalık yapan virüslerden, pirinç sarı benek virüsü, plazmodezmata aracılığıyla tüm bitki gövdesine yayılmaktadır (EM).

# Viroidler

- Bitkileri enfekte eden küçük, çıplak, halkasal yapılı RNA molekülleridir.
- Sadece birkaç yüz nükleotid boyundadırlar.
- Protein kodlayamazlar, ama konak hücrenin enzimlerini kullanarak çoğalırlar.
- Bitki metabolizmasını bozarak onun büyümesini engellerler.

# Viroidler

- Filipinlerde bir viroid hastalığı, 10 milyonun üzerinde hindistan cevizi ağacının ölümüne yol açmıştır.
- Bu yapılar, bitki büyümesini kontrol eden sistemleri bozmaktadır.
- Bitkide anormal gelişmeler ve bodurluk meydana gelmektedir.

# Prionlar

- Viroidlerin çoğalma yetenekleri iyi bilinmektedir.
- Fakat açıklanması daha zor olan, prionlar adı verilen bulaşıcı proteinlerdir.

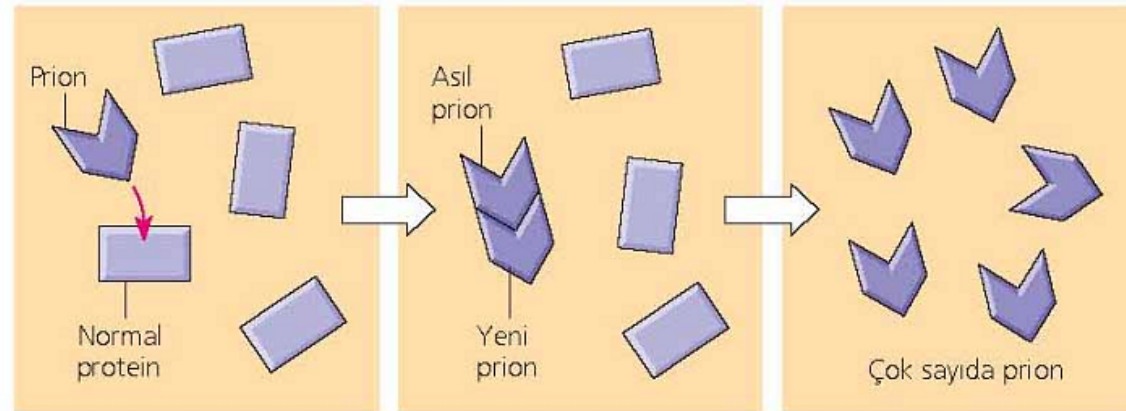
## Bazı prion hastalıkları

- Scarpie: Koyunlarda görülür.
- Deli dana hastalığı: Geçtiğimiz yıllarda Avrupa hayvancılığına önemli zararlar vermiştir.
- Creutzfeld-Jakob: İnsanlarda beyin hasarlarına yol açan bir hastalıktır.

**Kendi kendine çoğalamayan bir  
protein nasıl olur da hastalığa  
neden olur?**

# En geçerli hipotez !!!

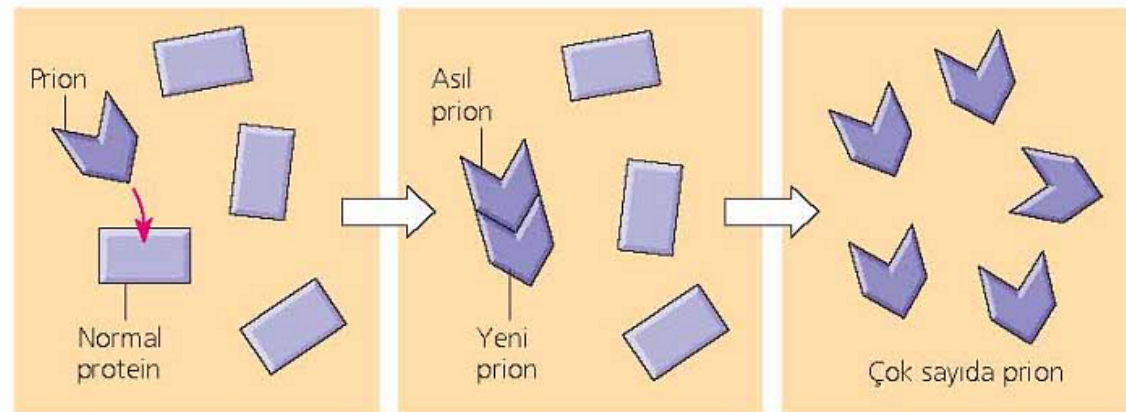
- Şu sıralar geçerli olan bir hipoteze göre prion, normalde beyin hücrelerinde bulunan bir proteinin yanlış oluşmuş bir şeklidir.



**ŞEKİL 18.10 Prionların çoğalmalarını açıklayan bir kuram.** Prionlar hatalı oluşmuş beyin proteinleridir. Bir prion, normal bir "ikizi" ile karşılaştığında, normal proteinin bozuk yapıya dönüşmesini uyarabilir. Oluşacak zincirleme tepkime, prionların birikerek tehlikeli düzeye ulaşmasına ve giderek hüresel, sonra da beyinsel bozukluklara neden olmaktadır.

# En geçerli hipotez !!!

- Prion, normal protein içeren bir hücreye girdiğinde, o proteini de prion şekline dönüştürmektedir.



**ŞEKİL 18.10 Prionların çoğalmalarını açıklayan bir kuram.** Prionlar hatalı oluşmuş beyin proteinleridir. Bir prion, normal bir "ikizi" ile karşılaştığında, normal proteinin bozuk yapıya dönüşmesini uyarabilir. Oluşacak zincirleme tepkime, prionların birikerek tehlikeli düzeye ulaşmasına ve giderek hücresel, sonra da beyinsel bozukluklara neden olmaktadır.



# Nobel ödülü !!!

- Böylelikle prionlar sayılarını artırarak zincirleme reaksiyonlar başlatmaktadırlar.
- Bu konudaki çalışmalarıyla öncü olan Amerikalı bilim adamı Stanley Prusiner, 1997’ de bu alanda Nobel Ödülü almıştır.

# Virüsler ve evrim

- Virüsler, canlılarla cansızlar arasında tam olarak açıklığa kavuşmamış bir konumda yer alır.
- Onları doğanın en karmaşık molekülleri olarak mı yoksa en basit yaşam formu olarak mı görmeliyiz?
- İzole durumdaki bir virüs biyolojik olarak hareketsiz, genlerini çoğaltamayan ya da ATP`lerini sentezleyemeyen bir durumdadır.
- Ancak yaşamın evrensel dilinde yazılmış bir genetik programa sahiptir.

# Virüslerin kökeni nedir?

- Yaşamlarını sürdürebilmek için başka hücrelere gereksinim duymaları, onların yaşamın hücre öncesi prototiplerinden olmadıklarını,
- İlk hücrelerin ortaya çıkmasını izleyerek evrimleştiklerini göstermektedir.
- Virüsler hücreden hücreye hareket etme yeteneği olan nükleik asit parçacıklarından evrimleşmişlerdir.
- Viral genomların asıl kökeni için iki aday tip hücresel genetik unsur; plazmitler ve transpozonlardır.

# Plazmitler ve transpozonlar

- Plazmitler; kromozomdan ayrı, küçük ve halkasal DNA molekülleridir.
- Bakterilerde ve bir hücreli ökaryotlardan olan mayalarda bulunurlar.
- Bir çok virüs gibi plazmitler, hücre genomundan bağımsız olarak eşlenebilir ve hücreler arasında nakledilebilir.
- Traspozonlar hücre genomu içinde bir bölgeden diğerine hareket edebilen DNA parçalarıdır.

# Plazmitler ve transpozonlar

- Böylece plazmit, transpozonlar ve virüsler önemli bir ortak özelliğe sahiptir: hepsi hareketli genetik unsurlardır.
- Virüslerden moleküler biyolojide model sistemler yararlanılmasının nedeni, onlarla konakçı hücrelerin genomları arasındaki evrimsel bağlantıdır.
- Bakterilerin de mikrobiyal sistemler olarak genetik araştırmalar için aynı değerde sayılabilirler; ancak bu farklı amaçlar içindir.

# Plazmitler ve transpozonlar

- Virüslerin aksine, bakteriler hakiki hücrelerdir.
- Prokaryotik hücreler olarak bakteriler, araştırmacılara basit organizmaların moleküler genetiğin araştırılmasını sunarlar.

# Bakteri genetiği

- Bakteriler hem doğal seçim yoluyla hem de hücresel farklılaşma yoluyla çevresel değişikliklere kolayca uyum gösterebilirler.
- Bakteri genomunun ana bileşeni bir adet çift sarmal, halkasal DNA molekülüdür.
- Bakteriyel kromozom, ökaryot kromozomundan çok farklıdır.

# Bakteri genetiği

- E.coli' nin kromozomal DNA' sı 4300 geni temsil eden yaklaşık 4.6 milyon baz çifti içerir.
- Bu virüstekinden 1000 kez fazla, ökaryotik hücrenin 1000' de biri kadardır.



