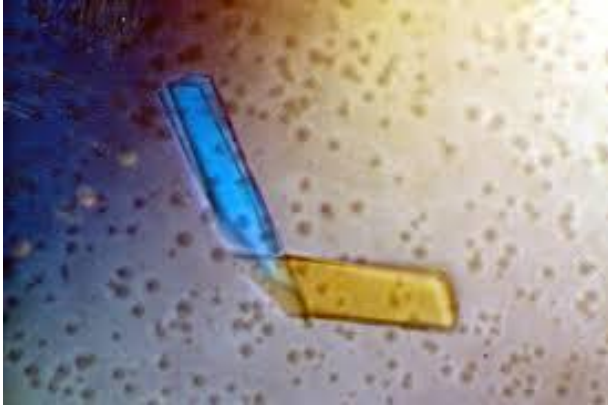
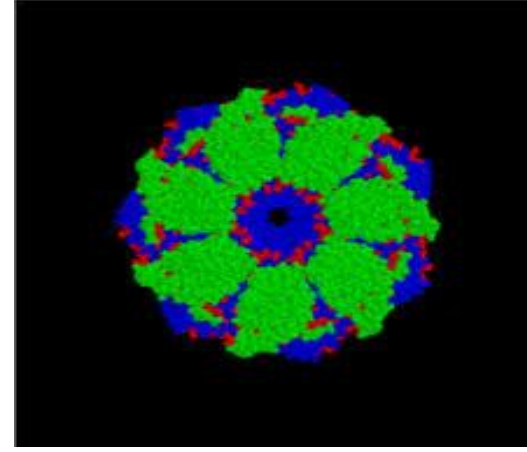


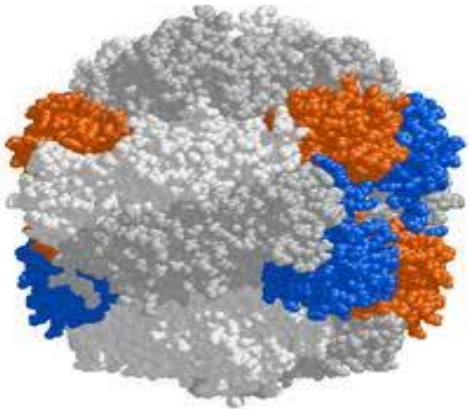


Bence Jones proteini



Şaperon

AMİNO ASİTLER ve PROTEİNLER



Prof.Dr. Tülay BÜYÜKOĞLU
2019 Ekim

Amino Asitler

- ▶ Proteinlerin yapı taşı olan amino asitlerden ilk keşfedilen ve saflaştırılan 1806 yılında kuşkonmaz bitkisinden **asparajin**'dir.
- ▶ En son keşfedilen amino asit ise 1938 yılında **treonin** amino asidi dir.

Amino Asitler

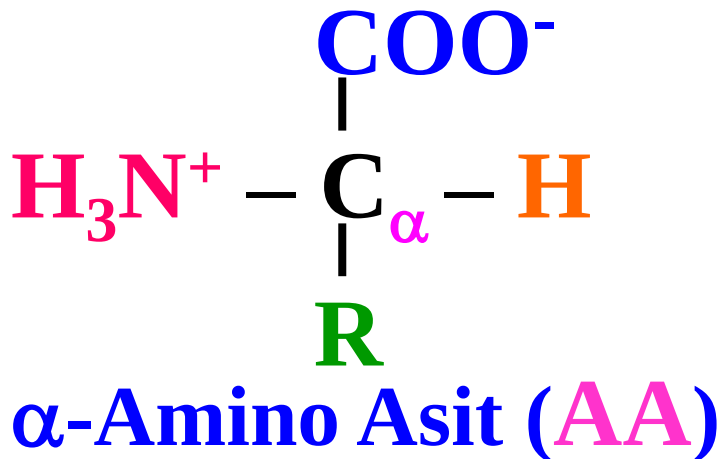
- ▶ Doğada 300 kadar farklı amino asit bulunmaktadır.
- ▶ Amino asitler proteinlerin yapısında yer alıp almamasına göre 2 ana gruba ayrılır:
- ▶ **A- Protein Yapısında Bulunan Amino Asitler**
- ▶ Bu grupta standart amino asitler ve onların türevi olan modifiye amino asitler bulunur.
- ▶ **1- Standart Amino Asitler;** Amino asitlerin standart amino asitler diye bilinen 20 tanesi, karakteristik sayı ve diziliş sırasında bir düz zincirde birbirlerine kovalent olarak bağlanarak proteinleri oluştururlar.
- ▶ Standart amino asitler, DNA tarafından kodlanan ve proteinleri oluşturan birimlerdir.

Amino Asitler

- ▶ 2- Standart Olmayan Amino Asitler;
- ▶ Bir standart amino asit polipeptit zinciri yapısına girdikten sonra bir modifikasyona uğrarsa **standart olmayan (modifiye) amino asitler** diye bilinen bazı amino asitler oluşabilir.
- ▶ B- Protein Yapısında Bulunmayan Amino Asitler
- ▶ Proteinlerin yapısında bulunmayan fakat hücrede çok değişik biyolojik fonksiyonlara sahip amino asitler de mevcuttur.

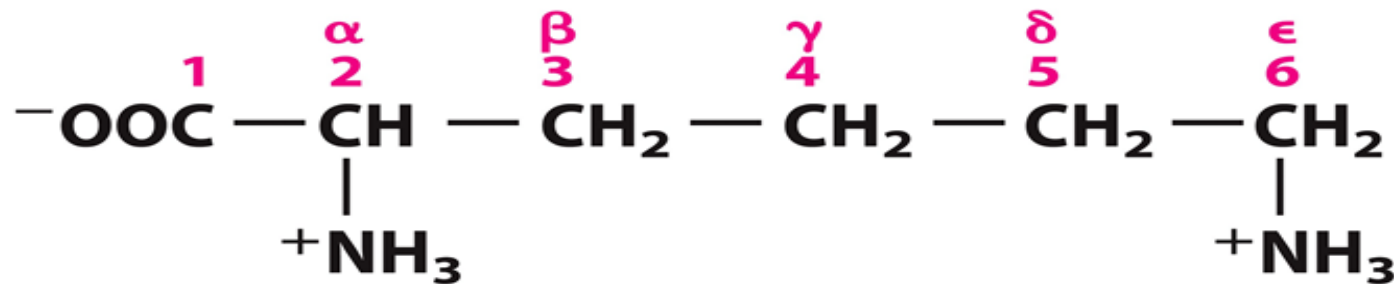
1-Standart Amino Asitler

- Standart amino asitler, aynı karbon atomuna bağlanmış bir amino grubu ve bir karboksil grubu içerirler. Fizyolojik pH'da, amino grubu (NH_3^+) proton taşır ve pozitif yüklüdür; karboksil grubundan (COO^-) ise proton ayrılmıştır ve negatif yüklüdür. Ayrıca değişken bir yan zincir (R) içerir.



Standart Amino Asitler

- ▶ Standart amino asitlerde amino ve karboksil gruplarının bağlı olduğu karbon atomu α -karbon atomu diye anılır.
- ▶ R grubu bir zincirde ek karbonlar içeriyorsa bu karbonlar β , γ , δ , ϵ gibi harflerle belirtilirler.



Lizin

Standart Amino Asitlerin Bazı Özellikleri

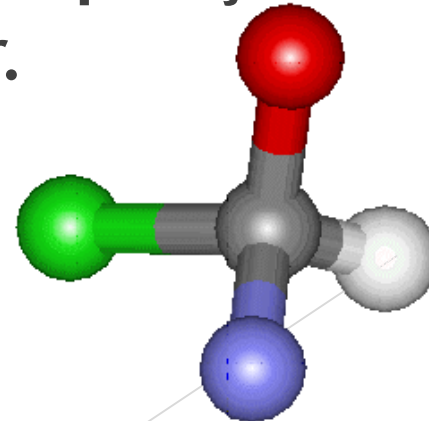
- Karboksil grubuna en yakın;
 1. C atomuna α -C
 2. C atomuna β -C
 3. C atomuna γ -C
 4. C atomuna δ -C
 5. C atomuna ϵ -C denilmektedir.

Standart Amino Asitlerin Bazı Özellikleri

- ▶ Tüm amino asitlerde amino grubu α -C'nuna bağlı olduğundan α -amino asit adı verilir.
- ▶ Glisin hariç ($R=-H$) tüm amino asitlerin α -C'nu **asimetrik C'**dur.
- ▶ Çünkü her bir amino asit de α -C atomuna bağlı - H, - COOH, -NH₂ ve R grubu olmak üzere dört farklı grup bağlıdır.
- ▶ Treonin ve izolösin gibi amino asitlerin iki **asimetrik** karbon atomu vardır ve **4 izomer** şeklinde bulunurlar.

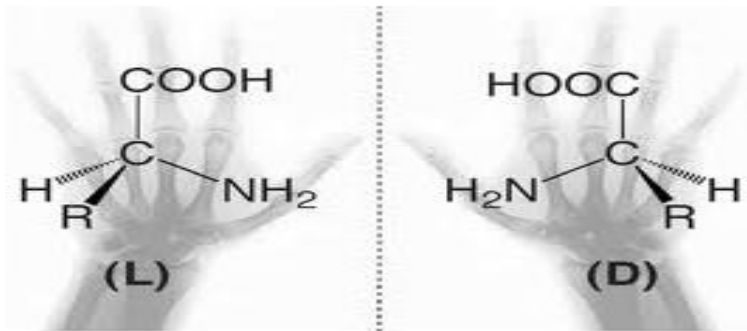
Standart Amino Asitlerin Bazı Özellikleri

- ▶ Glisin dışındaki standart aminoasitlerde α karbon atomu 4 farklı gruba bağ yapar: karboksil grubu, amino grubu, R grubu ve hidrojen atomu,
- ▶ α -karbon atomu bir kiral merkez ya da asimerik karbon'dur.
- ▶ Kiral merkeze sahip tüm moleküller optikçe aktif' tir, yani düzlemsel polarize ışığı çevirirler.

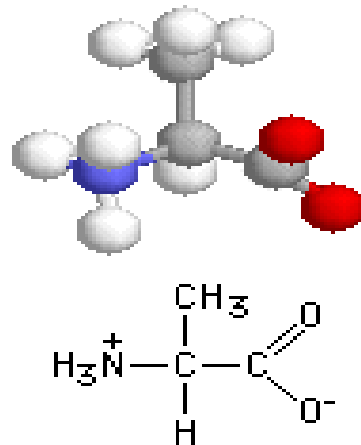


Standart Amino Asitlerin Bazı Özellikleri

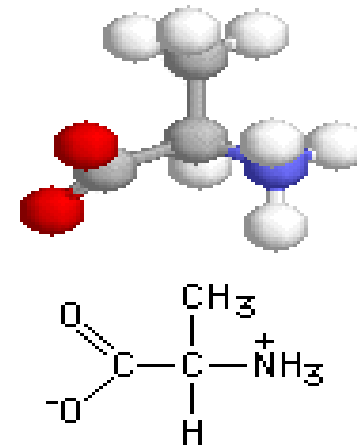
Bir molekül böyle asimetric bir karbon atomu içeriyorsa, bu molekülün birbirinden farklı iki **STEREOİZOMERİ(ENANTIOMERİ)** vardır:



L-alanine



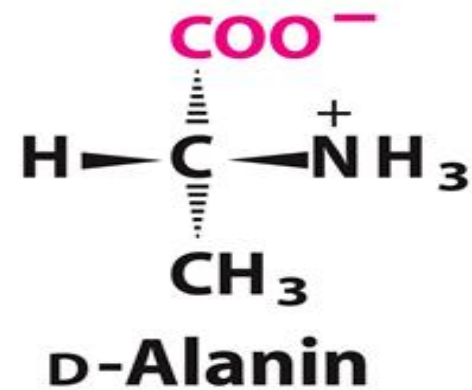
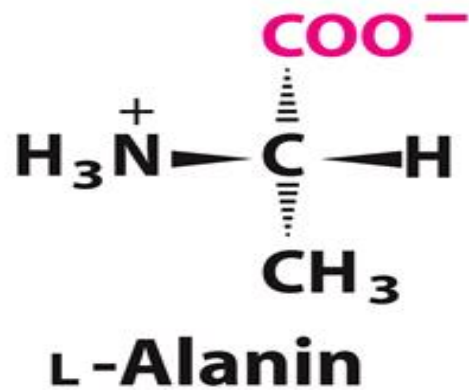
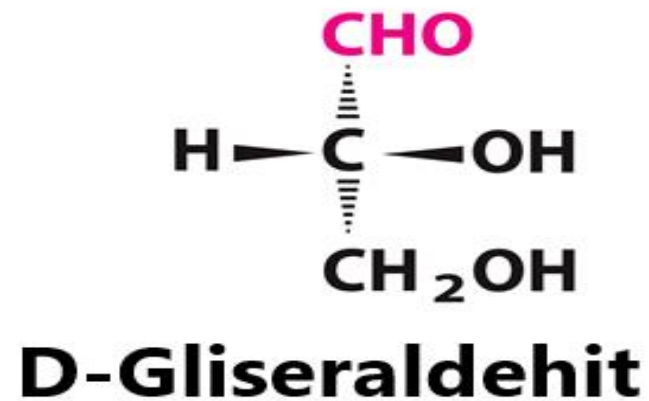
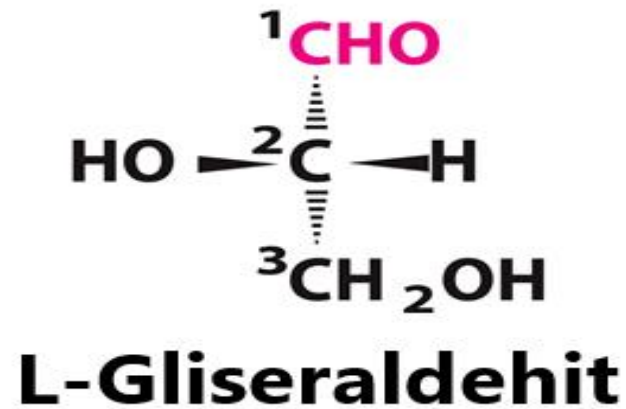
D-alanine



Standart Amino Asitlerin Bazı Özellikleri

- ▶ Tüm kiral bileşikler için stereoizomerler, L-gliseraldehitle konfigürasyon benzerliği olanlar L ve D-gliseraldehitle benzerliği olan stereoizomerler de D olarak isimlendirilir.
- ▶ L-alaninin karboksil grubu, L-gliseraldehidin kiral karbonunun yanındaki aldehit grubuyla (bu grup oksitlenince karboksil grubuna dönüşecektir) aynı pozisyonda yer almaktadır.
- ▶ Çarpıcıdır ki, proteinlerdeki tüm amino asit kalıntıları L- stereoizomerlerdir.

D- amino asitler ise, bakterilerin hücre çeperinde, bazı antibiyotiklerde ve bir kısım bitkisel peptitlerde bulunurlar.



- ▶ Glisin hariç tüm amino asitlerin D- ve L-formları vardır.
- ▶ Ribozomlardaki protein senteziyle yapıya giren hemen tüm amino asitler L- formundadır.
- ▶ Standart amino asitler translasyon sırasında protein sentezine katılan ve kendine özgü tRNA'sı bulunan amino asitlerdir. 20 standart amino asit vardır. tRNA'nın bir ucundaki üç nükleotit (antikodon) spesifik bir amino asidin şifresidir. Şifreye uyan amino asit tRNA'nın öbür ucuna bağlanarak protein sentezine katılır. 4 baz (AUCG) $4^3 = 64$ farklı kombinasyon yapabilir. Bunlardan üçü sonlanım kodonudur. **Genellikle her amino asidin 3 farklı tRNA'sı vardır.**
- ▶ Sadece metiyonin ve triptofan için tek şifre bulunur.

Standart Amino Asitlerin Bazı Özellikleri

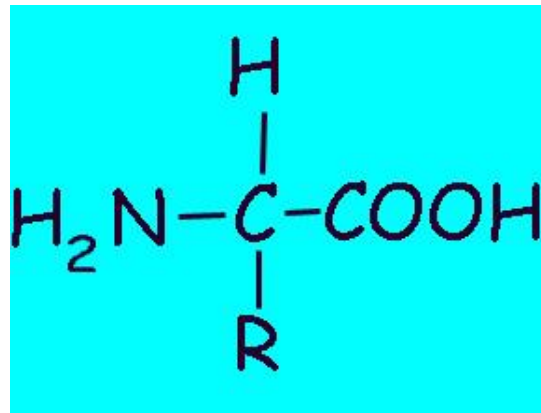
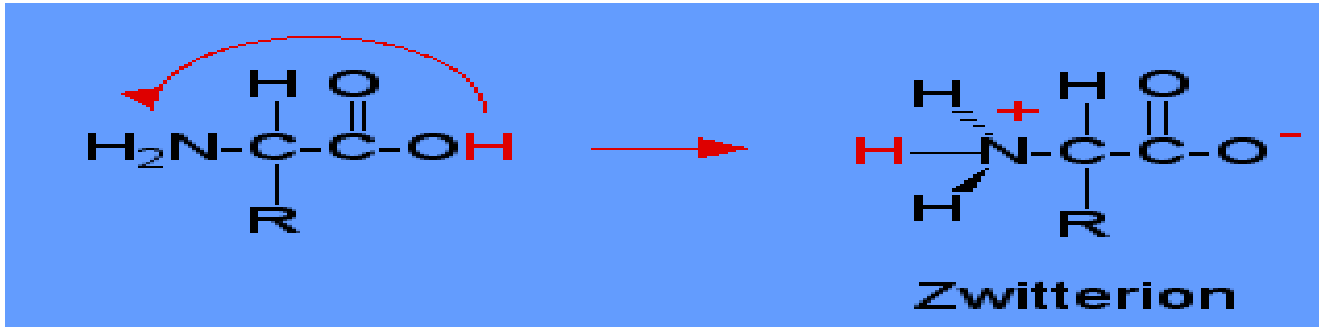
- ▶ Asimetrik karbon atomuna sahip amino asitler sulu çözeltilerde monokromatik ışığı kırar ve bu özellik
- ▶ Amino asitlerin üç boyutlu yapısının (konfigürasyon) anlaşılmasını sağlar.
- ▶ Tüm amino asitler optik bakımdan aktiftir.
- ▶ Amino asitler polarimetre cihazında ışığı sağa
- ▶ (+; dekstrorotator) ya da sola (-; levorotator)
- ▶ çevirebilir.
- ▶ Proteinlerden izole edilen amino asitler “+” yada “-” olabilir.

Amino Asitlerin Protonik Dengesi

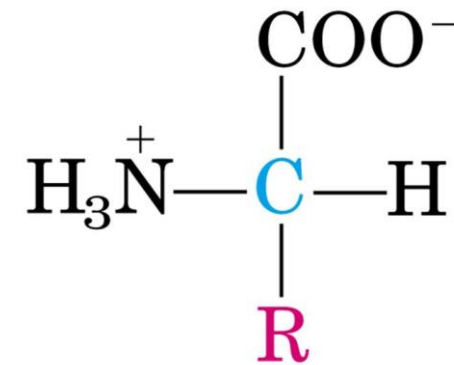
- ▶ Amino asitler, hem bir asidik ($-\text{COOH}$) hem de bir bazik gruba ($-\text{NH}_2$) sahip olduklarından, **amfolit bileşiklerdir**.
- ▶ Bunlar çözeltilerinde elektriksel yüklü moleküller halindedirler.
- ▶ Amino asitler, moleküllerinin net elektriksel yüklerinin sıfır olduğu pH'da yani izoelektrik nokta pH'sında **Zwitterion (dipolar iyon)** şeklinde veya diğer bir ifade ile iki kutuplu şekilde bulunurlar.

Standart Amino Asitlerin Bazı Özellikleri

- Amino Asitler nötral pH da genellikle dipolar iyon (Zwitterion) şeklinde bulunurlar.



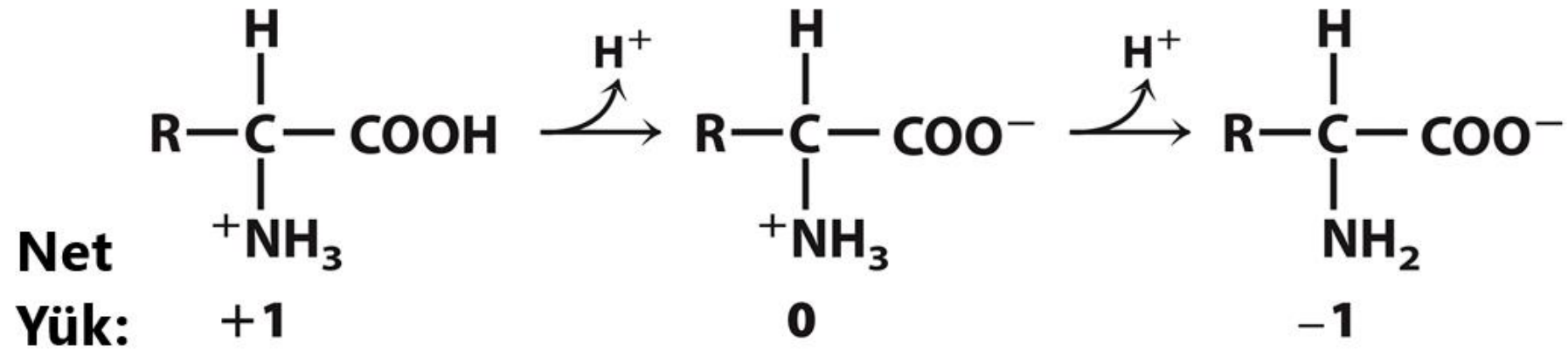
Amino asidin non- iyonik formu



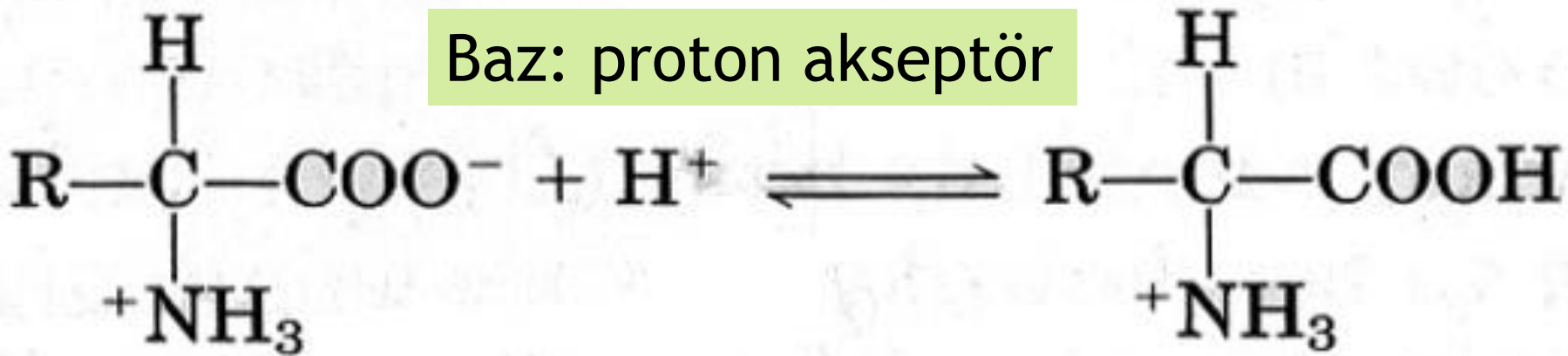
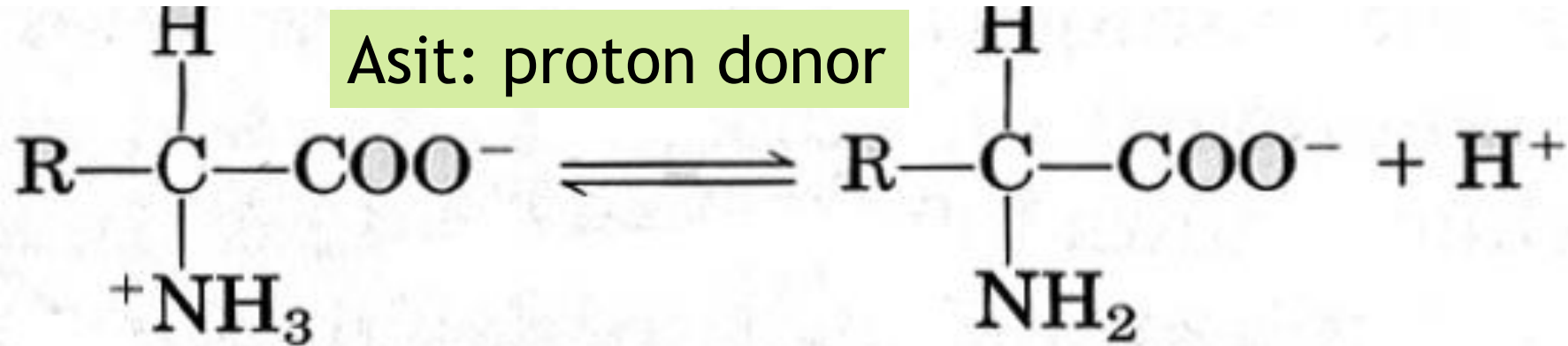
Zwitterion formu

- Bir standart amino asit, kendisi için karakteristik olan izoelektrik nokta değerine eşit pH ortamında net elektrik yükü taşımaz; bu nedenle bir elektrik alanında hareketsiz kalır.
- Çözeltideki bir amino asit molekülü üzerinde net yükün sıfır olduğu pH değeri, **izoelektrik nokta (pI)** olarak adlandırılır.
- Bir standart amino asit, kendisi için karakteristik olan **izoelektrik nokta** değerine eşit pH ortamında net elektrik yükü taşımaz; izoelektrik nokta değerinden yüksek pH ortamında **bazik anyon (-)** şeklinde; izoelektrik nokta değerinden düşük pH ortamında **asit katyon (+)** şeklinde bulunur.

Amino Asidin İyonizasyonu

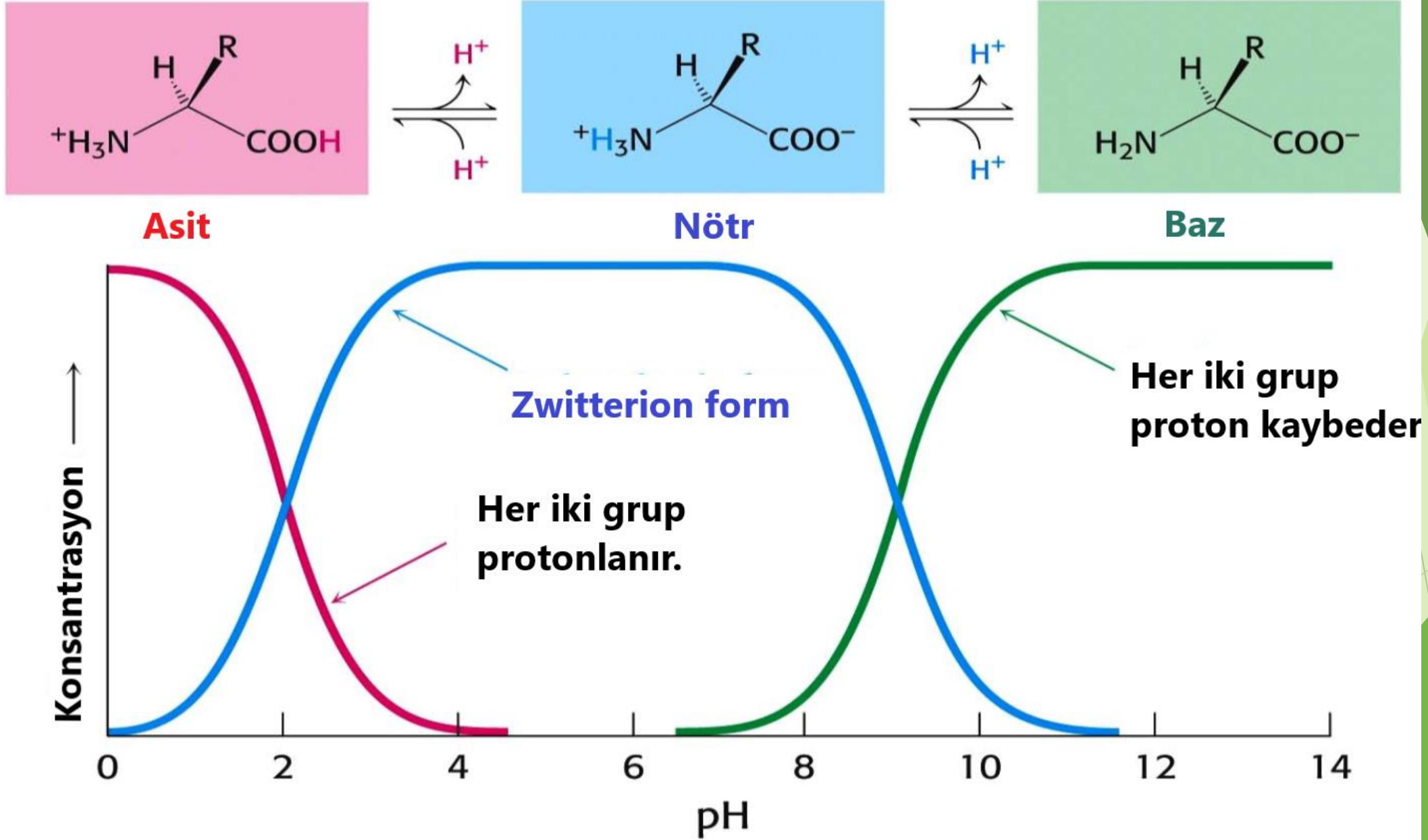


Amino asitler: zayıf asidik bir α -karboksil ile zayıf bazik bir α -amino grubuna sahiptir.

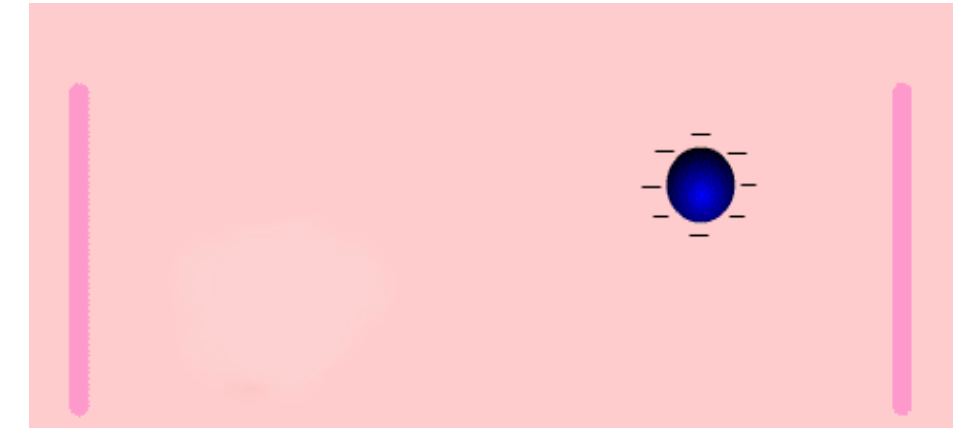


Bir Amino asit hem asit hem baz olarak davranabilir.

İyonizasyon pH'ya bağlıdır.

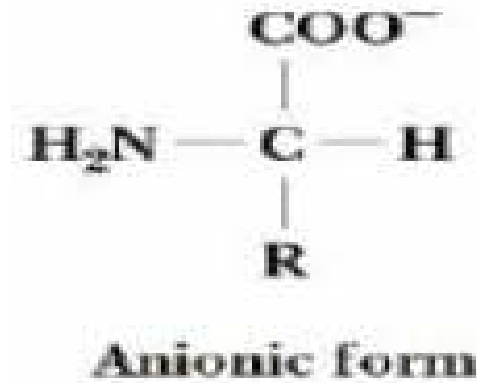


- Bir standart amino asit, bir elektrik alanında, kendisi için karakteristik olan izoelektrik nokta değerine eşit pH ortamında net elektrik yükü taşımadığından hareketsiz kalır;
- izoelektrik nokta değerinden **yüksek pH** ortamında bazik anyon şeklinde bulunduğundan **anoda** göçer;

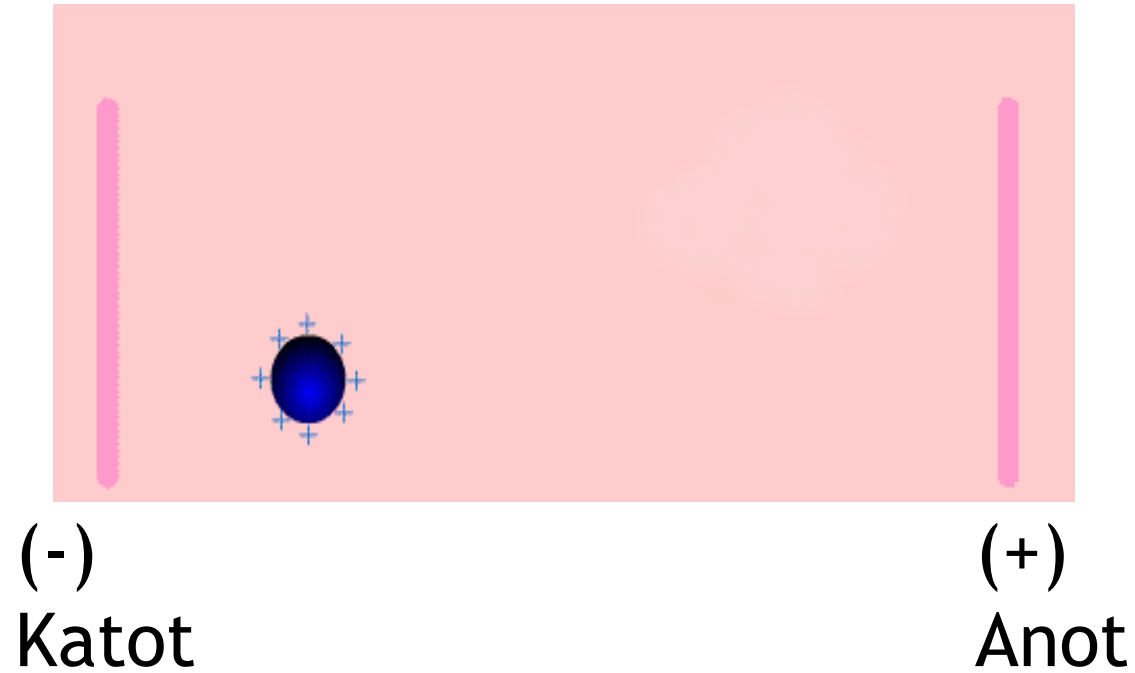
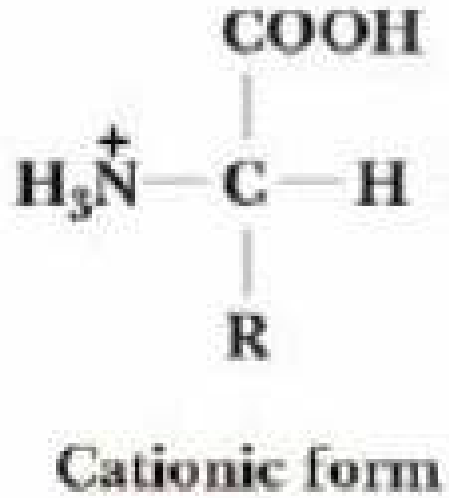


(-)
Katot

(+)
Anot

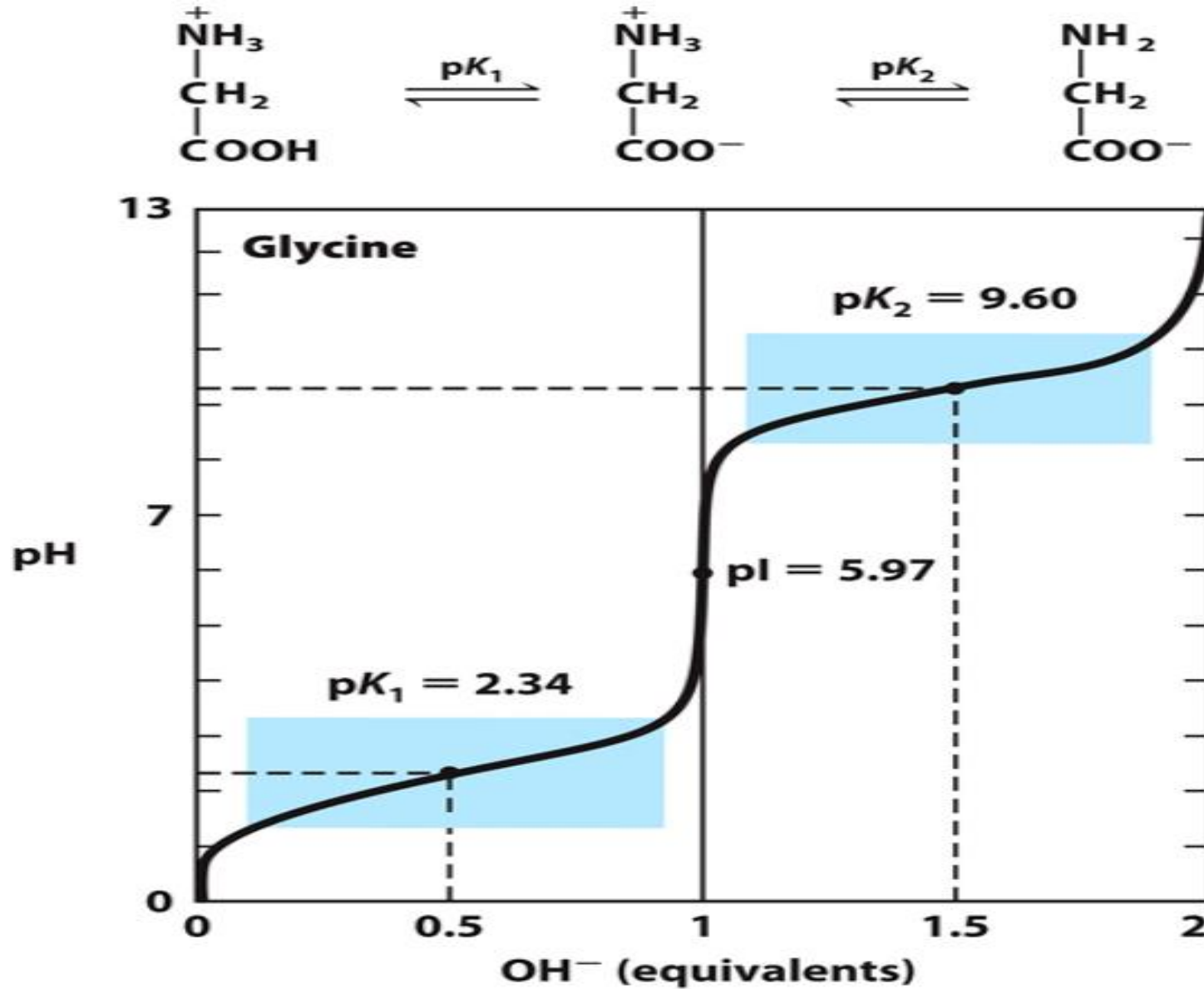


Bir amino asit, izoelektrik nokta değerinden düşük pH ortamında asit katyon şeklinde bulunduğundan katoda göçer.



- ▶ Bir amino asidin ortama hidrojen iyonu verme yeteneği pK değeri ile ifade edilir.
- ▶ pK , iyonize olabilen bir grubun yarı yarıya ayrıştığı pH 'dır.
- ▶ R grubu nötral bir amino asitde α - karboksil ve α - amin gruplarının yarı yarıya iyonize olduğu (dissosiyasyon olduğu) pH , pK yı ifade eder.
- ▶ Asidik ve bazik amino asitlerin R grupları da iyonize olabilir.
- ▶ Bir amino asitde, α - karboksil ve α - amin ve R grubuna ait pK değerleri sırasıyla pK_1 , pK_2 ve pK_R olarak ifade edilir.

