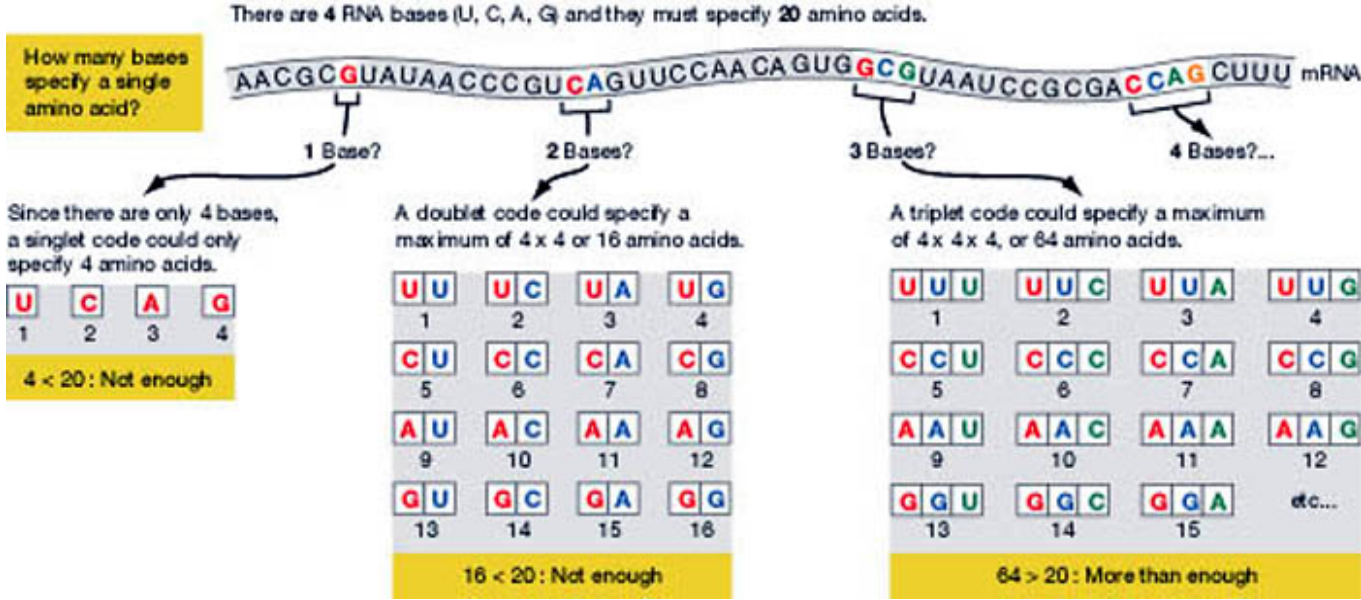


GENETİK KOD...

- mRNA, ribonükleotitlerin doğrusal diziliminden oluşur ve her üç ribonükleotit, bir **kodon** oluşturur.
- Her bir kodon bir **aminoasit** belirler. 3 nükleotid=1 kodon= 1 aminoasit

Dört nükleotidden kaç tanesinin bir araya gelmesi durumunda elde edilebilen max. a.a (kodon) sayısı

$1^n = 4$, $2^n = 16$, $3^n = 64$ şeklinde hesaplanır. Buna göre 20 a.a için gerekli min 20 kodonu 3^n verir



