

PROTEİN SENTEZİ ENZİMLER ve VİTAMİNLER

Öncelikle, protein sentezinin yapılabilmesi için aşağıdakilerin mutlaka mevcut olması gerekmektedir:

- DNA
 - Aktifleyici enzimler
 - Üç çeşit RNA (mRNA, tRNA, rRNA)
 - Ribozomlar
 - Bazı protein faktörleri
 - ATP ve GTP molekülleri
 - Mg^{+2} iyonları
-

Protein sentezinde birkaç safha ayırt etmek mümkündür.

- İlk önce sentezlenecek proteini şifreleyen gendeki (DNA) bilginin bir RNA kopyasının çıkarılması (mRNA) gerekir.

- DNA'nın anlamlı zinciri üzerinde söz konusu gen bölgesinde sentezlenen mRNA mesajı protein sentezinin yapılacağı ribozomların üzerine götürür.

- Ribozomlar üzerinde yer alan protein sentezi sistemi mRNA tarafından taşınan mesajı molekülün başından itibaren her bir bir amino asidi şifreleyen üçlü baz grupları halinde okumaya başlar.

- Protein zinciri her adımda bir amino asit bağlamak suretiyle polipeptid zincirinin NH_2 ucundan COOH ucuna doğru yürütülür.

mRNA molekülündeki kodonlar baz çiftleşmesi kuralları uyarınca tRNA moleküllerinin ucundaki antikodonlar tarafından tanınır ve uygun amino asitler özgül tRNA'ları tarafından sıra ile protein sentezi sistemi üzerine getirilir. Bu işlem bütün mesaj okununcaya kadar, başka bir deyişle bu mesaj tarafından şifrelenen proteinin sentezi tamamlanıncaya kadar devam eder.

Proteinin COOH ucundaki son amino asit de polipeptid yapısına girince, tamamlanmış olan zincir ribozom üzerinden ayrılır. Primer yapıyı oluşturan amino asitlerin yan grupları arasındaki elektrostatik ilişkiler sonunda protein zinciri kıvrılarak üç boyutlu aktif protein konfigürasyonunu kazanır.

Protein sentezi başlarken amino asitlerin önceden aktifleştirilmesi gerekir. Aktivasyon işlemi **amino açil tRNA sentetaz** enzimleri tarafından katalizlenir. Hücrede bulunan amino asitlerden protein moleküllerinin oluşabilmesi için önce bunların tRNA molekülüne bağlanması, bunun için de amino asit ve tRNA'nın birbirini tanıması gerekmektedir. Bu tanıma işi hem tRNA'yı hem de amino asidi tanıyabilen bir enzim tarafından yürütülür. Bu enzim genellikle 100.000 dalton molekül ağırlığında olup başlıca üç madde için özgül bağlanma yerleri vardır.

Bu yerlerden birincisine aktive edilecek amino asit, ikincisine ATP, üçüncüsüne de aktive edilen amino asit için özgül olan tRNA bağlanır. **Aminoasıl tRNA sentetaz** enzimi çok önemlidir çünkü eğer bir tRNA'ya yanlış bir amino asit bağlanmışsa bu yanlışlık aminoasıl-tRNA sentetaz tarafından tanınır ve amino asit hidroliz edilerek tRNA'nın 3' ucundan koparılır. Aktivasyonda ayrıca Mg^{+2} ve ATP kullanılır

Amino asitlerin aktivasyonundan sonra hem prokaryot hem de ökaryotlarda protein sentezi birbirine çok benzer şekilde üç aşamada gerçekleşir:

- 1) Başlama**
 - 2) Uzama**
 - 3) Sonlandırma**
-

1) Protein sentezinin başlaması (Translasyon = Çeviri)

RNA bazları (Adenin, Guanin, Sitozin, Urasil) şeklinde yazılmış olan genetik bilginin amino asit sırası biçimine dönüştürülmesi işlemine **translasyon** denir. Aktifleşen amino asitlerin tRNA molekülüne bağlanması aminoasit sentetaz enzimi sayesinde olur. Amino asit, karboksil grubu ile tRNA molekülünün ucunda bulunan adenin nükleotidindeki 3'-OH grubu ile bağlanır. Amino asidin tRNA molekülüne bağlanmasına **yüklenme** denir. Translasyon prokaryot ve ökaryotlarda her mRNA'da bulunan methionin amino asidini kodlayan **AUG** başlatıcı kodon ile başlar. Bu nedenle sentezlenen protein molekülünün en başında methionin amino asidi bulunur.

