

Oligo- és polipeptidek:

1) Amid kötés hidrolízise és szintézise

2) Amid kötés kialakítása: preparatív lehetőségek

2.1) savkloridok

2.2) savanhidridek

2.3) aktívészterek

3) Aminosavak összekapcsolása

4) Polipeptidek szintézise

4.1) *N*- és *C*-terminális védőcsoportok

4.1.1) Az *N*-terminális (az aminocsoport) védelme:

4.1.2) A *C*-terminális (a karboxilcsoport) védelme:

4.1.3) Védett aminosavak aktiválása:

4.2) Az oldatfázisú peptidszintézis:

4.3) Az szilárdfázisú peptidszintézis:

4.4) A peptidszintézis biotechnológiai útja:

5) Peptid analitika

5.1) az aminosavösszetétel meghatározása:

5.2) az aminosavsorrend meghatározása: a szekvenálás

6) Peptidek NMR jellemzése

7) Néhány érdekes oligo- és polipeptid

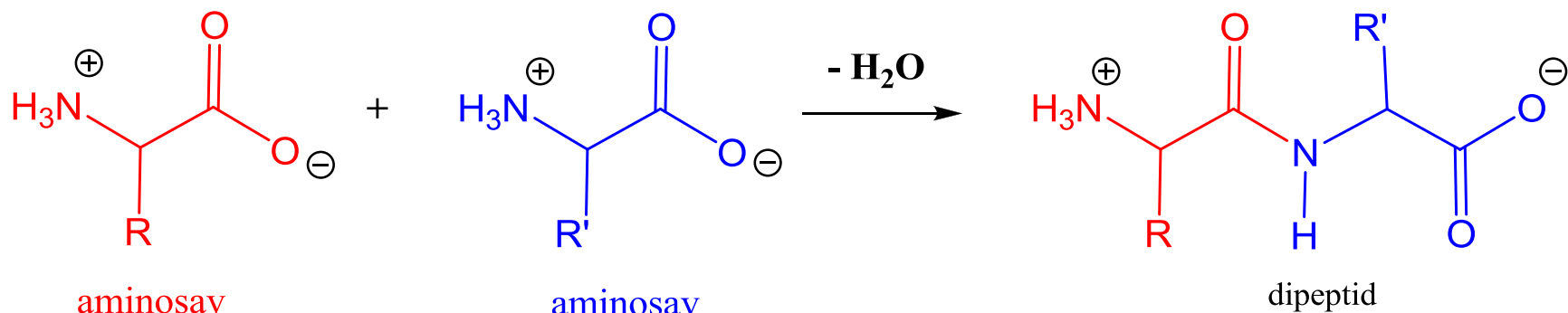
7.1) A glutation

7.2) Két oligopeptid-hormon

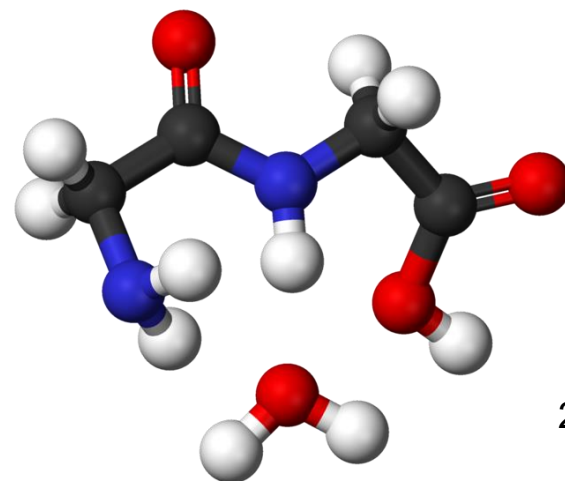
7.3) Az inzulin

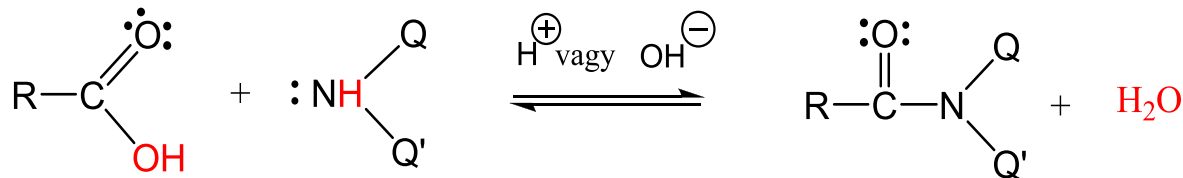
1) Amid kötés hidrolízise és szintézise

cél: az alifás karbonsav és alifás aminok kondenzációs reakciójához hasonlóan, a peptidszintézis során is egy mol víz eltávolítása a cél, addíciós elimináció ($\text{Ad}_\text{N} + \text{E}$) reakciólépések során.



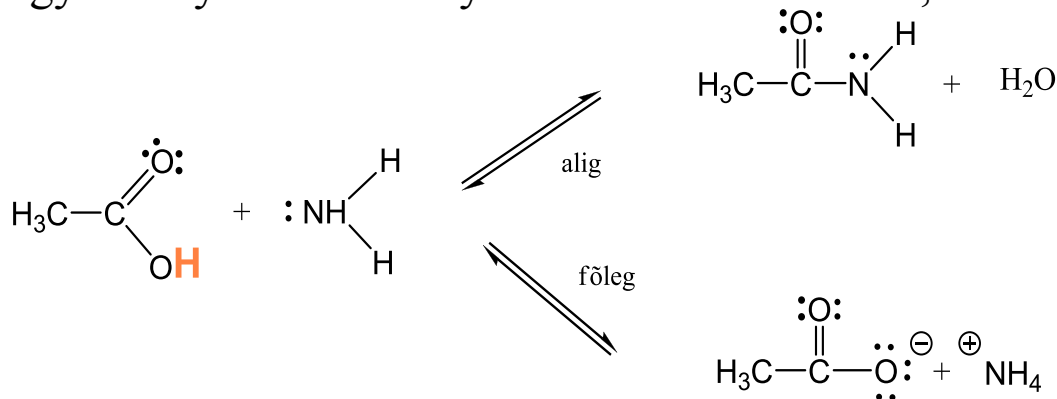
megjegyzés: valóban az oligo- és polipeptidek szintézise során amid-kötésenként 1 mól vizet vonunk el, ám ennek megvalósítása **nem triviális**: „az ördög a részletekben rejlik”.





ahol R, Q, Q' lehet H vagy alkilcsoport

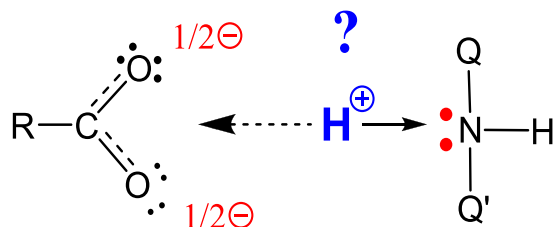
megfigyelés: A reakció nem megy, ha **szoba hőmérsékleten** és **pH ~7**-en próbálkozunk, ugyanis ilyen körülmények között nem acilezés, hanem **sóképzés** megy csupán végbe:



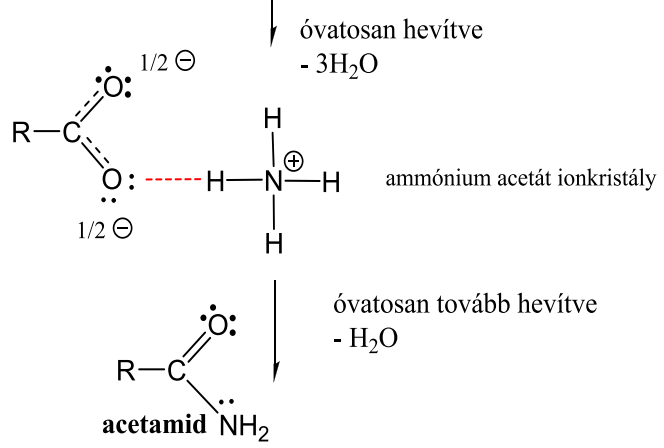
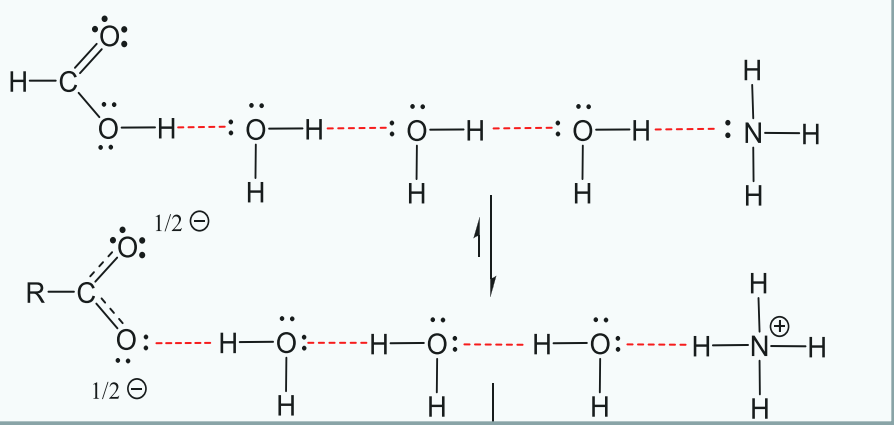
kérdés: hol van a disszociálabilis **proton**?

- vissza megy az 1/2 negatív O-atomra, vagy
- a N-atom nem-kötő elektronpárjára megy?

válasz: kvázi kvantitatív módon a N-atomra megy a proton.



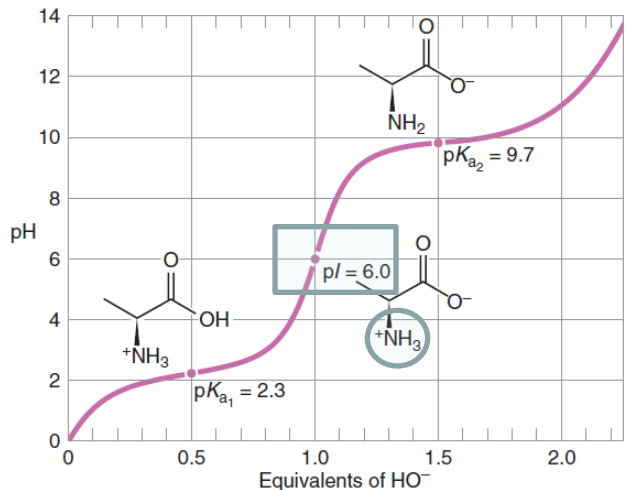
magyarázat: a nagyobb „e” vonzó oxigén atomtörzs a saját nemkötő 2 „e”-párját jobban vonzza, mint teszi azt a semleges N-atom. Viszont ekkor a N már nem nukleofil és ezért nem lesz A_N reakció, s végeredményben nem lesz acilezés. *(Kajtár 384)*



memo1: tudjuk hogy sok fehérjeépítő aminosavnak $5 < pI < 6$ körül van az I_p értéke, tehát ha $4,5 < pH < 6,5$ között van a közeg, akkor az NH₂ csoportok zöme valójában NH₃⁺, („±2” szabály) tehát nincs nukleofil a rendszerben!

memo: vizes közegben a sok proton csak egy kicsit vándorol, s a kapott új „rendszer” (acetát plusz ónium só) összességében nem csak a protonnak, de az összes további komponensnek (H₂O) is **kedvező állapot, nincs „hajtóereje”** az amidképzésnek.
(Kajtár 397)

memo: persze óvatos hevítés mellett lehet ugyan amid-kötést létrehozni, de ez nem egy szintetikusán járható út!



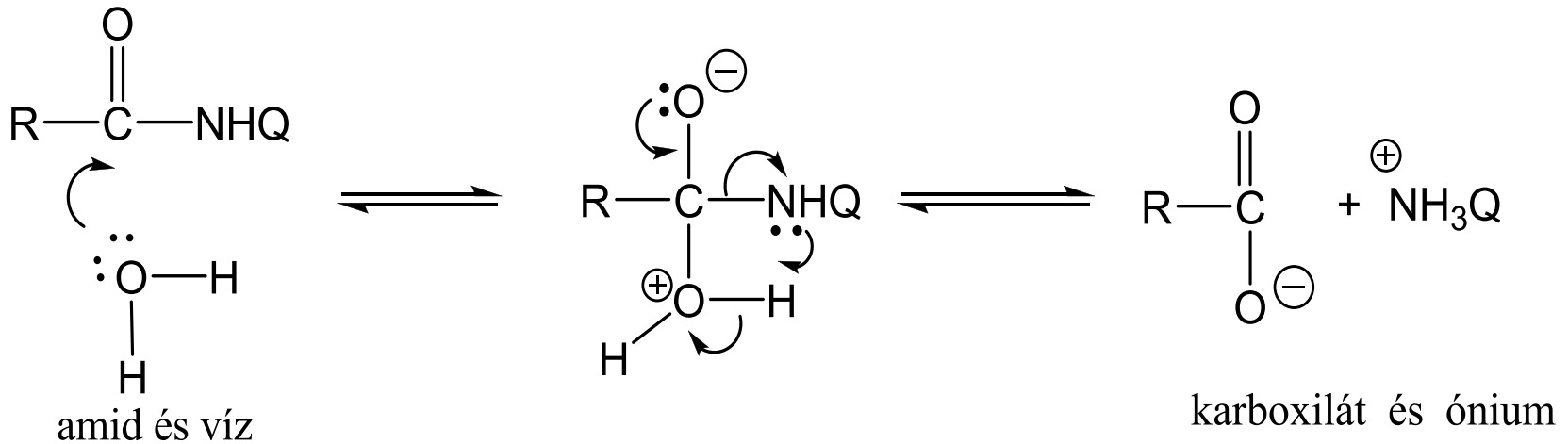
kérdés: mért „jó” ez a helyzet?
válasz: mert „tisztá” vizes oldatban ($5,5 < pH < 7,5$), de sejtes körülmények között (pH~7) az aminosavak **nem fognak spontán** kondenzálódni!

A kondenzáció mellett a vízkilépés (hidrolízis) sem spontán folyamat fiziológias körülmények között (**pH ~7**), tehát a peptidek (és fehérjék) stabil rendszerek lehetnek sejtekben, vagy akár vizes oldatban.

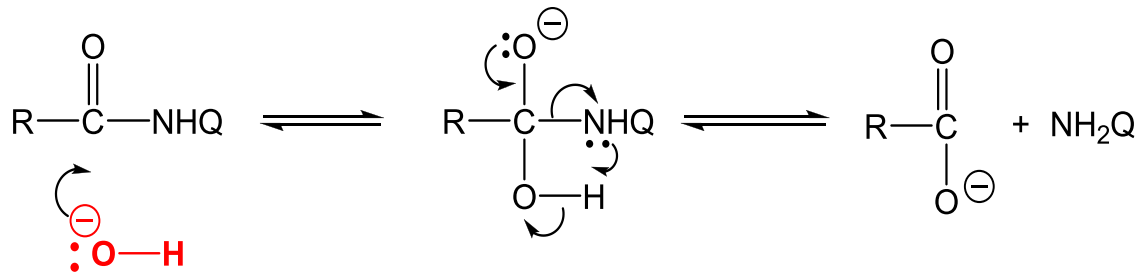
Vízzel az amidok (**pH ~7**) **alig hidrolizálnak**:, sokkal lassabban mint a hasonló észterek

megfigyelés: Az -F-F-F-G- peptid esetében pl. a Gly 25°C-on 7 éves felezési idővel hidrolizál le. ($3 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$). JACS, 1988, 110, 7530

Lehetséges mechanizmus amikor nincs (se H^+ se OH^-) katalízis:



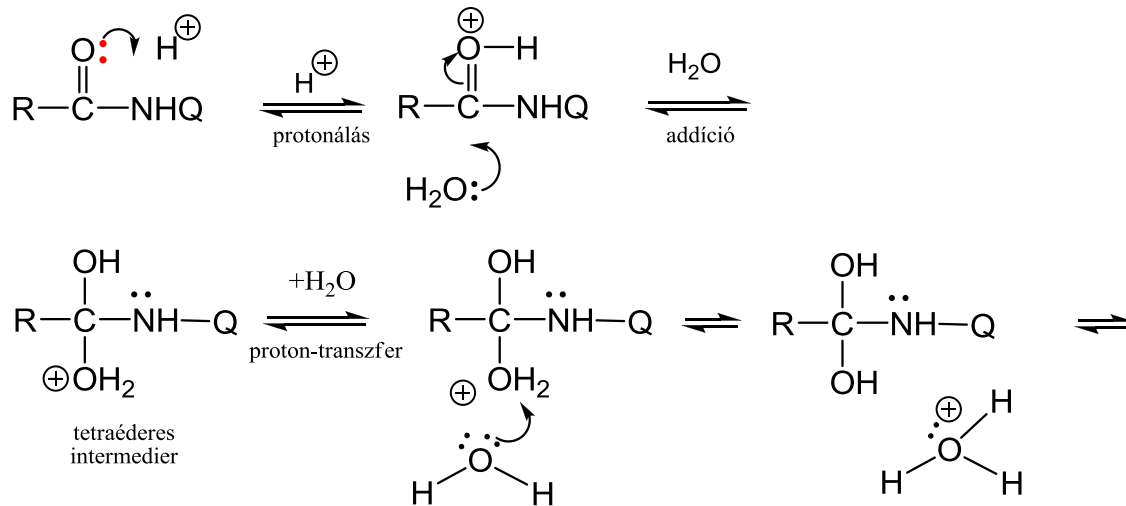
Amidok **lúgos hidrolízise** (kiválóan megy); vázlatos mechanizmus:



amid és hidroxidion

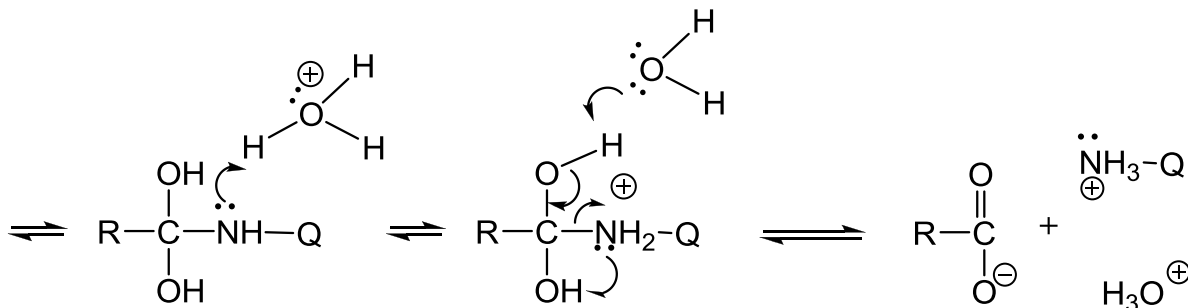
karboxilát és amin

Amidok **savas hidrolízise** (kiválóan megy); vázlatos mechanizmus:

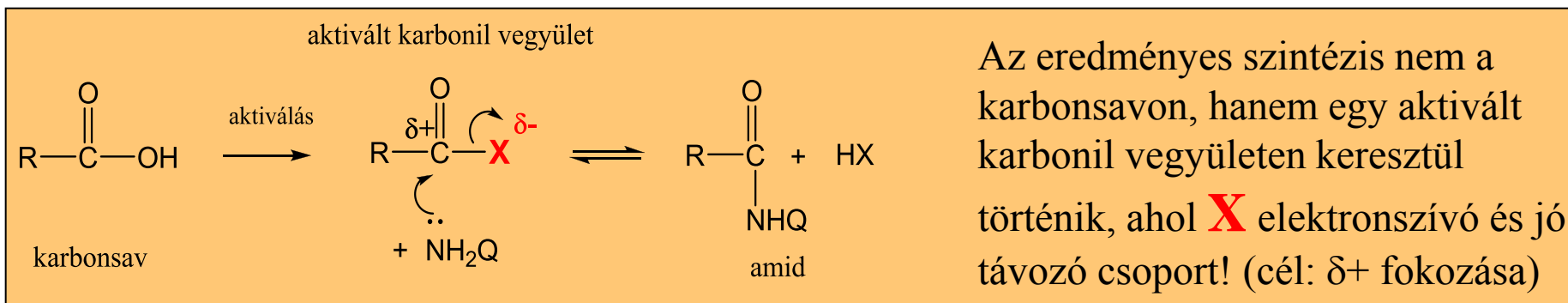


tetraédres
intermedier

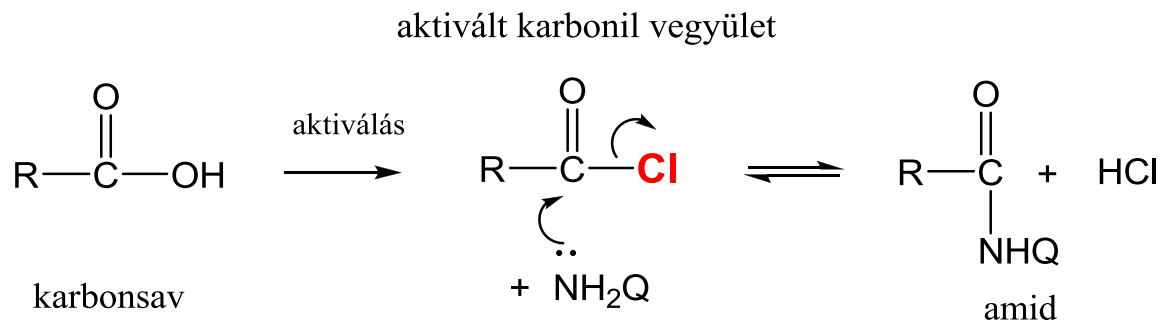
memo: tehát a hidrolízis eredményes ha a pH nem neutrális!



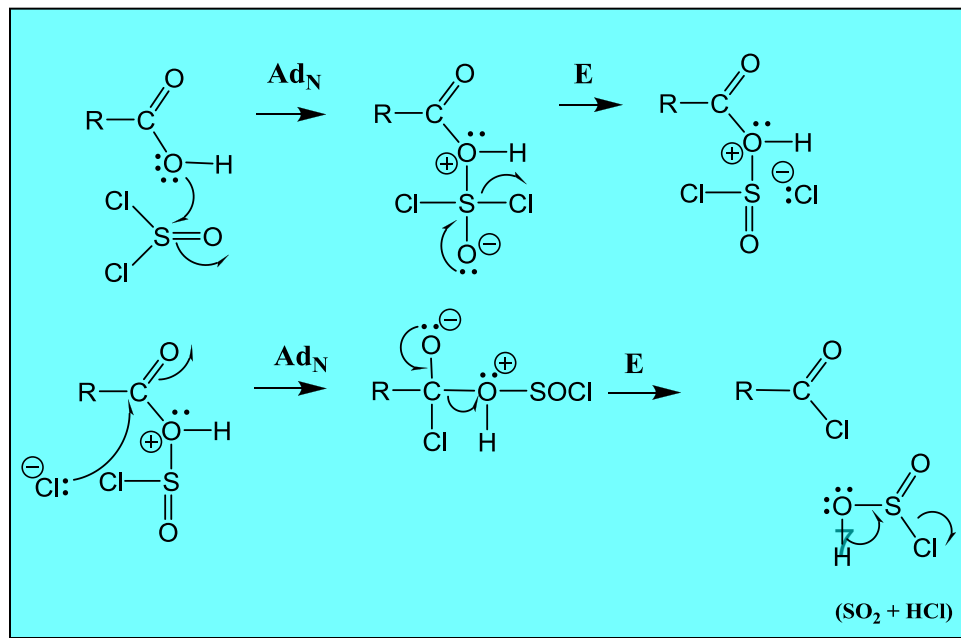
2) Amid kötés kialakítása: preparatív lehetőségek



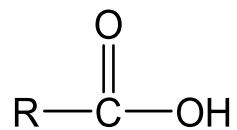
2.1) savkloridok:



memo: a savklorid előállításának vázlatos mechanizmusa (Ad_N + E):

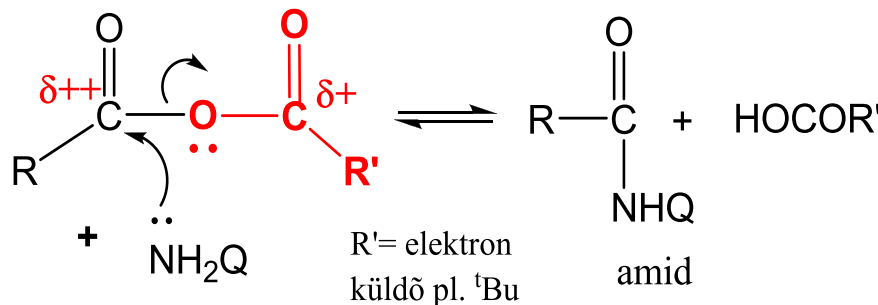


2.2) savanhidridek:



karbonsav

aktiválás

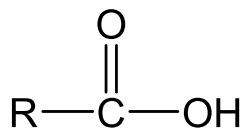


aktivált karbonil vegyület

amid

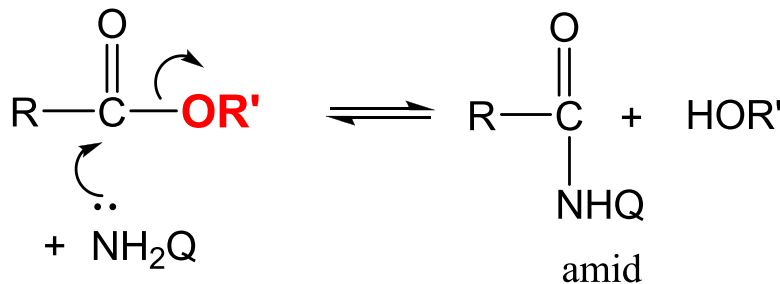
memo: A két karbonilnak legyen jelentősen eltérő a pozitív polározottsága

2.3) aktívészterek:

