

Biochemicky významné reakce

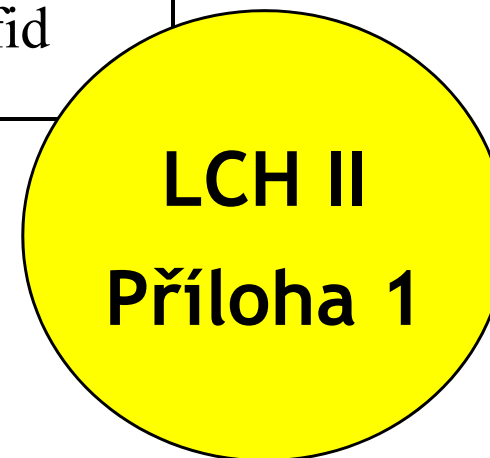
© Biochemický ústav LF MU (J.D.) 2008

**Přednáška je extraktem hlavních myšlenek
z kapitol 1-14 + 29, LCH II,
s důrazem na biochemické souvislosti**

- Vznik poloacetalů, acetalů, aldiminů
- Funkční deriváty kyselin (estery, anhydridy, amidy)
- Dehydrogenace různých substrátů
- Oxygenace, hydroxylace, deoxygenace
- Konjugovaný pár *vs.* redoxní pár
- Transaminace aminokyselin, reakce citrátového cyklu

Vzájemné reakce vybraných sloučenin

	Kyselina	Aldehyd	Thiol	Alkohol
Alkohol	ester	poloacetal	-	ether
Thiol	thioester	thiopolacetal	sulfid	
Amin	sůl ^a / amid ^b	aldimin ^c		
Aldehyd	-	aldol ^d		
Kyselina	anhydrid			



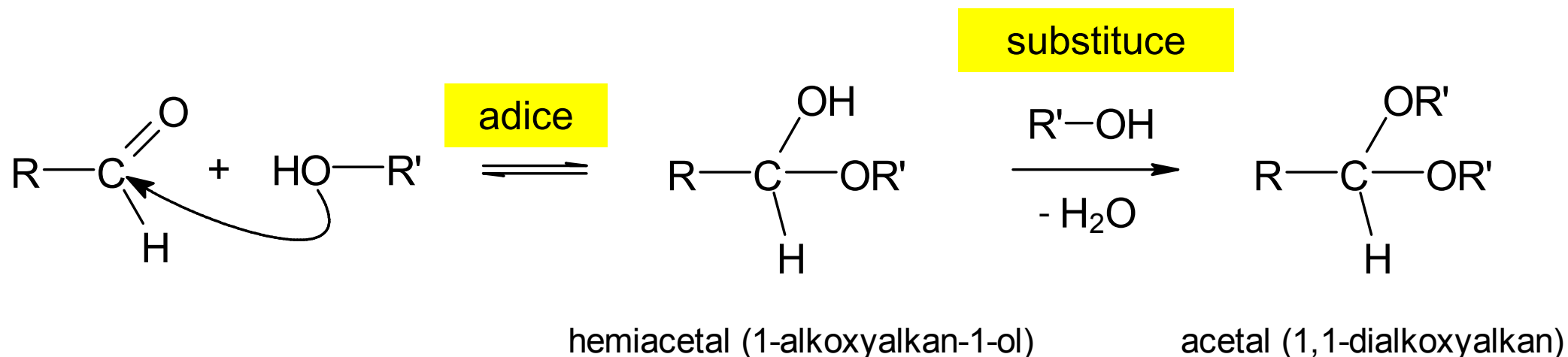
^aAcidobazická reakce za studena, transfer H⁺.

^bKondenzace při zahřátí, uvolní se voda.

^cTaké zvaný Schiffova báze.

^dVzniká pouze v alkalickém prostředí.

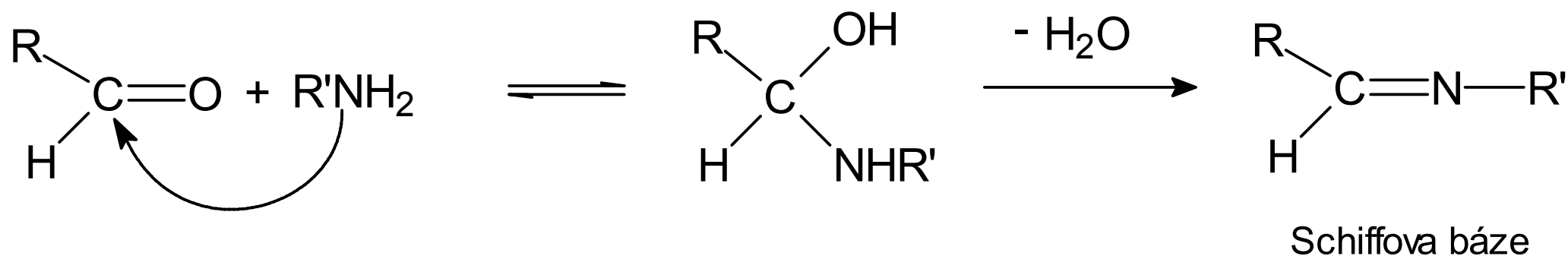
Poloacetyaly a acetyaly



Poloacetyaly vznikají **adící** alkoholu na karbonylovou skupinu.

Acetyaly vznikají **substitucí** hydroxylové skupiny poloacetalu alkoxylovou skupinou ($-OR$) alkoholu.

Aldiminy (Schiffovy báze) vznikají adičně-eliminací reakcí

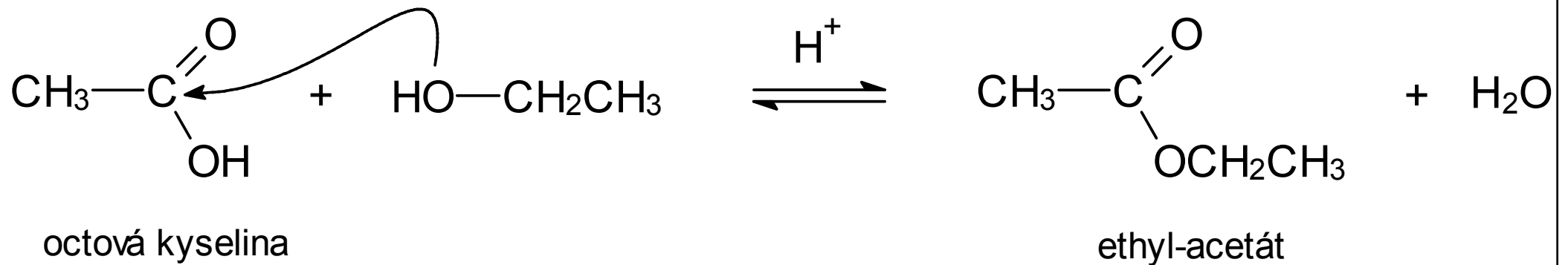


Vznikají **adici** aminu na karbonylovou skupinu
a **eliminací** vody za vzniku dvojné vazby C=N

Příklady Schiffových bází v organismu

- Neenzymová glykace proteinů (LCH II, str. 40)
- Transaminace AK – meziprodukt s pyridoxalfosfátem
(viz přednáška Aminokyseliny)
- Příčné můstky v kolagenu (Lys ... alLys) (LCH II, str. 42)
- Vznik glukosaminu z fruktosa-6-P a glutaminu (Semináře, str. 57)
- Vazba retinalu na opsin (Ledvina, II. díl, str. 474)

Estery karboxylových kyselin vznikají kondenzací za uvolnění vody (adičně-eliminační reakce)



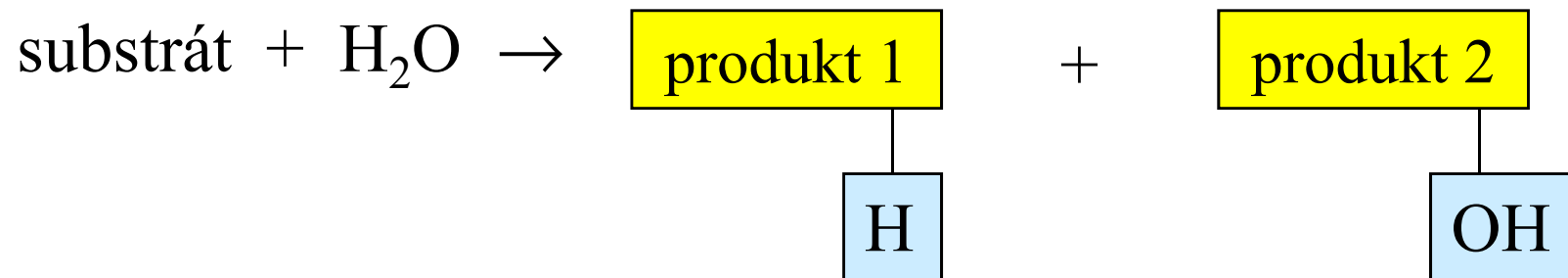
Esterifikace *in vitro* vyžaduje katalýzu silnou kyselinou.

Enzymové *in vivo* esterifikace mají odlišný mechanismus.

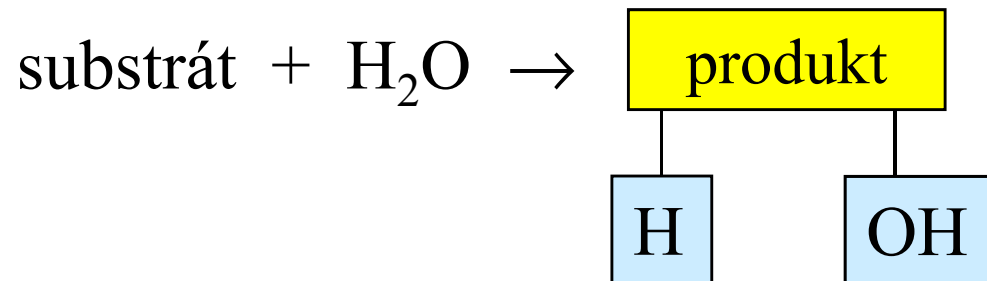
Zpětná reakce je **hydrolýza** esteru.

Rozlišujte: hydrolýza × hydratace

Hydrolýza = štěpení vodou (estery, amidy, peptidy, glykosidy, anhydridy)

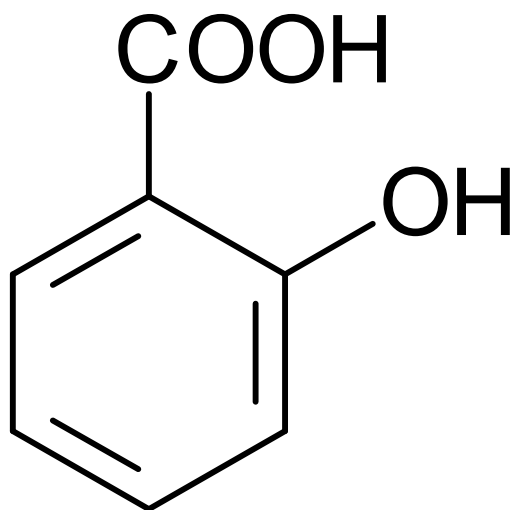


Hydratace = adice vody (na nenasycené substráty)

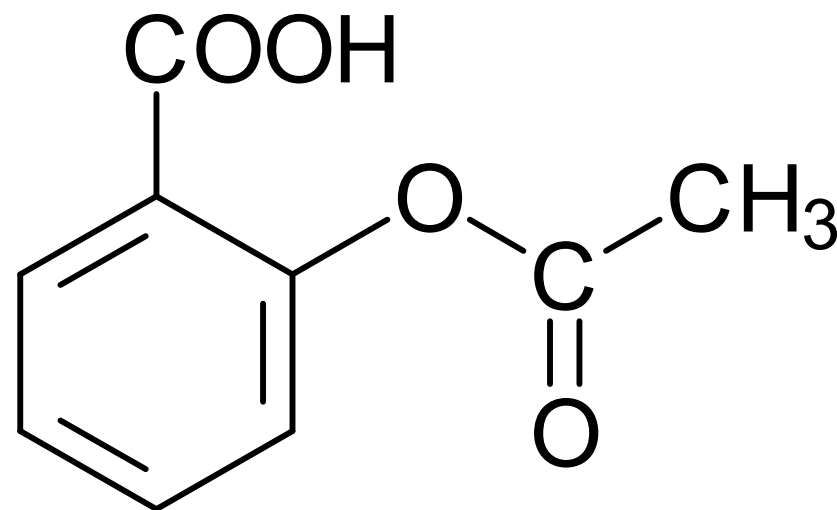


Acetylsalicylová kyselina

je kyselina a současně ester

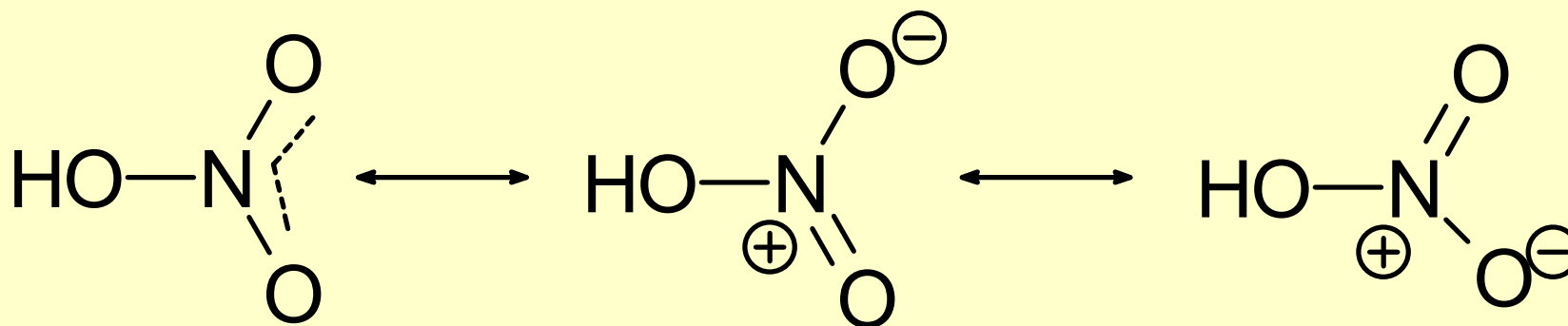
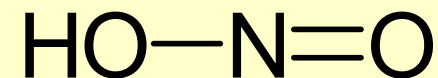
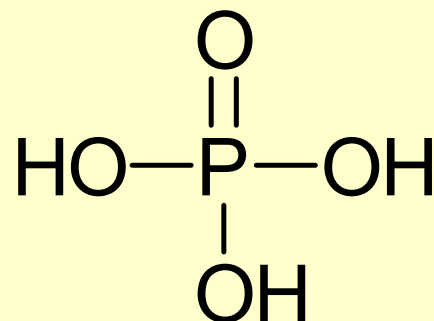
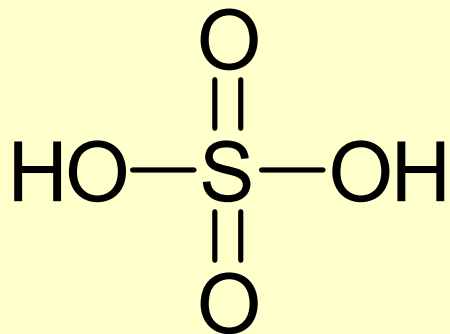
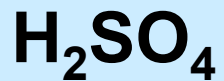


kys. salicylová

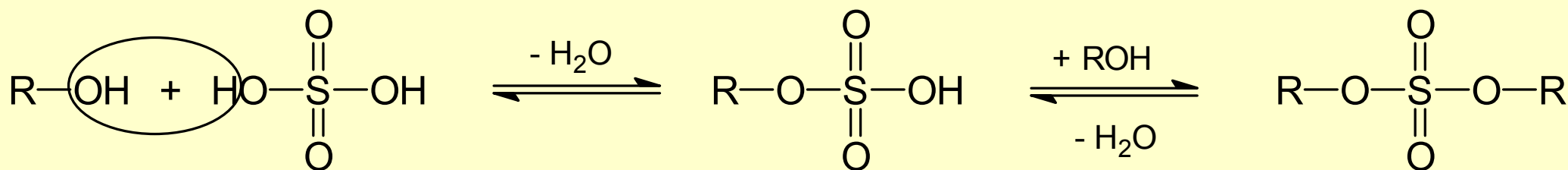


kys. acetylsalicylová

Učebnicové struktury anorganických kyselin



Estery kyseliny sírové



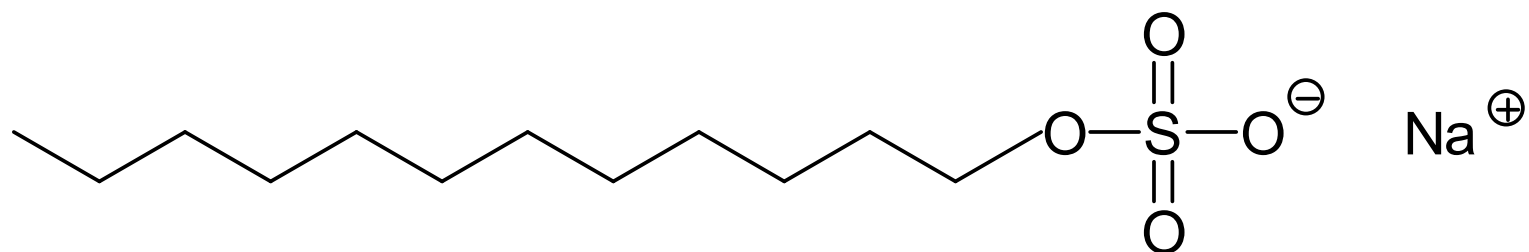
kyselina sírová

alkyl-sulfát

dialkyl-sulfát

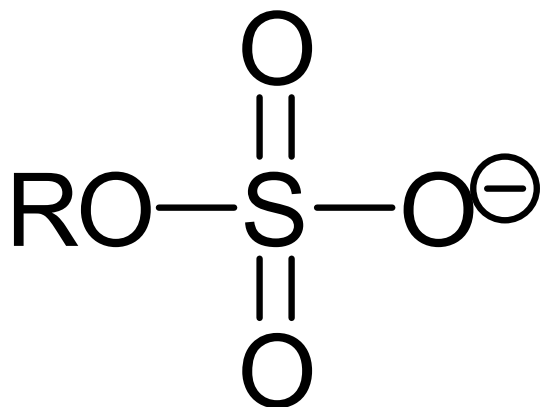
alkyl-hydrogensulfát

kyselina alkylsírová



dodecyl-sulfát sodný (lauryl-sulfát sodný, sodium lauryl sulfate, sodium dodecyl sulfate, SDS) je syntetický aniontový tenzid

