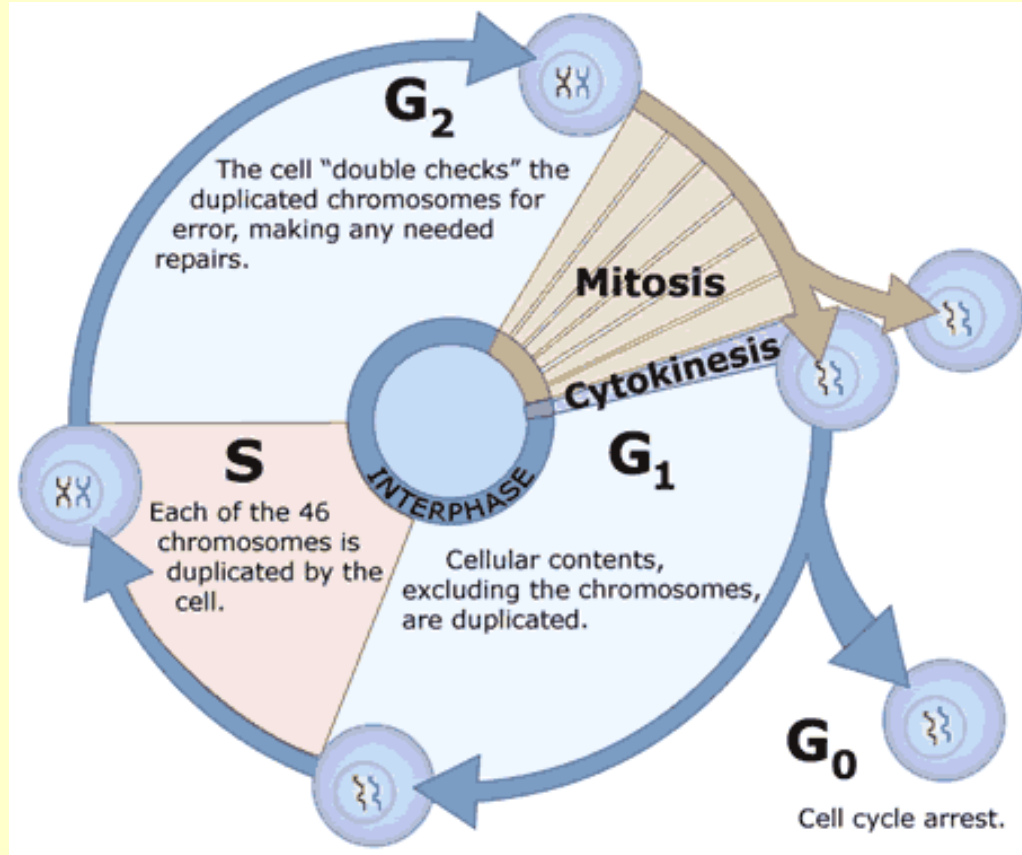
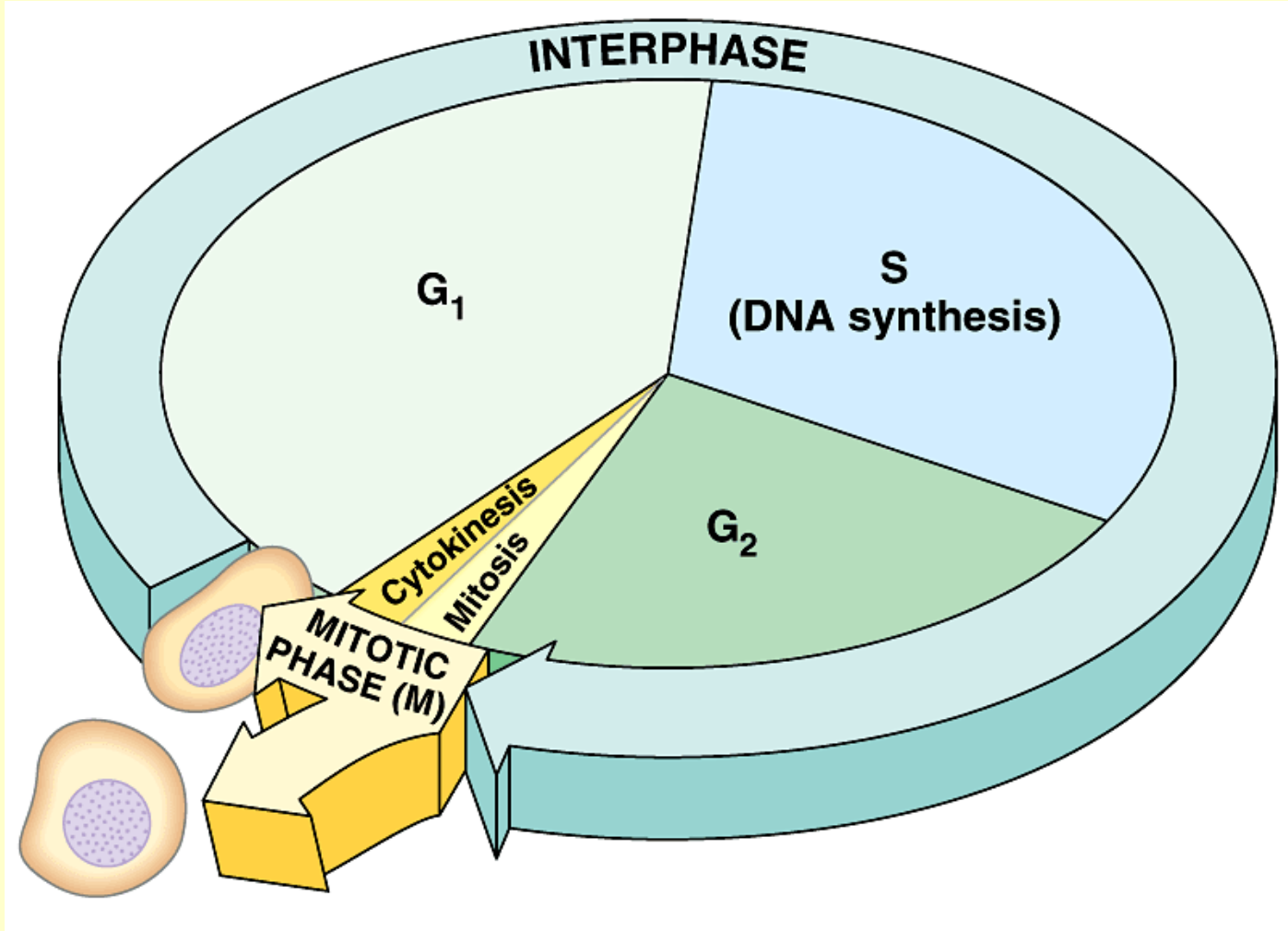


Genetik Bilginin Ekspresyonuna Genel Bakış

Hücre yaşam döngüsünde Mitoz, G_1 , S, G_2 evreleri tanımlanır. Farklılaşmasını tamamlamış ve bölünmesi duran hücrelerin dinlenme evresi olarak G_0 evresi de düşünülmektedir.

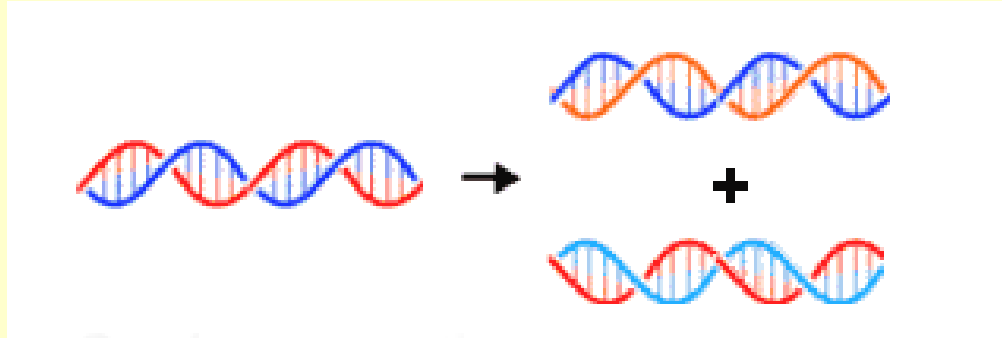


Hücre döngüsünde S evresi, DNA sentezinin (replikasyon) olduğu evredir; 6-8 saat sürer



DNA replikasyonu

DNA'nın replikasyonu, DNA molekülünün, sakladığı genetik bilgilerin sonraki nesillere aktarılması için kendi kopyasını oluşturmasıdır



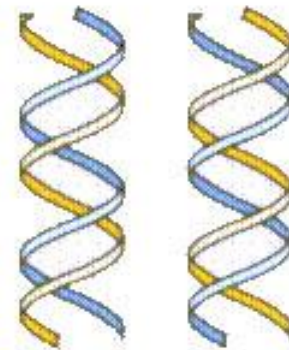
Bugün kabul gören görüşe göre DNA'nın replikasyonu semikonservatiftir; bir DNA molekülünün iki kolundan her biri yeni bir DNA kolu sentezi için bir kalıp olarak görev görür ve sonuçta meydana gelen iki yeni DNA molekülü yeni ve eski kollar içerirler

Semiconservative replication

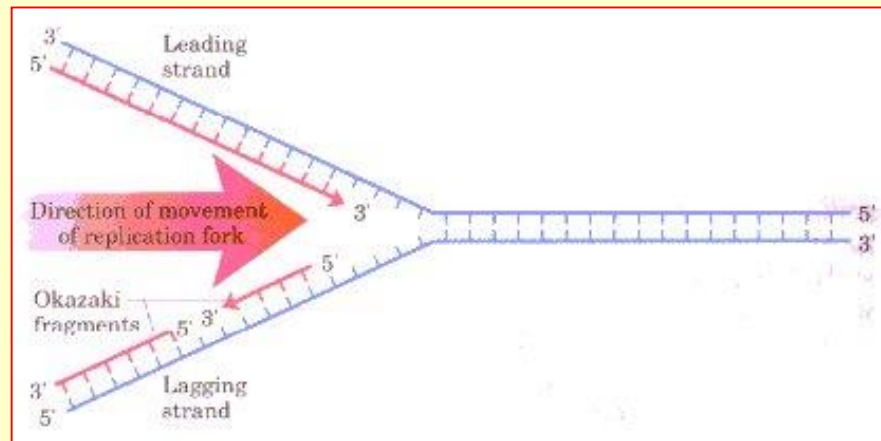
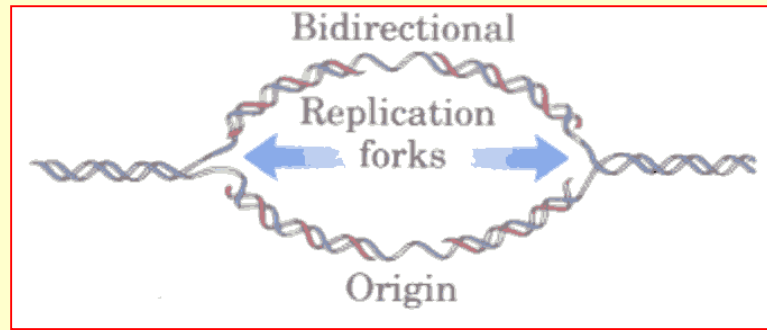
Original DNA
Helix



DNA helices
after one round
of replication

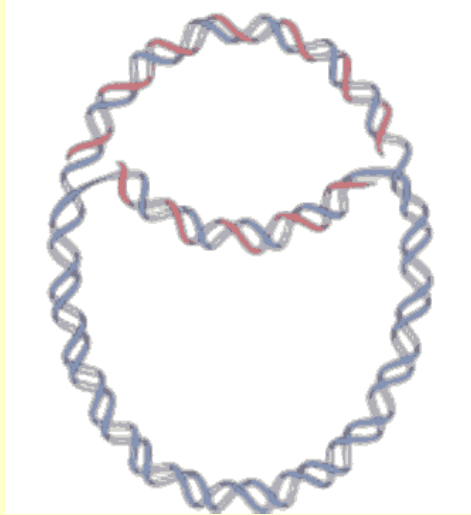


DNA replikasyonu, *orijin* diye adlandırılan bir başlama noktasında başlar ve genellikle iki yöndeki replikasyon çatallarında 5' → 3' yönünde ilerler; kalıp olarak görev gören kol 3' → 5' yönünde okunur



E.Coli kromozomunda dairesel şekilli DNA molekülünün replikasyonu beş aşamada gerçekleşir:

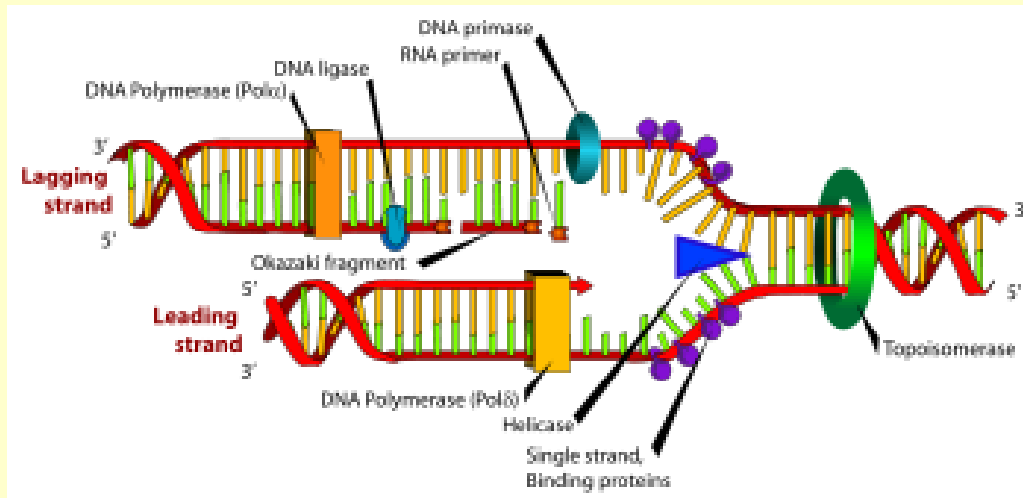
- 1) Parental çift heliksin açılması.**
- 2) Bir oligonükleotid primerinin sentezi.**
- 3) DNA zincirinin 5' → 3' yönünde büyümesi.**
- 4) Primerin çıkarılması.**
- 5) Yeni sentez edilen DNA zincirinin birleşmesi**



Helikaz denen bir enzim, replike olacak DNA çift heliksinin kıvrımlarını açar. Çentikleyici ve yeniden kapatıcı enzimlere **DNA topoizomerazları** denilir

Bir defa DNA kıvrımı açıldıktan sonra **primaz** denen spesifik bir *RNA polimeraz*, kromozom DNA'sının replikasyonunun başlangıcını temsil eden özel bir bölgesini tamamlayıcı ve primer RNA veya öncü RNA denen kısa bir RNA şeridi sentez eder

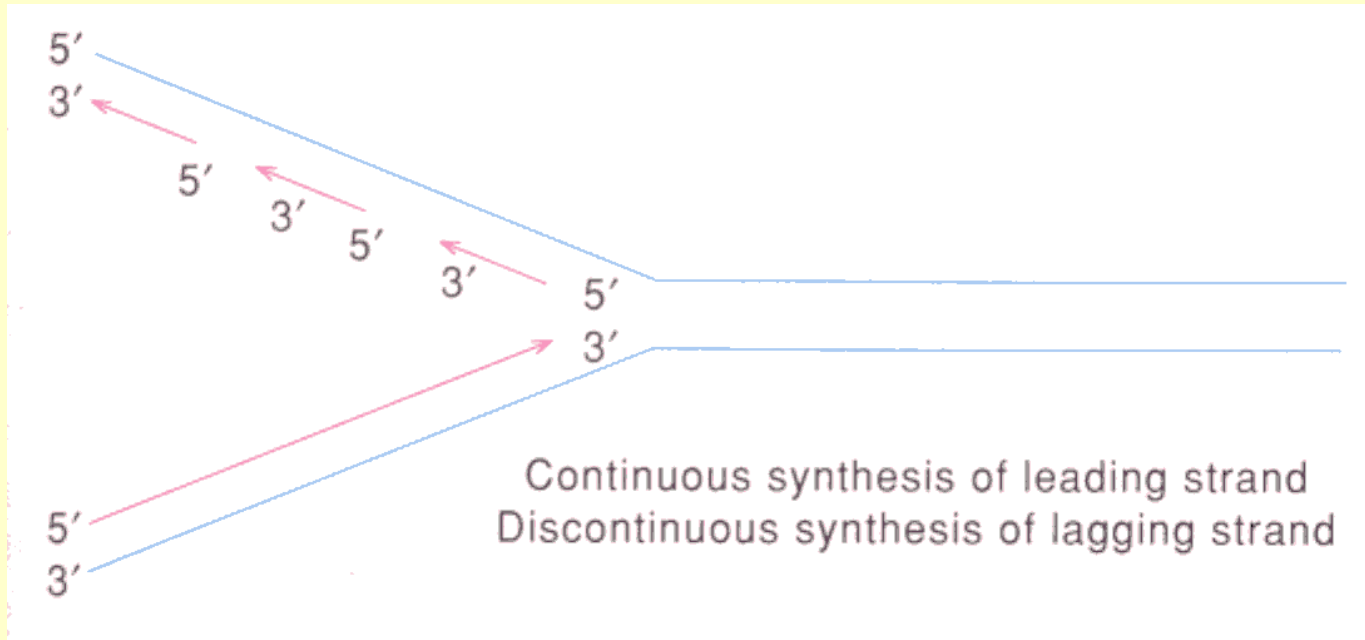
DNA çift heliksi çatallanma noktasında açıldıktan ve primaz aşamaları tamamlandıktan sonra **DNA polimerazların** etkisiyle uygun deoksinükleozid trifosfatlardan (dNTP) deoksinükleozid monofosfatların (dNMP) girişiyle DNA polimerizasyonu başlar ve devam eder



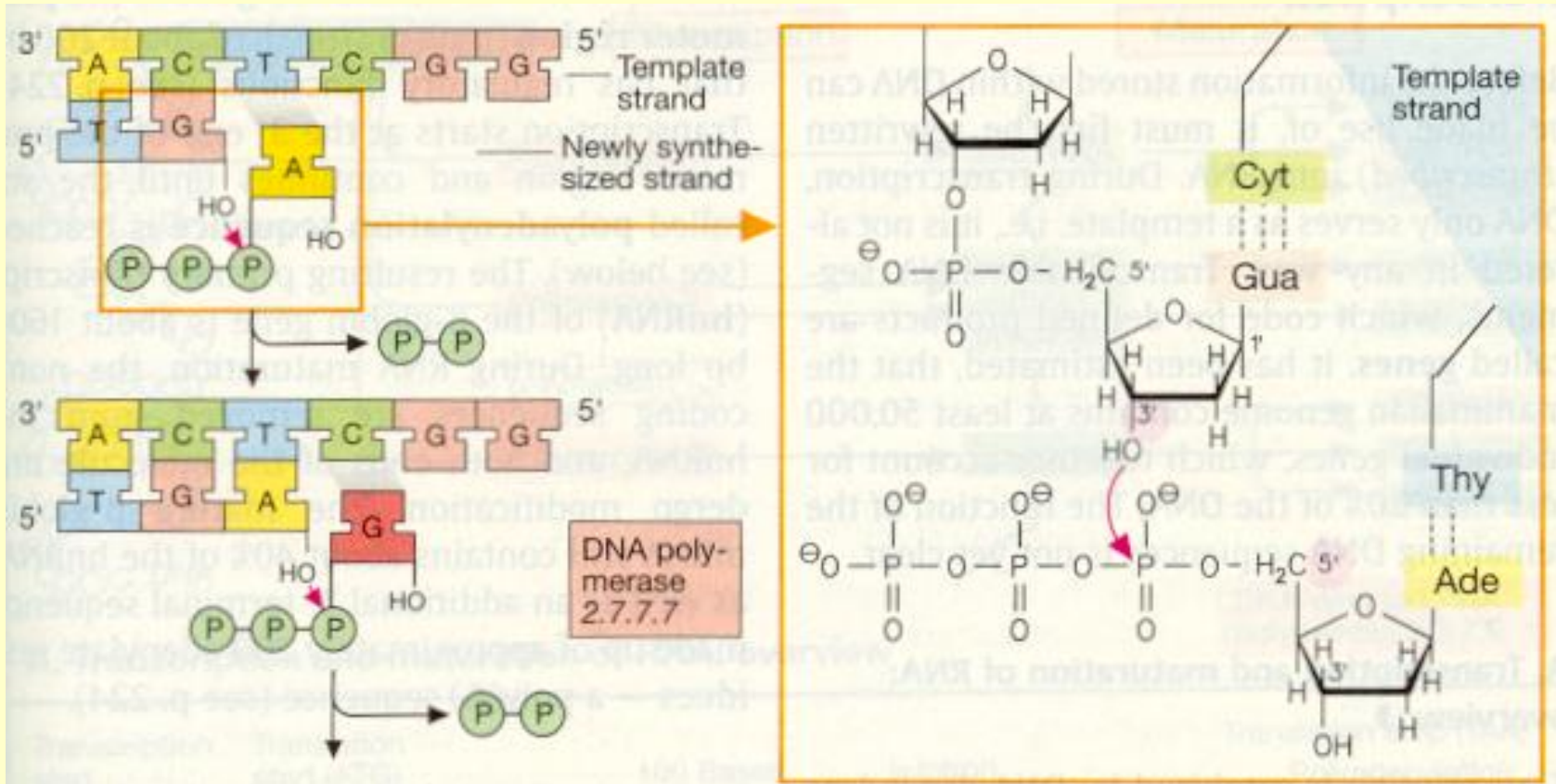
E.coli'den izole edilen üç çeşit DNA polimeraz vardır. Bir *E.coli* hücresi, yaklaşık 400 molekül DNA polimeraz I, 40 molekül DNA polimeraz II ve 10 molekül DNA polimeraz III içerir

