



Proteinler



Peptid bağı oluşumu

- Peptid bağı oluşumu bir kondansasyon tepkimesidir (tersi hidroliz).
- Fizyolojik pH'ta bu reaksiyon kendiliğinden meydana gelmez çünkü endergoniktir
- $\Delta G = 21 \text{ kJ/mol}$ 'dür.
- Peptidler ribozomlarda depo enerji karşılığında sentezlenir.

Peptid bağlarının hidrolizi ise egzergonik bir reaksiyon olmasına rağmen aktivasyon enerjisi yüksek olduğu için peptid ve proteinler oldukça stabildirler.



Peptid bağıının özellikleri

- Peptid bağları fizyolojik pH'ta polar ama yüksüzdür.
- Kısmi çift bağ özelliğindedir
- Düzlemseldir
- Bükülmez
- Transtır



1-Peptid bağıının elektrik yükü

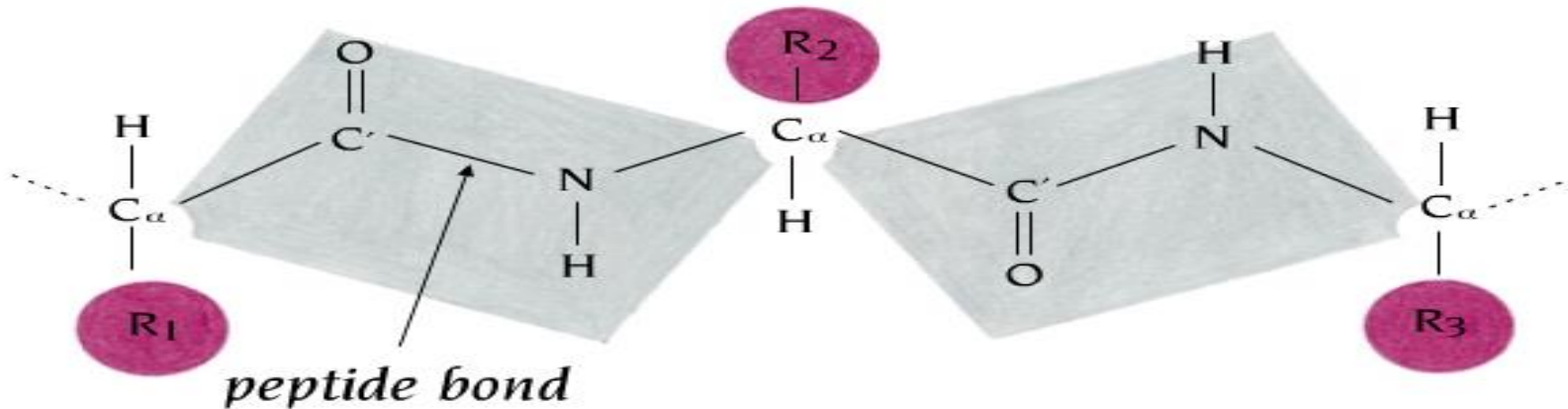
- Peptid bağı oluşumu ile bir (-) ve bir (+) yük kaybedilmiş olur.
- Bu nedenle peptid bağı yüksüzdür ama elektron paylaşımı eş olmadığı için polardır.
- Peptidler ise iki ucundaki serbest amino , karboksil ve R gruplarındaki yükler nedeni ile yüklü moleküllerdir: polielektrolitlerdir.

2-Peptid bağları kısmi çift bağ karakterindedir

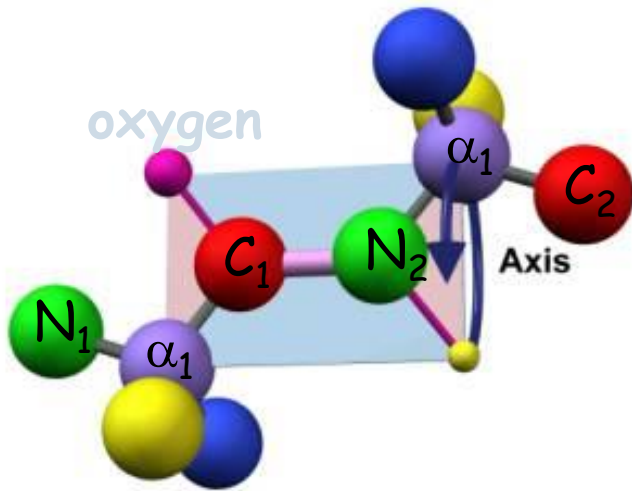
- Hem oksijen hem de azot atomları elektronegatif atomlardır. Ancak oksijen azottan biraz daha elektronegatiftir. Bu nedenle çift bağ (yani paylaşılan 2. elektron) C ile O arasında gösterilir. Oysa gerçekte bu elektronun paylaşımı ve çift bağın yeri rezonans göstermektedir.
- Buna kısmi çift bağ denilir

3-Peptid bağı düzlemsel ve bükülmezdir

- Kısmi çift bağ normal bir çift bağdan daha kısadır.
- Bu peptid bağının rijit (bükülmez) ve planar (düzlemsel) olmasına yol açar.
- C ve N atomlarını birleştiren peptid bağında rotasyon olmadığı için bu 4 atom aynı düzlemde bulunur.