# Bakteri genetiği

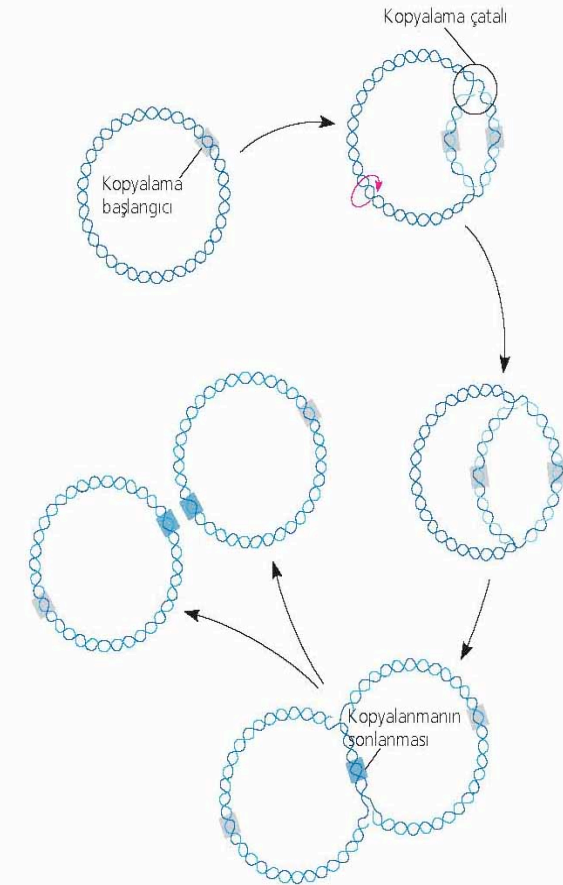
- Yine de bu, küçük bir yere paketlenmek için çok büyük miktar DNA' dır.
- Kromozom, bir bakteride çok sıkı paketlenmiştir.
- Yoğun DNA bölgesi nükleoid olarak adlandırılır.

# Bakteri genetiği

- Ökaryotik hücrelerdeki gibi zarla çevrilmiş değildir.
- Bir çok bakteride kromozomun yanı sıra plazmit adı verilen çok daha ufak DNA halkaları vardır.
- Her plazmitte birkaç tane ile birkaç düzine arasında gen bulunur.

# Bakteri genetiği

- Bakteriler kromozomlarının eşlenmesini takiben ikiye bölünerek çoğalır.
- DNA sentezi halkasal kromozom üzerinde tek bir noktadan başlar ve çift yönlü devam eder.



**ŞEKİL 18.11 Bakteri kromozomunun kopyalanması.** DNA kopyalanması bir noktadan başlayarak, halkasal kromozom üzerinde her iki yönde de tüm kromozom eşleninceye kadar ilerler. Çift sarmallı kesen, döndüren (kırmızı ok) ve yapıştıran enzimler, DNA'yı düğümlenmekten korur. DNA kopyalanmasının genelde başlangıç noktasından her iki yönde ve dışarı doğru olmasına karşın, her kopyalama çatalında sürekli olarak başlangıç noktası yönünde yeni bir iplikçiğin sentezlendiği akılda tutulmalıdır.

# Bakteri genetiği

- Bakteriler uygun koşullarda çok hızlı çoğalırlar.
- Örneğin; *E. coli* bakterisi 20 dakikada bir bölünür.
- İkiye bölünme eşeysiz bir üreme tipidir.
- Bu yüzden bir kolonideki hücrelerin çoğu genetik açıdan ebeveynle aynıdır.
- Ancak mutasyonlar sonucu bazı oğul bireylerin genetik yapılarında küçük farklılıklar oluşur.

# Bakteri genetiği

- Bireysel mutasyonların seyrek olmasına karşın, kısa bölünme süresi nedeniyle genetik çeşitlilik üzerindeki etkisi yüksektir.
- Bu çeşitlilik, bakteriyel popülasyonların evrimleşmesini etkiler.
- Çevresel koşullara genetik olarak daha iyi uyum sağlayan bakteriler, ‘sağlıksız’ bakterilere göre daha hızlı çoğalırlar.

# Bakteri genetiği

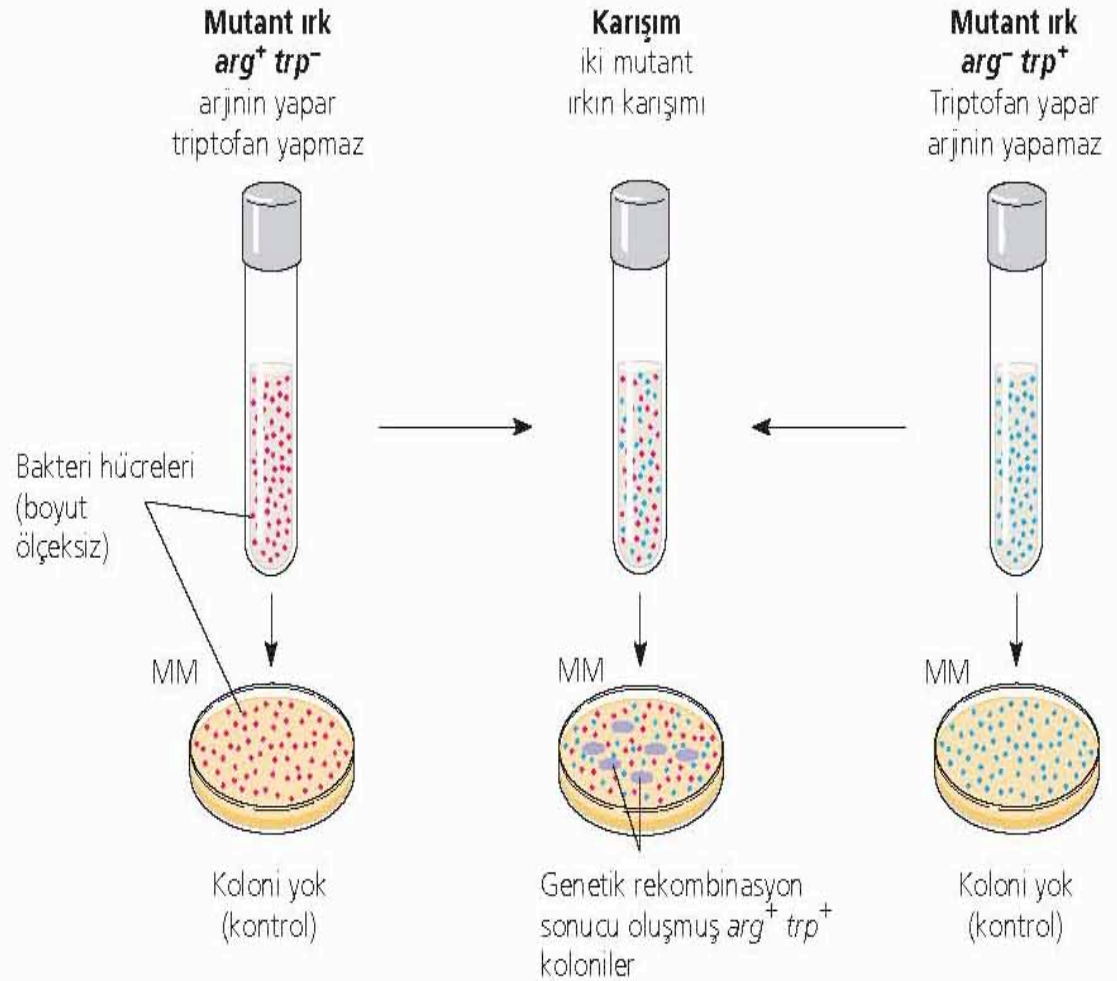
- Yeni mutasyonlar, insanlar gibi yavaş çoğalan populasyonlarda genetik çeşitliliğe oldukça az katkıda bulunurlar.
- İnsan topluluklarında gözlenen kalıtsal değişiklikler, mutasyonlarla oluşmuş yeni allellerden kaynaklanmaz.
- Mevcut allellerin eşeysel rekombinasyonlarına bağlı olarak açığa çıkarlar.

## Genetik rekombinasyon yeni bakteri ırkları oluşturur

- Doğal seçim, bir populasyonun bireylerindeki kalıtsal değişikliklere dayanır.
- Mutasyonların yanı sıra, genetik rekombinasyonlar da bakteriyel populasyonlardaki farklılıkları oluşturur.
- Rekombinasyonu özetle, iki bireyden gelen DNA' nın bir bireyin genomunda toplanmasıdır.
- Genetik rekombinasyon bakterilerde nasıl saptanır?

**BİLİM  
SÜRECİ****ŞEKİL 18.12 Bakterilerde  
genetik rekombinasyonun izlen-  
mesi.**

Bu deneyde her iki mutant *E. coli* ırkı, belirli bir amino asidi (arjinin ya da triptofan) sentezleyememektedir. Bu mutant bakteriler, glukoz ve tuzlardan oluşan minimal besi yerinde (MB) üreyememektedirler. Fakat bu iki mutant ırk bir arada tutulduklarında, karışık kültürdeki bazı hücreler, agar ile katılaştırılmış minimal ortam üzerinde koloniler oluşturmuşlardır. Bu hücreler rekombinant bakterilerdir: *arg<sup>+</sup> trp<sup>+</sup>* hücreler, iki mutant tipin hücreleri arasındaki gen aktarımı sonucu oluşmuşlardır. (Mekanizma hakkında bilgi ŞEKİL 18.15 c ve d'dedir)





## Genetik rekombinasyon yeni bakteri ırkları oluşturur

- Bakteriler, DNA'ların iki ayrı bireyden gelerek tek bir bireyde birleşme şekli açısından ökaryotik hücrelerden farklılık gösterirler.
- Ökaryotlarda, mayoz ve döllenme iki ayrı bireyin DNA'larını tek bir zigotta birleştirir.
- Ancak prokaryotlarda, ökaryotlardaki gibi eşey, mayoz ve döllenme yoktur.
- Yerine, farklı bireylerin bakteriyel DNA'ları transformasyon, transdüksiyon ve konjugasyonla bir araya gelir.

# Transformasyon

- Bakteri genetiği bağlamında transformasyon, bir bakteri hücresinin genotipinde çevreden alınan çıplak bir yabancı DNA ile değişiklik oluşması demektir.
- Örneğin, zararsız *Streptococcus pneumoniae* bakterisinin, patojen olan ırkın parçalanarak açılmış olan hücrelerinin bulunduğu ortamdan alınan çıplak DNA'larla zatürree oluşturan hücrelere dönüşebildiği açıklanmıştır.

