گروه جزوه نویسی مهر۹۸

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

ختما اسکن کنید

جزوه:بیوشیمی متابولیسم

جلسهٔ: چهارم

استاد: دکتر چراغ زاده

گردآورندگان: انیس آل خمیس

مرضیه راضی

نگار چراغ سحر

فهیمه بنام

شکیبا فریدی

کیانا خردمند

ویراستار: دنیا بهین

در این جلسه مبحث **ترجمه(بیوسنتز پروتئین‌ها)**را مورد بررسی قرار می‌دهیم:

✓ سرفصل مطالبی که در این جلسه مورد بررسی قرار می‌گیرند:

- Amino acids
- The tRNA
- Aminoacyl-tRNA synthetases
- The mRNA
- Competent ribosomes
- Protein factors
- ATP and GTP

DNA محتوای ژنتیک سلول را تشکیل می‌دهد. RNA بخش بزرگ،فعال و بسیار کارآمدی در سلول است.

قبلا تصور بر این بود که رونویسی از بخش کوچکی از ژنوم صورت می‌گیرد و در نهایت به پروتئین‌ها تبدیل می‌شود؛یعنی بخش کدکننده‌ی پروتئین‌های ما، حدود ۱/۱-۱/۵ درصد از ژنوم ما را به خود اختصاص می‌دهد . با پیشرفت‌هایی که در روش‌های مولکولی صورت گرفت،مشاهده کردند که از بیش از ۸۵٪ ژنوم رونویسی صورت می‌گیرد.در واقع بیش از ۸۵٪ ژنوم ما به محتوای RNAتبدیل می‌شود که در نهایت بخش کوچکی(۱/۱-۱/۵ درصد) از این محتوای RNA به پروتئین تبدیل می‌شود.

بخش زیادی از RNAهایی که ایجاد می‌شوند،در همان فاز RNA باقی می‌مانند و عملکردهای بسیار متنوعی را در سلول به خود اختصاص می‌دهند.

✓ **برخی ازعملکردهای RNA:**

۱) مشارکت در سنتز پروتئین‌ها و صدور پروتئین‌های بالغ به خارج از سلول.

۲) برخی از RNAها نقش‌هایی در فرآیند بلوغ سایر RNAها ایفا می‌کند؛مثل فرآیند بلوغ mRNA که در مبحث رونویسی مورد بررسی قرارگرفت.در واقع hnRNAها توسط snRNAها به mRNAها تبدیل می‌شوند.

۳) نقش‌هایی که در زمینه تنظیم بیان ژن بر عهده دارند.می‌توان این نقش‌ها را به چند نوع RNA نسبت داد.

۴)برخی RNAها به عنوان Reverse transcriptase می‌توانند در همانندسازی نواحی تلومریک(انتهای کروموزوم‌ها)نقش ایفاکنند.

✓ **در ارتباط با ترجمه (translation) سه نوع RNA نقش کلیدی دارند:**

۱- mRNA (Messenger RNA): از روی نواحی کدکننده ژنوم رونویسی می‌شود.

۲- rRNA (Ribosomal RNA): رونویسی آن‌ها از روی ژنوم انجام می‌شود و نقش اساسی آن‌ها در فاز RNA می‌باشد.این نوع RNAها وارد ساختارهای ریبوزومی شده،با پروتئین‌ها ترکیب می‌شوند و به عنوان کارخانه‌های سنتز پروتئین (protein synthesis factories=ریبوزوم) عمل می‌کنند.می‌توانند نقش آنزیمی و نقش‌های دیگری داشته باشند.

۳- tRNA (Transfer RNA): به این دسته adaptor RNA هم گفته می‌شود . نقش آن‌ها به عنوان واسطه و رابط بین آمینواسیدها و کدون‌هایmRNA است.در سنتز پروتئین‌ها به ما کمک می‌کنند.

✓ **rRNA :**

ژن‌های rRNA در بخش‌های مختلف DNA ژنومیک و DNA میتوکندریال قرارگرفته‌اند. در واقع بخشی از ژن‌های RNA ریبوزومیال بر روی DNA میتوکندری و بخشی دیگر روی DNA موجود در هسته می‌باشند.

دو مولکول rRNA وجود دارد که رونویسی آن‌ها در میتوکندری انجام می‌شود: 16S rRNA , 12S rRNA.

چهارمولکول rRNA سیتوپلاسمیک داریم که ژن آن‌ها بر روی DNA هسته قرار دارد:

5S rRNA , 5.8S rRNA , 18S rRNA , 28S rRNA

5S rRNA , 5.8S rRNA , 28S rRNA با زیرواحد بزرگ ریبوزوم در ارتباط هستند.

18S rRNA با زیرواحد کوچک در ارتباط است.

ژن‌های rRNA می‌توانند به حالت‌های مختلف قرار بگیرند. ژن‌های 5s RNA به صورت خوشه‌های ژنی هستند،یعنی مجموعه‌ای از ژن‌ها به صورت خوشه در کنار هم قرار گرفته‌اند.بزرگترین خوشه ۱۶ ژن دارد و روی کروموزوم شماره ۱ نزدیک تلومر قراردارد.تعدادکمی از ژن‌های 5s rRNA عملکردی هستند و وارد ساختار ریبوزوم می‌شوند و بسیاری از آن‌ها سودوژن‌هایی هستند که عملکردی نمی‌باشند.

28S rRNA , 18S rRNA , 5.8S rRNA توسط یک واحد رونویسی چندژنی کد می‌شوند و به صورت تکرارهای پشت سر هم روی بازوی کوتاه کروموزوم‌های acrocentric ۱۳ ، ۱۴ ، ۱۵ ، ۲۱ ، ۲۲ در حد چند مگاباز به دنبال هم قرارگرفته‌اند.

✓ **tRNA :**

۲۲ نوع tRNA میتوکندریال وجوددارد که ۲۲ ژن جداگانه‌ی میتوکندریایی آن‌ها را کد می‌کند.در انسان بالغ بر ۵۰۰ ژن tRNAسیتوپلاسمی شناخته‌شده‌است که این ژن‌ها، tRNAهای سیتوپلاسمی را با ویژگی‌های آنتی‌کدونی خاص کد می‌کنند.tRNAها بر اساس ویژگی آنتی‌کدونی به ۴۹ خانواده طبقه‌بندی می‌شوند.

بین تعداد ژن‌های tRNA و میزان آمینواسیدها، تناظر یک به یک وجود ندارد و همبستگی آن‌ها به صورت تقریبی است. به عنوان مثال برای اسیدآمینه سیستئین که تقریبا یک اسید آمینه نادر است(یعنی ۲/۲ درصد از کل آمینواسیدهای موجود در پروتئین‌های بدن انسان از نوع سیستئین است)، ۳۰ ژن tRNAوجود دارد(یعنی ۳۰ ژن وجود دارد که tRNAسیستئین را کد می کنند.) اسیدآمینه‌ای مانند پرولین که فروانی آن بالاتر است(حدود ۶/۱ درصد از کل آمینواسیدهای پروتئین‌های انسان را تشکیل می‌دهد)، ۲۱ ژن tRNA بر روی ژنوم هسته دارد.تعداد ۵۰۰ ژن به این معنی نیست که اگر میزان یک آمینواسید بیشتر باشد، ژن tRNA بیشتری برای آن وجود داشته‌باشد.

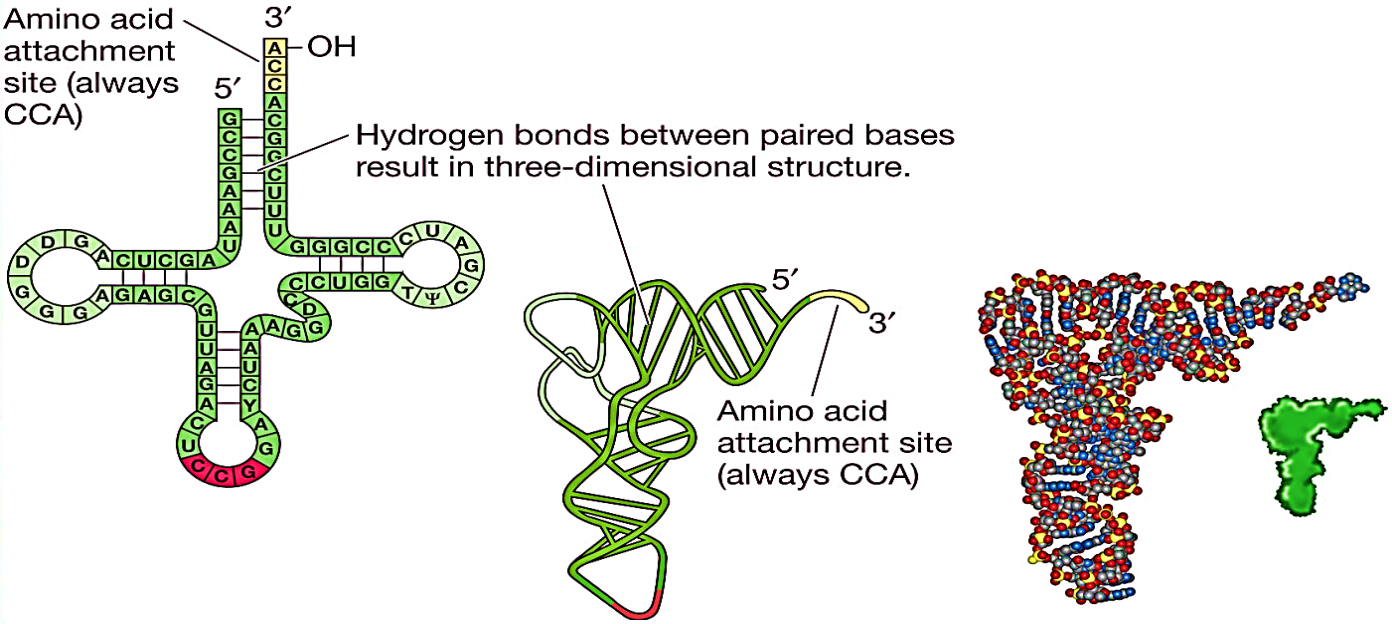
بیشتر از نیمی از ژن‌های tRNA ، حدود ۲۷۰ ژن از ۵۰۰ ژن شناسایی شده، بر روی کروموزوم ۶ و کروموزوم ۱ قرار دارند؛ به عبارتی، بخش زیادی از آن‌ها در یک ناحیه متمرکزشده‌اند.

در یک سلول تیپیکال یوکاریوتی ۳۲ نوع tRNA وجوددارد؛یعنی همه‌ی ۵۰۰ ژن مختلف کد نمی‌شود.

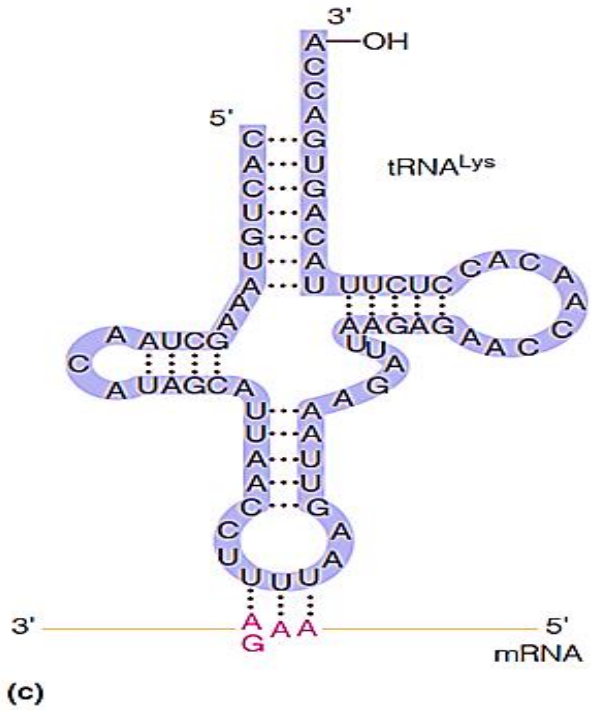
tRNA ها مولکول‌های کوچکی هستندکه بین ۷۳-۹۳ نوکلئوتید دارند و رونویسی از آن‌ها از روی ژن‌های مجزا صورت می‌گیرد.

در بسیاری از بخش‌های tRNA بین جفت بازها ارتباط برقرار می‌شود و بخش‌هایی را به صورت دو رشته‌ای در می‌آورند. بخش‌های جفت نشده نواحی خاصی را به وجود می‌آورند، که همان loop می‌باشند. در ساختمان tRNA سه loop اصلی وجوددارد.

هر tRNA که قراراست در ترجمه نقش داشته‌باشد، در انتهای 3′ خودش می‌تواند یکی از ۲۰ نوع آمینواسید را حمل کند. یک بازو خیلی مهم در tRNA وجود دارد که به آن بازوی آنتی‌کدونی گفته‌می‌شود. در بازو آنتی‌کدون ناحیه‌ای داریم که با کدون‌های mRNA رابطه مکملی برقرار می‌کند. وقتی mRNA کدون خود را با آنتی‌کدون جفت می‌کند، در اصل به شناسایی tRNAصحیحی که آمینواسید صحیح را با خود حمل می‌کند،کمک می‌کند.



در شکل بالا و شکل روبه‌رو می‌توانید طرح‌های شماتیکی که از tRNA وجوددارد را مشاهده‌کنید. همان‌طور که می‌بینید در انتهای 3` بخشی وجوددارد که آمینواسید به این ناحیه وصل می‌شود. این ناحیه از نظر جفت بازها ناحیه‌ای است که بازها و نوکلئوتیدهای حفاظت‌شده‌ای هستند. همیشه در این ناحیه سه نوکلئوتید C,C,A (سیتوزین ، سیتوزین ، آدنین)را داریم .



بخش‌هایی به واسطه رابطه مکملی بین بازها به صورت دو رشته‌ای در می‌آیند و loopهای اصلی که در ساختمان دوم tRNA می‌باشند ،قابل مشاهده هستند. بازوی آنتی‌کدون را داریم که شامل سه باز اصلی آنتی‌کدون است که می‌توانند با بازهای کدون mRNA ارتباط برقرارکنند.

tRNA ساختمان سوم هم به خود می‌گیرد که به صورت سه‌بعدی است. ساختمان سوم آن به این صورت است که روی هم پیچ و تاب می‌خورد و یک ساختمان L مانند ایجاد می‌کند که بخش عملکردی tRNA همین ساختمان است.

