

DNA og kromosomer

Det humane genom er på ca. 3.200.000.000 nukleotider. 2 meter DNA streng pr. celle der er pakket af proteinerne i mere kompakt form. Denne struktur kaldes for **kromatin**. DNAet ligger i 46 (karyotype) kromosomer der kan deles op i 23 par, som hver især har et kromosom fra far (paternal) og et fra mor (maternal). Disse kromosomer kaldes for **homologe kromosomer**. Et enkelt af de 23 par er ikke-homologt og består af XX hvis hunkøn og XY hvis hankøn og kaldes for **sex-kromosomer**. Hvis kromosomerne mikroskoperes under mitosen (hvor de specielt er tæt pakket) kan de genkendes.

Kromosomer indeholder DNA og proteiner, som blev opdaget i 1900-tallet som trådlignende struktur i kernen af eukaryotiske celler, som bliver synlige når cellen begynder at dele sig.

Et gen er opbygget af DNA, er en biologisk enhed for information om en given arvelig egenskab hos en levende organisme. Hvert gen koder for et funktionelt RNA molekyle, hvor RNA-molekylet enten kan være et som koder for syntesen af en bestemt polypeptidkæde (mRNA), eller det kan være tRNA, rRNA, snRNA eller scRNA (der indgår i små nukleære ribonukleinpartikler).

En bakterie kan indeholde 500 gener i sit genom, hvor i mennesket er der ca. 30.000 gener. Man siger jo mere kompleks organismen er, jo store er genomet.

DNA indeholder 2 lange polynukleotider kendt som DNA kæder. Hver kæde består af 4 typer af nukleotid subunits, og de 2 kæder er sat sammen ved hjælp af hydrogen bindinger mellem baserne. Nukleotid i DNA er sukkeret deoxyribonukleotid hæftet på en fosfat gruppe og en nitrogenholdig base kan være **adenine (A), cytosine (C), guanine (G) eller thymine (T)**. De er lænket til sukker-fosfat backbone (sukker-fosfat skiftevis) ved hjælp af kovalente bindinger. Nukleotidkæder er også polariseret. Når de 2 kæder er lænket sammen ved hjælp af hydrogen bindinger, løber de antiparallel med hinanden. Man kalder enderne for 3-ende hvor der sidder hydroxyl gruppe af sukkeret (en hul) og 5-ende, hvor der sidder en fosfat gruppe (en knob) og man læser altid fra 5 til 3. T vil altid danne par med A og G altid med C. Dvs. hver sekvens af nukleotid er komplementær med den anden sekvens af nukleotid.

A og G er purine (5-ring hæftet på 6-ring), dvs. de består af to ringe, og C og T er pyrimidine (6-ring), dvs. de består af en ring. Når helixen drejer sig rundt pr. gang, indeholder den 10 basepar. Som sagt består baserne af aromatiske ringstrukturer. I helixstrukturen ligger de aromatiske ringe som i en stak altså fladerne mod hinanden i passende afstand så deres elektronstrukturer overlapper. Dette bidrager væsentligt til stabiliteten af helixstrukturen.

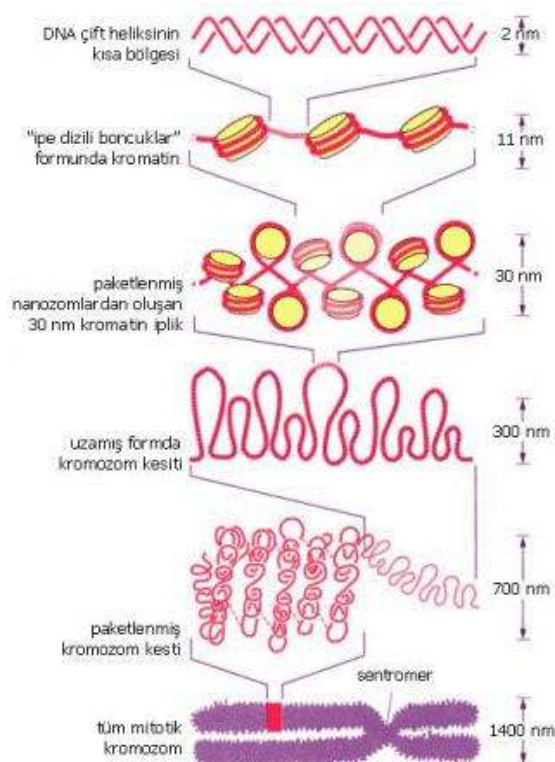
Hver base er som et alfabet, der er sat sammen som et ord og koder for forskellige messages. Man har fundet ud af at DNA messages koder for proteiner, hvis funktion er determineret af dets 3-dimensionale struktur, som igen er determineret af sekvens af aminosyre, som det består af. Derfor den lineære sekvens af nukleotid i genet må stave for den lineære sekvens af aminosyrer i et protein.

For at forme et funktionelt kromosom, må DNA molekylet kunne kopiere sig selv, og dele til 2 datterceller. Man kalder processen for **cellecyklus**. En af faserne kaldes for **interfase**, hvor kromosomerne er lang tynd tråd af DNA i kernen og kan ikke ses i mikroskopet.

Der er 1. type af nukleotid sekvens der fungerer som **replikation origen**, som er det sted, hvor duplikation starter i DNA. En 2. sekvens former **telomere** fundet i hver ende af kromosomet. Telomere indeholder en gentagende nukleotid, der sørger for at enderne også bliver kopieret. De sørger også for at kromosomet ikke bliver misforstået som et knækket DNA af cellen til behov for reparationen. Som cellecyklusen fortsætter, fortættes DNA op til mere en kompakt struktur, mitotisk kromosomer, som kan ses i mikroskopet. Her er også en 3. type af DNA, **centromere**, der sørger for celledelingen hvor hver kopi af duplikeret kromosomer havner i datterceller.

I interfase er kromosomer vel organiseret i nukleus. Nuklear envelop består af 2 membraner. De er støttet af 2 netværk af protein filamenter: en kaldes nuklear lamina der former tyndt lag, støtter den inderste membran; den anden mindre organiseret omgiver den ydre membran. Disse membraner er punkteret af porer, der er permeable for forskellige stoffer fra cytosol. Inden i kernen er DNA, RNA og proteiner organiseret. Interfasen finder altid sted i en bestemt region af nukleus, så de forskellige kromosomer ikke bliver mikset med hinanden.

Nukleolus ses tydeligt som en afgrænsning i kernen. Hovedbestanddele udgøres af en granulær komponent, fibrillære centre og en tæt fibrillær komponent. Her findes de områder der koder for ribosomalt RNA og hvor RNAet bliver syntetiseret og binder r-proteiner til ribosomale subunits, cellens protein-syntese maskine.



De proteiner der pakker kromosomerne kan deles op i to klasser: **histoner** (udgør hovedmængden af protein i kromatin og er hovedansvarlige for pakningen af DNA idet de binder sig til dette) og nonhistoner (omfatter bl.a. DNA- og RNA-polymeraser og gen-regulatoriske proteiner). Komplekset af begge former for protein med DNA kaldes **kromatin**. Nukleosomer indeholder 200 nukleotider af DNA pakket med proteiner af 8 histoner. Det er 2 molekyler af hver H2A, H2B, H3 og H4 og en dobbelt strenget DNA af ca. 146 nukleotider par der er pakket rundt omkring histon octamer mens filamentet imellem nukleosomerne varierer i længde, men ofte er ca. 50 basepar langt. Hver af nukleosom kan separeres fra DNA kæde (op til 80 nukleotid par) med nuklease. Alle 4 histoner er proteiner med aminosyrer lysine og argigine (basisk polære aminosyrer). Disse positive ladede aminosyrer hjælper med at pakke DNA tæt ved hjælp af de negative ladede sukker-phosphat backbone af DNA.

Der er også en femte histon, H1, der trækker nukleosomerne tæt sammen (30-nm fiber) i en zigzag model i form af solenoider.

I interfase findes både kondenseret kromatin (ikke aktivt) og ikke-kondenseret kromatin (aktivt). Det mest kondenserede kromatin er **heterokromatin** der udgør ca. 10 % og i humanceller findes det typisk i centromer og telomer regionerne. Indeholder som regel ikke gener, dvs. de er så tæt pakket, at de bliver resistente for at blive udtrykt. Heterokromatin ligger hovedsagelig rundt i kanten af kernen og lidt som klumper i midten, farves basofilt. Resten er **eukromatin**, som er transskriptiv aktiv. De fleste kromosomer indeholder begge slags.

Et specialtilfælde mht. heterokromatin er XX kromosomerne hvor det ene kromosom inaktiveres fuldstændigt som heterokromatin. Inaktivering sker tidligt i fosterudvikling, så individet ender med en mosiak af de 2 slags celler.