Srovnejte: alkyl-sulfát × alkansulfonát

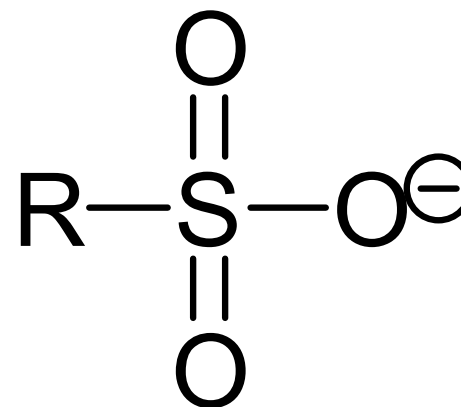
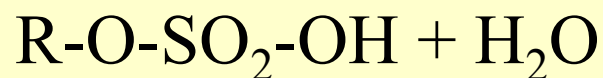
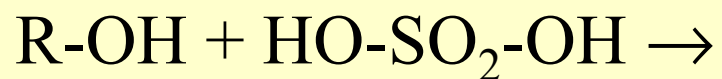


alkyl-sulfát

vazba C-O-S

čtyři atomy O

vzniká **esterifikací**

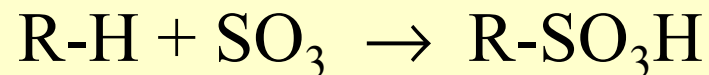


alkansulfonát

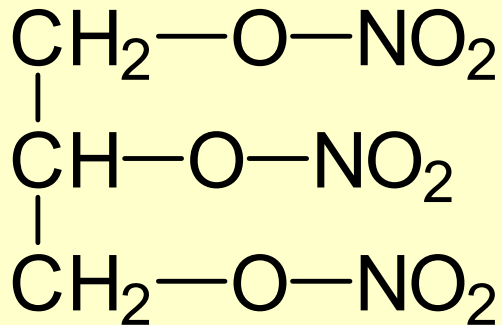
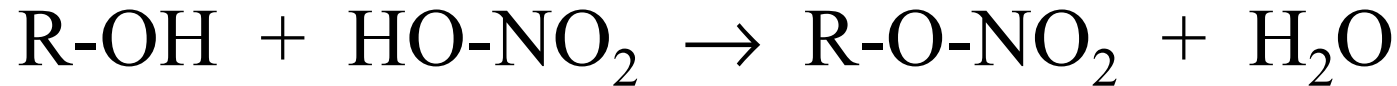
vazba C-S

tři atomy O

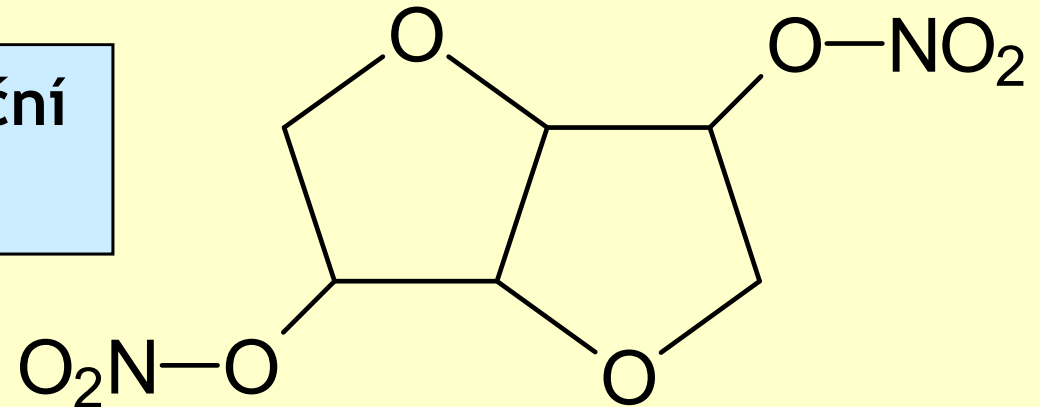
vzniká **sulfonací**



Estery kyseliny dusičné jako léčiva



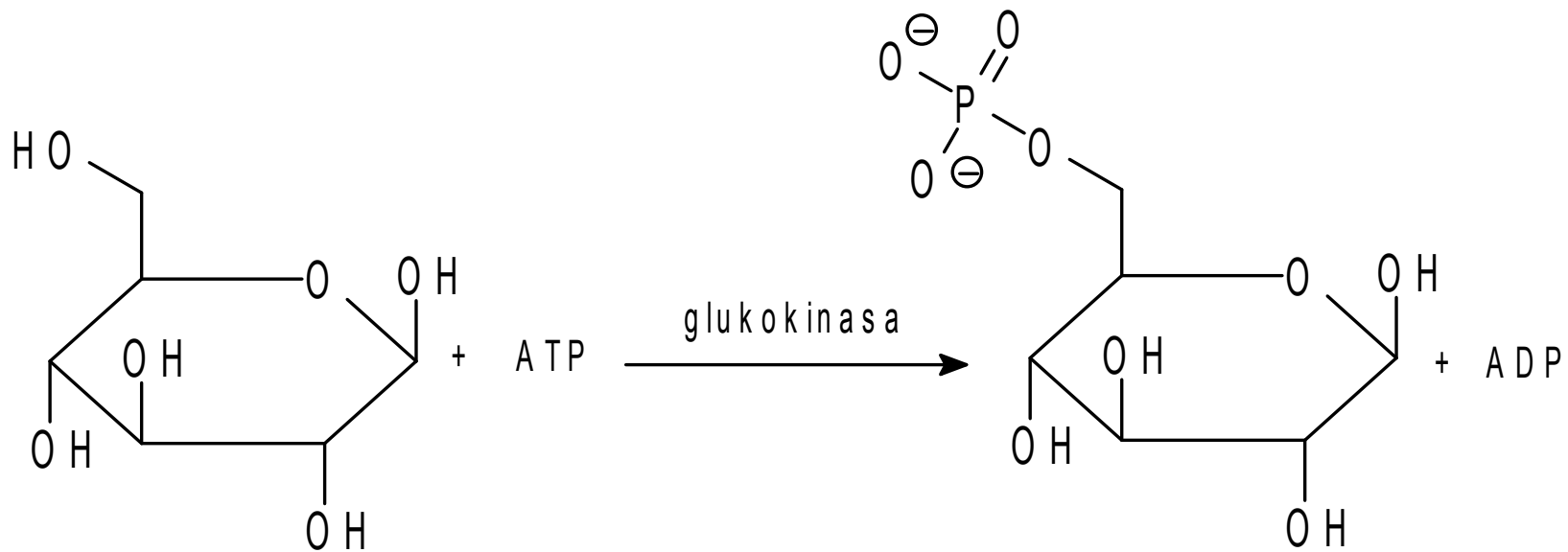
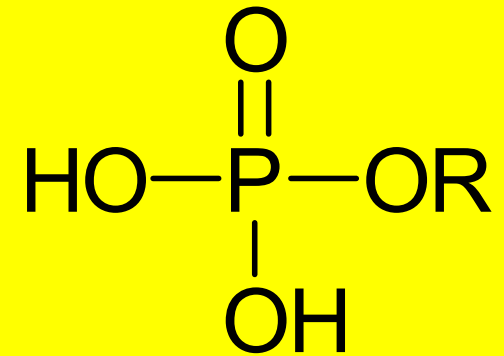
vazodilatační
účinek



- glycerol trinitrát (glyceroli trinitras)
- klasické léčivo
- působí poměrně rychle
- sublingualní tablety, sprej, náplast

- isosorbid dinitrát (isosorbidi dinitras)
- moderní léčivo
- výhodnější farmakokinetické vlastnosti
- tablety

Monoestery kyseliny fosforečné



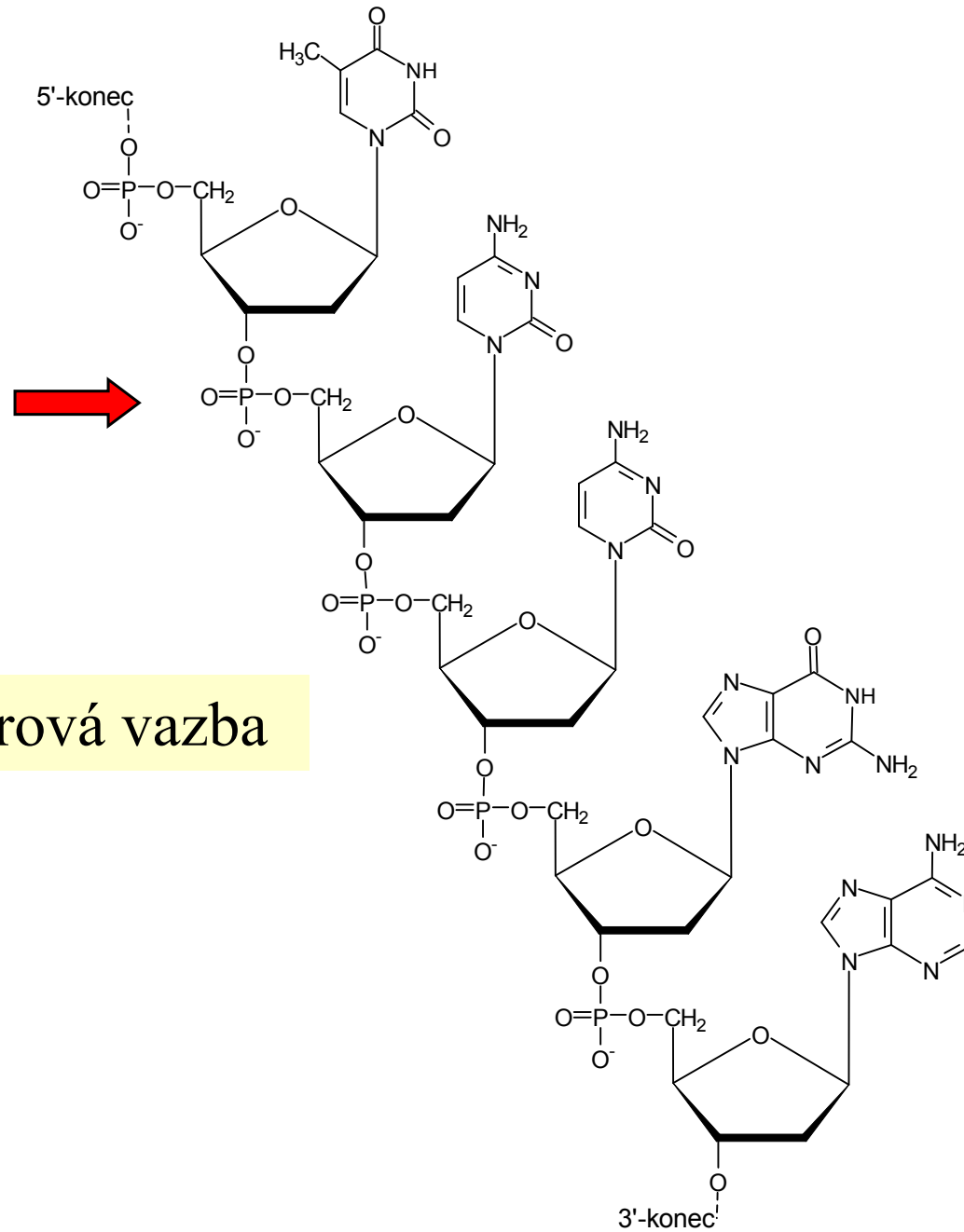
glukosa

neutrální molekula

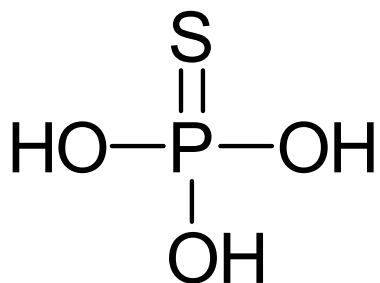
glukosa-6-fosfát

anion

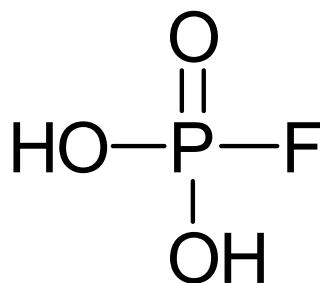
Diestery kyseliny fosforečné jsou spojovacími elementy v nukleových kyselinách



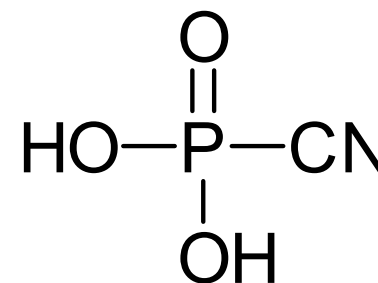
Organofosfáty jsou syntetické deriváty různých kyselin fosforu



kys. thiofosforečná



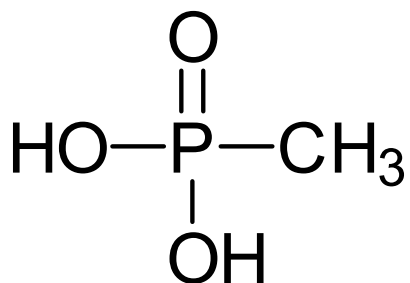
kys. fluorofosforečná



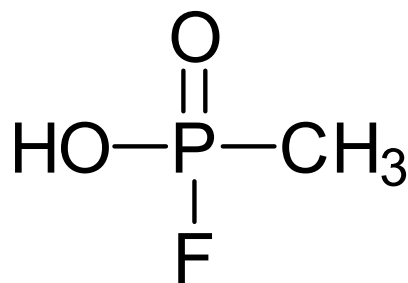
kys. kyanofosforečná



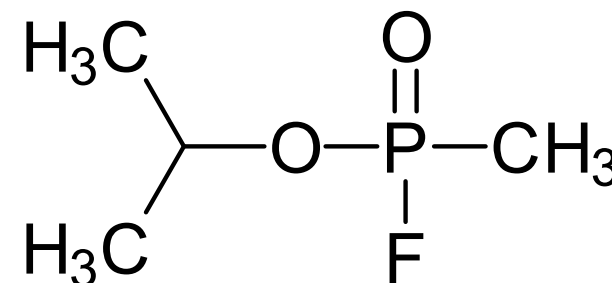
Srovnejte: kys. sulfonová (C-S) × fosfonová (C-P)



kys. methylfosfonová

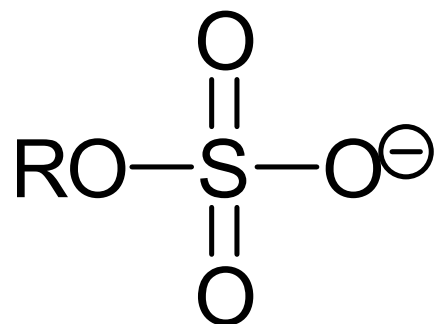


kys. methylfluorofosfonová

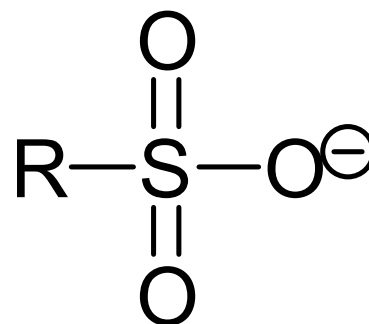


sarin

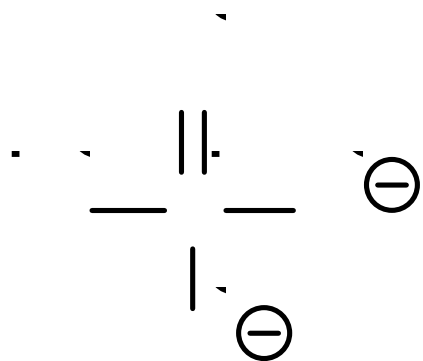
Srovnejte dvojice



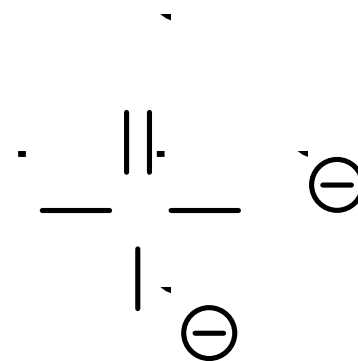
alkyl-sulfát



alkansulfonát

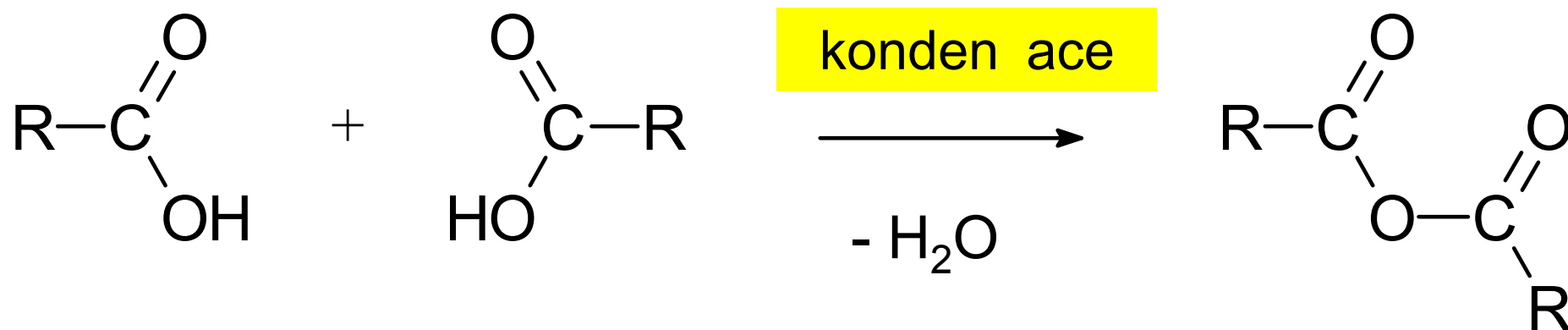


alkyl-fosfát

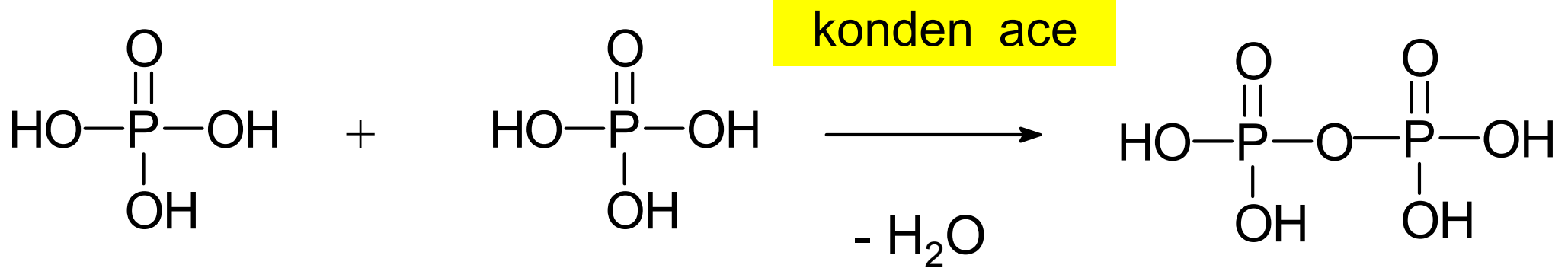


alkanfosfonát

Anhydrid karboxylové kyseliny



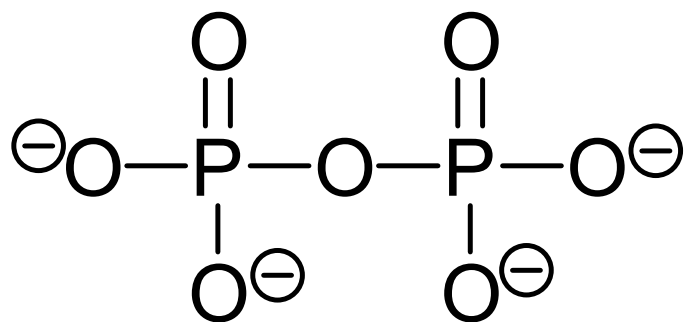
Anhydrid kyseliny fosforečné je kyselina difosforečná (difosfát)*



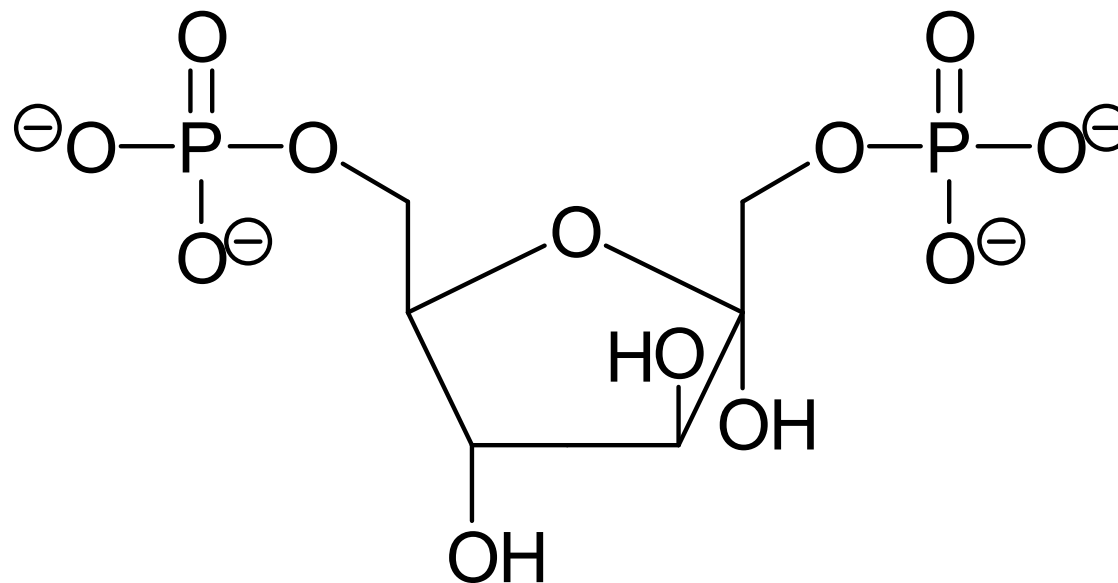
Vyskytuje se ve struktuře ATP, ADP, NAD⁺, FAD

*Historický název „pyrofosfát“ je ještě užíván v některých zahraničních učebnicích

