

Moleküler Biyolojiye Giriş

Dr. Araş .Gör. Yusuf OLGAR

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı**

Dersin Hedefi

Hücrelerde moleküler düzen

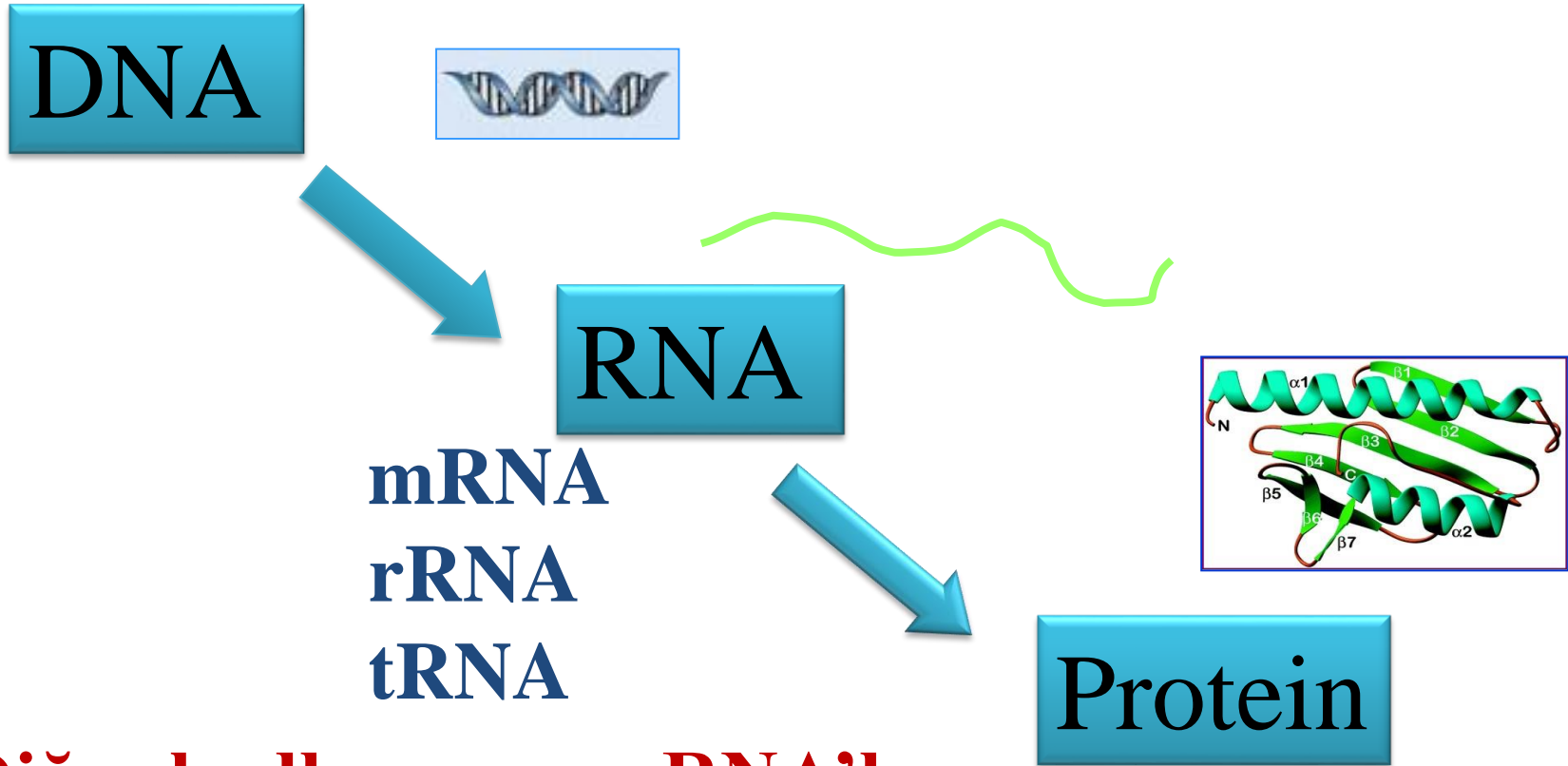
Santral Dogma



Moleküler Biyoloji Nedir?

- Canlılardaki olayları moleküler seviyede tetkik eden biyoloji dalıdır.
- Canlıların temel yapı taşı olan bileşenlerini mikro seviyede ele alır.
- Canlıların yaşamını sürdürebilmesi için kritik derecede önemli olan proteinler, amino asitler, enzimler ve nükleik asitler gibi temel yapı taşları hakkında çok daha derin incelemeler yapılmasını sağlar.
- Moleküler biyoloji başlıca DNA, RNA ve protein biyosentezinin arasındaki etkileşimleri içeren hücrenin çeşitli sistemlerini anlamaya çalışır ve bunların nasıl etkileşim halinde olduklarını ve nasıl regüle olduklarını en iyi şekilde öğrenmeyi amaç edinir.

Biyolojide santral dogma

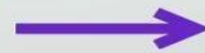
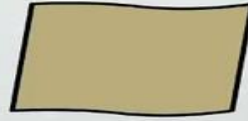
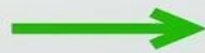


Diğer kodlanmayan RNA'lar

DNA → RNA → Protein

Transcribed

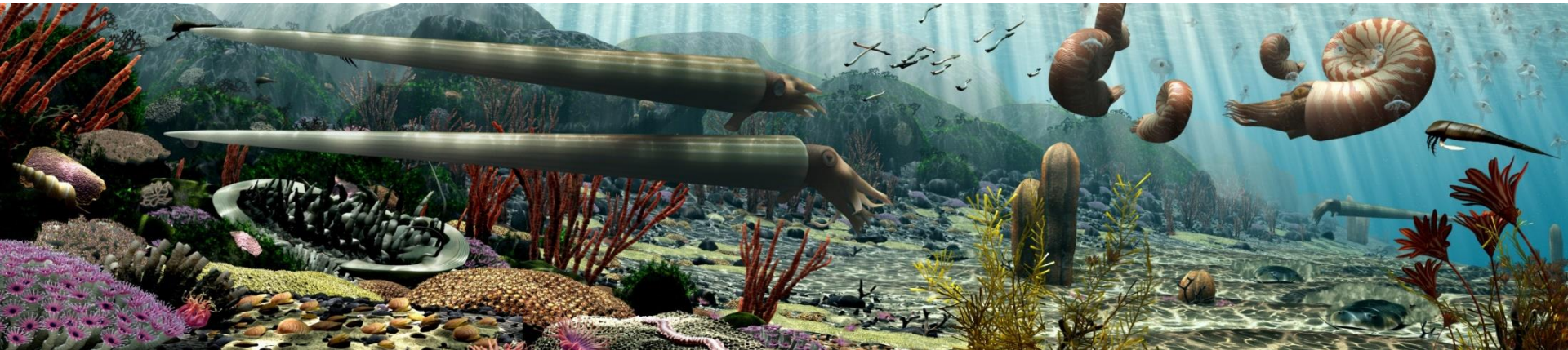
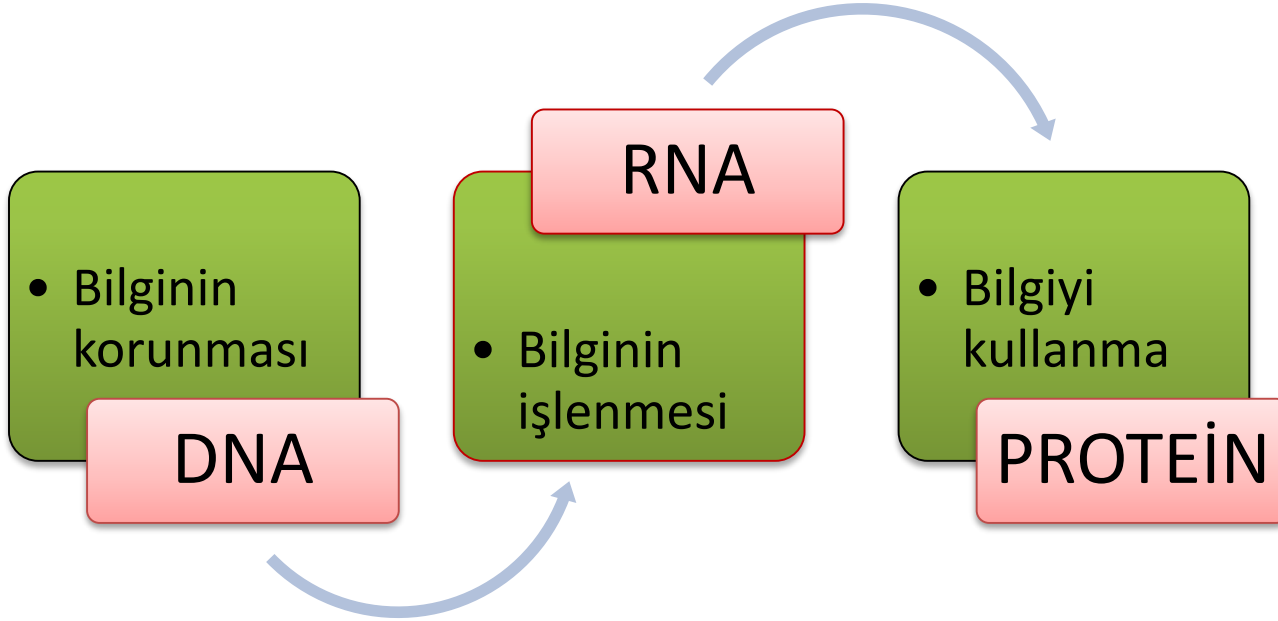
Translation



