

Proteinlerin Üç Boyutlu Yapısı

Prof. Dr. Bektaş TEPE

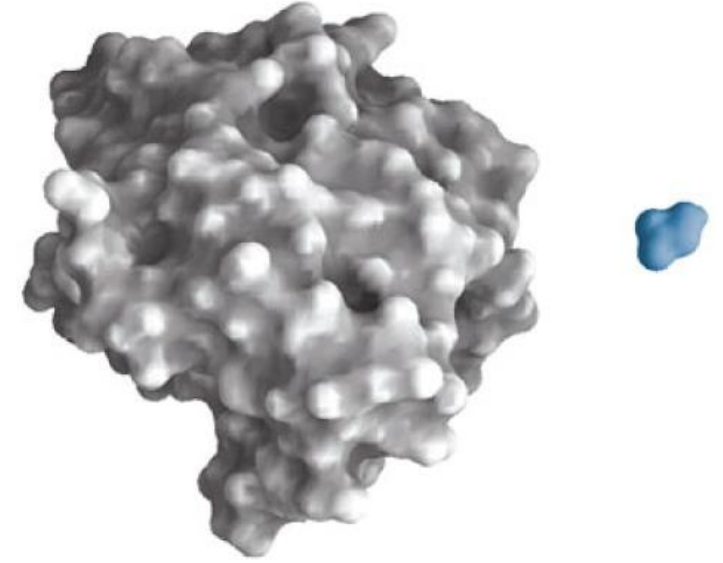
Biyokimya

Bölüm 4



Proteinlerin Üç Boyutlu Yapısı

- Tipik bir proteinin kovalent omurgası yüzlerce bağ içerir ve bu bağların birçoğu etrafındaki dönme serbestliği, polipeptit zincirinin çok sayıda farklı konformasyon oluşturabilmesine olanak verir.
- Buna rağmen her protein, kimyasal veya yapısal işleviyle yakından ilişkili olan kendine özgü bir üç boyutlu yapıya sahiptir.
- 1920'lerin sonlarında hemoglobin ve üreaz gibi büyük proteinlerin kristallendirilebilmesi, proteinlerin rastgele değil, belirli ve özgün yapılara sahip olduğunu gösteren önemli kanıtlardan biri olmuştur.
- Yandaki figür, globüler bir protein olan kimotripsinin üç boyutlu yapısını gösterirken, glisin molekülü (mavi) protein ile boyut karşılaştırması yapılabilmesi için verilmiştir.





Protein Yapısını Anlamanın Temel İlkeleri

- Bir polipeptitteki amino asit dizisi, proteinin hangi üç boyutlu yapıyı oluşturacağını belirleyen temel unsurdur.
- Bir proteinin biyolojik işlevi, onun üç boyutlu yapısına bağlıdır.
- İzole edilmiş bir protein genellikle tek bir yapıdan ziyade, az sayıdaki kararlı yapısal formdan birinde bulunabilir.
- Protein yapılarını kararlı hâle getiren en önemli kuvvetler çoğunlukla kovalent olmayan etkileşimlerdir ve çok sayıdaki protein yapısında ortak bazı düzenlenme örüntüleri bulunur.





Protein Yapısı Statik Değildir

- Proteinlerin belirli üç boyutlu yapılara sahip olması, bu yapıların tamamen sabit ve değişmez olduğu anlamına gelmez.
- Proteinlerin işlevleri çoğu zaman iki veya daha fazla yapısal form arasındaki karşılıklı dönüşümleri içerir.
- Bu nedenle proteinlerin yapısal özelliklerinin anlaşılması, onların biyolojik işlevlerinin açıklanabilmesi açısından temel önem taşır.



Konformasyon Kavramı

- Bir proteindeki atomların uzaysal düzenlenmesi konformasyon olarak adlandırılır ve protein, kovalent bağlarını kırmadan ulaşabildiği farklı yapısal durumlara geçebilir.
- Konformasyon değişiklikleri, örneğin tekli bağların çevresindeki dönmeler sonucunda ortaya çıkabilir.
- Teorik olarak yüzlerce tekli bağ içeren bir protein çok sayıda konformasyon oluşturabilse de biyolojik koşullarda genellikle yalnızca birkaç konformasyon baskın hâle gelir.
- Belirli koşullar altında bulunan konformasyonlar arasında termodinamik açıdan en kararlı olan, yani Gibbs serbest enerjisi (G) en düşük olan yapı, proteinin doğal ya da native konformasyonudur.



Protein Konformasyonunun Kararlılığı

- Protein yapısında stabilite, proteinin doğal konformasyonunu koruma eğilimi olarak tanımlanır.
- Doğal proteinler yalnızca marjinal düzeyde kararlıdır ve tipik bir proteinin katlanmış ve katlanmamış durumları arasındaki serbest enerji farkı fizyolojik koşullarda yaklaşık 20–65 kJ/mol düzeyindedir.
- Katlanmamış bir polipeptit çok sayıda konformasyona sahip olduğundan yüksek konformasyonel entropi gösterir ve bu durum katlanmış yapının kararlılığına karşı etki oluşturur.
- Buna karşılık polipeptit zincirindeki kimyasal etkileşimler, proteinin katlanmış durumunu destekleyerek doğal konformasyonu kararlı hâle getirir.





Proteinleri Kararlı Hâle Getiren Etkileşimler

- Proteinlerin doğal konformasyonunu kararlı hâle getiren etkileşimler arasında disülfid bağları ile hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler ve iyonik etkileşimler gibi zayıf kovalent olmayan etkileşimler bulunur.
- Birçok protein disülfid bağı içermez ve hücre içindeki ortam genellikle disülfid bağlarının oluşmasını engelleyen güçlü indirgen koşullara sahiptir.
- Bu nedenle disülfid bağları daha çok salgılanan hücre dışı proteinlerde görülürken, termofilik bakteri ve arkelerin bazı proteinlerinde de yapısal kararlılığa katkıda bulunabilir.
- Çoğu organizmanın hücre içi proteinlerinde polipeptit zincirlerinin ikincil ve üçüncül yapıya katlanmasında zayıf etkileşimler özellikle önemlidir.





Zayıf Etkileşimlerin Birlikte Oluşturduğu Güç

- Bir kovalent bağın kırılması için yaklaşık 200–460 kJ/mol enerji gerekirken, zayıf etkileşimler yaklaşık 4–30 kJ/mol düzeyindeki enerjilerle bozulabilir.
- Tek tek değerlendirildiğinde zayıf olan bu etkileşimler, proteinlerde çok sayıda bulunmaları nedeniyle birlikte önemli bir yapısal kararlılık oluşturur.
- Protein konformasyonu genellikle zayıf etkileşimlerin sayısının en fazla olduğu ve dolayısıyla serbest enerjinin en düşük olduğu durumda en kararlı hâline ulaşır.
- Bununla birlikte protein kararlılığı yalnızca etkileşimlerin oluşum enerjilerinin toplamıyla açıklanamaz; katlanma sırasında protein ile çevresindeki su arasında gerçekleşen etkileşimler de dikkate alınmalıdır.





Hidrofobik Etkileşimler ve Protein Katlanması

- Protein kararlılığı incelendiğinde genellikle hidrofobik etkileşimlerin baskın olduğu görülür.
- Saf suda su molekülleri kendi aralarında hidrojen bağlarından oluşan bir ağ kurarken, hidrofobik bir molekülün suya girmesi çevresindeki su moleküllerinin daha düzenli bir solvasyon tabakası oluşturmaya neden olur.
- Hidrofobik gruplar bir araya geldiğinde suya maruz kalan apolar yüzey küçülür, düzenli durumdaki su moleküllerinin bir kısmı serbest kalır ve sistemin entropisi artar.
- Bu entropi artışı, sulu ortamda hidrofobik grupların bir araya gelmesini ve dolayısıyla proteinlerin katlanmasını destekleyen önemli bir termodinamik etkidir.





Hidrofobik Çekirdeğin Oluşumu

- Hidrofobik etkileşimler proteinin iç kısmında hidrofobik amino asit yan zincirlerinden oluşan yoğun bir çekirdeğin gelişmesine katkıda bulunur.
- Bununla birlikte proteinin iç kısmındaki polar veya yüklü grupların uygun hidrojen bağı ya da iyonik etkileşim ortaklarına sahip olması önemlidir.
- Hidrofobik çekirdek içerisinde uygun etkileşim kuramayan tek bir hidrojen bağı vericisi veya alıcısı bile protein yapısının kararlılığını azaltabilir.
- Bu nedenle proteinin iç kısmındaki polar gruplar çoğunlukla birbirleriyle hidrojen bağları veya iyonik etkileşimler oluşturur.



Hidrojen Bağlarının Protein Yapısındaki Rolü

- Fizyolojik koşullarda proteinlerde hidrojen bağlarının oluşumu büyük ölçüde hidrofobik etkileşimlerde görülen entropik etki tarafından yönlendirilir.
- Polar gruplar suyla hidrojen bağları kurabildiğinden genellikle suda çözünebilirken, polipeptit omurgasının polar yapısı nedeniyle büyük proteinler dahi çevrelerinde bir solvasyon tabakası oluşturur.
- Protein katlandığında polar gruplar ile su arasındaki bazı etkileşimlerin yerini protein içindeki yeni etkileşimler alır ve düzenli su moleküllerinin serbest kalması katlanmayı destekleyen entropik bir katkı sağlar.
- Hidrojen bağları tek başına katlanmış ve katlanmamış durumlar arasındaki serbest enerji farkına sınırlı katkıda bulunsa da proteinin özgül yapısının belirlenmesinde önemli rol oynar.





İyonik Etkileşimler ve Tuz Köprüleri

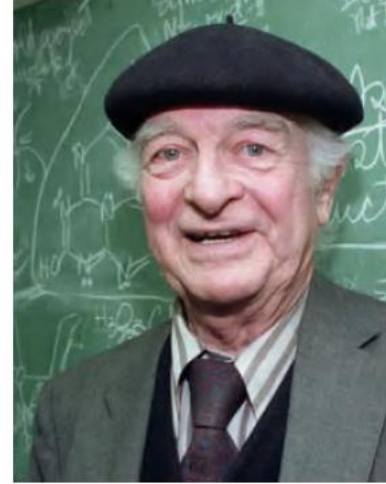
- Zıt yüklü gruplar arasındaki iyonik etkileşimler veya tuz köprüleri, protein yapısında kararlılaştırıcı ya da kararsızlaştırıcı etki gösterebilir.
- Bir tuz köprüsünün proteinin iç kısmındaki etkisi değerlendirilirken, yüklü amino asit yan zincirlerinin suyla etkileşimlerinin kaybolması ve tuz köprüsünün oluşması birlikte dikkate alınmalıdır.
- Tuz köprüleri özellikle protein içerisinde gömülü olduklarında yapısal kararlılığa önemli katkı sağlayabilir ve termofilik organizmaların proteinlerinde daha sık görülebilir.
- Proteinlerin katlanmış yapılarında genel olarak hidrofobik kalıntılar proteinin iç kısmında gömülürken, uygun eşleşmesi bulunmayan hidrojen bağı ve iyonik grupların sayısı en aza indirilir.



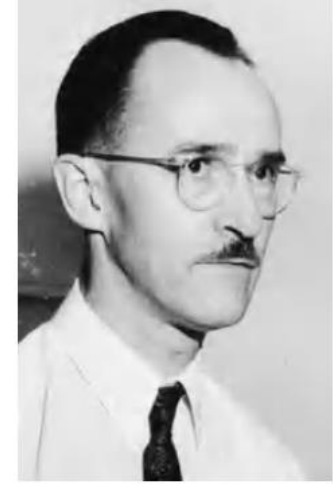


Peptit Bağının Yapısal Özelliği

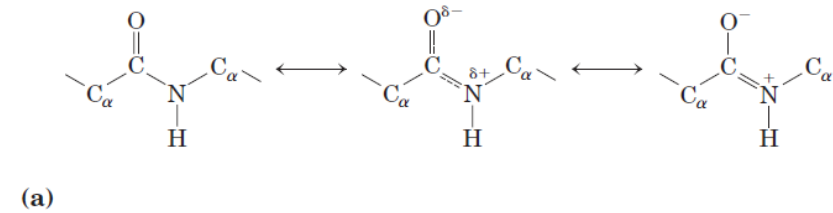
- Protein yapısının anlaşılmasında önemli bir dönüm noktası, Linus Pauling ve Robert Corey'nin peptit bağının kesin yapısını ortaya koyan çalışmalarından gelir.
- Komşu amino asit kalıntılarının α -karbonları, $C\alpha-C-N-C\alpha$ biçiminde düzenlenen üç kovalent bağ aracılığıyla birbirinden ayrılır.
- X-ışını kırınımı çalışmaları, peptit $C-N$ bağının basit bir tek bağdan biraz daha kısa olduğunu ve peptit bağıyla ilişkili atomların aynı düzlem üzerinde bulunduğunu göstermiştir.
- Bu özellikler, peptit bağının rezonans nedeniyle kısmi çift bağ karakteri taşımasıyla ilişkilidir ve yandaki figürde yer almaktadır.



Linus Pauling, 1901–1994



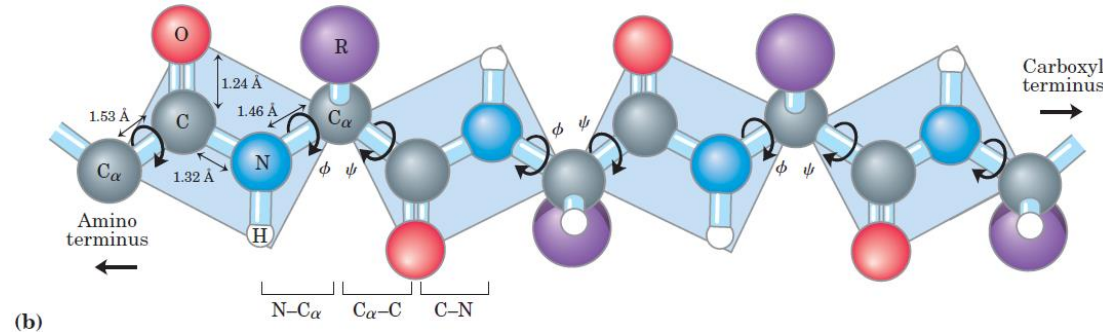
Robert Corey, 1897–1971





Peptit Bağı Rijit ve Düzlemseldir

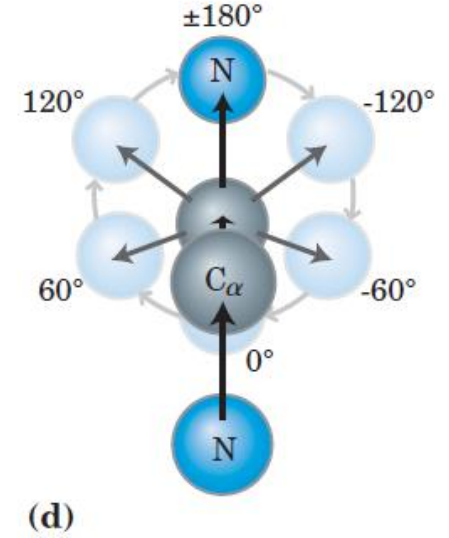
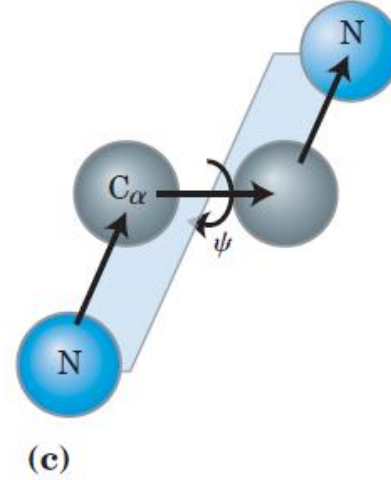
- Peptit bağının kısmi çift bağ karakteri, C—N bağının serbestçe dönmesini engeller ve peptit grubunu rijit bir düzlemsel yapı hâline getirir.
- Buna karşılık polipeptit omurgasındaki N—C α ve C α —C bağlarının çevresinde dönme mümkündür.
- Bu nedenle polipeptit omurgası, ortak bir dönme noktası olarak C α atomunu paylaşan birbirini izleyen rijit düzlemler dizisi şeklinde düşünülebilir.
- Peptit grubunun bu düzlemsel yapısı ve omurgadaki dönme noktaları aşağıdaki figürde ayrıntılı olarak gösterilmiştir.





Protein Omurgasının Dihedral Açıları

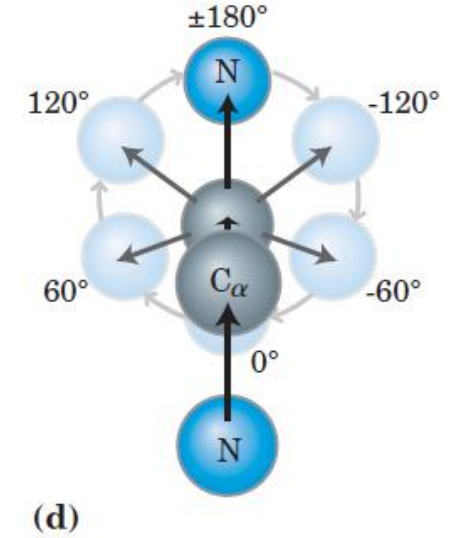
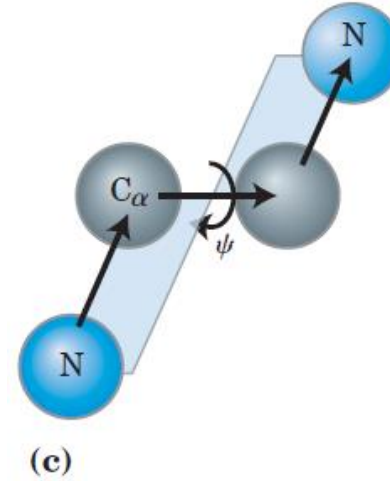
- Peptit konformasyonu, protein omurgasındaki üç temel dihedral ya da torsiyon açısı olan ϕ (phi), ψ (psi) ve ω (omega) ile tanımlanır.
- ϕ açısı N—C α , ψ açısı C α —C ve ω açısı ise C α —C—N—C α dizisini içeren peptit bağı çevresindeki konformasyonu ifade eder.
- Tam uzamış konformasyonda ϕ ve ψ açıları geleneksel olarak $\pm 180^\circ$ kabul edilir ve bu açıların değişimi yandaki figürde üzerinde gösterilmiştir.
- Bir proteinde peptit bağı çoğunlukla *trans* konfigürasyonunda bulunur ve buna karşılık gelen ω açısı $\pm 180^\circ$ iken, nadir görülen *cis* peptit bağında ω açısı 0° 'dir.





ϕ ve ψ Açılarının Olası Değerleri

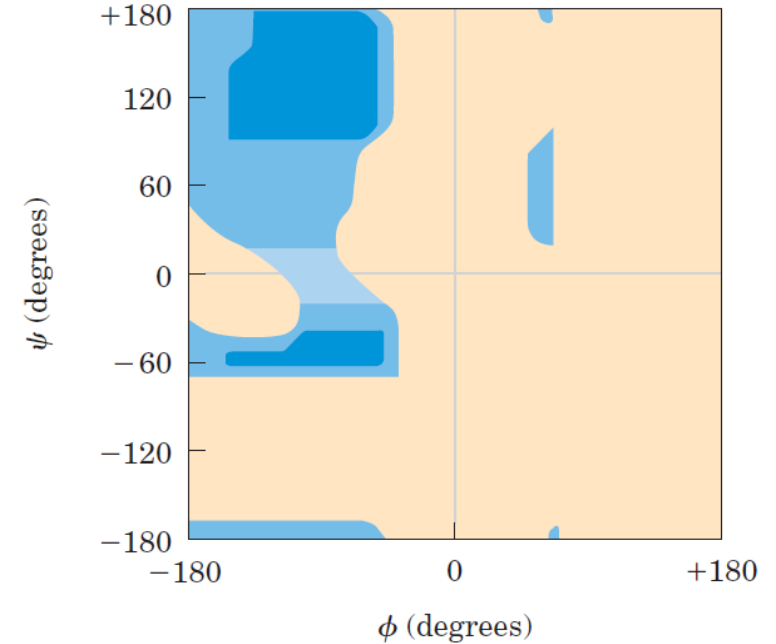
- İlke olarak ϕ ve ψ açıları -180° ile $+180^\circ$ arasındaki herhangi bir değeri alabilir, ancak polipeptit omurgası ve amino asit yan zincirlerindeki atomlar arasındaki sterik girişimler birçok açısal düzenlenmeyi engeller.
- Bu nedenle polipeptit zincirinin gerçekte ulaşabileceği konformasyonlar, teorik olarak mümkün olan tüm ϕ ve ψ kombinasyonlarından çok daha sınırlıdır.
- ϕ ve ψ değerlerinin birbirlerine karşı grafiğe aktarılması, protein omurgasının izin verilen ve verilmeyen konformasyonlarının değerlendirilmesini sağlar.





Ramachandran Grafiği

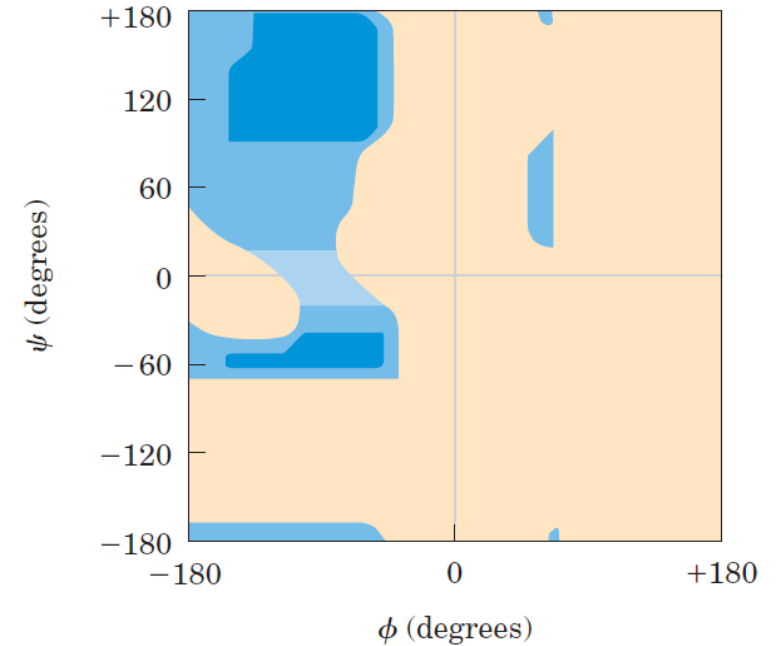
- Yanda yer alan Ramachandran grafiği, bir amino asit kalıntısının peptit konformasyonlarını ϕ ve ψ dihedral açılarına göre göstermektedir.
- Grafikte mavi bölgeler, atomlar arasında sterik girişimin bulunmadığı ve bu nedenle izin verilen konformasyonları; sarı bölgeler ise izin verilmeyen konformasyonları temsil eder.
- Koyu mavi bölgeler, van der Waals yarıçapları kullanılarak hesaplanan sterik sınırlara göre özellikle uygun konformasyonları gösterirken, açık mavi bölgeler sınırda kabul edilebilen konformasyonları ifade eder.
- Figür, lösin kalıntıları için elde edilen dağılımı göstermektedir ve Ramachandran grafiğinin protein omurgasının yapısal sınırlarını değerlendirmedeki kullanımını ortaya koyar.





Yan Zincirler Ramachandran Dağılımını Etkiler

- Ramachandran grafiğindeki izin verilen bölgelerin dağılımı, amino asit yan zincirlerinin sterik özelliklerinden etkilenir.
- Dallanmamış yan zincirlere sahip kalıntılar genellikle grafikteki izin verilen bölgeler içerisinde yer alırken, alanin için izin verilen bölgeler lösine göre biraz daha geniştir.
- Yan zinciri daha az sterik engel oluşturan glisin, çok daha geniş bir konformasyon aralığına sahip olduğundan Ramachandran grafiğinde daha geniş izin verilen bölgeler gösterir.
- Buna karşılık prolin, halkalı yan zincirinin ϕ açısını yaklaşık -35° ile -85° aralığıyla sınırlaması nedeniyle çok daha kısıtlı bir konformasyon aralığına sahiptir.





Proteinlerin İkincil Yapısı

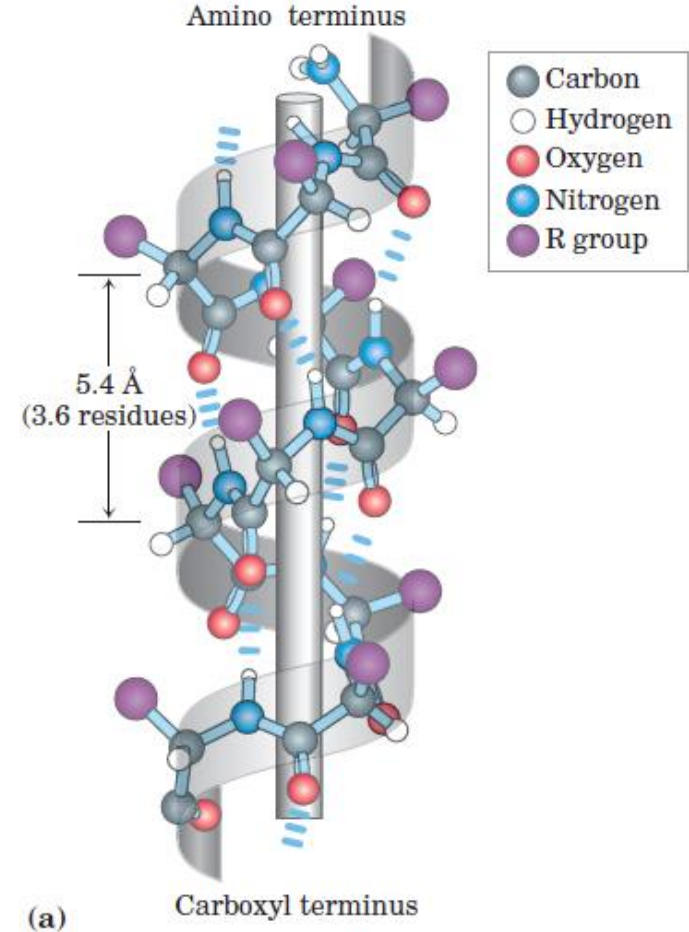
- İkincil yapı, bir polipeptit zincirinin seçilmiş bir bölümündeki ana zincir atomlarının yerel uzaysal düzenlenmesini tanımlar; yan zincirlerin konformasyonu veya zincirin diğer bölümleriyle ilişkisi bu tanımın dışında tutulur.
- Düzenli bir ikincil yapıda ϕ ve ψ dihedral açıları, ilgili segment boyunca aynı ya da birbirine yakın değerlere sahip olur.
- Proteinlerde özellikle kararlı ve yaygın olarak görülen birkaç ikincil yapı tipi bulunur; bunların en önemlileri α -heliks ve β -konformasyonudur, ayrıca β -dönüşleri de yaygın olarak görülür.
- Düzenli bir örüntü göstermeyen bölgeler bazen tanımsız veya 'rastgele sarmal' (random coil) olarak adlandırılrsa da bu ifade, protein yapısının gerçekten rastgele olduğu anlamına gelmez.