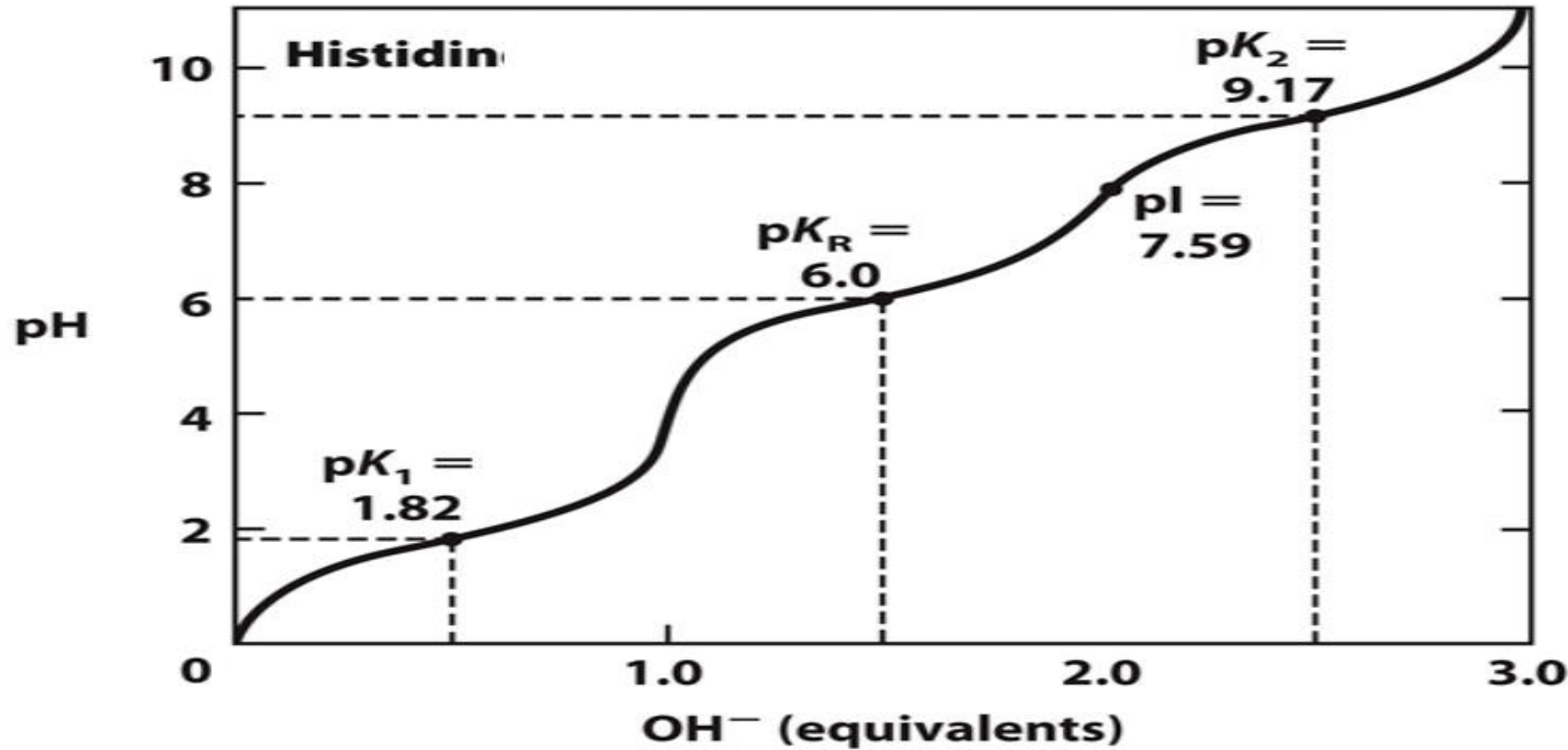
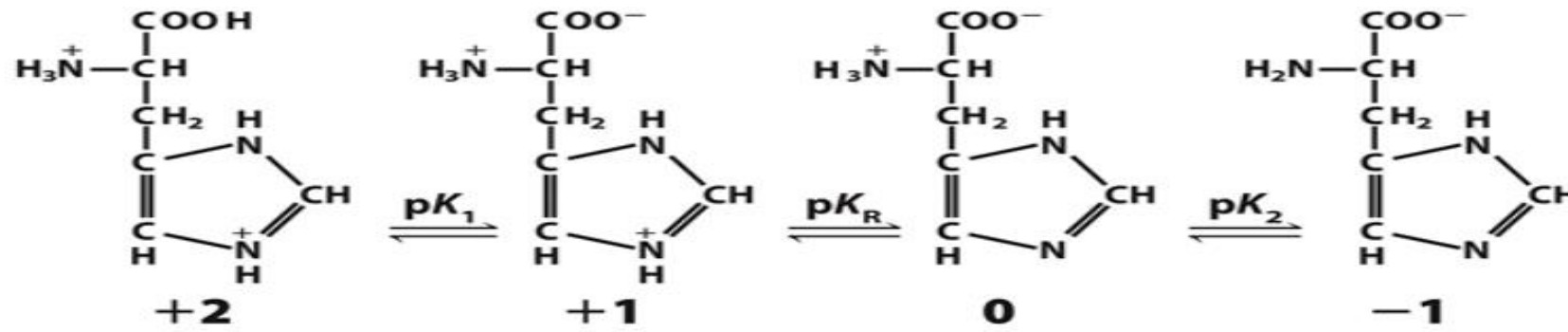
- ▶ α -karboksil için $pK_1 \sim 2$, α -amin grubu için $pK_2 \sim 10$ 'dur.
- ▶ İyonize amino asitlerin pK_R değerleri **3,9-12,5** arasında değişir.
- ▶ Yüksüz amino asitler için izoelektrik pH, (pI), -1 ve +1 yük taşıdığı şekillerin pK değerlerinin ortalamasına eşittir.
- ▶ Bazik amino asitlerin, pK_2 ile pK_R değerlerinin,
- ▶ Asidik amino asitlerin pK_1 ve pK_R değerlerinin ortalaması alınır.
- ▶ Yüksüz bir amino asit olan Glisin'in pI değeri şu formülle hesaplanır.
- ▶
$$pI = pK_1 + pK_2 / 2 = 2,34 + 9,60 / 2 = 5,97$$



Glisin'in titrasyon eğrisi, Glisin'in tamponlama gücü 2 yerde görülür. Biri pH2,34, diğeri pH9,60. pH 5,97'de glisin dipolar iyon seklinde (zwitterion) bulunur.

- ▶ pK değerleri, sıcaklık, iyonik güç ve iyonize grubun yakın çevresinden etkilenir.
- ▶ Histidin'in R grubunun pK değeri 6,0'dır. Protein zincirinde peptit bağı oluşturmuş histidinde bu değer biraz daha yükselerek nötral pH'ya yaklaşır.
- ▶ Bu nedenle histidin önemli tamponlama gücüne sahiptir.
- ▶ Diğer amino asitlerin R gruplarının pK değerleri fizyolojik ortamda tamponlamaya uygun değildir.
- ▶ Histidin'in pI değeri:

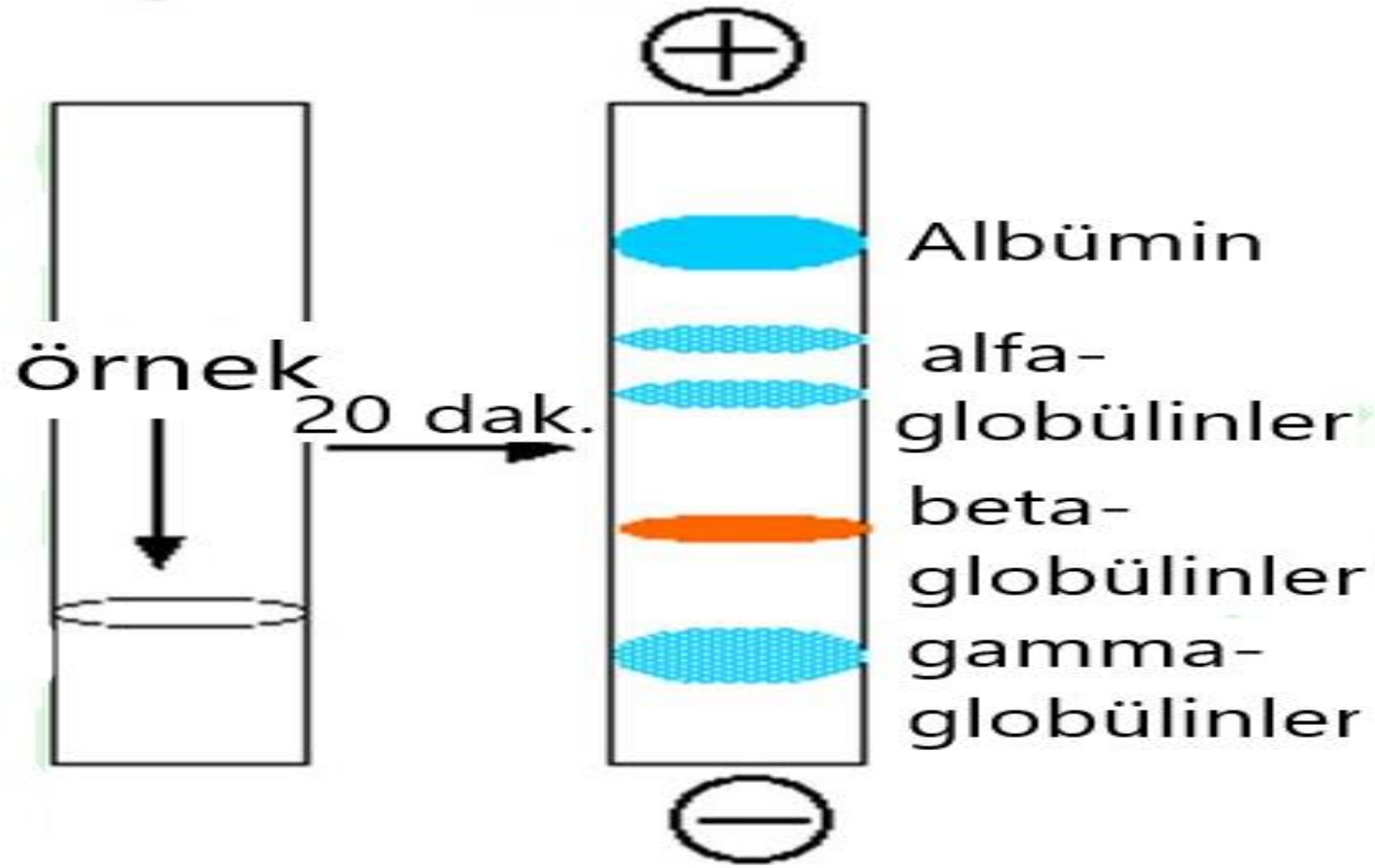
$$pI = pK_2 + pK_R / 2 = 9,2 + 6,0 / 2 = \underline{7,6}$$



Histidin in titrasyon eğrisi, bu amino asidin R grubunun $\text{p}K$ 'sı nedeniyle fizyolojik pH'da tampon özelliği taşır.

- ▶ **Tamponlar**, bir çözeltideki H^+ veya OH^- iyonlarını bağlayarak çözeltinin pH'sını belirli bir düzeyde tutan, yani ortamdaki pH değişikliklerine direnen bileşiklerdir.
- ▶ Amino asitler pI noktalarından daha düşük pH'larda ortamdaki H^+ larını bağlar ve artı yüklenirler,
- ▶ İzoelektrik pH'larının üstündeki pH'larda ise ortama H^+ vererek eksi yüklü hale geçerler. Böylece tampon görevi yaparlar.
- ▶ **Ortamın pH'sı yükseldiğinde ilk H^+ veren α -karboksil grubudur.**

- ▶ Proteinlerin yükü, yapılarındaki R grubu iyonize amino asitlerden kaynaklanır.
- ▶ Proteinlerin bulunduğu ortamın pH'sı, pI'dan uzaklaştıkça proteinin taşıdığı yük sayısı artar.
- ▶ Elektrik akımı verildiğinde proteinler yüklerine ve boyutlarına göre farklı hızda anoda veya katoda göç ederler. Bu yöntem **elektroforez** denir.
- ▶ Serum proteinlerinin pK değeri 4-5 arasındadır.
- ▶ pH= 8,6 olan tampon çözeltide elektroforez uygulandığında proteinler (-) yük taşır ve anoda doğru farklı hızlarda göç ederler.



Elektroforezle serum
proteinlerinin ayrımı

Standart Amino Asitler

- Fizyolojik pH'da, amino asitlerin amino grubu proton taşır ve pozitif yüklüdür; karboksil grubundan ise proton ayrılmıştır ve negatif yüklüdür.
- Standart amino asitler, üç harfli kısaltmalar ve tek harfli sembollerle gösterilirler:

Amino asit	Kısaltma		Amino asit	Kısaltma	
Glisin	Gly	G	Treonin	Thr	T
Alanin	Ala	A	Sistein	Cys	C
Valin	Val	V	Metiyonin	Met	M
Lösin	Leu	L	Asparajin	Asn	N
İzolösin	Ile	I	Glutamin	Gln	Q
Prolin	Pro	P	Aspartat	Asp	D
Fenilalanin	Phe	F	Glutamat	Glu	E
Tirozin	Tyr	Y	Lizin	Lys	K
Triptofan	Trp	W	Arjinin	Arg	R
Serin	Ser	S	Histidin	His	H

Standart Amino Asitlerin Sınıflandırılması

- ▶ Amino asitler yapılarına göre,
- ▶ Yan zincir (R) in özelliğine göre, farklı şekillerde sınıflandırılabilirler:
- ▶ **Polarite:** hidrofobik / hidrofilik veya yüklü
- ▶ **Yük:** pozitif veya negatif
- ▶ **Kimyasal özellik:** fonksiyonel gruplar
- ▶ **Yapı:** alifatik, aromatik veya heterosiklik

1-Alifatik Yan Zincirli Amino Asitler

► 1- Glisin (**GLY**) (**G**)

► 2-Alanin (**ALA**) (**A**)

►

► 3- Valin (**VAL**) (**V**)

► 4- Lösin (**LEU**) (**L**)

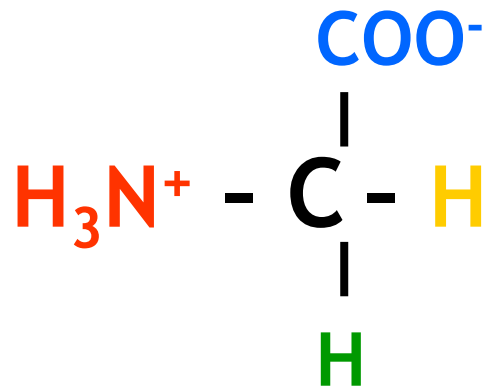
► 5- İzölösın (**ILE**) (**I**)

Dallanmış zincirli

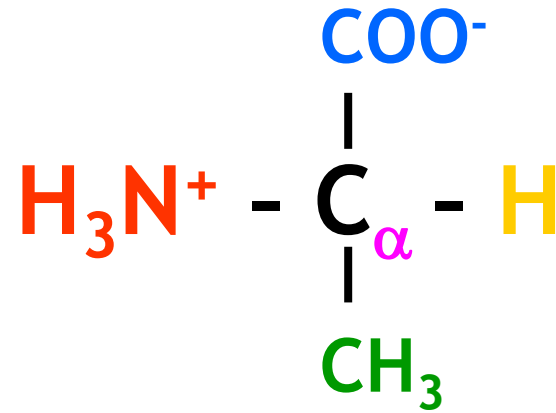
hidrofobiklik
artar

► 6-Prolin (**PRO**) (**P**) → Siklik

1-Alifatik Yan Zincirli Amino Asitler



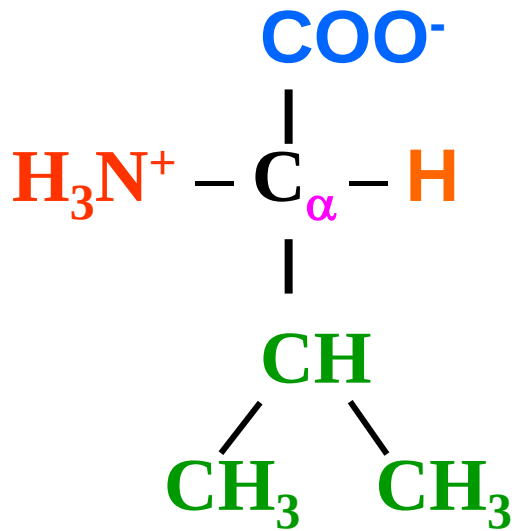
GLİSİN (Gly)
(α -Amino asetik asit)



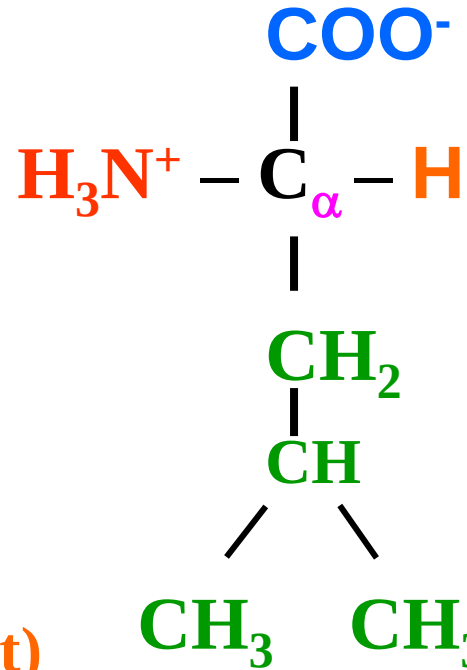
ALANİN (Ala)
(α -Amino propiyonik asit)

- Glisin R grubu H olan en küçük, basit yapılı ve çok yönlü bir amino asitidir. **Asimetrik karbonu yoktur. Proteine yapısal esneklik kazandırır.** Protein yapılarının oluşumunda önemlidir.
- Alanin R grubu metil olan asimetrik bir amino asittir. Diğer amino asitler bunun türevi olarak nitelendirilebilir.

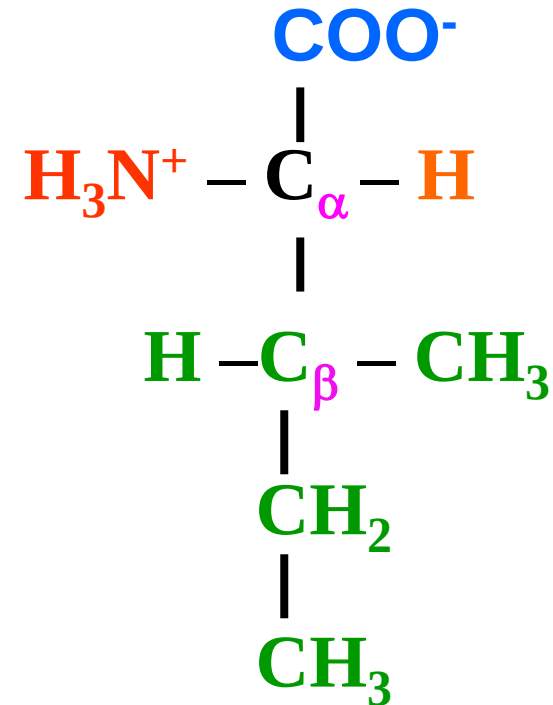
1-Alifatik Yan Zincirli Amino Asitler



VALİN (Val)
(α -Amino izovalerik asit)



LÖSİN (Leu)
(α -Amino izokaproik asit)



İZOLÖSİN (Ile)
(α -Amino, β -metil valerik asit)

Dallanmış zincirli amino asitler.

1-Alifatik Yan Zincirli Amino Asitler

Glisin



Alanin



Valin



Lösin



İzolösin

► Glisin→Alanin →Valin→Lösin→İzolösin
sıralamasına göre

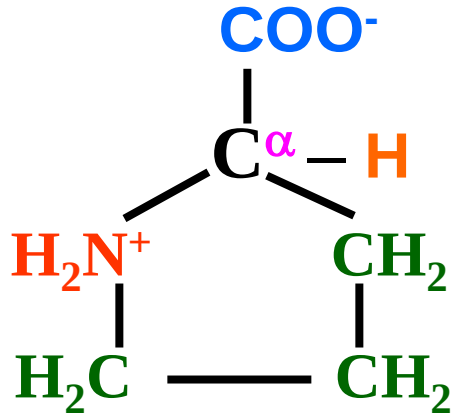
► R grubu gittikçe büyüdüğünden,

► AAlar daha çok hidrofobik özellik kazanır.

Hidrofobik A.A. ler
protein yapısı içerisinde, su ile
temas etmeyecekleri bir ortamda
bulunurlar.

1-Alifatik Yan Zincirli Amino Asitler

- Prolin (Pro) P alfa karbonunda imino (-NH) grubu bulunan **pirol halkası** oluşturan bir imino asittir.



Yan zincirin nitrojen atomuyla kovalent bağ yaptığı siklik yapıda bir amino asittir.

Siklik olmasına rağmen, alifatik özelliktedir.

-**Glisine zıt olarak**, protein yapısında bulunduğu yerde, **yapısal esnekliği azaltır** → Protein yapısında **katı bir düzenleme** sağlar.

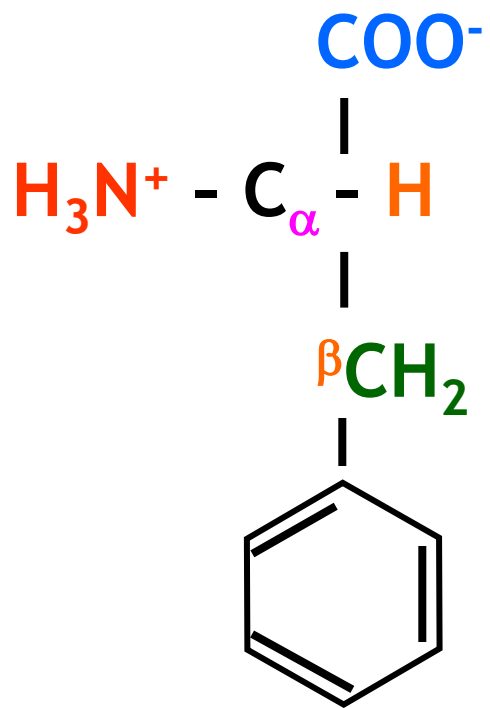
Aromatik Zincirli Amino Asitler

7- Fenilalanin (**PHE**) (**F**)

8- Tirozin (**TYR**) (**Y**)

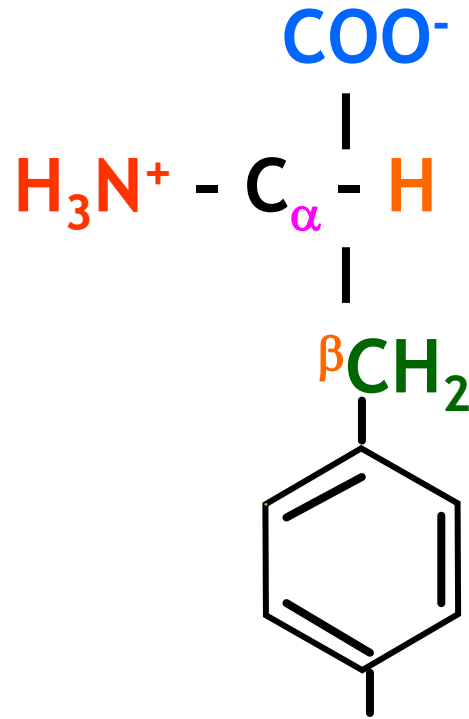
9- Triptofan (**TRP**) (**W**)

Aromatik Zincirli Amino Asitler



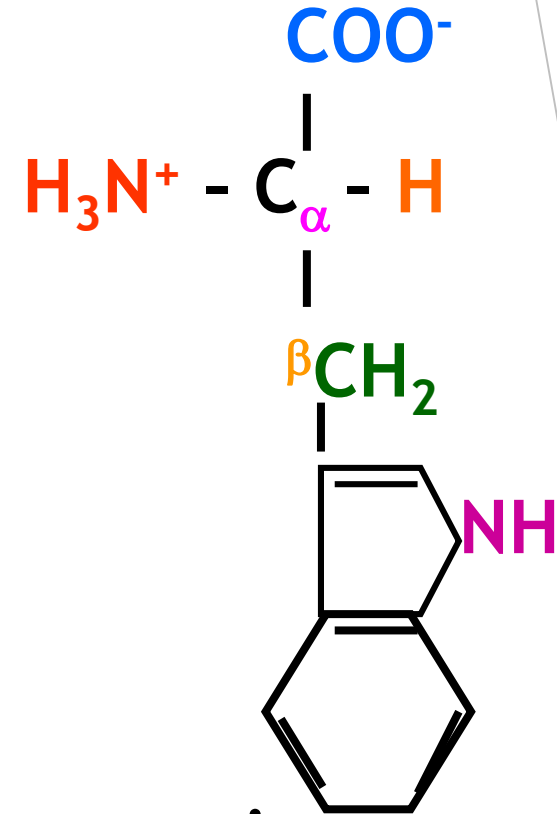
FENİLALANİN
(Phe) F

(α -Amino β -fenil
propiyonik asit)



TİROZİN (Tyr) Y

(α -Amino
 β -hidroksifenil
propiyonik asit)



TRİPTOFAN
(Trp) W

(α -Amino β -indol
propiyonik asit)

Aromatik Zincirli Amino Asitler

- ▶ Fenilalanin ve tirozin (hidroksi fenilalanin) doymamış benzen halkası, triptofan ise indol halkası içerir.
- ▶ **Tirozin**, hidroksil grubu (-OH) nedeniyle uygun pH'da iyonize hale geçebilir, (alkali pH'da asit özelliği gösterir.) **enzimlerin fosforillenmesinde** görevlidir.
- ▶ Fenilalanin ve triptofan hidroforobik amino asitlerdir.

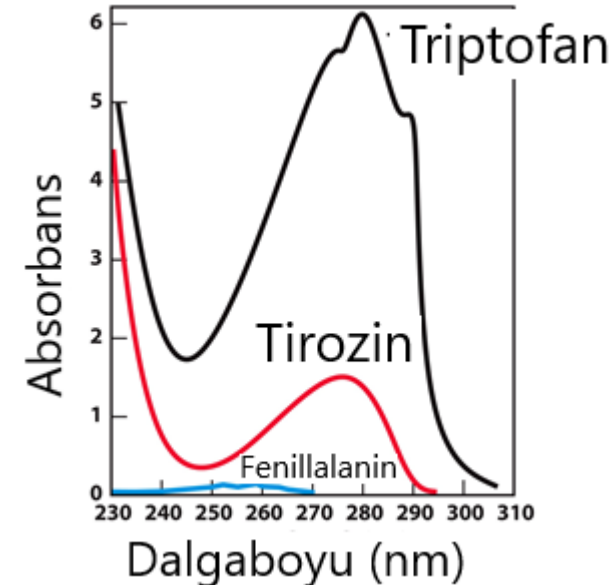
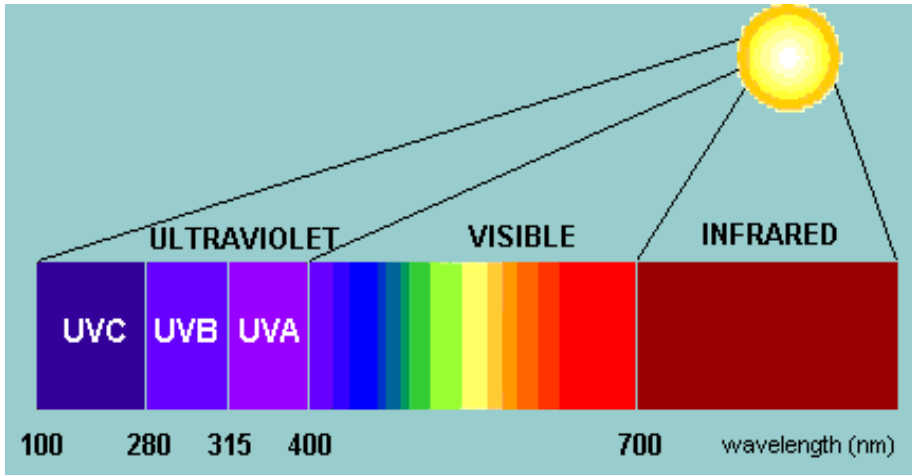
Tyr → **OH** grubu

Trp → **indol-N** atomu

} **Phe'e göre, daha polar**

Aromatik Zincirli Amino Asitler

- Aromatik amino asitlerden (benzen halkasından dolayı) tirozinin, özellikle triptofanın R grupları maksimum 280nm dalga boyundaki **ultraviyole ışığı** absorbe eder. Bu amino asitler tarafından ışığın absorpsiyonu, absorbans spektrofotometri tekniği kullanılarak laboratuvarlarda proteinlerin belirlenmesi ve kantitatif ölçülmesinde kullanılır.



Yan Zincirinde -OH Grubu Taşıyan Amino Asitler

10- Serin (**SER**) **S**

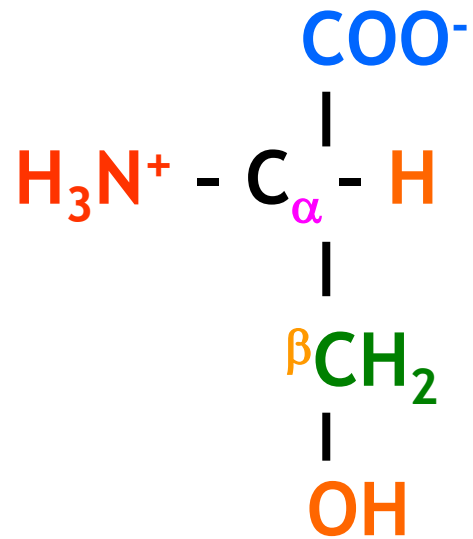
11- Treonin (**THR**) **T**

Yan Zincirinde -SH Grubu Taşıyan Amino Asitler

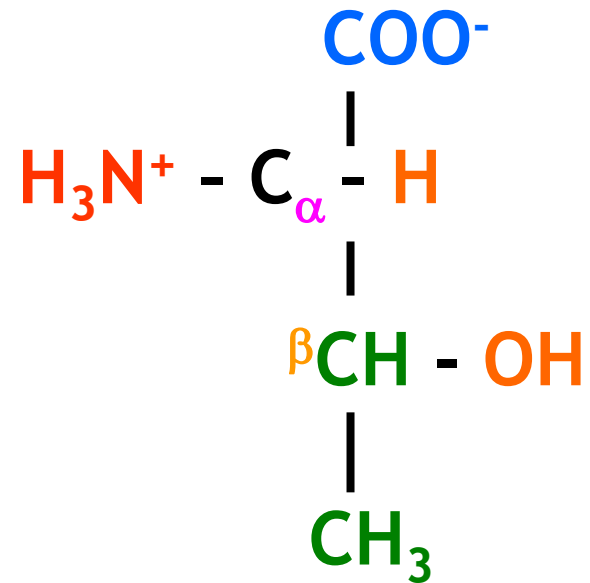
12- Sistein (**CYS**) **C**

13- Metiyonin (**MET**) **M**

Yan Zincirinde -OH Grubu Taşıyan Amino Asitler

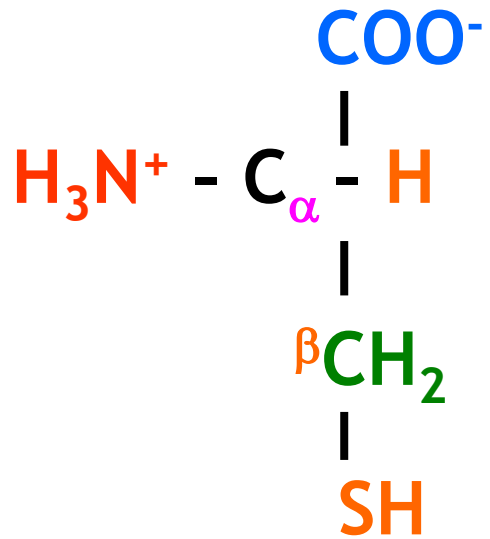


SERİN (Ser) S
(α -Amino β - hidroksi
propiyonik asit)

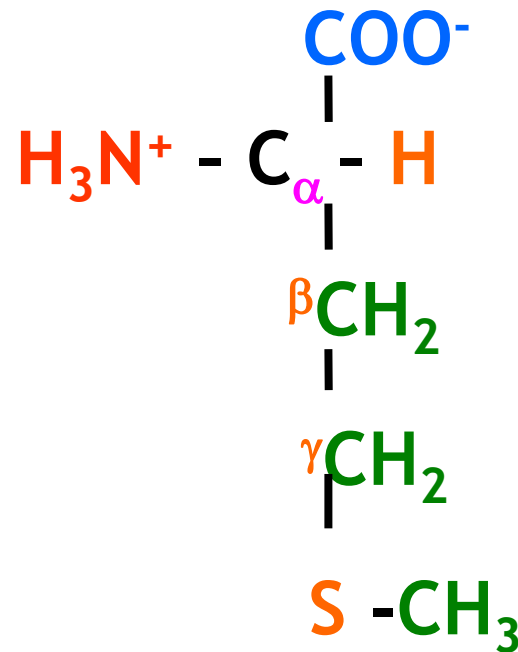


TREONİN (Thr) T
(α -Amino β - hidroksi
bütirik asit)

Yan Zincirinde -SH Grubu Taşıyan Amino Asitler



SİSTEİN (Cys) C
(α - Amino β -tiyo
propiyonik asit)



METİYONİN (Met) M
(α - Amino γ - metiltiyo
bütirik asit)

YAN ZİNCİRİNDE HİDROKSİL // TİYOL GRUBU TAŞIYAN AMİNO ASİTLER

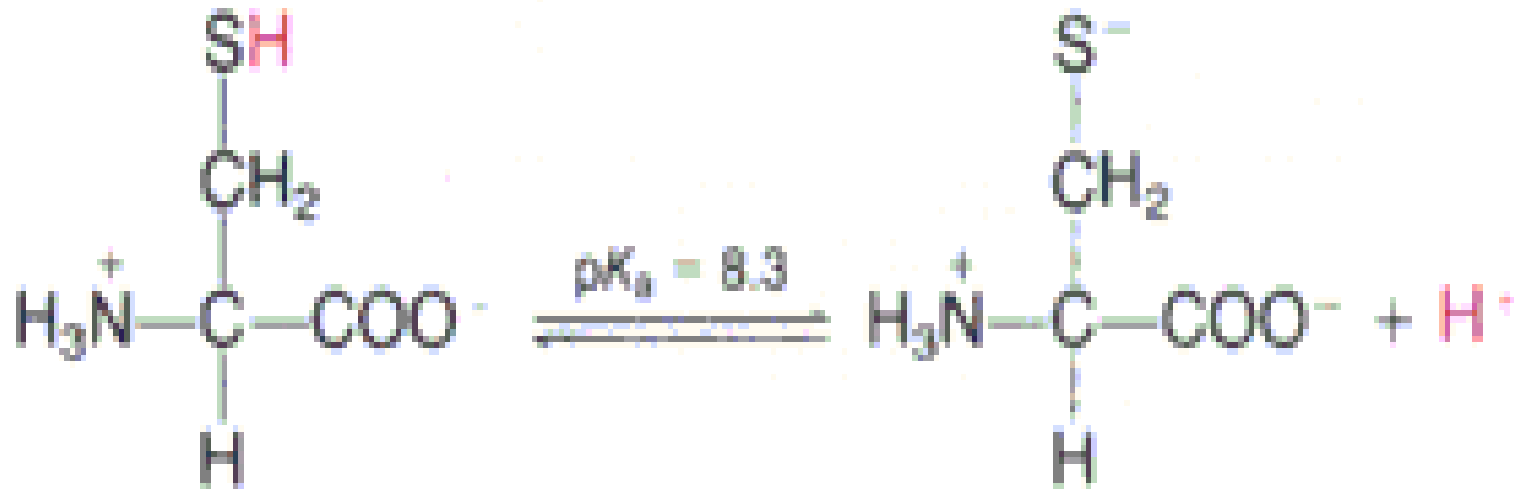
- ▶ Serin amino asidinde, alanin'in beta karbonu hidroksillenmiş, treonin'de beta karbonuna hidroksil ve metil grubu eklenmiştir. **Hidroksilli amino asitler enzimlere fosfat bağlandığı bölgelerdir.** Böylelikle enzim aktivitesinin düzenlenmesinde görev alırlar.
- ▶ Alifatik analoglarına göre daha **hidrofilik** özelliktedirler.
- ▶ Hidrojen bağı yaparlar.
- ▶ Metiyonin'in -SH grubu metil grubuyla bloke olduğundan hidrofobiktir.

- ▶ Alanin'in beta karbonuna bir -SH grubunun eklenmesiyle sistein oluşur. Bu grup fizyolojik pH'da yüksüzdür.
- ▶ Zayıf polar özellikten dolayı zayıf hidrofiliktir.
- ▶ Bazik ortamda H^+ kaybeder ve $-S^-$ (tiyolat anyonu) haline geçer.
- ▶ Sisteinin önemli özelliği protein yapısındaki disülfid bağlarına katılmasıdır.

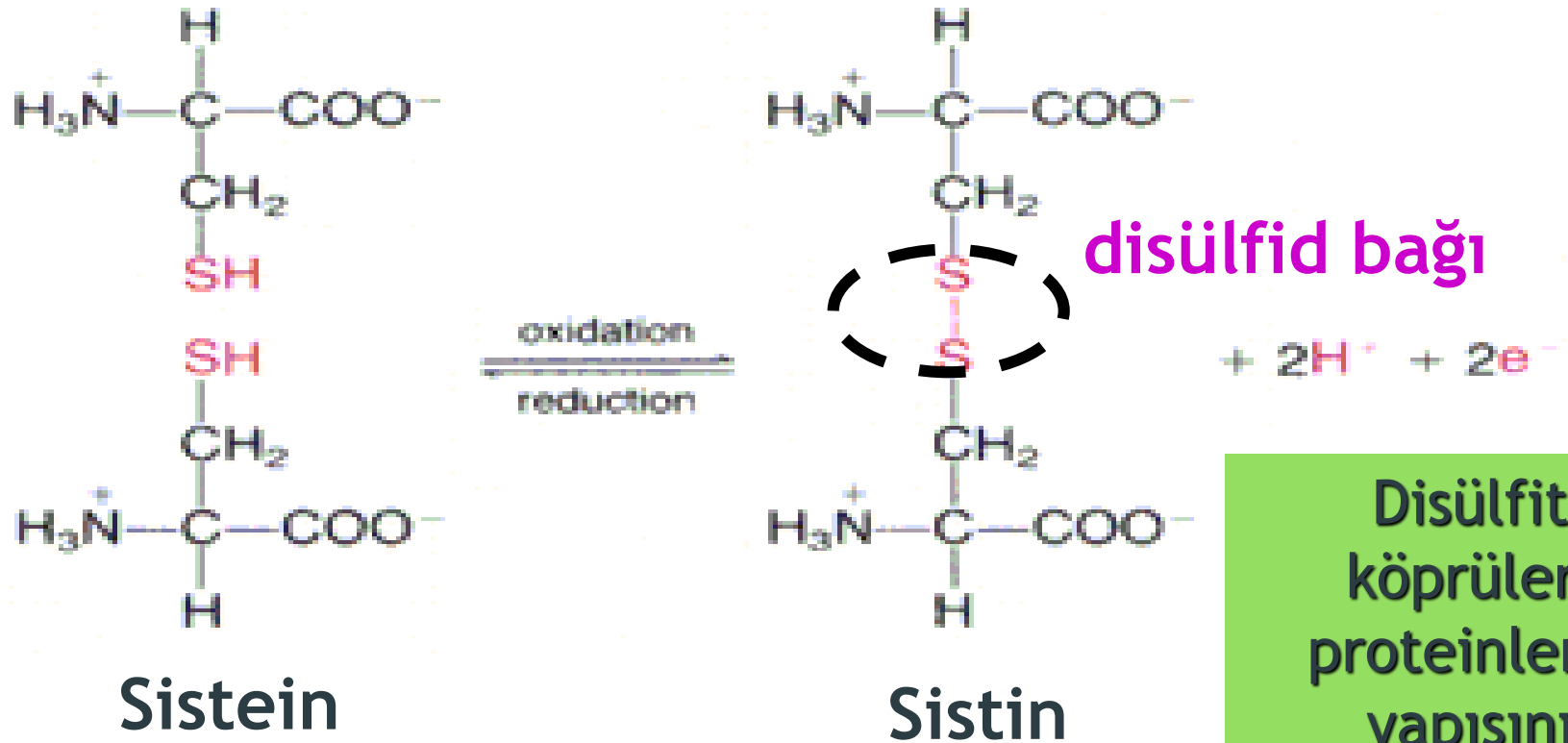
Sistein yan zincirleri  *oksidoreduksiyon* **SİSTİN**

Sistein 2 açıdan farklıdır:

- 1- Yüksek pH'da iyonize olabilir.



2- İki sistein arasındaki oksidasyon reaksiyonu sonucunda yan zincirler arasında disülfid bağı kurulur ve bir **SİSTİN** amino asidi oluşur:



Disülfid köprüleri proteinlerin yapısını stabilize eder.

Sistin,

Disülfid (kovalent) bağı içerir.

- Dimerik bir amino asit'dir.
- Doğal 20 amino asit içinde değildir.
- Post-translasyonal modifikasyonla oluşur:
MODİFİYE AMİNO ASİT olarak nitelendirilir.
- Protein zincirinde oluşan disülfid bağları, yapıyı stabilize eder.
- Protein yapılarının oluşmasında önemli rol oynar.

