

Biochemicky významné reakce

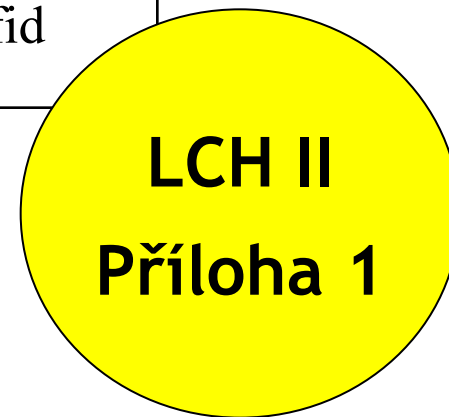
© Biochemický ústav LF MU (J.D.) 2010

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	thiopoloacetal	sulfid	
Amin	sůl ^a / amid ^b	aldimin ^c		
Aldehyd	-	aldol ^d		
Kyselina	anhydrid			



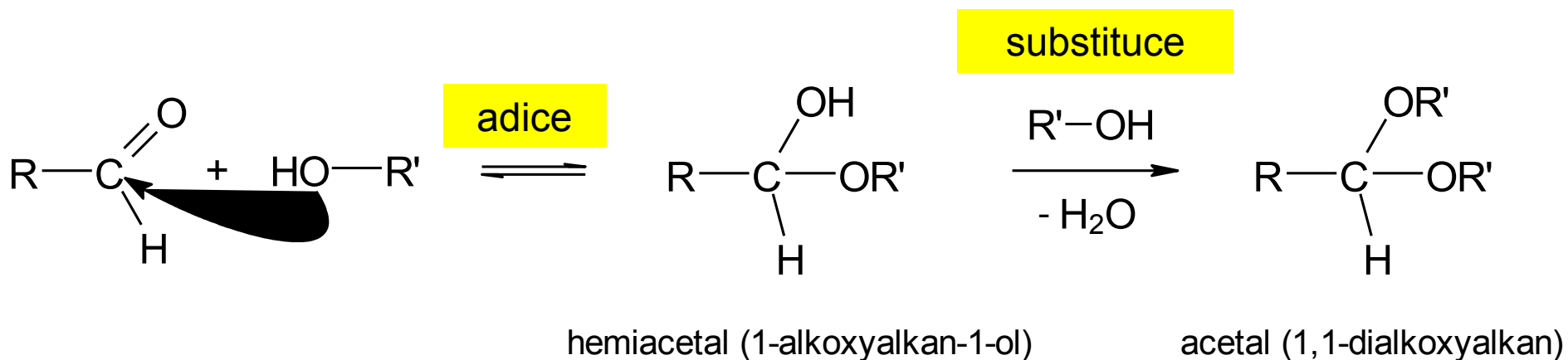
^aAcidobazická reakce za studena, transfer H⁺.

^bKondenzace při zahřátí, uvolní se voda.

^cTaké zvaný Schiffova báze.

^dVzniká pouze v alkalickém prostředí.

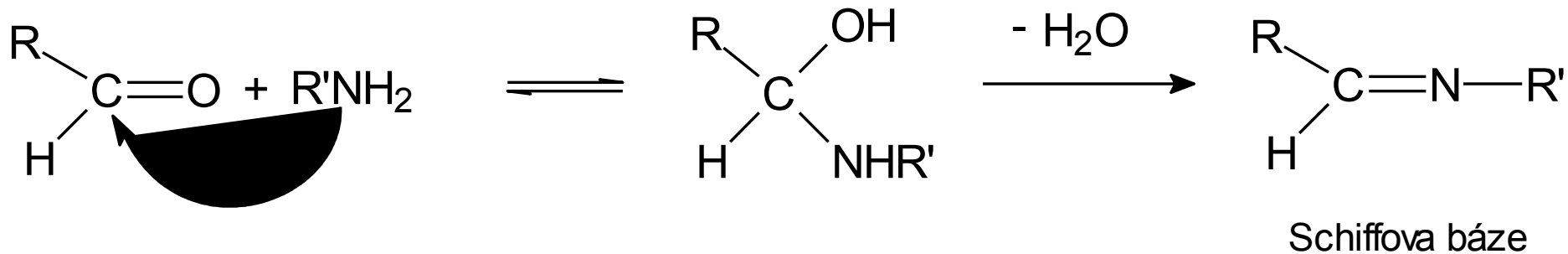
Poloacetyly a acetyly



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

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

Aldiminy (Schiffovy báze) vznikají adičně-eliminací reakcí

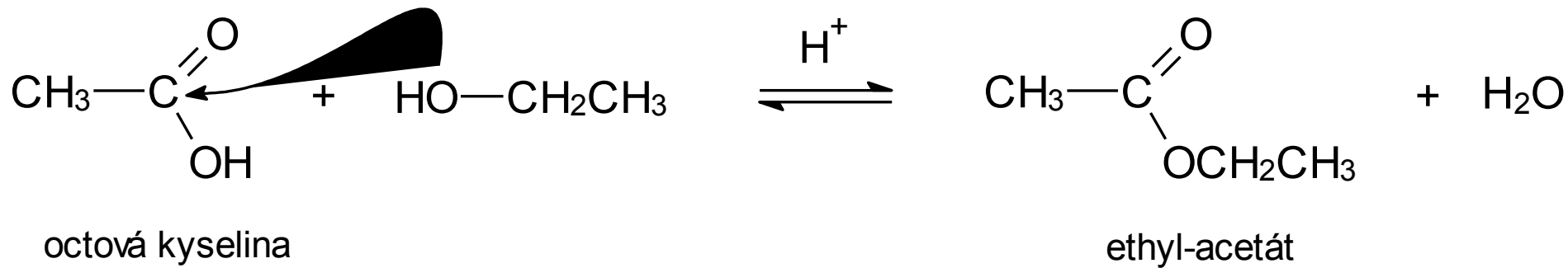


Vznikají **adici** aminu na karbonylovou skupinu
a **eliminací** vody za vzniku dvojné vazby C=N

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. 54)
- Vazba retinalu na opsin (Ledvina, II. díl, str. 474)

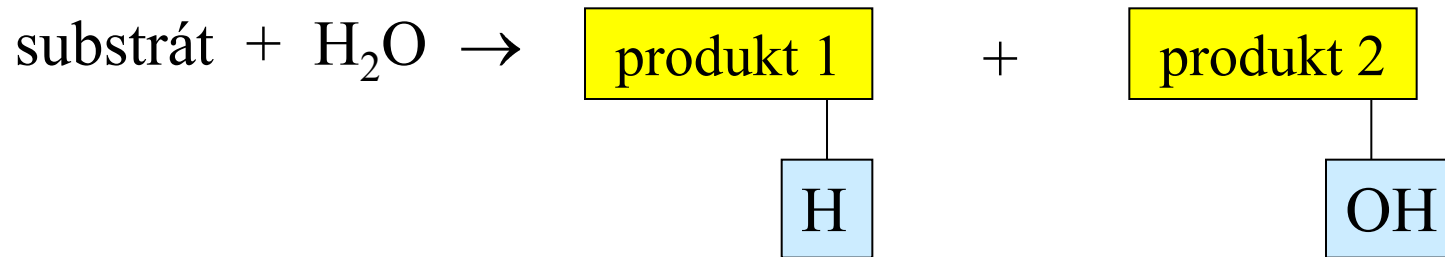
Estery karboxylových kyselin vznikají kondenzací za uvolnění vody (adičně-eliminační reakce)



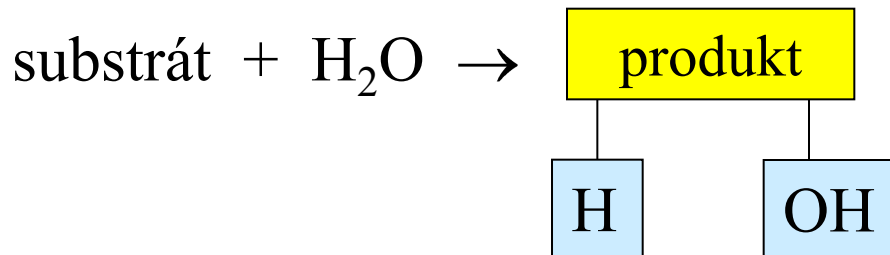
Esterifikace *in vitro* vyžaduje katalýzu silnou kyselinou.
Enzymové esterifikace *in vivo* mají odlišný mechanismus.
Zpětná reakce je **hydrolýza** esteru.

Rozlišujte: hydrolýza hydratace

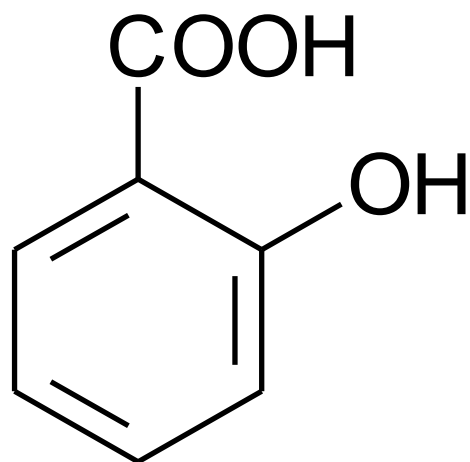
Hydrolýza = štěpení vodou (estery, amidy, peptidy, glykosidy, anhydridy)



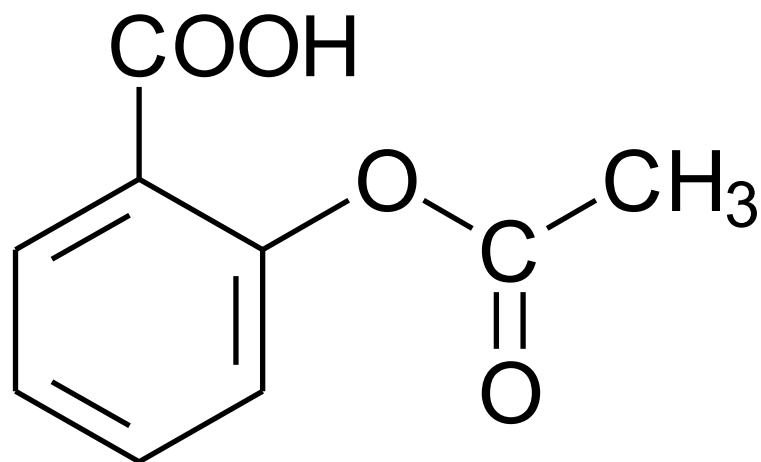
Hydratace = adice vody (na nenasycené substráty)



