

Amino Asitler, Peptitler, Proteinler

Dr. Fatih Büyükserin

Amino Asitler, Peptitler, Proteinler

- Proteinler, tüm hücrelerde en çok bulunan biyolojik makromoleküllerdir.
- Tek bir hücrede bile binlerce farklı çeşitte ve büyüklükte bulunmaktadır.
- Protos, yani -baştaki- kelimesinden türemiştir.
- Proteinler varolan aynı 20 AA karakteristik doğrusal diziler halinde kovalent bağlanmasıyla oluşurlar



(a)

Luciferaz-bioluminescence



(b)

Hemoglobin

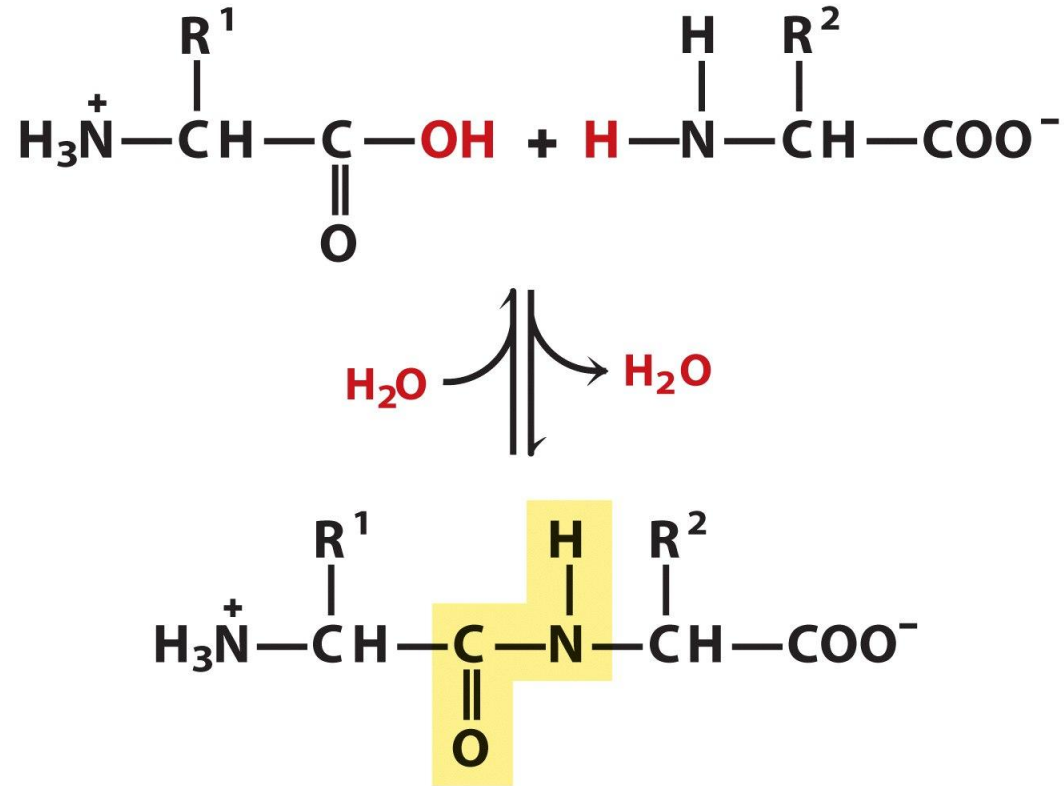


(c)

Keratin

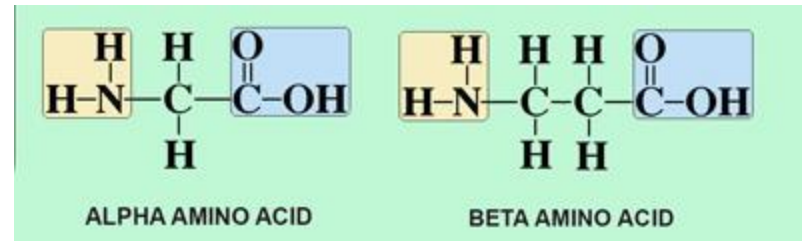
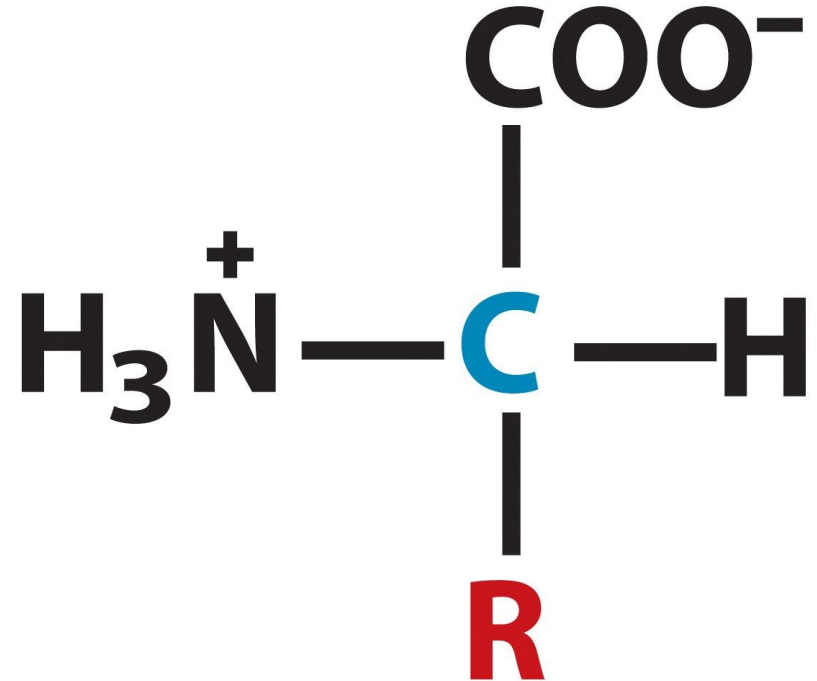
Amino Asitler

- Proteinler, AA lerin su kaybetmiş polimerleridir
- Her bir AA kalıntısı (residue) yanındakine özel bir tip kovalent bağ ile bağlanmaktadır
- Proteinler özel yöntemlerle hidrolizlenerek yapısal AA lerine yıkılabilir
- Bazıları bulundukları kaynaklardan esinlenerek, bazıları da genel isimler almışlardır
 - Tirozin peynirden –tyros yunanca peynir-
 - Asparjin kuşkonmazdan – asparagus-



Amino Asitlerde Ortak Yapısal Özellikler

- Proteinlerdeki bütün AAlar α -aminoasittir
 - Yani hem amino hem de karboksilik asit grubu α -karbona bağlıdır
- α karbon olarak adlandırma, karbon zinciri halinde ifade edilen bir organik molekülde fonksiyonel grubun bir numarası alır ve sırasıyla diğer karbonlar α , β , γ diye isimlendirilir
- AA ler birbirlerinden, polarite, büyüklük, çözünürlük gibi faktörlere etki eden R grupları ile ayrılırlar
- Prolin dışında genel gösterim



Amino Asitlerde Ortak Yapısal Özellikler

- Proteinler sentezlendikten sonra, bazı AA kalıntıları modifiye olabilmekte, ayrıca proteinlerde bulunmayan AA yapıları canlılarda bulunmaktadır. 20 orijinal protein amino asidine standart AA denmektedir
- Standart AA ler 3 harfli kısaltmalar ve tek harfli sembollerle gösterilmektedir.
- Kolonlar ve pI

TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r	pK_a values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK_1 (—COOH)	pK_2 (—NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Nonpolar, aliphatic R groups								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	−0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
Aromatic R groups								
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	−1.3	3.2
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	−0.9	1.4

*A scale combining hydrophobicity and hydrophilicity of R groups; it can be used to measure the tendency of an amino acid to seek an aqueous environment (− values) or a hydrophobic environment (+ values). See Chapter 11. From Kyte, J. & Doolittle, R.F. (1982) A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *J. Mol. Biol.* **157**, 105–132.