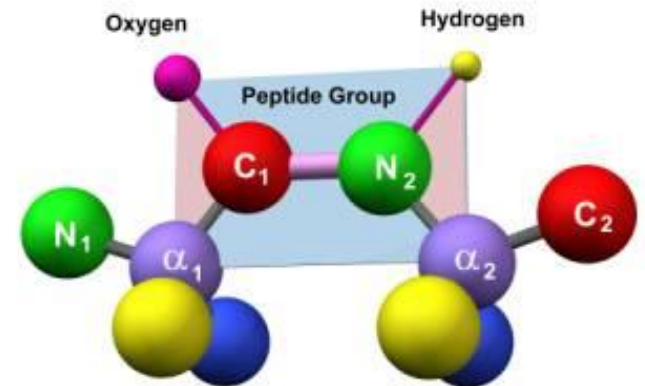
4- Peptid bağı transtır



trans
Tercih edilendir

Prolinler %10'u
sistir

sis

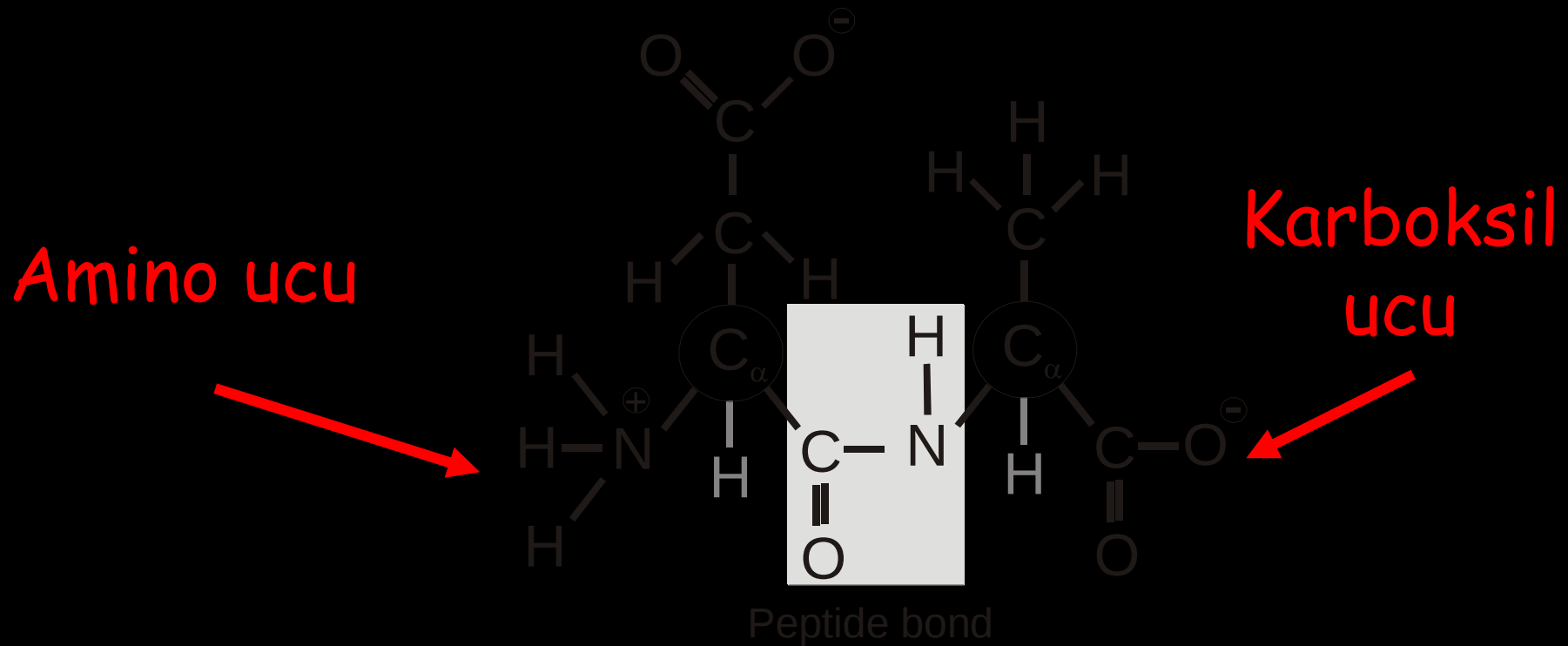


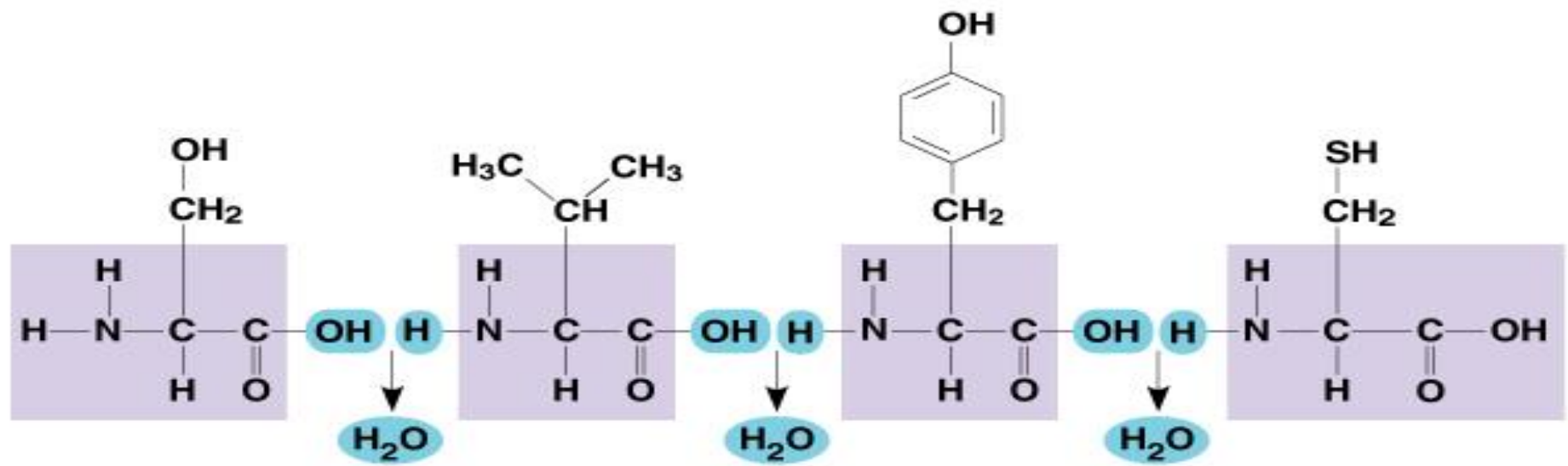


PEPTİDLER

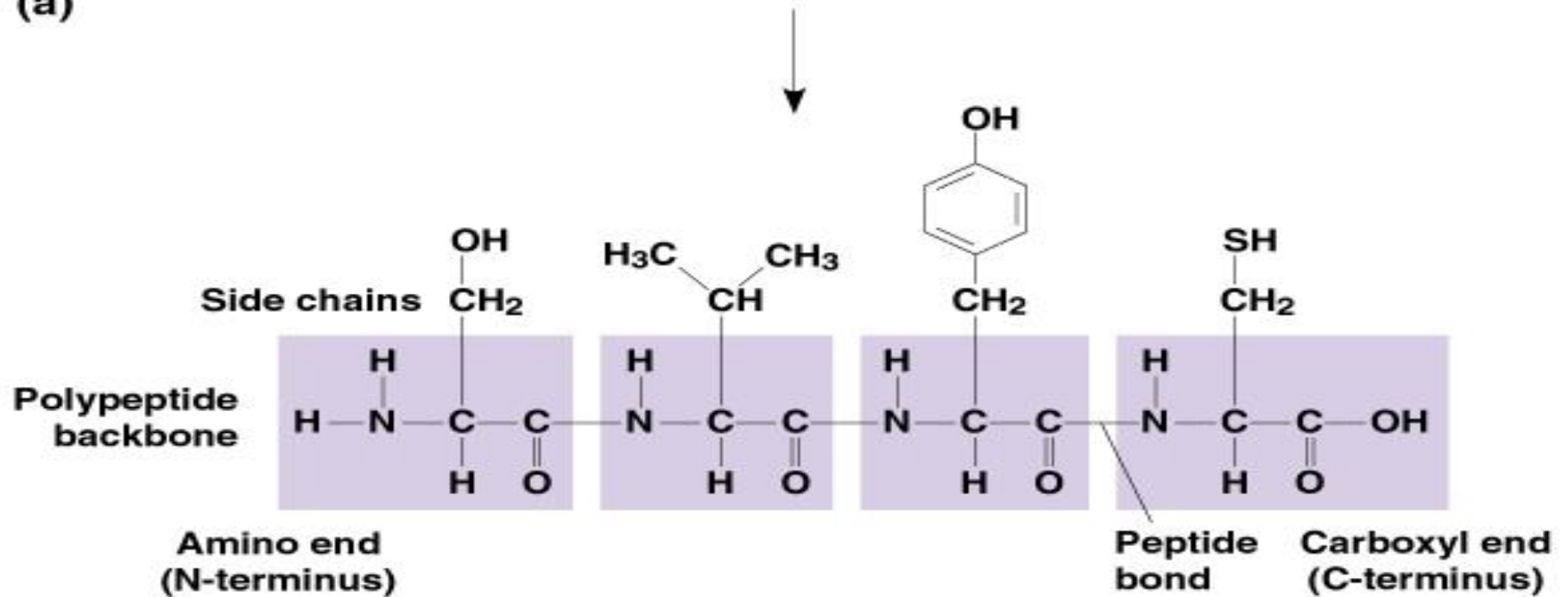
- Peptidler aa oligo- veya poli-merleridir.
- Bir kaç aa –binlerce aa
- İki aa: dipeptid
- Birkaç aa: oligopeptid
- Çok sayıda aa: polipeptid
- Karboksil grubu peptid bağı yapısına giren bir aa'e amino asit kalıntısı denilir ve adının sonuna -il eki getirilir.
- Adlandırma amino ucundan başlar
- Bu kurala göre peptid bağına karboksil grubu ile aspartatın, amino grubu ile alaninin katıldığı bir dipeptid aspartil-alanin dipeptididir.

Aspartil-alanin dipeptidi





(a)



(b)



Peptidler

- Biyolojik aktivitesi olan peptidler: bazı hormon ve nörotransmitterler peptid yapısındadır
- Sentetik olarak üretilen peptidler: antibiyotik, tatlandırıcı
- Tek zincirden oluşur ve MA genellikle 10 000 Da altındadır.
- Proteinlerin çatısını oluşturan peptidler.



Proteinlerin işlevleri

- **Taşıyıcı:** vitamin, hormon, besin, oksijen
- **Katalitik:** enzimler
- **Besin ve depo:** ferritin (Fe), ovalbumin
- **Kontraktıl, motil:** aktin, miyozin
- **Yapısal:** kollojen, elastin, keratin, fibroin
- **Savunma:** Immunoglobulinler
- **Düzenleyici:** hormonlar
- **Çeşitli ve yaşam için zorunlu**



Proteinler büyük moleküllerdir

- Tek veya fazla polipeptid zinciri
- Bir polipeptidden oluşan her bir kısma **subünite veya protomer** denilir.
- Subüniteler eş ise **homodi-**, homotetra- merik protein denilir. Subüniteler eş olmadığında **hetero-** öntakısı ile söylenir.
- Aa sayısı 50-9000 aa arasında değişir.
- Aa sayısı $\cong MA/110$



Proteinler aa dışı yapılar da bulundurabilir

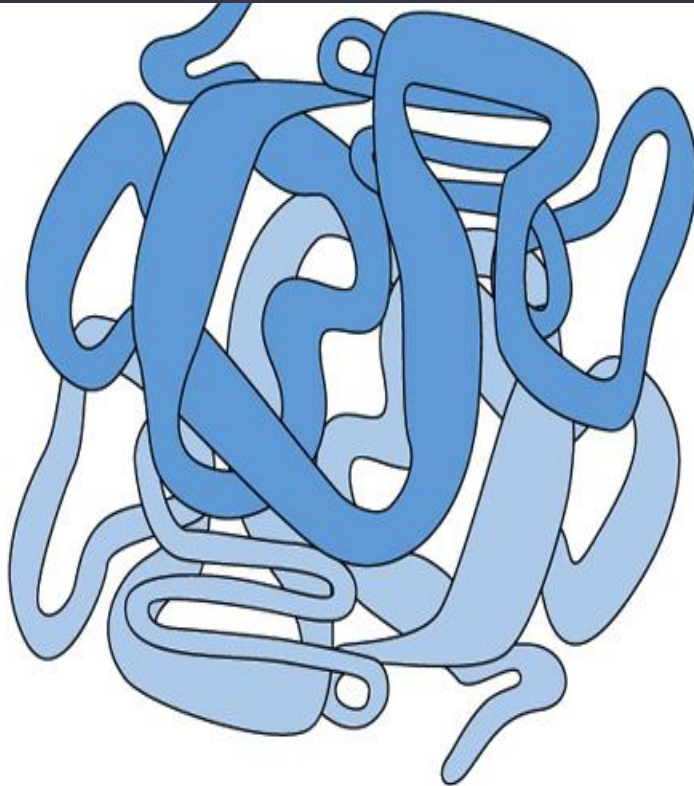
- Bazı proteinler aa dışında kimyasal gruplar taşır: **konjuge, kompleks veya birleşik proteinler** denilir.
- Aa dışındaki kısma **prostetik grup** adı verilir. Prostetik gruplar protein işlevi ile ilgilidirler.
- Sadece aa'ten oluşan proteinler **basit proteinler** olarak adlandırılır.