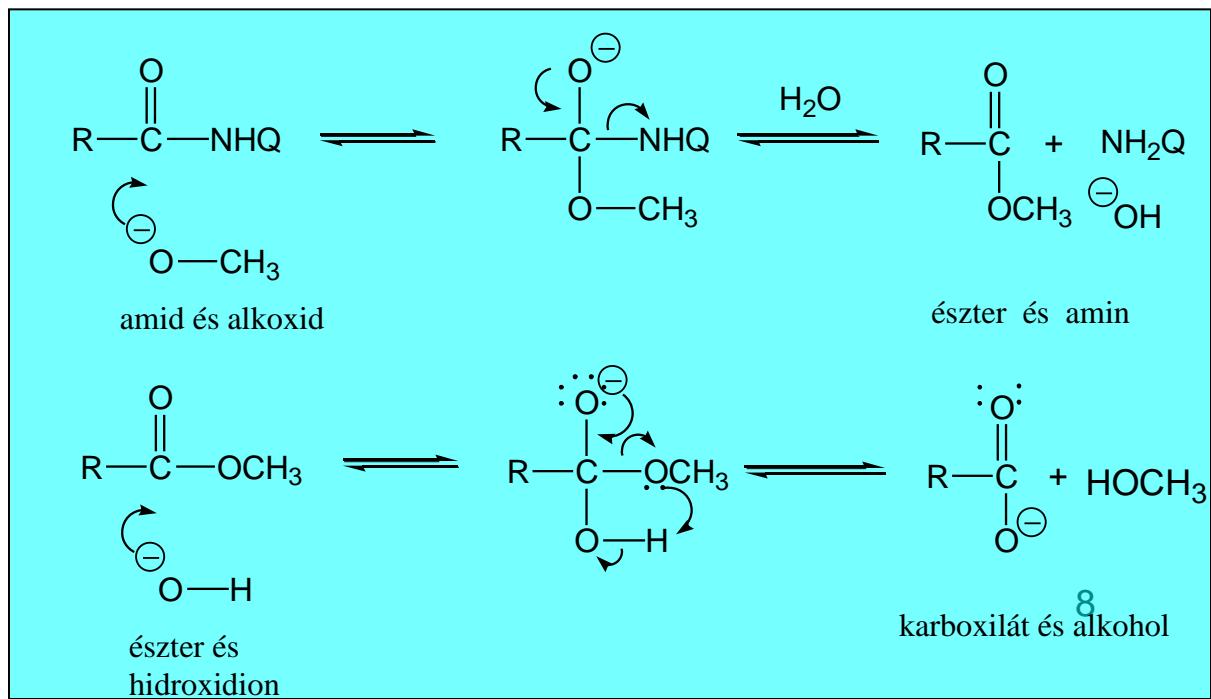


karbonsav

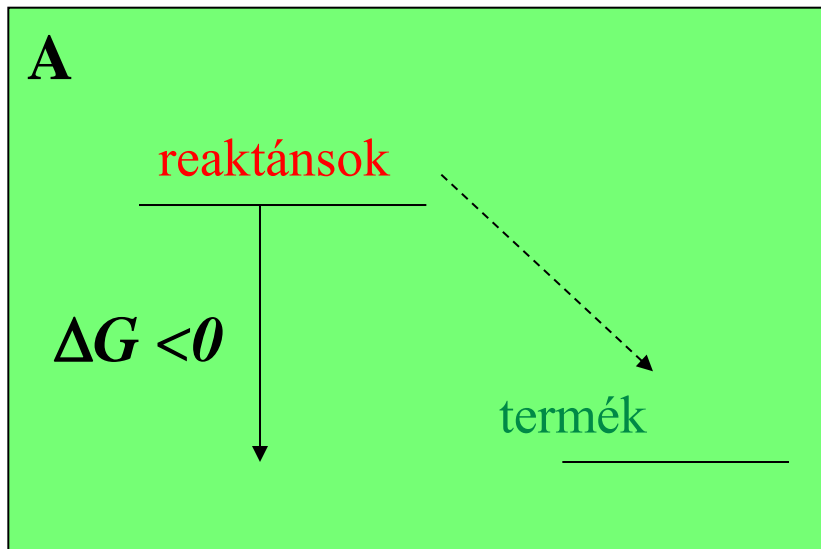
aktiválás



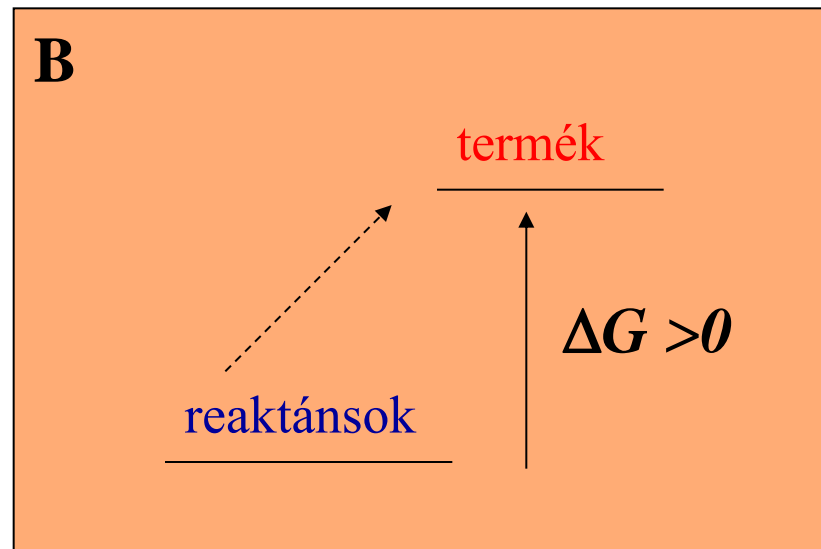
memo: a fentiekkel analóg fordított reakció az amidok alkoxidin (MeO^- , EtO^-) mint bázison keresztüli hidrolízise, észter köztiterméken át.



Minden szintézis termodinamikai „lejt-menet”: $\Delta G < 0$ kell legyen



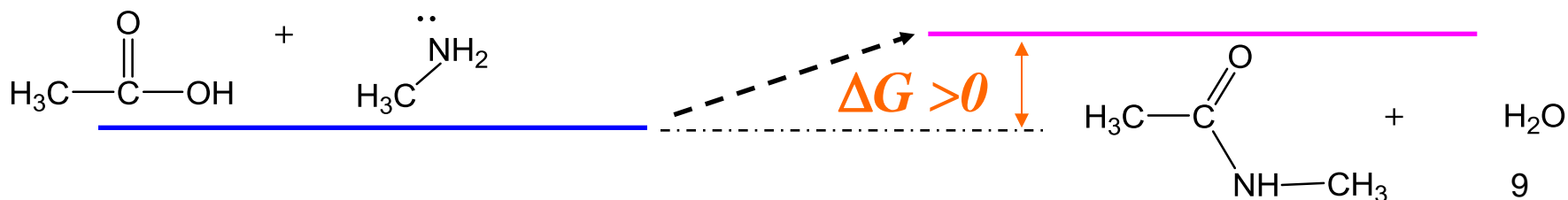
Termodinamikai szempontból a szintézis „végbemehet”



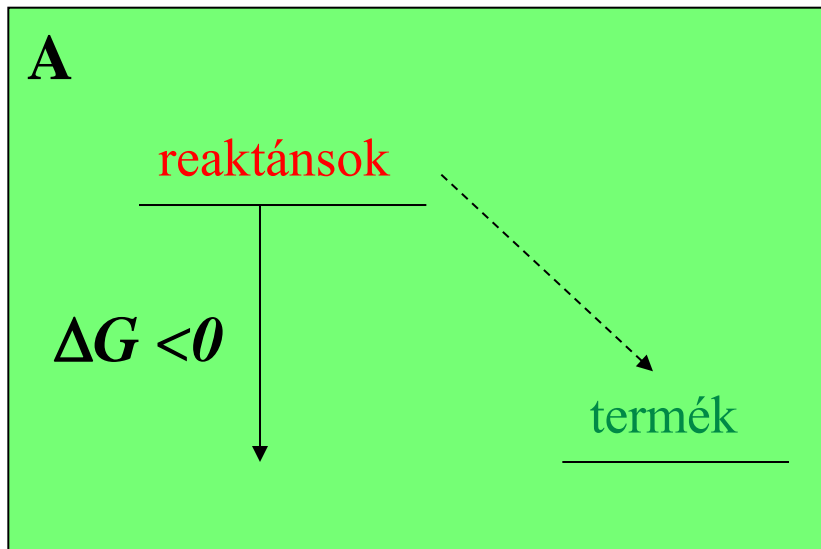
Termodinamikai szempontból a szintézis nem mehet végbe

Karbonsav + amin

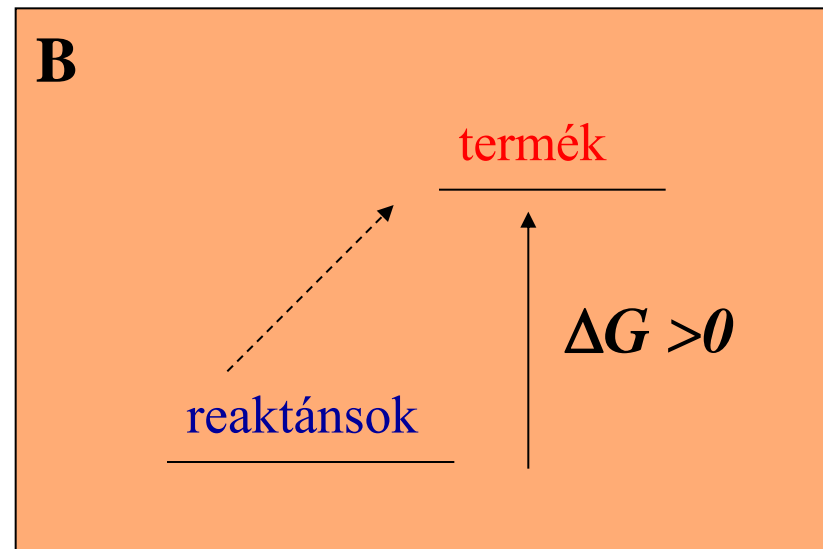
: B-eset, a reakció nem mehet végbe!



Minden szintézis termodinamikai „lejt-menet”: $\Delta G < 0$ kell legyen

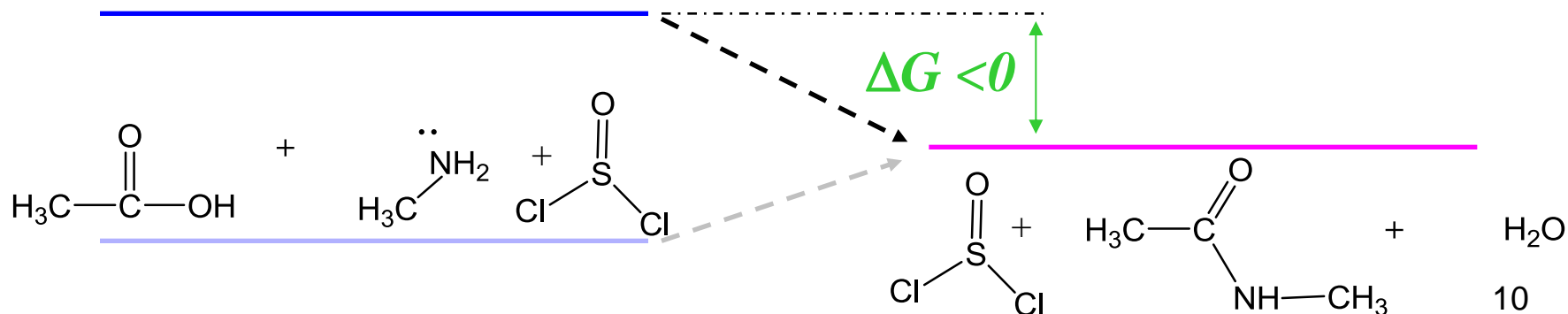


Termodinamikai szempontból a szintézis „végbemehet”



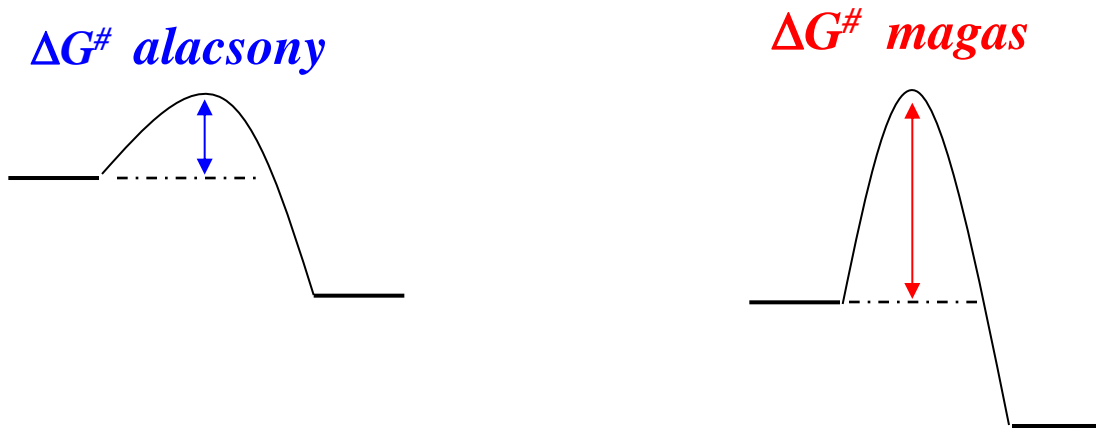
Termodinamikai szempontból a szintézis nem mehet végbe

Karbonsav + amin + SOCl_2 : A-eset, a reakció végbemegy!

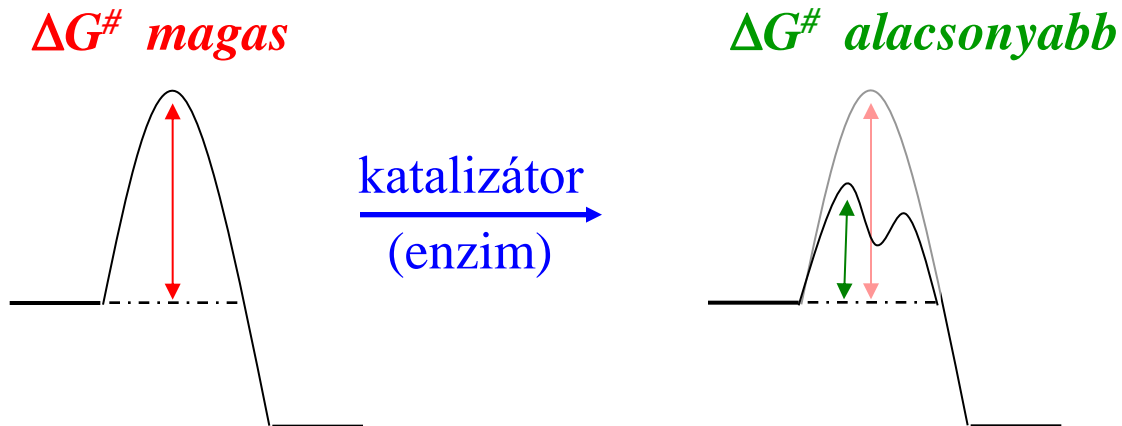


A termodinamikai „lejt-menet” szükséges, de nem elégséges feltétele a reakció bekövetkeztének!

A reakciógát magassága is fontos!

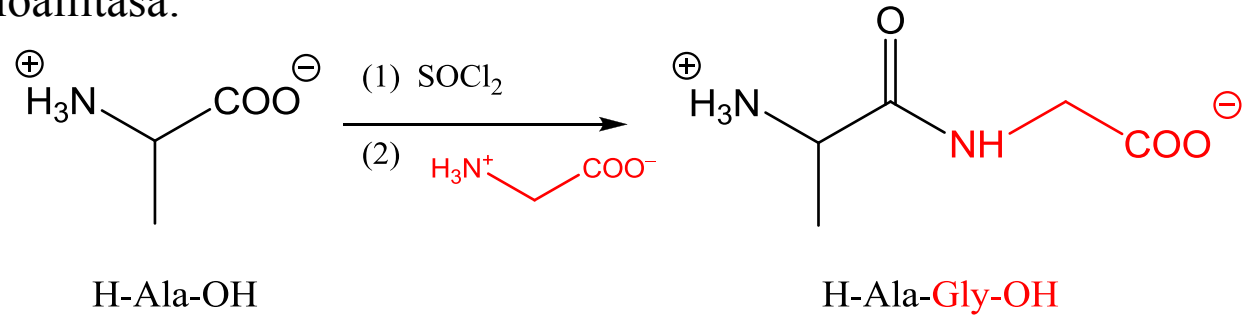


Ha magas a gát, alkalmas katalizátor segítségével csökkenthetjük azt!

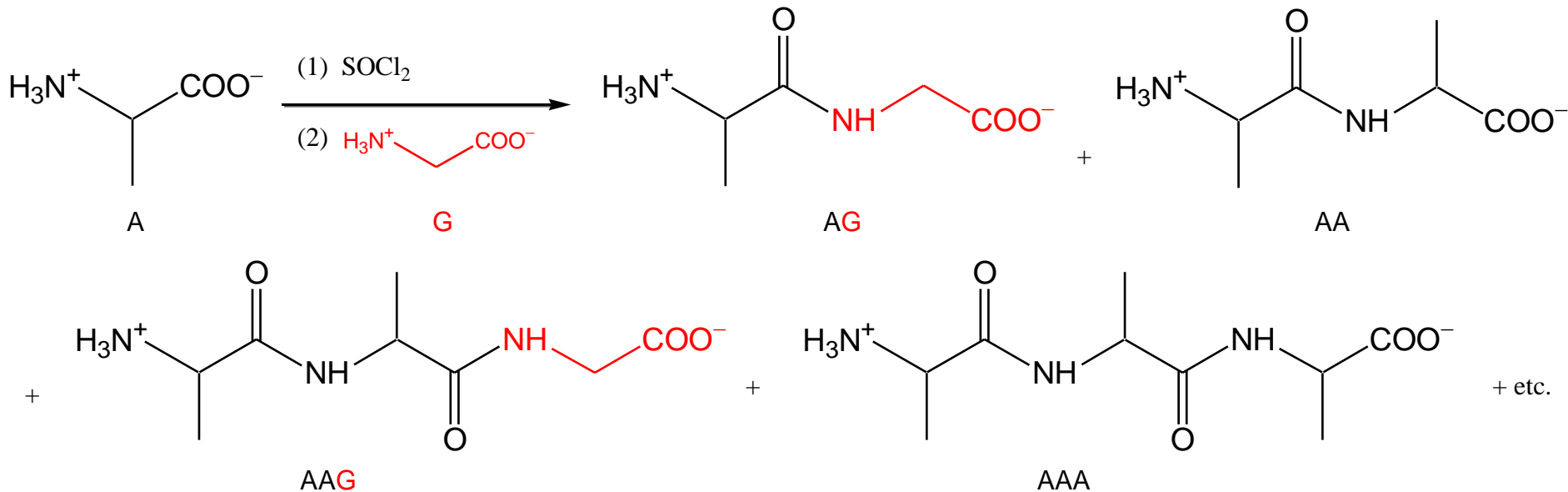


3) Aminosavak összekapcsolása: egy eredményes, de rossz stratégia

cél: az -Ala-Gly- dipeptidet előállítás:



memo: ténylegesen a terméklista sokkal bővebb; az Ala-Gly dipeptid mellett további peptideket kapunk még: **H-Ala-Ala-OH, H-Ala-Ala-Gly-OH, H-Ala-Ala-Ala-OH, stb..**







magyarázat: az acilezőszer a H-Ala-Cl, nem csak a Gly-t de önmagát is acilezi, és így megjelenik az oldatban a H-Ala-Ala-Cl acilezőszer ami tovább acilez és így.....

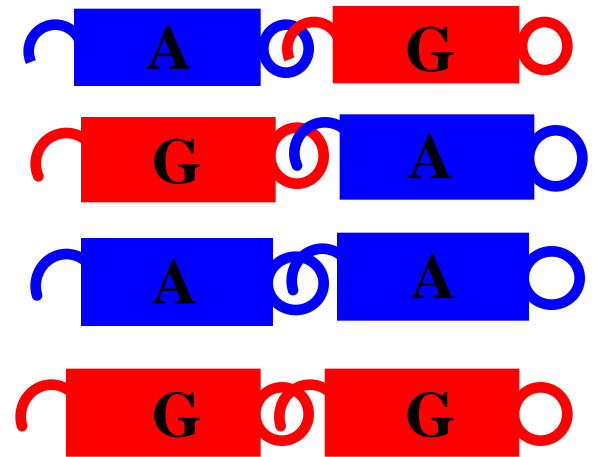
megoldás: a C-terminális **aktíválása** és az N-terminális **védeleme**.

cél: elvben az -Ala- és a -Gly- összekapcsolása **4 di-** és **8 tripeptidet** eredményezhet

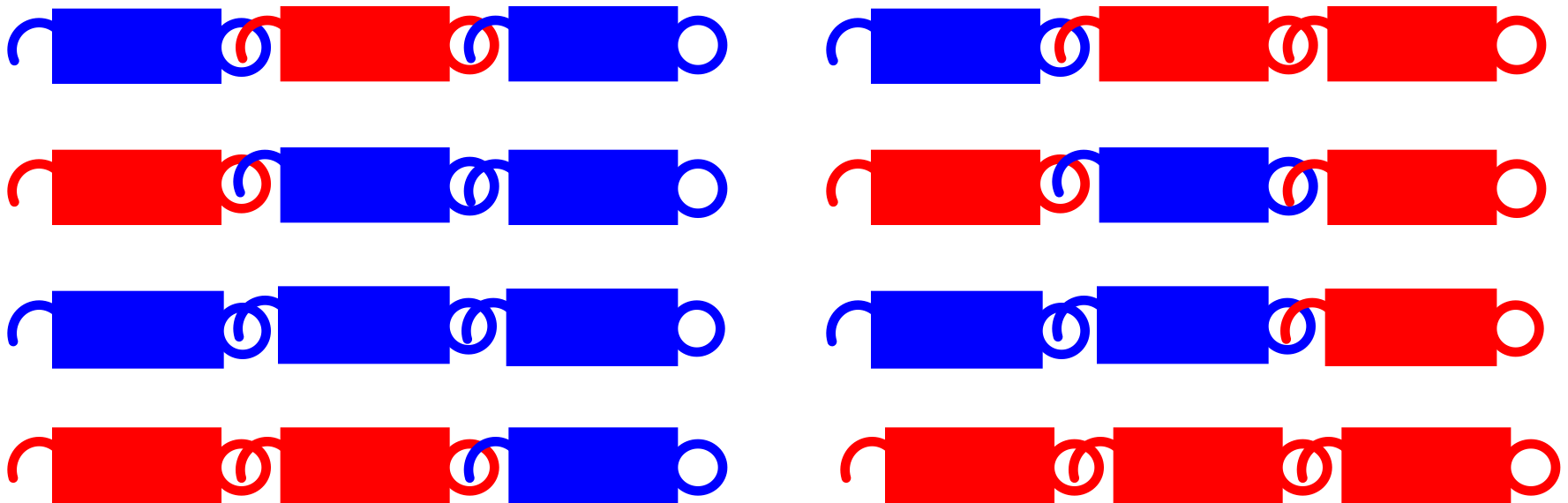
memo: ha „egy üstben” aktiváljuk SOCl_2 -vel mind az Ala mind a Gly komponenseket akkor még több a lehetséges termékek száma:

memo: N-term.:  és  valamint
aktivált C-term.:  és 

A lehetséges dipeptidek száma: $2^2 = 4$:







A lehetséges tripeptidek száma: $2^3 = 8$:



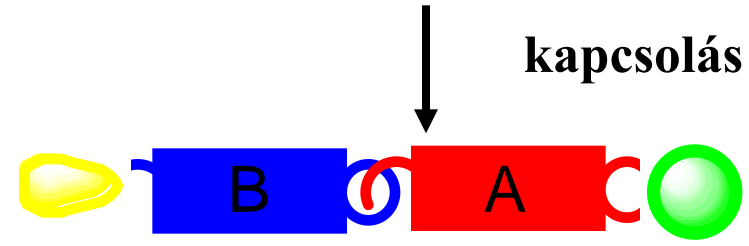
4) Polipeptidek elvi szintézismenete: a -C-B-A- tripeptid szintézismenete:

Jelmagyarázat:

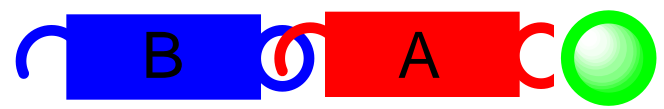
-  := N-terminális védőcsoport
-  := C-terminális védőcsoport
-  := szabad C-terminális
-  := szabad N-terminális



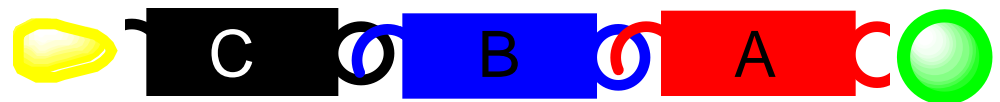
kapcsolás



N-term. hasítás



kapcsolás

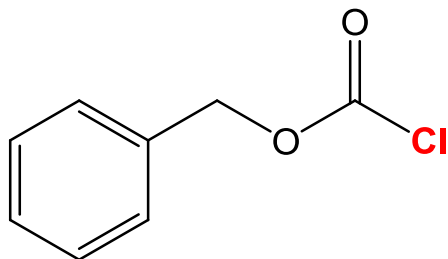


N-term. majd C-term. hasítás



4.1) *N*- és *C*-terminális védőcsoportok

4.1.1) Az *N*-terminális (az aminocsoport) védelme:

