

Protein Trafiğini Düzenleyen Etiketler

İnsan organizmasında 100 trilyon civarında hücre ve her bir hücrede yaklaşık bir milyar protein bulunuyor. Ribozom denen özel yapılarda sentezlenen proteinler hiç bekletilmeden görev yapacakları yerlere gönderiliyor. Kimileri hücre içindeki birimlere, kimileri de hücre dışına. Peki, bu kadar protein nasıl oluyor da hedef şaşırmasın görev yapacakları yerlere gidebiliyor? Bu sorunun yanıtı proteinlerdeki etiket yapılarda.

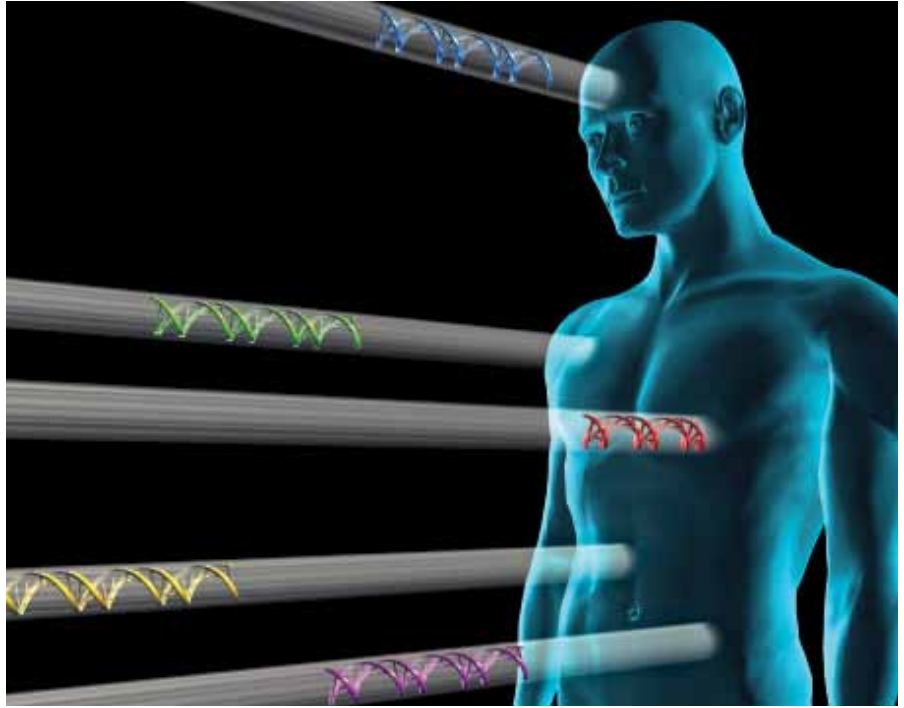


Farklı kaç proteinimiz var? Bu sorunun yanıtını henüz tam olarak bilmiyoruz. Ancak gen sayımızdan çok daha fazla olduğu bir gerçek. İnsan genom projesinde, beklenen aksine, protein kodlayan çok sayıda genimizin olmadığı anlaşıldı. Bulunan sayı 20-25 bin civarındaydı. Oysa proje sonuçlanmadan önce bu sayının 80-100 bin civarında olduğu düşünülüyordu. Gen sayısının canlının büyüklüğü ile orantılı olmadığı artık biliniyor. Yani insanın gen sayısı farenininkinin yüzlerce katı değil; büyüklükleri, güçleri ve yetenekleri çok farklı olsa bile gen sayıları pek farklı değil. Bir gen sadece bir protein değil çok sayıda farklı protein sentezleyebiliyor. Bu nedenle farklı proteinlerimiz genlerimizden çok daha fazla.

Proteinler, 100 trilyon bireyin yaşadığı devasa bir imparatorluğun en önemli yapısal ve işlevsel unsurları. Bunların çoğu da tıpkı hücreler gibi birlikte çalışıyor ve belli yerlerde bulunuyor. Kuşkusuz tüm proteinler hücre içinde durmuyor, bir kısmı hücre dışına gönderiliyor. Bunlardan bazıları uzak bölgelerdeki hücrelere mesaj götürüp yapmaları gereken işleri bildirirken, diğerleri savunma ve benzeri işlere katılır.