Sınıf	Prostetik grup	Örnek
Lipoprotein	lipid	HDL
Glikoprotein	karbohidrat	İmmunglobulin G
Hemoprotein	Hem grubu	hemoglobin
Flavoprotein	Flavin nükleotid	Süksinat dehidrojenaz
Metalloprotein	demir	ferritin

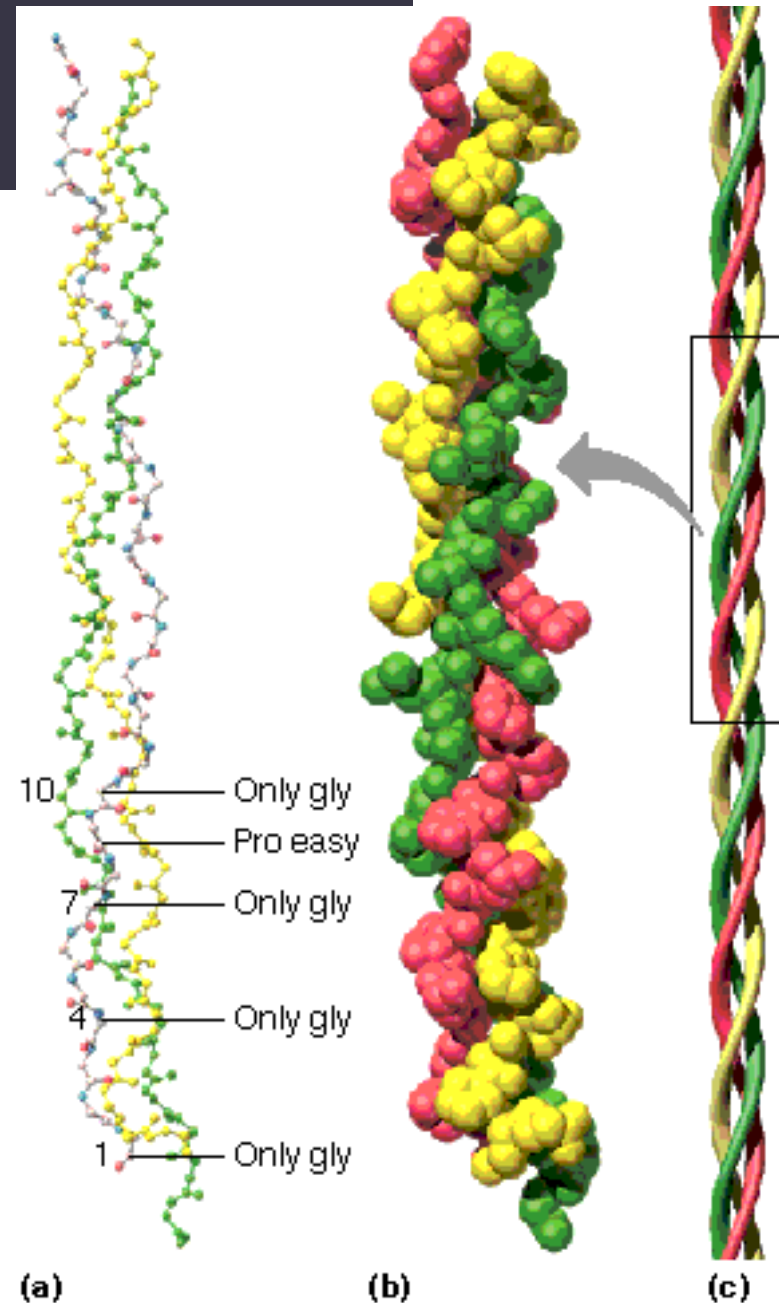
Şekilllerine göre sınıflama

- **1) Globüler proteinler:** peptid zincirinin kıvrılıp katlanması ile kompakt bir yapı oluştururlar. Uzunluk/genişlik oranı (aksiyal oran) 10'dan küçüktür. Suda çözünür.
- Çoğu plazma proteini globülerdir
- **2) Fibröz proteinler:** katlanmalar minimum, aksiyal oran 10'un üzerinde
- Daha çok yapısal proteinlerdir.
- İçerdikleri aa'lerin çeşitliliği düşüktür
- Düzenli bir sekonder yapıları vardır.
- Suda çözünmez.

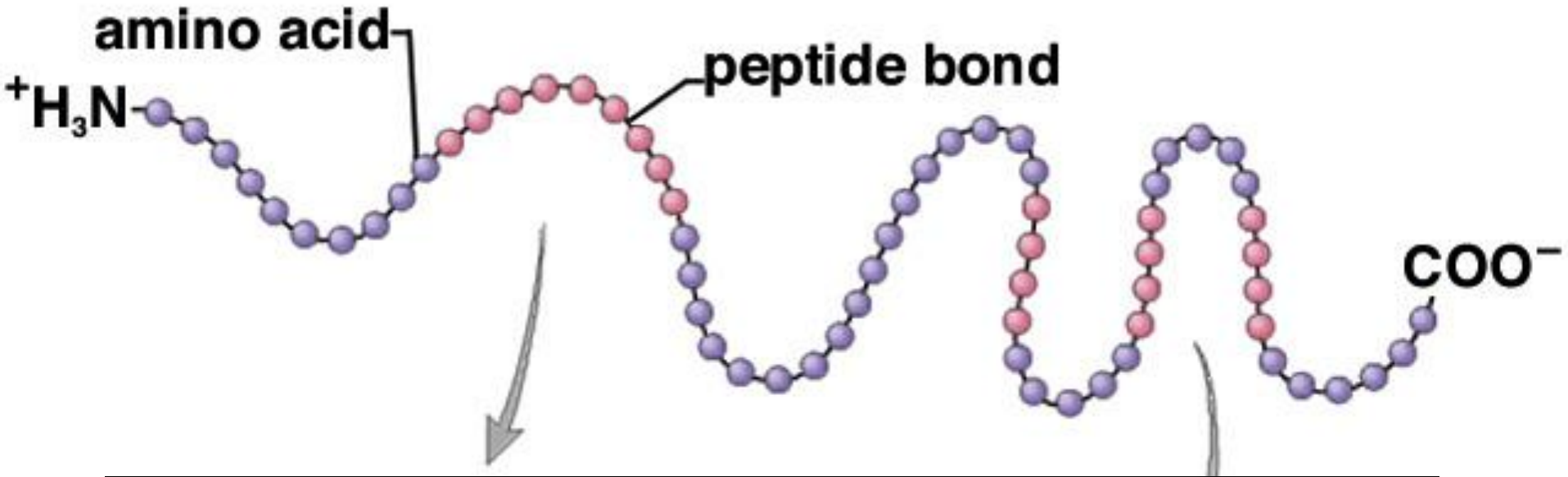
Globüler protein



Fibröz protein



Bir proteini oluşturan aa'lerin çok sayıda konformasyonu mümkündür. Ancak sulu çözeltilerde belirli konformasyonların olduğu görülmüştür.



Peptid ve proteinlerin özgün konformasyonları fizyolojik işlevleri için zorunludur.

Konformasyon nedir?

- Bir molekülü (proteini) oluşturan aa dizisi değişmeden, tüm atomların diğer tüm atomlarla ilişkisinin belirlediği 3 boyutlu yapı. Non-kovalent güçlerin kırılıp yeniden yapılması ile değişebilir.
- Konfigürasyon: Bir grup atom arasındaki geometrik ilişki. Konfigürasyon değişimi kovalent bağların kırılıp yeniden yapılması ile mümkündür. Örneğin D ve L konfigürasyonlar.



Protein konformasyonlarını stabilize eden güçler

- Bir sistem en az serbest enerji (ΔG) gerektiren şekilde bulunma eğilimindedir.
- Bunu ısıнын azalması (entalpi ΔH) ve düzensizliğin artması (entropi ΔS) destekler.

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$

- Bu iki koşul sağlandığında ‘olay’ (burada protein konformasyonu) kendiliğinden gerçekleşir.



GENEL KURAL

- iki atom arasında bağ oluştuğunda ısı şeklinde bir miktar enerji kaybedilir. Bu serbest enerji açısından istenilen bir durumdur. Bağların artması yapıları stabilize eder (- entalpi, istenir).
- iki atom arasında bağ oluştuğunda düzensizlik azalır (- entropi, istenmez).

- 
- Sulu ortamda protein molekülün davranışına etkili 4 faktör:
 - Suyun ısısı, suyun düzensizliği, protein molekülünün ısısı ve protein molekülünün düzensizliğidir.

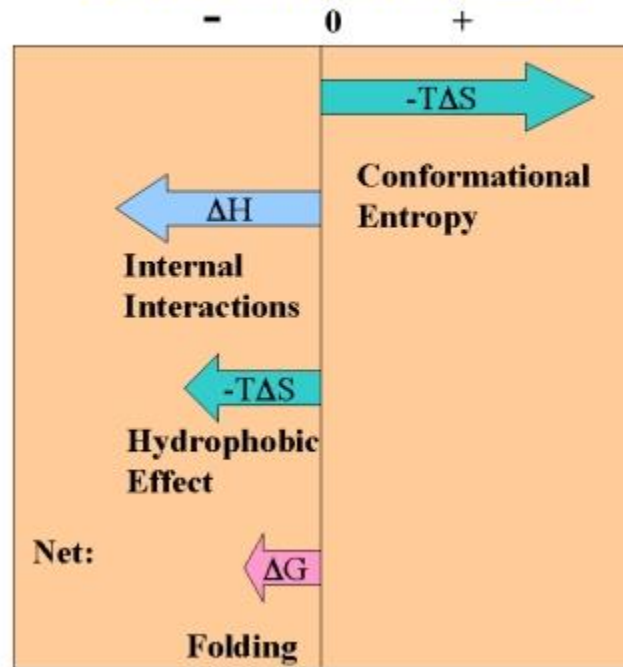


Proteinin bağ oluşumu ile katlanması...

- protein molekülünün düzensizliği azalır (- entropi, istenmez).
- protein molekülünün ısısı azalır (- entalpi, istenir).