Bilinen bütün DNA polimerazlar zincir uzamasını özellikle 5'→3' yönünde katalize ettiklerinden zincir uzaması, öncü şerit denen şeritte devamlı olurken geciken şerit denen diğer şeritte kesintili olur

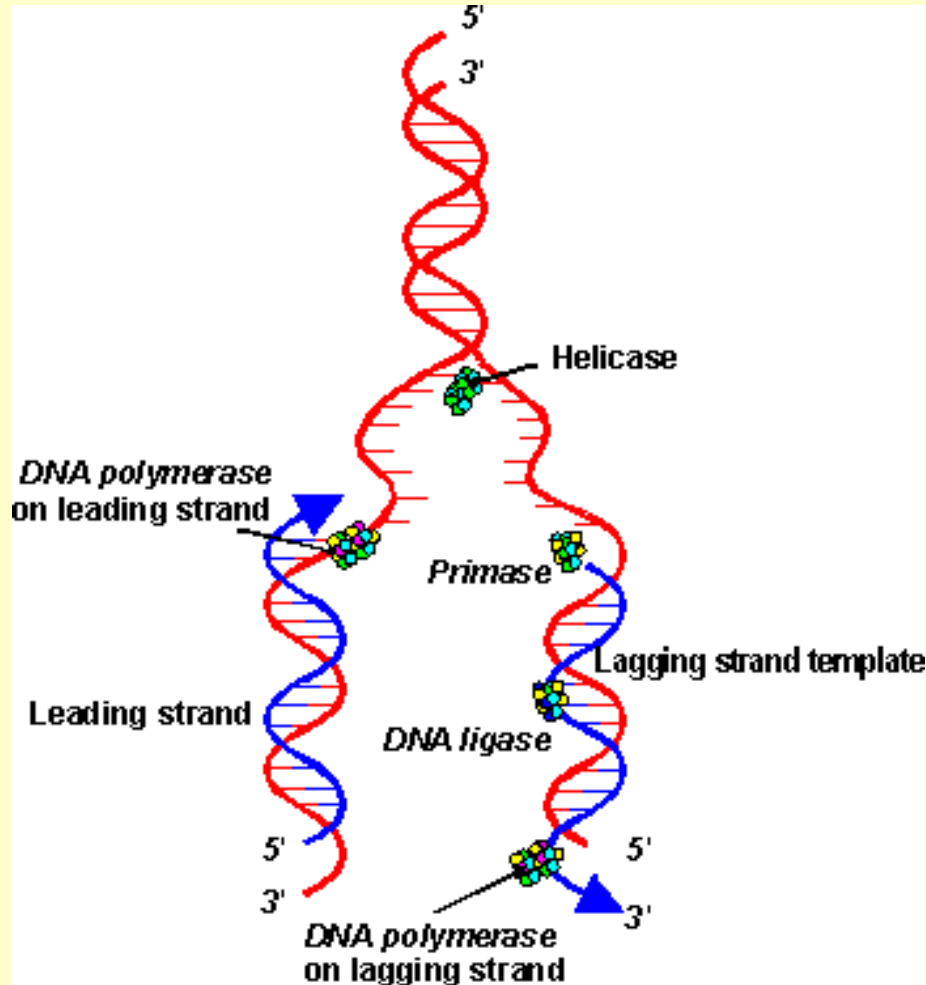
Geciken şerit üzerinde oluşan küçük polinükleotid parçalarına **okazaki parçaları** denmiştir; bunlar, DNA replikasyonunda ara ürünlerdir



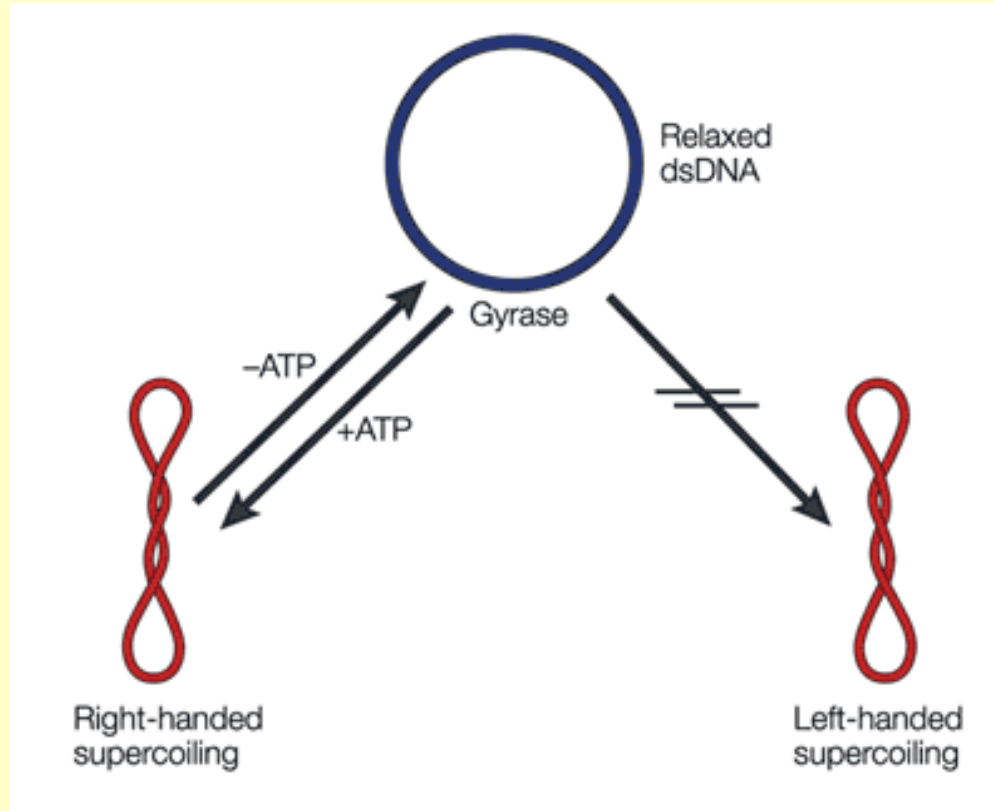
DNA replikasyonunda *DNA polimerazların* etkisi, kalıp kolun karşısında büyüyen DNA koluna uygun deoksinükleozid trifosfatlardan (dNTP) deoksinükleozid monofosfatların (dNMP) girişini sağlamaktır



Okazaki parçaları sentez edildikten sonra DNA polimeraz I'in 5'→3' ekzonükleaz aktivitesi vasıtasıyla RNA primeri çıkarılır; **DNA ligaz**, kalan çentikleri kapatır

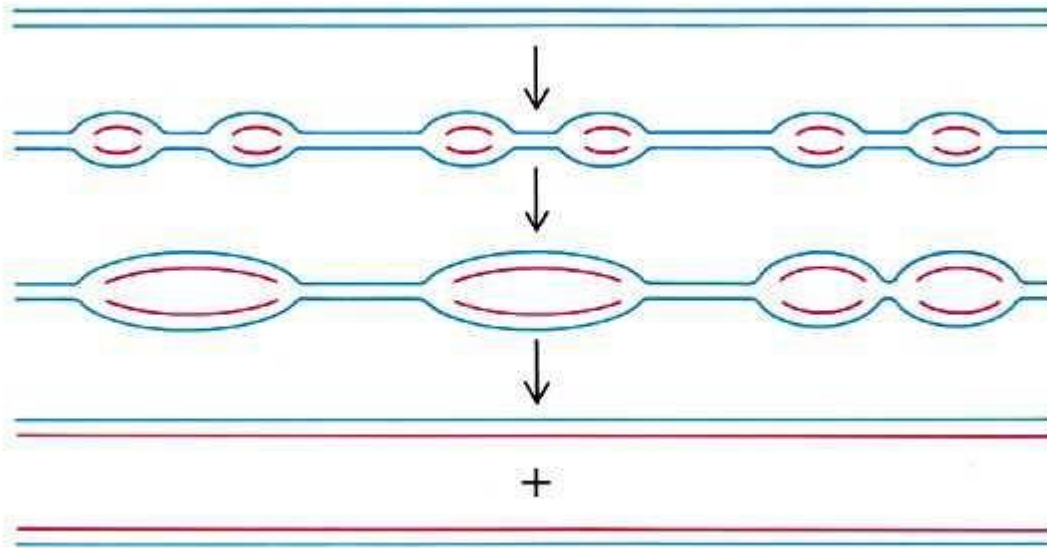


Yeni bir DNA şeridinin sentezi tamamlandıktan sonra *DNA giraz*, replike olmuş DNA'nın tekrar doğal haline kıvrılmasına yardımcı olur



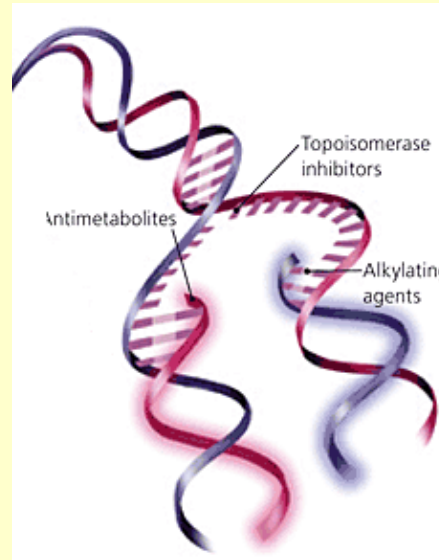
Ökaryotik hücrelerde de DNA replikasyonu semikonservatiftir ve çift yönlü cereyan eder. Öncü şeritte devamlı, geciken şeritte kesintili olur. Ancak ökaryotik hücrede DNA replikasyonu, kromatin üzerinde binlerce yerde birden başlar ve devam eder

Ökaryotik hayvansal hücrelerde α , β , γ -DNA polimeraz tipleri bulunmuştur



Mitomycin A, alkilleme suretiyle; distamycin A, streptonigrin ve bleomycin, DNA ile kompleks oluřturma suretiyle prokaryotlarda DNA replikasyonunu inhibe ederler ve böylece bakteriyostatik etki gösterirler

Mitomycin A, alkilleme suretiyle; distamycin A, streptonigrin ve bleomycin, DNA ile kompleks oluřturma suretiyle; cytosin-arabinosid, DNA polimeraz inhibisyonu suretiyle gibi çeşitli mekanizmalarla ökaryotlarda DNA replikasyonunu inhibe ederler

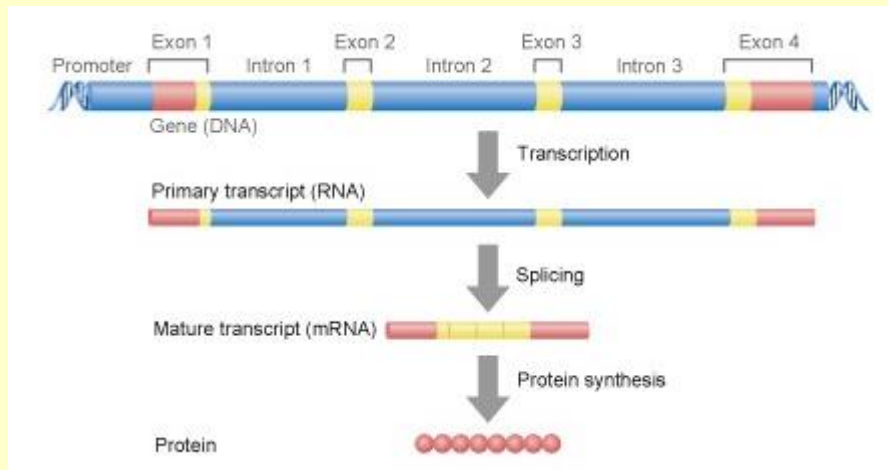


Gen ifadesi (gen ekspresyonu)

DNA'da saklanan genetik bilgilerin bir RNA molekülü (mRNA, tRNA, rRNA) sentezi suretiyle kopyalanması veya yazılmasına **transkripsiyon** adı verilir

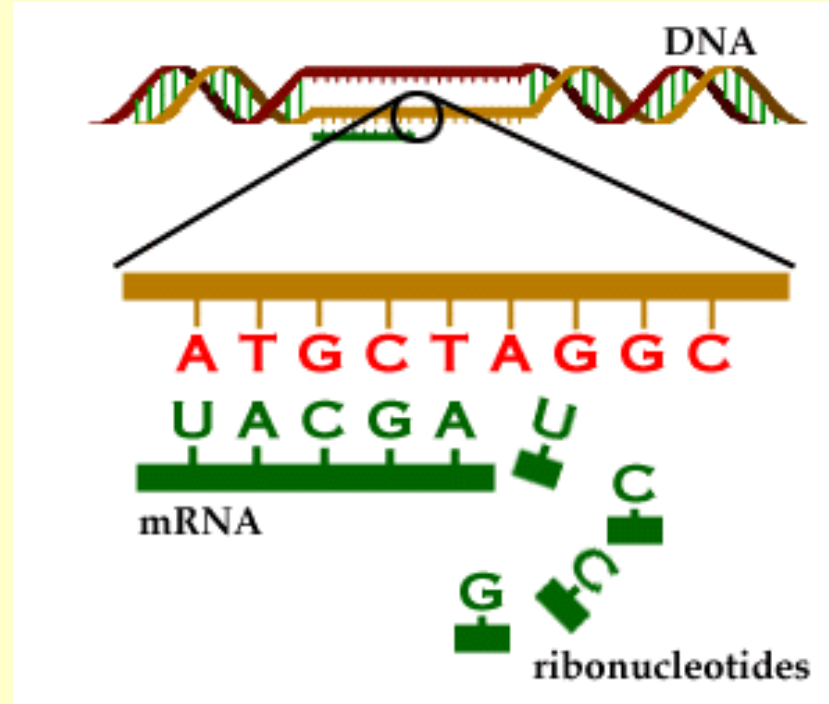
Transkripsiyonla RNA'ya kopyalanan, bir protein molekülüne ait genetik bilgilerin okunması veya bir protein molekülü haline çevrilmesine **translasyon** adı verilir

Transkripsiyon ve translasyon olaylarının toplamı, **gen ifadesi (gen ekspresyonu)** olarak tanımlanır

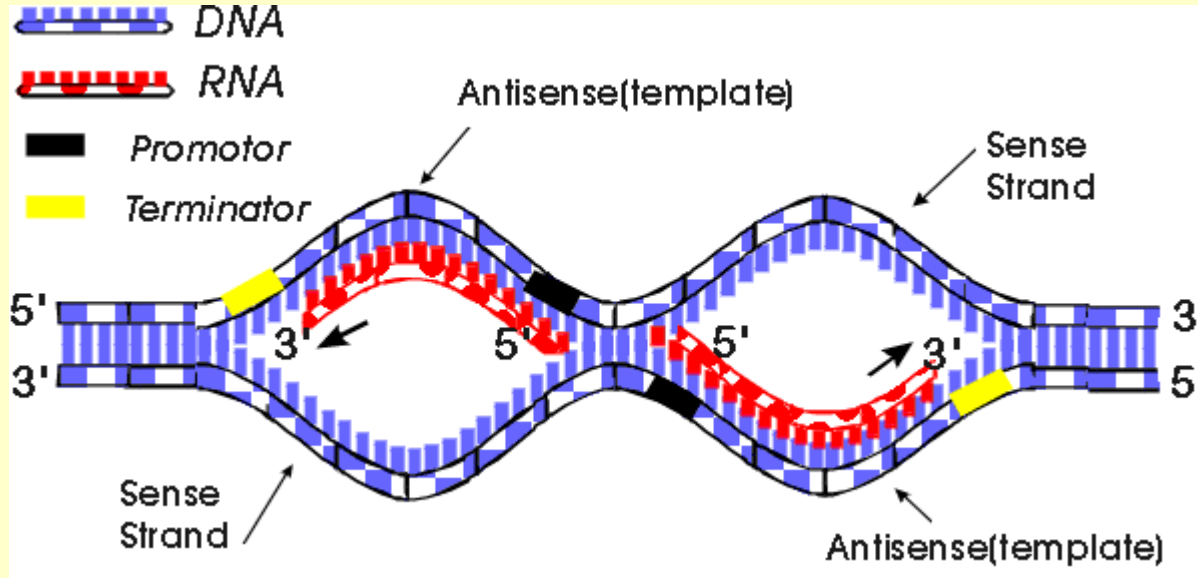


Transkripsiyon

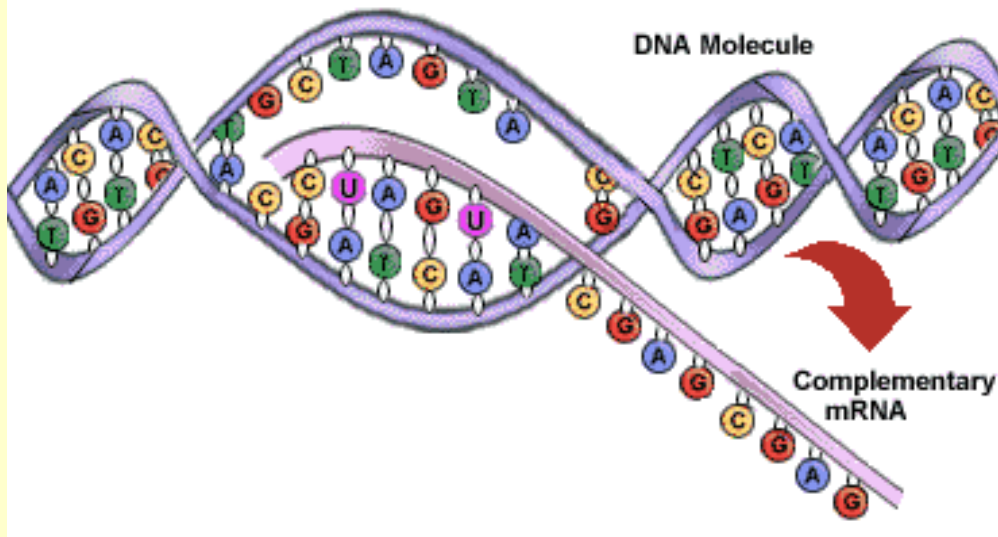
Transkripsiyon, DNA'da saklanan genetik bilgilerin bir RNA molekülü (mRNA, tRNA, rRNA) şeklinde kopyalanması veya yazılması olayıdır



