

Aminokyseliny

© Biochemický ústav LF MU (J.D.) 2013

- Výslovnost a etymologie aminokyselin
- Chiralita aminokyselin
- Charakter vedlejšího řetězce a důsledky z toho plynoucí
- Acidobazické vlastnosti aminokyselin
- Hlavní biochemické přeměny aminokyselin
- Nekódované aminokyseliny (příklady)

Výslovnost

- výslovnost přípony *-nin* je tvrdá [nyn]
- **česky:** alanin [alanyn]
- **anglicky:** alanine [æləny:n]
- stejně i v jiných názvech se stejnou příponou:
threonin, arginin, adenin, guanin,
chinin, serotonin, kreatinin ...



Jazyková poznámka: Původ názvů aminokyselin

Aminokyselina	Původ názvu
alanin	složenina z <u>al</u> dehyd ky <u>an</u> hydr <u>in</u> (substrát syntézy)
arginin	arginin nitrát připomíná stříbro, lat. <i>argentum</i>
asparagin	poprvé izolován z chřestu, lat. <i>asparagus</i>
asparagová kys.	od asparaginu (produkt hydrolýzy)
cystin	poprvé izol. z moč. kamene, řec. <i>cystis</i> (moč. měchýř)
cystein	od cystinu (produkt hydrogenace)
fenylalanin	<u>fenyl</u> derivát alaninu
glutamin	poprvé izolován z rostlinného proteinu <i>glutenu</i>
glutamová kys.	od glutaminu (produkt hydrolýzy)
glycin	má sladkou chuť, řec. <i>glykos</i>

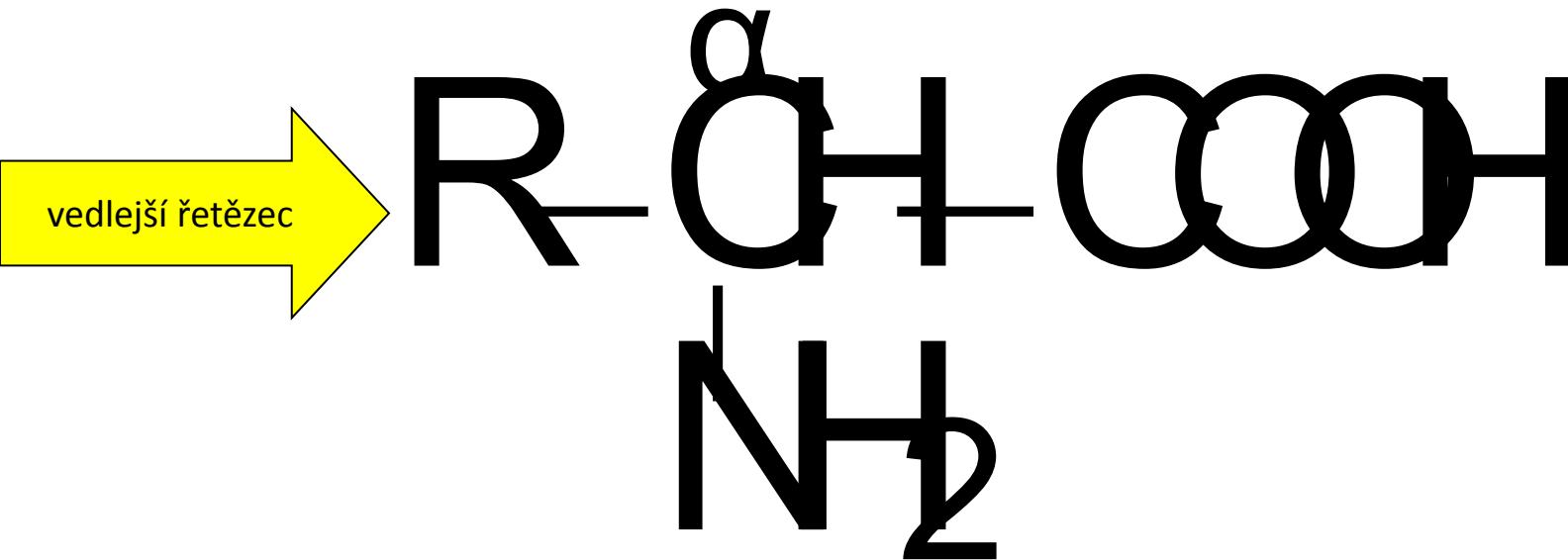
Jazyková poznámka: Původ názvů aminokyselin

Aminokys.	Původ názvu
histidin	z řec. <i>histos</i> (tkáň)
leucin	tvorí bílé krystalky, řec. <i>leukos</i> (bílý)
isoleucin	<u>isomer</u> leucinu
lysin	objeven při hydrolyze kaseinu, z řec. <i>lysis</i>
methionin	obsahuje <u>methyl</u> na atomu síry, řec. <i>theion</i>
prolin	obsahuje heterocyklus <u>pyrrolidin</u>
serin	poprvé izolován z hedvábí, lat. <i>sericum</i>
taurin	poprvé izolován ze žluče býka, lat. <i>taurus</i> , nestandardní AK
threonin	má podobnou konfiguraci jako monosacharid <i>threosa</i>
tryptofan	objeven při štěpení trypsinem, řec. <i>tryptic</i> + <i>phane</i> (objev)
tyrosin	poprvé izolován ze sýru, řec. <i>tyros</i>
valin	podle kys. valerové, izolované z <i>Valeriana officinalis</i>

Aminokyseliny podle různých hledisek

Poloha -NH₂ skupiny	α -AK (v proteinech), β -AK (β -alanin, CoA), γ -AK (GABA) ... atd.
Konfigurace na C*	L-aminokyseliny (většina) × D-aminokyseliny (? nejasná funkce)
Acidobazické chování	„amino-kyselé“ (15) × kyselé (2) × bazické (3)
Charakter postr. řetězce	nepolární (9) × polární (6) × ionizovaný (5)
Dostupnost pro člověka	esenciální (9) × semiesenciální (3) × neesenciální (11)
Metabolismus	glukogenní (13) × ketogenní (2) × smíšené (5)
Výskyt v proteinech	proteinogenní (20) × neproteinogenní (např. ornithin, homocystein)

Obecný vzorec α -aminokyseliny



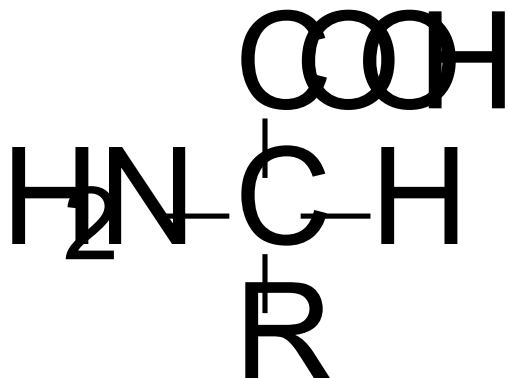
POZOR! α -uhlík je C2

Chiralita aminokyselin

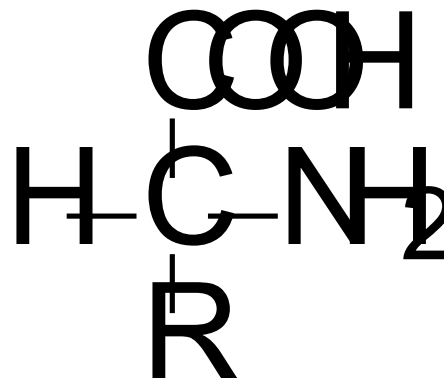
- Většina AK je chirální (jeden C*)
- Pouze glycin je achirální = nemá asymetrický uhlík
- Threonin a isoleucin mají dva C* \Rightarrow 4 izomery
- V lidském těle se vyskytují a jsou biochemicky využitelné jen L-aminokyseliny
- D-aminokyseliny jen zřídka – jejich role nejasná

Fischerova D/L-konvence

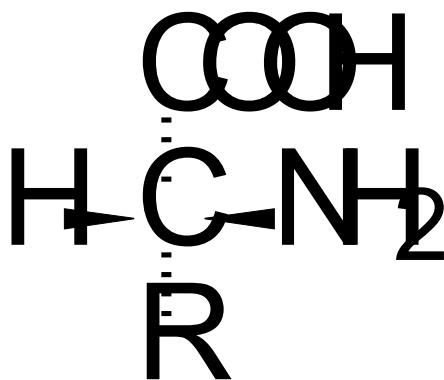
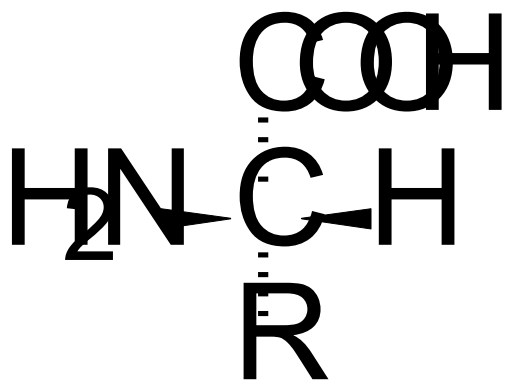
pravidla:
LCH II, s. 12



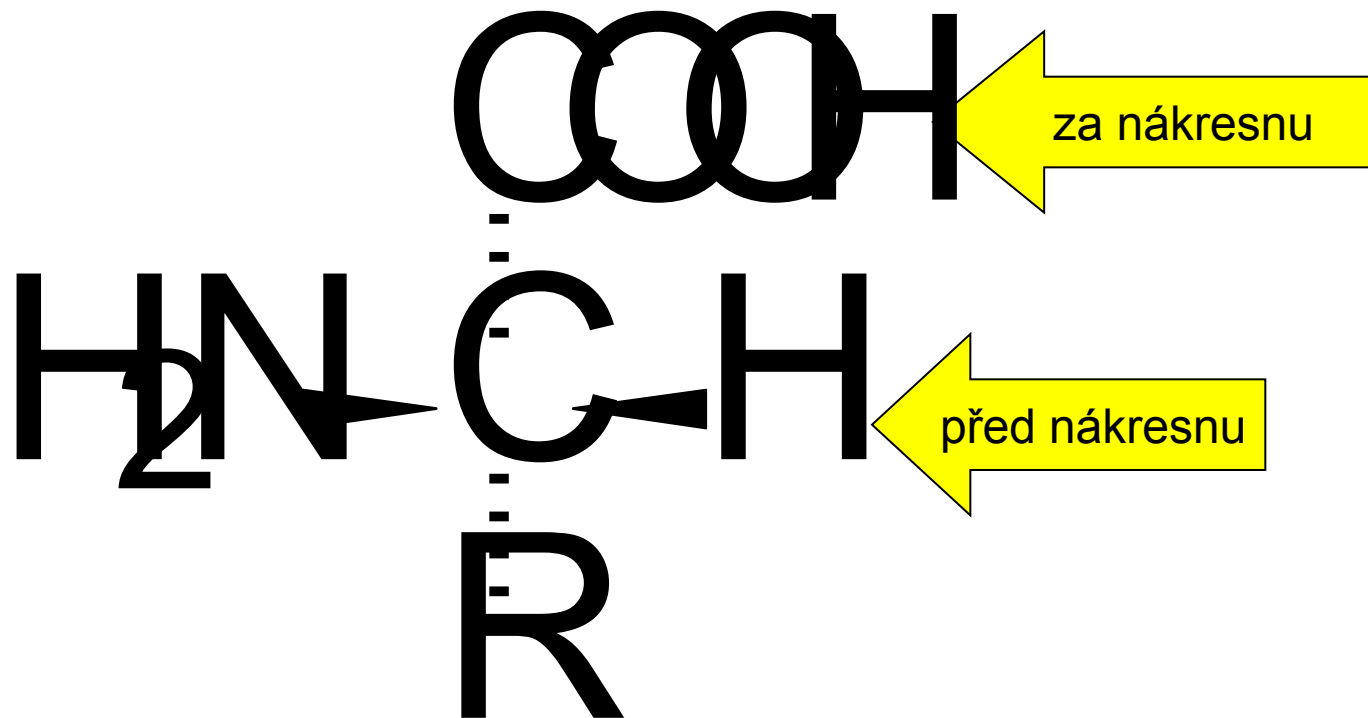
L-aminokyselina



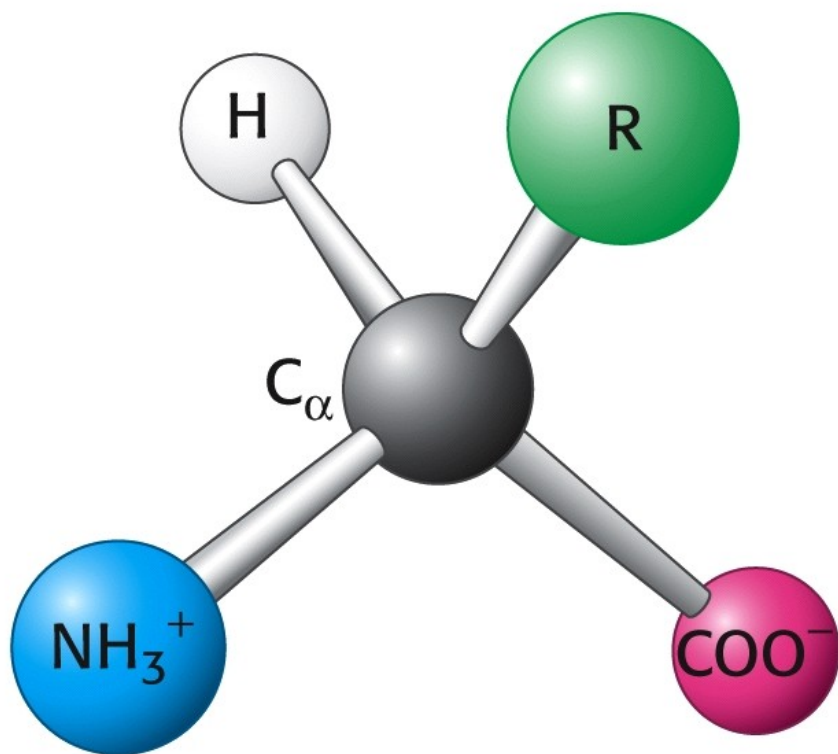
D-aminokyselina



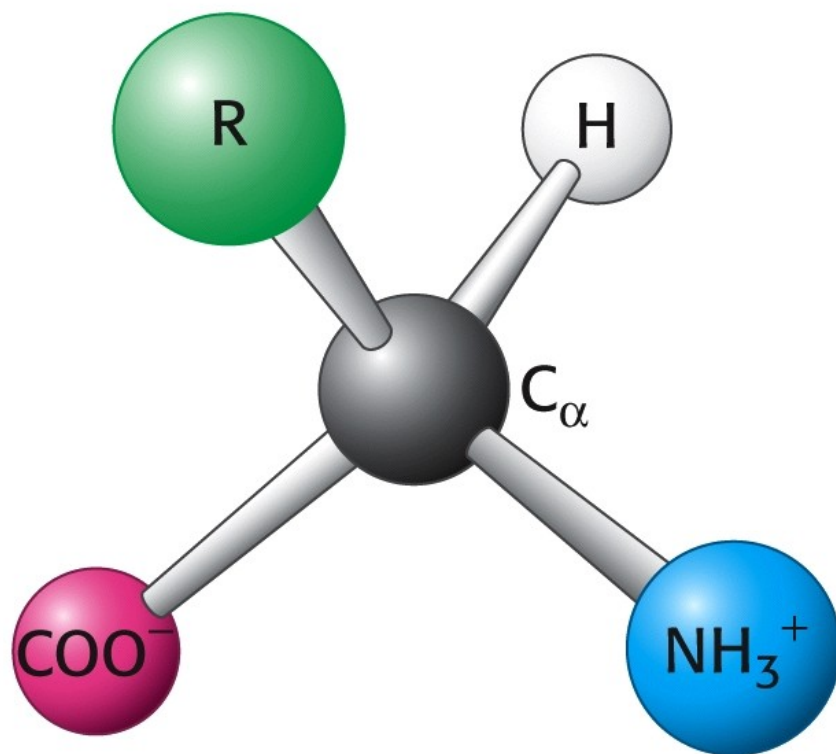
Stereoprojekce



Dvojí pohled na jedno chirální centrum

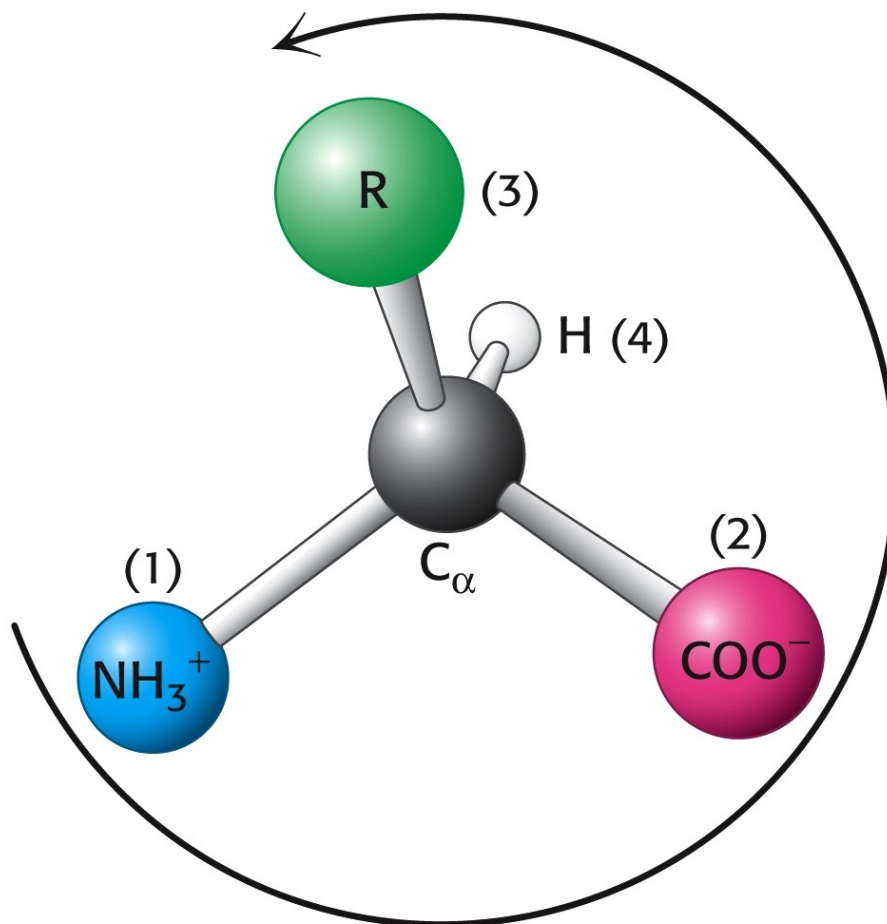


L-forma
S-izomer



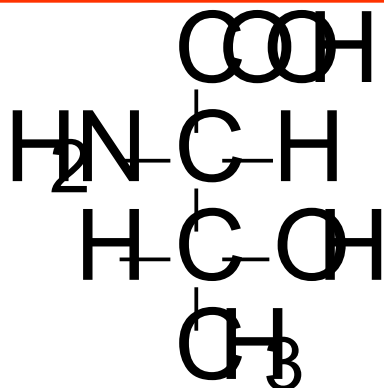
D-forma
R-izomer

R/S-konvence: pořadí substituentů na obvodu volantu

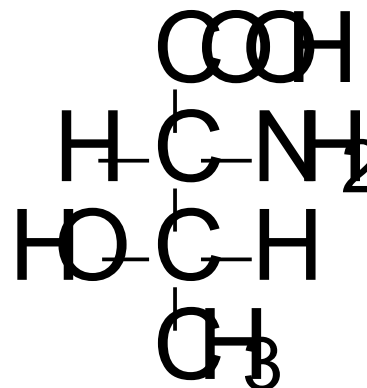


Pořadí 1-2-3 je proti směru hod. ručiček \Rightarrow *S*-konfigurace

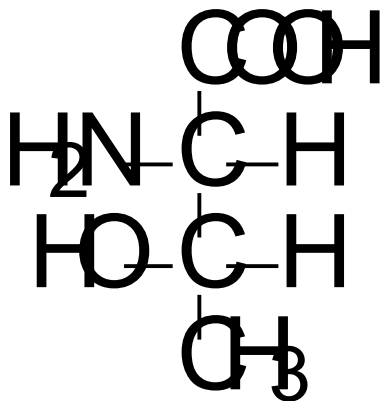
Čtyři izomery threoninu ($2^2 = 4$)