تا اینجا متوجه‌شدیم که برای این که فرآیند ترجمه یا سنتز پروتئین اتفاق بیفتد، یک سری مولکول‌هایی از جمله RNA مورد نیاز است که مهم‌ترین آن‌ها rRNA و tRNA می‌باشد که ویژگی‌ها ، ژن‌ها و تعداد هر کدام مورد بررسی قرارگرفت.

یک جزء کلیدی دیگر در سنتزپروتئین‌ها،آمینواسیدها هستند که بلوک ساختمانی پروتئین‌ها می‌باشند .

این آمینواسیدها (ضروری یا غیرضروری) که در اختیار سلول قرار می‌گیرند، به چه صورت باید در کنار هم قرار بگیرند تا زنجیره پلی‌پپتیدی را بسازند؟

یک رشته mRNA ، از روی یک ژن کدکننده‌ی پروتئین رونویسی شده‌است؛که زبان این زنجیره اسید نوکلئیکی، از جنس بازهای آلی می باشد، از هسته خارج‌شده و وارد سیتوپلاسم می‌شود؛چگونه قراراست نوکلئوتیدهای این رشته به آمینواسید ترجمه شوند؟آمینواسیدها به چه ترتیبی کنار هم قرار بگیرند؟

با توجه به این که ۴ نوع باز آلی وجوددارد و ۲۰ نوع آمینواسید، چگونه ۴ نوع باز آلی ۲۰ کد مختلف ایجاد می‌کنند؟

دانشمندان متوجه‌شدند که اگر این ۴ باز آلی به صورت کدهای سه حرفی کنار هم قرارگیرند، می‌توانند آن حداقل‌هایی را که برای در کنارهم قرارگرفتن آمینواسیدها لازم‌است ، فراهم بکنند.اگر ما یک موقعیت سه تایی را در نظر بگیریم و در هر کدام از این موقعیت‌ها هر کدام از ۴ نوع باز آلی بتوانند قرارگیرند،۶۴ کدون مختلف به وجودمی‌آید(۶۴= ۴×۴×۴) اگر قراربود کدون‌ها دو حرفی باشند(۱۶=۴×۴)،پاسخگوی ۲۰ آمینواسید نبود.

Second letter

First letter	U	C	A	G	Third letter
U	UUU, UUC: Phenylalanine UUA, UUG: Leucine	UCU, UCC, UCA, UCG: Serine	UAU, UAC: Tyrosine UAA: Stop codon UAG: Stop codon	UGU, UGC: Cysteine UGA: Stop codon UGG: Tryptophan	U C A G
C	CUU, CUC, CUA, CUG: Leucine	CCU, CCC, CCA, CCG: Proline	CAU, CAC: Histidine CAA, CAG: Glutamine	CGU, CGC, CGA, CGG: Arginine	U C A G
A	AUU, AUC, AUA: Isoleucine AUG: Methionine; start codon	ACU, ACC, ACA, ACG: Threonine	AAU, AAC: Asparagine AAA, AAG: Lysine	AGU, AGC: Serine AGA, AGG: Arginine	U C A G
G	GUU, GUC, GUA, GUG: Valine	GCU, GCC, GCA, GCG: Alanine	GAU, GAC: Aspartic acid GAA, GAG: Glutamic acid	GGU, GGC, GGA, GGG: Glycine	U C A G

در این شکل ۲۰ نوع آمینواسید و کدون‌هایی که هر کدام از این آمینواسیدها را به خود اختصاص می‌دهند ، نمایش داده‌است. به عنوان مثال آمینواسید لوسین ۴ کدون مختلف دارد که در نهایت همه آن‌ها منجر به قرارگرفتن اسیدآمینه لوسین می‌شوند. در این ۴ کدون دو باز اول یکسان‌است و در باز سوم تفاوت دارند اما همه‌ی آن‌ها توسط tRNA ای شناسایی می‌شوند که حمل کننده‌ی لوسین است.

به این قضیه که باز سوم می‌تواند متغیر باشد codon degeneracy یا هرزبودن کدون گفته می‌شود . هر کدون را از سمت 5` به 3` بیان می‌کنیم،یعنی بخش 3` هر کدام از کدون‌ها می‌تواند هرز (degenerate) باشد.

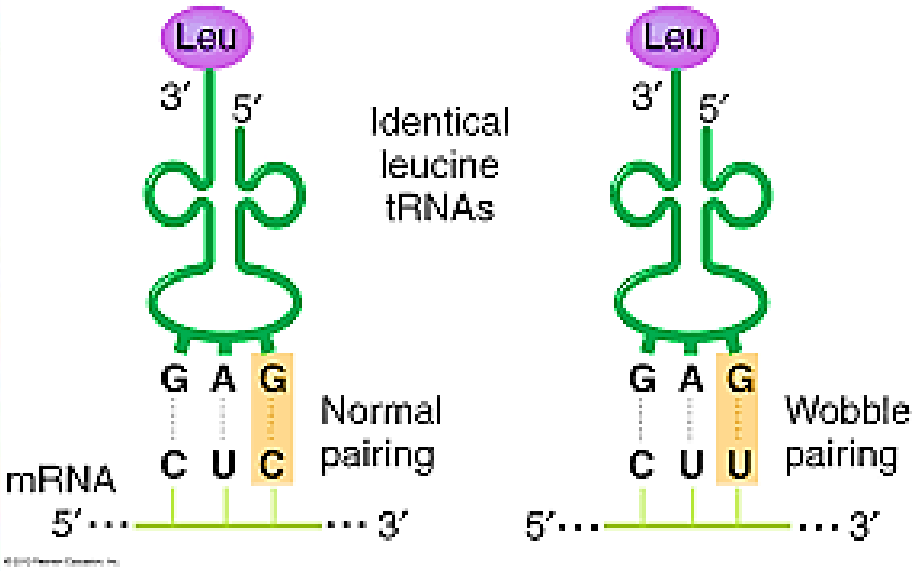
اسیدآمینه آرژنین ۶ کدون دارد که همه‌ی آن کدون‌ها در نهایت آرژنین را کد می‌کنند.

علت این‌که اغلب آمینواسیدها بیش از یک کدون دارند و تناظر یک به یک برقرار نیست، به فرضیه codon degeneracy برمی‌گردد.

۶۱ کدون آمینواسید کد می‌کند . ۳ کدون stop codon هستند(کدون‌های خاتمه). هیچ tRNA ای آن‌ها را شناسایی نمی‌کند و به محض این‌که در جایگاه مخصوص خودشان در ریبوزوم قرار بگیرند، پیغام خاتمه داده می‌شود و ترجمه به پایان می‌رسد.کدون‌های خاتمه: UAA , UAG , UGA

کدون AUG متیونین را رمز می‌کند و start codon می‌باشد.

در انتهای 3` هر کدون ناحیه‌ای به نام codon degeneracy داریم که ناحیه هرز است و بازهای مختلفی می‌توانند در آن قرار بگیرند ، البته نحوه قرارگرفتن این بازهای مختلف، طبق قانون خاصی است.



جایگاه 5` در آنتی‌کدون لغزان است که به آن جایگاه wobble گفته می‌شود .

فرض‌کنید mRNA از روی یک ژن کدکننده رونویسی شده ، وارد سیتوپلاسم شده، بر روی ریبوزوم قرارگرفته و قرار است ترجمه شود. به عنوان مثال کدون CUCقرار است لوسین را کدکند . گفتیم که انتهای 3` آن degeneracy دارد و همانطور که در شکل می‌بینید می‌تواند به صورت CUU یا CUC باشد.

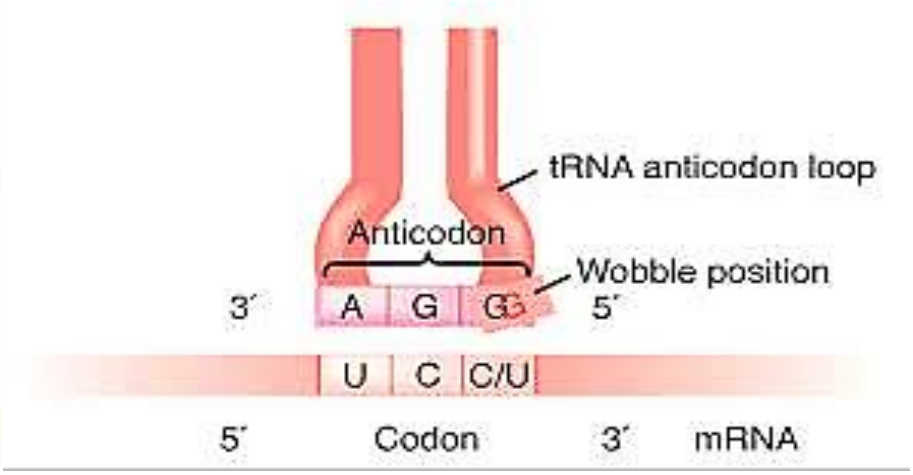
tRNA چگونه آن را شناسایی می‌کند؟

tRNAبازویی دارد که یک loop در انتهای آن قرار گرفته که به آن لوپ آنتی‌کدون گفته می‌شود . لوپ آنتی‌کدون را از سمت 5` به 3` می‌خوانیم. در انتهای 5` می‌تواند حالت نرمال داشته‌باشد؛ یعنی اگر در کدون باز C باشد، در آنتی‌کدون مقابل آن باز G قرار می‌گیرد و پیوند هیدروژنی تشکیل‌شده و جفت بازها شکل می‌گیرند (normal pairing) و هم‌چنین می‌تواند جفت شدگی لغزان داشته‌باشد (wobble pairing).

یعنی انتهای `5 آنتی‌کدون با این که G می‌باشد اما می‌تواند با U در ناحیه `3 کدون رابطه جفت‌بازی برقرارکند و یک wobble pairing ایجادکند و در نهایت اسیدآمینه لوسین را در جایگاه قراردهد.به این علت است که ۶۱ نوع کدون داریم؛ ولی tRNA های حمل‌کننده اسیدآمینه ۳۱-۳۲ نوع مختلف هستند که عمل ترجمه را انجام می‌دهند.

❖ انواع tRNA با ژن‌های tRNA اشتباه گرفته‌نشوند !

تعداد ژن‌های tRNA به طورمتوسط ۵۰۰ ژن است.(در یوکاریوت‌های مختلف ، متفاوت است)تعداد زیادی از آن هامی‌توانند یک tRNA ایجادکنند.



کدهای ژنتیکی مثل کلمات سه حرفی هستند. این کد ها دو ویژگی دارند: در انتهای `3 کدون و در انتهای`5 آنتی کدون، که باعث می‌شوند فرضیه جفت‌شدن بازها با یک‌سری قوانین خاص همراه باشد.

Degeneracy of the genetic code.

Amino acid	Codons[1]	Degeneracy[2]	# tRNAs[3]
Ala	GCX	4	
Arg	CGX, AGR	6	
Asn	AAY	2	
Asp	GAY	2	
Cys	UGY	2	
Gln	CAR	2	
Glu	GAR	2	
Gly	GGX	4	3
His	CAY	2	
Ile	AUA, AUY	3	
Leu	CUX, UUR	6	5
Lys	AAR	2	
Met	AUG	1	1
Phe	UUY	2	
Pro	CCX	4	
Ser	UCX, AGY	6	3
Thr	ACX	4	4
Trp	UGG	1	1
Tyr	UAY	2	2
Val	GUX	4	
Start	AUG, GUG, UUG	3	1
Stop	UGA, UAR	3	0

در جدول صفحه روبه‌رو ۲۰ نوع آمینواسید آورده‌شده و کدون‌های هر کدام نیز مقابل آن نوشته‌شده‌است و تعداد codon degeneracy مشخص شده‌است . به عنوان مثال آلانین ۴ تا degeneracy دارد یعنی ۴ کدون مختلف دارد . لوسین ۶ کدون مختلف دارد . متیونین فقط یک کدون را به خود اختصاص می‌دهد. تریپتوفان فقط یک کدون دارد.

هر آمینواسید بین ۱-۶ کدون دارد.

Stop codon توسط tRNA شناسایی نمی‌شوند و آمینواسیدی ندارند.

در ستون آخر جدول tRNAهای مختلفی که کدون ها را شناسایی می‌کنند ، مشخص‌شده‌است . مقابل بعضی آمینواسیدها در این ستون عددی نوشته‌نشده‌است که بیانگر این‌است که تنها توسط یک tRNA شناسایی می شود. مثلا هر ۴ کدون مختلف آلانین توسط یک tRNA شناسایی می‌شوند ولی ۶ کدون مختلف لوسین را۵نوع tRNA شناسایی می‌کند.

به طورکلی ۳۱-۳۲ نوع tRNA مختلف وجوددارد که کدون‌ها را شناسایی می‌کند.

در موردکدهای ژنتیکی و کدون‌هایی که برای ساخته‌شدن آمینواسیدها ضروری هستند ، صحبت کردیم.

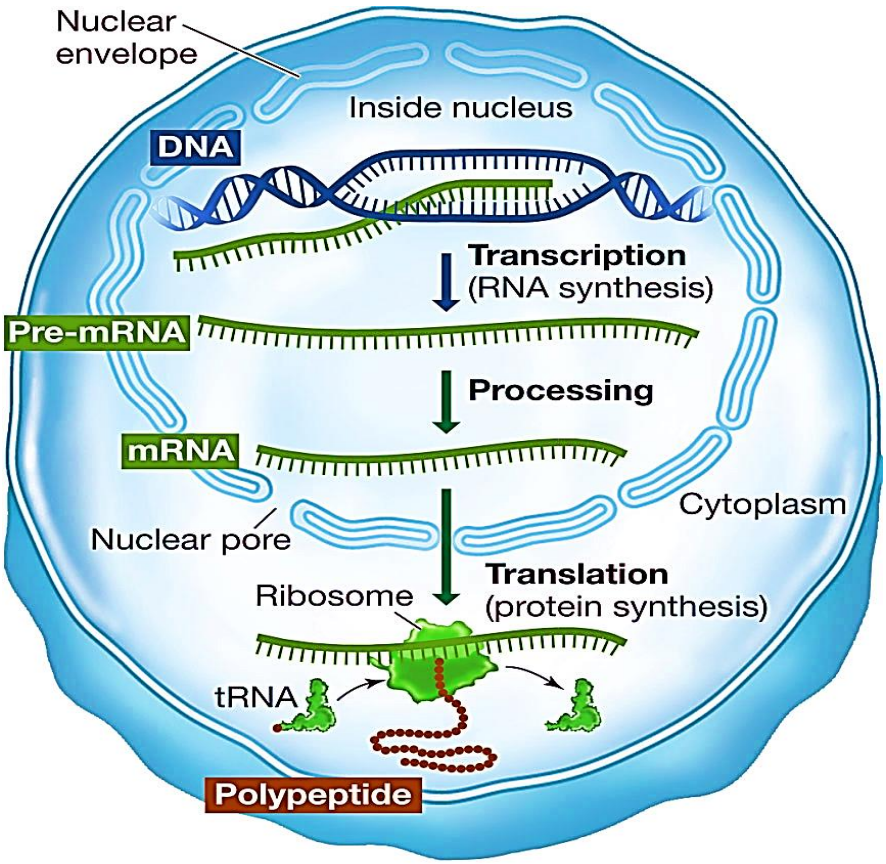
کدهای ژنتیکی universal یا جهانی هستند ؛ یعنی در تمام ارگانیسم‌هایی که شناخته‌شده‌اند، همین کدون‌ها آمینواسیدها را کد می‌کنند و تعداد ۶۴ کدون در تمام ارگانیسم‌ها ثابت است. استثناءهایی در مورد میتوکندری و کلروپلاست وجوددارد که نسبت به بقیه،کدون‌های متفاوتی دارند.

