

Moleküler Bilgi Akışı ve Protein İşleme

Prof. Dr. Bektaş TEPE

Mikrobiyoloji

Bölüm 4

Jumbo Proteinler ve Halomusun Gizemi

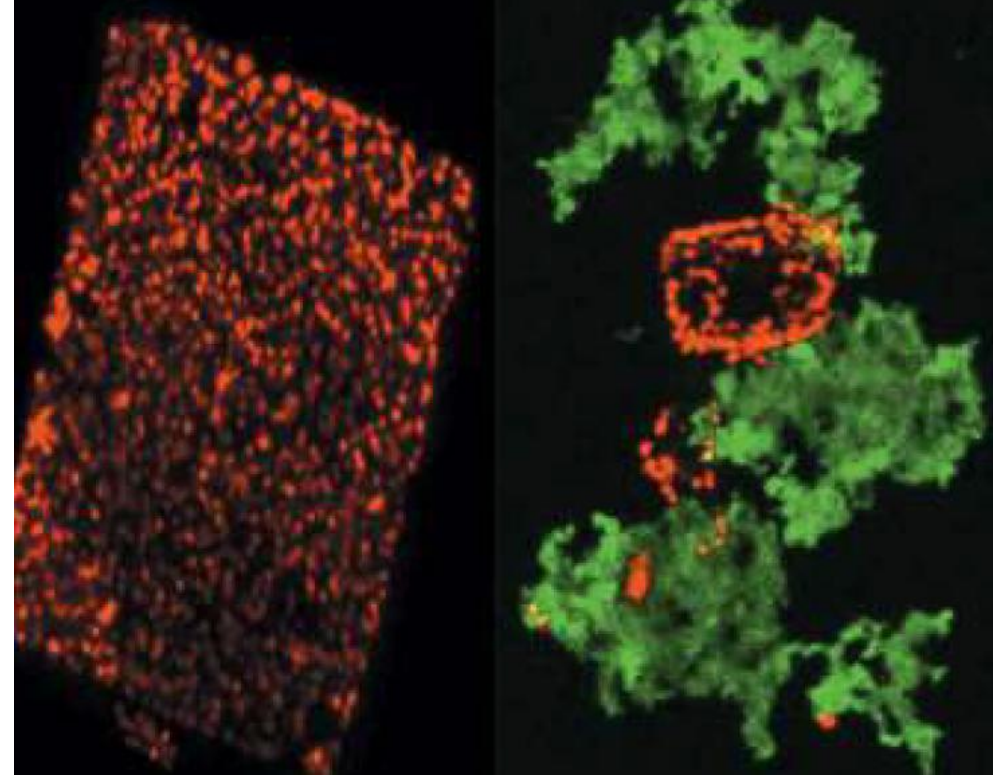
- Hücrelerin genetik şifresi, tüm canlıların ayırt edici özelliklerini ve hayatta kalma stratejilerini belirler.
- DNA'dan proteine uzanan bilgi akışı enerji gerektirdiği için Archaea ve Bacteria'da devasa polipeptitlerin keşfi şaşırtıcıdır.
- *Haloquadratum walsbyi* adlı Archaea'da 9159 amino asitlik halomusun isimli dev bir proteinin kodlandığı öngörülmektedir.
- Bu uzun polipeptidin neden üretildiği ve hücrenin buna neden büyük enerji harcadığı temel bir sorudur.

Halomusunin Olası İşlevi

- Halomusun yapısal olarak, hayvanlardaki göz ve bronş epitellerini kurumaktan ve kimyasal stresten koruyan müsinlere benzemektedir.
- Protein üzerinde bulunan sinyal dizisi, halomusunin hücre dışına salgılandığını düşündürmektedir.
- Bu salgının, özellikle aşırı tuzlu ortamlara uyum sağlayan *H. walsbyi* için koruyucu bir işlevi olabileceği öne sürülmektedir.
- Bu noktada temel soru, halomusunin gerçekten üretilip üretilmediği ve işlevinin ne olduğudur.

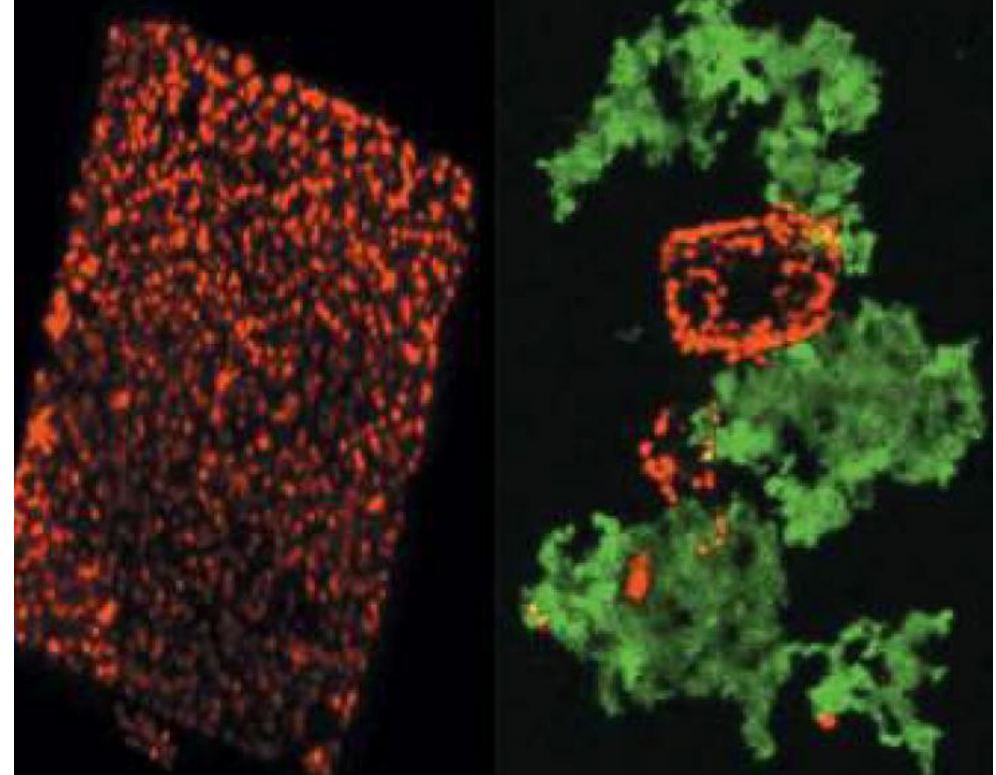
H. walsbyi'nin Eşsiz Hücresel Yapısı

- *H. walsbyi* aşırı tuzlu ortamlarda yaşar ve benzersiz biçimde kare fakat çok ince bir morfolojiye sahiptir ($5 \times 5 \times 0.1 \mu\text{m}$).
- Bu şekil, bilinen tüm mikroorganizmalar arasında en yüksek yüzey alanı/hacim oranını sağlar.
- Devasa boyutuna rağmen, halomusunin sentezlenip hücre dışına salgılanıp salgılanmadığı merak konusudur.
- Bu salgının, hücreyi kuruma tehlikesine karşı koruyabileceği düşünülmektedir.



Halomusinin Görüntülenmesi (Floresans Mikroskopisi)

- Bilim insanları bu soruyu floresans işaretleme teknikleriyle araştırmışlardır.
- Yandaki fotoğrafta (sol kısım), *H. walsbyi*'nin alışılmadık hücre morfolojisi, hücrede biriken karbon depolama polimerlerine bağlanan kırmızı boya ile gösterilmektedir.
- Fotoğrafın sağ tarafında ise, aynı hücrenin çevresini saran yeşil işaretli salgılanmış halomusin görülmektedir.
- Bu sonuçlar, halomusinin gerçekten sentezlendiğini ve hücre dışına salgılanarak koruyucu bir tabaka oluşturduğunu göstermektedir.



Enerji ve Hayatta Kalma Dengesi

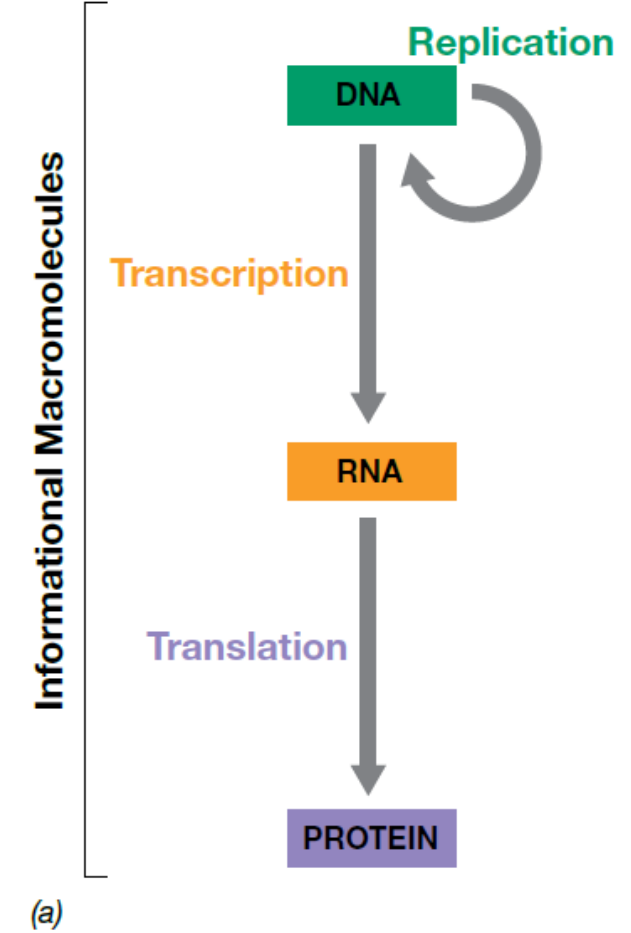
- Halomusunin sentezi ve salgılanması hücre için enerji açısından oldukça maliyetlidir.
- Buna rağmen, bu proteinin üretimi su aktivitesinin sınırlarında yaşayan *H. walsbyi* için kritik görünmektedir.
- Halomusin, hücre yüzeyinde yeterli nemin tutulmasına yardımcı olarak kendisini aşırı kurutucu ortamlarda hayatta tutabilir.
- Bu durum, hücresel enerji yatırımının çevresel baskılar altında nasıl evrimleştiğine güzel bir örnektir.

Hücrelerin Çift Rolü: Kimyasal Makine ve Kodlama Sistemi

- Hücreler hem besinleri yeni hücre bileşenlerine dönüştüren kimyasal makineler hem de bilgi işleyen kodlama sistemleridir.
- Bu bölümde, mikroorganizmaların genetik bilgiyi nasıl depoladığı, işlediği ve kullandığı üzerine odaklanacağız.
- Örnek organizma olarak ağırlıklı *Escherichia coli* kullanılacaktır.
- Archaea ve kısaca ökaryot hücrelerdeki benzer süreçlere de değinilecektir.

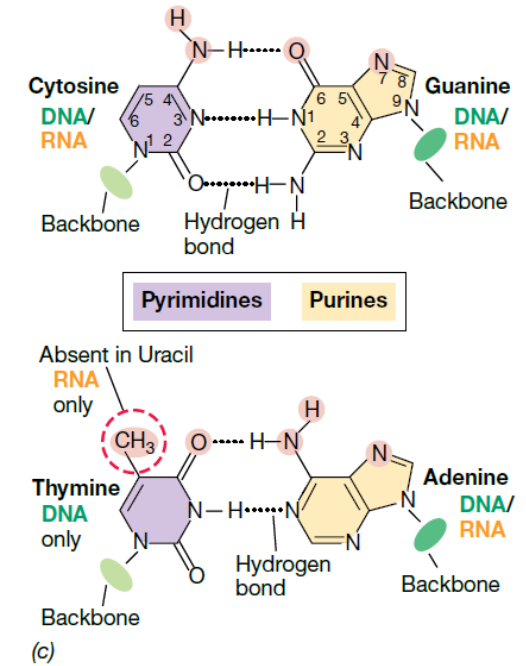
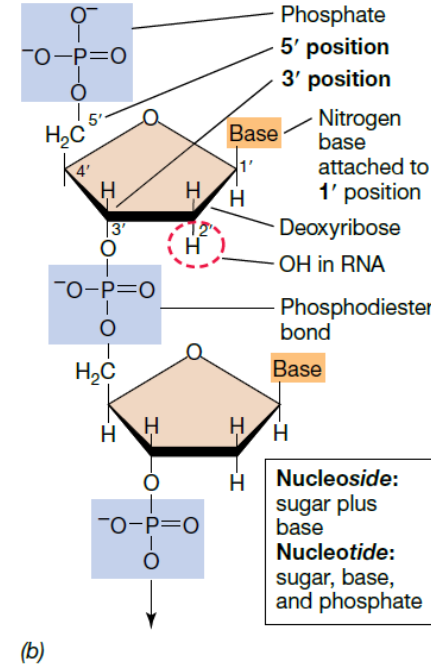
DNA ve Genetik Bilgi Akışı

- Genetik bilginin temel birimi gendir ve genler kromozomların veya diğer genetik elementlerin parçalarını oluşturur.
- Bir hücrenin tüm genetik elementlerinin toplamı genom olarak adlandırılır.
- DNA, genetik planı taşıırken; transkripsiyonla üretilen RNA bu planın bir kopyasını oluşturur.
- Messenger RNA, translasyonla proteinlerin amino asit dizisine dönüştürülür.



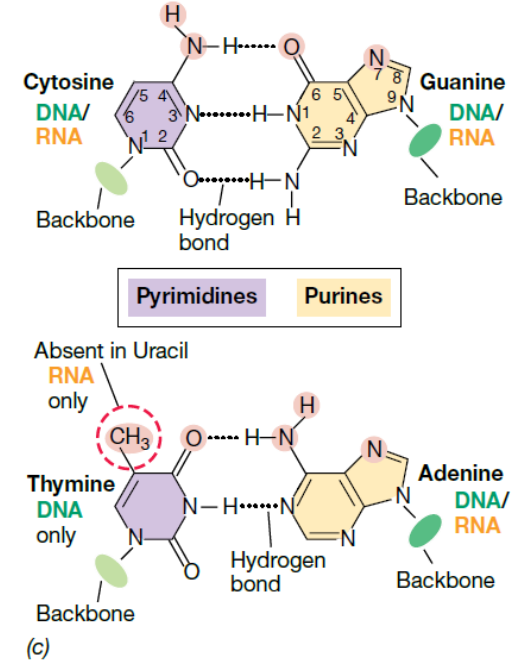
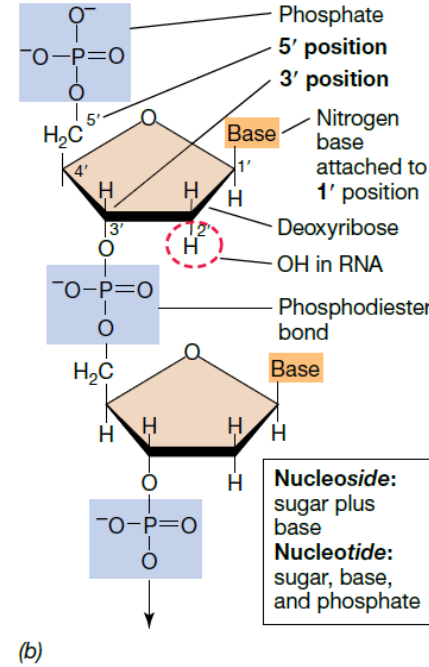
Nükleotitler ve Nükleik Asitlerin Temel Yapısı

- DNA ve RNA'nın monomerleri nükleotitlerdir; bu yüzden her iki yapı da polinükleotittir.
- Bir nükleotit; pentoz şekeri, bir azotlu baz ve bir fosfat grubundan oluşur (Figür b).
- Nükleozit ise fosfat grubu içermeyen şeker + baz ikilisidir.
- Pürinler (A, G) ve pirimidinler (C, T, U) nükleik asitlerdeki temel bazlardır (Figür c).



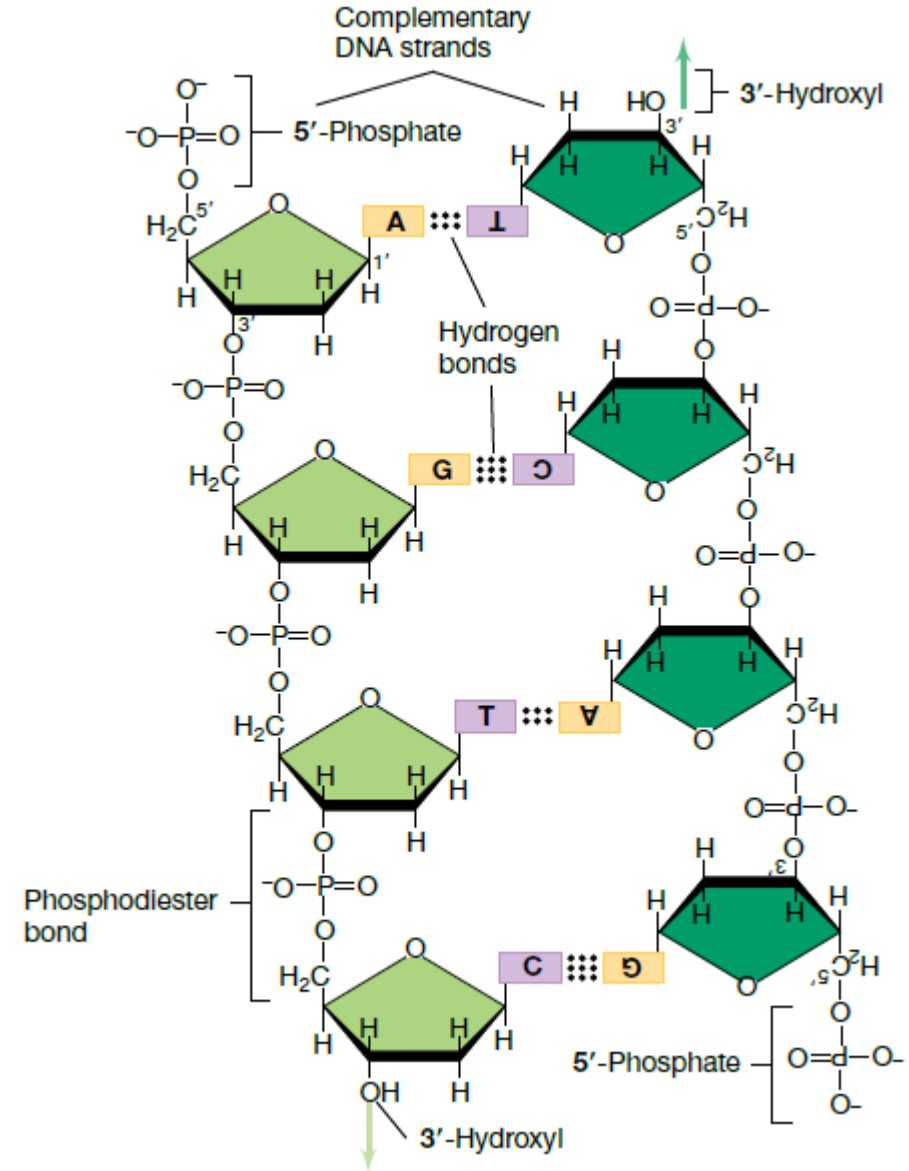
Çift Sarmalın Temel Özellikleri

- Nükleik asit omurgası, 3' ve 5' karbonları arasında kurulan fosfodiester bağlarıyla birbirine bağlanmış şeker–fosfat zincirinden oluşur (Figür b).
- DNA ve RNA'nın baz dizisi, molekülün birincil yapısıdır ve genetik bilgiyi taşır.
- DNA hücrelerde çift ipliklidir ve iplikler baz eşleşmesiyle birbirine tutunur: A–T, G–C (Figür c).



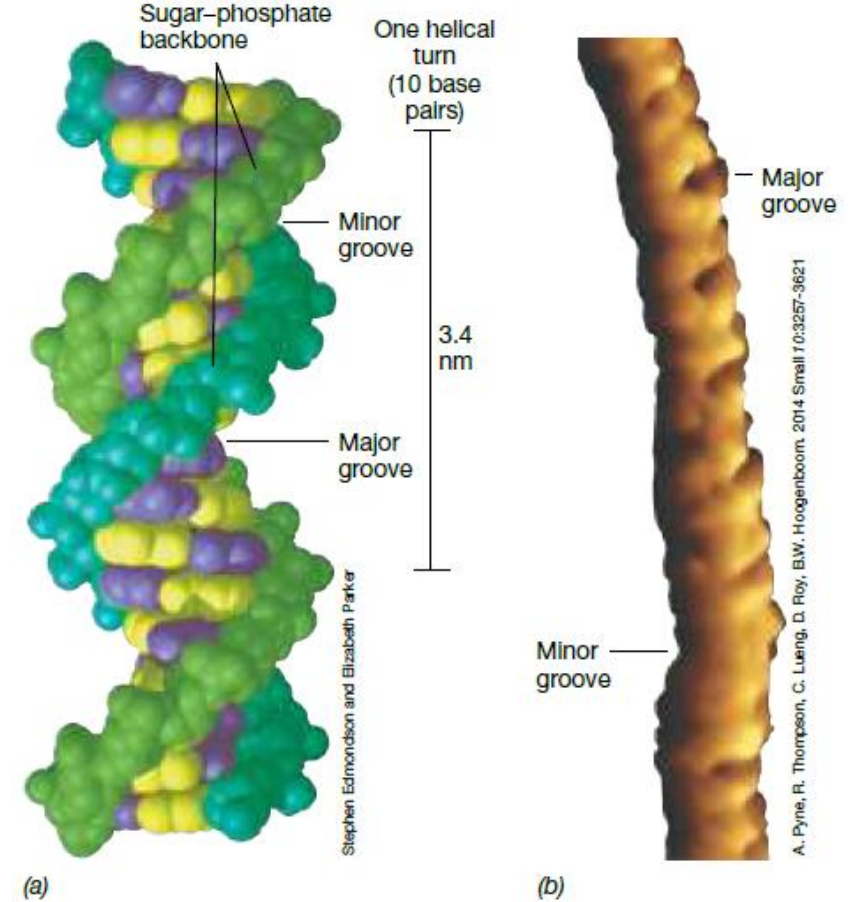
Çift Sarmalın Temel Özellikleri

- İplikler antiparaleldir; biri 5'→3' yukarıdan aşağı, diğeri 5'→3' aşağıdan yukarı yönde uzanır.



Çift Sarmalın Uzaysal Organizasyonu

- Komplementer ve antiparalel iplikler birbirine sarılarak çift sarmalı oluşturur.
- DNA çift sarmalı büyük ve küçük oluk olmak üzere iki farklı oluk yapısına sahiptir.
- Çoğu DNA-bağlayıcı protein, geniş alan sunan büyük oluğa bağlanır.

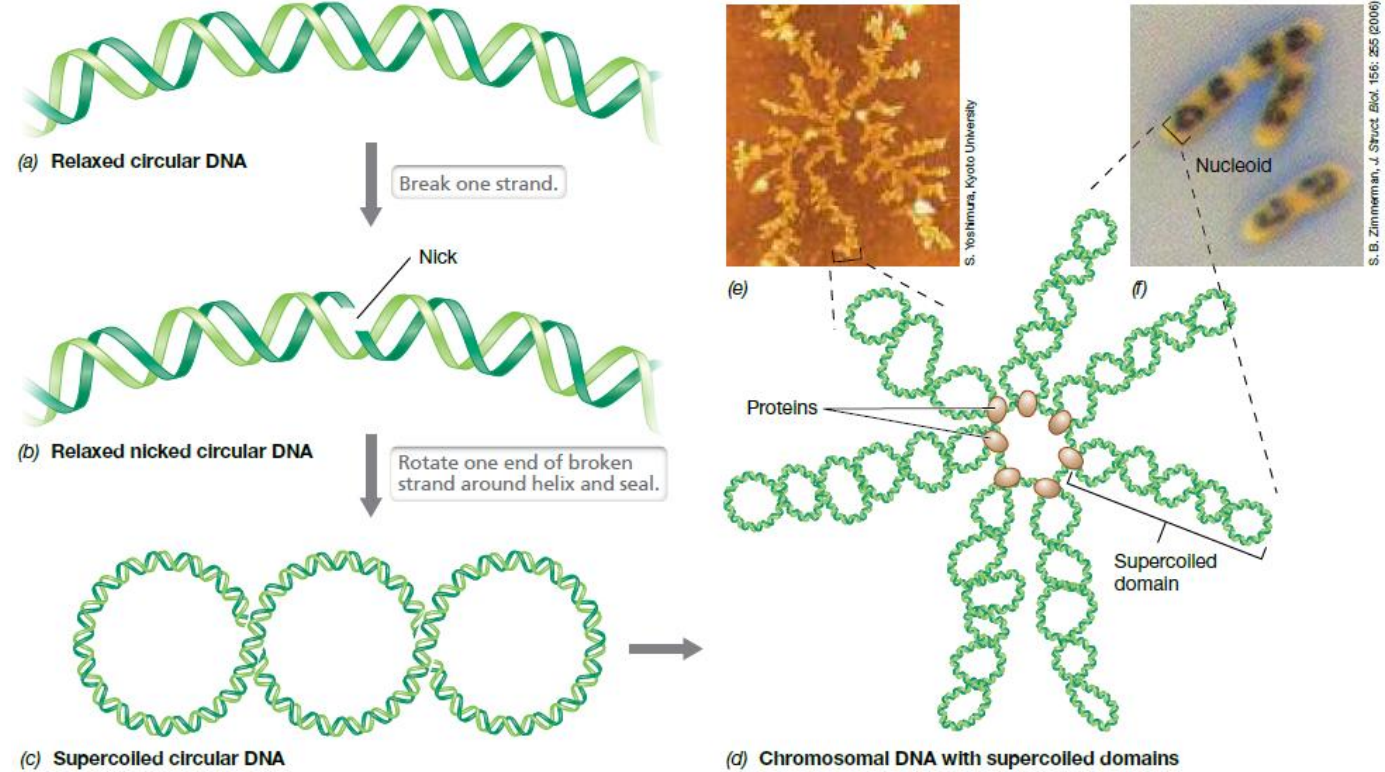


DNA'nın Boyutu ve Ölçek Kavramı

- Bir DNA molekülünün büyüklüğü, içerdiği toplam nükleotid baz çiftleriyle ifade edilir.
- Çift sarmallı 1000 bazlık bir DNA molekülü bir kilobaz çiftine karşılık gelir.
- *E. coli* genomu yaklaşık 4640 kb (4.64 Mb) uzunluğunda DNA taşır.
- Lineer hâle getirilse DNA molekülü hücrenin uzunluğunun yüzlerce katı olur.

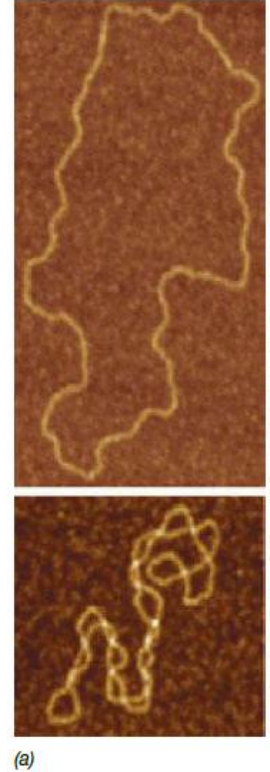
DNA'nın Hücre İçinde Sığdırılması: Süper Sarmal

- Bakteri ve Archaea hücreleri uzun DNA'yı kompakt hâle getirmek için süper sarmal oluşturur.
- Süper sarmal, DNA'nın eksenini etrafında bükülerek daha yoğun bir yapı kazanmasını sağlar.
- DNA'nın bu şekilde kompaktlaşması sayesinde uzun genom hücre içine rahatça sığdırılır.
- Süper sarmal oluşumu DNA'nın fiziksel özelliklerini de önemli ölçüde etkiler.

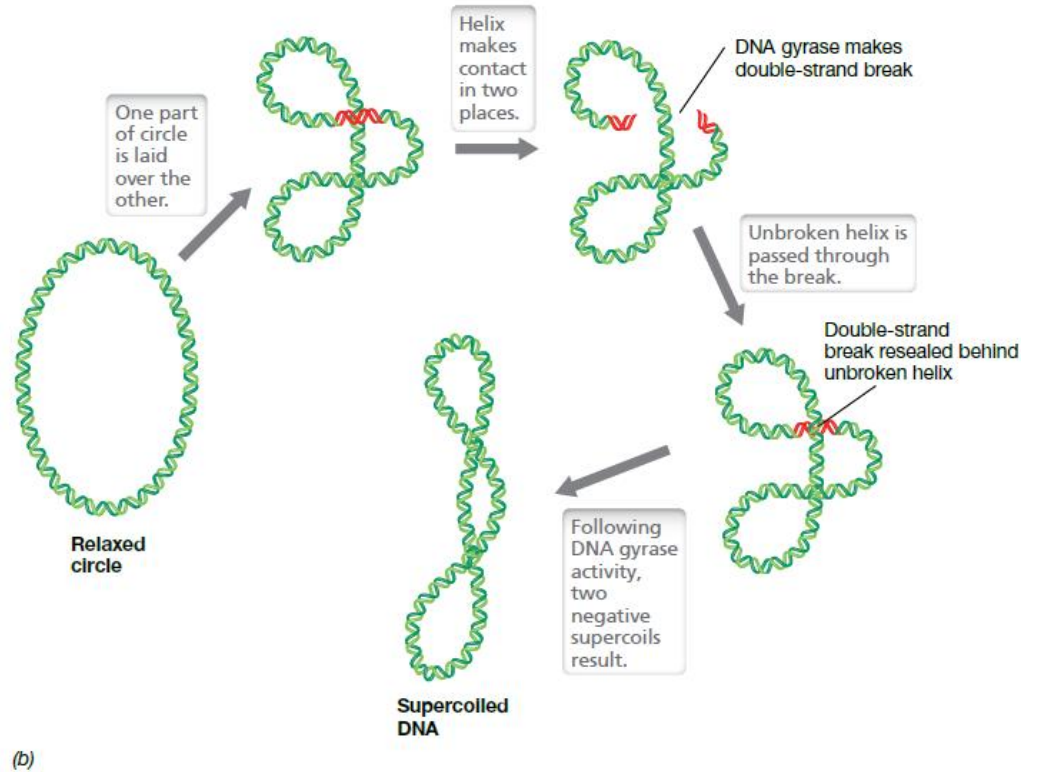


Topoizomerazlar ve Süper Sarmalın Kontrolü

- Topoizomeraz enzimleri DNA'ya süper sarmal ekler veya onları gevşetir.
- Süper sarmal oluşumundan doğan torsiyonel stres DNA üzerinde belirgin fiziksel gerilim oluşturur.
- DNA pozitif veya negatif yönde süper sarmallanabilir; hücrelerin büyük çoğunluğunda negatif süper sarmal bulunur.
- Negatif süper sarmal, çift sarmalın sağ eli dönüşünün aksi yönde bükülmesiyle oluşur.



Andrzej Stasiak. Modified from G. Witz and A. Stasiak. 2010. Nucleic Acids Research 38:2119-2133.

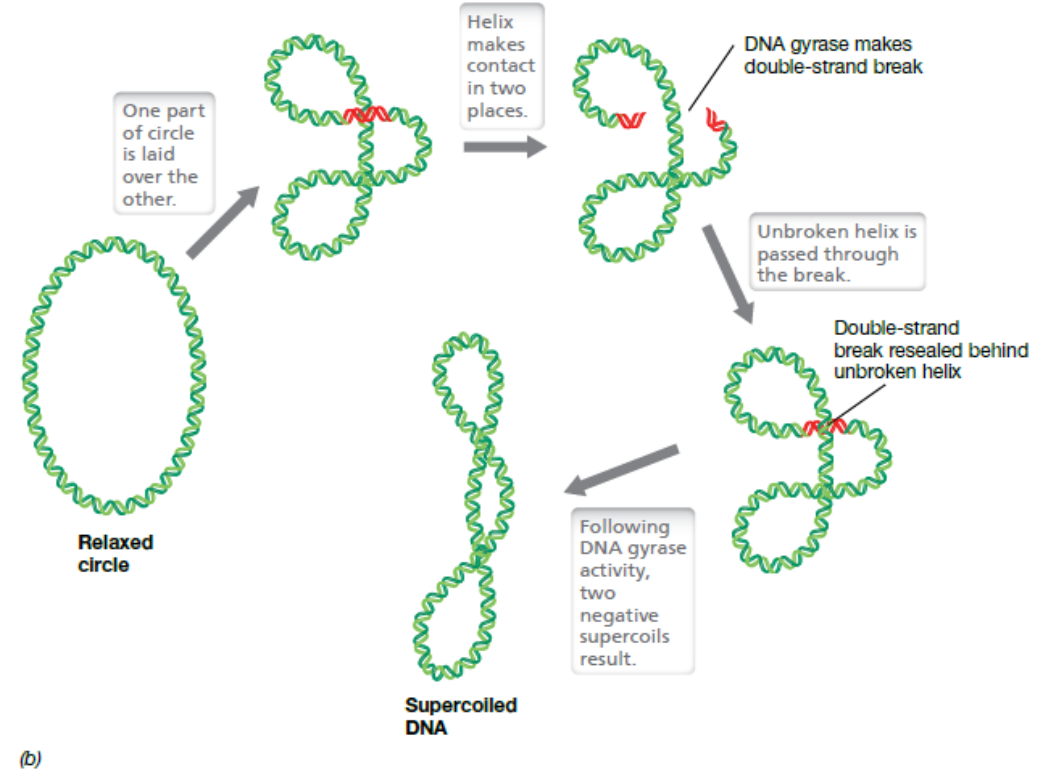


E. coli'de Süper Sarmal Düzeni ve Enerji İhtiyacı

- *E. coli* kromozomu 100'den fazla süper sarmallı bölge içerir ve bu bölgeler DNA'ya bağlanan özgül proteinlerle stabilize edilir.
- DNA'ya süper sarmal eklenmesi ATP enerjisi gerektirir.
- Süper sarmalların gevşetilmesi ise enerji harcamadan gerçekleşir.
- Bu düzenleme, genomun organizasyonu ve hücresel süreçlerin sürdürülmesi için kritiktir.

DNA Giraz ve Archaea'daki Farklı Süper Sarmal Yapıları

- Bakterilerde ve çoğu Archaea türünde DNA giraz, DNA'da çift zincir kesikleri oluşturarak negatif süper sarmal ekler.
- Çok yüksek sıcaklıklarda yaşayan bazı Archaea türlerinin kromozomları pozitif süper sarmalıdır.
- Pozitif süper sarmal, yüksek sıcaklıkta DNA'nın iki zincirinin ayrılmasını engelleyerek stabilite sağlar.
- Ökaryotlarda süper sarmal belirgin değildir çünkü genomik DNA doğrusaldır.

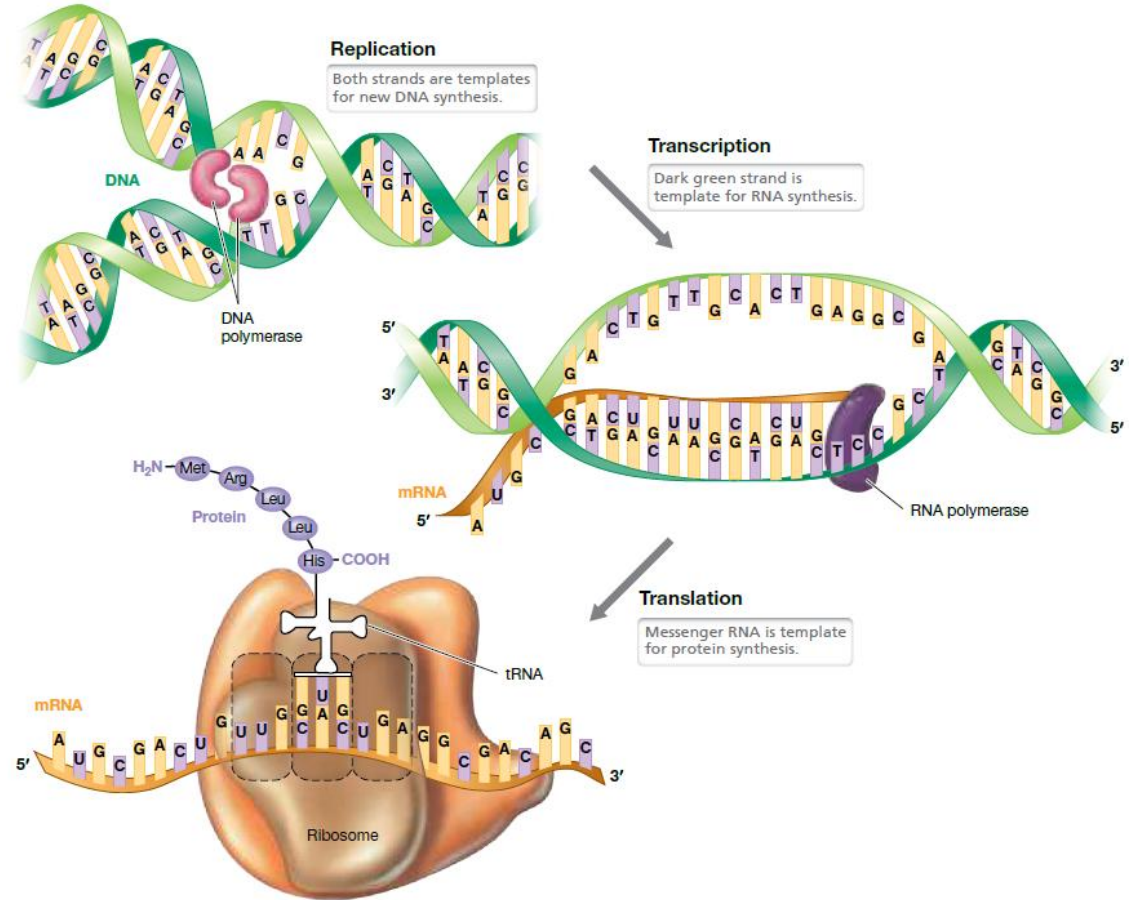


Ökaryotlarda DNA'nın Paketlenmesi

- Ökaryotik DNA lineer yapıdadır ancak yine de yüksek derecede kompakt hâle getirilmesi gerekir.
- Bu kompaktlaşma, DNA'nın histon proteinleri etrafında sıkıca sarılmasıyla oluşur.
- Bu organizasyon kromatinin temel yapısını oluşturur.
- Hücresel DNA yoğun şekilde paketlenildiğinde genetik materyal verimli şekilde düzenlenir.

Genler ve Bilgi Akışının Genel Çerçevesi

- Genetik bilgi akışı tüm hücrelerde gözlenen temel bir süreçtir ve santral dogma kavramıyla ifade edilir.
- Bir gen ifade edildiğinde, DNA'daki bilgi RNA'ya aktarılır.
- Hücrede birçok RNA türü bulunmasına rağmen, üç ana RNA sınıfı protein sentezinde görev alır.
- Bu RNA türleri mRNA, tRNA ve rRNA'dır.

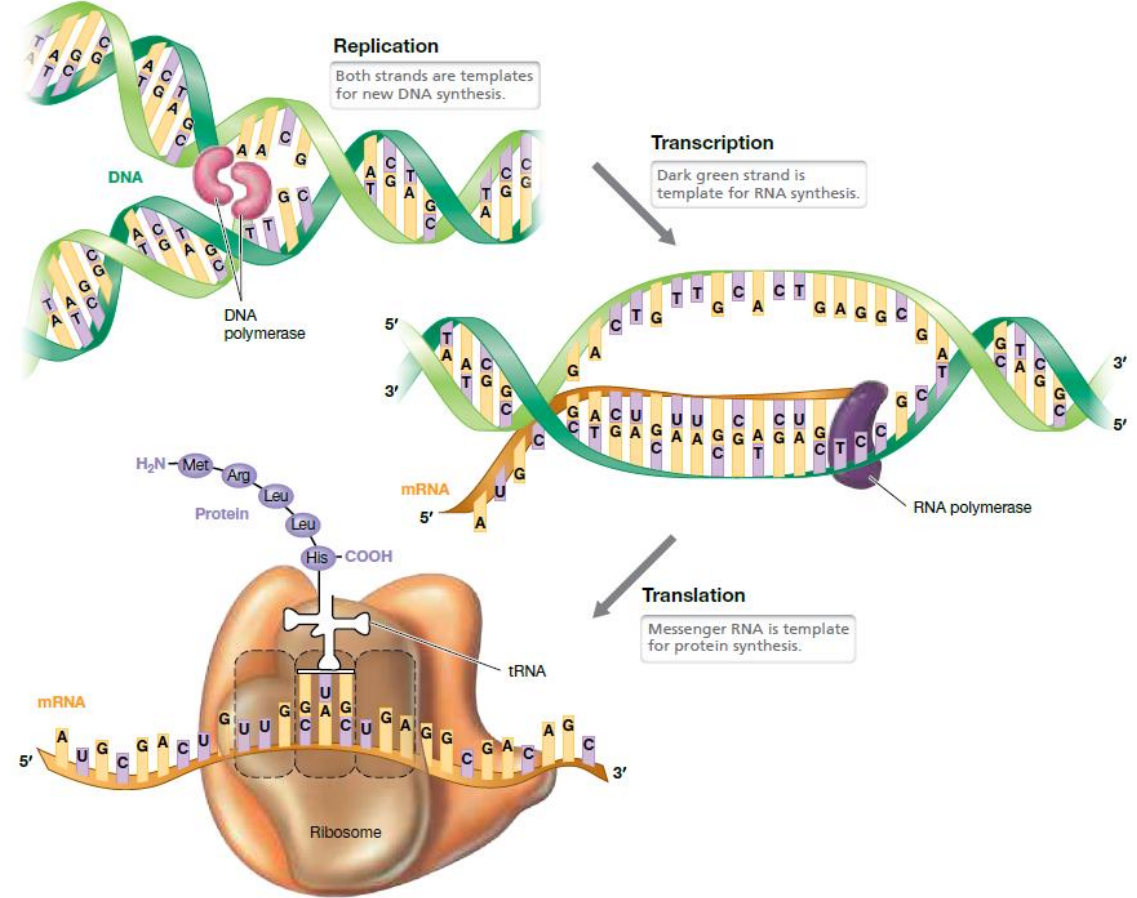


RNA Türlerinin İşlevleri

- mRNA, DNA'dan aldığı genetik bilgiyi ribozoma taşıyan tek sarmallı RNA'dır.
- tRNA, mRNA üzerindeki kodon bilgisini belirli bir amino asit dizisine dönüştürmeye yardımcı olur.
- rRNA, ribozomun hem katalitik hem de yapısal bileşeni olarak görev yapar.
- Bu üç RNA türü koordineli çalışarak protein sentezinin temelini oluşturur.