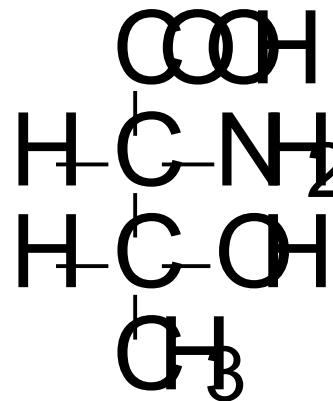
L-threonin



D-threonin

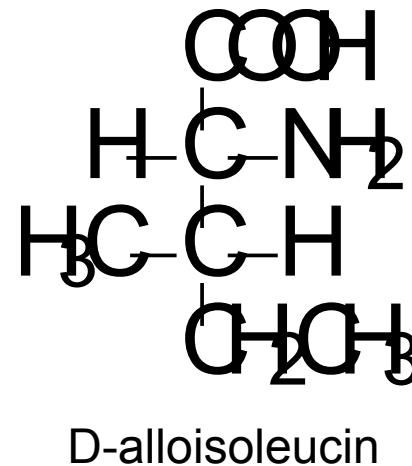
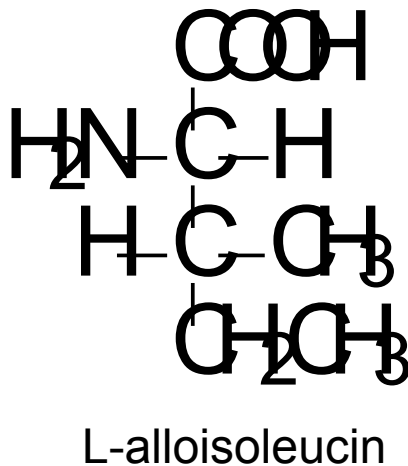
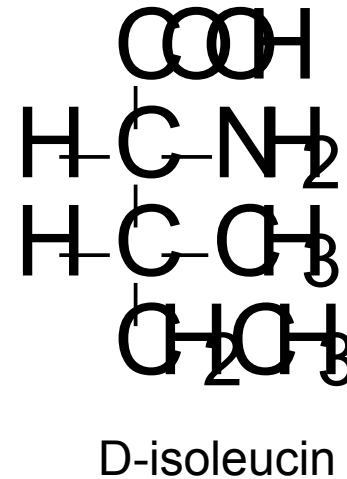
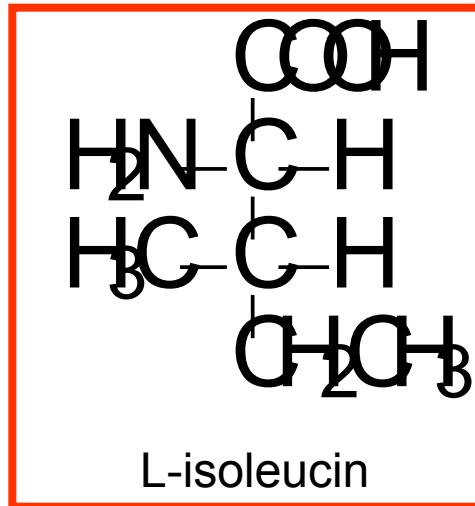


L-allothreonin



D-allothreonin

Čtyři izomery isoleucinu ($2^2 = 4$)



Využití volných L-aminokyselin

- v běžné stravě **nejsou volné** aminokyseliny, jen bílkoviny
- obsah volných L-AK svědčí o rozložení bílkovin
- obsah volných D-AK svědčí o mikrobiální kontaminaci / fermentaci

Komerčně užívané volné L-aminokyseliny:

- glutamát sodný – potravinářské aditivum (E621, MSG)
- arginin – různé přípravky v lékárnách
- rozvětvené AK (BCAA): potravinové doplňky pro sportovce

Infuzní roztoky L-aminokyselin

- Různé směsi, různé poměry, dávkování: 1-2 g/kg/den
- Pro krytí potřeby bílkovin při parenterální výživě, když není možné přijímat potravu ústy
- Při postižení jater – speciální roztoky, nižší obsah dusíku
- Infuze rozvětvených AK mají velmi příznivý léčebný efekt (antikatabolický) – např. při selhávání ledvin

Výskyt D-aminokyselin

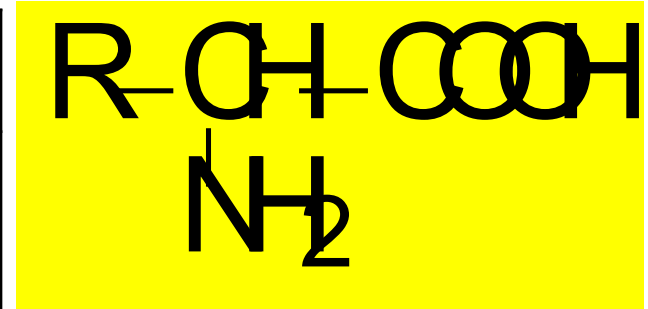
- V buněčných stěnách bakterií
- V metabolických produktech bakterií a plísní (antibiotika často obsahují D-AK)
- Volné D-AK se vyskytují ve fermentovaných nebo mikrobiálně kontaminovaných potravinách
- V lidském těle byly stanoveny v tělesných tekutinách D-aspartát a D-serin
- pravděpodobně mají funkce signálních molekul
- Racemizace L-AK může být příčinou a/nebo indikátorem různých chorob (schizofrenie)

Charakter vedlejšího řetězce (R) rozhoduje o typu nevazebných interakcí v proteinech

Charakter vedlejšího řetězce	Interakce
Nepolární (9)	hydrofobní
Polární (6)	dipól-dipólové vodíkové vazby (5)
Ionizovaný (5)	elektrostatické

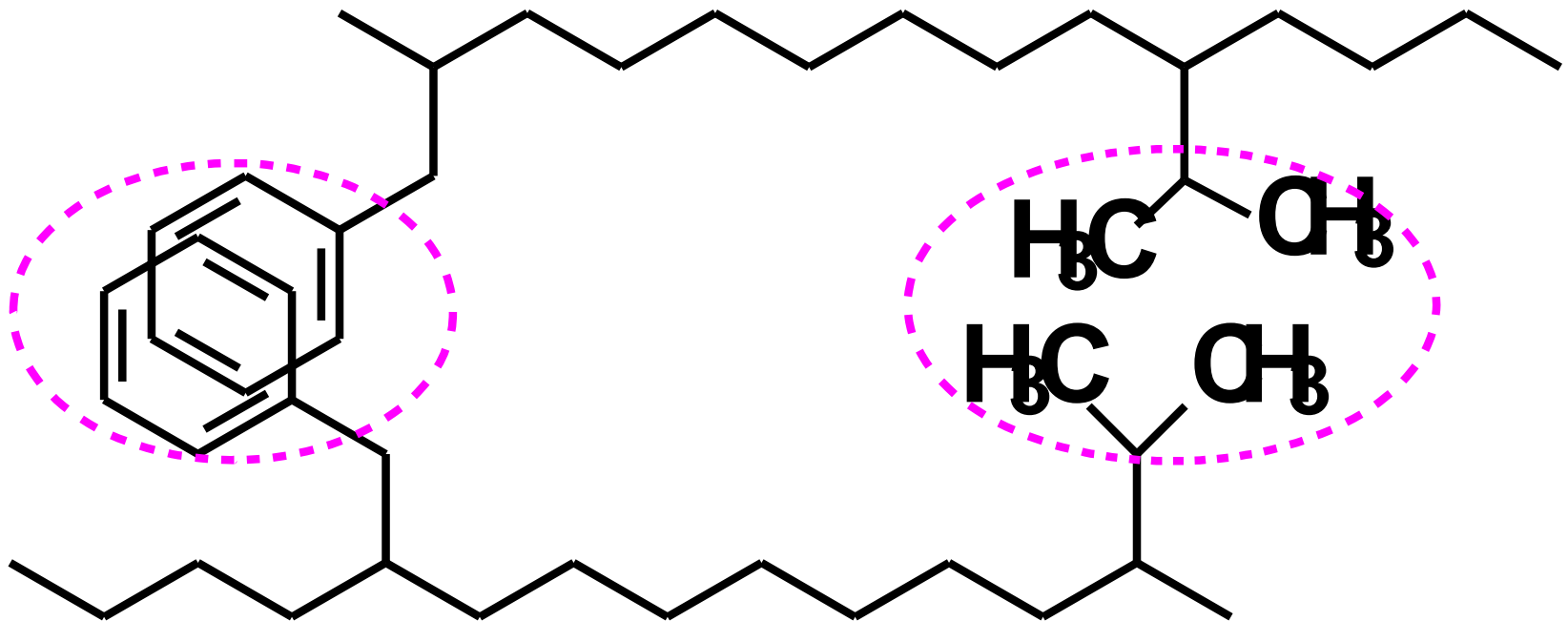
Nepolární skupiny vytvářejí hydrofobní interakce

AK	Nepolární skupina R
Glycin	H
Alanin	methyl
Valin	isopropyl (propan-2-yl)
Leucin	isobutyl (2-methylpropyl)
Isoleucin	isobutyl (1-methylpropyl)
Fenylalanin	fenyl
Prolin	trimethylen (cyklizovaný)
Tryptofan	indolylmethyl
Methionin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ *



* 2-(methylsulfanyl)ethyl

Hydrofobní interakce mezi nepolárními skupinami fenylalaninu a valinu



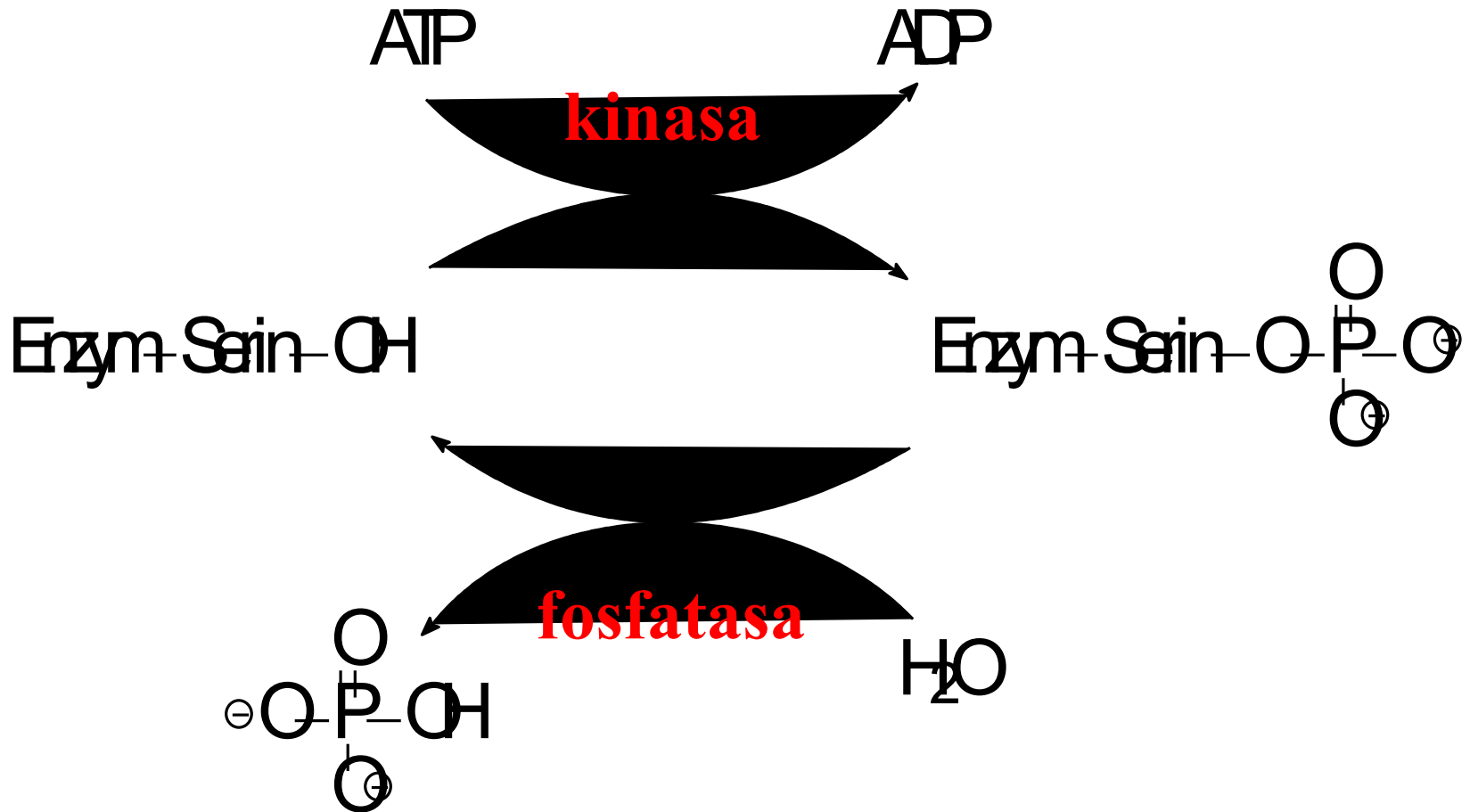
Stabilizují terciární a kvartérní strukturu bílkovin

Aminokyseliny s polárními skupinami

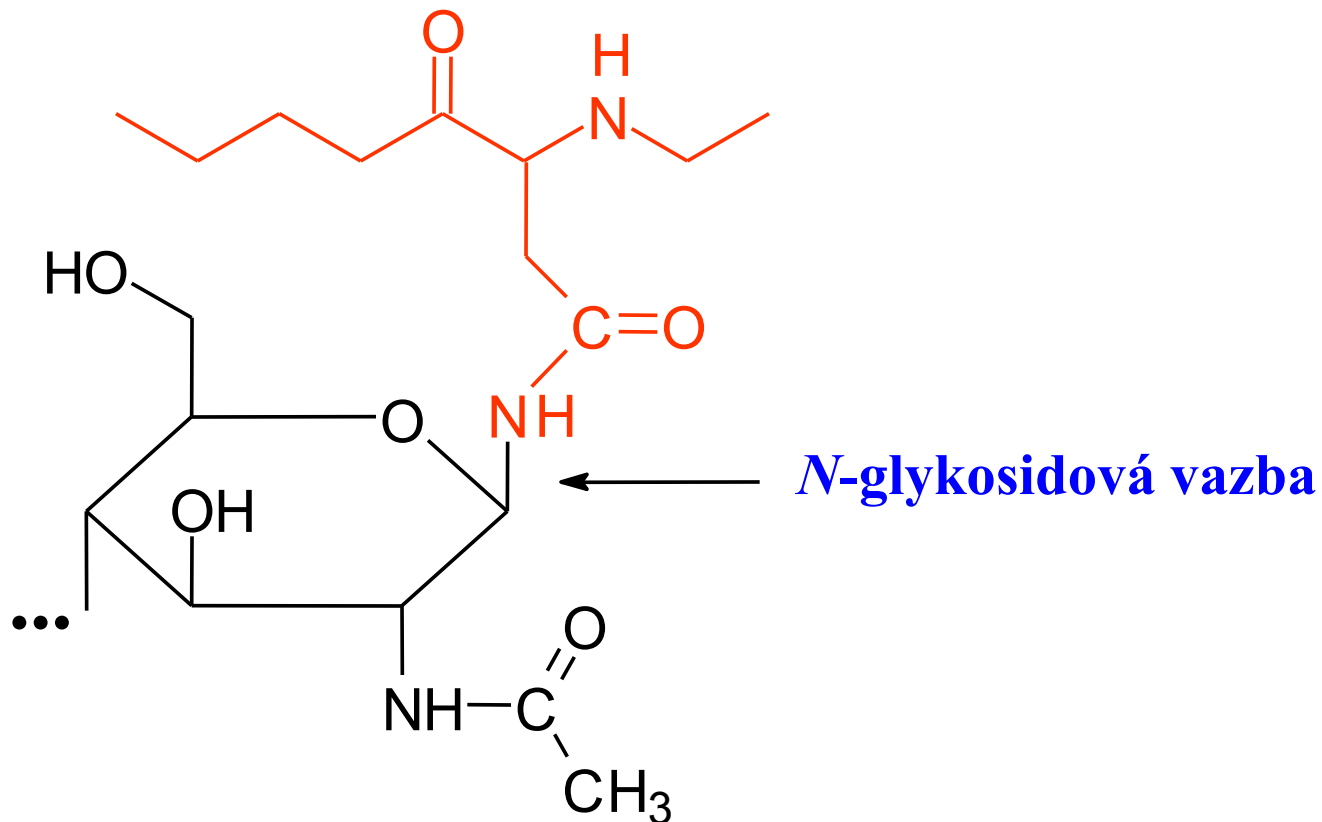
AK	Polární skupina	Funkce skupiny v bílkovině
Ser	alkohol. hydroxyl (-OH)	H-vazby, fosforylace, <i>O</i> -glykosylace, katalýza*
Thr	alkohol. hydroxyl (-OH)	H-vazby, fosforylace, <i>O</i> -glykosylace
Tyr	fenol. hydroxyl (-OH)	H-vazby, fosforylace
Asn	amidová -CO-NH ₂	H-vazby, <i>N</i> -glykosylace (<i>N</i> -glykoproteiny)
Gln	amidová -CO-NH ₂	H-vazby
Cys	-SH (sulfanyl)	disulfidové můstky, nukleofil ⇒ katalýza*

* serinové/cysteinové proteasy

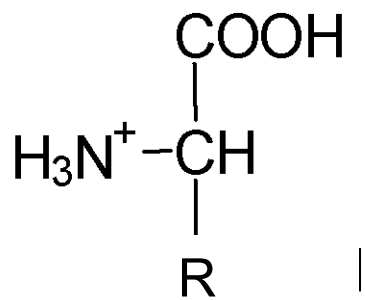
Fosforylace a defosforylace enzymu ovlivňuje jeho aktivitu



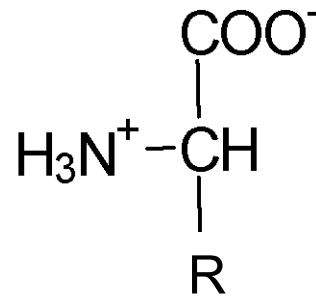
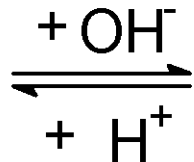
N-glykosidová vazba mezi asparaginem (Asn) a *N*-acetylglukosaminem v *N*-glykoproteinech



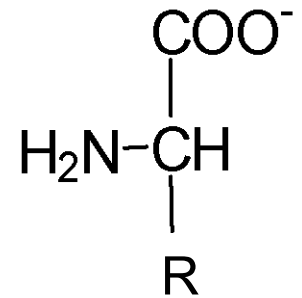
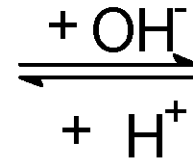
Ionizace aminokyselin závisí na pH



kation



amfion



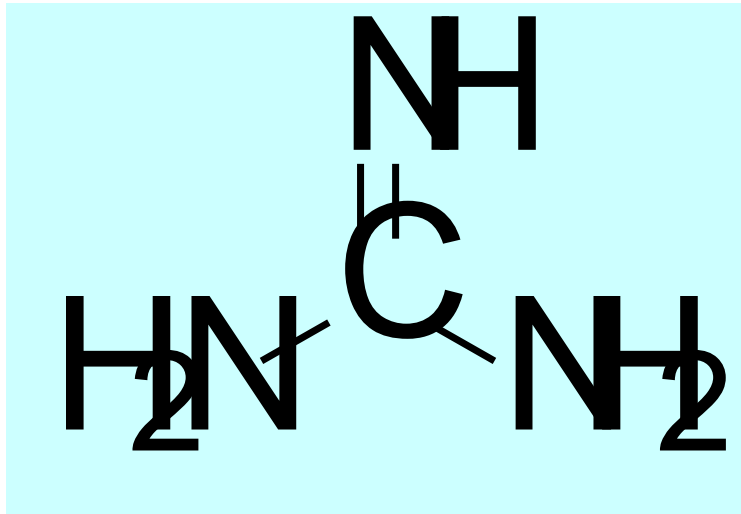
anion

Které aminokyseliny mají při fyziologickém pH 7,40 v postranním řetězci ionizovanou skupinu?