Asidik (Negatif Yüklü) Yan Zincirli Amino Asitler ve Amidleri

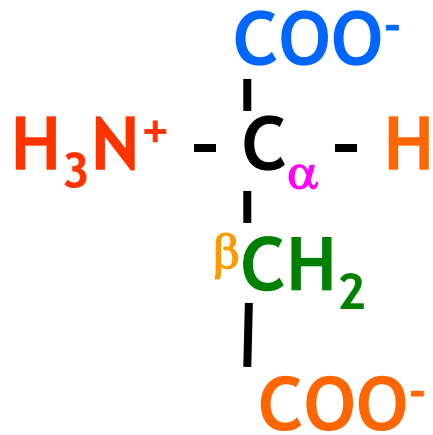
14- Aspartik Asit (**ASP**) (**D**)

15- Asparajin(**ASN**) (**N**)

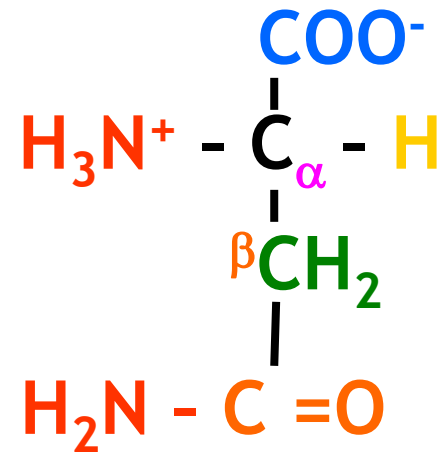
16- Glutamik Asit (**GLU**) (**E**)

17-Glutamin (**GLN**) (**Q**)

Asidik (Negatif Yüklü) Yan Zincirli Amino Asitler ve Amidleri

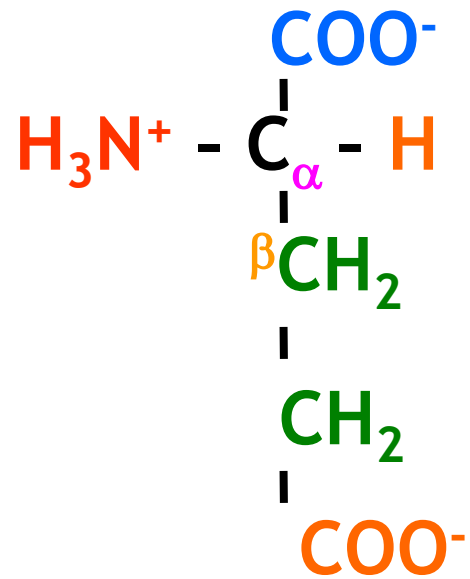


ASPARTİK ASİT
(Asp) D
(α - Amino süksinik asit)

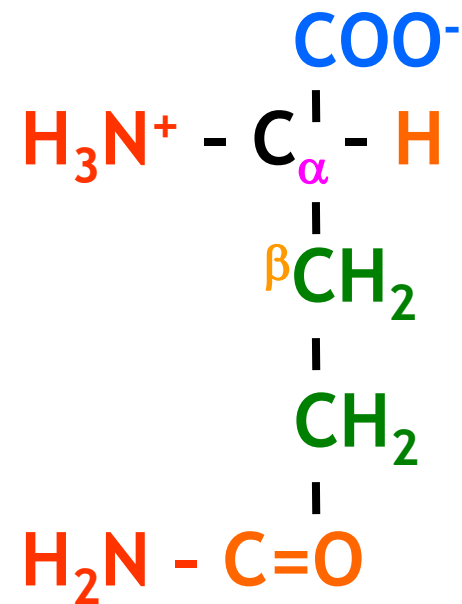


ASPARAJİN(Asn) N

Asidik (Negatif Yüklü) Yan Zincirli Amino Asitler ve Amidleri



GLUTAMİK ASİT (Glu) E
(α - Amino glutarik asit)



GLUTAMİN (Gln) Q

Aspartat ve Glutamat

- ▶ Sahip oldukları 2.COOH grubu nedeniyle,
- ▶ pH 7.0'de net negatif yüke sahiptirler.
- ▶ Asidik amino asitler hidrofilik özelliktedir.
- ▶ Protein yapısında da negatif yüklü olarak bulunurlar.

Asparajin ve Glutamin

- ▶ Yan zincirlerinde yük taşımazlar. Fakat amid grupları nedeniyle polar özellik gösterirler.
- ▶ Polar R grupları olan amino asitler genellikle protein molekülünün dış yüzeyinde yer alırlar.

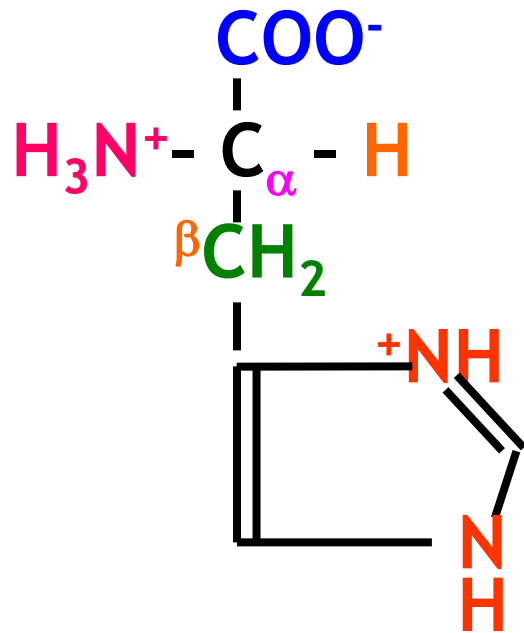
Bazik (Pozitif Yüklü) Yan Zincirli Amino Asitler

18- Histidin (**HIS**) **H**

19- Arginin (**ARG**) **R**

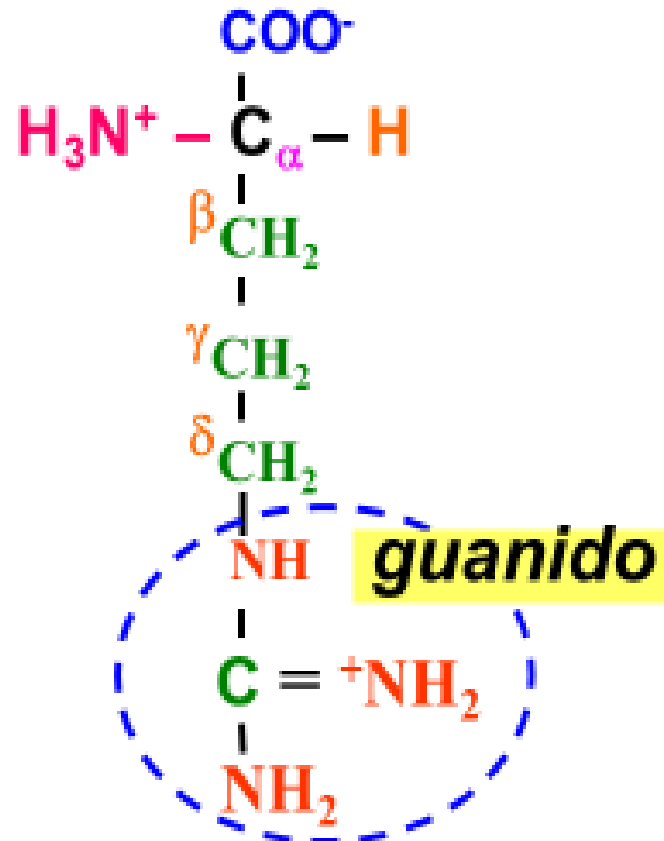
20- Lizin (**LYS**) **K**

Bazik (Pozitif Yüklü) Yan Zincirli Amino Asitler

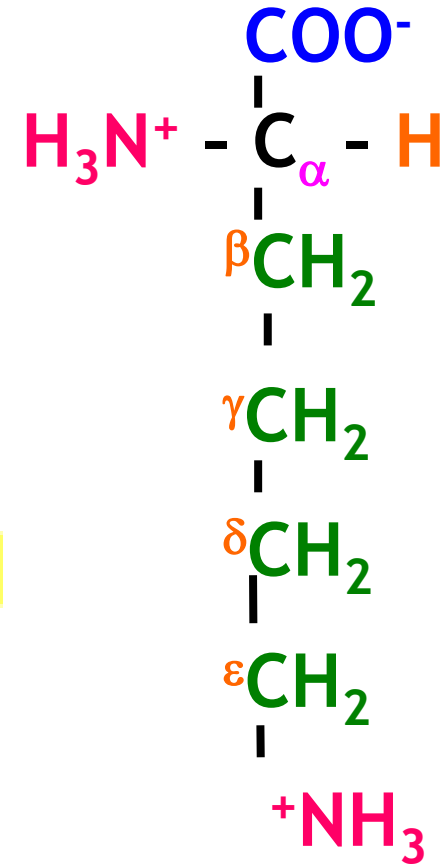


HİSTİDİN
(His) H

(α -Amino β -imidazol
propiyonik asit)



ARGİNİN (Arg) R
(α -Amino δ -guanido
valerik asit)



LİZİN (Lys)

(α, ϵ -diamino kaproik asit)

Bazik (Pozitif Yüklü) Yan Zincirli Amino Asitler

- Arjinin ve Lizin, Histidin'e göre, daha baziktir.
- **Histidin bazik karakteri en zayıf olan amino asittir.** Yan zincirdeki imidazol halkası yaklaşık pH 6'da protonunu kaybeder.
- Histidin proteinin yapısına girdiğinde pKa değeri 7'ye çıkar. Histidin proton alışverişini fizyolojik pH'da yapabildiğinden, **proton transferi gerektiren enzimatik reaksiyonlarda önemli rol oynar.**
- Arjinin ve Lizin sahip oldukları 2.amino grubu nedeniyle pH 7.0'de net pozitif (+) yüke sahiptirler.
- **Bazik amino asitler de hidrofiliktirler.**
- Protein yapısında da pozitif yüklü olarak bulunurlar.

► Asidik amino asitler ve amidleri ile
Bazik amino asitler,

► Polariteleri nedeniyle, proteinin dış yüzeyinde bulunmaya meyillidirler.

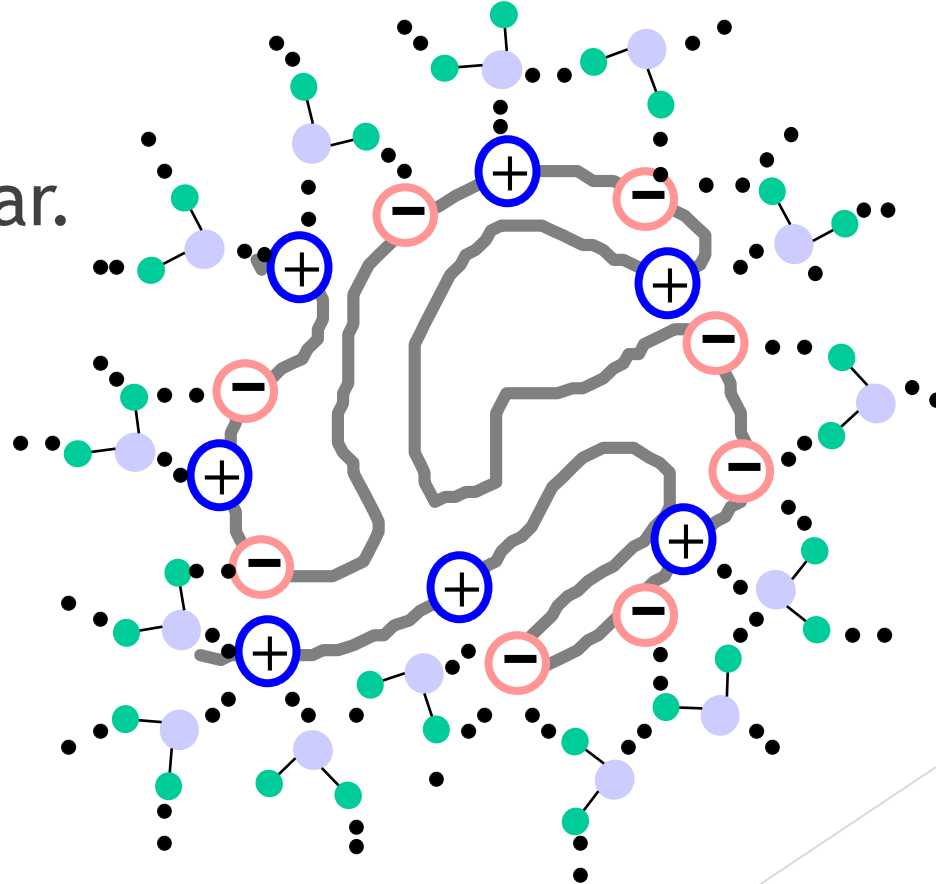
► İyonik ve Hidrojen bağı oluşumuna katılırlar.

Polaritelerine Göre Amino Asitlerin Sınıflandırılması

Polar Olmayan A.A'ler		Polar A.A.'ler	
		Yüksüz A.A'ler	Yüklü A.A'ler
Alanin	Fenilalanin	Glisin	Aspartat
Valin	Triptofan	Tirozin	Glutamat
İzolösin	Metiyonin	Serin	Histidin
Lösin		Treonin	Arjinin
Prolin		Sistein	Lizin
		Asparajin	
		Glutamin	

Nonpolar R grubu: proteinin iç kısmında
Yüklü/polar R grubu: proteinin dış yüzünde

► Yüklü ve polar gruplar su ile hidrojen bağı yaparlar.



- ▶ **Standart Amino Asitler**
- ▶ Besin değerlerine göre 2 gruba ayrılırlar;
- ▶ **Esansiyel Amino Asitler:**
- ▶ Maksimum büyümeyi sağlamak için organizmada yeterli miktarda sentezlenmeyen ve diyetle organizmaya alınması gereken amino asitlerdir.
- ▶ **Esansiyel olmayan amino asitler:**
- ▶ Organizmada sentezlenen amino asitlerdir.

Esansiyel Amino Asitler

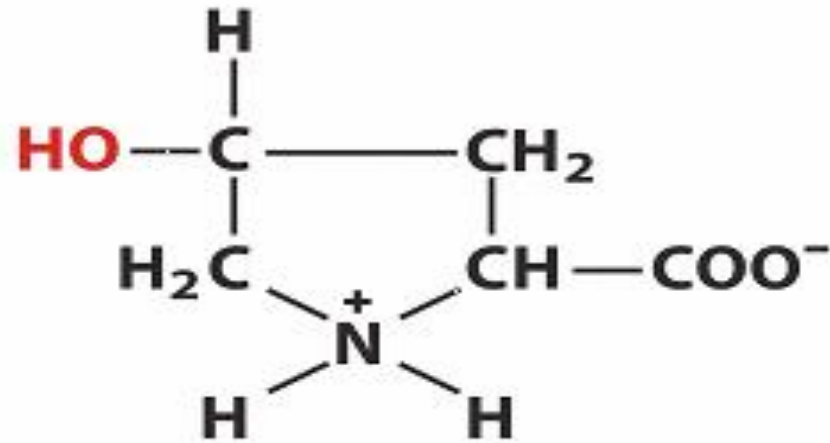
- Valin (**Val**)
- Metiyonin (**Met**)
- Lösin (**Leu**)
- Treonin (**Thr**)
- İzolösin (**Ile**)
- Histidin (**His**)*
- Fenilalanin (**Phe**)
- Arginin (**Arg**)*
- Triptofan (**Trp**)
- Lizin (**Lys**)

**Yarı esansiyel (çocuklar için)*

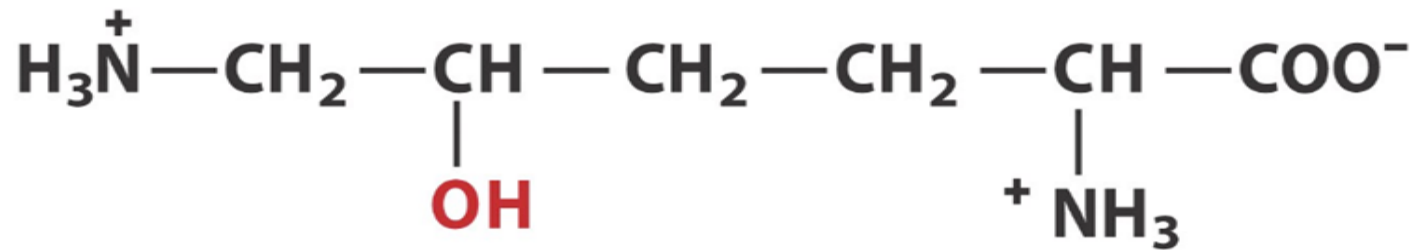
2-Standart Olmayan (Modifiye) Amino Asitler

- ▶ Translasyon sonrasında peptit zincirinde yer alan standart amino asitlerdeki yapısal değişiklik sonucu oluşurlar. Amino asitdeki bu kovalent değişiklik o proteine özel fonksiyon kazandırır. Başlıcaları,
- ▶ 4-Hidroksiprolin
- ▶ 5-Hidroksilizin
- ▶ 6-N-metillizin
- ▶ γ -karboksi glutamat
- ▶ Desmozin
- ▶ Selenosistein
- ▶ **Bunlar için üçlü kod bulunmaz.** Muhtemelen kodlanan a.a yerleştirildikten sonra protein enzimatik olarak modifiye edilir.

- **4-Hidroksiprolin:** Prolin türevidir. Bitki hücre duvarı proteinlerinde ve bağ dokunun fibröz proteini olan **kollajenin yapısında** bulunur.
- Kollajenin stabilitesinde önemli rol oynar. OH grupları proteinin yapısının dayanıklı olmasında etkilidir.

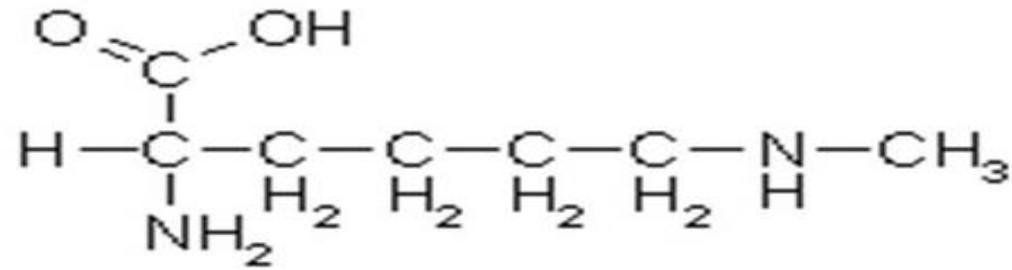


- **5- Hidroksilizin:** Lizin'in türevidir. **Kollajenin** yapısında bulunur. Ancak bu modifikasyona daha az rastlanır.
- Bu amino asit, polisakkaritler için tutunma yerleri sağlar.
- Kollajendeki prolin ve lizin kalıntıları **C vitaminin** koenzim olduğu bir reaksiyonla hidroksiprolin ve hidroksilizine dönüşür.



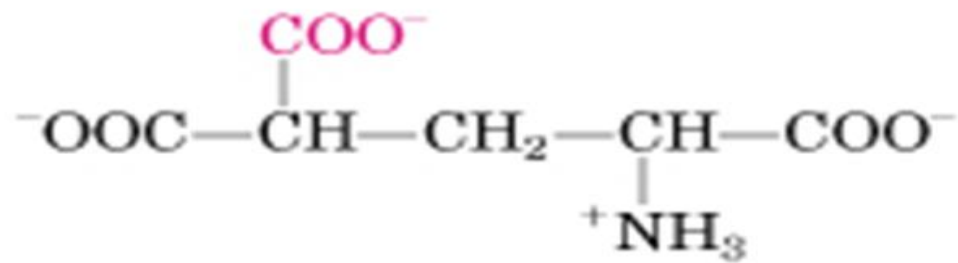
5-Hidroksilizin

- **6-N-Metillizin:** Lizin türevidir. Kasların kontraktıl proteini olan **miyozinde** bulunur.



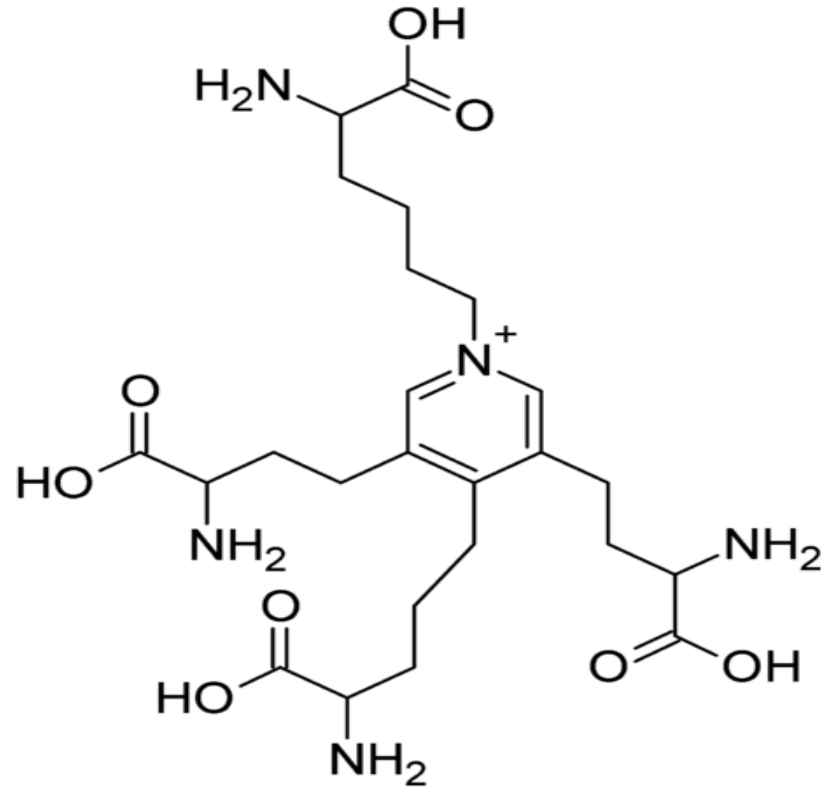
- **N-Metilarginin:** Nükleoprotein yapısında,
- **3-Metilhistidin:** Bir çok enzim ve kas proteininde bulunur.

- ▶ **γ -karboksi glutamat:** Glutamat türevidir. Pıhtılaşma faktörü protein olan **protrombinde** (Faktör II) ve Ca_2^+ bağlayan diğer belli proteinlerde bulunur.
- ▶ γ -Karboksiglutamik asit, glutamatın **K vitamini** tarafından uyarılan bir reaksiyonla modifiye edilmesi sonucu oluşur. Bu modifikasyon proteinin kalsiyum bağlamasını sağlar.

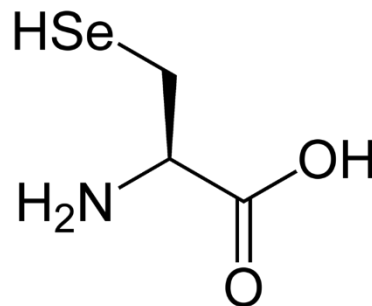


γ -Karboksiglutamat

- **Desmozin:** Dört lizin kalıntısı içerir. Fibröz protein olan elastinde bulunur.
- Elastinin su geçirmeyen özelliğinin sağlanmasında görevlidir.

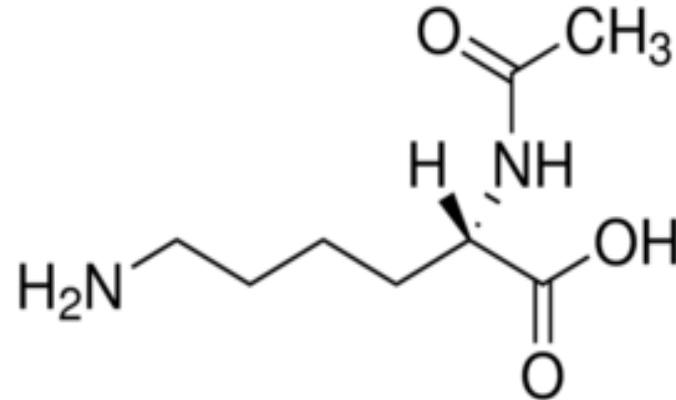


- ▶ **Selenosistein:** 21. standart amino asit olarak adlandırılmıştır.
- ▶ **Sistein amino asiti'nin selenyum içeren türevidir.**
- ▶ Glutatyon peroksidaz, glisin redüktaz, thioredoksin redüktaz gibi bazı enzimlerde ve bazı hidrojenaz enzimler ile diğer birçok proteinde bulunur.
- ▶ Translasyon sırasında açığa çıkan bir amino asittir. (modifiye a.a lerden farklı olarak)
- ▶ Kendisine özgü tRNA'sı yoktur. (standart a.a lerden farklı olarak)



- ▶ Bazı modifikasyonlar kalıcı değildir. Bu geri dönüşümlü modifikasyonlar enzim aktivitesinin düzenlenmesinde görülür. Örneğin;
- ▶ Serin, treonin ve tirozin amino asitlerinin hidroksil gruplarına protein kinazlarla fosfat bağlandığında, **fosfoserin, fosfotreonin ve fosfotirozin** oluşur.
- ▶ Fosforilasyon fosfoprotein fosfatazlarla ortadan kalkar (Kovalent modifikasyon).

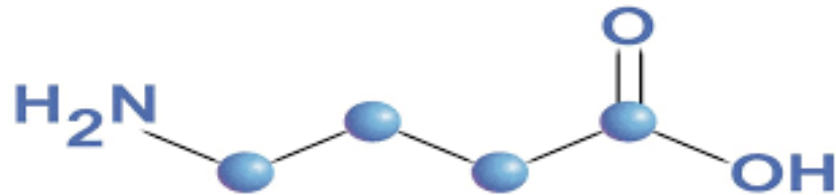
- **N-Asetillizin:** Lizin'in asetinlenmiş türevidir. Özellikle histon proteinleri için oldukça önemlidir.
- Histon proteininde yer alan Lizin asetillenerek DNA'nın sarıldığı histon proteininden ayrılmasını sağlayarak gen regülasyonunda görev yapar.
- Ayrıca Tubulin proteininde (mikrotubullerin yapısına katılır) de N-Asetillizin bulunur.



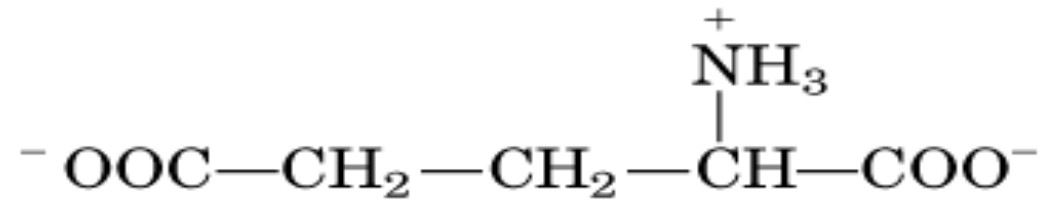
B-Protein Yapısında Bulunmayan Amino Asitler

- ▶ Proteinlerin yapısında bulunmayan fakat hücrede çok değişik biyolojik fonksiyonlara sahip amino asitlerdir.
- ▶ **Triiyodotironin (T3)**
- ▶ **Tetraiyodotironin (T4)**
- ▶ **Tiroit hormonları olarak bilinirler.** Tiroglobulin yapısında bulunan tirozinlerin bir seri reaksiyonu sonucu oluşurlar. İlk başta proteinin yapısında olmasına rağmen, tiroglobulin proteinin parçalanması sonucu serbest hale gelirler. Bu hormonlar hücre metabolizmasını düzenleyici rol oynarlar.

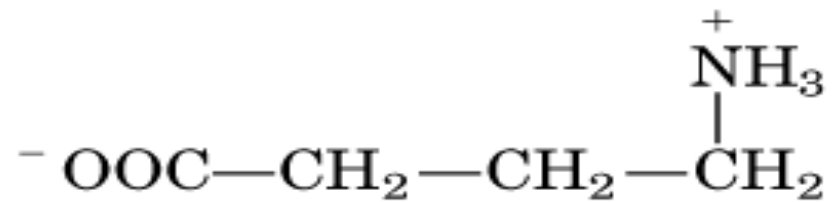
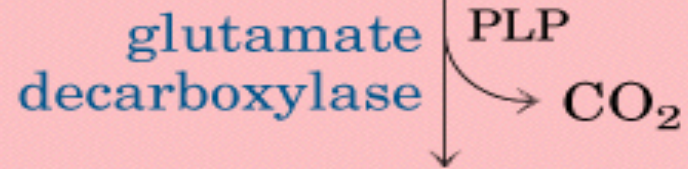
- **γ -aminobutirik asit (GABA)**
- Glutamin amino asidinin amino grubuna komşu olan karboksil grubunun dekarboksilasyonu ile inhibitör nöronlar için transmitter bir madde olan γ -aminobutirik asit (GABA) oluşur.
- **GABA, önemli bir inhibitör nörotransmitterdir.** Santral ve periferel sinirsel fonksiyonlarda düzenleyici rol oynar.



GABA

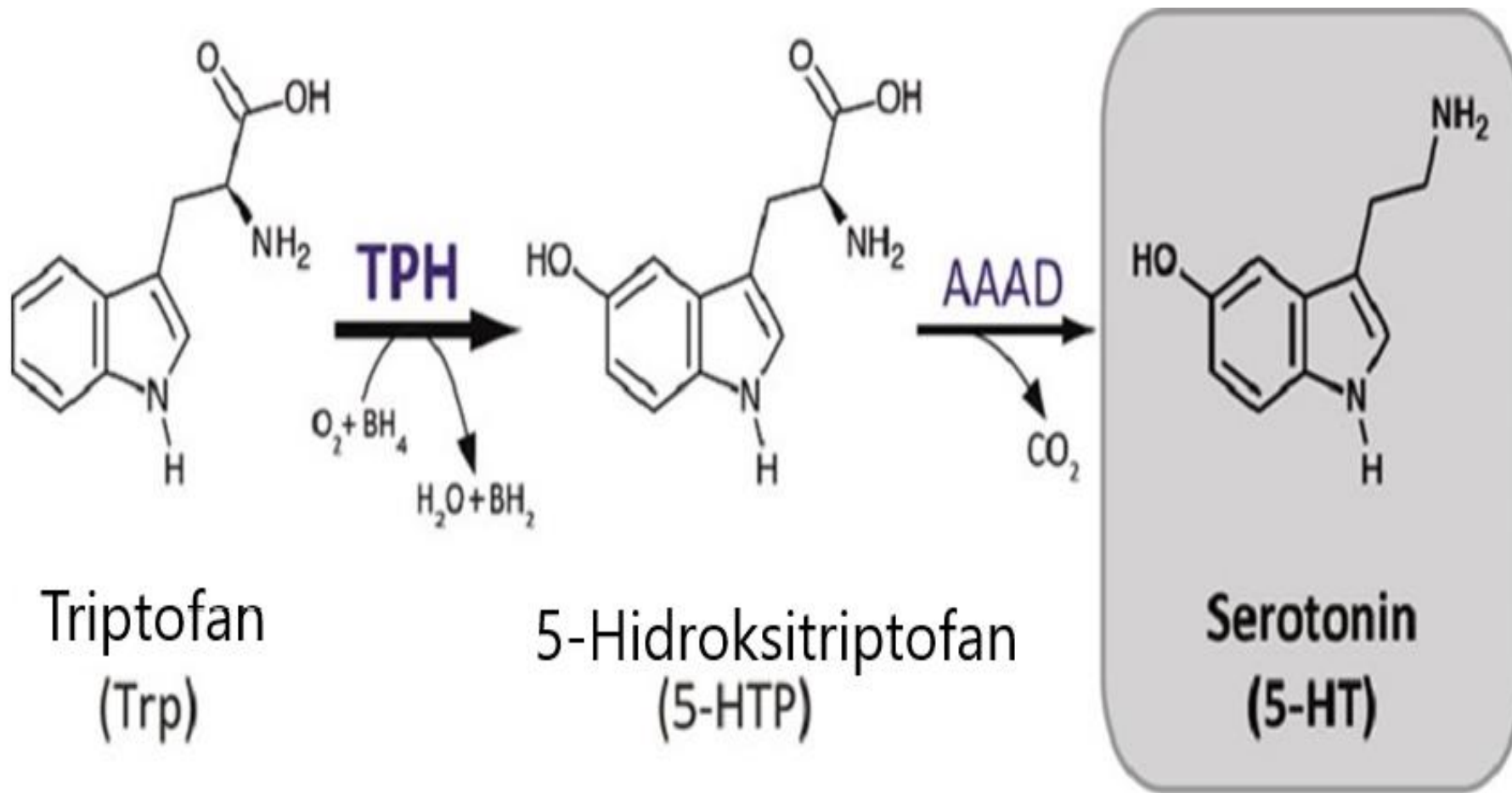


Glutamate



**γ-Aminobutyrate
(GABA)**

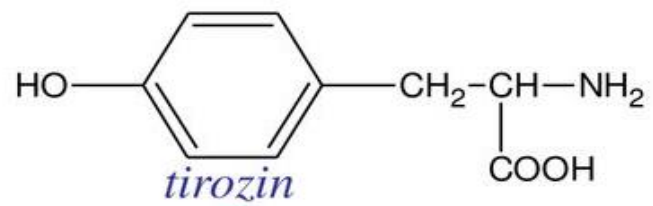
- ▶ **5-hidroksitriptofan**
- ▶ **Triptofan amino asidinden sentezlenir.**
- ▶ **Seretonin'in öncül maddesidir.**
- ▶ Serotonin, monoamin bir transmitterdir. Merkezi sinir sistemindeki nöronlar ve gastrointestinal bölgedeki enterokromafin hücreleri tarafından sentezlenir.
- ▶ **Ruh halinin, açlığın, vücut sıcaklığının, uykunun ve metabolizmanın düzenlenmesinde görevler yapar.**



TPH: Tryptofan Hidroksilaz

AAAD: Aromatik Amino Asit Dekarboksilaz

- ▶ **3-4-Dihidroksifenilalanin (DOPA),**
- ▶ **Tirozin aminoasidinden sentezlenir ve dopaminin öncülüdür.**
- ▶ Dopa vücutta ve beyinde dopamine çevrilir. Dopamin, beyin sapının üst kısımlarında nörotransmitter olarak görev yapar.
- ▶ Dopaminden türeyen **adrenalin (epinefrin), noradrenalin (norepinefrin)** ve bunların sentezinde ara ürün olan **dopamin, katekolaminler** olarak bilinirler.
- ▶ **Adrenalin ve noradrenalin, böbreküstü bezinin medülla kısmının hormonlarıdır.**



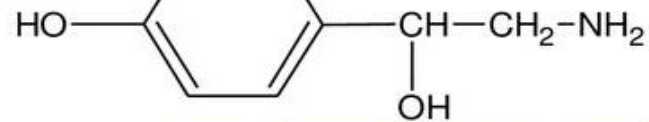
tirozin hidroksilaz



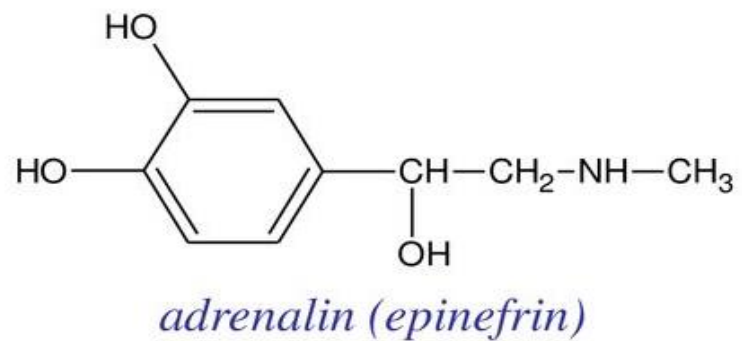
DOPA dekarboksilaz



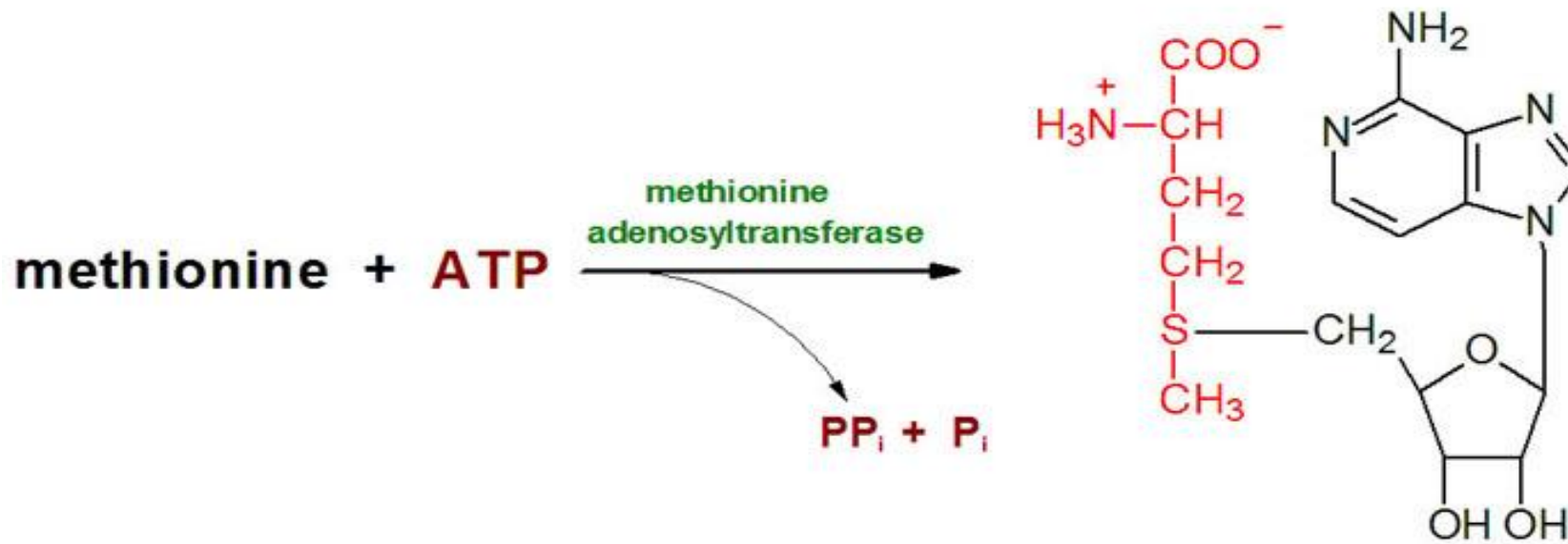
dopamin β hidroksilaz



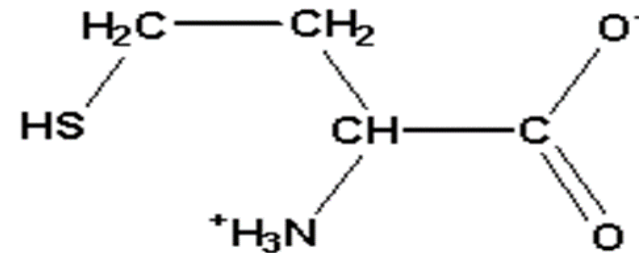
*feniletanolamin-N-metil
transferaz (FNMT)*



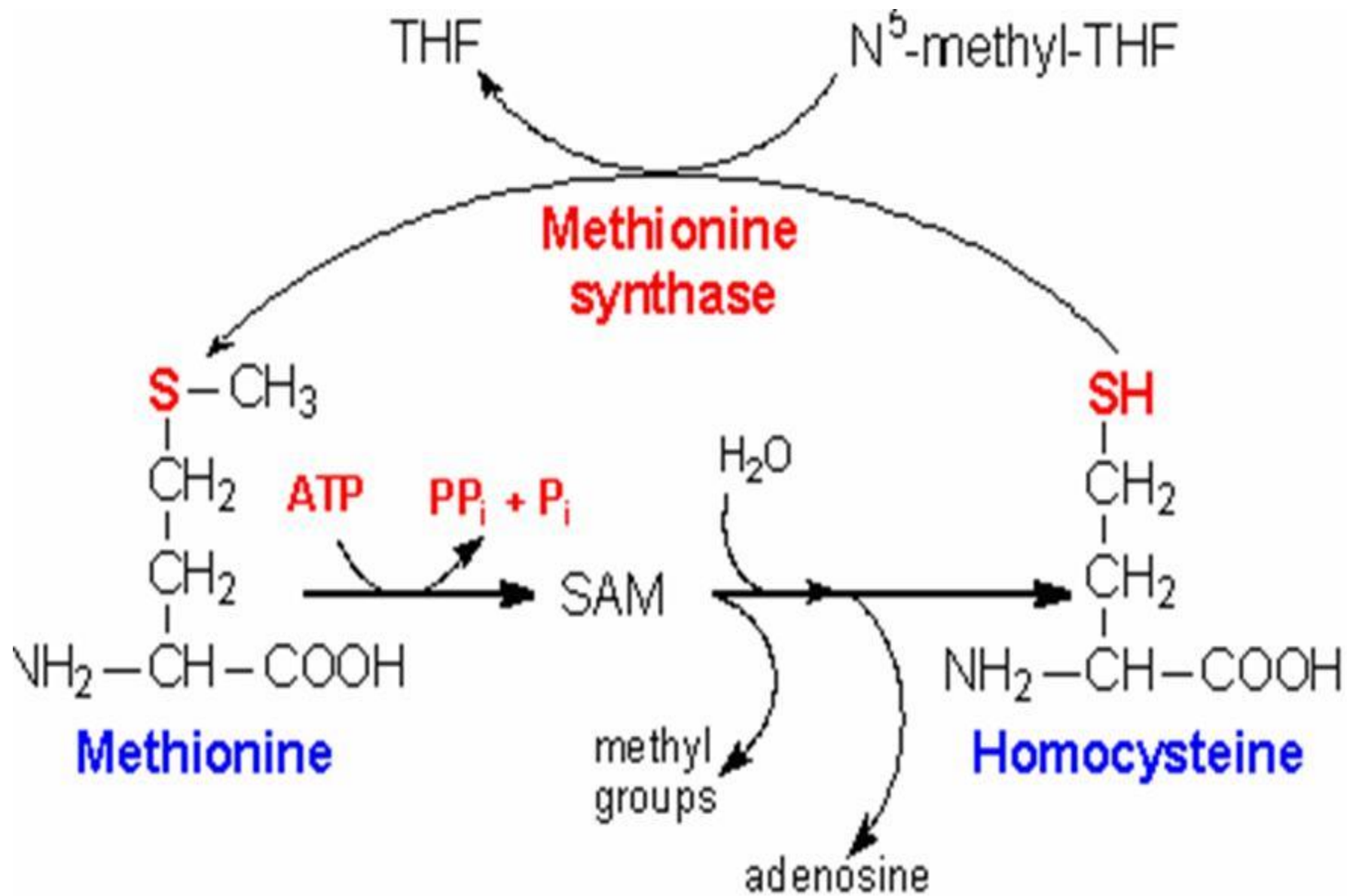
- **S-adenozilmethionin (AdoMet),**
- **Methionin amino asidinden sentezlenir.**
- **Biyolojik sistemlerde metil vericisi olarak görev yapar.**
- **Noradrenalinden adrenalin, fosfatidil etanolaminden fosfatidil kolin oluşması gibi olaylarda gerekli olan metil grubu (-CH₃), methioninin ATP ile aktive edilmiş şekli olan S-adenozilmethioninden (SAM) sağlanır.**



- **Homosistein,**
- Homosistein sistein ve metioninin biyosentezinde ve metioninin yıkımında bir ara üründür.
- Son yıllarda yapılan çalışmalar dolaşım sistemi ile ilgili hastalıklarda homosistein düzeyinin düştüğünü ortaya koymaktadır. Beslenme katkısı olarak folik asit, kobalamin ve piridoksin alınması, kandaki homosistein düzeyinin düşmesine karşı koruyucu etki ortaya koymaktadır. Ayrıca, S-adenozil metiyonin (SAM) üzerindeki metil grubunu diğer bileşiklere transfer ederken de homosistein oluşur.

