



PROTEİNLER



Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ

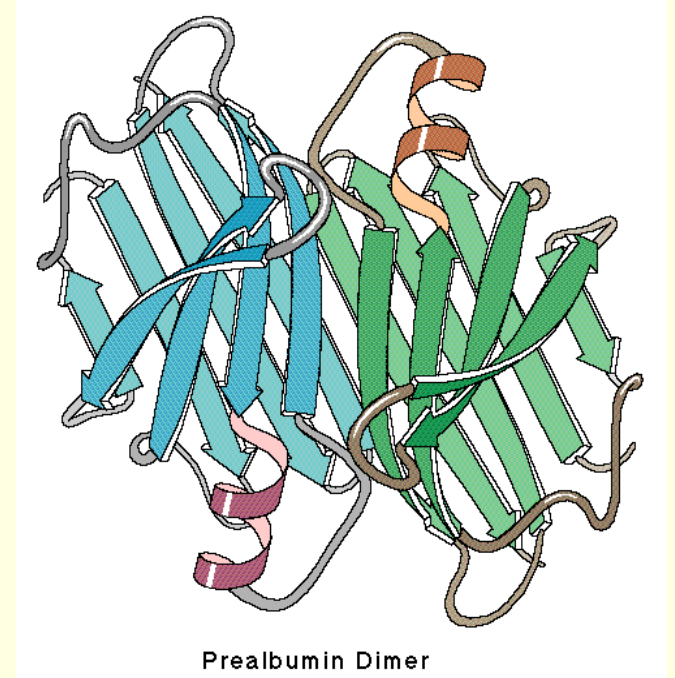
altintas@veterinary.ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi

Veteriner Fakültesi-Biyokimya Anabilim Dalı

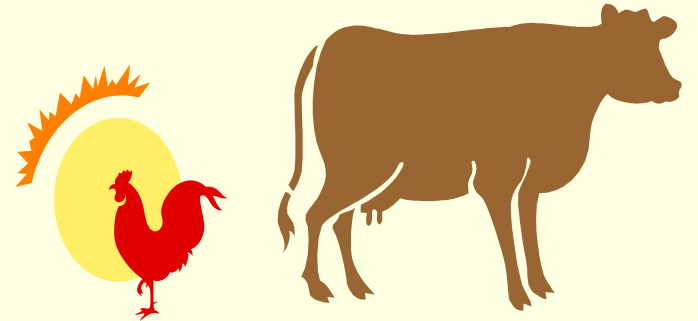
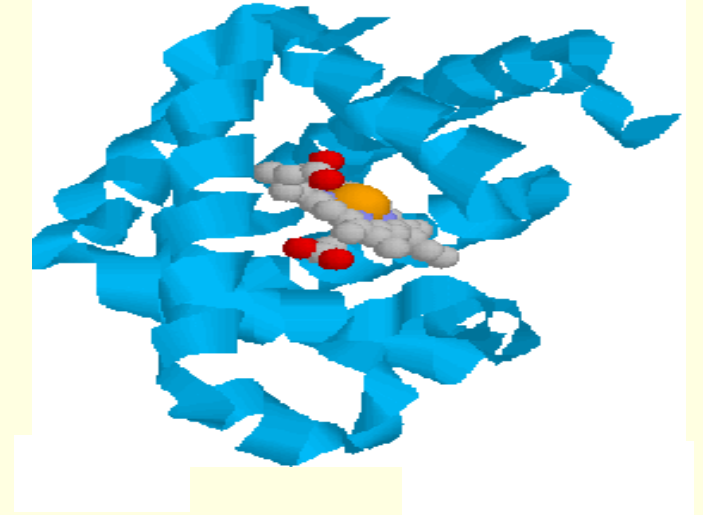
III. Proteinler

- Yunanca “*proteios*” kelimesinden türetilmiş ve “en önemli” yada “en önde yer alırım” manasındadır.
- Proteinler bir veya birden çok polipeptid zincirden oluşmuş polimerlerdir.
- Amino asitler proteinlerin temel yapısal üniteleridir.
- Proteinler:
 - Besinseller
 - Enzimler
 - Yapısal proteinler olarak önemlidirler.



Protein kuruluđu

- Proteinler,
C : %50,
O : %23,
N : %16 ⇒ **Biyolojik sıvılarda**
H : %7 **toplam Nx6,25=T-**
protein
S %0-3, P %0-3, iz miktarlarda Fe, Zn ve Cu içerirler.
- Proteinlerin genel kimyasal formülü
⇒ **C₄₀H₆₂N₁₀O₁₂**
- Proteinler hayvanlarda canlı maddeye miktar olarak en çok katılan yapı taşlarıdır.
- **Karaciğer, kas ve böbrek** %78-80
- Taze kas % 18-20,
- **kan plazması** % 6.5-7.5
- beyin % 8,
- yumurta sarısı % 15,
- yumurta akı % 12,
- **inek sütü** % 3.3
- çeşitli peynir türleri % 14-49 protein içerirler



Protein Fonksiyonu

- Proteinler çeşitli biyolojik görevlere sahip çok kompleks moleküllerdir
- Farklı proteinler amino asitlerin farklı dizilişleriyle mümkündür (**EVCİL** ve **CİLVE** gibi)
- Sindirim enzimleri, biyolojik deterjan, pupa, yün, tırnak, boynuz, yumurta akı, et, dokuma kumaşlar (bitkisel protein) örnek oluştururlar.

Protein tipi	Örnek	Durum
Katalizör	Enzimler	Mide pepsin
Taşıma-Depolama	Hb, Mb, Tf	Eritrosit, kan
Koordineli hareket	Aktin, miyozin	Kaslar
Mekanik destek	Kollagen, elastin	Kemik, tendon
İmmun koruma	Antikor, fibrinojen	Kan,
Sinirsel iletim	Rodopsin, reseptör	Retina, hücre
Büyüme-farklılaşma kontrolü	Hormonlar, G-proteinler	Kan, hücre
Ekzotik proteinler	Antifriz proteinler	Dokular (balık)
Kan pıhtılaşma	Trombin, Fibrin	Kan
Pompa veya kanal	Na-K-ATP'az	Hücre zarı

Besinsel proteinlerin biyolojik değeri

- Bir proteinde biyolojik değeri belirlemede iki faktör dikkate alınır:
 - **Kolay sindirilebilirlik**
 - **İçerdiği zorunlu amino asit miktarı ve çeşitliliği**
- Bu açıdan hayvansal proteinler bitkisel proteinlere nazaran daha değerli olduğu söylenebilir

Besin	Biyolojik değer
Süt	100
Yumurta	95
Sığır eti	80
Peynir	75
Patates	71
Pirinç	68
Buğday	42
Fasulye	40-45

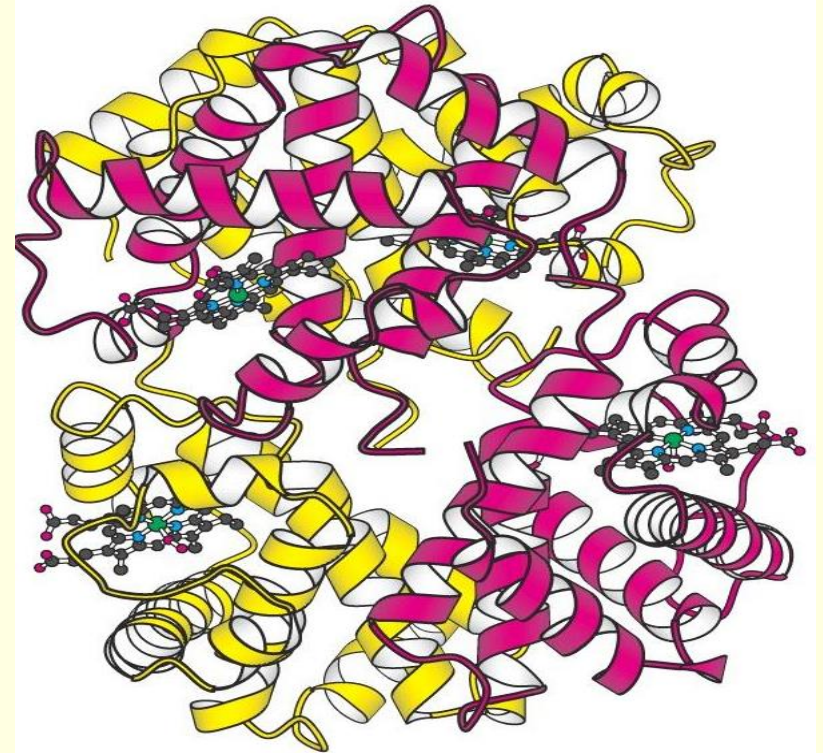


İnsanda ve bazı hayvanlarda zorunlu amino asitler

Zorunlu AA	Rat	Köpek	Fare	Tavuk	İnsan	Domuz
	7 (9)	9	(9)	(11-12)	8	(10)
Val	+	+	+	+	+	+
Thr	+	+	+	+	+	+
Ileu	+	+	+	+	+	+
Met	+	+	+	+	+	+
Trp	+	+	+	+	+	+
Lys	+	+	+	+	+	+
Leu	0 (+)	+	+	+	+	+
Phe	0 (+)	+	+	+	+	+
His	0 (+)	+	+	+	0	+
Arg	0 (\pm)	\pm	0	\pm	0	+
Tyr	+ (0)	0	0	0	0	0
Glu	0	0	0	+ ?	0	0
Gly	0	0	0	+	0	0

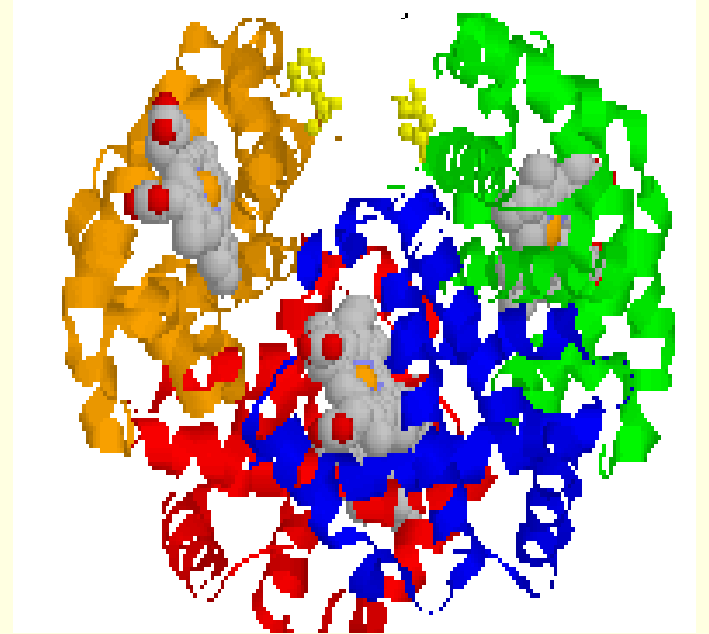
A. Proteinlerin Genel Özellikleri

- **Yapı:** 20 aa repertuarından oluşan dallanmamış polimerler
- **Boyut:** Bir polipeptidde aa sayısı 50-38000 arasında değişir Bu moleküllerin kütleleri 6-4200 kDa arasındadır
- **Organizasyon:** Kompleks proteinler çok sayıda benzer polipeptidden yada birkaç farklı polipeptidin karışımından oluşur
20 Amino asit farklı yapı ve boyutta yaklaşık 100,000 farklı protein oluştururlar !



Proteinler 20 α -amino asidin repertuarıdır

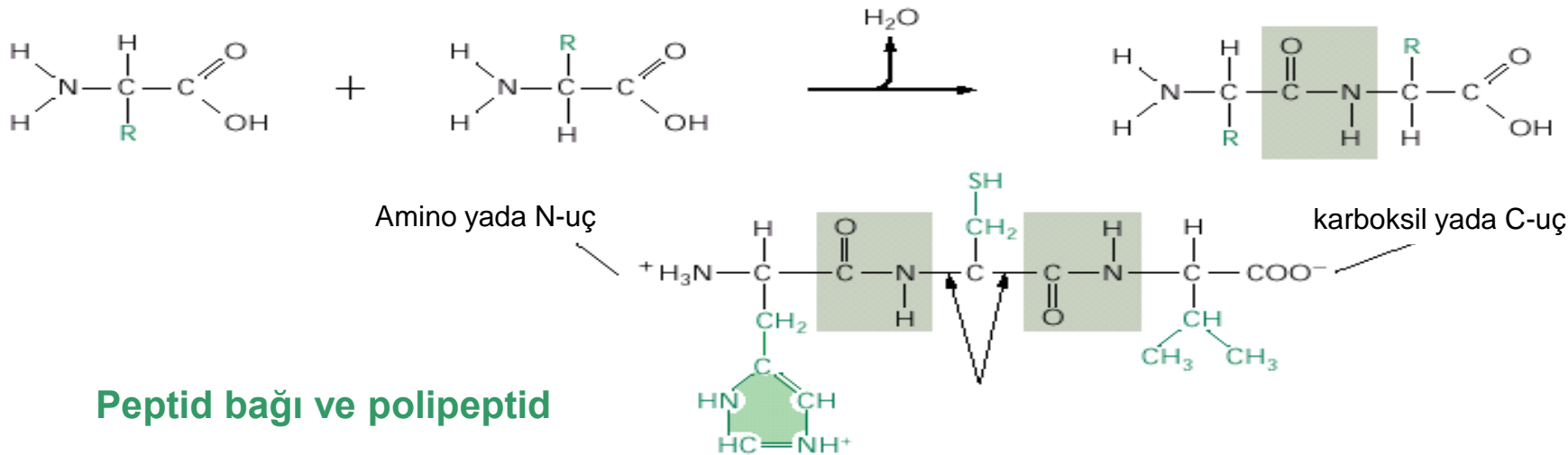
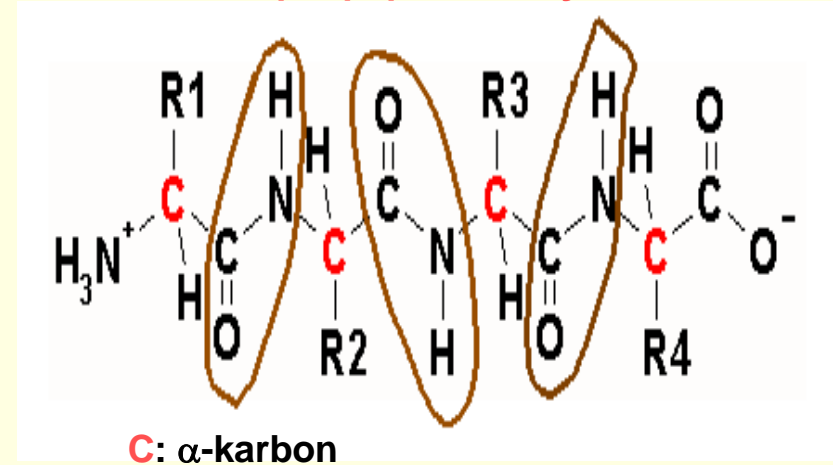
- Yirmi çeşit yan zincir amino asitlerde boy, yapı, yük, hidrojen bağı oluşturma kapasitesi ve kimyasal reaktiviteyi değiştirerek proteinleri kurarlar.
- Gerçekten, bakteriden insana kadar tüm türlerde bütün proteinler 20 amino asitten kurulur.
- Proteinlerin bu temel alfabeti yaklaşık iki milyar yaşındadır.
- Proteinlerin dikkat çekici fonksiyonları 20 amino asidin çeşitli bloklar inşa etmeleri sonucudur. İşte bu bloklar amino asitlerin repertuarıdır



Amino asitlerin Polipeptidlere polimerizasyonu

- Amino asitlerin polipeptid yapıya polimerizasyonu bir amino asidin $-\text{COOH}$ grubu (yada polipeptidin kendisi) ile bir diğesinin $-\text{NH}_2$ grubu arasından su çıkışı ile olur
- Bu reaksiyondan bir **peptid bağı** meydana gelir.
- Hücrelerde, bu reaksiyon enzim ve ribozomlarla katalizlenir.

