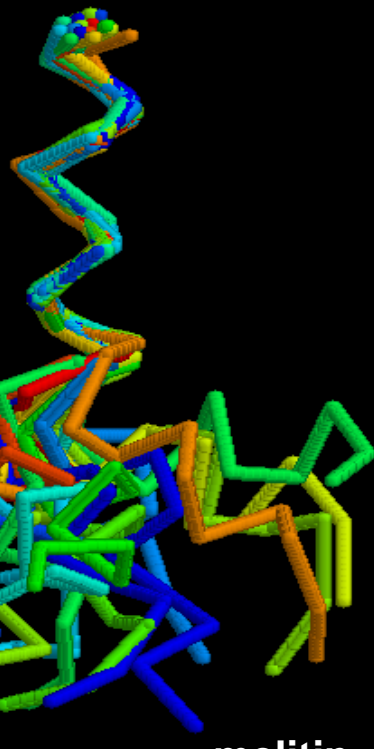
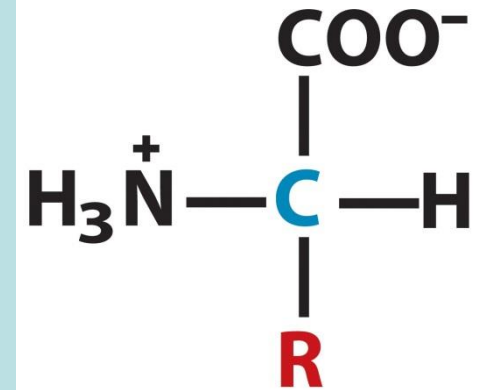
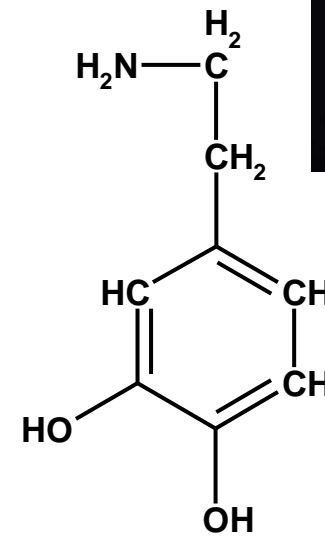


# AMINOKISLINE:

## Peptidi in derivati aminokislin



melitin

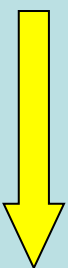
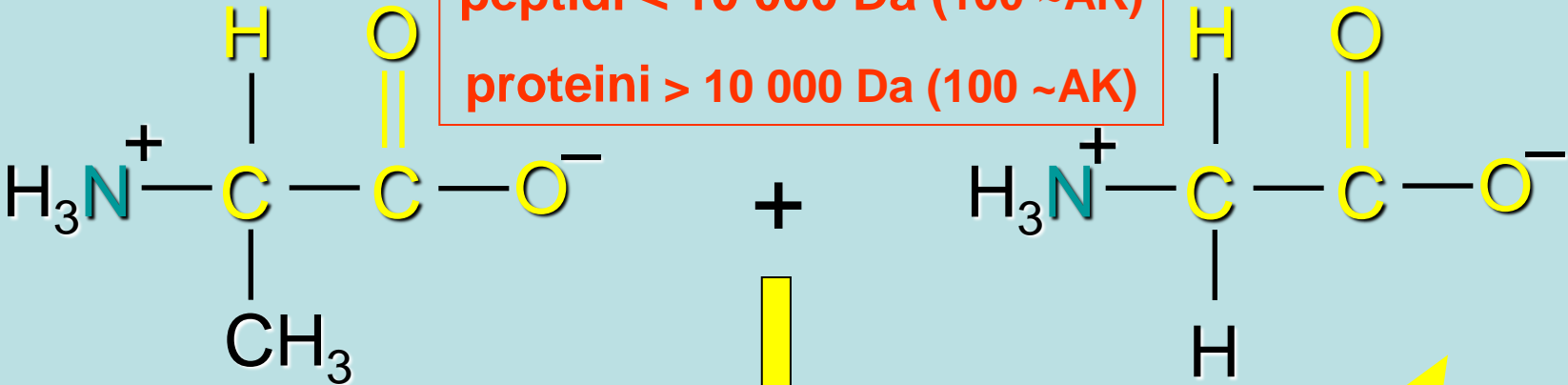


dopamin

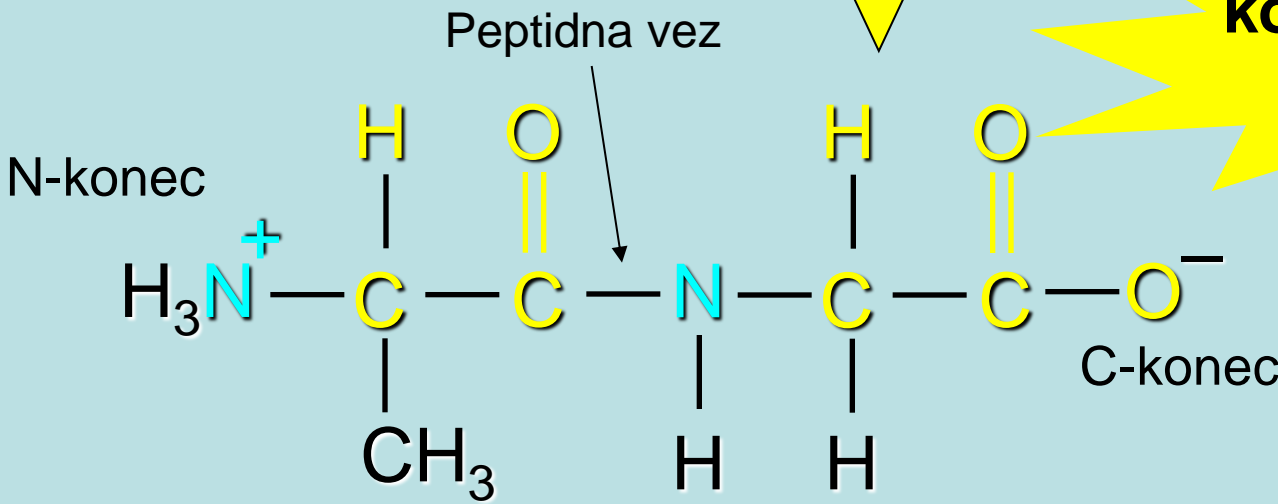
**POLIPEPTIDI:**  
peptidi < 10 000 Da (100 ~AK)  
proteini > 10 000 Da (100 ~AK)

Ala , A

Gly , G

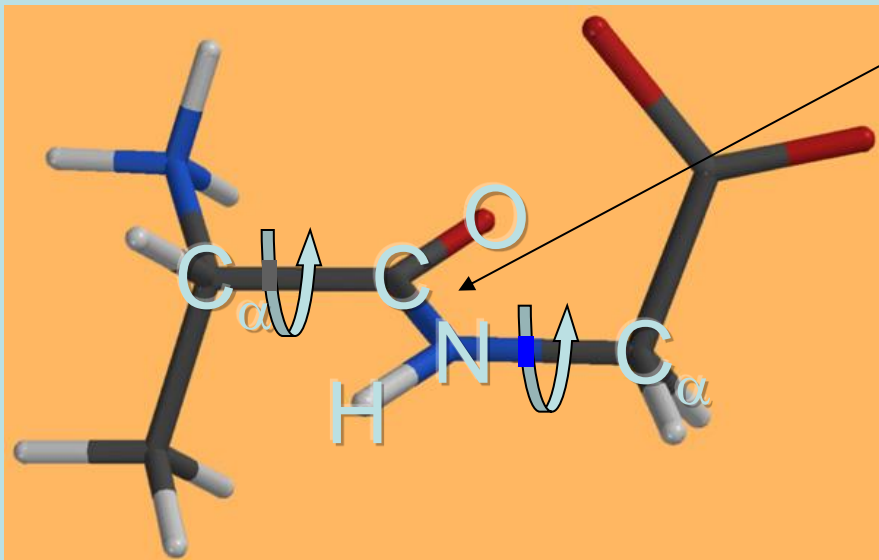
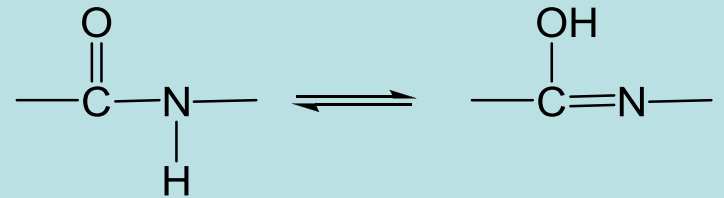
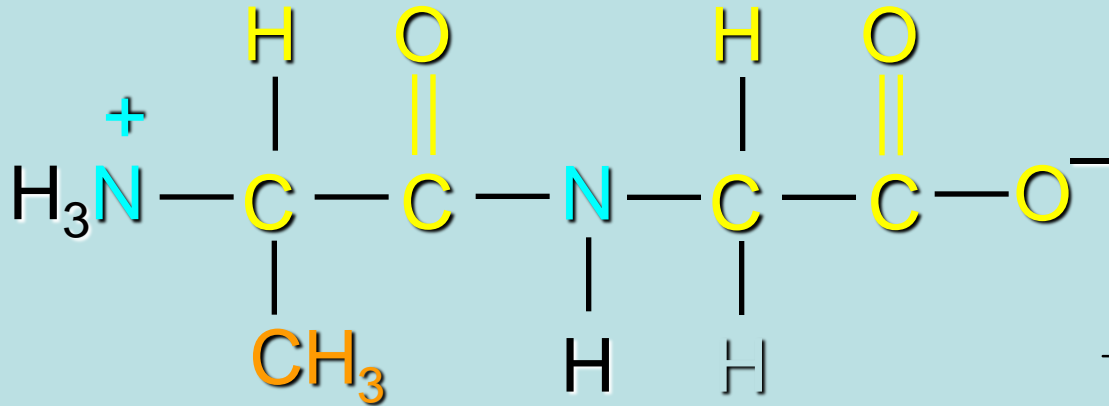


**kondenzacija**  
 $\Delta G > 0$



Ala<sup>1</sup>-Gly<sup>2</sup> = AG = alanilglicin

# alanilglicin



## Peptidna vez:

- ima značaj delno dvojne vezi
- je močna (kovalentna)
- je rigidna in planarna

## Posledica:

gibljivost peptida je omejena

Navadno pozabljamo, da je v naravi na tisoče fiziološko pomembnih peptidov!

Glavne skupine:

- peptidni hormoni
- peptidni nevrotansmitorji
- endorfini in enkefalini
- peptidni antibiotiki
- peptidni toksini
- drugi