- 
- su ile hidrofobik yapıların bir araya gelmesi suyun düzensizliğini azaltır. Protein katlanması su ile hidrofobik yapıların temasını azaltır yani suyun düzensizliği artar (+ entropi, istenir).
 - Sonuç 1: Protein ve su kendileri ve birbirleri ile maksimum sayıda H bağı oluşturmalıdır (- entalpi)
 - Sonuç 2: hidrofobik aalar proteinin iç kısmına gömülmelidir (+ entropi)

Contributions to ΔG

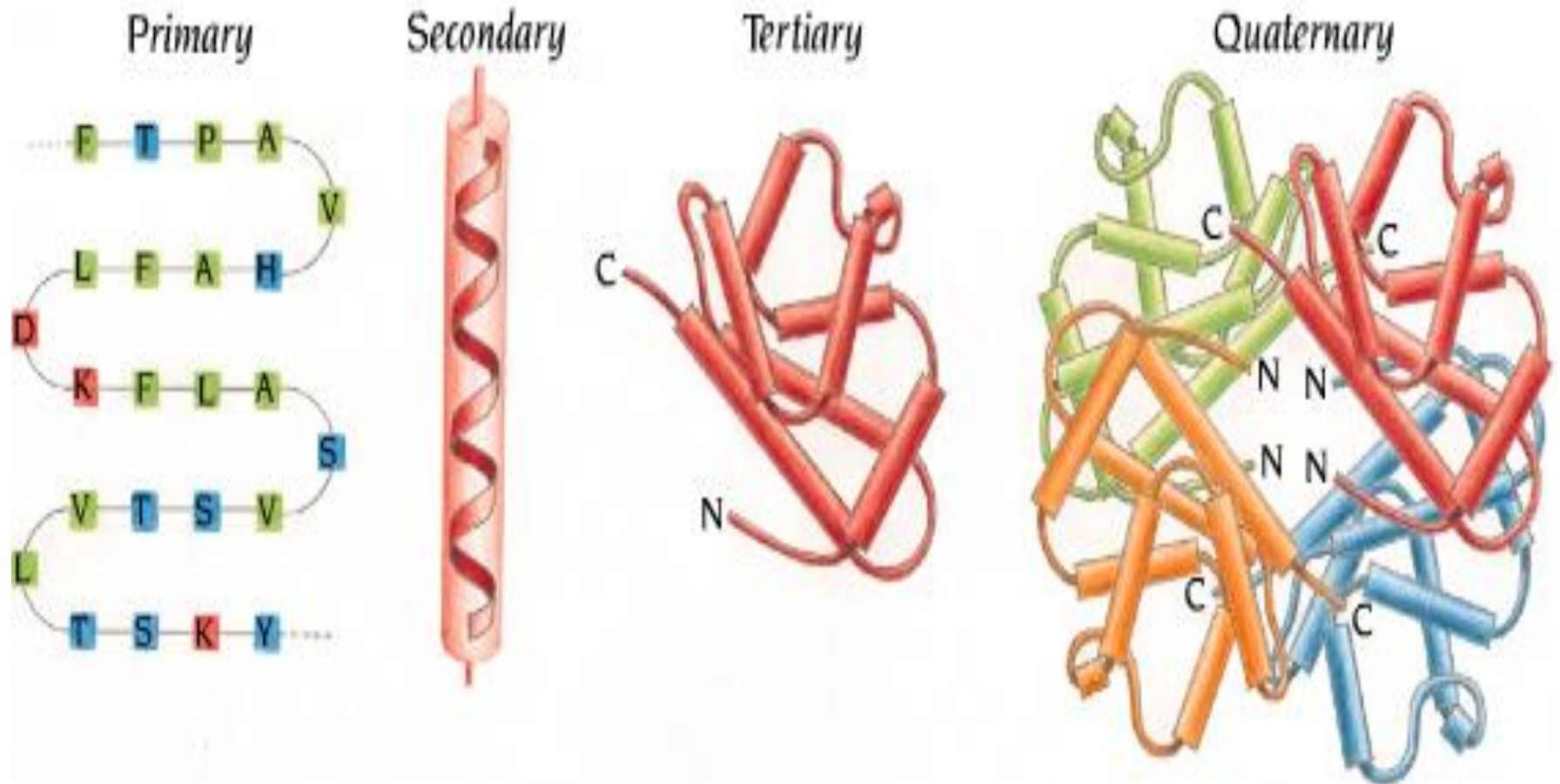




Protein konformasyonlarını stabilize eden güçler

- Hidrojen bağları
- Hidrofobik etkileşimler
- Elektrostatik etkileşimler
- Van der Waals etkileşimleri

Protein yapısının hiyerarsik incelenmesi



Primer yapı

- Amino asit dizisi ve disülfid bağlarının yeri bir proteinin primer yapısını oluşturur.
- Genetik olarak belirlenir.
- Peptid bağları ve S-S bağları ile stabilizedir.
- Tümü kovalent bağlardır.





Sekonder yapı

- Birincil yapıyı oluşturan aa'ler arasında zincir içi H bağları aracılığı ile sağlanan lokal etkileşimlerle oluşan düzenli yapılar.
- Sekonder yapılar protein işlevi için önem taşır.
- Fibröz proteinlerin sekonder yapıları işlevleri için özelleşmiştir.



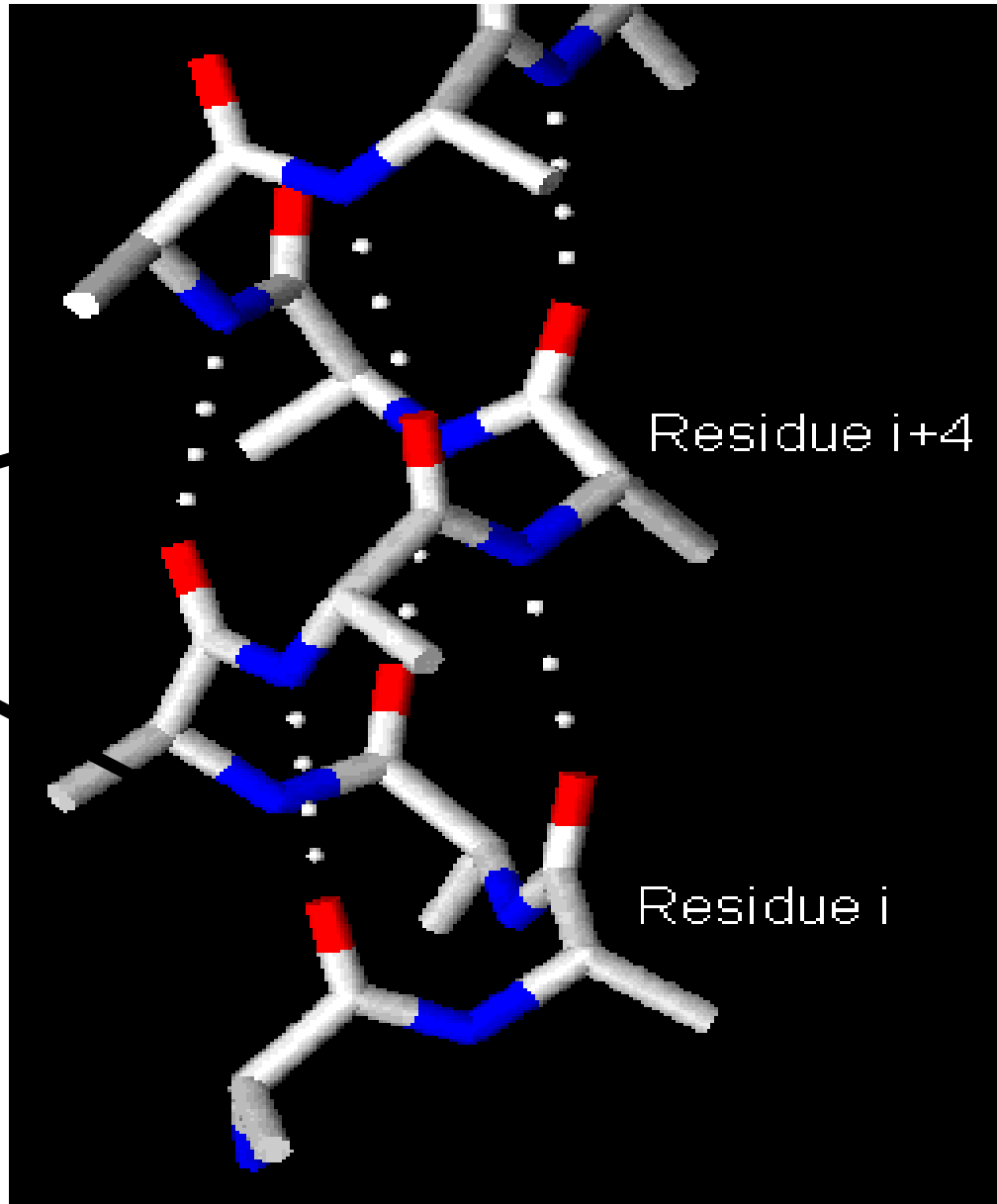
Sekonder yapılar

- Alfa heliks
- Beta pileli düzlemsel yapı
- Beta dönüş
- İlmik (halka)
- Kollajen heliks
- Düzensiz yapılar

α -Helix

- Polipeptid yapısındaki her α C atomu eş miktarda kıvrılırsa α -heliks meydana gelir. Bu kıvrılma her peptid bağı oluşturarak N'un 4 önceki peptid bağı oluşturarak karbonil O'ı ile oluşturduğu H bağı ile sağlanır.
- Bir tam dönüş 3.6aa içerir ve 0.54 nm yüksekliğindedir.
- Maksimum sayıda H bağı nedeni ile en düşük enerjili konformasyondur, kendiliğinden meydana gelir.
- Diğer non-kovalent bağlarla da desteklenir.

zincir-
içi
hidrojen
bağları





α -Heliks

- Globüler proteinlerin $\frac{1}{4}$ 'ü α heliks oluşturur.
 α keratin başlıca α heliks yapısındadır.