# Transformasyon

- Bakteri, hastalık yapma özelliğini kazandıran alleli içeren DNA parçacığını aldığında oluşmaktadır.
- Bu yabancı allel bakteri kromozomundaki yerli allelin yerine geçmektedir.
- Bu genetik rekombinasyondur.
- Hücre artık bir rekombinanttır.
- Kromozomu, iki ayrı hücreden gelmiş DNA içermektedir.

# Transformasyon

- Araştırmacılar birçok bakteri türünün çevreden çıplak DNA almak için özelleşmiş yüzey proteinlerine sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.
- Bu proteinler, sadece akraba türlerin DNA' larını tanımakta ve hücreye aktarmaktadır.
- Bu tür yüzey proteinleri her bakteride bulunmamaktadır.

# Transformasyon

- Örneğin, *E. coli*'nin yabancı DNA alımı için özel bir mekanizması yoktur.
- Ancak kalsiyum iyonu derişimi yüksek ortamda yapay olarak uyarılarak, yabancı DNA alımı gerçekleştirir.
- Bu teknik biyoteknolojide kullanılır.
- Bu yöntem, insan insülini ve büyüme hormonları gibi değerli proteinleri kodlayan genlerin *E. coli*'ye aktarımında kullanılır.

# Transdüksiyon

- Genlerin bir konakçıdan diğerine fajlar tarafından taşınmasına transdüksiyon adı verilir.
- Transdüksiyon iki şekilde olur;
  - Genelleşmiş transdüksiyon
  - Özelleşmiş transdüksiyon
- Her ikisi de faj çoğalma döngülerindeki sapmalardan meydana gelmektedir.

# Genelleşmiş transdüksiyon

- Hatırlanacağı gibi, litik döngünün sonuna yakın viral nükleik asitler kapsitler içine paketlenip hücrenin dışına salınmaktaydılar.
- Bazen konakçı hücrenin parçalanmış DNA' sından küçük bir parça kapsidin içine paketlenabilir.
- Aynı virüs başka bir bakteriyi enfekte ettiğinde önceki konakçıdan aldığı DNA parçasının bir kısmı, enfekte ettiği bakterinin homolog olan DNA' sıyla yer değiştirir.

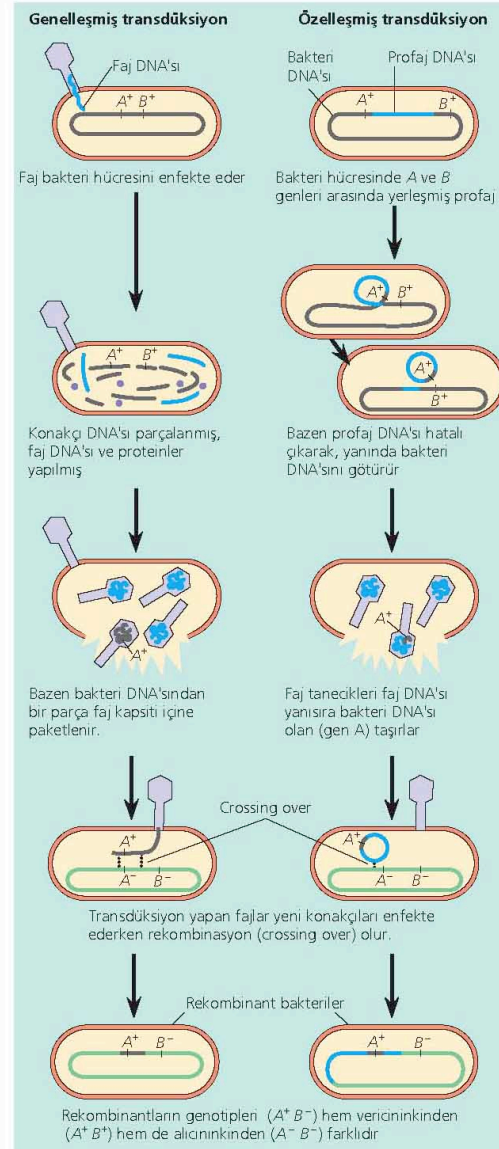
# Genelleşmiş transdüksiyon

- Artık hücrenin, iki ayrı bakteriye ait genlerden oluşan yeni bir DNA'sı vardır.
- Bu olay genelleşmiş transdüksiyondur.
- Zira faj, bakteri genlerini rastgele nakletmektedir.



# Özelleşmiş transdüksiyon

- Özelleşmiş transdüksiyon ılımlı bir faj enfeksiyonuna gereksinim duyar.
- Hatırlanacak olursa, lizogenik döngüde faj genomu, konakçının kromozomuna profaj olarak çoğunlukla özgül bir bölgeye bağlanmaktaydı.
- Özelleşmiş transdüksiyon sadece, bakteri kromozomuna profaj bölgesindeki belirli genleri aktarmaktadır.



**ŞEKİL 18.13 Transdüksiyon.** Fajlar bazen bakteri genlerini bir hücreden diğerine taşırlar. Genelleşmiş transdüksiyonda (solda), konakçıya ait rasgele kromozom parçaları bir faj kapsiti içine paketlenmektedir. Özelleşmiş transdüksiyonda (sağda) ise, bir profaj bağlı olduğu kromozomdan ayrılırken, yakınındaki genleri de birlikte götürür. Her iki tip transdüksiyonda da, aktarılan DNA yeni konakçının genomuna katılabilir.

# Konjugasyon ve plazmitler

- Konjugasyon, geçici olarak bir araya gelmiş iki bakteri hücreleri arasındaki doğrudan gen alış verişidir.
- DNA aktarımı tek yönlüdür.
- DNA' yı veren hücreden 'erkek', DNA' yı alan hücreden 'dişi' olarak söz edilebilir.

# Konjugasyon ve plazmitler

- Erkek hücre dişi hücreye tutunabilmek için eşey pilusları (sex pili) denilen çıkıntıları kullanır.
- Eşey pilusu çekici bir kanca gibi görev yaparak hücreleri birbirlerine yaklaştırır.
- Daha sonra hücreler arasında geçici stoplazmik köprü kurulur.

# Konjugasyon ve plazmitler

- Çoğu durumda ‘erkeklik’, F faktörü (F, fertiliteden gelir) denilen özel bir DNA parçacığının varlığı ile ilgilidir.
- F faktörü bakteri kromozomunun ya bir parçası halinde ya da plazmit halinde bulunur.



**ŞEKİL 18.14 Bakterilerde çiftleşme.** “Erkek” *E. coli*, (sağda) eşey piluslarından biriyle “dişi” hücreye yapışmıştır. Her iki hücre birbirine doğru çekilecek ve aralarında sitoplazmik bir köprü oluşacaktır. Bu tüp içinden “erkek”, “dişiye” DNA aktaracaktır. Bu DNA aktarım mekanizmasına konjugasyon adı verilir.

# Plazmitlerin genel özellikleri

- Plazmit, bakteri kromozomundan ayrı, küçük, halkasal ve kendiliğinden eşlenebilen bir DNA molekülüdür.
- F plazmitleri gibi bazı plazmitler hücre kromozomuna tersinir olarak bağlanabilir.
- Bakteri kromozomunun bir parçası ya da plazmit olarak bulunabilen bu genetik unsurlara epizom (episome) adı verilir.
- Bazı plazmitlere ek olarak  $\lambda$  fajı da epizom olarak nitelendirilir.

# Plazmitlerin genel özellikleri

- Plazmitlerle virüsler arasında çok önemli farklılıklar bulunmaktadır.
- Virüslerin aksine plazmitlerde protein kılıf yoktur.
- Ayrıca plazmitler genelde hücre dışında bulunmazlar.
- Plazmitler hücrenin çıkarları doğrultusunda çalışırken virüsler çoğunlukla parazittirler.

## Plazmitlerin genel özellikleri

- Bir plazmit az sayıda genden oluşur ve normal koşullarda bakterinin yaşaması ve çoğalması için bu genlere ihtiyacı yoktur.
- Ancak zor koşullarda bulunan bir bakteriye bu genler avantaj sağlayabilirler.
- Örneğin, bir bakteri popülasyonu içinde bulunduğu çevre koşullarındaki değişim, sahip olunan F plazmiti aracılığıyla sağlanacak genetik rekombinasyon ile atlatılabilir.