Srovnejte: difosfát × bisfosfát

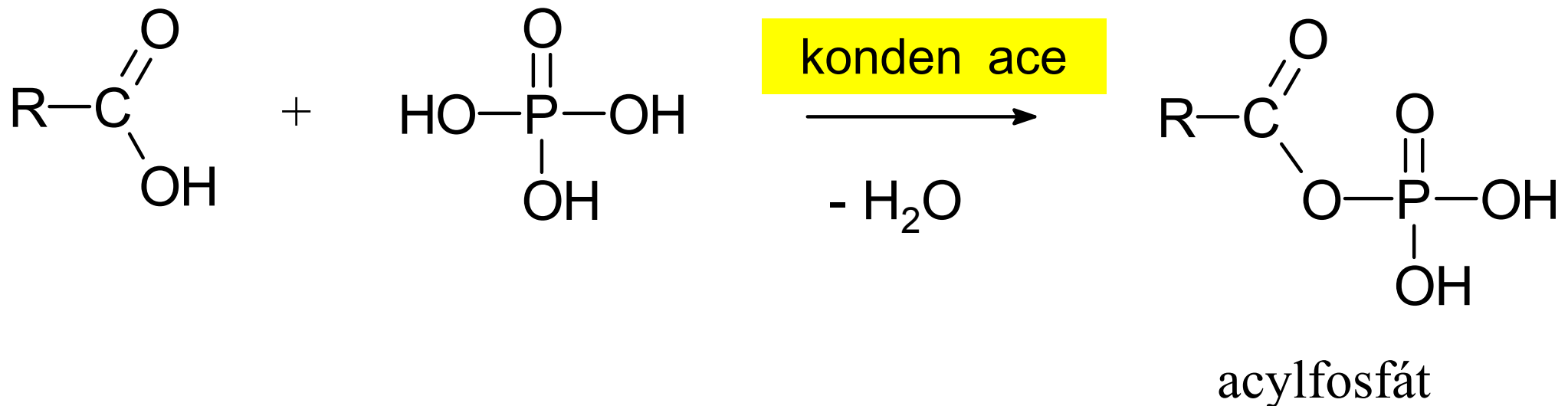


difosfát
(anhydrid)



fruktosa-1,6-bisfosfát
(dvojnásobný ester)

Smíšený anhydrid kys. karboxylové a kys. fosforečné se nazývá acylfosfát

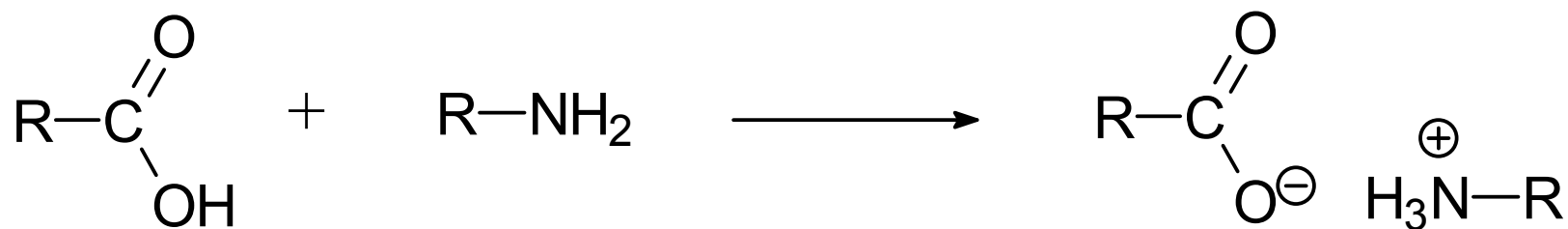


Acylfosfáty jsou makroergní sloučeniny

- 3-fosfoglyceroylfosfát (1,3-bisfosfoglycerát)
- karbamoylfosfát

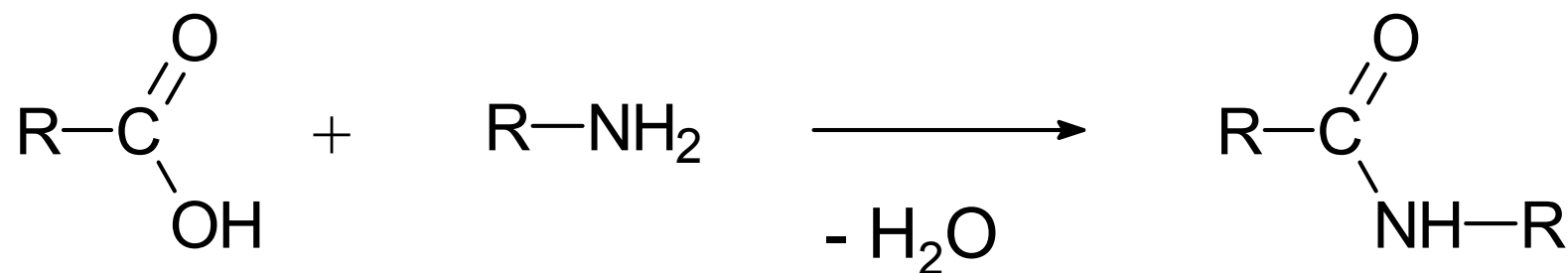
Amin a kyselina mohou reagovat dvojím způsobem

Při lab. teplotě - acidobazická reakce



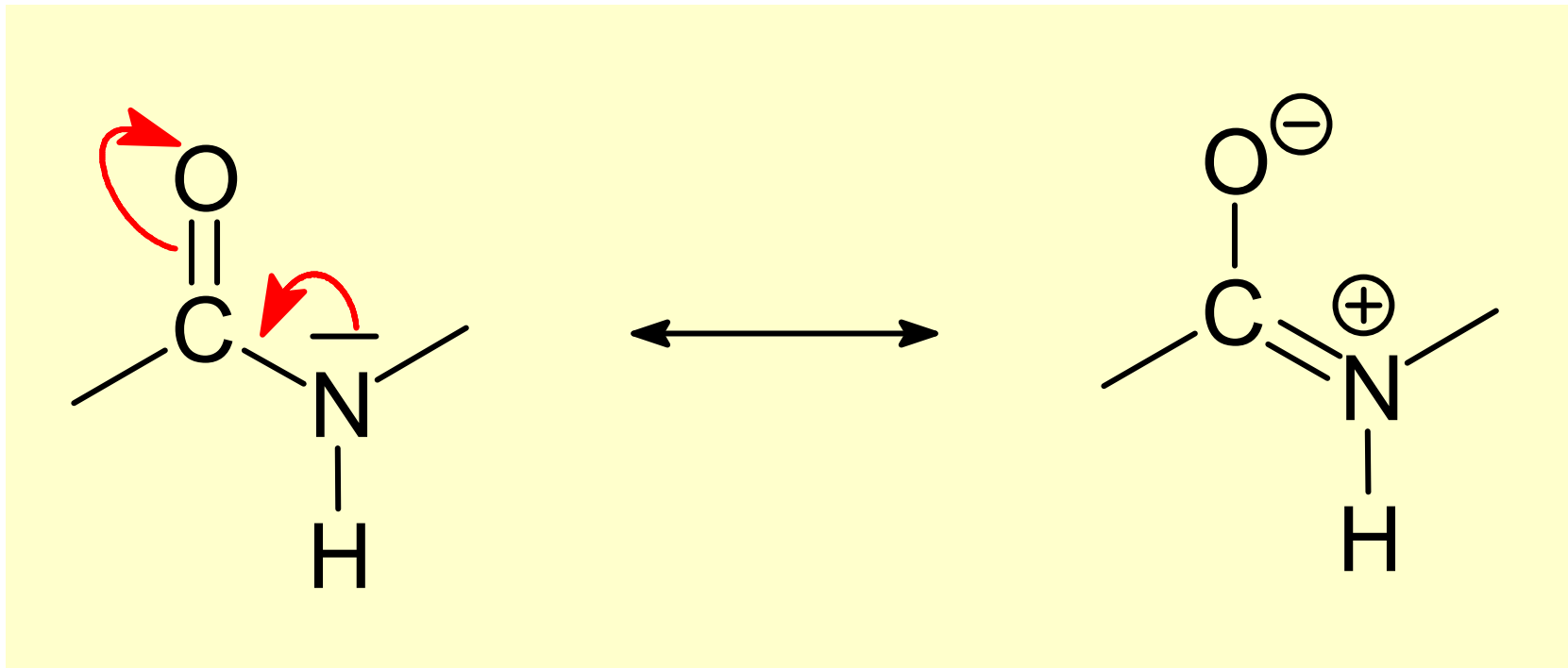
amonná sůl
(alkylamonium karboxylát)

Při zahřívání - kondenzace



N-alkylamid

Amidy jsou polární neelektrolyty

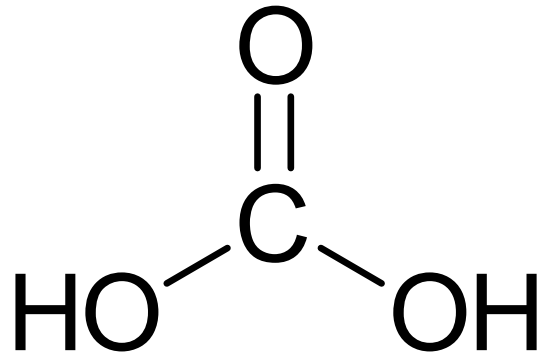


Volný el. pár na dusíku je v konjugaci s dvojnou vazbou

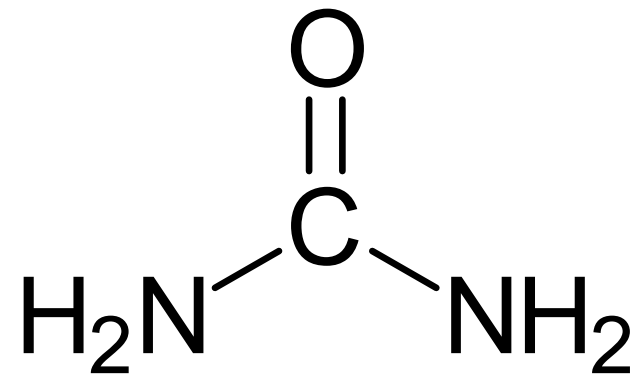
Srovnejte

Charakteristika	Aminy	Amidy
Obecný vzorec	$R-NH_2$	$R-CO-NH_2$
El. pár na dusíku	volný	v konjugaci s $C=O$
Bazicita	ano	ne
Tvorba solí	ano	ne
Chování ve vodě	slabý elektrolyt	neelektrolyt
pH vodného roztoku	zásadité	neutrální

Močovina je diamid kys. uhličitě

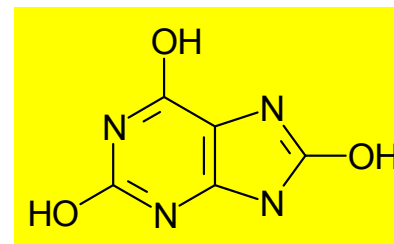
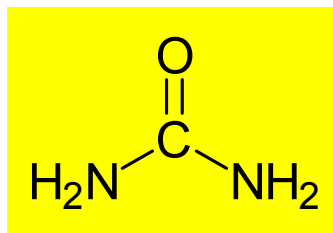


kys. uhličitá



močovina

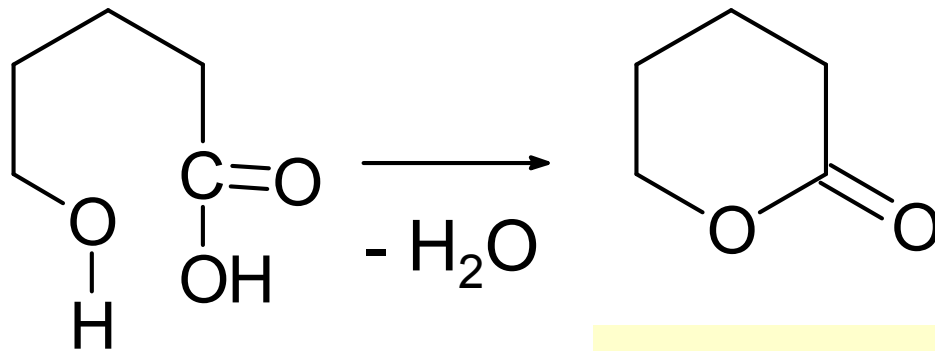
Srovnejte



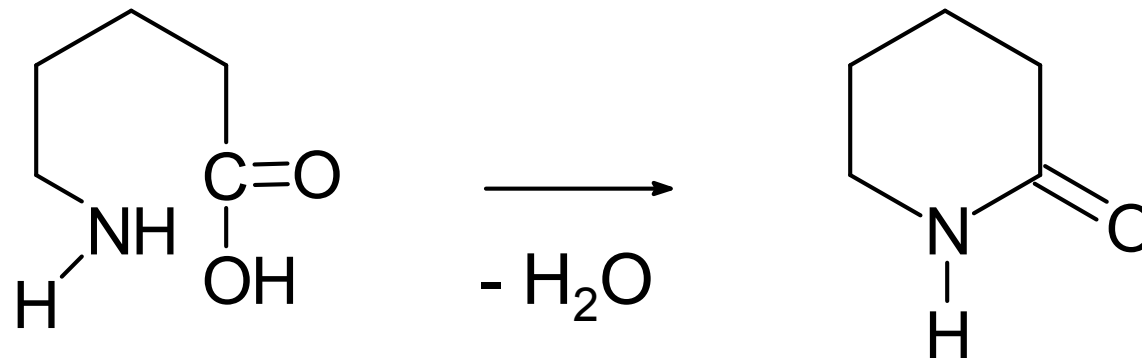
Charakteristika	Močovina	Močová kyselina
Chemický název	diamid k. uhličitě	2,6,8-trihydroxypurin
Latinský název	urea	acidum uricum
Chování ve vodě	neelektrolyt	slabá dvojsytná kyselina
Rozpustnost ve vodě	výborná	špatná*
Vodný roztok je	neutrální	slabě kyselý
Redukční vlastnosti	ne	ano \Rightarrow antioxidant
Tvorba solí	ne	ano (dvě řady)
Katabolit	aminokyselin	adeninu a guaninu

*Závisí na pH, při kyselém pH krystaluje z roztoku

Lakton *versus* Laktam



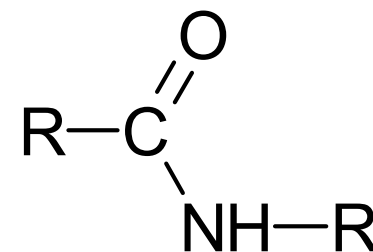
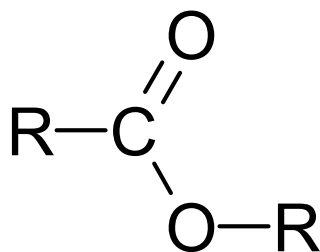
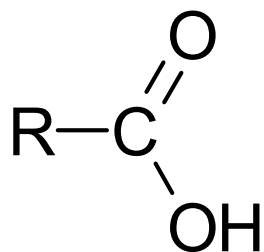
lakton je cyklický ester



laktam je cyklický amid

Srovnajte vlastnosti

(viz LCH II, kap. 4)



Karboxylová kys.	Ester	Amid
slabý elektrolyt	neelektrolyt	neelektrolyt
polární	nepolární	polární
rozpustná v H ₂ O*	nerozpustný v H ₂ O	rozpustný v H ₂ O*

* Tvoří vodíkové vazby s molekulami vody

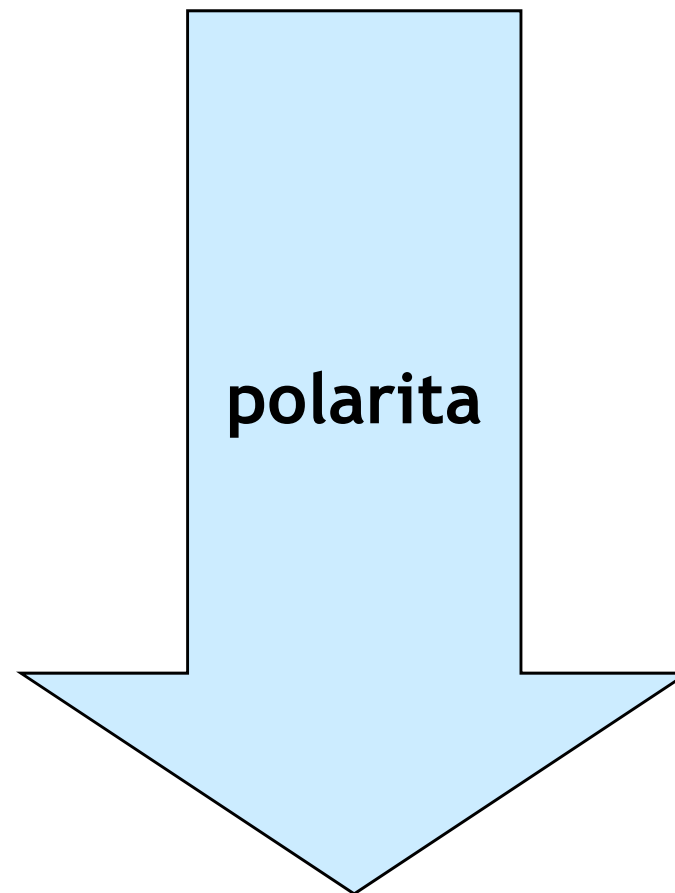
R = nižší alkyl, ve všech případech stejný

Polarita vybraných organických sloučenin

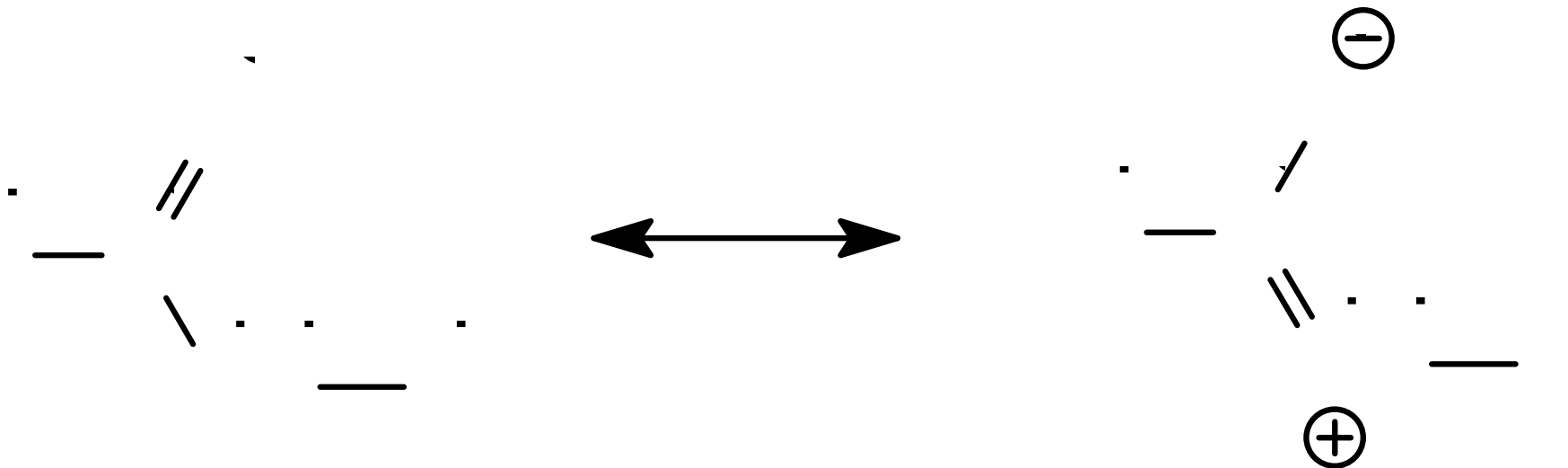
(viz LCH II, kap. 4)

nepolární
sloučeniny

uhlovodíky
halogenderiváty
ethery
estery
ketony
aminy
amidy
alkoholy
karboxylové kys.



Proč jsou amidy na rozdíl od esterů polární?