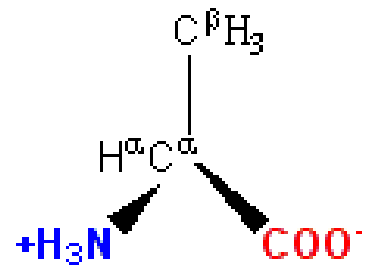


Homosistein

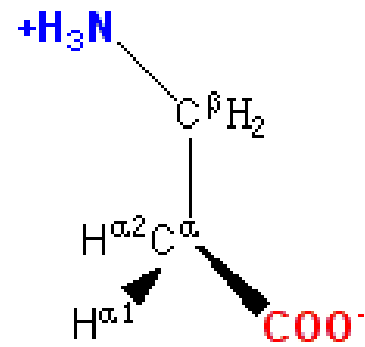


- ▶ Ornitin, Sitrulin ve Arjinino süksinik asit,
- ▶ Ornitin, Sitrulin ve Arjinino süksinik asit üre döngüsünde ortaya çıkan ara metabolitlerdir.
- ▶ Ayrıca sitrulin **L-arginin ve oksijenden**, oldukça karmaşık bir tepkime sonucu önemli bir serbest radikal olan ***nitrik oksit* ($NO^\bullet$)** oluşurken de sentezlenmektedir.
- ▶ Ayrıca ornitin spermin ve spermidin (poliaminler) biyosentezin de kullanılır.

- ▶ 3-aminopropanoik asit (β -alanin),
- ▶ β -alanin'de NH_3 , β pozisyonundaki karbon atomuna bağlanmıştır.
- ▶ Dihidrourasil ve Karnosinin yıkımı sonucu ortaya çıkar.
- ▶ Karnosin, anserin ve pantotonik asidin (vitamin B5) yapısında bulunur.

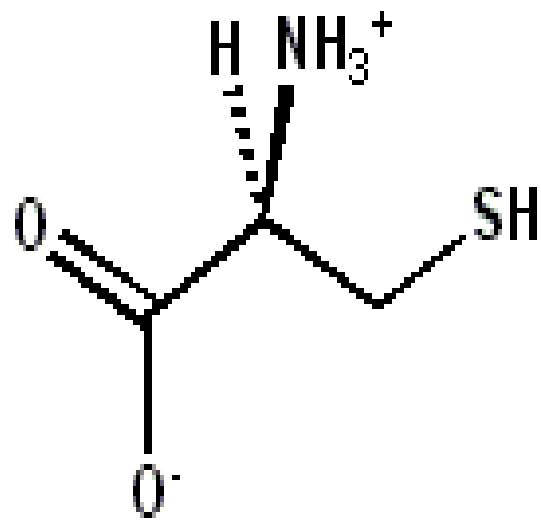


L- α -alanine

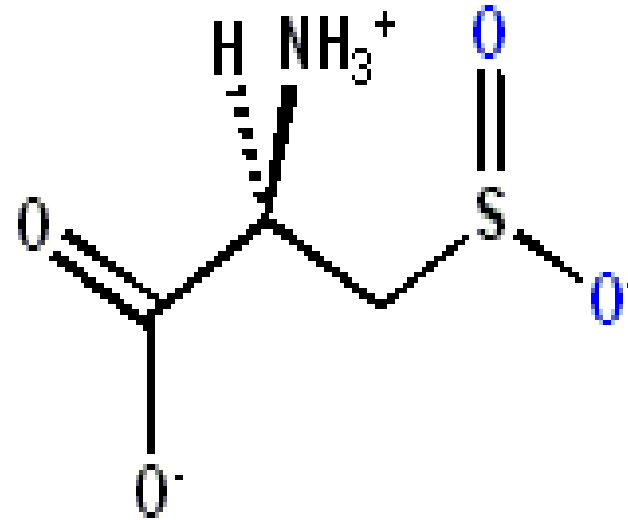
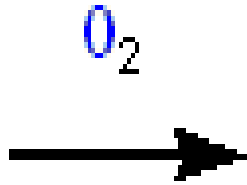


β -alanine

- ▶ **Sistein sülfünik asit,**
- ▶ **Sistein amino asidinden oluşur. Sistein'den taurin oluşumunda ara metabolittir.**
- ▶ Taurin beyin ve sinir sitemindeki kalsiyum ve potasyum dengesinin düzenlenmesine yardımcı rol oynamaktadır.
- ▶ Ayrıca taurin vücuttaki nörolojik fonksiyonları ve nörolojik iletişim mekanizmasını kuvvetlendirir ve düzenler.
- ▶ Beyin hasarından sonra vücutta taurin seviyeleri artırılır bunun nedeni nörolojik olarak koruyucu olması ve nörolojik canlandırıcı etkilere sahip olmasıdır. Safra asitleri ile konjugat oluşturur.



L-cysteine

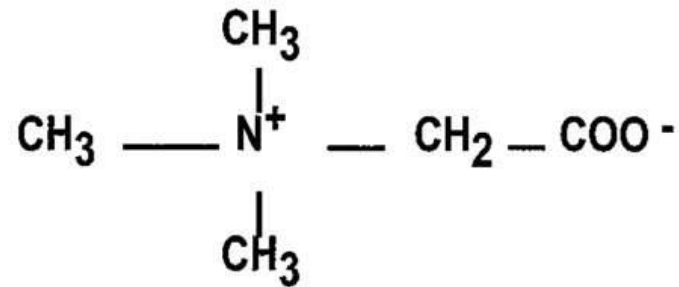


cysteine sulfinic acid

► **Trimetilglisin (Betain),**

Betain'in memelilerde bilinen üç görevi vardır.

- **1-Renal medulla hücrelerinde ve bazı diğer dokularda ekstrasellüler hipertonic dengeyi sağlar.**
- **2-Şaperon proteini gibi denaturasyon koşulları altında proteinlerin stabilitesini sağlar.**
- **3-Biyolojik reaksiyonlar için metil vericisi olarak görev yapar.**



- ▶ N-metilglisin (Sarkozin),
- ▶ *Glisinin metil türevidir. Kas ve vücudun diğer dokularında bulunur.*
- ▶ Sarkozin dehidrogenaz ile glisine dönüştürülebilir.
- ▶ Glisin N-metil transferaz ile de glisinden sarkozin oluşturulur.
- ▶ Glutasyon, kreatin, purinler ve serinin birincil metabolik kaynağıdır.

- ▶ N-formil metiyonin (fMet),
- ▶ Prokaryotik proteinlerin ilk amino asidi, *formil metionin'dir* (fMet).
- ▶ Metionin tRNA'ya bağlandıktan sonra NH₂ grubu formillenerek fMet oluşur.
- ▶ Ayrıca mitokondri ve kloroplast'ın protein sentezinde de önemli bir rol oynamaktadır.

Modifiye Amino Asitler		
Standart AA	Modifiye AA	Bulunduğu protein
Prolin	4-OH Prolin	Kollajen (bağ doku proteini)
Lizin	5-OH Lizin	Kollajen (bağ doku proteini)
4 lizin molekülü	Desmozin	Elastin (bağ doku proteini)
Lizin	6-N-metil lizin	Miyozin (kas proteini)
Lizin	N-Asetillizin	Histon ve tubulin proteinleri
Histidin	3-metilhistidin	Birçok enzim ve kas proteini

Modifiye Amino Asitler

Standart AA	Modifiye AA	Bulunduğu protein
Glutamat	γ -karboksiglutamat	Protrombin (koagölasyon)
Arjinin	N-metilarjinin	Nükleoprotein
Sistein	Selenosistein	Glutasyon peroksidaz enzimi
Serin	O-Fosfoserin	Kazein, birçok enzim

Protein Yapısına Girmeyen Amino Asitler

Amino Asit	Biyolojik Fonksiyonu
T3, T4	Tiroid hormonu
GABA	İnhibitör nörotransmitter
5-OH triptofan	Serotoninin öncülü
DOPA	Dopaminin öncülü
AdoMet	Metil vericisi
Homosistein	AA metabolizmasında ara ürün
Ornitin, sitrülin	Üre döngüsü ara metaboliti
β -Alanin	Pantotenik asidin bileşeni

Protein Yapısına Girmeyen Amino Asitler

Amino Asit	Biyolojik Fonksiyonu
Sistein Süfünik Asit	Sisteinden taurin oluşumunda ara metabolit
Betain	Metil vericisi, şaperon protein, hipertonic denge
Sarkozin	Glutatyon, kreatin, pürinler ve serin kaynağı
fMet	Prokaryotik proteinlerin ilk amino asidi

Amino Asitlerin Reaksiyonları

- ▶ **Karboksil grubu**
 - ▶ - Ester ve amid oluşumu
 - ▶ - Dekarboksilasyon
- ▶ **Amino Grubu**
 - ▶ - Teşhis (Edman ve Sanger reaksiyonları)
 - ▶ - Miktar tayini (Ninhidrin, Şelat oluşumu)
- ▶ **Fonksiyonel gruplar**
- ▶ **Karboksil ve Amino grubu***
 - ▶ - Peptid bağı oluşumu
- ▶ **PROTEİN**

Amino Asitlerin Reaksiyonları

1) Alkollerle reaksiyonları:

- Amino asitlerin karboksil grupları asit varlığında alkollerle ester oluşturabilirler.



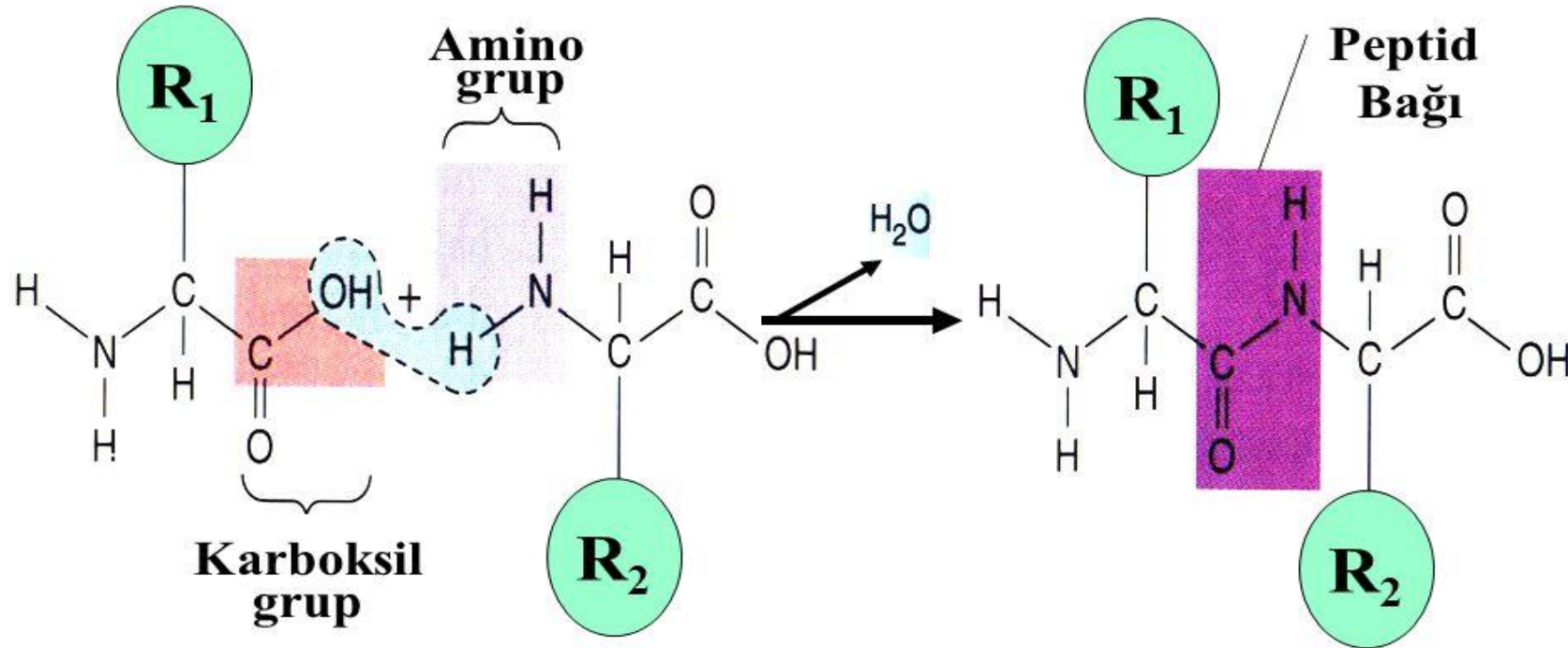
- Bu esterler uçucudurlar.
- Bu özelliklerinden faydalanılarak gaz kromatografide (GC) ayrıştırılabilirler.

Amino Asitlerin Reaksiyonları

2) Peptid bağı oluştururlar

- Amino asit'in -COOH grubu -NH_2 grubuna sahip komşu bir -NH_2 vericisi ile reaksiyona girerek **amid bağı** oluşturabilir.
- Bazı aa'lerin amidleri (glutamin, asparajin, glisinamid, valinamid) çok önemlidir.
- Glisinamid nükleik asitlerdeki purin bazların sentezinde bir ara maddedir. **Glutamin, amonyağın kanda taşıma şeklidir.**

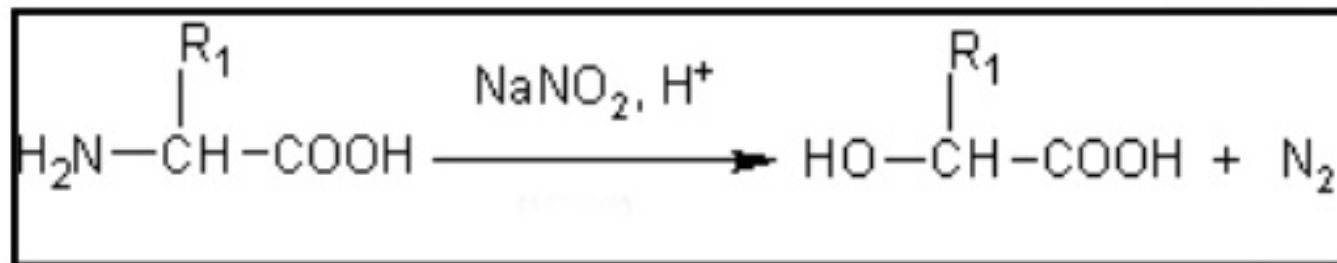
Peptid Bağı Oluşumu



Amino Asitlerin Reaksiyonları

3) Nitröz asitle reaksiyonları (Van Slyke reaksiyonu)

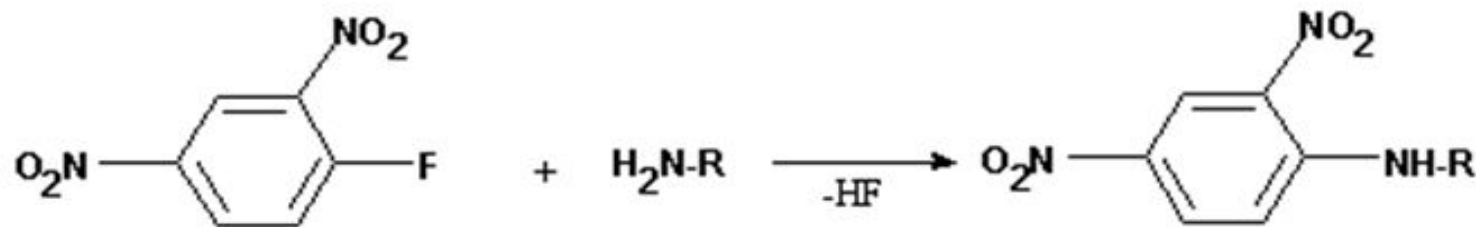
- ▶ Amino asitler nitröz asitle reaksiyona girdiklerinde ortama serbest azot verilir.
- ▶ Bunlar kararlı olmayan diazo ürünleridir. Bu reaksiyondan faydalanarak α -amino gruplarının tayini yapılabilmektedir.
- ▶ Prolin ve hidroksiprolin bu reaksiyonu vermez.



Amino Asitlerin Reaksiyonları

4) 2,4-dinitroflorobenzen reaksiyonu (Sanger tepkimesi)

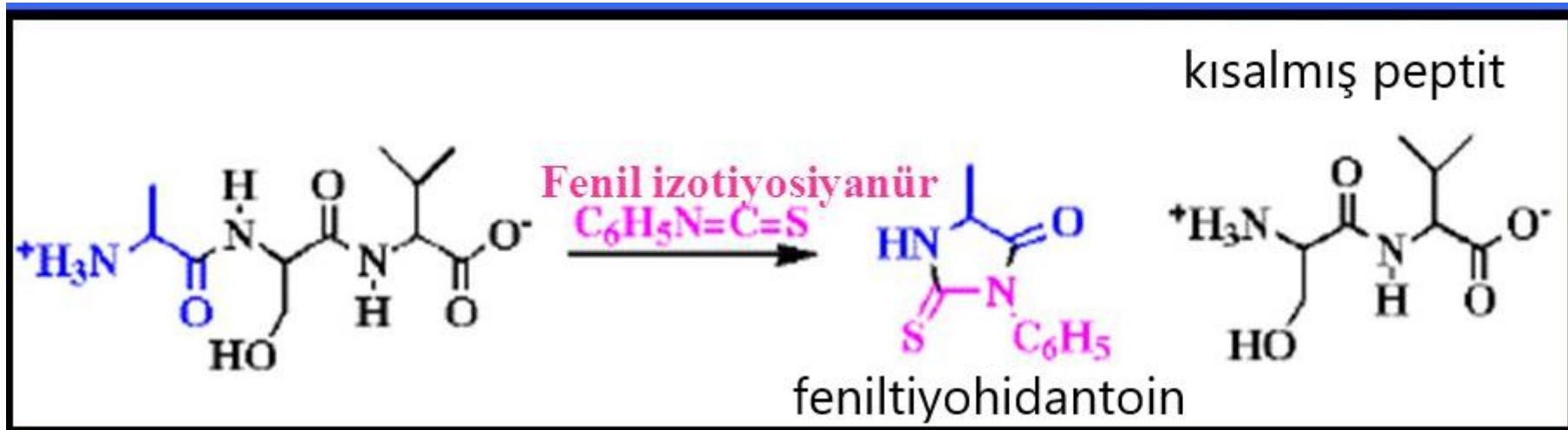
- Amino asitler'in amino grubu 2,4-dinitroflorobenzen ile reaksiyona girerek renkli 2,4-dinitrofenil türevini oluştururlar.
- Bu reaksiyon yardımıyla protein veya peptidlerin terminal amino asitlerin belirlenmesi gerçekleştirilebilir.



Amino Asitlerin Reaksiyonları

5) Edman Reaksiyonu

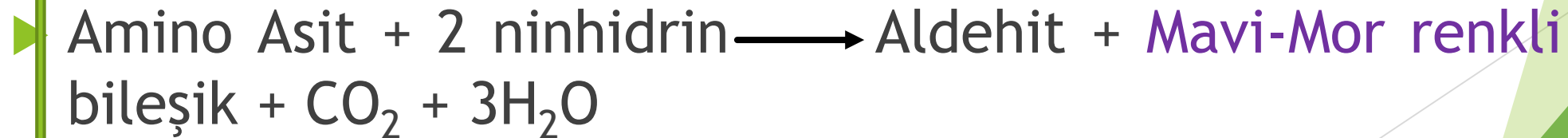
N-terminal amino asit **fenilizotiyosiyanat** ile işleme sokulur ve amino asidin feniltiyohidantoin türevi oluşur. Bu yöntemde N-terminal kalıntı ayrıldıktan sonra peptit zinciri sağlam kalır. İşlem devam ettirilerek amino asit dizisi ortaya konur.



Amino Asitlerin Reaksiyonları

6) Ninhidrin reaksiyonu

- ▶ Amino asitler sarı renkli ninhidrin ile ısıtıldığında, amino asitlerden CO_2 ayrılarak amin grubu ile ninhidrin arasında **mavi-mor renkli bir kompleks** oluşur.
- ▶ Ninhidrin reaksiyonu amino asit kromatoğrafisinde ve kantitatif ölçümlerde kullanılır.

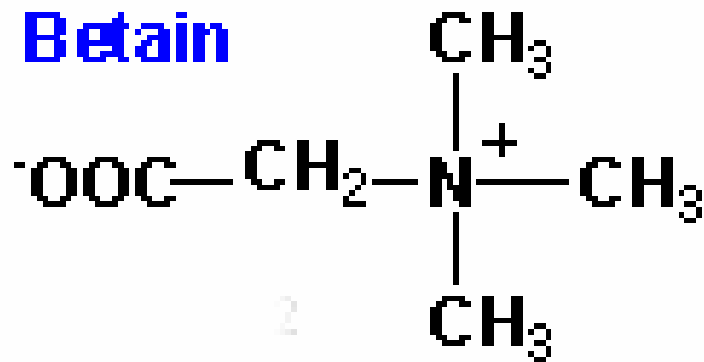


Amino Asitlerin Reaksiyonları

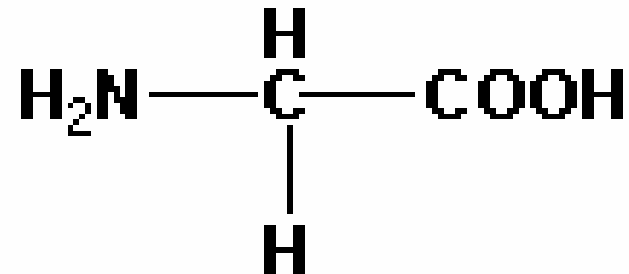
7) Metilleşme reaksiyonları

- Amino asitlerin metilleşmesiyle oluşan türev maddeler biyolojik reaksiyonlarda metil verici kaynak olarak kullanılır.

Betain



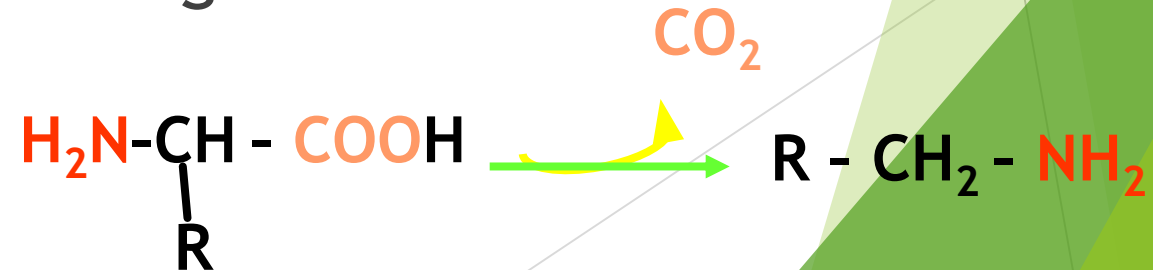
Glycin



Amino Asitlerin Reaksiyonları

8) Dekarboksilasyon

- ▶ Amino asitlerden kuvvetli bazik ortamlarda bir mol CO_2 açığa çıkar ve **biyojen aminler** oluşur.
- ▶ **Örneğin** Histidin dekarboksilasyonla Histamin'e dönüşür.
- ▶ Histamin alerjik reaksiyonlarda görev yapmakla birlikte hayvanlarda mide salgısını artırıcı bir hormon olarak da iş görür.



Amino Asitlerin Reaksiyonları

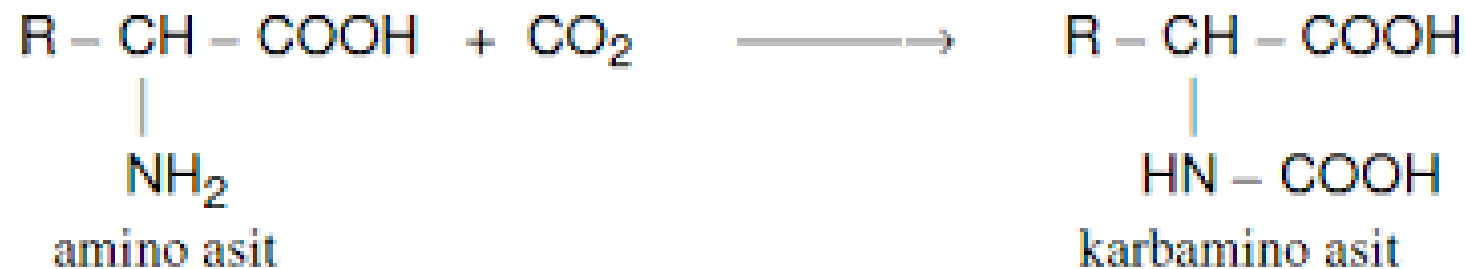
- ▶ Amino asitlerin karboksil grubundan karbondioksit çıkmasıyla oluşan başlıca biyojen aminler;
- ▶ Histidinden **histamin**,
- ▶ Lizinden **kadaverin**,
- ▶ Ornitinden **putressin**,
- ▶ Tirozinden **tiramin**,
- ▶ Triptofandan **triptamin**

Amino Asitlerin Reaksiyonları

9) CO₂ ile reaksiyonları

- Bu reaksiyon sonucu karbamino grupları oluşur. Bu olay hemoglobindeki amino grupları ile CO₂ arasında da oluşmakta ve CO₂ in akciğerlere taşınmasında rol oynamaktadır.

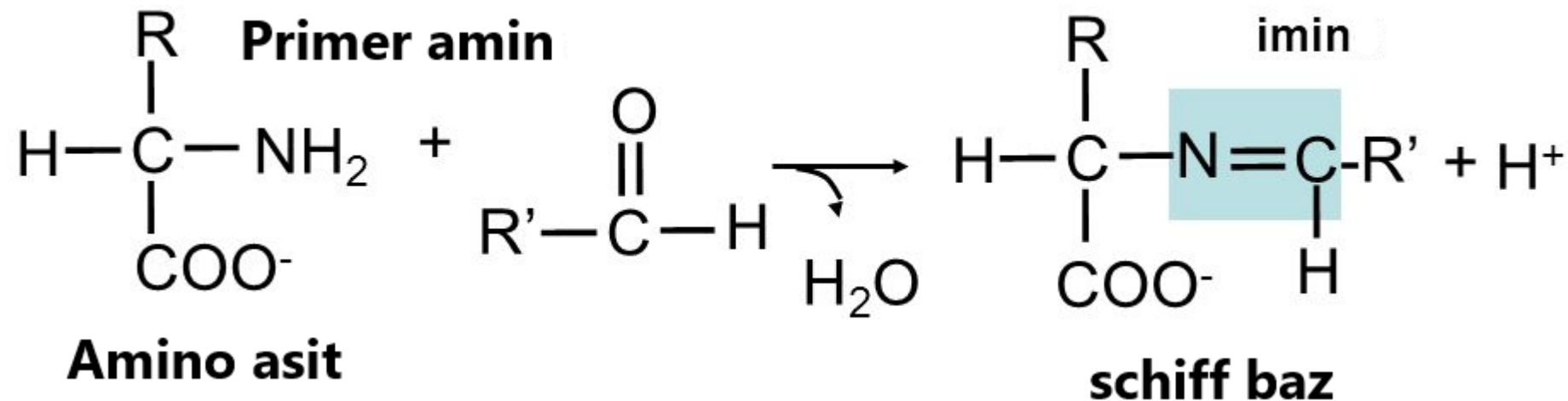
Karbamino asit reaksiyonu



Amino Asitlerin Reaksiyonları

10) Schiff bazı oluşturma

- Amino asitlerin aldehitlerle reaksiyonu sonucu Schiff bazı ($-N=CH-$) oluşur. **Schiff bazların antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri vardır.**



Amino Asitlerin Reaksiyonları

- ▶ 10) Aromatik Asitlere Amino Asitlerin Bağlanması
- ▶ Glisin benzoik asit ile birleşerek hippürik asit oluşur. Karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılır.

Aromatik asitlere bağlanması



Benzoil klortır

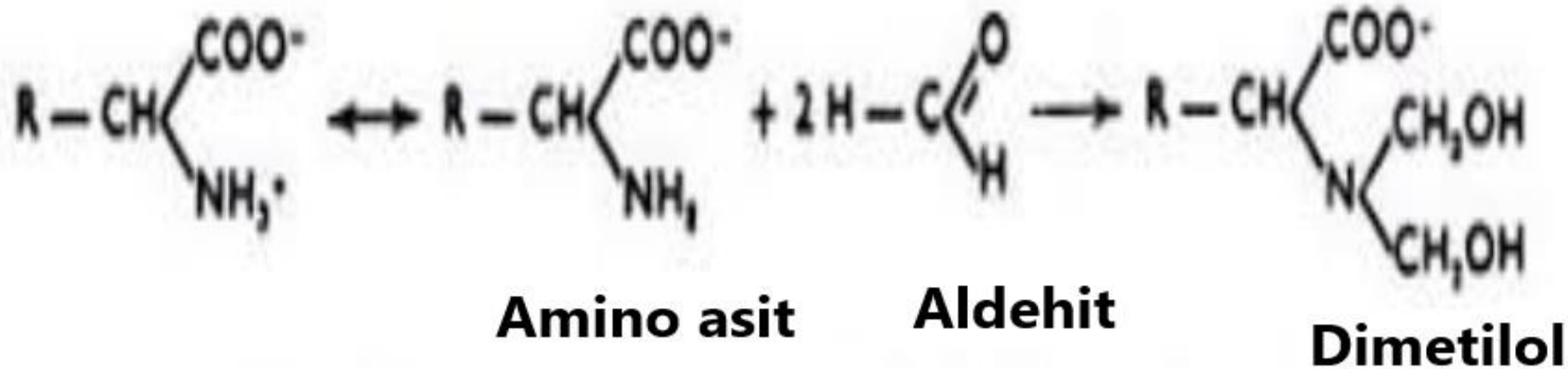
Glisin

Benzoilglisin (Hippurik asit)

- ▶ Böylece zararlı maddelerin organizmadan atılması sağlanır.
- ▶ Hippurik asit, ot yiyen hayvanlarda üreden sonra idrarla atılan en önemli azotlu maddedir;
- ▶ Benzol türevleri organizmada benzoik asite dönüşebildiklerinden ve bitkiler benzol türevleri yönünden zengin olduklarından bitkisel besinlerle beslenmede, hippurik asit atılımı yüksek düzeyde olur.

Amino Asitlerin Reaksiyonları

- 11) Amino asitler, nötral veya hafif alkalik çözeltilerde formaldehit ile reaksiyona girerek mono- veya dimetilol türevleri meydana getirirler. Bu tepkime *Sörensen titrasyonu* olarak bilinir.

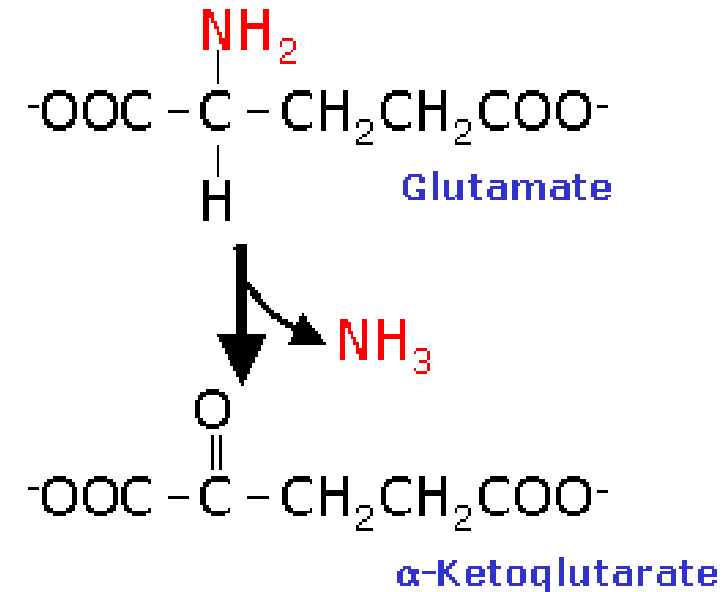
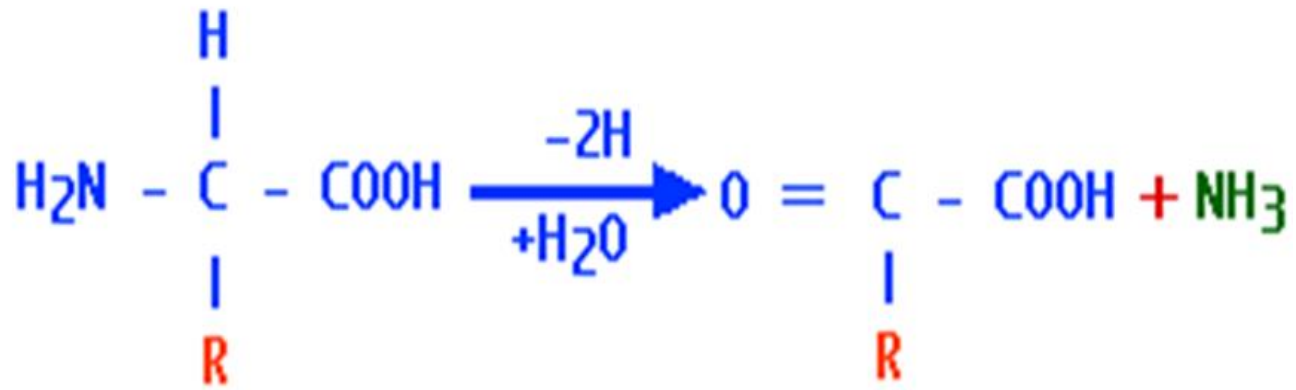


Amino Asitlerin Reaksiyonları

- ▶ Patolojide doku örneklerinin ve anatomi çalışmalarında kadavraların formaldehit ile sertleşmesinin nedeni bu reaksiyondur.
- ▶ Amino asit miktar tayininde de formaldehit reaksiyonundan yararlanılır.

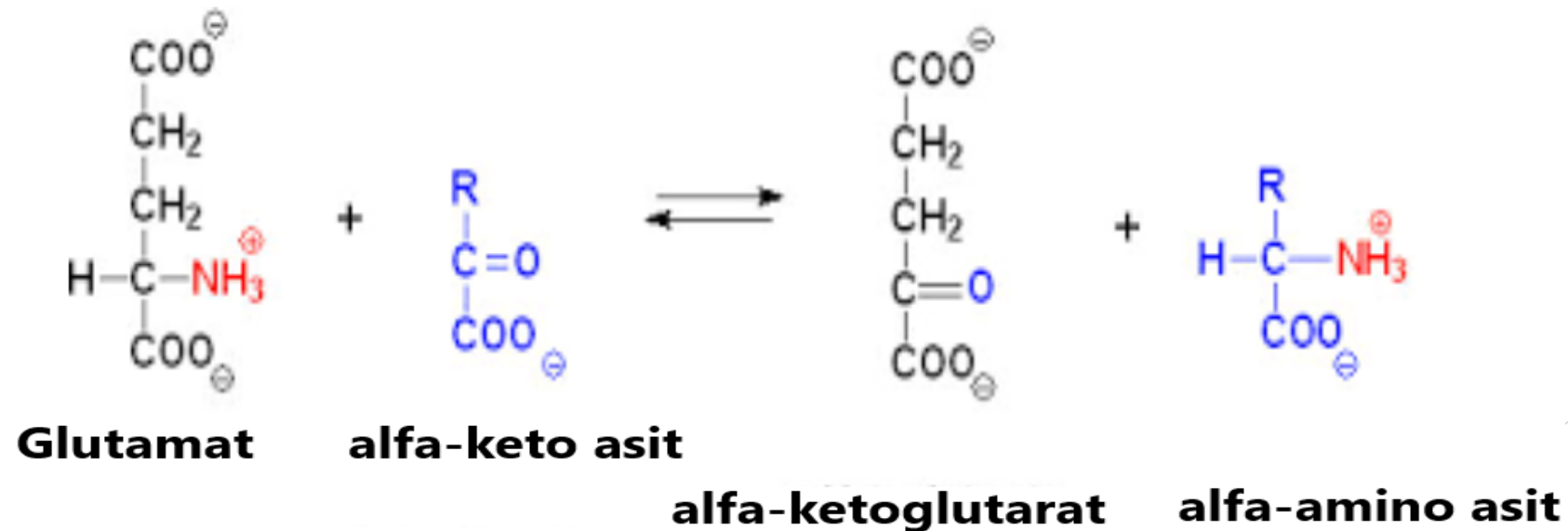
Amino Asitlerin Reaksiyonları

- 12) Deaminasyon, Amino asitlerin deaminasyon ile α -keto asitler oluşur. Amino asit metabolizmasında enerji üretimi bu reaksiyonla başlar.