ŞİFRENİN ÇÖZÜLMESİ

S. Ochoa (1959 Nobel) - **polinükleotid fosforilaz** **YAPAY mRNA** yapabilir.

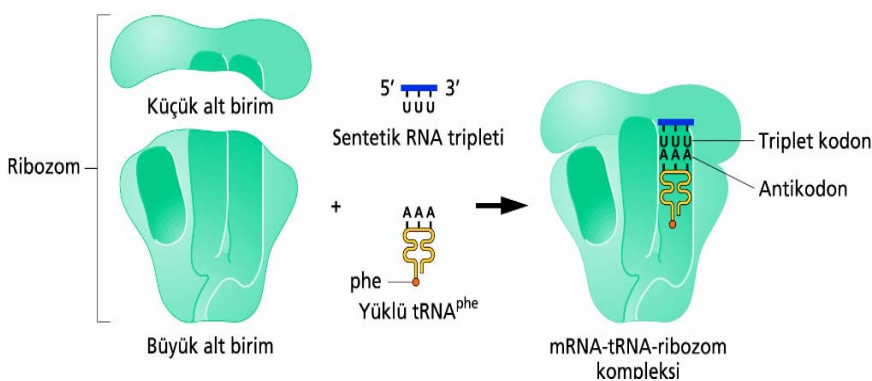


Marshall Nirenberg (1968 Nobel) - **yapay mRNA'lar**

5'-UUU-3' = **phe**

U + C --> UUU, UUC, UCC, CCC
UCU, CUC, CCU, CUU

- Hüresiz sistemde polipeptit sentezi
- Homopolimer şifreler
- Karışık kopolimerler
- Üçlü (triplet) bağlama deneyleri
- Tekrarlanan kopolimerler kullanılarak



Üçlü bağlama deneyine bir örnek. UUU üçlüsü kodon gibi davranarak antikodonu AAA olan tRNA^{phe} 'yi bağlar

dizi	Polinükleotitler	tripletlik
binükleotit UG		UGU ve GUG
trinükleotit UUG		UUG ya da UGU ya da GUU
tetranükleotit UAUC		UAU ve CUA ve UCU ve

Di-, tri ve tetranükleotitlerin tekrarlayan kopolimerlere dönüşümü. Her tekrar durumunda oluşan üçlü kodonlar görülmektedir

Dejenere Şifre ve Wobble hipotezi

İkinci pozisyon

	U	C	A	G	
U	UUU <i>phe</i> UUC <i>phe</i> UUA <i>leu</i> UUG <i>leu</i>	UCU <i>ser</i> UCC <i>ser</i> UCA <i>ser</i> UCG <i>ser</i>	UAU <i>tyr</i> UAC <i>tyr</i> UAA <i>Dur</i> UAG <i>Dur</i>	UGU <i>cys</i> UGC <i>cys</i> UGA <i>Dur</i> UGG <i>trp</i>	U C A G
C	CUU <i>leu</i> CUC <i>leu</i> CUA <i>leu</i> CUG <i>leu</i>	CCU <i>pro</i> CCC <i>pro</i> CCA <i>pro</i> CCG <i>pro</i>	CAU <i>his</i> CAC <i>his</i> CAA <i>gln</i> CAG <i>gln</i>	CGU <i>arg</i> CGC <i>arg</i> CGA <i>arg</i> CGG <i>arg</i>	U C A G
A	AUU <i>ile</i> AUC <i>ile</i> AUA <i>ile</i> AUG <i>met</i>	ACU <i>thr</i> ACC <i>thr</i> ACA <i>thr</i> ACG <i>thr</i>	AAU <i>asn</i> AAC <i>asn</i> AAA <i>lys</i> AAG <i>lys</i>	AGU <i>ser</i> AGC <i>ser</i> AGA <i>arg</i> AGG <i>arg</i>	U C A G
G	GUU <i>val</i> GUC <i>val</i> GUA <i>val</i> GUG <i>val</i>	GCU <i>ala</i> GCC <i>ala</i> GCA <i>ala</i> GCG <i>ala</i>	GAU <i>asp</i> GAC <i>asp</i> GAA <i>glu</i> GAG <i>glu</i>	GGU <i>gly</i> GGC <i>gly</i> GGA <i>gly</i> GGG <i>gly</i>	U C A G

■ Başlangıç ■ Bitirme

Genetik şifre özgündür.

Genetik şifre dejeneredir. (1 aa için 1den çok kodon)

Şifrede "Başla" ve "Dur" kodonları vardır.

Şifrede duraksama yoktur.

Şifre üst üste çakışmaz.

Şifre hemen hemen evrenseldir.

Genetik şifrede, 61 kodon, aminoasitleri belirler.

Geri kalan 3 kodon hiçbir aminoasit belirlemez

Başlama kodonu: AUG

Dur kodonları: UAG, UGA, UAA

Sadece Triptofan ve Metionin bir kodonla belirlenir. Geri kalan tüm aminoasitlerin birden fazla kodonu vardır.

Aynı aminoasiti belirleyen kodonların ilk iki bazı aynıdır.

