

14. PEPTYDY

Iwona Żak

Peptydy powstają w wyniku połączenia wiązaniem peptydowym (amidowym) dwóch lub więcej aminokwasów. Synteza peptydu biegnie tylko w jednym kierunku.

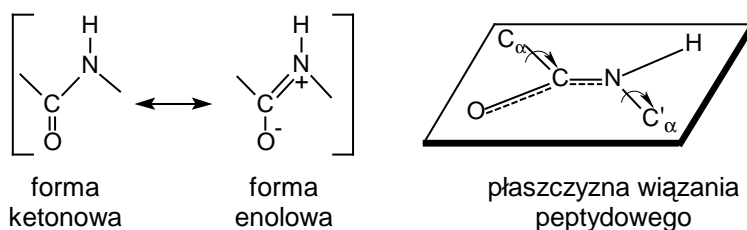
Reakcja kondensacji między grupą α -karboksylową jednego aminokwasu, a grupą α -aminową drugiego dostarcza dipeptydu, w którym oba aminokwasy połączone są wiązaniem peptydowym. Dipeptyd zawiera wolną grupę α -aminową i α -karboksylową, dlatego może reagować z grupą aminową kolejnego aminokwasu, tworząc nowe wiązanie peptydowe i przekształcając się w tripeptyd. Tripeptyd nadal zawiera wolną grupę α -aminową i α -karboksylową i może być dalej wydłużany o kolejne reszty aminokwasowe. Długie proste łańcuchy utworzone z reszt aminokwasowych połączonych wiązaniami peptydowymi mogą być oligopeptydami, gdy zawierają do 25 reszt aminokwasowych, lub polipeptydami, gdy zawierają ich ponad 25. Polipeptydy są białkami, gdy mają w swym składzie 100 lub więcej reszt aminokwasowych i których masa cząsteczkowa jest 10 000 Da lub wyższa. Zgodnie z przyjętą konwencją, w każdym zapisie łańcuchów peptydowych wolną grupę aminową umieszcza się po lewej stronie, wolną grupę karboksylową po prawej, natomiast łącznik między resztami aminokwasowymi oznacza wiązanie peptydowe.

Równowaga reakcji kondensacji aminokwasów jest silnie przesunięta w kierunku odwrotnym, dlatego aby nastąpiła synteza wiązań peptydowych wymagana jest znaczna ilość energii swobodnej oraz obecność aktywnych form aminokwasów. Aktywnymi formami aminokwasów, podczas biosyntezy polipeptydów w organizmie, są aminoacylo-tRNA. Większość peptydów występująca w organizmach wyższych powstaje w wyniku kontrolowanego proteolitycznego rozszczepienia dłuższych polipeptydów, które zostały zsyntetyzowane zgodnie z informacją zakodowaną w DNA. Niektóre di- i tripeptydy mogą powstawać w wyniku bezpośrednich połączeń aktywnych pochodnych kwasowych, tak jak to ma miejsce, np. podczas syntezy glutationu (aktywowane ATP: grupa γ -karboksylowa glutamianu i grupa karboksylowa cysteiny). W wyniku bezpośrednich połączeń aminokwasowych powstają u bakterii antybiotyki peptydowe zawierające od 2 do 15 lub więcej reszt aminokwasowych. Proces zachodzi na specyficznym kompleksie en-

zymatycznym, zapewniającym wbudowywanie właściwych aminokwasów, ale nie według reguł kodu genetycznego, co wyjaśnia obecność w nich aminokwasów nietypowych oraz D-aminokwasów.

Peptydy są aminoacylokwasami, dlatego ich nazwy tworzone są z użyciem nazw grup acylowych kończących się na -yl i z nazwy aminokwasu z wolną grupą karboksylową. Przykładowo, gdy dwa aminokwasy, glicyna i alanina, kondensują w podanej kolejności, to dipeptyd nosi nazwę glicyloalanina, natomiast gdy w odwrotnej kolejności, to dipeptyd nosi nazwę alanyloglicyna. Wyższe peptydy i polipeptydy określane są podobnie. Nazwa peptydu lub polipeptydu zawsze zaczyna się nazwą grupy acylowej z wolną grupą aminową (aminokwas N-końcowy), po czym następują nazwy kolejnych reszt aminokwasów, a kończy się nazwą aminokwasu z wolną grupą karboksylową (aminokwas C-końcowy). Uproszczony sposób zapisu aminokwasów wchodzących w skład peptydu lub polipeptydu opiera się na symbolach trójliterowych lub jednoliterowych aminokwasów.

