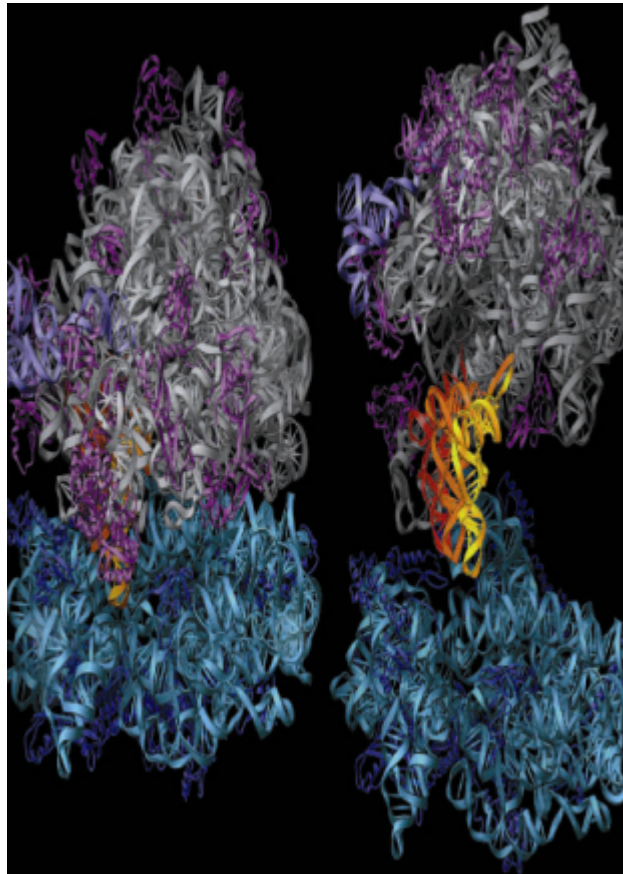


---

# GENDEN PROTEINE



## Genler ve proteinler arasındaki temel ilişki

- İngiliz hekim Archibald Garrod (1909), genlerin, enzimler aracılığı ile fenotipi belirlediğini ilk öne süren kişidir.
- Garrod, "doğuştan metabolizma bozuklukları" şekinde adlandırdığı hastalıkların, belirli bir enzimdeki fonksiyon kaybından ileri geldiğini varsaymıştır.

# Alkaptonuria

- Garrod, bu dűřüncelerine örnek olarak, alkapton maddesi içeren idrarin havaya maruz kaldığında siyahlaşması şeklinde belirti veren alkaptonuria hastalığını vermiştir.
- Garrod'a göre normal kişiler alkapton maddesini parçalayan bir enzime sahiptir.
- Alkaptonurik bireylerde ise alkaptonu mertabolize eden enzim kalıtsal olarak sentezlenememektedir.

# Bir gen-Bir enzim hipotezi

- Genler ve enzimler arasındaki ilişkiyi gösteren en çarpıcı deneme Beadle ve Edward Tatum'un, bir ekmek küfü olan *Neurospora crassa* ile yaptıkları çalışmadan elde edilmiştir.
- Araştırmacılar, *Neurospora*'yı X ışınlarına maruz bırakmış ve daha sonra canlılığını devam ettirenler arasında besin gereksinimleri yönünden normalden farklılık gösteren mutantları incelemişlerdir.



# Bir gen-Bir enzim hipotezi

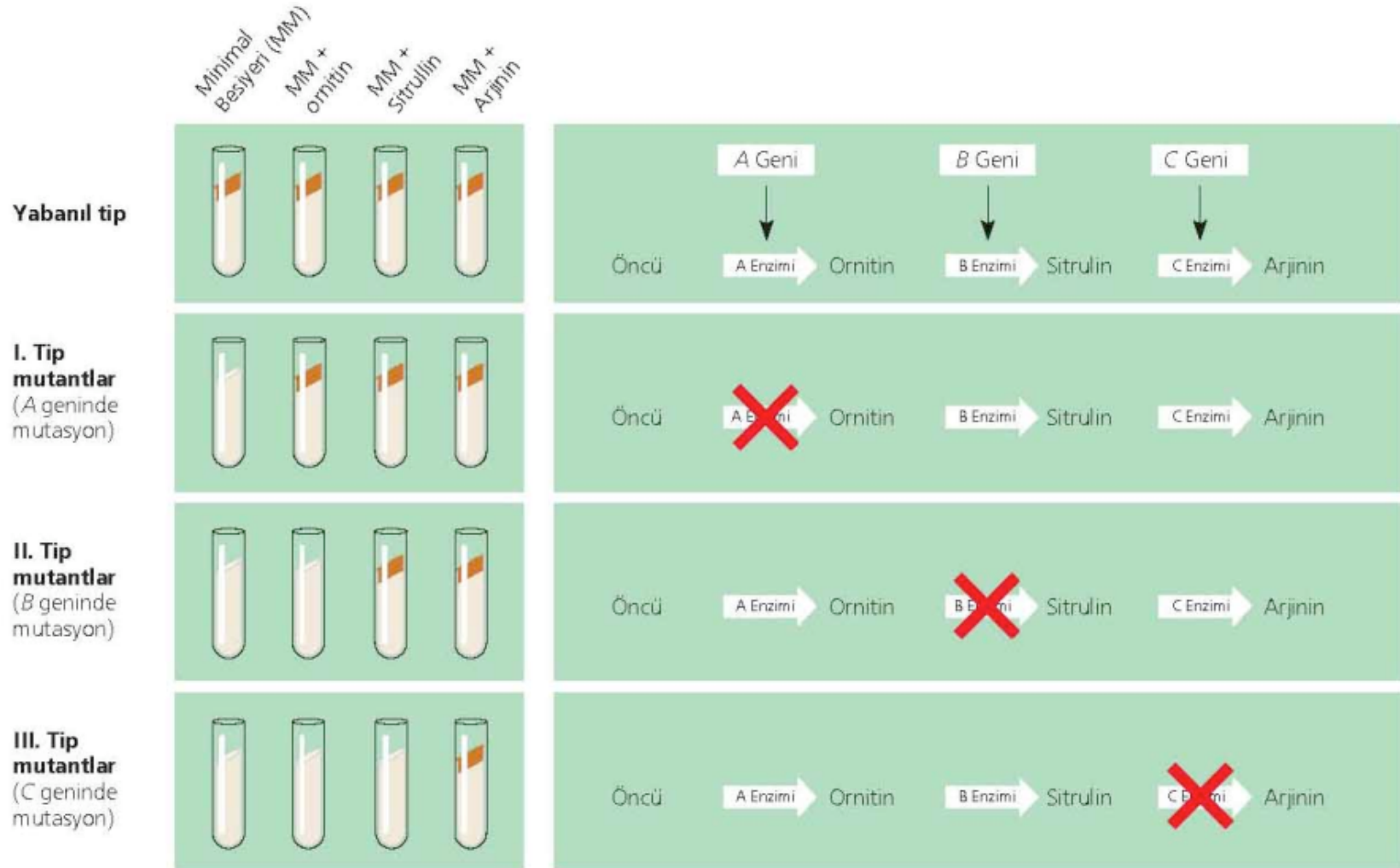
- Normal tip küfler, sadece organik tuzlar, glukoz ve biotin (vitamin) içeren agar üzerinde canlılığını sürdürebilir.
- Küf, bu minimal besiyerini kullanarak, gereksinim duyduğu diğer molekülleri sentezlemek üzere metabolik yolları işletebilir.
- Minimal besiyerinde yaşamını sürdüremeyen mutantlar, kendileri için elzem olan belirli molekülleri sentezleyemez.
- Ancak bu moleküllerin ortama ilavesi ile hazırlanan tam üreme ortamında yaşamını sürdürebilir.

# Bir gen-Bir enzim hipotezi

- Beadle ve Tatum, mutant bireylerdeki metabolik bozukluğu belirlemek üzere, tam besiyerinde gelişmekte olan mutantlardan örnekler almış ve bunları küçük şişelere dağıtmıştır.
- Minimal besiyeri içeren her bir şişeye ekstra tek bir besin eklemiştir.

# Bir gen-Bir enzim hipotezi

- Belirli besinin eklenmesi ile küf gelişiminin başlaması, metabolik bozukluğa işaret etmektedir.
- Eğer mutant sadece arjinin eklenen ortamda gelişiyorsa, bu hücreler arjinin sentezi için kullandıkları biyokimyasal yolda bozukluğa sahiptirler.



**(a) Deney.** Araştırmacılar, üç tip arjinin mutantının ornitin ya da sitrulin eklenmiş minimal besiyerindeki gelişme yeteneklerini test etmiştir.

**(b) Yorum.** Araştırmacılar, mutantların gelişme özelliklerinden, her bir mutantın arjinin yolundaki bir basamağı yürütemediği; ve bu durumun, tahminen, gerekli enzimden yoksun olmalarından kaynaklandığı sonucuna varmışlardır.

# Bir gen-Bir enzim hipotezi

- Her mutant tek bir gende bozukluk taşıdığı için Beadle ve Tatum'un sonuçları, bir genin özgül bir enzim üretimini yönettiğine ilişkin "bir gen-bir enzim" hipotezi için güçlü bir kanıt olmuştur.

# Bir gen-Bir polipeptit

- Proteinler hakkında bilinen gerçekler arttıkça, bir gen-bir enzim hipotezinde de küçük bir değişiklik yapılmıştır.
- Enzim olmayan proteinler de (örn; insülin, keratin vb.) gen ürünüdürler.
- Pek çok protein iki veya daha fazla sayıda polipeptit zincirinden oluşur ve her polipeptit kendi geni tarafından belirlenir.

# Bir gen-Bir polipeptit

- Örneğin; hemoglobin iki farklı polipeptitten oluşur.
- Dolayısı ile bu protein iki gen tarafından kodlanır.
- Bu nedenle Beadle ve Tatum'un fikrini, "bir gen-bir polipeptit" şeklinde ifade etmek daha doğru olacaktır.

## Genin protein ile bağlantısını sağlayan temel olaylar

- Genler özgül proteinlerin yapımı için gerekli bilgileri sağlar.
- Ancak bir gen doğrudan bir proteini yapmaz.
- DNA ve protein sentezi arasındaki köprü RNA'dır.



## Genin protein ile bağlantısını sağlayan temel olaylar

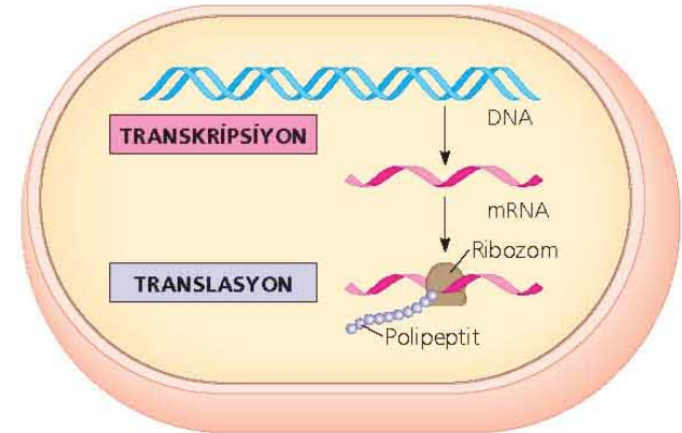
- RNA, kimyasal olarak DNA'ya benzemektedir.
- Ancak bu iki molekül arasında bazı farklılıklar mevcuttur.
- RNA şeker olarak deoksiriboz yerine riboz içerir.
- Buna ilave olarak DNA'daki timin (T) nükleotidinin yerine RNA'da urasil (U) nükleotidi bulunur.
- RNA zinciri her zaman tek bir zincirden oluşur.

# Transkripsiyon: genel bakış

- DNA yönetimi altında gerçekleşen RNA sentezidir.
- Hatırlanacağı üzere DNA replikasyonu sırasında, DNA zincirlerinden biri yeni zincir sentezine kalıp olarak iş gormektedir.
- Transkripsiyon olayında ise DNA zincirlerinden biri, bir RNA nukleotid dizisinin oluşumunda kalıp olarak iş gorr.

# Transkripsiyon: genel bakış

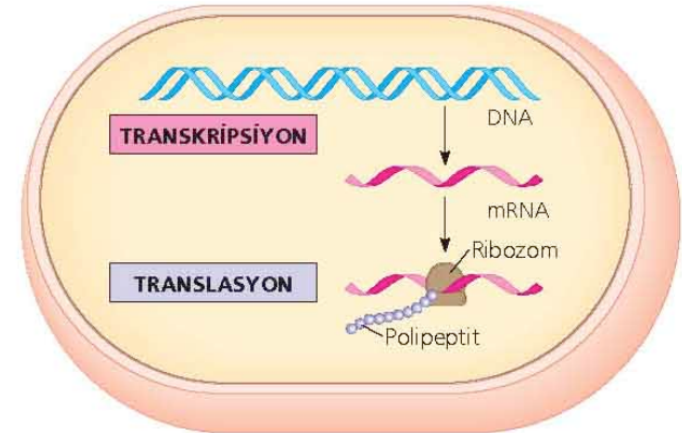
- Üretilen RNA, genlerdeki protein yapısı ile ilgili bilgilerin güvenilir bir kopyasıdır.
- Bu tip RNA molekülü, genetik bilgiyi DNA'dan ribozomlara taşıdığı için messenger RNA (mRNA) olarak adlandırılır.



(a) **Prokaryotik hücre.** Çekirdeği bulunmayan bir hücrede, transkripsiyon sonucu üretilen mRNA, ek işleme tabii tutulmaksızın hemen translasyona uğrar.

# Translasyon: genel bakış

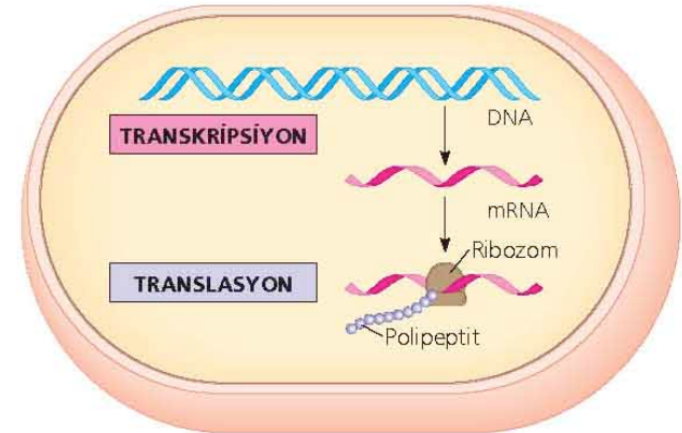
- mRNA yönetimi altında gerçekleşen polipeptid sentezidir.
- Bu evrede, mRNA molekülündeki baz dizisi, polipeptidin aminoasit dizisine tercüme edilir.



**(a) Prokaryotik hücre.** Çekirdeği bulunmayan bir hücrede, transkripsiyon sonucu üretilen mRNA, ek işleme tabii tutulmaksızın hemen translasyona uğrar.

# Translasyon: genel bakış

- Bu tercümenin yapıldığı yerler ribozomlardır.
- Ribozomlar, aminoasitlerin sırası ile birbirlerine bağlanarak polipeptid zinciri haline gelmesini kolaylaştıran kompleks partiküllerdir.



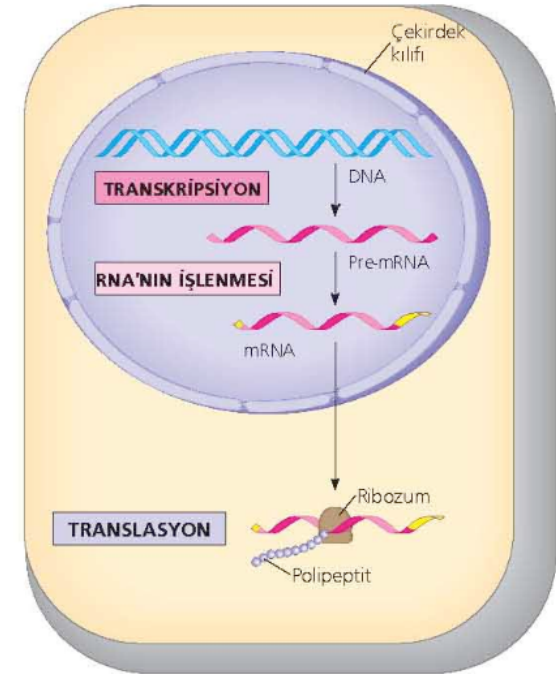
(a) **Prokaryotik hücre.** Çekirdeği bulunmayan bir hücrede, transkripsiyon sonucu üretilen mRNA, ek işlemeye tabi tutulmaksızın hemen translasyona uğrar.

# Translasyon: genel bakış

- Transkripsiyon ve translasyonun temel mekaniği prokaryot ve ökaryotlarda benzerdir.
- Ancak hücredeki genetik bilginin akışında önemli bir farklılık vardır.
- Bakterilerin çekirdeği olmadığından, DNA'ları ribozomlardan ve protein sentezine katılan diğer donanımdan ayrılmamıştır.

# Translasyon: genel bakış

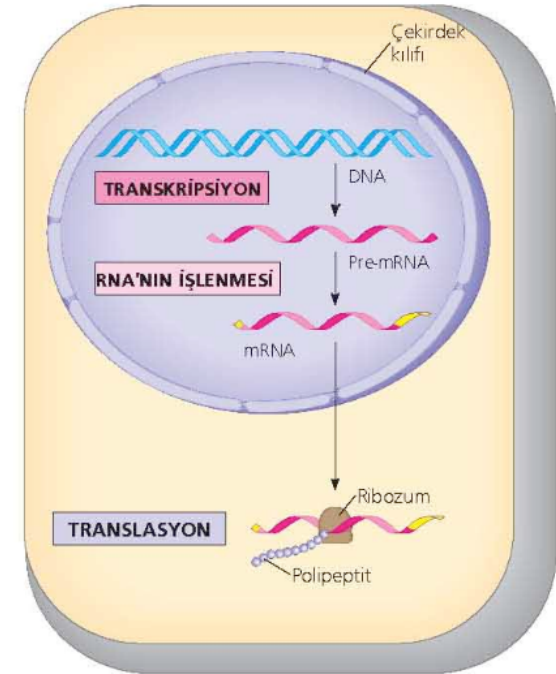
- Ökaryotik bir hücrede, çekirdek zarı bölge ve zemin olarak transkripsiyonu translasyondan ayırır.
- Transkripsiyon çekirdekte gerçekleşir ve mRNA, translasyonun olduğu sitoplazmaya aktarılır.



(b) **Ökaryotik hücre.** Çekirdek, transkripsiyonun aynı bir kompartımanda gerçekleşmesini sağlar. Öncül-mRNA olarak adlandırılan orijinal RNA transkripti, mRNA olarak çekirdeği terk etmeden önce çeşitli yollarla işlenir.

# Translasyon: genel bakış

- Ökaryotik RNA kopyaları çekirdeği terk etmeden önce, işlevsel mRNA'ları üretmek üzere çeşitli yollarla değişime uğratılır.
- İki aşamalı bu işlemle önce pre-mRNA meydana getirilir.

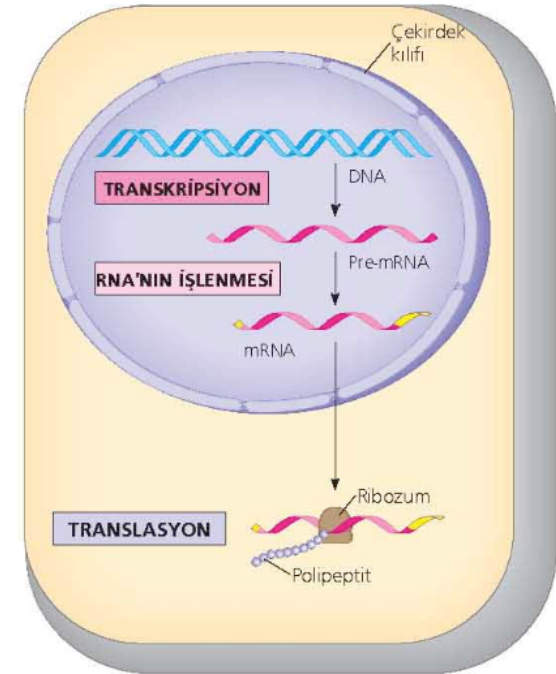


(b) **Ökaryotik hücre.** Çekirdek, transkripsiyonun aynı bir kompartımanda gerçekleşmesini sağlar. Öncül-mRNA olarak adlandırılan orijinal RNA transkripti, mRNA olarak çekirdeği terk etmeden önce çeşitli yollarla işlenir.



# Translasyon: genel bakış

- Daha sonra RNA işlenmesi ile son mRNA üretilir.
- Başlangıçtaki RNA kopyası için daha genel bir terim olan primer transkript kullanılır.



(b) **Ökaryotik hücre.** Çekirdek, transkripsiyonun aynı bir kompartımanda gerçekleşmesini sağlar. Öncül-mRNA olarak adlandırılan orijinal RNA transkripti, mRNA olarak çekirdeği terk etmeden önce çeşitli yollarla işlenir.

## Üç nükleotid bir aminoasiti tayin eder

- Biyologlar protein sentezi için gerekli bilginin DNA'da kodlandığından şüphelenmeye başladıklarında bir problemin farkına vardılar.
- 20 farklı aminoasiti tanımlamak için sadece dört çeşit nükleotit bulunuyordu.
- Eğer her bir nükleotit bir aminoasiti tercüme ediyor olsaydı 20 aminoasitten sadece 4'ü kodlanabilecekti.

## Üç nükleotid bir aminoasiti tayin eder

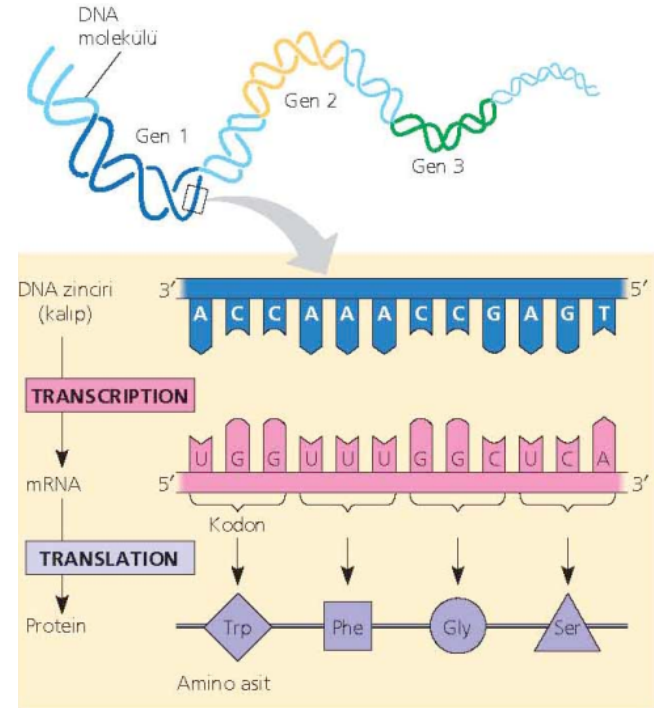
- Peki iki nükleotit bir aminoasiti kodlamaya yeterli olabilecek miydi?
- Örneğin; AG ya da GT nükleotit dizilimleri birer aminoasiti kodlasalar durum ne olurdu?
- Dört farklı baz bulunduğu için bu durum bize 16 olası düzenleme ( $4^2$ ) şansı verecektir.
- 20 aminoasitin hepsini kodlamak için halen yeterli bir sayıya ulaşmış sayılmayız.

## Üç nükleotid bir aminoasiti tayin eder

- Nükleotit baz üçlüleri ise, eşit uzunlukta en küçük birimler olup tüm aminoasitleri kodlayabilmektedir.
- Eğer ardışık üç baz düzenlenmesi bir aminoasiti tanımlarsa 64 olası kod ( $4^3$ ) elde edilir.
- Bu, tüm aminoasitleri tanımlamak için gerekli olandan daha fazla sayı anlamına gelmektedir.

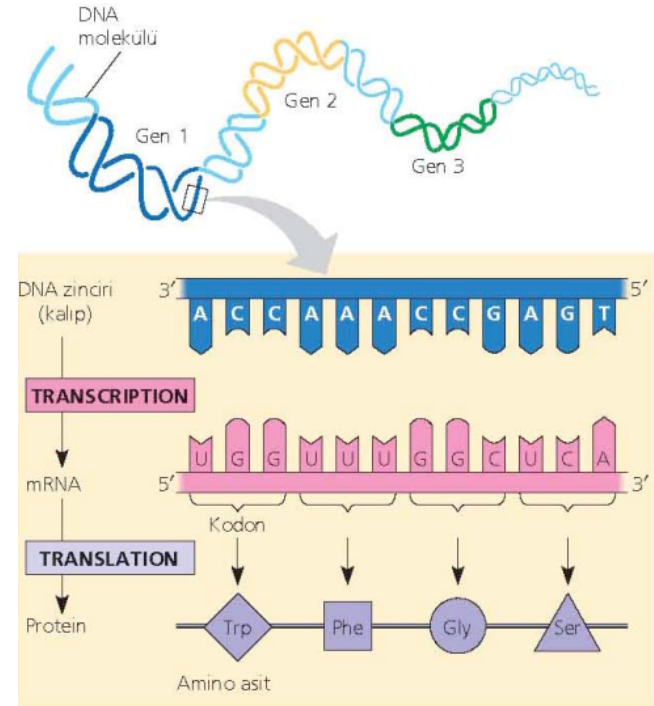
# Üç nükleotid bir aminoasiti tayin eder

- Hücre, bir geni aminoasite doğrudan tercüme edemez. Ana evre transkripsiyondur.
- Bu evrede her bir gen için iki DNA zincirinden sadece birisi kopyalanır.
- Bu zincir, RNA transkriptindeki nükleotit dizisinin sırasını belirlemede kalıp olarak kullanıldığı için kalıp zincir olarak adlandırılır.



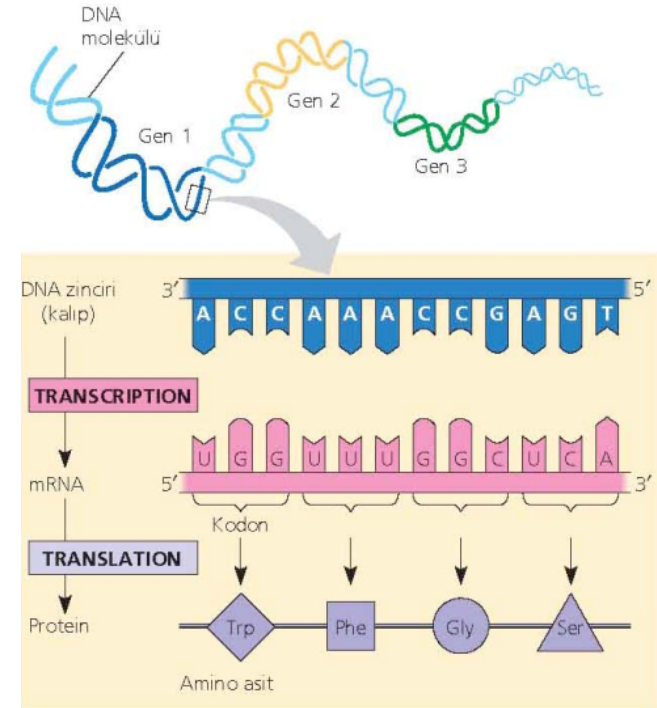
# Kodon

- Bir RNA molekülü, kendi DNA kalıbına özdeş olmaktan ziyade tamamlayıcısıdır (komplementer).
- Baz eşleşmeleri, RNA'da A karşısına T yerine U gelmesi dışında, DNA replikasyonu sırasında görülen baz eşleşmelerine benzerdir.