Vücudumuzda şekerler ve yağlar daha sonra kullanılmak üzere depolanabiliyor, ancak aynı durum proteinler için söz konusu değil. Proteinler depolanmaz ve onlar için istirahat söz konusu değildir. Tüm yaşamları boyunca gece gündüz durmadan kendilerine verilen görevi yapmakla meşguldürler. Protein sentezi hayli zahmetli ve pahalı bir iş. Hücreye faturası çok yüksek, o nedenle de hiç biri depolanmak üzere sentezlenmez. Gerekse varsa sentezlenir yoksa sentezlenmez. Zamanı gelince de uygun bir şekilde yıkılıp ortadan kaldırılır.

İnsan vücudunda yaklaşık 100 trilyon civarında hücre ve her hücrede de 1 milyar kadar protein var. Bu sayılar dikkate alındığında insan organizmasında çok yoğun bir protein trafiğinin yaşandığı açık. Karmaşa yaşanmayan hücrede, yoğun protein trafiğini düzenleyen temel kurallar var.

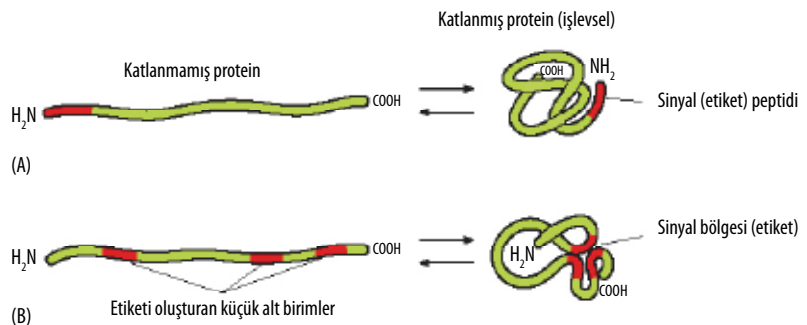


Protein Trafığı

Mitokondride sentezlenen birkaç proteini saymazsak hücredeki tüm proteinlerin yapım yeri sitoplazmadaki ribozomlardır. Sentezlenen hiçbir protein bekletilmez, hemen gitmesi gereken yere gönderilir. Sentezi tamamlandığı halde bekletilen bir protein varsa, işe yaramaz olduğu kabul edilir ve yıkılıp ortadan kaldırılır. Bu nedenle protein dünyasında trafik hiç durmaz, sürekli akar.

Sentezlenen bir proteinin hücre içindeki organellere veya hücre dışına gönderilmesi üç temel yoldan gerçekleşir. Bunlardan ilki özel kanallarla geçiştir. Bu yöntemde proteinler, sitoplazmadan başka bir organelle geçerken organel za-

rındaki özel kanalları kullanır. Geçiş sırasında proteinin yapısı bozulmaz. Sitoplazma ile çekirdek arasındaki protein taşımacılığında bu yöntem kullanılır. Ancak sitoplazmadaki her protein bu yöntemi kullanamaz. Geçişte seçicilik esastır. Örneğin çekirdeğe geçecek olan bir protein önce onu tanıyan bir almaca bağlanır. Almacı, sadece kendisine bağlanan protein değil geçecekleri kanaldaki proteinler de tanır. Böylece, almaç sayesinde doğru protein doğru kanala yönlendirilmiş olur. Protein almaç kompleksi kanaldan karşı tarafa geçer, çekirdekte almaç proteinden ayrılır ve yeni proteinleri getirmek üzere yeniden sitoplazmaya geri döner.



Proteinlerdeki etiketler



İkinci yöntemde ise protein zardan geçerken üç boyutlu yapısı açılır ve karşı tarafa zincir şeklinde geçer. Tıpkı bir yumak iplik küçük bir delikten geçerken olacağı gibi, yumak şeklinde geçmek zor olduğundan yumagın açılması gerekir. Proteinler sitoplazmadan mitokondriye bu şekilde geçer. Zincir şeklinde karşıya geçiş beraberinde bazı sorunlar da getirir, çünkü proteinler kendilerine has üç boyutlu yapılarını kazanmadıkça işlevsel olamaz. Bu amaçla, mitokondrielerde bulunan şaperon adı verilen yardımcı proteinler geçen proteinlerin gereken üç boyutlu yapıya kavuşmasını sağlar. Ribozomlarda sentezlenen her protein çekirdeğe geçemediği gibi mitokondriye de geçemez. Geçebilmek için öncelikle mitokondri tarafından tanınması gerekir.

