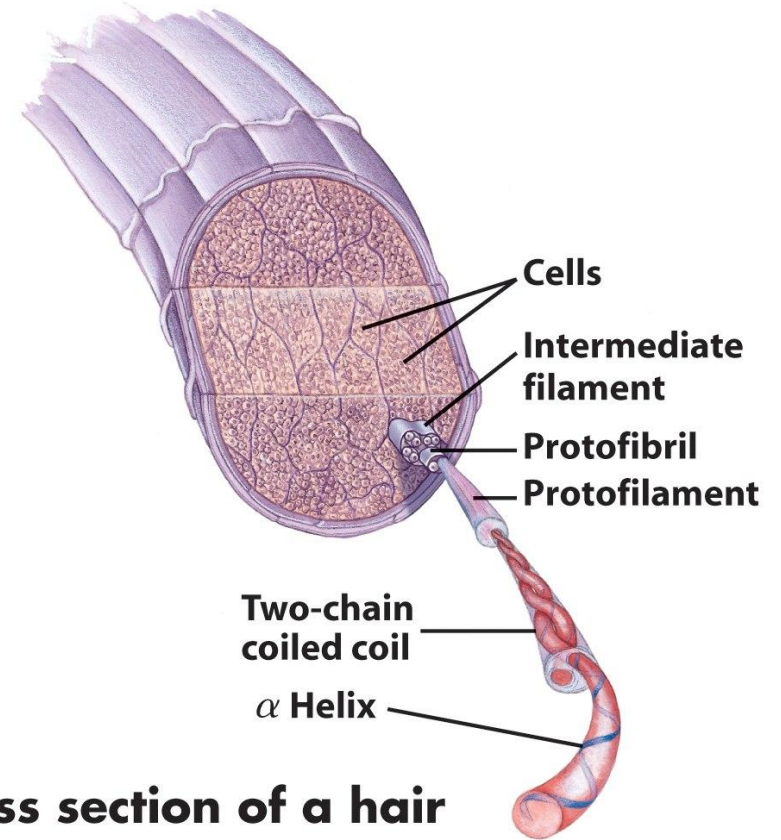
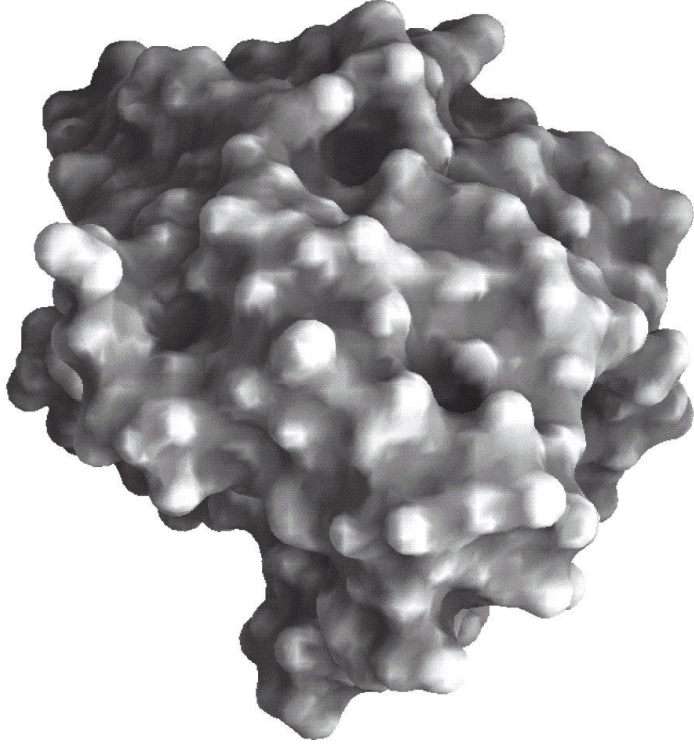
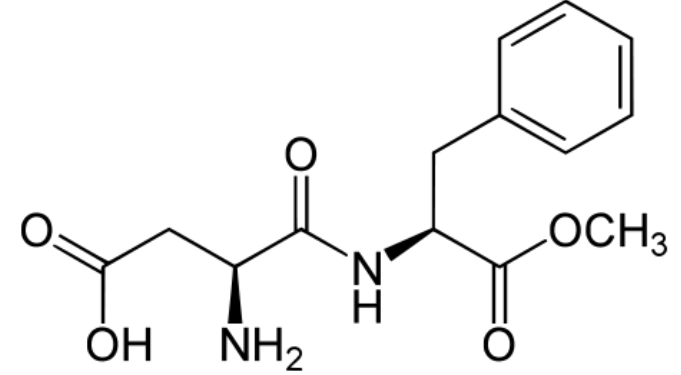
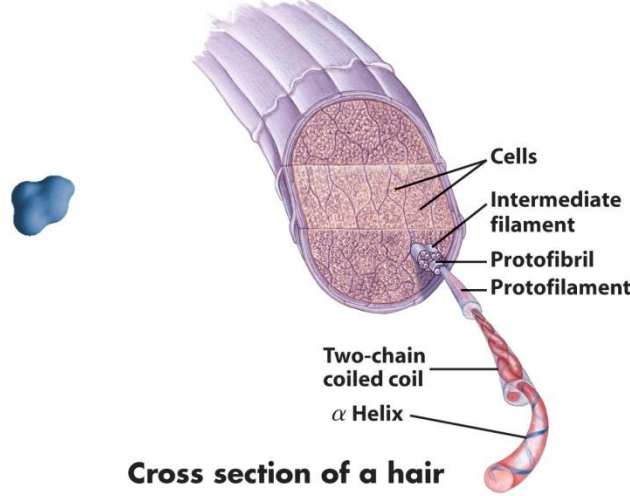
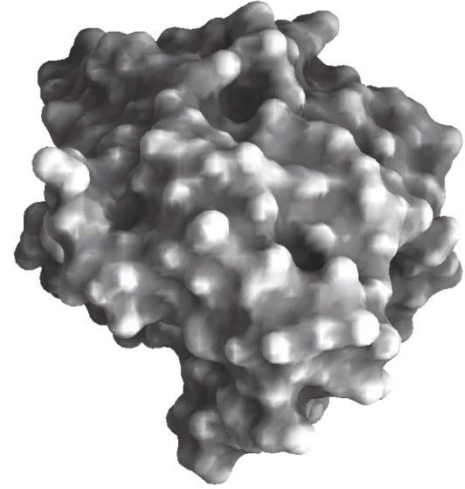


Proteinlerin 3 Boyutlu Yapısı



Bazıları halat şeklinde yapısal işlevi varken bazıları küresel formda ve katalitik görev

Proteinlerin 3 Boyutlu Yapısı

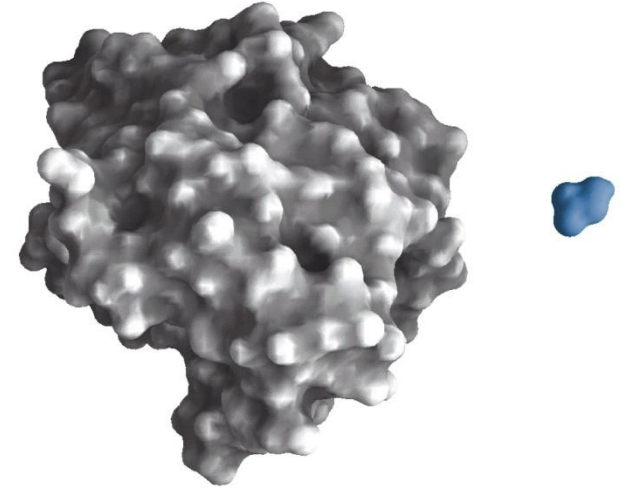


- Proteinin kovalent iskeletinde yüzlerce tek bağ var ve bunların etrafında serbest rotasyon mümkün, sınırsız sayıda konformasyon mümkün
- Buna rağmen özgül bir işlevi olması onların özgün bir 3 boyutlu yapıya sahip olduğunu düşündürür.

Konformasyon protein atomlarının uzaysal düzenlenimi, bağ kırılmaksızın!!!
Olasılık yüzlerce ancak bir ya da iki konformasyon dominanttır.

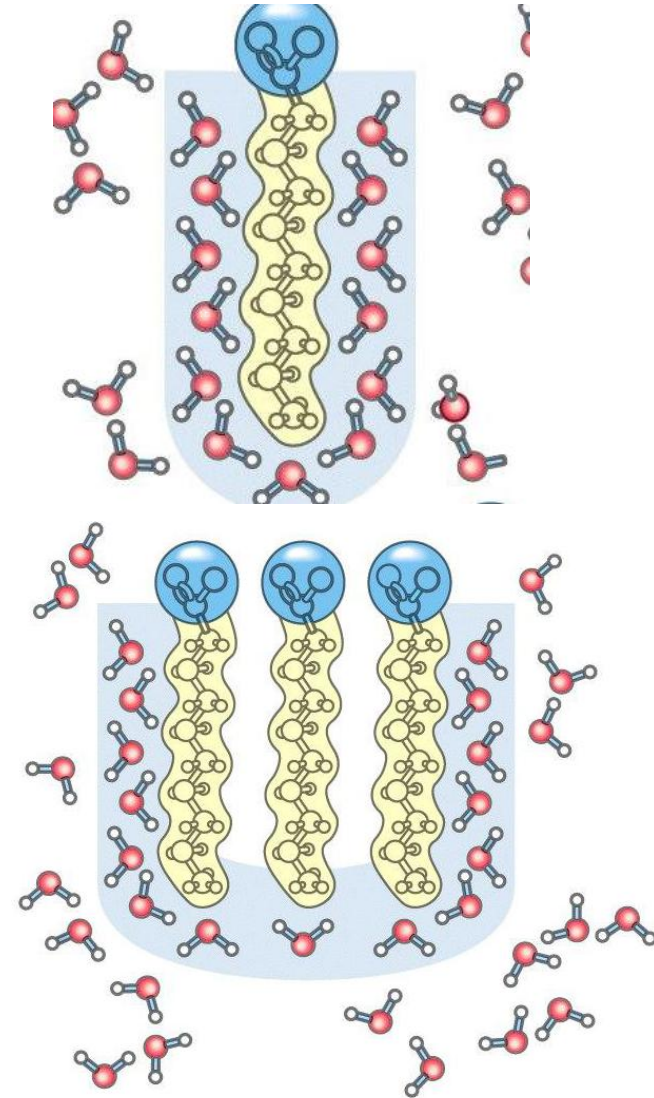
Proteinlerin 3 Boyutlu Yapısı

- Belirli şartlar altında mevcut konformasyon termodinamik olarak en kararlı yani en düşük gibbs serbest enerjisine sahip konformasyondur.
- Proteinlerde katlanmış ve katlanmamış hali ayıran ΔG 20 – 65 kJ / mol arasındadır
 - Bir kovalent bağı kırmak 200-460 kJ / mol
- Normalde katlanmamış hal konformasyonel entropinin En yüksek olduğu durum
 - Buna karşıt doğal yapıyı sabitleyen güçler?
 - Disülfid bağları
 - H bağları
 - İyonik etkileşimler
 - Hidrofobik etkileşimler
 - Bu zayıf etkileşimler 4-30 kJ/mol ile yıkılabilir ancak yekünleri önemli



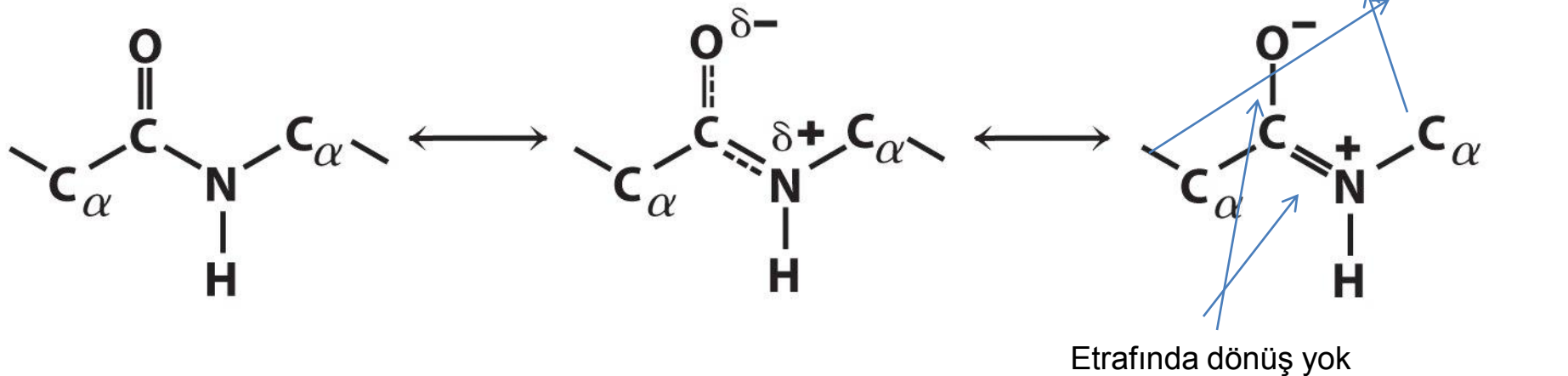
Proteinlerin 3 Boyutlu Yapısı

- Bir proteini suda çözdüğümüzde
 - Hidrofobik kısımları bulunan proteinde çözücünün H bağlarından önemli kayıp vardır
 - Kaldı ki, H bağı yapılabilen polar gruplarla bile birim kütlede kayıp söz konusudur.
- Bu durumlarda ΔG nin negatif olmasını sağlayan faktör nedir?
- Hidrofobik katlanmalarda, polar olmayan gruplar biraraya geldiklerinde çözücü katmanda açığa çıkan su molekülleri burada ana etmendir. ΔS ?
- Böyle paketlerde bulunacak polar gruplar arası hidrojen bağlarının oluşumu stabilize edici bir faktördür, diagramda kazanç!
- Bu şekilde H bağları kooperatif özellikte yani birinin oluşumu diğerinin oluşumu kolaylaytırmaktadır. (yönlendirici)



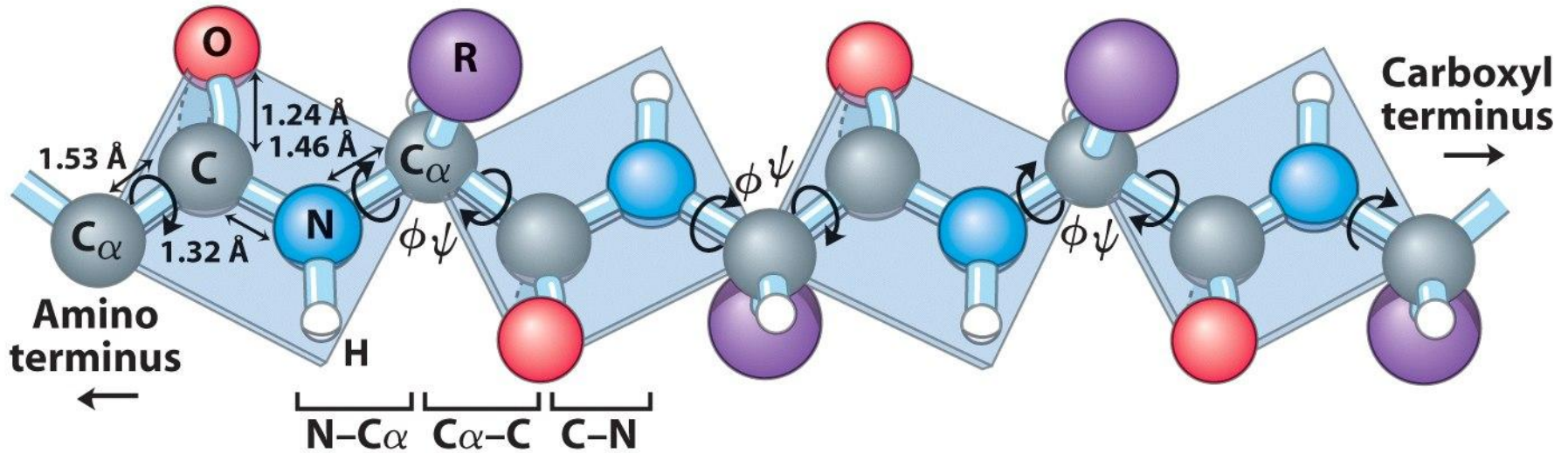
Peptit Bağının Düzlemselliği

- Kovalent bağ konformasyon üzerinde sınırlayıcıdır
 - Pauling ve Corey
- Komşu AA lerin α -C ları , C_α -C-N- C_α şeklinde düzenlenmiş 3 kovalent bağa ayrılmaktadır
- X ışını kristalografi çalışmaları C-N bağının standart bir C-N bağından daha kısa olduğunu (rezonans halde çift bağ, oksijenin elektron ilgisi kısmi yüke sahip), ayrıca yukarıda atomların (peptit grubunun altı atomu) aynı düzlemde olduklarını (yine çift bağ yapısından) gösterdi.



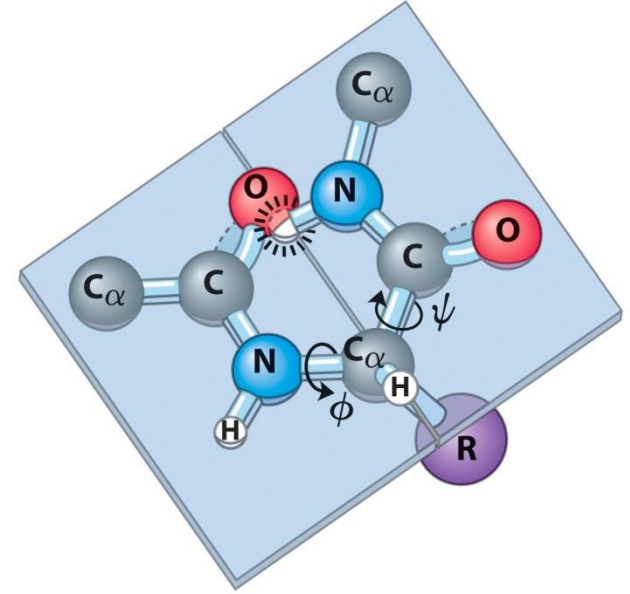
Peptit Bağının Düzlemselliği

- Katı düzlemler
- C_{α} -düzlemlerin değme noktası, bu karbonun rotasyonuna bağlı olarak
- N- C_{α} için ϕ phi, C_{α} -C için ψ psi olarak belirtilir.
- Tüm peptit gruplarının aynı düzlem üzerinde olduğu aşağıdaki durumda her iki açıda 180 derecedir
- Normalde bu iki açıda -180 ile 180 arası değerler alabilmelidir!

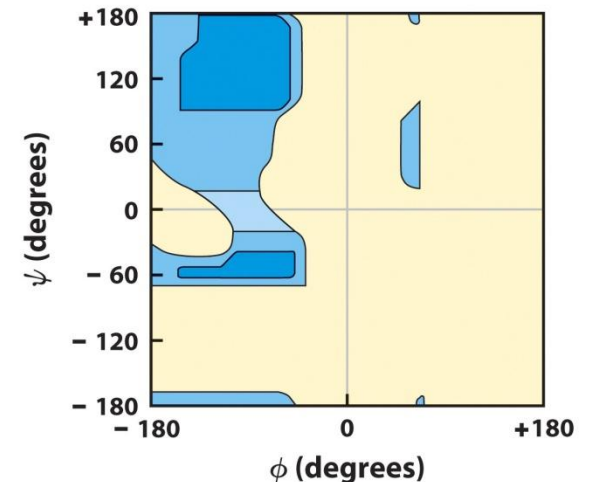


Peptit Bağının Düzlemselliği

- Bu açıların pek çoğu peptit iskeleti ve AA yan gruplarının sterik etkileşiminden dolayı olası değildir.
- Her iki açı sıfır iken amin hidrojeni ile karbonil oksijeni çakışır
- L Ala nin için açı olasılıkları aşağıdadır, pek çoğu buna benzer
 - Dallanmış R gruplarının açı dağılımı daha az örn isoleucin
 - Glisin de R grubu H , çok daha geniş açılar

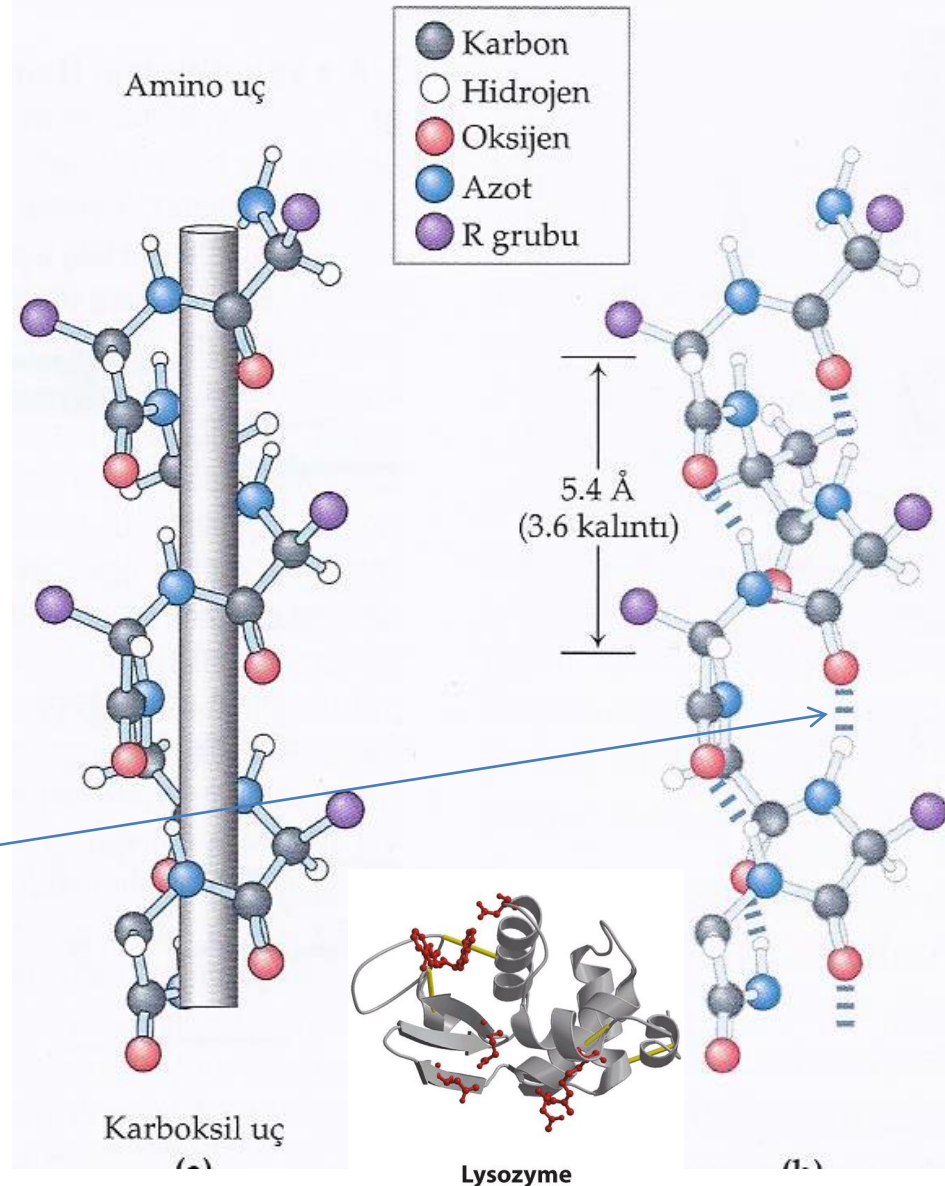


• Ramachandran grafiği →



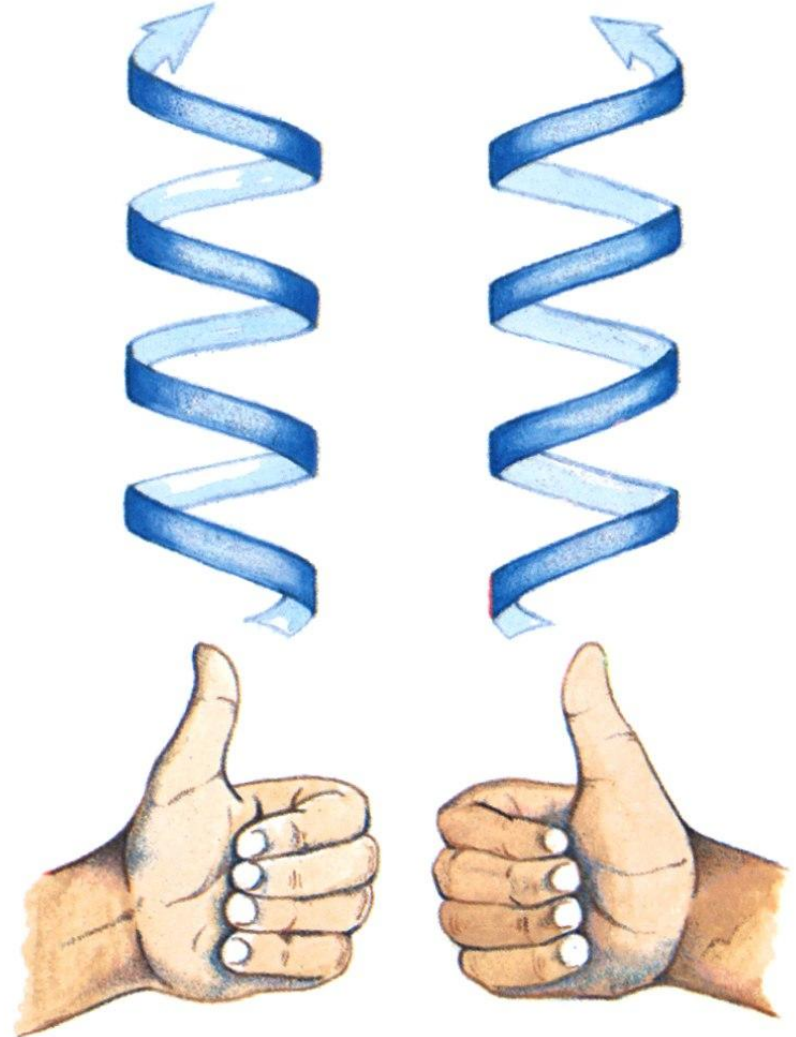
Proteinlerin İkincil Yapısı

- İkincil yapı polipeptidin belirli kısımlarının yerel konformasyonunu ifade eder
- Birkaç tipi kararlıdır ve yaygın olarak bulunur
 - α -heliks ve β konformasyonları
- Helezonik bir yapı
- Tekrarlayan birim yaklaşık 5.4 Å, 3.6 AA
- Hayali bir eksen etrafında sıkıca sarmalanmış ve R grupları dışarı yönelmiş
- $\Phi = -60^\circ$ $\psi = -45^\circ$ ile -50° arası, sonuçta helezonik yapı oluşuyor
 - Bu sayede iç hidrojen bağlarının en uygun kullanımı
 - Amine bağlı hidrojen ile 4. AA'nın karbonili arasında
 - Her peptit bağı bu oluşuma katılır ve önemli kararlılık sağlanır
 - Polipeptitlerdeki AA'ları dörtte biri