کدهای ژنتیکی در طی تکامل حفظ شده‌اند ؛ یعنی در طی تکامل حالت conserve شده را در آن‌ها مشاهده کرده‌ایم. آن‌ها زبانی هستند که باعث تکامل شدند و تکاملی که بین موجودات مختلف رخ داده ، به این دلیل است که کدهای ژنتیکی یا زبان ژنتیکی آن‌ها یکسان است.

دانشمندان از این یکسانی کدهای ژنتیکی استفاده می‌کنند. در مباحث مهندسی ژنتیک با استفاده از میکروارگانیسم‌های مختلف ژن‌های انسانی را تکثیر می‌کنند ، مثلا محصول انسولینی را در باکتری E.coli تکثیر می‌کنند و باکتری را مجبور می‌کنند برای ما انسولین انسانی بسازد وکدهایی که باکتری شناسایی می‌کند، همان کدهایی است که در انسان مورد استفاده واقع می‌شوند.

بیوسنتز پروتئین‌ها شامل چهارمرحله (step) است . در رابطه با همانندسازی و رونویسی سه مرحله مختلف را بررسی‌کردیم که شامل Termination , Elongation , Initiation بود. در ارتباط با بیوسنتز پروتئین‌ها یک مرحله آغازین قبل از initiationبه نام (tRNA charging (activation of amino acid شارژشدن tRNA یا فعال‌سازی آمینواسید وجوددارد.

بعد از سنتز پروتئین‌ها تغییرات پس‌ترجمه‌ای را داریم (post translational modifications) تا پروتئین‌ها به پروتئین‌های بالغ و عملکردی تبدیل بشوند.



در این طرح شماتیک می‌توانیم مراحل مختلف را ببینیم.

ابتدا از روی یک ژن رونویسی می‌شود، mRNAساخته شده و طی پروسه‌هایی به mRNAبالغ تبدیل می‌شود و mRNA بالغ از هسته خارج‌شده و در سیتوپلاسم توسط ریبوزوم‌ها مورد شناسایی قرارمی‌گیرد. با استفاده از tRNA ها و آمینواسیدهایی که در سیتوپلاسم هستند ، زنجیره پلی‌پپتیدی سنتز می‌شود.

tRNA سه عملکرد اصلی (function) دارد:

۱- tRNA می‌تواند به آنزیم‌های خاصی متصل شود و باعث شود آمینواسید اختصاصی‌اش به آن متصل شود . به این مرحله شارژشدن می‌گویند . یک واسطه‌ی آنزیمی داریم که از یک طرف به tRNA اتصال پیدا می‌کند و از طرف دیگر، آمینواسید فعال‌شده را به این tRNA اتصال می‌دهد.

۲- tRNA می‌تواند روی mRNA قرار بگیرد و از ناحیه لوپ آنتی‌کدون خودش با کدون موردنظر طبق رابطه‌ی مکملی یا (complementary) ، جفت بازها (base pair) را ایجادکند.

۳- tRNA می‌تواند به ریبوزوم وصل‌شود.

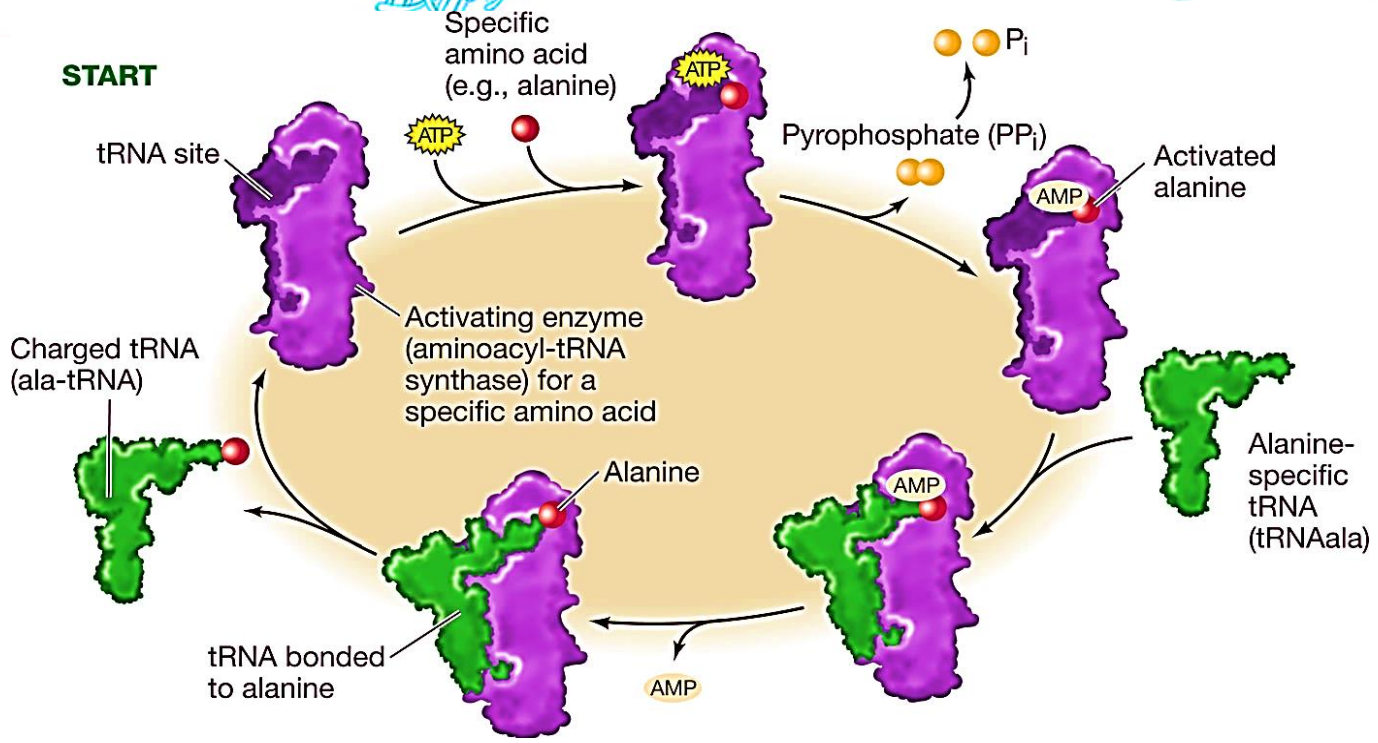
بنابراین tRNA یک مولکول آداپتور یا واسطه در بیوسنتز پروتئین ها است.

مرحله اول شارژشدن tRNA است.مزیت این مرحله اتصال tRNA به آمینواسید اختصاصی‌اش است . مزیت دیگر، فعال‌شدن آمینواسید است.

برای برقراری پیوند پپتیدی بین آمینواسیدها (در مراحل بعدی روی ریبوزوم) دو آمینواسید باید بهم متصل شوند،یعنی گروه آمینی یک آمینواسید با گروه کربوکسیل یک آمینواسید دیگر پیوند پپتیدی برقرارکنند. به لحاظ ترمودینامیکی این پیوند مطلوب نیست،مگر این که سد ترمودینامیکی برداشته‌شود. برای برداشتن سد ترمودینامیکی باید گروه کربوکسیل آمینواسید فعال شود،در این صورت می تواند پیوند پپتیدی را در مراحل بعدی انجام دهد.

برای فعال‌شدن،گروه کربوکسیل باید به گروه دیگری متصل‌شود . این گروه دیگر 3`OH است که در قند ریبوز وجوددارد . در انتهای 3`tRNA سه باز به صورت CCA وجوددارد که آمینواسیدها به این قسمت وصل می‌شوند . آمینواسیدها از سمت گروه کربوکسیل به 3`OH قند ریبوز متصل می‌شوند.

این مرحله مستقیما اتفاق نمی‌افتد یعنی آمینواسید مستقیم به tRNA متصل نمی‌شود. ابتدا آمینواسید کنار ATP قرار می‌گیرد و طی یک واکنش انرژی‌خواه ATP با از دست‌دادن دو گروه فسفات ، از سمت گروه فسفات خود به گروه کربوکسیل آمینواسید وصل می‌شود و یک Aminoacyl-AMP ایجاد می‌شود . آنزیم اختصاصی Aminoacyl tRNA synthetases این کار را انجام می‌دهد .این آنزیم ها اختصاصی هستند و هر کدام مسئول شناسایی یک tRNA و آمینواسید مربوط به آن هستند . یکی از جایگاه‌هایی که تعیین می‌کند آمینواسید به طور صحیح به tRNA وصل شود، همین آنزیم است.



در شکل قسمت بنفش رنگ آنزیم Aminoacyl tRNA synthetase است که یک آنزیم اختصاصی است ،tRNAو آمینواسید مربوطه را شناسایی و بهم متصل می‌کند. جایگاه فعال آن برای tRNA و آمینواسید، اختصاصی است.

طبق شکل آمینواسید کنار ATP قرار می‌گیرد و در درون آنزیم با خروج دو فسفات پر انرژی (PPi) بهم متصل شده و یک Aminoacyl-AMP ایجاد می‌شود و آمینواسید فعال می‌شود . آمینواسید فعال شده در جایگاه فعال آنزیم Aminoacyl tRNA saynthetase باعث فراخوانی tRNA اختصاصی می‌شود. tRNA اختصاصی با ورود به جایگاه،به آمینواسید متصل می‌شود و AMP را خارج می‌کند .آمینواسید از سمت کربوکسیل به 3`OH قند ریبوز که در انتهای ۳` هر tRNA است متصل می‌شود . در این حالت tRNA شارژ شده‌است و یک آمینواسید فعال را حمل می‌کند و از درون آنزیم خارج می‌شود.

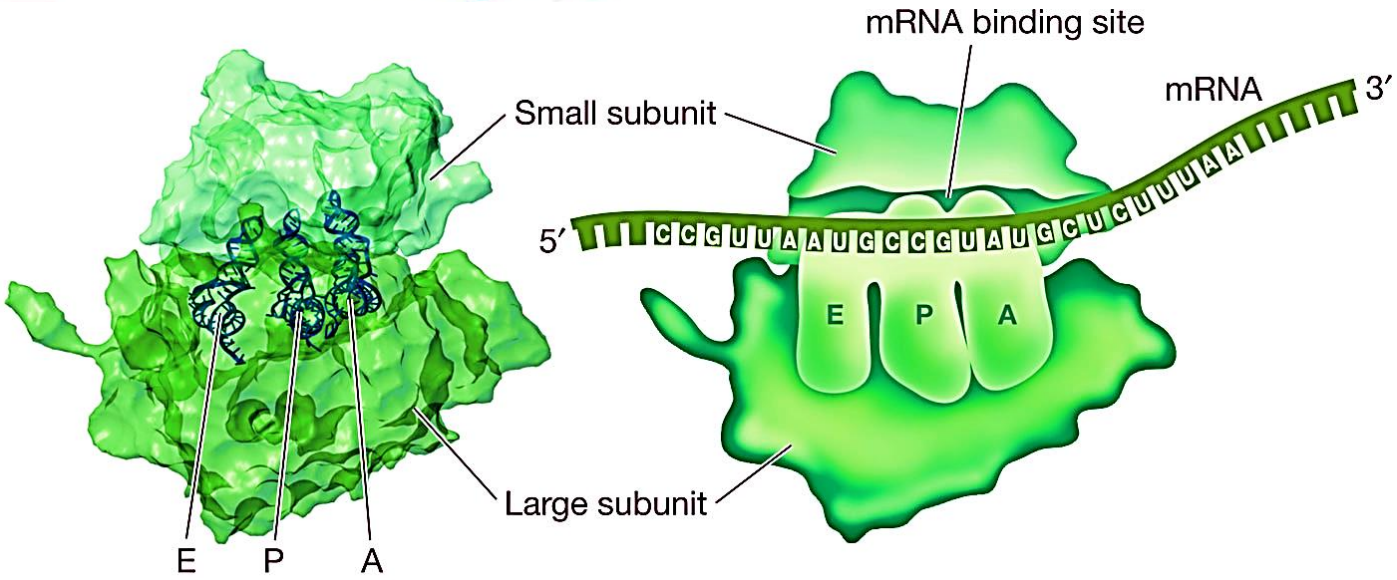
aa + ATP ⟶ Aminoacyl-AMP + PPi

Aminoacyle-AMP + tRNA ⟶ Aminoacyl-tRNA + AMP + PPi

بعد از مرحله شارژکردن tRNA و فعال‌شدن آمینواسید ، آغاز initiation در ترجمه و سنتز پروتئین‌ها اتفاق می‌افتد.

الزامات این مرحله: مولکول mRNA ، دو زیرواحد بزرگ و کوچک ریبوزوم ، Aminoacyl-tRNA، GTP به عنوان حامل انرژی، فاکتورهای آغازکننده یا initiation factors که در یوکاریوت‌ها علامت اختصاری eIF و در پروکاریوت‌ها علامت اختصاری IF برای شناسایی آن‌ها استفاده می‌شود.