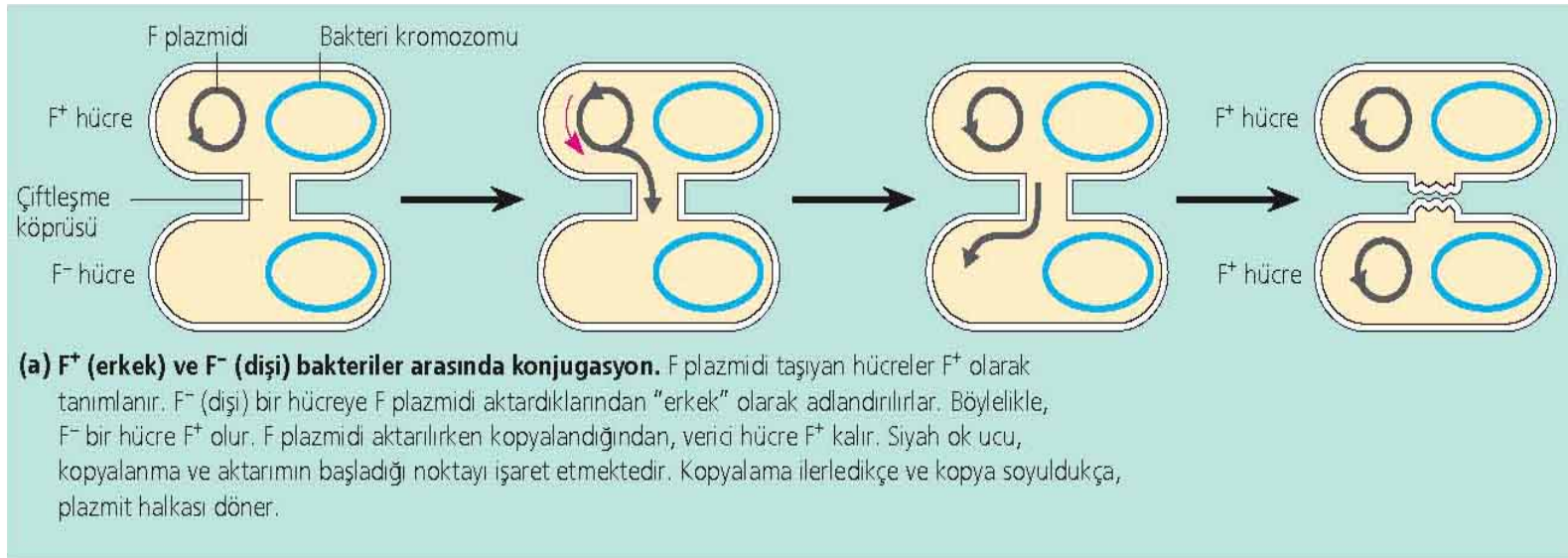


## F plazmiti ve konjugasyon

- Genetikçiler F plazmiti içeren hücreyi belirlemek için  $F^+$  simgesini kullanırlar.
- $F^+$  olma durumu kalıtsaldır.
- İki hücre konjugasyonla bir araya geldiğinde  $F^+$  ,  $F^-$  yi  $F^+$  'ya dönüştürdüğünden,  $F^+$  olma durumu bir anlamda 'bulaşıcı' olarak nitelendirilebilir.

# F plazmiti ve konjugasyon

- Bir  $F^+$  x  $F^-$  çaprazlamasında sadece F plazmiti aktarılır.

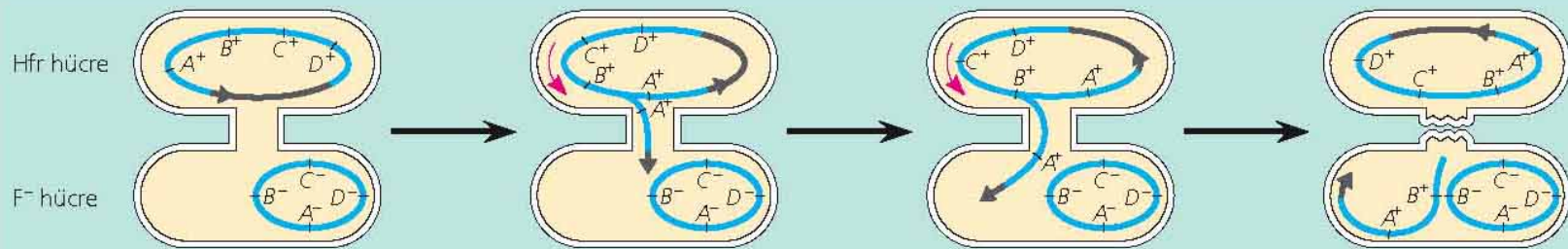


## F plazmiti ve konjugasyon

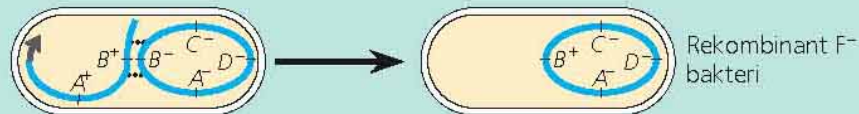
- Hangi koşullarda bakteri kromozomuna ait genler konjugasyonla aktarılır?
- Bu, verici hücrenin F faktörü kromozoma bağlı durumdaysa gerçekleşebilir.
- Bir hücrenin F faktörü eğer kromozomun içine yerleşmiş durumdaysa, bu hücre Hfr olarak belirtilir (yüksek frekanslı rekombinasyon).
- Bir Hfr hücre de konjugasyon sırasında erkek işlevi görür.



**(b) F plazmidinin (epizom) kromozoma katılmasıyla F<sup>+</sup> bir erkeğin Hfr erkeğe dönüşmesi.** Bu süreç, faj DNA'sının profaj olarak konakçı kromozomuyla birleşmesine çok benzer. Her iki DNA halkasının özgül bölgelerinde crossing-over oluşur.



**(c) Hfr ve F<sup>-</sup> bakteriler arasında konjugasyon. Hfr kromozomunun kopyalanması ve transferi F faktörü içinde sabit bir noktadan başlar (ok ucu).** F faktörünün kromozomdaki yeri ve uyumu, konjugasyon sırasında genlerin aktarım sırasını belirler. Bu *E. coli* irkında, dört gen için aktarım dizilimi A-B-C-D şeklindedir. Konjugasyon köprüsü genellikle tüm kromozom ve F faktörünün çoğu geçmeden kırılır.



**(d) Hfr kromozom parçası ile F<sup>-</sup> kromozom arasındaki rekombinasyon.** Hfr hücreden aktarılan kromozom parçasındaki genler ile alıcı (F<sup>-</sup>) hücredeki homolog genler arasında crossing-over olabilir. Rekombinant bir F<sup>-</sup> hücre oluşacaktır. Bakteri kromozomu dışında kalan DNA parçacıkları da hücrenin enzimlerince parçalanacak ya da hücre bölünmesiyle yok olacaktır.

**ŞEKİL 18.15 *E. coli*'de konjugasyon ve rekombinasyon.** Bir F plazmidinin ya da bir Hfr bakteri kromozomunun aktarımına eşlik eden DNA kopyalanması, *dönen-halka* kopyalanması olarak adlandırılır.

## R plazmitleri ve antibiyotiklere direnç

- 1950' lerde Japon doktorlar şiddetli ishal oluşturan *Shigella*' nın bazı ırklarında antibiyotiklere karşı direnç oluşturduğunu gözlemlediler.
- Araştırmacılar, *Shigella* ve diğer patojen bakterilerde antibiyotiklere direnç sağlayan özgül genleri tanımlamaya başladılar.
- Direnci sağlayan genlerin R plazmitleri (R = resistance) olarak adlandırılan plazmitlerle taşındığı gözlendi.

## R plazmitleri ve antibiyotiklere direnç

- Bir bakteri popülasyonunun, özgül bir antibiyotikle karşılaşması halinde R plazmiti taşıyanlar etkilenmezken, duyarlı olan bakteriler ölecektir.
- Bu durum dirençli patojenlere rastlanma olasılığını arttırmakta bu da bazı bakteriyel enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır.
- Sorun, F plazmitleri gibi R plazmitlerinin de genlerin konjugasyonla aktarımını sağlayan eşey pilusları sentezini kodlayan genler içermesiyle artmaktadır.

## R plazmitleri ve antibiyotiklere direnç

- Sorunu iyice kötüleştiren de, bazı R plazmitlerinin bir çok antibiyotiğe direnç sağlayan en az on gen içermeleridir.
- Bu kadar çok antibiyotiğe direnç sağlayan genler tek bir plazmitte nasıl bulunmaktadır?
- Yanıt, transpozon adı verilen başka bir tip hareketli genetik unsurdur.

# Transpozonlar

- Transpozonlar, bir hücrenin genomunda bir bölgeden diğerine hareket edebilen DNA parçalarıdır.
- Bir epizom ya da profajın aksine, transpozonlar hiçbir zaman bağımsız halde bulunamazlar.
- Bir bakteri hücrelerinde transpozon, kromozom içinde, plazmitten kromozoma (ya da bunun tersine) ya da bir plazmitten diğerine hareket edebilir.
- Transpozonlar antibiyotik direnci için gerekli çok sayıda geni, değişik plazmitlerden tek bir R plazmitine getirir.



# Transpozonlar

- Transpozonları yaptığı hareket transpozisyon olarak adlandırılır.
- Bazı transpozonlar bir gen bölgesinden diğerine sıçrarlar ki, bu duruma kes-yapıştır transpozisyon denir.

# Transpozonlar

- Tekrarlı transpozisyon denilen başka bir harekette, transpozon kendi özgül bölgesinde eşlenmekte, bir kopya da başka bir bölgeye girmektedir.
- Transpozonların hedef bölge seçiciliği farklı olmasına rağmen, çoğu zaman DNA üzerindeki birçok bölgeye gidebilir.

# Transpozonlar

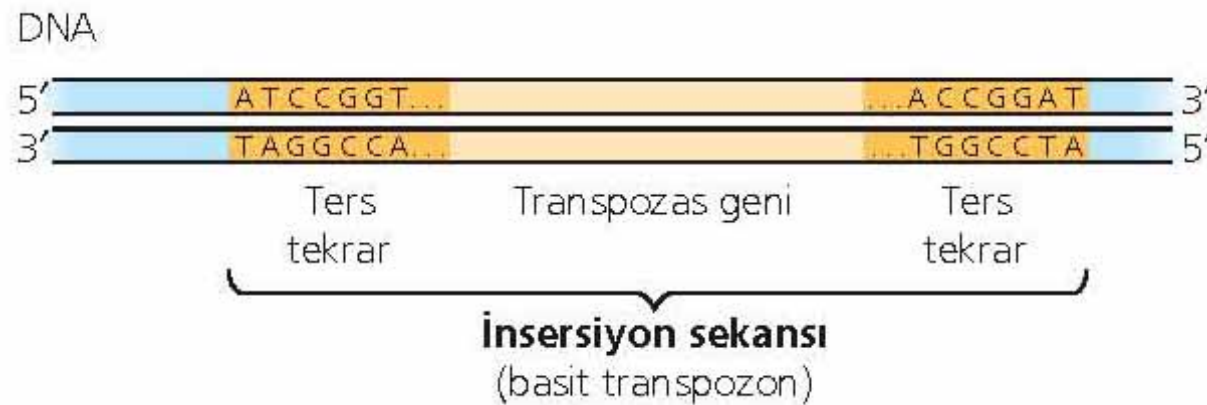
- Bakteri transformasyonu, genelleşmiş transdüksiyon ve konjugasyon ile oluşan rekombinasyon, DNA'daki homolog bölgeleri arasındaki eşleşmelere bağlıdır.
- Bunun aksine, bir transpozonun yeni bir bölgeye girmesi tamamlayıcı baz dizilimine bağlı değildir.
- Bir transpozon, genleri daha önce o tip genlerin bulunmadığı bir bölgeye götürebilir.