α -Heliksin Temel Yapısı

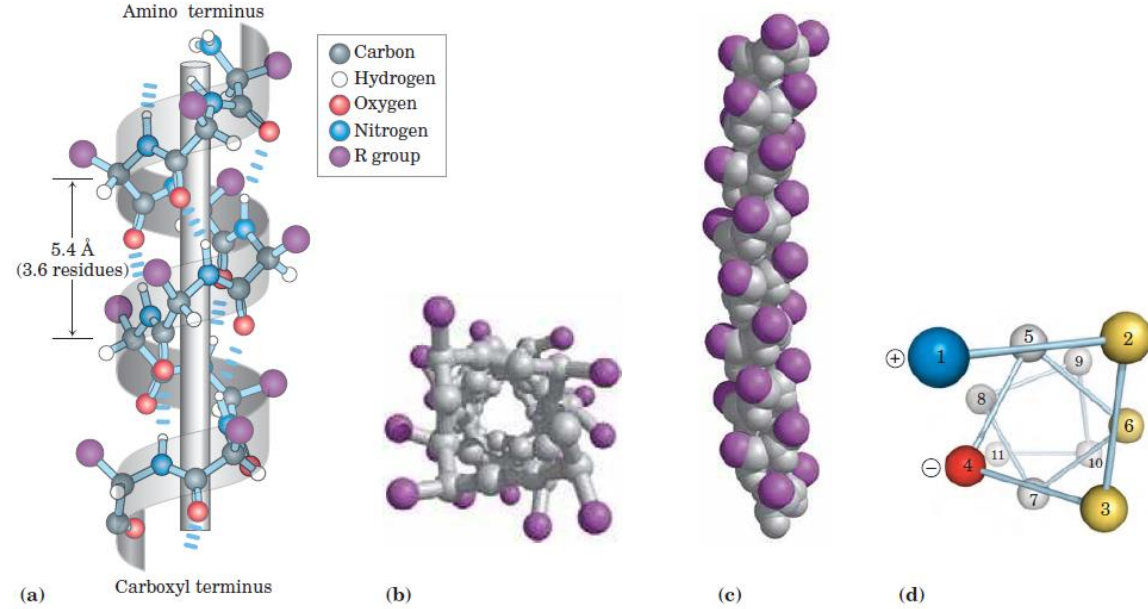
- Pauling ve Corey, peptit bağının yapısına ilişkin bilgilerden yararlanarak proteinlerde bulunabilecek düzenli yapıları araştırmış ve en basit düzenlemelerden biri olarak α -heliksi tanımlamıştır.
- α -Helikte polipeptit omurgası, hayali bir eksenin çevresinde sıkıca sarılır ve amino asit kalıntılarının R grupları helikal omurgadan dışarıya doğru uzanır.
- Heliksin tekrarlayan birimi, eksen boyunca yaklaşık 5.4 Å uzunluğa karşılık gelen tek bir dönüşten oluşur.
- Her α -heliks dönüşünde 3.6 amino asit kalıntısı bulunur ve amino asitler heliks eksenini boyunca yaklaşık 1.5 Å ilerler.





α -Heliksin Geometrik Özellikleri

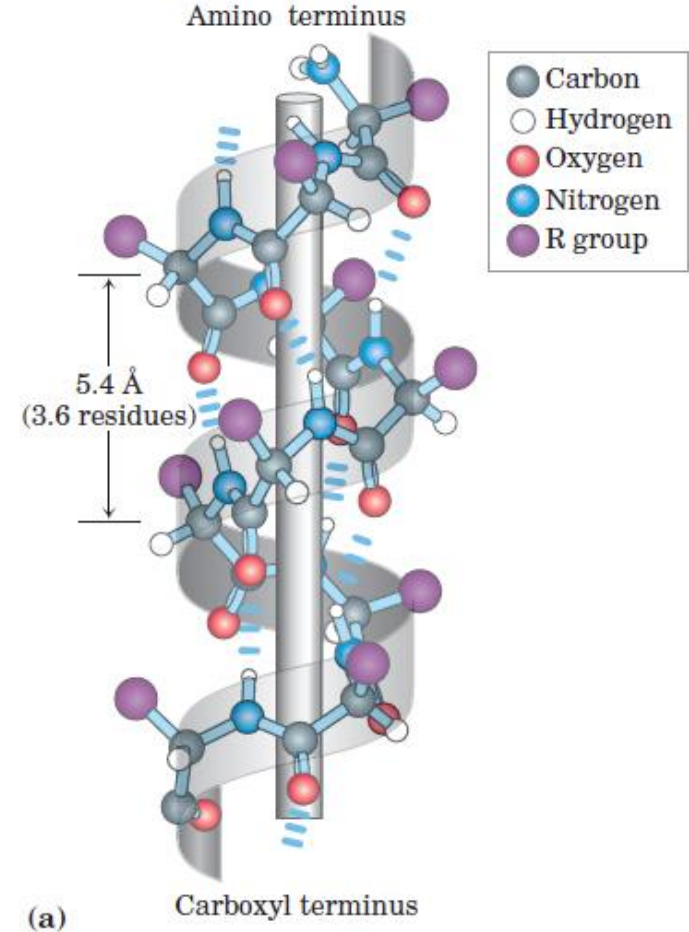
- Proteinlerde bulunan α -heliksler çoğunlukla sağ eldir ve α -keratinlerde gözlenen yapı buna örnek oluşturur.
- α -Heliksteki amino asit kalıntıları yaklaşık $\phi = -57^\circ$ ve $\psi = -47^\circ$ dihedral açılara sahiptir; gerçek proteinlerde bu değerlerden küçük sapmalar görülebilir.
- Figür a, α -heliks içindeki hidrojen bağlarını ve her bir dönüşte 3.6 amino asit kalıntısının yer aldığını; Figür b ise heliksin eksenini boyunca bakıldığında atomların düzenlenmesini göstermektedir.
- Figür c, R gruplarının helikal omurgadan dışarıya doğru uzandığını gösterirken Figür d, helikal çark gösterimiyle heliksin farklı yüzlerinde farklı özellikte amino asit kalıntılarının bulunabileceğini ortaya koyar.





α -Heliksi Kararlı Hâle Getiren Hidrojen Bağları

- α -Heliksin oluşumunun diğer olası konformasyonlara göre daha kolay olmasının temel nedenlerinden biri, yapının zincir içi hidrojen bağlarından en uygun şekilde yararlanmasıdır.
- Her bir peptit bağındaki karbonil oksijeni, zincirde kendisinden dört amino asit ileride bulunan amino grubunun hidrojen atomuyla hidrojen bağı oluşturur.
- Böylece α -heliks içerisinde hemen hemen bütün peptit bağları zincir içi hidrojen bağlarına katılır.
- Heliksin her ardışık dönüşü komşu dönüşlere üç veya dört hidrojen bağıyla bağlanarak α -heliksin genel yapısını önemli ölçüde kararlı hâle getirir.





α -Heliks ve Amino Asitlerin Stereokimyası

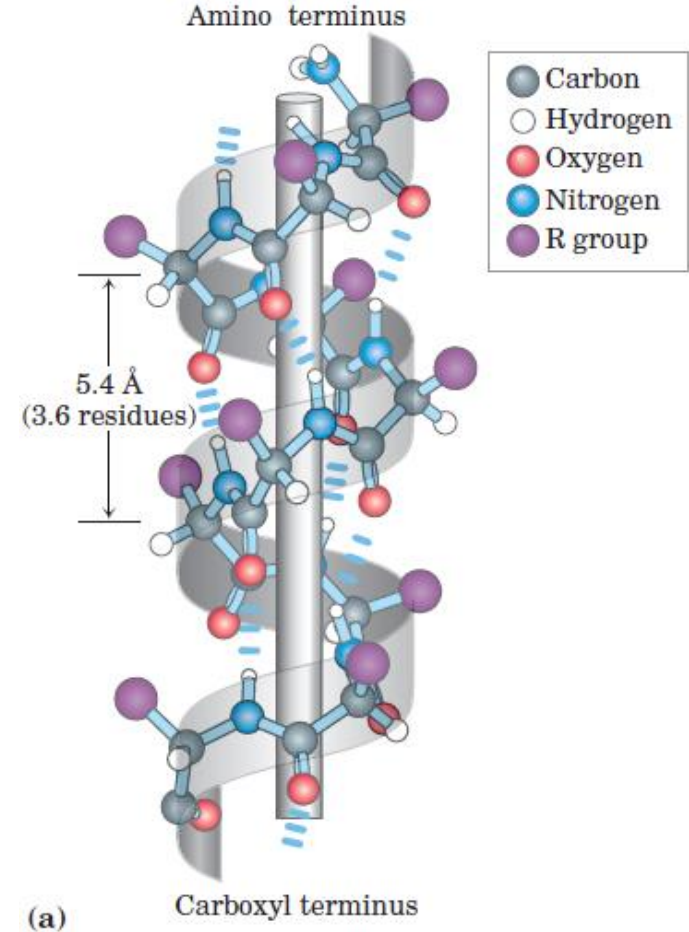
- Model çalışmaları, α -heliksin tamamen L-amino asitlerden veya D-amino asitlerden oluşan polipeptitlerde meydana gelebileceğini göstermiştir.
- Bununla birlikte bütün amino asitlerin aynı stereokimyasal seriye ait olması gerekir; L-amino asitlerden oluşan düzenli bir yapıya bir D-amino asidin katılması yapıyı bozar.
- Doğal olarak bulunan L-amino asitler prensipte hem sağ hem de sol el α -heliksler oluşturabilse de proteinlerde sol el α -heliksler gözlenmemiştir.
- Proteinlerdeki amino asit kalıntılarının yaklaşık dörtte biri, kesin oran proteinden proteine değişmekle birlikte, α -heliksler içerisinde bulunur.





α -Heliksin Boyutları

- İdeal bir α -helikte her dönüşte 3.6 amino asit kalıntısı bulunur ve heliks eksenini boyunca bir dönüşün yükselmesi 5.4 Å'dür.
- Buna göre heliks eksenini boyunca her bir amino asit kalıntısının oluşturduğu ilerleme yaklaşık 1.5 Å olur.
- Örneğin tek ve kesintisiz bir α -heliks içerisinde 80 amino asit kalıntısı bulunuyorsa polipeptidin uzunluğu $80 \times 1.5 \text{ Å} = 120 \text{ Å}$ olarak hesaplanır.
- Bu geometrik ilişki, α -heliksin amino asit sayısından hareketle eksen boyunca uzunluğunun tahmin edilmesini sağlar.





Amino Asit Dizisi α -Heliksin Stabilitesini Etkiler

- Her amino asit kalıntısı, R grubunun özelliklerine ve komşu ana zincir atomlarının konformasyonunu etkileme kapasitesine bağlı olarak α -heliks oluşturmak için farklı bir doğal eğilime sahiptir.
- Yandaki tablo, amino asitlerin α -helikal konformasyon oluşturma eğilimlerinin aynı olmadığını ve bu açıdan birbirlerinden belirgin biçimde ayrılabilmesini göstermektedir.
- Örneğin alanin, deneysel model sistemlerinde α -heliks oluşturma eğilimi en yüksek amino asitlerden biridir.
- Dolayısıyla bir polipeptidin kararlı bir α -heliks oluşturup oluşturamayacağı yalnızca omurganın yapısına değil, aynı zamanda amino asit dizisine de bağlıdır.

α -Sarmal Konformasyonunu Alabilmek İçin Amino Asitlerin Eğilimi			
Amino asit	$\Delta\Delta G^\circ$ (kJ/mol)*	Amino asit	$\Delta\Delta G^\circ$ (kJ/mol)*
Ala	0	Leu	0,79
Arg	0,3	Lys	0,63
Asn	3	Met	0,88
Asp	2,5	Phe	2,0
Cys	3	Pro	>4
Gln	1,3	Ser	2,2
Glu	1,4	Thr	2,4
Gly	4,6	Tyr	2,0
His	2,6	Trp	2,0
Ile	1,4	Val	2,1



Komşu Yan Zincirler Arasındaki Etkileşimler

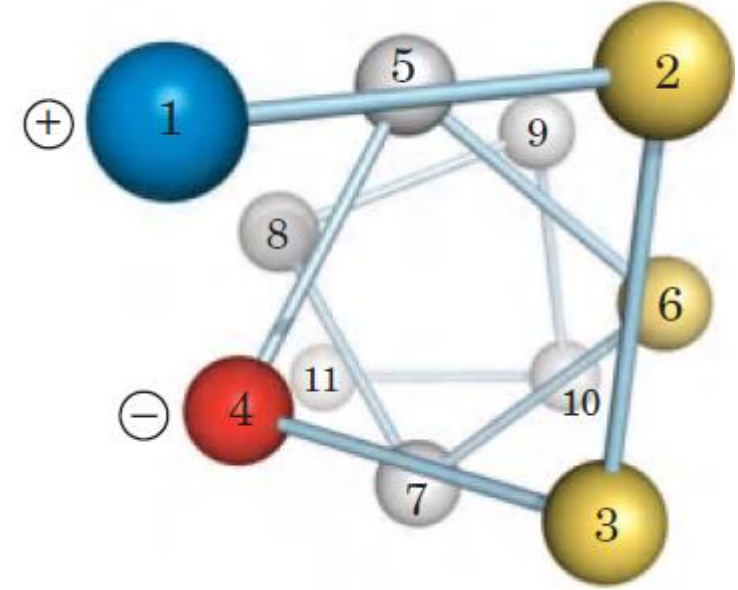
- Bir amino asidin polipeptit içindeki konumu önemlidir; komşu amino asit yan zincirleri arasındaki etkileşimler α -helikal yapıyı kararlı hâle getirebilir veya bozabilir.
- Örneğin uzun bir Glu kalıntıları dizisi, pH 7.0'da negatif yüklü karboksil grupları arasındaki güçlü itme nedeniyle α -heliks oluşturamaz.
- Benzer şekilde birbirine yakın çok sayıda Lys ve/veya Arg kalıntısı da pozitif yüklü R grupları arasındaki itme nedeniyle α -heliks oluşumunu engelleyebilir.
- Asn, Thr ve Cys kalıntılarının birbirlerine çok yakın bulunması da α -heliksin kararlılığını azaltabilir.





Heliks İçindeki Yan Zincir Etkileşimleri

- α -Heliksin bükülmesi, bir amino asit yan zinciri ile zincirde kendisinden üç veya dört amino asit ilerideki yan zincir arasında etkileşim kurulmasına olanak verir.
- Bu düzenlenme yandaki figürde yer alan helikal çark gösteriminde açık biçimde görülebilir.
- Pozitif yüklü amino asitlerle negatif yüklü amino asitlerin uygun aralıklarla bulunması iyon çifti oluşumuna izin verebilir.
- Benzer biçimde iki aromatik amino asit veya hidrofobik amino asitlerin belirli aralıklarla yerleşmesi de α -heliks içerisinde uygun etkileşimlerin oluşmasını sağlayabilir.





Prolin ve Glisin α -Heliksi Nasıl Etkiler?

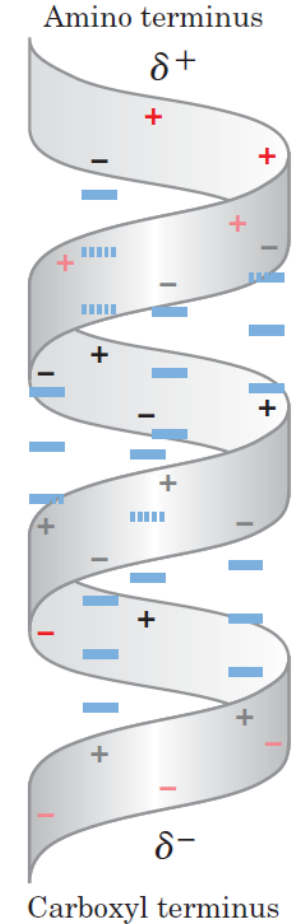
- Pro ve Gly kalıntılarının α -heliks içerisindeki varlığı, heliks oluşumunu sınırlandıran önemli faktörlerden biridir.
- Prolindeki imino azotu rijit bir halkanın parçası olduğundan N—C α bağı çevresindeki dönme mümkün değildir ve Pro kalıntısı α -helikste kararsızlaştırıcı bir bükülme oluşturur.
- Ayrıca Pro kalıntısının peptit bağındaki azotunda başka amino asitlerle hidrojen bağı kurabilecek bir hidrojen bulunmadığından, prolin α -heliks içerisinde nadiren görülür.
- Glisin ise diğer amino asitlere göre daha fazla konformasyonel esnekliğe sahip olduğundan α -helikslerde seyrek bulunur ve Gly içeren polimerler diğer amino asitlerden oluşanlara göre farklı yapılar oluşturma eğilimindedir.





α -Heliksin Dipol Özelliği

- α -Heliksin kararlılığını etkileyen bir başka unsur, polipeptit segmentinin amino asit bileşimi ve heliks uçlarına yakın amino asitlerin kimliği ile ilişkilidir.
- Her peptit bağının küçük elektrik dipolü heliks boyunca düzenli biçimde hizalandığından, α -heliksin tamamında heliks eksenine boyunca uzanan net bir dipol oluşur.
- Yandaki figür, α -heliks boyunca peptit bağlarının dipollerinin hizalanmasını ve bunun sonucunda amino ucunda kısmi pozitif, karboksil ucunda ise kısmi negatif yük oluşmasını göstermektedir.
- Bu dipol heliksin uzunluğu arttıkça güçlenir ve heliksin amino ucuna yakın negatif yüklü, karboksil ucuna yakın pozitif yüklü amino asitlerin bulunması kararlılığı artırabilir.





α -Heliks Stabilitesini Belirleyen Faktörler

- α -Heliksin kararlılığı öncelikle amino asitlerin α -heliks oluşturma konusundaki doğal eğilimlerinden etkilenir.
- R grupları arasındaki etkileşimler, özellikle zincirde birbirinden üç veya dört kalıntı uzaklıkta bulunan yan zincirler, heliksin kararlılığı üzerinde etkili olur.
- Hacimli komşu R grupları ile Pro ve Gly kalıntılarının bulunması, α -heliks oluşumunu sınırlandırabilir.
- Polipeptit segmentinin uçlarındaki amino asitlerle α -heliksin doğal elektrik dipolü arasındaki etkileşimler de heliksin stabilitesine katkıda bulunur.





β -Konformasyonu ve β -Tabakalar

- Pauling ve Corey tarafından öngörülen diğer tekrarlayan ikincil yapı β -konformasyonudur ve bu yapı daha uzamış bir polipeptit zinciri düzenlenmesine sahiptir.
- β -Konformasyonunda polipeptit zincirinin omurgası α -heliksteki gibi kıvrılmak yerine zikzak biçiminde uzanır.
- β -Zincirler yan yana düzenlenerek β -tabakaları oluşturabilir ve bu yapılarda hidrojen bağları polipeptit zincirlerinin komşu segmentleri arasında kurulur.
- Bir β -tabakasını oluşturan segmentler genellikle polipeptit zinciri üzerinde birbirlerine yakın olsa da zincirin daha uzak bölgelerinden de gelebilir.



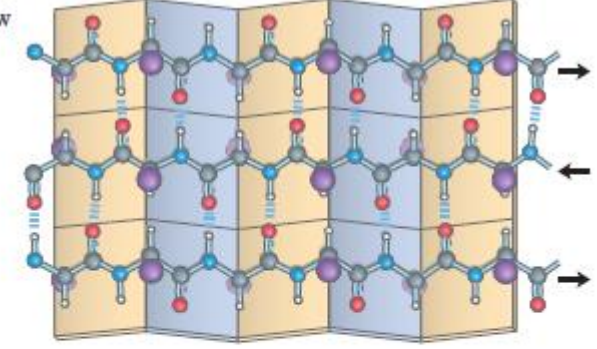


Paralel ve Antiparalel β -Tabakalar

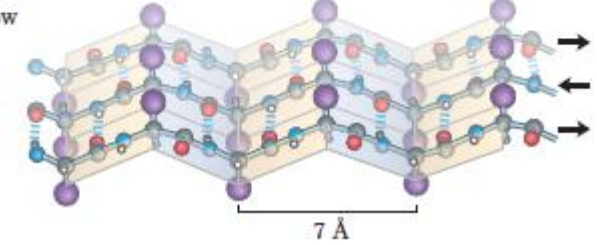
- Bir β -tabakasındaki komşu polipeptit zincirleri amino ucundan karboksil ucuna doğru aynı veya zıt yönlerde uzanabilir.
- Zincirlerin aynı yönde ilerlediği düzenlenme paralel, zıt yönlerde ilerlediği düzenlenme ise antiparalel β -tabaka olarak adlandırılır.
- Figür a, antiparalel β -tabakayı ve komşu zincirlerin zıt yönlerde uzandığını; Figür b ise paralel β -tabakayı ve zincirlerin aynı yönde ilerlediğini göstermektedir.
- Yandaki figürde ayrıca komşu zincirler arasındaki hidrojen bağları ile R gruplarının β -tabaka düzleminin iki tarafına doğru uzandığı görülmektedir.

(a) Antiparalel

Top view

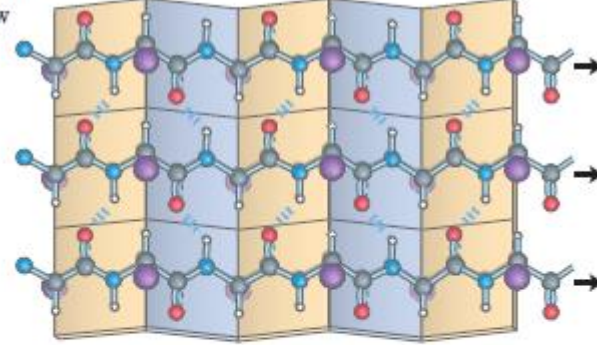


Side view

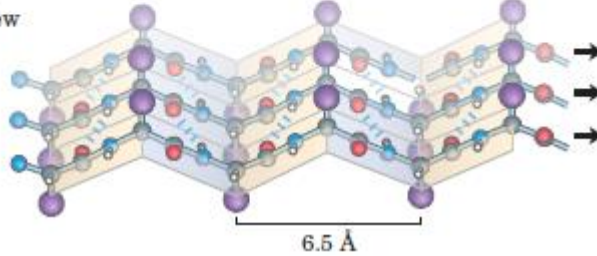


(b) Paralel

Top view



Side view



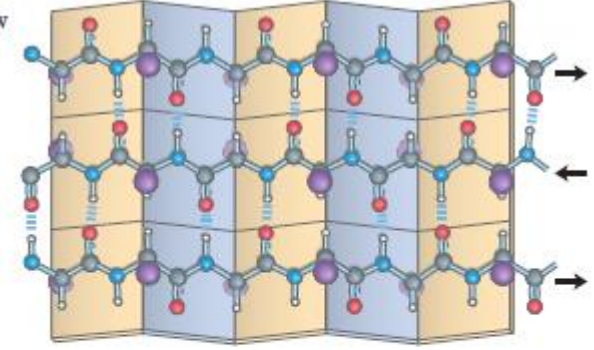


β -Tabakaların Yapısal Özellikleri

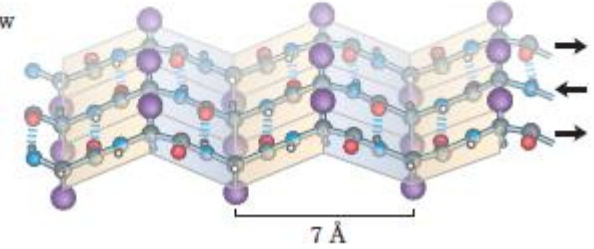
- β -Tabakalarda tekrar eden yapı periyodu paralel konformasyonda yaklaşık 6.5 Å, antiparalel konformasyonda ise yaklaşık 7 Å'dür ve bu değerler yandaki figürde gösterilmiştir.
- İdeal paralel β -konformasyonu yaklaşık $\phi = -119^\circ$, $\psi = +113^\circ$, antiparalel β -konformasyonu ise yaklaşık $\phi = -139^\circ$, $\psi = +135^\circ$ değerlerine sahiptir.
- Gerçek proteinlerde bu ideal değerlerden sapmalar görüldüğünden β -tabakalar genellikle düzenli kıvrımlar ve bükülmeler sergiler.
- Bu yapısal değişkenlik, α -helikslerde de görüldüğü gibi gerçek protein yapılarının ideal geometriden belirli ölçülerde sapabileceğini gösterir.

(a) Antiparallel

Top view

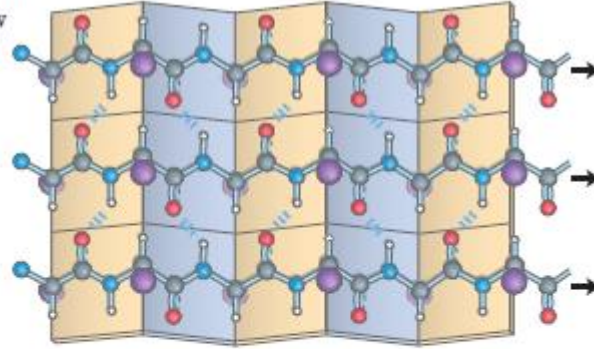


Side view

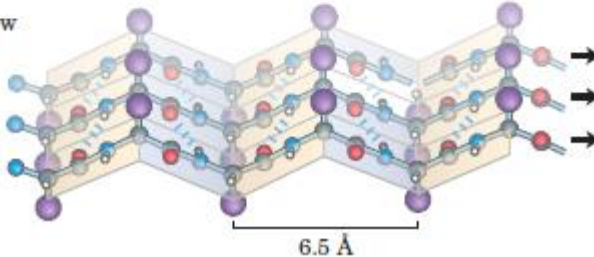


(b) Parallel

Top view



Side view





β -Tabakalarda Yan Zincirlerin Düzenlenmesi

- Protein içinde iki veya daha fazla β -tabaka birbirine yakın yerleştğinde, komşu tabakaların amino asit R gruplarının birbirine uyum sağlaması gerekir.
- Bu nedenle tabakaların birbirine bakan yüzeylerinde bulunan amino asit yan zincirlerinin görece küçük olması önemlidir.
- İpek fibroini ve β -keratinler, yüksek miktarda Gly ve Ala içermeleriyle bu düzenlenmeye örnek oluşturur.
- İpek fibroininde Gly ve Ala kalıntıları dizinin geniş bölümlerinde dönüşümlü olarak yer aldığından, tabakanın bir yüzünde Gly, diğer yüzünde ise Ala kalıntıları bulunur.