# Peptidni hormoni

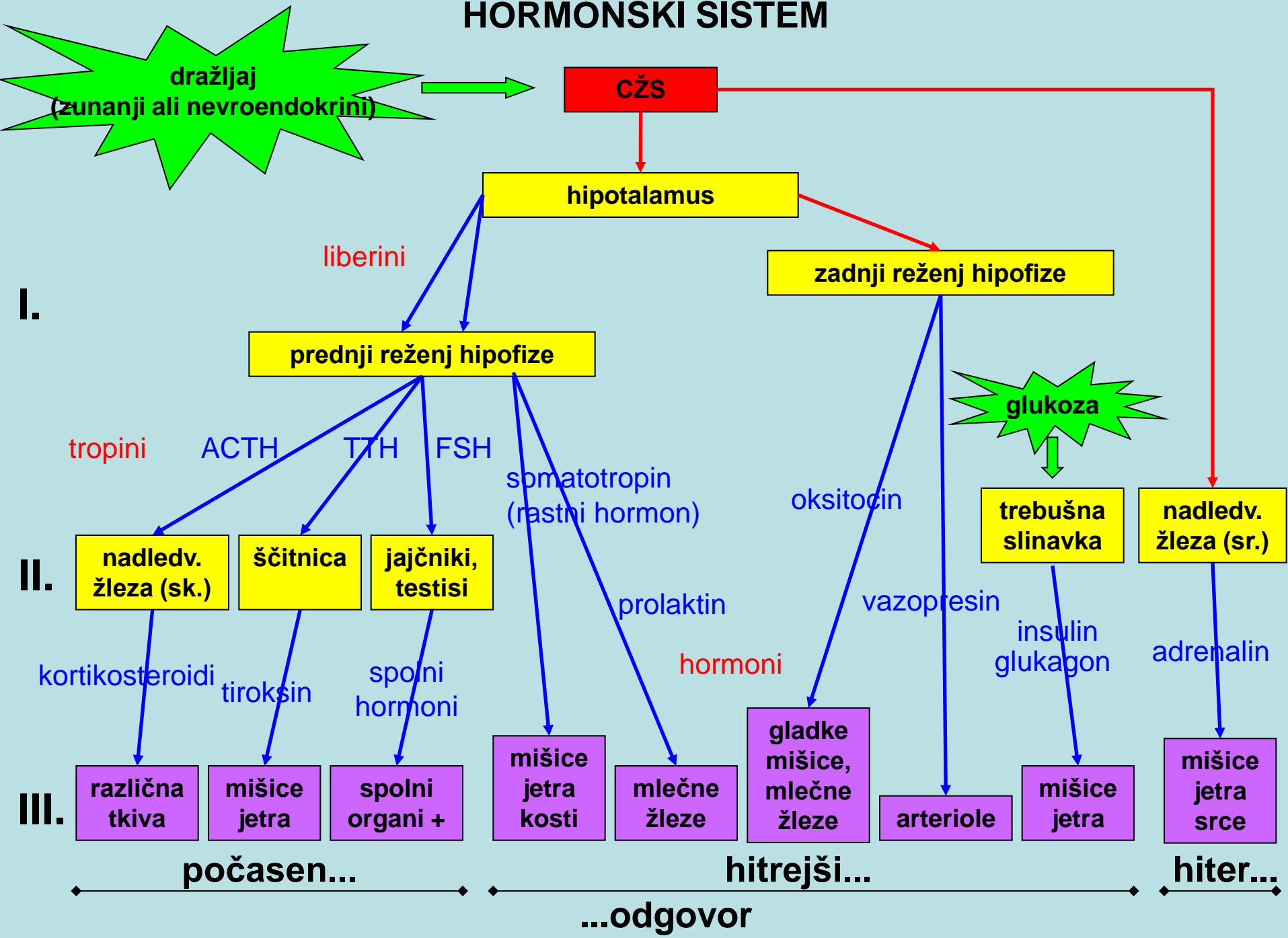
## Značilnosti:

- od ~ 10 do preko 100 aminokislin
- so vodotopni in ne morejo preko membran vstopiti v celice
- navadno nastajajo iz večjega proteina s proteolizo
- majhni se sintetizirajo s pomočjo encimov (redko!)
- včasih imajo nenavadno strukturo in vsebujejo posebne AK

## Predstavniki:

- hormoni hipotalamusa (liberini ali sprostitveni hormoni),
- hormoni prednjega režnja hipofize (tropini),
- hormoni zadnjega režnja hipofize (vazopresin in oksitocin),
- hormoni trebušne slinavke (insulin in glukagon)

# HORMONSKI SISTEM



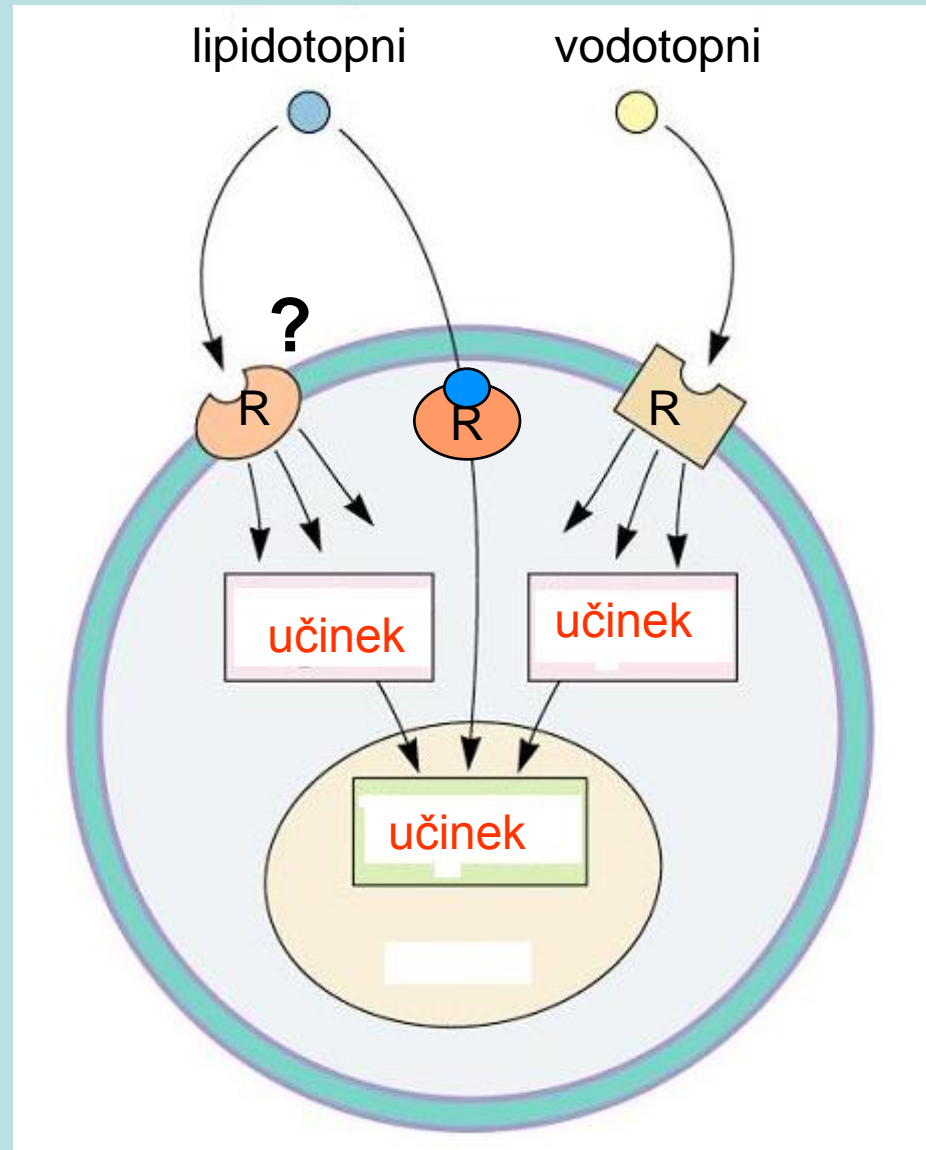
# Prenos signala s hormoni

Vodotopni (npr. peptidni) hormoni ne morejo v celico – receptorji na membrani.

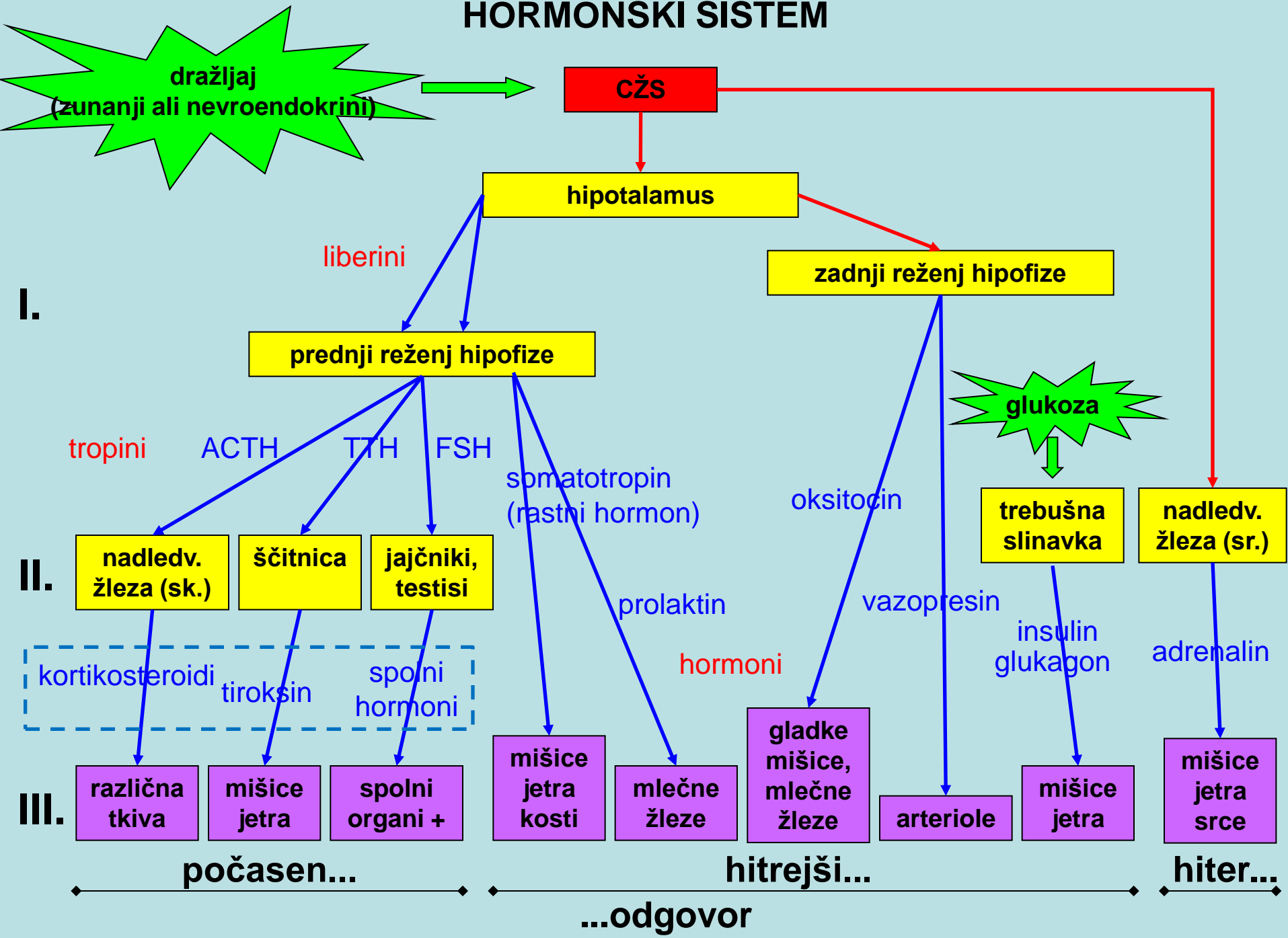
Lipidotopni (npr. steroidi in hormoni ščitnice) lahko pridejo v celico – receptorji v citoplazmi (pri steroidih tudi na membrani).

Hormoni, ki neposredno aktivirajo encime, delujejo hitro.

Hormoni, ki aktivirajo sintezo proteinov, pa se v jedru vežejo na DNA in delujejo počasi.



# HORMONSKI SISTEM



# Liberini ali sprostitveni hormoni hipotalamusa

## Primeri: sprostitveni hormon rastnega hormona (GHRH) in sprostitveni hormon tirotropina (TSHRH)

hGHRH  
29 AK

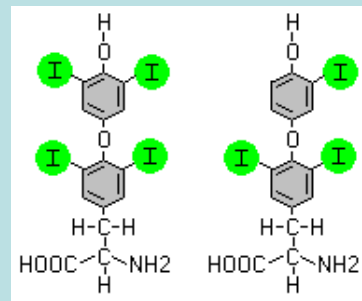
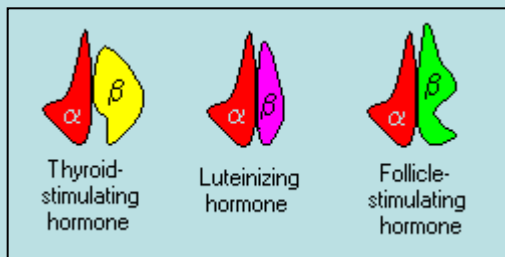
Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-NH<sub>2</sub>  
pospešuje sproščanje rastnega hormona

GHRH povzroči sproščanje rastnega hormona (somatotropina) iz hipofize.