Üçüncü yöntemde ise proteinler vezikül adı verilen özel baloncuklar (ambalajlar) içinde taşınır. Burada bireysel taşıma değil toplu taşıma söz konusudur. Bu durum kargo taşımacılığına çok benzer. Belli bir bölgeye gitmesi gereken çok sayıda protein özel bir ambalaj içinde o bölgeye sevk edilir.

Hangi yoldan olursa olsun proteinlerin hedef şaşırmadan istenilen yere gönderilmesi çok önemli. O zaman şu soruları sormak lazım: Bu kadar protein nasıl oluyor da hedef şaşırmadan ilgili yerlere gönderiliyor? Hangi proteinin nereye gideceği nasıl belirleniyor? Taşıma işi nasıl gerçekleşiyor? Sentezlenen her protein adrese nasıl teslim ediliyor? Kuşkusuz tüm bunlar için çok güçlü bir alt yapı, iletişim ve koordinasyon gerekli. Bu devasa organizasyonun anahtarı proteinlerdeki etiket yapılarıdır.

Etiket Yapılar

Etiketler genellikle proteinlerin uç kısmında bulunan ve 10-60 kadar amino asitten oluşan yapılardır. Ancak bazen etiket proteinin iç kısmında da olabilir. Daha da ilginç olanı ise bazen etiketi oluşturan amino asitlerin proteinin iç kısmında birkaç farklı yerde bulunmasıdır. Protein üç boyutlu yapısını alınca etiketi oluşturan bölgeler bir araya gelerek özel bir şekil alır ve bu özel şekil etiket rolü üstlenir.

Yapılarındaki etiketler sayesinde tüm proteinlerin kendilerine has kimlikleri vardır. Böylece her protein diğer protein ya da proteinler tarafından tanınır. Etiketler proteinlerin sadece nereye gideceğini değil nerede sentezleneceğini ve ne kadar süre sonra ortadan kaldırılacağını da belirler. Bu nedenle her proteinde farklı yerlerde bir veya birden fazla etiket bulunabilir.

Tüm proteinler aynı yerde sentezlenmez, bir kısmı sitoplazmadaki serbest ribozomlarda diğeri de endoplazmik retikulum adı verilen organelle bağlanan ribozomlarda sentezlenir. Bu ayrım çok önemli, çünkü sentezin nerede yapıldığı proteinin nerede görev yapacağını belirleyen bir ön aşamadır. Hücre içinde görev alan proteinler serbest ribozomlarda, diğerleri endoplazmik retikuluma bağlanan ribozomlarda sentezlenir. Endoplazmik retikulumu hücrenin dışarıya açılan kapısı gibi düşünebiliriz. Burada sentezlenen proteinler daha sonra golgi kompleksine, oradan da paketlenerek hücre dışına, lizozomlara veya hücre zarı gibi göreve yapacakları yerlere gönderiliyor. O zaman şu soruyu sormak lazım. Hangi proteinin serbest ribozomlarda ya da endoplazmik retikuluma bağlanan ribozomlarda sentezleneceğine nasıl karar veriliyor? Bu sorunun yanıtı yeni sentezlenen proteinin uç kısmındaki etikette. Yani protein daha doğmadan nereye gideceği belli. Sentezi devam eden proteinin ucundaki özel etikete göre okuma serbest ya da endoplazmik retikuluma bağlanan ribozomlarda gerçekleşiyor. Eğer protein endoplazmik

retikuluma geçecek bir protein ise sentezi gerçekleştiren ribozomlar etiket sayesinde endoplazmik retikuluma bağlanır. Böylece sentezlenen proteinler endoplazmik retikulum kanalına geçer. Artık bu proteinlerin önünde uzun bir yolculuk vardır. Adeta fabrikadaki bir bant üzerinde hareket eden ürünler gibi, endoplazmik retikulumda başlayan ve golgi kompleksinde devam eden bir işleme, etiketleme ve paketlenme sürecinden geçerler.