β -Dönüşleri Polipeptit Zincirinin Yönünü Değiştirir

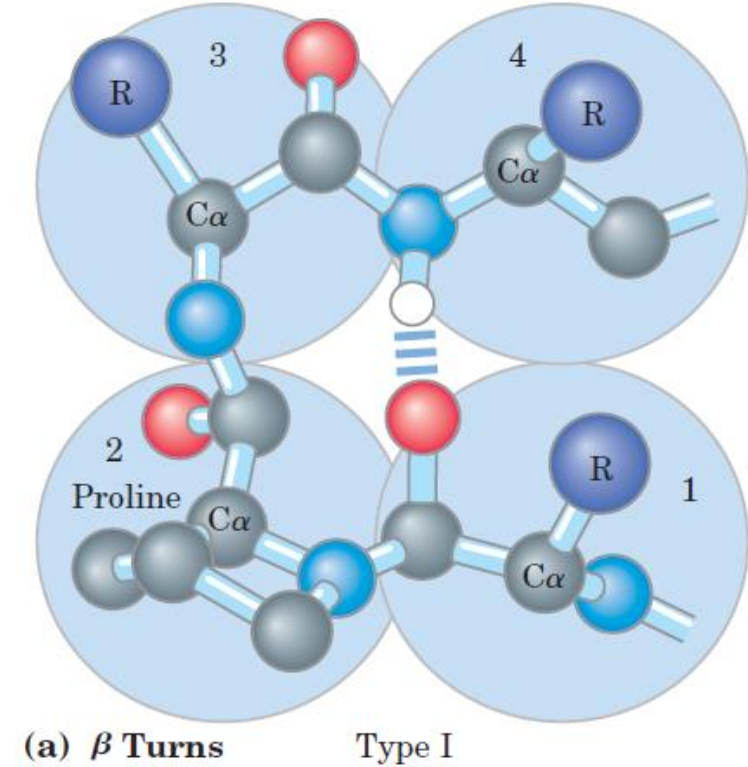
- Globüler proteinlerde amino asit kalıntılarının yaklaşık üçte biri, polipeptit zincirinin yön değiştirdiği dönüş veya ilmek bölgelerinde bulunur.
- Bu bölgelerin bağlantı elemanlarından biri olan β -dönüşleri, çoğunlukla α -heliks veya β -konformasyonundaki ardışık bölümleri birbirine bağlar.
- β -Dönüş yapısı 180° 'lik bir dönüş içerir ve dört amino asit kalıntısından oluşur.
- Birinci amino asidin karbonil oksijeni ile dördüncü amino asidin amino grubu hidrojeni arasında bir hidrojen bağı oluşurken, ortadaki iki kalıntının peptit grupları zincir içi hidrojen bağına katılmaz.





Tip I ve Tip II β -Dönüşleri

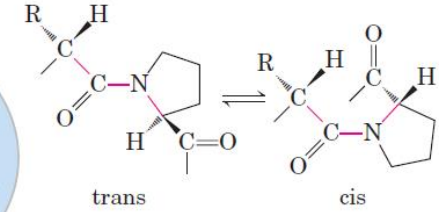
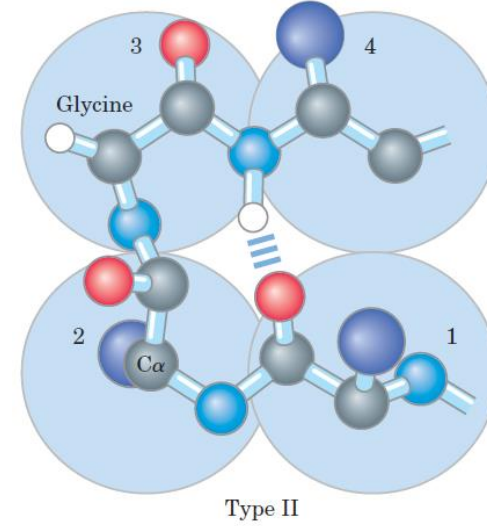
- Yandaki figür, proteinlerde en sık görülen iki β -dönüş biçimini göstermektedir ve Tip I dönüşler Tip II'ye göre iki kattan daha sık görülür.
- Tip II β -dönüşlerde üçüncü kalıntı genellikle Gly olur; bunun nedeni bu konumdaki diğer amino asitlerin R gruplarıyla ortaya çıkabilecek sterik girişimlerdir.
- Gly ve Pro, β -dönüşlerinde sık görülür; Gly küçük ve esnek yapısıyla, Pro ise peptit bağlarının *cis* konfigürasyona geçmesini kolaylaştıran özelliğiyle bu yapılara uygundur.
- Yandaki figürde ayrıca birinci ve dördüncü amino asit kalıntılarının peptit grupları arasındaki hidrojen bağı gösterilmektedir.





Prolin Peptit Bağlarında *cis* ve *trans* Konfigürasyonları

- Yandaki figür, prolinin imino azotunu içeren peptit bağının *trans* ve *cis* izomerlerini göstermektedir.
- Amino asitler arasındaki peptit bağlarının %99.95'inden fazlası *trans* konfigürasyonunda bulunurken, prolinin imino azotunu içeren peptit bağlarında bu oran yaklaşık %94 *trans* ve %6 *cis* şeklindedir.
- Prolin içeren peptit bağlarında *cis* konfigürasyonunun diğer peptit bağlarına göre daha sık görülmesi, Pro kalıntılarının β -dönüşlerde yaygın bulunmasıyla ilişkilidir.
- Proteinlerde β -dönüşlerin farklı tipleri bulunmakla birlikte, Tip I ve Tip II dönüşler en yaygın olanlardır.

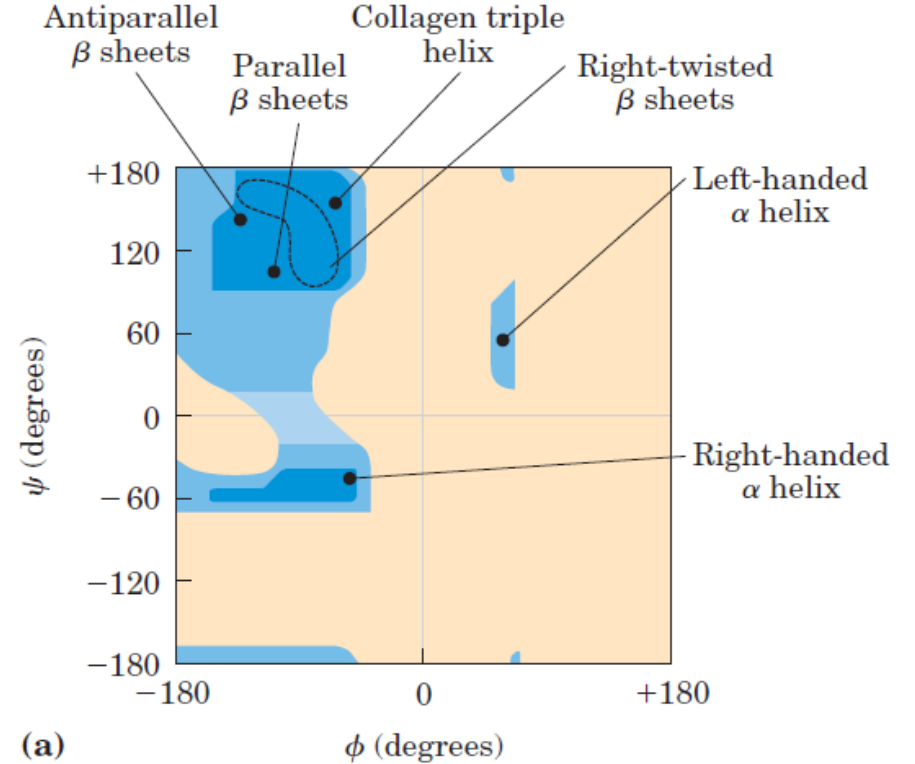


(b) Proline isomers



İkincil Yapılar Ramachandran Grafiğinde Ayrılır

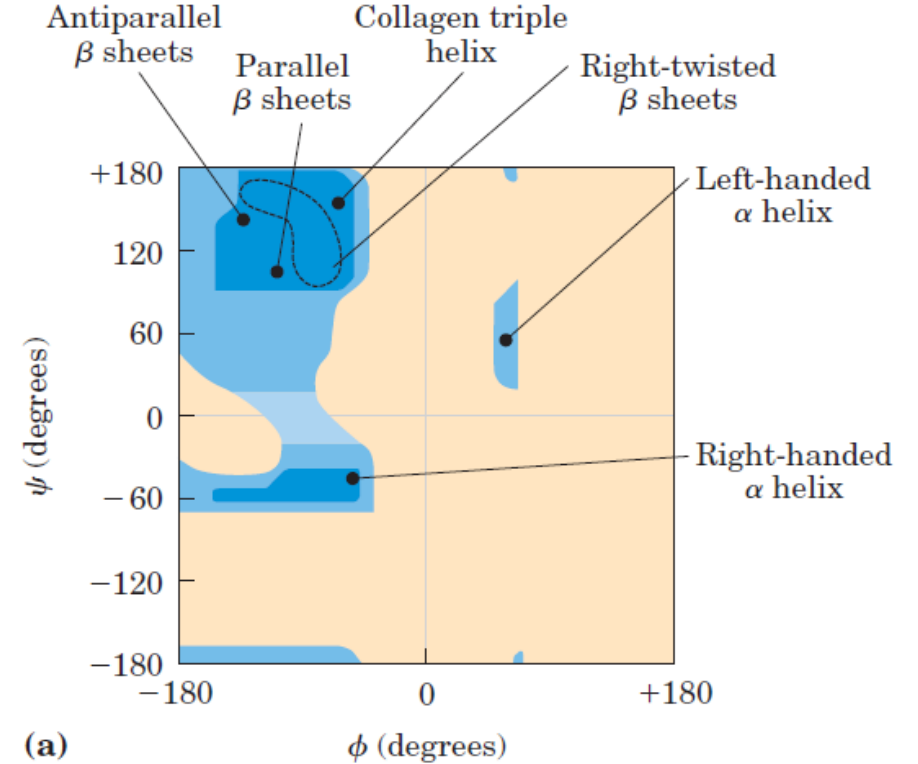
- α -Heliks ve β -konformasyonu, proteinlerde çok çeşitli biçimlerde tekrarlanan başlıca ikincil yapı türleridir; ancak bazı özelleşmiş proteinlerde başka tekrarlayan yapılar da bulunabilir.
- Her ikincil yapı tipi, kendisini oluşturan amino asit kalıntılarının karakteristik ϕ ve ψ dihedral açılarıyla tanımlanabilir.
- Yandaki Ramachandran grafiği, sağ el α -heliks, β -konformasyonu ve diğer bazı ikincil yapıların karakteristik ϕ ve ψ bölgelerini gösterir.
- Sağ el α -heliks ve β -konformasyonu için bilinen protein yapılarındaki ϕ ve ψ değerlerinin büyük bölümü, grafikte sterik olarak izin verilen bölgeler içerisinde yer alır.





Ramachandran Grafiği ve Glisinin Özel Durumu

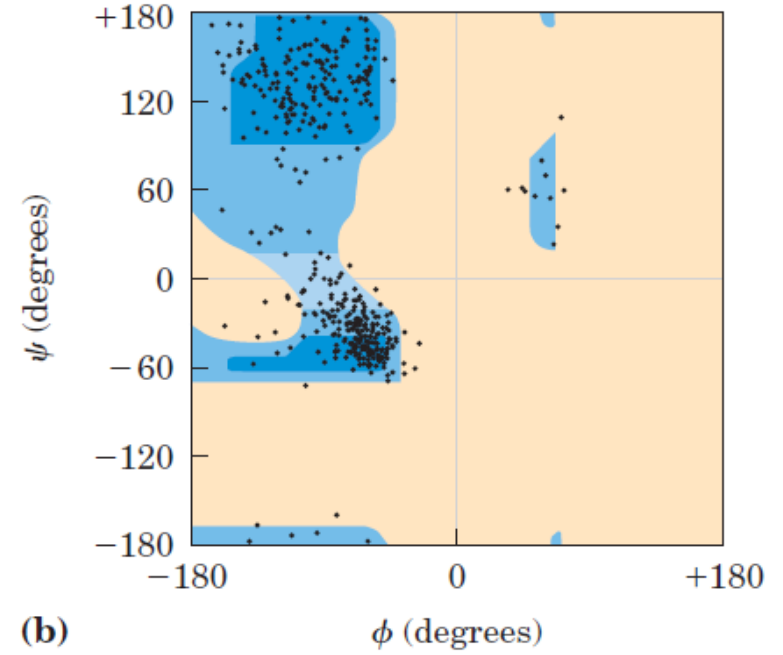
- Yandaki figür, sol el α -heliks bölgesinin teorik olarak sterik açıdan izin verilen bir bölge olduğunu, ancak bu yapıların proteinlerde gözlenmediğini gösterir.
- β -Konformasyonundaki amino asitlerin büyük bölümü grafikte beklenen bölgelerde yer alırken, sağ el α -helikslerde ϕ ve ψ değerleri daha dar bir alanda kümelenir.
- Yaygın amino asitler arasında bu bölgelerin dışında en sık görülen amino asit glisindir.





Ramachandran Grafiği ve Glisinin Özel Durumu

- Yandaki figür ise, pirüvat kinazdaki Gly dışındaki amino asitlerin çoğunun izin verilen bölgelerde bulunduğunu, küçük ve esnek Gly kalıntılarının ise diğer amino asitler için sterik olarak yasak olan daha geniş konformasyonlara ulaşabildiğini göstermektedir.





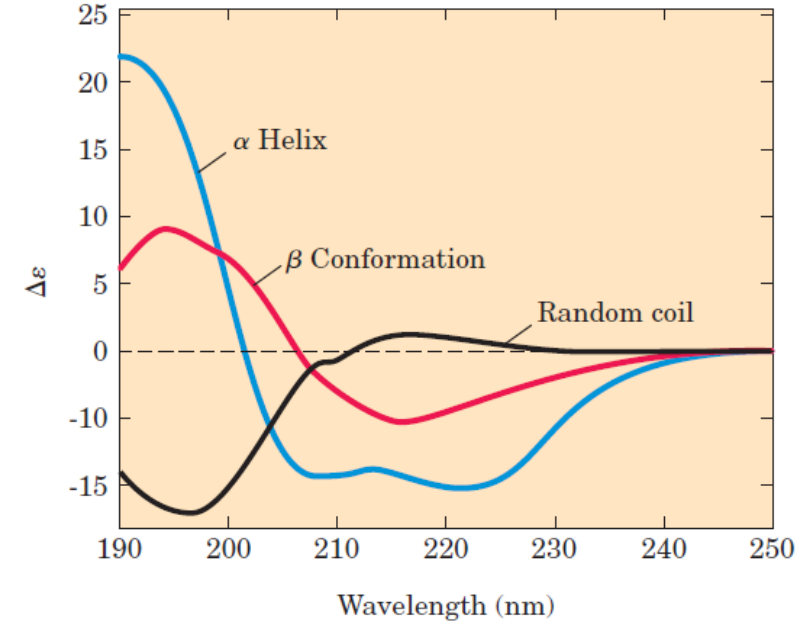
Dairesel Dikroizm Protein Yapısı Hakkında Bilgi Verir

- Bir moleküldeki yapısal asimetri, sol ve sağ dairesel polarize ışığın farklı miktarlarda soğurulmasına yol açar ve bu fark dairesel dikroizm (CD) spektroskopisi ile ölçülür.
- Katlanmış protein gibi düzenli bir yapının CD spektrumu, hem pozitif hem de negatif değerlere sahip karakteristik tepe veya bölgeler oluşturabilir.
- Proteinlerin CD spektrumları uzak UV bölgesinde, yaklaşık 190–250 nm arasında elde edilir ve bu bölgede ışığı soğuran temel grup peptit bağıdır.
- α -Heliks ve β -konformasyonunun karakteristik CD spektrumlarına sahip olması, proteinlerin ikincil yapılarının spektroskopik olarak değerlendirilmesine olanak verir.



İkincil Yapıların Karakteristik CD Spektrumları

- Yandaki figür, tamamen α -heliks, β -konformasyonu veya denatüre rastgele sarmal durumunda bulunan poli-lizin için karakteristik CD spektrumlarını karşılaştırmaktadır.
- α -Heliks, β -konformasyonu ve rastgele sarmal yapılarının eğrileri birbirinden farklı olduğundan, proteinin CD spektrumu bu yaygın ikincil yapıların göreceli miktarları hakkında bilgi sağlar.
- Biyokimyacılar CD spektrumlarından yararlanarak proteinin uygun biçimde katlanıp katlanmadığını değerlendirebilir ve α -heliks ile β -konformasyonunda bulunan protein fraksiyonlarını tahmin edebilir.
- CD spektrumu ayrıca katlanmış ve katlanmamış protein durumlarını ayırt etmek ve denatürasyon ya da çözelti koşullarındaki değişimlerin oluşturduğu konformasyonel değişiklikleri izlemek için kullanılabilir.





Proteinlerin Üçüncül ve Dördüncül Yapısı

- Bir proteindeki tüm atomların üç boyutlu düzenlenmesi üçüncül yapı olarak adlandırılırken, ikincil yapı yalnızca polipeptit zincirinin belirli bölümlerindeki ana zincir atomlarının yerel düzenlenmesini tanımlar.
- Üçüncül yapı, amino asit dizisinin uzun mesafeli etkilerini de kapsar ve polipeptit zincirinin birbirinden uzak bölgelerinde bulunan amino asitler katlanmış protein içerisinde birbirleriyle etkileşebilir.
- β -Dönüşlerinin konumu ile Pro, Thr, Ser ve Gly gibi amino asitlerin yerleşimi de proteinin katlanmış yapısında etkili olabilir.
- Polipeptit zincirinin farklı bölgeleri hidrojen bağları, iyonik etkileşimler ve bazı durumlarda disülfid bağları gibi etkileşimlerle karakteristik üçüncül yapı içerisinde tutulur.





Kuaterner Yapı Nasıl Oluşur?

- Bazı proteinler aynı veya farklı yapıda iki ya da daha fazla ayrı polipeptit zincirinden oluşur ve bu zincirlerin üç boyutlu kompleks içerisindeki düzenlenmesi kuaterner yapı olarak adlandırılır.
- Bir proteinin yapısını oluşturan bağımsız polipeptit zincirleri sub-unit veya alt birim olarak ifade edilir.
- Alt birimlerin bir araya gelmesi, proteinin işleviyle yakından ilişkili daha üst düzey bir yapısal organizasyon oluşturabilir.
- Proteinlerin yüksek düzeyli yapıları değerlendirilirken üçüncül yapılarına göre iki temel grup öne çıkar: fibröz proteinler ve globüler proteinler.





Fibröz ve Globüler Proteinler

- Fibröz proteinlerde polipeptit zincirleri uzun iplikler veya tabakalar hâlinde düzenlenirken, globüler proteinlerde zincirler küresel ya da globüler bir şekil oluşturacak biçimde katlanır.
- Fibröz proteinler çoğunlukla tek bir ikincil yapı tipinin baskın olduğu düzenli yapılar gösterirken, globüler proteinlerin üçüncül yapısı genellikle daha karmaşıktır.
- Globüler proteinler çoğu zaman aynı polipeptit zinciri içerisinde birden fazla ikincil yapı tipini bir arada bulundurur.
- Fibröz proteinler daha çok yapısal işlevler üstlenirken, enzimler ve düzenleyici proteinlerin çoğu globüler yapıdadır.





Fibröz Proteinlerin Yapısal Özellikleri

- α -Keratin, kollajen ve ipek fibroini, protein yapısı ile biyolojik işlev arasındaki ilişkiyi gösteren temel fibröz protein örnekleridir.
- Fibröz proteinler genellikle bulundukları dokulara dayanıklılık veya esneklik kazandıran yapısal özelliklere sahiptir.
- Bu proteinler suda çözünmez ve yapılarında hem proteinin iç kısmında hem de yüzeyinde yüksek oranda hidrofobik amino asit kalıntısı bulunabilir.





Fibröz Proteinler ve İşlev İlişkisi

- α -Keratin, disülfid bağlarıyla çapraz bağlanmış α -helikslerden oluşur ve saç, tırnak ve tüy gibi dayanıklı yapılarda bulunur.
- β -Konformasyonuna sahip fibröz proteinler daha yumuşak ve esnek filamentler oluşturur; ipek fibroini bu gruba örnektir.
- Kollajen üçlü heliksi, yüksek çekme dayanımı gösteren bir yapı oluşturur ve tendon ile kemik matriksi gibi yapılarda bulunur.
- Bu karşılaştırma, fibröz proteinlerde tekrarlayan ikincil yapıların proteinin mekanik özellikleriyle yakından ilişkili olduğunu gösterir.





α -Keratin Yapısal Dayanıklılık Sağlar

- α -Keratinler memelilerde yapısal dayanıklılık sağlamak üzere özelleşmiş proteinlerdir ve saç, yün, tırnak, pençe, boynuz, toynak ve derinin dış tabakasında yaygın olarak bulunur.
- Bu proteinler, hücre iskeletinde yapısal işlev üstlenen daha geniş bir ara filament proteinleri ailesinin üyeleridir.
- α -Keratin yapısının temelini, sağ el α -heliks oluşturur.
- İki α -keratin zinciri birbirinin etrafına sarılarak daha yüksek düzeyli bir coiled coil (birbirine sarılmış sarmal) yapı meydana getirir.





α -Keratinde Coiled-Coil Organizasyonu

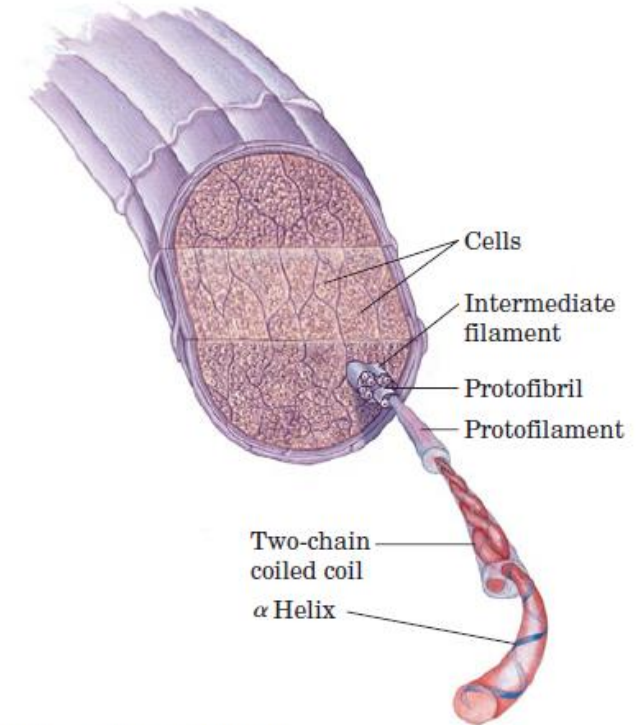
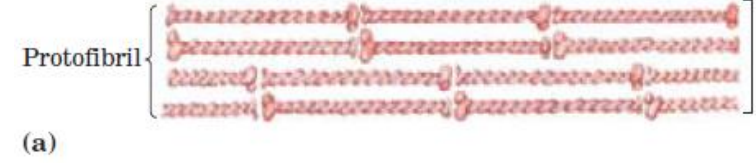
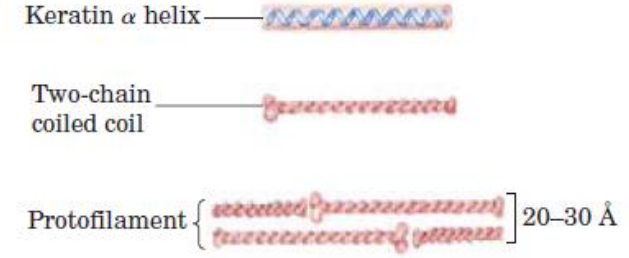
- İki α -heliks yan yana geldiğinde, hidrofobik amino asitlerin oluşturduğu temas yüzeyleri birbirine yaklaşır ve heliksler birbirlerinin etrafına sarılır.
- Bu düzenlenmede sağ el α -heliksler birbirlerinin çevresinde sol el bir süper sarmal (supertwist) oluşturur.
- α -Keratinin hidrofobik amino asitler bakımından zengin olması, iki α -heliks arasındaki hidrofobik etkileşimleri destekler.
- Bu süper sarmal organizasyon, tek bir ipliğin halat oluşturacak biçimde bükülmesine benzer şekilde yapının mekanik dayanıklılığını artırır.





Saçta α -Keratinin Hiyerarşik Organizasyonu

- Figür a, iki α -keratin heliksinin süper sarmal oluşturmasını ve bu yapıların daha yüksek düzeyli protofilament ve protofibril organizasyonlarına katılmasını göstermektedir.
- Süper sarmal yapılar yan yana ve daha üst düzeyde bir araya gelerek yaklaşık 20–30 Å genişliğinde protofilament ve ardından protofibriller oluşturur.
- Figür b, saç kesitinde ara filamentlerin hücresel organizasyonunu ve α -keratin yapıların daha büyük supramoleküler düzenlemelere nasıl katıldığını göstermektedir.
- Bu hiyerarşik organizasyon, çok sayıda polipeptit zincirinin bir araya gelerek güçlü fibröz yapılar meydana getirmesini sağlar.



