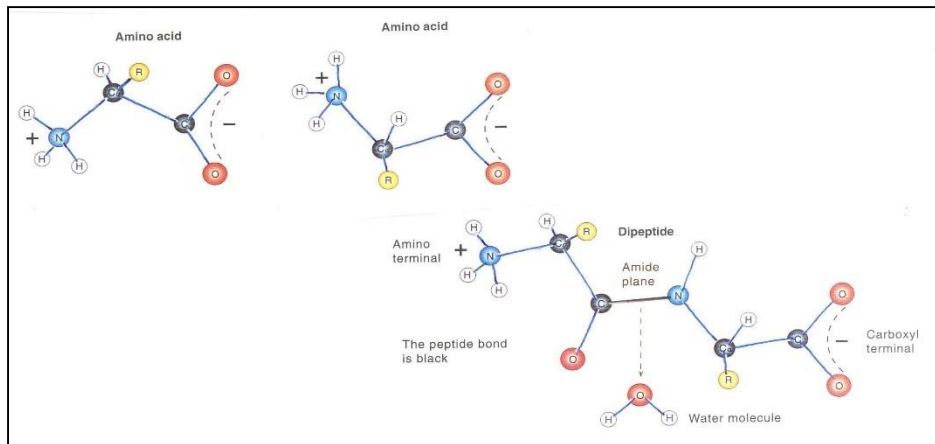
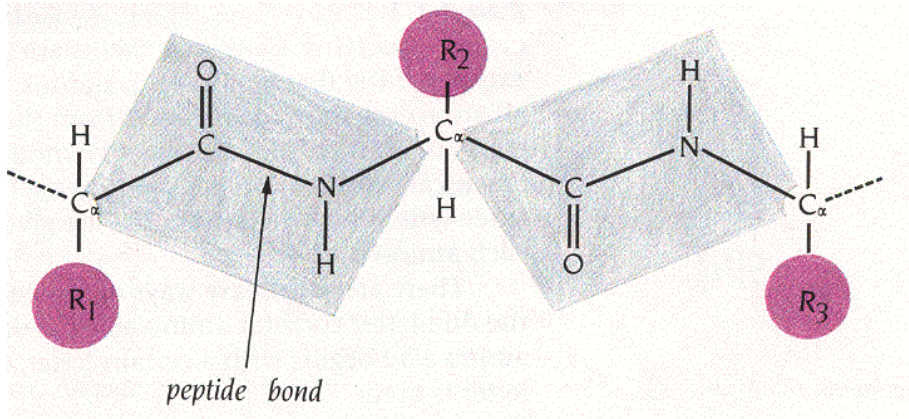


8. Hafta Amino Asitler, Peptidler ve Proteinler:

Prof. Dr. Şule PEKYARDIMCI

PEPTİT BAĞI

Bir amino asidin α -amino grubu 2. bir amino asidin α -karboksil grubuyla reaksiyona girince bir molekül su ayrılarak **dipeptit** oluşur. Bu bağa **peptit bağı** denir. Peptit bağı rezonans etkisinden dolayı kısmen (%40 civarında) çift bağ karakteri gösterir. Sonuçta oluşan (C – N)peptit bağı ve bunlara bağlı olan 4 atom **amit düzlemi** adı verilen bir düzlem üzerinde bulunur. Peptit bağı kısmen çift bağ karakteri taşıdığından, N atomuna bağlı hidrojen atomu iyonlaşamaz veya N atomuna başka bir proton bağlanamaz. Böylece peptitbağı etrafındaki dönüşler kısıtlanır. Bu durum proteinlerin 3 boyutlu yapılarını kazanmalarında önemli rol oynar.



20 veya daha az sayıda amino asit içeren peptidlere **oligopeptit**, daha fazla aminoasitten oluşan peptidlere ise **polipeptit** adı verilir. 50 amino asitten oluşan polipeptit küçük bir protein molekülünü, 3000 amino asit içeren polipeptitte büyük bir protein molekülünü gösterebilir. Örneğin, kas proteini olan miyosin 1750 amino asit içermektedir.