[†]Average occurrence in more than 1,150 proteins. From Doolittle, R.F. (1989) Redundancies in protein sequences. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Fasman, G.D., ed.), pp. 599–623, Plenum Press, New York.

TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r	pK_a values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK_1 (—COOH)	pK_2 (—NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Polar, uncharged								
R groups								
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	−0.8	6.8
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	−0.7	5.9
Cysteine	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	−3.5	4.3
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	−3.5	4.2
Positively charged								
R groups								
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	−3.9	5.9
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	−3.2	2.3
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	−4.5	5.1
Negatively charged								
R groups								
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	−3.5	5.3
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	−3.5	6.3

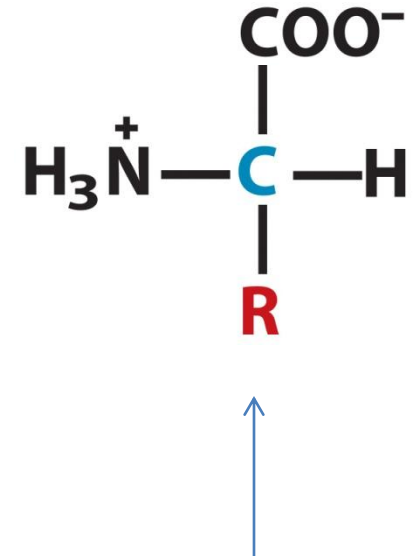
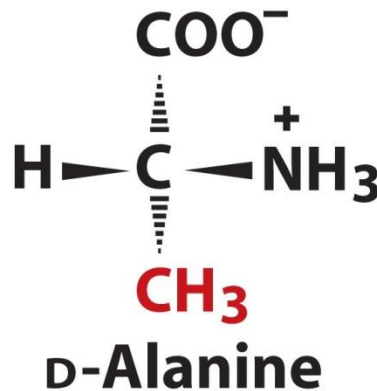
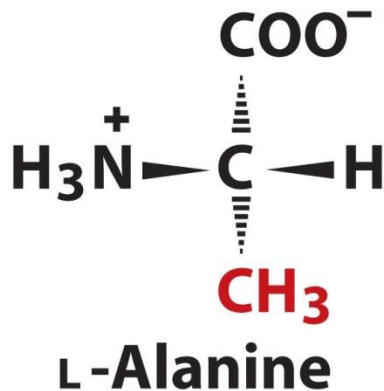
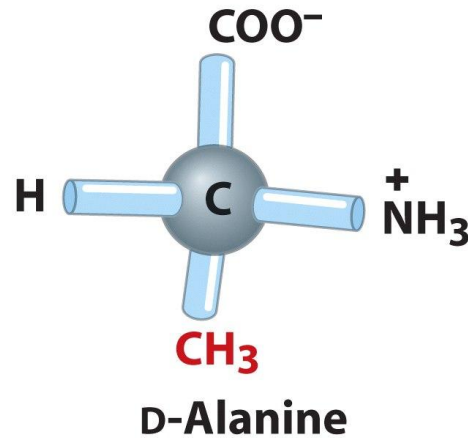
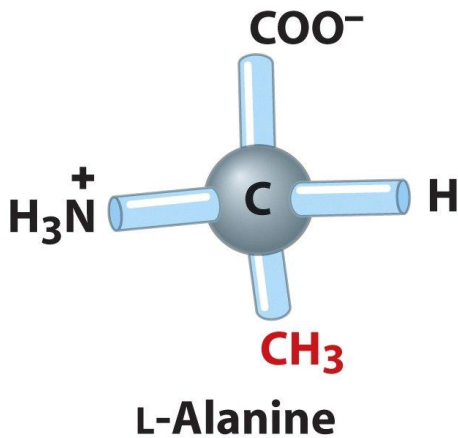
*A scale combining hydrophobicity and hydrophilicity of R groups; it can be used to measure the tendency of an amino acid to seek an aqueous environment (− values) or a hydrophobic environment (+ values). See Chapter 11. From Kyte, J. & Doolittle, R.F. (1982) A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *J. Mol. Biol.* **157**, 105–132.

[†]Average occurrence in more than 1,150 proteins. From Doolittle, R.F. (1989) Redundancies in protein sequences. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Fasman, G.D., ed.), pp. 599–623, Plenum Press, New York.

Hidropati , su sevmezlik olarak yorumlanabilir,
pozitif değer su sevmezlięi yksek yani hidrofobik

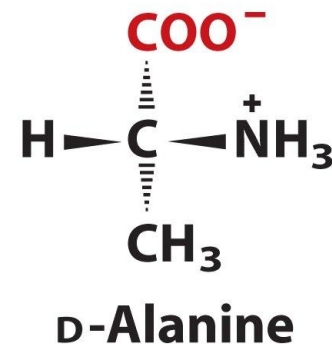
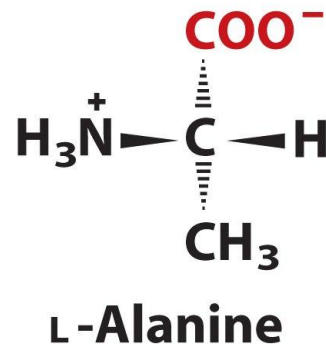
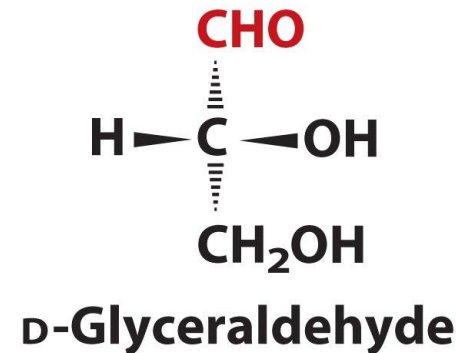
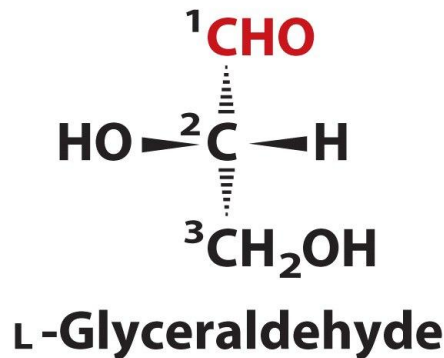
Amino Asitlerde Kiralite

- Glisin dışındaki tüm AA lerde α -karbon atomu kiral merkezdir
- Ve AAlar enantiyomerler olarak bulunabilirler
- Optikçe aktifdirler



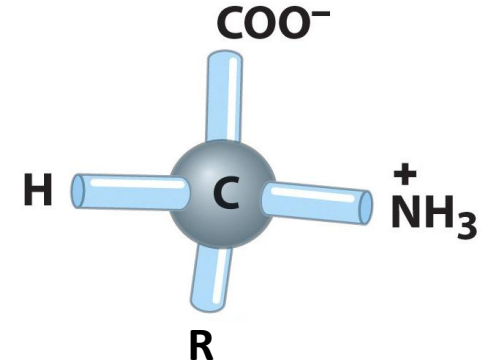
Amino Asitlerde Kiralite ve İsimlendirme

- Emil Fisher in Gliseraldehit şekerinin enantiomerlerini isimlendirmesindeki yaklaşım kabul edilmiştir
- Perspektif formülde karboksil grubu üstte olacak şekilde karbon atomları yukarıdan aşağı sıralanır
- α -amino grubu kiral merkezin solunda olanlar L, sağında olanlar D olarak adlandırılır
- L ışığı sola çeviren, D ışığı sağa çevirenden kısaltma, ayrılımları zor



Amino Asitlerde Kiralite ve İsimlendirme

- Proteinlerdeki tüm AA kalıntıları L-stereoizomerleridir.
- D- AA kalıntıları bakteri hücre duvarlarında ve bazı peptid antibiyotiklerde küçük peptid yapılar ancak çok az sayıda
- Glisin durumu?
 - Tek başına var mı?
 - Kiral merkez sayısı az ama ...
- Hücreler özellikle aminoasitlerin L izomerlerini sentezleyebilir çünkü enzimlerin aktif bölgeleri asimetriktir ve tepkimeler stereoözümlüdür



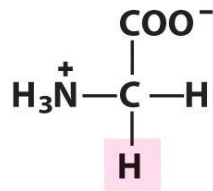
L ya da D?