## İnseriyon sekansları (araya giren dizi)

- En basit bakteriyel transpozonlar insersiyon sekanslarıdır (insertion sequences).
- Sadece transpozisyon hareketi için gerekli DNA' yı içerirler.
- İnseriyon sekansında bulunan bir gen, transpozonun genom içinde bir bölgeden diğerine hareketini sağlayan transpozaz enzimini kodlamaktadır.
- Transpozaz geninin her iki tarafında ters tekrarlar denilen, kodlama yapmayan 20-40 nükleotit uzunluğunda DNA dizilimleri bulunmaktadır.

## İnversiyon sekansları (araya giren dizi)

- Transpozaz geninin her iki tarafındaki dizilimin tersi tamamlayıcı zincirde yer almaktadır.
- Transpozaz bu ters tekrar bölgelerini transpozonun sınırları olarak tanır.

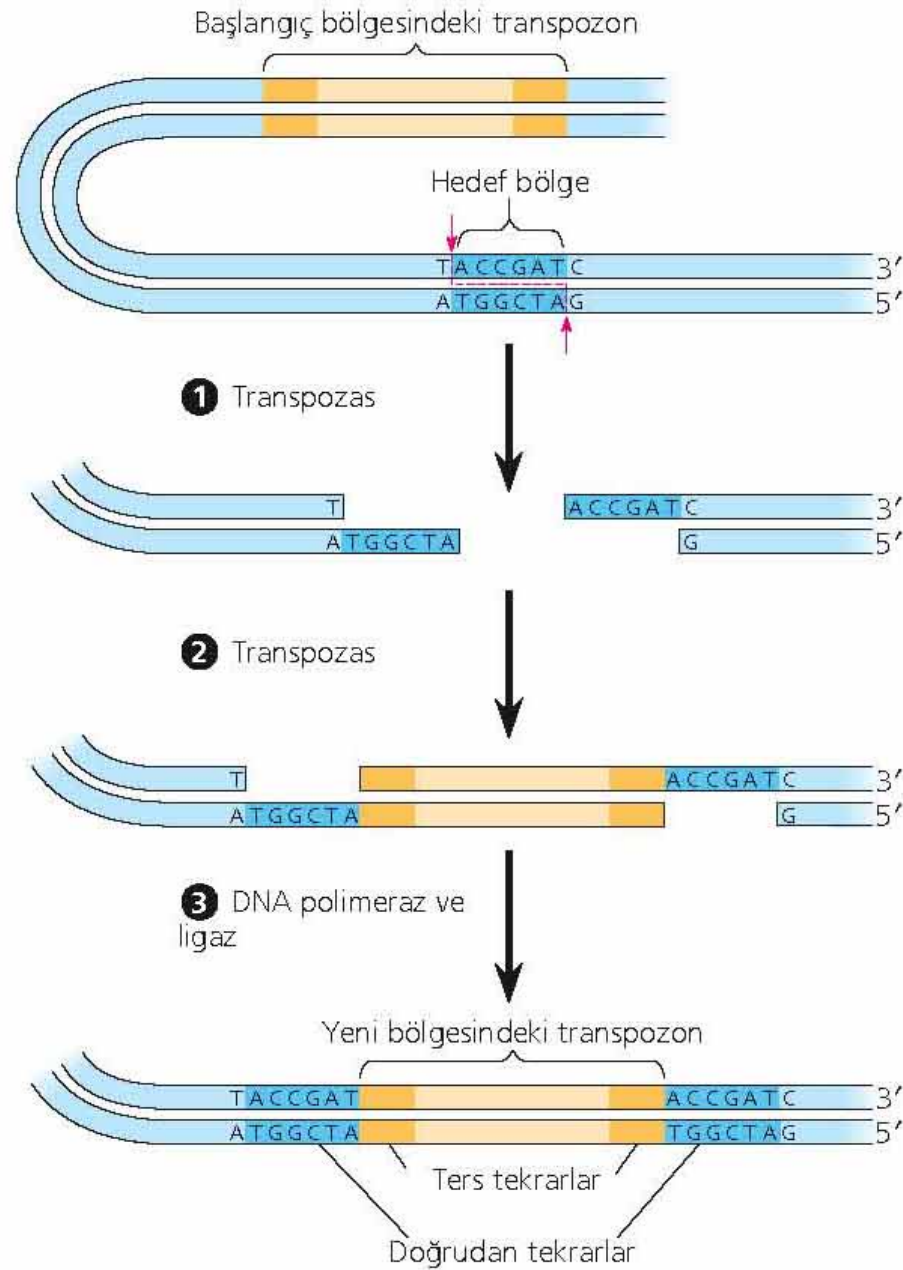


## İnserisyon sekansları (araya giren dizi)

- Transpozisyon sırasında, enzim molekülleri bu ters tekrarlar ve genomdaki başka hedef bölgeye bağlanır.
- Enzimler transpozisyon için gerekli kesme, yapıştırma işlemlerini katalizler.
- Transpozisyonunda başka enzimlerde yer alır.
- Örneğin, DNA polimeraz, doğrudan tekrarlar denilen, transpozonun yanında yer alan özdeş DNA bölgeleri sentezler.

## İnserisyon sekansları (araya giren dizi)

- İnserisyon sekansları bir genin kod dizisine ya da gen ifadesini düzenleyen DNA bölgesine yerleşecek olursa mutasyonlara neden olur.
- Yalnız bu mutasyon mekanizması hücre için dahili (intrinsik) olup, çevresel ve kimyasal maddeler gibi harici (ekstrinsik) faktörlerden değildir.
- Transpozisyon ile bir gende mutasyon çok seyrek, her on milyon bölünmede bir görülmektedir.





## Bileşik transpozonlar (çok birimli)

- İnsersiyon sekanslarından daha uzun ve daha karmaşık transpozonlara bileşik transpozonlar adı verilir.
- Transpozisyon için gerekli DNA' nın yanı sıra, antibiyotik direnç genleri gibi bazı fazladan genler de içerirler.
- Bu ekstra genler iki insersiyon sekansı arasına sıkışmış durumdadır.
- Her iki uçta ters ve doğru tekrarlar bulunur.

## Bileşik transpozonlar (çok birimli)

- Bileşik transpozonlar bakterilerin yeni çevrelerine uyum göstermelerine yardımcı olabilirler.
- Bileşik plazmitin bölünme ya da konjugasyon yoluyla, diğer bakteri hücrelerine geçmesi ve antibiyotiklere karşı dirençliliğin tüm popülasyona yayılması söz konusudur.
- Transpoze olan genetik unsurlar yalnız bakterilere has olmayıp, ökaryotik genomlar için de önemli genetik yapılarıdır.

# Barbara McClintock

- 1940' lar ve 1950' lerde, Amerikalı genetikçi mısır üzerinde çalışmıştır.
- Mısır tanelerindeki renk değişimlerinin genomda yer alan tohum renginden sorumlu genin hareketiyle gerçekleşebileceğini savunmuştur.
- Kendisi bu hareketli yapıları kontrol edici unsurlar olarak tanımlamıştır.

# Barbara McClintock

- Bu unsurlar, tane renginden sorumlu gen bölgesinin yanına girerek, bu genleri uyarmakta ya da engellemektedir.
- McClintock, transpoze olabilen genlerin keşfinden 30 yıl sonra 1983' de Nobel Ödülü almıştır.