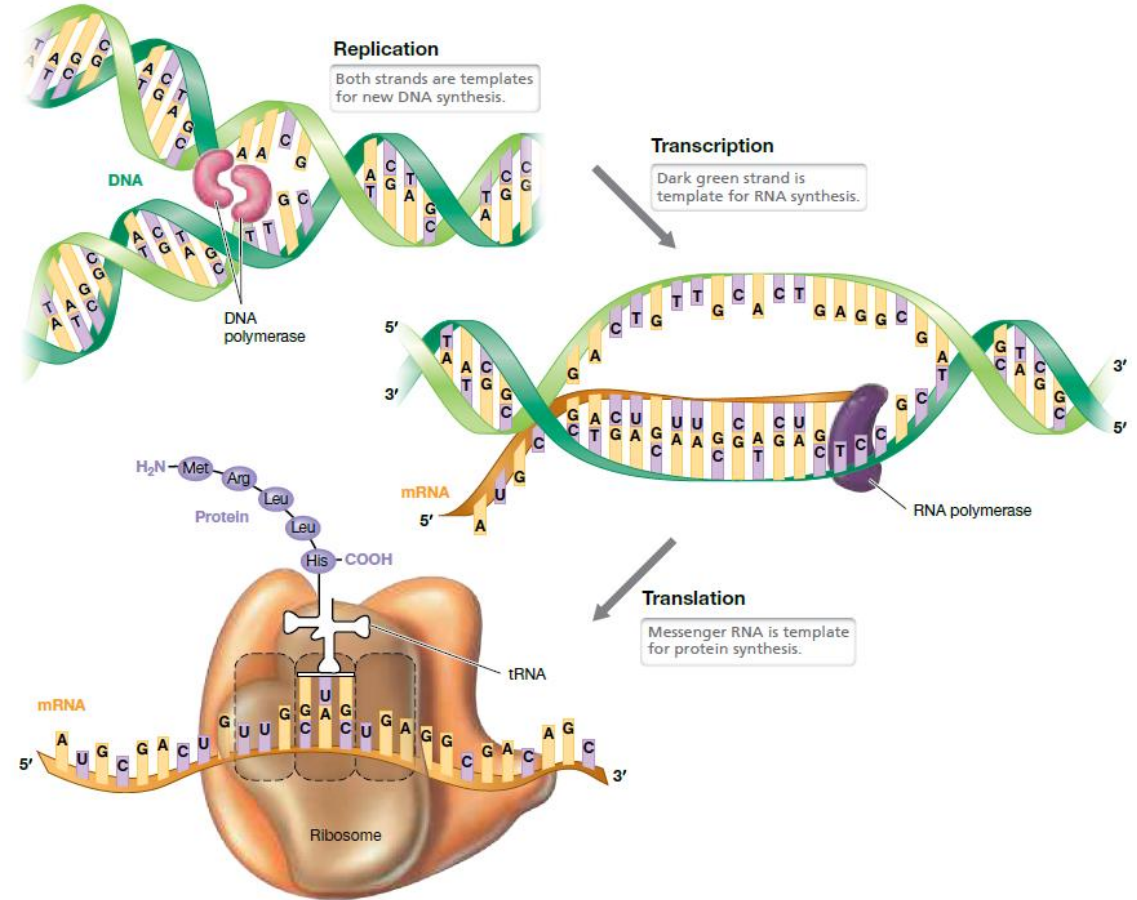
Bilgi Akışının Üç Temel Aşaması

- Replikasyon DNA'nın çift sarmal yapısının tamamen kopyalanmasıdır ve DNA polimeraz tarafından yürütülür.
- Transkripsiyon DNA'daki gen bilgisinin RNA'ya aktarılmasıdır ve RNA polimeraz tarafından katalizlenir.
- Translasyon mRNA'daki bilginin ribozomda polipeptide dönüşmesidir.
- Bu üç süreç birlikte genetik bilginin korunmasını ve kullanılmasını sağlar.



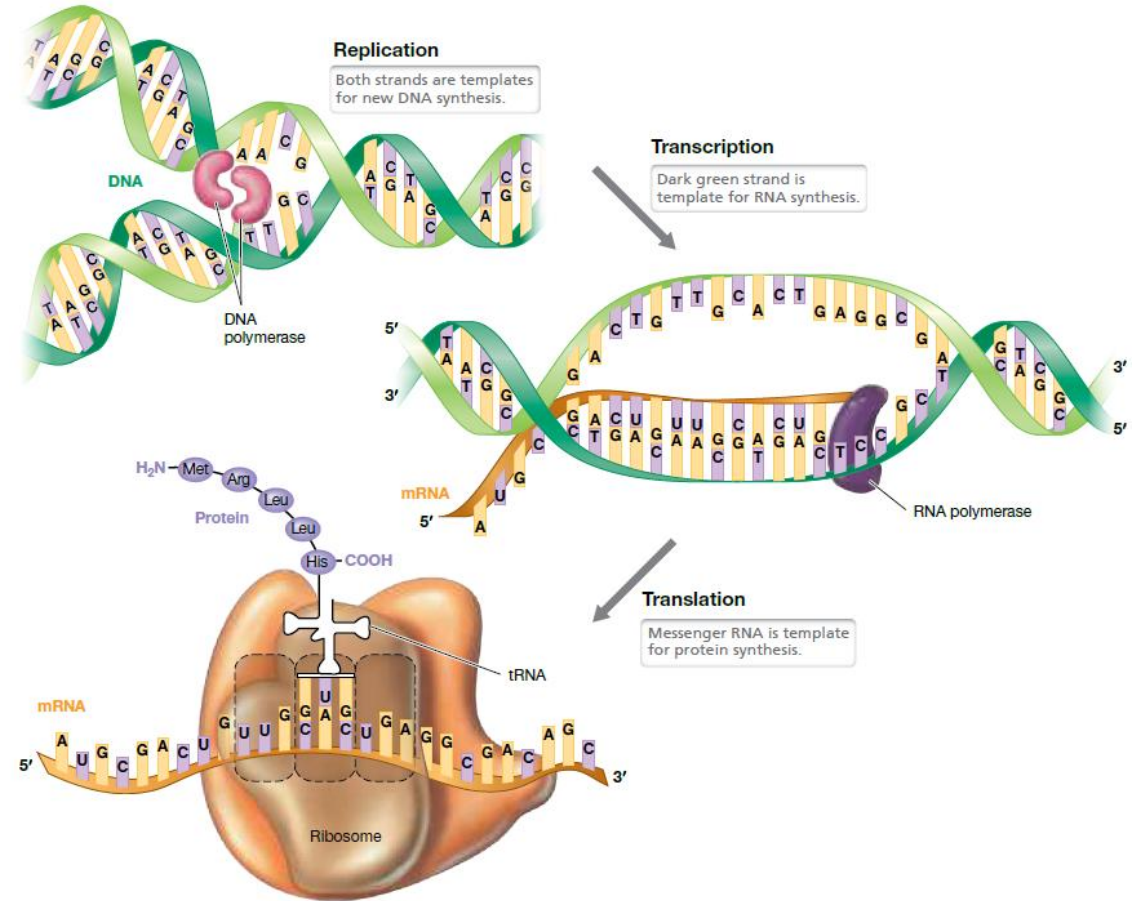
Gen–Protein İlişkisi ve mRNA Üretimi

- Uzun DNA molekülünde kısa bir bölgeden çok sayıda RNA molekülü sentezlenebilir.
- Ökaryotlarda her gen tek bir mRNA oluştururken, Bakteri ve Archaea'da bir mRNA birden fazla proteini kodlayabilir.
- mRNA üzerindeki her üç bazlık grup tek bir amino asidi belirler.
- Bu ilişki, gen dizisi ile polipeptit dizisi arasında birebir bir eşleşme yaratır.



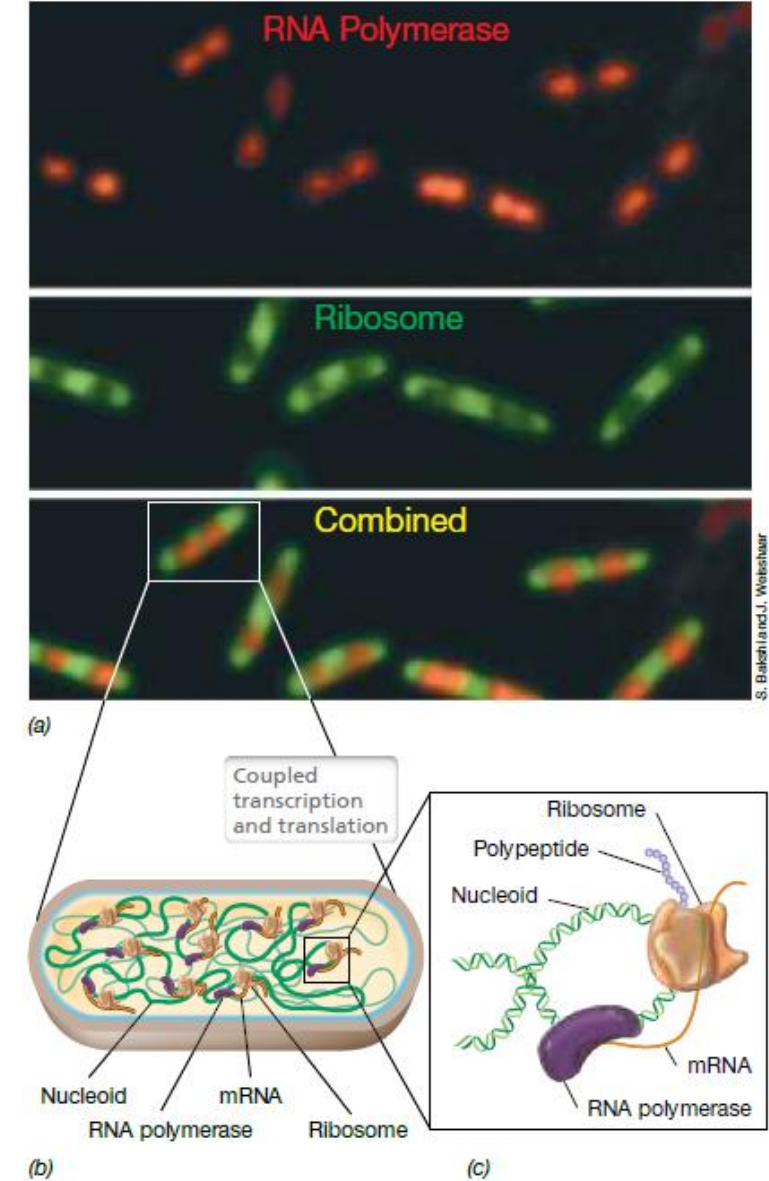
Ökaryot ve Prokaryotlarda Bilgi Akışının Mekânsal Farklılığı

- Ökaryotlarda replikasyon ve transkripsiyon çekirdek içinde gerçekleşir.
- Ribozom çekirdekte bulunmadığından mRNA ve diğer RNA'lar translasyon için çekirdek dışına taşınır.
- Prokaryotlarda mRNA'nın organelden çıkmasına gerek yoktur.
- Bu fark, genetik süreçlerin hızını ve zamanlamasını belirgin şekilde etkiler.



Prokaryotlarda Eş Zamanlı Transkripsiyon ve Translasyon

- Bakteri ve Archaea'da transkripsiyon ve translasyon aynı anda gerçekleşebilir.
- Ribozom, RNA polimeraz mRNA sentezini tamamlamadan translasyona başlar.
- Bu eş zamanlı süreç hücrelerin çok hızlı protein üretmesini sağlar.
- Prokaryotlar bu sayede değişen çevre koşullarına hızlıca uyum sağlayabilir.



Santral Dogmanın Evrenselliği ve İstisnalar

- Santral dogma tüm hücresel canlılarda korunmuş bir süreçtir.
- Bununla birlikte bazı virüsler bu olayı ilginç şekillerde ihlal eder.
- Bu özellikler ayrıntılı olarak ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır.
- Şimdi prokaryotik hücrelerde bulunan genetik elementlere geçiş yapalım.

Genetik Elementlerin Genel Yapısı

- Hücrelerde DNA (bazı virüslerde RNA) barındıran tüm yapılar genetik element olarak adlandırılır.
- Prokaryot hücrelerde temel genetik element kromozomdur ancak virüs genomları, plazmitler, organel genomları ve transpozonlar da önemli roller üstlenir.

TABLE 4.1 Kinds of genetic elements

Organism	Element	Type of nucleic acid	Description
Virus	Virus genome	Single- or double-stranded DNA or RNA	Relatively short, circular or linear
Bacteria/Archaea	Chromosome	Double-stranded DNA	Extremely long, usually circular
Eukaryote	Chromosome	Double-stranded DNA	Extremely long, linear
Mitochondrion or chloroplast	Organellar genome	Double-stranded DNA	Medium length, usually circular
All organisms	Plasmid ^a	Double-stranded DNA	Relatively short circular or linear, extrachromosomal
All organisms	Transposable element	Double-stranded DNA	Always found inserted into another DNA molecule

^aPlasmids are uncommon in eukaryotes.



Genetik Elementlerin Genel Yapısı

- Bakteri ve Archaea türlerinin çoğu, organizmanın tüm genlerini taşıyan tek bir halkasal kromozoma sahiptir.
- Bazı prokaryotlarda iki ya da üç kromozom bulunabilse de bu durum istisnai örneklerdir.

TABLE 4.1 Kinds of genetic elements

Organism	Element	Type of nucleic acid	Description
Virus	Virus genome	Single- or double-stranded DNA or RNA	Relatively short, circular or linear
Bacteria/Archaea	Chromosome	Double-stranded DNA	Extremely long, usually circular
Eukaryote	Chromosome	Double-stranded DNA	Extremely long, linear
Mitochondrion or chloroplast	Organellar genome	Double-stranded DNA	Medium length, usually circular
All organisms	Plasmid ^a	Double-stranded DNA	Relatively short circular or linear, extrachromosomal
All organisms	Transposable element	Double-stranded DNA	Always found inserted into another DNA molecule

^aPlasmids are uncommon in eukaryotes.



Genom Çeşitliliği ve DNA Düzenleri

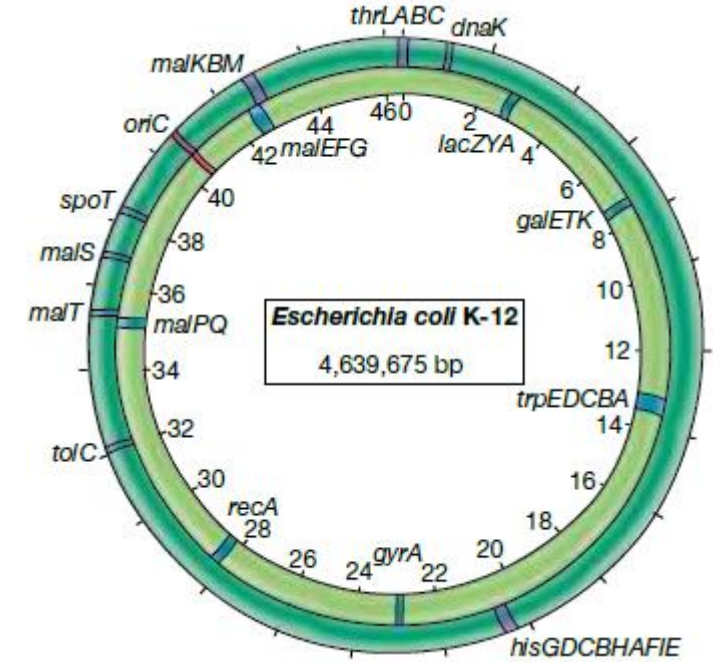
- Ökaryot genomları ise doğrusal DNA içeren iki veya daha fazla kromozomdan oluşur.
- Virüs genomları DNA veya RNA olabilir ve tek ya da çift iplikli, dairesel ya da doğrusal yapı gösterebilir.
- Plazmitler kromozomdan bağımsız replike olan, genellikle daha küçük halkasal veya doğrusal çift iplikli DNA molekülleridir.
- Transpozonlar, bir DNA bölgesinden diğerine hareket edebilen diziler olup pek çok DNA molekülü üzerinde yer alabilir.

Transpozonların Rolü

- Transpozonlar hem prokaryot hem ökaryot hücrelerde bulunur ve genetik çeşitliliğe önemli katkı sağlar.
- Bu diziler aynı DNA molekülü içinde ya da farklı DNA molekülleri arasında yer değiştirebilir.
- Kromozomlar, plazmitler ve virüs genomları dahil çok sayıda genetik element transpozonları barındırabilir.
- Transpozonların işlevleri ve hareketleri Bölüm 11'de ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

E. coli'nin Genetik Haritası

- Bakteri ve Archaea türlerine ait binlerce genom tamamen dizilenmiş ve gen konumlarının haritası çıkarılmıştır.
- *E. coli*'nin 4.639.675 baz çifti uzunluğundaki kromozom haritasının bir örneği yandaki figürde gösterilmiştir.
- *E. coli* genomunda 4288 protein kodlayan gen bulunur ve bu genler genomun %88'ini oluşturur.
- Genomun yaklaşık %1'lik kısmı tRNA ve rRNA genlerinden oluşur; geri kalan kısım ise düzenleyici diziler ve diğer işlevsel öğelerdir.



Prokaryot ve Ökaryot Genomlarının Karşılaştırılması

- Bakteri ve Archaea genomları oldukça kompakt olup yalnızca gerekli proteinlerin kodlandığı bölgeler ağırlıktadır.
- Ökaryotik genomlar ise genellikle daha fazla DNA içerir ve bu DNA'nın önemli bir kısmı kodlama yapmayan bölgelerden oluşur.
- Kodlama bölgeleri arasındaki “araya giren diziler” translasyon öncesinde çıkarılır.
- Ayrıca ökaryotlarda binlerce kez tekrar eden diziler bulunabilir.

Operon Düzeni ve Gen Kümeleşmesi

- Aynı biyokimyasal yolaktaki enzimleri kodlayan genler bazı durumdakümelenmiş halde bulunur.
- Gal, trp ve his gibi gen kümeleri örnek olarak verilebilir.
- Bu kümeler tek bir mRNA hâline transkribe edilir ve bir bütün olarak düzenlenir; bu düzen “operon” olarak adlandırılır.
- Buna karşın pek çok yolakta genler dağınık hâlde bulunur; örneğin “mal” genleri kromozom boyunca dağılmıştır.



Operonların Yaygınlığı

- *E. coli*'de gen kümelenmesi her zaman görülmez ve genomdaki transkripsiyon birimlerinin %70'inden fazlası tek gen içerir.
- Dört ya da daha fazla geni içeren operonlar ise genomun yalnızca yaklaşık %6'sıdır.
- Bu nedenle operon düzeni verimli olsa da genel genom organizasyonunda istisna niteliğindedir.
- Operon yapıları, gen ifadesinin koordineli kontrolünü sağlayan önemli bir düzenleme modelidir.

Plazmitlerin Genel Özellikleri

- Pek çok Bakteri ve Archaea türü, kromozomlarına ek olarak plazmitler taşır.
- Plazmitler genellikle hayati olmayan ancak belirli koşullarda avantaj sağlayan genleri taşır.
- Bilinen binlerce plazmit vardır ve yalnızca *E. coli*'den 300'den fazla farklı plazmit izole edilmiştir.
- Plazmitler çoğunlukla halkasal çift iplikli DNA'dır; ancak doğrusal olan örnekler de mevcuttur.

Plazmitlerin Boyutu ve Kopya Sayısı

- Plazmitler 1 kbp'den 1 Mbp'e kadar değişen büyüklüklerde olabilir ve çoğunlukla kromozomun %5'inden küçüktür.
- Bir hücrede birden fazla farklı plazmit bulunabilir.
- Bazı plazmitler hücre başına yalnızca birkaç kopya taşıırken bazıları 100'den fazla kopyaya ulaşabilir.
- Plazmit replikasyonu, kromozomal DNA'yı çoğaltan enzimlerle gerçekleşir ve bazı plazmit genleri replikasyonun başlatılmasını yönlendirir.



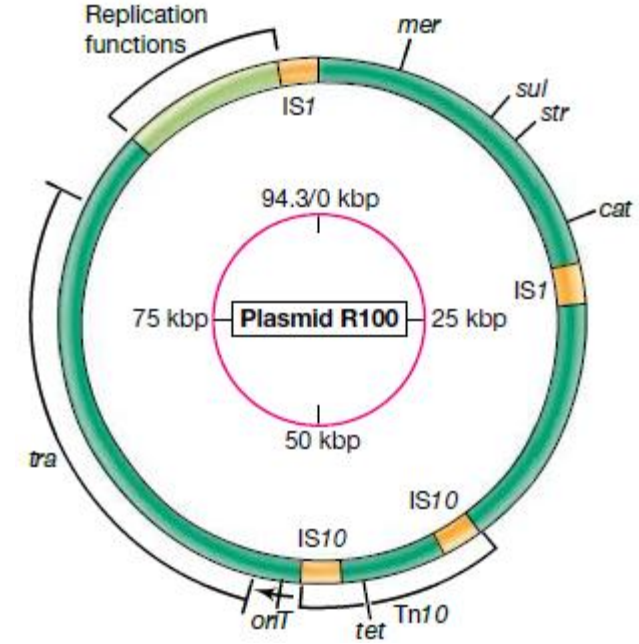
Huntington, Petlin and David, Drosophila

Plazmitlerin Hücre Fizyolojisine Etkisi

- Plazmitler konak hücre için zorunlu olmasa da bazı koşullarda önemli yararlar sağlayan genler kodlayabilir.
- Örneğin belirli metabolik özellikler kazandırarak hücrenin zorlu çevre koşullarına uyumunu artırabilir.
- Plazmit taşımak, türlerin ekolojik nişlerde uyum yeteneğini güçlendirebilir.
- Bu nedenle plazmitler hem fizyolojik hem ekolojik açıdan kritik katkılar sunabilir.

R Plazmitleri ve Antibiyotik Direnci

- En iyi bilinen plazmit gruplarından biri antibiyotik ya da büyüme inhibitörlerine direnç kazandıran R plazmitleridir.
- Bu plazmitler, antibiyotiği etkisiz hâle getiren ya da hücreyi koruyan proteinleri kodlar.
- Tek bir R plazmit birden fazla antibiyotiğe karşı direnç genleri taşıyabilir.
- Örnek olarak R100 plazmiti sulfonamid, streptomisin, spektinomisin, fusidik asit, kloramfenikol, tetrasiklin ve cıvaya karşı direnç genleri içerir.



Plazmitlerin Tıptaki Önemi

- Antibiyotik direncinin artması, insan ve hayvanlarda antibiyotik kullanımının artışı ile paralellik göstermektedir.
- Dirençli patojenlerin yayılması halk sağlığı açısından ciddi bir sorundur.
- R plazmitlerinin taşınması ve yayılması bu eğilimin önemli belirleyicileri arasındadır.
- Bu konu Bölüm 28'de ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

Virölans Faktörleri ve Bakteriyosinler

- Bazı patojen bakteriler, konağa tutunmayı, kolonizasyonu ve toksin üretimini sağlayan virölans faktörlerini plazmit kodlu olarak taşır.
- Bu faktörler enfeksiyonların başarıyla kurulmasına katkı sağlar.
- Ayrıca bazı bakteriler, yakın türleri öldüren ya da baskılayan bakteriyosin adlı proteinleri üretir.
- Bakteriyosinleri ve koruyucu proteinleri kodlayan genler genellikle plazmitlerde bulunur.

Ekolojik ve Metabolik Özellikler

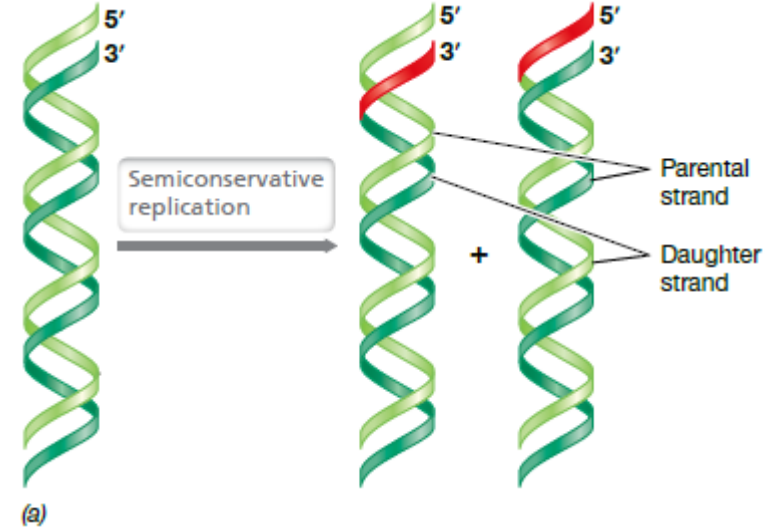
- Bazı plazmitler bakterinin ekolojik başarısı için temel işlevler kodlayabilir.
- Örneğin *Rhizobium*'un bitki köklerinde azot fikseden nodüller oluşturabilmesi belirli plazmit fonksiyonlarına bağlıdır.
- Hidrokarbonlar, poliklorlu bifeniller (PCB) ve çeşitli pestisitlerin parçalanması da çoğu zaman plazmit kodludur.
- Plazmitler ayrıca konjugasyon gibi yatay gen transferi süreçlerinde kritik rol oynar.

DNA Replikasyonunun Temel Amacı

- DNA replikasyonu, tek hücreli canlıların çoğalması veya çok hücreli canlılarda yeni hücrelerin oluşması için zorunlu bir süreçtir.
- Genetik bilginin ana hücreden tamamen aynı olan yavru hücreye aktarılabilmesi için replikasyonun yüksek doğrulukla gerçekleşmesi gerekir.

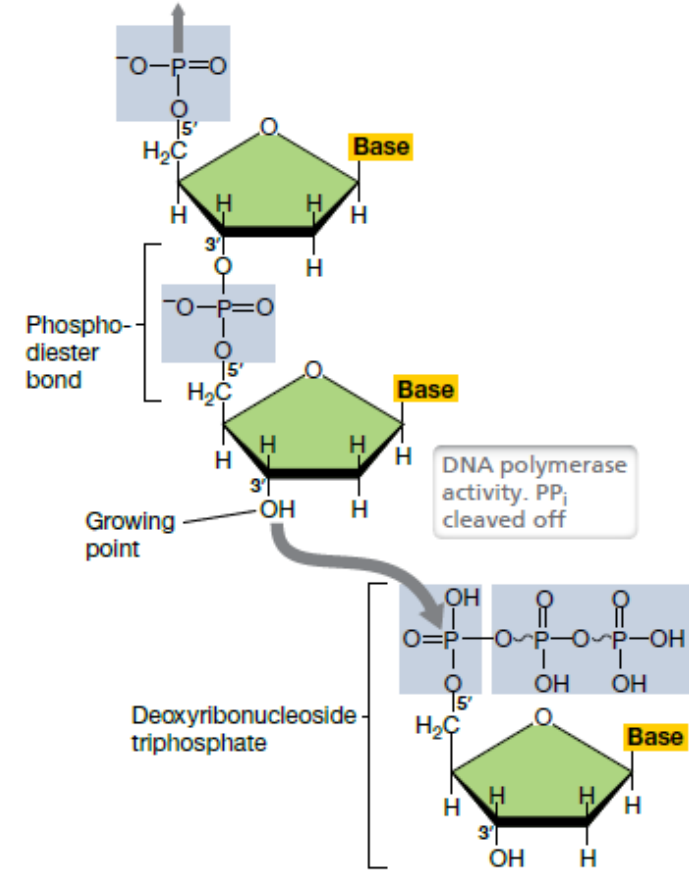
Çift Sarmal ve Şablon Kavramı

- DNA, hücrelerde çift sarmal hâlinde bulunur ve bu yapı birbirini tamamlayan iki iplikten oluşur.
- Sarmal açıldığında, her kalıp iplik kendi tamamlayıcı ipliğinin sentezinde şablon görevi görür.
- Replikasyonun yarı-korunumlu olduğu yandaki figürde gösterilmektedir ve yeni oluşan her çift sarmalda bir kalıp ve bir yeni iplik bulunur.
- Replikasyonda kullanılan iplik kalıp iplik olarak adlandırılır ve her kalıp iplik yeni bir iplik sentezi için şablon görevi üstlenir.



Nükleotid Eklenmesinin Temel Prensipleri

- Yeni nükleotidlerin öncülü, deoksinükleozit 5'-trifosfat formundadır.
- Bu molekül zincire eklenirken iki terminal fosfat ayrılır ve kalan fosfat, büyüyen zincirdeki deoksiribozla bağ kurar.
- Eklenme işlemi yalnızca molekülün 3' ucunda serbest bir hidroksil grubu bulunduğu anda gerçekleşir.
- Bu nedenle DNA sentezi daima 5'den 3' yönüne doğru ilerler ve gelen nükleotidin 5' fosfatı, önceki nükleotidin 3' hidroksiline bağlanır.

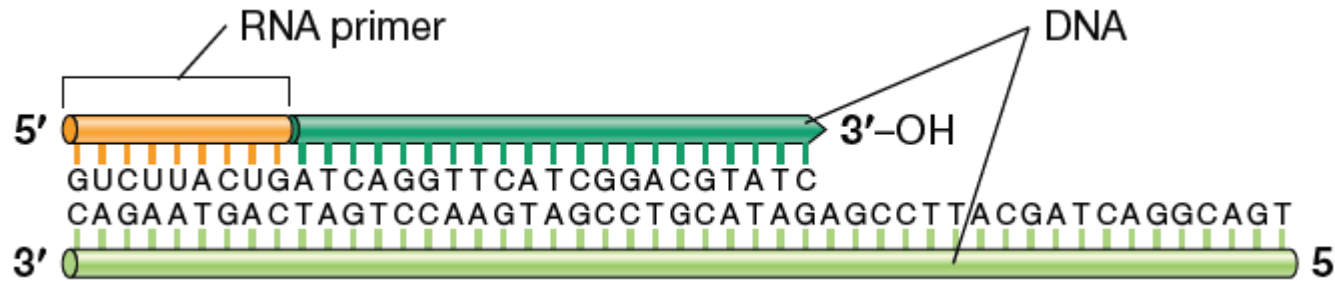


DNA Polimerazların Rolü

- Deoksinükleotidlerin polimerizasyonunu katalizleyen enzimler DNA polimerazlar olarak adlandırılır ve *E. coli*'de DNA Pol I–V olmak üzere beş tür bulunur.
- DNA Pol III, kromozomal DNA'nın çoğunu sentezleyen ana enzimdir ve DNA Pol I daha sınırlı bir katkı yapar.
- Diğer DNA polimerazlar, hasar görmüş DNA'nın onarımında görev alır.
- DNA polimerazlar zinciri başlatamaz ve yalnızca var olan bir 3'-OH grubuna nükleotid ekleyebilir.

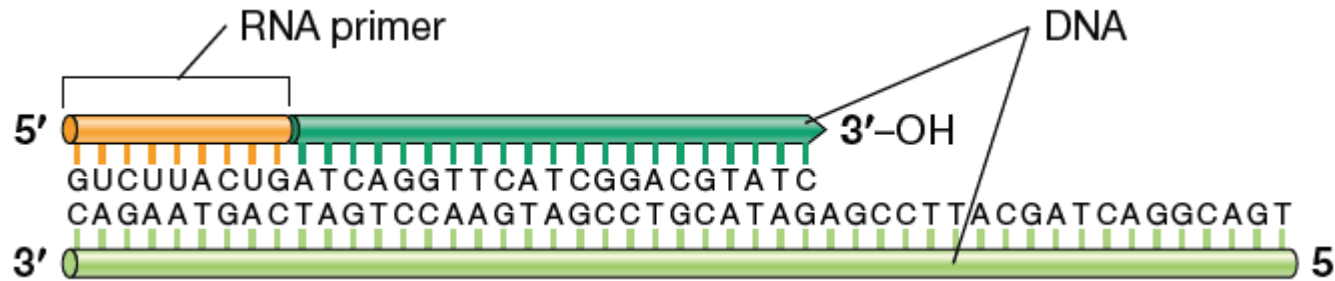
Primer ve Primaz Enziminin Önemi

- Yeni DNA zincirinin başlayabilmesi için DNA polimerazın nükleotid ekleyebileceği bir primer gerekir.
- Primer, DNA değil, kısa bir RNA dizisidir ve primaz enzimi tarafından sentezlenir.
- Primaz, DNA kalıp ipliğine tamamlayıcı 11–12 nükleotidlik kısa bir RNA bölgesi oluşturur.
- RNA primerinin 3' ucundaki serbest hidroksil grubu, DNA polimerazın ilk deoksiribonükleotidi eklemesini sağlar.



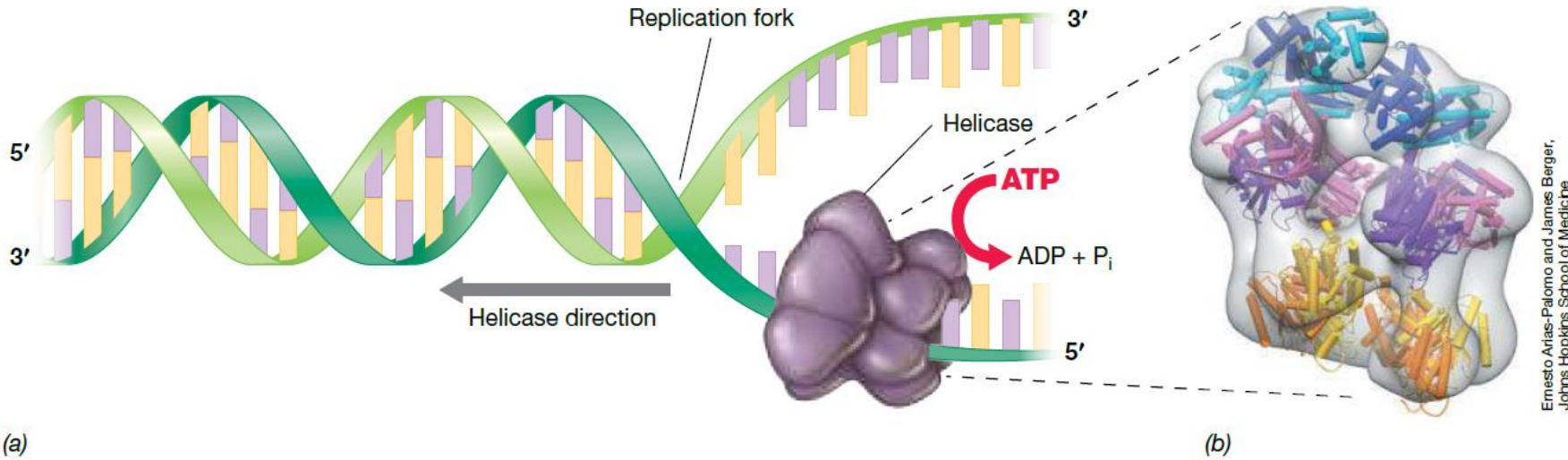
Primerin Deęiřtirilmesi ve DNA Uzamasının Seyri

- Primerin ardından devam eden zincir sentezi RNA değil DNA şeklinde ilerler.
- Sentezin belirli bir aşamasında RNA primeri ortamdan uzaklaştırılarak yerine DNA eklenir.
- Bu işlem, replikasyonun kesintisiz ve doğru devam edebilmesi için gereklidir.



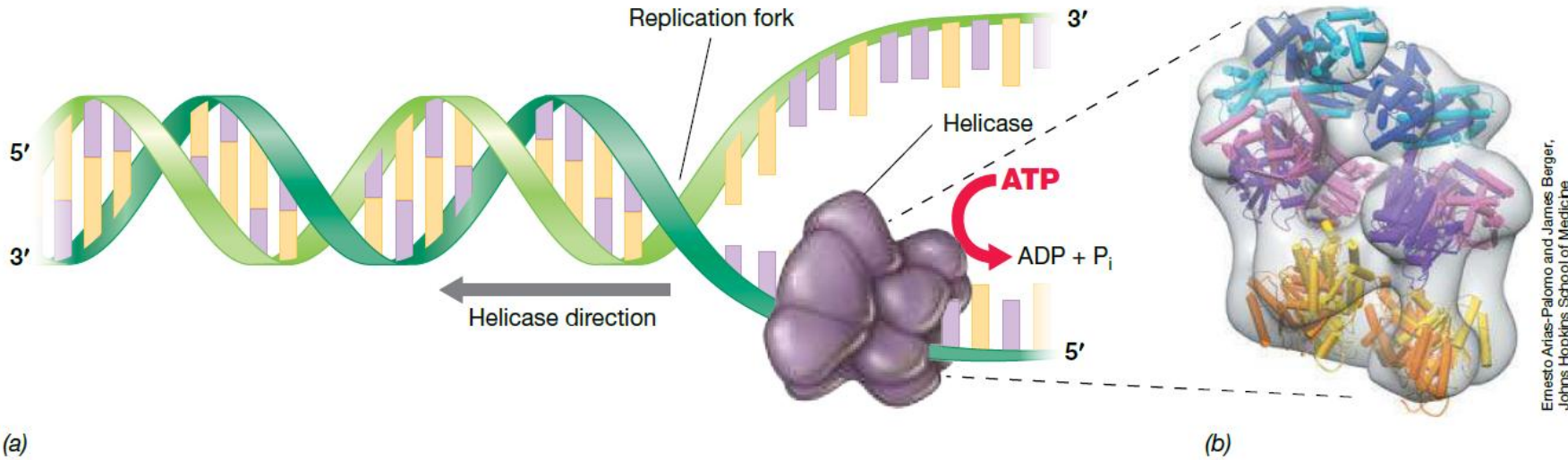
Replikasyon Çatalının Başlangıcı

- Replikasyonun başlayabilmesi için DNA çift sarmalının açılarak kalıp ipliklerin ortaya çıkması gerekir.
- DNA helikaz enzimi, ATP enerjisini kullanarak çift sarmalını açar ve kısa bir tek iplikli bölgeyi ortaya çıkarır.



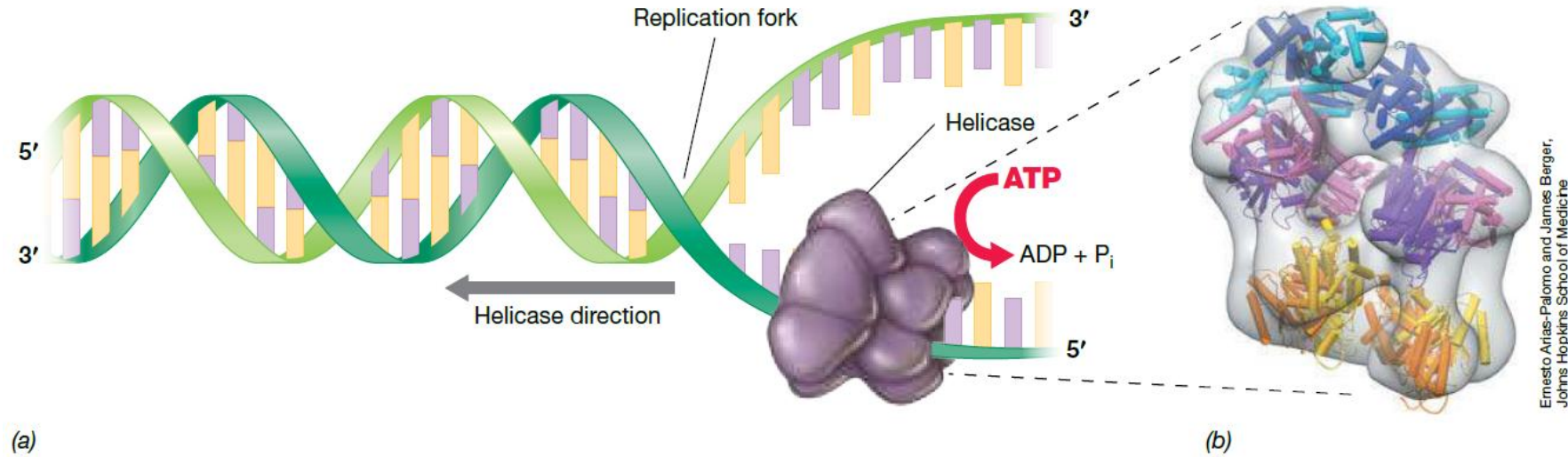
Replikasyon Çatalının Başlangıcı

- Helikaz, replikasyon çatalı önünde ilerleyerek iplikleri birbirinden ayırır.
- Tek iplik hâlindeki DNA, çift sarmalın yeniden oluşumunu engellemek için tek ipliğe bağlanan proteinler tarafından stabilize edilir.



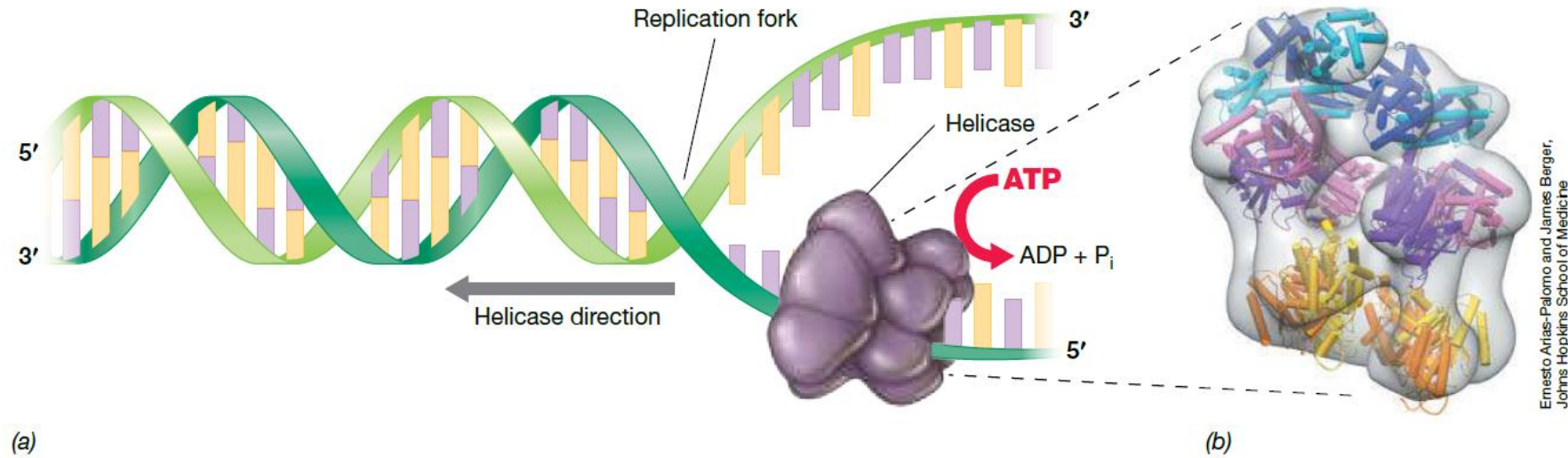
Replikasyonun Başlangıç Noktası ve Enzimlerin Yüklenmesi

- DNA sentezi, kromozom üzerindeki oriC adı verilen tek bir başlangıç noktasından başlar.
- DnaA proteini bu bölgeye bağlanarak çift sarmalı açar ve replikasyona hazırlık sağlar.