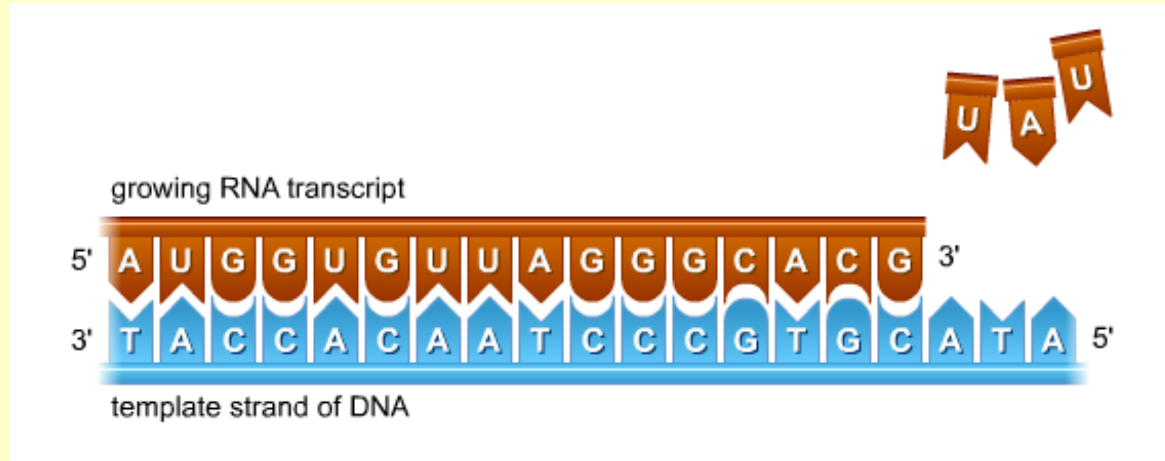
Çift kollu DNA molekülünde bir kol, bazı genler için kalıp kol olarak bazı genler için ise kalıp olmayan kol olarak görev görebilir. Bir DNA molekülü üzerinde çeşitli kalıp kollar bulunur



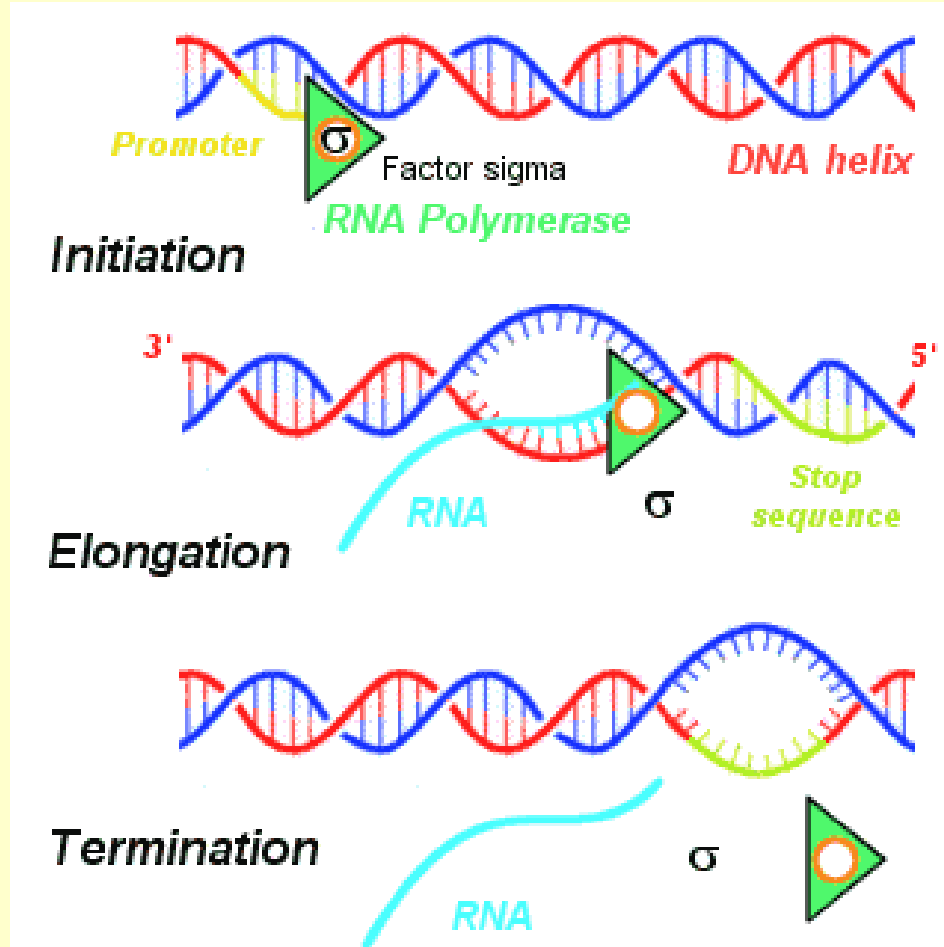
Bir RNA molekülü, DNA'nın kalıp kolunun dizilişini bütünleyici ribonükleotidlerin ATP, GTP, CTP ve UTP'tan pirofosfatlar ayrılması suretiyle polimerizasyonu sonucunda, 5' → 3' yönünde sentezlenir



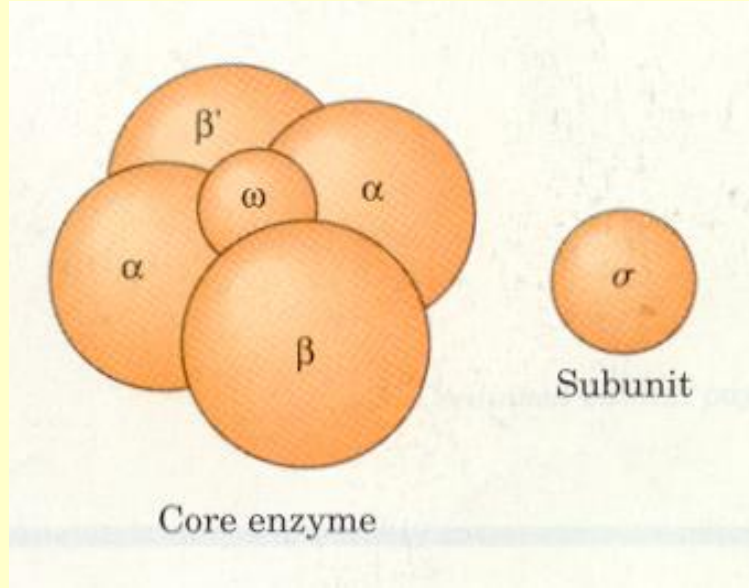
Bir RNA molekülündeki ribonükleotidlerin dizilişi, çift kollu DNA molekülünün *kalıp kol* olarak anılan bir kolundaki deoksiribonükleotidlerin dizilişinin tamamlayıcısıdır



RNA sentezi için *RNA polimeraza*, başlama ve sonlanma sinyallerine gereksinim vardır



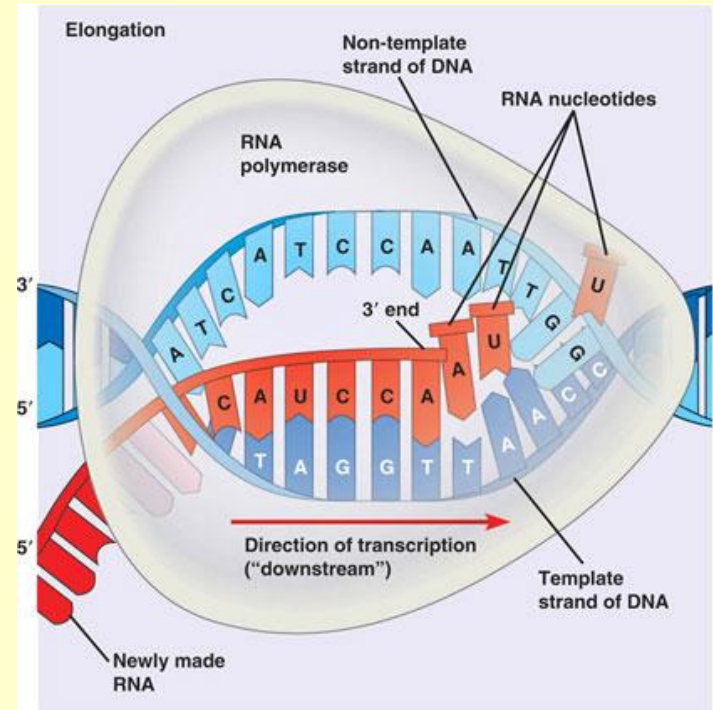
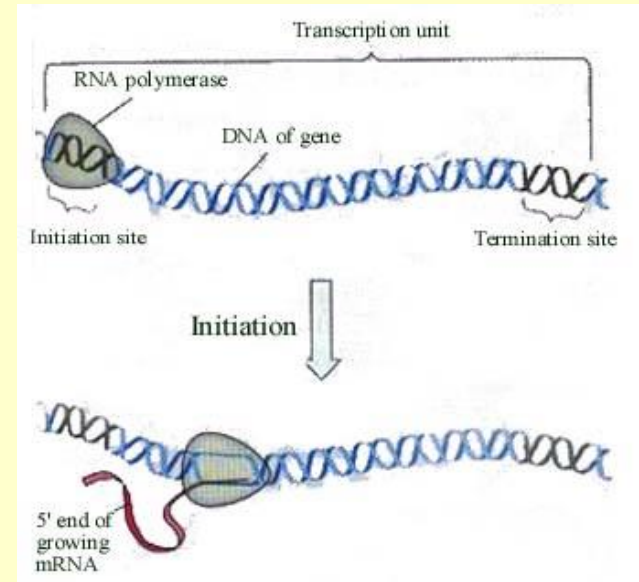
E.coli'de **RNA polimeraz**, bir merkez enzim ve sigma faktörü ile birlikte holoenzim oluşturur. **Sigma (σ) faktörü**, DNA üzerinde bulunan promotör bölgeyi tanıyarak RNA polimerazın DNA'ya bağlanmasına yardım eder



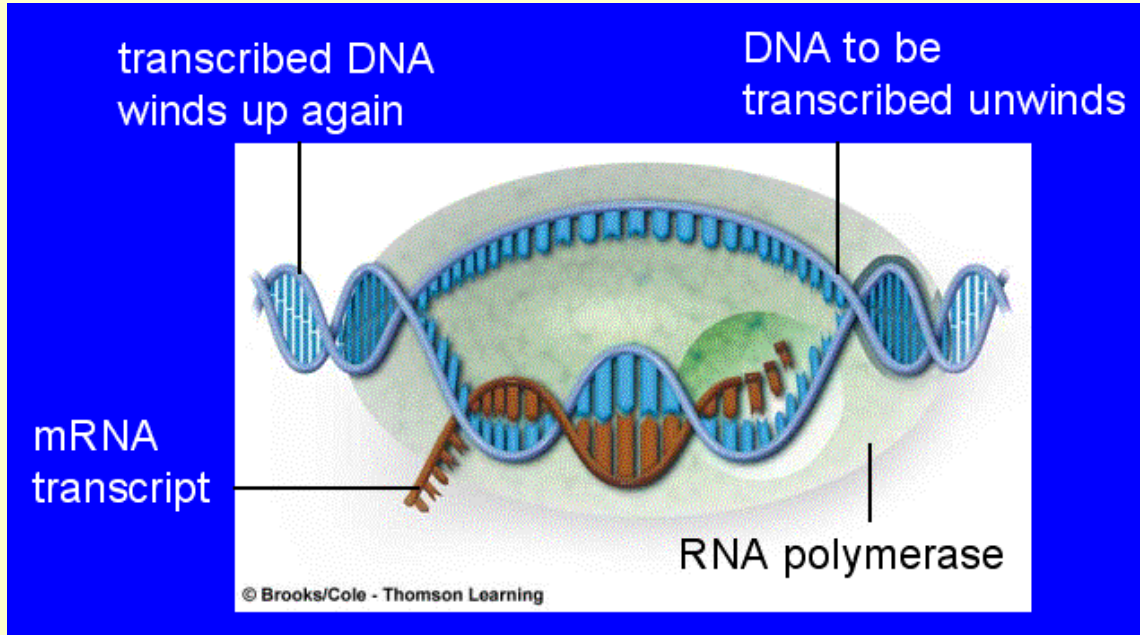
Ökaryotlarda her biri farklı tür RNA sentezinden sorumlu üç tip RNA polimeraz (Pol I, pol II, pol III) vardır. Mitokondride, mitokondriyal RNA sentezinden sorumlu RNA-Polimeraz IV de tanımlanmıştır

RNA sentezi (transkripsiyon) başlayacağı zaman, kopyalanacak kalıp DNA kolunun 3' tarafına, RNA polimeraz bağlanır ve promoter bölgeye doğru göç eder.

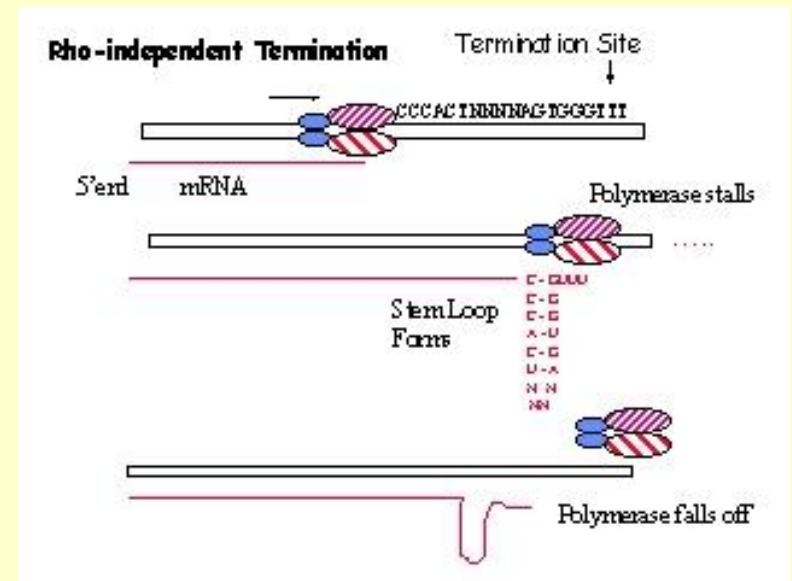
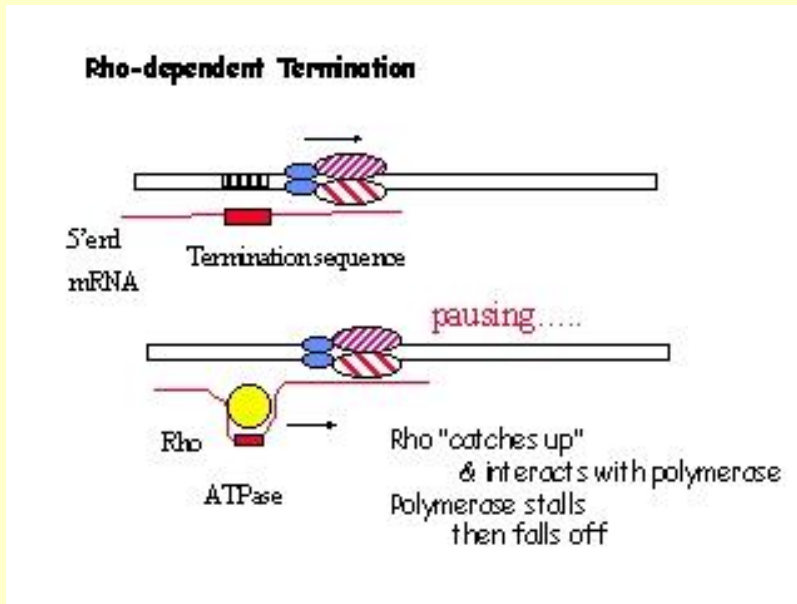
Start yerinden itibaren RNA polimeraz kalıp kol tarafından yönetilen ve baz eşleşmesi kuralları tarafından yorumlanan spesifik bir diziliş içinde ribonükleotidleri polimerize ederken pirofosfatlar serbest bırakılır



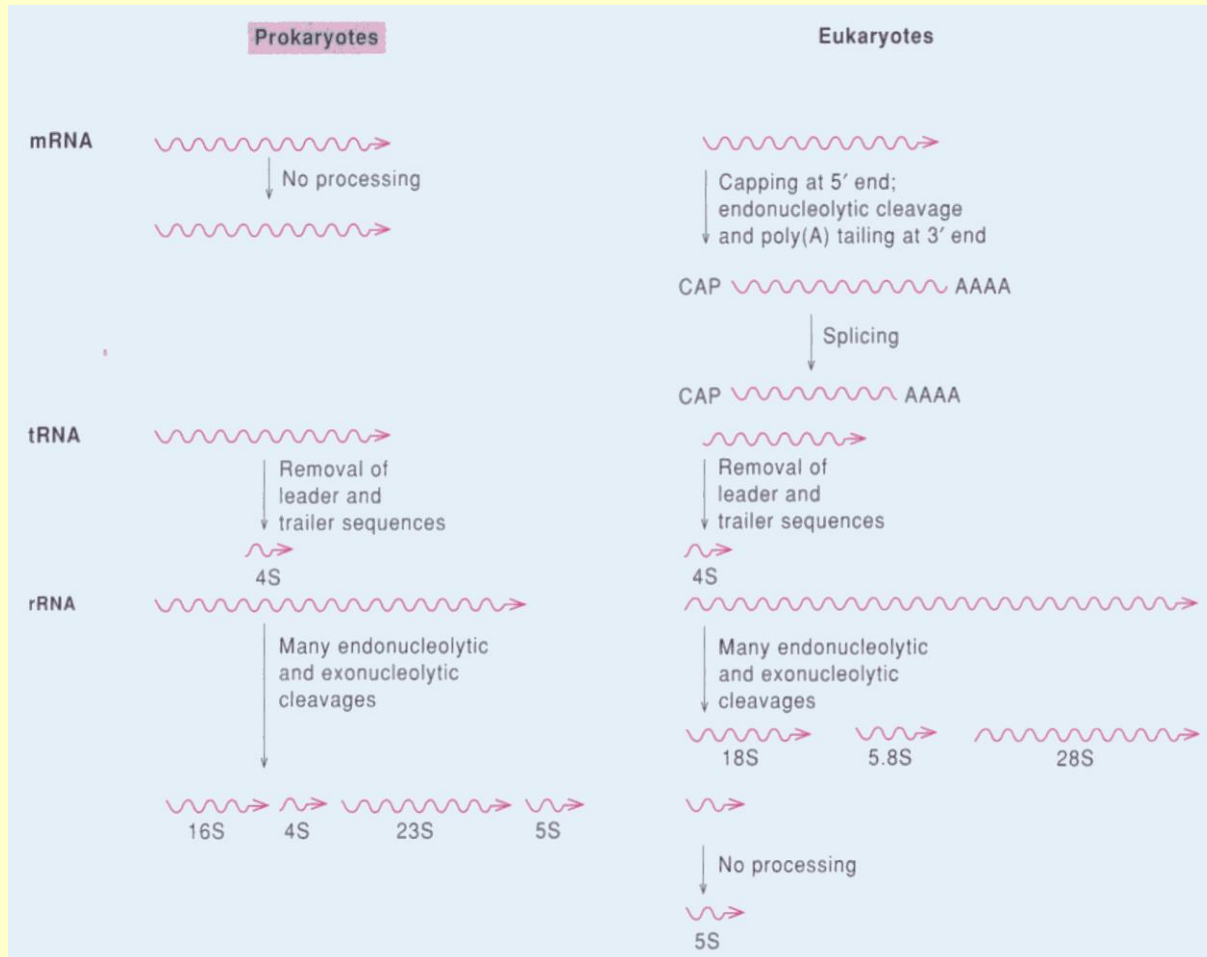
Hem prokaryotlarda hem ökaryotlarda RNA molekülünde ilk ribonükleotid, bir pürin ribonükleotididir. RNA polimerazın merkez enzimini içeren RNA uzama kompleksi DNA molekülü boyunca ilerlerken uygun bazlı ribonükleotid trifosfatların kalıp kolun nükleotidlerine ulaşmasını sağlamak için DNA heliksi 17 baz çifti kadar açılır