# Gen ifadesinin kontrolü

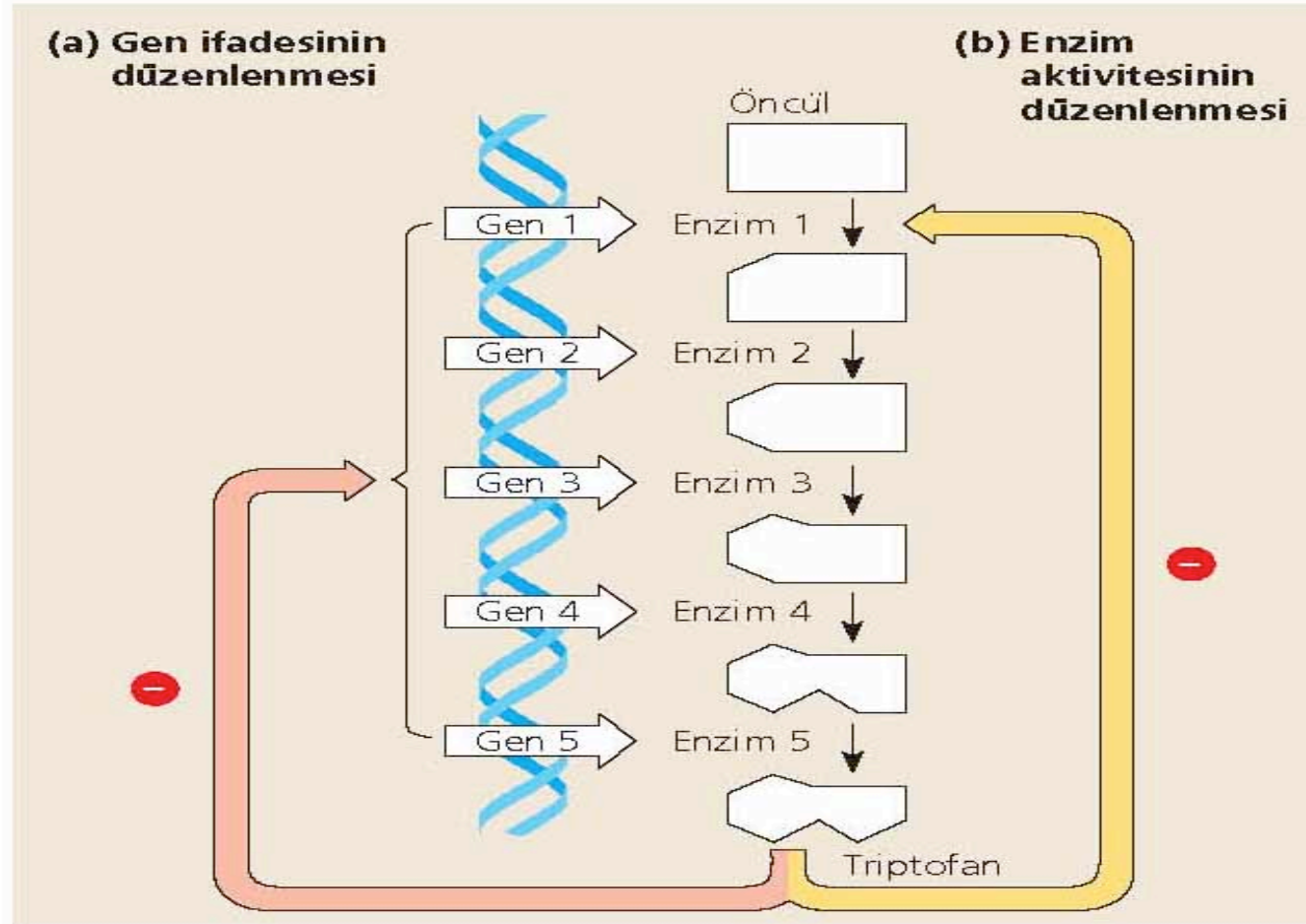
- Atalarından aldığı genoma hapsolmuş bir bakteri hücresi, çevresindeki değişikliklerle nasıl başa çıkacaktır?
- İnsan bağırsağında yaşayan *E. coli* bakterisini düşünün.
- Bakterinin gereksinimi olan triptofan amino asiti ortamda bulunmazsa, bunu başka bir bileşikten sentezlemesi gerekecektir.

# Gen ifadesinin kontrolü

- Daha sonra konakçı triptofanca zengin bir besin aldığı anda, bakteri triptofan sentezlemeyi kesecektir.
- Bu bakteri metabolizmalarını çevredeki değişikliklere nasıl uydurduklarına bir örnektir.
- Metabolik kontrol iki düzeyde oluşur.
- Birincisi, hücreler özgül enzim moleküllerinin sayısını değiştirirler (gen ifadesini kontrol ederler).

# Gen ifadesinin kontrolü

- İkincisi, hücreler mevcut enzimlerin aktivitesini ayarlarlar.
- Daha hızlı olan ikinci kontrol tipi, birçok enzimin katalitik aktivitelerinde azalma ya da çoğalmaya neden olan kimyasal işaretlere bağlıdır.
- Örneğin, triptofan sentezi metabolik yolundaki birinci enzimin aktivitesi, metabolik yolun son ürünüyle inhibe edilir.



**ŞEKİL 18.19 Metabolik bir yolun regülasyonu.** Tryptofan sentezi yolunda, triptofan fazlalığı, **(a)** metabolik yolun tüm enzimlerinin ifadesini baskılar. Aynı zamanda, **(b)** Metabolik yolun ilk enziminin etkinliğini engeller (son ürün inhibisyonu). **-** işareti "engelleme" anlamındadır.



# Gen ifadesinin kontrolü

- Bakteri genomunun bir çok geni, hücrenin metabolik durumuna bağlı olarak açılır ya da kapanır.
- Bu kontrolün en temel mekanizması, 1961 de François Jacob ve Jacques Monod tarafından bulunan operon modelidir.
- Birinci örnek olarak, triptofan sentezinin kontrolünü kullanarak, operonun ne olduğuna ve nasıl çalıştığına bakalım.

# Operonlar

- *E. coli*, triptofanı öncül bir molekülden bir dizi tepkime sonucu ve her basamak için özgül enzimle sentezler.
- Bu enzimleri oluşturacak polipeptid zincirlerini 5 gen kodlar.
- Bu beş gen ve tek bir promotor, bir transkripsiyon birimini oluşturur.
- Aynı görevle ilgili genleri bir transkripsiyon biriminde toplamanın avantajı, tek bir kontrol anahtarı ile tüm ilgili gen topluluğunu açıp kapatmanın yapılabilmesidir.

# Operonlar

- Kontrol anahtarları, operatör denilen DNA parçasıdır.
- Promotor içinde promotor ve enzim kodlayan genler arasında yer alır.
- RNA polimerazın genlere ulaşımını kontrol eder.
- Hep birlikte, operatör, promotor ve kontrol ettikleri genler (triptofan sentezi için gerekli olan enzim sentezinden sorumlu) operon olarak adlandırılır.
- Burada *E. coli*'de birçok operondan biri olan trp operonunu incelemekteyiz.

# Operonlar

- Eğer operatör transkripsiyonun kontrol noktası ise, operatörün açık ya da kapalı olmasını ne kontrol etmektedir?
- Operatör açıksa RNA polimeraz promotora bağlanarak operonun genlerini okuyabilir.
- Operon, repressör (baskılayıcı) adı verilen özel bir protein ile kapatılabilir.

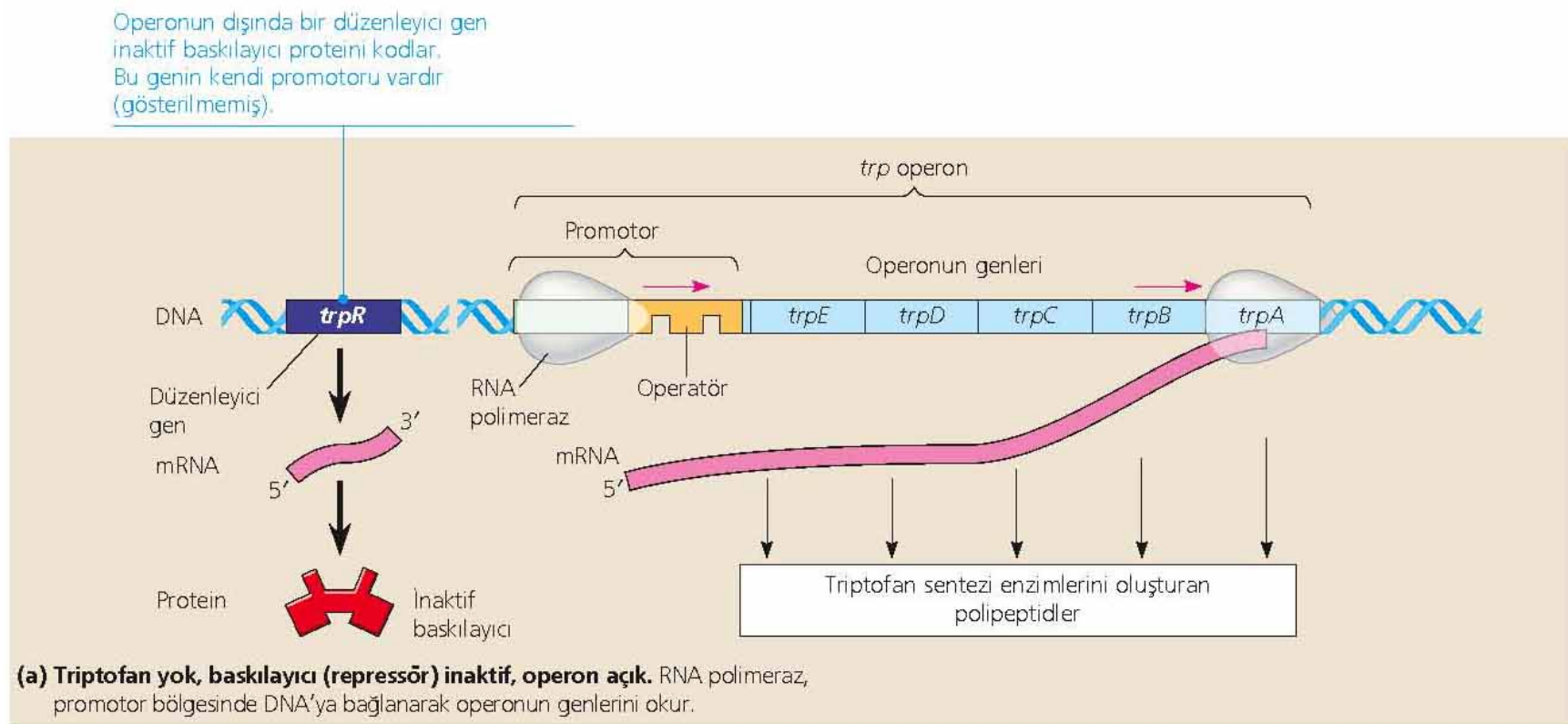
# Operonlar

- Repressör operatöre bağlanarak, RNA polimerazın promotora bağlanmasını engelleyebilir.
- Böylece, genlerin transkripsiyonu yapılamaz.
- Repressör, regülatör gen (kontrol geni) adı verilen bir genin ürünüdür.
- trp represörünü (trpR) şifreleyen regülatör gen, kontrol ettiği operondan belirli bir uzaklıktadır ve kendine ait promotoru vardır.
- trpR' nin okunması bir mRNA molekülü oluşturur.