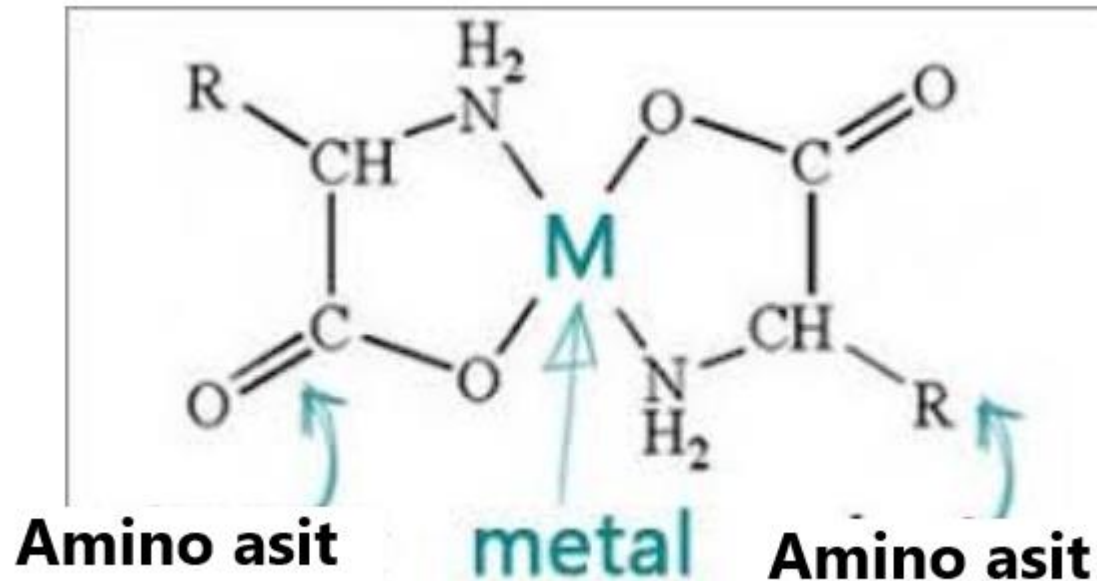
Amino Asitlerin Reaksiyonları

- 13) Transaminasyon, amino asitlerde amino grubu katalitik olarak bir alfa-keto asit üzerine transfer edilebilir ve böylece yeni bir amino asit oluşur:



Amino Asitlerin Reaksiyonları

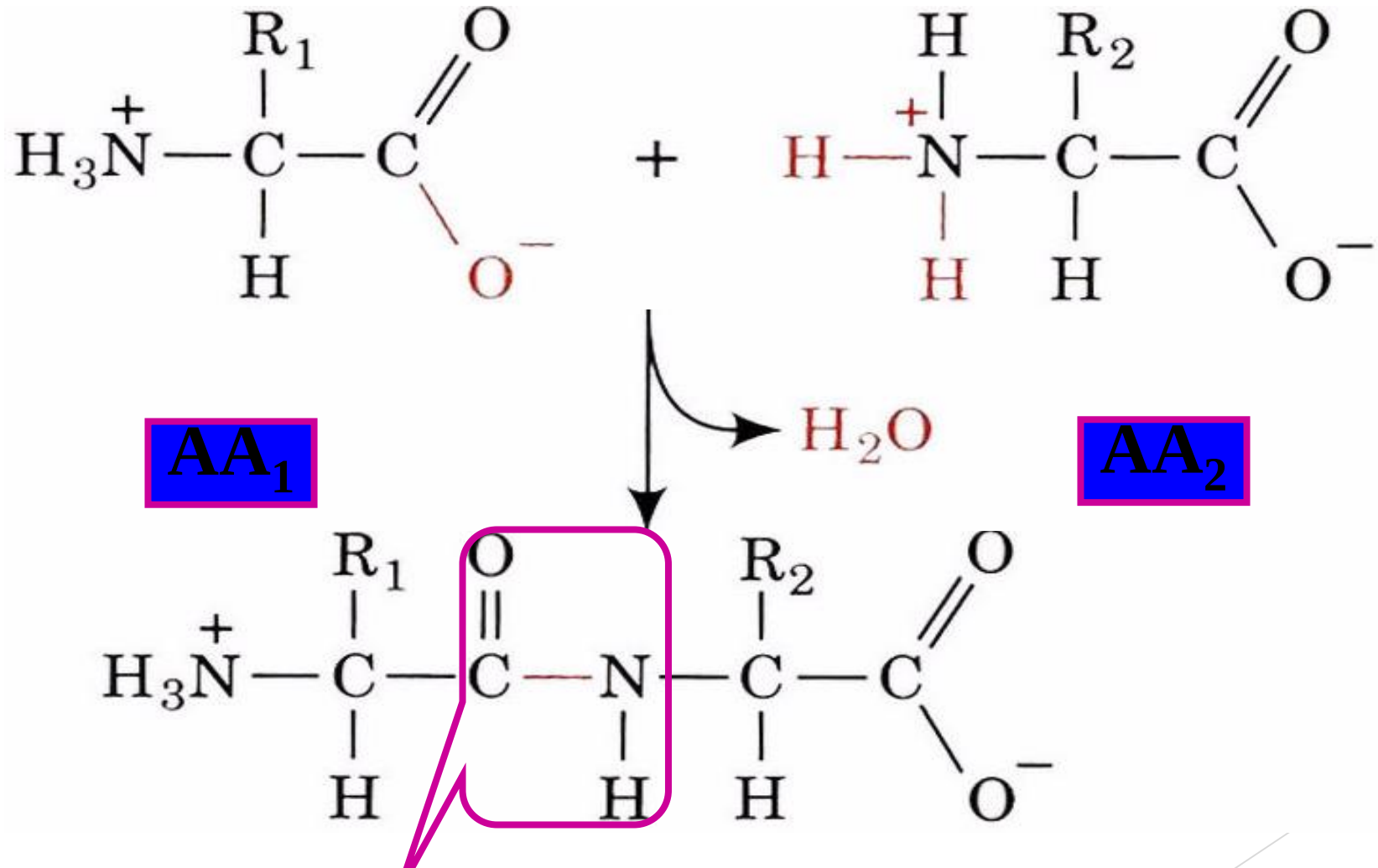
- 14) Amino asitlerin amino grupları, karboksil grupları ve varsa -SH grupları, Cu^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} gibi birçok ağır metal iyonlarıyla kompleks klatlar (selatlar) olustururlar:



Peptitler ve Peptit Bağları

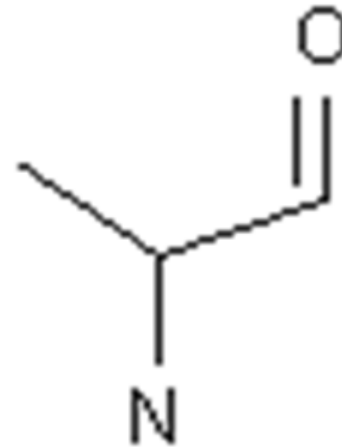
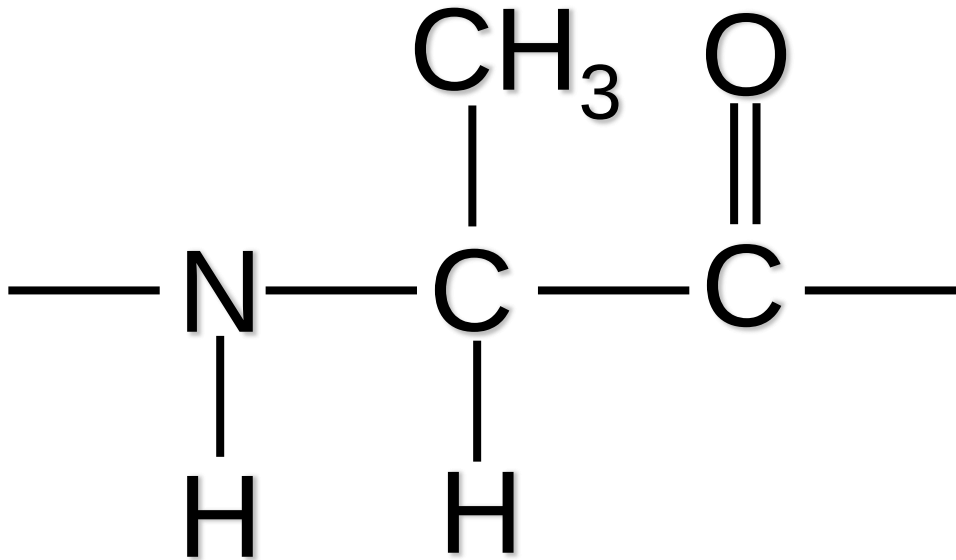
- ▶ Amino asitler, bir amino asidin α -karboksil grubu ile diğer bir amino asidin α -amino grubu arasında kurulan bir amit bağı ile, birbirlerine kovalent olarak bağlanabilirler. Bu bağ çoğunlukla **peptit bağı** olarak adlandırılır.
- ▶ Amino asit sayısına göre, dipeptid, tripeptid, hekzapeptid, oligopeptid, polipeptid şeklinde ifade edilir.

Peptit Bağı Oluşumu



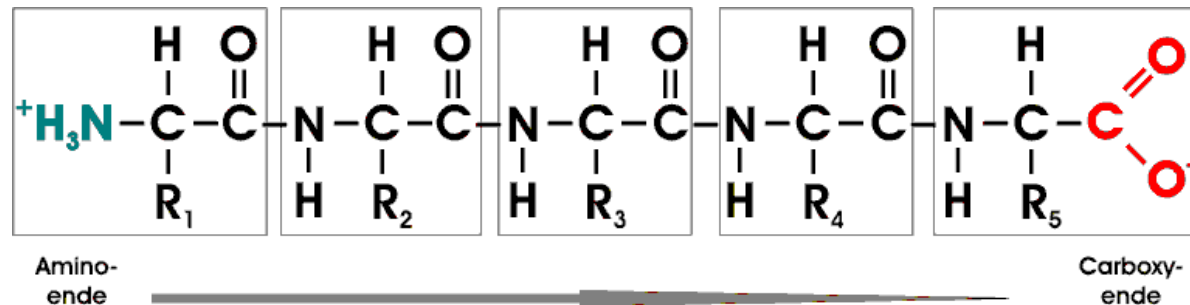
Peptid Bağı

- Proteinin yapısında yer alan her bir amino aside amino asit kalıntısı amino asit bakiyesi (“residue”) denir.



Alanil
[Ala]

- Birkaç (10'a kadar) amino asit kalıntısından oluşan zincirlere **OLİGOPEPTİT**ler denir.
- Zincir çok uzunsa **POLİPEPTİT** olarak adlandırılır.
- Oligopeptit ve polipeptitlerin büyük bir kısmında bir uçta reaksiyona girmemiş bir amino grubu (**amino ucu, N-ucu**), diğer uçta ise reaksiyona girmemiş bir karboksil ucu (**karboksil ucu, C-ucu**) bulunur.



PEPTİTLERİN KISA YAZILIŞI VE ADLANDIRILMASI

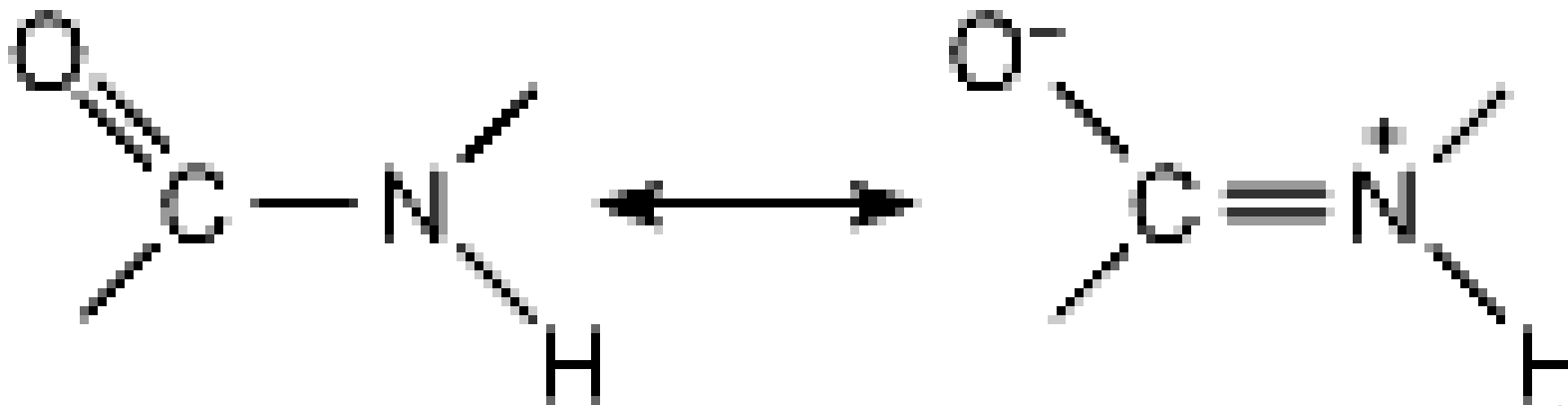
- ▶ Üç harfli kısaltma ile (Glu-Gly-Ala-Lys)
- ▶ Tek harfli kısaltma ile (EGAK)
- ▶ Peptid zincirlerinin aminoasit bileşenlerinin okunmasına amino ucundan başlanır ve her amino asitin sonuna **il eki** getirilir ve karboksil ucundaki aynen okunur.
- ▶ NH_2 - (Ala-Gly-Tyr-Leu)- COOH tetrapeptidini isimlendirirsek
 - ▶ “Alanil- glisil-tirozil-lösin”
- ▶ Bir protein zinciri üzerinde amino asitler arasında peptid ve disülfid bağlarından başka kovalent bağlanma yoktur.

Peptit Bağının Özellikleri

- ▶ Protein polimerinin omurgasını oluşturan kovalent bir bağdır.
- ▶ Peptit bağı oluşumunda enerji harcanır.
- ▶ Peptit bağı kısmen çift bağ karakterindedir. Tek bağdan kısa, çift bağdan uzundur.
- ▶ Karbon-Azot arasındaki bu bağdan dönüş (rotasyon) olmaz.
- ▶ Peptit zincirinde belli, bir açıyla mümkün olan dönüşler $\alpha\text{C-C}$ ve $\alpha\text{C-N}$ bağlarından olur.

Peptit Bağının Özellikleri

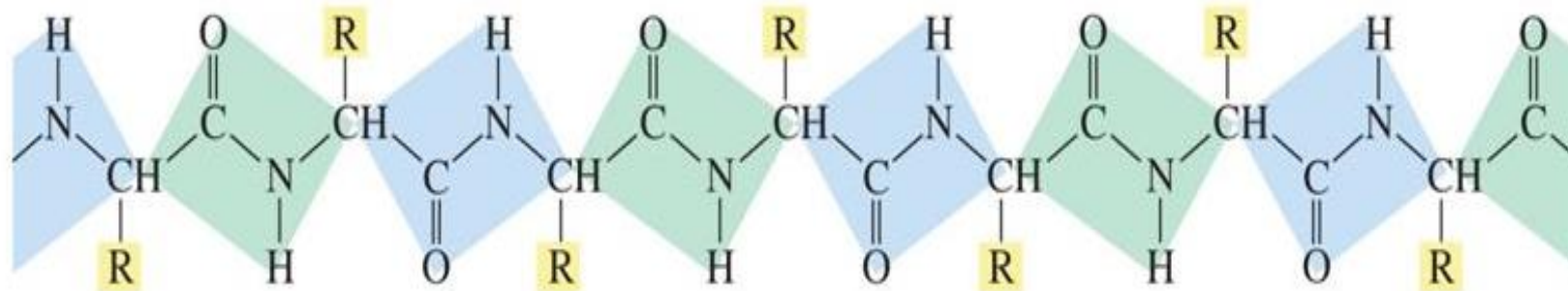
- -C=O ve -N-H bağları hemen hemen paralel konumdadır ve C, O, N, ve H atomları genellikle eş düzlemlidir. Bu nedenle bu bağ, rezonans hibritleri nedeniyle çift bağ karakterindedir.



Rezonans hibritleri

Peptit Bağının Özellikleri

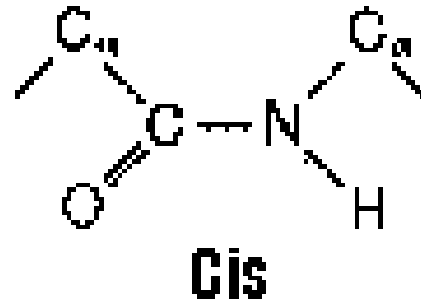
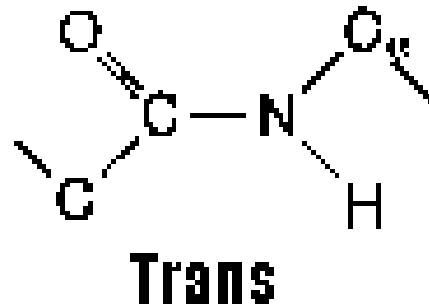
- Çift bağların eksen etrafında dönmeleri sınırlı olduğundan, peptit bağı oluşumuna katılan grupların atomları (3C, O, N ve H atomları) bir düzlemde bulunurlar; peptit bağı, **rijit ve düzlemseldir**:



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Peptit Bağının Özellikleri

- Eş düzlemlı olmalarına rağmen, bağın çift bağ karakteri nedeniyle bağlı grupların serbest rotasyon olasılığı düşüktür. Dolayısıyla, peptit bağındaki gruplar için iki farklı yerleşim söz konusudur:



- ▶ Cis şeklinde α -C atomlarına bağlı R grupları yerleşimsel olarak üst üste gelip çıkışacağından trans şekli genellikle tercih edilir.
- ▶ **Sadece Prolin'in yaptığı peptit bağı hariç!** Bu bağda cis formu da görülür.
- ▶ **Trans:cis oranı 4:1'dir.**
- ▶ Peptit bağlarının hidrolizi ekstrem koşullarda veya katalizör varlığında gerçekleşir.
- ▶ Genel olarak 6M HCl ile kaynatma! Tüm peptit bağları parçalanır!
- ▶ Daha özgül bir kataliz: **PROTEOLİTİK ENZİMLER (PROTEAZLAR)** ile parçalama!
- ▶ Belli bağları kesen pek çok proteaz vardır.

Fizyolojik Etkiye Sahip Peptitler

► Dipeptitler:

- Karnozin (**alanil histidin**), beyin ve kas dokusunda nörotransmitter.
- Anserin (**metil karnozin**), beyin ve kas dokusunda nörotransmitter.
- Aspartam (**N-(L- α -Aspartil)-L-fenilalanin metil ester**, tatlandırıcı)

► Tripeptitler:

- Glutatyon (GSH; GSSG, **γ -glutamil sisteinil glisin**)

Fizyolojik Etkiye Sahip Peptitler

- ▶ Glutasyon, bütün canlı hücrelerin temel bileşiklerinden biridir. Glutasyonun en önemli özelliği, indirgeyici özelliğidir; bu özellik, yapısındaki sistein tarafından sağlanan sülfhidril (tiyol) grubu vasıtasıyla gösterilir. Glutasyon, bir bileşiği indirgediğinde kendisi oksitlenir.
- ▶ Redükte (indirgenmiş) glutasyon, **GSH** şeklinde gösterilir; okside (yükseltgenmiş) glutasyon, **GSSG** şeklinde gösterilir.

Fizyolojik Etkiye Sahip Peptitler

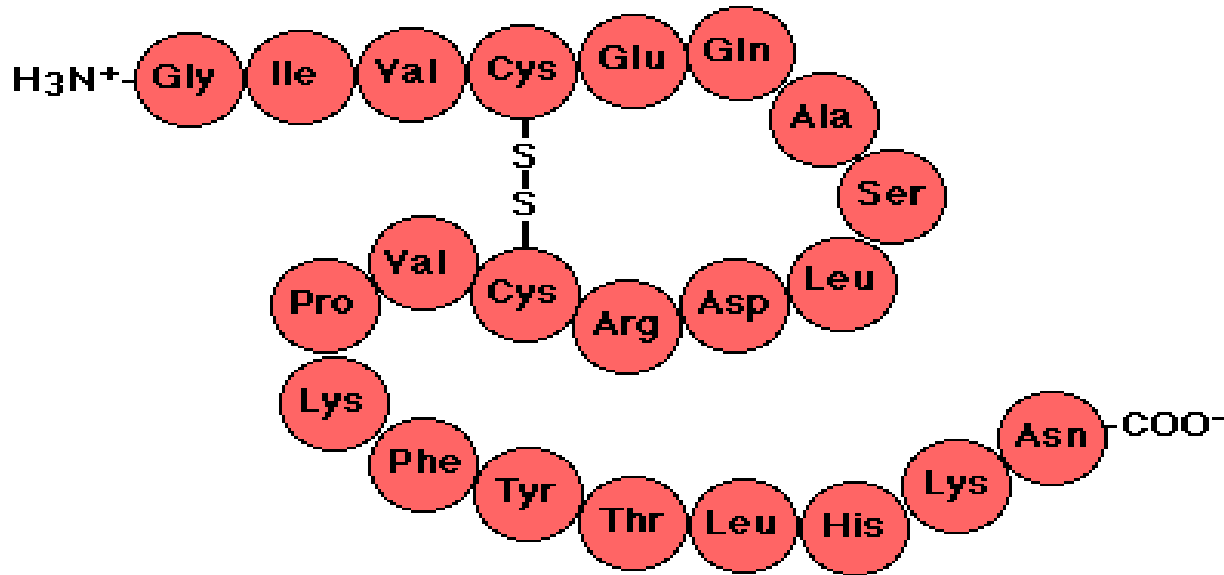
- Önemli bir indirgeyici ajan ve antioksidan olan glutatyon, hücrenin oksidoredüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır. Glutatyon, proteinlerdeki sülfhidril (tiyol, -SH) gruplarının korunması ve amino asitlerin hücre içine taşınmasında rol oynar.

Fizyolojik Etkiye Sahip Peptitler

- ▶ **Pentapeptitler:** Metiyonin enkefalin, (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met), Lösin enkefalin, (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu)
- ▶ **Nonapeptitler:** Oksitosin ve vazopressin (antidiüretik hormon, ADH)
- ▶ Oksitosin ve vazopressin (antidiüretik hormon, ADH), hipotalamusta sentezlenirler, aksonlar boyunca hipofizin arka lobuna taşınır ve burada depolanırlar. Her ikisi de düz kasların kasılmasını uyarır; oksitosinin etkisi uterusda daha belirgindir ve doğumun başlatılması için kullanılabilir. Vazopressinin ayrıca böbreklerde suyun geri emilmesini artırıcı rolü vardır.

Proteinler

- Proteinler, amino asitlerin belirli türde, belirli sayıda ve belirli diziliş sırasında karakteristik düz zincirde birbirlerine kovalent bağlanmasıyla oluşmuş polipeptitlerdir. Amino asitlerin polimerleridirler.



Proteinler

- ▶ Protein zinciri aminoasitlerin birleşmesiyle meydana gelir. Ancak yalnızca aminoasitlerden meydana gelen bir protein molekülü her zaman biyolojik aktivite göstermeyebilir.
- ▶ Biyolojik fonksiyonunu yerine getirebilmek için bazen amino asit yapısında olmayan metal iyonları, karbonhidratlar, lipidler, koenzimler, porfirin halkaları, gibi kimyasal birimlerle birleşir, bazende birden fazla polipeptid zinciri biraraya gelerek belirli bir biyolojik görevi üstlenirler.

Proteinlerin Yapılarındaki Bağlar

- **Kovalent bağlar**

 - Peptit bağları

 - Disülfid bağları

- **Kovalent olmayan bağlar**

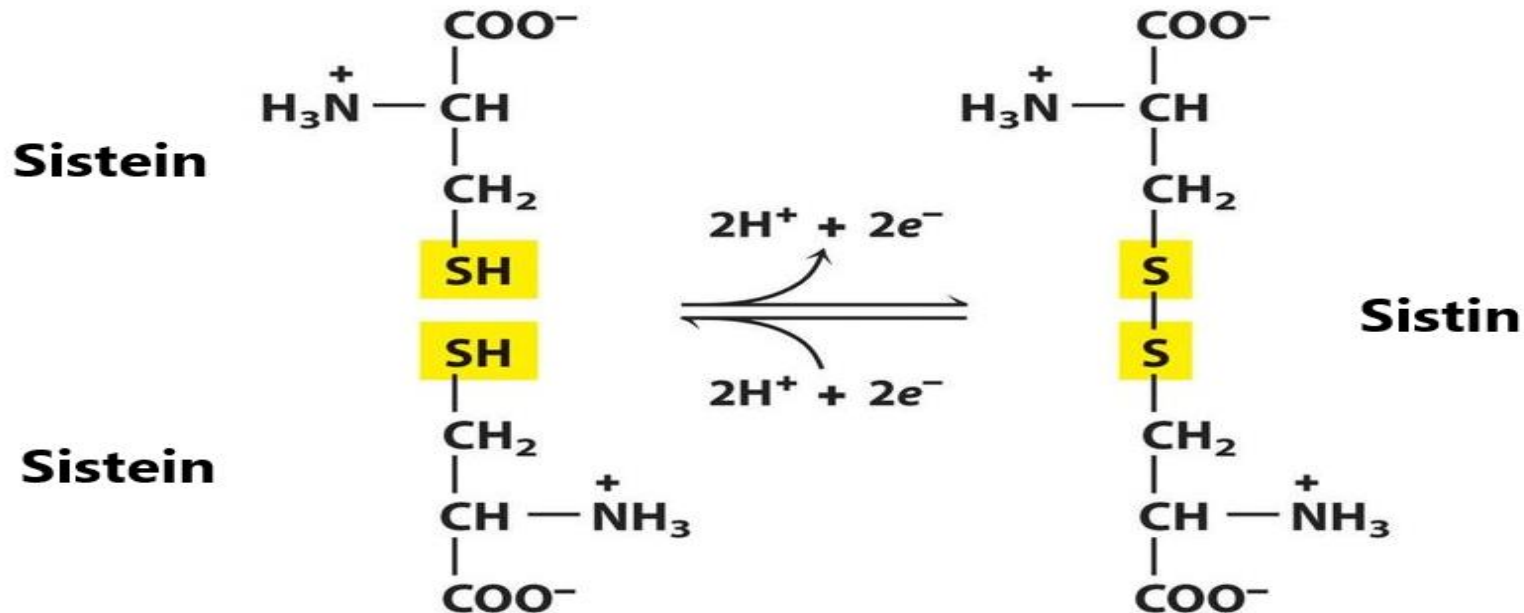
 - Hidrojen bağları

 - İyon bağları

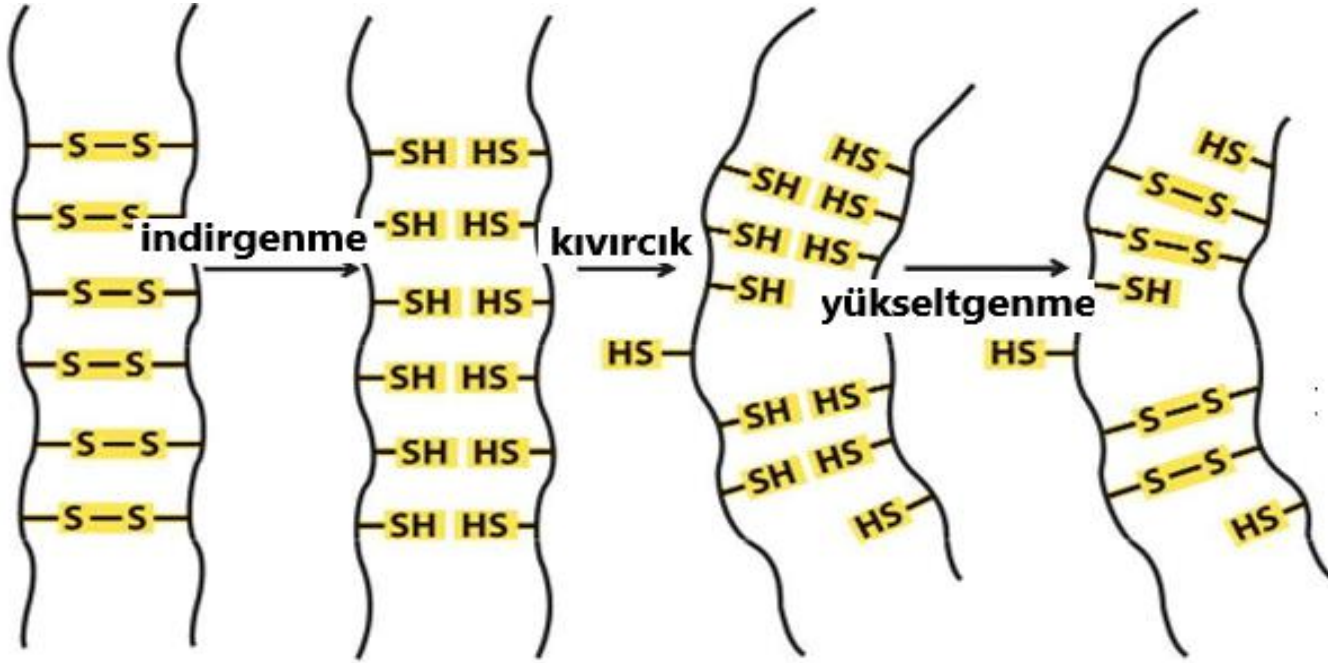
 - Hidrofob bağlar (apolar bağlar)

Proteinlerin Yapılarındaki Bağlar

- **Disülfid Bağları:** İki sistein kalıntısı arasında, sülfhidril (tiyol, -SH) gruplarının H kaybetmeleri sonucu oluşan S-S bağlarıdır. Bir proteindeki alt birimler genellikle disülfid bağıyla bir arada tutulur. Disülfid bağı alt birim içinde de olabilir.



- Saçtaki proteinler disülfid bağı içerir. Bağı kopar, şekil ver ve bağı tekrar oluştur. Saçınıza perma yaptırdığınızda sırasıyla bu işlemler yapılır.



Bir molekül H aldıkça indirgenir; oksijen aldıkça yükseltgenir.

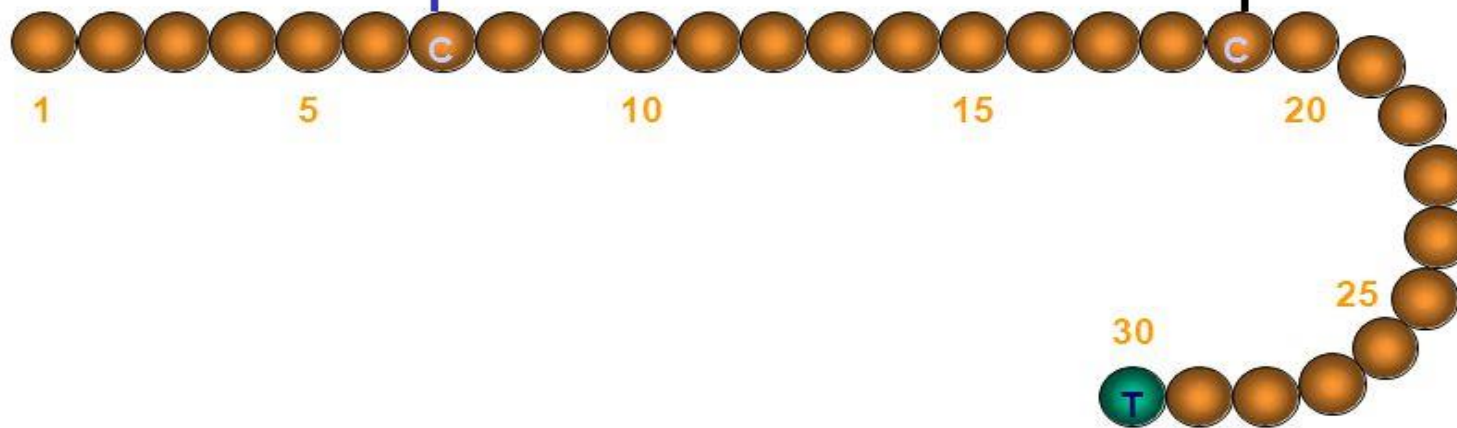
- ▶ Disülfid bağlarının bir protein molekülünün şeklinin oluşmasında ve korunmasında önemli etkisi vardır.
- ▶ Disülfid bağları, bir polipeptit zinciri içerisinde kurulabilir veya çeşitli polipeptit zincirlerinin birbirine bağlanmasını sağlayabilir.
- ▶ Disülfid bağları,
- ▶ ribonükleaz, oksitosin ve vazopressinde aynı polipeptit zincirinde bulunur;
- ▶ insülinde ise iki ayrı polipeptit zincirini birbirine bağlar.

İnsülin

A Zinciri

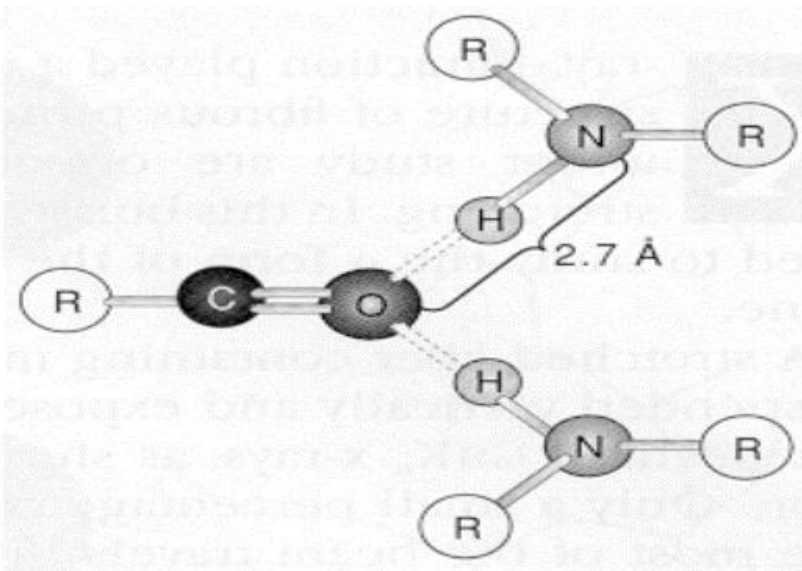


B Zinciri



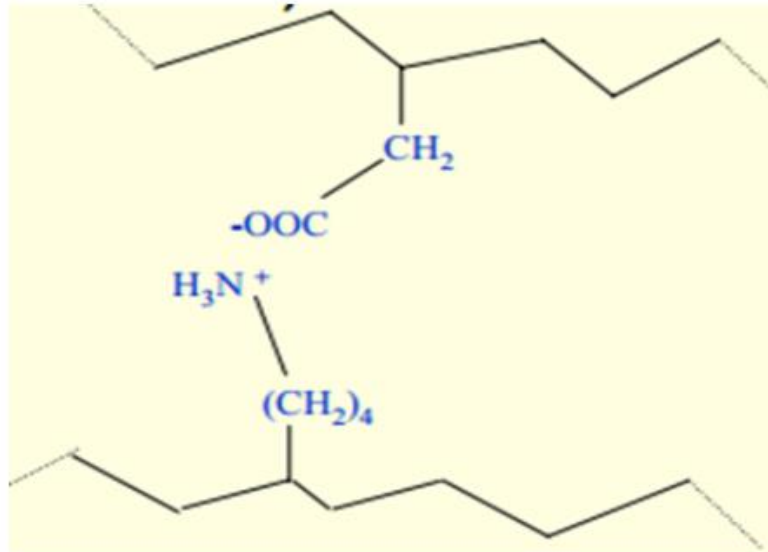
Proteinlerin Yapılarındaki Bağlar

- **Hidrojen bağları:** Polipeptit zinciri oluşturan peptit bağlarındaki rezonans durumundan dolayı, oksijenlerin keto gruplarından daha negatif, azotların ise pozitif özellik taşımasının sonucu olarak, **bir polipeptit zincirdeki peptit düzleminde bulunan oksijen atomu ile bir başka peptit düzlemindeki azot H'ini arasında**, hidrojen köprüsü şeklinde ($C=O\cdots H\cdots N$) oluşan bağlardır.



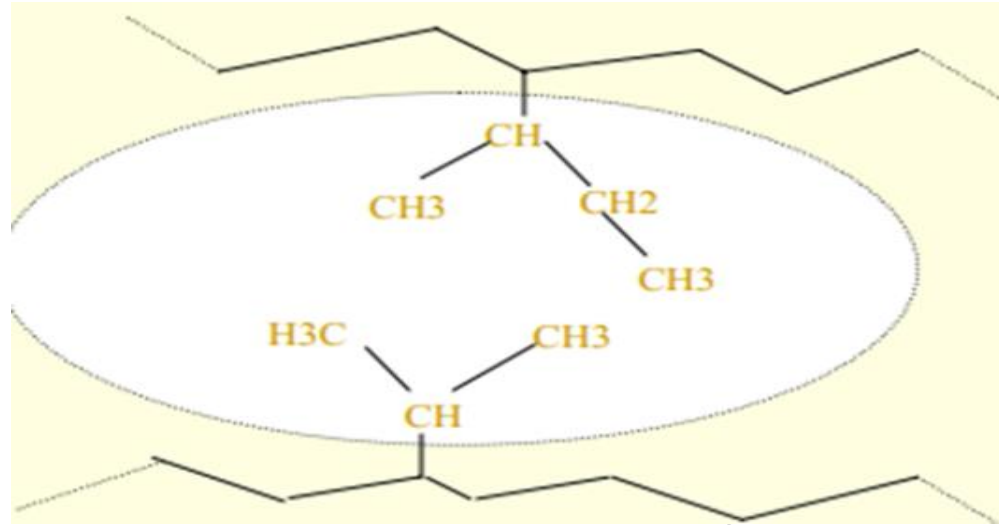
Proteinlerin Yapılarındaki Bağlar

- **İyon bağları:** Polipeptit zincirlerindeki asidik ve bazik amino asit kalıntılarının fonksiyonel gruplarının fizyolojik pH'da tamamen veya kısmen iyonlaşmış halde bulunmalarının sonucu olarak, **elektrostatik çekim kuvveti** ile ($\text{COO}^- \cdots \cdots \text{H}_3\text{N}^+$) oluşan bağlardır.



Proteinlerin Yapılarındaki Bağlar

- **Apolar bağlar (hidrofob bağlar):** Polipeptit zincirindeki amino asit kalıntılarının metil grubu, alifatik grup, siklik grup gibi apolar kısımlarının birbirlerine yeter derecede yakın olmaları halinde geçici bir polarite göstermelerinin sonucu ortaya çıkan ve **Van der Waals-London çekme kuvveti** diye bilinen zayıf çekme kuvveti ile ($\text{CH}_3\cdots\text{CH}_3$) oluşan bağlardır.

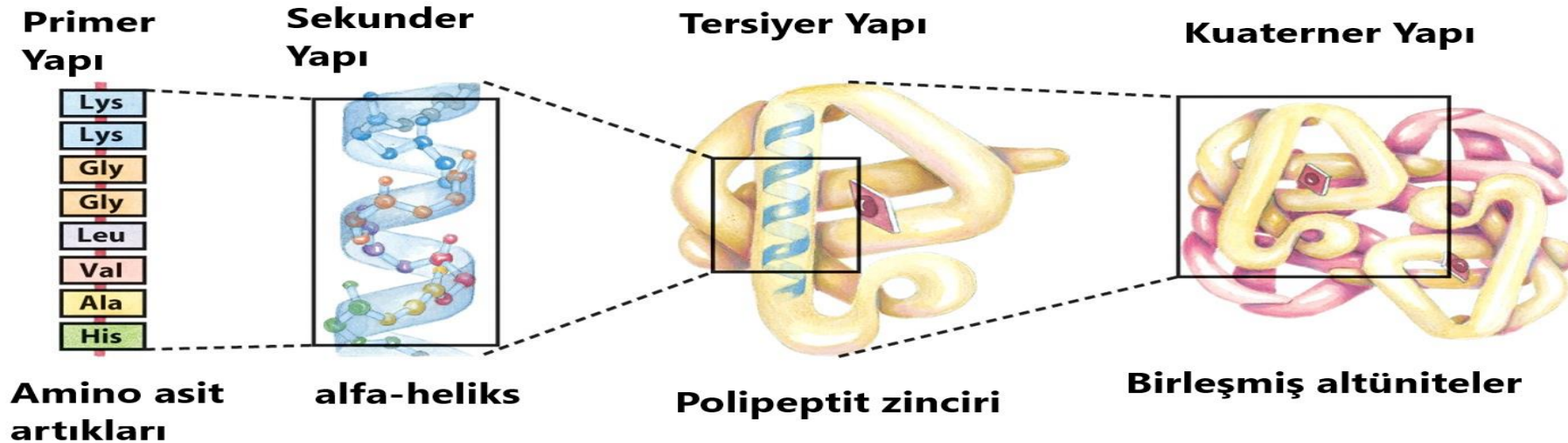


Proteinlerin Yapılarındaki Bağlar

- ▶ Hidrofobik etkileşimler gerçek bağ değildirler; elektron paylaşımı yoktur. **Hidrofobik etkileşimler, proteinlerin iç kısımlarının kararlı olarak devamlılığının sağlanmasında rol oynar.**
- ▶ Proteinlerin yapısında itici güçler de bulunmaktadır: 1) Aynı yükü taşıyan gruplar arasında, iyonik güçlerin tersi olan, elektrostatik itme olur.
- ▶ 2) Çok yakın duran atomlar arasında Van der Waals itici güçleri vardır.

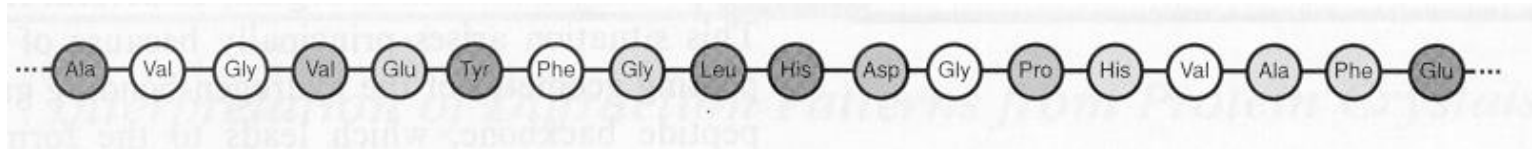
Protein moleküllerinin yapısı ve konformasyonu

- Proteinlerde,
- birinci (primer),
- ikinci (sekonder),
- üçüncü (tersiyer) ve
- dördüncü (kuaterner) yapı diye dört yapı tanımlanır.



Bir Proteinin Primer (Birinci) Yapısı

- Bir protein için karakteristik ve genetik olarak tespit edilmiş olan amino asit dizilişidir; belirli türde, belirli sayıda, belirli diziliş sırasında amino asitlerin birbirlerine peptit bağlarıyla bağlanarak oluşturdukları bir polipeptit zinciri biçimindeki yapısıdır.
- **Kısacası;** Proteinlerin primer yapısı bir BİLGİ DİZİSİDİR! Bu bilgi, proteinin üç boyutlu yapısını, işlevini ve diğer moleküllerle etkileşimini de belirler.

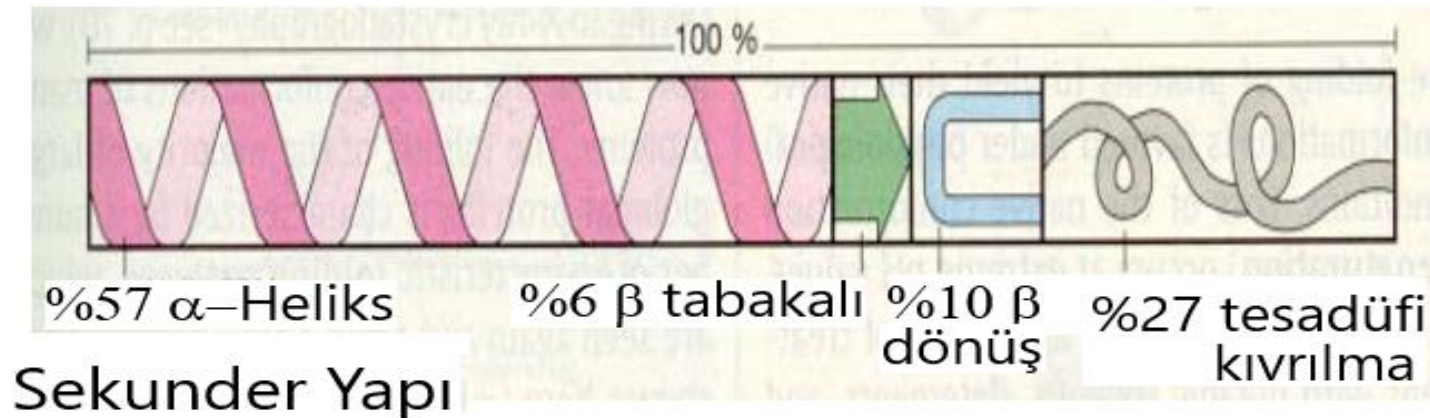


Bir Proteinin Sekunder (İkinci) Yapısı

- Bir proteinin sekonder (ikinci) yapısı, yarı sertleşmiş polipeptit zincirlerinin bükülmeler ve katlanmalarla oluşturdukları özgün bir yapıdır.
- Düz polipeptit zincirinin kendi ekseninde kıvrılarak veya tabaka oluşturarak boyunu kısaltması, bu pozisyonun kovalent olmayan bağlarla sabitleştirilmesi sekonder yapıyı oluşturur.
- Sekunder yapı,
- **Gelişigüzel kıvrılma (Sarmal)**
- α -heliks,
- β -konformasyonu veya kırmalı tabaka
- şeklinde 3 değişik yapıda tanımlanır.