Biochemicky významné dehydrogenace

Substrát	Produkt
alkan(diová kys.)	alken(diová kys.)
primární alkohol	aldehyd
sekundární alkohol	keton
endiol	diketon
aldehyd-hydrát	karboxylová kys.
poloacetal / cyklický poloacetal	ester / lakton
hydroxykyselina	oxokyselina
<i>p</i> -difenol	<i>p</i> -chinon
thiol	disulfid
aminosloučenina	iminosloučenina

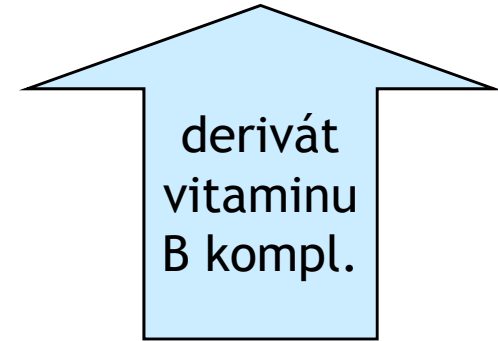
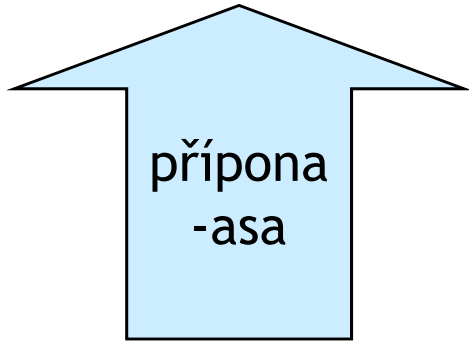
LCH II
Příloha 3

Dehydrogenace v enzymových reakcích

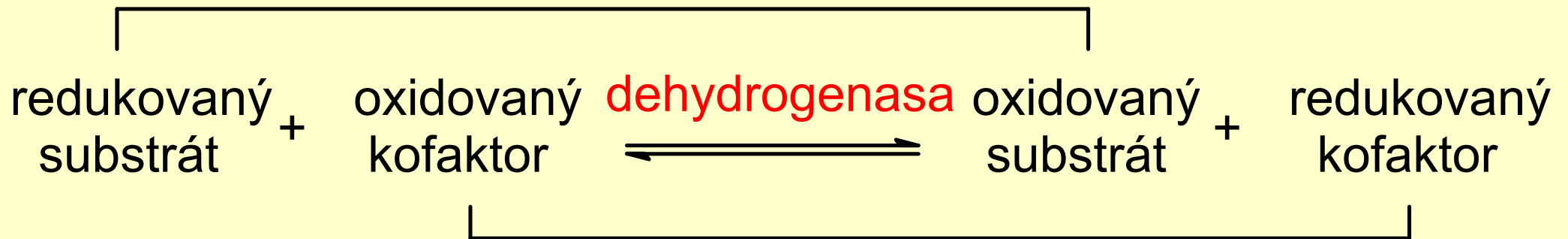
- substrát ztrácí 2 atomy H z typických skupin:
 - primární alkoholová skupina $-\text{CH}_2\text{-OH}$ (ethanol)
 - sekundární alkoholová skupina $>\text{CH-OH}$ (laktát)
 - endiolové uskupení HO-C=C-OH (askorbát)
 - sekundární aminová skupina $>\text{CH-NH}_2$ (aminokyseliny)
 - nasycená skupina $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ (fumarát, acyly MK)
- vznikne dvojná vazba (C=O , C=NH , CH=CH)
- dva atomy H jsou přeneseny na kofaktor enzymu

Enzymové dehydrogenace vyžadují spolupráci tří složek

enzym + substrát + kofaktor



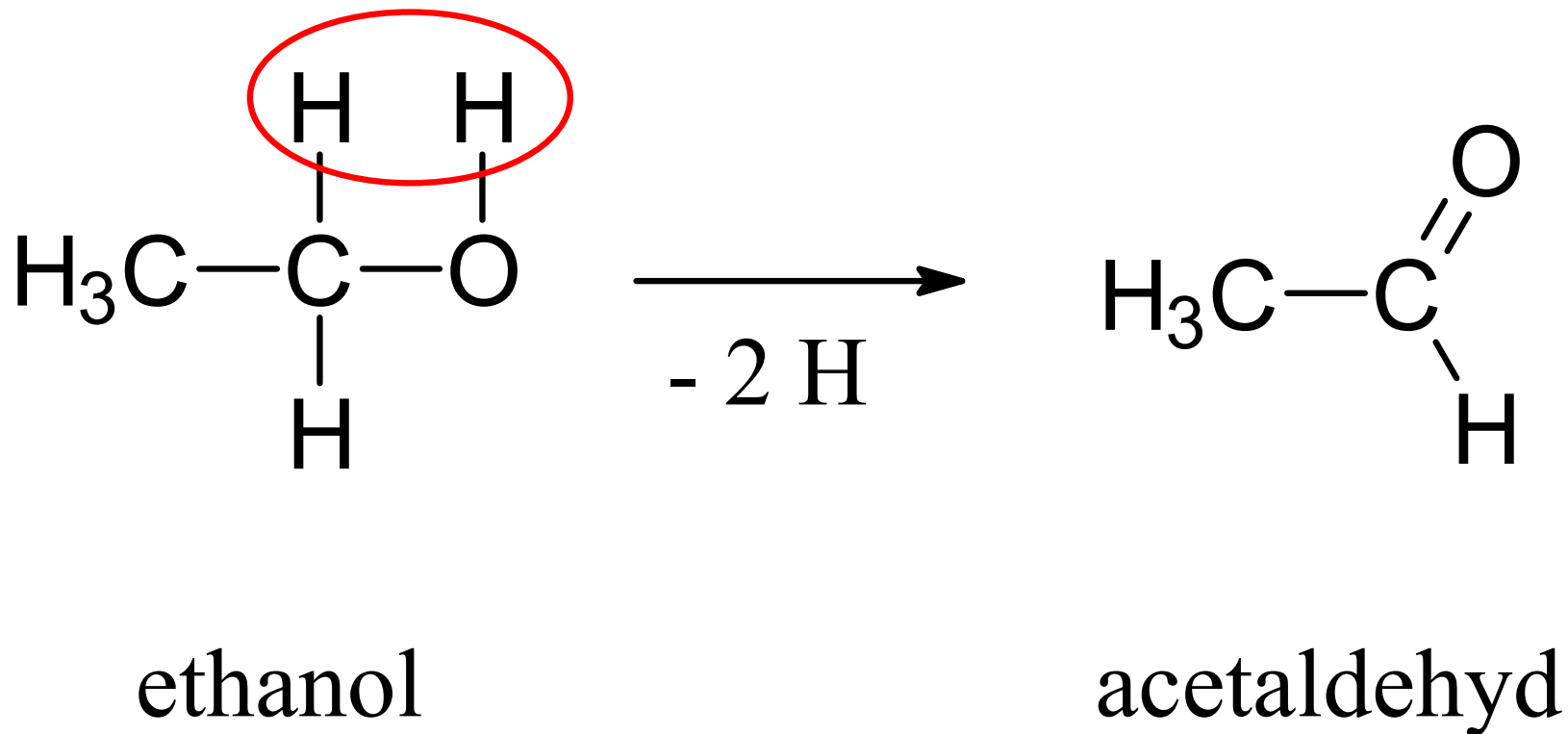
redoxní pár 1



redoxní pár 2

Dehydrogenace ethanolu

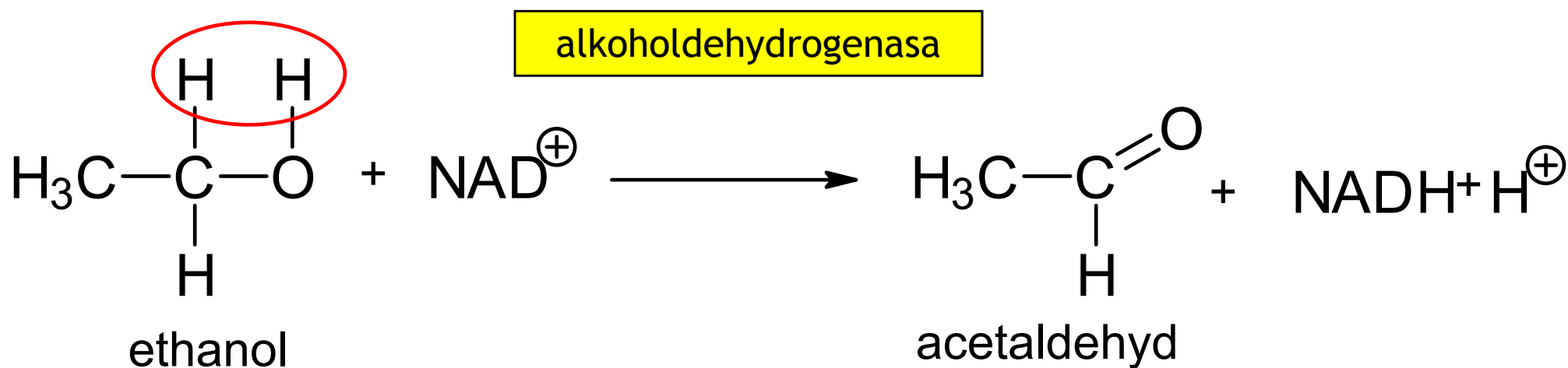
(zjednodušené schéma)



POZOR: toto není reakce, pouze jeden redoxní pár.

Dehydrogenace ethanolu v hepatocytu

(úplná reakce s koenzymem)

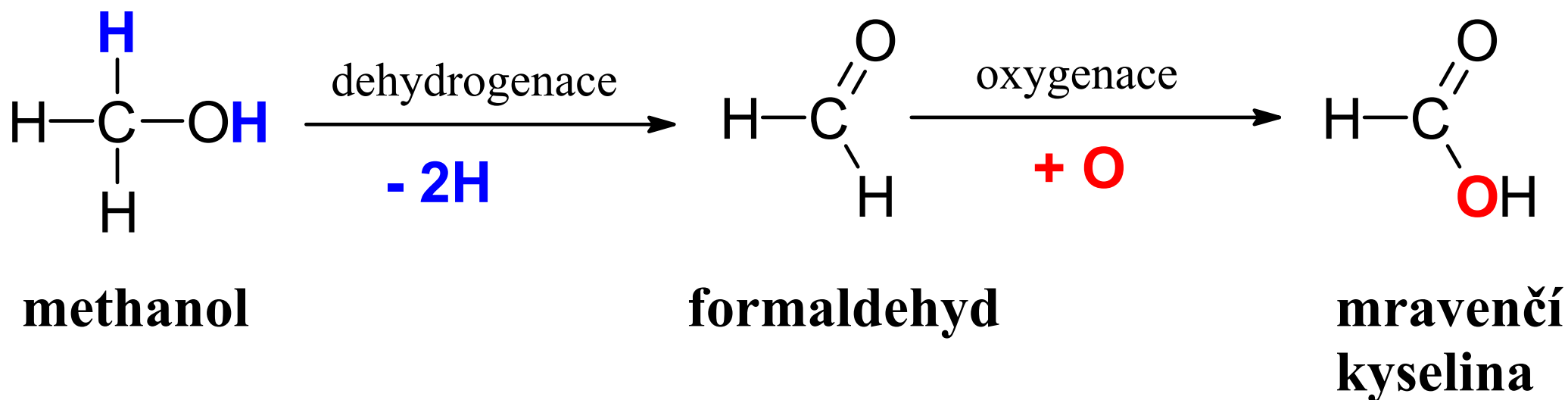


NAD^+ = nikotinamid adenin dinukleotid

Toto je reakce = kombinace dvou redoxních párů.

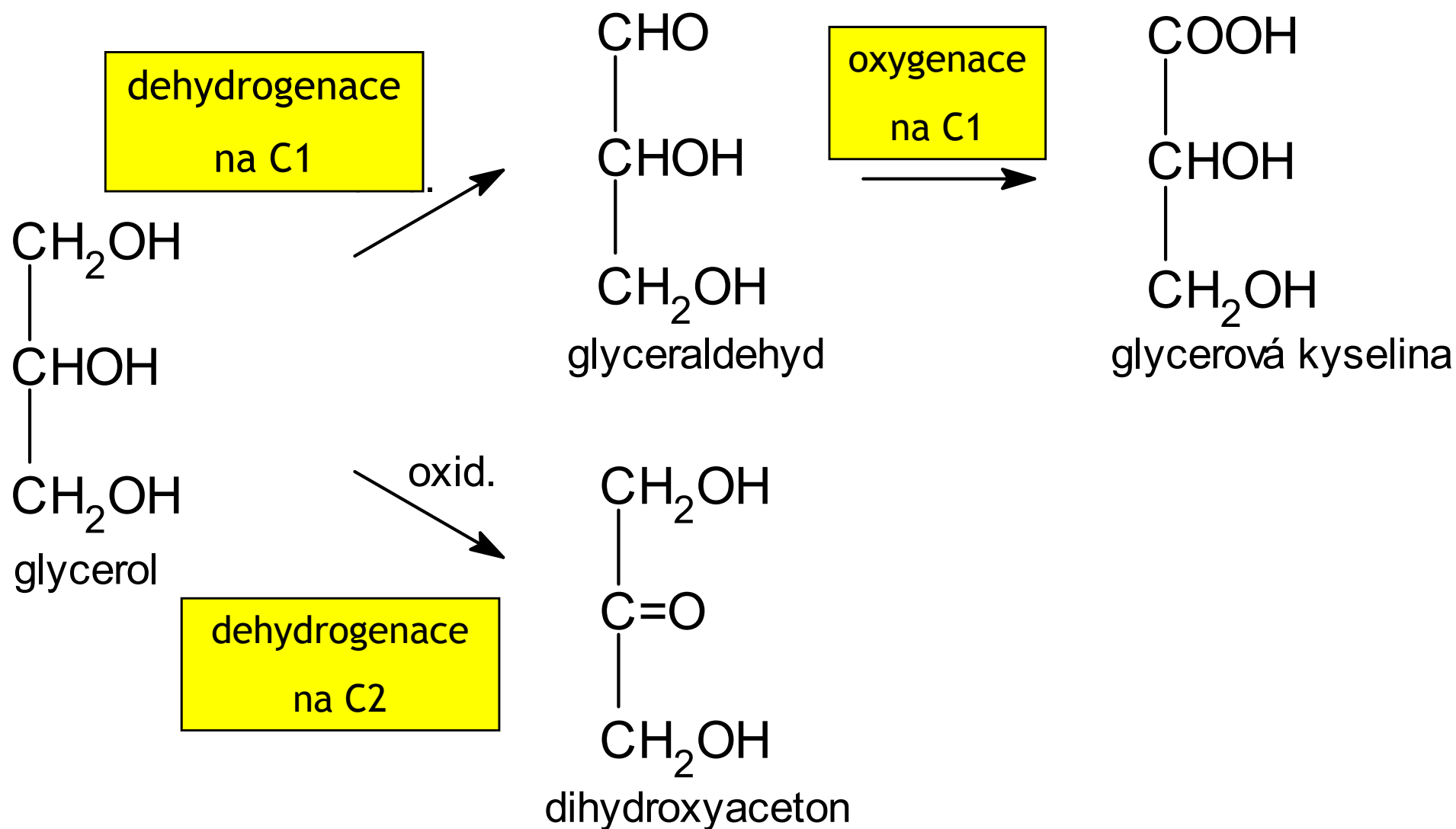
Postupná oxidace methanolu

(zjednodušené schéma)



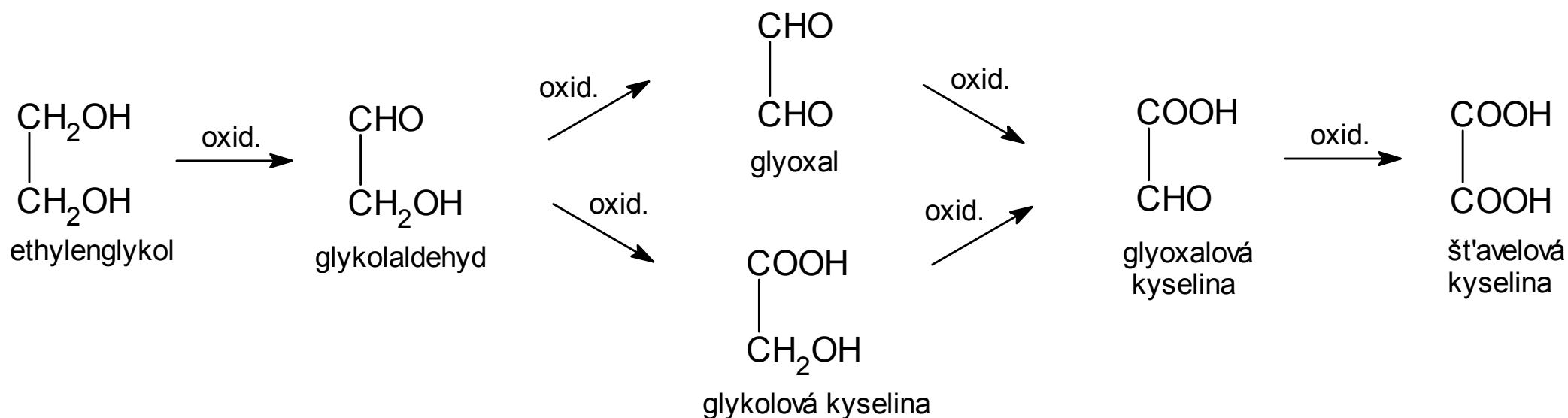
Při otravě methanolem vzniká závažná metabolická acidóza způsobená mravenčí kyselinou.

Dvě cesty oxidace glycerolu



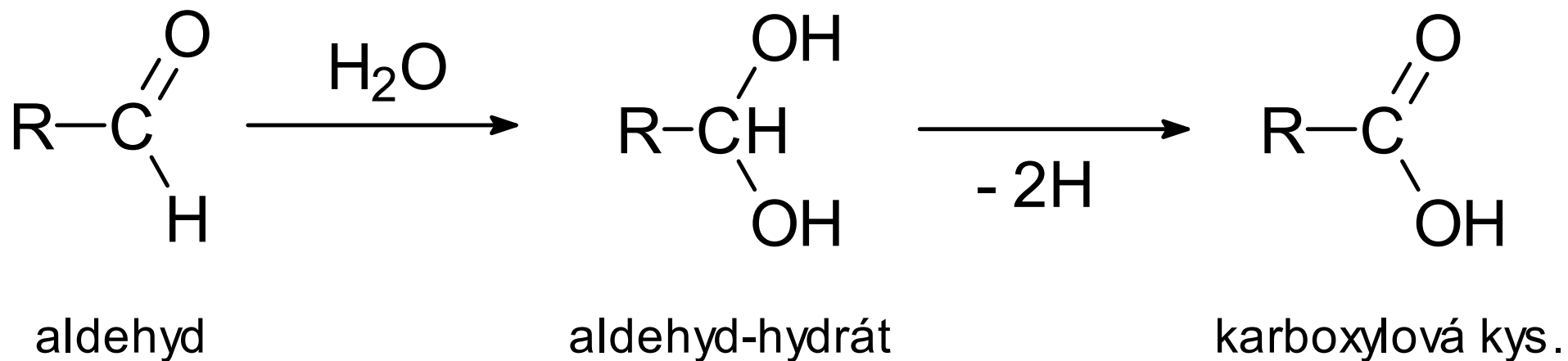
Postupná oxidace ethylenglykolu

(viz LCH II, kap. 6)



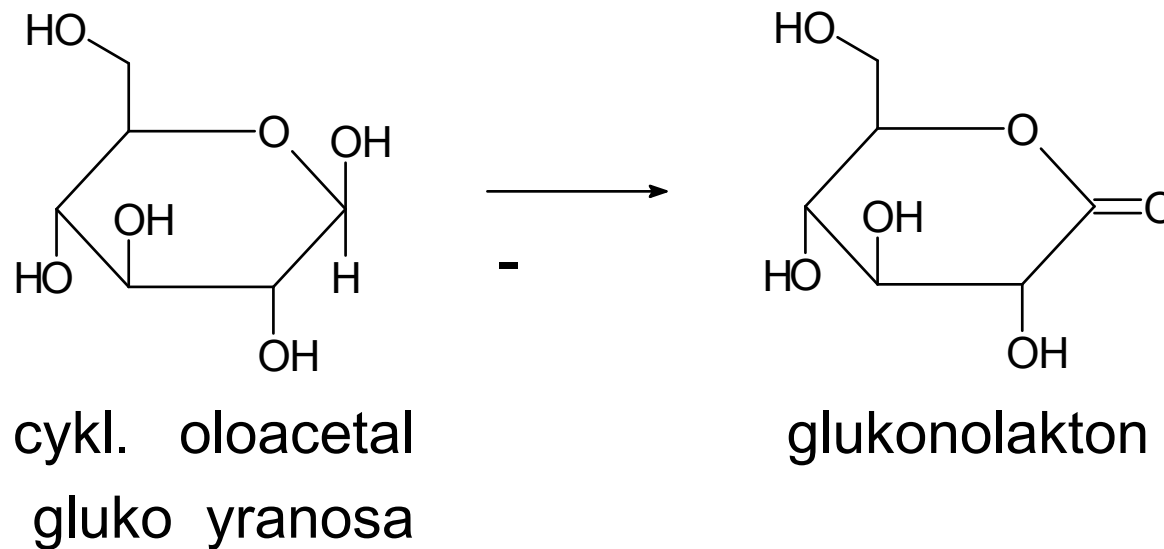
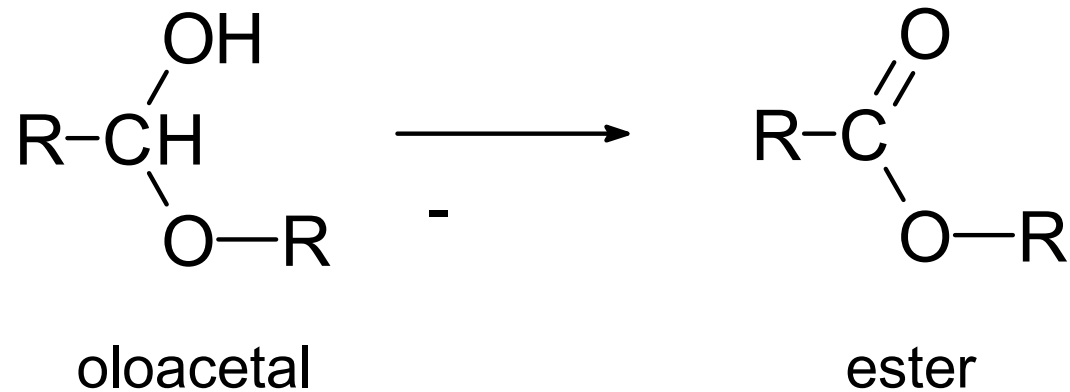
Otrava ethylenglykolem může mít fatální průběh