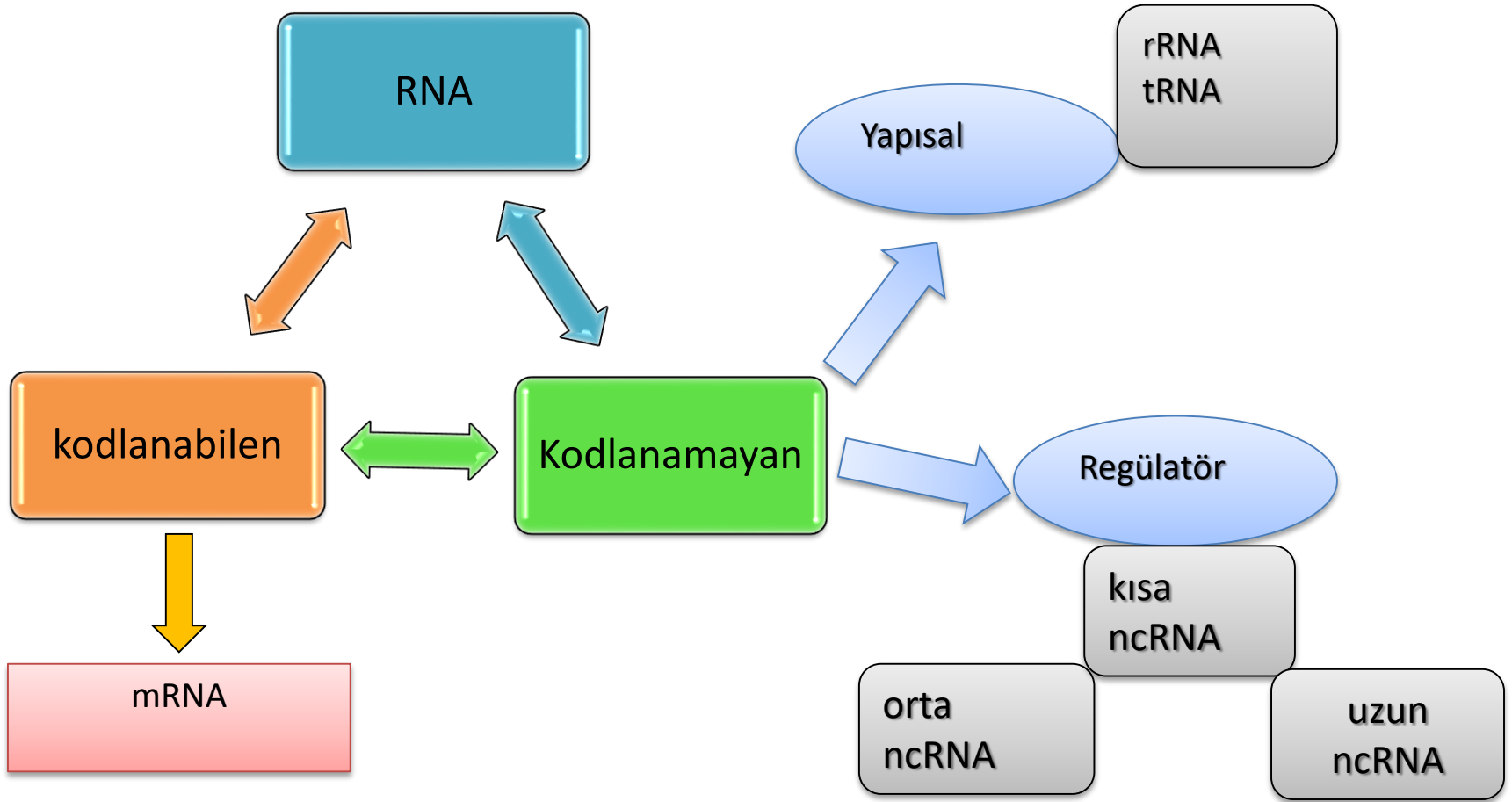
 Study.com®

DNA'daki genetik bilginin ana hücreden yavru hücrelere geçişi *replikasyon* işlemi ile olur. Bu bilginin proteinlere dönüşümü ise, kodlanmış *bilginin transkripsiyon*la mRNA'ya aktarılması ve mRNA'daki şifrenin çözülerek sentezlenecek proteinin aminoasit dizisine çevrilmesi (*translasyon*) ile gerçekleşir.