D ama her zaman mı?

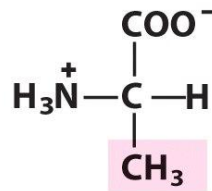
Glisin

Amino Asit Sınıfları

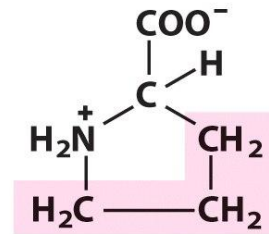
Nonpolar, aliphatic R groups



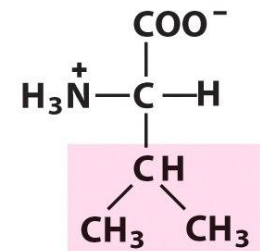
Glycine



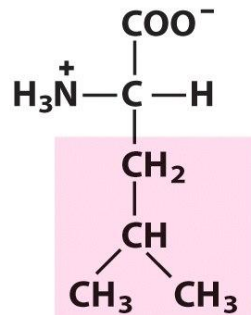
Alanine



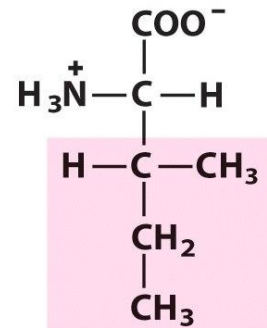
Proline



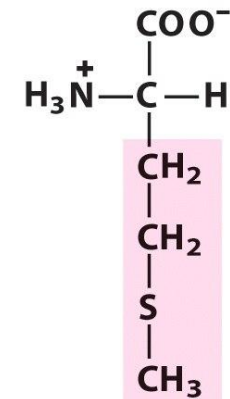
Valine



Leucine



Isoleucine

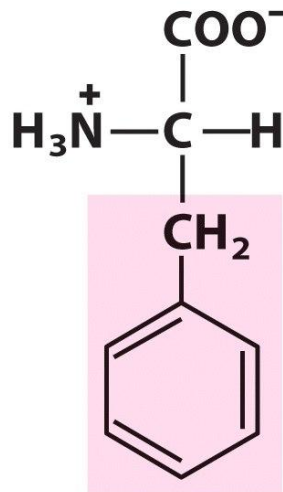


Methionine

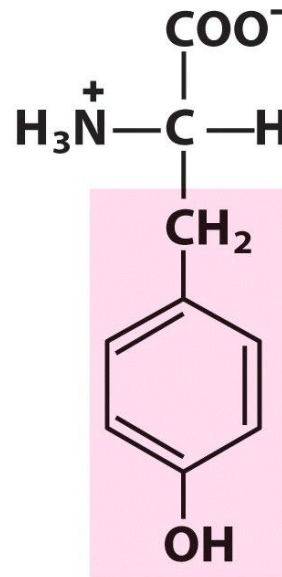
- Alanin, Valin, Lösin ve İzölösün yan grupları biraraya gelip kümeleşerek hidrofobik etkileşimlerle protein yapısını sabitler
- Glisin apolar ancak bu etkileşimlerde rol oynamaz
- Metiyonin de apolar thioeter grubu mevcut

Amino Asit Sınıfları

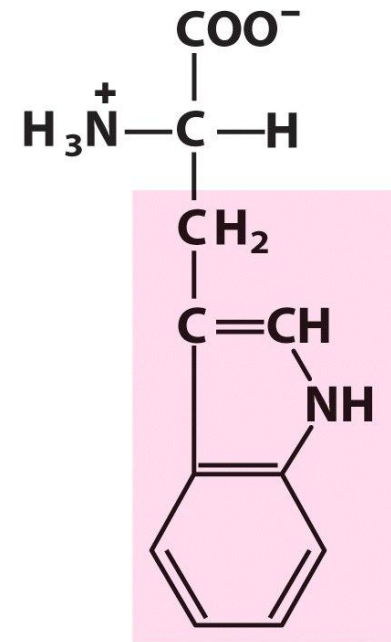
Aromatic R groups



Phenylalanine



Tyrosine

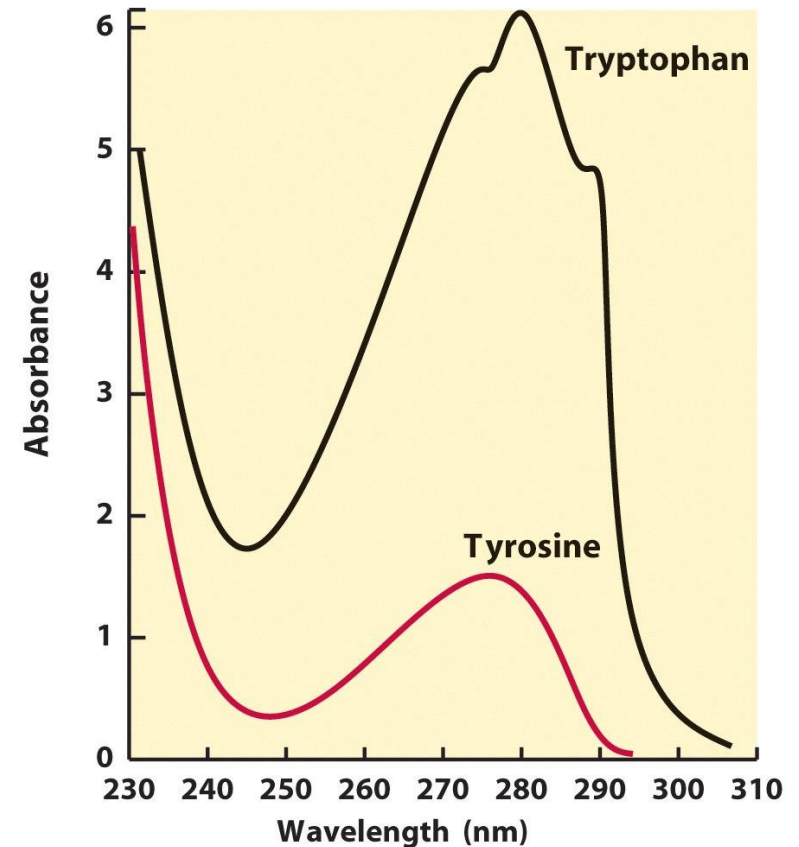


Tryptophan

- Aromatik konjuge bağlar, halkalı yapıda delokalize electron varlığını işaret etmekte.
- Tirozin ve triptofan kısmi polarite sahiptirler ve her üçü de hidrofobik etkileşimlerde rol oynarlar
- Tirozin H bağı yapabilir, pK_R 10,07
- En apolar?