Ala sık

Gly destabilize eder

Pro bulunmaz

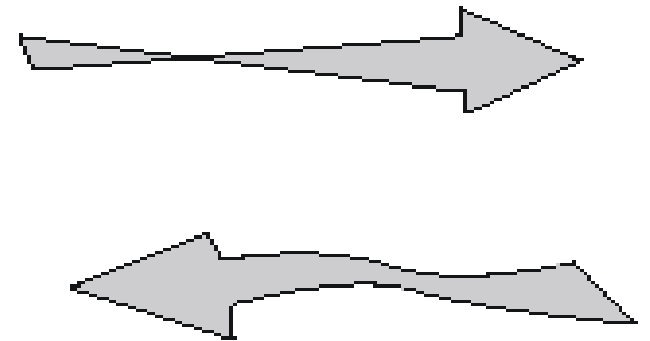
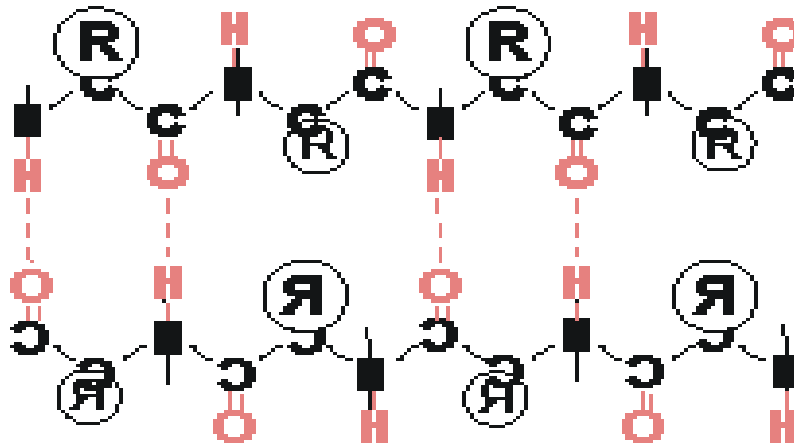


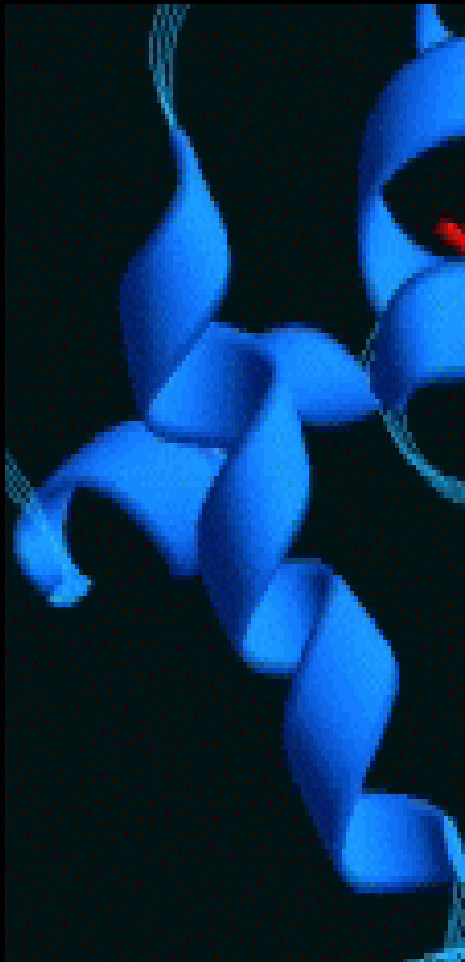
Sekonder yapılar 2: Beta pileli düzlemsel yapı

- α –Helikse benzer yönleri:
- Maksimum sayıda H bağı ile oluşur.
- H bağları yine farklı 2 peptid bağı oluşturarak N ve karbonil O'ı arasında meydana gelir.
- α –Heliksten farklı yönleri:
- H bağları polipeptid eksenine paralel değildir.
- H bağlarını oluşturan aa'lerin primer yapıdaki konumları birbirine uzak olabilir
- Katlanma az

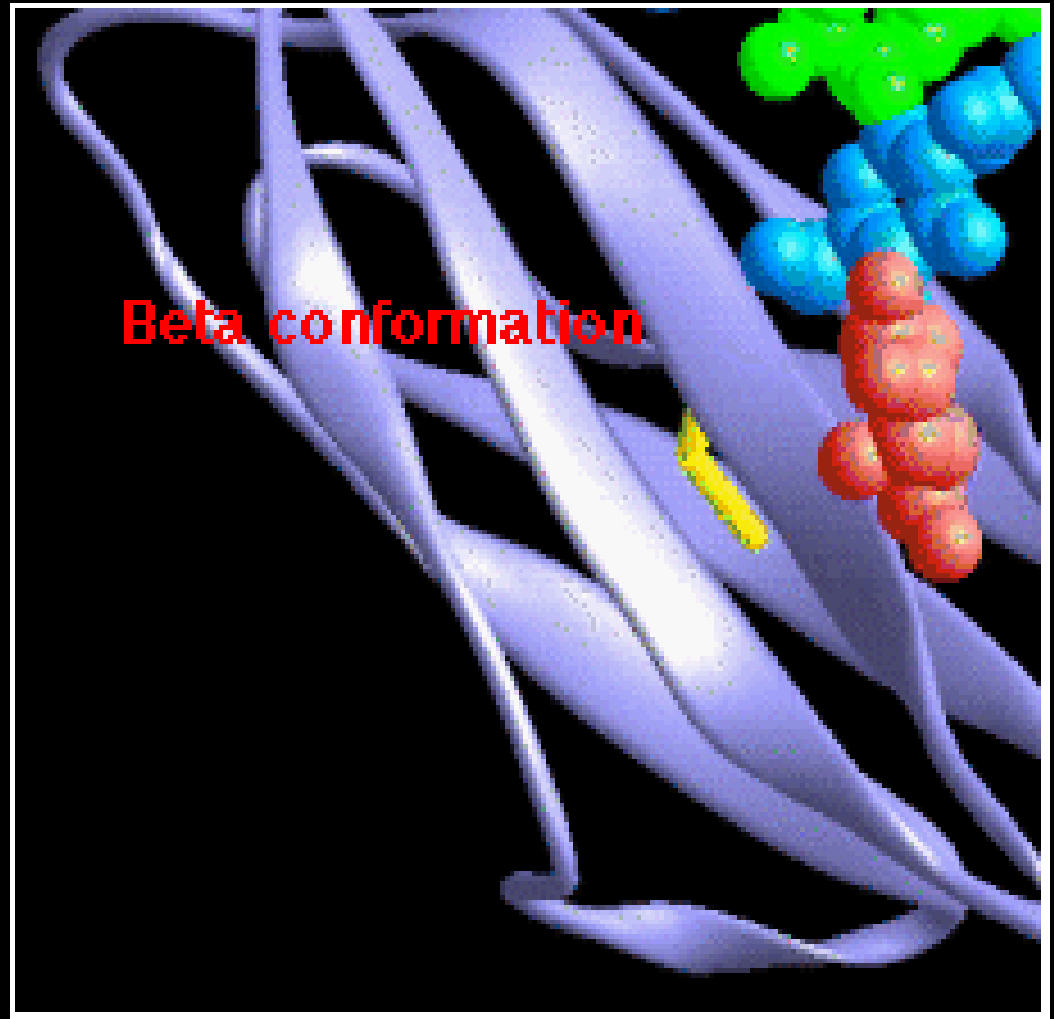
β -düzlemsel yapı

- R grupları polipeptid çatısının bir üstünde bir altında olduğu için pileli görünüm verir.
- Alfa heliksten farklı olarak katlanmanın az olduğu düzlemsel bir yapıdır.





α -heliks



β -düzlemsel yapı



Fibröz proteinlerin sekonder yapıları görevleri için özelleşmiştir

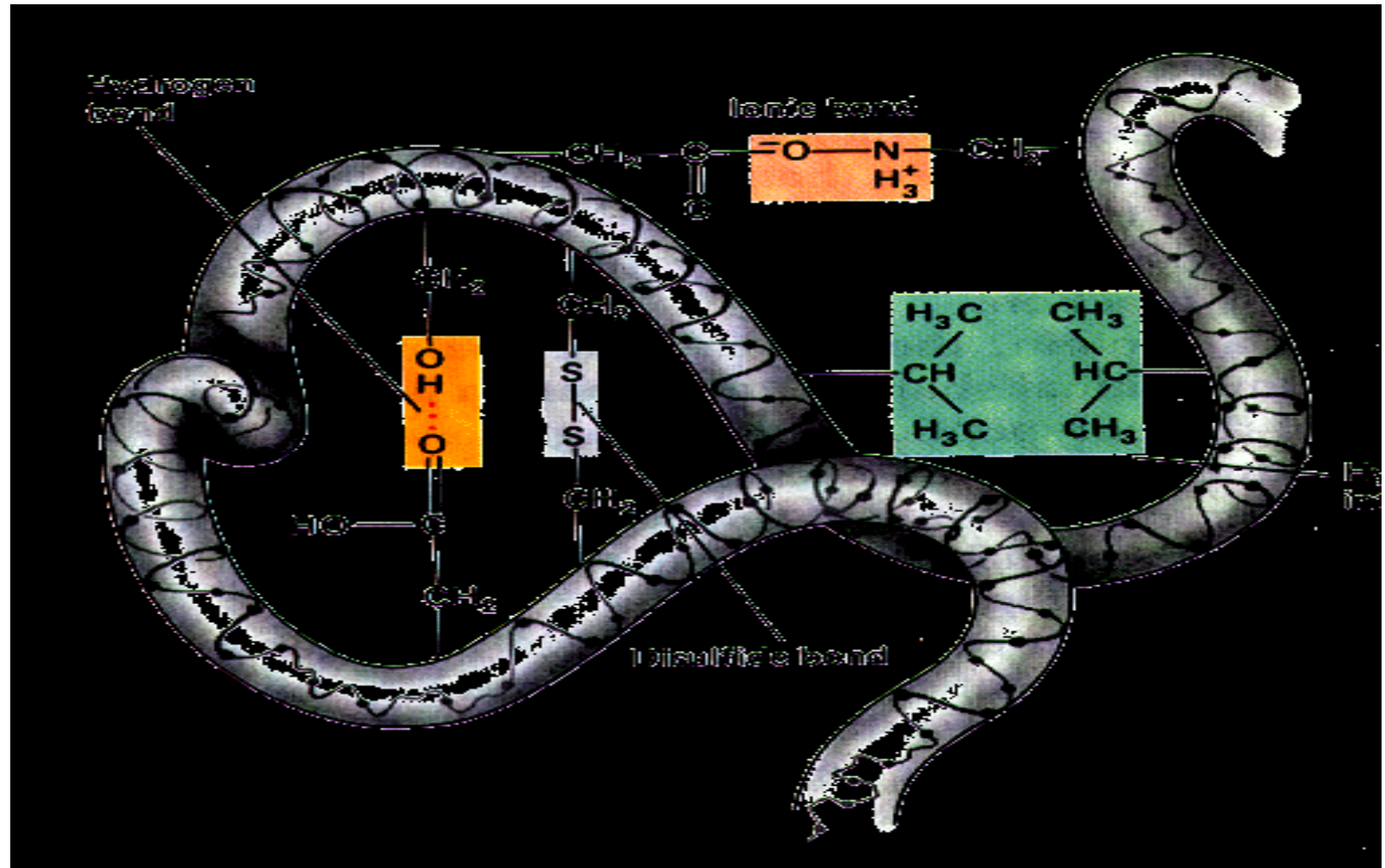
- Saç ve tırnakta bulunan α -keratin α -heliks yapısındadır.
- Kemik ve tendonda bulunan kollajen 3'lü heliks gerilime dayanıklılığı sağlar
- İpekte bulunan β -fibroin β -pilili düzlemsel yapısı ile yumuşak, bükülebilir, ancak gerilmeye dayanıklıdır.