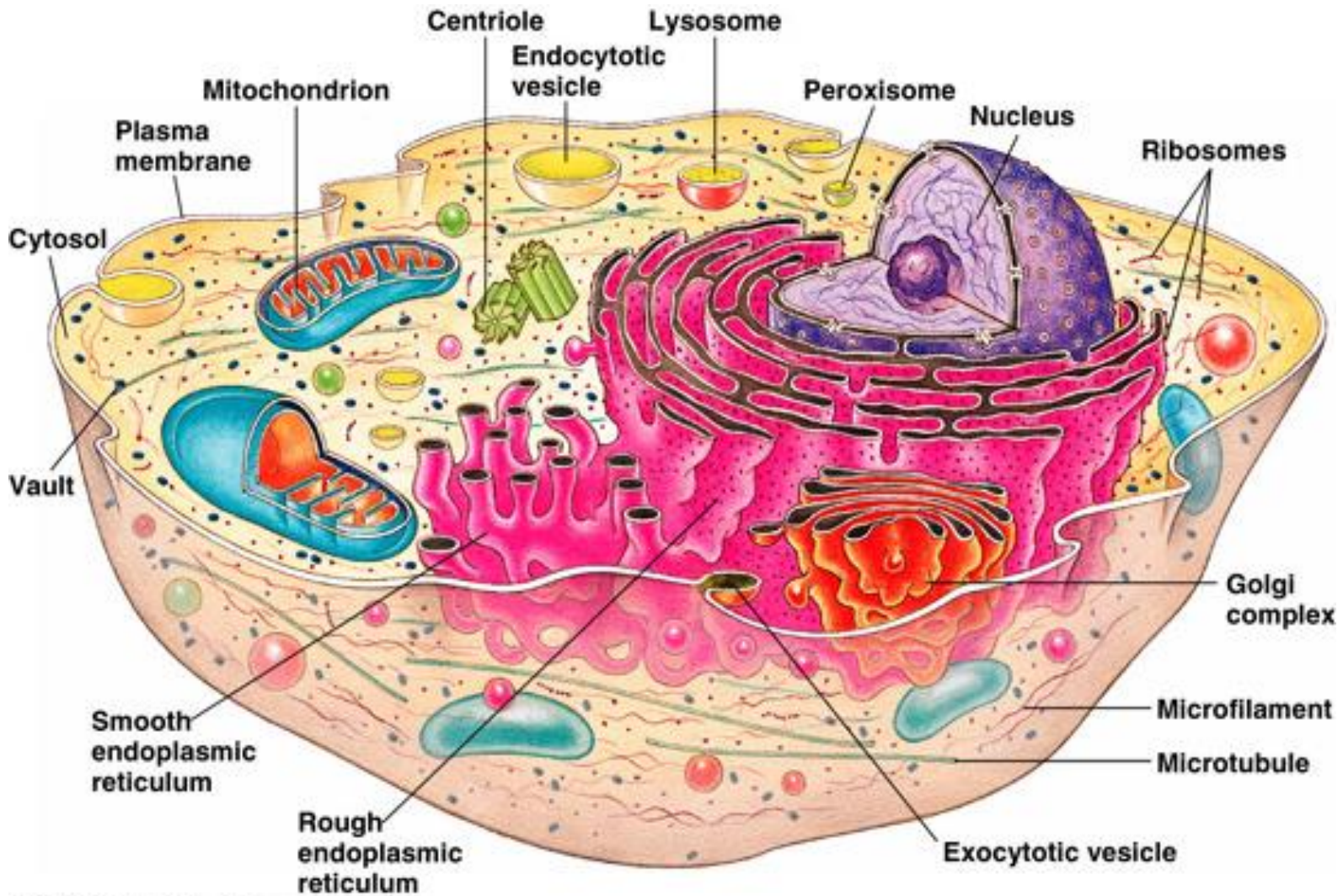
DNA: Bilginin saklanması



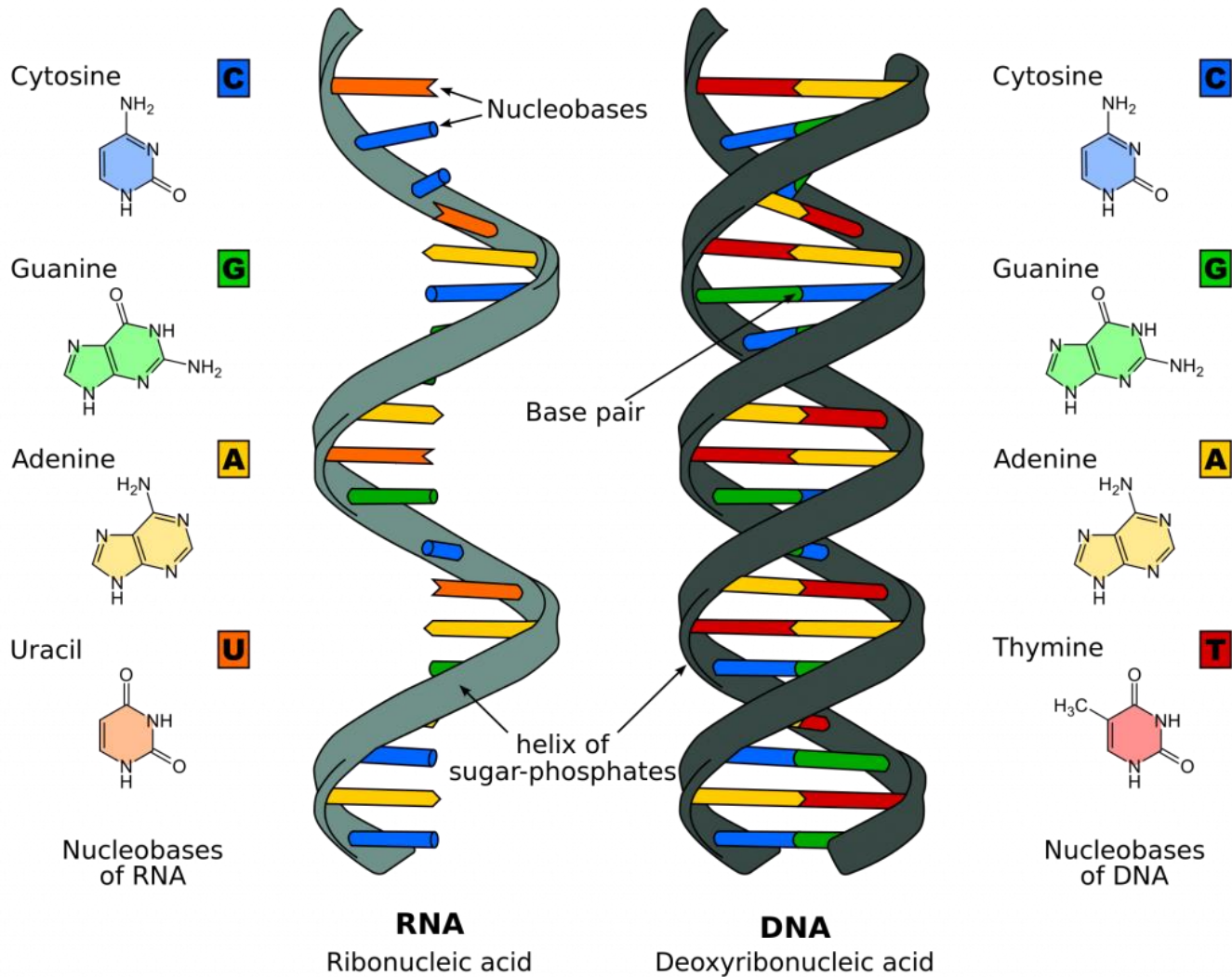
RNA: Bilginin İşlenmesi



Protein :Bilgiyi Kullanma

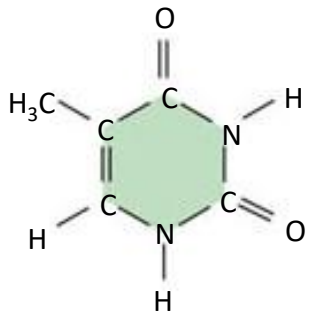


Nükleik asitler :DNA ve RNA

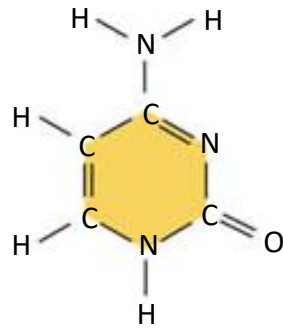


– DNA dört farklı nitrojen bazı içerir

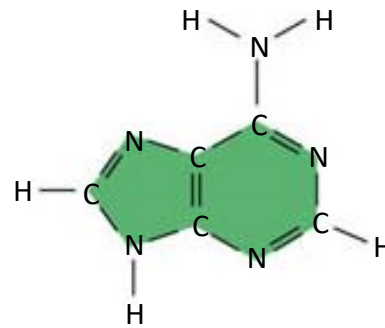
- A, T, C, ve G



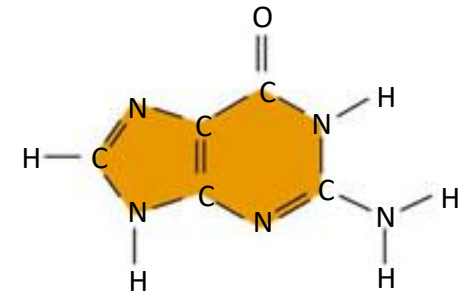
Thymine (T)



Cytosine (C)



Adenine (A)



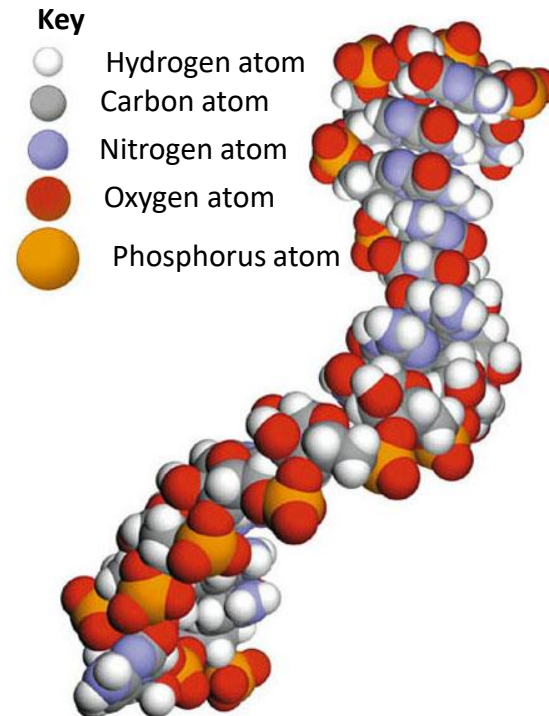
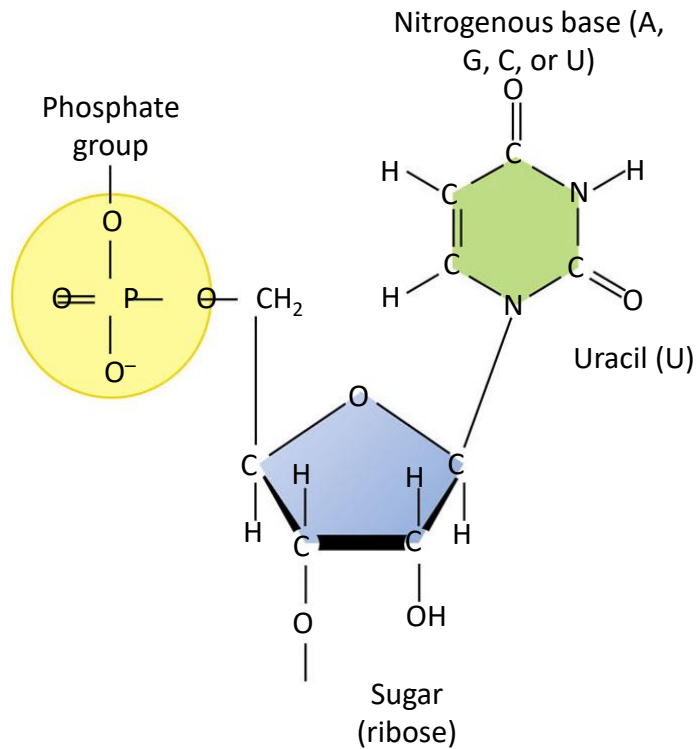
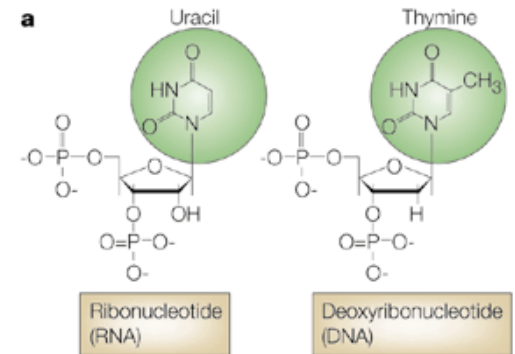
Guanine (G)

Pyrimidines

Purines

– RNA da bir nükleik asitdir

- Farklı bir şeker grubu
- T yerine U bazı bulunur



Santral dogma-DNA

- DNA, tüm hücrelerde bulunan, nesilden nesile aktarılabilen çift bir moleküldür. Bu çift molekül, bir sarmaşığın dalları gibi birbiri çevresinde dönerek bir sarmal oluşturur.
- Sarmaşık dalına benzer her molekül, bir DNA "ipliği"dir. Bu iplikler birbirlerine kimyasal olarak bağlanmış nükleotitlerden oluşur.
- Nükleotitler ise bir şeker, bir fosfat ve bir de dört çeşit azotlu bazlardan birisinden oluşur.
- Bu dört çeşit baz, adenin, timin, sitozin ve guanindir. Sırası ile A, T, C ve G harfleri ile kısaltılırlar. Her baz diğer bazların yalnızca bir çeşidi ile hidrojen bağları kurabilir, kural olarak; **A ile T, C ile ise G** bağ kurabilir.