Dehydrogenace aldehyd-hydrátu

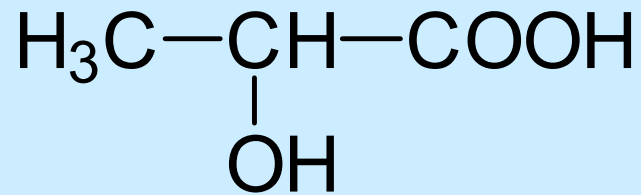


nestabilní sloučenina

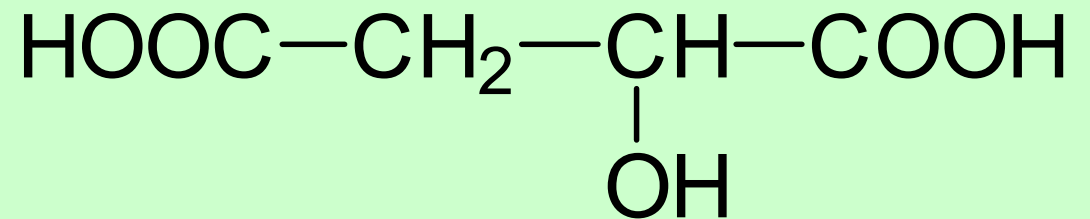
Dehydrogenace poloacetalu



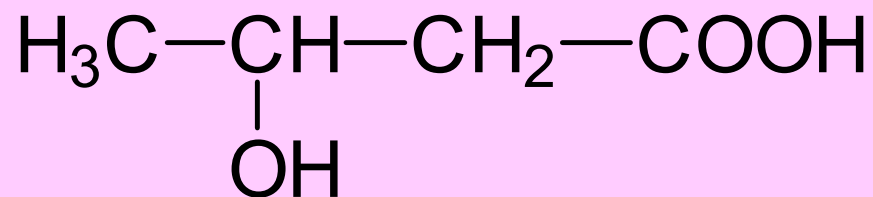
Hydroxykyseliny jako substráty dehydrogenace



mléčná kyselina
(2-hydroxypropanová)
acidum lacticum \Rightarrow laktát

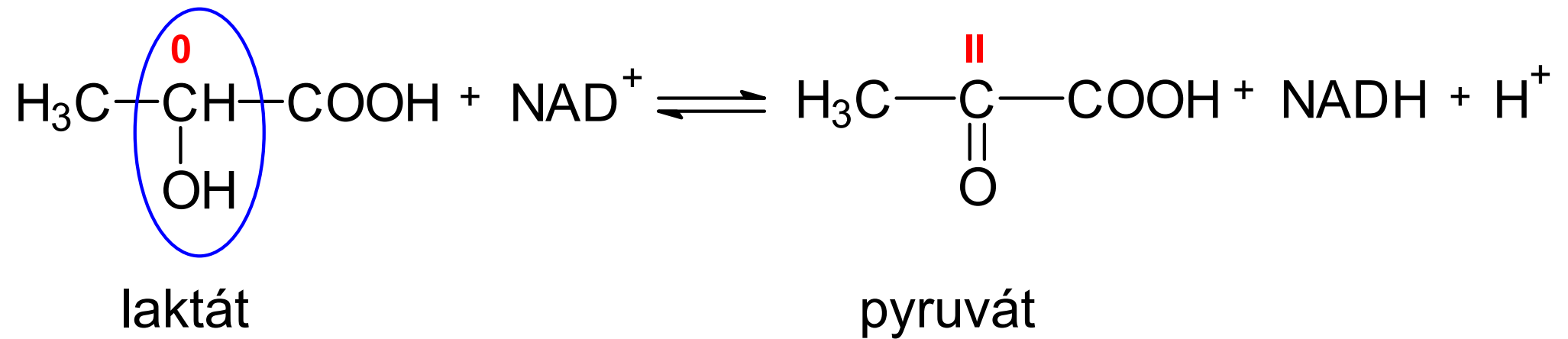


jablečná kyselina (hydroxybutandiová)
acidum malicum \Rightarrow malát



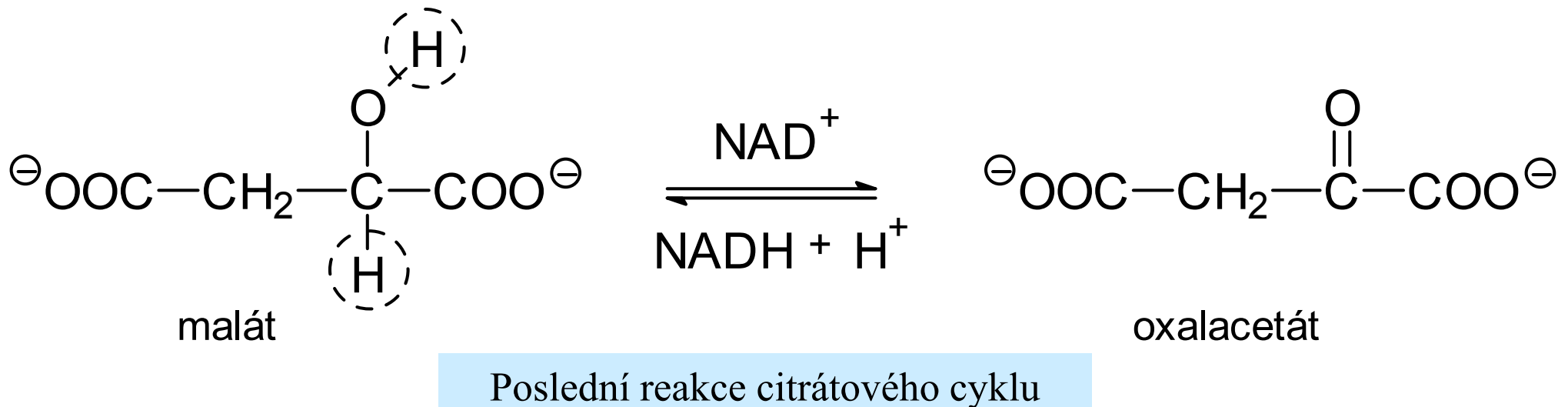
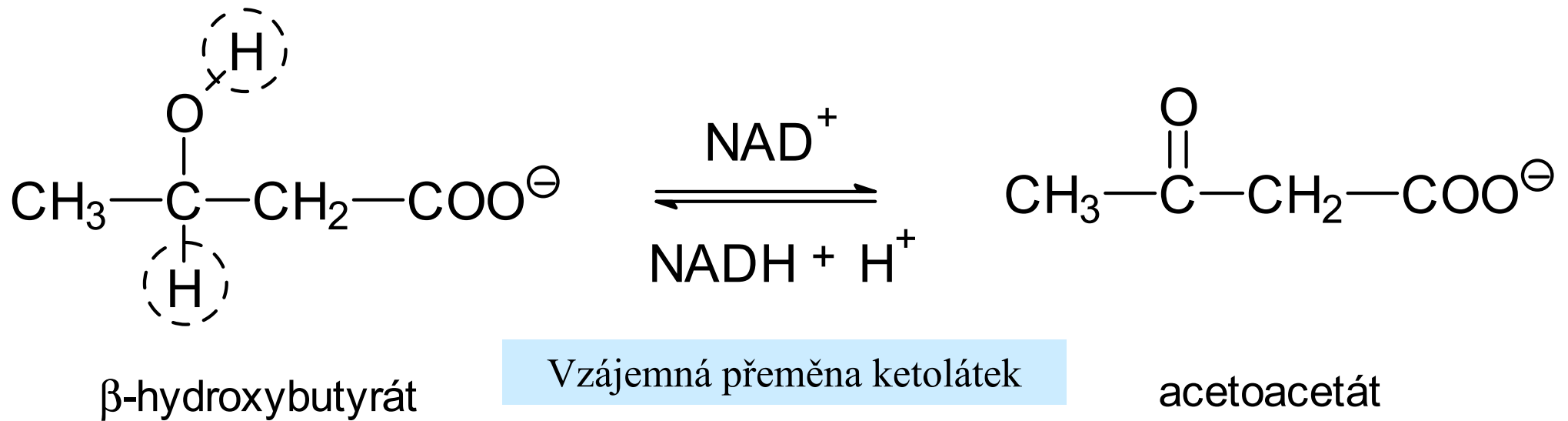
β -hydroxymásečná kyselina
(3-hydroxybutanová)
 β -hydroxybutyrát

Dehydrogenace kys. mléčné (laktátu)



metabolické využití laktátu:
glukoneogeneze v játrech

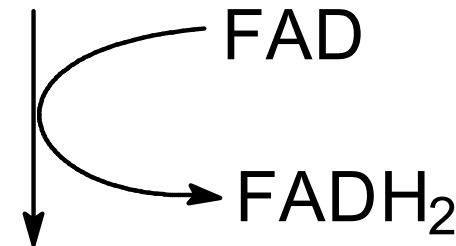
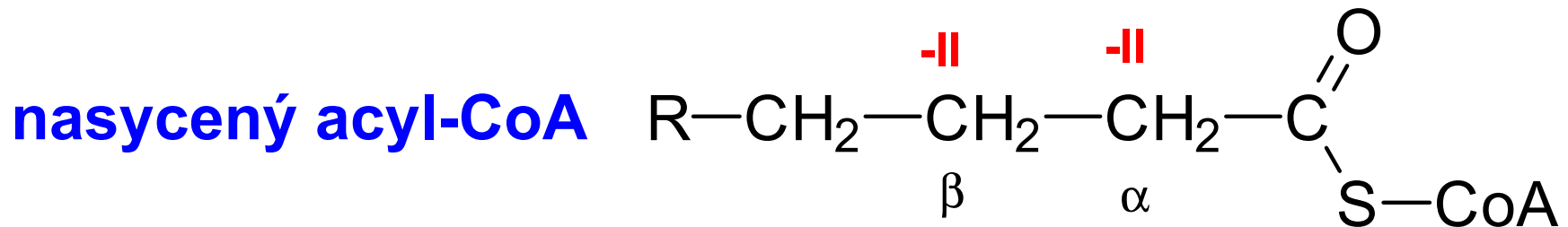
Další příklady dehydrogenací



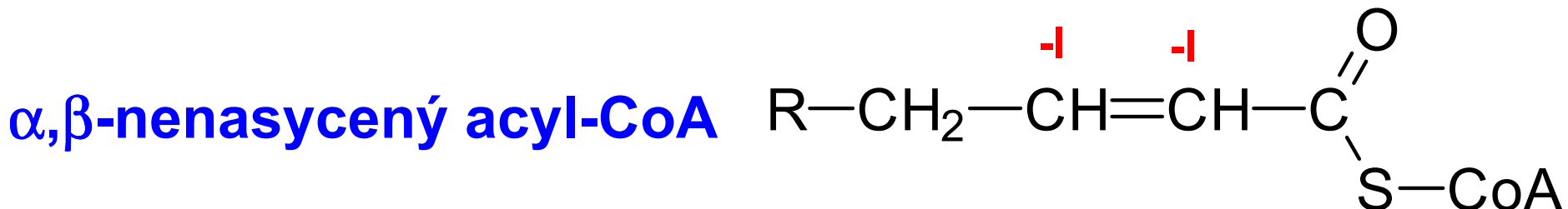
α,β -Dehydrogenace acylu

(tak začíná odbourávání mastných kyselin)

nasycený acyl-CoA



α,β -nenasycený acyl-CoA



Dehydrogenace aminosloučenin

- -

→

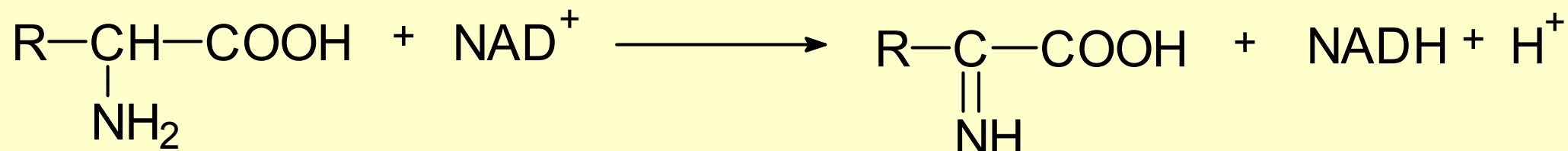
-

a in

i in

iminoskupina

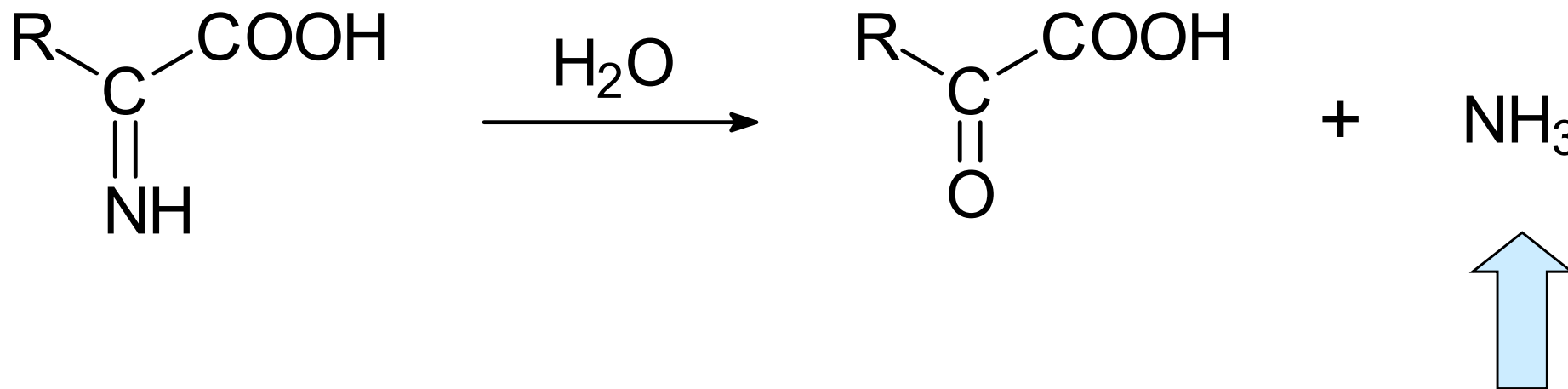
$>C=NH$



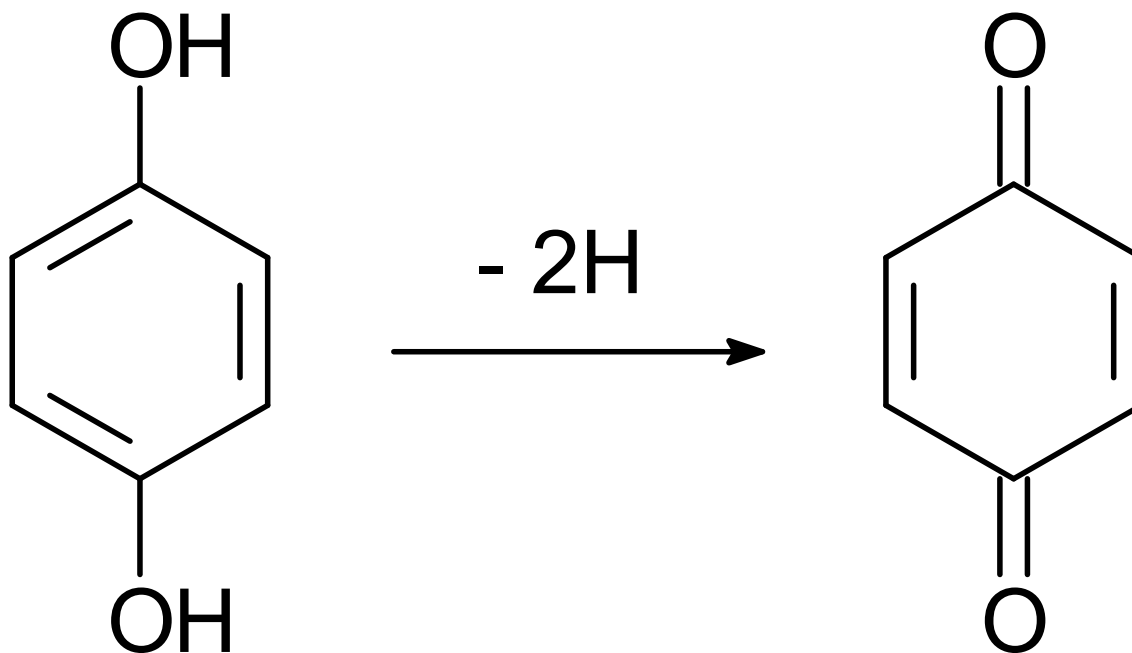
-a inokyselina

-i inokyselina

Hydrolýza iminosloučeniny poskytne oxosloučeninu a volný (toxický) amoniak



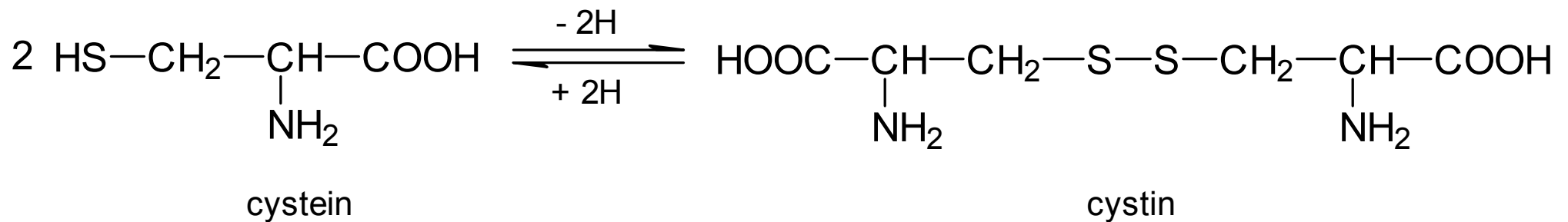
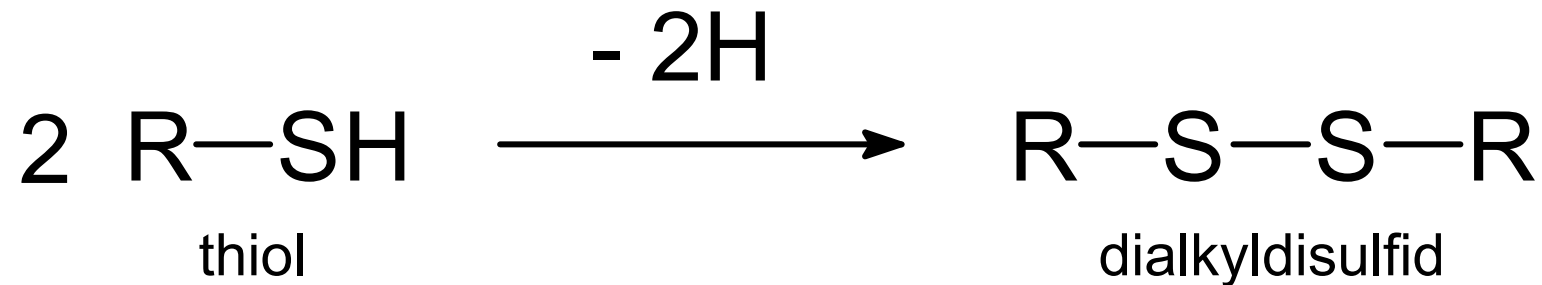
Dehydrogenace difenolů poskytne chinony



benzen-1,4-diol (hydrochinon)
(aromatický kruh)

p-benzochinon
(není aromatický kruh)

Dehydrogenace -SH substrátů probíhá s dvěma molekulami (mírná oxidace)*



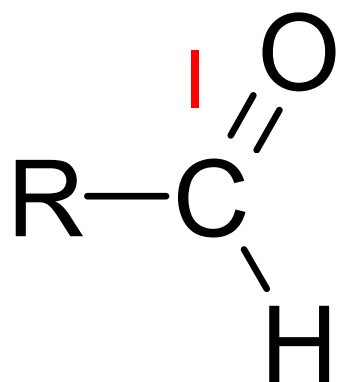
disulfidové můstky v bílkovinách

*Silnější oxidace je oxygenace na sulfonové kys.