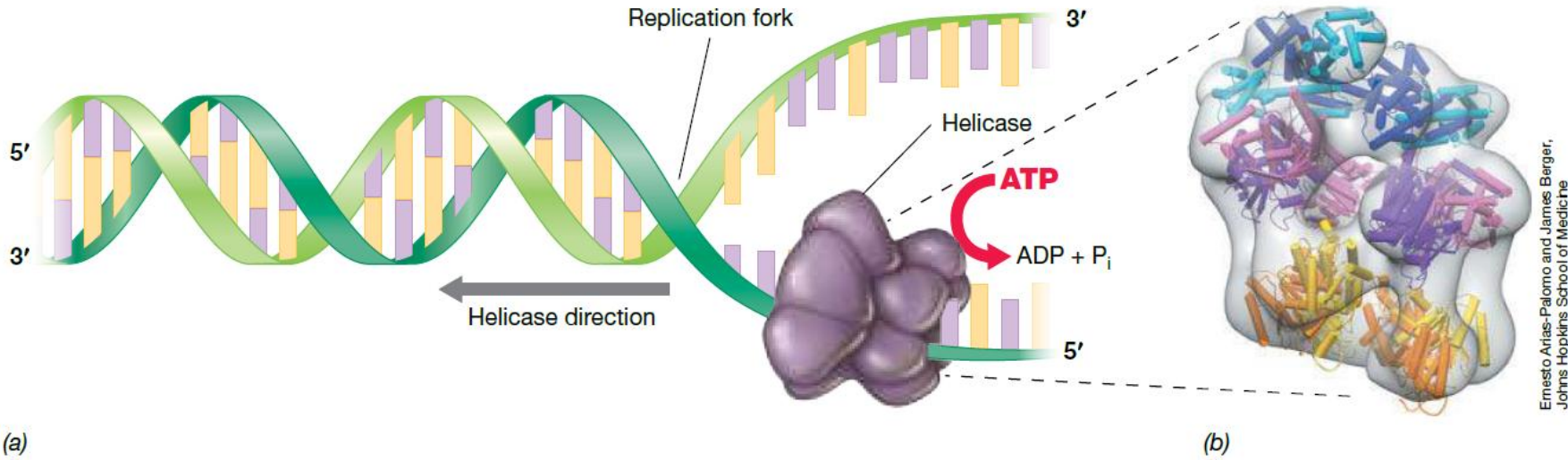
Replikasyonun Başlangıç Noktası ve Enzimlerin Yüklenmesi

- Daha sonra helikaz (DnaB) yüklenir ve bu işlem loader (yükleyici) proteini olan DnaC tarafından kolaylaştırılır.
- İki helikaz, iki ipliğe zıt yönlerde yerleştirilir ve ardından iki primaz ile iki DNA polimeraz enzimi helikazların arkasına yüklenir.



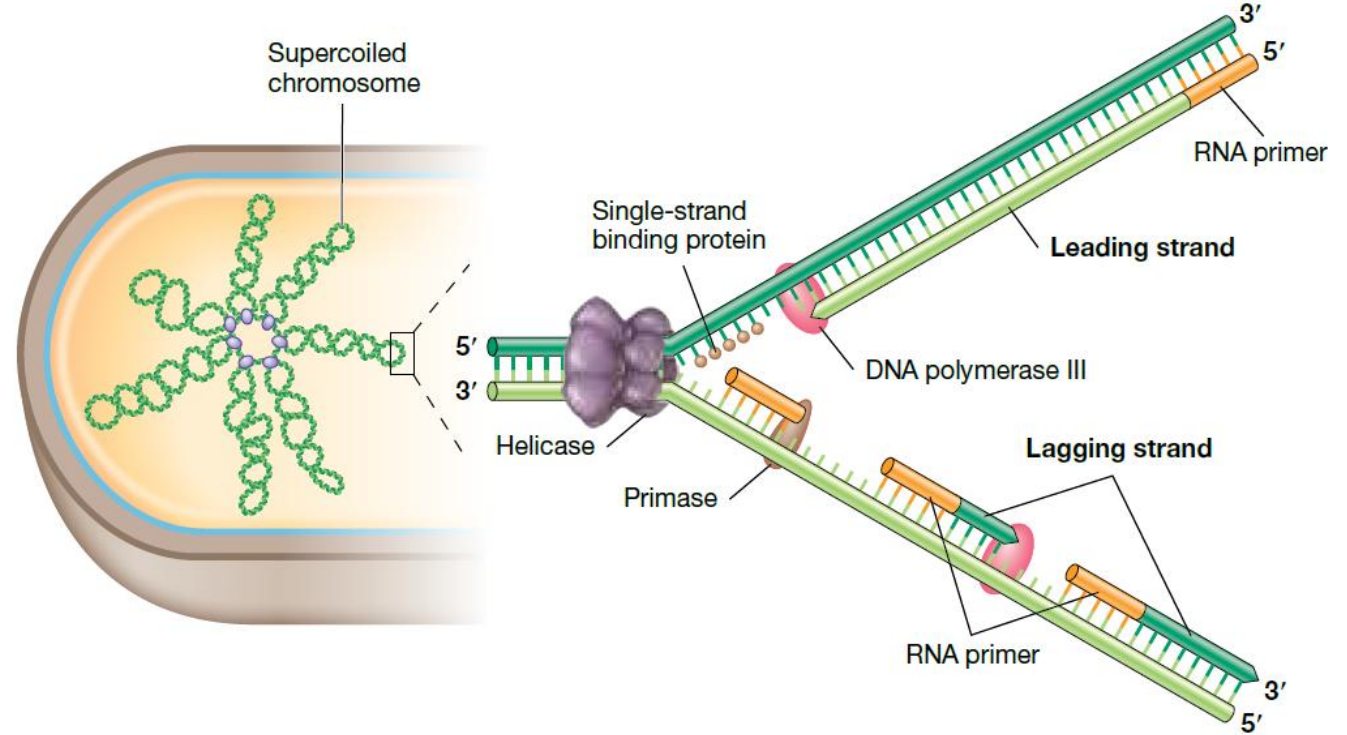
Replikasyon Çatalının İlerlemesi

- Replikasyon ilerledikçe replikasyon çatalı DNA boyunca hareket ediyormuş gibi görünür.
- Bu ilerleme, kalıp ipliklerin sürekli açılması ve yeni ipliklerin sentezlenmesiyle sağlanır.



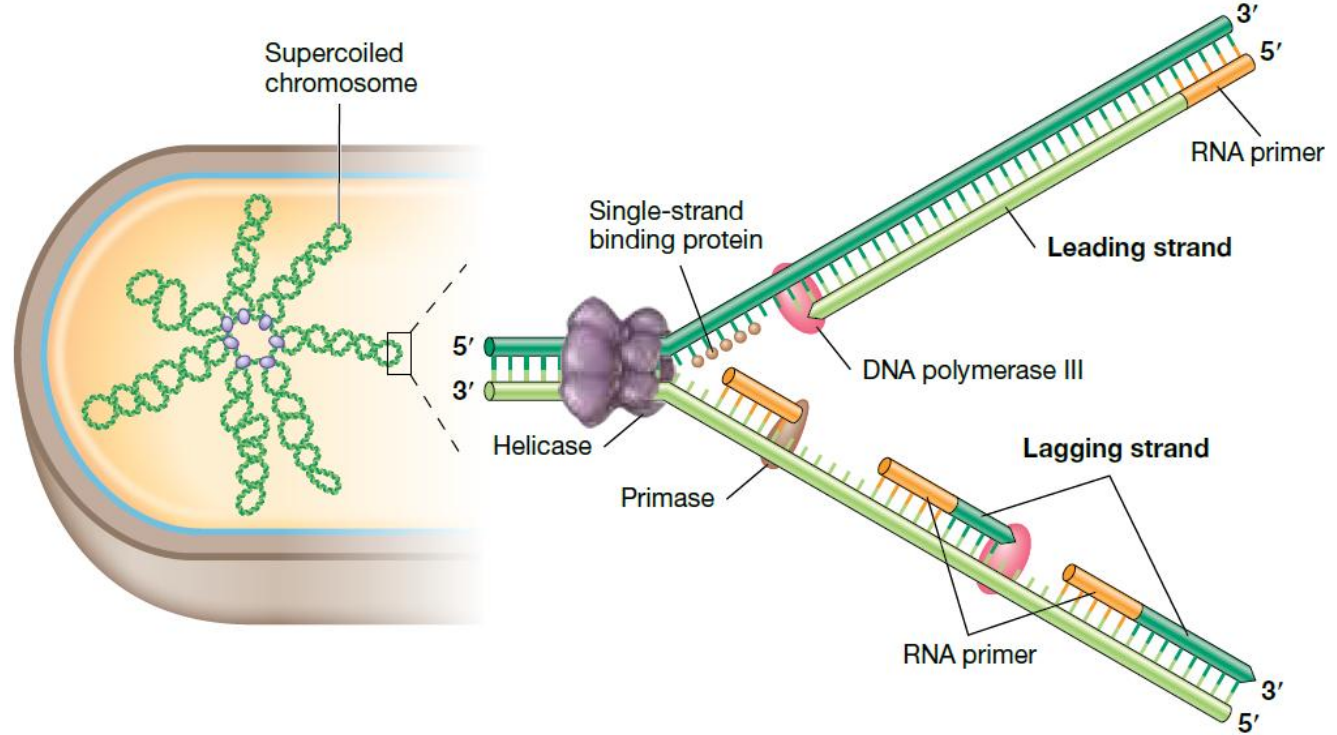
DNA Replikasyonunun Yönü ve Temel İlke

- DNA replikasyonu her zaman 5'den 3' yönüne doğru ilerler ve yeni nükleotit büyüyen zincirin 3'-OH ucuna eklenir.
- Replikasyon çatalındaki olayların mantığını anlamak için DNA zincirlerinin polaritesinin sürekli akılda tutulması gerekir.
- Yandaki figür, replikasyon çatalında bu yönlülüğün nasıl korunduğunu göstermektedir.



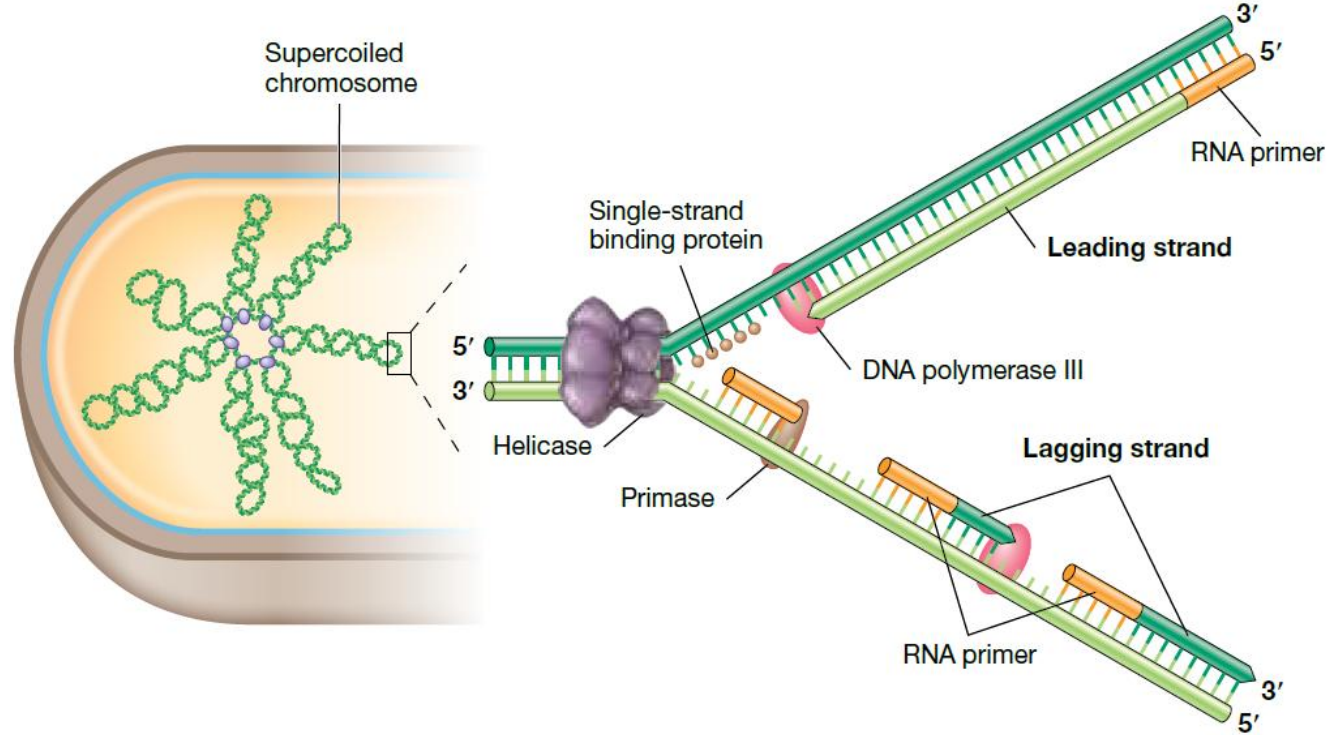
Öncü Zincirin (Leading Strand) Sürekli Sentezi

- 5'-fosfat ucundan 3'-hidroksil ucuna doğru uzayan zincir, replikasyon çatalında her zaman serbest bir 3'-OH taşıdığı için kesintisiz sentezlenir.
- Öncü zincir yalnızca bir kez primerlenir ve DNA Pol III sentezi sürekli olarak devam ettirir.
- Bu zincirde sentez, replikasyon çatalının ilerleyişi ile uyumlu şekilde kesintiye uğramadan sürer.



Geciken Zincirin (Lagging Strand) Kesintili Sentezi

- Geciken zincirde replikasyon çatalında uygun bir 3'-hidroksil bulunmadığı için DNA sentezi kesintili şekilde gerçekleşir.
- Bu nedenle primaz, DNA Pol III'ün başlayabilmesi için çok sayıda RNA primeri oluşturur.
- Bu zincirde sentezlenen kısa DNA parçaları daha sonra birleştirilerek kesintisiz tek bir DNA zinciri elde edilir.

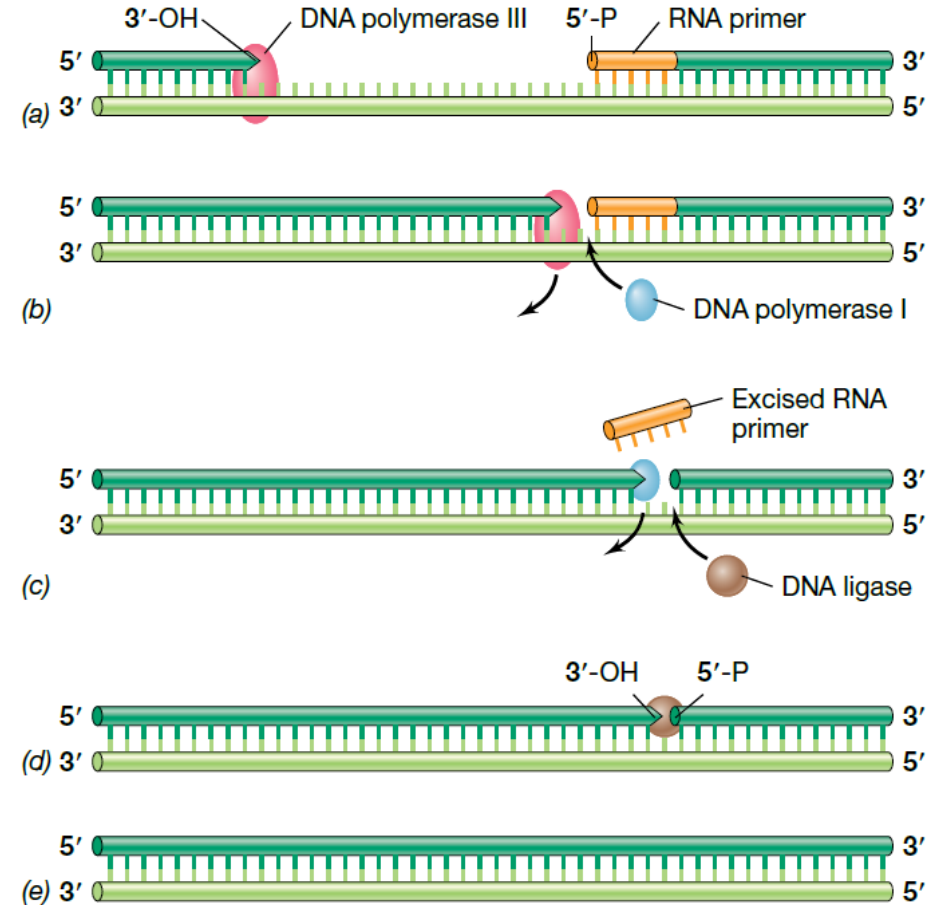


DNA Pol III ve Kaydırma Kelepçesinin (Sliding Clamp) Rolü

- RNA primerinin sentezinden sonra primaz yerini DNA Pol III'e bırakır ve enzim DNA sentezine başlar.
- DNA Pol III, tek sarmal DNA'nın etrafını saran ve zincir boyunca kayan bir 'sliding clamp' tarafından DNA üzerinde tutulur.
- Replikasyon çatalında her bir zincir için birer adet olmak üzere iki DNA Pol III çekirdek enzimi ve iki sliding clamp bulunur.

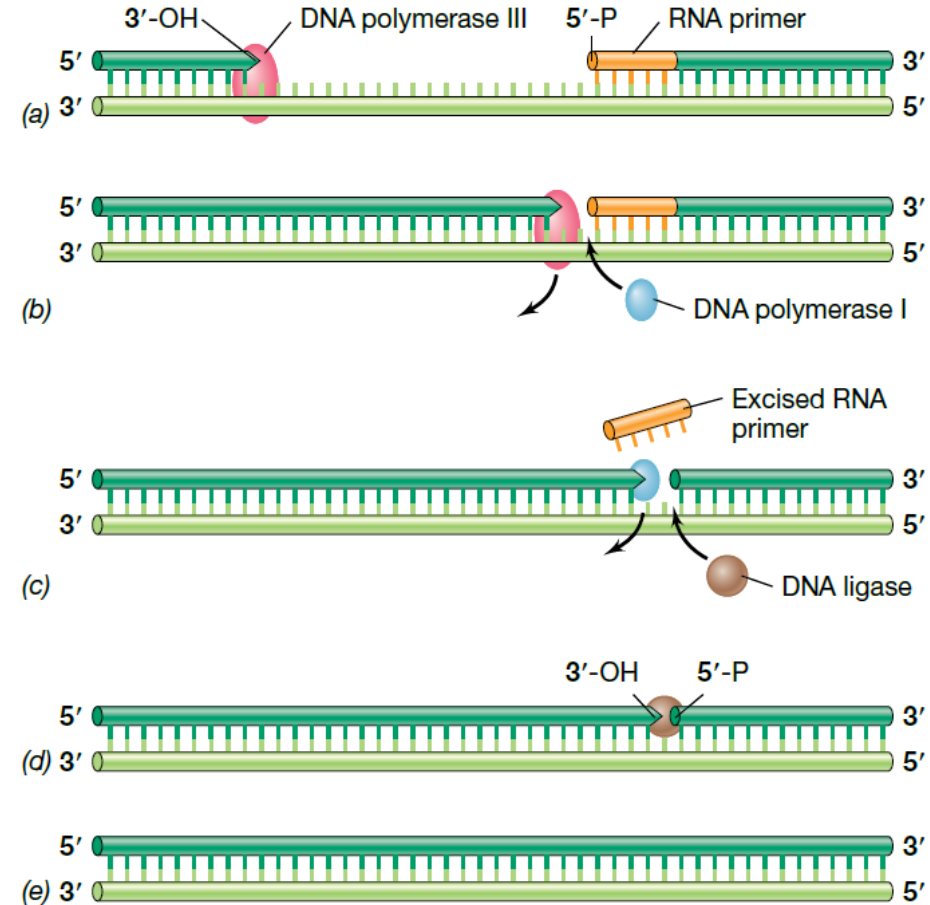
Geciken Zincirde Parça Uzaması ve Durması

- Geciken zincirde DNA Pol III, daha önce sentezlenmiş DNA parçasına ulaşıncaya kadar nükleotit eklemeye devam eder.
- Önceki parçaya ulaşıldığında Pol III'ün uzama faaliyeti durur ve bir sonraki primerden itibaren yeni bir parça sentezlenir.
- Bu süreç, geciken zincirde birden fazla kısa DNA parçasının oluşmasına yol açar.



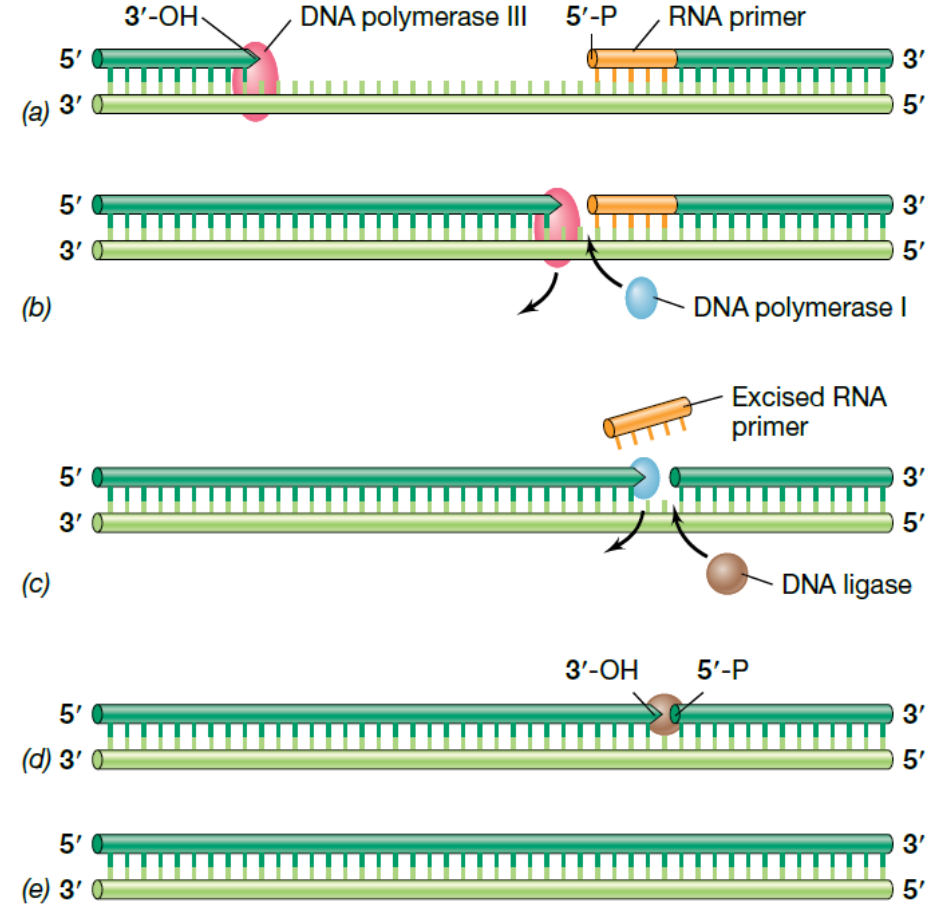
DNA Pol I'in Primer Çıkarma ve Yerine DNA Koyma Görevi

- DNA Pol I, hem DNA sentezleyen hem de 5'→3' yönünde ekzonükleaz aktivitesiyle RNA primerlerini uzaklaştıran bir enzimdir.
- Primer tamamen çıkarıldıktan sonra açılan bölgeler DNA ile doldurulur ve Pol I görevi tamamlandığında DNA'dan ayrılır.
- Pol I, replikasyon dışında DNA onarım süreçlerinde de görev yapar.



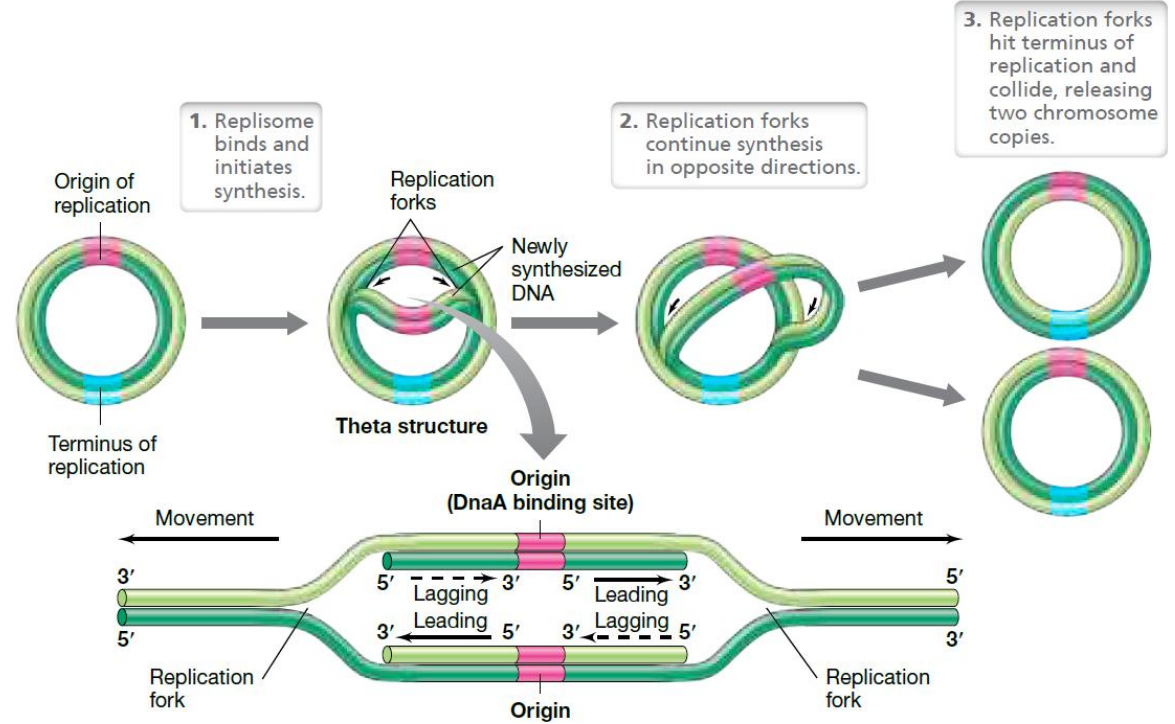
DNA Ligazın Son Bağı Oluşturması

- Replikasyonda oluşan kesiklerde, uç uca bitişik 5'-fosfat ve 3'-hidroksil gruplarını birleştiren son fosfodiester bağı DNA ligaz kurar.
- DNA Pol I ve Pol III'ün yapamadığı bu son bağ, kesintisiz bir DNA yapısının oluşması için zorunludur.
- DNA ligaz aynı zamanda moleküler klonlama çalışmalarında manipüle edilmiş DNA parçalarının birleştirilmesinde de önemlidir.



Archaea ve Bakterilerde Halkasal Kromozomun Replikasyonu

- Archaea ve Bakterilerin halkasal kromozom yapısı replikasyon sürecini önemli ölçüde hızlandırır.
- Bu organizmalarda replikasyon, başlangıç noktasından iki yönde ilerleyen iki replikasyon çatalı ile yürütülür.
- Yandaki figür, halkasal DNA'da iki yönlü replikasyonun “teta yapıları” olarak bilinen karakteristik şekilleri göstermektedir.

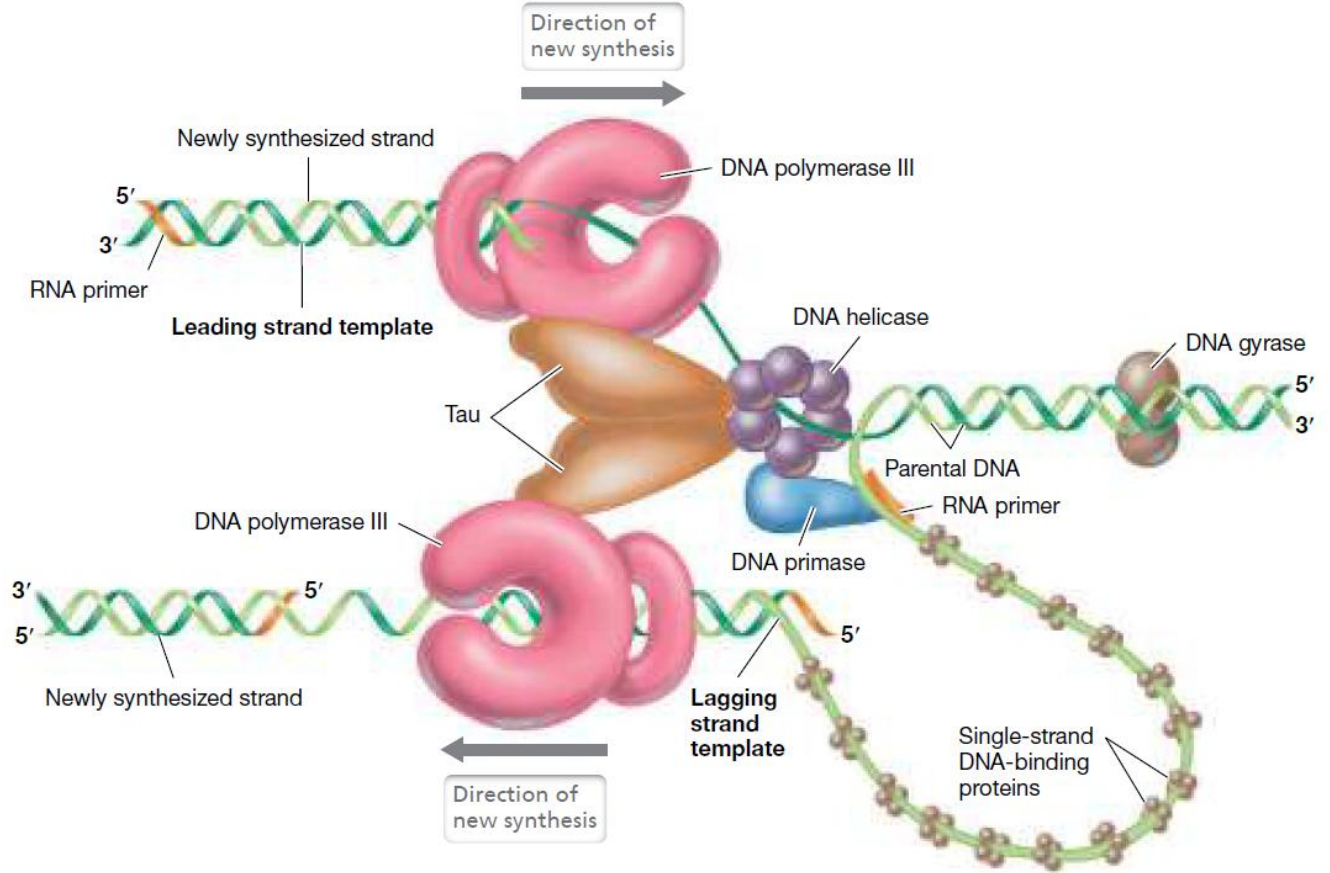


E. coli'de Replikasyon Hızı ve Süreci

- Aktif büyüyen bir *E. coli* hücresinde DNA Pol III saniyede yaklaşık 1000 nükleotit ekler.
- Bu hız, tüm kromozomun yaklaşık 40 dakikada tamamen kopyalanmasını sağlar.
- Her iki çatalın eş zamanlı çalışması replikasyon sürecinin koordineli ve etkili ilerlemesini garanti eder.

Replizomun Yapısı ve İşlevi

- Replikasyon proteinleri bağımsız çalışmaz, bunun yerine büyük bir kompleks oluşturarak replizomu meydana getirir.
- Geciken zincir, replizomun ilerleyişini dengelemek amacıyla dışarı doğru bir döngü yapar ve DNA kalıbı adeta kompleks içinden çekilir.
- Replizomun içinde helikaz ve primaz birlikte çalışarak primazom adı verilen kendi alt komplekslerini oluşturur.



Replikasyonun Sonlanması ve Ter Bölgesi

- Replizomun görevi, replikasyon çatalının kromozomun karşı tarafındaki uç bölgesinde diğer çatal ile karşılaşmasıyla sona erer.
- Uç bölgede bulunan 'Ter' dizilerinin 'Tus' proteini tarafından tanınması, çatalın ilerleyişini durduran bir bariyer oluşturur.
- Replikasyon tamamlandığında oluşan iki halkasal DNA molekülü birbirine bağlıdır ve daha sonra hücre bölünmesinde ayrılmak üzere düzenlenir.

Kromozom Ayrılması ve FtsZ'nin Rolü

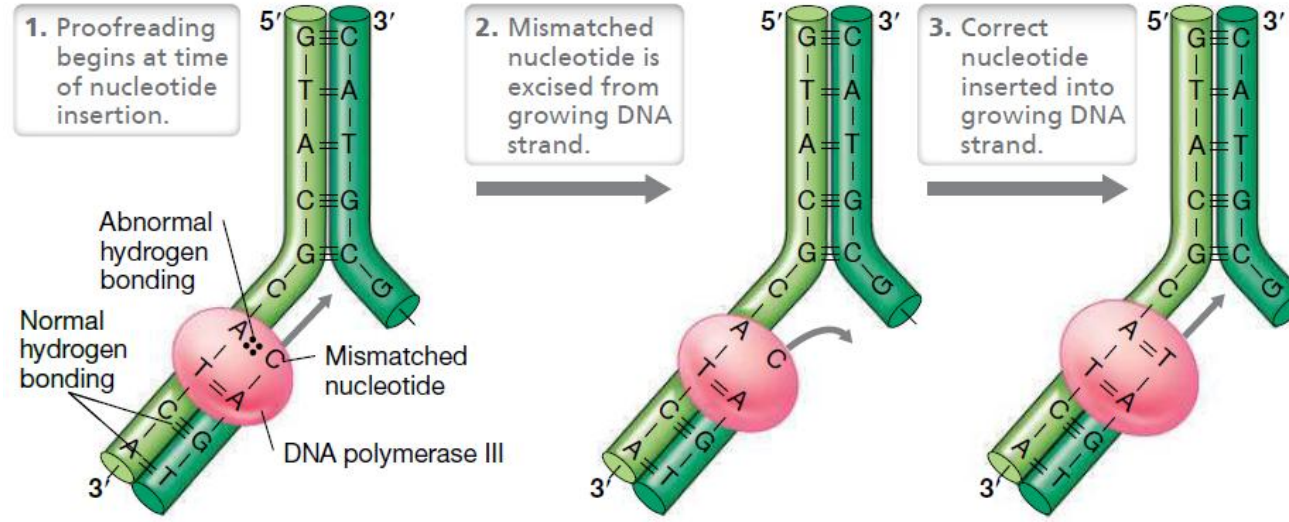
- Replikasyon sonrası iki kardeş kromozomun her birinin yeni oluşacak hücrelere eşit şekilde geçmesi gerekir.
- Bu ayrılma süreci, hücre bölünmesini yöneten temel proteinlerden biri olan FtsZ tarafından kolaylaştırılır.
- Böylece her bir yavru hücre, replikasyonu tamamlanmış bir kromozom kopyası alır ve hücresel süreklilik sağlanır.

DNA Kopyalanmasında Hata Oranı ve Doğruluk

- DNA replikasyonu oldukça düşük hata oranıyla gerçekleşir ve oluşan hatalar mutasyonlara yol açabilir.
- Hücrelerdeki mutasyon oranı son derece düşüktür ve her baz çifti eklenmesinde 10^{-8} ile 10^{-11} arasında değişir.
- DNA polimerazlar, doğru bazı yerleştirme konusunda iki ayrı fırsata sahiptir; ilk fırsat doğru baza uygun eşleşmenin yapılmasıdır.
- İkinci fırsat, hatalı bir baz eklendiğinde devreye giren prova okuma (proofreading) sürecidir.

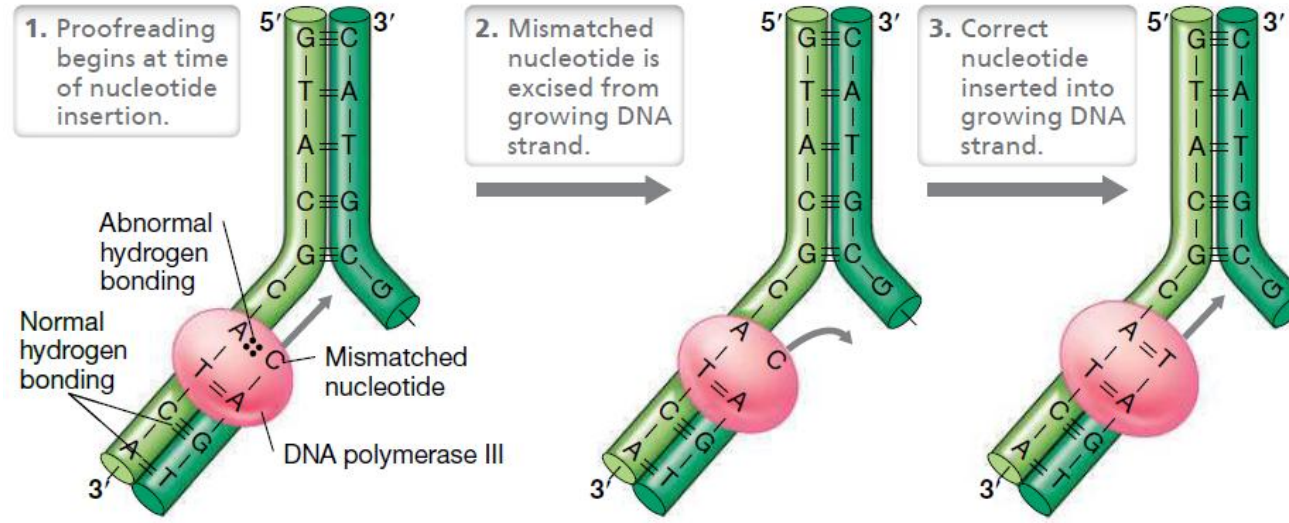
Yanlış Bazların Algılanması ve Proofreading Mekanizması

- Replikasyon sırasında yanlış bir baz eklendiğinde, hatalı eşleşme oluşur ve bu durum çift sarmalda küçük bir bozulmaya neden olur.
- DNA Pol I ve DNA Pol III, 3'→5' yönünde çalışan bir ekzonükleaz aktivitesine sahiptir ve bu hatalı nükleotidi uzaklaştırabilir.



Yanlış Bazların Algılanması ve Proofreading Mekanizması

- Hatalı nükleotit çıkarıldıktan sonra polimeraz aynı bölgeye doğru nükleotidi eklemek için ikinci bir şans kazanır.
- Aynı pozisyonda art arda iki kez yanlış baz eklenme olasılığı son derece düşüktür.



Proofreading'in Evrenselliği

- Ekzonükleaz temelli proofreading; Bakteriler, Archaea'lar, Ökaryotlar ve DNA'yı kopyalayan bazı virüslerde bulunur.
- Bu mekanizma genomun doğruluğunu koruyarak hücresel işlevlerin devamlılığına katkı sağlar.
- Replikasyon sürecinin bu yüksek doğruluğu, hücrelerin mutasyon yükünü minimumda tutar.

Transkripsiyonun Genel Tanımı ve RNA Türleri

- Transkripsiyon, DNA kalıbı üzerinden RNA sentezidir ve mRNA, tRNA ve rRNA olmak üzere üç ana RNA türünü oluşturur.
- Diğer bazı küçük RNA sınıfları da vardır ve çoğu hücresel düzenlemede görev alır.
- mRNA, genomdaki bilgiyi ribozoma taşıyan genetik bir araç olarak görev yapar.
- rRNA'lar ribozomun yapısal ve işlevsel temelini oluştururken, tRNA'lar amino asitleri ribozoma taşıyan anahtar moleküllerdir.

RNA ve DNA Arasındaki Kimyasal Farklılıklar

- RNA, deoksiriboz yerine riboz içerir; bu fark, nükleik asidin kimyasal özelliklerini önemli ölçüde değiştirir.
- RNA, timin yerine urasil taşır ancak her ikisi de adenine bağlanabildiği için bu değişim eşleşmeyi etkilemez.
- RNA üzerinde etkili enzimler ile DNA üzerinde etkili enzimler genellikle birbirini etkilemez.
- Bu kimyasal farklar RNA'nın hücrede hem genetik hem işlevsel roller üstlenmesini sağlar.