Standardni antagonist

[Ac-Tyr<sup>1</sup>, D-Arg<sup>2</sup>]hGHRH  
zavira sproščanje rastnega hormona

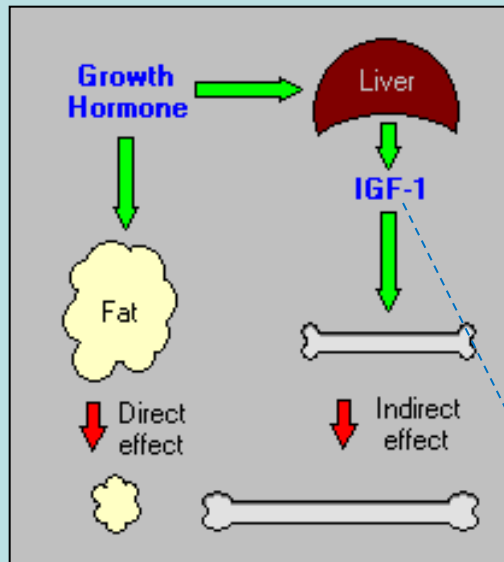
TSHRH ima samo tri AK (Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub>, povzroči pa sproščanje tirotropina (28 kDa) iz hipofize, ta pa tiroksina in trijodtironina iz ščitnice.



# Tropini ali hormoni prednjega režnja hipofize

## Primer: rastni hormon (somatotropin)

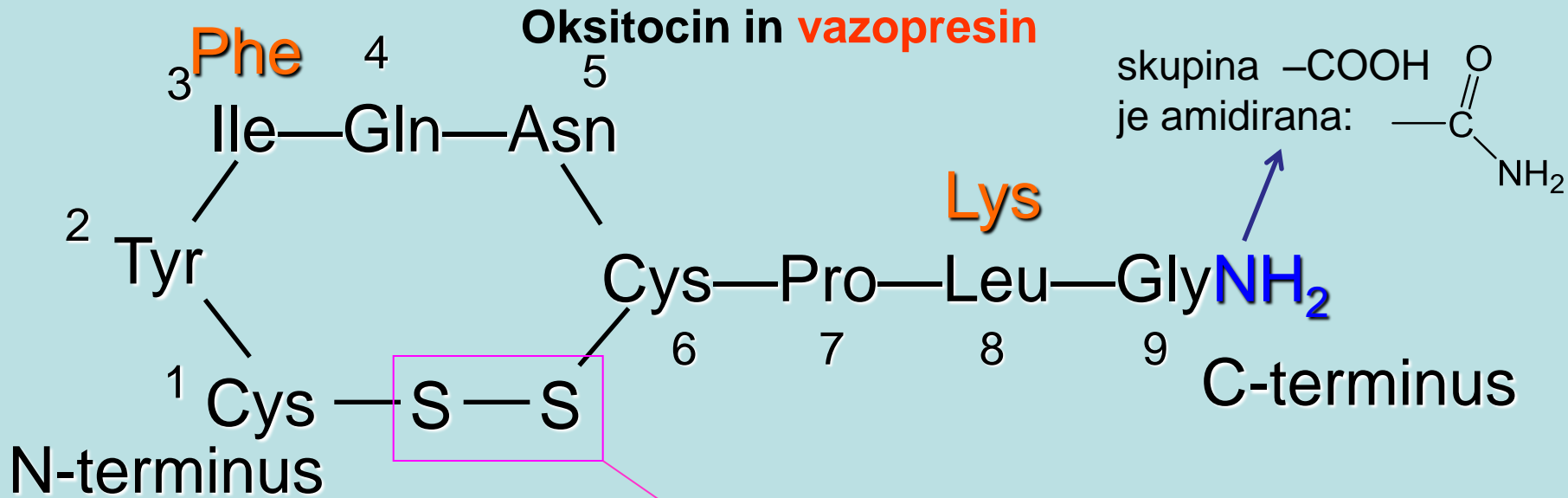
Rastni hormon (somatotropin, 191 AK) stimulira predvsem rast kosti in sproščanje zalog energije.



Premalo hormona: pritlikavost  
Preveč hormona: akromegalija

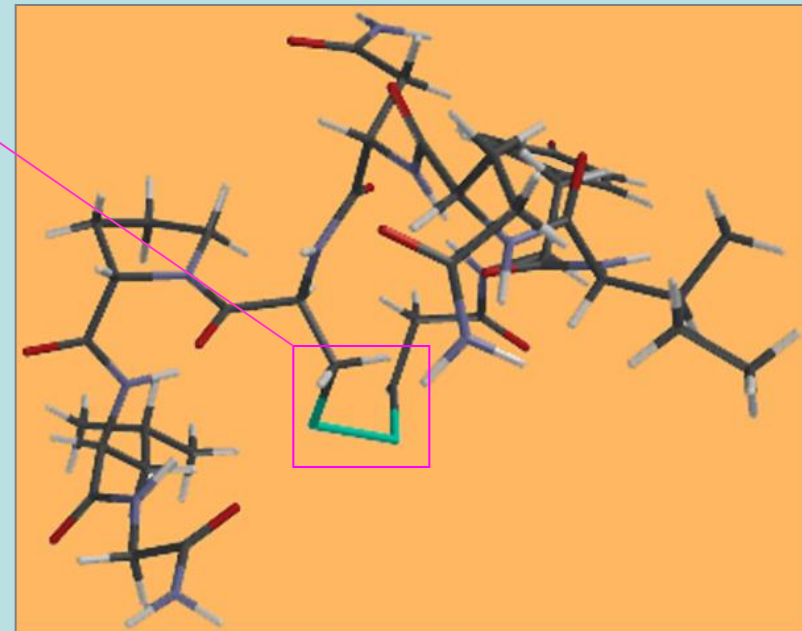
IGF-1 = insulin-like growth factor

# Hormona zadnjega režnja hipofize



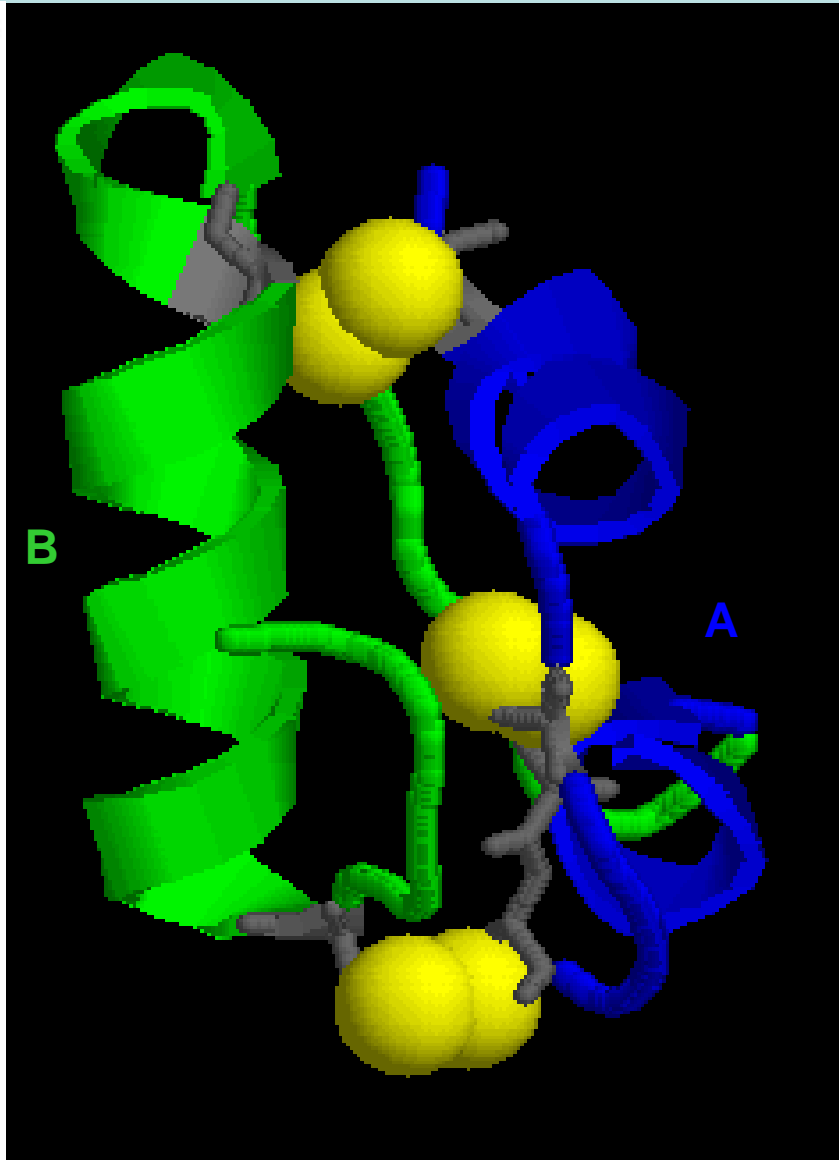
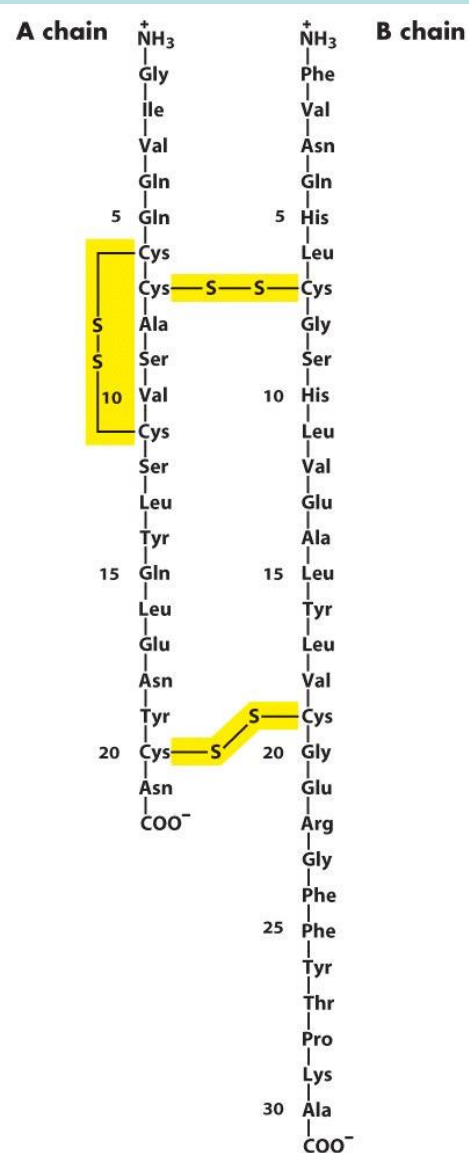
**Oksitocin** je ciklični nonapeptid. Ob porodu sproži krčenje gladkih mišic maternice in laktacijo. Njegova vloga pri vzodbujanju navezanosti matere na otroka pa ni potrjena.

**Vazopresin** se razlikuje le v 2 AK (Ile<sup>3</sup> → Phe<sup>3</sup>) in (Leu<sup>8</sup> → Lys<sup>8</sup>), a ima bistveno drugačne lastnosti: pospešuje reabsorpcijo vode v ledvičnih tubulih, lahko pa tudi krči arteriole in s tem vpliva na krvni tlak.





# STRUKTURA IN UČINKI INSULINA



Signal:  
visoka konc. glukoze

Učinki:  
resorpcija glu v celice  
glikoliza ↑  
glukoneogeneza ↓  
razgradnja TAG ↓  
sinteza TAG ↑  
'lakota' ↓

# Hormona trebušne slinavke

## glukagon

Glukagon je peptid z 29 AK. 3D struktura ( $\alpha$ -vijačnica) v raztopini ni zelo stabilna, ob vezavi na receptor se stabilizira. Deluje kot antagonist insulina.