Wiązanie peptydowe występuje w dwóch skrajnych formach tautomerycznych – ketonowej i enolowej – które są strukturami rezonansowymi. Wolna para elektronowa azotu wiązania peptydowego jest zdelokalizowana, w wyniku nakładania się orbitali z grupą karbonylową. To nakładanie orbitali sprawia, że w wiązaniu peptydowym połączenie między atomem węgla i azotu ma charakter częściowo (w ~40%) wiązania podwójnego, o długości krótszej (wynoszącej 0,132 nm) od typowego wiązania pojedynczego, np. między atomem N, a atomem C_{α} , wynoszącej 0,147 nm. Wiązanie peptydowe jest sztywne, wszystkie jego cztery atomy znajdują się w jednej płaszczyźnie. Oba atomy C_{α} , choć znajdują się w płaszczyźnie wiązania peptydowego, są jednak jedynymi miejscami możliwej rotacji wokół ich pojedynczych wiązań (C_{α} -C i N- C'_{α}), dlatego właśnie w tych miejscach łańcuch polipeptydowy może zginać się i zwiijać. Kąty skręcenia, czyli torsyjne, ozna-

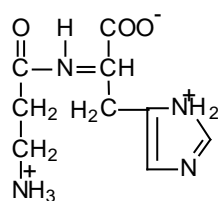


czamy symbolami, mianowicie: symbol ϕ opisuje kąt rotacji wokół pojedynczego wiązania C_{α} -C, natomiast ψ opisuje kąt rotacji wokół pojedynczego wiązania N- C'_{α} . Kąty torsyjne mają bardzo istotny wpływ na kształtowanie konformacji przestrzennej łańcucha polipeptydowego. Gdy ich wartości są znane dla każdej reszty aminokwasowej, można dokładnie zdefiniować konformację przestrzenną łańcucha głównego polipeptydu. Stałość wielkości kątów torsyjnych wzdłuż polipeptydu gwarantuje przyjęcie określonej konformacji przez polipeptyd. Natomiast różne

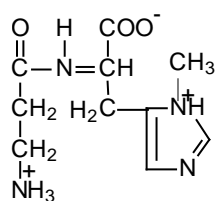
wielkości tych kątów, a także ich zmienność wzdłuż polipeptydu odpowiedzialne są za zmienną i nieregularną konformację łańcucha głównego polipeptydu. Wiązanie peptydowe prawie zawsze występuje w konfiguracji *trans*, czyli wodór grupy aminowej znajduje się w położeniu przeciwnym wobec tlenu grupy karbonylowej.

Oligopeptydy biologicznie aktywne

Ważnymi biologicznie dipeptydami są karnozyna, homokarnozyna i anseryna.



karnozyna



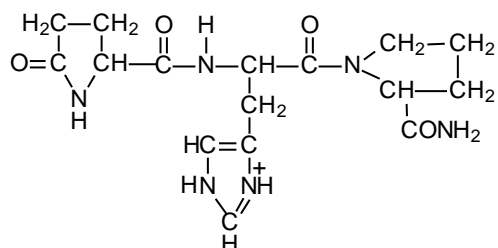
anseryna

Karnozyna, czyli N^α -(β -alanylo)histrydina, w znacznych ilościach występuje w mięśniach szkieletowych wyższych kręgowców i człowieka. Wzmaga aktywność ATP-azy miozynowej oraz chelatuje jony Cu^{+2} i pobudza pobieranie związków miedzi.

Homokarnozyna, czyli (N^α -(4-aminobutyrylo)histrydina, jest dipeptydem ośrodkowego układu nerwowego, występującym w tkance mózgowej, którego funkcja nie jest znana.

