

# Proteinlerin İşlevleri. Bağlanma ve Allosterik Kontrol

Hücre içi fonksiyonların büyük çoğunluğu proteinler aracılığıyla gerçekleşir. Enzimler, reseptörler, iyon kanalları, transporterlar, transkripsiyon faktörleri, aktin, tubulin vb yapısal proteinler, miyozin gibi moleküler motorlar protein yapısındadır.

Proteinlerin bu kadar yaygın kullanımının altında yatan önemli özellikleri seçici bağlanma yüzeyleri oluşturabilmeleri ve fonksiyonel olarak birbirinden ayrılabilen konfigürasyonlar arasında düzenlenebilir bir şekilde gidip gelebilmeleridir (örneğin aktif – inaktif).

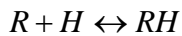
## Bağlanma

Bağlanma biyolojiyi anlamak için gerekli olan temel kavramlardan biridir. Biyolojik süreçlerin hepsinde bağlanma rol oynar. Örneğin;

- Hormonlar etkilerini göstermek için önce reseptörlerine bağlanır.
- Substratlar katalizden önce enzime bağlanır.
- Antijenler antikora bağlanır.
- Transkripsiyon faktörleri DNA'ya bağlanır.
- Proteinler dimer, trimer vb oluşturmak için birbirlerinin bağlanır.
- Proteinlerin konformasyon değiştirmesi de protein içindeki bazı kimyasal bağların kopup diğerlerinin oluşmasıyla olur.

Bağlanma dinamik bir olaydır ve solüsyonda molekülleri bir araya getiren ve ayıran süreçlerin bir sonucudur. İki molekülün birbirleriyle bağ yapma potansiyeli varsa bu moleküller uygun bir oryantasyon ve hızla çarpışırsa aralarında bir bağ oluşabilir. Eğer bu iki molekül diğer hiç bir molekülle çevrelenmemiş olsaydı bu bağ ile birbirlerine ilelebet bağlı olarak kalabilirlerdi. Ama solüsyonun içinde durum böyle değil. Termal ajitasyon denen bir şey var. Solüsyondaki bütün moleküller solüsyonun sıcaklığıyla ilintili bir şekilde hızla hareket ediyorlar ve birbirleriyle çarpışıyorlar. Bağlı durumdaki moleküllerde bundan payını alıyor elbette. Bu çarpışmalarla eğer bağ enerjisini aşacak kadar kinetik enerji aktarırsa bağ kopuyor ve her molekül kendi yoluna gidiyor.

Makroskopik olarak bunu nasıl olduğunu bir örnekle açalım. Diyelimki bir organ banyonuz var, bunun içinde sistem basit olsun diye endoteli sıyrılmış bir tavşan torasik aortası ve bunun düz kas hücreleri üzerinde muskarinik asetilkolin reseptörleri (R) var. Şimdi bunun üzerine dışardan asetil kolin (H) ekleyelim. Tam başlangıç anında bütün R'ler ve bütün H'ler serbest olduğundan hızlı bir şekilde bir araya gelecektir, buna karşın henüz RH kompleksi olmadığından bunların ayrılması söz konusu olmayacaktır. Ama zamanla serbest R'ler ve serbest H'ler azaldığından bir araya gelme hızı azalacak, RH'ler arttığı için ayrılma hızı artacaktır. Bu durumda yeterince beklersek serbest R, serbest H ve RH kompleksinin konsantrasyonlarının artık zamanla değişmediği bir duruma geliriz. Buna denge durumu denir. Denge durumunda mikroskopik olarak bir araya gelmeler ve ayrılmalar devam etmektedir ama birim zamanda ne kadar bir araya gelme oluyorsa o kadar da ayrılma olduğundan konsantrasyonlar değişmemektedir.



Diyelimki R, H ve RH'nin konsantrasyonlarını ölçebiliyorsunuz ve bir çok farklı başlangıç R ve H konsantrasyonlarıyla bağlanma yapıyorsunuz. Bütün verilerinizi bir araya getirdiğinizde denge durumuna gelindiğinde

$$\frac{RH}{R \cdot H}$$

oranının her zaman aynı olduğunu göreceksiniz. Bu sayı bu bağlanma reaksiyonunun denge sabiti (Keq) adını alır (daha bildik ismi afinite). Doğal olarak bunun tersi olan

$$\frac{R \cdot H}{RH}$$

oranı da sabittir ve disosiyasyon sabiti (Kd) adını alır.