Bir polipeptidin kimyası



Polipeptid zincirin diziliş izomeri

- Canlı organizmalarda mevcut farklı tür proteinlerin toplam sayısı 10^{10} - 10^{12} kadardır.
- Böylesine büyük bir rakam 20 amino asitten ancak farklı diziliş suretiyle elde edilebilir.
- İki amino asitten oluşmuş bir dipeptid için iki diziliş izomeri mümkündür:
 - N-uç amino asit A olan A-B dizilişi
 - N-uç amino asit B olan B-A dizilişi.
- Bir tripeptidde 6 diziliş izomeri söz konusudur:
ABC; ACB; BAC; BCA; CAB ve CBA.
- Dört amino asitten oluşmuş bir tetrapeptid için $4 \times 3 \times 2 \times 1 = 24$ farklı diziliş söz konusudur.

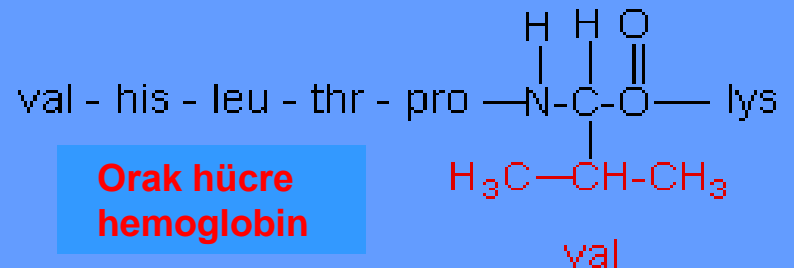
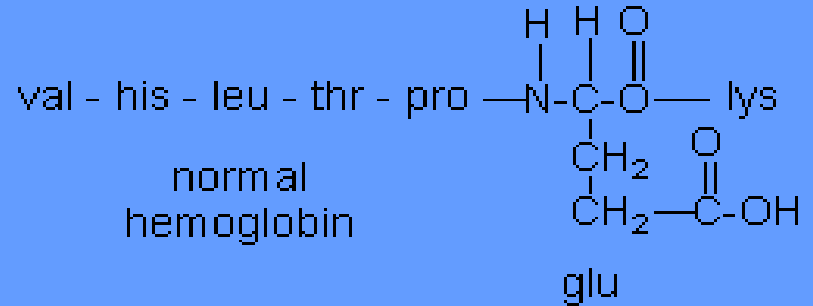
Polipeptid zincirin diziliş izomeri

- Farklı 20 aa'ten oluşmuş bir polipeptid için aa'lerin herbirinin bir kez yer alması durumunda diziliş sayısı $20! = 20 \times 19 \times 18 \times 17 \times \dots \times 3 \times 2 \times 1 = 2 \times 10^{18}$ olarak hesaplanır
- Ancak, bu örnekte sadece küçük bir peptid zinciri (2,6 kDa) dikkate alınmış ve her aa bir kez katılmıştır.
- Molekül ağırlığı 34 000 olan eşit sayıda ve farklı 12 amino asitten kurulmuş bir protein dikkate alınırsa 10^{300} diziliş izomerinin mümkün olabileceği hesaplanır.
- 29 harfli bir alfabe kullanılarak elde edilebilecek kelime sayısı gibi 20 farklı amino asit kullanılarak hemen hemen sınırsız sayıda farklı protein elde edilebilir.
- Yüz amino asitten oluşan bir polipeptid zinciri için $20^{100} = 10^{130}$ diziliş izomeri mümkündür.

Amino asit sırasının bilinmesi birkaç nedenle önemli

- Proteinin etki mekanizmasının anlaşılmasında ve açıklanmasında,
- Proteinlerin üç boyutlu yapılarının incelenmesinde,
- **Moleküler patolojide:** Orak hücreli anemide Hb'in β -zincirinde 6. sıradaki **glu** yerine **val** geçer
- **Moleküler paleontolojide:** Bir proteinin amino asit sırası onun evrimsel tarihini yaklaşık olarak ortaya koyar. Ortak bir ataya sahip proteinler benzer amino asit sırası ile değerlendirilirler. Evrimde moleküler olayların amino asit sıralanışını izlediği sanılmaktadır.
- Çeşitli protein zincirlerinde amino asit sırası bakımından büyük çakışmalar olabilir. Bu durumda **Homolog proteinler**den söz edilir. Peptid zincirlerinin benzerliği bu proteinlerin evrim süresince birbirinden türedikleri varsayımı ile açıklanır

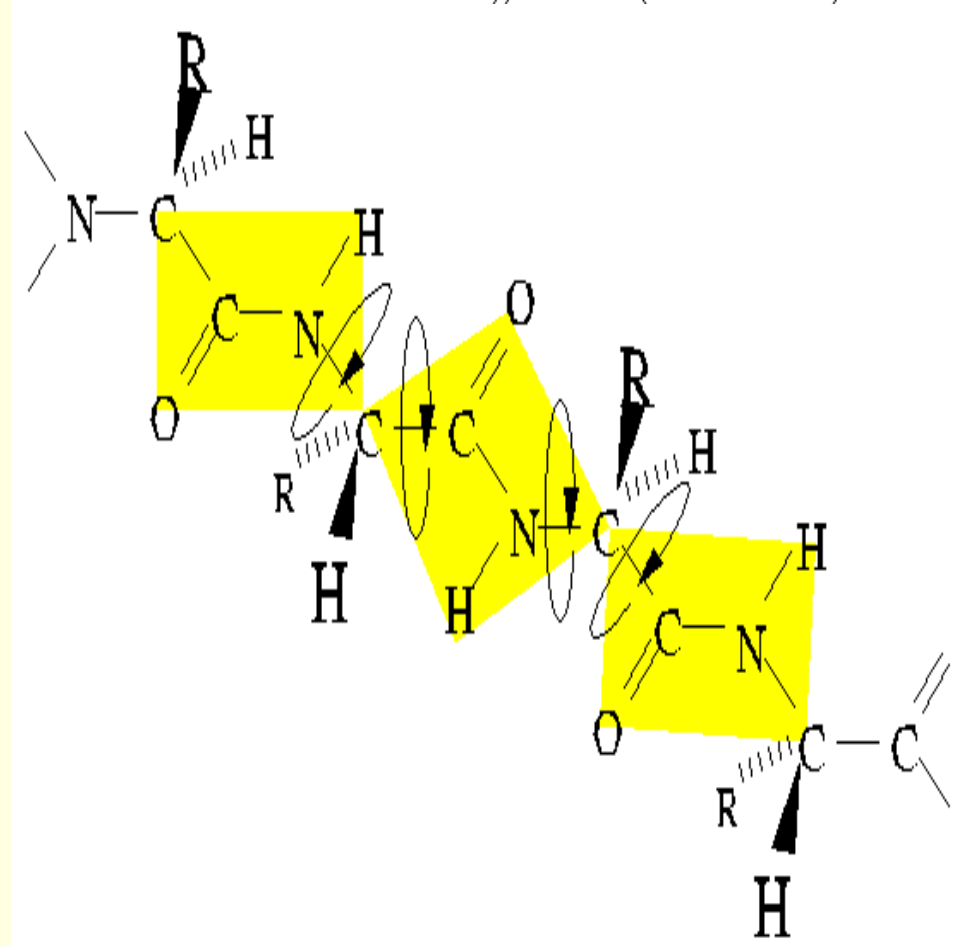
Orak hücre anemisi



Proteinlerde Konformasyon (üç boyutlu yapı = 3D yapı)

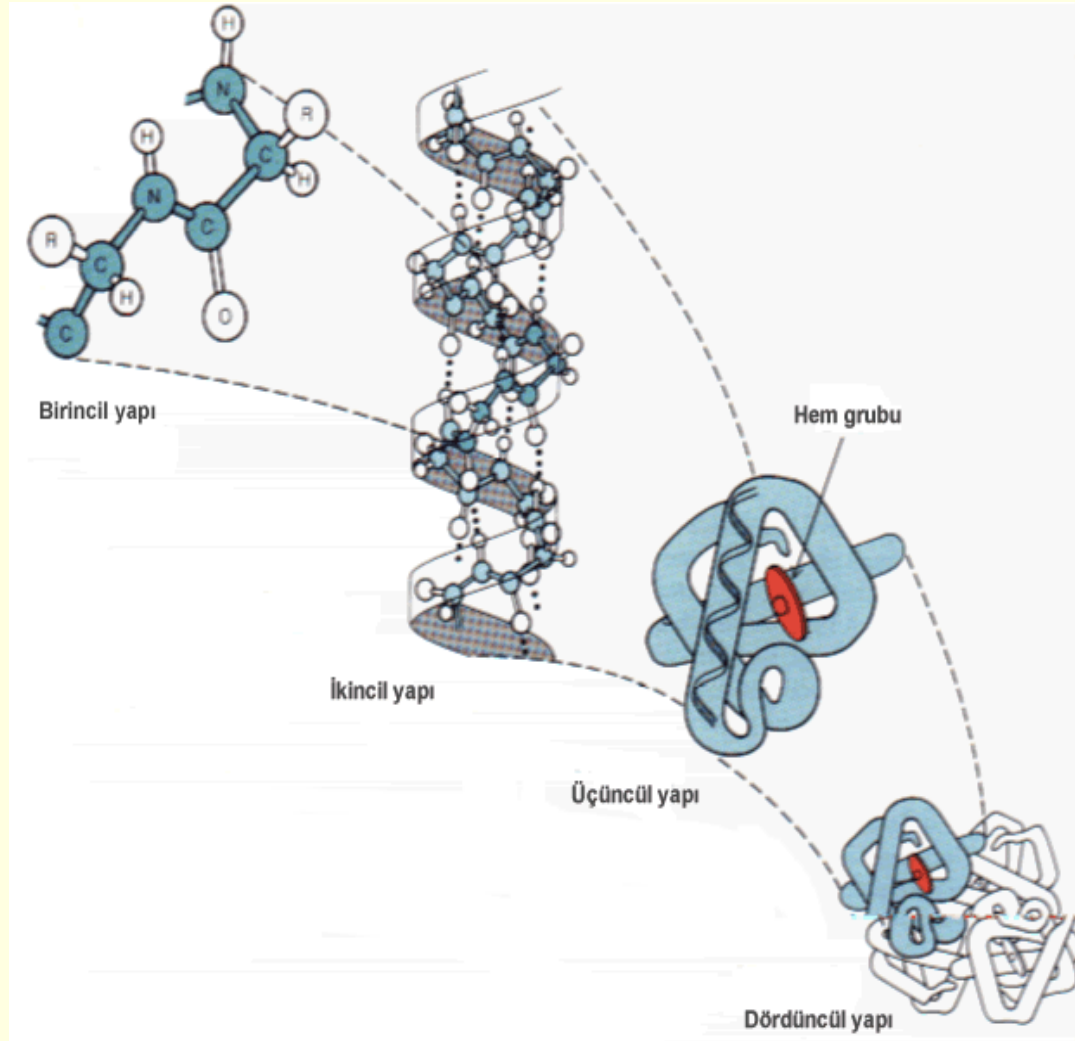
Proteinler;

- Belirli bir kimyasal yapıya ve molekül ağırlığı,
 - Genlerle belirlenen bir tek amino asit dizisine:
- DNA \longrightarrow RNA \longrightarrow PROTEİN
- İyi belirlenmiş üç boyutlu bir yapıya (*konformasyon*) sahiptir
 - *Konformasyon*, basit bağlar etrafında mümkün olan dönmeler sonucunda bağlarda kopma olmaksızın çok çeşitli pozisyonlarda bulunabilen grupların uzaysal düzenini ifade eder.



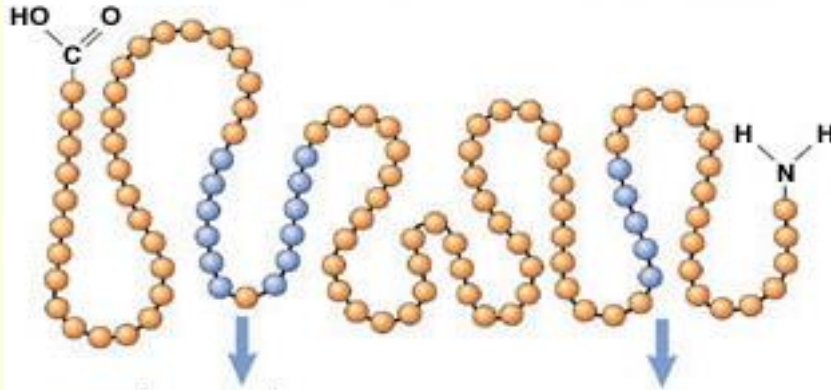
3D Yapı

- **Konformasyon;** proteinlerde daha çok ikincil, üçüncül ve dördüncül yapıların beraberliğini ve bütünlüğünü izah eder.
- Ve proteinin görevi ile (taşıma, katalizleme vb.) sıkı ilişkilidir.

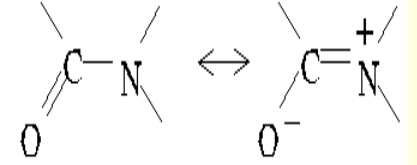


3D yapı

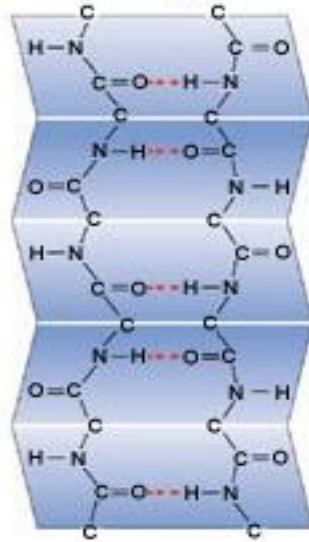
Birincil Yapı



• Peptid bağı



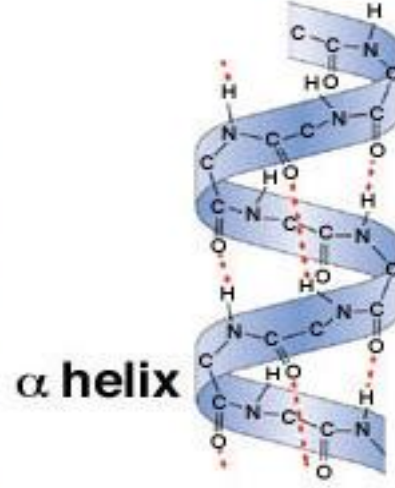
İkincil Yapı



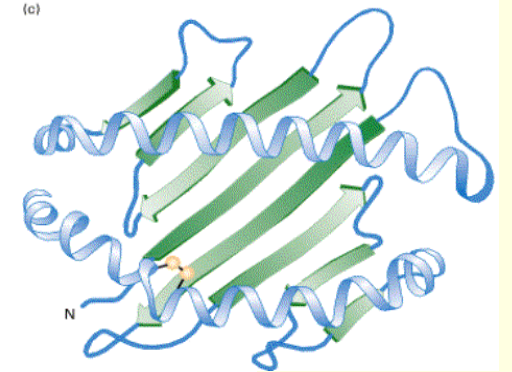
• Hidrojen bağı



β-Tabaka Yapı



α helix



Alfa sarmal yapı ve zayıf hidrojen bağları

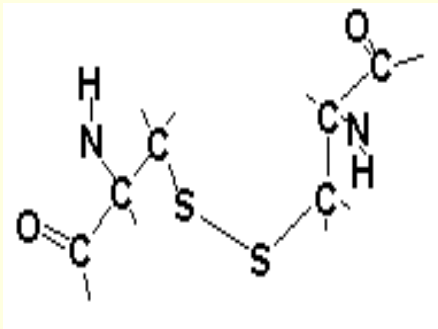
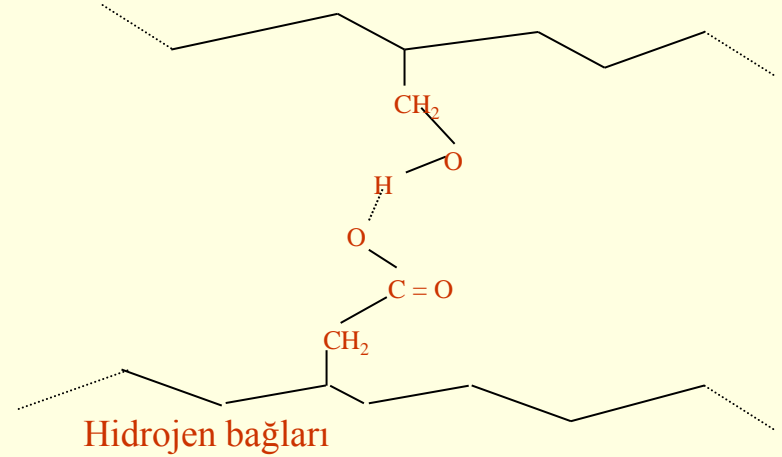
İkincil yapıda amino asit rezidülerinin rölâtif frekansları

