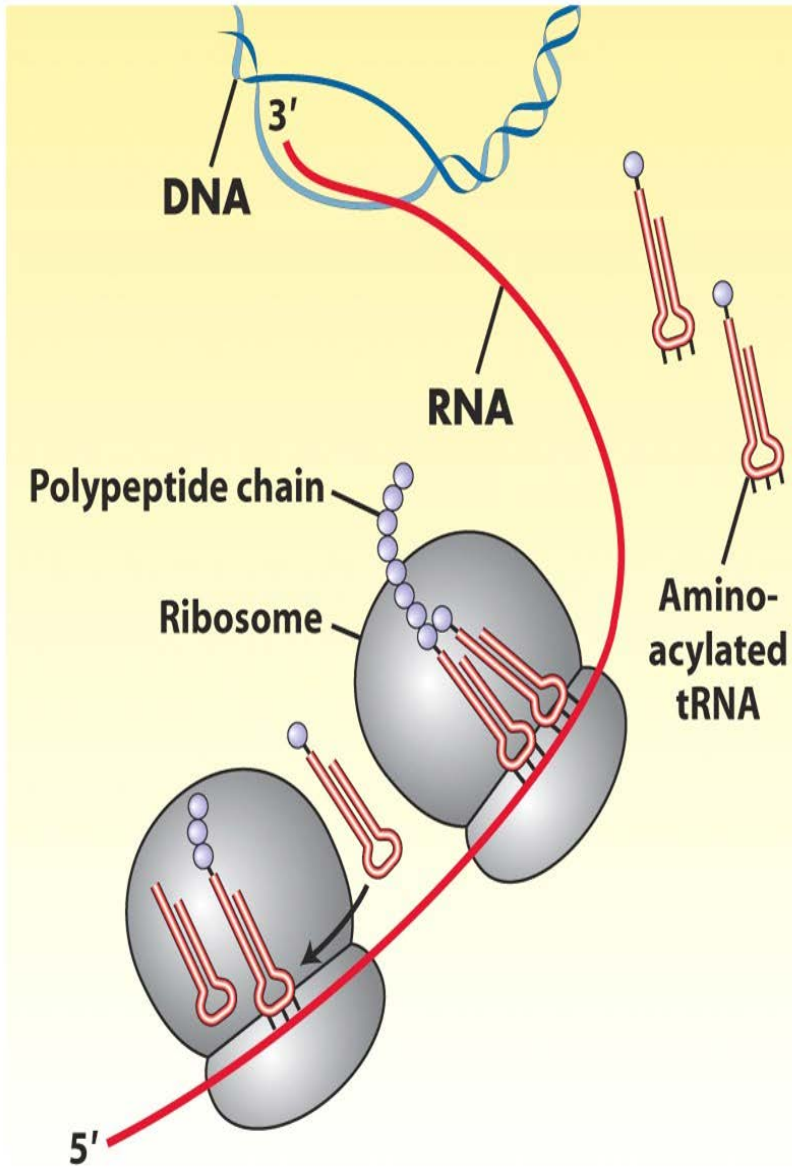
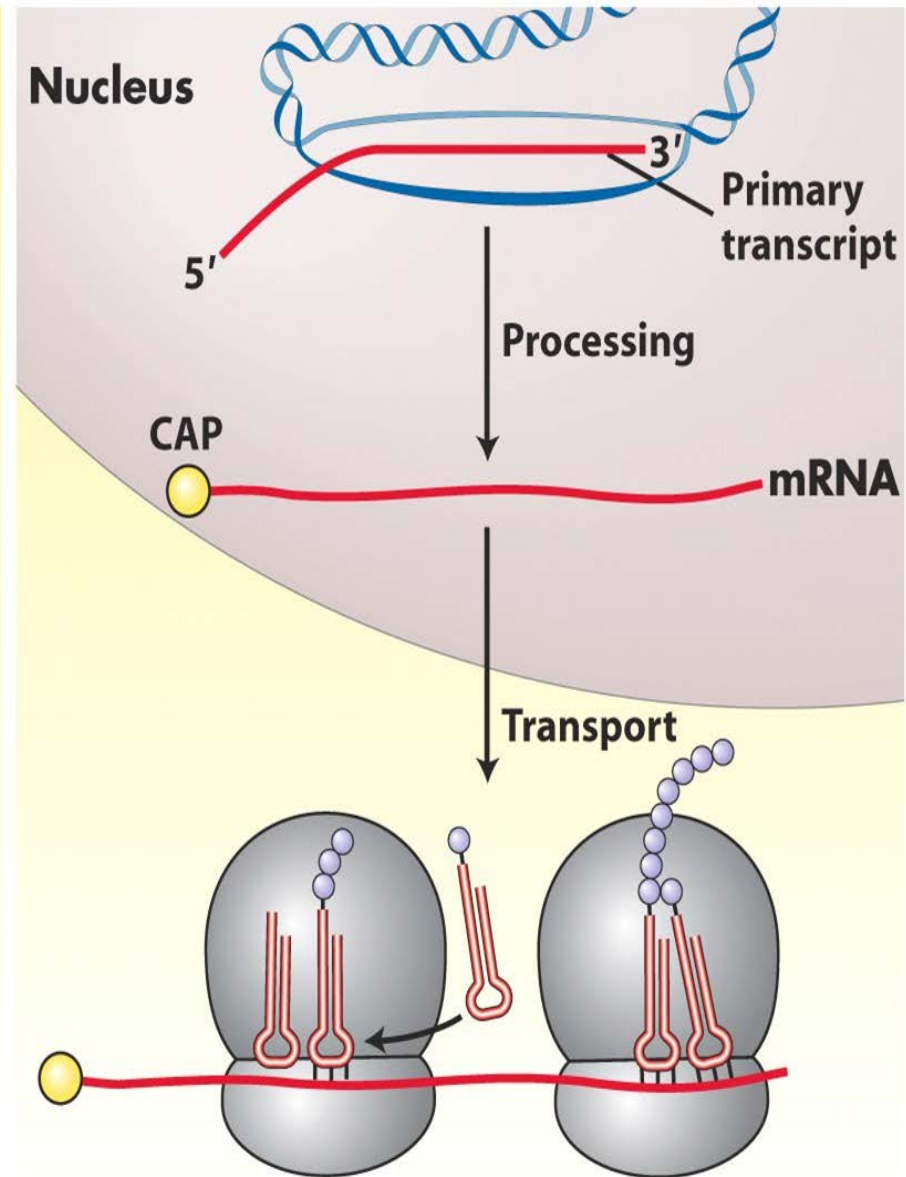


PROTEİN SENTEZİ

PROKARYOTE



EUKARYOTE



Gen Ekspresyonu (Kalıtsal Bilginin anlatımı)

DNA molekülünün taşıdığı bilginin protein moleküllerine çevrilmesine Gen ekspresyonu denir.

Gen ekspresyonu 2 aşamada gerçekleşir:

1.Transkripsiyon (Yazılım):

DNA nın taşıdığı bilgi, RNA Moleküllerine aktarılır.

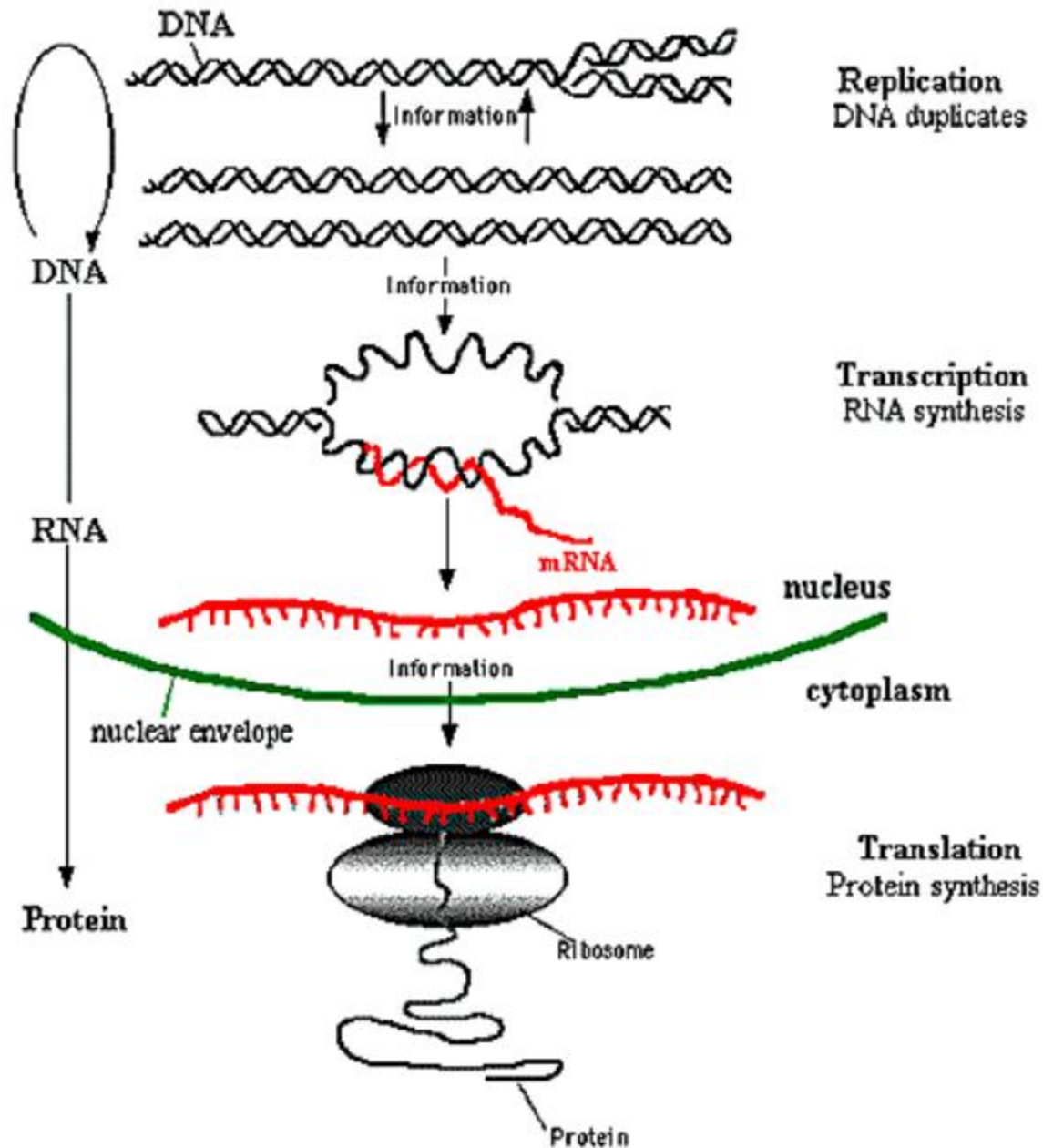
2.Translasyon (Çeviri):

Kalıtsal bilgi, mRNA aracılığı ile proteine çevrilir.

Gen ekspresyonunun ilk basamağı RNA sentezi yani (Transkripsiyon).

1.Transkripsiyon (Yazılma):

Genlerin RNA polimeraz enzimi tarafından RNA moleküllerine çevrilmesidir. RNA polimeraz DNA zincirindeki bazıları 3-5 yönünde okuyarak oluşan komplementerler RNA zincirinin 3-OH ucuna eklenir. Ancak DNA'da bulunan adenin karşısına urasil gelir.



The Central Dogma of Molecular Biology

Protein Sentezine Katılan Hücresel Elemanlar

1-Haberci RNA (m-RNA): Protein Sentezi için kalıp görevi yapar. Bir protein için bilgi veren mRNA molekülü monosistronik (ökaryotlarda), birden fazla protein sentezi için bilgi veren mRNA molekülü polisistronik (prokaryotlarda) olarak adlandırılır. mRNA'yı oluşturan nükleotid dizisinde her üç bazlık dizi **kodon** olarak adlandırılır ki her kodon ya protein sentezine katılacak bir amino asidi veya protein sentezinin sonlanacağını ifade eder.

Her amino asit için en az bir tane kodon vardır.