Bir Proteinin Sekunder (İkinci) Yapısı

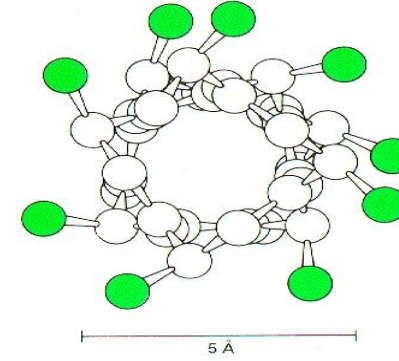
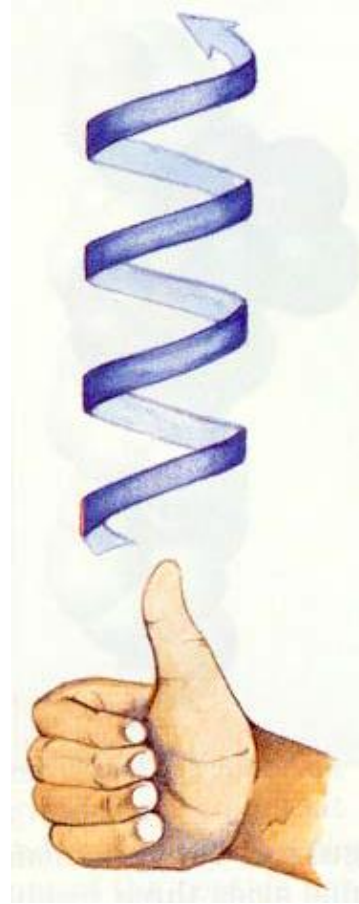
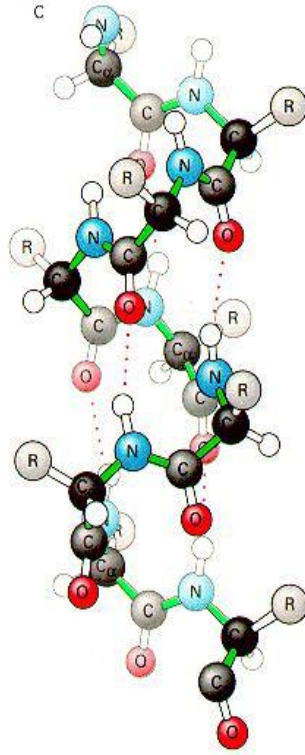
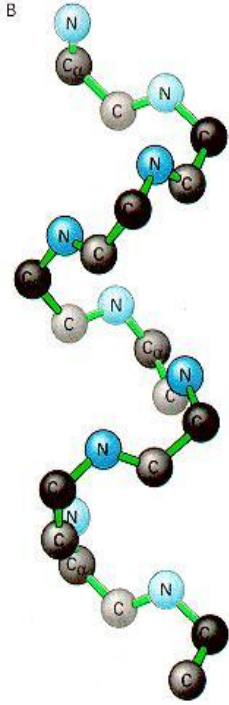
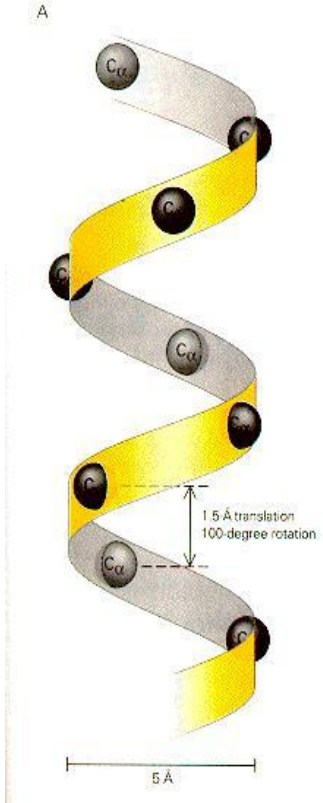
- **Gelişigüzel kıvrılma (sarmal)** modelinde, polipeptit zincirin R- kalıntıları, α -karbonlar etrafında dönüşler yaparlar; fakat polipeptit zinciri boyunca tekrarlanmış bir örneğine rastlanmayacak biçimde davranışlar olur.
- Gelişigüzel kıvrılmada, **hidrojen bağları ve diğer yan bağlar rol almaz**; peptit bağları düzlemleri arasında kurucu bir ilişki yoktur.



Bir Proteinin Sekunder (İkinci) Yapısı

- ▶ **α -heliks yapısında**, polipeptit omurgası, oluşması mümkün olan bütün hidrojen bağlarının oluşması için, kıvrımları sağa dönen bir heliks biçiminde bükülmüştür.
- ▶ ve aminoasitlerin hepsi L-konfigürasyonunda olduğundan oluşan spiraller hep saat-ibresi yönündedir (sağ el modeli)
- ▶ Proteinlerin α -heliks tipi sekonder yapısında, polipeptit zincirdeki amino asit kalıntılarının R-grupları, heliks yüzeyinden dışarı sarkmışlardır.

Proteinlerin α -Heliks yapısı



Üstten görünüş

- ▶ Polipeptit omurgasında yer alan bir amino asidin CO (H alıcısı) grubu, kendisinden sonra gelen 4. amino asidin NH (H vericisi) grubuna hidrojen bağı ile bağlanır.
- ▶ Zincirdeki her peptit bağı hidrojen bağlarına katılır.
- ▶ Böylece maksimum stabilite sağlanır. Heliks polipeptit zincirin en düşük enerji konumu ve en sabit konformasyonudur.
- ▶ Heliksin kendi eksenini etrafında dönüş yönüne göre sağ el ve sol el heliksi olarak tanımlanır.
- ▶ Proteinlerin çoğunda sağ el heliks yapı oluşur.

- ▶ Aynı yük taşıyan iyonize amino asitler yakın olduklarında birbirlerini iteceğinden heliks oluşumu engellenir.
- ▶ Helikte eksi ve artı yükler taşıyan iki amino asit arasında en az 3 amino asit bulunur. Böylece iyonik çekim önlenmiş olur.
- ▶ Halkalı yapıdaki prolin amino asidi heliksin başında ve kırmalı tabakanın sonunda yer alır.
- ▶ Bir dizide çok sayıda prolin veya hidroksiprolin varsa **prolin heliksi** denilen özel bir heliks oluşur. Bunun örneği, kollajen de görülür.
- ▶ Glisin ise genellikle rastgele sarmal oluşturma eğilimine sahip olduğundan sıklıkla α -heliks yapısına katılmaz.

► Genel olarak bir alfa heliksin kararlılığını etkileyen faktörleri şu şekilde verebiliriz:

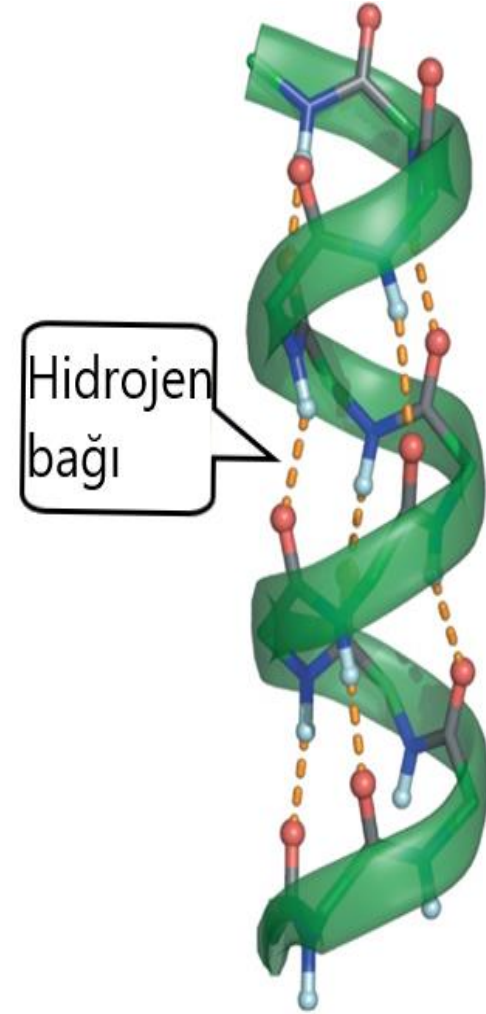
► Yüklü R gruplarına sahip amino asit kalıntıları arasındaki elektrostatik itme (veya çekme);

► Birbirine yakın R gruplarının boyutu; 3 veya 4 amino asit uzaklıktaki,

► R gruplarının etkileşimi;

► Pro veya Gly amino asitlerinin varlığı;

► Alfa heliks üzerinde oluşan elektrik dipollerin dağılımı

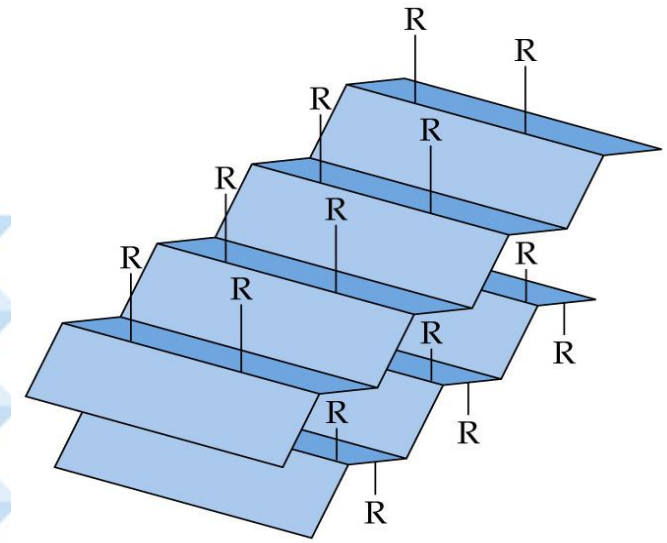
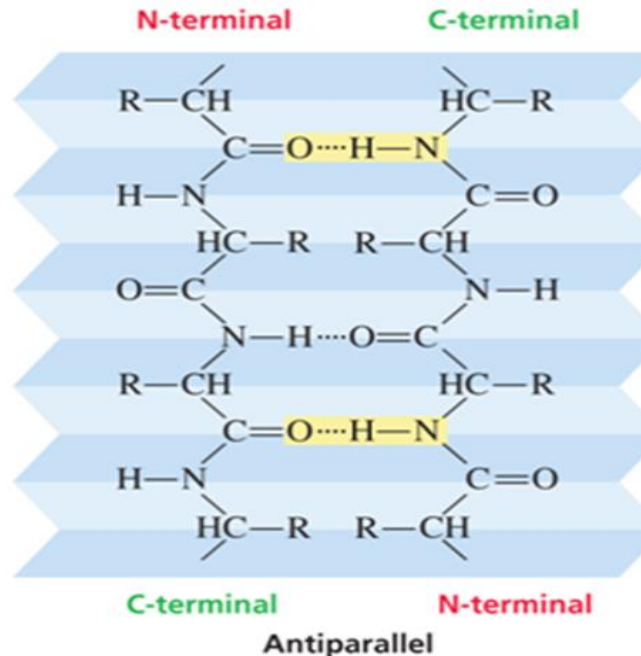
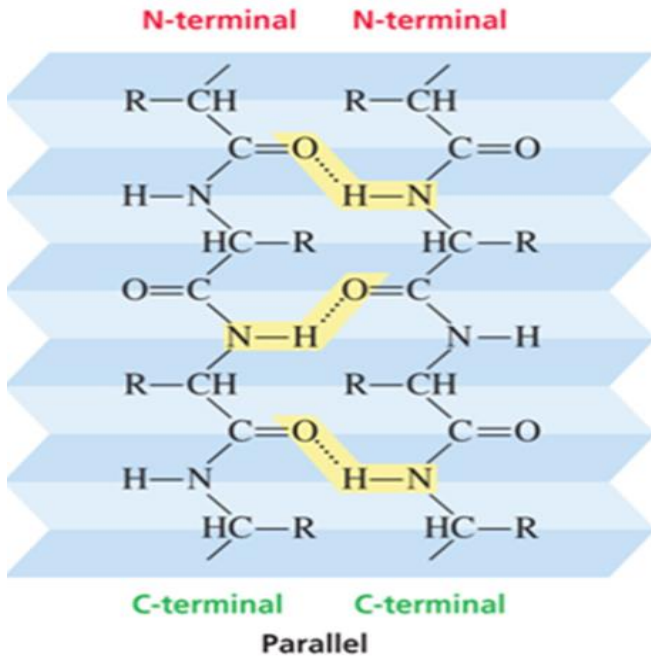


Bir Proteinin Sekunder (İkinci) Yapısı

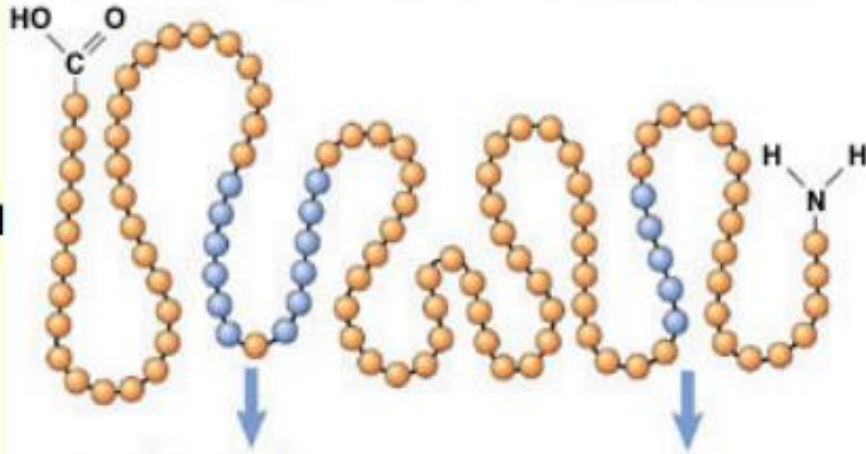
- **Proteinlerin β -konformasyonu veya kırmalı tabaka yapısında;** molekülün şekli, kırmalı tabakalı görünümündedir:
- Proteinlerin kırmalı tabaka yapısı tipi sekonder yapısında, hidrojen bağları önemli rol almıştır.
- α -Yapısına göre daha gevşek bir yapıdır.
- Ana zincirdeki CO grupları ile NH grupları arasında meydana gelen H bağları, molekülün **akordeona** benzer şekilde kıvrılmasına yol açar.
- Bu yapı aynı peptidin farklı bölgelerini biraraya getirir.

- Proteinlerin kırmalı tabaka yapısında, polipeptit zincirdeki amino asit ünitelerinin R- grupları, ya aynı yönde birbirlerine yaklaşabiliyorsa **paralel dizilme** gösterirler, ya da zıt yönlerde sıralanma ile **antiparalel dizilme** gösterirler. Yaklaşan R gruplarının küçük olması gerekir.

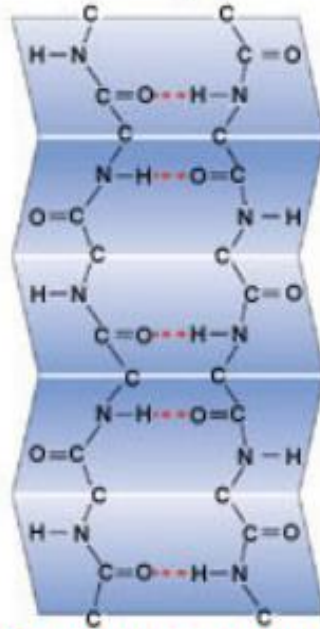
β - Konformasyon Modelinin İki Tipi



Birincil Yapı

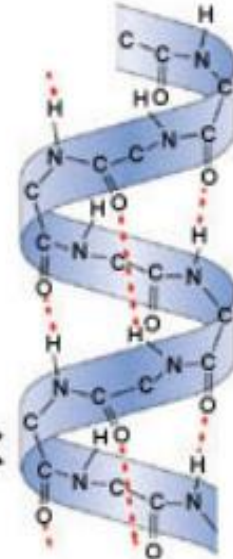


İkincil Yapı



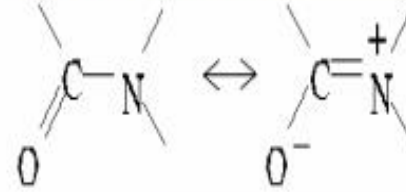
β-Tabaka Yapı

α helix

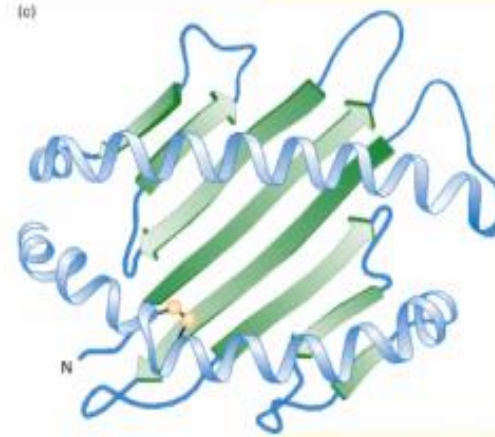


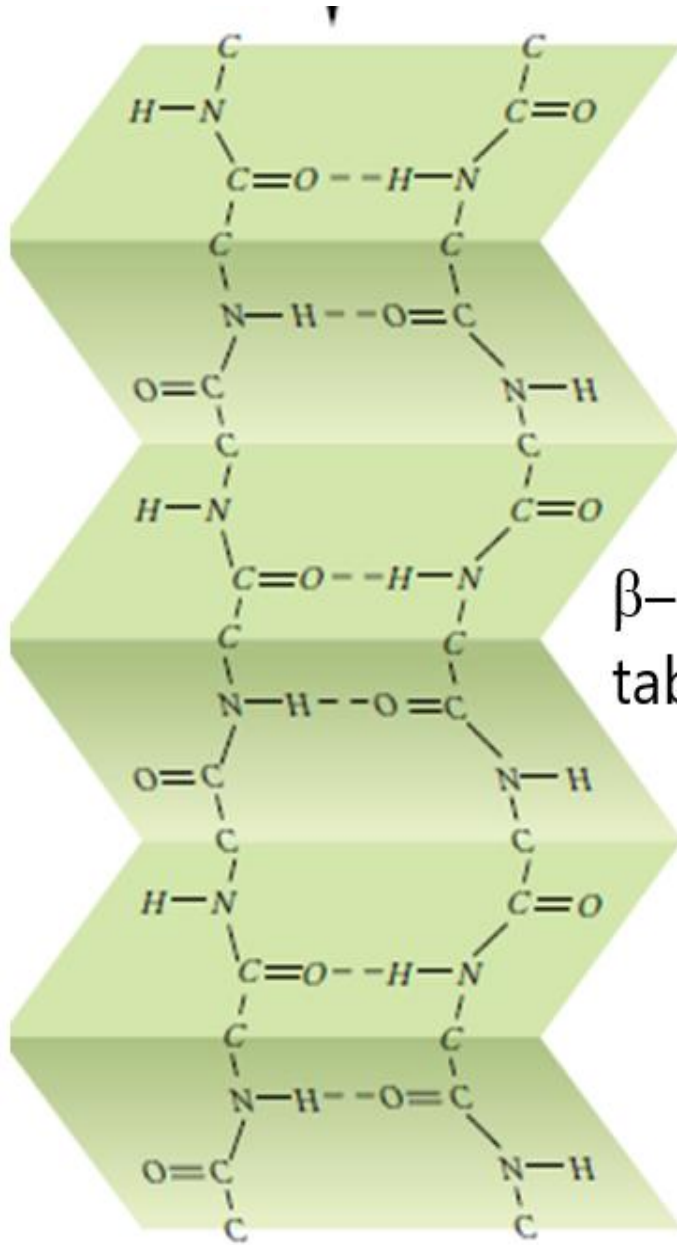
Alfa sarmal yapı ve zayıf hidrojen bağları

• Peptid bağı

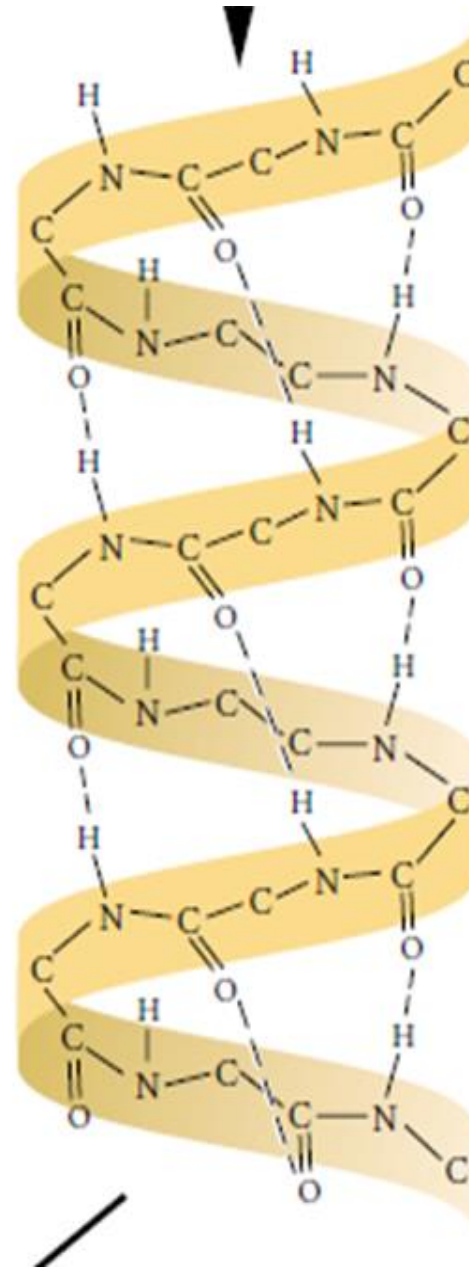


• Hidrojen bağı



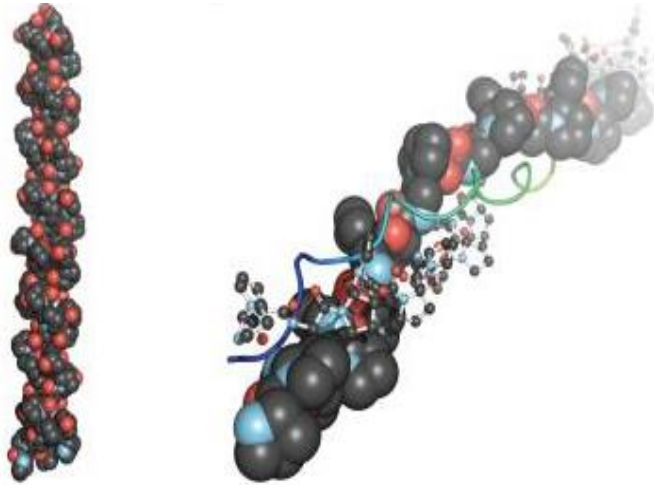


β - kırmalı
tabaka yapısı

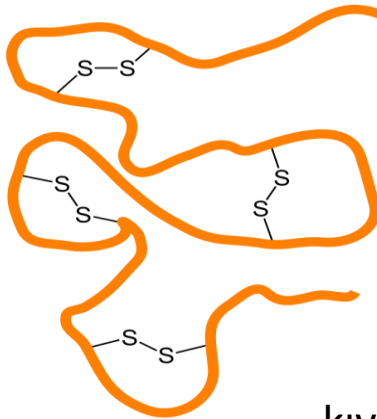


α -Heliks

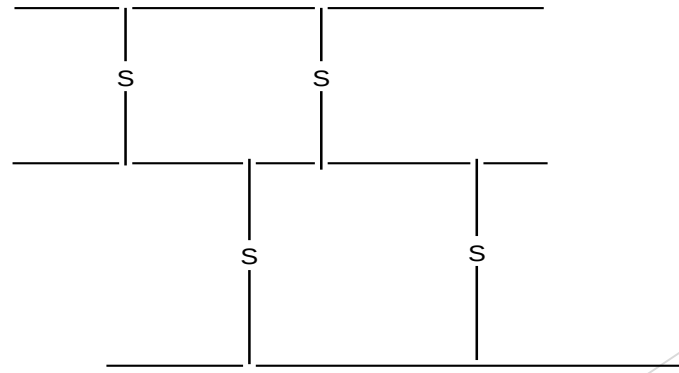
- Bir proteinde hem α - hem de β - yapı segmentleri bulunabilir.
- Örnek: **kollajen**
- Kollajen hareket sisteminin yapı taşlarını, özellikle **kemik, kıkırdak, lif ve eklemleri** oluşturan bir proteindir.
- Bu protein birbiri üzerine sarılmış üç alfa zincirinden meydana gelir. Bu üç segment birbirine β -bağlantılarıyla bağlanmıştır.



- Zincirler arası bağlantılar H-köprüleri yerine S-S disülfid köprüleri ile de bağlanabilir.
- Buna en güzel örnek kıvrıkcık ve düz saçlardır: Saçın yapısı ağırlıklı **keratin** den oluşur.
- Keratin içindeki ağırlıklı aminoasit de **sisteindir** ve bunlar disülfid köprüleri ile sistini oluştururlar.
- Kıvrıkcık saçta köprüler zincir içerisinde, düz saçlarda zincirler arasındadır.



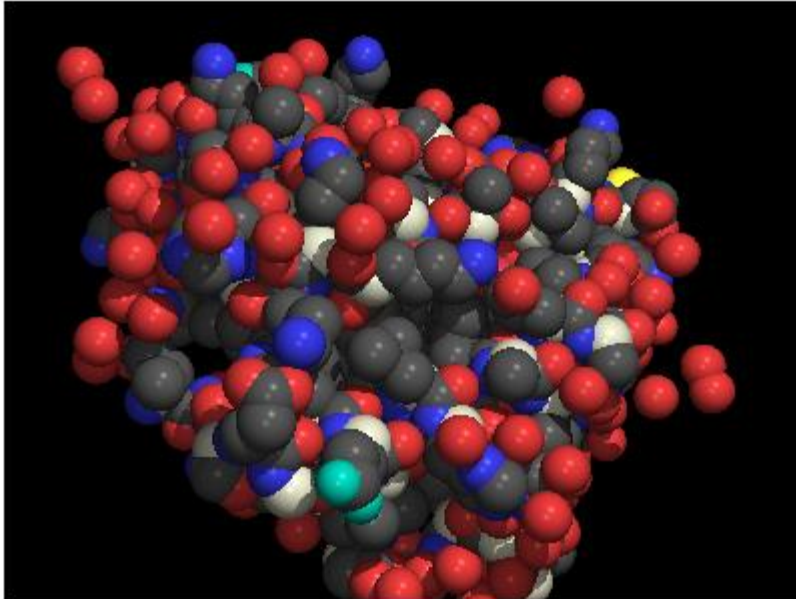
kıvrıkcık saç



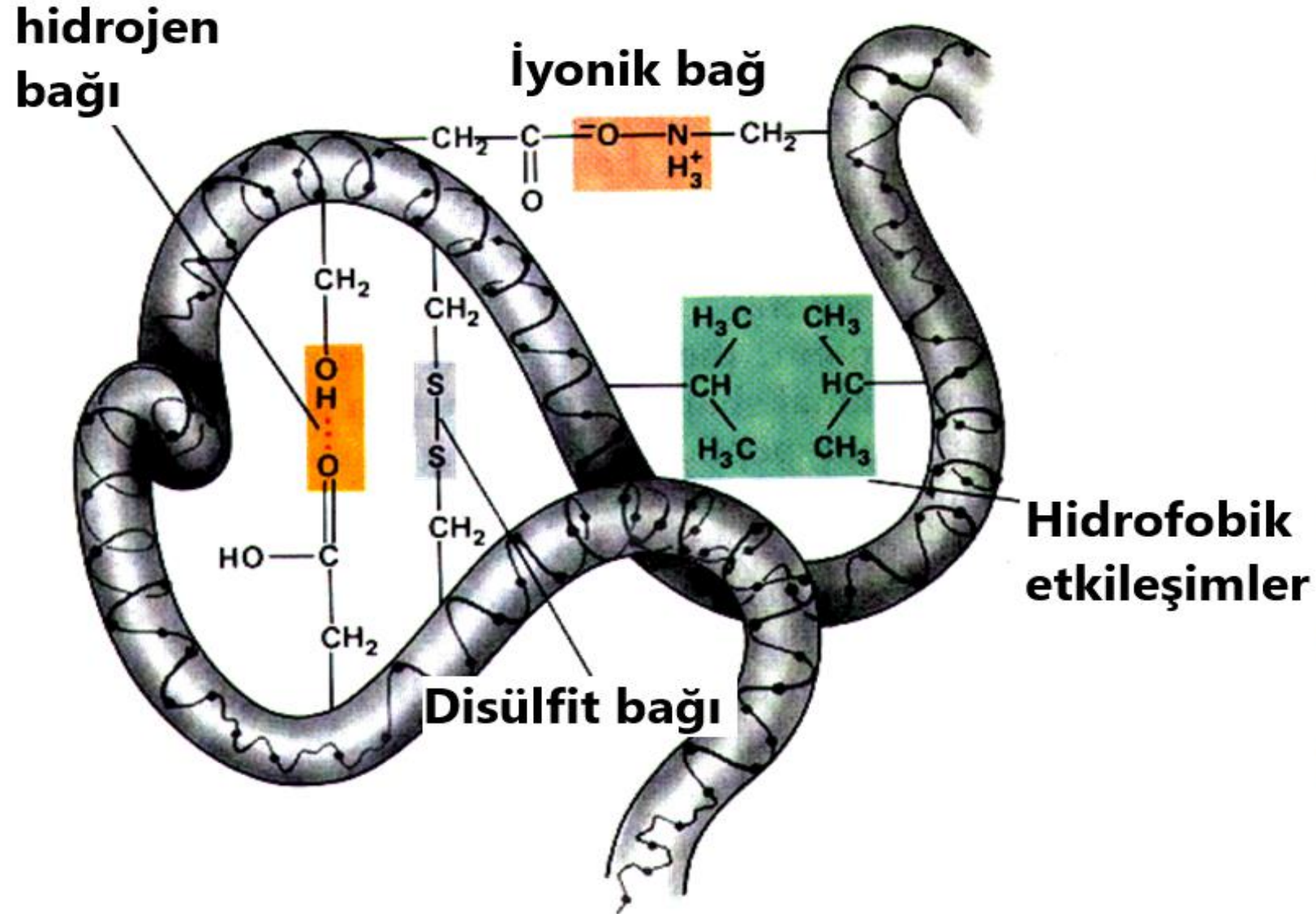
düz saç

Bir Proteinin Tersiyer (Üçüncü) Yapısı

- Bir **proteinin tersiyer (üçüncü) yapısı**, polipeptit zincirinin, sekonder yapı oluşumundan sonra, daha önce açıklanan bağlayıcı güçler ile uzayda daha ileri katlanmalar, kıvrılmalar yapması sonucu oluşan globüler veya fibriler yapısıdır.



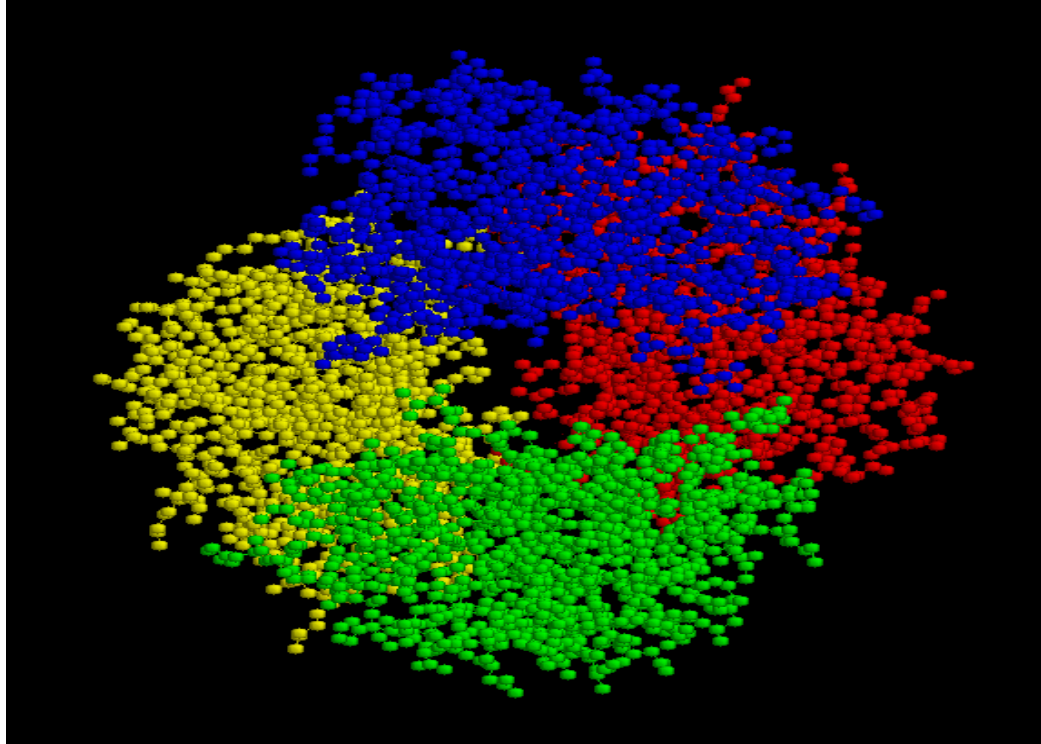
Proteinin tersiyer yapısı



- ▶ Bir proteinin tersiyer yapısının oluşmasına ve bu yapının sürdürülmesine, **primer ve sekonder yapının oluşmasına katılan bağlardan başka Van der Waals çekimleri ve iyon bağları da katılır.**
- ▶ Böylece, üç boyutlu, tam konformasyonlu ve yoğunlaşmış protein molekülü meydana gelir.
- ▶ Bir proteinin üç boyutlu yapı şekli, sulu çözeltide çeşitlilik gösterir. Globüler proteinlerde eksenleri arasındaki oran 2:1'e varan **rotasyon elipsoid** şekil karakteristiktir.
- ▶ Fibriler proteinlerde eksenleri arasındaki oran 30:1'e varan çok **gerilmiş elipsoid** şekil karakteristiktir.
- ▶ Kan serumundaki lipoproteinlerde küre şeklinde yapı gözlenir.

Bir Proteinin Kuaterner (Dördüncü) Yapısı

- Bir proteinin **kuarterner (dördüncü) yapısı**, primer, sekonder ve tersiyer yapıya sahip polipeptit zincirlerinin biraraya gelmesiyle oluşan yapıdır:

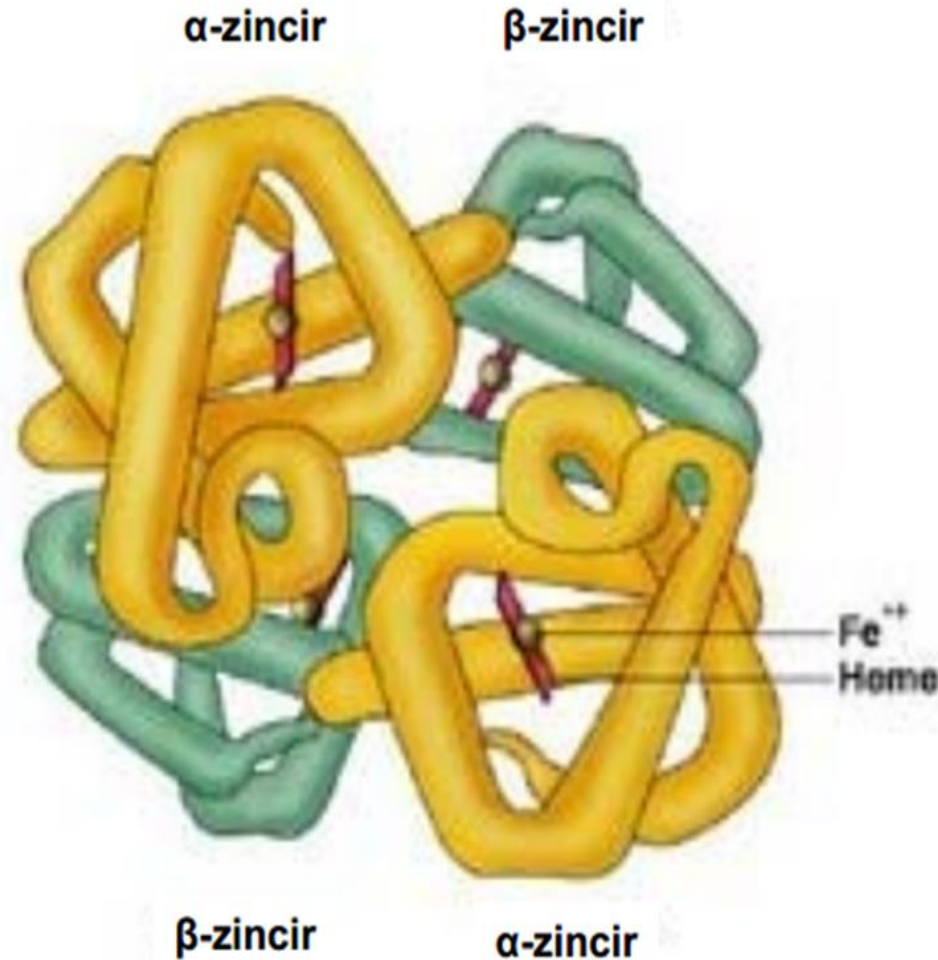


Bir Proteinin Kuarterner (Dördüncü) Yapısı

- ▶ Her proteinin kuarterner yapısı olmayabilir, fakat molekül ağırlığı 100.000'nin üzerinde olan bir protein genellikle kuarterner yapıya sahiptir.
- ▶ Bir proteinin kuarterner yapısını oluşturan polipeptit zincirlerinin her birine alt birim veya monomer denir; bu monomerler, hidrojen bağları, Van der Waals çekmeleri ve iyon bağları etkisiyle polimerize olmuşlardır.
- ▶ Bir proteinin kuarterner yapısını oluşturan monomerlerin reverzibl ayrılmaları, konformasyon değişikliğine yol açar.
- ▶ Proteinlerin spesifik biyolojik fonksiyonları bunların konformasyonlarına bağlı olduğundan, konformasyonda meydana gelen değişiklik, proteinin biyolojik aktivitesinin kaybolmasına neden olabilir.

Bir Proteinin Kuaterner (Dördüncü) Yapısı

- 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.

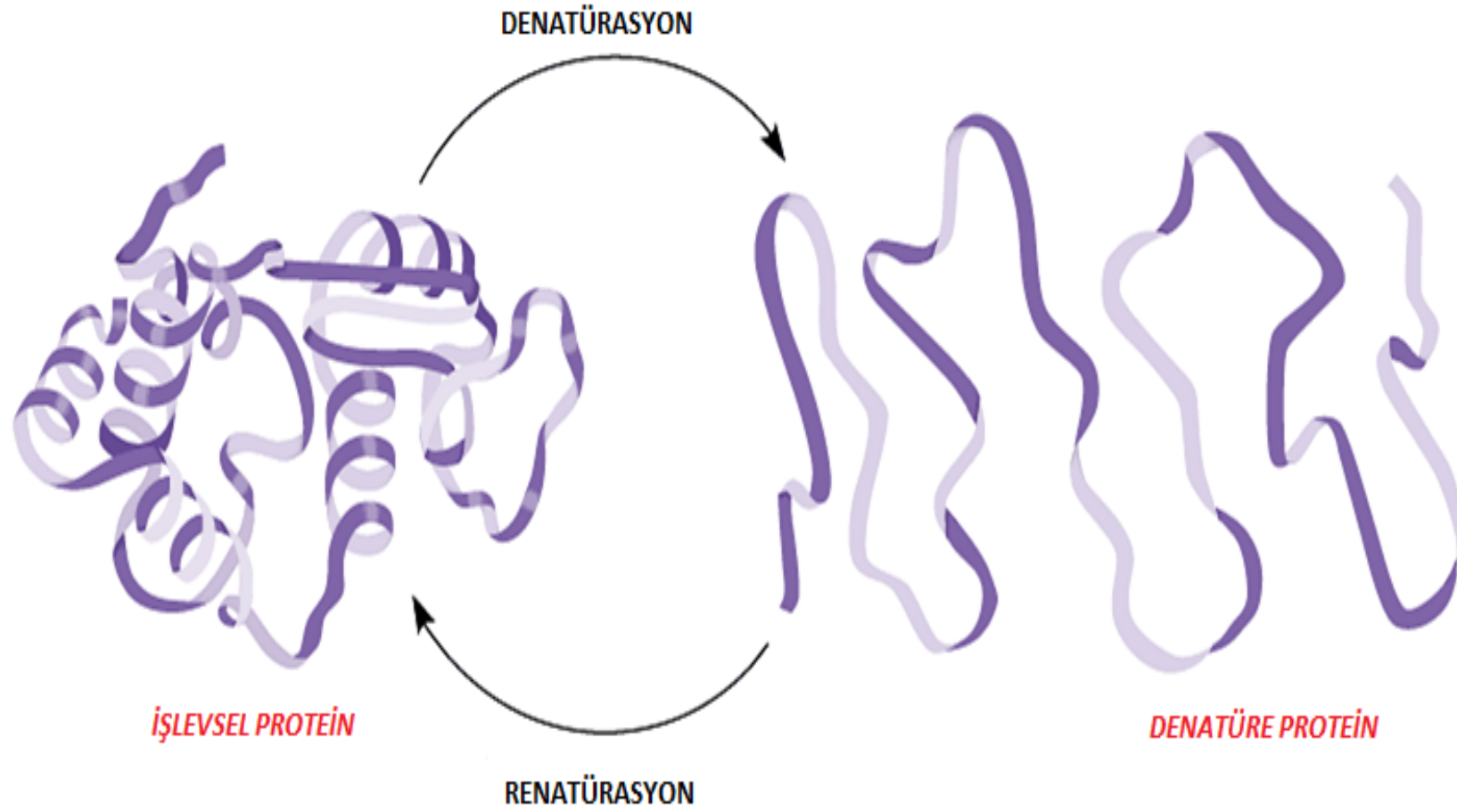


Bir Proteinin Kuaterner (Dördüncü) Yapısı

- ▶ Hemoglobin gibi bazı proteinlerde monomerler arasındaki etkileşim işleyiş sırasında değişir, yani kuaterner yapıyı oluşturan bağlar sabit değildir.
- ▶ Örneğin, hemoğlobinin oksijeni bağlamış hali ile oksijensiz hali iki farklı yapıya sahiptir.
- ▶ Bu özelliğe sahip proteinlere **allosterik (allo: başka, ster: yer) proteinler** denir.
- ▶ Allosterik protein, fonksiyonu sırasında monomerlerinin konumu değişen proteindir.
- ▶ Bu değişikliği yapan proteine bağlanan düzenleyici (modülatör) moleküllerdir.
- ▶ Her allosterik proteinde mutlaka kuaterner yapı vardır, ancak kuaterner yapısı olan her protein allosterik değildir.