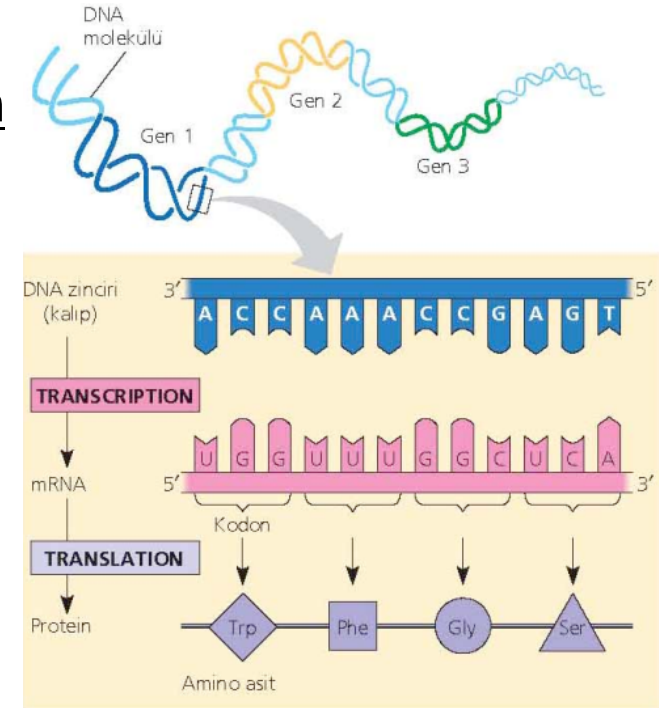
# Kodon

- Böylece bir DNA dizisi kopyalandığında kalıp DNA'daki ACC baz üçlüsü, mRNA molekülünde UGG baz üçlüsü için kalıp olacaktır.
- mRNA'daki bu baz üçlülerine kodon adı verilir.



# Kodon

- Translasyon sırasında, mRNA molekülü boyunca yer alan kodon dizisi, polipeptit zincirini yapan aminoasit dizisine tercüme edilir.
- Kodonlar mRNA boyunca 5'→3' yönünde okunur.
- Her bir kodon, polipeptit zincirine katılacak 20 aminoasitten birisini tanımlar.





# Kodon

- Kodonlar baz üçlüleri olduğundan, bir genetik mesajı oluşturan nükleotit sayısı, proteini oluşturan aminoasit sayısının üç katı olmak zorundadır.
- Örnek olarak, 300 nükleotit uzunluğundaki bir RNA zinciri 100 aminoasit uzunluğunda bir polipeptiti kodlar.

# Genetik kodun özölmesi

- 1961 yılında Nirenberg ve grubu, yalnızca urasil (U) nükleotitlerinden oluşmuş yapay bir mRNA molekülünü, protein sentezi için gerekli tüm elemanların bulunduğu bir test tüpüne ilave etmiştir.
- Reaksiyon sonucunda deney tüpünde yalnızca fenilalanin içeren uzun bir protein zinciri meydana gelmiştir.

# Genetik kodun özölmesi

- Bu şekilde UUU kodonunun fenilalanini kodladığı tespit edilmiştir.
- Kısa bir süre sonra AAA, GGG ve CCC kodonlarının tanımladığı aminoasitler de aynı yöntemle bulunmuştur.

# Genetik kodun çözülmesi

- AUA ce CGA gibi heterojen üçlülerin çözülebilmesi daha ayrıntılı tekniklere ihtiyaç duymasına rağmen 64 kodonun tümü 1960'lı yılların ortalarında çözülmüştür.

		İkinci baz				
		U	C	A	G	
Birinci baz (5' ucu)	U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
		UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Durma	UGA Durma	A
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Durma	UGG Trp	G
	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G
	A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
		AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C
		AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A
		AUG Met veya bağlama	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C	
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A	
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G	

# Genetik kodun çözülmesi

- Burada AUG kodonunun methionin aminoasiti sentezi dışında başka bir işleve daha sahip olduğu görülmektedir.
- Bu kodon aynı zamanda başlama kodonu olarak da işlev görmektedir.
- UAA, UAG ve UGA ise “dur” sinyali ya da sonlandırma kodonları olarak iş görür.

		İkinci baz				
		U	C	A	G	
Birinci baz (5' ucu)	U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
		UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Durma	UGA Durma	A
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Durma	UGG Trp	G
	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G
	A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
		AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C
		AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A
		AUG Met veya başlama	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C	
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A	
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G	

# Genetik koddaki fazlalık (redundancy)

- Yandaki şekle göre GAA ve GAG kodonlarının her ikisi de glutamik asidi kodlamaktadır.
- Ancak bu kodonlar hiçbir zaman diğer aminoasitlerden herhangi birini kodlamaz.
- Dikkat edilecek olursa, kodonun ilk iki nükleotidi sabit kalmak kaydıyla, üçüncü nükleotidin değişmesi, kodlanan aminoasiti değiştirmez.

		İkinci baz				
		U	C	A	G	
Birinci baz (5' ucu)	U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
		UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Durma	UGA Durma	A
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Durma	UGG Trp	G
	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G
	A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
		AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C
		AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A
		AUG Met veya bağlama	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C	
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A	
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G	

# Genetik kod evrenseldir !

- Genetik kod, en basit yapıllı bakterilerden en kompleks yapıllı bitki ve hayvanlara kadar tüm canlılar tarafından paylaşılır.
- Örneğin; RNA'daki CCG kodonu, tüm canlılarda prolin aminoasitini kodlar.



**ŞEKİL 17.5 Ateş böceği genini ifad eden bir bütün bitkisi.** Farklı yaşam formlarının ortak bir genetik kod taşıması nedeniyle, DNA aktarımı yaparak bir türü diğer bir türün özgül proteinlerini üretecek şekilde programlayabiliriz. Bu deneyde araştırmacılar ateş böceği'nin bir genini bütün bitkisinin DNA'sına aktarmayı başarmışlardır. Bu gen, enerjinin ışık şeklinde salındığı kimyasal bir reaksiyonu katalize eden ateş böceği enzimini kodlar.

# Genetik kod evrenseldir !

- Genler, bir canlı türünden diğerine aktarıldıklarında o canlı türünde de transkripsiyon ve translasyon geçirebilir.
- Önemli tıbbi kullanımı olan bazı insan proteinlerinin sentezinden sorumlu insan genlerinin bakterilerde ifadesi de mümkündür.



**ŞEKİL 17.5 Ateş böceği genini ifad eden bir tütün bitkisi.** Farklı yaşam formlarının ortak bir genetik kod taşıması nedeniyle, DNA aktarımı yaparak bir türü diğer bir türün özgül proteinlerini üretecek şekilde programlayabiliriz. Bu deneyde araştırmacılar ateş böceği'nin bir genini tütün bitkisinin DNA'sına aktarmayı başarmışlardır. Bu gen, enerjinin ışık şeklinde salındığı kimyasal bir reaksiyonu katalize eden ateş böceği enzimini kodlar.

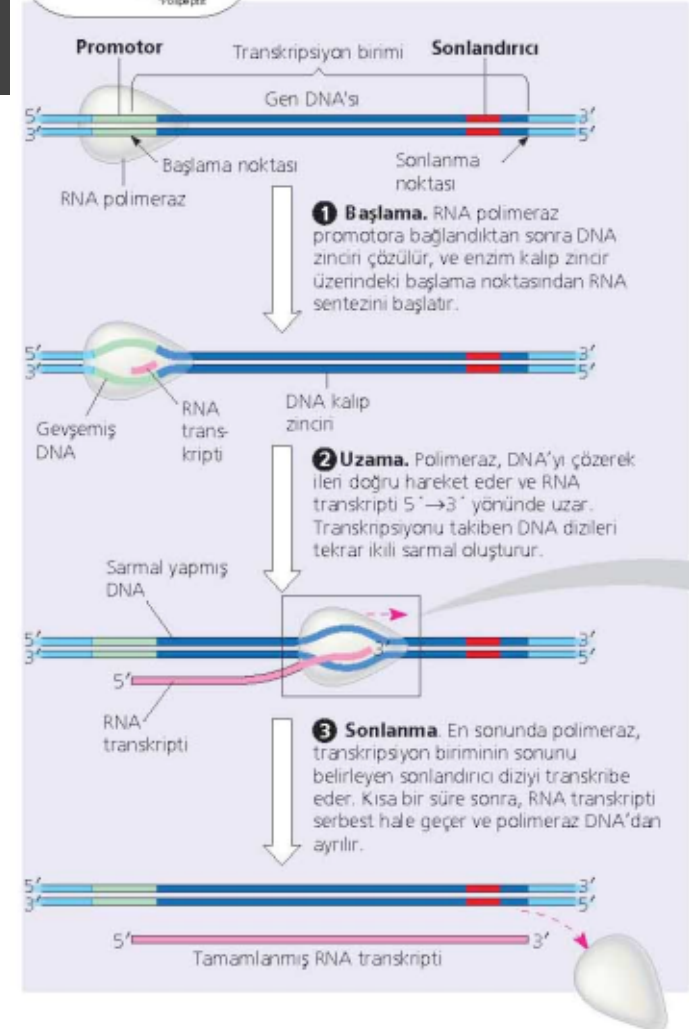
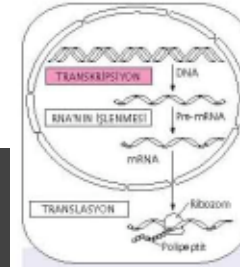


# Genetik kodun evrenselliği evrimsel açıdan önemlidir!

- Genetik kodun evrensel oluşu, tüm canlılar tarafından paylaşılan bu dilin, yaşamın çok erken evrelerinde ortaya çıkmış olduğu sonucunu doğurur.
- Bu dil, en azından, günümüzdeki tüm canlıların ortak atalarında bulunacak kadar yeterince önce ortaya çıkmış olmalıdır.
- Paylaşılan genetik sözlük, dünya üzerindeki tüm yaşamı birbirine bağlayan akrabalığı hatırlatmaktadır.

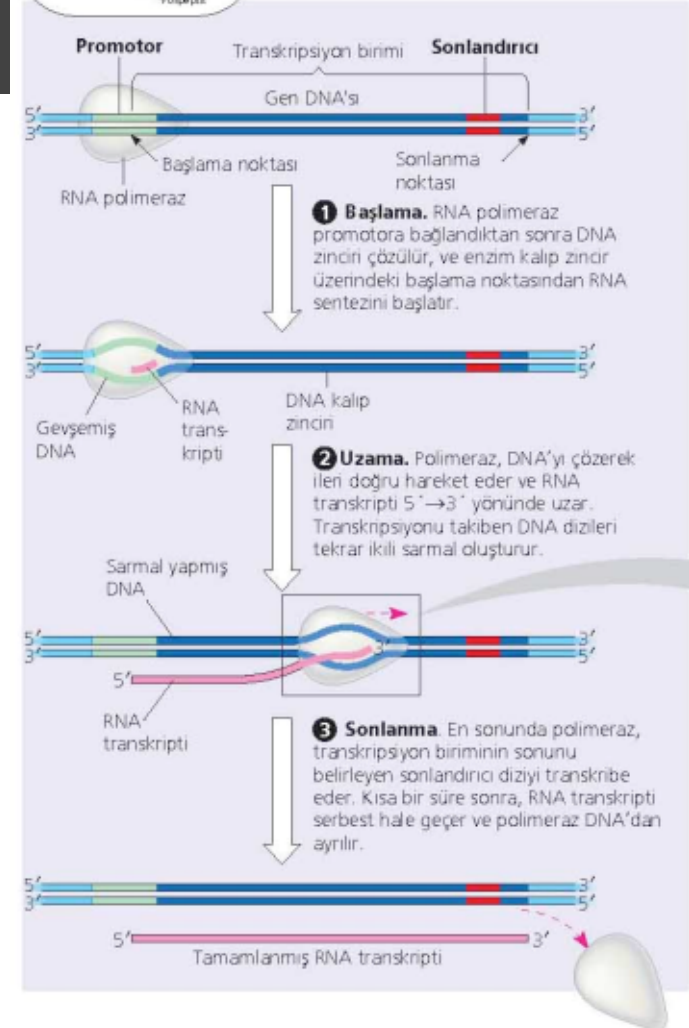
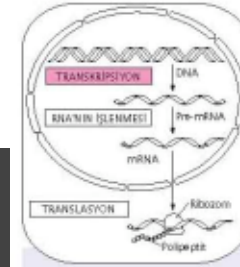
# Transkripsiyon: Yakından bakış

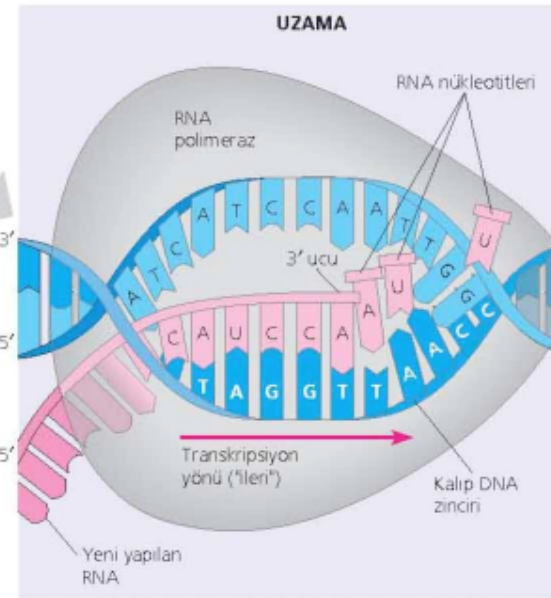
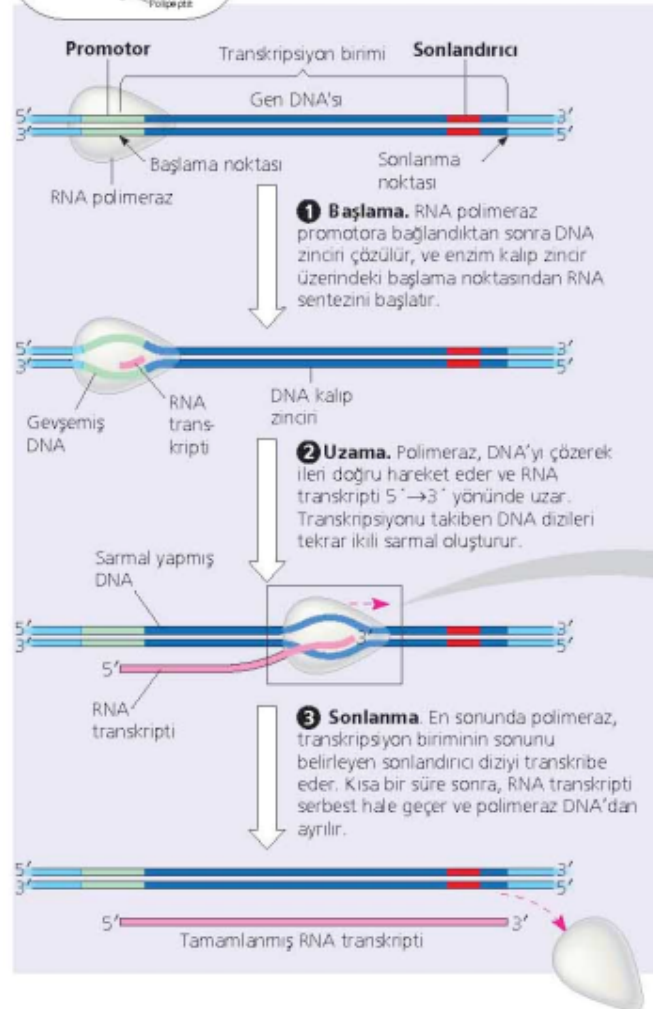
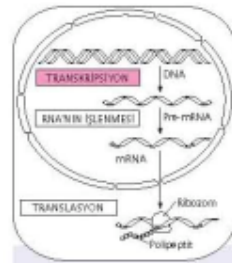
- Bilgiyi DNA'dan ribozomlara taşıyan mRNA, bir genin kalıp zincirinden kopyalanır.
- RNA polimeraz adlı enzim, iki DNA zincirini açar ve kalıp DNA zinciri boyunca baz eşleşmesi yapan RNA nükleotitlerini ekleyebilir.
- RNA polimeraz, uzayan RNA'nın sadece 3'- ucuna nükleotit ekleyebilir.
- Böylece bir mRNA molekülü 5'→3' yönünde uzar.



# Başlama ve bitiş bölgeleri

- DNA boyunca yer alan özümlü nükleotit dizileri, transkripsiyonun başlama ve sonlanma noktalarını belirler.
- RNA polimerazın bağlandığı ve transkripsiyonun başlatıldığı DNA dizisine ise terminatör adı verilir.
- RNA sentezi sırasında, transkripsiyon geçiren DNA dizisine transkripsiyon birimi adı verilir.





# RNA polimeraz çeşitleri

- Bakteriler tek tip RNA polimeraza sahiptir.
- Bu enzim mRNA sentezinin yanı sıra diğer RNA tiplerinin de sentezinde görevlidir.
- Ökaryotlar ise RNA polimerazın; I, II ve III olarak numaralandırılmış üç tipine sahiptir.
- mRNA sentezinde bunlardan RNA polimeraz II kullanılır.

## RNA polimerazın bağlanması ve transkripsiyonun başlaması

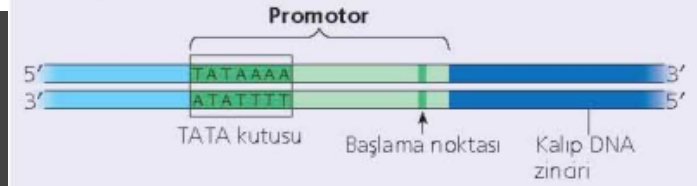
- Bir genin promotor bölgesi, transkripsiyon başlama noktasını içerir.
- Promotorlar, RNA polimerazın bağlanacağı bölgeyi ve transkripsiyonun nerede başlayacağını belirler.
- Aynı zamanda promotor, DNA sarmalındaki iki zincirden hangisinin kalıp olarak kullanılacağını belirler.

## RNA polimerazın bağlanması ve transkripsiyonun başlaması

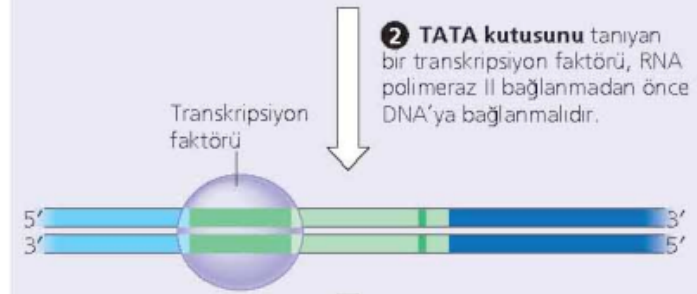
- Promotorun bazı bölgeleri, RNA polimerazın bağlanması bakımından önemlidir.
- Prokaryotlarda RNA polimeraz, promotoru özel olarak tanır ve bağlanır.

(Kaynak: Biyoloji, Campbell & Reece)

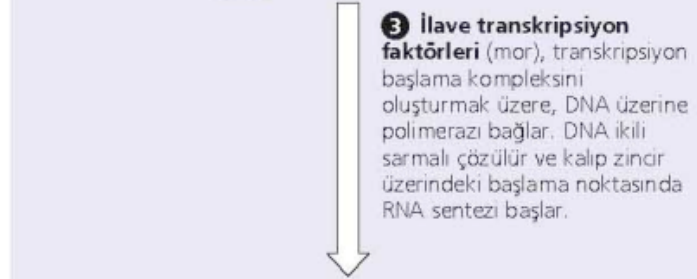
**1 Ökaryotik promotorlar** yaygın olarak, bir TATA kutusu içerir. TATA kutusu transkripsiyonel başlama noktasının gerisindeki yaklaşık 25 nükleotitlik TATA içeren bir nükleotit dizisidir. (Verilen bu nükleotit dizilerinin kalıp olmayan zincir üzerinde de bulunduğunu kabul ederek).



**2 TATA kutusunu** tanıyan bir transkripsiyon faktörü, RNA polimeraz II bağlanmadan önce DNA'ya bağlanmalıdır.



**3 İlave transkripsiyon faktörleri** (mor), transkripsiyon başlama kompleksini oluşturmak üzere, DNA üzerine polimerazı bağlar. DNA ikili sarmalı çözülür ve kalıp zincir üzerindeki başlama noktasında RNA sentezi başlar.



Transkripsiyon başlama kompleksi

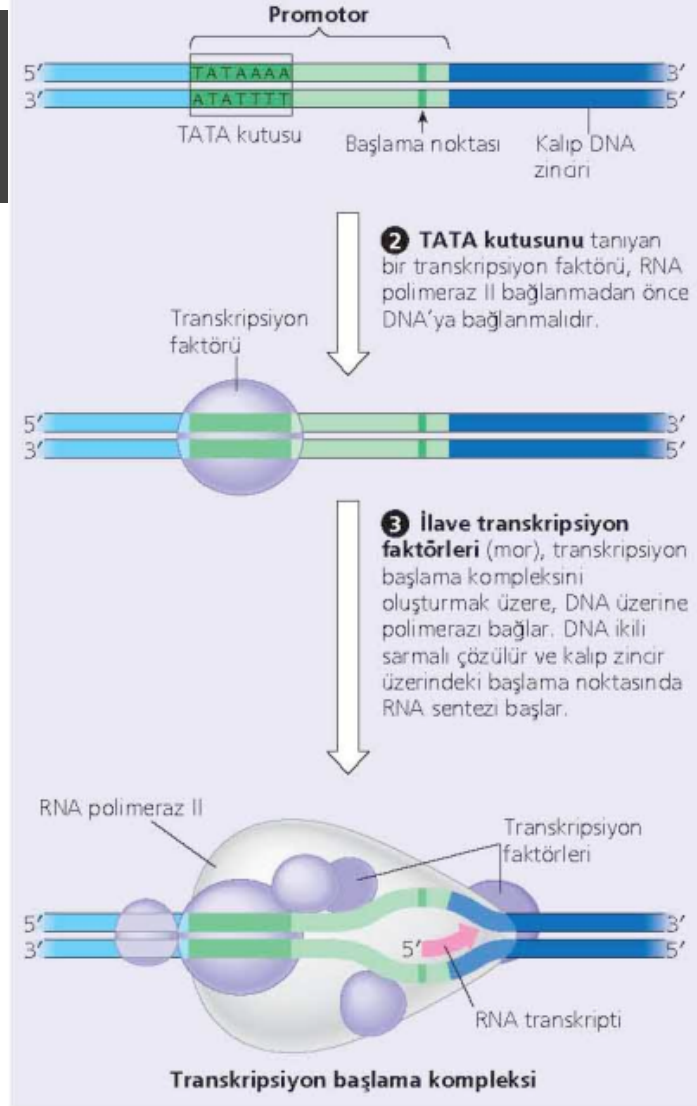


## RNA polimerazın bağlanması ve transkripsiyonun başlaması

- Ancak ökaryotlarda, RNA polimerazın promotora bağlanmasına ve transkripsiyonun başlatılmasına transkripsiyon faktörleri adı verilen bir grup protein aracılık eder.
- RNA polimerazın bağlanması ancak promotora bazı transkripsiyon faktörleri bağlandıktan sonra gerçekleşebilir.

(Kaynak: Biyoloji, Campbell & Reece)

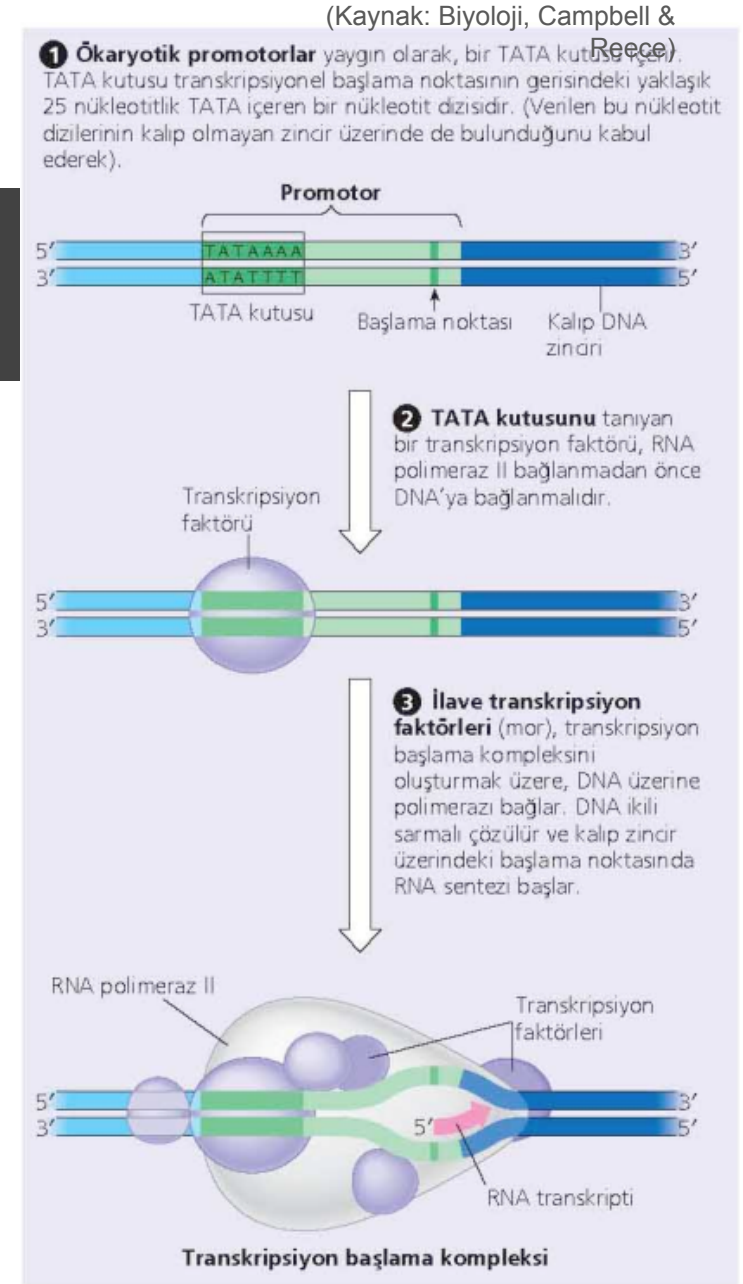
**1 Ökaryotik promotorlar** yaygın olarak, bir TATA kutusu içerir. TATA kutusu transkripsiyonel başlama noktasının gerisindeki yaklaşık 25 nükleotitlik TATA içeren bir nükleotit dizisidir. (Verilen bu nükleotit dizilerinin kalıp olmayan zincir üzerinde de bulunduğunu kabul ederek).





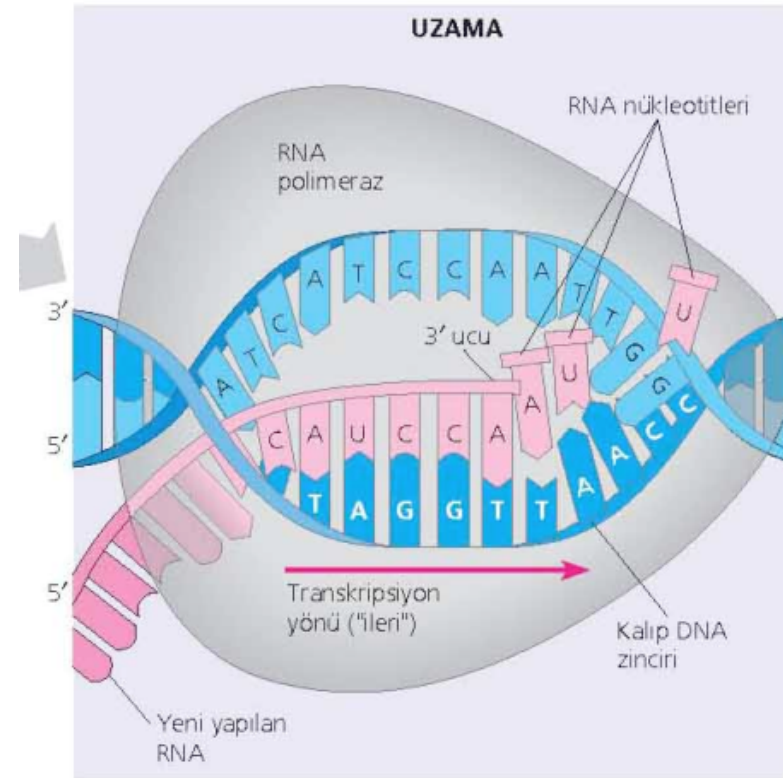
## RNA polimerazın bağlanması ve transkripsiyonun başlaması

- RNA polimeraz ve transkripsiyon faktörlerinin oluşturduğu topluluğa transkripsiyon kompleksi adı verilir.
- Yandaki şekilde transkripsiyon faktörlerinin rolü ve başlama kompleksinin oluşumunda yer alan TATA kutusunun DNA dizisi görülmektedir.