Amino acid	α helix	β sheet	Turn
Ala	1.29	0.90	0.78
Cys	1.11	0.74	0.80
Leu	1.30	1.02	0.59
Met	1.47	0.97	0.39
Glu	1.44	0.75	1.00
Gln	1.27	0.80	0.97
His	1.22	1.08	0.69
Lys	1.23	0.77	0.96
Val	0.91	1.49	0.47
Ile	0.97	1.45	0.51
Phe	1.07	1.32	0.58
Tyr	0.72	1.25	1.05
Trp	0.99	1.14	0.75
Thr	0.82	1.21	1.03
Gly	0.56	0.92	1.64
Ser	0.82	0.95	1.33
Asp	1.04	0.72	1.41
Asn	0.90	0.76	1.28
Pro	0.52	0.64	1.91
Arg	0.96	0.99	0.88

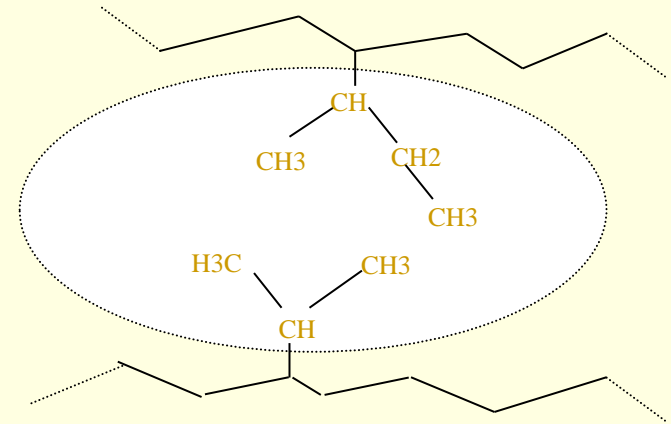
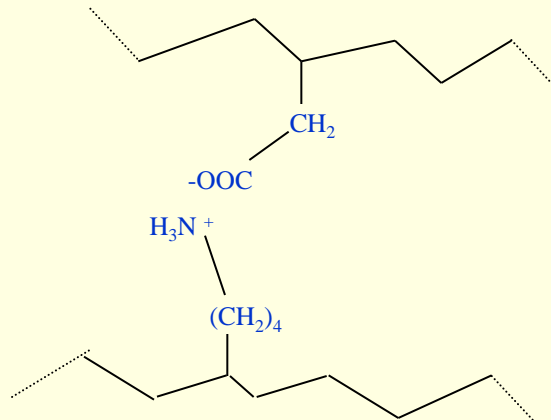
Amino asitler sarmal, -tabaka yapı ve dönme yapabilmelerine göre uyumlu bir şekilde top olarak yerleştirilmiştir. Arginin herhangi bir eğilim göstermez.

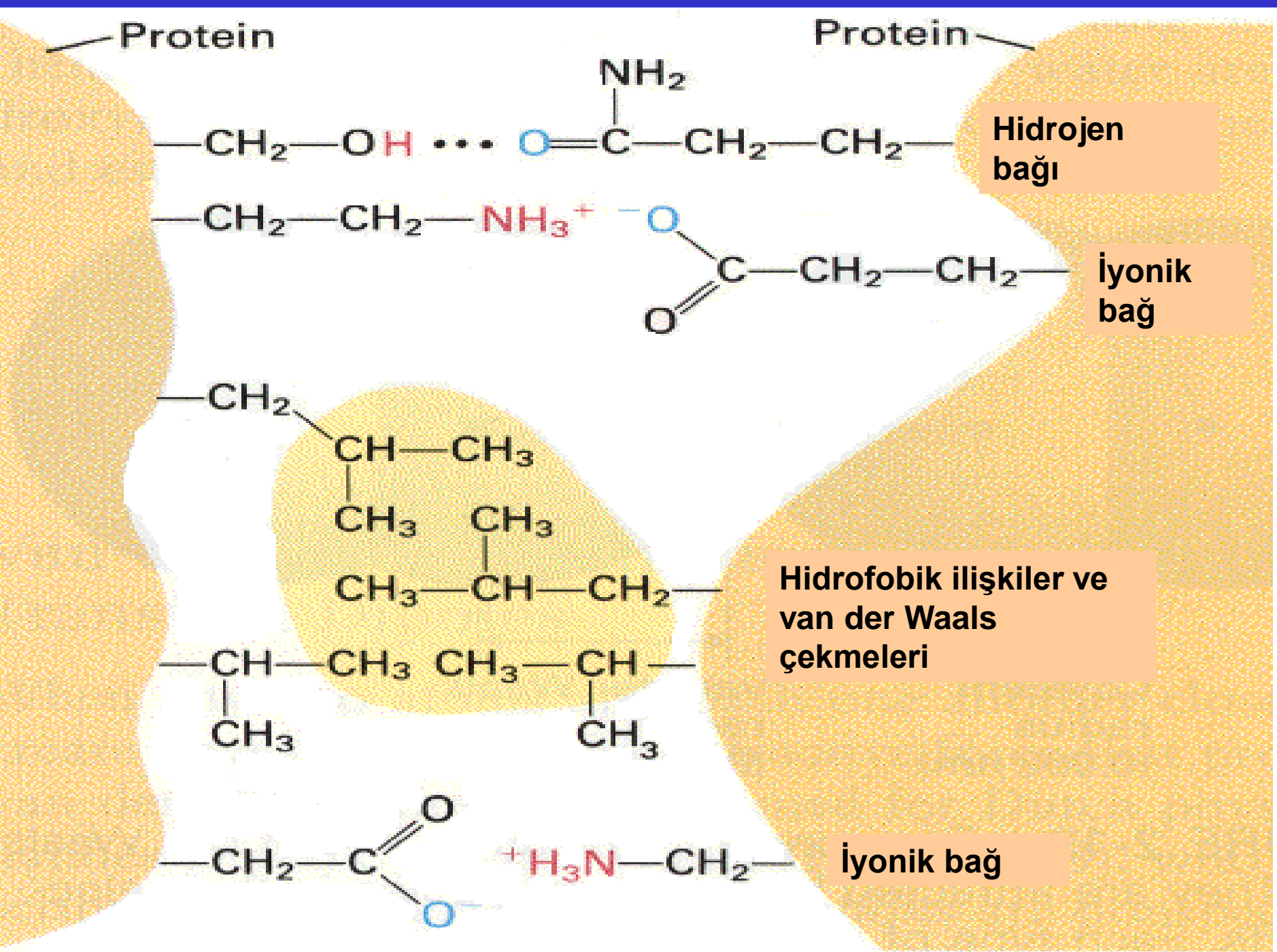
Üçüncül yapıda gözlenen kimyasal bağlar yada çekmeler

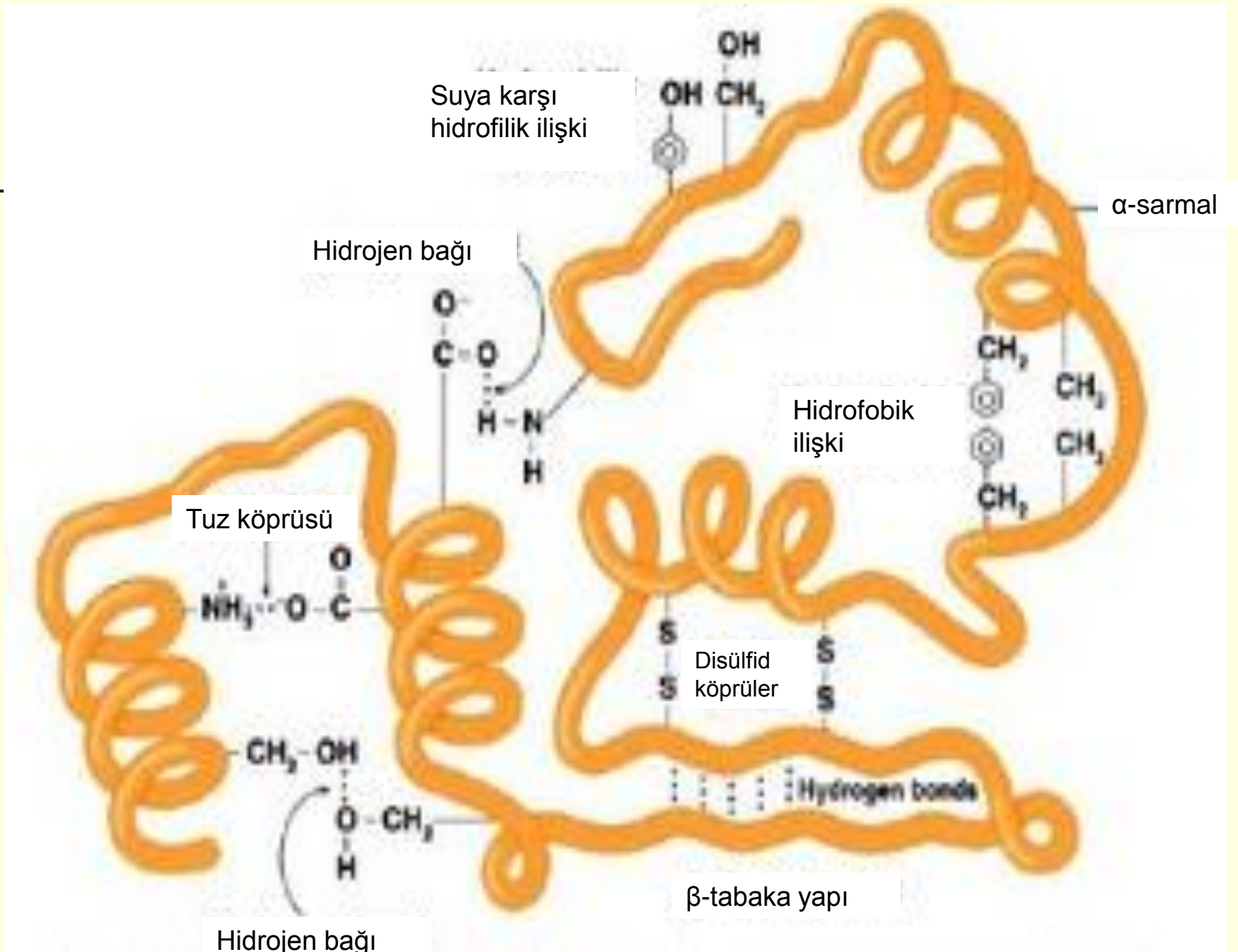
- Amino asitlerdeki iyonik gruplar bazı koşullarda **tuz köprülerini** oluştururlar (Elektrostatik ilişkiler),
- **Hidrojen bağları**,
- **van der Waals çekmeleri**
- Hidrofobik bölgeler arası etkileşimler
- **Disülfid bağları** (kovalan)



Disülfid köprüsü





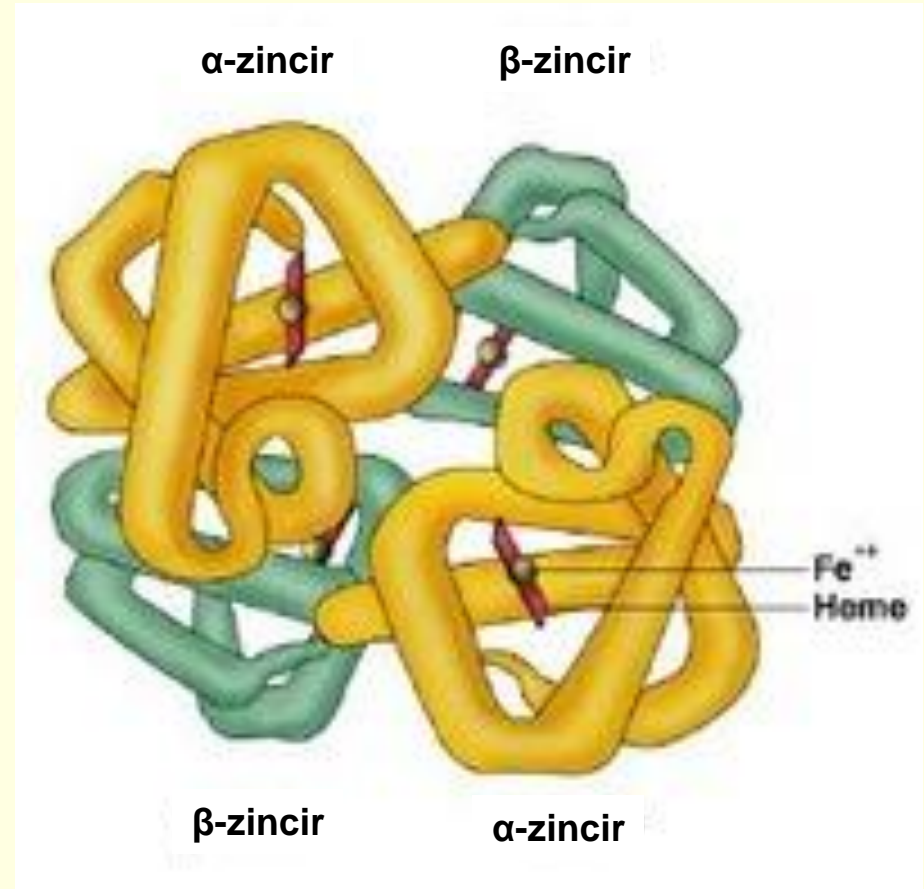


Proteinlerde Dördüncül Yapı

- **monomer** denen protein alt birimlerinin bir araya gelerek salkımlar, topluluklar yapmaları **dördüncül yapıyı** oluşturur.
- **Bu yapı daha çok proteinin polimerizasyonunu yansıtır.**
- Monomerler birbirlerine kovalan bağlanmamalarına rağmen **oligomerik protein sulu çözeltide tek molekül gibi davranır.**
- Proteinin biyolojik görevini yerine getirebilmesi için tüm alt birimlerin bir arada ve bütünlük içinde bulunmaları zorunludur.

Protein (Enzim) (Oligomer yada Polimer)	Monomer Sayısı	Monomer Mol. Ağ.
Aspartat transaminaz (tavuk kalbi)	2	50 000
Yağ asidi sentetaz (güvercin karaciğeri)	2	230 000
Ornitin transaminaz (rat karaciğeri)	4	33 000
Mitokondrial ATP'az (öküz kalbi)	10	26 000
Glutamin sentaz (E.coli)	12	48 500
Glutamat-DH'az (sığır karaciğeri)	40	-

- Dördüncül yapı iki yada daha fazla sayıda üçüncül yapıda altbirim içerir.
- Hemoglobin iki alfa zincir, iki beta zincir içerir.
- Her bir alt birimde Hem grubu kanda taşımak için oksijen bağlar ve dokulara taşır.

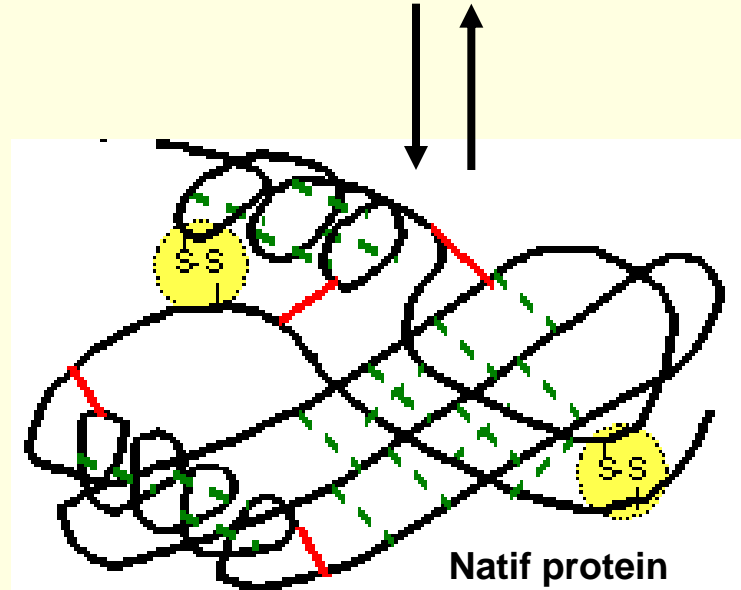


Bir polipeptidin açılması-katlanması

- Bu iki durum arasında geçiş bazı ara ürünleri kapsar ve kendiliğinden olabilir yada protein veya küçük moleküller tarafından kolaylaştırılır
- **Denatürasyon** ikincil ve üçüncül yapının kaybıdır.
- Protein denatürasyonu natif çevrenin bozulmasıyla birlikte olabilir: **sıcaklık artışı**, **aşırı pH**, **üre** yada **etanol** gibi bazı organik molekülün eklenmesi.