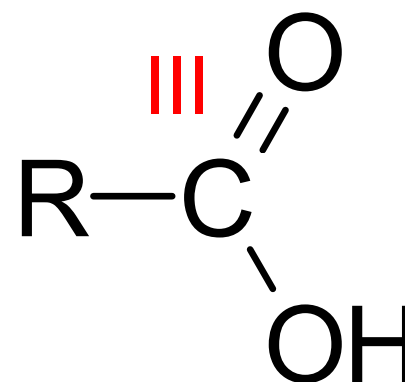
Oxygenace je zabudování jednoho atomu kyslíku do substrátu

- **přímá** - reakce s kyslíkem
- **nepřímá** - adice vody a následná dehydrogenace
(např. oxidace acetaldehydu při odbourávání ethanolu)

Oxygenace aldehydu



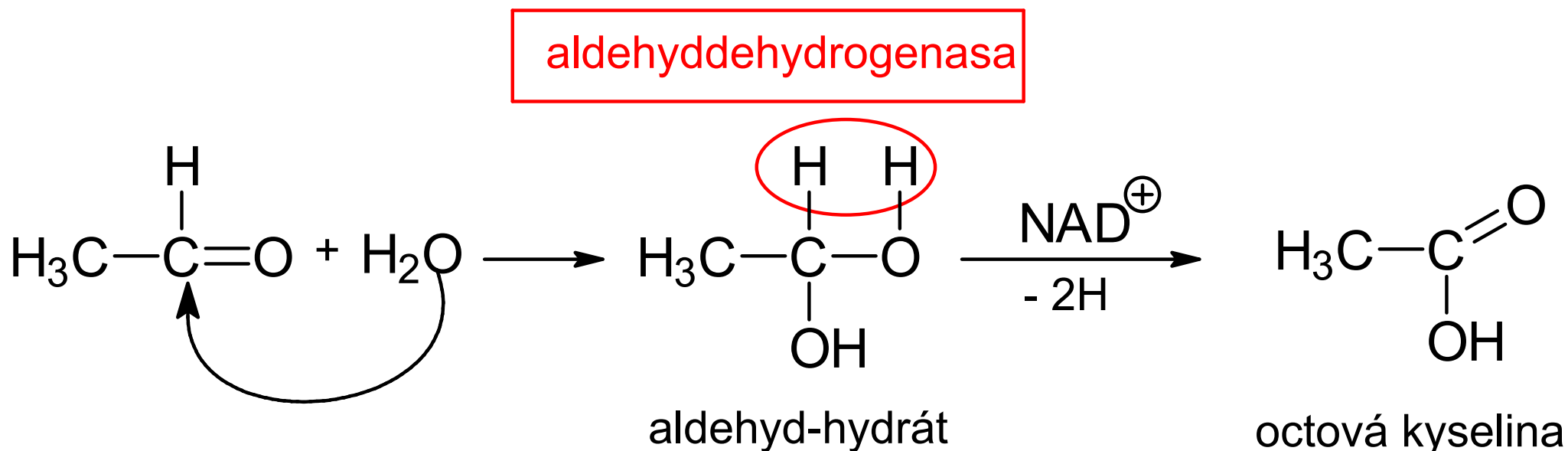
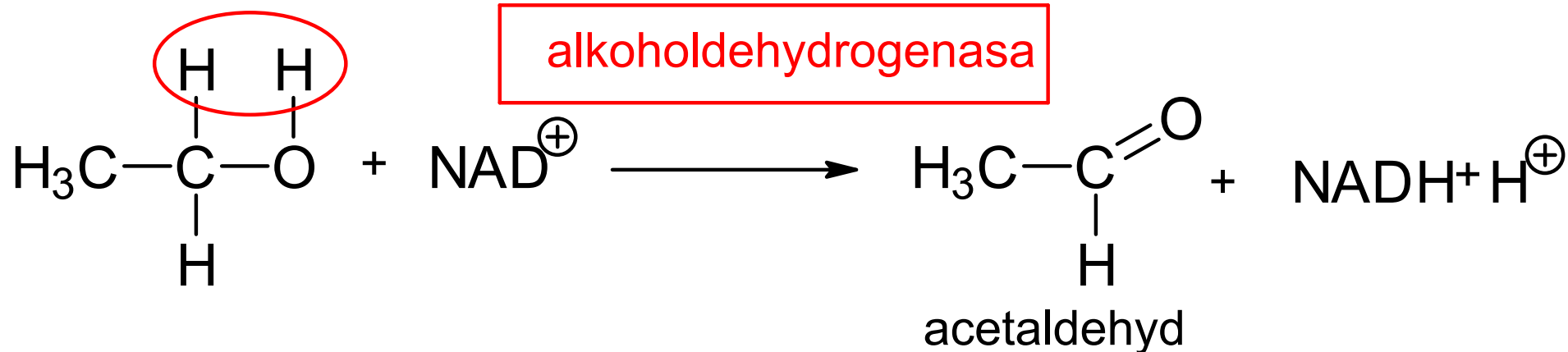
aldehyd



karboxyl. kyselina

Nejjednodušší možné schéma, nic neříká o mechanismu,
probíhá jak *in vitro*, tak *in vivo*

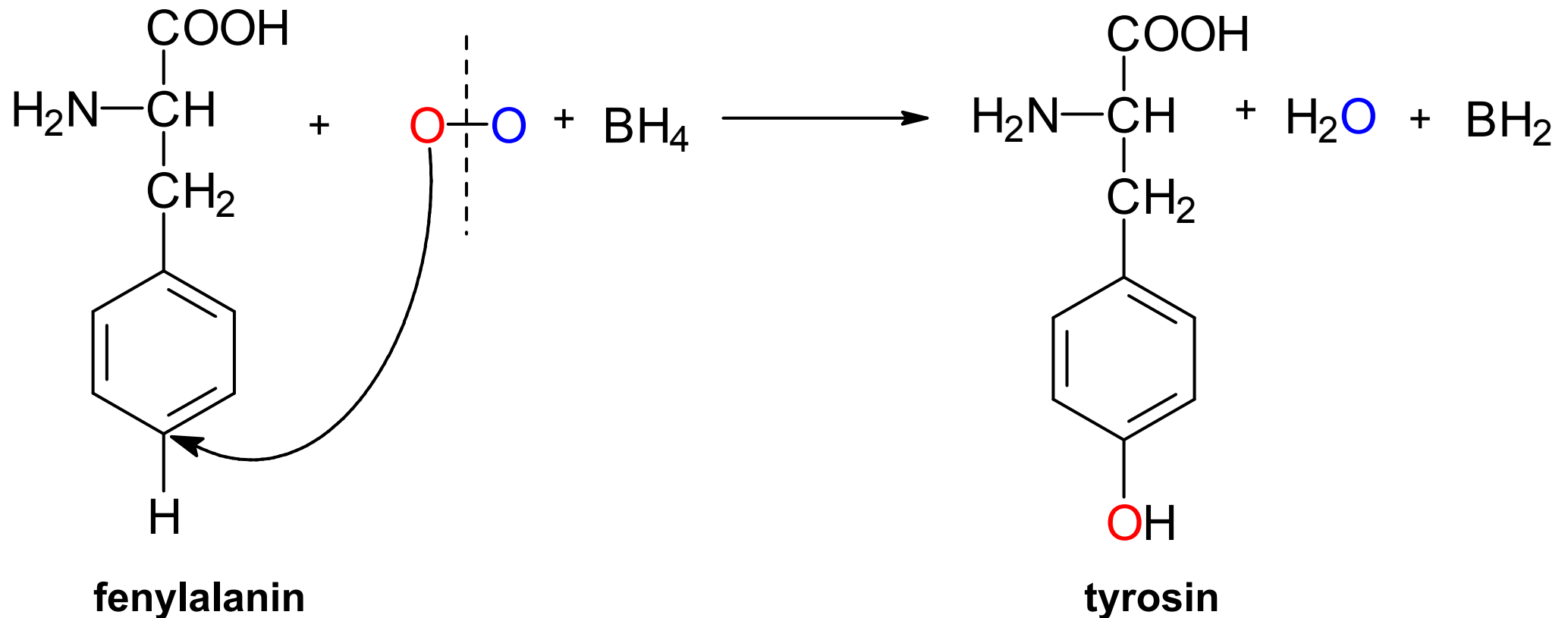
Postupná oxidace ethanolu v játrech



Hydroxylace fenylalaninu

- hydroxylací fenylalaninu vzniká tyrosin
- do reakce vstupuje dikyslík O_2 , ale fenylalanin reaguje pouze s jedním atomem O
- dojde k zabudování jednoho atomu O mezi C a H
- k reakci je nutný kofaktor tetrahydrobiopterin na likvidaci zbylého atomu kyslíku

Hydroxylace fenylalaninu



Kofaktor tetrahydrobiopterin (BH_4) je donorem dvou atomů H na vznik vody

Hydroxylace fenylalaninu jsou dvě souběžné redoxní reakce

- **červený kyslík** se redukuje na hydroxylovou skupinu
 - *para*-uhlík (C-4) fenylu se oxiduje
-
- **modrý kyslík** se redukuje na vodu
 - BH_4 (tetrahydrobiopterin) se oxiduje na BH_2 (dihydrobiopterin)

Další příklady hydroxylačních reakcí

- tyrosin → → adrenalin
- cholesterol → → kalcitriol
- cholesterol → → žlučové kyseliny
- prolin → hydroxyprolin
- desaturace mastných kyselin
- hydroxylace xenobiotik

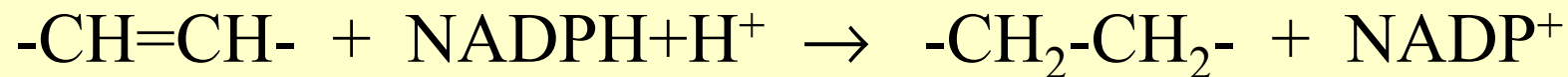
-

→

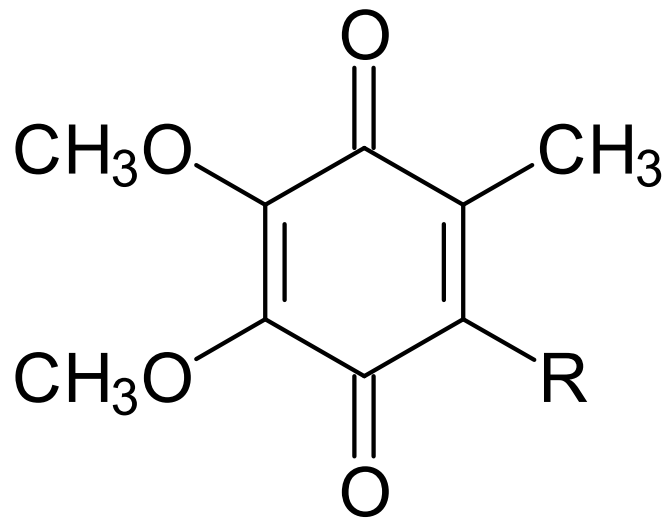
-

Biochemické hydrogenace

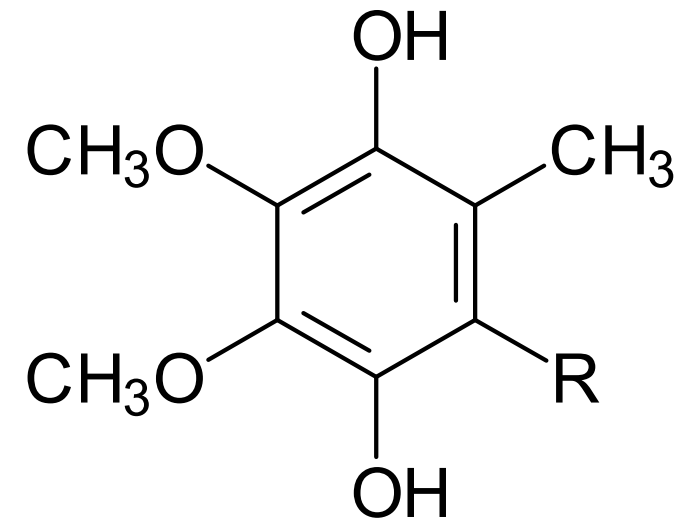
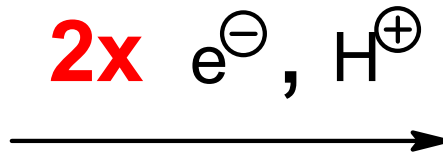
- substrát přijímá dva atomy H
- jejich zdrojem je NADPH + H⁺
- redukční syntézy (MK, cholesterol)



Hydrogenace ubichinonu v dýchacím řetězci je zvláštní případ



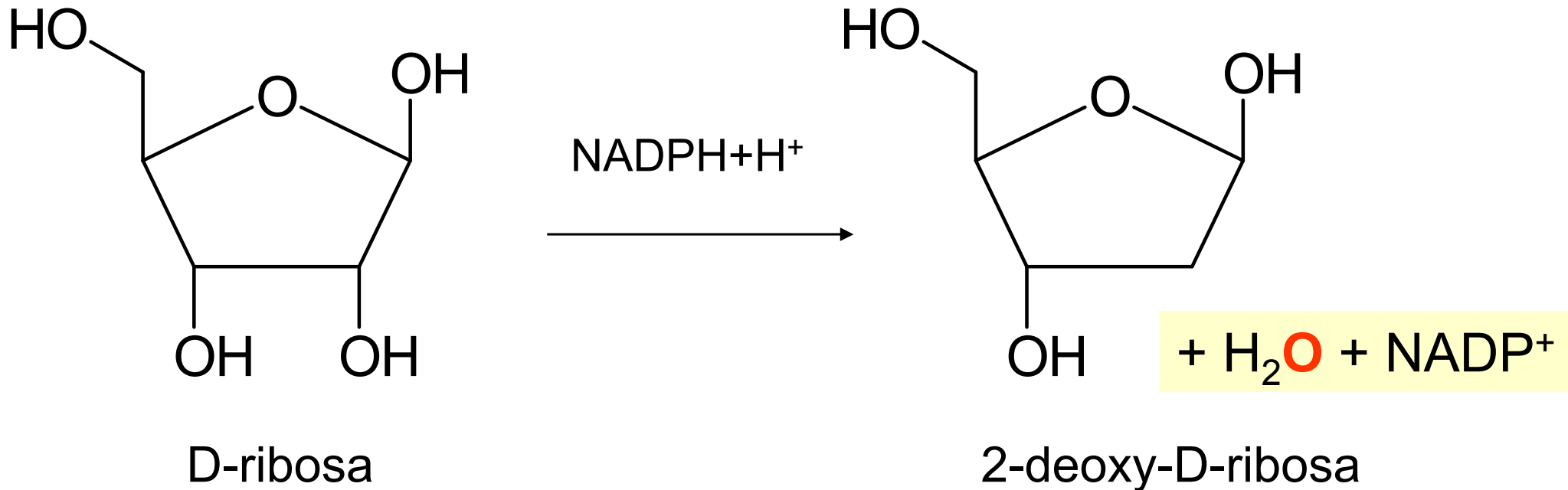
ubichinon



ubichinol

separátně se aduje elektron (red. kofaktorů)
a proton (z matrix mitochondrie)

Deoxygenace



Mechanismus je velmi složitý, vyžaduje řadu kofaktorů, mj. protein thioredoxin obsahující selen

Rozlišujte

Konjugovaný pár = dvojice látek, které se liší přesně o jeden proton (H^+).

Redoxní pár = dvojice látek, které se liší o určitý počet elektronů nebo atomů H nebo atomů O (liší se tedy oxidačním číslem jednoho nebo více atomů téhož prvku).

Rozlišujte

Látka odštěpuje H^+ = kyselina

Látka odštěpuje H = redukční činidlo

Látka přijímá H^+ = báze

Látka přijímá H = oxidační činidlo

Diverzita redoxních párů

Redoxní pár (oxid. / red. forma)	Liší se počtem			
	Val. el.	Atomů H	Atomů O	Nábojů
$\text{Fe}^{3+} / \text{Fe}^{2+}$	+			+
$\text{O}_2 / \cdot\text{O}_2^-$	+			+
$\text{MnO}_4^- / \text{Mn}^{2+}$			+	+
Pyruvát / laktát		+		
Octová k./acetaldehyd			+	

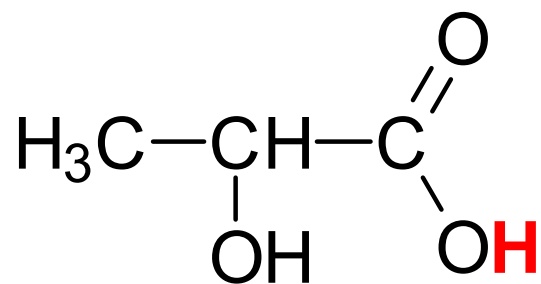
Typy redoxních párů: kation/kation, neutrální molekula/anion, anion/kation, anion/anion, neutr. mol./neutr. mol.

Příklad 1

Dva pohledy na laktát

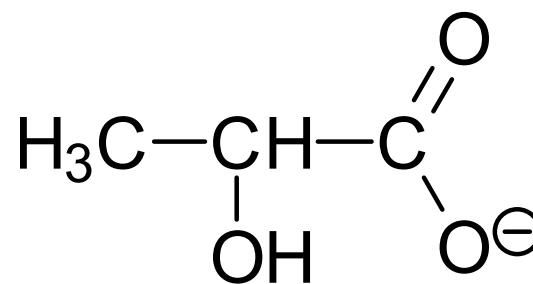
1. Laktát jako báze
2. Laktát jako redukční činidlo

Konjugovaný pár (dvě konstanty pro dvě látky)



kys. mléčná (kyselina)

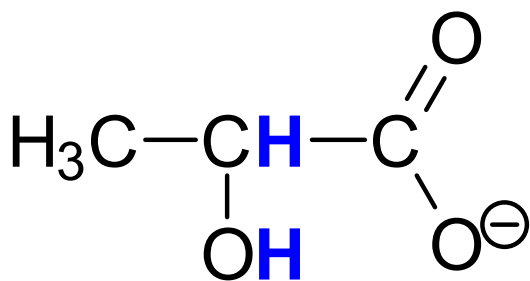
pK_A 3,8



laktát (konjugovaná báze)

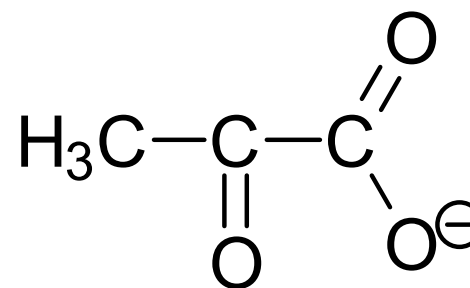
pK_B 10,2

Redoxní pár (jedna konstanta pro dvě látky)



laktát

(reduk. forma)



pyruvát

(oxid. forma)

