



PROTEİN METABOLİZMASI

Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ

Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

altintas@veterinary.ankara.edu.tr

Proteinlerin Yıkımlanması ve sindirimi

- Besinsel proteinler sindirim kanalında proteolitik enzimlerle amino asitlere parçalanır
- Emilim amino asitler yada küçük peptidler halinde gerçekleşir
 - L-amino asitler aktif taşıma ile (çabuk)
(Gerekli enerji anaerobik glikolizden sağlanır)
 - D-amino asitler difüzyonla (daha geç)
- Emilen amino asitler daha sonra karaciğere taşınır ve oradan da dolaşıma verilir yada kendi proteinleri ile plazma proteinleri yapımında veya diğer organik moleküllerin sentezinde kullanılır.
- Amino asitlerin emiliminde, taşınmasında ve tüm metabolizmasında Vit B₆ gerekir.

- **Mide**

- proteinlerin alımı **gastrin** adlı hormonun salınımını uyarır,
- **gastrin** de HCl ve pepsin salınımını uyarır,
- **pepsin**: zimogen (pepsinogen) şeklinde salgılanır, spesifik olarak aromatik amino asitleri, geniş olarak tüm peptid bağlarını koparır Optimum pH 2,0 civarındadır

→ **besinsel proteinler küçük peptidlere ve aa'lere parçalanırlar**

- **Rennin** (Labferment, kimozin): peynir mayası olarak kullanılır
- **Katepsin**: mideden salgılanır.

- **İnce bağırsaklar**

- safra kesesi ve pankreas kanalı duodenuma açılır
- **pankreas sıvısı**
 - bikarbonat - içeriğin pH sını 7 civarına yükseltir
 - hidrolitik enzimler içerir
- **safta lipid sindiriminde**
 - **hormonlar**
 - **sekretin**; pankreas enzimlerinin salınımını uyarır
 - **kolesistokinin**; safra kesesi kasılmasını ve pankreas enzim salgılanmasını uyarır

İnce bağırsaklar (hidroliz)

enterokinaz; tripsinogeni tripsine çevirir, duodenumda sentezlenir

tripsin Pankreastan salgılanır. Karboksil tarafındaki lizin yada arginin amino asitlerinin oluşturduğu peptid bağlarını parçalar. Optimum pH 8,0'dir.

- tripsinogeni otokatalitik olarak koparır
- kopma işlemi diğer zimogenleri aktif formlarına dönüştürür

kimotripsin (endopeptidaz – internal olarak koparır) pankreastan salgılanır. Phe, Trp ve Tyr peptid bağlarını parçalar. Optimum pH 8,0 civarında

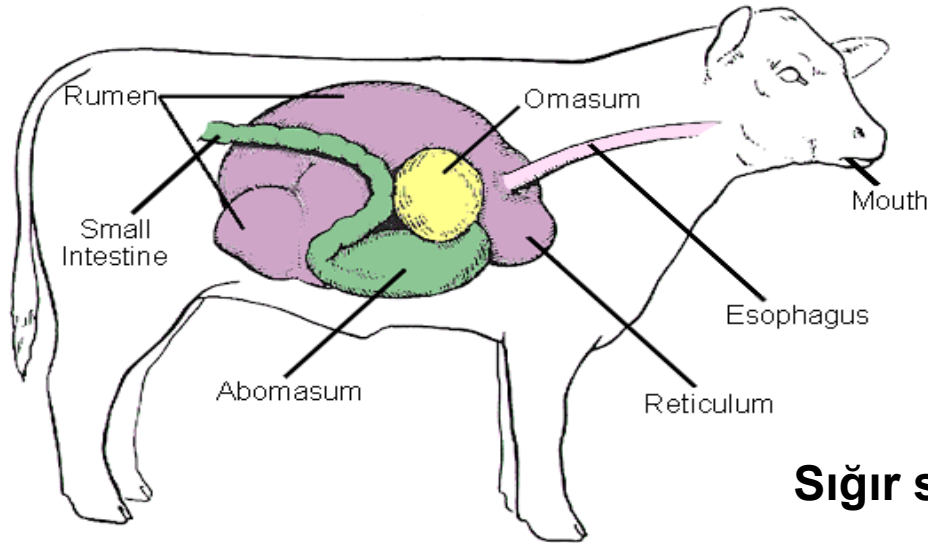
elastaz (endopeptidaz)

karboksipeptidaz (eksopeptidaz)

Tripsin, kimotripsin zimogenlerin salınımı **kolesistokinin** ve **sekretin** ile düzenlenir; ve enteropeptidaz (**enterokinaz**) ile aktif hale çevrilir. **Amino peptidazlar, Tripeptidazlar, Dipeptidazlar**: İnce bağırsaktan salgılanır. **Karboksipeptidaz, protaminaz**: Pankreastan salgılanırlar.

Rumende sindirim

- Rumen bakterileri üç tipte olup sindirimde önemli rol oynarlar:
 - streptokok'lar
 - Laktobasil'ler
 - selülitik bakteriler
- Protein rumende amonyağa, organik asitlere ve amino asitlere dönüştürülür.
- Çoğu amino asitler rumende sentezlenir, bu yüzden, rasyonda amino asitlerin büyük miktarlarda takviyesine gerek duyulmaz.



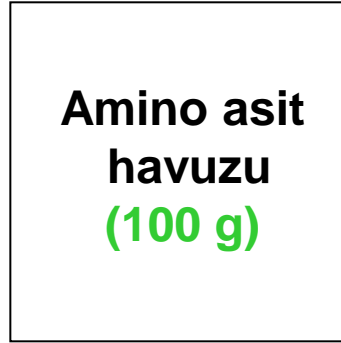
Sığır sindirim sistemi

Protein amino asitlerinin durumu

Vücut proteini
(400g/gün)



Diyet proteini
(100 g/gün)



Vücut proteini
(400g/gün)



Enerji

- > glucose
- > ketones
- > CO₂
- > üre

Esansiyel olmayan amino asit sentezi
(değişir)

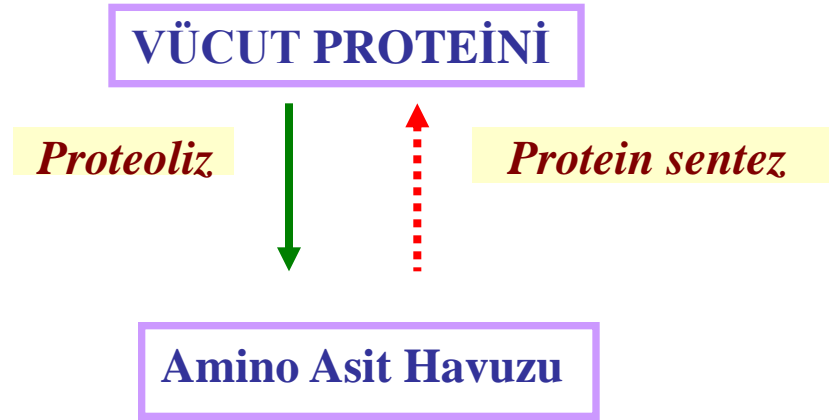


Biyosentez

- > porfirinler
- > kreatin
- > nörotransmitterler
- > purinler
- > pirimidinler
- > diğer N bileşikleri

PROTEİN DENGESİ

- pozitif: **sentez** > **yıkım** (örneğin, büyüme, vücut gelişmesi)
- negatif: **sentez** < **yıkım** (örneğin, açlık, travma, kanser zayıflık)

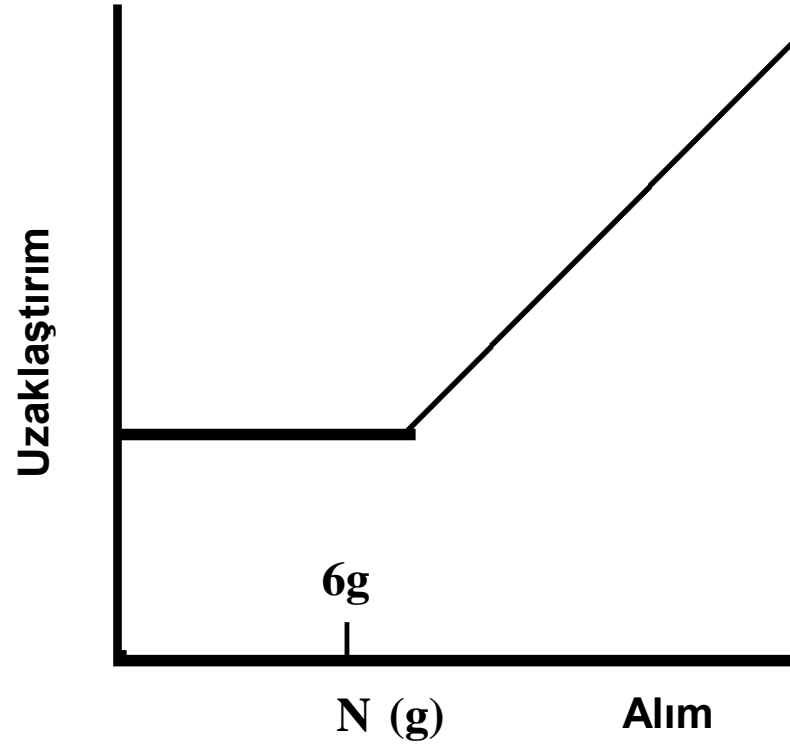


- *insulin sentezi artırır; yıkımı düşürür*
- *glükokortikoidler insulinin etkilerine zıt*
- *insulin/glükokortikoid oranı önemli*
- *lizozom ve sitoplazma büyük yıkım yerleridir*

Azot Dengesi

- **Diyet proteini biyosentez için azot sağlar**
 - > **esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi**
 - > **spesifik sinyallere cevap olarak azotlu bileşiklerin sentezi**
 - > **azot fazlası derhal üre döngüsü yolu ile uzaklaştırılır**
- **Azotlu bileşiklerin turnoverinin sabit olması nedeniyle beslenme yada açlık ayırtetmeden sürekli azot uzaklaştırılır.**
- **Azot Dengesi**
 - > **pozitif denge: azot alımı atılandan fazla net azot kazancı vardır**
büyüme, gebelik, laktasyon, travma durumunda görülür
 - > **negatif denge: azot alımı atılandan az; açlık ve yaşlılıkta görülür, negatif dengede, biyosentetik azot gereksinimi artar**

Azot alım/uzaklaştırım



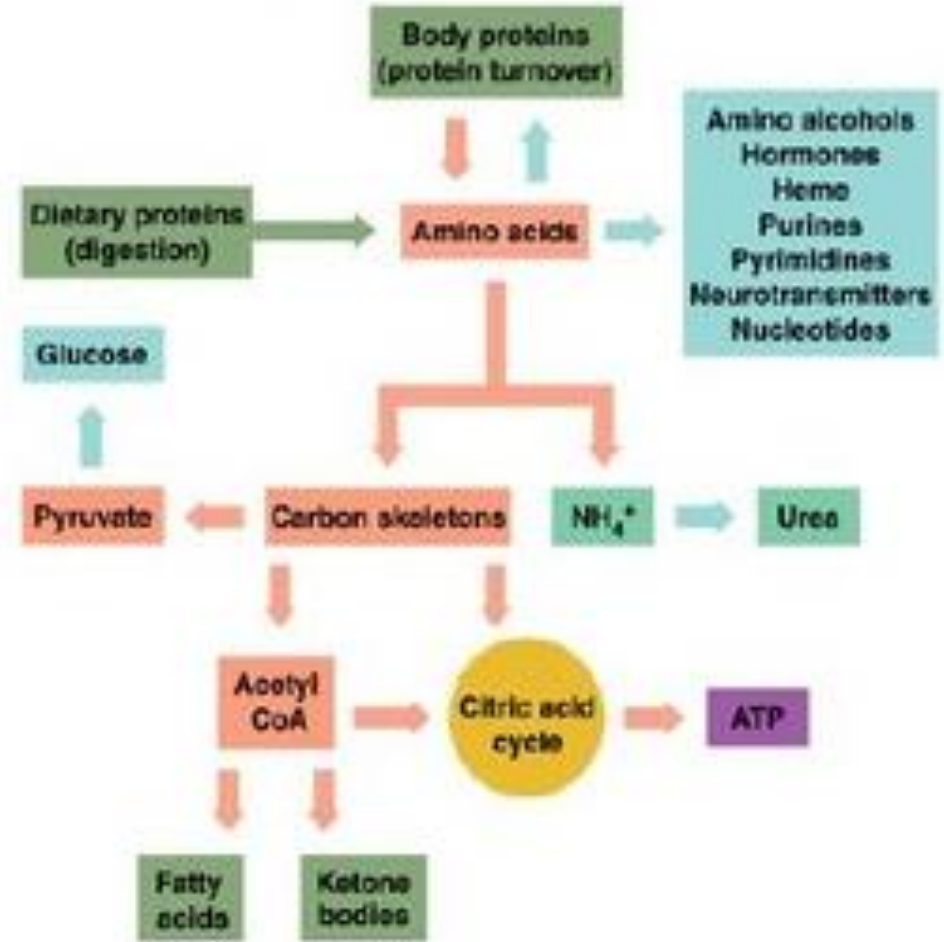
Denge yaklaşık 6 g N = yaklaşık 40 g protein gerektirir

Protein yıkımı

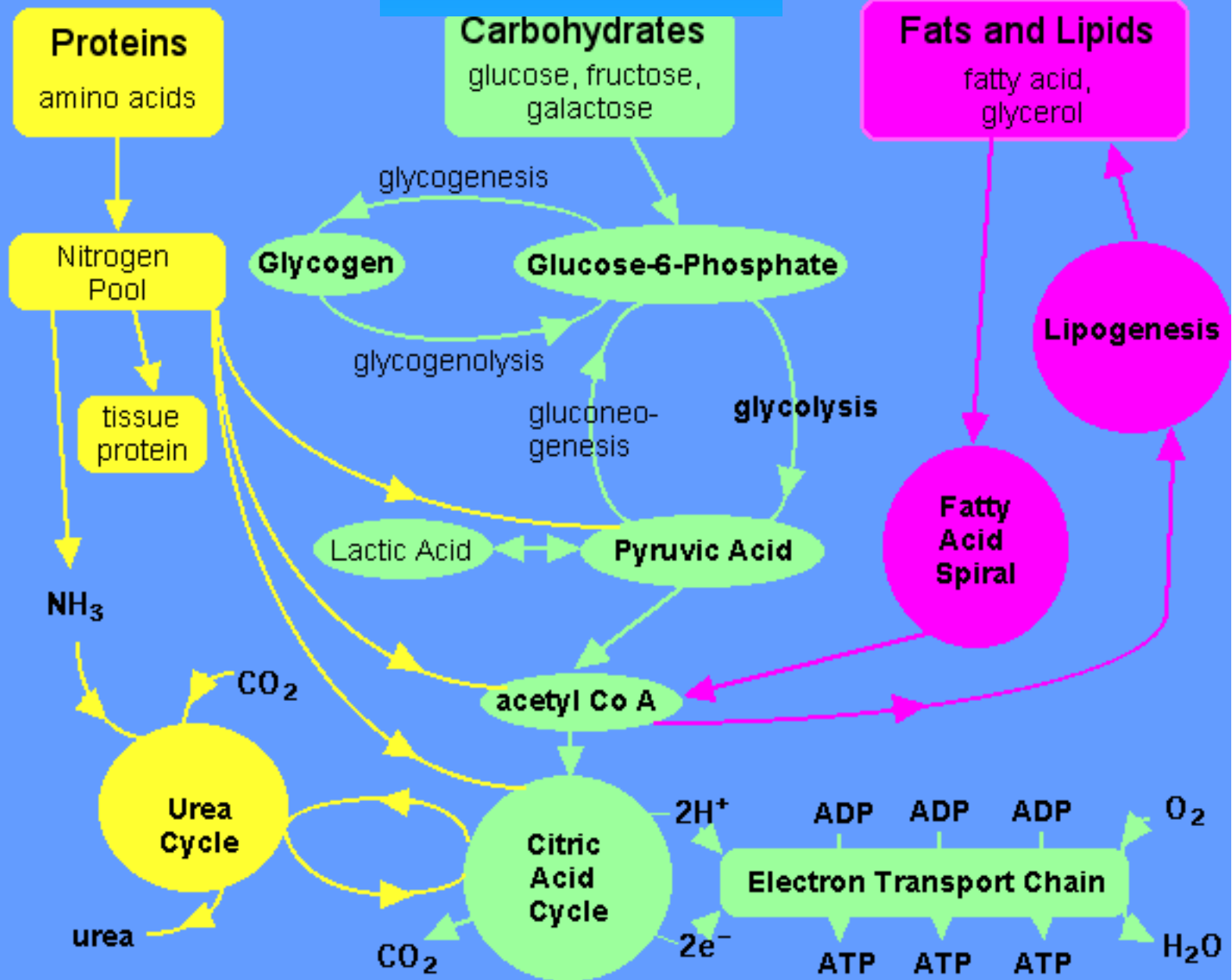
- diyet proteinlerinde artış,
- absorbe olmuş amino asitlerin kompozisyonu
- glikoneogenezis artışı protein yıkımını arttırır.

Protein yıkımı

- **Protein sentezi için gerekli amino asitleri;**
- **Azotlu maddeler için gerekli azot atomunu;**
- **Karbonhidratların ve lipidlerin uygun olmadığı durumlarda enerji sağlarlar**



Metabolizma-Özet



Protein yıkımının görevleri

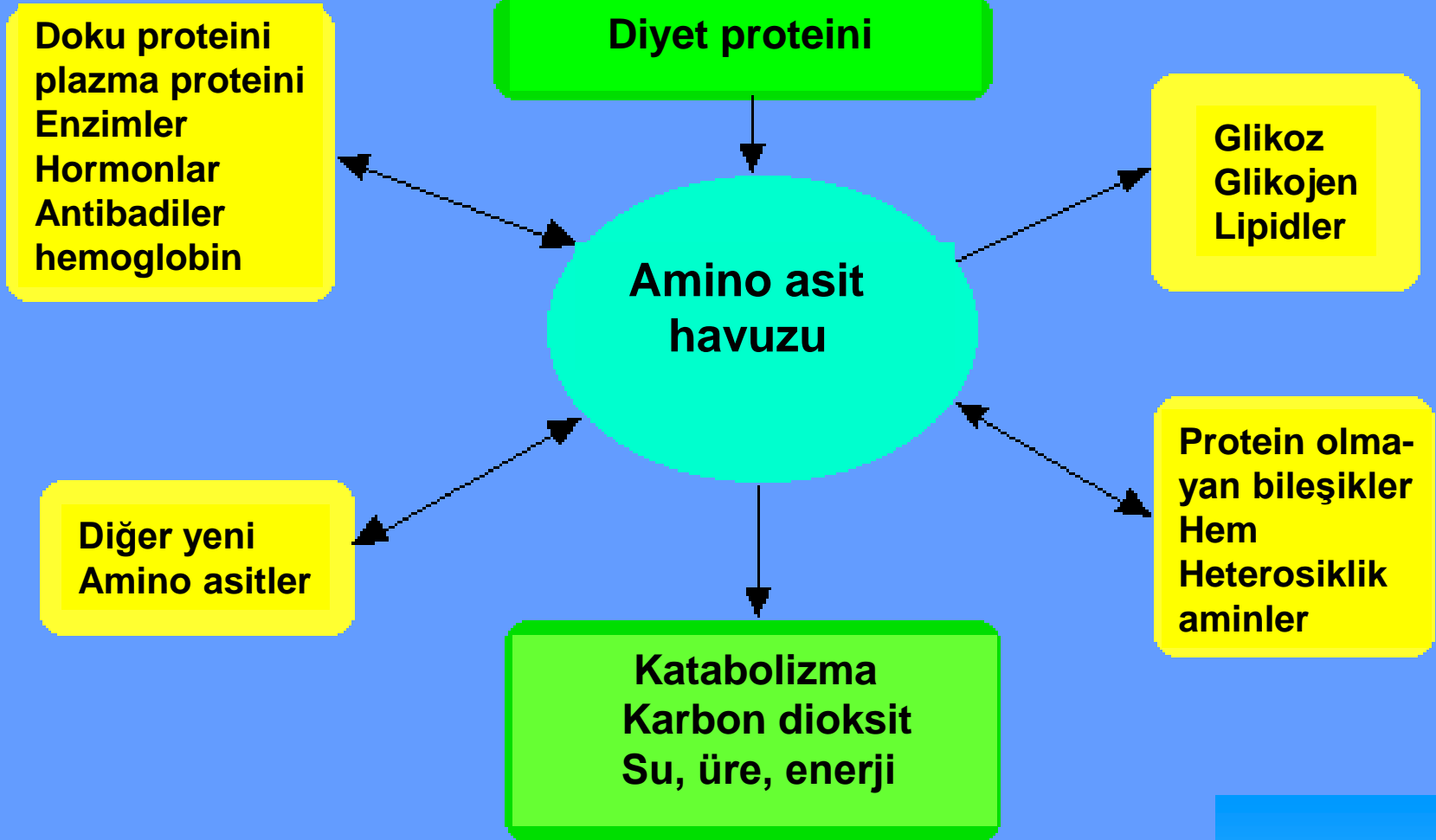
- Enzimlerin (zimogenlerin), prohormonların aktivasyonu
- Kan pıhtılaşma yolu
- Organ gelişmesinin kontrolü
- Diyet proteinlerinin sindirimi
- Yakıt takviyesi
- Amino asit havuzunu elde etme
- Enzim aktivitesinin regülasyonu
- Anormal proteinlerin yok edilmesi
- Doku yenilenmesi

Amino asitlerin yıkımlanması

- Amino asitlerin oksidasyonu (katabolizma) ve enerji elde edilmesi
- Glikoza ve yağa çevrilmesi
- Ure döngüsü

Azot havuzu (Pool)

Azot havuzu



Ketojenik amino asitler

- Karaciğerde asetoasetata yada asetil-CoA'ya dönüştürülebilen amino asitler
 - Enerji kazanılır
- Sitozolda görülür
- Löysin ve izolöysin sadece ketojeniktir
- lizin, threonin, triptofan, tirozin ve fenilalanin de ketojenik olabilir

Glikojenik amino asitler

- piruvata, α -ketoglutarata, süksinil-CoA, fumarat, okzaloasetata dönüştürülebilen amino asitler glikojeniktir.
- Glikoneogenezde kullanılırlar

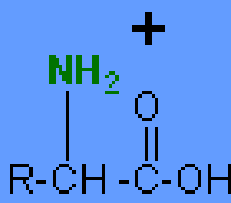
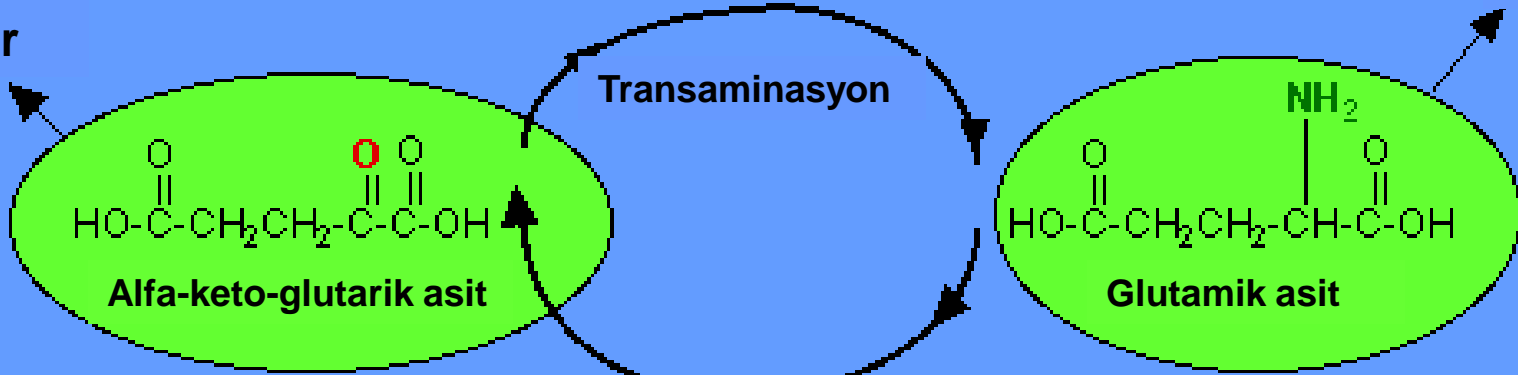
Transaminasyon reaksiyonları

- Esansiyel olmayan amino asitler arasında değişimi sağlar
- vitamin B₆ bir koenzim olarak gereklidir
- Amino grubu bir amino asitten bir keto aside transfer olur.
- *Aminotransferazlar*
- Lizin, histidin, ve threonin transaminasyon reaksiyonlarına uygun değildir.