Amino Asit Sınıfları

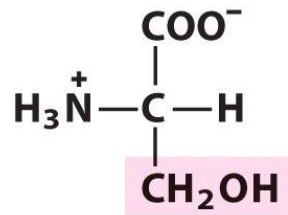
- Triptofan, tirozin ve fenilalanindeki aromatik halkalar bunların UV ışığını spesifik bir dalgaboyunda absorplamalarını sağlar
- Pekçok proteinin UV aktif olma sebebi bu gruplardır
- Quantitatif hesaplamalar yapılabilir
 - $A=e.b.c$



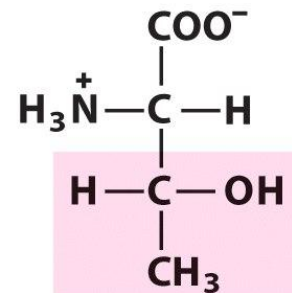
Amino Asit Sınıfları

- Serin, Treonin, Sistein, Asparajin Ve glutamin
- Suda daha kolay çözünürler
- Hidroksil, tiol (sulfidril) ve amit grupları polariteye katkı
- Sistein pK_R 8,18 !
- Sistein bazı kaynaklarca apolar R lar arasında (Hidropatiye bakın)
 - Elektronegativitesi
- Asparajin ve Glutamin hidrolizlenerek karboksil grubuna dönüşüp Aspartat ve Glutamat oluşturabilir
- Amit azotları bazik değil
 - Proton almazlar

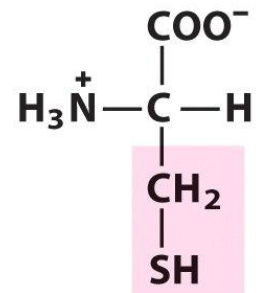
Polar, uncharged R groups



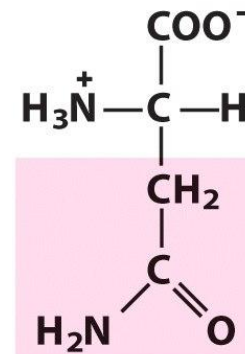
Serine



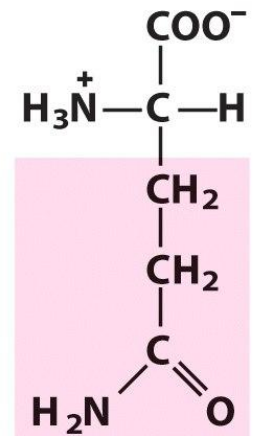
Threonine



Cysteine



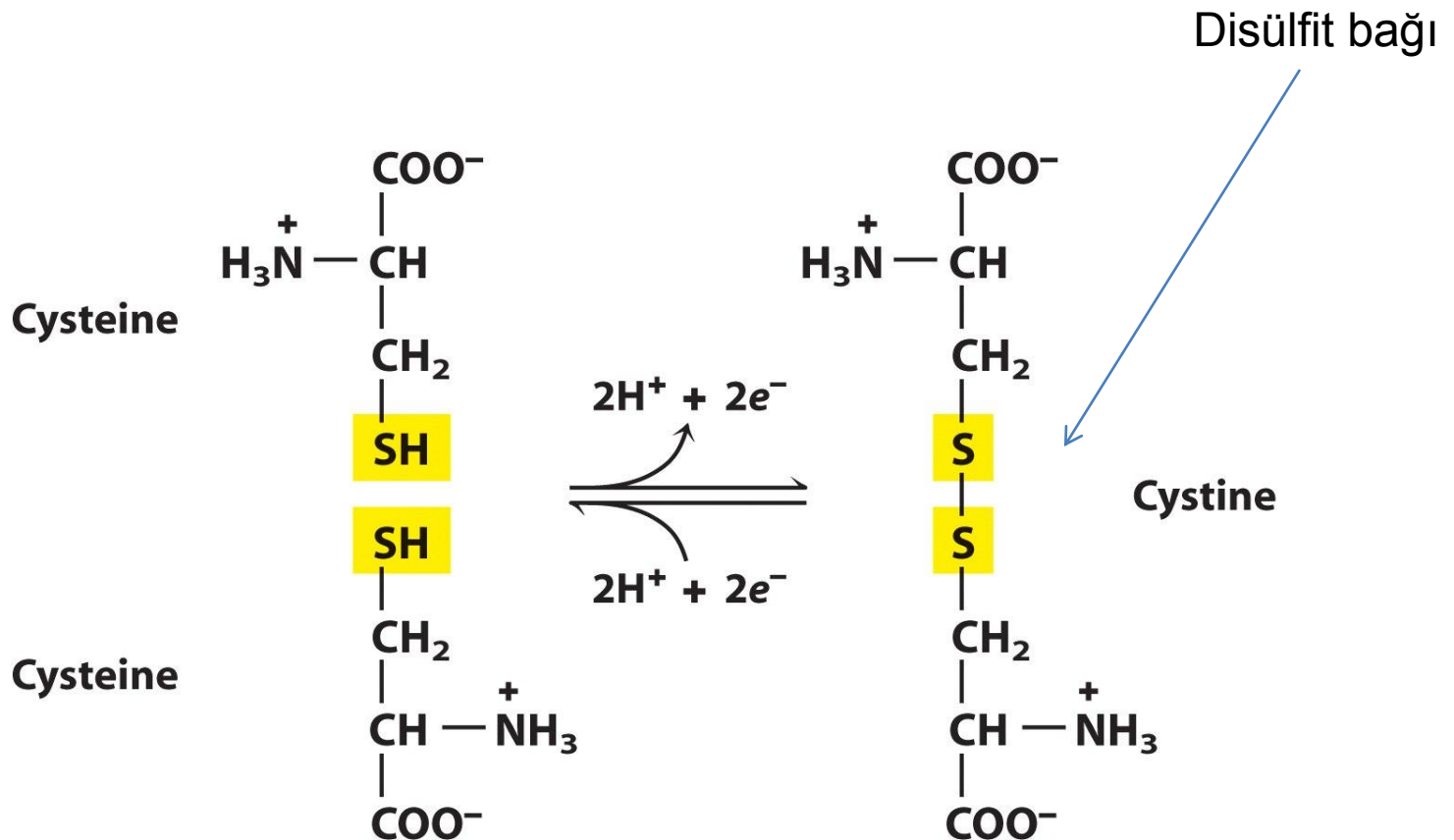
Asparagine



Glutamine

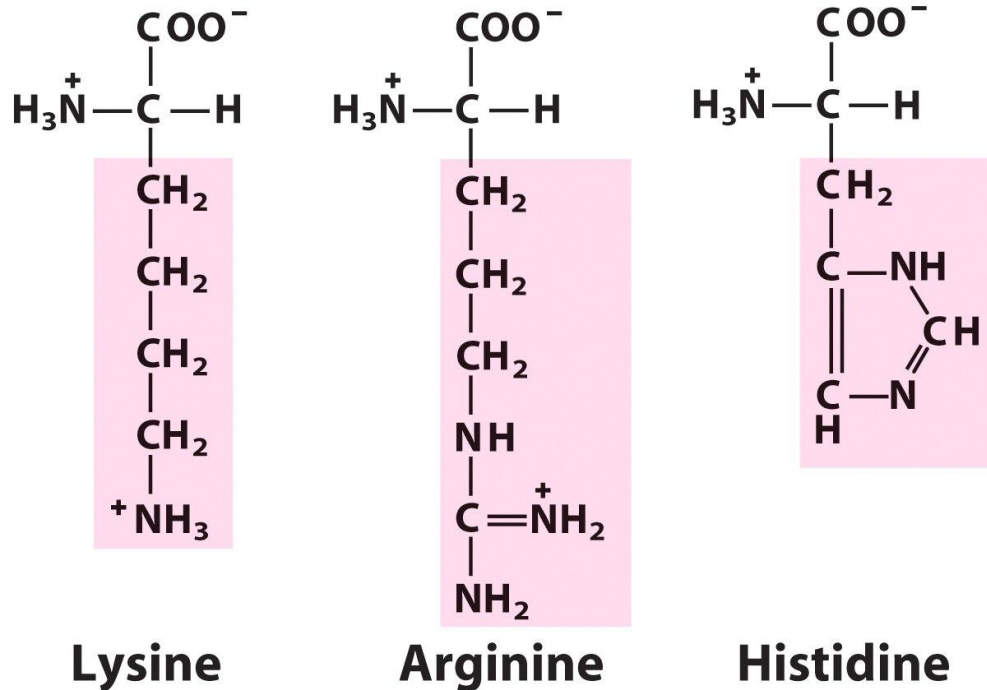
Amino Asit Sınıfları

- Sisteinden Sistin oluşumu sıklıkla gözlemlenmektedir
- Elektron ve proton kaybı ile oksitlenerek birçok proteinin yapısında özel işlevler üstlenirler



