

Gen İfadesi: Genden Proteine

Prof. Dr. Bektaş TEPE

Genel Biyoloji

Bölüm 17

Bu bölümde

- DNA'daki kalıtsal bilgi nasıl ifade edilir?
- Genler proteinleri nasıl belirler?
- Transkripsiyon ve translasyon süreçleri nasıl gerçekleşir?
- Gendeki nükleotid değişimlerinin proteinlerin yapı ve işlevi üzerindeki etkileri nelerdir?



Asinara Adası ve Merak Uyandıran Bir Gözlem

- Sardinya açıklarındaki Asinara adasında doğal bir albino eşek popülasyonu bulunur ve bu olgu merak uyandırır.
- Bu gözlem, bir fenotipin altında yatan kalıtsal etkenlerin neler olabileceğine dair ilk soruyu doğurur.
- Albino eşeklerin görseli sınıfta tartışmayı başlatmak için güçlü bir örnektir.



Albinizmin Genetik Temeli

- Kalıtsal özellikler genler tarafından belirlenir ve albinizm, bir pigmentasyon geninin çekinik bir alleli ile ilişkilidir.
- Genlerdeki bilgi, DNA ipliklerindeki belirli nükleotid dizileri biçiminde taşınır.
- Pigment sentezinde görevli bir enzimin kusurlu olması, ilgili genin yanlış bilgi içermesinden kaynaklanır ve albino fenotipine yol açar.



Genotip ile Fenotip Arasındaki Köprü Olarak Proteinler

- Bir organizmanın kalıtımla aldığı DNA, proteinlerin ve protein sentezine katılan RNA'ların üretimini yönlendirerek özelliklerin ortaya çıkmasını sağlar.
- Proteinler, genotip ile fenotip arasında işlevsel bir bağ kurar.
- Gen ifadesi, DNA'nın protein sentezini yönlendirdiği biyolojik süreçlerin bütünüdür ve temel olarak transkripsiyon ile translasyondan oluşur.

Metabolik Bozukluklardan Gelen Kanıt

- Genlerin protein sentezini nasıl yönettiğini anlamak için önce tarihsel olarak kullanılan kanıt çizgisine kısaca geri dönmek faydalıdır.
- Erken dönem çalışmalar, kalıtsal hastalık belirtilerinin belirli enzimlerin üretilmemesi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.
- Bu bakış açısı, gen ile enzim işlevi arasında doğrudan bir bağ kurmanın yolunu açmıştır.

Garrod'un Öncü Düşüncesi

- 1902'de Archibald Garrod, fenotiplerin hücrel reaksiyonları katalizleyen enzimler aracılığıyla genler tarafından belirlendiğini öne sürer.
- Kalıtsal hastalıkları “metabolizmanın doğuştan hataları” olarak adlandırır ve belirtileri, belirli bir enzimin üretilmemesine bağlar.
- Alkaptonürde idrarda bulunan alkaptonun havayla temas edince koyulaşması, parçalanmayı sağlayan enzimin eksikliğine işaret eden açıklayıcı bir örnektir.

Bir Gen Bir Enzim Düşüncesinin Desteklenmesi

- İzleyen yıllarda çalışmalar, bir genin belirli bir enzimin üretimini yönlendirdiği düşüncesini destekler.
- Hücreler, organik molekülleri sentezlerken ve yıkarken her adımı özgül bir enzim tarafından katalizlenen metabolik yolları kullanır.
- Bu yollar, kahverengi eşekteki kürk pigmentlerinden, meyve sineğinde göz rengi pigmentlerinin oluşumuna kadar pek çok özelliğin temelini oluşturur.

Beadle ve Ephrussi'nin Katkısı

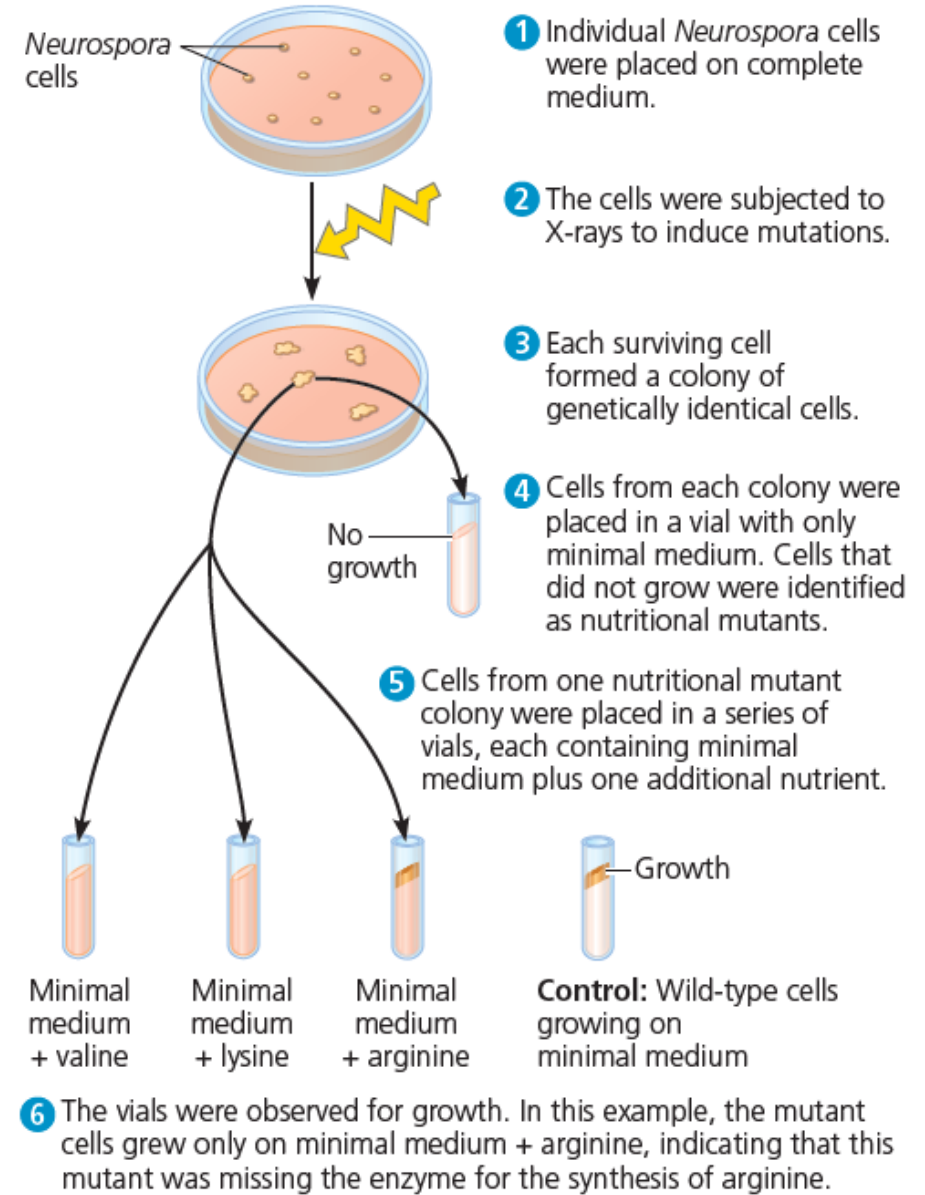
- 1930'larda Beadle ve Ephrussi, *Drosophila*'da göz rengi etkileyen her mutasyonun, pigment sentez yolunda belirli bir adımı bloke ettiğini öne sürer.
- Bu blokajın, o adıma ait enzimin üretilmemesinden kaynaklandığı düşünülür.
- O dönemde reaksiyonların ayrıntıları ve ilgili enzimler tam olarak bilinmese de bu yaklaşım, genler ile enzimler arasındaki bağlantıyı güçlendirir.

Besinsel Mutantlar: Neden *Neurospora*?

- Stanford'da Beadle ve Tatum, ekmeek küfö *Neurospora crassa* üzerinde çalışarak gen ve metabolizma ilişkisini araştırır.
- *Neurospora* haploiddir, tek bir allelin devre dışı kalması fenotip değişimini görünür kılar.
- Amaç, belirli bir metabolik etkinlik için gerekli olan protein kodlayan gendeki bozulmanın sonuçlarını net biçimde gözlemlemektir.

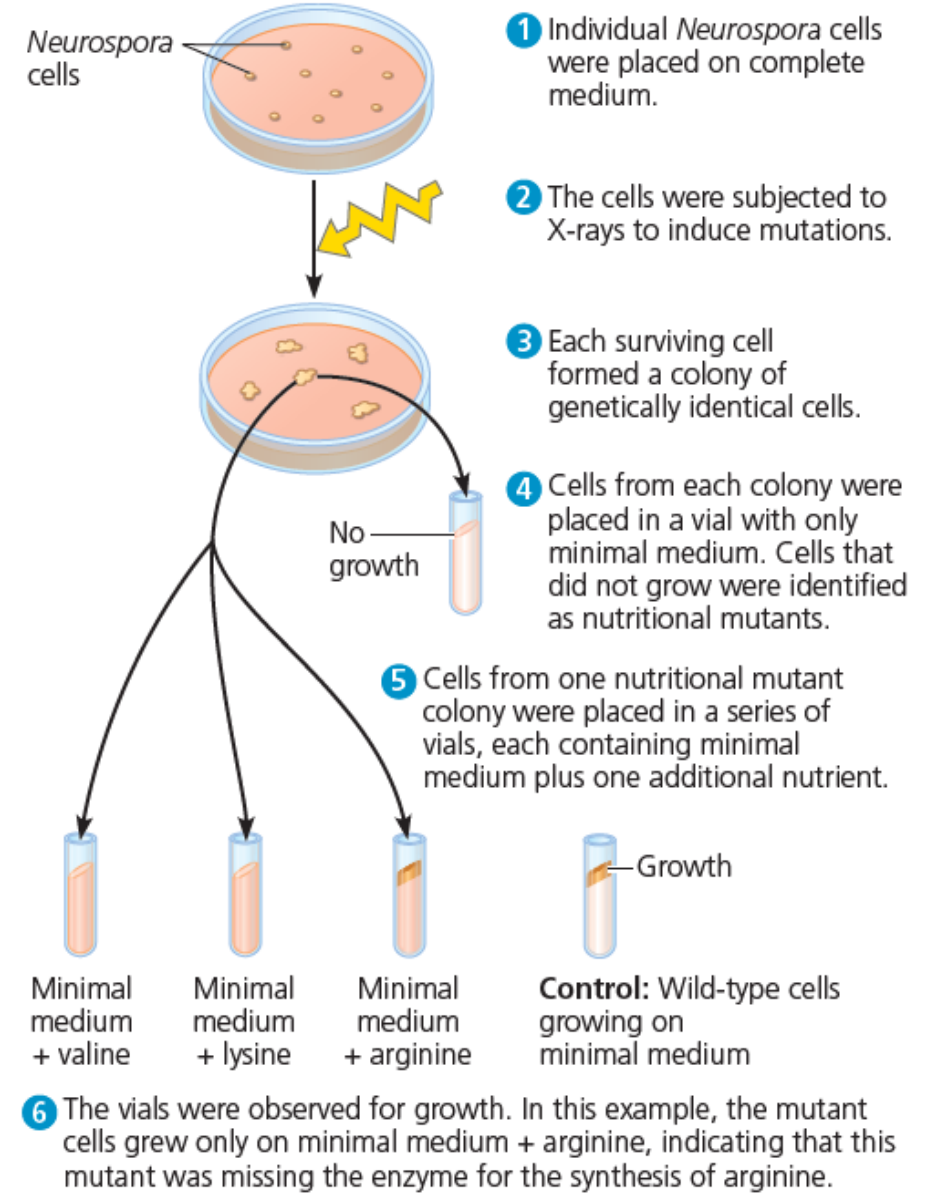
Deney Düzenneği, Mutajenez ve Tarama

- Araştırmacılar X-ışınları ile mutasyon oluşturur, hayatta kalan kolonilerde beslenme ihtiyacı değişen mutantları seğer.
- Karşılaştırma için yabanıl tip ile mutantların büyüme davranışları yan yana izlenir.
- Her mutantın, yabanıl tipe göre hangi besinleri talep ettiğini anlamak hedeflenir.



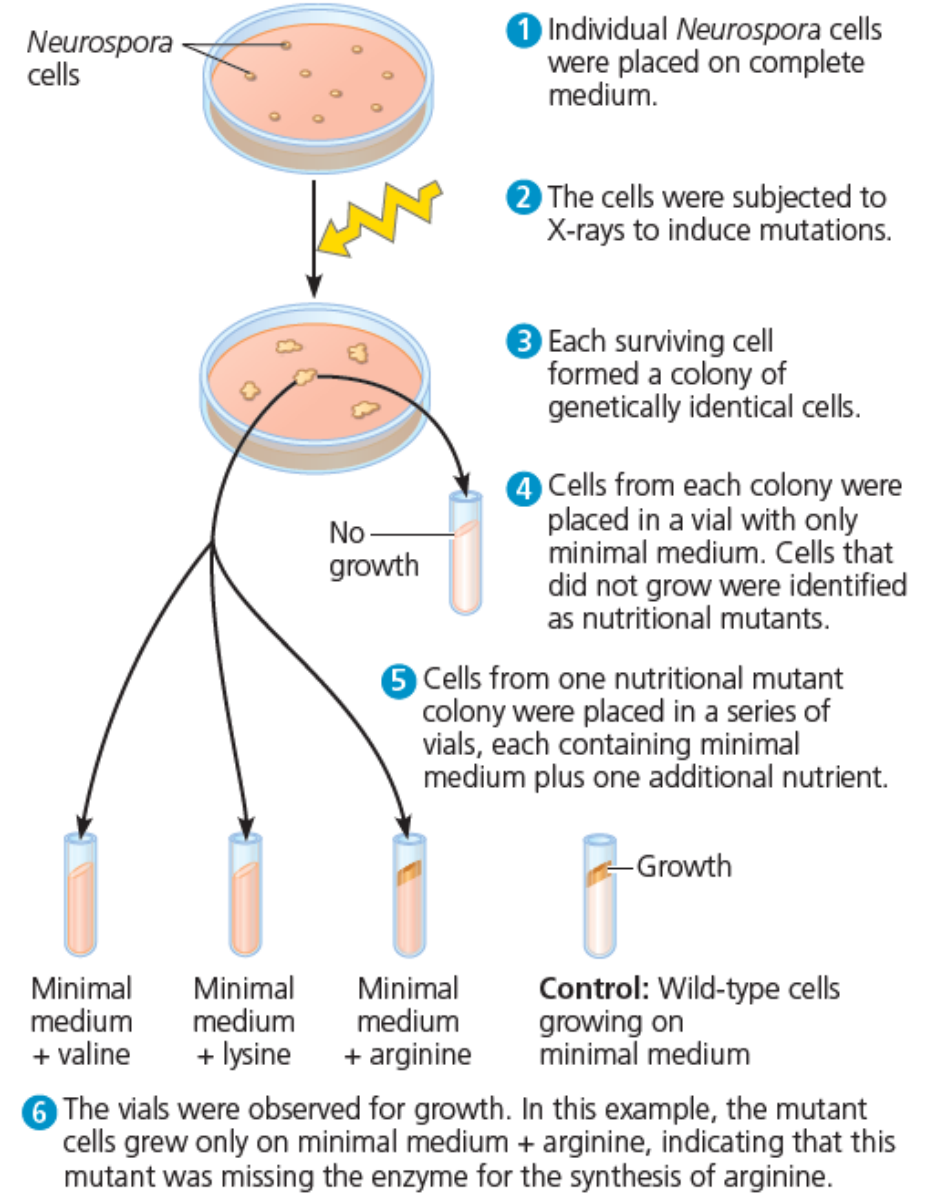
Minimal Ortam ve Tüm Bileşenli Ortamın Mantığı

- Yabanıl tip *Neurospora*, inorganik tuzlar, glikoz ve biyotin içeren minimal ortamda çoğalır.
- Hücreler bu basit bileşenlerden ihtiyaç duydukları tüm molekülleri sentezleyerek genetik olarak özdeş koloniler oluşturur.
- Besinsel mutantlar minimal ortamda büyüyemez, ortama ek besin sağlanınca büyür.
- Bu karşılıklık, besin sentez yollarında tek basamaklık enzim eksikliğini görünür kılar.



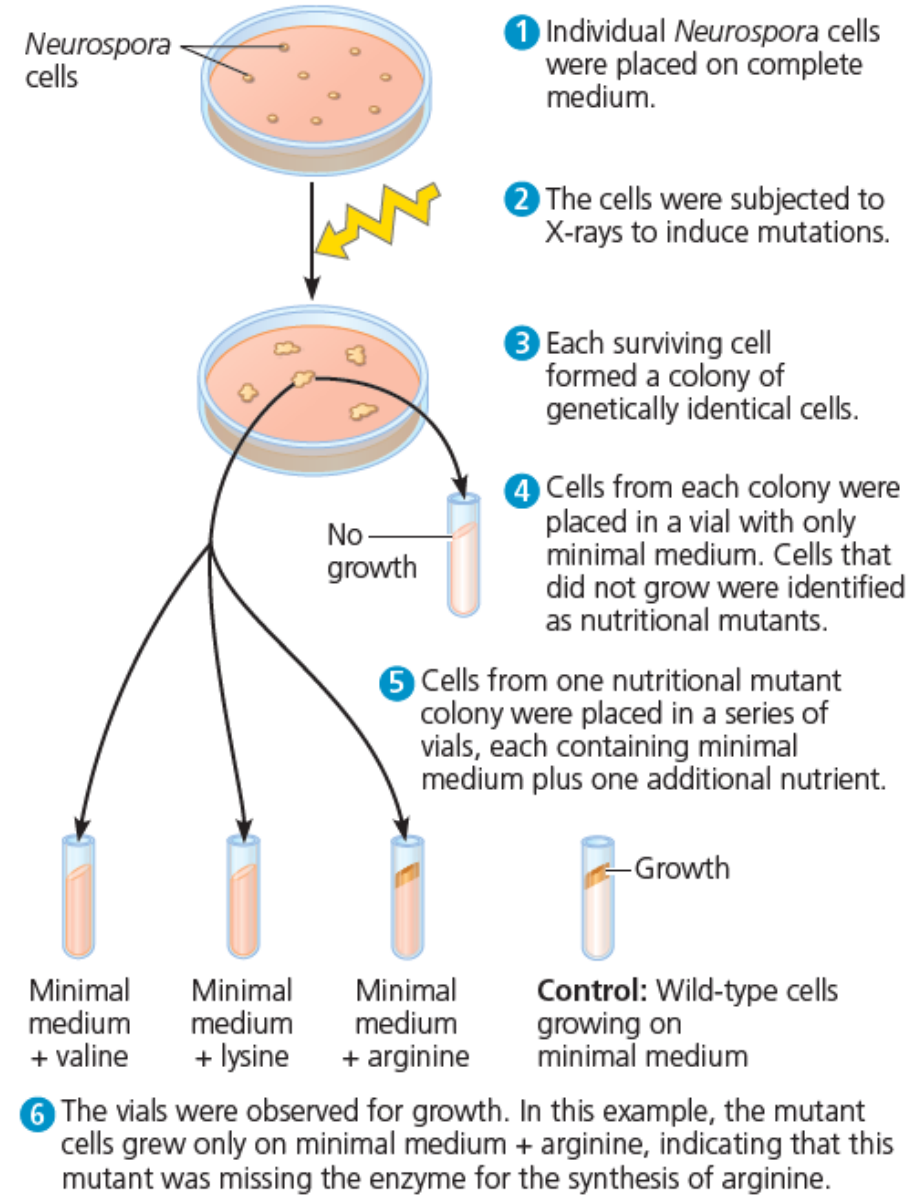
Deneyin Yapılışı

- 1. Bireysel *Neurospora* hücreleri tam besiyerine yerleştirildi.
- 2. Hücreler mutasyon meydana getirmek için X-ışınlarına tabi tutuldu.
- 3. Hayatta kalan her hücre, genetik olarak aynı hücrelerden oluşan bir koloni oluşturdu.
- 4. Her koloniden alınan hücreler, yalnızca minimum miktarda besiyeri içeren bir şişeye yerleştirildi. Çoğalamayan hücreler besinsel mutantlar olarak tanımlandı.



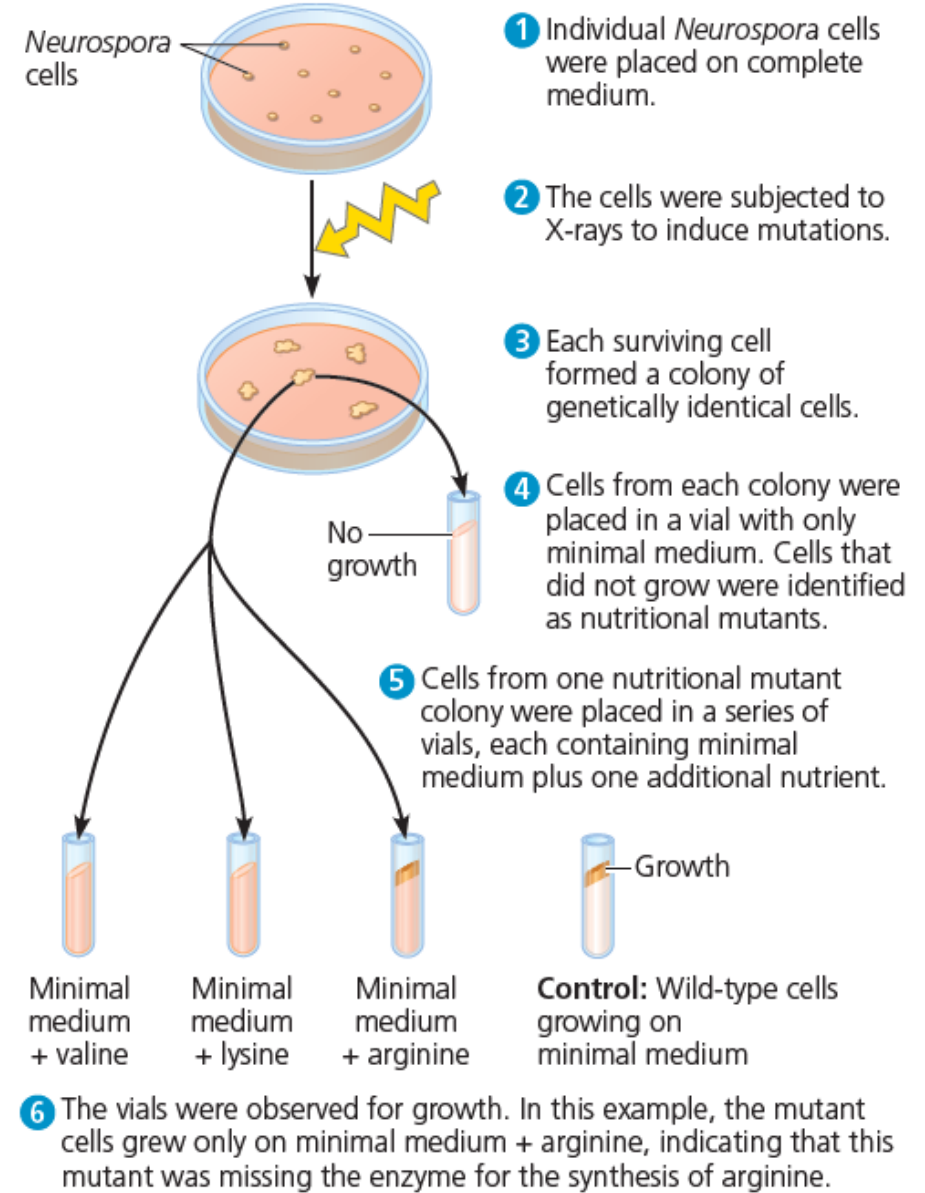
Deneyin Yapılışı

- 5. Bir besin mutant kolonisinden alınan hücreler, her biri minimum ortam ve bir ek besin içeren bir dizi şişeye yerleştirildi.
- 6. Şişeler büyüme açısından gözlemlendi. Bu örnekte, mutant hücreler yalnızca minimal ortam + arginin üzerinde büyüdü; bu da bu mutantın arginin sentezi için gerekli enzimden yoksun olduğunu gösteriyor.



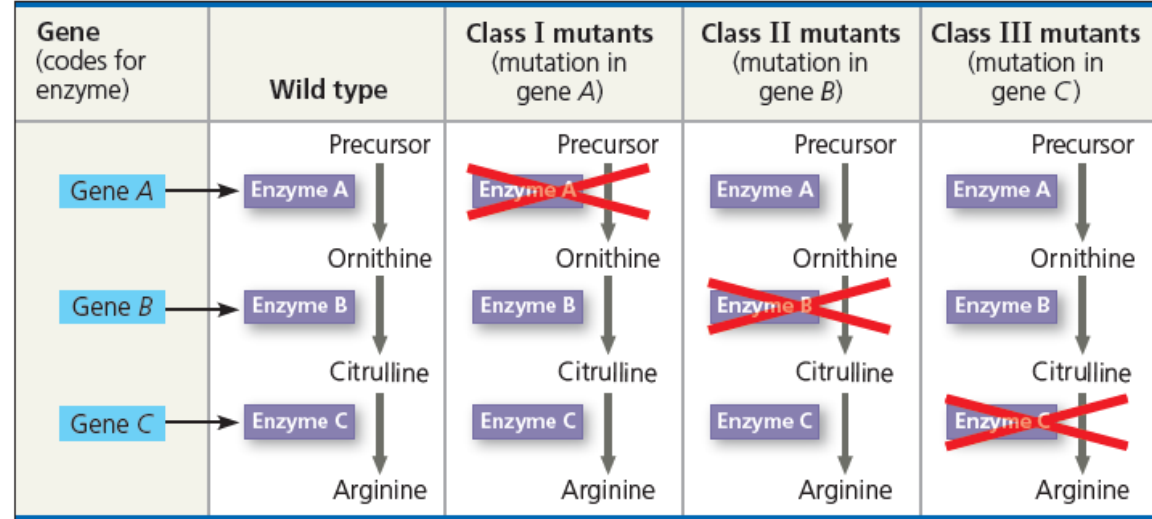
“Bir Gen Bir Enzim” Çalışma Hipotezi

- Her beslenme mutantında belirli bir besinin sentezinden sorumlu enzim geninin bozulduğu öngörülür.
- Çok sayıda bağımsız mutantın aynı yaklaşım ile sınıflanması hipotezi güçlendirir.
- Sonuçlar, bir genin belirli bir enzimin üretimini yönettiği fikrine sistematik destek sağlar.



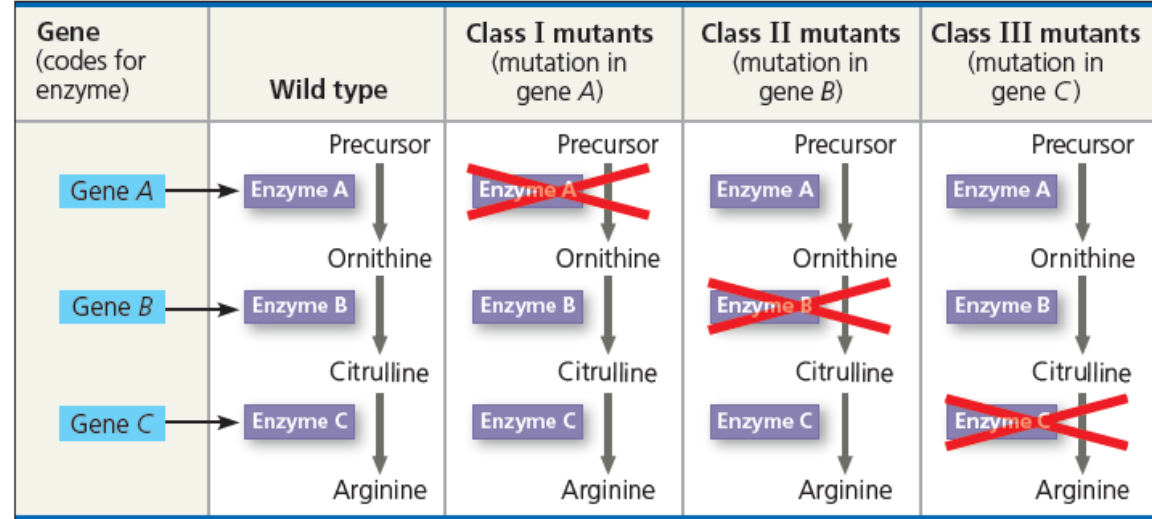
Arjinin Yolu Üzerinden Sınıflama

- Srb ve Horowitz, arjinine gereksinim duyan mutantları toplayarak arjinin biyosentez yolunu adım adım inceler.
- Ek testlerle mutantları üç sınıfa ayırır, her sınıf arjinin sentez yolunun farklı bir basamağında takılıdır.
- Her sınıftaki eksikliğin, o basamağı katalizleyen enzimin yokluğunu işaret ettiği gösterilir.



Arjinin Yolu Üzerinden Sınıflama

- İlk gruptaki mutantlar A geninde mutasyon taşır ve öncül maddeyi ornitine dönüştüremez.
- İkinci gruptaki mutantlar B geninde mutasyon taşır ve ornitini sitruline dönüştüremez.
- Üçüncü gruptaki mutantlar C geninde mutasyon taşır ve sitrulini arjinine dönüştüremez.



Bilimsel Katkının Tanınması

- Birçok deneyin birleşik kanıtı, genlerin belirli kimyasal olayları düzenleyerek işlediğini açıkça ortaya koyar.
- Beadle ve Tatum, 1958 yılında bu keşifleri için Nobel Ödülü ile onurlandırılır.
- Çalışmaları, genetik ile biyokimyanın birleştirildiği deneysel bir çerçevenin temellerini atar.

Güncel Bir Örnek: Enzim Hatasından Gelen Fenotip

- Albino eşek örneğinde melanin sentez yolunda görevli tirozinaz enzimi eksiktir.
- Melanin üretilmediğinde tüyler beyaz olur, göz ve deri bölgeleri damarların kırmızısını gösterir.
- Bu durum, tek bir enzimdeki arızanın tüm organizmada belirgin bir fenotipe yol açabileceğini somutlaştırır.



Gen İfadesi Ürünlerine Genel Bakış

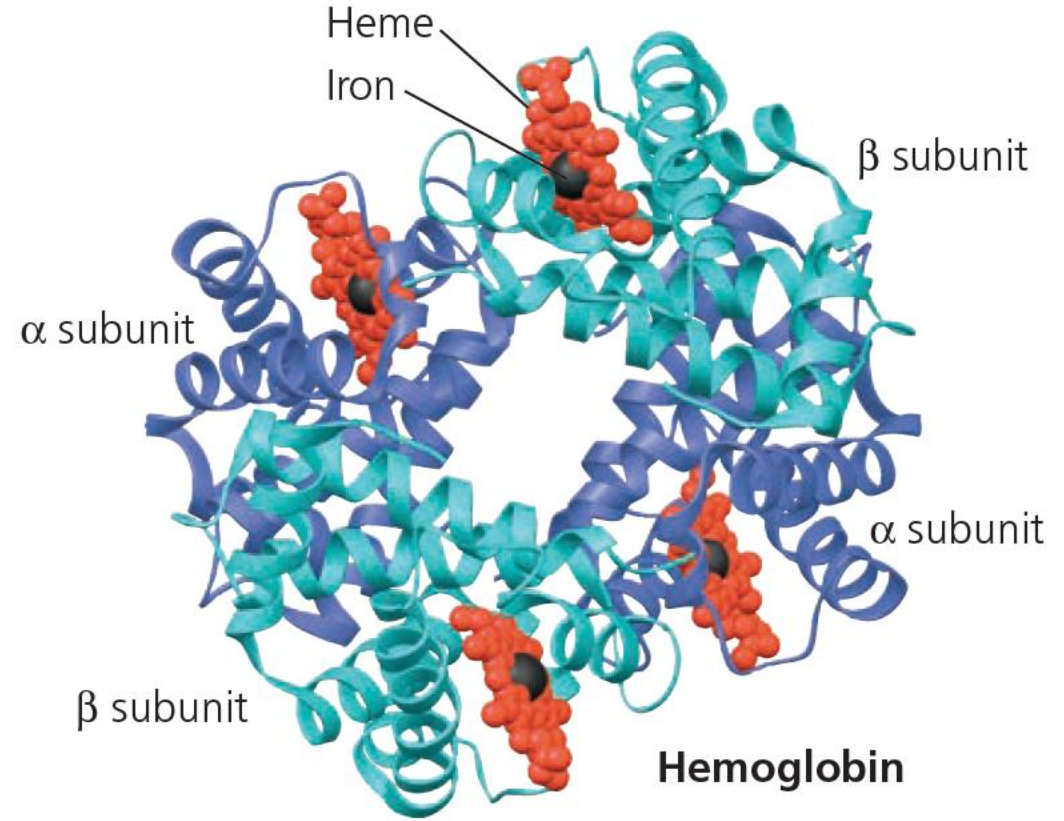
- Proteinler hakkında bilgi arttıkça bir gen–bir enzim hipotezi gözden geçirildi.
- Tüm proteinlerin enzim olmadığı anlaşıldı ve gen ürünlerini yalnızca enzimlerle sınırlamak doğru görülmedi.
- Bu nedenle moleküler biyologlar bir süre bir gen–bir protein yaklaşımını benimsedi.