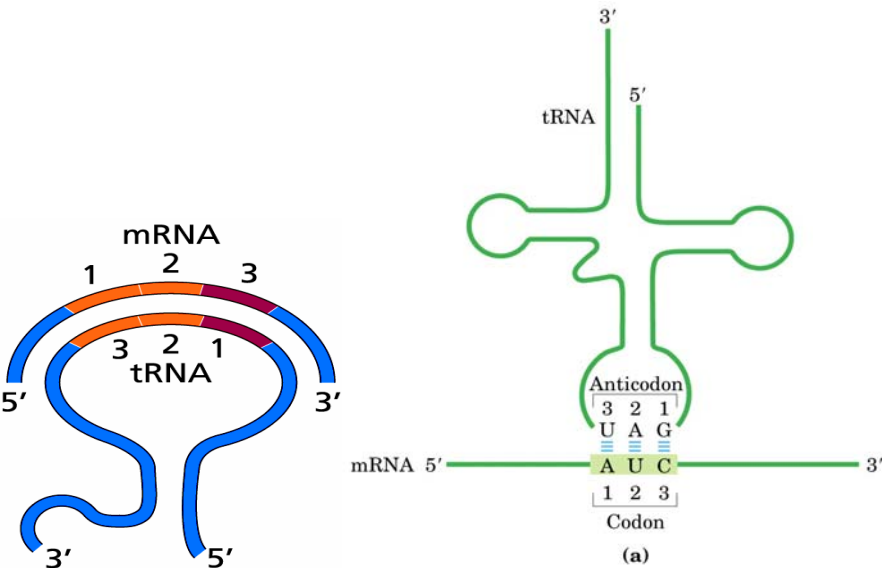
3. bazın değişkenliği, Wobble hipotezi ile açıklanır.

Wobble sayesinde tRNA'daki bir antikodon, mRNA'da birden fazla kodonla eşleşebilir

table 27-4

Degeneracy of the Genetic Code	
Amino acid	Number of codons
Ala	4
Arg	6
Asn	2
Asp	2
Cys	2
Gln	2
Glu	2
Gly	4
His	2
Ile	3
Leu	6
Lys	2
Met	1
Phe	2
Pro	4
Ser	6
Thr	4
Trp	1
Tyr	2
Val	4

Kodon ve antikodon eşleşmesi



tRNA MOLEKÜLÜNÜN YAPISI

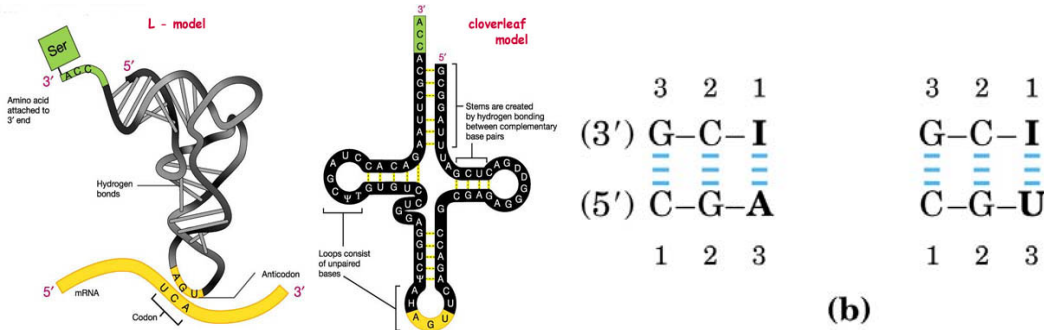
Birçok tRNA'nın 5' ucunda guanilat (PG) rezidüsü ve 3' ucunda, CCA (3') sekansı vardır.

Aminoasit kolu spesifik bir amino asidi taşır

Antikodon kolu, antikodon içerir.

TψC kolu, ribotimidin (T), pseudouridin (ψ) içerir.

D ve TψC kolları tRNA'nın katlanması için önemlidir.



tRNA'da bulunan inosinat (I), U, C ve A ile hidrojen bağı yapabilir. Antikodon: tRNA'da mRNA'ya karşılık gelen kodon.