RNA molekülü sentezi, RNA polimeraz RNA'nın kalıp koldan ayrılmasını sağlayan bir diziye rastlayıncaya kadar devam eder. Transkripsiyonun sonlanması için, bir rho (ρ) faktöre dayanan ve ρ -dan bağımsız (firkete yapı oluşumu ile ilişkili) mekanizmalar vardır

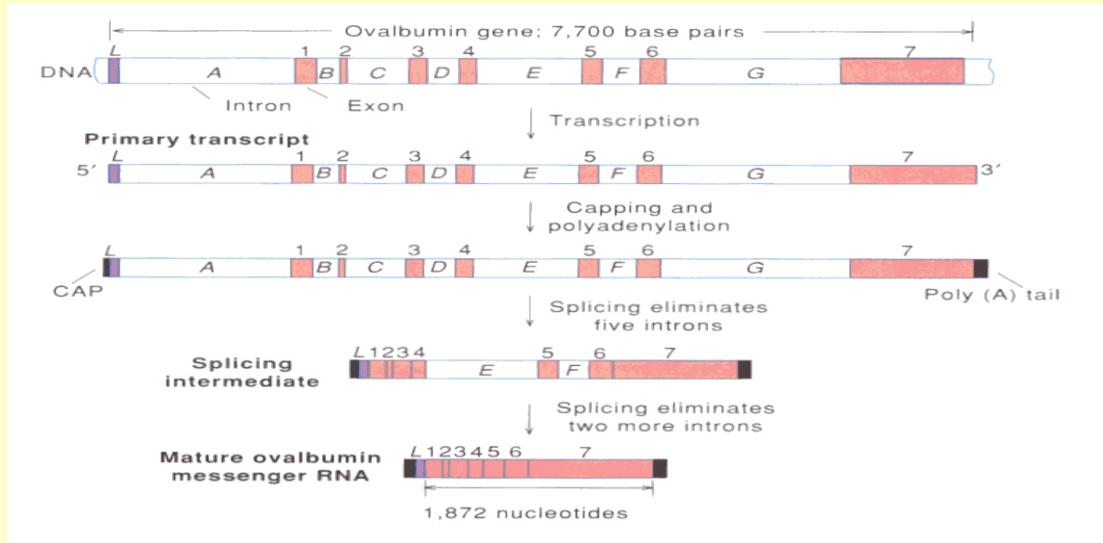


Transkripsiyon sonunda oluşan RNA'lar primer RNA'lar diye adlandırılırlar ve genellikle hemen kullanılmazlar; *RNA processing* diye tanımlanan bazı işlemlerden geçtikten sonra işlev görebilecek olgun RNA'lar haline gelirler



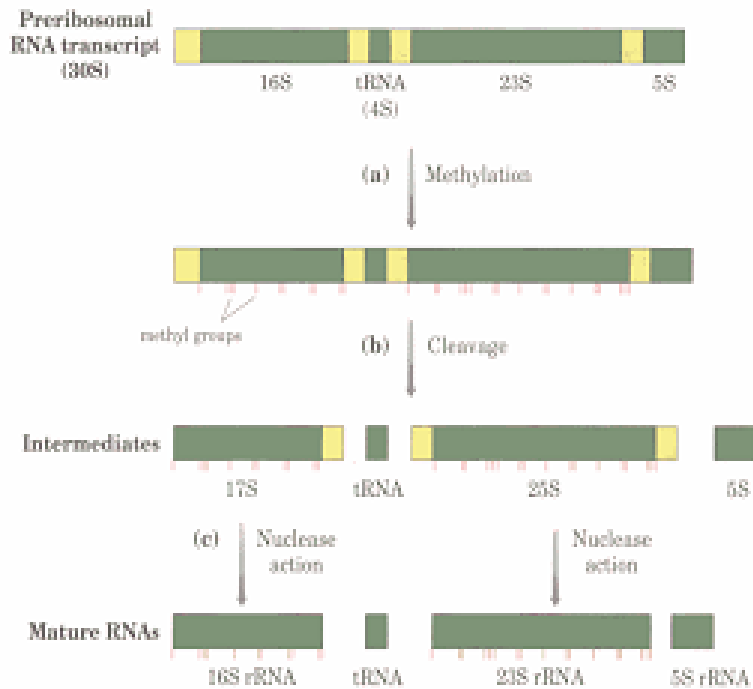
Ökaryotlarda hücre çekirdeğinde bulunan RNA'lar **heterojen nükleer RNA (hnRNA)** olarak adlandırılırlar ki bunların sadece az bir kısmı sonradan sitozolde mRNA olarak görülürler

mRNA oluşumu için hnRNA'nın geçirdiği RNA processing üç işlemi kapsar: 1) 3' ucuna poliadenilat (poliA) takısı takılması. 2) 5' ucunun **cap strüktür** denen yapı ile kapatılması. 3) Primer RNA molekülü içinden bazı bölgelerin çıkarılması (Splicing)

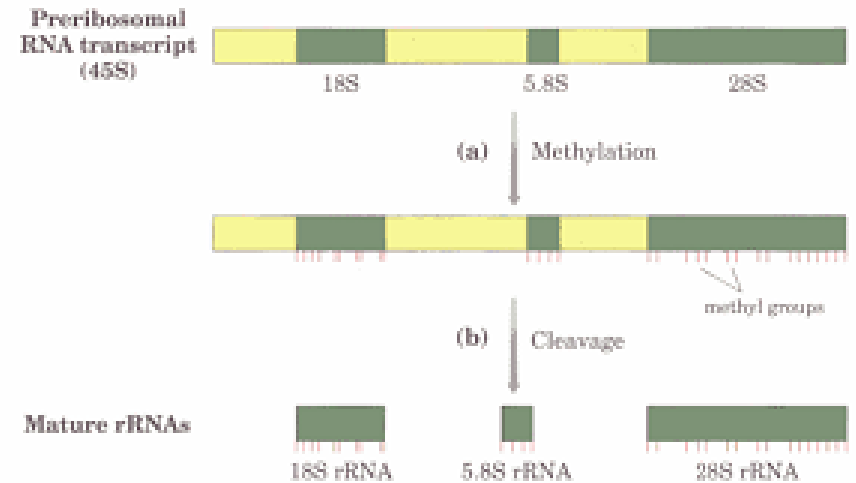


Primer rRNA'nın işlenmesi, prokaryotlarda ve ökaryotlarda metilasyon ve ayrılma işlemlerini kapsar

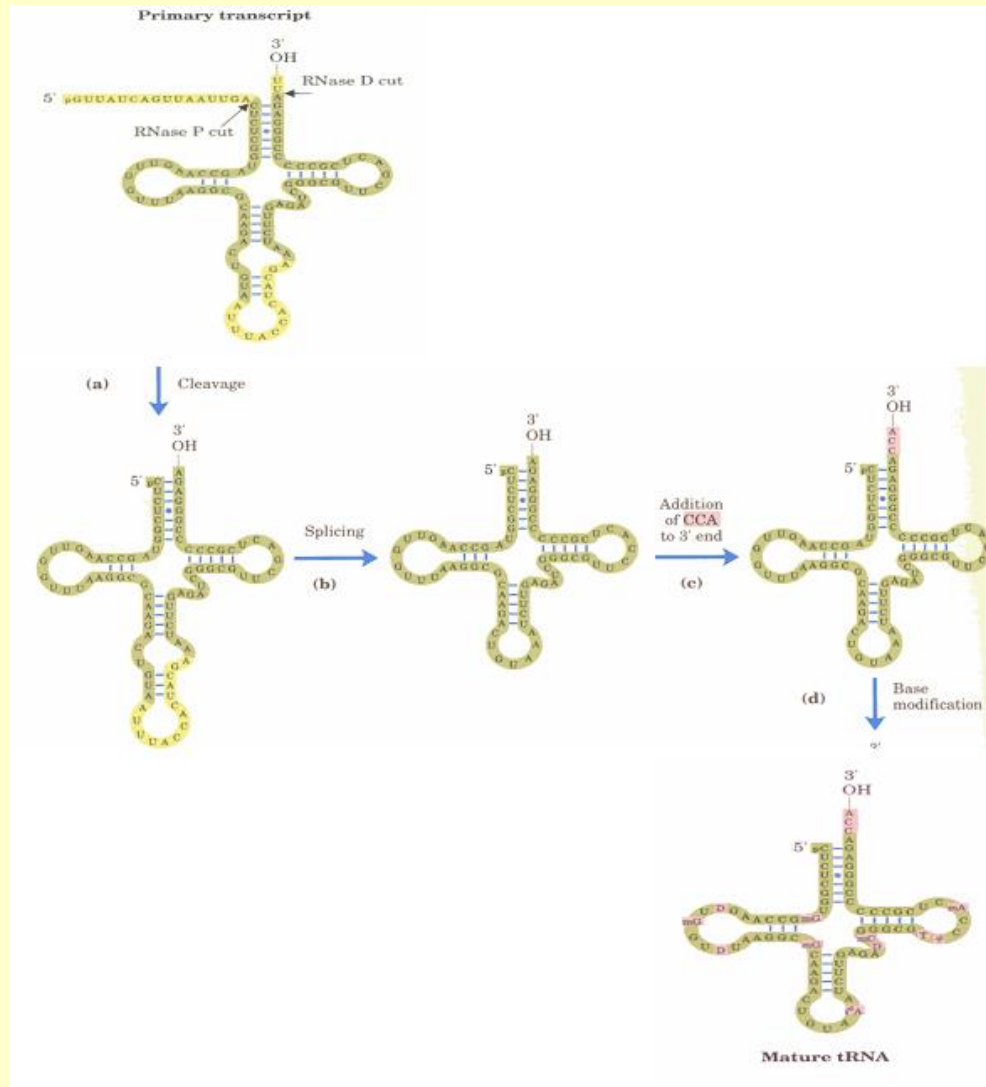
Prokaryotlarda primer rRNA'nın işlenmesi



Ökaryotlarda primer rRNA'nın işlenmesi



Primer tRNA'nın işlenmesi, prokaryotlarda ve ökaryotlarda birbirine benzer



Çoğu kanser tedavisinde kullanılan bazı antibiyotikler transkripsiyonu inhibe etmektedirler

Actinomycin D, prokaryotlarda ve ökaryotlarda, guanin bağlanması üzerine etkilidir.

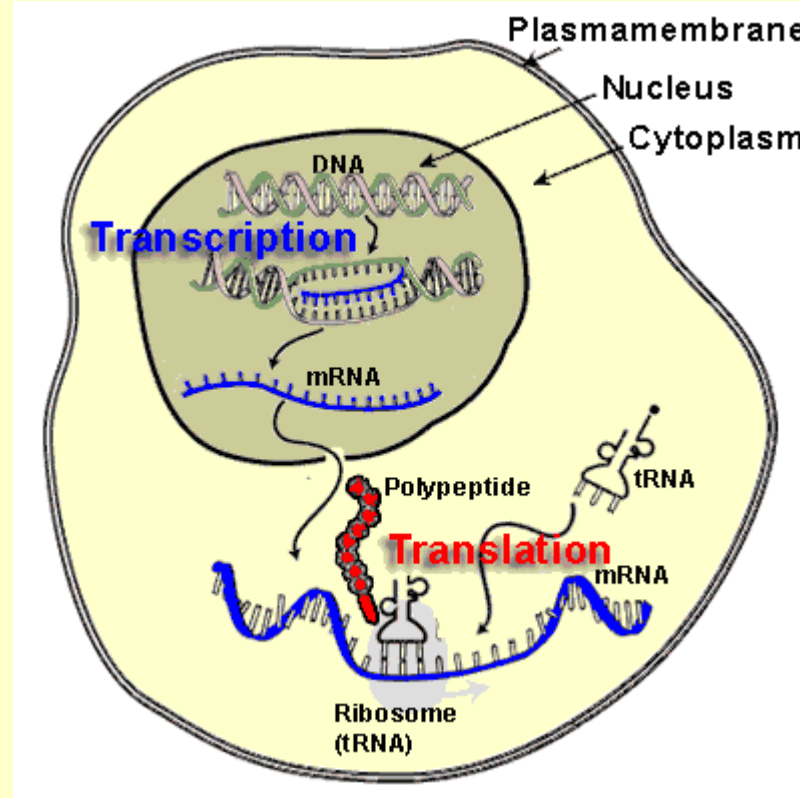
Daudonomycin ve distamycin A, prokaryotlarda ve ökaryotlarda, DNA üzerine etkilidirler

Rifampicin, prokaryotlarda RNA polimeraz inhibitörüdür

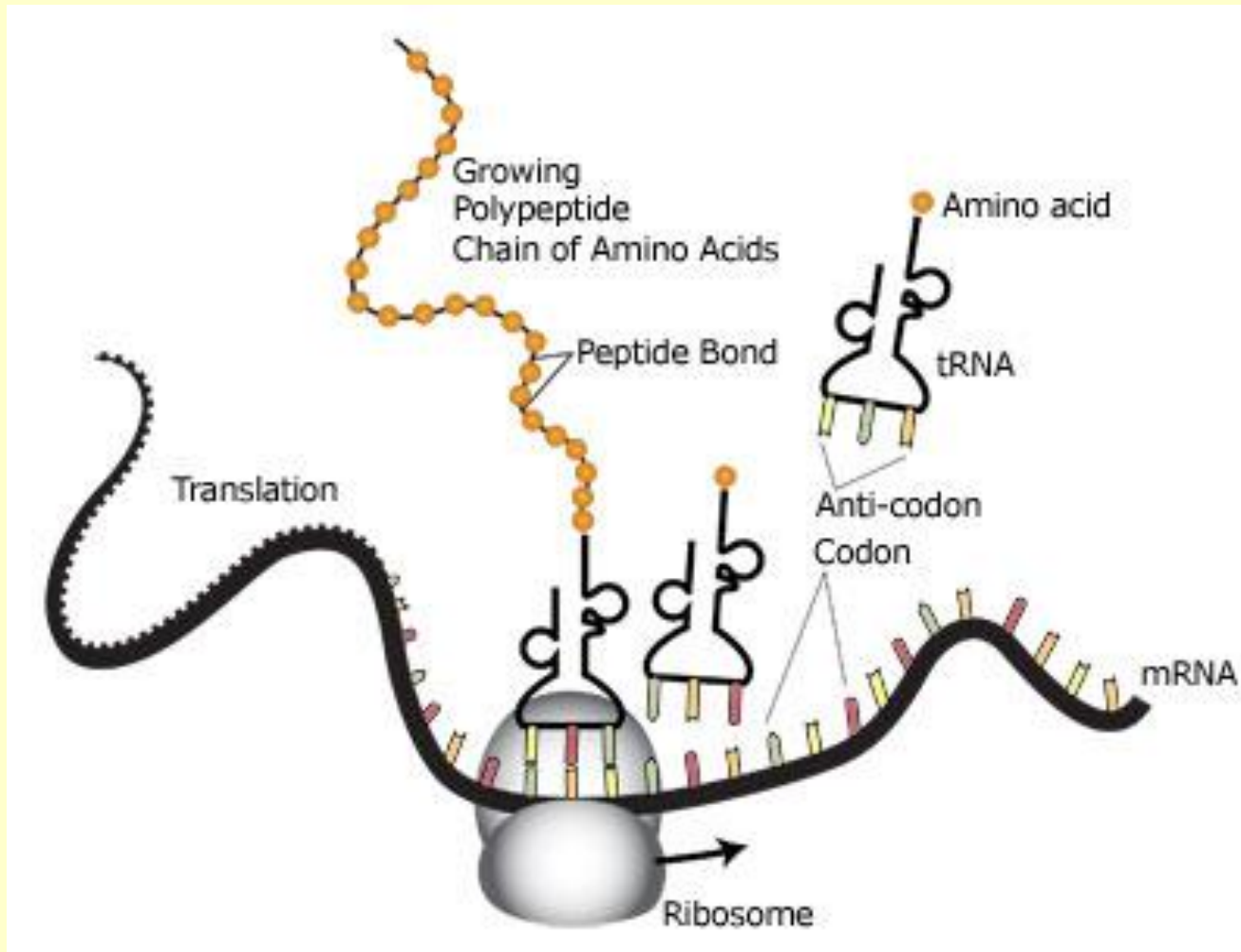
α amanitin, ökaryotlarda RNA polimeraz inhibitörüdür

Translasyon

Translasyon, transkripsiyonla RNA'ya kopyalanan genetik bilginin bir protein veya polipeptit zinciri haline dönüştürülmesidir



Protein sentezinin üç komponenti mRNA, tRNA ve ribozomlardır.



mRNA, proteinin amino asit sırasını belirleyen kodu (şifre) içerir



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.

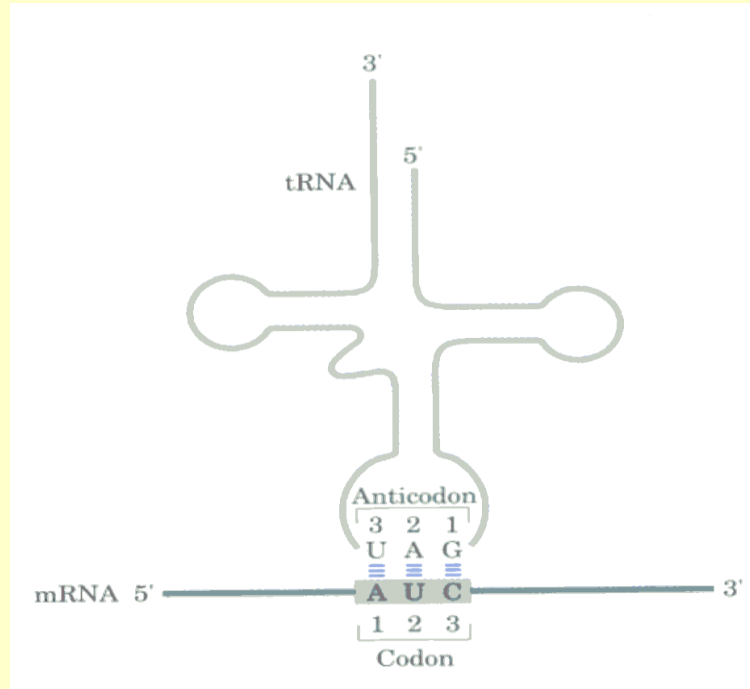
Her amino asit için en az bir tane kodon vardır.

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

tRNA, her amino asit için en az bir tane olmak üzere bulunur.

Protein sentezi sırasında 3' ucuna bir aminoasit 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



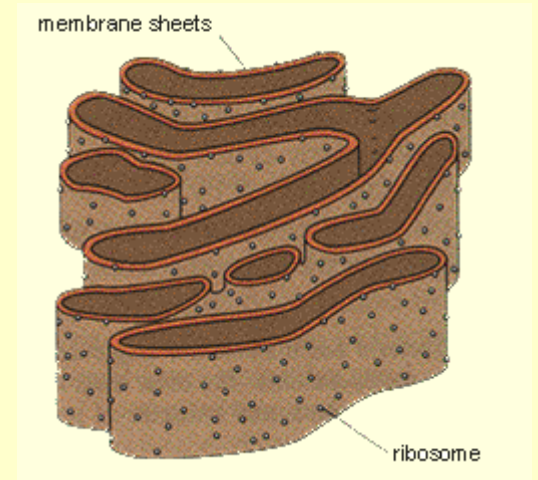
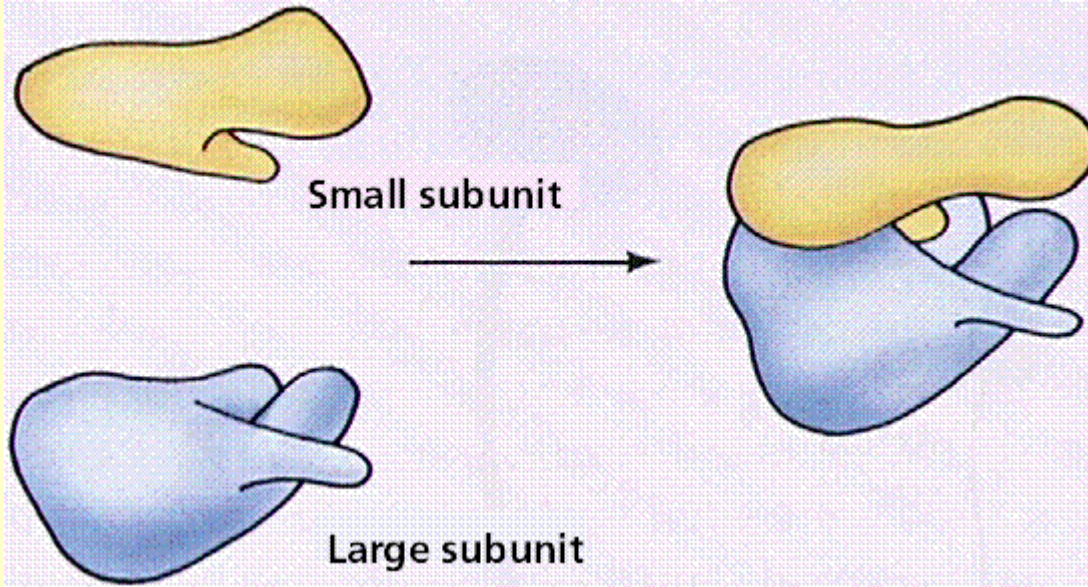
Wobble hipotezine göre, bir baz, birden fazla baz ile hidrojen köprüsü yapabilir.