Proteinlerin İkincil Yapısı

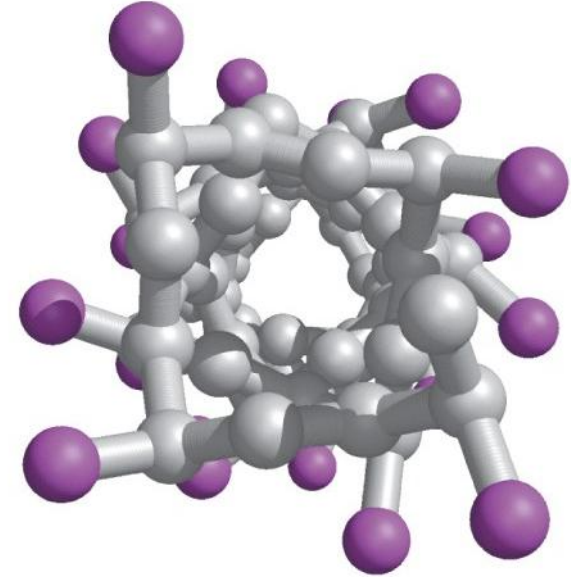
- Proteinlerdeki alpha heliksin helezonik dönme şekli genellikle sağ el dönüşlü helikstir
- Saatin tersi yönde kıvrılarak yukarı doğru ilerleyen
- L tipi AA ler arasına D tipi girerse bu yapı bozulur



AA dizisi Alpha Heliks Kararlılığını Etkiler

- Polipeptit zincir Glulardan oluşmuş uzun zincir içeriyorsa, karboksiller birbirini iteceğinden H bağlarının sabitleyici etkisi kalkar
- Benzer bir şekilde Lys ve Arg de yapıyı destabilize eder ve alpha heliks oluşumunu engeller
- Yine geniş hacimli R gruplarına sahip AA lar birbirlerine yakın durumda destabilize ederler
- Pozitif yüklüler negatif yüklülerin genelde 3 AA uzağında bulunurlar ve iyon çifti oluşumu sağlanır
- Aynı şekilde aromatik grup taşıyanlarda bu mesafede bulunup hidrofobik etkileşim maksimize edilir

(c)



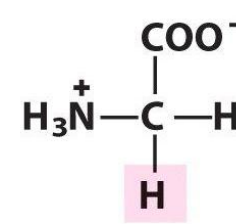
AA dizisi Alpha Heliks Kararlılığını Etkiler

- Pro ve Gly alpha heliks yapısının oluşumuna sınırlama getirir
- Prolinde halka yapıdan dolayı rotasyon kısıtlı
- Pro yapı kararlılığı bozan kıvrım oluşturur
- Ayrıca H bağı yapabilecek N bağı H bunda yoktur ve çok nadir bulunur

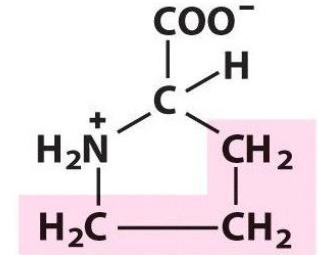
- Bu yapı sert dönüşlerde elverişli
- H ler cis, betada göreceğiz

- Gli ise çok fazla konformasyonel esnekliğe sahiptir

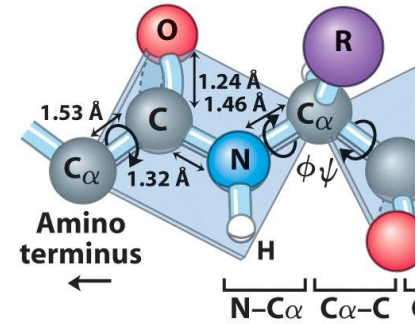
- Alpha heliks yapısının dikte ettiği açısıl kısıtlamalara tabi değil
- Gli çokca bulunan yapılar alpha heliks yapısından oldukça farklıdır



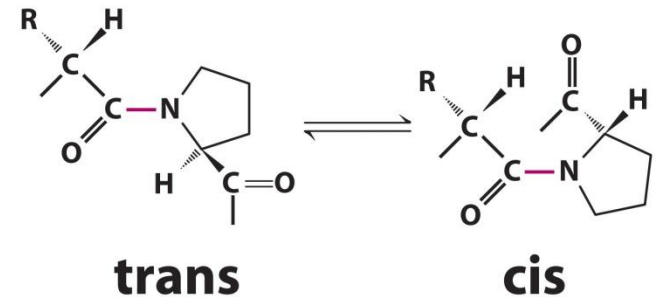
Glycine



Proline



Proline isomers



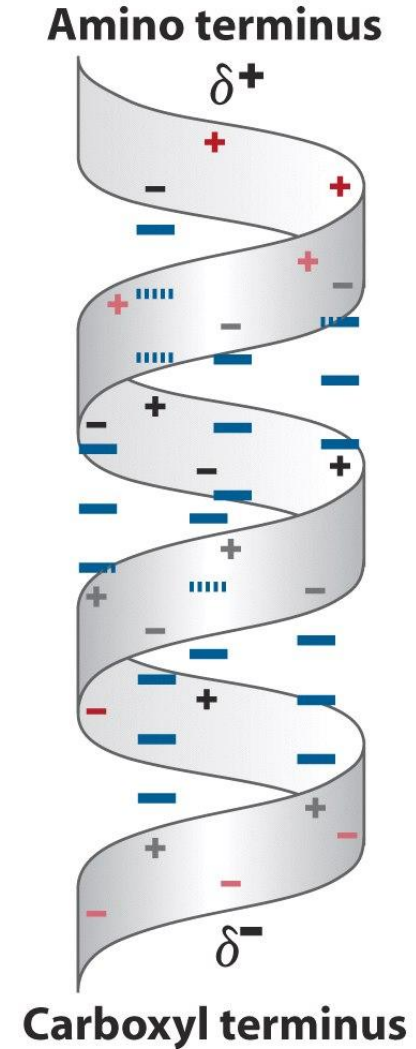
AA dizisi Alpha Heliks Kararlılığını Etkiler

- Son olarak AA dizisinin başındaki ve sonundaki 4 AA H bağı yapısına etkin olarak girmez bunu kompanse etmek için

- Bundan dolayı negatif yüklü AA lar N terminuse, pozitif yüklülerde C terminüsü yakındırlar

- N terminüse yakın pozitif yüklü ya da tam tersi durum stabilizeyi negatif etkiler

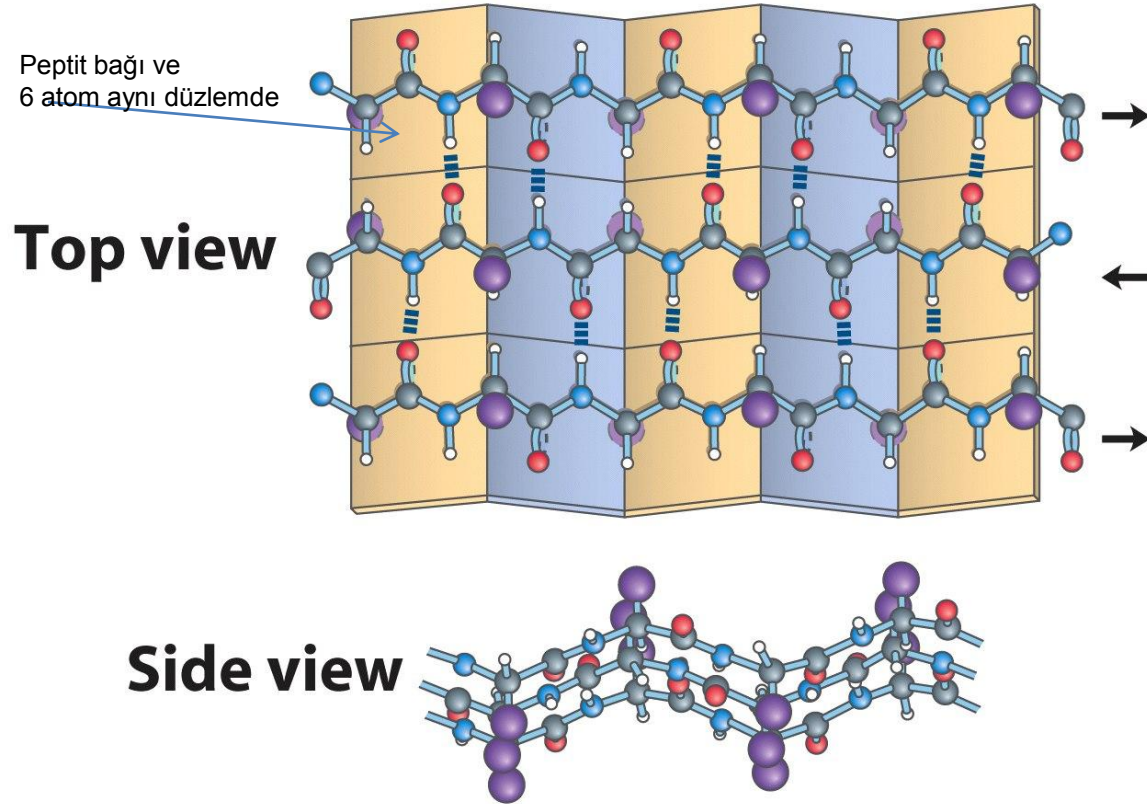
- Sonuç olarak polipeptidin belli kısmının alpha heliks olarak kıvrılma eğilimi, o kısımda bulunan AA özelliğine ve sırasına bağlıdır



β Konformasyon

- Bu konformasyondaki polipeptit zincirinin iskeleti heliks değil daha çok zigzag yapısındadır
- Bu zigzag şeklindeki zincirler yan yana gelerek pile şeklinde düzenlenebilirler
- β tabaka olarak adlandırılan bu düzende H bağları polipeptit zincirinin bitişik kısımları arasında oluşur
- Head-to-Head amino H ve karbonil $\rightarrow$ antiparalel, değilse paralel
- R gruplar sırasıyla bir içeri bir dışarı
- Pileye yandan bakış

(a) Antiparallel



β Konformasyon

- Aynı yöne bakan R grupları birbirini sterik olarak engellememeli

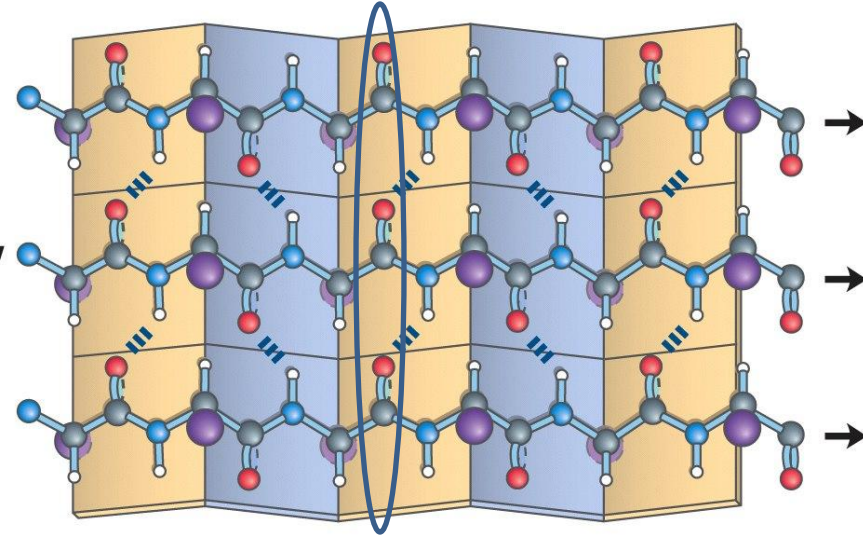
- İpek fibroininde R grupları Gly ve Ala
- Ne bunların özelliği
- En küçük R gruplar

- Tabakaları oluşturan AA dizileri aynı polipeptit zincirinin halkası da olabilir, iki farklı zincir de yanyana gelip tabakalanma oluşturabilir

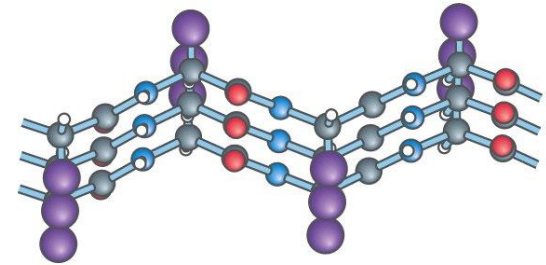
- Paralel ve antiparalel arasında H bağı oluşum düzeni dışında fark yok denebilir

(b) Parallel

Top view



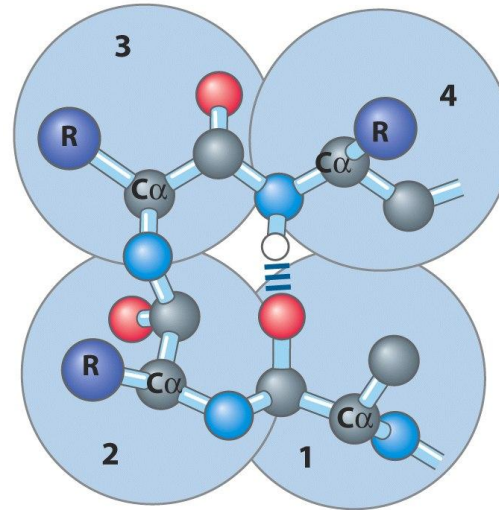
Side view



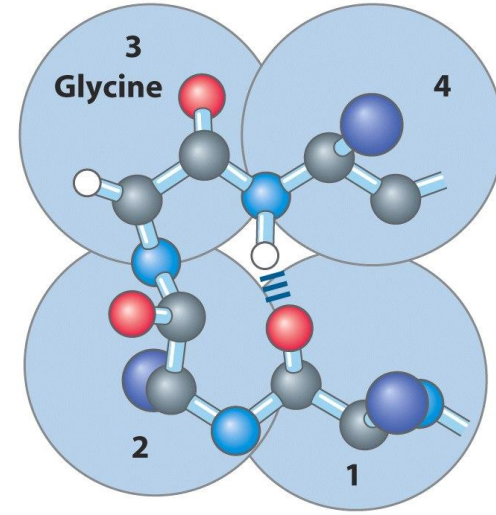
β Kıvrılmalar

- Beta tabakanın iki bitişik ucunu bağlayan beta kıvrılmalar sıklıkla rastlanan yapılardır
- Dört AA içeren 180 derecelik bir dönüştür
- Birinci ile 4 arasında H bağı
- Gly de R grubu küçük ve esnek olduğundan
- Prolinde de cis konfigürasyon kolaylığından dar alandaki bu dönüşlere uyumludurlar
- Bu kıvrılmalar proteinin yüzeyine yakın yerlerde su ile H bağı yapabilecek şekilde bulunurlar

(a) β Turns

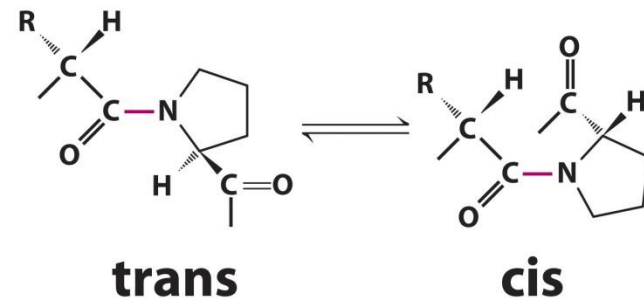


Type I



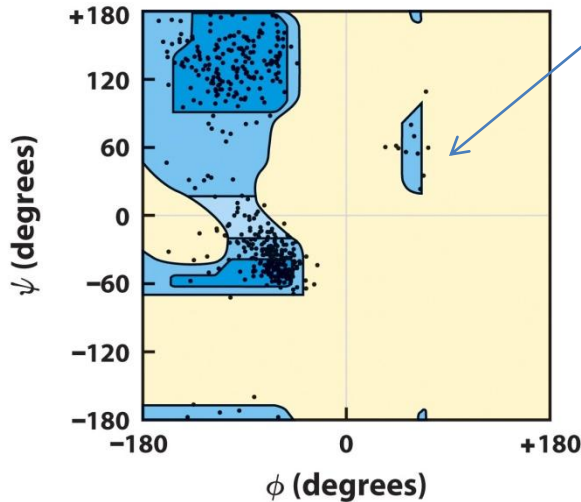
Type II

Proline isomers

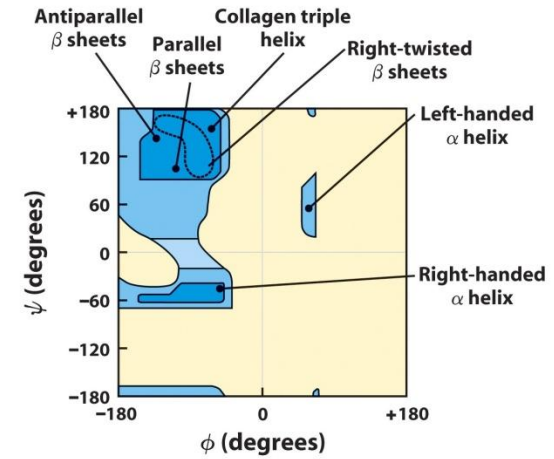


İkincil Yapılardaki Karakteristik Bağ Açıları

- Alpha heliks ve beta konformasyonu sterik açıdan mümkün olan yapıların göreceli olarak sınırlı bir aralığına düşer
- Bu protein yapılarından alınan phi ve psi değerlerinin çoğu beklenen alanlar içinde bulunmaktadır
- Konformasyon dışında bulunan tek AA glisindir, H yan grup diğerleri için mümkün olmayan birçok konformasyonda gly yer alabilir (açık mavi alanlar)



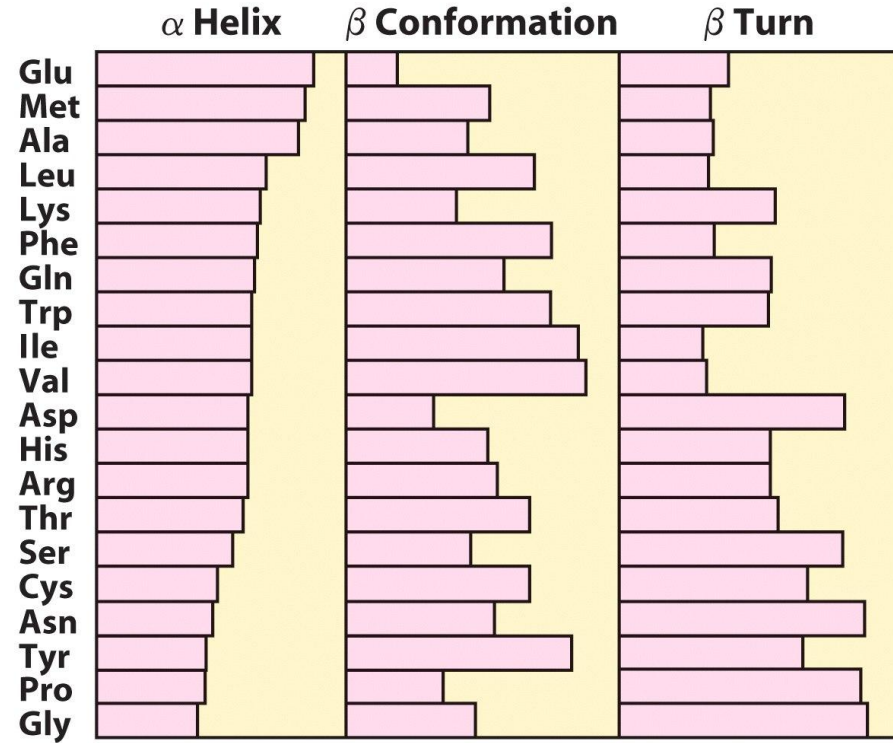
Tavşan pruvat kinaz enzimindeki AA açıları



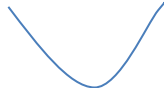
Genel eğilim

İkincil Yapılardaki AA Eğilimleri

- Bazı AAlar ikincil yapıların farklı türlerinde diğer AAlardan daha iyi bir yerleşim gösterir
- Pro ve Gly örneklerini beta kıvrımlarında gördük
- Glu nasıl açıklayabiliriz?
 - Beta da neden az
 - Alpha da neden çok?