Etiketleme süreci sentezle sınırlı değildir, sentez sonrasında da endoplazmik retikulumda ve golgi kompleksinde devam edebilir. Çünkü etiketler sadece protein yapısında bulunan amino asitlerden oluşmaz. Sentez sonrasında ilgili etikete şekerler, yağ asitleri, fosfatlar gibi çok sayıda başka molekül de eklenebilir. Böylece etikete bir kimlik kazandırılır ve etiketin tanınması kolaylaşır.

Proteinler gidecekleri yerlerde aktif görev alacaklarına göre doğru adrese gitmeleri yaşamsal önem taşır. Bu nedenle bir proteinin başına gelebilecek en kötü olaylardan biri etiketinde bir sorun olmasıdır. Bazen bir mutasyon etiketin değişmesine ve proteinin adresini kaybetmesine neden olabilir. Bu durumda proteinler gitmeleri gereken yere değil başka adreslere gönderilebilir veya endoplazmik retikulumda kalabilir. Tıpkı üzerindeki adres yanlış olan veya hiç olmayan kolilerin kargodaki durumu gibi. Yapılan çalışmalarda etiketleri değiştirilen proteinlerin etiketin ait olduğu yeni adrese gittiği gözlenmiştir. Örneğin A bölgesinde görev yapan bir proteinin etiketi, B bölgesinde görev yapan bir proteinin etiketiyle değiştirildiğinde protein A bölgesi yerine B bölgesine gider,



tıpkı hava alanında yanlış etiketlemeden dolayı bavulun yanlış yere gitmesi gibi. 100 trilyon hücrenin yaşadığı insan organizmasında her hücrede bir milyar kadar protein bulunduğunu söylemiştik. Tüm proteinlerin şifreleri DNA'da saklı ve tümü ribozomlarda sentezlenip adreslerine teslim ediliyor. Tabii ki yapılarındaki etiketler sayesinde. Şimdi etiketin ne kadar önemli olduğunu daha iyi anlıyoruz.

Etiketler proteinlerin yapısında sürekli kalır mı? Bu durum etiketin bulunduğu yere bağlı. Eğer etiketler proteinin ucunda ise kesilip atılabilir. Tıpkı kargodan paketimizi aldığımızda etiketini söküp atığımız gibi adrese teslim edilen proteinlerin etiketleri de gerektiğinde özel enzimlerle kesilip uzaklaştırılır. Etiketli uzaklaştırılan protein artık çalışmaya hazırdır.

Kuşkusuz sentez kadar yıkım da organizmada gerçekleşen doğal bir süreç. Organizmanın kendisi gibi onu oluşturan proteinlerin de belli yaşam süreleri var. Proteinlerin belli bir görev süresinin olması aslında organizmanın yararınadır. Çünkü yıpranan yapıların yenisiyle değişmesi, hücrenin ve doğal olarak organizmanın daha uzun ömürlü olmasını sağlar. Hücre içinde görev yapan binlerce protein var. Bunların yaşam süreleri birbirlerinden farklı. Peki hangi proteinlerin ne zaman ve nasıl yıkılacağına kim, nasıl karar veriyor. Proteinler nerede yıkılıyor? Yıkım ürünleri nasıl uzaklaştırılıyor? Tüm bu soruların yanıtı yine proteinlerdeki etiketlerde.

Protein Yıkımı

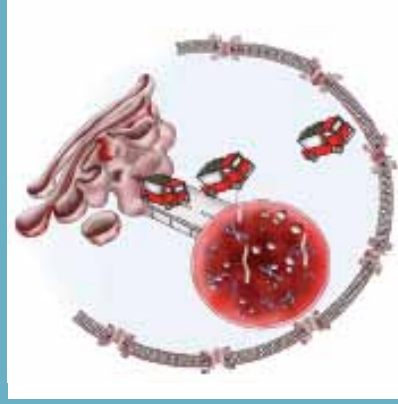
Hangi canlının ne kadar yaşayacağı az çok bellidir. Bu durum proteinler için de geçerli. Ancak hiçbir canlının ortalama yaşam süresi tüm bireylerin o kadar yaşayacağı anlamına gelmez. Hastalıklar ve kazalar gibi organizmanın yaşam süresini kısaltan etkenler proteinler için de geçerli. Eğer bir protein yanlış sentezlenmiş ya da yapısı istenen özellikleri karşılamıyorsa sentezden sonra hemen yıkılıp ortadan kaldırılır. Yanlış sentez veya katlanmayı doğumsal bir kusur gibi düşünebiliriz. Doğru sentezlenen bir

