

Moleküler Hücre Biyolojisi I

Hafta 7: Hücreler genomları nasıl okur? Translasyon

Yrd Doç Dr Arzu ATALAY

Bir mRNA dizisinin kodu üçlü nükleotid grupları şeklinde çözülür

Kodon ve antikodonlar arasındaki oynak baz eşleşmesi olur

Öncül tRNAya kenetlenmiş tRNA kırpan endonükleaz yapısı:

Dört altbirimli endonükleaz tRNA'nın intronlarını çıkartır ve ikinci bir enzim olan tRNA ligaz tRNA'nın iki yarısını birbirine bağlar

tRNA molekülünde alışılmamış nükleotidler bulunur:

Olgun tRNA'daki nükleotidlerin %50si modifiye edilmiştir

**Özgün enzimler her amino asidi kendisine uygun olan tRNA
molekülüne bağlar:**

Amino açıl tRNA sentetazlar her amino asidin kendisine uygun tRNA molekülü ile kovalan bağlanmasını sağlar. Hücrede her aai tanıyan 20 adet amino açıl tRNA sentetaz vardır

Özgün enzimler her amino asidi kendisine uygun olan tRNA molekülüne bağlar

Genetik kod biri diğerinden sonra etkiyen iki uyarlayıcı aracılığı ile çevrilir:

- 1) Bir amino asidi kendi tRNA molekülü ile eşleştiren amino açil tRNA sentetaz
- 2) Antikodonu mRNA üzerinde uygun kodon ile baz çift oluşturan tRNA

tRNA sentetazın gerçekleştirdiği düzeltme yazılımının doğruluğunu garantiler:

Hidrolizle düzeltmede **doğru** amino asit düzeltme yeri tarafından reddedilir, hidrolitik sağlama tRNA'nın eşleşmesinde yaklaşık 40000 eşleşmede bir hata oluşturacak doğruluğa erişir

tRNA sentetazın gerçekleştirdiği düzeltme yazılımının doğruluğunu garantiler:

Bir tRNA molekülü kendi amino açil tRNAsı tarafından tanınır

Amino asitler uzamakta olan polipeptid zincirinin C ucuna eklenir

RNA mesajının kodu ribozomlarda çözülür:

Ribozomlar 50 farklı protein ve çeşitli rRNA moleküllerinden oluşan katalitik makinelerdir

Ökaryotik hücrede ribozomların bazıları serbest, bazıları ise ER zarına tutunmuş haldedir

Prokaryotik ve ökaryotik ribozomların kıyaslanması:

Ökaryot ribozomları saniyede 2 aa, prokaryotik ribozomlar saniyede 20 aa eklerler

Ribozomlarda 4 RNA bağlanma bölgesi vardır:

Bir mRNA bağlanma bölgesi, üç adet de tRNA bağlanma bölgesi vardır

A-bölgesi: aminoasil tRNA bölgesi

P-bölgesi: peptidil tRNA bölgesi

E-bölgesi: exit

Protein sentezi boyunca aynı

anda sadece 2 bölge doludur

Uzama etmenleri (Ef-Tu, Ef-G) çevirimin ilerlemesini sağlar

Doğru kodon-antikodon eşleşmesi ribozomun küçük alt ünitesi tarafından tanınır

Bakteri ribozomunun büyük altbiriminde bulunan rRNA'nın yapısı (5S+23S)

Ribozom bir ribozimdir:

Katalitik etkinlik gösteren RNA moleküllerine ribozim denir

mRNAdaki nükleotid dizileri protein sentezinin nerede başlayacağını gösterir

AUG kodonu Shine-Dalgarno dizisi AUG kodonunu ribozoma yerleştirmeye yardımcı olur

Başlıca 3 başlangıç etmeni: **poliA kuyruğu** ile etkileşen **pABP** ve **eIF4G** gereklidir, böylece 5' ve 3' uçların sağlamlığından emin olunur.

AUG kodonunu kodlayan metionin genelde özgün bir proteaz tarafından sonradan uzaklaştırılır.