Ketoglutarik asit ve Glutamik asit – Amino asitlerin ve diğerk azotlu bazların sentezi

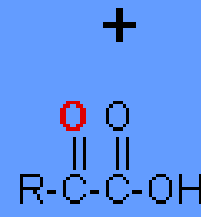
Azotlu
bazlar

Azotlu
bazlar



Herhangi bir amino
asitin sentezi

↓
Azotlu
bazlar

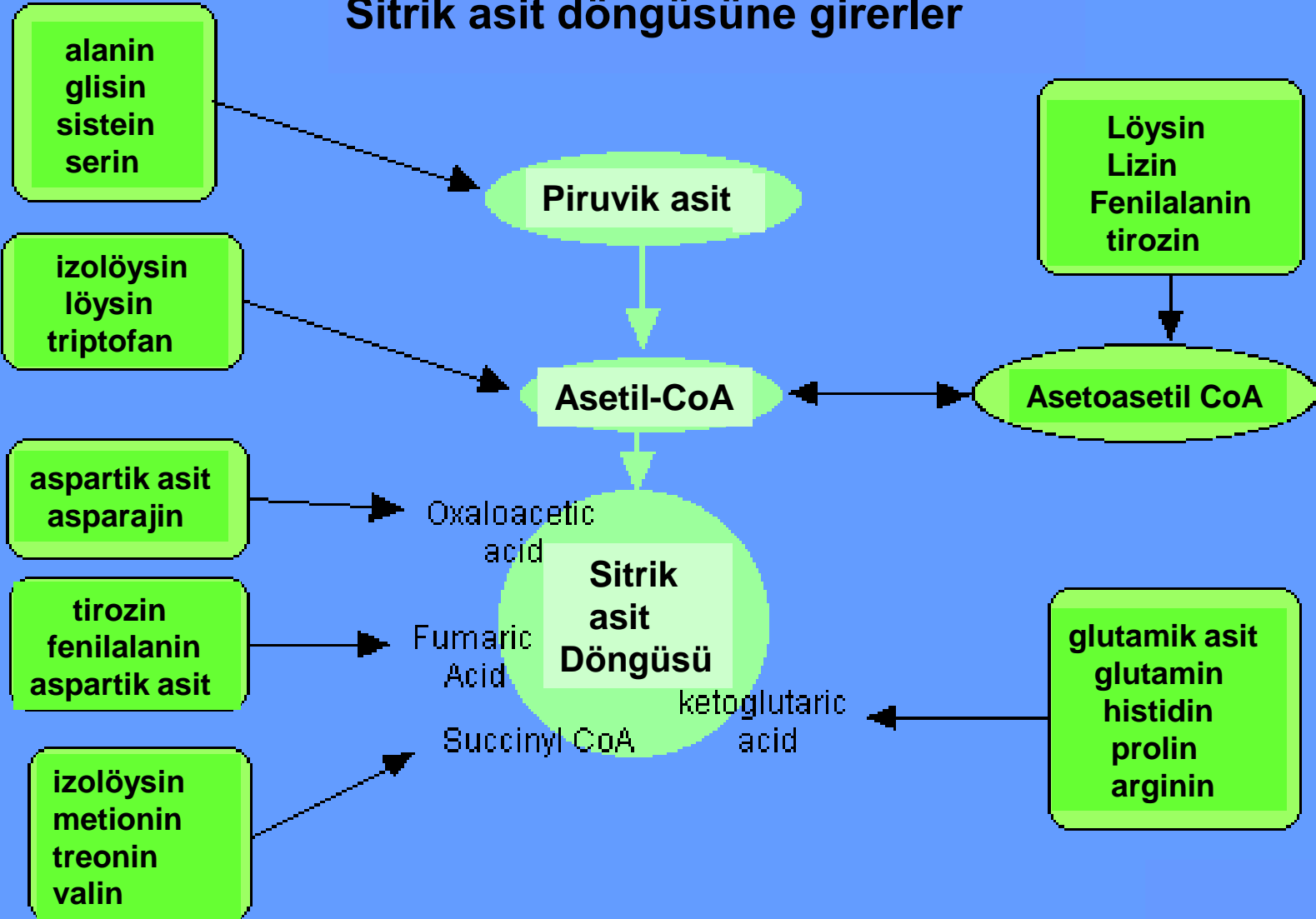


Keto asit

Transaminasyon

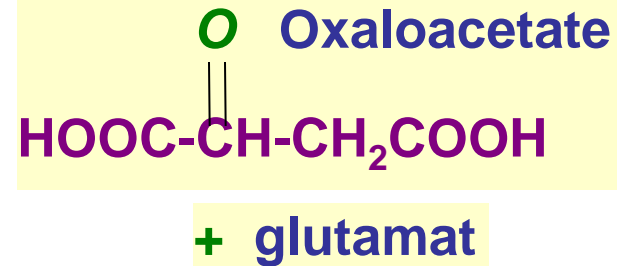
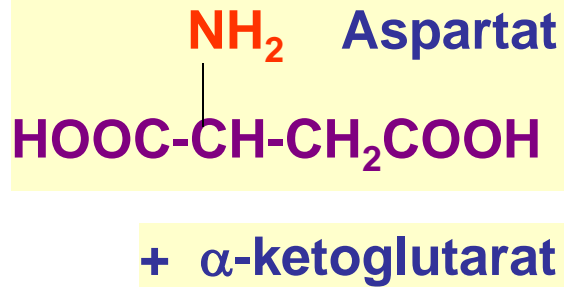
Transaminasyon

Amino asitlerin karbon iskeletleri
Sitrik asit döngüsüne girerler

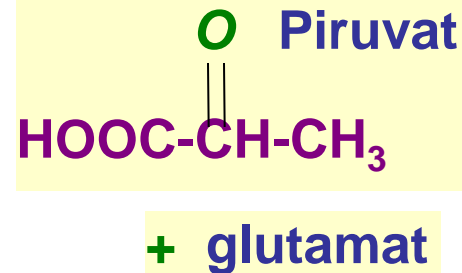
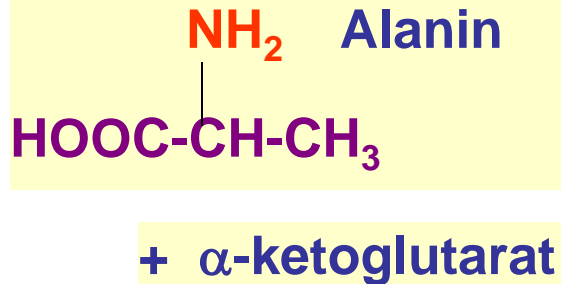


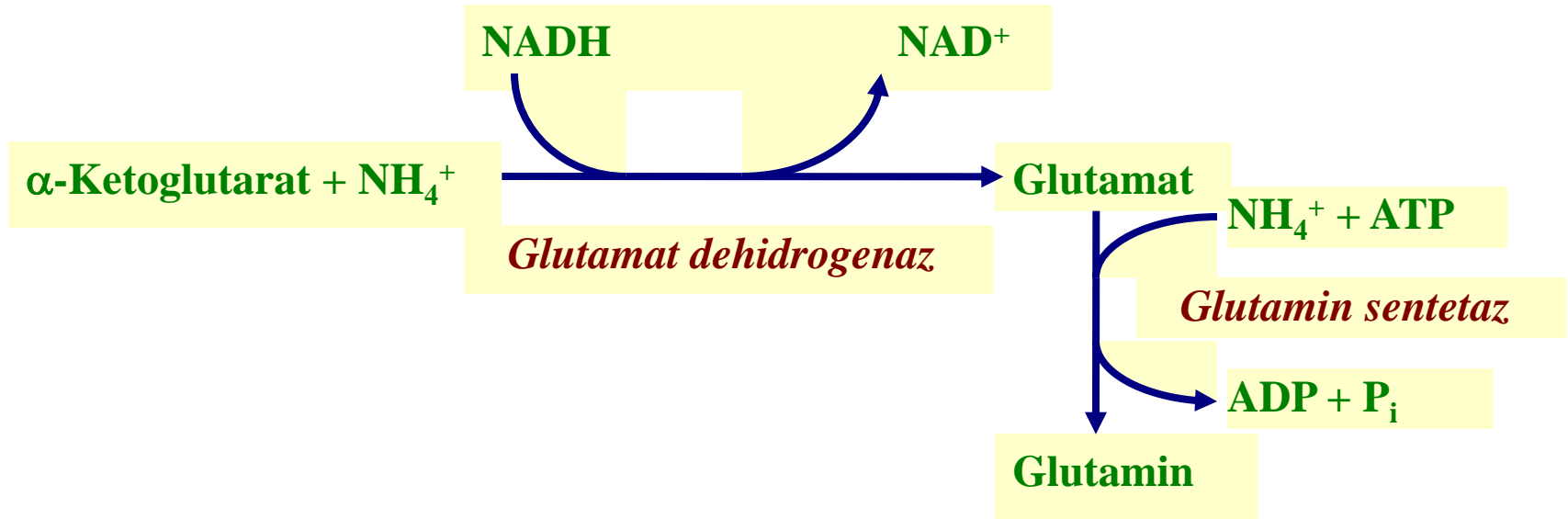
SPEŞİFİK AMİNOTRANSFERAZ'LAR

Aspartat aminotransferaz
(glutamat-oksaloasetat transaminaz-SGOT yada AST)

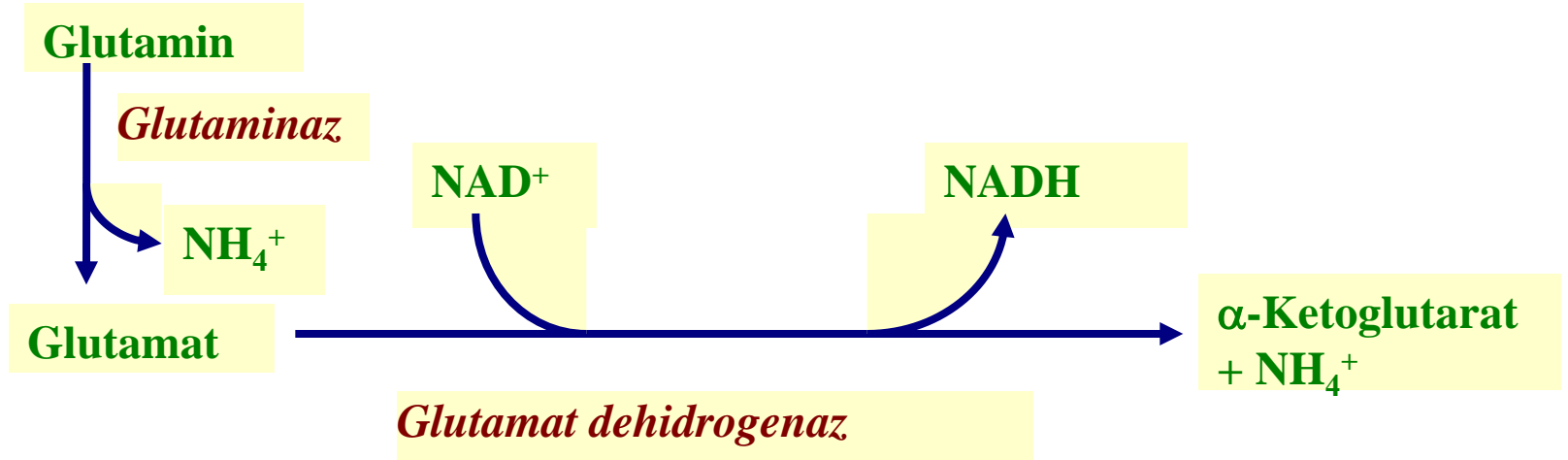


Alanin aminotransferaz
(glutamat-piruvat transaminaz, SGPT yada ALT)

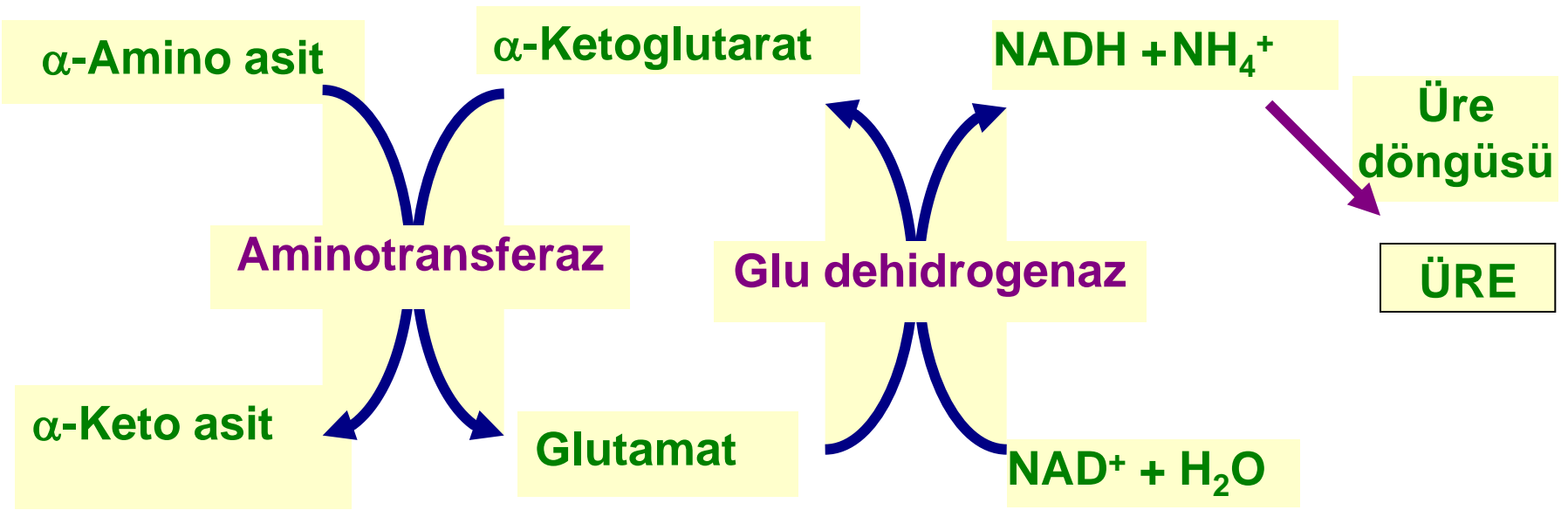




Karaciğer dışı dokularda, glutamat dehidrogenaz ve glutamin sentetazı birleştiren reaksiyonlar dokulardan gelen iki molekül amonyağı yok eder.



Glutamindeki amino gruplarının peşpeşe ortadan kaldırılması için glutaminaz ve glutamat dehidrogenaz yolu ile böbrekte amonyak üretimi

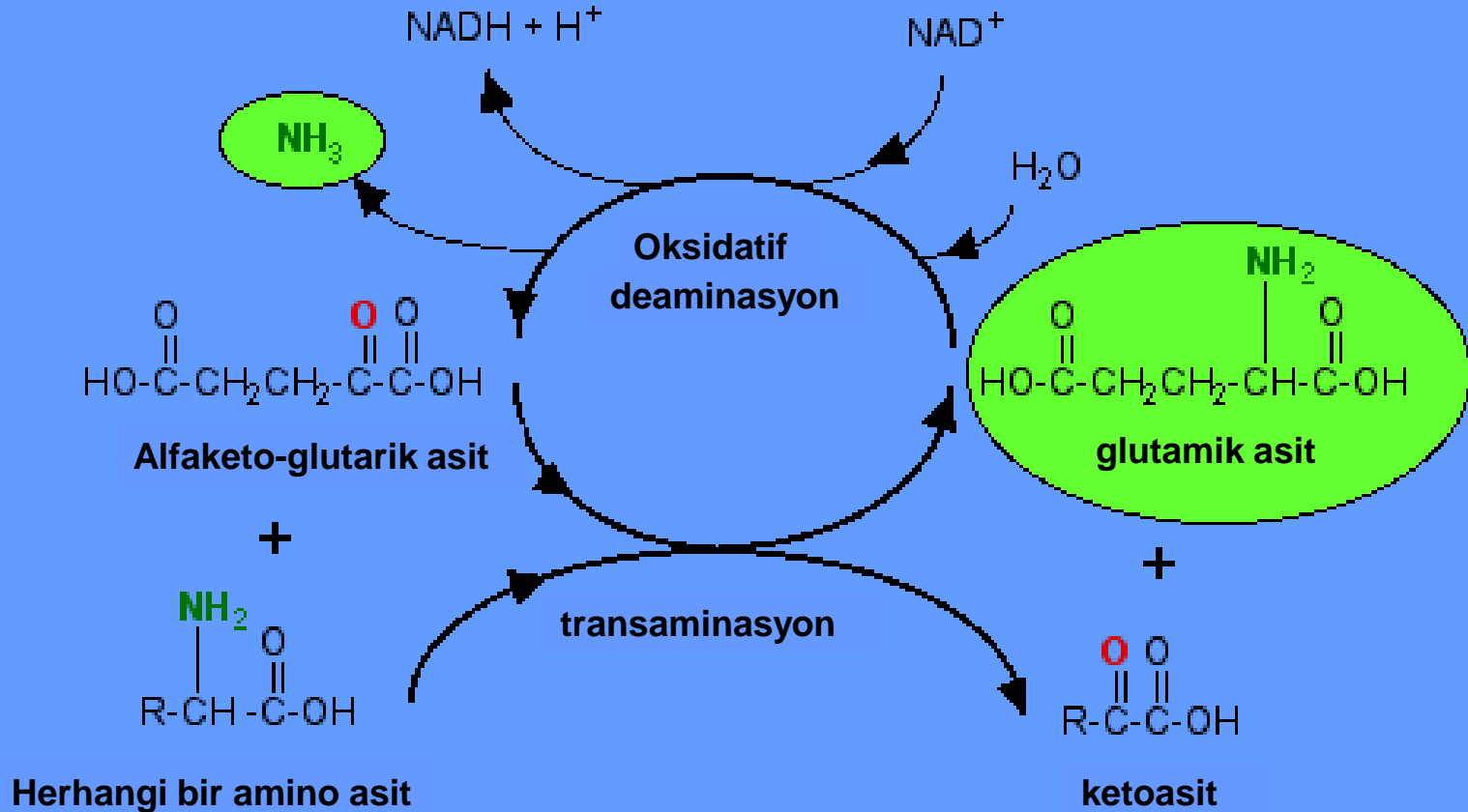


Karaciğerde, amino asitlerin azotu üre şeklinde kaybedilir. Amino asitler değişik dokularda proteinlerin yıkımından yada bu dokulardaki sentezden köken alır.