Proteinlerin Özellikleri

- ▶ **Proteinler, çeşitli etkilerle denatüre olurlar.** Bir proteinin denatürasyonu, molekülündeki yan bağların yıkılması ile polipeptit zincirin katlarının açılması, gelişigüzel sarmal yapısına dönüşmesi, sonra yeni bir biçimde yeniden katlanması olayıdır.
- ▶ Bir proteinin denatürasyonu, proteinin tersiyer yapısının bozulması, sekonder ve primer yapısının korunması biçiminde olursa **reversibl (geri dönüşümlü)**'dür.
- ▶ Denatüre olmuş bir proteinin tekrar eski haline dönmesine **renatürasyon** denir:



- Bir proteinin denatürasyonu, proteinin tersiyer ve sekonder yapısının bozulması, yalnızca primer yapısının korunması biçiminde olursa **irreversibl (geri dönüşümsüz)'dir.**
- Bir proteinin denatüre olmasıyla fiziksel ve kimyasal özelliklerinde değişimler görülür.
- Proteinin çözünürlüğü çok azalır, biyolojik aktivitesi kaybolur.

► Bir proteinin denatürasyonu, çoğu kez hidrojen bağlarını yıkan etkilerle olur. Bir proteinin denatürasyonuna neden olan etkiler şunlardır:

- Isı,
- X-ışını ve UV ışınlar,
- ultrason,
- uzun süreli çalkalamalar,
- tekrar tekrar dondurup eritmeler,
- asit etkisi, alkali etkisi,
- organik çözücülerin etkisi,
- derişik üre ve guanidin-HCl etkisi,
- salisilik asit gibi aromatik asitlerin etkisi,
- dodesil sülfat gibi deterjanların etkisidir.

Proteinlerin Özellikleri

- ▶ Proteinler, amfoter maddeler yani amfoter elektrolit veya amfolittirler; hem asit hem baz gibi davranma özellikleri vardır.
- ▶ Bir protein molekülü, her protein için farklı ve karakteristik olan, proteindeki elektriksel yüke sahip R-gruplarının sayıları ve elektriksel yüklerinin çeşidi tarafından belirlenen ve izoelektrik nokta diye tanımlanan bir pH değerinde iyonlaşmış fakat dış ortama karşı elektriksel yönden nötral bir yapıdadır.
- ▶ Bir protein molekülü, izoelektrik noktasından düşük pH ortamında pozitif yüklü katyon ($\text{H}_3\text{N}^+ \cdots \cdots \text{COOH}$) şeklinde bulunur; izoelektrik noktasından yüksek pH ortamında ise negatif yüklü anyon ($\text{H}_2\text{N} \cdots \cdots \text{COO}^-$) şeklinde bulunur.

Proteinlerin Özellikleri

- ▶ *Proteinler, amfolit olma özellikleriyle ilgili olarak çeşitli özelliklere sahiptir:*
- ▶ *Proteinlerin hem baz hem asit bağlama özellikleri vardır.*
- ▶ *Proteinlerin hem negatif iyon hem pozitif iyon bağlama özellikleri vardır.* Proteinlere bağlanan birçok iyon suda çözünmez tuz oluşturur ve protein çöktürücü olarak etkilidirler.
- ▶ **Triklor asetik asit, pikrik asit, tungstik asit** gibi çok kullanılan protein çöktürücülerinde asitlerin anyonu, katyonlaşmış proteinlerle birleşir.
- ▶ **Hg²⁺, Fe³⁺, Zn²⁺** gibi ağır metal katyonları anyonlaşmış proteinlerle birleşir ve protein çöktürücü olarak etki ederler.
- ▶ **Cu²⁺, Ni²⁺** gibi bazı ağır metal katyonları, geleneksel tuz oluşumu yerine proteinle koordinasyon kompleksleri oluştururlar.

Proteinlerin Özellikleri

- ▶ *Proteinlerin su bağlama ve bağlı suyu verme yetenekleri vardır.* 1g protein, yaklaşık 0,3-0,5 g su bağlar.
- ▶ **Etanol, aseton, nötral tuzlar** gibi çok hidrofil maddeler, bir proteinin bağladığı suyu çekerek protein çöktürücü olarak etki ederler.
- ▶ *Proteinler, elektriksel alanda farklı hızlarda göç ederler.* Bu göç, izoelektrik noktalarından düşük pH'larda katoda; izoelektrik noktalarından yüksek pH'larda anodadır. Proteinlerin elektriksel alanda göçme hızı, net elektrik yüklerine ve ortamın pH değerine bağlıdır. Bir protein, elektriksel alanda, izoelektrik noktasına eşit pH ortamında her iki kutup tarafından eşit kuvvetlerle çekilir; hiç bir kutba göç etmez; hareketsiz kalır.

Proteinlerin Özellikleri

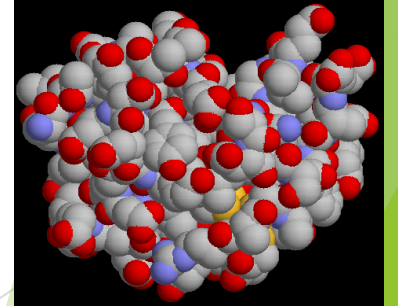
- ▶ *Proteinler, polipeptit zincirindeki peptit bağlarının su girişi ile yıkılması sonucu hidroliz olurlar.*
- ▶ Proteinlerin kısmi hidrolizi ile proteozlar, peptonlar ve peptitler oluşur; tam hidrolizi ile amino asitler oluşur.
- ▶ Proteinlerin hidrolizi, kaynatma, asit etkisi ve enzim etkisiyle olabilir.

Proteinlerin yapılarına göre sınıflandırılmaları

- ▶ **Basit proteinler**
- ▶ **Bileşik proteinler (Konjuge proteinler)**
- ▶ **Türev proteinler**

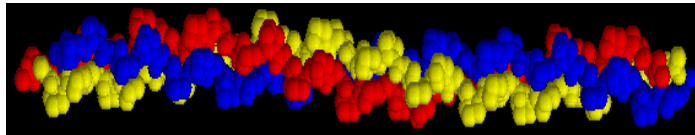
Basit Proteinler

- ▶ Basit proteinler, yalnızca amino asitlerden oluşmuş; hidroliz olduklarında sadece amino asitleri veren, polipeptit zincirleri yapısındaki proteinlerdir. Basit proteinler, değişik niteliklerine göre alt gruplara ayrılarak incelenirler:
- ▶ **Globüler (Küresel) Proteinler:** Molekülünün üç boyutlu şekli rotasyon elipsoid biçiminde olan proteinlerdir. Globüler proteinler de
- ▶ **Albüminler, globülinler, globinler, glutelinler, prolaminler, protaminler, histonlar** gibi alt gruplara ayrılırlar.



Fibriler (İpliksi) Proteinler

- Molekölünün üç boyutlu şekli çok gerilmiş elipsoid biçiminde olan proteinlerdir.
- **Skleroproteinler (Albüminoidler):** Boynuz, kıl, yün, saç ve tırnaklarda bulunan **keratin**,
- Bağ doku, kemik, kıkırdak ve tendonlarda bulunan, organizma proteinlerinin yarısından çoğunu oluşturan **kollajen**;
- Ligament ve diğer destek dokularda bulunan **elastin**; **ipek fibroini**, önemli skleroproteinlerdir.
- **Fibrinojen**
- **Miyozin**



Bileşik Proteinler (Konjuge Proteinler)

- ▶ Bazı proteinler iki yada daha fazla alt üniteye - protein kökenli olmayan “**prostetik gruplar**”a bağlıdırlar. Prostetik gruplar içeren bu tür proteinlere **KONJUGE PROTEİNLER** adı verilir.
- ▶ **Apoprotein:** prostetik grupsuz protein
- ▶ **Holoprotein:** Prostetik grupla birlikte tam bir protein (konjuge protein)
- ▶ **Glikoproteinler** **Metalloproteinler**
- ▶ **Proteoglikanlar** **Kromoproteinler**
- ▶ **Lipoproteinler**
- ▶ **Fosfoproteinler**
- ▶ **Nükleoproteinler**

Türev Proteinler

- ▶ Türev proteinler, ilk iki protein grubunda yer alan proteinlerin belirli etkilerle değişimleri sonucu oluşan proteinlerdir;
- ▶ **Primer türev proteinler:** Peptit bağlarına dokunmadan, asit, baz ve ısı gibi etkilerle protein moleküllerinin değişmesi sonucu oluşmuş türev proteinlerdir; **denatüre tip proteinler** olarak da adlandırılırlar.
- ▶ **Sekonder türev proteinler:** Peptit bağlarını kısmen yıkan asit veya enzimlerin etkisiyle oluşan türev proteinlerdir. Peptit bağlarının bu şekilde parçalanmasıyla protein molekülleri, git gide daha küçük parçalara bölünürler. Böyle bir parçalanmada büyük parçalara **proteoz** (albüminoz) denir; küçük parçalara **pepton** denir; daha küçük zincirler de **polipeptitler** ve **peptitler**dir.

Proteinlerin biyolojik rollerine göre veya fonksiyonel olarak sınıflandırılmaları

- ▶ **Katalitik proteinler:** Amilaz, pepsin, lipaz
- ▶ **Taşıyıcı proteinler (transport proteinleri):** Serum albümin, hemoglobin, lipoproteinler, transferrin
- ▶ **Besleyici ve depo proteinler:** Ovalbümin, kazein ferritin
- ▶ **Kontraktıl proteinler:** Miyozin, aktin
- ▶ **Yapısal proteinler:** Kollajen, elastin
- ▶ **Savunma (defans) proteinleri:** İmmünoglobülinler, kan pıhtılaşma proteinleri
- ▶ **Düzenleyici proteinler:** İnsülin, büyüme hormonu
- ▶ **Diğer proteinler:** Fonksiyonları henüz daha fazla bilinmeyen ve kolayca sınıflandırılmayan çok sayıda protein

FİBRİLER İPLİKSİ (FİBRÖZ) PROTEİNLER

► Fibriler bir protein görevi gereği düşük çözünürlük göstermeli, ısıya dayanıklı olmalı ve mekanik güce sahip olmalıdır.

► Bu proteinlerde uzunluğun çapa oranı çok yüksektir.

Primer yapısını tamamlamış birden fazla polipeptit zinciri halat gibi birleşerek dayanıklı suda çözünmeyen fibriler proteinleri oluştururlar.



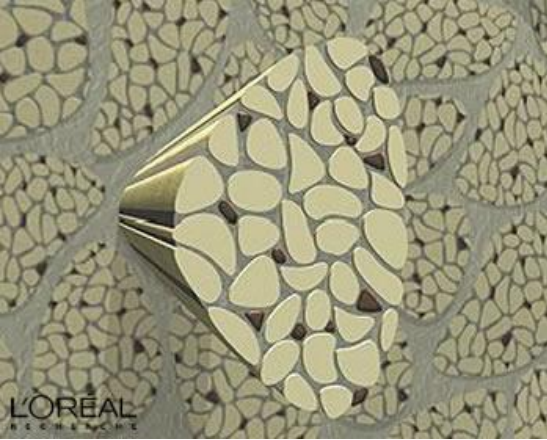
Bu grupta keratin, kollajen ve elastin proteinlerini sayabiliriz.

Keratinler

- İnsanda saç, tırnak, deri
- Hayvanda boynuz, yün, kabuk gibi yapıların proteini.
- Saç, tırnak, deri ve yünün proteini α -heliks yapısı gösteren α -keratindir.
- Sağ el heliks yapısındadır.
- Primer yapısında glisin, prolin, sistein ve lizin amino asitleri çoğunluktadır.
- β -keratinler, daha çok β -tabakalı yapı gösterir.
- Kuş ve sürüngenlerin tüy ve kabuklarında bulunur.



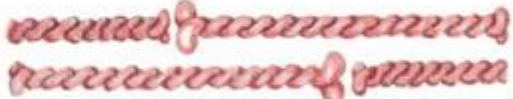
α -Keratin'in Yapısı



Saçtaki α -keratinin
yapısı

Keratin α -heliks : — 

bağlanan iki — 
sarmal

Protofilament {  } 20–30 Å

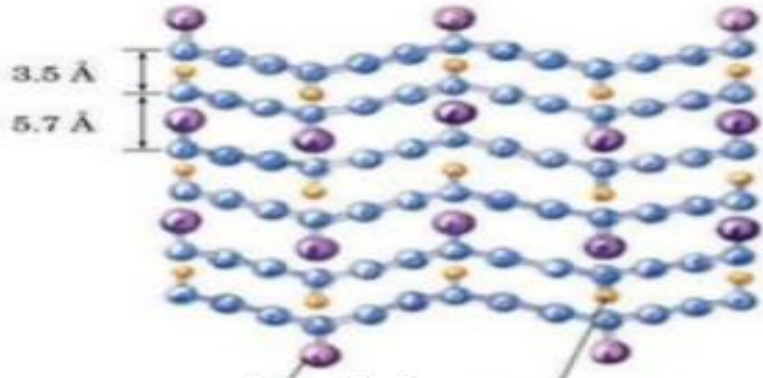
Protofibril {  }

α -Keratin'in Yapısı

- ▶ Bu tip sağlam bir yapı bazı dokularda **disülfid** **çapraz bağlarıyla** daha da dayanıklı hale gelir.
- ▶ Tırnaktaki α -keratin saçtaki α -keratine göre çok daha fazla sayıda bu tip çapraz bağ içerir.
- ▶ Saçın yapısında sistein oranı %14 dolayındadır.
- ▶ Kovalent disülfid bağları molekülü çözünmez yapar.
- ▶ **Sisteinin oranı arttıkça keratinin sertliği artar.**
- ▶ Boynuz, tırnak ve kabukta sistein oranı artar.
- ▶ Saç keratininde ısıcağın etkisiyle hidrojen bağları açılır, fakat bir müddet sonra yeniden oluşur (saç fönü, perma)

Fibroin

- İpek böceği kozasında ve örümcek ağında bulunan proteindir. Çok sayıda antiparalel β -tabaka içerir.
- Üç boyutlu yapısında sadece alanin ve glisin kalıntıları görülmektedir.



Ala yan zinciri Gly yan zinciri

İpek fibroin
 β -tabakalı yapısı



Fibroin

- Örümcek ağında, yumurtasının etrafında ve avını sararken çelikten daha güçlü, çok esnek bir materyal kullanılır.
- Bu kompleks materyal fibroinden zengin kristal yapılar ve kauçuk benzeri esnek yapılar içerir.



- Fibroin **valin ve tirozin** gibi β -tabakaya uymayacak amino asitler de içerir.
- Bu amino asitler nedeniyle de β -tabakaları arasında yer yer tıkHz bir şekilde katlanmış bölgeler yer alır. Böyle bir yapı fibroine oldukça **esnek bir yapı kazandırır**.

Kollajen

- ▶ İnsan da dahil omurgalıların büyük bir kısmında bağ dokusunun en bol bulunan başlıca lifsel proteindir. Bazı hayvanlarda total protein kitlesinin ~1/3'ini oluşturur.
- ▶ Kemiklerde minerallerin üzerinde çöktüğü matriks materyalini oluşturur.
- ▶ Tendonların, kıkırdığın ana bileşenidir.
- ▶ Derinin ve gözün korneasının önemli bir elemanıdır.
- ▶ Kısacası, pek çok hayvanın bütünlüğünden bu molekül sorumludur, diyebiliriz.
- ▶ Vücuttaki kollajenin %90'ı tip I kollajendir. Bulunduğu dokuya göre kollajen lif, fibril veya ağ oluşturabilir.

Kollajenin Yapısı

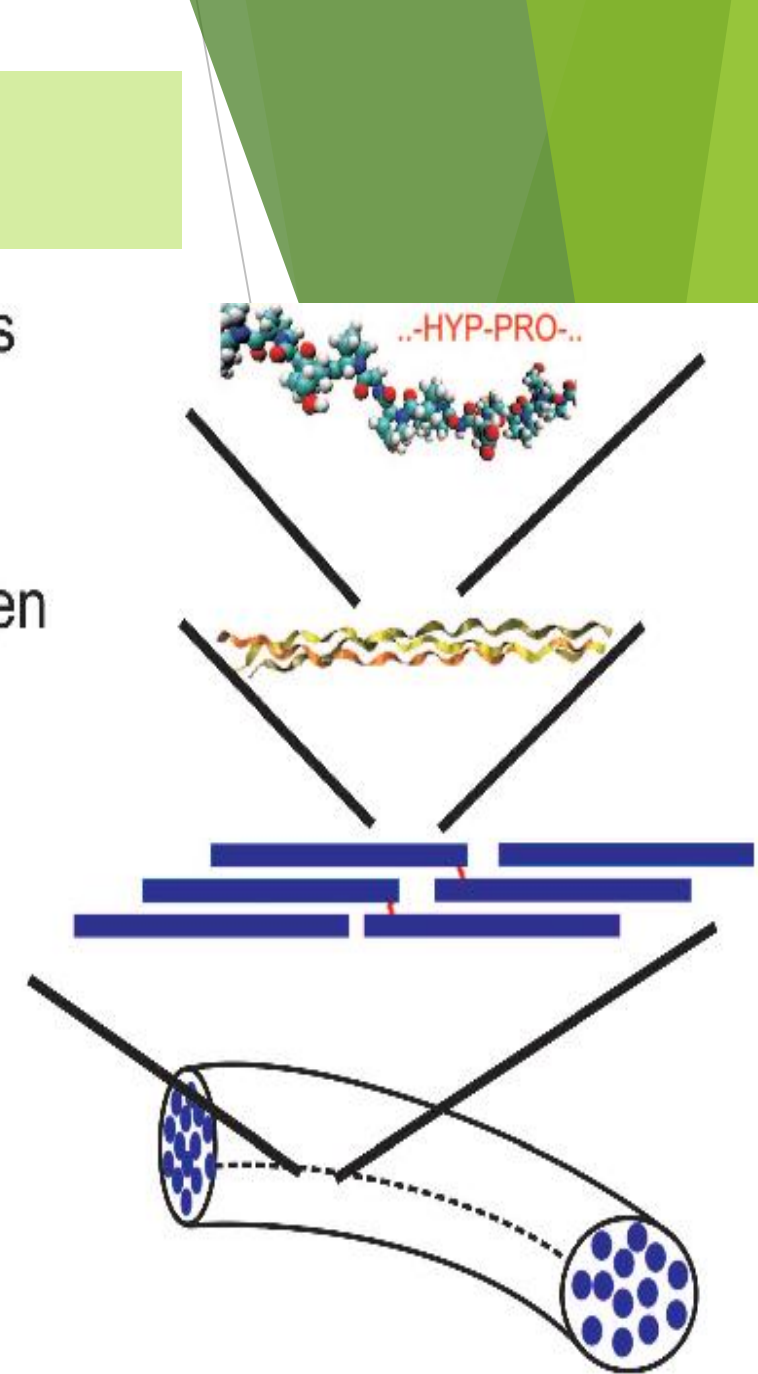
- Temel yapısal birim, her biri ~ 1000
- amino asit kalıntısı uzunluğundaki
- üç polipeptit zincirininin
- birbirine sarılmasıyla oluşan
- üçlü sarmal yapıdaki
- **TROPOKOLLAJEN** molekülüdür.
- Tropokollajendeki her bir zincir
- sola dönümlü olup, her bir dönüşümde
- yaklaşık 3.3 amino asit yer alır.

amino acids
~1 nm

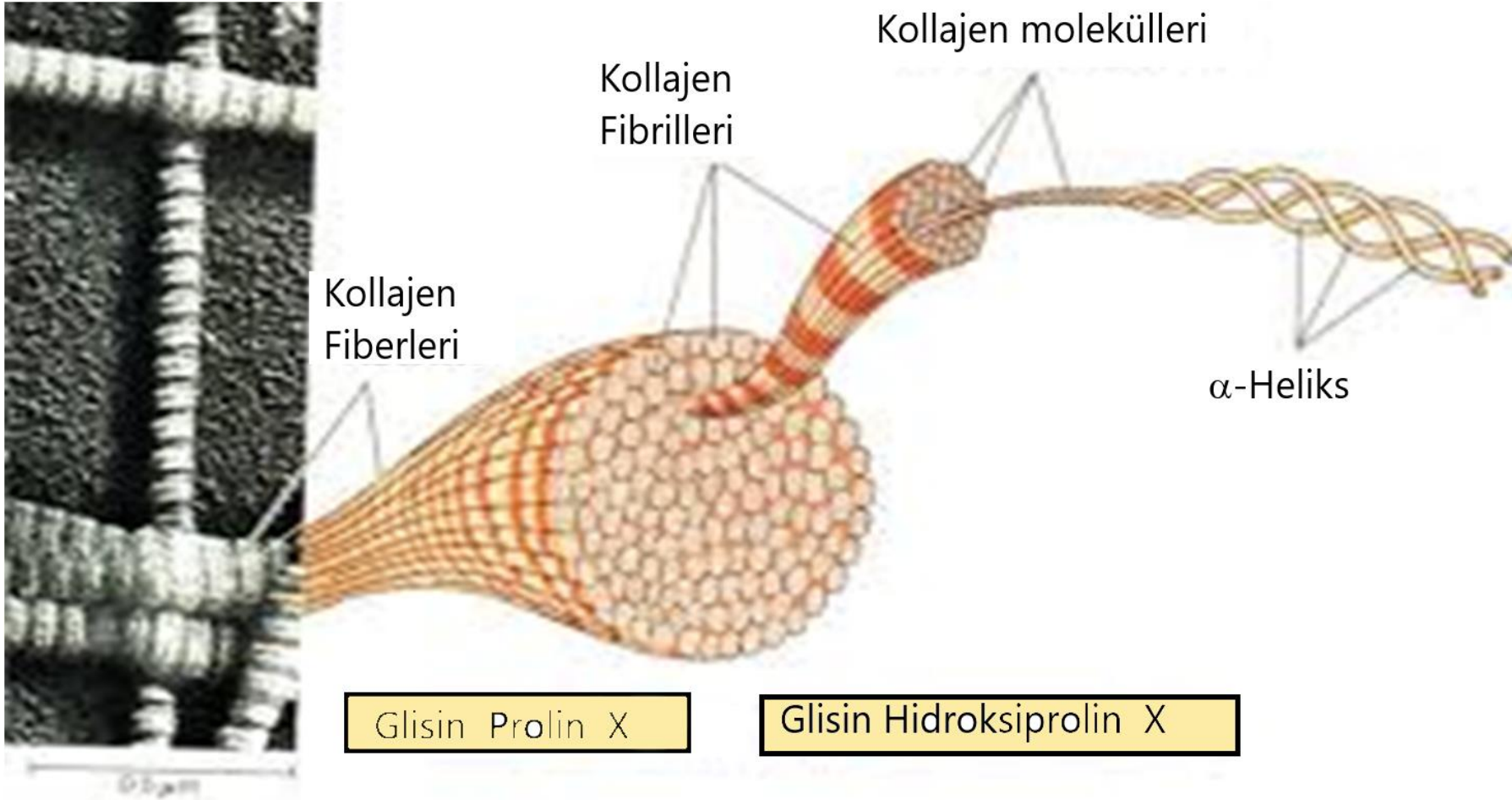
tropocollagen
~300 nm

fibrils
~1 μ m

fibers
~10 μ m



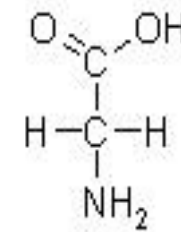
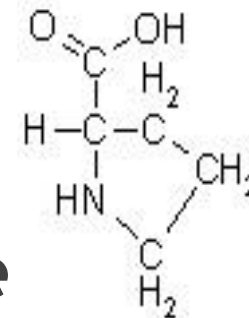
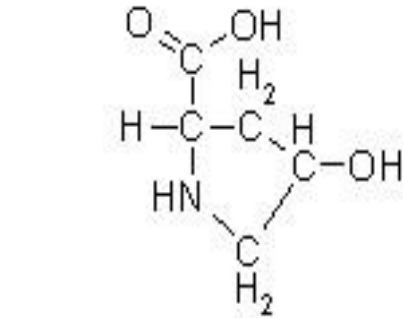
Kollajenin Yapısı



Terminoloji

- ▶ **Fibril:** Küçük ip, iplikçik, lifçik.
- ▶ **Fibriler:** Fibrillerden oluşan.
- ▶ **Fiber:** İplik, lif
- ▶ **Fibröz (fibrous):** Liflerden oluşmuş (şey).
- ▶ **Fibrozis (fibrosis):** Onarım amacıyla ya da patolojik olarak oluşan bağ dokusu, fibroz.

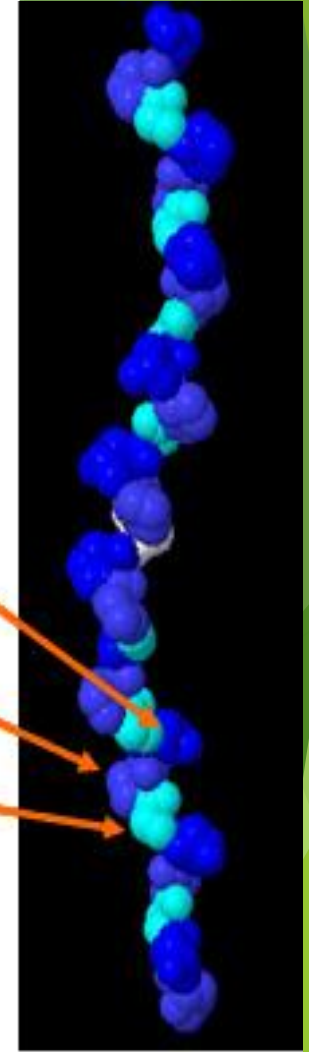
- Kollajen moleküllerinin ikinci çarpıcı özelliği, amino asit dizisinin tekrarlayan tripeptit olmasıdır. Bu tekrarlayan tripeptit,
- (Glisin–X–Prolin) veya
- (Glisin–X–Hidroksiprolin)
- şeklinde gösterilebilir ki burada X,
- herhangi bir amino asit olabilir.
- Kollajenin yapısındaki amino asitlerin
- yaklaşık %35'i glisin, %21'i prolin ve
- hidroksiprolin, %11'i alanindir.
- Kollajen, triptofan içermez.



Hydroxyproline

Proline

Glycine



- ▶ Prolin kalıntılarının sıradışı bir şekilde **hidroksile** olmasının avantajı:
- ▶ Üçlü sarmalı oluşturan ana bağ tipi omurgadaki amit protonları ile karbonil oksijenleri arasındaki H bağlarıdır.
- ▶ *Ancak hidroksiprolindeki OH grupları ek bağların kurulmasına katkıda bulunarak bu yapıyı daha da sağlamlaştırır.*
- ▶ Kollajendeki **lizin** kalıntılarının **hidroksile** olmasının avantajı:
- ▶ *Lizindeki OH gruplarının polisakkaritlerin tutunma noktalarını oluşturmaktadır.*

- ▶ Kollajen, soğuk suda çözünmez, sıcak suda ve sulu asit ve alkalilerle kaynatmakla **jelatin** oluşturur.
- ▶ Jelatin de suda kolaylıkla çözünerek kolloidal jel çözeltileri oluşturur.
- ▶ Kollajen, bulunduğu dokulara dayanıklılık verir, doku şeklini korur ve dokuya gerilme direnci sağlar.
- ▶ Kollajen, kanın pıhtılaşmasında etkilidir; kan pıhtısı ile etkileşerek yara deliğini kapatır, kan pıhtısı zamanla büzüldüğü halde kollajen lifleri ağı zedelenme yeri üzerinde yeni bir hücre tabakası gelişinceye kadar yarayı örter.

Kollajenin Sentezi

Kollajen sentezi hücrede başlar ve ekstrasellüler matrikste devam eder. Sentez sırası şöyledir:

- 1- Ribozomlarda 1464 amino asit uzunluğundaki 3 **polipeptit zincirin sentezi**
- 2- Prolil hidroksilaz ve lizil hidroksilaz ile **hidroksilasyon**: hidroksiprolin ve hidroksi lizin oluşumu (**preprokollajen**)
- 3- Ribozomdan salınım
- 4- ER'da hidroksilizin kalıntılarının -OH grubuna UDP-galaktozil ve UDP-glikozil transferaz enzimleriyle disakkaritlerin bağlanması (O-glikozit bağı): **Glikozilasyon**

Kollajenin Sentezi

5- Sol el heliks şeklinde kıvrılmış 3 zincirin süperheliks (sağ el heliksi) oluşturmak üzere bir araya gelmesi: **prokollajen oluşumu**

6- Prokollajenin Golgi de silindir şeklinde kümeler oluşturması ve **ekzositoz ile hücre dışına çıkması**

7- N ve C terminal peptitlerin prokollajen peptidazlarla ayrılması: 1000 amino asit uzunluğunda 3 zincirden oluşan **tropokollajen oluşur.**

8- Tropokollajenlerin yan yana ve alt alta dizilmesi **lizil oksidaz ve Cu^{+2}** kataliziyle lizil ve hidroksilizil ϵ -amin gruplarının oksitlenmesi ve bu gruplar arasında enzimatik olmayan kovalent bağlar oluşumuyla: **çapraz bağlar ve olgun kollajen lifleri oluşur.**

Kollajen Sentezi

1. Ribozomda 2. Pro ve Lys
translasyon hidroksilasyonu



4. Glikozilasyon

5. 3'lü heliks
oluşumu

6. Hücreden
salınım

8. Çapraz bağ oluşumu

7. N ve C terminal
peptitlerin uzaklaştırılması

H
O
Galaktoz
Glukoz
Prokollajen peptidaz

Prokollajen

Prokollajen

Sitoplazma

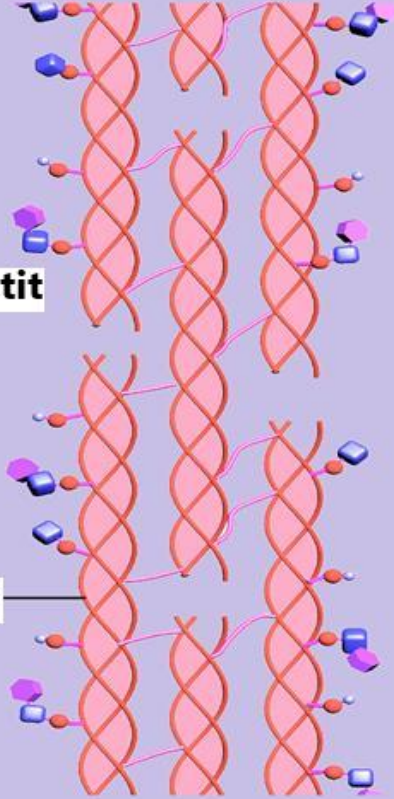
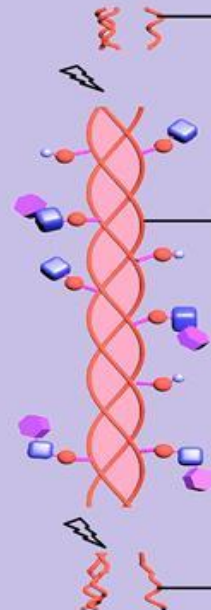
N-terminal peptit

Tropokollajen

Kollajen fibril

C-terminal peptit

Ekstrasellüler boşluk



Kollajen Metabolizmasında Değişiklikler

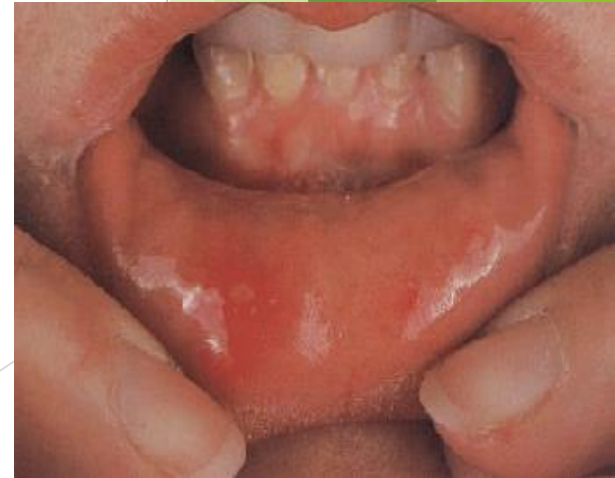
- ▶ Kollajende çapraz bağların oluşumu için ekstrasellüler bir enzim olan ve bakır içeren **lizil oksidaz** enziminin etkisiyle, lizin ve hidroksilizin artıkları deamine edilerek, zincir-içi ve zincirler-arası kovalent çapraz bağlar oluşturulur.
- ▶ **Çapraz bağlar, kollajen fibrillerini daha stabil hale getirir.**
- ▶ Bu reaksiyon yaşam boyunca sürer. Çapraz bağların artışı kollajen molekülünün elastikiyetini kaybetmesine ve daha kırılgan hale gelmesine yol açar.
- ▶ Yaşlanma ile ilgili kırışıklıklar ve kemik kırıklarının büyük bir kısmı bu çapraz bağların çoğalmasıyla ilişkilidir.

Kollajen Metabolizmasında Değişiklikler

- ▶ Yaralanmalarda kollajen sentezi uyarılır, tip I ve tip III kollajenden zengin **nedbe dokusu** oluşur.
- ▶ Karaciğer ve dalak hasarında ölü parankim hücrelerinin yerini bağ dokusu alır.
- ▶ Bakteri enfeksiyonlarında **lokal kollajenaz** sentezi uyarılır ve enfeksiyon hapsedilir (**Apse oluşumu**)
- ▶ Bazı bakterilerde bulunan **kollajenaz enzimi** sayesinde enfeksiyon çevre dokulara yayılır. (**anaerobik bakteri enfeksiyonlarında görülen gazlı gangren**)

Kollajen Metabolizmasında Değişiklikler

- ▶ Prolin → Hidroksiprolin dönüşümü **ENZİMATİK** bir olaydır ve **C vitamini** (askorbik asit) gerektirir.
- ▶ C vitamini eksikliğinde kollajende süperheliks yapı sağlamlaşmaz ve protein vücut ısısında denatüre olur.
- ▶ C vitamininin eksikliği **SKORBÜT** denilen bir hastalığa yol açar.
Deride ve dişetlerinde yaralar oluşur, damarlar inceler, yara iyileşmesi gecikir.
- ▶ Dışarıdan vitamin takviyesiyle bu rahatsızlıklar ortadan kalkar.
- ▶ Klinikte kollajen yıkım göstergesi olarak idrarda çapraz bağlar (deoksipiridinolin gibi) ölçülür.



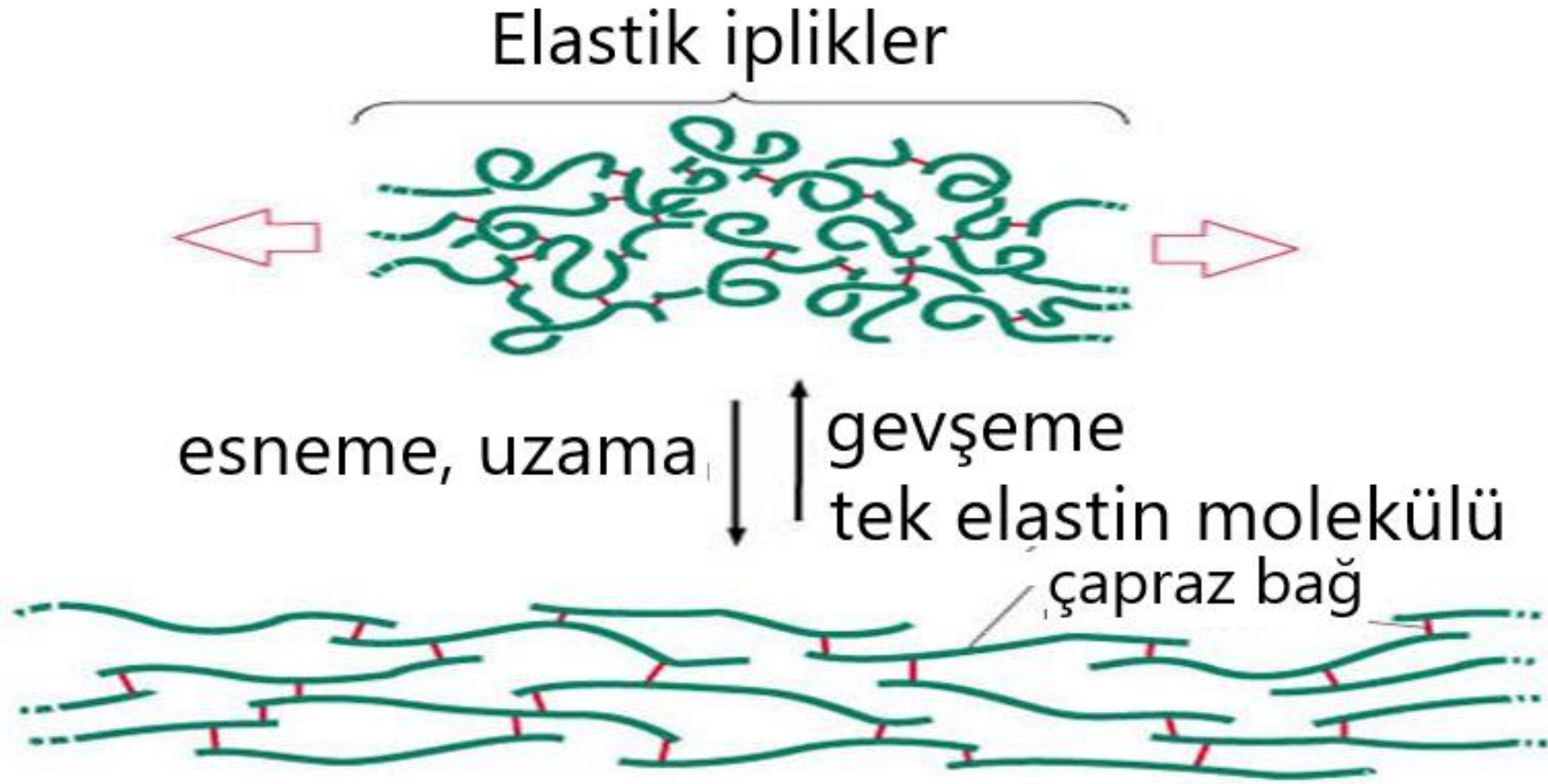
Kollajen Yapım Bozuklukları

- ▶ **Osteogenesis Imperfecta:** Kemiklerin aşırı kırılğan olması, **cam kemik hastalığı**.
- ▶ Tip I kollajen zincirindeki genetik kusurdur.
- ▶ Otozomal resesif kalıtımla geçer.
- ▶ **Ehles-Danlos Sendromu:** **Lizil hidroksilaz** ya da **prokollajen peptidaz** enzim aktivitesinde eksiklik görülür. Eklemlerde aşırı oynaklık, deride aşırı esneklik, arterlerde yırtılmalar görülür.
- ▶ **Menkes Sendromu (Dolaşık Saç):** Çapraz bağların oluşumunda gerekli **lizil oksidazın** koenzimi olan **bakır eksikliğinde** görülür. Lizil oksidaz ayrıca melanin sentezinde de önemli olduğundan, pigmentasyon azlığı ve kolay kırılan saç ile sinirsel bozukluklar görülür.