$E^{\circ'} = -0,185 \text{ V}$

Příklad 2

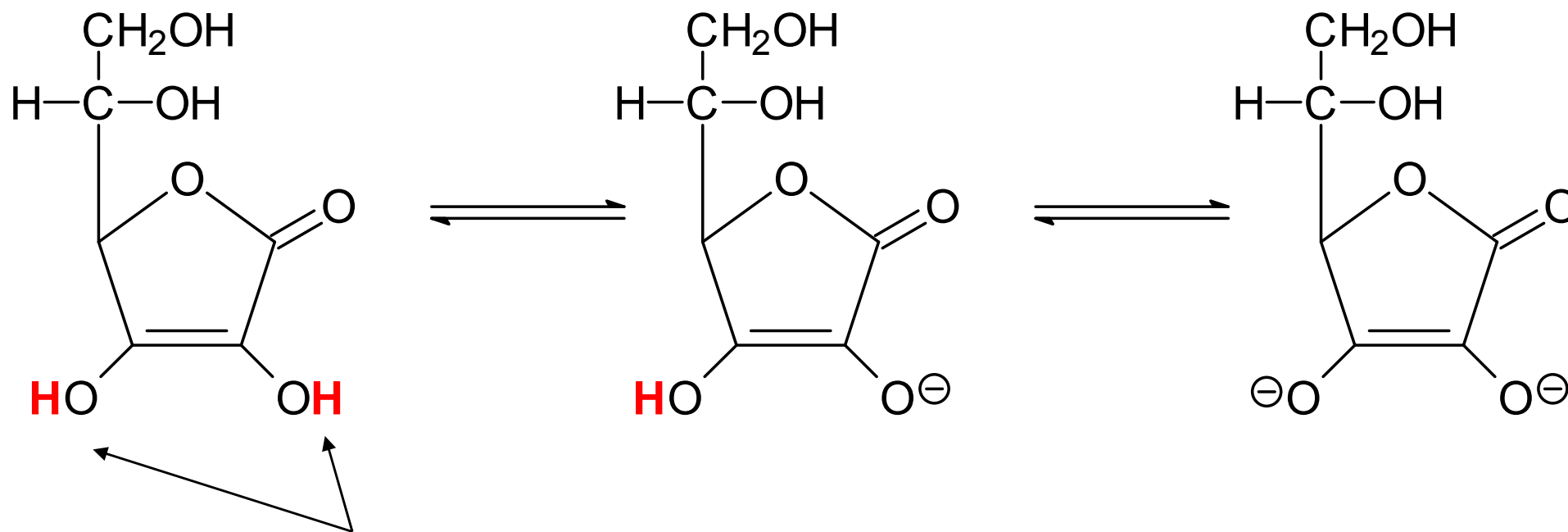
Dva pohledy na vitamin C

1. Kys. L-askorbová jako kyselina
2. Kys. L-askorbová jako redukční činidlo

L-Askorbová je dvojsytná kyselina

$$pK_{A1} = 4,2$$

$$pK_{A2} = 11,6$$

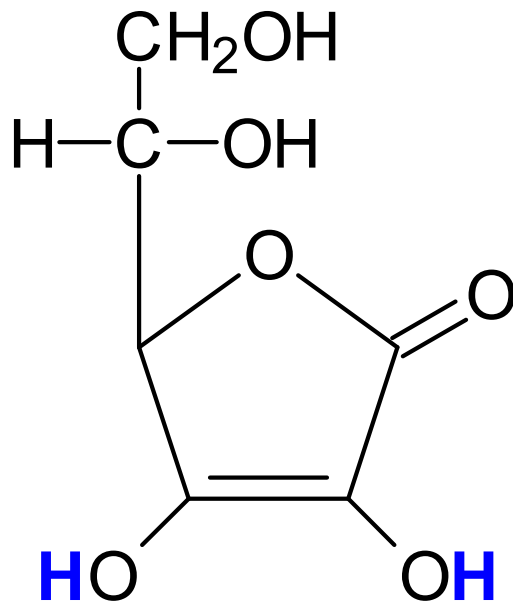


dva enolové hydroxyly

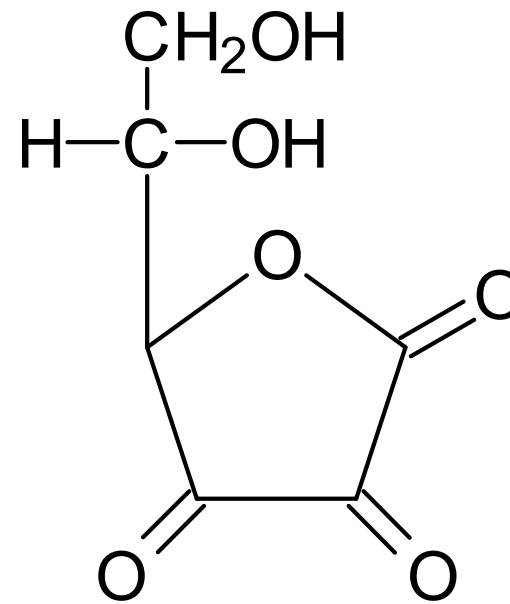
Dva konjugované páry:
askorbová kys. / hydrogenaskorbát
hydrogenaskorbát / askorbát

L-Askorbová kyselina má redukční účinky

(exogenní antioxidant, viz praktická cvičení, str. 32)



askorbová kys.
(redukována forma)



dehydroaskorbová kys.
(oxidovaná forma)

$$E^{\circ'} = 0,40 \text{ V}$$

Příklad 3

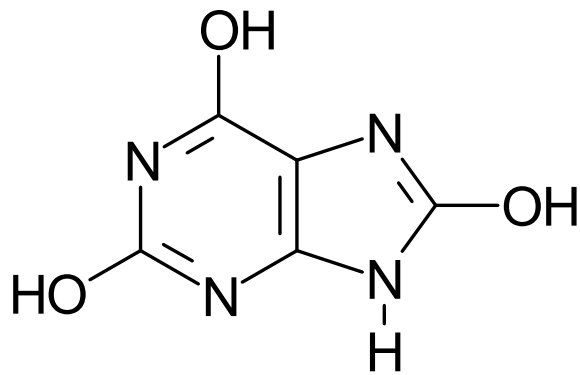
Dva pohledy na kys. močovou

1. Kys. močová jako kyselina
2. Kys. močová jako redukční činidlo

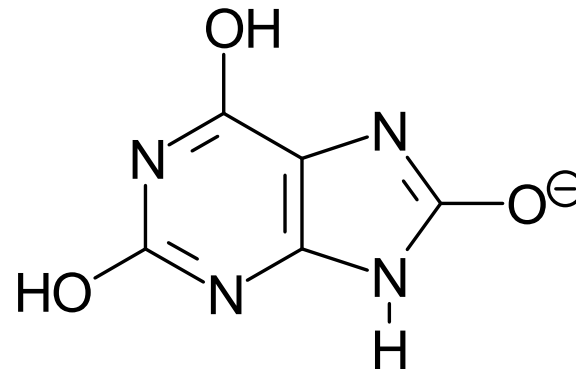
Laktimová forma kys. močové je dvojsytná kyselina*

$$pK_{A1} = 5,4$$

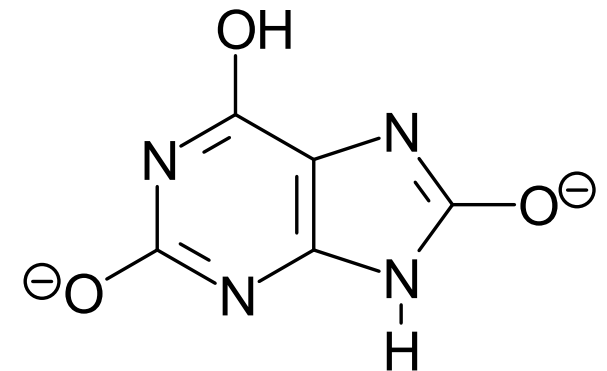
$$pK_{A2} = 10,3$$



kys. močová



hydrogenurát

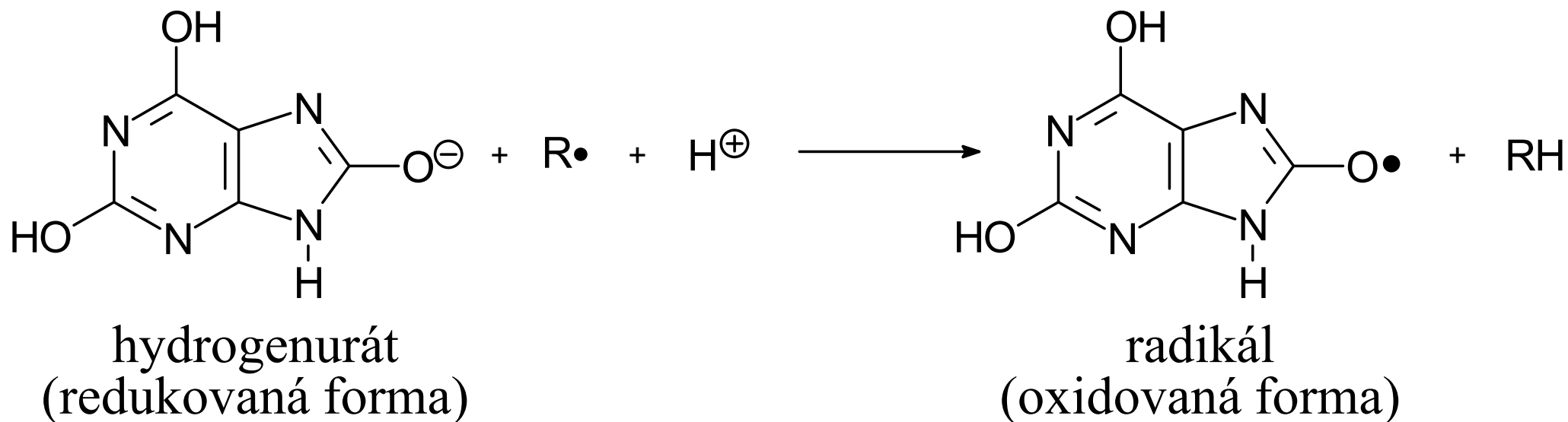


urát

2,6,8-trihydroxypurin

*Laktimová forma je neelektrolyt

Kys. močová jako redukční činidlo (endogenní antioxidant)

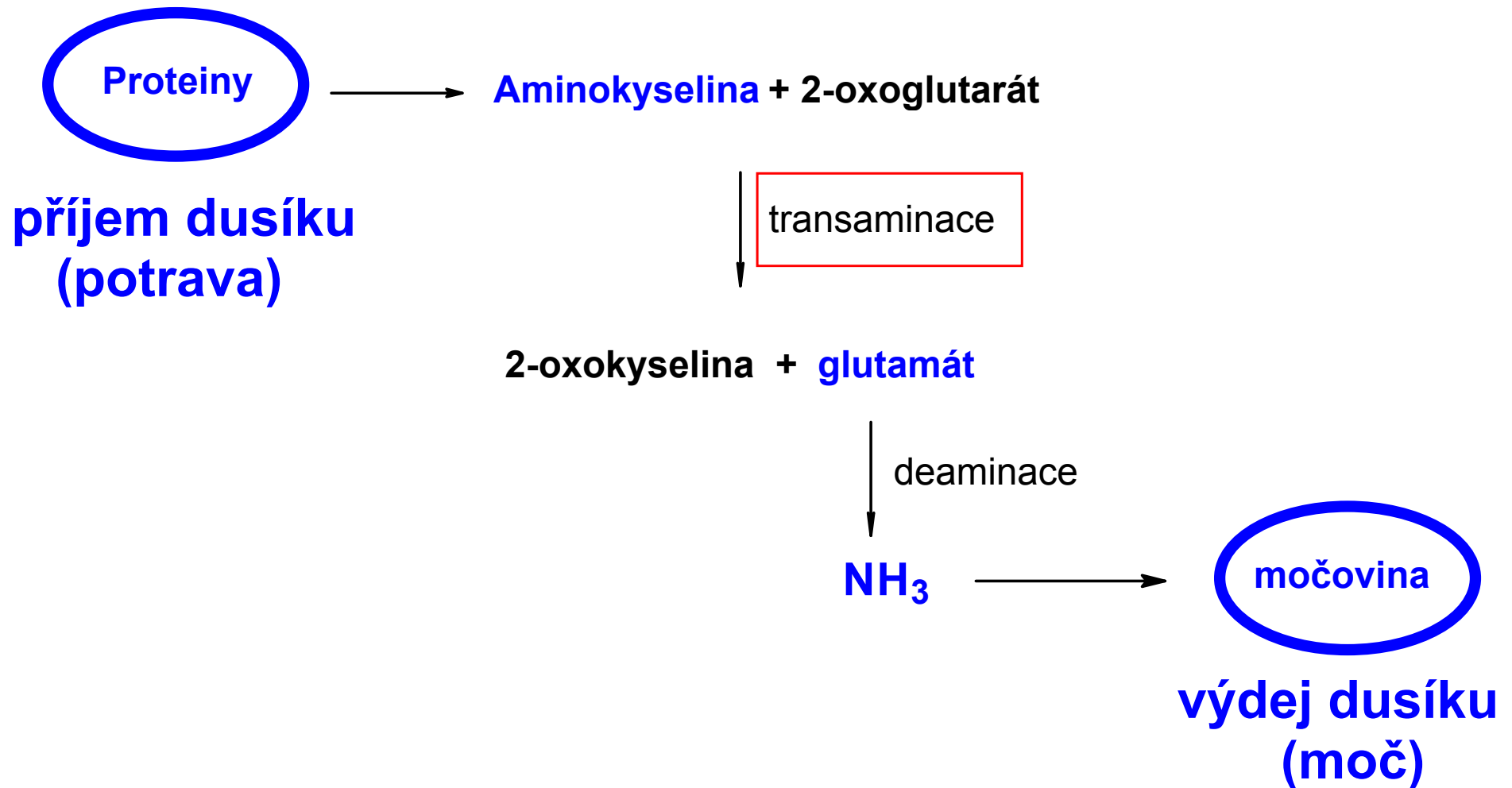


hydrogenurátový anion odštěpí jeden elektron

R• je např. •OH, superoxid aj.

Různé přeměny

Transaminace v metabolických souvislostech

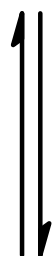


modrá barva indikuje katabolickou dráhu dusíku

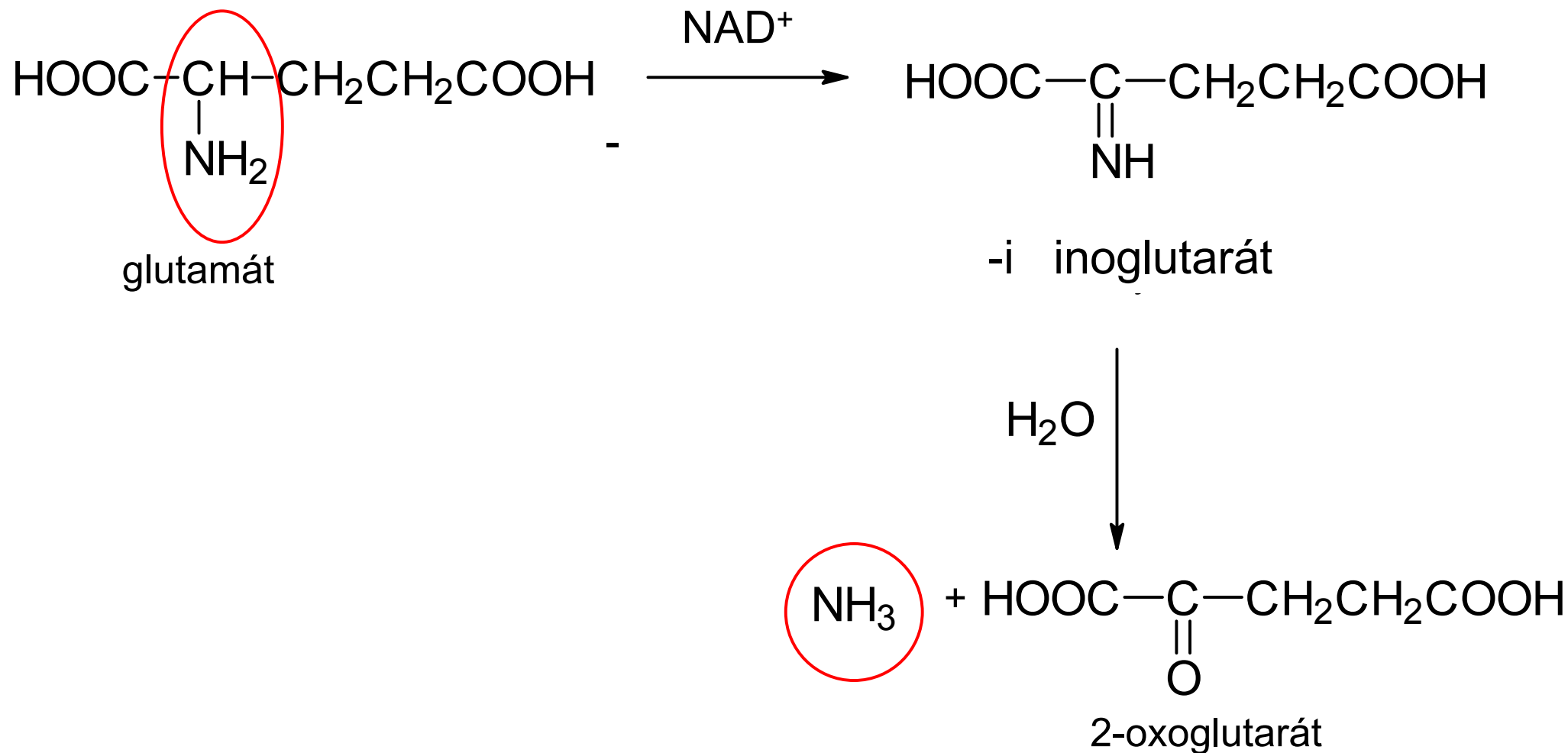
Transaminace

- aminoskupina je přenesena z aminokyseliny na **2-oxoglutarát (2-OG)**
- přenos zajišťuje enzym **aminotransferasa** a kofaktor **pyridoxalfosfát**
- z aminokyseliny vznikne příslušná oxokyselina, z 2-OG vznikne glutamát (Glu)