Deaminasyon reaksiyonları

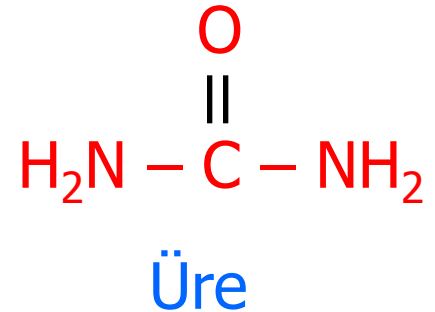
- Bir amino grubunun kaldırılması, bir diğer moleküle doğrudan olmayan şekilde transferi
- Amonyak (NH_3) üretilir
- Enzimler *liyazlar, dehidratazlar, ve dehidrojenaz'lar*
- Glutamat, histidin, serin, glisin, ve threonin benzer şekilde deamine olurlar.
- Transaminasyon için alfa-ketoglutarat sağlar
- **Oksidatif deaminasyon**
 - Salınan NH_3 üreye dönüştürülür
 - Karbon iskeleti
 - Enerji için oksitlenebilir (TCA döngüsü)
 - Glikoz sentezinde kullanılabilir (glikoneogenezis)
 - Yağ sentezinde kullanılabilir
 - Glikoz ve enerji durumu belirleyicidir

Glutamik asit ve Oksidatif Deaminasyon



Amonyanın kaderi – Üre döngüsü

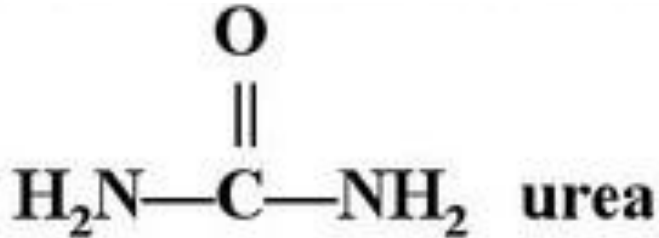
- Vücutta amonyak kaynakları
 - Deaminasyon gibi kimyasal reaksiyonlar
 - Besin/yem ile alınan ve emilen
 - Mide-bağırsak kanalında ürenin ve amino asitlerin bakteriyel yıkımından gelen
- Amonyanın karaciğerde daha az toksik olan üreye çevrilmesi



Üre döngüsü

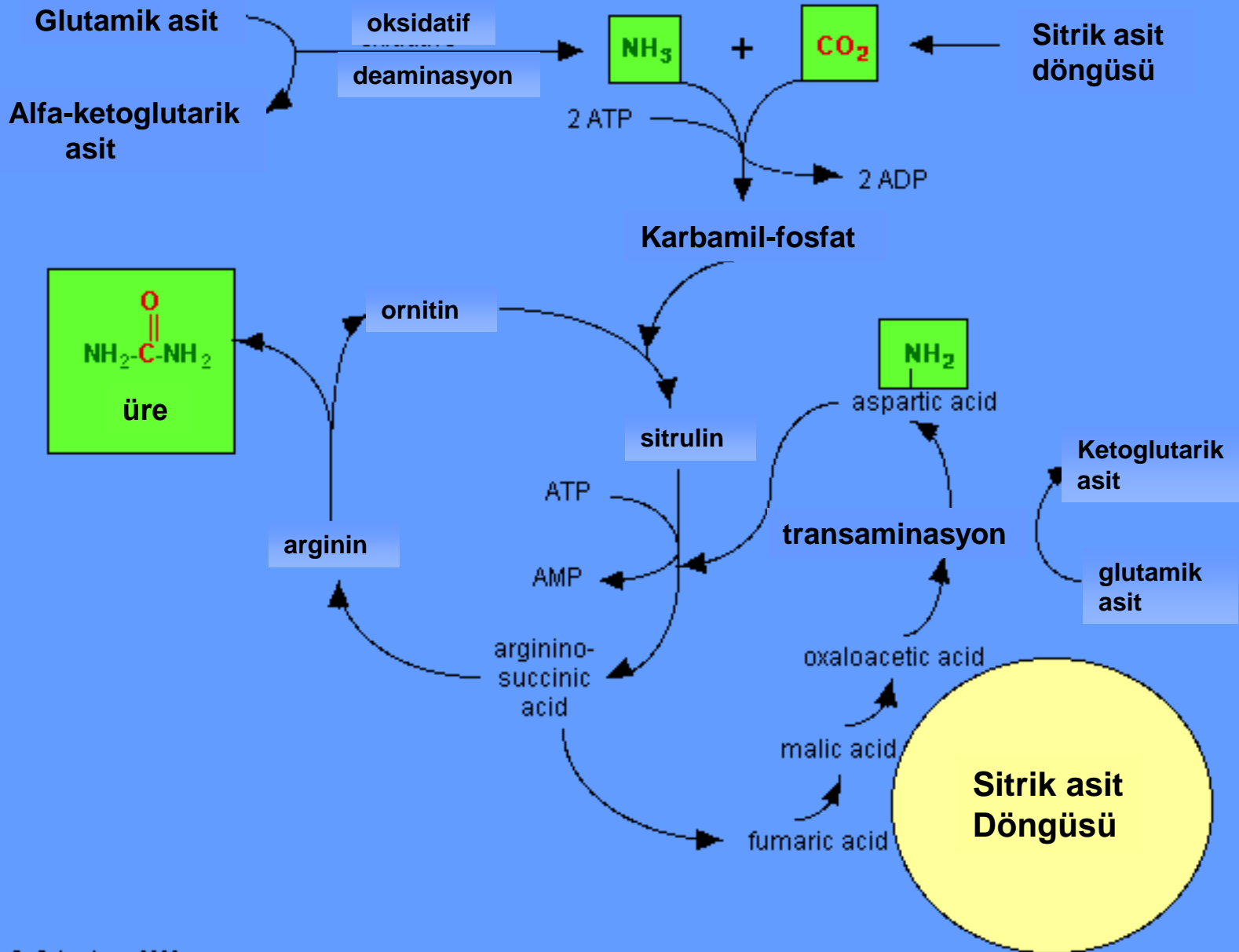
Üre döngüsü :

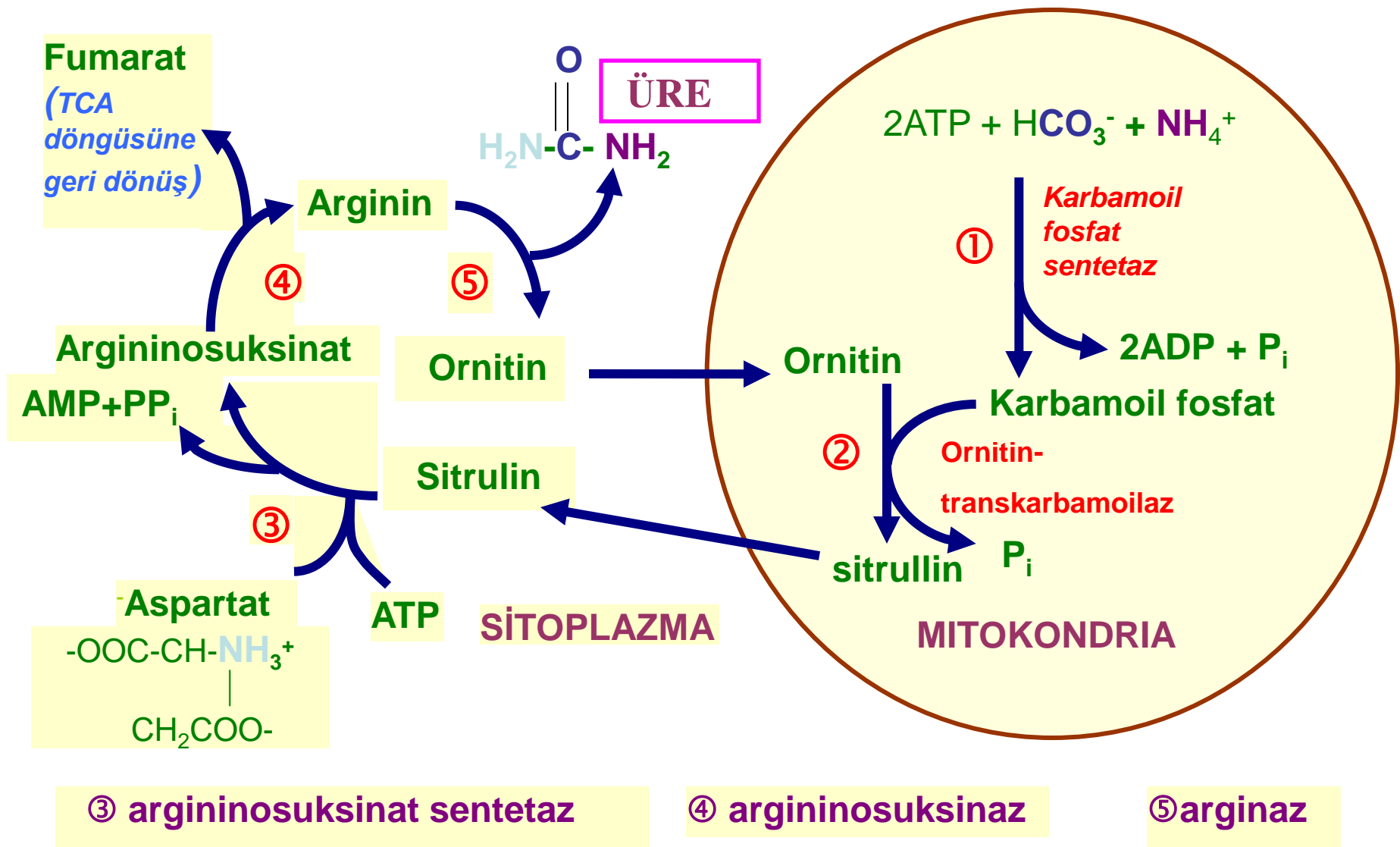
- Amino asit yıkımından gelen amonyum iyonlarını detoksifiye eder.
- Amonyum iyonları karaciğerde üreye çevrilir.



- Bir insan günde 25-30 g üreyi böbreklerde idrar yapımında kullanır.

Üre döngüsü





KFS reaksiyonu (①) ve üre döngüsü (enzimler ② - ⑤)). Üredeki iki azotun ve karbonun kaynağı. 5 reaksiyonun bilançosu:



Üre döngüsü – aşama 1

- Amonyak CO_2 yada HCO_3^- ile birleşir karbamoil-fosfat oluşur
 - 2 ATP ve Mg^{2+} kullanılır
 - N-asetilglutamat (NAG) karaciğerde ve bağırsakta yapılır ve gereklidir
 - *Mitokondriyal karbamoil-fosfat sentetaz-I*

Üre döngüsü – aşama 2

- Karbamoil-fosfat ornitin ile reaksiyon verir ve sitrulin oluşur
 - Ornitin transkarbamoilaz (OTC)*

Üre döngüsü – aşama 3

- Sitrulin sitozole taşınır
- Aspartat sitrulin ile reaksiyon verir argininosüksinat oluşur
 - *Argininosüksinat sentetaz*
 - **HIZ SINIRLAYICI AŞAMA**
 - ATP den AMP ye 2 yüksek enerjili bağ ve Mg^{2+} gereklidir

Üre döngüsü – aşama 4

- Argininosüksinat fumarat ve arginine parçalanır
 - *Argininosüksinaz*
 - Argininin yüksek düzeyleri NAG sentezini uyarır

Üre döngüsü – aşama 5

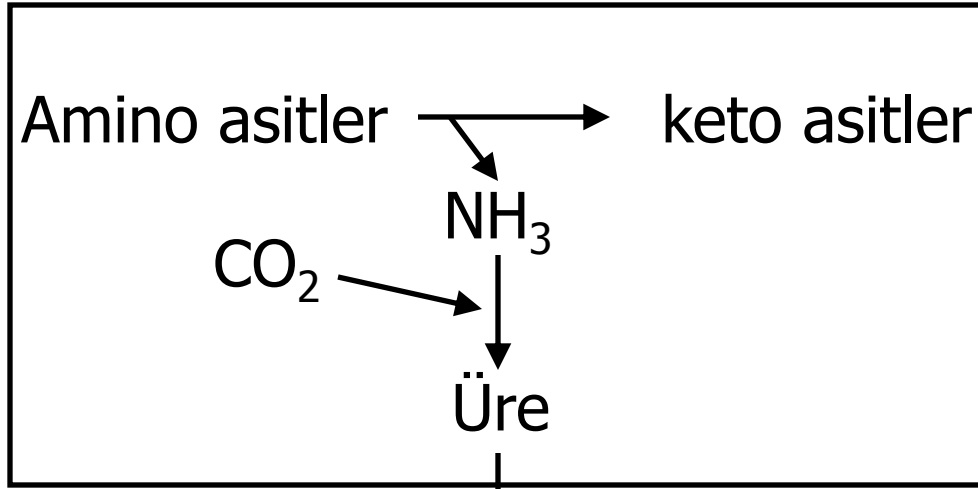
- Arginin üre ve ornitine parçalanır
 - Arginaz I*
 - Mn gerektirir

Üre döngüsü – genel

- 4 yüksek enerjili bağ kullanılır
- Üre azotunun biri amonyaktan, diğeri aspartattan; karbon CO_2 yada HCO_3^- dan
- Üre idrarla atılmak üzere kan yolu ile böbreğe taşınır

İdrar azot atılımı

KARACİĞER



Kan

BÖBREK



İdrar

İdrarla uzaklaştırılan azot bileşikleri

Bileşik	Kaynak
Üre	Amino asit yıkımı, amonyak oluşumu
Ürobilinojen	Heme yıkımı
N-metilhistidin	Miyofibriler protein yıkımı
Kreatinin	Kas kreatini
Amino asitler	Doku proteinleri, pirimidinler
Ürik asit	Purin yıkımı

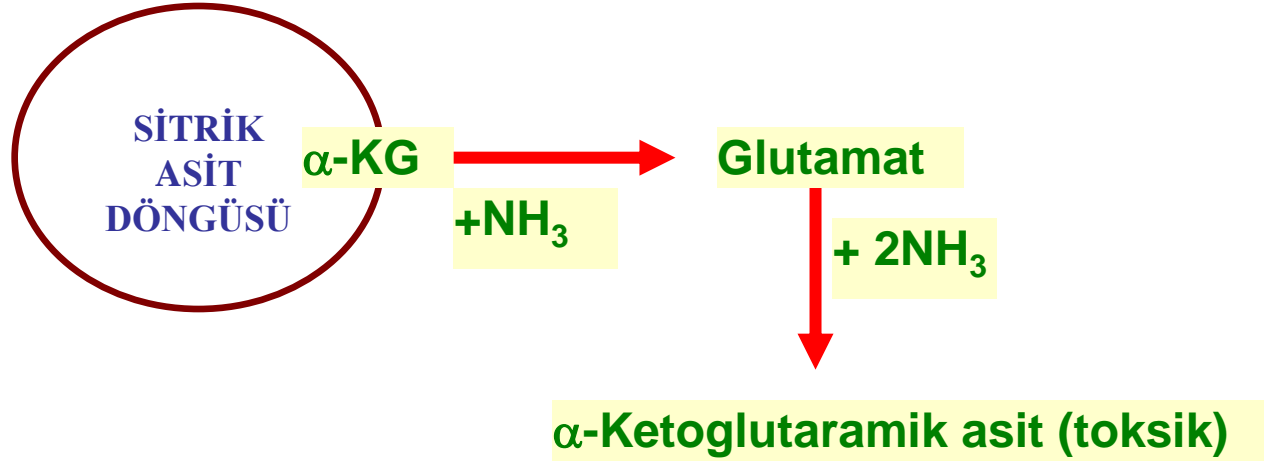
Üre sentezinin kontrolü

- Kanda serbest amino asit düzeyi
- Mitokondride N-asetil-glutamik asit düzeyi
(N-asGlu yetersizliğinde karbamoil-p sentetaz inaktif)
- Karaciğer NH_3 ve Arginin düzeyi
(üre yapım hızını düzenler)

Amonyak Toksisitesi

- Amonyak ortak bir metabolik önmadde ve üründür
- Amonyanın yüksek düzeyleri beyin fonksiyonu için toksiktir
 - > beyin TCA döngüsünü kullanarak glikozu tamamen oksitler;
 - > oksaloasetatın optimal TCA aktivitesi için döngüye geridönmesi gerekir
 - > yüksek amonyak α -ketoglutarattan güçlü glutamat ve glutamin üretimini gerektirir
 - > α -ketoglutarat daha sonra kazanılır böylece oksaloasetat kendini yeneleyemez
 - > TCA döngüsünün aktivite kaybı ATP kaybı ile neticelenir
- Glutamin ve aspartat (glutamattan hızla oluşur) nörotransmitter fonksiyona sahiptir.

BEYİNDE AMONYAK TOKSİSİTESİNİN MUHTEMEL MEKANİZMALARI

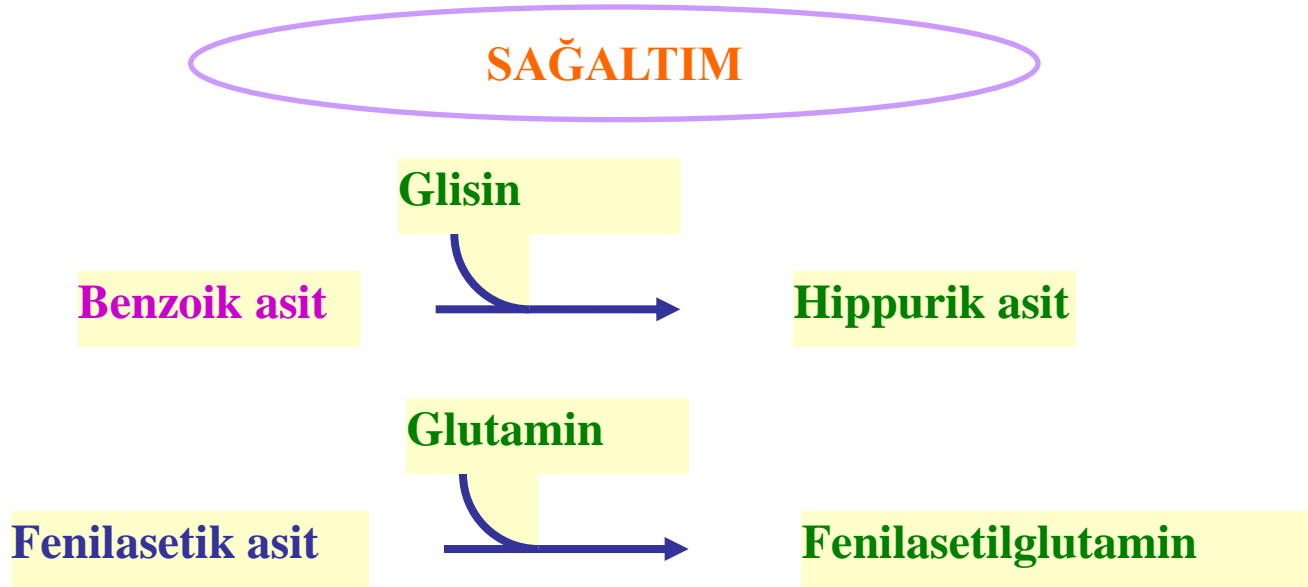


HİPERAMMONEMİA

Edinilmiş = Karaciğer hastalığı portal-sistemik şant oluşumuna yol açar

Kalıtımsal = Üre döngüsü enzim defektleri (karbamoil-fosfat sentetaz I yada ornitin transkarbamoilaz) şiddetli hiperammonemia'ya neden olur

HİPERAMMONEMIA SAĞALTIMI



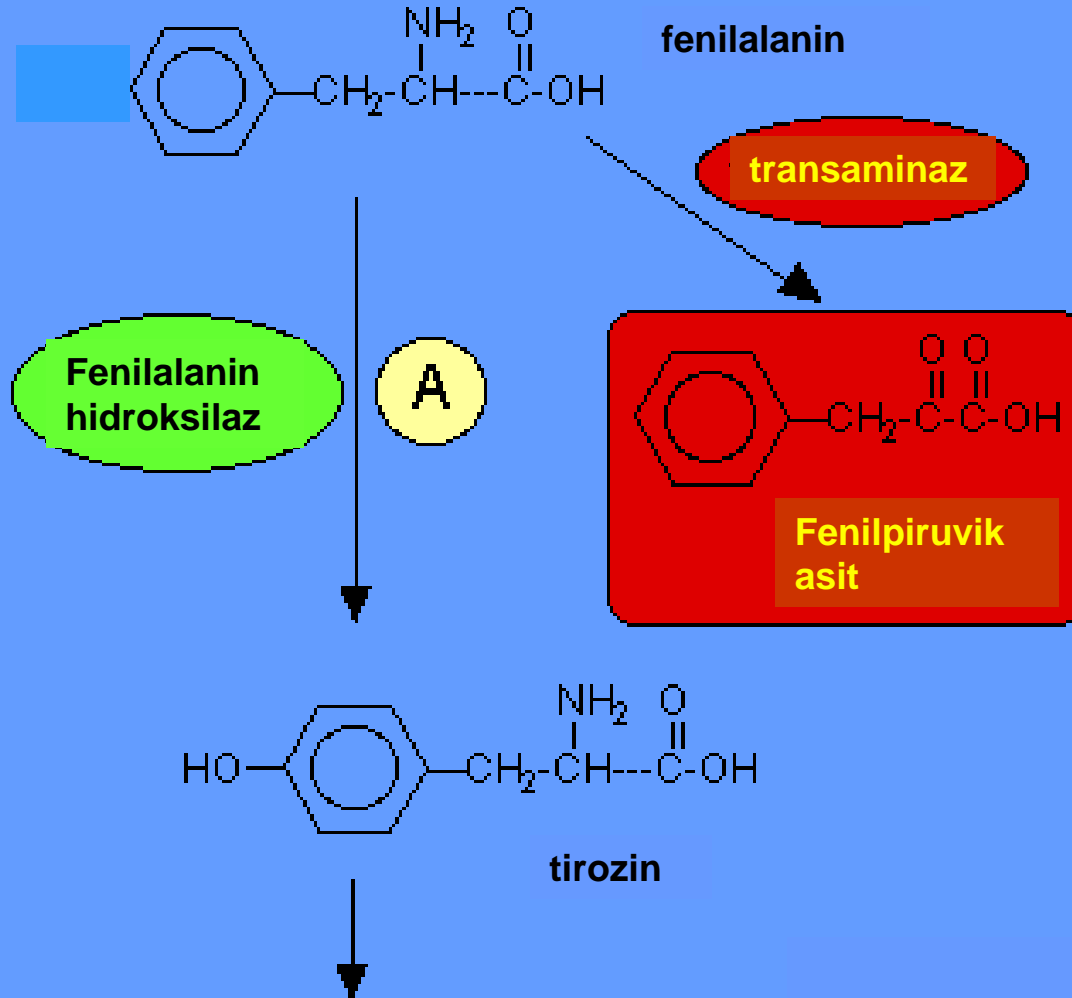
Hiperammonemia'nın **benzoik asit** yada **fenilasetik asit** ile sağaltımı

Amino asit metabolizmasının Genetik Bozuklukları

Bozukluk	Noksan enzim yada metabolizma
Albinismus	Tirozin-3monooksijenaz
Alkaptonüri	Homogentisik asit 1,2 dioksijenaz
Argininosüksinik asidemi	Argininosüksinaz
Sistinozis	Lizozimlerin sistin kullanımı
Sistinüri	Sistin ve diğer bazı amino asitlerin aşırı atılımı
Hartnup hastalığı	Nötr amino asitlerin atılımı
Histidinemi	Histidaz
Homosistinüri	Sistationin- β -sentetaz
İzovalerik asidemi	İzovaleril-CoA dehidrogenaz
Fenilketonüri	Fenilalanin-4-monooksijenaz
Hipervalinemi	Valin transaminaz