Bir tRNA, aynı amino aside ait üç değişik kodonu tanıyabilir. Örneğin tRNA^{Arg}'deki (5')**ICG antikodonu**, mRNA'da, arjinine ait (5')**CGA**, (5')**CGU**, (5')**CGC kodonlarını** tanıyabilir



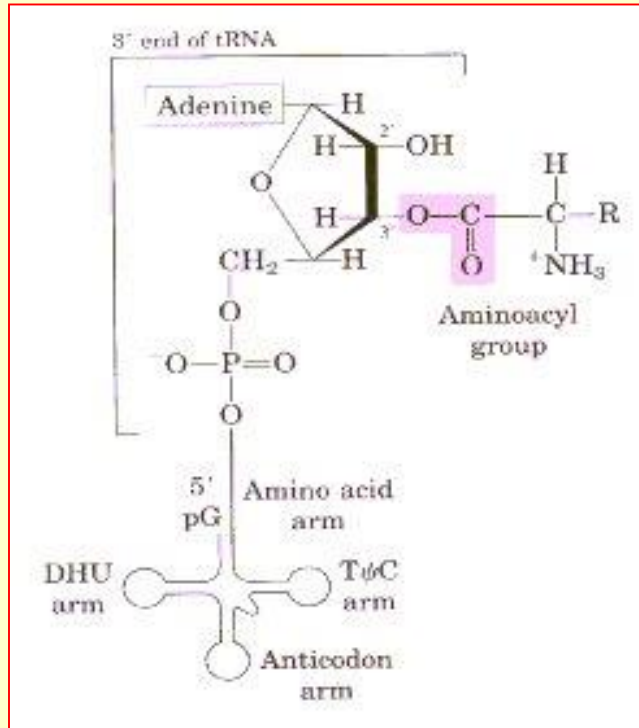
Ribozomlar, ökaryotik hücrelerde 40S ve 60S'lik sedimantasyon katsayılarına sahip iki alt ünitesi olan toplam 80S'lik sedimantasyon katsayılı, prokaryotik hücrelerde ise 30S ve 50S'lik sedimantasyon katsayılarına sahip iki alt ünitesi olan toplam 70S'lik sedimantasyon katsayılı sitozolik taneciklerdir

Sitoplazmada serbest veya endoplazmik retikulumun sitozolik yüzüne tutunmuş olarak bulunurlar



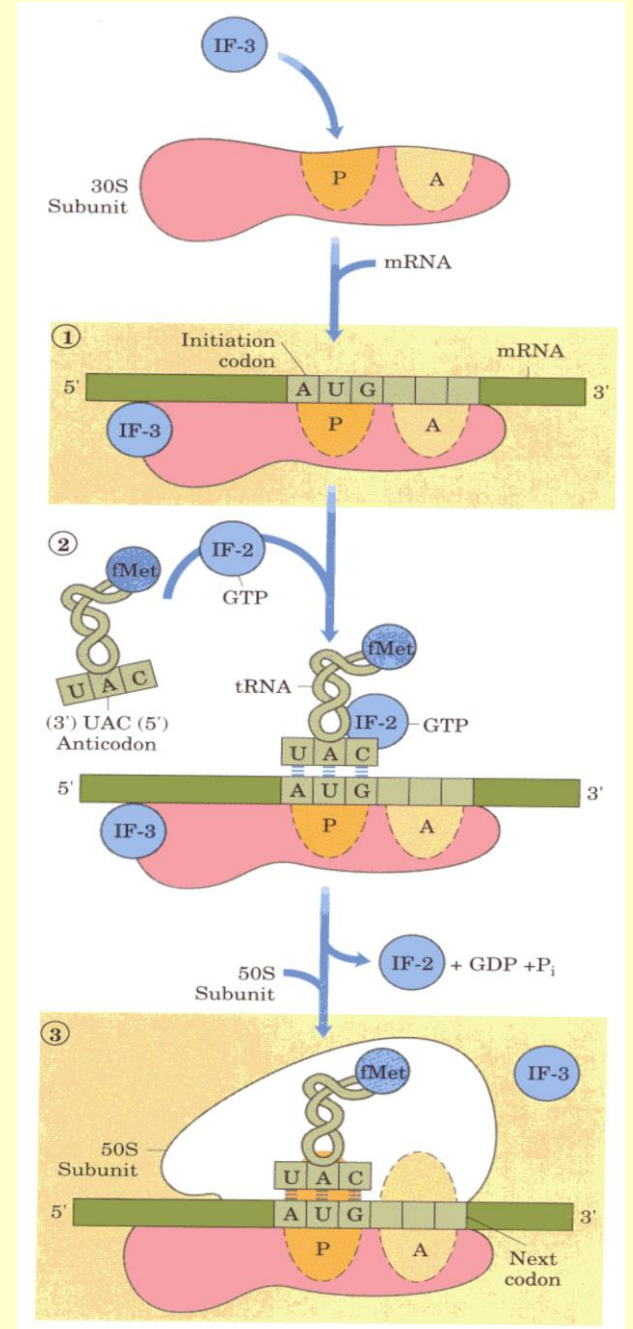
Translasyonun başlaması

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



Prokaryotlarda protein sentezi başlarken başlama faktörleri (IF) ve GTP varlığında, ribozom alt üniteleri, mRNA ve fMet-tRNA'dan, mRNA'nın 5' ucuna yakın bir bölgesinde **başlama kompleksi** oluşur

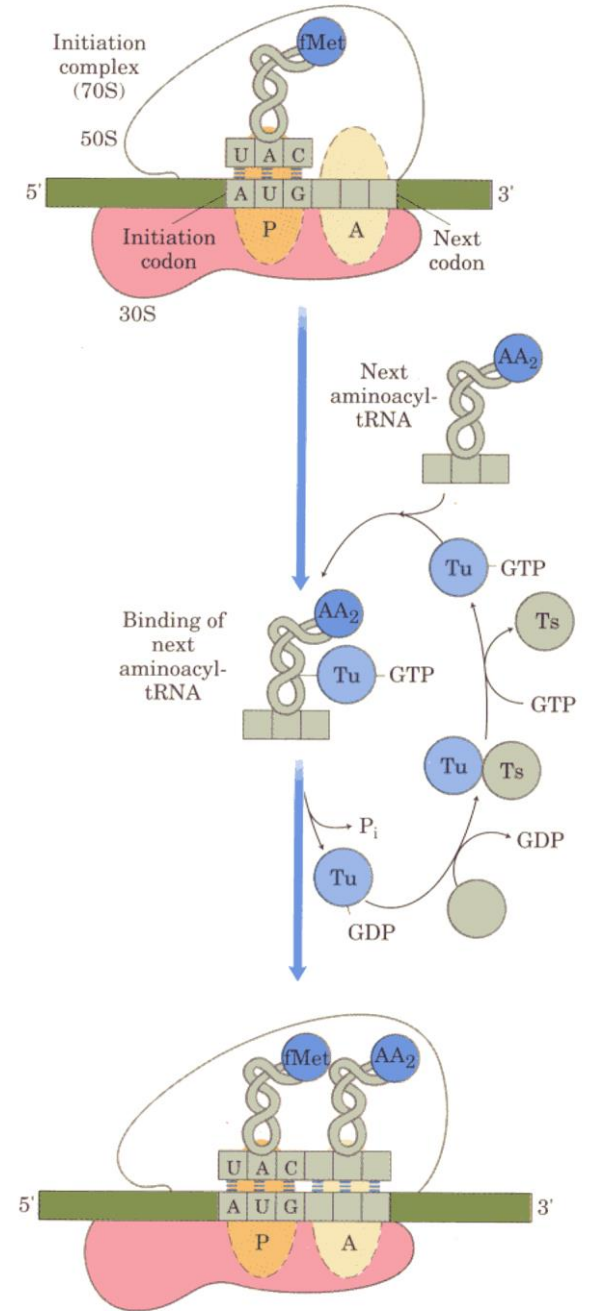
Başlama kompleksi üzerinde peptidil-tRNA bağlayan *P yeri* ve aminoaçil-tRNA bağlayan *A yeri* vardır. fMet-tRNA, başlama kompleksinde P yerindedir; A yerine ise mRNA'nın bir başka kodonu rast gelmektedir



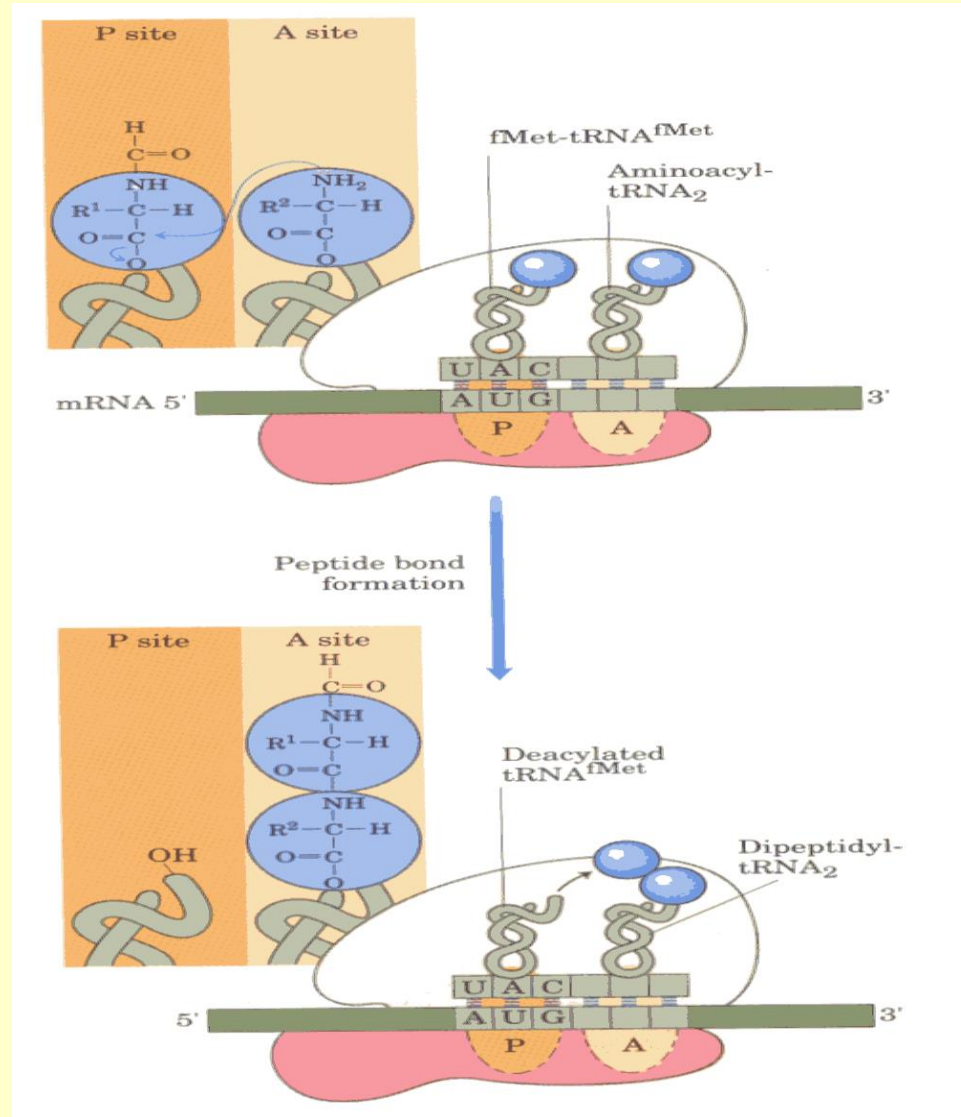
Protein zincirin uzaması

Başlama kompleksi oluştuktan sonra, GTP'in hidrolizi ve elongasyon faktörü (EF-Tu) sayesinde, bu kompleksteki A yerine, mRNA'nın buraya rast gelen kodonunu tamamlayan antikodonu içeren aminoasıl-tRNA gelir

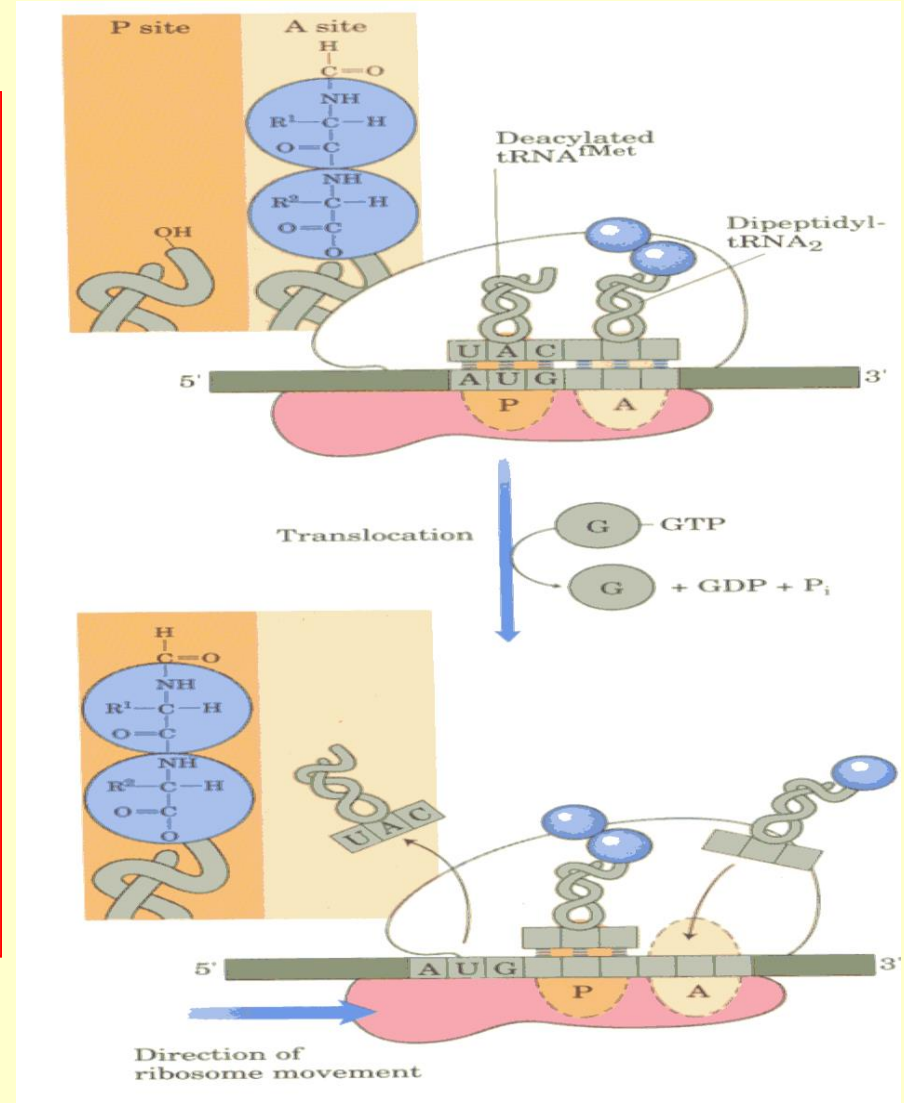
Prokaryotlarda elongasyon faktörleri EF-Tu, EF-Ts, EF-G'nin karşılığı olarak ökaryotlarda eEF1 α , eEF1 $\beta\gamma$, eEF2 saptanmıştır



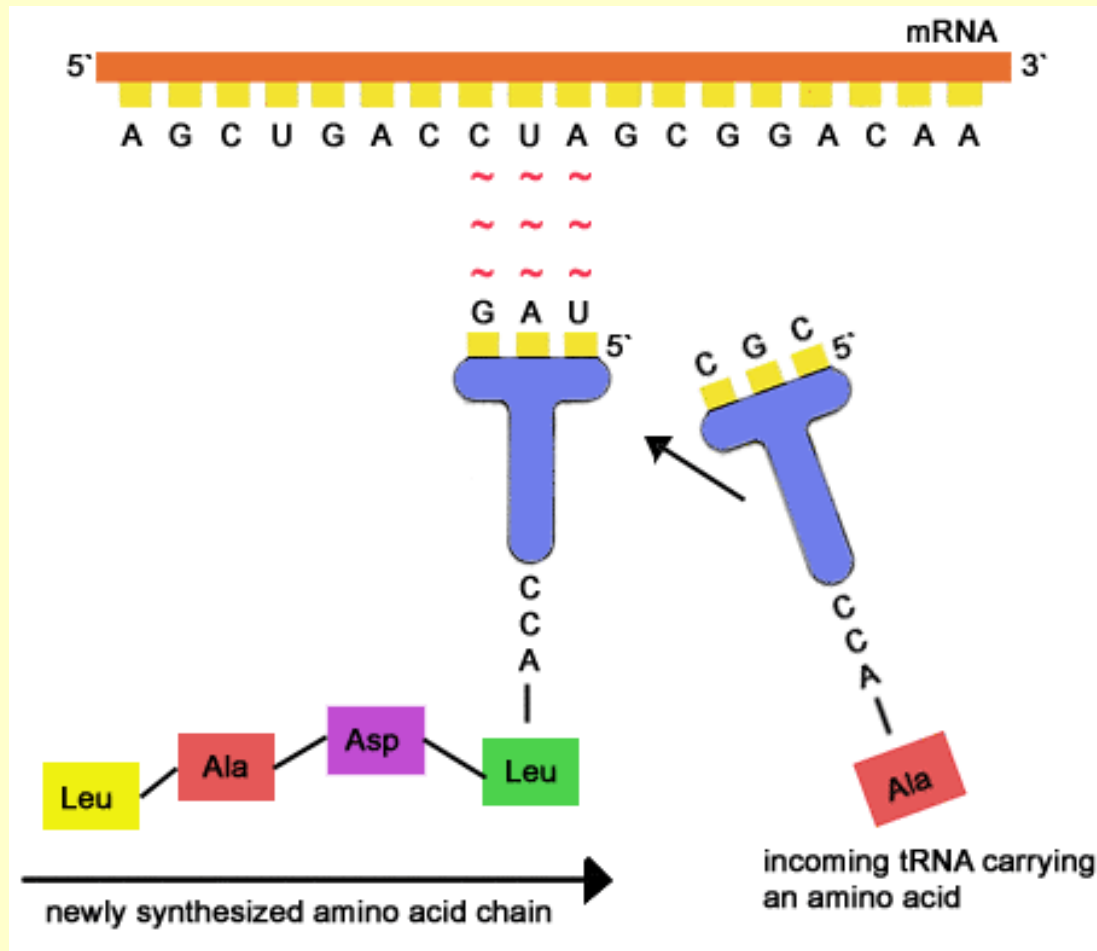
ribozomda bulunan *peptidil transferaz* enziminin katalitik etkisiyle P yerindeki fmet-tRNA'da bulunan aminoaçil grubu, A yerindeki aminoaçil-tRNA'nın aminoaçilinin serbest amino grubuna peptit bağı ile bağlanmak üzere taşınır