Tersiyer yapılar

- Katlanma, bükülme vb. ile primer yapıda birbirinden uzak konumda bulunabilen aa'lerin etkileşimi ile oluşan 3 boyutlu yapı.
- Non-kovalent etkileşimler; H bağları, elektrostatik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler, van der Waals etkileşimleri
- Ve S-S bağları ile stabilize olur

Tersiyer ve kuarterner yapıları stabilize eden güçler

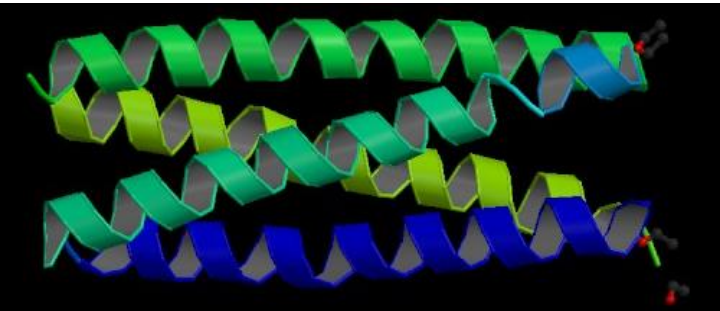




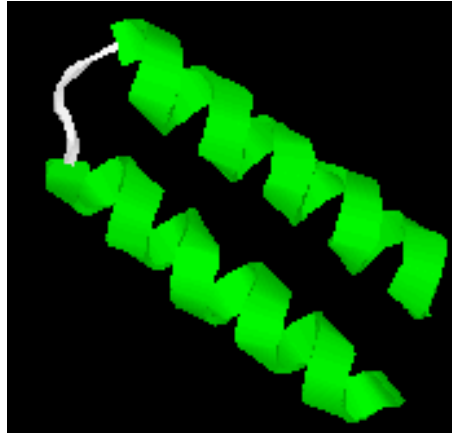
Süpersekonder yapılar (motifler)

- Çoğu globüler proteinde belirli sekonder yapıların bir düzen içinde bir araya gelmesi ile motifler oluşur.
- Üçüncül (tersiyer) yapı elemanları olarak kabul edilirler.

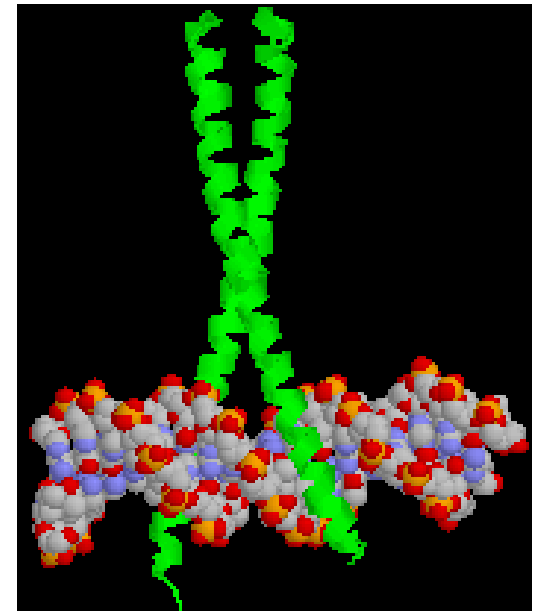
Motifler



4'lü heliks
demeti



Heliks-ilmik-heliks



<http://www.rcsb.org/images/biounit/500/gc/1gcl.pdb1-500.jpg>

http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc462/462a/NOTES/Nucleic_Acids/tfactor_txt.htm

http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc462/462a/NOTES/Protein_Structure/motif_txt.htm



Kısımlar (domain)

- Genellikle ligand bağlamak gibi özel işlevler üstlenen yapısal birimlerin oluşturduğu 3 boyutlu yapı

Domainler



alfa/beta barrel

beta barrel

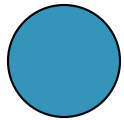


Kuarterner yapı

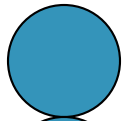
- Birden fazla polipeptid zincirinden oluşan proteinler için söz konusudur.
- Subünitelerin birbiri ile ilişkisini kapsar.
- Tersiyer yapıda olduğu gibi non-kovalent etkileşimler ve S-S bağları ile stabilize olur.



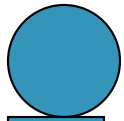
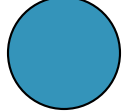
4° kuarterner yapı



Monomerik protein (kuarterner yapı yok)



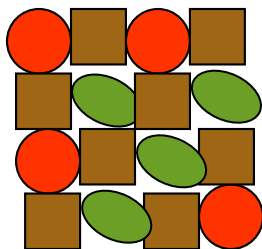
Dimerik protein (homodimer)



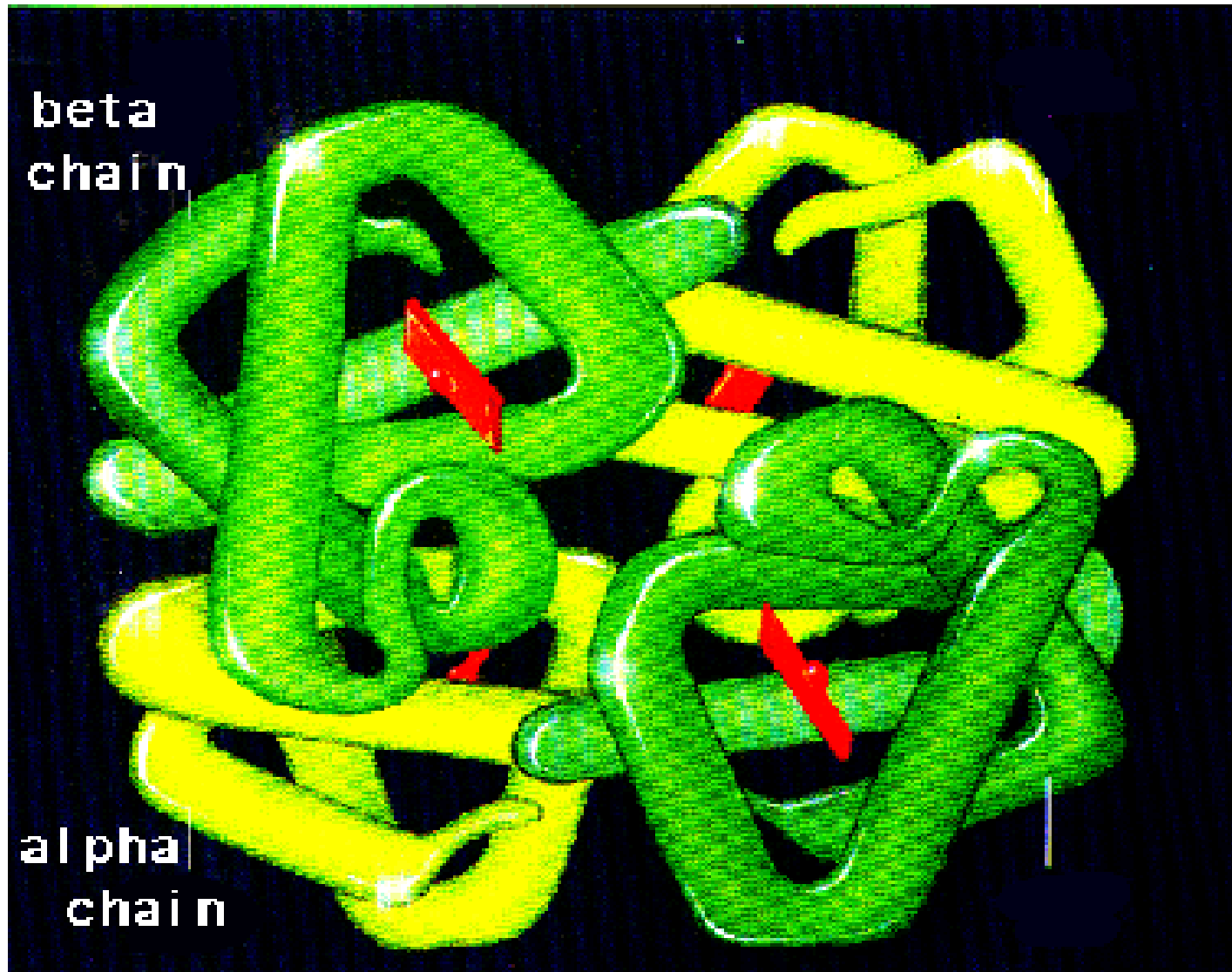
Dimerik protein (heterodimer)



heterotetramer



heteropolimerik protein





Denatürasyon

- Kimyasal, fiziksel, vb. nedenlerle proteinlerin sekonder, tersiyer ve kuarterner yapılarının bozulmasıdır.
- Yani primer aa dizisi korunmuştur (peptid bağları) ama konformasyon (3 boyutlu özgün yapıyı sağlayan non-kovalent etkileşimler) bozulmuştur.
- Konformasyon değişikliği biyolojik aktiviteyi engeller.



