

# Αμινοξέα και ο ρόλος του pH

# 1

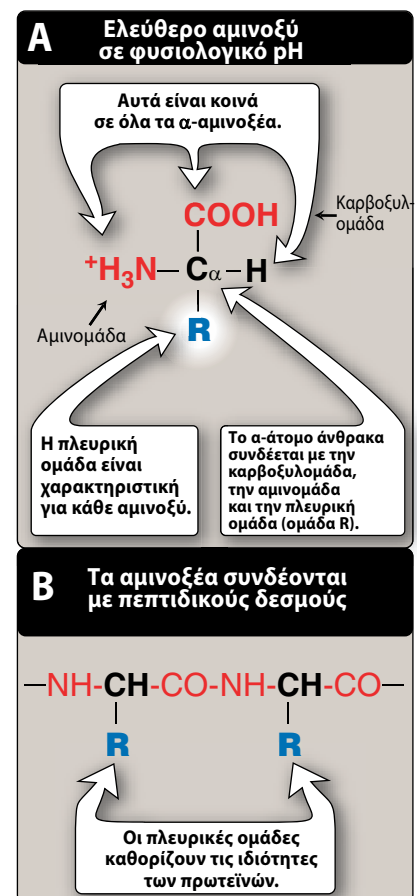
### I. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Οι πρωτεΐνες είναι τα πιο άφθονα και πολυλειτουργικά από τα βιομόρια που απαρτίζουν τους ζωντανούς οργανισμούς. Σχεδόν κάθε διαδικασία της ζωής εξαρτάται από αυτήν την κατηγορία μακρομορίων. Για παράδειγμα, τα ένζυμα και οι πολυπεπτιδικές ορμόνες κατευθύνουν και ρυθμίζουν τον μεταβολισμό, ενώ οι συσταλτές πρωτεΐνες των μυών επιτρέπουν την κίνηση. Στα οστά, η πρωτεΐνη κολλαγόνο σχηματίζει ένα ικρίωμα για την εναπόθεση κρυσταλλικού φωσφορικού ασβεστίου, λειτουργώντας όπως οι βέργες χάλυβα στο ενισχυμένο σκυρόδεμα. Στην κυκλοφορία του αίματος, οι πρωτεΐνες, όπως η αιμοσφαιρίνη και η αλβουμίνη (λευκωματίνη), μεταφέρουν μόρια απαραίτητα για τη ζωή, ενώ οι ανοσοσφαιρίνες καταπολεμούν μολυσματικά βακτήρια και ιούς. Εν ολίγοις, οι πρωτεΐνες επιτελούν πολλές και διαφορετικές λειτουργίες, όμως μοιράζονται ένα κοινό δομικό χαρακτηριστικό, είναι γραμμικά πολυμερή αμινοξέων. Το κεφάλαιο αυτό περιγράφει τις ιδιότητες των αμινοξέων και τη σημασία του pH για τη φυσιολογική λειτουργία των πρωτεϊνών και του σώματος. Το Κεφάλαιο 2 διερευνά πώς αυτά τα απλά δομικά στοιχεία συνδέονται μεταξύ τους, για να σχηματίσουν πρωτεΐνες με μοναδική τρισδιάστατη δομή, γεγονός που τις καθιστά ικανές να επιτελούν συγκεκριμένες βιολογικές λειτουργίες.

### II. ΔΟΜΗ

Στη φύση έχουν περιγραφεί περισσότερα από 300 διαφορετικά αμινοξέα, ωστόσο μόλις 20 από αυτά απαντώνται στις πρωτεΐνες των θηλαστικών. Αυτά τα 20 τυπικά αμινοξέα είναι τα μόνα που κωδικοποιούνται από το DNA, το γενετικό υλικό του κυττάρου. Τα άτυπα αμινοξέα παράγονται με χημική τροποποίηση των τυπικών αμινοξέων. Κάθε αμινοξύ έχει μια καρβοξυλομάδα, μια πρωτοταγή αμινομάδα (εκτός από την προλίνη, η οποία έχει μια δευτεροταγή αμινομάδα) και μια χαρακτηριστική πλευρική αλυσίδα ή ομάδα R, συνδεδεμένη με το α-άτομο άνθρακα.