### Signal:

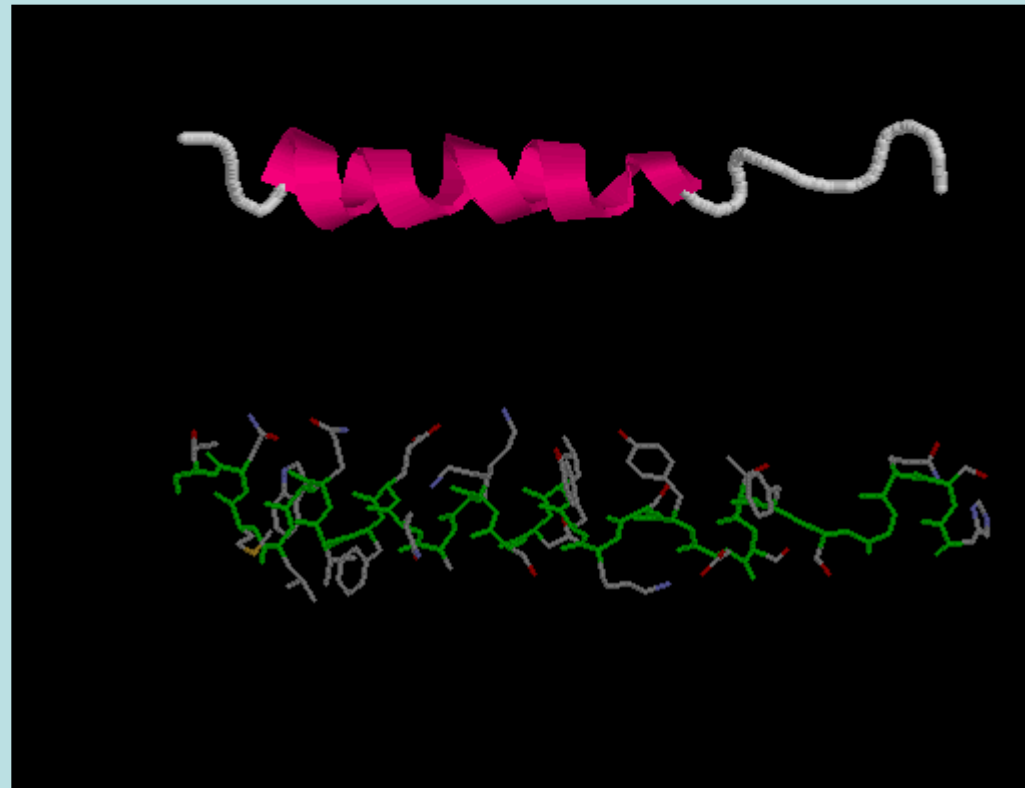
nizka koncentracija glukoze

### Učinki:

sproščanje glukoze iz celic

glikoliza ↓

razgradnja glikogena ↑

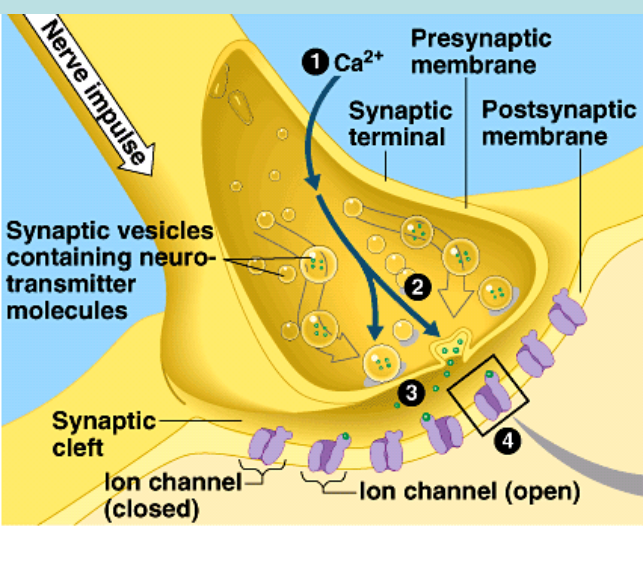
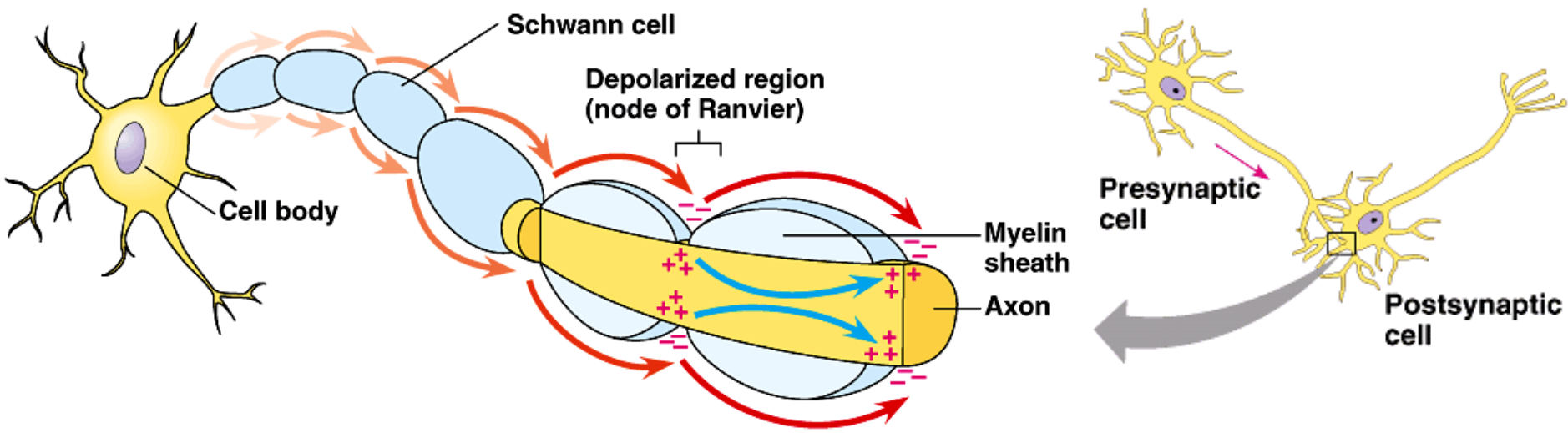


## Glavne skupine peptidov:

- peptidni hormoni
- peptidni nevrotansmitorji
- endorfini in enkefalini
- peptidni antibiotiki
- peptidni toksini
- drugi

# Peptidni neurotransmitorji

Neurotransmitorji prenašajo živčni dražljaj preko sinapse od nevrona do nevrona ali od nevrona do drugih celic (npr. mišice).



Neuroaktivnih peptidov je veliko, večina jih nastaja v CŽS, le nekateri so neurotransmitorji.

Predstavnik je **substancia P**, 11 AK (Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met), ki deluje kot neurotransmitor v inhibitornih nevronih

## Glavne skupine peptidov:

- peptidni hormoni
- peptidni nevrotansmitorji
- endorfini in enkefalini
- peptidni antibiotiki
- peptidni toksini
- drugi

# Endorfini in enkefalini

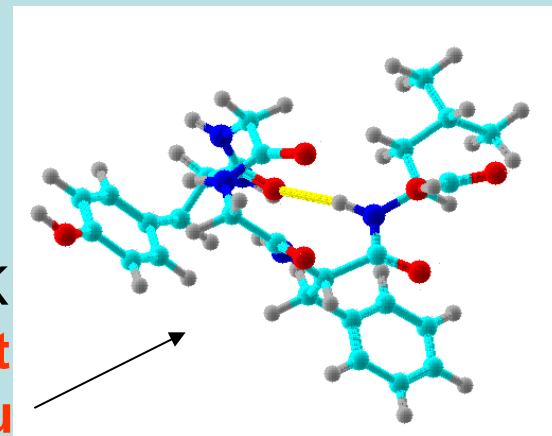
Endorfini so peptidi v CŽS, ki se sintetizirajo ob stresu in bolečini ter se vežejo na opijatne receptorje (endo-morfini) in s tem zmanjšajo bolečino, imajo pa še druge učinke (euforija, povečan apetit, močnejši imunski odgovor i.p.). Dva najmanjša (5 AK) imenujemo enkefalina (*kephale* (grško) = glava).

Strukture značilnosti:

- vsaj 20 različnih vrst pri človeku
- vsi so peptidi s 5 do 30 AK
- najmanjša dva (enkefalina) se razlikujeta le v zadnji AK

Met-enkefalin: Tyr-Gly-Gly-Phe-**Met**

Leu-enkefalin: Tyr-Gly-Gly-Phe-**Leu**



Primer:

$\alpha$ -endorfin (16AK): Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-(+11AK)

$\beta$ -endorfin (30AK):  $\alpha$ -endorfin-(+14AK)

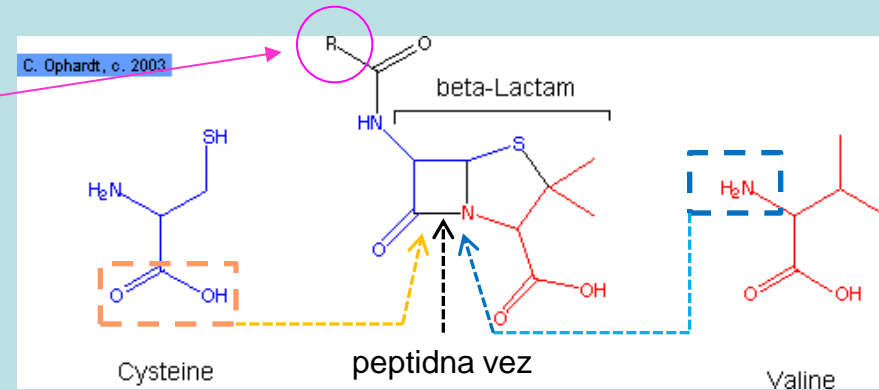
## Glavne skupine peptidov:

- peptidni hormoni
- peptidni nevrotansmitorji
- endorfini in enkefalini
- **peptidni antibiotiki**
- peptidni toksini
- drugi

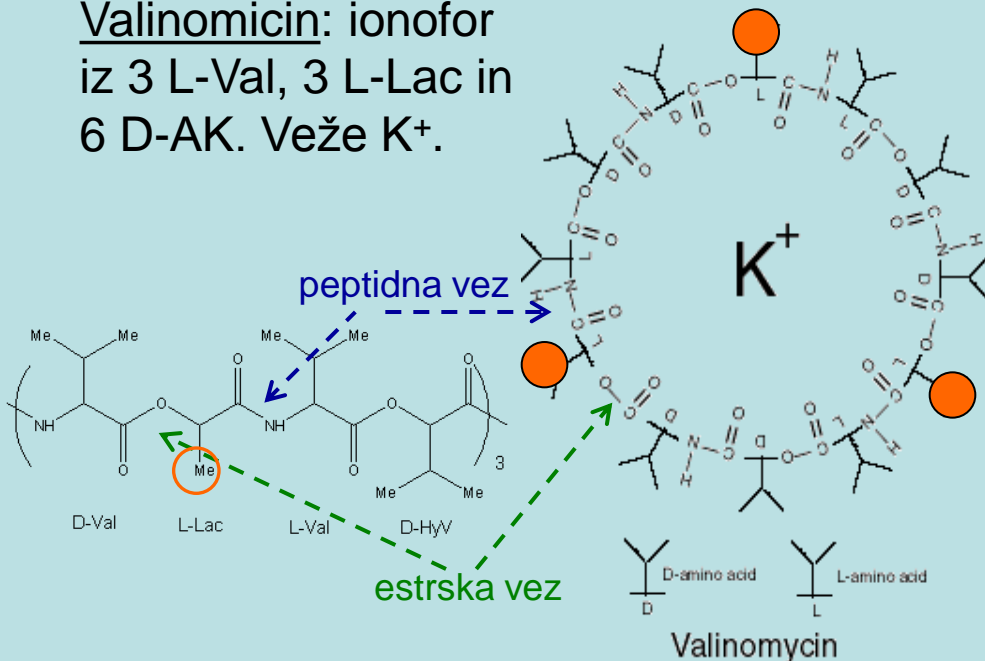
# Peptidni antibiotiki

Sestavljeni so v celoti ali deloma iz AK. Nekateri imajo D-AK, kar zmanjša možnost encimske razgradnje in s tem obrambe.

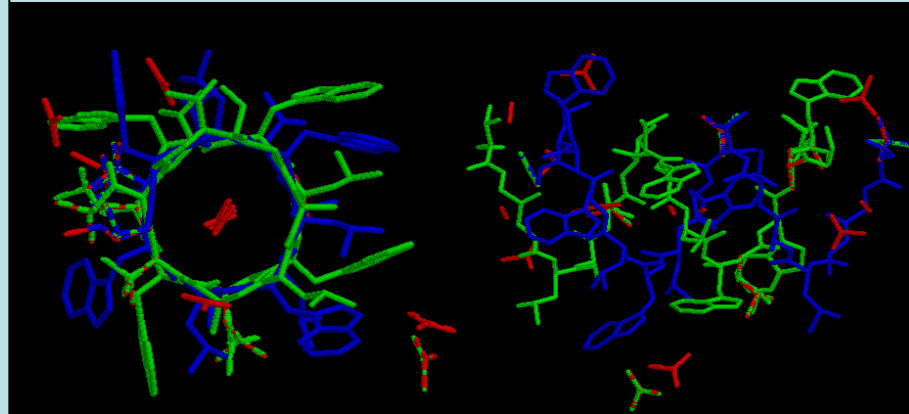
Penicilin: Velika skupina antibiotikov iz Cys in Val. Razlikujejo se v R. Pri po Grammu pozitivnih bakterijah preprečijo nastanek bakterijske stene. Problem je rezistenca!