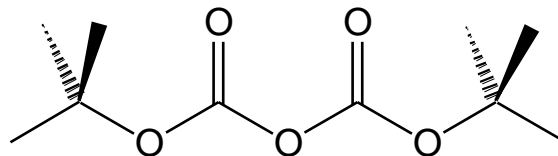


Z-Cl

benziloxikarbonil-klorid

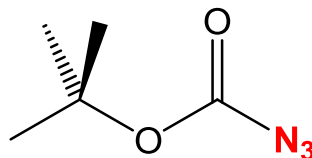
régies neve:

klórhangyasav-benzil-észter



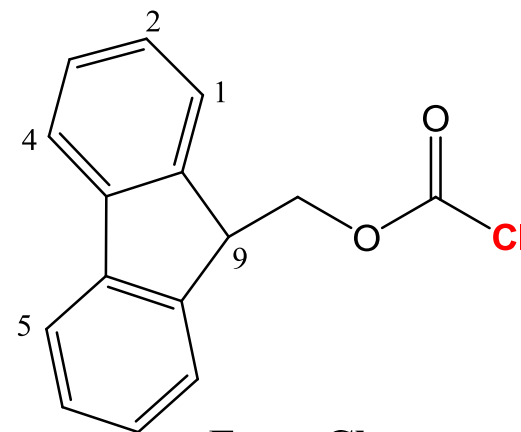
Boc₂O

di-*tert*-butil-dikarbonát



Boc-N₃

tert-butoxi-karbonil-azid

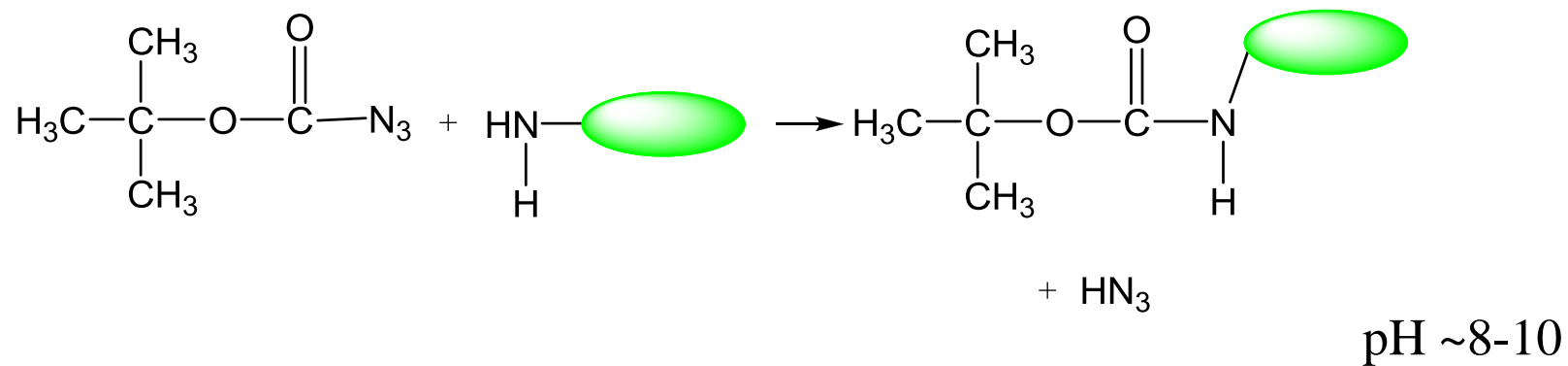


Fmoc-Cl

9-fluorenil-metil-oxikarbonil-klorid

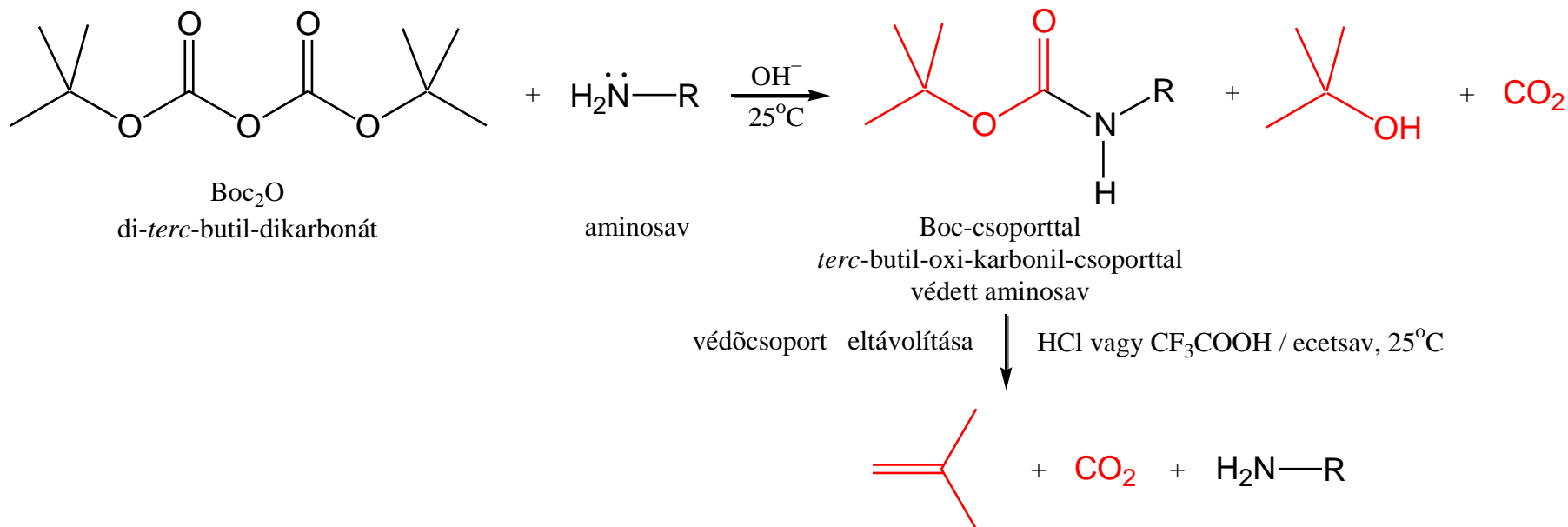
4.1.1) Az *N*-terminális (az aminocsoport) védelme:

A Boc-védőcsoport kialakítása:



memo:

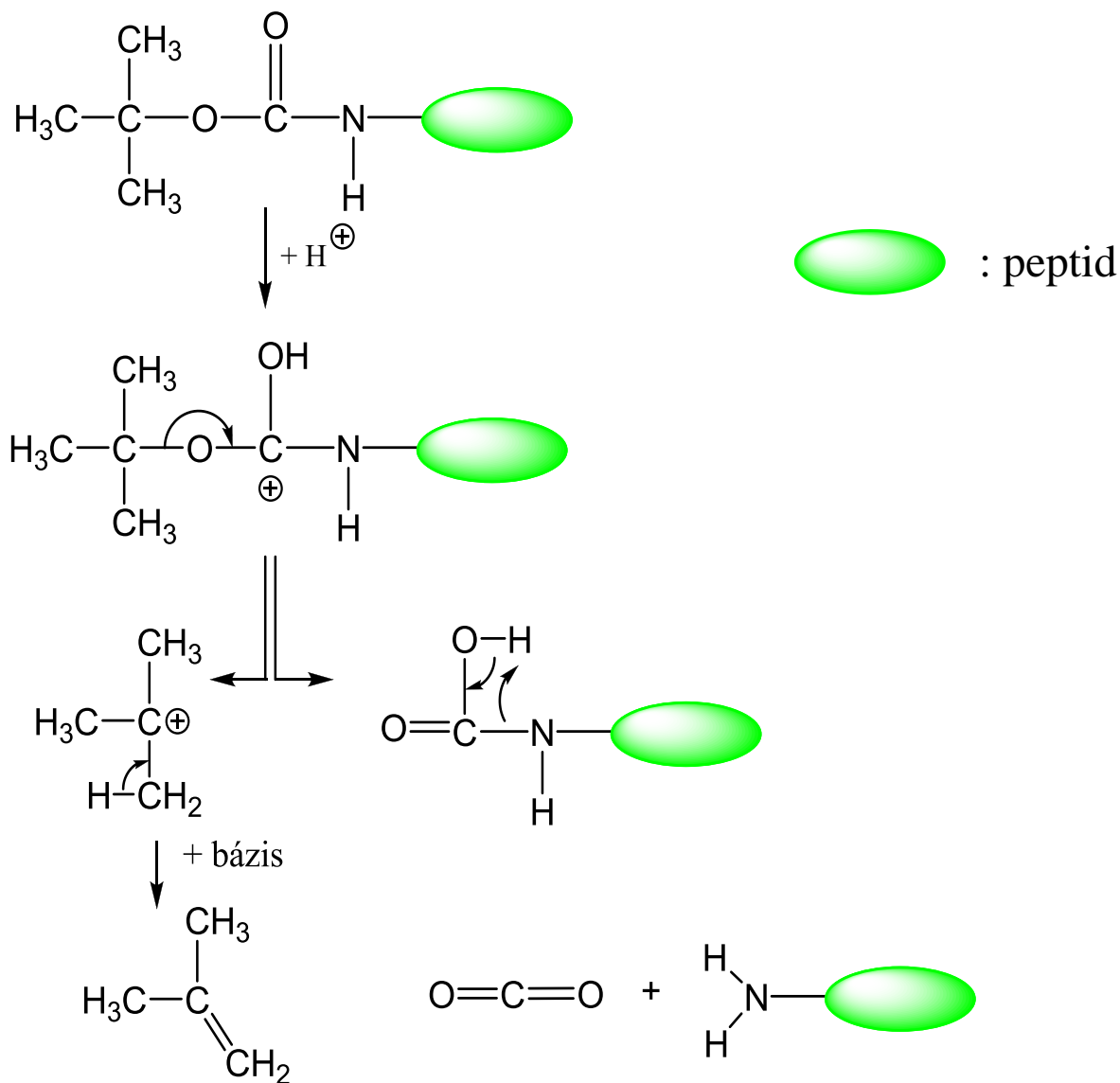
- Boc-Cl, nem igazán jó mert bomlik
- Boc-N₃ igen jól használható ám robbanékony
- Boc₂O (Boc-anhidrid) bár drágább és „pazarló” mégis igen kedvelt.



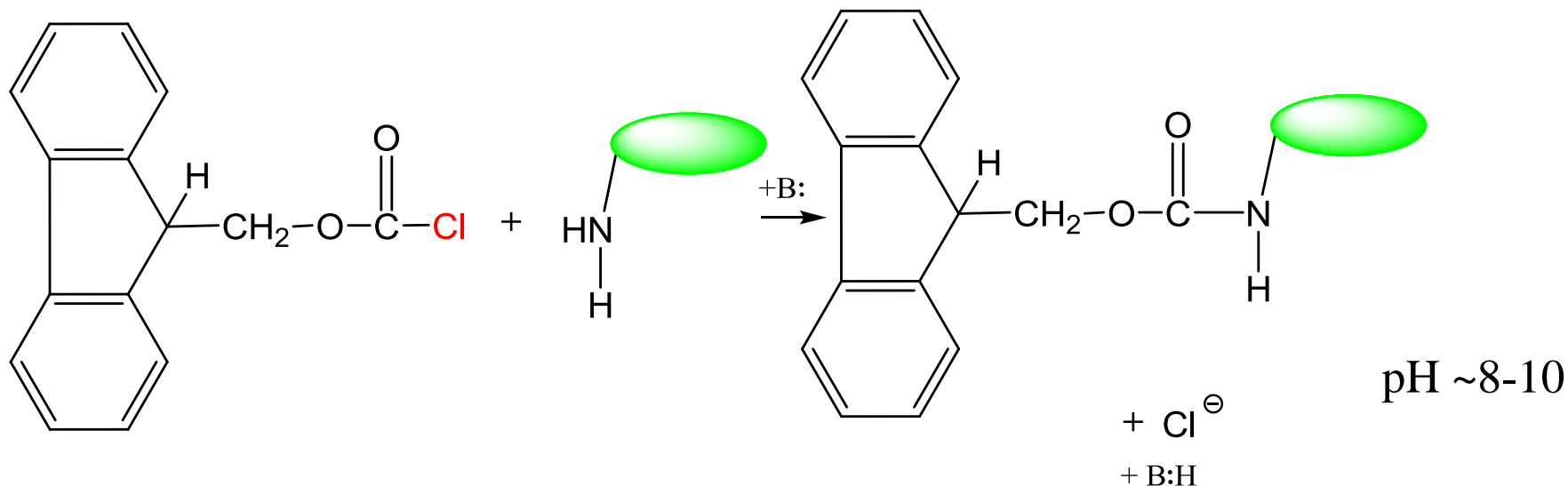
A Boc-védőcsoport eltávolítása:

- savas hidrolízissel
- **H₂**-nek (Pd/C) **ellenáll** (tehát a Z- védelemre ortogonális)
- **bázisoknak is ellenáll** (tehát a Fmoc- védelemre ortogonális)

A Boc-védőcsoport eltávolításának (a hasításának) mechanizmusa: (savval-kiváltott (vagy elektrofil) elimináció)



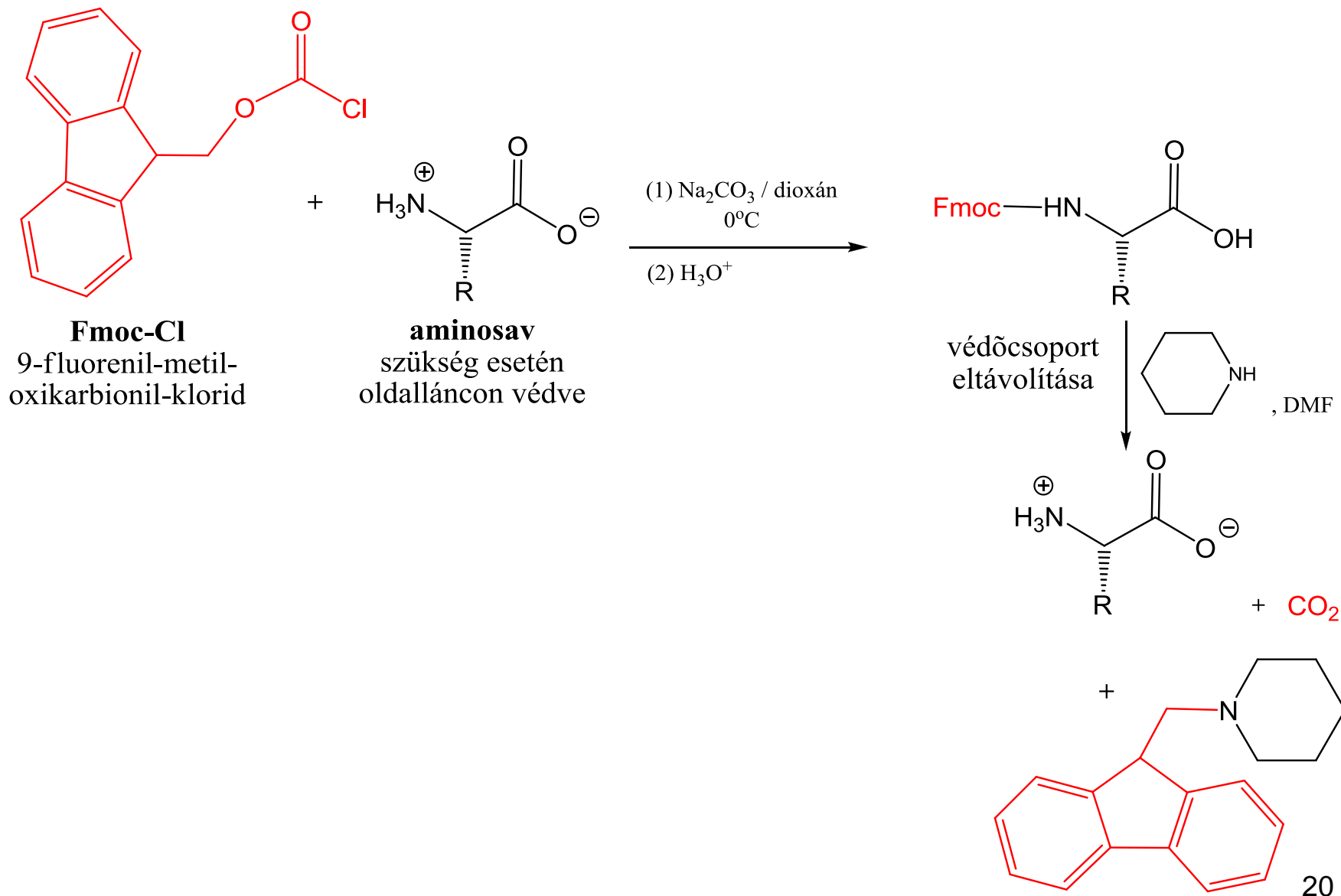
Az Fmoc-védőcsoport kialakítása:



Az Fmoc-védőcsoport eltávolítása:


- 20% piperidin (szerves sec. aminok) /DMF eltávolítható
- savas közegben stabil, tehát a Fmoc- és a Boc- védelem „ortogonálisak”

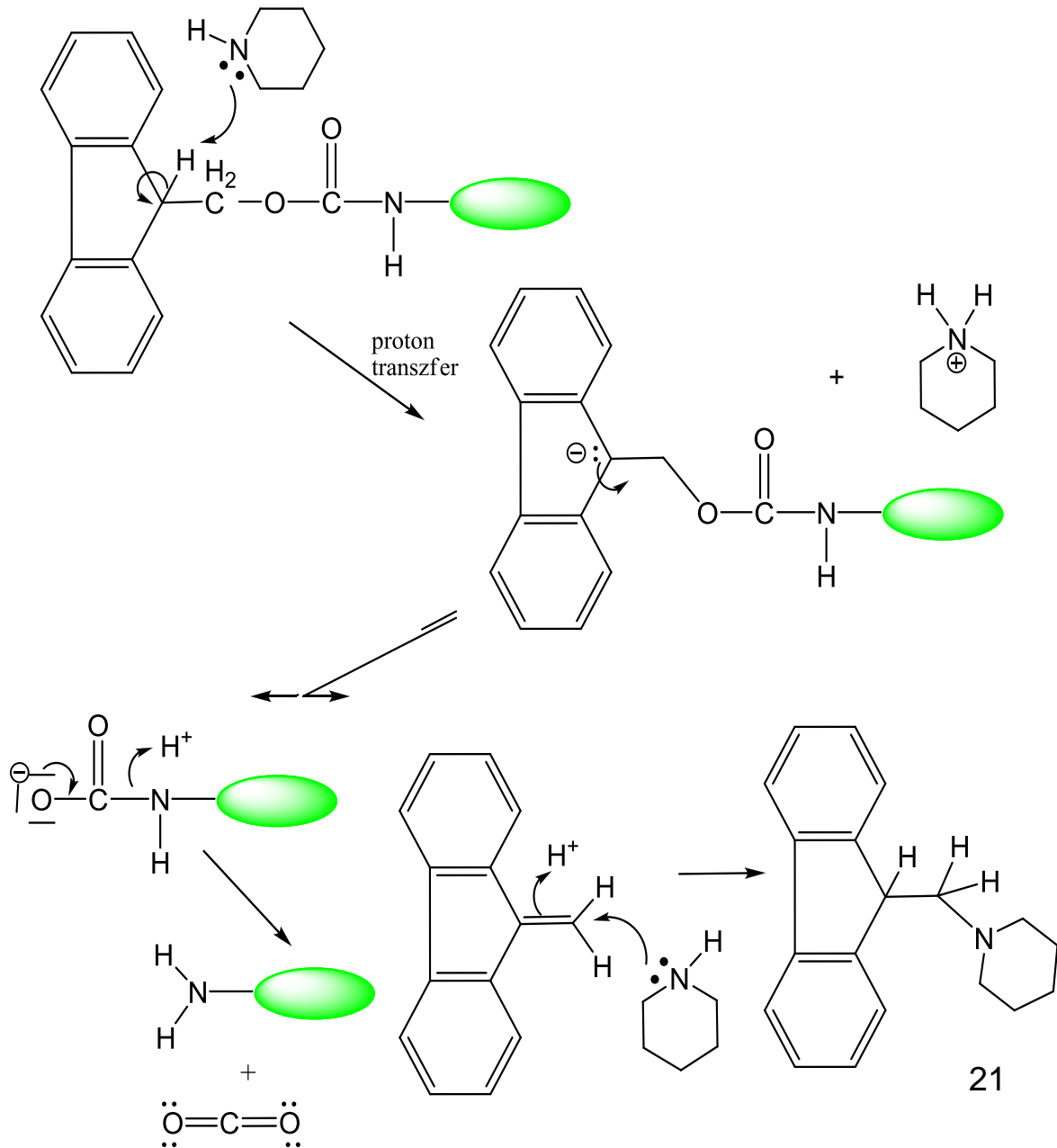
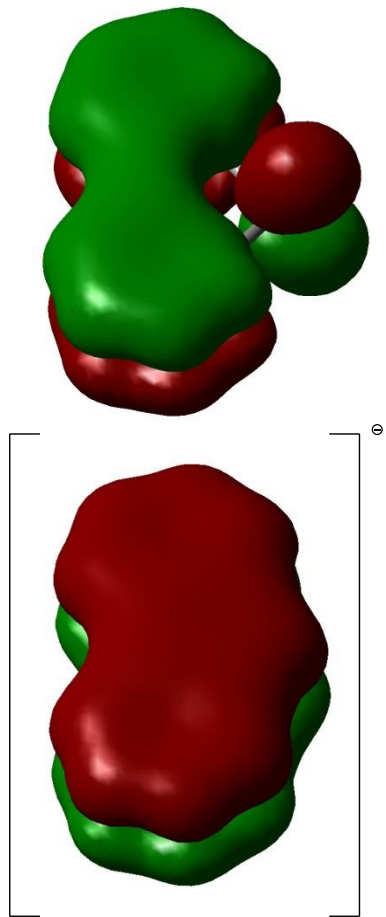
Összefoglalás: az Fmoc-védőcsoport bevittele és eltávolítása:



Az Fmoc-védőcsoport hasításának mechanizmusa:

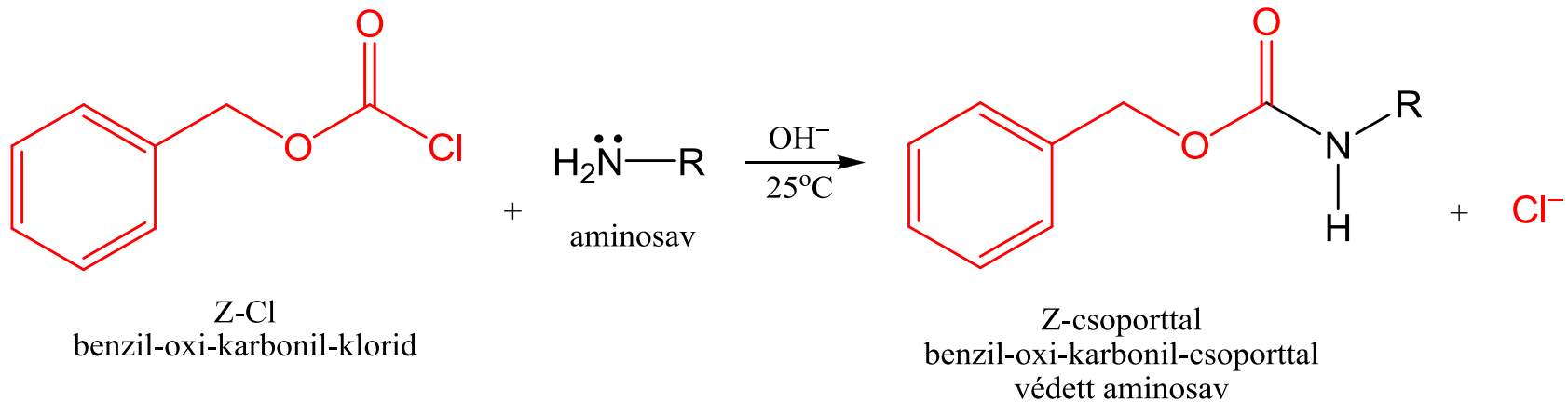
(bázissal- (nukleofillal) kiváltott elimináció):

 : peptid

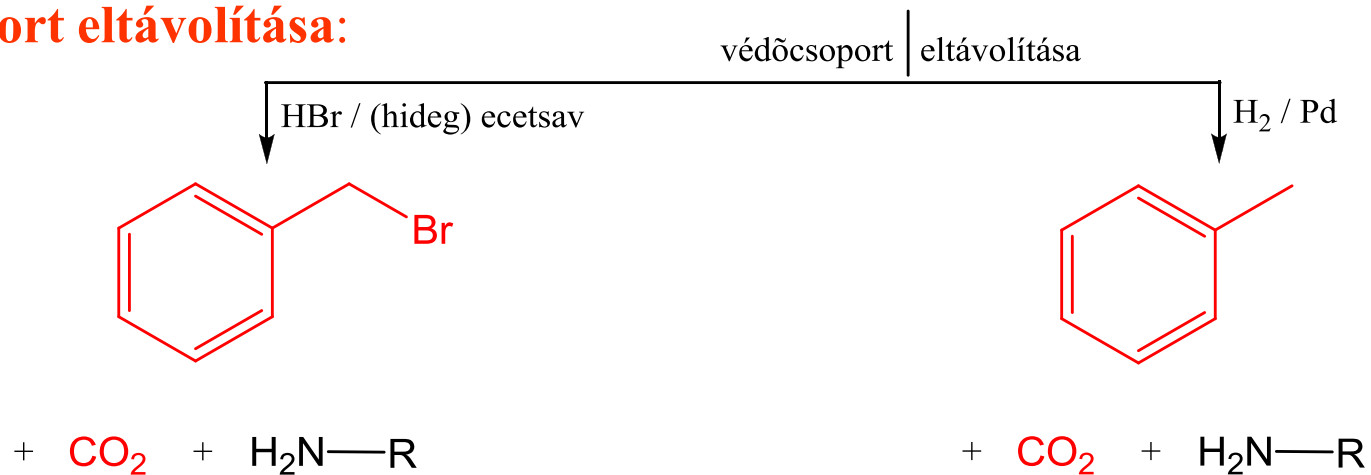


memo: a hajtóerő oka, hogy a kialakuló anion esetében az aromacitás kiterjed a mol. egészére

A Z-védőcsoport kialakítása:



A Z-védőcsoport eltávolítása:



4.1.2) A C-terminális (a karboxilcsoport) védelme:

Metil- etilészter kialakítása és használata:

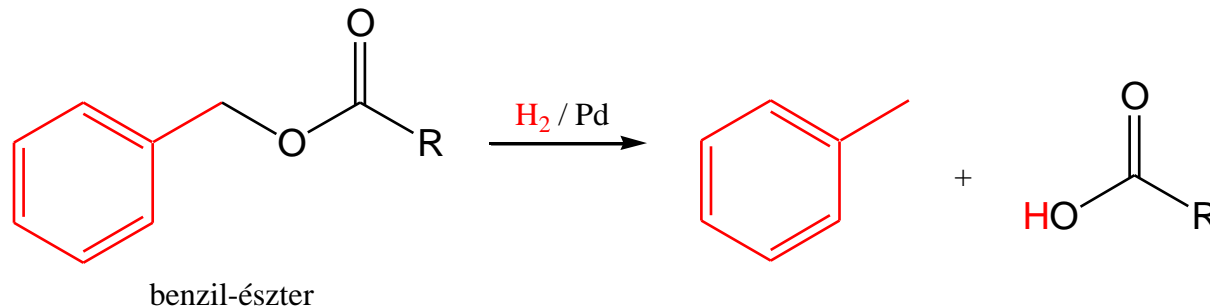
- reakció sósavas metanollal (etanollal),
s kapjuk az aminosav metil(etil) észter hidroklorid sóját
(tipikusan kristályos vegyület)
- SOCl_2 + alkohol jó alternatíva

Eltávolítás: - nem hasítja: HBr/AcOH , TFA, katalitikus hidrogénezés, ...
- eltávolítás elszappanosítással (veszélye a racemizáció)

Benzilészter kialakítása és használata:

- Tos-OH (para-toluolszulfonsav) és benzilalkohol

eltávolítás: - HBr/AcOH vagy HF, TFMSA (trifluor-metánszulfonsav) vagy katalitikus hidrogénezés



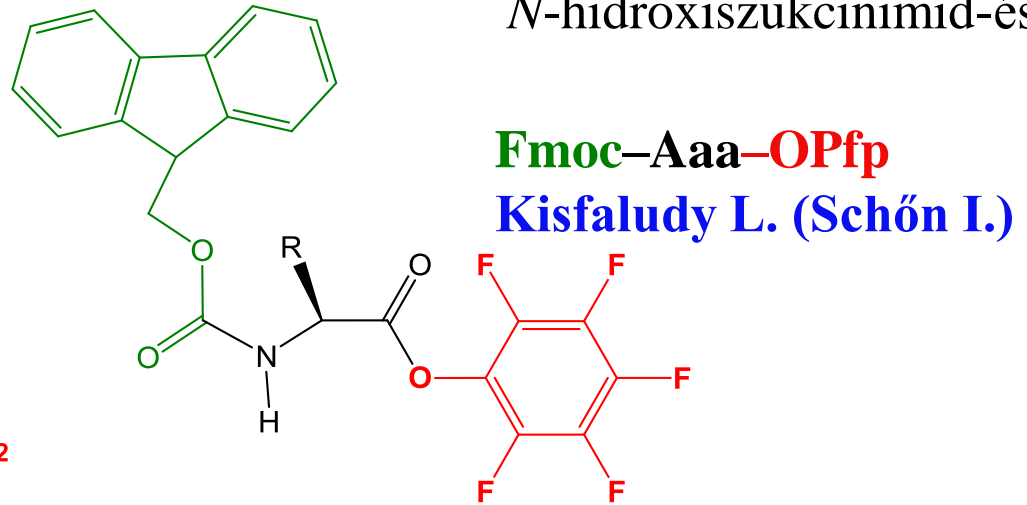
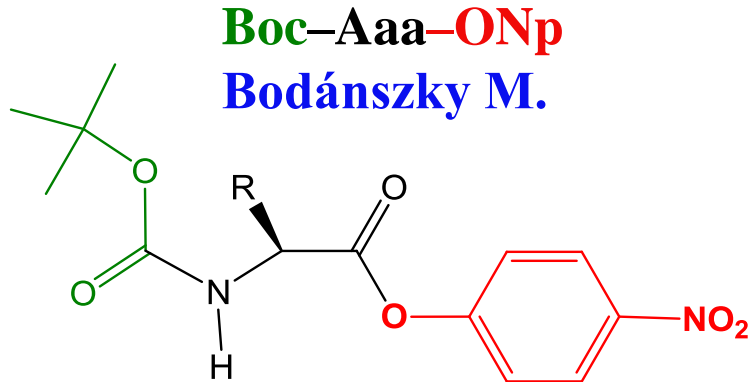
Terc-butilészter kialakítása és használata:

reakció izobutilén (cseppfolyósítva) savkatalízis (H_2SO_4) mellett
hasítás: TFA

4.1.3) Védett aminosavak aktiválása:

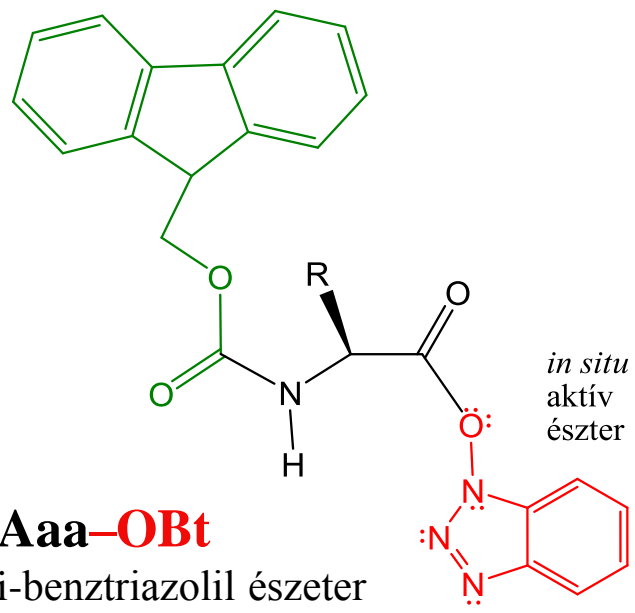
- **aktívészterrel:**

pl. **X** = *p*-nitrofenil-észter
pentafluorfenil-észter
pentaklórfenil-észter
N-hidroxiszukcinimid-észter



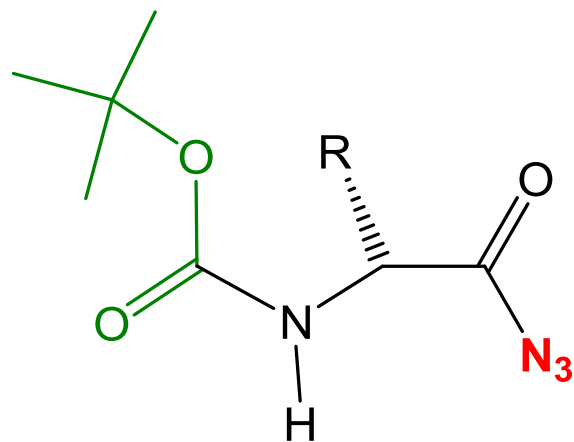
Bodánszky Miklós
(GYOKI)

Case Western Reserve
University, Columbus, OH



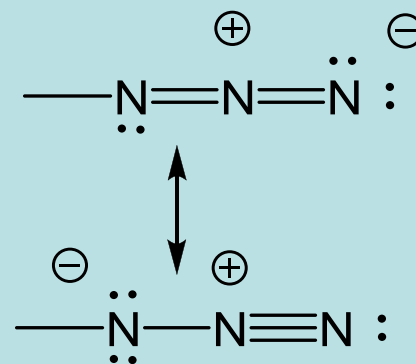
- karbonsavaziddal:

Boc-Aaa-N₃



memo: metil- vagy etilészterből hidrazidon át készítjük a savazidot. Az első lépés tehát bázikus körülmények között megy, amely körülmények között viszont nem stabil az Fmoc-védőcsoport, s ezért használunk Boc- védelmet az *N*-terminálison.

memo: az azidcsoport 2 fontos hatátárszerkezete:

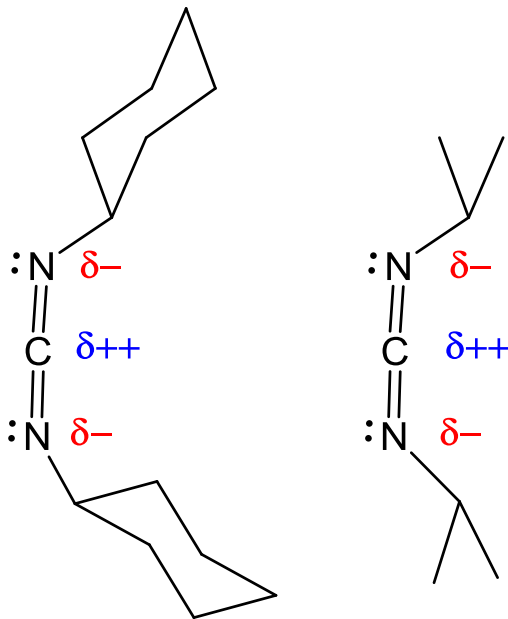


- karbodiimid:

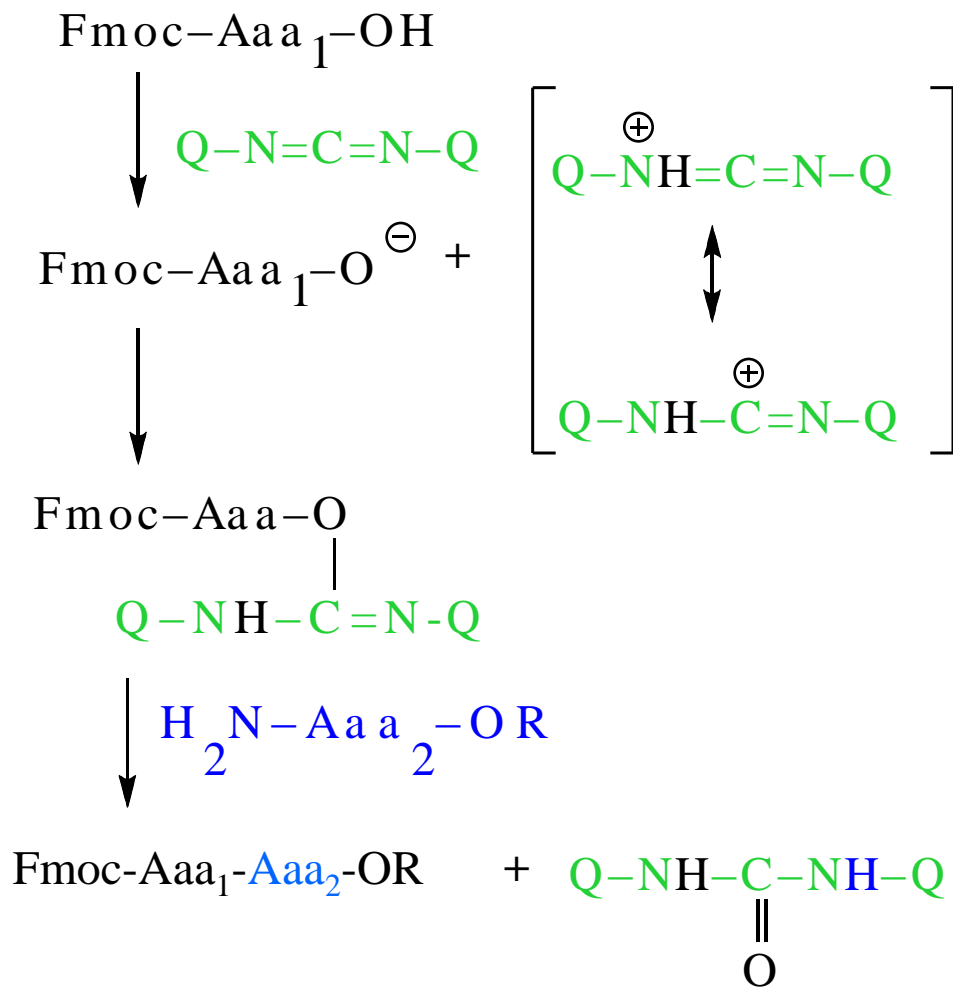
vagy más „vízelvonó” szerrel:

A peptidkapcsolás menete:

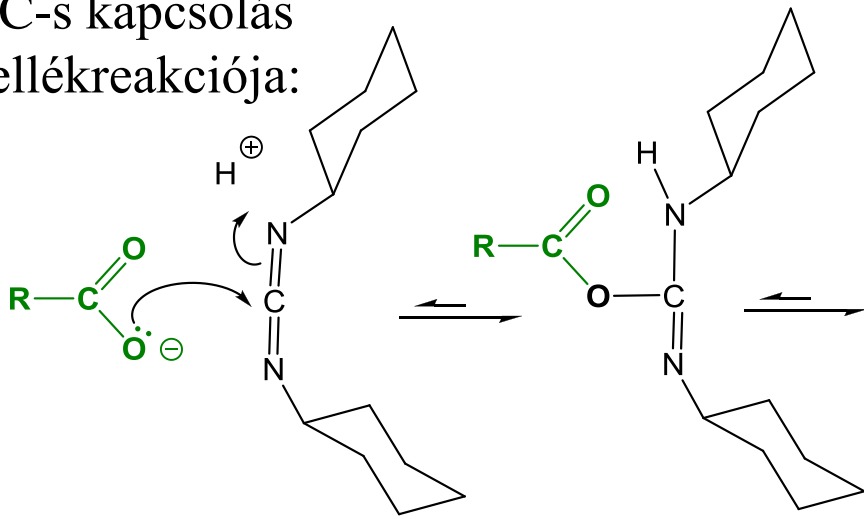
DCC: Diciklohexil-karbodiimid



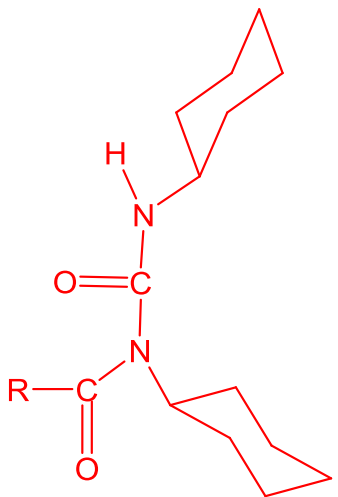
DIC: Diizopropil-karbodiimid



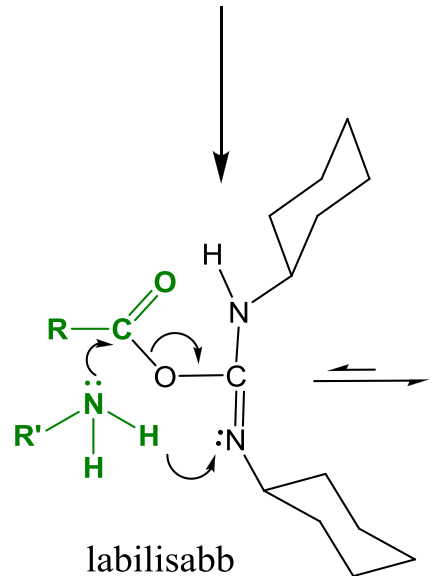
A DCC-s kapcsolás és mellékreakciója:



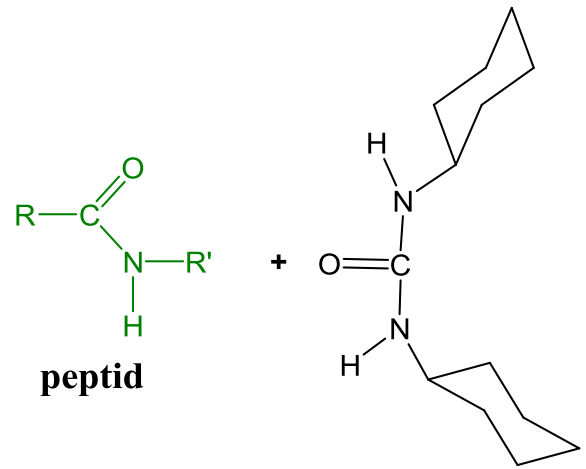
O-acil-urea
labilis, ezért továbbalakítható



N-acil-urea
stabilabb, ezért inaktív
(melléktermék)

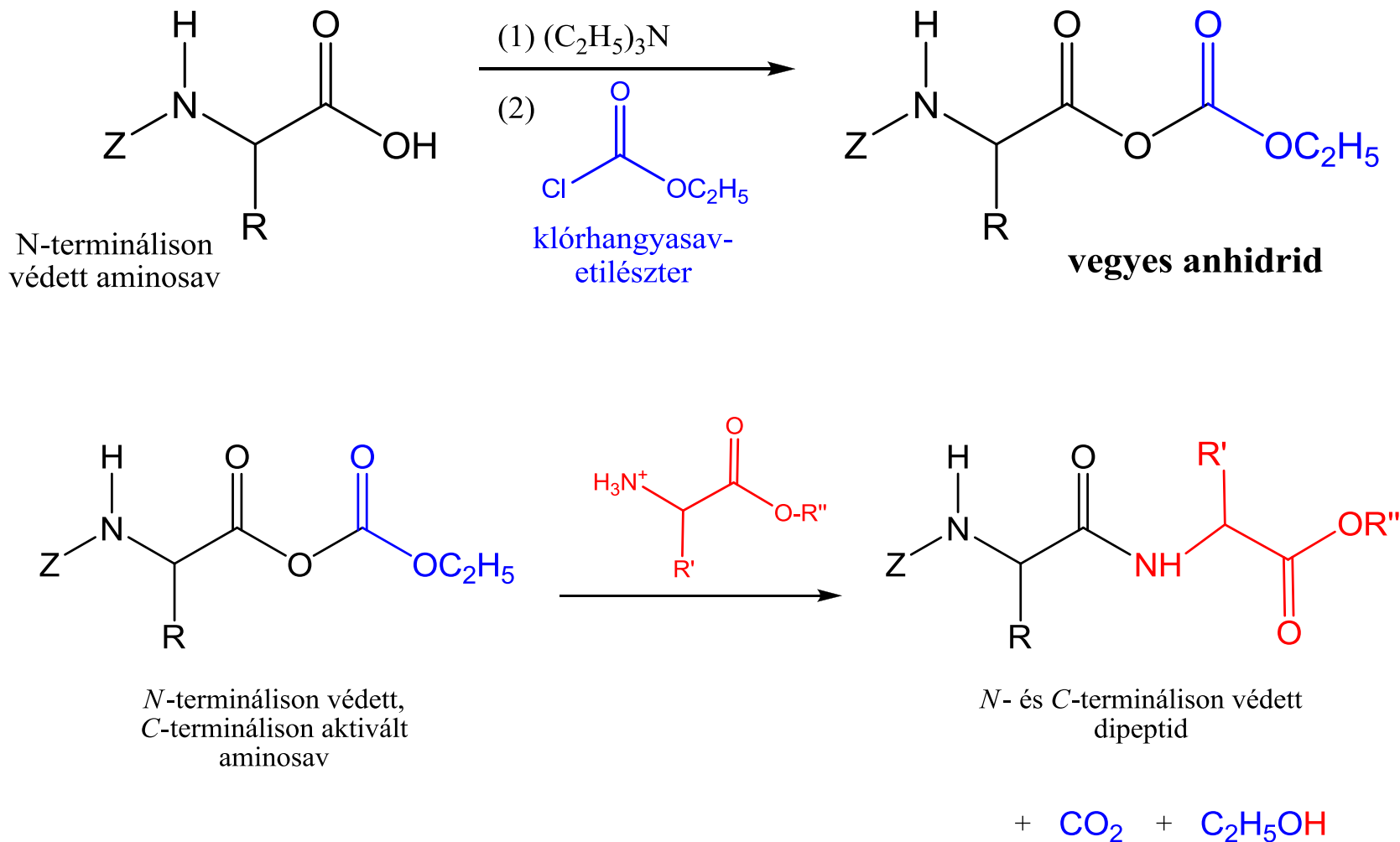


labilisabb
O-acil-urea
egy aminnal reagál

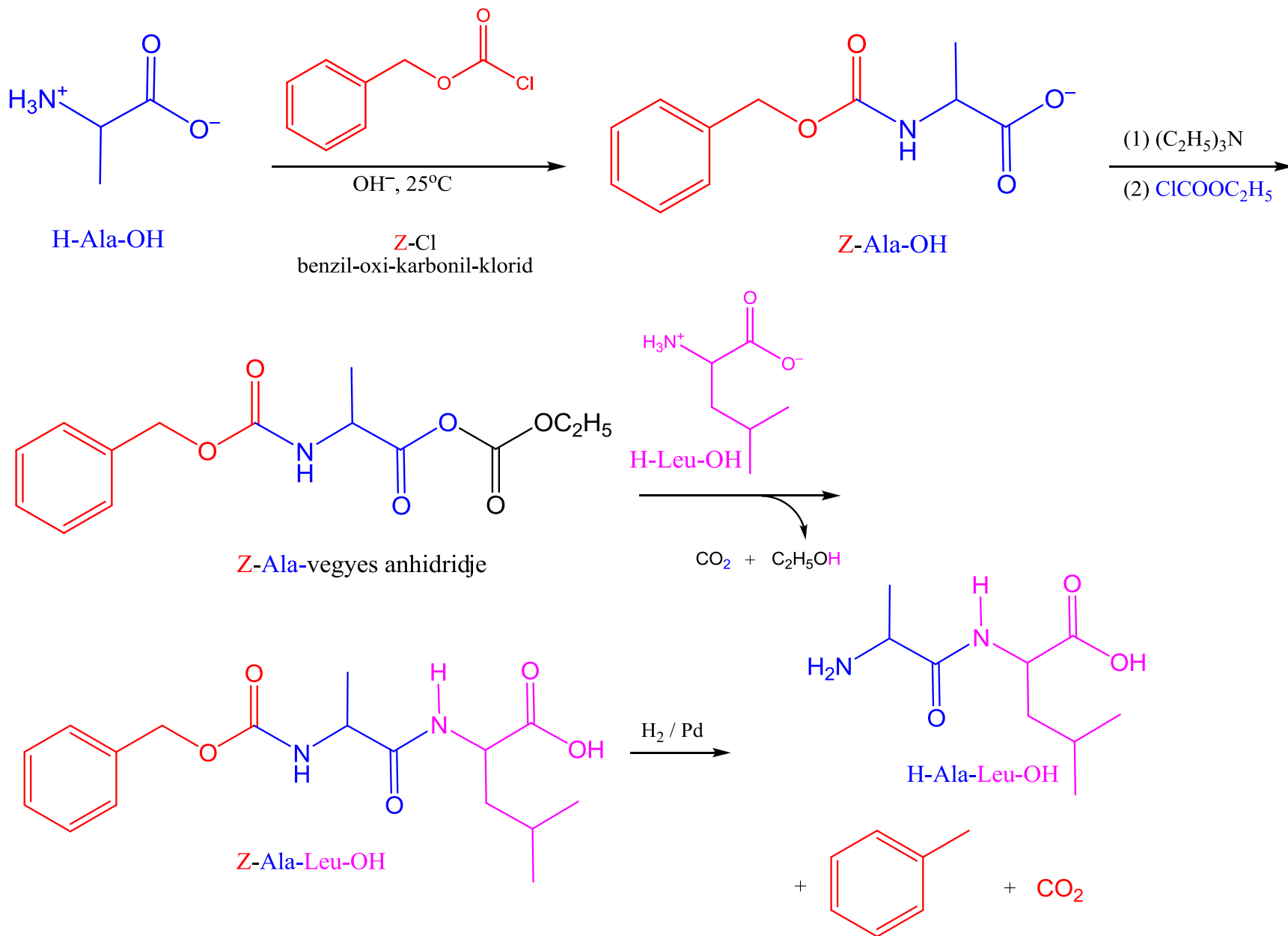


4.2) Az oldatfázisú peptidszintézis:

- A karboxilcsoport aktiválása majd „kapcsolás” vegyesanhidriden át,



- A H-Ala-Leu-OH dipeptid oldatfázisú szintézise:



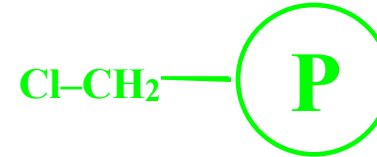
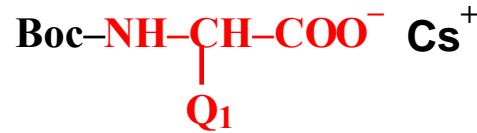
memo: a módszer jó, a kapcsolások szelektívek, de a totál szint. lassú (2-3 nap).

4.3) Az szilárdfázisú peptidszintézis:

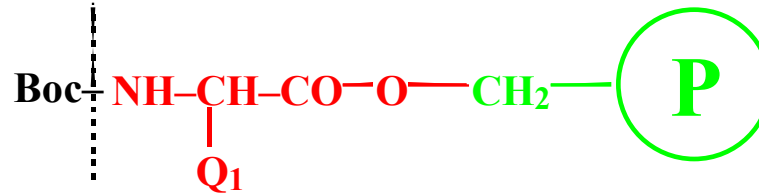
Robert B. Merrifield

(Nobel-díj: 1984)

a szilárdfázisú peptidszintézis
kidolgozója (1963)

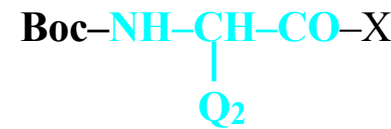


Coupling

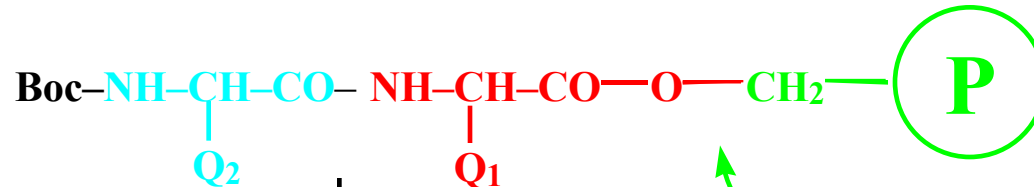


Deblocking

Coupling



Deblocking



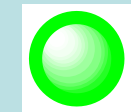
Final cleavage

3, 4,n

- A Szilárdfázisú peptidszintézis:

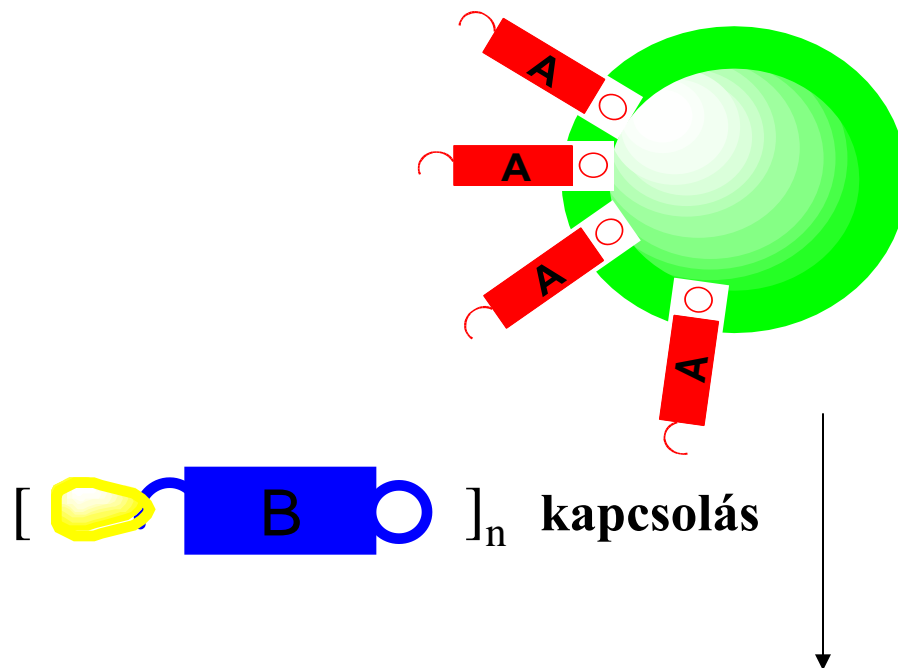
Jelmagyarázat:

 := *N*-terminális védőcsoport

 := hordozó gyanta + linker

 := szabad *C*-terminális

 := szabad *N*-terminális



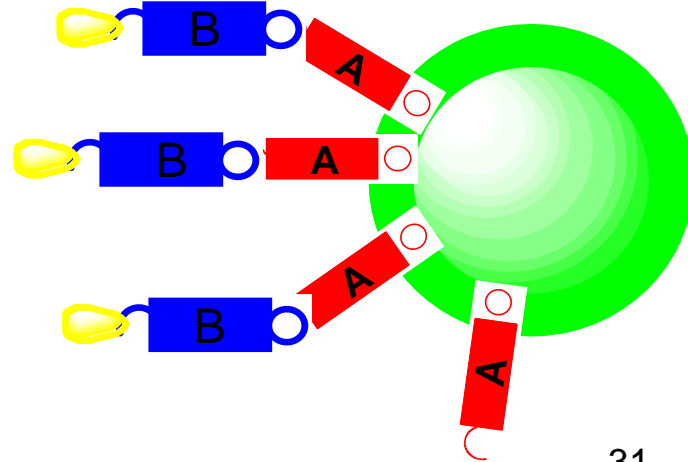
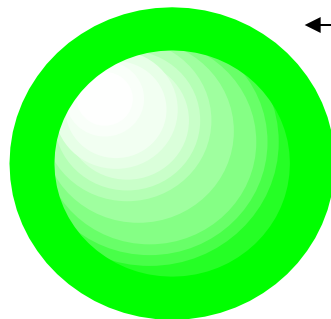
helyes szekvencia (jó peptid)



hibás

szekvencia  -  - 

hasítás

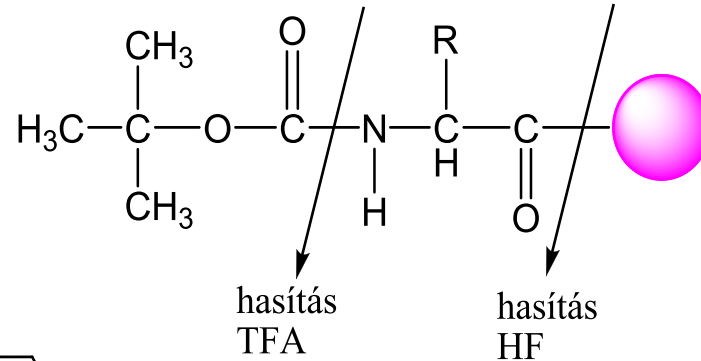


- A Szilárdfázisú peptidszintézis:

N-terminális védőcsoportok:

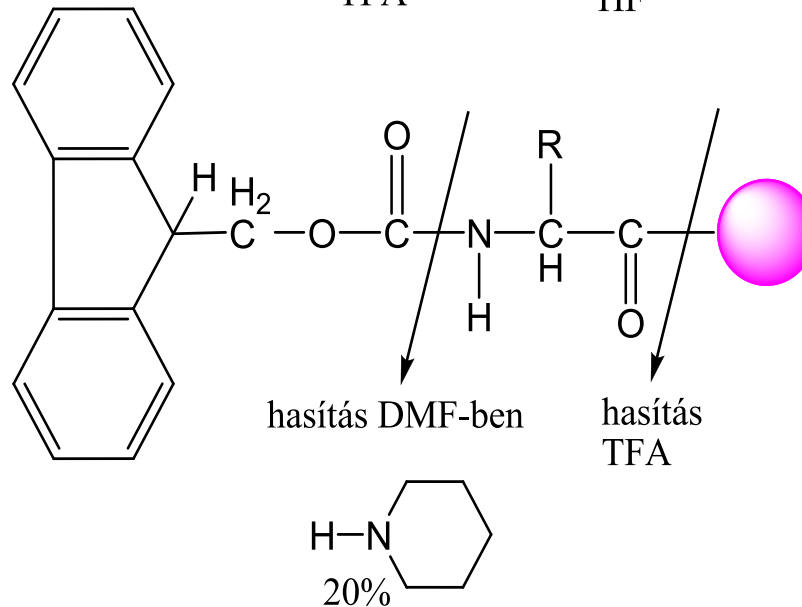
Boc-stratégia

(Bzl-típusú oldallánc védelemmel)



Fmoc-stratégia

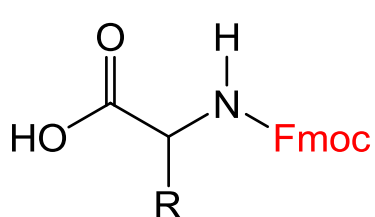
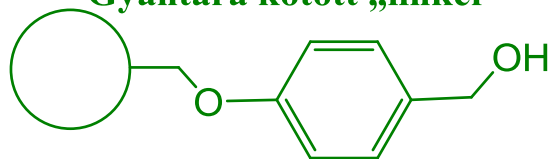
(terc-butil oldallánc védelemmel)



N-term. Boc védelme azért kellemetlen mert a hasítás során újra meg újra keletkeznek *terc*-butil-karbokationok, amik alkileznek itt is ott is, valamint a savas pH-ra az oxidábilis aminosavak (pl. Trp, Met) érzékenyek. Ezért alakították ki az alternatív Fmoc stratégiát.