Fenilketonüri

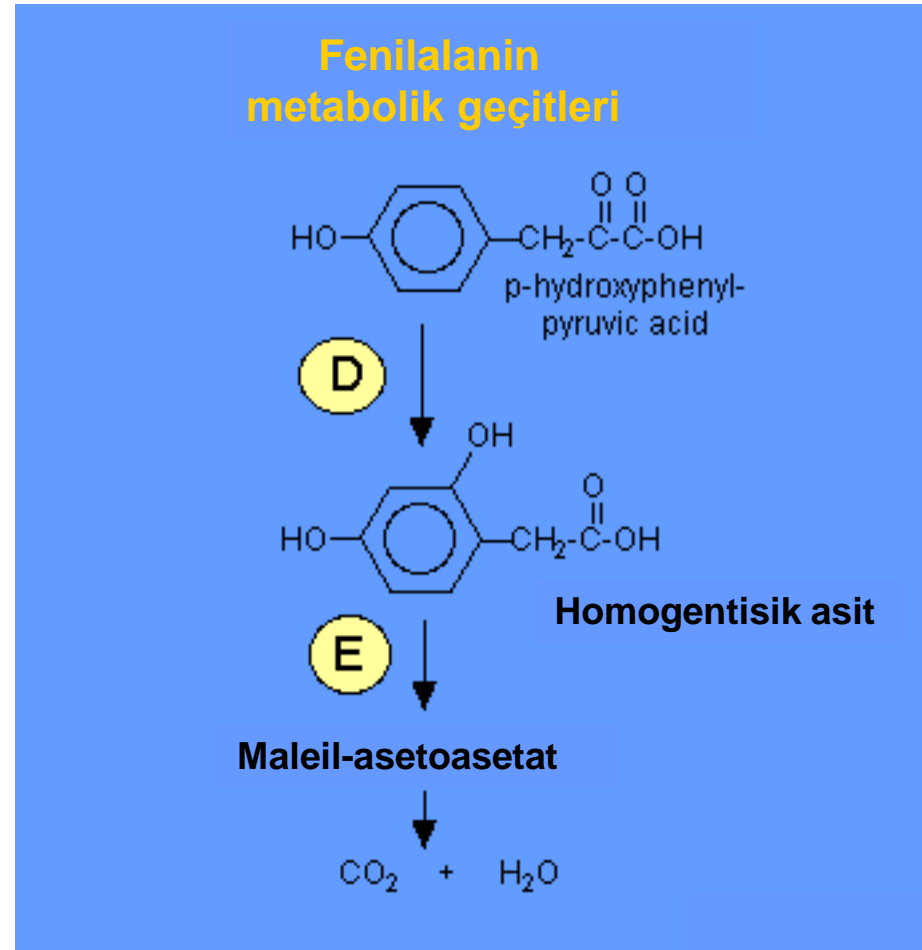
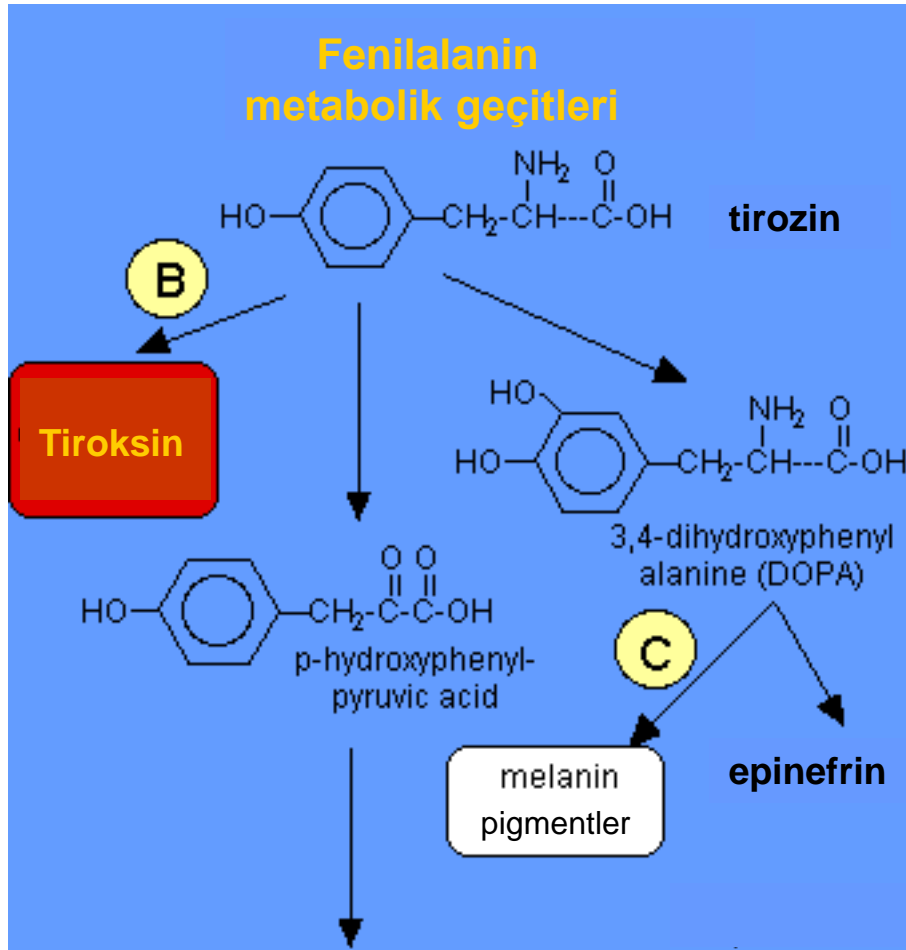
Fenilalanin metabolik geçitleri



Diğer metabolik bozukluklar

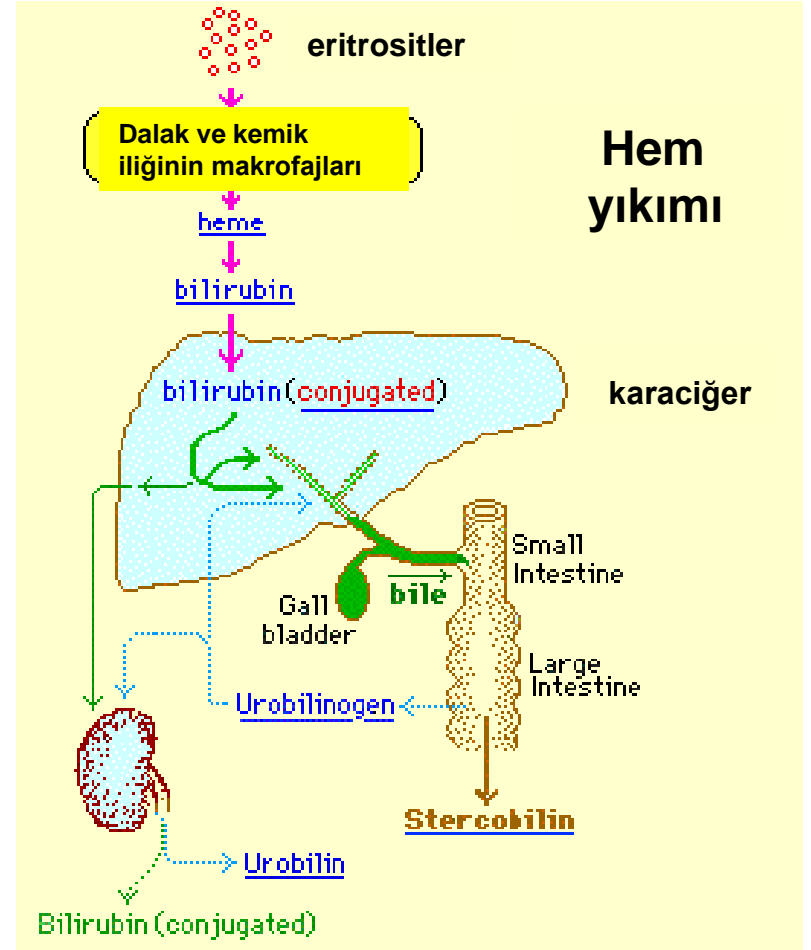
- B. Guatröz Kretinizm
- C. Albinizm

- D. Tirozinozis
- E. Alkaptonüri



Hem yıkımlanması

- Normal ömrü 120 gün olan eritrositler bu süre sonunda Hem+globine yıkılır. Hem Bilirubine çevrilir ve karaciğerde safra kesesine oradan da ince bağırsağa...
- Bilirubin bağırsakta ürobilinojene ve sterkobilinojene çevrilir. Sterkobilinojen dışkı ile atılır. Ürobilinojen ise bağırsaktan karaciğere geri emilir ve oradan da kana, ve böbreğe ulaşır, idrarla atılır.

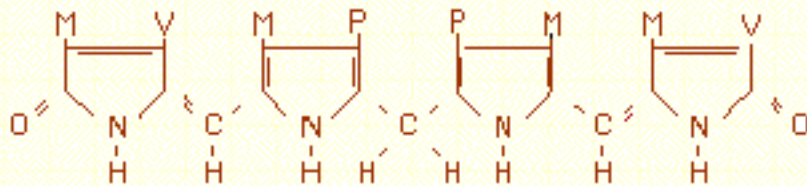
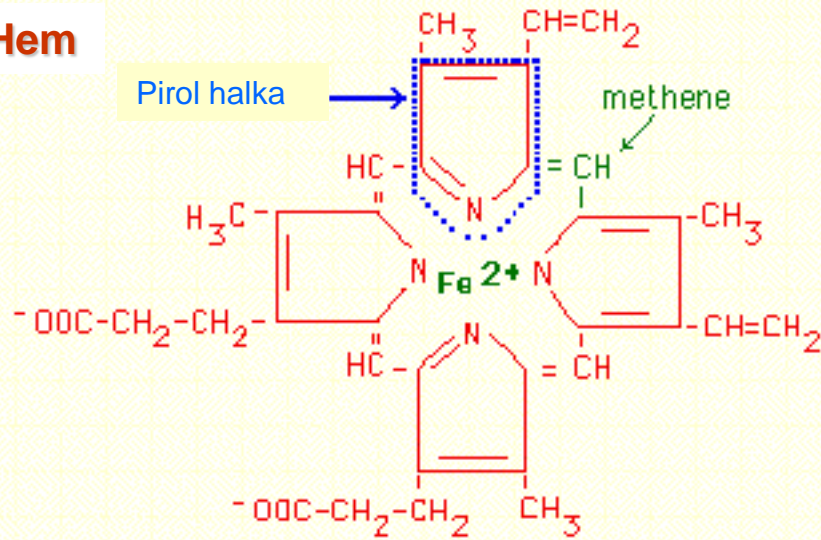


Bilirubin

- Hem \longrightarrow bilirubin \longrightarrow bilirubin diglukuronid (çözünür)

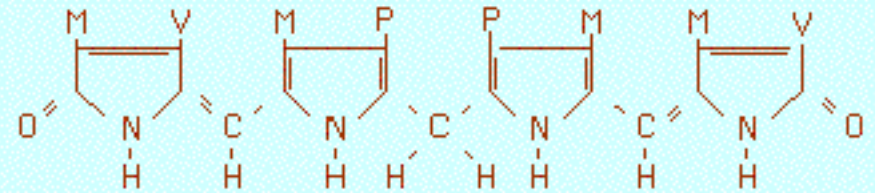
Hem

Pirol halka



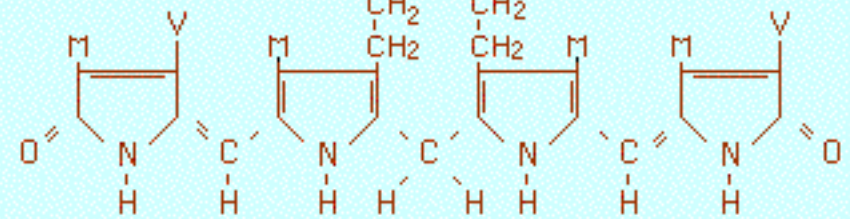
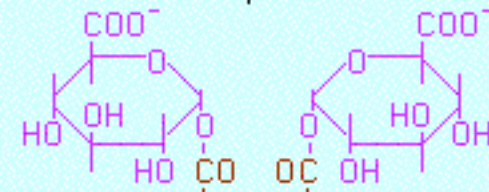
Bilirubin

Methyl - CH_3 Vinyl - $CH=CH_2$ Propionate - $CH_2-CH_2-COO^-$



Bilirubin

2 molecules of
UDP-glucuronate



Bilirubin diglucuronide

Methyl - CH_3 Vinyl - $CH=CH_2$
Propionate - $CH_2-CH_2-COO^-$

Amino asit sentezi

Amino asitlerin biyosentezi

- Esansiyel olmayan amino asitler sentezlenebilir
- Esansiyel olan amino asitler ise sentezlenemezler dışarıdan alınmaları zorunludur.
- Esansiyel amino asitler bitkiler, bakteriler ve mikroorganizmalarca sentezlenebilir

Esansiyel olmayan amino asitlerin biyosentezi

- Tirozin
 - Fenilalaninden (PKU; 1 in 15,000)
 - Fenilalanin hidroksilasyonu
 - adrenalin, noradrenalin, tiroksin ve melanin sentezi
- Glikolizisin ara ürünlerinden
 - from 3-phosphoglycerate and glycine
 - serine
 - fosfatidilserine
 - serinden
 - glisin
 - purinler, kollagen, safra tuzları ve glutatyon
 - sistein
 - S methioninden
 - glutathion

Esansiyel olmayan amino asitlerin biyosentezi

- TCA ara metabolitlerinden
 - Oksaloasetat'dan
 - aspartat
 - Üre sentezinde amino vericisi
 - pirimidin ve purin sentezinden
 - asparagin

Esansiyel olmayan amino asitlerin biyosentezi

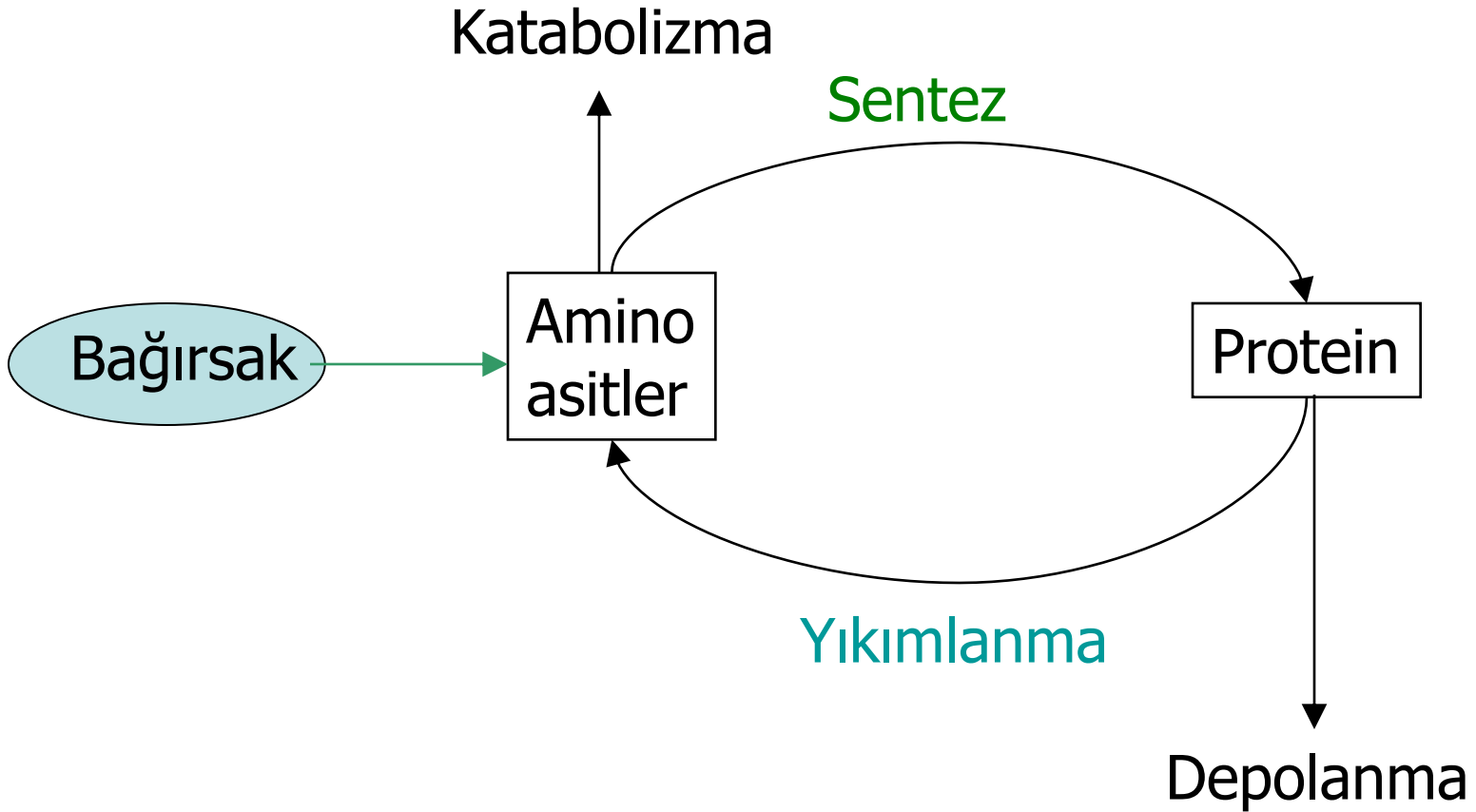
- TCA ara metabolitlerinden
 - α -ketoglutarat'dan
 - glutamat/glutamin
 - purin ve pirimidin sentezi
 - prolin
 - arginin
 - Üre döngüsünde metabolit
 - Damar genişletici, nitrik oksit

Protein Sentezi

- Azot dengesindeki yetişkin bir insanda günde 400 g proteinin sentezlendiği ve bir o kadarının da yıkımlandığı (protein turnover=yerine koyma=ikame) izotop çalışmalar ile saptanmıştır



Protein turnover



Protein sentezi

- Tüm hücrelerde sürekli yada yarı sürekli bir aktivitede; fakat dokular arasında büyük farkla gerçekleştirilmektedir.

	K_s (%/gün)	
	Domuz	Tosun
Doku		
Karaciğer	23	21
Bağırsak	45	39
Kas	5	2

K_s = günde sentezlenen doku protein fraksiyonu

Protein sentezi

- Protein sentez hızı hormonlarla ve amino asit desteği ve enerji ile düzenlenir
- Sentez enerjetik olarak yoğun bir faaliyettir
 - bir peptid bağı yaklaşık 5 ATP gerektirir
- Tüm beden enerji tüketiminin yaklaşık %20'sini temsil eder.

Protein yıkımı

- Bu da hormonlarla ve enerji durumu ile düzenlenir

Depolamada değişiklikler

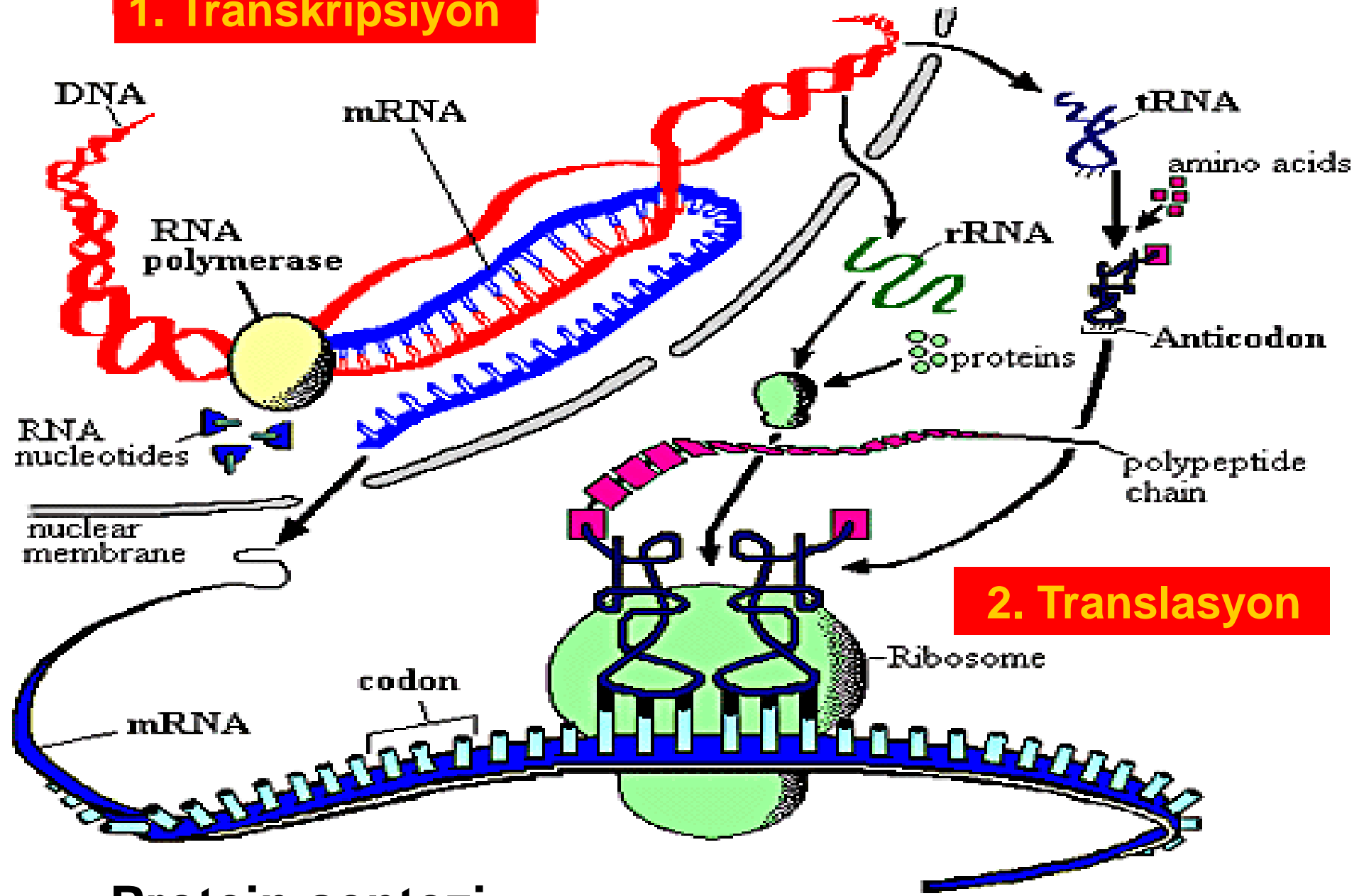
Sentez	Yıkım	Depolama
↑ ↑	↑	↑
↑	↑	deęişmez
↑	deęişmez	↑
deęişmez	↓	↑

GENETİK BİLGİNİN AKIŞI



- 1. REPLİKASYON** (DNA SENTEZİ)
- 2. TRANSKRİPSİYON** (RNA SENTEZİ)
- 3. TRANSLASYON** (PROTEİN SENTEZİ)