Σε φυσιολογικό pH (περίπου 7,4), η καρβοξυλική ομάδα διίσταται, σχηματίζοντας το αρνητικά φορτισμένο καρβοξυλικό ιόν ( $-\text{COO}^-$ ), και η αμινομάδα



Εικόνα 1.1

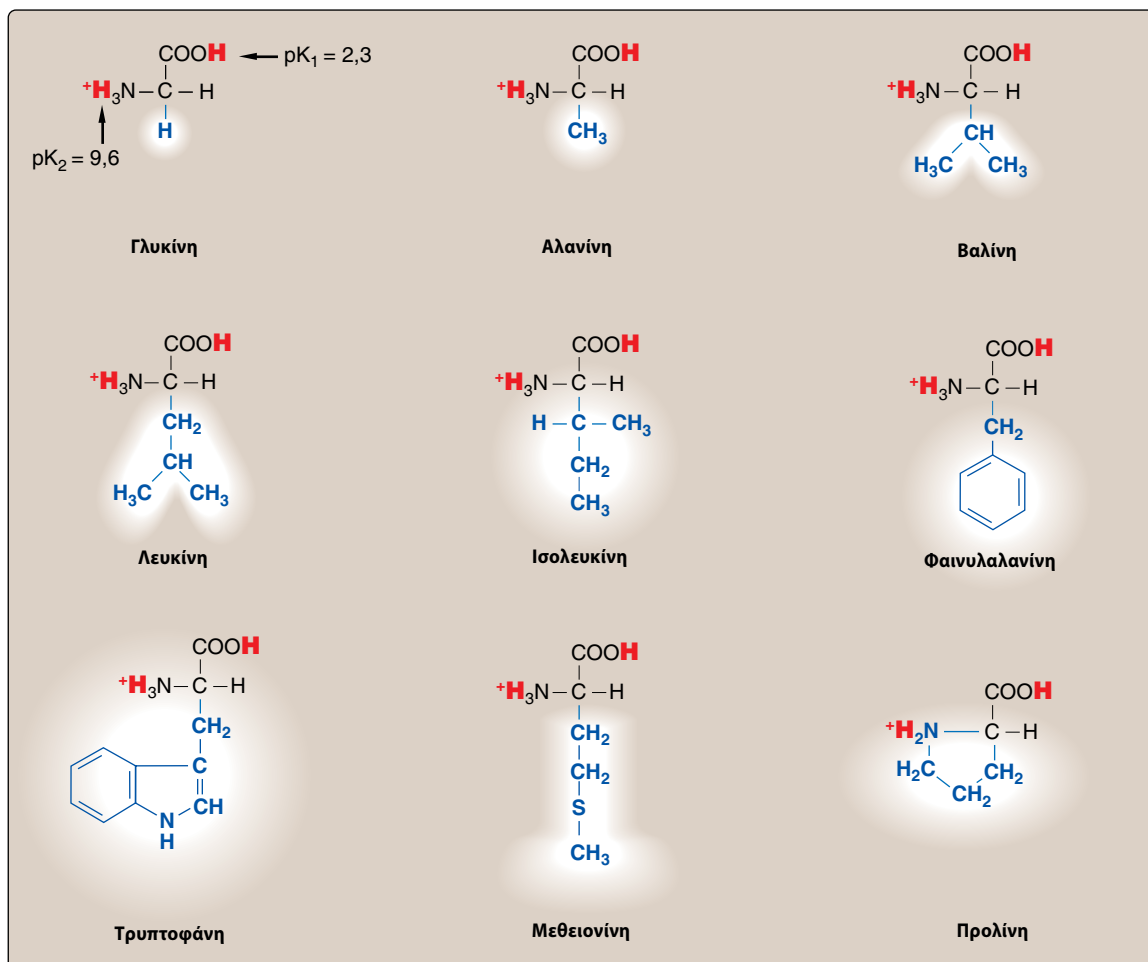
A, B: Δομικά χαρακτηριστικά των αμινοξέων.

πρωτονιώνεται ( $-\text{NH}_3^+$ ) (Εικόνα 1.1A). Στις πρωτεΐνες, σχεδόν όλες οι καρβοξυλομάδες και οι αμινομάδες συνδέονται μέσω πεπτιδικού δεσμού και, κατά συνέπεια, δεν μπορούν να συμμετέχουν σε χημικές αντιδράσεις, παρά μόνο σε δεσμούς υδρογόνου (Εικόνα 1.1B). Τα αμινοξέα εντός των πρωτεϊνών αναφέρονται ως *κατάλοιπα* σε σχέση με την υπολειμματική δομή που παραμένει μετά τον σχηματισμό πεπτιδικού δεσμού μεταξύ διαδοχικών αμινοξέων εντός μιας πεπτιδικής αλυσίδας. Ο ρόλος κάθε αμινοξικού κατάλοιπου σε μια πρωτεΐνη καθορίζεται από τη φύση της πλευρικής ομάδας, γι' αυτό και τα αμινοξέα ταξινομούνται συνήθως με βάση τις ιδιότητες των πλευρικών τους ομάδων, δηλαδή χαρακτηρίζονται ως μη πολικά, με ομοιόμορφη κατανομή ηλεκτρονίων, ή πολικά, με ανομοιόμορφη κατανομή ηλεκτρονίων, όπως τα οξέα και οι βάσεις (Εικόνες 1.2 και 1.3).

### A. Αμινοξέα με μη πολικές πλευρικές ομάδες

Κάθενα από τα αμινοξέα αυτής της κατηγορίας έχει μη πολική πλευρική ομάδα, η οποία δεν είναι δότης ή δέκτης πρωτονίων, ούτε συμμετέχει σε δεσμούς υδρογόνου ή σε ιοντικούς δεσμούς (βλ. Εικόνα 1.2). Οι πλευρικές

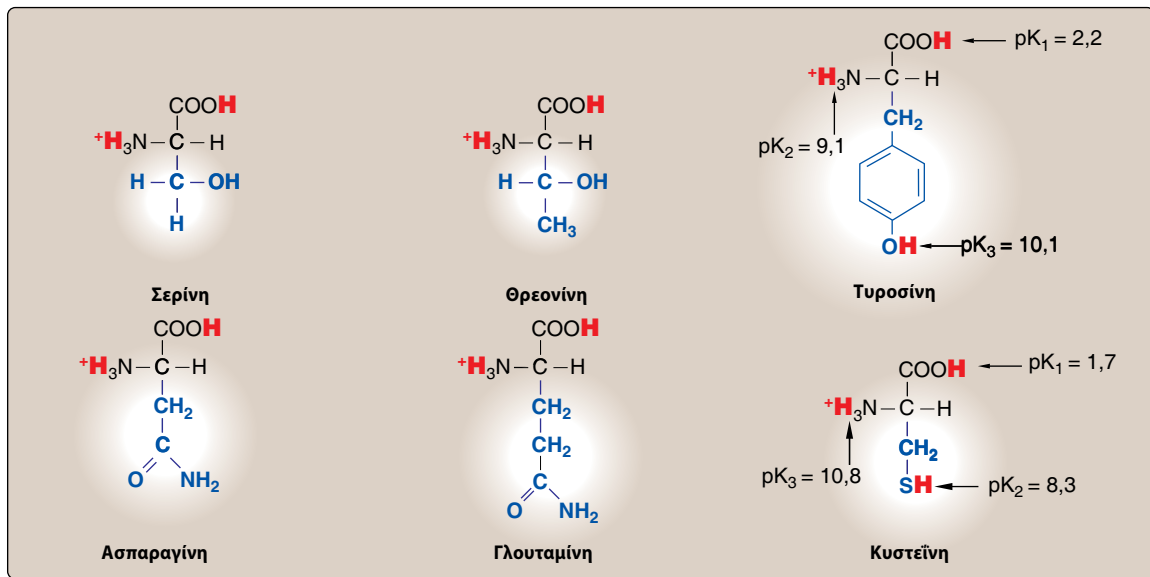
#### ΜΗ ΠΟΛΙΚΕΣ ΠΛΕΥΡΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ



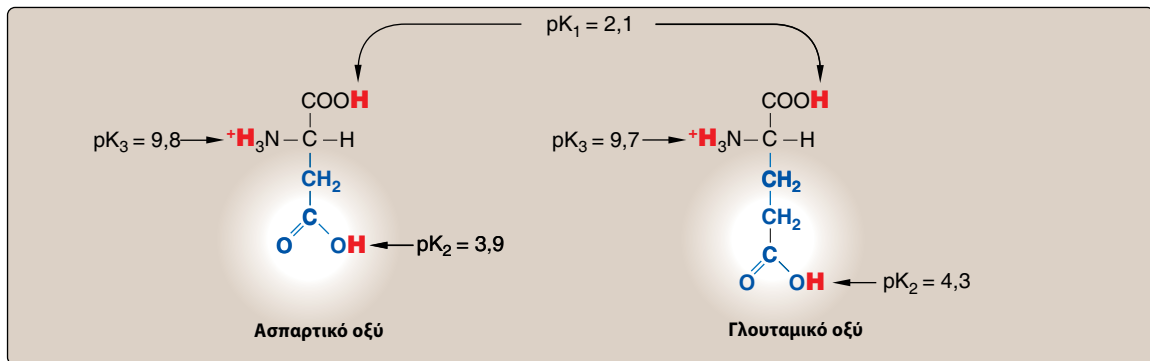
**Εικόνα 1.2**

Ταξινόμηση των 20 αμινοξέων που απαντώνται στις πρωτεΐνες με βάση το φορτίο και την πολικότητα των πλευρικών τους ομάδων σε όξινο pH (συνεχίζεται στην Εικόνα 1.3). Κάθε αμινοξύ απεικονίζεται στην πλήρως πρωτονιωμένη μορφή του, με τα δυνητικά αποσπώμενα πρωτόνια με κόκκινο χρώμα. Οι τιμές  $\text{pK}$  για την  $\alpha$ -καρβοξυλομάδα και την  $\alpha$ -αμινομάδα των μη πολικών αμινοξέων είναι παρόμοιες με αυτές της γλυκίνης.

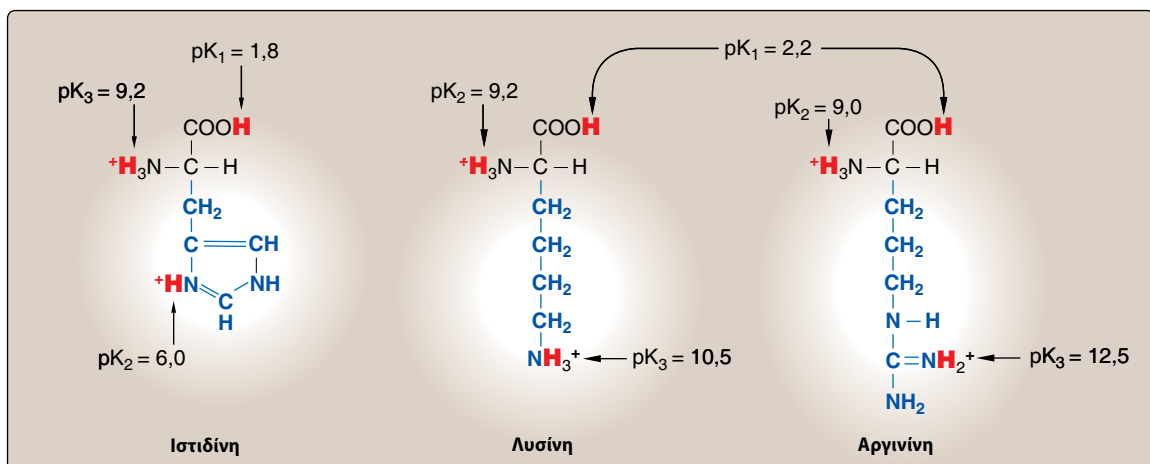
**ΜΗ ΦΟΡΤΙΣΜΕΝΕΣ ΠΟΛΙΚΕΣ ΠΛΕΥΡΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ**



