

İnsan KOKU Reseptörünün İlk 3 Boyutlu Yapısı Haritalandı

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Burnumuzda bulunan ve koku reseptörleri olarak adlandırılan proteinler sayesinde gül kokusunu hoş, bozulmuş yiyecek kokusunu ise kötü buluruz. Ancak bu reseptörlerin molekülleri nasıl algıladığı ve onları kokuya nasıl dönüştürdüğü hakkında çok az şey biliniyordu. Şimdi, araştırmacılar ilk kez bir insan koku reseptörünün 3D yapısını haritalandırarak, duyuların en gizemli olanını anlama yolunda bir adım daha attılar.

Nature'da yayımlanan bir çalışmada, OR51E2 adı verilen bir koku alma reseptörü tanımlanarak, reseptörün belirli moleküllerle etkileştiğinde peynir kokusunu nasıl "tanıdığı" gösterildi. San Francisco, California Üniversitesinde farmasötik kimyager olan çalışmanın ortak yazarı Aashish Manglik'in belirttiğine göre, bu, temelde koku reseptörlerinden biriyle etkileşime giren herhangi bir koku molekülüne ait ilk "görüntü".

İnsan genomu, birçok kokuyu algılayabilen 400 koku reseptörünü kodlayan genler içerir. Memelilere ait koku reseptör genleri ilk olarak 1991 yılında moleküler biyolog Richard Axel ve biyolog Linda Buck tarafından sıçanlarda keşfedildi. 1920'lerde araştırmacılar insan burnunun yaklaşık 10.000 kokuyu ayırt edebildiğini tahmin ediyordu ancak 2014 yılında yapılan bir çalışma ile bir trilyondan fazla kokuyu ayırt edebildiğimiz öne sürüldü. Her bir koku reseptörü, koku verici olarak adlandırılan kokulu moleküllerin yalnızca bir alt kümesiyle etkileşime girebiliyor ve tek bir koku

verici birden fazla reseptörü uyarabiliyor. Yine de koku reseptörlerinin belirli koku maddelerini tam olarak nasıl tanıdığı ve beyinde farklı kokuları nasıl kodladığı hakkında çok az şey biliniyor. Memeli koku reseptör proteinlerinin standart laboratuvar yöntemleri kullanılarak üretilmesindeki teknik zorluklar, bu reseptörlerin koku maddelerine nasıl bağlandığını incelemeyi de zorlaştırmış. Bunun üstesinden gelmek isteyen Manglik ve meslektaşları, koku tanıma dışında işlevleri olan ve koku nöronlarının yanı sıra bağırsak, böbrek ve prostat dokularında da bulunan OR51E2 reseptörüne odaklandı. OR51E2 sirke gibi kokan asetat ve

peynirimsi bir kokuya sahip olan propiyonat olmak üzere iki koku molekülü ile etkileşime giriyor.

Propiyonat ve asetata özgü olan OR51E2, sınıf I koku reseptörüdür. İnsanlarda bulunan koku reseptörü genlerinin sadece yaklaşık %10'u bu tür reseptörleri kodlar. Geri kalanlar ise tipik olarak daha geniş bir koku yelpazesini tanıyan sınıf II reseptörleri kodlar.

OR51E2 reseptörünü saflaştıran araştırmacılar, atomik çözünürlüklü bir görüntüleme aracı olan kriyo-elektron mikroskobu kullanarak propiyonat bağlı olan ve bağlı olmayan reseptörlerin yapısını

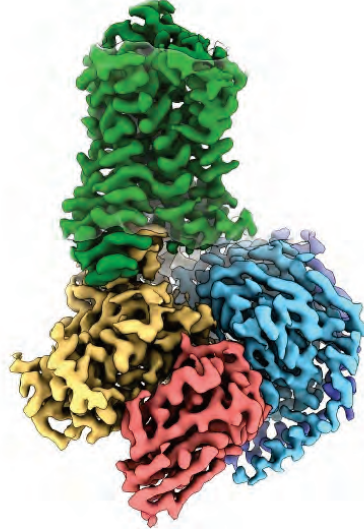
analiz etti. Ayrıca proteinin koku molekülüyle atomik ölçekte nasıl etkileşime girdiğini modellemek için bilgisayar destekli simülasyonlar da kullandılar. Araştırmacılar propiyonatın (karboksilik asidini arjinine bağlayan) özel iyonik ve hidrojen bağlarıyla OR51E2'yi bağladığını buldular. Bu sırada, propiyonata bağlanmanın OR51E2'nin şeklini değiştirdiğini ve böylece reseptörün aktif hâle geldiğini de tespit ettiler.

Bilim insanları uzun zamandır koku alma reseptörlerinin

kimyasal yapılarını ve hangi reseptör kombinasyonlarının belirli kokulara karşılık geldiğini haritalayan moleküler bir atlas oluşturmayı hayal ediyordu. Ancak konu sadece tek bir koku molekülünün tek bir reseptör molekülüne bağlanmasıyla ilgili değil. Bilim insanları reseptörlerin çok farklı mekanizmalara sahip olabileceklerini ve bu konunun anlaşılması için çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyor. ■

Kaynak

<https://www.nature.com/articles/d41586-023-00818-3>



Koku alma reseptörü OR51E2'nin yapısal modeli