GTP'in hidrolizi ve EF-G (Prokaryotlarda EF-G'nin karşılığı, ökaryotlarda eEF2'dir) sayesinde P yerindeki tRNA kompleksten ayrılır. A yerindeki dipeptidil-tRNA, A yerinden P yerine yer değiştirirken ribozom, mRNA üzerinde 3' ucuna doğru bir kodon ilerler ve A yerine uygun aminoasıl-tRNA gelir

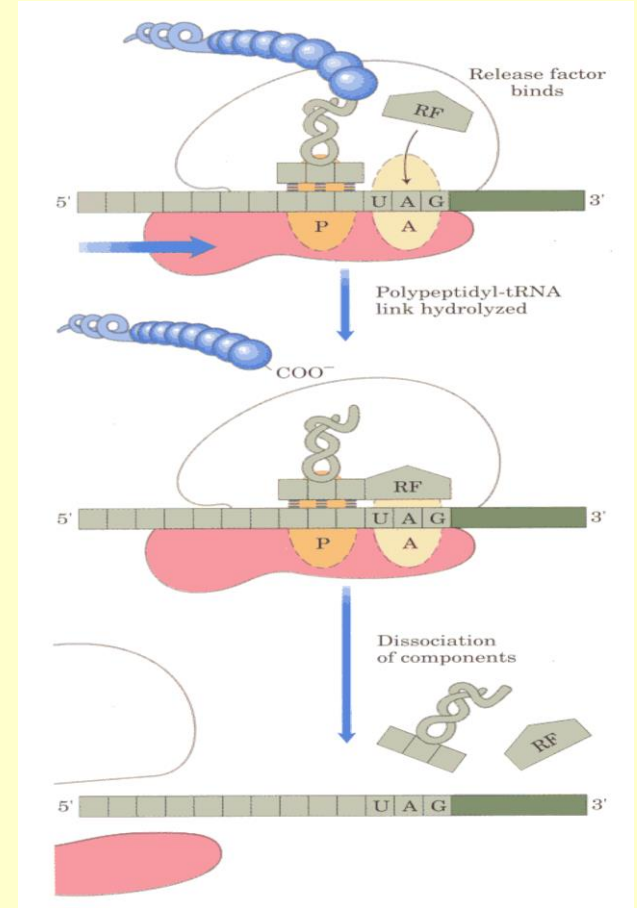


Son iki basamaktaki olayların tekrarı sonucunda polipeptit zinciri amino-terminal uçtan karboksil-terminal uca doğru uzar



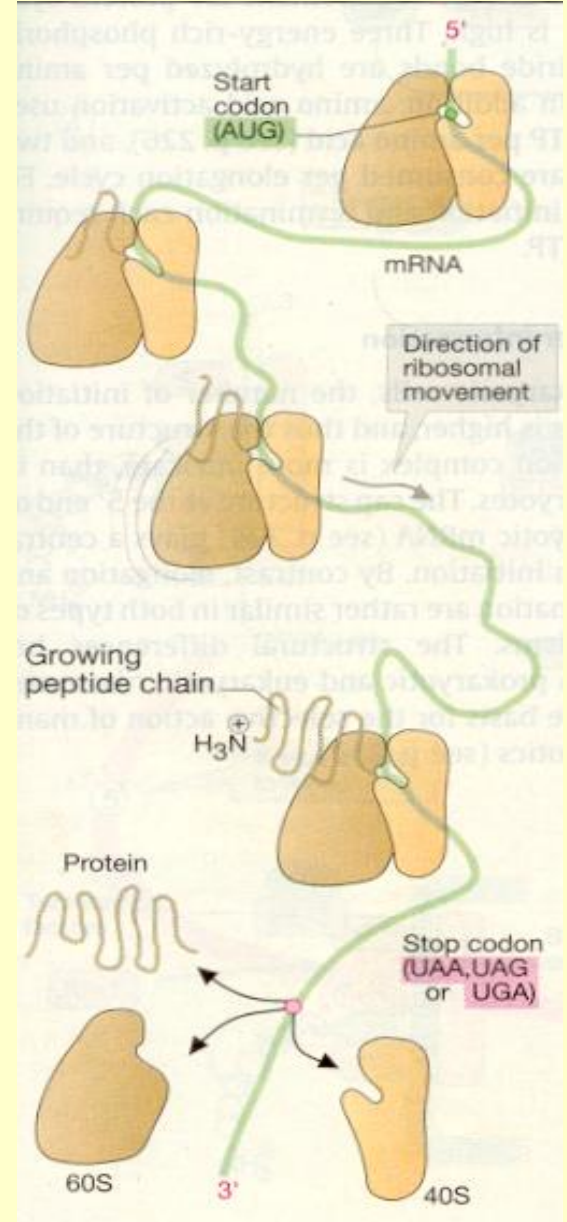
Protein zincirinin sonlanması

Polipeptit zincirinin uzaması sonlandırılacağı zaman A yerine UAG, UAA, UGA sonlandırma kodonlarından biri gelir. Buraya terminasyon faktörü (RF) bağlanır ve önce polipeptidil-tRNA bağı hidroliz olur daha sonra diğer komponentler dissosiyasyon olurlar

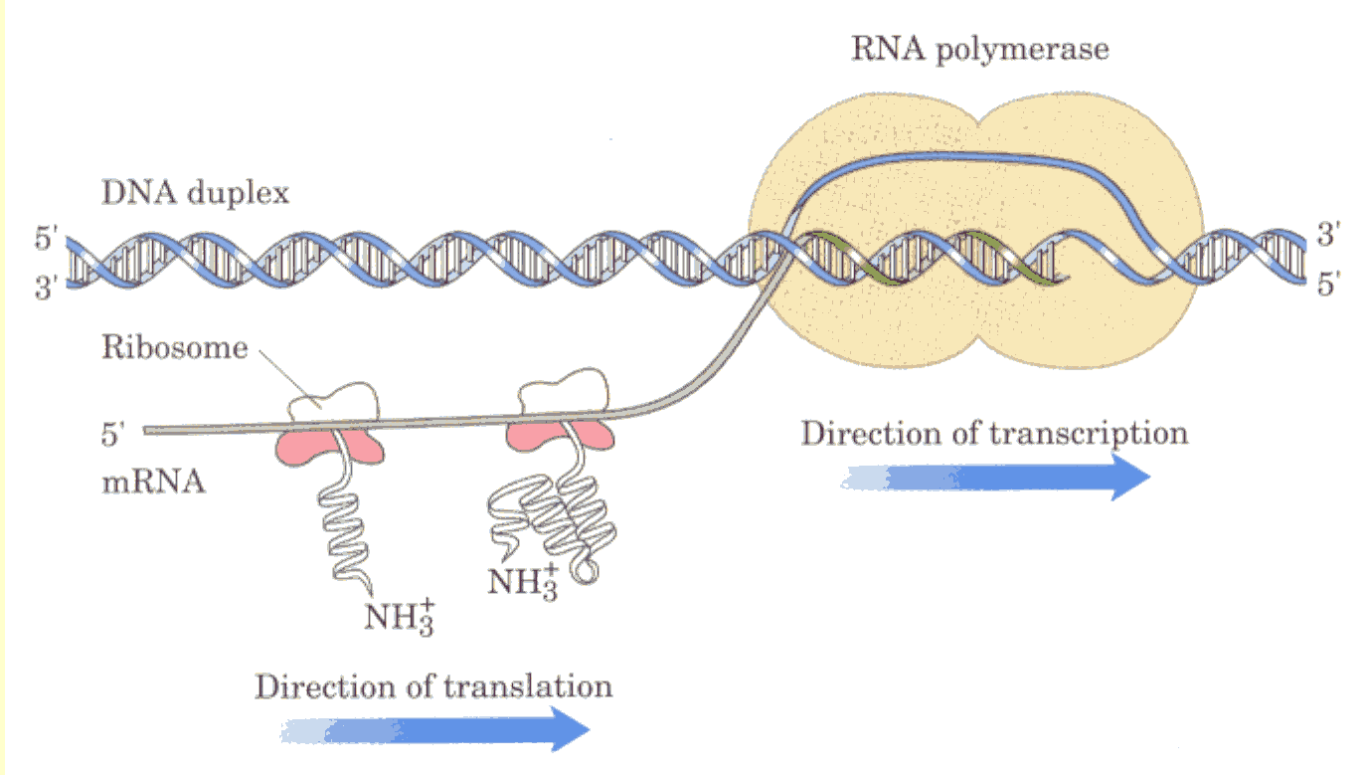


Protein sentezi sırasında aynı mRNA molekülü üzerinde birçok ribozom, bir poliribozom (polizom) oluşturabilirler

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



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



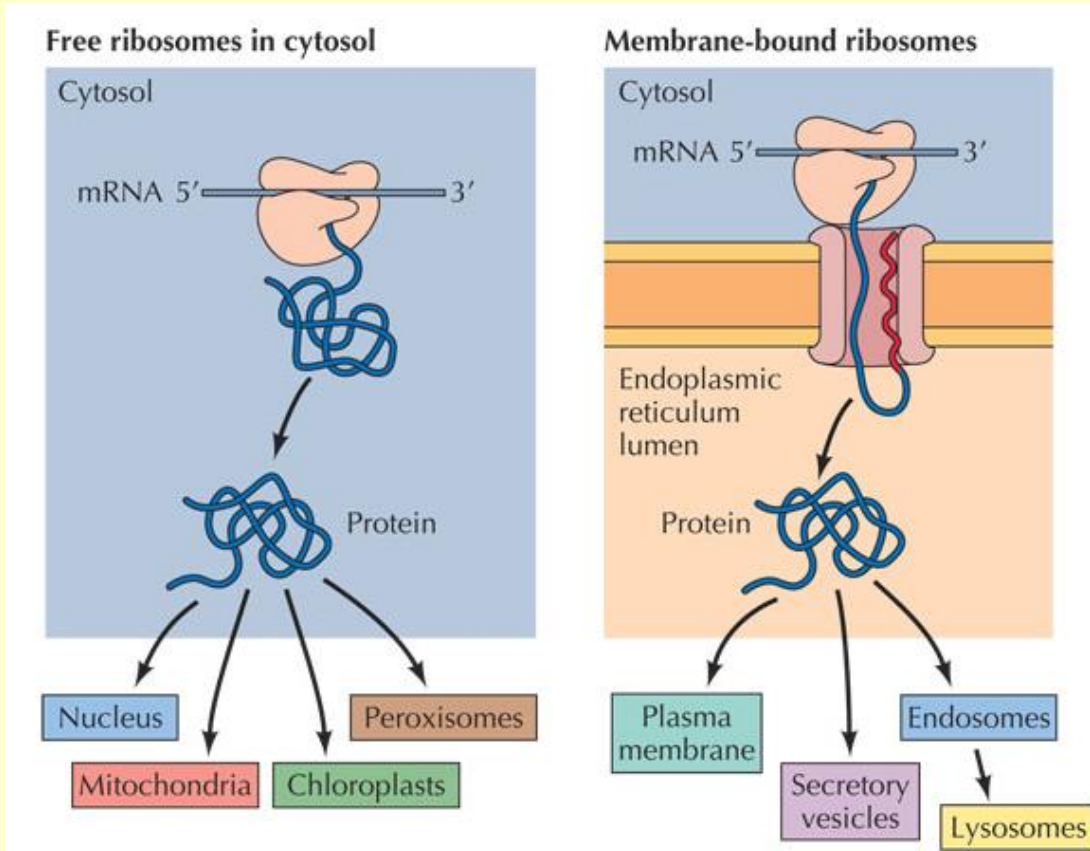
Ribozom, saniyede 15 kodon (45 nükleotid) tarar. E.coli ribozomu, 37°C'de, 20 saniyede 300 amino asitli bir protein sentezleyebilir. E.colide yaklaşık 5000 mRNA vardır ve E.colide saniyede 1000 protein sentezlenebilmektedir

n sayıda amino asit içeren bir protein sentezi için enerji gereksinimi de hesaplanabilir

<i>Aminoasit-tRNA oluşumunda</i>	<i>n ATP</i>
<i>Başlama kompleks oluşumunda</i>	<i>1 GTP</i>
<i>n-1 peptid bağı oluşumunda</i>	<i>n-1 GTP</i>
<i>n-1 translokasyon</i>	<i>n-1 GTP</i>
<i>Sonlanma için</i>	<i>1 GTP</i>
<i>TOPLAM</i>	<i>3n ATP veya GTP</i>

Sitozolda serbest bulunan poliribozomal partiküller, intrasellüler fonksiyonlar için gereken proteinlerin sentezinden sorumludurlar

Pürtüklü endoplazmik retikulumun poliribozomları tarafından sentez edilen proteinler, pürtüklü endoplazmik retikulumun tabakaları arasındaki sisternal boşluğa atılırlar ve buradan hücre dışına salgılanırlar veya bazıları Golgi cihazı tarafından zimojen partiküller halinde paketlenirler



Postranslasyonel modifikasyonlar

Translasyon sonunda yeni sentezlenen polipeptit zincir, biyolojik olarak aktif forma dönüşmek için *çeşitli* değişikliklere uğrar

- 1) *Amino-terminal ve karboksil-terminal modifikasyonlar*
- 2) *Sinyal dizisinin çıkarılması*
- 3) *Bazı özel amino asitlerin modifikasyonu*
- 4) *Karbohidrat yan zincirlerin bağlanması*
- 5) *İzoprenil grupların eklenmesi*
- 6) *Prostetik grupların eklenmesi*
- 7) *Proteolitik işlem*
- 8) *Disülfid çapraz bağlarının oluşması ve zincir katlanması*

Amino-terminal ve karboksil-terminal modifikasyonlar:

Translasyon sonunda yeni sentezlenmiş olan bütün polipeptitler, prokaryotlarda N-formilmetionin kalıntısı ile, ökaryotlarda ise metionin kalıntısı ile başlar

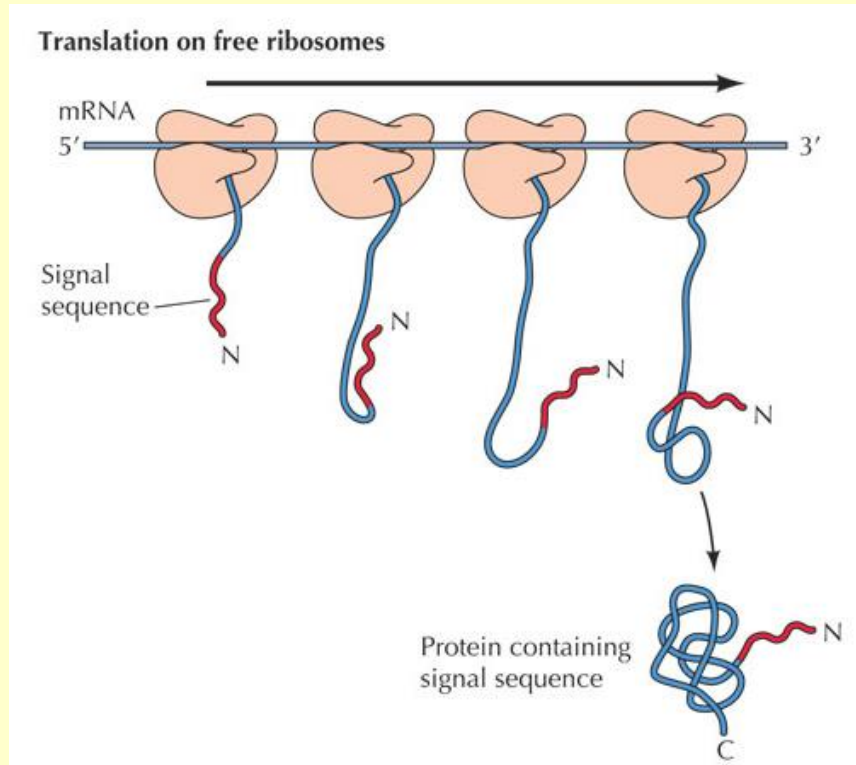
Amino-terminal ve karboksil-terminal metionin kalıntılarına eklenmiş olan formil grupları, enzimatik olarak çıkarılırlar

Ökaryotik proteinlerin %50'den fazlasında amino-terminal kalıntıların amino grupları translasyondan sonra asetillenir. Karboksil-terminal kalıntılar da bazen modifiye edilir

Sinyal dizisinin çıkarılması:

Bazı proteinlerin amino-terminal ucundaki 15-30 kalıntı, proteinin hücrede son olarak gideceği yere yönelmesinde rol oynar ki bu dizi, **sinyal dizisi** olarak tanımlanır.

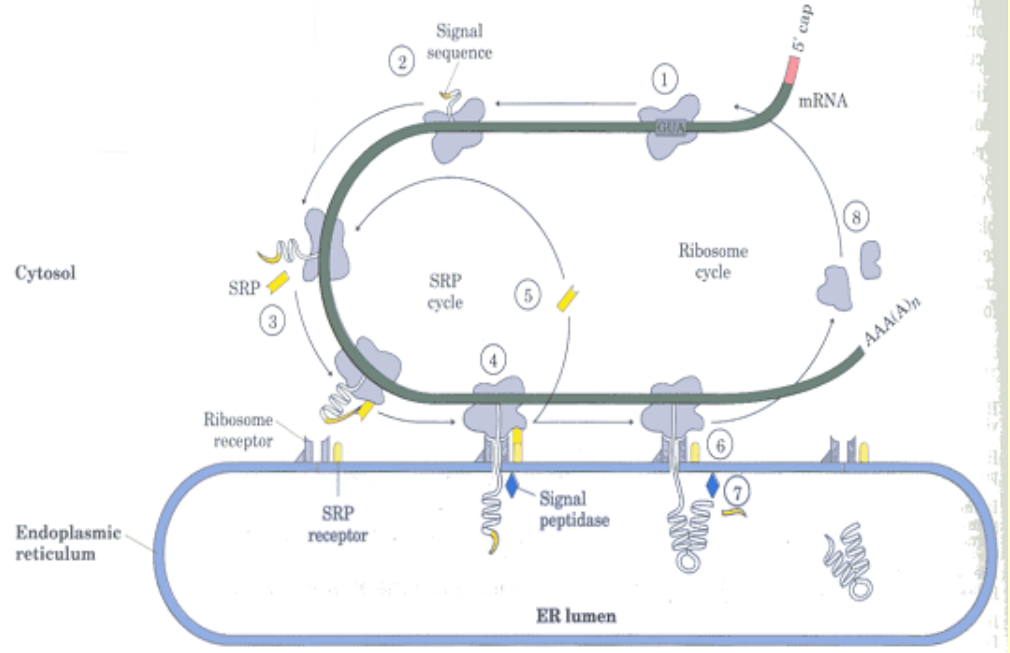
Sinyal dizileri, sonunda spesifik peptidazlar vasıtasıyla çıkarılır



Çoğu lizozomal protein, membran proteini ve hücreden salgılanan proteinler, kendilerinin endoplazmik retikulum lümeni içinde translokasyonu için işaret olan bir amino-terminal sinyal dizisine sahiptirler.

Yeni sentez edilen proteinlerin sinyal dizilerinin çıkarılması ve özel sellüler lokalizasyonlarına transport edilmesi, **protein hedeflenmesi** olarak tanımlanır.

Belkide en karakteristik hedefleme sistemi endoplazmik retikulumda (ER) başlar



1) Başlama kompleksi oluşur ve protein sentezi başlar. 2) Yeni meydana gelen polipeptidin amino ucunda uygun bir sinyal dizisi belli olur. 3) Ribozoma sinyal taşıyıcı bir partikül (SRP) bağlanır ve elongasyonu duraksatır. 4) Ribozom-SRP kompleksi, reseptör vasıtasıyla endoplazmik retikuluma (ER) bağlanır. 5) SRP, dissosiyeye olur ve yeni döngüye girer. 6) Protein sentezi yeniden başlar ve devam eder, bu arada polipeptit zincir ER lümenine girer. 7) Sinyal dizisi, ER lümenindeki sinyal peptidaz vasıtasıyla yıkılır. 8) Ribozom yeni protein sentezi için döngüye girer.

Bazı özel amino asitlerin modifikasyonu:

Bazı proteinlerin bazı serin, treonin ve tirozin kalıntılarının hidroksil grupları, ATP vasıtasıyla enzimatik olarak fosforillenir; fosfat grupları, bu proteinlere ek negatif yük kazandırır. Süt proteini kazein, Ca^{2+} bağlamak fonksiyonu gören birçok fosfoserin grubuna sahiptir

Bazı proteinlerin aspartat ve glutamat kalıntılarına ekstra karboksil grupları eklenebilir. Örneğin kan pıhtılaşma proteini protrombin

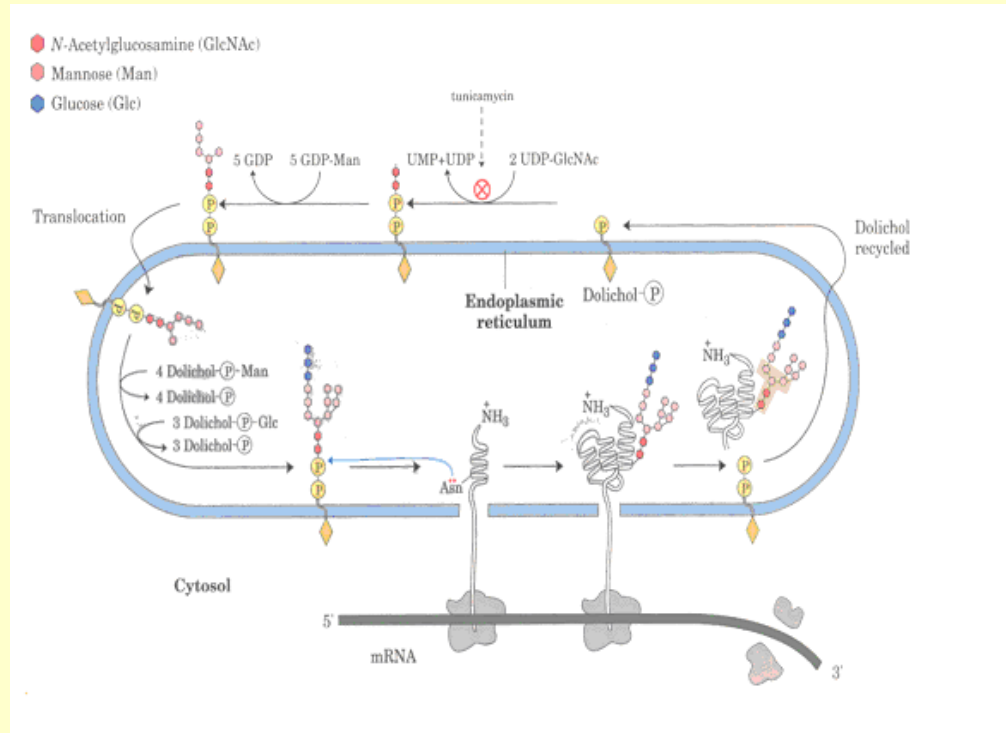
Bazı proteinlerdeki bazı lizin kalıntıları, enzimatik olarak metillenirler. Monometil- ve dimetillizin kalıntıları, bazı kas proteinlerinde ve sitokrom c'de bulunur

Bazı proteinlerde bazı glutamat kalıntıları metilasyona uğrar ve böylece negatif yükleri azaltılır.

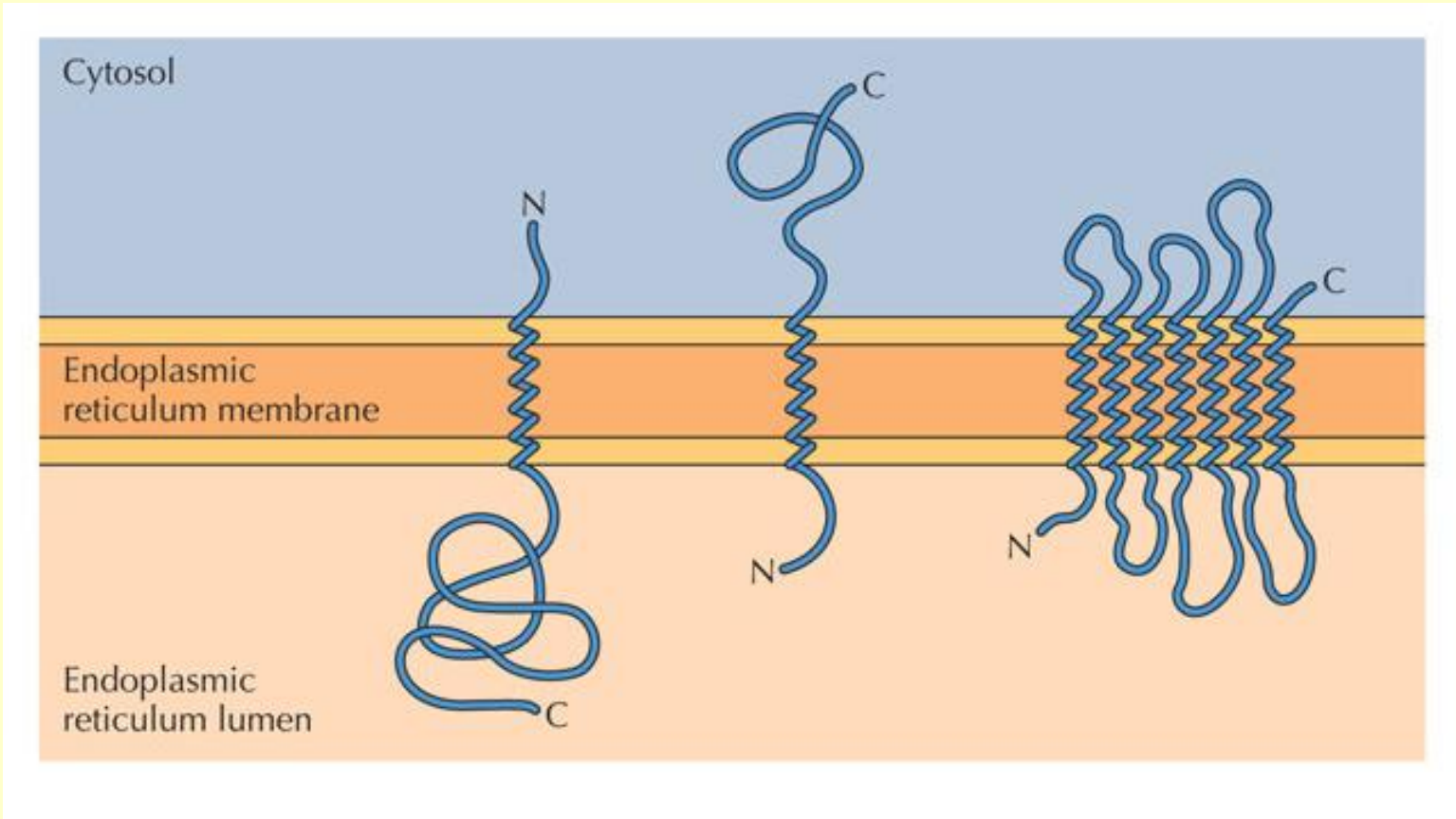
Prokollajenden kollajen oluşurken prolin ve lizin hidroksillenerek hidroksiprolin ve hidroksilizini oluşturmaktadır

Karbonhidrat yan zincirlerin bağlanması:

Glikoproteinlerin karbonhidrat yan zincirleri, polipeptit zincirin sentezi sırasında veya daha sonra kovalent olarak bağlanır. Karbonhidrat yan zincirleri, bazı glikoproteinlerde asparajin kalıntılarına N-glikozit bağı ile, bazı glikoproteinlerde ise serin veya treonin kalıntılarına O-glikozit bağı ile bağlanır. Glikozilasyon, protein hedeflenmesinde anahtar rol oynar

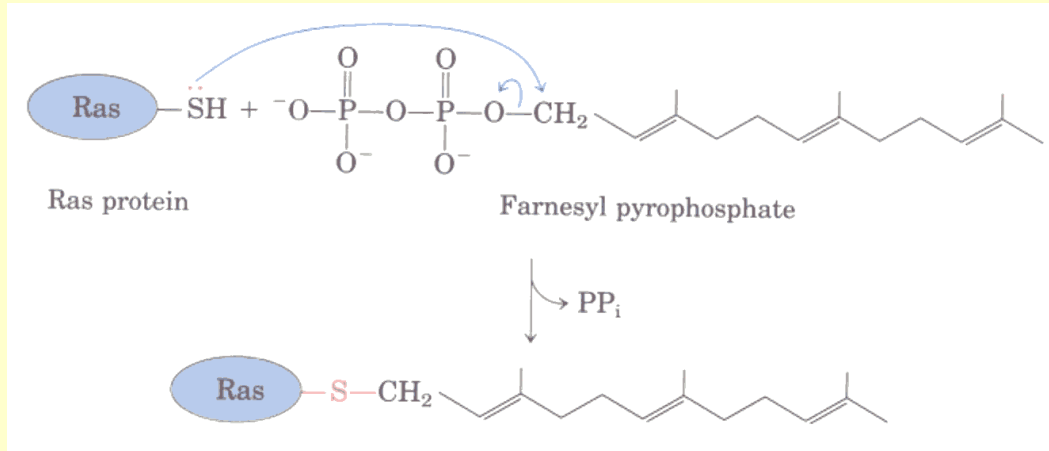


Glikozillenme, serum proteinleri, immünoglobülinler, kollajen, membran proteinlerinin oluşumunda sıklıkla gerçekleşen posttranslasyonel modifikasyondur



İzoprenil grupların eklenmesi:

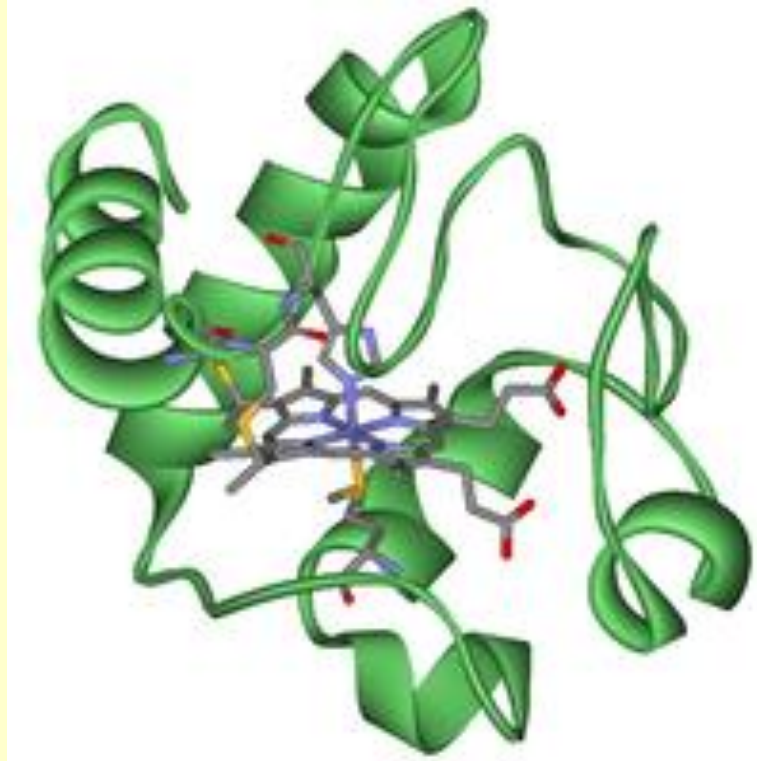
Ökaryotik proteinlerin bir grubu izoprenillenmiştir; proteinin bir sistein kalıntısı ile izoprenil grubu arasında bir tiyoeter bağı oluşturulmuştur. İzoprenil grupları, farnesil pirofosfat gibi, kolesterol biyosentez yolunun pirofosfat ara ürünlerinden türemiştir



Ras onkogen ve proto-onkogen ürünleri, G proteinleri, nükleer matrikste bulunan laminler, bu yolla modifiye edilmiş proteinlerdir. İzoprenil grupları, bazı hallerde bir membrandaki proteini yerinde tutmak için görev görür

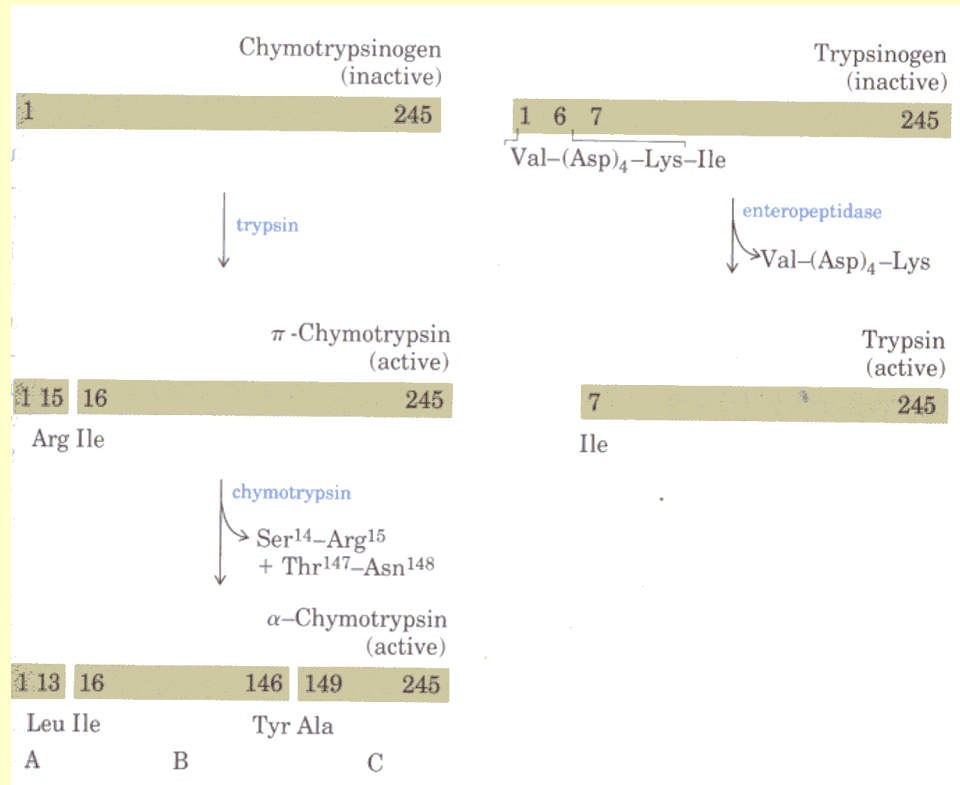
Prostetik grupların eklenmesi:

Birçok prokaryotik ve ökaryotik protein, aktiviteleri için, prostetik grupların kovalent olarak bağlanmasını gerektirir. Prostetik gruplar, protein zincire zincir ribozomdan ayrıldıktan sonra bağlanır. Asetil-CoA karboksilazdaki biotin molekülü ve sitokrom c'deki hem grubu, iki önemli prostetik grup örneğidir



Proteolitik işlem:

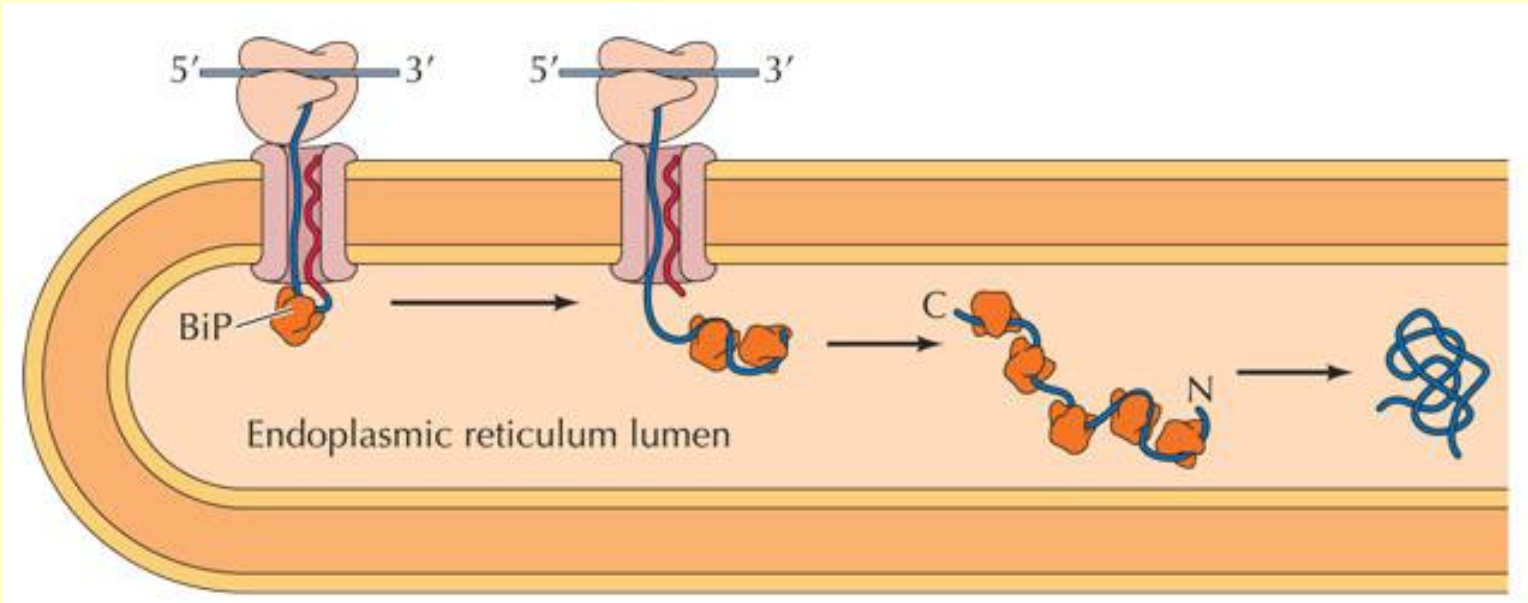
Birçok protein, örneğin insülin, bazı viral proteinler, tripsin ve kimotripsin gibi proteazlar, başlangıçta büyük ve inaktif prekürsör proteinler olarak sentez edilirler. Bu prekürsörler, son aktif formlarına dönüşmek için proteolitik olarak kısaltılırlar



Disülfid çapraz bağlarının oluşması polipeptit zincirin katlanması:

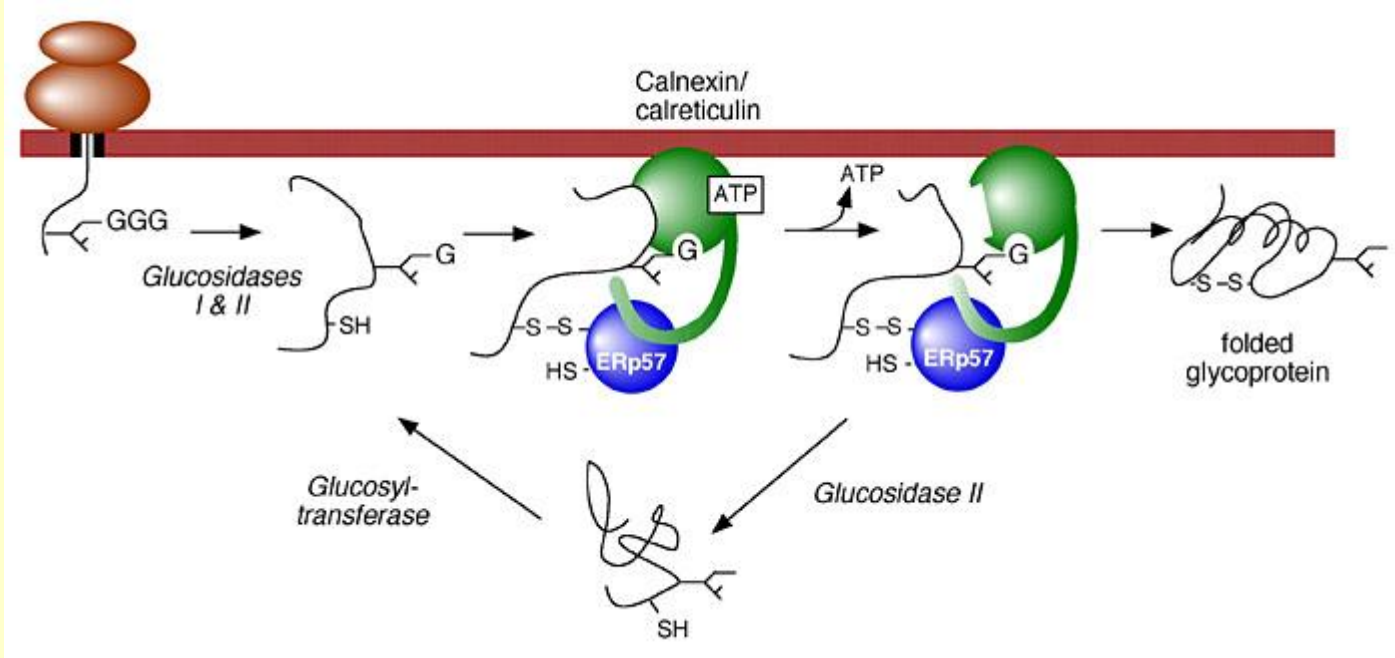
Protein polipeptit zincirinin katlanması, sentez sırasında ve amino-terminal uçtan başlayarak olur.