یکی از الزامات ترجمه ریبوزوم است.ریبوزوم mRNA و tRNA شارژشده را در کنار هم نگه می‌دارد و به فرآیند سنتز پروتئین کمک می‌کند.ریبوزوم‌ها اختصاصی نیستند و می‌توانند پروتئین‌های مختلف را ترجمه کنند . پس از اتمام کارشان زیرواحدها جدا می‌شوند.زیرواحدهای جداشده می‌توانند روی هم قرار بگیرند و دفعات زیادی برای فرآیندترجمه مورد استفاده قرارگیرند.



در این تصویر به صورت شماتیک دو زیرواحد بزرگ و کوچک را می‌بینیم. در ریبوزوم جایگاه‌های اختصاصی به اختصار به نام‌های E , P , A وجوددارند.جایگاه‌های A , P در هر دو زیرواحد کوچک و بزرگ و جایگاه E فقط در زیرواحد بزرگ وجوددارد. با توجه به شکل،مولکول mRNA از سمت ۵` خود درون ریبوزوم قرار می‌گیرد و کدون‌ها تقریبا متناظر با جایگاه‌های E,P,A می‌شوند.

ریبوزوم علاوه بر این که mRNA را درون خود نگه می‌دارد، به tRNA کمک می‌کند به طور صحیح در جایگاه خود قرار بگیرد. ریبوزوم دارای صحت عملکرد یا fidelity function است. pairing یا جفت‌شدن بازها بین کدون و آنتی‌کدون را چک می‌کند.اگر در آنتی‌کدون tRNA و کدون mRNA هر سه جفت بازی که در آن ناحیه هستند، رابطه مکملی صحیح داشته‌باشند،ریبوزوم تشخیص می‌دهد که در جای صحیح قرار گرفته‌اند.

اگرtRNA ای که وارد ریبوزوم شده،نتواند سه پیوند را برقرار کند، به عنوان یک tRNA نادرست شناخته می‌شود و ریبوزوم آن را reject می‌کند و به tRNA بعدی که حامل آمینواسید است، اجازه ورود می‌دهد تا با جفت بازها پیوند هیدروژنی برقرارکند.

✓ **توضیح سه جایگاه E,P,A در ریبوزوم:**

جایگاه A(Aminoacyl-tRNA): همه ی tRNA هایی که دارای یک آمینواسید هستند، وارد این جایگاه می شوند. اولین باری که یک tRNA وارد ریبوزوم می‌شود، به این جایگاه وارد می‌شود . البته استثناءهایی درباره tRNA آغازگر وجوددارد. tRNA آغازگر start codon را شناسایی می‌کند و اختصاصا وارد جایگاه P می‌شود.

جایگاهP(Peptidyl tRNA) :محل قرار گرفتنtRNA ای‌است که دارای زنجیره ی پلی‌پپتیدی در حال رشد است یعنی مرتبا به زنجیره پلی‌پپتیدی آمینواسید اضافه می‌شود. علاوه بر این محل قرارگیری tRNA آغازگر هم هست.

جایگاه E (Exit) : tRNA ای که آمینواسید خود را داده و خالی شده و دِشارژ شده،از این ناحیه از ریبوزوم خارج می‌شود.

✓ **مرحله آغاز (inititation) :**

برای مرحله آغاز به یک سری الزامات از جمله زیرواحدهای بزرگ و کوچک ریبوزوم ، mRNA ، فاکتورهای آغازکننده ، مولکول‌های حامل انرژی و aa-tRNA نیاز داریم.در مرحله آغاز به یک کمپلکس آغازگر نیاز داریم که باید شکل بگیرد .

این کمپلکس آغازگر از tRNA شارژشده و زیرواحد کوچک ریبوزوم ساخته شده است که به یکدیگر متصل شده‌اند.در واقع زیرواحدکوچک ریبوزوم آغازکننده فرآیند ترجمه است که از یک طرف به tRNA شارژ شده و از طرف دیگر به mRNA اتصال دارد.

چگونه تایید می شود که mRNA به طور صحیح روی ریبوزوم قرارگرفته‌است؟

کدون‌های ما کلمات سه‌حرفی هستند که از سه باز مختلف در کنار هم تشکیل شده‌اند.این کلمات بدون فاصله و پشت سرهم قرارگرفته‌اند و آمینواسیدها را پشت سر هم ردیف می‌کنند.

اگر به هر دلیلی کدون آغازگر ناصحیح روی ریبوزوم قرار بگیرد،کل پروسه سنتز زنجیره‌ی پلی پپتیدی دچار اختلال شده و می‌تواند به تخریب کل زنجیره منجرشود.

یکی از جایگاه‌هایی که باعث می‌شود mRNA و ریبوزوم به طور صحیح در جایگاه‌های خود قرار بگیرند، یک توالی در انتهای `5 مولکول mRNA می‌باشد.این توالی در پروکاریوت‌ها shine-dalgarno نام دارد که غنی از بازهای پورین است و مکمل یک بخش غنی از پریمیدین (16s-rRNA) واقع در زیرواحد کوچک ریبوزوم می‌باشد.این دو بخش با یکدیگر رابطه مکملی برقرار می‌کنند و باعث می‌شود ردیف شروع mRNA به طور صحیح روی زیر واحد کوچک ریبوزوم قرار بگیرد.

توالی shine-dalgarno در یوکاریوت‌ها معادل cap می‌باشد که در انتهای`5 مولکول mRNA واقع است.

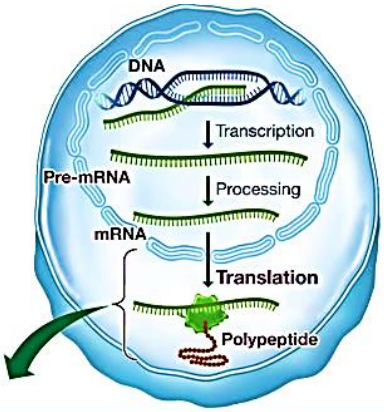
ریبوزوم دارای صحت عملکرد یا fidelity function است و جفت شدن بازها بین کدون و آنتی‌کدون را چک می‌کند و از طریق 16s-rRNA نحوه صحیح قرارگرفتن مولکول mRNA را چک می‌کند.

Start codon در mRNA ، AUG است که معرف آمینواسید متیونین است.

(در یوکاریوت‌ها : متیونین) (در پروکاریوت‌ها:فورمیل متیونین).

این متیونین آغازگر،پس از پایان ترجمه در فرآیندهای post translational modification حذف می‌شود.

مرحله شروع به چه شکل پیش می رود؟



تنهاtRNA شارژ شده‌ای که وارد جایگاه P می‌شود، همان tRNA آغازگر است.

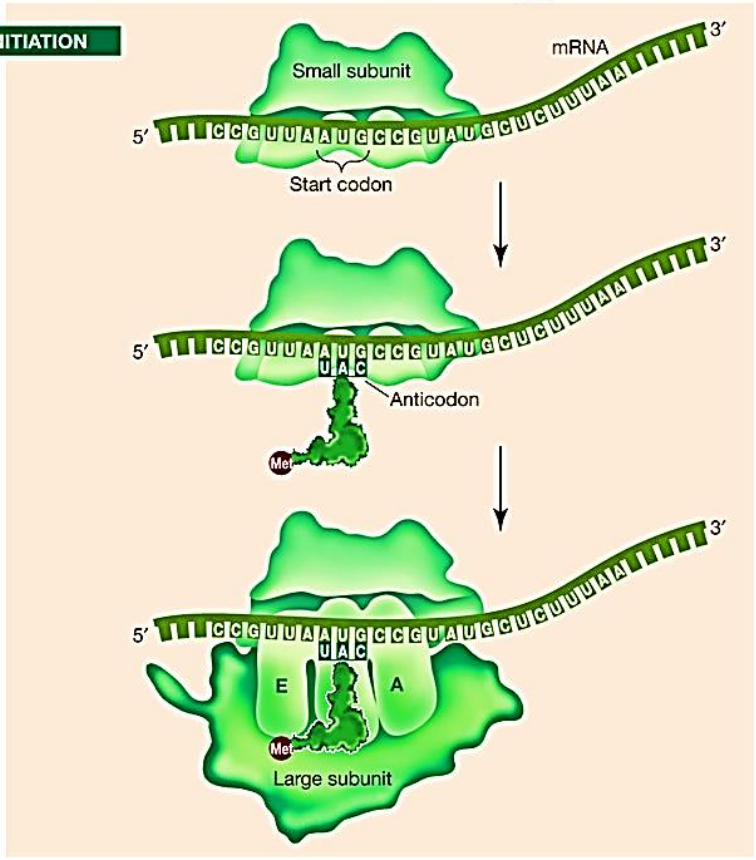
چرا این اتفاق می افتد؟ به این دلیل که جایگاه A توسط فاکتورهای آغازکننده اشغال می‌شود.

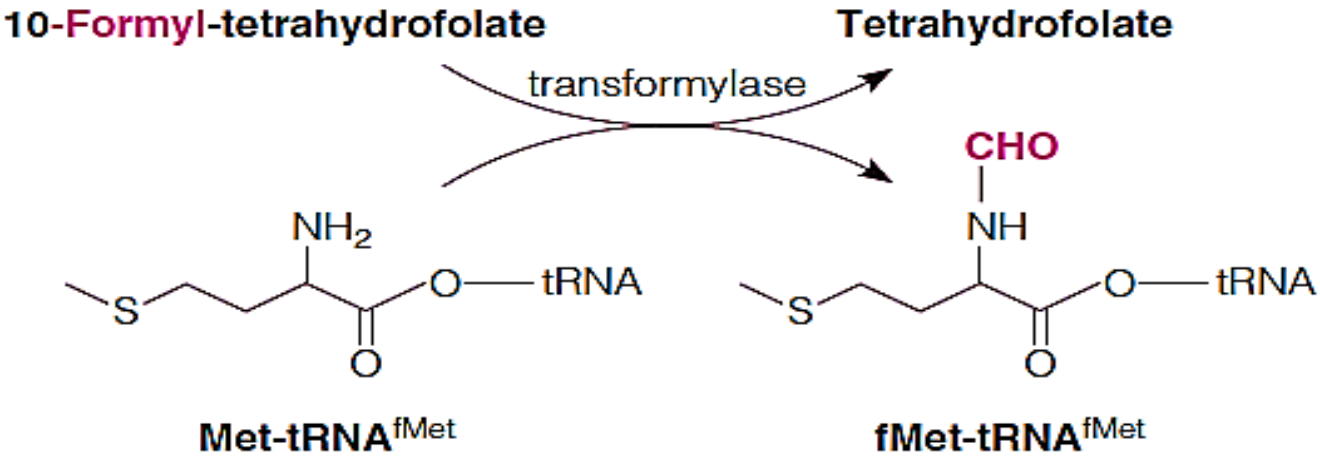
قبل از اتصال mRNA به زیرواحد کوچک ریبوزوم، یک سری فاکتور های آغازکننده به نام initiation factor۱ و Initiation factor۲ به زیرواحد کوچک متصل می‌شوند.

Intiation factor3 به زیرواحد کوچک متصل می‌شود و مانع از اتصال دو زیرواحد کوچک و بزرگ می‌شود.

initiation factor1 جایگاه A را اشغال کرده و نمی‌گذارد tRNA آغازگر وارد جایگاه A شود و آن را به جایگاه P هدایت می‌کند.

برای ورود tRNA آغازگر به GTP نیاز داریم.با ورود tRNA آغازگر به جایگاه P ، یک GTP به GDP تبدیل می‌شود؛ باعث رها شدن فاکتورهای شروع از زیرواحد کوچک ریبوزوم می شود و دو زیر واحد بزرگ و کوچک ریبوزوم بهم متصل می‌شوند.





در پروکاریوت ها tRNA آغازگر حامل formyl methionine است.گروه formyl بعد از شارژشدن tRNA ؛ توسط آنزیم Trans formylase به آن متصل می‌شود.

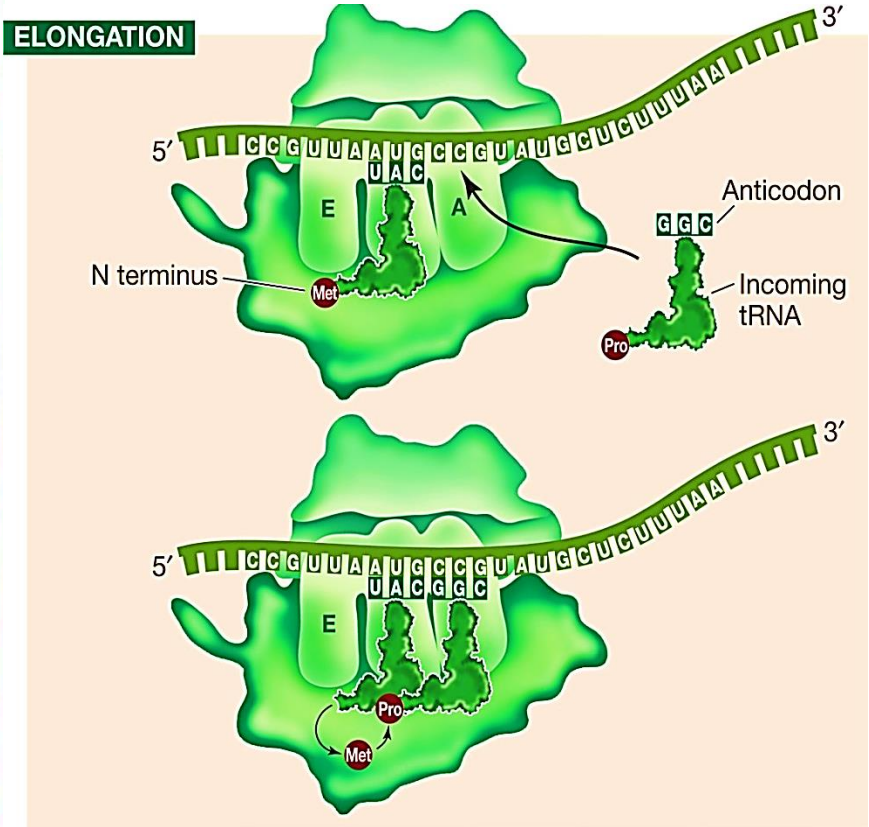
برای‌اینکه زیرواحد بزرگ ریبوزوم به زیرواحد کوچک متصل شود،یک GTP هیدرولیزشده و GDP تولید می شود ، initiation factors جدا شده و جایگاه A آزاد است و سایر tRNAها به جایگاه A وارد می‌شوند. در این حالت که کمپلکس آغاز به طور کامل تشکیل شده و زیرواحدهای کوچک و بزرگ ریبوزوم بهم متصل شده‌اند، mRNA از ناحیه start codon خود در جایگاه P حاوی tRNA ای است که متیونین را حمل می‌کند و در جایگاه A دومین کدون قرار دارد . مرحله بعد، مرحله طویل شدن است.