Protein sentezi için mRNA şu özelliklere sahip olmalıdır:

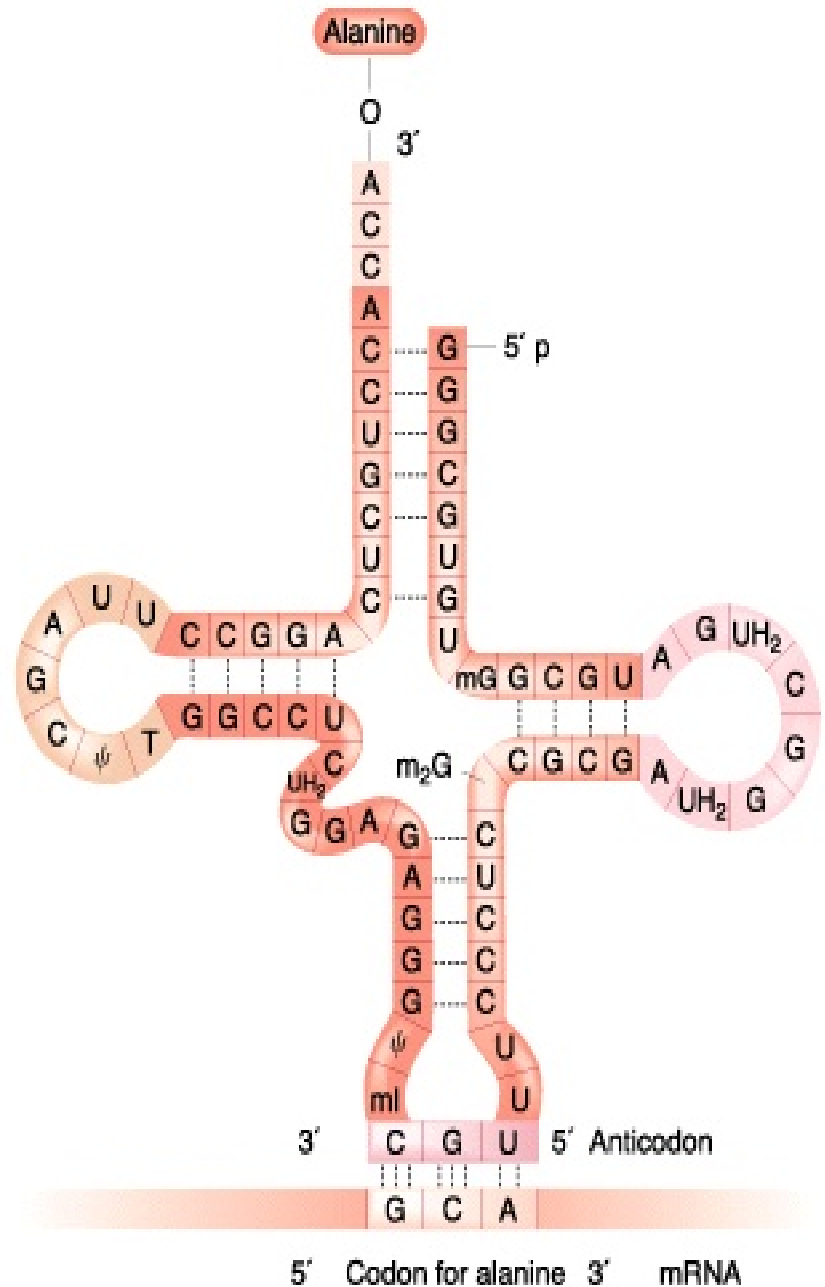
- Polinükleotit olmalı
- Baz kalıbı DNA'nın tamamlayıcısı olmalı
- Protein sentezinde ribozomlarla geçici etkileşime girebilmeli
- Sentezi ve yıkılması çabuk olmalı

Ayrıca yapılan çalışmalarda mRNA moleküllerinin hücre içindeki ömür uzunluklarının türden türe değiştiği saptanmıştır.

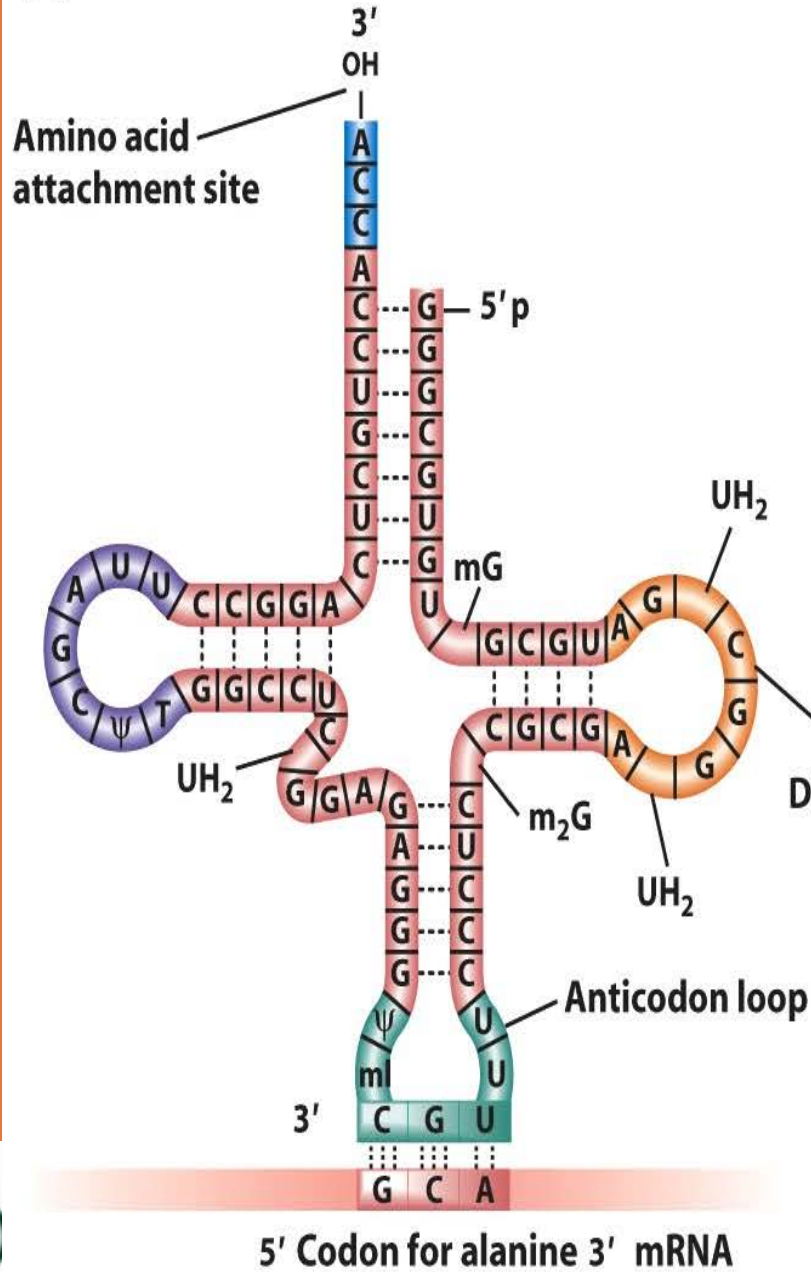
2- Aminoasil Transfer RNA (t-RNA):MRNA

üzerinde bulunan amino asitler ribozoma tRNA tarafından taşınır. Bir kodonun tanınması mRNA ve tRNA'nın etkileşimi ile olmaktadır. Her tRNA molekülünün kendi nükleotit dizisinde aminoasidi şifreleyen kodona komplementer (onu tamamlayan), üçlü bir nükleotit dizisi (antikodon) bulunur. tRNA, her amino asit için en az bir tane olmak üzere bulunur. Protein sentezi sırasında 3' ucuna bir aminoasil kalıntısı bağlar ve mRNA ile etkileşen bir adaptör olarak işlev görür. tRNA üzerinde antikodon denilen ve mRNA'daki kodonları tamamlayıcı üçer bazlık nükleotid dizileri vardır mRNA üzerindeki kodon ile onu tamamlayan tRNA antikodonu arasında baz çiftleşmesi yoluyla karşılığı olan aminoaside çevrilir.

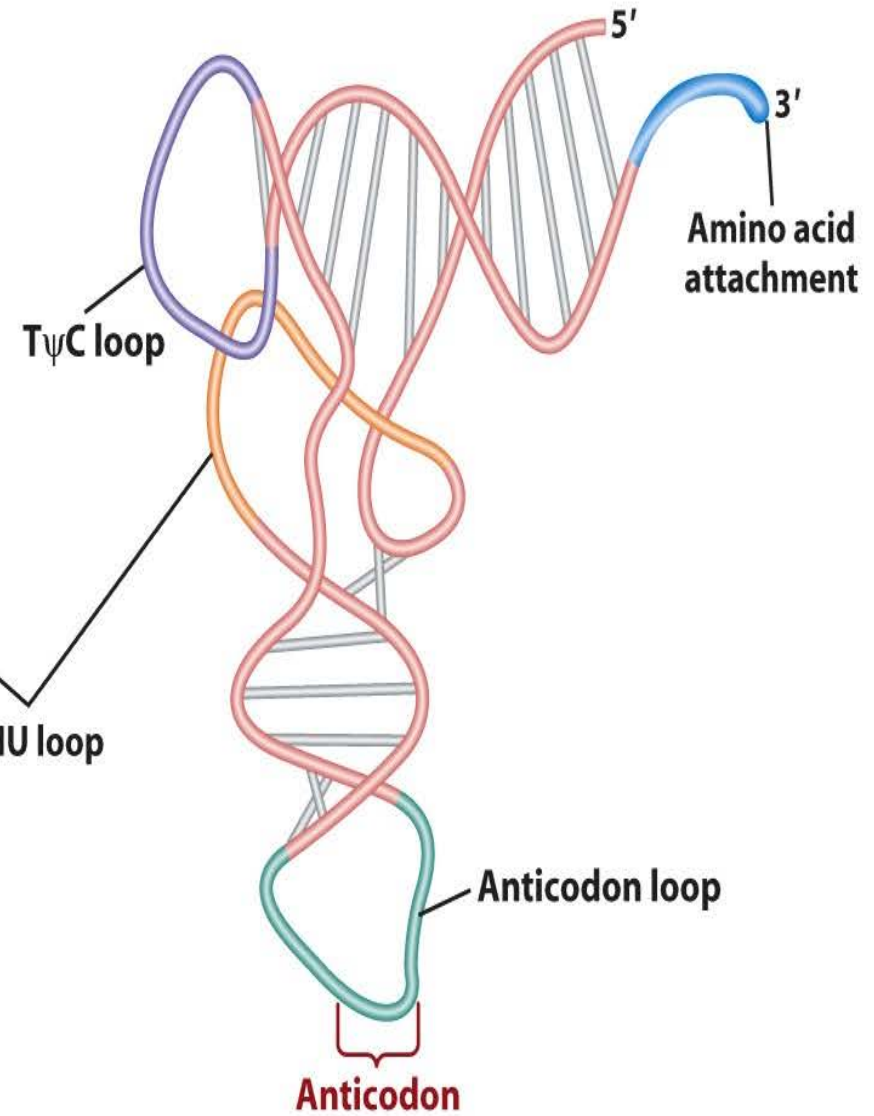
Ester bağı ile tRNA'ya bağlanan aminoasitler aktif hale gelir. Her aminoasit ve ona özgü tRNA için aktifleştirme enzimi vardır. Kendine özgü aminoasitle yüklenmiş olan tRNA molekülü ile mRNA arasındaki bu ilişki ise ribozomlar ve protein faktörleri tarafından düzenlenir.



(a)

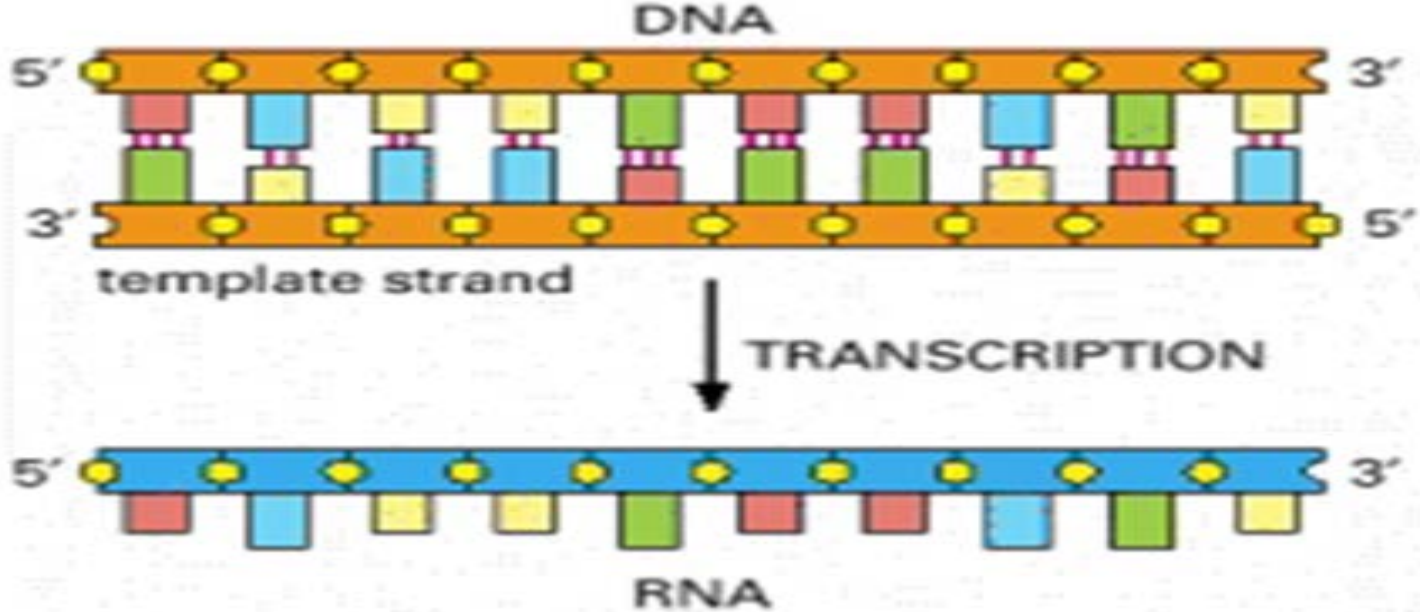


(b)