**ΟΞΙΝΕΣ ΠΛΕΥΡΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ**

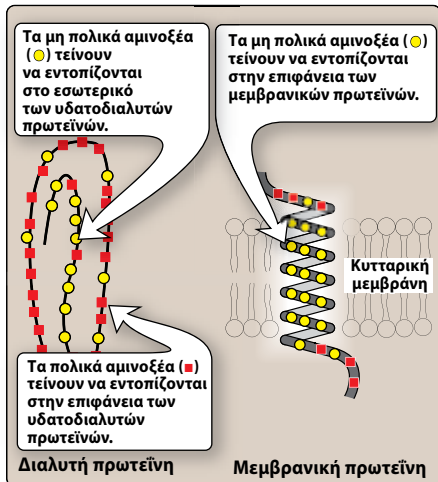


**ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΛΕΥΡΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ**



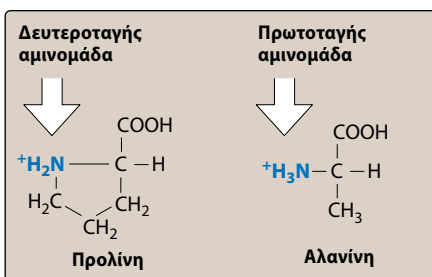
**Εικόνα 1.3**

Ταξινόμηση των 20 αμινοξέων που απαντώνται στις πρωτεΐνες με βάση το φορτίο και την πολικότητα των πλευρικών τους ομάδων σε όξινο pH (συνεχίζεται από την Εικόνα 1.2). [Σημείωση: Στο φυσιολογικό pH (7,35–7,45), οι α-καρβοξυλικές ομάδες, οι όξινες πλευρικές αλυσίδες και η πλευρική αλυσίδα της ελεύθερης ιστιδίνης είναι αποπρωτονιωμένες.]



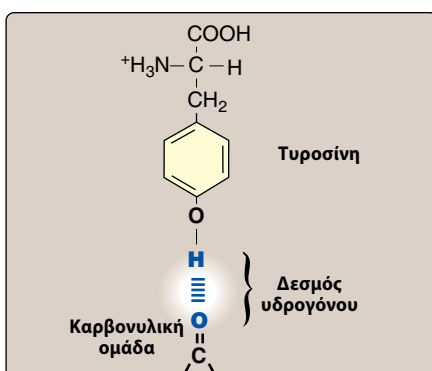
Εικόνα 1.4

Σχετική θέση των μη πολικών αμινοξέων σε διαλυτές και μεμβρανικές πρωτεΐνες.



Εικόνα 1.5

Σύγκριση της δευτεροταγούς αμινομάδας της προλίνης με την πρωτοταγή αμινομάδα των υπολοίπων αμινοξέων, όπως η αλανίνη.



Εικόνα 1.6

Σχηματισμός δεσμού υδρογόνου μεταξύ της φαινολικής υδροξυλομάδας της τυροσίνης και μίας καρβονυλικής ομάδας ενός άλλου μορίου.

ομάδες αυτών των αμινοξέων έχουν ιδιότητες παρόμοιες των «ελαίων» ή/και των λιπιδίων, γεγονός που προάγει τη συμμετοχή τους σε υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις (βλ. *Εικόνα 2.10*).

**1. Θέσεις στις πρωτεΐνες:** Στις πρωτεΐνες που βρίσκονται σε υδατικά διαλύματα (πολικό περιβάλλον), οι πλευρικές ομάδες των μη πολικών αμινοξέων τείνουν να εντοπίζονται στο εσωτερικό της πρωτεΐνης (*Εικόνα 1.4*). Το φαινόμενο αυτό, γνωστό και ως υδροφοβικό φαινόμενο, είναι το αποτέλεσμα του υδρόφοβου χαρακτήρα των μη πολικών ομάδων R και θυμίζει τις σταγόνες λαδιού που συνενώνονται, όταν βρεθούν σε υδατικό περιβάλλον. Με ανάλογο τρόπο, οι μη πολικές πλευρικές ομάδες των αμινοξέων διευθετούνται στο εσωτερικό της αναδιπλωμένης πρωτεΐνης, συμβάλλοντας στη διαμόρφωση του τρισδιάστατου σχήματος.