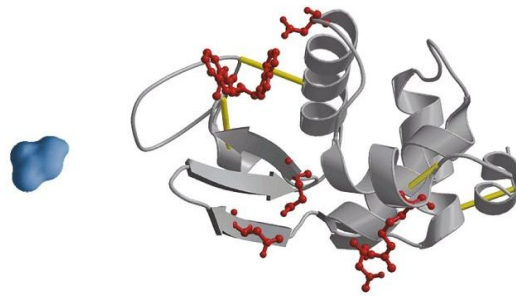
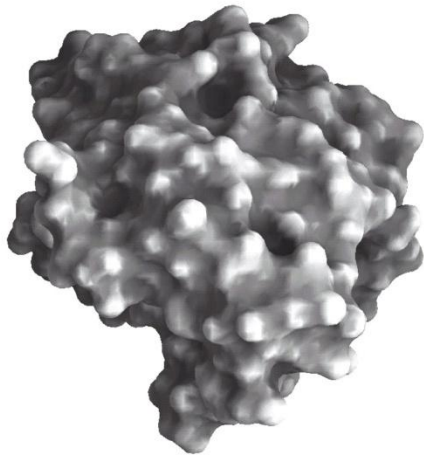


Üçüncül ve Dördüncül Protein Yapıları

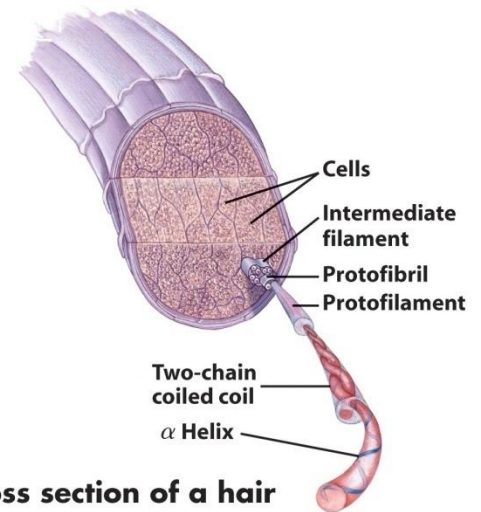
- İkincil yapı terimi, birincil yapıda birbirine bitişik olan AA (açılarla belirlenen) uzaysal dizilimlerini ilgilendirirken, üçüncül yapı daha geniş bir aralığı ifade eder
 - Ör: farklı tipte ikincil yapılarda bulunan AA kalıntıları tamamen proteinin katlanma bölgesi içinde kalarak etkileşime girebilir ör beta-alpha-beta
- 
- Ayrı polipeptit zincirlerin (altbirimler) üç boyutlu kompleksler halinde düzenlenimleri dördüncül yapıyı oluşturur
 - Yapının değişik düzeyleri düşünüldüğünde proteinleri iki ana grupta toplamak yararlıdır
 - Uzun iplikçikler veya tabakalar halinde düzenlenmiş fibröz proteinler
 - Küresel veya globüler şekilde katlanmış küresel proteinler

Fibröz ve Küresel Protein Yapıları

- Fibröz ve küresel proteinler yapısal olarak farklılık gösterir
 - Fibrözler büyük oranda ikincil yapının tek tipinden oluşurken
 - Küreseller ikincil yapının çeşitli tiplerini içermektedir
- Fibröz ve küreseller ayrıca işlevsel olarak da farklılık gösterir
 - Fibröz proteinler destek, şekil ve dış koruma sağlarken
 - Enzim ve regülatör proteinleri küresel proteinlerden oluşur



Lysozyme



Cross section of a hair

Fibröz Protein Yapıları

- Fibröz proteinlerin yapısal işlevleri vardır (Tablo)
- Temel yapısal birim ikincil yapının tekrarlayan basit bir ögesidir
- Suda çözünmezler
 - İç kısımda ve yüzeyde hidrofobik AA kalıntıları içerir

TABLE 4-1 Secondary Structures and Properties of Fibrous Proteins

<i>Structure</i>	<i>Characteristics</i>	<i>Examples of occurrence</i>
α Helix, cross-linked by disulfide bonds	Tough, insoluble protective structures of varying hardness and flexibility	α -Keratin of hair, feathers, and nails
β Conformation	Soft, flexible filaments	Silk fibroin
Collagen triple helix	High tensile strength, without stretch	Collagen of tendons, bone matrix

Alpha Keratin Yapıları

- Saç, tırnak ve boynuzun yapısındaki proteindir
- İki iplikçığı birbirlerinin etrafında sarılarak ileri derecede bükülmüş bir helezonik sarmal oluşturur → halat mantığı ile sağlamlık
- İki alpha heliksin birbirine değdiği yüzeyde hidrofobik AA lerden oluşmuştur ve bu AA ların R grupları birbirleri içine girerek ikili ve üst düzey yapılar arası kenetleyici özellik oluşturur (disülfite ek olarak) → Ala, Val, Leu, Ile, Phe gibi hidrofobik AA lerce zengin

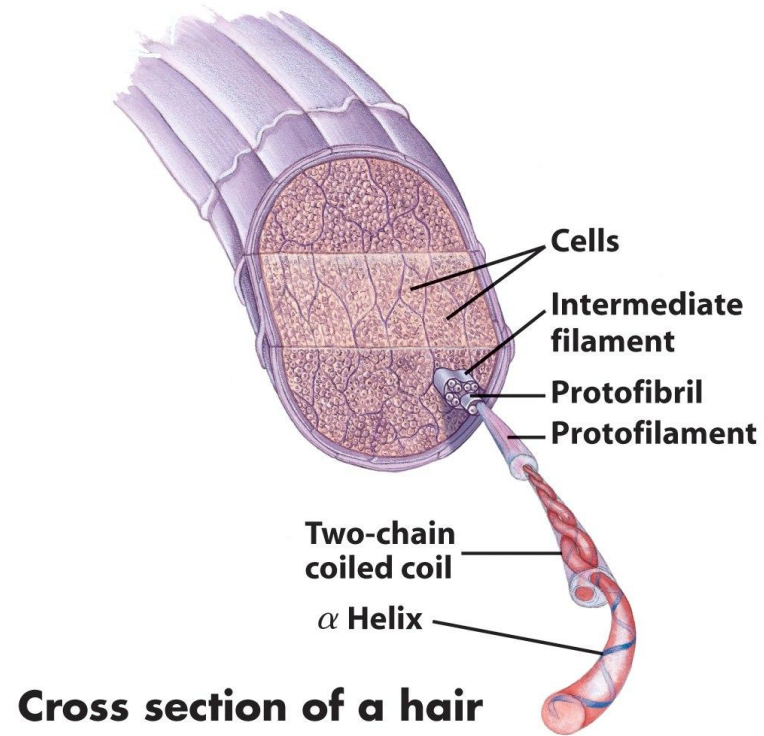
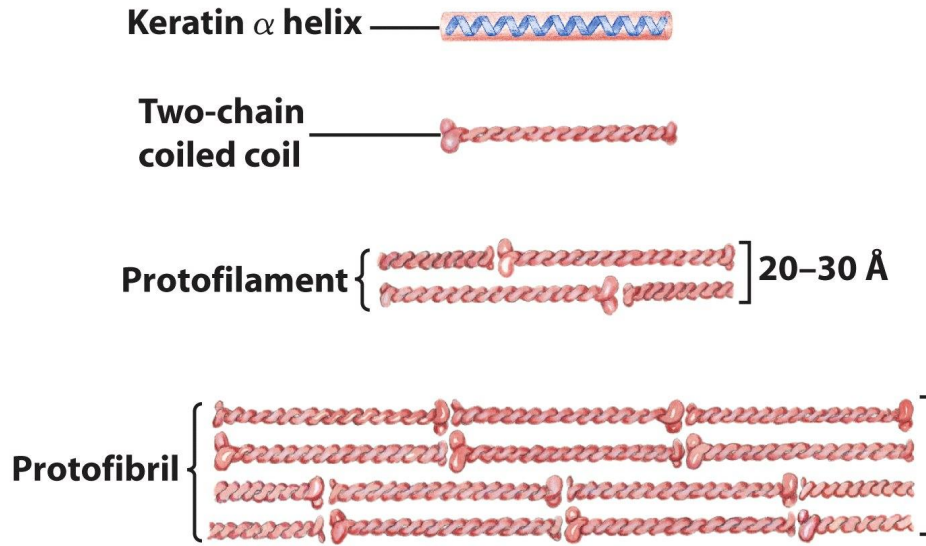
Keratin α helix — 

Two-chain coiled coil — 

Protofilament {  } 20–30 Å

Protofibril {  }

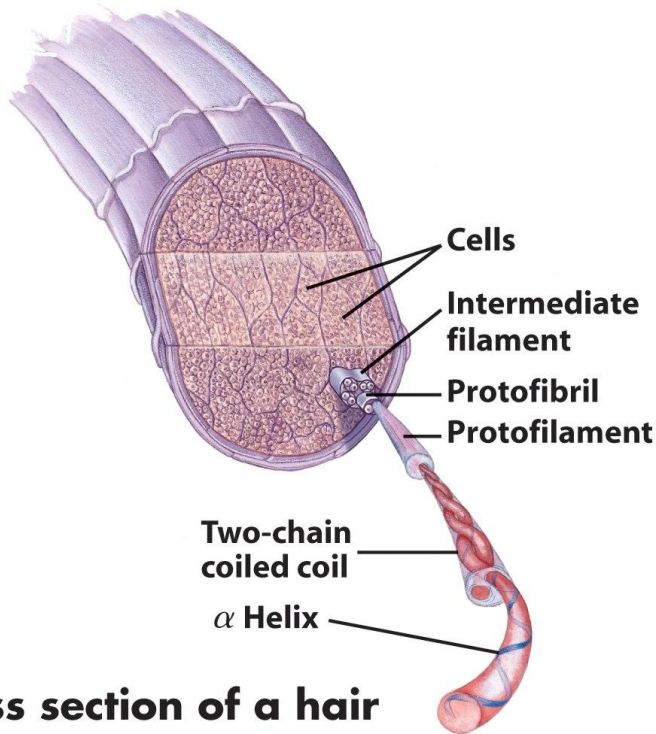
Alpha Keratin Yapıları



- Saçta hücrelerarası aralıklar , 4 protofibril , yani yaklaşık 32 alpha keratinden oluşur

Alpha Keratin Yapıları

- Alpha keratinde bulunan tek bir polipeptit zincirin basit bir üçüncül yapısı vardır
- bu alpha heliks ikincil yapının hakim olduğu bir üçüncül yapıdır! Sol dönüşlü
- İki tane alpha heliks yapısındaki polipeptidin birbirleriyle sarılması neyi oluşturur?
- 4. yapı
 - En küçük işlevsel öge aslında iç içe geçmiş iki heliks, superheliks → 4. yapı

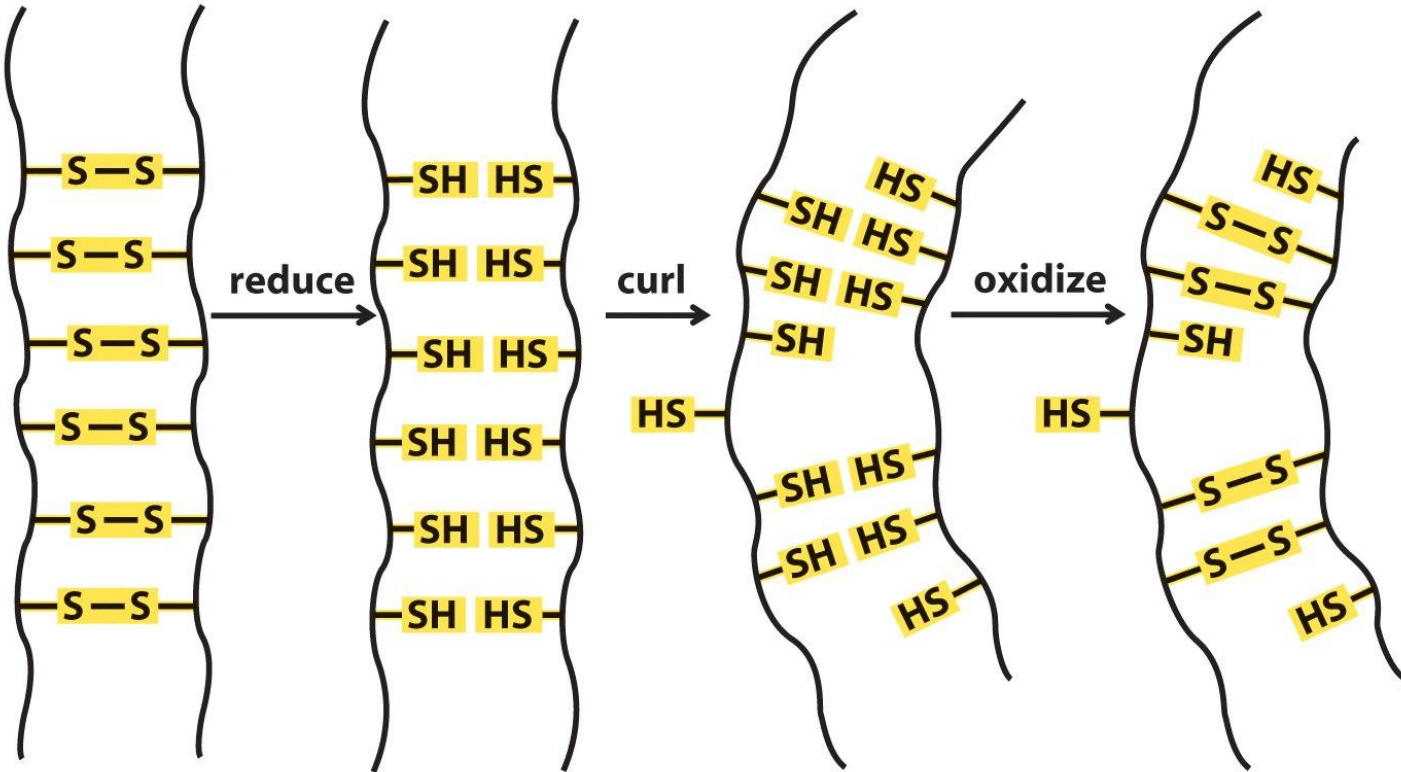


Cross section of a hair

Böyle helezonik sarmallar, lifli proteinler ve kas proteini olan miyozinin yapısında yaygındır

Alpha Keratin Yapıları

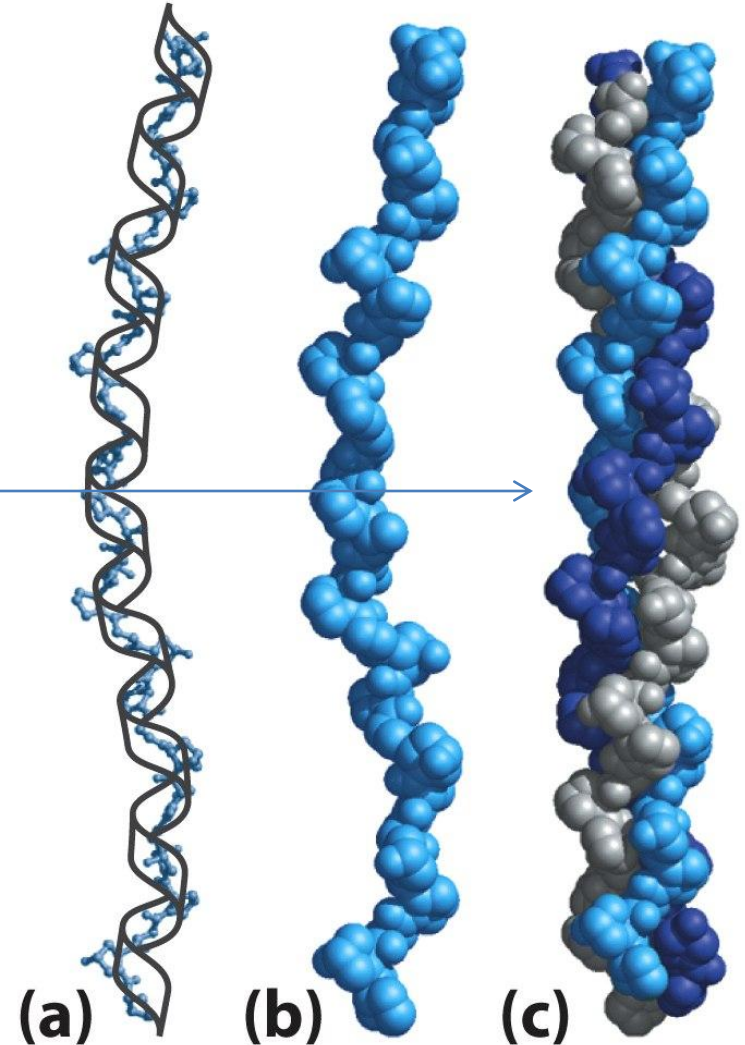
- Fibröz proteinlerde dayanıklılığın asıl kaynağı bitişik konumda bulunan polipeptit zincirleri Arasında çarpraz kovalent bağlardır
 - Alpha keratinlerde dördüncül yapıyı sabitleyen bağlar disülfid bağlarıdır
 - İkili sarmal içinde (hidrofobik etkileşimlere ek olarak) ve ikili sarmallar arası
- Ör Gergedan boynuzunda sistein içeriği % 18 ?



- Saç dalgalandırması
- Sıcak ve nem altında alpha yapısı uzayarak Beta formuna doğru kayar, saç kısmen uzatılabilir
- İndirgeyici tiyollerle Birlikte nemli su alpha heliksteki H bağlarını zayıflatır
 - Uzamış haldeki proteine dalgalı şekil ver ve ısıyla oksitle
 - Geçici dalga

Kolajen

- Dayanıklılığın artmasını sağlayan protein yapısıdır
- Tendon, kıkırdak ve kemik organik matriksindedir
- Sol el dönüşlüdür
- Burda helezonik kıvrım alpha zincir olarak adlandırılır
 - = değildir? Phi ve psi farklı
- Bu alpha zincirlerden üç tanesi birbirleri üzerine sarılarak sağ dönüşlü süper heliks oluşturur
- Kollajen % 35 Gly, % 11 Ala, % 21 Pro ve HyPro
- Besin değeri?
- AA dizilimi Gly-X-Pro ve Gly-X-Hypro, 3 AA repeats
- Üçlü yapıda her bir alpha zinciri arasında çok sıkı bağlanma bölgeleri vardır
 - Kontakt halinde olan bu bölgelerde hangi AA?
 - Prolin yine keskin dönüşlerde
 - Dördüncül yapı?
 - Üç zincirin çok sıkı paket hali



Kolajen

- 3000 AA oluşan 300 kDa yani herbir zincir 1000 AA oluşan üçlü sarmal yapı kolajen molekülünü oluşturur

- Alpha zincirler ve liflerin kolajen molekülleri Ender çarpaz bağlarla (lys, his) bağlıdır
- Yaşlandıkça çarpaz bağlanma artmakta ve Kıkırdak dokuda kırılabilirlik artmakta ör.

- Lifdeki dizilimde baş gruplar arası mesafe 64 nm

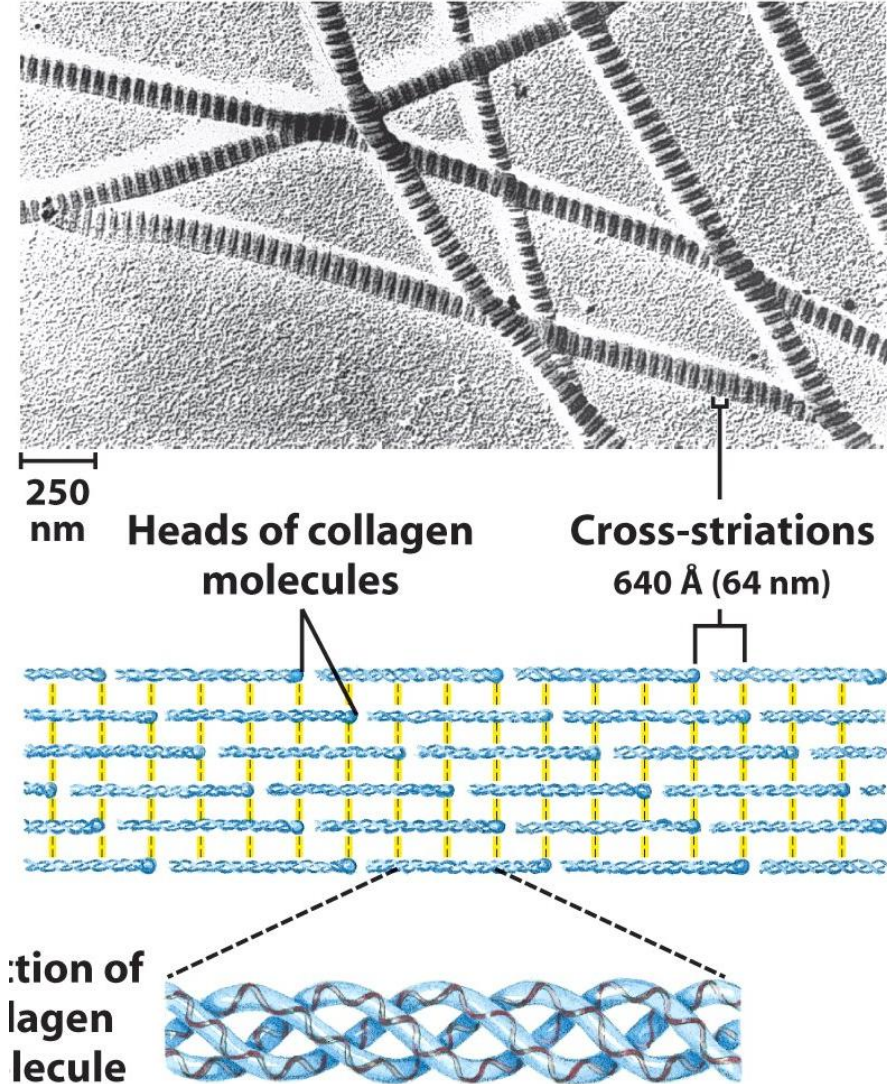
- Gly yerine R grubu daha büyük AA (cys, ser) ler gelmesi ölümcül hastalıklara yol açabilmektedir

- Osteogenesis imperfecta, bebeklerde anormal kemik yapısı

- Ehlers-Danlos eklem kaybı...