Acetylsalicylová kyselina (Aspirin) je kyselina a současně ester

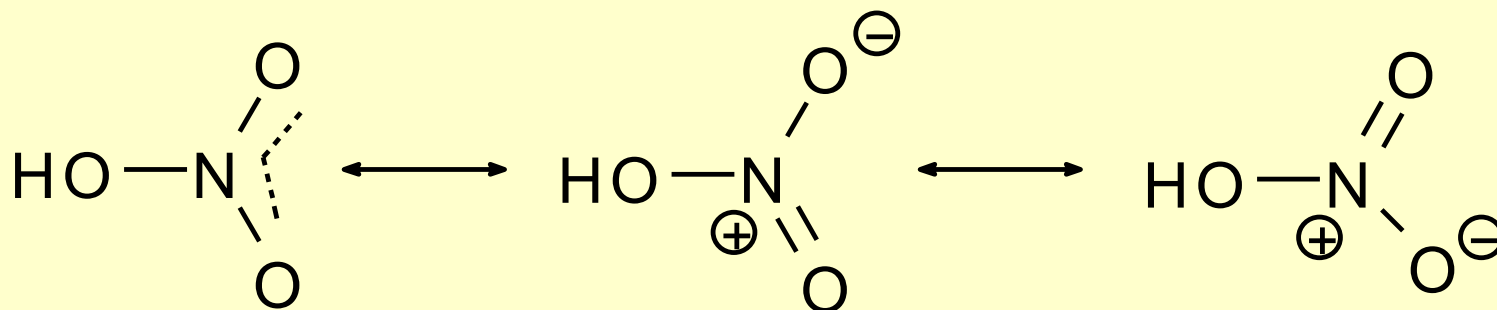
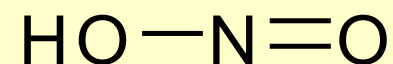
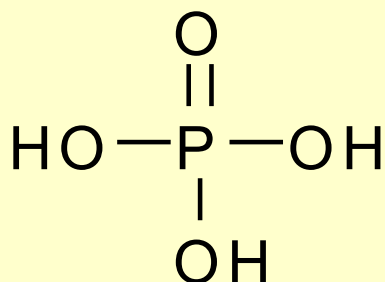
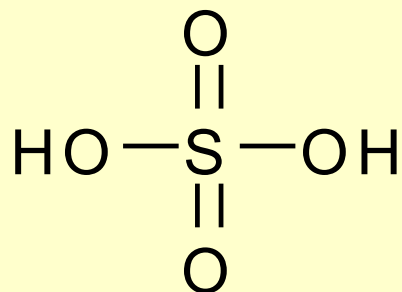
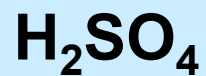


kys. salicylová

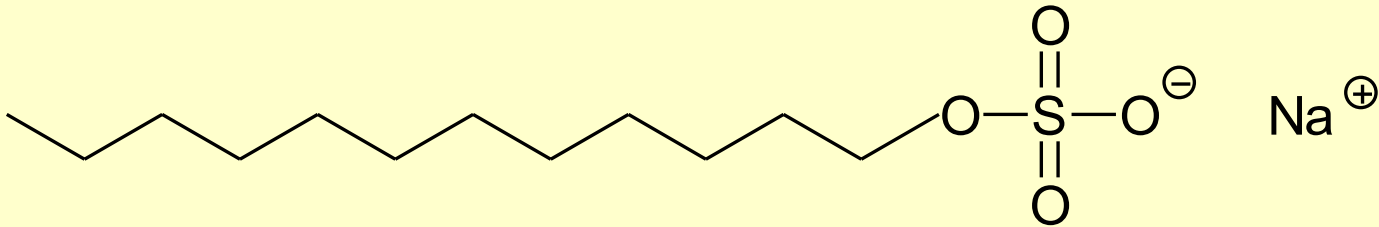
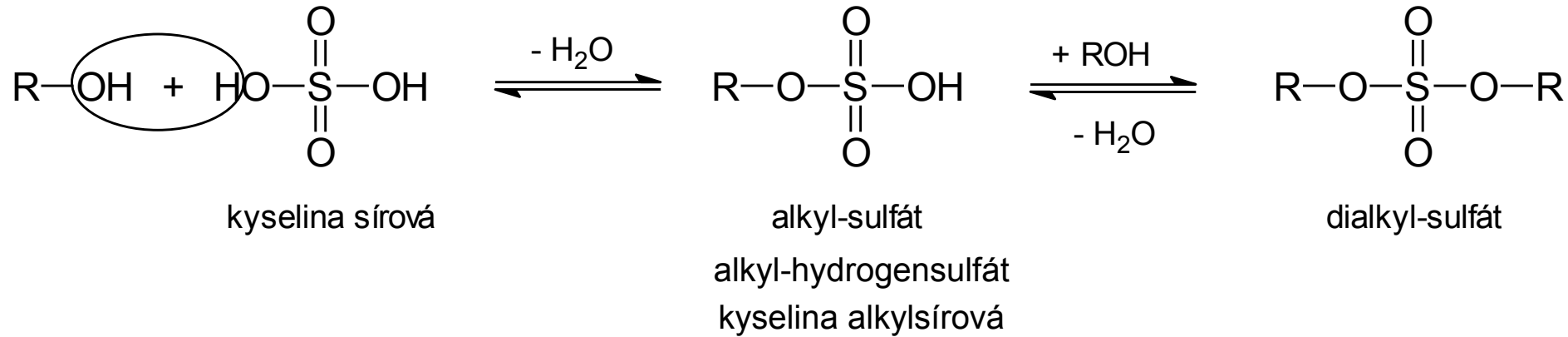


kys. acetylsalicylová

Učebnicové struktury anorganických kyselin

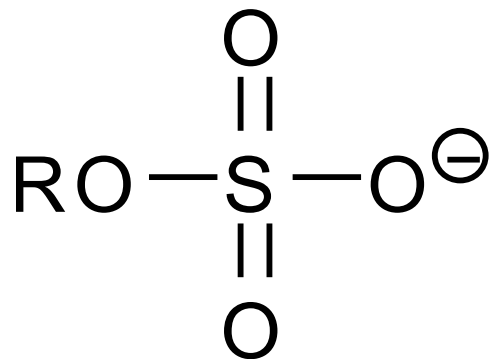


Estery kyseliny sírové



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

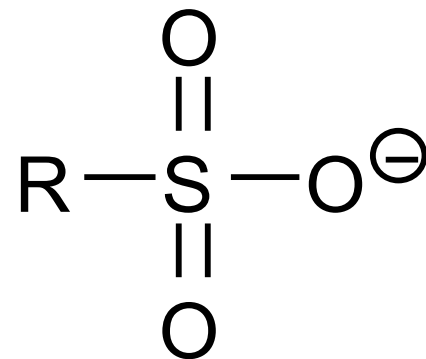
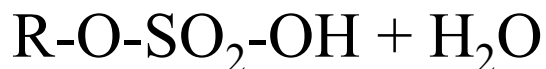
Srovnejte: alkyl-sulfát × alkansulfonát



vazba C-O-S

čtyři atomy O

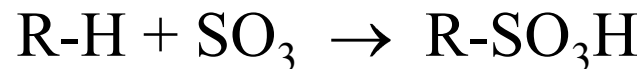
vzniká **esterifikací**



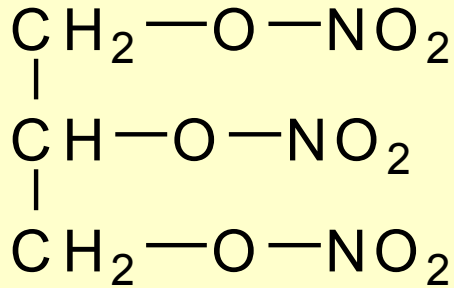
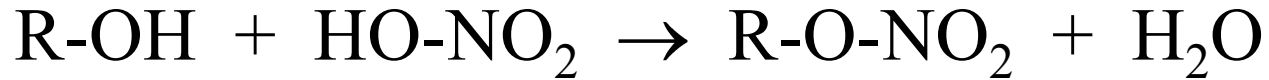
vazba C-S

tři atomy O

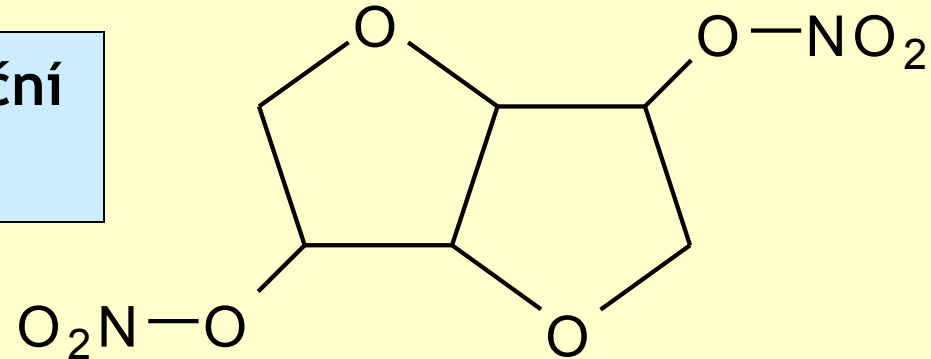
vzniká **sulfonací**



Estery kyseliny dusičné jako léčiva



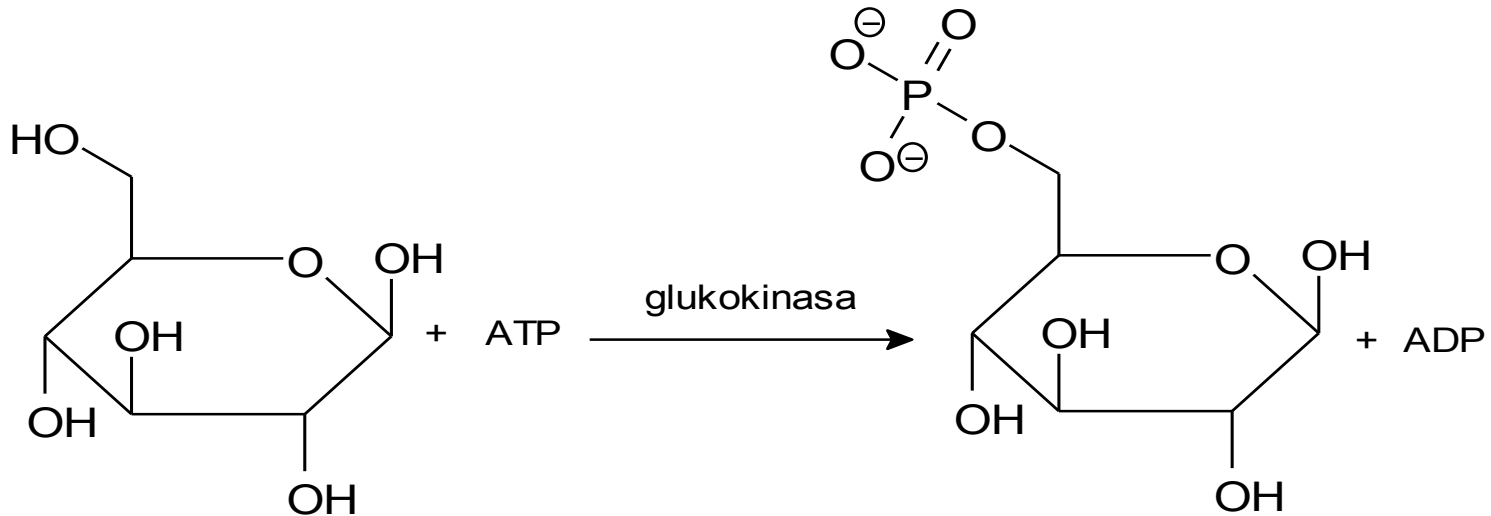
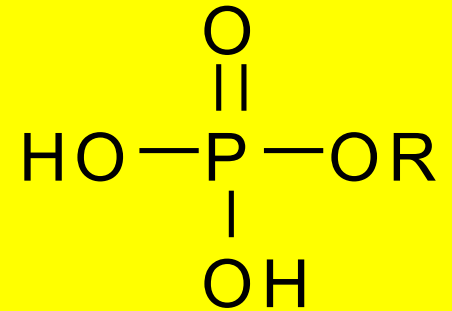
vazodilatační
účinek