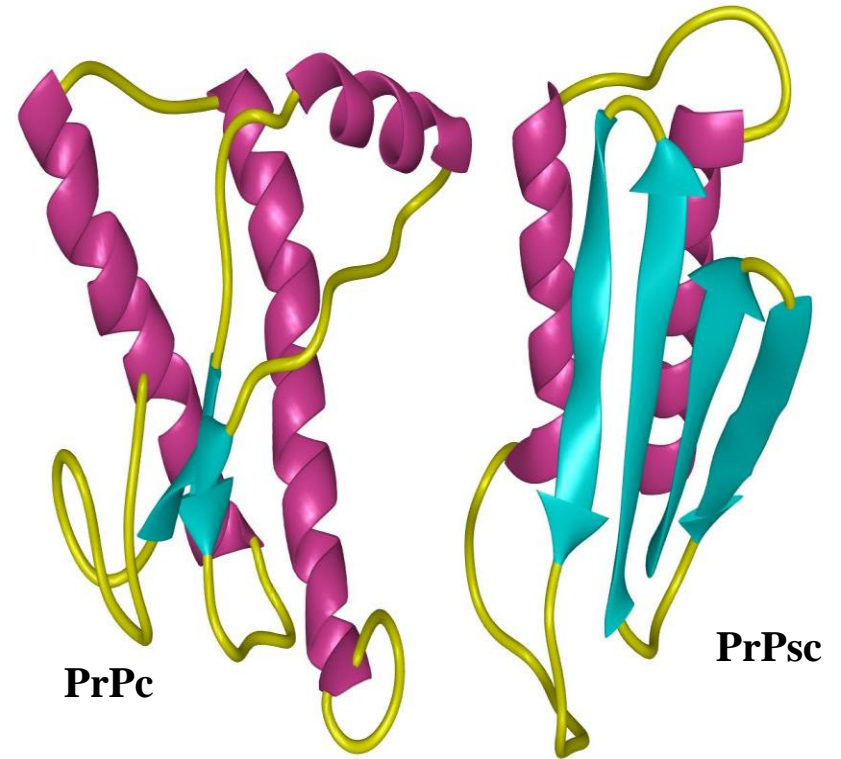
Katlanmamış, (redüklenmiş) protein



Natif protein

Hatalı katlanmış proteinler ve Hastalıklar

- Anormal biçimde katlanmış proteinlere örnek olarak **prion ve amiloid madde** gösterilebilir.
- PrP^c çözünebilir halde α -sarmal yapıdan zengin iken; hastalık yapıcı çözünmez şeklinde (PrP^{sc}) β -tabaka yapıdan zengindir.
- Prion ve amiloid madde kısmen katlanmış ara yapı kümeleşmesi ile şekillenir.
- Hatalı katlanmış proteinler hastalıklara neden olurlar.



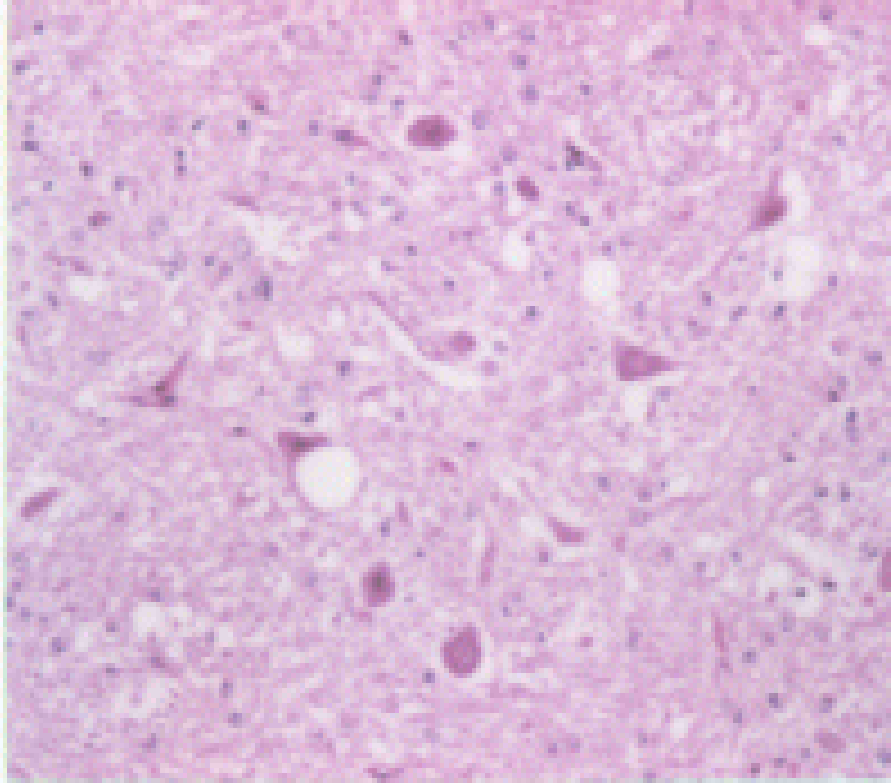
Normal ve Anormal prion proteinler

Çok sayıda hastalık, hatalı katlanma ile ilgili olarak proteinin kümeleşmesi sonucu meydana gelir. Hastalık nedeni olan proteinlerin tümünün beta tabaka yapıdan zengin oldukları kaydedilmiştir

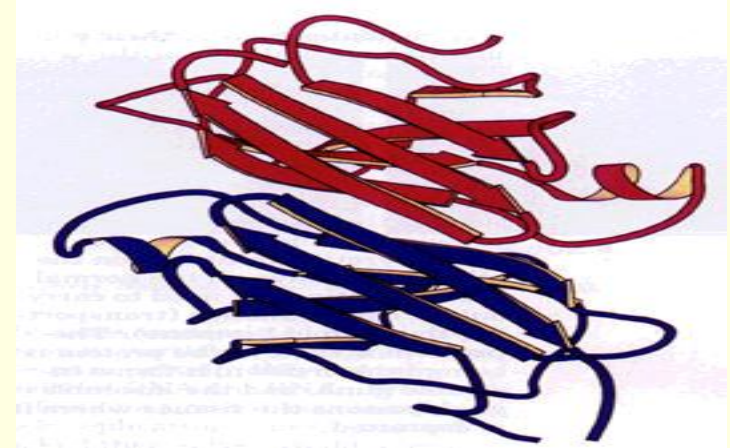
Başlıca protein katlanma hastalıklarının oluşum nedenleri ve mekanizmaları

Hastalık	Protein	Moleküler Bozukluklar
Kistik Fibrozis (CF)	CF transmembran regülatör (CFTR)	Hatalı katlanma, ER'da birikim
Marfon Sendromu (MS)	Fibrilin (FBN-1)	Hatalı katlanma
Nefrojenik Diabetes İnsipidus (NDI)	Vasopresin reseptör (AVPR2)	Hatalı katlanma ve ER'da birikim
Alfa1 Antitripsin Yetersizliği (AAD)	Alfa1 Antitripsin (AA)	Hatalı katlanma ve ER'da birikim
Delidana (BSE); Scrapie (Sc) ve CJD	Prion protein (PrP)	Beyinde birikim (protein saldıktan sonra)
Alzheimer Hastalığı (AD)	Beta-amiloid (A β)	Beyinde birikim (protein saldıktan sonra)
Famlyal amiloidotik polinöropati (FAP)	Transthyretin (TTR)	Mutasyon sonucu hatalı katlanma, birikim
Parkinson Hastalığı (PD)	α -Synuclein (ASN)	
Lewy Cisim Hastalığı (LBD)	Tau	Hatalı katlanma, beyinde kümeleşme birikim
Huntington Hastalığı (HD)	α -Synuclein poliglutamin	
Desmin Depolama Miyopatisi (DSM)	Desmin (D)	Hatalı katlanma, kasta kümeleşme ve birikim
Katarakt	Crystallin	Hatalı katlanma ve gözde birikim
Kanser	P53	Mutasyon sonucu hatalı katlanma, birikim

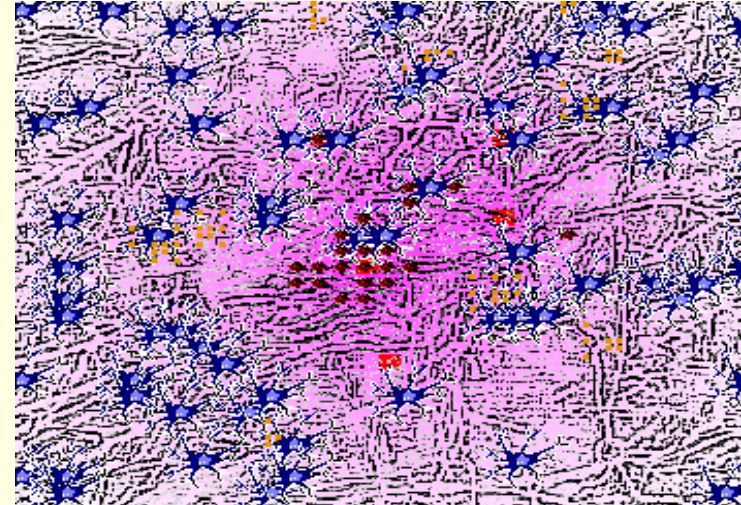
Protein hatalı katlanması ve hastalıklar



Delidana Hastalığı (sığır)



Transthyretin dimeri



Mikroglialarda Amiloid protein birikimi (kırmızı)

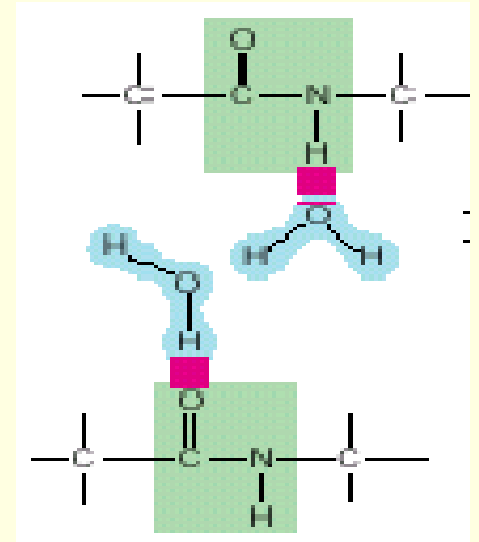
Proteinlerde Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

- Proteinler özellikleri bakımından oldukça değişik olabilirler. Örneğin yumurta akı proteini ısıtmakla denatüre olur, suda az erir ve kolaylıkla reaksiyon gösterir.
- Buna karşın tırnakta bulunan **keratin** erimez, kimyasal olarak nisbeten reaksiyon yeteneği olmayan dayanıklı bir proteindir.
- Protein molekülleri çok büyüktür, nişasta ve glikojen gibi kolloiddir.
- Proteinler saf halde, ısıtılınca erimezler, ayrışırlar ve karakteristik kokulu gazlar çıkararak yanarlar (**tüy yanması**).
- Çeşitli proteinler değişik eritkenlerde (su, sulandırılmış nötral tuz çözeltileri, sulandırılmış asitler veya bazlar, %70-80 alkol, salisilat, yoğun üre çözeltisi ve gliserin vb) erirler.
- **Protein çözeltileri kolloidal ve opal görünüştedir**
- Bir çok protein çözeltisi ısıtıldığında protein molekülleri erimez hale geçip pıhtılaşır (**koagülasyon**).

a) Fiziksel Özellikler

1. **Tad:** Saf proteinler tatlıdır.
 2. **Koku:** Saf proteinler kokusuzdur
 3. **Eriyebilirlik yada Çözünürlük:** Her protein belirli bir çözücüde karakteristik bir erime özelliğine sahiptir. Bir kısmı suda ve tuz çözeltilerinde erimezken (**skleroprotein**), bazıları suda ve tuz çözeltilerinde kolay erir (**albumin**), diğer bazıları ise suda az, tuz çözeltisinde çok erirler (**globulin**).
- Tuzlar bir proteinin eriyebilirliğini azaltabilir veya artırabilir. Protein eriyebilirliğinin artışıında tuzların etkisi “**Salting-inn**” etki;
 - Nötral tuzların yüksek konsantrasyonlarıyla sulu çözeltilerinde çökeltilirler. Bu da “**Salting-out**” etki olarak bilinir.

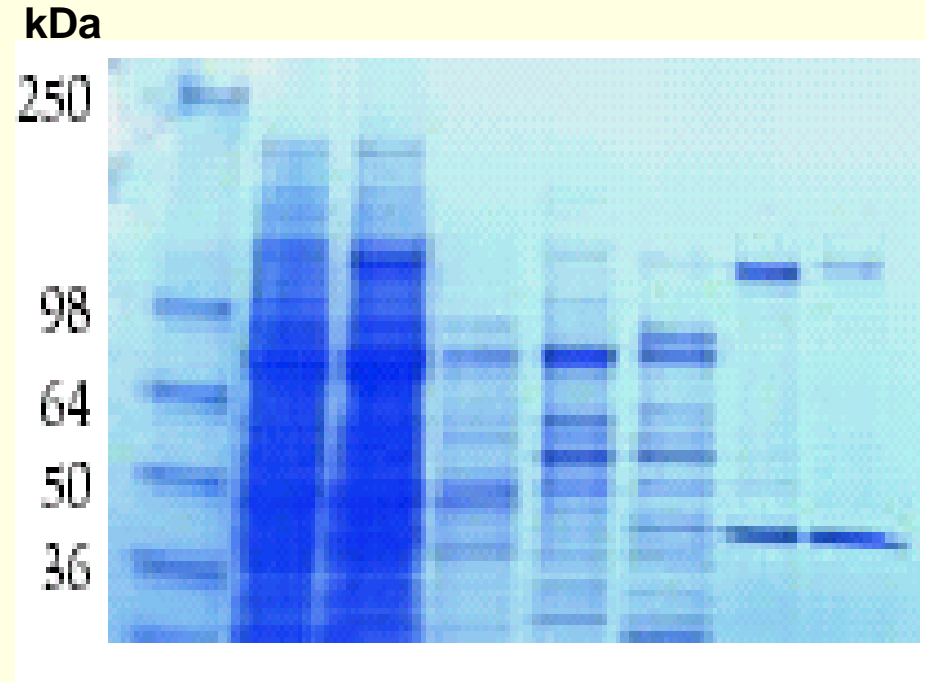
- Çözünme hidrofilik iyonik grupların etrafında su moleküllerinin toplanması ile ilgilidir,
- İyonlar üzerinden su moleküllerinin çekilmesi protein eriyebilirliğini düşürür
- Bazı yapısal proteinler çözünmez özelliktedir.
- Proteinler pl da en az çözünebilir özelliktedirler.



4. Ozmotik Basınç: Molekül büyüklüğü nedeniyle proteinler yarı geçirgen zarlardan geçemezler. Bu nedenle; zarlar üzerine diğer elektrolitler gibi ozmotik basınç uygularlar. Kolloid olmalarından dolayı da kolloid ozmotik basınç (onkotik basınç) oluştururlar.

5. Molekül ağırlığı : Proteinlerin molekül ağırlıkları birkaç binden-birkaç milyona kadar değişebilir.

- Proteinlerde molekül ağırlığı Dalton (Da) yada kilodalton (kDa) ile ifade edilir. Albumin 68 000 Da yada 68 kDa.



6. Amfoter özellik: Proteinler yüzeylerinde pozitif ve negatif elektrik yük taşıyan polielektrolitlerdir: pI 'da pozitif ve negatif yüklerin sayıları eşittir. **Proteinler amfolitler** ve hem asitlerle hem de bazlarla birleşerek tuz oluşturabilirler. Bu özellikleri nedeniyle de **biyolojik tampon** olarak asit-baz dengesinde görev alırlar.