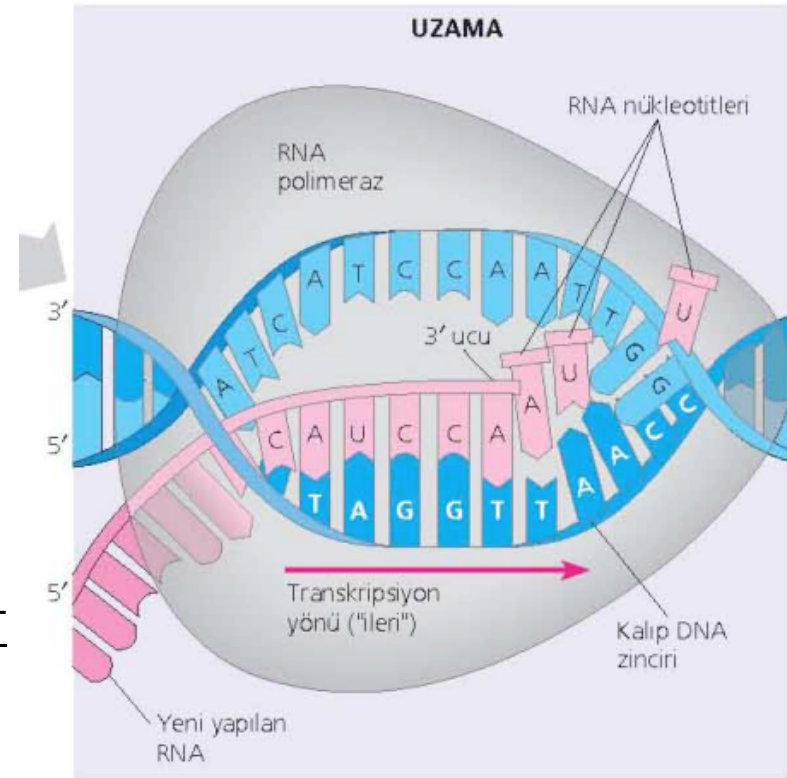
# RNA zincirinin uzaması

- RNA polimeraz DNA üzerinde ilerlerken ikili sarmalı gevşeterek devam eder.
- Enzim, bağlı bulunduğu anda yaklaşık 10-20 baz uzunluğundaki DNA'nın RNA nükleotitleri ile eş yapmasına neden olur.
- Enzim, ikili sarmal boyunca ilerleyerek yapılmakta olan RNA molekülünün 3'- ucuna nükleotitleri ekler.



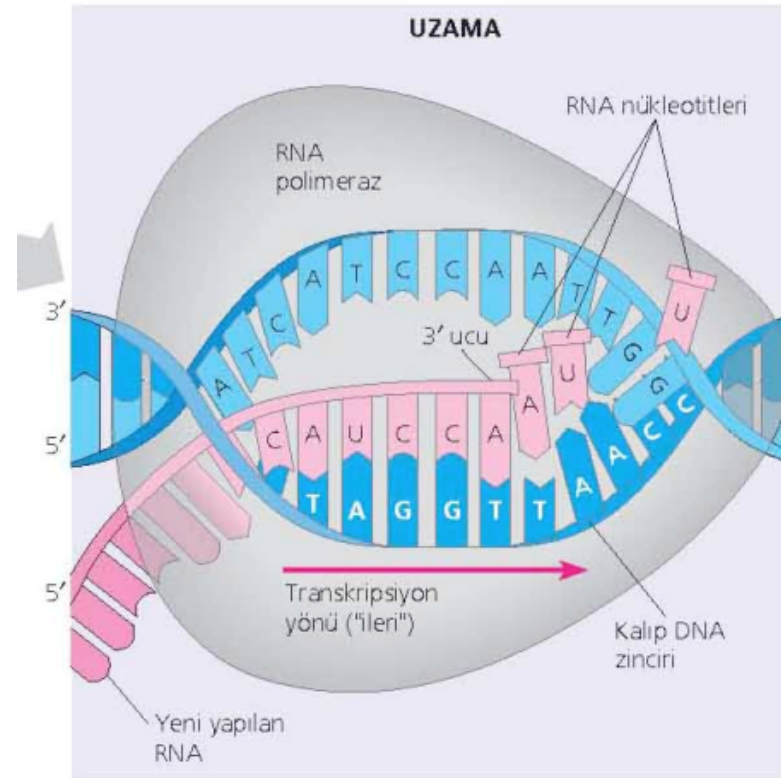
# RNA zincirinin uzaması

- Kalıp görevi sona eren DNA zincirleri tekrar bir araya gelerek sarmal oluşturur.
- Yeni sentezlenen RNA molekülleri ise kalıp DNA'dan ayrılarak çıkarılır.
- Ökaryotlarda transkripsiyon, saniyede yaklaşık 60 nükleotit hızında ilerler.



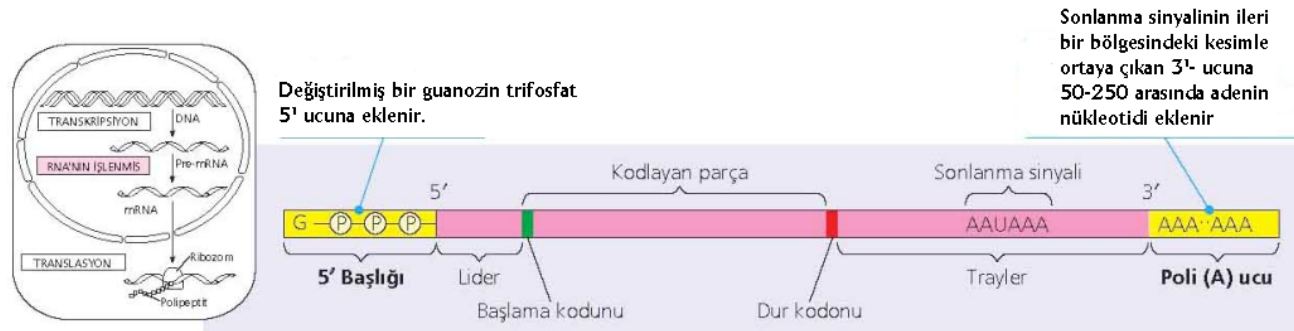
# RNA zincirinin uzaması

- Aynı anda tek bir geni transkribe eden çok sayıda polimeraz topluluğu, genden kopyalanan mRNA miktarının artmasına neden olur.
- Bu da hücrenin, kodlanan proteini bol miktarda yapmasına yardım eder.



# Transkripsiyonun sonlandırılması

- Transkripsiyon, RNA polimerazın DNA üzerindeki sonlanma dizisini kopyalayana kadar ilerler.
- Transkribe edilen terminatör, sonlanma sinyali olarak görev yapar.



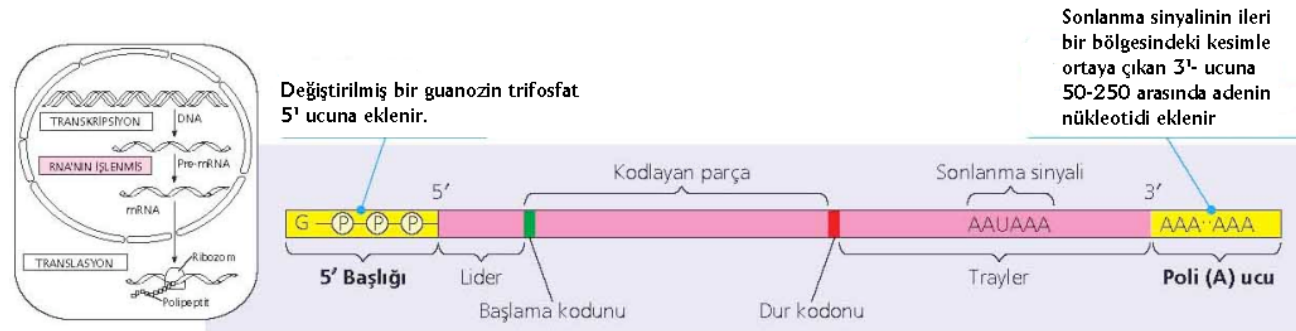
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmasını kolaylaştırır.

# Prokaryotlarda sonlanma

- Prokaryotlarda transkripsiyon, genellikle, tam sonlandırma sinyalinin sonuna ulaşıldığında durur.
- Polimeraz bu noktaya ulaştığında DNA ve RNA'yı birbirinden ayırır.



**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

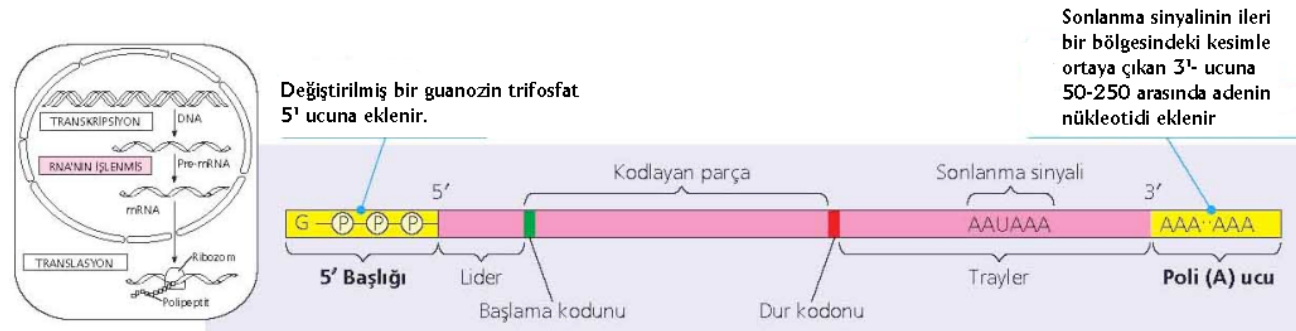
değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmı kolaylaştırır.



# Ökaryotlarda sonlanma

- Ökaryotlarda ise polimeraz enzimi öncül mRNA'daki bir AAUAAA dizisi olan sonlanma sinyalinden sonra da devam ederek yüzlerce nükleotit boyunca ilerler.



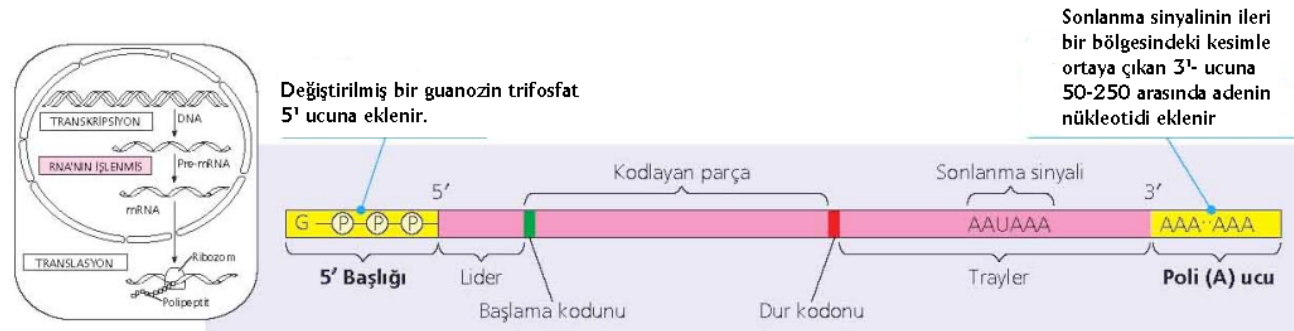
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmasını kolaylaştırır.

# Ökaryotlarda sonlanma

- Bu bölgeyi 10-35 nükleotit geçtikten sonraki bir noktada, öncül mRNA, enzimden kesilerek serbest kalır.
- Bu kesim noktası aynı zamanda, poli (A) kuyruğunun ilave edildiği yerdir (poli A kuyruğuna birazdan değinilecektir).



**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmı kolaylaştırır.

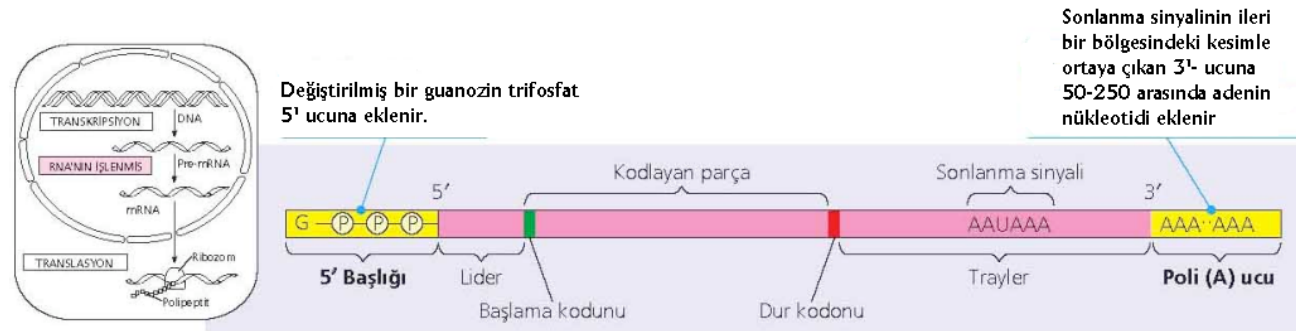


# RNA'nın değişikliğe uğratılması

- Transkripsiyon sonrasında sentezlenen öncül mRNA, çekirdekte bulunan bazı genler yoluyla değişikliğe uğratılır.
- Bu olay sırasında öncül mRNA'nın her iki ucu genellikle değiştirilir.
- Pek çok durumda molekülün bazı iç bölgeleri de kesilip çıkarılarak kalan parçalar birbiriyle birleştirilir.

# mRNA uçlarının değiştirilmesi

- Transkripsiyonda ilk sentezlenen uç olan 5'- ucuna, derhal guanin (G) nükleotidinin değişik bir formu olan bir başlık eklenir.
- Bu 5'- başlık iki önemli işleve sahiptir.



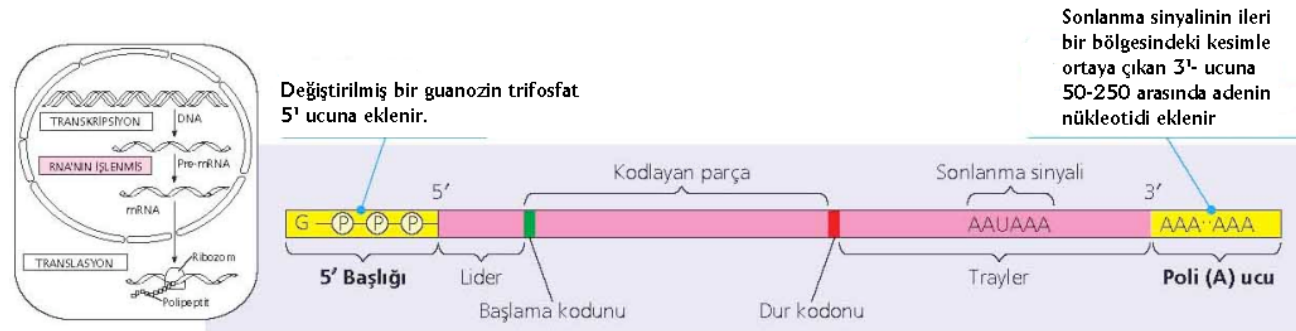
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmı kolaylaştırır.

# mRNA uçlarının değiştirilmesi

- Birincisi mRNA'yı hidrolitik enzimlerin etkisinden korur.
- İkincisi mRNA sitoplazmaya ulaştıktan sonra, 5'- başlığı, ribozomlar için "buraya bağlan" sinyali olarak iş görür.



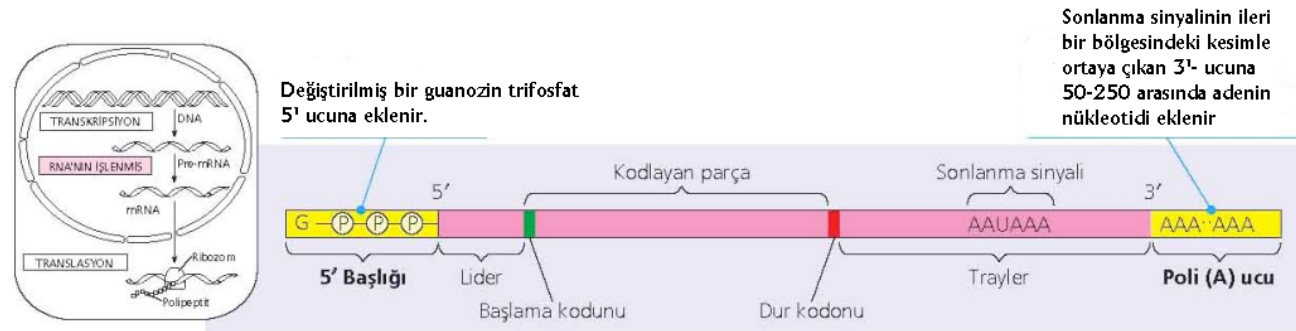
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'- başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değiştirilmiştir. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmasını kolaylaştırır.

# mRNA uçlarının değiştirilmesi

- mRNA'nın 3'- ucu da çekirdekte değişikliğe uğratılır.
- Bir enzim, 3'- ucuna 50-250 arasında adenin nükleotidinden oluşan bir poli A kuyruğu takar.



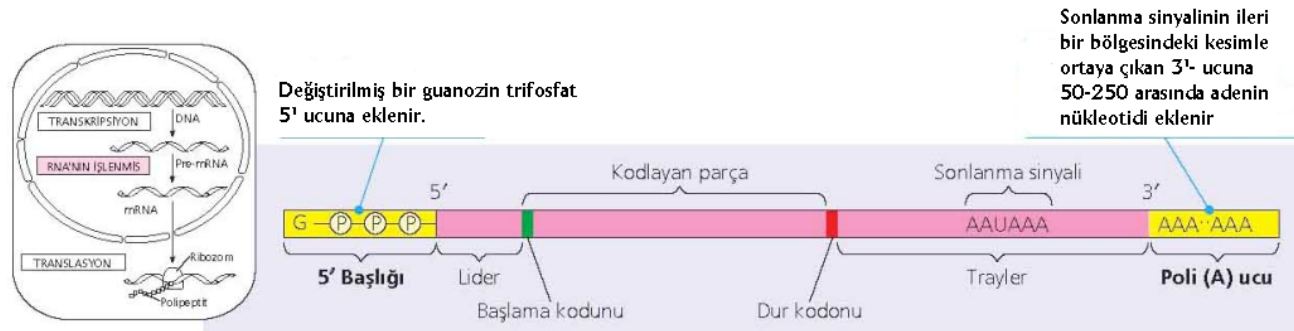
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmasını kolaylaştırır.

# mRNA uçlarının değiştirilmesi

- Poli A kuyruğu, RNA'nın parçalanmasını engeller ve muhtemelen ribozomların bağlanmasına yardımcı olur.
- Bu yapının aynı zamanda mRNA'nın çekirdekten taşınmasını kolaylaştırdığı düşünülür.



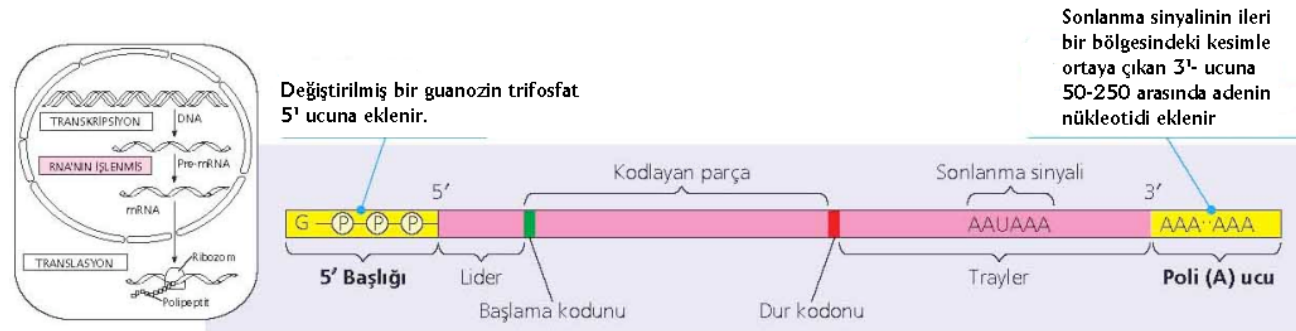
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekten çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmı kolaylaştırır.

# Kesintili genler ve RNA splicing !

- Başlangıçta sentezlenen RNA molekülünün büyük bir bölümü uzaklaştırılır.
- Bir çeşit “kes-yapıştır” işlemi olan bu olay RNA splicing olarak adlandırılır.



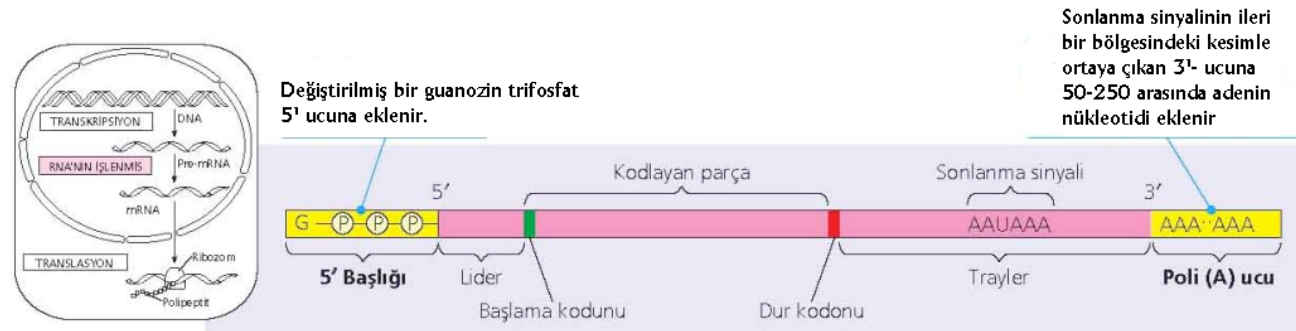
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmasını kolaylaştırır.

# Kesintili genler ve RNA splicing !

- Transkripsiyona kalıp olan DNA biriminin ortalama uzunluğu yaklaşık 8.000 nükleotittir.



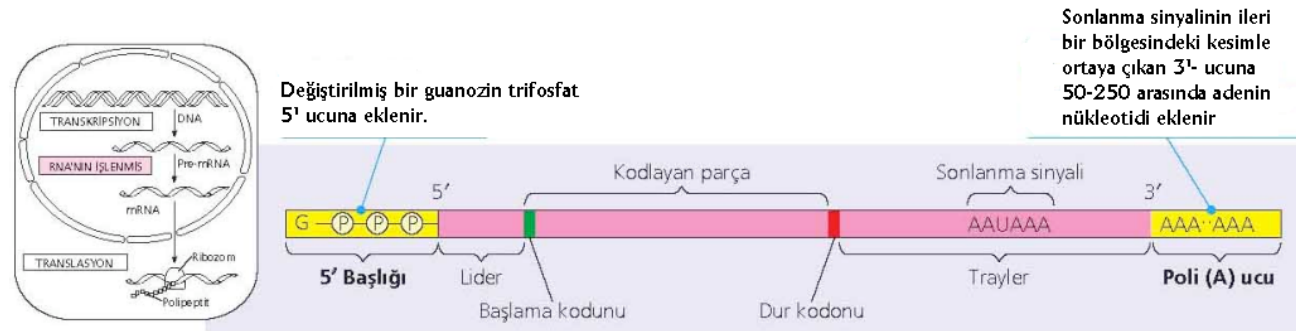
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmı kolaylaştırır.

# Kesintili genler ve RNA splicing !

- Dolayısıyla bundan sentezlenen primer RNA'nın da uzunluğu aynı olacaktır.



**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

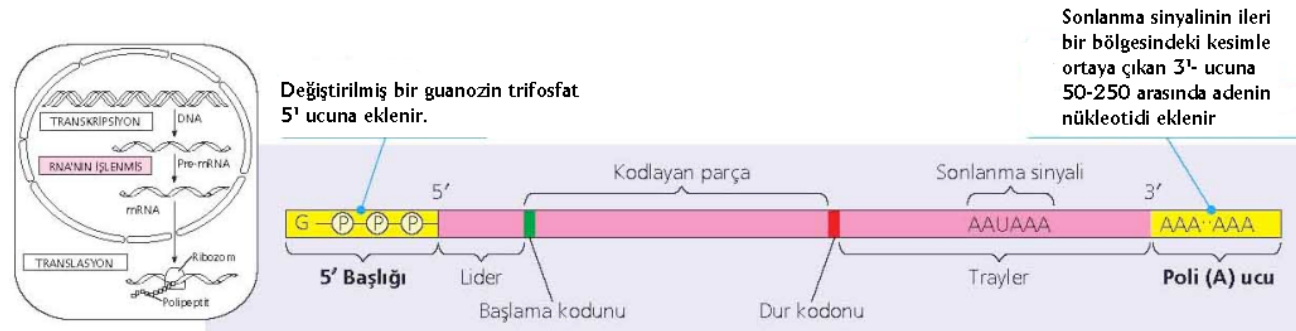
değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmasını kolaylaştırır.



# Kesintili genler ve RNA splicing !

- Ancak bu dizinin yalnızca 1.200 nükleotidlik bir kısmı, ortalama 400 aminoasit uzunluğunda bir proteini kodlamada kullanılır.



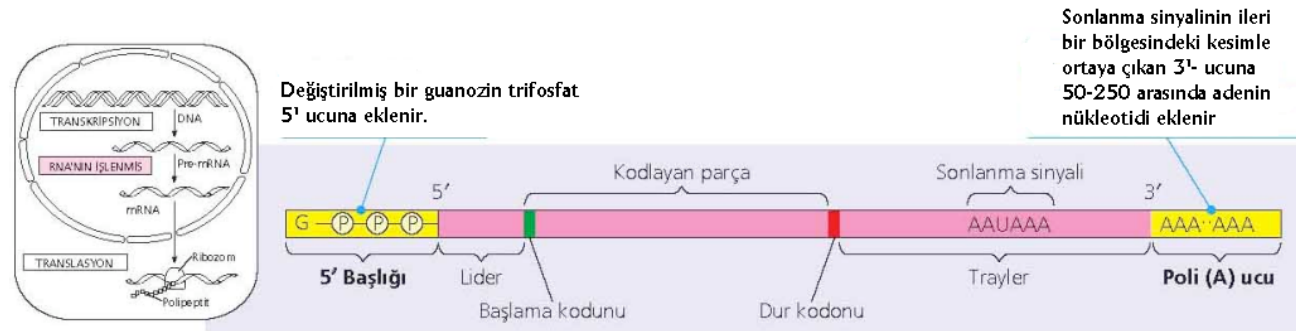
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmı kolaylaştırır.

# İntron-Ekzon

- Buradan da anlaşılacağı üzere, çoğu ökaryotik gen ve RNA transkriptleri kodlama yapmayan uzun nükleotit zincirlerine sahiptir.