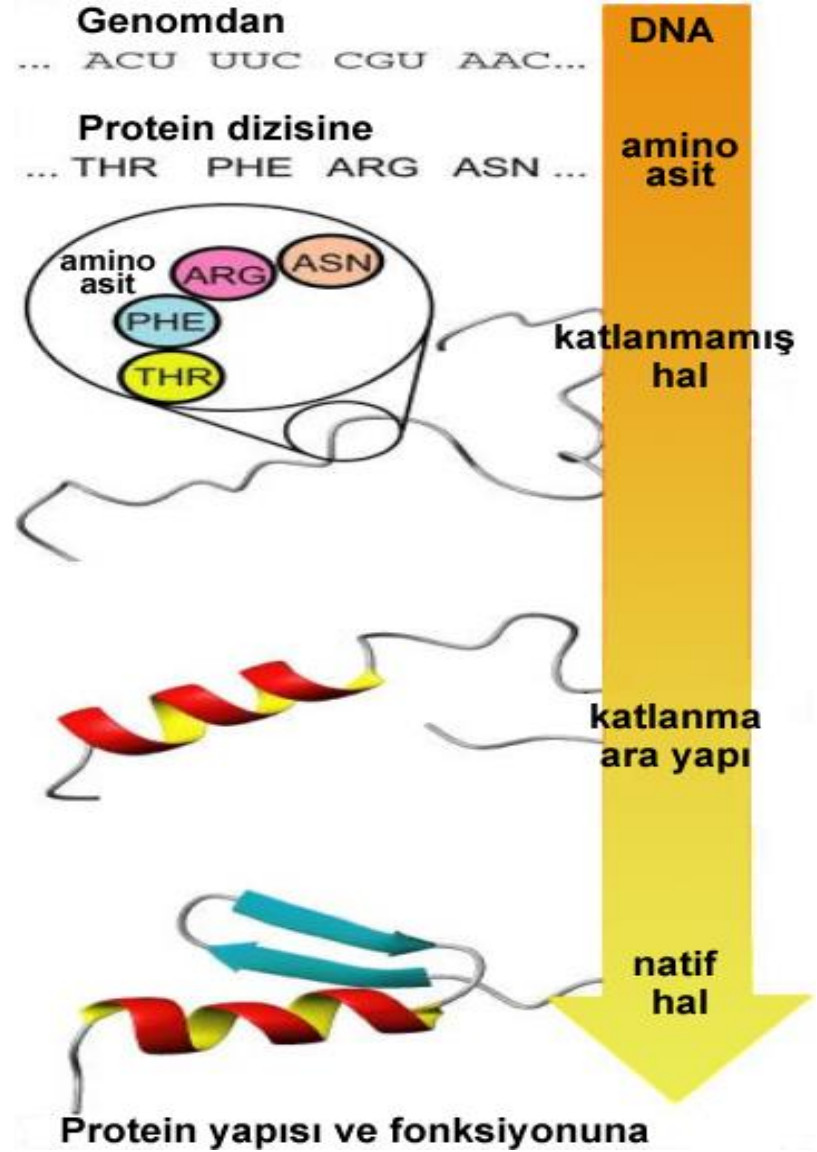
1. Transkripsiyon

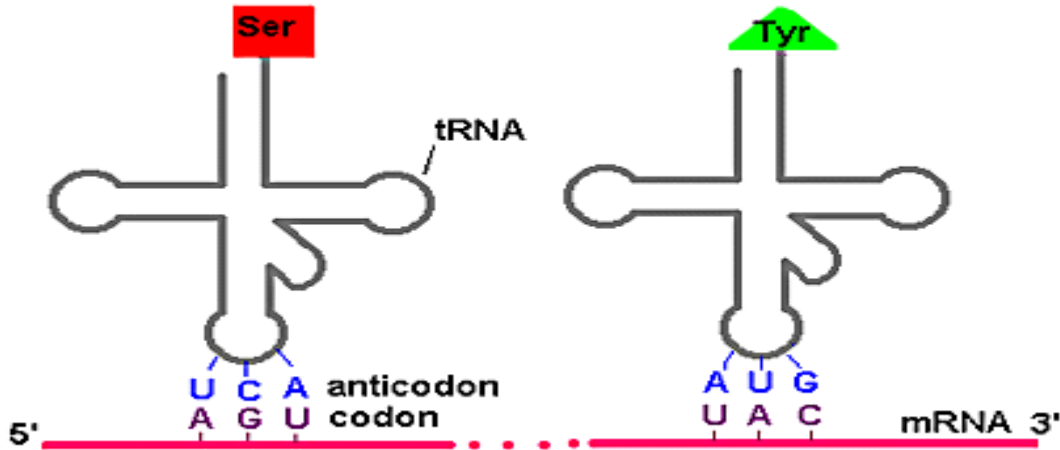


2. Translasyon

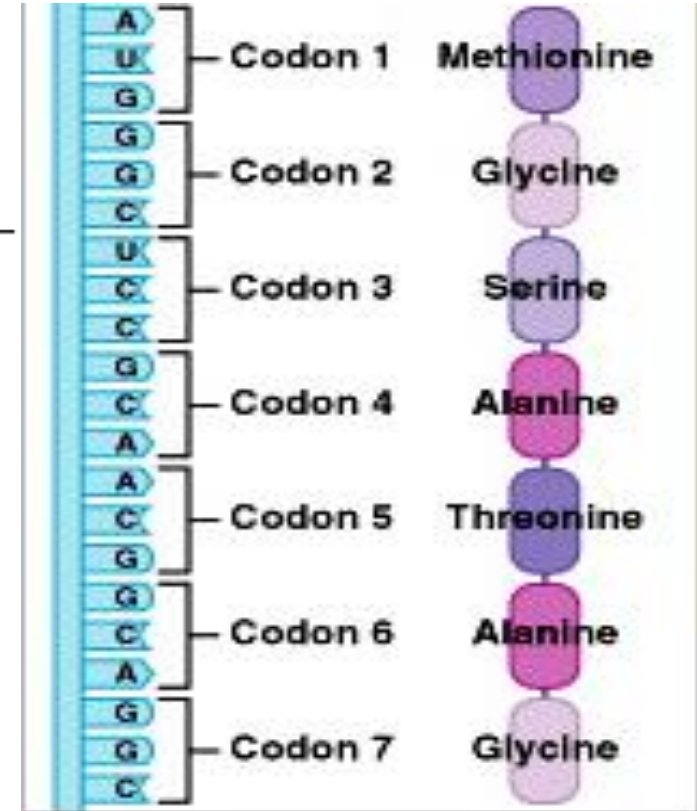
Protein sentezi

- Proteinler 20 harfli bir alfabadir,
- Diğer bir ifade ile; proteinler 20 amino asitin bir repertuarıdır denebilir.





m-RNA Karşılığı
AA-sırası



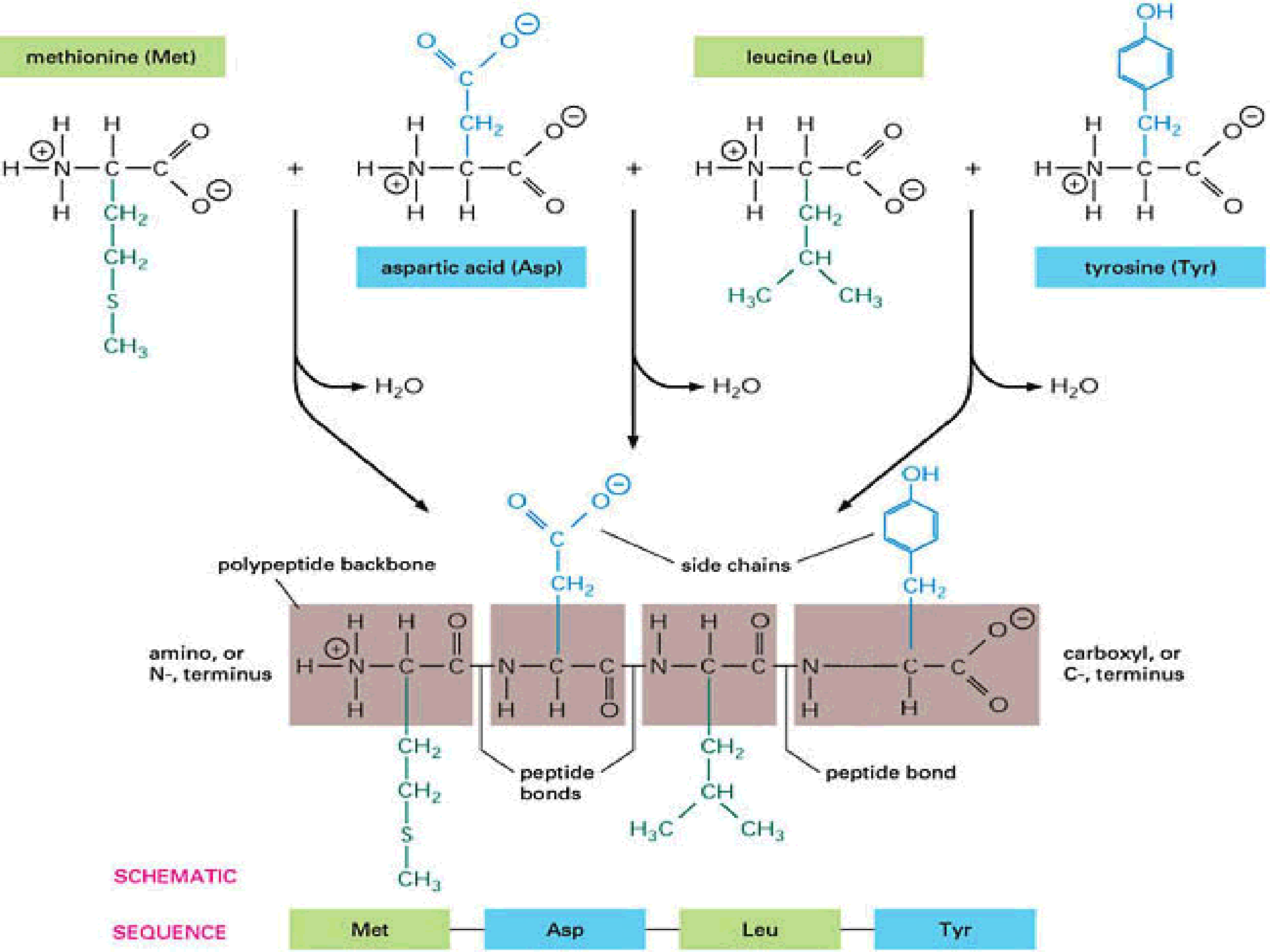
Kodonda ikinci baz

Kodonda birinci baz

	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

Kodonda üçüncü baz

Genetik kod

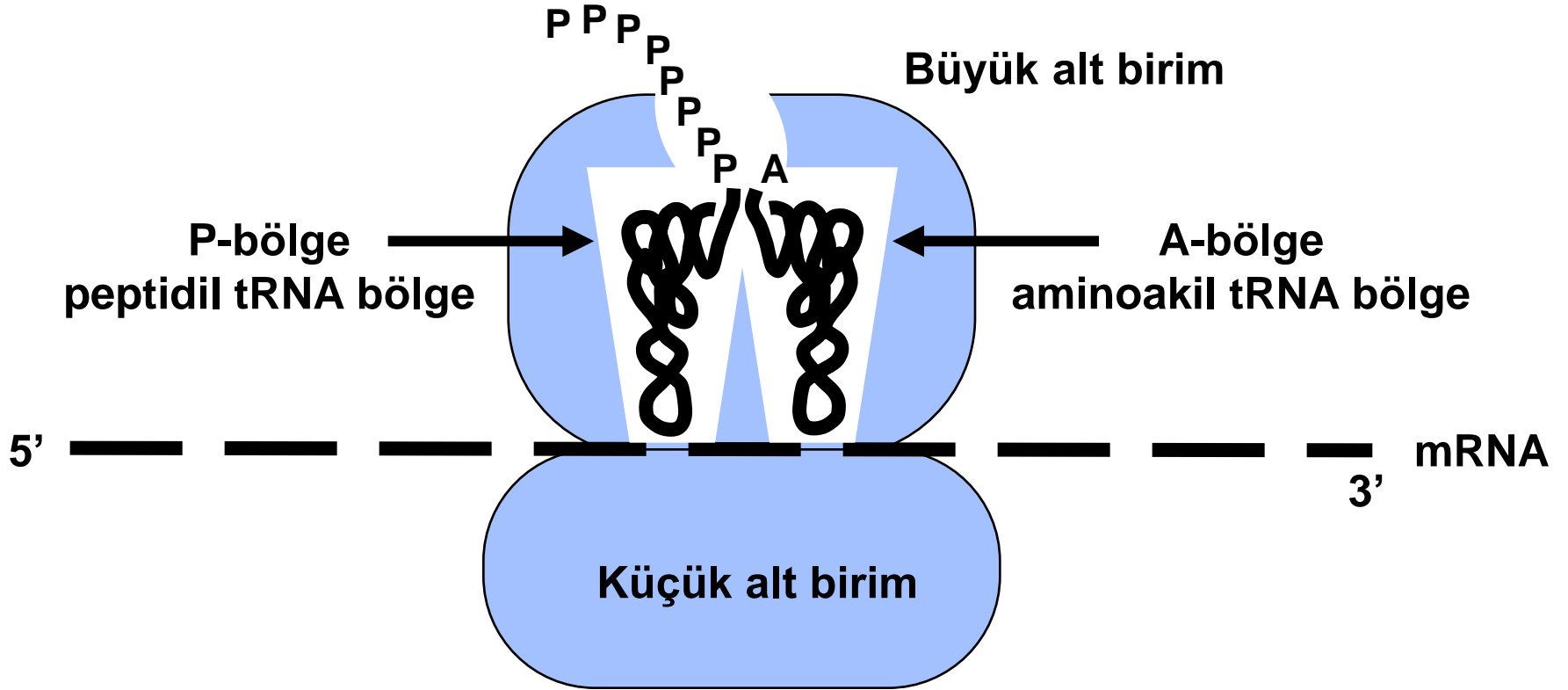


- Protein biyosentezi prokaryot hücrede **ribozom**larda, ökaryot hücrede ise **ribozom**larda ve **mitokondrion**larda gerçekleşir



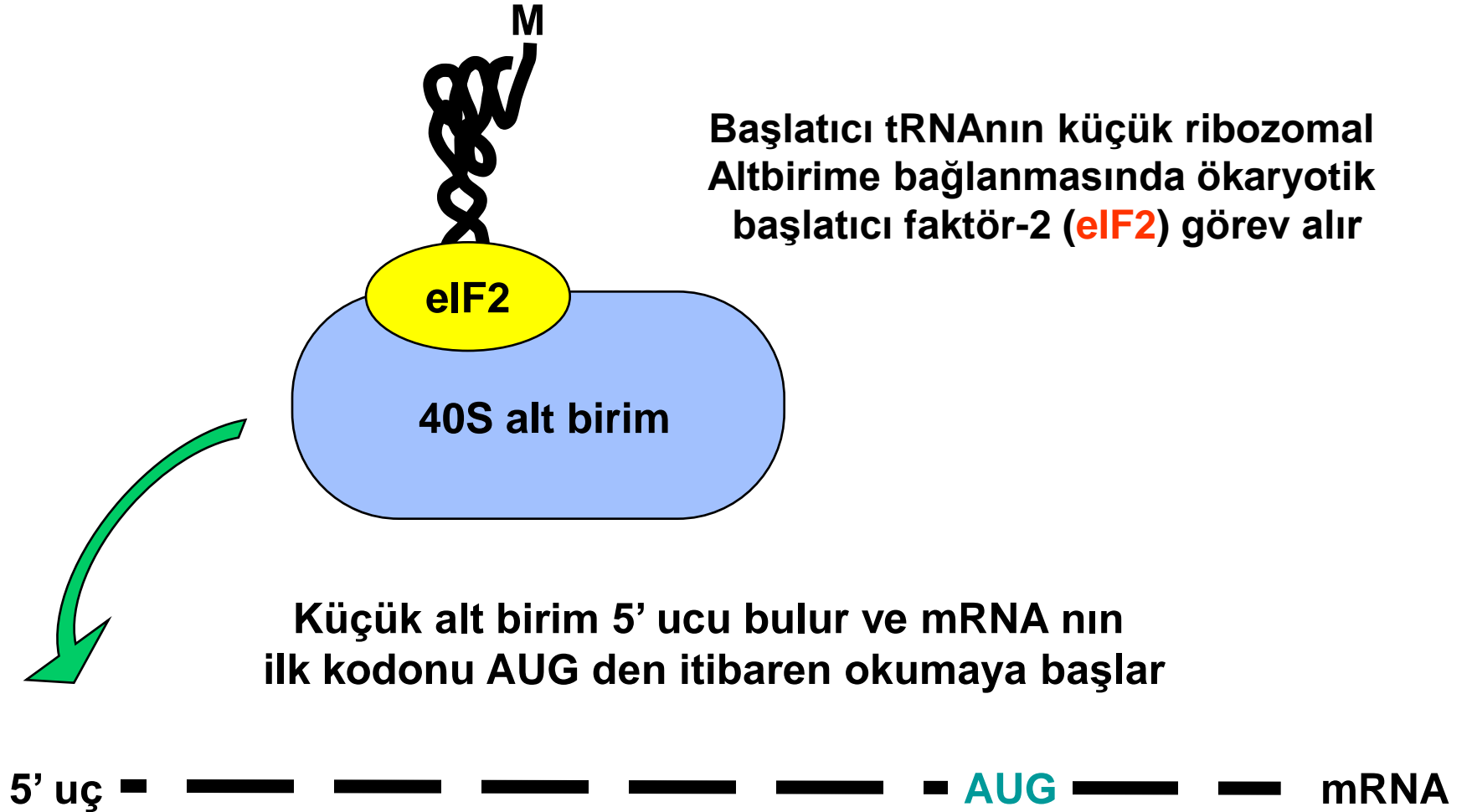
Protein Sentezi

Ribozom yapısı

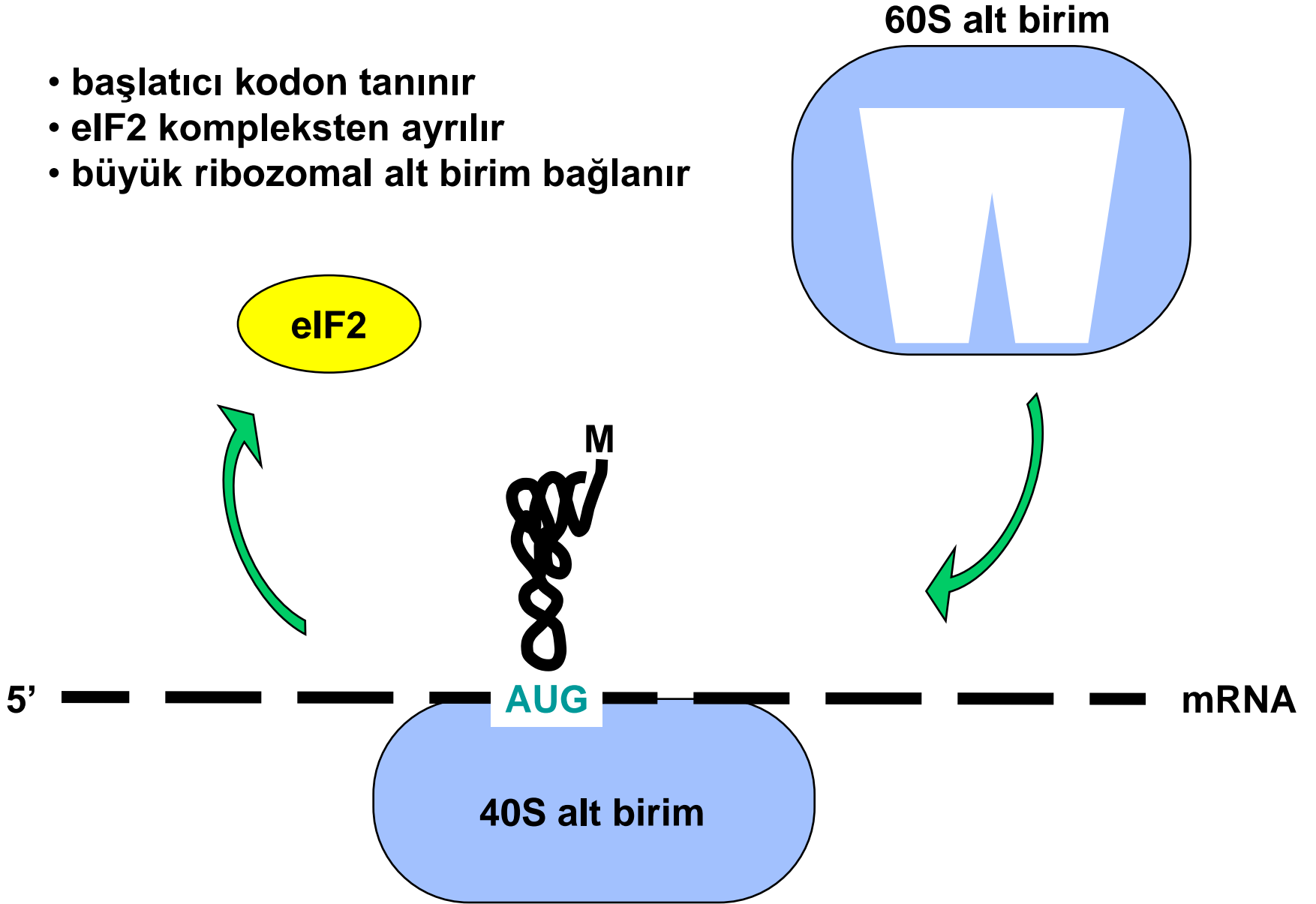


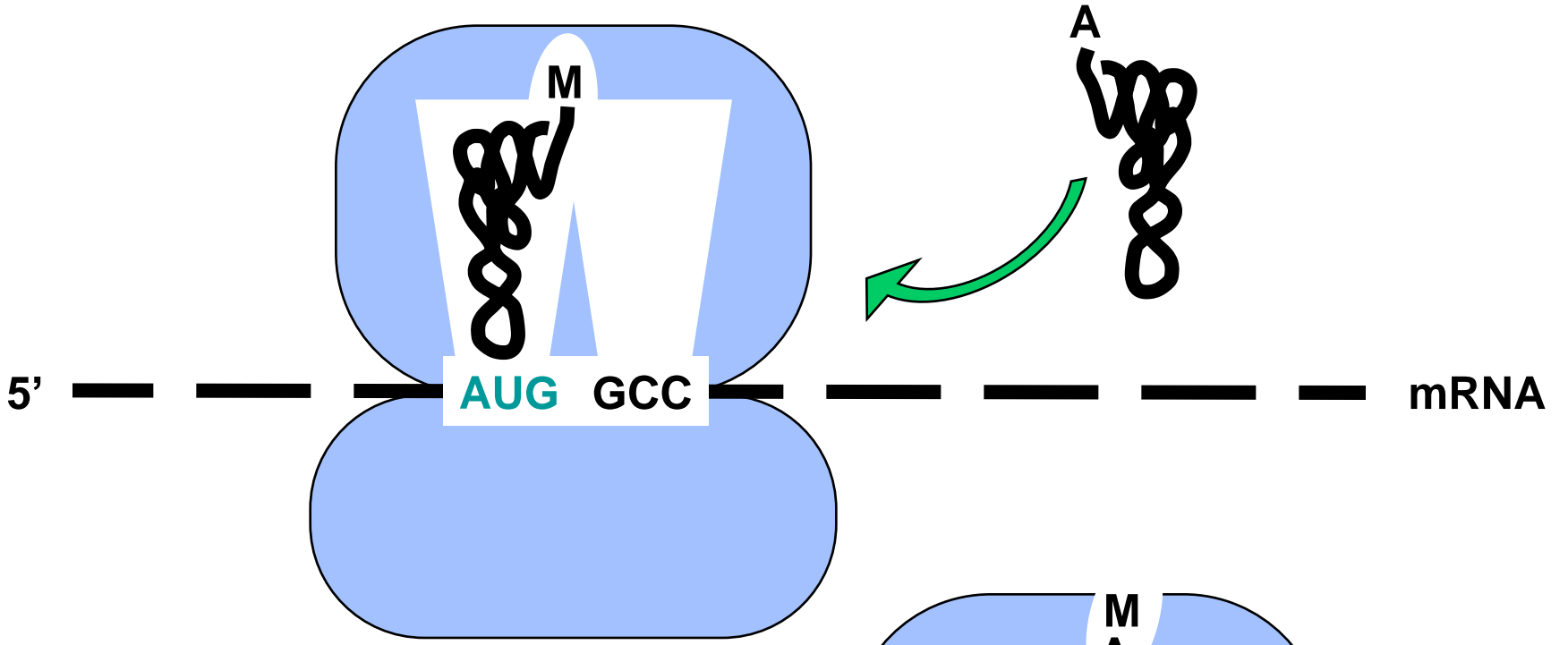
tRNA ve mRNA bağlı Ribozom

Protein sentezinin başlaması : mRNA bağlanması

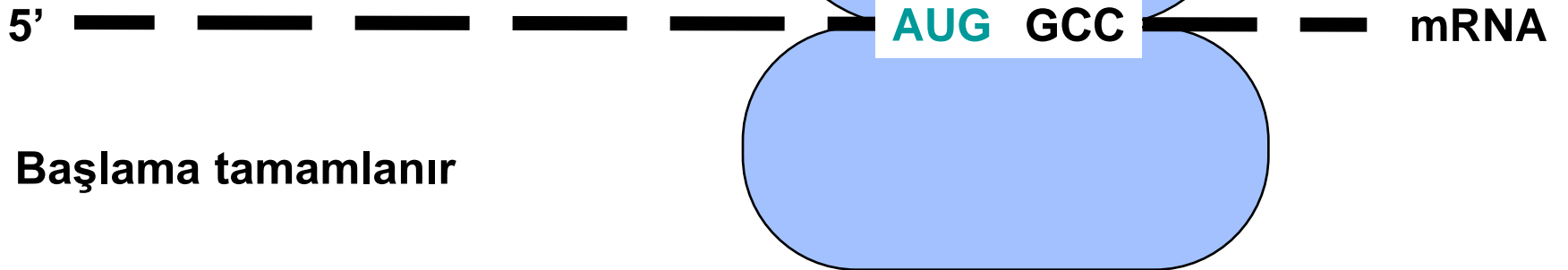


- başlatıcı kodon tanınır
- eIF2 kompleksten ayrılır
- büyük ribozomal alt birim bağlanır