3- RNA Sentezi ve RNA Polimeraz Çeşitleri:

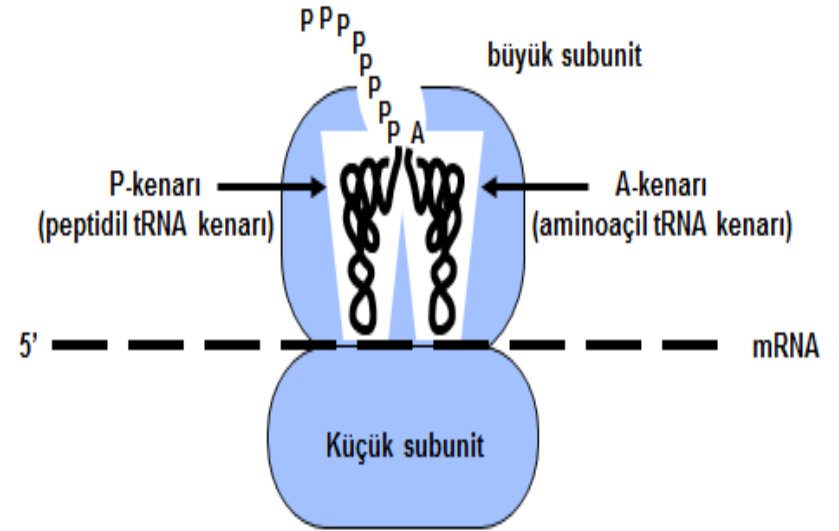
Bakterilerde mRNA ve tRNA sentezleyen tek bir tip RNA polimeraz olmasına karşın yüksek organizmaların çekirdeklerinde her tip bir Rna'yı sentezleyen RNA polimeraz bulunur. RNA polimeraz I, II, III olarak adlandırılır ve sırasıyla rRNA, mRNA ve tRNA'yı oluşturur. RNA polimeraz yalnızca kodlayıcı DNA bölümlerini transkribe eder.



4-Ribozom:Ribozomlar 3 çeşit RNA ve 54-70 çeşit proteinden oluşmuştur. Ribozomlar küçük ve büyük alt birim olmak üzere sedimentasyon katsayılarına göre adlandırılan iki alt birime ayrılırlar. Prokaryor ribozomları 70S (30S-50S), ökaryotlarda ise 80S (40S-60S) olarak adlandırılır.

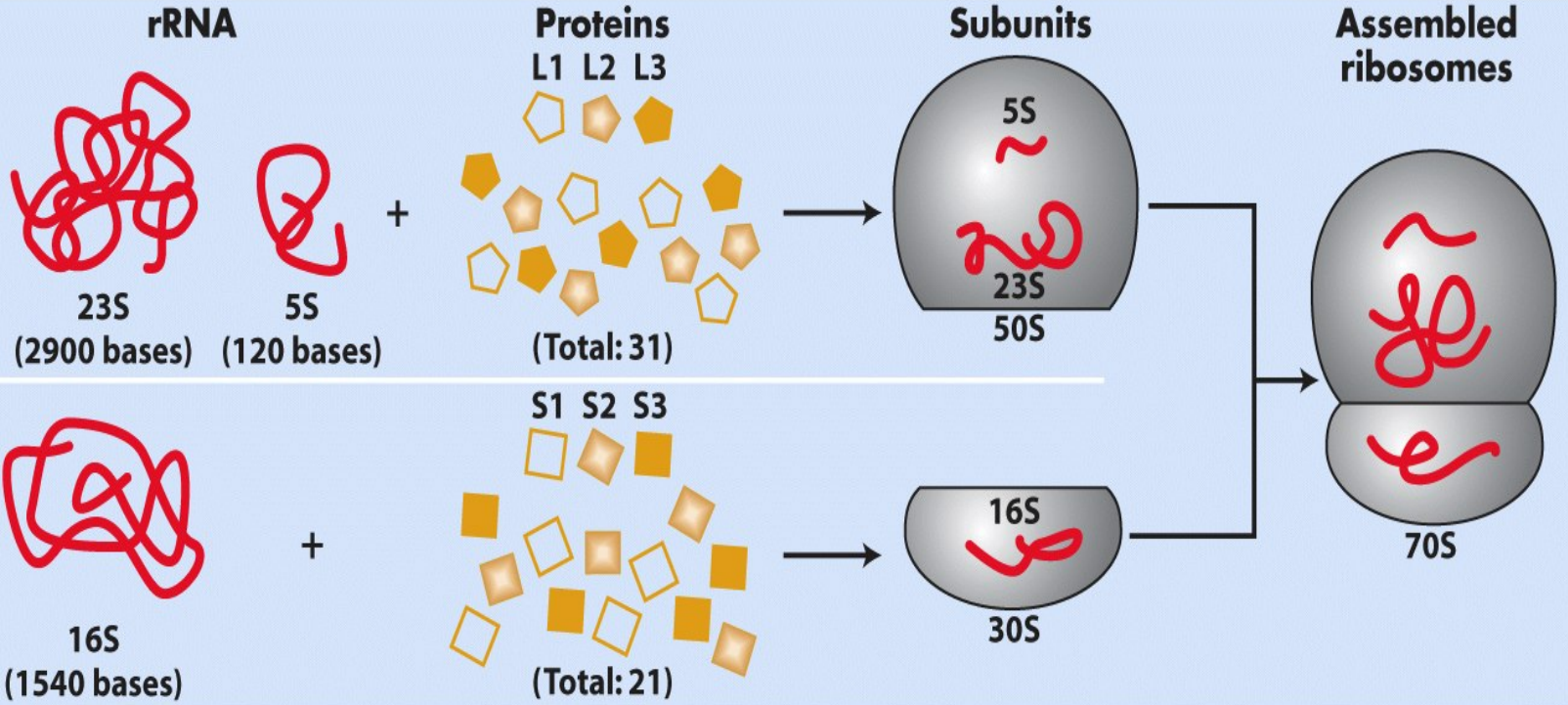
Küçük ribozom alt birimi mRNA'nın bağlandığı yerdir. Büyük ribozom alt birimi ise mRNA molekülündeki şifrenin okunması sırasında ribozoma bağlanan tRNA'nın taşıdığı aminoasitleri peptit bağları ile peptidin karboksil ucuna ekler. Bu eklenmeyi peptidil transferaz sağlar.

Ribozom yapısı

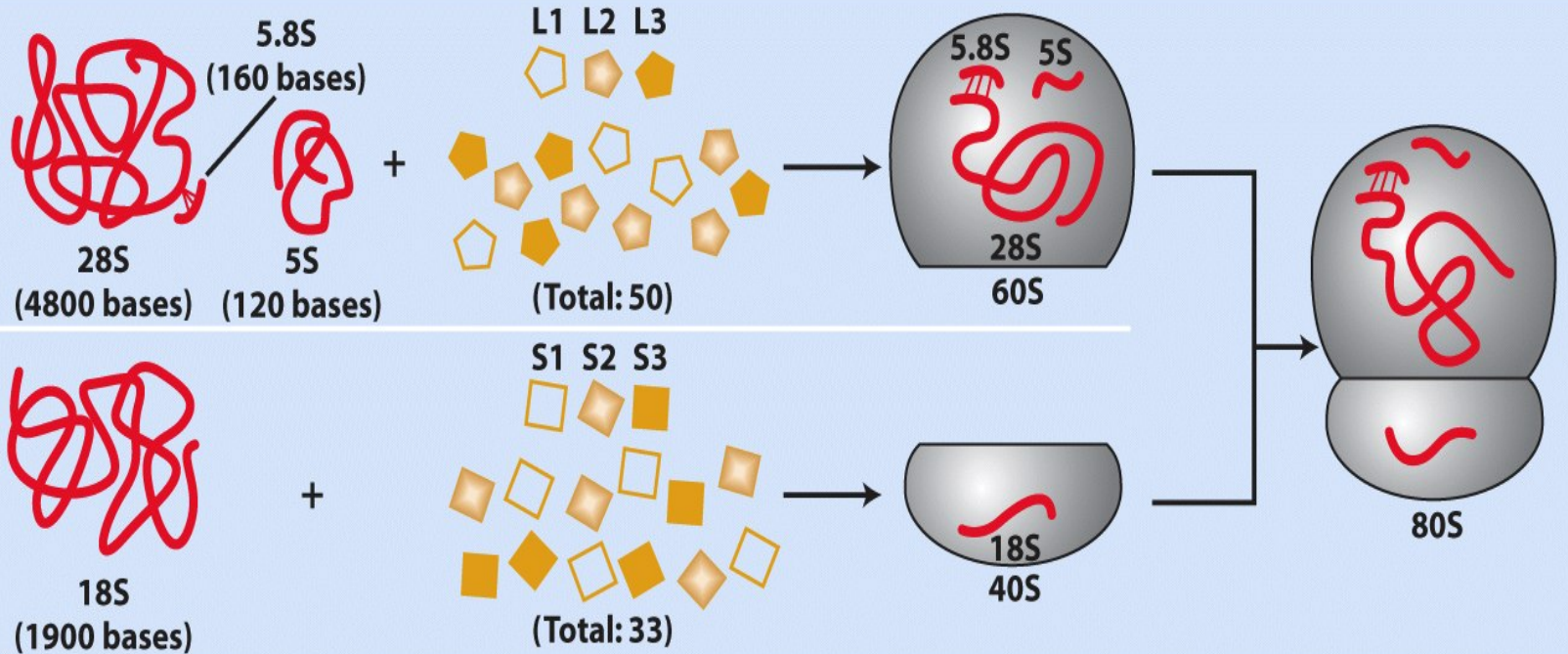


tRNA'ları ve mRNA'yı bağlayan ribozom

Prokaryotic



Eukaryotic (mammalian)

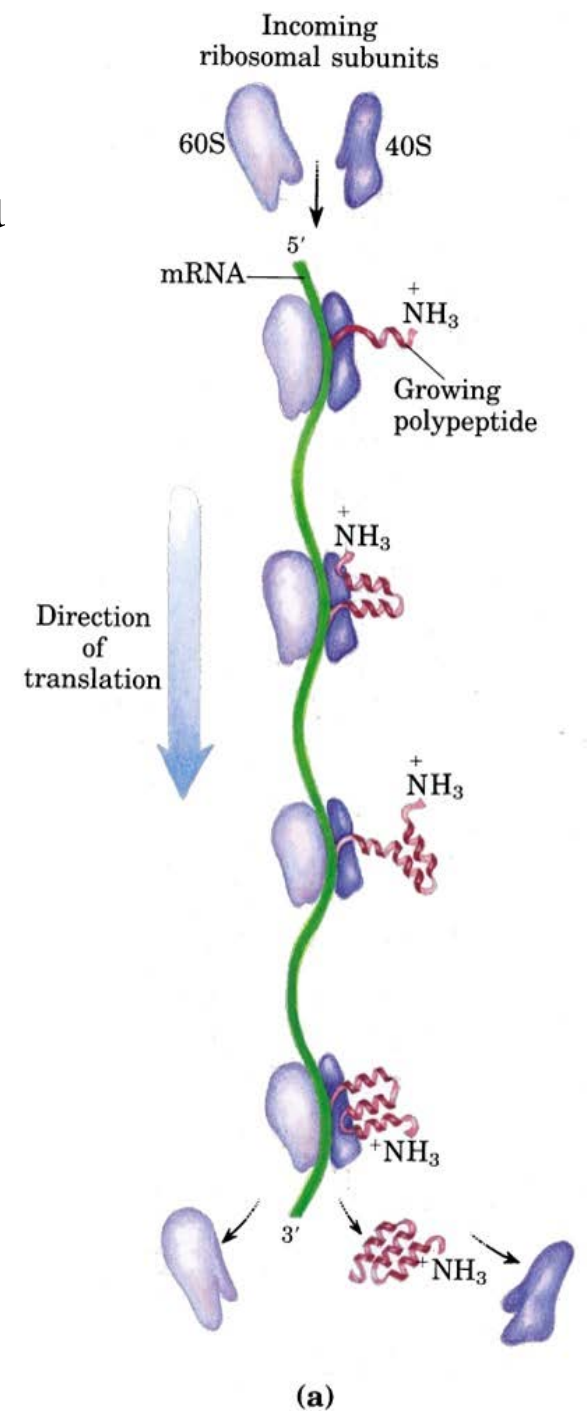


Bir mRNA molekülü ribozoma oranla çok daha uzun olduğu için bir RNA molekülü üzerine aynı anda birden çok ribozomun çalışabilmesi mümkündür. Yani bir mRNA molekülü bir anda bir çok polipeptit zincirine kalıplık edebilir. Aynı mRNA molekülüne bağlı ribozomların oluşturduğu bu yapıya polizom adı verilir.

