snRNP’lerın yapısında yer alan snRNA moleküllerinin çekirdekteki kopya sayıları 100000’in üzerindedir. Bugüne kadar yürütülen araştırmalarda; U1, U2, U4, U5 ve U6 olmak üzere (U=Urasil), 5 tip snRNA molekülü tanımlanmıştır. Tanımlanan tüm snRNA moleküllerinin yapısında yoğun baz eşleşmeleri ve modifiye nukleotidler saptanmıştır. U6 dışındaki snRNA molekülleri 2,2,7-trimetilguanozin kapak yapısı içerirler. U6 snRNA kapak yapısı ise, henüz tanımlanamamıştır. Farklı snRNP molekülleri dizisel bir şekilde bir araya gelerek, düzenleyici (splicosome) yapısını oluştururlar. Düzenleyici oluşumu, RNA’nın 5’ düzenleme bölgesinin sentezinden hemen sonra başlatılır. Bu aşamada U1 snRNP, 15-17 nukleotit uzunlukta bir spesifik baz eşleşmesi yaparak, 5’ düzenleme bölgesine bağlanır. Daha sonra, U2 snRNP intronun ayrılma bölgesine bağlanarak yaklaşık 40 nukleotit uzunluğundaki stabil kompleksi oluşturur. Bu interaksiyon için, U2AF olarak adlandırılan ilave bir faktöre ihtiyaç vardır. Bu aşamayı takiben U5 snRNP, IBP (MA 7000) faktörü varlığında 15 nukleotit uzunluğunda bir bölge ile ilişkilenerek 3’ düzenleme bölgesine bağlanır. Son olarak U4+U6 (bu iki snRNP birlikte bulunur) bağlanması gerçekleşir ve birlikte düzenleyici yapısını meydana getirirler (düzenleme kompleksi ya da splicosome)(Şekil 32). U1, U2 ve U5 snRNP moleküllerinin tümünün işgal ettiği öncü RNA sekansı yaklaşık 65 nukleotit uzunluktadır. Bu uzunluk, intronlar için belirlenen minimum büyüklüktür. Dolayısı ile düzenleyici’nin 65 nukleotitden daha küçük intronlara doğru bir şekilde bağlanmasının mümkün olamayacağı düşünülmektedir. 5’ ve 3’ düzenleme bölgeleri snRNP molekülleri tarafından işgal edilmedikçe, düzenleyici yapısının oluşumu tamamlanmaz. Düzenleyici oluşumu, ATP’den ADP+Pi hidrolizi yapılarak gerçekleştirilir. Ancak, bu süreçte enerjiye ihtiyaç duyulan aşama halen bilinmemektedir. Düzenleme oranını limitleyen faktör, büyük bir olasılıkla intronun ayrılma evresidir. Zira, düzenleyici transkripsiyon sürerken oluşuyor ise de, transkripsiyon sonlanmadan intronun ayrılması gerçekleşmez. İntronun ayrılması ile birlikte düzenleyici kompleks de RNA’dan ayrılır. İntronun konsensüs serileri ile, değişik snRNA molekülleri (snRNP bileşenleri) arasında baz eşleşmelerini gerçekleştirdiğinde, intron içerisindeki 3 interaktif bölge, birbiri ile ilişkilenecek şekilde pozisyon alır. Düzenleyici, ekzonun 5’ ucunu koruyarak, kesimin buraya ulaşmasını önler ve bir sonraki ekzonun 3’ ucu ile ilişkilenmesi için pozisyon almasını sağlar. Şimdiye kadar snRNA moleküllerinde enzimatik aktivite tanımlanmamış ise de, bu moleküllerin RNA düzenleme reaksiyonlarına doğrudan katıldıklarına inanılmaktadır. İntron üzerinde bir düzenleyici oluştuğunda, oldukça stabil bir yapı meydana getirir. Dolayısı ile, bu yapı hücre ekstraktlarından saflaştırılabilir. Yapılan analizler sonucu düzenleyicinin (splicosome) ribozom büyüklüğünde bir yapı olduğu ve 1/3’ünün snRNP, 2/3’ünün ise diğer proteinlerden meydana geldiği belirlenmiştir. Düzenleyiciler, çekirdek porlarından geçemeyecek kadar büyük yapılar oldukları için, işlenme süreci tamamlanmadan mRNA moleküllerinin stoplazmaya geçişini engellerler.