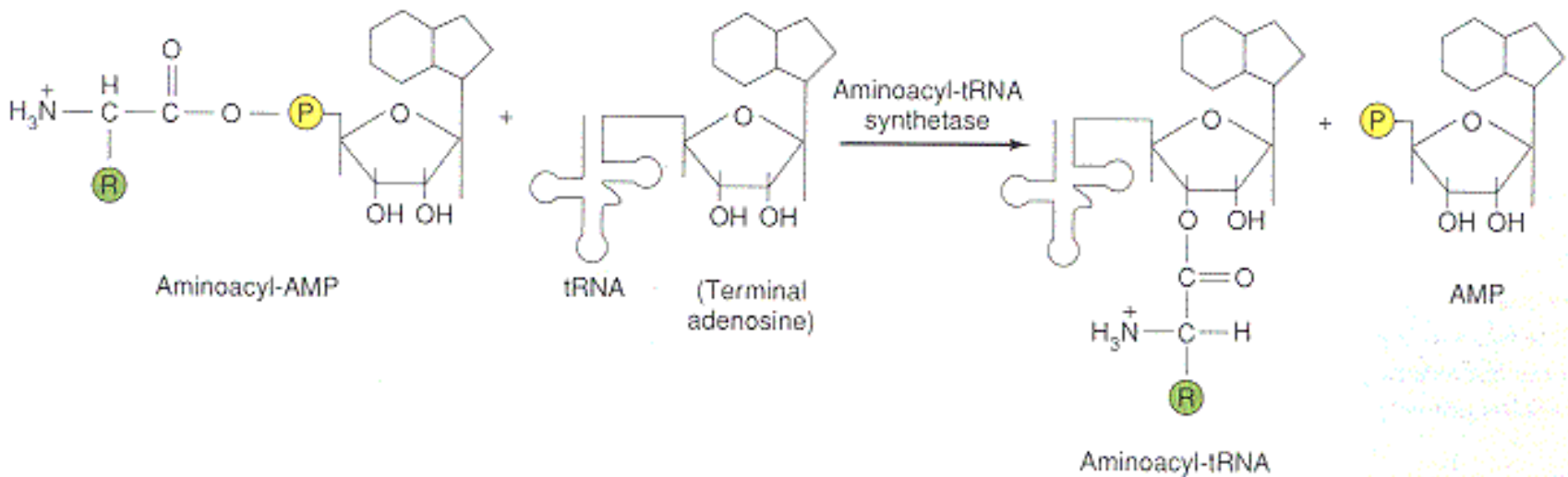
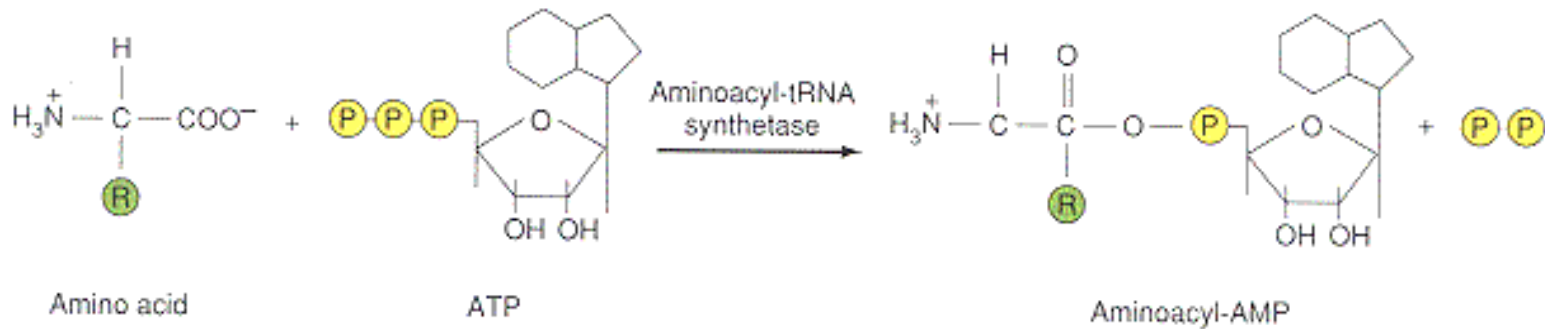


- Aminoakil tRNA A-bölgeye bağlanır
- İlk peptid bağı oluşur



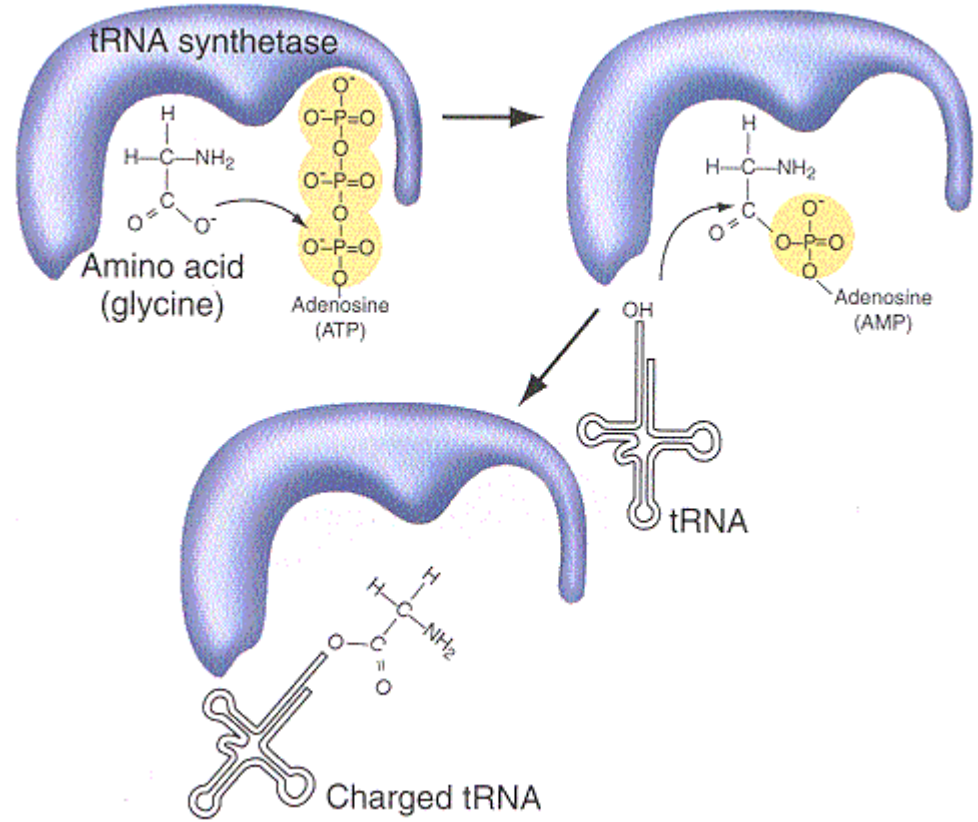
- Başlama tamamlanır

I. Amino asidin aktivasyonu ve t-RNA'ya bağlanması



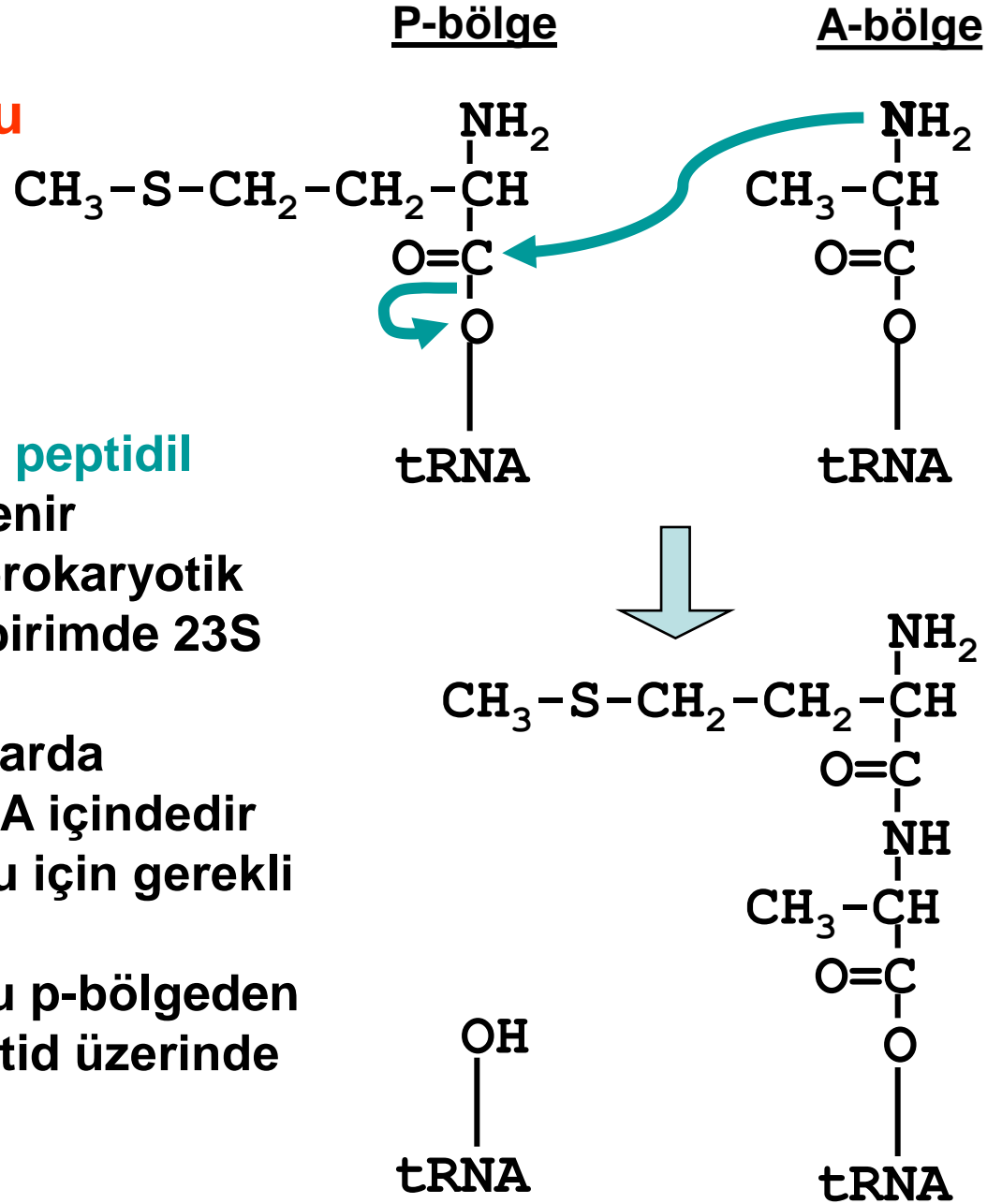
I. Amino asidin aktivasyonu ve t-RNA'ya bağlanması

- Amino asitler ATP ile reaksiyona girerek Aminoasit-adenilat oluşturur ve böylece aktif hale gelerek t-RNA'ya bağlanır ve senteze girer.

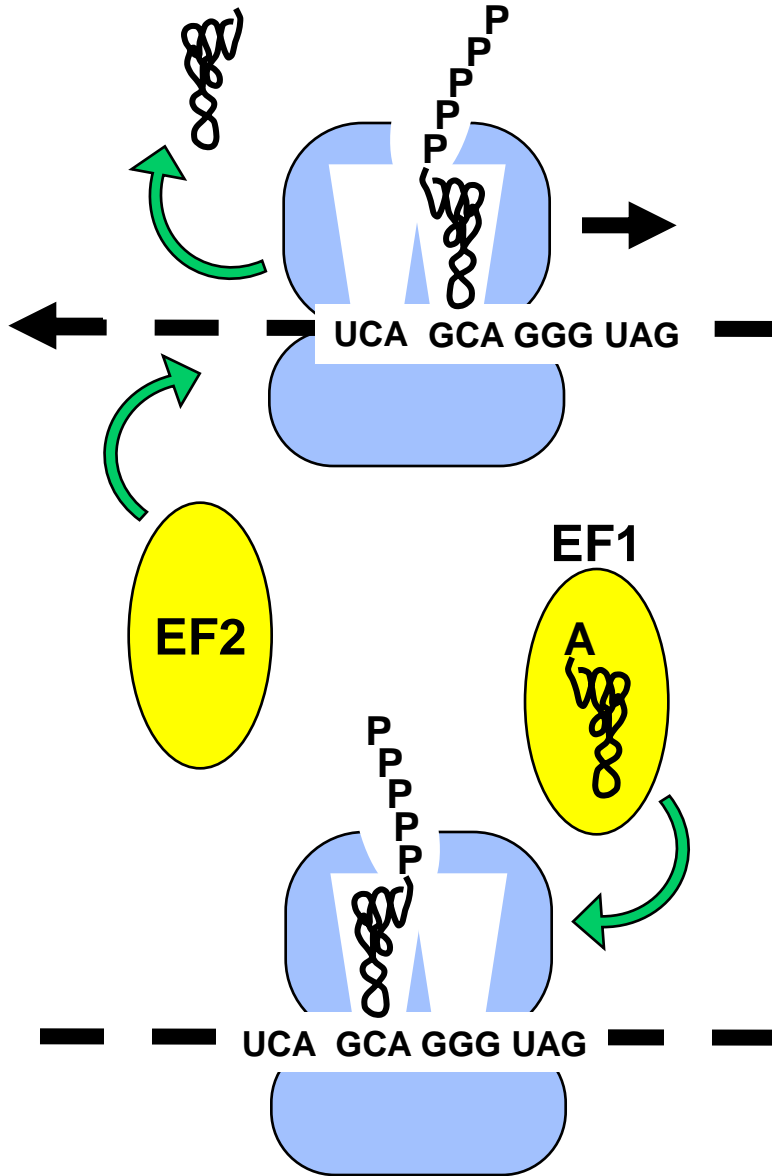


II. Peptid bağ oluşumu

- peptid bağ oluşumu **peptidil transferaz** ile katalizlenir
- peptidil transferaz prokaryotik büyük ribozomal alt birimde 23S rRNA dizisindedir; buna karşın, ökaryotlarda muhtemelen 28S rRNA içindedir
- Peptid bağı oluşumu için gerekli enerji ATP den gelir
- peptid bağı oluşumu p-bölgeden A-bölgeye geçen peptid üzerinde gerçekleşir

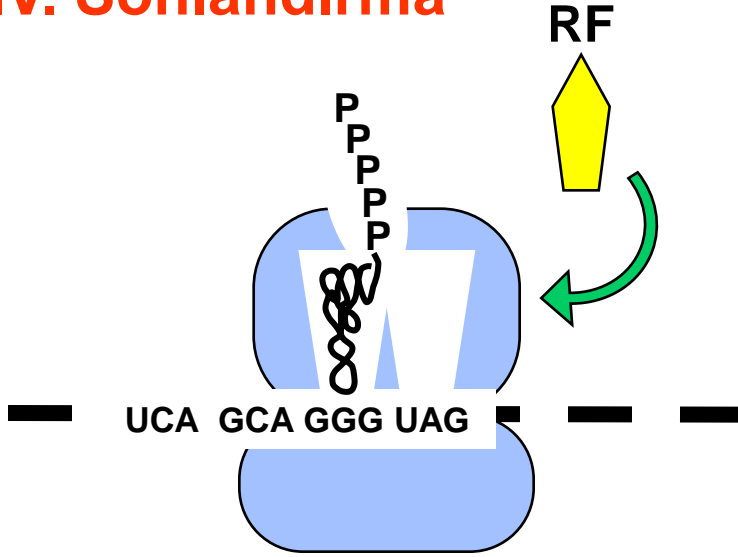


III. Zincir uzatma

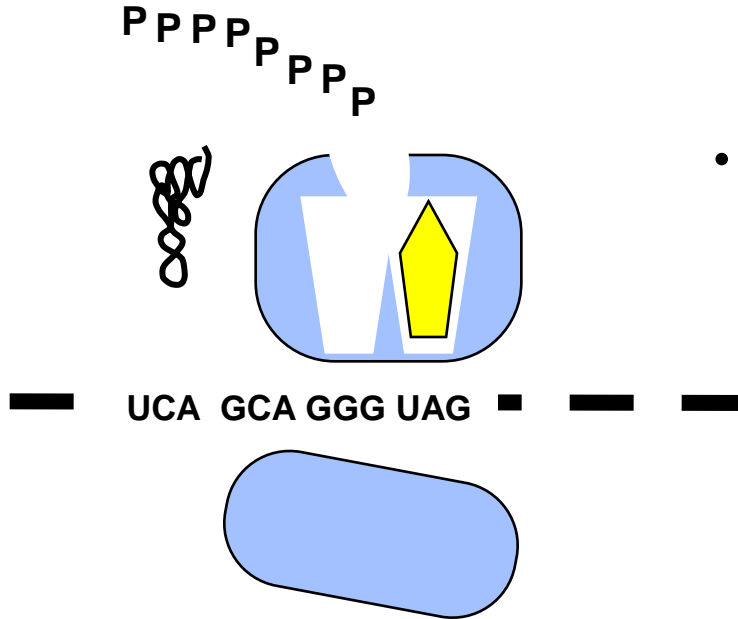


- Peptid bağ oluşumunu izleyerek deşarj olmuş tRNA P-bölgeden ayrılır
- ribosom mRNA boyunca bir kodona bağlanır, peptidyl tRNA A-bölgeden P-bölgeye hareket eder; yer değiştirme uzatma faktör EF2 gerektirir
- bir sonraki aminoakıl tRNA A-bölgeye bağlandığında; Bu tRNA bağlanması Uzatma faktör EF1 gerektirir
- Zincir uzatma için gerekli enerji 2 GTP hidrolizinden gelir:
 - biri translokasyon için
 - diğeri aminoakıl tRNA bağlanması için

IV. Sonlandırma



- translasyon sonlandırıcı kodona ulaşınca salıcı faktör (RF) A-bölgeye bağlanır, sonlandırıcı kodon onaylanır



- salgılatıcı faktör tamamlanan polipeptidin peptidil-tRNA'dan hidrolizini katalizler, Ve kompleksin ayrılmasına neden olur

Sentez sonrası değişiklikler

- **Yeniden tertiplenme**
 - Spesifik endopeptidazlar ile
- **Kovalan modifikasyonlar**
 - Deformilasyon
 - Fosforilasyon
 - Glikozilasyon
 - Hidroksilasyon
- **Protein katlanması**
 - Normal katlanma
 - Hatalı katlanma