# Operonlar

- Regülatör genler sürekli fakat yavaş okunur.
- Hücrede her zaman az sayıda da olsa trp repressör molekülü bulunur.
- O zaman neden trp operonu sürekli olarak kapatılmamaktadır?
- Birincisi, represörlerin operatörlere bağlanması tersinirdir.
- Bir operatörün açık ya da kapalı kalma süresi çevredeki aktif represör molekülü sayısına bağlıdır.

# Operonlar



# Operonlar

- İkincisi, trp repressörü, aktif ve inaktif olarak iki şekilli allosterik bir proteindir.
- Triptofan, represörlerin allosterik bölgesine bağlanırsa, repressör aktif duruma geçer ve operatöre bağlanarak operonu kapatır.



# Operonlar

- Bu sistemde triptofan korepressör olarak rol oynar.
- Bu, repressör proteinle işbirliği yaparak, operonun kapatılmasına yardımcı olur.
- Triptofan biriktikçe, daha çok triptofan molekülü trp repressör molekülüyle ilişkiye girer.
- Bu olay trp operatörüne bağlanmayı, böylece triptofan sentezini durdurmayı sağlar.
- Eğer hücrenin triptofan düzeyi düşerse, operonun genlerinin okunması yeniden başlar.

## Baskılanan ve uyarılabilen operonlar

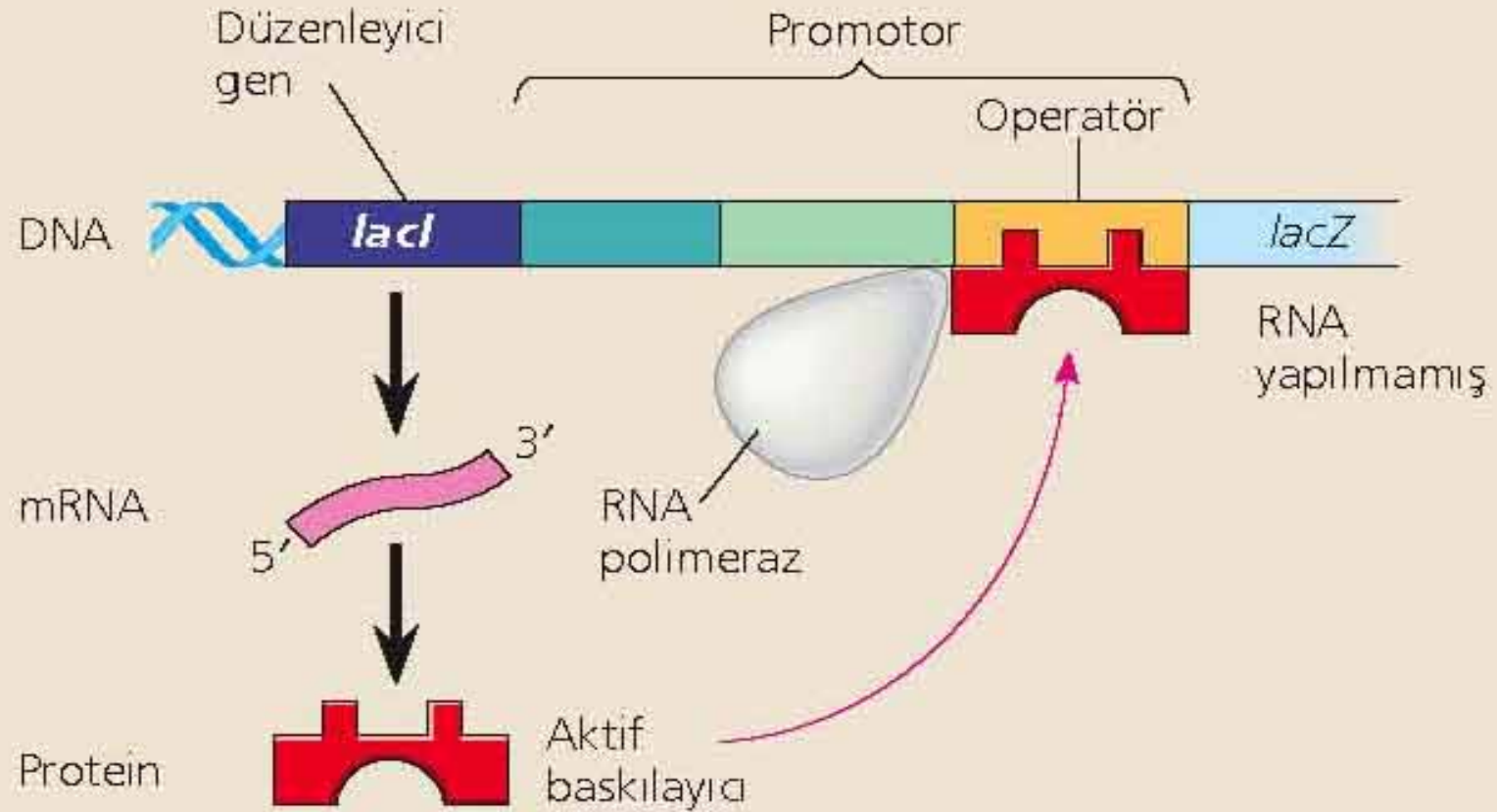
- Özgül ve küçük bir molekül, allosterik olarak regülatör bir proteine bağlandığında;
  - operonun okunması engelleniyorsa buna baskılanabilen operon,
  - operon uyarılıyorsa buna uyarılabilen (indüklenen) operon adı verilir.

## Baskılanan ve uyarılabilen operonlar

- Laktoz, *E. coli* tarafından ancak konukçusu süt içerse alınabilir.
- $\beta$ -galaktozidaz enzimi, laktozun galaktoza ve glukozaya hidrolizini katalizler.
- $\beta$ -galaktozidaz geni, laktoz metaboloizmasında görev yapan proteinleri kodlayan iki diğer genin yanı sıra lac operonunun bir bölümünü oluşturur.

## Baskılanan ve uyarılabilen operonlar

- Tüm bu okuma birimi, tek bir operatör ve promotorun kontrolü altındadır.
- Operonun dışında yer alan regülatör gen ‘lacI’, operatöre bağlanır.
- lac operatörünü kapatan bir allosterik represör kodlar.
- lac represörü, özellik olarak aktiftir ve operatöre bağlanarak lac operonunu kapatır.
- Bu durumda, indükleyici olarak adlandırılan küçük bir molekül, represörü inaktive eder.



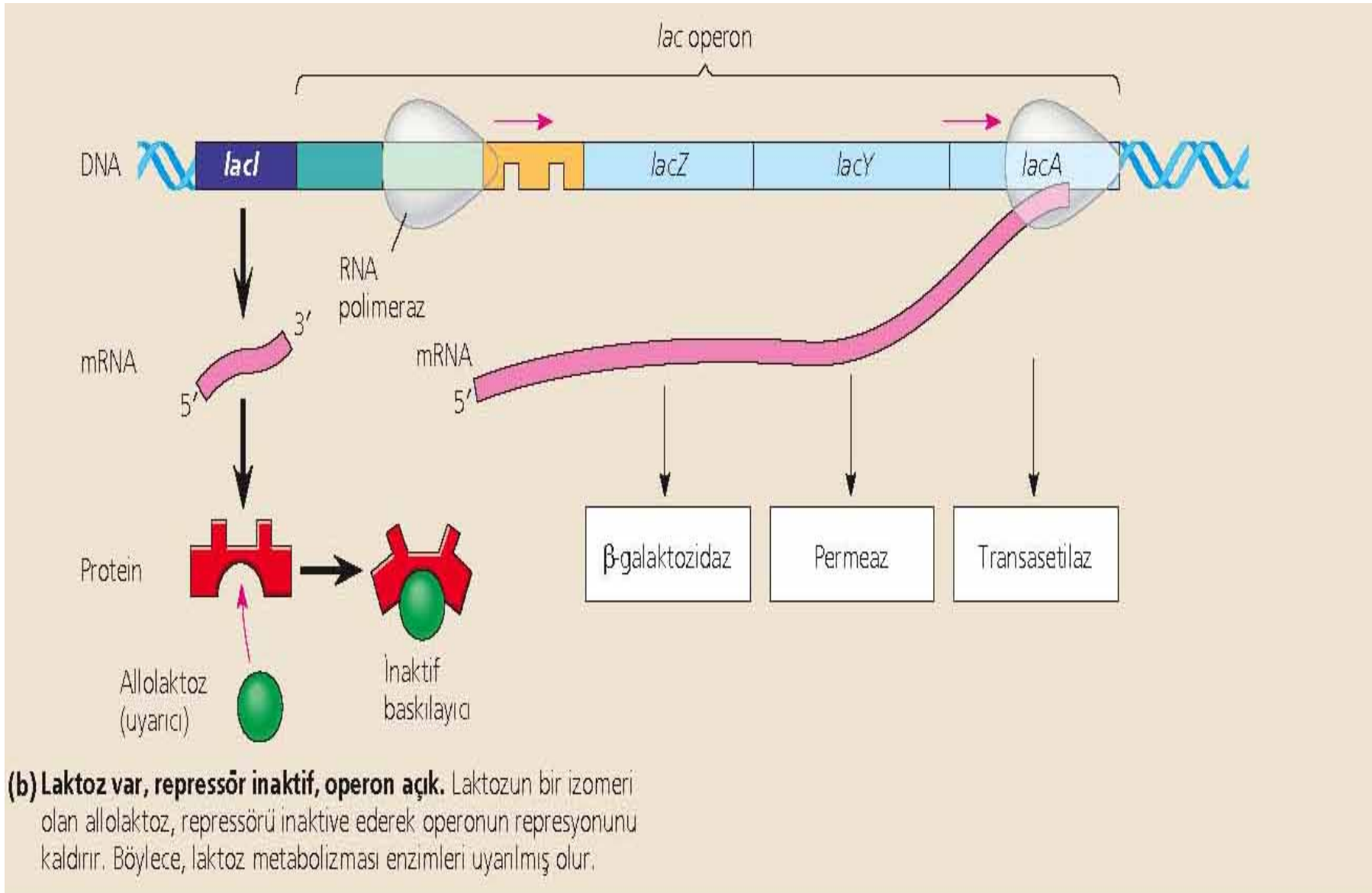
**(a) Laktoz yok, repressör aktif, operon kapalı.** lac repressörü doğal olarak aktif olup, laktoz yokluğunda operatöre bağlanarak operonu kapatır.