- 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 vznikají fosforylací



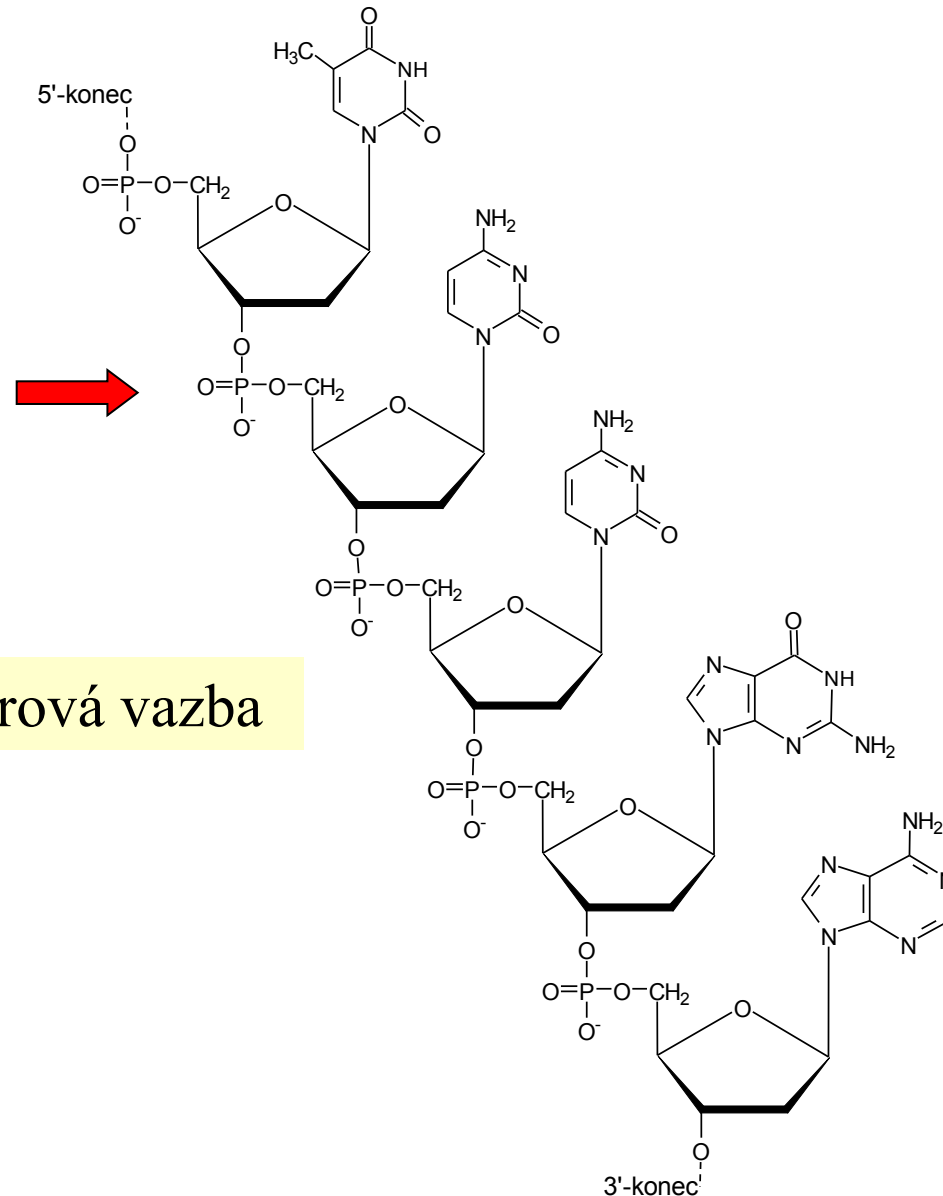
glukosa

neutrální molekula

glukosa-6-fosfát

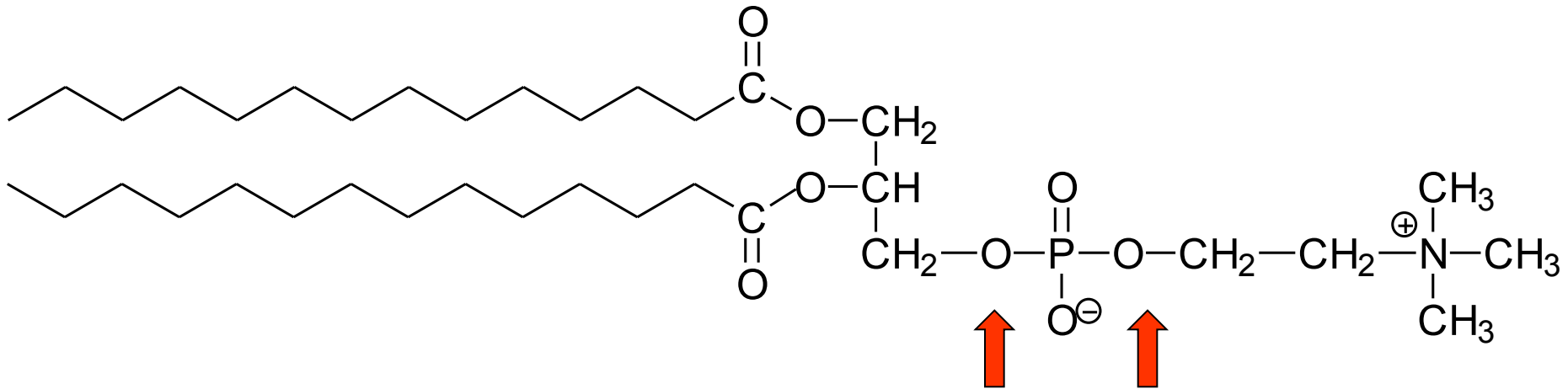
anion

Diestery kyseliny fosforečné jsou spojovacími elementy v nukleových kyselinách

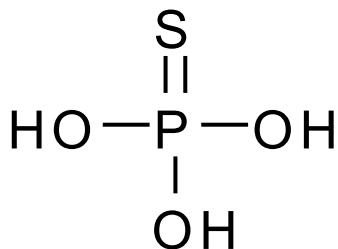


3',5'-fosfodiesterová vazba

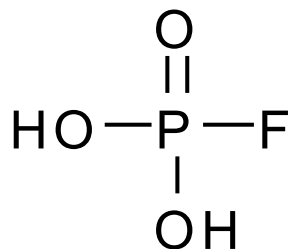
Diestery kyseliny fosforečné jsou spojovacími elementy ve fosfolipidech



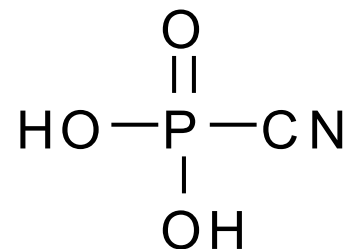
Organofosfáty jsou syntetické deriváty neobvyklých kyselin fosforu



kys. thiofosforečná



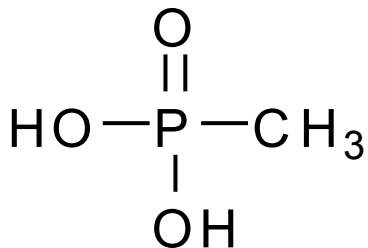
kys. fluorofosforečná



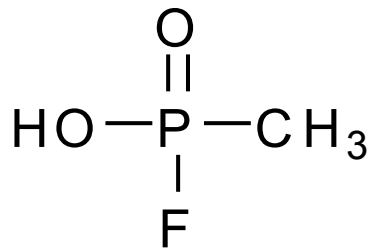
kys. kyanofosforečná



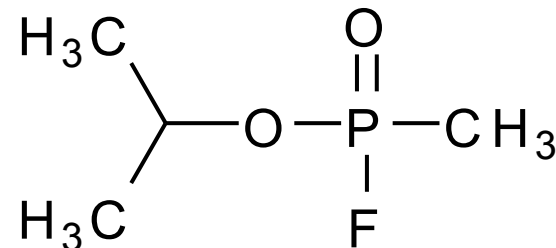
Srovnejte: kys. sulfonová (C-S) × fosfonová (C-P)