PROTEİNLERİN ÜÇ BOYUTLU YAPILARI

Bir protein molekülünün **primer yapısı** yani amino asit dizilimi, o proteinin amino asit sırasını göstermektedir ve bu dizilim genetik olarak belirlenmektedir. Bir proteinde amino asitlerin sırası çok önemlidir, çünkü proteinlerin uzayda doğal olarak aldıkları **üç boyutlu yapılar** (konformasyonları) bu amino asit dizileri ile belirlenmektedir. Normal fizyolojik koşullarda yani belirli sıcaklık, pH ve iyonik yük sınırları içinde her protein molekülünün belirli bir konformasyonu vardır. Bu moleküler yapı, biyolojik aktiviteye sahip, en dayanıklı ve en kararlı yapıdır. Proteinlerin fonksiyonları, onların üç boyutlu bir yapı içinde atomlarının uygun bir şekilde düzenlenmesi ile yani uygun bir konformasyon kazanmaları ile belirlenmektedir.

1930 yılında **Pauling** ve **Corey**, amino asit ve protein yapısını daha iyi anlayabilmek için x-ışını kristalografisi yöntemini geliştirmiştir. Bu çalışmalar sonucu, atomlar arasındaki uzaklıklar ve açılar belirlenmiş, bunun sonucu olarak da konformasyonları tahmin edilmiştir. Bu çalışmaların en önemli sonuçlarından biri, peptit gruplarının rijit düzlemsel ünitelerden oluştuğunun belirlenmesidir. Peptit bağındaki C ve N atomları arasında kısmi bir çift bağ söz konusu olduğundan serbest bir şekilde hareketleri kısıtlanmıştır. Bu yapıdaki çift bağ bazen C ve O arasında, bazen de C ve N arasında yer almaktadır. Bu yapıların sonucu olarak da peptit bağı rijit bir düzlem oluşturmaktadır. Bu özellik sonucu proteinlerin üç boyutlu yapıları ortaya çıkmaktadır. Protein yan grupları (R), protein ana omurgasının her iki tarafında da yer almaktadır. Proteinlerdeki **α -karbonları**, onların hareket edebildikleri oynak bölgelerdir.

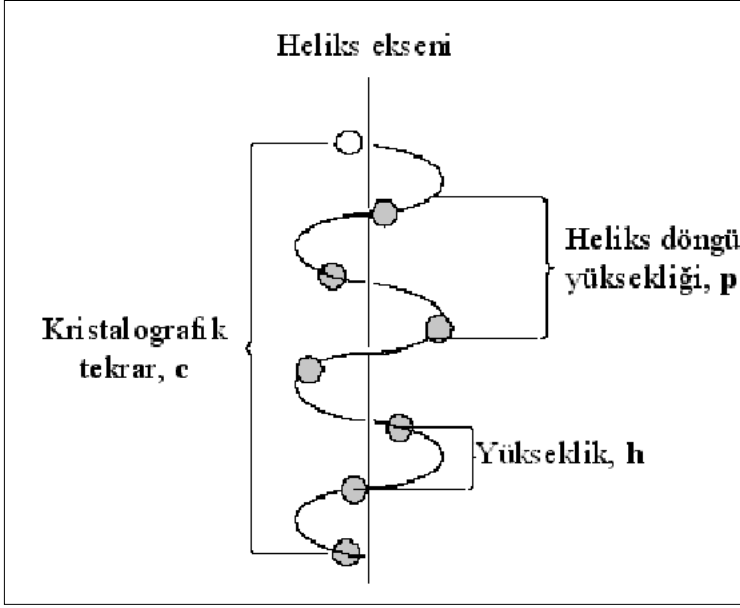
PROTEİNLERİN SEKONDER YAPILARI

Proteinlerin sekonder yapılarında başlıca üç tür yapı gözlenmektedir.

- α -Heliks yapısı
- β -Tabakalı yapı
- β -Döngü yapısı

α - Heliks yapısı

Bu yapıda polipeptit zinciri bir ana ekzen etrafında kıvrılarak ilerler ve yan zincirler de dışardan α -heliks kıvrımları boyunca devam eder. Bu yapıda bulunan karbonil oksijeni ve peptit azotuna bağlı H atomu α -heliksekzenine paralel durumdadır ve aralarında H bağı oluştururlar. Her dört amino asit arasında oluşan bu Hidrojen bağları ile α -heliks yapı daha dayanıklı hale gelmektedir.



Şekil: basit helikal molekül

β - Tabakalı yapı

Proteinlerin sekonder yapısında görülen ikinci yapısal özellik β -tabakalı yapı şeklindedir. Pauling ve Corey, β -keratin ve ipek fibroin proteini üzerindeki çalışmaları sırasında protein yapısında periyodik olarak devam eden bu yapıyı ortaya çıkarmışlardır. Bu yapıyı gösteren proteinlerde amit düzlemleri birbiri ardı sıra tabakalar halinde devam eder. Heliks yapıda bir amino asidin katılmasıyla heliksekzeninin boyu 1.5 \AA uzarken, β -tabakalı yapıda bu boy uzaması 3.5 \AA kadar olmaktadır.