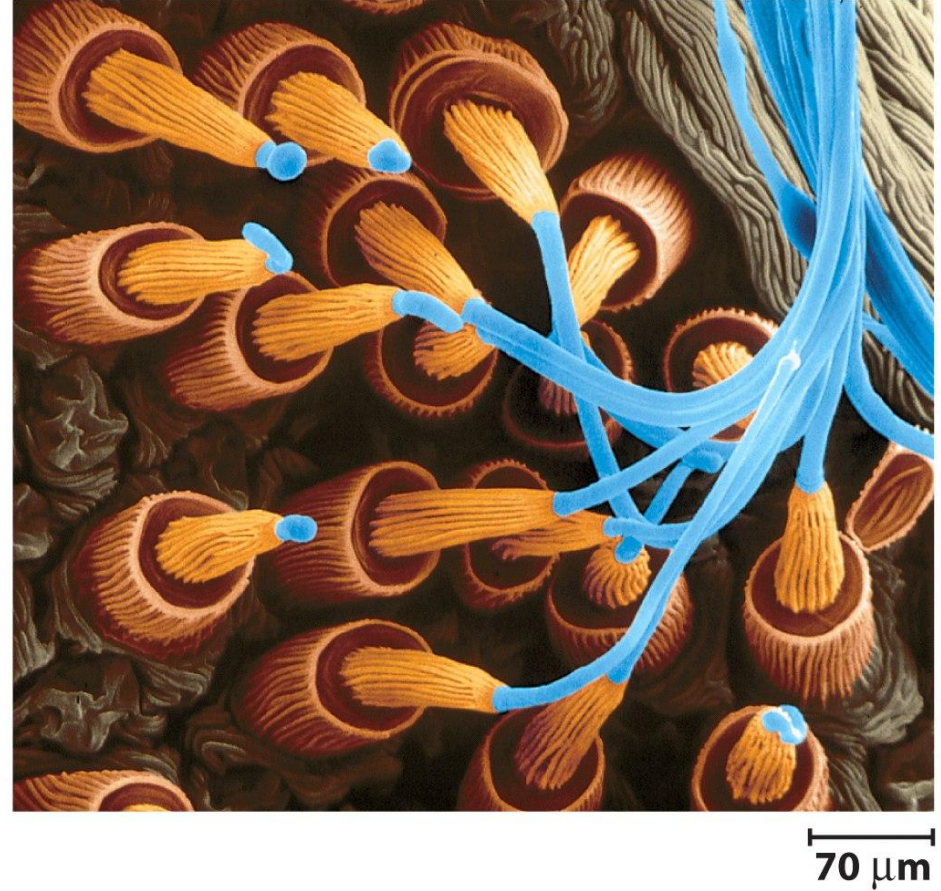
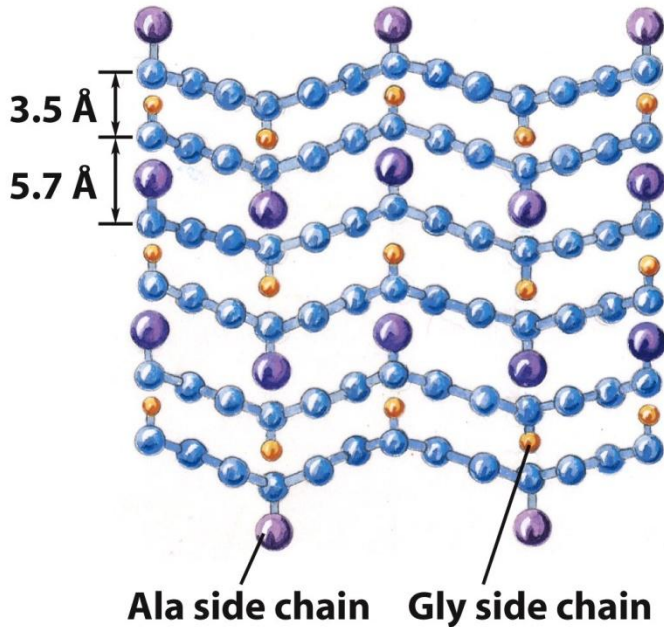
- Gly önemli düzeyde zararlı etki oluşturmaksızın başka AA ile yer değiştiremez

- Kopma dayanımı yüksek ancak gerilme yok çünkü 3 lü sarmal ve çift bağlar gerilmeye izin yok



İpek Fibroini

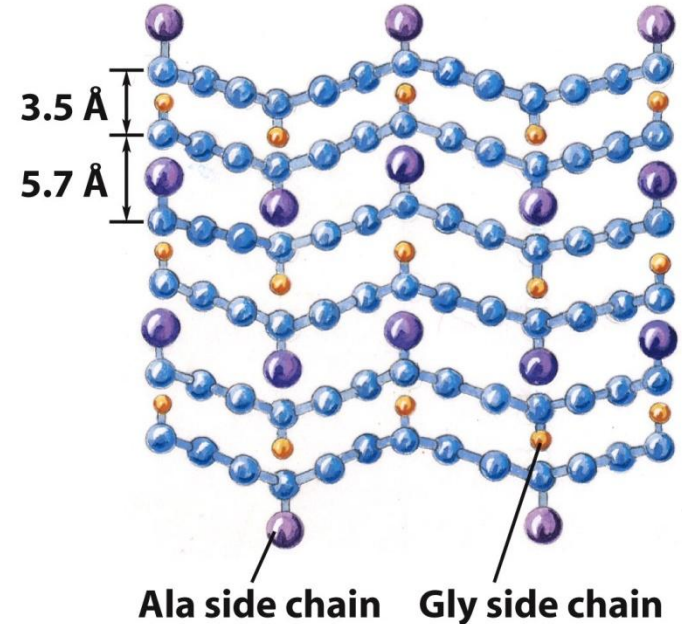
- Böcekler ve örümceklerde
- Ağırlıklı Beta konformasyonu
- Ala ve Gly çok böylece sıkı paketlenen Beta tabakalar iç içe geçebilir



Örümcekte iplik üreten yapıların SEMi

İpek Fibroini

- Uzatabilir miyiz?
 - Alpha helik sıcak nemle kısmen uzuyordu
- Beta konformasyon zaten en uzun hali
 - Interdigitated R grupları sağlamlık
 - Amorf kısımlar esneklik sağlıyor
 - Esneklikte ayrıca zayıf tabakalar arası etkileşimler H bağları ve VDW
 - Disülfid olsa daha kısıtlı ör tırnak alpha heliks kısıtlı bükülme



β Conformation
 $2,000 \times 5 \text{ Å}$

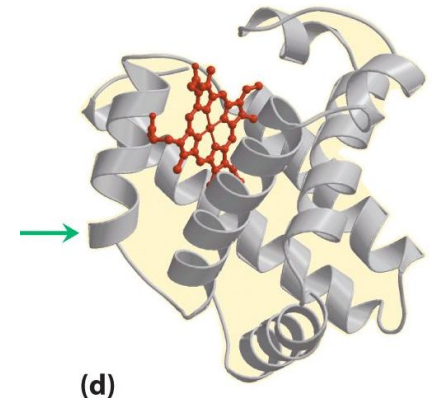
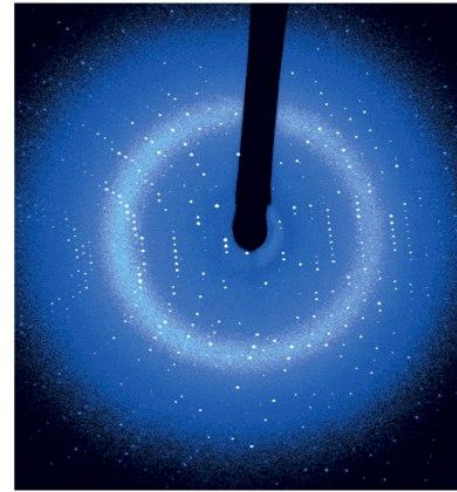
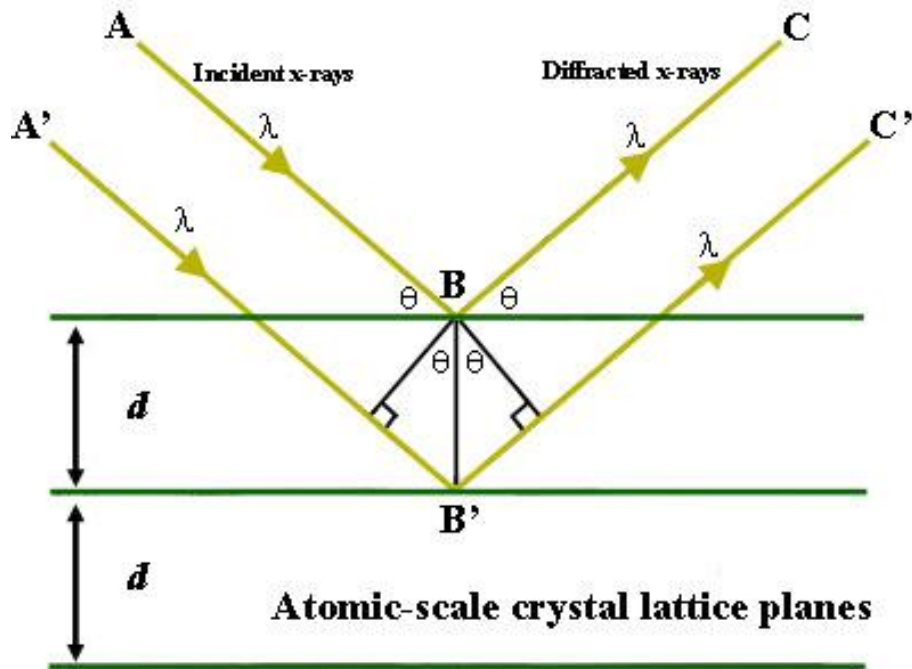
HSA: 64.5 kDa, küresel

α Helix
 $900 \times 11 \text{ Å}$

Native globular form
 $100 \times 60 \text{ Å}$

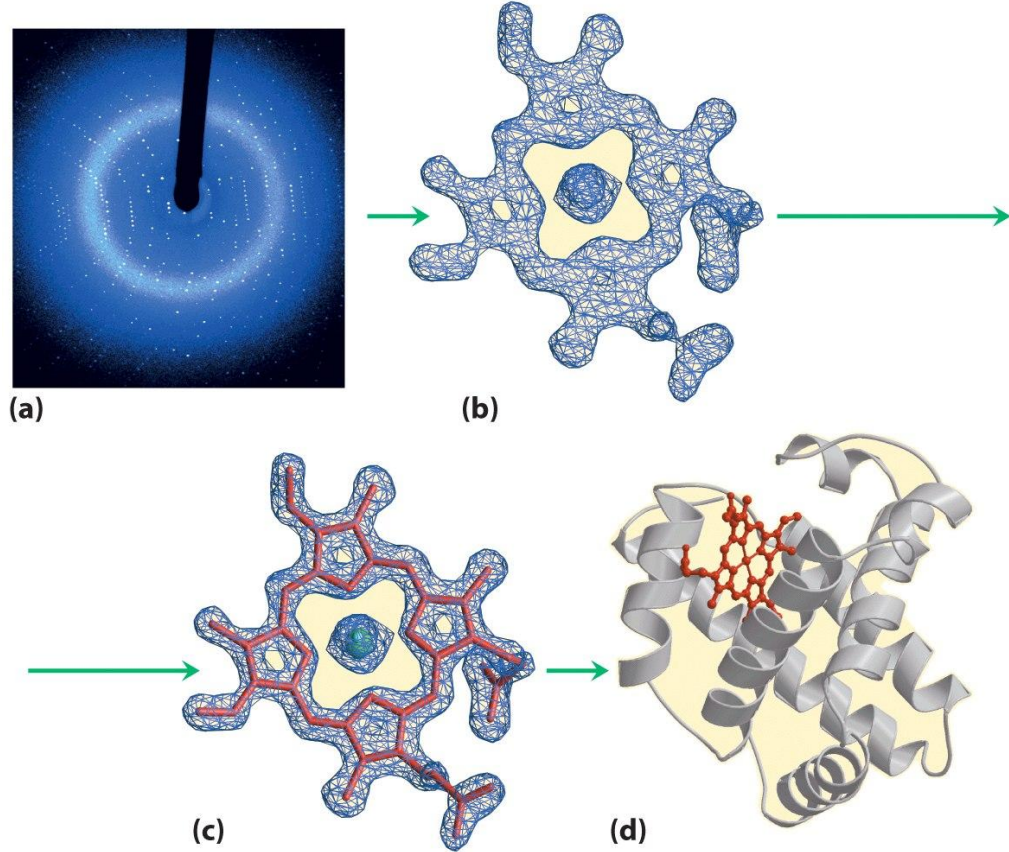
X-Işını Kristalografisi

- Küresel proteinlerde 3 boyutlu yapının analizi ileri deneysel tekniklerin kullanımını zorunlu kılmaktadır – dizilim 3D bilmede yeterli mi!
- Neden normal dalga boyunda ışık kullanamıyoruz?
 - $n\lambda = 2d\sin\theta$
- Bir kristalde atomların yerini, bu atomlara bağlı elektronlar tarafından kırınımına uğrayan belirli dalga boyunda X ışınının, fotoğraf filmi üzerinde oluşturduğu noktaların yerleşim ve yoğunlukları ölçülerek belirlenmesine XRC denmektedir.



X-Işını Kristalografisi

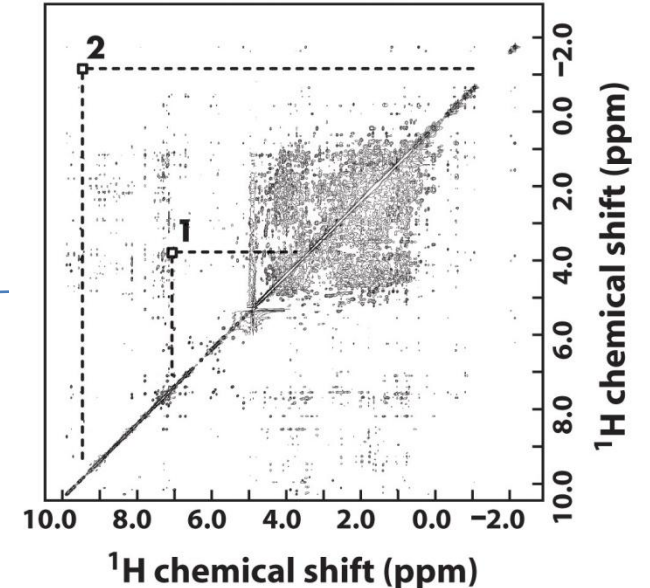
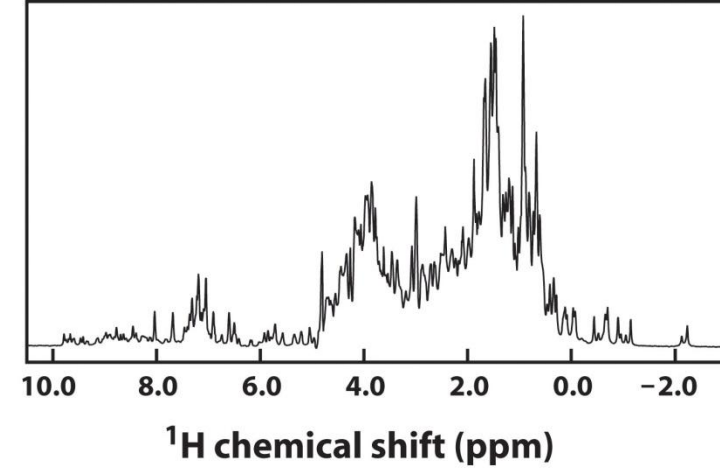
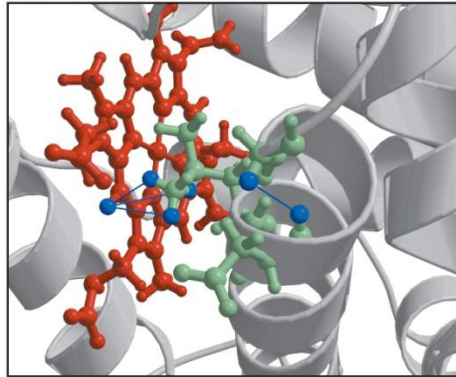
- Kristal yapı, protein gibi büyük moleküllerden oluşuyorsa çok sayıda atom binlerce kırınım noktası, yapı ancak bilgisayar yoluyla saptanabilir
- Moleküldeki her bir atom (e), kırınım desenine katkıda bulunur
- Kırınım deseni → 3D e yoğunluk haritası
- e yoğunluktan atom çekirdeklerinin yeri
- Ardından 3D yapı
- Genelde NMR ile kıyaslanarak teyit edilir



NMR

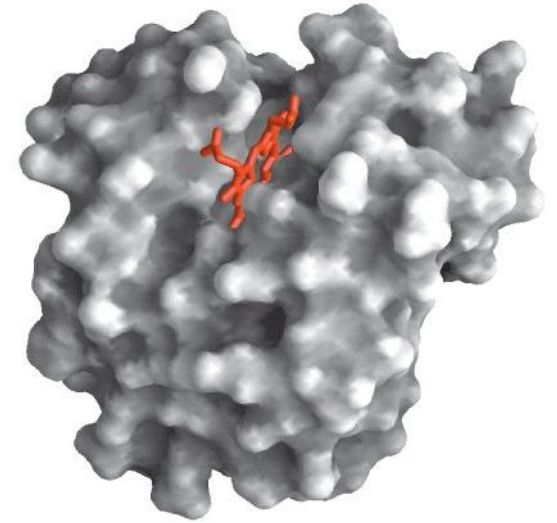
- Protein yapı tayininde önemli bir tamamlayıcı teknik
- Molekülde bulunan ^1H ya da ^{13}C gibi belli nükleer spin sayısına sahip atomlar dışardan bir statik manyetik alana tabi tutularak az ve çok enerjili populasyonlara ayrılır
- Dışardan manyetik alana dik uygulanan radyo dalga boyunda EM ışıması az enerjililer tarafından soğrulur
- Kimyasal çevre soğrulacak RF sinyalinin frekansını belirler
 - MR da da benzer mantık, farklı dokular(yaralanmış) Farklı absorpsiyonlama → farklı renkler

2D NMR ile atomlar arası mesafe ve onların konumları
→ 3 D yapı



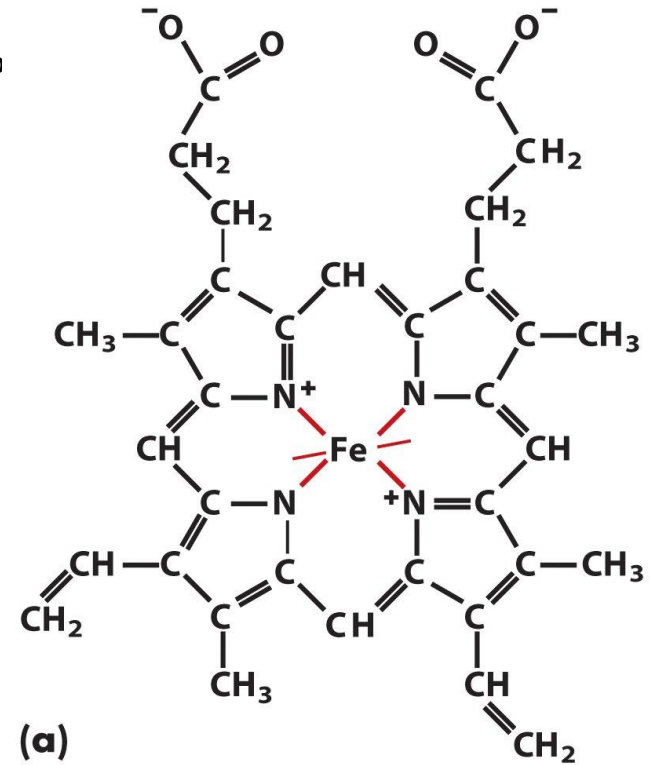
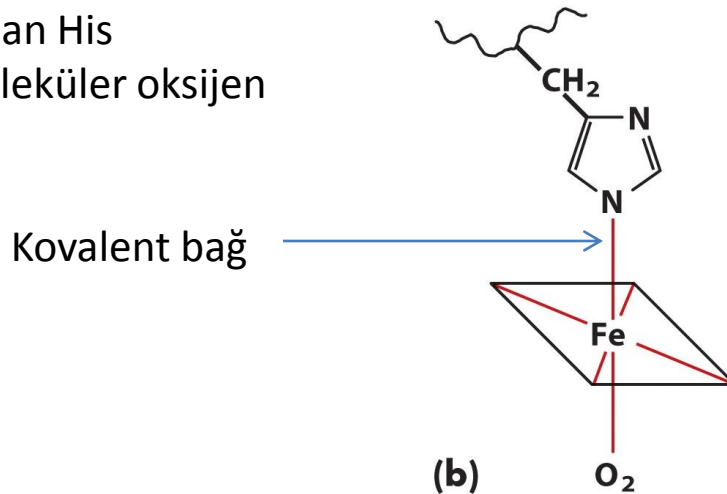
KÜRESEL PROTEİNLERİN 3D YAPILARI

- Küresel proteinler, enzimler, regülatör proteinler, motor proteinler ve immünoglobünleri kapsayan geniş bir ailedir.
- Bir küresel proteinde polipeptit zincirin farklı bölümleri birbiri üzerine katlanır
- Yukarıda bahsi geçen teknikler yardımıyla her iki yılda bir yapısı açıklığa kavuşan küresel protein sayısı yaklaşık iki katına çıkmaktadır.
 - Üç boyutlu yapıları belirlenmiş biyolojik makromoleküller **PDB** isimli bir arşivde bulunmakta
- Küresel proteinlerin 3 boyutlu yapılarıyla ilgili ilk çalışmalar 1950 lerde Miyoglobin üzerinde XRC ile başlamıştır.
- 16700 g/mol, kas hücrelerinde oksijen bağlayıcı
- İşlevi hem depo hem de kasılan kas dokusuna oksijen difüzyonu
- 153 AA li tek bir zincir ve Hem! grubundan oluşmaktadır



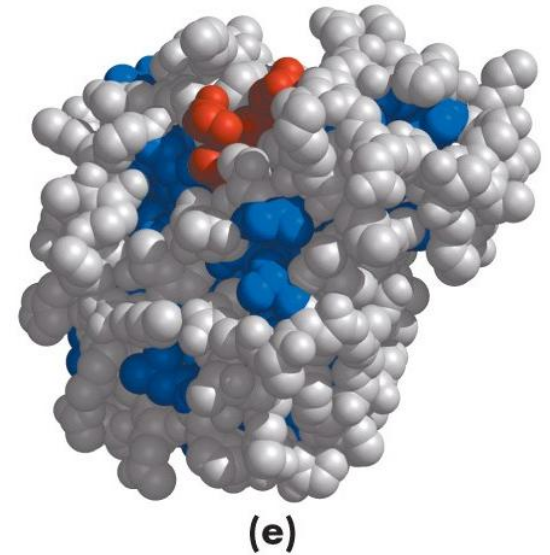
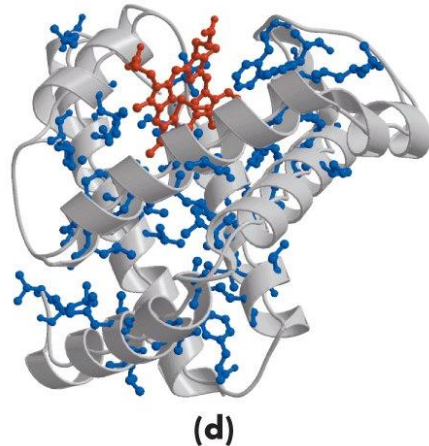
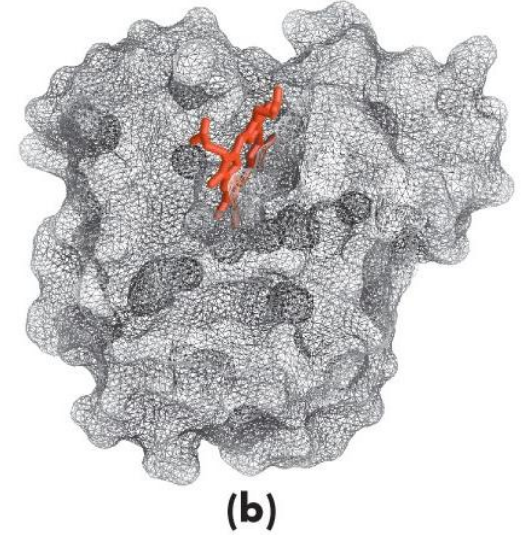
KÜRESEL PROTEİNLERİN 3D YAPILARI

- Hem grubu demir protoporfirine verilen isim ve aynı grup hemoglobinde de bulunmakta ve oksijen bağlayıcı rolü oynamaktadır.
- Bu proteinlerin koyu kırmızı-kahve renginden sorumlu
- Balina, yunus gibi memelilerin kas dokuları da aynı renkte çünkü?
- Bu dokularda miyoglobince oksijen depolanması ve difüzyonu
Bu hayvanların uzun süre su altında kalabilmesinin sebebidir
- Merkezdeki demir hem düzlemine dik iki bağ daha yapar
 - Biri 93. AA olan His
 - Diğer de moleküler oksijen