(b) Cross section of a hair



α -Keratinde Kuaterner Yapı ve Çapraz Bağlar

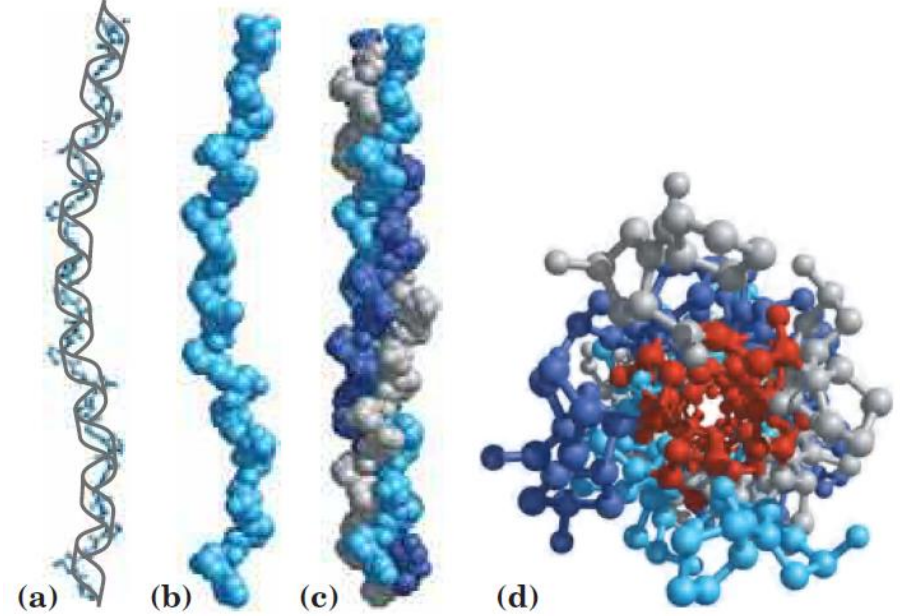
- α -Keratindeki süper sarmal yapısı, iki polipeptit zincirinin oluşturduğu nispeten basit bir üçüncül yapı olmakla birlikte, daha yüksek düzeyli yapılar kuaterner organizasyon örnekleri oluşturur.
- İki zincirli süper sarmal yapılar, saçtaki ara filament gibi çok daha büyük supramoleküler komplekslere katılabilir.
- Fibröz proteinlerin dayanıklılığı, polipeptit zincirleri arasındaki kovalent çapraz bağlarla daha da artırılabilir.
- α -Keratinde kuaterner yapıyı kararlılaştıran çapraz bağlar disülfid bağlarıdır ve gergedan boynuzu gibi son derece sert α -keratinlerde sistein kalıntılarının yaklaşık %18'i bu bağlara katılabilir.





Kollajen ve Bağ Dokusu

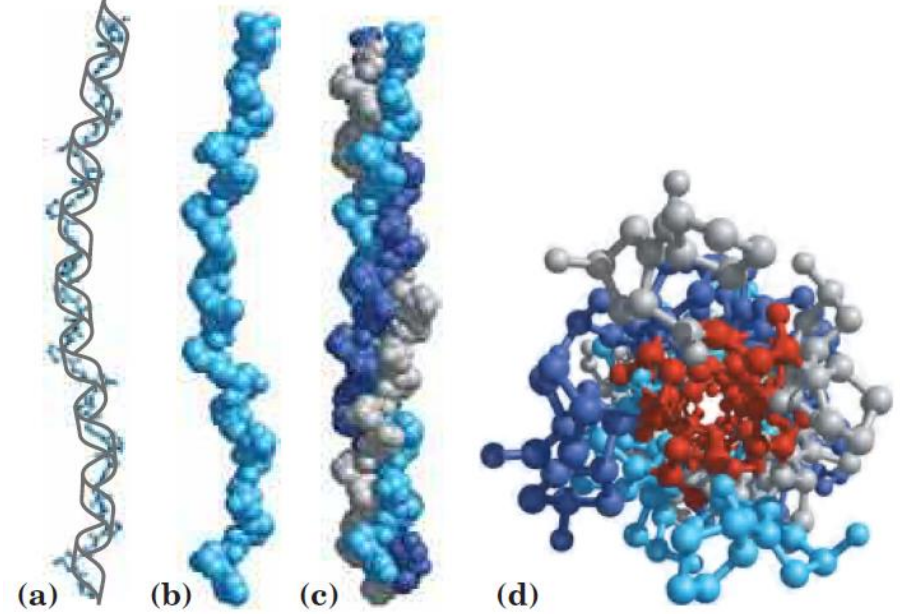
- Kollajen, bağ dokulara dayanıklılık kazandırmak üzere özelleşmiş fibröz bir proteindir ve tendon, kıkırdak, kemiğin organik matriksi ve göz korneası gibi yapılarda bulunur.
- Kollajenin üç boyutlu yapısı, α -heliksten farklı olan kendine özgü bir ikincil yapıya dayanır.
- Kollajen zincirinde yaklaşık $\phi = -51^\circ$ ve $\psi = +153^\circ$ dihedral açıları bulunur ve her dönüşte yaklaşık üç amino asit kalıntısı yer alır.
- Yandaki figür, kollajenin tekrarlayan üçlü helikal yapısının farklı gösterimlerini sunmaktadır.





Kollajen Üçlü Heliksi

- Kollajen yapısında üç ayrı polipeptit zinciri bulunur ve bu zincirler α -zincirleri olarak adlandırılır.
- Her bir α -zinciri sol el bir heliks oluştururken, üç zincir birbirlerinin etrafına sarılarak sağ el bir üçlü heliks meydana getirir.
- Figür a–c, tek bir kollajen α -zincirinden üç zincirin oluşturduğu üçlü helikse kadar yapısal organizasyonu gösterir.
- Figür d, üçlü heliksin son derece sıkı paketlenildiğini ve üç zincirin merkezinde yakın temasların bulunduğunu gösterir.





Kollajenin Amino Asit Bileşimi

- Omurgalı kollajenlerinde amino asitlerin yaklaşık %35'i Gly, %11'i Ala ve %21'i Pro ile 4-hidroksiprolinden oluşur.
- Kollajende en yaygın tekrar eden üçlü dizi Gly–X–Y biçimindedir; X çoğunlukla Pro, Y ise çoğunlukla 4-Hyp kalıntısıdır.
- Gly kalıntılarının küçük yapısı, üç α -zincirinin birbirine çok yaklaşmasına ve kollajen üçlü heliksinin sıkı biçimde paketlenmesine olanak verir.
- Gly kalıntısının başka bir amino asitle değiştirilmesi, kollajen üçlü heliksinin yapısında önemli bozulmalara neden olabilir.





Kollajen Yapısında Pro ve 4-Hidroksiprolin

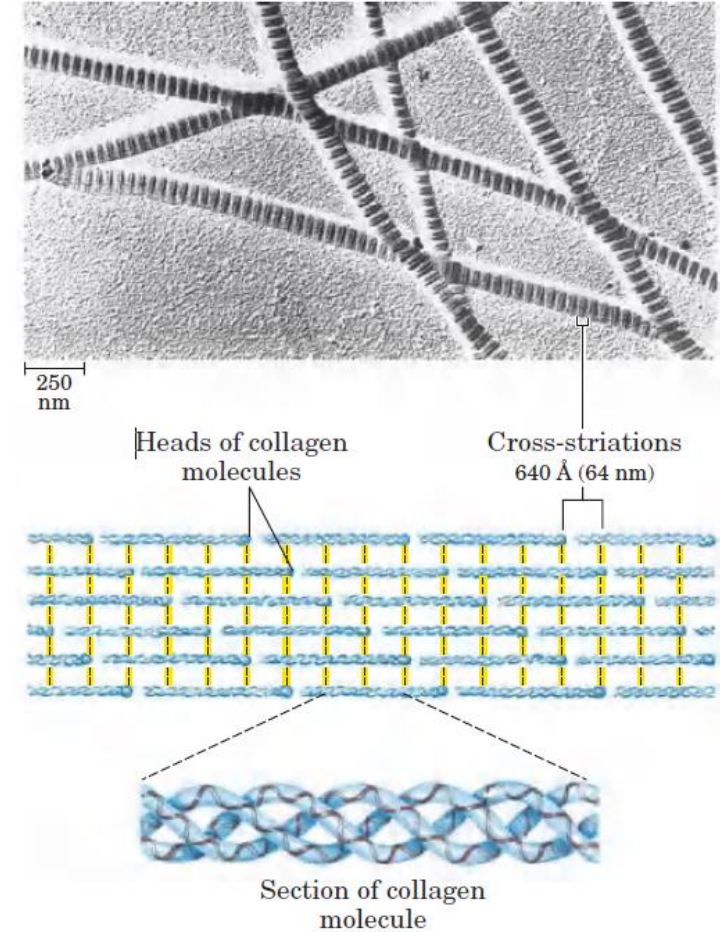
- Kollajenin amino asit dizisi ve süper sarmal kuaterner yapısı, üç polipeptit zincirinin son derece yakın biçimde paketlenmesini sağlar.
- 4-Hidroksiprolin, kollajenin üçlü helikal yapısını kararlı hâle getirmede özel bir role sahiptir.
- Pro ve 4-Hyp kalıntılarının tekrarlayan dizilerdeki konumları, kollajen heliksinin yapısal özelliklerinin korunmasına katkıda bulunur.
- Kollajenin sıkı üçlü helikal düzenlenmesi, fibröz yapının yüksek çekme dayanımının temelini oluşturur.





Kollajen Fibrillerinin Organizasyonu

- Kollajen üçlü heliksi, aynı kesit alanına sahip çelik telden daha yüksek çekme dayanımı gösterebilecek kadar sıkı bir yapıya sahiptir.
- Kollajen molekülleri yan yana ve birbirlerine göre kaydırılmış biçimde düzenlenerek daha büyük kollajen fibrilleri oluşturur.
- Yandaki figür, kollajen moleküllerinin fibril içerisindeki kademeli dizilişini ve bunun elektron mikrograflarında görülen karakteristik çapraz bantlanmayı nasıl oluşturduğunu göstermektedir.
- Kollajen fibrillerinde komşu moleküllerin düzenli hizalanması yaklaşık 640 Å, yani 64 nm aralıklarla tekrarlanan çapraz çizgilenmelere yol açar.





Kollajende Kovalent Çapraz Bağlar

- Kollajen molekülleri ve fibrilleri, alışılmadık amino asit kalıntılarını içeren kovalent çapraz bağlarla daha da güçlendirilir.
- Bu çapraz bağlarda Lys, HyLys ve bunlardan türeyen bazı amino asit kalıntıları görev alabilir.
- Yaşlanan bağ dokusunun giderek daha rijit ve kırılğan hâle gelmesi, kollajen fibrillerinde zamanla biriken kovalent çapraz bağlarla ilişkilidir.
- Kollajenin çok düzeyli organizasyonu böylece hem üçlü heliksin sıkı paketlenmesine hem de moleküller arası çapraz bağlara dayanır.





Kollajen Yapısındaki Değişikliklerin Sonuçları

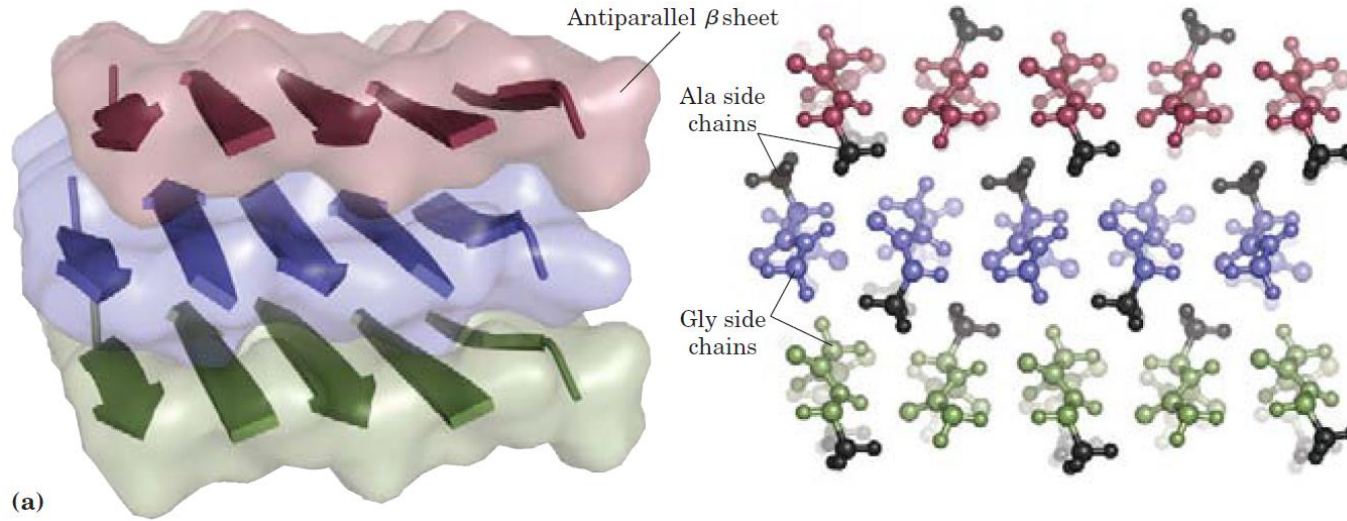
- Memelilerde, farklı dokularda ve gelişimin farklı evrelerinde bulunan 30'dan fazla yapısal kollajen varyantı vardır.
- İnsanlarda kollajen yapısındaki bazı genetik kusurlar, amino asit dizisi ile proteinin üç boyutlu yapısı arasındaki yakın ilişkiyi açık biçimde ortaya koyar.
- Osteogenesis imperfecta anormal kemik oluşumuyla, Ehlers–Danlos sendromu ise gevşek eklemlerle karakterize edilebilir.
- Gly kalıntısının daha büyük R grubuna sahip başka bir amino asitle değiştirilmesi, kollajenin Gly–X–Y tekrarını bozarak üçlü heliks üzerinde ciddi yapısal etkiler oluşturabilir.





İpek Fibroininin β -Konformasyonu

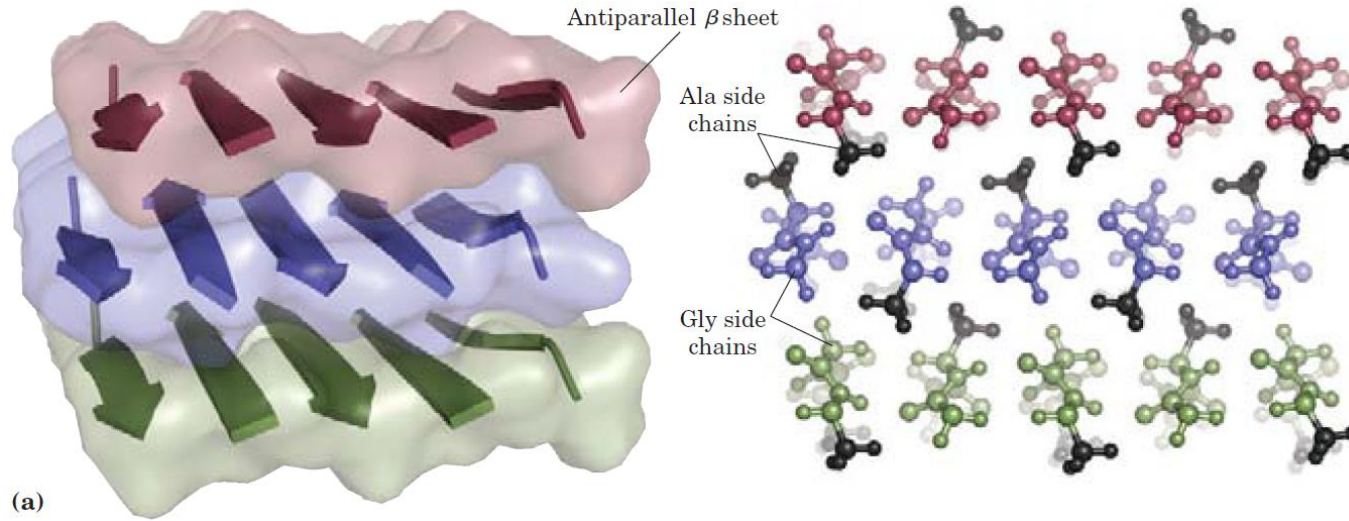
- Böcekler ve örümcekler tarafından üretilen fibroin, ipeğin temel proteindir ve polipeptit zincirleri ağırlıklı olarak β -konformasyonunda bulunur.
- Fibroin Ala ve Gly bakımından zengindir ve bu küçük yan zincirler β -tabakaların birbirine yakın biçimde paketlenmesine olanak verir.





İpek Fibroininin β -Konformasyonu

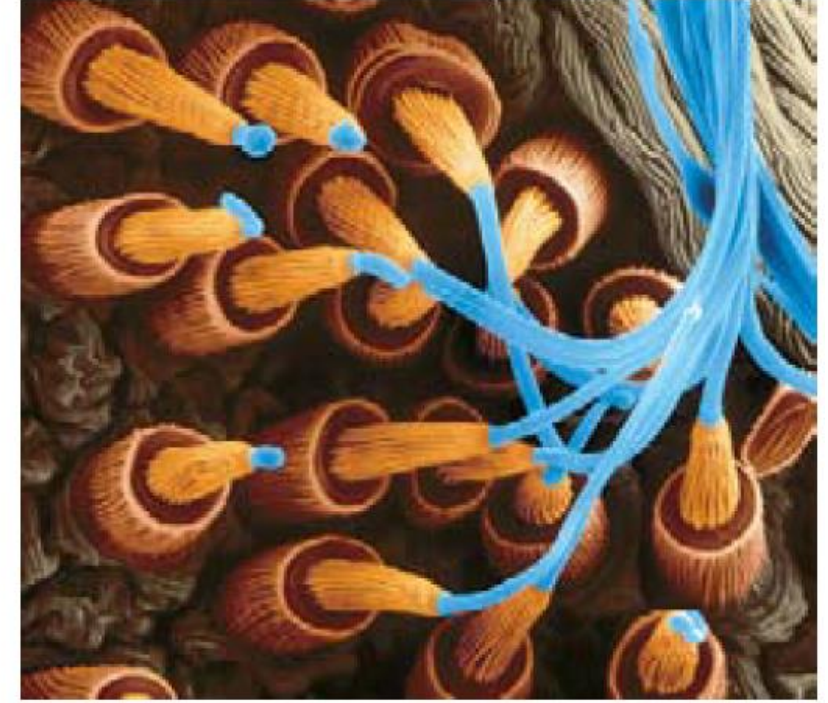
- β -Tabakalar arasındaki R gruplarının birbirine kenetlenmesi, ipek yapısının kararlı ve sıkı düzenlenmesini destekler.
- Aşağıdaki figür, anti-paralel β -tabakalarda Ala ve Gly yan zincirlerinin tabakalar arasında nasıl düzenlendiğini göstermektedir.





İpeğin Dayanıklılığı ve Esnekliği

- Fibroinin genel yapısı, hem aynı β -tabaka içerisindeki hem de komşu β -tabakalar arasındaki yoğun hidrojen bağlarıyla kararlı hâle gelir.
- β -Konformasyonu zaten oldukça uzamış bir yapı olduğundan ipek kolayca esneyerek uzamaz.
- Buna karşılık tabakalar α -keratindeki disülfid bağları gibi kovalent çapraz bağlarla birbirine bağlanmadığından yapı belirli ölçüde esnekliğini korur.
- Yandaki figür, örümcek ağındaki fibroin liflerinin daha büyük fibröz organizasyonunu göstermektedir.



(b)

70 μm



Globüler Proteinlerde Yapısal Çeşitlilik

- Globüler proteinlerde polipeptit zincirinin farklı bölgeleri birbirlerinin üzerine katlanarak fibröz proteinlerden çok daha kompakt bir yapı oluşturur.
- Bu katlanma biçimi, globüler proteinlerin çok çeşitli biyolojik işlevlere uyum sağlayabilmesini mümkün kılan önemli bir yapısal çeşitlilik yaratır.
- Enzimler, taşıma proteinleri, motor proteinler, düzenleyici proteinler ve immünoglobulinler globüler proteinlere örnektir.
- Yandaki figür, uzun bir polipeptit zincirinin tamamen uzamış α -heliks veya β -konformasyonuna kıyasla doğal globüler durumda ne kadar kompakt hâle gelebildiğini göstermektedir.

β Conformation
 $2,000 \times 5 \text{ Å}$

α Helix
 $900 \times 11 \text{ Å}$

Native globular form
 $100 \times 60 \text{ Å}$





Globüler Yapıda Kompakt Katlanma

- Yandaki figürde insan serum albümininin 585 amino asit içeren tek bir polipeptit zincirinin doğal globüler durumda yaklaşık $100 \times 60 \text{ Å}$ boyutlarına sığıldığı gösterilmektedir.
- Aynı zincir ideal bir β -konformasyonunda veya α -helikte çok daha uzun bir yapıya sahip olacağından, doğal globüler yapı oldukça yoğun bir katlanma gerektirir.
- Globüler proteinlerin bu kompakt yapısı, polipeptit zincirinin farklı bölgelerinin birbirleriyle çok sayıda etkileşim kurmasını sağlar.
- Böylece globüler proteinlerde üçüncül yapı, yalnızca ikincil yapıların varlığını değil, bunların üç boyutlu olarak nasıl paketlenildiğini de kapsar.

β Conformation
 $2,000 \times 5 \text{ Å}$

α Helix
 $900 \times 11 \text{ Å}$

Native globular form
 $100 \times 60 \text{ Å}$





Miyogloblin Globüler Protein Yapısının İlk Modelidir

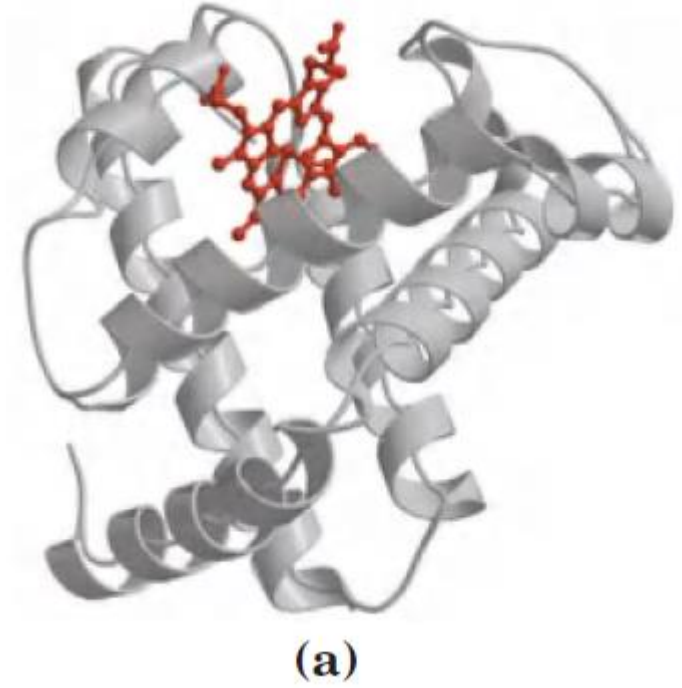
- Miyogloblin, üç boyutlu yapısı ayrıntılı olarak belirlenen ilk globüler protein olmuş ve globüler proteinlerin yapısının anlaşılmasına önemli katkı sağlamıştır.
- Küçük ve oksijen bağlayan bu protein, kas dokusunda oksijenin depolanmasına ve hızlı kasılan kas dokusunda oksijenin yayılmasına yardımcı olur.
- Miyogloblin, 153 amino asit kalıntısından oluşan tek bir polipeptit zinciri ve tek bir hem grubu içerir.





Miyoglobinin İkincil ve Üçüncül Yapısı

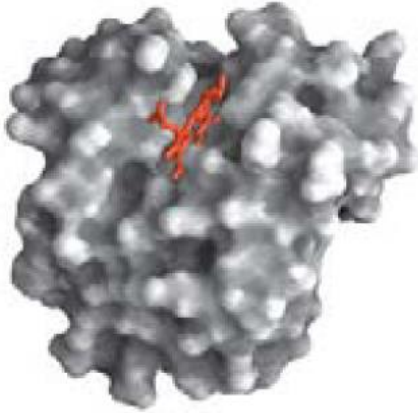
- Miyoglobinin omurgası, β -dönüşleri de içeren kıvrımlarla birbirine bağlanmış sekiz adet nispeten düz α -helikal segmentten oluşur.
- En uzun α -heliks 23 amino asit kalıntısı içerirken en kısa heliks yalnızca 7 amino asitten oluşur ve bütün heliksler sağ eldir.
- Miyoglobindeki amino asitlerin %70'inden fazlası α -helikal bölgelerde bulunur.
- Yandaki figür, α -helikslerin proteinin globüler yapısı içerisinde nasıl paketlenildiğini ve heme grubunun protein içindeki konumunu göstermektedir.



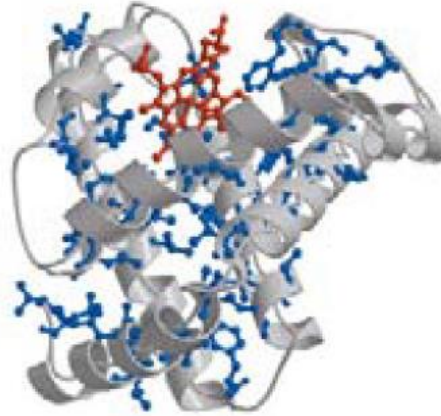


Miyoglobinin Hidrofobik Çekirdeği

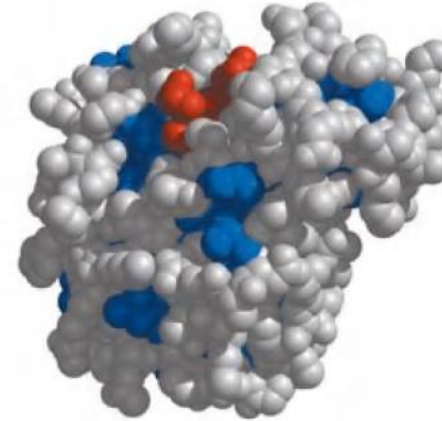
- Miyoglobinin amino asit yan zincirlerinin yerleşimi, proteinin kararlılığının büyük ölçüde hidrofobik etkileşimlerden kaynaklandığını gösterir.
- Hidrofobik R gruplarının çoğu molekülün iç kısmına gömülürken, polar R gruplarının büyük bölümü proteinin suyla temas eden yüzeyinde bulunur ve hidratlanır.