2) Polipeptid zincirinin uzaması

Başlatıcı olaylar tamamlanınca sıra polipeptidlerin uzaması (translasyon) evresine gelir. Bunun için ilk aşamada aminoasıl-tRNA ribozoma bağlanır. Sonra enzim ve AUG arasında bir H bağı oluşur. tRNA-kodon kompleksinin oluşumu mRNA'daki kodonu etkiler. mRNA'daki uygun bir mRNA-antikodonu ile kompleks yapılır. Sonra polipeptid zincirinin oluşup uzaması için ribozom 5'→3' yönünde hareket ederek yeni amino asitler polipeptid zincirine eklenir.

Dehidrasyon sentezi ile bir amino asidin karboksil grubu ile diğer amino asidin amin grubu birleşip aralarında peptid bağı oluşur ve bu sırada bir molekül su açığa çıkar. Peptid bağı oluştuktan sonra amino asidini bırakmış olan tRNA (yüksüz) ribozomdan ayrılarak sitoplazmaya geçer. Ribozomun mRNA üzerinden ilerleyerek protein zincirinin uzaması, sonlandırıcı (dur-UAG) kodona gelinceye kadar devam eder.

Hem prokaryot hem de ökaryotlarda çok sayıda ribozom mRNA molekülünün translasyonunu aynı anda yapabilir. Bir mRNA molekülü ve bu mRNA molekülünün aynı anda translasyonunu yapan ribozomlar arasındaki komplekse **poliribozom** veya **polizom** denir. Ortalama 8-10 ribozom mRNA üzerinde aynı anda protein sentezlemek üzere polizom kompleksi yapabilir, böylece büyük miktarda protein sentezlenir.

Polipeptid zincirinin sonlanması (Translasyonun sonlandırılması)

Protein zincirinin uzama işlemi mRNA'da belirlenen sonuncu kodona gelinceye kadar devam eder, dur kodonuyla birlikte protein sentezi sona erer.

Prokaryot ve ökaryotlarda protein sonlandırma kodonları **UAA**, **UAG** ve **UGA**'dır. Ribozomların sonlandırma kodonlarını tanıyabilmesi için mutlaka sonlandırıcı faktör (termination factor) ya da ayırıcı faktör (release factor) denen faktörlere ihtiyaç vardır. protein yapısında olan bu faktörler zincir sonlandırıcı kodonları tanıyarak okur ve sonlandırma işlemi başlar.

Özet olarak aktifleşen amino asitler mRNA'daki kodonlara uygun olarak ve sentezlenmekte olan polipeptid zincirinin NH_2 ucundan COOH ucuna doğru belli bir sıraya göre dizilirler. mRNA üzerinde ilerleyen ribozom dur kodonuna geldiği zaman sentez biter. Bunu takiben ribozomun P bölgesinde bulunan ve 3'-ucundan polipeptidi koparılan tRNA ribozomdan ayrılır. Bundan sonra da yeniden protein sentezi başlayana kadar ribozomun küçük ve büyük alt birimleri serbest kalır.

Ribozom mRNA molekülünün dur kodonuna geldiği zaman sentez biter. Bu aşamadan proteinin düz çizgi biçimindeki birincil (primer) ve belki de sarmal biçiminde olan ikincil (sekonder) yapıları tamamlanmış olur.

Proteinler serbest ribozomlarda veya Endoplazmik retikuluma bağlı ribozomlarda sentezlenme durumlarına göre farklı şekillerde ikincil, üçüncül ve dördüncül yapılarını kazanarak olgunlaşırlar. Hücredeki görevlerine göre hücrenin değişik kısımlarına taşınırlar.

Sitoplazmada bulunan serbest ribozomlarda sentezlenen proteinler hücrenin kendisinde kalacak olan yapısal proteinlerdir.

Endoplazmik Retikulum zarına bağlı ribozomlarda (granüllü ER) sentezlenen proteinler yapısal protein olarak görev yapmaz, onun yerine Golgi'de olgunlaştıktan sonra salgı proteinleri, ER, Golgi ve hücre zarının integral proteinleri ve lizozomal salgı proteinleri olarak görev yaparlar.