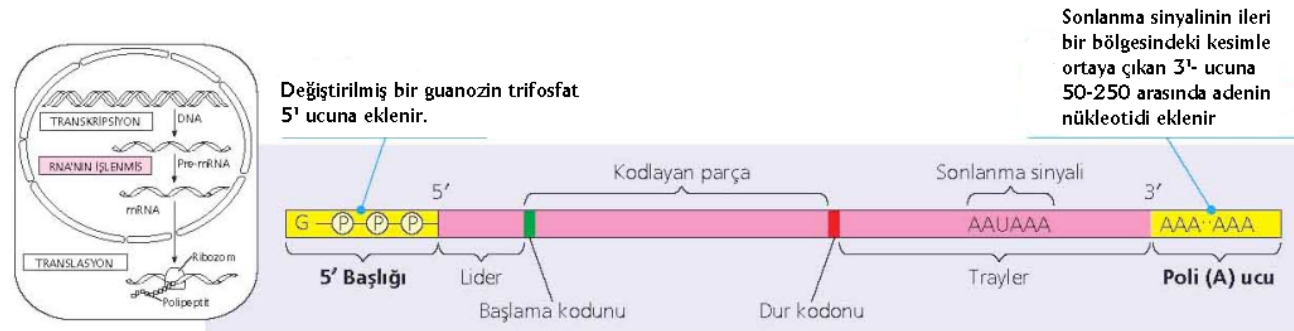
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmasını kolaylaştırır.

# İntron-Ekzon

- Kodlama yapan bölgeler arasında sıkışmış kodlama yapmayan nükleik asit parçalarına intron adı verilir.
- Diğer bölgeler ise aminoasitlere tercüme edilmekte olup ekzon olarak bilinir.



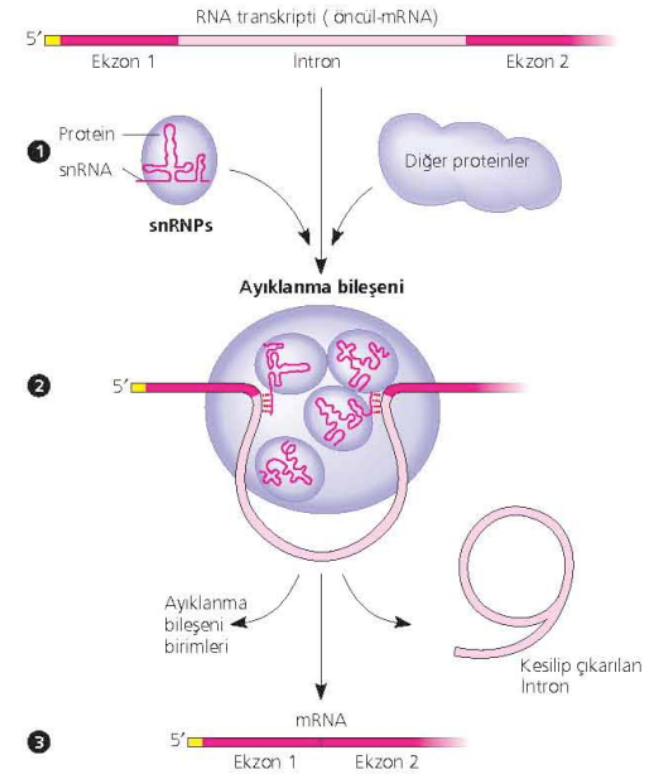
**ŞEKİL 17.8 RNA'nın işlenmesi: 5'-başlığının ve poli(A) kuyruğunun eklenmesi.** Ökaryotik bir öncül-mRNA molekülünün iki ucu enzimler tarafından

değişikliğe uğratılır. Değiştirilen uçlar, RNA'nın parçalanmadan korunmasına yardımcı olur; ve poli(A) ucu mRNA'nın çekirdekte çıkmasını kolaylaştırır. mRNA

sitoplazmaya ulaştığında değişikliğe uğramış uçlar, bazı sitoplazmik protein işbirliği yaparak ribozomların bağlanmasını kolaylaştırır.

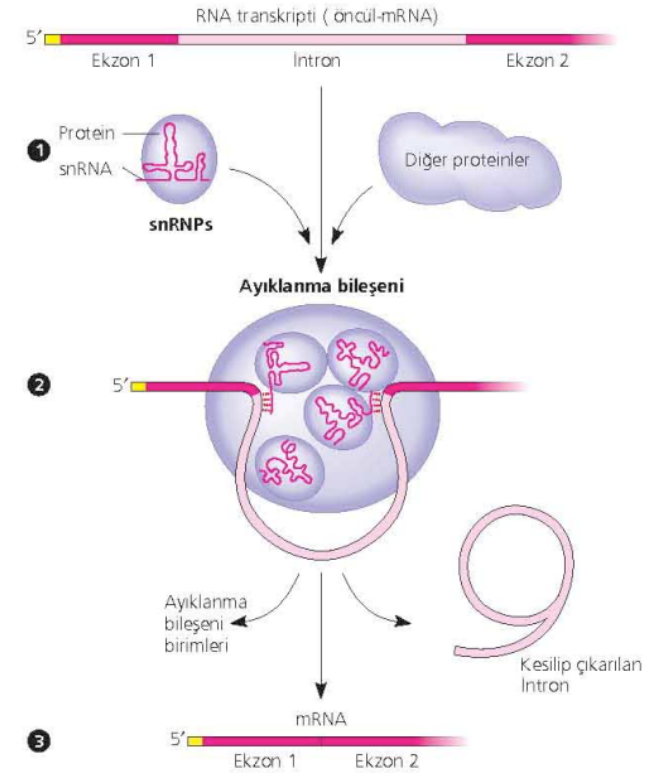
# Kes-Yapıştır (Splicing) işleminin mekanizması

- Kes-yapıştır işlemi ile ilgili sinyaller, intronların sonlarında bulunan kısa nükleotit dizileridir.
- Küçük nüklear ribonükleoproteinler (snRNP), bu kısa nükleotit dizilerini tanırlar.
- snRNP'ler, hücre çekirdeğinde yerleşmiş olup, RNA ve protein moleküllerinden oluşmuş yapılardır.



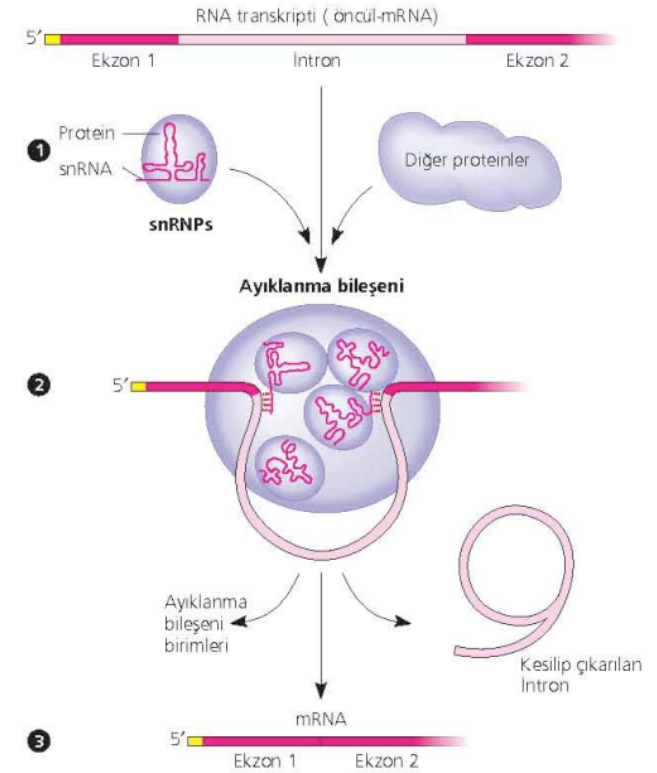
# Kes-Yapıştır (Splicing) işleminin mekanizması

- Bir snRNP partikülündeki RNA, küçük nüklear RNA (snRNA) olarak adlandırılır ve yaklaşık 150 nükleotit uzunluğundadır.
- Farklı snRNP'ler, ilave proteinlerle birleşerek neredeyse ribozom büyüklüğünde olan splaysozom (spliceosome) denen birliği oluşturur.



# Kes-Yapıştır (Splicing) İşleminin mekanizması

- Splayozom, intronun uçlarında bulunan kes-yapıştır bölgelerine bağlanır.
- Özel noktalardan keserek intronun serbest hale geçmesini sağlar.
- Kesim işleminin ardından intronun iki tarafında bulunan ekzonlar birleştirilir.

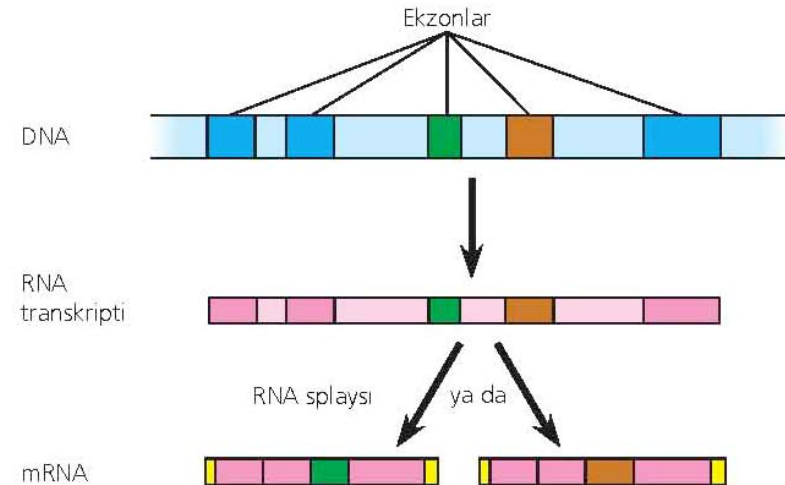


# Riboz(i)mler

- Bazı durumlarda kes-yapıştır işlemi, protein ve ekstra RNA molekülü bulunmadan gerçekleşir.
- İntron RNA, kendisini kesip çıkarma işlemini katalizler.
- Bir hücreli bir canlı olan *Tetrahymena*'da rRNA'nın üretilmesinde, kendi kendine kes-yapıştır işleminin gerçekleştiği görülür.
- Ribozimler, enzimler gibi katalizleyici olarak işlev görür.

# Alternatif RNA splicing !

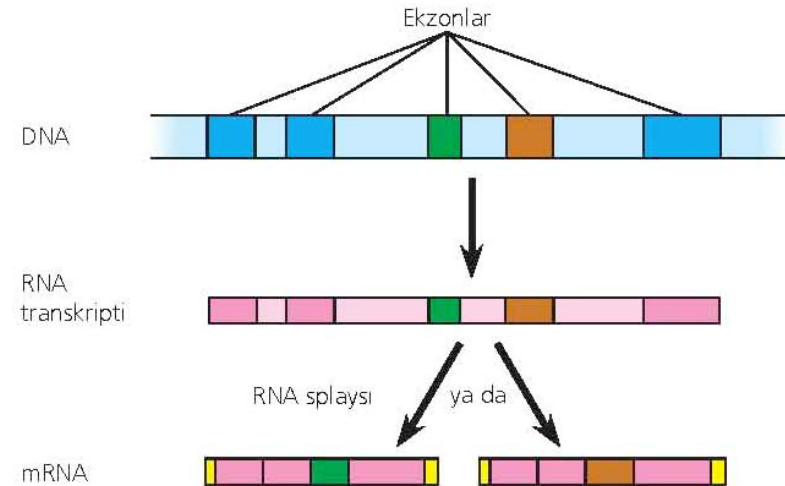
- Kesintili (split) genler, tek bir genden birden fazla tipte polipeptit kodlayabilmektedir.
- Alternatif RNA splicing olarak bilinen bu olayda, RNA'nın işlenmesi sırasında ekzonlar, farklı şekillerde bir araya getirilirler.





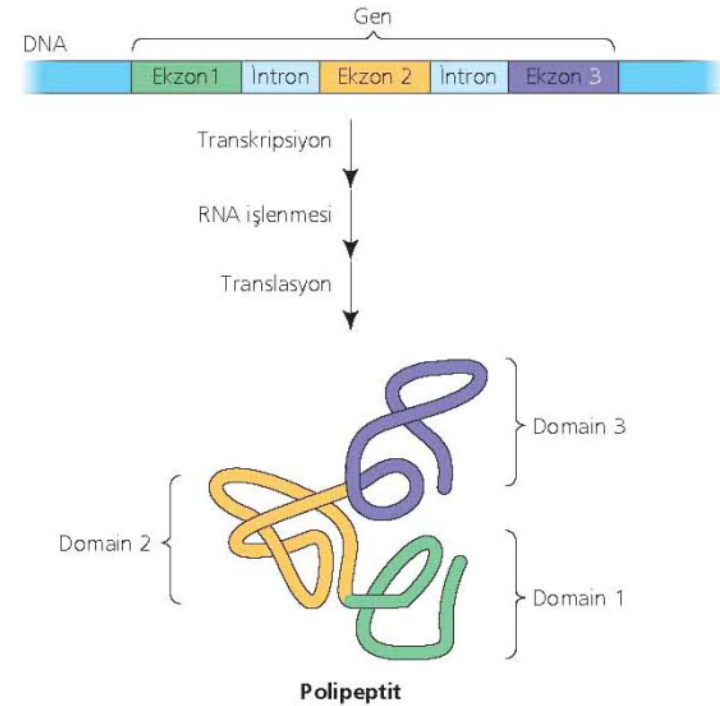
# Alternatif RNA splicing !

- İnsan Genom Projesi'nin ilk sonuçları, insanların nispeten az sayıda genle yaşamını sürdürebilmesinin nedeni olarak bu mekanizmayı ileri sürmektedir.



# Domain !!!

- Proteinlerin çoğu, domain adı verilen farklı yapısal ve işlevsel bölgelerden oluşurlar.
- Örneğin, enzimatik proteinlerin bir proteini aktif bölgeyi içerirken, diğer domaini proteinin hücre zarına tutunmasını sağlar.
- Pek çok durumda farklı ekzonlar, proteinin farklı domainlerini kodlar.



# İntronların evrimsel önemi

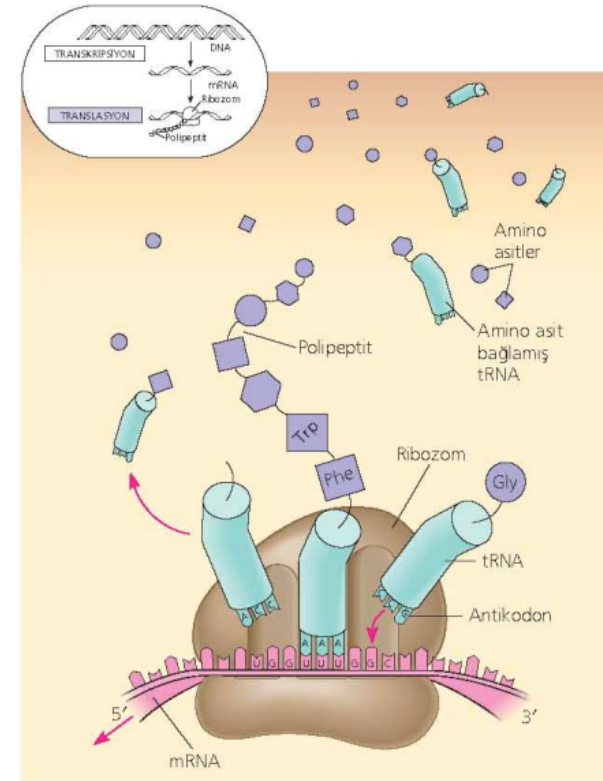
- İntronlar, genler arasında potansiyel yarar sahip olan krossing-over'in gerçekleşme olasılığını artırır.
- Basit olarak, krossing-over gerçekleşebilecek daha fazla bölge sağlayarak bir genin iki alleli arasındaki rekombinasyon için fırsatı artırır.
- Aynı zamanda, homolog olmayan genler arasında da ekzonların değişimi gerçekleşebilir.
- Ekzonların karıştırılmasının her türü, yeni işlev kombinasyonlarına sahip yeni proteinlerin oluşmasına yol açabilir.

# Translasyon: yakından bakış

- Hücre, translasyon işleminde, genetik mesajı tercüme eder ve buna uygun bir protein sentezler.
- Genetik mesaj, mRNA üzerinde bulunan kodonlardan oluşur.
- Bu kodonların tercümanı ise transfer RNA (tRNA) olarak adlandırılır.

# Translasyon: yakından bakış

- tRNA, sitoplazmanın aminoasit havuzundan aminoasitleri ribozoma taşır.
- Hücre, diğer bileşiklerden sentezlediği ya da hücreler arası sıvıdan alarak sitoplazmasında depoladığı 20 değişik aminoasite sahiptir.
- Ribozomlar, tRNA tarafından getirilen aminoasitleri, uzayan polipeptit zincirinin ucuna ekler.

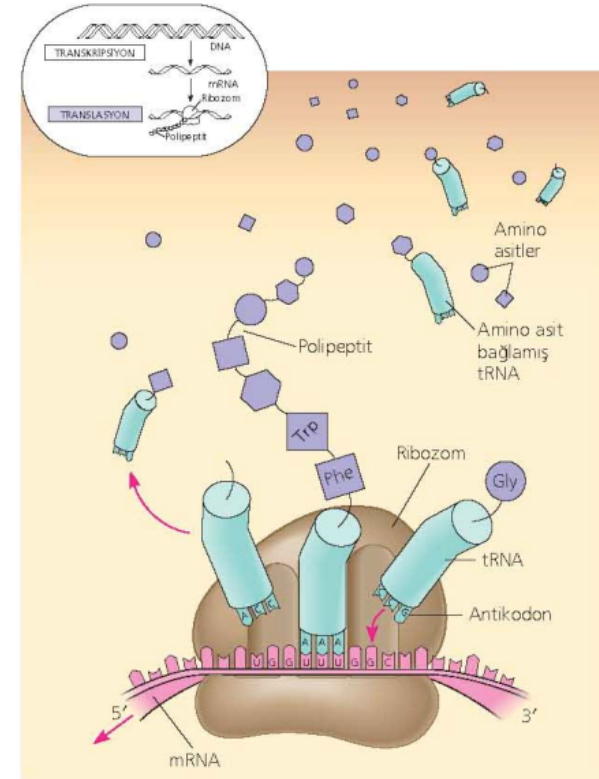


# Translasyon: yakından bakış

- tRNA molekülleri, tamı tamına birbirinin aynı değildir.
- Belirli bir aminoasiti taşıyan her bir tip tRNA, belirli bir mRNA kodonuna bağlanır.
- tRNA ribozoma ulaştığında bir ucunda özel bir aminoasit taşımaktadır.
- Diğer ucundaki nükleotit üçlüsü ise antikodon olarak adlandırılır ve bu bölge, mRNA üzerindeki komplementer kodonla baz eşleşmesi yapar.

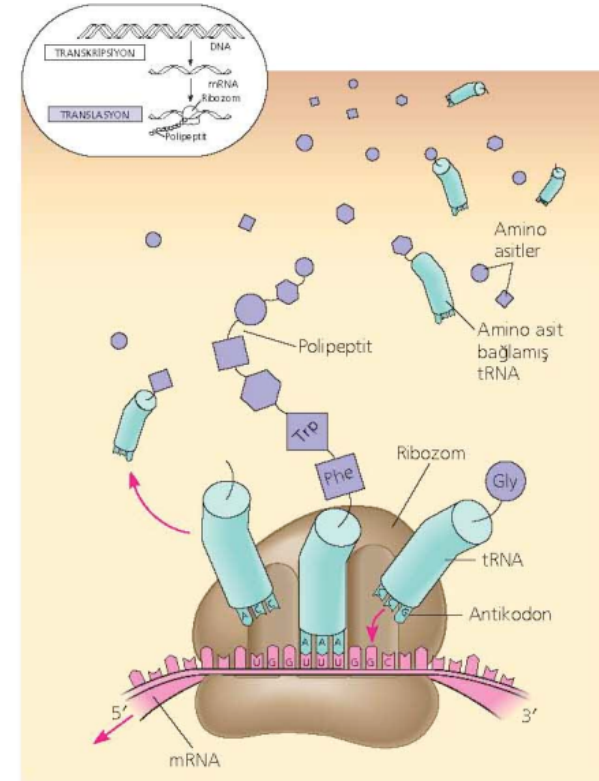
# Translasyon: yakından bakış

- Örneğin, mRNA kodonunun UUU olduğunu varsayalım.
- Bu durumda AAA antikodonuna sahip bir tRNA, bir ucunda hidrojen bağları ile kodona bağlanırken, diğer ucundan da UUU kodonunun karşılığı olan fenilalanin aminoasitini taşıyacaktır.



# Translasyon: yakından bakış

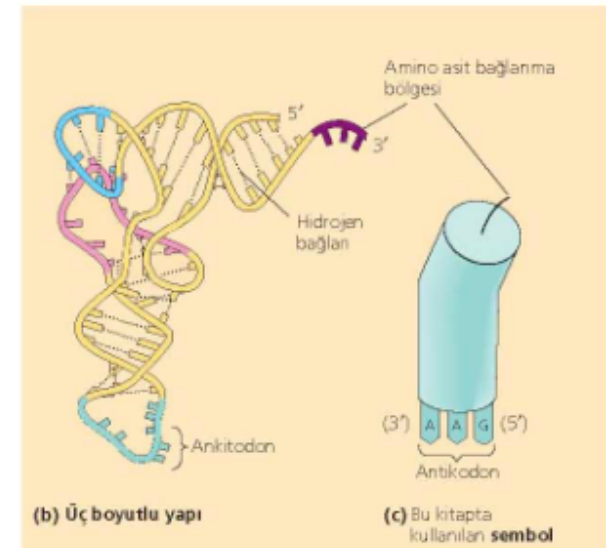
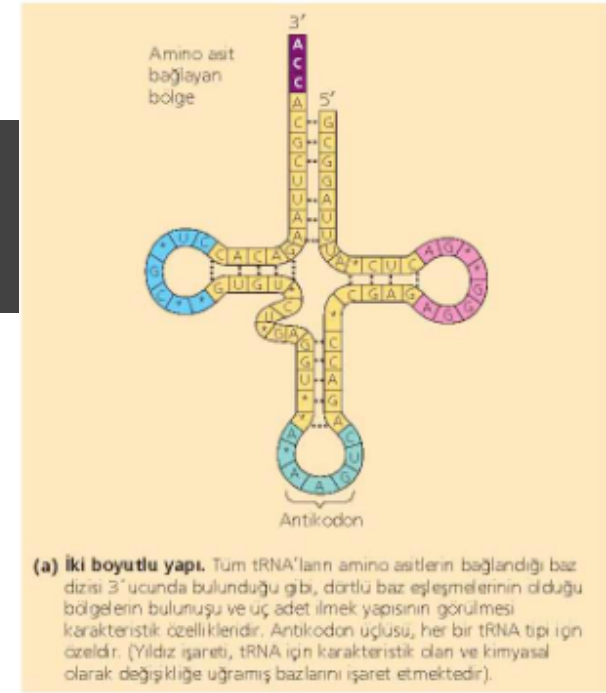
- Bildirilen sıradaki aminoasitlerin tRNA'lar tarafından taşınması ve ribozomların, bu aminoasitleri peptid zincirine eklemesi ile genetik mesaj kodon kodon tercüme edilir.





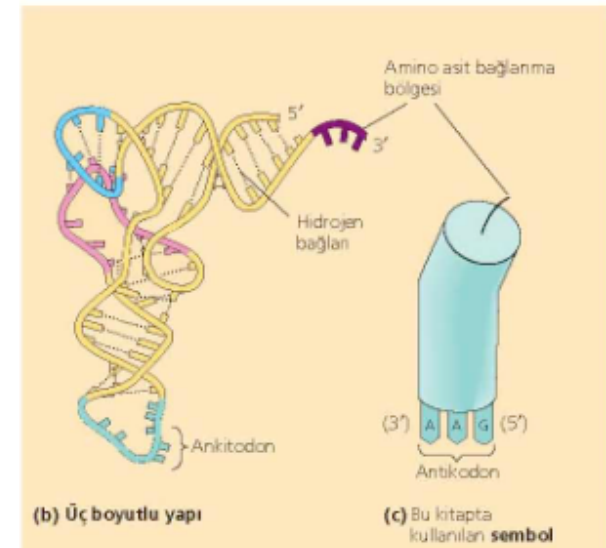
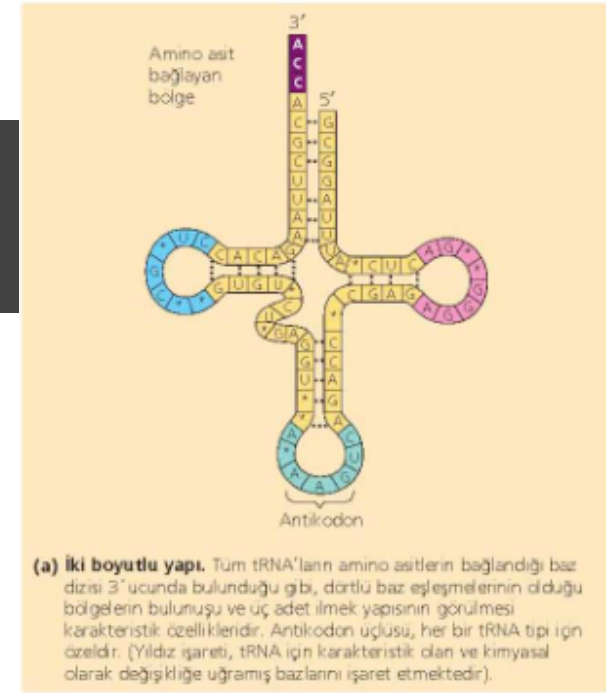
# tRNA'nın yapısı

- Bir tRNA molekülü yaklaşık 80 nükleotit uzunluğunda tek bir RNA zincirinden oluşmuştur.
- Bu RNA zinciri, kendi üstünde geriye doğru katlanarak nükleotit zincirinin farklı kısımları arasındaki etkileşimlerle güçlendirilmiş üç boyutlu bir molekül yapısı oluşturur.



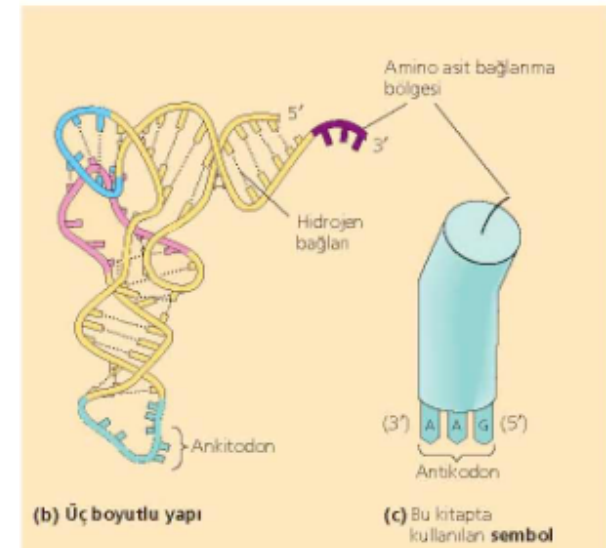
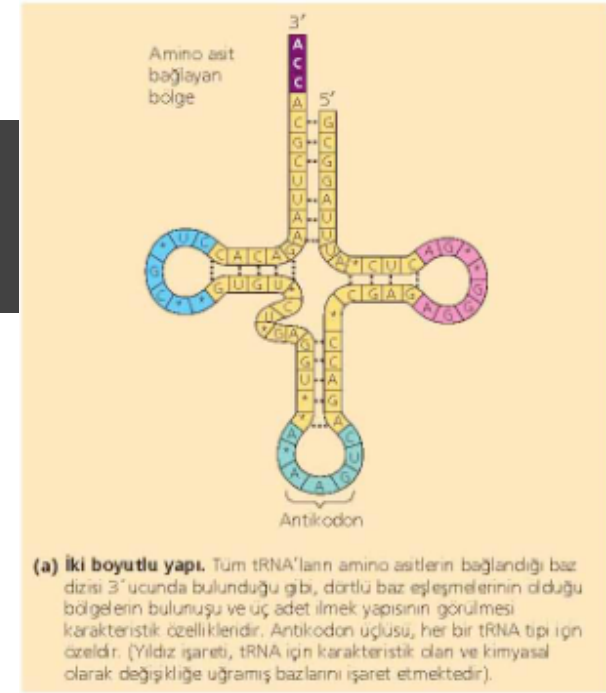
# tRNA'nın yapısı

- tRNA'nın belirli bölgelerinde bulunan nükleotit bazları, diğer bölgelerin tamamlayıcı bazları ile hidrojen bağları yapar.
- Molekül, iki boyutlu yapıda yonca yaprağı şeklinde görünür.