Bu sabitler R ve H'nin RH'ye dönüşmesindeki Gibbs serbest enerji değişimiyle alakalıdır. Şimdi denge durumuna gelindiğinde RH ile H arasında nasıl bir ilişki olduğuna bakalım. Önce işi biraz basit tutmak için R'ye bağlanmakla H'nin konsantrasyonunda kayda değer bir azalma olmadığını varsayalım. Bu varsayım afinitesi çok yüksek olmayan ligandlar ve büyük hacimlerle (reseptör miktarına göre) çalışıldığında doğrudur. Bu durumlarda R'lerin hepsi RH'ye dönüşse bile serbest H konsantrasyonu hemen hemen değişmez. Serbest olan R ve bağlı olan RH nin konsantrasyonları birbirlerine şu şekilde bağlıdır;

$$R_t = R + RH$$

Rt toplam Reseptör konsantrasyonu.

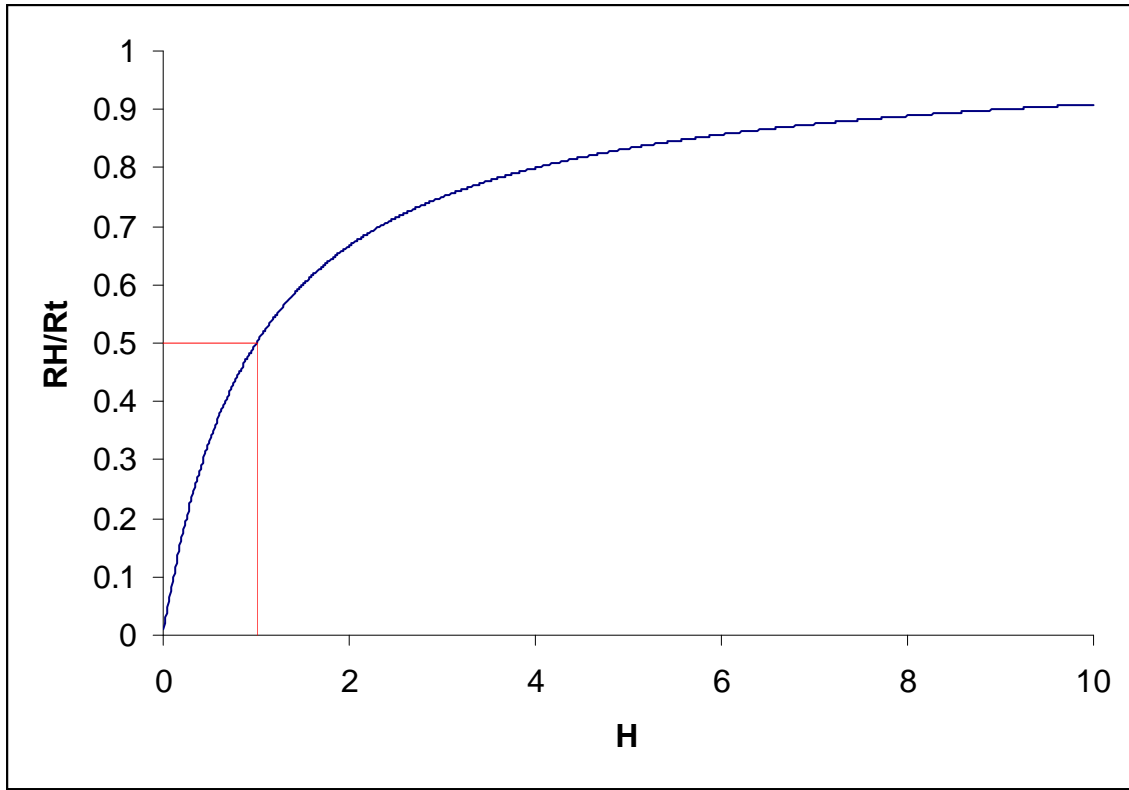
Bu ifadeden R'yi çekip Kd ifadesinde yerine koyarsak,

$$Kd = \frac{(R_t - RH) \cdot H}{RH}$$

ifadesini elde ederiz. Burdan da RH'yi çektiğimizde şu ifadeyi buluruz;

$$RH = R_t \cdot \frac{H}{H + Kd}$$

RH/Rt'yi (İşgal oranı) H'nin fonksiyonu olarak çizelim. Basit oldun diye Kd 1 olarak alındı.



Burda dikkat edilecek bir kaç şey var;

\* H'nin konsantrasyonu Kd'ye eşit olduğunda RH/Rt (işgal oranı) 0,5 oluyor. Bunu bağlanma ifadesinde H'nin yerine Kd yazarak da görebilirsiniz. Burdan Kd için yeni bir tanım geliştirebiliriz: Reseptörlerin yarısının işgaline yol açan ligand konsantrasyonu.

\* H'nin konsantrasyonu arttıkça RH/Rt oranı bire yaklaşıyor. H arttıkça RH artacak ama nereye kadar. Sonlu sayıda Rt var, bunlar işgal edildikten sonra H'yi istediğiniz kadar arttırın daha fazla işgal edemezsiniz.

$$\frac{H}{H + Kd}$$

ifadesinin H sonsuza yaklaşırken bire yaklaştığını görmek mümkün.