Aminokyseliny s ionizovanými skupinami

AK	Kyselá skupina	pK_A	Disociace	Náboj
			Při pH 7,40	
Asp	β -karboxyl	3,9	(téměř) úplná	záporný
Glu	γ -karboxyl	4,3	(téměř) úplná	záporný
His	imidazolium	6,0	více jak 50 %	kladný
Lys	ϵ -amonium	10,5	(téměř) žádná	kladný
Arg	guanidinium	12,5	(téměř) žádná	kladný

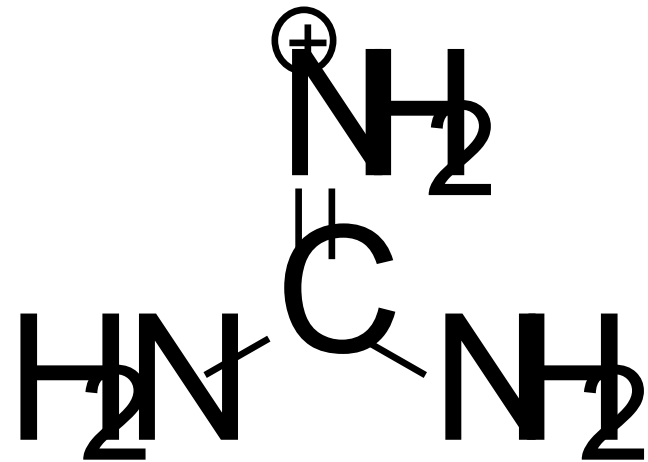
Rozlišujte



guanidin (iminomočovina)

relativně silná báze (iminodusík)

$$pK_B = 1,5$$

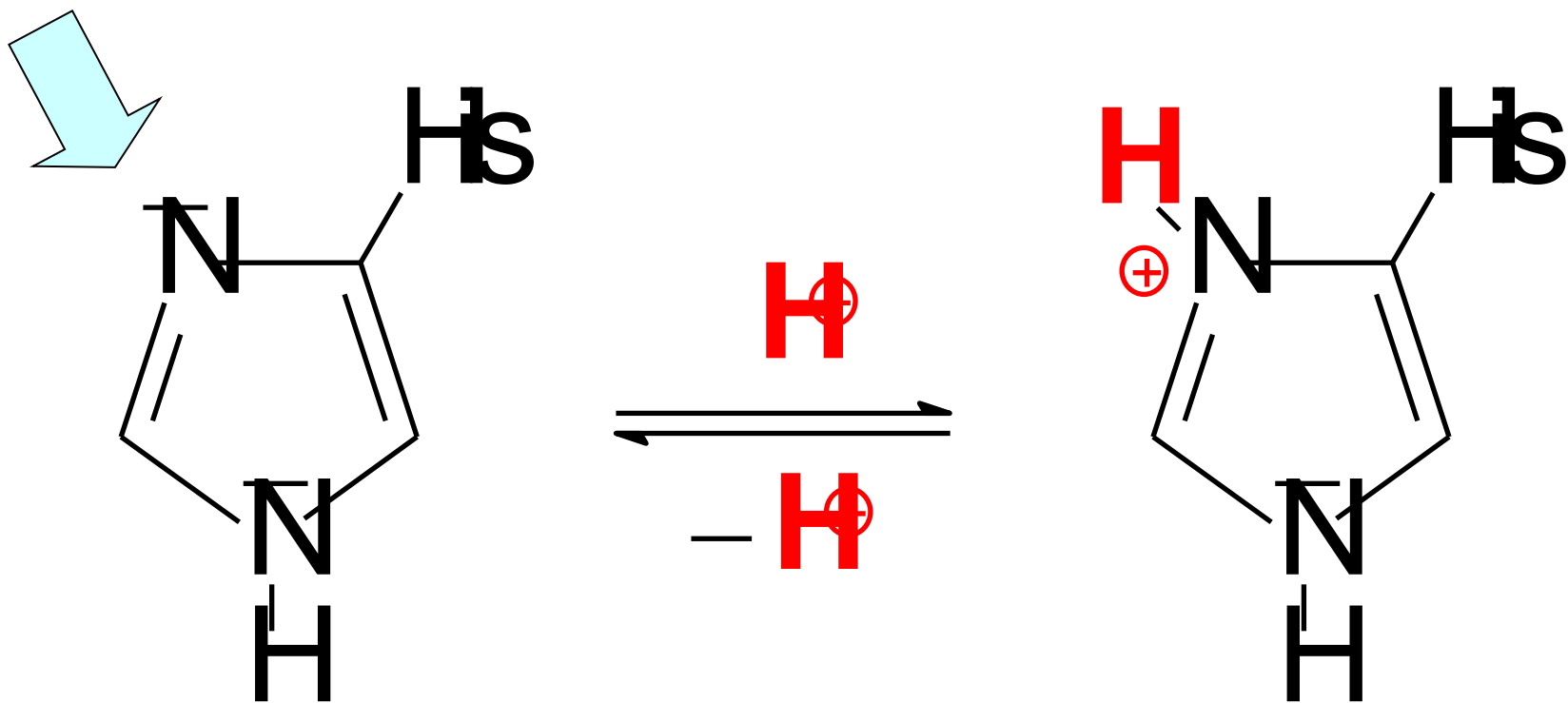


guanidinium

velmi slabá kyselina

$$pK_A = 12,5$$

Histidin podmiňuje pufrační vlastnosti bílkovin

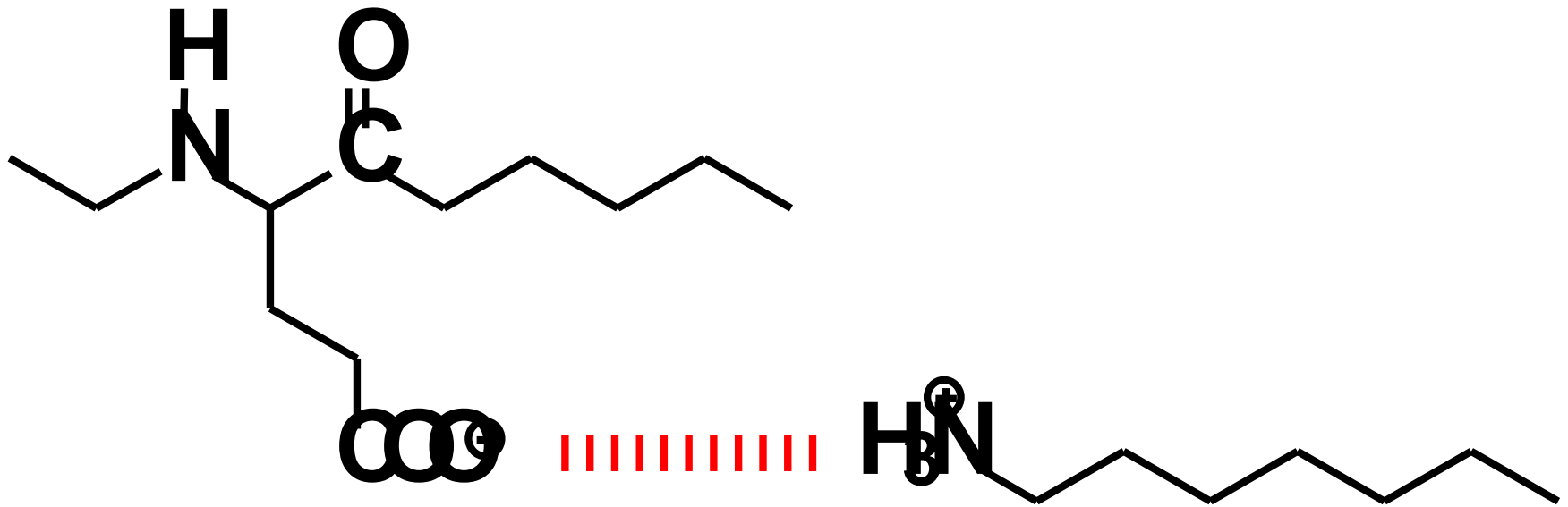


$$\text{p}K_{\text{B}} = 8$$

$$\text{p}K_{\text{A}} (\text{His}) = 6$$

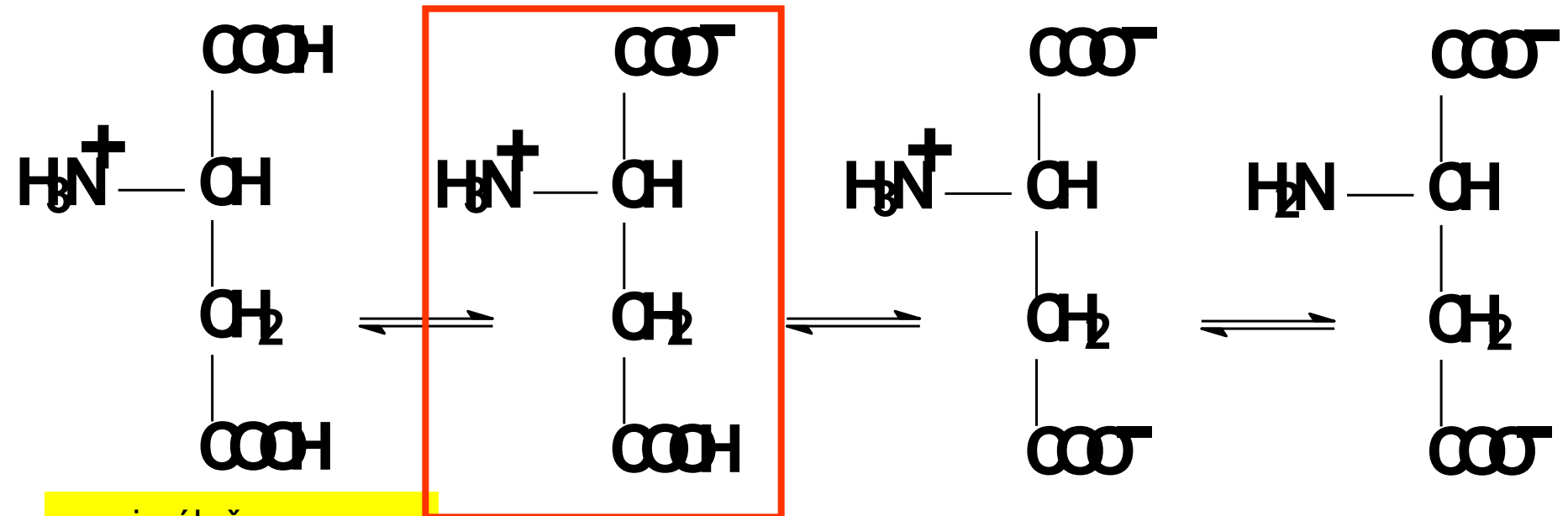
$$\text{p}K_{\text{A}} (\text{His v bílk.}) = 6-8$$

Elektrostatická interakce je přitažlivá interakce mezi kationtem a aniontem



„solný můstek“

Postupná disociace asparagové kyseliny



maximálně
protonizovaná forma

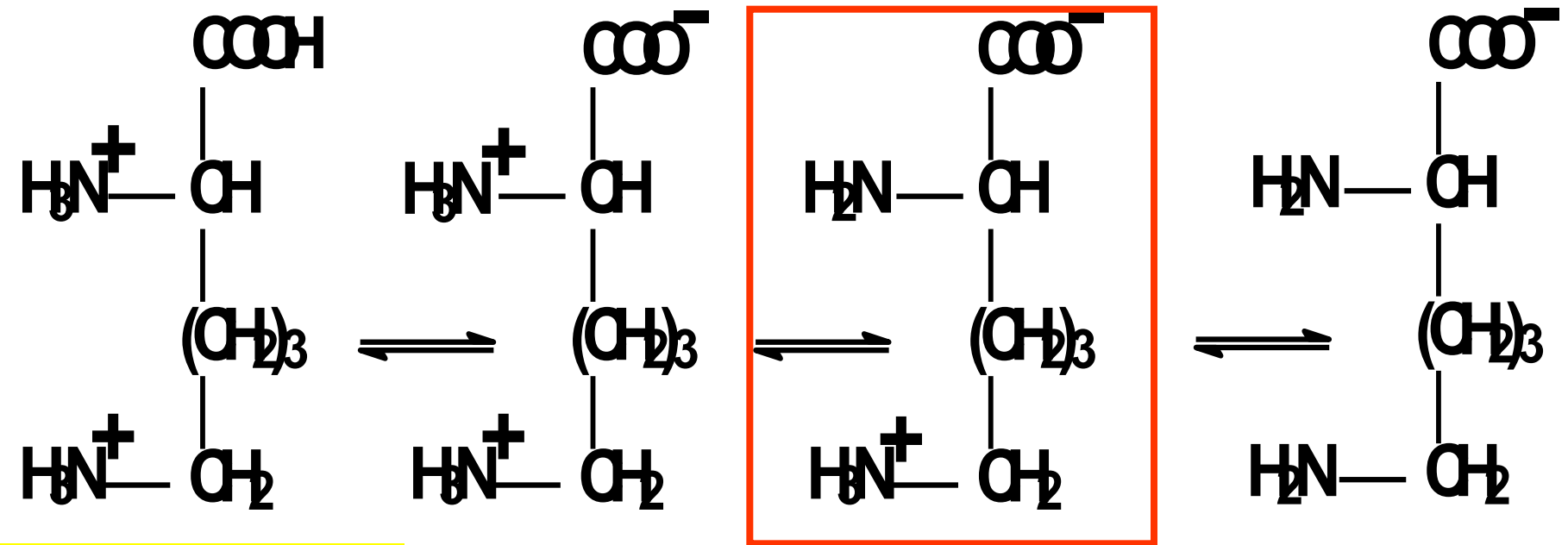
pH

$\text{pK}_{\text{A}1} = 2,19$

$\text{pK}_{\text{A}2} = 3,87$

$\text{pK}_{\text{A}3} = 9,82$

Postupná disociace lysinu



maximálně protonizovaná forma

pH

$\text{pK}_{\text{A}1} = 2,18$ $\text{pK}_{\text{A}2} = 8,93$ $\text{pK}_{\text{A}3} = 10,55$

Isoelektrický bod (pI) je hodnota pH roztoku

aminokyselina/bílkovina za isoelektrického bodu:

- existuje ve formě amfiontu
- má celkový náboj nulový
- nepohybuje se v elektrickém poli
- má nejmenší stabilitu v roztocích

Jak počítat pI ?

Neutrální AK	$pI = \frac{1}{2} (pK_{A1} + pK_{A2})$
Bazické AK	průměr pK <u>obou bazických</u> skupin
Kyselé AK	průměr pK <u>obou kyselých</u> skupin

Jak určit iontovou formu AK

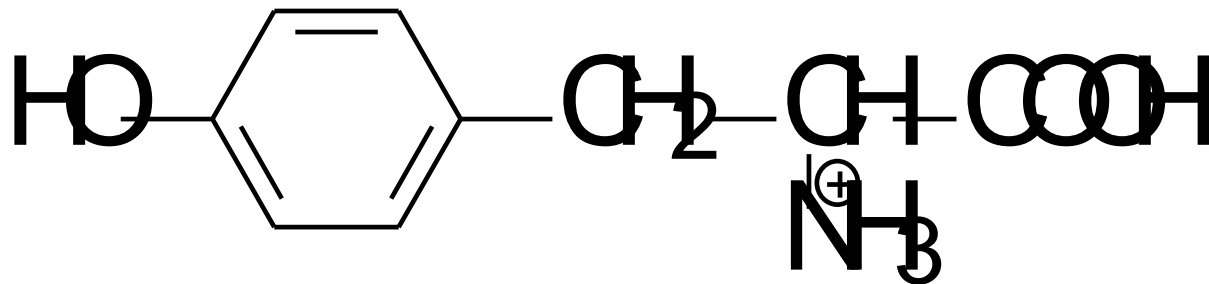


- Nakreslete maximálně protonizovanou formu AK.
- Ke všem kyselým skupinám přiřad'te jejich pK_A hodnoty.
- U každé kyselé skupiny zvlášt' (!) rozhodněte, zda je při daném pH disociovaná či ne.
- Jestliže $pH < pK_A \Rightarrow$ skupina je převážně protonizovaná.
- Jestliže $pH > pK_A \Rightarrow$ skupina je převážně disociovaná.
- Jestliže $pH = pK_A \Rightarrow$ skupina je disociovaná z 50 %.

Jaká je převažující iontová forma tyrosinu při pH 12 ?

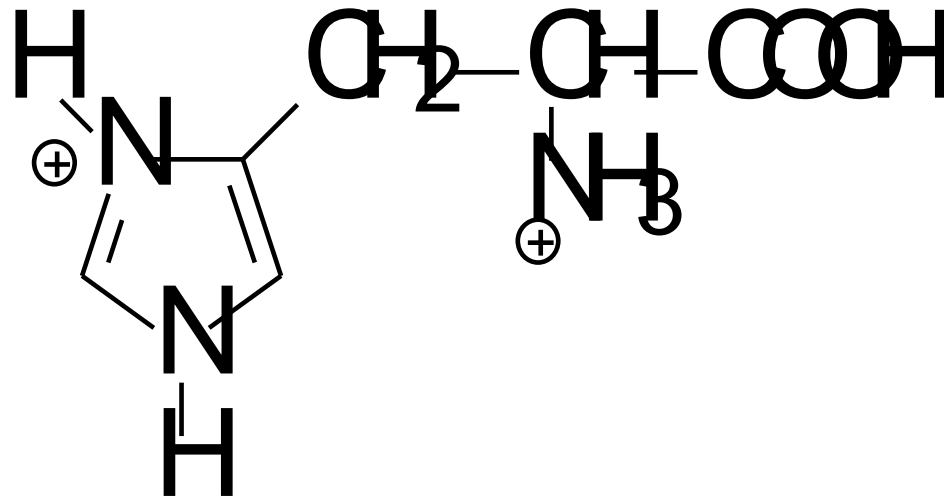
($pK_{A1} = 2,2$ $pK_{A2} = 9,1$ $pK_{A3} = 10,1$)

Maximálně protonizovaná forma:



Jaká je převažující iontová forma histidinu při pH 7,4 ?
($pK_{A1} = 1,7$ $pK_{A2} = 9,2$ $pK_{A3} = 6,0$)

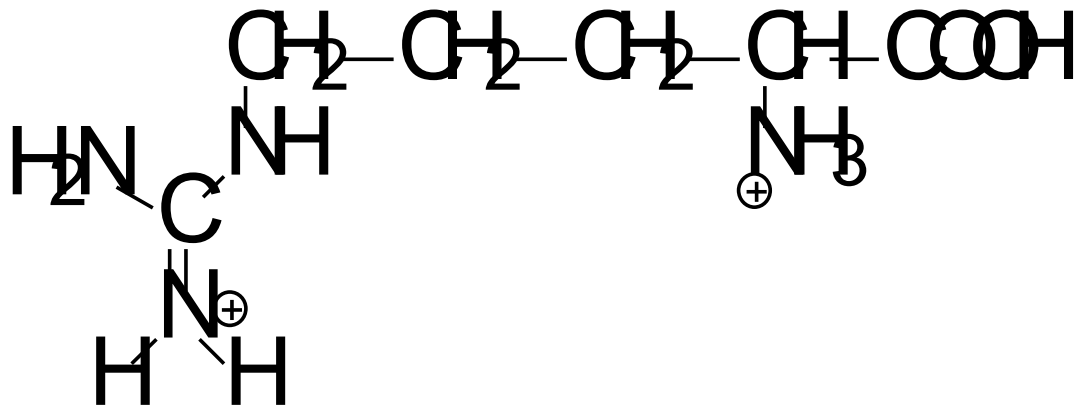
Maximálně protonizovaná forma:



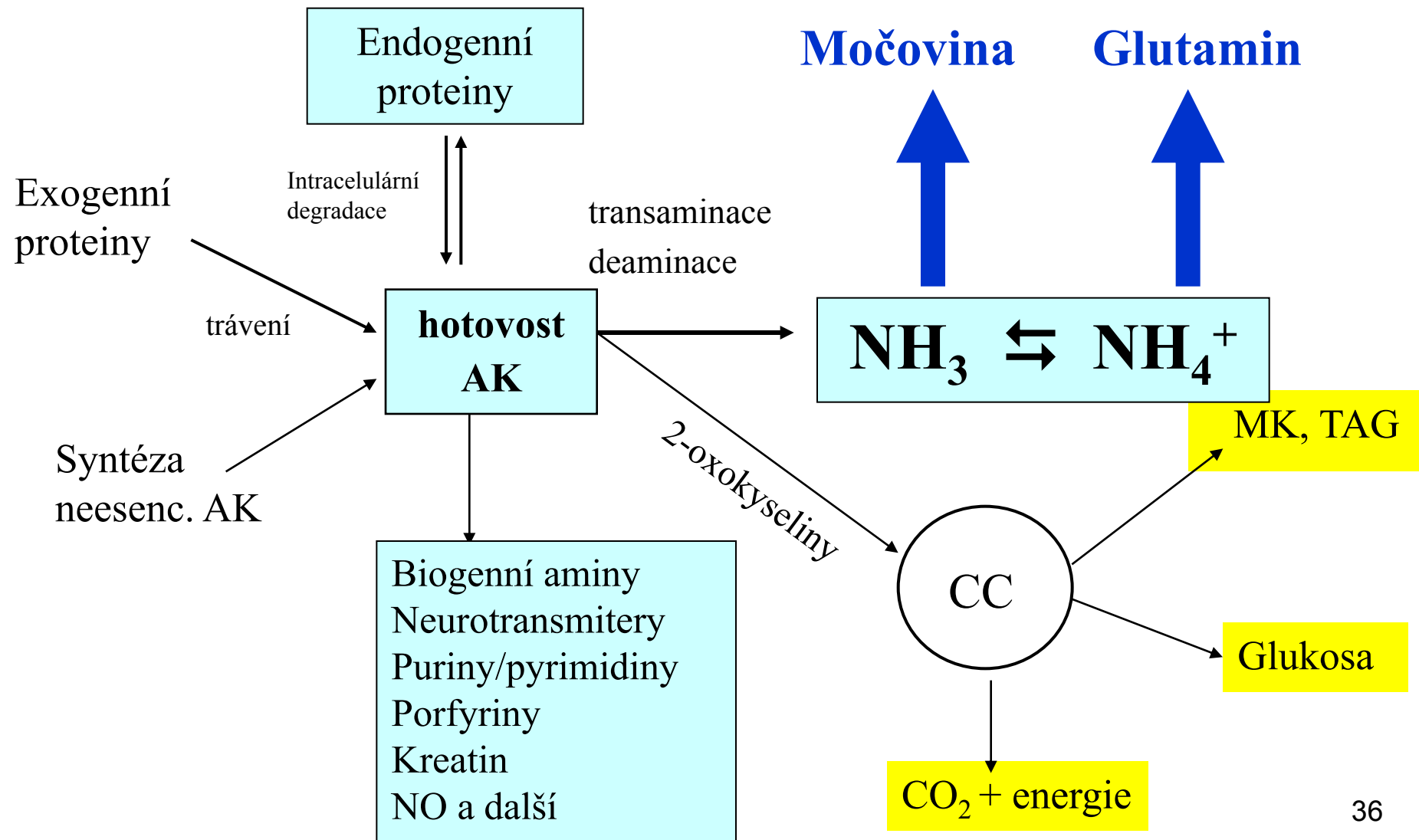
Jaká je převažující iontová forma argininu při pH 4 ?