protein de eğer oksitlenirse ya da bazı enzimlerin saldırısına uğrarsa zamanından önce yıkılıp ortamdaki uzaklaştırılır. Hatta çeşitli nedenlerle görev yağacağı

yere geç giden ya da hiç gidemeyen proteinler de hemen yıkılıp ortadan kaldırılır. Kısacası, organizmada çalışmayan proteinlere yaşam hakkı tanınmaz.

I-Cell Hastalığı ve Kistik Fibrozis

Bu iki hastalık, proteinlerdeki etiketleme ve taşıma sisteminde bir sorun olması durumunda nelerle karşılaşabileceğimizi gösteren sadece iki örnektir.



I-Cell hastalığında golgiden lizozoma gitmesi gereken enzimler etiketlemedeki bir sorundan dolayı hücre dışına gönderiliyor.

I-Cell nadir görülen genetik bir hastalıktır. Bu hastalıkta lizozomlara gitmeleri gereken enzimler hücre dışına gönderilir. Lizozomlar hücrenin sindirim organıdır. Çok sayıda protein, hücreler arası atıklar, hatta bakteriler, mantarlar gibi dev yapılar lizozomlarda parçalanıp etkisiz hale getirilir. Kuşkusuz parçalanma işlemleri için lizozomların özel enzimlere (biyolojik katalizörlere) gereksinimi var. Bu enzimlere asit hidrolaz diyoruz; bunlar lizozomlara alınan yapıları parçalayan biyolojik makaslardır. Bu enzimler ribozomlarda sentezlenir ve endoplazmik retikulum yoluyla golgi kompleksine, oradan da lizozomlara gönderilir. Ribozomlarda sentezlenen enzimlere endoplazmik retikulumda özel şeker birimleri eklenir ve golgiye gönderilir. Golgide de bu enzimlere özel bir şeker birimi olan mannoza fosfat grubu eklenir. Mannoza kalıntısına fosfat eklenmiş proteinleri tanıyan özel bir taşıma aracı bunları alıp lizozomlara götürür.

I-Cell hastalığında, minik bir aksaklık dışında aslında her şey yolundadır. Bu hastalarda, golgide enzimlerin mannoza kalıntısına fosfat eklenemiyor. Fosfat eklenemediği için onları lizozoma götürecek taşıma aracı bu enzimleri tanımıyor. Tüm bu enzimler ribozomlarda kusursuz olarak sentezlenmiş, ardından endoplazmik retikulumda şeker birimleri de eksiksiz takılmış ve ardından golgiye gönderilmiştir. Buraya kadar her şey yolundadır. Ancak golgide etikete son bir ekleme yapılacağı sırada yaşanan bir aksaklık bunca emeğin heba olmasına neden olabilir. Lizozomlara gitmesi gereken enzimler yolunu şaşırıp hücre dışına gönderilir. Sonuçta lizozomlara alınan atıkları parçalayacak enzimler bulunmadığı için atıklar yıkılamaz ve lizozomda birikir, bu da beraberinde ciddi sorunlar getirir.

Kistik fibrozis I-Cell hastalığına göre çok daha yaygın bir hastalık. Bu hastalıkta hücre zarındaki bir kanalın yapısında bozukluk görülür. Hastaların çoğunluğunda, kanalı oluşturan proteinin yapısında, 508 numaralı amino asit olan fenilalanin eksiktir. Bu hastalık, devasa büyüklükteki bir proteindeki tek bir amino asidin neler yapabileceğine tipik bir örnektir. Bu kanalın görevi klor ve bikarbonat gibi anyonların taşınmasını sağlamaktır. Ancak hastalıklı bireylerde kanal proteini yapısal olarak düzgün olmadığı için hücre zarına ulaşamaz ve endoplazmik retikulumdaki kalite kontrol testlerinden geçemez. Bu tip proteinlerin sonu amino asitlerine ayrılır. İşte tek bir amino asidin neden olduğu yapısal bozukluk ve hedefine ulaşamayan bir protein. Sonuç ise kistik fibrozis denen hastalık ve maalesef çok sayıda hastada erken yaşta ölüm. Gen nakli, son yıllarda bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kistik fibrozis de gen nakli ile etkin olarak tedavi edilebilen nadir hastalıklardan biridir.