Enzim Olmayan Proteinler de Gen Ürünüdür

- Keratin gibi yapısal proteinler ve insülin gibi hormonlar enzim değildir.
- Enzim olmasalar bile bu proteinler de genlerin ürünüdür ve kalıtsal bilgiyle üretilir.
- Bu gözlem, genlerin sadece enzimleri kodladığı fikrinin yeterli olmadığını gösterdi.

Bir Gen–Bir Polipeptit Yaklaşımına Geçiş

- Birçok protein iki ya da daha fazla farklı polipeptit zincirinden oluşur.
- Her polipeptit kendi geninden gelir ve bu durum tek bir proteinde birden fazla genin rol aldığını gösterir.
- Hemoglobin iki farklı tür polipeptit içerir ve her tür için birer gen görev yapar.



“Bir Gen–Bir Polipeptit” Modelinin Sınırları

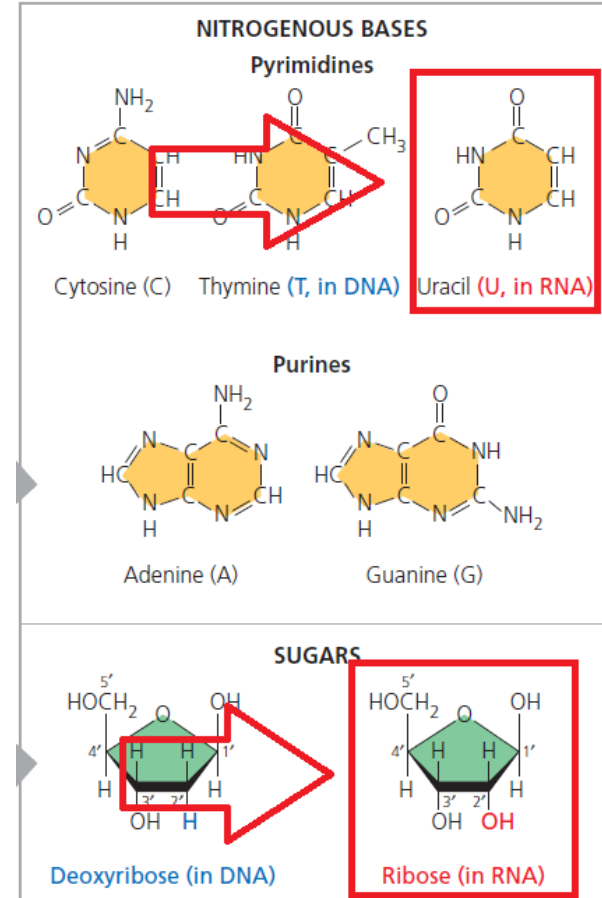
- Bu tanım bile her durumu tam açıklamaz ve istisnalar bulunur.
- Ökaryotlarda tek bir gen, alternatif splicing (kesim–birleştirme) ile birbiriyle yakın akraba bir dizi polipeptitler oluşturabilir.
- Bu konu bölümün ilerleyen kısımlarında ayrıntılandırılacaktır.

Proteine Çevrilmeyen Gen Ürünleri

- Oldukça fazla sayıda gen, hücrede önemli işlevleri olan RNA moleküllerini kodlar.
- Bu RNA'lar proteine çevrilmez ancak yine de temel gen ürünleri arasında yer alır.
- Bu bulgu, gen ürünleri kavramını proteinin ötesine taşır.

DNA'dan Proteine Giden Köprü: RNA

- Genler, belirli proteinlerin yapımı için talimat sunar ancak proteini doğrudan inşa etmez.
- DNA ile protein sentezi arasındaki köprü RNA'dır.
- RNA, şeker olarak deoksiriboz yerine riboz taşır ve timin yerine urasil içerir.
- RNA molekülü çoğunlukla tek zincirlidir.



Nükleotit Alfabeleri

- DNA'daki her nükleotidin azotlu organik bazı A, G, C ya da T olabilir.
- RNA'daki her nükleotidin azotlu organik bazı ise A, G, C ya da U olur.
- Bu farklı baz dizileri, bilgiyi kimyasal bir dilde taşır.
- RNA'nın tek zincirli yapısı bu bilginin esnek taşınmasına olanak sağlar.

İki Kimyasal Dil: Nükleik Asitler ve Proteinler

- Nükleik asitler ve proteinler, belirli monomer dizileriyle bilgi aktarır.
- DNA ve RNA'nın monomerleri farklı dört nükleotittir.
- Proteinlerin monomerleri amino asitlerdir ve doğrusal bir sıraya sahiptir.
- DNA'dan proteine geçiş iki ana aşama ile olur: transkripsiyon ve translasyon.

Transkripsiyonun Temeli

- Transkripsiyon, DNA bilgisinin kullanılmasıyla RNA sentezidir.
- Bilgi aynı dilin farklı biçimleri arasında yazıldığı için DNA'dan RNA'ya adeta “yeniden yazım” yapılır.
- DNA zinciri, tamamlayıcı RNA nükleotitlerinin dizilimi için bir kalıp görevi görür.
- Bu süreç, kopyalanan bilginin doğruluğunu korur.

mRNA'nın Mesajı

- Protein kodlayan genler için üretilen RNA, proteinin yapım talimatlarının sadık bir kopyasıdır.
- Bu RNA türü, mesajcı RNA yani mRNA olarak adlandırılır.
- mRNA, genetik mesajı DNA'dan hücrenin protein sentezleyen düzeneklerine taşır.
- Transkripsiyon, başka RNA türlerinin sentezini de kapsayan genel bir terimdir.

Translasyonun Amacı

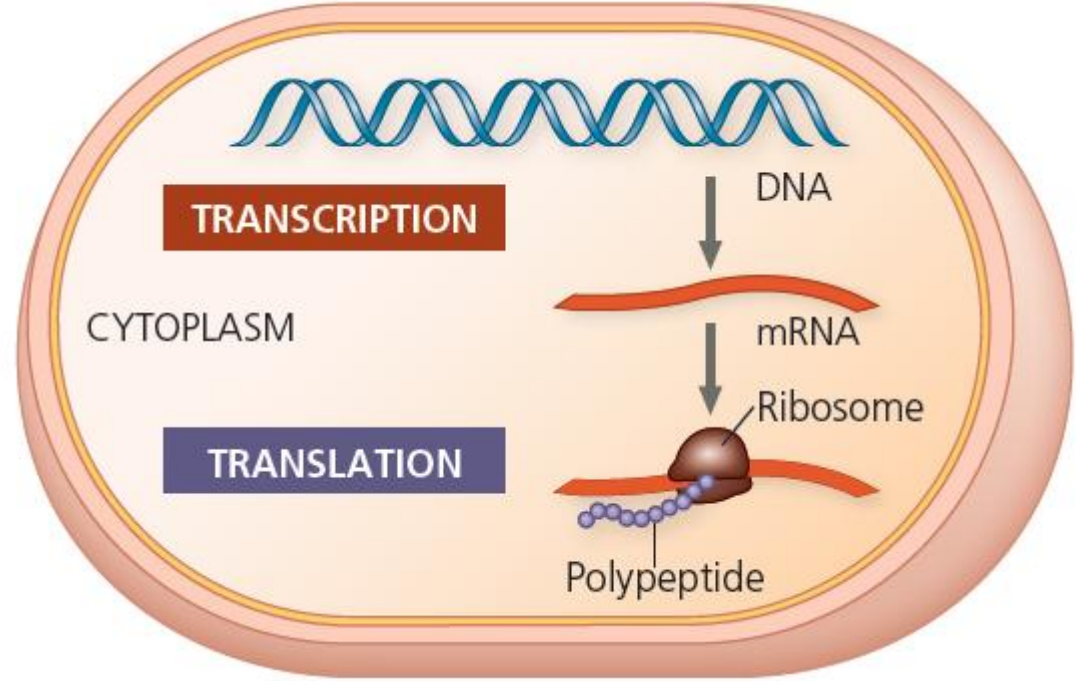
- Translasyon, mRNA'daki bilgi kullanılarak bir polipeptidin sentezidir.
- Bu aşamada dil değişimi olur; nükleotit dizisi amino asit dizisine çevrilir.
- Translasyonun gerçekleştiği yer ribozomlardır.
- Ribozomlar, amino asitlerin düzenli biçimde polipeptit zincirine bağlanmasını kolaylaştırır.

Tüm Canlılarda Ortak Süreç

- Transkripsiyon ve translasyon tüm organizmalarda gerçekleşir.
- Bakteriler ve ökaryotlar üzerine yapılan çalışmalar bu konudaki temel bilgimizi oluşturur.
- Arkelerde gen ifadesinin bazı yönleri bakterilerle, bazı yönleri ökaryotlarla ortak özellikler gösterir.
- Arkelerle ilgili anlayışımız görece daha sınırlıdır.

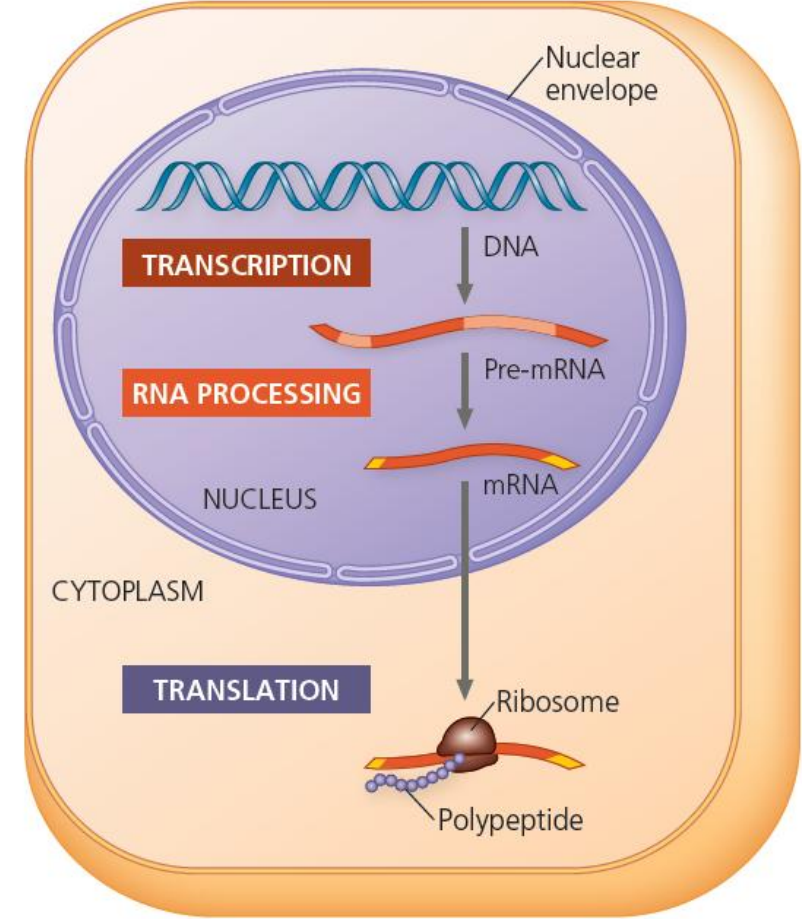
Bakterilerde Eşzamanlılık

- Bakterilerde çekirdek yoktur.
- Bu nedenle DNA, mRNA ve ribozomlar aynı bölgededir.
- Bölmelerin olmaması, bir mRNA'nın transkripsiyonu sürerken translasyonun başlamasına imkân verir.
- Bu düzen, bilgi akışını tek bir alanda hızla ilerletir.



Ökaryotlarda Zaman ve Mekân Ayrımı

- Ökaryotik hücrelerde çekirdek bulunur.
- Çekirdek zarı, transkripsiyon ile translasyonu hem mekânsal hem zamansal olarak ayırır.
- Transkripsiyon çekirdekte gerçekleşir.
- Translasyon için mRNA'nın sitoplazmaya taşınması gerekir.



Ökaryotik mRNA'nın Olgunlaşması

- Protein kodlayan ökaryot genlerinin transkripsiyonu önce pre-mRNA oluşturur.
- Çekirdekten çıkmadan önce RNA çeşitli biçimlerde işlenir ve işlevsel (olgun) mRNA elde edilir.
- Herhangi bir genden elde edilen ilk RNA ürünü genel olarak birincil transkript olarak adlandırılır.
- Bu işlem adımları, mesajın doğru ve kullanılabilir olmasını sağlar.

Zincir Komutası ve Yönlü Akış

- Genler, protein sentezini mRNA formundaki genetik mesajlar aracılığıyla programlar.
- Hücrede moleküler bir komuta zinciri bulunur.
- Genetik bilgi genel akışta DNA'dan RNA'ya, RNA'dan proteine gider.
- Bu yönlülük, bilginin düzenli aktarımını tanımlar.



Santral Dogma ve İstisnalar

- Bu kavram 1956 yılında Francis Crick tarafından santral dogma olarak adlandırılmıştır.
- 1970'lerde bazı enzimlerin RNA'yı şablon olarak DNA sentezleyebildiği keşfedilmiştir.
- Bu bulgular, genel olarak bilginin DNA'dan RNA'ya ve oradan proteine aktarıldığı ilkesini geçersiz kılmaz.
- Bir sonraki bölümde, amino asitlerin belirli bir sırada nasıl kodlandığı ele alınacaktır.

Genetik Kodun Temel Sorusu

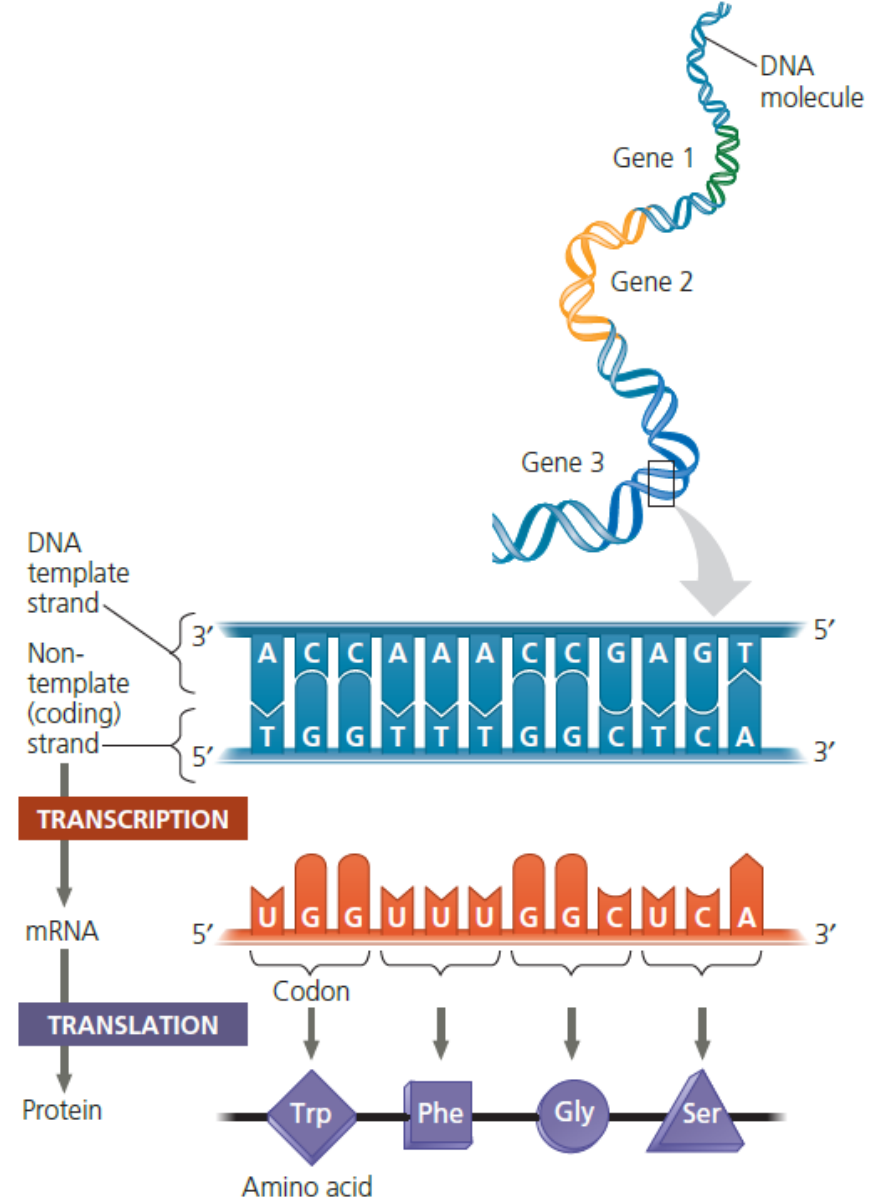
- Biyologlar protein sentezi talimatlarının DNA'da kodlandığını fark edince dört nükleotit ile 20 çeşit amino asidi açıklama sorununu gördü.
- Genetik kod, her sembolün bir kelimeyi karşılmasına benzer tek tek işaretlerden oluşan bir dil gibi olamaz.
- Önemli soru, bir amino asidi belirlemek için kaç nükleotidin gerektiğidir.

İkili Kod Neden Yetmez?

- Her nükleotit doğrudan bir amino aside karşılık gelseydi yalnızca dört amino asit kodlanabilirdi.
- İki harfli kod denense de dört bazın ikili konumda dizilişi yalnızca 16 olasılık verir.
- Bu sayı 20 amino asidi karşılamak için yetersiz kalır.

Üçlü Kodun Mantığı ve Deneysel Kanıt

- Üç nükleotitlik düzenler 64 olası kod kelimesi sağlar ve tüm amino asitleri kodlamak için fazlasıyla yeterlidir.
- Deneyler bilgi akışının üçlü kod üzerine kurulu olduğunu ve kelimelerin üst üste binmeden okunduğunu doğrulamıştır.
- Genden proteine bilgi akışı DNA'daki üçlü kelimelerin mRNA'ya yazılması ve oradan polipeptit zincirine çevrilmesiyle işler.

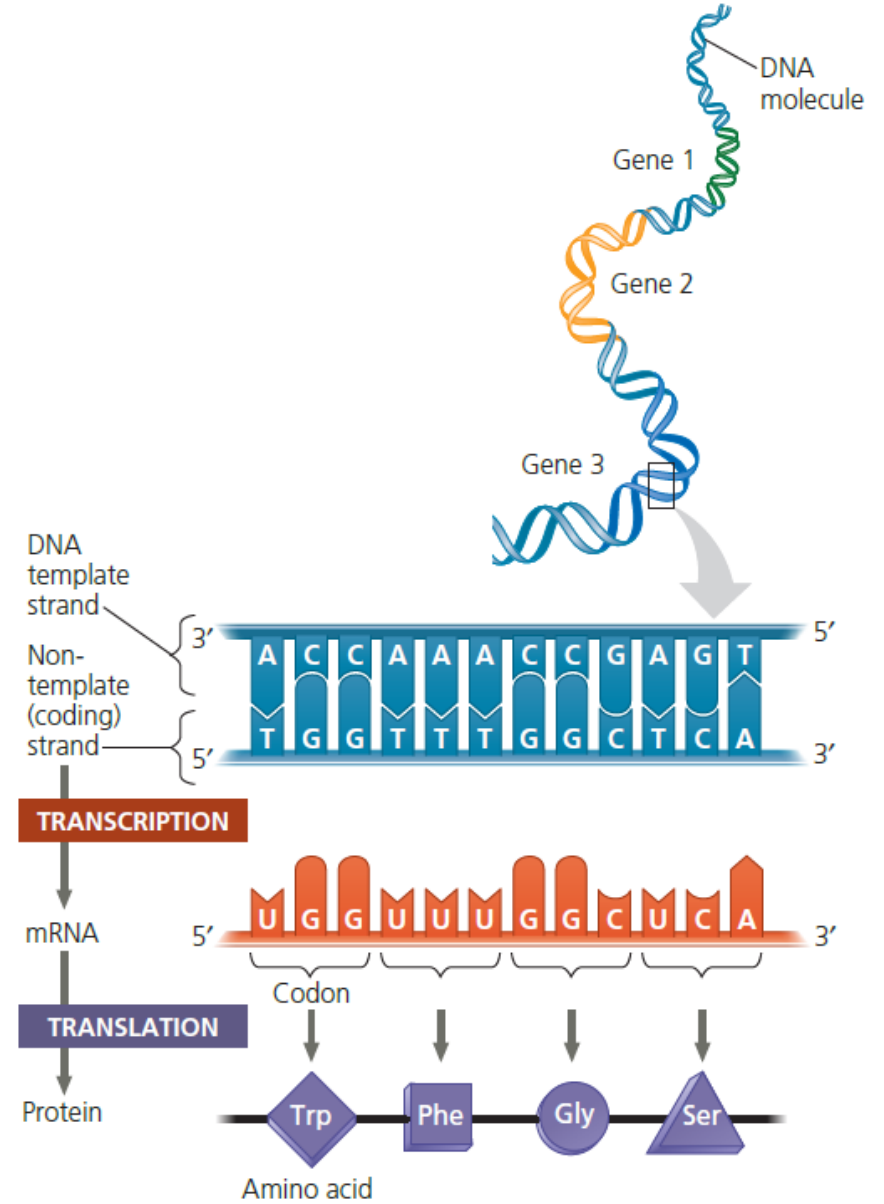


Transkripsiyonda Kalıp Zincir

- Her gen için DNA'nın yalnızca bir zinciri transkribe edilir ve bu zincir RNA dizisi için kalıp görevi görür.
- Aynı gen her transkripsiyonda aynı kalıp zinciri kullanır.
- Aynı DNA molekülünde ileride farklı bir gen için karşı zincir kalıp olarak işlev görebilir.
- Hangi zincirin kalıp olacağı, geni transkribe eden enzimin yönelimine ve o gene özgü DNA dizilerine bağlıdır.

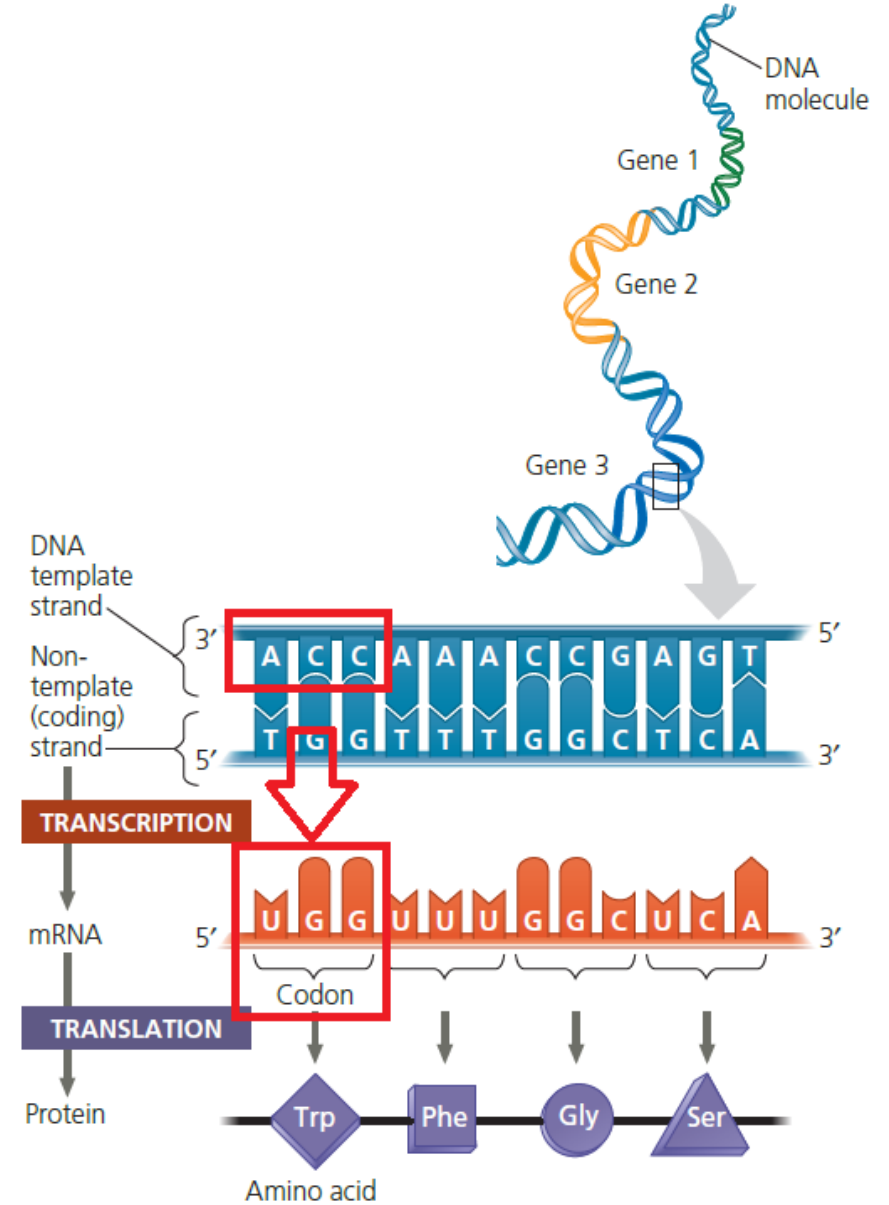
mRNA'nın Tamamlayıcılığı ve Antiparalel Sentez

- mRNA, DNA şablonuna özdeş değil tamamlayıcıdır ve baz eşleşme kurallarına göre oluşur.
- T yerine U, A ile eşleşir ve mRNA riboz içerirken DNA deoksiriboz içerir.
- RNA, DNA kalıbına karşıt yönde antiparalel olarak sentezlenir.



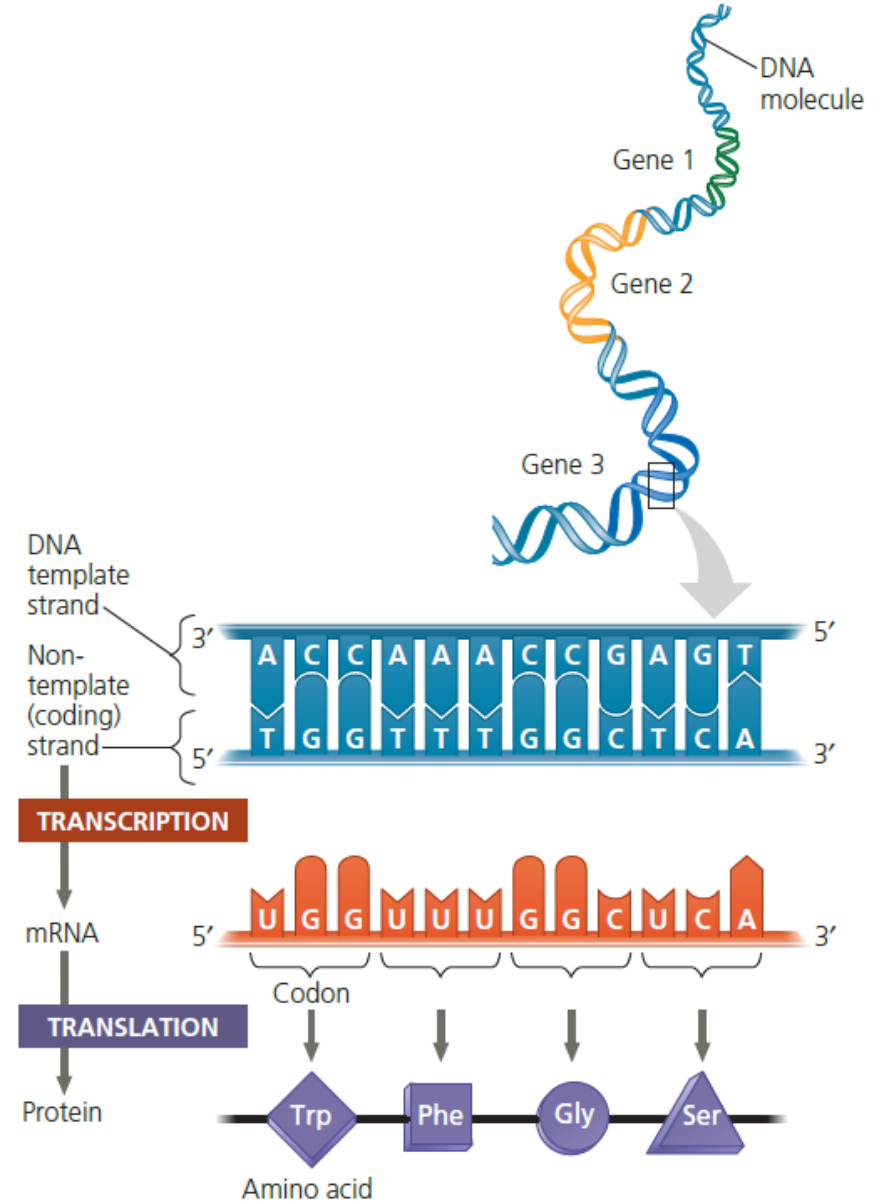
Kodon ve Kodlayan Zincir

- DNA kalıbındaki 3'-ACC-5' üçlüsü mRNA'da 5'-UGG-3' dizisini oluşturur.
- mRNA'daki üçlüler kodon olarak adlandırılır ve 5'den 3'e doğru yazılır.
- Kodon terimi, kalıp olmayan DNA zincirindeki üçlüler için de kullanılır ve bu üçlüler mRNA ile aynıdır ancak U yerine T içerir.
- Bu nedenle kalıp olmayan zincir kodlayan zincir olarak anılır ve gen dizileri raporlanırken bu zincirin dizisi kullanılır.



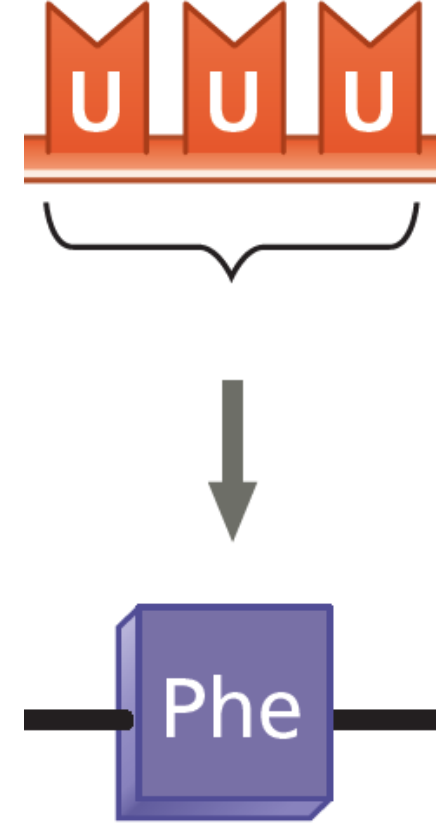
Translasyonun Okunması ve Mesaj Uzunluğu

- Translasyon sırasında mRNA üzerindeki kodonlar 5'den 3'e doğru okunur.
- Her bir kodon polipeptitteki karşılık gelen konuma hangi amino asidin ekleneceğini belirler.
- Kodonlar üçlü olduğundan bir genetik mesajdaki nükleotit sayısı protein uzunluğunun üç katıdır.
- Örneğin 100 amino asitlik bir polipeptit için mRNA üzerinde yaklaşık 300 nükleotit gerekir.



Genetik Kodun Çözülmesinin Başlangıcı

- 1960'ların başında yapılan bir dizi deney, RNA kodonlarının hangi amino asitlere karşılık geldiğini açığa çıkarır.
- 1961'de Marshall Nirenberg ve ekibi, yalnızca urasil içeren yapay bir mRNA sentezleyerek tekrarlayan UUU kodonlarını elde eder.
- Bu “poli-U” mRNA, deney tüpünde protein sentezi bileşenleriyle birleştirildiğinde uzun bir poli-fenilalanin zincirine çevrilir.
- Sonuç olarak UUU kodonunun fenilalanin belirlediği gösterilir.