Bakteri mRNAları polisistroniktir

Çevrimin sonunu DUR kodonu belirler, bu noktaya salıverilme etmeni bağlanır

İnsan çevirim salıverilme etmeni (eRF1) yapısal olarak tRNA ile benzemektedir

Proteinler poliribozomlarda yapılır:

Poliribozomlar mRNA üzerinde 80 nt arayla yerleşir, hem ökaryot hem de bakterilerde kullanılır

Prokaryotik protein sentezini engelleyen maddelerin birçoğu yararlı antibiyotiklerdir

Pek çok antiyotik protein veya RNA sentezi inhibitörüdür

Kalite kontrol mekanizmaları hasarlı mRNAların çevrimini engeller

Tamamlanmamış bir mRNA molekülü üzerinde durmuş olan bakteri ribozomunun kurtarılışı:

tmRNA 363 ntlik RNAdır, alanin taşır, tRNA taklit eder, A bölgesine girebilir. Alaninden sonra ribozom 10 aa daha çevirir ve bu etiket proteazlar tarafından tanınarak protein parçalanır

İşlevsel protein oluşumu aşamalıdır

Proteinler sentezlenirken katlanmaya başlar

Sitokrom b562nin erimiş kürecik yapısı ve son katlanmış hali oldukça benzerdir

Protein çevirim ile eş zamanlı katlanır

Moleküler şaperonlar pek çok molekülün katlanmasına yardımcı olur:

hsp70 ailesi protein henüz ribozomdan ayrılmadan 7 aalık hidrofobik bölgeye bağlanır ve ATP hidrolizi ile yeniden katlanmayı sağlar

Moleküler şaperonlardan hsp60 ailesi fıçı benzeri yapılar oluşturarak izolasyon odacıklarında hatalı katlanmış proteinlerin topak oluşturmalarını önleyerek doğru katlanmayı sağlarlar

Protein sentezlendikten sonra proteinin kalitesini izleyen pek çok hücresel mekanizma mevcuttur

Proteazomlar hücrede yeni sentezlenmiş proteinlerin bir kısmını da parçalar

Proteazomlar işaretli proteini tamamen parçalar

Proteazomdaki şapka yapısını “unfoldases” denen heksametik protein oluşturur

Proteazomda yıkılacak proteinler önce unfoldase tarafından açılır

Ubikitin konjugasyon sistemi yıkıma uğrayacak proteinleri işaretler:

Ubikitin molekülü 76 aaden oluşur

E1 ubikitin etkinleştirici enzim

E2-E3 ubikitin ligaz kompleksini oluşturur

Ubikitin konjugasyon sistemi yıkıma uğrayacak proteinleri işaretler:

Çok birimli ubikitin zincirinin hedefe aktarılması

E2 ubikitin konjuge edici enzimdir.E3 ubikitin ligazdır. Memeli hücrede 300 farklı E2-E3 kompleksi vardır, bunlar E3 bileşenleri sayesinde farklı yıkım sinyallerini tanırlar

Ubikitin konjugasyon sistemi yıkıma uğrayacak proteinleri işaretler:

Farklı lizinlerdeki işaretler farklı sinyaller verir.

Hücrede pek çok protein düzenli yıkım ile denetlenmektedir

Anormal katlanan proteinler hastalıklara neden olacak şekilde topaklanabilir:

PrP proteini proteaza dirençli hale gelerek katlanır (çapraz beta iplikçikleri), normal katlanmış PrP moleküllerine de bulaşarak onları da aynı formata dönüştürür. PrP* yokluğunda PrP'nin anormal forma döndürülmesi oldukça zordur (Prion, BSE)

Ökaryotik hücrede her proteinin miktarı pek çok farklı aşamanın verimine bağlıdır

Tek iplikli RNA molekülleri özenli bir şekilde katlanır:

İkinci RNA motifi örnekleri pek çok RNA molekülünde ortak özelliktir

Üçüncül RNA etkileşimleri daha uzun mesafelerde gerçekleşebilir ve daha karmaşıktır, iki ayrı RNA molekülü bir araya gelmektedir

Sadece tam doğru katlanmış bir RNA molekülü enzim (ribozim) olarak işlev görebilir:

Proteinler gibi ribozimlerin pek çoğu ancak etkin yerlerine bir metal iyonu yerleştğinde katalitik etki gösterir.

Ribozimler bitkileri enfekte eden büyük RNA genomlarına (viroidler) gömülmüş olarak bulunur, viroid genom tıpkı yapımının bir aşamasında görev alır

Ribozimler biyokimyasal tepkimeleri katalizleyebilir

Proteinler gibi RNAlar da küçük moleküllere ya da başka RNalara yanıt olarak allosterik değişiklikler geçirebilir:

Laboratuvarda yapılmış 88 nükleotidlik RNA molekülünün allosterik katlanması sonucu ya ribozim gibi ya da hepatit B uydu virüsünün yaşam döngüsündeki kullandığı form oluşabilir. Ligaz katlanmasında pirofosfat salınması ile fosfodiester bağı oluşmuştur