(b)



(c)



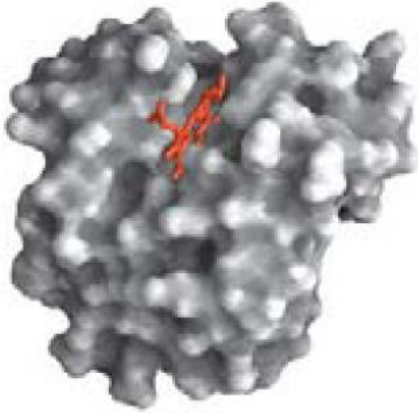
(d)



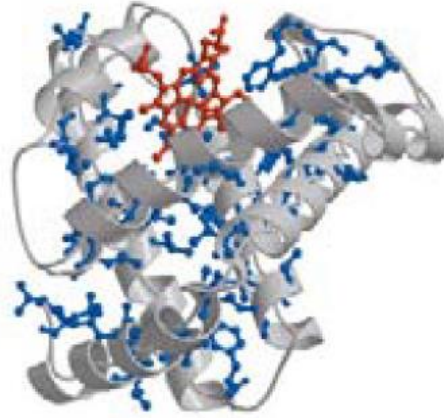


Miyoglobinin Hidrofobik Çekirdeği

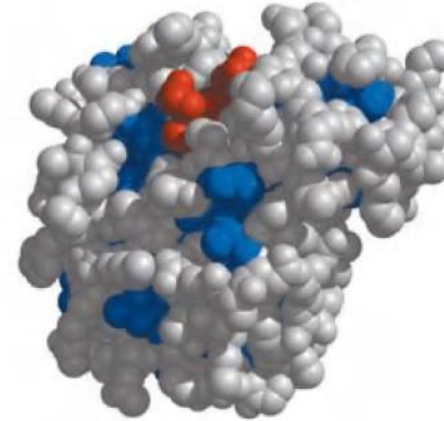
- Protein içindeki hidrofobik çekirdek son derece sıkı paketlenmiştir ve iç bölgede yaklaşık dört su molekülüne yetecek kadar boşluk bulunur.
- Aşağıdaki figür, proteinin yüzey ceplerini, hidrofobik amino asitlerin dağılımını ve iç bölgede gömülü kalıntıları farklı gösterimlerle ortaya koymaktadır.



(b)



(c)



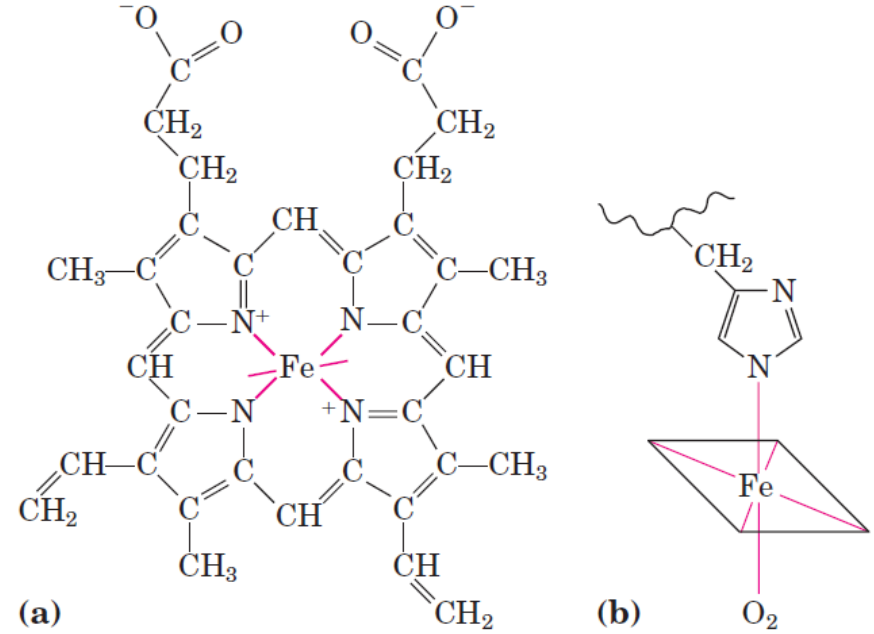
(d)





Heme Grubunun Miyogloblin İçindeki Konumu

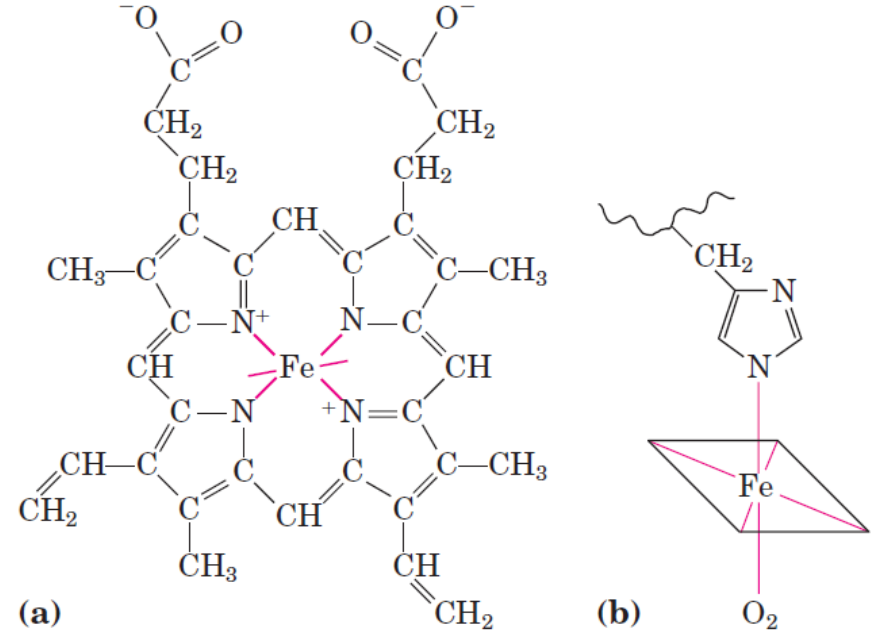
- Miyogloblinin düz heme grubu, proteindeki bir yarık veya cep içerisinde bulunur.
- Heme merkezindeki demir atomu, heme düzlemine dik iki koordinasyon bağı kurar ve bunlardan biri bir His kalıntısının R grubundaki azota bağlanır.
- Diğer koordinasyon bölgesi, oksijen molekülünün bağlandığı bölgedir.
- Yandaki figür, heme grubunun porfirin yapısını ve demir atomunun miyoglobin içerisinde His kalıntısı ve O₂ ile oluşturduğu koordinasyon ilişkilerini göstermektedir.





Miyoglobin Oksijeni Nasıl Bağlar?

- Heme cebindeki erişilebilirliğin sınırlı olması, heme demirinin çevresindeki yapısal ortamın oksijen bağlanması açısından önem taşımasını sağlar.
- Oksijen bulunmadığında heme grubundaki demir Fe^{2+} durumundadır ve oksijeni geri dönüşümlü olarak bağlayabilir.
- Çözeltide serbest heme grupları kolayca Fe^{3+} durumuna oksitlenebilirken, proteinin oluşturduğu çevre bu dönüşümü sınırlar.
- Miyoglobinin yapısının belirlenmesi, protein yapısı ile biyolojik işlev arasındaki ilişkinin moleküler düzeyde incelenmesine olanak vermiştir.





Globüler Proteinlerde α -Heliks ve β -Yapı Oranları

- Globüler proteinlerin üçüncül yapıları önemli ölçüde çeşitlilik gösterse de birçok protein α -heliks ve β -konformasyonlarının farklı oranlardaki kombinasyonlarından oluşur.
- Yandaki tablo, bazı tek zincirli globüler proteinlerde amino asitlerin α -heliks ve β -konformasyonunda bulunma oranlarının büyük farklılıklar gösterebildiğini ortaya koyar.
- Örneğin miyoglobinde amino asitlerin yaklaşık %78'i α -helikte bulunurken β -konformasyonu bulunmaz.
- Buna karşılık kimotripsin gibi bazı proteinlerde β -konformasyonu önemli yer tutarken α -heliks oranı daha düşüktür.

Bazı Tek-Zincirli Proteinlerdeki α -Sarmal ve β -Konformasyonunun Yaklaşık Oranları

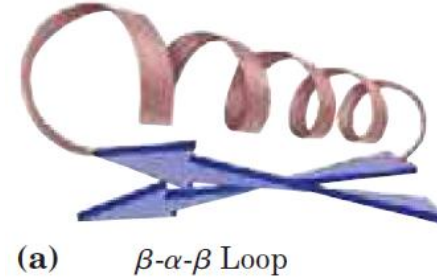
Protein (toplam kalıntı)	Kalıntılar (%) *	
	α -Sarmal	β -Konformasyonu
Kimotripsin (247)	14	45
Ribonükleaz (124)	26	35
Karboksipeptidaz (307)	38	17
Sitokrom c (104)	39	0
Lizozim (129)	40	12
Miyoglobin (153)	78	0





Motif Kavramı

- Globüler proteinlerin karmaşık üçüncül yapıları incelenirken tekrar eden ve tanınabilir daha küçük yapısal düzenlenmelere odaklanmak yararlıdır.
- Bu düzenlenmelerden ilki motif veya süper ikincil yapı olarak adlandırılır ve genellikle iki ya da daha fazla ikincil yapı elemanının tanınabilir biçimde düzenlenmesinden oluşur.
- Motifler protein yapısının yalnızca küçük bir bölümünü oluşturabileceği gibi bazı durumlarda proteinin daha büyük bir bölümünü de kapsayabilir.
- Figür a, iki β -zinciri ile bir α -heliksin oluşturduğu β - α - β loop (döngü) motifini; Figür b ise β -zincirlerinin oluşturduğu β -barrel (varil) yapısını göstermektedir.



(a) β - α - β Loop



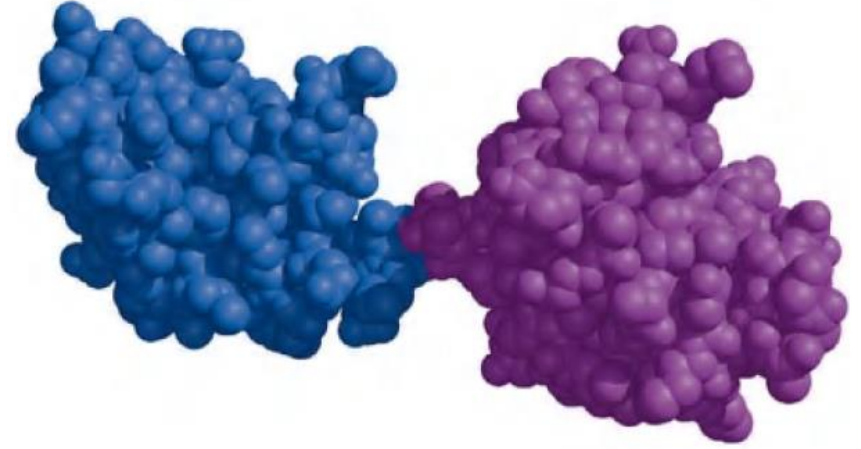
(b) β Barrel





Domainler Proteinlerin Bağımsız Katlanan Bölgeleridir

- İkinci önemli yapısal kavram domaindir ve domain, polipeptit zincirinin bağımsız olarak kararlı ve katlanmış bir yapı oluşturabilen bölümüdür.
- Yüzlerce amino asitten oluşan polipeptitlerde çoğu zaman iki veya daha fazla domain bulunabilir ve bu bölgeler bağımsız yapısal birimler oluşturur.
- Büyük bir proteindeki bir domain, bazı durumlarda polipeptidin geri kalanından ayrıldığında bile doğal üç boyutlu yapısını koruyabilir.
- Yandaki figür, troponin C proteininde birbirinden ayrı iki kalsiyum bağlayıcı domainin bulunduğunu göstermektedir.





Domainler ve Protein İşlevi

- Birden fazla domain içeren proteinlerde her domain globüler proteinin yapısal olarak ayırt edilebilen ayrı bir bölgesi gibi görünebilir.
- Farklı domainler çoğu zaman küçük moleküllerin bağlanması veya diğer proteinlerle etkileşim gibi farklı işlevlere sahiptir.
- Küçük proteinler çoğunlukla yalnızca tek bir domain içerir ve böyle durumlarda domain proteinin tamamına karşılık gelir.
- Bu nedenle domain organizasyonu, büyük globüler proteinlerde yapı ile işlev arasındaki ilişkinin açıklanmasında temel bir kavramdır.



Üçüncül Yapıda Hidrofobik Etkileşimler ve Katmanlaşma

- Polipeptitlerin katlanması fiziksel ve kimyasal sınırlamalara tabidir ve globüler proteinlerin katlanma örüntülerinde bazı ortak kurallar gözlenir.
- Hidrofobik amino asit R gruplarının sudan uzaklaşması protein kararlılığına büyük katkıda bulunur ve bunun gerçekleşebilmesi için genellikle en az iki ikincil yapı tabakasının oluşması gerekir.
- α -Heliksler ile β -tabakalar aynı proteinde birlikte bulunduğunda genellikle farklı yapısal katmanlarda yer alır.
- Bunun nedeni, β -konformasyonundaki bir polipeptit segmentinin ana zincirinin α -heliks içerisindeki ana zincirle kolayca hidrojen bağı kuramamasıdır.



Polipeptit Segmentlerinin Katlanma Düzeni

- Amino asit dizisinde birbirine yakın olan segmentler, katlanmış protein içerisinde çoğunlukla birbirlerine yakın biçimde istiflenir.
- Buna karşılık bir proteinin birincil yapısında birbirinden uzak olan segmentler de üçüncül yapı içerisinde temas hâline gelebilir.
- Ortak ikincil yapı elemanları arasındaki bağlantılar genellikle düğüm oluşturacak biçimde düzenlenmez ve Figür a bu tür tipik bağlantıları göstermektedir.
- Bu geometrik sınırlamalar, globüler proteinlerin olası katlanma biçimlerini önemli ölçüde sınırlar.



(a) Typical connections in an all- β motif



Crossover connection (not observed)



(b) Right-handed connection between β strands



Left-handed connection between β strands (very rare)

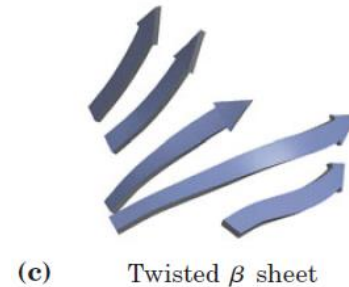
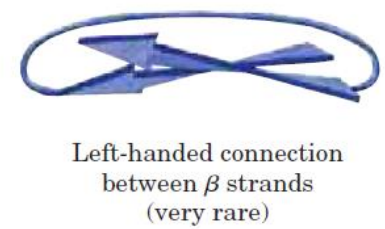
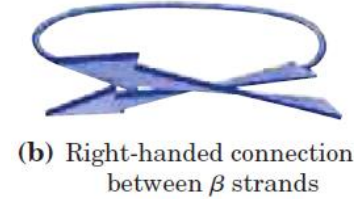
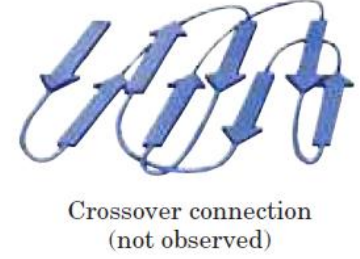
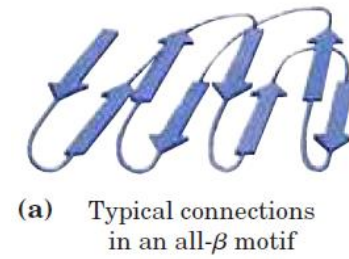


(c) Twisted β sheet



β -Zincirleri Arasındaki Bağlantılar

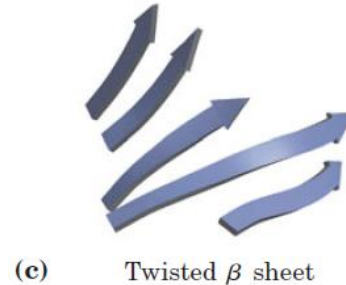
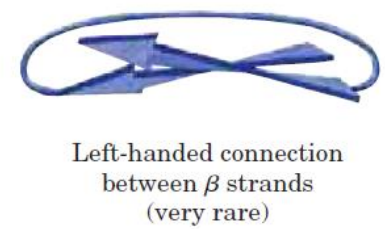
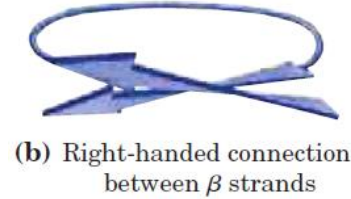
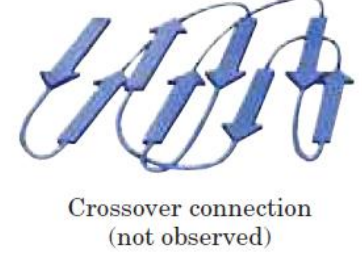
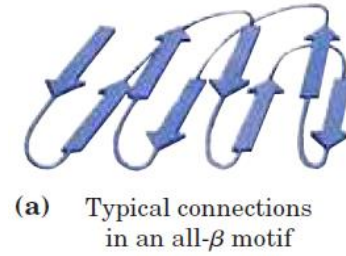
- β -Konformasyonu, tek tek β -zincirleri hafifçe sağ el yönünde büküldüğünde en kararlı duruma ulaşır.
- İki paralel β -zinciri arasındaki bağlantının çapraz bir bağlantı içermesi gerekir ve proteinlerde bu bağlantı neredeyse her zaman sağ eldir.
- Sağ el bağlantılar daha küçük açılarla ilerleyerek daha kolay yapısal düzenlenmeler oluşturma eğilimindedir.
- Figür a ve b, β -zincirleri arasındaki tipik sağ el bağlantılarla çok nadir görülen sol el bağlantıların geometrik farklarını göstermektedir.





Bükülmüş β -Tabakalar ve β -Barrel Oluşumu

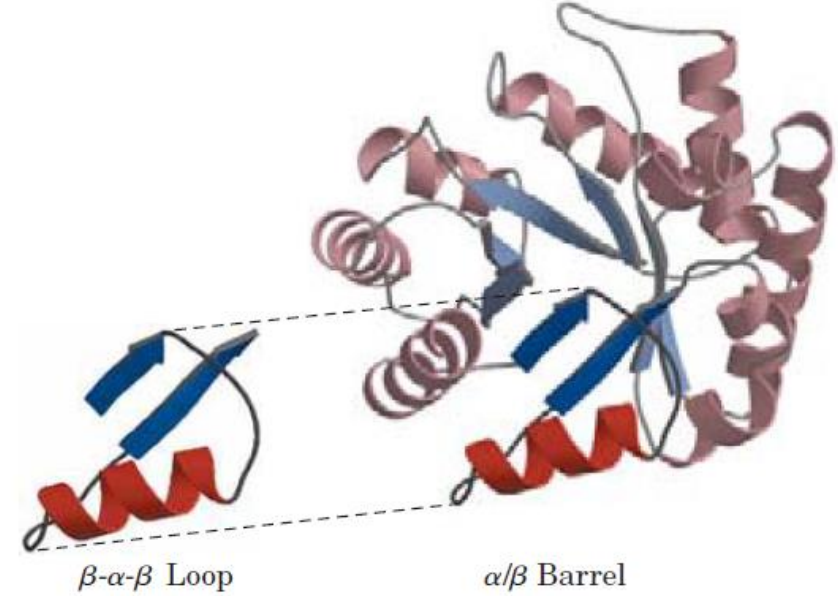
- Çok sayıdaki β -zincirinin benzer biçimde bükülmesi, bütün β -tabakanın sağ el yönünde kıvrılarak bükülmüş β -tabaka (twisted β -sheet) oluşturmaya neden olabilir.
- Figür c, birçok büyük proteinin çekirdeğinde bulunan bu bükülmüş β -tabaka düzenini göstermektedir.
- Basit β - α - β loop motiflerinin belirli biçimlerde tekrarlanması, β -zincirlerinin bir silindir oluşturacak şekilde düzenlendiği β -barrel yapısını meydana getirebilir.
- Bu örnek, daha karmaşık protein motiflerinin daha basit yapısal birimlerin tekrarıyla oluşturulabileceğini gösterir.





Küçük Motiflerden Daha Büyük Yapılar Oluşur

- Yandaki figür, β - α - β loop motifinin tekrarlarının bir araya gelerek α/β barrel yapısını nasıl oluşturduğunu göstermektedir.
- Bu yapıda paralel β -segmentlerinin her biri komşu segmente bir α -helikal segment aracılığıyla bağlanır ve bütün bağlantılar sağ eldir.
- α/β barrel yapısı çok sayıda enzimde bulunur ve bazı enzimlerde kofaktör veya substratın bağlanabileceği bir cep oluşturabilir.
- Aynı temel motif, α -helikslerin ve β -tabakaların sayısı farklı olsa bile farklı proteinlerde tekrar görülebilir.





Protein Motifleri Yapısal Sınıflandırmada Kullanılır

- Proteinlerin üçüncül yapıları oldukça karmaşık olduğundan, bu yapıları daha küçük ve tekrarlayan motifler ile domainler temelinde sınıflandırmak yararlıdır.
- Protein yapılarına ilişkin verilerin artmasıyla bu yapılar hiyerarşik düzeylerde sınıflandırılan büyük veri tabanlarında düzenlenmiştir.
- SCOP gibi sistemlerde proteinler yapı özelliklerine göre sınıflandırılır ve yapısal benzerlikler üzerinden proteinler arasındaki ilişkiler değerlendirilebilir.





Proteinlerin Başlıca Yapısal Sınıfları

- Protein yapıları başlıca tümüyle α , tümüyle β , α/β ve $\alpha + \beta$ olmak üzere dört temel sınıf altında gösterilir.
- Tümüyle α sınıfındaki proteinlerde yapı ağırlıklı olarak α -helikslerden, tümüyle β proteinlerde ise β -yapılardan oluşur.
- α/β ve $\alpha + \beta$ gruplarında hem α -heliksler hem de β -zincirleri bulunmakla birlikte bunların protein içindeki düzenlenme biçimleri farklıdır.
- Bu sınıflandırma, yüzlerce farklı proteinin sınırlı sayıdaki temel yapısal örüntüler kullanılarak organize edilebildiğini gösterir.





Motif, Katlanma Biçimleri ve Evrimsel İlişkiler

- Çok sayıdaki bilinen protein yapısına rağmen farklı proteinlerde tekrar tekrar kullanılan motif ve katlanma biçimi sayısı görece sınırlıdır.
- Yapısal veri miktarı arttıkça yeni tanımlanan protein yapılarının giderek daha büyük bir bölümünün daha önce bilinen motifleri içerdiği görülür.
- Protein yapısının amino asit dizisine göre daha iyi korunabilmesi nedeniyle üç boyutlu yapıların karşılaştırılması proteinler arasındaki evrimsel ilişkilerin incelenmesinde önemli bilgiler sağlayabilir.
- Benzer yapısal motifler, amino asit dizileri önemli ölçüde farklılaşmış proteinler arasında dahi ortak ilişkilerin belirlenmesine yardımcı olabilir.





Protein Aileleri ve Süper Aileler

- Birincil yapısı ve/veya üçüncül yapısı belirgin biçimde benzer olan ve benzer işlevler gösteren proteinler aynı protein ailesinin üyeleri olarak değerlendirilebilir.
- Bir protein ailesi içerisindeki güçlü evrimsel ilişki, genellikle amino asit dizilerindeki belirgin benzerlikle birlikte görülür.
- Daha uzak ancak yine de saptanabilir yapısal veya işlevsel ilişkiler gösteren iki ya da daha fazla protein ailesi süper aile altında gruplandırılabilir.
- Protein motiflerinin ve yapısal sınıflandırmaların kullanılması, dizi benzerliği azalmış olsa bile proteinler arasındaki olası evrimsel ilişkilerin izlenmesini kolaylaştırır.





Protein Kuaterner Yapıları Büyük Çeşitlilik Gösterir

- Birçok protein birden fazla polipeptit alt birimi içerir ve bu alt birimlerin bir araya gelmesi çeşitli biyolojik işlevlerin gerçekleşmesini sağlayabilir.
- Çoklu alt üniteye sahip proteinlerde alt birimler düzenleyici işlevlere katılabilir ve küçük moleküllerin bağlanması alt birimler arasındaki etkileşimleri değiştirerek protein aktivitesinde büyük değişikliklere yol açabilir.
- Bazı multimerik proteinler karmaşık çok basamaklı reaksiyonların merkezi olurken bazıları öncelikle yapısal işlev görür.
- Birçok ribozom gibi büyük protein kompleksleri, çok sayıda protein alt birimine ek olarak RNA molekülleri de içerir.





Oligomerler ve Protomerler

- Birden fazla alt birimden oluşan protein multimer, az sayıdaki alt birimden oluşan multimer ise çoğunlukla oligomer olarak adlandırılır.
- Alt birimler birbirinden farklı olduğunda protein asimetric ve oldukça karmaşık bir yapı gösterebilir.
- Bununla birlikte birçok multimer, özdeş alt birimlerin veya tekrarlayan özdeş olmayan alt birim gruplarının simetric düzenlenmesinden oluşur.
- Tekrarlanan bu yapısal birim protomer olarak adlandırılır ve bir protomer tek bir alt birimden ya da birkaç farklı alt birimden oluşabilir.





Hemoglobin Kuaterner Yapının Klasik Örneğidir

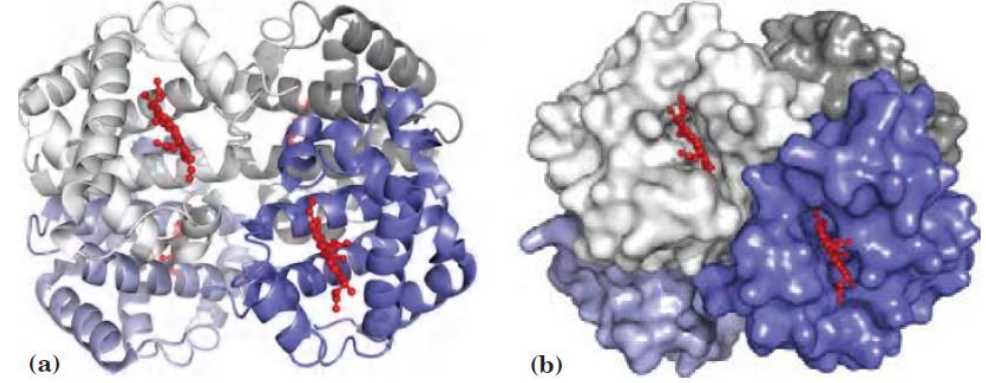
- Üç boyutlu yapısı belirlenen ilk oligomerik proteinlerden biri hemoglobin olmuş ve protein kuaterner yapısının anlaşılmasında temel bir model sağlamıştır.
- Hemoglobin, her biri bir heme grubu içeren dört polipeptit zincirinden oluşur.
- Proteinde iki α -zinciri ve iki β -zinciri bulunur ve bu nedenle hemoglobin $\alpha_2\beta_2$ yapısında bir tetramerdir.
- Alt birimler simetrik $\alpha\beta$ çiftleri şeklinde düzenlendiğinden hemoglobin aynı zamanda iki $\alpha\beta$ protomerinden oluşan bir dimer olarak da değerlendirilebilir.