\* H'nin konsantrasyonunun Kd'nin oldukça altında olduğu bölgede H ile RH/Rt arasında doğrusal bir ilişki var. Eğer  $H \ll Kd$  ise

$$H + Kd \approx Kd \Rightarrow RH \approx \frac{Rt}{Kd} \cdot H$$

### Bağlanma ve aktivasyon

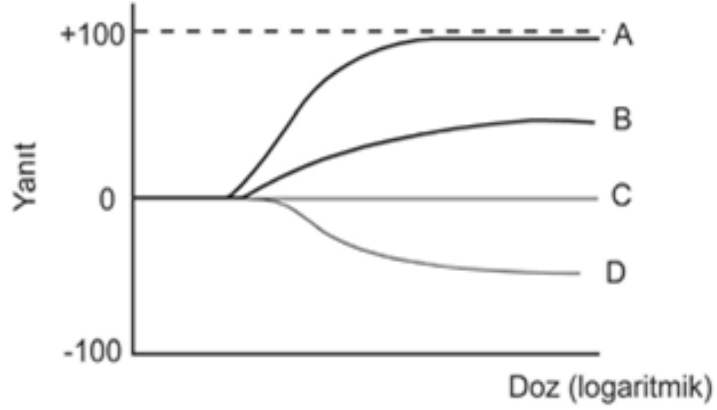
Reseptör ligand bağlanması göz önüne alındığında bağlanmanın birbirinden farklı sonuçları olabilir. Bazı ligandların reseptöre bağlanması reseptörün aktivasyonuna yol açar. Bu tür ligandlara agonist adı verilir. Agonistler efikasilerine (reseptörü aktive etme becerisi) göre full (tam) agonist ve parsiyel (kısmi) agonist olarak sınıflandırılabilir. Parsiyel agonistler aynı miktarda reseptör bağlanmasında reseptörü full agoniste göre daha az aktive edebilen ligandlardır.

Reseptöre agonistin bağlandığı yerden bağlanan ama reseptörü aktive etmeyen ligandlara antagonist adı verilir. Antagonistler aynı bağlanması için agonistle yarıştığından (ortosterik etkileşim) agonistin etkinliğini azaltırlar. Bir çok ilaç etkilerini antagonizma üzerinden

gösterir. Örneğin Beta blokürler beta adrenerjik reseptörleri bloke ederek adrenalin ve noradrenalin'in etkisini azaltır. Antihistaminikler Histamin 1 reseptörünü bloke eder ve şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçları büyük çoğunluğu dopamin 2 reseptörünü bloke eder.

Eğer bir ligand bağlandığında reseptörün bazal aktivitesini azaltıyorsa "invers agonist" adı verilir.

Full Agonist (A)  
Parsiyel Agonist (B)  
Nötral Antagonist (C)  
Ters Agonist (D)



### Yedek (spare) reseptör kavramı

Reseptör işgali ile yanıt arasında bire bir ilişki olma durumunda yani % 100 yanıt için reseptörlerin % 100'ünün agonistle işgal edilmesinin gerektiği durumda reseptör sayısındaki azalmanın aynı oranda yanıtta da azalma yapması beklenir. Bazı reseptörlerde tersinmez (irreversibl) antagonistler kullanılarak bir dokudaki reseptörlerin bir miktar azaltıldığında ise hala maksimum yanıt elde edilebilmesine rağmen EC50'nin (% 50 yanıtı neden olan agonist konsantrasyonu) sağa kaydığı gözlenmiştir. Dokuda maksimum yanıt sağlayan minimum reseptör sayısından fazla olan reseptörlere yedek reseptör adı verilir. Yedek reseptörlerin önemli bir fonksiyonel sonucu vardır. Yedek reseptörlerin çok olduğu dokuların agonistlere duyarlılığı daha fazladır. Yani aynı yanıt daha düşük agonist konsantrasyonunda elde edilir.

### Allosterik etkileşim

Proteine bağlanan bir ligandın bağlandığı bölgeden farklı bir bölgede etki göstermesine allosterik etkileşim denir. Örnekler:

- Bir çok enzimin aktivasyonunun düzenlenmesinde allosterik ligandlar rol oynar
- Bir tetramer olan hemoglobilin proteininde proteinlerden birine oksijen bağlanması diğerlerinin bağlanma afinitesini değiştirerek oksijen bağlamalarını kolaylaştırır. Bu bire bir bağlanmaya göre daha dik bir bağlanma eğrisine neden olur.
- G proteinine kenetli reseptörlerde hücre dışı bağlanma bölgesine agonist bağlanması, reseptörün hücre içi kısmının G proteinleriyle etkileşip onların aktive olmasına neden olur.