Valinomycin: ionofor iz 3 L-Val, 3 L-Lac in 6 D-AK. Veže  $K^+$ .



Gramicidin: podoben valinomycinu (10 AK). Dosti različnih! Analog: 'peptidna dvojna vijačnica' iz dveh verig (po 17AK). Ima D-Val, etanolamin, očetno k. Vgradi se v bakterijsko membrano in naredi pore.



## Glavne skupine peptidov:

- peptidni hormoni
- peptidni nevrotansmitorji
- endorfini in enkefalini
- peptidni antibiotiki
- peptidni toksini
- drugi

# Peptidni toksini

So komponente strupov pri plazilcih, dvoživkah, ribah, mehkužcih, členonožcih, mikroorganizmih... Delujejo litično (hemolitično), uničujejo membrane in napadajo živčni sistem, velikokrat pa vse hkrati.

## Primeri:

- Kače: kobra – kardiotoksini in kobratoksini, ~60 AK, prvi delujejo na membrane srčnih celic, drugi nevrotoksično; dodatek AChE!  
mamba – muskarinski toksini in dendrotoksini, ~50 AK, prvi delujejo na MChR, drugi na K<sup>+</sup>-kanale.  
modras – nevrotoksične fosfolipaze
- Škorpijoni: množica (več deset) 'specializiranih' nevrotoksičnih peptidov ~ 60 AK
- Ose, sršeni: mastoparan 13 AK dolg 'litični' peptid, ki dela pore v membrane
- Čebele: melitin 26 dolg 'litični' peptid, ki dela pore v membrane
- Pajki (črna vdova):  $\alpha$ -latrotoksin 126 kDa velik protein (nevrotoksin)





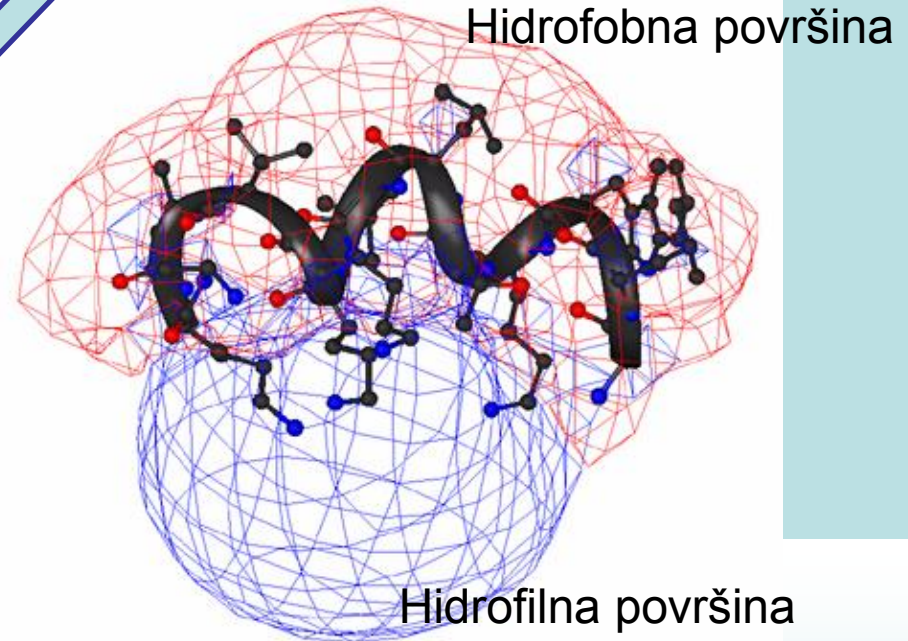
# Izkoriščanje toksinov



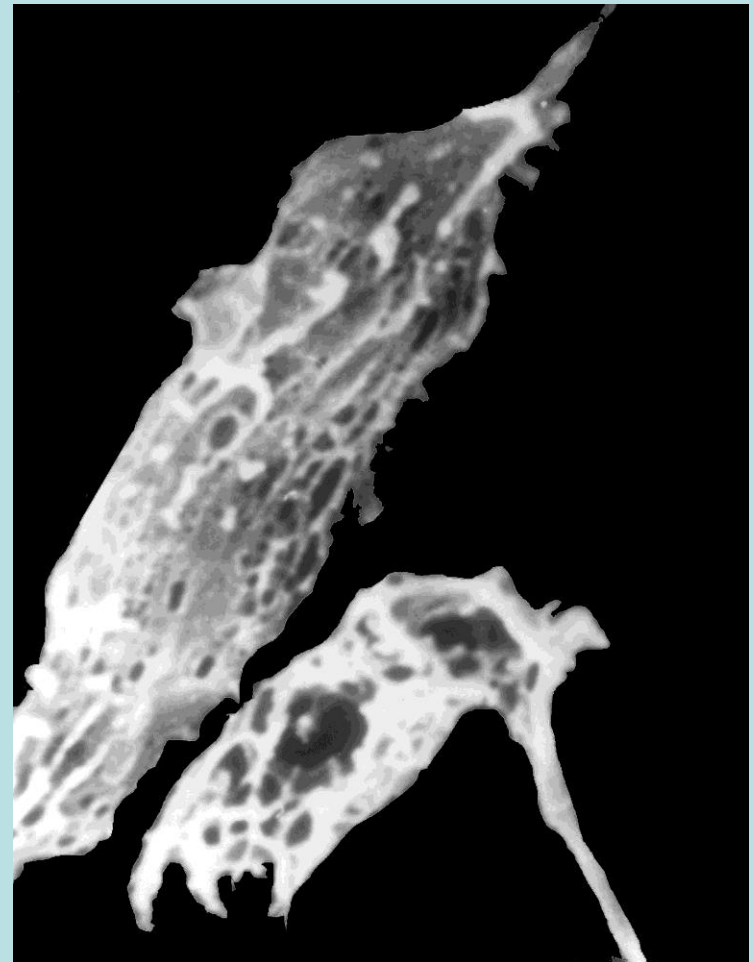
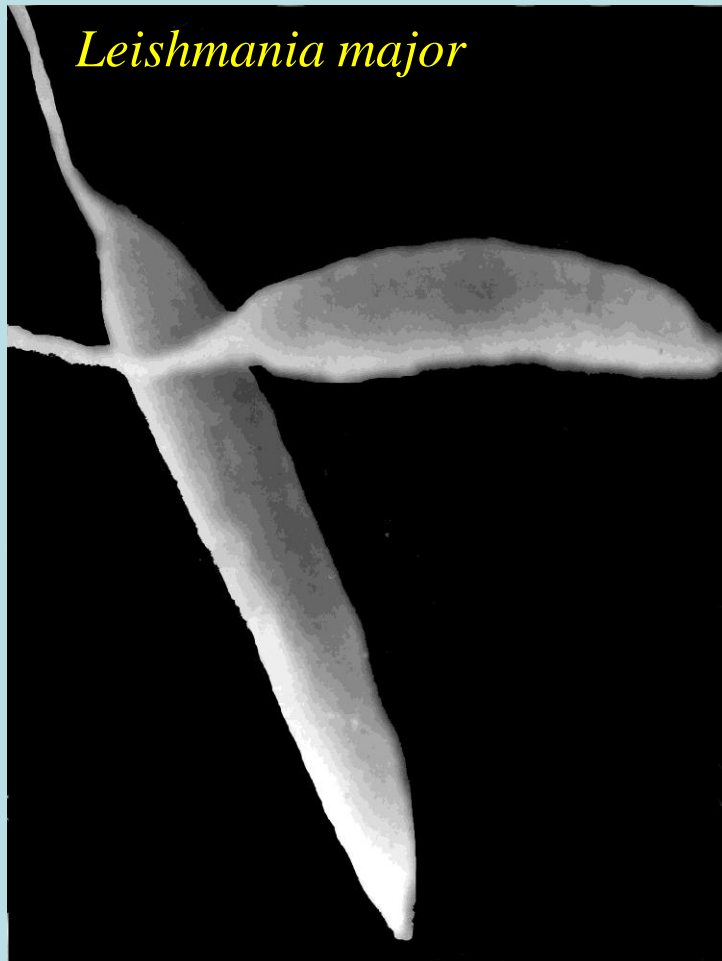
*Pyllomedusa bicolor*

**DERMASEPTINI:** naravni peptidi (27-34 AK) iz žab. Vgradijo se v membrane protozoj in drugih mikroorganizmov ter jih uničijo. Uparabljajo se za razkuževanje rok in zdravljenje leishmanioze.

A<sub>1</sub>L<sub>2</sub>W<sub>3</sub>K<sub>4</sub>T<sub>5</sub>L<sub>6</sub>L<sub>7</sub>K<sub>8</sub>K<sub>9</sub>V<sub>10</sub>L<sub>11</sub>K<sub>12</sub>A<sub>13</sub>



Elektronskomikroskopska slika celične membrane  
po 1 minuti izpostavitvi dermaseptinu  
leishmaniaza: razjede kože, sluznice, itd (smrtna!)

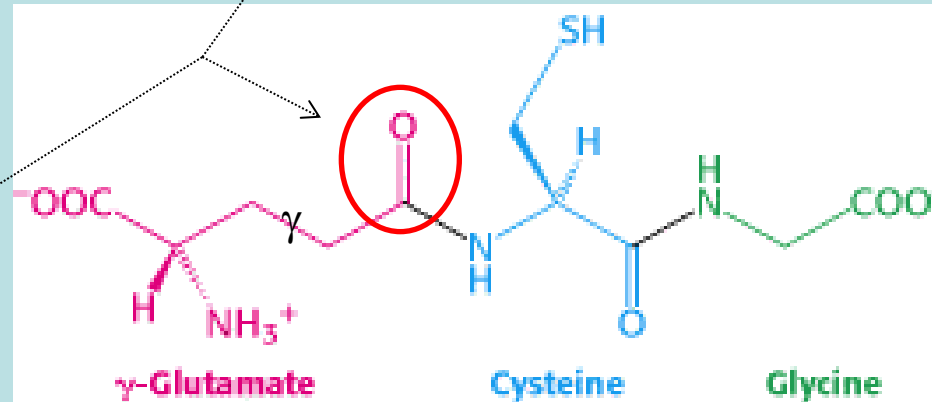
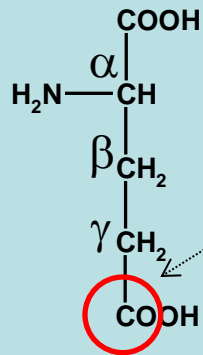


## Glavne skupine peptidov:

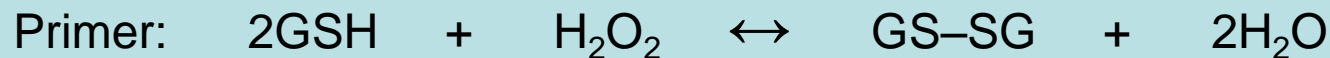
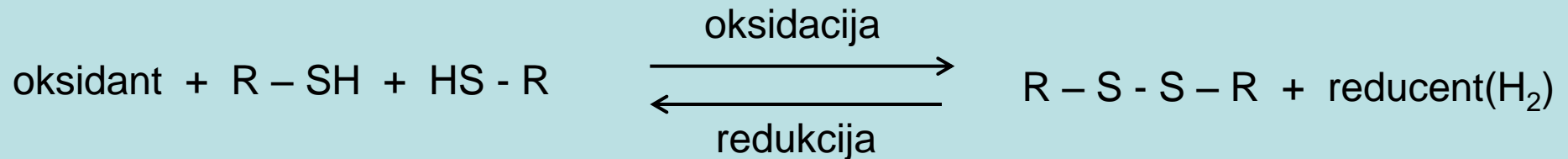
- peptidni hormoni
- peptidni nevrotansmitorji
- endorfini in enkefalini
- peptidni antibiotiki
- peptidni toksini
- drugi (a ne najmanj pomembni)

# Glutation preprečuje nezaželene oksidacije v celici

Glutation je  $\gamma$ -glutamilcisteinilglicin



Na obeh straneh je C-konec!