RNA'nın Tek Zincirli Yapısı ve Sekonder Yapı Oluşumu

- Çoğu virüs hariç RNA molekülleri tek zincirlidir; ancak bazı RNA'ların baz dizilimi kendi içinde eşleşerek katlanmalarına izin verir.
- RNA'nın katlanmış hâli “sekonder yapı” olarak adlandırılır ve molekülün işlevi için kritik olabilir.
- mRNA'lar genellikle katlanmamış hâlde bulunur ve Bakteri ile Archaea hücrelerinde birkaç dakika içinde ribonükleazlar tarafından parçalanır.
- Buna karşılık rRNA ve tRNA gibi “stabil RNA”lar, katlanmış yapıları sayesinde daha uzun ömürlüdür ve ribonükleazlara karşı dayanıklıdır.

mRNA'nın Hızlı Değişimi ve Çevresel Uyum

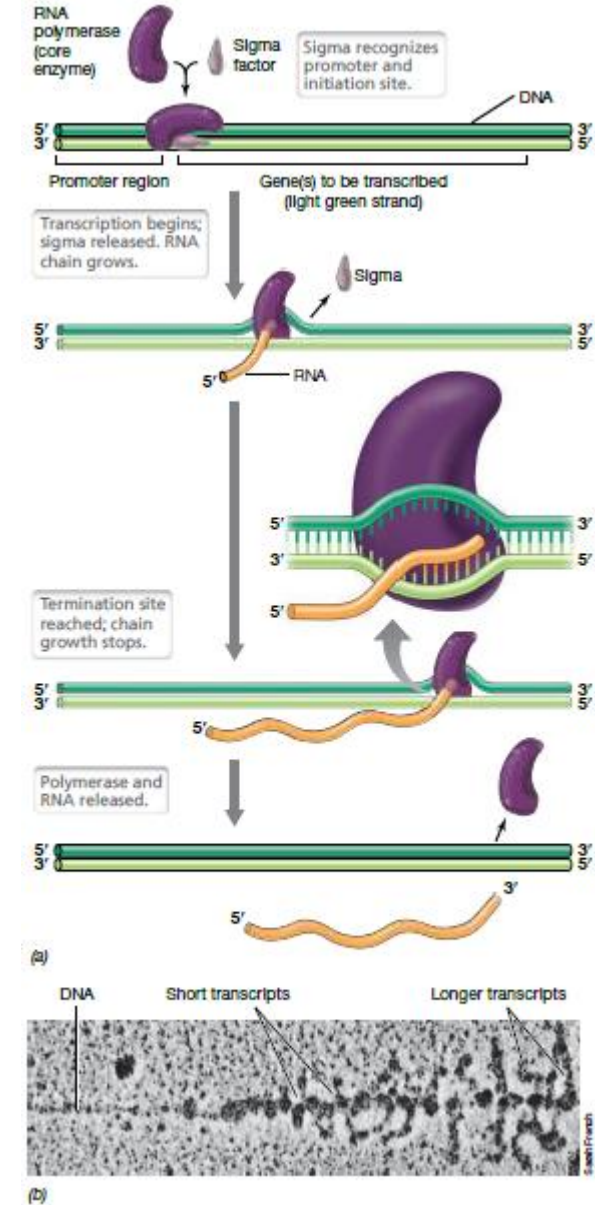
- Bakteri ve Archaea'larda mRNA'nın hızlı parçalanması, değişen çevre koşullarına hızlı uyum sağlamalarına imkân verir.
- Hücre, artık gerekmeyen bir proteine ait mRNA'yı hızla ortadan kaldırabilir.
- Bu mekanizma, enerji tasarrufu sağlayarak hücresel verimliliği artırır.
- Transkripsiyon sürecini anlamak için öncelikle bakterilerdeki işleyişe bakalım.

Bakterilerde Transkripsiyonun Başlangıcı

- Transkripsiyon, RNA polimeraz enzimi tarafından katalizlenir ve bu enzim ribonükleotidler arasında fosfodiester bağları oluşturur.
- Polimerizasyon, gelen ribonükleozit trifosfatların iki fosfat bağının hidroliziyle sağlanan enerjiyle ilerler.
- RNA sentezinin mekanizması, DNA sentezine oldukça benzer.
- Zincir uzaması sırasında yeni nükleotidler, bir önceki nükleotidin riboz şekerinin 3'-OH grubuna eklenir.

Transkripsiyonun Yönü ve DNA Kalıbı ile İlişkisi

- RNA zincirinin uzaması 5'→3' yönündedir; tıpkı DNA sentezinde olduğu gibi.
- Yeni sentezlenen RNA zinciri, kalıp DNA zincirine antiparalel olarak ilerler.
- Her gen için DNA'nın sadece tek zinciri transkripsiyona uğrar ve bu zincir hücreden hücreye değişmez.
- Yandaki figürde bakteriyel transkripsiyonun özet bir gösterimi verilmiştir.



RNA Polimerazın Özgün Çalışma Şekli

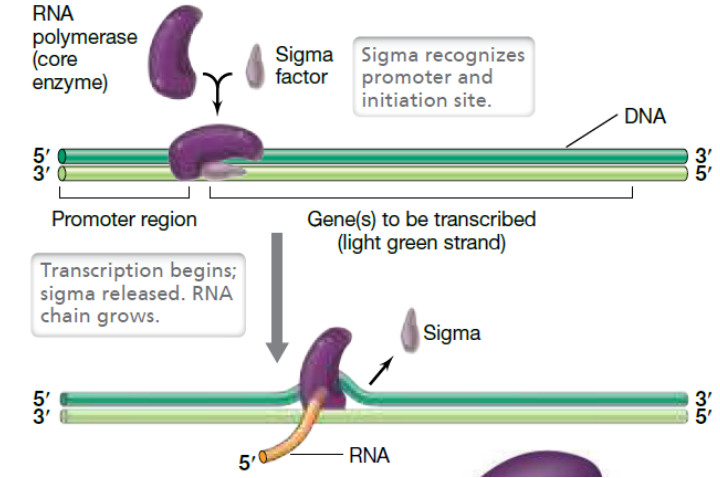
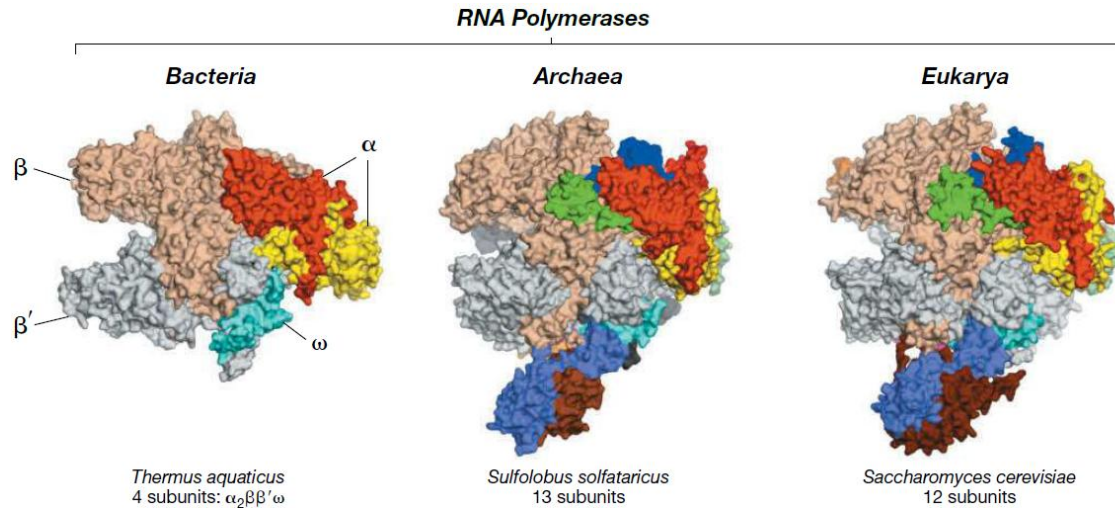
- RNA polimeraz, DNA polimerazdan farklı olarak senteze başlayabilmek için bir primer molekülüne ihtiyaç duymaz.
- Transkripsiyon, belirli bir sonlanma sinyaline (transkripsiyon terminatörü) ulaşınca kadar devam eder.
- DNA replikasyonu tüm genomu kopyalarken, transkripsiyon çoğu zaman tek bir gene kadar küçük DNA birimleri üzerinde gerçekleşir.
- Bu durum hücrenin ihtiyaç duyduğu genleri farklı yoğunluklarda ifade edebilmesini sağlar.

Gen İfadesinin Düzenlenmesi ve Hücresel Ekonomi

- Gen ifadesi hücrede sıkı şekilde düzenlenen bir süreçtir ve farklı mekanizmalarla kontrol edilebilir.
- Bu düzenleme hücresel kaynakların korunmasını ve hücre uygunluğunun artmasını sağlar.
- Farklı genlerin farklı hızlarda transkribe edilmesi, hücrenin değişen ihtiyaçlara uyum sağlamasına yardımcı olur.
- Transkripsiyonun düzenlenmesine ilişkin daha detaylı mekanizmalar Bölüm 6'da incelenecektir.

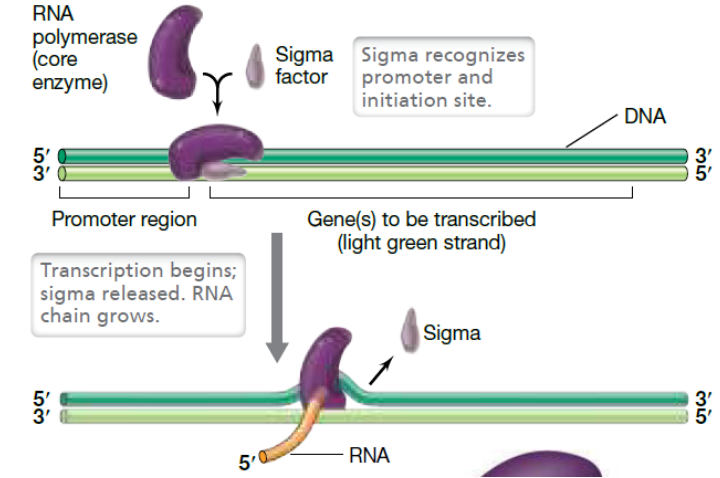
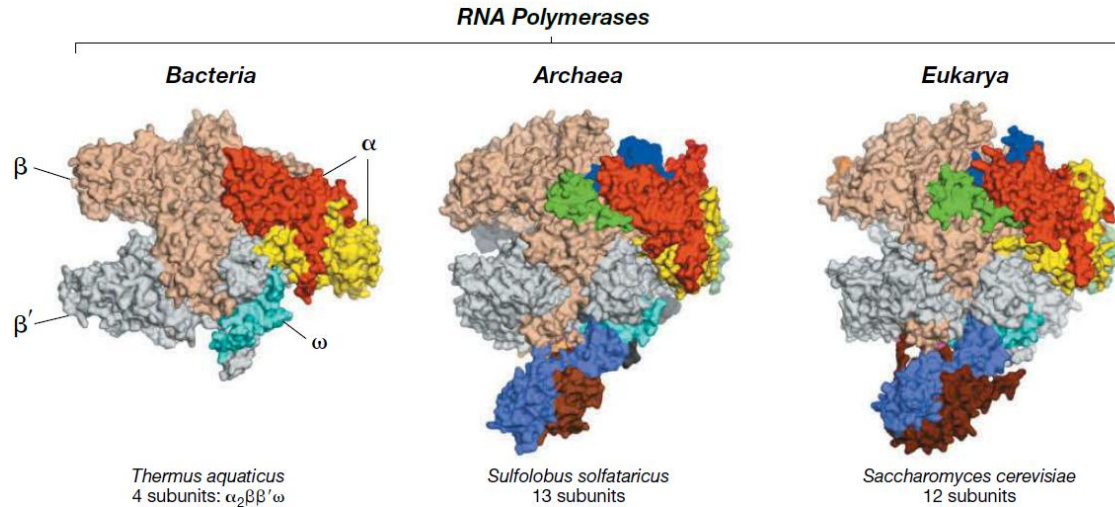
RNA Polimerazın Genel Yapısı

- Bakterilerde RNA polimeraz beş farklı altbirimden oluşur ve bu altbirimler birlikte RNA polimeraz holoenzimini meydana getirir.
- Holoenzimde sigma altbirimi diğer altbirimlere göre daha gevşek bağlanır ve kısa bir RNA zinciri oluştuğunda kompleksden ayrılır.



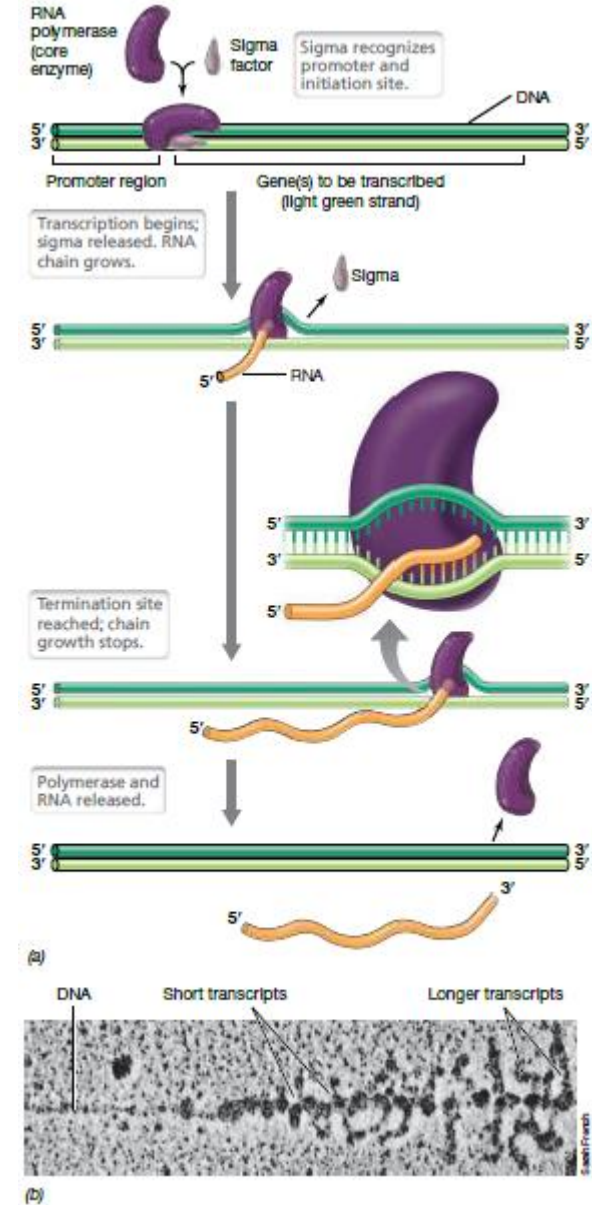
RNA Polimerazın Genel Yapısı

- Sigma ayrıldığında ortaya çıkan çekirdek enzim ($\alpha_2\beta\beta'\omega$), RNA sentezini tek başına gerçekleştirme kapasitesine sahiptir.
- Sigma altbirimi yalnızca doğru başlangıç bölgesini tanımakla görevli olup transkripsiyonun başlamasını sağlar.



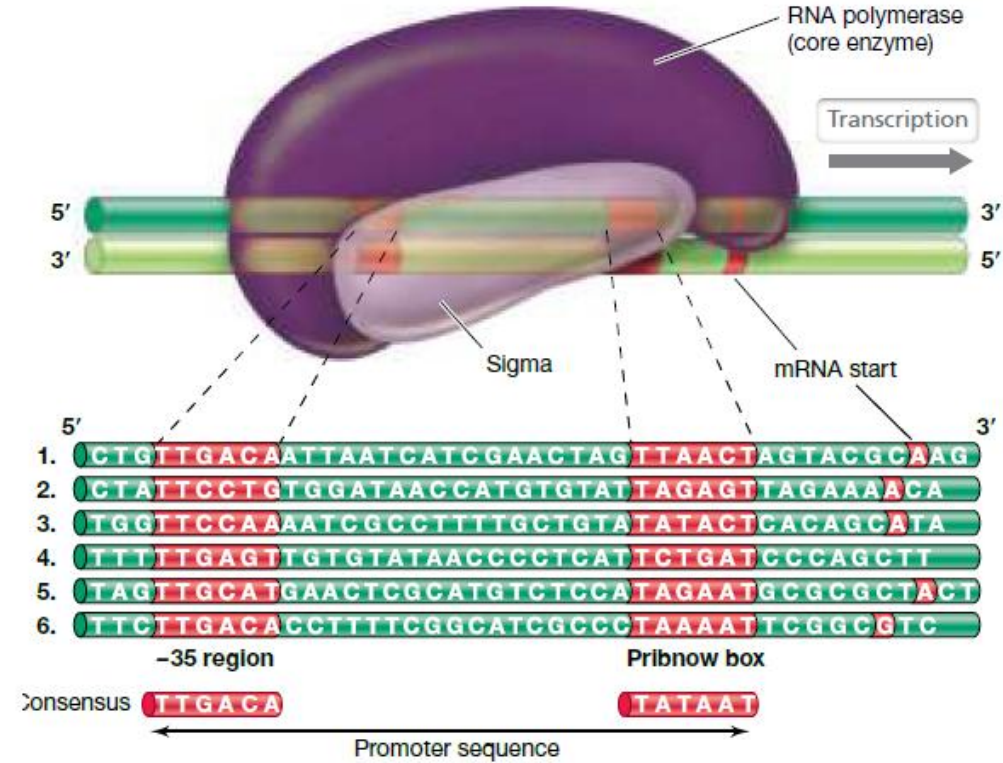
Promotörün Tanınması ve Transkripsiyonun Başlaması

- RNA polimerazın transkripsiyona başlayabilmesi için DNA üzerindeki özel başlangıç bölgeleri olan promotörleri tanınması gerekir.
- Bakterilerde promotör tanıma görevi, holoenzimdeki sigma altbirimi tarafından yerine getirilir.
- Promotör bölgesine bağlanan RNA polimeraz, DNA'nın çift sarmalını açarak kalıp DNA'yı kısa segmentler hâlinde ortaya çıkarır.
- Bazı genler DNA'nın bir zincirinde, bazıları diğer zincirinde bulunduğundan promotörler her iki zincirde de yer alır ve böylece transkripsiyon ters yönlerde gerçekleşebilir.



Sigma Faktörleri ve Promotör Konsensüs Dizileri

- *E. coli*'de sigma⁷⁰ faktörü, farklı promotör dizilerini tanır.
- Sigma⁷⁰, transkripsiyon başlangıç bölgesinin 10 baz ve 35 baz yukarısında yer alan iki korunmuş diziyi algılar.
- -10 bölgesinin konsensüs dizisi TATAAT iken, -35 bölgesinin konsensüs dizisi TTGACA şeklindedir.
- Bu konsensüs dizilere en çok benzeyen promotörler RNA polimerazı daha güçlü bağlayan ve strong (güçlü) promoter olarak adlandırılan promotörlerdir.

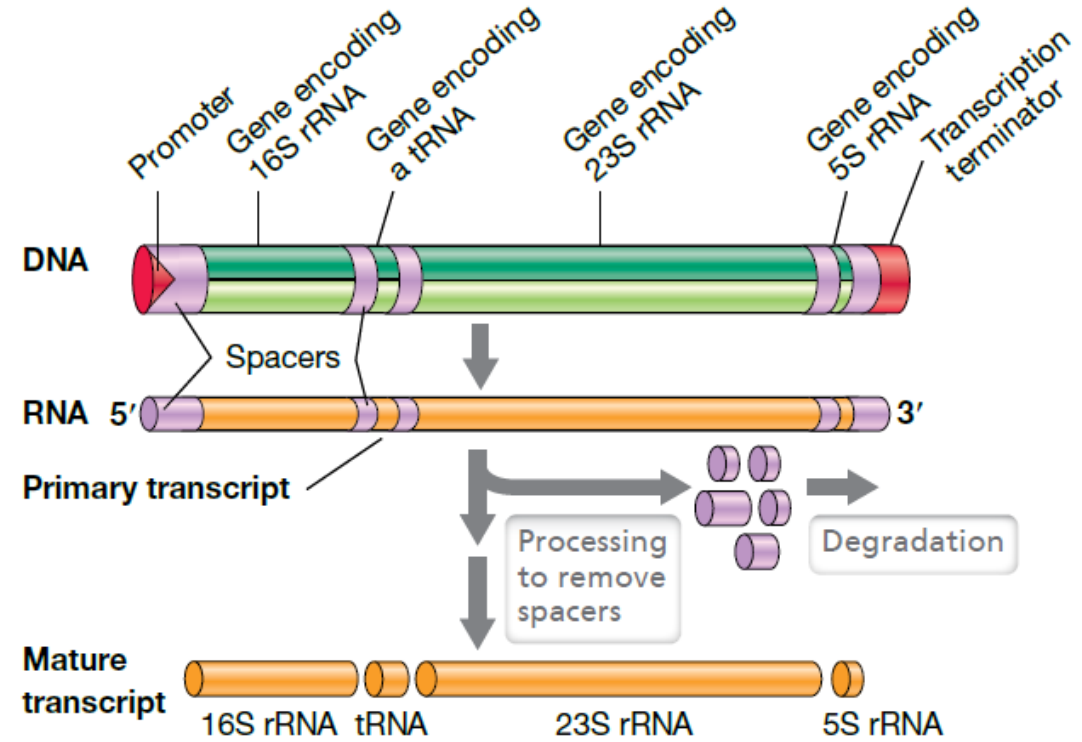


Alternatif Sigma Faktörleri ile Gen İfadesinin Kontrolü

- *E. coli*'de sigma⁷⁰ dışındaki alternatif sigma faktörleri, farklı konsensüs dizilerini tanıyarak belirli gen gruplarının transkripsiyonunu sağlar.
- Hücre, belirli bir sigma faktörünün sentez hızını veya yıkım hızını değiştirerek ilgili gen ailelerinin ifadesini kontrol edebilir.
- Böylece hücre, özel koşullarda ihtiyaç duyulan gen gruplarını hızla aktive edebilir.
- Alternatif sigma faktörleri, çevresel koşullara uyum sağlamada önemli bir düzenleyici mekanizma oluşturur.

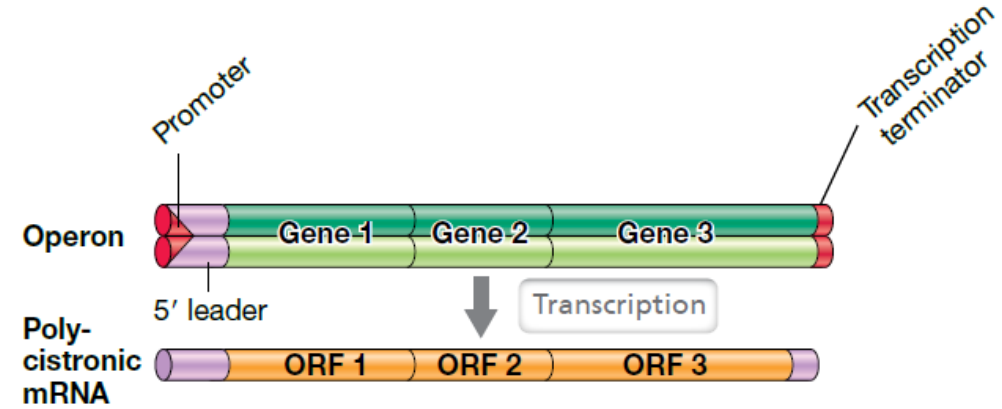
Transkripsiyonel Üniteler ve Gen Organizasyonu

- Genetik bilgi, başlangıç ve bitiş bölgeleriyle sınırlanan transkripsiyonel üniteler hâlinde düzenlenmiştir.
- Bazı transkripsiyonel üniteler tek bir geni, bazıları ise birlikte transkribe edilen iki veya daha fazla geni içerir.
- rRNA ve tRNA gibi translasyona uğramayan RNA'lar da transkripsiyonel üniteler içinde yer alabilir.
- Prokaryotlarda 16S, 23S ve 5S rRNA genleri tRNA ile birlikte tek bir transkripsiyonel birim hâlinde sentezlenir ve daha sonra işlenerek ayrılır.



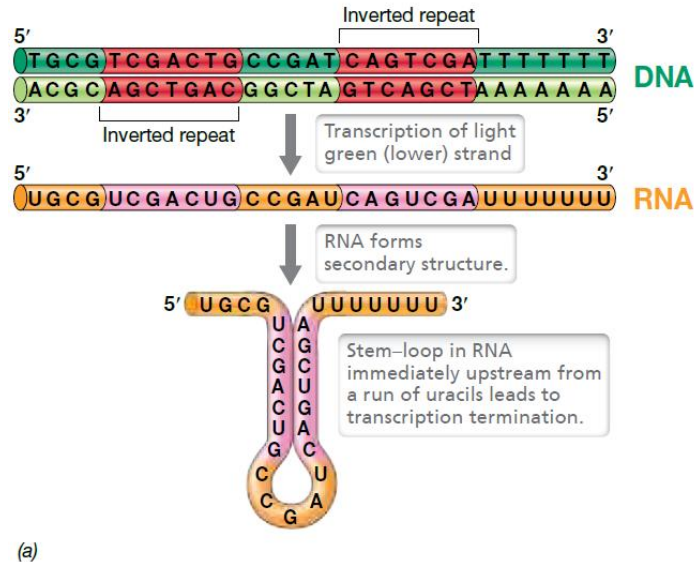
Operonlar ve Polisistronik mRNA Üretimi

- Prokaryotlarda aynı metabolik yolda görev alan enzimlerin genleri çoğunlukla operon yapısı içinde bir arada bulunur.
- RNA polimeraz operonu baştan sona okuyarak tüm genleri tek bir polisistronik mRNA hâlinde transkribe eder.
- Bu mRNA üzerinde birden fazla açık okuma çerçevesi (ORF) yer alır ve ribozom aynı mRNA üzerinden ardışık olarak birden fazla polipeptit sentezleyebilir.
- Operon yapısı, aynı işlevsel sürece ait genlerin koordineli ifadesini sağlar.

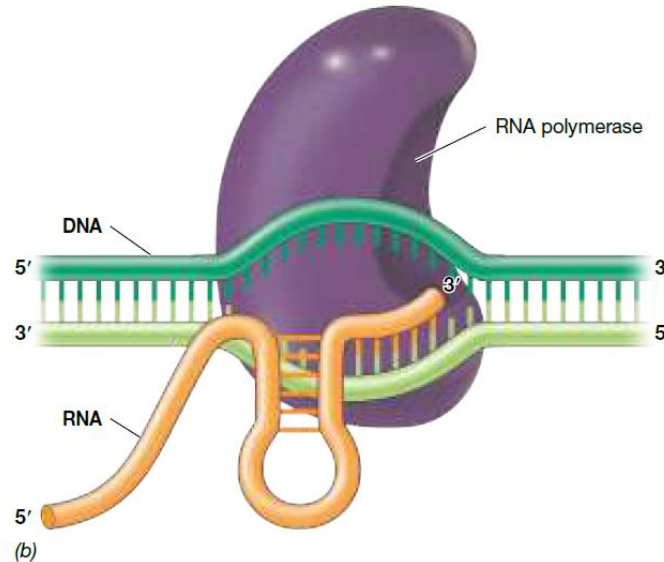


İntrinsik (Rho-Bağımsız) Transkripsiyon Sonlanması

- Çoğu bakteriyel gen, DNA'daki özel sonlanma dizileri sayesinde doğru noktada transkripsiyonu durdurur.
- İntrinsik sonlanma, ters tekrar içeren GC açısından zengin bir dizinin transkribe edilmesiyle RNA'nın stem-loop yapısı oluşturmasıyla gerçekleşir.



(a)

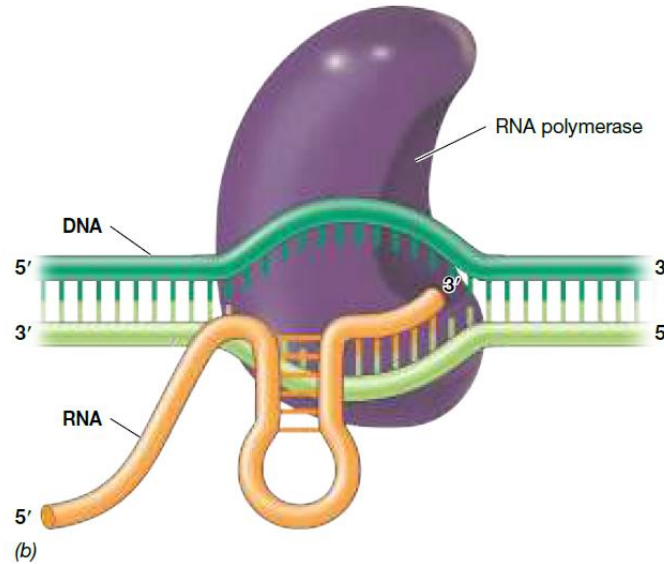
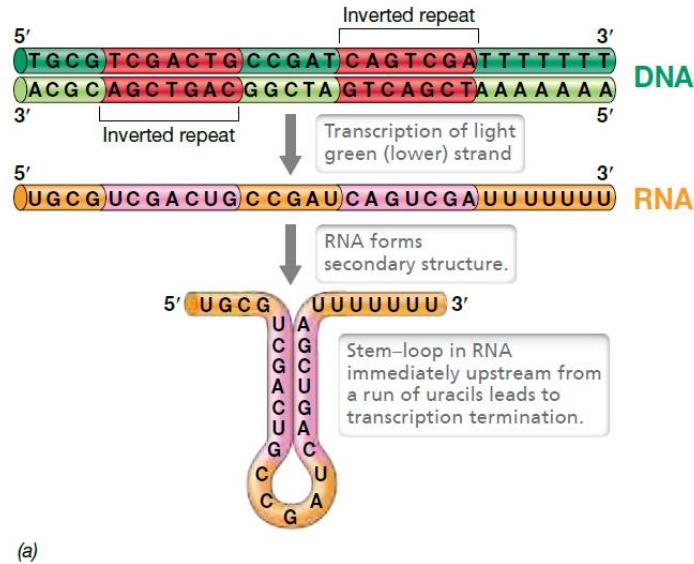


(b)



İntrinsik (Rho-Bağımsız) Transkripsiyon Sonlanması

- Bu yapının ardından gelen DNA'daki adeninin RNA'da uridine dönüşmesi, zayıf U:A eşleşmelerinin oluşmasına yol açar ve RNA–DNA ayrılarak transkripsiyon sonlanır.
- RNA polimeraz stem–loop bölgesinde durakladığında zincirin kopması kolaylaşır ve süreç tamamlanır.



Rho-Bağımlı Transkripsiyon Sonlanması

- İkinci bir sonlanma mekanizması ise, RNA'ya bağlanarak zincir boyunca ilerleyen Rho proteini tarafından yürütülür.
- Rho, RNA polimerazın belirli Rho-bağımlı sonlanma bölgelerinde duraklamasını bekler.
- Duraklama gerçekleştiğinde Rho, RNA ile RNA polimerazı DNA'dan ayırarak transkripsiyonu sonlandırır.
- Bu mekanizma, belirli genlerin hassas düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Archaea ve Ökarya'da Transkripsiyon

- Bakterilerdeki temel transkripsiyon süreci anlaşıldıktan sonra Archaea ve Ökarya'daki transkripsiyon mekanizmaları incelenebilir.
- Bu iki domain arasındaki filogenetik yakınlık, transkripsiyon süreçlerindeki benzerliklerde kendini gösterir.
- Archaea ve Ökarya'daki transkripsiyon, daha karmaşık protein bileşenler ve düzenleyici mekanizmalar içerir.

Archaea ve Ökaryotlarda Transkripsiyonun Genel Çerçevesi

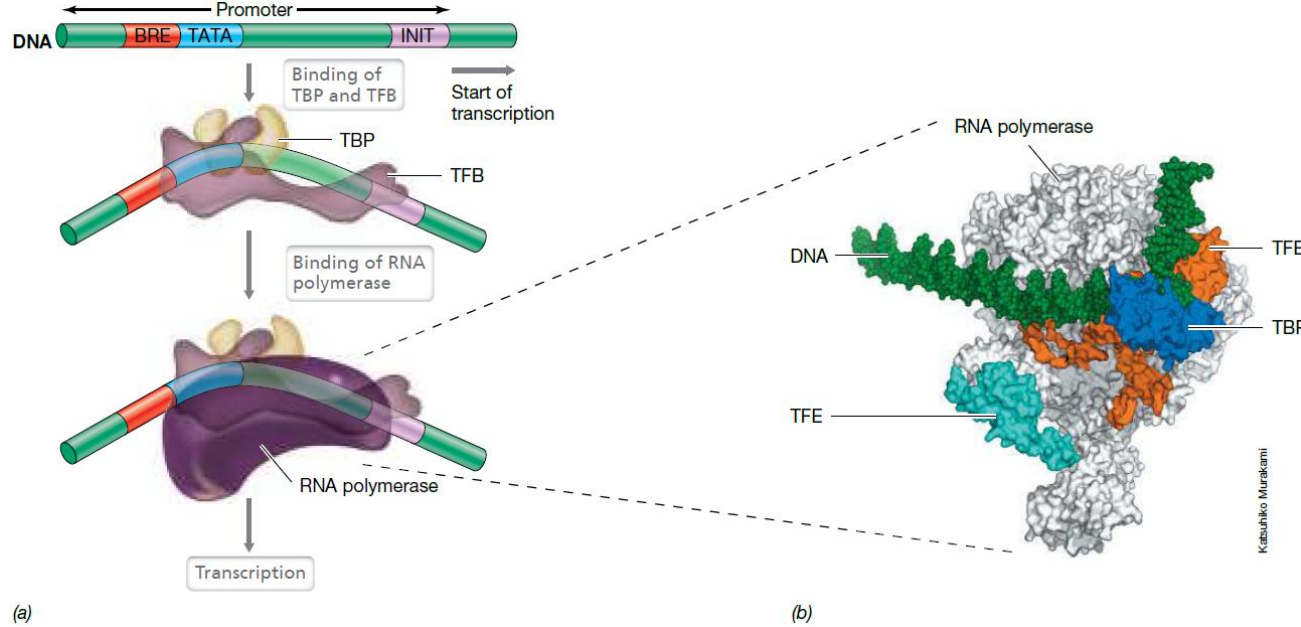
- Archaea ve Ökarya'da genetik bilginin akışı Bakterilerdekiyle aynı olsa da bazı ayrıntılar özellikle çekirdeğin varlığı nedeniyle farklılık gösterir.
- Archaea ile Ökarya'da transkripsiyon ve translasyon süreçlerinin pek çok detayı birbirine bakterilere olduğundan daha fazla benzer.
- Ancak Archaea, gen düzenlenişi bakımından bakterilere özgü olan operonlara da sahip olabilir.
- Transkripsiyona ilişkin incelemeye RNA polimerazdan başlayabiliriz.

Archaea ve Ökaryotik RNA Polimerazların Yapısal Özellikleri

- Archaea ve Ökarya'daki RNA polimerazlar, bakterilerdekinden daha karmaşık bir yapı gösterir.
- Archaea yalnızca tek tip RNA polimeraza sahipken ökaryotlarda üç farklı RNA polimeraz bulunur.
- Archaea'daki polimeraz, 11–13 alt birimden oluşmasıyla ökaryotik RNA polimeraz II'ye en çok benzeyen polimerazdır.
- Buna karşılık bakterilerin RNA polimeraz çekirdek enzimi yalnızca dört alt birimden oluşur.

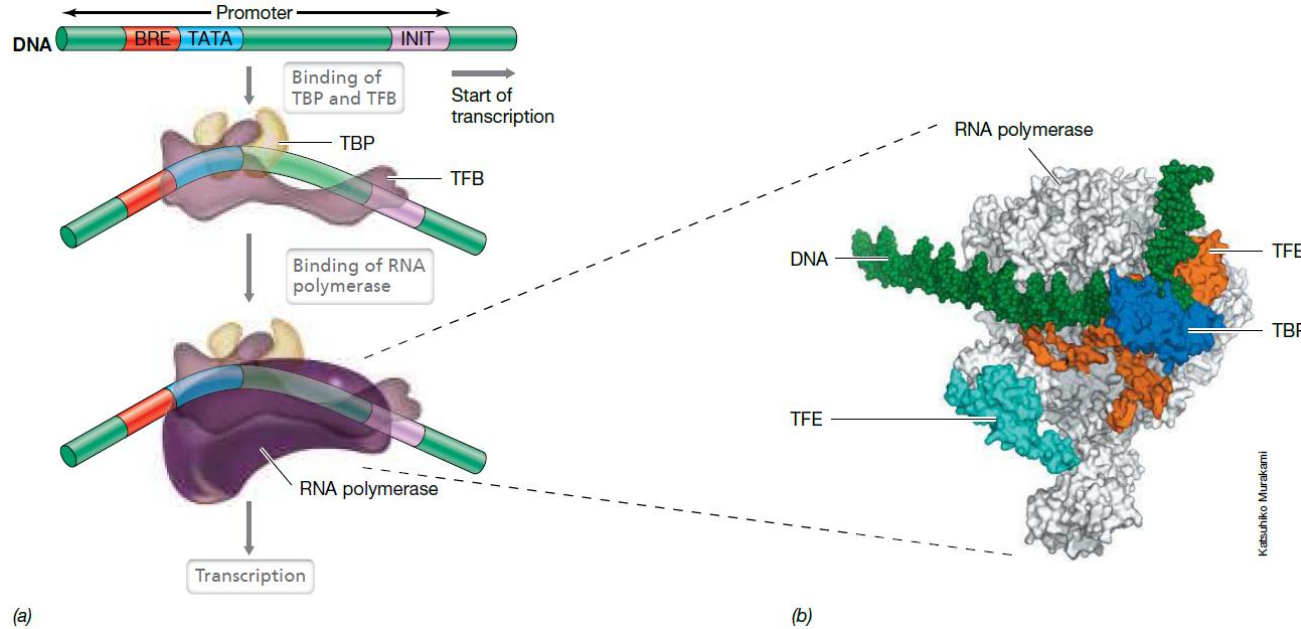
Archaea ve Ökaryotlarda Promotör Yapısı: TATA Kutusu ve Diğer Öğeler

- Archaea ve Ökarya'daki promotörlerin en belirgin tanıma dizisi, transkripsiyon başlangıç noktasının 18–27 baz çifti yukarısında yer alan 6–8 bazlık “TATA” kutusudur.
- TATA kutusu, TBP adı verilen TATA-bağlayıcı protein tarafından tanınır.



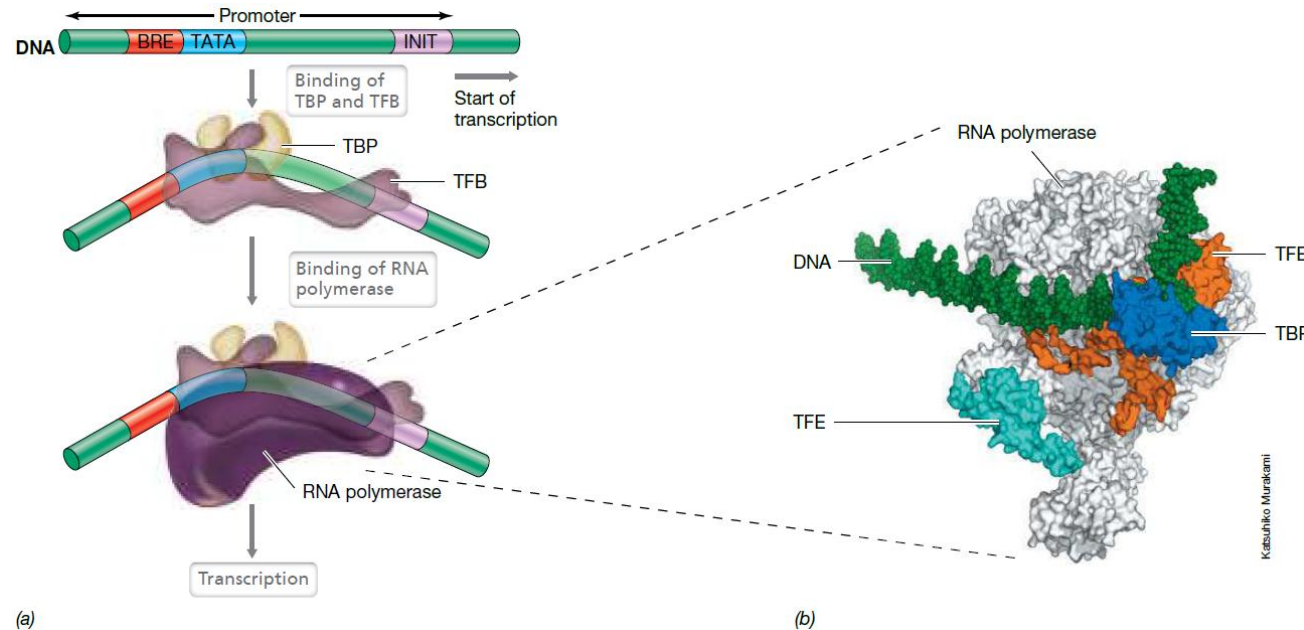
Archaea ve Ökaryotlarda Promotör Yapısı: TATA Kutusu ve Diğer Öğeler

- TATA kutusunun hemen yukarısında yer alan BRE dizisi, Archaea'da TFB adı verilen transkripsiyon faktörü tarafından tanınır.
- Transkripsiyon başlangıç noktasında ayrıca özgün bir başlatıcı element bulunur.



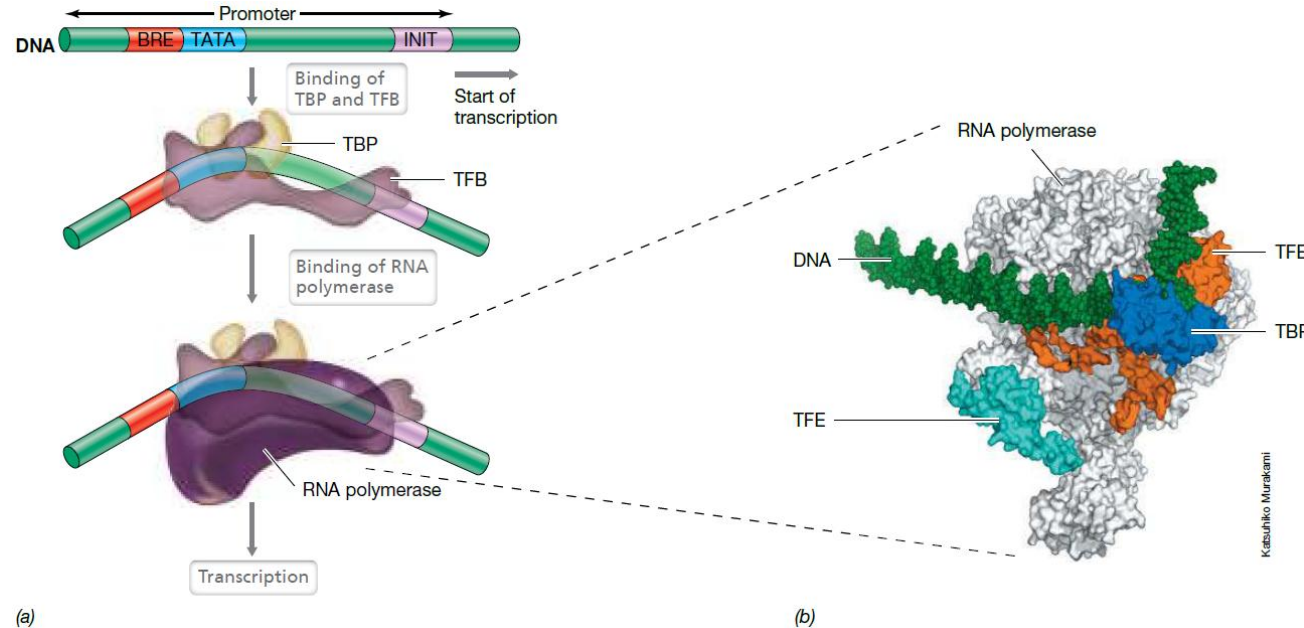
Transkripsiyonun Başlatılması: TBP, TFB ve RNA Polimerazın Bağlanması

- TBP TATA kutusuna, TFB ise BRE dizisine bağlandığında arkeal RNA polimeraz promotöre tutunabilir.
- Bu bağlanma ile transkripsiyon süreci Archaea'da başlatılır.