7. İyonizasyon ve elektroforez: Protein çok sayıda iyonlaşabilir gruplar içerir. Bu grupların yükleri iyonlaşma katsayısı (pK) ve çözeltinin pH 'sı ile ilişkilidir. Düşük pH 'da negatif yüklerden daha çok pozitif yük kazanır ve protein katyon olup bir elektrik alanında katoda göçer (**elektroforez**). Yüksek pH 'da ise protein daha fazla negatif yüklenir ve anyon olarak anoda göçer. Elektrik yüklerinin nötr olduğu pH 'da (pI) ise protein yüksüz olduğu için göçmez, hareketsizdir.

8. UV ışık absorpsiyonu: Proteinlerde mevcut F, Y ve W aa varlığı ile ilgilidir. Bu amino asitler sahip oldukları konjuge çift bağlar nedeni ile 260-280 nm dalga boyundaki UV-ışınları absorbe ederek onlara özgül pik verirler.

9. Işık difüzyonu (Tyndall olayı): Proteinler kolloid olmaları nedeniyle çözeltilerinde üzerlerine dik gelen UV ışığı önce absorblayıp sonra yayarak çözeltinin sigara dumanı görünümünü almasına neden olurlar.

10. Proteinlerde optik rotasyon: Proteinler polarize ışığı saptırırlar(-30°)-(-60°) Denatürasyonda spesifik rotasyonlar daha negatiftir. Böylece optik rotasyondaki değişiklik genellikle konformasyondaki değişikliği yansıtır.

NMR: Proteinlerdeki konformasyonel değişimi esas alan bir inceleme yöntemidir



b) Kimyasal Özellikler

1. **Proteinlerin kimyasal yapısı:** Proteinler yakalaşık olarak %50 C, %23 O, %7 H, %16 N ve çok iz miktarlarda olmak üzere de S, Cu, Fe, Zn, Mn gibi elementlerden kurulmuşlardır.
 - Proteinlerin %16 oranında N içermesinden yararlanılarak toplam N miktarı ölçülen herhangi bir biyolojik sıvının toplam protein miktarı da hesaplanabilir: $P=N \times 100/16$ yada $P=N \times 6,25$
2. **Proteinlerin hidrolizi:** Proteinler asitlerle, alkalilerle ve enzimlerle muamelede su alarak kendilerini kuran alt birimlere (monomerlerine veya peptid yada amino asitlerine) ayrılabilirler bu olaya hidroliz denir.

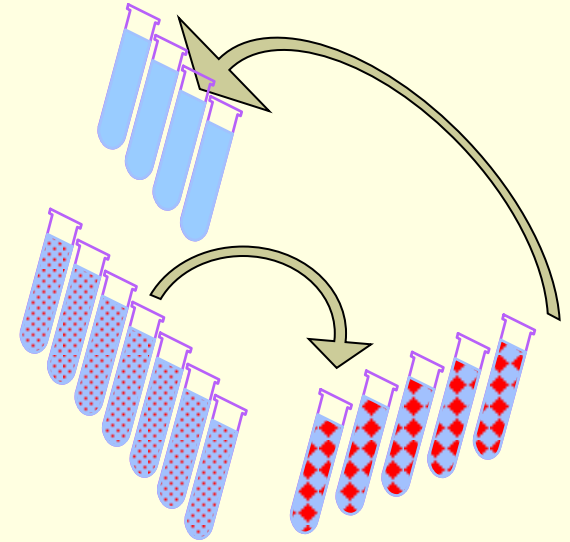
Sindirim enzimleri besinlerle alınan proteinleri hidroliz ile amino asitlerine ve peptidlere parçalarlar.

3. Protein molekülünde bazı amino asitlerin varlığına ilişkin tepkimeler:

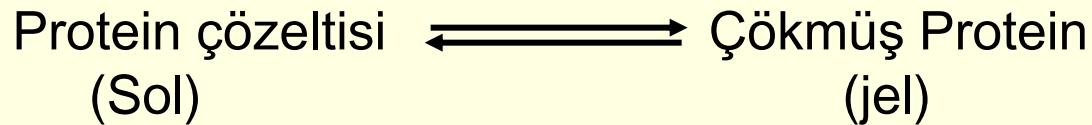
- *Amino gruplarına ait tepkimeler*
⇒ metilasyon, dinitrofenilasyon, deaminasyon
- *Hidroksil veya fenol gruplarına ait tepkimeler*
⇒ esterleşme, fosforilasyon
- *Sülfidril gruplarına ait tepkimeler*
⇒ asetilasyon, trifluoroasetilasyon
- *İmidazol veya fenol grubuna ait H' in iyot ile substitüsyonu* ⇒ T3, T4

4. **Proteinlerin renk tepkimeleri:** Proteinler, varlıklarının gösterilmesinde çok kullanılan bazı renk tepkimeleri verirler. Bunlar proteinlerin kalitatif ve kantitatif tayinine hizmet ederler.

- **Ksantoprotein**
- **Biüret +**
- **Millon**
- **Lowry +**
- **Ninhidrin +**
- **Protein boyaları:** Amidoschwartz, Coomassi blue, Ponceau-S....



- 5. Çöktürme tepkimeleri:** Proteinler liyofilik kısmen hidrofilik kolloidlerdir. Sisteme dayanıklılığı veren hem elektrik yük hem de protein ile eritken arasındaki karşılıklı etkidir. Bu etkenlerden birisi etkisiz kılınırsa protein bazan çöker, her ikisi de etkisiz kılınırsa protein daima çöker. Çökme izoelektrik noktada daha kolaydır.
- Nötr tuzlar, etanol vb çok hidrofil maddeler suyu çekerler ve proteini çöktürürler.
 - **Proteinlerde denatürasyon:** Peptid bağında kopma olmaksızın molekül içinde üç boyutlu organizasyonun herhangi bir kuvvet tarafından değiştirilmesidir. Denatürasyon sonrası protein artık fizyolojik aktiviteye sahip değildir (**denatüre protein**)
 - Değişikliğe uğramamış doğal haldeki proteinler = **natif protein**



Denatürasyon etkenleri : Proteinler ısı, asitler ve bazlar, organik çözücüler, metal iyonları, üre ve guanidin, iyonik deterjanlar ve redükleyici etkenler proteinleri denatüre ederler.

Proteinlerin sınıflandırılması

Konformasyonlarına göre:

1. **Globüler** (yada küresel) ve
2. **Fibriler** (yada **fibröz**) proteinler
 - Globüler proteinlerde polipeptid zincirleri birbiri üzerinde küresel veya globuler formda katlanmışlardır
⇒ **Sitokromlar** ve **hemoglobin**
Bunlar suda eriyebilir proteinlerdir
 - **fibriler proteinler** çok defa birbirlerine sıkı sıkıya bağlı çok uzun birkaç polipeptid zincirinden ibaret olup **fizyolojik sıvıların çoğunda erimez** ⇒ **Kollagen, elastin, keratin**
Keratin ⇒ saç, tırnak ve boynuz
Kollagen ⇒ deri, kemik, diş, kıkırdak, tendo, ve destek doku
Elastin ⇒ deri, arter, ligament ve bağlayıcı doku

Çözünübilirliklerine göre

- Suda kolay çözünenler (ısı ile koagüle olurlar)
⇒ **albumin**
- Suda az, seyreltik tuz çözeltilerinde iyi çözünenler
⇒ **globulin**

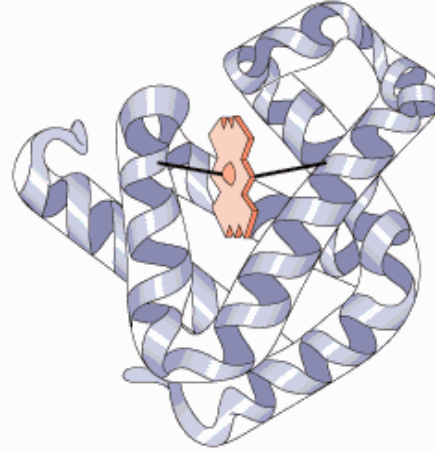
Proteinlerin sınıflandırılması



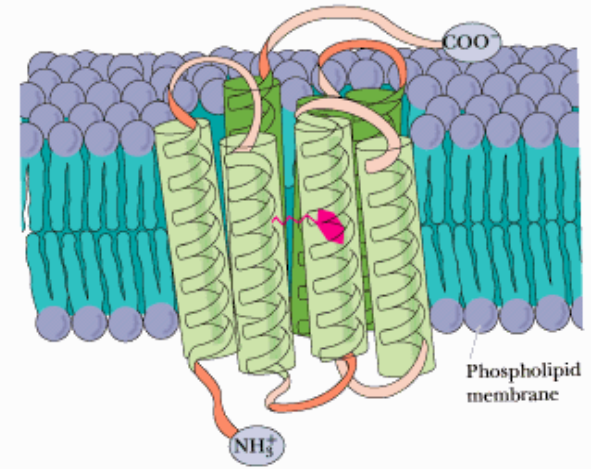
İpek proteini
Fibröz bir protein
(β -keratin)



Kolagen
Fibröz bir protein



Miyoglobin globuler bir
protein

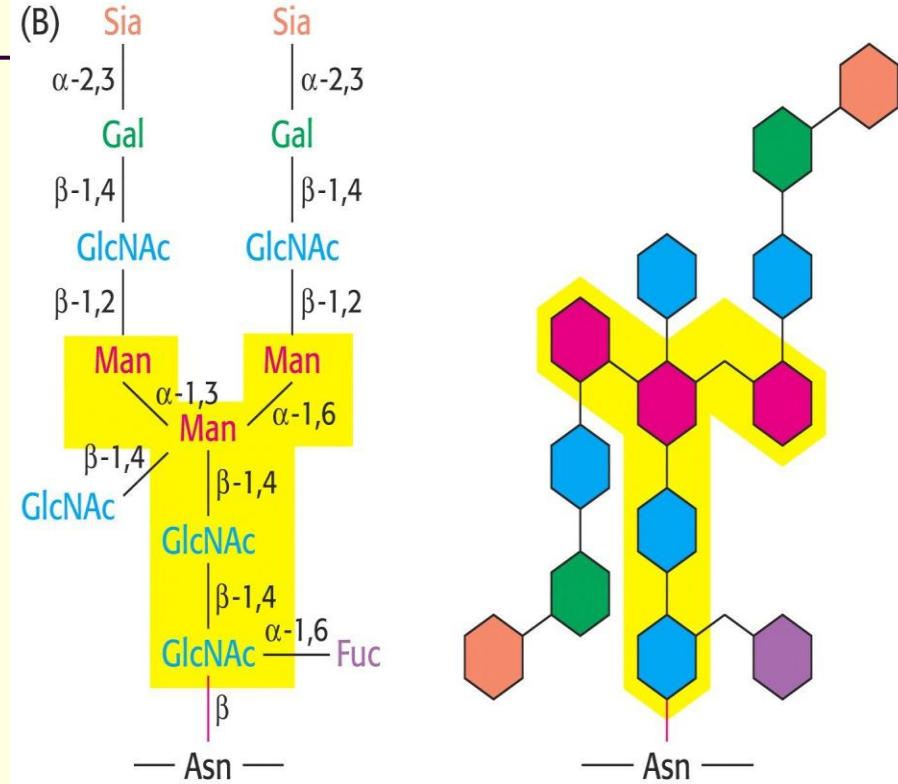
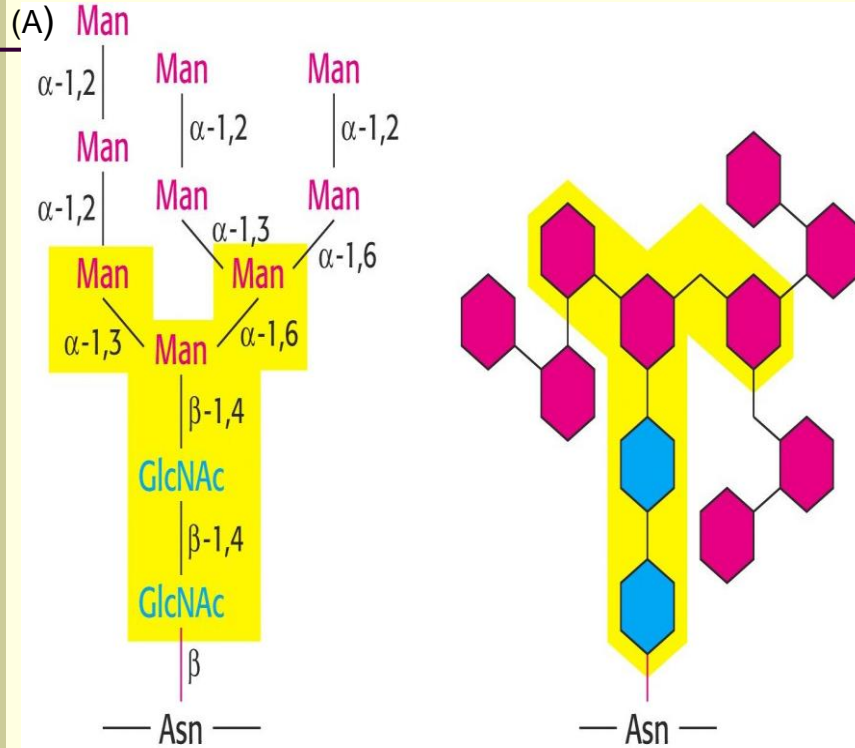


bakteriorodopsin

İçeriklerine göre:

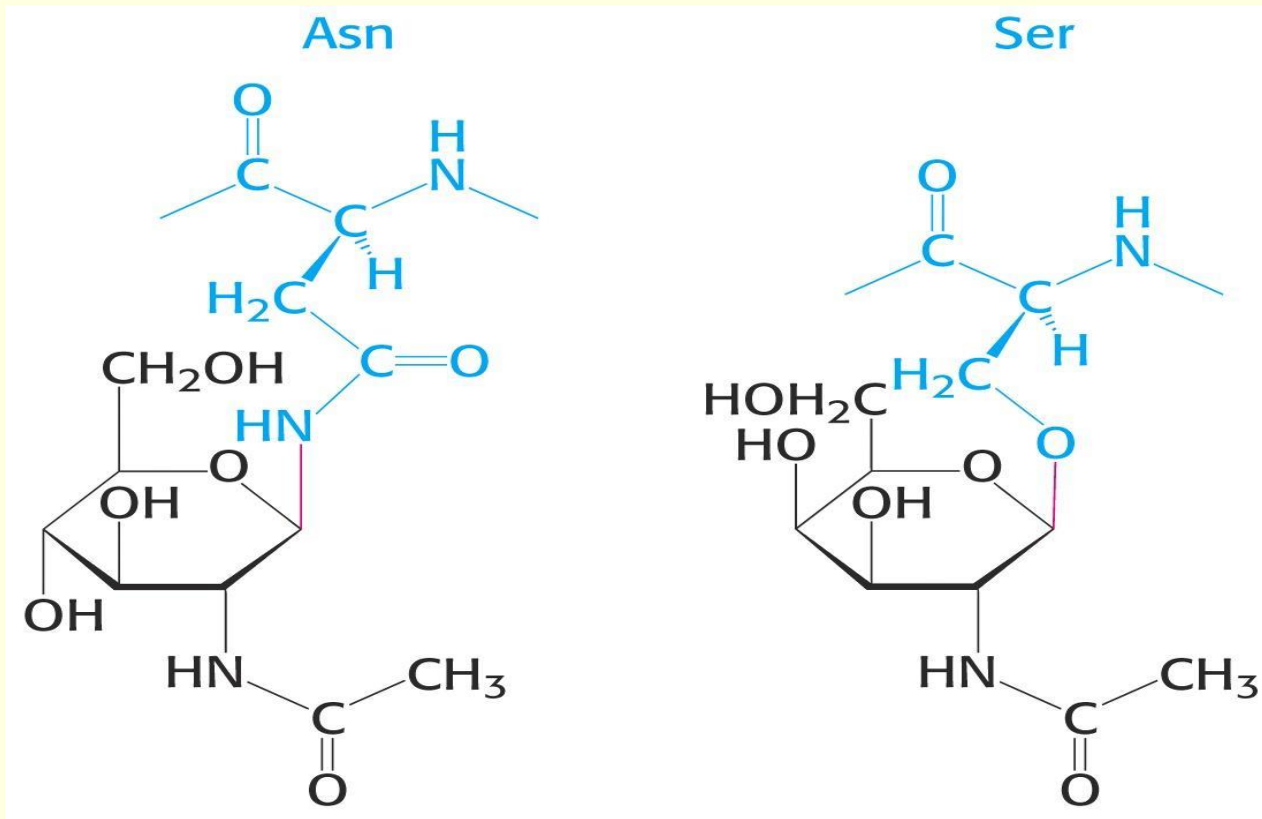
1. **Homoproteinler (basit proteinler)**: Hidroliz ile (5.6 N HCl'de, 105-110oC'de 24 saat) sadece amino asitleri veren proteinlerdir. **Albumin ve bazı globulinler, glutelin, prolamin, histon, protamin, kollagen, elastin ve keratin** bu gruba örnek oluştururlar.
2. **Heteroproteinler (konjuge proteinler)**: Hidroliz ile amino asitlerden başka organik ve inorganik ürünler (prostetik grup) de verirler.
 - **Heteroproteinler prostetik gruplarının kimyasal tabiyatına göre sınıflandırılırlar:**
 - **Nükleoproteinler** kromozom, ribozom Nükleik asit (DNA..)
 - **Glikoproteinler** reseptörler, rodopsin Karbonhidrat
 - **Fosfoproteinler** kazein Fosfat
 - **Lipoproteinler** HDL, LDL, VLDL Lipid
 - **Metalloproteinler** Ferritin, ksantin oksidaz Metal (Fe, Mo)
 - **Flavoproteinler** Süksinat DH'az Flavın (FAD)
 - **Hemoproteinler** Miyoglobın, Hemoglobın **Hem**

Glikoproteinlerde mevcut *N*-bağlı oligosakkaridlere örnekler



N-bağlı oligosakkaridler ortak bir ana pentasakaride (sarı) sahiptirler, ki buna ilave şekerler bağlanır. Burada bir mannoz tip

Glikoproteinlerde şekerler mannoz, glikoz, galaktoz, fruktoz ve substitue şekerlerdir (*N*-asetilglikozamin, *N*-asetilgalaktozamin, sialik asit).