✓ **طویل شدن (elongation):**

مرحله طویل شدن یک چرخه تکراری می‌باشد که شامل سه مرحله است.

در مرحله اول aminiacyl-tRNA جدید وارد جایگاه A می شود و در مرحله دوم یک پیوند پپتیدی تشکیل می‌شود و سپس در مرحله سوم ریبوزوم به اندازه یک کدون روی mRNA جا به جا می‌شود تا کدون بعدی در جایگاه A قرار بگیرد.

در زیرواحد بزرگ ریبوزوم دو اتفاق می‌افتد: اولینtRNA به همراه آمینواسید به جایگاه P وارد می‌شود(متیونین یا فورمیل متیونین)پیوند این آمینواسید با tRNA شکسته می‌شود. پس از شکسته‌شدن این پیوند ، بین آمینواسیدی که از tRNA خودش جدا شده و آمینواسیدی که در جایگاه A قراردارد،پیوندپپتیدی تشکیل می‌شود. واسطه تشکیل این پیوندپپتیدی بخشی از زیرواحد بزرگ ریبوزوم 23s-rRNA است که در شکل‌گیری ساختمان زیرواحد بزرگ نقش دارد و به آن peptidyl transferase گفته می‌شود.



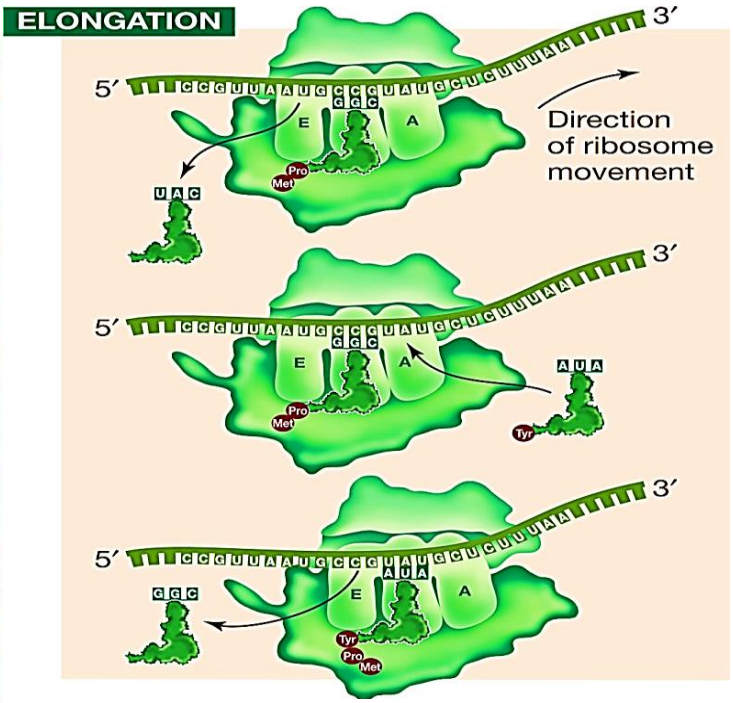
الزامات این مرحله: کمپلکس شروعی که تشکیل شده بود،یعنی زیر واحد کوچک و بزرگ ریبوزوم ،mRNA ، فورمیل متیونین به همراه tRNA خودش در جایگاه P ، سایر aminoacyl-tRNA در جایگاه A ، فاکتور های طویل کننده ،مولکول GTP.

فاکتور های طویل کننده (elongation factor) این پروتئین‌های سیستولی سه تا هستند : EF-Tu , EF-Ts , EF-G (EFمخففelongation factor می‌باشد.)

aminoacyl-tRNA های صحیح که به جایگاه A وارد می شوند ، ابتدا به کمپلکس EF-Tu متصل می شوند که خودش یک مولکول GTP دارد .همراه با اتصال tRNA به جایگاه A ، GTP به GDP تبدیل می‌شود.

برای اتصال tRNA به جایگاه A ، EF-Tu مولکول GTP را مصرف می‌کند.برای دوباره فعال شدن EF-Tu به EF-Ts نیاز داریم.

از این اینجا به بعد به ازای هر کدون mRNA، برای ورود هر مولکول tRNA نیاز به یک مولکول GTPاست.

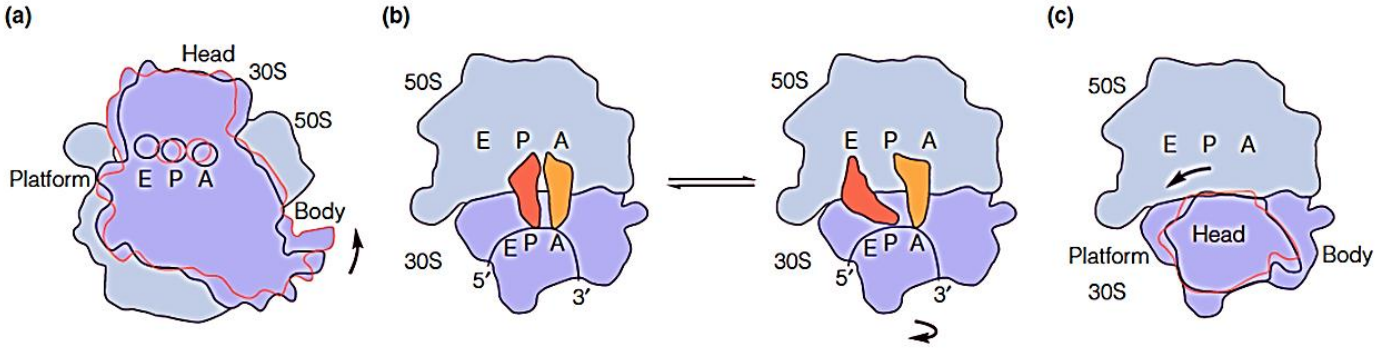


ریبوزوم روی mRNA به اندازه یک کدون حرکت می‌کند، tRNA دِشارژ شده وارد جایگاه E می‌شود و خارج می‌شود و tRNA که دارای دی‌پپتید یا دو آمینواسید است وارد جایگاه P می‌شود و کدون‌های بعدی در جایگاه A قرار می‌گیرند و این چرخه مرتبا تکرار می‌شود.

در کل مرحله طویل‌شدن دو GTP مصرف می‌شود:

۱) به هنگام واردشدن یک aa-tRNA جدید به جایگاه A توسط EF-Tu.

۲) به هنگام جابه‌جایی ریبوزوم روی mRNA توسط EF-G (یکی از فاکتورهای طویل‌کننده translocase)



وقتی اولین tRNA متیونین را رهاکرد و دِشارژ شد وارد جایگاه E می‌شود و سپس رها می‌شود. tRNA رهاشده می‌تواند دوباره شارژ شود و مورداستفاده قرار بگیرد .

فعالیت فاکتورهای elongation:

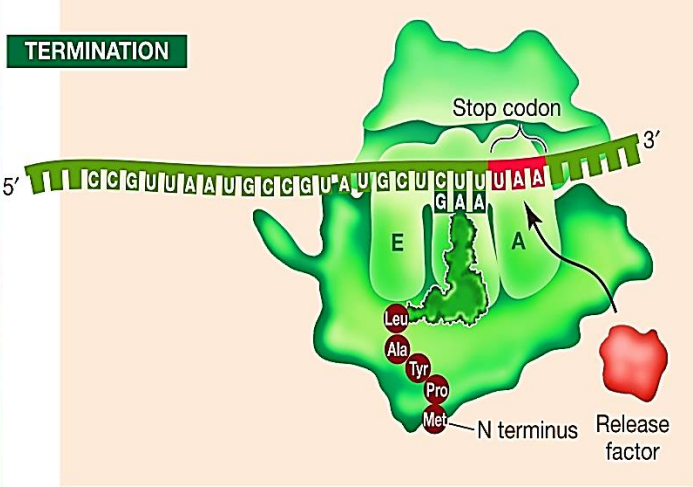
EF-Tu : تشکیل پیوند با aa-tRNA و هیدرولیزکردن GTP.

EF-Ts : تبدیل GDP به GTP.

EF-G : translocate activity.

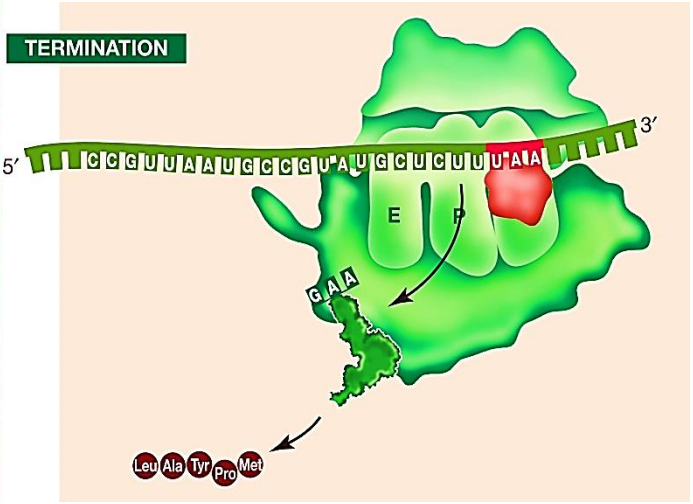
✓ خاتمه (termination):

مرحله آخر مرحله‌ی خاتمه (termination) است . پس از این که دم‌های متوالی را از مرحله طویل‌شدن گذراندیم، یکی از کدون‌های پایان در جایگاه A قرار می‌گیرد که توسط هیچ tRNAای شناسایی نمی‌شود. در نتیجه در این محل فاکتور رها سازی (release factors) جایگاه A ریبوزوم را شناسایی می‌کند و وارد این جایگاه می‌شود. RFs خاصیت peptidyle tranferase را به hydrolyzes activity تبدیل می‌کند و باعث می‌شود اتصال زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی متصل به tRNA جایگاه P از بین برود و با شکستن پیوند استری زنجیره پلی‌پپتیدی رها می‌شود و سایر زیرواحدها از هم جدا می‌شوند.



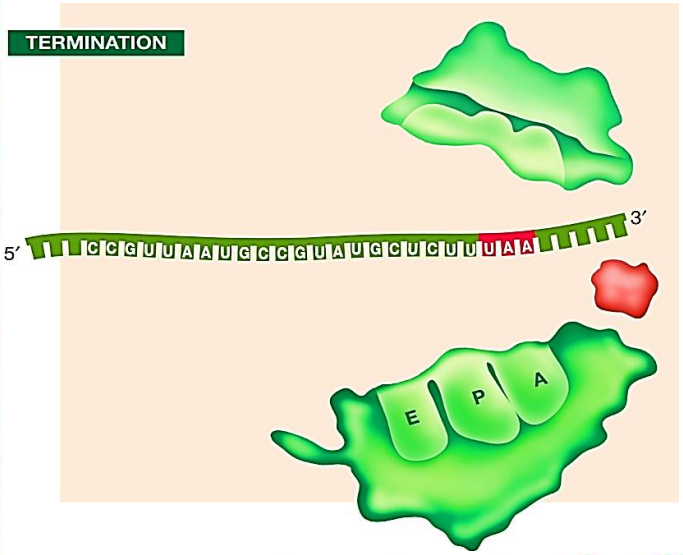
یکی از کدون‌های خاتمه مانند UAA می‌تواند در جایگاه A قرار بگیرد و هیچ نوع tRNA ای آن را شناسایی نمی‌کند.پس RFs در جایگاه A قرار می‌گیرد و زنجیره پلی‌پپتیدی که دارای تعدادی اسیدآمینه است از tRNA در جایگاه P جدا می‌شود. آخرین tRNA از جایگاهP خارج می‌شود نه از جایگاه E .

در مرحله خاتمه جابه‌جایی(transfication) نداریم و ریبوزوم حرکتی ندارد. اولین tRNA که حاوی متیونین یا Formyl methionine است وارد جایگاه P می‌شود و آخرین tRNA که دِشارژ شده‌است از جایگاه P خارج می‌شود.



پس از این اتفاق RF ها از جایگاه A جدا می‌شوند و زیرواحد کوچک و بزرگ ریبوزوم از هم جدا می‌شوند و زنجیره mRNA رها می‌شود.

این ریبوزوم‌ها می‌توانند مجددا در فرآیند ترجمه مورد استفاده قرار بگیرند و mRNA نیز سرنوشت خود را طی می‌کند ؛ اگر نیمه عمر آن تمام شده باشد، تخریب می‌شود اما اگر نیمه عمر آن باقی مانده باشد، مجددا می‌تواند توسط ریبوزوم‌ها شناسایی شود و ترجمه شود.



The *equivalent* of

$2N$	ATPs are required to charge the tRNAs because the ATP is cleaved to AMP and PP_i, and PP_i is subsequently hydrolyzed.
1	GTP is needed for initiation.
$N-1$	GTPs are required to form the N—1 peptide bonds, in the EF-Tu–GTP hydrolysis step.
$N-1$	GTPs are necessary for the N—1 translocation steps.
1	GTP is required in termination.
Sum	$= 4N$

این جدول میزان انرژی مصرف‌شده برای یک فرآیند ترجمه را نشان می‌دهد.

در مرحله اول که مرحله شارژشدن tRNA یا فعال‌شدن آمینواسید است،یکATP مصرف می‌شود که معادل دو پیوند پرانرژی است. به اندازه کل آمینواسیدهای موجود در زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی، مولکول ATP مصرف می‌شود.هر مولکول ATP معادل دو پیوند پرانرژی است و آن را به صورت 2N نشان می‌دهیم (تعداد اسیدهای آمینه = N).

در ادامه مرحله آغاز را داریم که در این مرحله با ورود tRNA حاوی متیونین یا فورمیل متیونین به جایگاه P یک مولکول GTP مصرف می‌شود که فقط یکبار این اتفاق می‌افتد چون مرحله آغاز را فقط یکبار در فرآیند ترجمه داریم.

در مرحله طویل‌شدن دو GTP مصرف می‌شود:یکی برای ورود tRNA جدید و دیگری برای فعالیت translocation.

در واقع برای تشکیل (N_1) پیوند پرانرژی پپتیدی به (N_1) GTP نیاز است. یعنی از تعداد کل آمینواسیدهای زنجیره یکی کم می کنیم و تعداد پیوندهای پرانرژی به دست می‌آید. متیونین آغازی را حساب نمی‌کنیم.