Denatürasyona yol açan nedenler

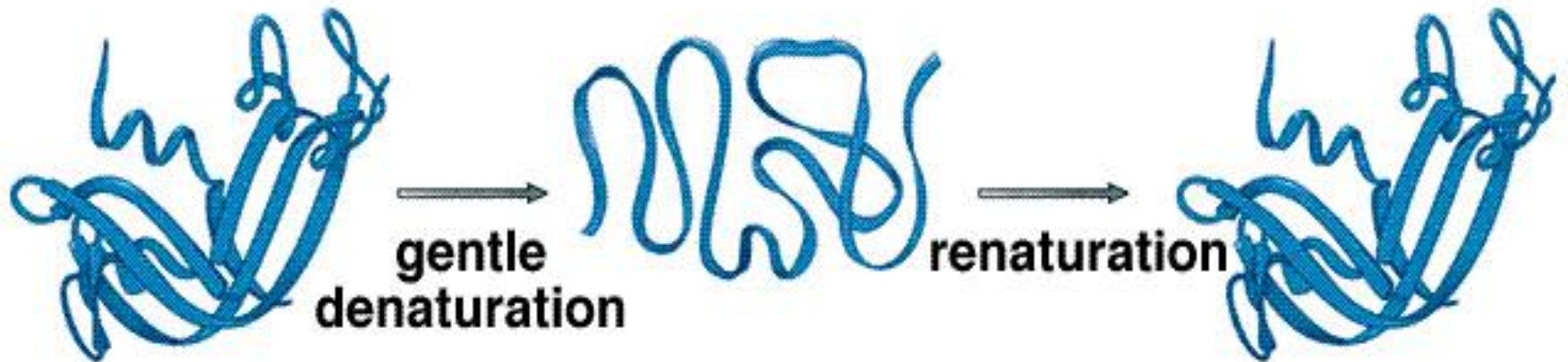
- Sıcaklık, asitler, bazlar, üre, Sodyum dödesil sülfat (SDS), guanidin, X-ışınları gibi **non*kovalent etkileşimleri** bozan maddelere kaotropik maddeler denilir.
- Bazı maddelerle oluşan denatürasyon geri dönüşümlüdür; renatürasyon denilir.

Denaturation and renaturation of a protein

active protein

inactive protein

active protein

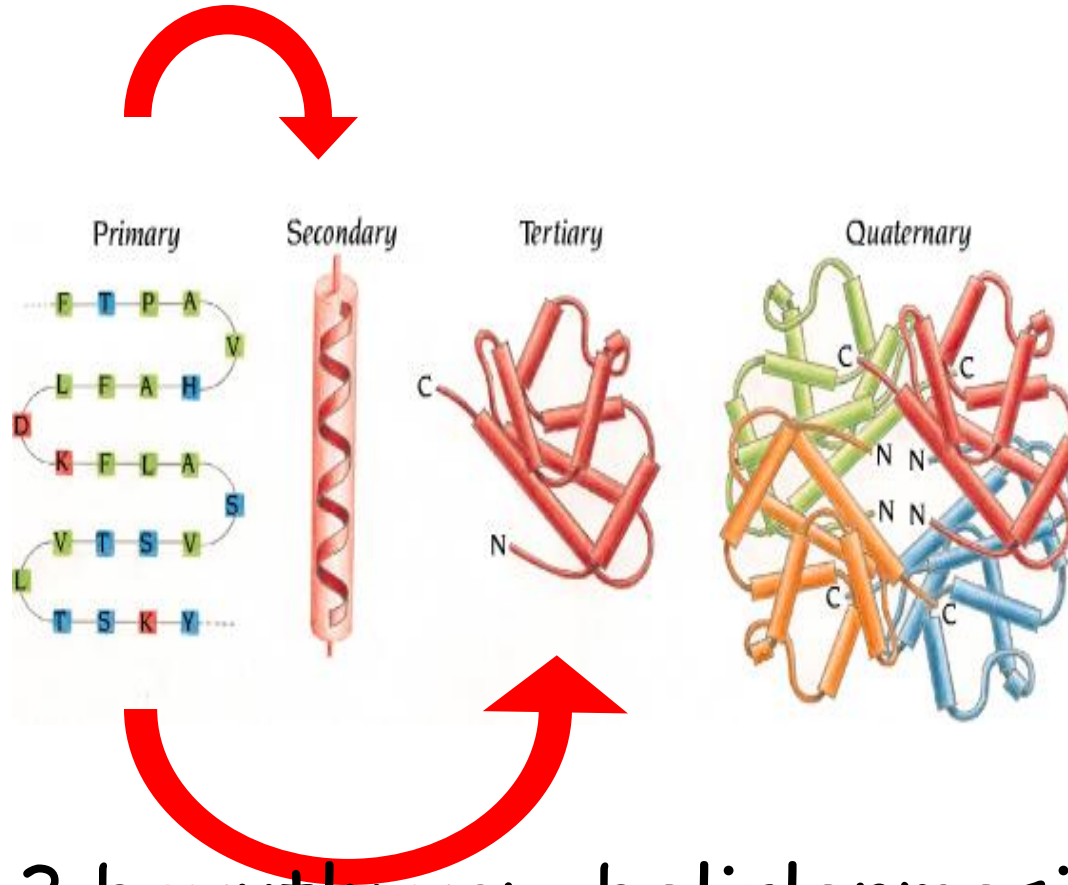




Proteinlerin katlanması

- Denatürasyona yol açan faktörlerin ortadan kaldırılması ile renatürasyonun kendiliğinden meydana gelmesi ve hatta bunun saniyeler içinde gerçekleşmesi dikkat çekmiştir.
- Proteinlerin 3 boyutlu yapısını belirleyen faktörün primer yapısı yani aa dizisi olduğu kararı verilmiştir: Buna Anfisen teorisi denilir

Sekonder yapının belirlenmesi



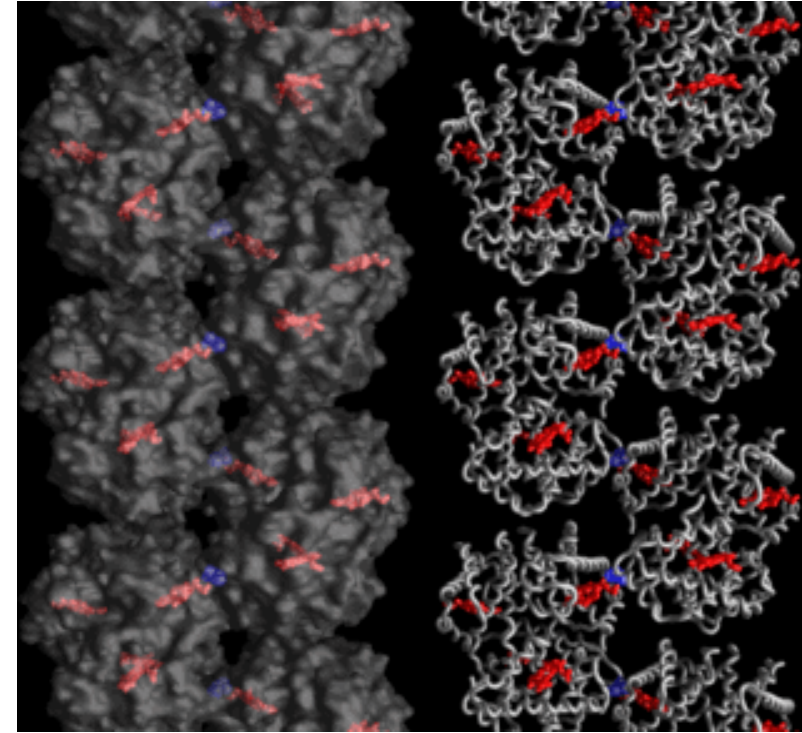
3 boyutlu yapı belirlenmesi

Anfinsen, CB (1973) Principles that govern the folding of protein chains. *Science* **181**, 223-230.

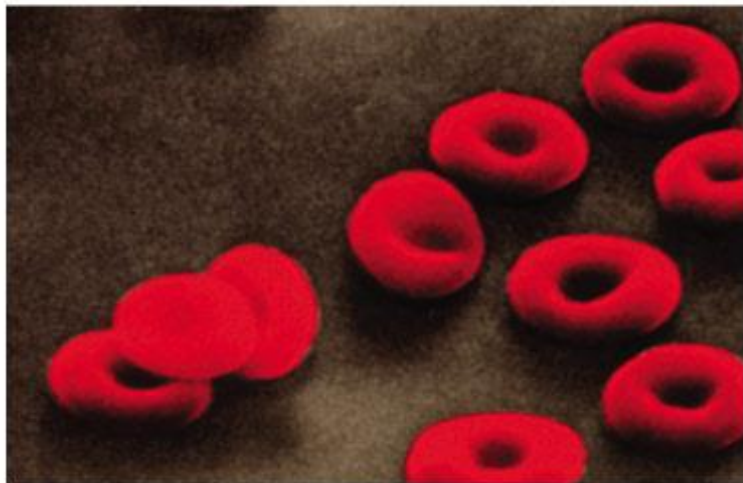
Ör: Orak hücreli anemi

Orak hücreli anemi
protein primer
yapısında tek aa'lık
değişim ile
ilişkilidir.