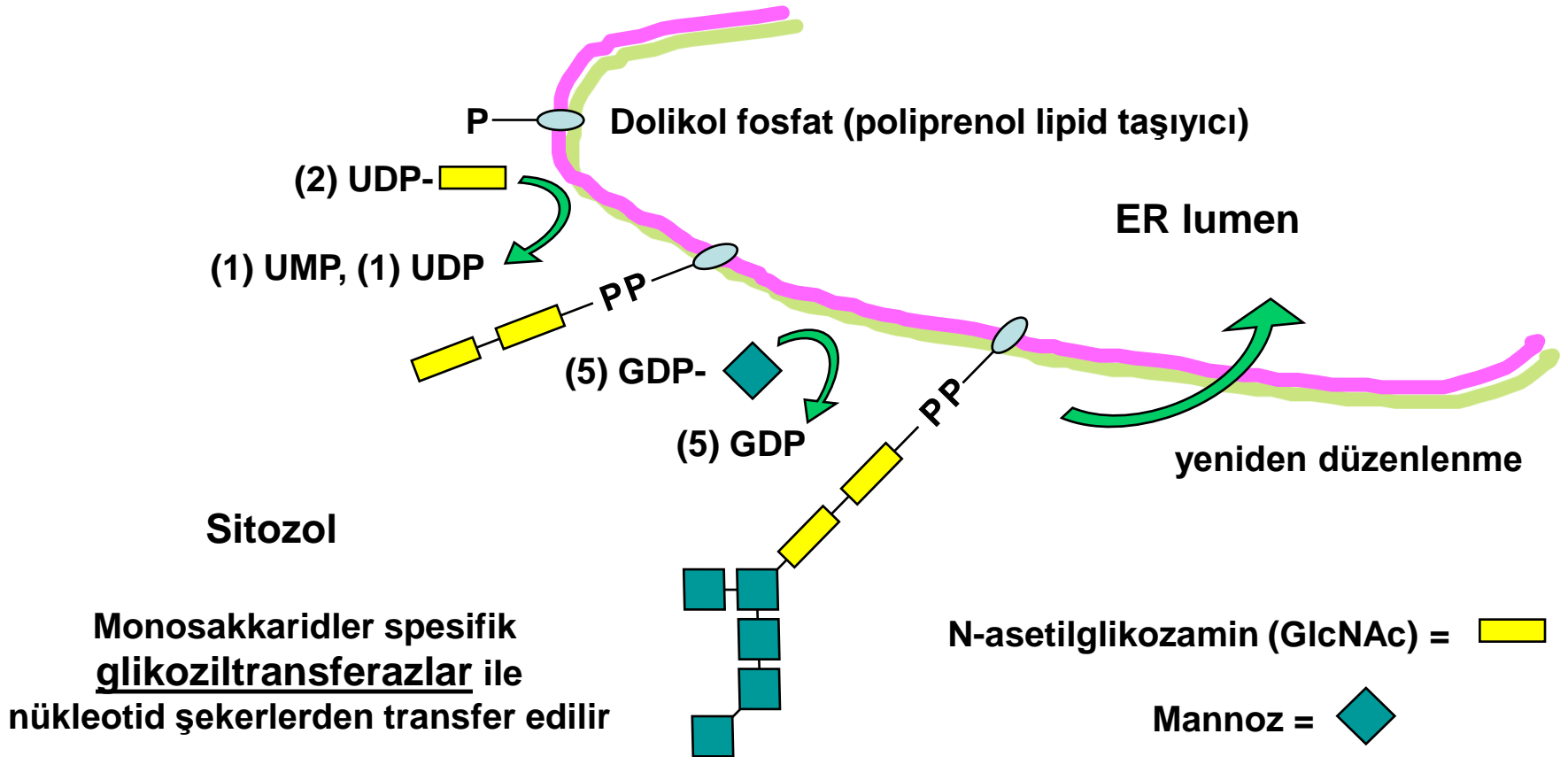
Protein değişikliği

Deęişiklik	Hedef bölge	Hücresel olaylar
Fospforilasyon	Ser, Thr, Tyr	Sinyal oluşumu, aktivasyon
Metilasyon	Arg, Lys, His, Glu	prot. tamir, kemotaksi
Hidroksilasyon	Pro, Lys, Asn, Asp	kollagen yapı
Sülfasyon	Tyr	protein-protein ilişkisi
Prenilasyon	Cys	Sinyal oluşumu, onkogenez
Palmitoilasyon	Cys	membran bütünlüğü
Miristoilasyon	N-terminus	membrane bütünlüğü
Asetilasyon	Lys, N-terminus	gen basımı
Sülfasyon	Tyr	protein-protein ilişkisi
Amidasyon	C-terminus	bioaktif peptidler
Ubiquitinasyon	Lys	yıkımlanma/diğer
Trunkasyon	çeşitli	Aktivasyon

Proteinlerin Glikozilasyonu

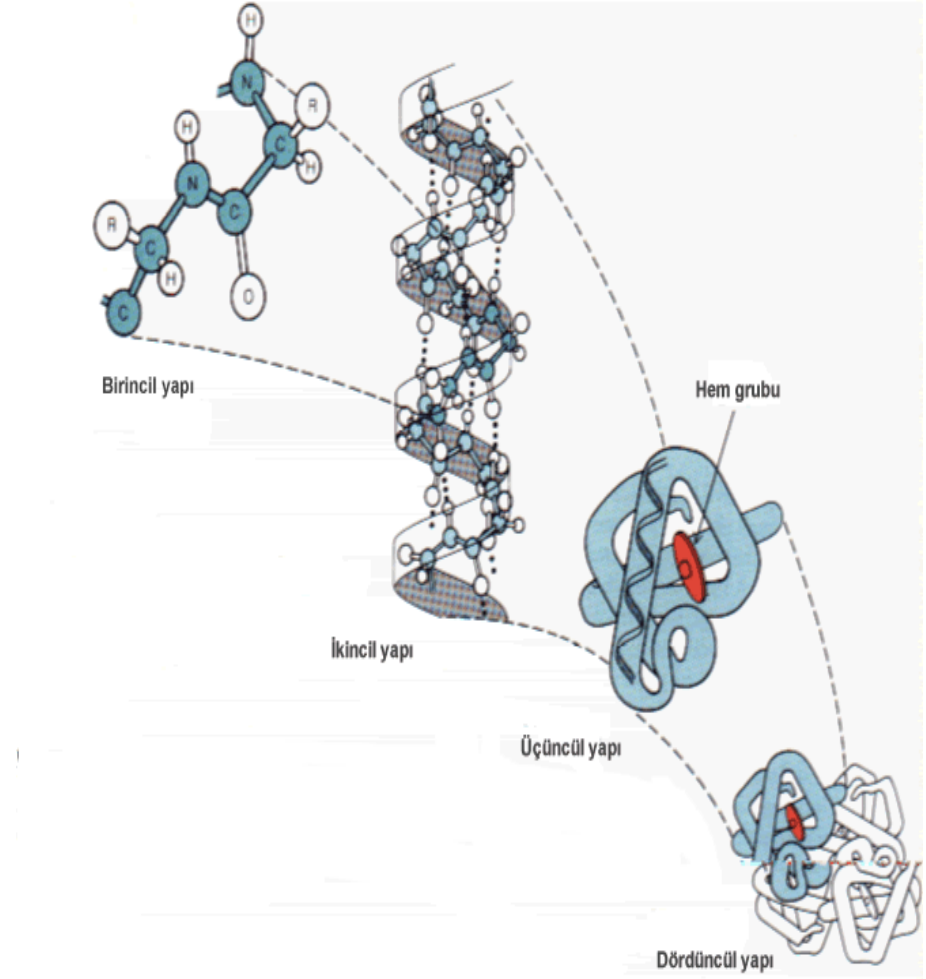
- integral membran proteinlerin çoğu ve salınmış proteinler glikozilleşirler
- ER membranda translasyon sırasında protein glikozilleşebilir
- ER ve Golgi kompleksinde çeşitli oligosakkarid modifikasyonları görülür
 - O-bağlı (Ser, Thr bağlı) oligosakkaridler (hidroksil grubuna bağlanır)
 - N-bağlı (Asn bağlı) oligosakkaridler (amid grubuna bağlanır)

N-bağlı oligosakkaridlerin Biyosentezi (ilk 7 aşama)



Protein Fonksiyonu

- Sentez sonrası değişiklikler (post-translasyonal modifikasyon) tamamlandıktan ve protein doğru katlandıktan sonra natif protein görevini icra edeceği yere gider ve orada reaksiyonları başlatır.



- **Salgılanmış proteinlere örnekler:**
 - polipeptid hormonlar (insulin)
 - albumin
 - kollagen
 - immunoglobulinler
- **Integral membran proteinleri de benzer mekanizmalarla sentezlenir;**
“kısmen salgılanmış” olarak dikkate alınabilir
- **Integral membran proteinlerine Örnekler:**
 - polipeptid hormon reseptörleri (insulin reseptörü)
 - taşıyıcı proteinler
 - iyon kanalları
 - hücre iskeletine bağlanan proteinler

Biogenez ve yıkımlanma arasında ilişki: 'natif olmayan' proteinler

Natif olmayan (katlanmamış, hatalı katlanmış, denatüre) protein:
Katlanmamış ve fonksiyonel durumda olmayan bir protein

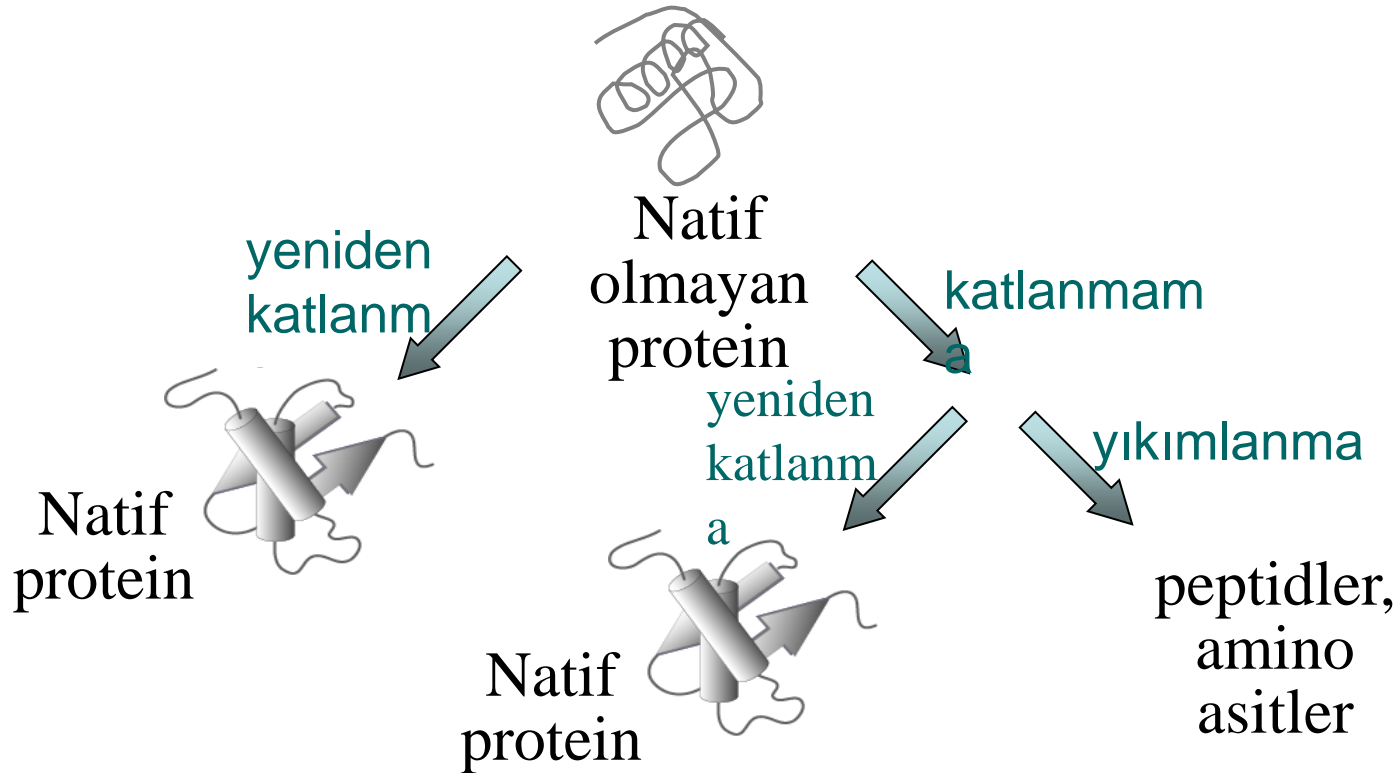
- biogenez proteinlerin doğuşunu ya da natif olmayan halden natif hale geçişini ifade eder.
 - *biogenez; katlanma, birlik olma, biyolojik zarlardan taşınma, tekrar katlanma, kimyasal yada yapısal değişiklikleri kapsar.*
- yıkımlanma proteinleri ölümünü yada natif yapıdan natif olmayan yapıya temel kurucularına geçiş halini ifade eder.
 - *yıkımlanma parçalanmış (natif olmayan) proteinlerin durumunu ve çeşitli hücreysel proteinlerin düzenli turnoverini kapsar.*

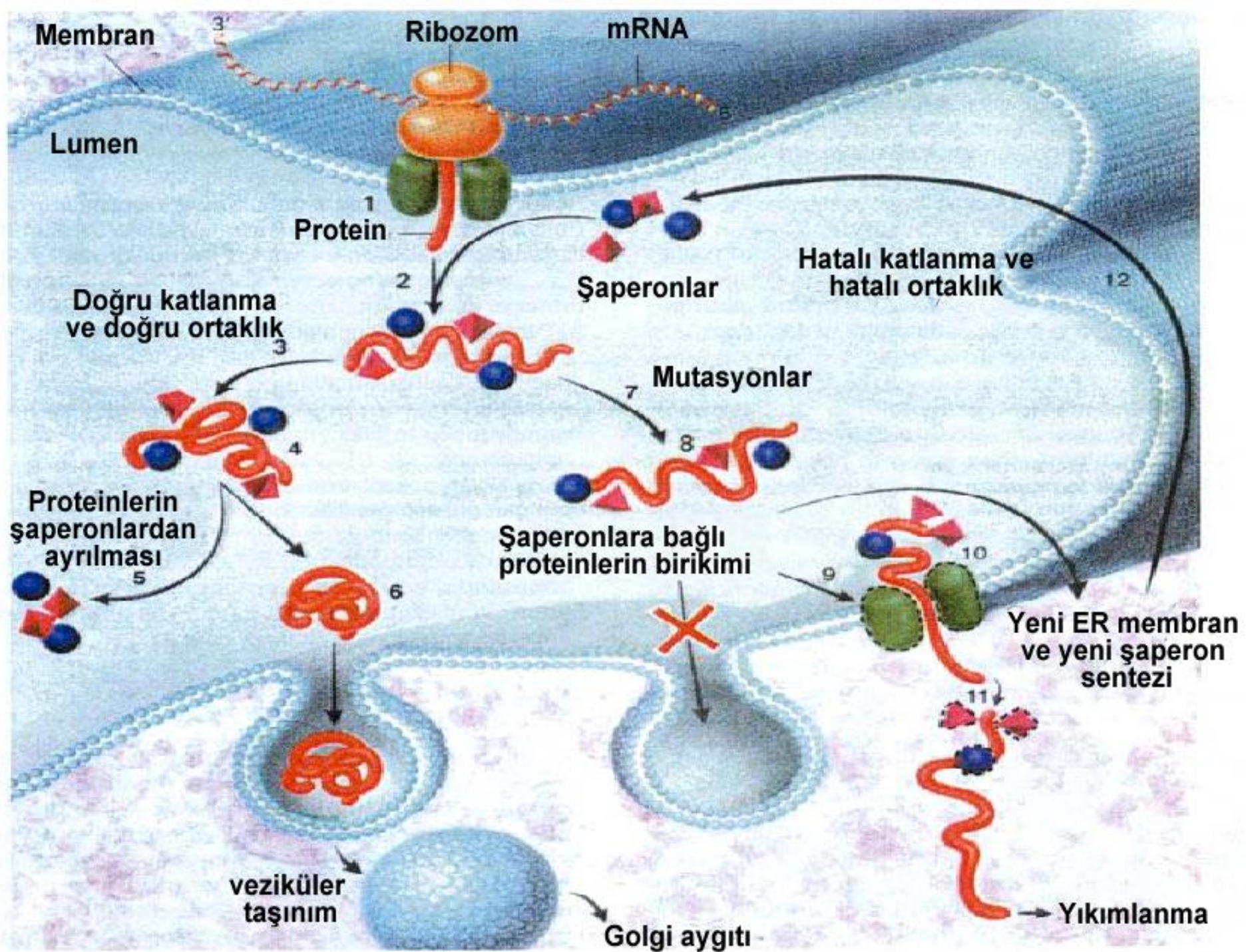
► *Her iki olay kalite kontrol altında gruplandırılabilir*

Kalite kontrol

- **Ubiquitin bağımlı Proteoliz**

Hatalı sentezlenen ya da hatalı katlanan protein ER'da mevcut bu sistemde yıkımlanır, amino asitler yeniden kullanılabilir. Normal katlanan proteinler ise **şaperon** da denen sıcak şok proteinlere (**Hsp**) bağlanarak bu yıkımdan korunurlar.





Protein yıkımlanması: hücreesel görevler

Yıkımlanma çok sayıda hücreesel olayları kapsar :

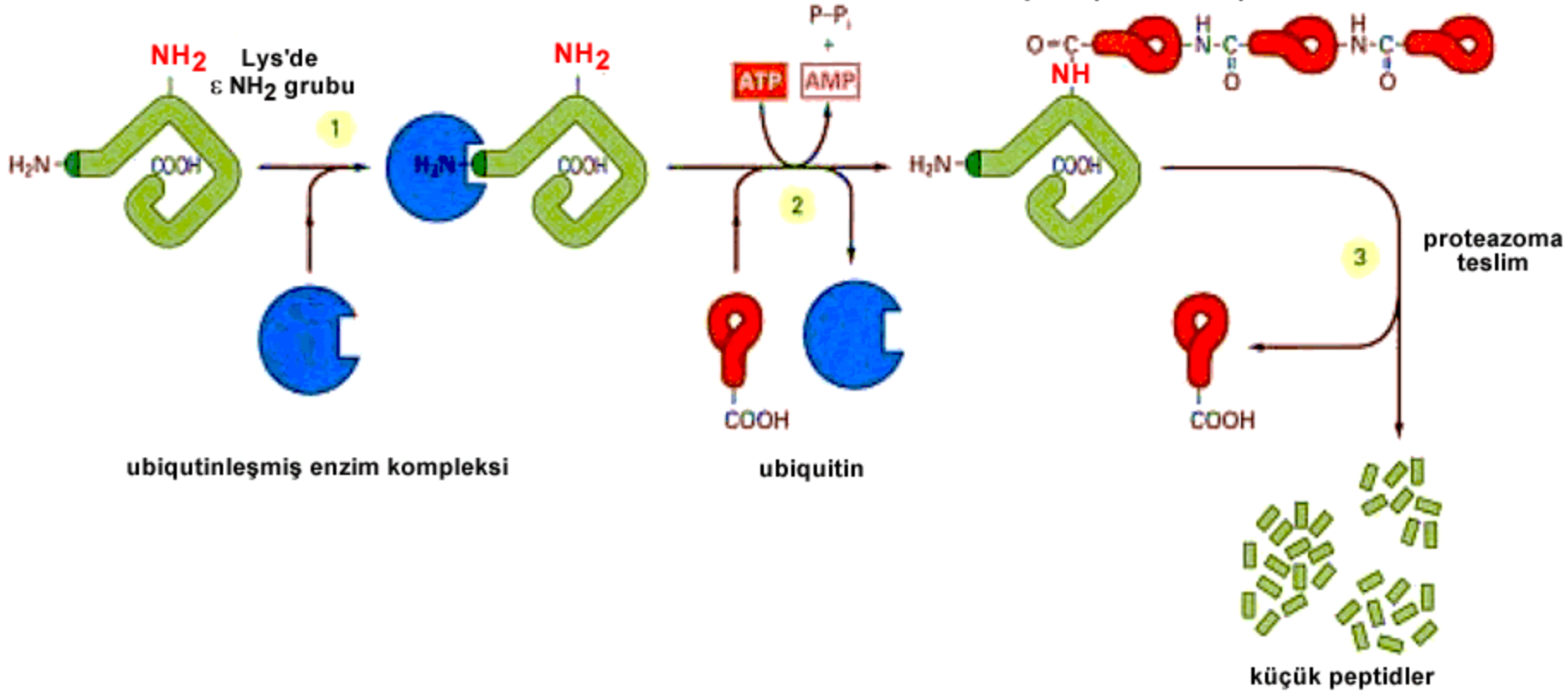
- Yeni oluşmuş polipeptidlerin işlenmesi
- Antijen tanınması için proteinlerin peptidlere koparılması
- Etkisiz katlanmış/işlenmiş proteinin yıkımı
- Değişikliğe uğratılmış (mutant) proteinlerin yıkımı
- Hücre döngüsünün yada hücrede varlığı sıkı düzenlenen, kısa ömürlü proteinlerin turnoveri
- Hücreesel stres nedeniyle bozulmuş proteinlerin yıkımlanması (oksijen radikalleri, artmış/düşmüş ısı, vb...)
- Görevi dışında düşük aktiviteye sahip proteinlerin turnoveri

- Hücrede proteazların geniş bir varyetesi söz konusudur, ve yıkımlanma sıkı şekilde kontrol edilir.

Hatalı Protein Katlanması

- Mutasyon, rekombinant protein yapımı, aşırı protein basımı, prionlarda gözlenen post-translasyonel konformasyon değişikliği vb. faktörler proteinin hatalı katlanmasına neden olurlar.
- Hatalı katlanmış proteinler, normal olarak, ER da Ubiquitin-bağımlı proteoliz ile yıkılırlar.
- Normal katlanmış proteinler ise şaperonlara bağlanmak suretiyle bu yıkımdan korunurlar.