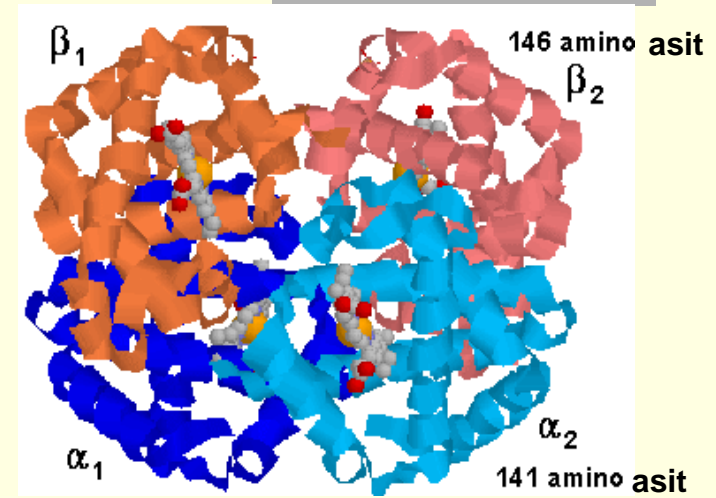
N-bağlı GlcNAc

O-bağlı GalNAc

Protein-aracılı Oksijen taşıma ve Depolama

Hemoglobin (Hb) ve Miyoglobin (Mb)

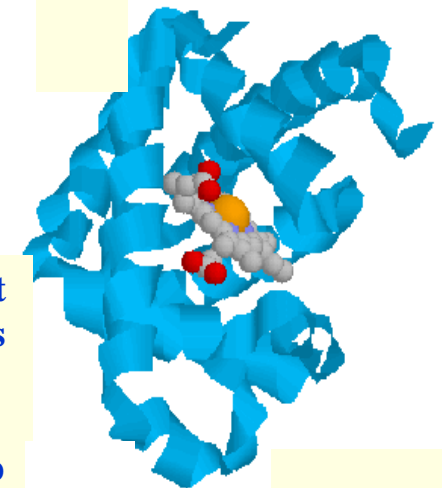
- Hb benzer iki monomerdan oluşmuş bir tetramerdir. Bunlar, alfa-1 ve alfa-2 olup birincil, ikincil ve üçüncül yapıları aynıdır.
- **Hemoglobin**: eritrositlerle akciğerlere oksijen taşır (akciğerler -> doku); CO₂ ve H⁺ da taşır (doku -> akciğerler);
- **Miyoglobin**: kaslarda oksijen depolar ve taşır.



İnsan HEMOGLOBİNİ-Dördüncül yapı

Memeli Miyoglobin

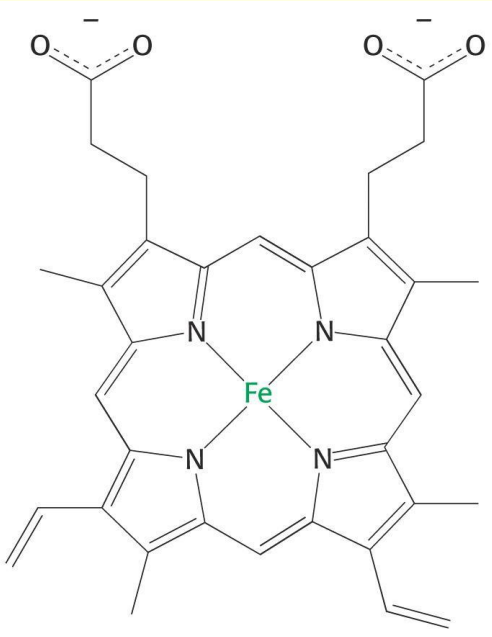
153 amino asit
> % 75 -heliks
(8 segment)
1 Hem
prostetik grup



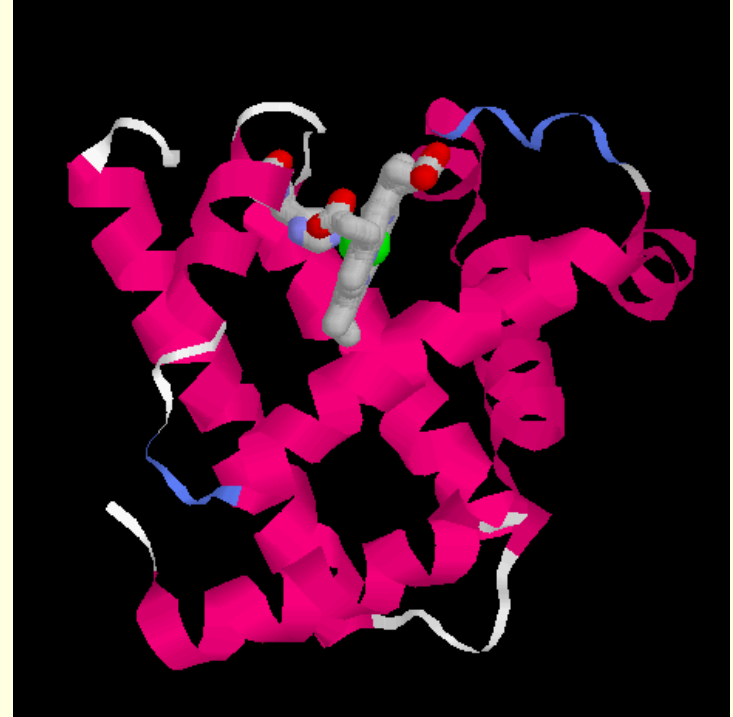
Hemoglobinin allosterik özellikleri için yapısal esas

Miyoglobin ve hemoglobinin α ve β alt birimleri homologdurlar.

Her peptid zinciri prostetik grup olarak kovalan bağlı bir hem içerir. Hem protoporfirin IX ve bir Fe^{2+} -iyon içerir ki bu pirol halkasının 4 azotuna bağlıdır.



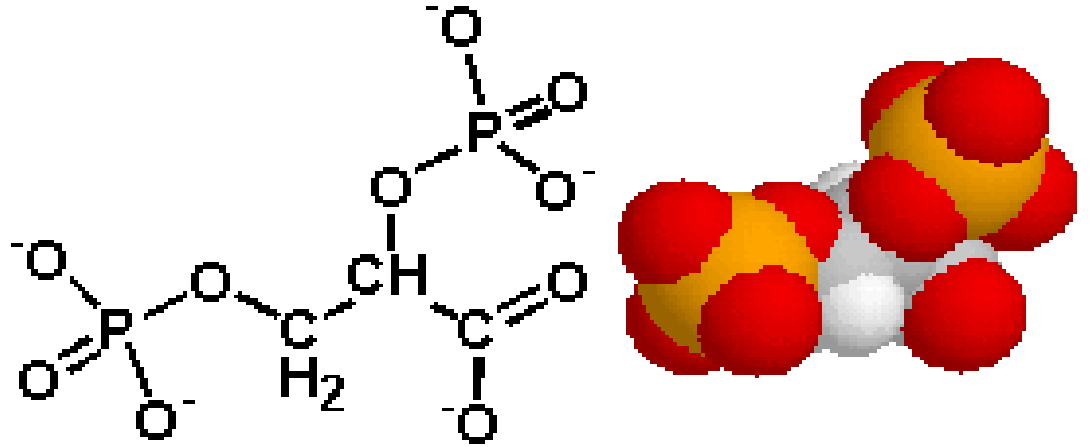
Hem
Fe-Protoporfirin-IX



myoglobinin ribbon yapısı

Protonlar ve karbon dioksit gibi, 2,3-bis-phosphoglycerate Hb in bir allosterik effektorudur ve proteinin oksijene affinitesini düşürmek görevidir. 2,3-Bis-fosfogliserat glikolitik geçitten köken alan bir ortak ara üründür.

2,3-Bis-fosfogliserat
2,3-di-fosfogliserat



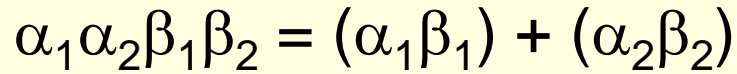
Bir molekül 2,3 DPG her Hb tetramerine bağlanır. Onun eritrositlerdeki konsantrasyonu Hb dekinin aynısıdır.

2,3 DPG de bir artış Hb'in T-halini stabilize eder (2 β -globulin ünitesine çapraz bağlanmak suretiyle).

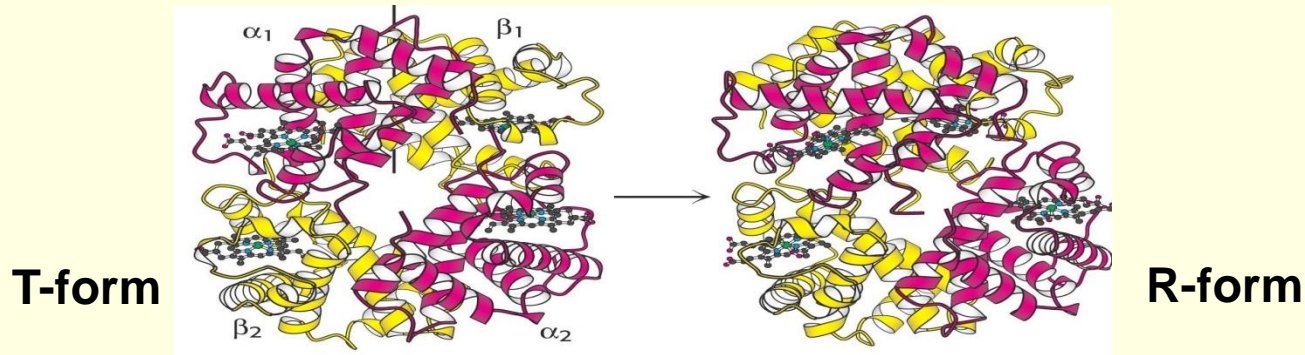
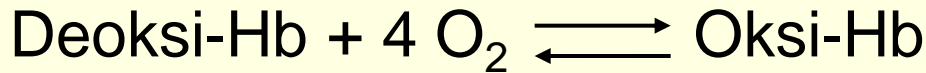
2,3 BPG artışı oksijen salınımına neden olur.

2,3 DPG de bir artış anemi, akciğer fonksiyon bozukluğu, sigara içimi yada yüksek irtifa gibi doku hipoksisine cevapta görülür.

Hemoglobin-Büyük yapısal motif



Tetramer = 2 heterodimer

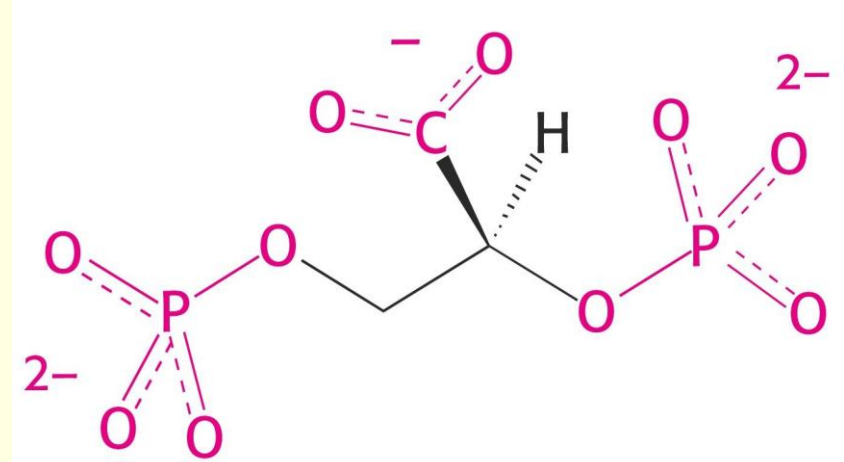


Deoksi-Hb T-konformasyonda yada T-halde mevcuttur (gergin, sıkı): Heterodimerler arasındaki kovalan olmayan ilişkiler güçlüdür, ve β -alt üniteler arası boşluk geniştir (His143 β - His143 β =1,75 nm).

Oksi-Hb R-konformasyonda yada R-halde mevcuttur (gevşek): Heterodimerler arasındaki kovalan olmayan ilişkiler güçsüzdür, ve β -alt üniteler arası boşluk dardır (His143 β - His143 β =0,86 nm).

2,3-BPG Hb'in oksijen affinitesini düzenler

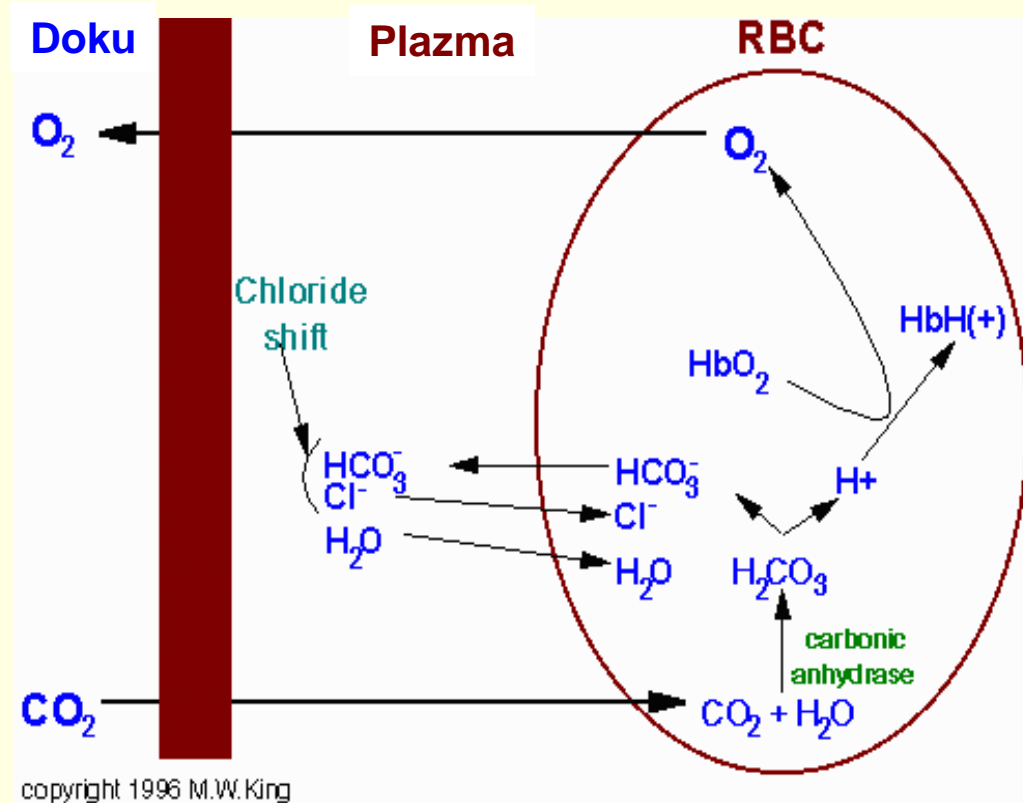
- İzole Hb'in oksijene affinitesi eritrositlerdeki Hb'den çok daha yüksektir.
- Kan hücreleri Hb ile aynı miktarda 2,3-BPG içerir.
- 2,3-BPG deoksi-formu stabilize ederek Hb'in oksijene olan affinitesini düşürür (negatif kooperativite).