İlk Kodonlardan Tam Haritaya

- UUU'nun fenilalanini kodladığının anlaşılmasından kısa süre sonra AAA, GGG ve CCC kodonlarının belirlediği amino asitler de saptanır.
- Karışık üçlülerin çözülmesi için daha gelişmiş yöntemlere ihtiyaç duyulur.
- 1960'ların ortalarına gelindiğinde 64 kodonun tamamı çözümlenmiş olur.
- Yandaki figürde kodonların genel dağılımı ve işlevleri özetlenmiştir.

		Second mRNA base				
		U	C	A	G	
First mRNA base (5' end of codon)	U	UUU } Phe (F) UUC } UUA } Leu (L) UUG }	UCU } Ser (S) UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyr (Y) UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys (C) UGC } UGA Stop UGG Trp (W)	U C A G
	C	CUU } Leu (L) CUC } CUA } CUG }	CCU } Pro (P) CCC } CCA } CCG }	CAU } His (H) CAC } CAA } Gln (Q) CAG }	CGU } Arg (R) CGC } CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } Ile (I) AUC } AUA } AUG Met (M) or start	ACU } Thr (T) ACC } ACA } ACG }	AAU } Asn (N) AAC } AAA } Lys (K) AAG }	AGU } Ser (S) AGC } AGA } Arg (R) AGG }	U C A G
	G	GUU } Val (V) GUC } GUA } GUG }	GCU } Ala (A) GCC } GCA } GCG }	GAU } Asp (D) GAC } GAA } Glu (E) GAG }	GGU } Gly (G) GGC } GGA } GGG }	U C A G
		Third mRNA base (3' end of codon)				

Başla ve Dur Sinyalleri

- 64 üçlünün 61'i amino asit kodlar, üç tanesi transkripsiyonun bitişini bildiren durdurma sinyalleridir.
- AUG kodonu metiyonini kodlar ve aynı zamanda transkripsiyonun başlama sinyali olarak işlev görür.
- Genetik iletiler genellikle AUG ile başlar ve protein sentezleme düzenekleri bu noktadan okumaya başlar.
- Zincir sentezinde baştaki metiyonin daha sonra bir enzim tarafından uzaklaştırılabilir.

		Second mRNA base				
		U	C	A	G	
First mRNA base (5' end of codon)	U	UUU [Phe (F)]	UCU [Ser (S)]	UAU [Tyr (Y)]	UGU [Cys (C)]	U
	U	UUC [Leu (L)]	UCC [Ser (S)]	UAC [Tyr (Y)]	UGC [Cys (C)]	C
	U	UUA [Leu (L)]	UCA [Ser (S)]	UAA Stop	UGA Stop	A
	U	UUG [Leu (L)]	UCG [Ser (S)]	UAG Stop	UGG [Trp (W)]	G
C	C	CUU [Leu (L)]	CCU [Pro (P)]	CAU [His (H)]	CGU [Arg (R)]	U
	C	CUC [Leu (L)]	CCC [Pro (P)]	CAC [His (H)]	CGC [Arg (R)]	C
	C	CUA [Leu (L)]	CCA [Pro (P)]	CAA [Gln (Q)]	CGA [Arg (R)]	A
	C	CUG [Leu (L)]	CCG [Pro (P)]	CAG [Gln (Q)]	CGG [Arg (R)]	G
A	A	AUU [Ile (I)]	ACU [Thr (T)]	AAU [Asn (N)]	AGU [Ser (S)]	U
	A	AUC [Ile (I)]	ACC [Thr (T)]	AAC [Asn (N)]	AGC [Ser (S)]	C
	A	AUA [Ile (I)]	ACA [Thr (T)]	AAA [Lys (K)]	AGA [Arg (R)]	A
	A	AUG [Met (M) or start]	ACG [Thr (T)]	AAG [Lys (K)]	AGG [Arg (R)]	G
G	G	GUU [Val (V)]	GCU [Ala (A)]	GAU [Asp (D)]	GGU [Gly (G)]	U
	G	GUC [Val (V)]	GCC [Ala (A)]	GAC [Asp (D)]	GGC [Gly (G)]	C
	G	GUA [Val (V)]	GCA [Ala (A)]	GAA [Glu (E)]	GGA [Gly (G)]	A
	G	GUG [Val (V)]	GCG [Ala (A)]	GAG [Glu (E)]	GGG [Gly (G)]	G
		Third mRNA base (3' end of codon)				

Yedeklilik Var, Belirsizlik Yok!

- Genetik kodda yedeklilik bulunur ancak belirsizlik yoktur.
- Örneğin GAA ve GAG her ikisi de glutamik asidi kodlar fakat başka bir amino asidi hiçbir zaman belirtmez.
- Yedeklilik bütünüyle rastlantısal değildir ve çoğu zaman aynı amino asit için eş anlamlı kodonlar yalnızca üçüncü bazda farklılık gösterir.
- Bu yedekliliğin anlamı bölümün ilerleyen kısımlarında ele alınacaktır.

		Second mRNA base				
		U	C	A	G	
First mRNA base (5' end of codon)	U	UUU [Phe (F)] UUC [Leu (L)] UUA [Leu (L)] UUG [Leu (L)]	UCU [Ser (S)] UCC [Ser (S)] UCA [Ser (S)] UCG [Ser (S)]	UAU [Tyr (Y)] UAC [Tyr (Y)] UAA Stop UAG Stop	UGU [Cys (C)] UGC [Cys (C)] UGA Stop UGG Trp (W)	U C A G
	C	CUU [Leu (L)] CUC [Leu (L)] CUA [Leu (L)] CUG [Leu (L)]	CCU [Pro (P)] CCC [Pro (P)] CCA [Pro (P)] CCG [Pro (P)]	CAU [His (H)] CAC [His (H)] CAA [Gln (Q)] CAG [Gln (Q)]	CGU [Arg (R)] CGC [Arg (R)] CGA [Arg (R)] CGG [Arg (R)]	U C A G
	A	AUU [Ile (I)] AUC [Ile (I)] AUA [Ile (I)] AUG Met (M) or start	ACU [Thr (T)] ACC [Thr (T)] ACA [Thr (T)] ACG [Thr (T)]	AAU [Asn (N)] AAC [Asn (N)] AAA [Lys (K)] AAG [Lys (K)]	AGU [Ser (S)] AGC [Ser (S)] AGA [Arg (R)] AGG [Arg (R)]	U C A G
	G	GUU [Val (V)] GUC [Val (V)] GUA [Val (V)] GUG [Val (V)]	GCU [Ala (A)] GCC [Ala (A)] GCA [Ala (A)] GCG [Ala (A)]	GAU [Asp (D)] GAC [Asp (D)] GAA [Glu (E)] GAG [Glu (E)]	GGU [Gly (G)] GGC [Gly (G)] GGA [Gly (G)] GGG [Gly (G)]	U C A G
						Third mRNA base (3' end of codon)

Okuma Çerçevesi Neden Önemli?

- Bir cümleyi doğru anlamak için harfleri doğru gruplamak gerekiyorsa, mRNA'yı anlamak için de nükleotidleri doğru üçlüler halinde okumak gerekir.
- Yanlış noktadan başlanırsa ortaya çıkan anlam bozulur ve iletilen bilgi yapısız hale gelir.
- Hücrel protein sentezleme düzenekleri iletiyi ardışık ve çakışmayan üç harfli “kelimeler” olarak okur.
- Üst üste binen okuma, iletinin anlamını tamamen değiştirir.

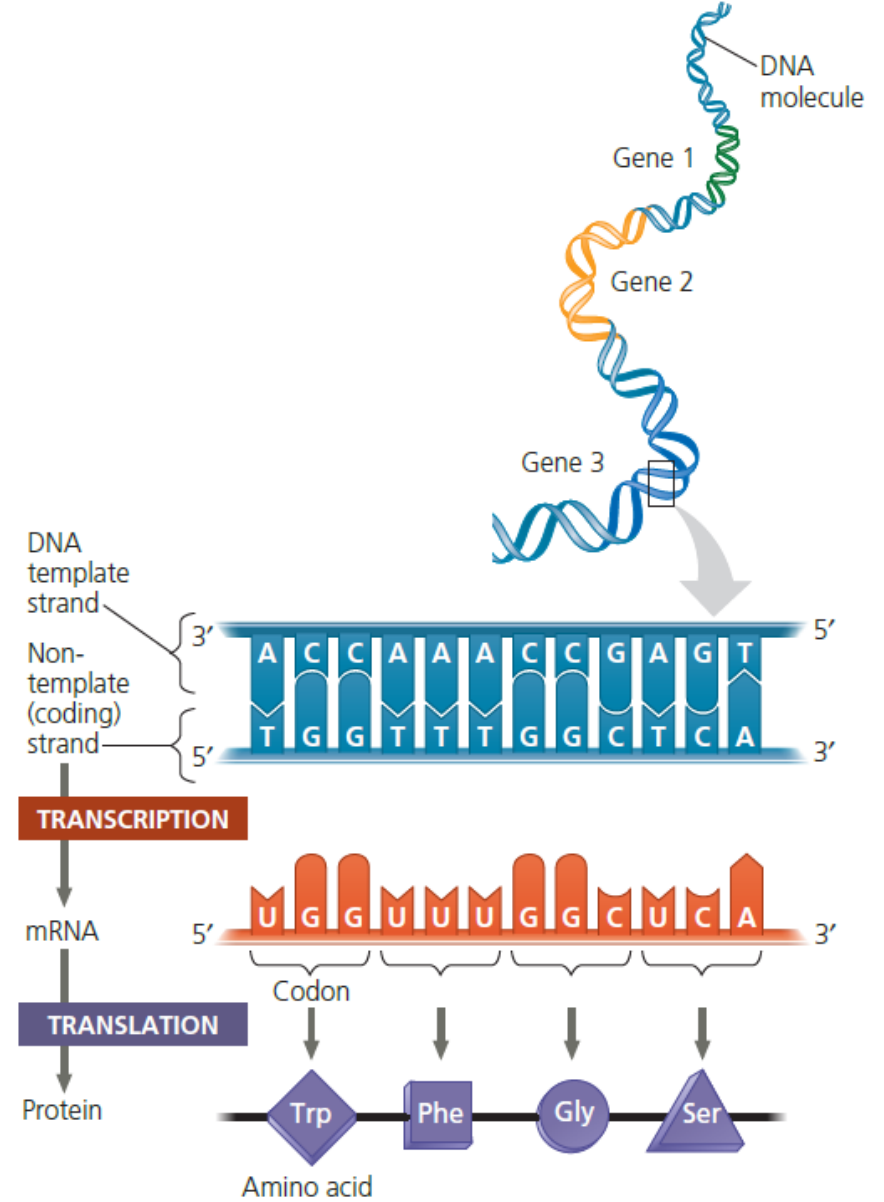
UGG UUU GGC UCA

↓

UGGUUU

Yön ve Üçlüler Halinde Okuma

- mRNA, soldan sağa doğru 5'ten 3'e olacak şekilde okunur.
- Doğru protein dizisi, nükleotidlerin üçlü gruplar halinde ve sırası bozulmadan okunmasına bağlıdır.
- Yandaki UGG UUU GGC UCA örneği, üçlülerin doğru hizalanmasıyla kısa bir polipeptidin nasıl oluştuğunu gösterir.
- Kodonlar arasında boşluk yoktur ancak okuma çerçevesi hücresel makinelerce düzenli üçlüler halinde korunur.



Genetik Kodun Evrimi: Genel Çerçeve

- Genetik kod neredeyse evrenseldir ve en basit bakterilerden en karmaşık bitki ve hayvanlara kadar canlılar tarafından paylaşılır.
- Örneğin mRNA'daki CCG kodonu, şimdiye dek incelenen tüm organizmalarda prolin'i kodlar.
- Bu ortak dil, yaşamın çeşitliliği içinde temel bir biyolojik birlik gösterir.

Evrensellikten Doğan Uygulamalar

- Laboratuvar deneylerinde bir türden alınan genler başka bir türe taşındığında transkripsiyon ve translasyon gerçekleşebilir.
- Yandaki figürde bu tür türler arası gen aktarımının çarpıcı sonuçları görsel olarak örneklenmiştir.
- Soldaki figürde yer alan sarı parıltı, ateşböceği geninin protein ürününün bir bitkideki ifadesini göstermektedir.



Evrensellikten Doğan Uygulamalar

- Sağda ise döllenmiş domuz yumurtalarına floresan proteini üreten bir denizanası geninin enjeksiyonu sonucunda meydana gelen floresanlı domuz görülmektedir.
- Bakteriler, insülin gibi tıbbi amaçlı bazı insan proteinlerini sentezleyecek şekilde programlanabilir.



Evrenselliğin Evrimsel Anlamı

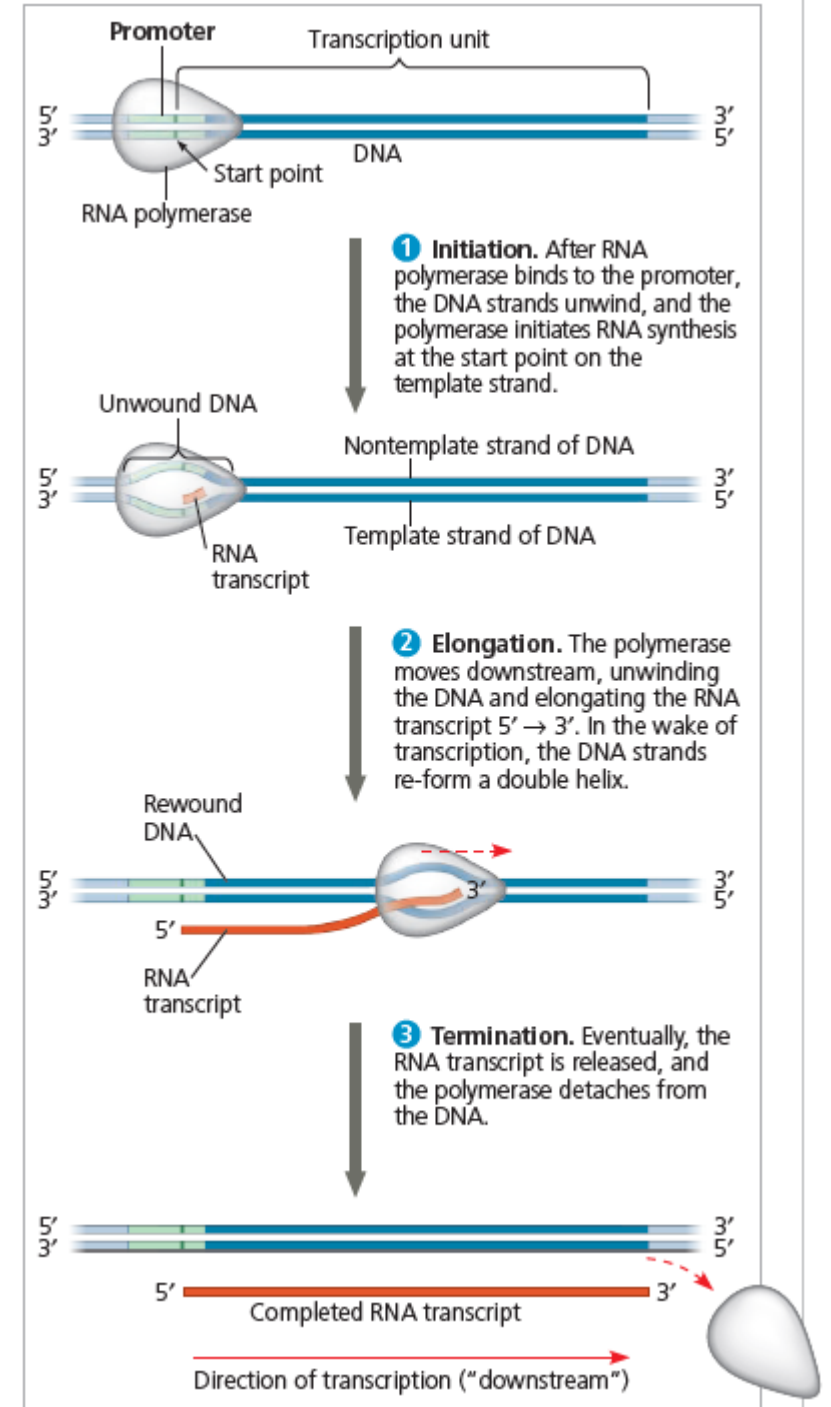
- Kodun evrenselliği, yaşamın çok erken dönemlerinde ortak bir ata üzerinde çalışmaya başlamış bir dil olduğunu düşündürür.
- Bugünkü tüm canlılarda paylaşılan genetik sözlük, yaşamın akrabalığını hatırlatan güçlü bir kanıttır.
- Az sayıda istisnaya rağmen bu geniş ortaklık, genetik kodun kökensel önemini vurgular.

Transkripsiyona Yakından Bakış

- Genetik kodun mantığını ve evrimsel anlamını gördükten sonra, gen ifadesinin ilk aşaması olan transkripsiyonu ayrıntılıca yeniden ele alıyoruz.
- Bu bölüm, transkripsiyonun adımlarını ve aktörlerini daha yakından tanımlamayı amaçlar.
- Odak noktamız, DNA'dan RNA sentezinin nasıl yönlendirildiğini anlaşılır bir akışla sunmaktır.

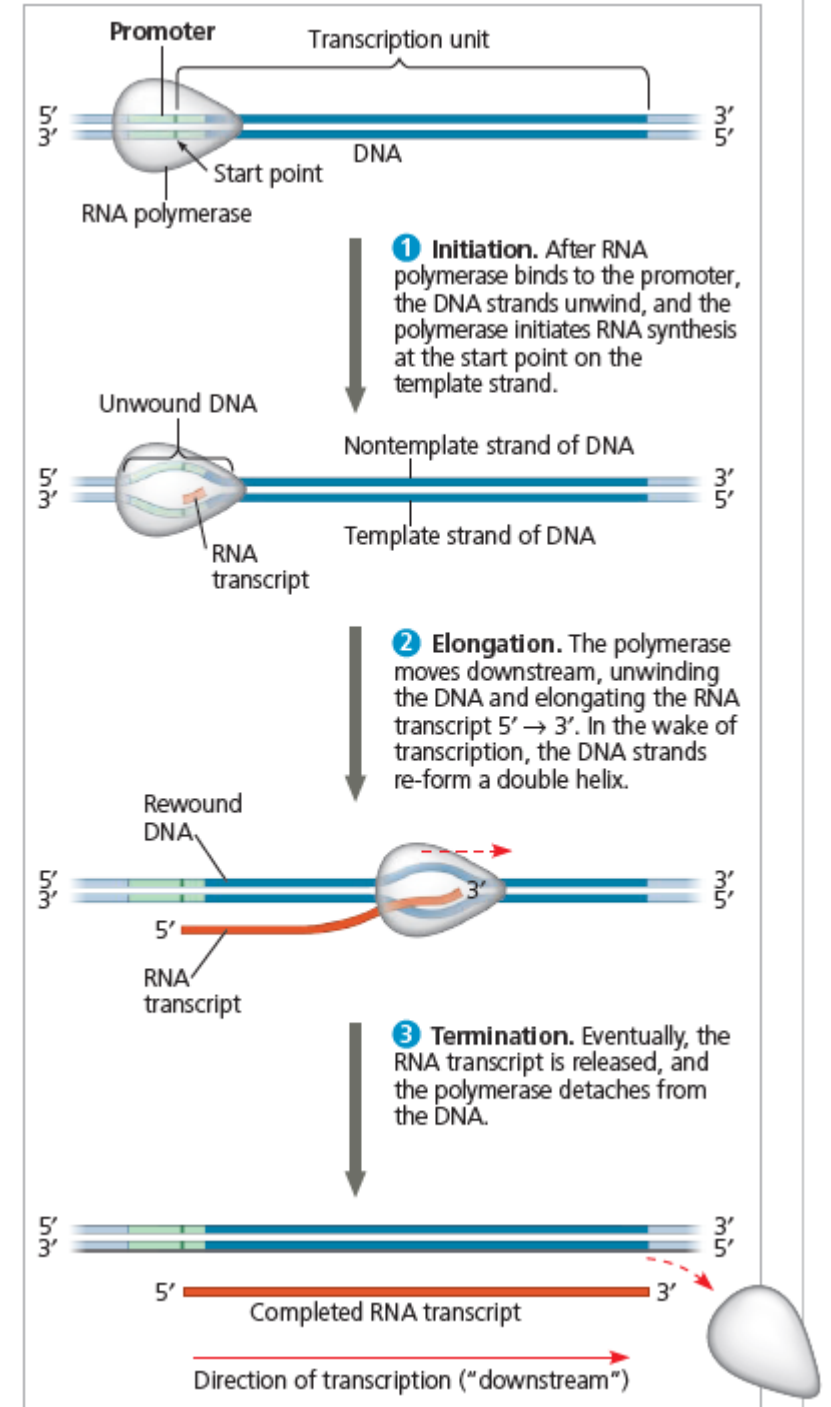
Transkripsiyonun Temel Bileşenleri

- Mesajcı RNA, DNA'daki bilginin hücrenin protein sentezleyen düzeneklerine taşınan biçimidir ve genin kalıp zincirinden kopyalanır.
- RNA polimeraz, DNA'nın iki ipliğini ayırır ve kalıba tamamlayıcı RNA nükleotitlerini birleştirerek RNA polinükleotidini uzatır.



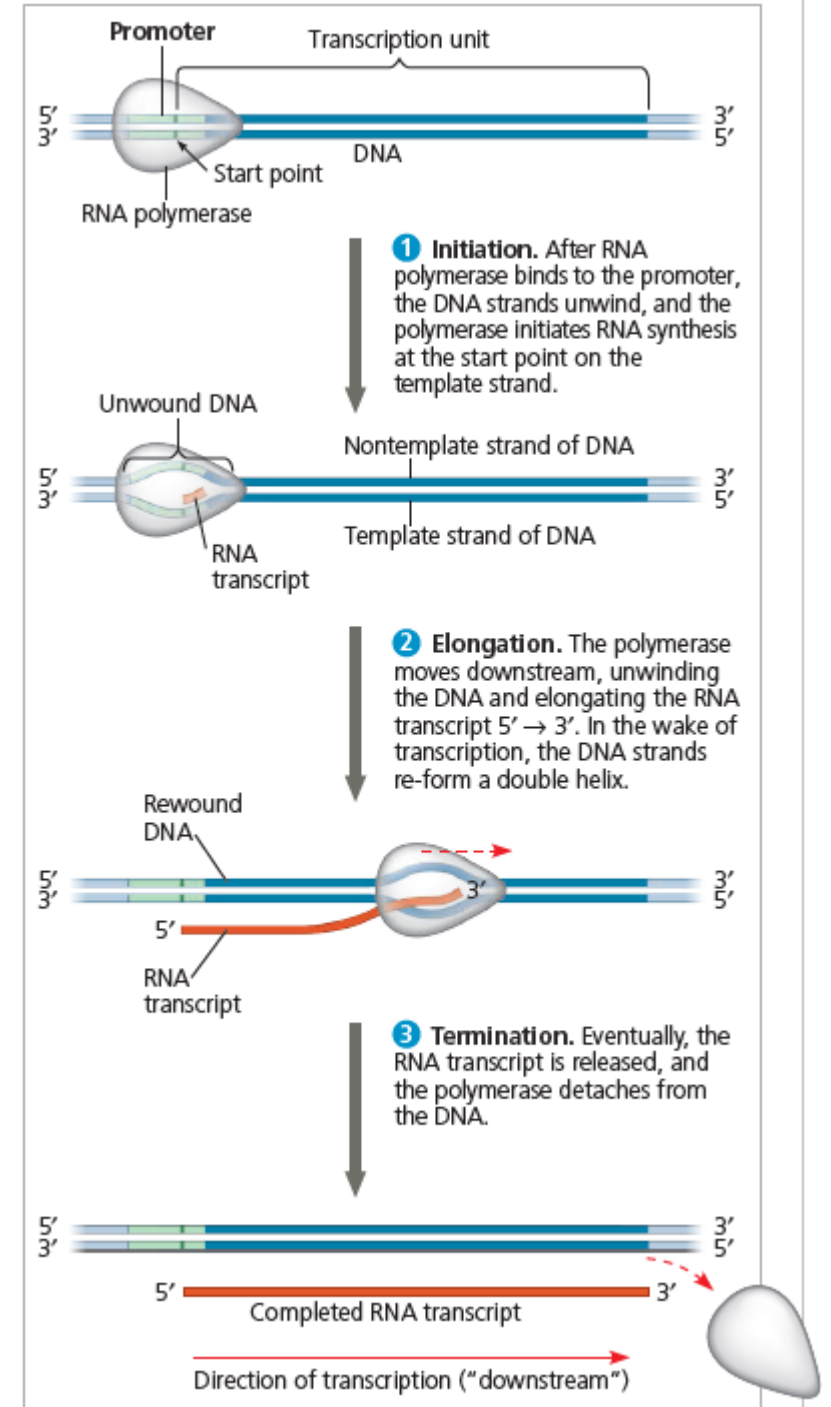
Yönlülük ve Başlatma Özellikleri

- RNA polimerazlar yalnızca 5'→3' yönünde sentez yapar ve yeni nükleotidi her zaman 3' ucuna ekler.
- DNA polimerazlardan farklı olarak, RNA polimerazlar bir öncül başlatıcıya gerek duymadan zinciri sıfırdan başlatabilir.
- Bu fark, transkripsiyonun hızlı ve esnek biçimde başlatılabilmesini sağlar.



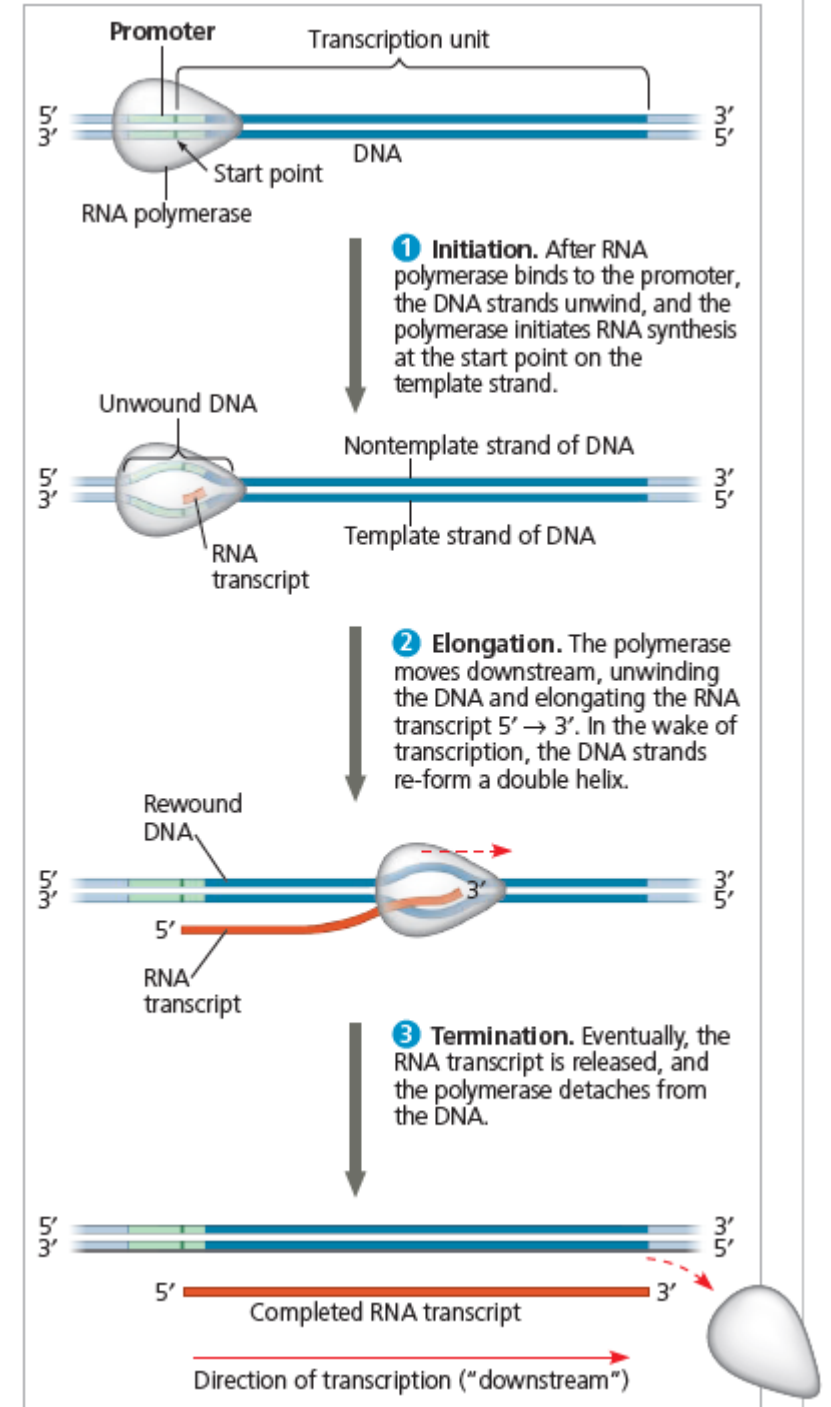
Başlangıç ve Bitiş Sinyalleri

- DNA üzerindeki belirli nükleotit dizileri bir genin nerede başlayacağını ve nerede biteceğini işaretler.
- RNA polimerazın bağlandığı ve transkripsiyonu başlattığı bölge promotör, bakterilerde bitiş işaretleyen bölge ise terminatör olarak adlandırılır.
- Ökaryotlarda terminasyon mekanizması farklı ilerler, bu konudaki ayrıntılar sonraki kısımda ele alınacaktır.



Yön Kavramları ve Transkripsiyon Birimi

- Transkripsiyon yönü “aşağı yönde” olarak tanımlanır, ters yön “yukarı yönde” olarak adlandırılır.
- Promotör dizisi, terminatöre göre yukarı yönde yer alır ve konumsal tanımlar bu yön kavramlarıyla yapılır.
- Promotörden aşağı yönde bulunan ve RNA’ya kopyalanan DNA kesimi transkripsiyon birimi olarak adlandırılır.



RNA Polimeraz Tipleri: Bakteri ve Ökaryot Karşılaştırması

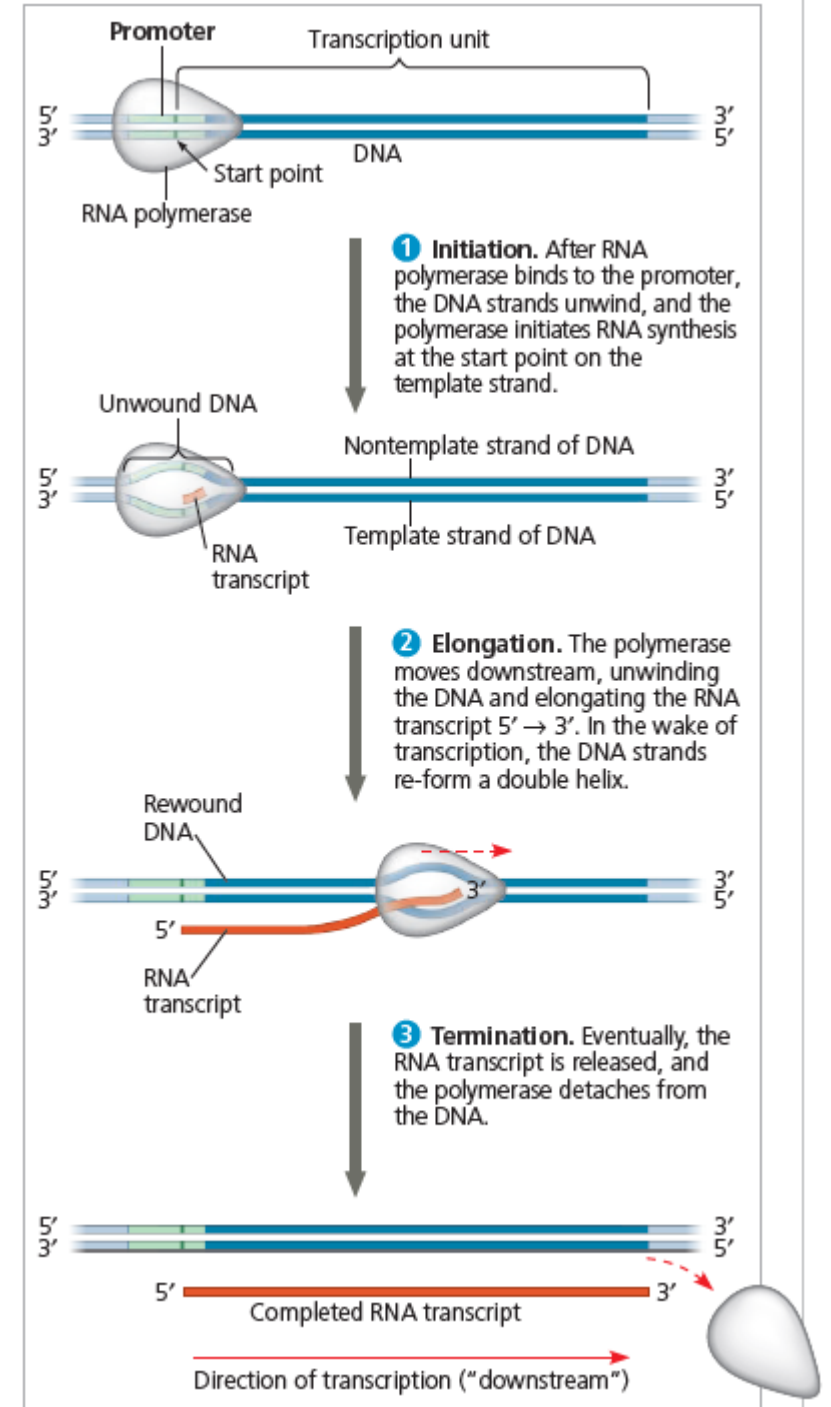
- Bakterilerde tek bir RNA polimeraz, mRNA yanında protein sentezinde görev alan diğer RNA türlerini de sentezler.
- Ökaryot çekirdeğinde ise en az üç farklı RNA polimeraz bulunur ve öncül mRNA sentezi RNA polimeraz II tarafından gerçekleştirilir.
- Diğer RNA polimerazlar, proteine çevrilmeyen RNA'ların sentezinden sorumludur.