# tRNA'nın yapısı

- tRNA'nın bir ucunda özgül mRNA kodonuna bağlanan özelleşmiş baz üçlüsü olan antikodon adlı bir çıkıntı vardır.
- Molekül diğer ucunda ise aminoasiti bağlayan bölge bulunmaktadır.



## tRNA'nın yapısı

- Eğer bir aminoasiti tanımlayan her bir mRNA kodonuna karşılık bir tip tRNA olsaydı 61 adet tRNA tipi olacaktı.
- Ancak gerçekte sayı daha azdır (yaklaşık 45).
- Bazı tRNA'lar, iki veya daha fazla sayıda farklı kodonu tanıyabilen antikodonlara sahip olduğu için bu sayı yeterli olacaktır.

## Wobble esnekliği !!!

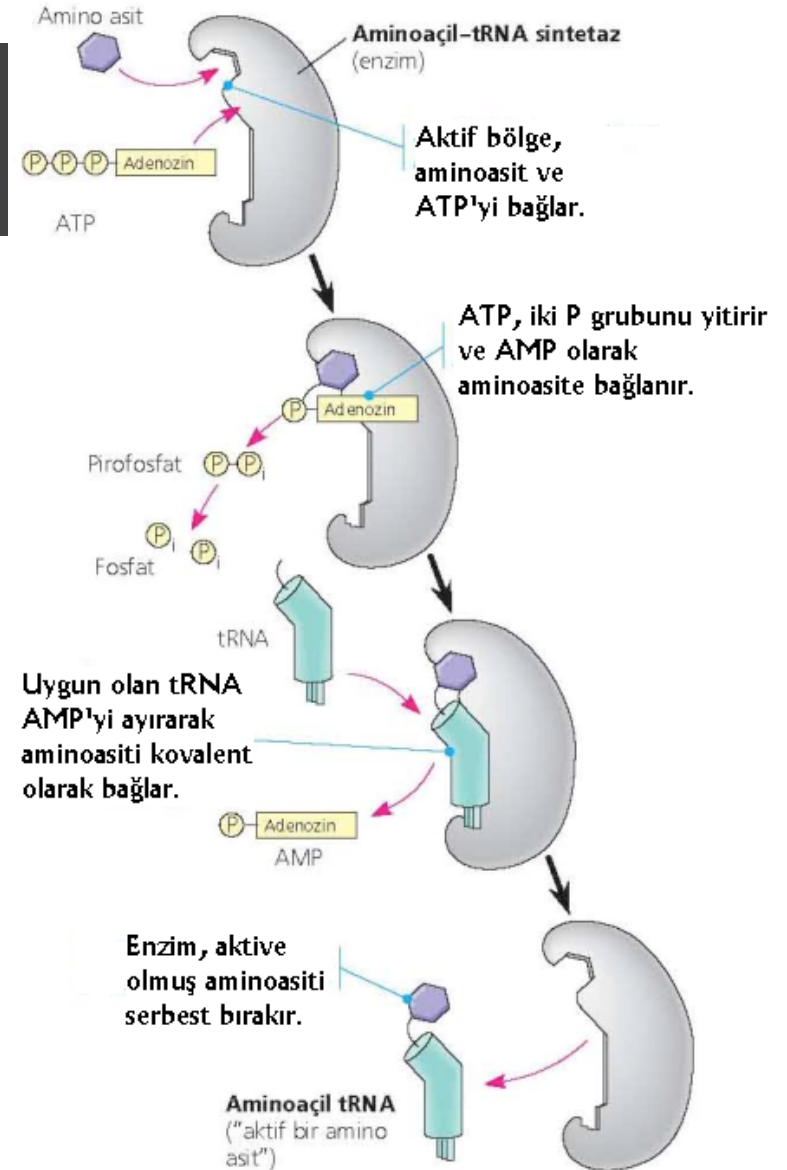
- Bir kodonun üçüncü bazı ve tRNA antikodonunda buna karşılık gelen baz arasındaki eşleşme kuralları çok katı değildir.
- Örneğin, bir tRNA antikodonundaki U bazı, mRNA kodonunun üçüncü pozisyonundaki A veya G'den herhangi birisi ile eş oluşturabilir.
- Baz eşleşme kurallarındaki bu esnekliğe Wobble adı verilir.

# Modifiye baz inozin (I) !!!

- En değişken tRNA'lar, antikodonun değişken pozisyonunda modifiye bir baz olan inozin (I) bulunduranlardır.
- İnozin, adeninin değişken bir formudur.
- I bazı, antikodonlar kodonlara bağlandığında üç bazdan herhangi birisi ile hidrojen bağı yağabilir (U, C veya A).
- Böylece CCI antikodonuna sahip bir tRNA, hepsi de "glisin" aminoasitini kodlayan GGU, GGC ve GGA kodonlarına bağlanabilir.

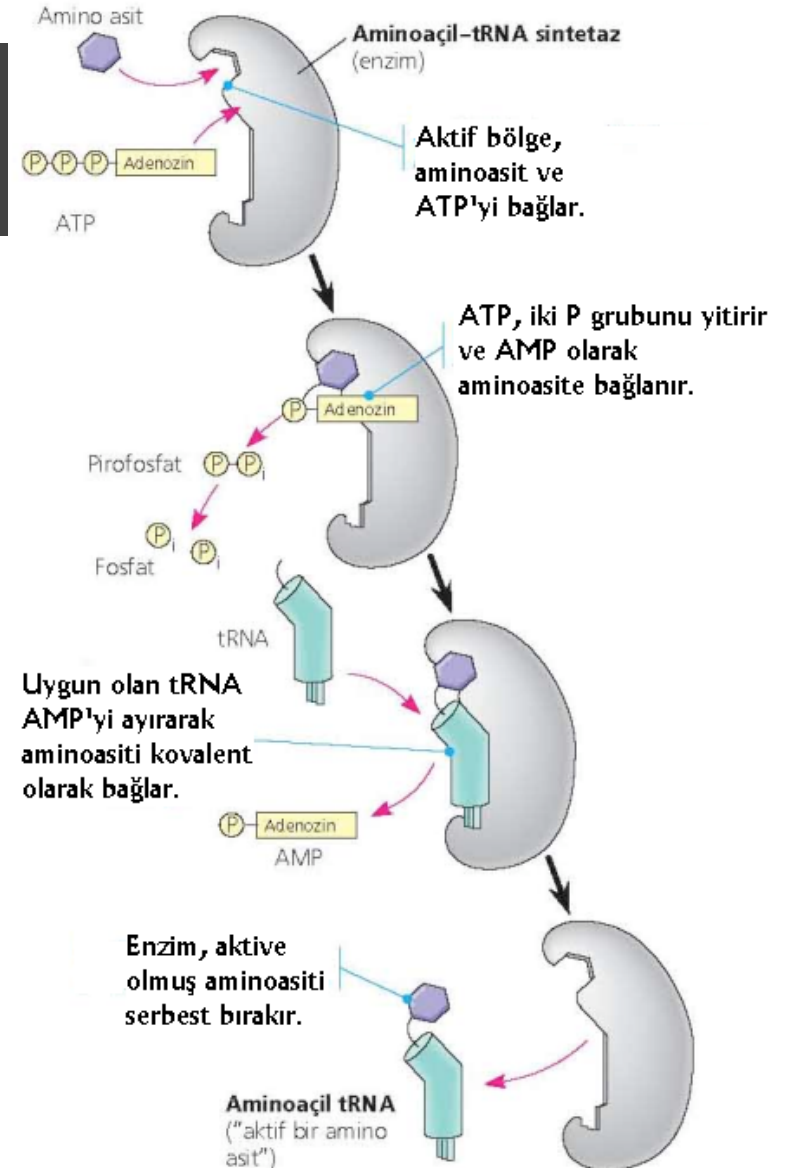
# Aminoasitlerin tRNA'ya bağlanması

- Her aminoasit, özgül bir enzim olan aminoasıl-tRNA sentetaz sayesinde doğru tRNA'ya bağlanır.
- Her aminoasit için bir enzim olmak üzere hücrede bu enzimlerin 20 çeşidi mevcuttur.



# Aminoasitlerin tRNA'ya bağlanması

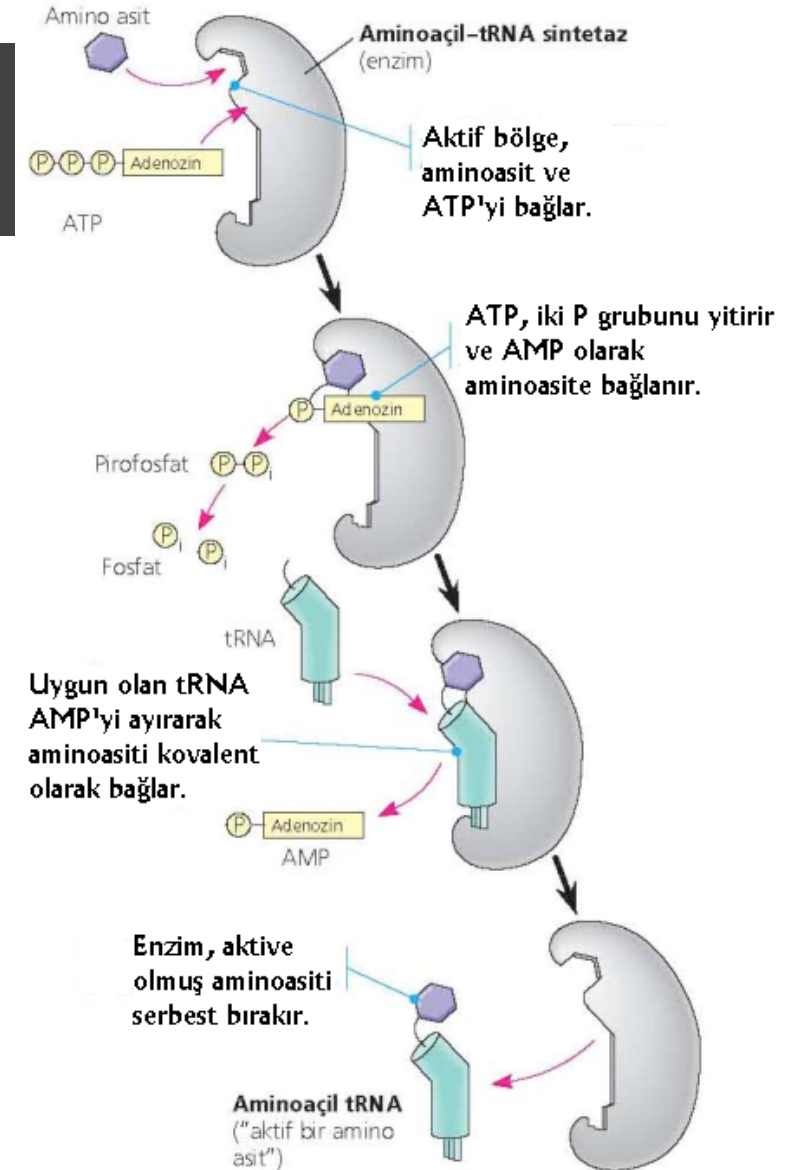
- Bu enzimlerin her bir tipinin aktif bölgesi, aminoasit ve tRNA'nın özel bir kombinasyonuna uyar.
- Bu enzim, ATP hidrolizi ile gerçekleşen bir olay ile aminoasit ve tRNA'nın kovalent olarak bağlanmasını katalizler.





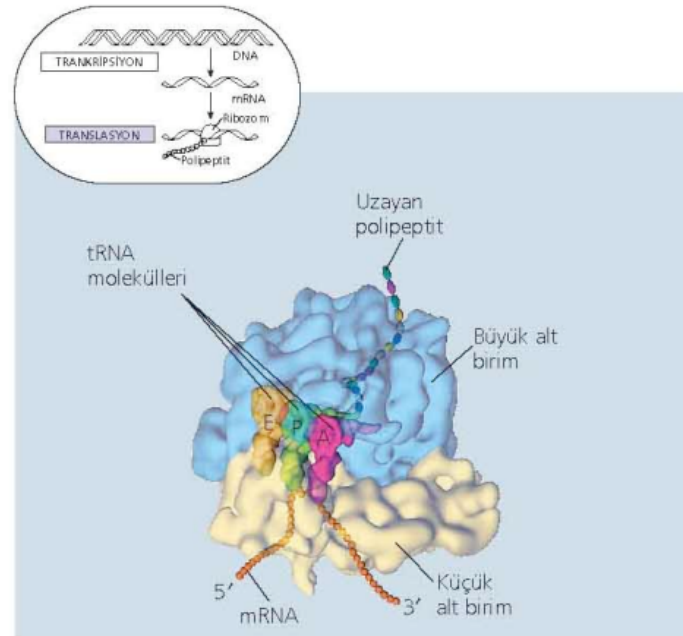
# Aminoasitlerin tRNA'ya bağlanması

- Sonuçta oluşan aminoasit-tRNA ya da aktifleştirilmiş aminoasit, enzimden ayrılır ve aminoasiti ribozom üzerinde uzanmakta olan polipeptit zincirine verir.



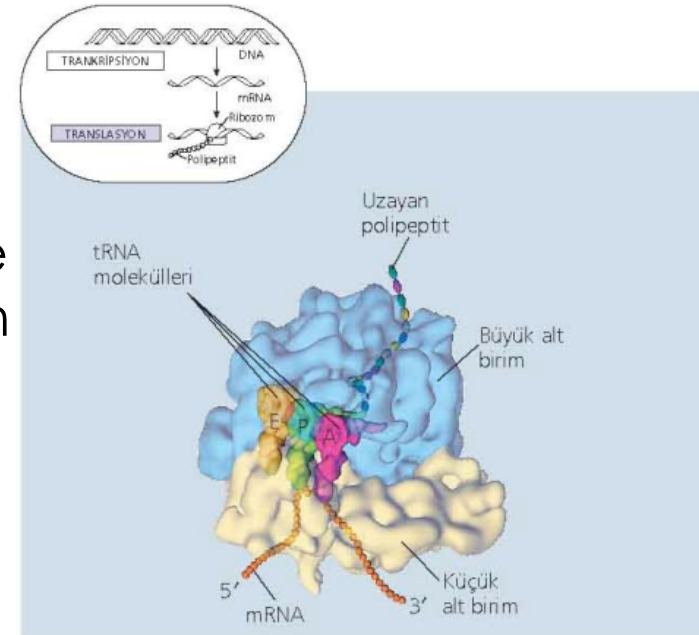
# Ribozomlar

- Ribozomlar, protein sentezi sırasında tRNA antikodonlarının mRNA kodonları ile özgül çift oluşturmalarını kolaylaştırırlar.



# Ribozomlar

- Büyük ve küçük alt birim olarak adlandırılan iki alt birimden oluşmuştur.
- Her bir alt birim, proteinlerden ve ribozomal RNA (rRNA) adı verilen moleküllerden yapılmıştır.



# Alt birimlerin yapımı

- Ökaryotlarda alt birimler çekirdekte yapılır.
- Kromozomal DNA üzerindeki rRNA genleri transkribe edilir, oluşan RNA işlenir ve sitoplazmadan taşınan proteinlerle birleştirilir.
- Yapımı tamamlanan alt birimler çekirdek porlarından sitoplazmaya aktarılır.

## Alt birimlerin yapımı

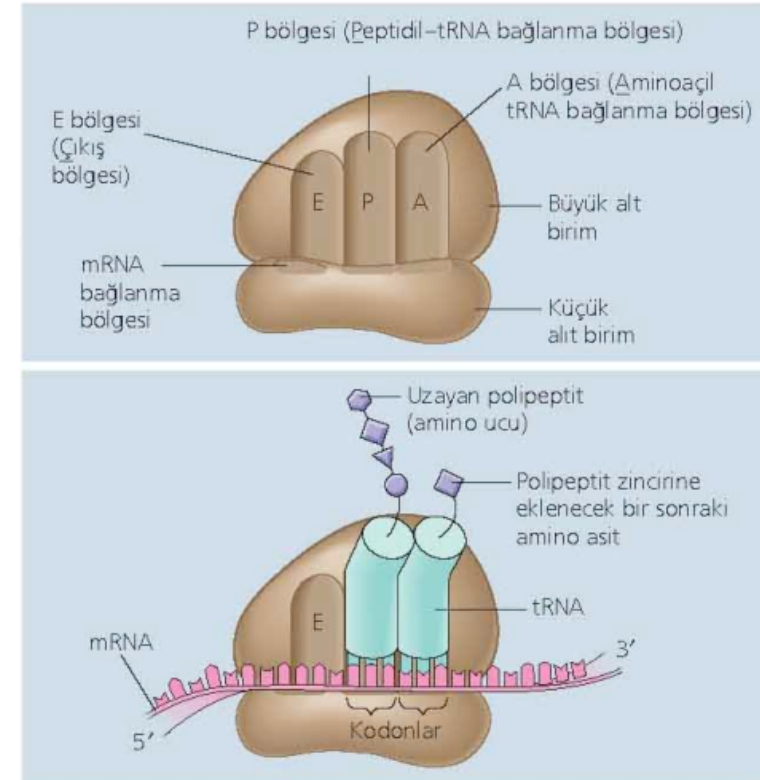
- Alt birimler, yalnızca bir mRNA'ya bağlandıklarında işlevsel bir ribozomu oluşturmak üzere bir araya gelirler.
- Bir ribozom kütlesinin yaklaşık 2/3'ü rRNA'dır.
- Pek çok hücre binlerce ribozoma sahip olduğundan rRNA, RNA tipleri arasında en fazla bulunandır.

# Alt birimlerin yapımı

- Ökaryotik organizmaların ribozomları, prokaryotlara göre biraz daha büyüktür ve moleküler kompozisyon açısından da farklılıklara sahiptir.
- Bu farklılıklar tıbbi açıdan önemlidir.
- Bazı antibiyotikler, ökaryotik ribozomların protein yapma yeteneğine etki etmeden prokaryotik ribozomu etkisiz hale getirir.
- Tetrasiklin ve streptomisin'in de aralarında bulunduğu ilaçlar bunlara örnek verilebilir.

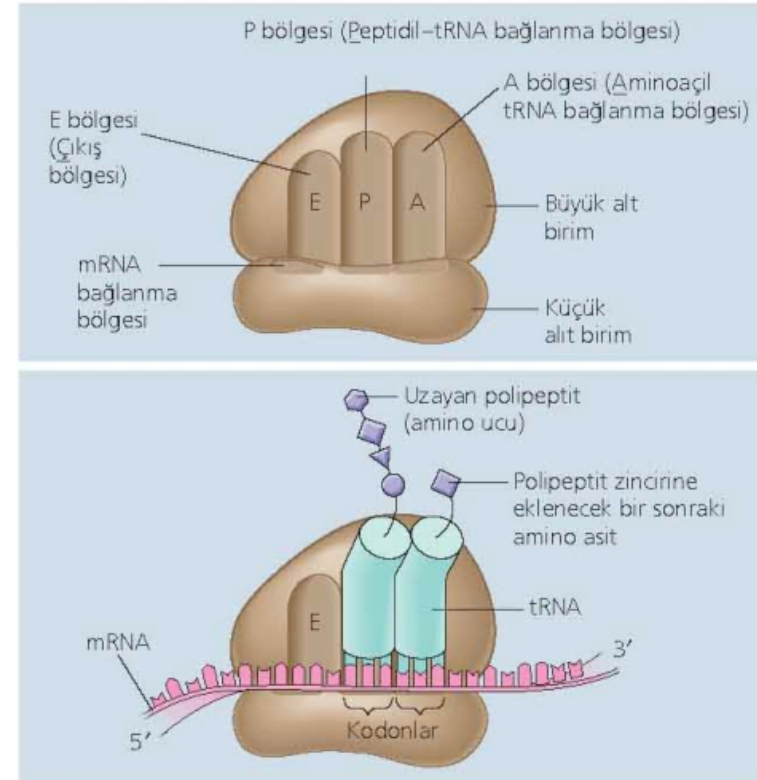
# Ribozomun ince yapısı

- Her ribozom, mRNA'nın bağlandığı bölgeye ilave olarak tRNA için üç adet bağlanma bölgesi içerir.
- A bölgesi (aminoasit-tRNA bölgesi): Zincire eklenecek bir sonraki aminoasiti taşıyan tRNA'yı bağlar.



# Ribozomun ince yapısı

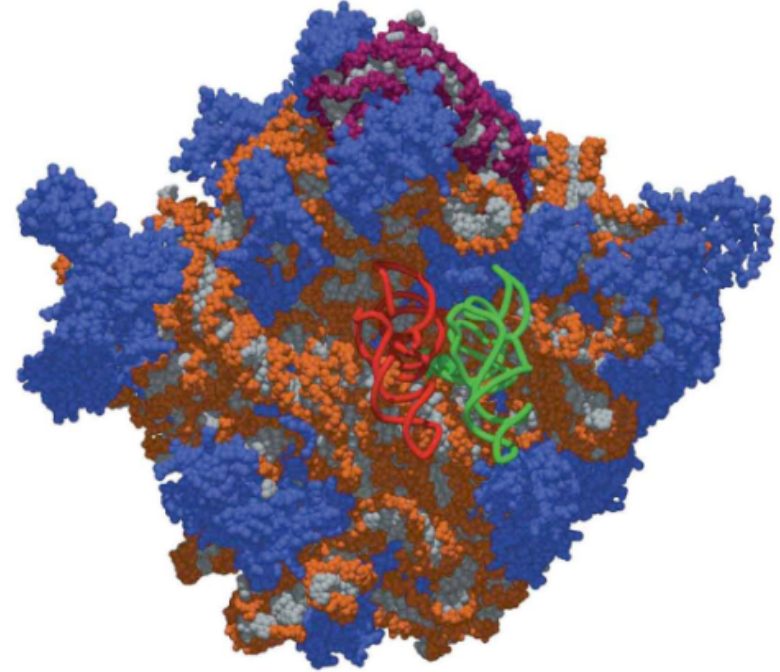
- P bölgesi (peptidil-tRNA bölgesi): Uzunmakta olan peptit zincirini taşıyan tRNA'yı bağlar.
- E bölgesi (çıkış): Taşıdığı aminoasiti bırakan tRNA'lar ribozomu bu bölgeden terk eder.





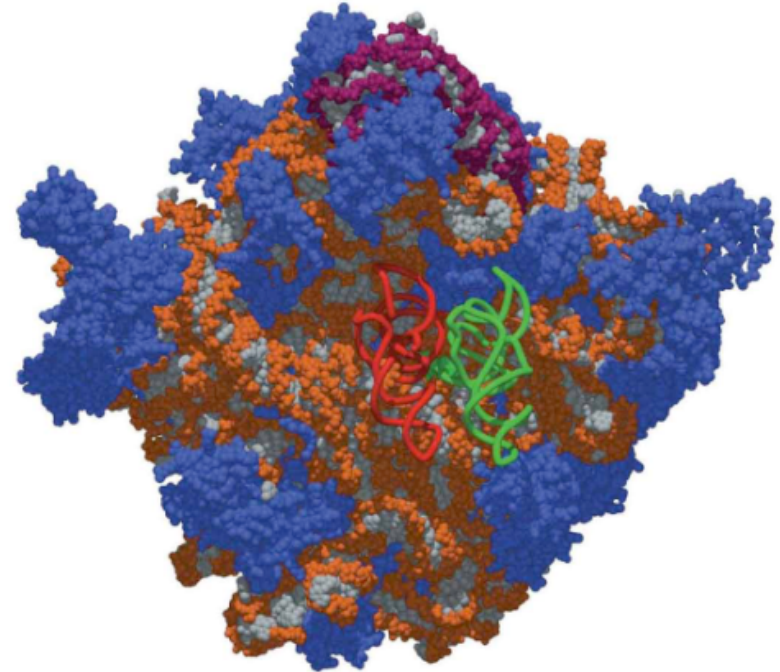
# Ribozomun ince yapısı

- ▣ Ribozomun yapısı, ribozomun fonksiyonundan, proteinin değil RNA'nın sorumlu olduğu hipotezini g¼c¼l¼ Şekilde destekler.
- ▣ RNA, iki alt birim ve A ve P b¼lgeleri ara y¼z¼nde bulunan temel bileşendir ve RNA, peptit bağı oluşumunun kataliz¼r¼d¼r.



# Ribozomun ince yapısı

- Bu nedenle ribozom, bir riboz(i)m olarak kabul edilebilir.
- Ribozom proteinleri büyük oranda dış tarafta bulunur ve genellikle yapısal rol alırlar.

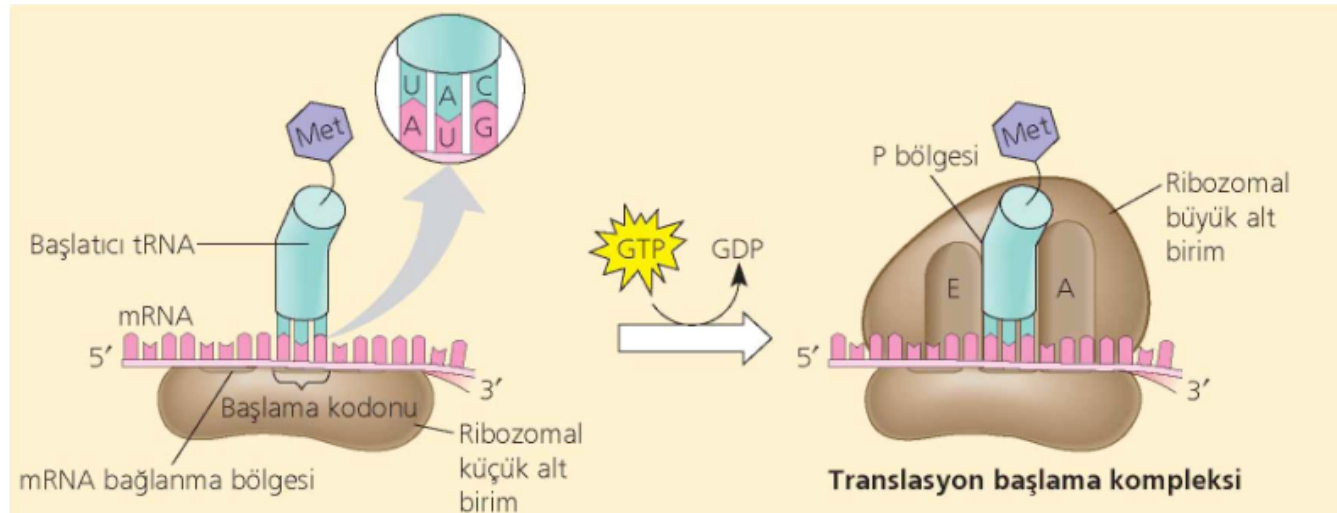


# Bir polipeptidin yapımı

- Translasyonu, transkripsiyona benzer şekilde üç evreye ayırabiliriz (başlama, uzama ve sonlanma).
- Bu üç evre; mRNA, tRNA ve ribozomlara yardımcı protein faktörlere gereksinim duyar.
- Zincirin başlaması ve uzaması aynı zamanda enerjiye gereksinim duyar.
- Bu enerji, ATP'ye benzer bir molekül olan GTP'nin hidrolizinden sağlanır.