Transkripsiyonun Başlatılması: TBP, TFB ve RNA Polimerazın Bağlanması

- Ökaryotlarda süreç benzer ilerlese de RNA polimerazın bağlanabilmesi için ek transkripsiyon faktörleri gereklidir.
- Böylece transkripsiyonun başlangıcı Archaea ve Ökarya arasında genel benzerlikler ve belirgin farklar içerir.



Archaea ve Ökarya'da Transkripsiyonun Sonlanması

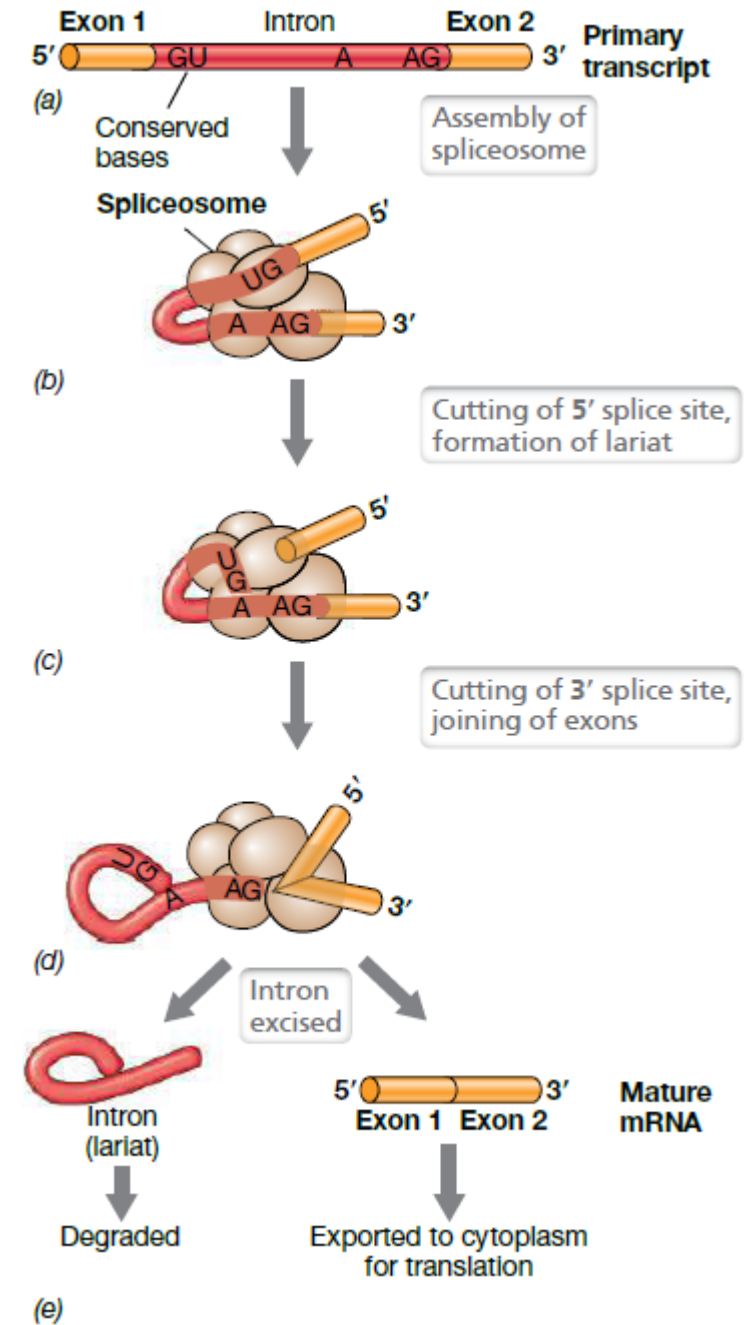
- Archaea'daki transkripsiyon sonlanması bakterilere kıyasla daha az anlaşılmış durumdadır.
- Bazı arkeal genlerde, bakterilerde görülen ters tekrarlar ve bunları izleyen AT-zengini bölgeler bulunur.
- Bazı arkeal sonlandırıcı diziler ters tekrar içermez ancak ardışık timin tekrarları taşır.
- Ökaryotlarda sonlanma, kullanılan RNA polimeraz tipine göre değişir ve çoğu zaman özel bir sonlandırıcı proteine ihtiyaç duyar.

RNA İşleme: Ökaryotlarda Ekzon–İntron Yapısı

- Bakterilerin aksine Ökarya’larda birçok gen, kodlayan ekzonlar ile kodlamayan intronların bir arada bulunduğu “bölünmüş gen” yapısına sahiptir.
- Bu genlerden üretilen ilk RNA ürünü, intronlar çıkarılmadan önceki “primer transkript”tir.
- Olgun mRNA’yı oluşturmak için intronların uzaklaştırılması ve ekzonların birleştirilmesi gerekir.
- Bu düzenleme süreci RNA splicing (işleme) olarak adlandırılır.

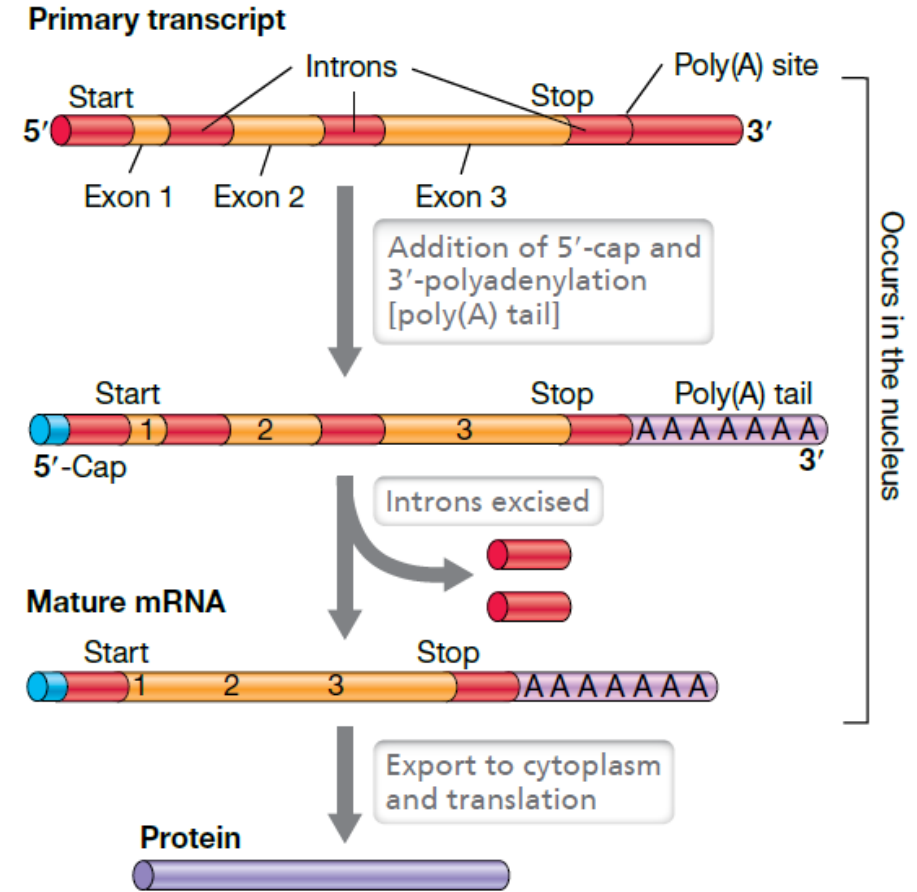
Spliceosome ile RNA'nın İşlenmesi

- RNA kesilip eklenme işlemi çekirdek içinde spliceosome adı verilen RNA–protein kompleksinin faaliyetiyle yürütülür.
- Spliceosome, primer transkriptteki intronları çıkarır ve ekzonları yan yana getirerek olgun mRNA'yı oluşturur.
- Archaea'da protein kodlayan genlerde intron çok nadir olsa da bazı tRNA ve rRNA genleri intron içerir.
- Arkeal intronlar spliceosome tarafından değil, özel bir ribonükleaz tarafından uzaklaştırılır.



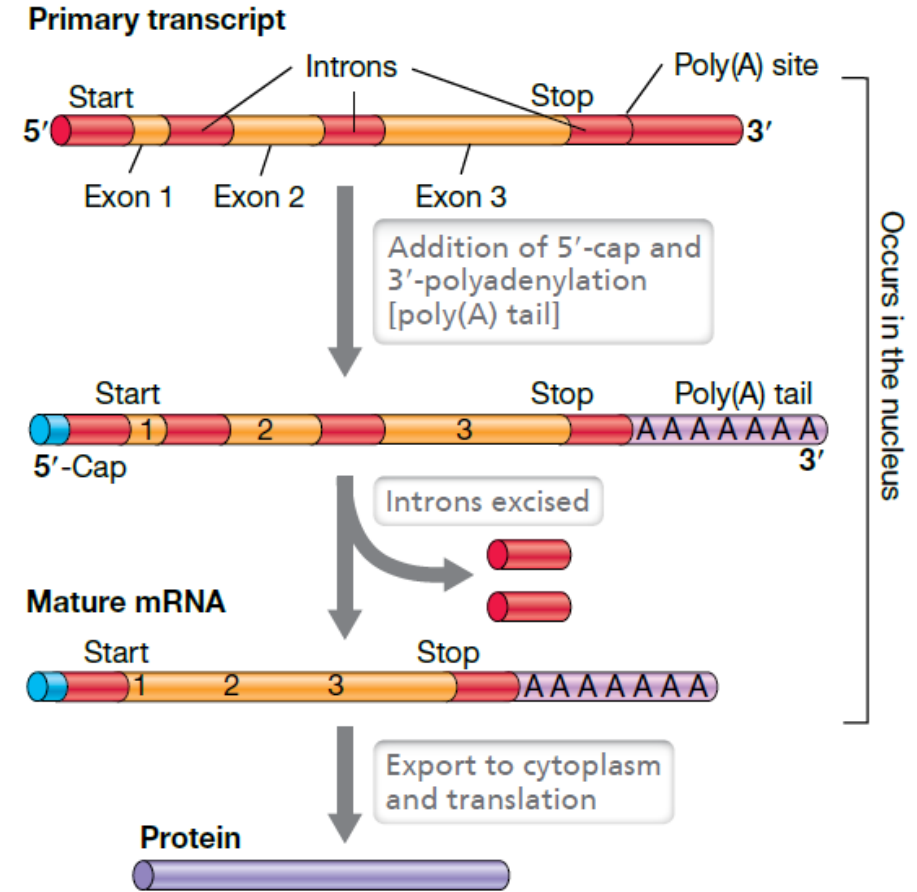
Ökaryotlarda mRNA İşlemenin İlk Basamağı: 5' Uç Kapaklanması

- Ökaryotlarda mRNA işleme, transkripsiyon tamamlanmadan önce gerçekleşen “capping” adımıyla başlar.
- Capping, mRNA'nın 5'-fosfat ucuna metillenmiş bir guaninin eklenmesidir.
- Cap yapısı mRNA'ya ters yönde bağlanır ve translasyon sürecinin başlatılabilmesi için gereklidir.
- Bu adım yalnızca Ökarya'lara özgü bir düzenleme basamağıdır.



Poly(A) Kuyruğu Eklenmesi ve mRNA'nın Stabilizasyonu

- Ökaryotlarda mRNA işleme sırasında primer transkriptin 3' ucu önce kısaltılır.
- Ardından yaklaşık 100–200 adeninden oluşan poli(A) kuyruğu eklenir.
- Poli(A) kuyruğu mRNA'yı nükleaz saldırısına karşı korur.
- mRNA'nın yıkılabilmesi için poli(A) kuyruğunun önce uzaklaştırılması gerekir.



Genetik Bilgi Akışının Son Aşaması: Protein Sentezine Geçiş

- RNA splicing tamamlandıktan sonra genetik bilginin son durağı olan protein sentezine geçilir.
- Protein sentezi süreci tüm hücrelerde büyük ölçüde ortaktır.
- Bununla birlikte süreçte yer alan bazı istisnai özellikler Archaea ve Ökarya'yı birbirine bağlayan ortak noktalar sunar.
- Böylece transkripsiyondan translasyona uzanan bilgi akışı tamamlanmış olur.

Protein Sentezinin İkinci Aşaması: Translasyonun Başlangıcı

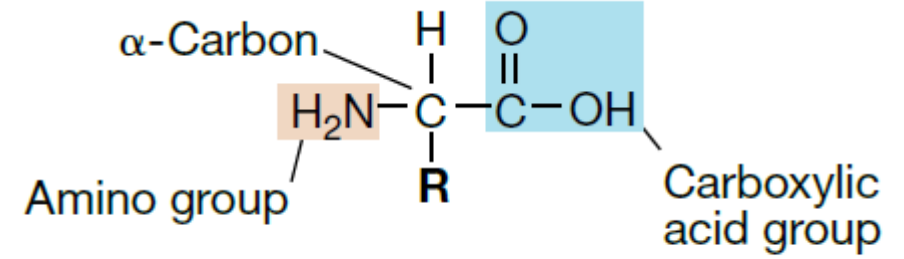
- Transkripsiyon tamamlandıktan sonra oluşan mRNA'lar, ribozomlar tarafından proteine çevrilir.
- Translasyon süreci; mRNA'nın yanı sıra birçok ek protein ve RNA molekülünün birlikte çalışmasını gerektirir.
- Hücrenin sahip olduğu geniş protein çeşitliliği, translasyon sürecindeki bu iş birliğinin sonucunda oluşur.
- Bu konuya geçmeden önce, proteinlerin temel özelliklerini kısaca hatırlayalım.

Proteinlerin Hücresel Rollerinin Genel Görünümü

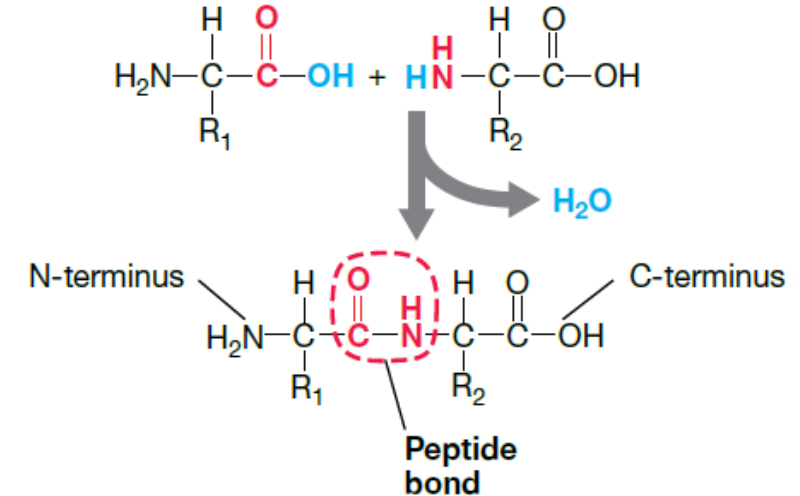
- Proteinler, hücre işlevlerinin büyük bölümünü üstlenir ve çok farklı biyolojik roller sergiler.
- Katalitik proteinler, hücredeki kimyasal reaksiyonların gerçekleşmesini sağlayan enzimlerdir.
- Yapısal proteinler, zarlar, hücre duvarı ve ribozom gibi temel hücresel yapıların bileşenleridir.
- Düzenleyici proteinler ise DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu etkilemek gibi çeşitli mekanizmalarla hücresel süreçleri kontrol eder.

Amino Asitlerin Temel Yapısı

- Proteinler, amino asit adı verilen organik monomerlerin birbirine bağlanmasıyla oluşan polimerlerdir.
- Her amino asit, bir amino grubu ($-\text{NH}_2$) ve bir karboksil grubu ($-\text{COOH}$) taşıyan ortak bir yapıya sahiptir.
- Bu iki grup, α -karbon üzerinde konumlanır ve amino asitlerin temel iskeletini oluşturur.
- Amino asitler arasındaki bağ, suyun uzaklaştırılmasıyla oluşan peptit bağıdır.



(a) General structure of an amino acid

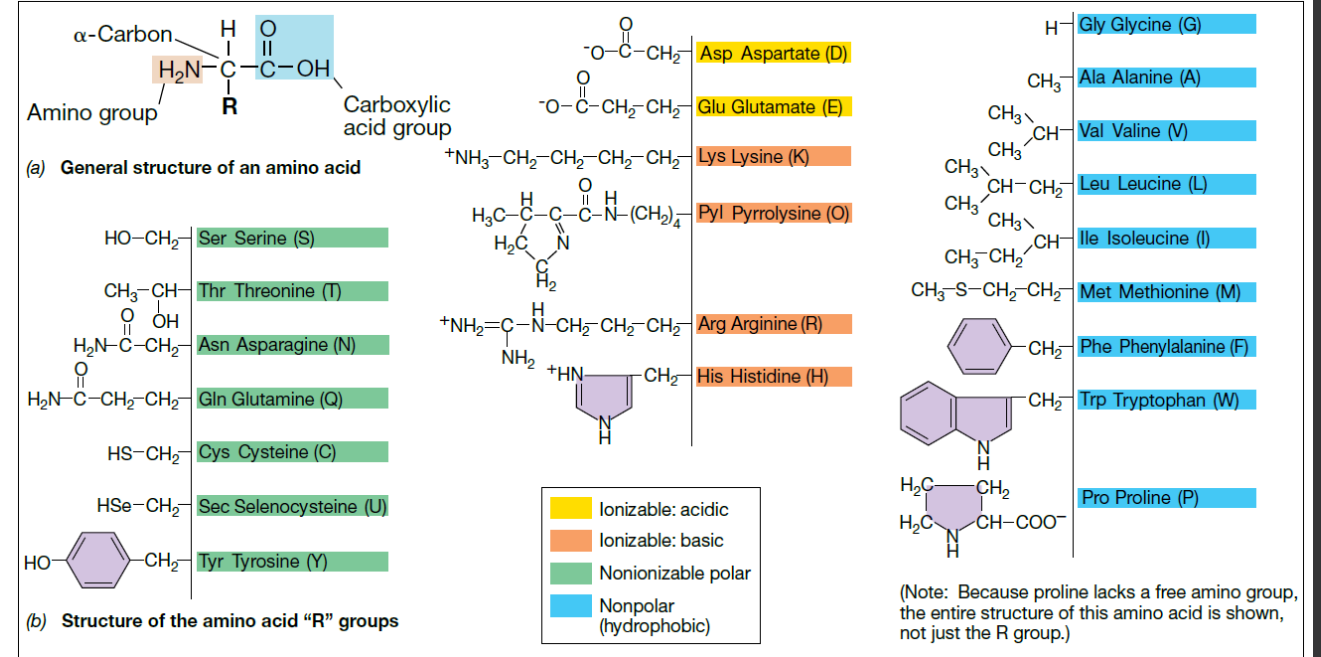


Polipeptidlerin Oluşumu ve Protein Boyutları

- İki amino asidin peptit bağıyla birleşmesi dipeptidi, üçünün birleşmesi tripeptidi oluşturur.
- Çok sayıda amino asidin eklenmesiyle polipeptit zincirleri meydana gelir.
- Bir protein, bir veya birden fazla polipeptitten oluşabilir.
- Proteinlerin uzunlukları oldukça değişkendir; 15 amino asitlik çok kısa proteinlerden 10.000 amino aside kadar uzanan dev proteinlere kadar geniş bir çeşitlilik görülür.

Amino Asitlerin Yan Zincirleri ve Kimyasal Çeşitlilik

- Her amino asidi birbirinden ayıran özellik, R harfiyle gösterilen yan zincirleridir.
- Yan zincirler; hidrojen atomu kadar basit veya aromatik halkalar kadar karmaşık olabilir.
- Benzer kimyasal özelliklere sahip yan zincirler, amino asitlerin belirli “aileler” içinde sınıflandırılmasına yol açar.
- Bazıları asidik veya bazik özellik gösterirken, bazıları hidrofobik yapılarıyla protein katlanmasını etkiler.



Sistein ve Disülfid Bağlarının Rolü

- Sistein, yan zincirinde sülfidril (–SH) grubu bulunduran özel bir amino asittir.
- İki sistein, yan zincirlerindeki –SH grupları üzerinden disülfid bağı oluşturabilir.
- Bu bağ, iki polipeptit zincirini birbirine bağlayarak proteinlerin stabilitesine katkı sağlar.
- Özellikle salgılanan veya dış ortama maruz kalan proteinlerde disülfid bağları kritik önem taşır.



Protein Çeşitliliğinin Temelleri

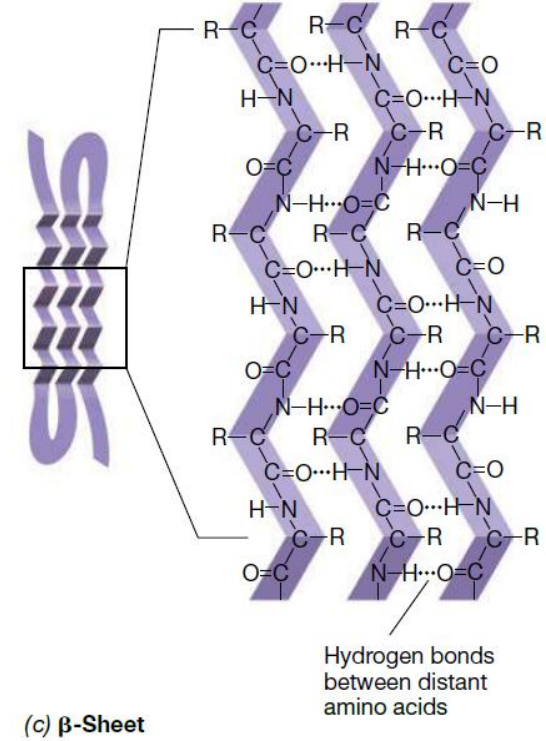
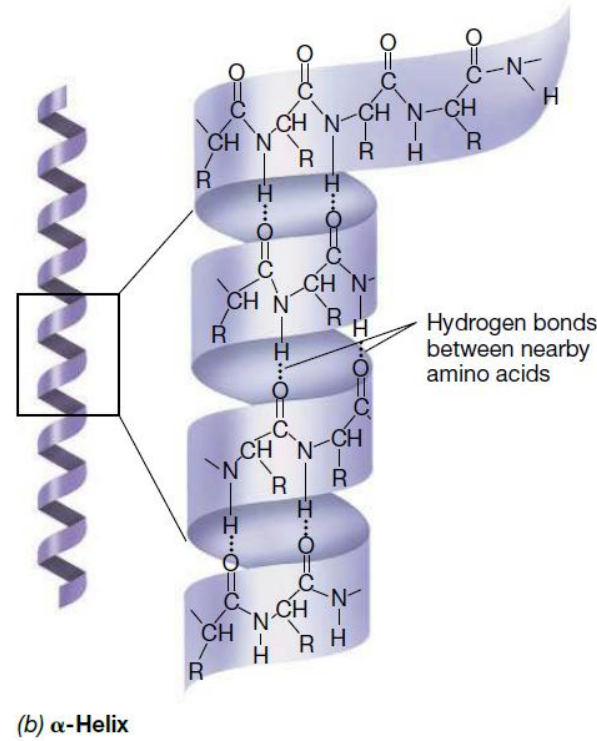
- Amino asitlerin kimyasal çeşitliliği, çok büyük sayıda potansiyel protein dizisinin oluşmasını mümkün kılar.
- Ortalama 300 amino asitlik bir polipeptit göz önüne alındığında teorik olarak devasa bir dizi kombinasyonu vardır.
- Buna rağmen bir *E. coli* hücresi, ortam koşullarına bağlı olarak yalnızca yaklaşık 2000 farklı protein türü üretir.
- Üretilen her protein, hücrenin ihtiyaçlarına göre değişen bir regülasyon ağı tarafından belirlenir.

Birinci Yapı: Polipeptidin Doğrusal Dizisi

- Bir proteinin birincil yapısı, amino asitlerin doğrusal sırasını ifade eder.
- Bu sıra, polipeptidin nasıl katlanacağını ve hangi biyolojik işlevi yerine getireceğini belirleyen temel unsurdur.
- Tek bir amino asit değişimi bile proteinin aktivitesini etkileyebilir.
- Katlanma süreci, birincil yapıdaki bilgiye göre ilerleyen oldukça hassas bir süreçtir.

İkincil Yapılar: α -Heliks ve β -Tabaka

- İkincil yapı, peptit bağlarının oksijen ve nitrojen atomları arasındaki hidrojen bağlarıyla oluşur.
- Bu yapı iki ana formda görülür: silindire sarılmış gibi duran α -heliks ve zikzak tarzı uzanan β -tabaka.
- Bir polipeptit, farklı bölgelerinde hem heliks hem de tabaka yapıları barındırabilir.
- İkincil yapıların oluşumu tamamen birincil yapının sunduğu bağlanma fırsatlarına bağlıdır.

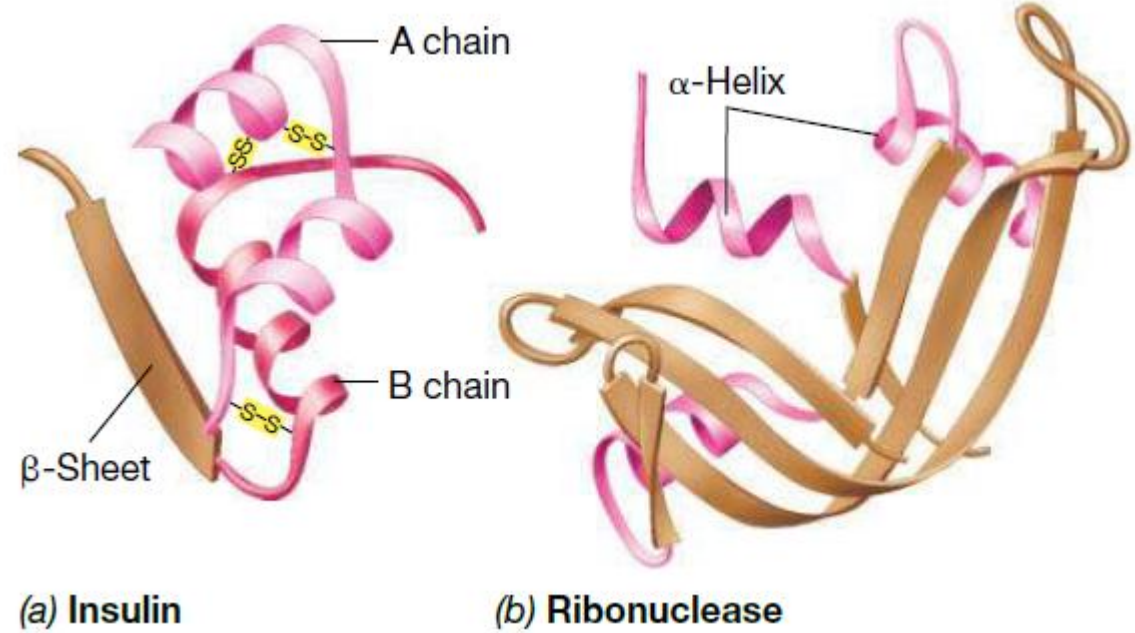


Üçüncül Yapı: Polipeptidin Üç Boyutlu Düzeni

- Üçüncül yapı, polipeptidin tamamının üç boyutlu şeklini ifade eder.
- Bu şekil büyük ölçüde hidrofobik etkileşimlerle belirlenirken, hidrojen bağları, iyonik bağlar ve disülfid bağları da katkı sağlar.
- Üçüncül yapı, proteinin özgün işlevini yerine getirdiği aktif konformasyondur.
- Yan zincirler arasındaki tüm etkileşimler, protein katlanmasının stabilitesini belirler.

Dördüncül Yapı ve Çoklu Polipeptitlerin İş Birliği

- Bazı proteinler birden fazla polipeptit alt biriminden oluşur ve bu düzen dördüncül yapı olarak adlandırılır.
- Bu yapı, alt birimlerin sayısını, düzenlenişini ve kendi içlerindeki ikincil yapı özelliklerini kapsar.
- Disülfid bağları, farklı polipeptit alt birimlerini birbirine bağlayarak yapının kararlılığını sağlayabilir.
- Dördüncül yapı, özellikle büyük ve kompleks proteinlerde işlevsel etkinliğin belirleyicisidir.



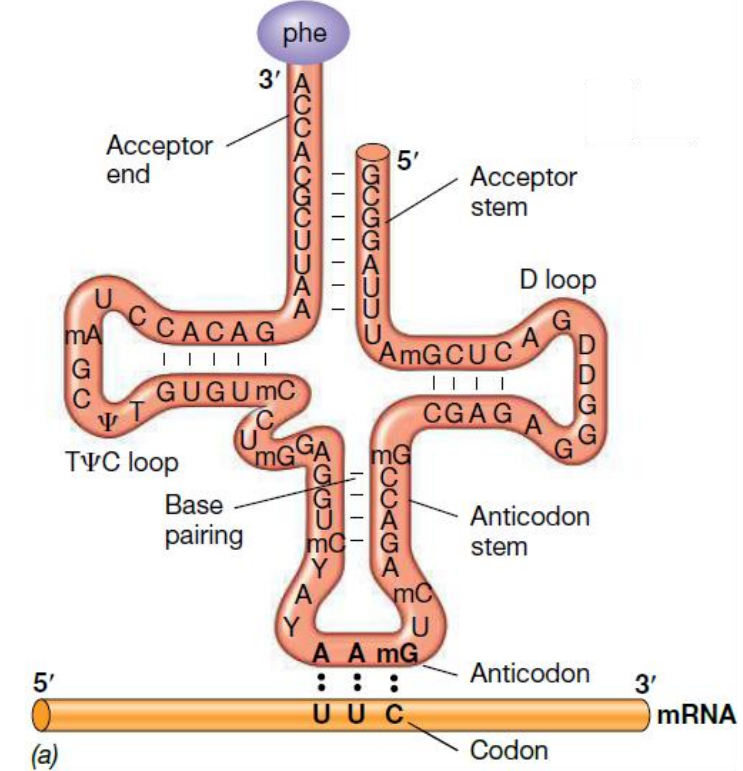
Proteinlerin Denatürasyonu ve Yeniden Katlanması

- Yüksek sıcaklık, aşırı pH veya protein katlanmasını bozan belirli kimyasallar; proteinin yapısını bozarak denatürasyona yol açabilir.
- Denatürasyon, ikincil, üçüncül ve dördüncül yapıların kaybına sebep olurken, birincil yapı (peptit bağları) çoğunlukla korunur.
- Uygun koşullar sağlanırsa bazı polipeptitler doğru şekilde yeniden katlanabilir.
- Ancak yanlış katlanan proteinler işlevsiz hale gelir ve proteazlar tarafından parçalanarak amino asitleri geri kazanılır.



Protein Sentezine Giriş ve tRNA'nın Rolü

- Protein sentezini anlayabilmek için önce transfer RNA'nın (tRNA) görevine odaklanmak gerekir.
- tRNA'lar, amino asitleri translasyon mekanizmasına taşıyan özel RNA molekülleridir.
- Her tRNA, mRNA üzerindeki ilgili kodonu tanıyan özgül bir üçlü nükleotit dizisi olan antikodona sahiptir.
- Doğru amino asidin doğru tRNA'ya bağlanmasını sağlayan enzim aminoasıl-tRNA sentetazdır.



tRNA ve Aminoaçıl-tRNA Sentetazın Özgüllüğü

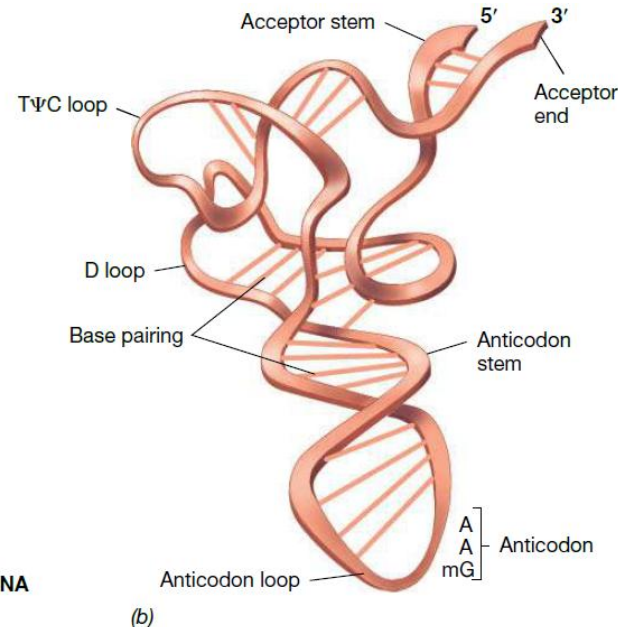
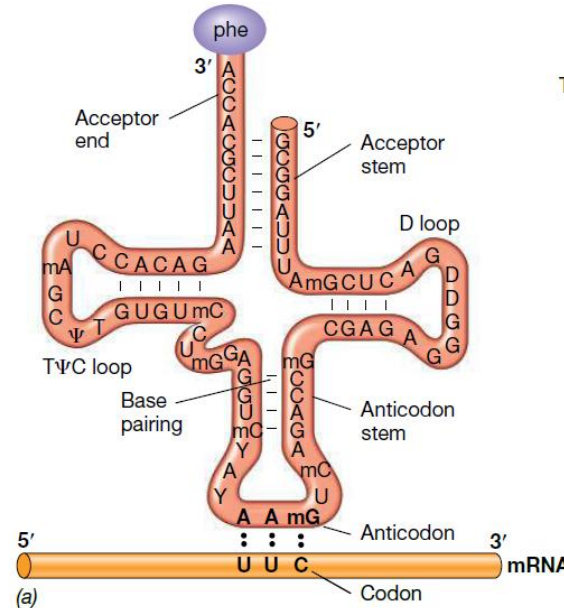
- Her amino asit için, amino asidi ve ilgili antikodona sahip tRNA'yı tanıyan ayrı bir aminoaçıl-tRNA sentetaz bulunur.
- Bu enzim, hem özgül amino asidi hem de doğru tRNA'yı seçerek tRNA'nın yanlış amino asit taşımamasını engeller.
- Böylece her tRNA yalnızca kendi “eşlenik” (cognate) amino asidini almış olur.
- Bu mekanizma protein sentezinin doğruluğu açısından kritik önemdedir.

tRNA'nın Genel Yapısı

- Prokaryotlarda yaklaşık 60, insan hücrelerinde ise 100–110 farklı tRNA bulunur.
- tRNA'lar kısa (73–93 nükleotit) ve tek iplikli olmalarına rağmen geniş bir ikincil yapıya sahiptir.
- Bazı bölgeler tüm tRNA'larda sabitken bazı yapısal bölgeler değişkendir.
- tRNA'lar, transkripsiyon sonrası oluşan çeşitli modifiye bazlar içerir (pseudouridin, inozin, vb).

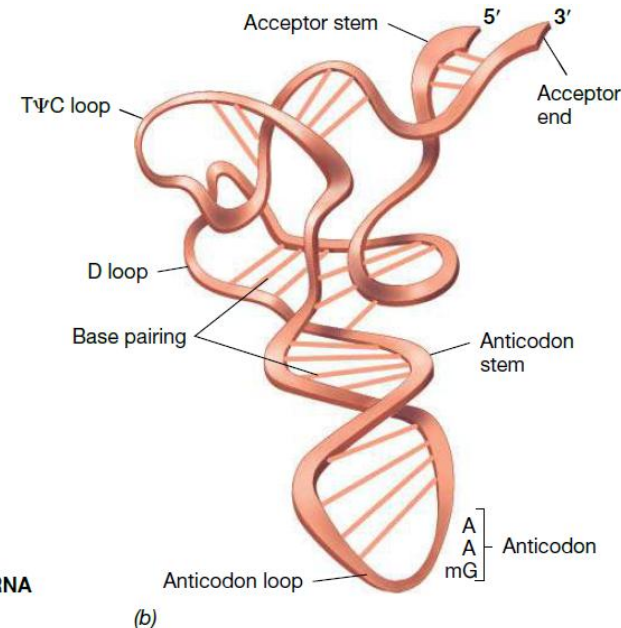
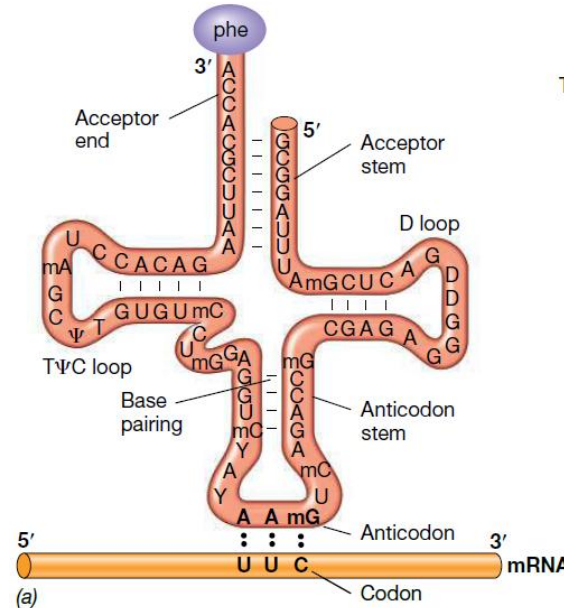
tRNA'nın Katlanması ve Yapısal Bölgeleri

- Olgun tRNA, tek zincirin kendi üzerine katlanmasıyla oluşan çift iplikli bölgeler içerir.
- tRNA çoğu zaman yonca yaprağı şeklinde modellenir.



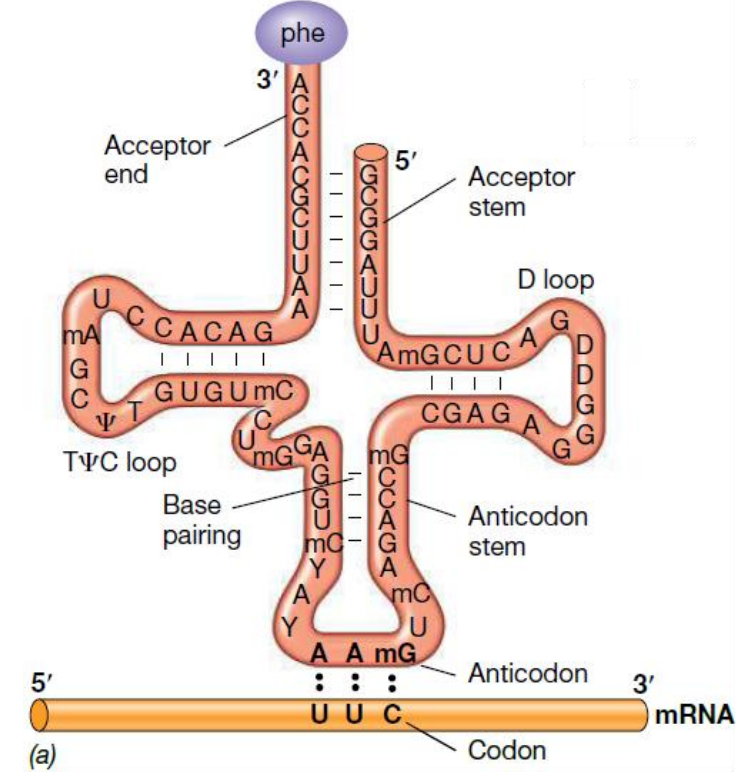
tRNA'nın Katlanması ve Yapısal Bölgeleri

- Yapısal bölgeler, içerdiği bazlara (TψC ve D loop) veya işlevlerine (antikodon loop, akseptör uç) göre adlandırılır.
- Üç boyutlu model (Figür b), farklı halkalardaki bazların gerçekte birbirine çok daha yakın olduğunu gösterir.



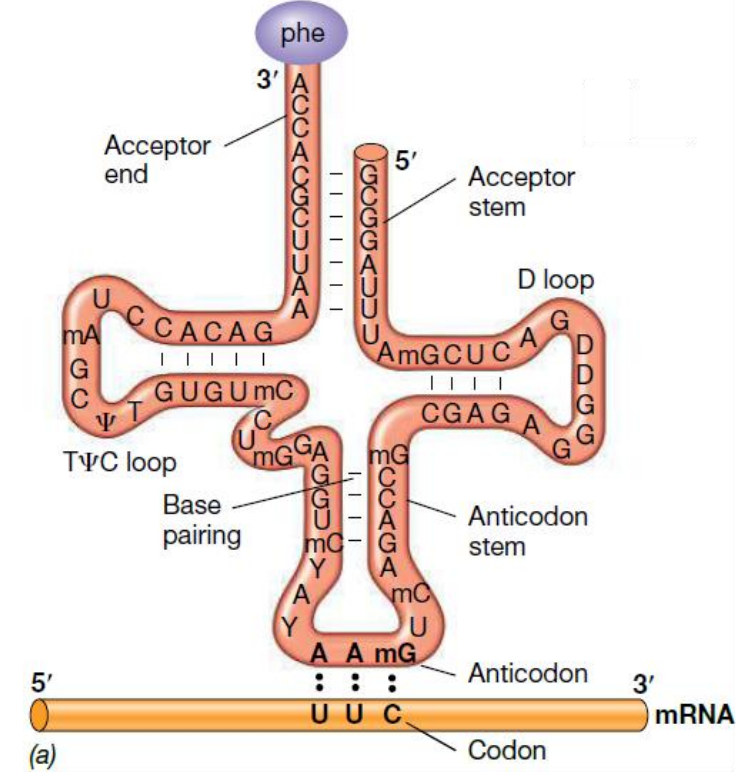
tRNA'nın 3' Ucu ve CCA Dizisi

- Tüm tRNA'ların 3' ucunda üç eşleşmemiş nükleotit bulunur ve bu dizilim her zaman CCA şeklindedir.
- Bu CCA dizisi tRNA'nın işlevi için zorunludur.
- Birçok organizmada CCA dizisi gen üzerinde kodlanmaz, CCA ekleme enzimi tarafından sonradan eklenir.
- Amino asit, CCA ucundaki adenin nükleotidinde kovalent olarak bağlanır.