Ortak Özellikler ve Ayırt Edici Farklar

- İzleyen slaytlarda önce bakteri ve ökaryotlarda ortak mRNA sentezi özellikleri özetlenecektir.
- Ardından, iki grup arasındaki kilit farklılıklar açık ve karşılaştırmalı bir dille sunulacaktır.
- Böylece transkripsiyonun genel ilkeleri ile tür gruplarına özgü ayrıntılar bütüncül bir çerçevede anlaşılır hale getirilecektir.

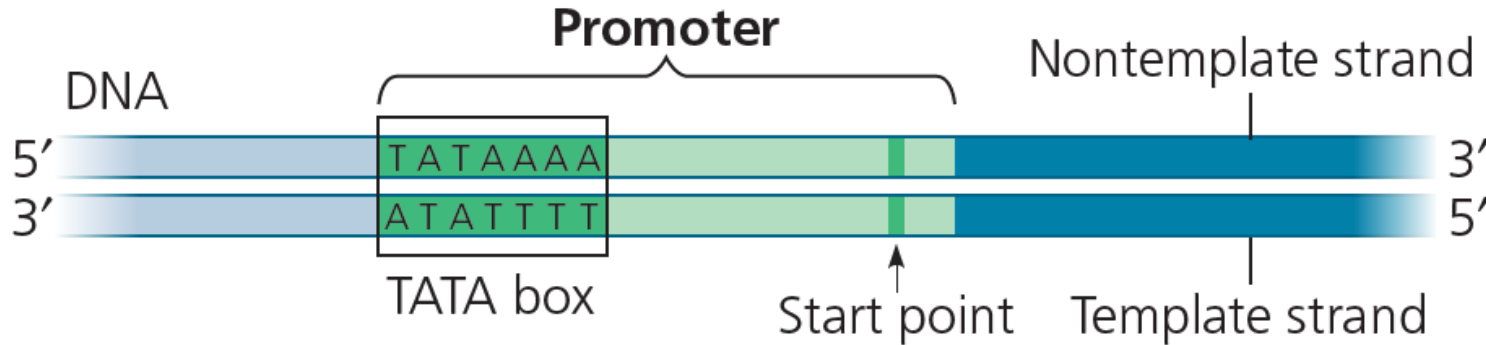
RNA Transkriptinin Sentezine Genel Bakış

- Transkripsiyon üç aşamada ilerler: başlatma, uzama ve sonlanma.
- **Başlatma:** RNA polimeraz promotöre bağlandıktan sonra, DNA zincirleri açılır ve polimeraz, kalıp zincirdeki başlangıç noktasında RNA sentezini başlatır.
- **Uzama:** Polimeraz aşağı doğru hareket ederek DNA'yı çözer ve RNA transkriptini 5' → 3' yönünde uzatır. Transkripsiyonun ardından DNA zincirleri yeniden çift sarmal oluşturur.
- **Sonlanma:** Sonunda RNA transkripti serbest kalır ve polimeraz DNA'dan ayrılır.



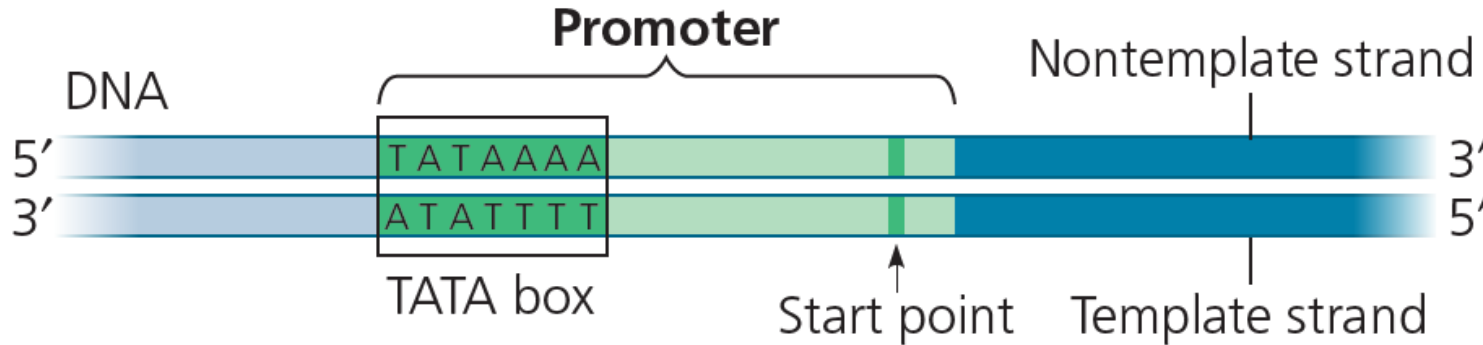
Başlatma Aşamasına Giriş

- Bir genin promotörü, transkripsiyon başlangıç noktasını ve bu noktanın yukarısındaki birkaç düzine baz çiftini kapsar.
- RNA polimeraz promotöre belirli bir konum ve yönelimle bağlanır.
- Bu bağlanma, transkripsiyonun nerede başlayacağını ve hangi DNA zincirinin şablon olacağını belirler.



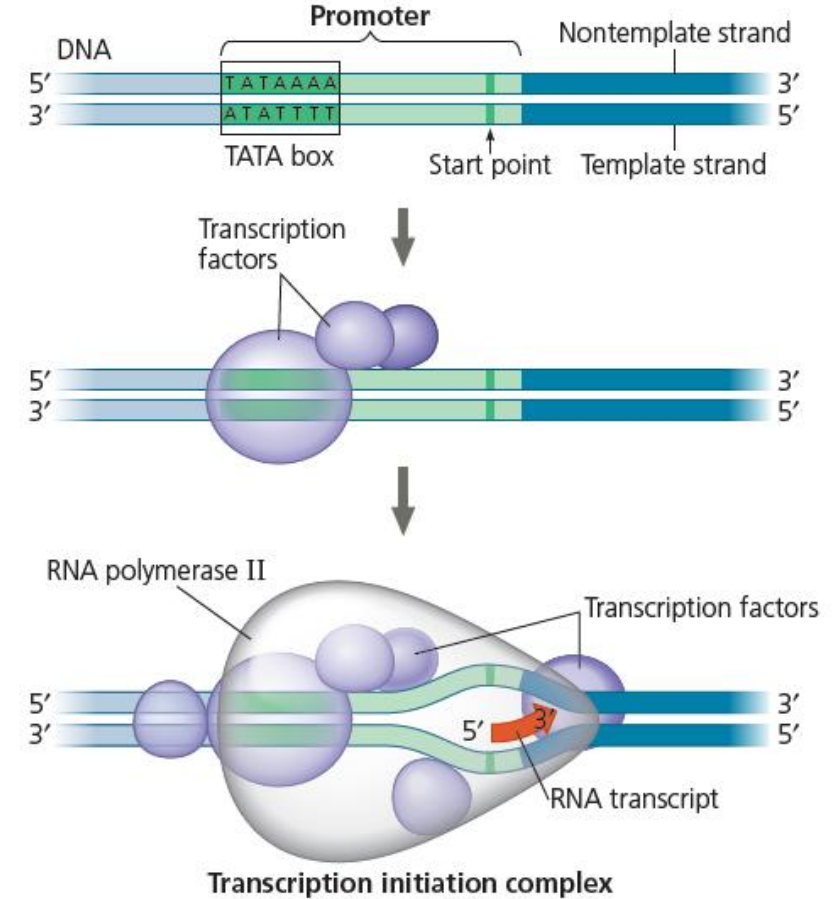
Bakterilerde Başlatma Mantığı

- Bakterilerde RNA polimerazın bir kısmı promotörü doğrudan tanır ve bağlanır.
- Bu tanıma, doğru yerden başlamayı güvence altına alır.
- Böylece kalıp zincir seçimi ve başlangıç noktası netleşir.



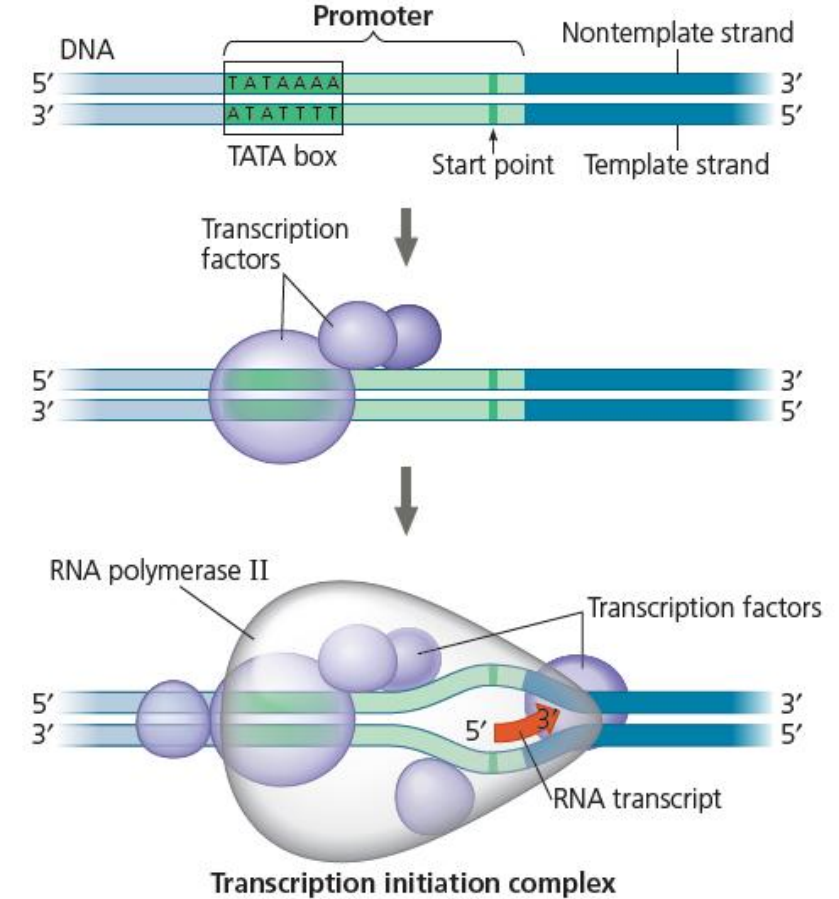
Ökaryotlarda Başlatma ve Başlama Kompleksi

- Ökaryotlarda transkripsiyon faktörleri, RNA polimerazın bağlanmasına ve başlatmaya aracılık eder.
- Transkripsiyon faktörleri promotörün TATA kutusu bölgesine yerleştikten sonra RNA polimeraz II bağlanır.
- Transkripsiyon faktörleri, RNA polimeraz II ve promotörden oluşan bütün yapı transkripsiyon başlama kompleksidir.



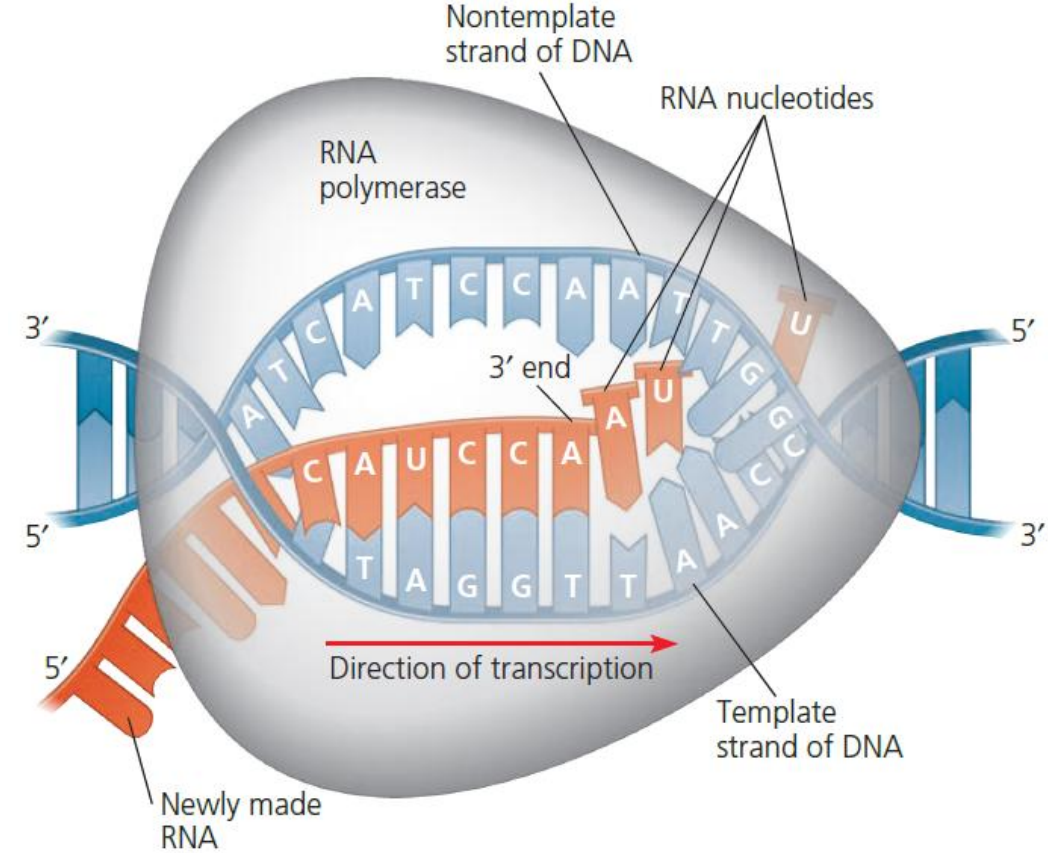
Protein-Protein Etkileşimleri ve İlk Nükleotitler

- Ökaryotik transkripsiyonun kontrolünde protein-protein etkileşimleri belirleyicidir.
- Uygun faktörler promotöre sıkıca tutunduğunda polimeraz doğru yönelimle konumlanır.
- Enzim DNA'nın iki zincirini açar ve başlangıç noktasında şablon zincir üzerinde yazıma başlar.



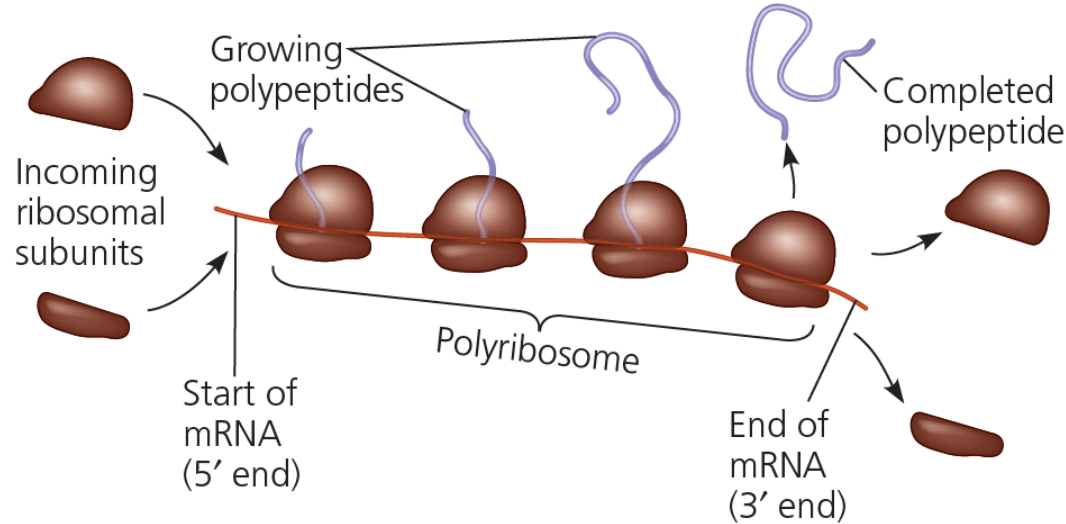
Uzama Aşamasının Mekanîği

- RNA polimeraz ilerlerken çift sarmalı açar ve aynı anda 10–20 nükleotidi eşleşmeye hazır hale getirir.
- Nükleotitler büyüyen RNA'nın 3' ucuna eklenir.
- Okunma işlemi biten DNA sarmalı yeniden kapanmaya başlar.
- Ökaryotlarda ilerleme hızı yaklaşık saniyede 40 nükleotittir.



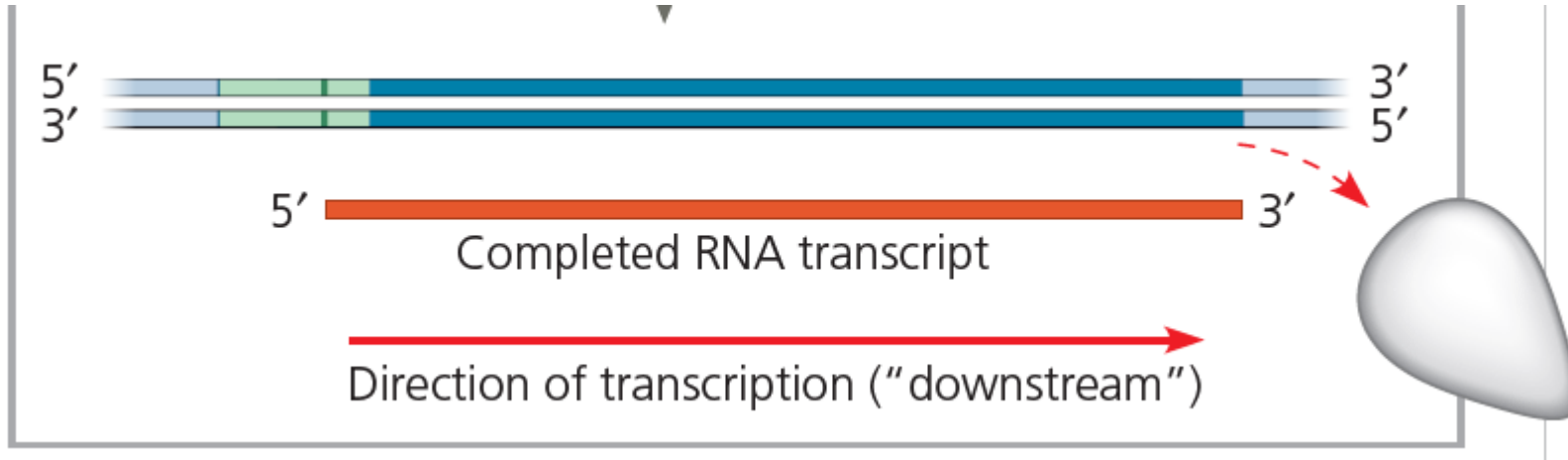
Çoklu Polimeraz ve Yüksek İfade

- Tek bir gen üzerinde ardışık birçok RNA polimeraz aynı anda transkripsiyon yapabilir.
- Her polimerazdan uzayan RNA iplikleri, kat edilen mesafeye göre farklı uzunluktadır.
- Bu eş zamanlılık, mRNA miktarını artırarak proteinin bol üretilmesini sağlar.



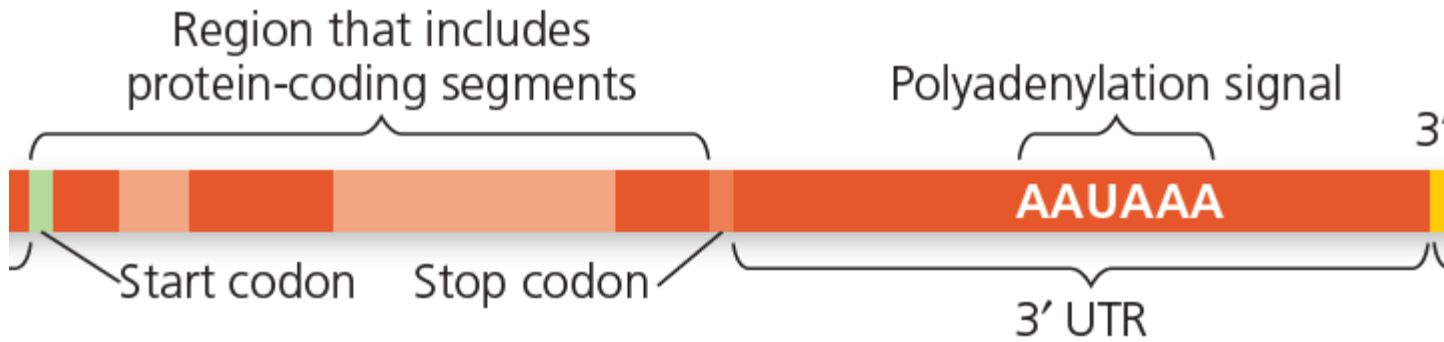
Bakterilerde Sonlanma

- Bakterilerde polimeraz, DNA'daki terminatör dizisini geçerek ilerler.
- Transkribe edilen terminatör RNA, sonlanma sinyali olarak iş görür.
- Polimeraz DNA'dan ayrılır ve transkript, translasyon için ek işleme gerek duymadan serbestleşir.



Ökaryotlarda Sonlanma ve pre-mRNA'nın Serbestleşmesi

- RNA polimeraz II, DNA üzerinde poliadenilasyon sinyal dizisini transkribe eder ve pre-mRNA'da AAUAAA dizisi belirir.
- Çekirdekteki belirli proteinler bu altı nükleotitlik bölgeyi hemen tanır ve 10–35 nükleotit aşağıdan RNA'yı keserek pre-mRNA'yı serbest bırakır.
- Kesim mRNA'nın sonunu işaret eder, ancak polimeraz II bir süre daha transkripsiyona devam eder.



Polimerazın Ayrılması ve Son Adımlar

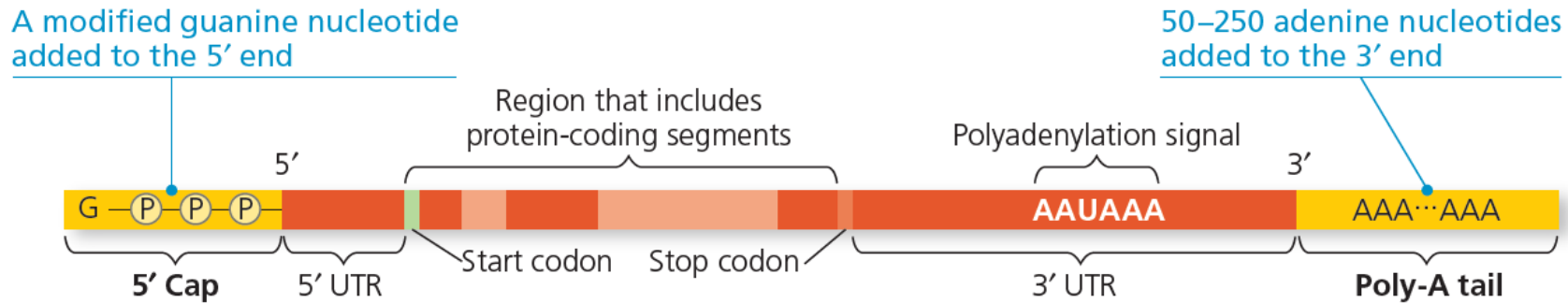
- Kesimden sonra yeni açığa çıkan 5' uçtan RNA'yı parçalayan enzimler devreye girer.
- Bu enzimler polimerazı DNA'dan ayırır.
- Serbest kalan pre-mRNA, izleyen bölümde ele alınacak işlem basamaklarına girer.

Ökaryotik Hücrelerde Transkripsiyon Sonrası Düzenleme

- Çekirdekte üretilen pre-mRNA, sitoplazmaya gönderilmeden önce özel biçimlerde düzenlenir.
- Bu işlem sırasında transkriptin her iki ucu değiştirilir ve çoğu kez iç kısımlardan bazı bölümler çıkarılır
- Geriye kalan parçalar birleştirilerek translasyona hazır bir mRNA elde edilir.

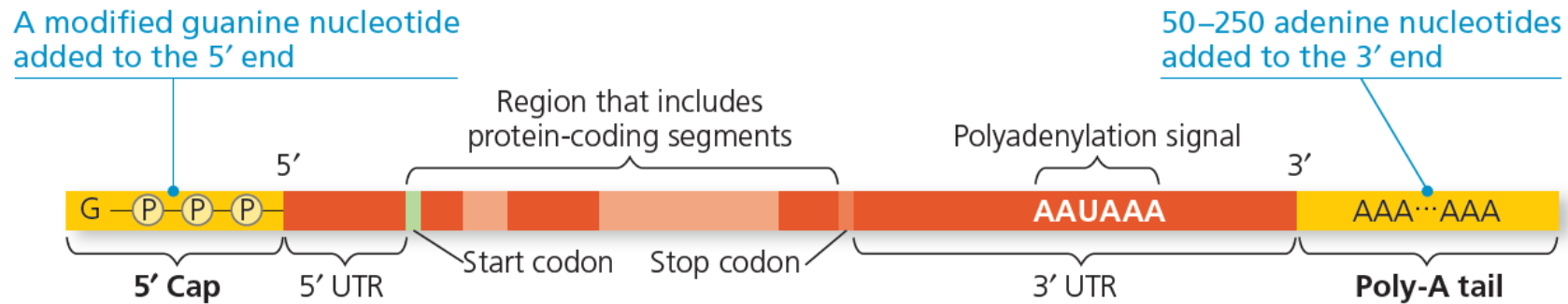
mRNA Uçlarının Değiştirilmesi

- pre-mRNA'nın 5' ucuna, ilk 20–40 nükleotidin yazılmasından sonra modifiye bir guanin nükleotidinden oluşan 5' cap eklenir.
- 3' uçta, AAUAAA poli-adenilasyon sinyali yazıldıktan kısa süre sonra transkript kesilir ve serbest bırakılır.
- Ardından enzimsel olarak 50–250 adet adeninden oluşan bir poli-A kuyruğu eklenir.
- Bu adımlar, sitoplazmaya çıkmadan önce tamamlanır.



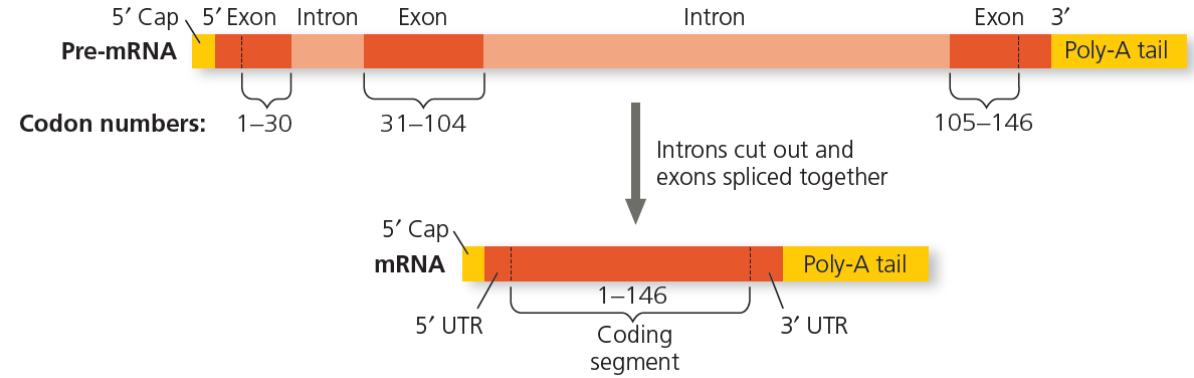
5' Cap ve poli-A Kuyruğunun İşlevleri

- Olgun mRNA'nın çekirdekten dışarı taşınmasını kolaylaştırır.
- Hidrolitik enzimlerin yıkımına karşı mRNA'yı korur.
- mRNA sitoplazmaya ulaştığında, ribozomların 5' uca bağlanmasına yardımcı olur.
- 5' ve 3' uçlarındaki proteine çevrilmeyen bölgeler UTR olarak adlandırılır ve ribozom bağlanması gibi işlevlere katkı verir.



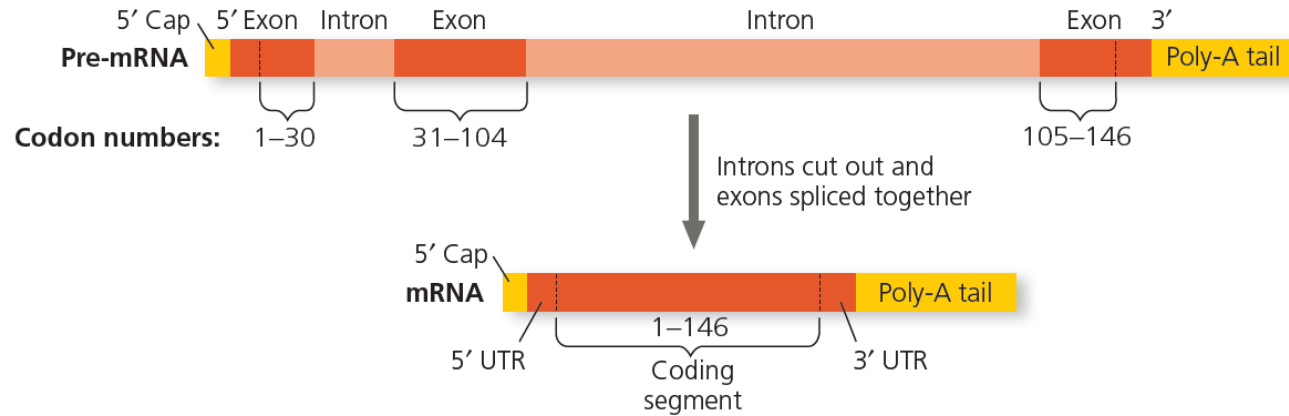
Bölünmüş Genler ve RNA “Kes-Yapıştır” Mantığı

- RNA işlenmesinin dikkat çekici aşaması RNA birleştirmedir ve büyük kısımlar çıkarılıp kalanlar yeniden bağlanır.
- İnsan DNA’sındaki ortalama bir transkripsiyon birimi yaklaşık 27.000 baz çifti uzunluğundayken, ortalama 400 amino asitlik bir protein için yalnızca ~1.200 nükleotid gerekir.
- Bunun nedeni, ökaryotik genlerde kodlanmayan uzun dizilerin bulunmasıdır
- Kodlanmayan aradaki dizilere intron, ifade edilen bölgelere ekzon denir.