**2,3-Bisphosphoglycerate
(2,3-BPG)**

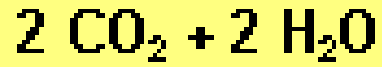
CO₂ taşınması ve Bohr Etki

- Hb'in oksijen bağlanmasında allosterik efektör rolü **Bohr etki** (oksijen bağlanması üzerine H⁺ etkisi) ile açıklanır.
- 2,3-*di*-fosfogliserat hemoglobin ile etkileşir ve oksijen bağlanmasını düşürür.
- Mb, ergin-Hb, ve fetal-Hb arasında molekül yapısı ve oksijen affinitesi zıttır.



Dokulardan kana CO₂ taşınımı

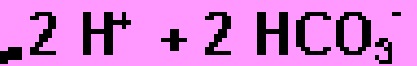
Memelilerde Gaz taşınması



AKCİĞER



KAN



[Kendiliğinden]



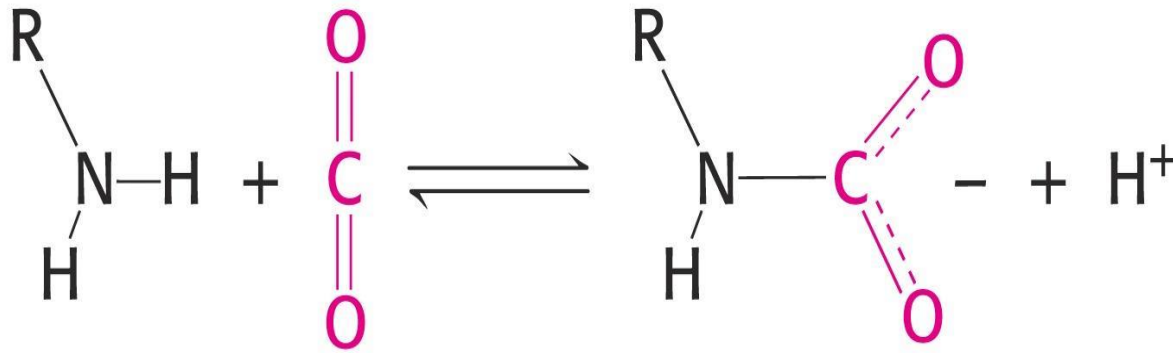
Karbonik anhidraz



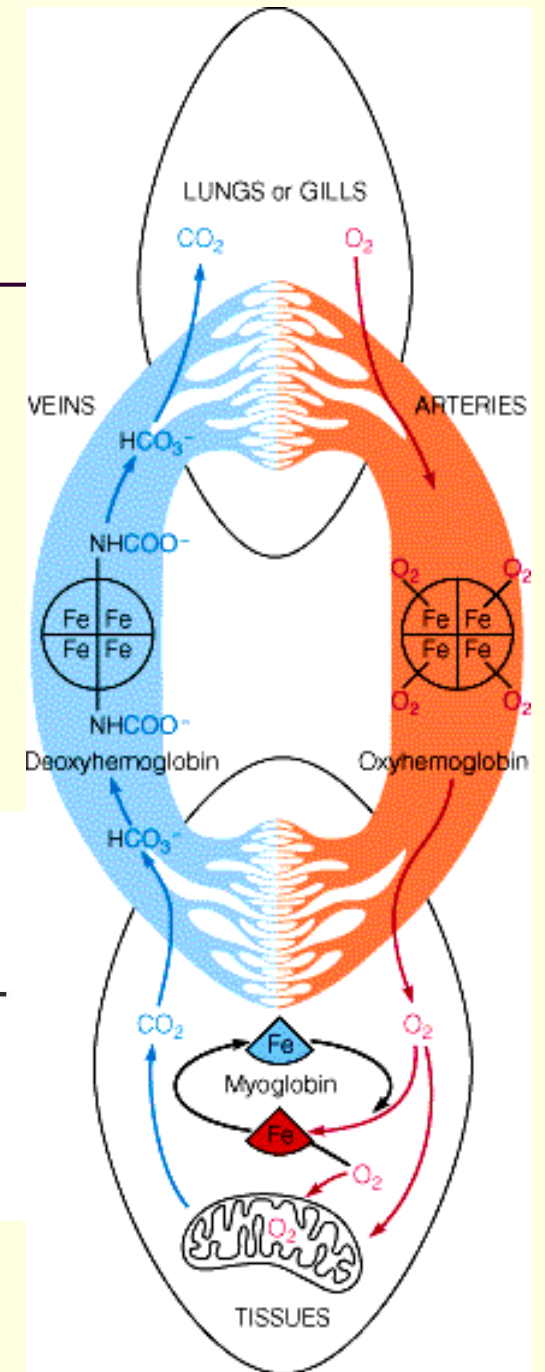
PERİFER DOKULAR

Karbonik asit , H₂CO₃
pK_{s1} = 6.4, pK_{s2} = 10.2

- CO₂ N-uç NH₂-grupları ile reaksiyon verir ve negatif yüklü karbamat gruplarına dönüştürülür
- **Karbamatlar tuz köprülerine katılarak T-formu stabilize eder.**
- Hemoglobin protonları taşır ve dokulardan CO₂ alır ve akciğerlere taşır ve orada serbest bırakır.



Karbamat



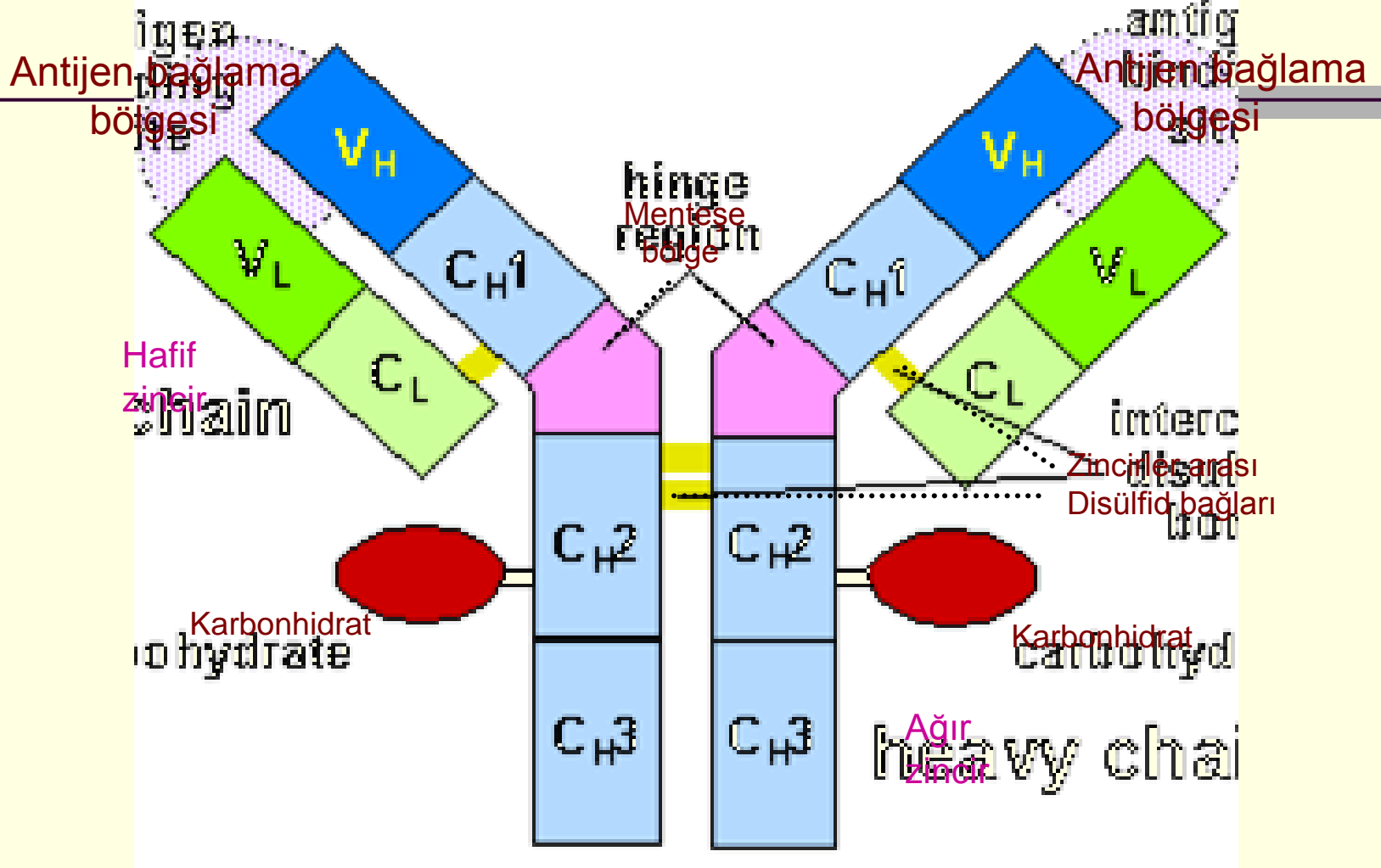
Hemoglobinopatilerin Klinik Önemi

Yapısal defektler	Klinik sonuçlar
Anormal çözünürlük (Sickle cell disease, HbS)	Hemolitik anemi, sancı
Düşük O ₂ affinitesi	siyanozis
Artmış O ₂ affinitesi	polisitemia
Ferrik Hem (MetHb;HbM)	siyanozis
Stabil olmayan Hb'ler (Hem kaybı, dissosiasyon)	Heinz Body anemia
Anormal globin sentezi (dominant thalassemia)	Anemia

Immünoölobulinler

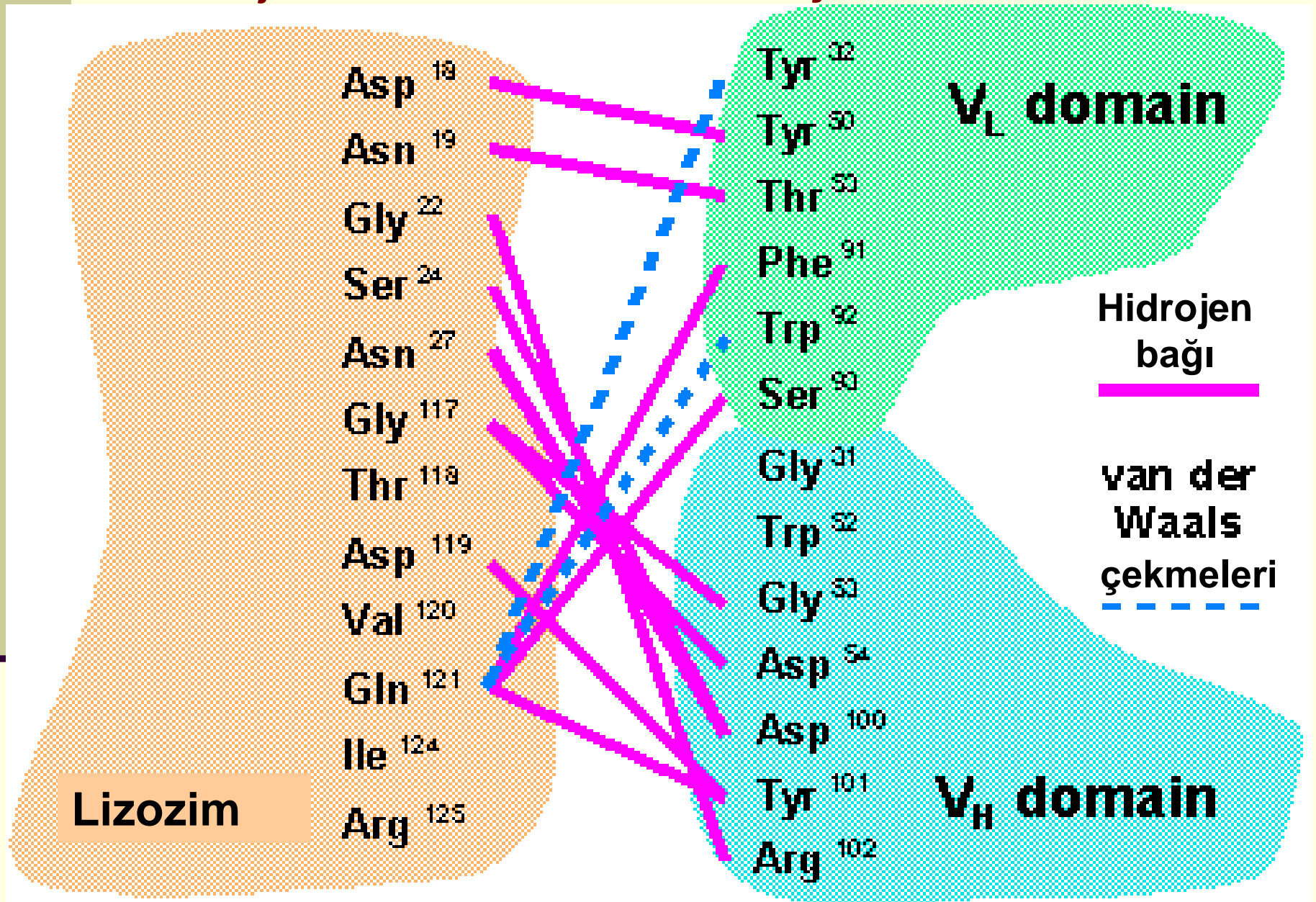
- Antikorlar olarak savunma görevi üstlenen proteinlerdir.
- Lenforetiküler sistem hücrelerince sentezlenirler.
- Temel immünoölobulin molekülü (Ig) bir çifti ağır zincir (herbiri 50-75 kDa) ve diğör bir çifti ise hafif zincir (herbiri 22 kDa) olmak üzere 4 polipeptid zincirinden kurulur
- İmmünoölobulinler üç büyük (IgG, IgA ve IgM) ve iki küçük (IgD ve IgE) sınıfa ayrılır.
- IgG' ler başlıca bakteriyel parçalanma ürünleri ve toksinleri gibi eriyebilir antijenlere (bakteri yüzey antijenleri gibi) cevaben oluştururlar.
- IgM'ler plazmada pentamer şekildedirler.
- IgA'lar plazmada monomerdirler

İnsan IgG yapısı



İmmunoglobulinlerin hafif ve ağır zincirleri sabit ve değişkenlik gösterirler; Zincir içi ve zincirler arası disülfid bağları üçüncül yapıyı stabilize eder.