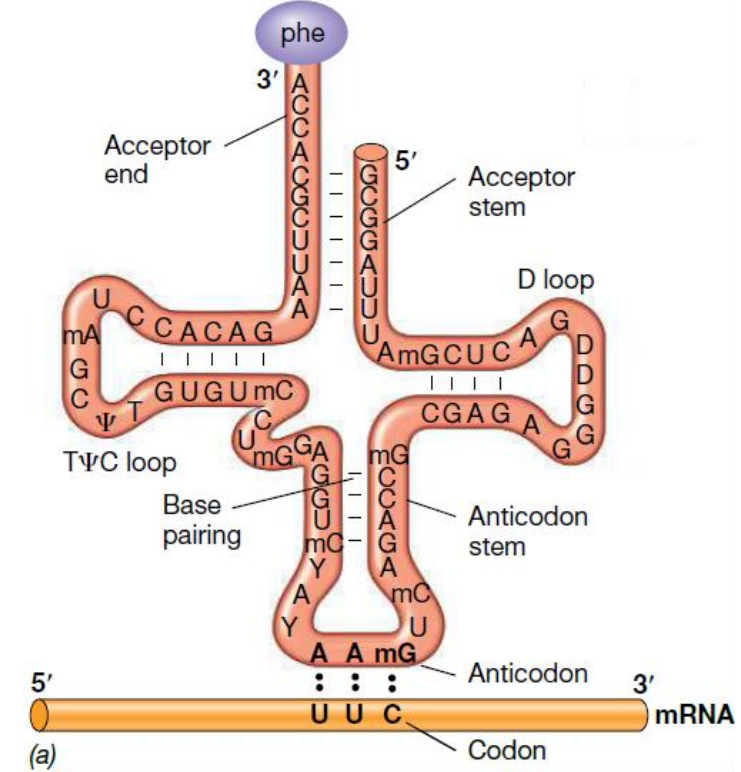
Amino Asidin tRNA'ya Eklenmesi ve Polipeptide Katılımı

- tRNA'ya bağlanan özgül amino asit “eşlenik amino asit” olarak adlandırılır.
- Amino asit, CCA ucuna bağlandıktan sonra ribozoma taşınır.
- Bu konumdan itibaren amino asit, büyüyen polipeptit zincirine dahil edilir.



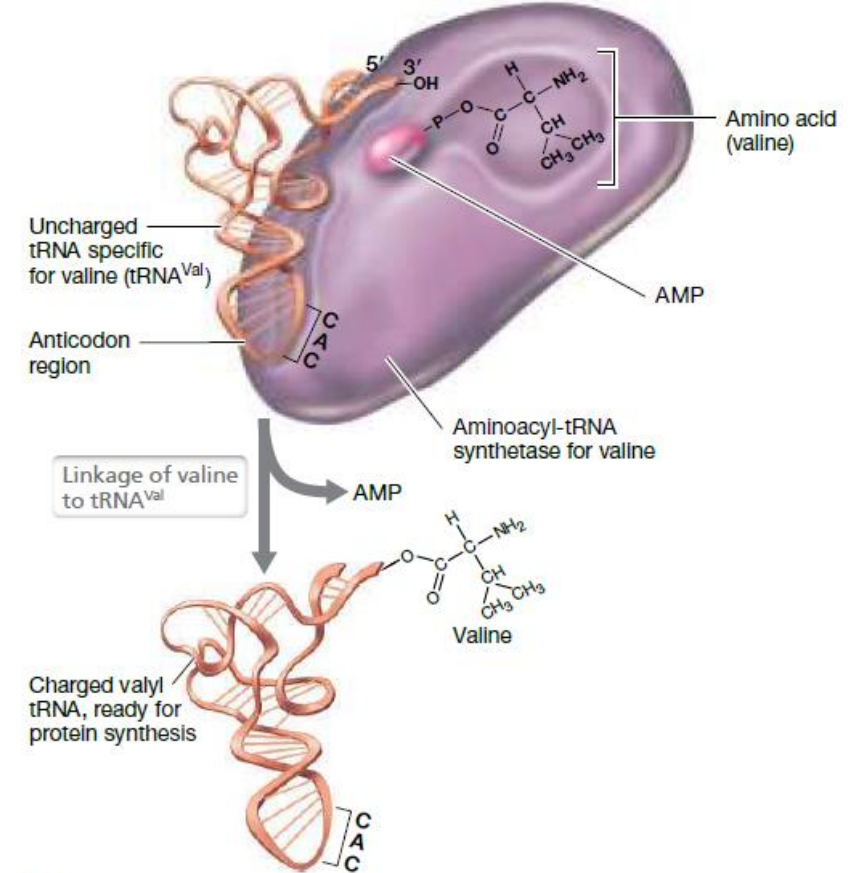
tRNA'nın Tanınması ve Doğru Eşleşme

- Aminoasil-tRNA sentetazın doğru tRNA'yı tanınması translasyonun doğruluğu açısından kritik bir adımdır.
- Antikodon bölgesi tanımanın temel unsurudur ancak tek başına yeterli değildir.
- Akseptör ucu ve D halkasındaki bölgeler de enzim-tRNA etkileşiminde önemlidir.
- Bu özgül temaslar yanlış tRNA'nın tanınmasını engeller.



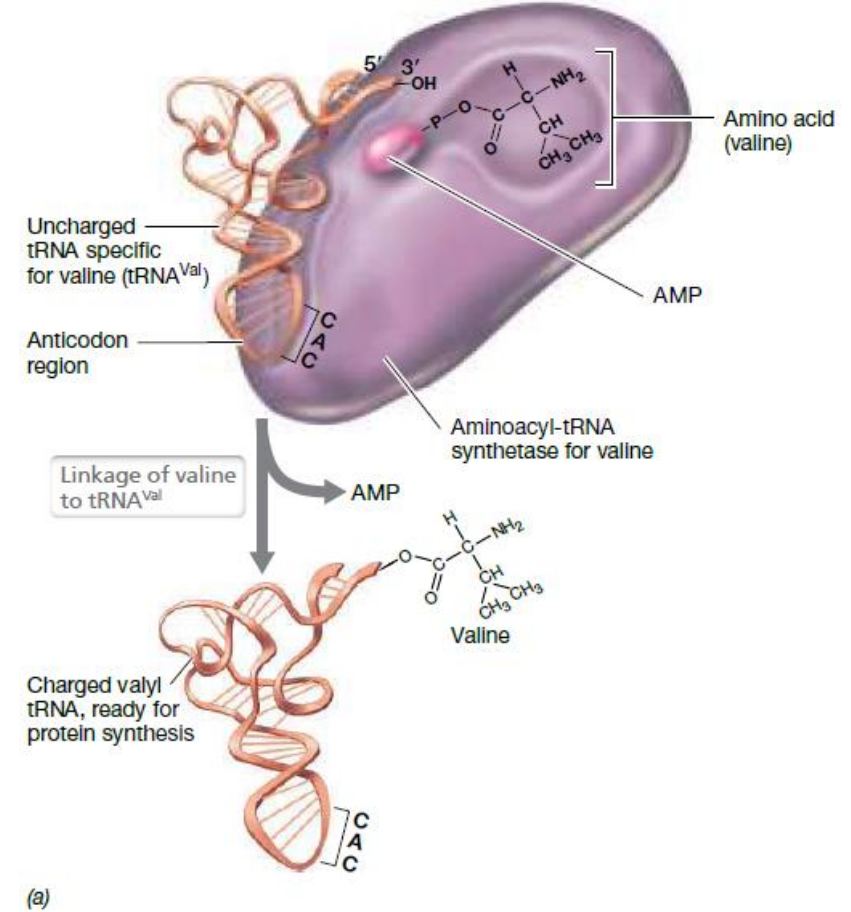
Amino Asidin Aktive Edilmesi

- Amino asidin tRNA'ya bağlanma süreci, aminoasil-tRNA sentetaz tarafından katalizlenir.
- İlk adımda amino asit, ATP ile tepkimeye girerek aminoasil-AMP ara ürününü oluşturur.
- Aminoasil-AMP, tRNA sentetaz üzerinde bağlı halde kalır.
- Bu ara ürün, uygun tRNA ile karşılaşana kadar enzim üzerinde tutulur.



tRNA'nın Şarj Edilmesi

- Uygun tRNA ile karşılaştığında, aminoasil-AMP'den aktif amino asit tRNA'nın CCA ucuna aktarılır.
- Bu işlem sonucunda “yüklenmiş tRNA” yani aminoasil-tRNA oluşur.
- İlk basamakta oluşan pirofosfat (PPi), iki inorganik fosfata ayrılır.
- $ATP \rightarrow AMP$ dönüşümü gerçekleştiği için bir tRNA'yı şarj etmek toplam iki yüksek enerjili fosfat bağının harcanmasını gerektirir.



Şarj Sonrası tRNA'nın Ribozoma Geçişi

- Aminoasıl-tRNA, şarj işlemi tamamlandıktan sonra sentetazdan ayrılır.
- Bundan sonraki adımda ribozom tarafından tanınır ve bağlanır.
- Ribozom, bu tRNA'yı kullanarak yeni amino asidi büyüyen polipeptit zincirine ekler.
- Böylece translasyon mekanizması verimli ve hatasız şekilde ilerler.

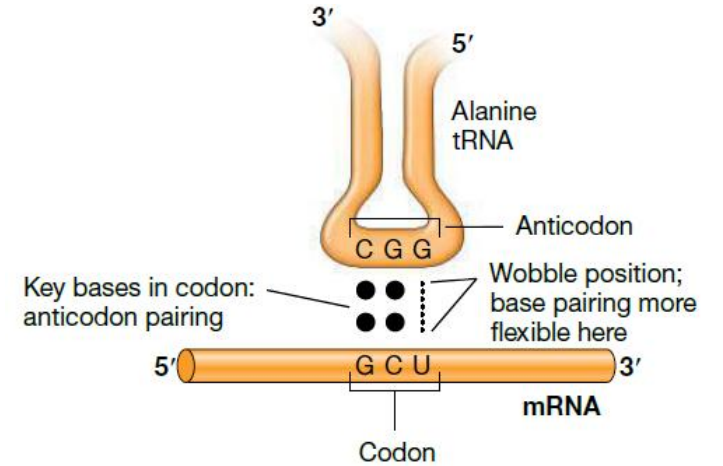
Genetik Bilginin Proteine Dönüşümü

- Genetik bilginin aktarımının temelinde, nükleik asit dizisi ile polipeptidin amino asit sırası arasındaki birebir ilişki bulunur.
- mRNA üzerindeki üç bazdan oluşan her kodon, belirli bir amino asidi temsil eder.
- Bu kodonların bir kısmı amino asitleri kodlarken bazıları ise translasyonun başlaması ve sonlanması için görev yapar.

Genetik Kodun Temel Özellikleri

- Doğada 22 amino asit bulunur ve 64 kodon olduğu için birçok amino asit birden fazla kodon tarafından temsil edilir; bu durum koda “dejeneratif” özellik kazandırır.
- Bir kodon, tRNA üzerindeki tamamlayıcı diziyi taşıyan antikodon ile özgül baz eşleşmesi yaparak tanınır.
- Bazı durumlarda her kodon için ayrı bir tRNA bulunurken, *E. coli*'de lösin için altı farklı tRNA bulunması buna örnektir.
- Diğer bazı durumlarda ise tek bir tRNA birden fazla kodonu tanıyabilir; bunun mümkün olmasını sağlayan esneklik “wobble” olarak adlandırılır.

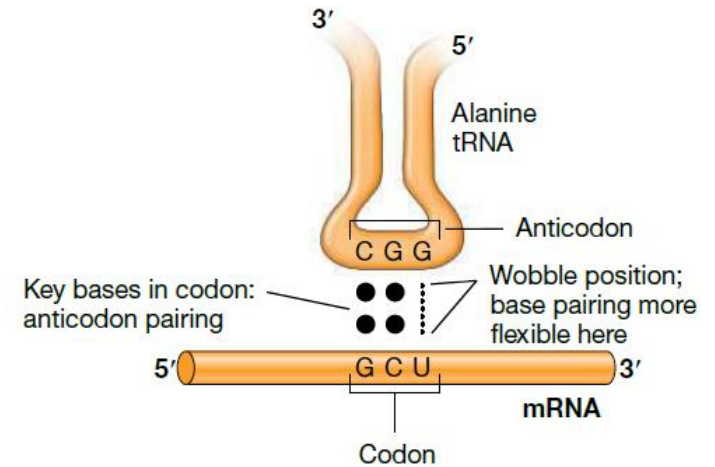
UUA	Leucine
UUG	Leucine
CUU	Leucine
CUC	Leucine
CUA	Leucine
CUG	Leucine



Wobble ve Kodon Esnekliği

- Wobble durumunda antikodon, kodonun ilk iki bazında standart eşleşme yaparken üçüncü bazda daha gevşek eşleşmeye izin verir.
- Çoklu kodonlarla kodlanan amino asitlerde, bu kodonlar genellikle yalnızca üçüncü bazlarında farklılık gösterir.
- Kodonların bir amino asit için farklı sıklıklarda kullanılması, organizmaya özgü “kodon biası” oluşturur.
- Bu bias, farklı tRNA türlerinin hücredeki bolluğu ile ilişkilidir.

UUA	Leucine
UUG	Leucine
CUU	Leucine
CUC	Leucine
CUA	Leucine
CUG	Leucine



Başlangıç Kodonu ve Translasyon Çerçevesi

- Translasyon, mRNA üzerindeki başlangıç kodonu olan AUG ile başlar.
- Bakterilerde bu AUG, polipeptidin ilk amino asidi olarak N-formilmethionin yerleştirir.
- Üçlü kod yapısı nedeniyle translasyonun doğru nükleotidden başlaması zorunludur; aksi halde okuma çerçevesi kayar.
- Yanlış bir kayma stop kodonu üretirse polipeptid erken sonlanır.

Okuma Çerçevesinin Doğruluğu

- Genin kodladığı polipeptidi doğru üreten okuma çerçevesi “0 çerçevesi” olarak adlandırılır.
- Olası diğer çerçeveler (-1 ve +1) tamamen farklı amino asit dizileri oluşturur.
- Okuma çerçevesinin korunması, ribozom içinde mRNA ve rRNA arasındaki etkileşimlerle sağlanır.
- Bakterilerde rRNA, mRNA üzerindeki belirli bir AUG’yi başlangıç kodonu olarak tanır ve bu tanıma Shine–Dalgarno dizisi olarak bilinen bölge yardımcı olur.

mRNA 5' A A C A U A C C G A U C A C 3'

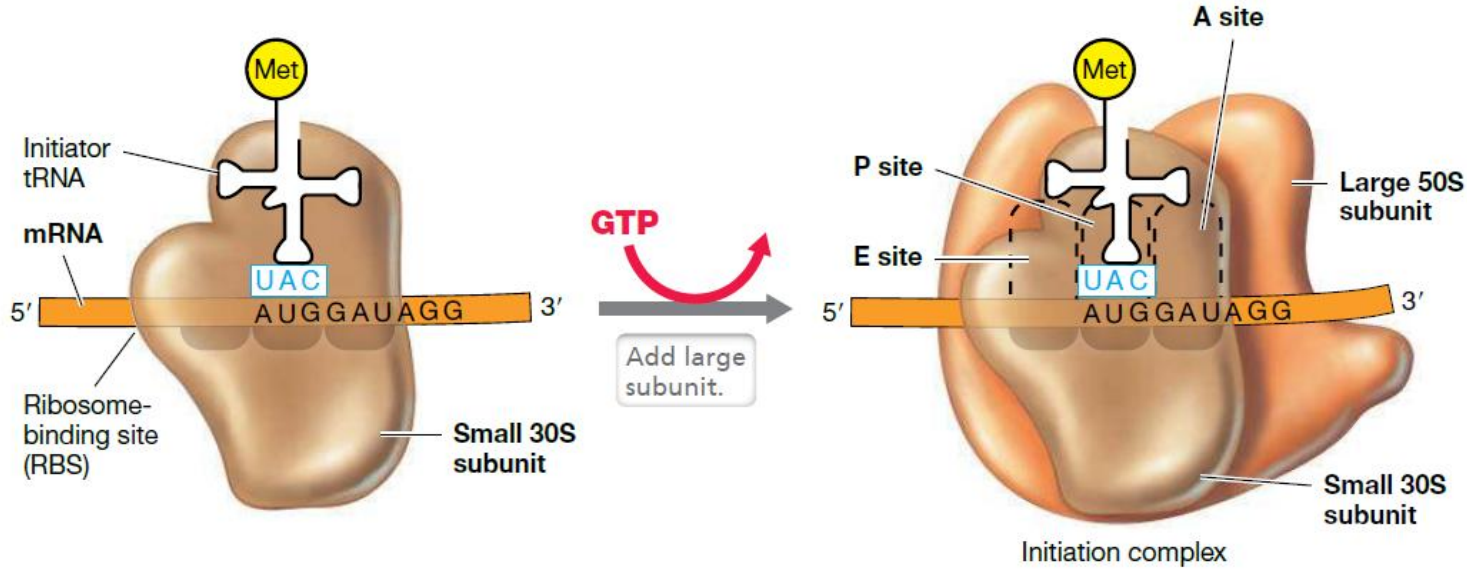
(a) Correct frame (0)
A A C A U A C C G A U C A C
.... Thr ... Tyr ... Arg ... Ser

(b) Incorrect frame (-1)
A A C A U A C C G A U C A C
.... Asn ... Ile ... Pro ... Ile ... Thr

(c) Incorrect frame (+1)
A A C A U A C C G A U C A C
.... His ... Thr ... Asp ... His

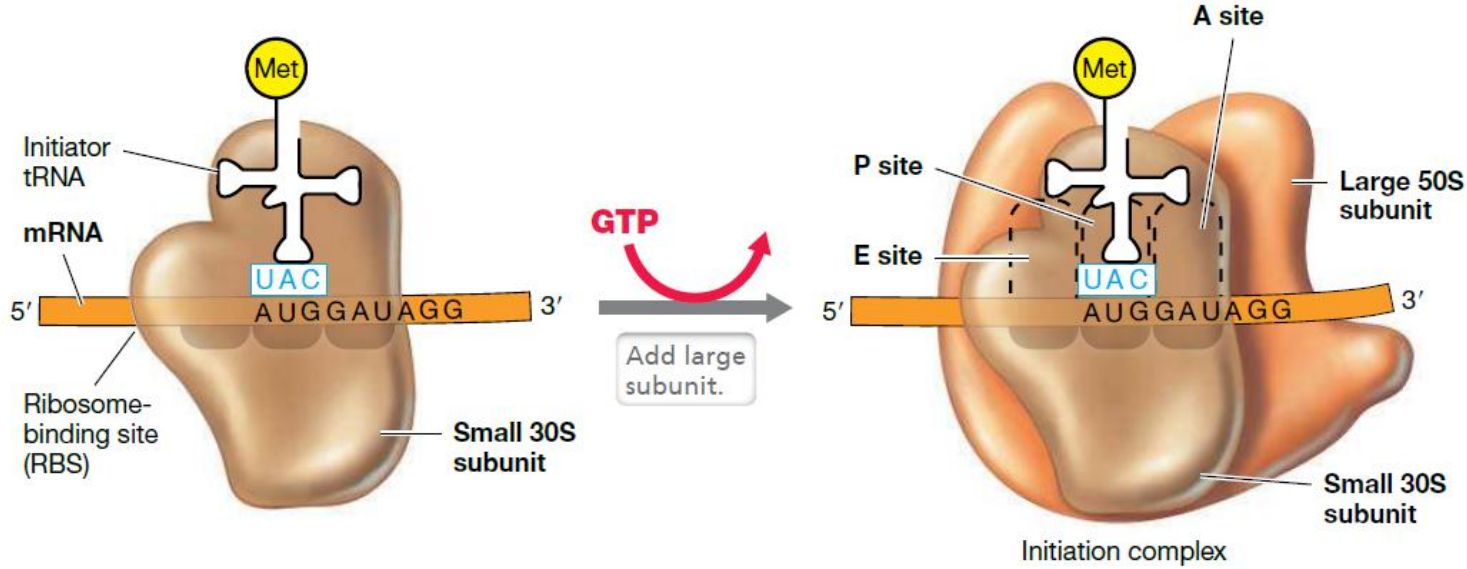
Başlangıç Kodonlarında Esneklik

- Shine–Dalgarno dizisinin hizalama etkisi nedeniyle bazı bakteriyel mRNA'lar GUG gibi alternatif kodonları başlangıç kodonu olarak kullanabilir.
- Bu durumda bile ilk amino asit olarak N-formilmethionin eklenir.



Başlangıç Kodonlarında Esneklik

- Bu esneklik, başlangıç kodonunun yalnızca baz dizisine değil, aynı zamanda çevresindeki dizisel işaretlere bağlı olduğunu gösterir.
- Böylece ribozom doğru translasyon başlangıç noktasını güvenilir biçimde belirler.



Stop Kodonları ve Translasyonun Sonlanması

- UAA, UAG ve UGA kodonları translasyonun sonlanmasını sağlayan stop kodonlarıdır.
- Stop kodonları, büyüyen polipeptidin “anlamını kesintiye uğrattıkları” için bazen “nonsense (anlamsız) kodonlar” olarak adlandırılır.
- Nadir durumlarda bazı Bakteri ve Archaea türleri stop kodonlarını selenosistein veya pirrolizin gibi özel amino asitler için kullanabilir.
- Bu özel durumlar, stop kodonunun hemen sonrasındaki özgül bir dizinin tRNA’yı yönlendirmesi sayesinde gerçekleşir.

Stop Kodonlarının Alternatif Kullanımı

- Bazı mikroorganizmalar geleneksel stop kodonlarını amino asit kodlamak için kullanır.
- Bu organizmalar, söz konusu kodonları translasyon sonlanma sinyali olarak kullanmaktan tamamen vazgeçmiştir.
- Bu durum, genetik kodun evrimsel süreç içinde esnek şekilde değişebileceğini gösterir.
- Ancak bu örnekler istisnai olup genel genetik kod yapısını temsil etmez.

Açık Okuma Çerçevesi (ORF)

- Bir mRNA'nın translasyona uğrayabilmesi için başlangıç kodonu, onu izleyen uygun sayıdaki kodonlar ve aynı çerçevede bir stop kodonu içeren bir açık okuma çerçevesi (ORF) bulunmalıdır.
- DNA dizileri bilgisayar analizleri ile taranarak ORF bölgeleri belirlenebilir.
- Analizlerde başlangıç ve stop kodonlarının yanı sıra promotör bölgeleri ve ribozom bağlanma bölgeleri de aranır.
- ORF'nin tanımlanması, genomik çalışmaların temel araçlarından biridir.

ORF ve Genom Analizi

- Sekansı bilinmeyen bir DNA parçasında ORF bulunması, bu dizinin protein kodlama potansiyeline sahip olduğunu gösterir.
- ORF analizi, yeni genlerin tanımlanmasında ilk basamak olarak kullanılır.
- Bu yöntem, genom projelerinde gen tahmini için yaygın biçimde uygulanır.
- Böylece DNA dizisinin biyolojik işlevi hakkında ilk çıkarımlar elde edilir.

Protein Sentezinin Genel Çerçevesi

- Protein sentezi dinamik bir süreç olup başlatma, uzama ve sonlanma olmak üzere üç aşamada gerçekleşir.
- Bu süreçte mRNA, tRNA ve ribozomlara ek olarak başlatma, uzama ve sonlanma aşamalarında görev alan birçok protein yer alır.
- GTP, translasyon sırasında gereken enerjiyi sağlayan temel bileşendir.
- Protein sentezinin tüm aşamaları hücrede yüksek düzeyde kontrol edilen ve koordineli ilerleyen bir mekanizmadır.

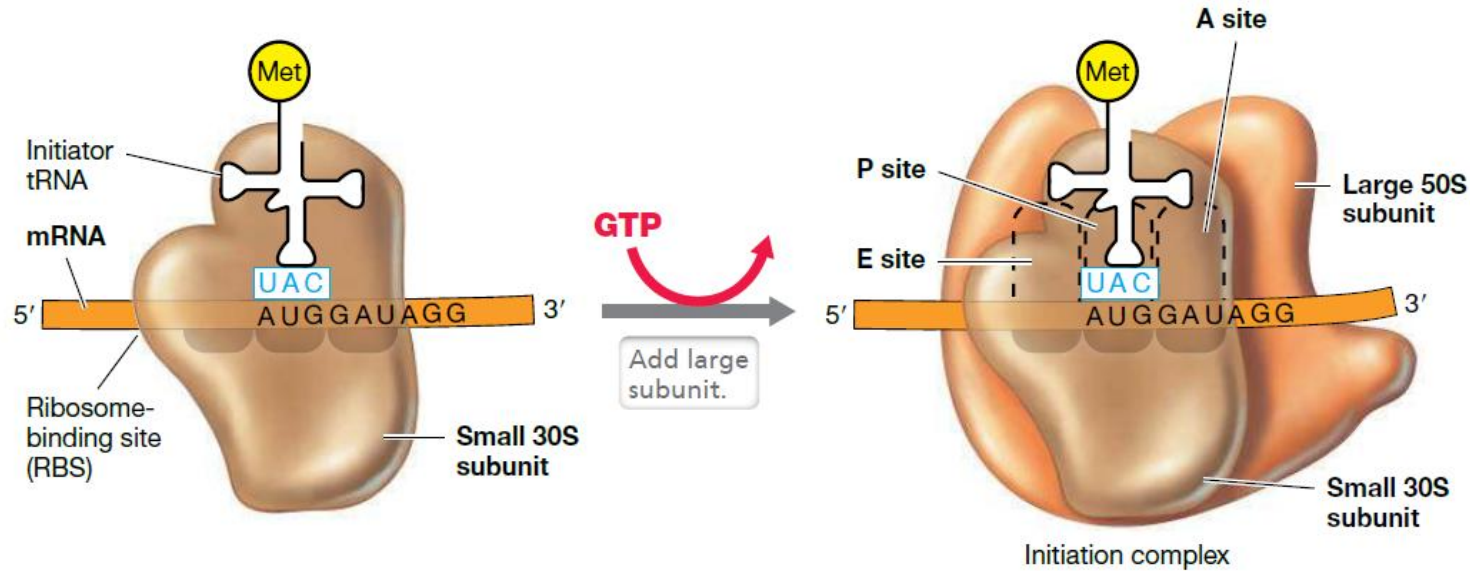
Ribozomların Protein Sentezindeki Rolü

- Ribozomlar, hücrede protein sentezinin gerçekleştiği çok sayıdaki yapılardır.
- Bakteri ve Archaea hücrelerinde 30S ve 50S alt birimler birleşerek 70S ribozomları oluşturur.
- Her alt birim belirli rRNA molekülleri ve ribozomal proteinlerden oluşur; *E. coli*'de toplam 52 farklı ribozomal protein bulunur.
- Ribozom alt birimleri translasyon süreci boyunca birbirleriyle ve çeşitli translasyon faktörleriyle dinamik şekilde etkileşir.



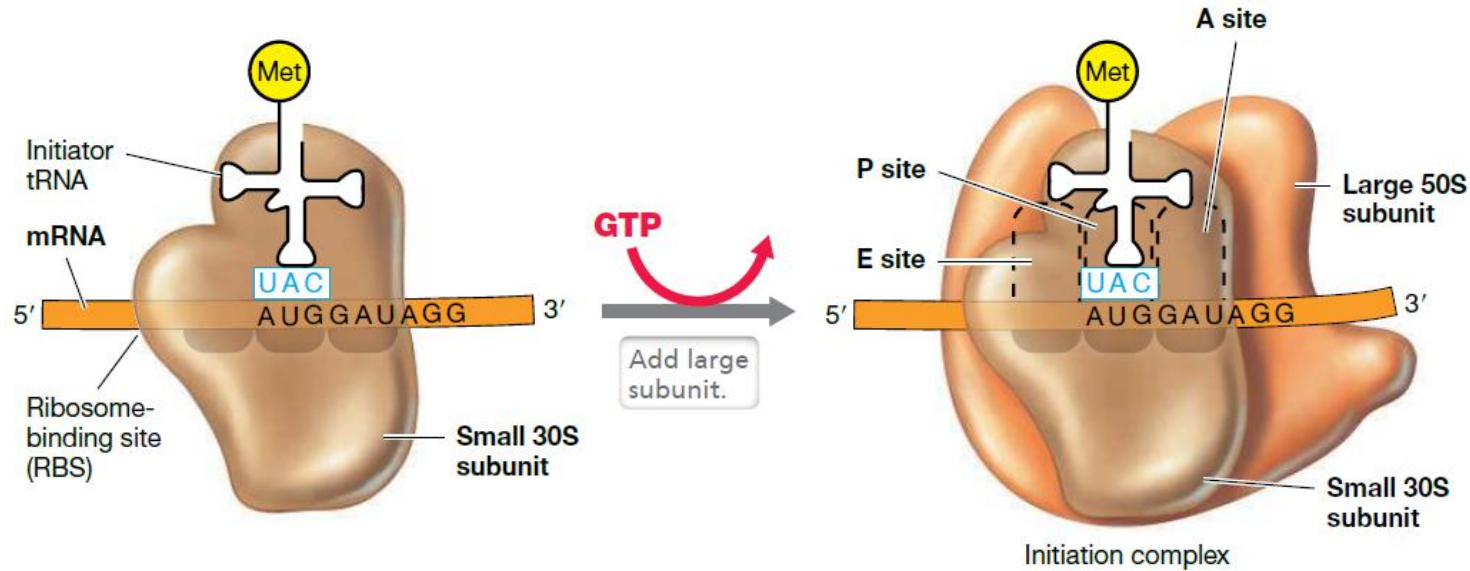
Translasyonun Başlatılması (Initiation)

- Bakterilerde translasyon, serbest durumdaki bir 30S ribozom alt birim ile başlar.
- 30S alt birim, mRNA, formilmethionin-tRNA ve IF1, IF2, IF3 proteinleriyle birleşerek başlatma kompleksini oluşturur; bu aşamada GTP gereklidir.



Translasyonun Başlatılması (Initiation)

- Başlatma kompleksine 50S alt birimin eklenmesiyle aktif 70S ribozom meydana gelir.
- mRNA üzerinde, 16S rRNA'nın 3' ucundaki dizilere tamamlayıcı olan ribozom bağlanma bölgesi (RBS) ribozomun doğru okuma yerini belirler.



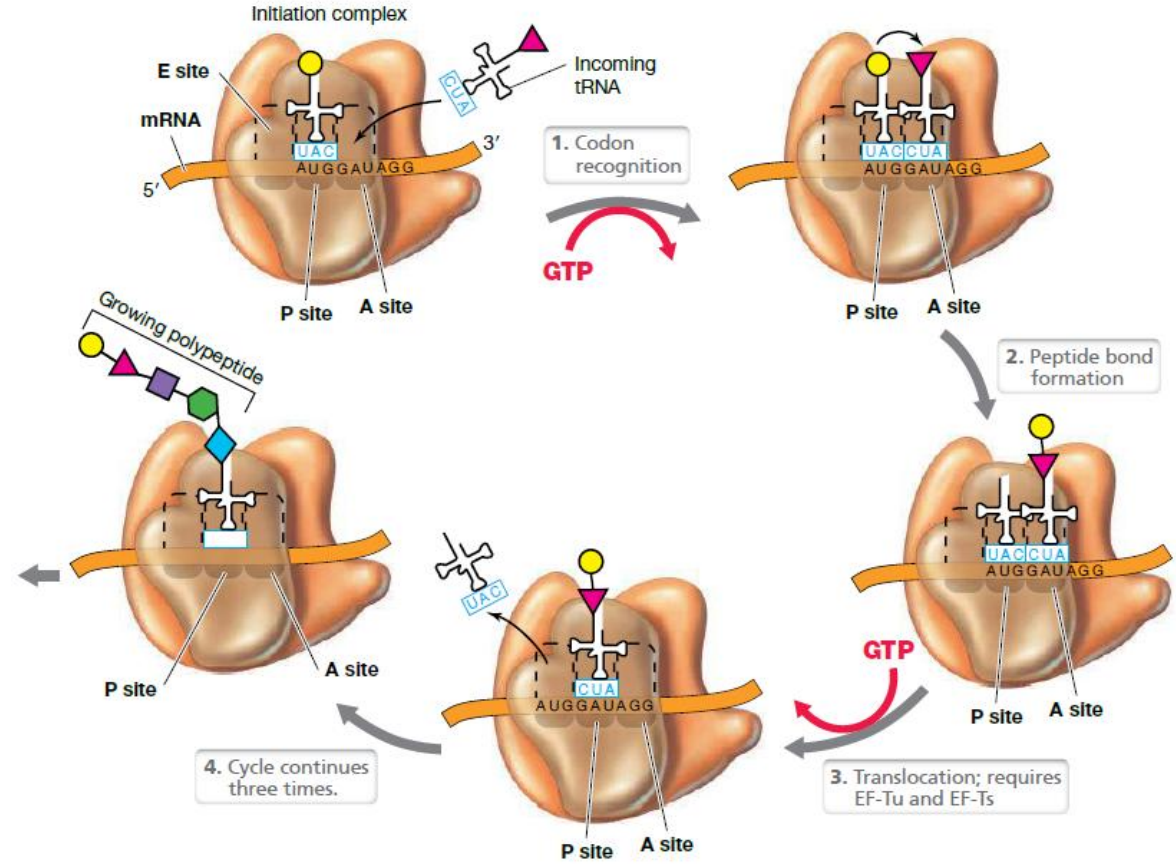
Polisitronik mRNA ve Başlatma Bölgeleri

- Polisitronik mRNA molekülleri birden fazla RBS dizisi içerir.
- Her bir RBS dizisi, mRNA üzerindeki ayrı bir kodlama bölgesinin başlatılmasını sağlar.
- Ribozom, her genin önündeki RBS dizisine bağlanarak tek bir mRNA üzerinde birden fazla proteinin sentezlenmesine olanak tanır.
- Bu özellik, bakterilerde birden fazla genin aynı mRNA üzerinde düzenli bir şekilde transle edilmesini mümkün kılar.



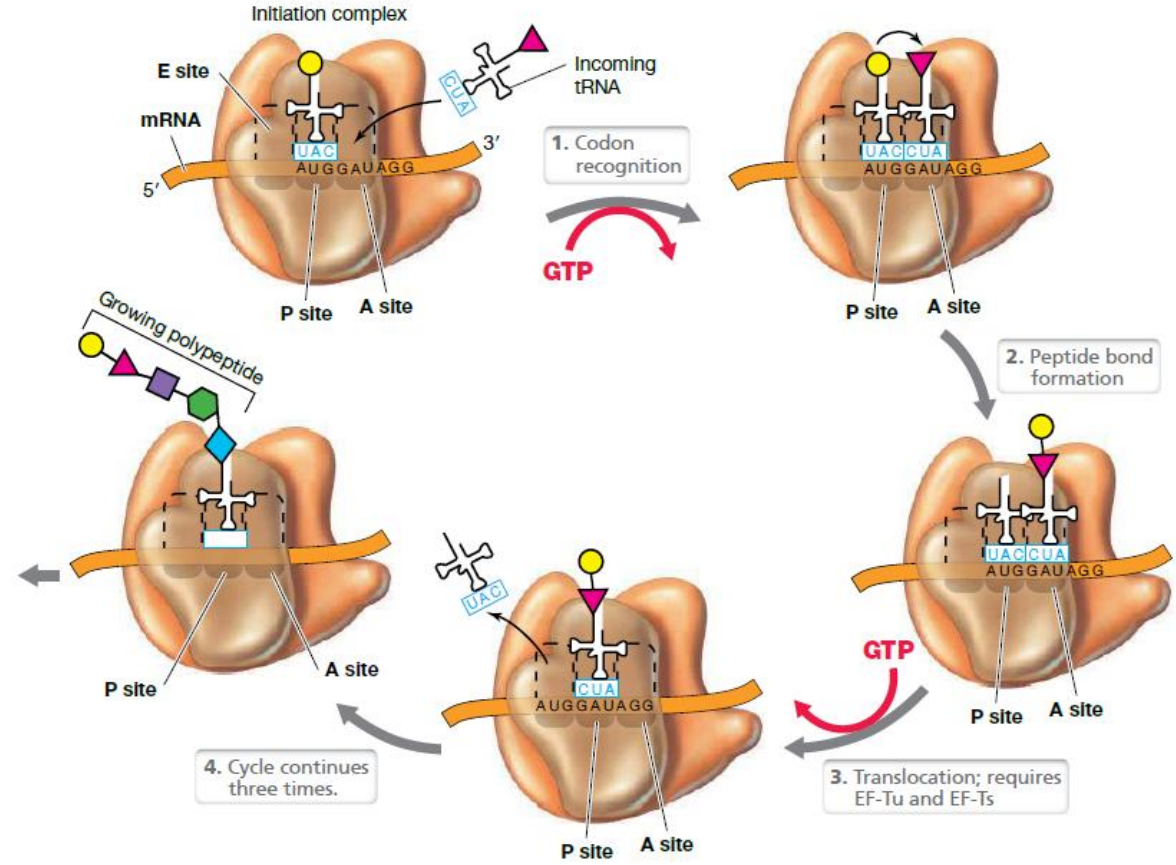
Uzama Aşaması: A ve P Siteleri

- Translasyon sırasında mRNA, 30S alt birime bağlı olarak ribozomdan ilerler.
- 50S alt birim üzerindeki A (alıcı) bölgesi, yeni gelen yüklü tRNA'nın bağlandığı ilk noktadır.
- P bölgesinde ise büyümekte olan polipeptit zinciri önceki tRNA'ya bağlı halde bulunur.
- EF-Tu proteini, yüklü tRNA'nın A bölgesine yönlendirilmesini sağlar.



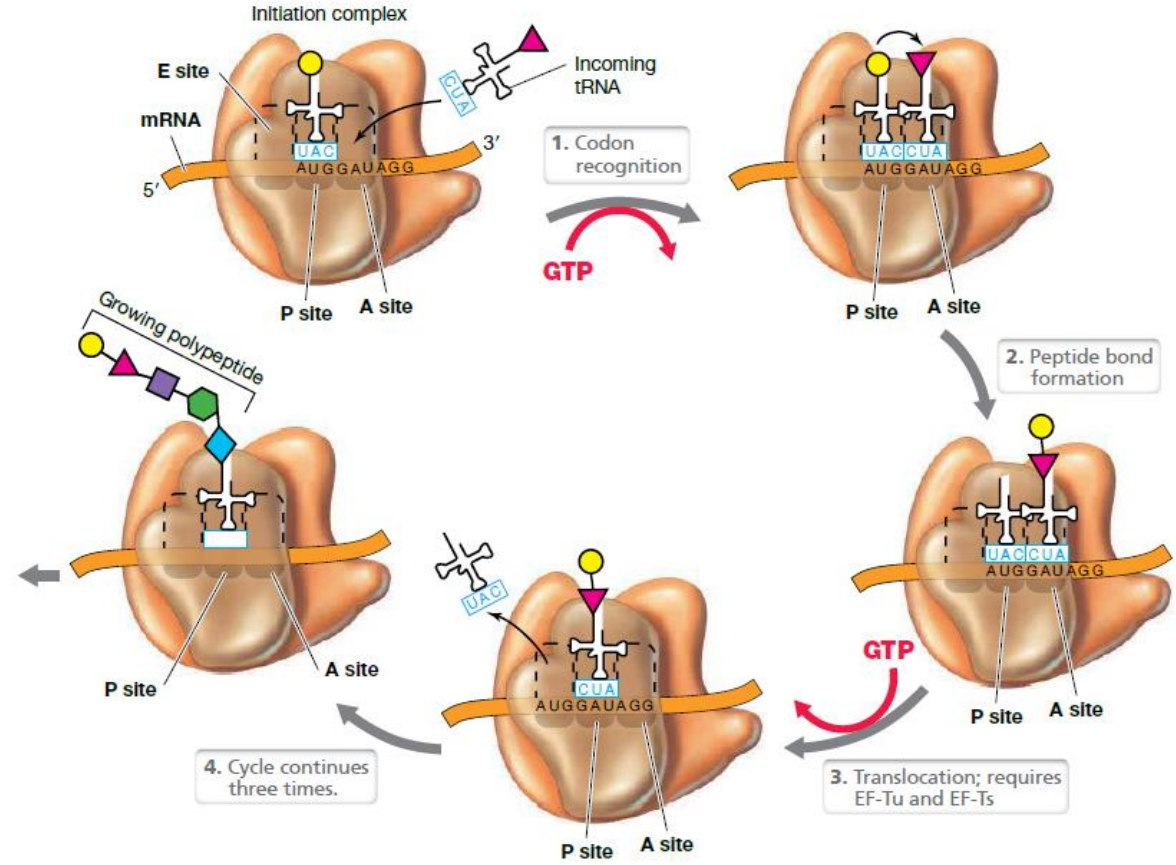
Peptit Bağının Kurulması ve Enerji Gereksinimi

- Yeni peptit bağının kurulması sırasında polipeptit zinciri A bölgesindeki tRNA'ya aktarılır.
- Bu aşamada EF-Tu'ya ek olarak EF-Ts ve ek GTP molekülleri sürecin ilerlemesini destekler.
- Peptit bağının doğru şekilde kurulması, translasyonun doğruluğunu doğrudan etkiler.
- Ribozom, bu reaksiyonların tümünü yüksek hassasiyetle koordine eder.



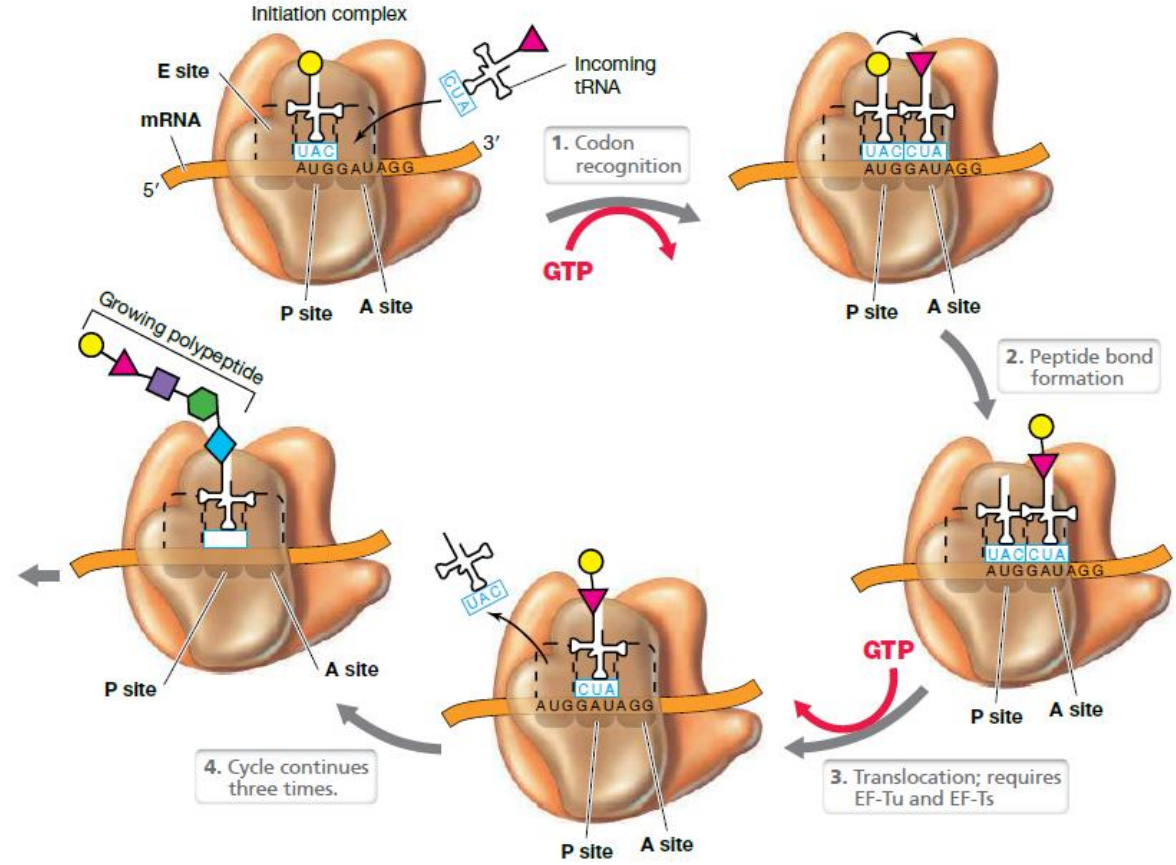
Translokasyonun Gerçekleşmesi

- Polipeptit taşıyan tRNA, A bölgesinden P bölgesine taşınır; bu adım translokasyon olarak adlandırılır.
- EF-G ve bir GTP molekülü her translokasyon olayında gerekli olan enerjiyi sağlar.
- Ribozom, her translokasyonda mRNA üzerinde üç nükleotit ilerleyerek yeni kodonu A bölgesine getirir.
- Bu ilerleme, translasyonun doğruluğu için tam olarak bir kodon kadar olmalıdır.