Deoksihemoglobinin Kuaterner Yapısı

- Yandaki figür, oksijen bağlamamış hemoglobinin dört polipeptit alt biriminin bir araya gelerek oluşturduğu kuaterner yapıyı göstermektedir.
- Figürde iki α ve iki β zincirinin tetramer içerisindeki göreceli yerleşimleri farklı renklerle gösterilmiştir.
- Heme grupları her alt birim içerisinde bulunur ve tetramerik organizasyonun farklı bölgelerine dağılmış durumdadır.
- Figürün şerit ve yüzey gösterimleri, alt birimlerin birbirleriyle oluşturduğu temas yüzeylerini karşılaştırmayı sağlar.





Multimerik Proteinlerde Simetri

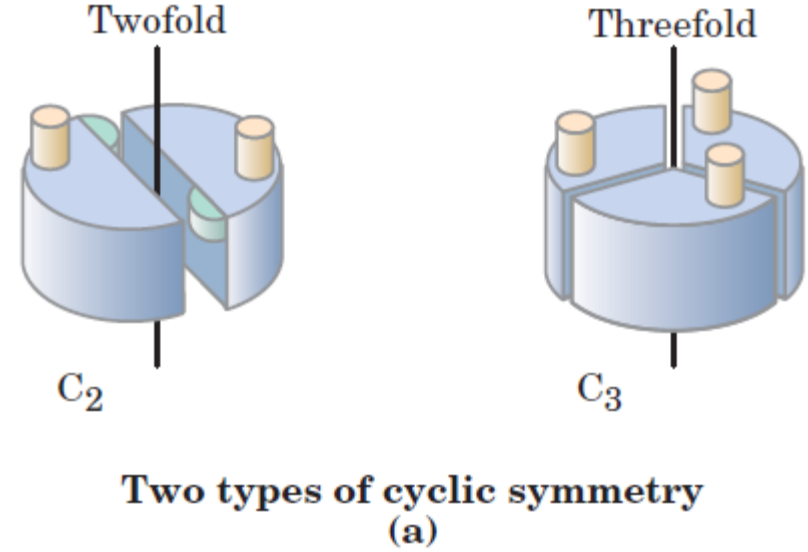
- Multimerik proteinlerin özdeş alt birimleri genellikle sınırlı sayıdaki simetrik düzenlenmelerden birini oluşturur.
- Alt birimlerin birbirleriyle ilişkisini tanımlamak için kullanılan temel simetri türleri rotasyonel ve helikal simetridir.
- Rotasyonel simetri gösteren proteinlerde alt birimler bir veya daha fazla eksen çevresinde döndürülerek birbirlerinin üzerine getirilebilir.
- Rotasyonel simetrinin başlıca biçimleri arasında siklik, dihedral ve ikozahedral simetri bulunur.





Siklik Simetri

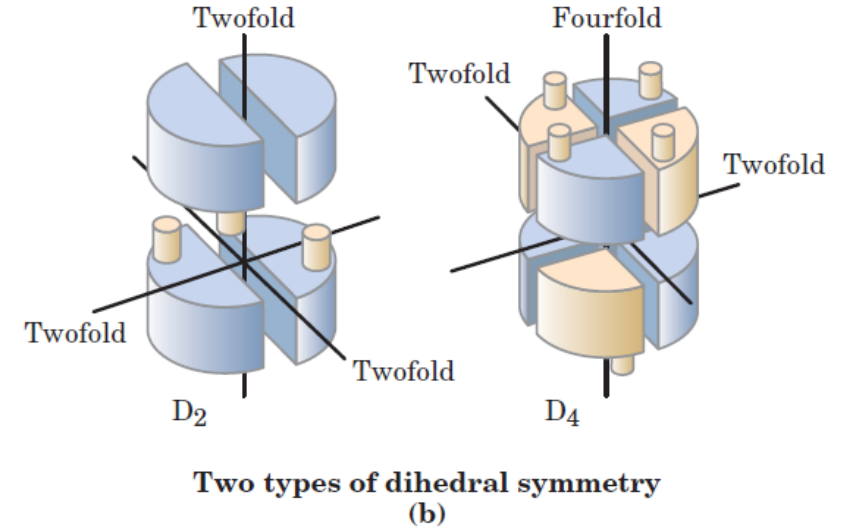
- En basit rotasyonel simetri biçimi siklik simetridir ve bu yapıda alt birimler tek bir dönme eksenini çevresinde düzenlenir.
- Bir alt birimin belirli bir açıyla döndürülmesi diğer alt birimlerle çakışmasını sağlıyorsa protein C_n simetrisine sahiptir.
- Yandaki figür, iki alt birimli C_2 ve üç alt birimli C_3 siklik simetri örneklerini göstermektedir.
- Hemoglobindeki $\alpha\beta$ protomer çiftlerinin düzenlenmesi, bir C_2 simetrisi örneğidir.





Dihedral Simetri

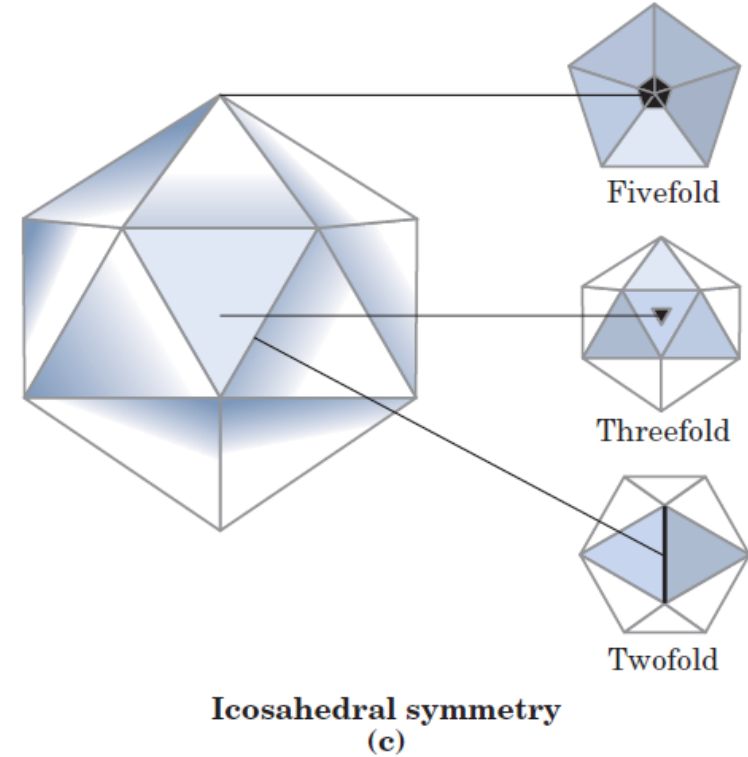
- Daha karmaşık bir rotasyonel simetri biçimi olan dihedral simetride, birbirine dik iki katlı dönme eksenini de yapıya katılır.
- Dihedral simetri D_n biçiminde ifade edilir ve yapı içerisinde birden fazla simetri eksenini bulunur.
- Yandaki figür, D_2 ve D_4 dihedral simetri örneklerini göstererek farklı dönme eksenlerinin alt birimleri nasıl ilişkilendirdiğini ortaya koymaktadır.
- Siklik ve dihedral simetri, multimerik proteinlerde sık rastlanan kuaterner yapı düzenlenmelerindendir.





İkozahedral Simetri

- Çok büyük protein kompleksleri daha karmaşık rotasyonel simetri düzenleri oluşturabilir ve bunlardan biri ikozahedral simetridir.
- Bir ikozahedron, 20 eşkenar üçgen yüzeyden oluşan düzenli bir çokyüzlüdür.
- Yandaki figür, ikozahedral yapıda iki, üç ve beş katlı dönme eksenlerinin geometrik düzenlenmesini göstermektedir.
- Bu simetri biçimi özellikle bazı virüs kapsidlerinde yaygın olarak görülür.

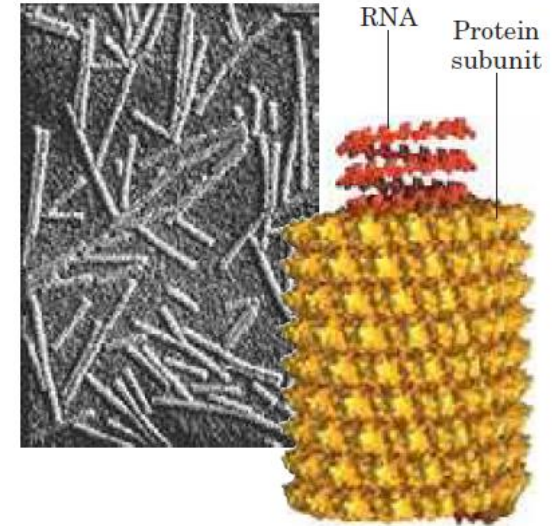
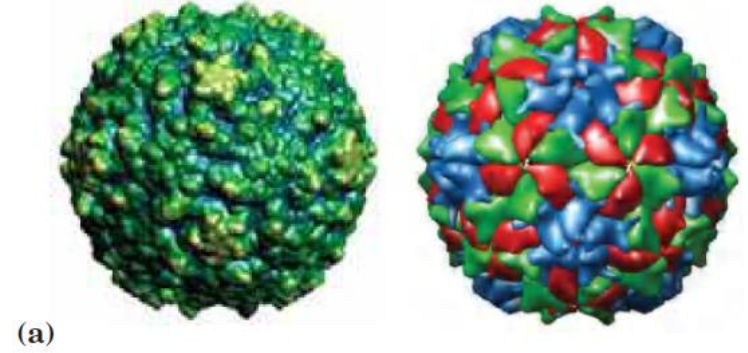


Icosahedral symmetry
(c)



Poliovirüs Kapsidinde İkozahedral Simetri

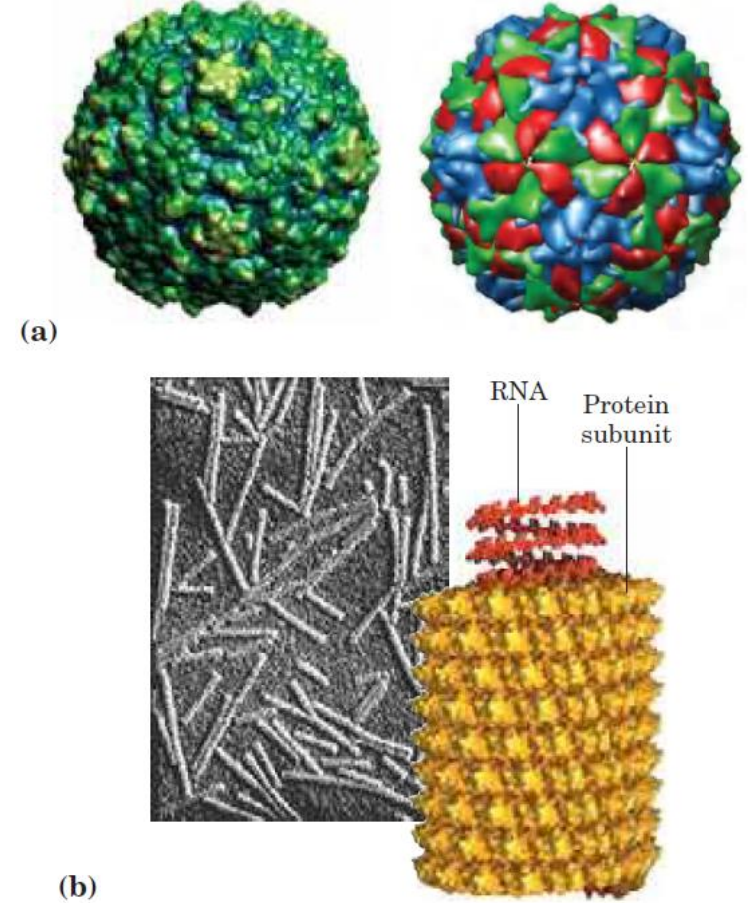
- Figür a, poliovirüsün protein kapsidinin yaklaşık 300 Å çapında ikozahedral bir yapı oluşturduğunu göstermektedir.
- İkozahedronun her üçgen yüzeyi üç protomerden oluşur ve her protomer dört farklı polipeptit zincirinin birer kopyasını içerir.
- Toplamda 20 yüz üzerinde 60 protomer bulunur ve bu protein kabuk virüsün genetik materyali olan RNA'yı çevreler.
- Bu yapı, büyük bir protein kompleksinin az sayıdaki tekrarlayan alt birimin yüksek derecede simetrik organizasyonu ile oluşturulabileceğini gösterir.





Helikal Simetri

- Oligomerlerde görülen diğer önemli simetri türü helikal simetridir ve bu düzenlenme özellikle uzun, uzamış protein komplekslerinde görülebilir.
- Figür b, tütün mozaik virüsünde yaklaşık 2.130 özdeş protein alt biriminin sağ el bir helikal filament oluşturacak şekilde düzenlendiğini göstermektedir.
- Protein alt birimlerinin oluşturduğu silindirik yapı virüsün RNA'sını çevreler.
- Benzer helikal organizasyonlar kasın aktin filamentleri gibi uzun fibröz yapılarında da görülebilir.





Protein Denatürasyonu ve Katlanması

- Proteinler ribozomda doğrusal bir amino asit dizisi olarak sentezlenir ve biyolojik işlevlerini yerine getirebilmek için sentez sırasında ya da sonrasında doğal konformasyonlarına katlanmaları gerekir.
- Daha önce ele alındığı gibi doğal protein konformasyonu yalnızca sınırlı ölçüde kararludur ve çevre koşullarındaki değişiklikler proteinin yapısını etkileyebilir.
- Proteinin yapısında meydana gelen bu değişiklikler, yapıyla yakından ilişkili olan biyolojik işlevin de değişmesine veya kaybolmasına neden olabilir.
- Proteinlerin katlanmış ve katlanmamış durumlar arasındaki geçişleri, protein yapısının dinamik doğasını anlamak açısından önem taşır.





Protein Yapısının Kaybı İşlev Kaybına Yol Açar

- Protein yapıları belirli hücresel ortamlarda işlev görecektir biçimde geliştiğinden, bu koşullardan önemli ölçüde farklı ortamlar proteinin yapısında büyük değişikliklere yol açabilir.
- Üç boyutlu yapının yeterli ölçüde bozulması sonucunda proteinin işlevini kaybetmesi denatürasyon olarak adlandırılır.
- Denatüre durum her zaman proteinin tamamen açılması anlamına gelmez; denatüre proteinler çoğunlukla tam olarak anlaşılamamış, kısmen katlanmış çeşitli durumlarda bulunabilir.
- Bu nedenle protein denatürasyonu, yalnızca yapı kaybını değil, aynı zamanda proteinin biyolojik işlevindeki bozulmayı da ifade eder.





Isı Proteinleri Nasıl Denatüre Eder?

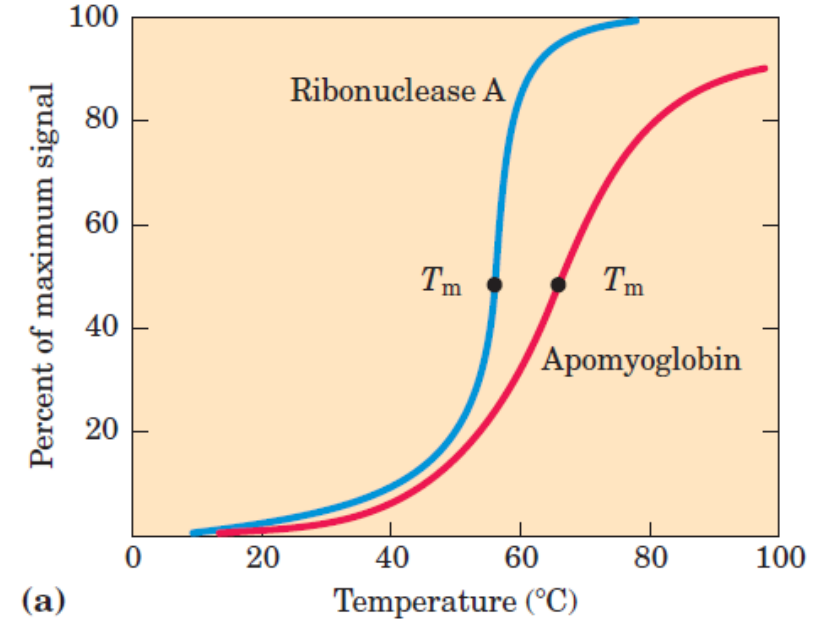
- Proteinler ısıtılarak denatüre edilebilir ve yüksek sıcaklık, protein yapısını kararlı hâle getiren başta hidrojen bağları olmak üzere zayıf etkileşimleri etkiler.
- Sıcaklığın kademeli olarak artırılması proteinin konformasyonunu genellikle çok az değiştirirken, belirli bir sıcaklık aralığında yapı ve işlevde ani bir kayıp meydana gelebilir.
- Bu ani değişim, proteinin bir bölgesindeki açılmanın diğer bölgeleri de kararsızlaştırdığı kooperatif bir süreç olduğunu düşündürür.
- Farklı proteinler sıcaklığa karşı aynı duyarlılığı göstermez; örneğin sıcak su kaynaklarında yaşayan organizmaların proteinleri yaklaşık 100°C civarındaki sıcaklıklarda işlev görebilecek şekilde evrimleşmiştir.





Proteinlerin Termal Denatürasyonu

- Yandaki figür, at apomiyoglobini ile *Escherichia coli* ribonükleaz A proteininin sıcaklık arttıkça doğal yapılarını kaybetme süreçlerini karşılaştırmaktadır.
- Denatürasyon eğrilerinin ani yükseliş göstermesi, katlanmış yapıdan açılmış yapıya geçişin belirli bir sıcaklık aralığında kooperatif biçimde gerçekleştiğini gösterir.
- Denatürasyon geçişinin orta noktasındaki sıcaklık erime sıcaklığı, yani T_m olarak adlandırılır.





Kimyasal Denatürasyon

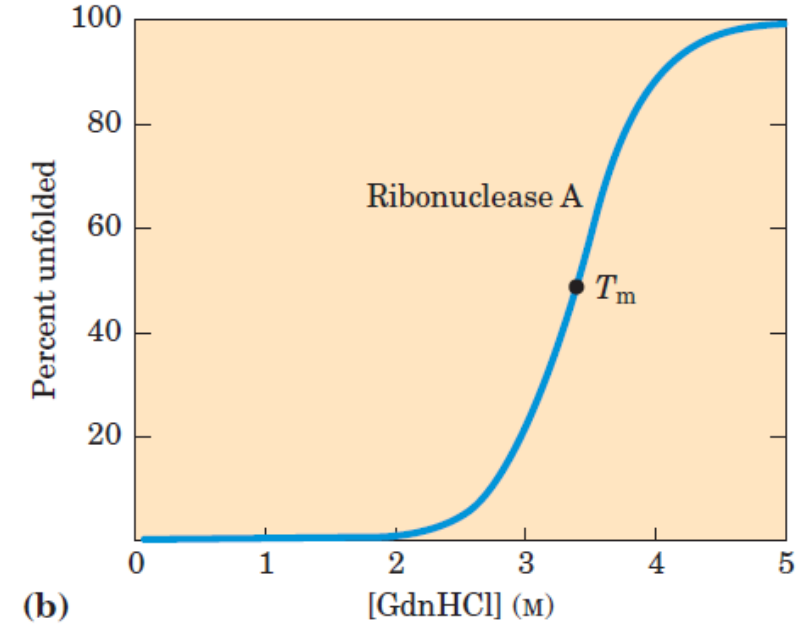
- Proteinler yalnızca sıcaklıkla değil, aşırı pH değerleri, organik çözücüler, üre, guanidin hidroklorür veya deterjanlar gibi çeşitli kimyasal koşullarla da denatüre edilebilir.
- Bu uygulamalar çoğunlukla peptit zincirindeki kovalent bağları kırmadan, proteinin doğal yapısını kararlı hâle getiren etkileşimleri bozar.
- Organik çözücüler, üre ve deterjanlar özellikle globüler proteinlerin hidrofobik çekirdeğini kararlı hâle getiren hidrofobik etkileşimleri etkilerken, aşırı pH değerleri proteindeki yük dağılımını değiştirir.
- Dolayısıyla farklı denatürasyon yöntemleri farklı moleküler etkiler oluşturabilir ve ortaya çıkan denatüre yapıların tamamen aynı olması gerekmez.





Guanidin Hidroklorür ile Denatürasyon

- Yandaki figür, sığır ribonükleaz A proteininin artan guanidin hidroklorür konsantrasyonlarında açılmasını göstermektedir.
- Proteindeki yapısal değişiklik, doğal yapının kaybını doğrudan izleyebilen dairesel dikroizm yöntemiyle takip edilmiştir.
- Guanidin hidroklorür konsantrasyonu belirli bir düzeye ulaştığında ribonükleaz A'nın açılması hızla artarak doğal konformasyonun büyük ölçüde kaybolmasına neden olur.
- Yandaki figür, böylece protein denatürasyonunun hem sıcaklık hem de kimyasal çevredeki değişikliklerle gerçekleştirilebileceğini göstermektedir.





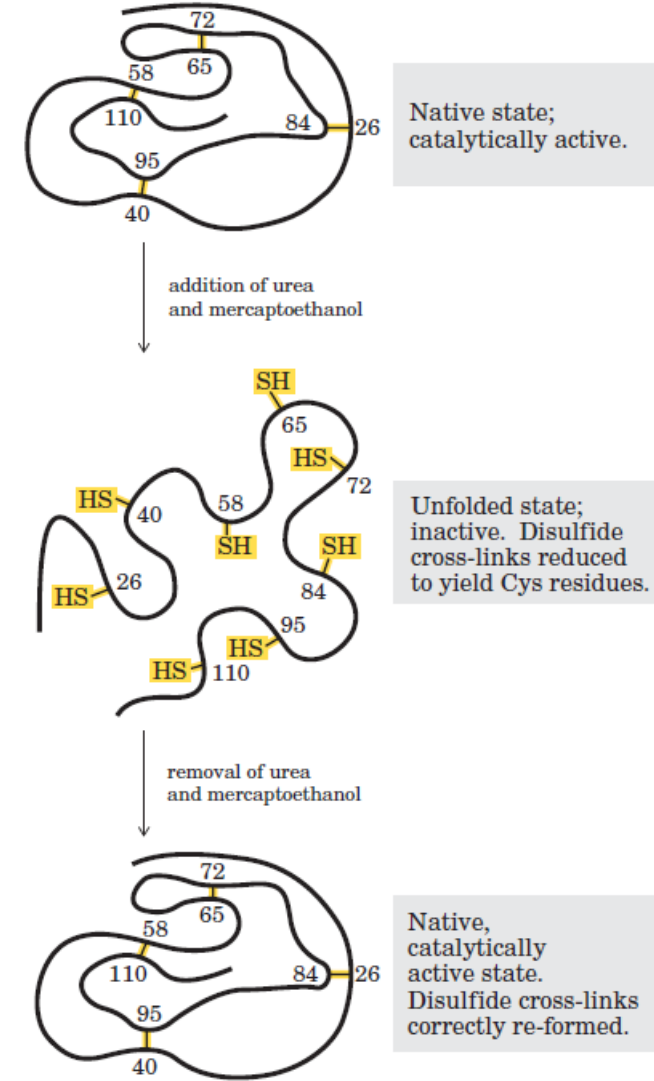
Denatürasyon Bazı Proteinlerde Geri Dönüşümlüdür

- Bazı globüler proteinlerde sıcaklık, aşırı pH veya denatüre edici maddeler uzaklaştırıldığında protein yeniden doğal yapısına ve biyolojik aktivitesine dönebilir.
- Denatüre proteinin doğal konformasyonuna yeniden dönmesi renatürasyon olarak adlandırılır.
- Bu gözlem, bir proteinin doğal üç boyutlu yapısını oluşturabilmesi için gerekli bilginin proteinin kendisinde bulunduğunu gösteren temel deneysel kanıtlardan biridir.
- Proteinlerin denatürasyon ve renatürasyon davranışı, amino asit dizisi ile üç boyutlu yapı arasındaki ilişkinin anlaşılmasında kritik öneme sahiptir.



Anfinsen'in Ribonükleaz A Deneyi

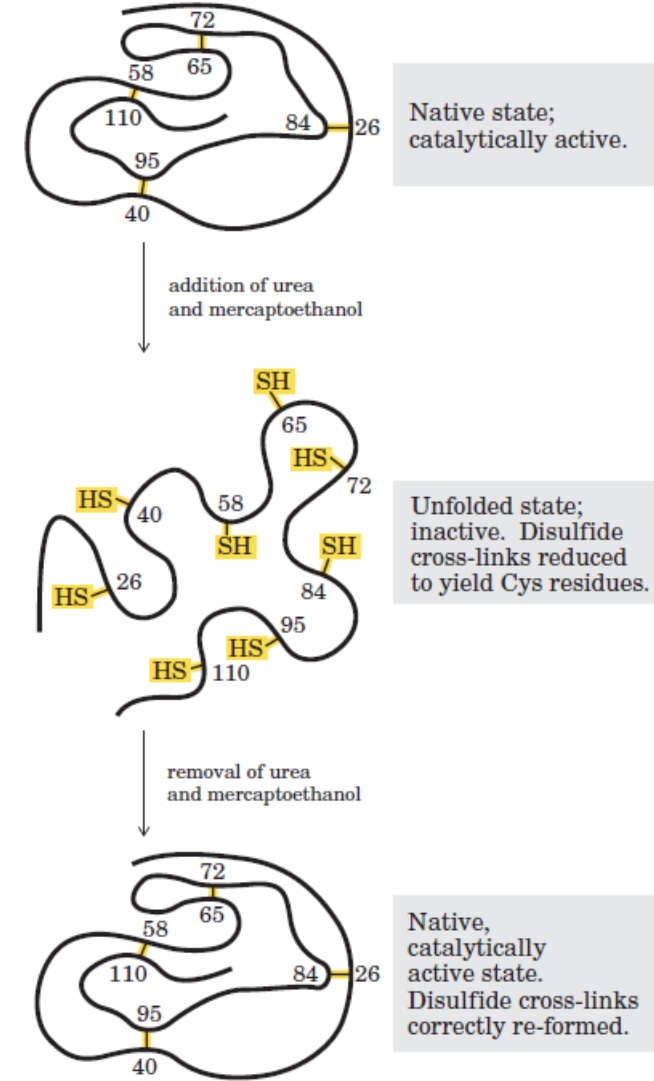
- Christian Anfinsen'in klasik deneylerinde saflaştırılmış ribonükleaz A, yoğunlaştırılmış üre içerisinde ve indirgen madde varlığında tamamen denatüre edilmiştir.
- İndirgen madde proteindeki dört disülfid bağı kırarak sekiz Cys kalıntısının açığa çıkmasını sağlarken, üre proteini kararlı tutan hidrofobik etkileşimleri bozmuştur.
- Bu koşullarda ribonükleaz A doğal konformasyonunu ve katalitik aktivitesini tamamen kaybetmiştir.
- Yandaki figür, ribonükleazın doğal durumdan açılmış duruma geçişini ve ardından tekrar doğal yapıya dönmesini şematik olarak göstermektedir.