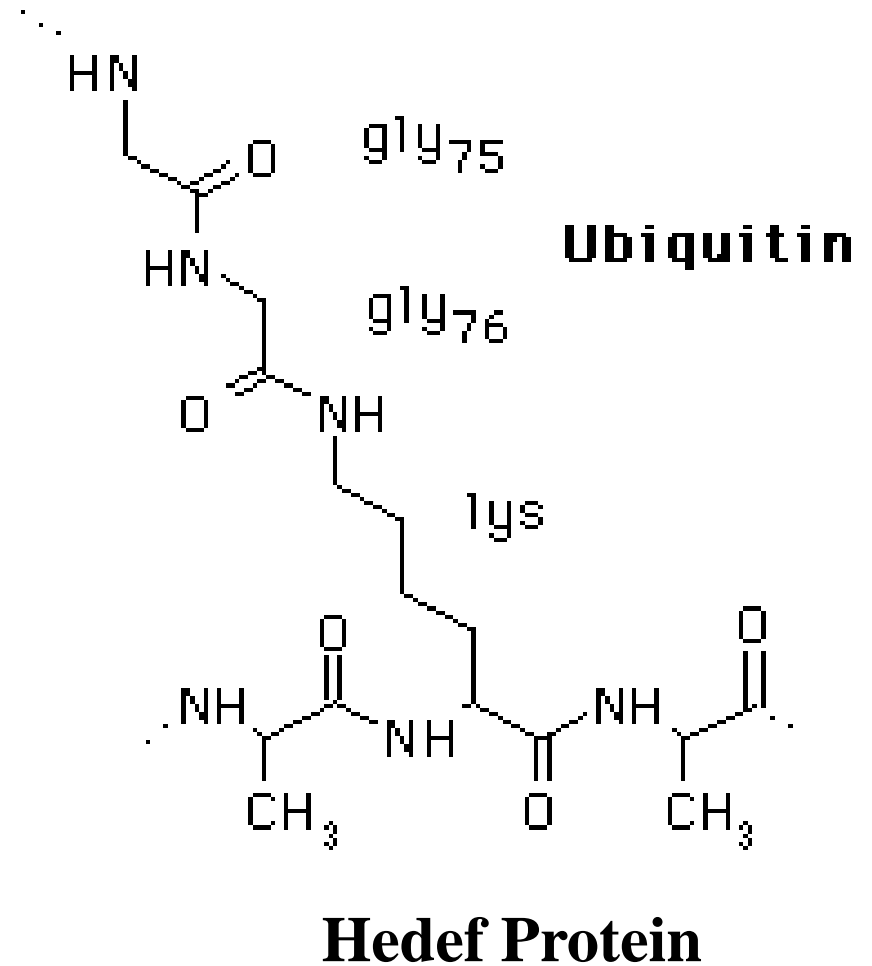
sitozolik hedef protein



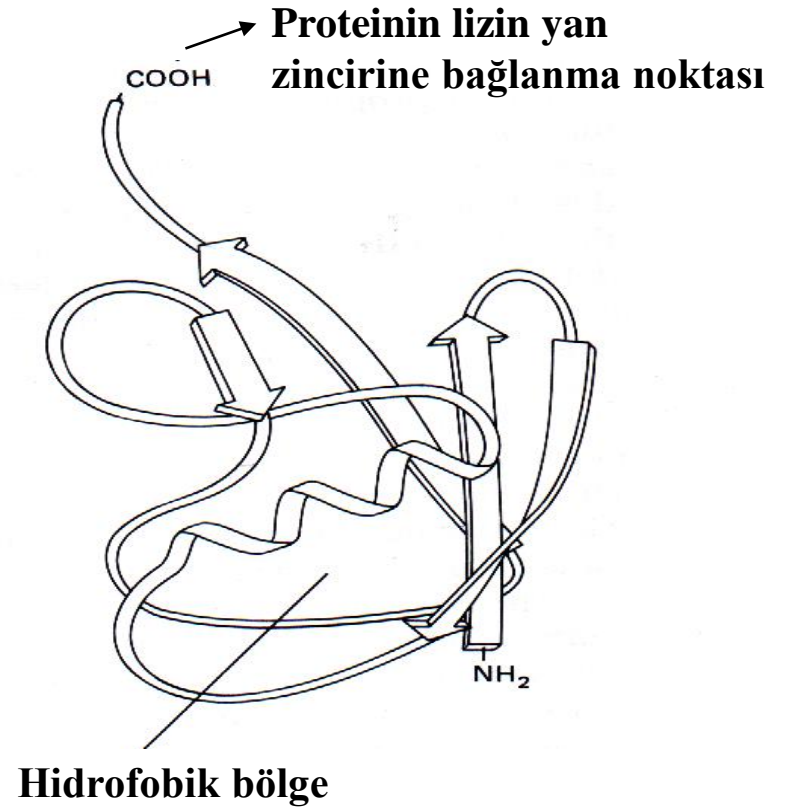
Ubiquitin-aracılı proteolitik yıkımlanma

- (1) hedef **protein**-ubiquitinleşme enzimleri (E₁;E₂) kompleksi
- (2) protein üzerinde poliubiquitin zincir oluşumu
- (3) proteazom kompleksince sindirilmiş **protein**

- Ubiquitin (Ub) 76 amino asitten oluşmuş sıcakta stabil kalabilen ve üst düzeyde korunan küçük bir protein olup hedef proteinin lizin artığına kovalan olarak bağlanır.
- Hedef proteine bir Ub bağlanması reverzibl bir modifikasyon olup Ub'in regülatör rolünü açıklar ve hedef protein hemen parçalanır.

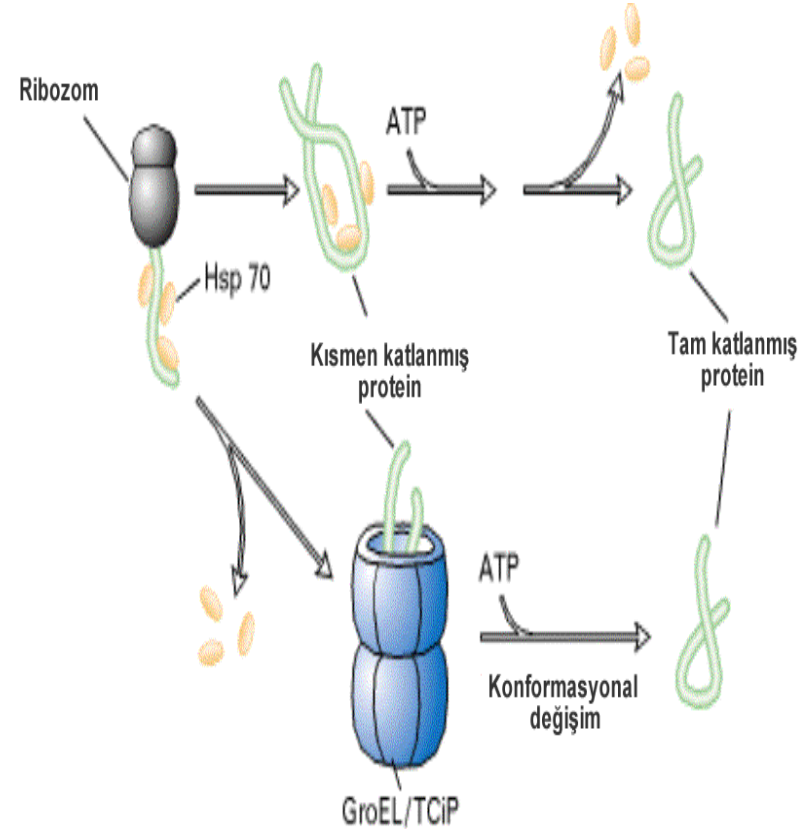


- Ubiquitin bağımlı yıkımlanma, protein katlanma sisteminin önemli bir kısmını oluşturur.
- Bu, hücre için hatalı protein basımının potansiyel toksik etkilerini yok etmede son şanstır.



Ubiquitin'in üç boyutlu yapısı

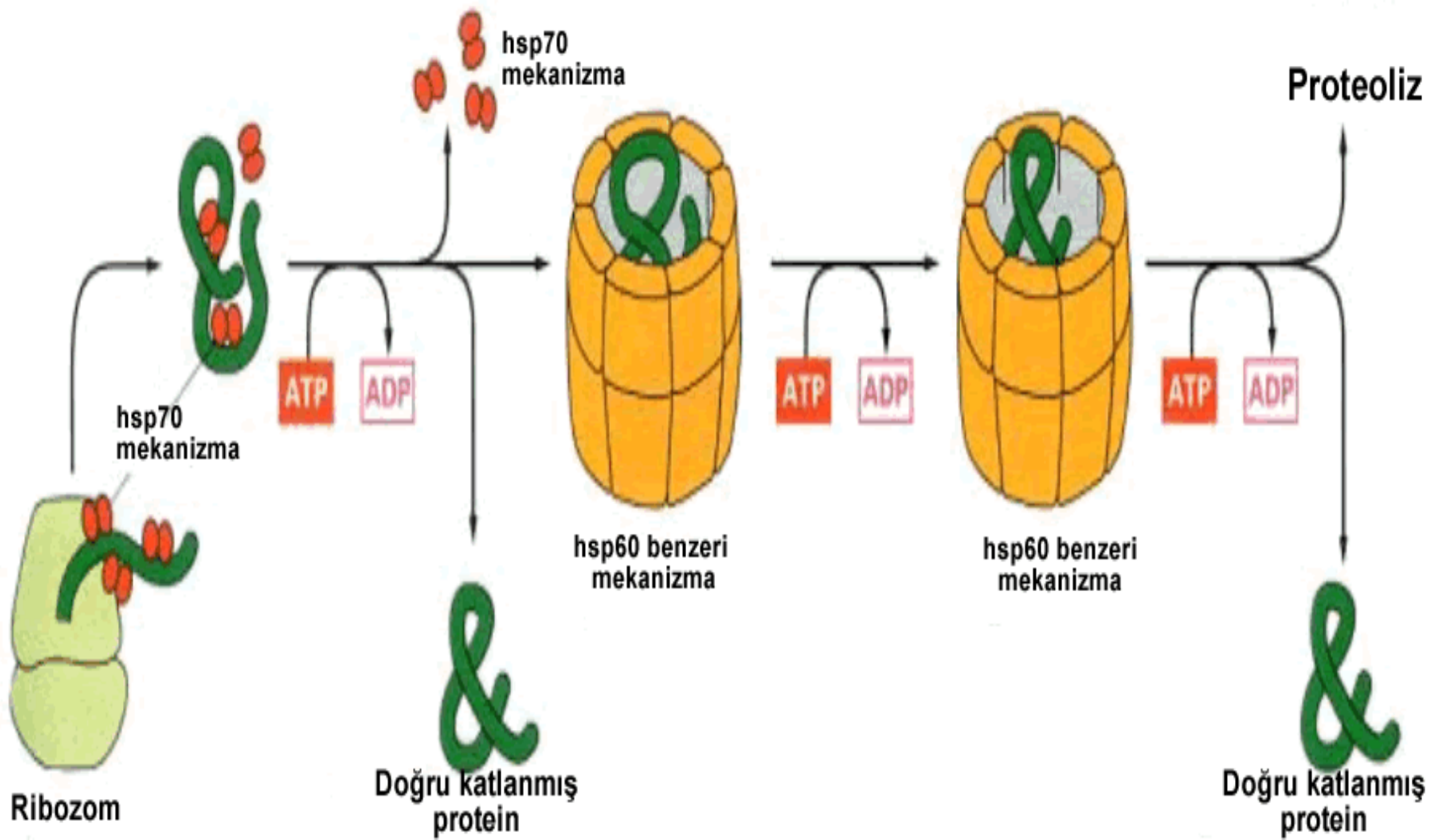
- Ubiquitin bağımlı yıkımlanma yolu sadece hatalı katlanmış protein yıkımını kapsamaz, tam katlanmamış protein yıkımını da kapsar.
- Sitoplazmanın kendi ürünleri olan büyük multiprotein kompleks ler de (proteazom) bu yola girerler.



Hsp 70 ve Hsp 60

- Proteazomlar ATP'ye bağımlı olup, proteazlar ile iç kısımdan temasta oldukları fiçı benzeri bir yapıya sahiptirler. Hatalı katlanmış proteinlerin üretimi proteazomların kapasitesini aştığında hücre “agrezom” oluşumuyla sonuçlanan bir yanıtla adapte olabilir.
- Agrezom'lar; Ub ile birleşik hatalı katlanmış proteinleri ve arayapı filamentleri içeren sitoplazmik inklüzyonlardır. Hatalı katlanmış proteinlerin ER'da anormal birikimi hücre fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.

- Bunların birikimine karşı hücrenin yanıtı “*katlanmamış protein yanıtı*” olarak bilinir.
- Bu, ER’un özel bir proteini olan Hsp70 basımını uyaran tek sinyaldir.
- ER-transmembran protein olaya aracılık eder
- Protein ER lumeninde katlanmamış protein varlığına duyarlı olup Hsp70 basımını başlatıcı sinyal oluşturur ve hücrenin daha çok Hsp70 yapmasına izin verir.
- Hsp’lerdeki artış hücreler tarafından hatalı katlanmış proteinlerde artışı düzeltme ve kalite kontrol mekanizmasını oluşturur.



Protein katlanma hastalıkları

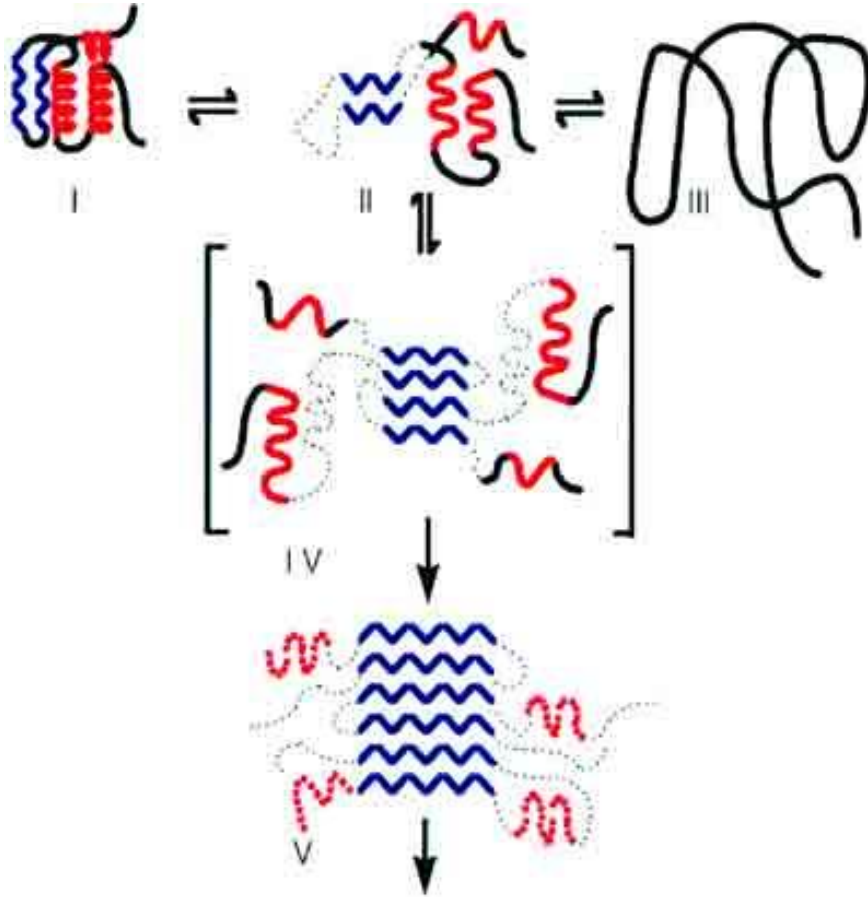
Hastalık	Protein(ler)
Cystic Fibrosis	CF transmembrane regulator (CFTR)
Huntington's disease	Huntingtin
Alzheimer's disease	β -amyloid
Parkinson's disease	α -synuclein
Retinitis pigmentosa	rhodopsin
cataracts, desmin-related myopathy	α -crystallin
cancer	p53, VHL
BBS, MKKS	BBS chaperonin
CJD, BSE ('mad cow')	prion protein
sickle cell anaemia	haemoglobin

- Çok sayıda hastalık, hatalı katlanma sonrası proteinin kümeleşmesi ile ilişkilidir
- Kümeleşme, şekil olarak bazı olgularda fibriler, diğer bazılarında ise amorf şekildedir.
- Kısmen katlanmış arayapı konformasyonları kümeleşmenin kritik öncüleri olup kümeleşme den ve inklüzyon oluşumundan sorumludurlar.
- *İnklüzyon cisimleri* ile prionları da kapsayan *amiloid oluşumu ve çökme* olayı protein kümeleşmesinin ortak görünümüdür.
- Kümeleşme, protein katlanmasında rol alan güçlerin dengesiyle belirlenir.

- Güçlü hidrofobik polipeptidler doğal olarak sınırlı bir çözünürlükte olup natif halde kümeleşmeye meyil gösterirler.
- Bazı proteinler polar özellikleriyle ilgili olarak natif halde tamamen çözünür iken, arayapı halinde polar olmayan yüzey bölgeler nedeniyle çözünmez hale geçebilirler. Ve moleküllerarası bir katlanma/kümeleşme yarışı gözlenir.
- Protein kümesinin konak hücre içinde birikmesi “inklüzyon cisimleri” diye adlandırılır.
- Inklüzyon spektrumunda natif duruma oranla beta tabaka/açılmış yapı oranında artış gözlenir

- Kısmen katlanmış protein arayapıları kümeleşerek amiloid fibrilleri oluştururlar.
- Bunlar plak oluşumunu kolaylaştırırlar. Fibril oluşumu, öncül madde teşekkülü için bir tetik çekicidir.
- Amiloid oluşumu mutasyon, proteoliz, yüksek protein düzeyi, düşük pH vb etkenlerden biri yada birkaçı ile ilgilidir
- Amiloid plak, fibrillerin x-ışını difraksiyon bandında yüksek beta-tabaka içerik ile tanınır. Bu nedenle, amiloid fibriller beta peptid yada A β olarak da bilinirler.

Amiloidozis



amiloid oluşumu

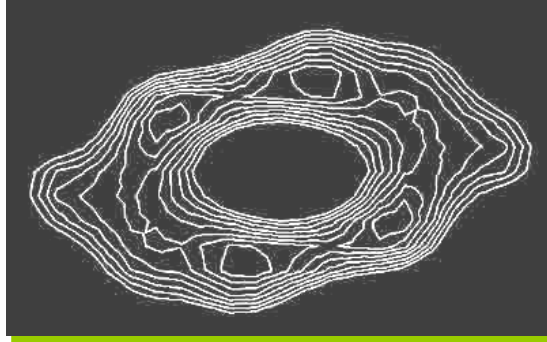
- sonuçta Amiloid hastalıklarda 16 farklı protein görülebilir
- farklı proteinlerin bir serisi *in vitro* olarak Fibril şekillerinde oluşturulabilir

Amiloid yapı

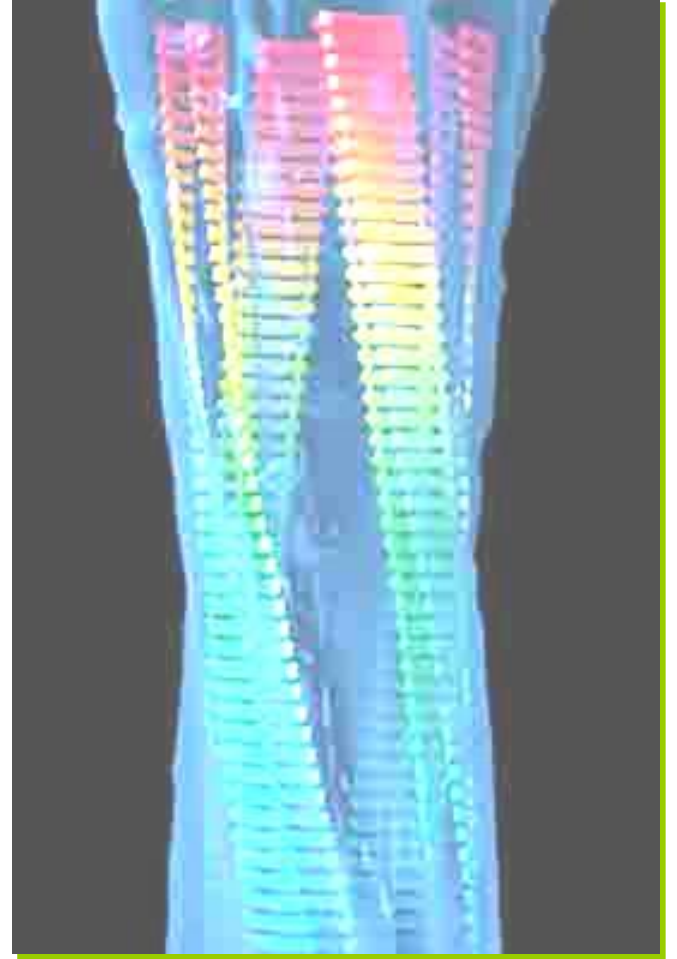
elektron mikroskopi



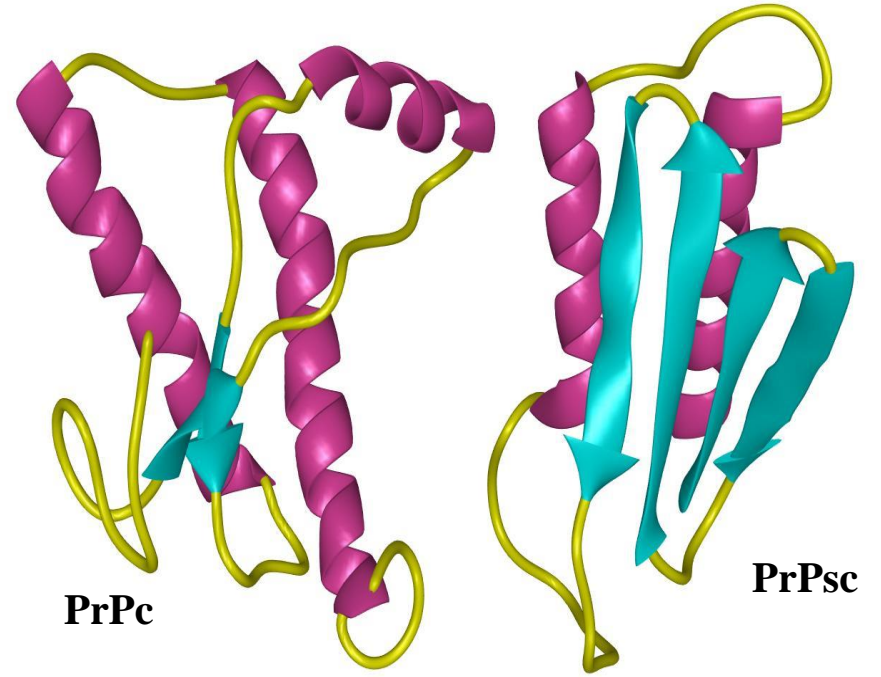
Çapraz kısım



Filamentin şekli



- Prion-amiloid madde de kısmen katlanmış ara yapı kümeleşmesi ile şekillenir.
- PrPc çözünebilir halde α -sarmal yapıdan zengin iken; çözünmez hastalık yapıcı şeklinde (PrPsc) ise, β -tabaka yapıdan zengindir.



Normal ve Anormal prion proteinler

Protein sentezi-Genetik kontrol

- Üç gen proteinlerin biyosentezinde görev alırlar:
 1. Operatör gen
 2. Yapısal gen
 3. Regülatör gen
- Regülatör gen stoplazmik bir represör ihtiva eder.
- Bu represör aktif ise operatör gen ile birleşir ve sentezi durdurur. İnaktif ise, sentez devam eder.
- Mutasyonlar kontrolü bozar

Protein sentezinin hormonal kontrolu-**aktivatörler**

- Protein sentezi bazı hormonlarla uyarılır.
- Bu hormonlara “anabolik hormonlar” denir.
 - ACTH
 - İnsulin
 - GH (STH)
 - Testosteron
 - Östrojenler
- Bazı hormonlar ise protein sentezini bazı durumlarda hızlandırır bazen de durdurabilirler :
 - Kortizol \pm
 - Glukagon

Protein sentezinin inhibitörleri

<u>Inhibitör</u>	<u>Etkilediği olay</u>	<u>Etki yeri</u>
Kasugamisin	tRNA bağlanması başlatıcı	30S altbirim
Streptomisin	Başlama, zincir uzama	30S altbirim
Tetrasiklin	aminoakil tRNA bağlanması	A-bölge
Eritromisin	peptidil transferaz	50S altbirim
Linkomisin	peptidil transferaz	50S altbirim
Klindamisin	peptidil transferaz	50S altbirim
Kloramfenikol	peptidil transferaz	50S altbirim

Sabrınız için.....