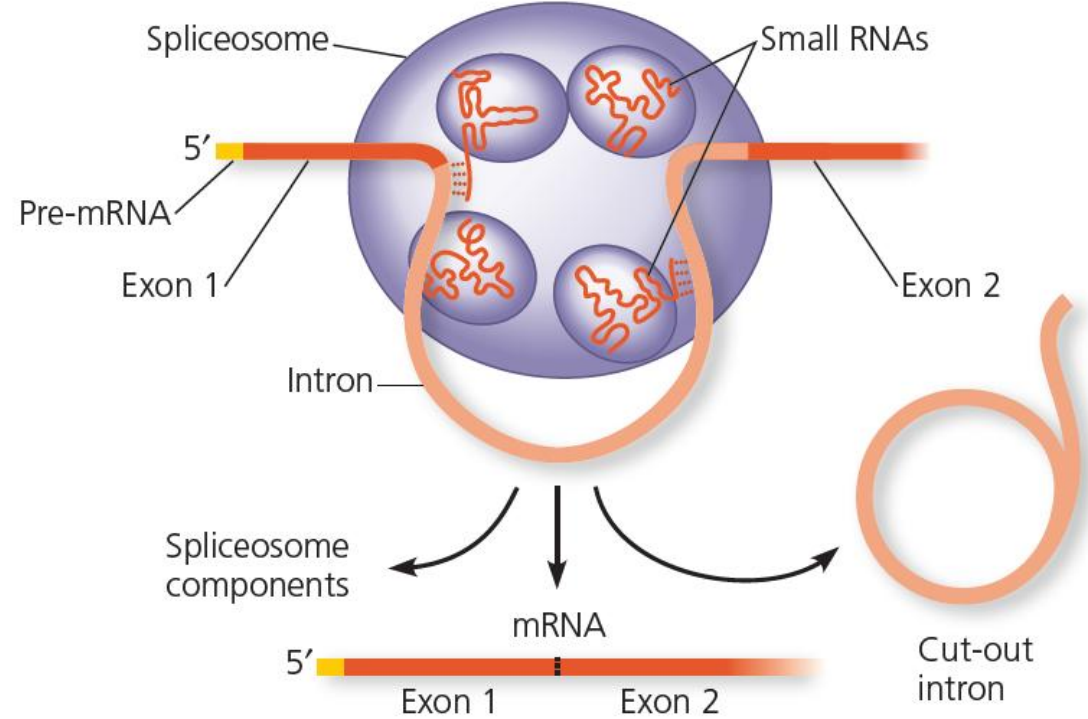
Ekzon ve İntron Kavramlarının Sınırları

- Ekzon ve intron terimleri hem DNA dizileri hem de bunların transkribe edildiği RNA dizileri için kullanılır.
- Uçlardaki ekzonların UTR kısımları mRNA'nın parçasıdır ancak protein olarak çevrilmez.
- Bu nedenle ekzonlar, çekirdekten “çıkan” diziler olarak da düşünülebilir.
- Sonuçta mRNA, translasyon için süreklilik gösteren bir kodlama dizisine dönüştürülür.



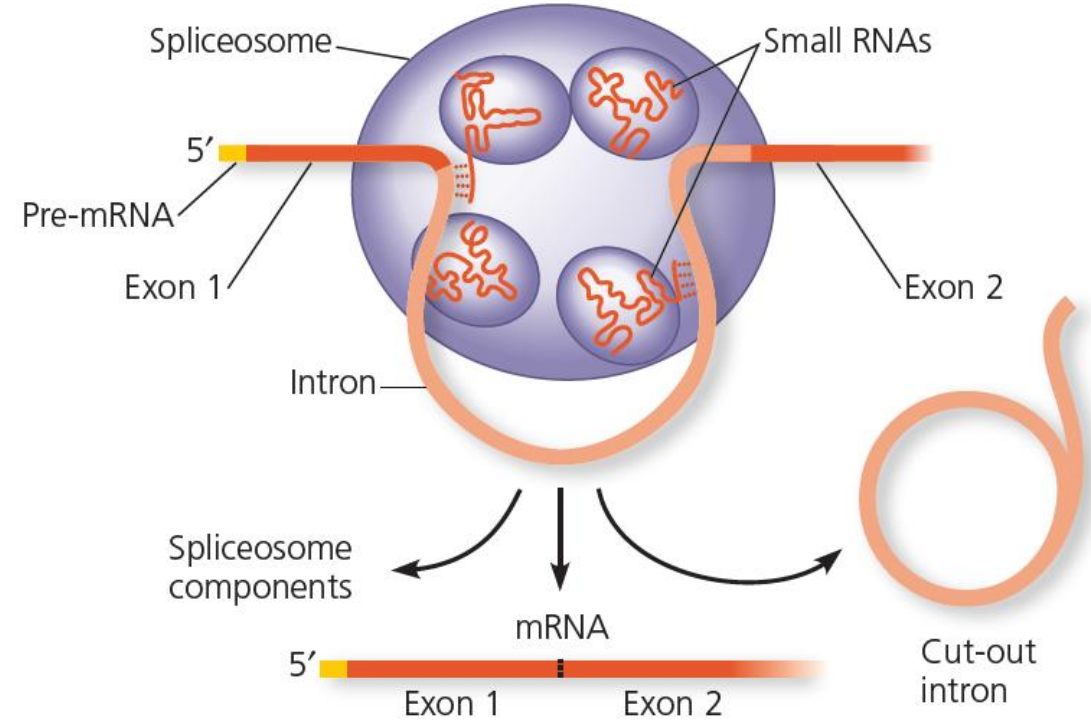
Splicing Nasıl Gerçekleştirilir?

- İntronların çıkarılması, proteinler ve küçük RNA'lardan oluşan büyük bir kompleks olan spliceozom tarafından yürütülür.
- Spliceozom, intron boyunca ve özellikle her iki ucundaki kısa nükleotid dizilerine bağlanır.
- İntron kesilir ve hızla parçalanmak üzere serbest bırakılır.
- Komşu ekzonlar birleştirilerek kesintisiz bir kodlama dizisi oluşturulur.



Spliceozomdaki Küçük RNA'ların Rollerleri

- Spliceozomun bir araya gelmesine katkı verir.
- Kesim ve birleştirme bölgelerinin tanınmasına yardım eder.
- Splicing reaksiyonunun katalizine doğrudan katılır.



Ribozim Fikrine Giden Yol

- Ribozimler, enzim gibi iş gören RNA molekülleridir ve bu keşif biyolojik katalizörlerin yalnızca proteinlerden oluştuğu fikrini geçersiz kılmıştır.
- Bazı organizmalarda RNA kesilip çıkarılma süreci proteinler olmadan ve ek RNA'lara gerek duymadan gerçekleşebilir.
- İntron RNA'sı, kendi kendini kesip çıkararak reaksiyonu bizzat katalizleyebilir.
- Bu çerçeve, kesilip çıkarılmada spliceozomdaki RNA'ların olası katalitik rolü düşüncesini doğurmuştur.

Tetrahymena Örneği

- Siliat protist *Tetrahymena*'da ribozomal RNA üretimi sırasında kendi kendine kesilip çıkarılma görülür.
- pre-rRNA, intronlarını kendisi uzaklaştırır ve işlem tamamlanır.
- Bu olay, ribozimlerin hücrede gerçek bir katalitik aktör olduğunu somut biçimde gösterir.
- Bu örnek, protein bağımsız RNA işleme kapasitesine güçlü bir kanıttır.

RNA'nın Katalizi Mümkmün Kılan Özellikleri 1

- RNA tek sarmallı olduğu için kendi içinde tamamlayıcı bölgeler antiparalel eşleşerek özgül bir üç boyutlu yapı oluşturur.
- Belirli üç boyutlu yapılar, ribozimlerin tıpkı protein enzimler gibi etkinliği için esastır.
- Yapının oluşması, aktif bölgelerin doğru uzaysal konuma yerleşmesini sağlar.
- Bu yapısal esneklik, RNA'nın farklı reaksiyonları yönlendirebilmesini destekler.

RNA'nın Katalizi Mümkmn Kılan Özellikleri 2

- Bazı azotlu bazlarda, katalize katılabilen işlevsel gruplar bulunur.
- Bu işlevsel gruplar, proton verme-alma ya da geçiş durumunu stabilize etme gibi görevler üstlenebilir.
- RNA, diğer nükleik asitlerle hidrojen bağı kurabildiği için hedefe özgüllük kazanır.
- Spliceozom RNA'sının birincil transkript üzerindeki tamamlayıcı bölgeyi bulması bu özgüllüğe örnektir.

Spliceozomda Konumlama ve Özgüllük

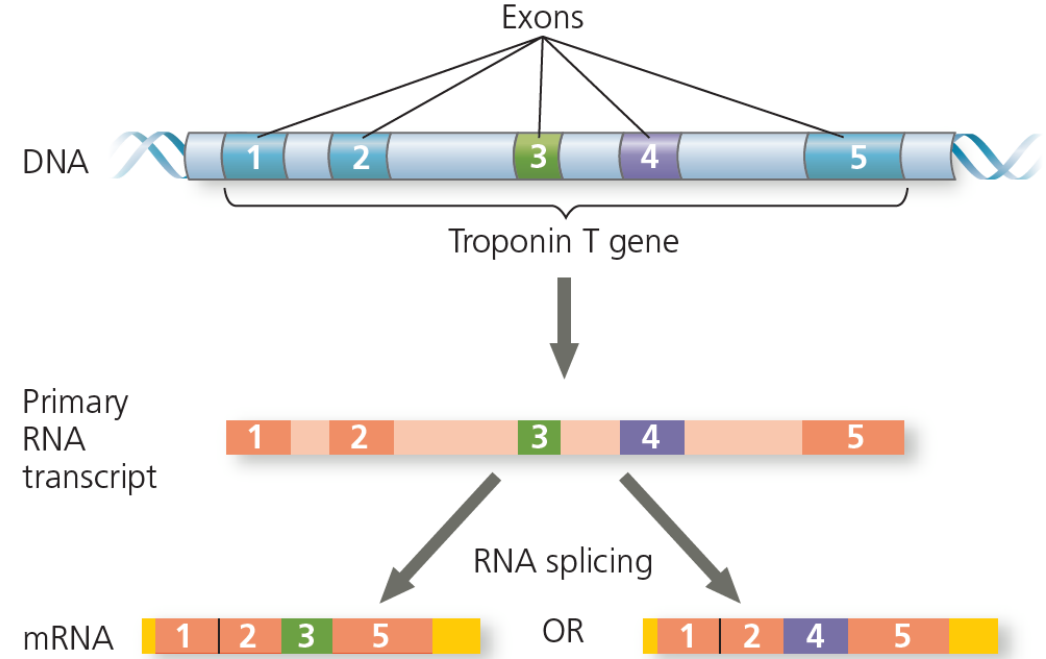
- Tamamlayıcı baz eşleşmesi, kesilip çıkarılacak bölgenin nokta atışıyla tanınmasını sağlar.
- Bu tanıma sayesinde ribozim, doğru yerden kesip çıkarma reaksiyonunu katalizler.
- Aynı özellikler, ilerleyen kısımlarda anlatılacağı üzere RNA'nın katalitik olmayan görevlerine de zemin hazırlar.
- Örneğin mRNA üzerindeki üçlü kodonların tanınması bu özgüllükten yararlanır.

İntronların İşlevsel ve Evrimsel Önemi

- İntronların ve RNA kesilip çıkarılmasının evrimsel avantajları tartışmalı olsa da olası uyumsal katkıları düşünmeye değerdir.
- Çoğu intron için özgül bir işlev belirlenmemiştir ancak bazı intronlar gen ifadesini düzenleyen diziler taşır.
- Pek çok intron, gen ürünlerini çeşitli biçimlerde etkileyebilir.
- Bu etkiler, gen düzenlenmesi ve ürün çeşitliliğine katkı sunar.

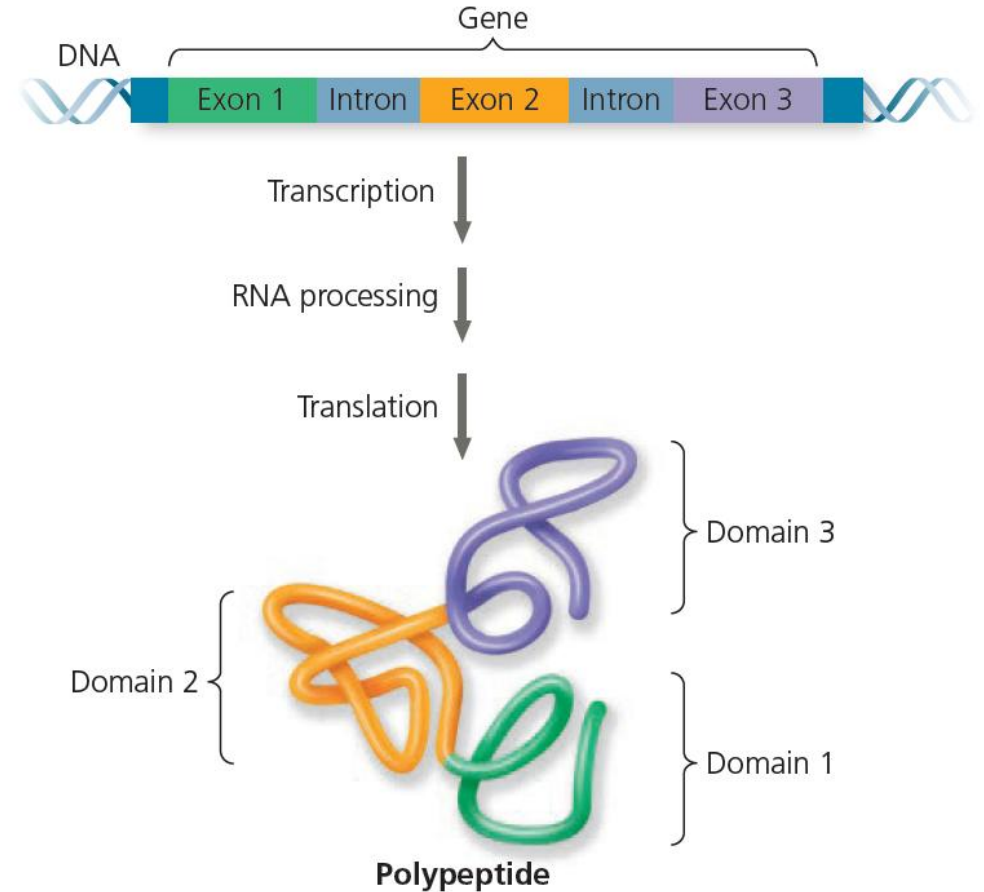
Alternatif Kesilip Çıkarılma ve Ürün Çeşitliliği

- Bir genin intron taşınması, aynı genden birden fazla polipeptit türü üretilmesini mümkün kılar.
- Hangi segmentlerin ekzon olarak işlendiğine bağlı olarak iki ya da daha fazla farklı polipeptit ortaya çıkabilir.
- Bu süreç alternatif RNA kesilip çıkarılma olarak adlandırılır.
- Alternatif kesilip çıkarılma, bir organizmanın protein ürün sayısını gen sayısından çok daha fazla yapabilir.



Proteinlerde Modüler Mimari ve Ekzonlar

- Proteinler sıklıkla domain denilen ayrı yapısal ve işlevsel bölgelere sahip modüler bir mimari gösterir.
- Bir enzimde bir domain aktif bölgeyi oluştururken başka bir domain zar bağlanmasını sağlayabilir.
- Birçok durumda farklı ekzonlar bir proteinin farklı domainlerini kodlar.

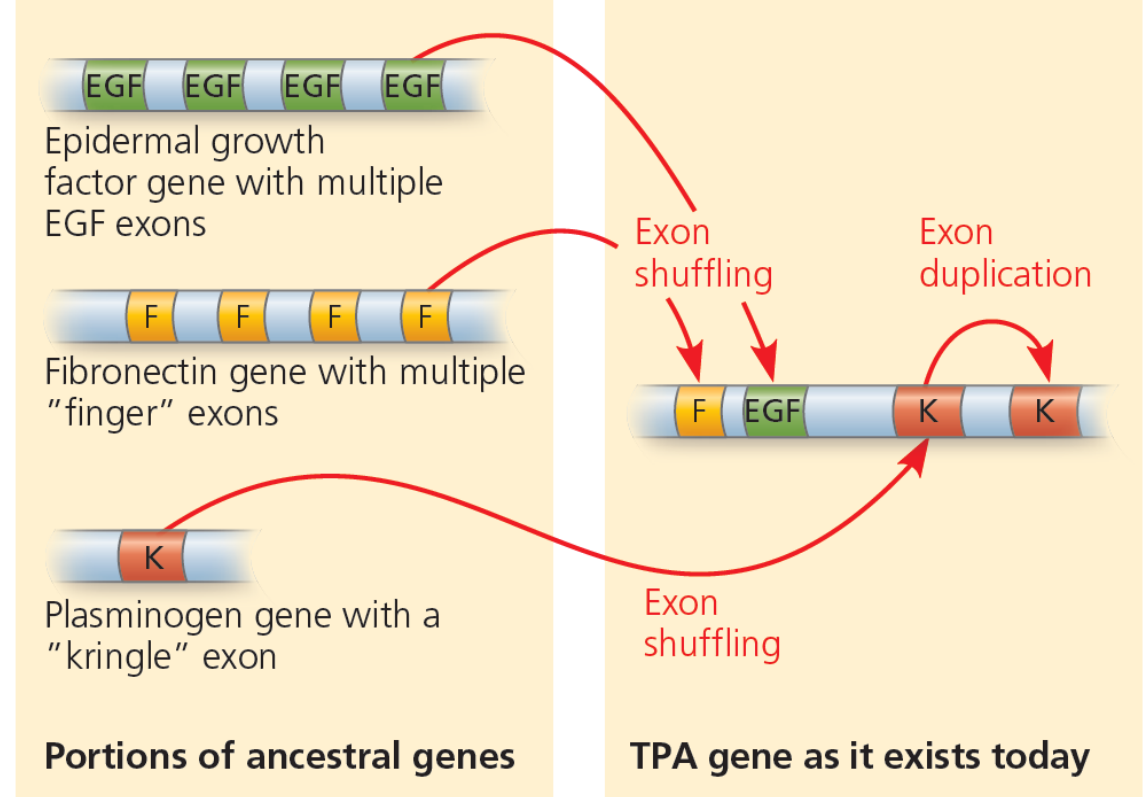


Ekzon Karışması Fikri ve İntronların Rolü

- İntronların varlığı, ekzon karışması olarak bilinen süreçle yeni ve yararlı proteinlerin evrimini kolaylaştırabilir.
- İntronlar kodlayıcı dizileri kesintiye uğratmadan daha fazla geçişme zemini sağlayarak alleller arası ekzonlar üzerinde crossing over olasılığını artırır.
- Bu durum, yeni ekzon birleşimleri ve değişmiş yapı ile işlev içeren proteinler doğurabilir.
- Tamamen farklı genler arasında nadiren ekzonların karışıp eşleşmesi de düşünülebilir.

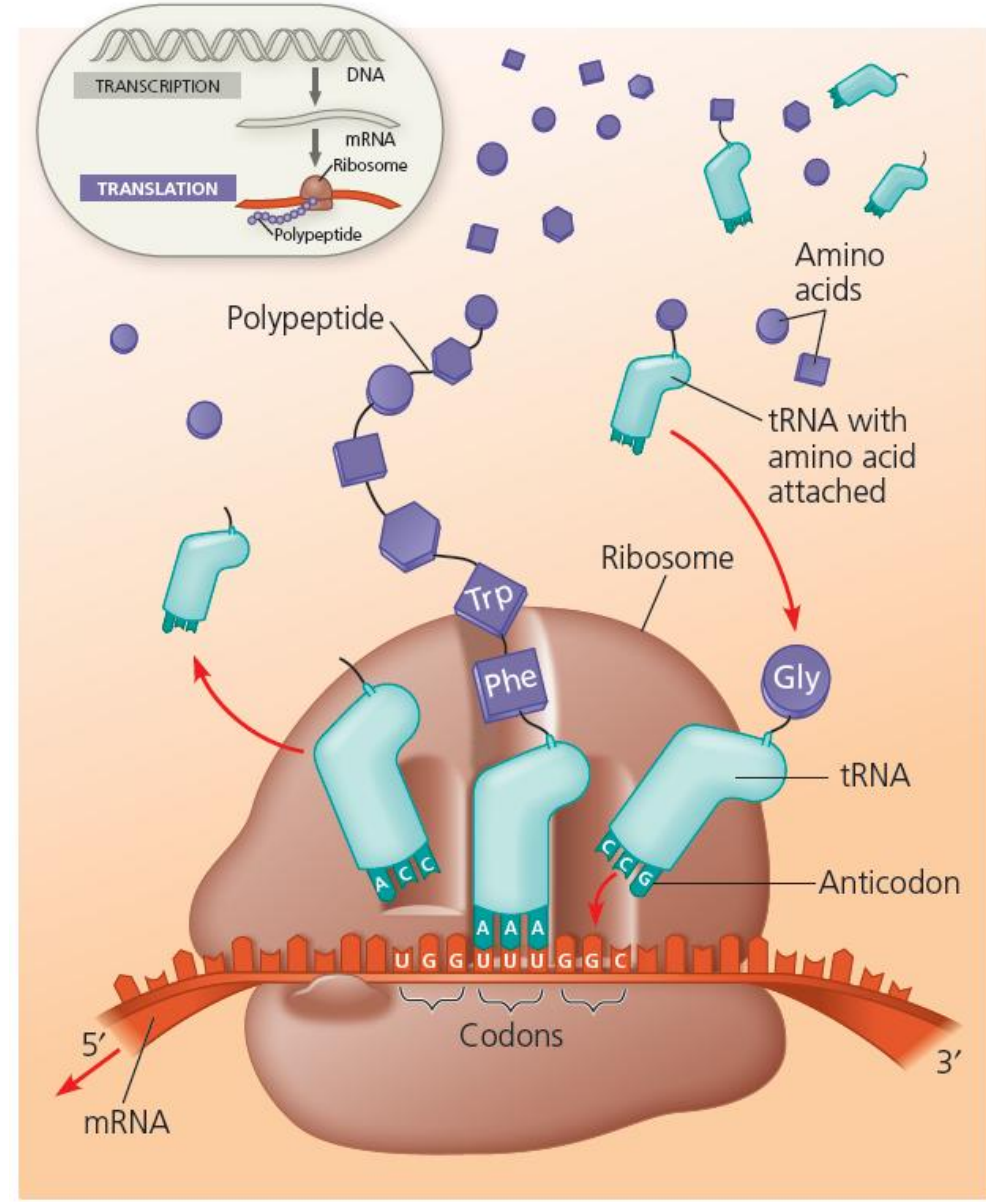
Ekzon Karışmasının Olası Sonuçları

- Her ne kadar çoğu karışma olumsuz değişimler üretecek olsa da zaman zaman yararlı varyantlar ortaya çıkabilir.
- Bu yararlı varyantlar, yeni işlev kombinasyonlarına sahip proteinlerin seçilimle kalıcı hale gelmesine katkı verebilir.
- Böylece intronlar, yalnızca işlem yükü değil aynı zamanda yenilik potansiyeli de taşır.



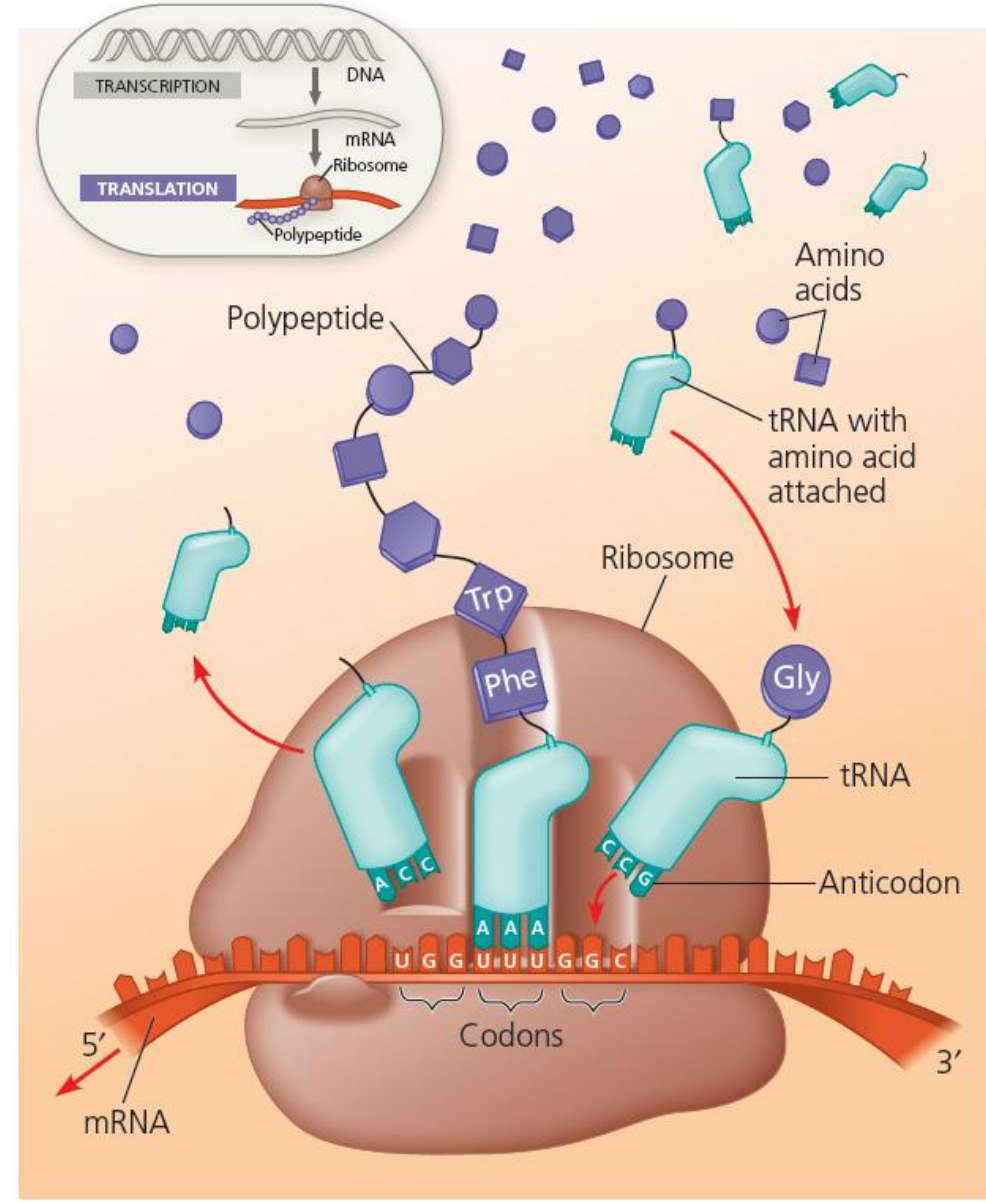
Translasyon: RNA'dan Polipeptide Akış

- Bu kısımda, genetik bilginin mRNA'dan proteine aktarılması olan translasyon sürecinin ana hatlarını inceleyeceğiz.
- Hem bakterilerde hem de ökaryotlarda ortak basamaklara odaklanırken temel farklara da işaret edeceğiz.
- İlke olarak süreç basit görünse de özellikle ökaryot hücrelerde biyokimya ve mekanik açıdan biraz daha kompleksir.



Transkripsiyonun Moleküler Bileşenleri

- Hücre, mRNA üzerindeki kodon dizisini “okuyarak” buna uygun bir polipeptit inşa eder.
- Mesaj mRNA’daki kodonlardan oluşur ve çevirmeni, uygun amino asidi taşıyan transfer RNA’dır (tRNA).
- Ribozom, tRNA’nın getirdiği her amino asidi büyüyen polipeptit zincirinin ucuna ekler.
- Hücre sitoplazmasında 20 amino asidin tümünü ya sentezleyerek ya da ortamdan alarak hazır bulundurur.

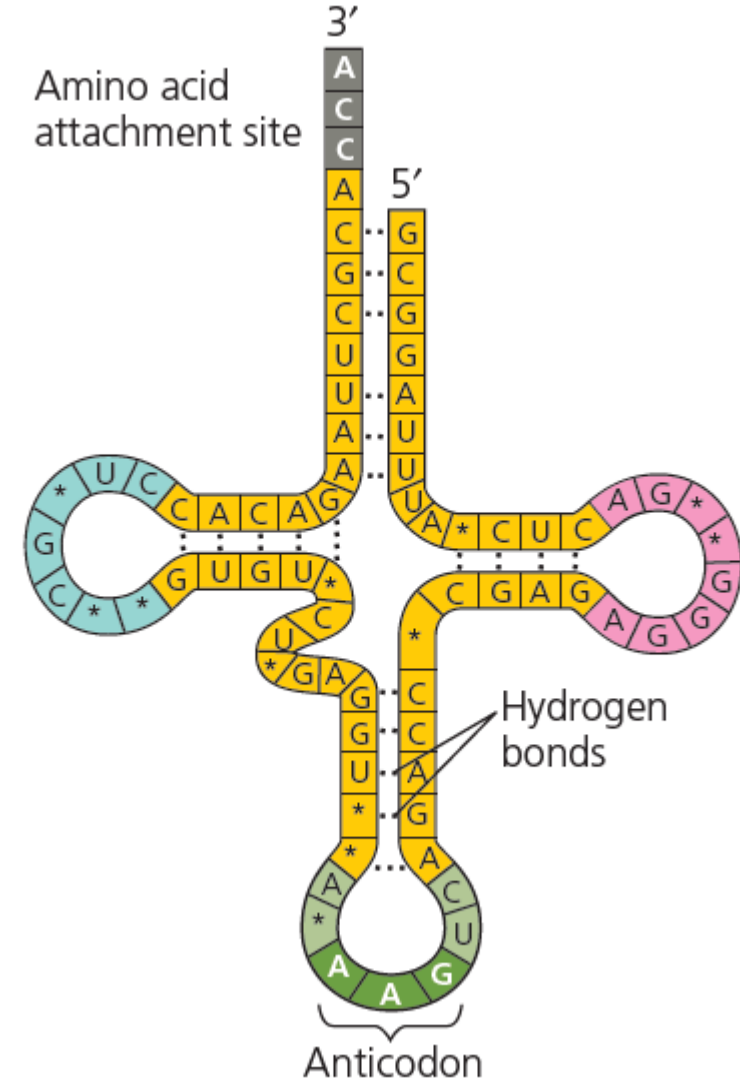


Neden Bakteri Modeli?

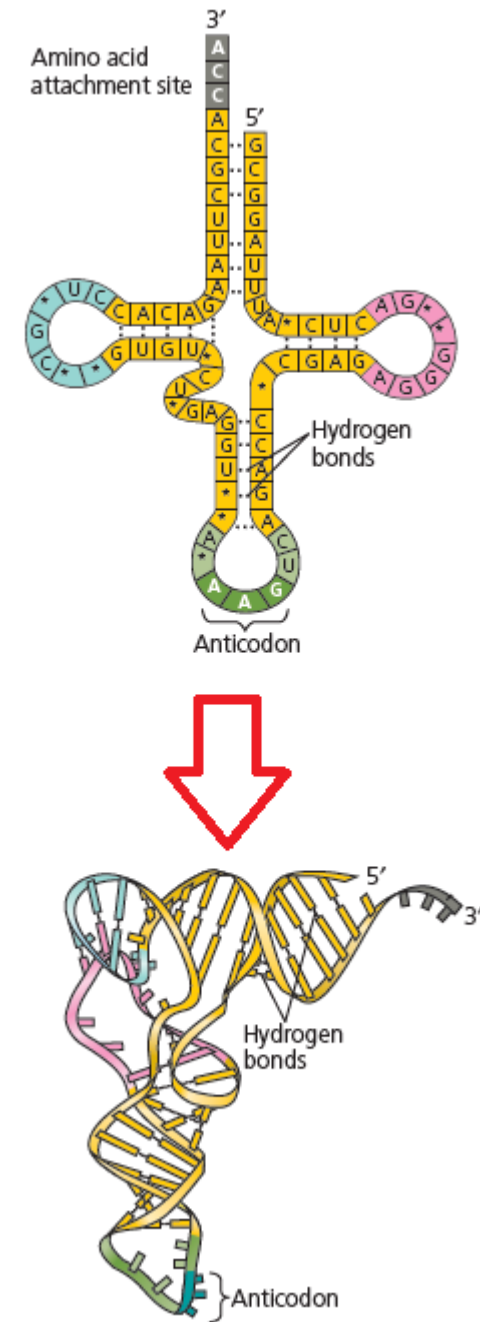
- Translasyon mekanizmasını ayarıştırırken daha az karmaşık olan bakteriyel süreci temel alacağız.
- Böylece ana oyuncular ve ardışık adımları daha net takip edebiliriz.
- İlerleyen slaytlarda yapı ve işlev ilişkisini açık biçimde vurgulayacağız.

tRNA'nın İşlevi

- Her tRNA, bir ucunda özgül bir amino asit taşırken diğer ucunda mRNA kodonuna tamamlayıcı antikodonu bulundurur.
- Bu çift özellik, genetik mesajın belirli bir amino asit dizisine çevrilmesini mümkün kılar.
- Yapı, işlevi destekler ve doğru eşleşme sağlandığında amino asit zincire eklenir.