kys. methylfosfonová

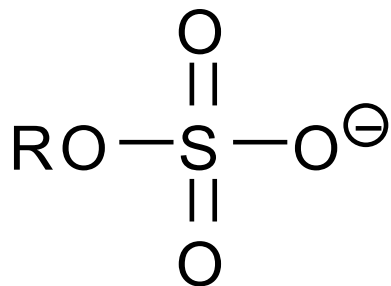


kys. methylfluorofosfonová

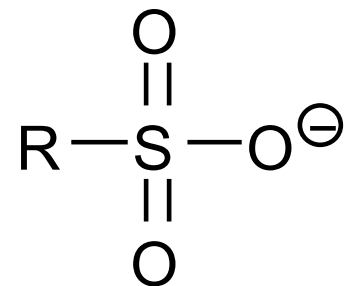


sarin

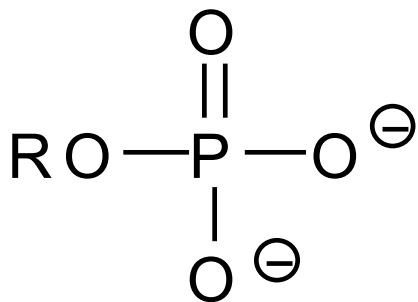
Srovnejte dvojice a počty atomů kyslíku



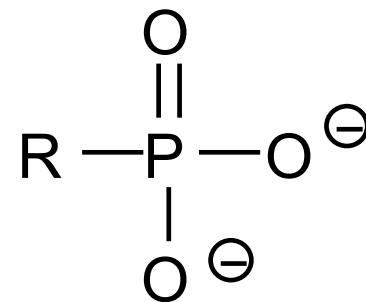
alkyl-sulfát



alkansulfonát

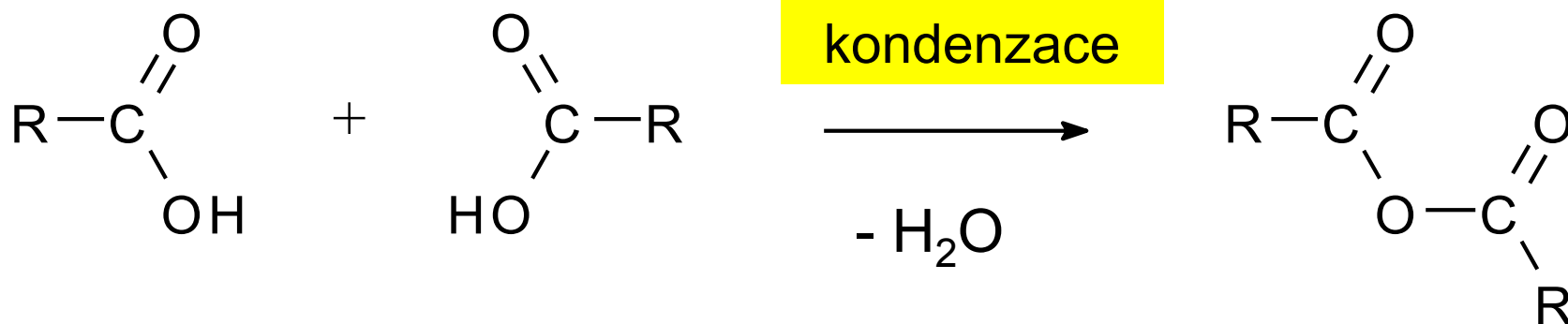


alkyl-fosfát

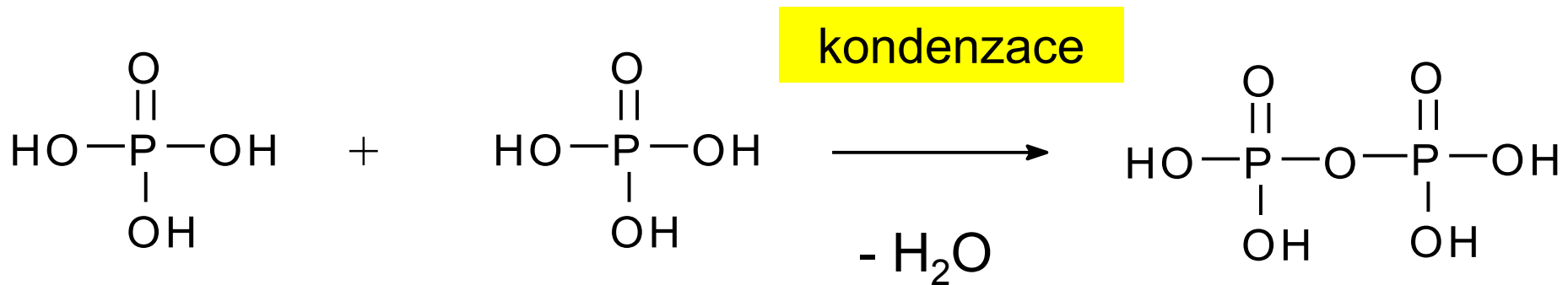


alkanfosfonát

Anhydrid karboxylové kyseliny vzniká eliminací vody ze dvou molekul kyseliny



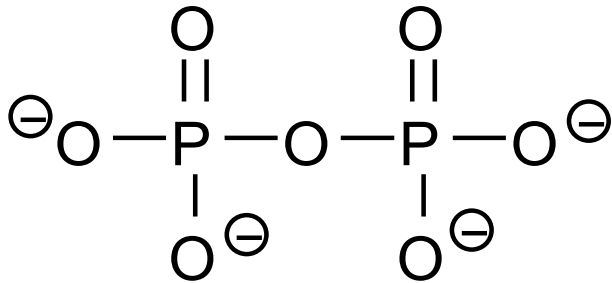
Anhydrid kyseliny fosforečné je kyselina difosforečná (difosfát)*



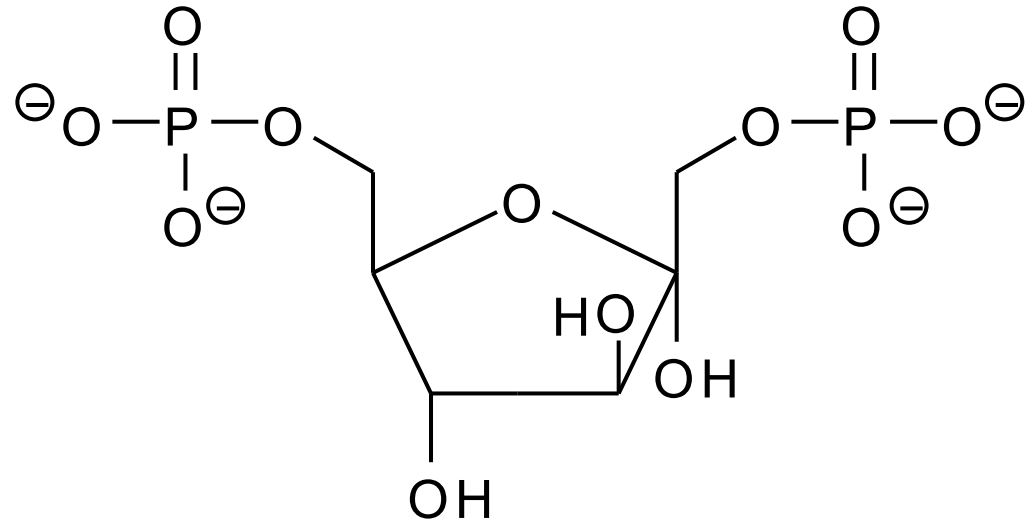
Vyskytuje se ve struktuře ATP, ADP, NAD⁺, FAD ad.

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

Srovnejte: difosfát × bisfosfát

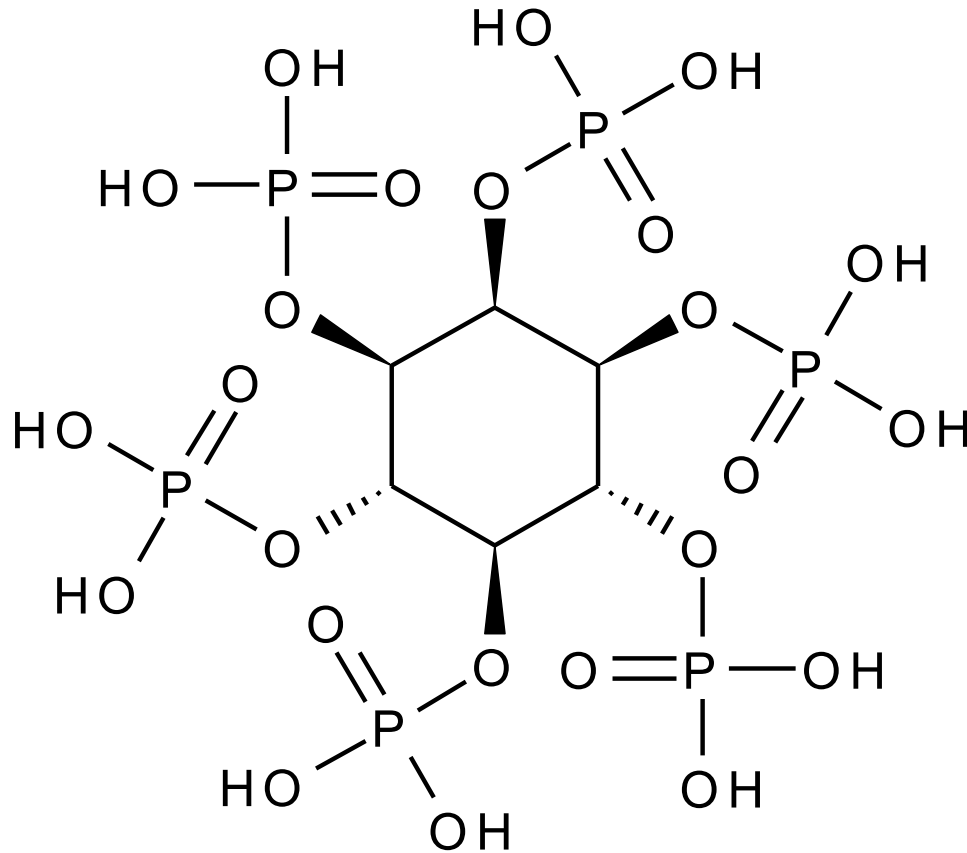


difosfát
(anhydrid)

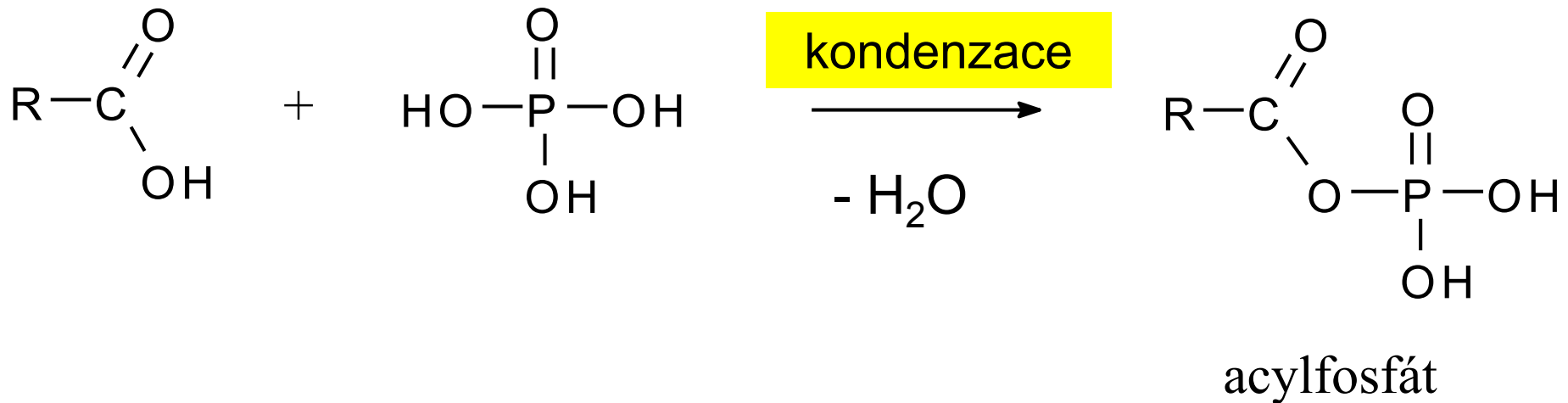


fruktosa-1,6-bisfosfát
(dvojnásobný ester)

Hexakisfosfát inositolu je kyselina fytová (fytát)