Στις πρωτεΐνες που βρίσκονται σε υδρόφοβο περιβάλλον, όπως μέσα σε στον υδρόφοβο πυρήνα μιας φωσφολιπιδικής μεμβράνης, οι μη πολικές πλευρικές ομάδες R συνήθως εντοπίζονται στην εξωτερική επιφάνεια της πρωτεΐνης, όπου αλληλεπιδρούν με το λιπιδικό περιβάλλον (βλ. *Εικόνα 1.4*). Η σπουδαιότητα των υδρόφωβων αλληλεπιδράσεων στη σταθεροποίηση μιας πρωτεϊνικής δομής αναλύεται περαιτέρω στο Κεφάλαιο 2.

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία, μια ασθένεια που προκαλεί τα ερυθρά αιμοσφαίρια να αποκτούν δρεπανοειδές σχήμα αντί για δισκοειδές, είναι αποτέλεσμα της αντικατάστασης του πολικού γλουταμινικού με τη μη πολική βαλίνη στην έκτη θέση στη β υπομονάδα της αιμοσφαιρίνης A (βλ. Κεφάλαιο 4).

**2. Μοναδικά χαρακτηριστικά της προλίνης:** Η προλίνη διαφέρει από τα άλλα αμινοξέα, επειδή η πλευρική της ομάδα σχηματίζει έναν άκαμπτο πενταμελή δακτύλιο, στον οποίο είναι ενσωματωμένο το α-άμινο άτομο αζώτου (*Εικόνα 1.5*). Η προλίνη, δηλαδή, διαθέτει, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα φυσικά αμινοξέα, μια δευτεροταγή (και όχι πρωτοταγή) αμινομάδα, γι' αυτό συχνά αναφέρεται ως «ιμινοξύ». Η μοναδική αυτή γεωμετρία της προλίνης συμβάλλει στον σχηματισμό της εκτεταμένης ινώδους δομής του κολλαγόνου (βλ. Κεφάλαιο 4, II Κολλαγόνο Β. Δομή), ενώ συχνά η προλίνη παρεμβάλλεται και διακόπτει τις α-έλικες που βρίσκονται σε πιο συμπαγείς δομές σφαιρικών πρωτεϊνών (βλ. Κεφάλαιο 2, III Δευτερογενής δομή).

## B. Αμινοξέα με μη φορτισμένες πολικές πλευρικές ομάδες

Τα αμινοξέα αυτής της κατηγορίας έχουν μηδενικό καθαρό φορτίο σε φυσιολογικές τιμές pH περίπου 7,4, αν και οι πλευρικές ομάδες της κυστεΐνης και της τυροσίνης ενδέχεται να χάσουν ένα πρωτόνιο σε αλκαλικό pH (βλ. *Εικόνα 1.3*). Τα αμινοξέα σερίνη, θρεονίνη και τυροσίνη έχουν μία πολική υδροξυλομάδα, η οποία μπορεί να συμμετέχει στη δημιουργία δεσμών υδρογόνου (*Εικόνα 1.6*). Οι πλευρικές αλυσίδες της ασπαραγίνης και της γλουταμίνης διαθέτουν μία αμιδική και μία καρβονυλική ομάδα, κάθε μία εκ των οποίων μπορεί επίσης να συμμετέχει στη δημιουργία δεσμών υδρογόνου.

**1. Σχηματισμός δισουλφιδικού δεσμού:** Η πλευρική αλυσίδα της κυστεΐνης περιέχει μία σουλφυδρυλική (θειολική) ομάδα (-SH), η οποία συνιστά σημαντικό στοιχείο του ενεργού κέντρου πολλών ενζύμων. Στις

πρωτεΐνες, οι  $-SH$  ομάδες δύο κυστεϊνών μπορούν να οξειδωθούν, για να σχηματίσουν ομοιοπολικό δεσμό, που ονομάζεται δισουλφιδικός δεσμός ( $-S-S-$ ). Δύο κατάλοιπα κυστεΐνης που σχηματίζουν δισουλφιδικό δεσμό αναφέρονται ως κυστίνη (βλ. Κεφάλαιο 2 Μέρος IV. Β. για περαιτέρω συζήτηση αναφορικά με τον σχηματισμό δισουλφιδικού δεσμού.)