Glutamik asit, alanin ve lösin gibi amino asitler α -heliks oluşumunu desteklerken, valin ve izolösin gibi amino asitler β - tabakalı yapı oluşturma eğilimindedir.

β -döngü Yapısı

Glisin, asparajin ve prolinamino asitleri ise β - döngü yapısını oluşturmayı tercih ederler. Bu durumda polipeptit zinciri 180 derece yön değiştirir.

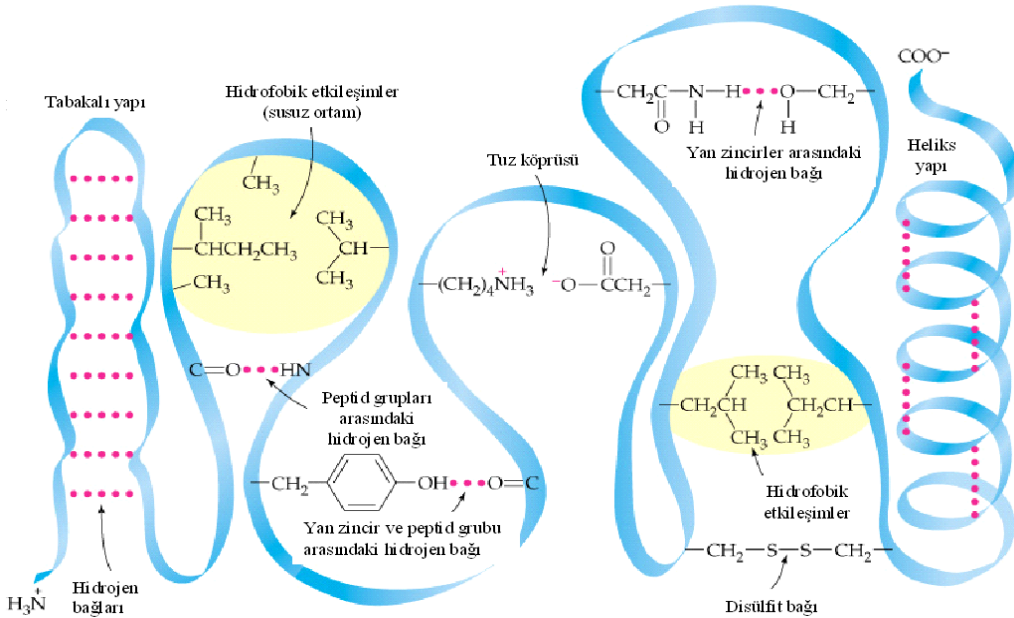
Valin ve izolösindeki gibi β -karbon atomundaki dallanma sterik engelleme nedeniyle α -heliks yapısını kararsızlaştırma eğilimindedir. Bu hidrofobik artıklar, çoğunlukla yan zincirlerin ana zincir düzleminde çıkıntılar oluşturduğu β -tabakalı yapılarında yer alırlar. Serin, aspartik asit ve asparajin α -heliks yapısını bozucu özelliktedir. Prolin genellikle, sterik engellemeden dolayı α -helikslerin iç kısımlarında yer almazlar.

PROTEİNLERİN TERSİYER YAPILARI

Proteinlerde görülen üçüncü yapı şekli ise **tersiyer yapılarıdır**. Doğal durumda her protein molekülü karakteristik üç boyutlu yapı göstermektedir. Proteinler ancak bu özel yapıları sayesinde fonksiyonlarını yapabilmektedir. Fonksiyon yapan bu proteinler sekonder yapı özellikleri olan α -heliks ve β -tabakalı yapılarının dışında bir takım daha farklı kıvrılma ve bükülmeler yaparak kendilerine has olan tersiyer yapılarını kazanmaktadır. Örneğin, miyoglobin proteininin tersiyer yapısı içinde α -heliks ve β - tabakalı yapıyla birlikte rastgele kıvrılma ve bükülmeler de bulunmaktadır. Yani molekül her üç yapısal şeklin karışımı olarak ortaya çıkmaktadır. Tersiyer yapısında katlanıp, kıvrılıp bükülen hemoglobin molekülü küresel bir şekil almaktadır. Miyoglobin molekülünün bu yapısı değiştirilecek olursa, proteinin tersiyer yapısı bozulduğundan protein fonksiyon gösteremeyecektir.