($pK_{A1} = 2,0$ $pK_{A2} = 9,0$ $pK_{A3} = 12,5$)

Maximálně protonizovaná forma:



Přehled metabolismu aminokyselin (anabolické a katabolické dráhy)



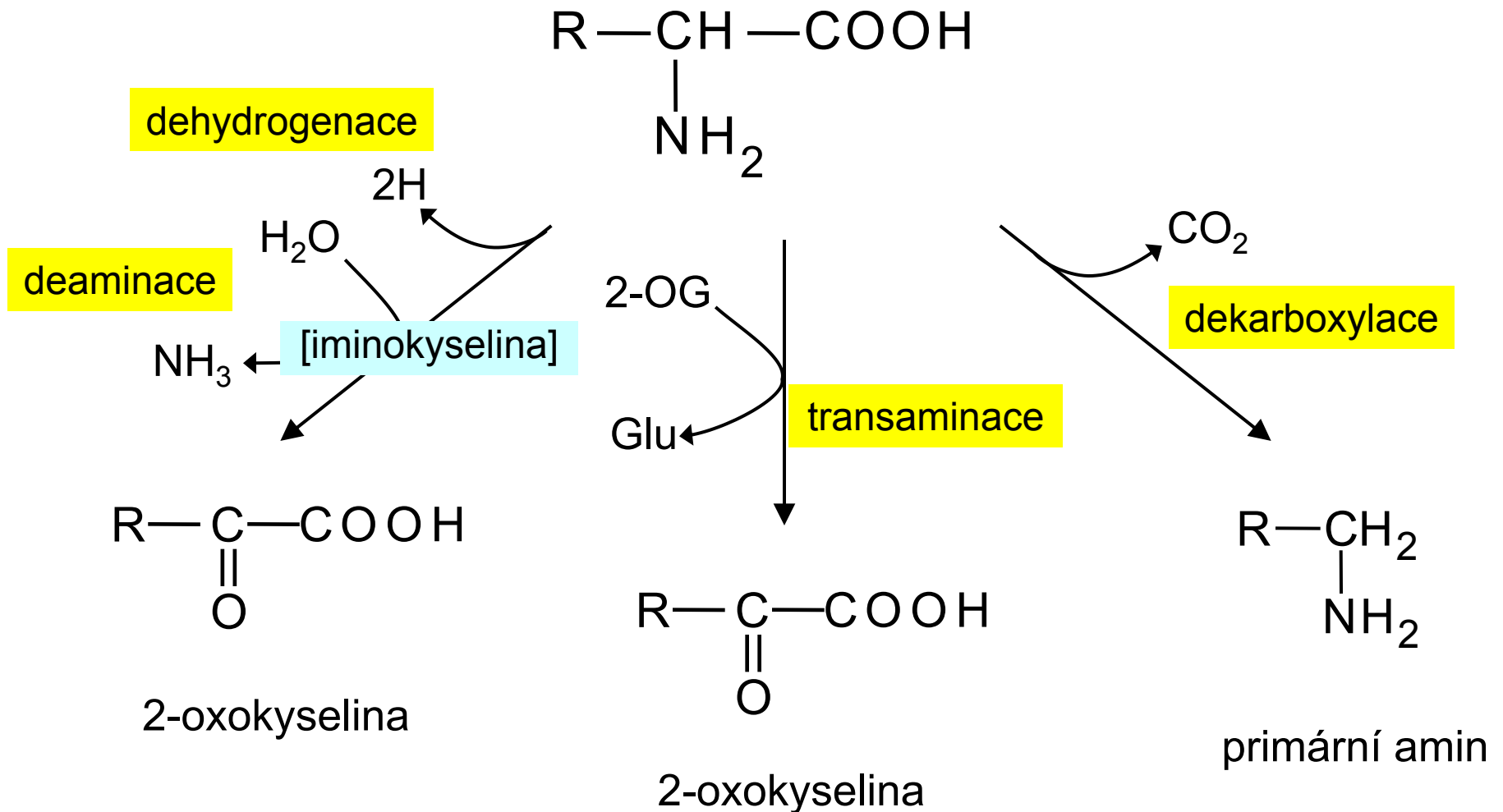
Esenciální aminokyseliny

- valin
- leucin
- isoleucin
- threonin
- methionin
- fenylalanin
- tryptofan
- lysin
- histidin

Podmíněně esenciální (semiesenciální)

- arginin - v období růstu
- alanin, glutamin - při metabolickém stresu

Významné biochemické přeměny aminokyselin



Obecné schéma transaminace



aminokyselina **2-oxoglutarát**

aminotransferasa
pyridoxalfosfát

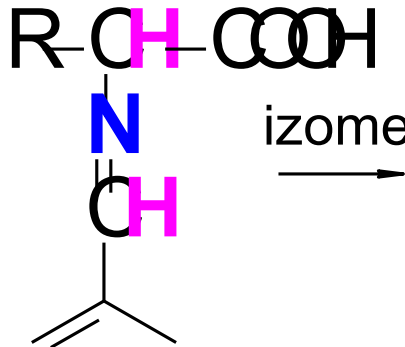
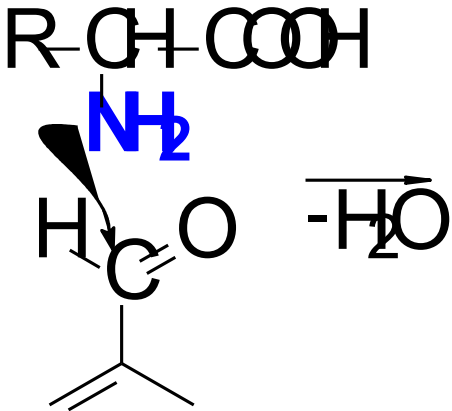


2-oxokyselina **glutamát**

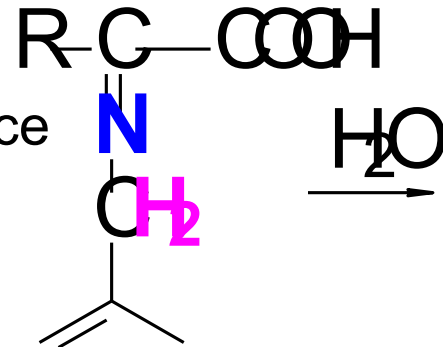
1. Fáze transaminace

AK → oxokyselina
 pyridoxal-P → pyridoxamin-P

aminokyselina

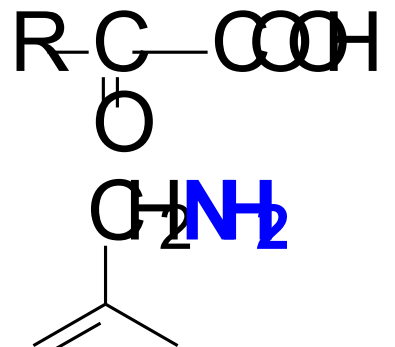


izomerace



$\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$

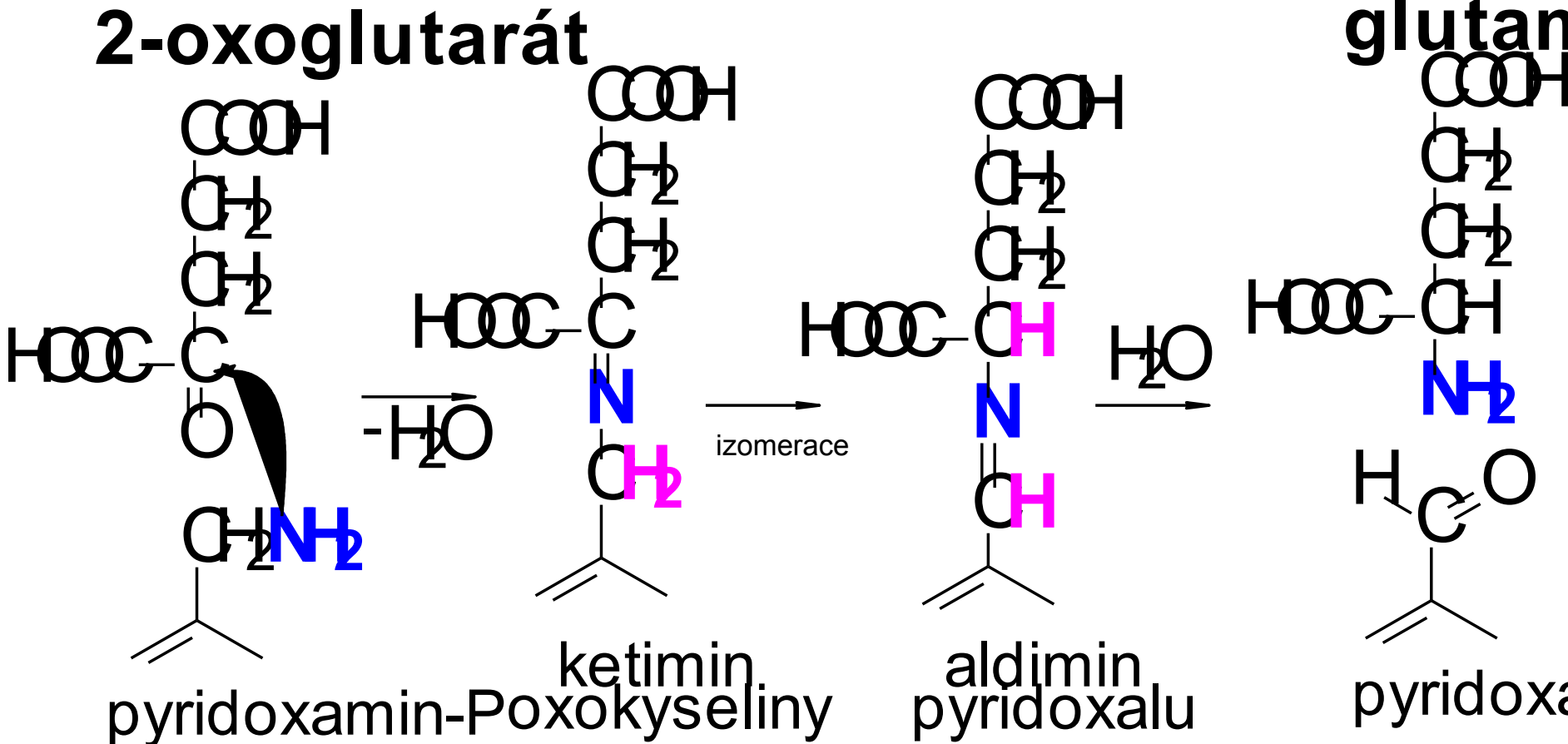
oxokyselina



pyridoxal-P Schiffova báze aminokyselina pyridoxamin-P
 aldimin pyridoxal-P ketimin oxokyseliny