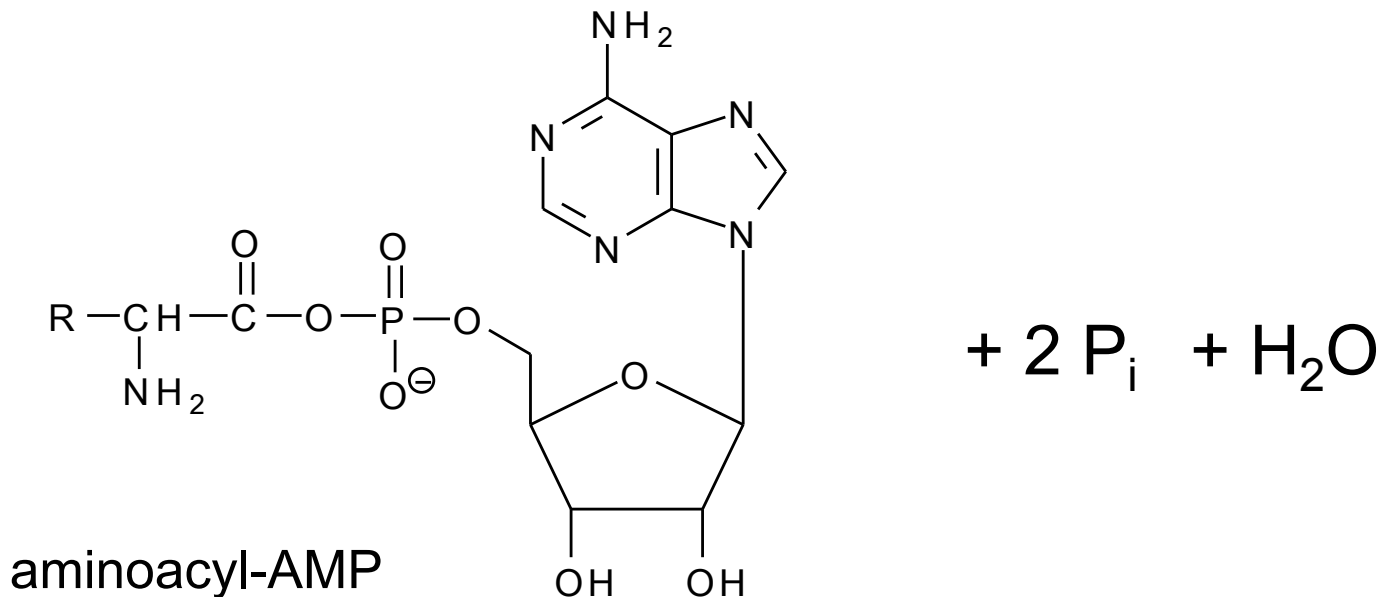
Smíšený anhydrid kys. karboxylové a kys. fosforečné se nazývá acylfosfát



Acylfosfáty jsou makroergní sloučeniny

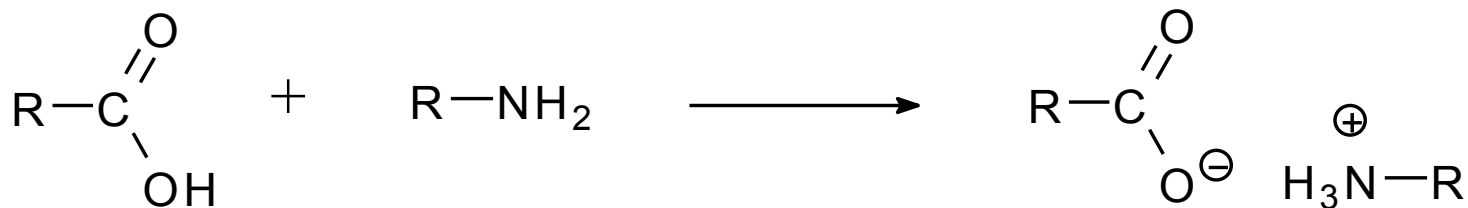
- 3-fosfoglyceroylfosfát (1,3-bisfosfoglycerát)
- karbamoylfosfát (viz předn. Bioenergetika)

Aktivace aminokyseliny reakcí s ATP poskytné smíšený anhydrid (při syntéze proteinů)



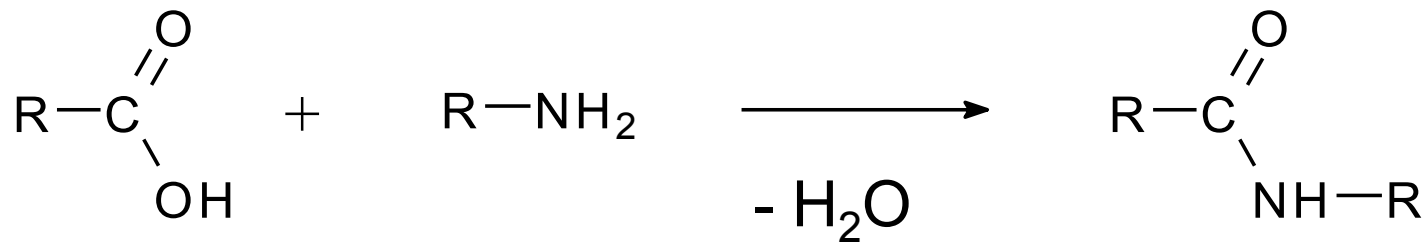
Amin a kyselina mohou reagovat dvojím způsobem

Při lab. teplotě - acidobazická reakce



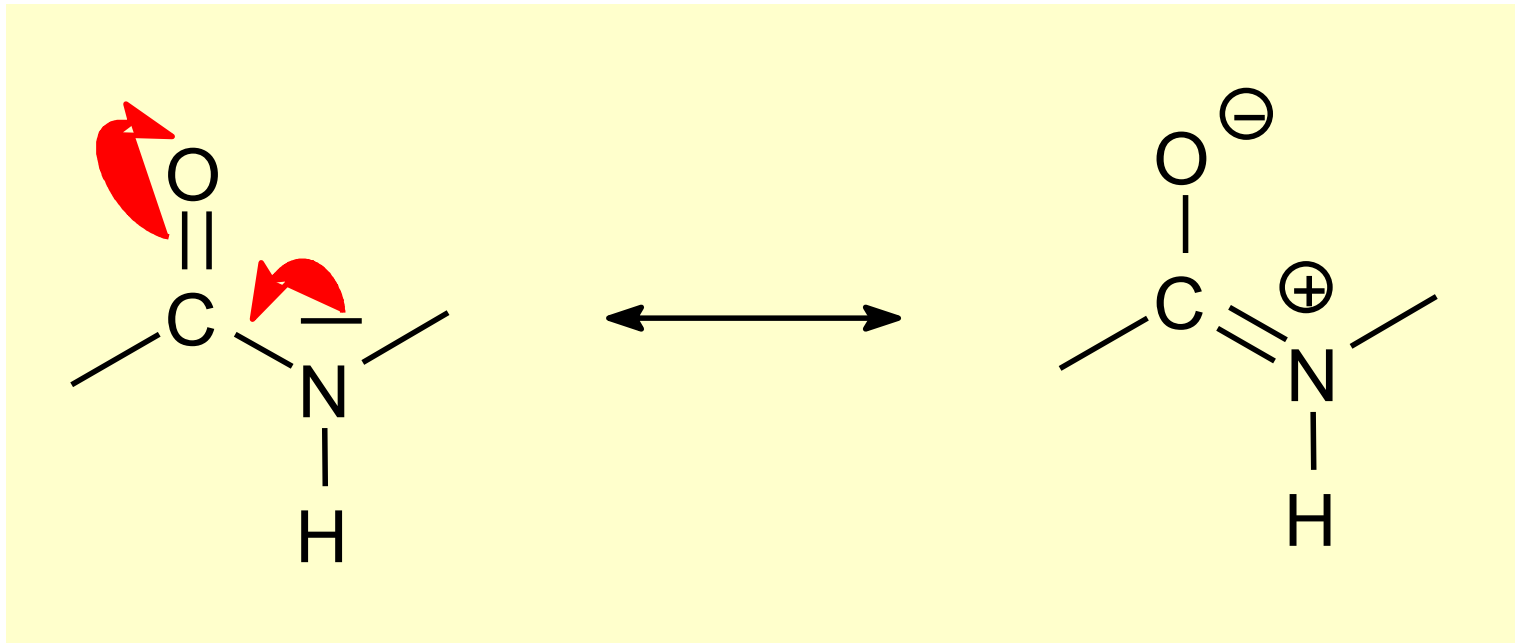
amonná sůl
(alkylamonium karboxylát)

Při zahřívání - kondenzace



N-alkylamid

Amidy jsou polární neelektrolyty

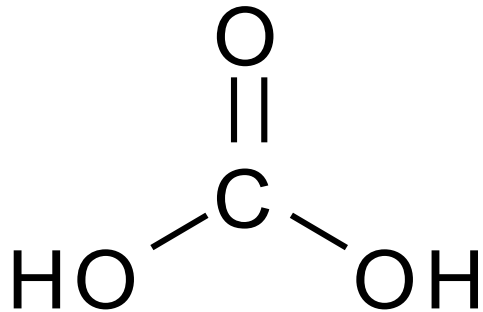


Volný el. pár na dusíku je v konjugaci s dvojnou vazbou

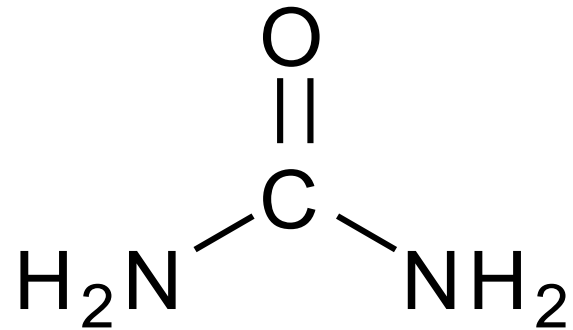
Srovnejte

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

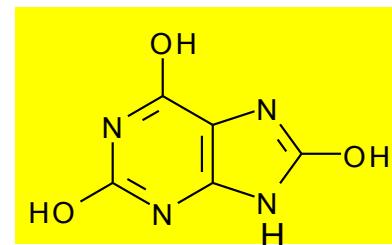
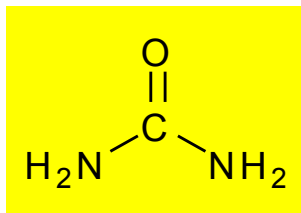


kys. uhličitá



močovina

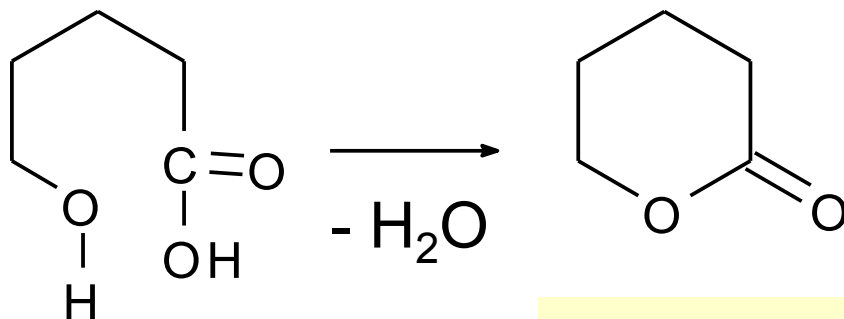
Srovnejte



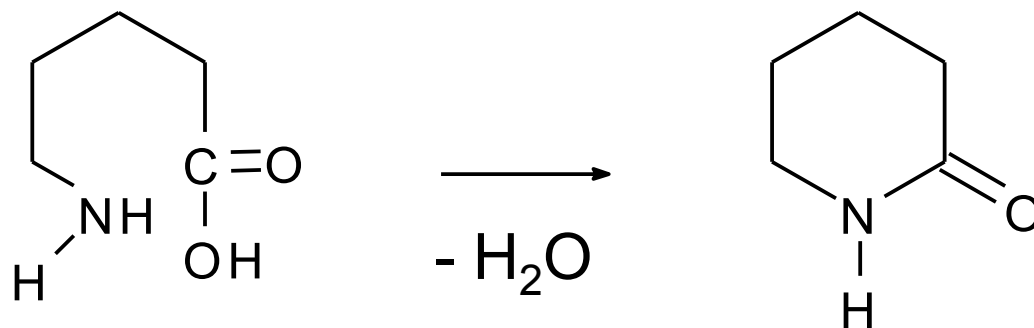
Charakteristika	Močovina	Močová kyselina
Chemický název	diamid k. uhličitě	2,6,8-trihydroxypurin
Latinský název	urea	acidum uricum
Chování ve vodě	neelektrolyt	slabá dvojsytná kyselina
Rozpustnost ve vodě	výborná	špatná*
Vodný roztok je	neutrální	slabě kyselý
Redukční vlastnosti	ne	ano \Rightarrow antioxidant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