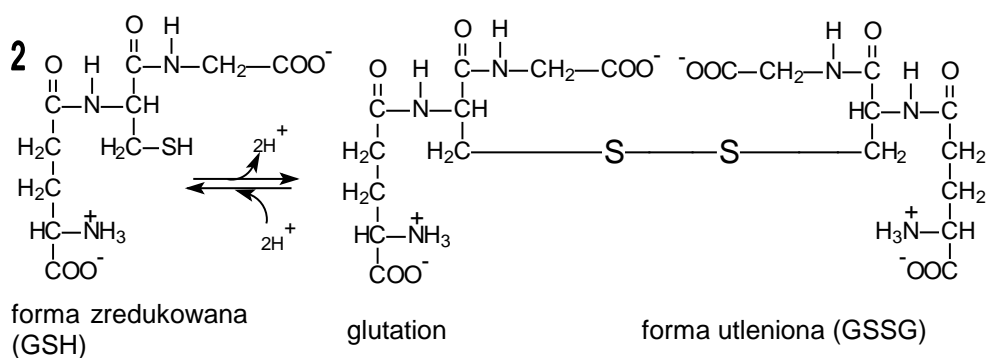
Anseryna, czyli π -metylokarnozyna N^α -(3-aminopropionylo)- π -metylohistrydina, występuje w mięśniach szkieletowych wyższych kręgowców, które odznaczają się szybką czynnością skurczową, np. mięśnie kończyn królika lub mięśnie piersiowe ptaków. Anseryny brak w mięśniach człowieka. U niższych kręgowców, np. u ryb kostnoszkieletowych występuje ona w znacznych ilościach, w porównaniu ze śladową ilością karnozyny.

Biologicznie aktywnym tripeptydem jest **tyreoliberyna**, czyli pobudzający czynnik produkowany przez podwzgórze. Tyreoliberyna (piroglutamylhistrydylprolinamid) pobudza uwalnianie tyreotropiny przez przedni płat przysadki.



Czynnik uwalniający tyreotropinę (tyreoliberyna)

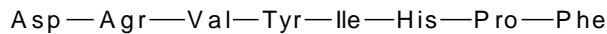
Tripeptydem pełniącym rolę biologicznego układu redoks jest **glutation**, czyli γ -glutamylcysteinylglicyna. W komórkach znajduje się w dużych ilościach, rzędu 5 mM, gdzie występuje w dwóch formach, utlenionej i zredukowanej, stanowiąc bufor hydrosulfidowy. Formy zredukowanej zazwyczaj jest około 500 razy więcej niż utlenionej.



Glutation pełni rolę odtruwającą, ponieważ jest przeciwutleniaczem, który reaguje z nadtlenkiem wodoru i nadtlenkami organicznymi, unieszkodliwiając te uboczne i toksyczne produkty metabolizmu.

Enkefalina metioninowa i enkefalina leucynowa są pentapeptydami (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met[lub Leu]), które wraz z grupą polipeptydów składających się z 20–30 reszt aminokwasowych, zwanych **endorfinami** (α -, β - i γ -), stanowią naturalne peptydy opioidowe, przeciwbólowe, o działaniu podobnym do morfiny, ale silniejsze od niej 18–20-krotnie.

Aktywnym biologicznie oktapeptydem jest **angiotensyna II** (hipertensyna), która powstaje z osoczowego angiotensynogenu pod wpływem reniny wytwarzanej w nerkach, a następnie pod wpływem działania enzymu konwertującego. Skutkiem działania reniny na angiotensynogen jest powstanie decapeptydu, angiotensyna I, z której ostatecznie powstaje angiotensyna II pod wpływem enzymu konwertującego.



angiotensyna II

Angiotensyna II zwęża naczynia krwionośne i jest najsilniejszym czynnikiem podwyższającym ciśnienie krwi. Pobudza korę nadnerczy do syntezy aldosteronu, który zwiększa resorpcję zwrotną jonów Na^+ w nerkach, przeciwdziałając ich utracie wraz z moczem.

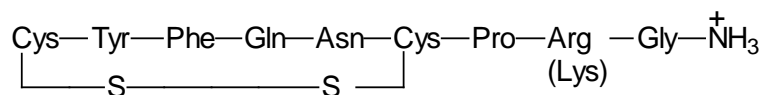
Bradykinina to nonapeptyd, który rozszerza naczynia krwionośne i obniża ciśnienie krwi, zatem działa antagonistycznie do angiotensyny II. Odpowiedzialna jest również za uczucie bólu, który towarzyszy uszkodzeniu (zranieniu) skóry. Bradykinina stanowi typową kininę powstającą ze specjalnych białek, kininogennów, należących do α_2 -globulin osocza pod wpływem swoistych enzymów proteolitycznych, zwanych kalikreinami.



bradykinina

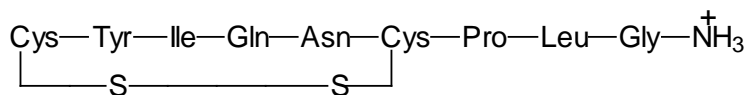
Nonapeptydami wykazującymi aktywność hormonów klasycznych są **wazopresyna i oksytocyna**, produkowane w podwzgórzu, a magazynowane w tylnym płacie przysadki mózgowej. Mają prawie identyczną sekwencję aminokwasową, różnią się jedynie dwoma aminokwasami, dlatego hormony te wywołują pewne wspólne efekty biologiczne.