Bir mRNA kodonundaki ilk iki baz, tRNA'daki antikodon ile her zaman güçlü Watson-Crick baz eşleşmesi yapar

Wobble Hipotezi

Antikodondaki ilk baz (5' → 3' yönünde okunur) ve kodondaki 3. baz wobble bazıdır. Wobble bazı tRNA'ların birden fazla kodonu

tanımlarını sağlar. 61 kodonun translasyonu için minimum 32 tRNA gereklidir

RİBOZOMLARIN YAPISI

Prokaryotes Monosome 70S (2.5 × 10 ⁶ MW)		Eukaryotes Monosome 80S (4.2 × 10 ⁶ MW)	
Large subunit	Small subunit	Large subunit	Small subunit
50S	30S	60S	40S
1.6 × 10 ⁶ MW	0.9 × 10 ⁶ MW	2.8 × 10 ⁶ MW	1.4 × 10 ⁶ MW
23S rRNA (2904 nucleotides)	16S rRNA (1541 nucleotides)	28S rRNA (4718 nucleotides)	18S rRNA (1874 nucleotides)
+ 31 proteins	+ 21 proteins	+ 49 proteins	+ 33 proteins
+ 5S rRNA (120 nucleotides)		5S rRNA (120 nucleotides) + 5.8S rRNA (160 nucleotides)	

table 27-6

Components Required for the Five Major Stages of Protein Synthesis in *E. coli*

Stage	Essential components
1. Activation of amino acids	20 amino acids 20 aminoacyl-tRNA synthetases 20 or more tRNAs ATP Mg^{2+}
2. Initiation	mRNA N-Formylmethionyl-tRNA Initiation codon in mRNA (AUG) 30S ribosomal subunit 50S ribosomal subunit Initiation factors (IF-1, IF-2, IF-3) GTP Mg^{2+}
3. Elongation	Functional 70S ribosome (initiation complex) Aminoacyl-tRNAs specified by codons Elongation factors (EF-Tu, EF-Ts, EF-G) GTP Mg^{2+}
4. Termination and release	Termination codon in mRNA Polypeptide release factors (RF ₁ , RF ₂ , RF ₃) ATP
5. Folding and posttranslational processing	Specific enzymes, cofactors, and other components for removal of initiating residues and signal sequences, additional proteolytic processing, modification of terminal residues, and attachment of phosphate, methyl, carboxyl, carbohydrate, or prosthetic groups

PROTEİN SENTEZİNİN BASAMAKLARI

1. Amino asitlerin aktivasyonu
2. Başlangıç kompleksinin oluşması
3. Zincir uzaması-sentez
4. Terminasyon ve salınım
5. Katlanma ve posttranslasyonel işlemler

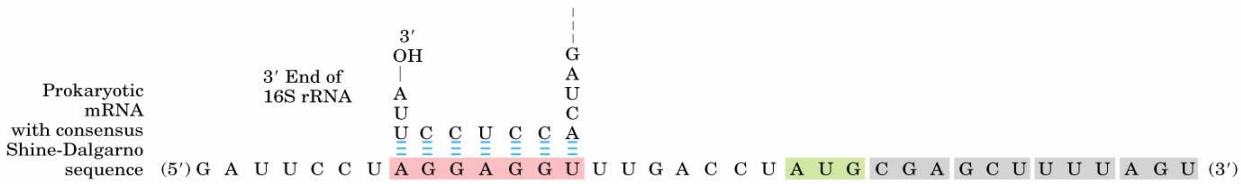
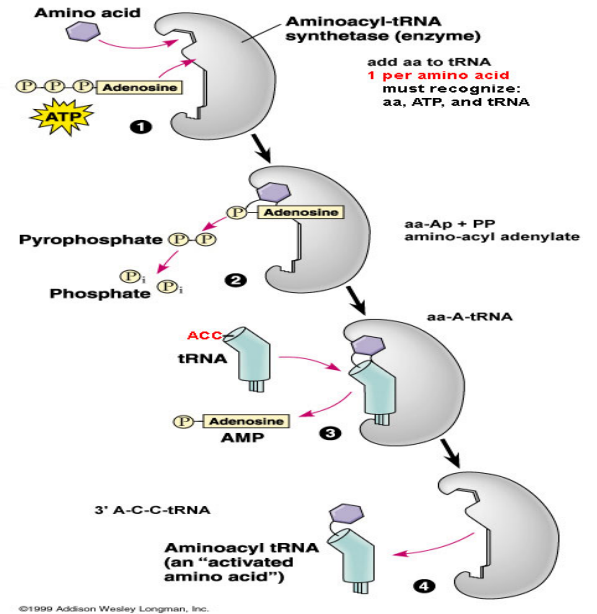
1. Amino asitlerin aktivasyonu