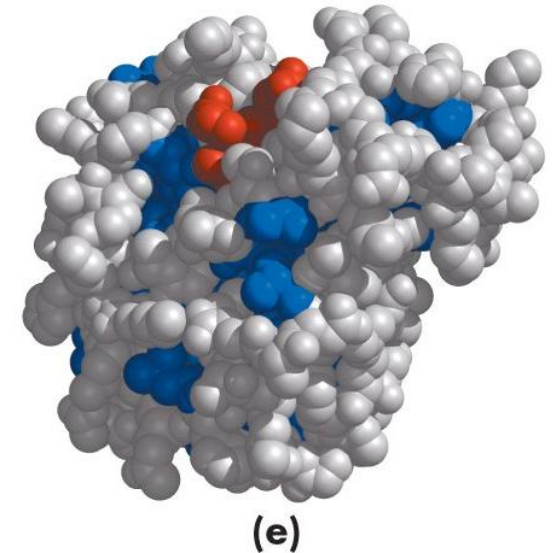
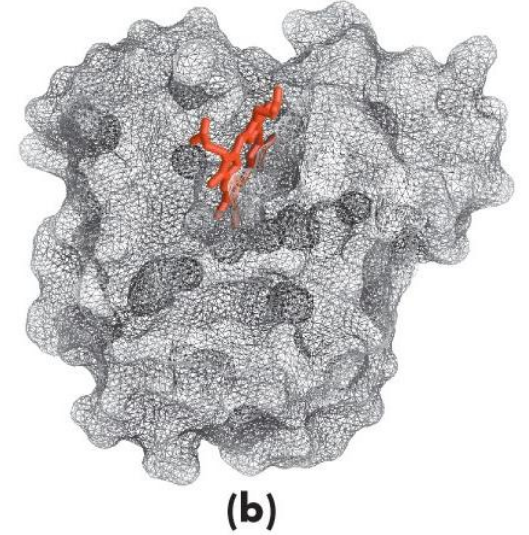
KÜRESEL PROTEİNLERİN 3D YAPILARI

- Bu düzlemsel grup, miyoglobin molekülündeki bir cep içinde bulunur
- Bu cepte hemin çözücüyü ulaşabilirliği kısıtlanmıştır bu sayede Çözelti varlığında oluşan ve oksijen bağlamayan Fe^{+3} yapısından korunup, oksijeni tersinir bağlayabilen ferröz formunda Fe^{+2} kalır ve işlevini icra eder.
- Değişik kıvrılmalar ve sekiz adet sağ el dönüşlü alpha heliks yapı proteini oluşturur
- AA lerin % 70 i bu heliks bölgelerde
- X ışını analizleri herbir R grubunun kesin konumunu belirlemiştir



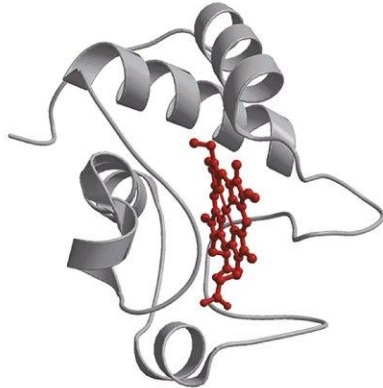
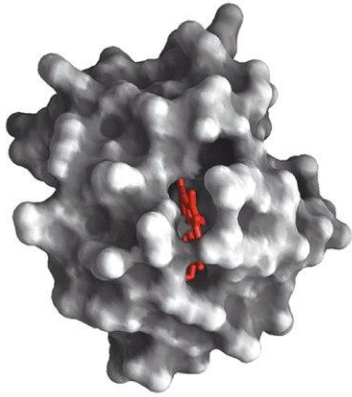
KÜRESEL PROTEİNLERİN 3D YAPILARI

- Hidrofobik R grupları molekülün iç kısmında yer alarak suyun etkisinden saklanırlar
- Bu merkez çok iyi paketlenmiştir (hidrofobik ve polar olmayan gruplar istiflenmiş) ve ancak 4 su molekülü sığabilir
- Bu paketin stabilizasyonuna katkı asıl olarak polar olmayan gruplar arası etkileşimlerden kaynaklanmaktadır
- Yukarıdaki ağsı yapı protein yüzeyini ve cepleri gösterir ve aşağıda boşluk dolgulu yapı her bir atomu göstermektedir
- Kıvrılmalarda hangi AA bekliyoruz?
- Dört prolinde 3 ü kıvrılmalarda
- Diğerlerinde ise R grubun hacim ve şekli nedeniyle alpha heliks yapısına çok uymuyan Ser, Thr ve Asn var.

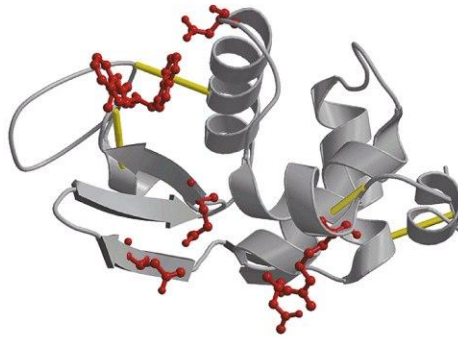
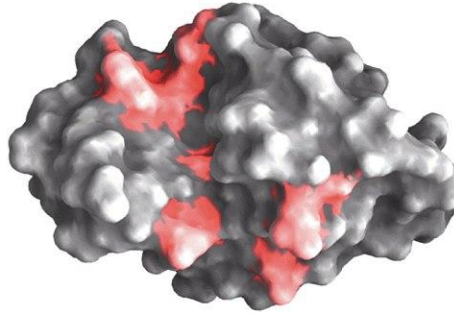


KÜRESEL PROTEİNLERİN ÜÇÜNCÜL YAPILARI

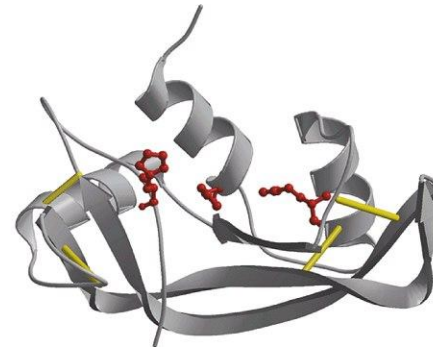
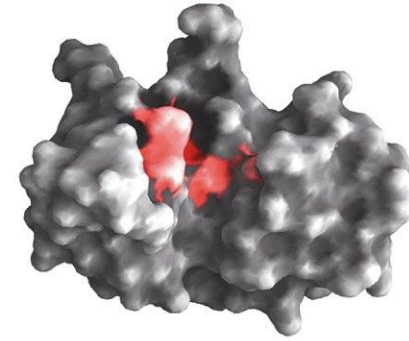
- X ışını çalışmaları miyoglobin gibi diğer küresel proteinlerde de üç boyutlu yapı polipeptit zincirin katlabileceği pekçok şekilden sadece birinde ve kendine özgü bir şekilde bulunduğunu göstermiştir.
- Aşağıda sitokrom c, lizozim ve ribonukleaz proteinlerinin üçüncül yapıları verilmiştir ve hepsini işlevlerindeki farklılıklara paralel bir şekilde AA dizilimleri ve üçüncül yapıları farklı farklıdır
- Her üçü de küçük ve kolay analiz edilebilecek yapıdadırlar, max Mw ~ 15 kDa



Cytochrome c



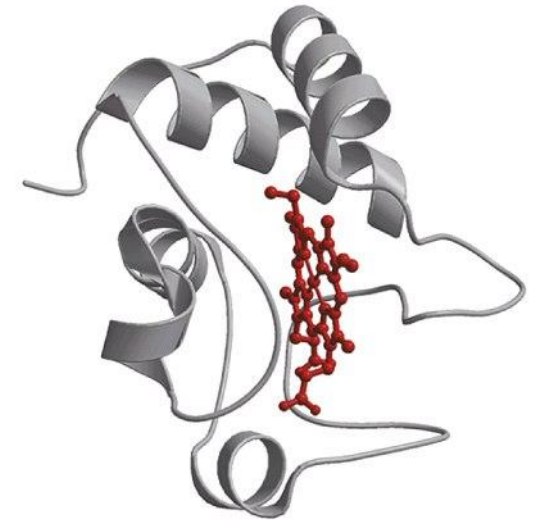
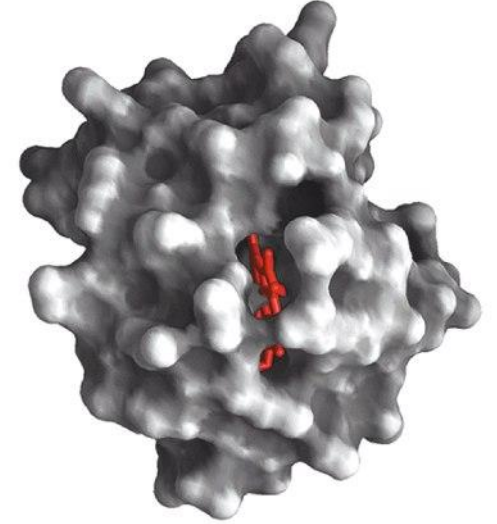
Lysozyme



Ribonuclease

SİTOKROM C

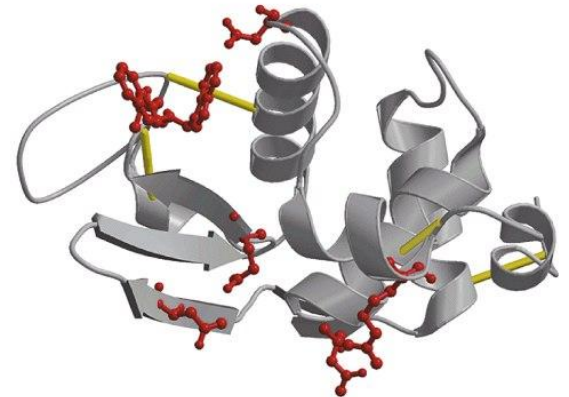
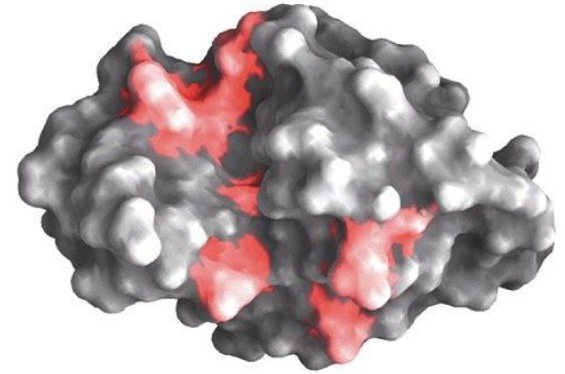
- Sitokrom c mitokondride solunum zincirinin bir bileşeni ve bir hem protein, kovalent bağlı hem grubu
- 12400 g/mol ve 100 AA, tek zincir + hem
- Yapının yalnız % 40 alpha heliks yapıda gerisi düzensiz kıvrımlar
- Dış yüzey belirginleştirilmiş gösterim ve
- Şeritsel gösterim
- Kovalent bağlı hem grubu yapıyı birarada tutucu stabilizör özellik katmaktadır.



Cytochrome c

LİZOZİM

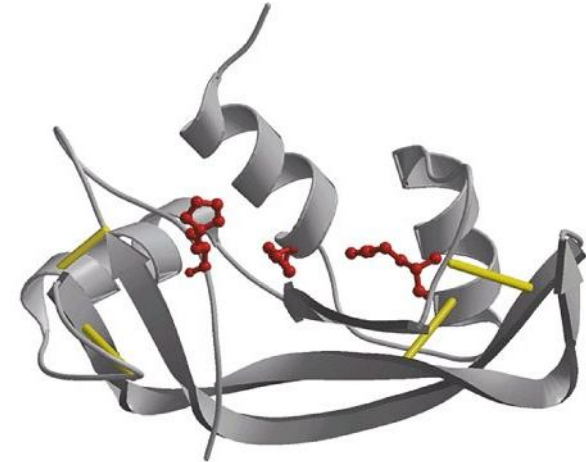
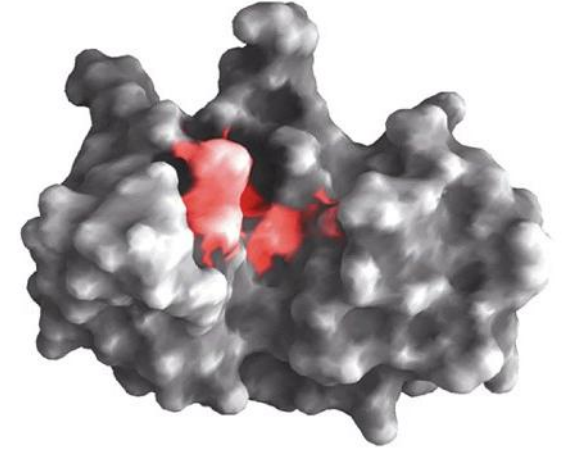
- 14.6 kDa ve polisakkaritlerin hidrolitik yıkımında görevli
- Pekçok bakteriyi yok edici çünkü bakteri hücre duvarı...
- 4 adet disülfid bağı yapının kararlılığına katkı sağlamaktadır
- Aktif bölge (kırmızı ile belirtilen) substratın bağlandığı ve katalizinin gerçekleştiği cep şeklinde bir bölgedir
- Polisakkarit buraya uyumlu
- 129 AA ve yapının tamamı alpha heliks yapıda
- % 40 ı alpha heliks, bir kısım beta tabaka



Lysozyme

RİBONÜKLEAZ

- 13,7 kDa ribonükleik asitlerin belirli bağlarını hidroliz eder
- 124 AA ve çok az kısmı alpha helik, çoğunluk beta tabakalar
- Dört adet disülfid bağı stabilite de etkili
- Küçük küresel proteinlerde hidrofobik AA lerin hidrofobik iç kısımda korunmaya daha az eğilimleridir
 - Hacim / yüzey alanı oranı
 - Yüzeydeki molekül sayısı giderek artmakta
 - Nanoparçacık mantığı ile aynı
- Yine bu küçük yapılarda kararlılığa katkıda bulunan zayıf etkileşimlerde daha az olacağından yapının stabilizasyonu ile sağlanır
- Disülfid bağları ve hem grupları



Ribonuclease

PROTEİNLERİN ÜÇÜNCÜL YAPILARI

- Değişik proteinlerin herbiri kendi işlevleriyle ilgili farklı yapılara sahiptirler
- Ortak yönleri ise hidrofobik AA lerin iç kısma yönelmiş
- Hidrofilik AA ler dış yüzeyde
- AA ler arasında H bağları ve iyonik etkileşimlerle VDW etkileşimleri söz konusu

TABLE 4-2 Approximate Amounts of α Helix and β Conformation in Some Single-Chain Proteins

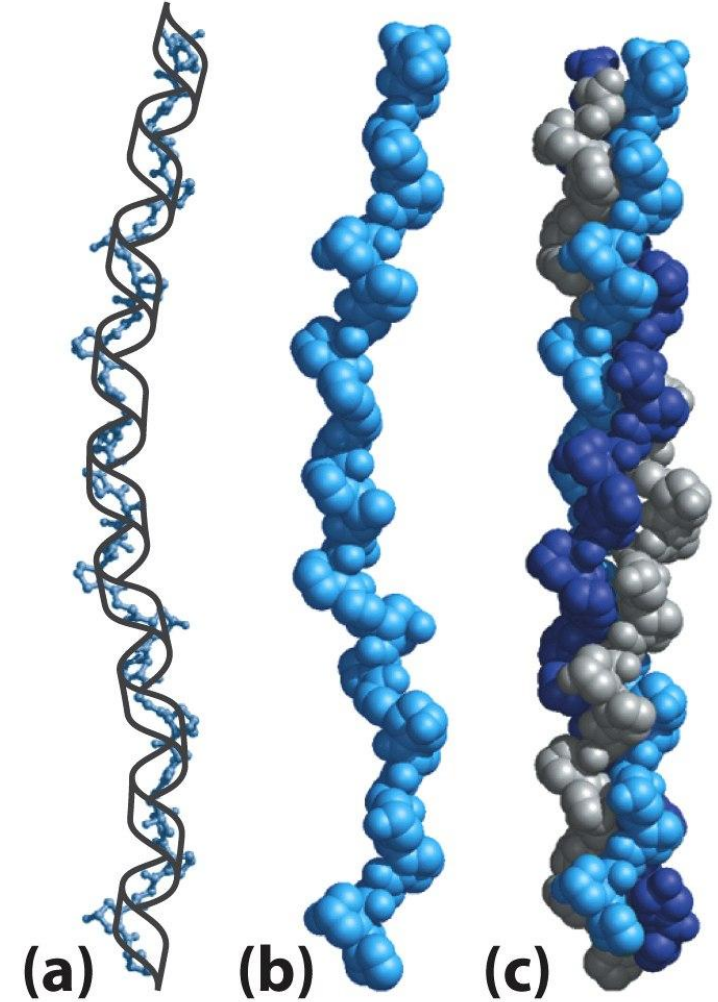
Protein (total residues)	Residues (%)*	
	α Helix	β Conformation
Chymotrypsin (247)	14	45
Ribonuclease (124)	26	35
Carboxypeptidase (307)	38	17
Cytochrome c (104)	39	0
Lysozyme (129)	40	12
Myoglobin (153)	78	0

Source: Data from Cantor, C.R. & Schimmel, P.R. (1980) *Biophysical Chemistry*, Part I: *The Conformation of Biological Macromolecules*, p. 100, W. H. Freeman and Company, New York.

*Portions of the polypeptide chains that are not accounted for by α helix or β conformation consist of bends and irregularly coiled or extended stretches. Segments of α helix and β conformation sometimes deviate slightly from their normal dimensions and geometry.

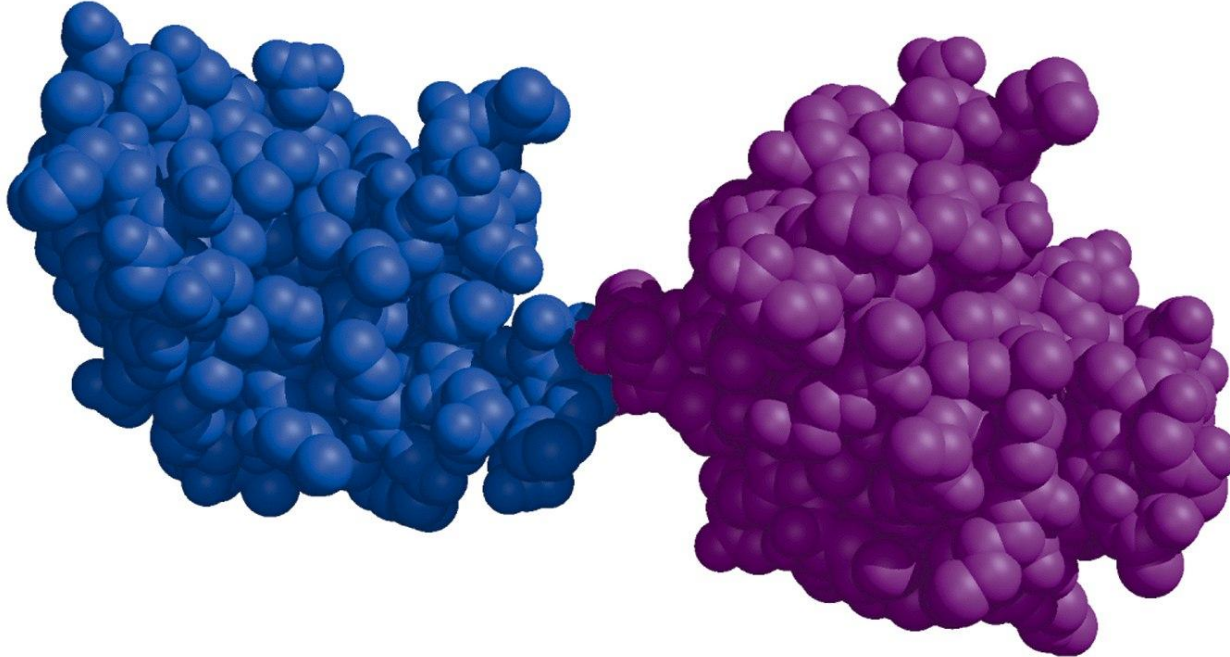
KÜRESEL PROTEİNLERDE MOTİFLER

- İşlevleri farklı proteinlerde tekrarlayan modeller hemen hemen ortaktır
- Tipik bir küresel proteinin 3 boyutlu yapısı, birleştirici bölümlerle bağlanmış alpha heliks ve beta tabaka konformasyondaki polipeptit parçalarının bir topluluğu olarak düşünülebilir
 - Bu yapılar daha sonra birbirleri üzerine yerleşerek ve bağlayıcı kısımlar düzenlenerek üçüncül yapıyı oluşturur
 - Bu yerleşme ve düzenlenmeler pek çok protein yapısında benzer kararlı motifleri doğurur
 - fibrözlerdeki süper heliks yapılar gibi
 - Bu motifin bir örneğini alpha-keratinde gördük
 - Burdaki süpersarmal yapı birçok protein örneğinde karşılaşılan bir motiftir.



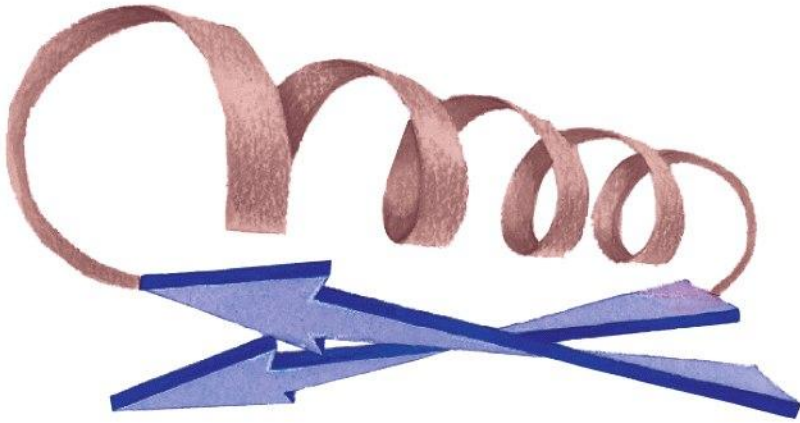
KÜRESEL PROTEİNLERDE MOTİFLER

- Birkaç yüz AA den daha fazla AA içeren proteinlerde sıklıkla iki yada daha fazla küresel birim şeklinde katlanır
- Bu birimler farklı işlevlere sahip olabilir
- Troponin C, kalsiyum bağlayan iki farklı globüle sahiptir
- Super ikincilden daha kompleks



KÜRESEL PROTEİNLERDE MOTİFLER

- Basit motiflerin tanımlanmasında bazı önemli katlanma kuralları mevcuttur
 - Hidrofobik amino asit R gruplarının suyu dışarıda bırakacak şekilde gömülü olması en az iki tabakalı bir ikincil yapıyı gerektirmektedir -- içerde kalan R grupları Beta-alpha-beta halkası ve alpha-alpha köşesi



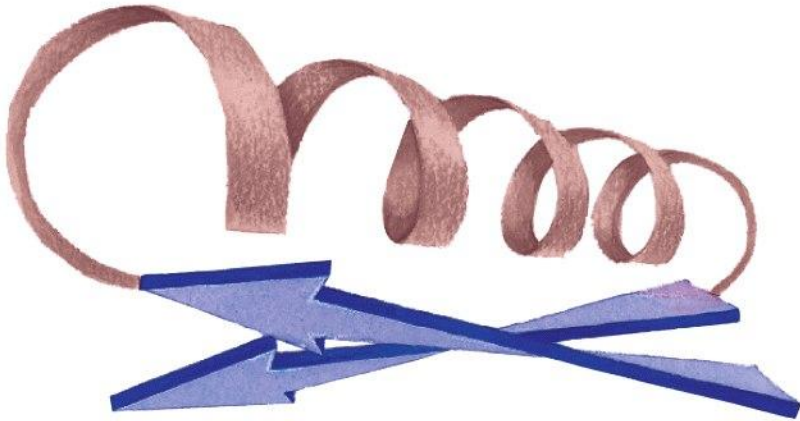
β - α - β **Loop**



α - α **Corner**

KÜRESEL PROTEİNLERDE MOTİFLER

- Alpha heliksler ve beta tabakalar proteinlerde birarada bulunduğunda farklı yapısal tabakalarda (hidrofobik çep dışında) daha çok bulunurlar
- Kolay hidrojen bağı kuramamaktan dolayı



β - α - β **Loop**



α - α **Corner**

KÜRESEL PROTEİNLERDE MOTİFLER

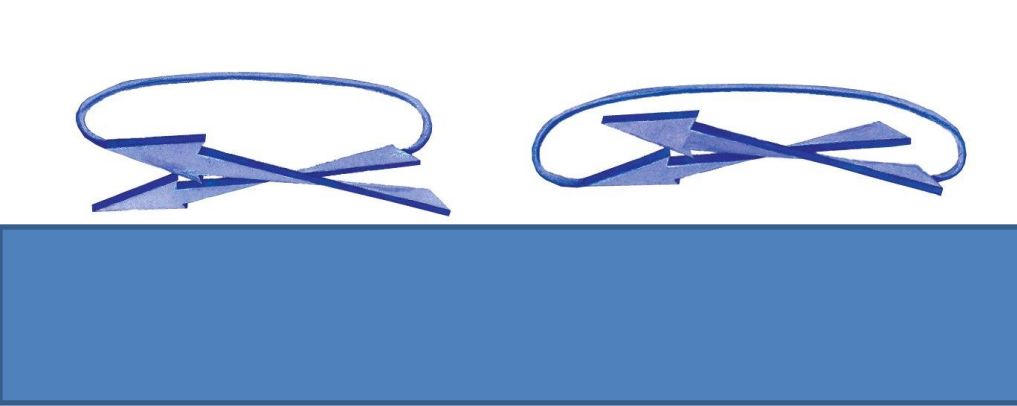
- İkincil yapının elemanları düğüm oluşturmaz



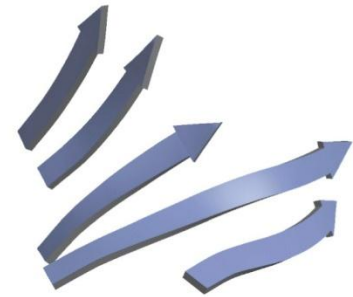
?

