

POSTTRANSLASYONEL MODİFİKASYONLAR

Hülya YILMAZ AYDOĞAN

23.1. İçerik ve Önemi

Genetik kodla direkt olarak belirlenmiş sadece yirmi amino asit olmasına rağmen (prokaryotik sistemlerde selenosistein ve formilmetiyonin de dahil olmak üzere) proteinlerin kimyasal analizi, hepsi yirmi amino asitin yapısal varyantları olan yüzlerce farklı amino asitin varlığını ortaya çıkarmıştır. Protein kimya sözlüğünü büyük ölçüde genişleten bu yapısal farklılıklar translasyon sonucunda oluşan primer ürünlerinin translasyon sonrası modifikasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

Protein sentezinin son evresinde sentezlenmiş olan polipeptid zinciri biyolojik olarak aktif formuna katlanır. Bu süreçte mRNA'da taşınan genetik mesaj proteinin üç boyutlu yapısına dönüştürülür. Prokaryotik ve ökaryotik yeni sentezlenen proteinlerin çoğu "posttranslasyonel modifikasyon (PTM)'lar" olarak adlandırılan reaksiyonlar ile değiştirilene kadar biyolojik olarak aktif konformasyonlarını kazanamazlar. Bu modifikasyonlar translasyonu tamamlanmış üründen belirli bir dizinin çıkarılması veya protein fonksiyonu için gereken bir ya da birden fazla kimyasal grubun kovalent bağlarla ürüne eklenmesiyle gerçekleşir. Proteine kimyasal grupların eklenmesiyle oluşan PTM'lar; fosforilasyon, asetilasyon, glikozilasyon, metilasyon ve ubikuitinasyon gibi amino asit yan zincirlerinin değişimine, modifiye eden enzim kategorisine ve modifikasyonun geri dönüşümlülüğüne (reversibilit) göre sınıflandırılabilir. Ayrıca protein kırılma (splicing), yeşil floresans protein maturasyonu ve proteozom otoaktivasyonları gibi kimyasal olaylar da posttranslasyonel modifikasyonlar arasında yer almaktadır.

Proteinlerin PTM'larla oluşan farklı kovalent formlarının (proteom) çeşitliliği, DNA kodlama

kapasitesiyle tahmin edilen protein sayısını önemli ölçüde aşmaktadır. Bu tip protein modifikasyonları ile üretilen proteinlerin en bilinen örnekleri arasında 500 insan protein kinazı, 150 protein fosfatızı ve 500 proteazın yer aldığı enzimler bulunmaktadır. Yüksek ökaryotların genomlarının yaklaşık %5'inin proteomların PTM'larını gerçekleştiren enzimleri kodlaması konunun önemine işaret etmektedir.

Ökaryotik hücrelerdeki PTM'ların içerik ve düzenlerinin anlaşılması proteom fonksiyon ve dinamiklerinin daha iyi aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

23.2. Yapı ve Sınıflandırma

Ökaryotik genomların kodlama kapasitesini arttırmak ve genomun protein çevrim karşılığı olan bir hücre veya organizmadaki tüm proteinlerin envanterini oluşturan proteomlarda çeşitlilik oluşturmak için iki ana mekanizma vardır: Birincisi transkripsiyonel seviyede dokuya spesifik alternatif kırılma (splicing) da dahil olmak üzere mRNA kırılmasıdır. İkincisi ise sentez sonrasında proteinlerin bir ya da daha fazla bölgesindeki kovalent değişimlerdir (posttranslasyonel modifikasyonlar). Bunlar DNA'nın RNA'ya kopyalanması ve proteinlere çevrilmesinden sonra gerçekleşen kovalent değişimlerdir.