*Závisí na pH, při kyselém pH krystaluje z roztoku

Lakton *versus* Laktam

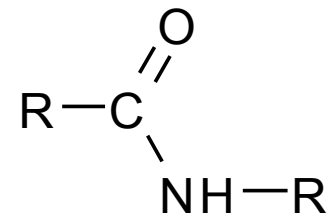
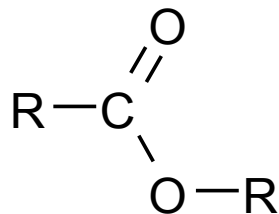
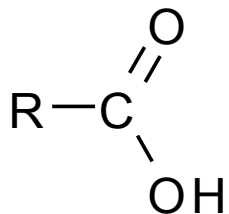


lakton je cyklický ester

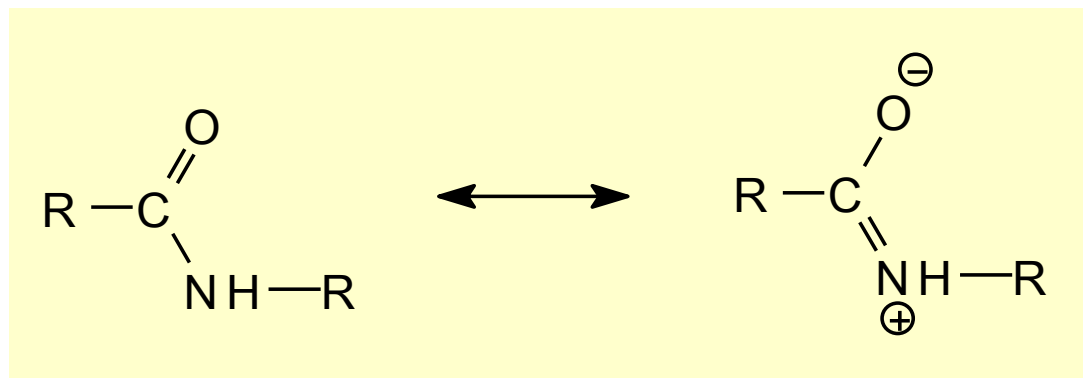


laktam je cyklický amid

Srovnejte vlastnosti (R = nižší alkyl)



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

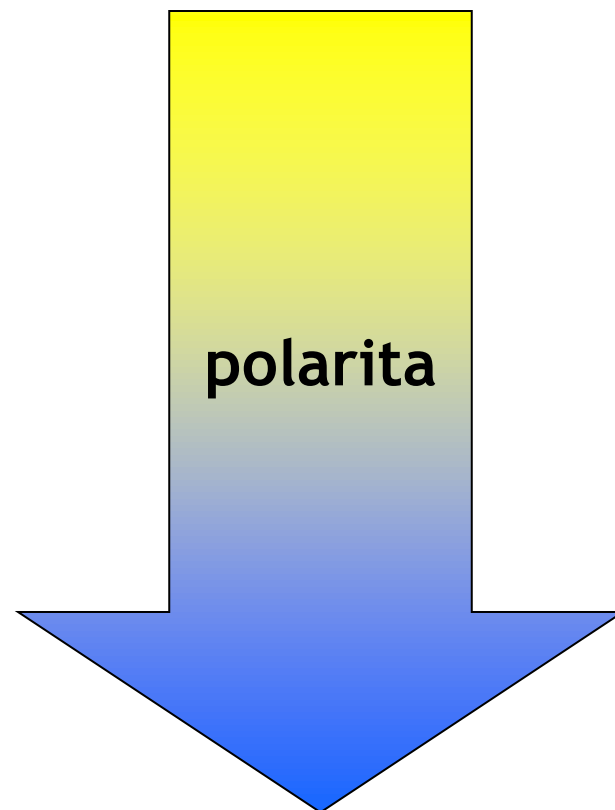


Polarita vybraných organických sloučenin

(viz LCH II, kap. 4)

nepolární
sloučeniny

uhlovodíky
halogenderiváty
ethery
estery
ketony
aminy
amidy
alkoholy
karboxylové kys.



Biochemicky významné dehydrogenace

Substrát	Produkt
alkandiová kys.	alkendiová 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

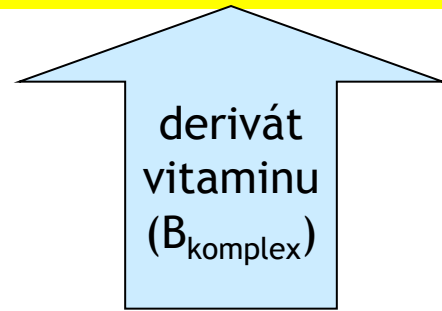
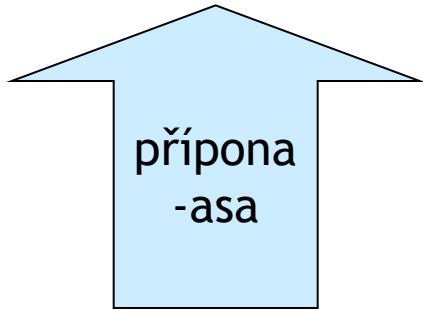


Dehydrogenace v enzymových reakcích

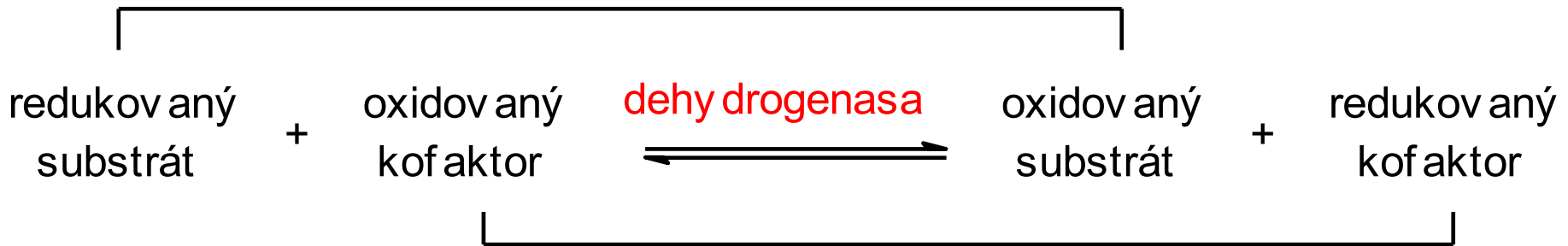
- substrát ztrácí 2 atomy H z typických skupin:
 - primární alkoholová skupina $-\text{CH}_2\text{-OH}$ (ethanol)
 - sekundární alkoholová skupina $>\text{CH-OH}$ (laktát)
 - endiolové uskupení $\text{HO-}\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\text{-OH}$ (askorbát)
 - sekundární aminová skupina $>\text{CH-NH}_2$ (aminokyseliny)
 - nasyčená skupina $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (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



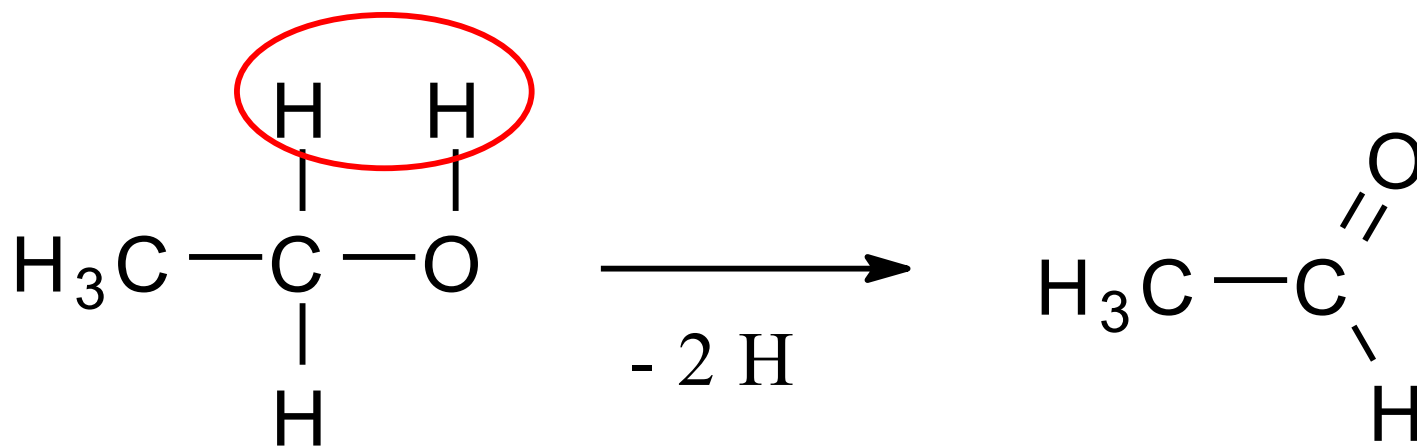
redoxní pár 1



redoxní pár 2

Dehydrogenace ethanolu

(zjednodušené schéma)



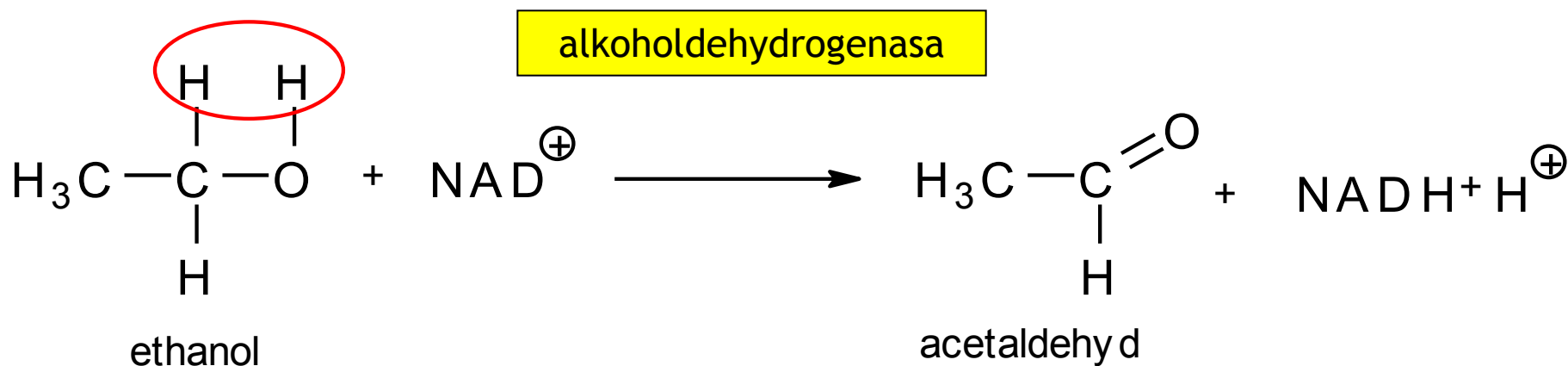
ethanol

acetaldehyd

POZOR: toto není reakce, pouze jeden redoxní pár.