KÜRESEL PROTEİNLERDE MOTİFLER

- Beta konformasyonun en kararlı şekli her bir parçanın sağ-el yönünde hafifçe kıvrıldığı durum
- Sol el daha keskin açıyla dönmekte (birkaç AA sonunda 180 derece dönüyor), oluşumu zor
- Birçok parça biraraya geldiğinde, yapıda bulunan beta tabakaların kıvrılması, özgün yapıların oluşmasına yol açar



β Barrel

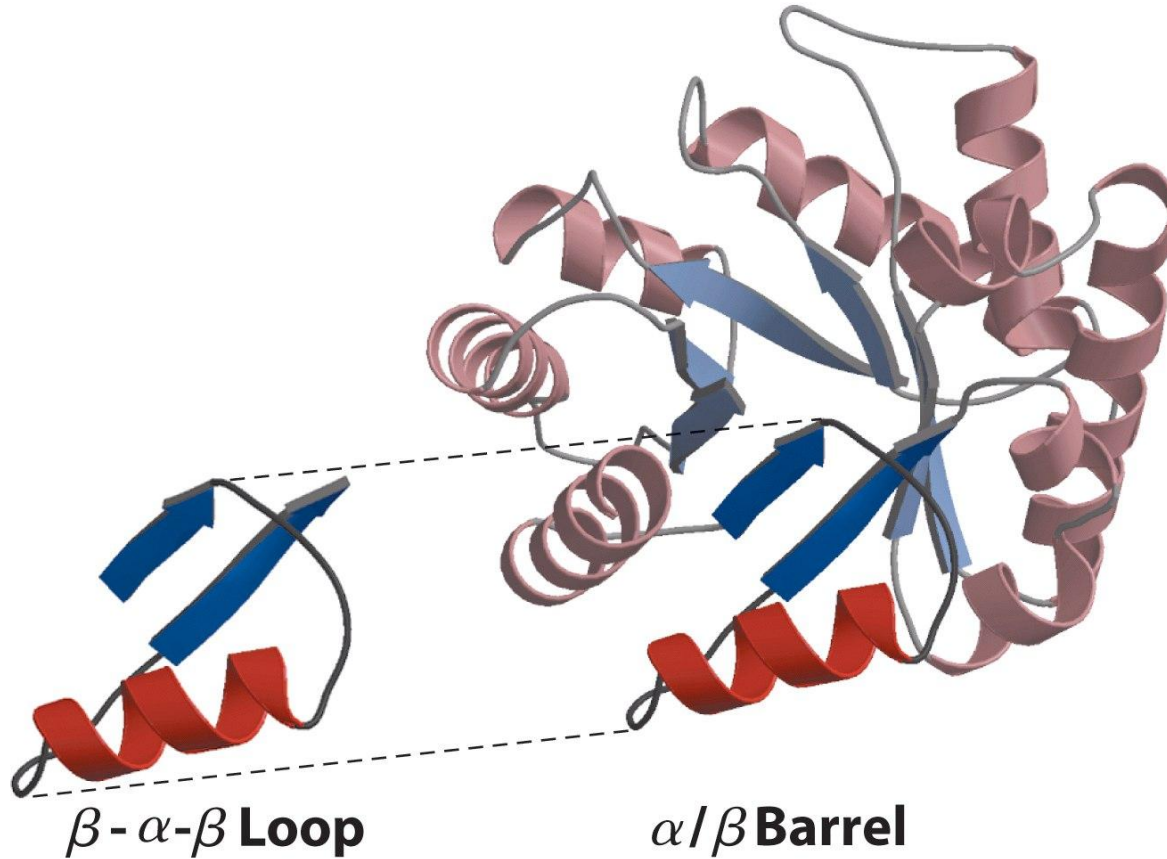


Twisted β sheet

Beta fıçısı ve kıvrılmış beta tabaka

KÜRESEL PROTEİNLERDE MOTİFLER

- Küçük motifler birleşerek büyük motifler oluşturabilir
- Enzimlerde çep olumunda birkaç beta-alpha-beta halkası biraraya gelip uygun boşluğu oluşturur

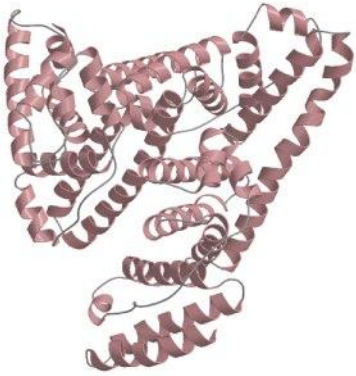


KÜRESEL PROTEİNLERDE YAPISAL SINIFLANDIRMA

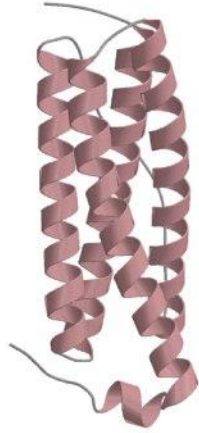
- The structural classification of proteins (SCOP) veritabanı yapısı açıklığa kavuşturulmuş proteinleri sınıflayan bir veritabanıdır
- Protein yapıları
 - Tümü alpha
 - Tümü beta
 - Alpha/beta alpha ve beta parçalarının karışık olduğu
 - Alpha + beta, alpha ve beta bölgelerin kısmen ayrılmış olduğu
 - Hangisi daha çoktur?
 - Farklı tabakaları tercih ettiklerini görmüştük, o zaman + daha fazla olmalı

KÜRESEL PROTEİNLERDE YAPISAL SINIFLANDIRMA

All α



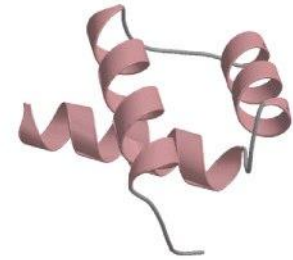
1A06
Serum albumin
Serum albumin
Serum albumin
Serum albumin
Human (*Homo sapiens*)



1BCF
Ferritin-like
Ferritin-like
Ferritin
Bacterioferritin (cytochrome *b*₁)
Escherichia coli



1GAI
 α/α toroid
Glycosyltransferases of the
superhelical fold
Glucoamylase
Glucoamylase
Aspergillus awamori, variant x100



1ENH
DNA-binding 3-helical bundle
Homeodomain-like
Homeodomain
engrailed Homeodomain
Drosophila melanogaster

- PDB kod (SCOP PDB de yapısı açıklığa kavuşturulmuş olanlar)
- Katlanma
- Aile ve süperaile
- Protein adı
- Tür

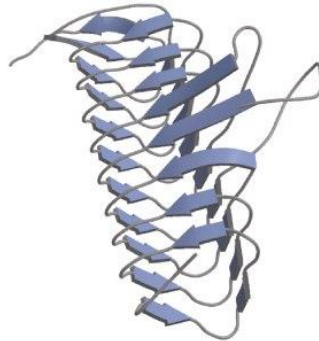
PDB identifier
Fold
Superfamily
Family
Protein
Species

KÜRESEL PROTEİNLERDE YAPISAL SINIFLANDIRMA

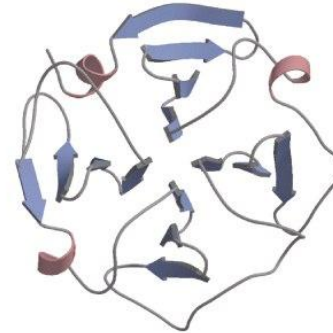
All β



1HOE
 α -Amylase inhibitor
 α -Amylase inhibitor
 α -Amylase inhibitor
 HOE-467A
Streptomyces tendae 4158

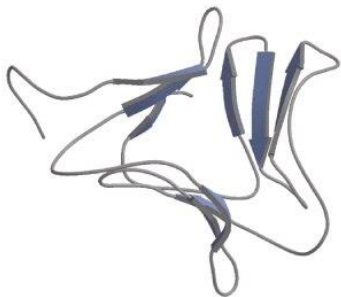


1LXA
 Single-stranded left-handed β helix
 Trimeric LpxA-like enzymes
 UDP N-acetylglucosamine acyltransferase
 UDP N-acetylglucosamine acyltransferase
Escherichia coli

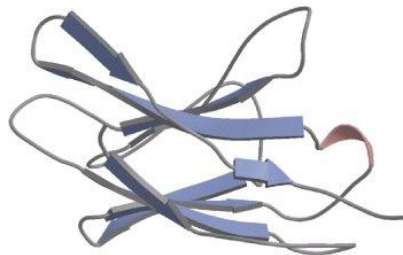


1PEX
 Four-bladed β propeller
 Hemopexin-like domain
 Hemopexin-like domain
 Collagenase-3 (MMP-13),
 carboxyl-terminal domain
 Human (*Homo sapiens*)

Dört bıçaklı beta pervanesi



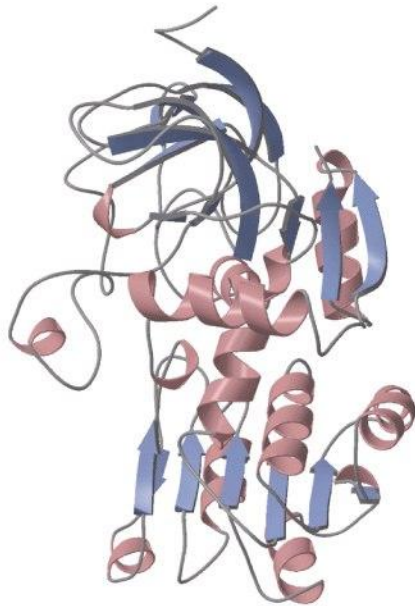
1JPC
 β -Prism II
 α -D-Mannose-specific plant lectins
 α -D-Mannose-specific plant lectins
 Lectin (agglutinin)
 Snowdrop (*Galanthus nivalis*)



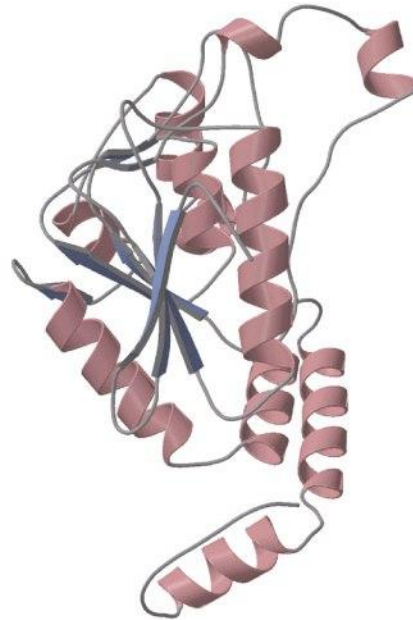
1CD8
 Immunoglobulin-like β sandwich
 Immunoglobulin
 Antibody variable domain-like
 CD8
 Human (*Homo sapiens*)

KÜRESEL PROTEİNLERDE YAPISAL SINIFLANDIRMA

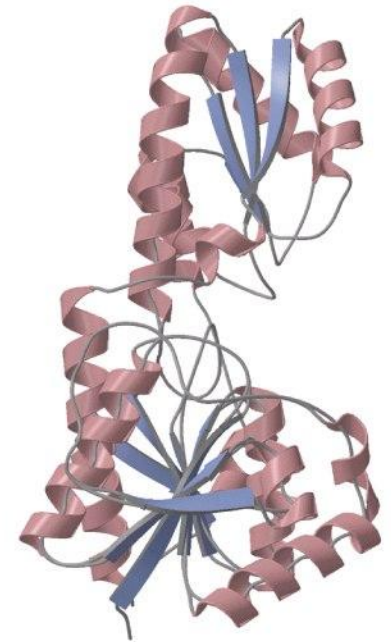
α/β



- 1DEH
- NAD(P)-binding Rossmann-fold domains
- NAD(P)-binding Rossmann-fold domains
- Alcohol/glucose dehydrogenases, carboxyl-terminal domain
- Alcohol dehydrogenase
- Human (*Homo sapiens*)



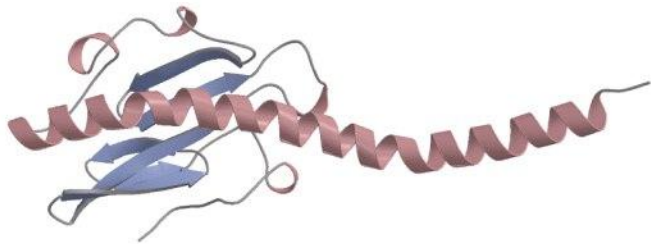
- 1DUB
- Crotonase-like
- Crotonase-like
- Crotonase-like
- Enoyl-CoA hydratase
- Rat (*Rattus norvegicus*)



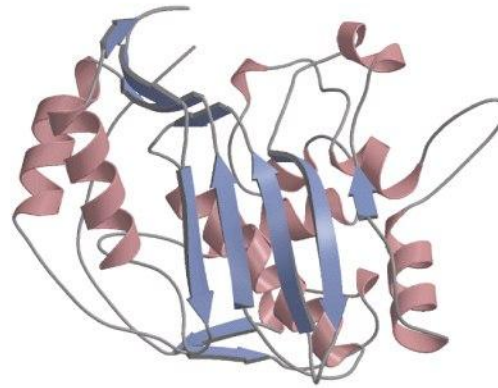
- 1PFK
- Phosphofructokinase
- Phosphofructokinase
- Phosphofructokinase
- Phosphofructokinase
- Escherichia coli*

KÜRESEL PROTEİNLERDE YAPISAL SINIFLANDIRMA

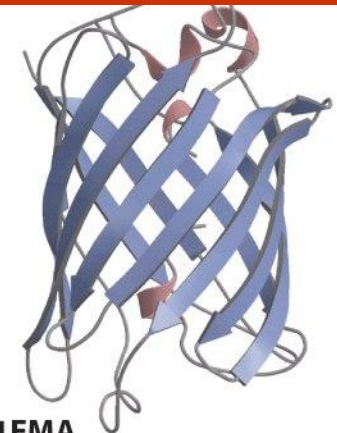
$\alpha + \beta$



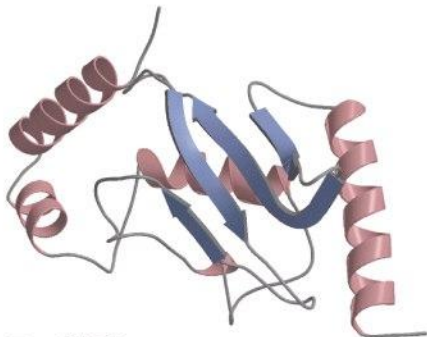
2PIL
Pilin
Pilin
Pilin
Pilin
Neisseria gonorrhoeae



1SYN
Thymidylate synthase
Thymidylate synthase
Thymidylate synthase
Thymidylate synthase
Escherichia coli



1EMA
Green fluorescent protein
Green fluorescent protein
Green fluorescent protein
Green fluorescent protein
Jellyfish (*Aequorea victoria*)

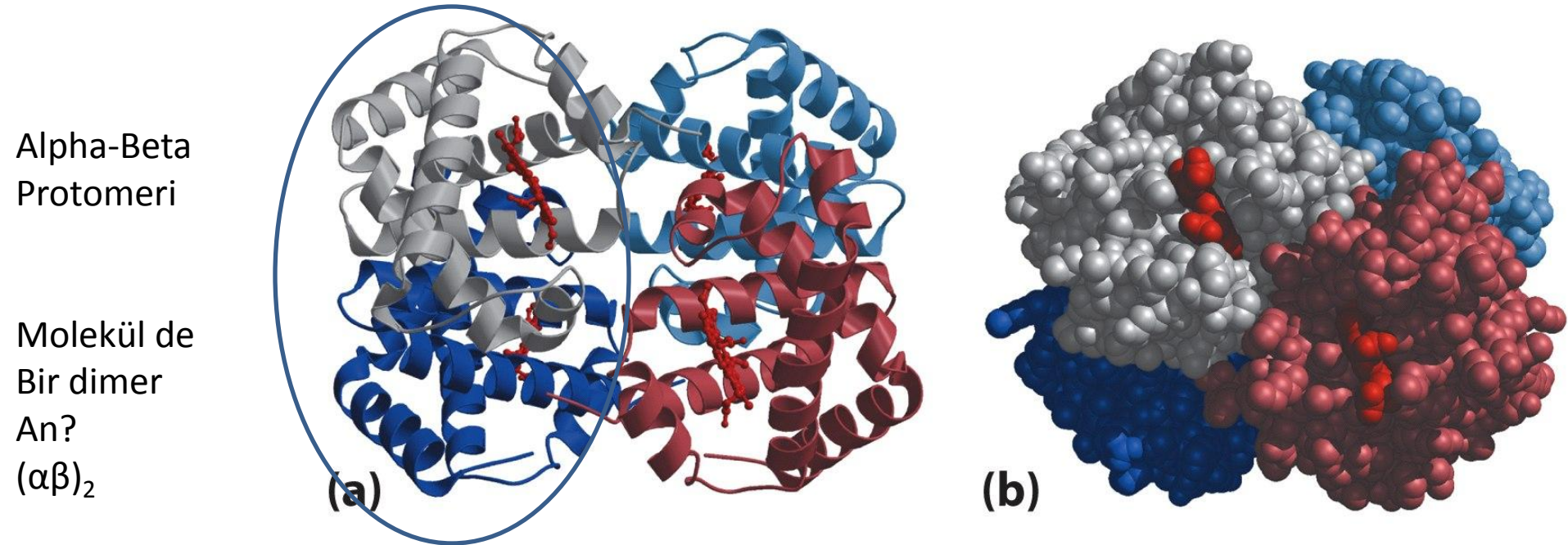


1U9A
Ubiquitin-conjugating enzyme
Ubiquitin-conjugating enzyme
Ubiquitin-conjugating enzyme
Ubiquitin-conjugating enzyme
Human (*Homo sapiens*)

PDB identifier
Fold
Superfamily
Family
Protein
Species

KÜRESEL PROTEİNLERDE DÖRDÜNCÜL YAPILAR

- Basit dimerlerden, ribozomsu yapılara kadar bir yelpaze
- Ribozomda düzinelerce altbirim ve RNA molekülü birada
- Çoklu altbirime sahip proteinler multimer ya da oligomer (birkaç altbirim) olarak adlandırılır
- Protomer tekrarlayan altbirim ya da altbirim grubu
 - $(A)_n$, $(AB)_n$, $(ABCD)_n$ –(bazı virüs kılıfında bu şekilde) her bir harf bir ppz
 - En çok çalışılmış yapılardan hemoglobin 2 alpha, 2 beta 4 adet de hem grubu
 - Miyoglobinde bir hem vardı, tek globül, hemoglobini çözmek çok daha zor olmuştur



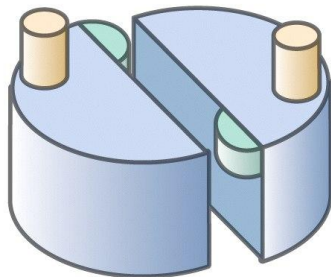
Alpha heliks beta sheet değil
İlk isimlendirme bu harflerle yapılmış, yapıda beta yok

PROTEİNLERDE SİMETRİ

- Multimerik proteinlerin benzer altbirimleri genellikle bir ya da belirli sayıda simetrik modeller halinde düzenlenmiştir
- En çok rastlanılardan birisi döngüsel simetridir

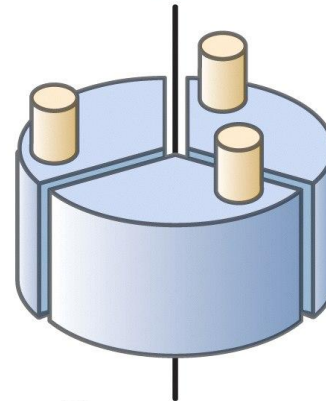
- Eş protomer yapılar
- Dikey eksen etrafında kaç derece döndürerek aynı yapıyı elde ederim
120
 $C_{360/120}$
C3 döngüsel simetri