Antijen ve Antikor arasında karşılıklı temas

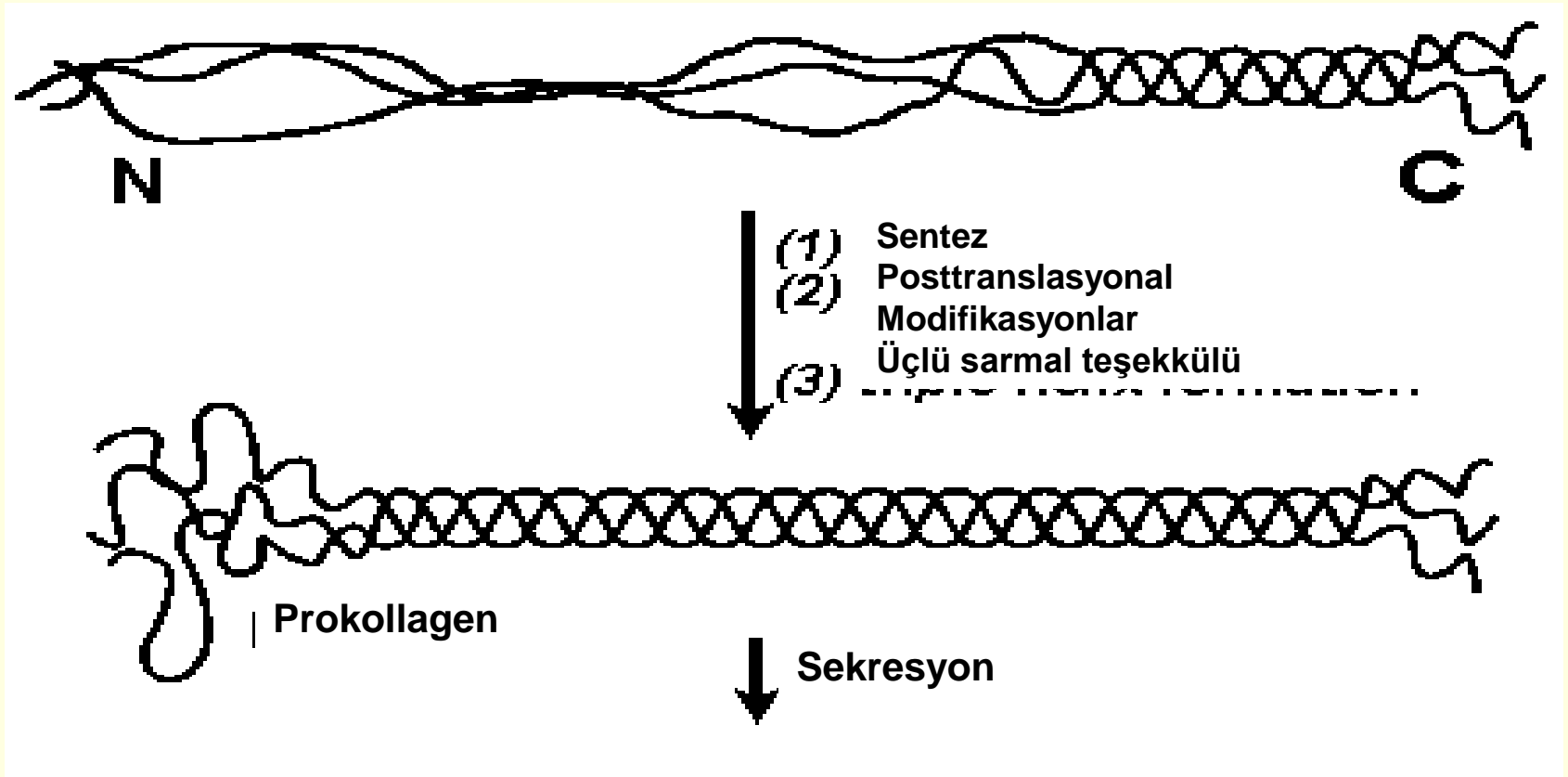


Hücre ve dokuların yapısal kurucuları- Fibröz Proteinler

Örnek	Yapı	Özellikler
Keratinler (epiteller, saçlar, tırnaklar)	α -sarmallar disülfid köprüleri ile çapraz bağlanırlar	Sert, çözünmez, değişken sertlik, değişken esneklik
Elastinler (Kan damarları, ligamentler, deri)	G, A, V, P den zengin β -tabaka ve ve Lizinin olağanüstü çapraz bağları (DESMOSİN)	Elastikiyet Çözünmez akciğer
Kollagenler (Deri, kemikler, hücre dışı matriks)	G ve A den zengin üçlü heliks, Lizinin çapraz bağları ile birlikte	Güçlü gerginlik (uzamaksızın)

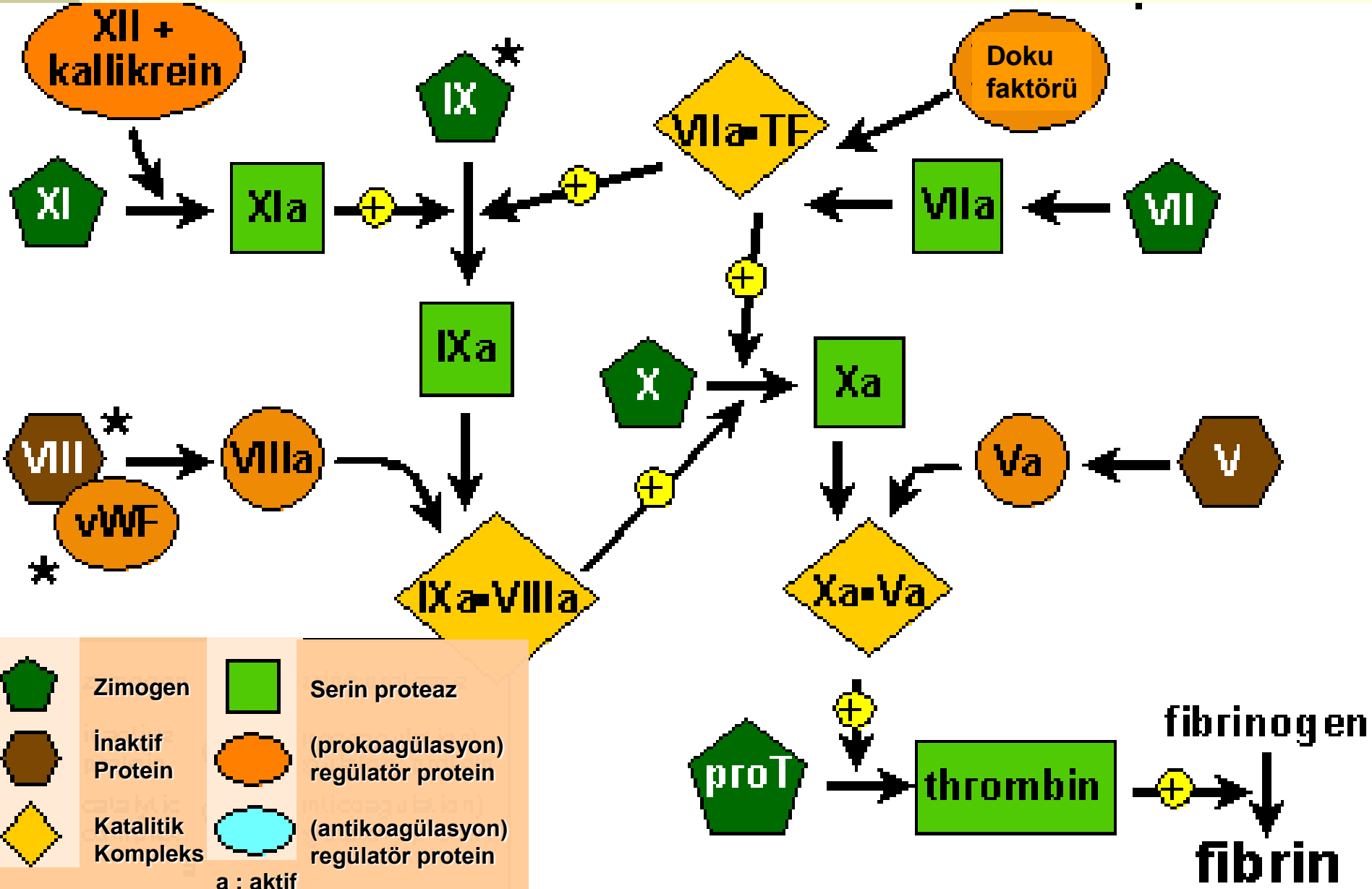
Post-translasyonel modifikasyonlar: prolin ve lizin rezidülerinin hidroksilasyonu ve hidroksilizin ve asparajin rezidülerinin glikozilasyonu; zincir içi ve zincirler arası disülfid bağlarının teşekkülü

Kollagenin teşekkülü : Hücre içi olaylar

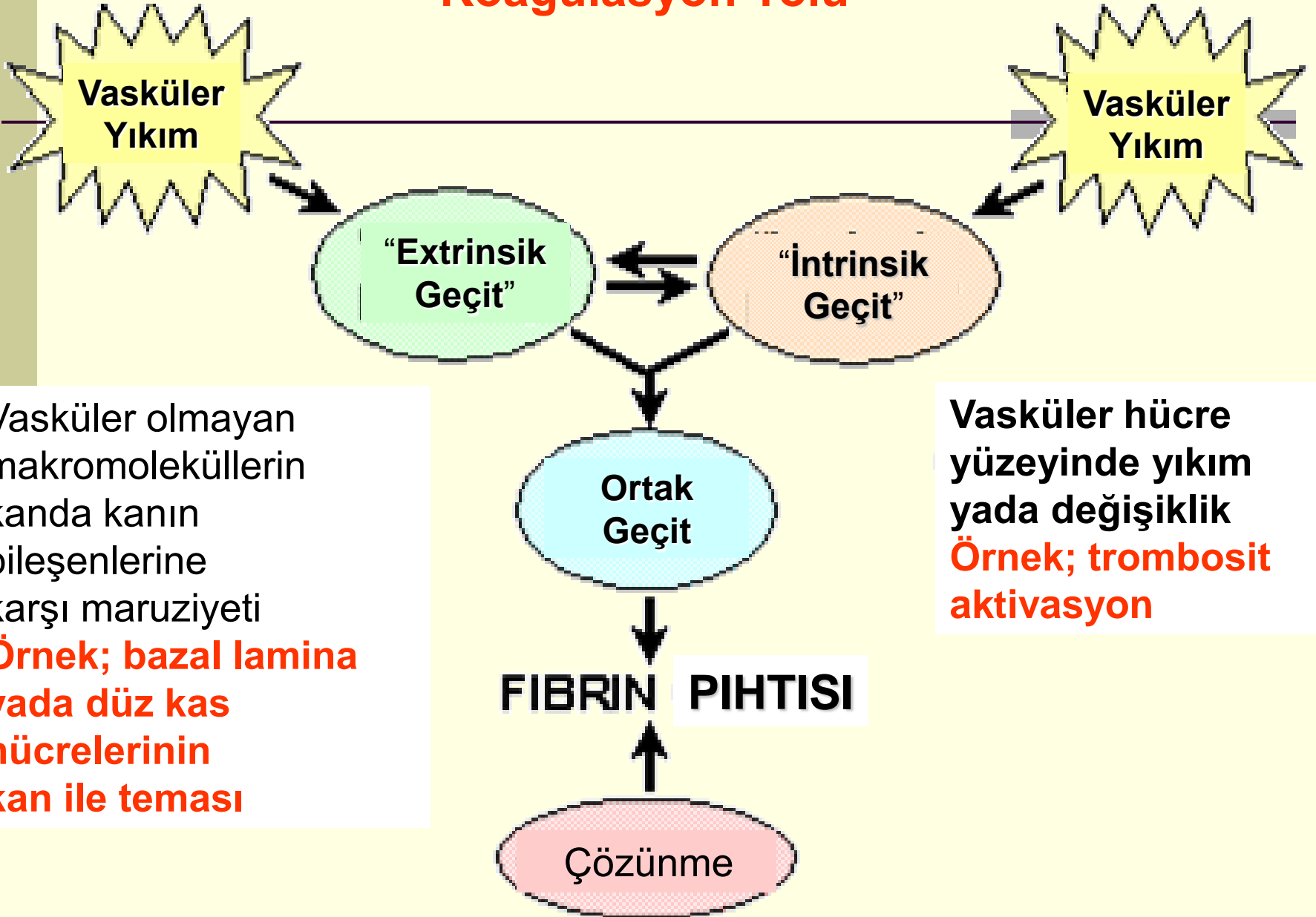


Fizyolojik koagülasyon yolu

Başlatıcı olay- hücre yüzeyi ve mikropartikül üzerine maruziyet



Koagülasyon Yolu



Vasküler olmayan makromoleküllerin kanda kanın bileşenlerine karşı maruziyeti
Örnek; bazal lamina yada düz kas hücrelerinin kan ile teması

Vasküler hücre yüzeyinde yıkım yada değişiklik
Örnek; trombosit aktivasyonu

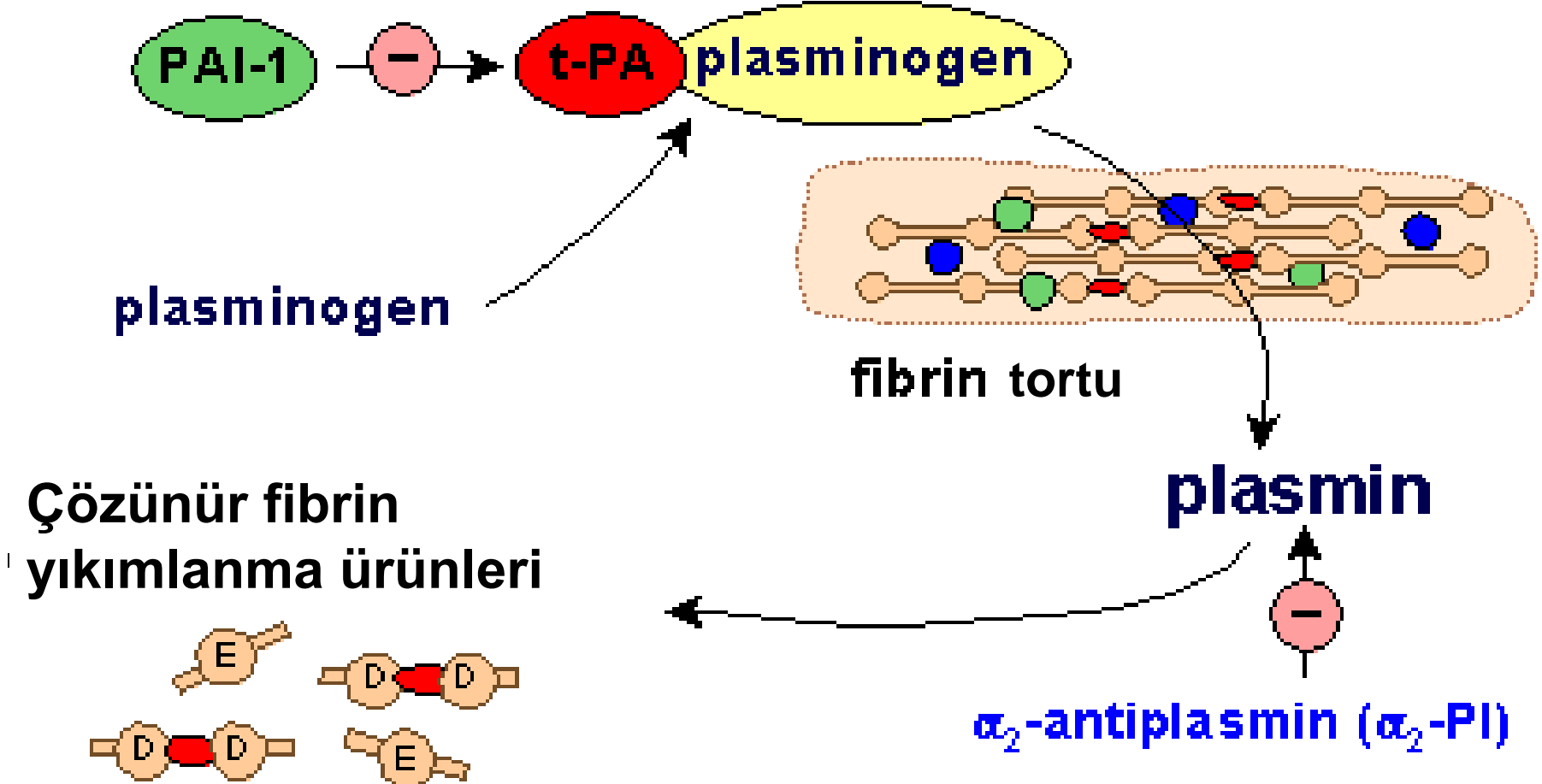
Doğal Antikoagülanlar

1. **Antitrombin-III (ATIII)**: ATIII bir **serpin**dir (**serin** proteaz **in**hibitör). **ATIII** geridönüşsüz bir enzim inhibitörü olarak etkir. **ATIII** proteaz kompleksleri karaciğer tarafından temizlenir. Heparin ATIII ve proteaz arasındaki reaksiyon hızını artırır. Başlıca hedef: **Trombin** ve **Xa**
2. Geçit inhibitörü olan **Doku faktörü** (TFPI): kanda lipoproteinlere bağlı halde dolaşır. TFPI bağlanır ve Xa yı inaktive eder. Dönüşte bağlanır ve bir kompleks olan VIIa yı inaktive eder

Fibrin Pıhtı- Fibrinolizis ve Pıhtı Çözünmesi

Plazminojen-aktivatör İnhibitörleri 1,2 (PAI,1-2)

Doku ve idrar tip Plazminojen Aktivatörler (t-PA, u-PA)



Sabrınız için.....



Teşekkürler