İlginç olan nokta proteinlerin yaşam süresinin gerektiğinde biraz uzatılabilmesidir. Organizma, bir yapıya gereksinimi varsa ve bu yapının yenisini oluşturacak olanakları yok ya da kısıtlı ise, eskiyen yapıları bir süre daha kullanmaya devam eder. Bu durumu, özellikle bazı yapıları temin etmekte zorlanan hücrelerde görebiliyoruz.

Gerek hücre içi gerek hücre dışı tüm proteinler hücre içinde yıkılır. Hücreler arası ortamda normal şartlarda protein yıkımı olmaz. Proteinlerin yaşam süreleri birbirlerinden farklıdır. Bir kısmı saniyeler ya da 1-2 dakika içinde yıkılırken diğer bir kısmı günler hatta aylarca çalışmaya devam eder. Ama hangi proteinin ne zaman yıkılacağı nasıl bilinir? Bu sorunun yanıtı yine proteinlerdeki etiketlerde.

Hücre dışındaki proteinler yıkılacakları zaman endositoz denen bir yöntemle özel baloncuklar içinde (vezikül) hücre içine alınır. Ancak bunların yıkım yeri hücre içinde görev yapan proteinlerden farklıdır. Zar proteinleri, hücre dışı proteinler ve yaşam süresi uzun olan proteinler hücrenin sindirim organeli olan lizozomlarda yıkılır. Yaşam süresi kısa olan, yanlış sentezlenen veya sentezden sonra zarar gören proteinler ise proteozom denen hücre içi yapılarda yıkılır. Yıkılacak proteinlerin seçimi ve işaretlenmesi çok önemlidir. Etiketlerindeki bilgiye göre seçilen proteinlerin işaretlenmesi için yine bir protein olan ubiquitin kullanılır.

Ubikuitin

Ubikuitin yıkılacak proteinlere sıkıca bağlanan bir proteindir. Tıpkı kesilecek hayvanların işaretlenip kesimevine götürülmesi gibi, ubiquitinin bağlandığı proteinler de hücrede özel bir yıkım merkezi olan proteozomlara çekilir. Ubikuitin ve proteozom ikilisi birlikte bir yıkım sistemi oluşturur. Biri yıkılacak proteinleri belirlerken diğeri yıkımı gerçekleştirir. Proteinin uç kısmındaki amino asitlerin çeşidi (etiketin yapısı) proteinin yaşam süresini de belirler. Örneğin uç kısmında serin amino asidi bulunan proteinler hücrede daha uzun süre kalırken, aspartat isimli amino asidi taşıyanlar daha kısa sürede yıkılır.

Kısa bir süre öncesine kadar ubiquitin sadece hücre içi proteinlerin yıkımında rol aldığı düşünülüyordu, oysa yapılan son çalışmalar gerçeğin farklı olduğunu gösteriyor. Ubikuitinle bağlanan proteinler sadece proteozom sistemine değil lizozomlara da yönlendirilir. Proteinlerin endositozla hücre içine alınması ve lizozomlara yönlendirilmesinde düzenleyici rol oynayan ubiquitin, aynı zamanda golgiden veziküllerle gönderilen proteinlerin yönlendirilmesinde de önemli rol oynar.

Proteinlerde kusur olabileceği gibi kusurlu proteinleri yıkan sistemlerde de sorunlar olabilir. Ubikuitin proteozom sisteminin zamanla işlevlerini kaybetmeye başlaması yıkım mekanizması-