Proteinleri tersiyer yapılarında dayanıklı tutmaya yarayan bağlar :

- Hidrojen bağları
- Disülfür bağları
- İyonik bağlar ve elektrostatik etkileşimler
- Van der Waal's kuvvetleri
- Non polar yan zincir etkileşimleri



İki amino asit arasında meydana gelen hidrojen bağı, bir amino asidin amino azotu hidrojeni ile diğer amino asidin karbonil oksijeni arasında **hidrojen bağı** oluşmaktadır. Ayrıca iki

sisteinamino asidi arasında da **disülfür bağı** oluşarak bir kovalent bağ ile birbirine bağlanırlar. **İyon ve tuz bağları** ise, iyonlaşarak (+) ve (-) yük oluşturan iki amino asit arasında oluşur, örneğin aspartikasitin ikinci karboksil grubu ile lizinine-amino asidi arasında **iyonik bir bağ** oluşabilmektedir.

Hidrokarbon yan grubu taşıyan amino asitler, örneğin valin, leusin, izoleusin ve fenilalanin arasında meydana gelen **apolar etkileşimler** de proteinlerin üç boyutlu yapılarını oluşturmalarında önemli roller oynamaktadır.

PROTEİNLERİN KUATERNER YAPILARI

Bazı proteinler tersiyer yapılarını kazandıktan sonra iki veya daha fazla polipeptit zinciri bir araya gelerek daha ileri bir yapısal düzenlemeye giderler. Bu ortak yapıda bulunan her protein birimine **subünite** (alt ünite) veya **monomer** adı verilmektedir. Proteinlerin büyük bir kısmı biyolojik aktivitelerini ancak bu yapıyı kazandıktan sonra gösterebilirler. Çeşitli etkenlerle bu ortak yapı bozulursa proteinler alt ünitelerine ayrılır ve fonksiyon göremez hale gelirler. İnsülin, alkol dehidrogenaz, histidindekarboksilaz, fumaraz, glutaminsentetaz gibi proteinler **kuaterner yapı** gösteren proteinler arasındadır.

AMİNO ASİT DİZİLİMİNDE MUTASYONEL DEĞİŞİMLER

Belirli bir (tür) organizmanın içerdiği bir proteinin amino asit dizisi o türün tüm bireylerinde aynıdır. Örneğin, Hemoglobin tüm sağlıklı insanlarda aynı amino asit dizisine ve konformasyona sahiptir. Ancak bazen gen düzeyinde oluşan bir mutasyonla 1 veya 2 amino asitin yerine farklı amino asitler geçebilir. Normal bireydeki hemoglobin ile orak hücreli anemi hastası bir bireydeki hemoglobin arasında sadece tek bir amino asit farklıdır. β zincirinin 6. amino asidi normal bireylerde glutamik asit iken hasta bireylerde ise valin'dir.

Esansiyel Amino Asitler

Protein yapısındaki 20 amino asitten sekiz tanesini organizma sentezleyemez ve bunların dışardan alınması gerekir. Bunlara esansiyel amino asitler adı verilir.

Bunlar valin, leucin, izoleucin, treonin, metiyonin, fenilalanin, triptofan ve lizindir.

Amino asitlerin fazlası depolanamaz. Azot dengesini korumak üzere hergün belirli miktarlarda amino asidin proteinler şeklinde alınması gerekir. Vücut için gerekli olan ve azot içeren maddeler de amino asitlerden sentezlenir. Amino asitlerin fazlası metabolik yollardan karbohidrat ve yağ asitlerine çevrilir.

PROTEİNLERİN DENATÜRASYONU

Protein molekülleri, biyolojik aktivitelerini ancak belirli pH ve sıcaklıktaki ılıman koşullar altında gösterebilirler. Bunun dışındaki durumlarda üç boyutlu yapıları bozularak fonksiyon göremez hale gelirler. Peptit bağları parçalanmadan bir proteinin üç boyutlu yapısının bozulup aktivite gösterememesi durumuna **denatürasyon** adı verilmektedir. Proteinler, genellikle 50⁰C'n üzerindeki sıcaklıklarda, pH 4 altında ve pH 10 üzerinde denatüre olmaktadır. Daha sert koşullarda denatürasyon uygulanacak olursa, örneğin yumurtanın pişirilmesi sonucu yumurta akı proteini koagüle olur, bunu tekrar eski durumuna getirmek mümkün değildir, bu denatürasyona da **tersinmez denatürasyon** adı verilmektedir. Denatüre haldeki proteinlerin bozulmuş üç boyutlu yapılarının yeniden biyolojik aktivite gösterebilir hale geçmesine **renatütasyon** adı verilmektedir.