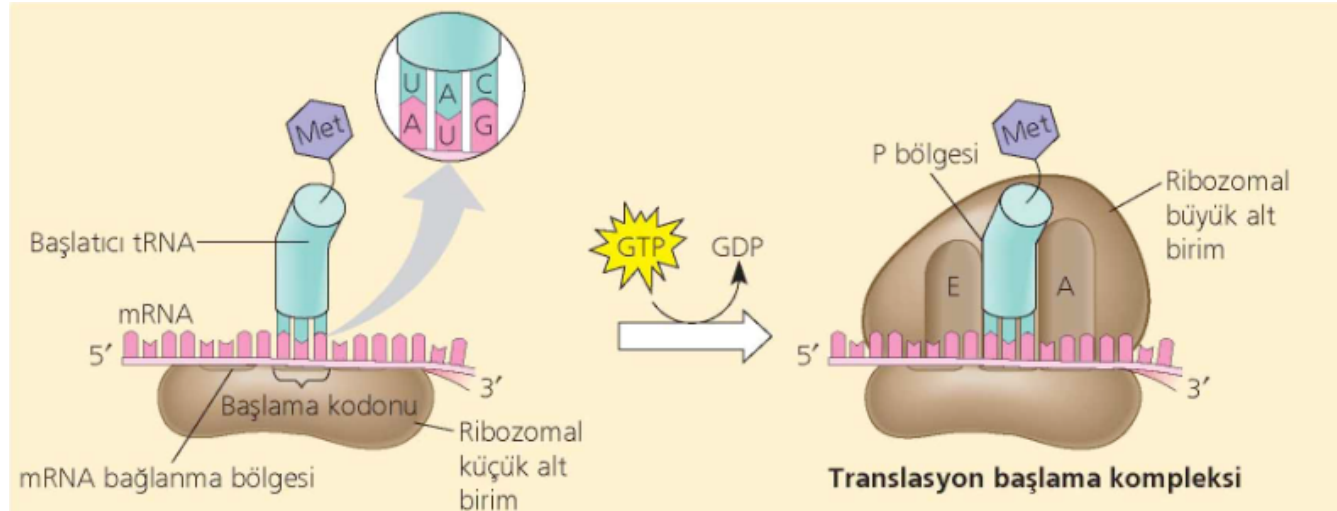
# Başlama

- Bu evre, polipeptit zincirinin ilk aminoasitini taşıyan tRNA ile mRNA'yı, ribozomun iki alt biriminde bir araya getirir.
- Önce ribozomun küçük alt birimi mRNA ve tRNA'ya bağlanır.



# Başlama

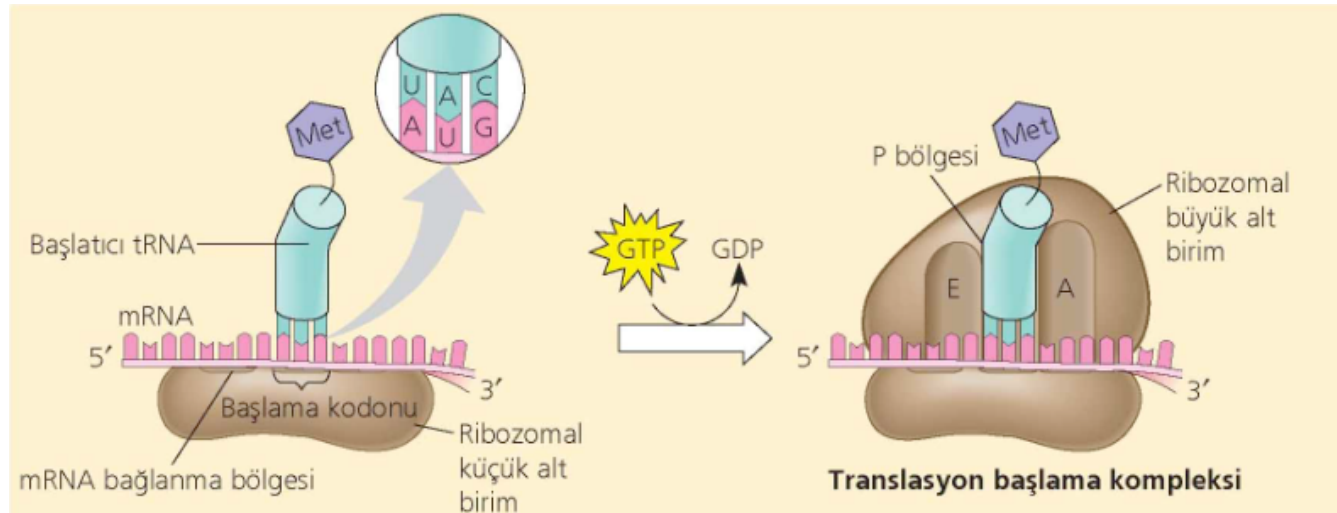
- Küçük alt birim, mRNA'nın 5'- ucundaki lider segmente bağlanır.
- Bakterilerde küçük alt birimdeki rRNA, mRNA'nın lider bölgesinde buluna özel bir nükleotit dizisi ile eşleşir.





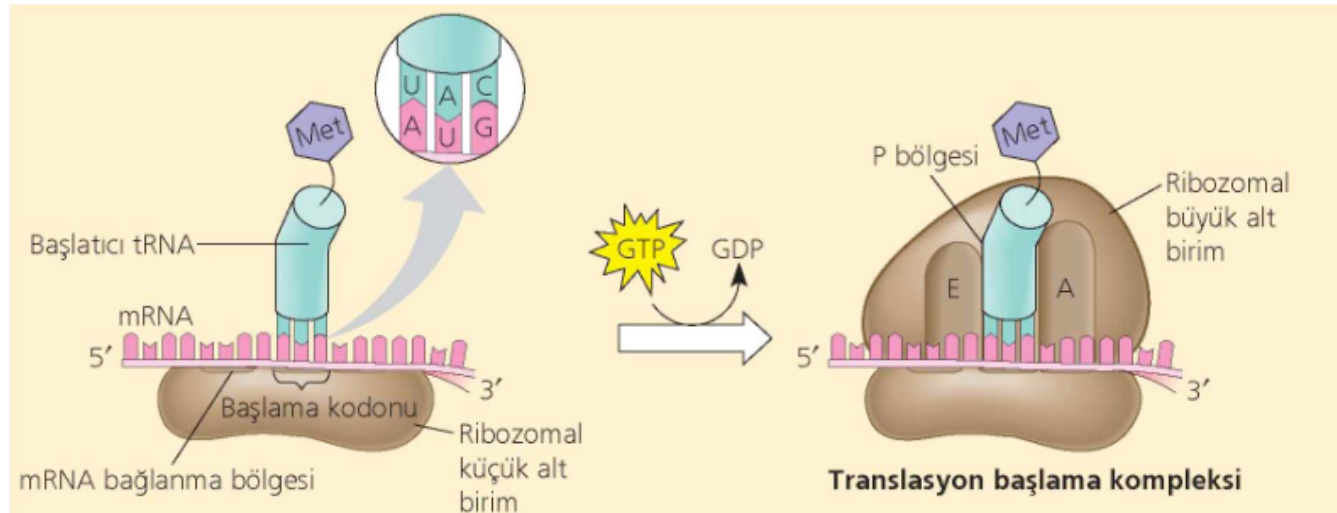
# Başlama

- mRNA, başlatıcı tRNA ve küçük alt birim birleşmesinden sonra büyük alt birim de bu komplekse bağlanır.
- Başlama faktörleri adı verilen proteinler, bu birimlerin tümünü bir araya getirir.



# Başlama

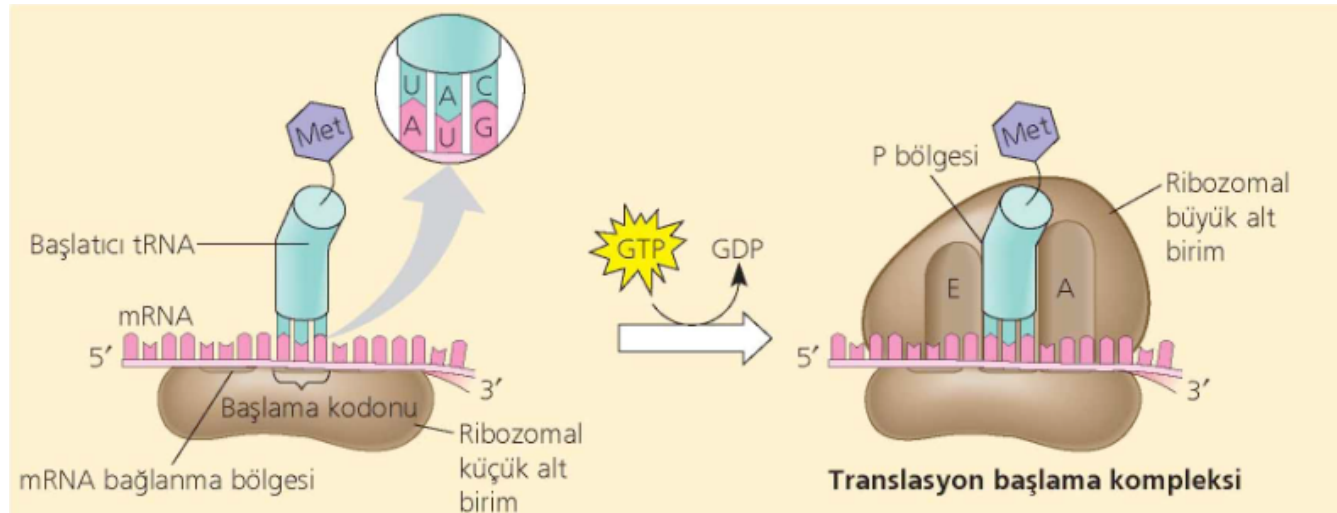
- Başlama kompleksinin oluşumunda enerji GTP molekülünden sağlanır.
- Kompleks oluşumu tamamlandığında başlatıcı tRNA ribozomun P bölgesine yerleşir.





# Başlama

- Boş olan A bölgesi bir sonraki aminoasit-tRNA'nın bağlanması için hazırdır.
- Bir polipeptitin sentezi, onun amino ucundan başlatılır.

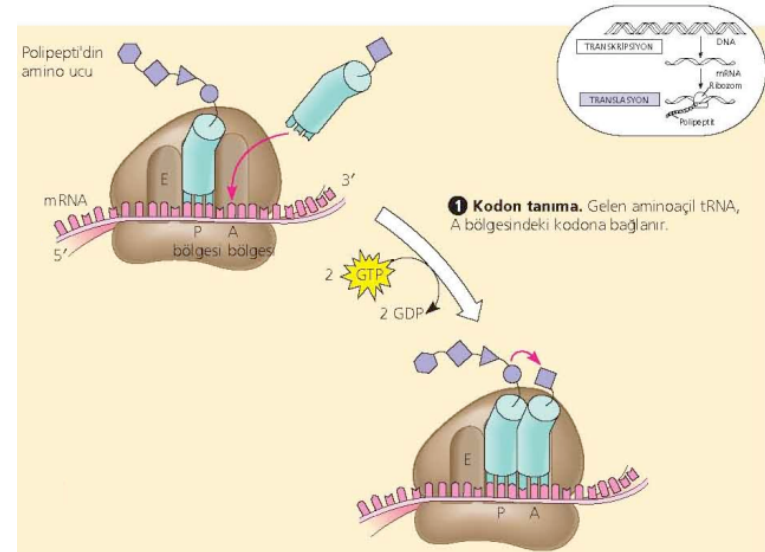


# Uzama

- Bu evrede, aminoasitler önceki aminoasite tek tek eklenir.
- Her ekleme uzama faktörleri denilen birçok proteinin iştirakini gerektirir.
- Uzama, üç aşamalı bir döngü şeklinde gerçekleşir:
  - Kodon tanıma
  - Peptit bağı oluşumu
  - Translokasyon (yer değiştirme)

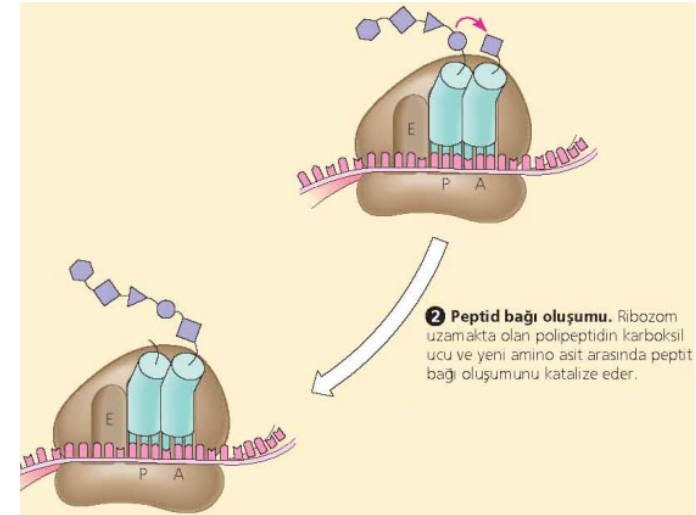
# Kodon tanıma

- ▣ Ribozomun A bölgesindeki mRNA kodonu, uygun aminoasiti taşıyan tRNA antikodonu ile hidrojen bağı yapar.
- ▣ Bir uzama faktörü, tRNA'yı A bölgesine yönlendirir.
- ▣ Bu evre iki molekül GTP'nin hidrolizine ihtiyaç duyar.



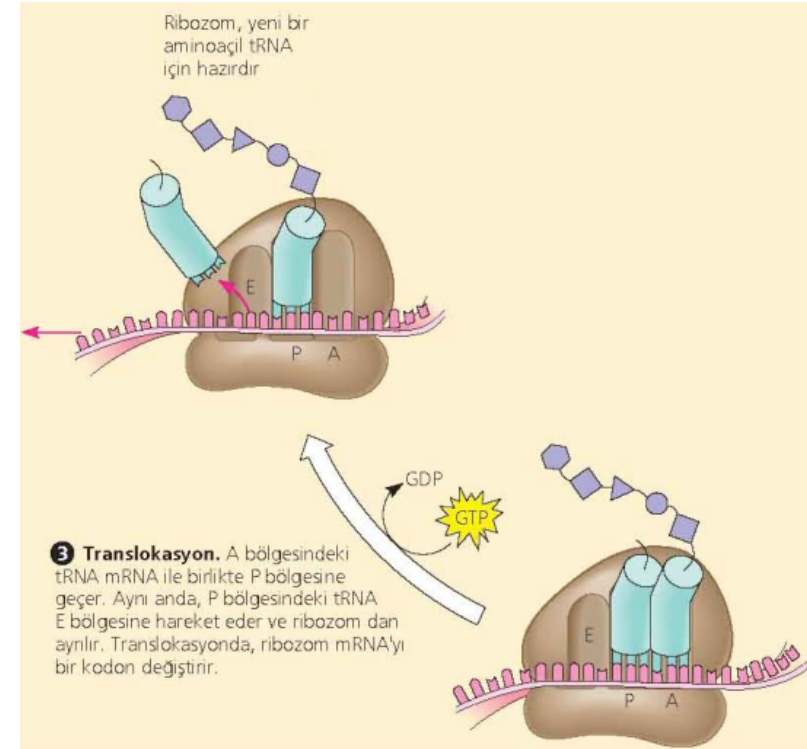
# Peptit bağı oluşumu

- Ribozomun büyük alt birimindeki rRNA molekülü, uzamakta olan polipeptitin P bölgesinden ayrılmasını sağlar.
- Bu sayede A bölgesine yeni getirilmiş aminoasitin peptit bağı ile eklenmesini katalizler.
- Bu evrede, polipeptit, bağı olduğu tRNA'dan ayrılır ve bölgesindeki tRNA'nın taşıdığı aminoasite karboksil ucundan eklenir.



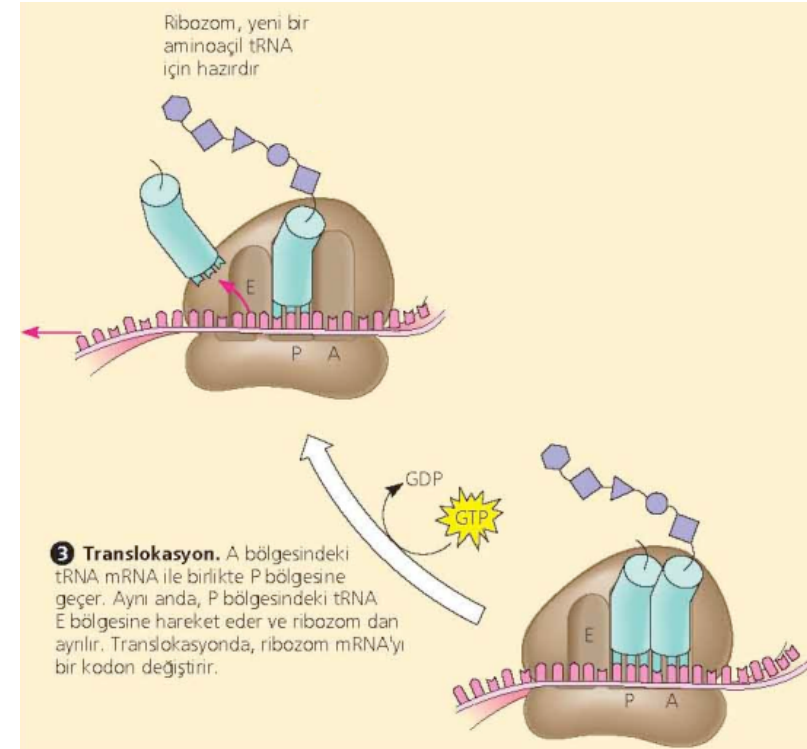
# Translokasyon (yer değiştirme)

- Bu evrede A bölgesindeki tRNA, taşıdığı polipeptit ile birlikte P bölgesine aktarılır.
- tRNA ilerlediğinde, antikodonu, mRNA kodonuna hidrojen bağları ile bağlı kalır.
- mRNA ilerler ve A bölgesine okunacak bir sonraki kodon getirilmiş olur.



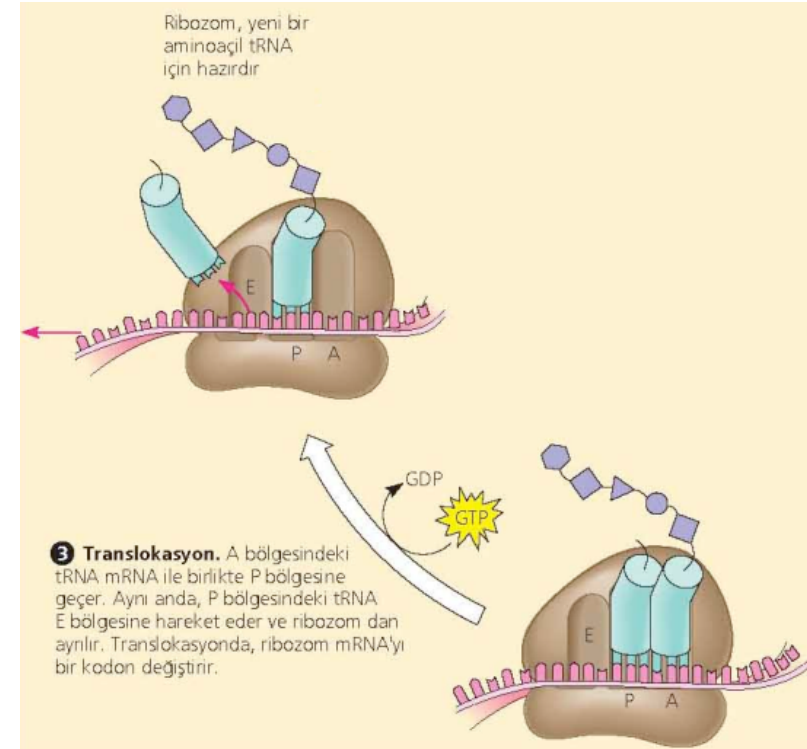
# Translokasyon (yer değiştirme)

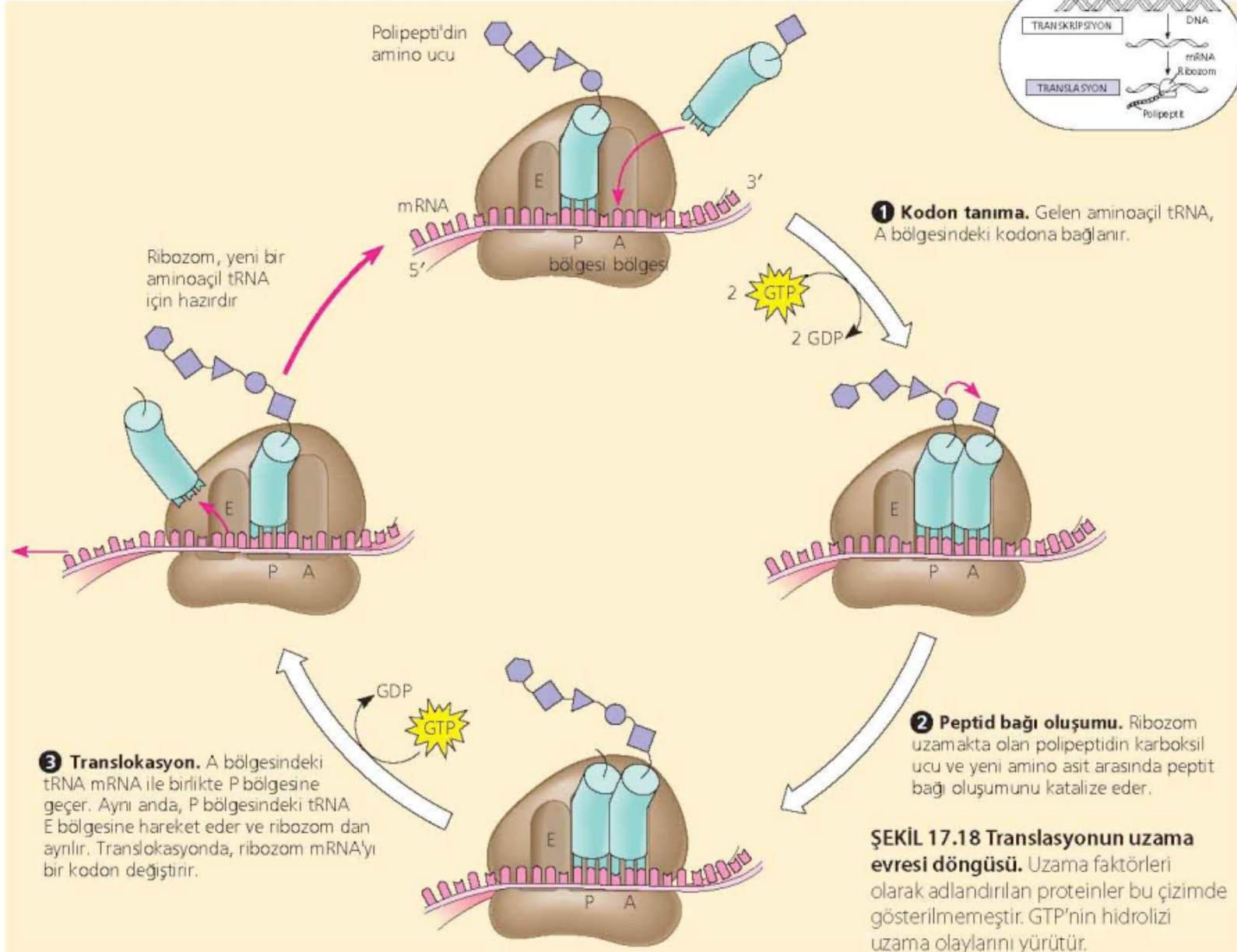
- Aynı zamanda P bölgesinde olan tRNA, E bölgesine hareket eder ve buradan ribozomu terk eder.
- Bu evre bir adet GTP'nin hidrolizinden sağlanan enerjiye ihtiyaç duyar.



# Translokasyon (yer değiştirme)

- Uzama d6ngüsü saniyenin onda birinden daha az sūrede tamamlanır ve polipeptit zinciri tamamlanana dek her bir aminoasitin eklenmesinde tekrarlanır.

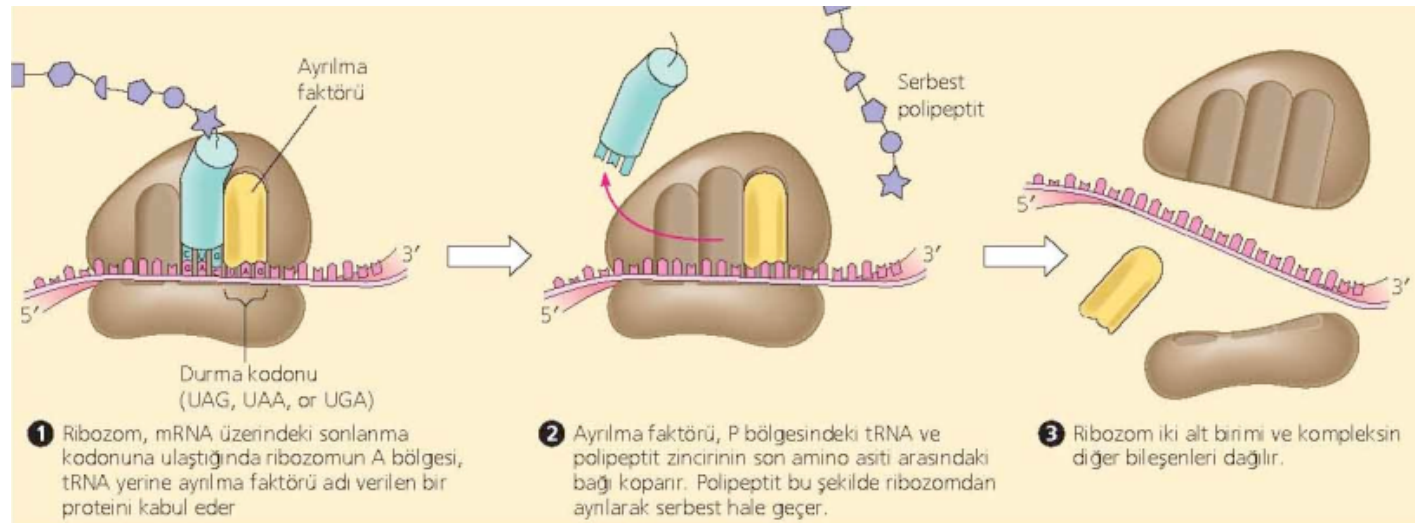






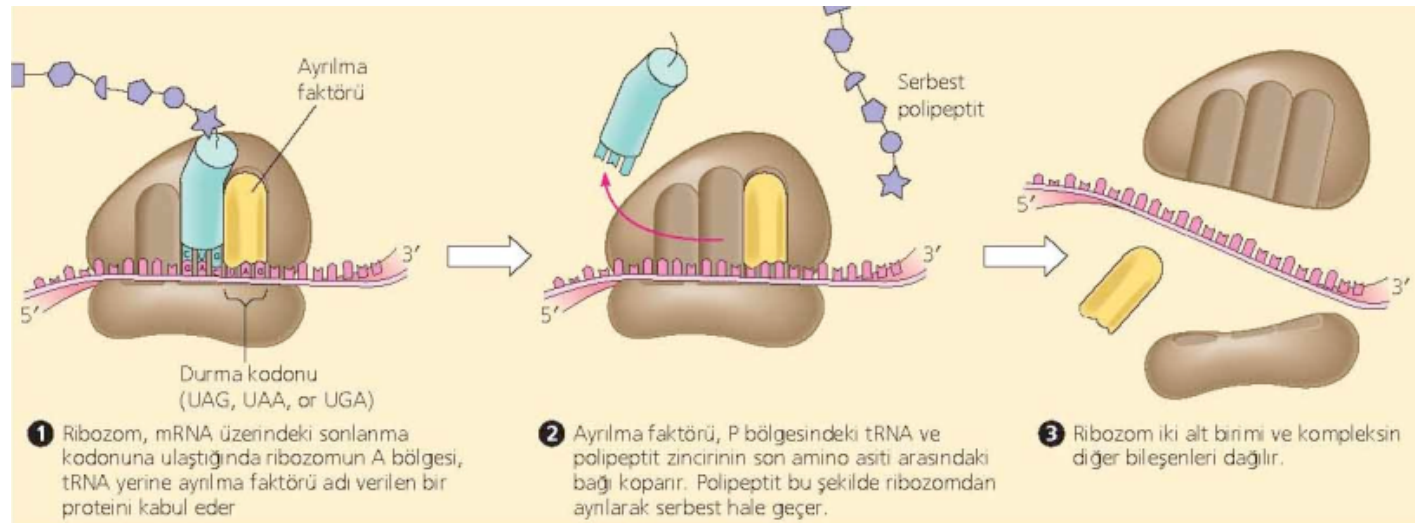
# Sonlanma

- Translasyonun son evresidir.
- Uzama evresi, mRNA üzerindeki dur kodonunun ribozom üzerinde A bölgesine ulaşmasına kadar devam eder.