Twofold



C_2

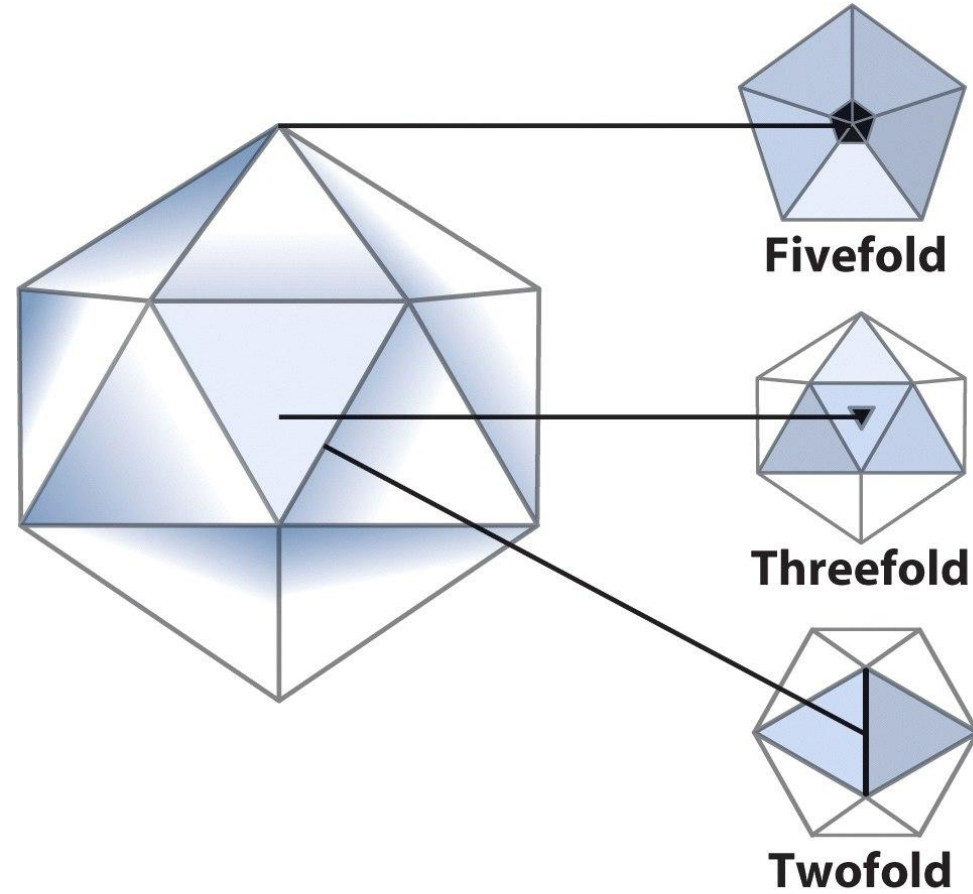
Threefold



C_3

Two types of cyclic symmetry

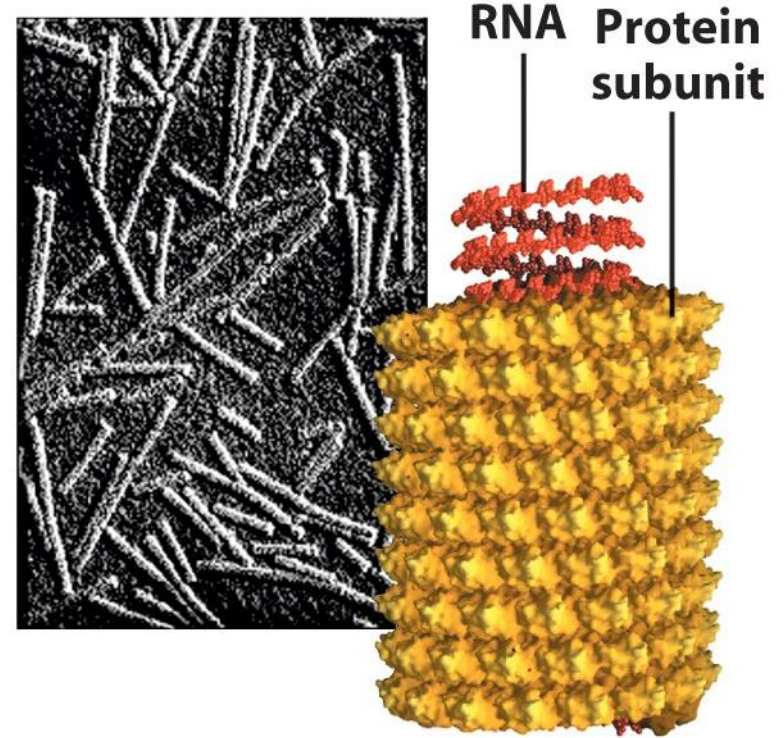
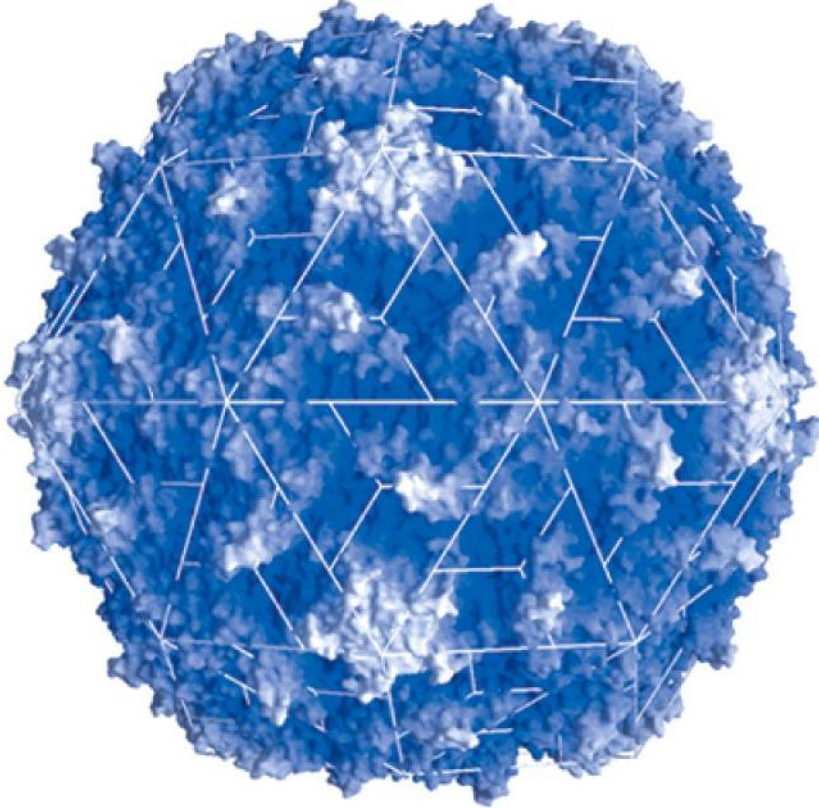
PROTEİNLERDE SİMETRİ



Icosahedral symmetry

- Daha kompleks döngüsel simetriler mevcut
- 12 köşeli, 20 eşkenar üçgen yüz
- 3 farklı simetri eksen etrafında döndürülerek eşkenar yüzler eşleştirilebilir
 - 5, 3 ve 2 kat
- Gerçekte var mı bu yapı?

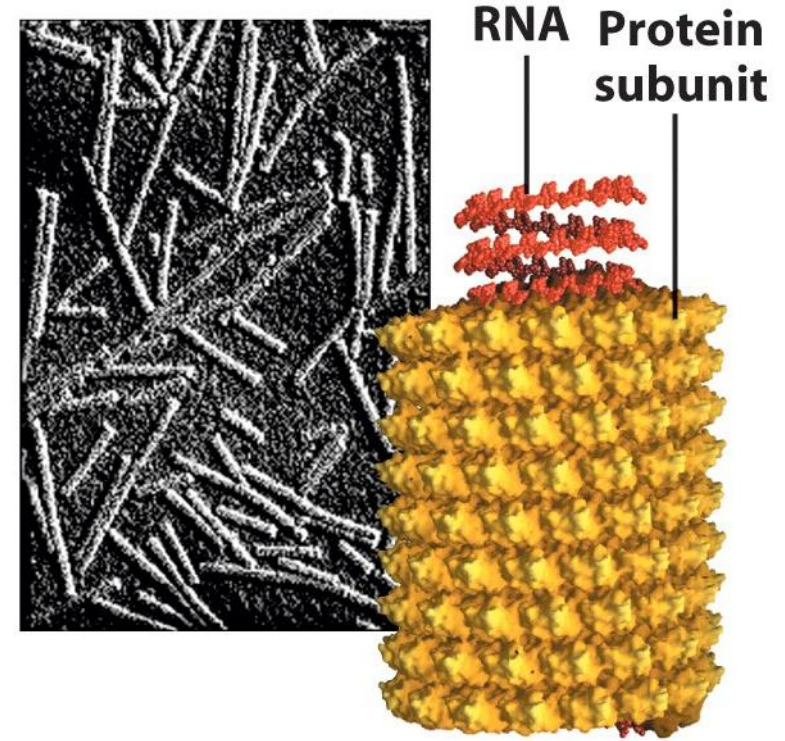
PROTEİNLERDE SİMETRİ



- Her bir eşkenar üçgende 3 protomer, her bir protomer 4 farklı ppz tek kopyası
- Genetik materyali koruyan toplam kaç protomer? Kaç ppz?
- 60-240
- Poliovirüs bu şekilde
- Peki daha fazlası mümkün mü
- Tütün mozaik virüste 2130 özdeş altbirim bir kılıf oluşturur, helikal simetri

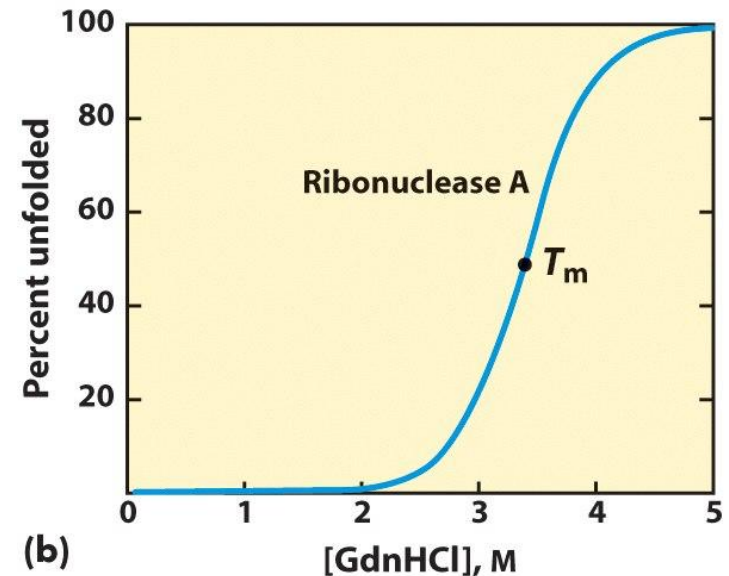
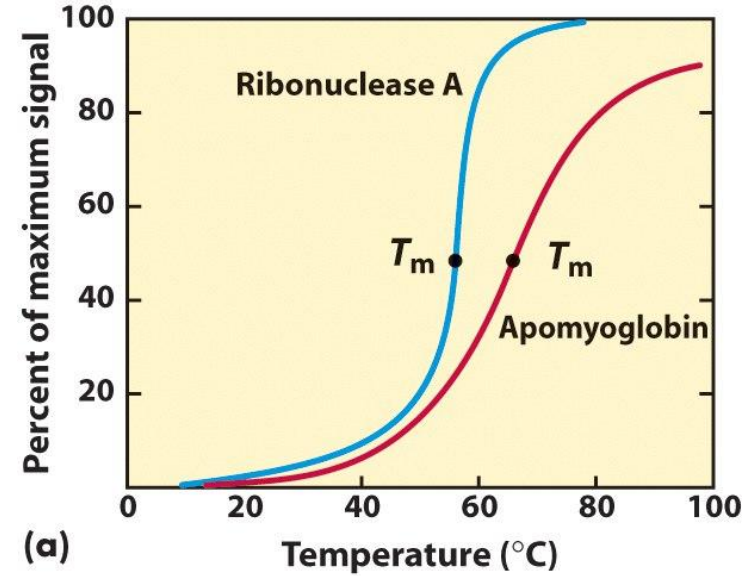
PROTEİNLERDE SİMETRİ ve VERİMLİLİK

- Virüsün genetik materyali tek zincir halinde böyle bir ppz için zaten yetersiz
- Tekrarlayan kopyalar yaparak nükleik asitlerini, yani genetik materyalini en verimli şekilde
 - 100kDa üzerindeki pekçok protein çok sayıda altbirime sahiptir
- Altbirim oluşturma'nın bir avantajı daha bulunmakta
 - Protein biyosentezi sırasındaki Hata sıklığı 10000 AA de 1 AA
 - Çok uzun ppz yapsa bu düşük oran bile hasarlı protein olasılığını yükseltir
 - Çok uzun zincir yerine tekrarlayan daha kısa ama hatasız zincirler ile işlevsel olarak çok daha verimli proteinler sentezlenebilmektedir



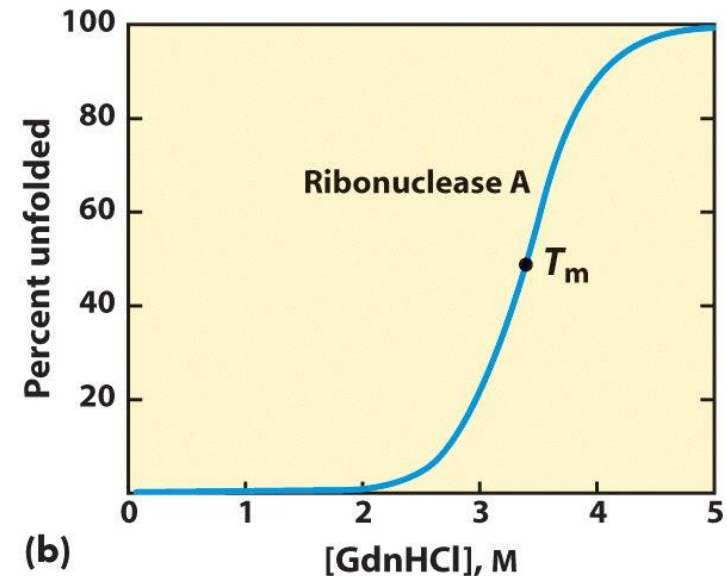
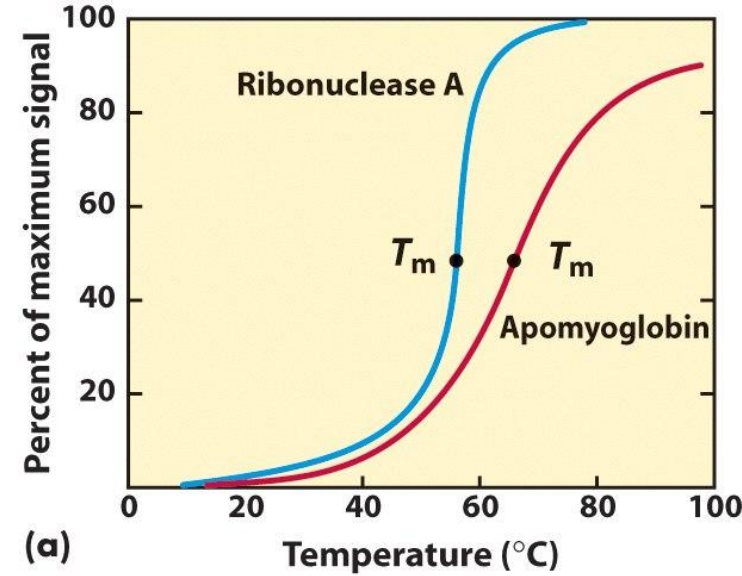
PROTEİN DENATÜRASYONU VE KATLANMA

- Bütün proteinlerin oluşumu ribozomlar üstünde AA ların ardışık dizilimi şeklinde başlar ancak
 - Doğal konformasyonuna ulaşması için sentez sırasında ve/veya sonrasında katlanması gerekir
- Bu konformasyonda belirli hücresel şartlar altında işlemek üzere programlanmıştır
 - Bu şartlardaki küçük oynamalar protein yapısında küçük ya da büyük değişikliklere yol açar
 - Bunlar gibi etkenler neticesinde işlev kaybı için yeterli olan yapı kaybına denatürasyon denir.
 - Bu süreçte katlanma ya da konformasyonun tamamının bozulması gerekmez
 - Denatüre proteinler de kısmen katlanmış konf.
- Çoğu kez yapı zayıf etkileşimleri (özellikle H bağlarını) kıran ısı ile denatüre olur
 - Yavaş artan sıcaklıkla denatürasyon derecesi çizilirse denatürasyonun dar bir sıcaklık aralığında gerçekleştiği görünür (CD Extend of helikal content, ya da FL d(A-D))
 - Denatürasyonun gerçekleştiği aralığın orta noktası T_m



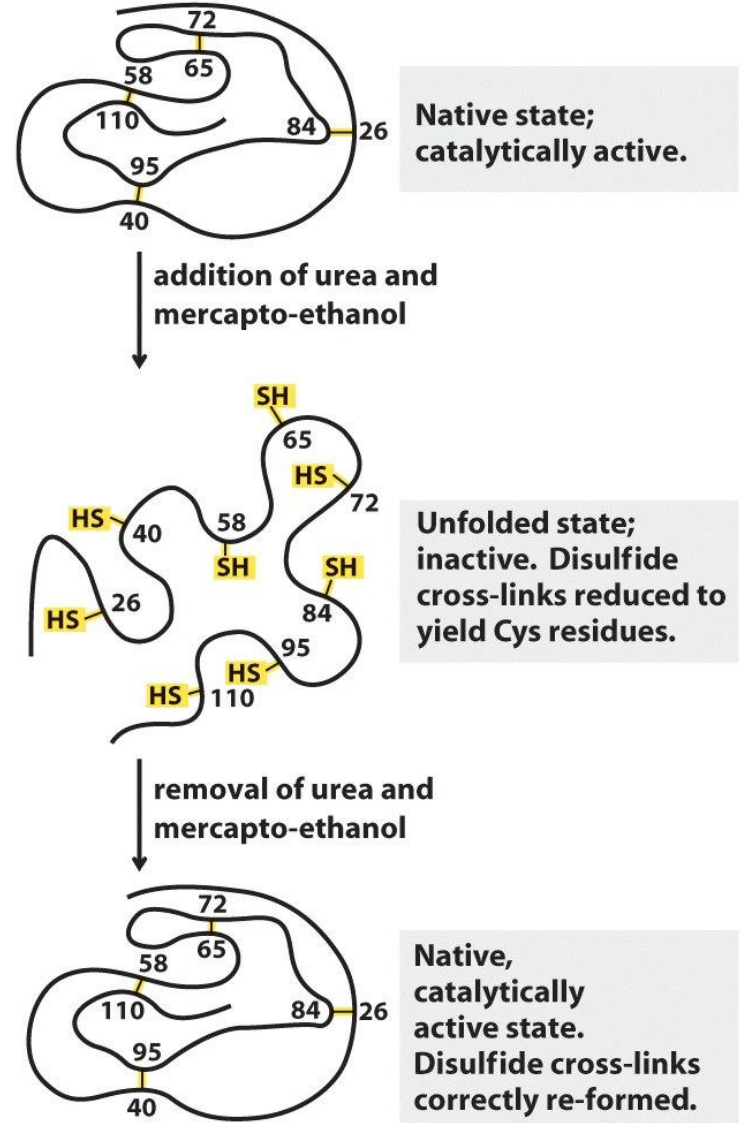
PROTEİN DENATÜRASYONU VE KATLANMA

- Ani değişim denatürasyonun kooperatif bir süreç olduğunu
 - Yani bir kısmında oluşan yapı kaybı diğer kısımları kararsız kılmakta olduğu düşünölebilir
- Sıcak yer altı sularında (100 C) yaşıyan bakterilerde proteinler denatürasyona dayanıklı
 - Benzer E.Coli proteinlerin yapısından çok az farklılık göstermekte!! (çalışılan bir alan)
- Sıcaklığa ek olarak hangi faktörler denatürasyonu tetikler
 - pH, organik çözücüler, üre ve GdnHCl gibi katılar ve deterjanlar
 - Hiçbiri kovalent bağ kırımı içermeyen ılımlı etmen
 - Organik çözücüler, üre ve deterjan nasıl etki eder?
 - Küresel proteinlerin merkezini sabitleyen hidrofobik etkileşimler üzerine etki eder
 - Çözelti polaritesi azalır, paketlenme zayıflar
 - Aşırı pH protein net yükünü değiştirir , elektrostatik itmeler artar ve H bağları bozunur
 - Farklı denatüre haller birbirinden farklıdır



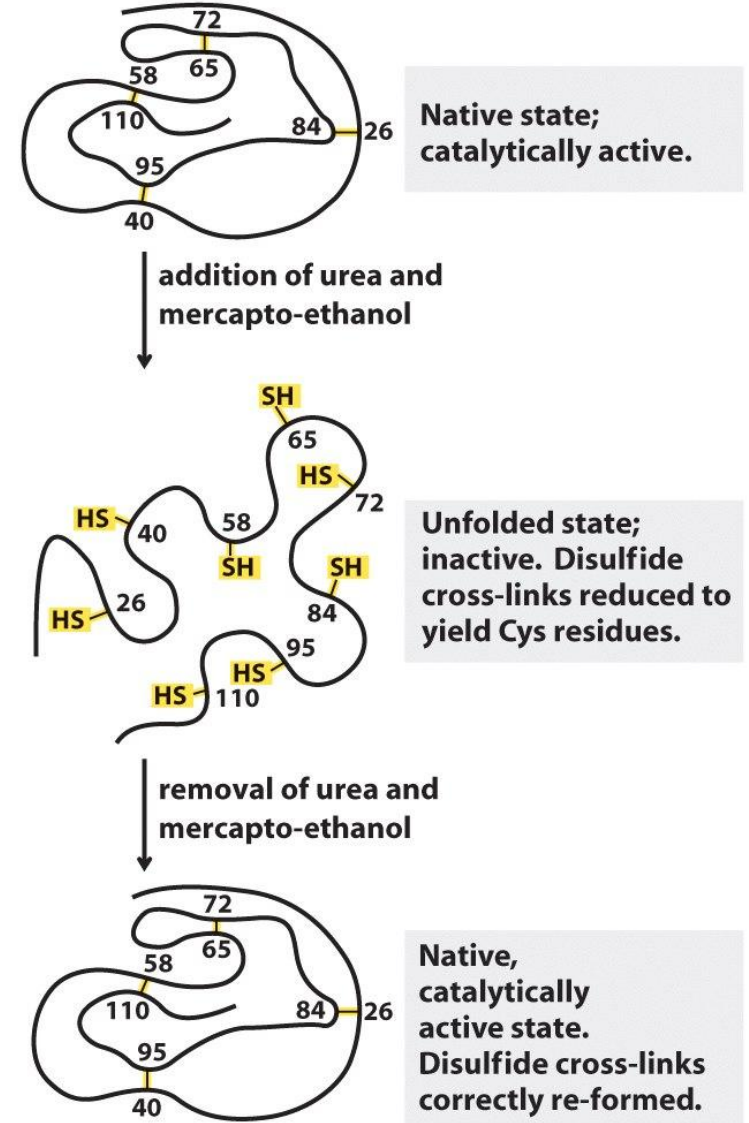
PROTEİN RENATÜRASYONU

- Renatürasyon nedir?
- Denatüre edilmiş bazı küresel proteinlerin, doğal konformasyonlarının kararlı olduğu şartlara konulduklarında doğal yapı ve aktivitelerini yeniden kazanmalarıdır.
- Yanda saf ribonükleaza indirgeyici! madde içeren derişik üre çözeltisi uygulanınca tamamen denatüre
 - İndirgeyici madde ne yapıyor?
 - 4 disülfid bağınyı yıkarak 8 cys kalıntısını serbest bırakır
 - Üre ise hidrofobik etkileşimleri bozar
 - Böylece katlanmış yapıdan serbest yapıya dönüş
 - Tüm katalitik aktivite kaybolur bk. Yapı is gone
- Bu faktörler ortamdandn uzaklaştırıldığında denatüre yapı tekrar katlanarak gerçek üçüncül yapıya döner ve katalitik özellik yeniden gösterir



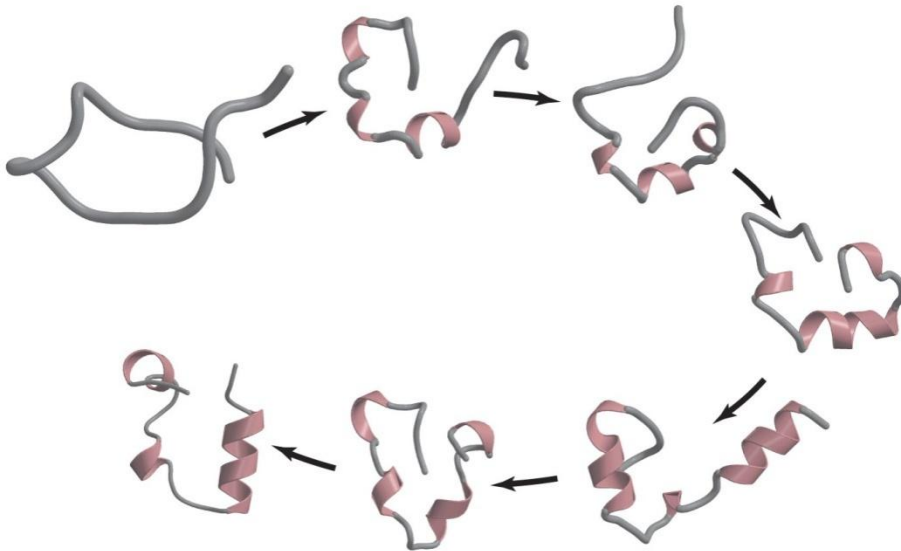
PROTEİN RENATÜRASYONU

- ?? Disülfid bağları aynı yerde
- Kaç ihtimalde bir?
- $7 \times 5 \times 3$
- Ör 84-95 ihtimali daha yakın?
- Disülfid bağlarının doğru yerleşimi ve doğal konformasyonun oluşumu için zayıf bağ etkileşimlerinin gereklidir
- Aynı renatürasyon eğilimi sentetik enzim için de görülmekte
 - Kovalent bağ kırılmadığı için denatüre halde dizilim değişmiyor
 - AA dizilimi üçüncül yapı için gerekli bilgiyi ihtiva eder