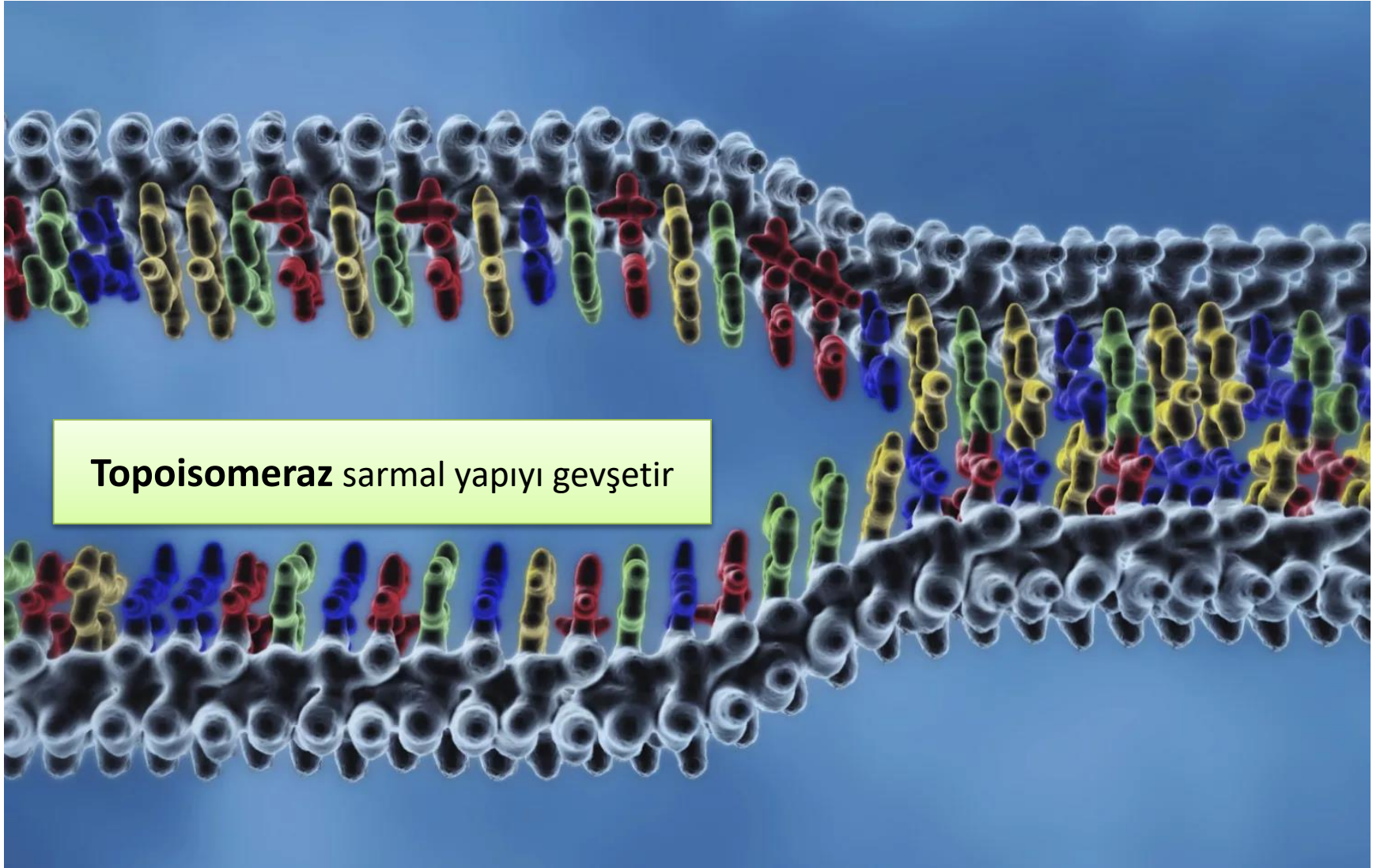
DNA'nın replikasyonu

- DNA'nın replikasyonu 3 aşamadan oluşur
- Başlama (initiation)
- Uzama (elongation)
- Sonlanma (Termination)

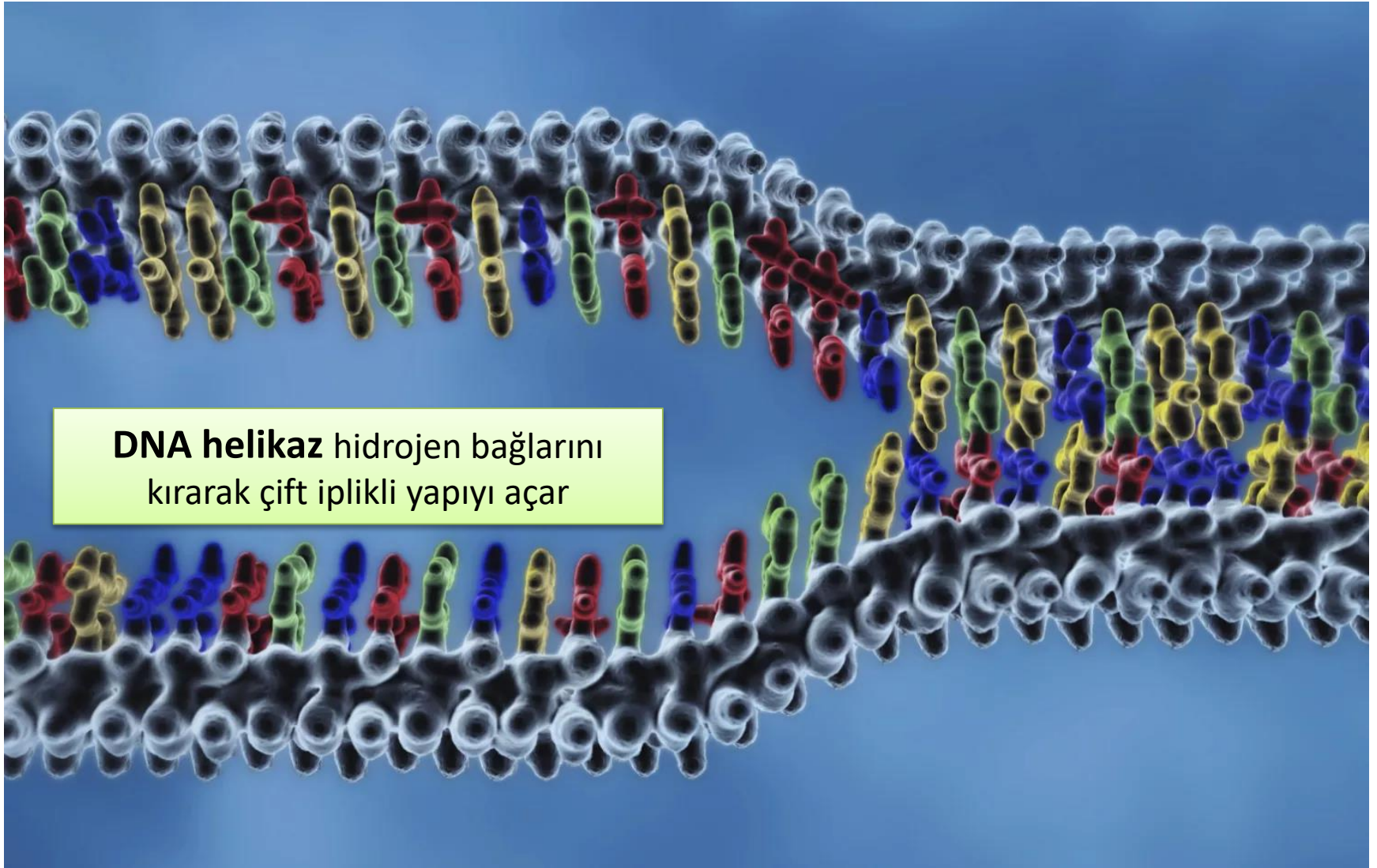
Sentezin başladığı Replikasyon çatalında replikasyonda iş gören 4 temel yapı vardır;

- **DNA helikaz**, DNA sarmalını çözen enzim
- **Primaz**, DNA sentezinin başlayabilmesi için gerekli olan RNA primerlerini (RNA öncül molekül) sentezleyen enzim
- **DNA Polimerazlar**, kalıp zincire komplementer yeni DNA zincirini sentezleyen enzim
- **Tek zincire bağlanan (SSB) proteinler**, replikasyon çatalının sürekliliğini sağlayan ,tek DNA ipliğine bağlanarak katlanmayı önleyen proteinler