Amino Asit Sınıfları

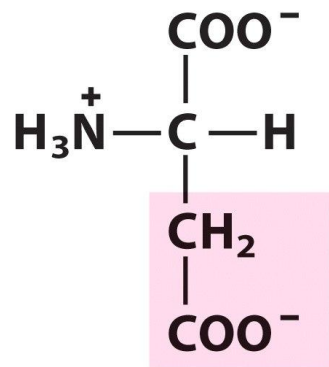
Positively charged R groups



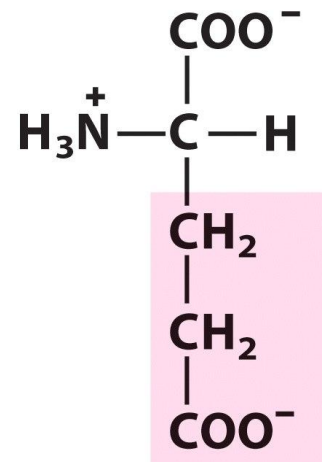
- Lizin (pK_R =10,53) , Arjinin (pK_R= 12,48) ve Histidin (pK_R=6)
- Histidinin nötrale yakın pKa değerine sahip iyonize olabilen yan zincir içeren tek standart AA
 - Sistein de de bu grup var ancak daha çok sistin halinde
- Histidin pH 7 de kararlı hal, yukarıdaki yüksüz hal ancak populasyon net yükü pozitif! biyolojik ortamda proton alıcısı, vericisi olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Amino Asit Sınıfları

Negatively charged R groups



Aspartate

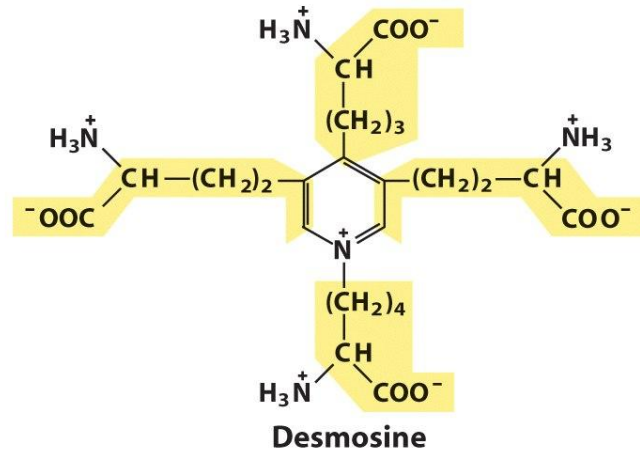
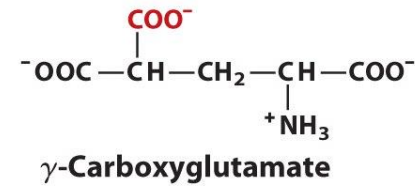
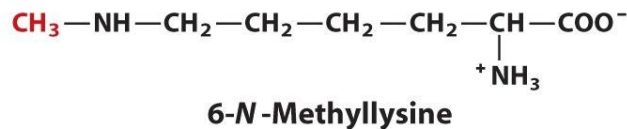
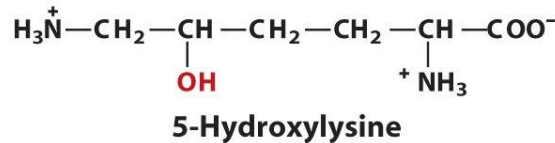
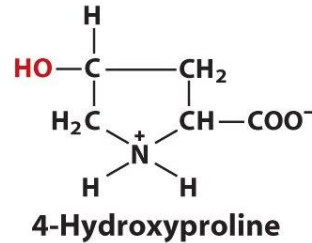


Glutamate

- Aspartat ($\text{pK}_R = 3,65$) , Glutamat ($\text{pK}_R = 3,25$)
- Neden negatifler?

Standart Dışı Amino Asitler ve İşlevleri

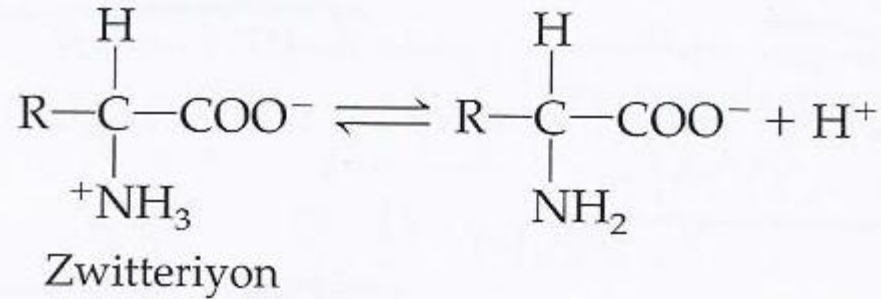
- Proteinler, standart amino asit kalıntılarının modifikasyonu ile oluşan standart dışı kalıntılar da içerebilmektedir.
- 5-hidroksilizin keratin yapısında, gama karboxyglutamat da pıhtılaşma proteinlerinde bulunur



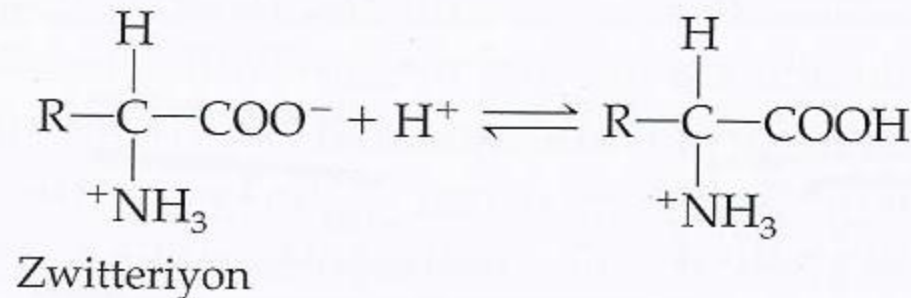
- Hücrelerde bunlara ek 300 AA (amino ve karboksil grubu içeren biyokimyasallar)daha bulunur
- Bunlar proteinlerin yapısında yer almaz ancak birçok işlevleri vardır, mesela üre döngüsünde tepken olarak ya da ara ürünler olarak kullanım

Amino Asitlerin Amfoterik Özelliği

- Suda çözündüklerinde zwitteriyon oluştururlar
 - Dipolar maddelerdir, yani farklı lokasyonlarında karşıt yükleri bulunduran moleküllerdir
- Bu moleküller sudaki kararlı halleriyle hem asit yani proton vericisi olarak