Wazopresyna (hormon antydiuretyczny, ADH) zwiększa wchłanianie zwrotne wody w dystalnych kanalikach nerkowych. Niedobór ADH prowadzi do moczówki prostej.



wazopresyna

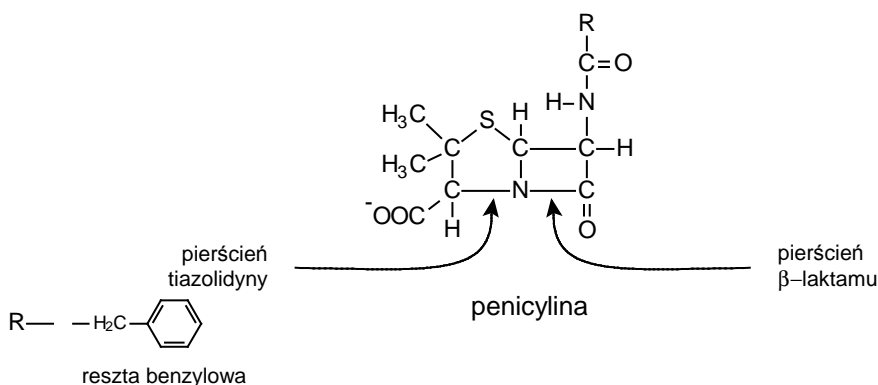
Oksytocyna stymuluje skurcze mięśni gładkich macicy i gruczołu sutkowego.



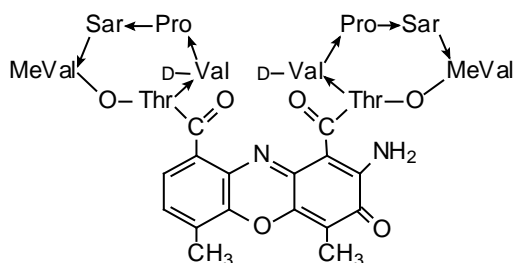
oksytocyna

Niektóre peptydy wykazują aktywność biologiczną antybiotyków. Antybiotyki peptydowe mają bardzo charakterystyczną cykliczną strukturę i mogą zawierać D-aminokwasy.

Penicylina jest produkowana przez pleśń *Penicillium*, gdzie powstaje z waliny i cysteiny, które tworzą czteroczłonowy pierścień β -laktamowy i pierścień tiazolidynowy. Do pierścienia β -laktamowego przyłączana jest wiązaniem peptydowym zmienna grupa kwasowa (R), która może być różna i przez to różne są rodzaje penicylin, np. w benzylopenicylinie jest nią grupa benzylova. Penicylina, poprzez reaktywny pierścień β -laktamowy zawierający wiązanie peptydowe, nieodwracalnie hamuje transpeptydazę glikopeptydową – kluczowy enzym w syntezie ścian komórek bakterii.



Aktynomycyna D pochodzi ze szczepu *Streptomyces*, w swej strukturze zawiera grupę barwnikową (kwas fenoksazonodikarboksylova), która połączona jest wiązaniem peptydowym z dwoma pentapeptydami. Końcowe grupy karboksylowe obu pentapeptydów tworzą makrocykliczne pierścienie laktonowe. W pentapeptydach tych występuje D-walina. Aktynomycyna D jest specyficznym inhibitorem syntezy RNA, czyli transkrypcji zarówno w komórkach prokariotycznych, jak i eukariotycznych, dlatego często jest wykorzystywana w badaniach biochemicznych. Aktynomycyna D wiąże się specyficznie z dwuniciowym DNA, uniemożliwiając jego użycie jako matrycy w syntezie RNA. Obniżenie stężenia mRNA