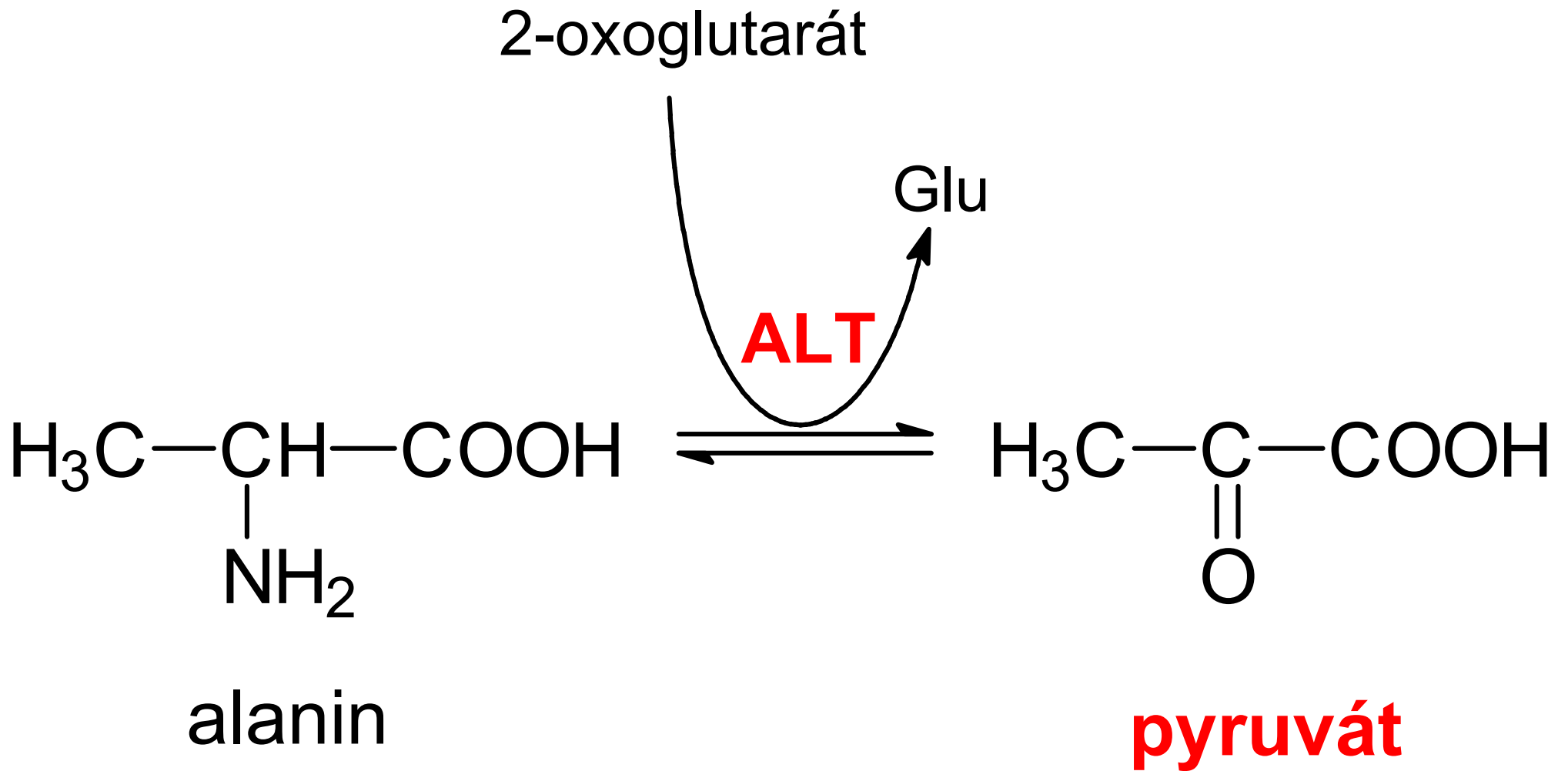
Obecné schéma transaminace



Z glutamátu se uvolní amoniak dehydrogenační deaminací

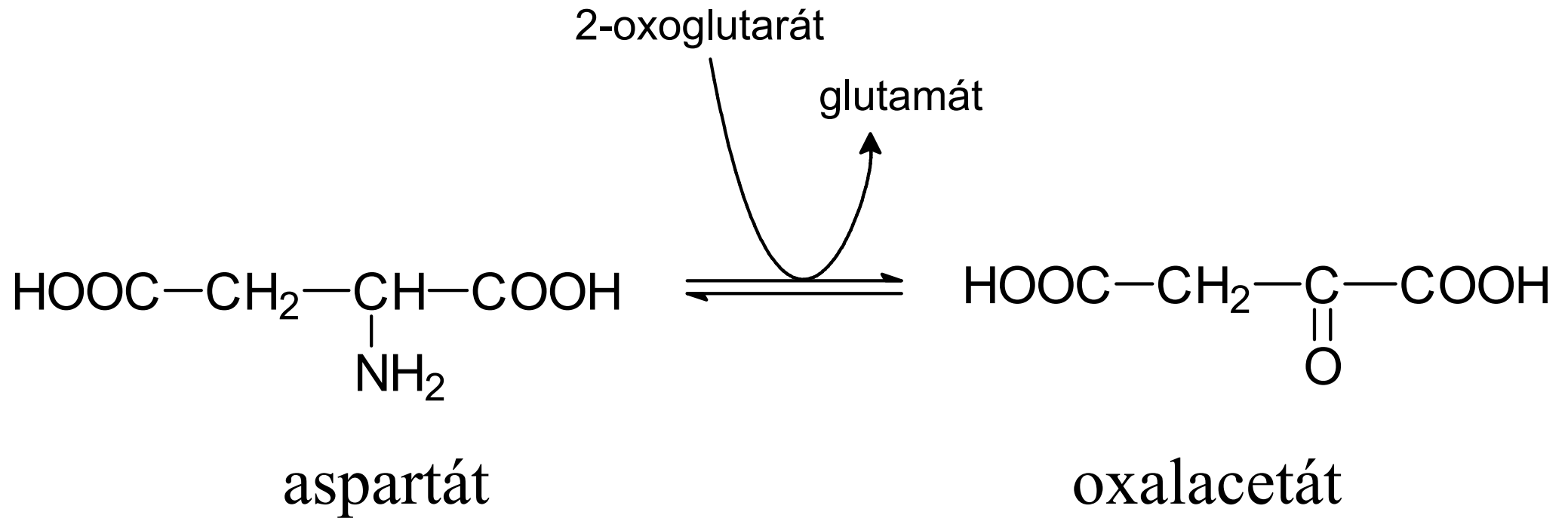


Transaminace alaninu



ALT = alaninaminotransferasa

Transaminace aspartátu



Reakce citrátového cyklu

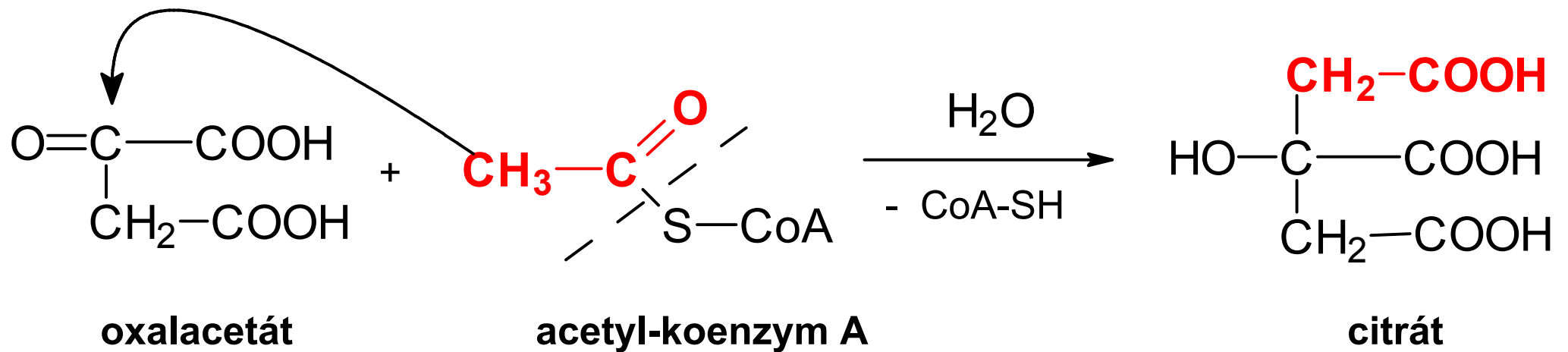
- terminální metabolická dráha
- vstupní substrát: acetyl-CoA
- tři typy produktů:

CO_2 → vydychá se

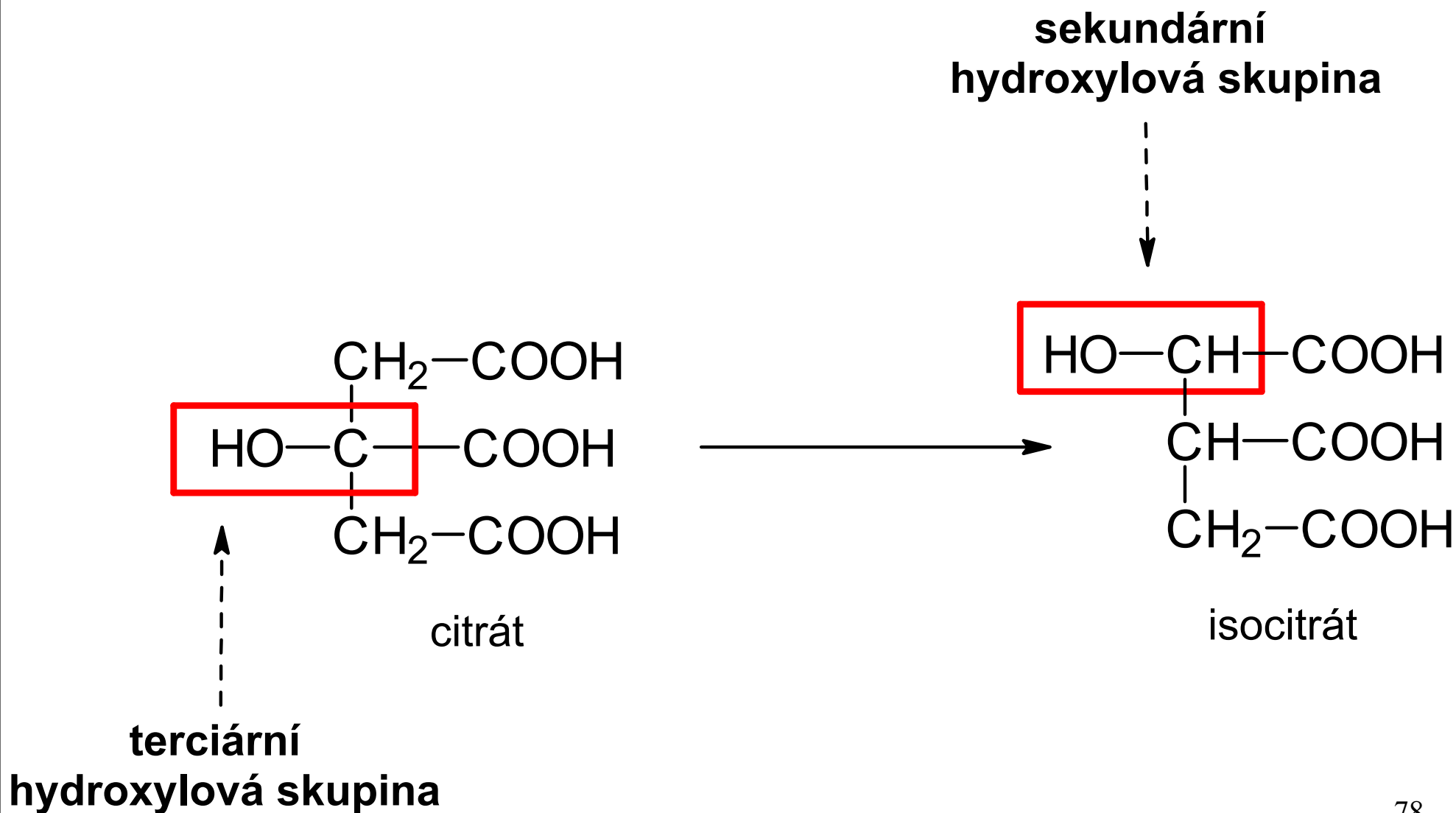
redukované kofaktory → oxidovány v dých. řetězci

guanosintrifosfát (GTP) - makroergní sloučenina

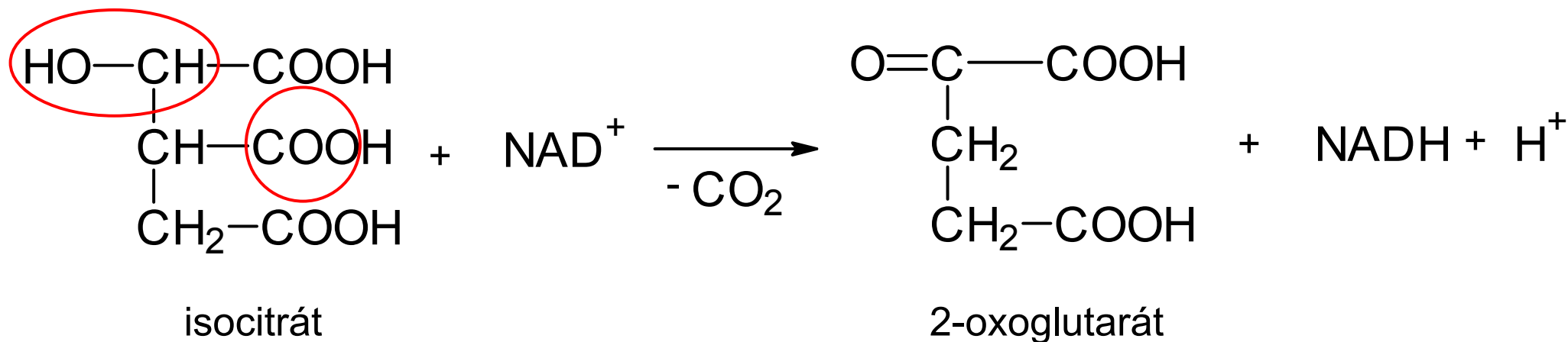
Kondenzace oxalacetátu s acetyl-CoA



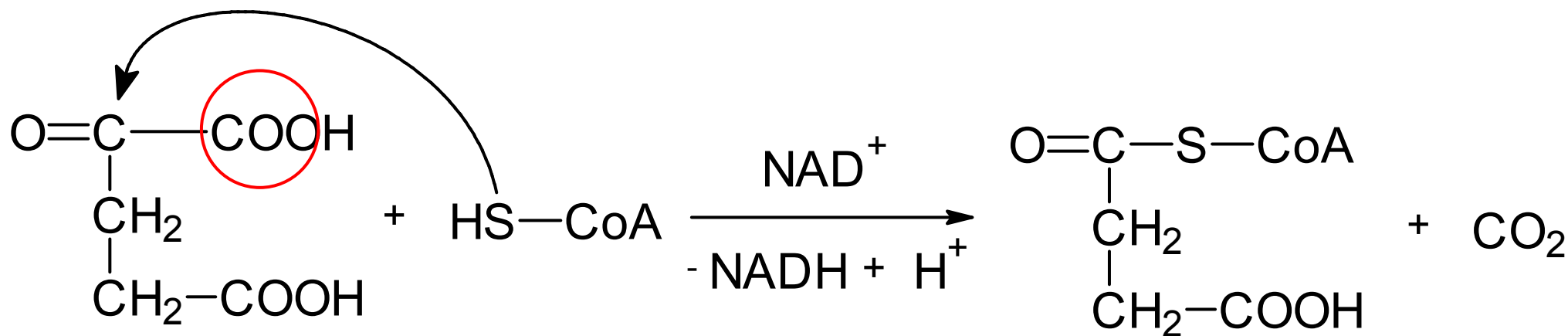
Izomerace citrátu na isocitrát



Dehydrogenace a dekarboxylace isocitrátu na 2-oxoglutarát



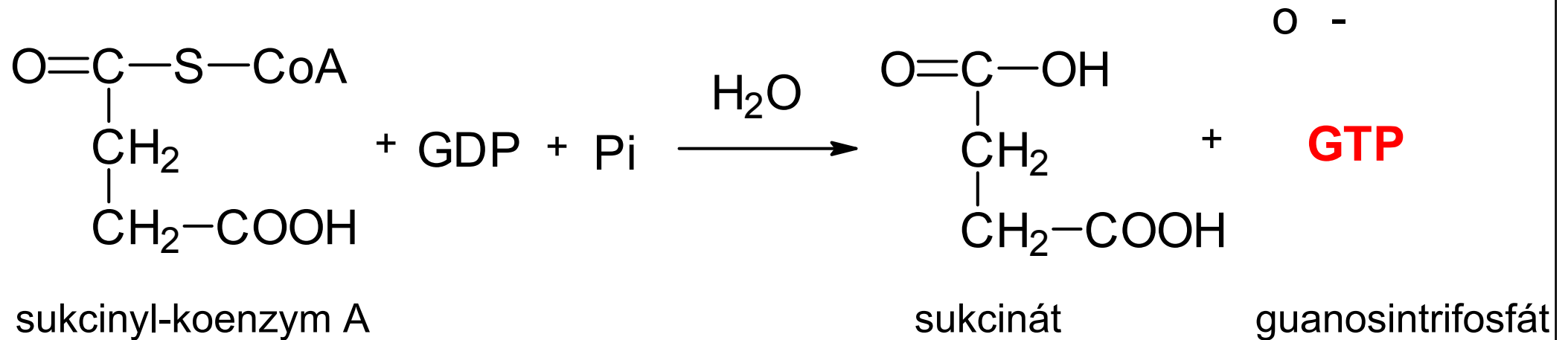
Dekarboxylace a dehydrogenace 2-oxoglutarátu na sukcinyl-CoA



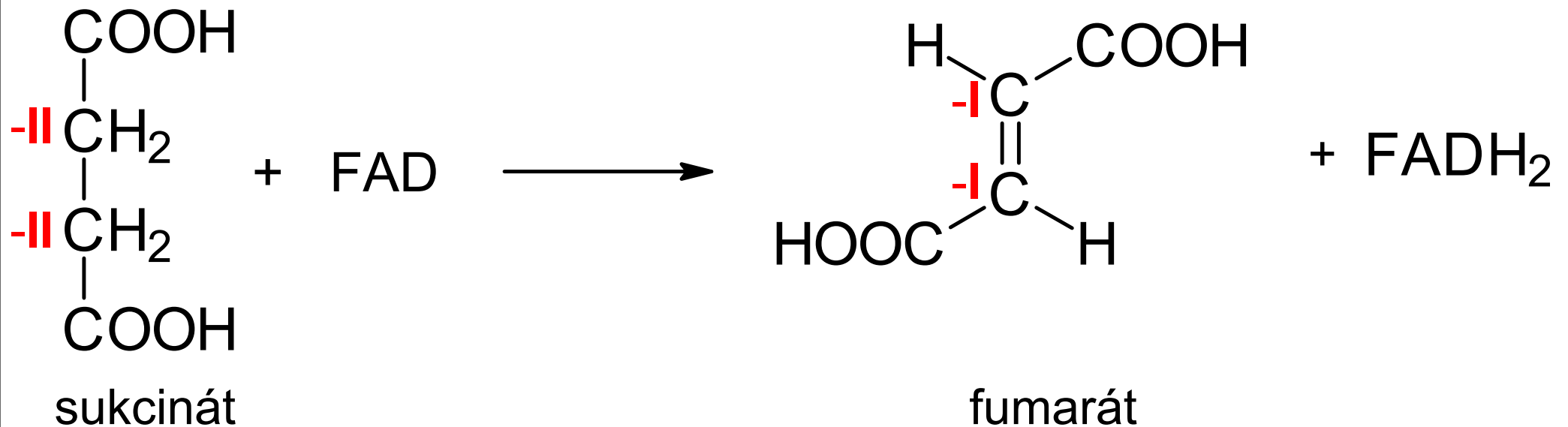
2-oxoglutarát

sukcinyl-koenzym A
thioester
makroergní meziprodukt

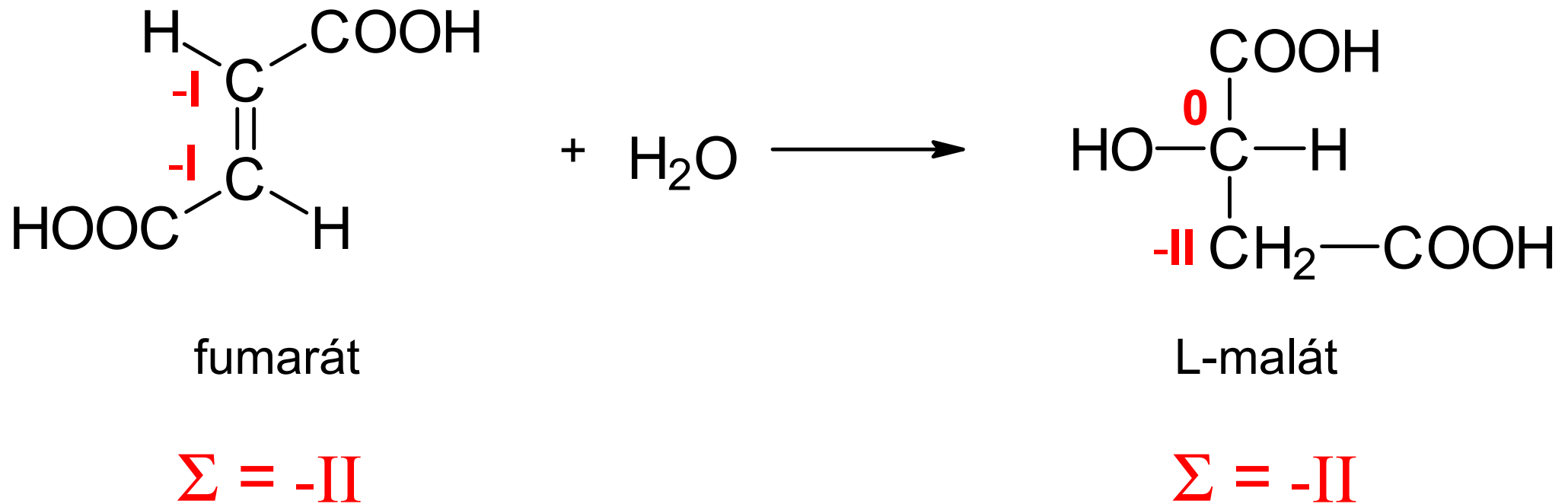
Substrátová fosforylace za vzniku makroergního trifosfátu



Dehydrogenace sukcinátu na fumarát

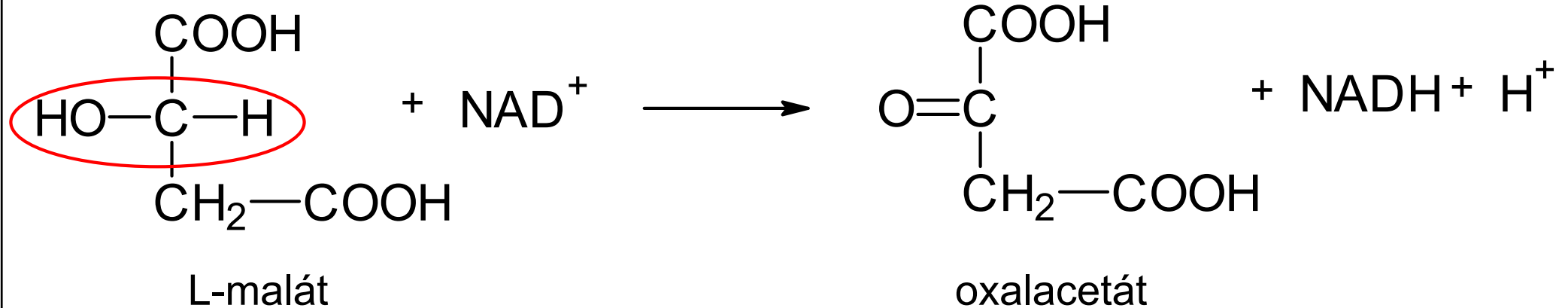


Hydratace fumarátu na L-malát



hydratace není redoxní reakce

Dehydrogenace L-malátu na oxalacetát



↓
znovu vstupuje do CC