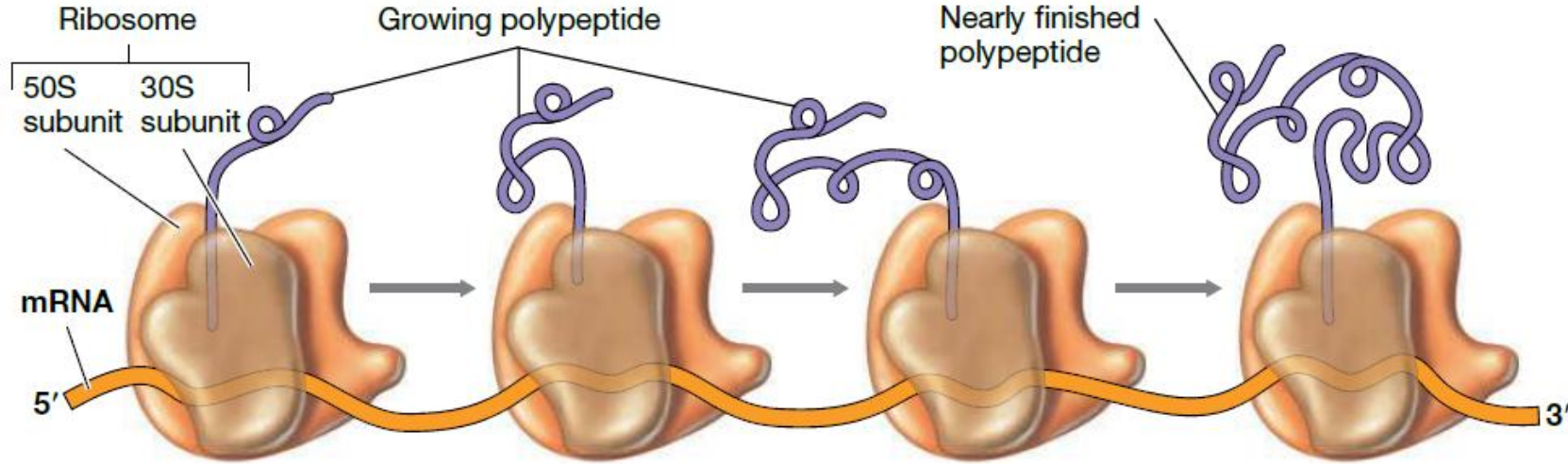
E Bölgesi ve tRNA'nın Ayrılması

- Translokasyon sonrasında artık amino asit taşımayan tRNA, E (çıkış) bölgesine yönlendirilir.
- E bölgesine ulaşan tRNA ribozomdan serbest bırakılır.
- Bu serbestleşme, yeni bir tRNA'nın A bölgesine bağlanmasına yer açar.
- Ribozomun bu döngüyü hassas şekilde tekrarlaması protein sentezinin hızını ve doğruluğunu belirler.



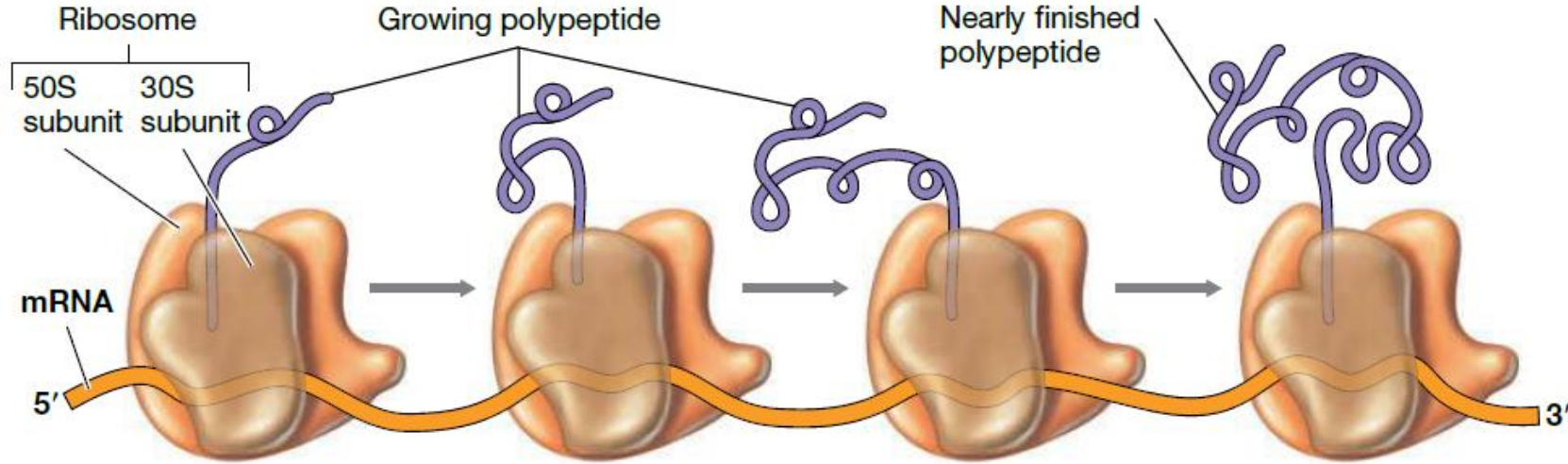
Polizomlar ve Translasyonun Verimliliği

- Bir mRNA üzerinde aynı anda birçok ribozomun çalışmasıyla polizom adı verilen yapılar oluşur.
- Polizomlar, aynı mRNA'dan çok sayıda polipeptidin hızlı şekilde sentezlenmesini sağlar.



Polizomlar ve Translasyon Verimliliği

- mRNA'nın 5' ucuna yakın ribozomlar kısa polipeptit zincirlerine sahipken 3' ucuna yakın ribozomlar sentezin son aşamalarındadır.
- Bu düzen, hücrede hem hızın hem de verimliliğin artmasına katkı sağlar.



Translasyonun Sonlanması

- Ribozom, mRNA üzerindeki durdurma kodonuna ulaştığında translasyon sona erer.
- Stop kodonlarına hiçbir tRNA bağlanmaz; bunun yerine sonlanma faktörleri durdurma kodonunu tanır ve polipeptidi son tRNA'dan ayırır.
- Polipeptit serbest bırakıldıktan sonra ribozom alt birimleri birbirinden ayrılır.
- Ayrılan 30S ve 50S alt birimler yeniden başlatma komplekslerini oluşturmak üzere hazır hale gelir.

Ribozomal RNA'nın Genel Rolü

- Ribozomal RNA, translasyonun başlangıcından sonlanmasına kadar tüm aşamalarda merkezi bir rol oynar.
- Ribozomal proteinlerin temel görevi, rRNA'yı doğru konumlandırmak için bir iskelet oluşturmaktır.
- Bu yapı sayesinde ribozomun işlevsel bölgeleri doğru biçimde düzenlenir ve translasyon süreci etkin şekilde yürütülür.

16S rRNA ve Başlangıç Aşaması

- Bakterilerde 16S rRNA, mRNA üzerindeki ribozom-bağlanma bölgesiyle baz eşleşmesi yaparak başlangıcı kolaylaştırır.
- Bu rRNA, ribozomal proteinlerle birlikte mRNA'yı A ve P bölgelerinin iki yanında doğru konuma getirir.
- 16S rRNA, ribozom alt birimlerinin bir araya gelmesinde ve tRNA'ların doğru şekilde yerleşmesinde de aktif rol oynar.

tRNA–rRNA Etkileşimleri

- Yüklendi tRNA'lar, kodon–antikodon eşleşmesiyle doğru kodonu tanır.
- Bunun yanında, tRNA'nın antikodon kolu 16S rRNA'daki özel dizilerle etkileşir ve ribozoma bağlanması güçlenir.
- tRNA'nın akseptör ucunun 23S rRNA dizileriyle baz eşleşmesi de translasyon sırasında konumlandırmayı destekler.

rRNA'nın Katalitik Rolü

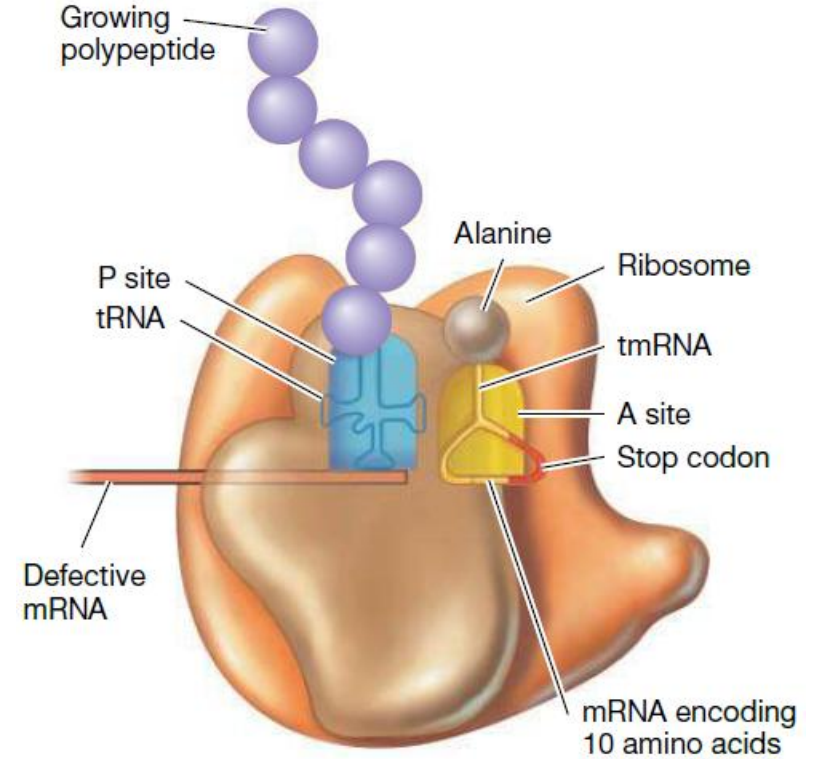
- Peptid bağının oluştuğu peptidil transferaz reaksiyonu, ribozomun 50S alt biriminde gerçekleşir.
- Bu reaksiyon yalnızca 23S rRNA tarafından katalizlenir; yani rRNA burada bir ribozim görevi görür.
- 23S rRNA, uzama faktörleriyle etkileşerek translokasyon sürecinde de görev alır.

Stop Kodonu Olmayan mRNA Sorunu

- Stop kodonu bulunmayan mRNA'lar düzgün şekilde translasyona uğrayamaz ve ribozomun ilerlemesi durur.
- Ribozom mRNA'nın sonuna ulaştığında salıverme faktörü bağlanamaz ve ribozom mRNA'ya kilitlenmiş hâle gelir.
- Bu durum, mRNA'daki mutasyonlar, hatalı transkripsiyon ya da kısmi mRNA yıkımı sonrası ortaya çıkabilir.

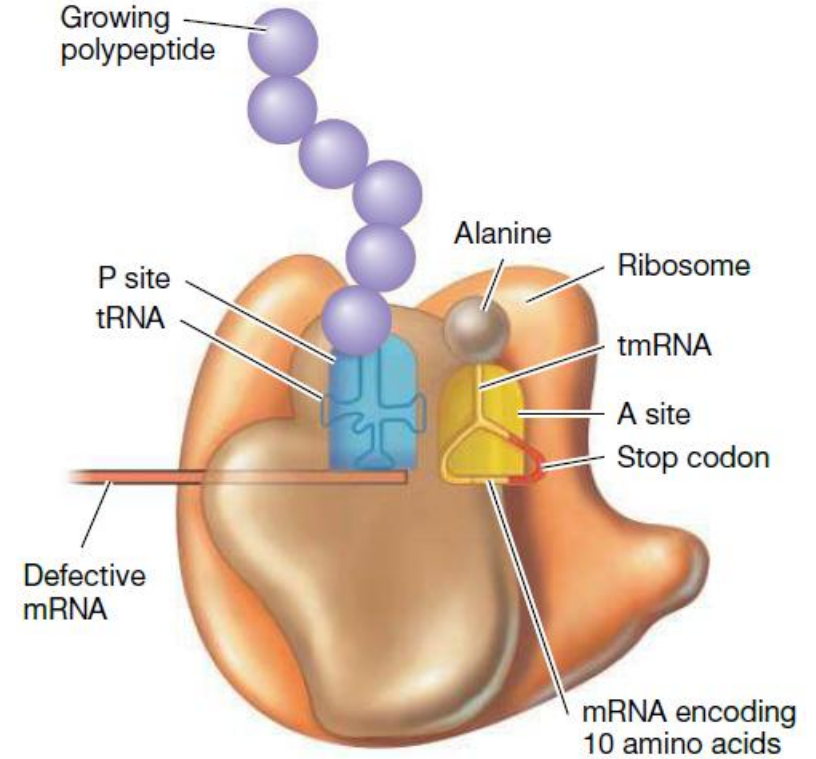
tmRNA ile Ribozom Kurtarma Mekanizması

- Bakteriler, stop kodunu olmayan mRNA'larda sıkışan ribozomları kurtaran tmRNA üretir.
- tmRNA hem tRNA gibi alanin taşır hem de kısa bir mRNA dizisini içeren bir "hibrit" yapıda bulunur.
- tmRNA ribozoma bağlanınca translasyon önce alanin eklenerek, ardından kısa tmRNA dizisinin translasyona uğramasıyla devam eder.



tmRNA'nın Çevrimi Tamamlaması

- tmRNA üzerindeki kısa dizide bulunan stop kodonu, salıverme faktörünün bağlanarak ribozomu ayırmasını sağlar.
- Bu süreçle oluşan protein hatalıdır ve sonunda belirli bir proteaz tarafından yıkılır.
- Yıkımı sağlayan etiket, tmRNA'daki kısa diziden çevrilen özgün amino asit dizisi tarafından oluşturulur.



Proteinlerin İşlenmesi ve Hedeflenmesi

- Translasyon tamamlandıktan sonra bazı proteinlerin katlanması veya kofaktör gibi ek yapıları alması gerekebilir.
- Bazı proteinlerin zar, periplazma veya diğer hücresel bölgelere taşınması gerekir.
- Bu süreçlerde hem yardımcı proteinler hem de proteinin kendi iç sinyal dizileri görev yapar.

Yardımlı Katlanma Süreci

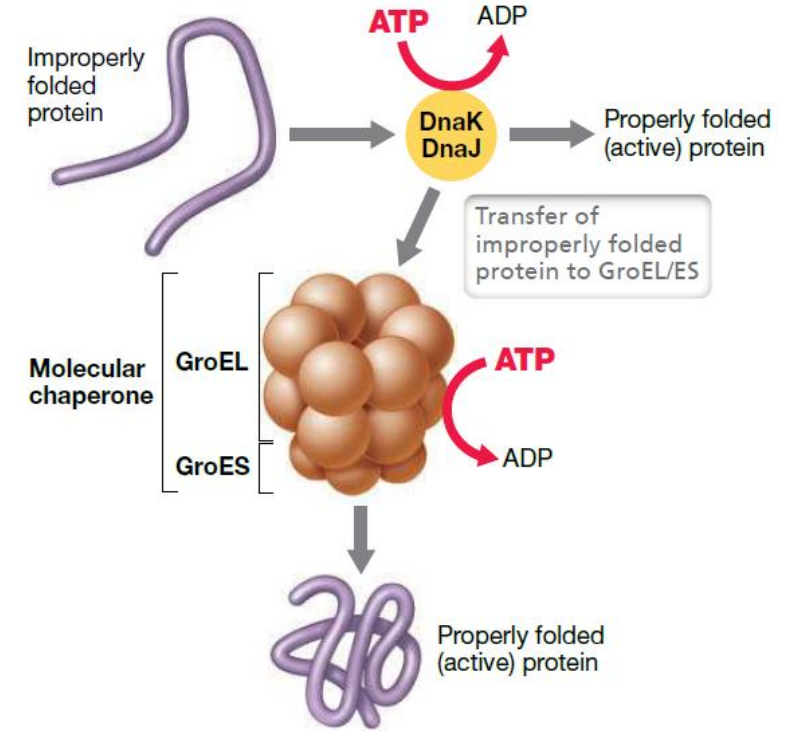
- Pek çok protein sentez sırasında kendiliğinden katlanabilir.
- Ancak bazıları, aktif hâllerini kazanmak için özel katlanma yardımına ihtiyaç duyar.
- Bu yardım, hatalı katlanmayı engellerken hücredeki fonksiyonel protein dengesini de korur.

Şaperon Proteinlerinin Genel Rolü

- Şaperonlar, katlanmayan veya kısmen denatüre olan proteinlerin doğru katlanmasını sağlar.
- Çoklu protein komplekslerinin montajında, yanlış agregasyonların önlenmesinde ve enzimlere kofaktör eklenmesinde görev yaparlar.
- Bu proteinler tüm canlı âlemlerinde bulunur ve dizileri oldukça korunmuştur.

E. coli'de Dört Temel Şaperon

- DnaK ve DnaJ, yeni sentezlenen polipeptitlere bağlanarak çok hızlı ve hatalı katlanmayı önler.
- Eğer bu kompleks başarılı olamazsa, protein GroEL-GroES sistemine aktarılır.
- GroEL, ATP enerjisini kullanarak proteini doğru şekilde katlar; GroES ise bu süreçte yardımcı olur.
- Yaklaşık 100 kadar *E. coli* proteininin doğru katlanması için GroEL-GroES kompleksine ihtiyacı vardır ve bunların bir kısmı hücre için hayati öneme sahiptir.



(a)

Şaperonların Ek Görevleri

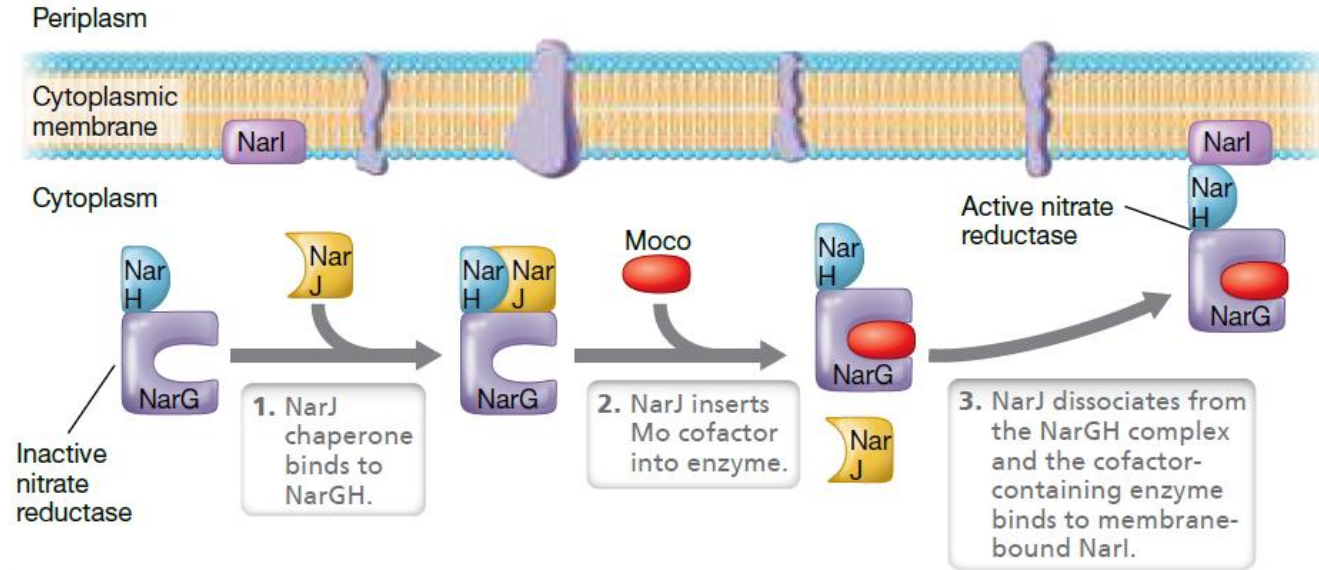
- Şaperonlar, hücre içinde kısmen denatüre olmuş proteinleri yeniden katlayabilir.
- Proteinler çoğu zaman geçici yüksek sıcaklık nedeniyle yanlış katlanabilir ve bu durumda şaperon sentezi hızla artar.
- Hücre, ısı şoku yanıtında bu proteinleri proteazlar yok etmeden önce yeniden kullanılabilir hâle getirmeye çalışır.
- Soğuk şoku sırasında üretilen şaperonlar ise düşük sıcaklığın oluşturduğu RNA temelli sorunları gidermeye yardımcı olur.

Isı Şoku ve Soğuk Şoku Proteinleri

- Soğuk (donma olmayan) koşullar proteinlerin çoğunu etkilemez ancak RNA'larda sorunlara yol açabilir.
- *E. coli*'de CspA, mRNA'nın ikincil yapı oluşturmalarını engelleyen bir RNA şaperonudur.
- Böylece mRNA'nın transle edilebilirliğinin düşmesi önlenir.
- Ayrıca *E. coli*'de, proteinleri yeniden katlayan başka soğuk şoku proteinleri de bulunur.

Ko-faktörlü Enzimlerin Montajında Şaperonlar

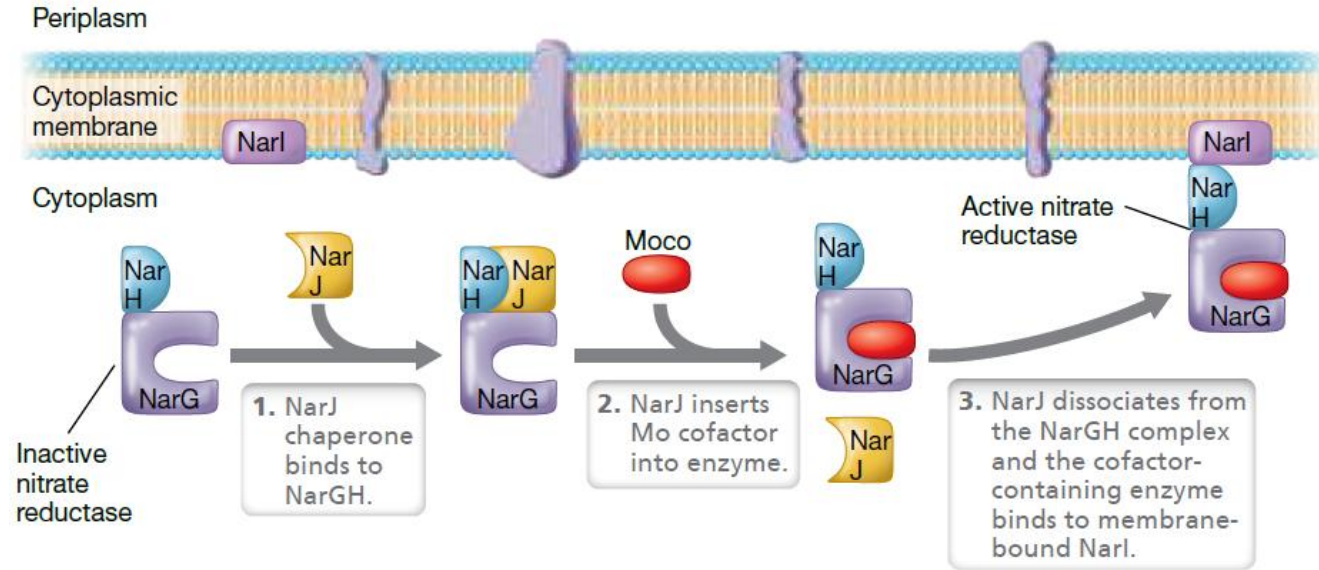
- Bazı şaperonlar, redoks veya elektron taşınımı yapan enzimlere ko-faktör takılmasını sağlar.
- Örneğin, bazı molibdo-enzimlerde molibden ko-faktörünün (Moco) yerleştirilmesi enzime özgü şaperonlarca gerçekleştirilir.



(b)

Ko-faktörlü Enzimlerin Montajında Şaperonlar

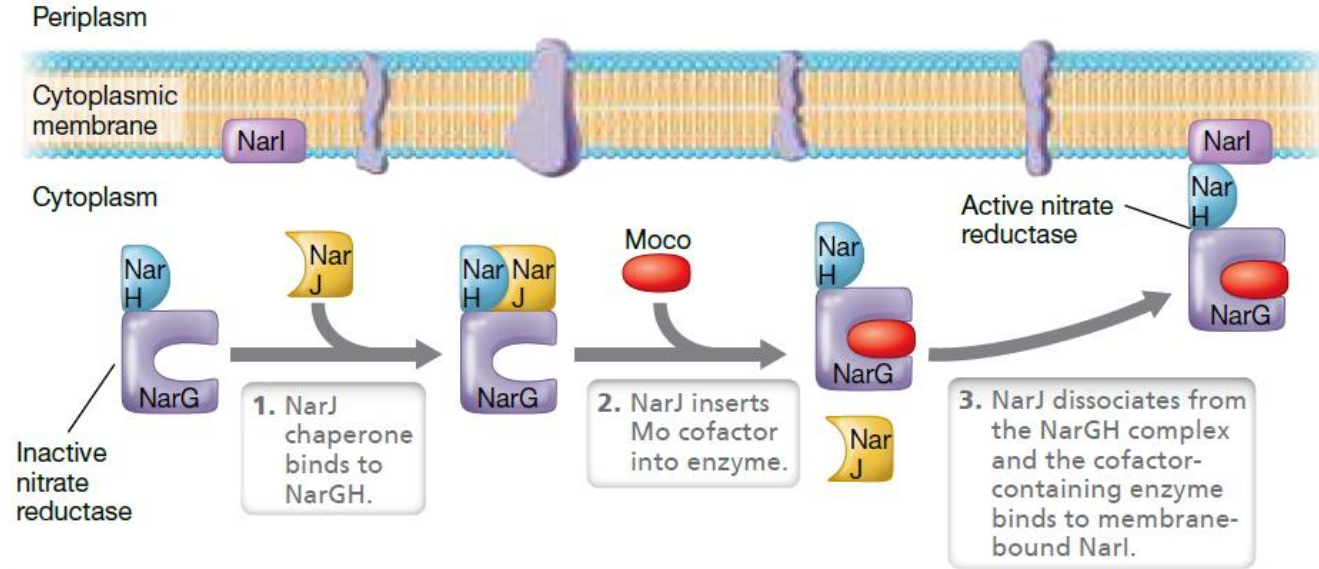
- *E. coli*'de membrana bağlı nitrat redüktazın çalışması için Moco'nun NarG alt birimine eklenmesi gerekir.
- Bu işlem, sitoplazmik şaperon NarJ tarafından tamamlanır.



(b)

Nitrat Redüktazın Aktif Hâle Gelmesi

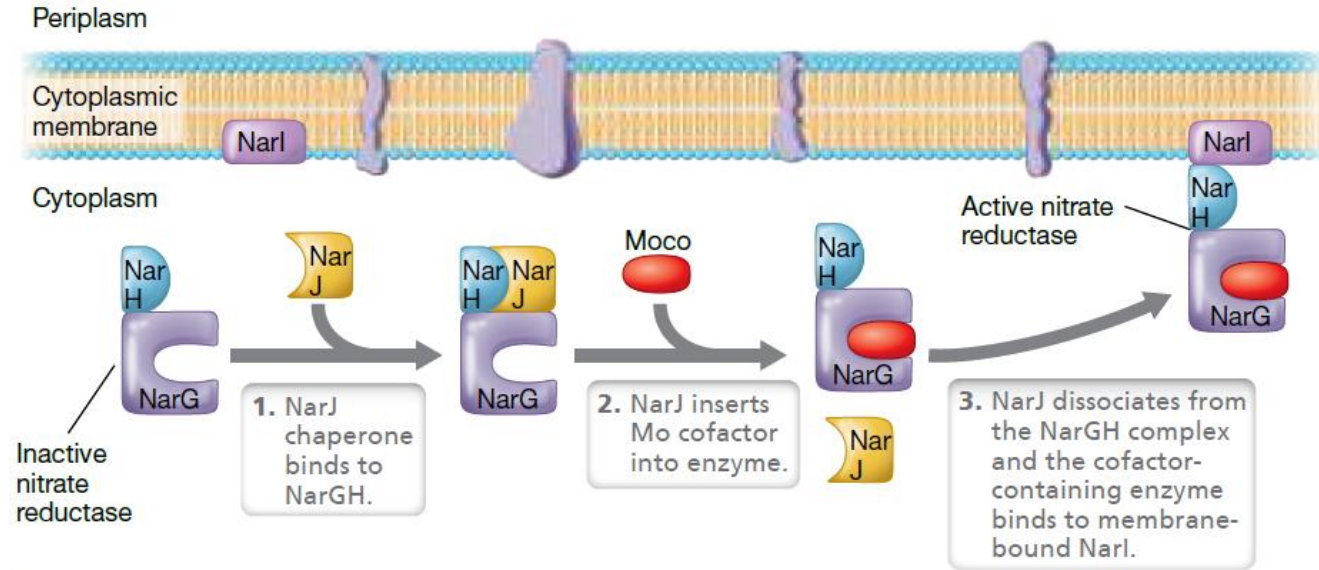
- Nitrat redüktaz, üç alt birimden oluşur: NarG, NarH ve membrana bağlı NarI.
- NarJ tarafından Moco, NarG'ye yerleştirildikten sonra NarG ve NarH birleşir.



(b)

Nitrat Redüktazın Aktif Hâle Gelmesi

- Bu iki alt birim daha sonra NarI ile birleşerek aktif kompleksi oluşturur.
- Bu enzim, anaerobik solunumda kritik bir role sahiptir.



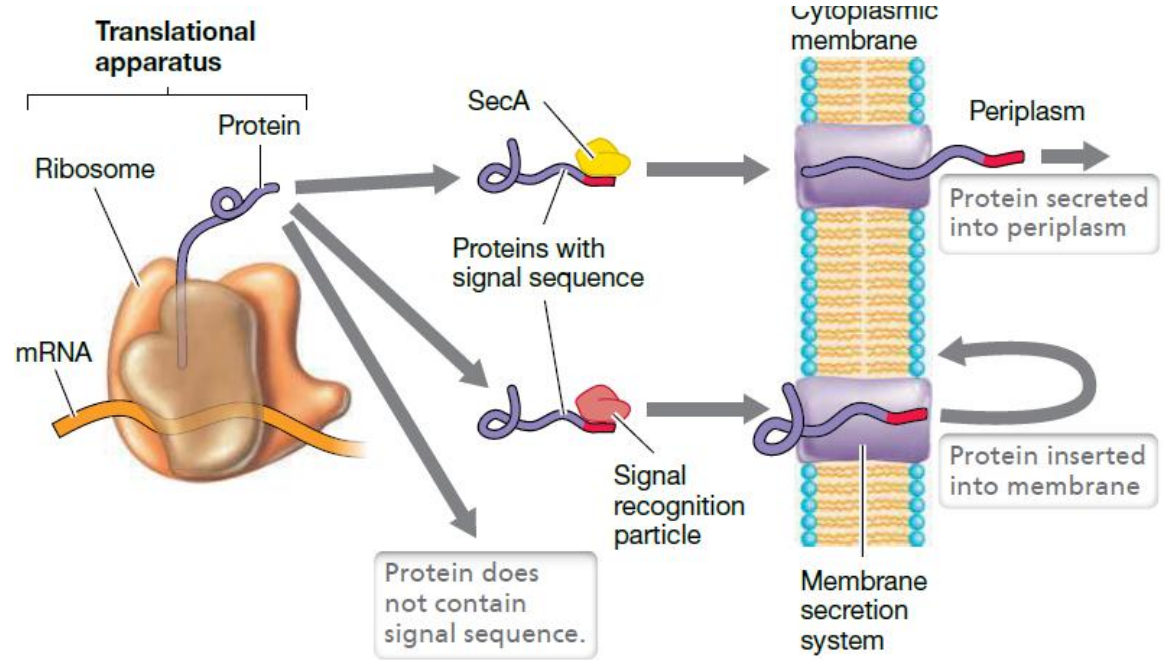
(b)

Protein Sekresyonuna Giriş

- Hücre sitoplazmasında bulunan birçok proteinin, görev yapabilmesi için zarlara taşınması veya hücre dışına çıkarılması gerekir.
- Periplazmaya, zar yapısına veya hücre dışına geçecek bu proteinlerin taşınması zorunludur.
- Toksinler ve ekzoenzimler çevrede veya başka hücrelerde etkili olabilmek için tamamen salgılanmak zorundadır.
- Bu nedenle hücre, sentezlenen proteinleri doğru hedefe yönleltmek için özel sekresyon sistemleri geliştirmiştir.

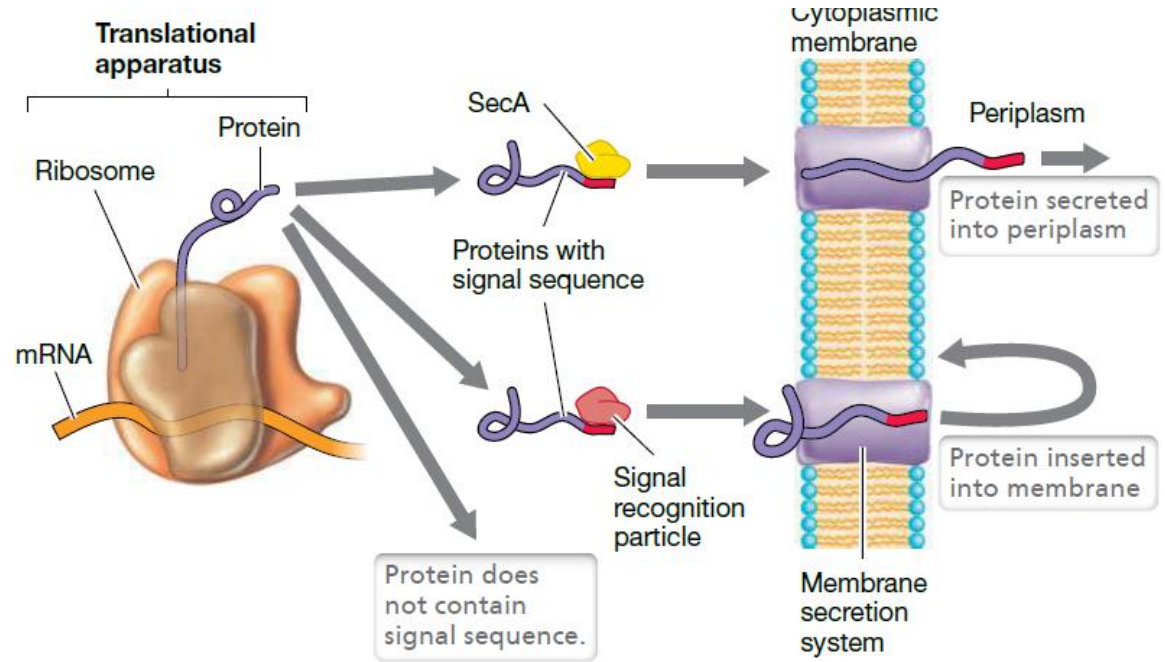
Sinyal Dizisinin Rolü

- Taşınacak proteinler, genellikle N-uçlarında bulunan 15–20 aminoasitlik bir sinyal dizisi içerir.
- Sinyal dizisi; birkaç pozitif yüklü artık (residue), hidrofobik bir orta bölge ve daha polar bir son bölge taşır.
- Bu dizi, proteinin henüz katlanmasını engelleyerek sekresyonu kolaylaştırır.
- Bu kısım proteinin ilk sentezlenen kısmı olduğundan, taşınma işlemi protein tam sentezlenmeden bile başlayabilir.



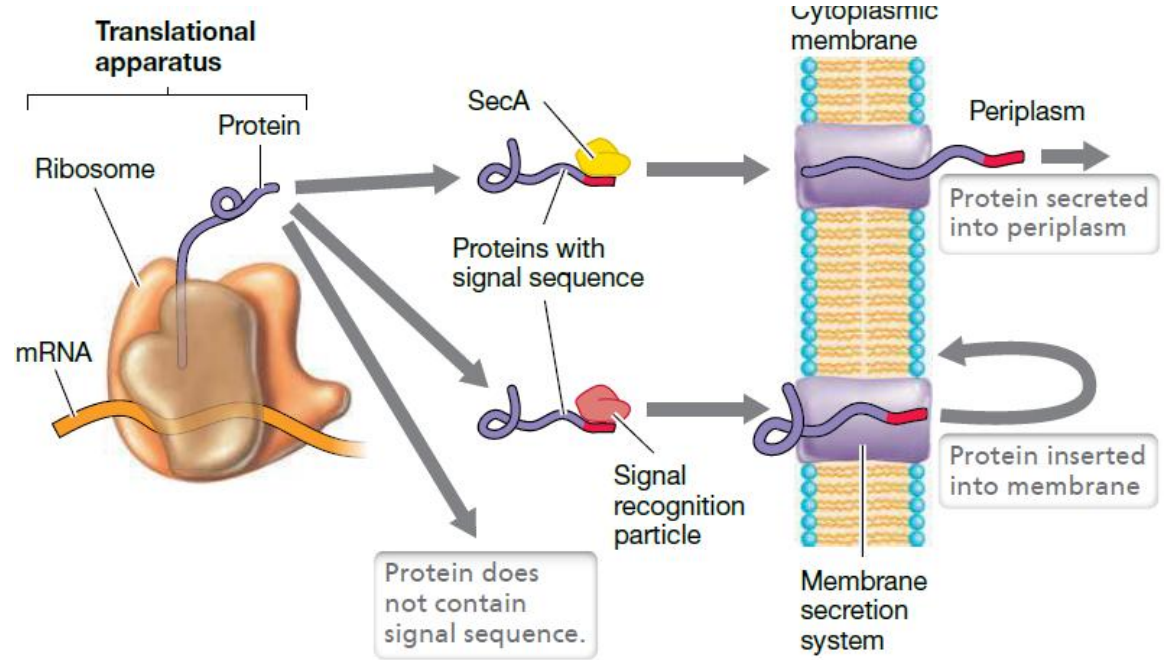
Sec ve Tat Translokaz Sistemlerinin Temelleri

- Translokazlar, bakteriyel ve arkeal zarlar boyunca protein taşınmasını sağlar.
- Sec sistemi, katlanmamış proteinleri dışarı taşır veya zara yerleştirir.
- Tat sistemi ise önceden katlanmış proteinleri zarın karşısına geçirir.
- Her iki sistem de Bacteria ve Archaea'da evrensel olarak bulunur.



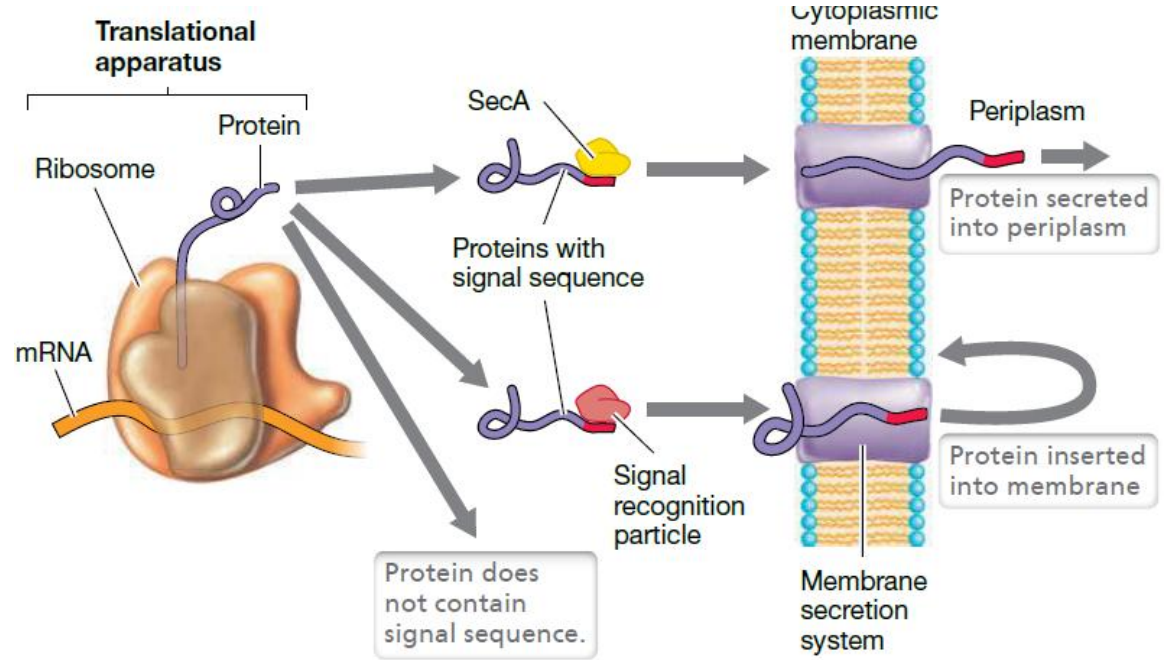
Sec Sisteminde Protein Tanınması

- SecA, periplazmaya gönderilecek proteinleri tanır ve bağlar.
- SRP ise zara yerleştirilecek, fakat diğer tarafa geçirilmeyecek proteinleri tanır.
- Bakterilerde SRP, bir protein ve küçük bir RNA'dan (4.5S RNA) oluşur.
- SecA ve SRP, bağladıkları proteinleri membran sekresyon kompleksine yönlendirir.