- A Szilárdfázisú peptidszintézis:

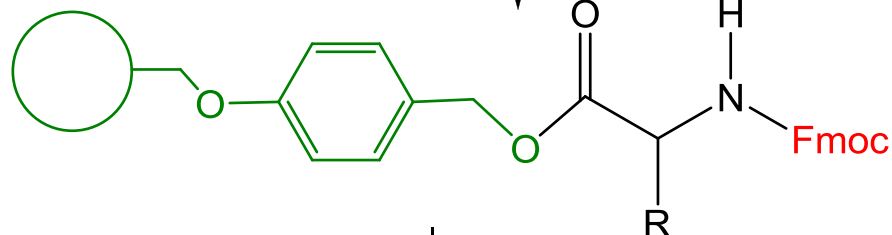
Gyantára kötött „linker”



diizopropilkarbodiimid
+ dimetilamino-piridin; DMAP (10%)

1. lépés

C-terminális (Fmoc-csoporttal védett)
aminosav kapcsolása a gyantához



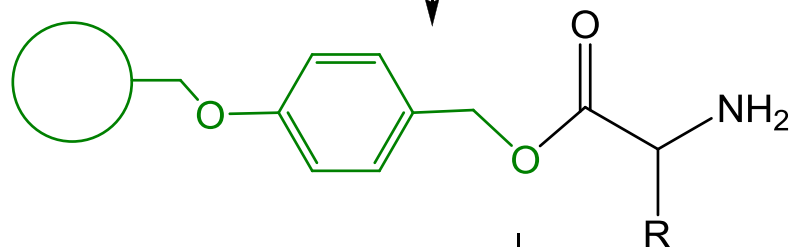
2. lépés

Mosás

piperidin / DMF

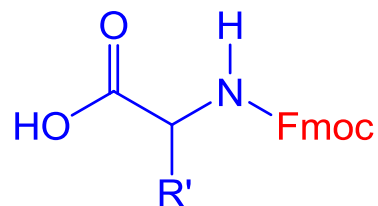
3. lépés

Védőcsoport eltávolítása



4. lépés

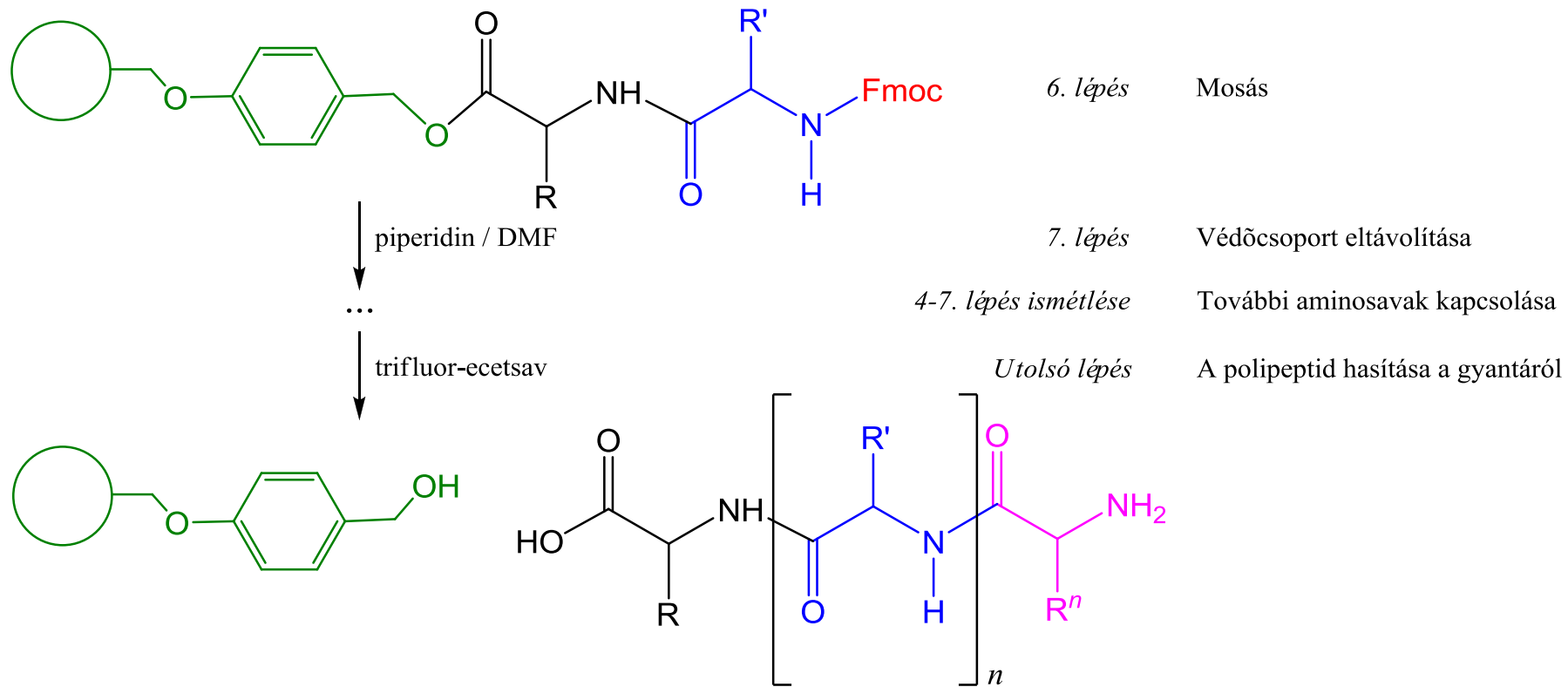
Mosás



diizopropilkarbodiimid
+ HOBt

5. lépés

A következő (védett) aminosav kapcsolása

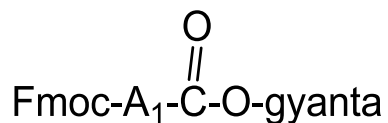


memo: a módszer jó, a kapcsolás szelektív, az eljárás gyors (2 óra /ciklus).

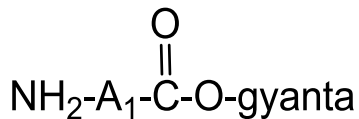
- A Szilárdfázisú peptidszintézis: Összefoglalás

Fmoc-A₁-COOH + gyanta

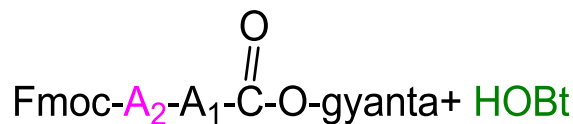
DIC+DMAP



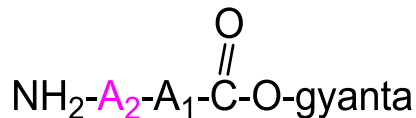
piperidines hasítás



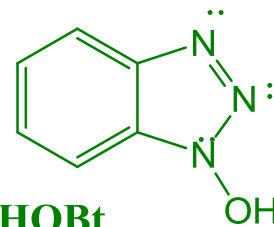
Fmoc-A₂-OBt



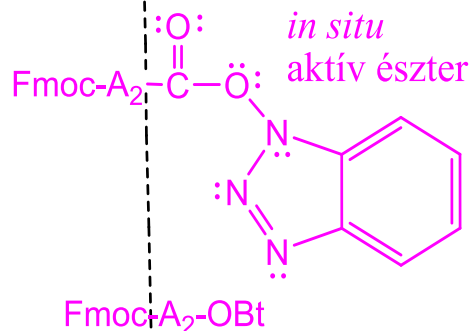
piperidines hasítás



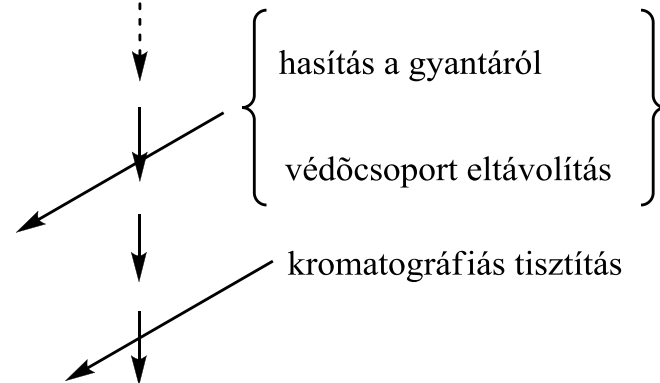
memo:



HOBt
N-hidroxi-benztriazol



A szintézis
befejező lépései:



- A Szilárdfázisú peptidszintézis előnyei és hátrányai:

Makropórusú gélmátrix

Heterogén fázisú reakció elvben lassú

Nagy reagens felesleg (3–7x) miatt drága, de végül is gyorsabb mint az oldatfázisú

Könnyű feldolgozás

Automata szintetizáló készülék

Ribonukleáz (124)

20-25 lépés/ aminosavanként, hozam: 17%

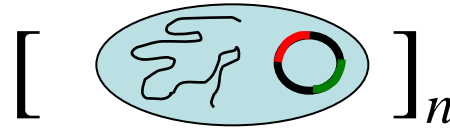
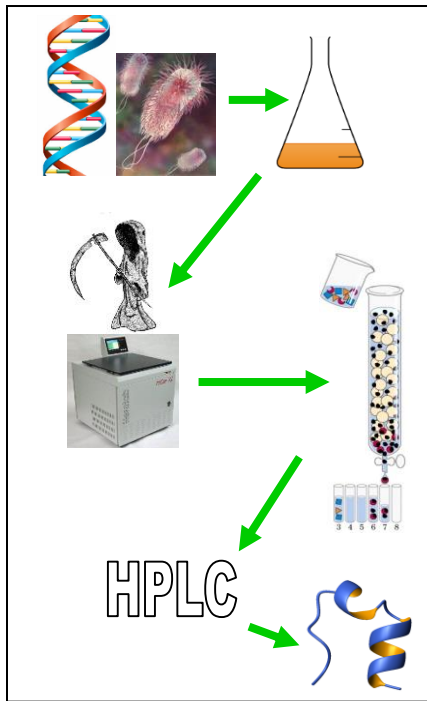
HPLC

Kitermelés (>99,9%)

4.4) A peptidszintézis biotechnológiai útja:

IPTG: Isopropyl β -D-1-thiogalactopyranoside

Az *E.coli* sejtben történő fehérjekifejezés áttekintése:



felszaporítás minimál táptalajon 0,8 OD -ig
(**NH₄Cl** és **D-Glu**) kb. 8 óra



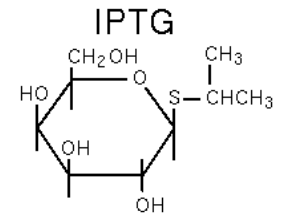
Indukálás IPTG-vel, beindul a klónozott gén 3óra



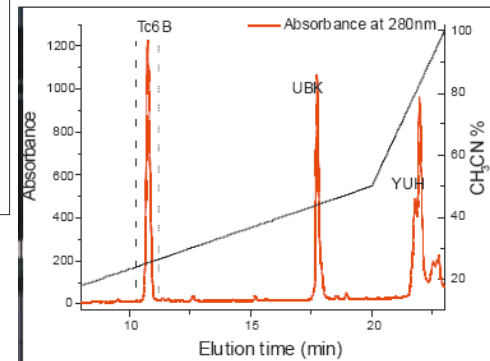
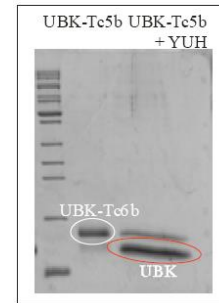
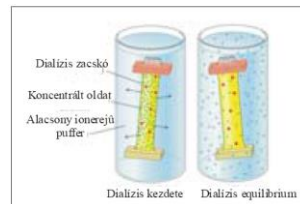
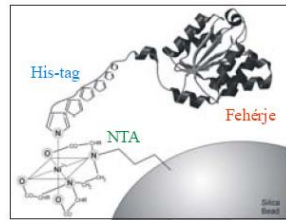
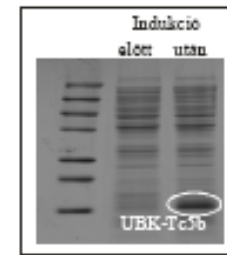
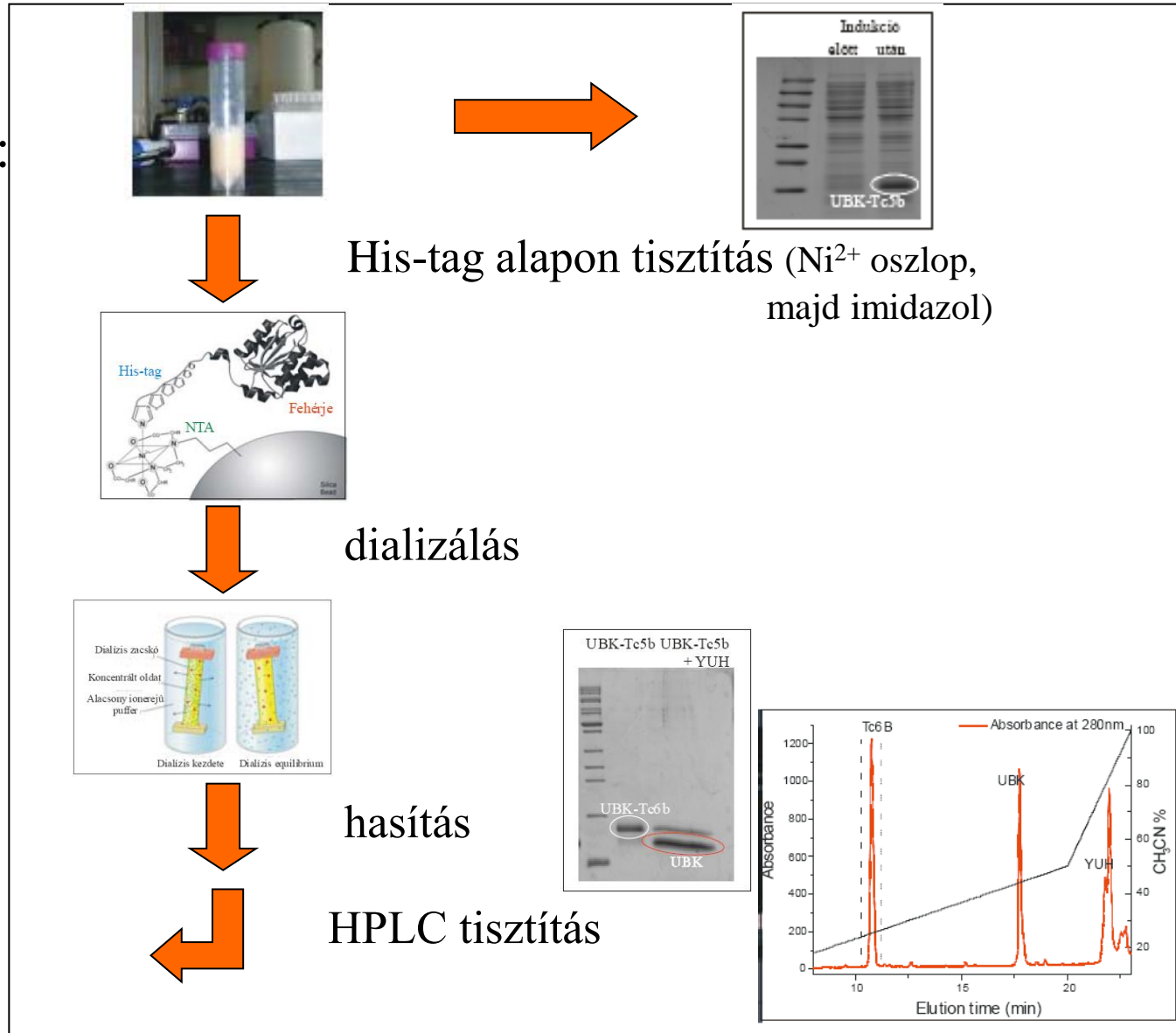
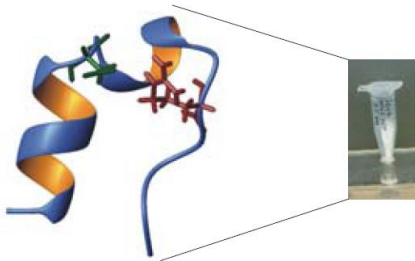
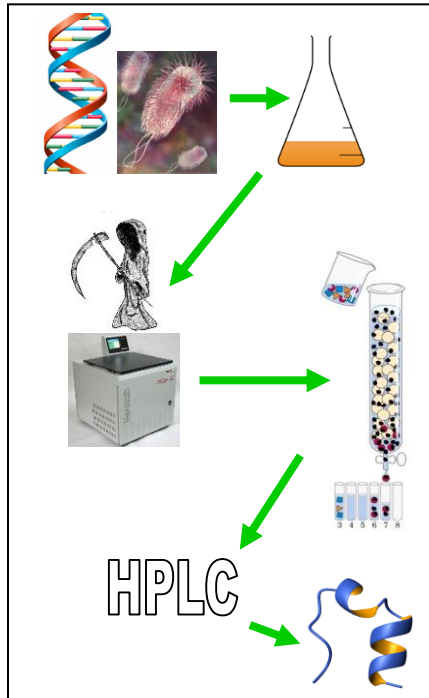
centrifugálás, sejteltárás
(fagyasztás, ultrahang, reagensek)



Lizozim,
Streptomycin-szulfát
38



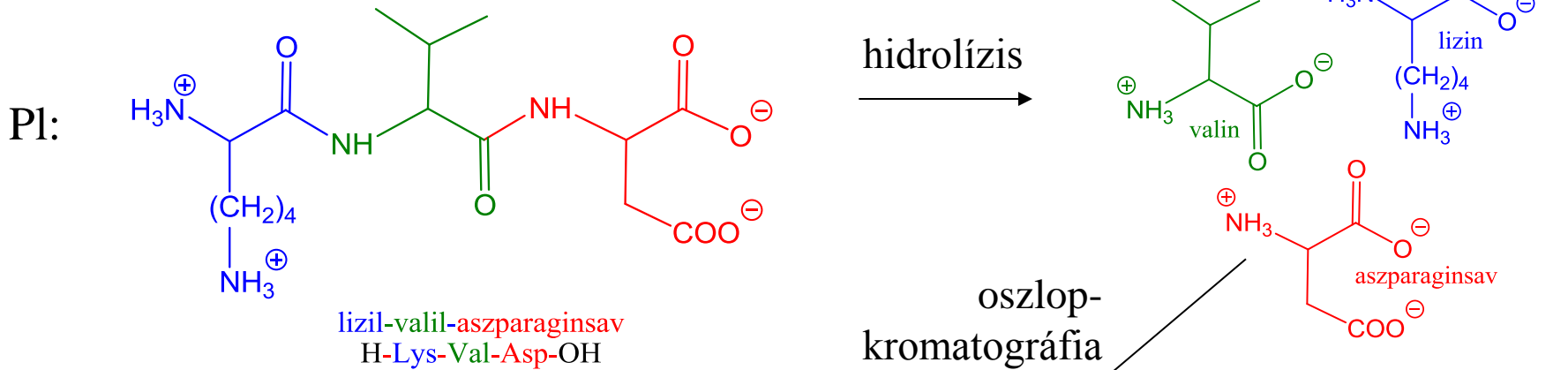
Az *E.coli* sejtben történő fehérje-kifejezés áttekintése:



memo: az eljárással hosszabb peptideket és fehérjéket is gyorsan elő tudunk állítani (3-5 nap).

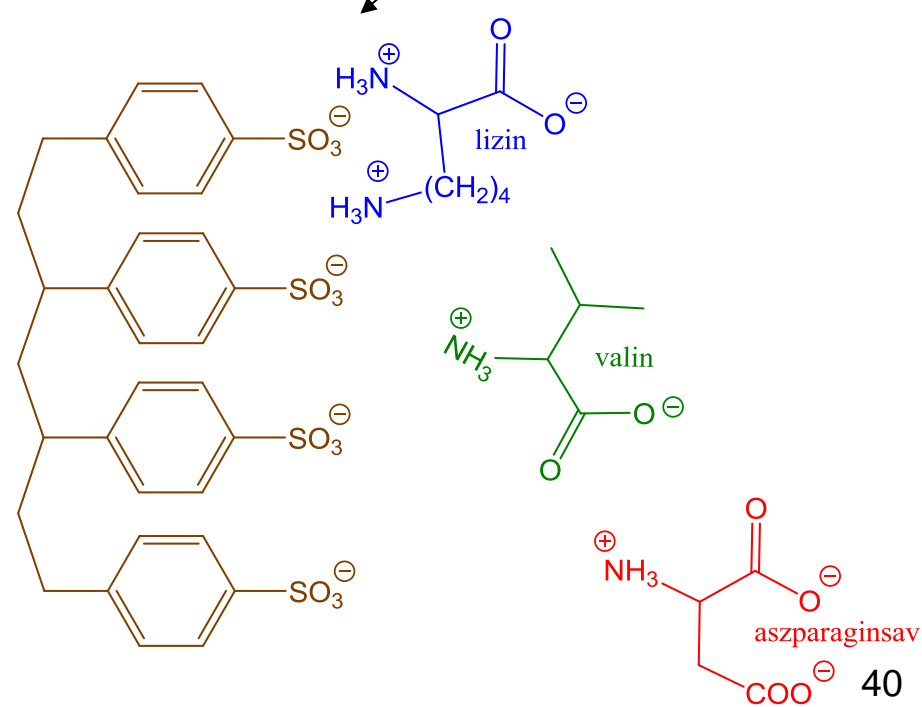
5) Peptid analitika

5.1) az aminosavösszetétel meghatározása:



A peptid hidrolízisét (6N HCl/24 óra) követően az aminosavakat **kationcserélő gyantát** tartalmazó oszlopon folytatjuk át. Az aminosavak itt a bázikus karakterük szerint kötődnek meg (**adszorbeálódnak**). A legbázikusabbak tartózkodnak az oszlopon a legtovább, azaz érkeznek le a legkésőbb.