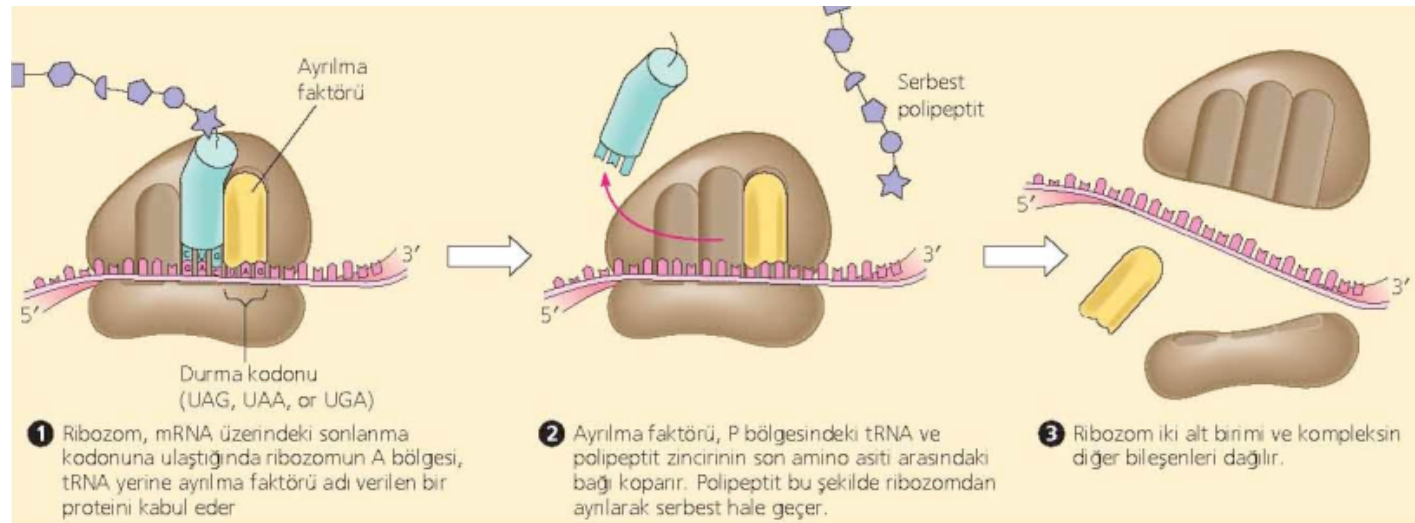
# Sonlanma

- Özel baz üçlüleri olan UAA, UAG ve UGA kodonları, aminoasitleri kodlamaz.
- Fakat bu üçlüler translasyonu durduran sinyallerdir.



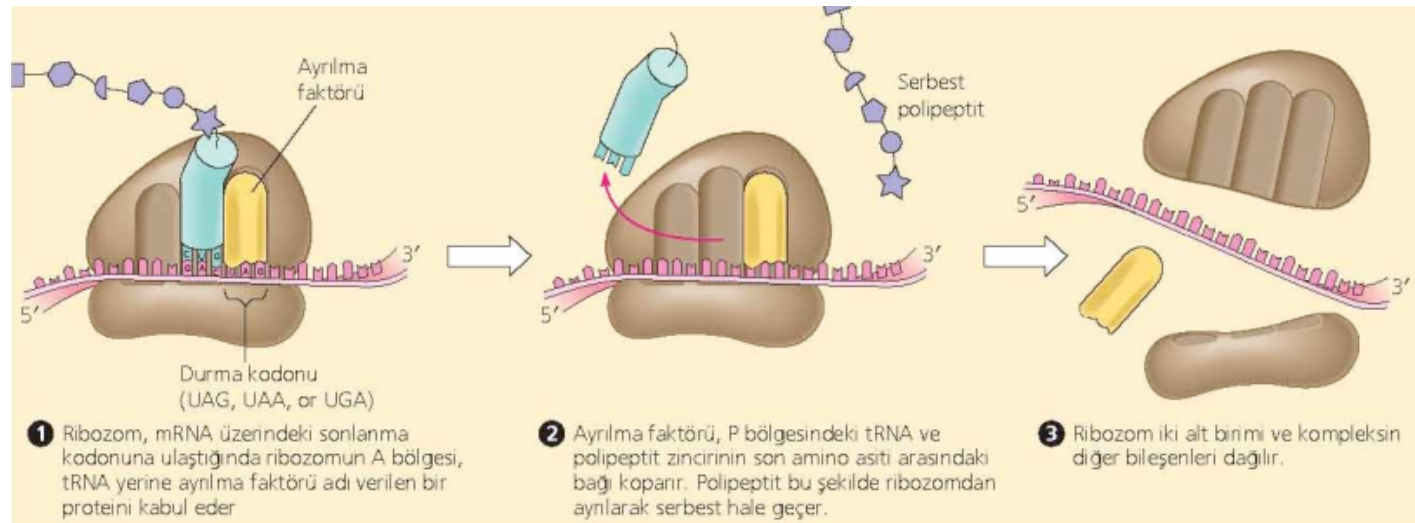
# Sonlanma

- Salma faktörü adı verilen bir protein doğrudan A bölgesindeki durma kodonuna bağlanır.



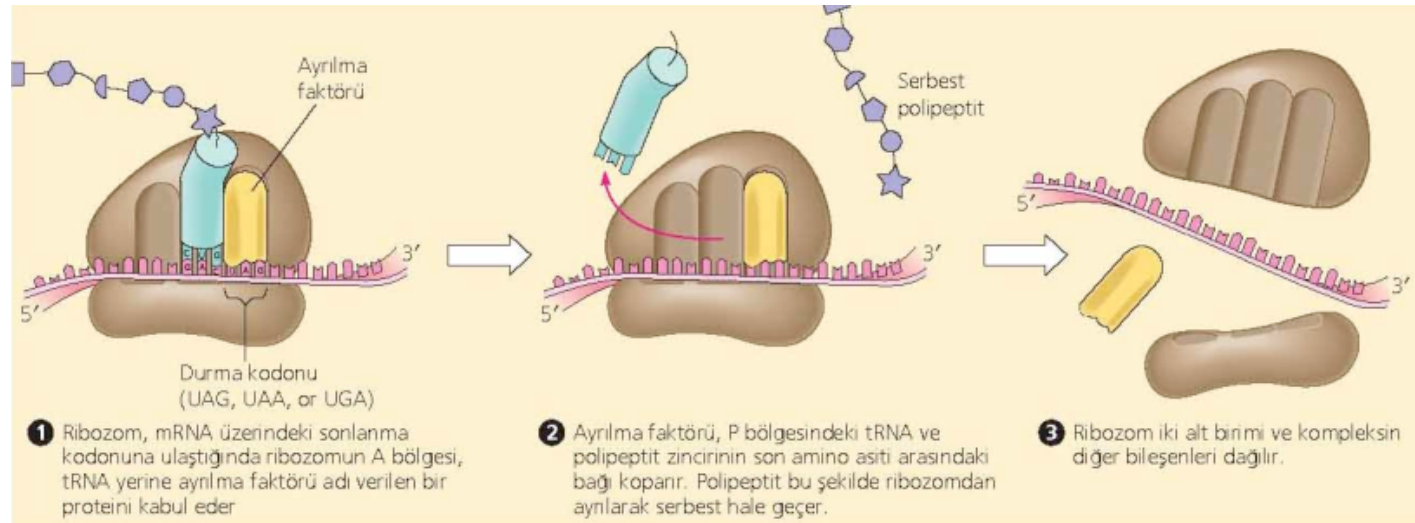
# Sonlanma

- Bu faktör, polipeptit zincirine aminoasit yerine bir su molekülünün katılmasına neden olur.



# Sonlanma

- Bunun sonucunda tamamlanmış polipeptit, P bölgesinde bulunan tRNA'dan hidroliz olarak ribozomdan ayrılır.
- Translasyon kompleksinin kalan kısmı daha sonra birbirinden ayrılır.

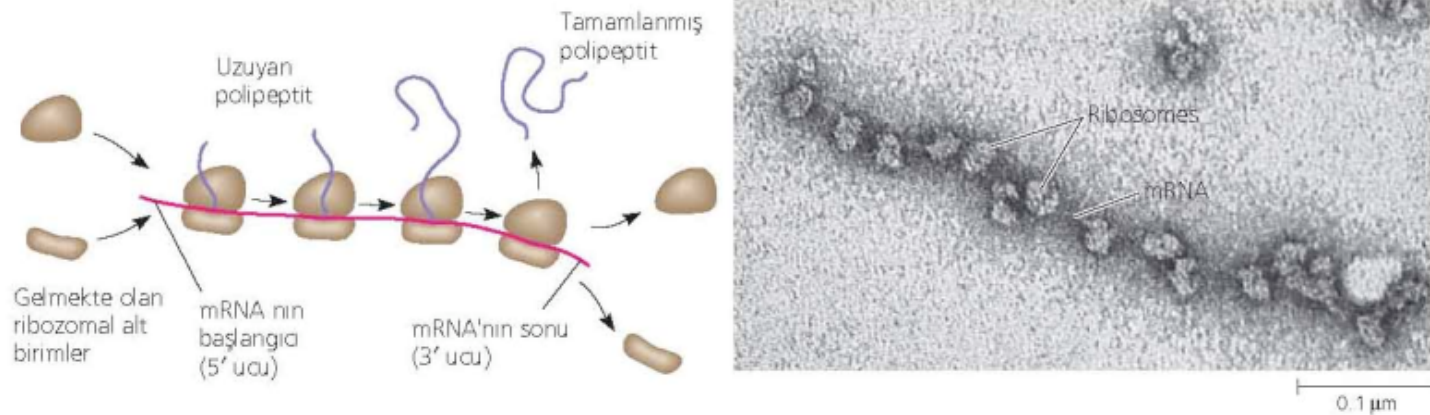


# Poliribozomlar

- Tek bir ribozom, bir dakikadan daha az bir süre içerisinde ortalama büyüklükte bir polipeptit yapabilir.
- Ayrıca bir mRNA, aynı polipeptidin çok sayıda kopyasının aynı anda yapmak üzere kullanılabilir.
- Çünkü mesajın translasyonunda çok sayıda ribozom aynı anda çalışır.

# Poliribozomlar

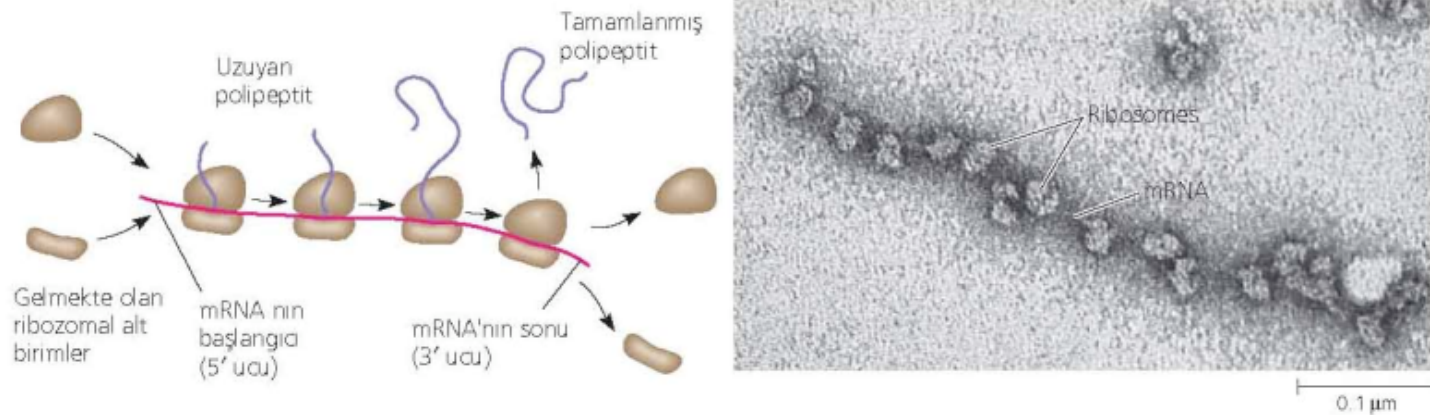
- Bir ribozom başlama kodonunu geçtiğinde ikinci bir ribozom mRNA üzerine tutunur ve bu şekilde aynı mRNA boyunca çok sayıda ribozom dizilir.





# Poliribozomlar

- Poliribozom adı verilen bu ribozom dizisi, hem prokaryot hem de ökaryotlarda bulunur.
- Bu yapılar, hücrenin, bir polipeptidin çok sayıda kopyasını kısa süre içinde yapmasına yardımcı olur.





# İşlevsel proteinin oluşumu

- Sentez sırasında ve sonrasında polipeptit zinciri kendiliğinden katlanmaya ve halka oluşturmaya başlar.
- Böylece proteinin kendine özgü işlevsel konformasyonu oluşur.
- Gen primer yapıyı ve primer yapı da fonksiyonu belirler.
- Pek çok durumda şaperonlar, polipeptidin doğru şekilde katlanmasına yardımcı olur.

# Translasyon sonrası modifikasyonlar

- Bazı aminoasitler; şeker, lipit, fosfat grupları ya da diğer moleküllerin bağlanması ile kimyasal olarak değişime uğrayabilir.
- Enzimler, polipeptit zincirinin lider ucundan bir veya daha fazla aminoasiti uzaklaştırabilir.
- Bazı durumlarda polipeptit zinciri iki ya da daha fazla parçaya ayrılabilir.

# İnsülin örneği

- İnsülin proteini, tek bir polipeptit zinciri şeklinde sentezlenir.
- Ancak sonradan zincirin ortada bulunan bir bölümü kesilip çıkarılır.
- İnsülin, disülfid köprüleri ile birbirine bağlanmış iki polipeptit zinciri haline gelince aktif duruma geçer.
- Diğer bazı durumlarda ise ayrı ayrı sentezlenmiş iki ya da daha fazla sayıda polipeptit, dördüncül yapıya sahip bir proteinin alt birimlerini oluşturmak üzere birleşebilir.

# Serbest-Bağlı ribozomlar

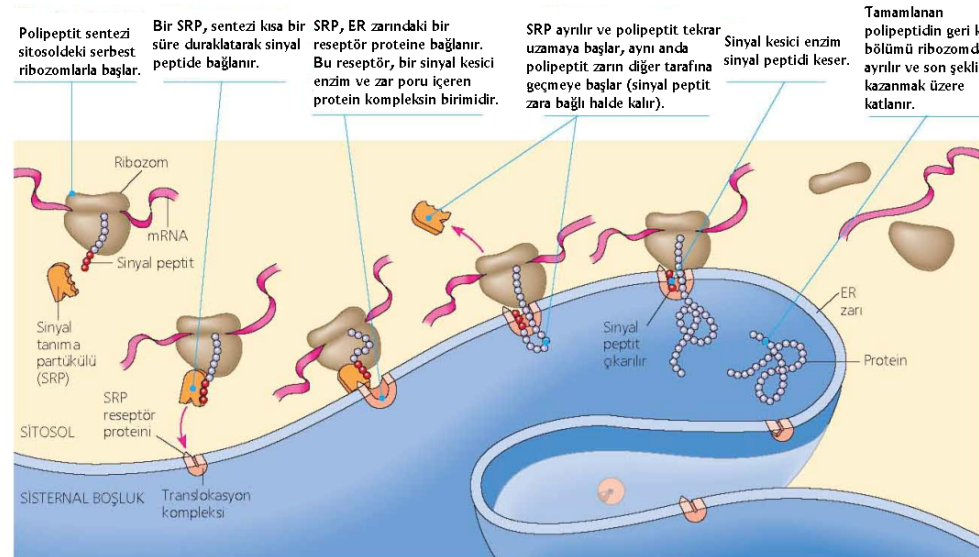
- Daha önceki derslerde de belirtildiği üzere, ökaryotik hücrelerde belirgin olarak iki ribozom grubu vardır.
- Serbest ribozomlar, sitoplazmada dağılmış haldedir ve sitoplazmada çözülmüş durumda bulunan ve burada iş gören proteinleri sentezlerler.
- Bağlı ribozomlar ise ER'nin sitoplazmik yüzeyine bağlanmıştır.
- Bu ribozomlar iç zar sistemi proteinlerinin (çekirdek kılıfı, ER, Golgi, lizozomlar, kofullar ve plazma zarı) yanı sıra hücre dışına salgılanan proteinleri de yaparlar (örn; insülin).

## Ribozomun durumunu belirleyen faktör nedir?

- ▣ Ribozomun serbest ya da bağlı olma durumu, sentezlenen proteinin durumuna bağlıdır.
- ▣ Serbest bir ribozom bir mRNA molekülünü tercüme etmeye başladığında sentez sitoplazmada başlar.
- ▣ Uzayan polipepetit kendi kendine, ribozomu ER'ye bağlanmaya yönelmedikçe olay sitoplazmada devam eder.

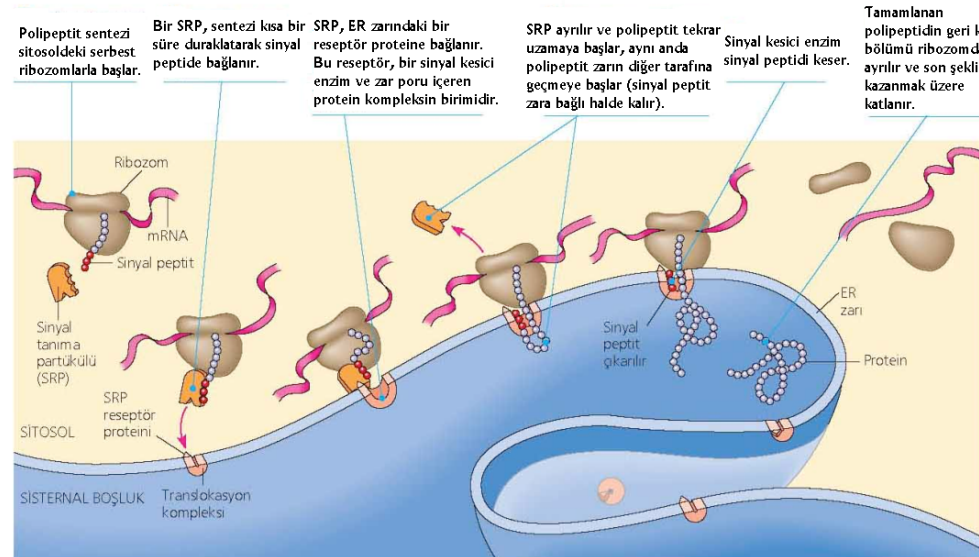
# Ribozomun durumunu belirleyen faktör nedir?

- Ancak iç zar sistemine gönderilecek proteinler ya da salgı amacıyla üretilen proteinler, bir sinyal peptit tarafından ER zarına yönlendirilir.



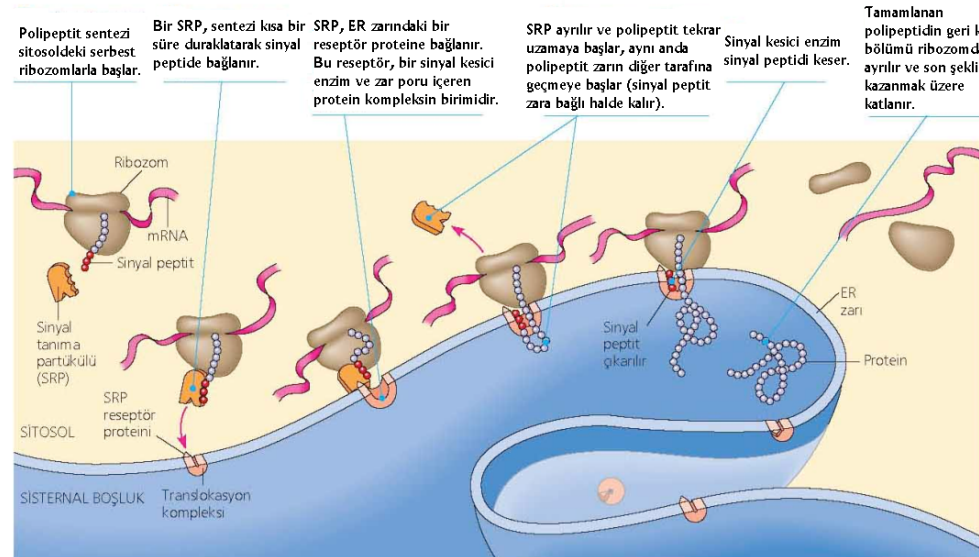
# Ribozomun durumunu belirleyen faktör nedir?

- Polipeptidin amino ucunda ya da yakınında bulunan yaklaşık 20 aminoasitlik bir sinyal peptit dizisi, sinyal-tanım partikülü tarafından tanınır.



# Ribozomun durumunu belirleyen faktör nedir?

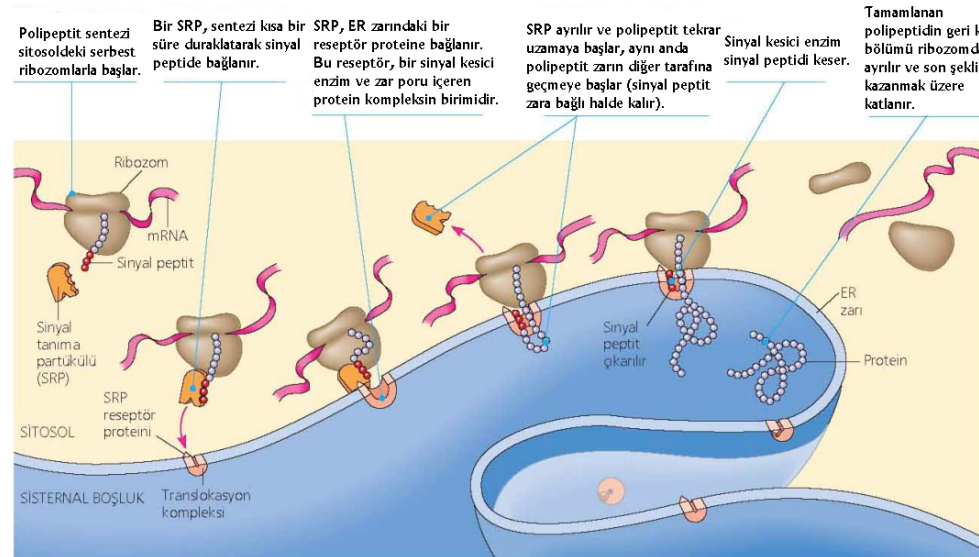
- Bu partikül, ribozomu, ER zarından bulunan bir reseptör proteine taşır.





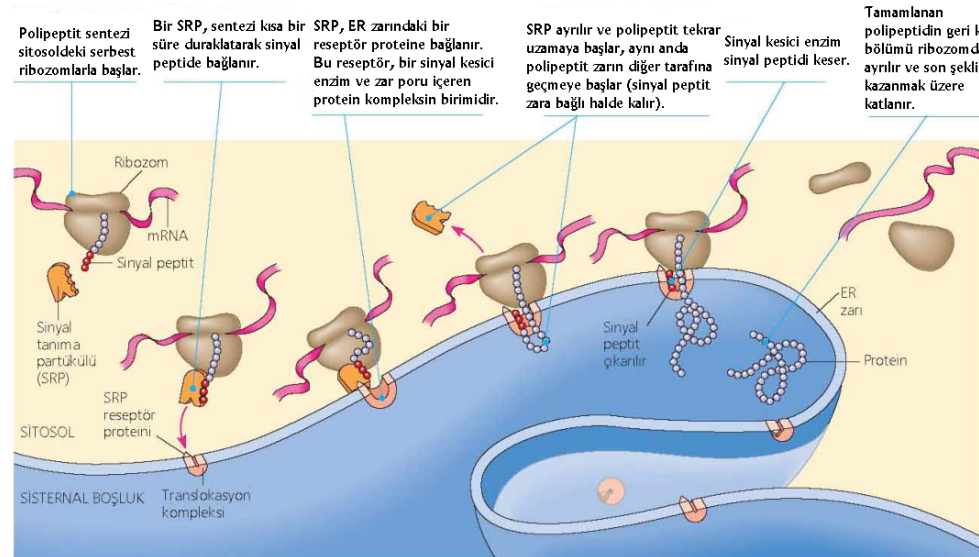
# Ribozomun durumunu belirleyen faktör nedir?

- Protein sentezi artık burada devam eder ve uzayan polipeptit, zardaki bir pordan sisternal boşluğa aktarılır.



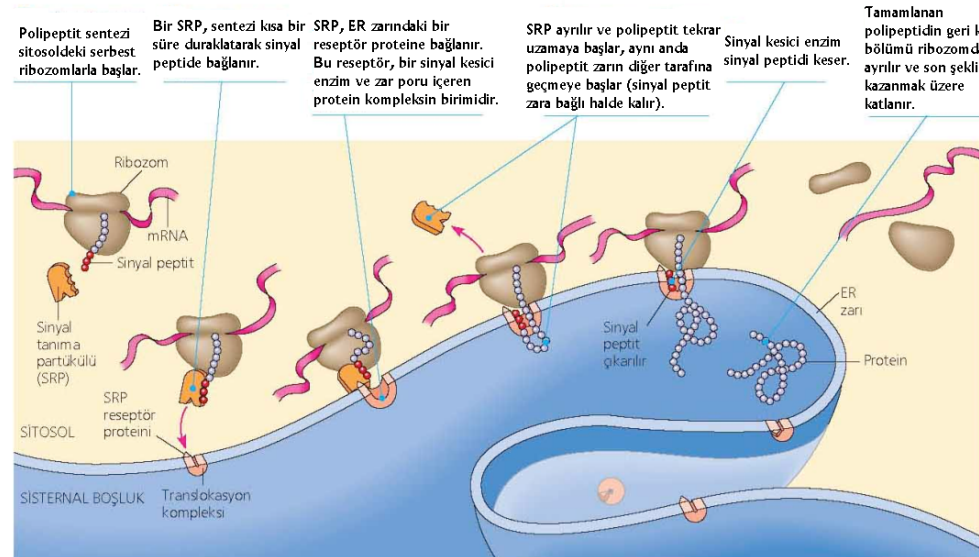
# Ribozomun durumunu belirleyen faktör nedir?

- Tamamlanan polipeptidin geri kalan bölümü eğer bir salgı proteini ise sisternal çözeltide serbest kalır.



# Ribozomun durumunu belirleyen faktör nedir?

- Ancak eğer bir zar proteini ise ER zarı içinde kısmen gömülü kalır.