tRNA'ya spesifik bir amino asidin eklenmesi---> aa-tRNA - **AKTİVASYON***

tRNA'ya doğru aminoasitin tanınıp, bağlanması için her bir amino asite özgül **aminoasil-tRNA sentetaz enzimi** görev yapar. Ayrıca, bu süreç enerji gereksinen bir sentez sürecidir. Bu nedenle, her hücrede her bir aminoasite özgü aminoasil tRNA sentetaz enzimleri bulunur. Bu enzimin hata düzeltme görevi de vardır.

BAŞLANGIÇ KOMPLEKSİNİN OLUŞMASI-I

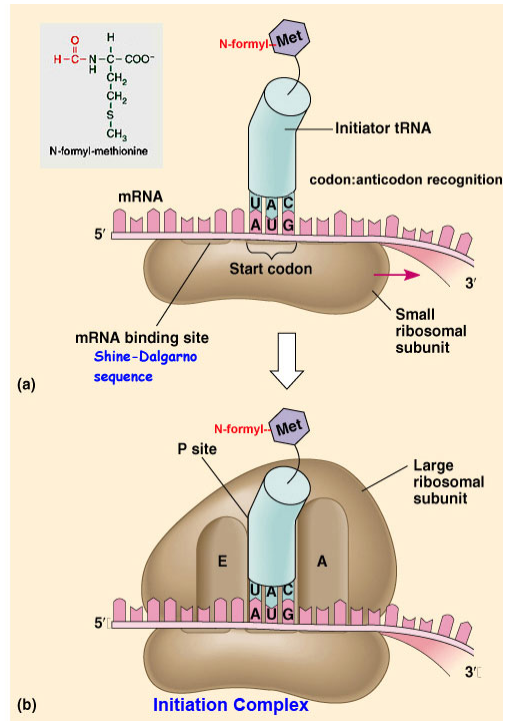
Sentezin başlaması için: GTP, IF1, IF2, IF3 gereklidir. İlk olarak, 16S rRNA'nın küçük al birimi özgül DNA dizilerini bulur: Shine-Dalgarno sequence (AGGAGG)



BAŞLANGIÇ KOMPLEKSİNİN OLUŞMASI-II

Bakteriyel ribozomda amino açıl tRNA'ların bağlandığı üç bölge vardır: **Amino açıl veya A bölgesi**, **P bölgesi**, **E (çıkış) bölgesi**

mRNA başlama faktörleri ile birlikte (IF1, 2, 3) küçük alt birime bağlanır. Başlatıcı fMet-tRNA P bölgesindeki mRNA kodonuna bağlanır; IF3 ayrılır ve büyük alt birim komplekse bağlanır; IF1 ve IF2 ayrılır; EF-Tu, tRNA'ya bağlanarak, A bölgesine girişi kolaylaştırır.



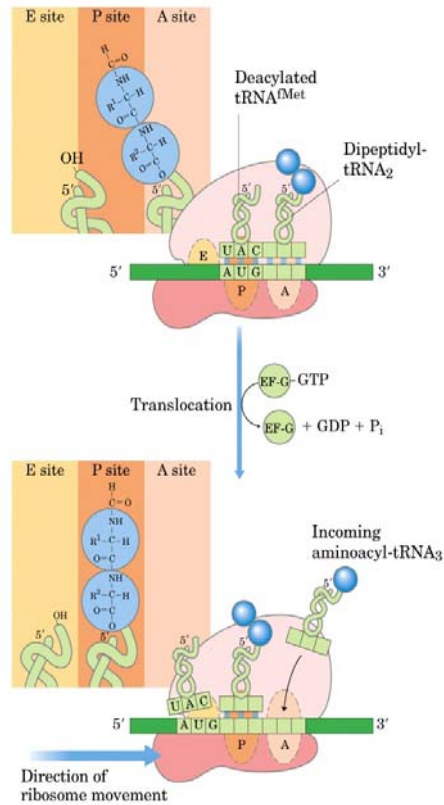
Zincir uzaması: İlk basamak (ikinci amino açıl tRNA'nın bağlanması)