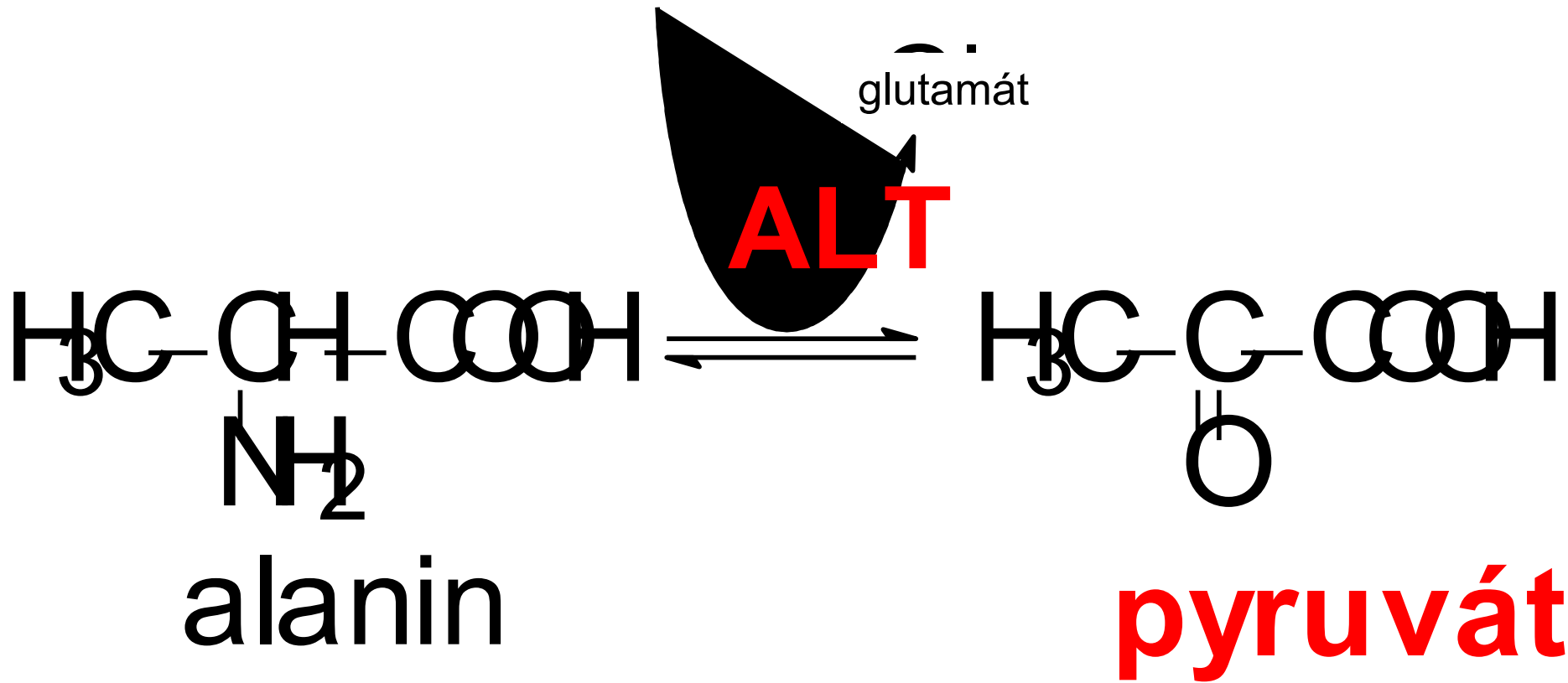
2. Fáze transaminace

2-oxoglutarát → glutamát
 pyridoxamin-P → pyridoxal-P



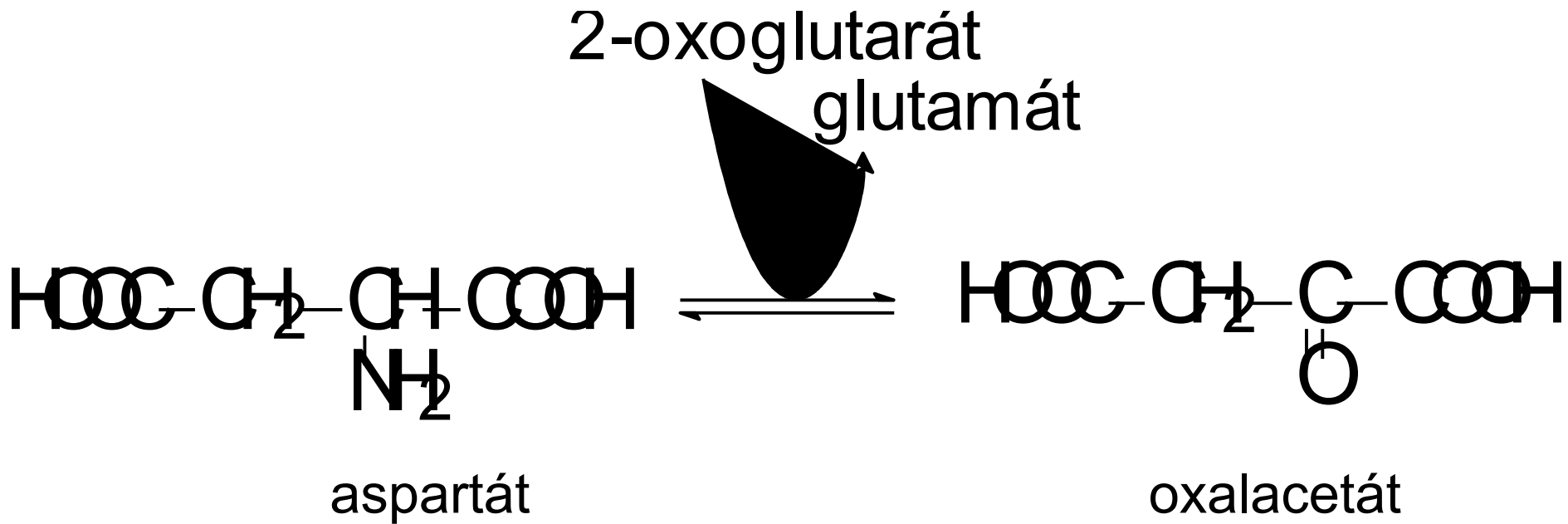
Transaminace alaninu

2-oxoglutarát



ALT = alaninaminotransferasa

Transaminace aspartátu



AST = aspartátaminotransferasa

Biochemicky významné dvojice



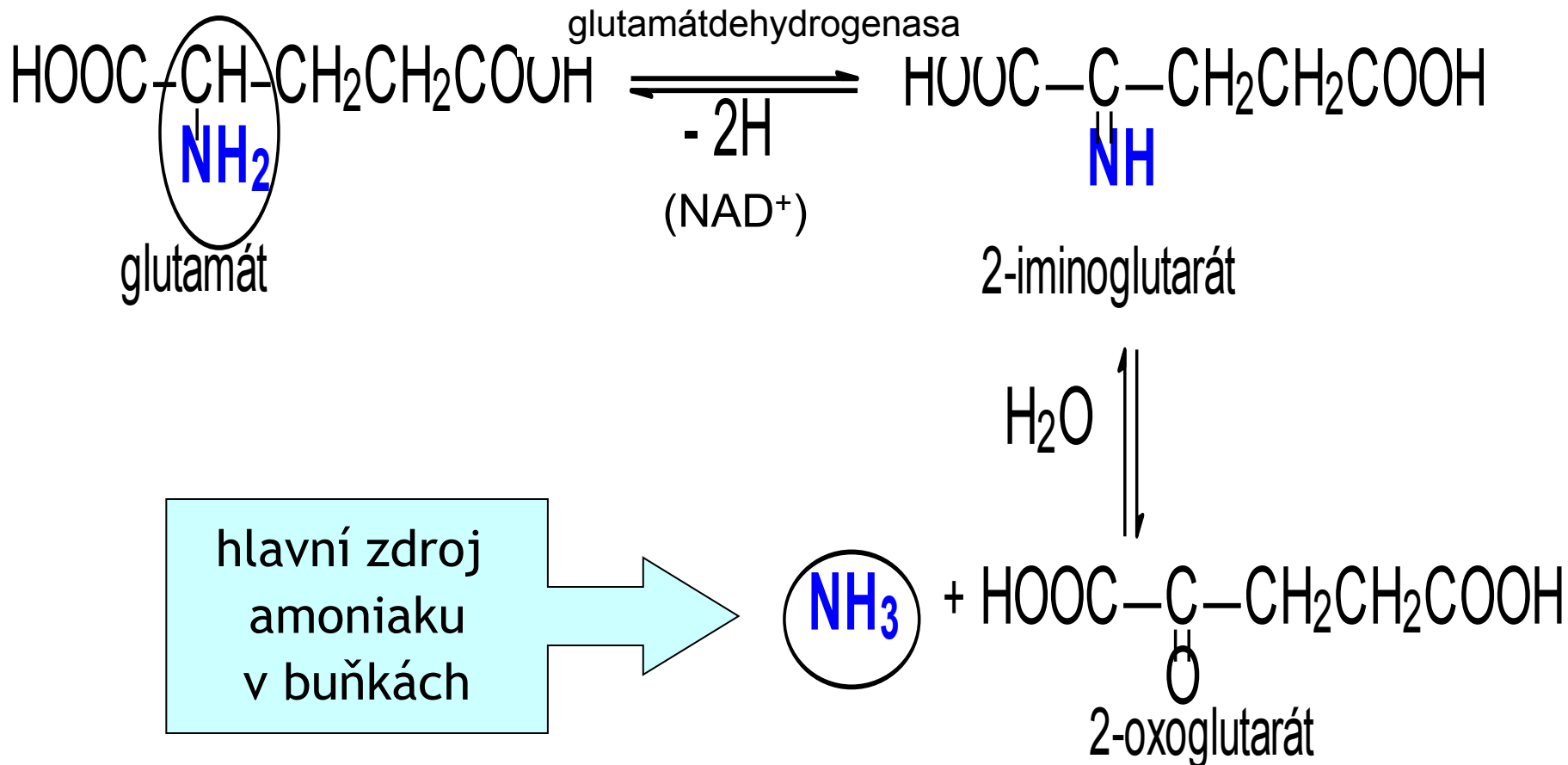
pyruvát / laktát = redoxní pár

pyruvát / alanin = transaminace

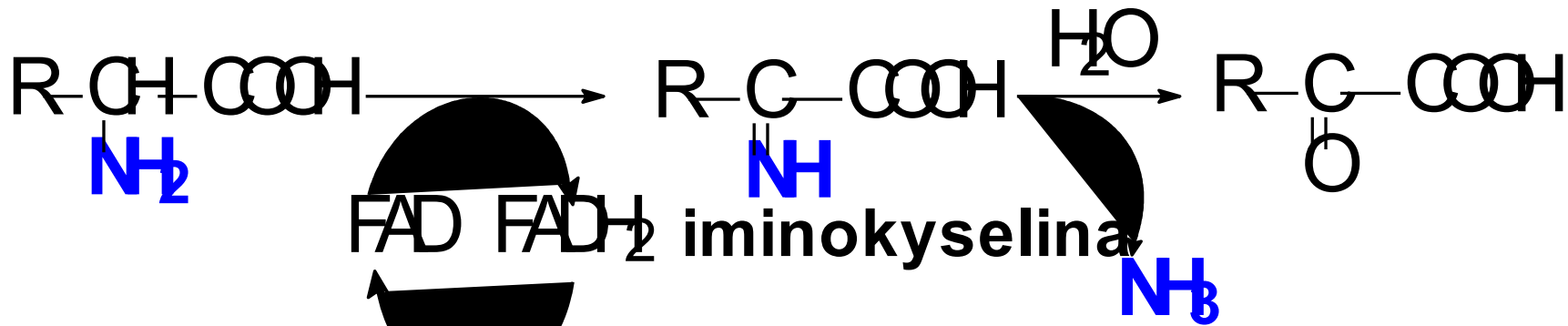
oxalacetát / malát = redoxní pár

oxalacetát / aspartát = transaminace

Dehydrogenační deaminace glutamátu využívá pyridinový kofaktor NAD^+

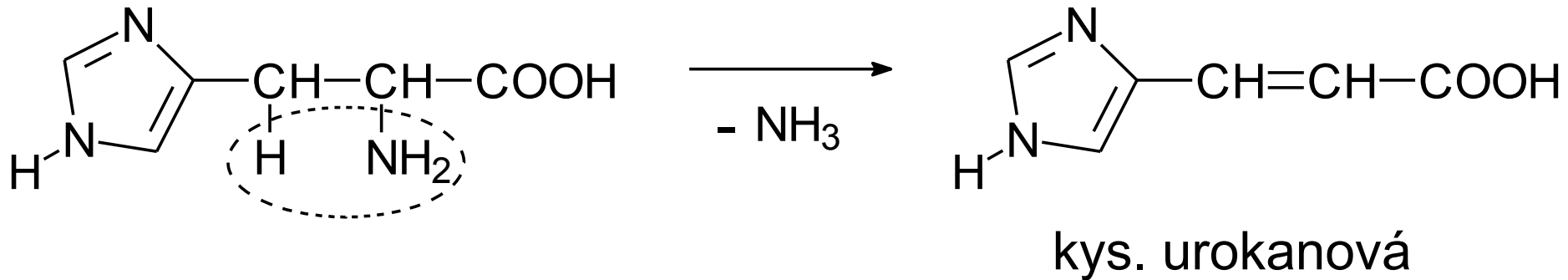


Oxidační deaminace AK se účastní flavinový kofaktor a v následné reakci dikyslík

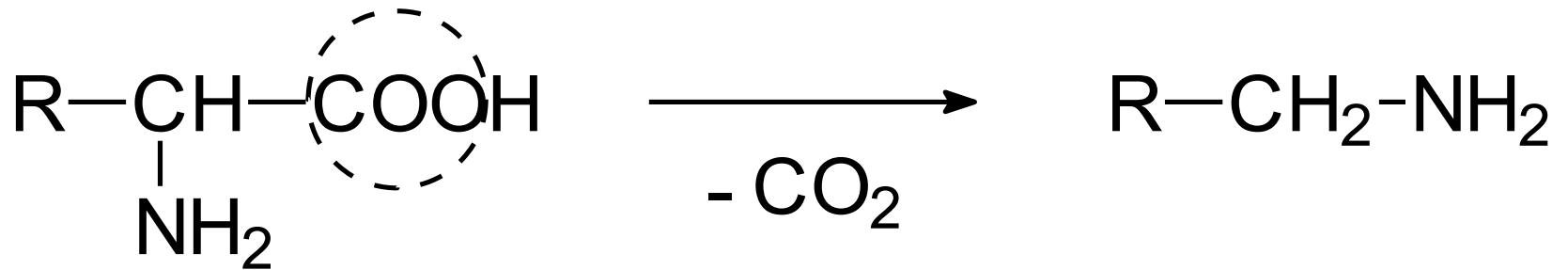


- reakce typická pro glycin
- odbourání D-aminokyselin
- vedlejší produkt H_2O_2

Desaturační deaminace histidinu



Dekarboxylace AK poskytuje biogenní aminy



Reakce vyžaduje:

Enzym: dekarboxylasa

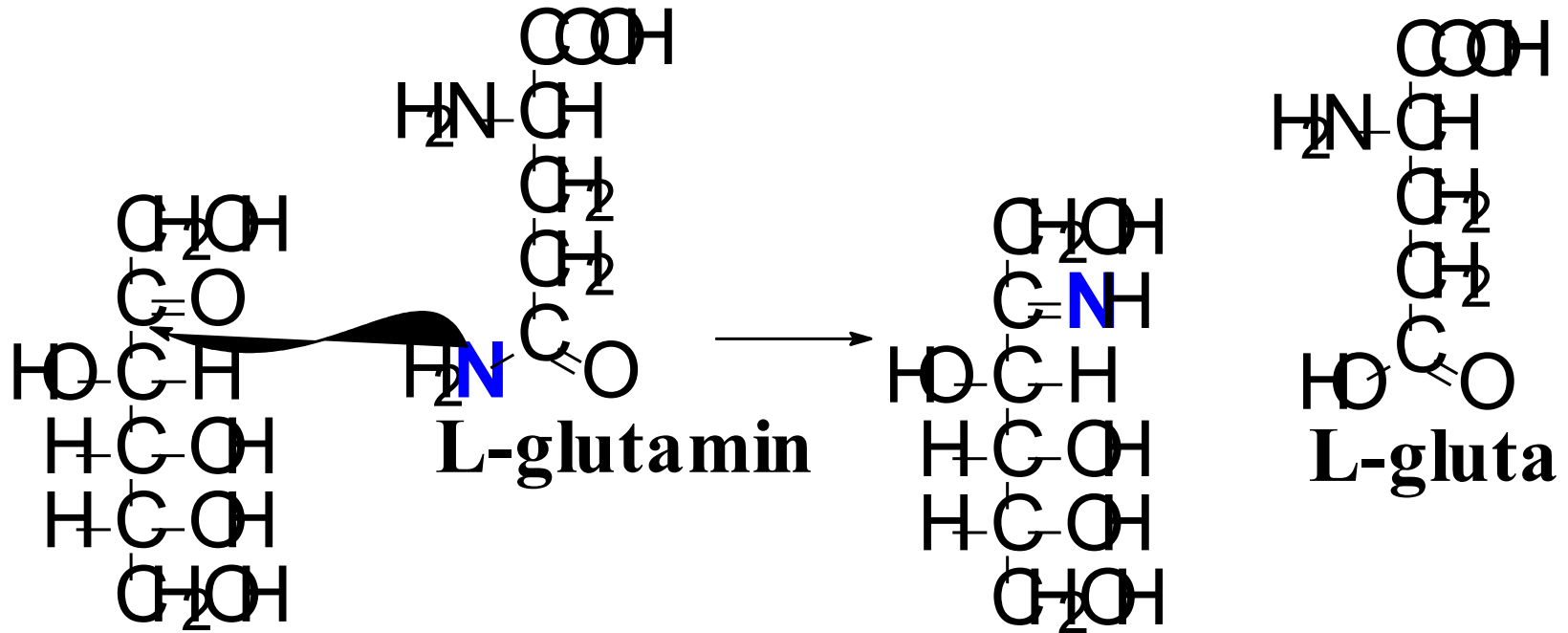
Kofaktor: pyridoxalfosfát

Produkty dekarboxylace aminokyselin

AK	Produkt	Komentář
Ser	ethanolamin	součást fosfolipidů, prekurzor cholinu
Cys	cysteamin	součást koenzymu A (CoA-SH)
Phe	fenethylamin	strukturní základ fenethylaminů (efedrin, pervitin, aj.)
Tyr	tyramin	v některých potravinách, může způsobit migrénu
Asp	β -alanin	součást pantothenátu, CoA-SH, karnosinu
Glu	GABA	gama-aminobutyric acid, inhibiční neurotransmitter
Lys	kadaverin	produkt putrefakce (hnutí bílkovin)
His	histamin	mediátor alergické reakce
Arg	agmatin	signální molekula v mozku, neurotransmitter
Trp	tryptamin	prekurzor serotoninu a melatoninu
DOPA	dopamin	katecholamin, prekurzor noradrenalinu/adrenalinu
Ornithin	putrescin	produkt putrefakce, prekurzor spermidinu/sperminu

Speciální přeměny aminokyselin

Glutamin je donorem aminoskupiny při syntéze glukosaminu

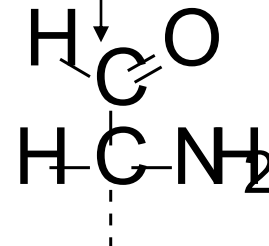


D-fruktosa

2-imino-D-fruktosa

Fruktosa má reaktivní skupinu na C2, proto i glukosamin má -NH_2 na C2

přesmyk

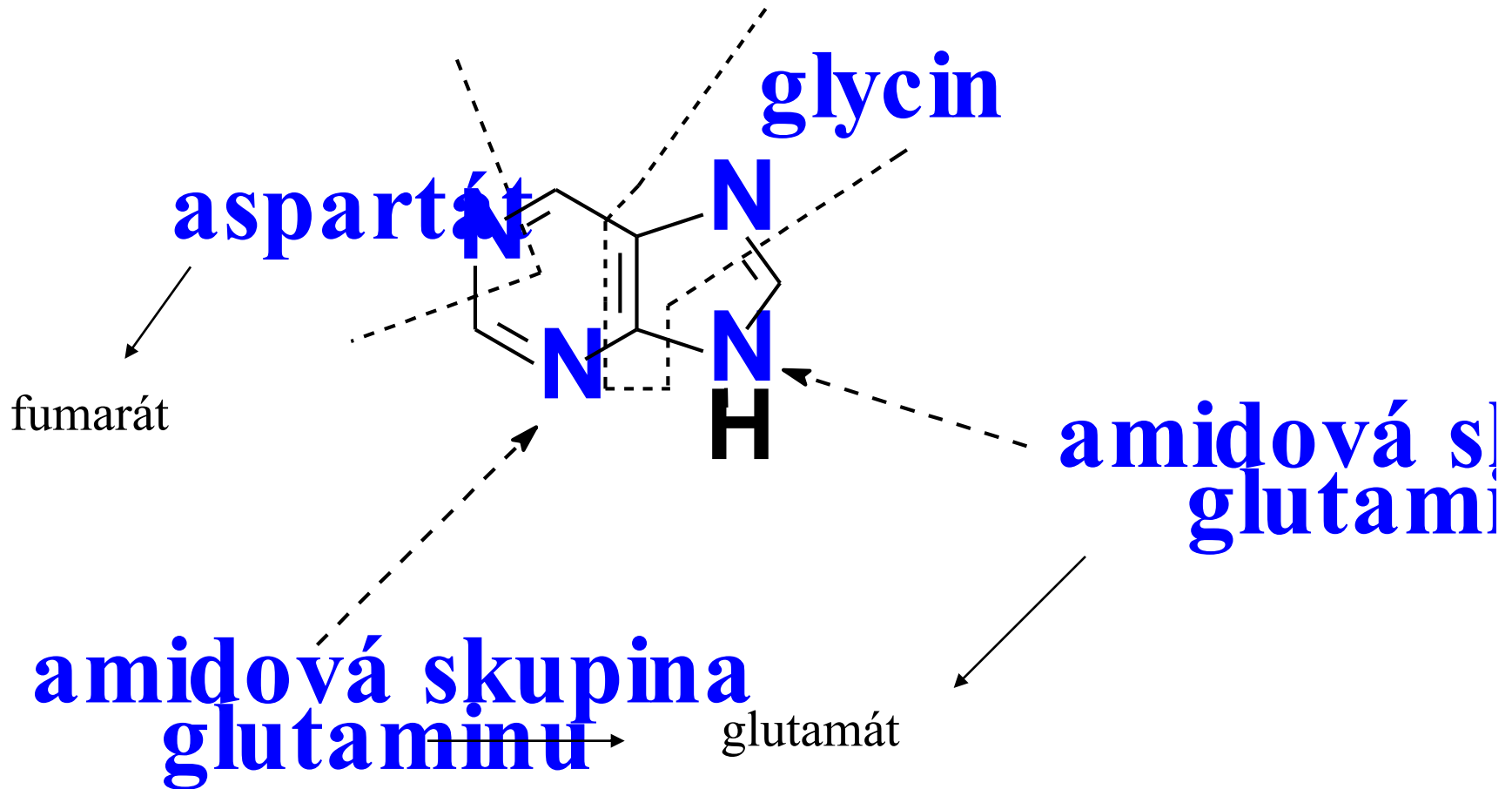


D-glukosamin

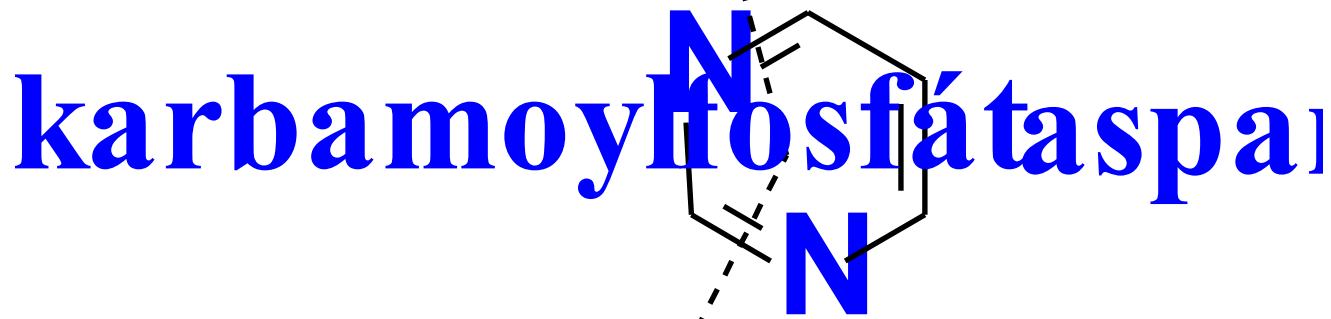
viz
Semináře
str. 45

Biosyntéza purinových bází *de novo*:

tři aminokyseliny poskytují čtyři atomy N

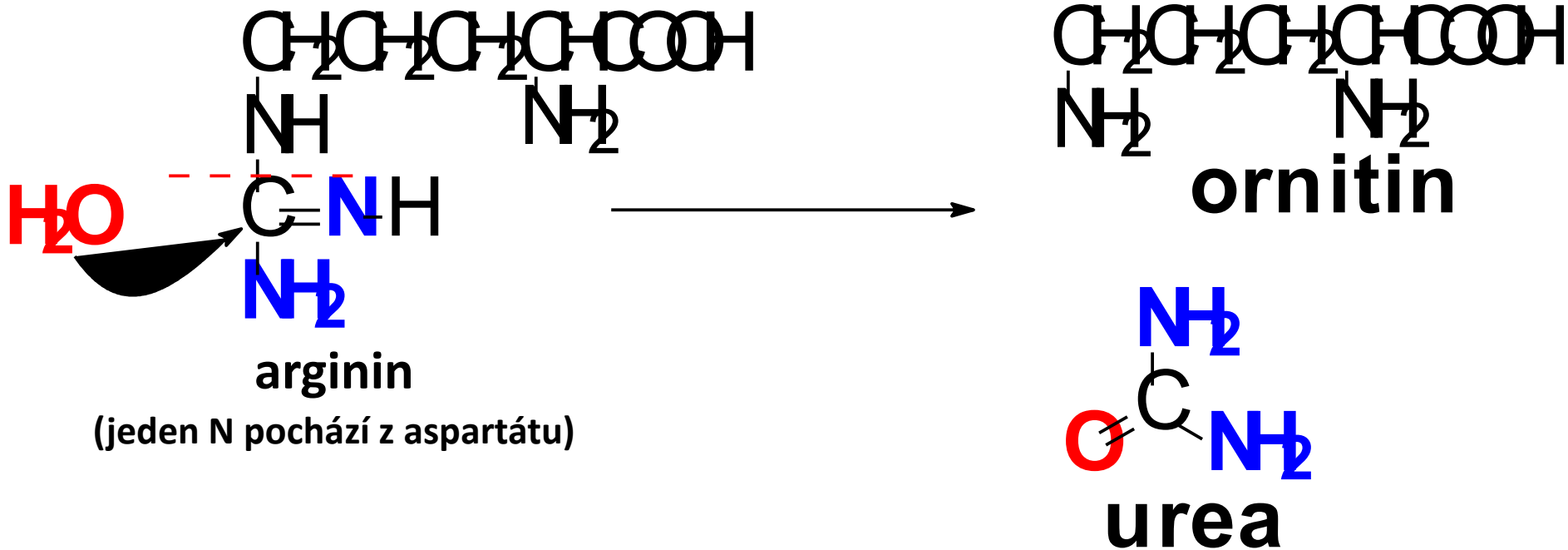


**Aspartát poskytuje jeden dusík při biosyntéze
pyrimidinových bází**

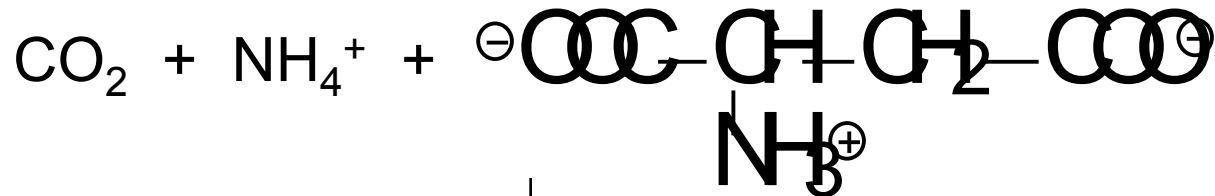
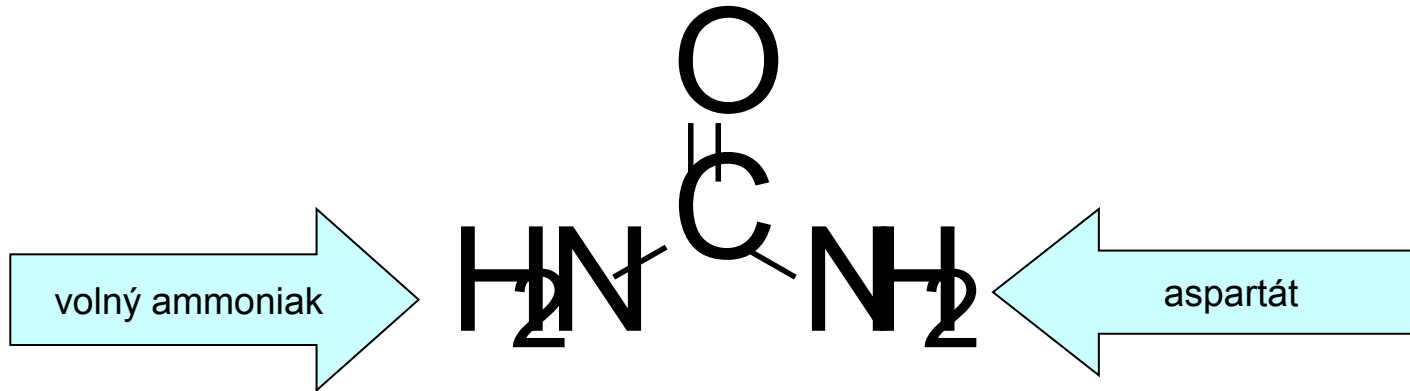


Arginin je meziprodukt močovinového cyklu.