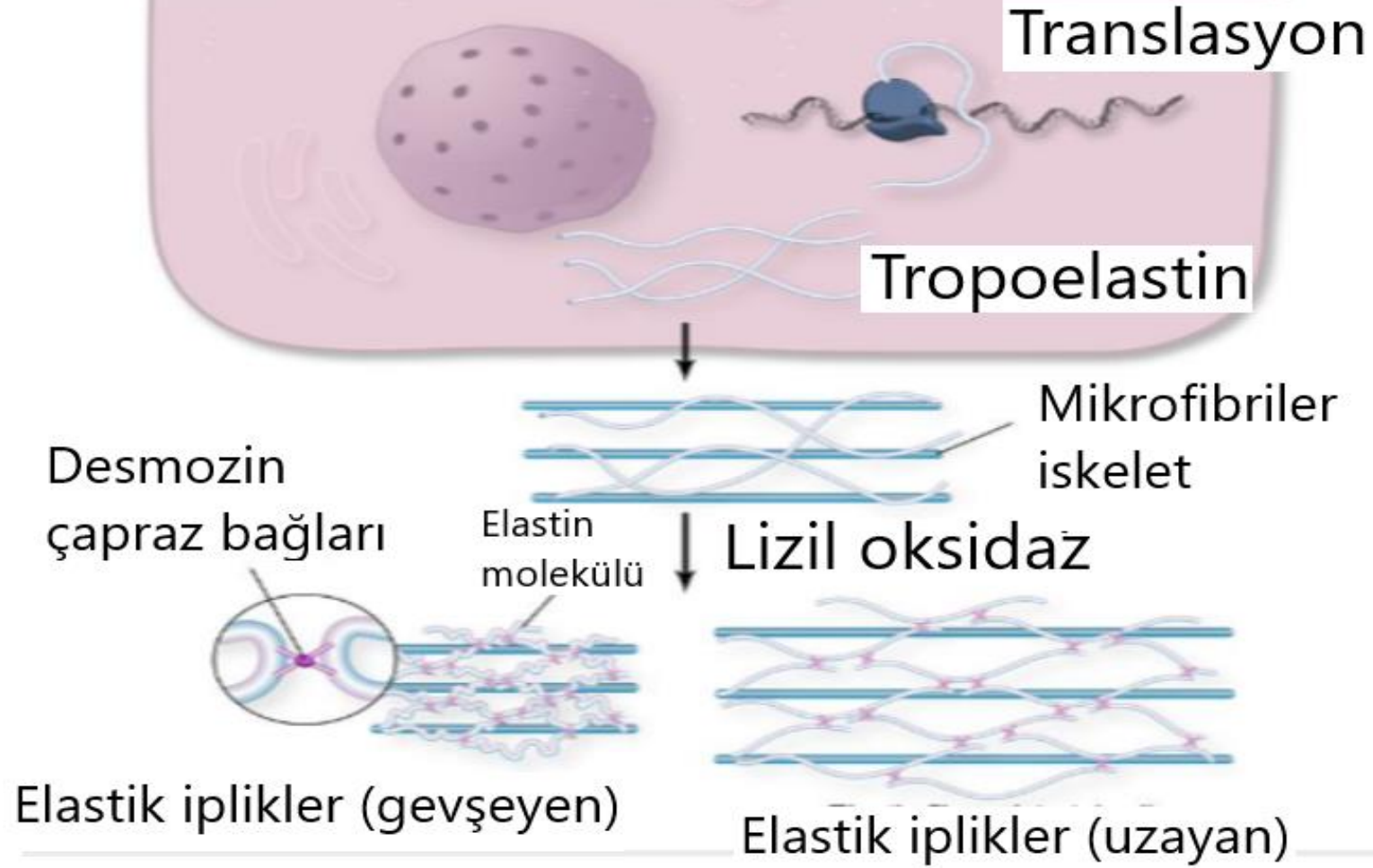
Elastin

- ▶ Damar, ligament ve akciğer gibi ileri derecede esneme özelliğine sahip dokularda bulunan ekstrasellüler matriks proteindir.
- ▶ Elastik liflerin yapısını %31 glisin, %1 alanin, lizin, prolin ve hidroksiprolin oluşturur.
- ▶ Hidroksilizin bulunmaz.
- ▶ Sentezi kollajen gibi hücre içinde başlayıp ekstrasellüler matrikste sonlanır.
- ▶ Elastindeki lizin kalıntılarının oksitlenmesiyle kovalent çapraz bağlar oluşur. Bu bağlara ek olarak elastinde 4 lizil arasında desmozin çapraz bağları vardır.
- ▶ Elastin lifleri bu bağlar sayesinde her yöne esneyebilir.

Elastinin Yapısı



Elastin sentezi ve yapısı



Kollajen ve Elastinin Yapısal Farkları

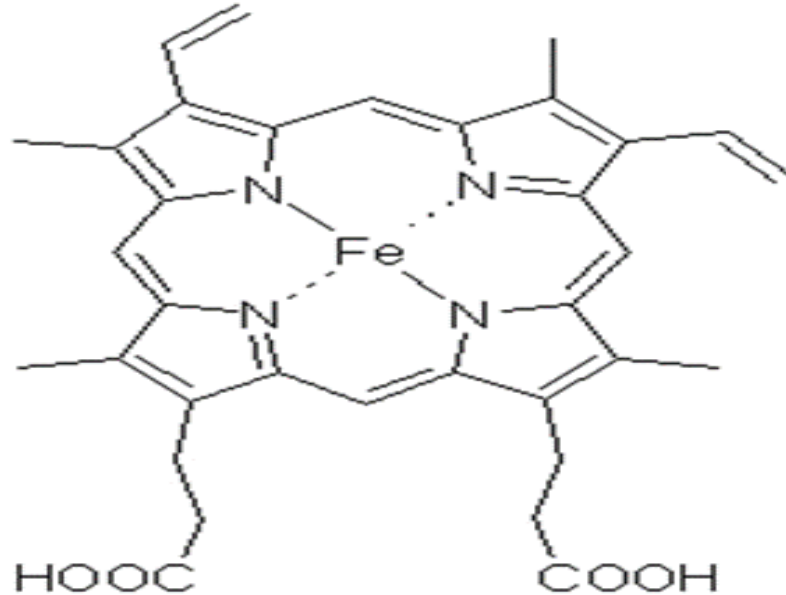
Kollajen	Elastin
Çok sayıda gen	Tek gen
Düzenli heliks yapı	Düzensiz sekonder yapı
Üçlü heliks	Gelişigüzel kıvrımlar
(Gly-X-Y)n dizilişi	Tekrarlanan dizi yok
Hidroksilizin var	Hidroksilizin yok
Karbonhidrat var	Karbonhidrat yok
Desmozin çapraz bağı yok	Desmozin çapraz bağları
Biyosentez sırasında uzantı peptitleri	Uzantı peptitleri yok

Globüler (Küresel) Proteinler

- ▶ Globüler proteinler, dinamik yapılı ve çözünür proteinlerdir.
- ▶ Enzimler, transport proteinleri, bazı peptit hormonlar ve immunoglobulinler bu grupta yer alır.
- ▶ Küresel proteinlerin de çoğu kendisine kovalent veya kovalent olmayan bağlarla bağlı **PROSTETİK GRUP** adı verilen ve proteinin tam kapasiteyle çalışmasını sağlayan, organik veya inorganik yapıda küçük bir molekül taşır.

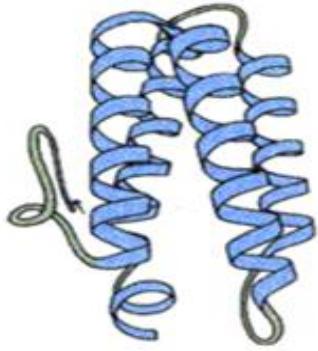
Globüler (Küresel) Proteinler

- Amino asitlerin dışında kalan bu gruba en iyi örneklerden biri **miyoglobin** ve **hemoglobinde** yer alan oksijen bağlayan **hem (Fe-protoporfirin IX)** grubu verilebilir.

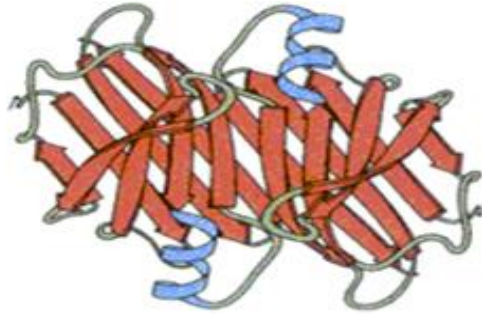


Globüler (Küresel) Proteinler

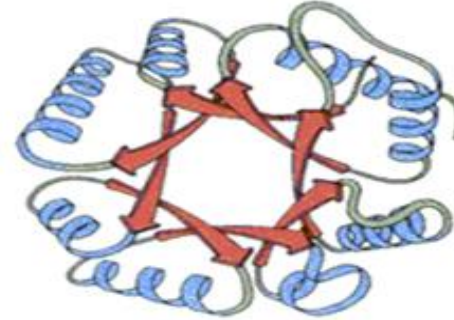
- Her küresel proteinin belli bir tersiyer yapısı vardır:



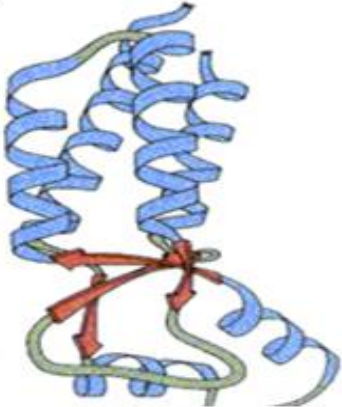
Miyohemeritrin



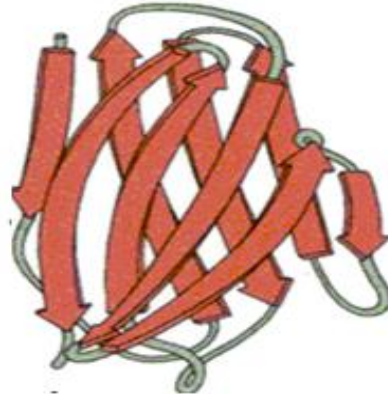
Prealbümin



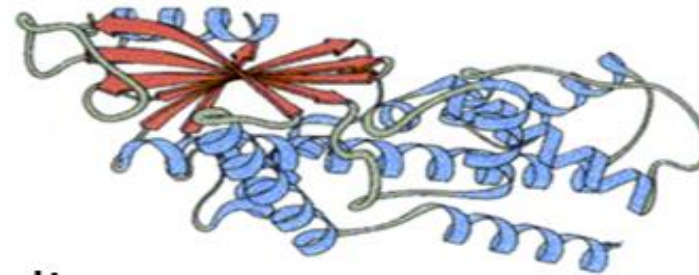
Pirüvat Kinaz, domain 1



Tütün mozaik proteini



İmmunoglobulin



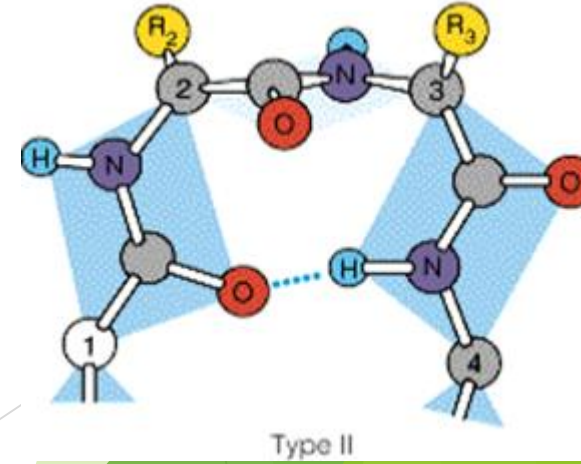
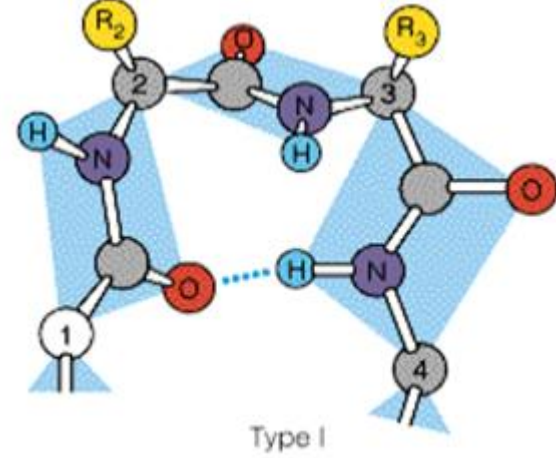
Hekzokinaz, domain2

a) Genellikle α heliks b) genellikle β katlanma

c) α heliks ve β katlanma

Küresel proteinlere özgü kurallar

- 1) Tüm küresel proteinlerde iç ve dış kısımlar belli özellikler taşır. İç kısımlar hidrofobik, dış kısımlar hidrofilik karakterdeki amino asitlerden oluşur.
- 2) β -tabakaları dönüşler yaparak varil (fıçı) şeklinde yapılar oluşturur.
- 3) Polipeptit zinciri köşelerde türlü biçimlerde keskin dönüşler yaparak α - ve β -zincirlerini birbirlerinden ayıracak bir yapılanma gösterir. Bu tip dönüşlerde en çok β dönüşlerine rastlanır:



Bu tip dönüşlerle zincirin yönü değişir.

Küresel proteinlere özgü kurallar

- ▶ 4) α - ve β -katlanmalar zincirin tamamında oluşmaz. Gelişigüzel yapılanmış kısımlar (**gelişigüzel sarmallar** da denir) da vardır.
- ▶ Protein kendisi için elverişli katlanma biçimini önceden “bilmektedir”. Yani katlanma sentezi takiben kendiliğinden başlar.
- ▶ Ancak *in vivo* koşullarda bazen proteinin “yardıma” ihtiyacı olabilir. Kendisini yanlış katlanmadan ya da başka moleküllerle birlik oluşturmaktan koruyacak moleküllere gereksinim duyabilir.

➤ İşte bu yardımcı moleküllere **ŞAPERONİNLER (MOLEKÜLER ŞAPERONLAR)** denir.

▶ Bu moleküllerin işi proteinleri **kötülükler**den korumak!

[chaperon: bir genç kıza veya gençler grubuna himaye gayesiyle refakat eden (hamisi gibi) kimse]

▶ **KÖTÜLÜK:** Yanlış katlanma ve agregasyon (birlik oluşturma)

▶ Agregasyon daha büyük bir tehlike! Çünkü ribozomlarda yeni sentezlenen bir protein katlanmadan önce hidrofobik bölgelerinin başka proteinlerle etkileşime girmesi sonucunda kolaylıkla birlik oluşturabilir.

- Örneğin, **PRİON** (birkaç şeker kalıntısı içeren bir glikoprotein)
- Prionlar, sağlıklı bireyde nöronlardan sperm hücrelerine dek çok sayıda hücre tipinde bulunur. İşlevleri bilinmemektedir; beyinde hücreler arası aktarımda iş gördüğü sanılmaktadır.
- Yanlış katlanma sonucu anormal prionlar oluşur. α -Sarmal yapı yerine β -tabakası şeklinde katlanmaya başlar.
- Lenf-sinir yoluyla beyne ulaşır.
- Beyinde plakalar halinde birikir ve beyin süngerimsi hal alır.
- Nörolojik rahatsızlıklar görülür. **SONUÇ: ÖLÜM !!!!**

- Prionların yol açtığı hastalıklar arasında en çok bilineni:
Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) = Deli Dana Hastalığı.
ve
Koyunlarda Scrapie hastalığı



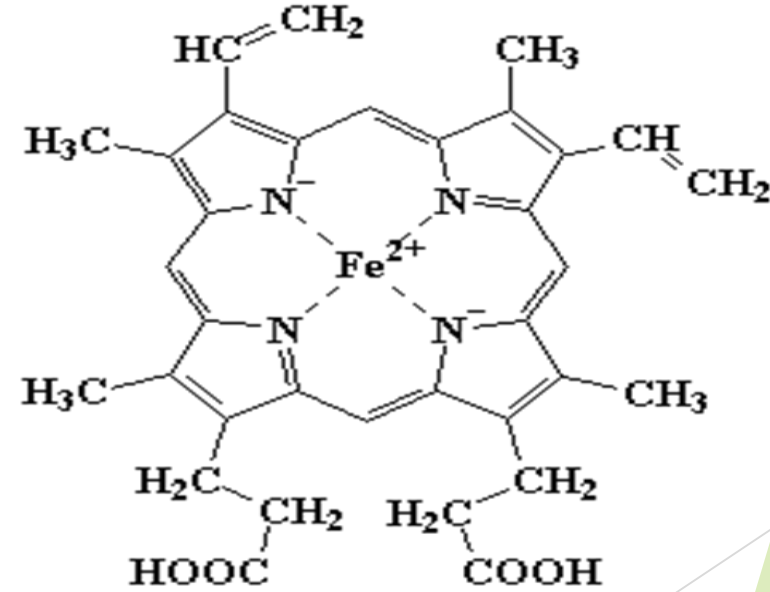
Globüler ve Fibriler Proteinlerin Başlıca Farkları

Globüler Proteinler	Fibriler Proteinler
Elips biçiminde	Lif şeklinde
Çözünürlüğü fazla	Çözünmez
Dinamik fonksiyon	Yapısal fonksiyon
Düzensiz sekonder yapı	Düzenli sekonder yapı

Hemoglobin ve Miyogloblin

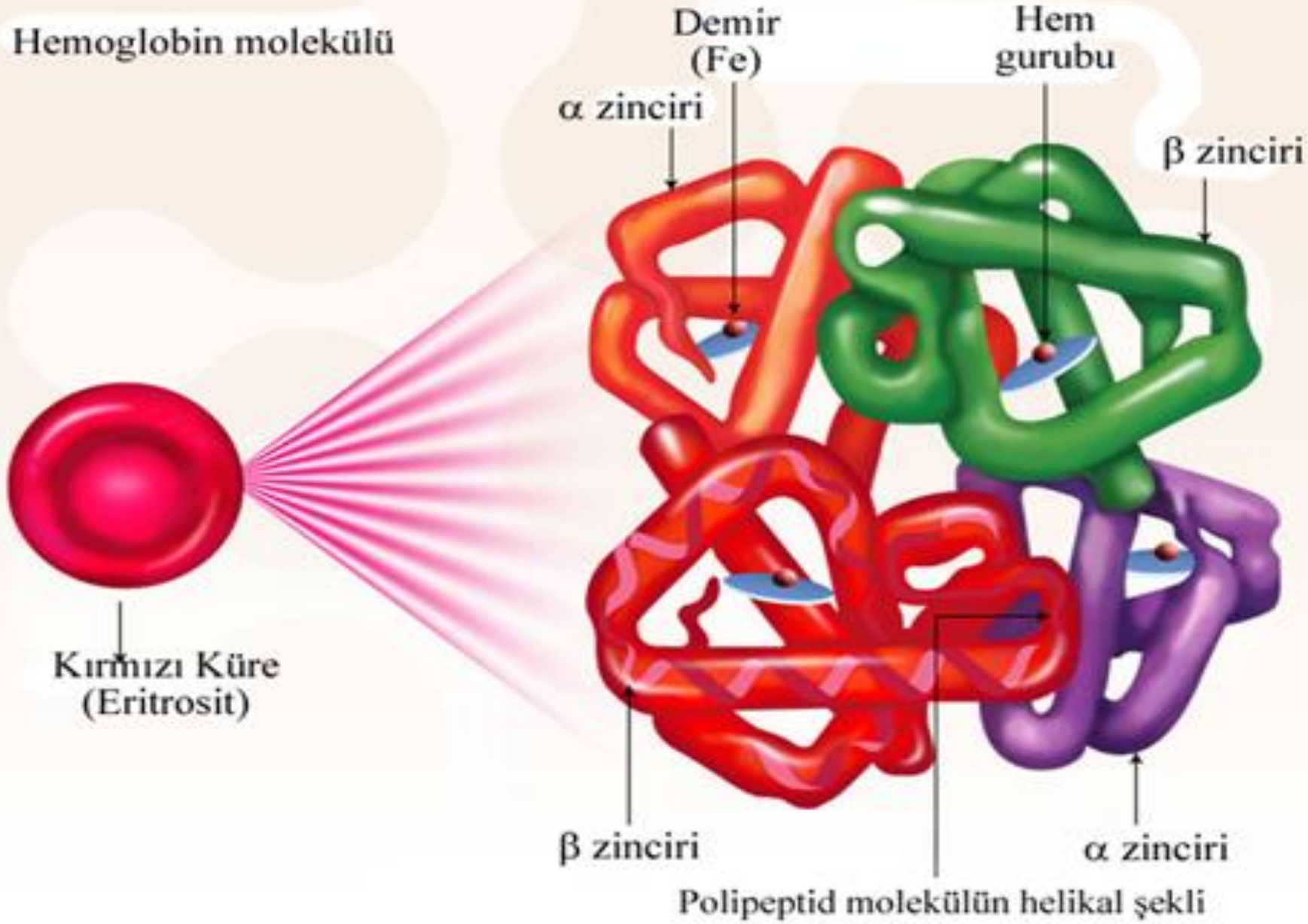
- ▶ İnsan ve diğer omurgalılarda oksijen transportuna özel protein **hemoglobindir**.
- ▶ Bir proteinin oksijen bağlama yeteneği varsa, demir, bakır gibi bir metal bulunması gerekir. Çünkü proteini oluşturan amino asitlerden hiç biri oksijeni bağlayamaz.
- ▶ Hemoglobin oksijen bağlama yeteneğini yapısındaki **hem** denilen demirli porfirin halkası sayesinde kazanır.
- ▶ Kısaca hemoglobin, prostetik grup olarak hem içeren, türe özel bileşik ve globüler bir proteindir.

- Hemoglobin iki farklı polipeptit zincirinden 2'ser adet bulunan **tetramerik** bir proteindir.
- Her zincire prostetik grup olarak bir molekül hem bağlıdır.
- Hem molekülü, dairesel dizilmiş ve birbirlerine meten (=CH-) köprüleriyle bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. Bu yapı porfirin halka sistemidir.



- Porfirin halka sistemindeki konjuge çift bağlar görünür ışığı absorbe eder ve bu yüzden **hemoglobin ve kan kırmızı görünür.**

Hemoglobin molekülü

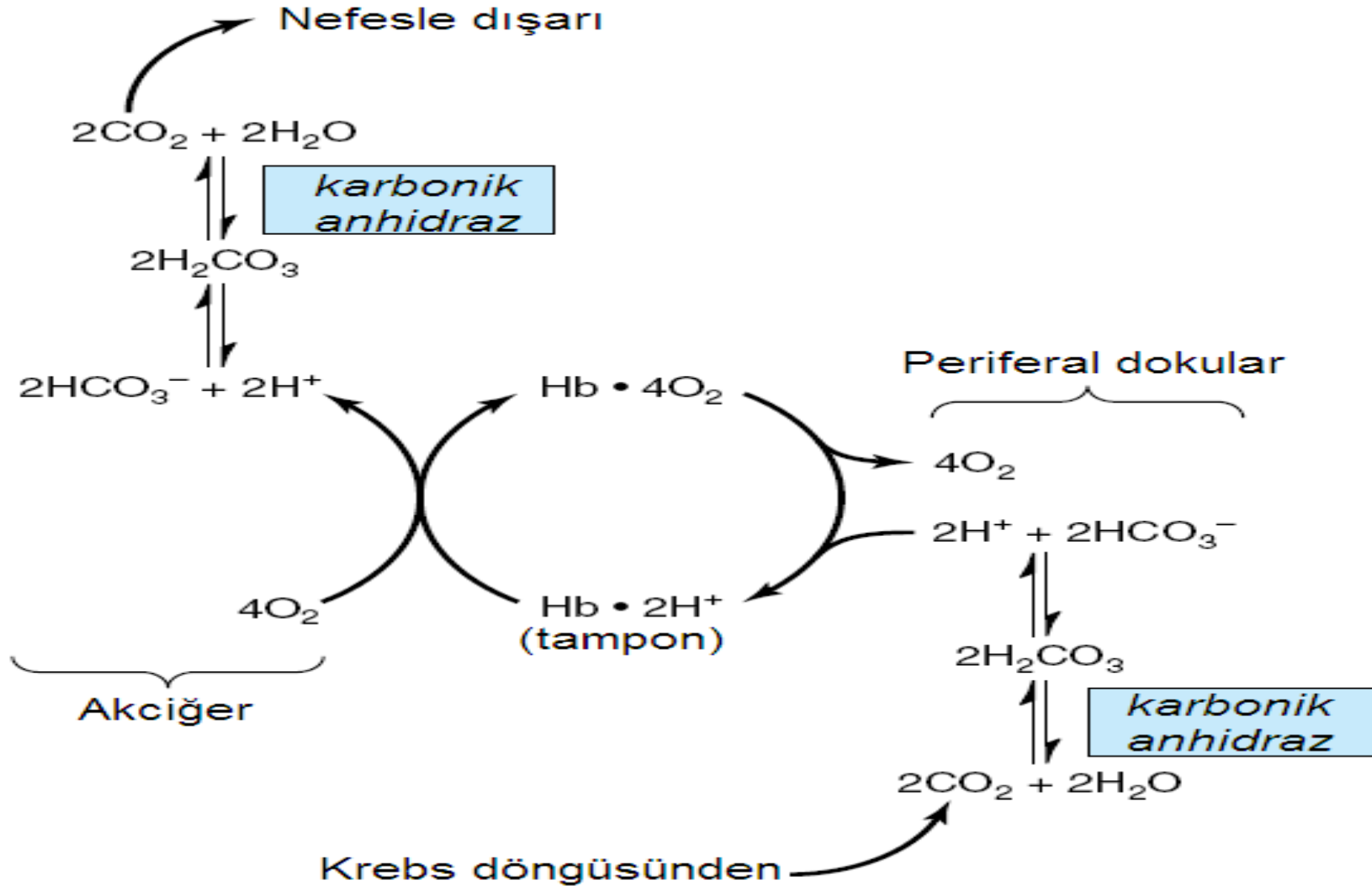


- ▶ Hemoglobindeki demir atomlarının görevi oksijen molekülünü bağlamaktır.
- ▶ İki değerlikli demir (Fe^{+2}) 6 elektronla eşleşir.
- ▶ Porfirin halkasındaki 4 azotla eşleşen demirin 2 bağı eksiktir.
- ▶ Beşinci bağı polipeptit zincirinde histidin (imidazol azotu) ile yapar.
- ▶ Demirin 6. bağına ise O_2 bağlanır.
- ▶ Hemoglobin eritrositlerde bulunur ve hücrenin 1/3'ünü kaplar.
- ▶ Eritrositler oksijeni tüm dokulara ilettiği halde kendisi kullanamaz.

- ▶ Erişkinlerde bulunan başlıca hemoglobin **HbA1**'dir. Bu hemoglobinin yapısı alfa ve beta zincirleri oluşturur ($\alpha_2\beta_2$).
- ▶ Erişkinlerde çok düşük düzeyde alfa ve delta zincir yapısında **HbA2** ($\alpha_2\delta_2$) bulunur.
- ▶ Fetal hemoglobin (HbF) erişkinlerde çok az bulunur; yapısında β yerine γ zinciri ($\alpha_2\gamma_2$) vardır.
- ▶ Bu hemoglobinin oksijene ilgisi HbA1'den daha fazladır.
- ▶ Hemoglobinin oksijene ilgisi kuaterner yapıdaki değişimlerle düzenlenir.
- ▶ OksiHb ve dezoksiHb'nin kuaterner yapıları farklıdır.
- ▶ İki ayrı konformasyon T ve R harfleriyle gösterilir.
- ▶ **T (tense=gergin) oksijensiz**
- ▶ **R (relaks= gevşek) oksijenli**

- ▶ R formundaki molekülün oksijene ilgisi, T formuna göre 150-300 kat daha fazladır.
- ▶ Hemoglobinin görevleri, O_2 , CO_2 , H^+ transportu ve pH'nın düzenlenmesidir.
- ▶ Hemoglobinin taşıyıcılık görevi hem ve globin arasında paylaşılır. Globin oksijen taşınımını kolaylaştırır, H^+ ve CO_2 'i akciğerlere taşır.
- ▶ Dokularda oluşan CO_2 , önce karbonik aside dönüşür, daha sonra bikarbonat (HCO_3^-) ve H^+ 'e ayrışır.
- ▶ HCO_3^- plazmayla taşınır.
- ▶ H^+ iyonları hemoglobinde histidinin imidazol azotuna bağlanır, böylece ortamın pH'sı da dengelenmiş olur (Bohr etkisi).

BOHR ETKİSİ



Hemoglobinin Oksijenasyonu

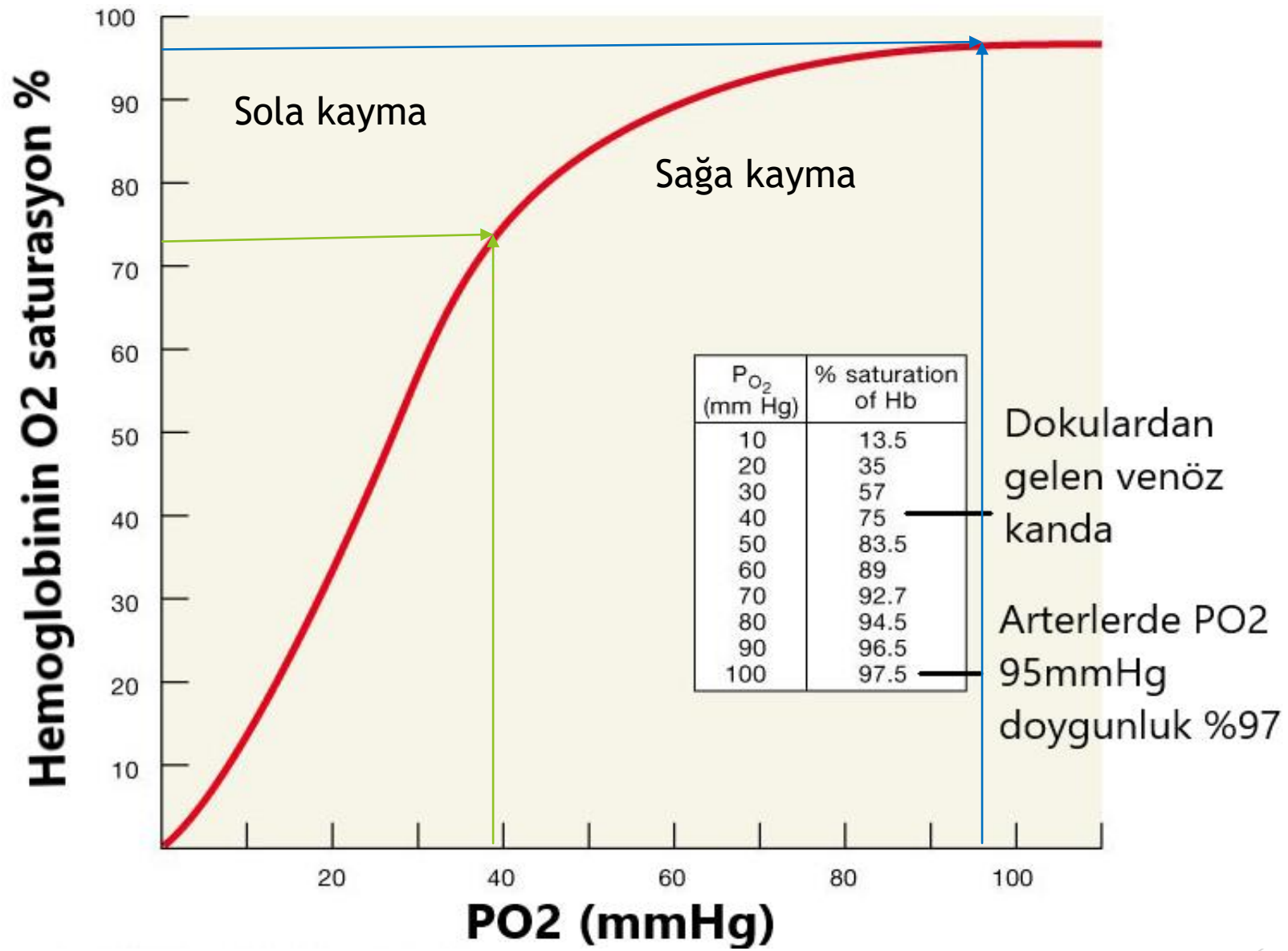
- ▶ Bir molekül Hb teorik olarak 4 molekül O_2 bağlayabilir.
- ▶ Ancak pratikte %100 doygunluk görülmez.
- ▶ Hem halkasındaki Fe^{+2} oksijen ile reversibl olarak bağlanır (oksijenasyon).
- ▶ Demir oksitlenirse dokulara oksijen veremez.
- ▶ **Oksijenin bağlanmasıyla;**
- ▶ **Demir atomunun çapı küçülür,**
- ▶ **Demir porfirin düzlemine yerleşir,**
- ▶ **Oksijen bağlanan ilk monomerin konformasyonu değişir,**
- ▶ **Kuaterner yapıdaki iyonik bağların bir kısmı açılır.**

- Bu olaylar her yeni oksijen molekülünde tekrarlanır ve monomerler giderek serbest konuma geçer.
- Dördüncü monomere oksijen bağlanması ilk monomere kıyasla daha kolaydır.
- Oksijen molekülü hem hemoglobinin ligantı hem de pozitif modülatörüdür.
- Hemoglobin ile oksijen arasındaki bu etkileşim kooperatif olarak isimlendirilir.
- Kısacası, bağlanan her oksijen molekülünün bir sonrakinin bağlanmasını kolaylaştırmasıdır.

Oksijen Saturasyon (Doygunluk) Eğrisi

- ▶ Saturasyon hemoglobin moleküllerinde oksijen bağlamış fraksiyon yüzdesini gösterir.
- ▶ Hemoglobinin oksijenle doygun hale gelmesi ortamın oksijen konsantrasyonu ile (pO_2 basıncı) ilişkilidir.
- ▶ **Hemoglobinin saturasyon eğrisi sigmoidaldır.**
- ▶ Akciğerlerde maksimum doygunluğa ulaşan hemoglobin, periferik dokulara oksijenin bir kısmını bırakır.
- ▶ Periferik dokularda oksijen basıncı düştükçe bırakılan oksijen yüzdesi de artar.

- ▶ Oksijenin kısmi basıncı yükseldikçe, Hb doygunluğu artar.
- ▶ PaO_2 -erimiş O_2 arasında doğrusal ilişki oluşurken;
- ▶ PaO_2 - OksiHb arasında sigmoid ilişki (Eğri S (sigmoid) şeklindedir) bulunmaktadır.



Hb'in O₂'ye ilgisi azalırsa eğri sağa, artarsa sola kayar. **Vücut sıcaklığının artması, asit ortam ve egzersiz sağa kayma nedenleridir.**

Hemoglobine CO₂ bağlanması

- ▶ Metabolizma sırasında oluşan CO₂'nin çoğu suyla birleşerek bikarbonat iyonu oluşturur. Ancak bir kısmı hemoglobinin yüksüz α-amino gruplarına bağlanarak taşınır:
- ▶ $\text{Hb-NH}_2 + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HbNHCOO}^- + \text{H}^+$

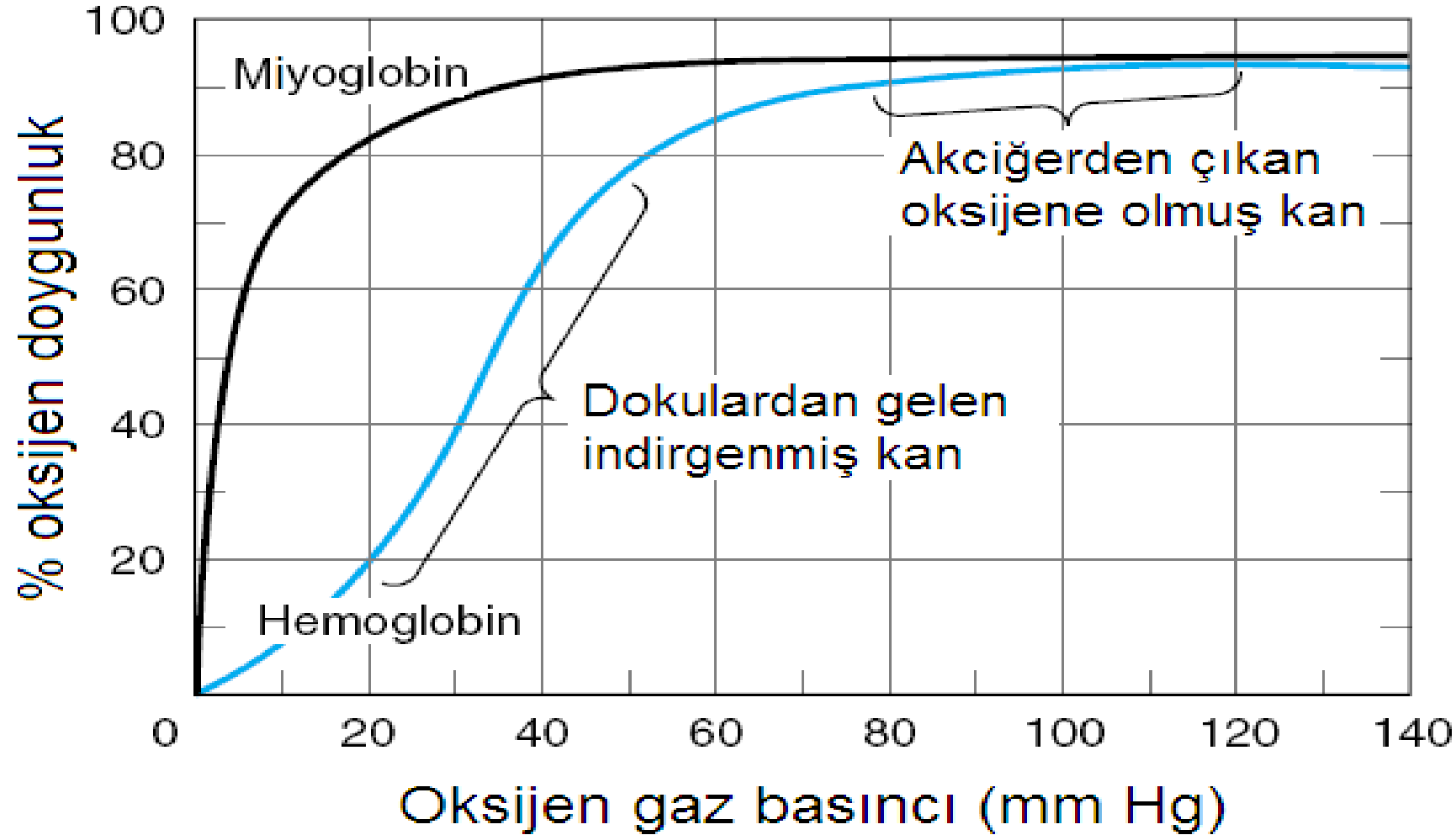
Hemoglobine CO bağlanması

- ▶ Hemoglobindeki Fe atomuna karbon monoksit (CO) bağlanırsa:
- ▶ Karbonmonooksihemoglobin (HbCO) oluşur.
- ▶ Dokulara O₂ taşıma yeteneği azalır.
 - ▶ (CO zehirlenmesinin temeli !)
- ▶ Hemoglobinin CO'ne olan ilgisi O₂'ne olan ilgisinden 220 kat fazla! Onun için ortamdaki çok küçük miktardaki CO bile kanda toksik konsantrasyonda HbCO oluşmasına neden olur.
 - ▶ %60'ın üzerinde HbCO ÖLDÜRÜCÜDÜR !!!
 - ▶ CO zehirlenmelerinde O₂ tedavisi uygulanır.

Miyogloblin

- ▶ Kas dokusunda bulunur. Oksijen bağlayarak depo eder.
- ▶ Yoğun kas aktivitesi sırasında gerekli olan oksijeni mitokondrilere aktarır.
- ▶ **En çok iskelet ve kalp kasında** bulunur. Suda çok derinlere dalan fok ve balinaların total kas proteininin %8'i miyoglobindir.
- ▶ α -Sarmal bölgelerince zengin tek zincirli bir polipeptittir.
- ▶ Hemoglobine göre daha basit bir proteindir. Tek bir zincirden meydana gelmiş ve tek bir “hem grubu” taşır.
- ▶ Bunun sonucu olarak, bir molekül hemoglobinin bir kerede 4 molekül oksijen taşıma kapasitesine karşın, **miyogloblin 1 molekül oksijen taşır.**
- ▶ Oksijenin miyoglobine bağlanma eğrisi de hemoglobinden farklıdır.

Hemoglobin ve Miyoglobin Oksijen Saturasyon Eğrileri



- Miyoglobin doygunluk eğrisi hiperbolikdir. *Bunun nedeni, her bir miyoglobin molekülünün diğerlerinden bağımsız olarak oksijen bağlamasıdır.*
- Miyoglobin düşük oksijen basıncında oksijeni bağlamakta ve oksijen deposu görevi yapmaktadır.
- Kas hücrelerinde oksijen çok kullanıldığından pO_2 düşüktür. Bu düşük basınçta bile miyoglobin %80 doygunudur.
- Miyoglobin daha çok kırmızı kas hücrelerinde bulunur. Fazla kas faaliyetinin olduğu durumlarda, miyoglobin hemoglobine göre daha hızlı oksijen kullanımına imkan verir. *Bunun nedeni, hemoglobine göre oksijenin kısmi basıncının düştüğü dokularda miyoglobinin oksijeni daha kolay salıvermesidir.*