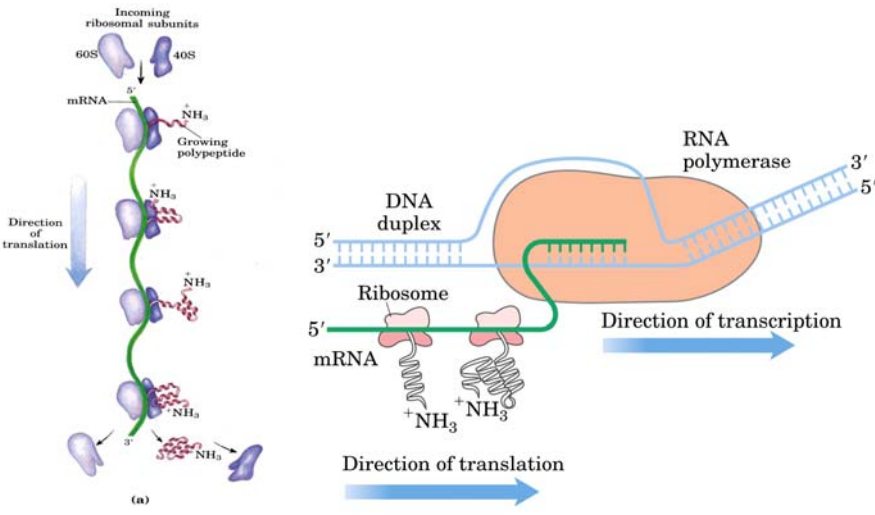
A bölgesinde Dipeptit bağı oluşur (Peptidil transferaz aktivitesi); Yüksüz tRNA, E bölgesine hareket eder ve ribozomu terk eder. Yeni oluşan dipeptit P bölgesine hareket eder. mRNA 3 baz kayar → **translokasyon** EF-G translokasyon basamağını kolaylaştırır.

4. Sentezin durması - SONLANMA*

Basamak 1- DUR kodonlarına gelindiğinde, GTP bağımlı salınma faktörlerine "harekete geçme" sinyali verilir ve polipeptit zinciri ile tRNA arasındaki bağı kırarak zincirin translasyon kompleksinden ayrılmasını sağlar.

Basamak 2- Bu kırılmadan sonra tRNA ribozomdan salınır ve ribozom alt birimlerine ayrılır.





Bakterilerde transkripsiyon stoplazmada gerçekleştiğinden, transkripsiyon ve translasyonun eř-zamanlı olarak devam eder. Hem karyotik, hem de prokaryotik hücrelerde protein sentezinde 10 ile 100 ribozom aynı anda aktiftir. Bunlara polizom denir.

ÖKARYOTLARDA TRANSLASYON İşLEMİ

- Daha komplekstir
- mRNA stoplazmaya taşınır. (Transkripsiyon-translasyon eř -zamanlı olmaz!!)
- mRNA 1-2 saatte yıkılır
- Kozak sequence 5'-ACCAUGG....
- AUG Met kodlar. (Başlangıç kodonu)
- Daha fazla sayıda ribozom görev alır

Translasyon Sonrası Modifikasyonlar

- N-ucu ve C-ucundaki a.a ler çoğunlukla uzaklaştırılır yada değişime uğrar.
- Bazen tek bir a.a değişime uğrayabilir.
- Bazen karbohidrat yan zincirleri takılabilir
- Polipeptit zincirlerinde kırpılma yapılabilir.
- Sinyal dizileri proteinden uzaklaştırılır.
- Polipeptit zincirleri çoğu kez metallerle kompleks yapar