Lovi proste radikale in druge oksidante v celici in jih onesposobi – sam se oksidira, oksidanti (prosti radikali) pa se reducirajo in postanejo neškodljivi. Oksidirani glutation se v celici regenerira z encimom glutation reduktazo.

Glutation ni kodiran v DNA, nastane s sintezo s pomočjo dveh encimov

# Kemična sinteza peptidov

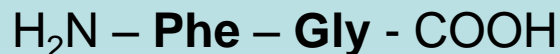
- Narediti peptidno vez med AK ni težko.
- Problem je pravo zaporedje.
- Naključna sinteza nam da zmes različnih peptidov. Primer: **Phe** in Gly:

**Phe—Phe**

Gly—Gly

**Phe—Gly**

Gly—**Phe**



# Strategija

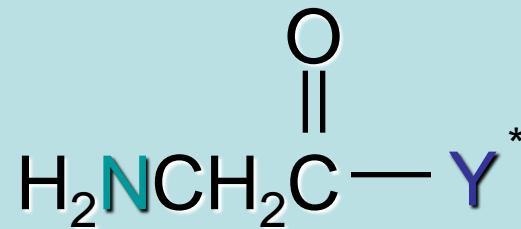
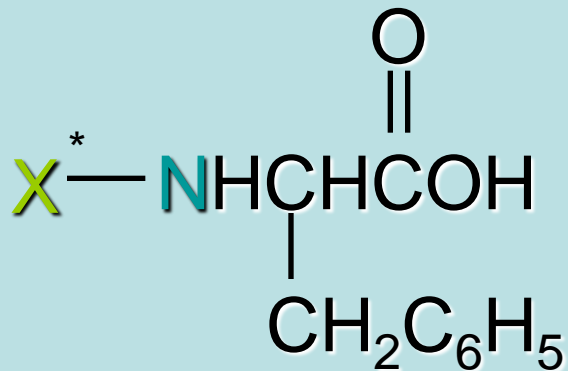
- Glavno: zaščita skupin, ki naj ne reagirajo

N-zaščiten

Phe

C-zaščiten

Gly



Dobimo samo Phe—Gly

\* X in Y sta zaščitni skupini

# Ribonukleaza A- 124 AK

katalizira hidrolizo RNA

Sinteza RNaze A:

B. Gutte & **R. B. Merrifield**, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 501-2.

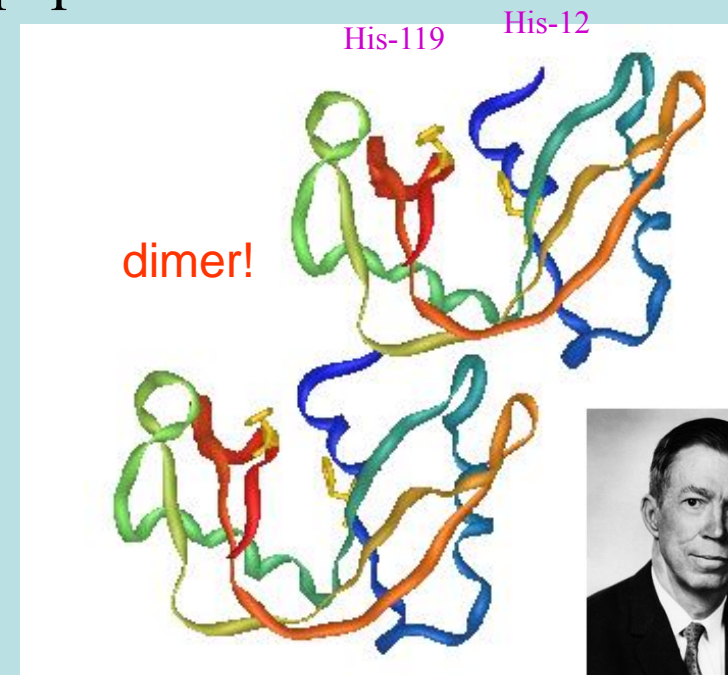
sintetična RNaza A: 78 % aktivna

sintetizirano: 0.4 mg

celotni izkoristek: 2.9 %

povprečni izkoristek ~ 97% na peptidno vez

LYS	GLU	THR	ALA	ALA	ALA	LYS	PHE	GLU	ARG
GLN	<b>HIS</b>	MET	ASP	SER	SER	THR	SER	ALA	ALA
SER	SER	SER	ASN	TYR	CYS	ASN	GLN	MET	MET
LYS	SER	ARG	ASN	LEU	THR	LYS	ASP	ARG	CYS
LYS	PRO	VAL	ASN	THR	PHE	VAL	HIS	GLU	SER
LEU	ALA	ASP	VAL	GLN	ALA	VAL	CYS	SER	GLN
LYS	ASN	VAL	ALA	CYS	LYS	ASN	GLY	GLN	THR
ASN	CYS	TYR	GLN	SER	TYR	SER	THR	MET	SER
ILE	THR	ASP	CYS	ARG	GLU	THR	GLY	SER	SER
LYS	TYR	PRO	ASN	CYS	ALA	TYR	LYS	THR	THR
GLN	ALA	ASN	LYS	HIS	ILE	ILE	VAL	ALA	CYS
GLU	GLY	ASN	PRO	TYR	VAL	PRO	VAL	<b>HIS</b>	PHE
ASP	ALA	SER	VAL						



Nobelova nagrada

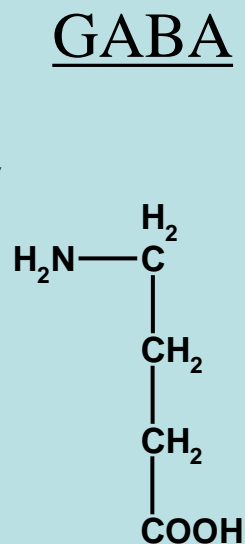
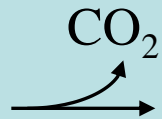
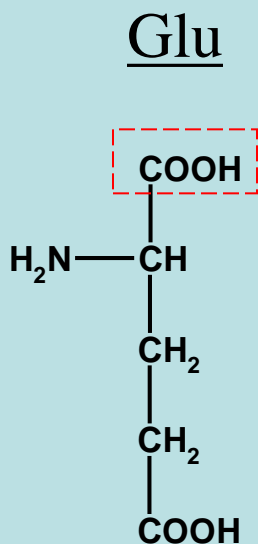


R. Bruce Merrifield

# DERIVATI AMINOKISLIN

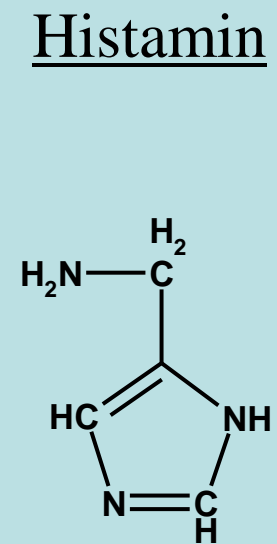
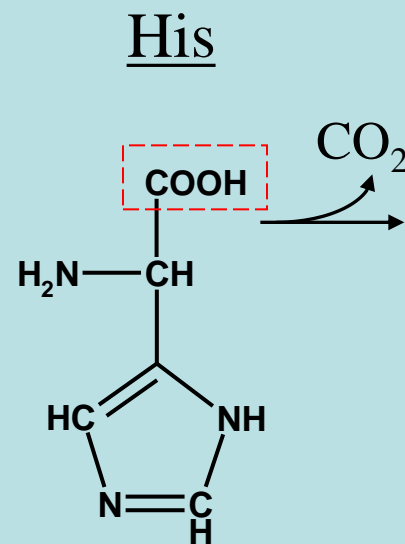
## Biogeni amini 1

Biogeni amini nastanejo z dekarboksilacijo AK.  
Včasih so potrebne še dodatne kemične spremembe.



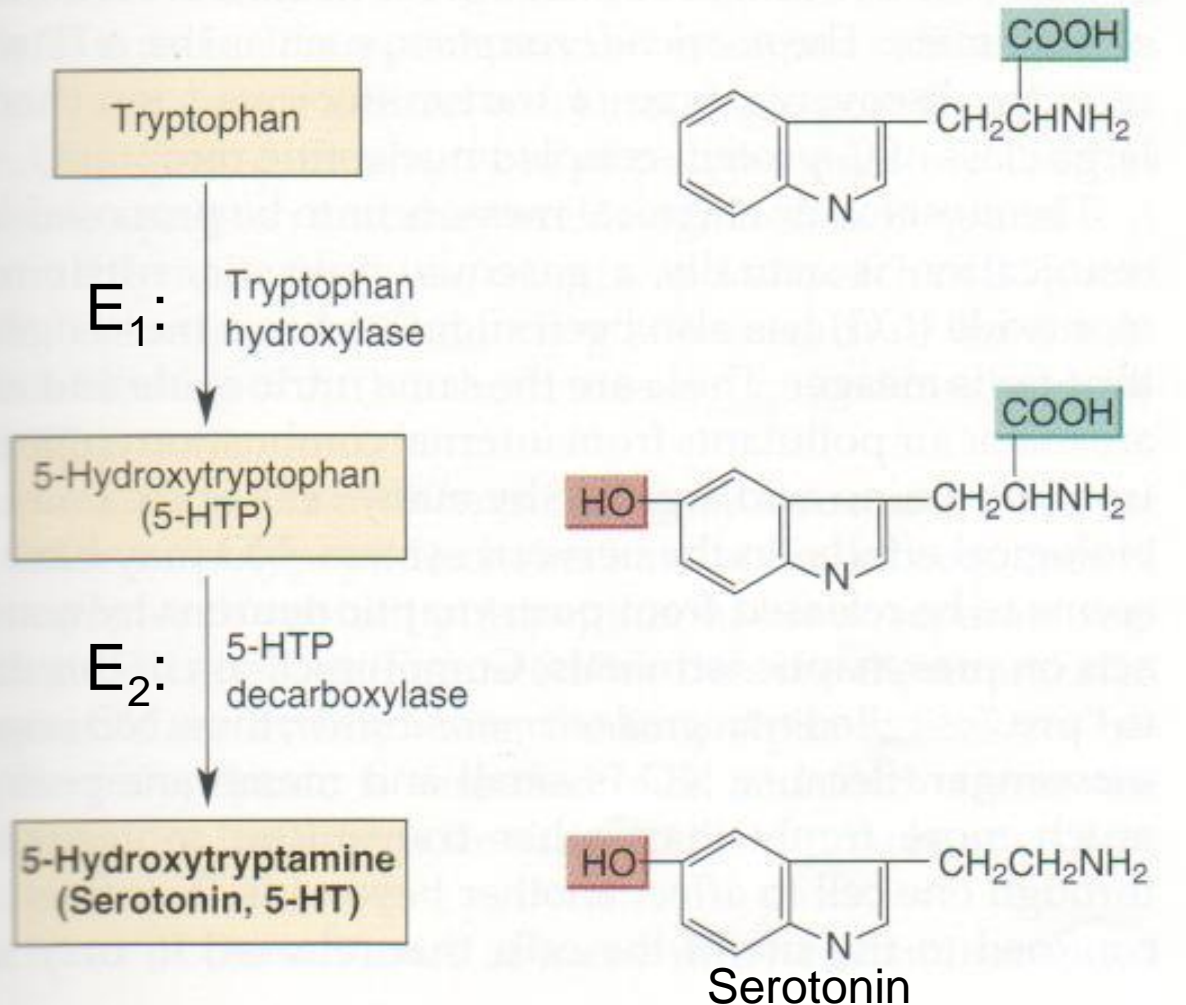
**G**ama **A**mino **B**utyryc **A**cid  
gama amino maslena kislina

inhibitorni nevrotransmitor v CŽS



vazodilator  
sodeluje pri alergični reakciji  
antihistaminiki!