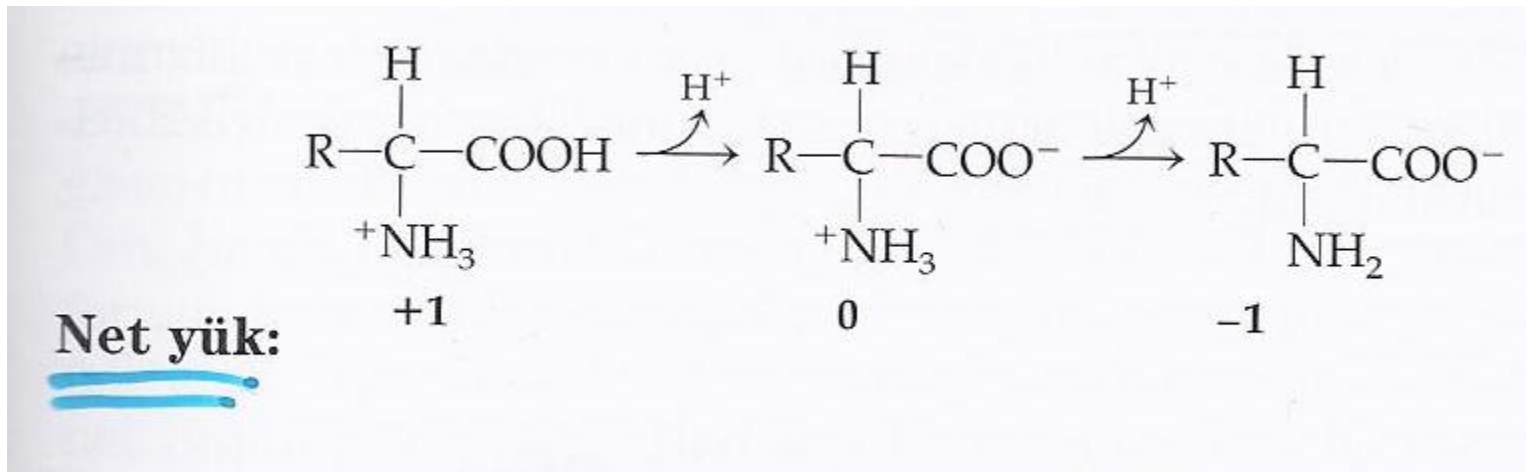


- Hem de baz yani proton alıcısı olarak davranabilirler yani amfoterik ya da amfolitlerdir (amfoterik elektrolit)



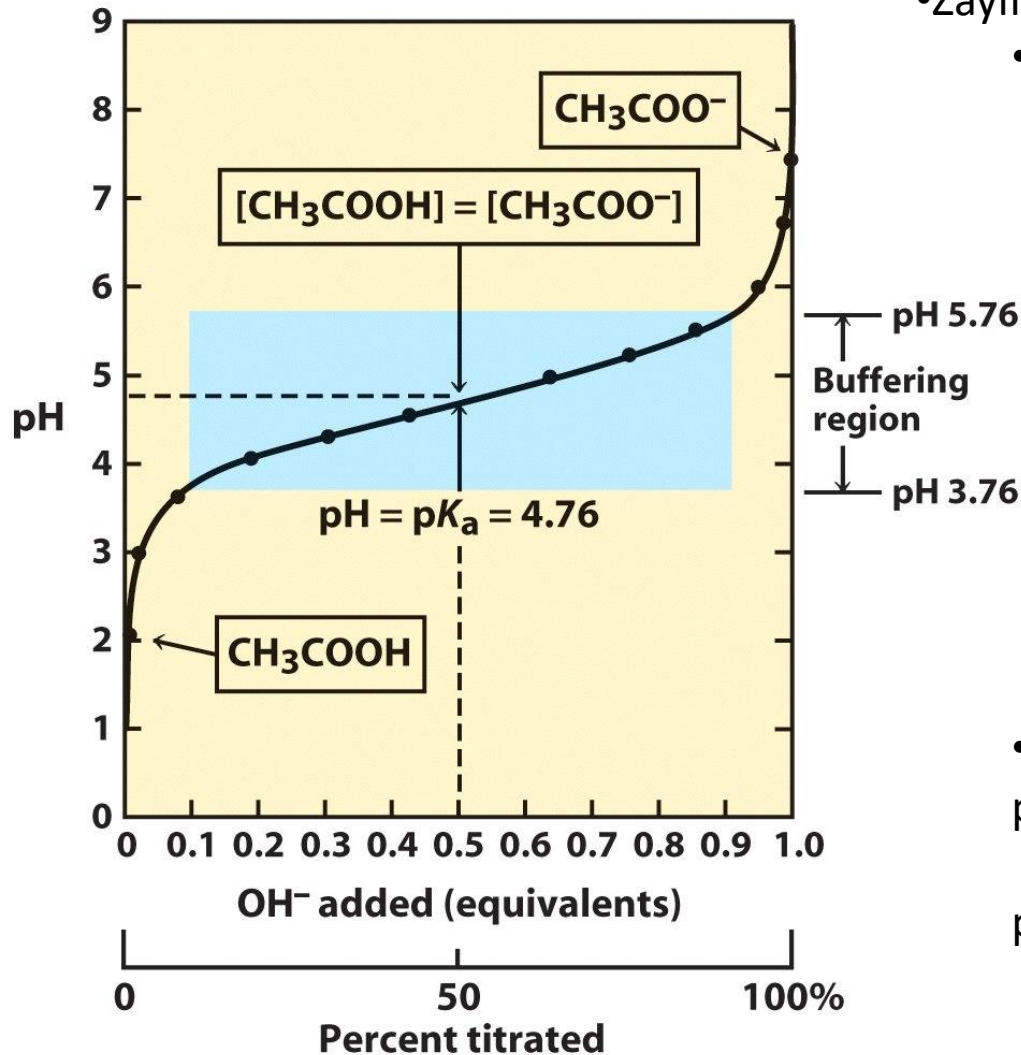
Amino Asitlerin Diprotik Asit Özelliği

- Çözeltinin pH sına bağlı olarak aşamalı şekilde önce daha kuvvetli olan karboksilik asit grubundan ($pK_a \sim 2,3$) ardından da amonyum grubundan ($pK_a \sim 9,6$) proton kaybederler.



- Başka diprotik asit biliyor musunuz?

TAMPON ÇÖZELTİLER



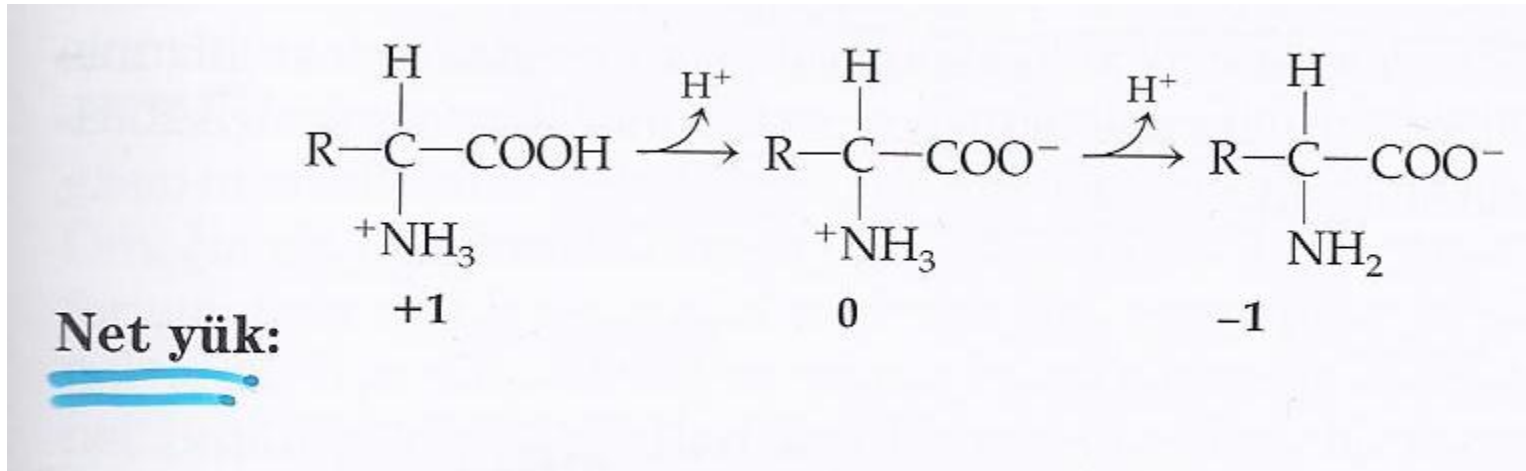
- Zayıf asite eklenen baz ile pH değişimi
- Düşük ve yüksek pH da dominant form
 - pH 2.76 iken $\text{HAc}/\text{Ac}^- = ?$
 - pH 6.76 iken $\text{HAc}/\text{Ac}^- = ?$