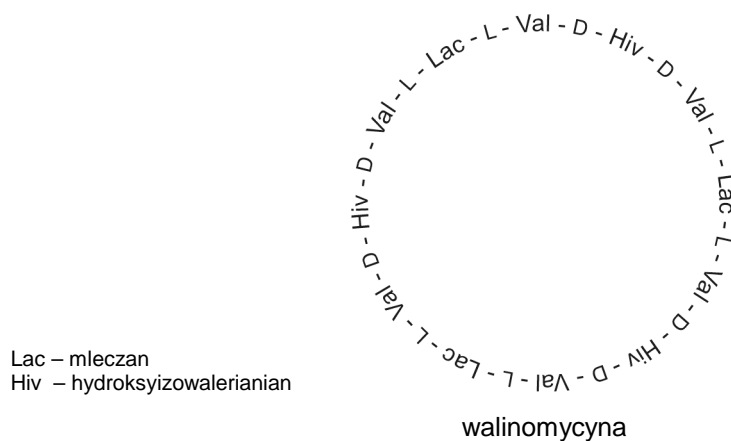


Sar - sarkozyna
MeVal - N-metylowalina Val

aktynomycyna D

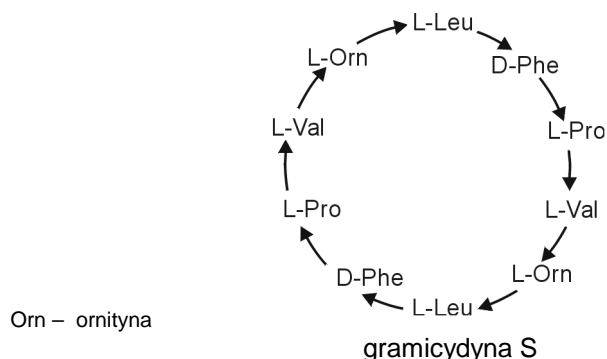
proceeds to inhibition of protein synthesis. The phenoxazone ring of actinomycin D intercalates, that is, it fits between the GC base pairs in double-stranded DNA, while cyclic polypeptides protrude one above and one below the phenoxazone ring. The symmetry of actinomycin D precisely corresponds to the symmetry of the GC base sequence. Moreover, actinomycin D has a cytostatic effect, that is, it inhibits cell division, in particular of rapidly dividing cells, for which it has found application in the treatment of certain tumors.

Walinomycyna has a cyclic structure, formed from amino acids and hydroxy acids linked by ester and peptide bonds. It consists of a threefold repeated element. The structure of this repeating element is

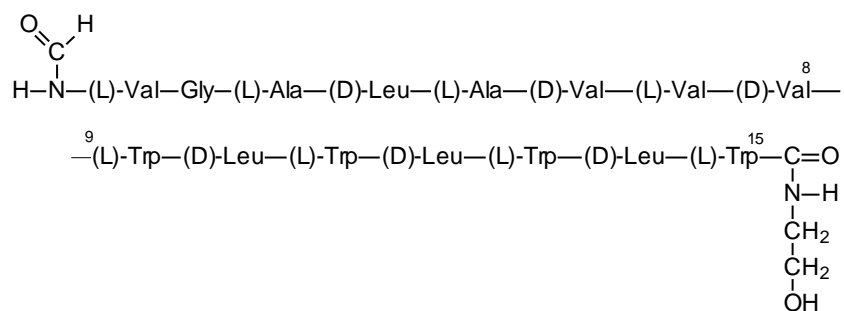


of the element are the residues L-lactate (Lac), L-valine, D-hydroxyisovalerianate (Hiv) and D-valine. Valinomycin is a carrier ionophore antibiotic, under the influence of which biological membranes become permeable to K^+ ions. Organisms under the influence of ionophore antibiotics are deprived of the ability to control the exchange of components with the environment. Valinomycin binds K^+ ions coordinately with six oxygen atoms of the valine residues in the central space of the molecule and as a carrier carries them to the other side of the membrane.

Gramicydyna S is a cyclic dodecapeptide, in the structure of which there are two residues of D-phenylalanine.



Gramicydyna A jest również polipeptydowym antybiotykiem jonoforowym, zbudowanym z 15 naprzemiennie występujących reszt L- i D-aminokwasowych, który na N-końcu ma grupę formylową. Przyjmuje strukturę β -helisy.



gramicydyna A

Poprzez N-formylowe końce dwa takie polipeptydy łączą się, tworząc dimeryczny, funkcjonalny kanał jonowy dla kationów jednowartościowych (np. Na^+), lecz nie dla dwuwartościowych. Kanał ten spontanicznie otwiera się i zamyka, przepuszczając w ciągu sekundy ponad 10^7 kationów. Por tego kanału wyścielony jest polarnymi grupami karbonyłowymi peptydu, a hydrofobowe łańcuchy boczne ustawione są na obwodzie kanału. Ułożenie to umożliwiają zestawione naprzemiennie reszty L- i D-aminokwasowe.