- Bazı amino asitlerin modifikasyonu:** Ser, Thr ve Tyr rezidülerinin hidroksil gruplarının enzimatik olarak ATP ile fosforillenmesi. Böylece diğer moleküllerle iyonik bağ yapabilen eksi yüklü a.a ler oluşur. Bazı proteinlerde Glu rezidsne ekstra karbonil grubu eklenmesi (rn.protrombin'de K vitamininin rolü)
- Karbohidrat yan zincirinin eklenmesi:** Polipeptid zincirinin sentezi sırasında veya sonra glikoproteinin karbohidrat yan zinciri eklenir. Bazı glikoproteinlerde karbohidrat yan zinciri enzimatik olarak Asn rezidülerine bağlanır (N-linked oligosakkaridler), diğerlerinde Ser ve Thr rezidülerine bağlanır (O-linked oligosakkaridler).
- Sinyal sekansının kaybı:** Amino terminal uçtaki 15-30 rezidlk kısım proteinin hücre içi hedeflere yönlendirilmesinde önemli rol oynar. Daha sonra bu kısım çıkartılır
- Polipeptitlerin metallerle kompleks oluşturması :** Proteinlerin tersiyer ve kuaterner yapılarında metal atomları vardır ve bu yapıları kazanmaları çoğu bu kez metallere bağlıdır.
- Prostetik grupların eklenmesi:** Birçok protein aktiviteleri için kovalant bağlı prostetik gruplara gereksinim duyarlar. rn. Asetil-CoA karboksilaz'ın biyotin molekülü ve sitokrom c'nin hem grubu
- Proteolitik işlemler:** Birçok protein sentez sonrası kısaltılır. rn. İnsulin
- Disülfid apraz bağlarının oluşumu:** İki sistein rezidüsü arasında çapraz bağ oluşur. Bu proteini hücre içinde ve dişında etkilerden korur.

Protein Sentezinin İnhibisyonu

Promisin, Peptid bağ oluşumunu bloke eder.

Tetrasiklin, bakterilerde protein sentezini ribozomun A bölgesini bloke ederek sağlar.

Sikloheksimid, 80 S ökaryotik ribozomlarda peptidil transferaz aktivitesini bloke eder

Streptomisin, basit bir trisakkaridtir. Düşük konsantrasyonlarda genetik kodun hatalı okunması, yüksek dozda ise Başlama bsamağının inhibisyonuna sebep olur.

Difteri toksinin, ökaryotik elongasyon faktörü üzerine etkisi vardır.

Risin, ökaryotik ribozomlarda 60 S alt üniteyi inaktive eder.

Protein kodlamayan DNA: İnsan genomundaki protein kodlamayan DNA dizileri;

1. Transposable Genetik Elementler
2. Repetitif DNA
3. İntronik DNA bölgeleridir.

2 tip: 1. **transpozon** vardır.-

DNA aracılığıyla hareket eden genetik elementlerdir.

2. **retro-transpozon** (RNA aracısı) -

retrotranspozon DNA'nın bir transkripti yolu ile hareket eder.

insanlarda transposable genlerin bir grubu da **Alu elementleridir**.

İnsan genomunun $\approx 10\%$ 'u **Alu** elementinden oluşur. Genoma rastgele tekrar girmiş bir genomik parazit gibidir.

her 100-200 doğumda bir 1 yeni insert

İnsanların birbiri ardına eklenen genlerinin %5'i **Alu** parçalarına sahiptir.

Alu'nun orijini ? --> hareket eden intron parçası --**mutasyon**--> yeni 5' veya 3' yönde

eklenen bir bölge yaratıldı???

mRNA'ya ekzon eklenmesi sonucu **Alu** parçaları RNA'da transkribe olur ancak fonksiyonu

bilinmiyor.

insan genomunun diğer büyük kısmı Repetitif DNA'dır...

insan genomunun **15%'i Repetitif DNA'dır**.

$\frac{1}{3}$ 'ü genellikle 1 kromozom lokasyonundan kopyalanmış **büyük parça tekrarlarıdır**.

3%'ü kısa dizi tekrarlarıdır --GTTAC--

tekrar dizileri 5-500 nt uzunluğunda birimlerin çok sayıda tekrarı ile oluşur.

En çok telomer ve sentromer bölgelerinde

insan genomunun kodlayıcı olmayan diğer büyük kısmı ise Intronic DNA...

İnsan genomunun $\approx 1.5\%$ **ekzonik** DNA (yaklaşık 25,000 gende yer alan)