- pH yı yavaş yavaş arttırırken protonu pK_a civarında etkin olarak kaybetmeye başlar

$\text{pH} = \text{pK}_a$ iken çöz. moleküllerin ort. yükü

Amino Asitlerin Yükleri

- Çözeltinin pH sına bağlı olarak aşamalı şekilde önce daha kuvvetli olan karboksilik asit grubundan ($pK_a \sim 2,3$, kolaylık olsun diye 2 diyelim) ardından da amonyum grubundan ($pK_a \sim 9,6$, kolaylık olsun diye 10 diyelim) proton kaybederler.

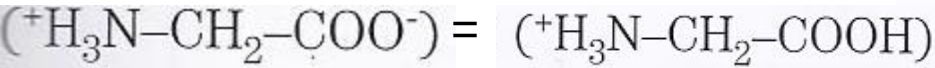


- pH= 1 de ortamda $\text{AA-NH}_3^+/\text{AA-NH}_2$ oranı = ?, R-NH_2 düşünmeye gerek var mı? Kaça kadar gerek yok?
 - Peki bu pH da COOH/COO^- oranı = ?
- pH= 11 de COOH düşünmeye gerek var mı?
 - Peki bu pH da $\text{R-NH}_3^+ / \text{R-NH}_2$ oranı nedir?

Herhangi bir AA molekülünün alabileceği en büyük ve en küçük yük nedir?

Amino Asitlerin Karakteristik Titrasyon Eğrileri

- Glisinin titrasyon eğrisi iki ayrı evreye sahiptir
- Çok düşük pH da hakim form
- Birinci evrenin orta noktasında



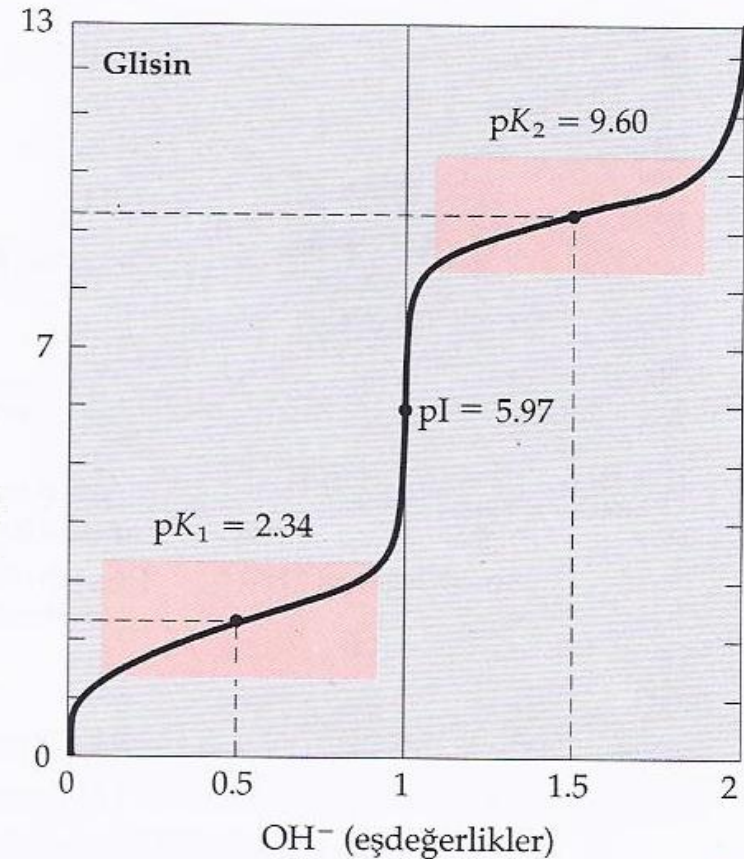
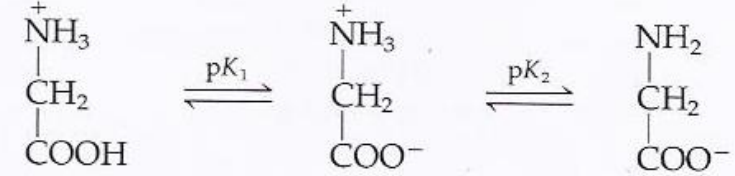
Burda $pH = pK_1$

- $pH=5,97$ de ilk proton tamamen ayrılmış, ikinci ayrılmaya başlamıştır

Burda glisinin tamamına yakını $(^+H_3N-CH_2-COO^-)$

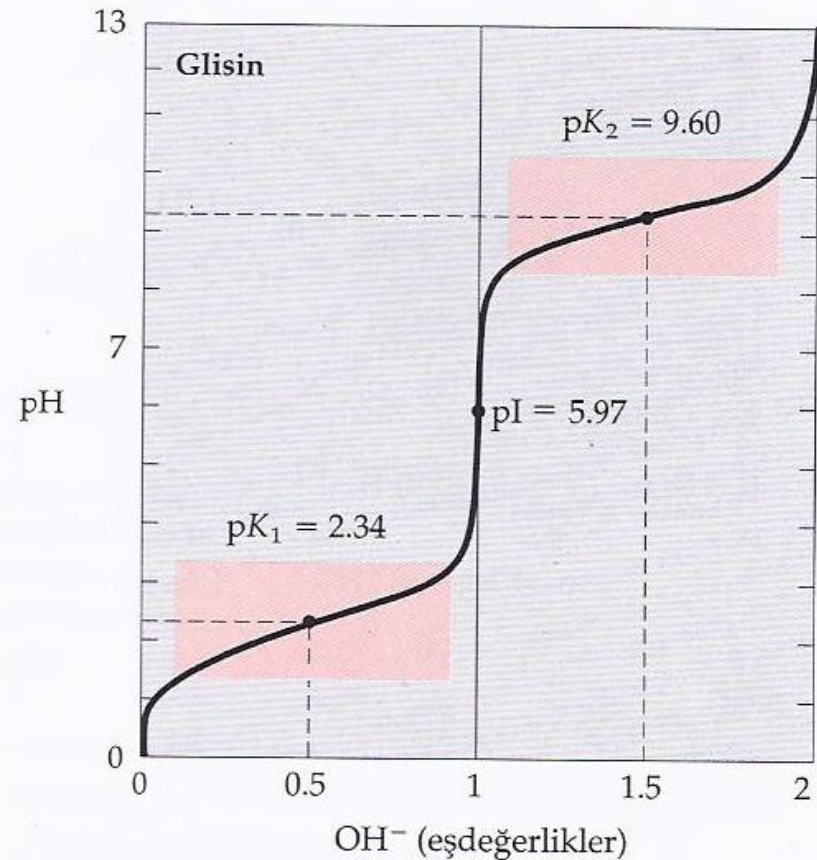
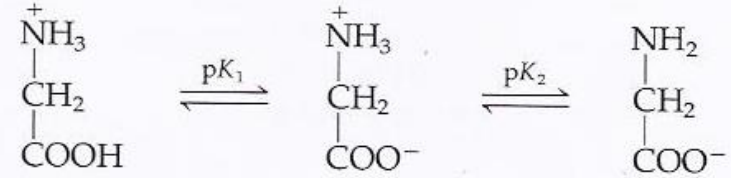
- İkinci evrede $(^+H_3N-CH_2-COO^-)$
Proton kaybetmesine karşılık gelir

- Orta noktasında $pH=pK_2$, hangi grubların Derişimleri eşit?
- $pH 12$ de hangi grup dominant?