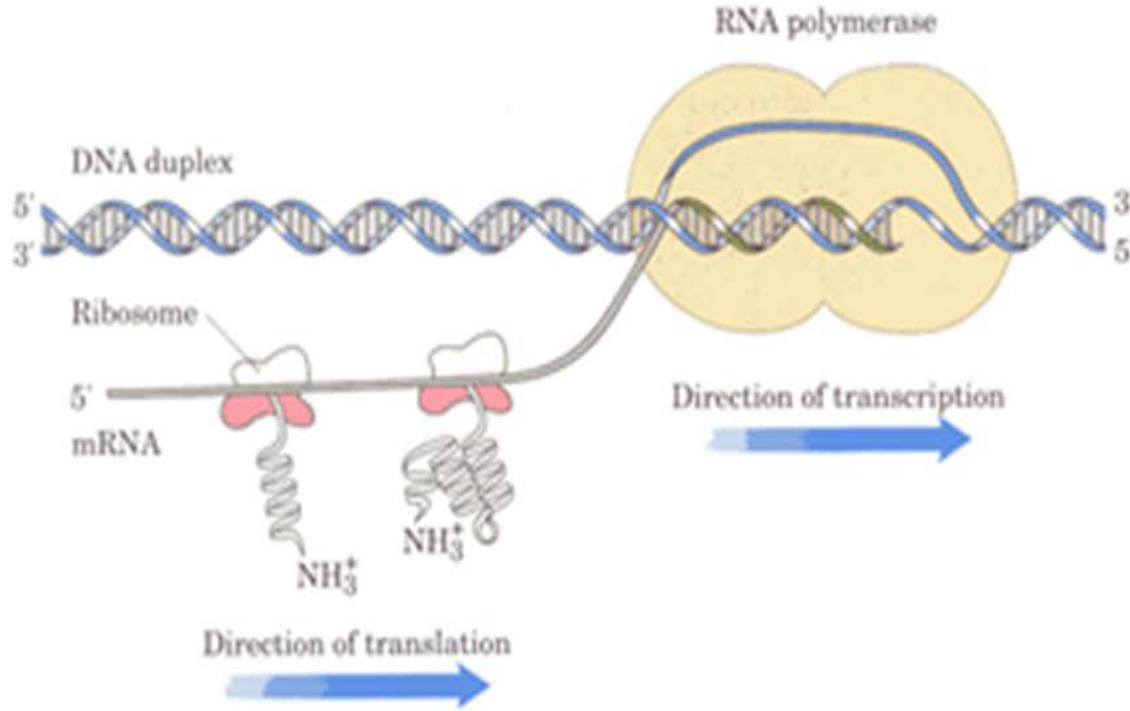
PROTEİN SENTEZİNİN AŞAMALARI

Protein sentezinde 3 ana başlık

- ❖ Sentezin Başlaması (initiation)
- ❖ Zincirin uzaması (elongation)
- ❖ Sentezin sonlanması (termination)



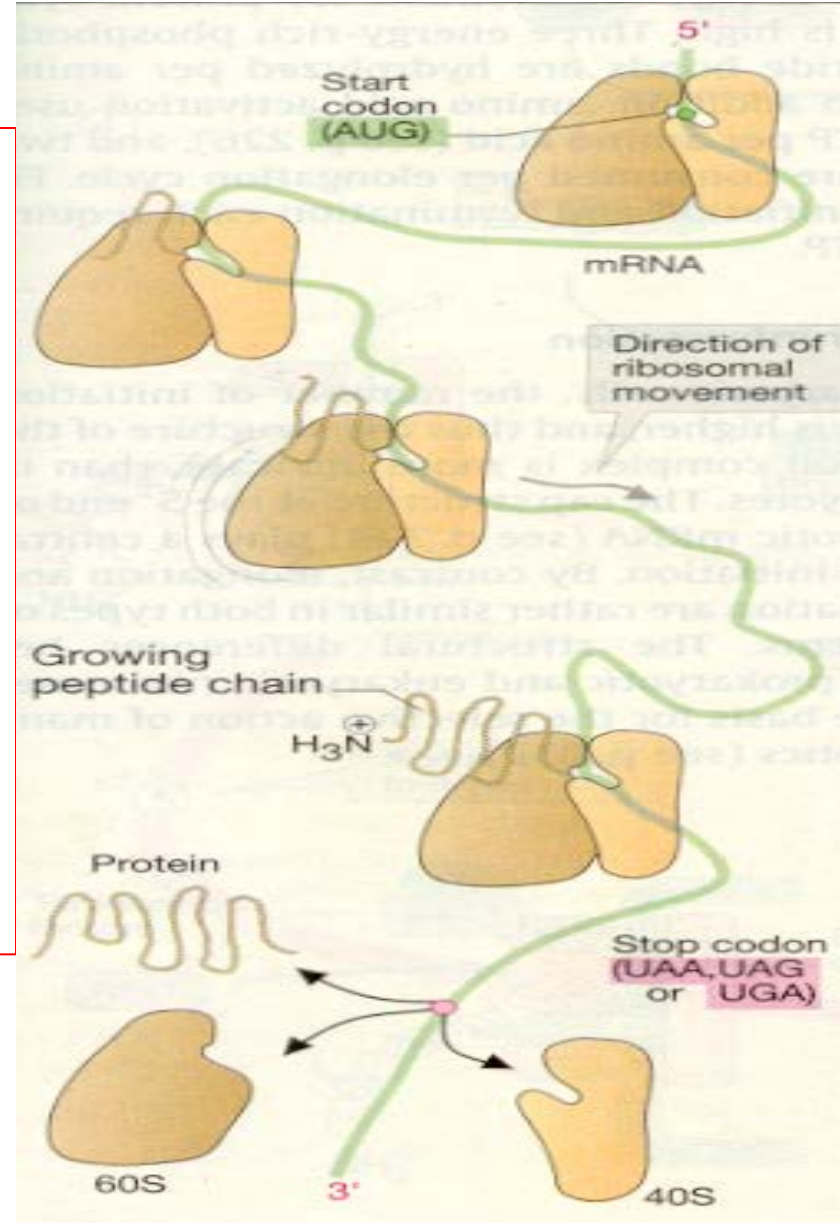
Prokaryotlarda mRNA'nın yarı ömrü kısa olduğundan transkripsiyon ve translasyon birlikte yürür



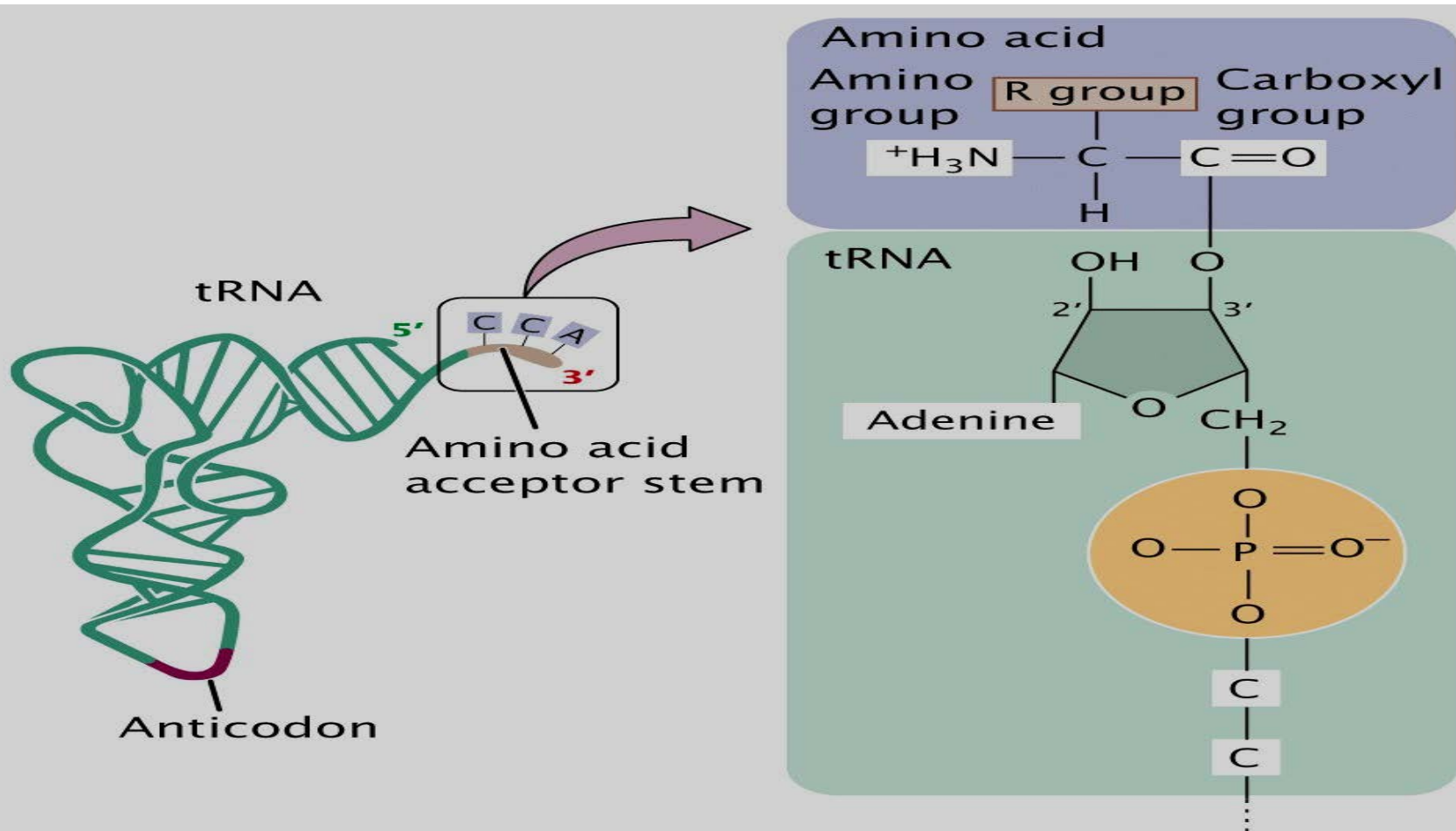
Ribozom, saniyede 15 kodon (45 nükleotid) tarar. E.coli ribozomu, 37°C'de, 20 saniyede 300 amino asitli bir protein sentezleyebilir. E.colide yaklaşık 5000 mRNA vardır ve E.colide saniyede 1000 protein sentezlenebilmektedir

Protein sentezi sırasında aynı mRNA molekülü üzerinde birçok ribozom, bir poliribozom (polizom) oluşturabilirler

Nispeten büyük olmaları nedeniyle ribozom partikülleri, bir mRNA üzerine birbirinden 80 nükleotidlik uzaklıktan daha yakın bağlanamazlar. Bir mRNA üzerinde 50 ribozom olabilir



Amino asitlerin aktivasyonu: Protein sentezi başlayacağı zaman, sitoplazmada bulunan amino asitler, kendilerine özgü ve Mg^{2+} gerektiren *aminoasil-tRNA sentetaz* enzimleri yardımıyla kendilerine özgü tRNA'lara bağlanarak aminoasil-tRNA şeklinde aktiflenirler.



En önemli aşama ilk amino açıl tRNA'nın A bölgesine yerleşmesidir dolayısıyla doğru okuma çerçevesi sağlanır.