Dehydrogenace ethanolu

(úplná reakce s kofaktorem)

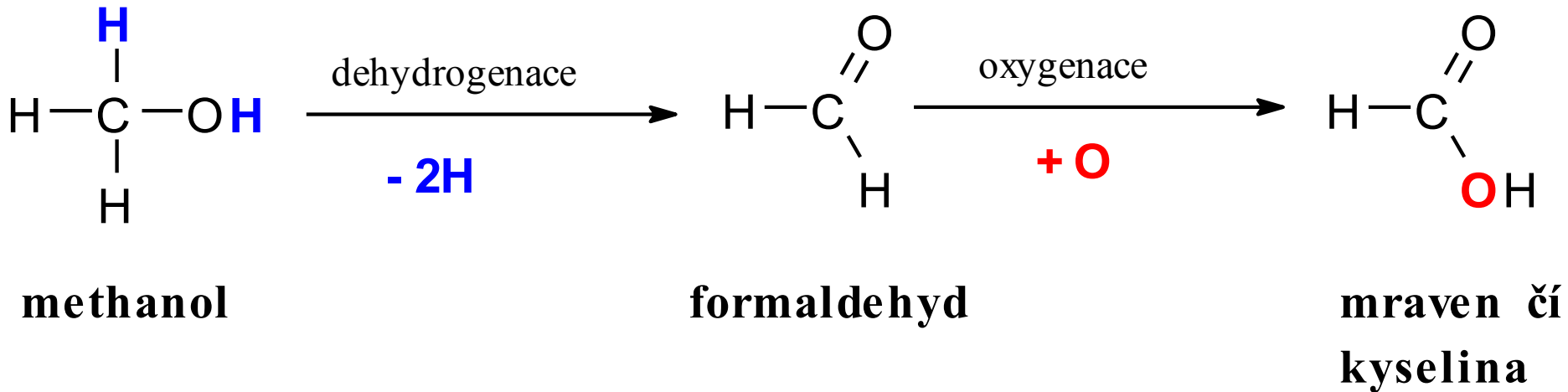


NAD^+ = nikotinamid adenin dinukleotid

Toto je reakce = kombinace dvou redoxních párů.

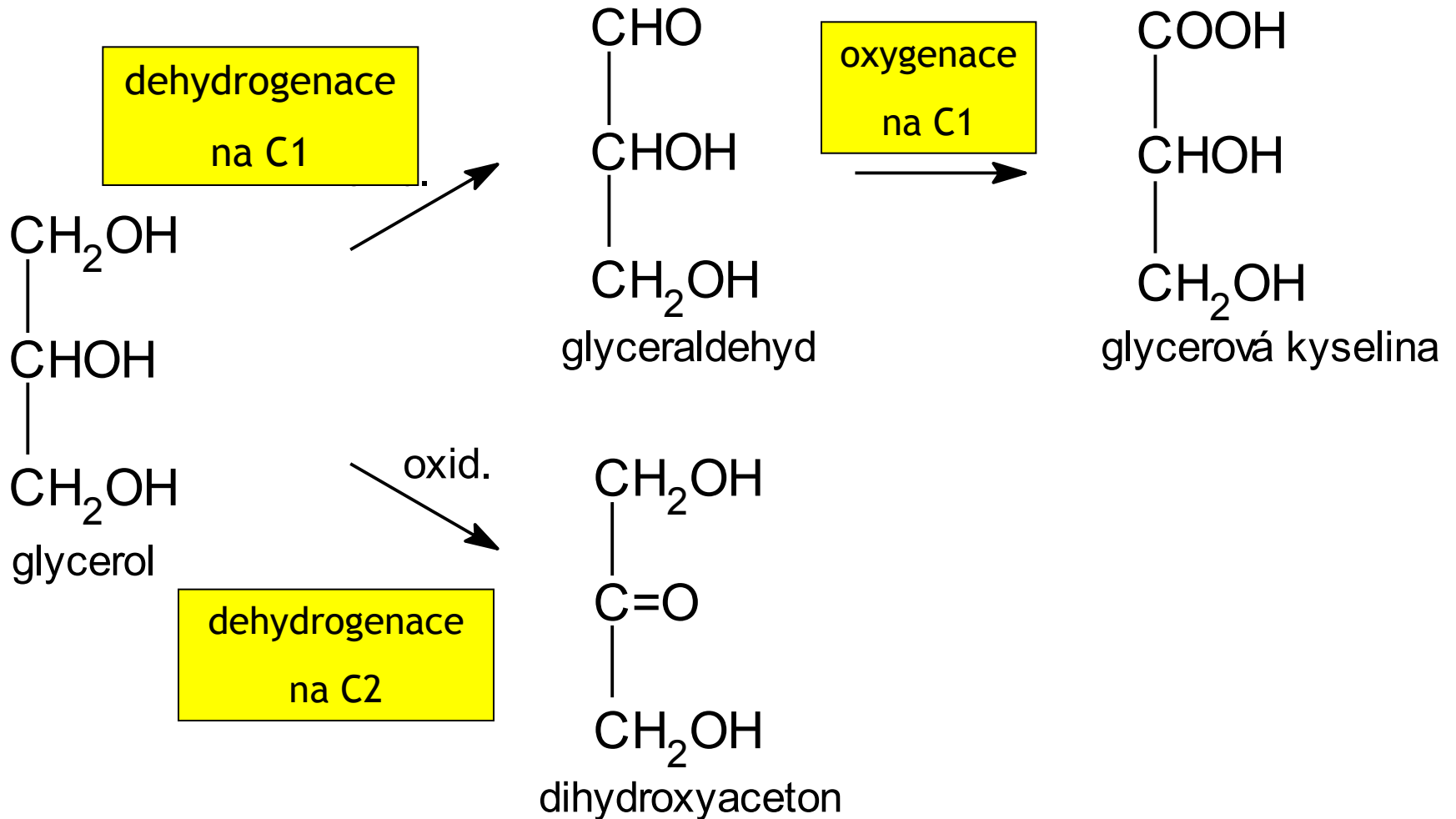
Postupná oxidace methanolu

(zjednodušené schéma)



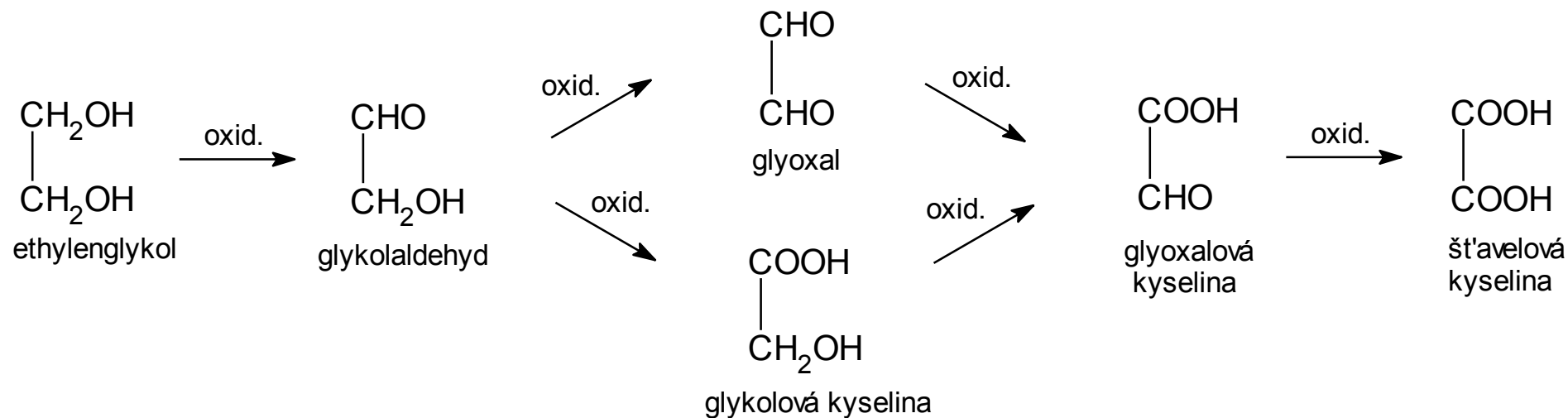
Při otravě methanolem vzniká závažná metabolická acidóza způsobená mravenčí kyselinou.

Dvě cesty oxidace glycerolu



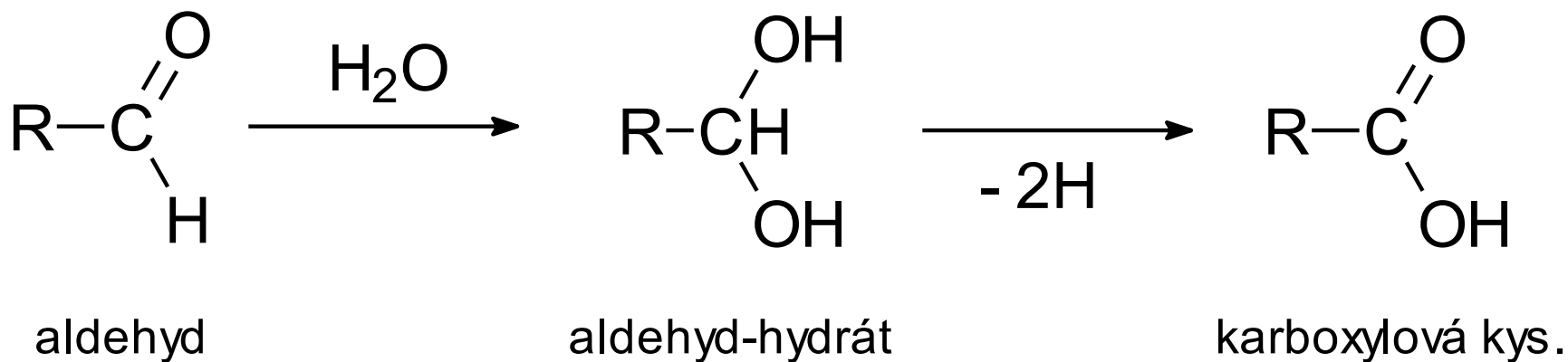
Postupná oxidace ethylenglykolu

(viz LCH II, kap. 6)