Hemoglobini
oluşturan beta
polipeptidinde
Glutamik asit
yerine valin
bulunması işlevi ve
yapıyı etkiler



Orak hücreli anemi



10 μ m

Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	...
1	2	3	4	5	6	7	

(a) Normal red blood cells and the primary structure of normal hemoglobin

Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



10 μ m

Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	...
1	2	3	4	5	6	7	

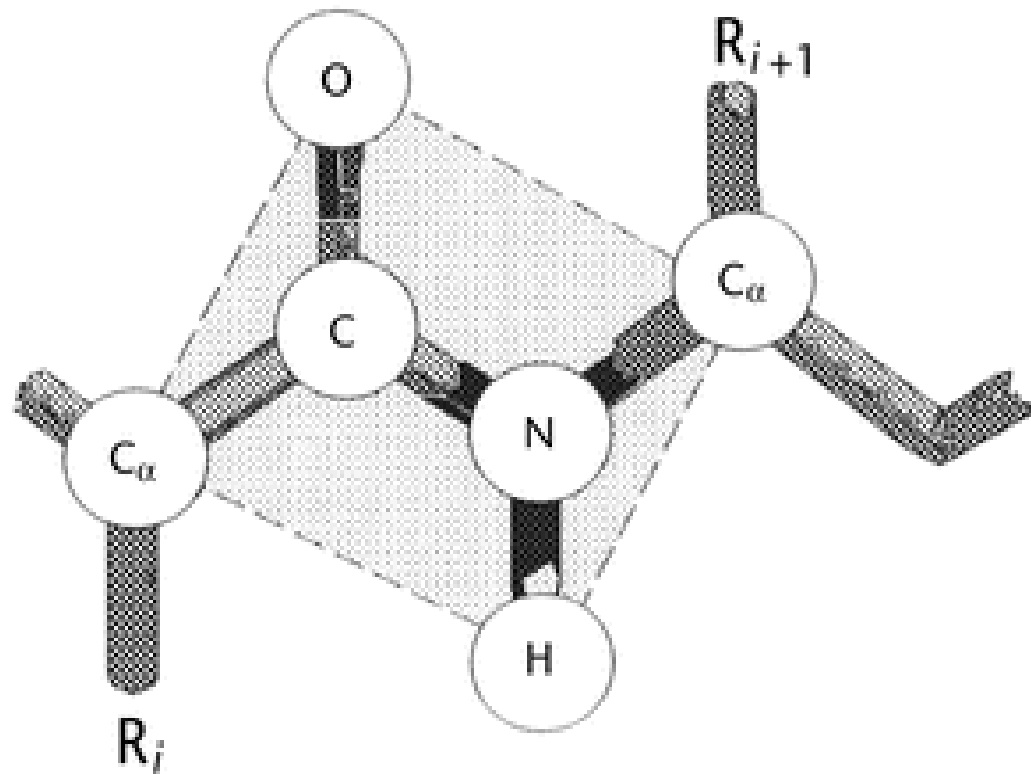
(b) Sickled red blood cells and the primary structure of sickle-cell hemoglobin



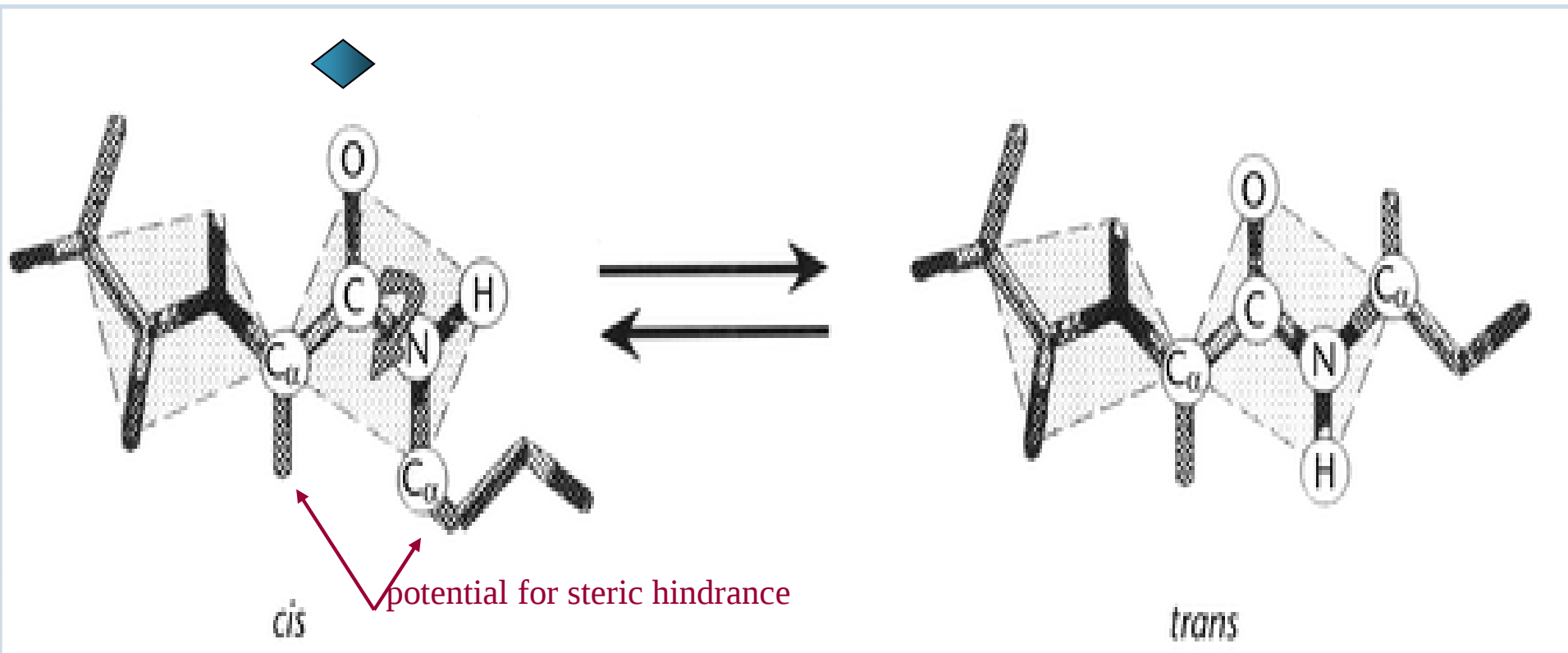
Proteinler doğru katlanma şeklini nasıl bulabilmektedir?

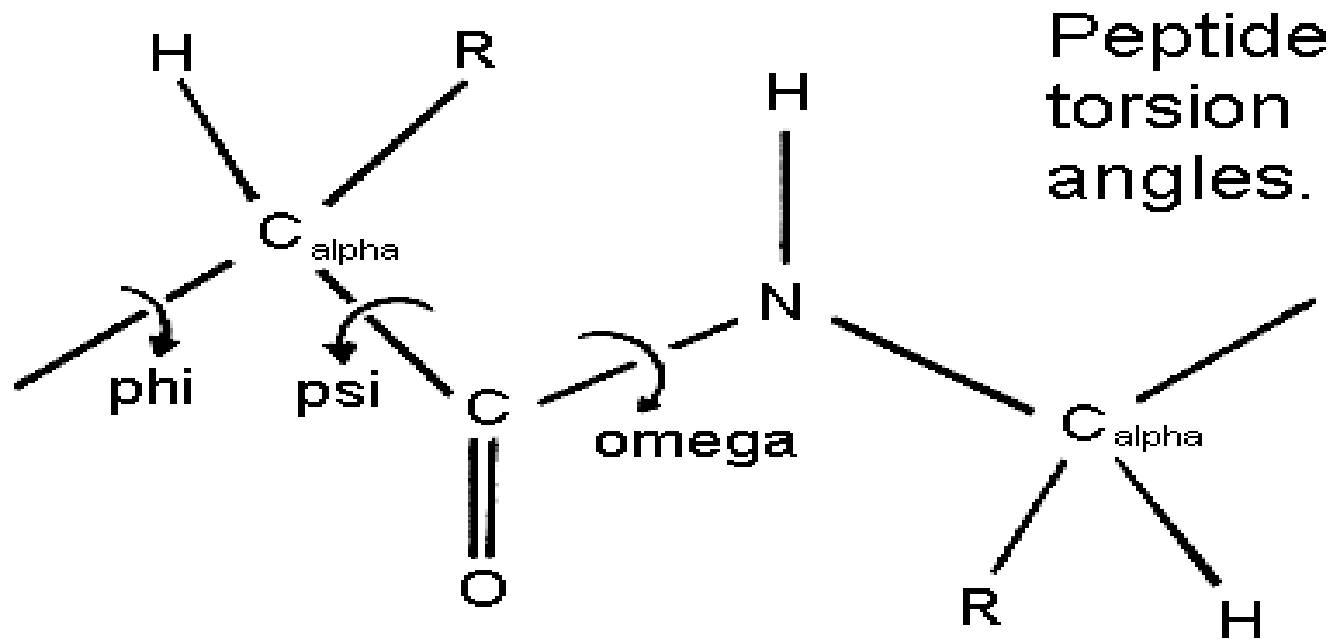
- Proteinler enerjetik olarak katlanma eğilimindedir.
- Ama nasıl katlanacağını nasıl bilmektedir?
- Aslında proteinlerin katlanma konusunda fazla seçeneği yoktur. Çünkü...

- (1) Peptid bağı düzlemseldir: bu düzlemde yer alan 4 atom ve 3 bağ için açılar sabittir.



(2) R gruplarının yer kaplama etkisinden kaçınmak için transtır.





(3) zaten peptid eksenini üzerinde hareketli olabilecek sadece 2 bağ vardır.

- α -C ile karbonil C'ü arasındaki Psi (ψ) açısı
- α -C ile amino N'ü arasındaki Phi (Φ) açısı

- 
- (4) Phi ve psi açıları ise aa yan gruplarının yer kaplama etkisi, van der waals itme mesafesi gibi nedenlerle tüm değerleri alamaz.
 - Örneğin phi açısının belirli bir değerinde psi açısının alabileceği değerler sınırlıdır.



Katlanmanın Enerjisi

- Aslında katlanmış ve katlanmamış (denatüre) durumlar arasındaki enerji farkı çok küçüktür, $\Delta G = -5-15$ kcal/mol.
- ΔG 'nin küçük olması protein konformasyonun çok stabil olmamasını sağlar ve proteine yapısal esneklik kazandırır.
- Çünkü genellikle proteinlerin işlevi için büyük konformasyonel esneklik gereklidir.
- Böylece işi biten veya eskiyen proteinlerin kolayca yıkımı da mümkün olur.

Proteinlerin esnek üç boyutlu yapısına örnek olarak enzim