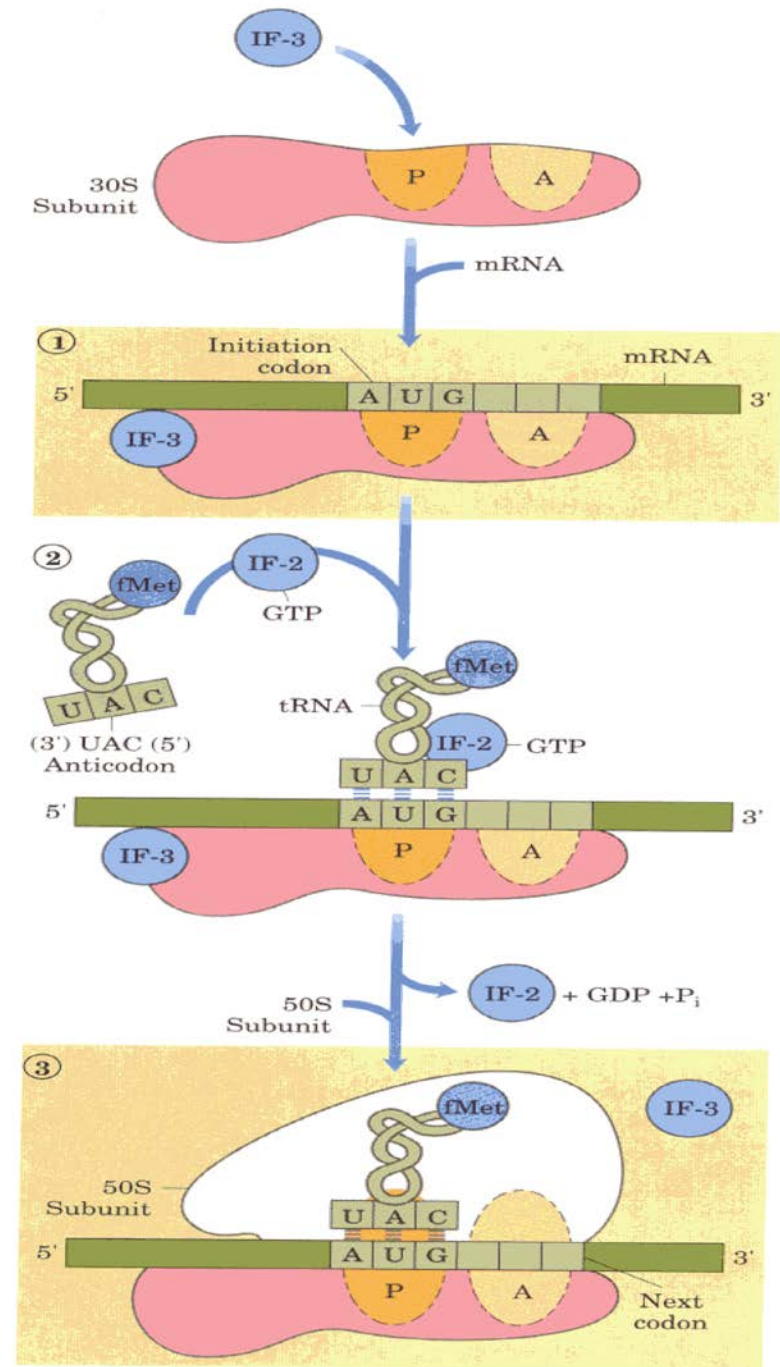
Hem prokaryot hem de ökaryotlardaki ilk aa metiyonindir ve özel bir tRNA tarafından met-tRNA olarak adlandırılır ve AUG kodonunu tanır. Bu tRNA initiator tRNA olarak da bilinir. Bakterilerde bu ilk metiyonin formillenir ve bu grup daha sonra çıkarılır.

Bilindiği gibi prokaryotlarda ve ökaryotlarda 5'UTR (UnTranslated Region) bölgeleri vardır bu bölge transkripsiyon başlangıç ve translasyon başlangıç noktaları arasındadır.

Prokaryotlarda başlangıç kodonundan önce özel bir dizi vardır buraya Shine dalgarno dizisi adı verilir bu dizi 30S ribozomunda bulunan 16S rRNA ile baz çifti oluşturur bu eşleşme ile P bölgesini öylesine bir pozisyona sokar ki başlangıç tRNA'sı buraya girer.

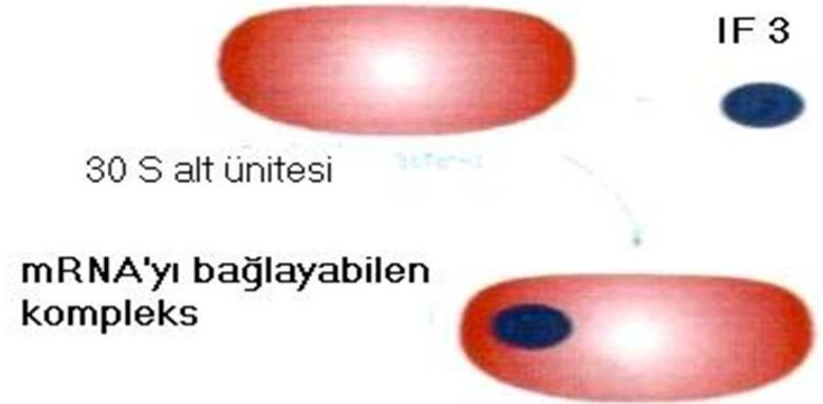
1.İNİSİYASYON

1.1 Prokaryotlarda İnisiyasyon: Aynı ribozom alt birimlerinin birleşmesidir. mRNA amino asil tRNA'nın ve büyük alt biriminin yapıya katılmasıdır. Prokaryotlarda protein sentezi başlarken başlama faktörleri (IF1,2,3) ve GTP varlığında, ribozom alt üniteleri, mRNA ve fMet-tRNA'dan (inisiyasyon için tRNA methioninin amin grubu üzerinden formillenmiştir). Başlama kompleksi üzerinde peptidil-tRNA bağlayan *P* yeri ve aminoasıl-tRNA bağlayan *A* yeri vardır. fMet-tRNA, başlama kompleksinde *P* yerindedir; *A* yerine ise mRNA'nın bir başka kodonu U gelmektedir.

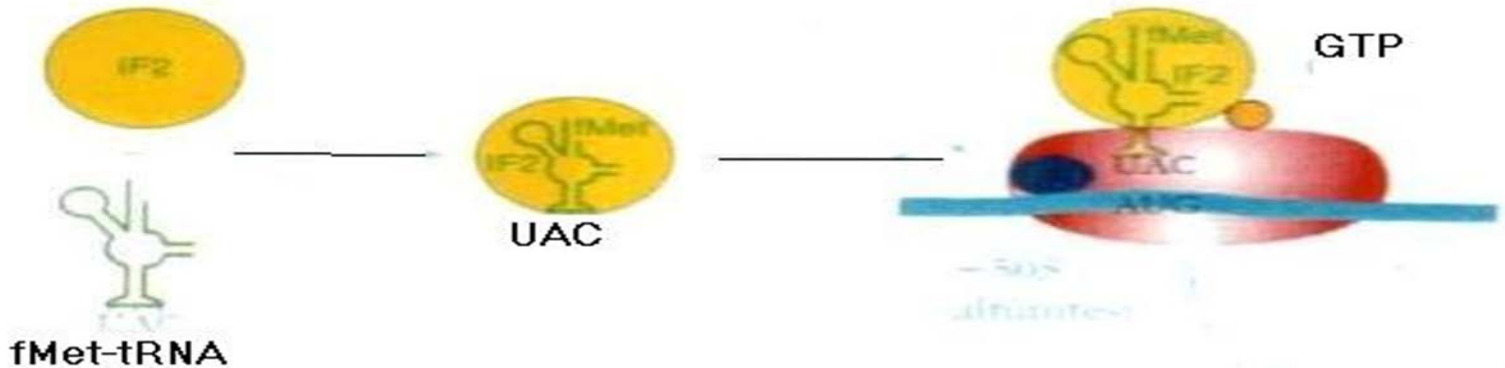


Başlangıç safhası üç aşamada gerçekleşir.

1- mRNA'nın IF 3 faktörü tarafından teşvik edilmesi ve ribozomun 30 S alt ünitesine bağlanması.



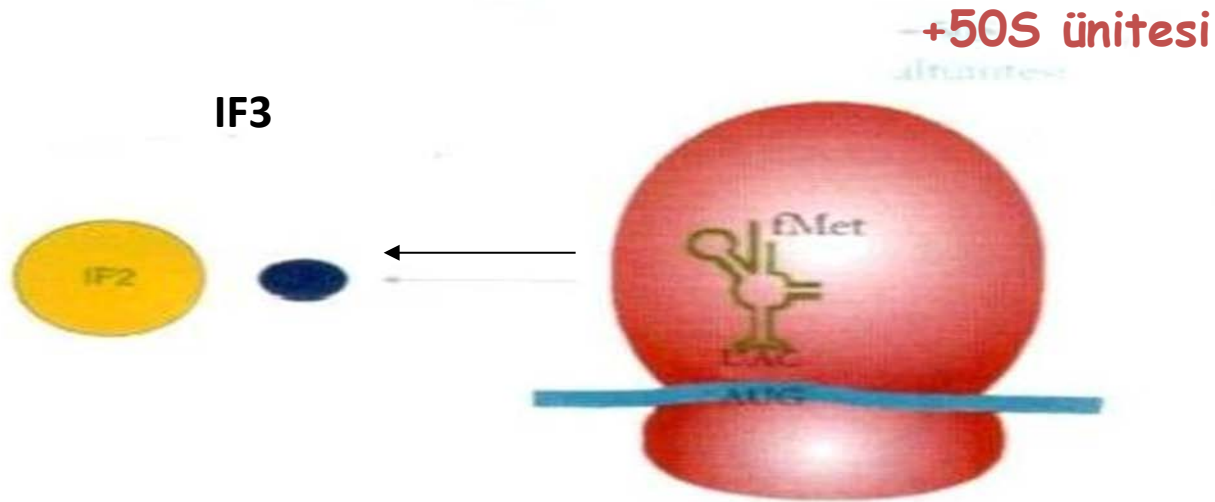
2- IF 2 faktörü GTP'ye (guanozin trifosfat) ve başlatıcı fMet-tRNA'ya bağlanır ve fMet-tRNA'yı ribozomun P bölgesine götürür.

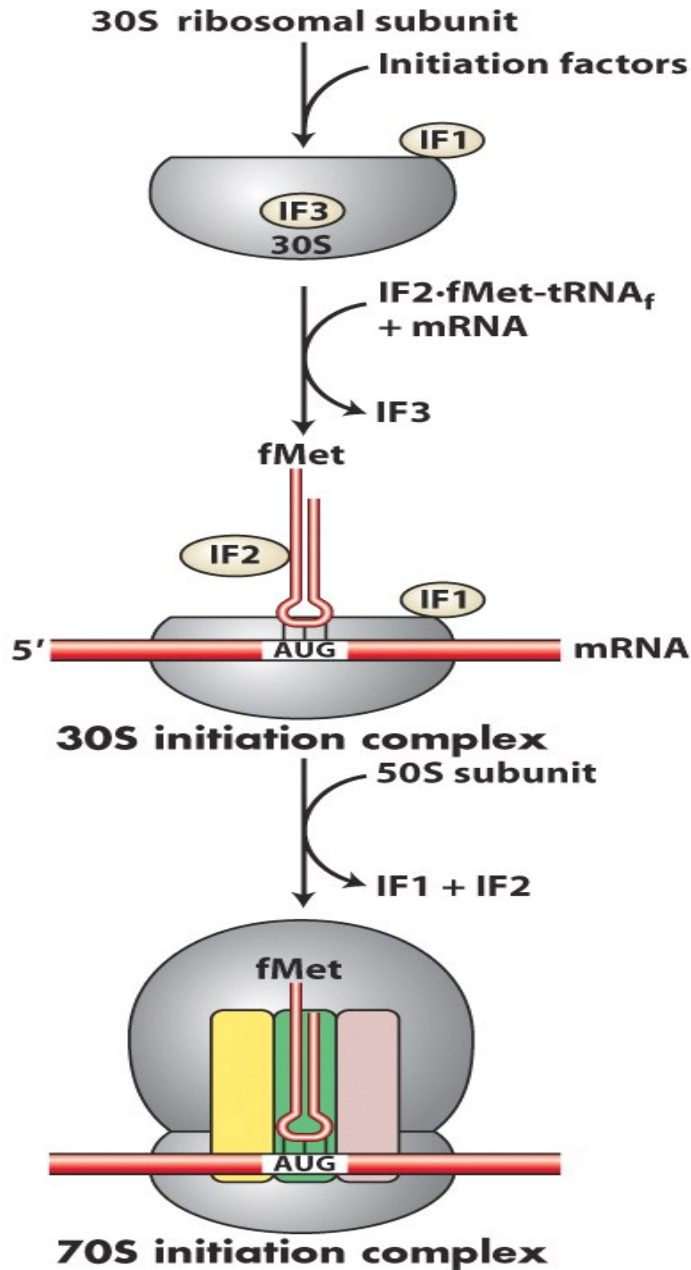


3- Bir ribozom proteini parçalanarak iki alt ünitenin oluşumu sağlanır. IF 2 ve IF 3 serbest kalır (IF1'in rolü tam olarak açık değildir, ancak ribozomun tekrar sirkülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir).

EF-Tu(**T**hermo**u**nstable), aminoasıl tRNA'nın A bölgesine girişini sağlamak için GTP ile birleşir ve tRNA'ya bağlanır.

GTP, GDP'ye hidrolize olur ve ortaya çıkan enerji ile aminoasıl tRNA A bölgesine girer.





Bakterilerde üç tane başlangıç proteini (IF1,2 ve 3 doğru başlama için gereklidir.

IF3 50 ve 30S altbirimlerini ayrı tutar.