# Nevrotransmitor serotonin nastane iz Trp

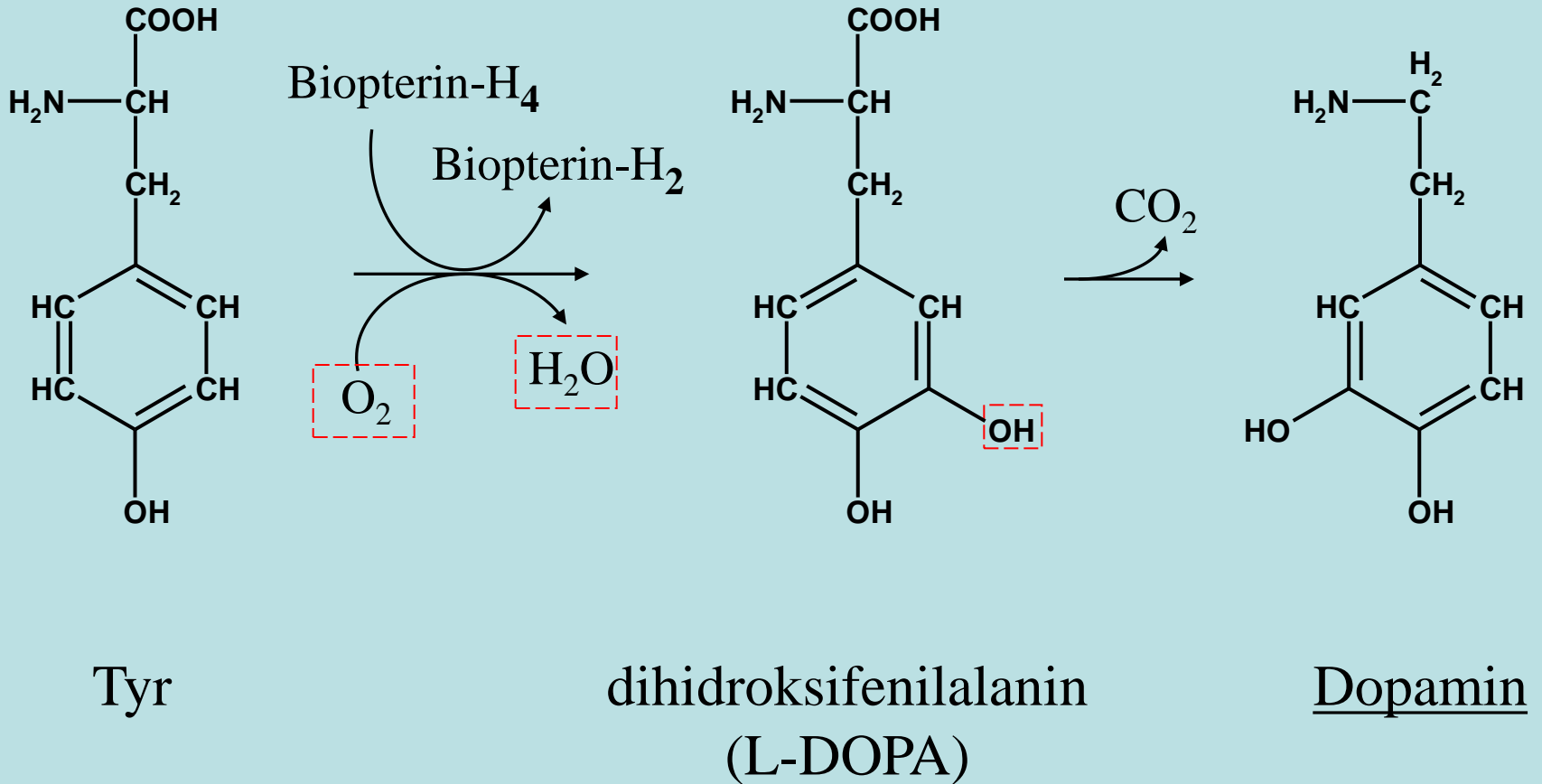


Znižuje krvni tlak in povzroča občutek sreče.

Extasy poveča izločanje serotoninina.

Encim monoamino oksidaza katalizira razkroj serotoninina. Zato inhibitorji tega encima delujejo kot antidepresivi.

# Kateholamini so derivati Tyr



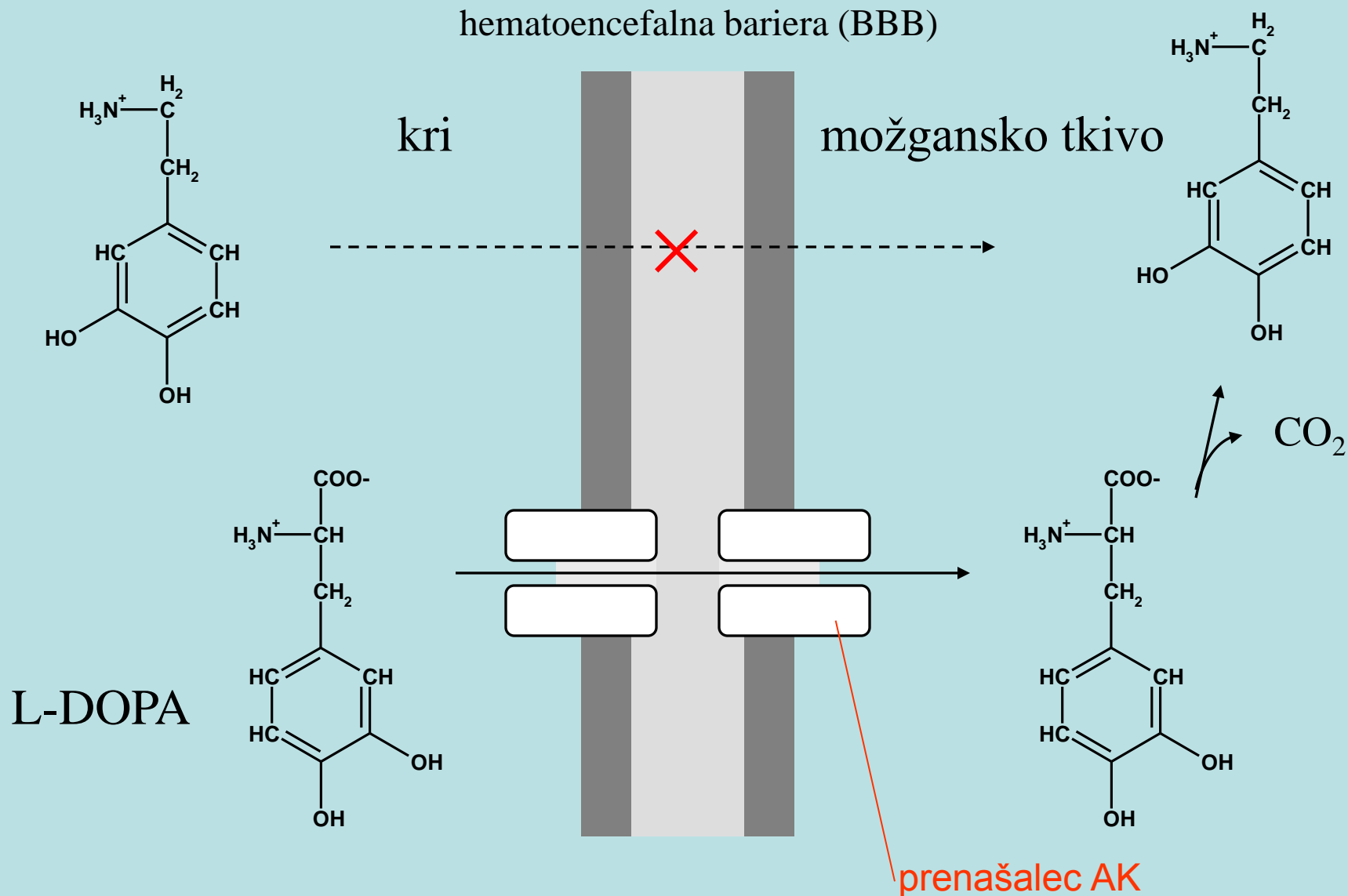
# Degeneracija dopaminergičnih živčnih celic v možganskem deblu povzroča Parkinsonovo bolezen



Zunanji znak parkinsonizma je tresavica (roke!)  
Zdravljenje (simptomatsko): povečanje koncentracije dopamina.

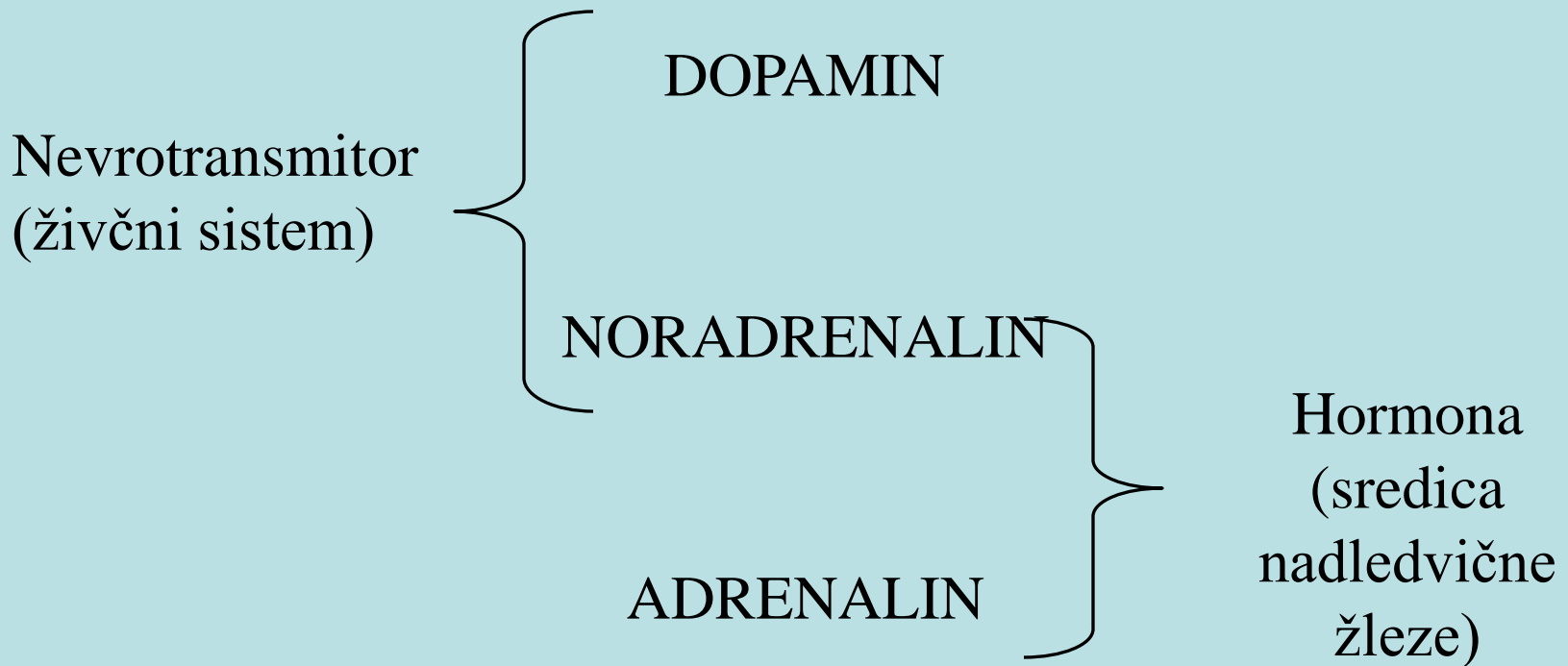
# L-DOPA se uporablja v terapiji Parkinsonove bolezni

NAMEN: ZVEČANJE KONCENTRACIJE DOPAMINA





# Delovanje kateholaminov



# Hormonski učinek kateholaminov

Priprava organizma za akcijo (hitro!)