در مرحله خاتمه فاکتورهای خاتمه متعددی داریم مانند RF1,RF2 که هر کدام از آن‌ها روند خاص خود را دارند برخی به GTP نیاز دارند و برخی هم نیاز ندارند.

تا اینجا درباره پروکاریوت‌ها صحبت کردیم اما در ادامه درمورد یوکاریوت‌ها صحبت می‌کنیم. اگرچه فرآیند ترجمه به صورت پایه‌ای در هر دو گروه تفاوت چندانی ندارد،اما در یوکاریوت‌ها پیچیده‌تر است .**از جمله این تفاوت‌ها:**

۱- فرآیند ترجمه در یوکاریوت ها پیچیده تر است

۲- زیرواحد های ریبوزوم در یوکاریوت‌ها بزرگ تر است و با زیرواحد های پروکاریوتی متفاوت است در واقع ترکیبات متفاوتی دارند.

۳- mRNA در یوکاریوت‌ها تک‌ژنی (mono cistronic) است و در پروکاریوت‌ها چندژنی (poly cistronic) و تک‌ژنی (mono cistronic) است.

۴- تعداد فاکتورهای مختلف موجود در مراحل ترجمه در یوکاریوت‌ها از پروکاریوت‌ها بیشتر است و همچنین پیچیده‌تر هستند. خصوصا فاکتورهای مورداستفاده در مرحله‌شروع (initiation) .

۵- در مرحله اول در هنگام قرارگیری صحیح mRNA بر روی ریبوزوم و قرارگیری صحیح کدون‌ها در جایگاه A وP ، در پروکاریوت‌ها در انتهای`5 مولکول mRNA، shine-dalgarno وجوددارد در حالیکه در یوکاریوت‌ها در انتهای ۵`مولکول mRNA ،کلاهک (caping) داریم .

۶- در یوکاریوت‌ها مولکول آغازگر به صورت methionine و در پروکاریوت‌ها به صورت formyl methionine است.

دو تفاوت یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها در مرحله شروع مورد ۵ و ۶ هستند.

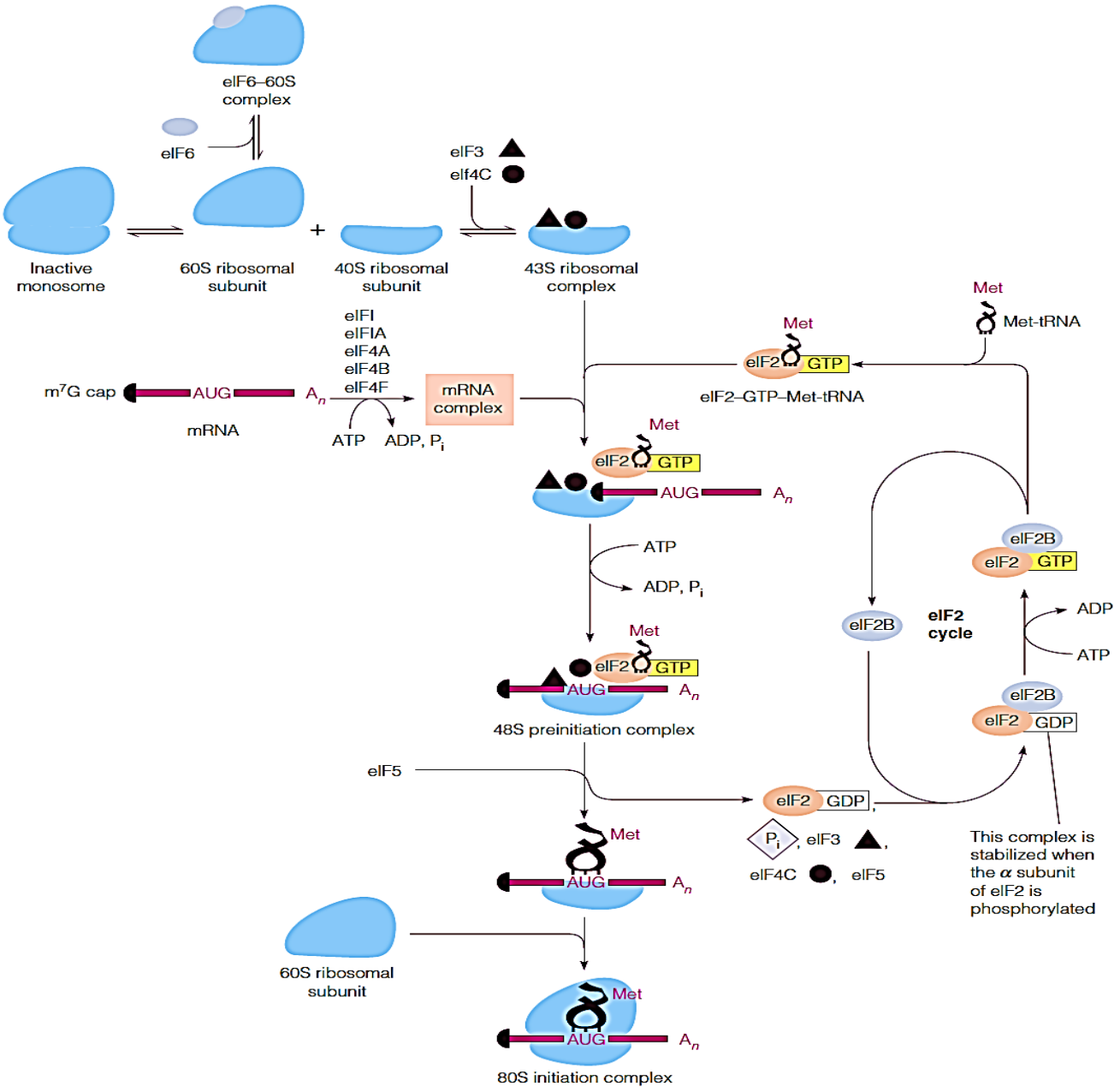
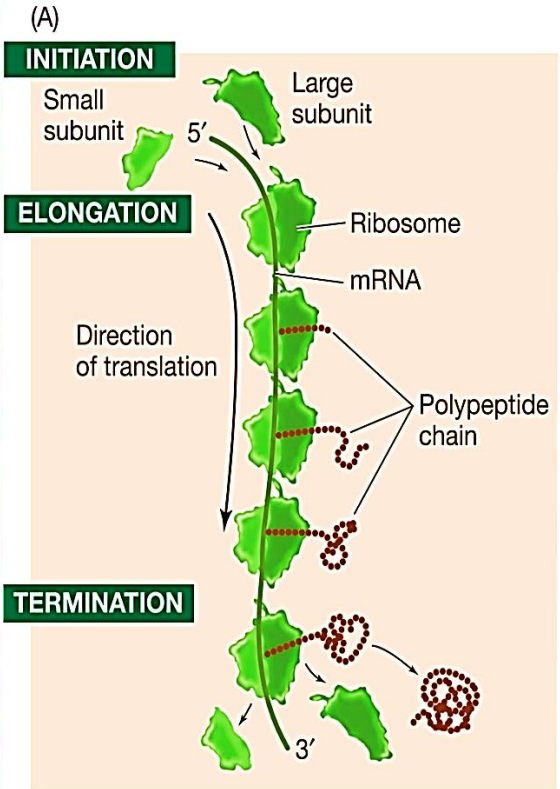


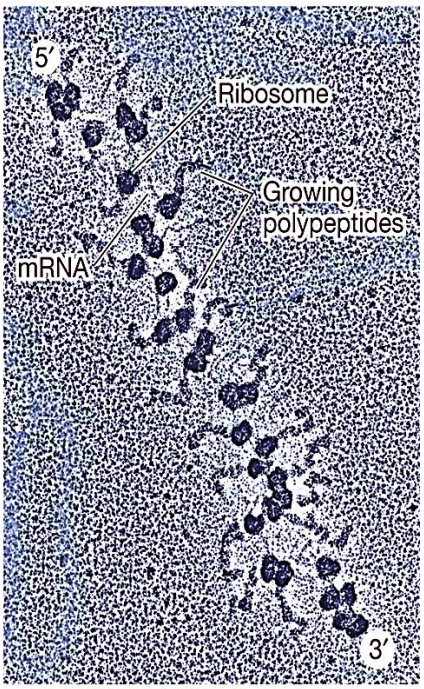
TABLE 28.4 Soluble protein factors in translation

Function	Factor (Bacteria)	Factor (Eukaryotes)	Role in Translation
Initiation	IF1	eIF1, eIF1A	Promotes dissociation of pre-existing 70S ribosome
	IF2	eIF2, eIF2B	Helps attach initiator tRNA
	IF3	eIF3, eIF4C	Similar to IF1; prepares mRNA for ribosome binding
		eIF4A, eIF4B, eIF4F	Same as eIF1, eIF1A
		eIF5	Helps dissociate eIF2, eIF3, eIF4C
		eIF6	Helps dissociate 60S subunit from inactive ribosomes
Elongation	EF-Tu	eEF1α	Helps deliver aminoacyl-tRNA to ribosomes
	EF-Ts	eEF1$\beta\gamma$	Helps recharge EF-Tu with GTP
	EF-G	eEF2	Facilitates translocation
Termination	RF1	eRF	Release factor (UAA,UAG)
	RF2		Release factor (UAA, UGA)
	RF3		A GTPase that promotes release

جدول،دسته‌بندی فاکتورهای مختلف در مراحل مختلف ترجمه با علائم اختصاری آن‌هاست.برای یوکاریوت‌ها ابتدای علائم اختصار e گذاشته می‌شود.

در هنگام شروع فرآیند ترجمه در یوکاریوت‌ها، رونوشت mRNA توسط یک ریبوزوم شناسایی می‌شود و هنگامی که از جایگاه آغاز رد می‌شود، ریبوزوم در مرحله elongation به اندازه یک کدون روی mRNA جابه‌جا می‌شود. پس از یک جابه‌جایی ریبوزوم روی mRNA ، یک ریبوزوم دیگر می‌تواند ناحیه آغاز را شناسایی کند و فرآیند ترجمه را ادامه‌بدهد. ما می‌توانیم یک mRNA داشته باشیم که چندین ریبوزوم آن را مورد شناسایی قرار دادند و هر ریبوزوم پشت ریبوزوم بعدی حرکت می‌کند و فرآیند ترجمه را انجام می‌دهد. در واقع از یک مولکول mRNA چندین مولکول پروتئین از یک نوع ساخته می‌شود.





به این حالت قرارگیری چندین ریبوزوم روی mRNA، poly some یا polyribosome گفته می‌شود.

این حالت هم در پروکاریوت‌هاو هم یوکاریوت‌هااتفاق می‌افتد.

این اتفاق در تصویر قابل مشاهده است. ریبوزوم‌ها از سمت 5` به 3` در حرکت هستند و ریبوزوم هایی که به 5` نزدیک ترند، زنجیره پلی‌پپتیدی در حال ساختشان کوتاه‌تر است و هر چه به سمت 3` نزدیک می‌شویم این زنجیره پلی‌پپتیدی بلندتر می‌شود یعنی به انتهای ترجمه نزدیک می‌شویم.

در واقع زیرواحدهای کوچک و بزرگ ریبوزوم‌های مختلف یکی یکی می‌آیند و mRNA را شناسایی می‌کنند، به جلو حرکت می‌کنند و پس از ترجمه زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی را رها می‌کنند و خودشان از انتهای `3 مولکول mRNA جدا می‌شوند.

سرنوشت این زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی چیست و چگونه به پروتئین بالغ تبدیل می‌شود و یک پروتئین کاربردی را ایجاد می‌کند؟

- ممکن‌است این پروتئین در سیتوزول مورد استفاده قرار بگیرد.
- ممکن‌است این پروتئین در یک ارگانل یا اندامک خاص مانند میتوکندری جای بگیرد.
- ممکن‌است این پروتئین ترشحی باشدو از غشا سلول خارج شود و آن جا عملکرد خود را انجام دهد.

علاوه بر اینها یک‌سری تغییرات خاص (modification) ممکن‌است روی پروتئین صورت گیرد مثل اضافه‌شدن گروه‌های شیمیایی مختلف که در بخش‌های مختلف آمینواسیدها اضافه‌می‌شوند و عملکرد آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند از قبیل گروه‌های قندی ، فسفر ، متیل و... که می‌توانند نقش‌های متفاوت و خاصیت جدیدی را در پروتئین ایجادکنند.

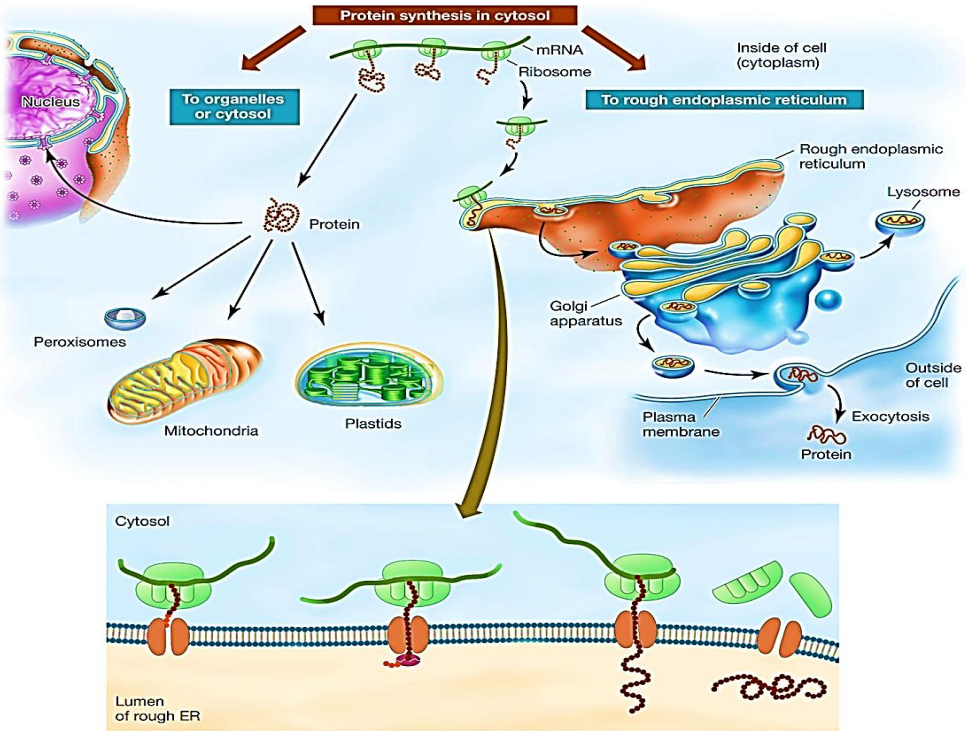
زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی ساخته شده، ساختمان اول است و پروتئین دارای ساختمان دوم ، سوم و چهارم می‌باشد.این پروتئین‌ها باید یک folding یا ساختمان سه‌بعدی خاص داشته‌باشند تا بتوانند عملکرد خودشان را انجام دهند.