PTM'lar, 20 amino asitlik sınırlı amino asit havuzunu çeşitlendirerek sınırsız sayıda kalıntıya kadar genişletebilir. Her bir modifikasyon, kendine özgü geniş bir protein ailesi tarafından katalize edilir. PTM'lar, doğal veya katlanmış proteinlerin temel zincirlerinde veya yan zincirlerinde spesifik bir enzimin katalizlediği modifikasyonlarla fizyolojik koşullar altında stabil olan formlarının oluşmasını sağlar. Protein yapısında gerçekleşen bu kalıcı

23.6. Kaynaklar

- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, editors. *Enzymes Are Activated by Specific Proteolytic Cleavage*. Biochemistry 5th edition. New York: W H Freeman; 2002.
- Bijlmakers MJ, Marsh M. The on-off story of protein palmitoylation. *Trends Cell Biol* 2003; 13: 32-42.
- Cardozo T, Pagano M. The SCF ubiquitin ligase: insights into a molecular machine. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5:739-51.
- Furmanek A, Hofsteenge J. Protein C-mannosylation: facts and questions. *Acta Biochim Pol* 2000; 47: 781-9.
- Giles NM, Watts AB, Giles GI, Fry FH, Littlechild JA, Jacob C. Metal and redox modulation of cysteine protein function. *Chem Biol* 2003, 10, 677-93.
- Glomset JA, Gelb MH, Farnsworth CC. Prenyl proteins in eukaryotic cells: a new type of membrane anchor. *Trends Biochem.Sci.* 1990; 15(4):139-42.
- Haines N, Irvine KD. Glycosylation regulates Notch signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:786-97.
- Helenius A, Aebi M. Roles of N-linked glycans in the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 1019-49.
- Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-79.
- Johnson DR, Bhatnagar RS, Knoll LJ, J.I.Gordon JI. Genetic and biochemical studies of protein N-myristoylation. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 869-914.
- Johnson LN, Lewis RJ. Structural basis for control by phosphorylation. *Chem. Rev* 2001; 101: 2209 – 42.
- Khorasanizadeh S. The nucleosome: from genomic organization to genomic regulation. *Cell* 2004;116(2):259-72.
- Nelson DL, Cox MM, editors. *Protein Synthesis*. Lehninger Principles of Biochemistry. Philadelphia: W H Freeman; 2008.
- Pickart CM, Cohen RE. Proteasomes and their kin: proteases in the machine age. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:177-87.
- Pickart CM. Mechanisms underlying ubiquitination. *Annu Rev Biochem* 2001;70:503-33.
- Resh MD, Fatty acylation of proteins: new insights into membrane targeting of myristoylated and palmitoylated proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1451:1-16.
- Richard A. Harvey, editors. *Fibrous Proteins*. Biochemistry Lippincott's Illustrated Reviews. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Trombetta ES, Parodi AJ. N-glycan processing and glycoprotein folding. *Adv Protein Chem* 2001;54: 303-44.
- Turner BM. Cellular memory and the histone code. *Cell* 2002;111(3):285-91.
- Walsh CT, Garneau-Tsodikova S, Gatto GJ. Protein Posttranslational Modifications: The Chemistry of Proteome Diversifications. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; 44: 7342-7272.
- Wells L, Whalen SA, Hart GW. O-GlcNAc: a regulatory post-translational modification. *Biochem. Biophys Res Commun* 2003; 302: 435-41.
- Zhang FL, P.J. Casey P.J. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu. Rev. Biochem.* 1996;65, 241 –69.
- Zhang K, Williams KE, Huang L, Yau P, Siino JS, Bradbury EM, Jones PR, Minch MJ, Burlingame AL. Histone acetylation and deacetylation: identification of acetylation and methylation sites of HeLa histone H4 by mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 2002; 1: 500-8.
- Zheng N, Schulman BA, Song L, Miller JJ, Jeffrey PD, Wang P, et al. Structure of the Cul1-Rbx1-Skp1-F boxSkp2 SCF ubiquitin ligase complex. *Nature* 2002, 416, 703 – 709.
- Walsh CT, Garneau-Tsodikova S, Gatto GJ. Protein Posttranslational Modifications: The Chemistry of Proteome Diversifications. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; 44: 7342-7272