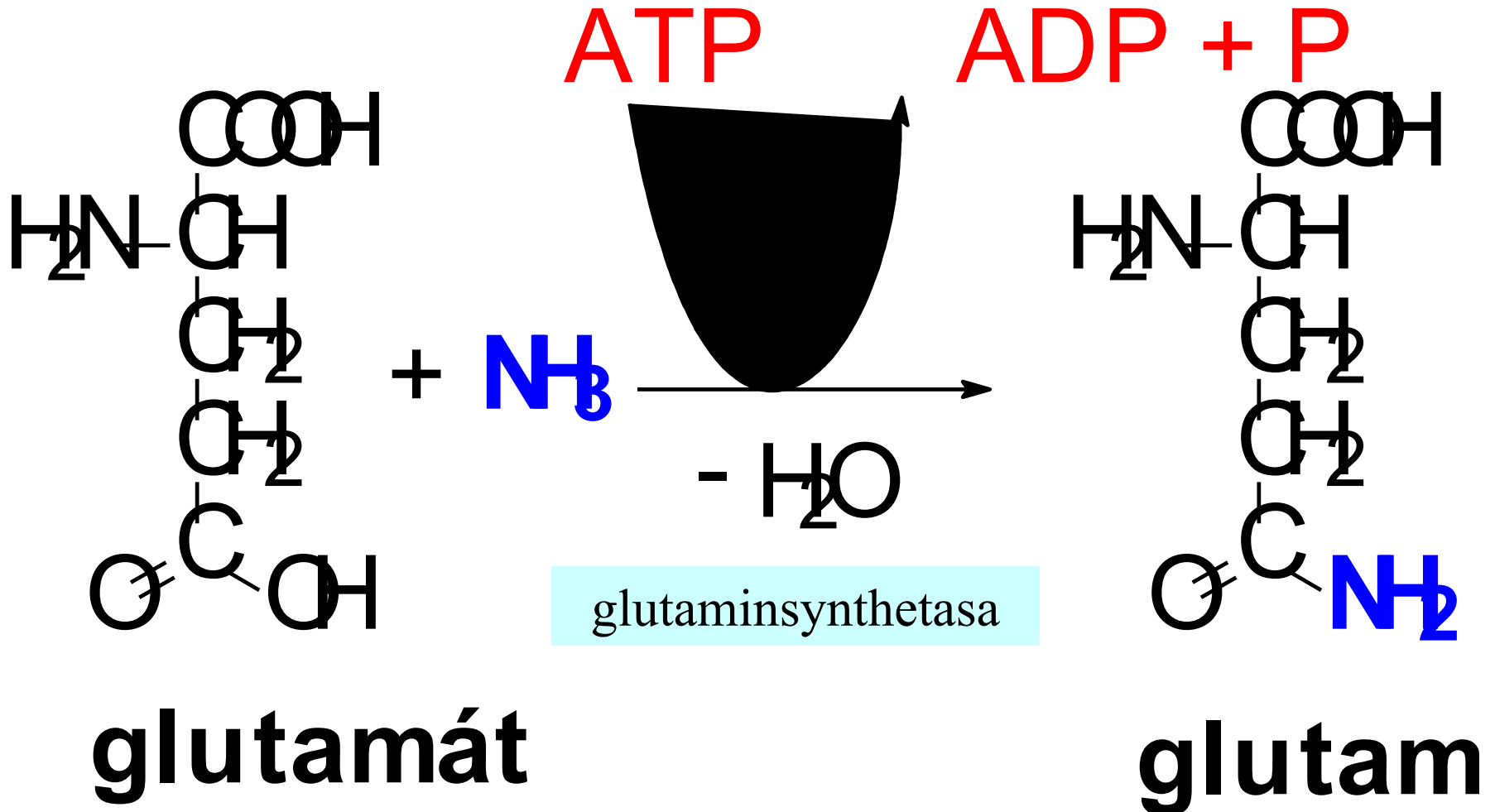
Hydrolýza argininu poskytne močovinu a ornitin



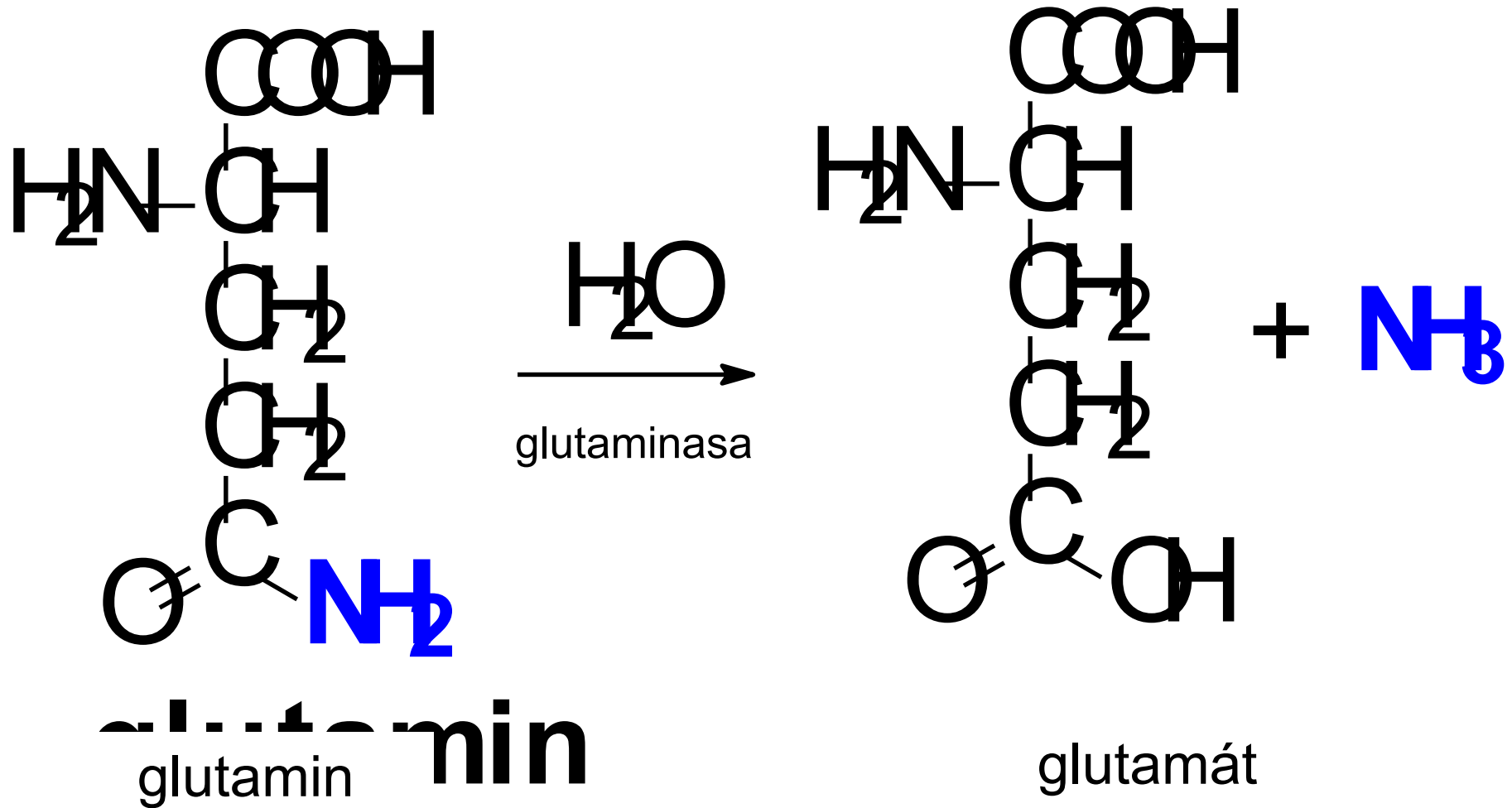
Aspartát poskytuje jeden dusík do močoviny



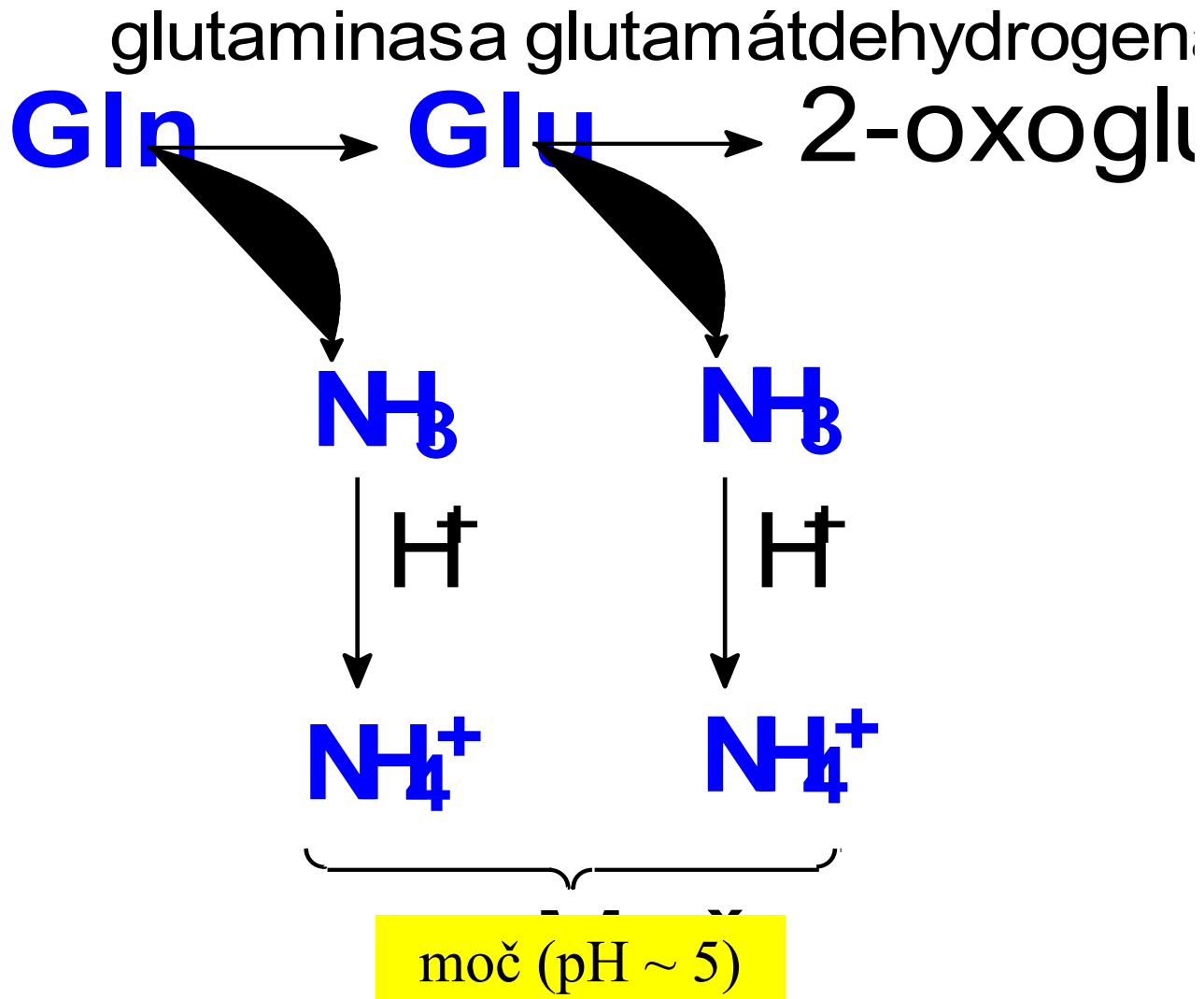
Syntéza glutaminu je způsob detoxikace amoniaku



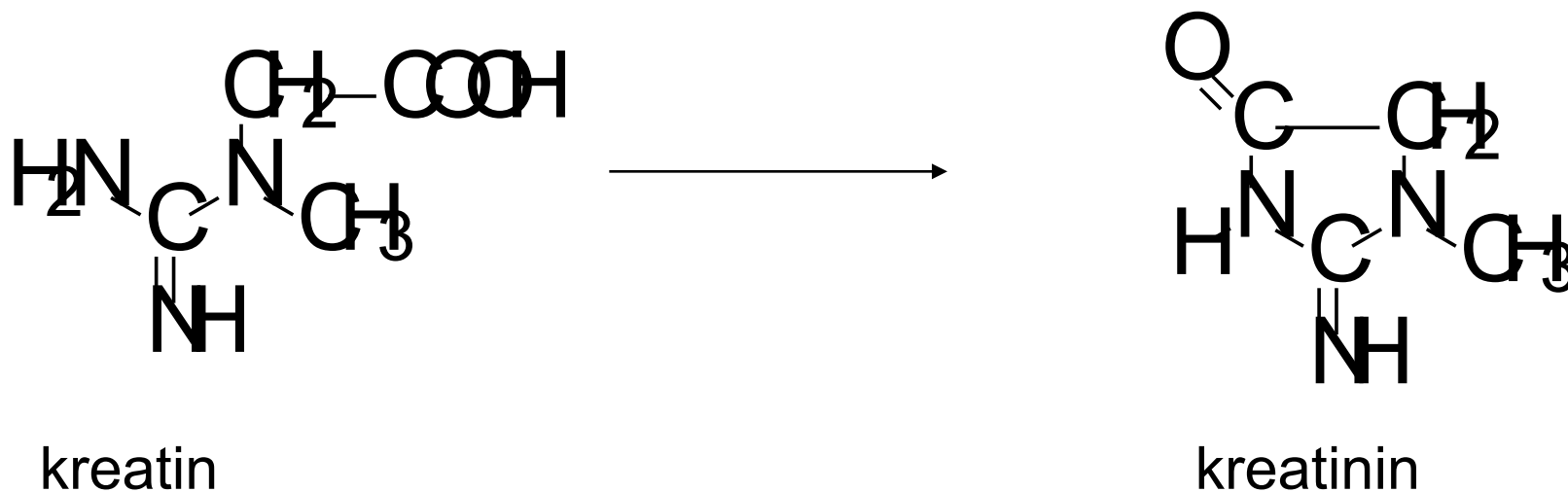
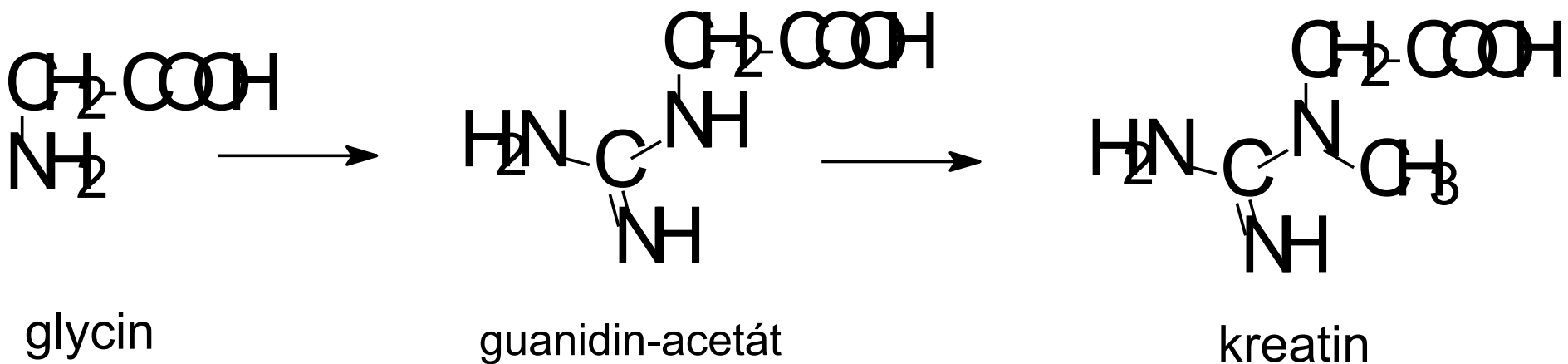
Hydrolýza glutaminu uvolňuje amoniak z amidové skupiny



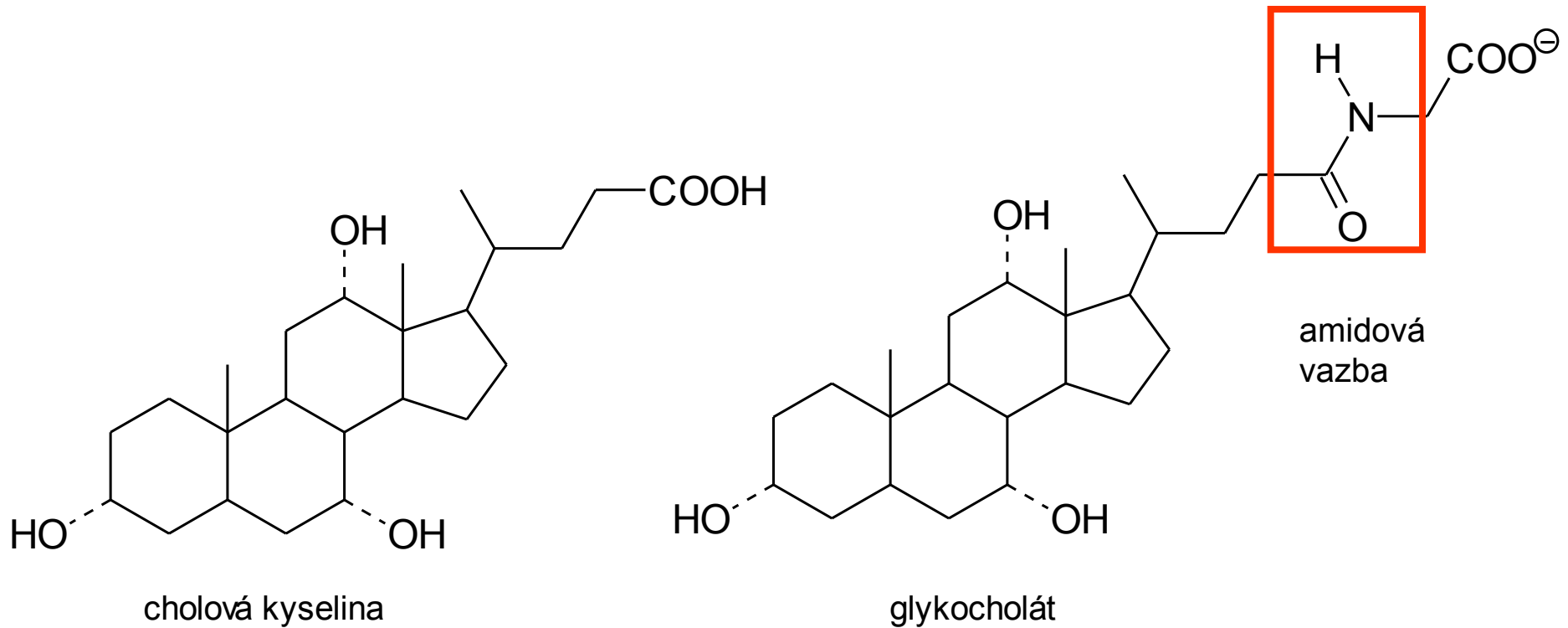
Z glutaminu se v ledvinách uvolňuje NH_4^+