Ribonükleaz A Yeniden Doğal Yapısına Katlanabilir

- Üre ve indirgen madde uzaklaştırıldığında ribonükleaz A kendiliğinden yeniden katlanarak doğru üçüncül yapısını ve tam katalitik aktivitesini geri kazanır.
- Yandaki figürde, denatürasyon sırasında bozulan dört disülfid bağının renatürasyon sırasında doğru Cys kalıntıları arasında yeniden oluştuğu görülmektedir.
- Sekiz Cys kalıntısının rastgele eşleşmesi teorik olarak 105 farklı disülfid bağı düzenlenmesi oluşturabileceği hâlde protein doğal yapısındaki özgün dört disülfid bağını yeniden kurar.
- Bu sonuç, proteinin doğru katlanmasını yönlendiren bilginin dışarıdan verilmediğini, polipeptit zincirinin kendi yapısında bulunduğunu gösterir.





Anfinsen Deneyinin Temel Sonucu

- Anfinsen'in çalışmaları, aktif bir enzimin amino asit dizisinin proteinin doğal üç boyutlu yapısına katlanması için gerekli tüm bilgiyi içerdiğine ilişkin ilk güçlü kanıtları sağlamıştır.
- Daha sonraki çalışmalar bu ilkenin birçok protein için geçerli olduğunu göstermiştir.
- Bununla birlikte tüm proteinler hücre dışında kendiliğinden ve verimli biçimde doğal yapılarına katlanamaz.
- Bazı proteinlerin doğal yapılarına ulaşabilmesi için hücresel ortamda ek yardımcı mekanizmalara ihtiyaç duyduğu anlaşılmıştır.



Polipeptitler Çok Hızlı Katlanır

- Canlı hücrelerde proteinler oldukça yüksek hızlarda sentezlenir; örneğin *E. coli* hücreleri yaklaşık 100 amino asitlik bir proteini 37°C'de yaklaşık 5 saniyede sentezleyebilir.
- Yeni sentezlenen polipeptit zinciri, sentezin ardından biyolojik olarak aktif konformasyonuna ulaşmak zorundadır.
- Ancak her amino asit kalıntısının yalnızca birkaç olası konformasyona sahip olduğu varsayılsa bile bütün olasılıkların rastgele denenmesi son derece uzun zaman gerektirirdi.
- Gerçekte proteinlerin saniyeler veya daha kısa süreler içerisinde katlanabilmesi, sürecin rastgele bir konformasyon arayışı olmadığını gösterir.





Levinthal Paradoksu

- Ortalama 100 amino asit içeren bir polipeptitte her amino asidin yalnızca 10 farklı konformasyona sahip olduğu varsayılsa bile yaklaşık 10^{100} farklı konformasyon ortaya çıkar.
- Protein bu konformasyonların her birini mümkün olan en kısa sürede denese bile doğal yapıya ulaşması teorik olarak evrenin yaşından çok daha uzun sürebilirdi.
- Buna karşın gerçek proteinler çok kısa sürelerde doğal yapılarına ulaşır ve bu durum protein katlanmasının tamamen rastgele bir deneme-yanılma süreci olmadığını ortaya koyar.
- Bu görünürdeki çelişki, protein katlanması çalışmalarında Levinthal paradoksu olarak bilinir.





Katlanma Yerel Yapıların Oluşmasıyla Başlayabilir

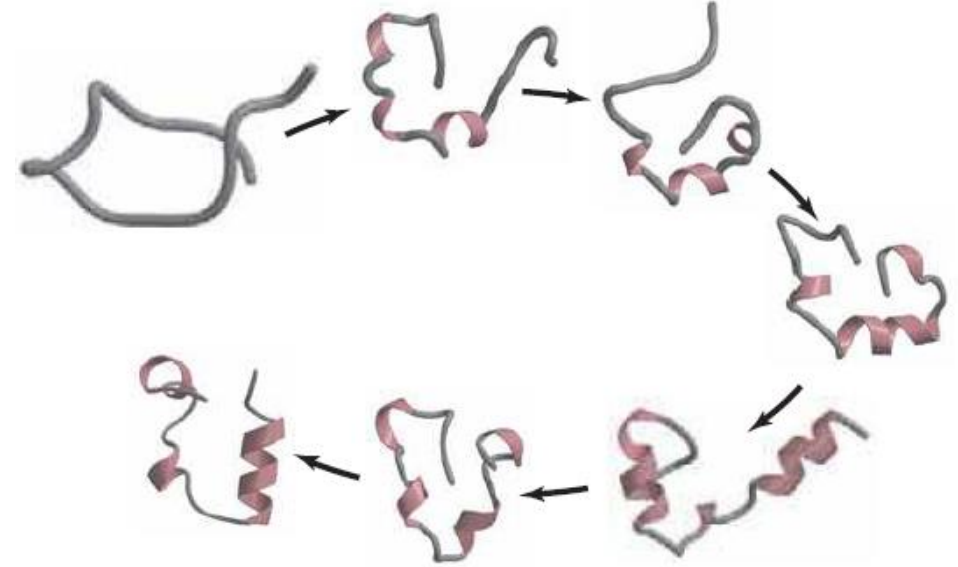
- Büyük bir polipeptit zincirinin katlanması karmaşık olmakla birlikte, sürecin belirli hiyerarşik aşamalar boyunca ilerlediğini açıklayan modeller geliştirilmiştir.
- İlk aşamalarda birbirine yakın amino asit kalıntıları arasında α -heliks veya β -tabaka gibi yerel ikincil yapılar oluşabilir.
- Polipeptit dizisinde birbirine yakın bulunan yüklü gruplar arasındaki iyonik etkileşimler de bu erken katlanma olaylarını yönlendirebilir.
- Daha sonra bu yapılar daha uzun mesafeli etkileşimlerle birleşerek kararlı süper ikincil yapılar ve daha büyük katlanma birimleri oluşturabilir.





Protein Katlanmasında Uzun Mesafeli Etkileşimler

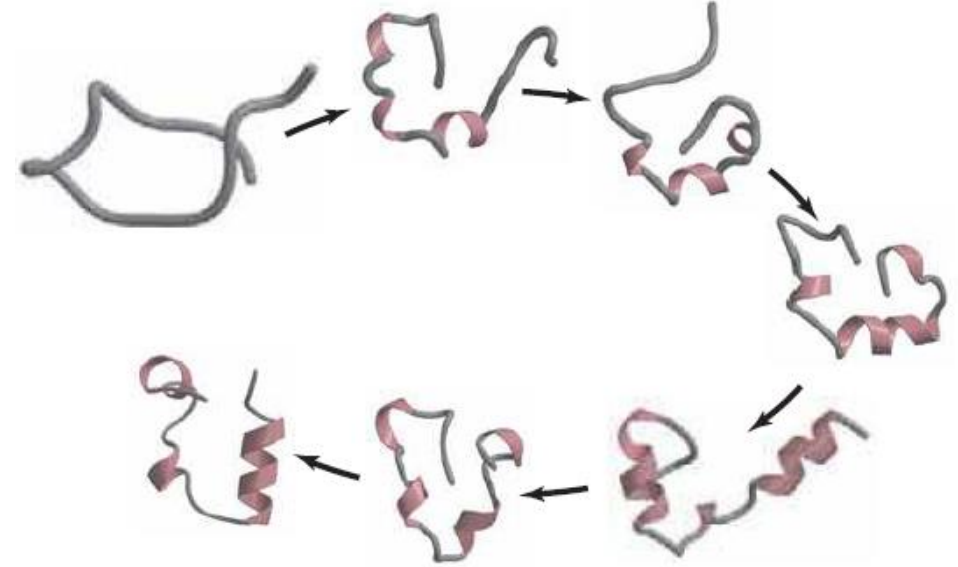
- Katlanma ilerledikçe birbirinden daha uzak polipeptit bölgeleri arasında uzun mesafeli etkileşimler oluşmaya başlar.
- Proteinler genellikle dizide birbirine yakın amino asit çiftleri arasındaki çok sayıdaki etkileşim sayesinde daha hızlı katlanırken, uzak bölgeler arasındaki karmaşık temasların kurulması daha fazla zaman alabilir.
- Katlanma süreci, başlangıçtaki doğrusal polipeptit zincirinin giderek daha düzenli ve kompakt bir yapıya dönüşmesini sağlar.
- Yandaki figür, 36 amino asitlik bir protein segmentinin bilgisayar ortamında simüle edilen katlanma yolunu gösterir.





Simüle Edilmiş Bir Protein Katlanma Yolu

- Yandaki figürde süreç rastgele düzenlenmiş bir polipeptit zinciri ile başlar ve çevresinde yaklaşık 3.000 su molekülü bulunan sanal bir ortamda modellenir.
- Simülasyonda peptit zincirinin moleküler hareketleri ile su moleküllerinin etkileri hesaba katılarak doğal yapıya ulaşma olasılığı yüksek yollar belirlenir.
- Katlanma sırasında yerel yapılar giderek gelişir ve polipeptit daha kompakt bir konformasyona ulaşır.
- Gösterilen simüle edilmiş katlanma süreci teorik olarak yaklaşık 1 milisaniyelik bir zaman aralığında gerçekleşir.





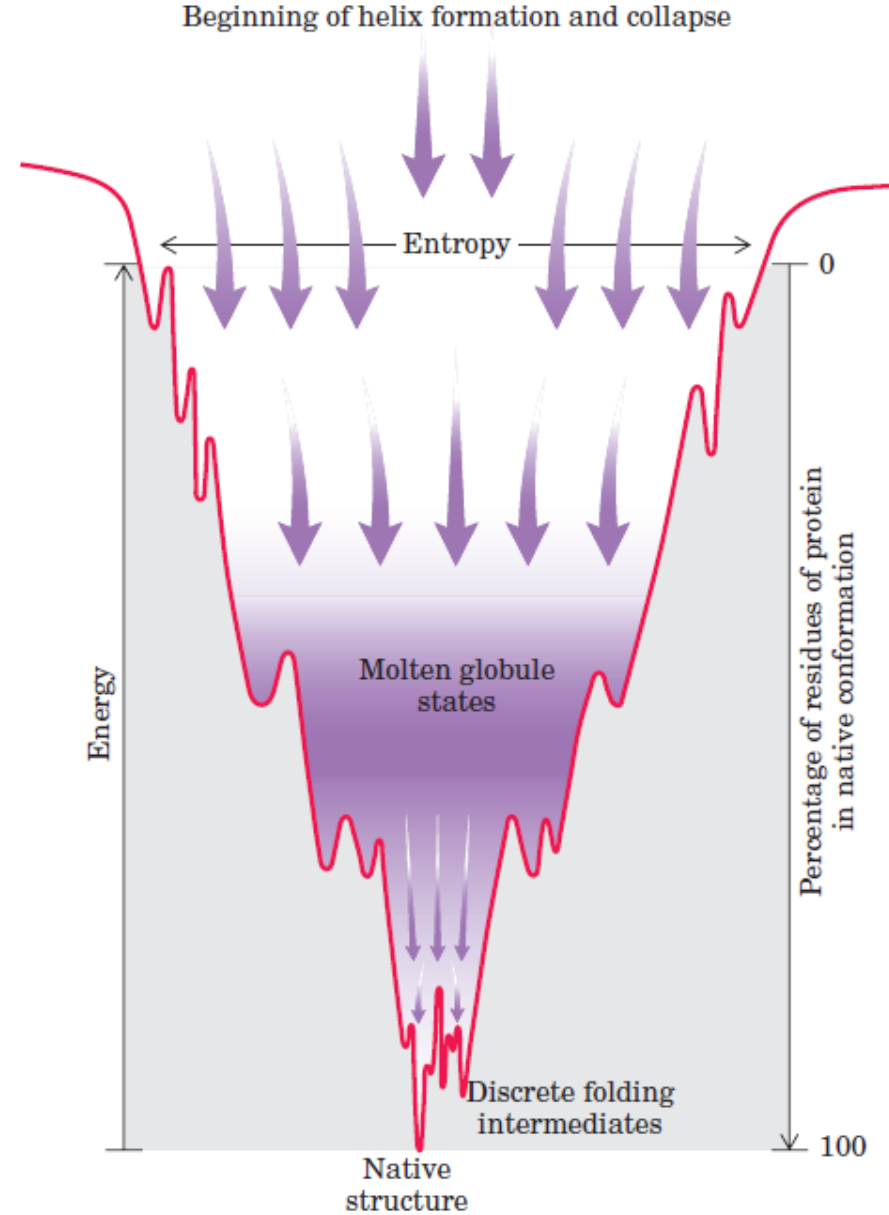
Molten Globule Ara Durumu

- Protein katlanmasının erken evrelerinde polipeptit, hidrofobik apolar kalıntılar arasındaki etkileşimlerin etkisiyle hızla kompakt bir duruma çöker.
- Bu yapı bazı ikincil yapı özelliklerini içerirken, birçok amino asit yan zinciri henüz doğal yapıdaki kesin konumlarına yerleşmemiştir.
- Böyle kısmen düzenlenmiş ancak tam olarak doğal hâline ulaşmamış yapı molten globule olarak adlandırılır.
- Proteinlerin tek bir zorunlu yol izlemek yerine farklı kısmen katlanmış ara durumlar üzerinden doğal konformasyona ulaşabileceği düşünülür.



Protein Katlanması Bir Serbest Enerji Hunisi Olarak Düşünülebilir

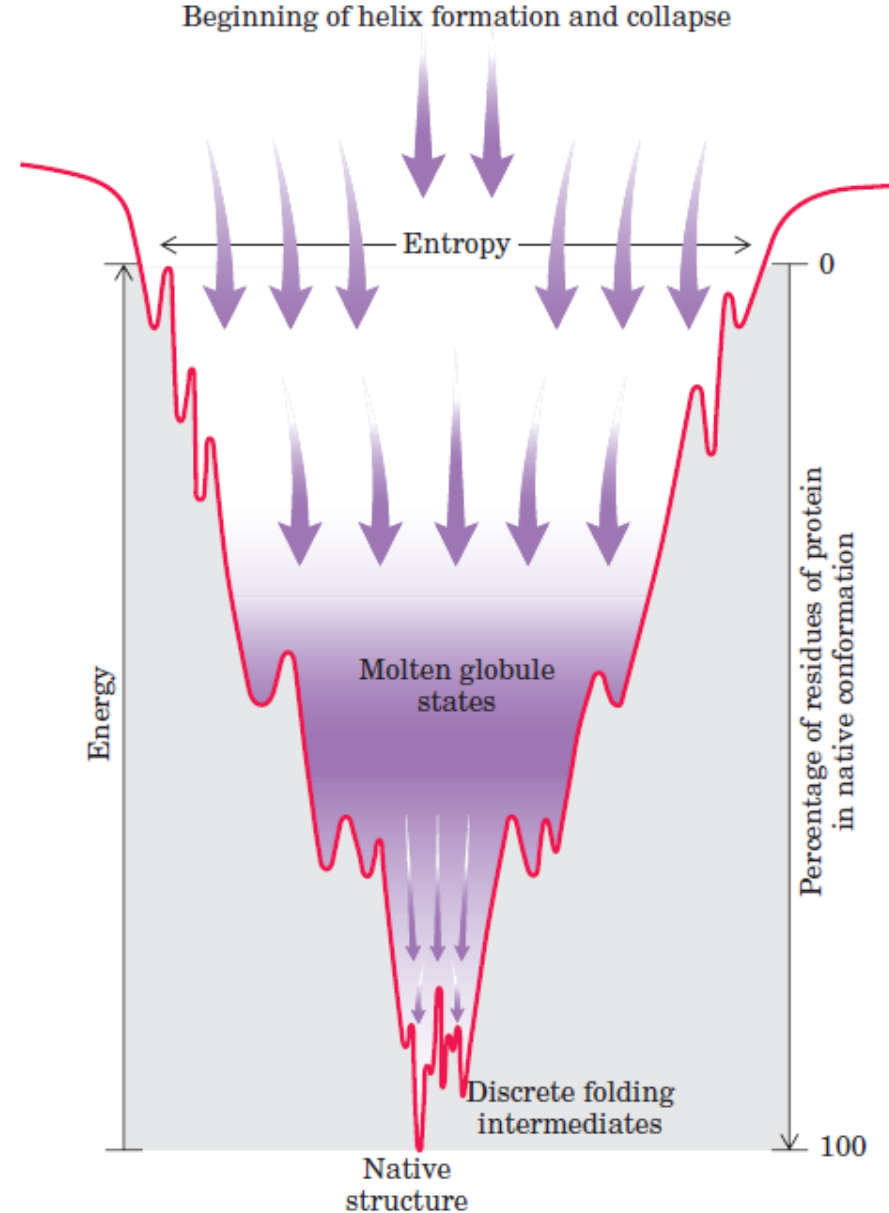
- Termodinamik açıdan protein katlanması, başlangıçta yüksek konformasyonel entropi ve nispeten yüksek serbest enerjiye sahip çok sayıdaki katlanmamış durumdan başlar.
- Katlanma ilerledikçe erişilebilir konformasyonların sayısı azalır, protein daha düzenli hâle gelir ve sistemin serbest enerjisi düşer.
- Yandaki figür, bu süreci geniş bir üst bölgeden doğal yapıya doğru daralan bir serbest enerji hunisi biçiminde göstermektedir.
- Huninin üst bölümü çok sayıdaki olası konformasyonu temsil ederken, alt bölümü proteinin doğal konformasyonuna karşılık gelen düşük enerjili durumları içerir.





Katlanma Hunisindeki Ara Durumlar

- Yandaki figürdeki enerji yüzeyinin yanlarındaki çöküntüler, katlanma sırasında geçici olarak oluşabilecek yarı kararlı ara durumları temsil eder.
- Protein huninin aşağısına doğru ilerledikçe hem serbest enerji hem de erişilebilir konformasyonların sayısı azalır.
- Huninin tabanında tek bir kesin konformasyondan ziyade, birbirine çok benzeyen doğal konformasyonlardan oluşan küçük bir yapı topluluğu bulunabilir.
- Protein yapısının termodinamik kararlılığı molekülün bütününe eşit biçimde dağılmaz; yapının bazı bölgeleri diğerlerinden daha kararlı olabilir.





Protein Yapısı İçerisindeki Kararlılık Farkları

- Bir protein veya domain içerisinde yüksek ve düşük kararlılığa sahip bölgeler birlikte bulunabilir.
- Proteinin bazı kısımları daha kararlı bir yapıya sahipken diğer bölgeler daha düşük kararlılık gösterebilir ve bu fark proteinin konformasyonel değişikliklerine katkıda bulunabilir.
- Bu bölgesel kararlılık farklılıkları, proteinlerin katlanmış durumda dahi tamamen katı yapılar olmadığını gösterir.
- Proteinlerin işlevleri açısından gerekli olan yapısal hareketlilik, kimi zaman bu farklı kararlılık bölgeleriyle yakından ilişkilidir.





Bazı Proteinler Yardım Almadan Katlanamaz

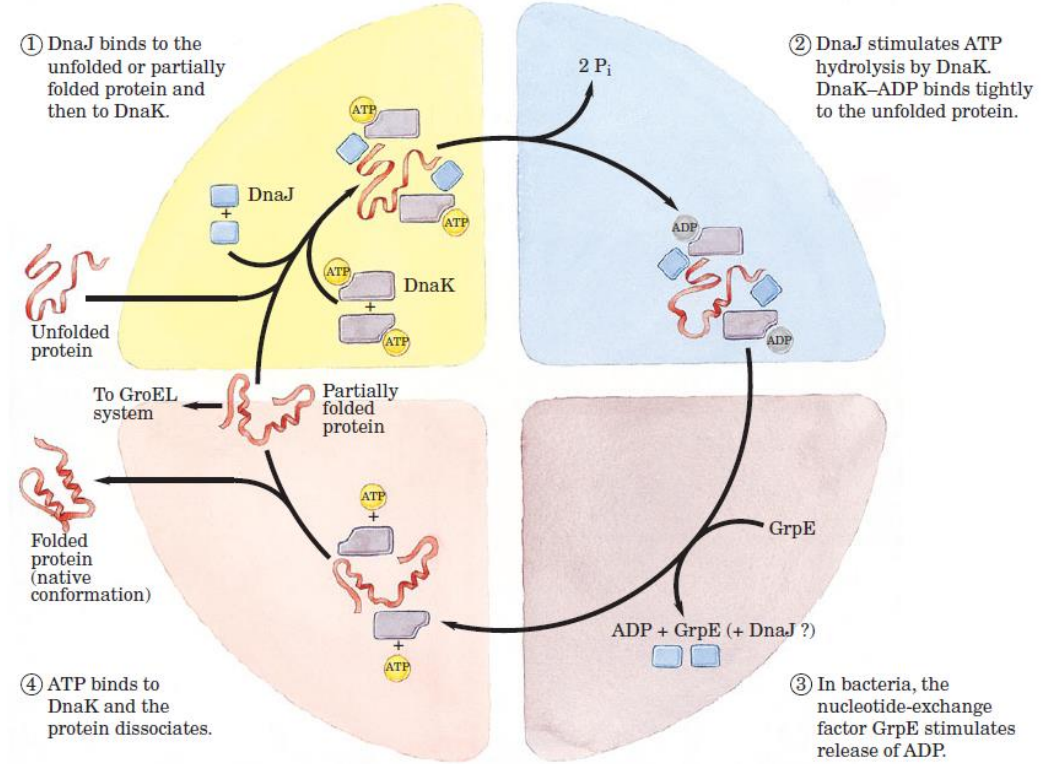
- Hücrede sentezlenen tüm proteinler kendiliğinden doğal yapılarına katlanamaz ve birçok proteinin doğru katlanması için moleküler şaperonlar gerekir.
- Moleküler şaperonlar kısmen katlanmış veya yanlış katlanmış polipeptitlerle etkileşerek doğru katlanma yollarını kolaylaştırır ve uygun olmayan etkileşimlerin oluşmasını önler.
- Şaperonların iyi incelenmiş iki önemli sınıfı bulunur ve bunlardan ilki Hsp70 protein ailesidir.
- Hsp70 proteinleri özellikle yeni sentezlenen ve hidrofobik kalıntıları açığa çıkmış polipeptitlere bağlanarak bu zincirlerin uygun olmayan biçimde agregasyonunu sınırlar.





Hsp70 Şaperon Sisteminin İşleyişi

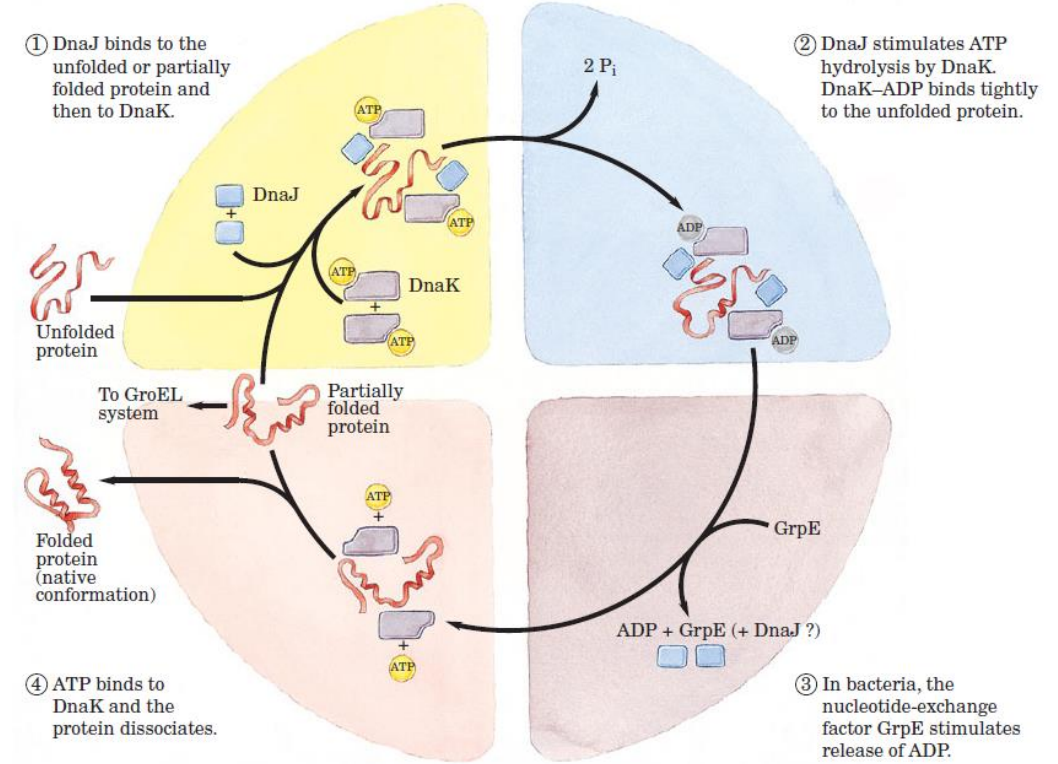
- Hsp70 proteinleri polipeptitlere ATP hidrolizi ve nükleotit değişimiyle ilişkili döngüler hâlinde bağlanır ve ayrılır.
- E. coli* sisteminde DnaK, ökaryotik Hsp70'in homologudur; DnaJ ve nükleotit değişim faktörü GrpE ise sürecin diğer bileşenleridir.
- Yandaki figür, DnaJ'nin katlanmamış veya kısmen katlanmış proteine bağlanmasından başlayarak DnaK aracılı ATP döngüsünü ve polipeptidin serbest bırakılmasını gösterir.
- Döngü sonunda proteinin bir bölümü doğal konformasyona ulaşırken henüz doğru katlanmamış moleküller yeniden şaperon sistemine girebilir veya başka katlanma sistemlerine aktarılabilir.