## Baskılanan ve uyarılabilen operonlar

- Lac operonu için indükleyici, laktozun izomeri olan allolaktozdur.
- Laktoz yokluğunda lac repressörü aktif yapıdadır ve lac operonu, genleri susturulmuş durumdadır.
- Hücre ortamına laktoz eklenirse, allaktoz lac represörüne bağlanır ve onun operatöre bağlanmasını engeller.

## Baskılanan ve uyarılabilen operonlar

- Gerek duyulduğunda lac operonu laktoz metabolik yolu enzimleri için mRNA üretir.
- Gen regülasyonu bağlamında, bu enzimler, sentezleri kimyasal bir sinyal ile başladığından, indüklenebilen enzimler olarak nitelendirilir.





## Metabolizma ekonomisi açısından indüklenen ve reprime edilen enzimler

- Baskılanabilen enzimler genel olarak, ham maddelerden hücre için gerekli olan son ürünlerin sentezlendiği anabolik yolda kullanılır.
- Böylece yeterli miktara ulaşan son ürünün sentezini durdurarak ham maddeleri, enerji ve diğer gereksinimleri saklayabilir.
- Uyarılabilen enzimler genellikle besini daha basit moleküllere parçalayan katabolik yollarda kullanılırlar.

## Metabolizma ekonomisi açısından indüklenen ve reprime edilen enzimler

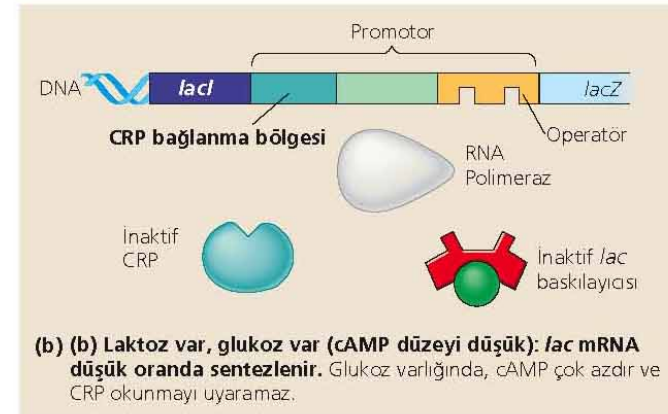
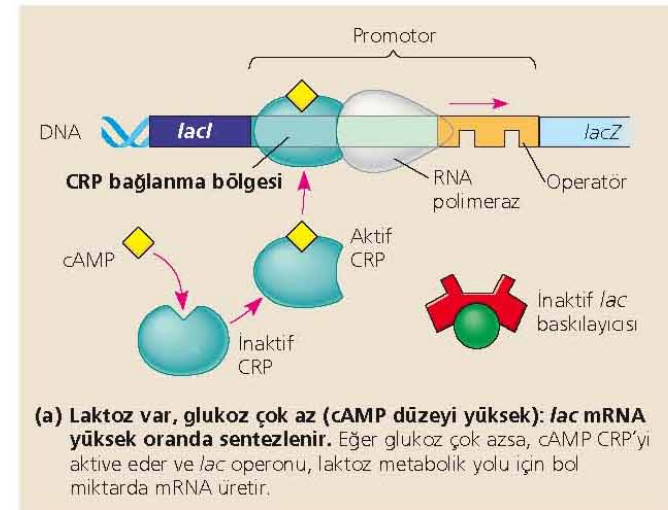
- Böylece uygun enzimleri sadece besleyici varken sentezlerler.
- Her iki sistem de genlerin negatif kontrolüne örnektir.

## Pozitif gen regülasyonuna bir örnek

- Laktozu parçalayan enzimlerin gerekli miktarda sentezlenmesi için laktozun sadece hücre içinde bulunması yeterli değildir.
- Diğer bir gereksinim de glukozun az bulunmasıdır.
- *E. coli*, glikoliz ve diğer metabolik yollarda kullanmak için glukozu tercih eder.
- *E. coli* glukoz yoğunluğunu nasıl farketmekte ve bu bilgiyi genoma nasıl iletmektedir?

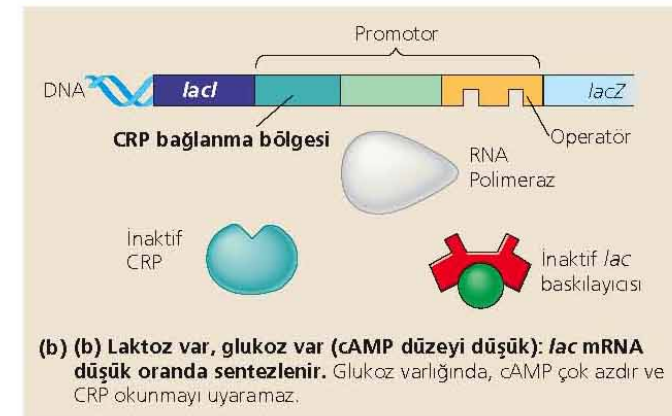
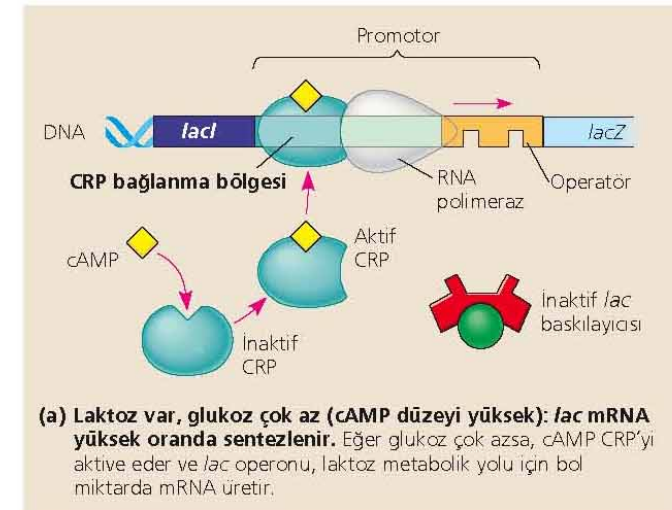
# Pozitif gen regülasyonuna bir örnek

- Burada da olay, allosterik bir kontrol proteini ile küçük bir organik molekül arasında olmaktadır.
- Küçük molekül, glukoz miktarı azken biriken cAMP' dir.
- Kontrol proteini ise cAMP reseptör proteini (CRP) olup, transkripsiyon aktivatörüdür.



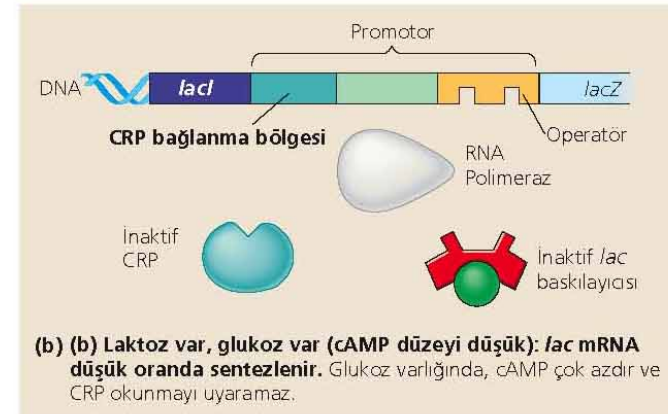
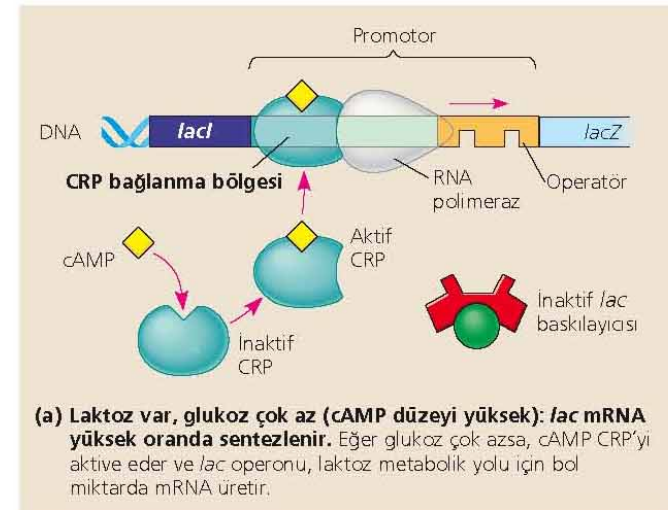
# Pozitif gen regülasyonuna bir örnek

- cAMP, CRP üzerindeki allosterik bölgeye bağlandığında protein aktif hale geçer ve lac promotorunun baş tarafındaki özgül bölgeye bağlanır.
- CRP' nin bağlanması DNA' da bir bükülmeye neden olarak, RNA polimerazın promotora bağlanarak operonu okumasını kolaylaştırır.



# Pozitif gen regülasyonuna bir örnek

- Çünkü CRP, gen ifadesini doğrudan uyaran bir kontrol proteinidir.
- Bu mekanizma pozitif regülasyon olarak nitelendirilir.



## Pozitif gen regülasyonuna bir örnek

- Hücredeki glukoz miktarı yükselecek olursa, cAMP yoğunluğu düşer ve cAMP eksikliğinde CRP operondan ayrılır.
- CRP inaktif olduğundan lac operonu çift kontrol altındadır;
  - lac repressörünce negatif,
  - CRP ile pozitif kontrol altındadır.