Proteinler kısa ömürlüdür. Bazı proteinler hızlı şekilde aminoasitlerine yıkılmaktadır fakat yeniden yapılan protein sentezi ile ihtiyaç yeniden karşılanmaktadır. Proteinlerin yıkılması enzim düzeyinin düzenlenmesinde önemli rol oynar, ayrıca organizmada anormal protein birikimini önleyerek doku büyümesini kontrol eder.

Protein sentezinin bu şekilde karışık bir olay olmasının DNA'da bulunan kalıtsal bilginin taşınmasında oluşabilecek hatalara karşı bir sigorta olduğu düşünülmektedir. Yüzlerce protein molekülünün tek birinde bir amino asidin yanlış yere bağlanması ortaya ciddi sorunlar çıkaracaktır. Örnek vermek gerekirse, insanlarda her bireyin kendine özgü proteinleri vardır.

Bu fark özellikle transplantasyon operasyonlarında ortaya çıkar. Yabancı organda bu organın takılacağı kişininkinden farklı proteinler bulunur. Organın verileceği kişinin vücudu sanki yabancı organdaki proteinlerin saldırısına uğramış gibi davranır ve yabancı organa karşı savunma durumuna geçer. Yabancı organdaki hücreler ölür ve böylece organ reddedilmiş olur.

Bu kuralın tek bir istisnası vardır, tek yumurta ikizleri. Tek yumurta ikizleri tek bir dölllenmiş yumurtadan meydana geldiklerinden iki bireyde de bulunan proteinler aynıdır. Bir başka deyişle, bu ikizlerin DNA molekülleri birbirinin aynıdır ve aynı çeşit proteinlerin yapılmasını sağlayan direktiflerle şifreleme yaparlar. Böylece tek yumurta ikizleri arasındaki organ nakilleri başarıyla sonuçlanır.

Proteinlerin hücre için önemi:

Hücrelerde birbirinden farklı pek çok protein bulunur. Bu proteinler az önce de belirttiğimiz gibi her canlıya onu diğerinden ayıran özellikler verir. Bir hücrenin esas yapısı içindeki proteinlere dayanır. Hücre ve çekirdek zararı lipoprotein yapısındadır. Hücrenin daha küçük yapıları da kısmen proteinlerden yapılmıştır. Hatta sitoplazmanın akışkan kısmı da esas olarak proteindir.

Hücrenin yapısında bulunan proteinlere ek olarak hücrenin diğer birçok molekülü de proteindir. Bir hücrede bulunan en önemli proteinler hücrenin enzimleridir. Enzimler bir hücredeki kimyasal reaksiyonların çoğunun temelidir.

Enzimler ve Vitaminler

Hücrede meydana gelen sayısız biyokimyasal reaksiyonu katalizleyen ve canlı hücrede sentezlenen protein yapısındaki organik moleküllere **enzim** denir. Enzimler kimyasal katalizörler gibi davranarak reaksiyonu başlatır ve sonlandırır. Protein yapısında oldukları için protein yapısını değiştiren her etken enzim yapısını da etkiler.

Bazı enzimler sadece saf protein moleküllerinden yapılmıştır, bunlara **basit enzimler** denir. Pepsin, tripsin ve kimotripsin gibi enzimler bu grupta yer alır. Diğer bazı enzimler ise protein yapılarına ek olarak, aktivite göstermek için **kofaktör** denen inorganik metal iyonları ve **koenzim** denen kompleks organik moleküllerle birlikte çalışırlar. Bu enzimlere de **bileşik enzimler** denir. Kofaktör ve koenzimler reaksiyon sırasında enzime geçici olarak bağlanırlar ve kolayca koparlar. Bazı enzimlere ise kovalent bağlarla bağlanır ve devamlı kalırlar, kopmazlar.

Bileşik enzimler kofaktör veya koenzimler olmadan aktivite gösteremezler. Örneğin sitokrom oksidaz Cu^{+2} ; DNA polimeraz Zn^{+2} ; üreaz enzimi Ni^{+2} iyonları gibi kofaktörlere ihtiyaç duyarlar. Tükürükte bulunan amilaz enziminin nişastayı parçalaması için kofaktör olarak Cl^- iyonuna ihtiyacı vardır. Sitokrom-c redüktaz FMN; glukoz oksidaz FAD; malikdehidrogenaz ise NAD^+ gibi organik enzim grupları olmadan aktivite gösteremezler. Özellikle B grubu vitaminlerden B_1 'in tiamin pirofosfat, B_2 'nin FMN, FAD ve B_6 'nın pridoksal fosfat formları da önemli koenzimlerdir.

Bazı enzimler ve kofaktörleri (inorganik elementleri)

Enzimler	Kofaktörleri
Amilaz	Cl^-
Arjinaz	Mn^{+2}
Hekzokinaz	Mg^{+2}
Sitokrom oksidaz	Cu^{+2}
Katalaz	$\text{Fe}^{+2}, \text{Fe}^{+3}$
Peroksidaz	$\text{Fe}^{+2}, \text{Fe}^{+3}$
DNA polimeraz	Zn^{+2}
Üreaz	Ni^{+2}
Glukoz 6 fosfataz	Mg^{+2}

Bazı enzimler ve koenzimleri (organik moleküller)

Enzimler	Koenzimler
Ksantin oksidaz	FAD
Pirüvik dekarboksilaz	Thiamin (B ₁ vitamini)
Sitokrom c redüktaz	FMN
Malik dehidrogenaz	NAD ⁺
Asetil CoA karboksilaz	Biotin
İzositrik dehidrogenaz	NADP ⁺
Glutamik oksaloasetik transaminaz	Pridoksal fosfat (B ₆ Vitamini)

Bir enzimatik reaksiyonda reaksiyona giren madde **substrat**, etkileyen madde **enzim**, çıkan madde ise **sonuç madde** adını alır. Enzim etkinliği substrat ile ilişkilidir, eğer substrat yeterince mevcut değilse enzimin fazla olması bir şey ifade etmez. Enzimler substrata özgüdür ve belirli bir reaksiyonu seçerek onu katalizler. Örneğin üreaz enzimi sadece üreyi amonyak ve karbondioksit parçalar, başka bir maddeyi etkilemez.

Enzimler diğer katalizörlere göre son derece hızlı çalışırlar ve reaksiyonları çok hızlı yürütürler. Bazı enzimler dakikada milyonlarca molekülü etkiler. Enzimler kimyasal katalizörlere göre aktivasyon enerjisini düşürüp reaksiyonları daha az enerji harcayarak ve vücut ısısında gerçekleştirirler. Kimyasal katalizörler ise bunu çok yavaş ve fazla enerji harcayarak yaparlar. Örneğin hidrojen peroksidaz kendi kendine ve çok yavaş olarak ve 18 Kcal enerji harcayarak yıkılır. Katalaz enzimi kullanıldığında ise 2 kcal enerji kullanarak çok hızlı şekilde yıkılır.

Bazı enzimler **proenzim** halinde sentezlenirler. Bu haldeyken inaktiftirler, sonra aktif hale geçerler.

Bazı proenzimler ve aktif şekilleri:

Proenzim	Sentezlendiği yer	Aktif enzim
Pepsinojen	Mide	Pepsin
Tripsinojen	Pankreas	Tripsin
Kimotripsinojen	Pankreas	Kimotripsin
<u>Proelastaz</u>	Pankreas	<u>Elastaz</u>

Enzimlerin sınıflandırılması:

- 1) Oksido-redüktazlar: Oksidasyon-indirgenme reaksiyonları, elektron transferi
 - 2) Transferazlar: Fonksiyonel bir grubu bir molekülden koparıp başka bir akseptöre taşıma
 - 3) Hidrolazlar: Su molekülü kullanarak çeşitli bağları yıkma (hidrolitik reaksiyon)
 - 4) Liyazlar: C-C, C-O ve C-N arasındaki bağları hidroliz etme ve oksidasyondan farklı şekilde kırma
 - 5) İzomerazlar: Bir molekül içindeki geometrik ve yapısal değişiklikleri kataliz etme
 - 6) Sentetazlar ve Ligazlar: C-O, C-S, C-N, C-C arasında bağ oluşumu (Genellikle ATP'deki veya diğer trifosfatlardaki pirofosfatı hidrolize ederek iki molekülü birbirine bağlarlar).
-