Hsp70 Sistemi Katlanmayı Nasıl Destekler?

- Yandaki figürde DnaJ önce katlanmamış proteine bağlanır ve ardından bu proteini ATP bağlı DnaK'ya aktarır.
- DnaJ, ATP hidrolizini uyararak DnaK'nın ADP bağlı durumda polipeptidi daha sıkı biçimde tutmasını sağlar.
- Bakterilerde GrpE, ADP'nin ayrılmasını kolaylaştırır; yeni ATP'nin DnaK'ya bağlanması ise proteinin şaperondan ayrılmasına yol açar.
- Bu döngüler, polipeptitlerin doğru yapılarına ulaşmaları için ek fırsatlar sağlarken yanlış etkileşimlerin ve agregasyonun önlenmesine yardımcı olur.





GroEL/GroES Sistemi

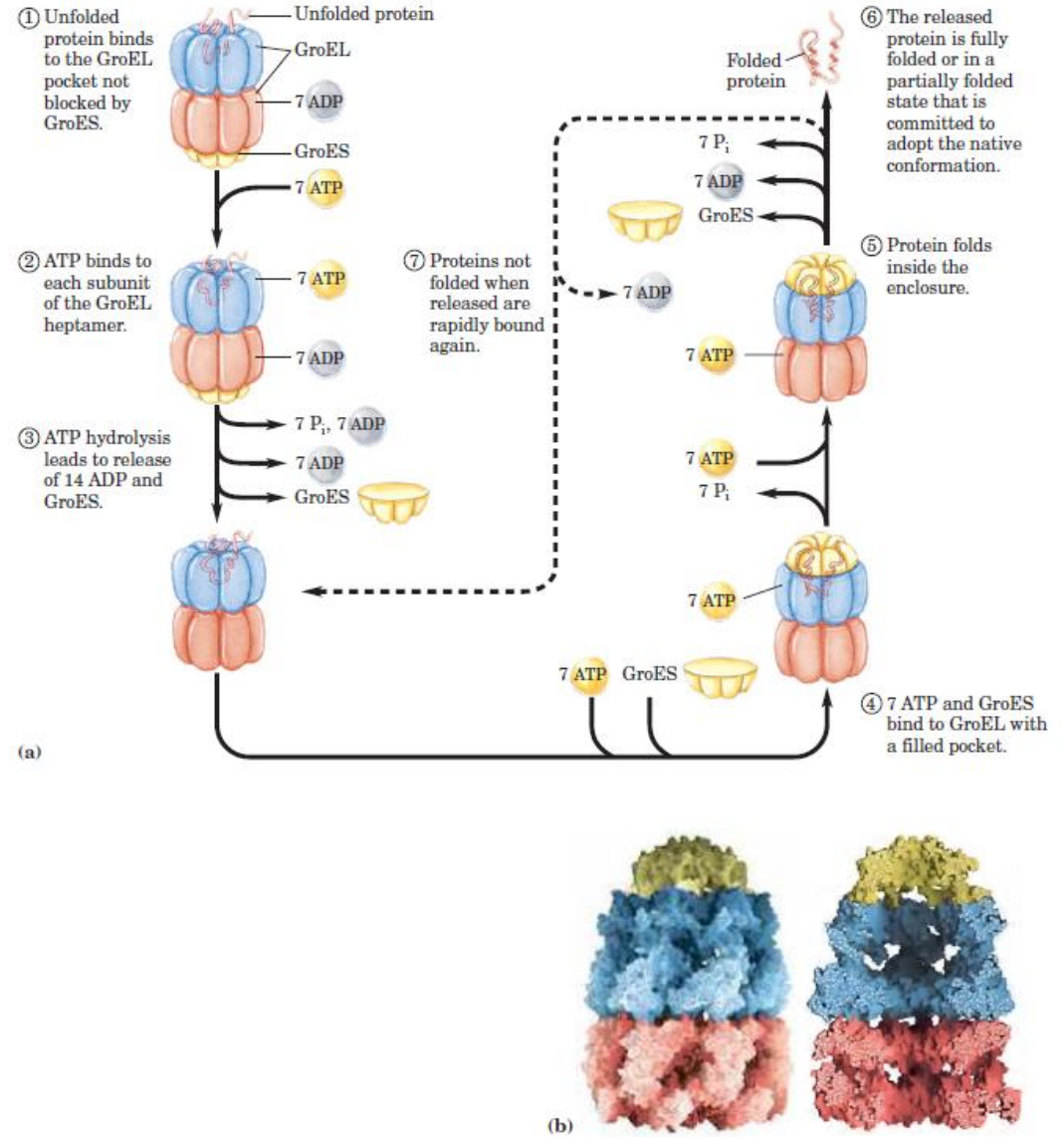
- Moleküler şaperonların ikinci önemli sınıfı şaperoninlerdir ve bunlar bazı proteinlerin katlanması için kapalı bir moleküler ortam sağlar.
- *E. coli* hücrelerinde temel şaperonin sistemi GroEL/GroES proteinlerinden oluşur.
- Normal koşullarda hücresel proteinlerin yaklaşık %10–15'inin, hücre ısı stresi altındayken ise daha büyük bir bölümünün doğru katlanabilmesi için bu sistemden yararlanması gerekebilir.
- GroEL yapısının iç kısmındaki cepler, doğru katlanmamış proteinleri geçici olarak bağlayan kontrollü bir katlanma ortamı oluşturur.





GroEL/GroES Şaperonunun Yapısı

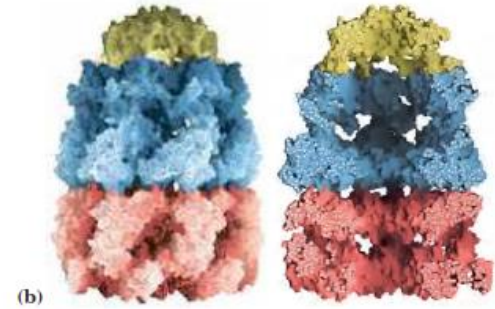
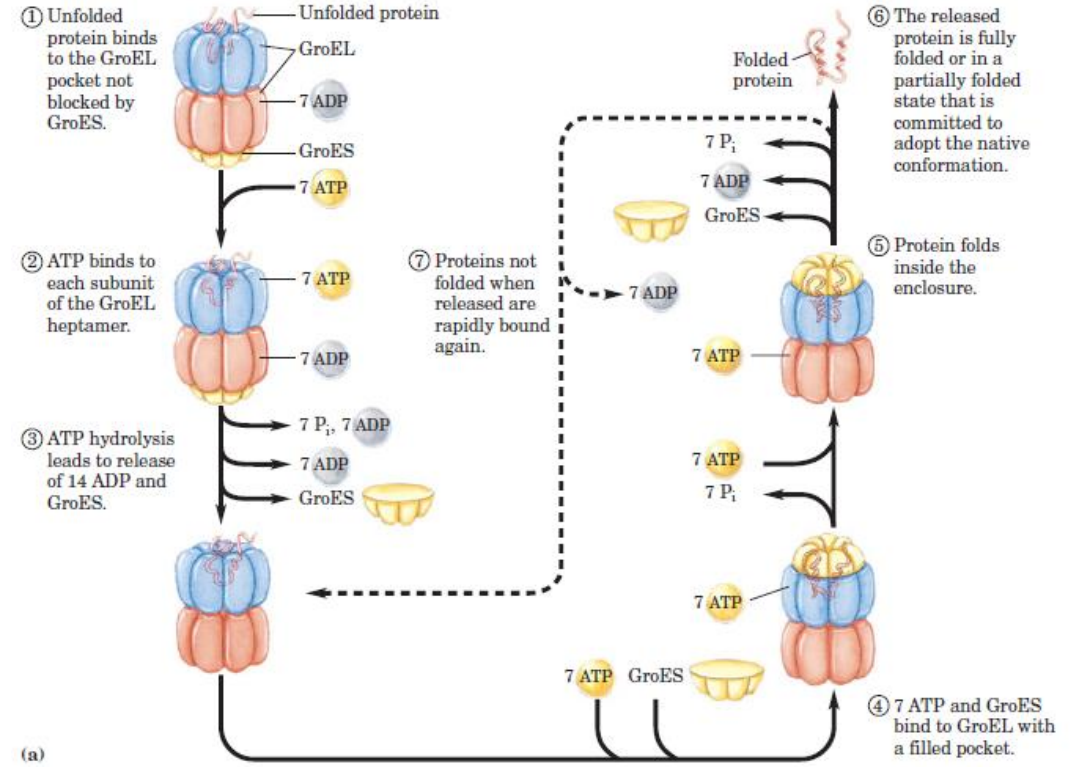
- Yandaki figür, *E. coli* GroEL/GroES şaperon sisteminin katlanmamış proteinlerle nasıl etkileşime girdiğini göstermektedir.
- GroEL kompleksi, her biri yedi alt birimden oluşan iki büyük halka içerirken GroES yedi alt birimli bir kapak görevi görür.
- Katlanmamış protein GroEL'in iç cebine bağlandıktan sonra ATP ve GroES bağlanarak bu protein için kapalı bir katlanma bölgesi oluşturur.
- Figür b'deki yüzey ve kesit görüntüleri, proteinin katlanmasının gerçekleştiği geniş iç boşluğu açık biçimde göstermektedir.





GroEL/GroES Katlanma Döngüsü

- Figür a'da katlanmamış protein önce GroEL cebine bağlanır, ardından yedi ATP molekülü ve GroES kapağı komplekse katılır.
- GroES'in bağlanmasıyla protein dış çevreden ayrılmış bir bölmenin içinde katlanmaya devam eder.
- ATP hidrolizi ve daha sonra karşı halkaya ATP bağlanması, GroES'in ve içerideki proteinin serbest bırakılmasını sağlar.
- Serbest bırakılan protein doğal konformasyonuna ulaşmış olabilir; tam katlanmamış proteinler ise yeni bir GroEL/GroES döngüsüne yeniden girebilir.





Katlanmaya Yardım Eden Enzimler

- Bazı proteinlerin katlanma yolları, belirli reaksiyonları katalizleyen enzimlerin yardımına ihtiyaç duyar.
- Protein disülfid izomerazı (PDI), disülfid bağlarının değişimini veya yeniden düzenlenmesini katalizleyerek doğru disülfid bağlarının oluşmasını kolaylaştırır.
- PDI, özellikle yanlış disülfid çapraz bağları içeren proteinlerin doğru katlanma düzenine ulaşmasına yardımcı olur.
- Peptidil prolil *cis-trans* izomerazı (PPI) ise Pro içeren peptid bağlarının *cis* ve *trans* izomerleri arasındaki dönüşümü katalizler.





Yanlış Katlanma Hücreler İçin Önemli Bir Sorundur

- Protein katlanmasına yardımcı olan çok sayıdaki mekanizmaya rağmen yanlış katlanma hücrelerde önemli bir sorun olmaya devam eder.
- Yeni sentezlenen polipeptitlerin önemli bir bölümü doğru şekilde katlanamadığı için parçalanabilir.
- Yanlış katlanmış proteinlerin bazıları normal işlevlerini kaybederken bazıları hücre içinde veya dışında agregatlar oluşturabilir.
- Bazı hastalıklarda proteinin yanlış katlanması doğrudan hastalığın ortaya çıkmasına veya ilerlemesine katkıda bulunur.





Protein Yanlış Katlanması ve İnsan Hastalıkları

- Tip 2 diyabet, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi birçok durumda protein yanlış katlanması hastalık süreciyle ilişkilidir.
- Bu hastalıkların önemli bir bölümünde normalde çözünür durumda bulunan bir protein, yanlış katlanmış hâlde salgılanarak veya birikerek çözünmeyen amiloid fibrilleri oluşturur.
- Amiloid birikimleri oldukça düzenli, dallanmamış fibrillerden oluşur ve yaklaşık 7–10 nm çapındadır.
- Amiloid oluşumu, farklı proteinlerin yanlış katlanmasının benzer yapısal sonuçlara ulaşabildiğini gösterir.



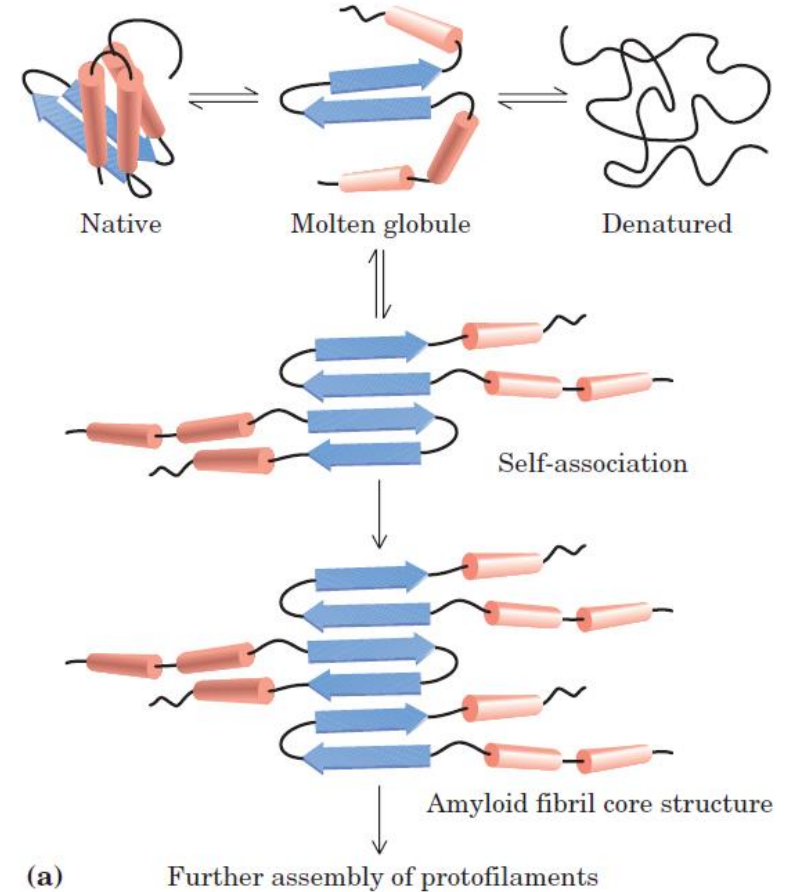


Amiloidlerin Temel Yapısı

- Birçok protein, doğal konformasyonuna alternatif olarak amiloid fibril yapısını oluşturma potansiyeline sahiptir.
- Amiloid oluşturan proteinlerin önemli bir bölümünde β -tabaka yapısının bir yüzünde yüksek yoğunlukta aromatik amino asit kalıntıları bulunur.
- Eksik katlanmış proteinlerden gelen iki veya daha fazla β -tabaka bir araya gelerek büyüyen fibrilin çekirdeğini oluşturabilir.
- Fibrildeki β -zincirleri fibrilin uzun eksenine yaklaşık dik konumlanır ve yapı uzun, çok tabakalı β -tabaka organizasyonu gösterir.

Amiloid Fibril Oluşumunun Basamakları

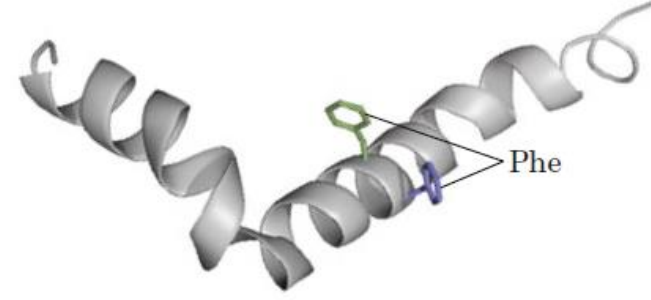
- Yandaki figür, doğal proteinden molten globule veya kısmen katlanmış ara durumlara ve buradan amiloid fibril çekirdeğine uzanan yapısal dönüşümü göstermektedir.
- Kısmen katlanmış proteinlerin β -tabaka bölgeleri kendi aralarında birleşerek kendiliğinden birleşme (self-association) yoluyla fibril çekirdeğini oluşturabilir.
- Daha fazla polipeptit molekülünün bu çekirdeğe katılması, protofilamentlerin ve daha büyük amiloid fibril yapılarının gelişmesini sağlar.
- Fibrilin dışında kalan protein bölgeleri farklı biçimlerde katlanabilirken, büyüyen fibrilin çekirdeğindeki β -tabaka düzeni korunur.



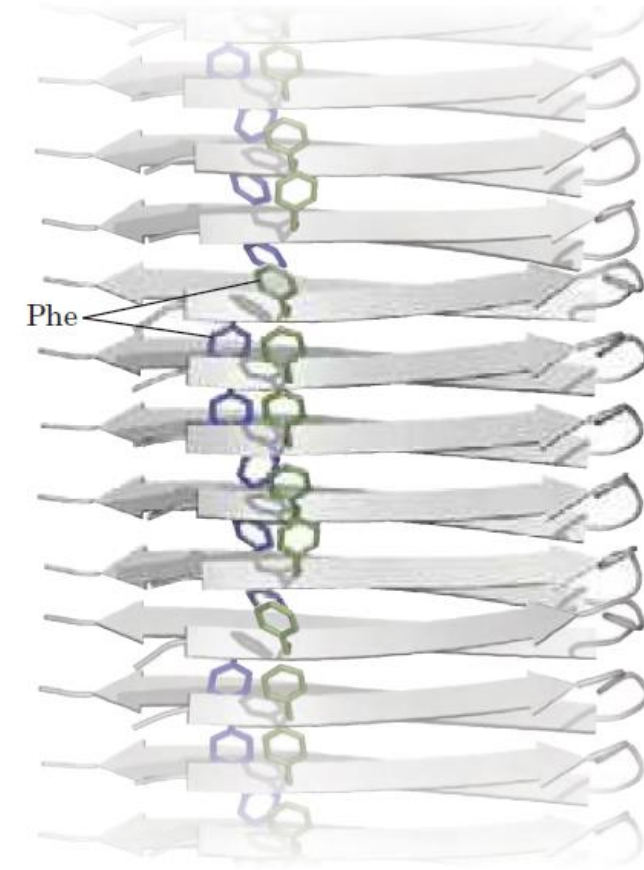


Amiloid Fibrillerinde Aromatik Kalıntıların Rolü

- Amiloid çekirdeğinde bulunan aromatik amino asit kalıntıları fibrilin yapısal kararlılığına katkıda bulunabilir.
- Figür b, doğal bir protein bölgesindeki aromatik Phe kalıntısının konumunu gösterirken, Figür c amiloid fibril içerisinde bu aromatik grupların düzenlenmesini göstermektedir.
- Aromatik bir amino asidin başka bir amino asitle değiştirilmesi, amiloid fibril oluşumuna yatkınlığı etkileyebilir.
- Protein katlanma kapasitesinin yaşla birlikte azalması da yanlış katlanmış proteinlerin ve amiloid yapıların oluşumuna katkıda bulunabilecek faktörlerden biridir.



(b)



(c)



Alzheimer Hastalığında Amiloid- β Birikimi

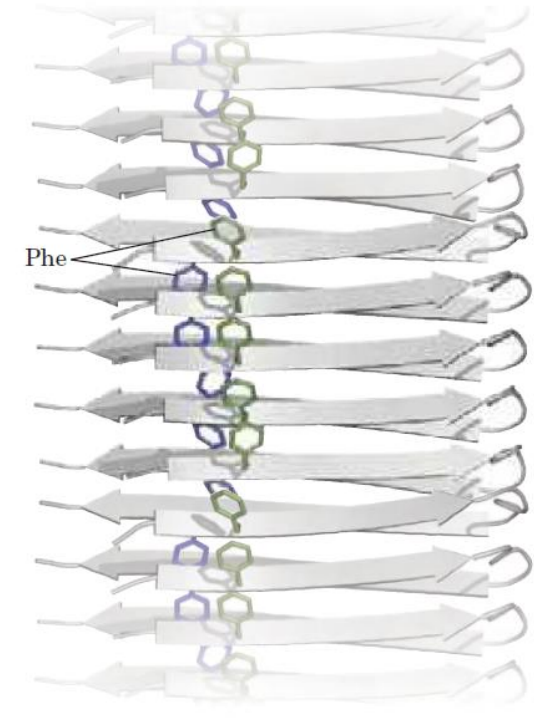
- Alzheimer hastalığında hücre dışı amiloid birikimlerinin önemli bir bileşeni amiloid- β peptididir.
- Amiloid- β , sinir hücrelerinin plazma zarında bulunan amiloid- β öncül proteininin proteolitik parçalanması sonucunda oluşur.
- Öncül proteinin belirli proteazlarla kesilmesi sonucunda serbest kalan amiloid- β peptidi zar içerisinde bulunmaya devam edemez ve çevredeki sinir dokusunda birikmeye başlayabilir.
- Biriken peptitler zamanla β -yapı bakımından zengin amiloid fibrillerine dönüşebilir.





Amiloid- β Fibrilinin Yapısı

- Yandaki figür, amiloid- β peptitlerinin fibril içerisinde düzenli β -tabaka organizasyonu oluşturduğunu göstermektedir.
- Amiloid- β yapısındaki β -zincirleri fibrilin uzun eksenine yaklaşık dik olarak düzenlenir ve fibril boyunca tekrarlayan bir yapı meydana getirir.
- Bu düzenlenme, amiloid fibrillerinin karakteristik yüksek β -yapı içeriğinin temelini oluşturur.
- Amiloid birikimleri Alzheimer hastalığına ek olarak farklı proteinlerin katıldığı çok sayıda başka hastalıkta da görülebilir.





Amiloid Hastalıkları Farklı Dokuları Etkileyebilir

- Bazı amiloidozlar sistemik olup çok sayıda dokuyu etkilerken, bazıları yalnızca belirli organ veya dokularda ortaya çıkar.
- Primer sistemik amiloidoz, immünoglobulin hafif zincirlerinin veya bu zincirlerden oluşan parçaların birikimiyle ilişkilidir.
- Bu hastalıkta böbrekler ve kalp sık etkilenen organlar arasında bulunur ve klinik belirtiler yorgunluk, ses kısıklığı, şişlik ve kilo kaybını içerebilir.
- Bazı sistemik amiloidoz türleri *trans*-tiretin gibi belirli proteinlerdeki mutasyonlarla da ilişkilidir.





Sekonder Sistemik Amiloidoz

- Sekonder sistemik amiloidoz, bazı kronik enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olarak gelişebilir.
- Tüberküloz ve kistik fibroz gibi uzun süreli inflamatuvar durumlarda serum amiloid A (SAA) proteininin salgılanması önemli ölçüde artabilir.
- SAA proteini veya onun parçaları bağ dokusunda birikerek amiloid oluşumuna katkıda bulunabilir.
- Bu örnek, amiloid birikiminin yalnızca kalıtsal protein değişikliklerinden değil, uzun süreli fizyolojik koşullardan da kaynaklanabileceğini gösterir.





Tip 2 Diyabette Amiloid Birikimi

- Bazı amiloid hastalıklarda birikim yalnızca belirli bir organda gerçekleşir ve tip 2 diyabette pankreas adacıkları buna örnektir.
- Pankreas β -hücreleri, insülinle birlikte islet amyloid polypeptide (IAPP) adı verilen ve amiloid birikimiyle ilişkili bir peptit salgılar.
- Sağlıklı yetişkinlerde yaklaşık 1–1.5 milyon pankreatik β -hücresi bulunur ve bu hücreler glikoz homeostazının düzenlenmesinde görev alır.
- Hastalık ilerledikçe β -hücrelerinin kaybı artabilir ve hücrelerin yaklaşık yarısı veya daha fazlası kaybolduğunda durum tip 2 diyabete ilerleyebilir.





Alzheimer ve Tau Proteini

- Alzheimer hastalığında hücre dışındaki amiloid- β birikimlerine ek olarak, nöronların içinde tau proteini içeren hücre içi agregatlar da oluşur.
- Kalıtsal tau mutasyonları Alzheimer hastalığına yol açmaz, ancak frontotemporal demans ve parkinsonizmle ilişkili bazı hastalıklara neden olabilir.
- Bu durum, farklı proteinlerin yanlış katlanmasının benzer hücresel sonuçlara yol açabilmesine rağmen klinik sonuçların proteine ve etkilenen hücrelere göre değişebileceğini gösterir.
- Protein agregasyonu böylece farklı nörodejeneratif hastalıkların ortak moleküler özelliklerinden biri olabilir.





Parkinson ve Huntington Hastalıklarında Agregasyon

- Parkinson hastalığında yanlış katlanmış α -sinüklein, nöronlarda Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan küresel filamentöz yapılar oluşturur.
- Huntington hastalığında ise huntingtin proteini, uzun bir poli-glutamin tekrar bölgesi içerir ve bu protein de hücre içi agregasyon gösterebilir.
- Bu hastalıklardaki protein agregatları yüksek derecede β -yapı içeriği ve düşük çözünürlük gösterebilir.
- Farklı hastalıklarda farklı proteinler yer alsa da agregatların ortak bazı yapısal özellikler göstermesi, yanlış katlanma süreçlerinde benzer mekanizmaların bulunabileceğini düşündürür.





Her Yanlış Katlanmış Protein Amiloid Oluşturmaz

- Proteinlerin yanlış katlanması her zaman amiloid fibril oluşumuyla sonuçlanmaz ve yanlış katlanma başka biçimlerde de ciddi hastalıklara yol açabilir.
- Kistik fibroziste, zar proteini olan CFTR'nin doğru katlanamaması proteinin hücre içindeki normal işlevini yerine getirmesini engeller.
- Kistik fibrozisin en yaygın biçiminde CFTR proteinindeki 508. pozisyondaki Phe kalıntısının delesyonu, proteinin uygun biçimde katlanamamasına neden olur.
- Yanlış katlanmış CFTR'nin büyük bölümü hücre içerisinde parçalandığından normal klorür kanalı işlevi kaybolur.





Protein Katlanması ve Hastalık Arasındaki Genel Bağlantı

- Proteinlerin biyolojik işlevi doğru üç boyutlu yapıya bağlı olduğundan, katlanma sürecindeki bozukluklar proteinin işlevini doğrudan etkileyebilir.
- Moleküler şaperonlar ve katlanmaya yardımcı enzimler hücrede doğru protein yapısının oluşmasına katkı sağlasa da yanlış katlanma tamamen engellenemez.
- Yanlış katlanmış proteinler parçalanabilir, hücre içerisinde veya dışında agregatlar oluşturabilir ya da işlevsel proteinin miktarını azaltabilir.
- Bu nedenle protein katlanmasının anlaşılması, yalnızca protein yapısını açıklamak için değil, çok sayıda insan hastalığının moleküler temelini anlamak açısından da önem taşır.

Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE