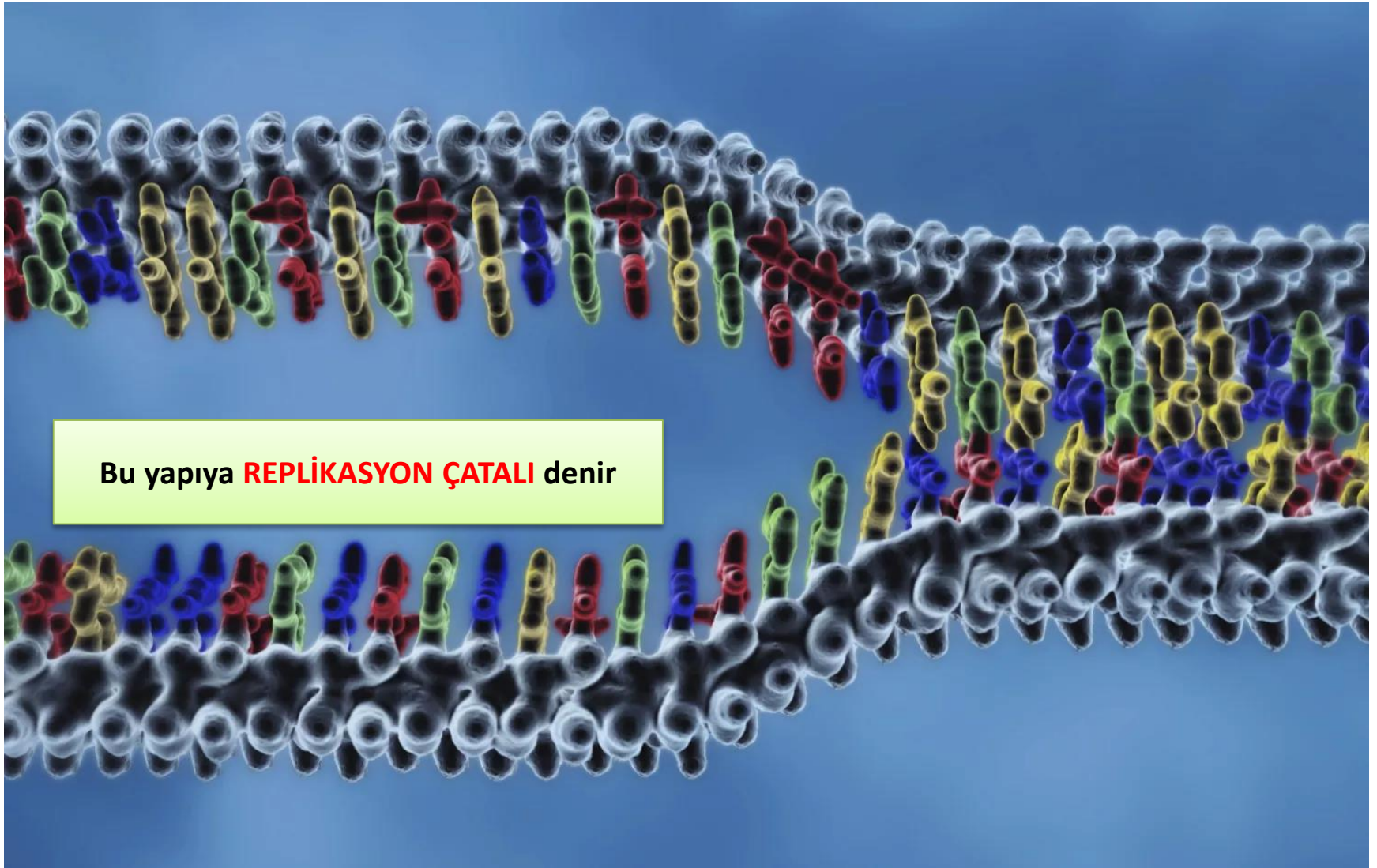
DNA'nın replikasyonu: Başlama



DNA'nın replikasyonu: Başlama

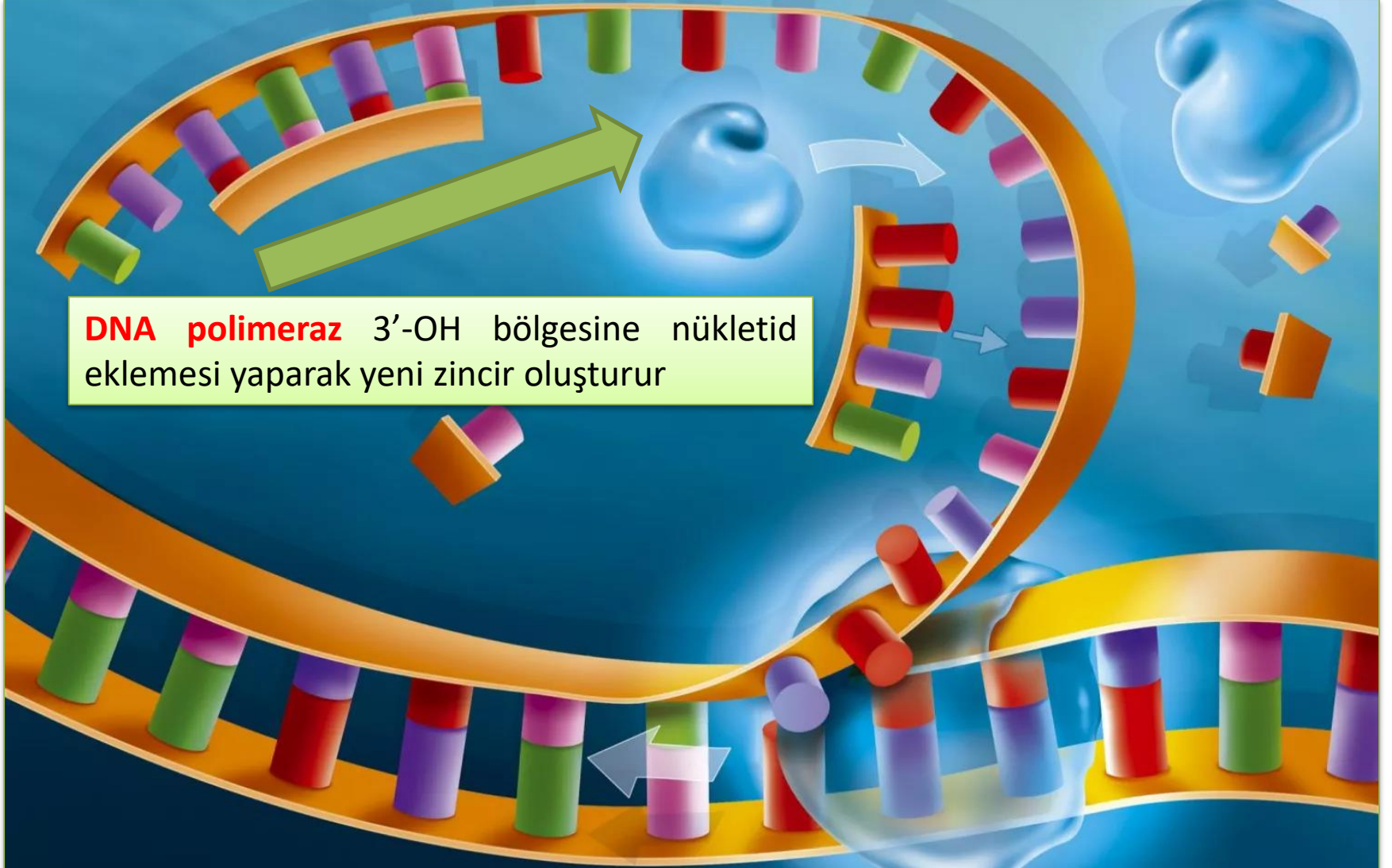


DNA'nın replikasyonu: Başlama

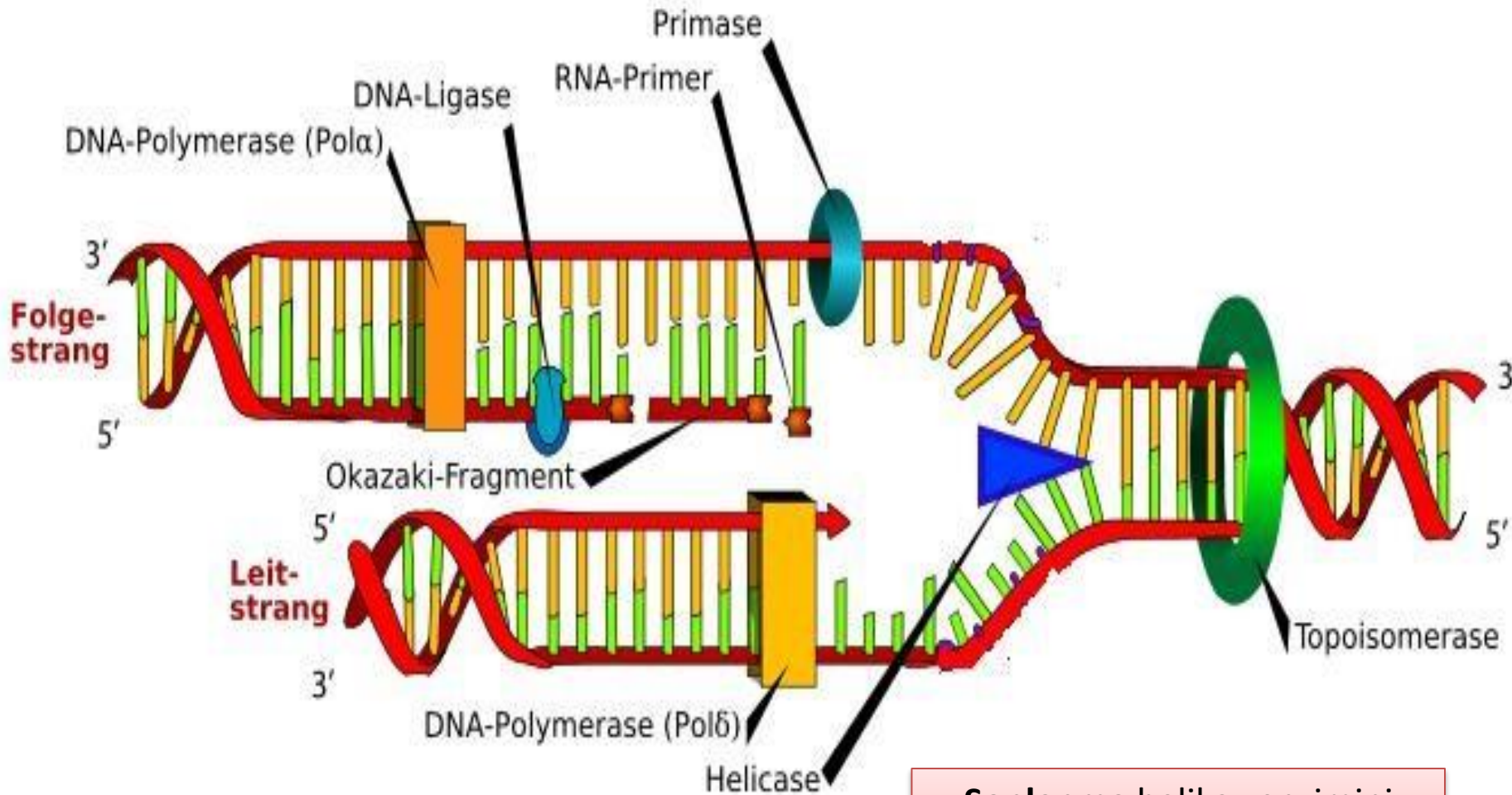


Bu yapıya **REPLİKASYON ÇATALI** denir

DNA'nın replikasyonu: UZAMA



DNA'nın replikasyonu: sonlanma



Sonlanma helikaz enzimini inhibe eden enzimler aracılığıyla gerçekleşir

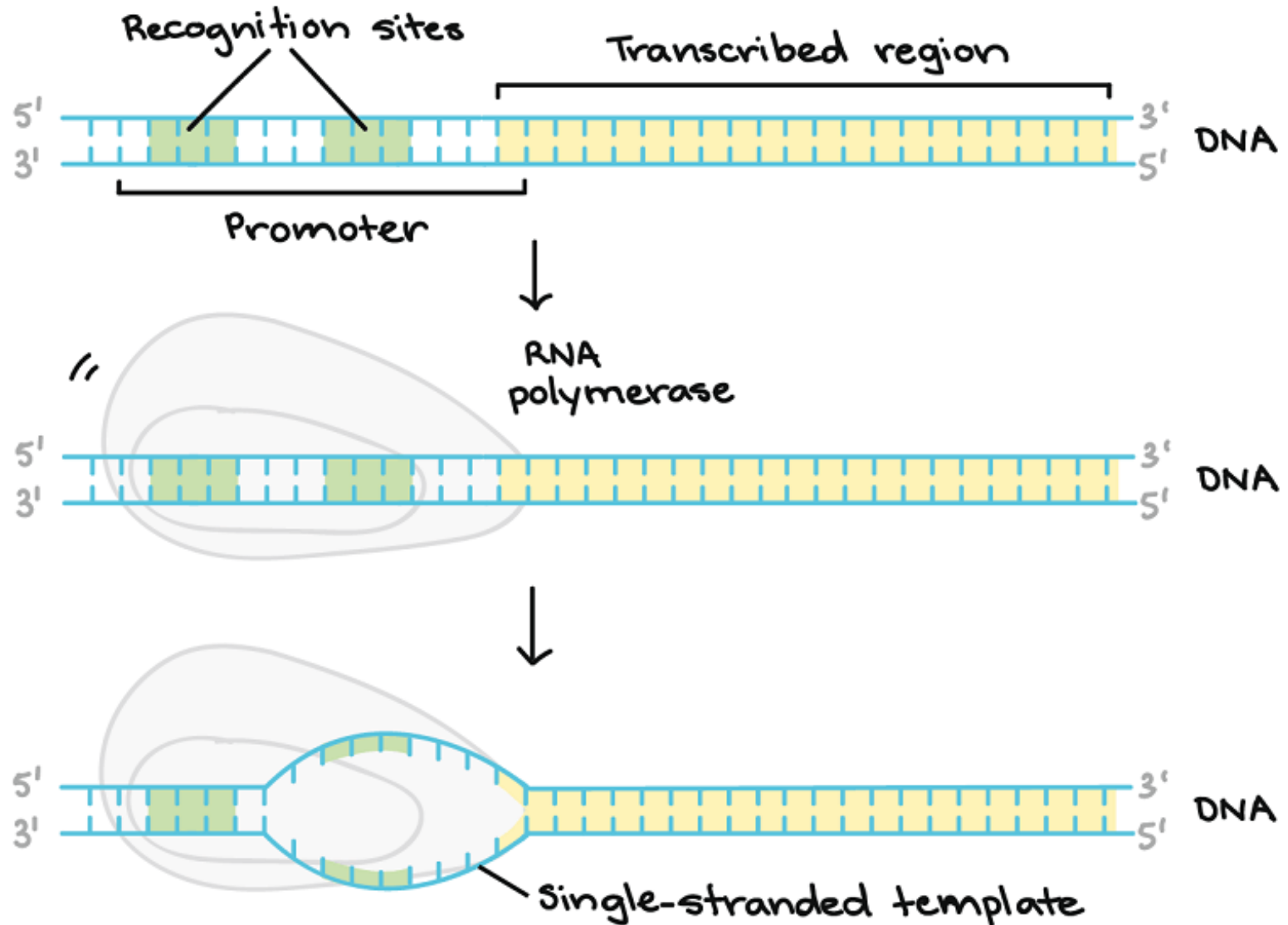
Protein sentezinde 3 tip RNA rol oynar

- **Ribozomal RNA (rRNA)**
 - Ribozomlarda bulunur
 - Değişik proteinlerle birlikte protein sentezinin olduğu ribozomları oluştururlar.
- **Transfer RNA (tRNA)**
 - En küçük RNA molekülleri (4S)
 - Her tRNA kendisine özgün aa taşır ve protein sentezi olan yere götürür
 - Protein sentezi olan yerde, mRNA daki koda uygun olarak aa'ı peptid zincirine eklerler.
- **Mesajcı RNA (mRNA)**
 - DNA'dan aldığı genetik bilgiyi protein sentezi için sitozole taşır.
 - mRNA, sitozolde, protein sentezi için kalıp olarak kullanılır

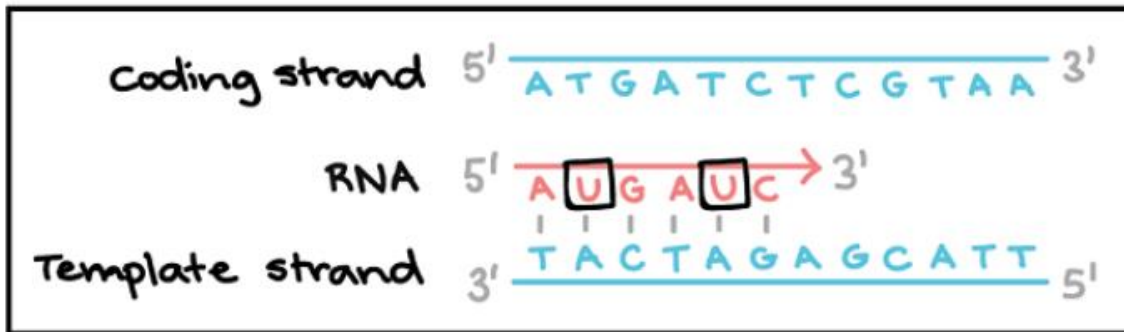
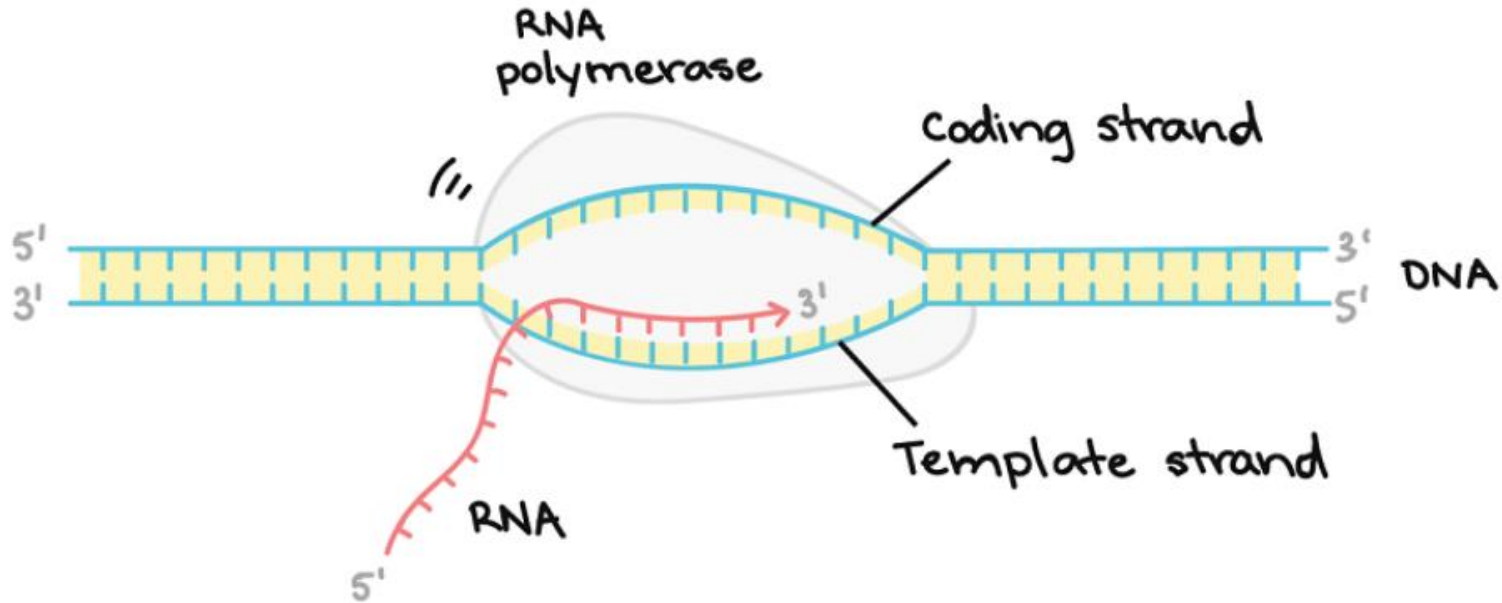
RNA Sentezinin Basamakları

- 1. Başlama
 - DNA'da transkripsiyonu yapılacak genin genellikle başında bulunan ve o genin özel bir bölgesine RNA polimerazın bağlanması ile transkripsiyon başlar(promotor bölge)
- 2. Uzama
 - Holoenzim, promotor bölgeyi tanıyıp oturduktan sonra, DNA heliksi açılmaya başlar ve RNA polimeraz transkripti sentezler.
- 3. Sonlanma
 - Tek iplikçikli RNA transkriptinin uzaması, bir sonlanma sinyali alana kadar devam eder. Bu sinyal, spontan olabilir

Transkripsiyon: Başlama

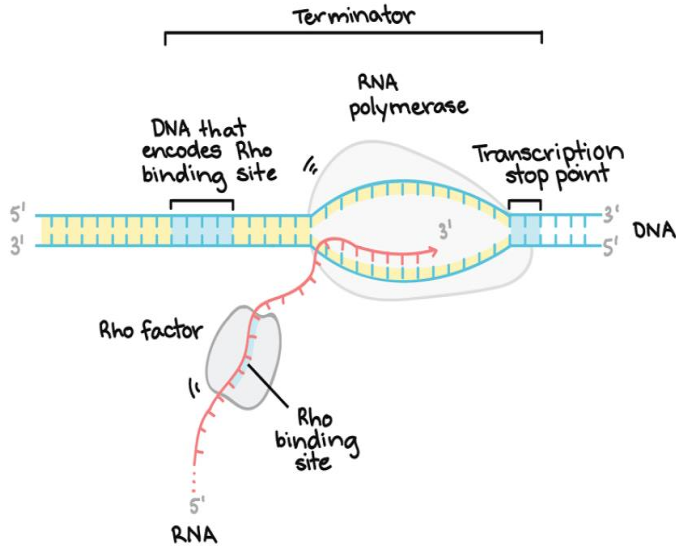


Transkripsiyon: Uzama

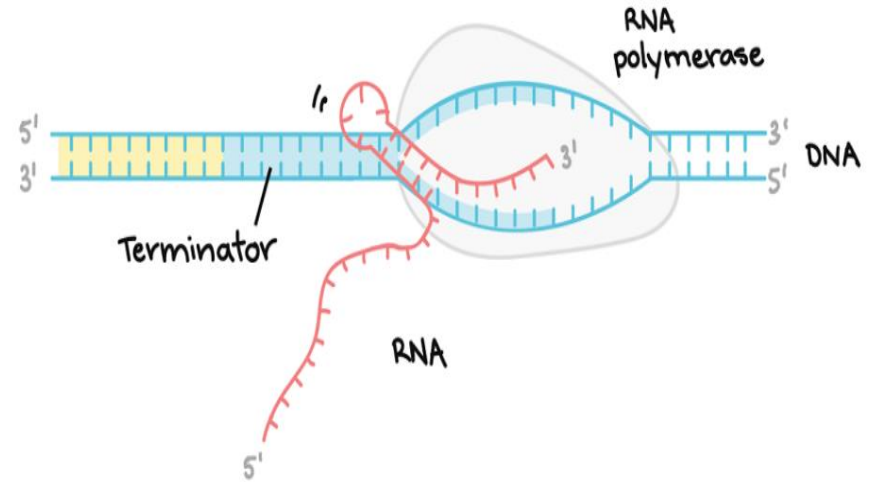


Transkripsiyon: Sonlanma

Rho-dependent termination



Rho-independent termination



Rho bağımsız sonlanma RNA da 2 yapısal özellik bulunmalı:

1. RNA transkripti saç tokası (hairpin loop) şeklinde bir kıvrım oluşturmali Saç tokasının alt kısmında GC zengin bir bölge bulunur. Yapının dayanıklılığını artırır.
2. Kıvrımı takip eden RNA 'nın uç noktasında bir dizi U bazı bulunur. DNA daki Adeninler ile eşleşir ve A-U arası 2H bağı olduğundan zayıftır. Bu, yeni sentezlenen RNA'nın DNA'dan ayrılmasını kolaylaştırır.

Genetik Kod

❓ Bir nükleotid dizesinin karşılık geldiği aminoasit dizesidir

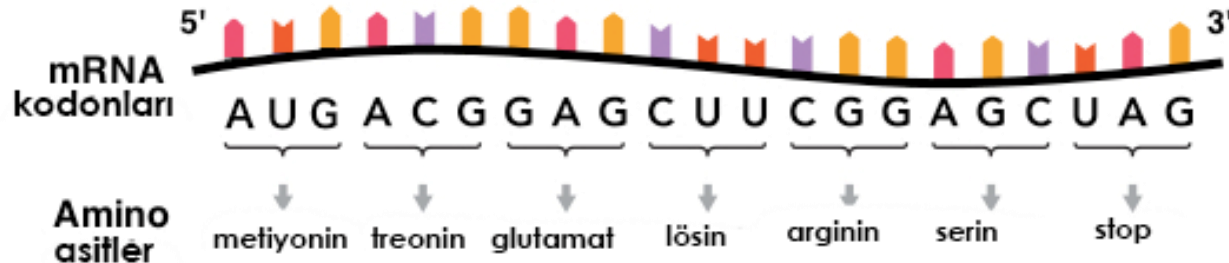
❓ nükleotit bazı bir kodon oluşturur

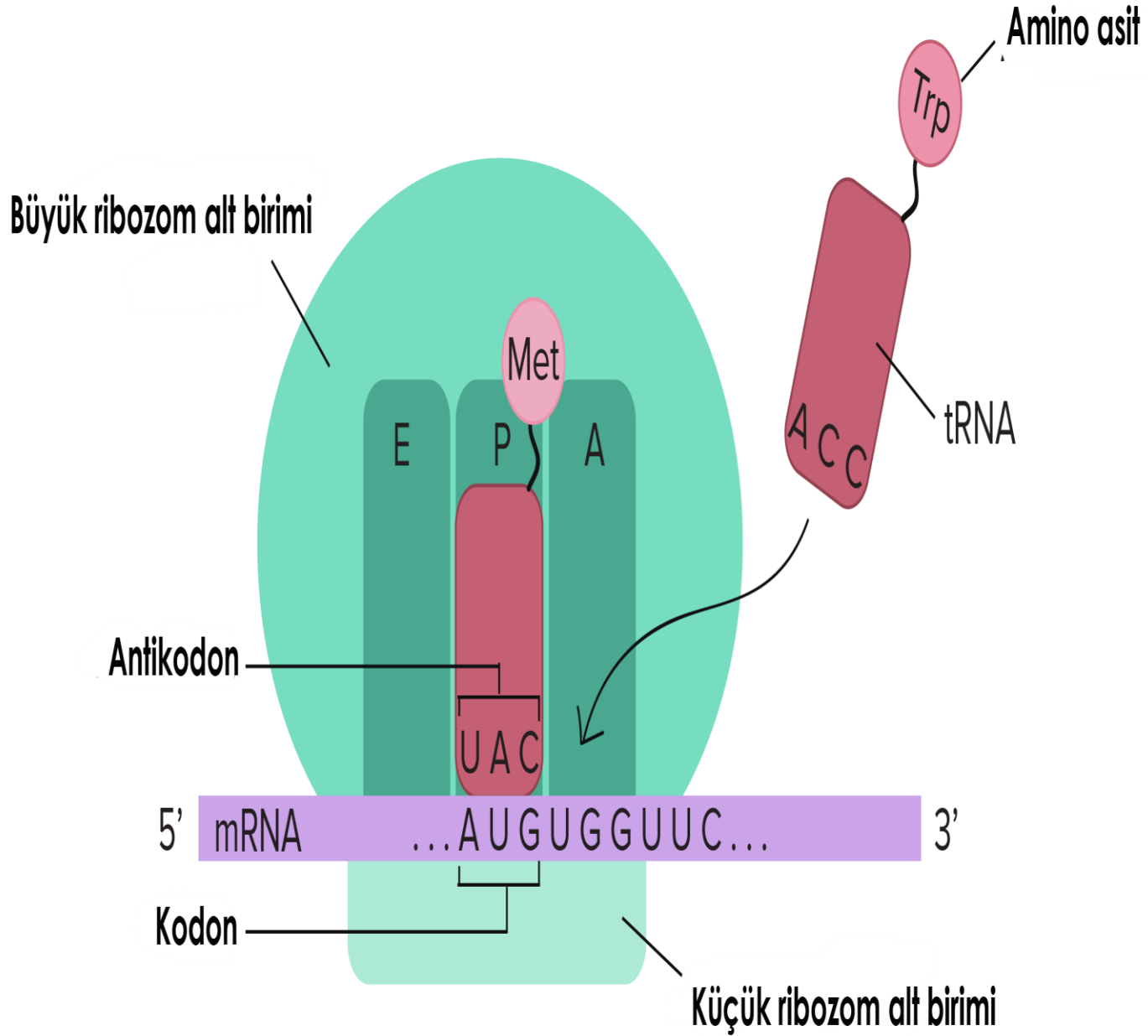
❓ Bir gende sentezlenecek proteinin uzunluğu ile orantılı sayıda kodon bulunur

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

Kodonlar

- mRNA'da bulunan A, U, C, G bazlarından oluşur.
- Bir kodonda bu bazlardan 3'ü bulunur ve bir aminoasite karşılık gelir.
- Kodonları oluşturan nükleotit dizileri 5' uçtan 3' uca doğru yazılır.
- 64 değişik kombinasyon olabilir (4^3)
- **5'-AUG-3'** Başlangıç kodonudur
- **UAA, UAG, UGA** kodonları hiçbir aa kodlamazlar mRNA bu kodonlara gelince peptid zinciri sentezi durur





Translasyonun özeti

Polipeptit yapmak için bir mRNA nasıl "okunur"? Translasyonda önemli rolleri olan iki molekül türü tRNA'lar ve ribozomlardır.

Transfer RNA'lar veya tRNA'lar, mRNA kodonlarını şifreledikleri amino asitlere bağlayan moleküler "köprülerdir". Her tRNA'nın bir ucu belirli mRNA kodonlarına bağlanabilen ve antikodon denilen üç nükleotit dizisine sahiptir. tRNA'nın diğer ucu kodonlar tarafından belirlenen amino asitleri taşır.

tRNA'nın birçok farklı türü bulunur. Her bir tür bir veya birkaç kodon okur ve o kodonlarla eşleşen doğru amino asidi getirir.

Ribozomlar

Ribozomlar polipeptitlerin (proteinlerin) inşa edildiği yapıdır. Protein ve RNA'dan oluşurlar (ribozomal RNA veya rRNA). Her bir ribozomun biri büyük biri küçük iki alt birimi vardır ve bunlar bir mRNA etrafında bir araya gelirler

Translasyonun basamakları

- **Başlangıç: İnisiyasyon**

- İnisiyasyonda ribozom okunmak için mRNA'nın etrafında ve ilk tRNA'nın etrafında (başlangıç kodonu AUG ile eşleşen metiyonini taşıyan) toplanır. İnisiyasyon kompleksi denilen bu düzenleme, translasyonun başlaması için gereklidir.