پس بنابراین نیازاست که پروتئین به ساختار سه بعدی خودش برسد. یک‌سری فاکتورهایی درون سلول هستند که به آن‌ها چاپرون گفته می‌شود.این مولکول ها به شکل‌گیری ساختار سوم یا ساختمان چهارم (برای پروتئین‌هایی است که از چند زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند)کمک می‌کنند.

علاوه‌بر اطلاعاتی که در هر زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی وجوددارد یعنی توالی آمینواسیدها و اضافه‌شدن گروه‌های بیوشیمیایی و modification که اتفاق می‌افتند، چاپرون ها هم می‌توانند به شکل‌گیری ساختار سه بعدی کمک کنند که مهم‌ترین بخش ساختمانی یک پروتئین است و اگر این ساختمان را به دست نیاورد، عملکرد نخواهدداشت.

بعضی از پروتئین‌ها باید به اندامک خاصی بروند یا از سلول خارج شوند.این پروتئین‌ها دارای توالی کوتاهی به نام signal sequence هستند که در ابتدای آمین این پروتئین‌ها قرار دارد،یعنی هنگامیکه زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی در حال ساخته شدن است و آمین آن در حال خروج از ریبوزوم است و این بخش سیگنال پپتید اول از همه ساخته می‌شود.

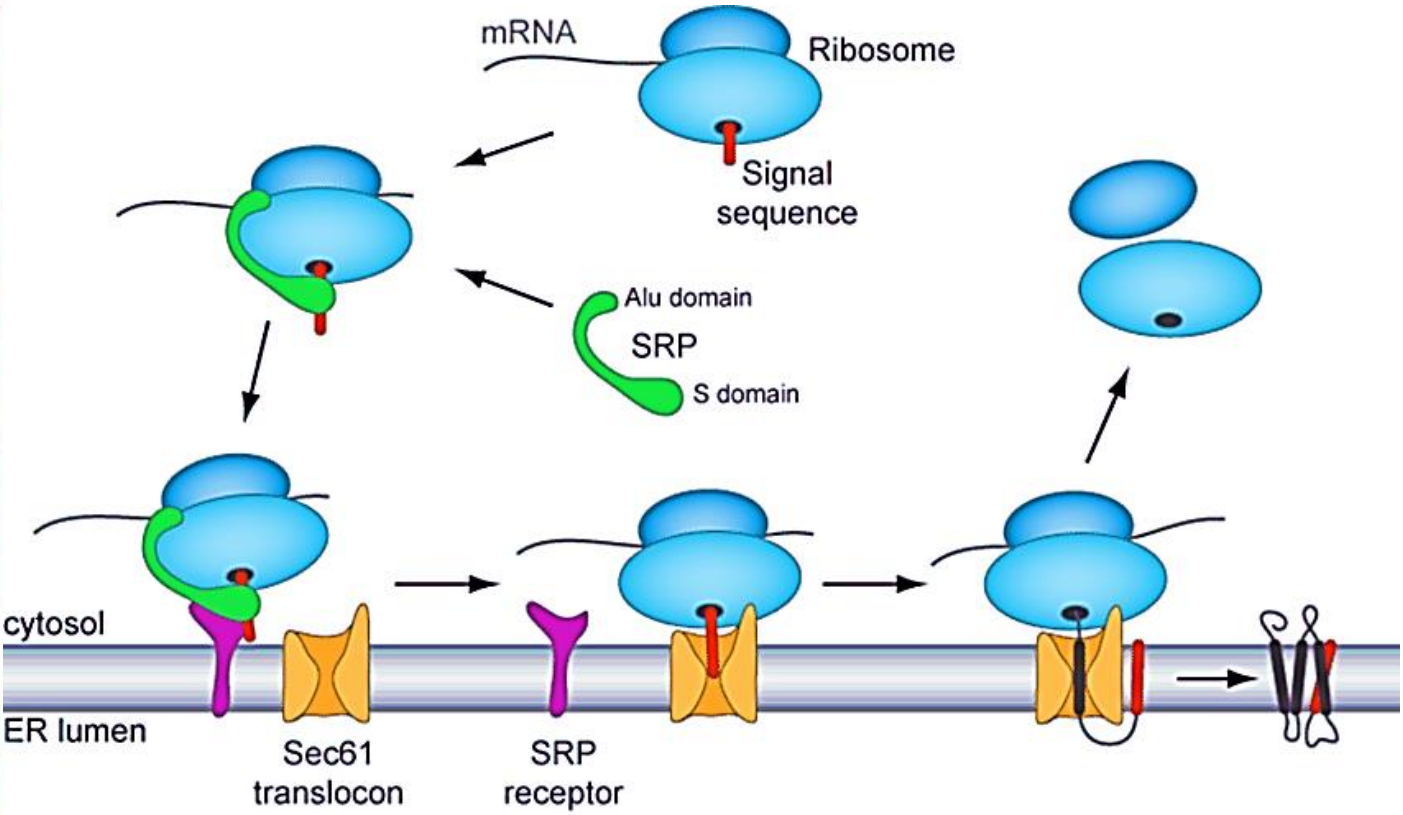
۱۲-۳۵ آمینواسید می‌تواند داشته باشد که اکثرا آمینواسیدهای هیدروفوب هستند و وقتی که ترجمه می‌شوند توسط فاکتوری به نام SRP یا ضربه شناسایی کننده توالی پیام مورد شناسایی قرار می‌گیرد.



یک زنجیره پلی‌پپتیدی که ساخته و ترجمه می‌شود و روی ریبوزوم‌ها قرار می گیرد،می‌تواند سرنوشت‌های مختلفی داشته باشد و وارد ارگانل‌های مختلف مثل هسته ، پراکسی زوم‌ها ، میتوکندری و ... بشود یا یک زنجیره‌ای باشد که بخواهد وارد شبکه آندوپلاسمیک بشود و بعد از آن وارد جسم گلژی بشود و به خارج از سلول برود.

پروتئین‌هایی که دارای signal sequence هستند پس از ترجمه توسط SRP شناسایی می‌شوند.

ذره شناسایی کننده سیگنال SRP: signal recognition particle



سنتز پروتئین‌های ترشحی ابتدا در ریبوزوم‌های آزاد در سیتوسل انجام می‌شود،یعنی ریبوزوم‌هایی که در سیتوسل هستند mRNA را شناسایی می‌کنند و عمل ترجمه را انجام می‌دهند.

هنگامی که signal sequence آن از ریبوزوم خارج شد، SRP آن را شناسایی کرده و به آن متصل می‌شود.

وقتی اتصال صورت بگیرد، فرآیند ترجمه متوقف می‌شود. بعد از این متوقف‌شدن، ریبوزوم به همراه ذره SRP و signal sequence ترجمه‌شده ، به غشای شبکه آندوپلاسمی منتقل می‌شود. در این حین SRP به گیرنده خودش متصل شده و بعد از آن ریبوزوم به گیرنده خود متصل می‌شود.

ریبوزوم‌ها گیرنده‌هایی روی شبکه‌ی آندوپلاسمی دارند که به آن‌ها ترانس لوکون می‌گویند. بعد از این اتصال،فرآیند ترجمه مجددا از سرگرفته می‌شود. زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی همزمان ساخته و وارد شبکه‌ی‌آندوپلاسمی می‌شود،وارد لومن ER شده و تحت تاثیر چاپرون‌هایی که موجود هستند، فولدینگ اتفاق می‌افتد.

در اکثر پروتئین‌ها تغییرات یا post modification اتفاق می‌افتد.(این تغییرات پس از ترجمه اتفاق می‌افتند.)

اولین اتفاقی که در تمام پروتئین‌ها رخ می دهد، این است که فورمیل متیونین آغازگر در پروکاریوت‌ها و متیونین آغازگر یوکاریوت‌ها حذف می‌شود.یک‌سری تغییرات دیگر داریم مثل اضافه‌شدن گروه‌های قندی (Glycosylation) .

اضافه‌شدن گروه‌های قندی به آمینواسیدها،می‌تواند درباره آمینواسیدهای مختلفی اتفاق بیفتد مثلا به گروه‌های هیدروکسیل سرین یا ترئونین یا هیدروکسی لایزین یا گروه‌های آمینی آسپاراژین.

علاوه بر اینها فرآیند Phosphorylation را داریم که گروه‌های فسفات به واسطه آنزیم‌های کینازی به آمینواسیدهای سرین،ترئونین ، تایروزین اضافه می‌شوند.در کازئین شیر چندین فسفو سرین موجود است.

البته گروه فسفات به واسطه بار منفی خود می‌تواند روی ساختار یک پروتئین تاثیر بگذارد،یعنی یک گروه فسفات پس از اضافه‌شدن از نظر باری که دارد،می‌تواند ساختمان پروتئین را تحت تاثیر قراردهد و باعث شود که یک جایگاه فعال آنزیم در معرض قرار بگیرد یا برعکس، باعث غیرفعال‌شدن آنزیم شود و آن را از دسترس خارج کند.

پس هر اتفاقی که رخ‌دهد، متعاقب آن یک‌سری عملکردها و قابلیت‌ها ایجاد می‌شود ؛ مثلا قندها با اضافه‌شدن به عنوان یک سری سیگنال شناسایی کننده روی ساختمان پروتئین عمل می‌کنند یا برخی از آن ها به عنوان رسپتور هایی که روی سطح غشا هستند،عمل می‌کنند.

یکی‌دیگر از تغییرات Carboxylation یا اضافه‌شدن گروه کربوکسیل است.گروه کربوکسیل می‌تواند به گلوتامیت متصل شود.در فاکتورهای انعقادی خون گروه‌های کربوکسیل گلوتامین را داریم که می‌توانند جایگاهی برای کلسیم باشند.

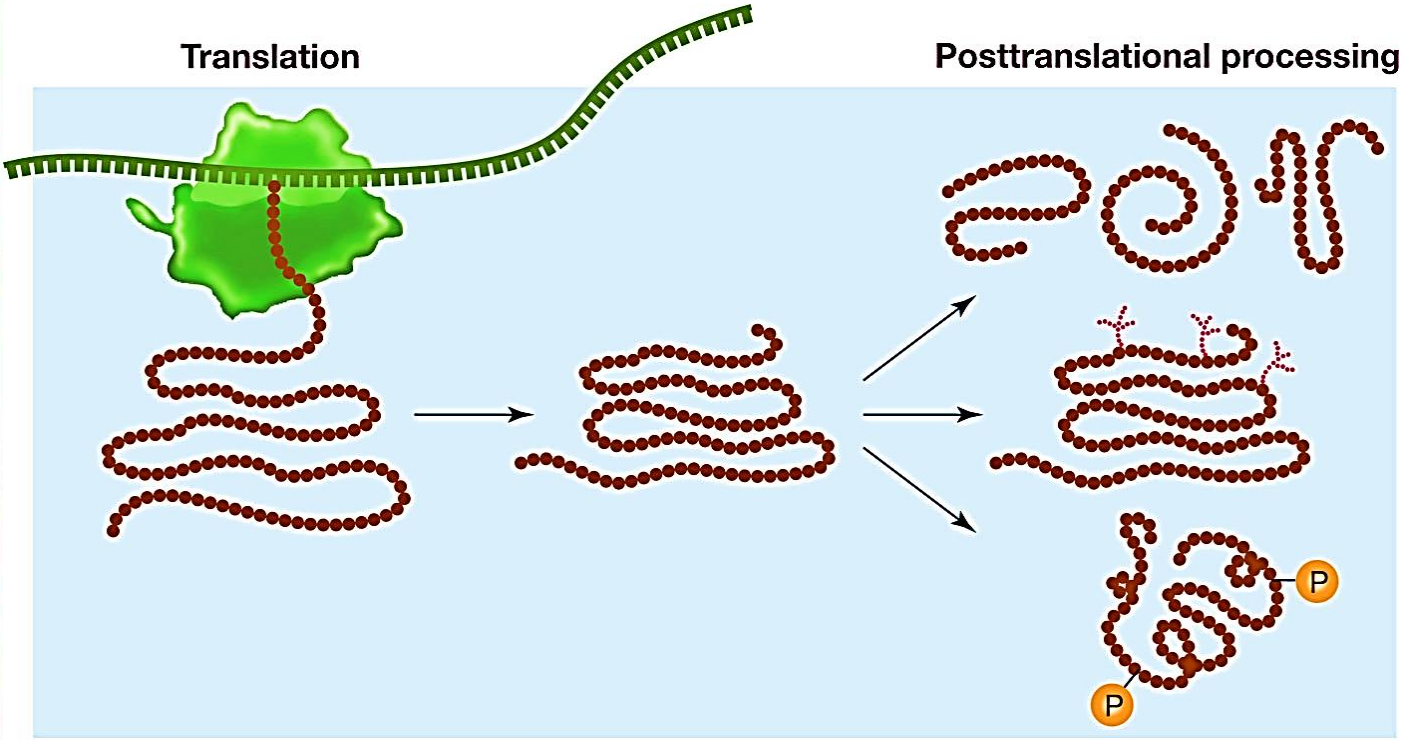
یکی‌دیگر از تغییرات Methylation یا اضافه‌شدن گروه متیل است که به واسطه آنزیم اتفاق می‌افتد و گروه‌های متیل میتوانند به لایزین‌ها متصل شوند.در برخی پروتئین‌ها مانند پروتئین‌های هیستونی که گروه‌های متیل زیادی در ساختارشان وجود دارد.گروه‌های مونو متیل و دی متیل در برخی از پروتئین‌های عضله مشاهده شده‌است.