RNA’nın işlenmesi, serbest hnRNA üzerinde meydana gelmez. Bunun yerine, RNA polimeraz II enzimi yeterli uzunlukta bir hnRNA sentezlediğinde, söz konusu bölge spesifik proteinlerle interaksiyona girerek heterojen çekirdek nukleoprotein kompleksi (hnRNP) oluşturulur. Bu kompleks, kromatin yapısında olduğu gibi, bir tele dizilmiş boncuklar şeklindedir. hnRNP yapıları, ribonukleozomlar olarak da adlandırılmaktadır. Bu komplekslerin büyüklükleri 32-120 kDa arasında değişir ve 8-10 protein içerirler. hnRNP, yaklaşık 500 nukleotit uzunluktaki hnRNA bir bölgesine bağlanır. hnRNP, hnRNA’yı hücresel nukleaz aktivitesinden korur ve ikincil yapı oluşumunu önler. hnRNP, SSB ya da diğer bir deyişle sarmal destabilize proteini (HD proteini) gibi, DNA replikasyonuna katılan proteinler ile aynı işlevi görmektedir. HD proteini, saç tokası gibi çift zincir yapıları denatüre eder. Nukleik asitlerin proteinlerle kompleksler halinde paketlenmesi, protein bağlanma bölgelerinin tanınmasını engellemez. Bu durum snRNP yapılarında da aynıdır. Protein:DNA interaksiyonları, düzenleyici’nin bağlanmasını teşvik eder (indükler). Olgun mRNA molekülleri, ayrıca, stoplazmada proteinlerle birleşerek mRNP partiküllerini meydana getirmektedir. Söz konusu proteinler, translasyon bölümünde anlatıldığı gibi, hnRNA’ya bağlanan proteinlerden farklıdır.

Globin’ler gibi bazı proteinlerin hnRNA’larında saptanan belirli intronlar, transkripsiyon sırasına göre yapıdan çıkarılır. Ancak, bu durum genellikle diğer hnRNA molekülleri için geçerli değildir. Çoğu zaman sentezlenen transkript, proteinlerle birleşerek hnRNP molekülünü oluşturduğundan; intronların ayrılma sırası, hnRNP molekülünün ikincil (sekonder) ya da üçüncül (tersiyer) yapısı tarafından belirlenir. Bir intronun ayrılması RNA’nın ikincil (sekonder) yapısında yeni bir düzenlemeye neden olur ve ikinci intron yapıdan ayrılmak için uygun hale gelir. İntronların çıkarılmasında kinetik bir belirleme de söz konusudur. Bazı intronlar sadece birkaç saniyelik yarılanma ömrüne sahiptir (diğerlerinde bu süre 10-20 dk arasında değişebilir). Bu nedenle, globin RNA öncüsünün işlenmesi yaklaşık 5 dk’da tamamlanabilmektedir.

Birden fazla proteinin determine edildiği bazı genlerde, söz konusu proteinlerin ifade edilip edilmemesi, mRNA’nın işlenme tipine bağlıdır. Çok sayıda ekzon içeren bazı primer transkriptler, diferansiyel düzenleme adı verilen bir mekanizma ile işlenirler. Örneğin, *Drosophila’*da bulunan tropomiyozin I geni; biri embriyonik gelişme sürecinde, diğeri ise erginlerde ifade edilen, iki kas proteinini kodlamaktadır. Bu iki protein yalnız son 27 amino asidi ile birbirinden ayrılır. Alternatif proteinlerden hangisinin sentezleneceği, işleme sürecinde primer mRNA transkriptinden 3. ekzonun çıkarılıp çıkarılmamasına bağlıdır (Şekil 33). Diferansiyel düzenleme mekanizması ile üretilen diğer proteinler için; farelerdeki fibrinonektin ile troponin ve miyozinin hafif zincirleri ve inek preprotakikinin’i tipik örnekleri teşkil etmektedir. Bu mRNA moleküllerinin işlenme sürecinde, ekzon çıkarılmasının nasıl bir uyarım sonucu düzenlendiği bilinmemektedir. RNA işlenmesinde poli A kuyruklarının ilavesi de, mRNA öncüsünden hangi proteinin ifade edileceğini belirleyen bir mekanizmadır. Farelerde tiroit hormonu kalkitonin’i kodlayan gen, ayrıca beyinde bulunan ve kalkitonin geni kökenli olan bir başka proteini de kodlamaktadır. Bu genin primer transkripti hem diferansiyel düzenleme ve hem de poli A bölgesi düzenlemesine tabi tutularak, hangi proteinin üretileceği belirlenir (Şekil 33).

Prokaryotik genlerde genellikle bulunmayan intron yapısının, ökaryot genlerinde yaygın bir şekilde saptanması intron içeren genlerin kökenine dair bazı ipuçları vermektedir. Ökaryotik canlılarla çalışan biyokimyacılar, ökaryotik genlerin; primitif (atasal) genler arasına intronların girmesi suretiyle evrimleştiğini kabul etmekteydi. Bu kabul; ökaryotik genlerin, prokaryotik genlerden çok daha gelişkin olduğu sonucunu doğurmuştur. Moleküler kanıtlar, bu öngörünün tam tersine, prokaryotik genlerin milyonlarca yıllık süreç içerisinde intronlarını kaybederek daha spesifiye bir hal aldığına işaret etmektedir. Zira primitif (ilkel) genler, basit enzimatik aktivitelere sahip polipeptitleri determine eden DNA parçaları halinde bulunmaktadır. İki primitif genin füzyonu yolu ile daha kompleks bir protein üretmek olasıdır. Araya giren sekansların (intron) evrimi, genetik kod içeren serilerin art arda dizilmeden düzenlenmesine olanak sağlayarak, primitif organizmalarda gen ifadesini kolaylaştırmıştır. Böyle bir moleküler evrim süreci için; mRNA’nın kendi kendini işlemesi ve olgun mRNA’nın hücresel enzim sistemlerinden zarar görmeden, üretimini garanti edecek mekanizmaları geliştirmesi zorunludur. Canlılardaki örnekler de bu teoriyi desteklemektedir. İntron içeren genler bir kere oluştuğunda, primitif canlılara önemli seçici avantajlar sağladıkları aşikardır. Zira, intronlu genlerde DNA düzenlemeleri sonucu bir proteinin değişik kombinasyonlarının oluşturulması olasıdır. Diğer yandan, eğer bir organizma yaşamsal faaliyetleri için introna ihtiyaç duymuyor ise, ekzon düzenlemeleri daha avantajlı bir durumdur. Ekzon düzenlemesi evrim için önemli bir fonksiyon ise, yeni çevresel nişleri işgal etme eğilimindeki organizmalarda intron içeren genler yüksek bir oranda bulunmalıdır. Gerçekten de çiçekli bitkiler, böcekler ve memeliler bu koşulun tipik örneklerini teşkil etmektedir. Diğer yandan, bakteriler gibi organizmalar ; geçmiş milyonlarca yıl süresince, yaşamsal faaliyetleri bakımından oldukça özelleşmiş olduğundan, yeni protein kombinasyonlarına minimum ihtiyaç göstermektedirler. Bu nedenle bakterilerin evriminde yeni enzimatik aktivitelerden çok, daha etkin bir enzim seçimi ve üretimi söz konusu olmuştur. Sonuçta genomları intron içeren genleri kaybederek küçülmüş, diğer yandan replikasyon hızları artmıştır.

Gen yapısının evriminde intronların kaybolması ile intronsuz yapıya geçildiğinin diğer kanıtları olarak; basit ökaryotların örnekleri olan mayalar ve küflerde birçok genin intronsuz oluşu ve yine ökaryotların genomlarında bulunan yalancı genler (pseudogenler), gösterilebilir. Mayalarlarda ve omurgalılarda ortak olan birçok genin, mayalarda intronsuzken omurgalılarda intron içerdiği saptanmıştır. Yapılan araştırmalarda *Saccharomyces cerevisiae’*de (ekmek mayası), intron içeren genlerin çoğunun kaybolduğu saptanmıştır. Ökaryotlarda yaygın olarak bulunan ve ifade edilmeyen genler yalancı genler (pseudogenler) adını almaktadır. Bu genler, yapısal gen bölgelerinde tanımlanan çok sayıda mutasyon oluşumu ve promotor bölge içermeme özellikleri ile gerçek genlerden ayrılmaktadır. Söz konusu mutasyonlar, hücre hayatiyetini etkilemeksizin birikerek, organizmaların kullanmadıkları (artık ihtiyaç duymadıkları) genlerin ifadesi engellenmiştir. Bu süreçte son aşama, *S. cerevisiae* örneğinde de olduğu gibi, pseudogenlerin genomdan eliminasyonudur.

# GENETİK KOD ve TRANSFER RNA

 Yaşayan tüm organizmalar, yapılarındaki birçok molekülün sentezini yöneten genetik bir program içerir. Bu program, genler halinde organize olan DNA tarafından şifrelenmektedir. Ancak DNA tek başına fonksiyonel değildir. Nukleik asitlerin yapısal tanımlanması, DNA üzerindeki bilginin RNA’ya transfer mekanizmasını çözümlemekte kolaylık sağlamıştır. Zira hidrojen bağ eşleri, bir nukleik asit zincirinin şablon olarak görev yapması sureti ile, tamamlayıcı zincir sentezinin gerçekleştirilmesini mümkün kılmaktadır. Ancak genetik materyalin yapısal analizi, DNA üzerindeki bilgininin proteinlerin primer yapısını oluşturan amino asitlere dönüşüm sürecine dair yeterli ipucu sunmamaktaydı. Söz konusu dönüşümü açıklamak üzere; George Gamow, DNA üzerindeki bilginin (kod) protein sentezinden önce deşifre edildiğini ve Francis Crick, söz konusu deşifre sürecinin hem nukleik asitler ve hem de amino asitlerle interaksiyon veren adaptör moleküllerle sağlandığını ileri sürmüştür. Crick ayrıca, adaptör moleküllerin 20 farklı amino asidin bağlanmasına olanak sağlayan (dolayısı ile 20 tip) küçük nukleik asitler olduğunu ifade etmiştir. Deneysel çalışmalar, her iki hipotezin de doğru olduğunu göstermiştir. DNA üzerinde amino asitleri spesifiye eden serilerin (genetik şifre), üretilen proteinlerin amino asit dizilerini belirlemesi tüm canlıların ortak özelliğidir. Genetik kodun amino asit serilerine (sekans) translasyonu (dönüştürülmesi), transfer RNA (tRNA) moleküllerinin varlığında gerçekleştirilir. Bu RNA molekülleri, Crick’in tanımıyla adaptör moleküllerdir. tRNA, mRNA ile protein arasındaki -ara- yüzey formudur. Zira, tRNA’nın bir bölgesi spesifik bir amino aside kovalent olarak bağlanırken, aynı molekülün bir başka bölgesi, tamamlayıcı baz eşleşmesi sayesinde, mRNA molekülü ile interaksiyon verir. Bu bağlanma sırası mRNA tarafından spesifiye edilir ve böylece protein sentezinin, genetik kodda belirlendiği şekilde yürümesi sağlanır.

 Bir amino asidin kendi spesifik tRNA molekülüne bağlanması reaksiyonu, aminoasil-tRNA sentetaz enzimi tarafından katalize edilmektedir. Hangi amino asidin, hangi tRNA molekülüne bağlanacağını belirleyen bir işaret mevcuttur ve bu sayede enzim doğru bağlanmayı gerçekleştirir. Örneğin; tRNAPhe molekülüne yalnız fenilalanin amino asidi bağlanır. Fenilalanin tRNAPhe molekülüne bağlandığında oluşan yapı Fenilalanin-tRNAPhe olarak adlandırılır. Bu reaksiyon peptit zincirine katılmak üzere amino asitleri aktive eden aminoasil tRNA sentetaz enzimi tarafından katalize edilir. Aminoasil tRNA sentetazların amino asitleri spesifik tRNA moleküllerine bağlaması, genetik bilginin nukleik asitlerden proteinlere doğru akışı için zorunludur. Translasyonun doğruluğu ve spesifikliği mRNA, tRNA ve enzim sistemlerine bağlıdır.

 1960’lı yıllara değin nukleik asitlerdeki amino asit kodları bilinmemekteydi. 1955 yılında George Gamow DNA alfabesinde, DNA’nın yalnız 4 harf içerdiğinden (A, T, G ve C) ve doğal 20 amino asit bulunduğundan hareketle, amino asitlerin baz üçlüleri halinde (triplet, kodon) kodlandığını ileri sürmüştür. Gamow, amino asitlerin iki baz tarafından kodlanması halinde, yalnız 16 (42=16) ve 4 baz tarafından kodlanması halinde ise, 256 (44=256) amino asit üretilebileceğini hesaplayarak bu sonuca ulaşmıştır. Bu durumda 20 amino asidin spesifiye edilmesinde en uygun koşul, amino asit kodunun tripletler (baz üçlüleri) halinde bulunmasıdır (43=64).

 Genetik kod, prensip olarak, çakışan ya da çakışmayan 3 DNA bazından meydana gelebilir. Çakışan kod sisteminde, her aşamada tek bir baz değişerek genin spesifiye ettiği amino asit dizisi belirlenir. Böylece ardışık her üç triplette ortak bir baz bulunur.

 Örneğin: mRNA=AUGCAUGCAUGC

 DNA’ den mRNA’ e mesajın yazılması:

 AUG

 UGC

 GCA

 CAU

 AUG

 UGC

 GCA

 CAU

 AUG

 UGC şeklinde olacaktır.

Bunun karşıtı; ardışık tripletlerin ortak baz içermediği (belirli bir bazın değişiminin tek bir tripletin değişimine yol açtığı) genetik kod, yani çakışmayan tiptir. Aynı örneği verecek olursak, çakışmayan triplet kodunun okunması:

 AUG

 CAU

 GCA

 UGC, şeklinde olur.

Tütün mozaik virüsünde yürütülen çalışmalarda, DNA üzerinde tek bir bazın değişimi ile tek bir amino asidin değiştiği, dolayısı ile genetik kodun çakışmayan şekilde okunduğu belirlenmiştir. Çakışmayan genetik kod tipinde, mRNA üzerine yazılan bilginin hangi noktadan başlayarak translasyona uğratıldığı (protein diline çevrildiği) önem taşır. Translasyon başlama noktasındaki kaymalar mesajın değişmesine yol açar. Her bir potansiyel başlama noktası, triplet sekanslarını (ya da okuma kalıplarını) tanımlar. Bu nedenle genetik kodun doğru bir şekilde protein diline çevrimi, doğru okuma kalıbı ile başlamayı gerektirir.

 Örneğin: mRNA AUGCAUGCAUGC serisini içersin

 Mesajın okuma kalıbı 1. bazdan başlar ise; AUG | CAU | GCA | UGC

 Mesajın okuma kalıbı 2.bazdan başlar ise; A | UGC | AUG | CAU | GC

 Mesajın okuma kalıbı 3. bazdan başlar ise; AU | GCA | UGC | AUG | C, tripletlerinin belirlediği amino asitlere ait, farklı okuma kalıpları meydana gelir. *E. coli’*deyürütülen çalışmalar sonucu; bu üç alternatifli okuma kalıpları için, değişik stop kodonları (UAG, UGA ya da UAA) tanımlanmıştır. Okuma kalıbı kaydığında, normal terminasyon bölgesinden çok daha önce yeni terminasyon kodonları meydana gelir ve transkripsiyon bloke olur. Diğer bir deyişle, aktif protein üretilemez. Burada aktif protein üretimine yol açan okuma kalıbı (AUG kodonu ile başlayıp, mRNA serileri içindeki değil, mRNA’nın 3’ ucundaki stop kodonu ile sonlanan), açık (bloke edilmeyen) okuma kalıbı (open reading frame) olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle, protein ürünü bilinmeyen bir genin DNA dizi analizi yapıldığında, tüm olası okuma kalıpları incelenerek, açık okuma kalıbı belirlenir.

 1960’lı yıllarda mRNA’nın protein sentezindeki genel fonksiyonları saptanmış ve genetik kodun çakışmayan baz üçlüleri (kodon ya da triplet) halinde organize olduğu belirlenmiştir. Genlerin nukleotit dizi analizleri ve bunların ürünü olan proteinlerin amino asit dizilerinin karşılaştırılması suretiyle genetik bilgi deşifre edilmiştir. Tüm organizmalarda genetik şifre mRNA’ya 5’ →3’ yönünde yazılır. Genetik kodun karakteristikleri şu şekilde özetlenebilir:

1- Genetik kod iki anlamlı değildir. Her bir kodon (triplet, baz üçlüsü) yalnız bir amino asitten sorumludur.

2- Bir çok amino asit için, genetik kodda birden fazla kodon bulunmaktadır. Örneğin; serin için 6, glisin için 4 ve lisin için 2 ayrı kodon söz konusudur. Bir amino asit için birden çok kodon bulundurmasından dolayı, genetik kod, dejenere olarak nitelendirilmektedir. Aynı amino asidi spesifiye eden farklı kodonlar, sinonim kodonlar adını alır. Genetik kodun dejenerasyonu, mutasyonların etkisini minimize eder. Zira, tek bir bazın değişimi tipindeki mutasyonlar sonucu, çoğunlukla aynı amino asidin alternatif kodonları meydana gelir. Tek bir kodonun spesifiye ettiği amino asitler, yalnız metionin ve triptofandır.

1. Sinonim kodonlarda çoğunlukla ilk iki nukleotit aynı, üçüncü nukleotit ise değişkendir (bir amino asidi spesifiye etmek için, çoğu durumda, ilk iki nukleotit yeterlidir). Örneğin glisini; GGU, GGC, GGA ve GGG tripletleri determine etmektedir. Dolayısı ile 3’ uçta hangi baz değişirse değişsin,oluşacak triplet daima glisini determine eder.
2. Benzer sekanslı kodonlar, kimyasal olarak benzer amino asitleri determine eder. Örneğin; treonini determine eden 4 kodon, serini detremine eden 4 kodondan yalnız 5’ uçtaki baz ile ayrılırlar. Yine aspartat ve glutamatın kodonları GA ile başlar ve yalnız 3’ uçtaki baz bakımından farklılık gösterir. Diğer yandan ikinci pozisyondaki U içeren tripletler, hidrofobik amino asitleri kodlar. Böylece 3’ ve 5’ pozisyonda değişim olsa da yine bir hidrofobik amino asit oluşur (Çizelge 5).

 Genetik yapının bu özelliklerinden dolayı, genetik kodda meydana gelen ve tek bazı ilgilendiren mutasyonlar, nadiren fonksiyonel olmayan proteinlerin üretimine yol açmaktadır.

## Çizelge 5. Standart genetik kod

 1.Pozisyon 2. Pozisyon 3. Pozisyon Ala=Alanin**[[1]](#footnote-1)**

 (5’ uç) U C A G (3’ uç) Val=Valin1

 Leu=Lösin1

 Phe Ser Tyr Cys U Ile=İzölösin1

 U Phe Ser Tyr Cys C Pro=Prolin1

 Phe Ser Stop Stop A Phe=Fenilalanin1

 Phe Ser Stop Trp G Trp=Triptofan1

 Met=Metionin1

 Leu Pro His Arg U

 C Leu Pro His Arg C Cys=Sistein**2**

 Leu Pro Gln Arg A Gly=Glisin2

 Leu Pro Gln Arg G Asn=Asparajin[[2]](#footnote-2)

 Gln=Glutamin2

 Ile Thr Asn Ser U Ser=Serin2

 A Ile Thr Asn Ser C Thr=Treonin2

 Ile Thr Lys Arg A Tyr=Tirozin2

 Met Thr Lys Arg G

 Lys=Lisin**[[3]](#footnote-3)**

 Val Ala Asp Gly U Arg=Arjinin3

 G Val Ala Asp Gly C His=Histidin3

 Val Ala Glu Gly A

 Val Ala Glu Gly G Asp=Aspartik asit**[[4]](#footnote-4)**

 Glu=Glutamik asit4

64 kodonun yalnız 61 adeti amino asitleri kodlar. Kalan 3 kodon (UAA, UGA ve UAG) terminasyon ya da durdurma (stop) kodonlarıdır. Klasik genetik terminolojide bu terminasyon kodonları; **ochre** (UAA), **opal** (UGA) ve **amber** (UAG) kodonları olarak adlandırılırlar. Terminasyon kodonları herhangi bir tRNA molekülü tarafından tanınmazlar. Bunun yerine, spesifik proteinler tarafından tanınırlar ve yeni sentezlenen peptit zincirinin ribozomlardan salınımını sağlarlar (salınma faktörleri bir sonraki bölümde anlatılacaktır). Ayrıca, başlatıcı kodon olarak adlandırılan AUG kodonu, protein sentezinin başlamasını spesifiye eder. Ribozom, bu başlangıç kodonunun arkasındaki bölgeden mRNA’ya bağlanır ve böylece translasyon için doğru okuma kalıbının oluşumu sağlanır. AUG kodonu, metionin amino asidini determine eder. Ancak başlama kodonu olarak kullanıldığında, AUG kodonu özel bir tRNA (metionil tRNA) molekülü ile ilişkilenir. Bu molekül, başlatıcı tRNA adını alır(bkz bir sonraki bölüm).

 Genetik kod, bazı küçük istisnalar hariç (Çizelge 6), tüm organizmalarda aynıdır. Genetik koddaki bu farklılıklar ilk *Tetrahymena* gibi bazı protozoaların mitokondriyel DNA’larında saptanmıştır. Örneğin; CUA diğer sistemlerde lösini kodlarken, maya mitokondriyel DNA’sında treonini kodlamaktadır. Standart genetik kod ile alternatif genetik kod arasında en dikkati çeken farklılık, UGA kodonunu kullanımıdır. Bu kodon *E. coli*’de STOP kodonu iken, mitokondrilerde triptofanın kodonudur. *E. coli*’de UGA kodonu, bazen nadir bir amino asit olan selenosisteini de kodlamaktadır. Bu kodonun aynı organizmada bazen STOP kodonu, bazen de amino asit spesifiye eden bir kodon oluşunun mekanizması bilinmemektedir. Ancak, bir kodonun nadiren de olsa aynı organizmada farklı okunabildiğinin belirlenmesi, genetik kodun çok esnek olduğuna ve çevresel değişimlere karşı yüksek adaptasyon yeteneği içerdiğine işaret etmiştir.

**Çizelge 6. Standart genetik kod ile maya ve memeli mitokondriyel genetik kodu arasındaki farklılıklar**

Kodon Memeli Mitokondriyel Maya Mitokondriyel Standart

 Kod Kod Kod

UGA Trp Trp STOP

AUA Met Met Ile

CUA Leu Thr Leu

AGA ve AGG STOP Arg Arg

DNA, baz diziliminde değişiklik yaratan çevresel etkilerin sürekli saldırısı altındadır. Bu etkiler sonucu DNA sekanslarında meydana gelen kalıtsal değişikliklere **mutasyon** adı verilir. Mutasyonlar sonuçta kodonları etkiliyerek bir organizmada sentezlenen proteinlerin primer yapısında değişikliğe neden olurlar (bkz. Prokaryot Organizmalarda Gen Haritalarının Yapıması ve Kromozomal Mutasyon Tipleri bölümleri).