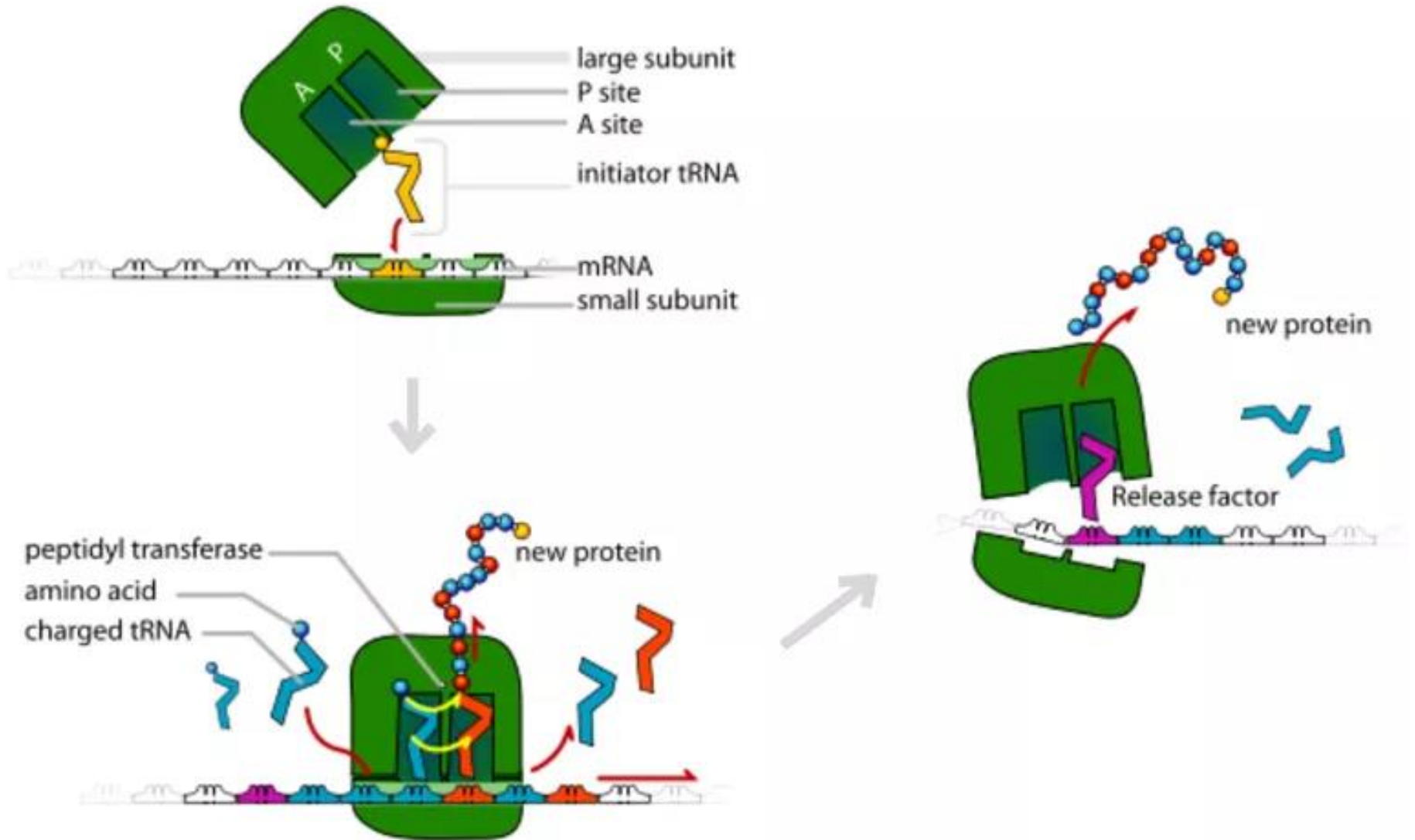
- **Zinciri uzatma: Elongasyon**

- Elongasyon amino asit zincirlerinin daha uzun olduğu aşamadır. Elongasyonda mRNA bir seferde bir kodon olacak şekilde okunur ve her bir kodonla eşleşen amino asit büyüyen protein zincirine eklenir.
- Her seferinde yeni bir kodon ortaya çıkarılır:
- Eşleşen bir tRNA kodona bağlanır
- Var olan amino asit zinciri (polipeptit) kimyasal tepkime yoluyla tRNA'nın amino asidine bağlanır
- Ribozom mRNA üzerinde bir kodon ileri kayar, böylece okunmak için yeni bir kodon ortaya çıkar

- **Bitirme: Terminasyon**

- Terminasyon tamamlanmış polipeptit zincirinin açığa çıktığı aşamadır. Bir stop kodonu (**UAG, UAA veya UGA**) tRNA'sından zinciri ayıran biri dizi olayı tetikleyerek ribozoma girdiğinde başlar ve ribozomun dışarı çıkmasını sağlar.
- Terminasyondan sonra polipeptit 3 boyutlu şekle girmeye, hücre içinde doğru yere sevk edilmeye veya işlevsel bir protein olarak işini yapmadan önce diğer polipeptitlerle birleşmeye ihtiyaç duyabilir.

Translasyonun özeti



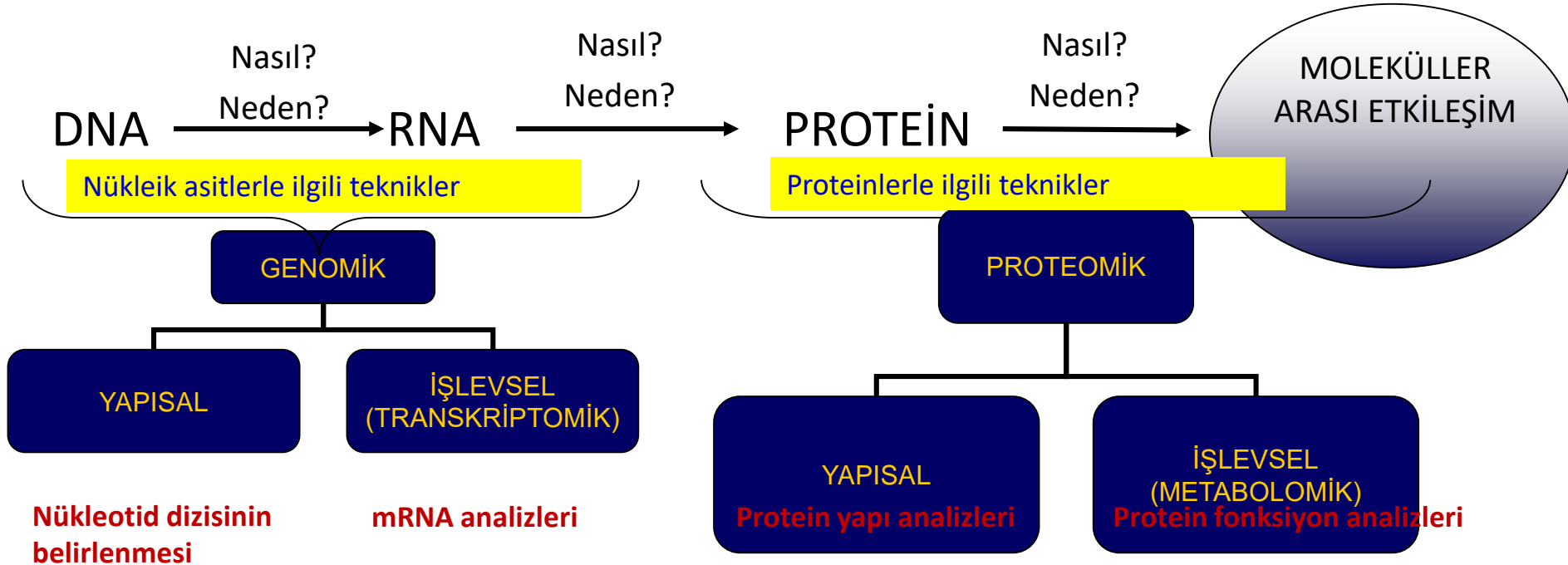
MOLEKÜLER BİYOLOJİDE ANA KURAL ve TEMEL ÇALIŞMA ALANLARI

Transkripsiyonel kontrol

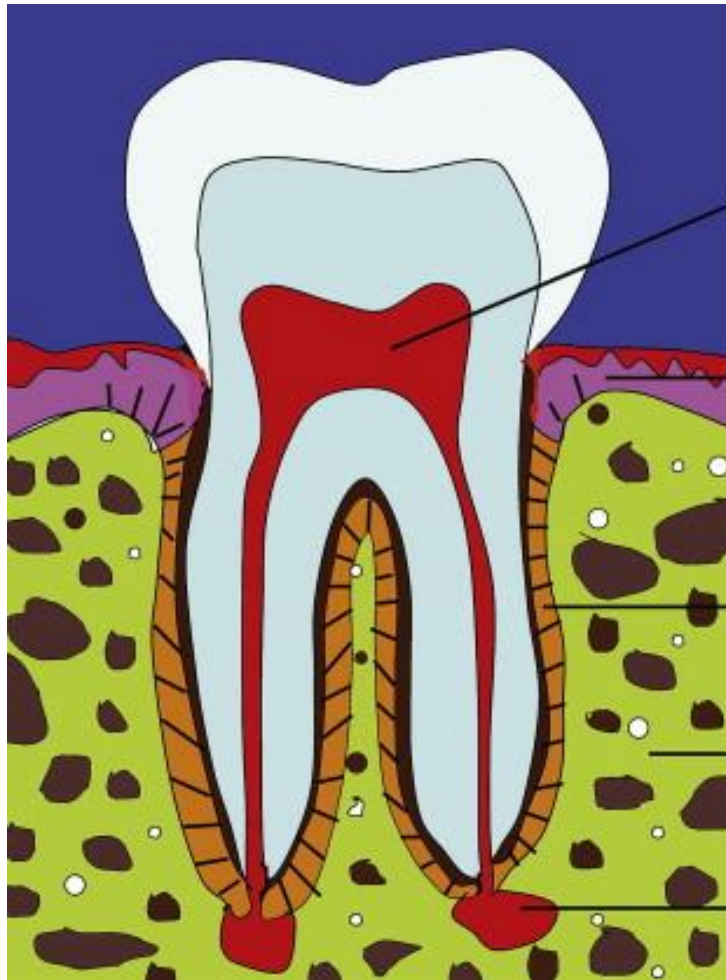
Translasyonel kontrol

Translasyon sonrası Kontrol (post-translasyonel modifikasyonlar)

Gen dizisi (DNA) ►►► transkriptler (mRNA) ►►► primer protein ürünleri ►►► fonksiyonel proteinler



Dişte Kök hücre



- Dental Pulp
 - DPSCs (Gronthos *et al.*, 2000; Miura *et al.*, 2003; Laino *et al.*, 2005; Paino *et al.*, 2010)
 - SHED (Miura *et al.*, 2003)
 - SP population (Sugiyama *et al.*, 2011)
 - IDPSCs (Alongi *et al.*, 2010)
- Gingiva
 - Gingival MSCs (Egusa *et al.*, 2010; Tang *et al.*, 2010; Tomar *et al.*, 2010)
- PDL
 - rPDLSCs (Seo *et al.*, 2004; Singhatanadgit *et al.*, 2009; Zheng *et al.*, 2009; Silvério *et al.*, 2010)
 - aPDLSCs (Wang *et al.*, 2011)
 - iPDLSCs (Park *et al.*, 2011)
- Alveolar Bone
 - Alveolar bone MSCs (Matsubara *et al.*, 2005; Akintoye *et al.*, 2008)
- Apical Papilla
 - SCAP (Sonoyama *et al.*, 2006; 2008)
- Dental follicle
 - DFCs (Morsczeck *et al.*, 2005; d'Aquino *et al.*, 2011)
- Inflamed periapical Tissue
 - MSCs (Liao *et al.*, 2011)