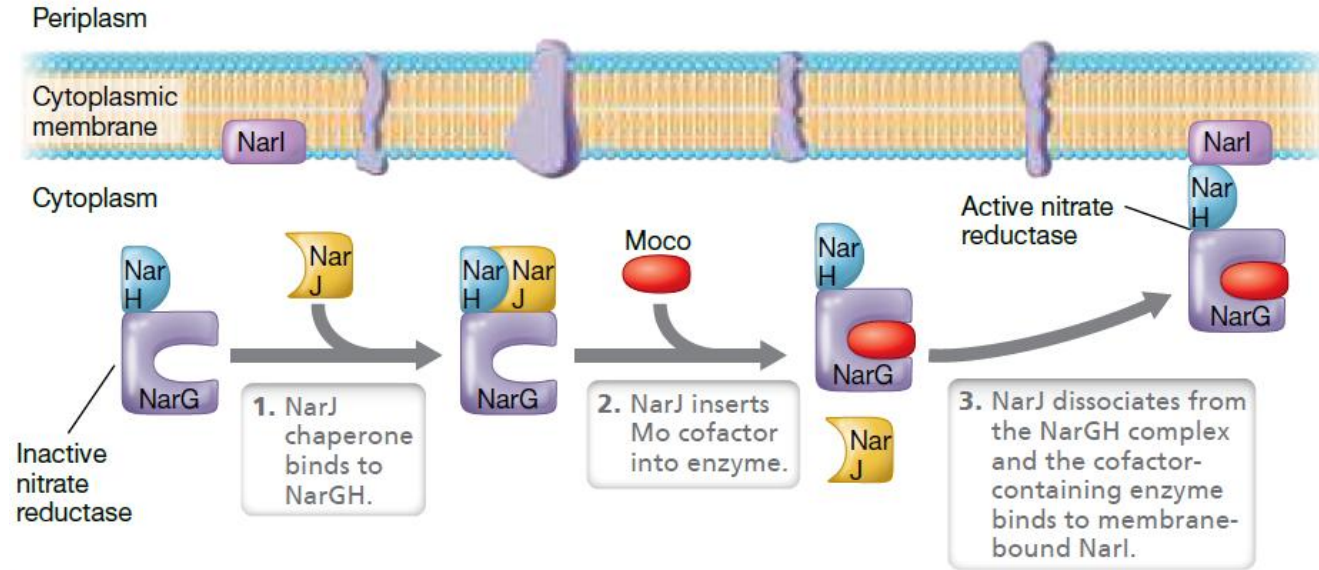
Sec Sistemi: Enerji ve Son İşlemler

- Sec aracılı geçiş ATP'nin hidrolizi ile gerçekleşir.
- Protein zarı geçtikten veya zara yerleştirildikten sonra, sinyal dizisi bir proteaz tarafından kesilir.
- Böylece protein, kendi aktif üç boyutlu yapısına katlanabilir.
- Bu süreç, doğru hedefe yönlendirilmiş proteinlerin işlevsel hâle gelmesini sağlar.



Tat Sisteminde Katlanmış Protein Taşınması

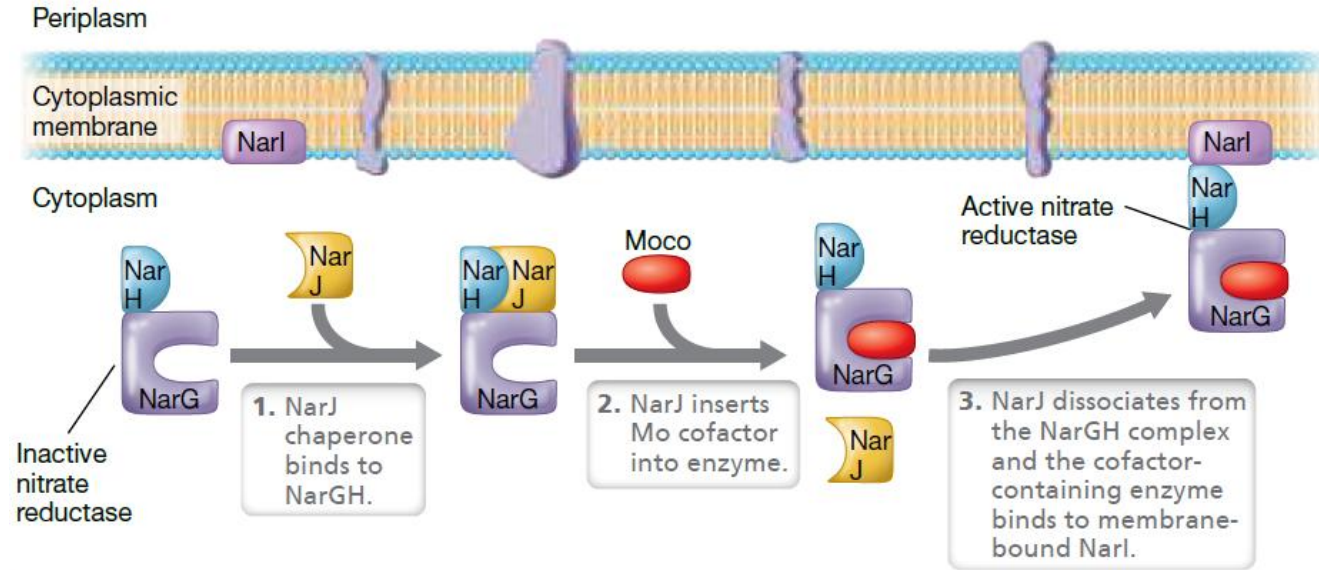
- Bazı proteinler, katlanma sırasında ko-faktör takılması gerektiğinden katlanmış hâlde taşınmak zorundadır.
- Bu tür proteinler Tat sistemi tarafından işlenir (örnek: nitrat redüktaz).



(b)

Tat Sisteminde Katlanmış Protein Taşınması

- Tat adı, sinyal dizisindeki ikili arjinin motifinden (“twin-arginine”) gelir.
- Bu sinyal dizisi TatBC tarafından tanınır ve protein, TatA taşıyıcısına yönlendirilir.



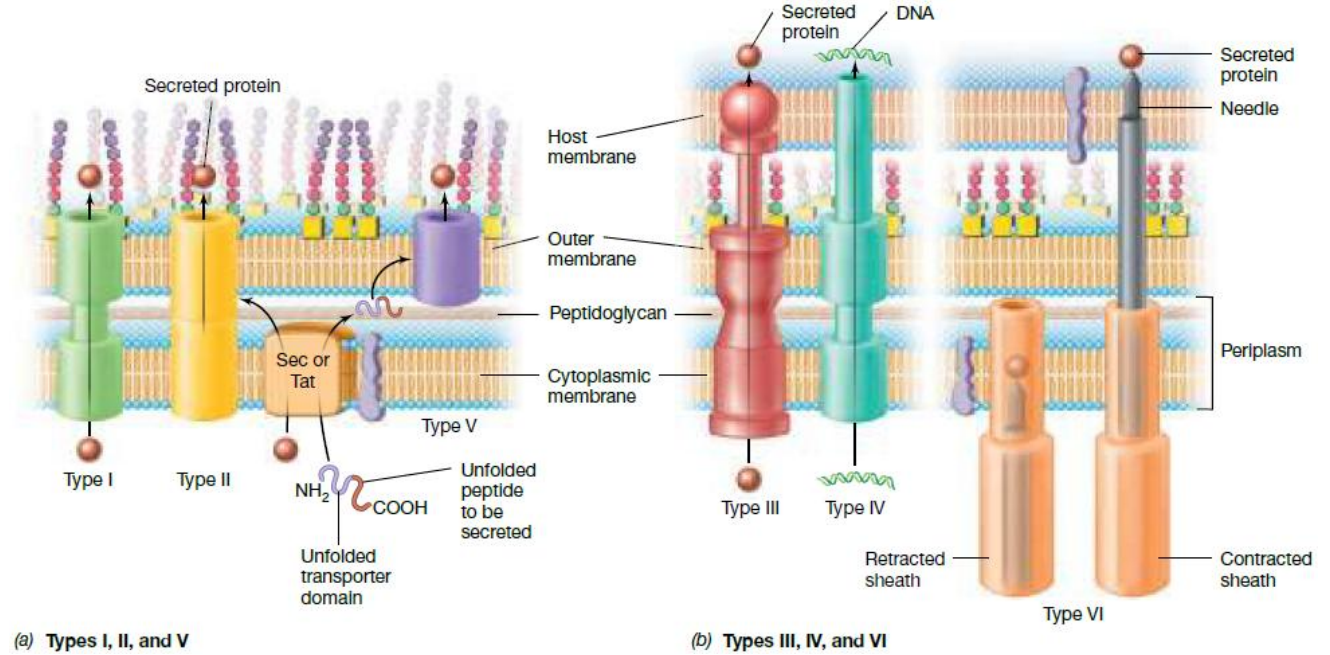
(b)

Tat Sisteminde Son İşlemler

- TatA, katlanmış proteinin zarı geçmesini sağlayan membran taşıyıcısıdır.
- Taşıma işlemi proton-motor kuvvet ile sağlanır.
- Protein taşındıktan sonra sinyal dizisi yine bir proteaz tarafından uzaklaştırılır.
- Böylece protein, görev yapacağı bölgeye tamamen hazır hâlde ulaşmış olur.

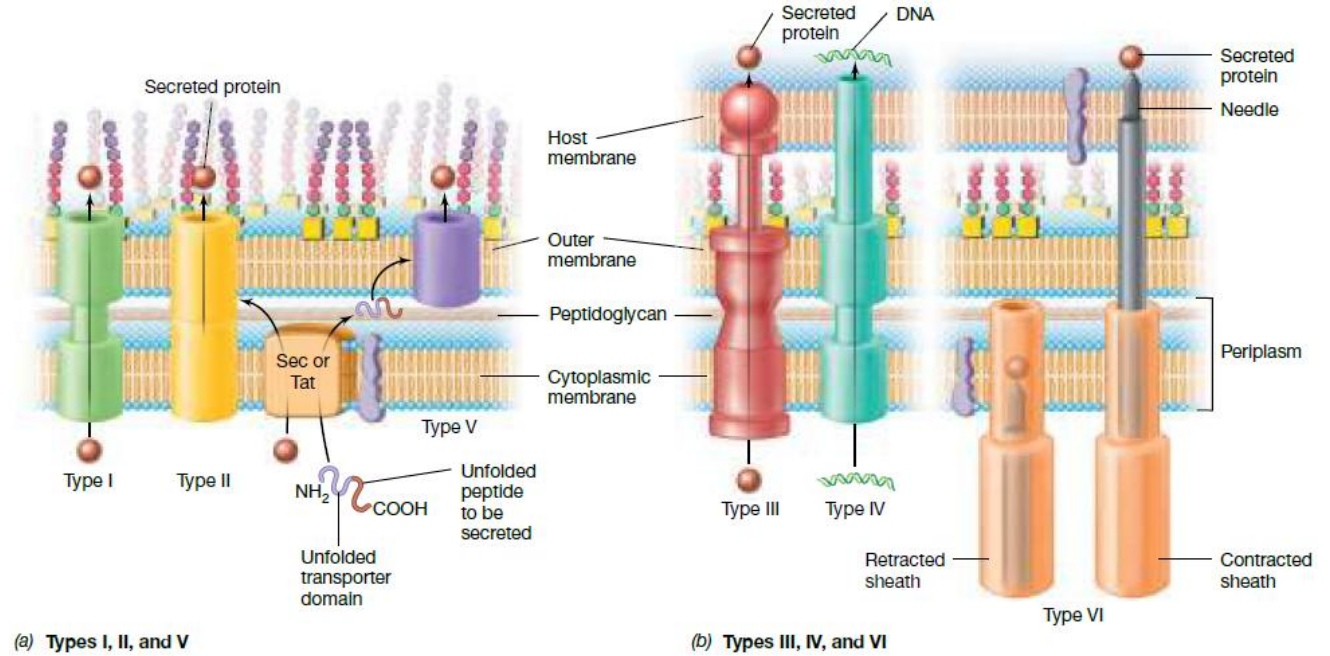
Gram-Negatif Bakterilerde Salgı Sistemlerine Giriş

- Gram-negatif bakteriler, proteinleri veya “efektör” denilen küçük molekülleri dış ortama taşımak için tip I–VI arasında sınıflanan özel salgı sistemleri kullanır.
- Gram-pozitif bakteriler ve Archaea da benzer sistemlere sahiptir, ancak bu canlılarda taşıma yalnızca sitoplazmik zar üzerinden gerçekleşir.



Gram-Negatif Bakterilerde Salgı Sistemlerine Giriş

- Bu salgı sistemleri, protein veya efektör molekülünün geçeceği, bir ya da daha fazla zarı aşan büyük bir translokaz kanalı oluşturur.
- Her sistem, hedef proteinini amino asit dizisi üzerinden tanıyan özelleşmiş bir yapıya sahiptir.

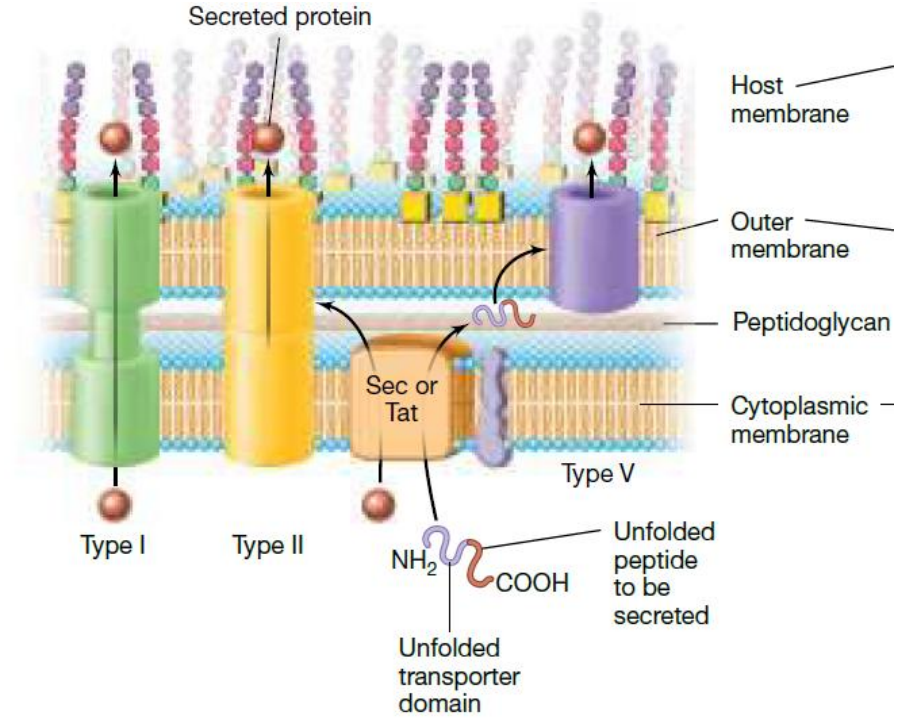


Salgı Sistemlerinin Hücresel İşlevleri

- Tip I–VI salgı sistemleri; simbiyotik ilişkiler, biyofilm oluşumu ve hücre dışı enzim salgılanması gibi süreçlerde görev yapar.
- Bu sistemler, bakteriler arasında DNA aktarımını ve antibiyotik salınımını destekler.
- Bazı sistemler, proteinlerin konak hücrelere doğrudan gönderilmesini sağlar.
- Bu yollar sayesinde bakteriler çevreleri ve diğer organizmalarla etkileşim kurabilir.

Tip II ve Tip V Sistemlerine Genel Bakış

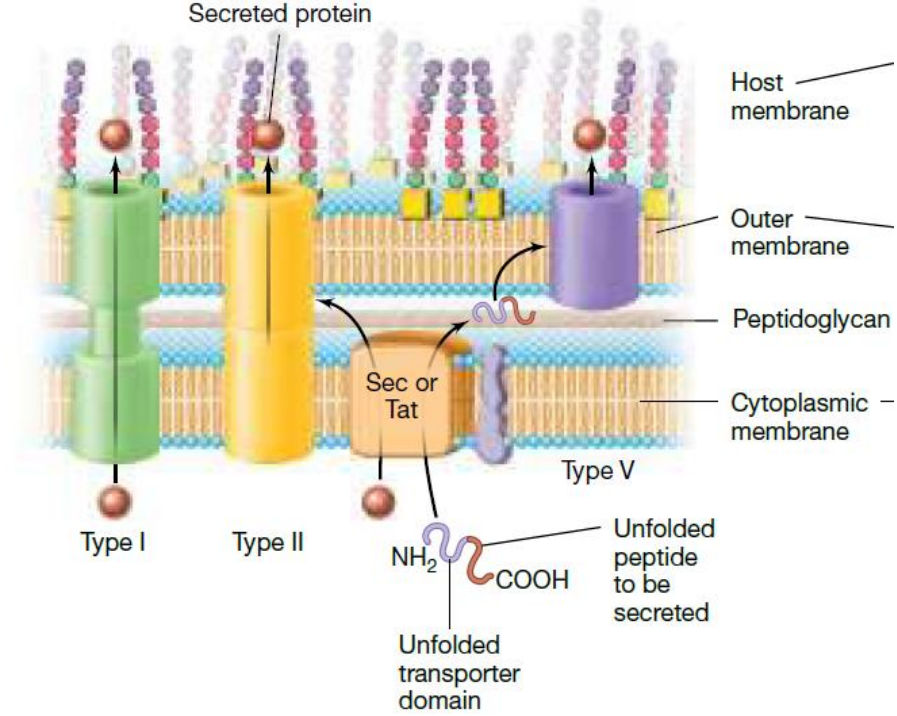
- Salgı sistemleri tek aşamalı veya iki aşamalı mekanizmalar olarak sınıflandırılır.
- Tip II ve Tip V sistemler, iki aşamalı translokazlardır ve iç zar geçişi için Sec veya Tat sistemlerine ihtiyaç duyar.
- Bu iki sistem, dış zardan geçiş sırasında ATP veya proton-motor kuvvete gereksinim duymaz.
- Her iki sistemde de iç zar aşaması Sec/Tat tarafından tamamlandıktan sonra protein dış zara yönlendirilir.



(a) Types I, II, and V

Tip II Salgı Sisteminin Temel Özellikleri

- Tip II sistemi hem patojenik hem de patojen olmayan çok sayıda gram-negatif bakteride bulunur.
- Bu sistem, periplazmadan proteinleri hücre dışına taşır ve dış zarda bulunan özel bir salgı gözenğine sahiptir.
- Gözenek, periplazmayı aşan proteinlerle iç zara bağlanarak bütün sistemi stabil bir şekilde tutar.
- Salgılanacak proteinler, bu sistemde iç zar bileşenlerinden geçmez; Sec veya Tat sistemi onları doğrudan dış zar gözeneklerine iletir.



(a) Types I, II, and V

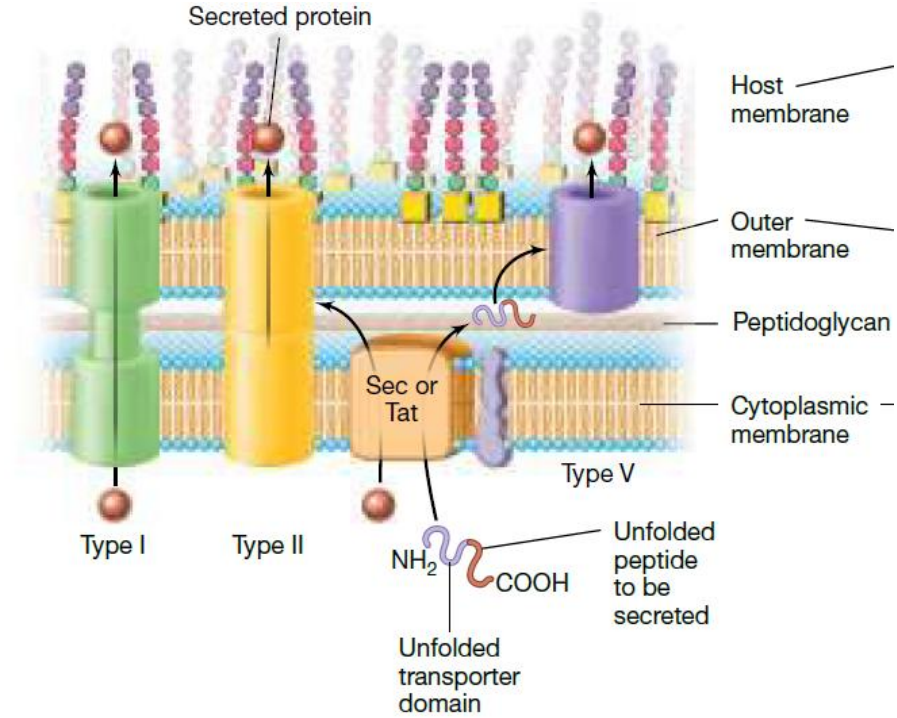
Tip II Sisteminde Özgüllük ve Örnek Proteinler

- Tip II sisteminin özgüllüğü, yalnızca bu sisteme uygun yapıdaki proteinlere açılan bir salgı gözenegi olmasından kaynaklanır.
- *Vibrio cholerae* tarafından üretilen toksin ve *Klebsiella pneumoniae*'nin nişastayı parçalayan glukanaz enzimi bu sistemle salgılanan proteinlere örnektir.
- Bu örnekler, salgı sisteminin hem patojenik süreçlerde hem de çevresel adaptasyonda önemli rol oynadığını gösterir.
- Tip II sistemi, periplazmaya ulaşmış proteinlerin dış ortama çıkarılmasında oldukça etkilidir.



Tip V (Autotransporter) Sisteminin Temel Yapısı

- Tip V sistemi, salgı sistemleri arasında yapısal olarak en basit olanıdır.
- Bu sistemde salgılanacak protein, dış zar geçişi için gerekli olan bir transmembran “taşıyıcı” domain ile tek bir polipeptit olarak sentezlenir.
- Protein önce Sec sistemi aracılığıyla sitoplazmik zar üzerinden taşınır.
- Daha sonra, taşıyıcı bölge dış zarda bir salgı kanalı oluşturur ve geri kalan “yolcu” domainin hücre dışına geçmesini sağlar.



(a) Types I, II, and V



Tip V Sisteminde Katlanma ve Salgılanma Mekanizması

- Tip V sisteminde taşınacak proteinler ilk aşamada katlanmamış halde bulunur ve hem taşıyıcı hem de yolcu domainlerinin doğru katlanması için şaperonlara gereksinim duyar.
- Yolcu domaininin katlanması, ATP harcanmadan salgının ilerlemesini sağlayan temel itici güçtür.
- Bu mekanizma, tip V sisteminin enerji tüketimi açısından diğer birçok sistemden farklı olduğunu ortaya koyar.
- *E. coli* ve *Haemophilus influenzae*'nin konak hücrelere tutunmak için kullandığı adezyon proteinleri bu sistemle salgılanır.



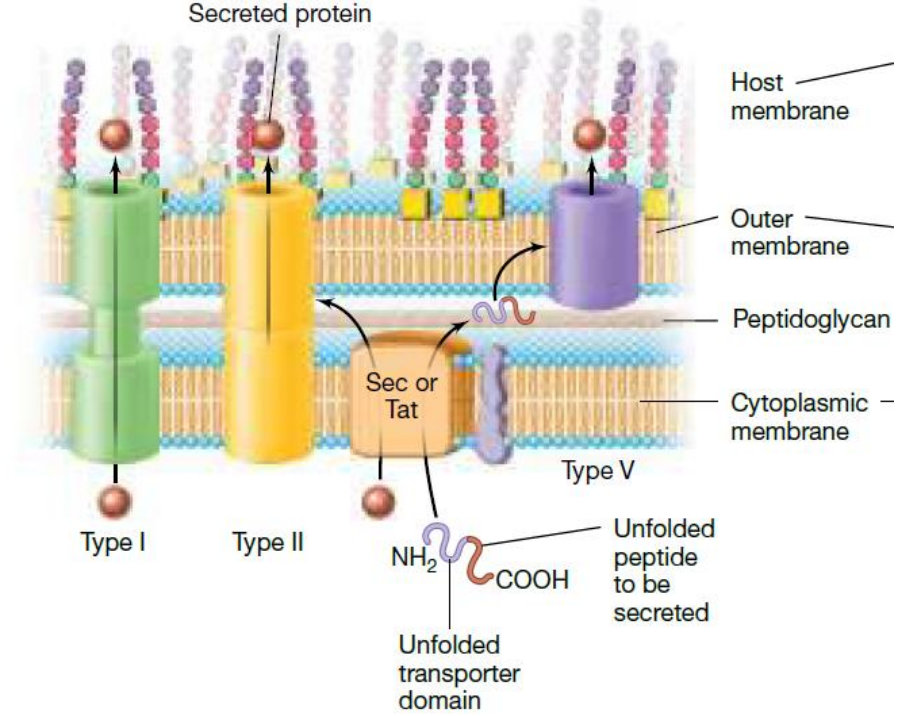
Tek Adımlı Salgı Sistemlerine Genel Bakış

- Tip I, III, IV ve VI salgı sistemleri, proteinleri hücre dışına tek adımda taşıyan yapılardır.
- Bu sistemler, hem sitoplazmik zar hem de dış zarı geçen bir kanal oluşturarak çalışır.
- Sec veya Tat sistemlerine ihtiyaç duymazlar.
- Bu mekanizmalar özellikle Bakteri ve Archaea hücrelerinde protein transferinde kritik rol oynar.



Tip I Salgı Sistemi: Temel Bileşenler

- Tip I sistemleri üç ana protein bileşeninden oluşur: sitoplazmik membran taşıyıcısı, dış zar poru ve membran füzyon proteini.
- Sitoplazmik membran taşıyıcısı, salgılanacak proteini tanır ve ATP kullanarak taşıma sürecini başlatır.
- Bu sistem, farklı boyutlardaki polipeptitleri salgılayabilir.



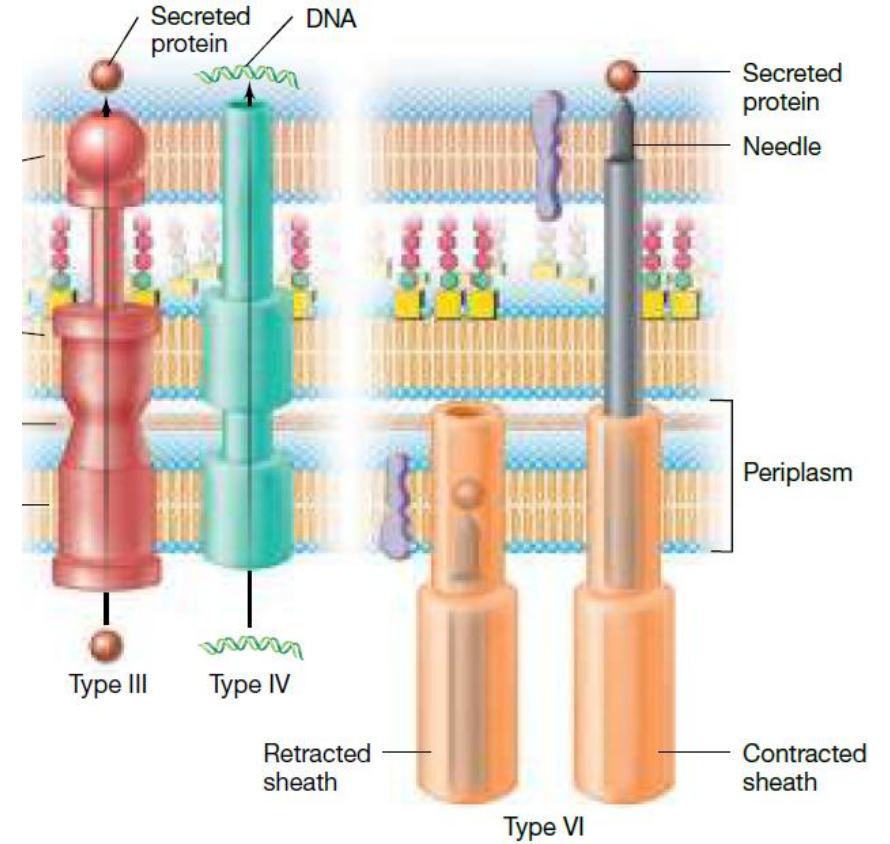
(a) Types I, II, and V

Tip I Sistemlerinin Örnek İşlevleri

- *E. coli*, Tip I sistemini kullanarak rakip bakterileri öldürmek için bir bakteriyosin salgılar.
- *Pseudomonas fluorescens*, bitki yüzeylerinde biyofilm oluşumu için gerekli büyük proteinleri bu sistemle salgılar.
- Tip I mekanizması, mikroorganizmaların rekabet ve çevresel uyum süreçlerinde önemli bir araçtır.

Tip III Sistemler: “Enjektom”

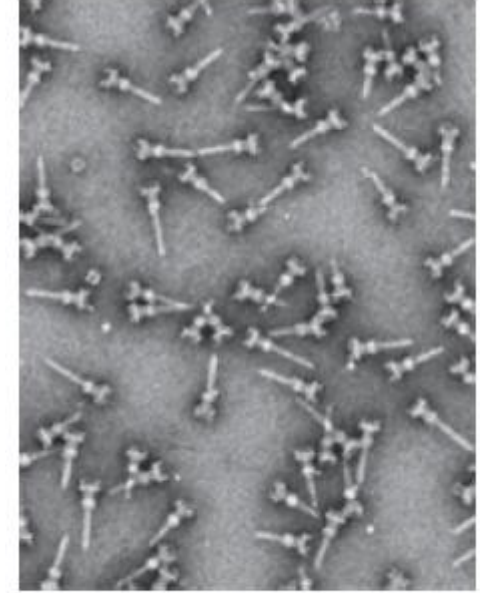
- Tip III sistemi, patojen bakteriler tarafından toksik proteinleri doğrudan ökaryot hücrelere enjeksiyonla aktarmak için kullanılır.
- Yapı oldukça karmaşık olup 100’den fazla proteinden oluşur.
- 30–70 nm uzunluğundaki bu yapı, enjektöre benzerliği nedeniyle “enjektom” olarak adlandırılır.
- Enerji gereksinimi ATP’nin hidrolizi ile sağlanır.



(b) Types III, IV, and VI

Tip III Sistemlerin Biyolojik Rolü

- Tip III ile konak hücreye aktarılan proteinler, enfeksiyon ve hücre içi invazyonu kolaylaştırır.
- *Chlamydia* ve *Salmonella* türleri, enfeksiyon süreçlerinde Tip III sistemi aktif olarak kullanır.
- Bu sistem yalnızca patojenlerde görülmez; azot fikse eden bakteriler, bitki kökleriyle simbiyoz kurmak için gerekli molekülleri Tip III mekanizmasıyla aktarır.

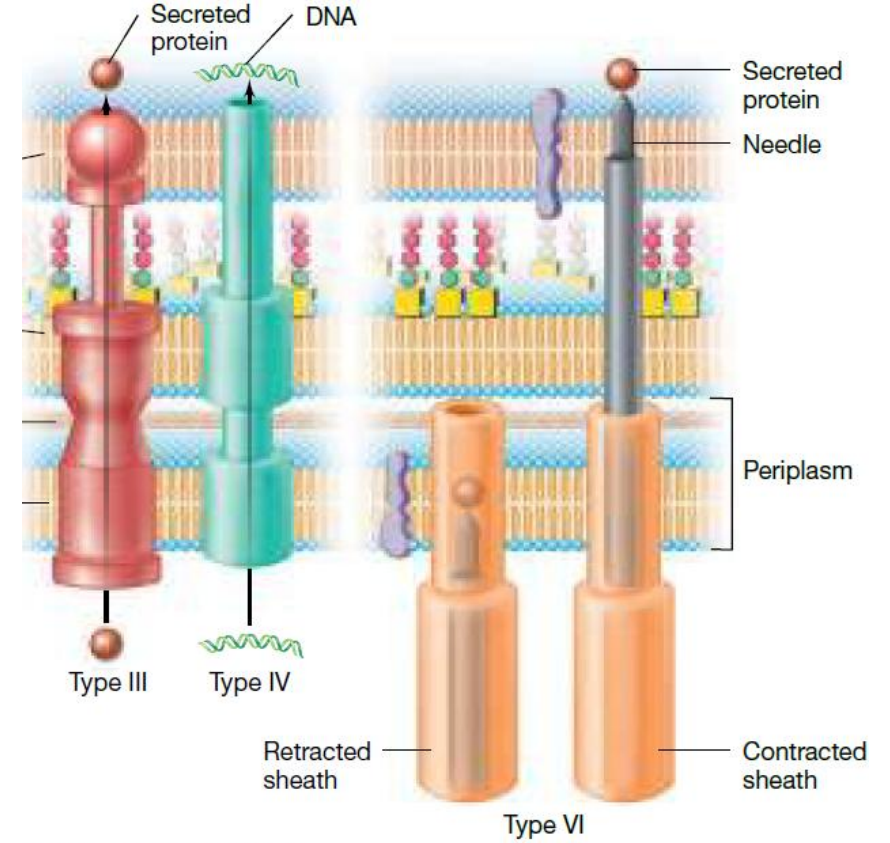


Thomas C. Marlovits
and Lisa Königsmaier

(a)

Tip IV Sistemler: Yaygın ve Çok Amaçlı

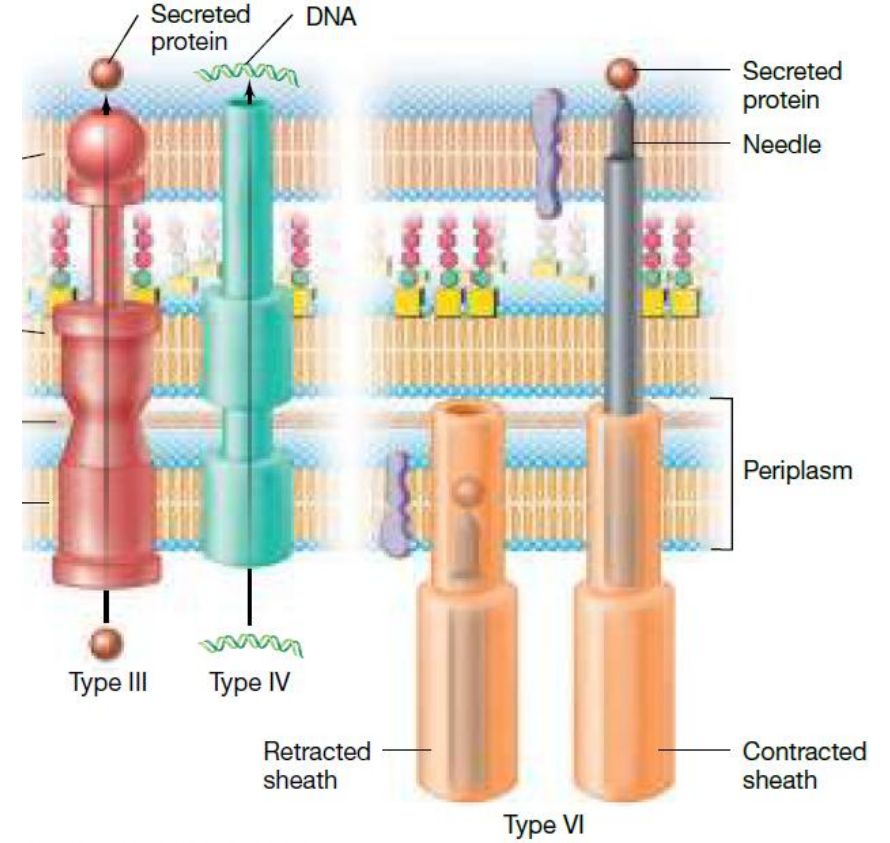
- Tip IV sistemler, hem Bacteria hem de Archaea'da yaygın olarak bulunur.
- Hem protein hem de farklı molekülleri diğer hücrelere aktarabilir.
- Asıl rolleri arasında konjugasyon sırasında DNA transferi yer alır.
- Yapı, konjugasyon sırasında uzayan ve diğer hücreye temas ederek transferi başlatan bir pilusa benzer.



(b) Types III, IV, and VI

Tip IV ile Gerçekleşen DNA Transferi

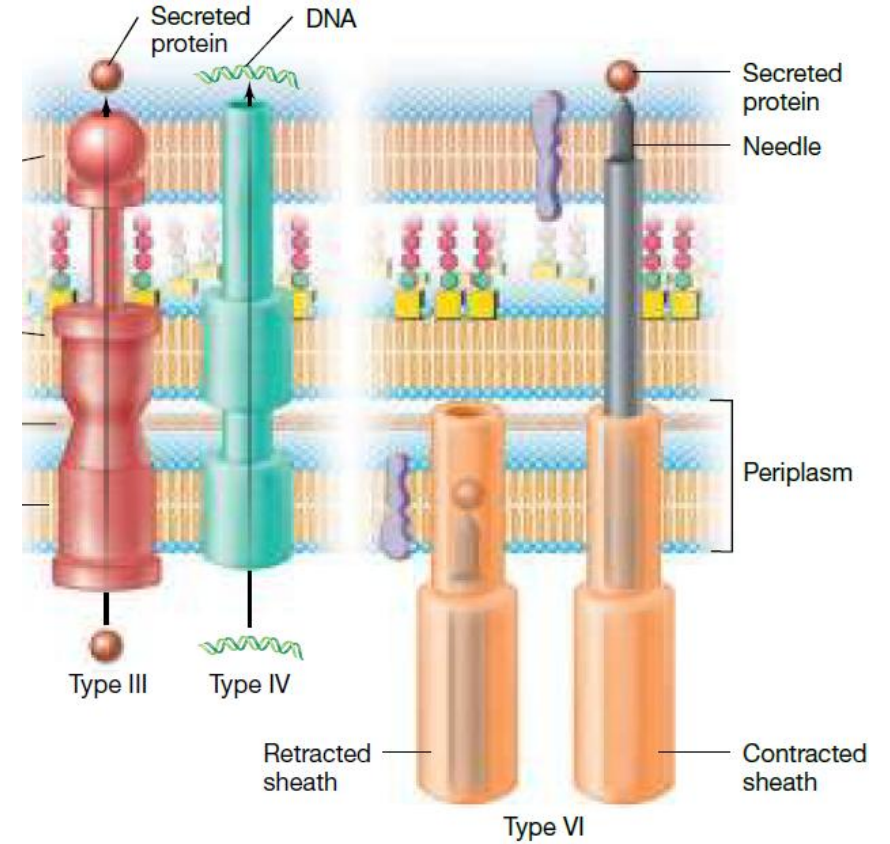
- Pilus ucunun hedef hücredeki reseptöre bağlanmasıyla DNA, verici hücredeki iç zar proteinleri tarafından tanınır.
- DNA'nın transferi ATP ile kolaylaştırılır.
- *Agrobacterium* türleri, Ti plazmidi üzerindeki Tip IV sistemini kullanarak bitki hücrelerine DNA aktarabilir.
- Bu mekanizma, bitki patojenlerinde tümör benzeri oluşumlara neden olabilmektedir.



(b) Types III, IV, and VI

Tip VI Sistemler: Hücreler Arası Rekabet Aracı

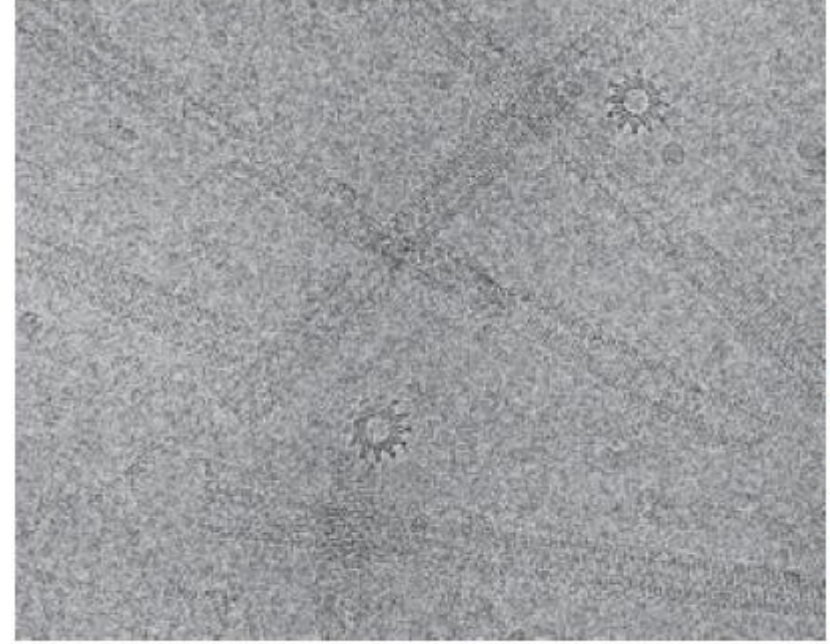
- Tip VI sistemler, gram-negatif bakterilerde yaygın olarak bulunur.
- Tip III ve IV gibi doğrudan diğer hücrelerin sitoplazmasına protein enjekte eder.
- Sistem, iğne benzeri bir yapının ATP gerektiren kasılması ile çalışır.
- Yapının çalışması, T4 fajının *E. coli*'ye DNA aktarma mekanizmasına benzer.



(b) Types III, IV, and VI

Tip VI Sistemlerin İşlevsel Örnekleri

- *Pseudomonas aeruginosa*, Tip VI sistemini kullanarak rakip bakterilere toksin enjekte eder.
- *Vibrio cholerae*, bu sistemle hem rakip bakterilerin hücre duvarını parçalayan enzimleri hem de insan bağırsak hücrelerine toksinleri aktarır.
- Bu sistemler, mikroorganizmalar arasında rekabeti belirleyen önemli biyolojik “silahlardır”.



M. Kudryashev, H. Stahlberg,
and M. Basler

(b)

Protein Salgılama Sistemlerinin Biyolojik ve Tıbbi Önemi

- Protein salgılama, Bacteria ve Archaea biyolojisinin temel bileşenlerindendir.
- Bu sistemlerin çeşitliliği, hücrelerin çevresel koşullara uyumunda önemli avantajlar sağlar.
- Pek çok salgı sistemi, patojenlerin virülans faktörleri arasında yer aldığı için aşı geliştirme çalışmalarında hedeflenmektedir.
- Bu yapıların engellenmesi, patojenlerin enfeksiyon oluşturmalarını önleyebilir.

Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE