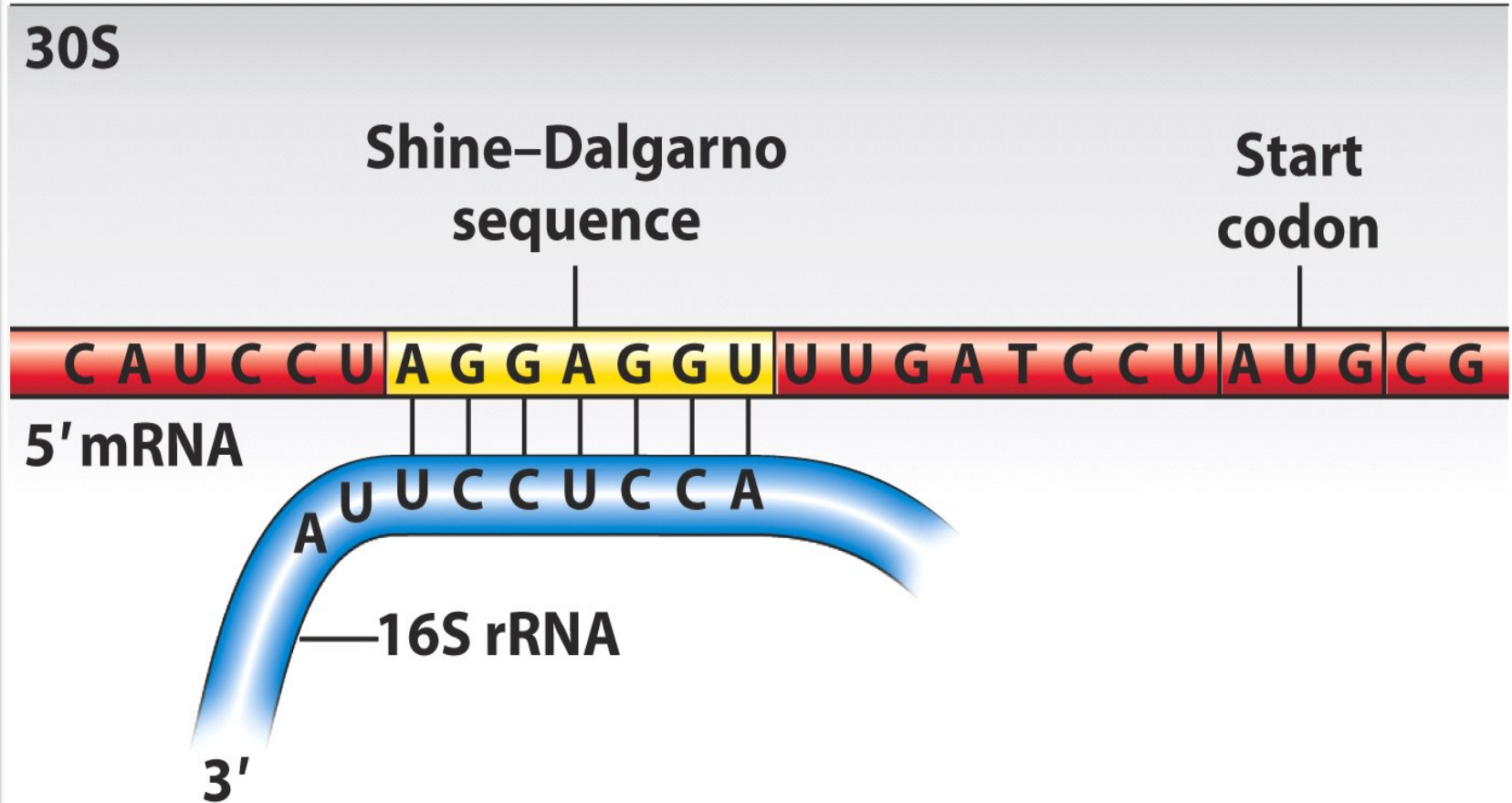
1 ve 2 ise sadece başlangıç tRNA'sının P bölgesine girmesini sağlar.

30S altbirimi mRNA ve inisiyator tRNA başlangıç kompleksini oluşturur.

50S buraya katılınca başlangıç proteinleri ayrılır.

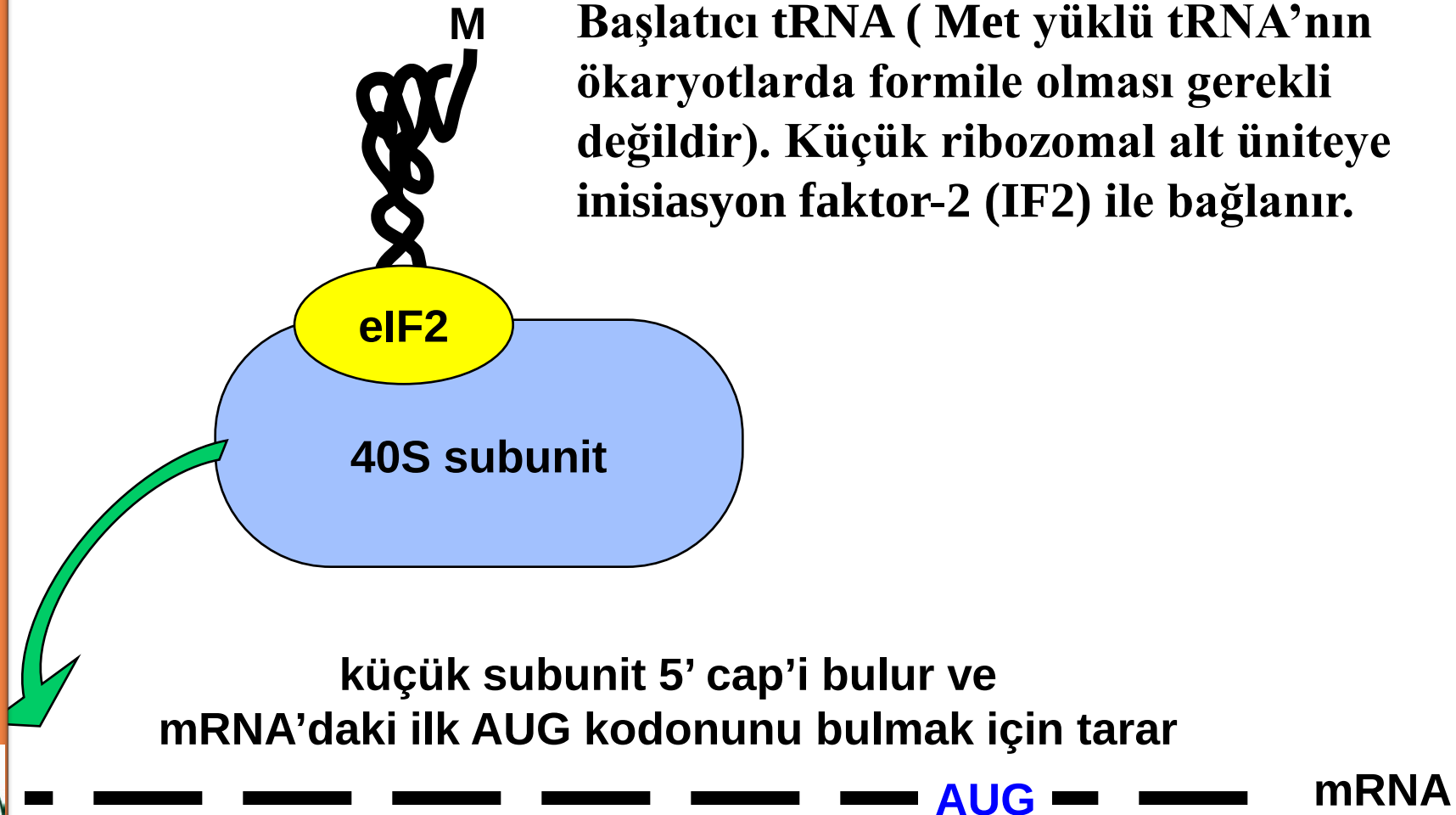
Prokaryotlarda çekirdek olmadığı için mRNA sentezlenirken translasyon shine dalgarno bölgesinden başlar. [Video](#)

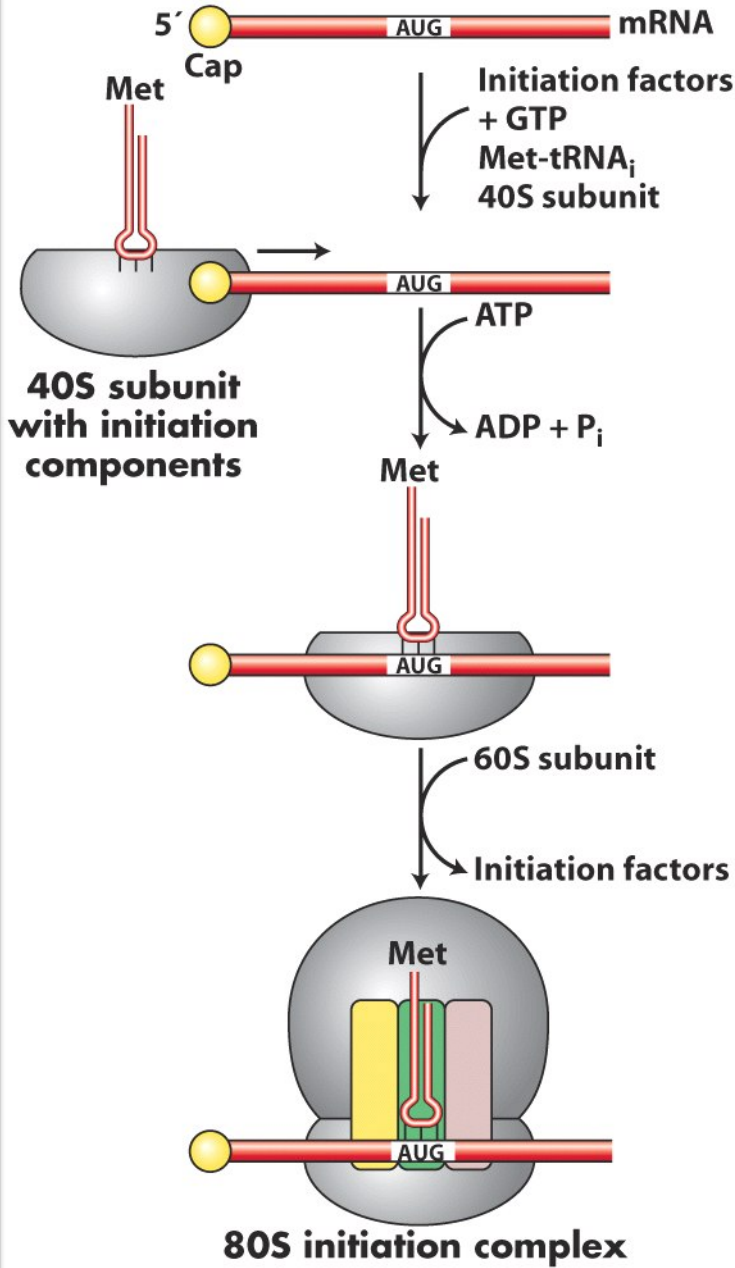
Shine Dalgarno Dizisi



1.2 Ökaryotlarda inisiasyon: mRNA bağlanması

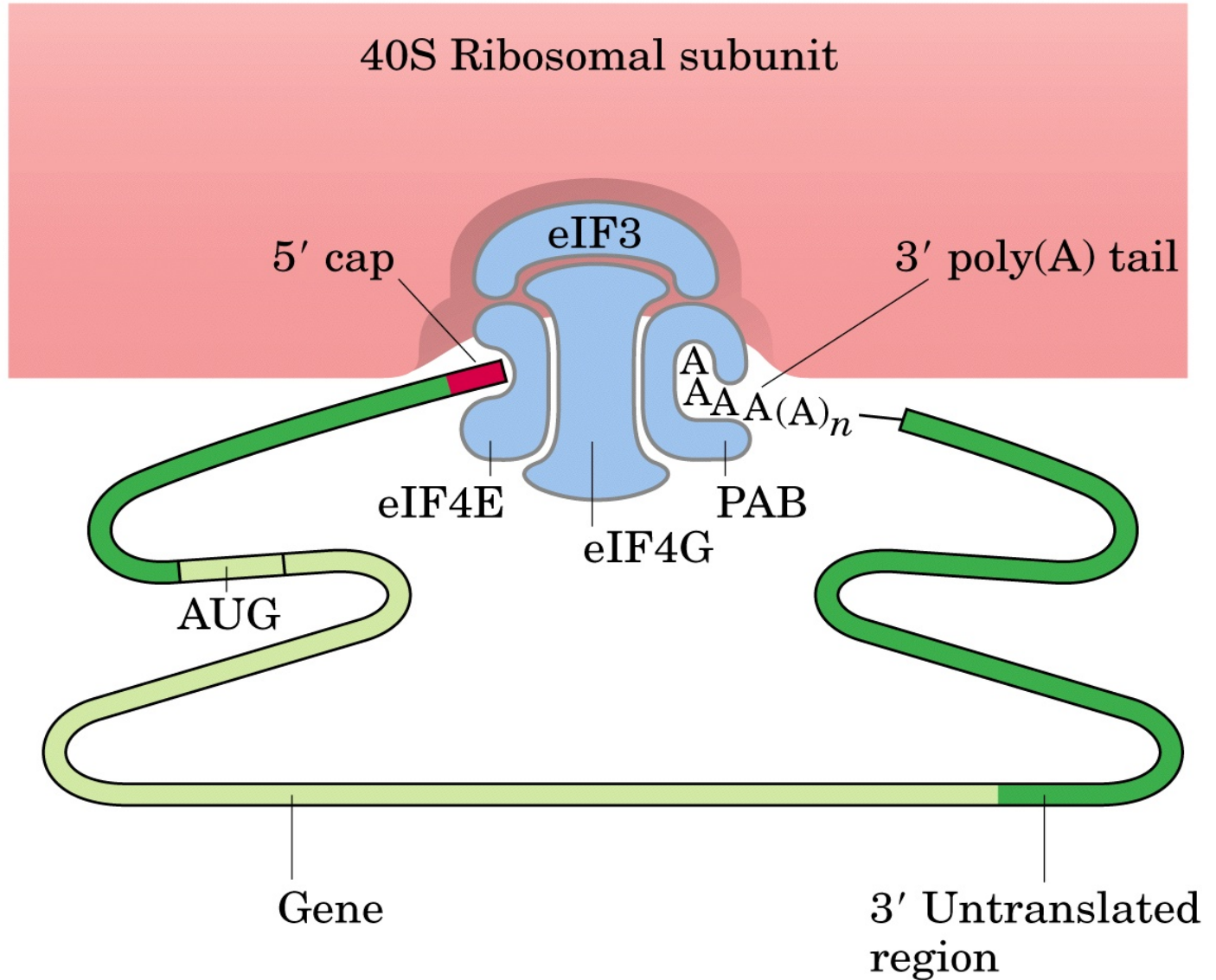
m-RNA (AUG kodonlu), Ribozom, GTP, Başlatıcı t-RNA (AUG antikodonlu), Başlatıcı Faktörler (IF1, IF2, IF3)





Ökaryotlarda bu süreç farklı kompartmanlarda olduğu için mRNA olgunlaştıktan sonra sitoplazmaya geçer ve üzerinde birçok protein taşır ayrıca ikincil yapılarda oluşturur ve bu yapıların arasından AUG kodonunu açığa çıkarmak gerekir. Bunu gerçekleştiren proteinler eIF4A, B ve G dir. Bu proteinler cap, 40S altbirimi ve inisiyator tRNA ile etkileşir ve 5'-3' yönünde kaymaya başlar ve baz çifti oluşturan yerleri açar. AUG bulunur ve sonra 60S birimi bağlanır ve başlama kompleksi oluşur

Ökaryotik initiasyon kompleksinin oluşumundaki protein kompleksler

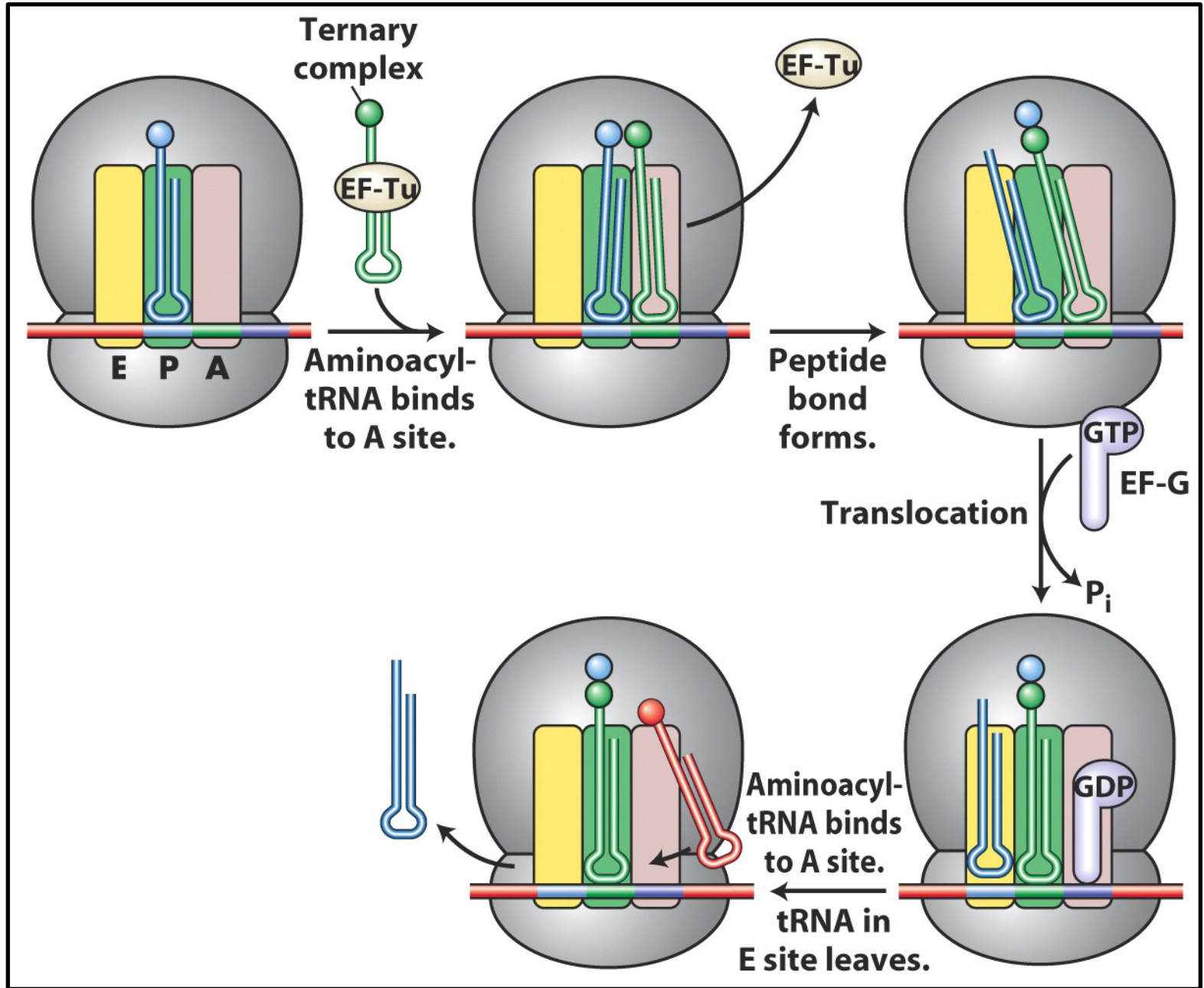


Protein Sentezinin Uzaması (Elongasyon)

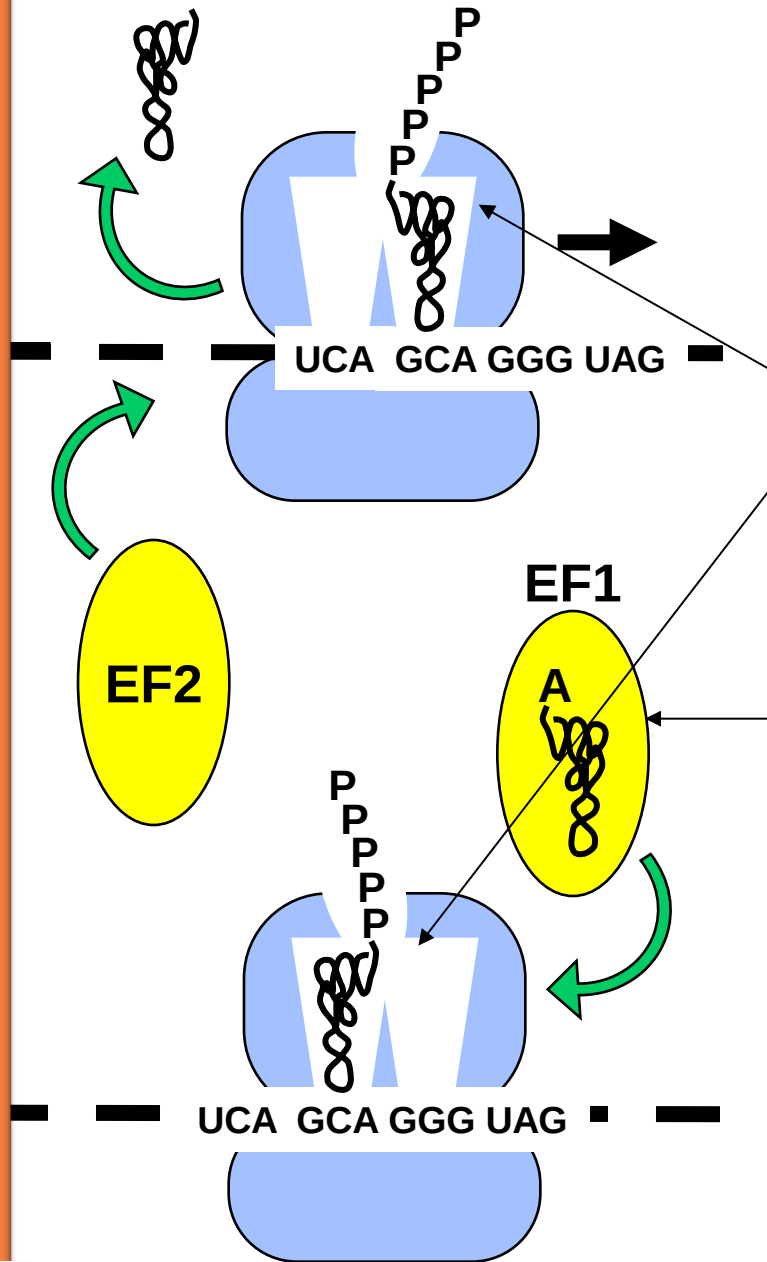
Uzama sırasında elongasyon faktör Tu ve EF-G kullanılır. Aminoasıl tRNA EF-Tu ile bağlanır ve ternary kompleks oluşur. Elongasyon döngüsü başlangıç tRNA'sı P bölgesinde ve aminoasıl tRNA A bölgesine girince başlar. Buraya tRNA girince ribozom biçim değiştirir ve EF-Tu ternary kompleksten ayrılır ve iki aa büyük altbirimde bulunan peptidil transferaz merkezinde birbirine yakınlaşır. Burada peptid bağı oluşur ve dipeptid A bölgesine kayar.

Devreye EF-G girerek A bölgesindeki tRNA P bölgesine P bölgesindeki boş tRNA E bölgesine kayar ve mRNA ribozom içinde hareket ederek bir sonraki kodon A bölgesine karşılık gelir ve EF-G A bölgesinden çıkarak buraya yeni bir aa yüklü tRNA gelmesi için burayı boşaltır.

Sonraki aşamada ise A bölgesine yeni tRNA girince E bölgesindeki boş tRNA sitoplazmaya döner ve bu döngü durdurucu kodona kadar sürer.



Protein Sentezinin Uzaması (Elongasyon)

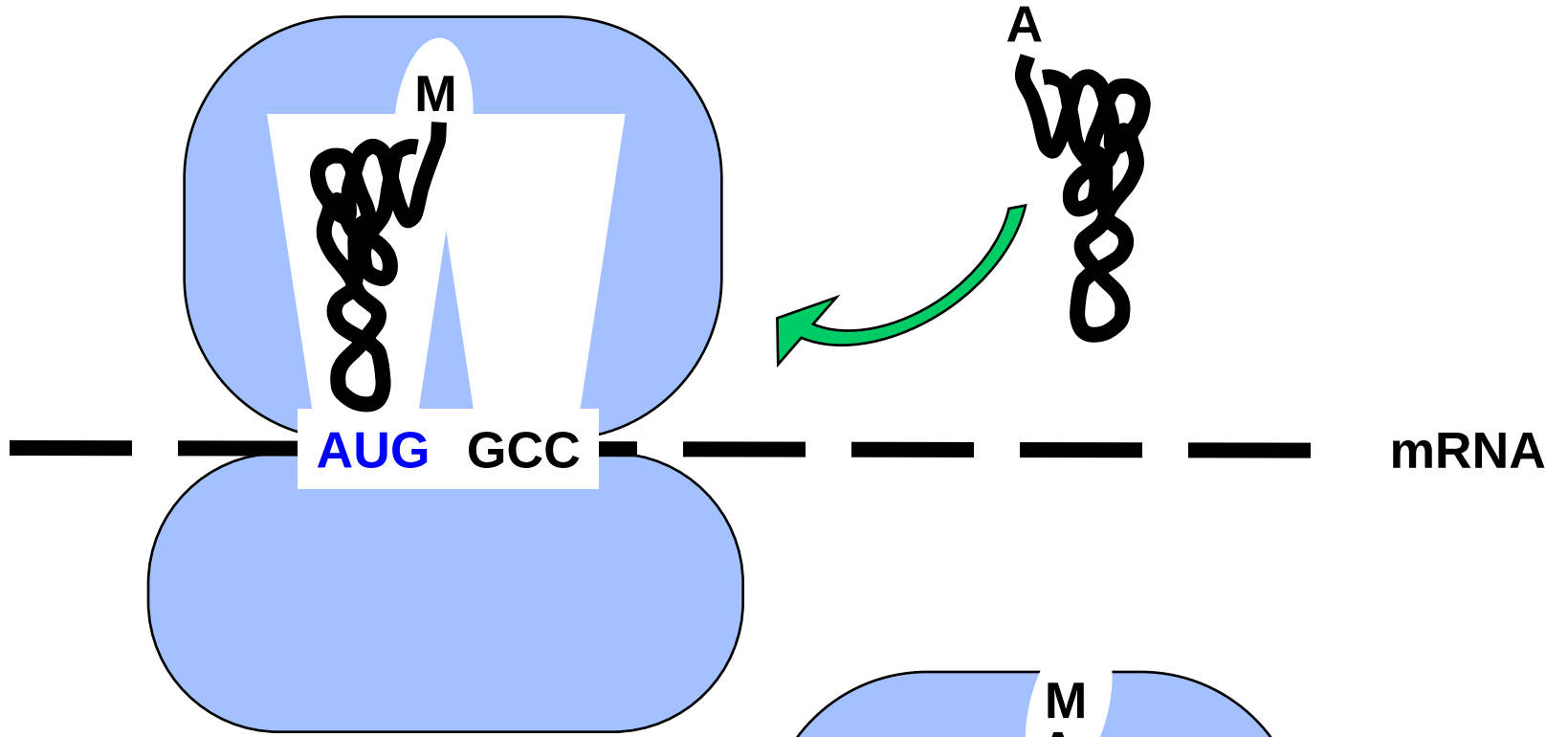


• Ribozom diğer mRNA kodonuna kayar peptidil tRNA'da A(ribozom bağlanma bölgesi) kenarından P (ribozom bağlanma bölgesi) kenarına kayar; Bu translokasyon elongasyon faktör 2 (EF2) gerektirir.

• Diğer aminoasıl tRNA A-kenarına bağlanır; bu tRNA bağlanması elongasyon faktör1 (EF1) gerektirir

• Elongasyon için enerji 2 GTP hidrolizi ile sağlanır:

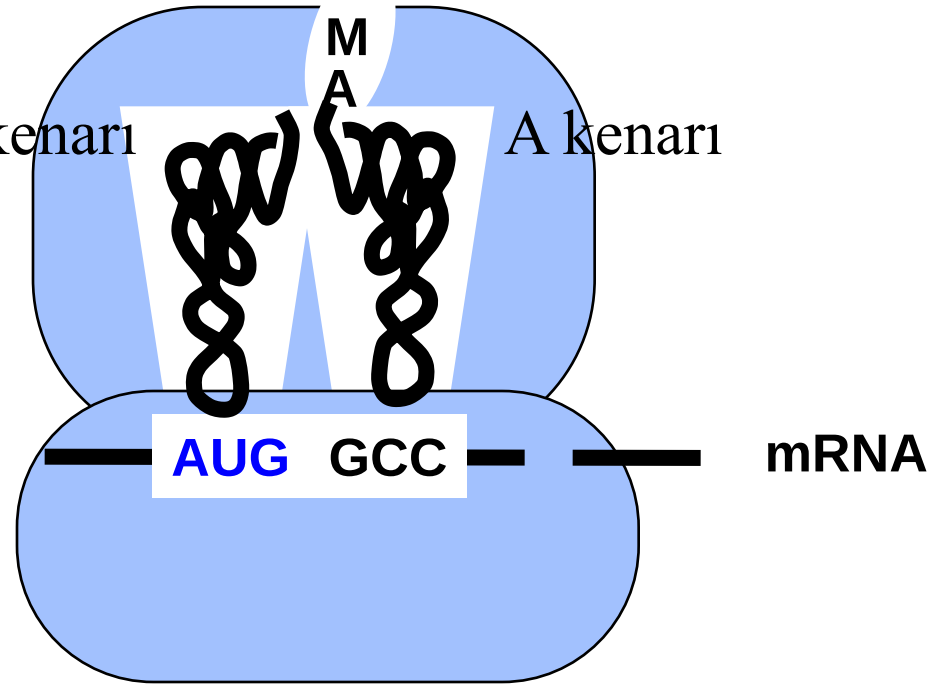
- 1 GTP translokasyon için
- 1 GTP aminoasıl tRNA bağlanması için



- İkinci bir aminoasıl tRNA A-kenarına bağlanır
- ilk peptid bağ oluşur

P kenarı

A kenarı



Terminasyon: Protein sentezinin sonlanma

aşamasıdır. Sentezi

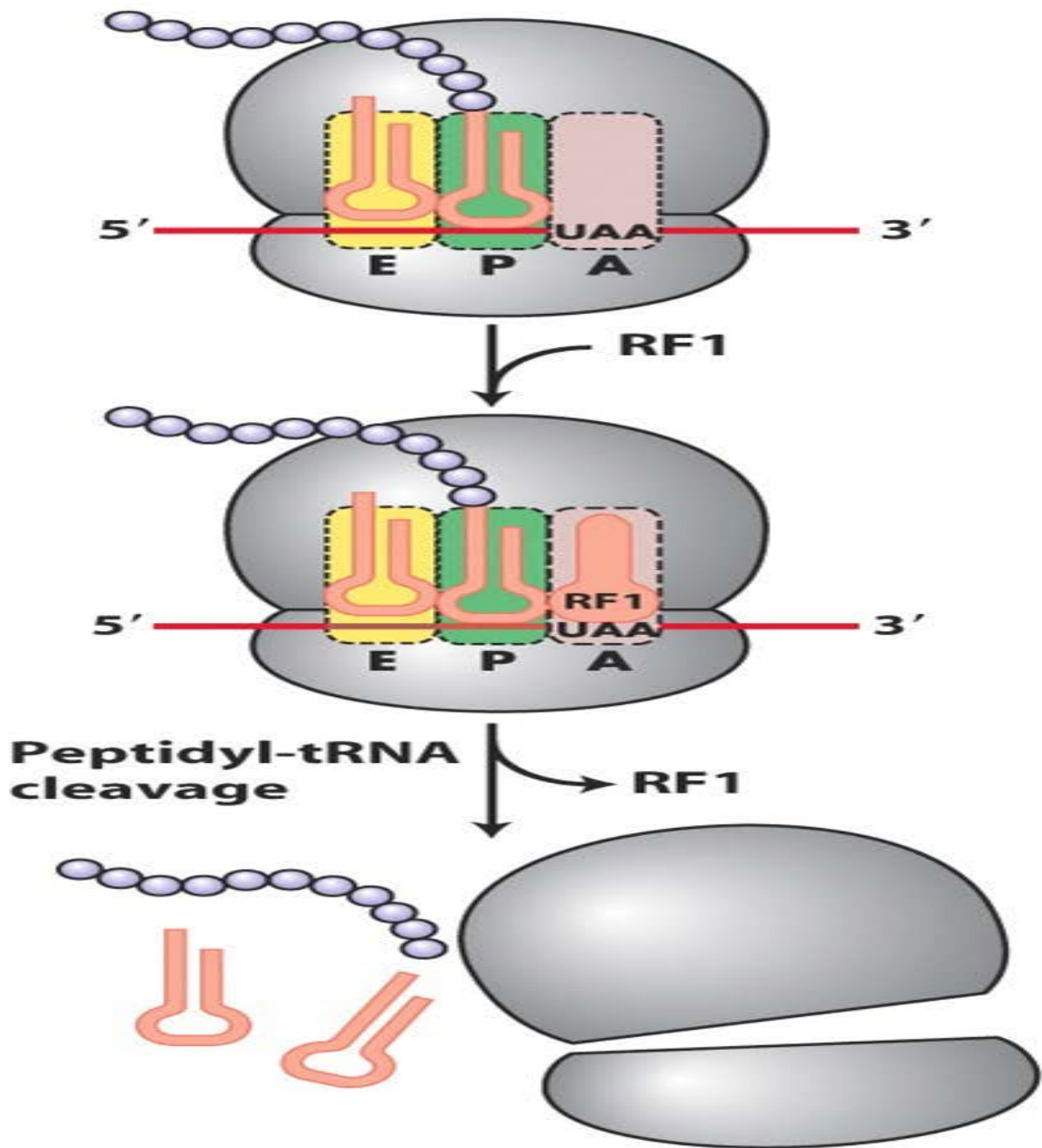
tamamlanmış polipeptid zincirinin ester bağının hidrolizi ile bağlı bulunduğu tRNA molekülünden peptidil grubunu yitirmiş tRNA molekülünün de ribozomdan ayrılmasını kapsar.

Ökaryotlarda terminasyon aşamasının prokaryotlardan farkının biri

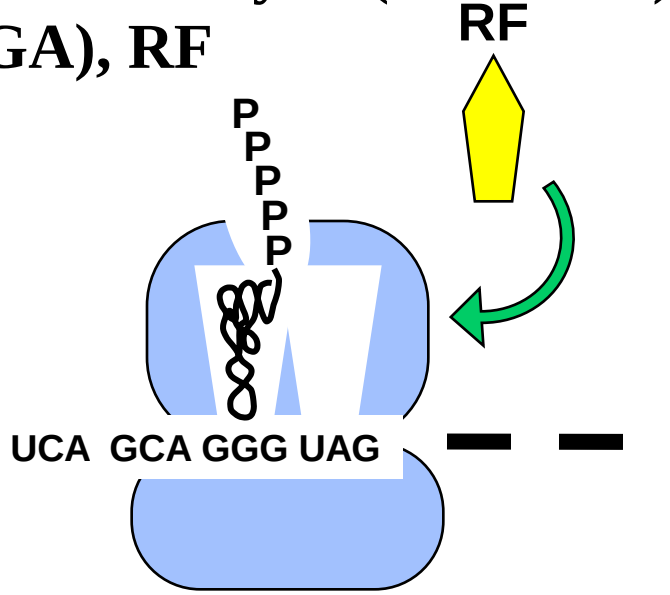
de GTP kullanılmasıdır. Translasyon terminasyonu A bölgesi üç tane stop kodona gelinceye kadar elongasyon sürer. Buraya release faktörler (RF1, RF2 ve 3) bağlanır.

Bakterilerde RF1 UAA yada UAG'yı tanır RF2 UAA yada UGA'yı tanır. RF3 her ikisine yardımcı olur. RF1 ve 2 tarafında A bölgesinin tanınması ternary komplekten farklıdır. Stop kodonlar RF proteindeki tripeptid tarafından tanınır antikodondan değil. Ayrıca RFlar 30Sdeki A bölgesine uyarlar ve peptid bağı oluşumunda görev almazlar.

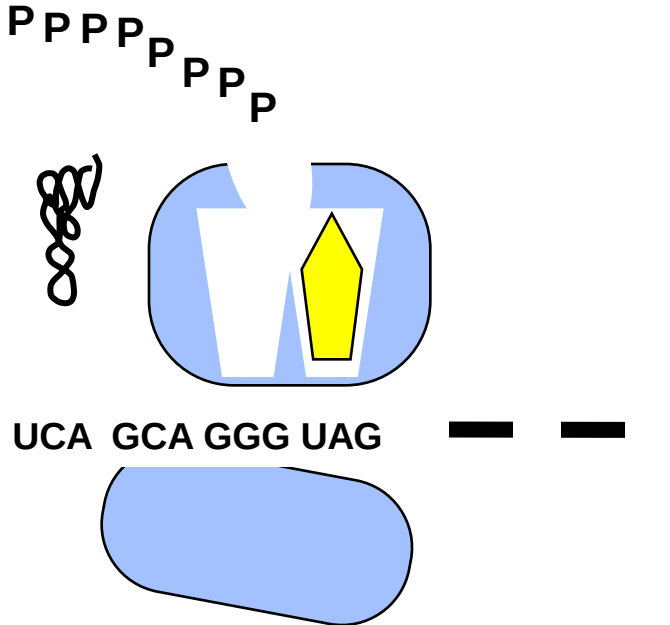
Bunun yerine su molekülü peptidiltransferaz merkezine yerleşir ve P bölgesindeki tRNA'da bulunan polipeptid zinciri salınır.



4. Terminasyon (sonlanma); m-RNA bitiş kodonu (UAA, UAG, UGA), RF



- Translasyon stop kodonuna ulaştığında, release faktor (RF) A kenarına bağlanır ve stop kodonunu tanır.



- Release faktör, peptidil tRNA'dan tamamlanmış polipeptidi hidrolizleyerek ayrıştırır ve tüm kompleks ayrışır.

Protein Sentez İnhibitörleri

DNA'nın replikasyonunu, transkripsiyonunu ve translasyonunu geriye dönüşümsüz olarak inhibe eden antibiyotik ve antimetabolitler vardır.

Bazı antibiyotikler protein sentezini inhibe ederler

Inhibitor	Etkisi	Etki yeri
<u>Kasugamisin</u>	<u>inisiyasyon</u>	<u>30S altunit</u>
Streptomisin	inisiyasyon, elongasyon	30S altunit
<u>Eritromisin</u>	<u>peptidil transferaz</u>	<u>50S altunit</u>
Kloromfenikol	peptidil transferaz	50S altunit
Sikloheksimid	peptidil transferaz	60S
Fusidik Asit	translokasyon	EF-
G.GDP		
Difteri Toksini	translokasyon	EF-2

Video

Prokaryot ve Ökaryot protein sentezi arasındaki farklar