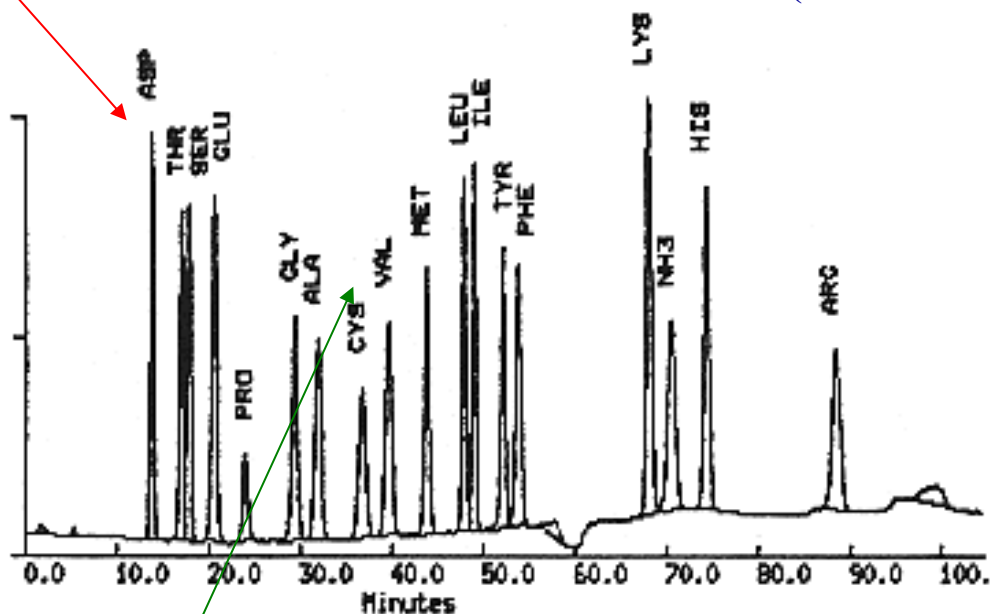
(pl. **Dovex-50 gyanta**)



Egy kationcserélő abszorbensen az oszloposítás után az aminosavak elúciós profilja:

Asp ($pK_{a2} = 3,9$ és $pK_{a3} = 9,8$)
ezért **pH=7-nél** sok **anionos**,
sőt már kevés dianion forma
is jelen van az oldatban
(H&H szabály)

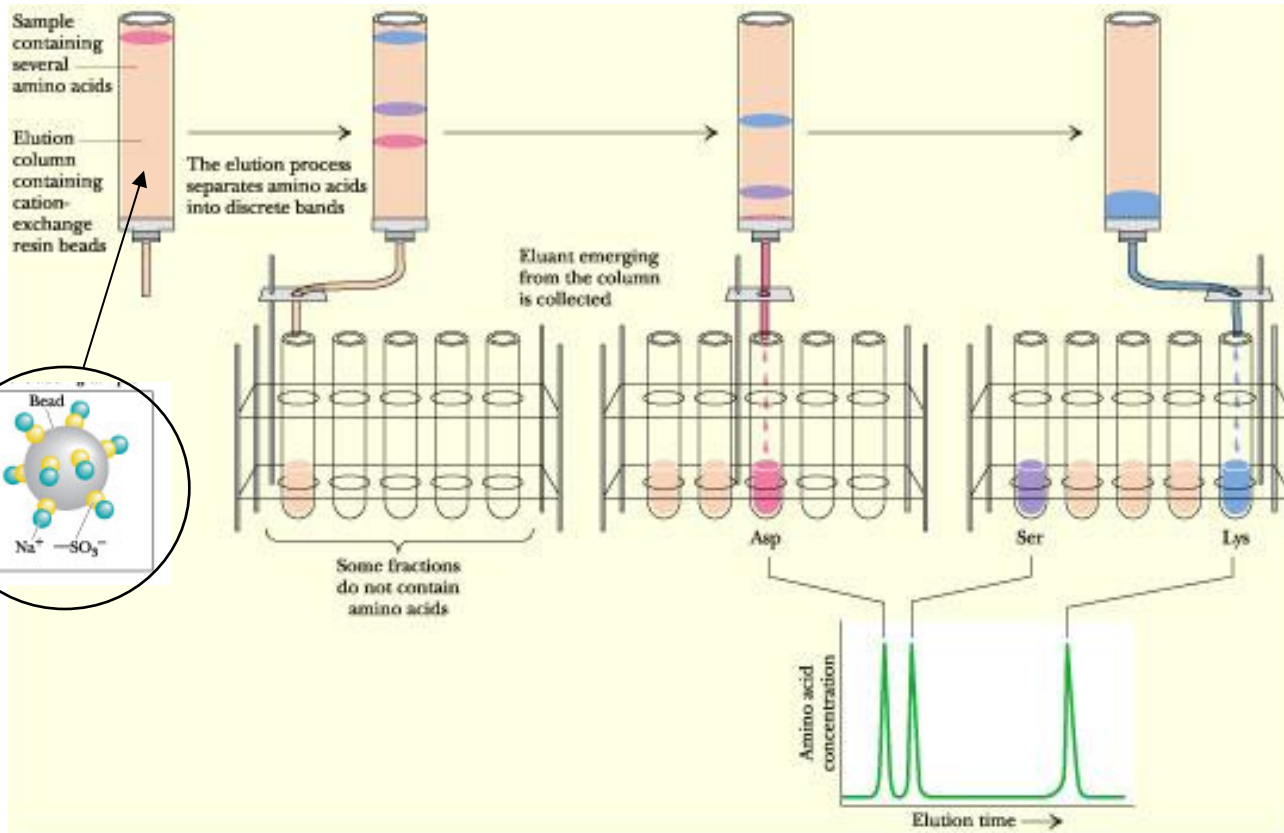
Lys ($pK_{a1} = 9,0$ $pK_{a2} = 10,5$) ezért
pH=7-nél zömmel a **kationos**
forma van jelen az oldatban
(H&H szabály)



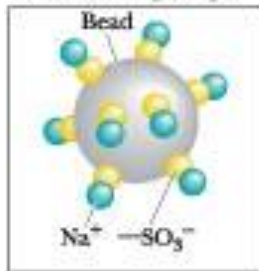
Val ($pK_{a1} = 2,3$ $pK_{a2} = 9,6$) ezért
pH=7-nél zömmel az **ikerionos**, s
egy csipetnyi anionos forma van
jelen az oldatban (H&H szabály)

az aminosavak elválnak egymástól, a savasak a legkorábban, a neutrálisak
középen, míg a bázikusak a legvégén „jönnek le” az oszlopról.

Kationcserélő abszorbensen növekvő Na^+ konc. mellett eluálódó Asp^- , Ser és Lys^+

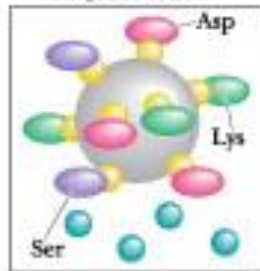


Cation exchange bead before adding sample



(a)

Add mixture of Asp, Ser, Lys



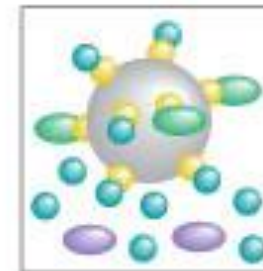
(b)

Add Na^+ (NaCl)



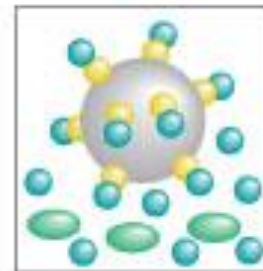
(c) Asp, the least positively charged amino acid, is eluted first

Increase $[\text{Na}^+]$



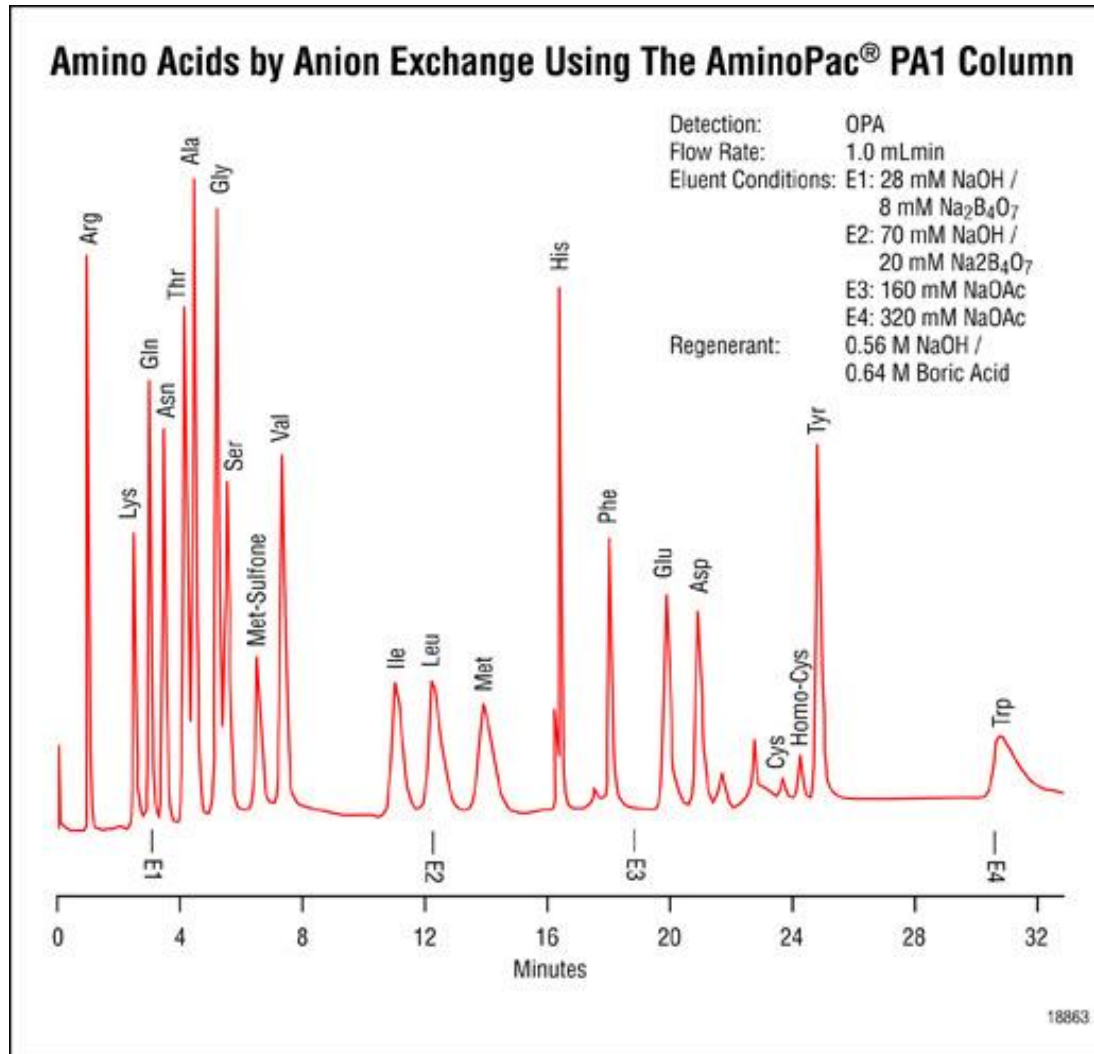
(d) Serine is eluted next

Increase $[\text{Na}^+]$

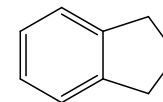


(e) Lysine, the most positively charged amino acid, is eluted last

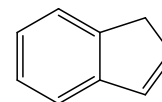
Az aminosavak szétválása egy **anioncserélő gyantán**: s a savasak később, a neutrálisak közepén, míg a bázikusak „jönnek le” az oszlopról a legkorábban.



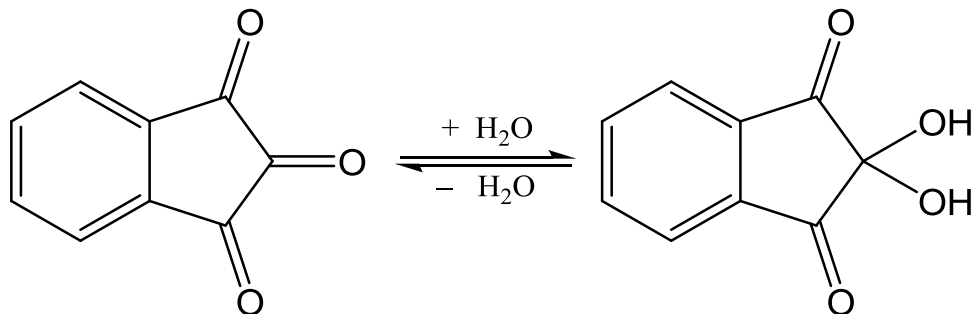
Az aminoterminális jellegzetes reakciója; a ninhidrin teszt



indán

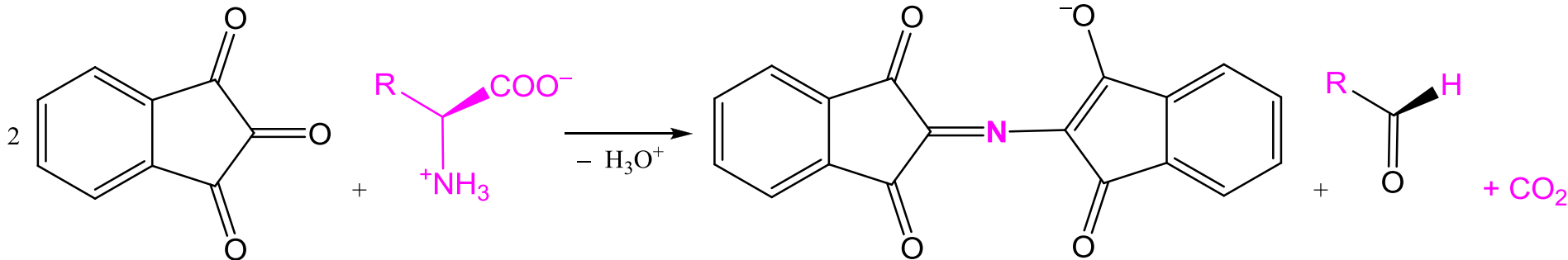


indén



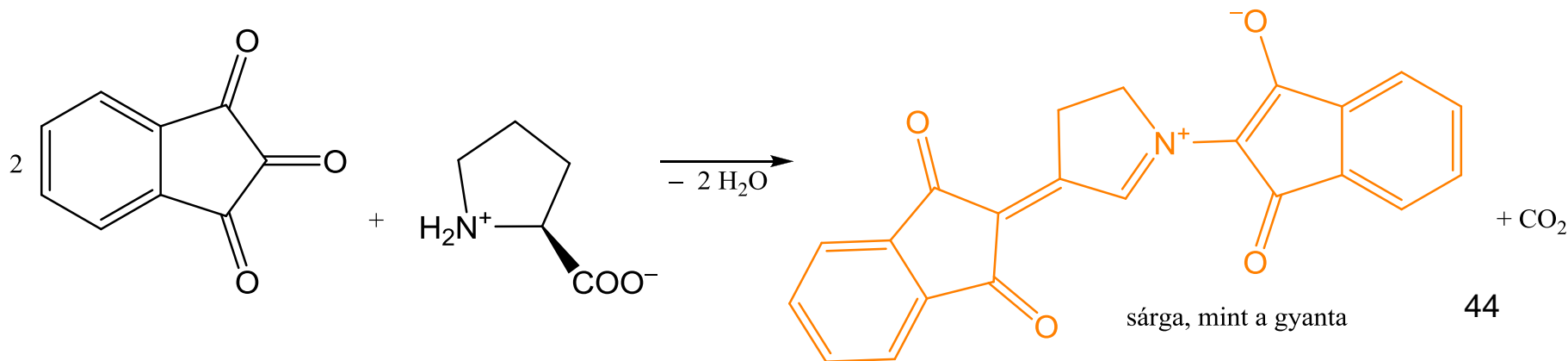
indán-1,2,3-trion

ninhidrin hidrat



$\lambda_{\max} = 570\text{nm}$

memo: Pro és Hyp másként reagál a ninhidrinnel; a kapott termék máshol abszorbeál:



sárga, mint a gyanta

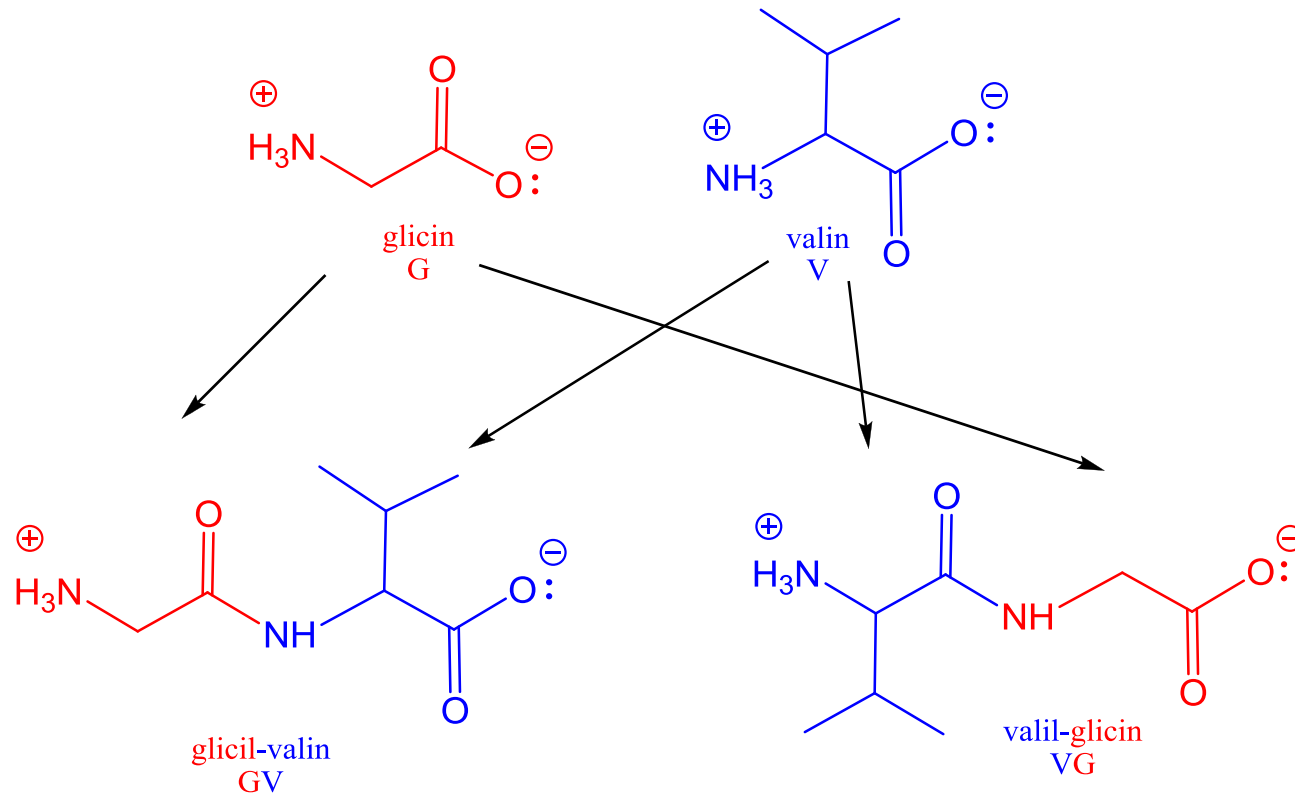
5.2) az aminosavsorrend meghatározása: a szekvenálás

cél: a peptidekben az aminosavak sorrendjének meghatározása.

memo: már egy dipeptid 2 aminosavja is kétféle sorrendben szerepelhet;

pl. a Gly és a Val alkotják a Gly-Val és a Val-Gly variációkat.

(egy aminosav-sorrend képez egy **variációt**)

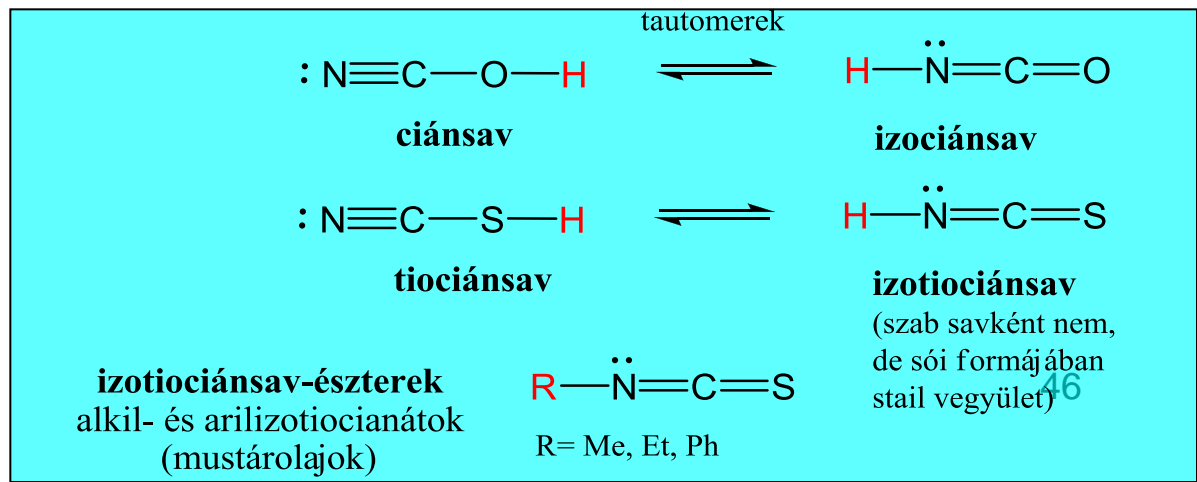
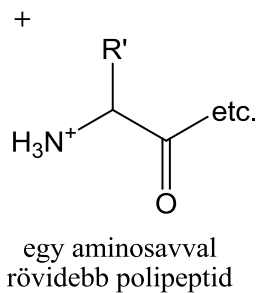
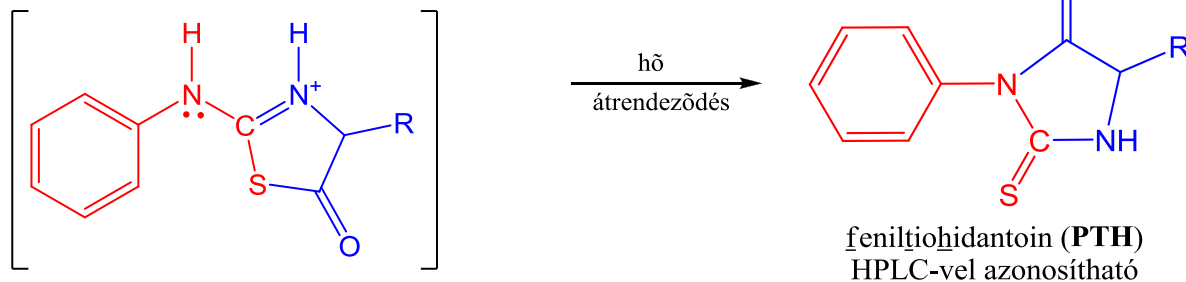
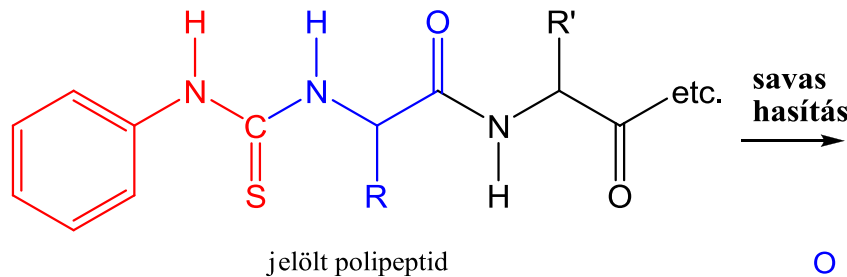
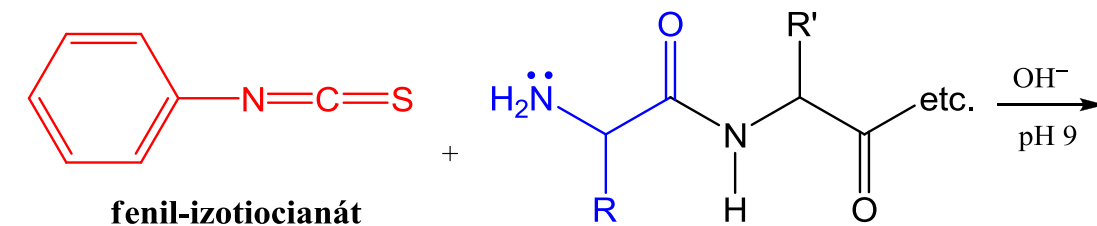


n elem k -ad osztályú ismétléses variációinak száma: $V_n^{k,i} = n^k$

- Az Edman-lebontás:

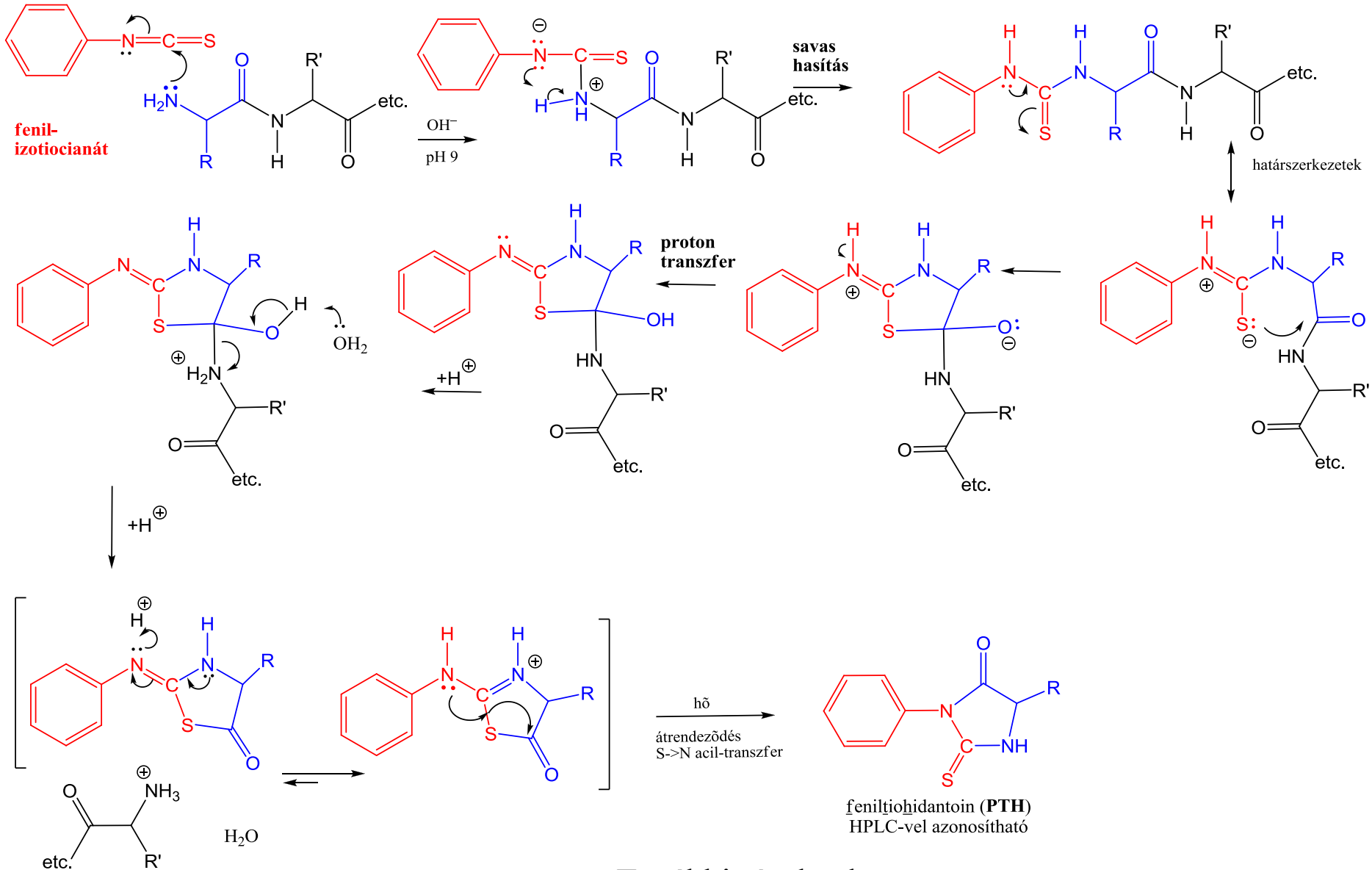


Pehr Victor Edman
(1916 - 1977)



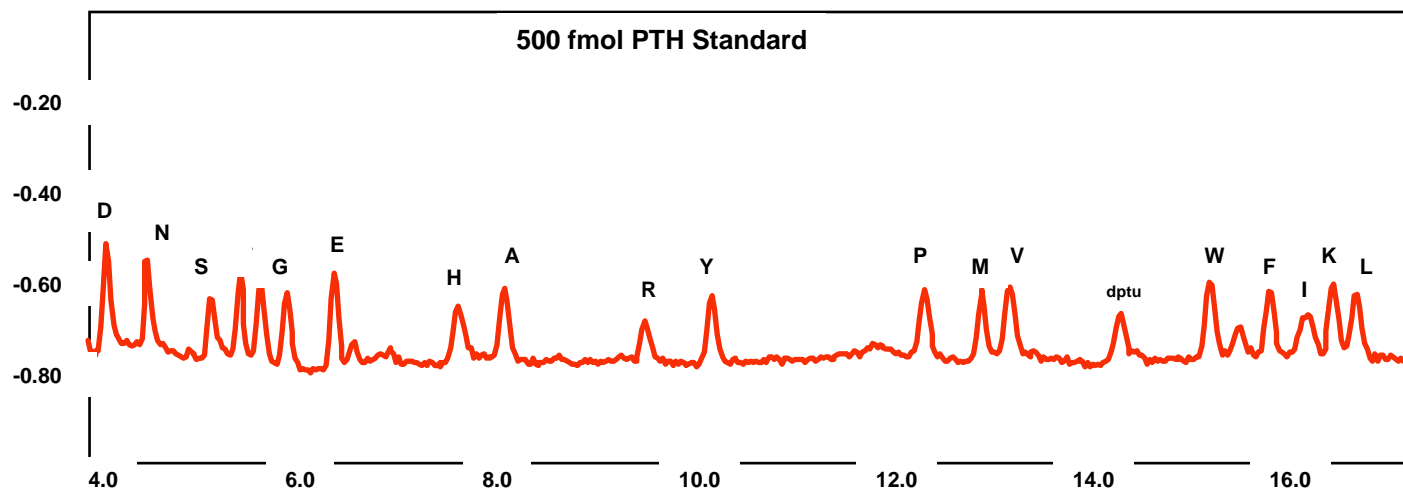
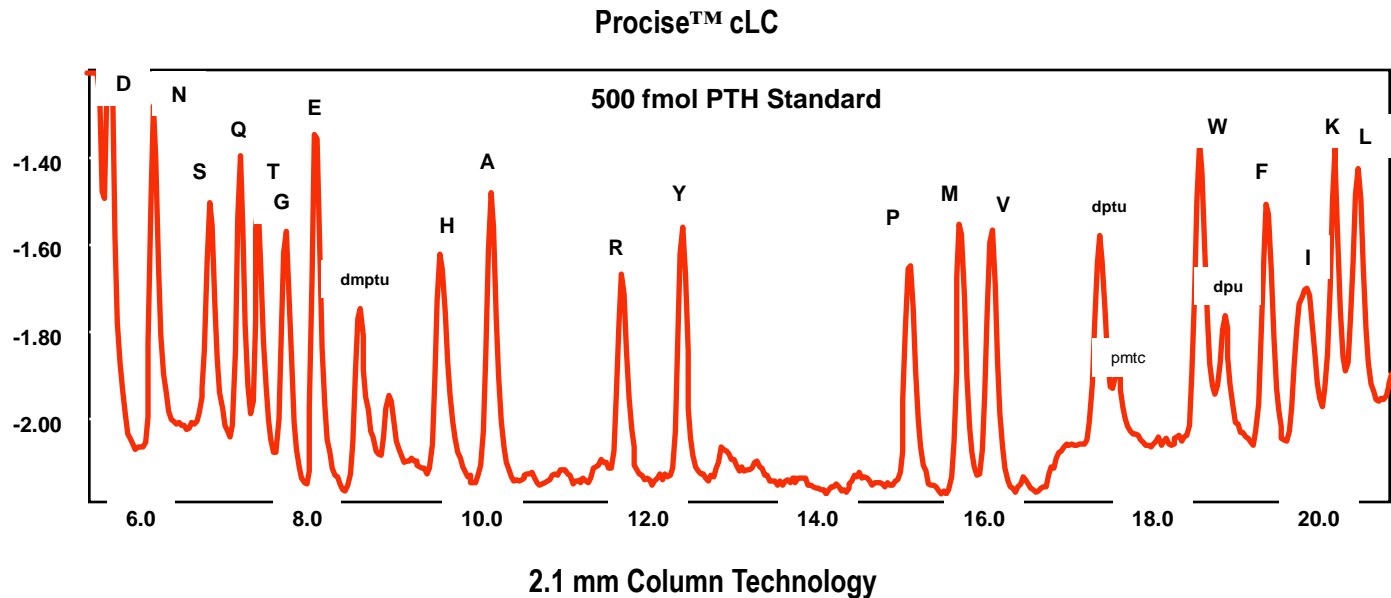
memo: akár egy 60-as peptidet is meg lehet így szekvenálni, fragmensein keresztül.