↑ 2H⁺

Amino Asitlerin Karakteristik Titrasyon Eğrileri



↑ 2H⁺

- Glisinin tamponlama bölgeleri?
- pH 7 civarında tamponlayabiliyor mu?

Amino Asitlerin Karakteristik Titrasyon Eğrileri

•Titrasyon eğrilerinden elde edilen bir diğer bilgi AA net yükleri ile çözeltinin pH sının ilişkisidir

- pH 5.97 de glisinin formu dipolar yapıda
- Net elektrik yükü 0
- Bu karakteristik pH değeri izoelektrik nokta yani pI

•Yan grupta iyonize olabilen grup taşımayan glisin ve Benzeri AA lerde (alanin, valin, lösin..)

$pI = (pK_1 + pK_2) / 2$, 5,97 nin kaynağı

•Popülasyon net elektrik yükü

•pH=pK₁ iken +0.5

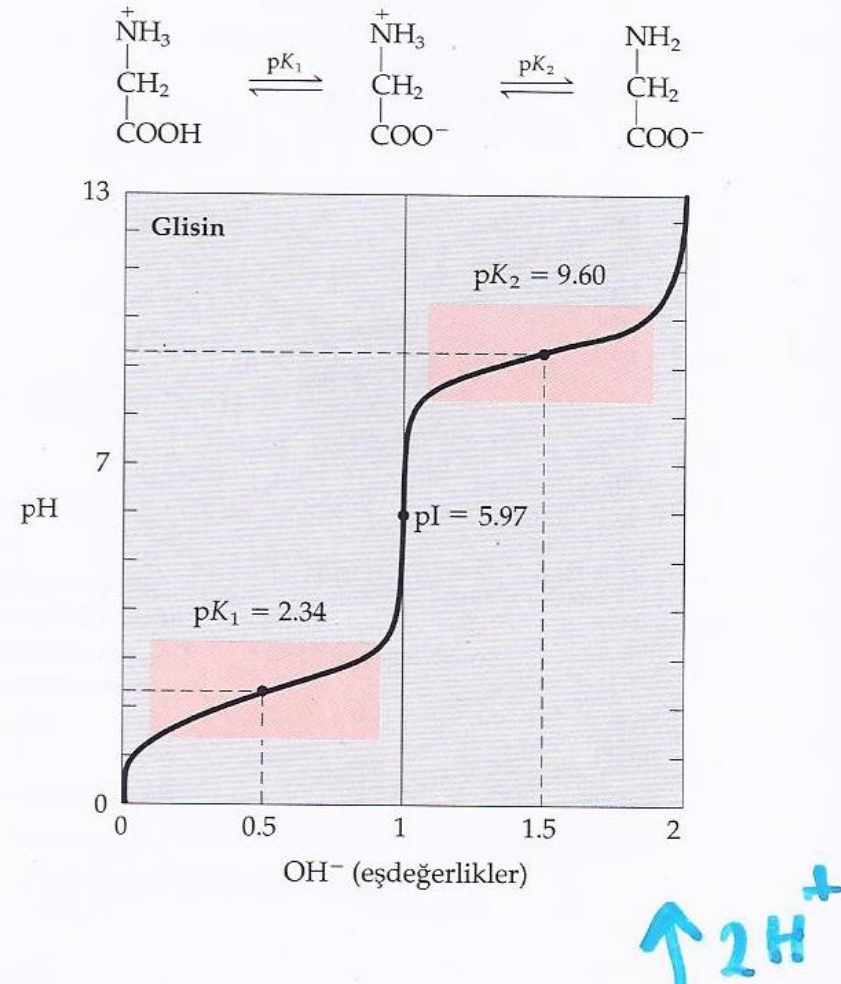
•pH=pK₂ iken -0.5

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

•pH>pI iken populasyonun net yükü +-

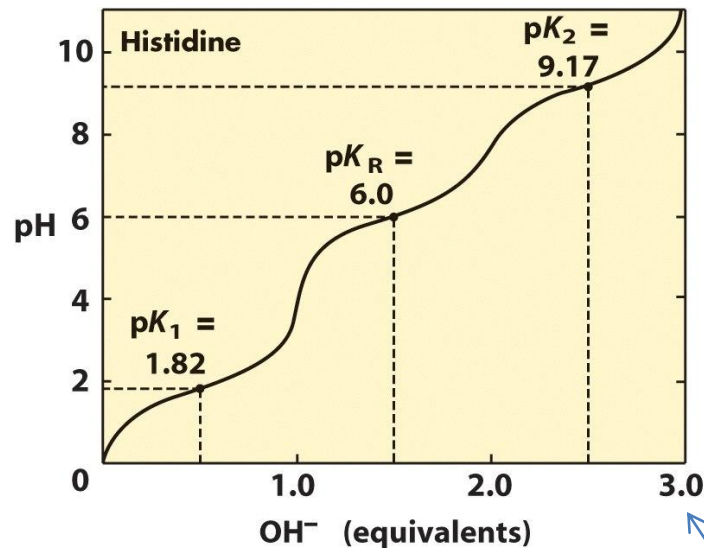
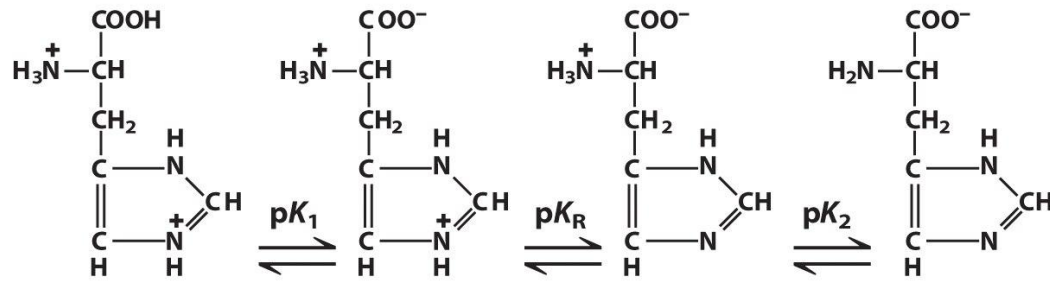
•Elektrik alanda hareketi

•pH<pI iken populasyonun net yükü?



Amino Asitlerin Karakteristik Titrasyon Eğrileri

- Glisin ve bazı AA ler yan gruplarında iyonize grup taşımazlar ve az çok pKa değer sapmaları dışında benzer eğriler verirler, peki taşıyanlar?
- Bunlarda 3 pKa değeri , 3 zayıf asit grubu , 3 plato , 3 evreli titrasyon eğrileri oluşturur
- Histidin için pI nasıl hesaplanacak?
- Populasyon net yüklerinden gidebiliriz



- pH < 7,59 iken net yük?
- 20 AA sadece His pH 7 tamponlama yapar
- pK_1 , pK_2 ve pK_R değerleri bilinen diğer AA için benzer eğriler çizilebilir

Amino Asitlerin Karakteristik Titrasyon Eğrileri

- Asetik asit mi amino asit mi daha asidik?
- Herhangi bir işlevsel grubun pK_a değeri büyük ölçüde bulunduğu kimyasal çevreden etkilenir