فرایند دیگری که داریم Proteolysis است. برخی از پروتئین‌ها به صورت پیش‌ساز ساخته می‌شوند و پس از ساخته‌شدن، یک فرآیند پروتئازی روی آنها اتفاق می‌افتد و یک‌سری بخش‌ها از آن‌ها جدا می‌شود یا دو تکه می‌شوند و سپس فعال می‌شوند.ساده‌ترین مثال برای این فرآیند جداشدن بخش signal sequence است که در ابتدای پروتئین‌ها قرار دارد و در یک فرآیند پروتئولیزی جدا می‌شود.این ها همه مراحلی هستند که پروتئین‌ها برای بالغ‌شدن طی می‌کنند.

اضافه‌شدن گروه‌های پروستتیک نیز از جمله تغییراتی است که برای پروتئین‌ها اتفاق می‌افتد مانند هم در هموگلوبین.

پیوند دی‌سولفیدی بین دو اسیدآمینه سیستئین به وجودمی‌آید.

این تصویر به طور ساده چندتا از این تغییرات را نشان می دهد.



برخی ترکیبات وجود دارند که می‌توانند فرآیند ترجمه را محدود کنند و به عنوان مهارکننده‌های سنتز پروتئین شناخته می‌شوند مانند آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی که در جدول صفحه بعد نشان داده‌شده‌است.مثلا آنتی بیوتیک استرپتومایسین و سایر آمینوگلایکوزیدها می‌توانند فرآیند شروع ترجمه را مهارکنند.می‌توانند به زیر واحد CS متصل شوند و مانع از اتصال فورمیل متیونین شوند.در پروکاریوت ها عمل می‌کنند.

در این جدول در مقابل هر کدام از ترکیبات مهار کننده‌ی ترجمه پروتئین، لفظ یوکاریوت و پروکاریوت آمده است و این برای ما مهم است که کدام یک در پروکاریوت کاربرد دارد و می‌تواند به عنوان یک دارو مورد استفاده قرارگیرد یا اینکه یوکاریوتی باشد که می‌تواند آسیب‌هایی ایجاد کند.

ترکیب تتراسایکلین را داریم که می‌تواند به زیر واحد CS متصل شود و مانع از اتصال aminoacyl-tRNAها به ریبوزوم شود که در پروکاریوت‌ها عمل می‌کند.

آنتی بیوتیک Chloramphenicol فعالیت پپتیدیل ترانسفرازی را مهار می‌کند،پس در مرحله elongation می تواند تاثیرگذار باشد و مانع ترجمه در پروکاریوت‌ها بشود.

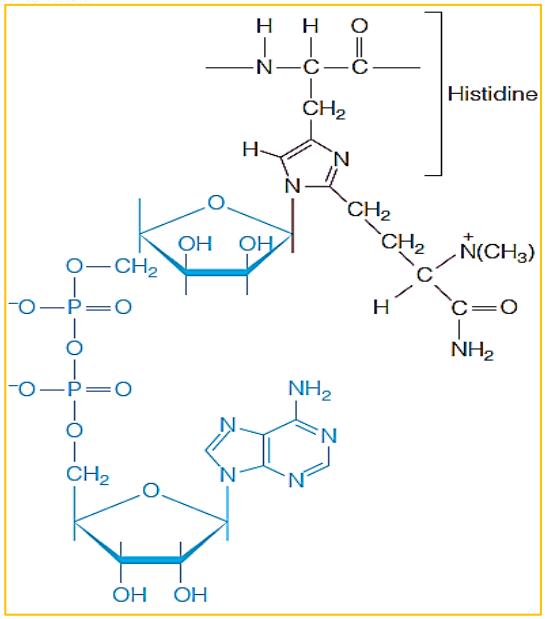
Cycloheximide مهارکننده یوکاریوتی است که فعالیت ترانس لوکازی را مهار می‌کند.

آنتی بیوتیک Erythromycin فعالیت ترانس لوکیشن را در پروکاریوت‌ها مهار می‌کند.

آنتی بیوتیک Puromycin می‌تواند وارد جایگاه A شود و مانع از اتصال سایر aminoacyl-tRNAها در این جایگاه می‌شود. در نتیجه مانع از طویل‌شدن زنجیره می‌شود و زنجیره به صورت نابالغ سنتز و رها می‌شود.هم در پروکاریوت‌ها و هم در یوکاریوت‌ها می‌تواند عملکرد داشته باشد.

Table 39.1 Antibiotic inhibitors of protein synthesis

Antibiotic	Action
Streptomycin and other aminoglycosides	Inhibit initiation and cause the misreading of mRNA (prokaryotes)
Tetracycline	Binds to the 30S subunit and inhibits the binding of aminoacyl-tRNAs (prokaryotes)
Chloramphenicol	Inhibits the peptidyl transferase activity of the 50S ribosomal subunit (prokaryotes)
Cycloheximide	Inhibits translocation (eukaryotes)
Erythromycin	Binds to the 50S subunit and inhibits translocation (prokaryotes)
Puromycin	Causes premature chain termination by acting as an analog of aminoacyl-tRNA (prokaryotes and eukaryotes)



سم دیفتری یکی از مهارکننده‌هایی است که در یوکاریوت‌ها اثرگذار است و از کورینه باکتریوم دیفتریا به دست می‌آید که به لحاظ ساختمانی می‌تواند روی elongation factor2 اثر بگذارد و آن را غیر فعال بکند.یک هیستیدین تغییریافته دارد و می‌تواند هیستیدین elongation factor2 تغییر دهد و در نتیجه فعالیت translocation را مهار کند.

یکی از خطرناک‌ترین و مرگبارترین ترکیباتی است که شناخته شده‌است.

پروتئین‌هایی که در موردشان صحبت کردیم و در ارتباط با ساخته شدنشان، فولدینگ و تغییراتی که در آنها ایجاد می‌شود،به عنوان یک بخش عملکردی مهم در بدن ما هستند،یعنی تمام محتوای ژنتیکی ما در نهایت آن بخشی که قراراست عملکرد انجام دهد، بخش coding است.

بخشی که قرار است به پروتئین تبدیل شود. این پروتئین ها می توانند نقش های مختلفی داشته باشند:گیرنده باشند، در غشا به کار بروند، آنزیم باشند، در واقع کار های متعددی که در سلول های ما انجام می شود به واسطه همین پروتئین ها صورت می گیرد ویک سری فعالیت‌های بیوشیمیایی هستند که این پروتئین‌ها آن‌ها را کلید می‌زنند و انجام می‌دهند.

بنابراین خیلی از بیماری‌هایی که اتفاق می‌افتد،می‌تواند در اثر اختلال در پروتئین‌ها باشد.گاهی اختلالات ژنوم خود را به شکل پروتئین نشان می‌دهند و گاهی اختلال فقط مربوط به خود پروتئین است و ژنوم تحت تاثیر قرار نگرفته است.

آمینوگلایکوزیدهایی مانند gentamicin, streptomycin, and neomycin در برخی افراد باعث ناشنوایی می‌شود. به این صورت که این افراد به صورت ژنتیکی موتاسیونی که در یکی از ژن‌های rRNA که در میتوکندری هست (12S rRNAیا 28S rRNA) را با خود حمل می‌کنند که این موتاسیون افراد را به طور خود به خودی مستعد ototoxicity می‌کند.

این افراد اگر این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها را مصرف کنند،به روش‌های مختلفی باعث ایجاد ناشنوایی در آنها می‌شود. مصرف این نوع از آنتی‌بیوتیک‌ها در نوزادان با احتیاط است.

بیماری‌هایی مثل سیستیک فایبروزیز (cystic fibrosis) در اثر نقص در یک کانال کلر به وجود می‌آید.در این افراد انتقال الکترولیت‌ها دچار نقص می‌شود.بافت‌هایی مانند ریه ، پانکراس ، کبد ترشحات موکوسی خیلی شدید و ضخیمی دارند که منجر به انسداد مزمن ریه و عفونت‌های مداوم ریوی می‌شود.

یک نقص ژنتیکی در ژنوم آن‌ها اتفاق افتاده‌است و ۳ نوکلئوتیدی که قرار بود فنیل آلانین را کد بکنند،از بین رفته‌اند کدون فنیل آلانین از بین رفته‌است و این اسیدآمینه حذف شده‌است.درنتیجه حذف این آمینواسید ، پروتئین سنتز شده ترجمه شده در شبکه آندوپلاسمیک فولدینگ صحیحی نداشته باشد(miss folding).

در نتیجه این miss folding پروتئین نمی‌تواند در سطح سلول منتقل شود و روی غشا قرار بگیرد و آن کانال دچار اختلال می شود.

یک سری بیماری دیگر داریم که در اثر Aggregation یا miss folding پروتئین‌ها اتفاق می‌افتد مانند هانتینگتون ، آلزایمر و پارکینسون.در اثر اختلالاتی بر اثر تجمع پروتئینها به وجود می‌آیند.

بیماری هانتینگتون با حرکات اسپاسمی در عضلات ارادی اتفاق می‌افتد. اختلالات شناختی در این افراد رخ می‌دهد که با گذشت زمان علائم آن بدتر می‌شود.

در اثر تجمع یک پروتئین سیتوسلی به نام هانتینگتین بیماری ایجاد می‌شود.این بیماری ژنتیکی است.

آلزایمر بیماری پیش رونده کم شدن حافظه و به وجود آمدن اختلالات شناختی است.

یک سری فیلامان در داخل و خارج نورون ها انباشته می‌شوند و تولید یک سری پلاک می کنند.

جزء اصلی پلاک یک پروتئین است که ۳۹-۴۰ اسیدآمینه دارد.در اثر تجمع این زنجیره پلی پپتیدی عوارض بیماری ایجاد می‌شود و خود پروتئین ها دچار اختلال می‌شوند.

بیماری پارکینسون نیز با رسوب پروتئین همراه است.

بنابراین پروتئین‌ها را به عنوان جزء عملکردی هر سلول داریم که سلامت آنها از سلامت ژنشان تا سلامت کلیه مراحل رونویسی، ترجمه،تغییرات پس ترجمه و در نهایت بلوغ و... را شامل می‌شود تا در نهایت یک پروتئین سالم در اختیار بدن قرار دهد با تمام ریزه‌کاری های این سیستم که حتی تغییر در یک باز باعث بروز بیماری می شود اما سیستم به گونه‌ای است که اکثر افراد متولد شده سالم هستند.

۱)تمام گزینه های زیر درارتباط با کدون های ژنتیکی صحیح هستند به جز:(پزشکی اسفند۹۵_ کشوری)

۱)یک اسیدآمینه ممکن است چندtRNAداشته باشد.

۲)یکtRNAممکن است مربوط به چند کدون باشد.

۳)یک اسیدآمینه،می تواند چندکدون داشته باشد.

۴)یک کدون،می تواند رمز چنداسیدآمینه باشد.

۲)شناسایی کدون و سازی آمینواسیدها در mRNAتوسط کدام گزینه زیر انجام می‌شود؟(پزشکی شهریور۹۳_قطب ساری)

۱)زیرواحد کوچک ریبوزوم

۲)rRNA

۳)tRNA

۴) زیرواحد بزرگ ریبوزوم

۳)در بیوسنتز پروتئین ها کدون آغازی کدام است؟(دندانپزشکی اسفند۹۳_ساری)

۱)AUG

۲)UAA

۳)UAG

۴)UGA

۴)نقش آنزیم ترنس لوکاز در بیوسنتز پروتئین چیست؟(دندانپزشکی شهریور۹۴_تهران)

۱) انتقال پپتیدیل RNA–t از جایگاه A به P

۲) انتقال اسید آمینه بهtRNA

۳) قرار دادن tRNA–aa در ریبوزوم

۴) رهاسازی پپتید سنتز شده

۵) در هنگام ترجمه RNA m یوکاریوتی کدام فاکتور مسئول اتصال به کلاهک است؟ (پزشکی شهریور۹۵ -آزاد)

۱) e IF 4A

۲) e IF4E

۳) e IF 4G

۴) PAB

۶) برای بیوسنتز پروتئین در یوکاریوت ها کدام مورد نیاز نیست؟ (پزشکی اسفند۹۴ -اهواز)

۱) m RNA

۲) fMet–t RNA

۳) ریبوزوم

٤) GTP

۷) کدامیک از فاکتورهای زیر مرحله جابه جایی در فرآیند پروتئین سازی در پروکاریوت ها را مهار می نماید؟

۱) EF-Tu

۲)RF-1

۳)EF-Ts

۴)EF-G

۸) کدام آنتی بیوتیک، سنتز پروتئین را در سلول پروکاریوتی و یوکاریوتی مهار می کند؟ (پزشکی شهریور۹۳ -قطب شیراز)

۱)میتومایسین

۲) ریفامپین

۳) کلرامفنیکل

۴) پوروماپسین

۹) سم دیفتری کدام فرایند یوکاریوتی را مهار می کند؟ (دندانپزشکی اسفند۹۵-قطب شیراز)

۱) سنتز پروتئین

۲) همانند سازیDNA

۳) سنتزRNA

۴) ترمیمDNA

۱۰) سم دیفتری کدام فاکتور را در بیوسنتز پروتئین پستانداران مهار می کند؟ (پزشکی اسفند۹۳-اهواز)

۱) فاکتور طویل کنندهII)2-eEF

۲) پپتیدیل ترانسفراز

۳) (28S ریبوزومیRNA 28SrRNA)

۴) Nآمینواستایل tRNA–سنتتاز

۱۱) کدامیک از آنتی بیوتیک های زیر مهار کننده آنزیم پپتیدیل ترانسفراز پروکاریوت ها میباشد؟ (دندانپزشکی اسفند۹۵-قطب کرمان)

۱) اریترومایسین

۲) سیکلوهگزامید

۳) کانامایسین

۴) کلرامفنیکل

۱۲) کدامیک از آنتیبیوتیک های زیر جابجایی ریبوزوم در فرآیند ترجمه در پروکاریوت ها را مهار می کند؟(پزشکی شهریور۹۵ -شیراز)

۱) استرپتومایسین

۲) پوروماپسین

۳) اریترومایسین

۴) تتراسایکلین

۱۳) کدام آنتیبیوتیک واکنشtransferase Peptidyl را در پروسه سنتز پروتئین ها را مهار می کند؟ دنداپزشکی شهریور۹۴ -اصفهان

۱)stereptomycin

۲)Erythromycin

۳)tetracycline

۴)Chloramphenicol

۱)۱۳	۲)۱۲	۴)۱۱	۱)۱۰	۱)۹	۳)۸	۳)۷	۸)۳	۱)۶	۲)۵	۱)۴	۱)۳	۳)۲	۴)۱