Az Edman-lebontás javasolt kémiai mechanizmusa:



További részletek a
„www.chem.wisc.edu” címen

Standard PTH-aminoacids; azonosítás RP-HPLC

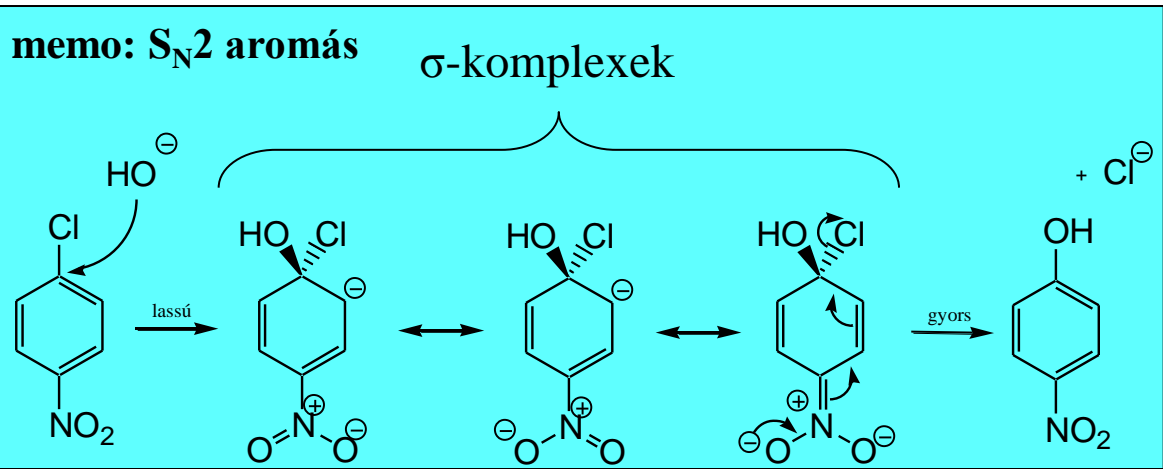
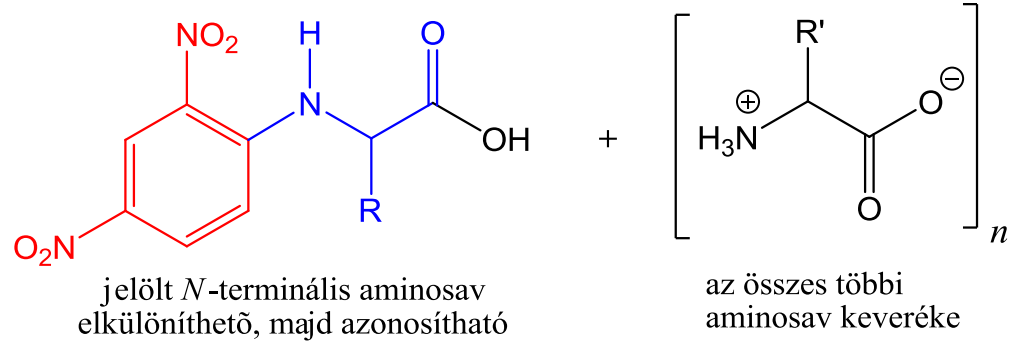
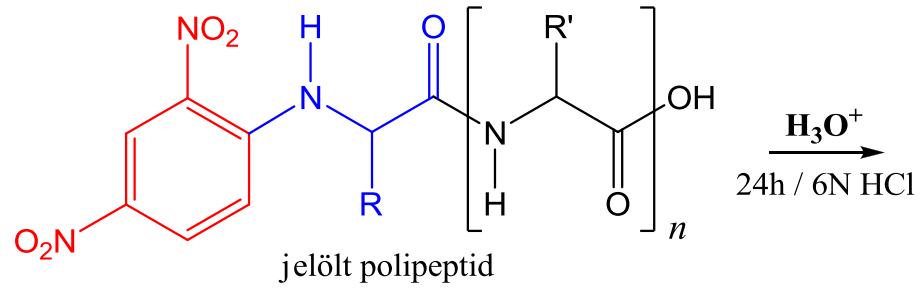
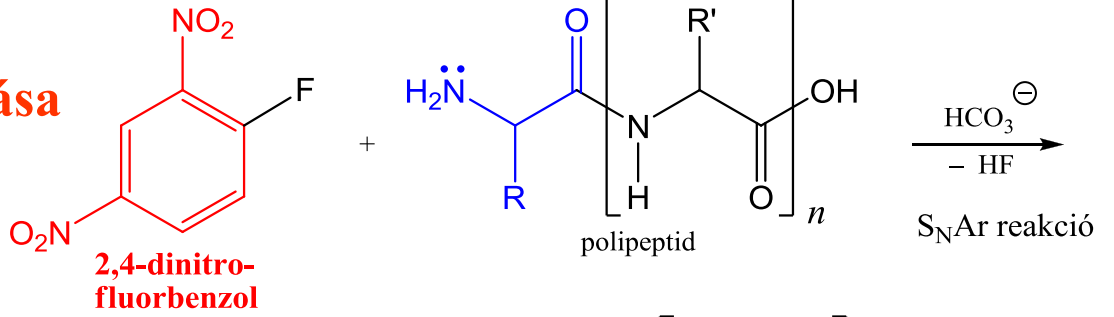


**- A Sanger-féle „szekvenálás”:
az N-terminális as. meghatározása**

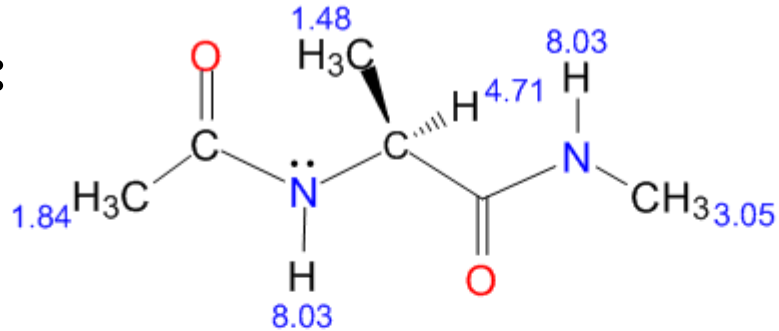


Frederick Sanger

1958 Nobel-díj
Az inzulin szekvenálása



6) Peptidek NMR jellemzése:

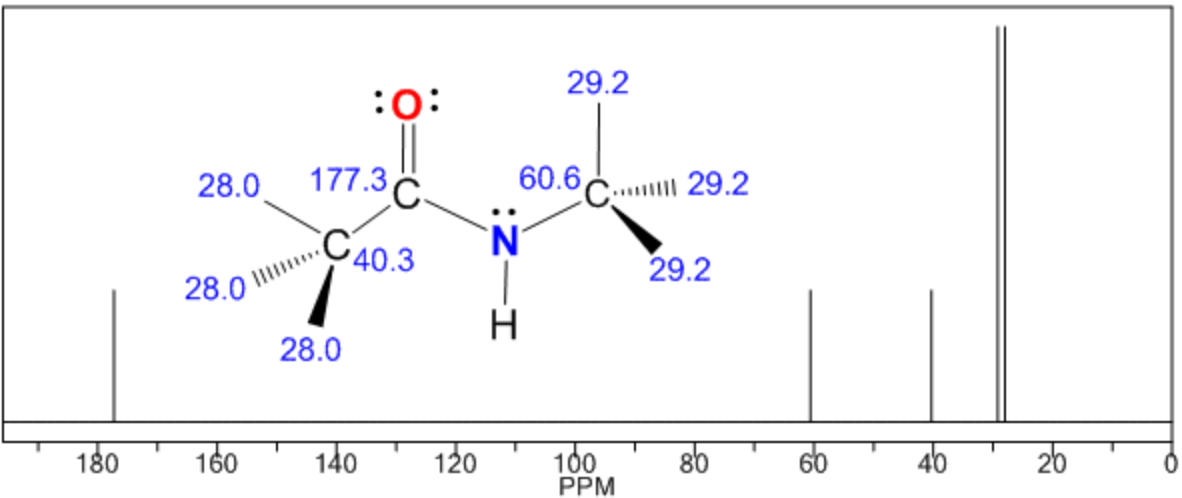
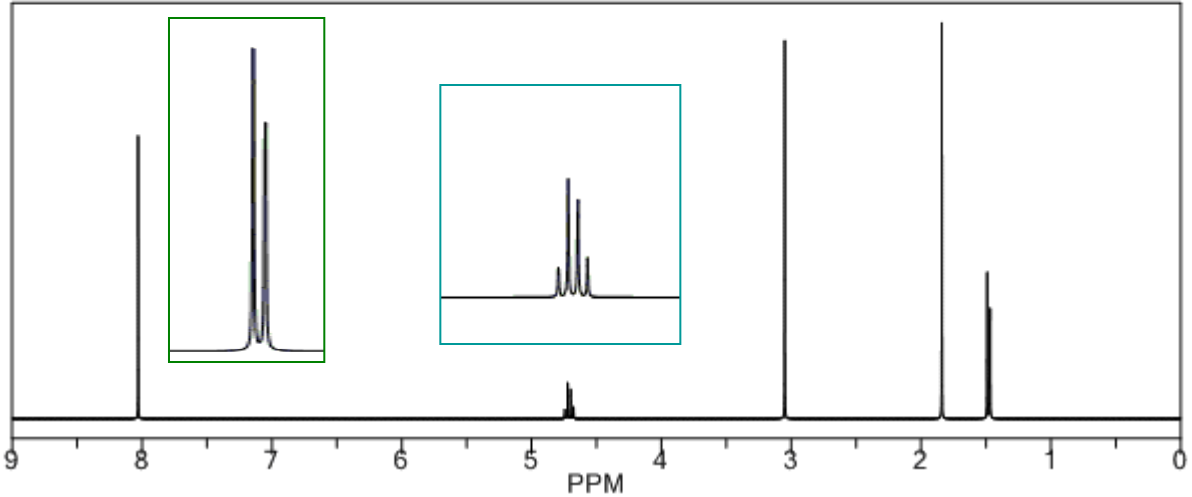


Egy diamid becsült

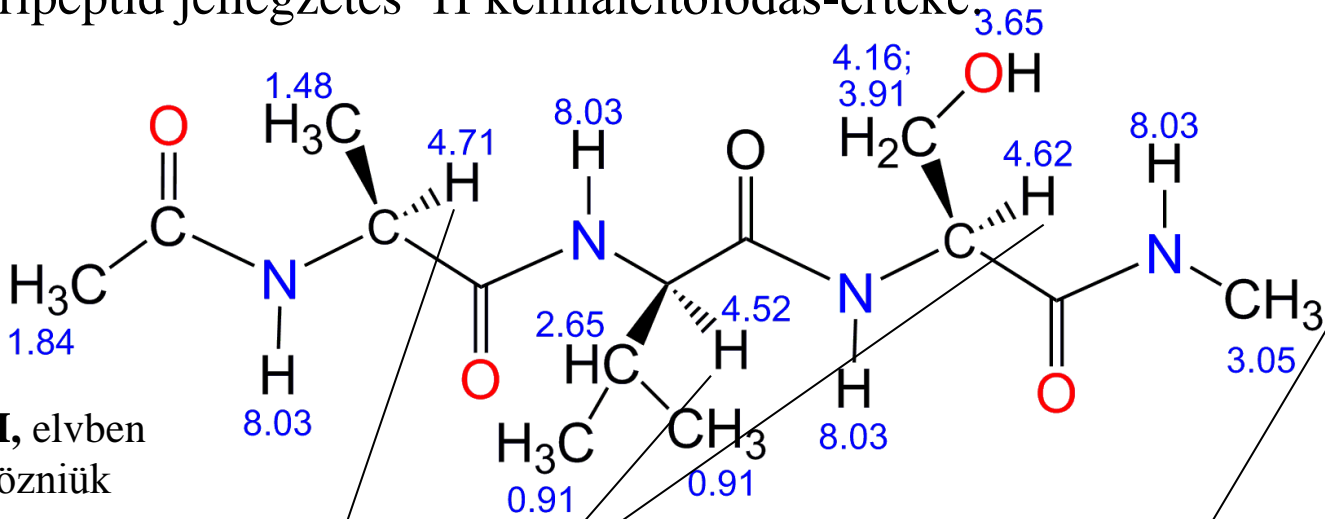
^1H

és

^{13}C kémiaieltolódás-értéke:



Egy tripeptid jellegzetes ¹H kémiaieltolódás-értéke:

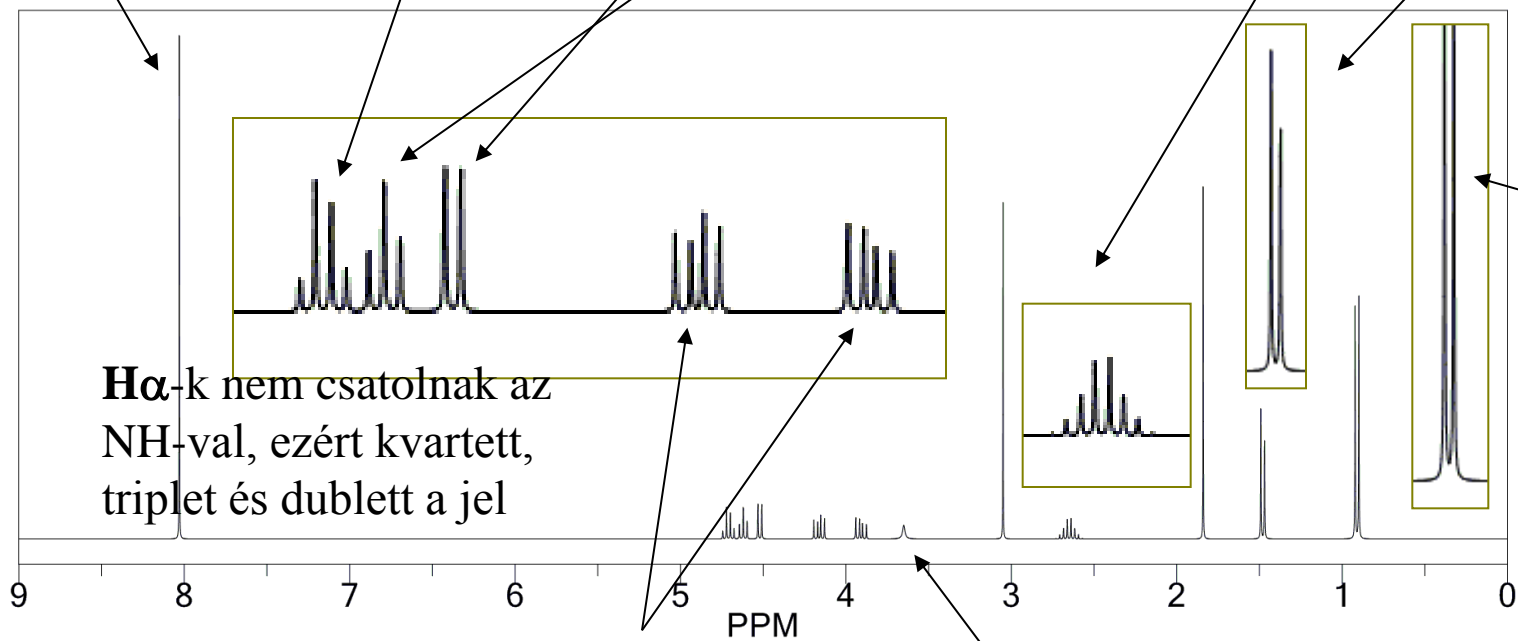


Vla H β ,
elvben
széptett a
6 db. H γ
miatt

3 db. **Ala**
H β , rendre
dublett a
H α miatt

6 db. **Val**
H γ , rendre
dublett a
H β miatt

A 3 NH, elvben
különbözniük
kellene

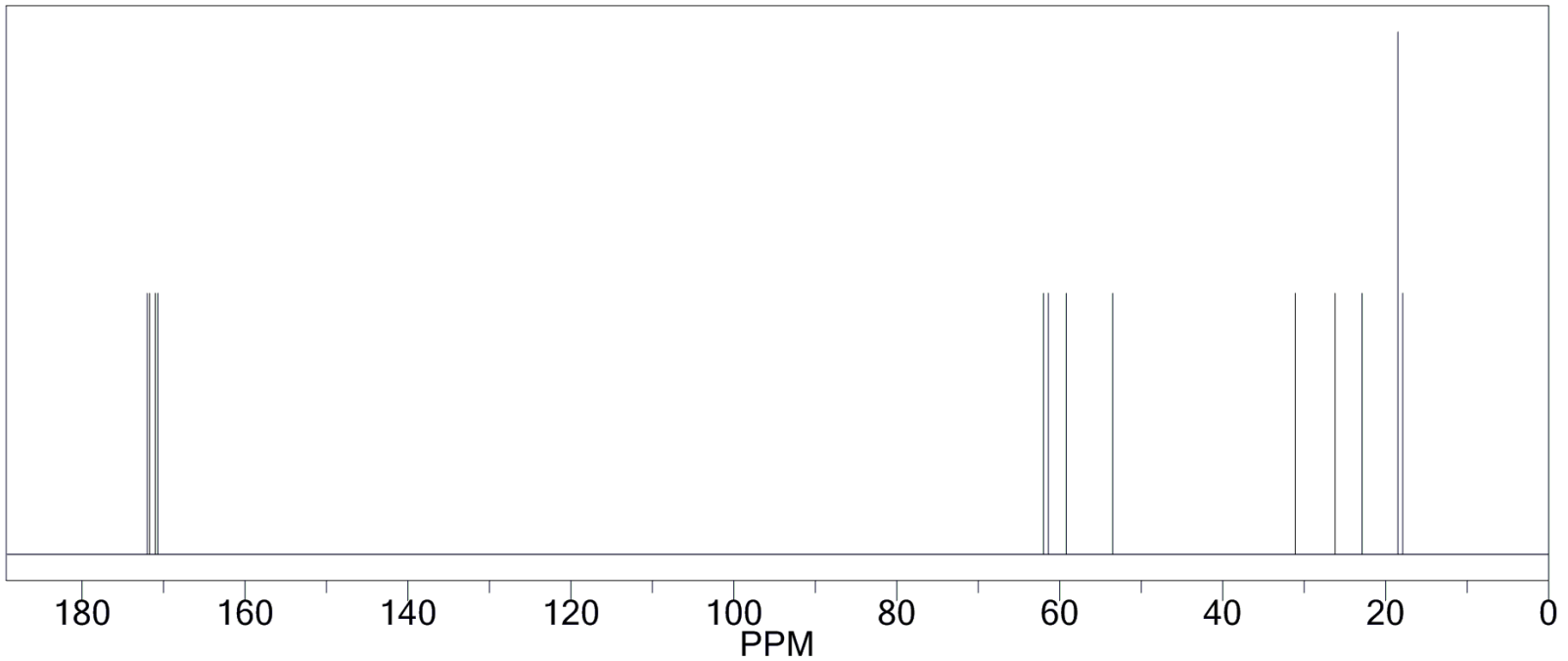
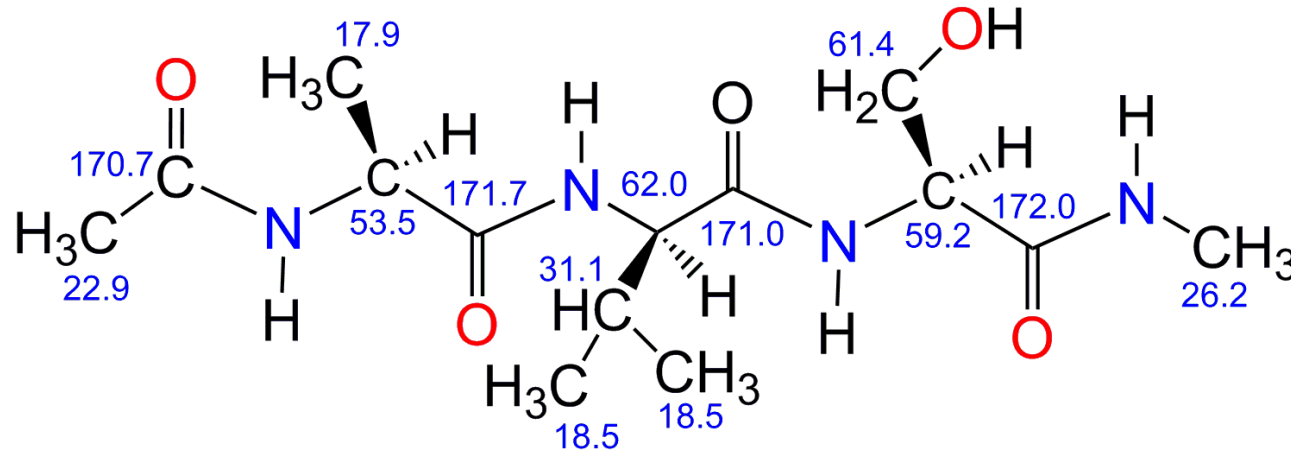


H α -k nem csatolnak az
NH-val, ezért kvartett,
triplet és dublett a jel

Ser-CH $_2$ dublett
dublettje (H α és
OH-k miatt

Ser-OH
véltetőleg
lecszerél

Egy tripeptid jellegzetes ^{13}C kémiaieltolódás-értéke:



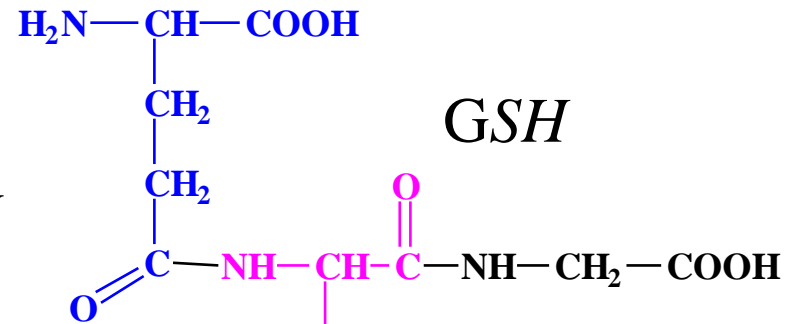
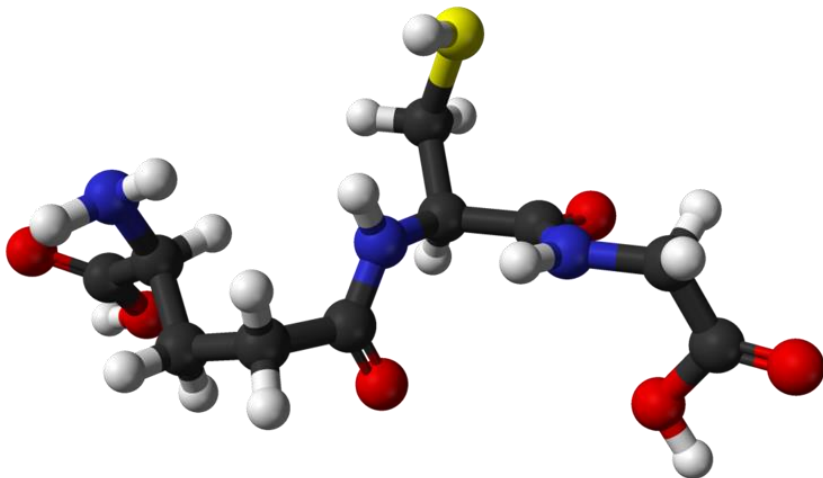
7) Néhány érdekes oligo- és polipeptid:

7.1) A glutation (GSH):