Glycin, arginin a methionin jsou nutné na tvorbu kreatinu

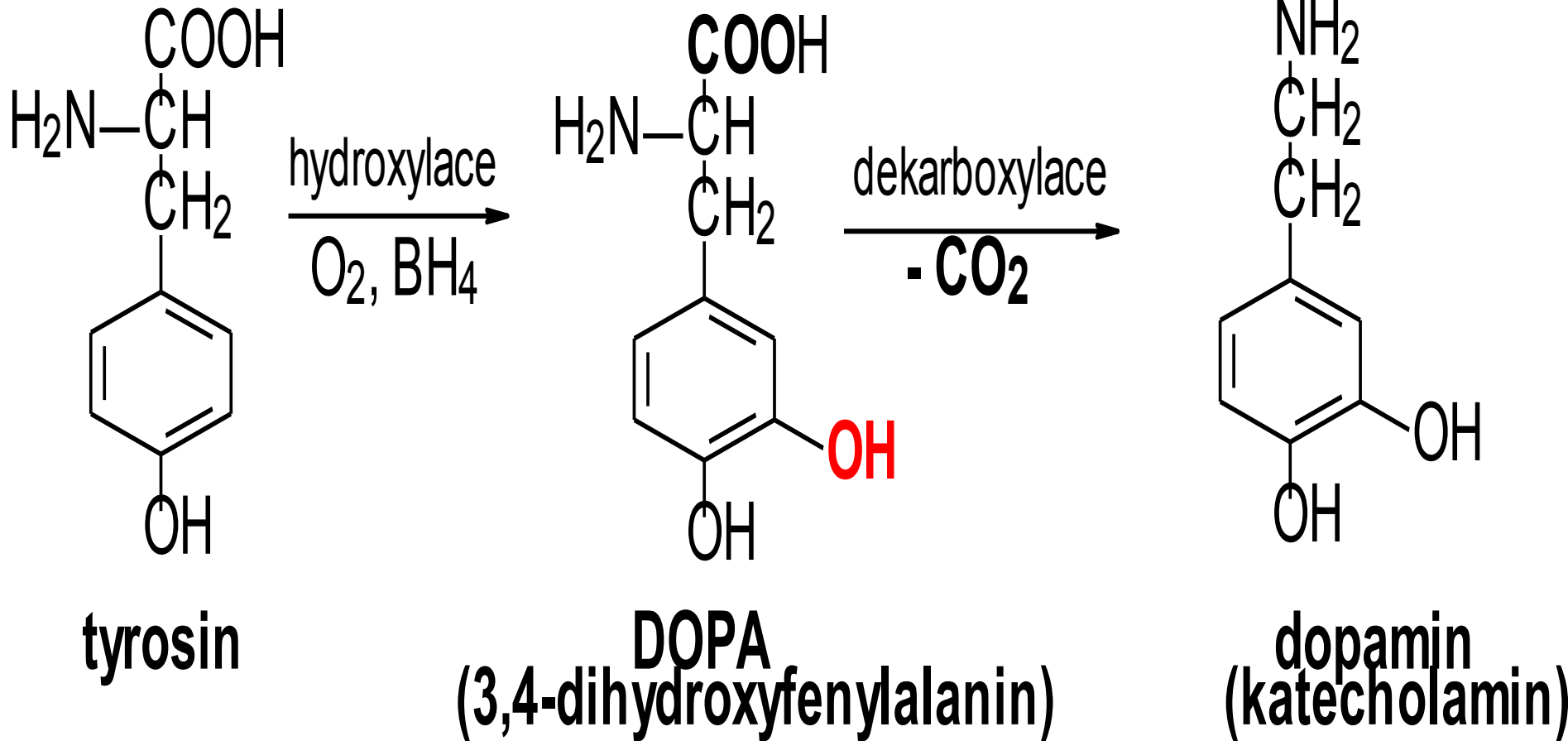


Glycin je konjugační činidlo žlučových kyselin

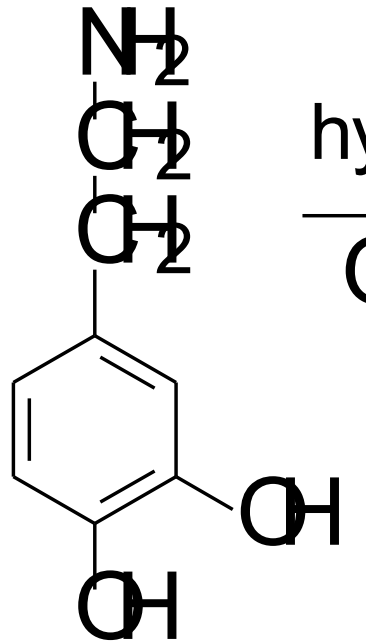


konjugace kys. benzoové na hippurát: viz přednáška Heterocykly

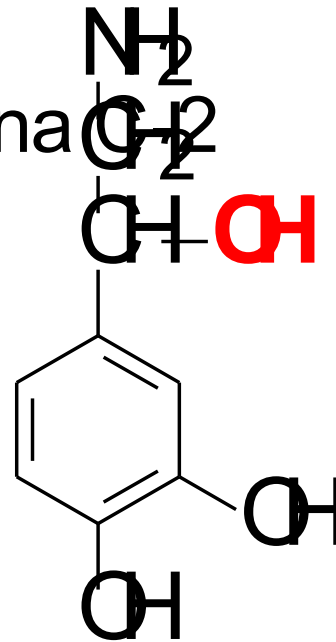
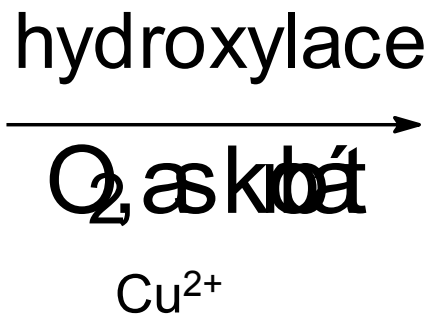
Z tyrosinu vzniká DOPA a dopamin



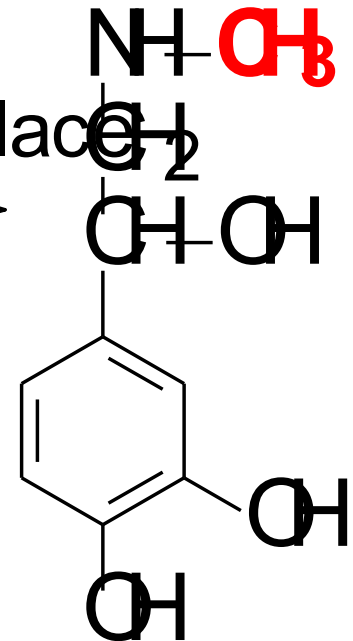
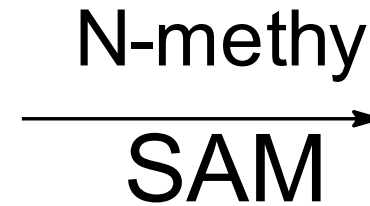
Další dva katecholaminy z dopaminu



dopamin



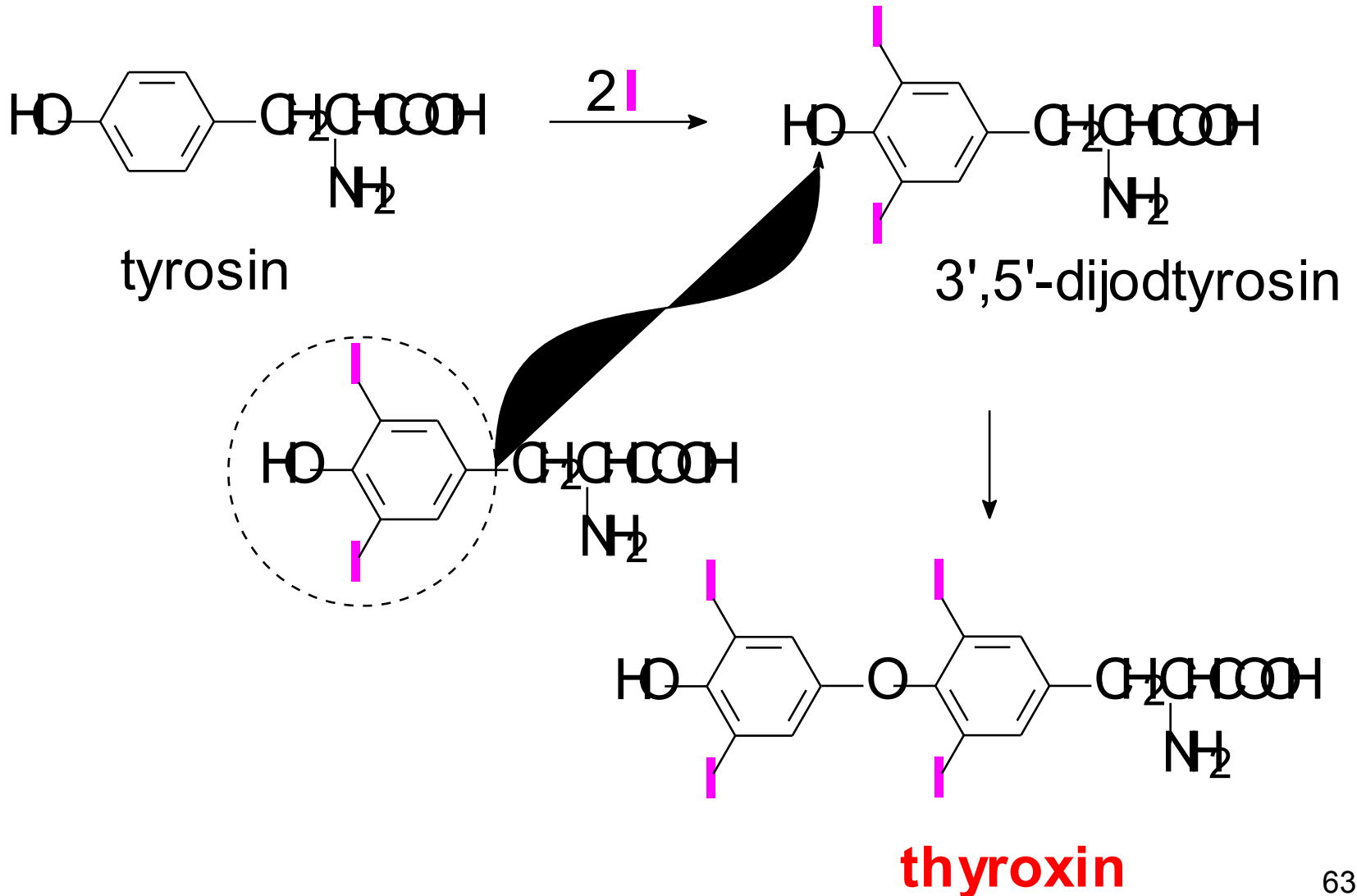
noradrenalin



adrenalin

Předpona *nor-* znamená *N*-demethyl

Přeměna tyrosinu na thyroxin

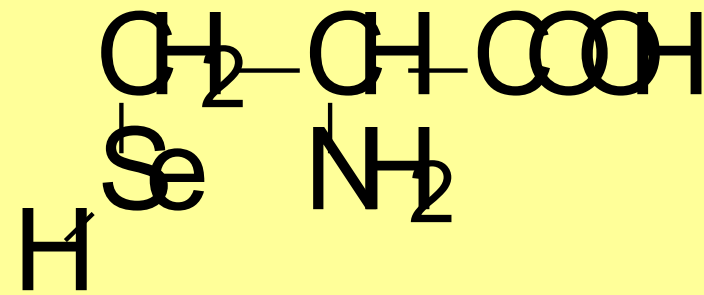




AK	Biochemicky významný produkt
Ala	pyruvát → glukosa (pyruvát vznikne z Ala transaminací)
Arg	močovina, NO, kreatin
Ser	ethanolamin → cholin → betain; sfingosin, donor 1C fragmentu
Gly	hem, kreatin, glutathion, konjugační činidlo (např. glykocholát)
Met	donor methylu, kreatin, homocystein
Cys	glutathion, taurin, SO_4^{2-} , cysteamin (CoA-SH)
Asp	donor $-\text{NH}_2$ (urea, pyrimidiny), oxalacetát, fumarát, β -alanin (CoA)
Glu	2-oxoglutarát, GABA
Gln	donor $-\text{NH}_2$ (syntéza glukosaminu, purinů)
Pro	hydroxyprolin
His	histamin, donor 1C fragmentu
Lys	allysin (kolagen), karnitin, kadaverin
Tyr	fumarát, katecholaminy, thyroxin, melaniny
Trp	nikotinamid, serotonin, melatonin, donor 1C fragmentu

Selenocystein

- 21. aminokyselina



Několik enzymů (redoxní reakce) obsahuje selenocystein

- **Glutathionperoxidasa** ($2 \text{ GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{G-S-S-G}$)
- **Dejodasy thyroninů** (thyroxin T4 \rightarrow trijodthyronin T3)
- **Thioredoxin reduktasa** (ribosa \rightarrow deoxyribosa)

Nekódované aminokyseliny

(výběr)

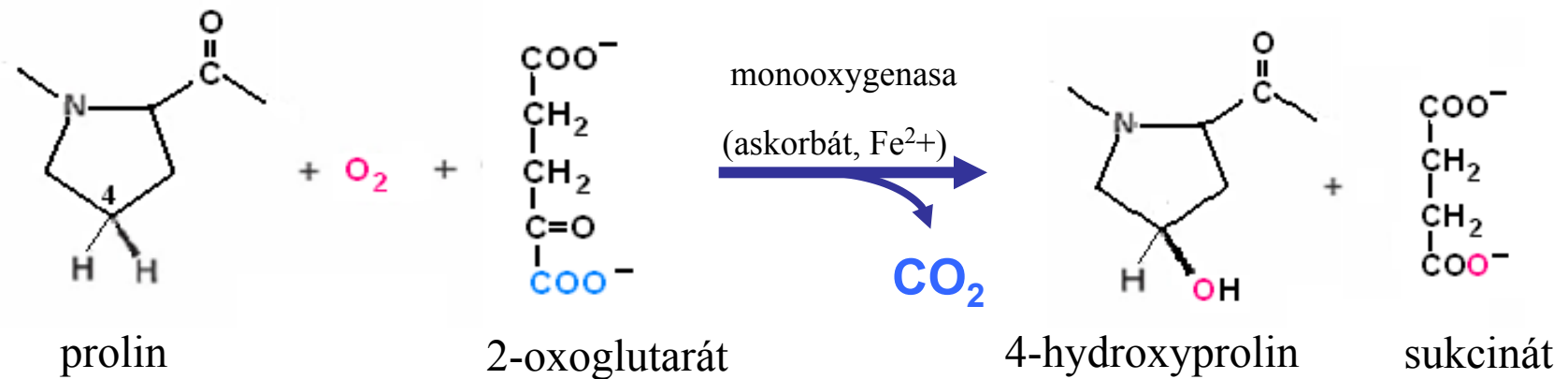
Nekódované aminokyseliny jako složky proteinů: produkty posttranslační úpravy proteinů

4-hydroxyprolin

allysin

γ -karboxyglutamová kyselina

Hydroxylace prolinu v kolagenu



Skorbut (kurděje)

Nedostatek kyseliny askorbové \rightarrow nedochází k hydroxylaci

Nemůže docházet ke vzniku příčných můstků

Značná část abnormálního kolagenu je degradována v buňce

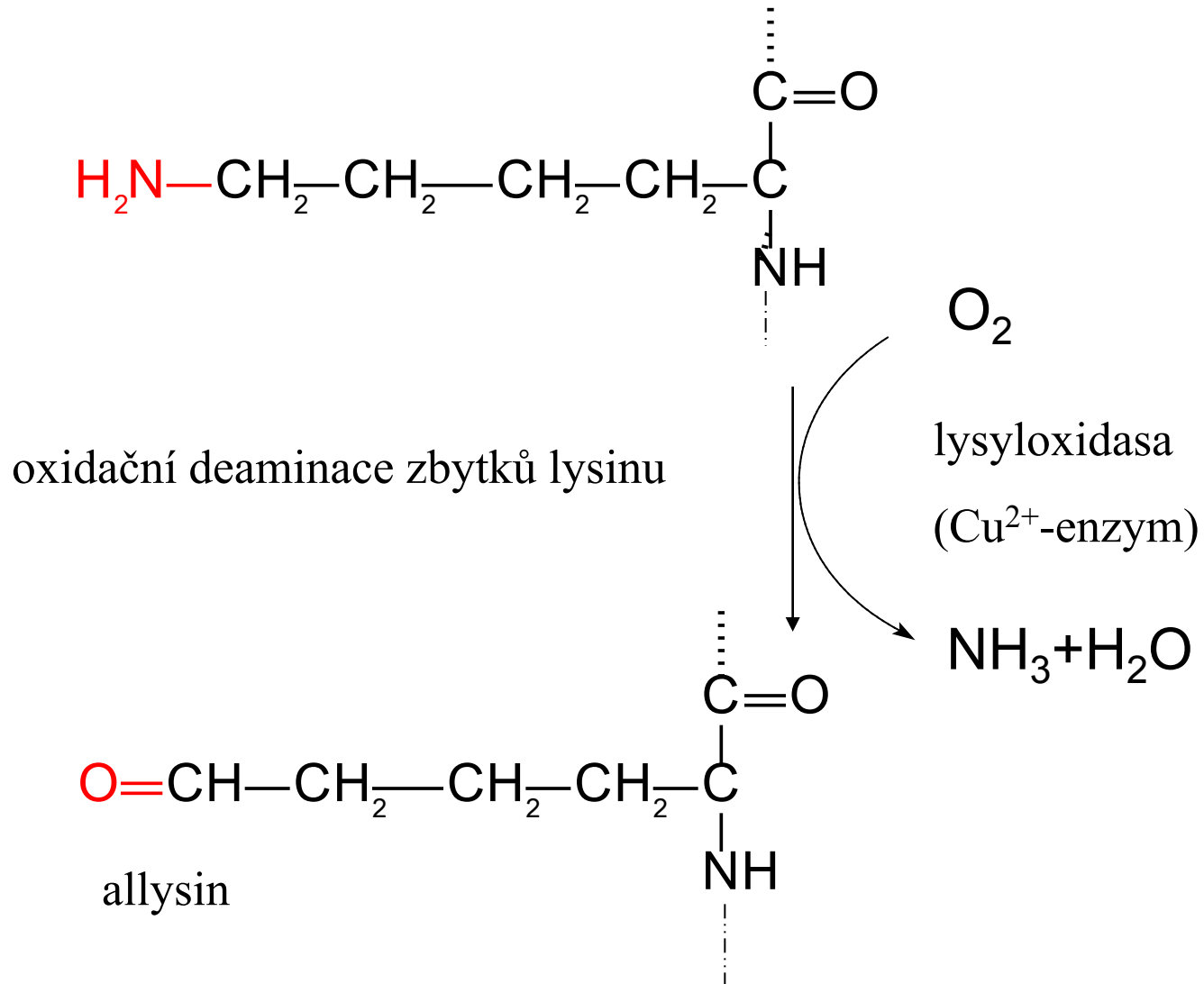
Krvácivost, uvolnění zubů, špatné hojení ran, praskání jizev apod.

Jazyková poznámka

askorbová odvozeno z:

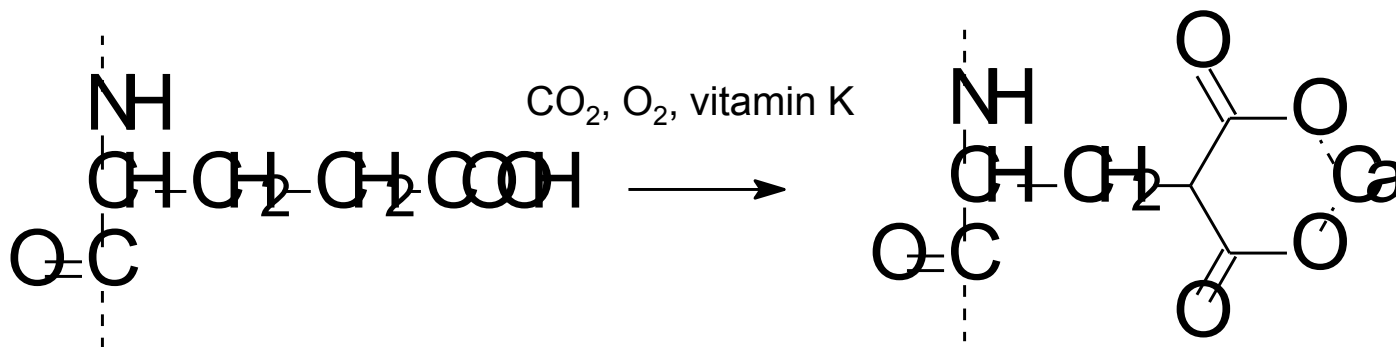
a- (ne, anti) + *skorbut*

Vznik allysinu v kolagenu



γ -Karboxylace glutamátu probíhá v bílkovinách, které chelatují vápník:

- osteokalcin (kosti)
- faktory krevního srážení (krevní plazma)



zbytek glutamátu
v polypeptidovém řetězci

γ -karboxyglutamát
vytváří chelát s Ca^{2+}

Neproteinogenní aminokyseliny

betain

beta-alanin

taurin

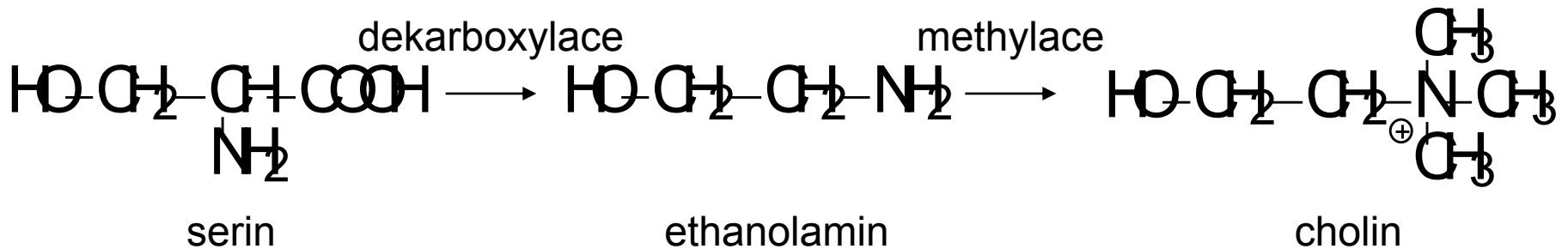
SAM

homocystein

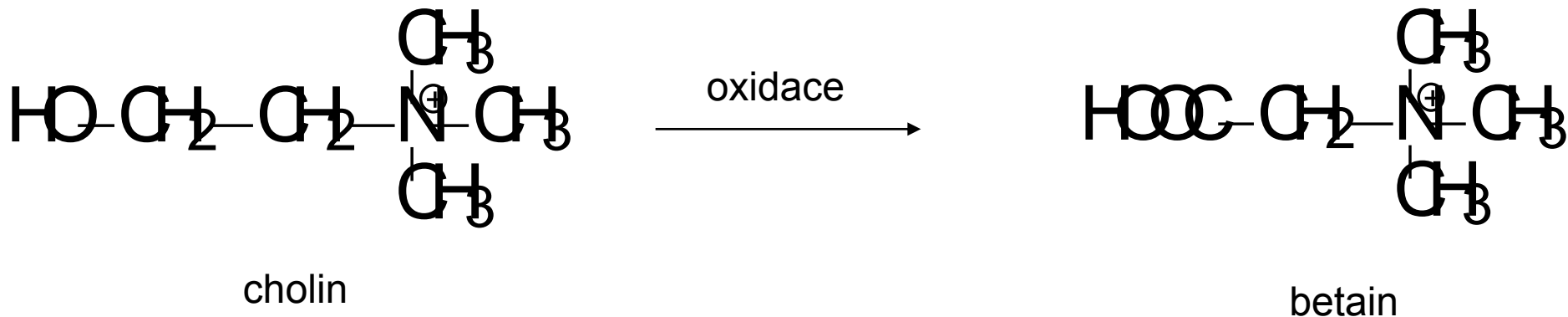
GABA

Dekarboxylací serinu vzniká ethanolamin.