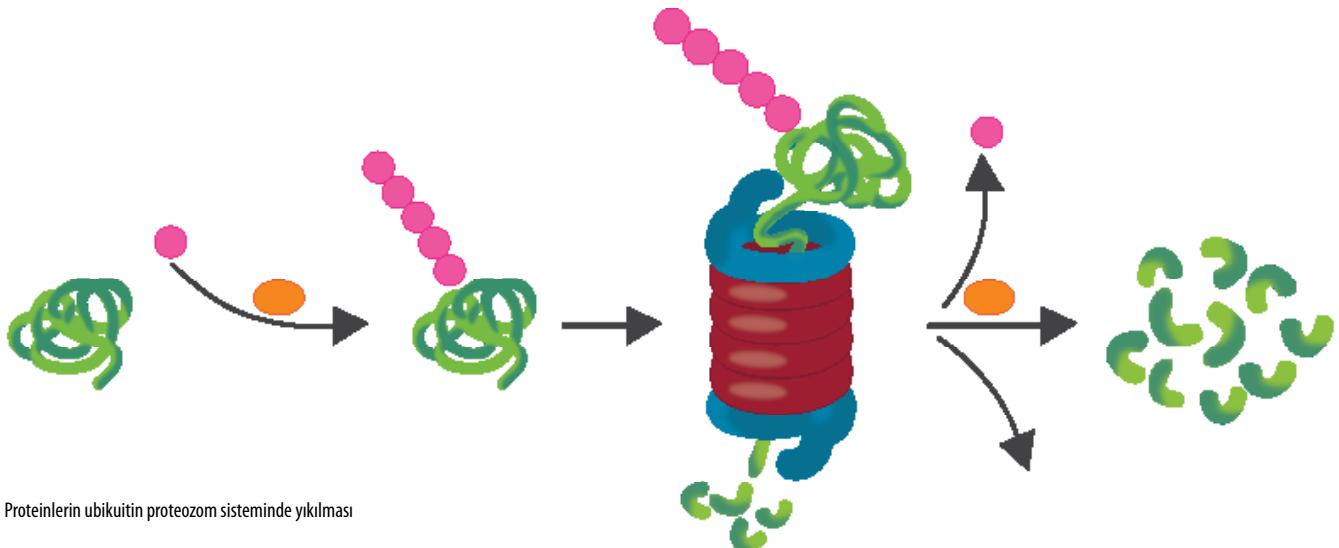
nın kusurlu işlemesine neden olur. Doğal olarak işlev görmeyen ya da az gören proteinler ortamda birikecek ve bu durum yaşlanmaya giden yolu açacaktır.

Tıpkı kargo taşımacılığında olduğu gibi kuşkusuz her şey etikette bitmez; sistemin kusursuz işleyebilmesi yüzlerce aracın ve bireyin işbirliğine bağlıdır. Benzer şekilde protein trafikinde de her şey sadece etiket değildir. İşin temelinde başta lipitler (yağlar) olmak üzere, farklı yüzlerce protein ve protein olmayan molekülün katıldığı organize bir sistem var.

Sonuç olarak, nasıl trafiğin düzenli akışı bir kentin düzeni için vazgeçilmez ise protein trafiği de yaşam için vazgeçilmezdir. Günümüzde modern tıbbın en önemli sorunlarından biri, protein trafikinde yaşanan aksamaların neden olduğu hastalıklardır. Trafik akışındaki sorunlar giderildiği zaman, başta yaşlanma olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar ve kanser için sonun başlangıcı olacaktır.

Kaynaklar

- Schekman, R., "How sterols regulate protein sorting and traffic", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Cilt 104, s. 6496-6497, 2007.
- Greaves, J. J., Chamberlain, L. H., "Palmitoylation-dependent protein sorting", *The Journal of Cell Biology*, Cilt 176, Sayı 3, s. 249-254, 29 Ocak 2007.
- Tang, B. L., Gee, H. Y., Lee, M. G., "The Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator's expanding SNARE interactome", *Traffic*, Cilt 12, s. 364-371, 2011.
- Hoppe, T., "Life and destruction: ubiquitin-mediated proteolysis in aging and longevity", *F1000 Biology Reports*, Cilt 2, Sayı 79, s. 1-3, 2010.
- Riordan, J. R., "Cystic Fibrosis as a Disease of Misprocessing of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Glycoprotein", *The American Journal of Human Genetics*, Cilt 64, s. 1499-1504, 1999.
- International Human Genome Sequencing Consortium, "Finishing the euchromatic sequence of the human genome", *Nature*, Cilt 431, s. 931-945, 2004.
- http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/compngen.shtml#stubs



Proteinlerin ubiquitin proteozom sisteminde yıkılması