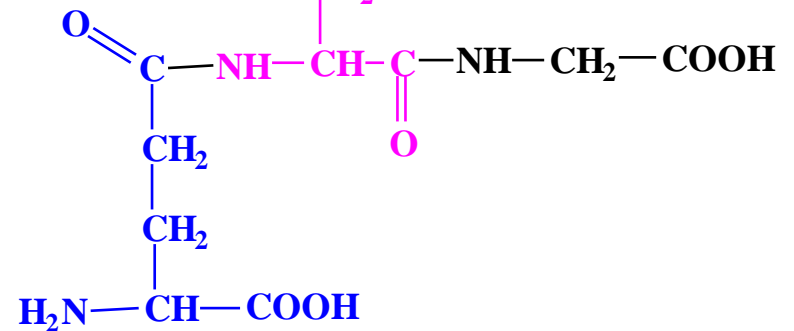
- tripeptid

- izopeptidkötés

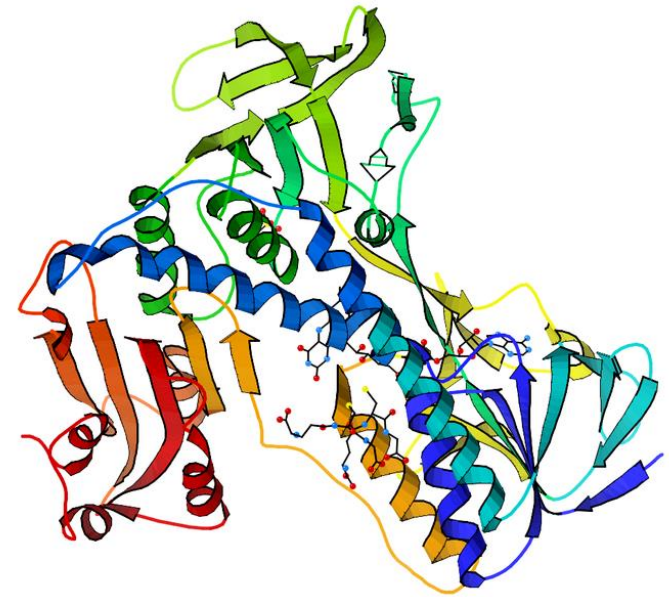
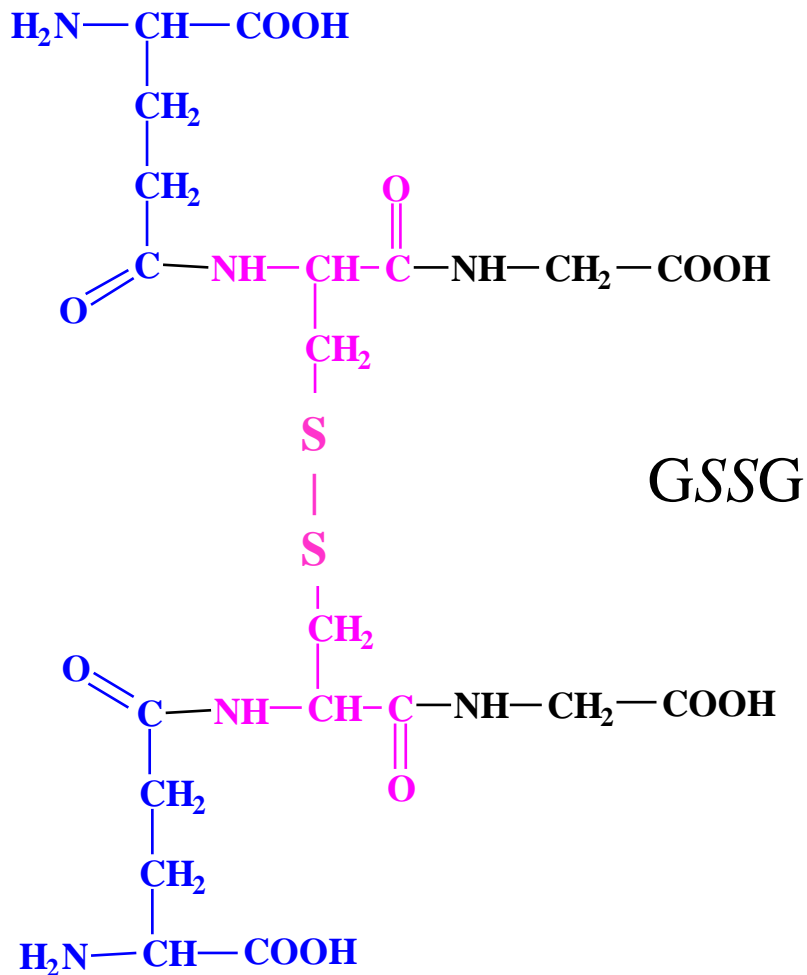
- redox rendszer: $2GSH \leftrightarrow GSSG$



$2GSH: a$
redukált forma



GSH



Glutation reduktáz

Fiziológiás szerep:

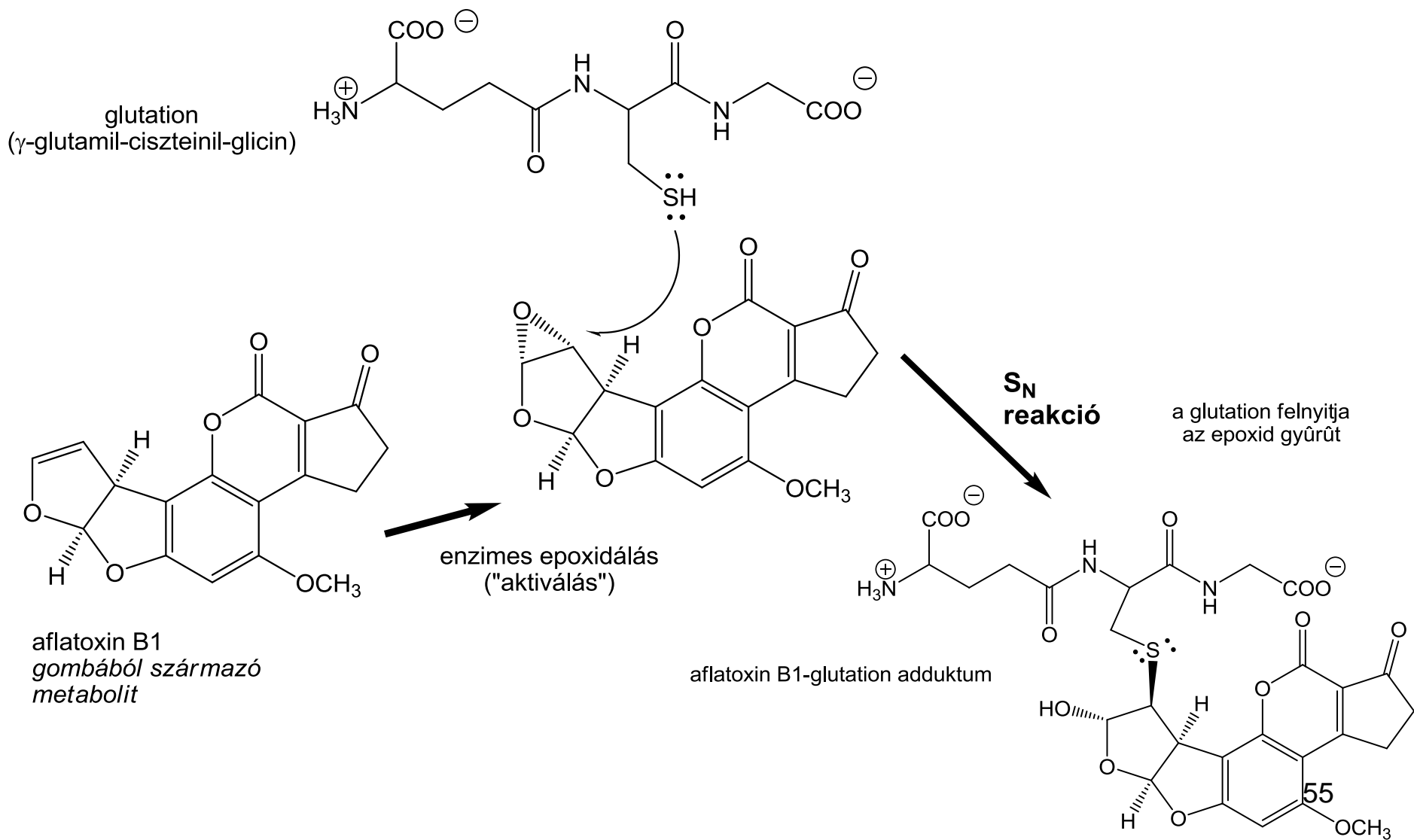
- Aminosav-transzport a sejtmembránon át
- scavenger/ gyökfogó
- Fe²⁺/hemoglobin
- redukálószer

GSSG: az oxidált forma

A redox folyamatért a glutathion reduktáz enzim felel

A Glutathion biológiai szerepe: a méregtelenítő metabolizmus része

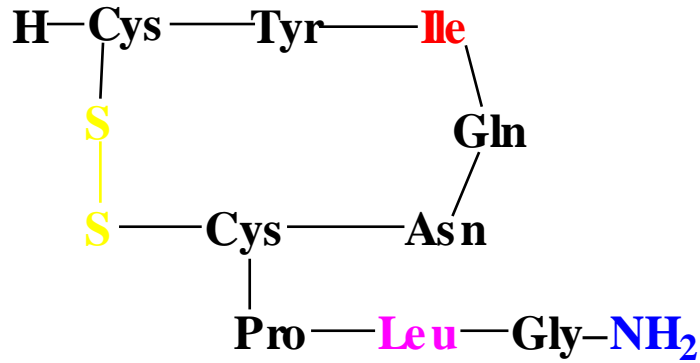
Az oxidálódott aflatoxin nukleofil szubsztitúciós reakció során kapcsolódik a glutationhoz, s így jóval polárisabbá válik az alammolekula. A már vízoldható tioéter kiürül a szervezetből.



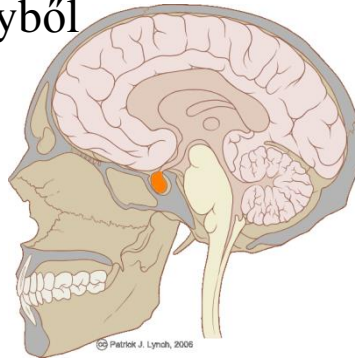
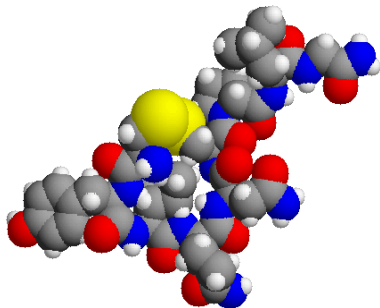
7.2) Két oligopeptid-hormon:

2.1) Az Oxytocin

görög eredetű szó, jelentése *gyors szülés*

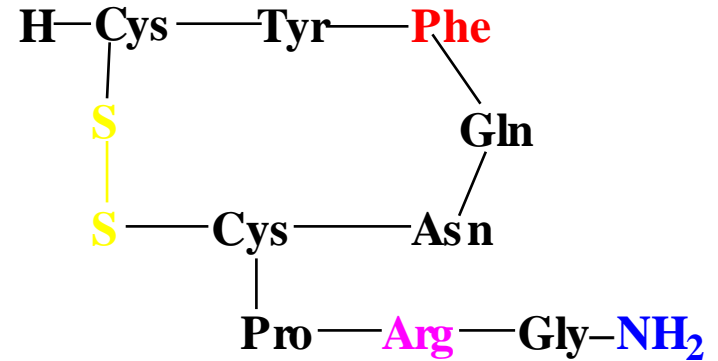


- ⊙ méhizom-összehúzó hatás
- ⊙ tejkiáramlás az emlőmirigyből

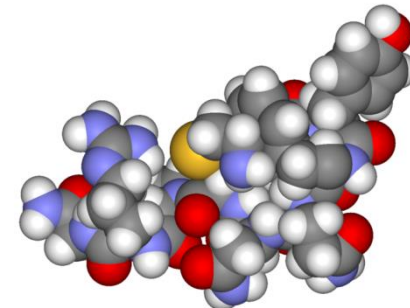


- az agyalapi mirigy hátsó lebenyében tárolódó,
- a hipotalamuszból érkező hormon.
- regulálja a simaizmok működését,
- felhasználás: szülés megindításában (ma is napi rutin).

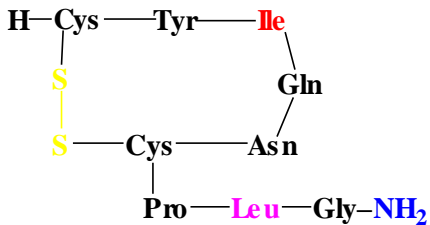
2.2) Antidiuretikus hormon (ADH) régiben Vazopresszin



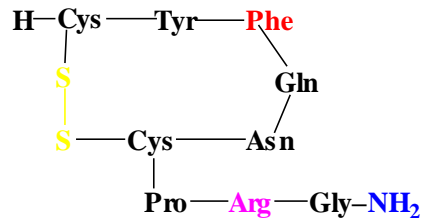
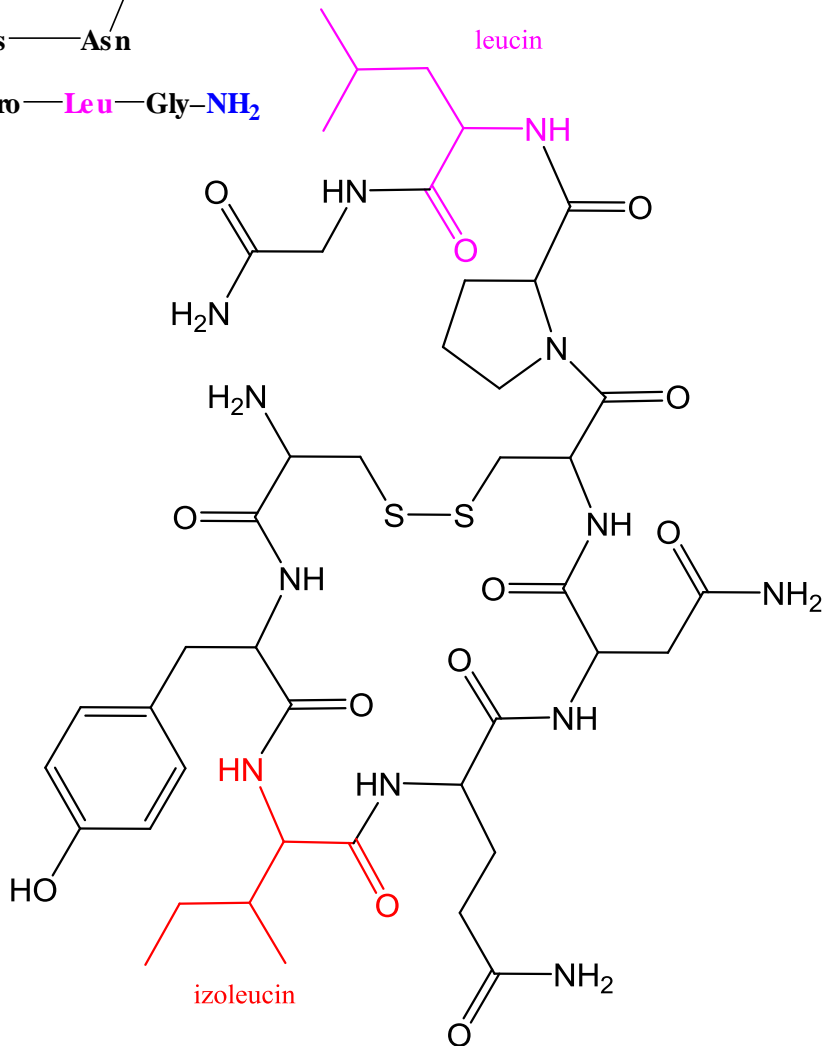
- ⊙ antidiuretikus hatás
víz-újrafelvétel a vesébe
- ⊙ vérerek összehúzó hatás
vérnyomás-szabályozás



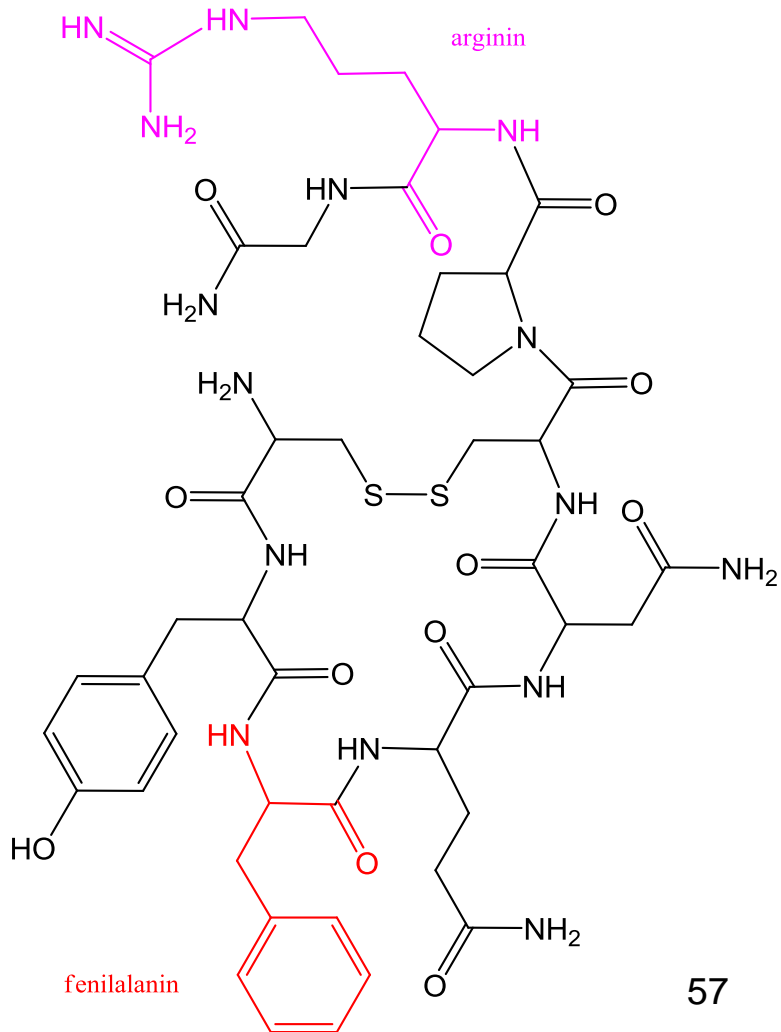
Az oxitocin és a vazopresszin elsődleges szerkezete:



oxitocin



vazopresszin

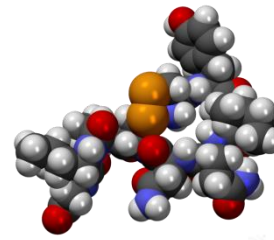
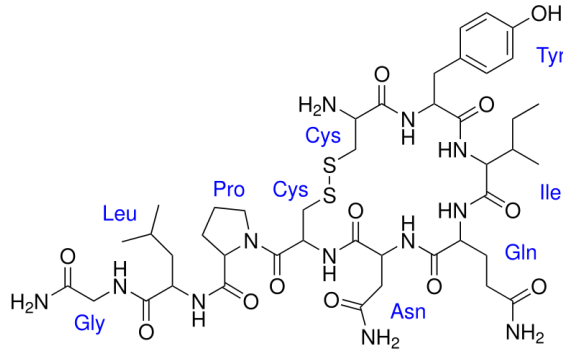




Vincent du Vigneaud

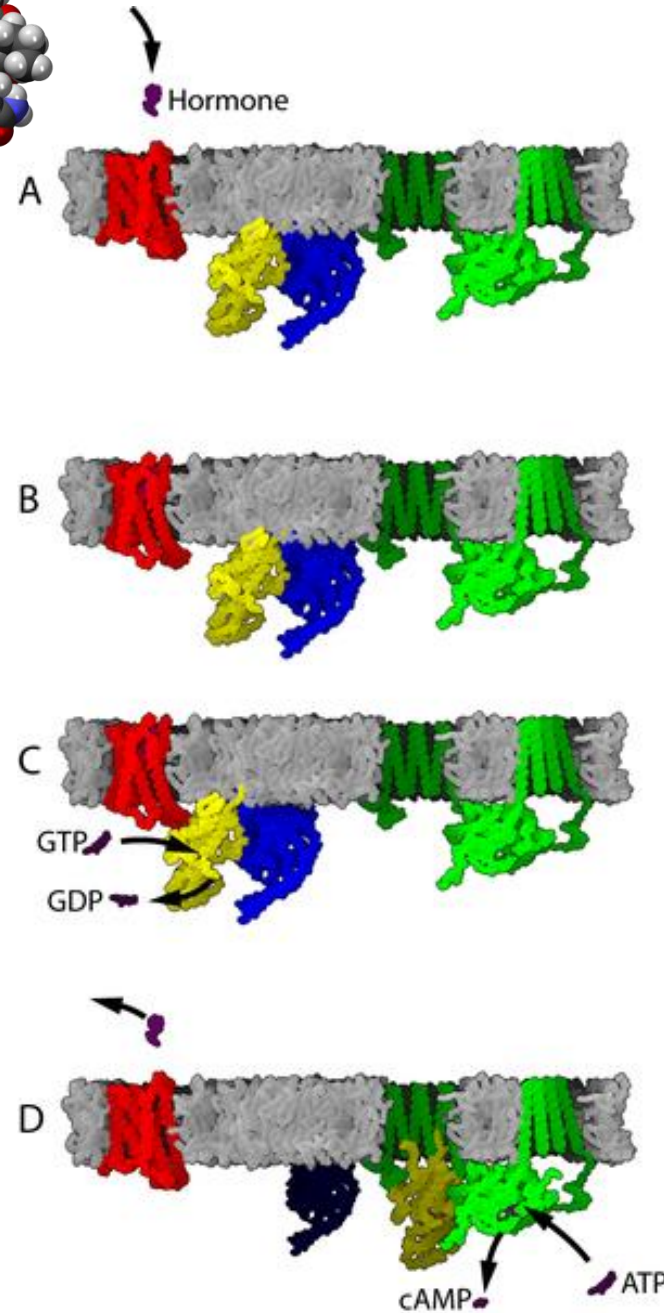
1953 izolálta és szintetizálta az oxitocint, amiért 1955 Nobel-díjjal ismerték el

Az oxitocin



Bioszintézis, szállítás és kapcsolódás

Az oxitocin inaktív formában szintetizálódik az öt szállító neurophisin I a **OXT** génről. Az inaktív **prekurzor** fehérje több enzimatikus hasítás során hidrolizálódik kisebb darabbokra; így az **aktív** oxitocin nonapeptiddé. Az oxitocin receptorhoz, amely egy GPCR-hez (G-fehérje kapcsolt receptorhoz) kötődve fejt ki hatását.

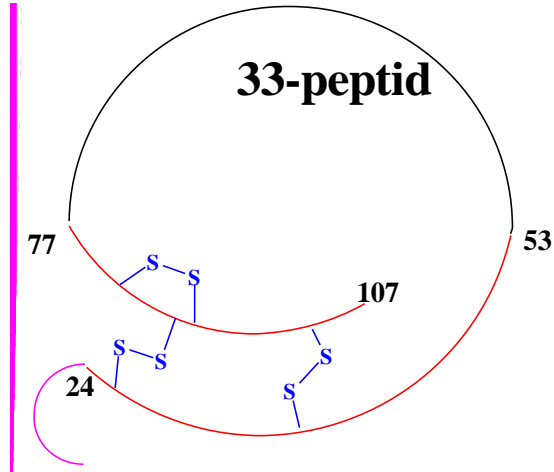


A neurophisin I-hez kapcsolt oxitocin „szállítás” közben.

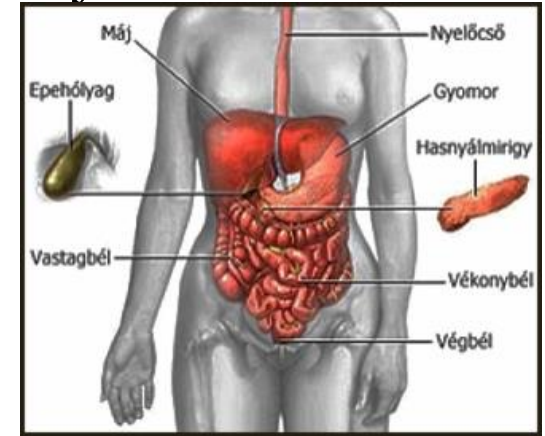
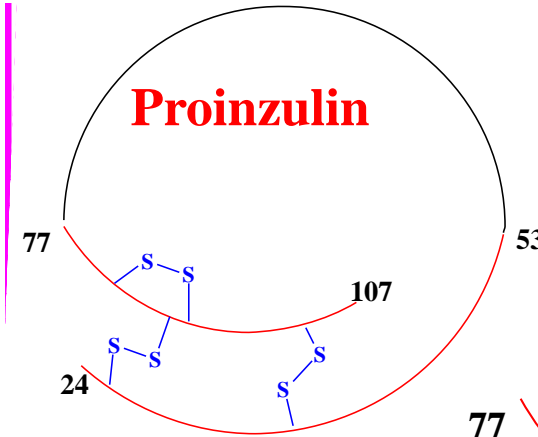
7.3) Az inzulin:

- a hasnyálmirigy hormonja,
- a cukor metabolizmus szabályozója

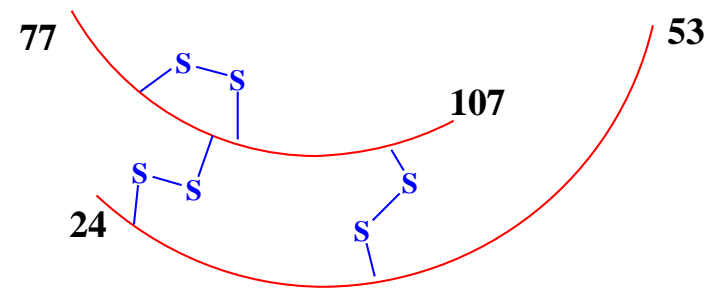
Preproinzulin



Proinzulin



23-peptid



Sanger (1953) elsőnek (10 év munka) a marha inzulint szekvenálta meg.

a szarvasmarha inzulin:

A-lánc



B-lánc



Inzulin:

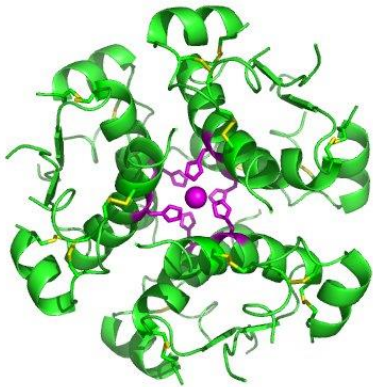
- A és B láncok
- Az as. összetétel és a hossz fajfüggő

- Az Inzulin felfedezői:



Frederick Grant Banting **John James Richard Macleod**

1923 megosztott orvosi Nobel-díj
az inzulin felfedezéséért



A monomer formában aktív inzulint szervezetünk hexamerként tárolja. (6 His imidazol gyűrűje koordinálódik a Zn-ion köré, három-fogású szimmetriával.

memo: Banting sértőnek és igazságtalannak találta, hogy asszisztensét Charles Best-et mellőzték, s ezért a díjat és az elismerést megosztotta vele. Ennek hatására Macleod is megosztotta az elismerést James Collip-pal. Az inzulinra vonatkozó szabadalmukat pedig - 1 dollár ellenében - átadták a Torontói Egyetemnek.



Charles Best



James Collip