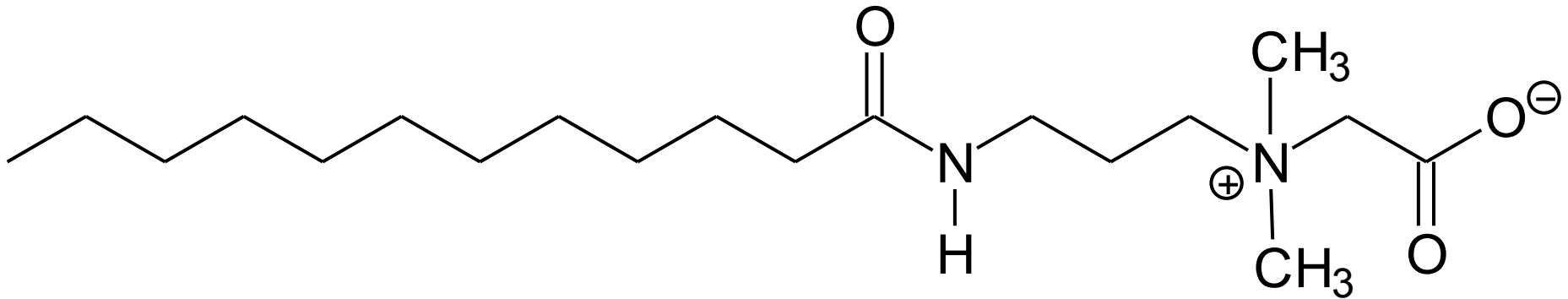
Methylací ethanolaminu vzniká cholin



Betain vzniká oxidací cholinu



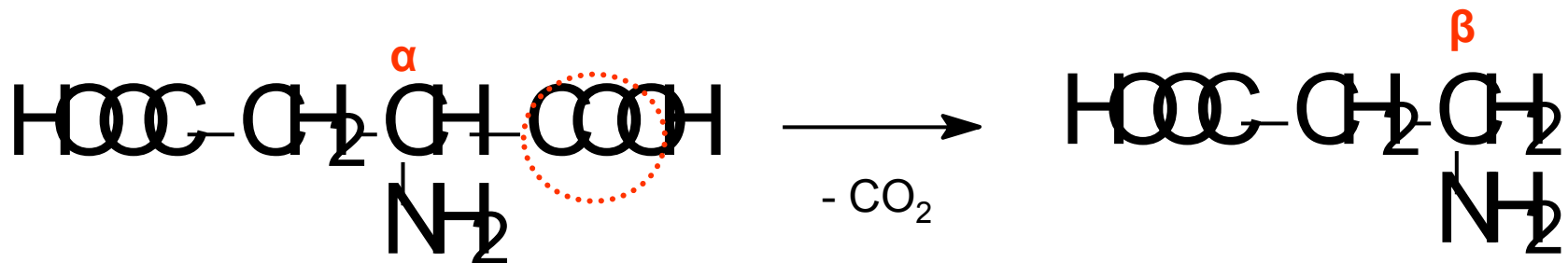
Syntetické betainy jsou amfoterní tenzidy



Šampon na vlasy

Aqua, Sodium Laureth Sulfate, Cocamidopropyl **Betaine**, Sodium Chloride, Benzylalcohol, Betula pendula extract, Perfume, 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol, CI 42051

Beta-alanin vzniká dekarboxylací aspartátu



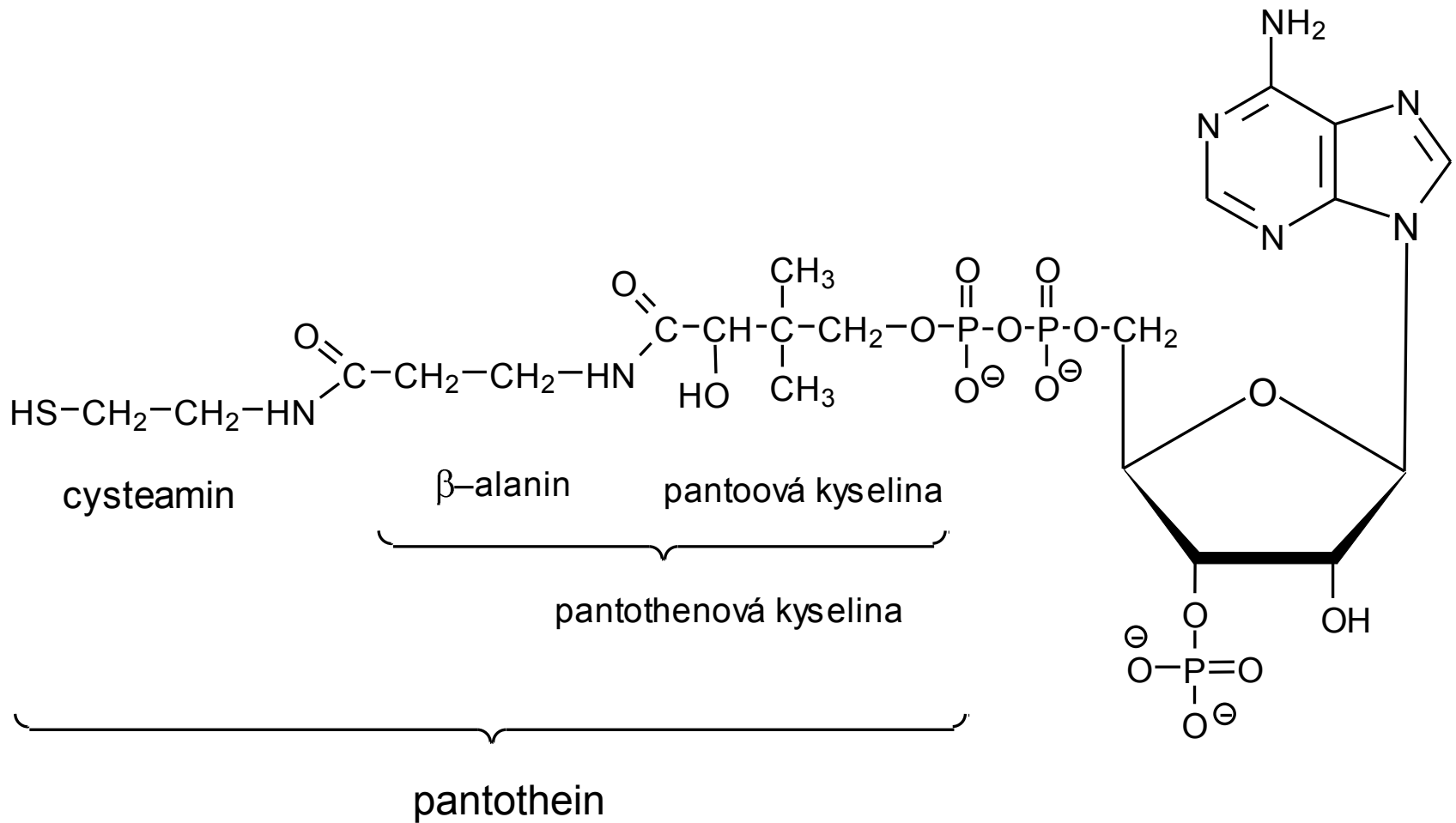
součást struktury:

pantothenová kyselina (B vitamin)

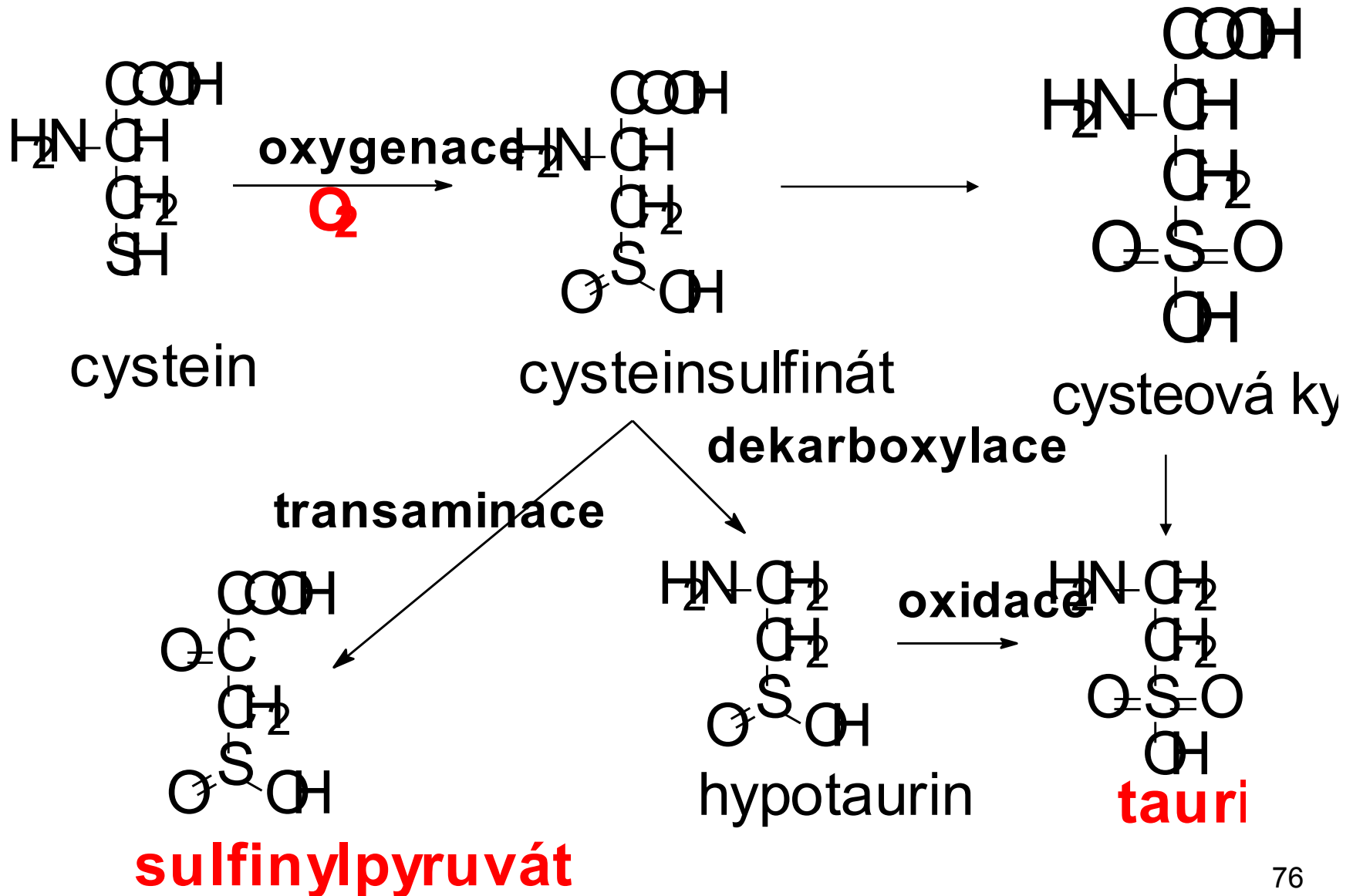
koenzymu A (CoA-SH)

karnosin (dipeptid ve svalech)

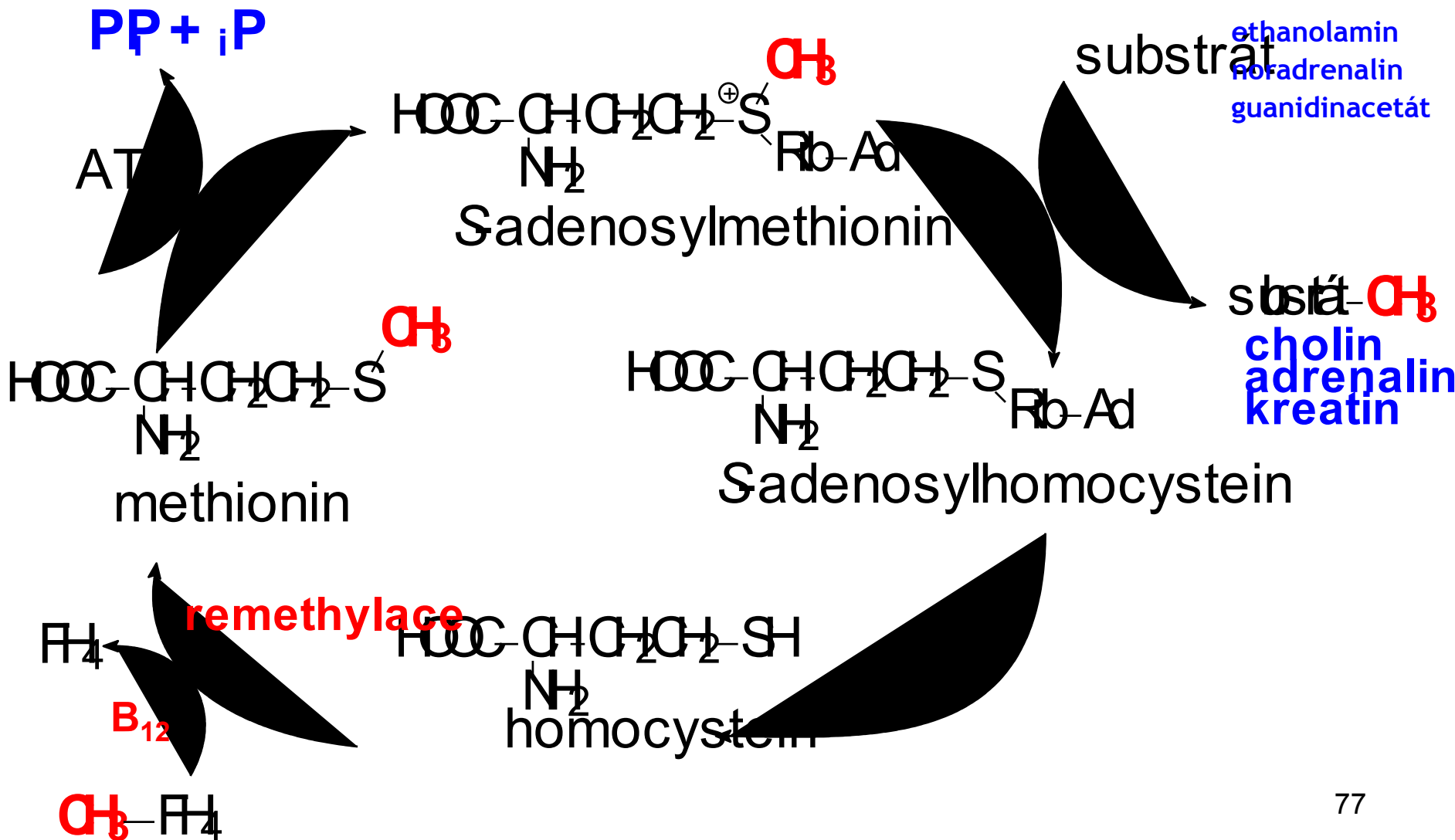
Koenzym A



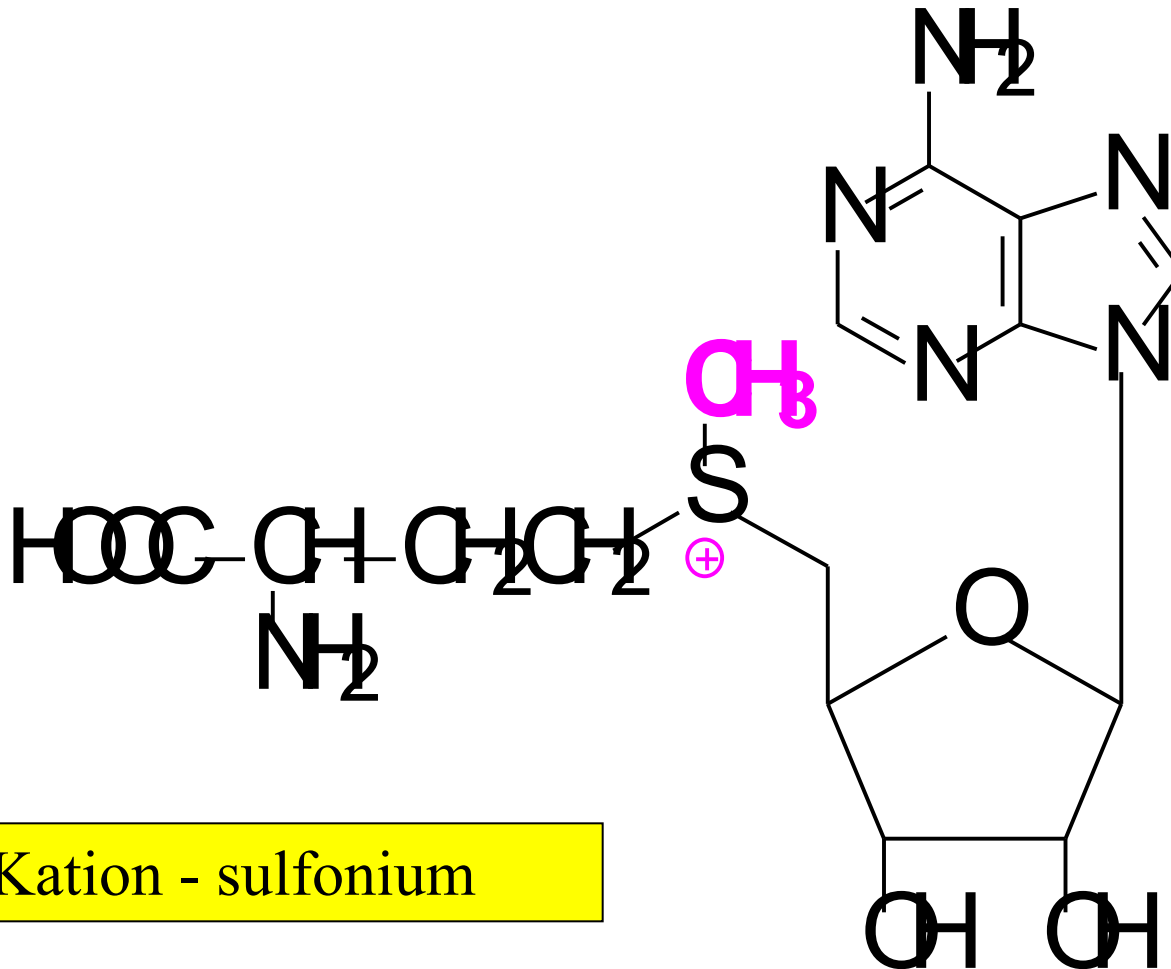
Taurin je sulfonová kyselina, vzniká z cysteinu



Methionin po odštěpení methyly poskytuje homocystein

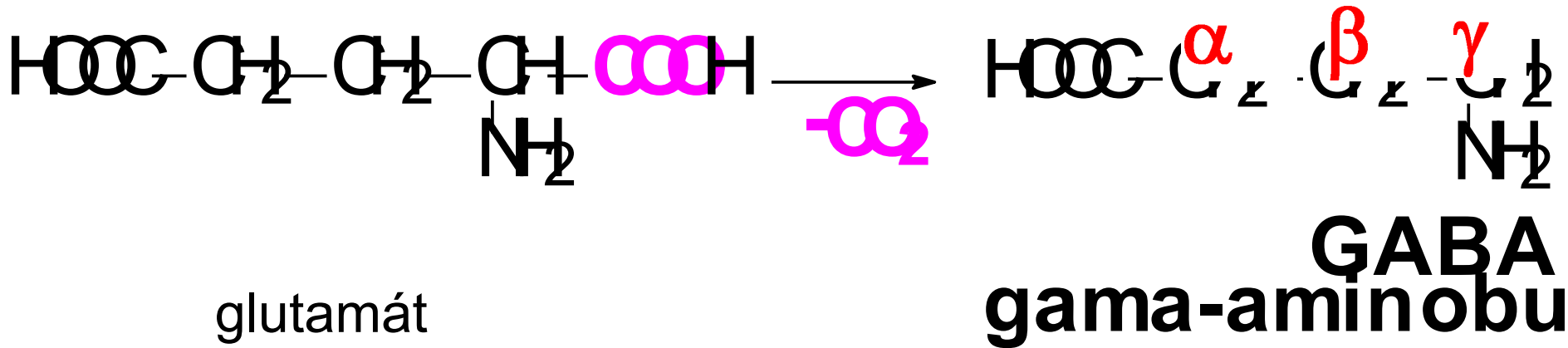


S-Adenosylmethionin (SAM) obsahuje trojvaznou kladně nabitou síru



Kation - sulfonium

GABA



GABA	<p>γ-aminomáselná kys., gamma-aminobutyric acid, inhibiční neurotransmitter v CNS, ligand pro chloridový kanál, vzniká dekarboxylací glutamátu</p>
-------------	--