Nukleotit dizilerinin (sekanslarının) amino asitlere translasyonunda rol oynayan iki molekül daha bulunmaktadır. Bunlar, tRNA molekülleri ve aminoasil-tRNA sentetaz enzimleridir. Birçok organizmada farklı tRNA moleküllerinin nukleotit serileri (dizi ya da sekans) belirlenmiştir. Primer yapılarındaki farklılıklara rağmen, bu moleküllerin ikincil (sekonder) ve üçüncül (tersiyer) yapıları oldukça benzer bulunmuştur. Birçok tRNA molekülünün birincil (primer) yapısı diğerlerinden farklıdır. Ancak, bu nukleotit dizileri daima yonca yaprağı formundaki ikincil yapıyı meydana getirecek biçimde organize olur. Söz konusu yonca yaprağı yapısı, farklı halkalar ve bunların bağlandığı baz eşleşme bölgeleri (hidrojen bağ bölgeleri, sap bölgeleri) içerir. Hidrojen bağ bölgeleri, tipik ikili sarmal RNA yapısı içerir. tRNA moleküllerinde nukleotitlerin sayısı 73-95 arasında olduğu için, halkalar ve baz eşleşme bölgelerinin uzunlukları bakımından, düşük oranda farklılıklar içerirler. Aşağı yukarı tüm tRNA moleküllerinde yonca yaprağı yapısı korunmuştur. İki hidrojen bağ bölgesi, yapı ve fonksiyonları esas alınarak adlandırılmıştır. Bunlardan ilki; tRNA molekülünün 5′ ve 3′ uçlarını bir arada tutan baz eşleşme bölgesidir ve akseptör sapı ya da amino asit sapı adını alır. Amino asit, bu bölgeye kovalent bir şekilde bağlanır (amino asidin karboksil gurubu, 3′ adenilat ribozun 2′ ya da 3′-OH gurubuna bağlanır). Olgun tRNA molekülünün terminal trinukleotit serisi CCA stabildir ve 5′ ucu daima fosforile formdadır. Akseptör sapının tam zıt bölgesindeki halkada bulunan üç baz, antikodon adını alır. Bu üç baz tRNA’nın, mRNA kodonu ile doğrudan ilişkilenmesini (interaksiyonunu) sağlar. Antikodon içeren halka, antikodon halkası ve bağlı olduğu bölge de antikodon sapı adını alır. tRNA’da nadir rastlanılan nukleotitler içeren iki kardeş halka; TψC (timin, pseudourasil ve sitozin) ve D (dihidrourasil) halkaları olarak tanımlanmaktadır. TψC halkasında bulunan 7 nukleotidin bağlı oluğu bölge TψC sapı, D halkasının bağlandığı bölge de D sapı adını alır. tRNA molekülleri bir de, TψC sapı ile antikodon sapı arasında yer alan, değişken bir halka içerirler. Değişken halka 3-21nukleotid uzunlukta olabilir. tRNA molekülleri transkripsiyondan sonra kovalent olarak modifiye edilen bazı korunmuş (evrimsel süreçte değişmemiş ya da çok az değişmiş) bazı seriler de içerir. Bu korunan serilerin çoğu, üçüncül yapı oluşumunda önem taşıyan bölgelerde lokalize olmuştur. tRNA moleküllerinin sekonder yapıları yonca yaprağı görünümünde iken, tersiyer yapıları; Watson-Crick baz eşleşmelerine ilave olarak, diğer nukleotit interaksiyonlarının katılımıyla meydana getirilir. Bu interaksiyonlar, ardışık bazlar arasındaki van der Waals güçleri ve Watson-Crick modeli dışı baz eşleşmeleridir. Watson-Crick baz eşleşmesi içeren nukleotitlerin çoğu evrimsel süreçte korunmuştur. Bu korunmuş serilerden hareketle tüm tRNA moleküllerinin çok benzer tersiyer yapı özellikleri içerdiği öngörülmektedir. tRNA molekülünün tersiyer yapısında, akseptör bölge ve antikodon halkası molekülün zıt uçlarında yer alır. Antikodon halkası, amino asit bağlanmasının gerçekleştiği 3′ adenilattan 8 nm uzaktadır. Tersiyer düzenleme sonucu oluşan “L” yapısının dış köşesini TψC ve D halkaları, içini ise D, akseptör ve antikodon sapları oluşturur. Bazı tRNA moleküllerinin kristal yapıları belirlenmiş ve tümünün çok büyük oranda benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Çok düşük oranda yapısal farklılıklar, spesifik tRNA moleküllerinin belirli amino asil tRNA sentetaz enzimleri tarafından tanınmasına ve 3′ uç bölgeye belirli bir amino asit gurubunun bağlanmasına olanak sağlamaktadır (Şekil 34). tRNA ve mRNA molekülleri kodonlar ile antikodonlar arasında interaksiyon verir. Bu eşleşme çoğu kez Watson-Crick modeline göre olur (A=U, G≡C ile eşleşir). Dolayısı ile kodon ve antikodon birbirine antiparalel şekilde düzenlenmiştir. Bununla beraber, tRNA molekülündeki antikodonlar birden fazla kodon ile baz eşleşmesi yapabilir. Örneğin; tRNAAla antikodonu, 5′-IGC-3′ şeklindedir (I=inozin=modifiye nukleotit). Bu antikodon alanini spesifiye eden 3 kodonla da (GCU, GCC ve GCA) interaksiyon verir (Şekil 35).1966 yılında Francis Crick; kodon-antikodon interaksiyonlarında, üç bazın ikisinin Watson-Crick eşleşmesi yapmasının yeterli olduğunu ileri sürmüştür. 5′ uç ve ortadaki bazlar Watson-Crick baz eşleşmesi yaparken, 3′ bölgedeki alternatif eşleşme sayesinde yapı esnek hale getirilmektedir. Crick bu esnekliğe “sallantı” (wobble) adını vermiştir. Bu nedenle antikodonun 5′ pozisyonuna bazen “sallantılı” pozisyon da denmektedir (Çizelge 7).

1. Hidrofobik(nonpolar) R grup içeren amino asitler [↑](#footnote-ref-1)
2. Hidrofilik (polar) R grup içeren amino asitler [↑](#footnote-ref-2)
3. Bazik(polar, pozitif yüklü) R grubu içeren amino asitler [↑](#footnote-ref-3)
4. Asidik(polar, negatif yüklü) R grubu içeren amino asitler [↑](#footnote-ref-4)