Πολλές εξωκυττάρειες πρωτεΐνες σταθεροποιούνται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Παράδειγμα αποτελεί η αλβουμίνη, μια πρωτεΐνη του αίματος που λειτουργεί ως μεταφορέας για διάφορα μόρια. Το ινωδογόνο, μια πρωτεΐνη του αίματος που μετατρέπεται στο ινώδες για τη σταθεροποίηση των θρόμβων αίματος, αποτελεί ένα άλλο παράδειγμα.

**2. Πλευρικές ομάδες ως θέσεις σύνδεσης άλλων ενώσεων:** Η πολική υδροξυλομάδα της σερίνης, της θρεονίνης και της τυροσίνης μπορεί να λειτουργήσει και ως θέση σύνδεσης με φωσφορικές ομάδες. Οι κινάσες είναι ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις φωσφορυλίωσης. Οι φωσφατάσες είναι ένζυμα που απομακρύνουν τη φωσφορική ομάδα. Οι αλλαγές στην κατάσταση φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών (εάν είναι φωσφορυλιωμένες ή όχι), ιδίως των ενζύμων, μεταβάλλουν την κατάσταση ενεργοποίησής τους: ορισμένα ένζυμα είναι πιο ενεργά, όταν είναι φωσφορυλιωμένα, ενώ άλλα είναι λιγότερο ενεργά. Επιπλέον, η αμιδική ομάδα της ασπαραγίνης και η υδροξυλομάδα της σερίνης ή της θρεονίνης μπορούν να λειτουργήσουν ως θέσεις σύνδεσης αλυσίδων ολιγοσακχαριτών στις γλυκοπρωτεΐνες (βλ. επίσης Κεφάλαιο 14 Τμήμα VII).

### Γ. Αμινοξέα με όξινες πλευρικές ομάδες

Τα αμινοξέα ασπαρτικό οξύ και γλουταμικό οξύ είναι δότες πρωτονίων. Σε φυσιολογικές τιμές pH, οι πλευρικές ομάδες των αμινοξέων αυτών είναι πλήρως ιονισμένες, καθώς περιέχουν την αρνητικά φορτισμένη καρβοξυλική ομάδα ( $-COO^-$ ). Οι πλήρως ιονισμένες μορφές ονομάζονται ασπαρτικό και γλουταμινικό.

### Δ. Αμινοξέα με βασικές πλευρικές ομάδες

Οι πλευρικές ομάδες των βασικών αμινοξέων είναι δέκτες πρωτονίων (βλ. *Εικόνα 1.3*). Σε φυσιολογικές τιμές pH, οι R ομάδες της λυσίνης και της αργινίνης είναι πλήρως ιονισμένες και θετικά φορτισμένες. Αντιθέτως, το ελεύθερο αμινοξύ ιστιδίνη είναι ασθενώς βασικό και σε μεγάλο βαθμό μη φορτισμένο στο φυσιολογικό pH. Ωστόσο, όταν η ιστιδίνη ενσωματωθεί σε μια πρωτεΐνη, η R ομάδα της μπορεί να είναι είτε θετικά φορτισμένη (πρωτονωμένη) είτε ουδέτερη, ανάλογα με το ιοντικό περιβάλλον της πρωτεΐνης. Αυτή η σημαντική ιδιότητα της ιστιδίνης συμβάλλει στον ρυθμιστικό ρόλο που διαδραματίζει στη λειτουργικότητα πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης της αιμοσφαιρίνης (βλ. Κεφάλαιο 3). Η ιστιδίνη είναι το μοναδικό αμινοξύ που διαθέτει πλευρική αλυσίδα και μπορεί να ιονιστεί σε φυσιολογικές τιμές pH (7,35–7,45).