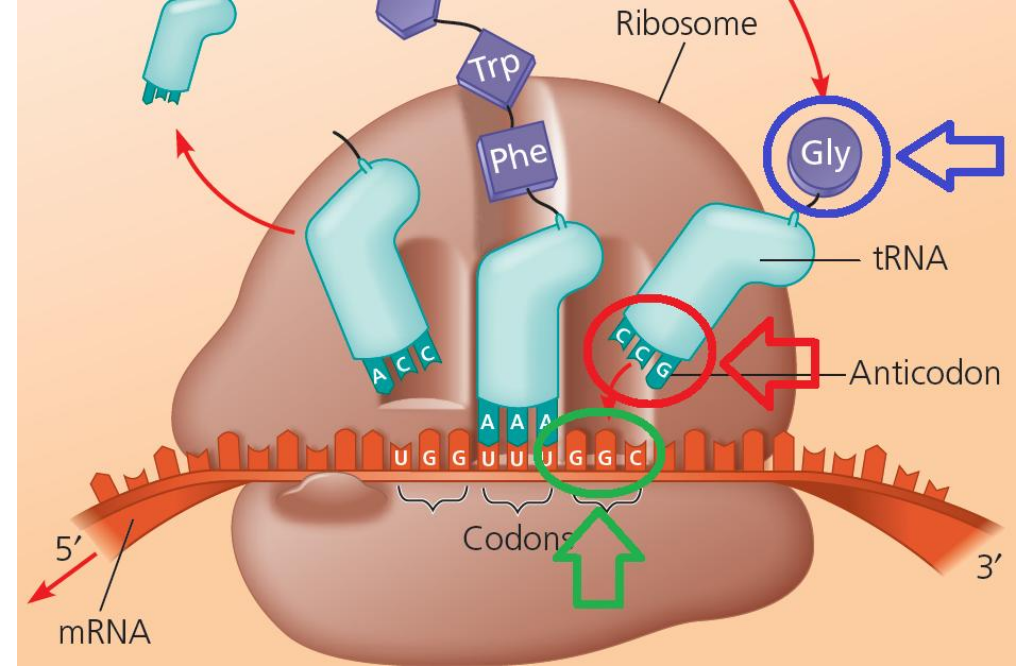


- tRNA tek bir RNA zincirinden oluşur ve yaklaşık 80 nükleotit uzunluğundadır.
- İç baz eşleşmeleri sayesinde zincir geri katlanır; düzleştirilmiş gösterimde yonca yaprağına benzer.
- Gerçekte tRNA, 5' ve 3' uçları aynı uca yakın olacak şekilde kompakt bir L-şekline kıvrılır ve dışarı uzanan 3' uç amino asit bağlama yeridir; karşı uçtaki halka antikodonu taşır.



Bir Eşleşme Örneği

- mRNA kodonu 5'-GGC-3' glisini kodlar ve buna 3'-CCG-5' antikodonlu tRNA bağlanır.
- Bu tRNA diğer ucunda glisini taşır ve ribozoma yaklaşırken uygun kodon sunulduğunda glisin zincire eklenir.
- mRNA ribozomdan ilerledikçe kodon kodon mesaj çevrilir ve tRNA, nükleik asit “kelimesini” protein “kelimesine” tercüme eder.

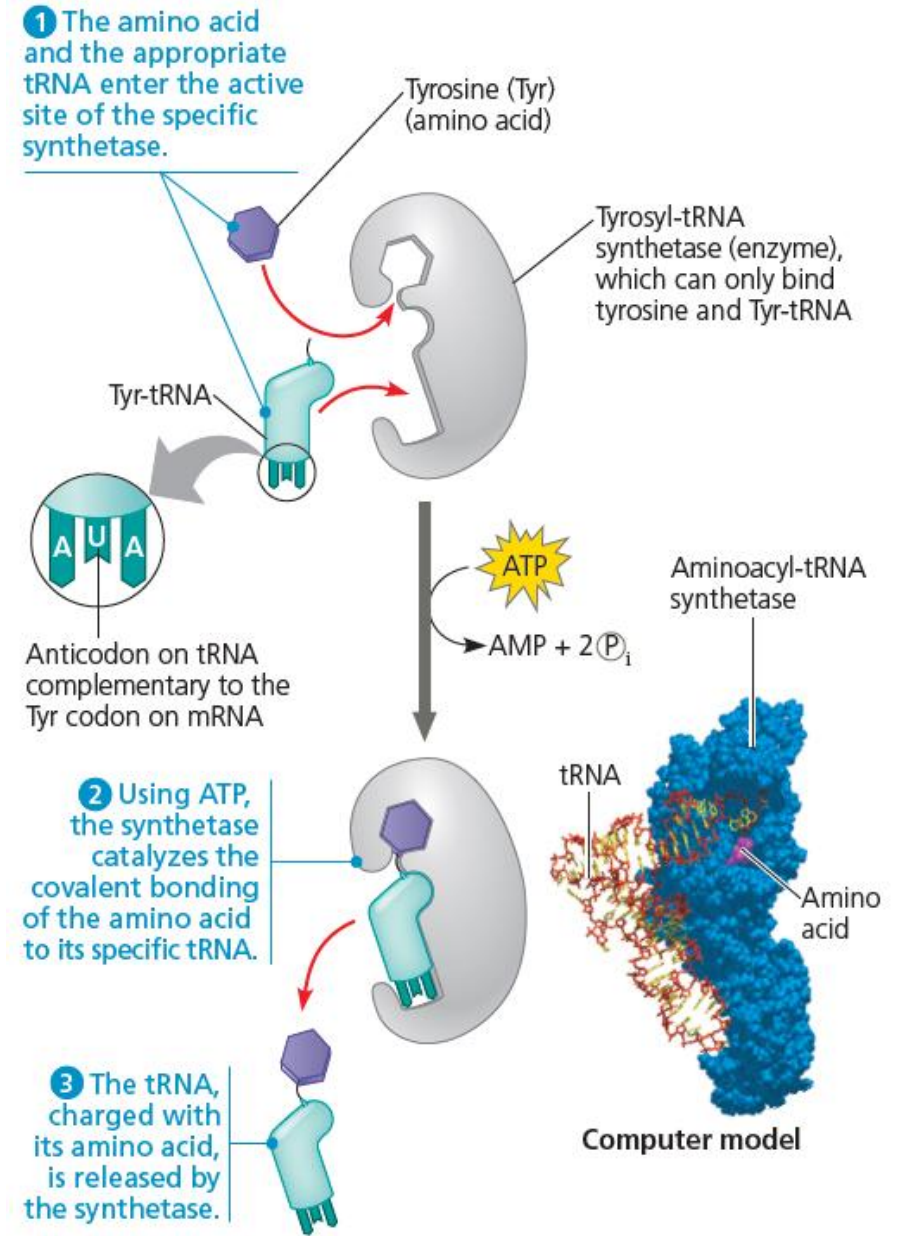


tRNA'nın Üretimi ve Dolaşımı

- tRNA'lar, mRNA gibi DNA kalıplarından transkribe edilir.
- Ökaryot hücrede tRNA çekirdekte yapılır ve daha sonra translasyon için sitoplazmaya taşınır.
- Bakteri ve ökaryotlarda her tRNA defalarca kullanılır, aynı amino asidi alıp ribozomda bırakır ve yeniden döngüye girer.

Amino Asit–tRNA Eşlemesi

- İlk tanıma adımında, doğru amino asidin doğru tRNA'ya bağlanması aminoasil–tRNA sentetazlar tarafından sağlanır.
- Her sentetaz, belirli bir amino asit ile onun uygun tRNA'larını tanıyan özgül bir aktif bölgeye sahiptir.
- Toplam 20 farklı sentetaz bulunur ve ATP hidrolizinin sağladığı enerjiyle amino asit tRNA'ya kovalent olarak bağlanır; ortaya çıkan “yükli” aminoasil tRNA, ribozoma amino asit taşımaya hazırdır.



Antikodon–Kodon Eşleşmesi ve Wobble Esnekliği

- İkinci tanıma adımı, tRNA antikodonunun uygun mRNA kodonuyla eşleşmesidir.
- Bakterilerde yaklaşık 45 tRNA bulunduğundan bazı tRNA'lar birden fazla kodona bağlanabilir ve bu esneklik üçüncü bazda “wobble esnekliği” olarak adlandırılır.
- Antikodonun 5' ucundaki U bazı, kodonun 3' ucundaki A veya G ile eşleşebilir; bu yüzden eş anlamlı kodonlar çoğunlukla üçüncü bazda farklıdır.
- Örneğin 3'-UCU-5' antikodonlu tRNA, 5'-AGA-3' veya 5'-AGG-3' kodonlarıyla eşleşir ve her ikisi de arjinini kodlar.

Ribozomların Temel Görevi

- Ribozomlar, protein sentezinde tRNA antikodonları ile mRNA kodonlarını doğru biçimde eşleştirir.
- Bir ribozom, proteinlerden ve bir ya da daha fazla rRNA'dan oluşan küçük ve büyük iki alt birimden meydana gelir.
- Ökaryotlarda alt birimler çekirdekçikte üretilir ve olgunlaştıktan sonra sitoplazmaya taşınır.
- İşlevsel ribozom, ancak bir mRNA'ya bağlandığında küçük ve büyük alt birimin birleşmesiyle oluşur.

Bileşim ve rRNA'nın Bolluğu

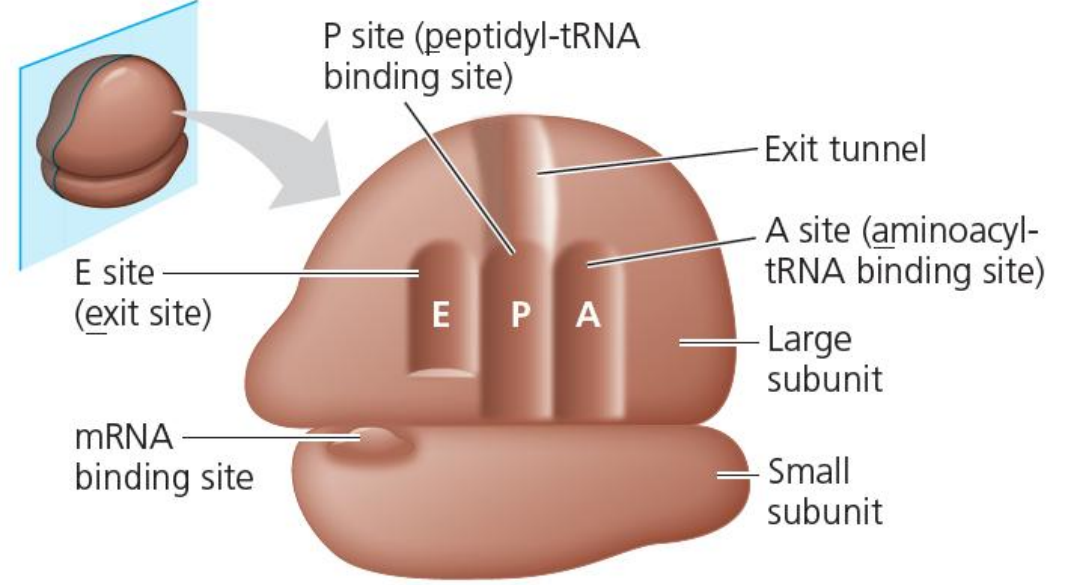
- Ribozom kütlelerinin yaklaşık üçte biri proteindir, geri kalanı rRNA molekülüdür.
- Çoğu hücrede binlerce ribozom bulunduğu için rRNA hücredeki en bol RNA türüdür.
- rRNA genleri transkribe edilir, RNA işlenir ve sitoplazmadan gelen proteinlerle birleştirilir.
- Tamamlanan alt birimler nükleer porlardan sitoplazmaya aktarılır.

Bakteri ve Ökaryot Ribozomları Arasındaki Farklar

- Her iki grupta yapı ve işlev benzer olsa da ökaryotik ribozomlar biraz daha büyüktür ve bileşimleri kısmen farklıdır.
- Bu ayrımlar tıpta önem taşır çünkü bazı antibiyotikler bakteri ribozomlarını etkisizleştirirken ökaryot ribozomlarına zarar vermez.
- Tetrasiklin ve streptomisin gibi ilaçlar bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede bu seçicilikten yararlanır.
- Farklılıklar, ribozomal bileşenlerin özgün özelliklerinden kaynaklanır.

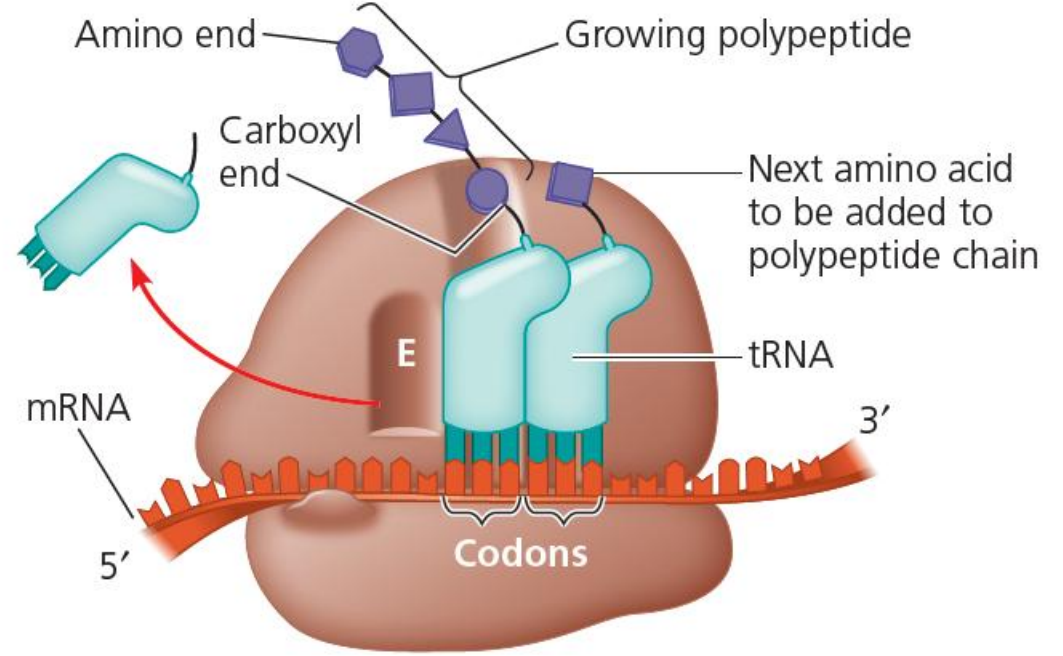
Ribozomun mRNA ve tRNA'yı Bir Araya Getirme İşlevi

- Ribozom, mRNA bağlanma bölgesine ek olarak tRNA için üç bağlanma bölgesi taşır.
- P bölgesi, uzayan polipeptit zincirini taşıyan tRNA'yı tutar.
- A bölgesi, zincire eklenecek bir sonraki amino asidi taşıyan tRNA'yı kabul eder.
- E bölgesinden görevini tamamlayan tRNA ribozomu terk eder.



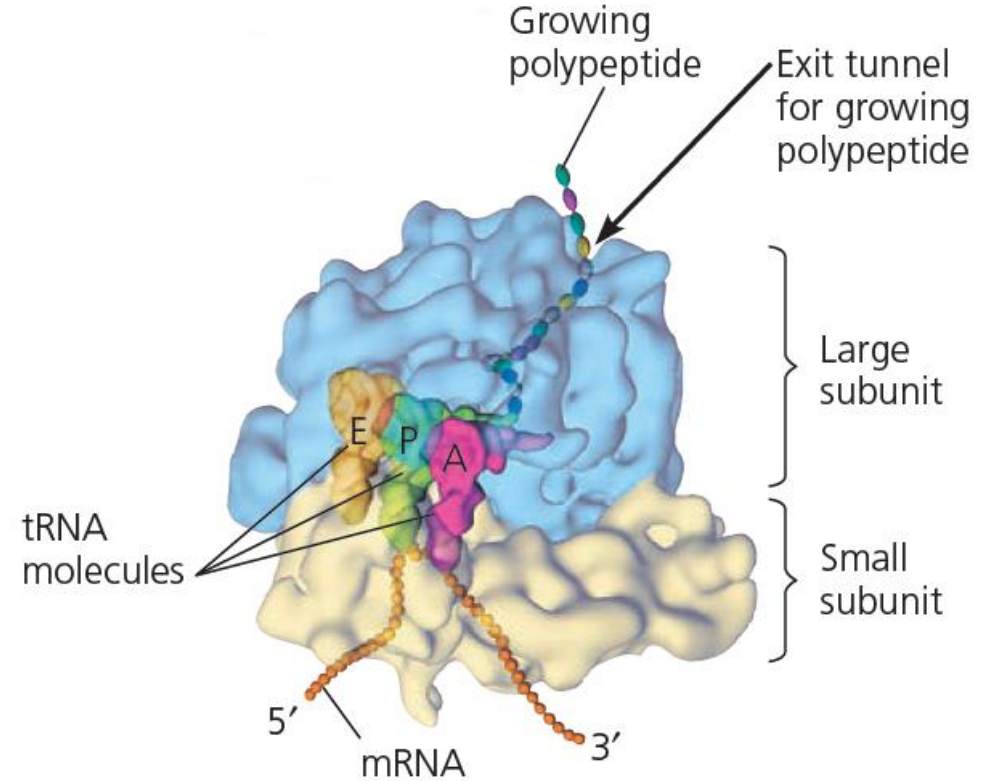
Zincirin Uzaması ve Çıkış Tüneli

- Ribozom, tRNA ve mRNA'yı yakın konumda tutarak yeni amino asidin zincirin karboksil ucuna eklenmesini sağlar.
- Peptit bağı oluşumunu katalizler ve böylece polipeptit uzamaya devam eder.
- Polipeptit uzadıkça büyük alt birimdeki bir çıkış tüneline geçer.
- Polipeptit tamamlandığında bu tünelden serbest bırakılır.



rRNA'nın Merkezî Rolü ve Ribozim Kavrayışı

- Geniş kabul gören modele göre ribozomun yapı ve işlevinden öncelikle rRNA'lar sorumludur.
- Proteinler çoğunlukla dış yüzeyde yer alır ve translasyon sırasında rRNA'nın şekil değişimlerine destek olur.
- rRNA, A ve P bölgelerinin ana bileşenidir ve iki alt birim arasındaki arayüzün çekirdeğini oluşturur.
- Peptit bağı oluşumunun katalizörü rRNA olduğundan ribozom dev bir ribozim olarak değerlendirilebilir.

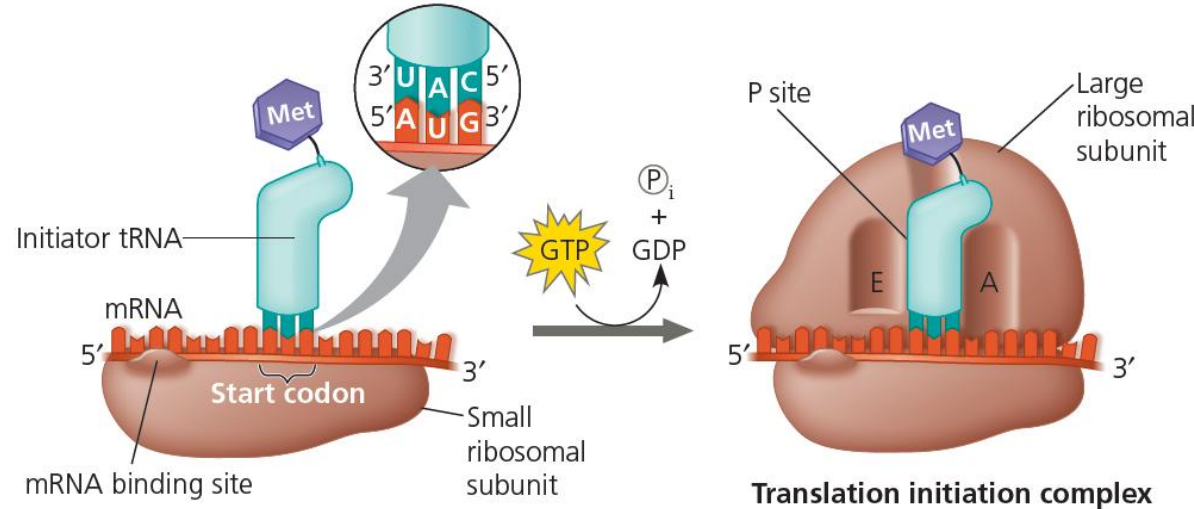


Translasyon Sürecine Genel Bakış

- Polipeptit sentezi üç aşamada ilerler; başlama, uzama ve sonlanma.
- Tüm aşamalarda translasyona yardım eden protein faktörleri görev yapar.
- Başlama ve uzamanın bazı adımlarında enerjiyi GTP hidrolizi sağlar.

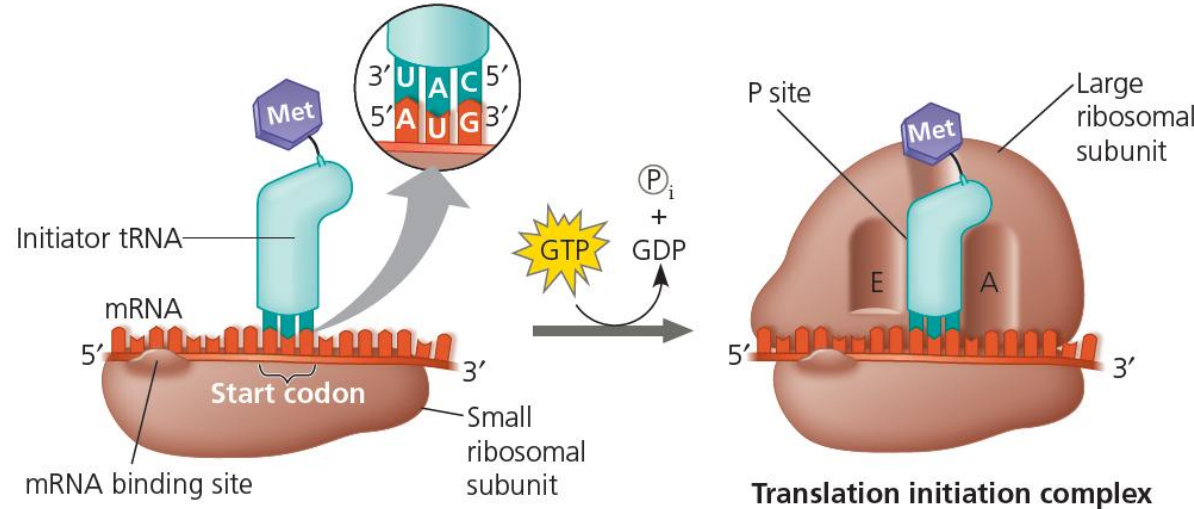
Başlangıç Kodonu ve Okuma Çerçevesi

- Başlangıç kodonu AUG çevirinin nerede başlayacağını bildirir.
- AUG aynı zamanda mRNA'nın kodon okuma çerçevesini belirler.
- İlk adımda küçük ribozomal alt birim mRNA'ya ve metiyonin taşıyan özgül başlatıcı tRNA'ya bağlanır.



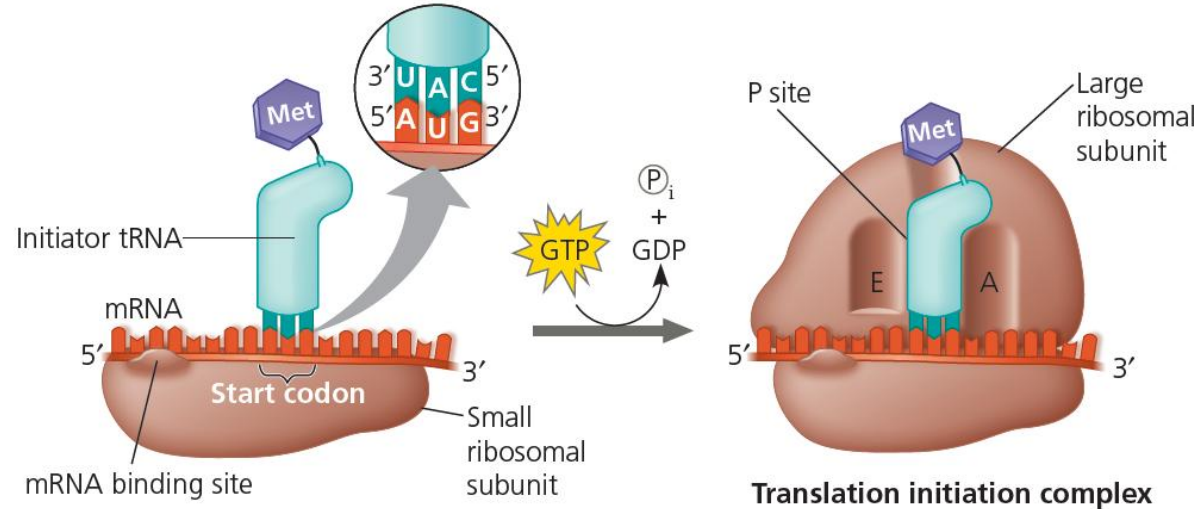
Bakterilerde Başlamanın Özellikleri

- Küçük alt birim mRNA ve başlatıcı tRNA'ya iki olası sıradan biriyle bağlanabilir.
- mRNA üzerinde AUG'un hemen önündeki özgül bir RNA dizisine bağlanma gerçekleşir.
- Bu bağlanma translasyonun doğru konumda başlamasını kolaylaştırır.



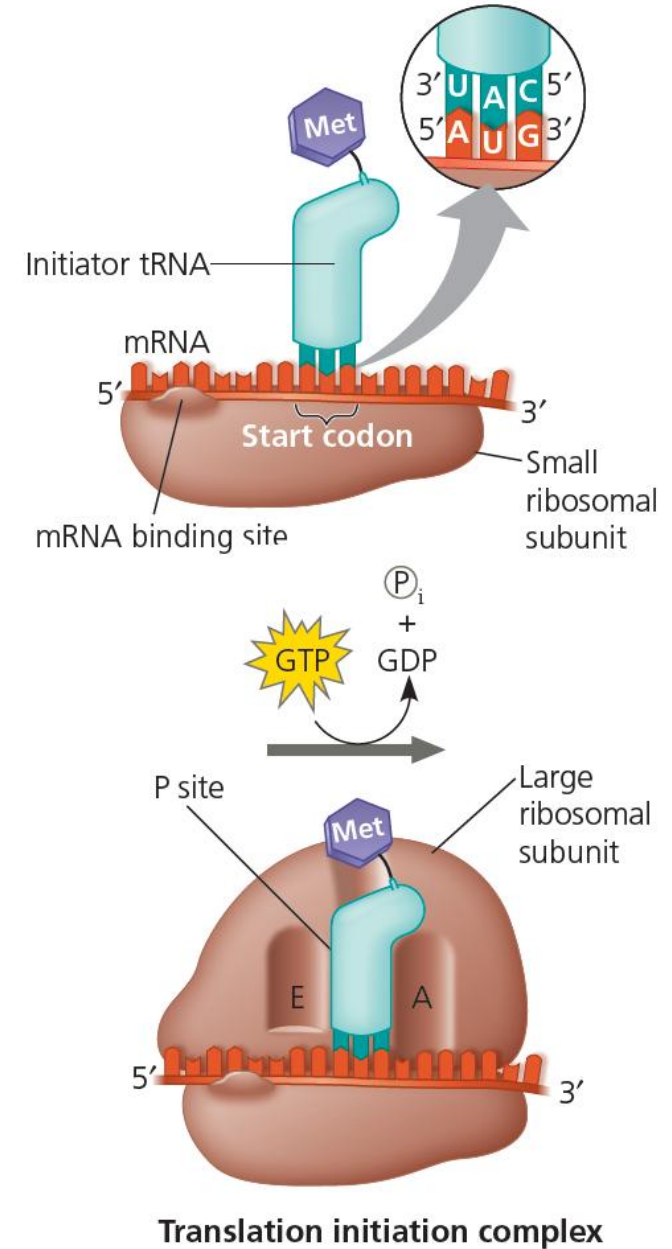
Ökaryotlarda Başlamanın Özellikleri

- Küçük alt birim, başlatıcı tRNA zaten bağlıyken mRNA'nın 5' başlığına tutunur.
- Alt birim, başlangıç kodonuna ulaşıncaya dek mRNA boyunca aşağı doğru tarama yapar.
- Başlatıcı tRNA AUG kodonuna hidrojen bağlarıyla eşleşir.



Başlama Kompleksinin Kurulması

- Başlamanın ilk bileşenleri mRNA, ilk amino asidi taşıyan tRNA ve küçük ribozomal alt birimdir.
- Ardından büyük alt birim eklenir ve translasyon başlama kompleksi tamamlanır.
- Başlama faktörleri bu bileşenleri bir araya getirir ve GTP hidrolizi kompleks oluşumuna enerji sağlar.
- Süreç tamamlandığında başlatıcı tRNA P bölgesinde yer alır ve A bölgesi bir sonraki aminoasıl tRNA için boştur.



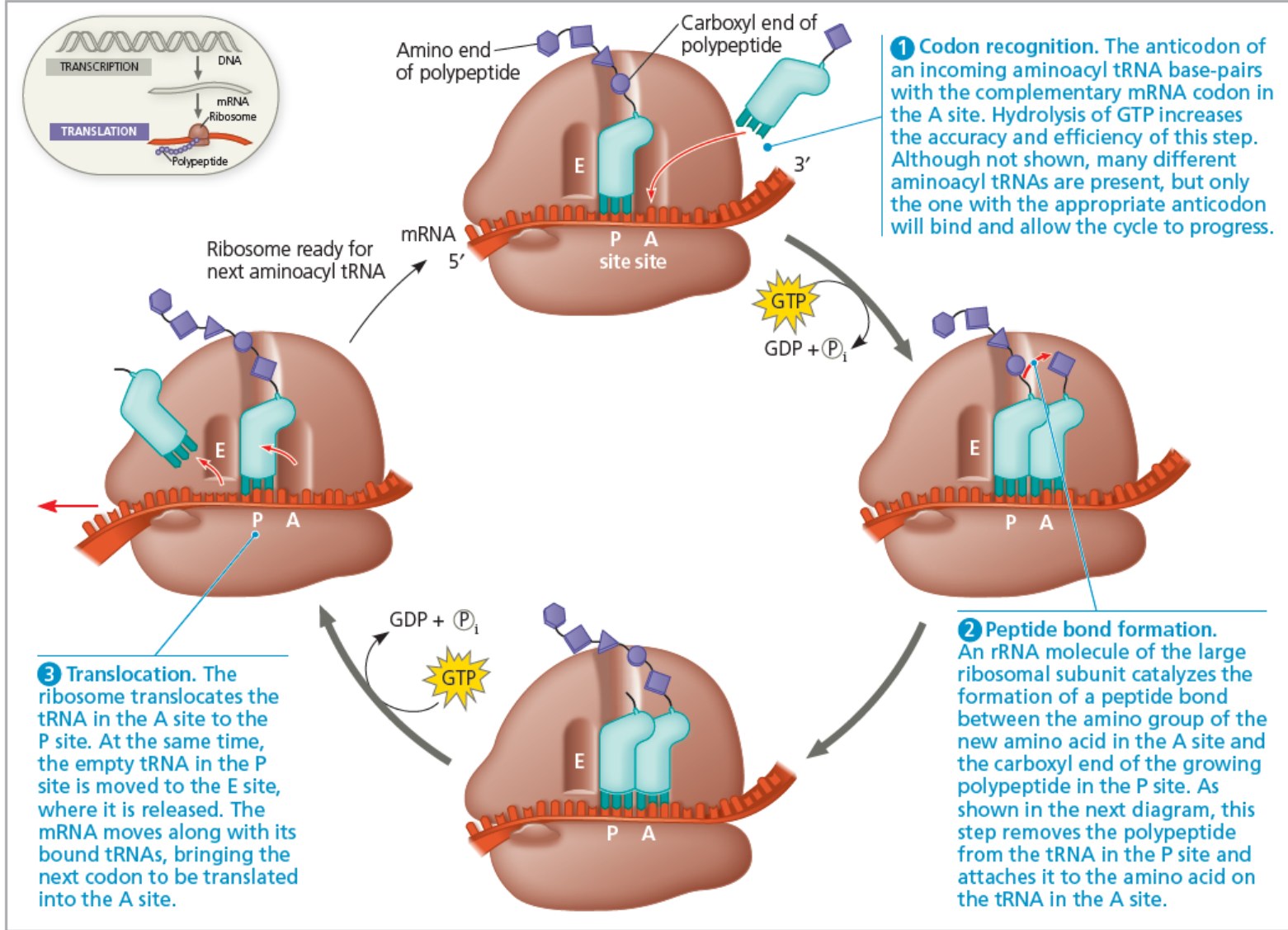
Polipeptidin Yönü ve Uçlar

- Polipeptit her zaman aynı yönde sentezlenir.
- Başlangıçtaki metiyonin amino ucta yani N ucunda bulunur.
- Zincir, karboksil uca yani C ucuna doğru uzar.