Polipeptit zinciri sentezi bittiğinde spontan olarak gerçekleşen katlanma da hemen hemen bitmiştir. Proteinin sekonder, tersiyer yapılarının oluşması spontan olmaktadır. Bu sırada sistein kalıntıları arasında zincir içi veya zincirler arası disülfid çapraz bağları oluşur

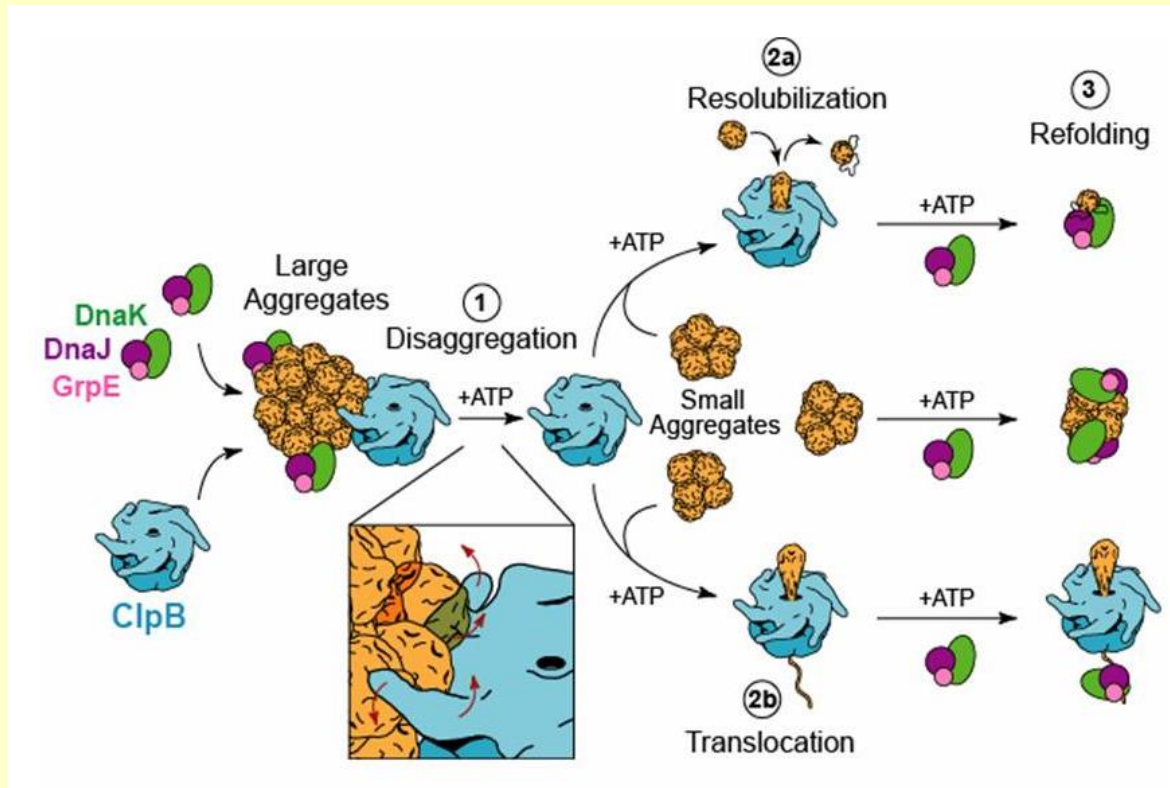


Protein zincirinin katlanması, kotranslasyonal modifikasyon olarak tanımlanır.

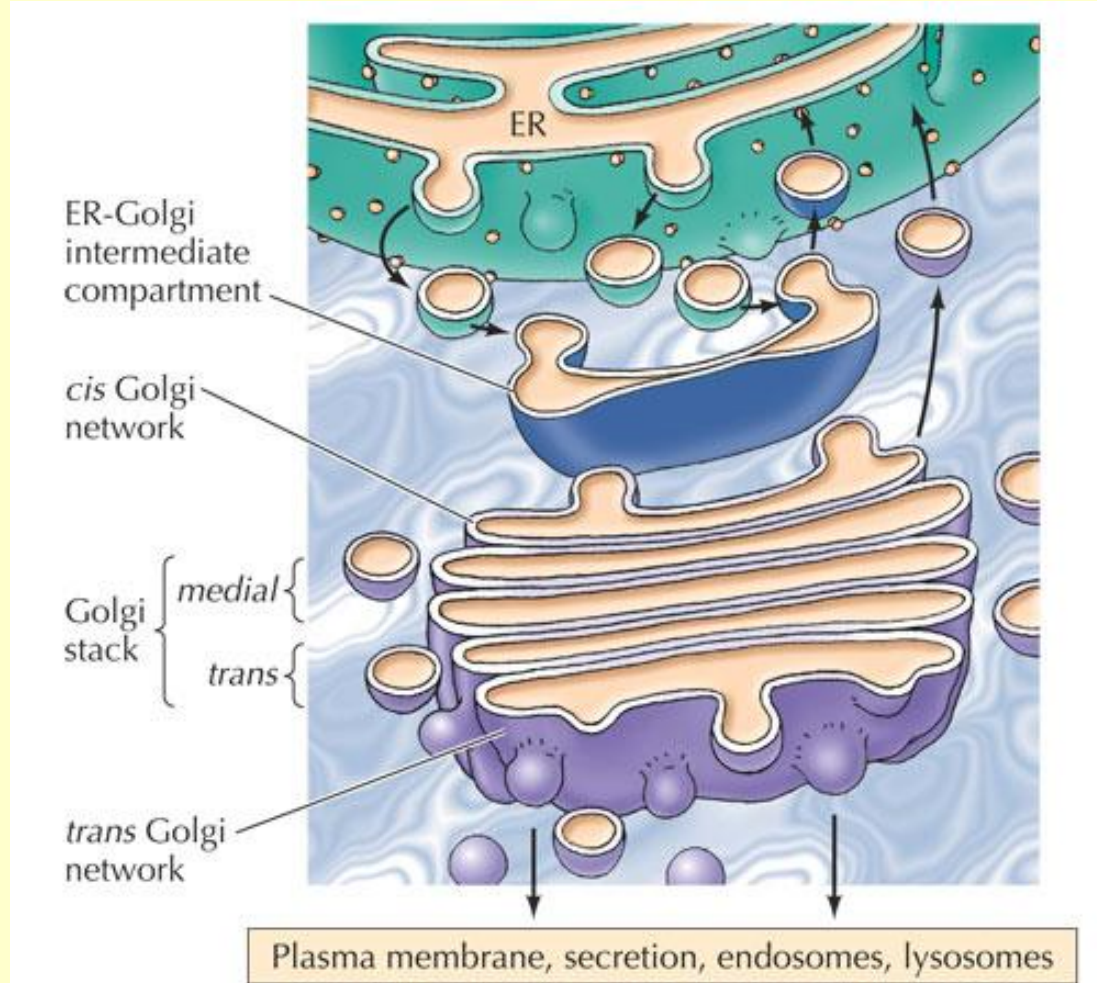
*Proteinlerin katlanmasında iki farklı görüş vardır: 1) Proteinlerin doğru katlanabilmesi için primer yapının doğru olması yeterlidir. 2) Proteinlerin doğal yapılarına katlanmalarında primer yapılarının yanı sıra **moleküler şaperon** olarak adlandırılan uygun bazı yapılar da gerekmektedir*



Moleküler şaperonlar, proteinlerin sentezinde, taşınmasında, polimerlerinin oluşmasında ve denatüre proteinlerin yeniden doğal şekillerine dönüşmesinde (renatürasyonda) rol oynamaktadırlar



Pürtüklü endoplazmik retikulumun poliribozomları tarafından sentez edilen bazı proteinler, Golgi cihazı tarafından son görev noktaları için zimojen partiküller halinde paketlenir ve transfer edilirler



Gen ifadesinin düzenlenmesi

Gen ifadesinin düzenlenmesi çeşitli aşamalarda olur:

- 1) Primer transkriptlerin oluşumu
- 2) Primer mRNA'dan matür (olgun) mRNA oluşumu
- 3) mRNA'nın sitoplazmaya geçişi
- 4) mRNA'nın yıkılımı
- 5) Protein sentezi
- 6) Proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonu
- 7) Protein yıkılımı

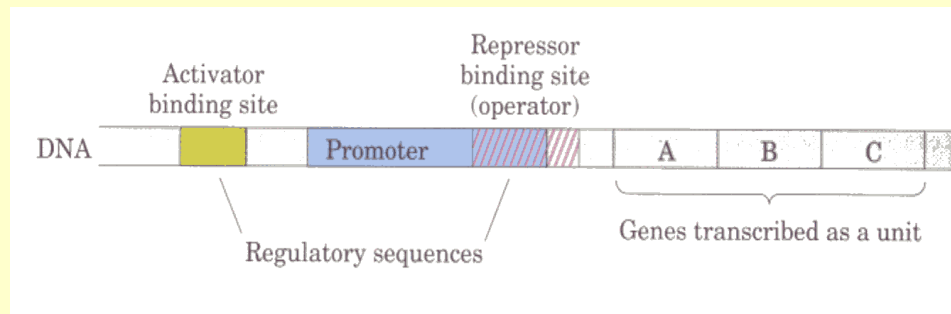
Prokaryotlarda protein sentezinin kontrolü, genellikle transkripsiyon düzeyinde ve daha az olarak translasyon düzeyinde olur

Transkripsiyon düzeyinde kontrol, nitel kontroldür; bir protein sentezlendikten sonra, yeniden gerekene kadar bu proteinin sentezi kısıtlanır veya durdurulur; bu sırada diğer proteinler sentezlenir. Prokaryotlarda mRNA yarı ömrü kısadır. Genellikle protein azalması gerektiğinde gen transkripsiyonu kapatılır; mRNA yapılmaz

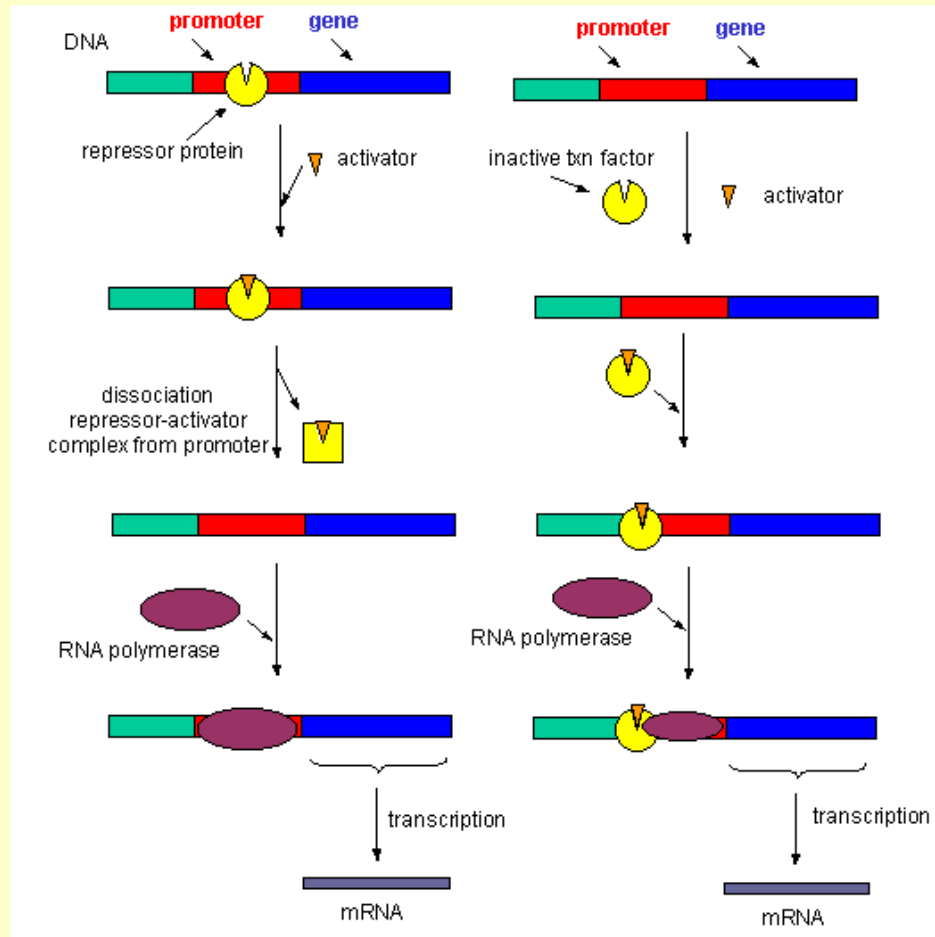
Prokaryotlarda translasyon aşamasında kontrolde, proteinler mRNA'ya bağlanarak olayı durdurabilirler; mRNA'nın tersiyer yapısı, mRNA/30S alt ünitesi bağlanmasını engelleyebilir

Gen ifadesinin transkripsiyon düzeyinde düzenlenmesi için **operon modeli** tanımlanmıştır. Kromozomlardaki genler, fonksiyonlarına göre çeşitlere ayrılabilirler:

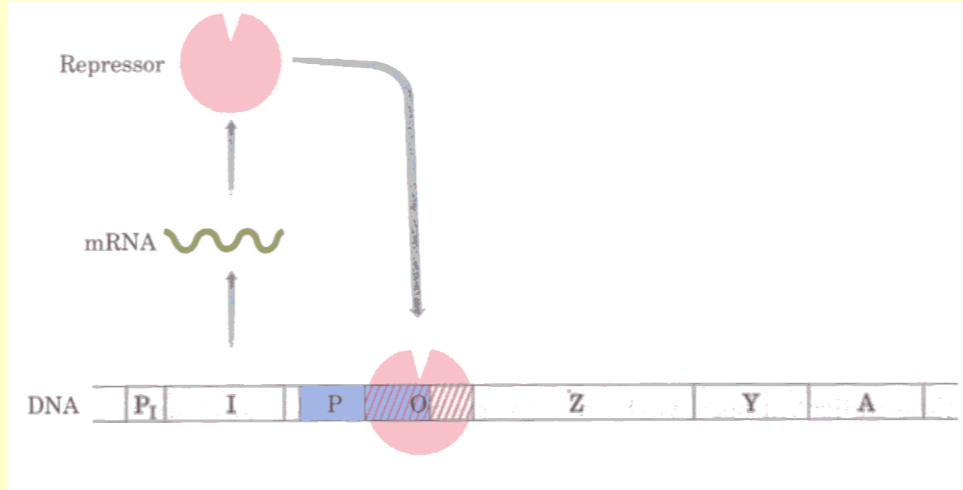
- 1) Yapısal genler; mRNA'yı oluştururlar
- 2) Operatör genler; yapısal genlerin fonksiyonunu denetlerler
- 3) Promotör genler; üzerinde RNA polimeraz bağlanma bölgesi ve cAMP+reseptör protein bağlanma bölgesi olmak üzere iki bölge içerirler
- 4) Düzenleyici genler; operonu uzaktan kontrol ederler



Prokaryot hücrede gen ifadesinin düzenlenimi, transkripsiyon düzeyinde, indüksiyon ile düzenlenim ve represyon ile düzenlenim olmak üzere iki şekilde olabilir

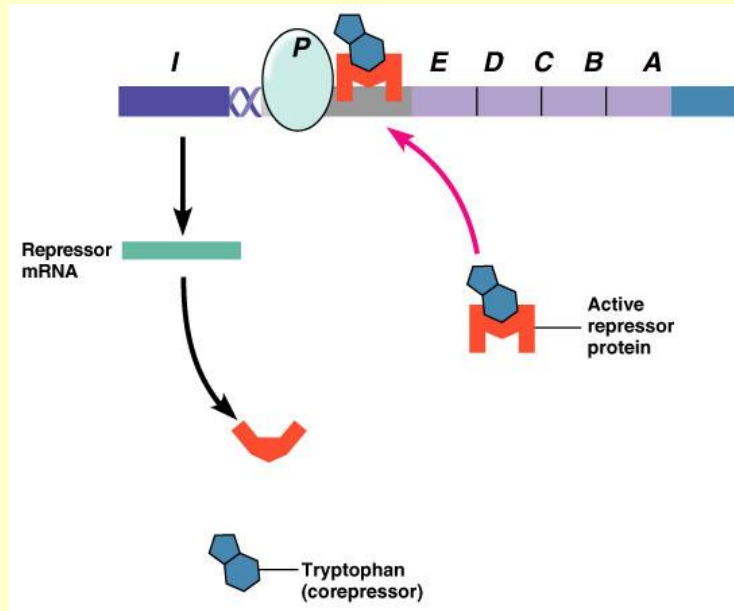


İndüksiyon ile düzenlenim, pozitif kontroldür. Örneğin bir E.coli-lac operon sisteminde operatör genin kontrol ettiği, birbirine oldukça yakın yerleşimde bulunan üç gen vardır



Z, Y ve A, β -galaktozidaz, galaktozid permeaz ve transasetilaz enzimlerini kodlayan genlerdir; P promotör, O operatördür; I lac repressörü kodlayan gendir; P₁ I geni için promotördür. Hücrede laktoz yokluğunda Lac repressörün operona bağlanmasıyla laktoz parçalayan enzimlerin kodlanması durur. Hücreye laktoz alındığında ise indüktör Lac repressöre bağlanır; Lac repressör böylece konformasyonel değişikliğe uğrar ve operatörden ayrılır; transkripsiyon başlar

Represyon ile düzenlenim, negatif kontroldür. Örneğin E.coli-triptofan operon sisteminde, triptofan sentezinin aşırı olduğu hallere sentezin durdurulması için, regülatör genden transkribe edilen mRNA ile, aporepressör sentezlenir. Aporepressör, operatöre bağlanmak için aktif değildir; kendisine triptofanın bağlanmasıyla aktiflenir ve böylece operatöre ilgisi yüksek olan repressör oluşur. Oluşan repressörün operatöre bağlanmasıyla da triptofan sentezi durur



Ökaryotlarda protein sentezinin kontrolü, genellikle translasyon düzeyinde ve daha az olarak transkripsiyon düzeyinde olur

Translasyon düzeyinde kontrol, nicel kontroldür; feedback inhibisyon ve mRNA üzerinde ribozomların yoğunluğu ile sağlanır

Yapısı tam bilinmeyen bir inhibitörün birikmesi, başlama kompleksinin oluşmasını bloke eder ve protein sentezini azaltır. mRNA üzerinde ribozomların yoğun olması sentezlenen proteinin miktarını artırır