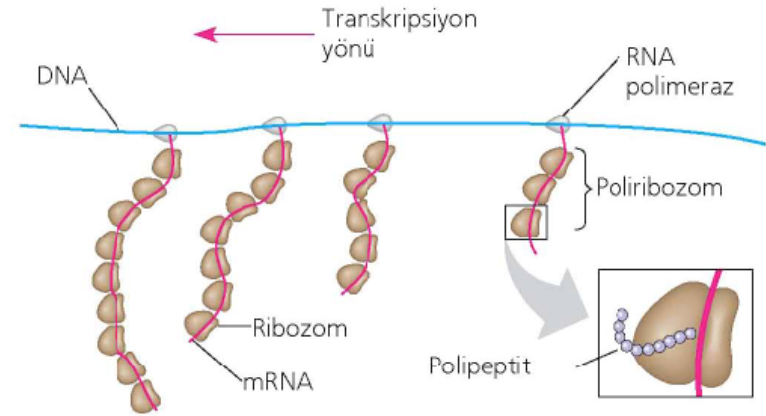
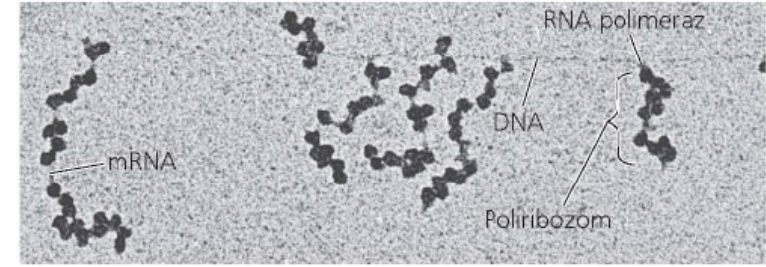


# Ökaryotik hücredeki RNA çeşitleri

RNA tipi	İşlevleri
Mesajcı RNA (mRNA)	Proteinlerdeki aminoasit dizisini belirleyen bilgiyi DNA' dan ribozomlara aktarır.
Taşıyıcı RNA (tRNA)	Protein sentezinde adaptör molekül olarak iş görür, mRNA kodonlarını aminoasitler şeklinde tercüme eder.
Ribozomal RNA (rRNA)	Ribozomlarda yapısal ve katalitik ( <u>ribozim</u> ) olarak iş görür.
Primer transkript	mRNA, rRNA ya da tRNA için öncü olarak iş görür ve splay veya kesim olayıyla işlenebilir. Ökaryotlarda, öncül mRNA çoğunlukla intronları bulundurur, kodlama yapmayan bu parçalar primer transkript işlenirken kesilip çıkarılır. Bazı intron RNA' lar kendi splayını katalizleyen bir ribozim olarak iş görür.
Küçük nükleer RNA	Ökaryotik çekirdekdeki öncül mRNA' yı ayıklayan RNA ve (snRNA) protein kompleksi olan splayozomlarda yapısal ve katalitik işleve sahiptir.
SRP RNA	SRP RNA, ER' ye yönlendirilen polipeptitlerin sinyal peptidini tanıyan protein-RNA kompleksi olan sinyal tanıma partikülünün (SRP) bir bileşenidir.

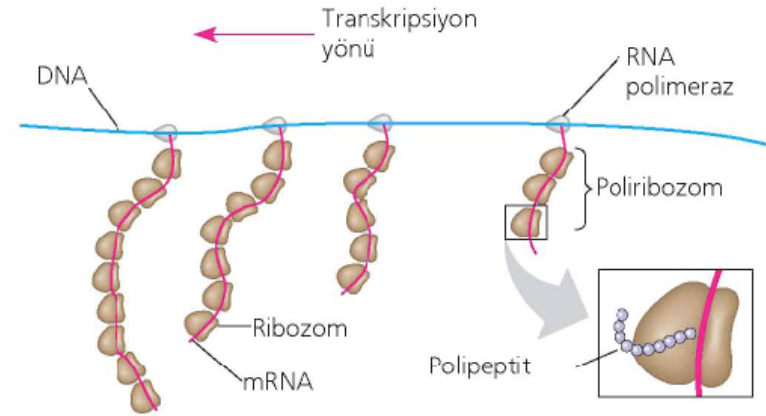
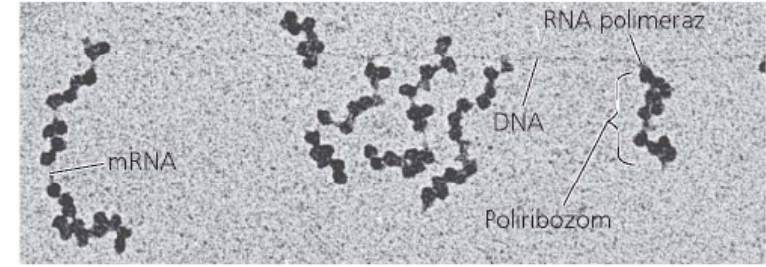
# Prokaryot ve ökaryotlarda protein sentezinin karşılaştırılması

- Prokaryotik ve ökaryotik RNA polimerazlar farklıdır.
- Ökaryotik RNA polimerazlar transkripsiyon faktörlerine bağımlıdır.



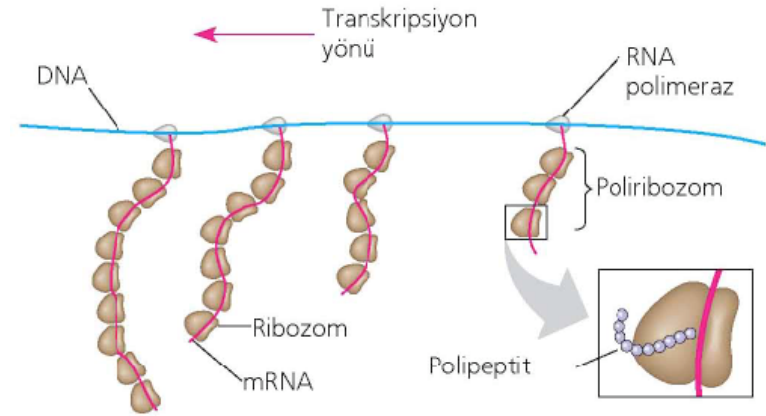
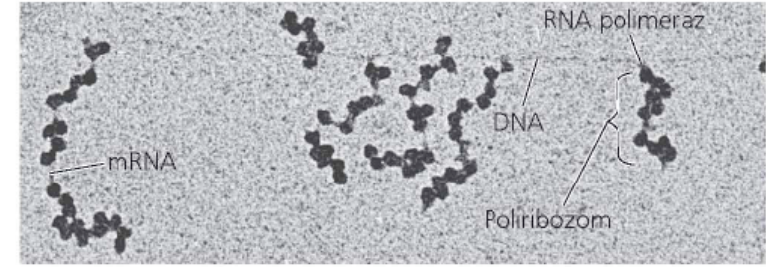
# Prokaryot ve ökaryotlarda protein sentezinin karşılaştırılması

- Prokaryotik bir hücrede, çekirdeğin yokluğunda genin transkripsiyonu ve translasyonu aynı anda gerçekleşebilir.



# Prokaryot ve ökaryotlarda protein sentezinin karşılaştırılması

- Böylelikle yeni yapılan protein, iş gördüğü bölgeye hızlı bir şekilde diffüze olabilir.



## Prokaryot ve ökaryotlarda protein sentezinin karşılaştırılması

- Ancak ökaryot hücrenin çekirdek zarı, transkripsiyon ve translasyonu birbirinden ayırır.
- Böylelikle kapsamlı RNA işleme olayı için ayrı bir kompartment (bölme) sağlanır.
- Diğer yandan ökaryotik hücreleri proteinleri uygun hücresel kompartmentlara yönlendiren karmaşık mekanizmalara sahiptirler.



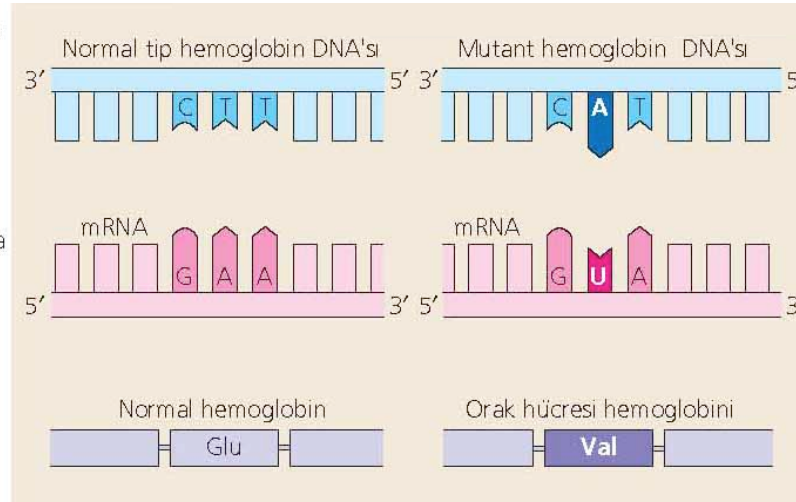
# Nokta mutasyonlar proteinin yapı ve işlevini etkileyebilir !!!

- Mutasyonlar, hücrenin kalıtsal maddesindeki değişikliklerdir.
- Nokta mutasyonlar ise genin sadece bir baz çiftindeki kimyasal değişikliklerdir.

Normal tip kalıp DNA'da T'nin bulunduğu yere karşılık mutant tip kalıp DNA'da A bulunur.

Mutant mRNA, kodonda A yerine U bulundurur

Mutant (Orak hücresi) hemoglobin, glutamik asit (Glu) yerine valin (Val) bulundurur



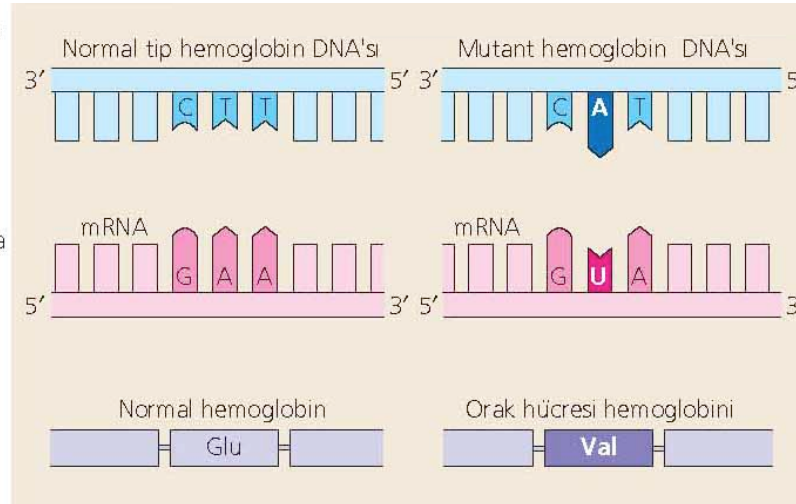
# Nokta mutasyonlar proteinin yapı ve işlevini etkileyebilir !!!

- Kalıp DNA dizisindeki tek bir nükleotit değişimi anormal bir proteinin üretimine neden olur.

Normal tip kalıp DNA'da T'nin bulunduğu yere karşılık mutant tip kalıp DNA'da A bulunur.

Mutant mRNA, kodonda A yerine U bulundurur

Mutant (Orak hücresi) hemoglobin, glutamik asit (Glu) yerine valin (Val) bulundurur



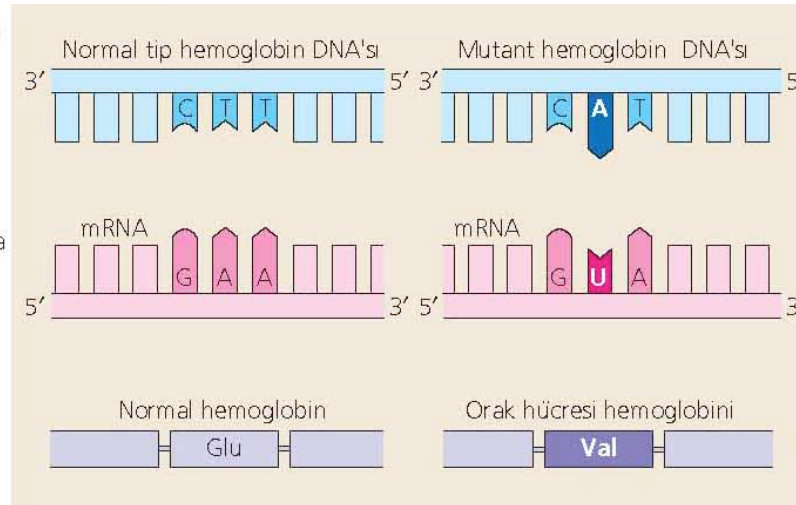
# Nokta mutasyonlar proteinin yapı ve işlevini etkileyebilir !!!

- Orak hücreli anemi hastalığında kırmızı kan hücrelerinin orak şeklini almasının nedeni, değişikliğe uğramış hemoglobin proteindir.

Normal tip kalıp DNA'da T'nin bulunduğu yere karşılık mutant tip kalıp DNA'da A bulunur.

Mutant mRNA, kodonda A yerine U bulundurur

Mutant (Orak hücreli) hemoglobin, glutamik asit (Glu) yerine valin (Val) bulundurur



# Nokta mutasyonu tipleri

- Bir gendeki nokta mutasyonlar iki genel sınıfa ayrılabilir:
  - Baz çifti yer değiştirmesi
  - Baz çifti eklenmesi ya da delesyonu (çıkartılması)

# Baz çifti yer değiştirmesi

- DNA zinciri üzerinde bir nükleotidin, başka bir nükleotit ile yer değiştirmesidir.
- Bazı yer değiştirmeler sessiz (silence) mutasyonlar olarak adlandırılır.
- Çünkü genetik koddaki fazlalık nedeniyle kodlanan proteine herhangi bir etkide bulunmayabilirler.
- Diğer bir deyişle, baz çiftindeki bir değişiklik, kodonu, aynı aminoasiti kodlayan bir diğer kodona değiştirebilir.

# Örnek

	<u>NORMAL</u>	<u>MUTANT</u>
DNA →	CC <u>G</u>	CC <u>A</u>
mRNA →	GG <u>C</u>	GG <u>U</u>
Aminoasit →	<u>G</u> lisin	<u>G</u> lisin

# Örnek

- Bazı durumlarda ise bu mutasyonlar, aminoasitin değişimine neden olabilir.
- Ancak bu değişim protein üzerinde az bir etkiye sahiptir.
- Yani aminoasit, değiştirilen aminoasitle benzer özelliklere sahip olabilir.
- Ya da bu aminoasit, proteinin işlevinde temel önemi olmayan aminoasit dizisinin bulunduğu bölgede bulunabilir.

# Örnek

- Baz çifti değişiklikleri sonucunda oluşan proteinler, oldukça fazla ilgi duyulan bir konudur.
- Proteinin çok önemli bir yerinde bulunan bir aminoasitin değişimi (örn; aktif bölge), protein aktivitesini önemli ölçüde değiştirecektir.



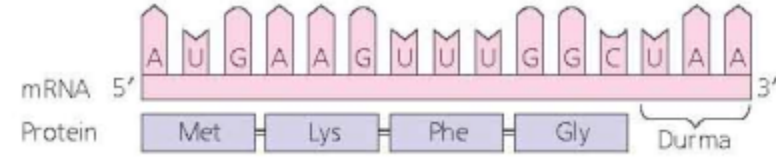
# Örnek

- Bazen bu mutasyonlar, mutant canlının ve nesillerin başarısını artıran daha gelişmiş bir protein ya da önemli yetenekleri olan bir protein üretimine yol açabilir.
- Ancak çoğunlukla bu mutasyonlar, hücre fonksiyonunu bozan, kullanışsız ya da düşük aktiviteli bir proteinin yapımına neden olarak zararlı etki gösterir.

# Yanlış anlamlı mutasyonlar

- Baz yer değiştirme mutasyonları genellikle yanlış anlamlı mutasyonlardır.
- Çünkü değiştirilen kodon hala bir aminoasiti kodlamaktadır.

## Yabancıl tip

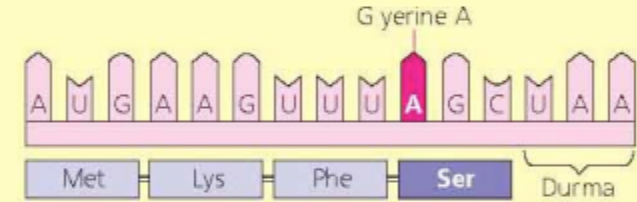


## Bazı çift ideğişikliği (substitusyon)

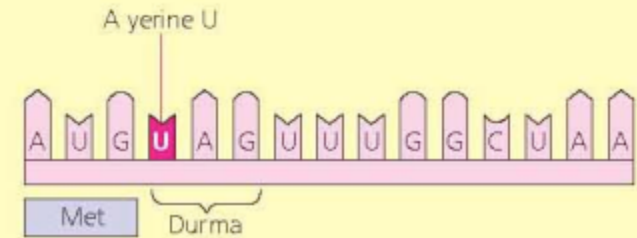
Amino asit dizisine etkisiz



Yanlış anlamlı



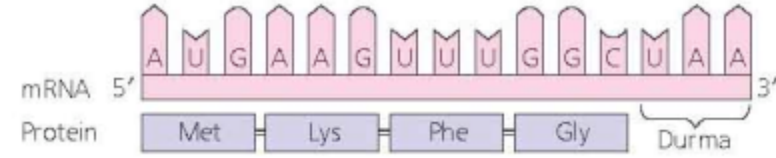
Anlamsız



# Anlamsız mutasyonlar

- Eğer nokta mutasyon, aminoasiti kodlayan bir kodonu durma kodonu şeklinde değiştirirse, translasyon zamanından önce duracaktır.

## Yabani tip

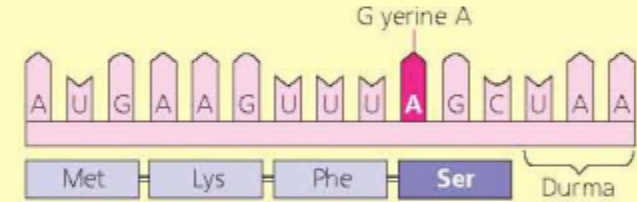


## Bazı çift ideğişikliği (substitusyon)

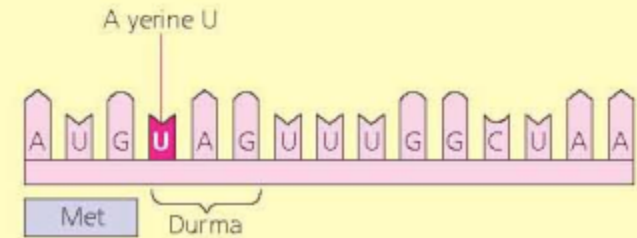
Amino asit dizisine etkisiz



Yanlış anlamlı



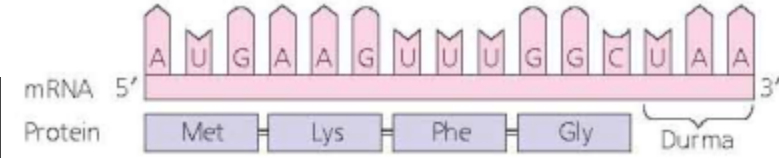
Anlamsız



# Anlamsız mutasyonlar

- Böylece üretilen polipeptiti normal gen tarafından kodlanan polipeptitten daha kısa olacaktır.
- Neredeyse tüm anlamsız mutasyonlar, işlevsel olmayan proteinlerin yapımına yol açar.

## Yabani tip

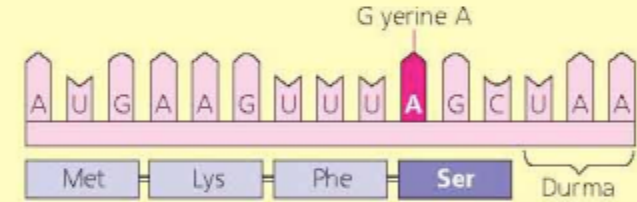


## Bazı çift ideğişikliği (substitusyon)

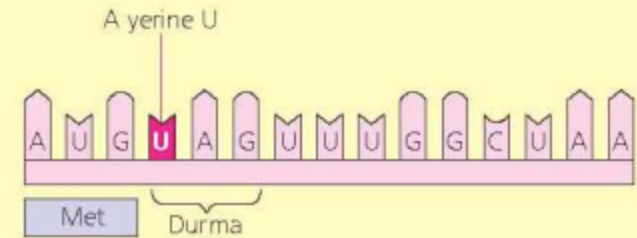
Amino asit dizisine etkisiz



Yanlış anlamlı



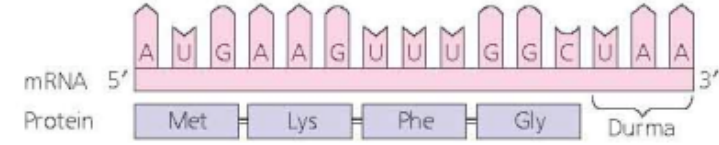
Anlamsız



# Eklenme (insersiyon) ve Eksilme (delesyon)

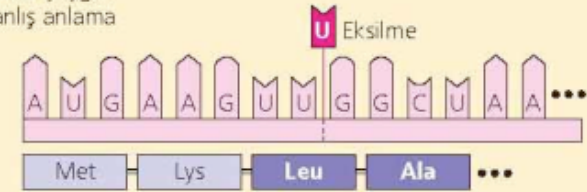
- Bir gendeki nükleotit çiftlerinin eklenmesi ya da kaybedilmesidir.
- Bu mutasyonlar protein üzerinde çok daha fazla olumsuz etkiye sahiptir.

## Yabani tip

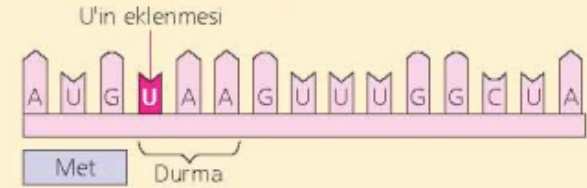


## Baz çifti eklenmesi (insersiyonu) veya eksilmesi (delesyonu)

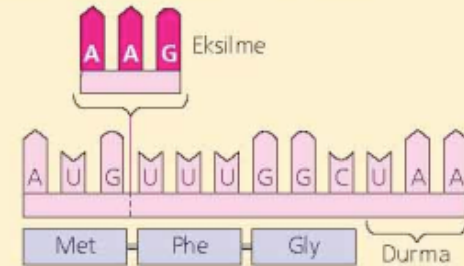
Çerçeve kayması yaygın bir şekilde yanlış anlama neden olur



Çerçeve kayması hemen anlamsızlığa neden olur



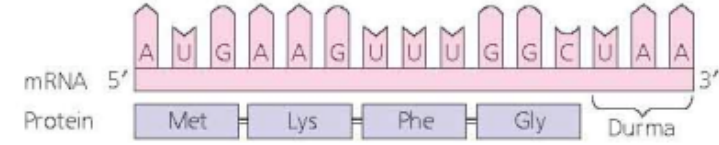
3 nükleotidin eklenmesi veya eksilmesi: çerçeve kayması ortaya çıkmaz; ilave veya eksik amino asit



# Eklenme (insersiyon) ve Eksilme (delesyon)

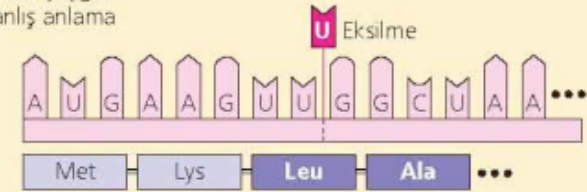
- Nükleotitlerin eklenmesi veya eksilmesi, genetik mesajın okunan çerçevesini değiştirir.
- Çerçeve kayması (frame shift) olarak adlandırılan bu tip mutasyon, eklenen ya da eksilen nükleotitler bir üçlü şeklinde olmadığında ortaya çıkar.

## Yabani tip

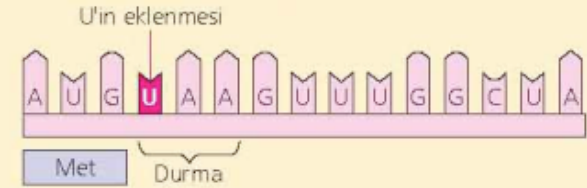


## Baz çifti eklenmesi (insersiyonu) veya eksilmesi (delesyonu)

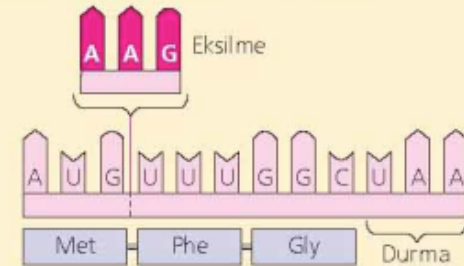
Çerçeve kayması yaygın bir şekilde yanlış anlama neden olur



Çerçeve kayması hemen anlamsızlığa neden olur



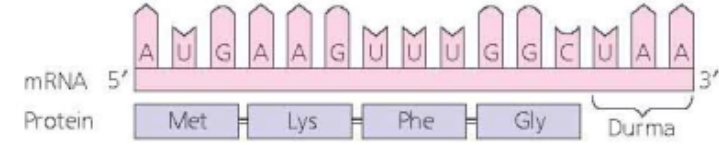
3 nükleotidin eklenmesi veya eksilmesi: çerçeve kayması ortaya çıkmaz; ilave veya eksik amino asit



# Eklenme (insersiyon) ve Eksilme (delesyon)

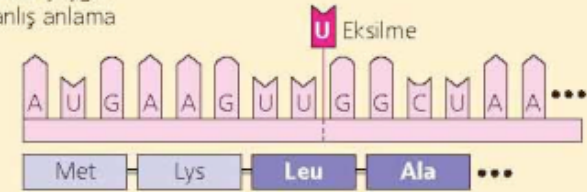
- Çerçeve kayması, genin sonuna yakın bir bölgede olmadığı sürece, hemen hemen her zaman işlevsel olmayan bir protein üretecektir.

## Yabani tip

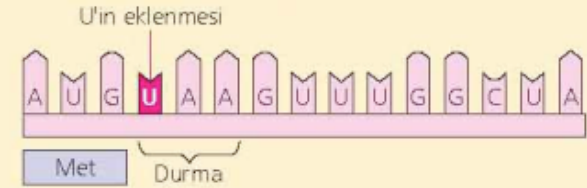


## Baz çifti eklenmesi (insersiyonu) veya eksilmesi (delesyonu)

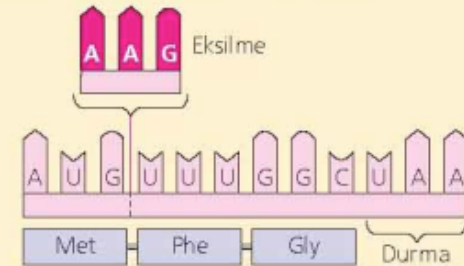
Çerçeve kayması yaygın bir şekilde yanlış anlama neden olur



Çerçeve kayması hemen anlamsızlığa neden olur



3 nükleotidin eklenmesi veya eksilmesi: çerçeve kayması ortaya çıkmaz; ilave veya eksik amino asit



# Kendiliğinden olan mutasyonlar

- Mutasyonlar değişik yollarla ortaya çıkar.
- DNA replikasyonu, onarımı ya da rekombinasyonu sırasında ortaya çıkan hatalar, baz çifti değişikliklerine, eklenmelere ya da eksilmelere yol açabilir.
- Bu tip hatalardan kaynaklanan mutasyonlara kendiliğinden olan mutasyonlar adı verilir.



# Mutajenlerden kaynaklanan mutasyonlar

- Mutajen olarak adlandırılan bazı fiziksel ve kimyasal etkenler, DNA'ya etki ederek mutasyona neden olur.
- X ışınları ve yüksek enerjili radyasyon formları, kalıtsal madde için zararlı etkiye sahiptir.
- UV ışınlarının yer aldığı fiziksel bir mutajen olan mutajenik radyasyon, DNA'da zararlı timin dimerlerinin oluşumuna neden olur.



Timin dimeri DNA molekülünü bükerek biçimini bozar.

## Kimyasal mutajenler birkaç sınıfa ayrılır

- Baz analogları, normal DNA bazlarına benzer, ancak DNA replikasyonu sırasında yanlış çift oluşturan kimyasal maddelerdir.
- Diğer bazı kimyasal mutajenler ise, DNA'nın yapısına katılarak çift sarmalın yapısını bozar ve DNA replikasyonunun doğru yapılmasını engeller.
- Bazı mutajenler ise bazların yapısını değiştirerek onların eşleşme özelliklerinin değişmesine neden olur.