Uzama Aşamasının Özeti

- Amino asitler büyüyen zincirin C ucuna teker teker eklenir.
- Her ekleme, uzama faktörlerinin yer aldığı üç adımlı bir döngüyle gerçekleşir.
- Bu döngü polipeptit tamamlanıncaya kadar yinelenir.

Uzama Aşamasının Özeti

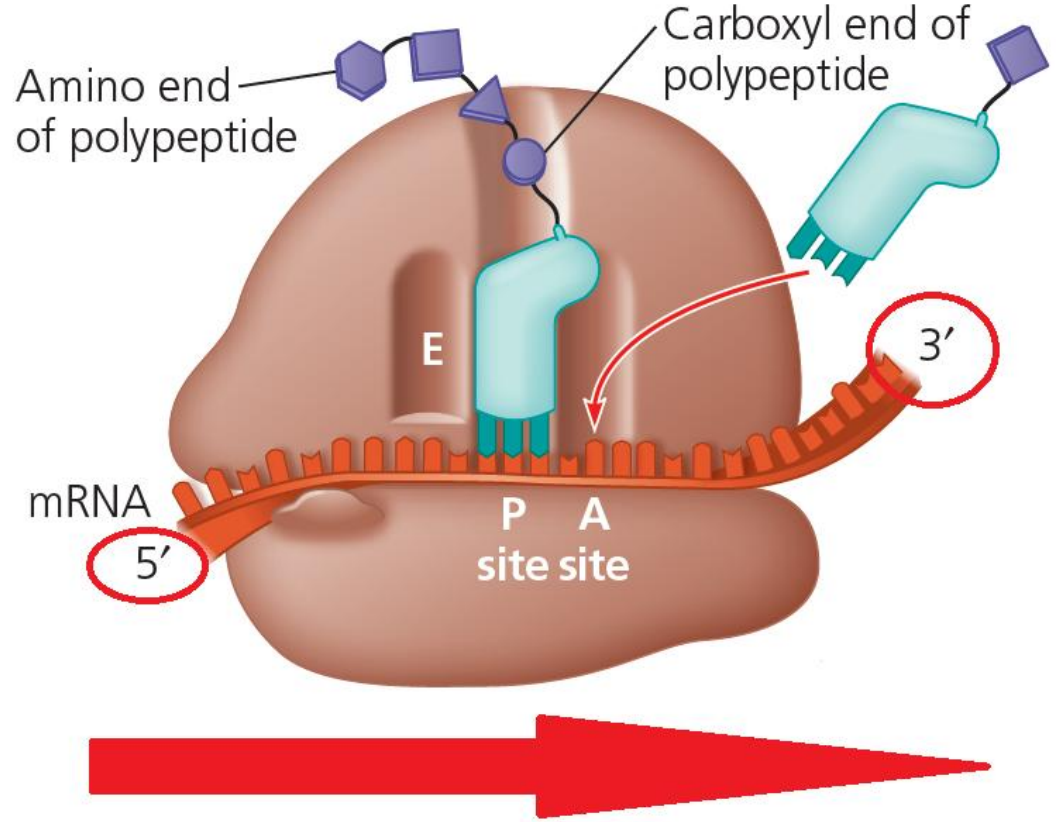


Uzamada Enerji ve Doğruluk

- Kodon tanıma adımında bir GTP hidrolizi doğruluğu ve verimliliği artırır.
- Translokasyon adımını ilerletmek için bir GTP daha hidrolize edilir.
- Enerji kullanımı döngünün düzenli ve etkili işlemesine katkı verir.

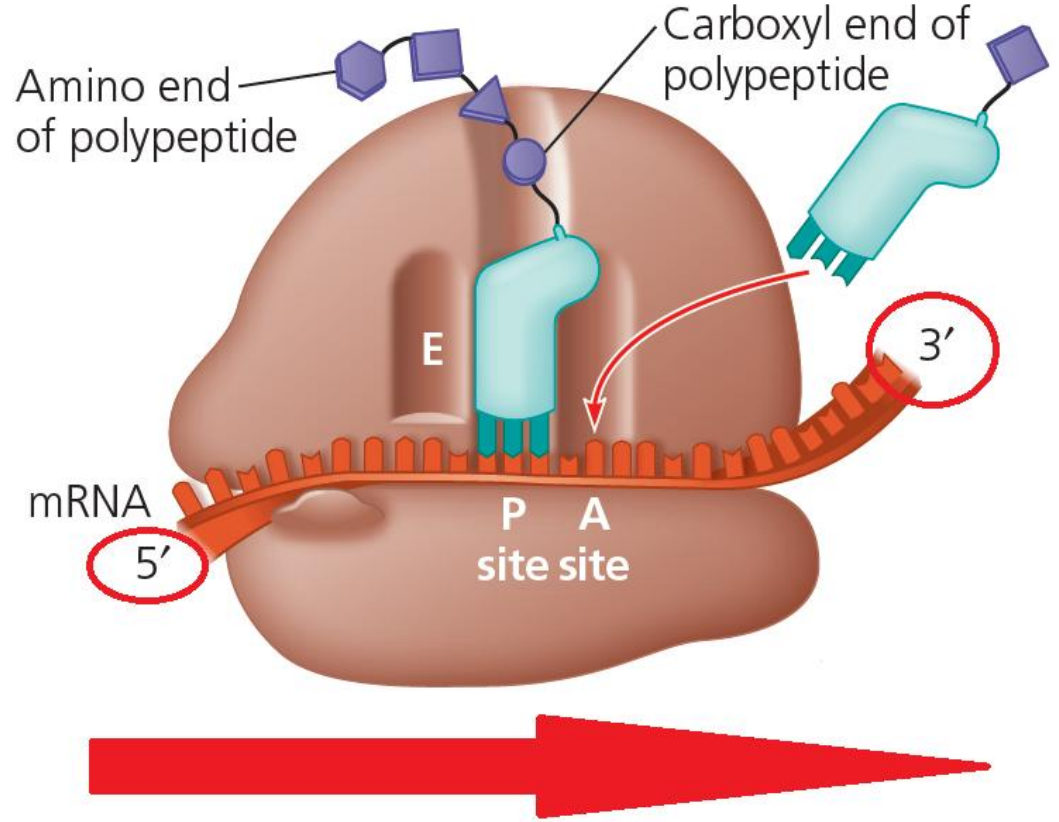
mRNA ve Ribozomun Göreli Hareketi

- Ribozomdan mRNA'nın önce 5' ucu geçer ve hareket tek yönlüdür.
- İlerleme kodon kodon olur ve bu durum ribozomun mRNA üzerinde 5'ten 3'e hareketine denktir.
- Bakterilerde uzama döngüsü saniyenin onda birinden daha kısa sürede tamamlanabilir.



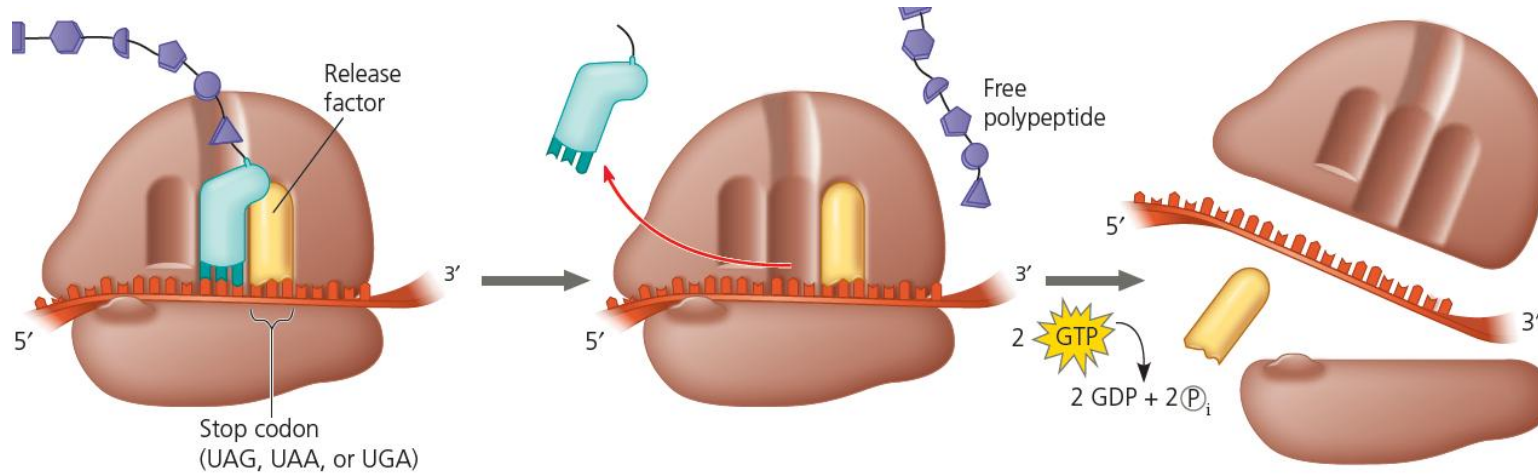
E Bölgesi ve tRNA'nın Yeniden Yüklenmesi

- E bölgesinden ayrılan boş tRNAlar sitoplazmaya geri döner.
- Uygun amino asitle yeniden yüklenerek sürece tekrar katılırlar.
- Bu döngü, polipeptit sentezi tamamlanana kadar sürer.



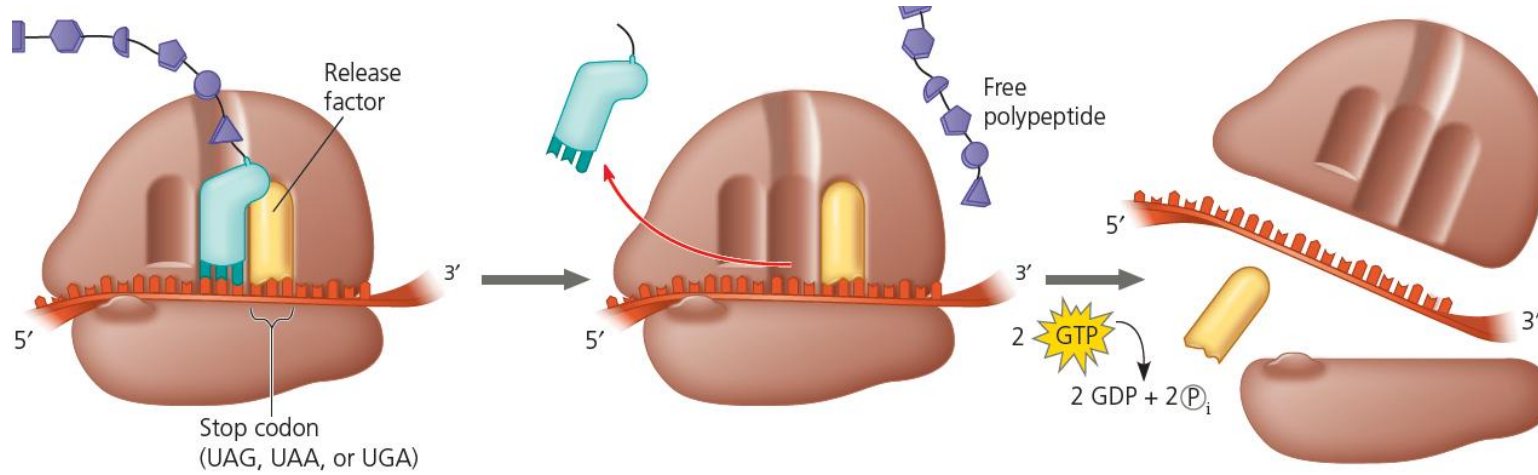
Translasyonun Sonlanması

- Translasyon, mRNA'daki UAG, UAA veya UGA dur kodonlarından biri A bölgesine geldiğinde sonlanır.
- Bu üçlüer aminoasit kodlamaz ve translasyonu durdurma sinyali olarak işlev görür.
- Süreç, translasyon bileşenlerinin bir dizi adımda ayrılmasına doğru ilerler.



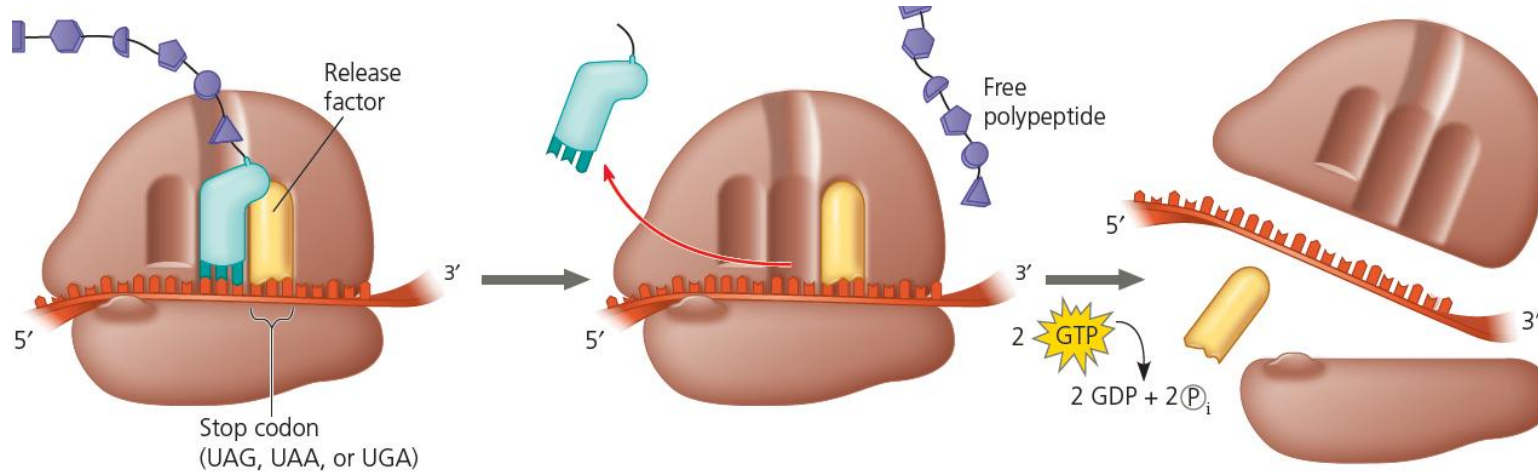
Salıverme Faktörü ve Polipeptidin Ayrılması

- Aminoasıl tRNA'ya benzeyen salıverme faktörü A bölgesindeki dur kodonuna bağlanır.
- Bu bağlanma, polipeptit zincirine aminoasit yerine bir su molekülünün eklenmesini sağlar.



Salıverme Faktörü ve Polipeptidin Ayrılması

- Reaksiyon, P bölgesindeki tRNA ile tamamlanmış polipeptit arasındaki bağın hidrolizle kopmasına yol açar.
- Polipeptit, büyük alt birimin çıkış tüneline salınır ve çeviri kompleksi dağılır.



Sonlanmanın Enerji Gereksinimi

- Translasyon kompleksinin çözülmesi ek protein faktörlerinin yardımıyla çok basamaklı gerçekleşir.
- Bu çözülme için iki ek GTP molekülünün hidrolizi gerekir.
- Enerji kullanımı, bileşenlerin güvenli ve düzenli ayrılmasını kolaylaştırır.
- Sonuçta ribozom, mRNA ve tRNA yeniden kullanılmak üzere ayrışır.

Translasyon Neden Tek Başına Yeterli Değil?

- Translasyon çoğu zaman işlevsel protein üretimi için tek başına yeterli olmaz.
- Polipeptitler, tamamlandıktan sonra katlanma ve ek işlemlerle olgunlaşır.
- Bu kısımda, katlanma ve translasyon sonrası değişikliklerin protein işlevini nasıl belirlediği açıklanacaktır.
- Amaç, proteinleri doğru yere yönlendirmenin temel ilkelerini kavramaktır.

Protein Katlanması

- Polipeptit zinciri, birincil diziliminin sonucu olarak kendiliğinden sarmal ve katlanma eğilimi gösterir.
- Böylece belirli bir üç boyutlu yapı kazanarak ikincil ve üçüncül düzey organizasyon oluşturur.
- Gen, birincil yapıyı belirleyerek dolaylı biçimde protein şekline karar verir.
- Şekil ve yapı, nihai işlev için belirleyicidir.

Translasyon Sonrası Modifikasyonların Türleri

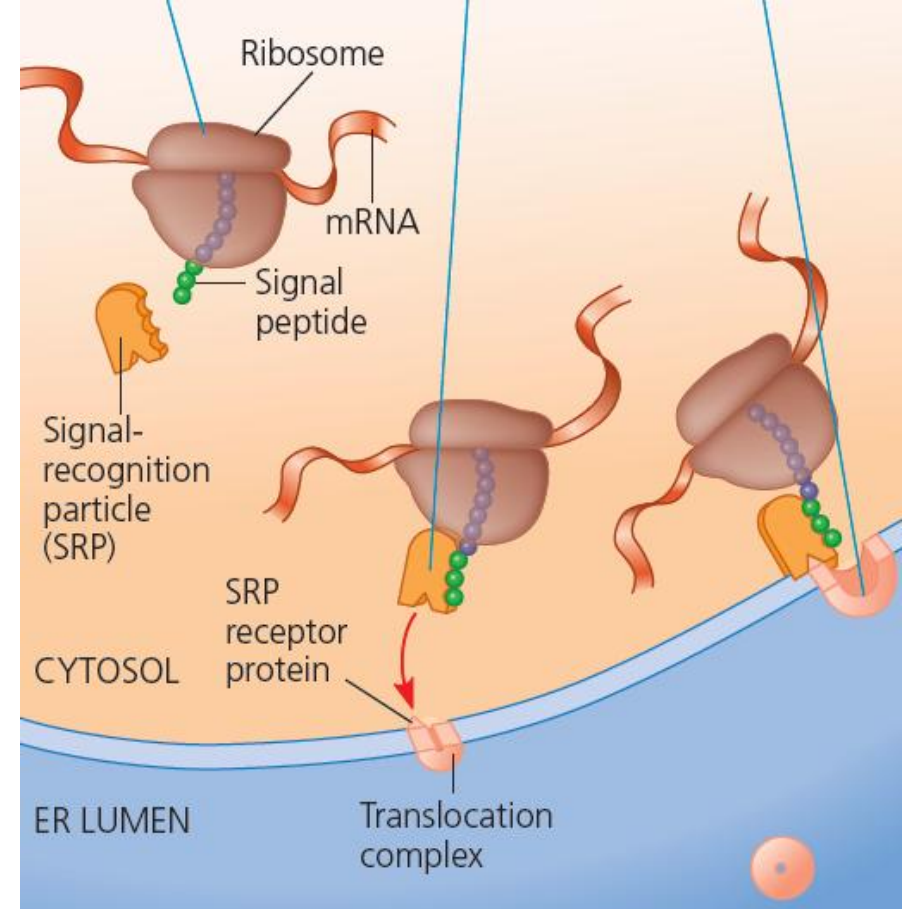
- Bazı aminoasit yan zincirlerine şeker, lipid veya fosfat gibi gruplar eklenebilir.
- Enzimler, polipeptidin amino ucundan bir ya da daha fazla aminoasidi uzaklaştırabilir.
- Tek bir polipeptit enzimatik olarak birden fazla parçaya bölünebilir.
- Ayrı sentezlenen polipeptitler bir araya gelerek dördüncül yapıyı oluşturabilir, hemoglobin buna örnektir.

Serbest ve Bağlı Ribozomlar

- Elektron mikrograflarında serbest ve bağlı olmak üzere iki ribozom popülasyonu görülür.
- Serbest ribozomlar sitoplazmada kalacak proteinleri sentezler.
- Bağlı ribozomlar endomembran sistemine ait ve hücre dışına salgılanacak proteinleri üretir.
- Ribozomlar özdeştir ve bir kullanımda serbest, başka bir kullanımda bağlı olabilir.

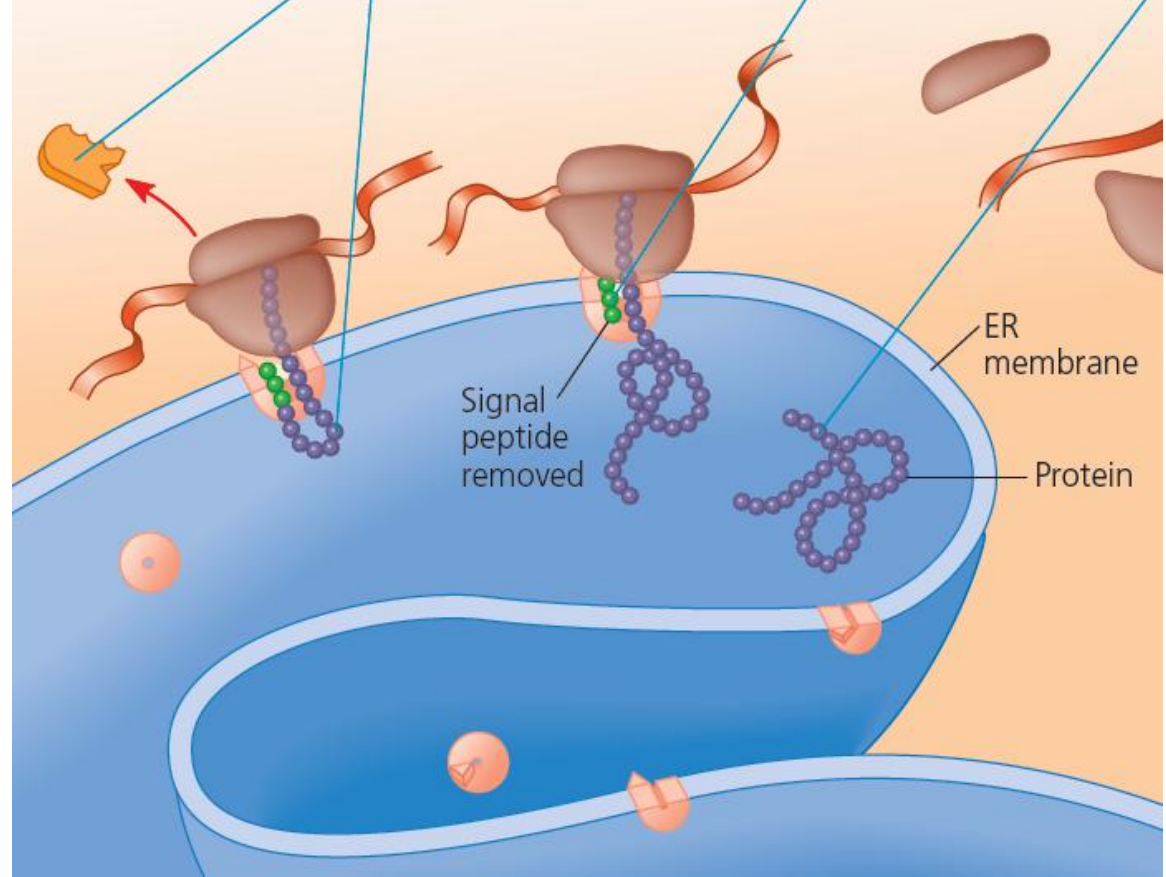
Hedeflemeyi Başlatan Sinyal Dizisi

- Polipeptit sentezi her zaman sitoplazmada serbest ribozomla başlar.
- Endomembran sistem veya salgı için üretilmiş proteinlerde büyüyen zincir bir sinyal peptidi taşır.
- Yaklaşık 20 aminoasitlik bu N-uç dizisi, sinyal tanıma parçacığı tarafından tanınır.
- Sinyal tanıma parçacığı, ribozomu ER zarındaki reseptöre götürür ve translokasyon kompleksi devreye girer.



ER'ye Geçiş ve Sentezin Sürmesi

- Polipeptit, bir protein gözenekten ER lümenine doğru ilerlerken sentez devam eder.
- Salgılanacak proteinlerin tamamı ER lümenine bırakılır.
- Zar proteinleri kısmen ER zarına gömülü halde kalır.
- Bu proteinler hedeflerine taşınmak üzere taşıma vezikülleriyle yol alır.



Diğer Organellere Yönlendirme İlkesi

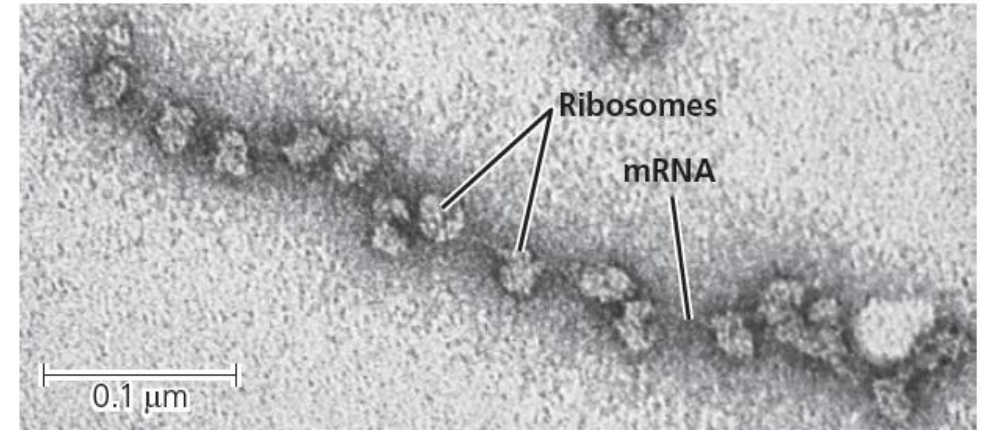
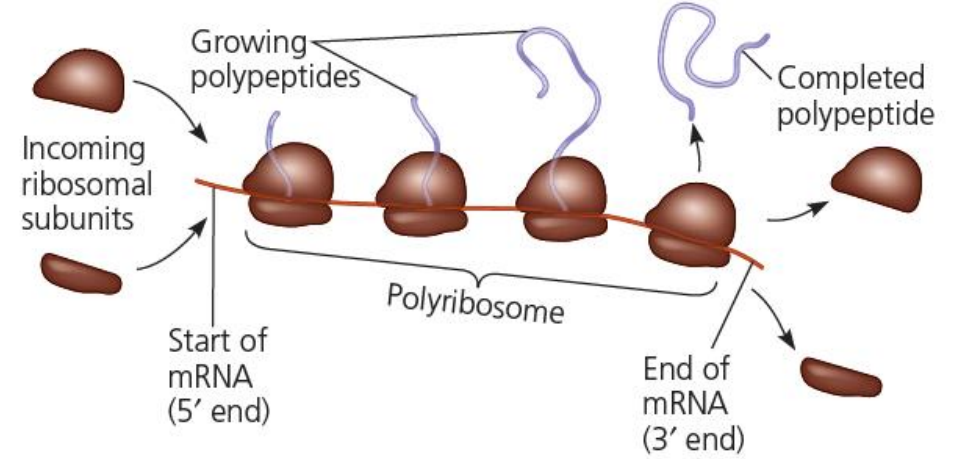
- Mitokondri, kloroplast ve çekirdek gibi endomembran sistemi dışı organellere hedefleme farklı sinyal peptitleriyle yapılır.
- Bu durumlarda translasyon sitoplazmada tamamlanır ve polipeptit sonradan organel içine alınır.
- Translokasyon mekanizmaları değişkenlik gösterse de adresleme mantığı sinyal peptitlerine dayanır.
- Bakteriler de proteinleri plazma zarına ve dış ortama yönlendirmek için sinyal peptitleri kullanır.

Bir mRNA'dan Çok Sayıda Kopya Üretme Mantığı

- Hücre bir polipeptide ihtiyaç duyduğunda tek kopya değil, çok sayıda kopya gerekir.
- Tek bir ribozom ortalama büyüklükte bir polipeptidi bir dakikadan kısa sürede sentezleyebilir.
- Hem bakterilerde hem ökaryotlarda, aynı mRNA'yı aynı anda birden çok ribozomun çevirmesi bu ihtiyacı karşılar.

Poliribozomlar ile Hızlı Üretim

- Başlat kodonunu geçen ilk ribozomdan sonra, yeni ribozomlar mRNA'ya ardışık şekilde bağlanır.
- mRNA üzerinde ilerleyen bu “ribozom dizileri” poliribozomlar ya da polizomlar olarak adlandırılır ve elektron mikroskobunda görülebilir.
- Poliribozomlar serbest ya da zara bağlı olabilir ve hücrenin aynı anda çok sayıda polipeptit üretmesini sağlar.

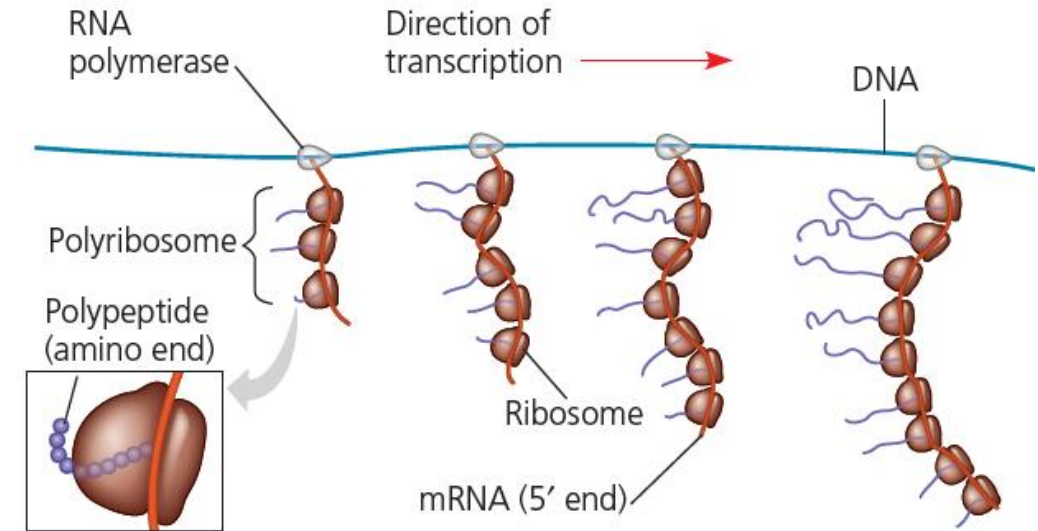
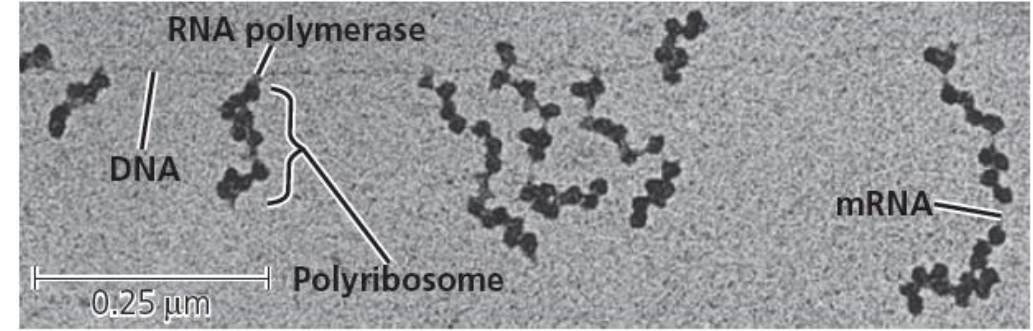


Kopya Sayısını Artırmanın İki Yolu

- Hem bakteriler hem ökaryotlar, aynı genden birden fazla mRNA'nın eşzamanlı transkribe edilmesiyle kopya sayısını artırır.
- Ayrıca tek bir mRNA üzerinde birden çok ribozomun çalışması ek bir çarpan etkisi yaratır.
- Ancak transkripsiyon ve translasyonun eşgüdümü iki grupta farklıdır.