Krvotok:

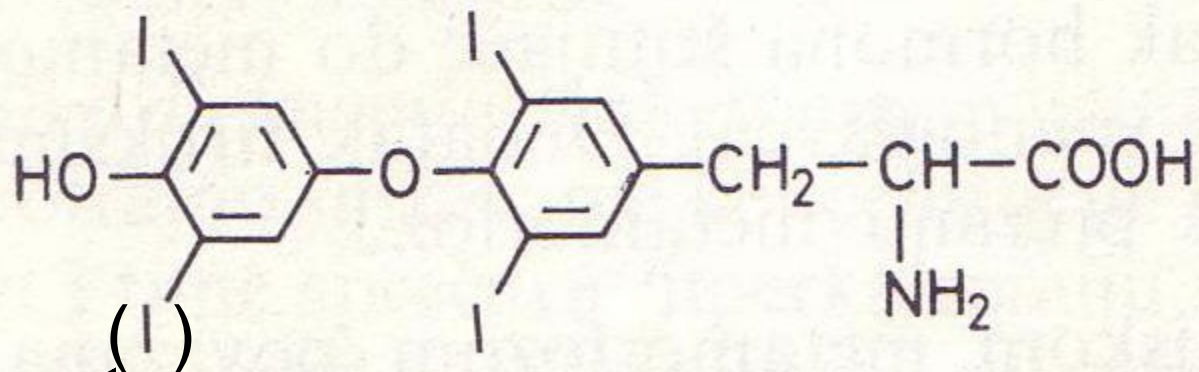
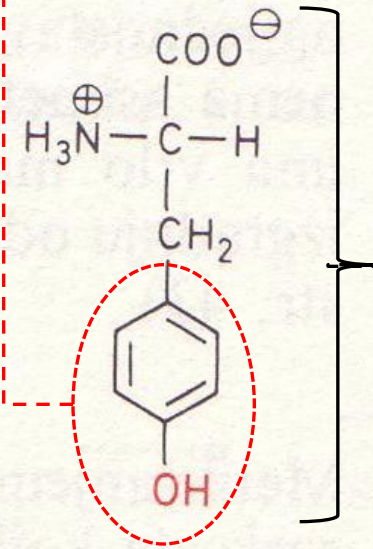
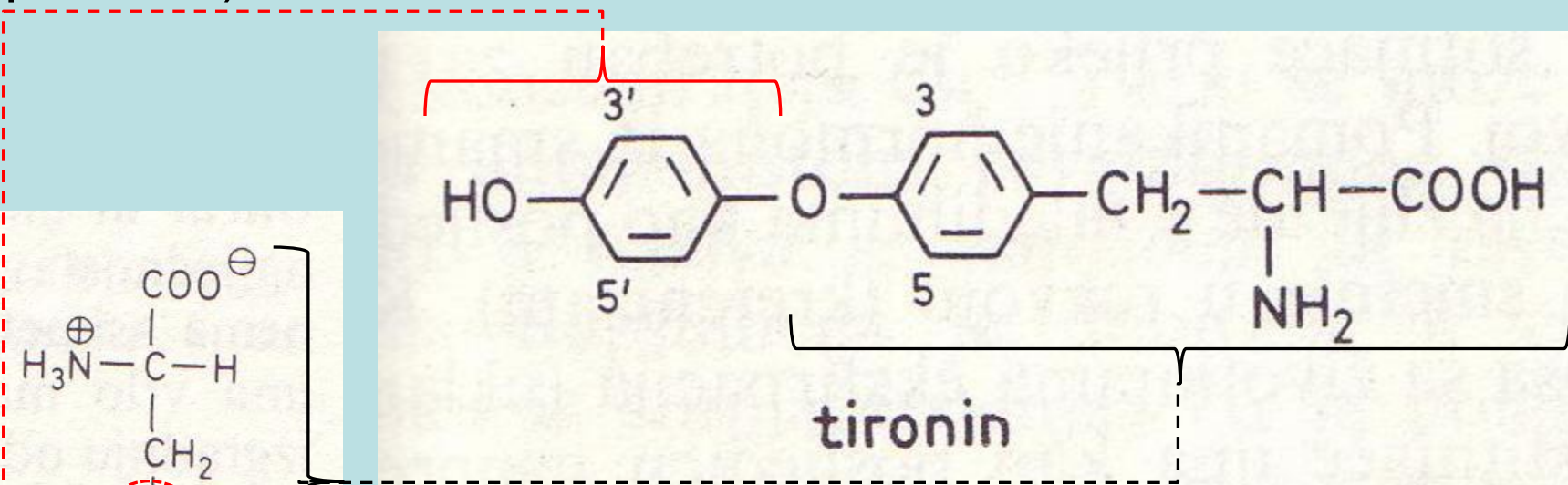
- Zvišan utrip srca
- Zvečan minutni volumen srca
- Povečan krvni tlak, usmerjanje krvi k mišicam

Metabolizem:

- Povečana razgradnja in zmanjšana sinteza glikogena
- Povečana glukoneogeneza
- Povečana razgradnja TAG

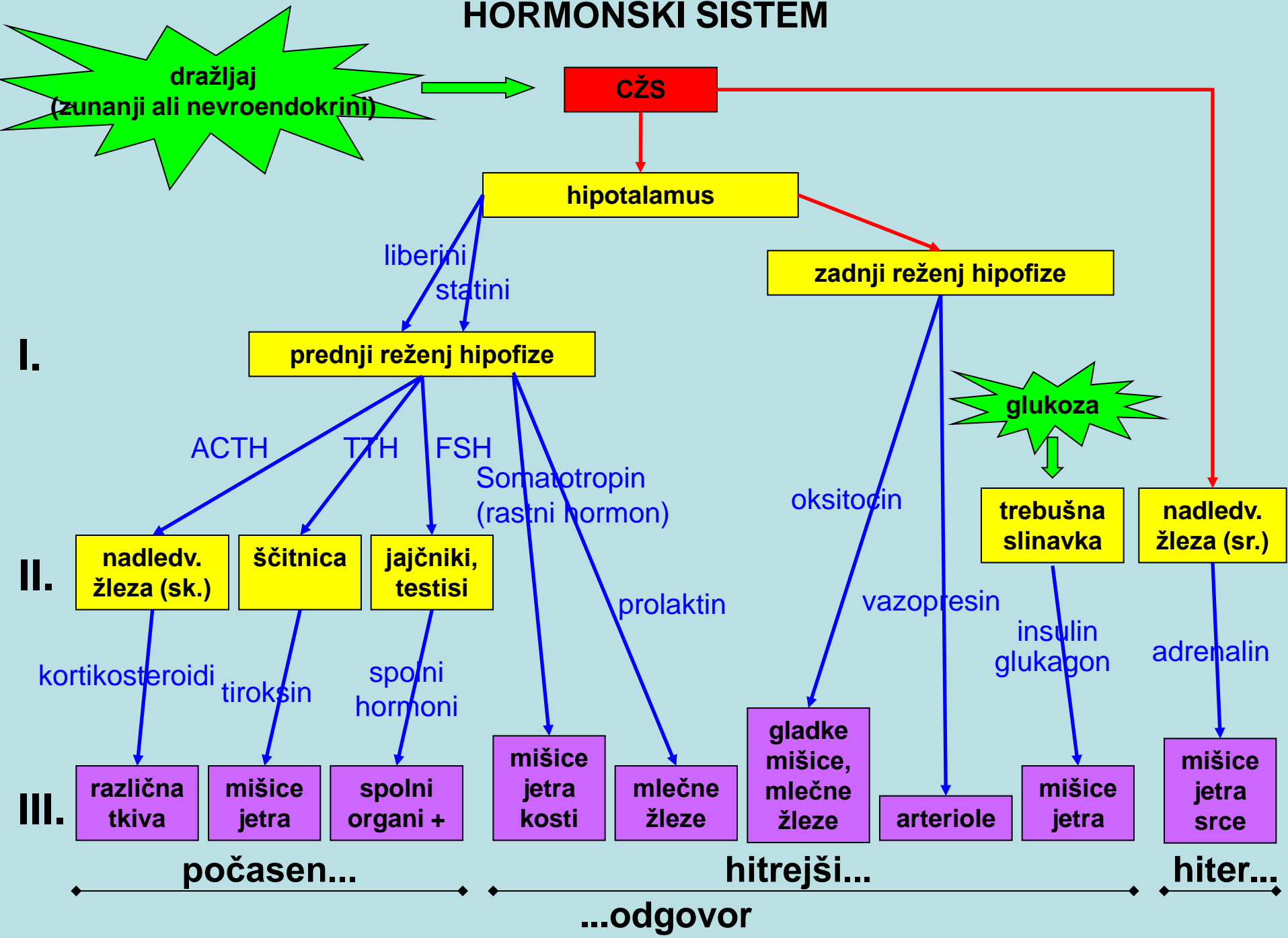


**Hormona ščitnice** tiroksin (tetrajodtironin) in trijodtironin sta derivata tirozina. Uravnavata bazalni metabolizem (hiper- in hipotirotsiki).



Trijodtironin in **tiroksin** (tetrajodtironin)

# HORMONSKI SISTEM



# Poznamo še številne druge derivate AK:

Porfirini (hem in njegovi derivati) v:

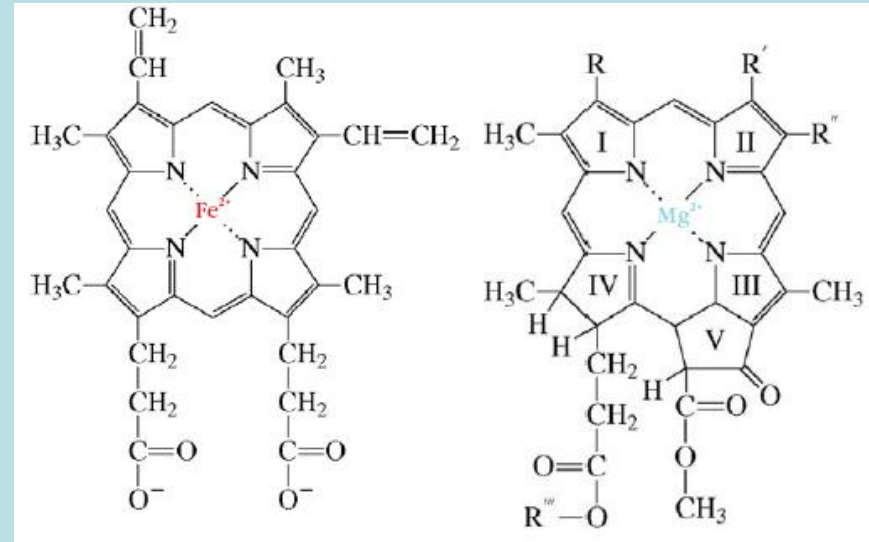
- hemoglobinu
- fotosintetskem centru
- citokromih

Poliamini (spermin, spermidin):

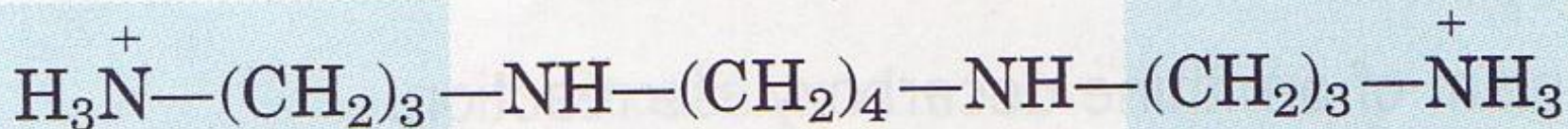
- vključeni so v 'zvijanje' DNA in druge procese

Signalne molekule (NO nastaja iz Arg)

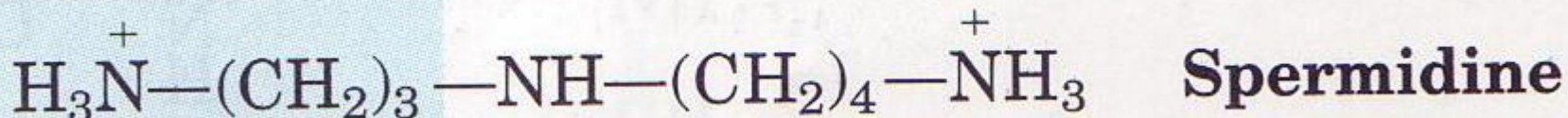
Številne spojine v rastlinah (avksini, lignin, barvila)



## Metionin in ornitin sta izhodni spojini za sintezo poliaminov:



**Spermine**



Poliamini so pri fiziološkem pH pozitivno nabiti. Vežejo se na DNA (elektrostatska interakcija z negativnim nabojem) in jo stabilizirajo. V celicah so prisotni v skoraj mM koncentraciji in so nujni za celično rast, transkripcijo in translacijo, prenos signalov, stabilizacijo membran, itd. Njihova funkcija je še slabo poznana.

# Kaj smo se danes (na)učili:

Iz AK nastanejo številne fiziološko pomembne spojine

## PEPTIDI:

- peptidni hormoni
- peptidni nevrotansmitorji
- endorfini in enkefalini
- peptidni antibiotiki
- peptidni toksini
- drugi

## DERIVATI AK:

- biogeni amini
- porfirini
- poliamini
- drugi

Hvala za pozornost!