POLYPEPTİTLERDE KATLANMA HIZI

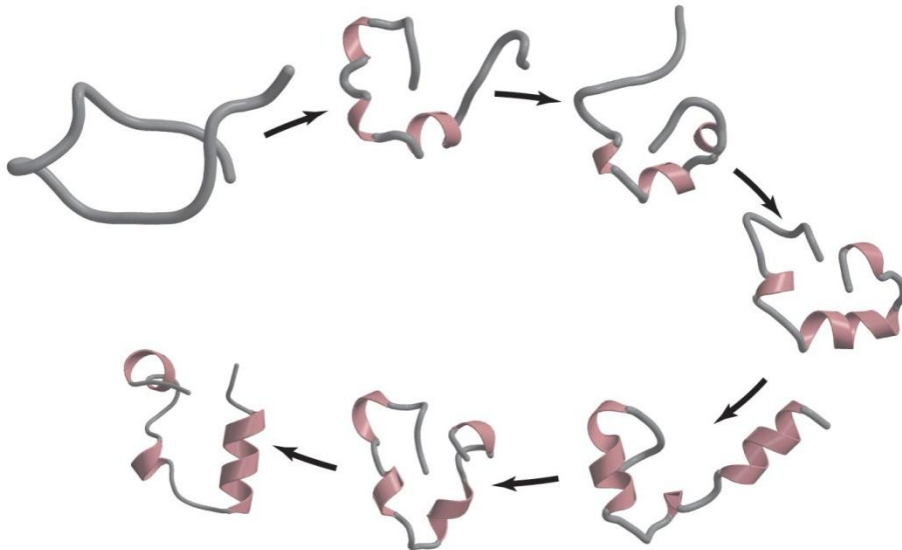
- Proteinler büyük bir hızla üretilirken aynı hızda katlanabilirler mi?
 - E.coli 100 AA bir zinciri 37 C de 5 saniyede sentezler peki doğal yapıya nasıl ulaşır?
 - Protein aktif yapısını bulana kadar iskelet yapıdaki her tek bağ etrafında konformasyonları düşünürsek (R grup rotasyonları)
 - Her kalıntı için ort. 10 konformasyon olsa 10^{100} olasılık
 - Her bir konformasyon mümkün olan en kısa sürede gerçekleşse (10^{-13} san tek bir moleküler titreşim zamanı)
 - 10^{79} yıl, tamamen rastgele bir süreç olmadığı kesin!
 - Bu işlem mikrosaniye sürelerde gerçekleşiyorsa kestirme yollar olmalıdır



36 AA lik ppz ve 3000 su molekülü olan bir pakette olası konformasyonlar bilgisayar ile hızlandırılarak en kararlı enerji seviyesine sahip konformasyon 6 aşamada 1 yılda oluşturulmuştur. Bu günümüzde birkaç aya inmiş durumda

POLYPEPTİTLERDE KATLANMA HIZI

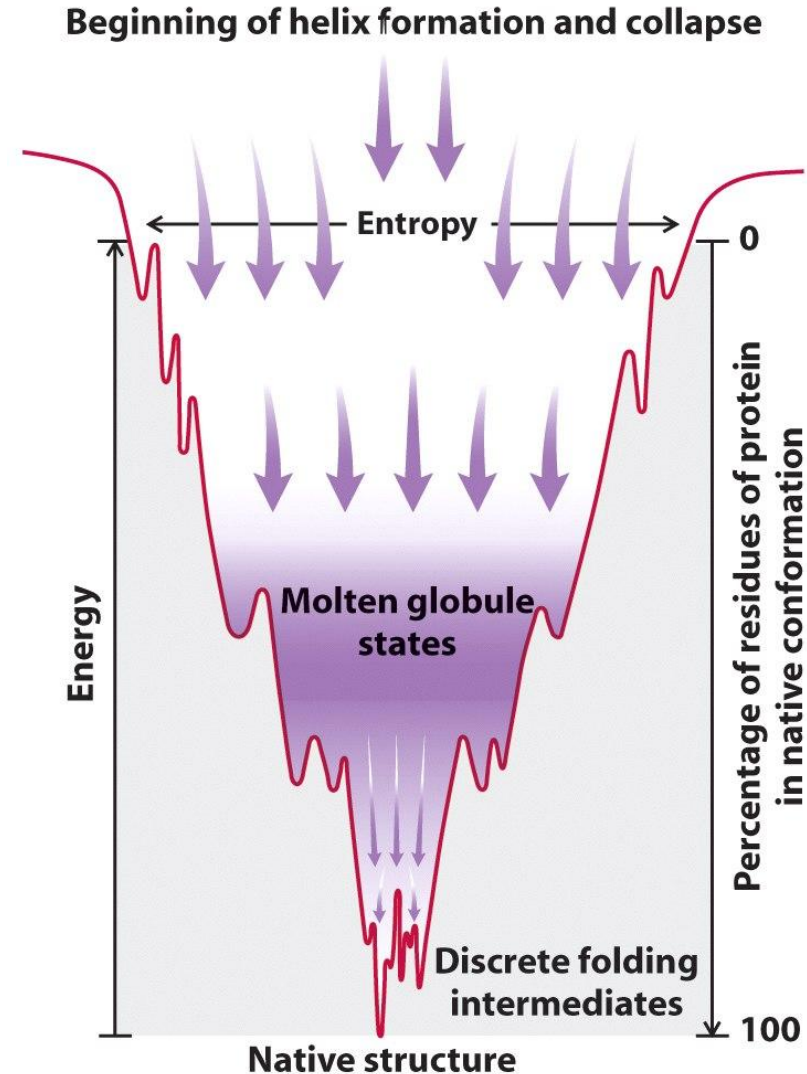
- Katlanmayı açıklamak için değişik modeller geliştirilmiştir
 - Birincisi hiyerarşik oluşumdur
 - Yerel olarak ikincil yapılar oluşur
 - Sınırlamalar (geçen derslerimizde gördüğümüz) yönlendirmesiyle alpha heliks ve beta tabakalar yerel olarak oluşur
 - Bunu uzun aralıktaki etkileşimler izler yani iki alpha heliks kararlı süperikincil yapı için biraraya gelirler ve bu şekilde tüm ppz katlanana dek etkileşimler sürer
- Başka modellerde ise katlanma polar olmayan grupların kapanması ve sıkı bir şekilde paketlenmesiyle başlar → erimiş globül yapı
- gerçek ilerleyiş her ikisinden de katkılar içerebilir!



36 AA lik ppz ve 3000 su molekülü olan bir pakette olası konformasyonlar bilgisayar ile hızlandırılarak en kararlı enerji seviyesine sahip konformasyon 6 aşamada 1 yılda oluşturulmuştur. Bu günümüzde birkaç aya inmiş durumda

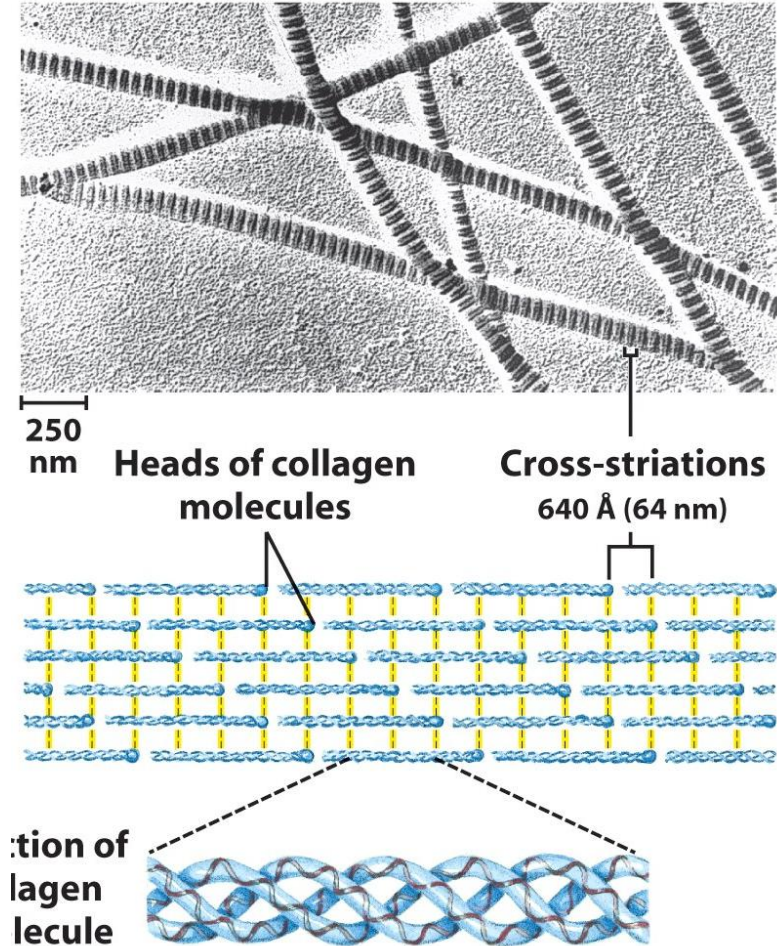
POLYPEPTİTLERDE KATLANMA

- Termodinamik olarak katlanma süreci bir tür serbest enerji hunisine benzetilebilir
 - Huninin dibinde ne var?
 - Katlanmamışken yüksek konformasyonel entropi ve yüksek enerji
 - entropi azalıyorsa niye kapanıyor?
 - Huni daraldıkça mevcut konformasyonel türlerin azalışını ve dibinde en düşük enerjiyle tek doğal konformasyon
 - Yanlardaki çukurlar yarı kararlı ara ürünler sonunda doğal konformasyona dönerler
 - Erimiş globül serbest halden daha düşük enerji çünkü stabilite arttırıcı hidrofobik etkileşimler
 - Bu noktadan sonra H-bağı, iyonik etkileşimler sonucu giderek düşen enerji



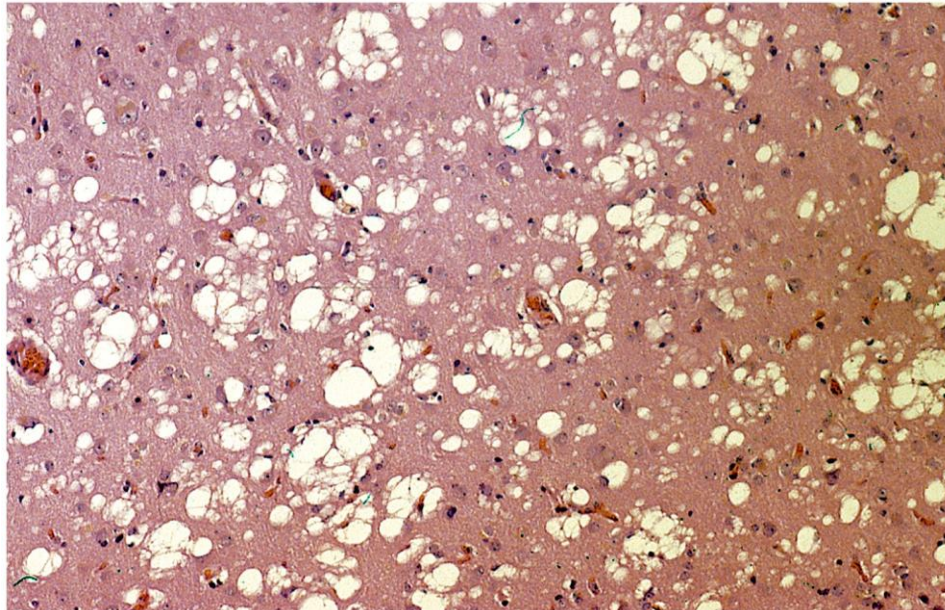
KATLANMA HATALARI

- Proteinlerdeki katlanma hataları genetik insan hastalıklarının moleküler temelini oluşturur
- Kistik fibrozis CF, Klor iyonları için kanal görevi gören cystic fibrosis transmembrane conductance regulator isimli proteinin yanlış katlanması sonucu oluşup 30 yaş altı ölümlere sonuç verir
 - 508. AA olan phe nin delesyonu ← genetik mutasyon
 - Mukus akciğerleri tıkkıyor ve bakteri üremesi sonucu ölüm
- Buna benzer bir örneği görmüştük
- Kolajendeki hastalıkla ilgili mutasyonların çoğu da hatalı katlanmaya neden olur
 - Gly yerine başka AA, ölümcül kemik ve kıkırdak sorunları
 - Bir AA eksikliği bile doğal konformasyondan yoksun bırakabilmektedir



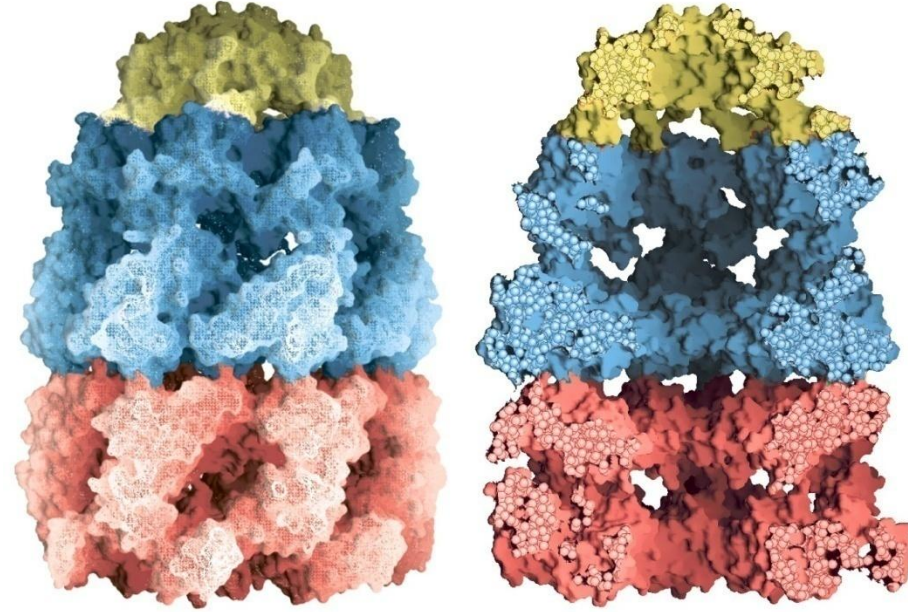
KATLANMA HATALARI-deli dana

- Benzer bir hastalık deli dana, kuzularda uyuz, insanlarda kuru hastalıklarıdır
- Düzenli ve devamlı beyin dokusunu delikli süngere döndüren bir hastalık → koordinasyon kaybı
- İlk defa protein katlanma hatası olduğu iddiası şaşkınlıkla karşılandı ancak hastalığa neden olan ajanların genetik maddeden yoksun olduğu bulunduğu
- Prion proteini (PrP) normal beyin dokusunda olan bir protein
- Bu protein PrP^{Sc} formunda yanlış katlandığında sağlıklı PrP leri de etkileyip (virüs gibi) onları da PrP^{Sc} ye dönüştürüyor ve zincirleme etki
- Mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır ancak kodlayan gendeki mutasyon neden olmalı!



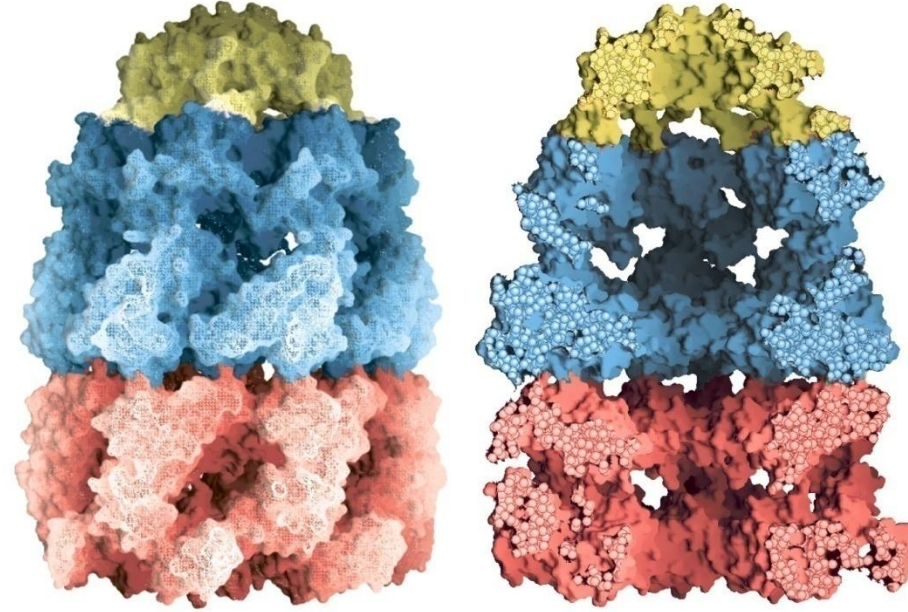
YARDIMLI KATLANMA

- Proteinlerin tümünde kendiliğinden katlanma gerçekleşmez.
- Pekçoğunda özelleşmiş proteinler yardımıyla katlanma kolaylaştırılır.
- Moleküler şaperonlar kısmen katlanmış ve uygun katlanmamış polipeptitlerle etkileşime giren proteinlerdir.
 - Hsp 70 ve şaperoninler olarak adlandırılır
 - Bunlar uygun mikroortamı oluşturma ya da katlanmanın metabolik yolunu kolaylaştırmayı sağlar
 - Yanda GroEl/GroEs şaperonin sistemi E.colideki Proteinlerin %10-15'inin katlanmasında etkindir
 - Kesit yapıdan görüldüğü üzere boşluklu kısım katlanacak zincir için bir cep oluşturur
 - Herbiri heptamerik 3 alt birim
 - Ökaryotlarda da karşılığı mevcut
 - Neden Gro?
 - Bakteri büyümesinde de gerekli ve ilk kez bu şekilde tanındıklarından bu adı almışlardır.
 - Growth protein...

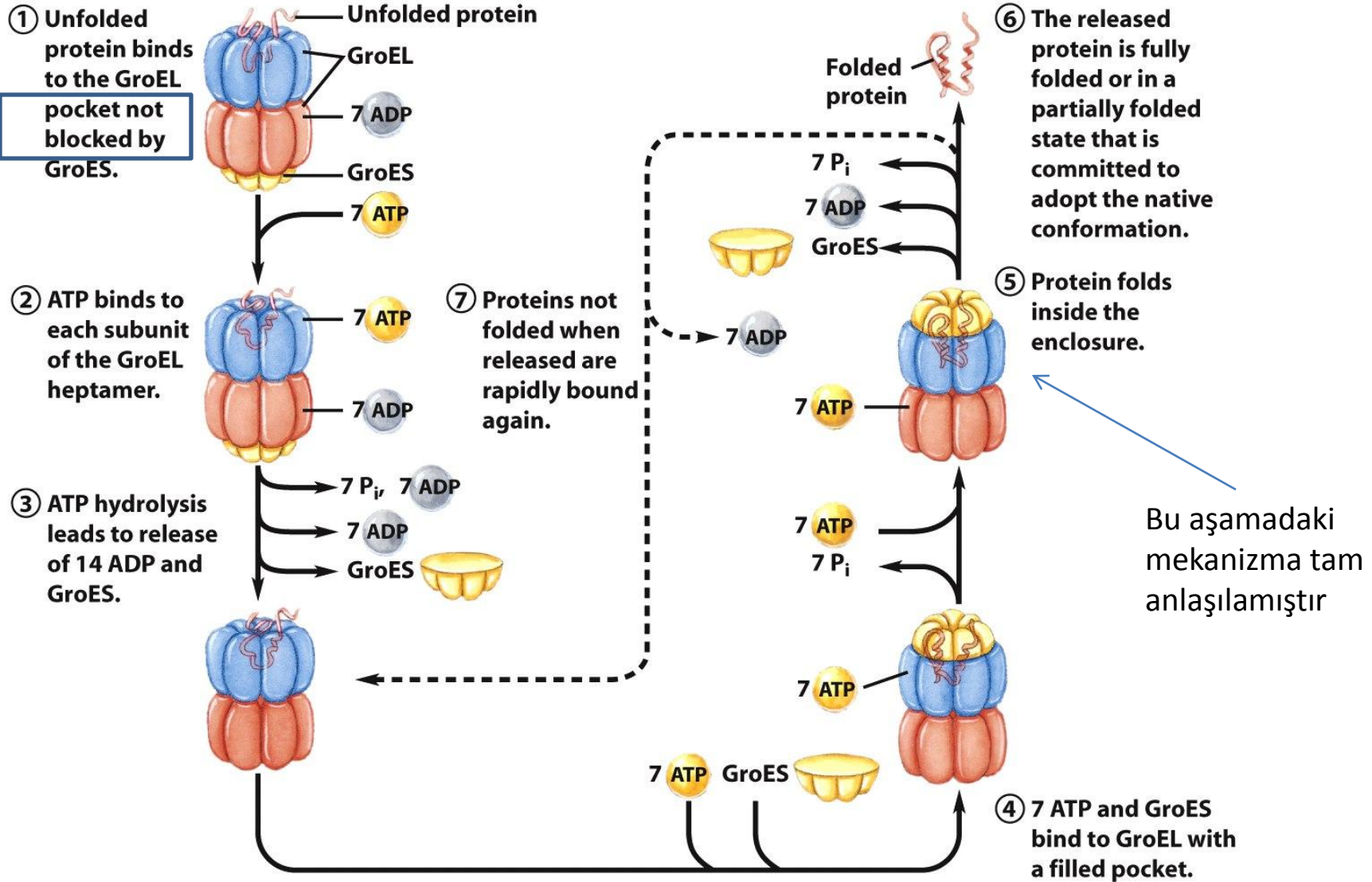


YARDIMLI KATLANMA

- Proteinlerin tümünde kendiliğinden katlanma gerçekleşmez.
- Pekçoğunda özelleşmiş proteinler yardımıyla katlanma kolaylaştırılır.
- Moleküler şaperonlar kısmen katlanmış ve uygun katlanmamış polipeptitlerle etkileşime giren proteinlerdir.
 - Hsp 70 ve şaperoninler olarak adlandırılır
 - Bunlar uygun mikroortamı oluşturma ya da katlanmanın metabolik yolunu kolaylaştırmayı sağlar
 - Yanda GroEl/GroEs şaperonin sistemi E.colideki Proteinlerin %10-15 inin katlanmasında etkindir
 - Kesit yapıdan görüldüğü üzere boşluklu kısım katlanacak zincir için bir cep oluşturur
 - Herbiri heptamerik 3 alt birim
 - Kırmızı ve Mavi GroEL, Sarı GroES
 - Ökaryotlarda da karşılığı mevcut
 - Neden Gro?
 - Bakteri büyümesinde gerekli ve ilk kez bu şekilde tanıdıklarından bu adı almışlardır.
 - Growth protein...



YARDIMLI KATLANMA



YARDIMLI KATLANMA

- Hsp70 proteini diğer moleküler şaperon sınıfıdır
- Yüksek sıcaklık altında bulunan hücrelerde daha çok bulunur
- Bu daha çok yanlış katlanmayı bloke edici olarak
 - Proteinin hidrofobik AA lerce zengin bölgesine bağlanarak uygunsuz agregasyon (kararsız topaklanmaları) engellenir, sıcaklıkla denatüre proteinlere bağlanarak korur renatüre olmalarına katkı sağlar
- Zardan geçene kadar katlanmamış halde kalması gereken bazı proteinlerin katlanmasını engeller
 - Sitozolden mitokondriye giden protein katlansa sitozolde istenmeyen katalitik işlevlere sebep olacak, bu yüzden korunuyor ve mitokondri zarından geçtikten sonra doğal yapısına ulaşıyor

- Bakterilerde Hsp 70 işlevindeki proteinler kısmi katlanmaya yardım ederler

- PDI, protein disülfid izomeraZ
Yanlış disülfidleri temizler
Doğru disülfid eşleşmeleri sağlar