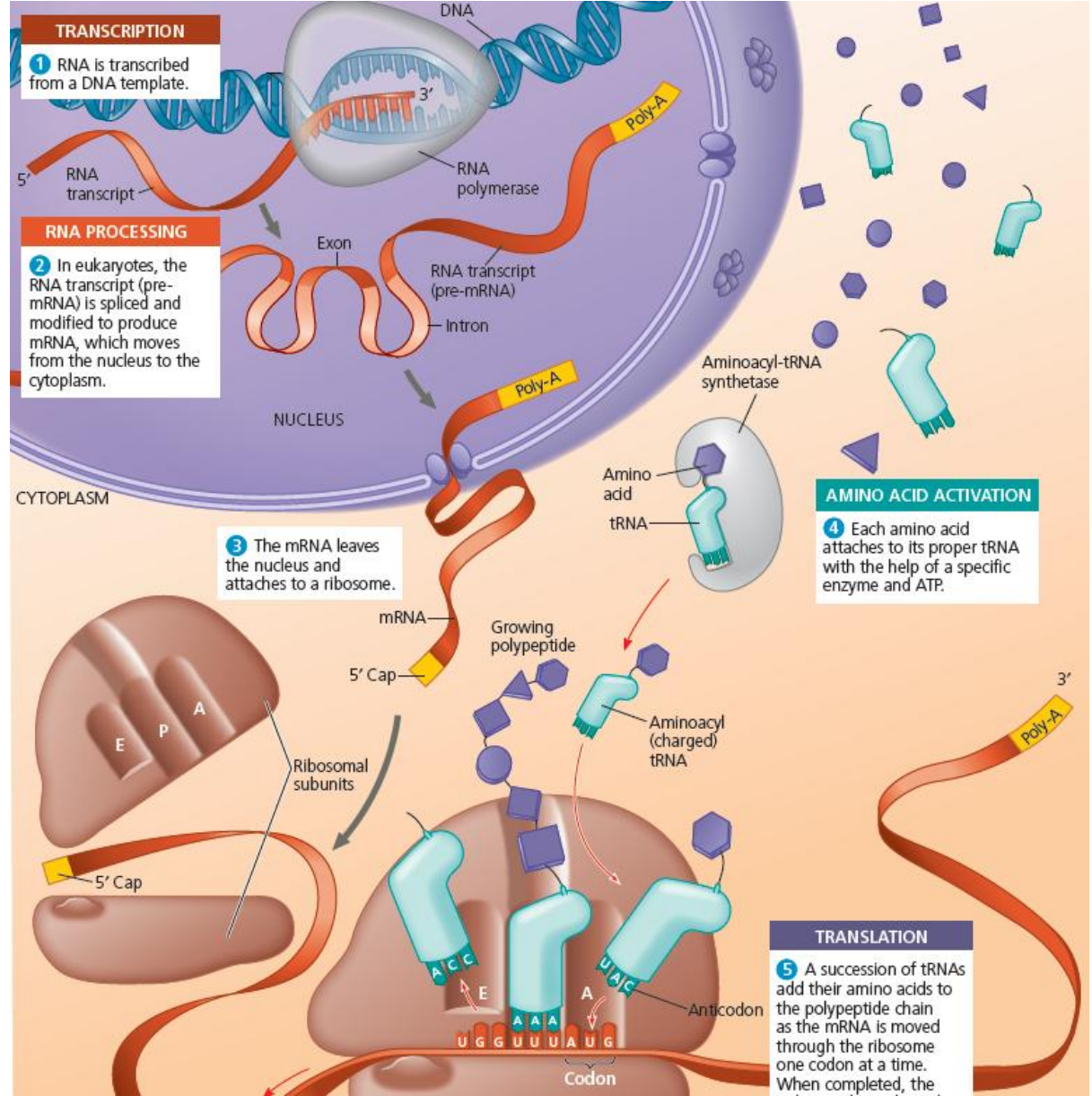
Bakterilerde Eşgüdüm: Aynı Anda Transkripsiyon ve Translasyon

- Bakterilerde bölmeli bir iç mimarının olmaması süreçleri yalın ve hızlı kılar.
- Çekirdeğin olmaması sayesinde gen aynı anda transkripsiyon ve translasyona uğrar, süreç adım adım birbirine bağlanır.
- Böylece, yeni yapılan protein işlev göreceği yere hızla diffüze olabilir.



Ökaryotlarda Ayrışma ve RNA İşleme

- Ökaryotik hücrede çekirdek zarı transkripsiyonu translasyondan fiziksel olarak ayırır.
- Çekirdek, kapsamlı RNA işleme basamakları için bir bölme sağlar ve bu ek basamakların düzenlenmesi hücresel etkinliklerin koordinasyonuna katkı verir.



Küçük Ölçekli ve Nokta Mutasyonlar

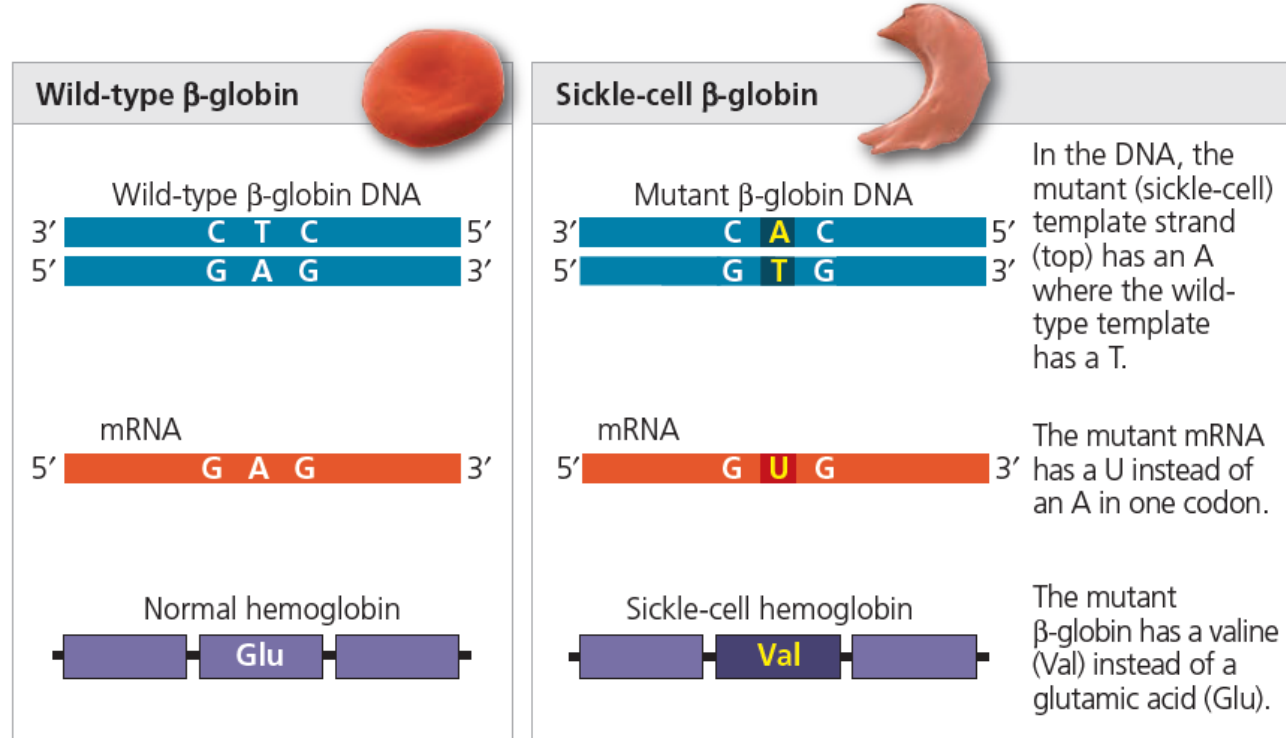
- Bu kısımda, bir ya da birkaç nükleotit çifti düzeyindeki küçük ölçekli mutasyonlara odaklanacağız.
- Bir gendeki tek bir nükleotit çiftinin değişmesi nokta mutasyon olarak adlandırılır.
- Bu tür değişiklikler, ilgili genin ifadesini ve üretilen proteini değiştirebilir.

Kalıtım ve Hastalık Bağlantısı

- Nokta mutasyonu bir gamette ya da gametleri oluşturan bir hücrede ortaya çıkarsa, yavrulara ve gelecek nesillere aktarılabilir.
- Mutasyon fenotip üzerinde olumsuz bir etkiye sahipse, ortaya çıkan durum genetik bozukluk ya da kalıtsal hastalık olarak adlandırılır.

Orak Hücre Anemisi Örneği

- Orak hücre hastalığının genetik temeli, hemoglobinin β -globin polipeptidini kodlayan gendeki tek bir nükleotit çiftinin değişimine kadar izlenebilir.
- DNA'nın kalıp zincirindeki tek nükleotit değişimi, değişmiş bir mRNA'ya ve anormal bir proteine yol açar.
- Mutant allel için homozigot bireylerde, değişmiş hemoglobinin neden olduğu eritrosit "oraklaşması" çoklu belirtilere yol açar.



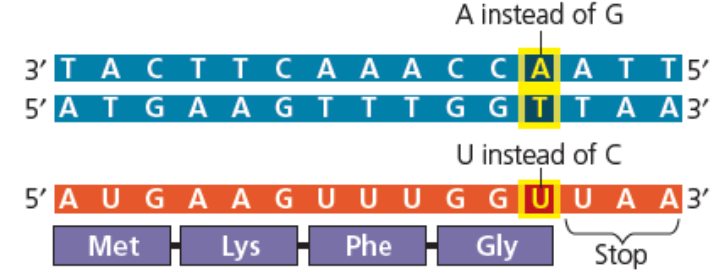
Ailevi Kardiyomiyopati Örneği

- Nokta mutasyonların neden olduğu bir diğer bozukluk, genç atletlerde ani ölümlerin bir kısmından sorumlu olan ailevi kardiyomiyopatidir.
- Kas proteinlerini kodlayan birden fazla gendeki nokta mutasyonlar tanımlanmıştır ve bunların herhangi biri bu bozukluğa yol açabilir.
- Bu örnek, tek baz değişimlerinin dahi klinik sonuçlar doğurabileceğini vurgular.

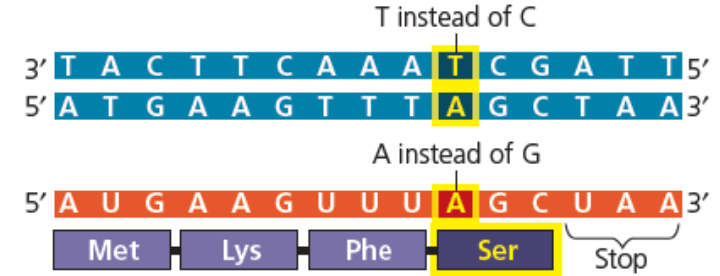
Yer Değiştirme (Substitution) Nedir?

- Nükleotit-çifti yer değiştirmesi, bir nükleotit ve eşinin başka bir nükleotit çiftiyle yer değiştirmesidir.
- Genetik kodun fazlalığı nedeniyle bazı yer değiştirmeler kodlanan proteini değiştirmez.
- Örnek senaryoda kalıp iplikteki 3'-CCG-5' dizisi 3'-CCA-5' olduğunda mRNA kodonu GGC'den GGU'ya dönüşür ve proteine yine glisin yerleşir.

(a) Nucleotide-pair substitution



Silent: No effect on the amino acid sequence



Missense: A range of effects depending on the location within the protein and the identity of the new amino acid



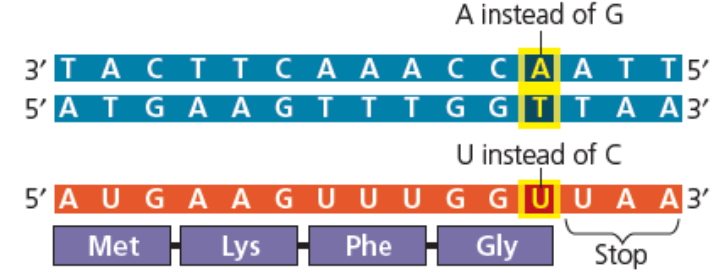
Nonsense: Effect depends on how close the new stop codon is to the beginning of the coding sequence



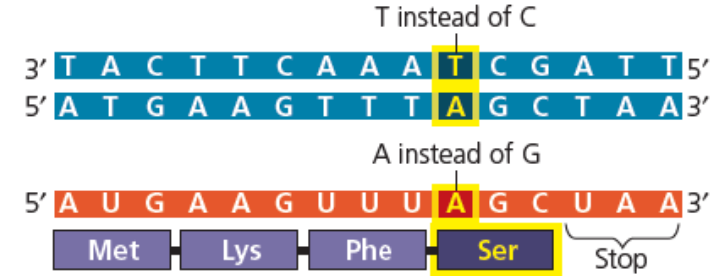
Sessiz (Silent) Mutasyonlar

- Bir yer değiştirme, bir kodonu aynı amino aside çevrilen başka bir kodona dönüştürdüğünde sessiz mutasyon oluşur.
- Sessiz mutasyonlar gözlenebilir bir fenotipik etki göstermeyebilir.
- Genlerin dışında da sessiz mutasyonlar görülebilir.
- Bazı sessiz mutasyonların, protein aynı kalmasına rağmen genin nerede ya da hangi düzeyde ifade edildiğini dolaylı olarak etkileyebildiğine dair kanıtlar vardır.

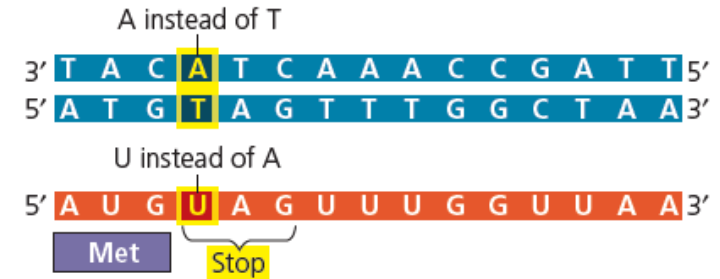
(a) Nucleotide-pair substitution



Silent: No effect on the amino acid sequence



Missense: A range of effects depending on the location within the protein and the identity of the new amino acid

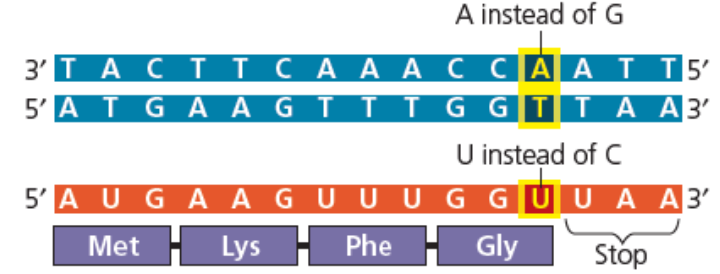


Nonsense: Effect depends on how close the new stop codon is to the beginning of the coding sequence

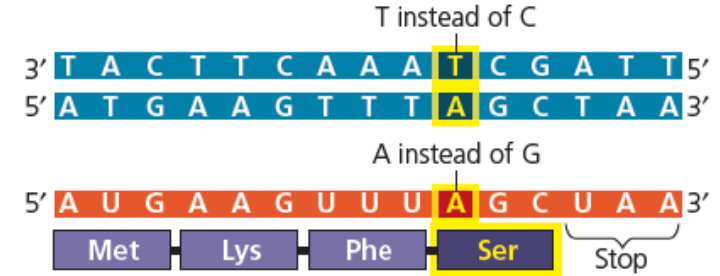
Anlam Değiştiren (Missense) Mutasyonlar

- Bir amino asidin başka bir amino asitle yer değiştirmesi missense mutasyon olarak adlandırılır.
- Yeni amino asidin özellikleri benzerse ya da protein için kritik olmayan bir bölgede yer alırsa etki çok sınırlı kalabilir.
- Yer değiştirme mutasyonları genellikle missense türündedir ve ortaya çıkan kodon hâlâ bir amino asidi kodladığı için anlamlı kabul edilir.

(a) Nucleotide-pair substitution



Silent: No effect on the amino acid sequence



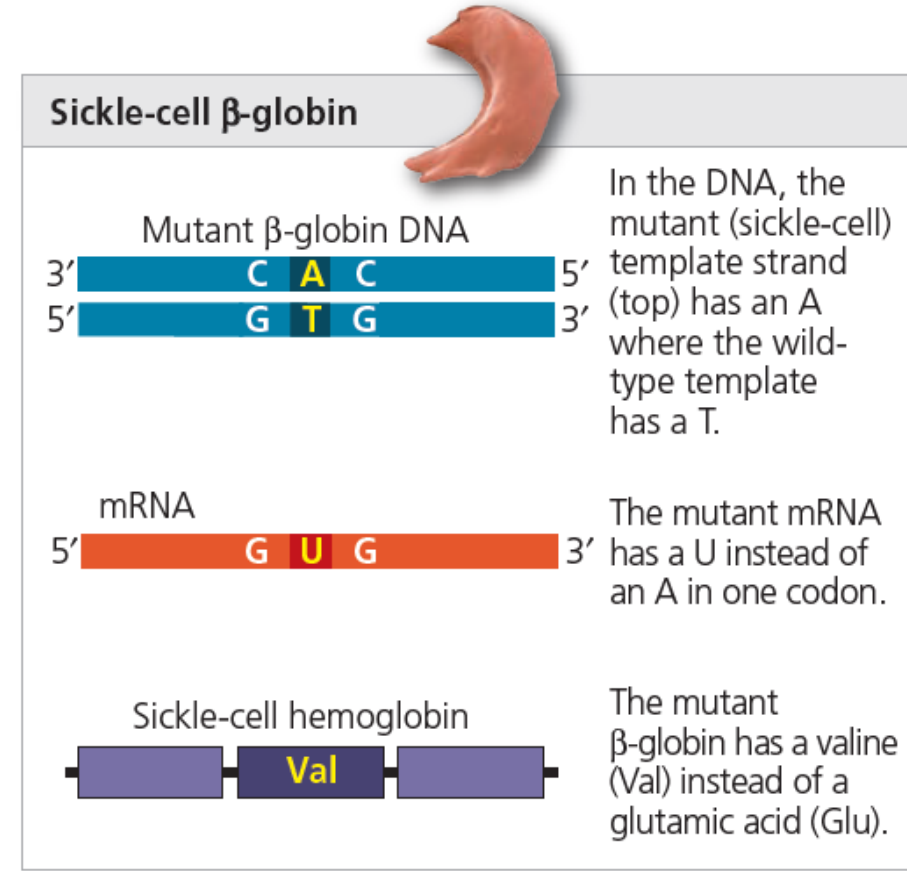
Missense: A range of effects depending on the location within the protein and the identity of the new amino acid



Nonsense: Effect depends on how close the new stop codon is to the beginning of the coding sequence

Kritik Bölgelerde Missense'in Sonuçları

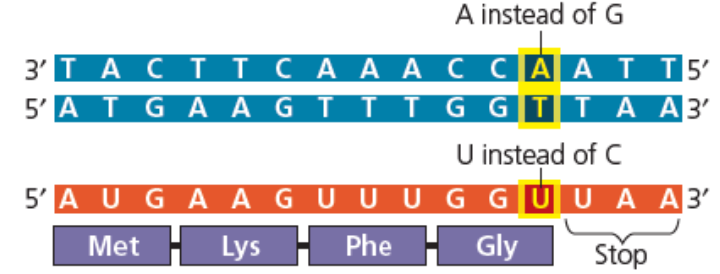
- Tek bir amino asidin kritik bir bölgede değişmesi protein etkinliğini belirgin biçimde değiştirebilir.
- Hemoglobinin β -globin alt biriminde görülen durum buna örnektir.
- Bir enzimin aktif bölgesindeki bir değişim de benzer şekilde büyük sonuçlar doğurabilir.
- Nadiren daha iyi ya da yeni işlevli proteinler ortaya çıksa da çoğu durumda sonuç nötr ya da zararlı olup hücresel işlevi zayıflatır.



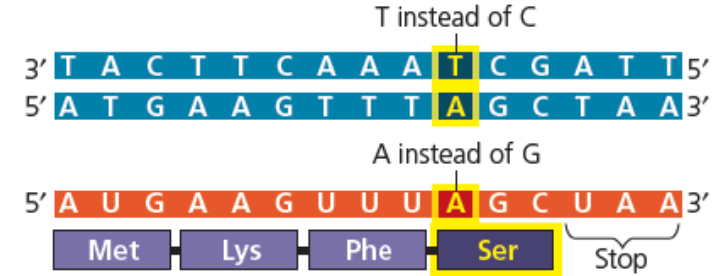
Anlamsız (Nonsense) Mutasyonlar

- Bir nokta mutasyonu, bir amino asit kodonunu dur kodonuna dönüştürdüğünde anlamsız mutasyon oluşur.
- Bu durum translasyonun erken sonlanmasına ve normalden kısa bir polipeptidin üretilmesine yol açar.
- Anlamsız mutasyonların büyük bölümü işlevsiz proteinlerle sonuçlanır.

(a) Nucleotide-pair substitution



Silent: No effect on the amino acid sequence



Missense: A range of effects depending on the location within the protein and the identity of the new amino acid

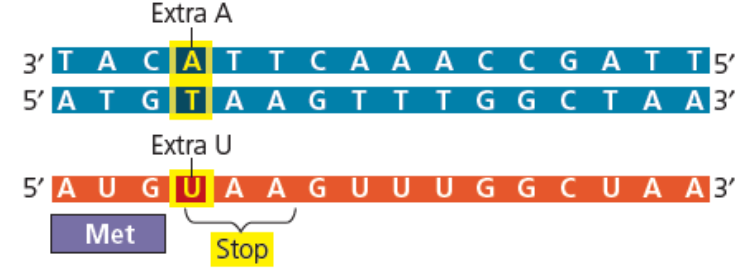


Nonsense: Effect depends on how close the new stop codon is to the beginning of the coding sequence

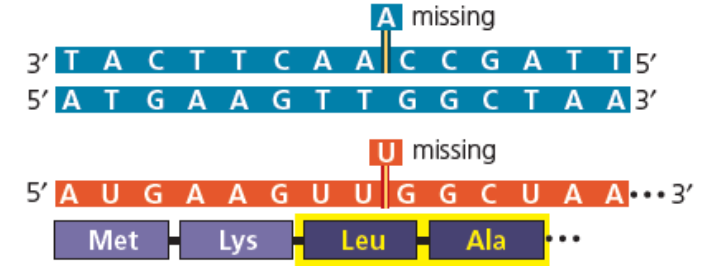
İnserisyon ve Delesyonların Temel Mantığı

- İnserisyon ve delesyon, bir gendeki nükleotid çiftlerinin eklenmesi ya da kaybıdır.
- Bu mutasyonlar, çoğu kez yer değiştirmelerden daha ağır sonuçlar doğurur.
- Ekleme veya silinme okuma çerçevesini değiştirebilir ve translasyon sürecini temelden bozar.

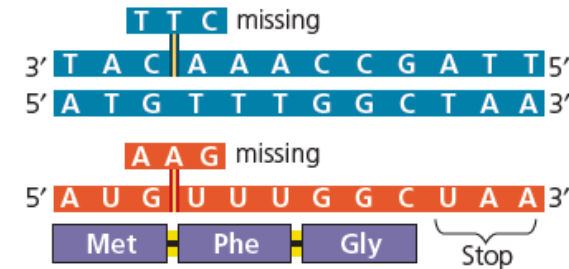
(b) Nucleotide-pair insertion or deletion



Frameshift causing immediate nonsense (1 nucleotide-pair insertion)



Frameshift causing extensive missense (1 nucleotide-pair deletion)

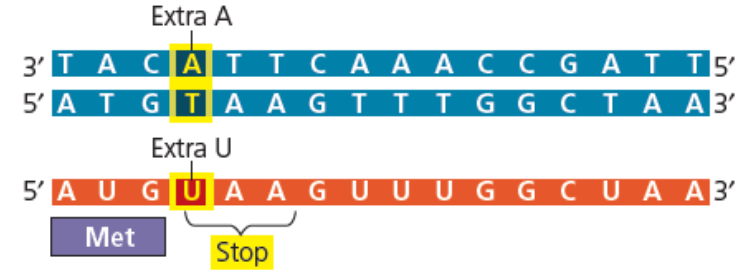


3 nucleotide-pair deletion: No frameshift, but one amino acid is missing. A 3 nucleotide-pair insertion (not shown) would lead to an extra amino acid.

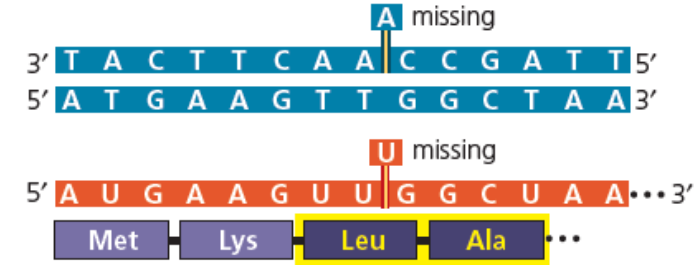
Okuma Çerçevesinin Kayması ve Sonuçları

- Üçün katları olmayan sayıda nükleotidin eklenmesi ya da çıkarılması okuma çerçevesini kaydırır ve buna “frameshift” yani çerçeve kayması mutasyonu denir.
- Kaydırmadan sonra aşağı yöndeki tüm kodonlar yanlış gruplanır ve yaygın yanlış anlam (missense) mutasyonları görülür.
- Bu süreç genellikle erken durdurma kodonuna yol açan anlamsız (nonsense) mutasyonla sonlanır.
- Frameshift uç kısma çok yakın değilse, ortaya çıkan proteinin işlevsiz olması neredeyse kesindir.

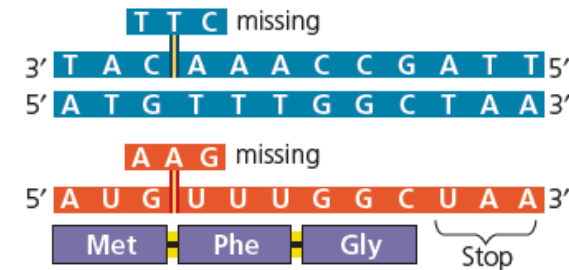
(b) Nucleotide-pair insertion or deletion



Frameshift causing immediate nonsense (1 nucleotide-pair insertion)



Frameshift causing extensive missense (1 nucleotide-pair deletion)

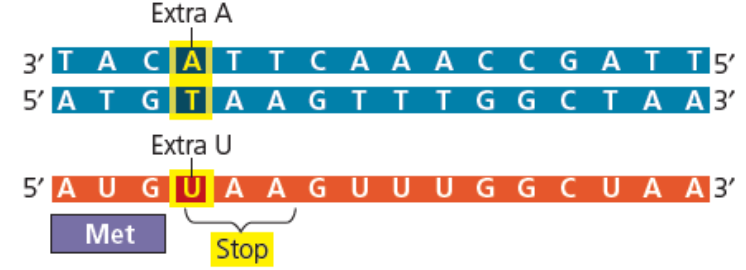


3 nucleotide-pair deletion: No frameshift, but one amino acid is missing. A 3 nucleotide-pair insertion (not shown) would lead to an extra amino acid.

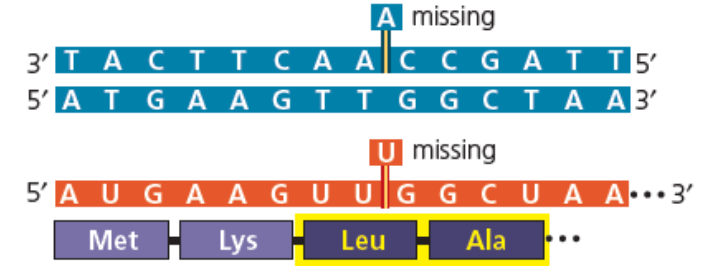
Kodlama Dışı Bölgelerde İnsersiyon/Delesyonlar

- İnsersiyon ve delesyonlar kodlayıcı bölgelerin dışında da oluşabilir.
- Kodlama dışındaki bu değişimler frameshift olarak adlandırılmaz.
- Yine de gen ifadesini etkileyerek fenotip üzerinde sonuçlar doğurabilir.

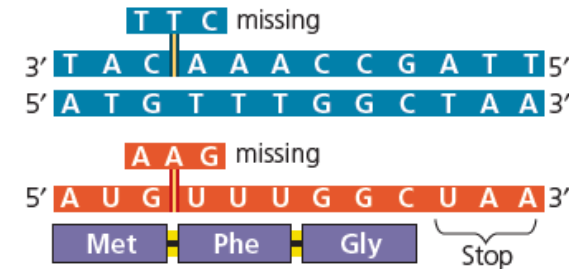
(b) Nucleotide-pair insertion or deletion



Frameshift causing immediate nonsense (1 nucleotide-pair insertion)



Frameshift causing extensive missense (1 nucleotide-pair deletion)



3 nucleotide-pair deletion: No frameshift, but one amino acid is missing. A 3 nucleotide-pair insertion (not shown) would lead to an extra amino acid.

Spontan (Kendiliğinden) Mutasyonların Kaynağı

- DNA eşlenmesi veya rekombinasyon sırasındaki hatalar yer değiştirme, insersiyon, delesyon ya da daha uzun DNA bölümlerini etkileyen mutasyonlara yol açabilir.
- Yanlış eklenen bir nükleotid çoğu zaman düzeltme ve onarım sistemlerince giderilir.
- Düzeltilmezse, bir sonraki replikasyonda kalıcı hale gelir ve “spontan mutasyon” olarak adlandırılır.
- Yaklaşık her 10^{10} nükleotidden birinin değiştiği tahmin edilir ve bu oran *E. coli* ile ökaryotlarda benzerdir.

Fiziksel Mutajenler ve Radyasyon

- Mutajenler, DNA ile etkileşerek mutasyon oluşturan fiziksel ya da kimyasal ajanlardır.
- Hermann Muller, 1920'lerde X-ışınlarının meyve sineklerinde genetik değişimlere yol açtığını gösterdi ve bunun insan genetiği için risklerini vurguladı.
- Yüksek enerjili radyasyonlar mutajeniktir ve UV ışık, DNA'da timin dimerleri oluşturabilir.

Kimyasal Mutajen Kategorileri

- Nükleotid analogları, normal nükleotidlere benzer ancak eşleşme hatalarına neden olur.
- Bazı kimyasal mutajenler DNA çift sarmalının arasına girerek replikasyonu bozar ve sarmalı çarpıtır.
- Diğerleri bazıları kimyasal olarak değiştirilerek eşleşme özelliklerini dönüştürür.

Mutajenite Testleri ve Kanserle İlişki

- Araştırmacılar kimyasalların mutajenik etkinliğini saptamak için çeşitli testler geliştirmiştir.
- Bu testlerin önemli bir uygulaması, kanser yapma olasılığı bulunan kimyasalların ön taramasıdır.
- Çoğu karsinogen mutajeniktir ve tersine, çoğu mutajen de karsinojendir.

“Gen Nedir?” Sorusuna Tarihsel Yaklaşım

- Mendel, geni ‘kalıtsal birim’ ve ‘fenotipi etkileyen ayrık bir öge’ olarak kavramsallaştırdı.
- Morgan ve çalışma arkadaşları bu genleri kromozomlar üzerinde belirli lokuslara yerleştirdi.
- Daha sonra gen, bir kromozom üzerindeki DNA boyunca özgül nükleotid dizisi olarak tanımlandı.
- İşlevsel bakış açısından gen, belirli bir polipeptidi ya da işlevsel bir RNA’yı kodlayan DNA dizisidir.

Gen Tanımının Genişletilmesi

- “Gen polipeptidi kodlar” demek çoğu ökaryotik gen için eksik kalır; intron gibi kodlamayan bölümler vardır.
- Promotör ve bazı düzenleyici DNA bölgeleri transkribe edilmese de işlevsel genin sınırlarına dâhil edilebilir.
- rRNA, tRNA ve çevrilmeyen diğer RNA’ları kodlayan genlerin polipeptid ürünü yoktur ama hücre için kritiktir.
- Bu nedenle gen, polipeptid ya da RNA biçiminde “işlevsel son ürün”e ifade edilebilen DNA bölgesi olarak tanımlanır.

Gen İfadesi, Proteinler ve Fenotip

- Fenotip tartışmalarına çoğu zaman polipeptid kodlayan genlerden başlamak yararlıdır.
- Tipik bir gen, önce RNA'ya transkribe olur sonra belirli yapı ve işleve sahip bir proteine çevrilir.
- Proteinler, organizmanın gözlenebilir fenotipini ortaya çıkarır.

Hücre Tiplerine Göre İfade ve Düzenleme

- Bir hücre tipi, genomundaki genlerin yalnızca bir kısmını ifade eder.
- Örneğin, göz merceği hücrelerinde saç proteinlerini kodlayan genlerin ifade edilmesi beklenmez.
- Gen ifadesi sıkı bir şekilde düzenlenir.
- Bu düzenlemenin ayrıntıları bir sonraki bölümde bakterilerden başlayarak ele alınacaktır.

Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE