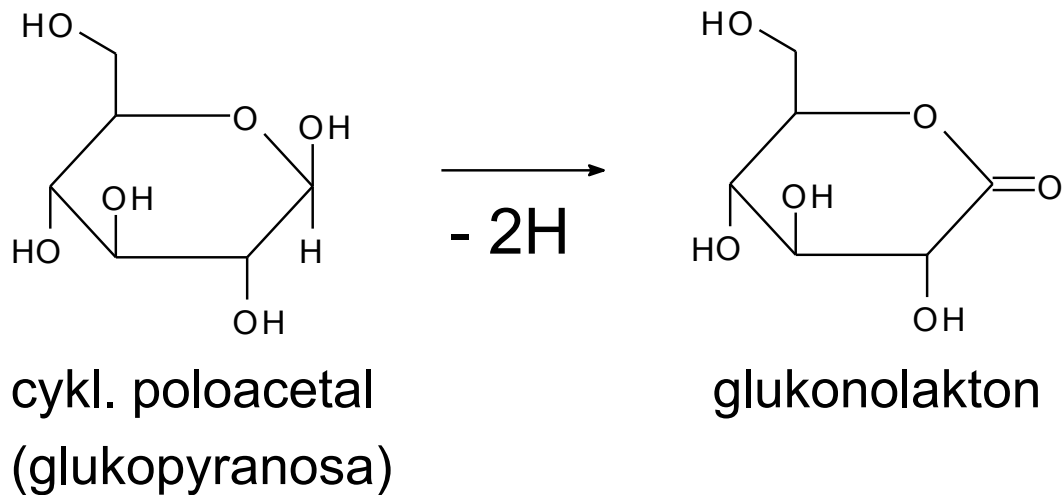
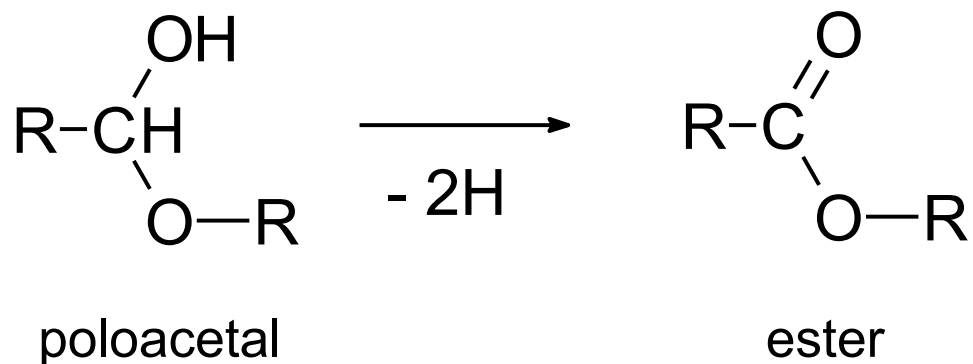
Otrava ethylenglykolem může mít fatální průběh

Dehydrogenace aldehyd-hydrátu

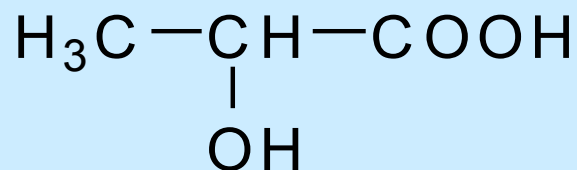


nestabilní sloučenina

Dehydrogenace poloacetalu



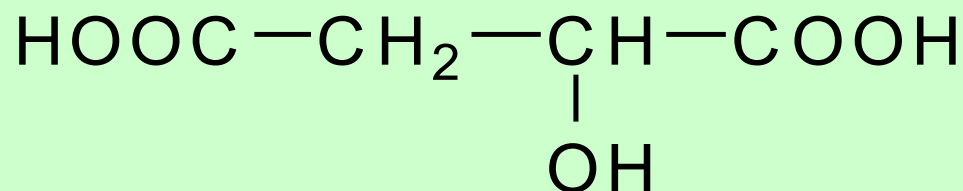
Hydroxykyseliny jako substráty dehydrogenace



mléčná kyselina

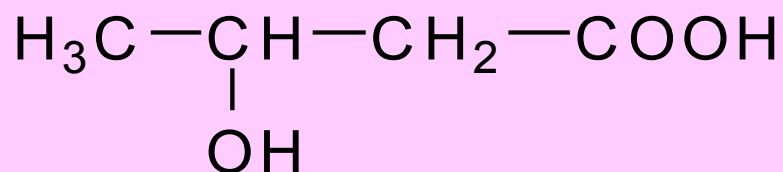
(2-hydroxypropanová)

acidum lacticum \Rightarrow laktát



jablečná kyselina (hydroxybutandiová)

acidum malicum \Rightarrow malát

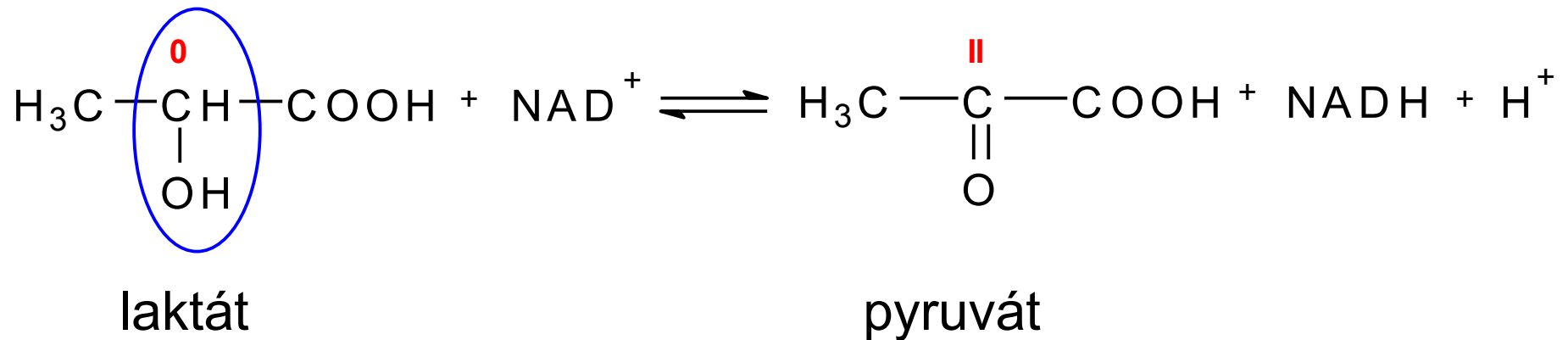


β -hydroxymásečná kyselina

(3-hydroxybutanová)

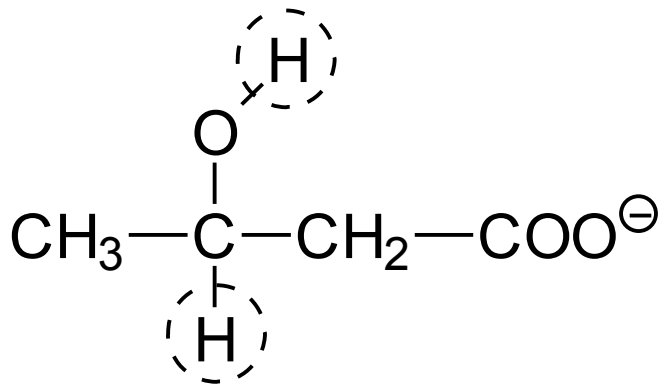
β -hydroxybutyrát

Dehydrogenace kys. mléčné (laktátu)

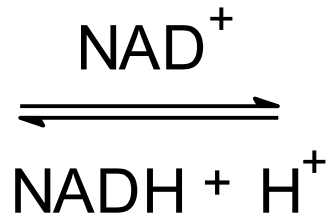


metabolické využití laktátu:
glukoneogeneze v játrech

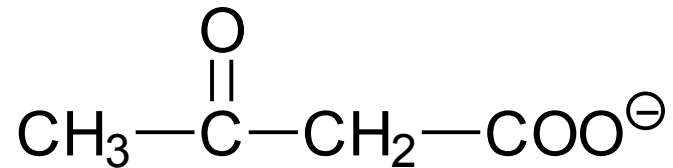
Další příklady dehydrogenací



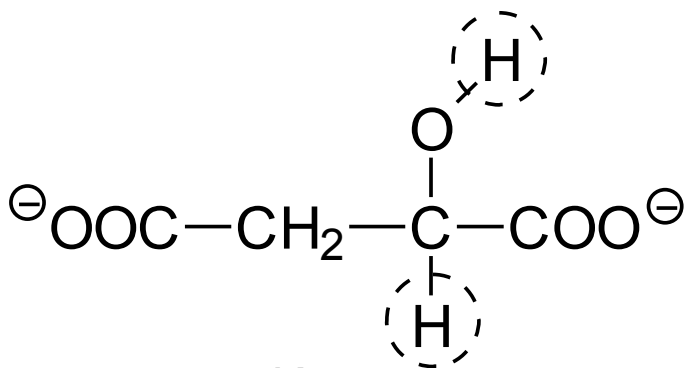
β-hydroxybutyrát



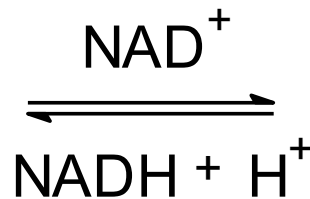
Vzájemná přeměna ketolátů



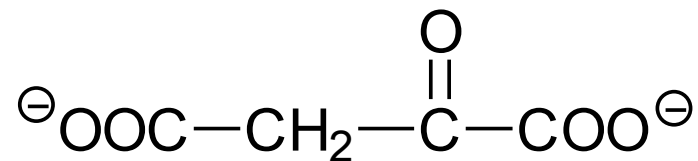
acetoacetát



malát



Poslední reakce citrátového cyklu

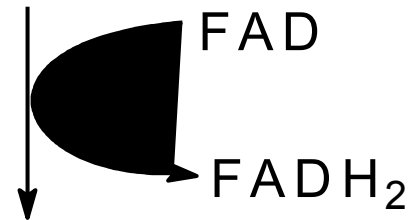
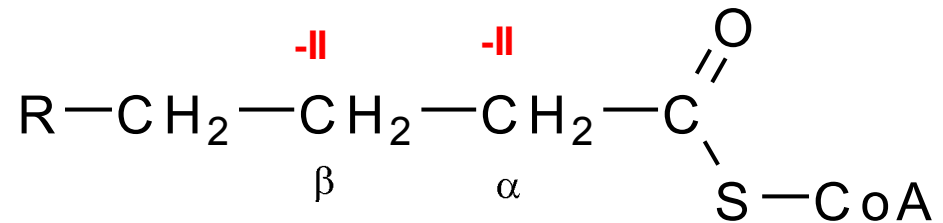


oxalacetát

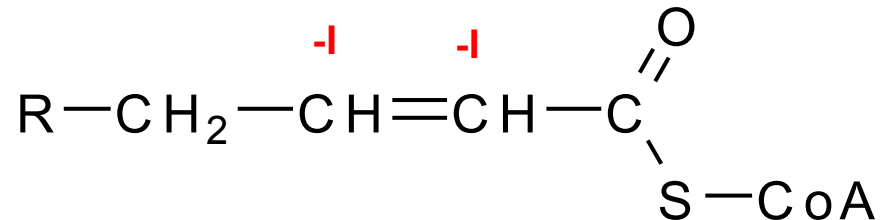
α,β -Dehydrogenace acylu

(tak začíná odbourávání mastných kyselin)

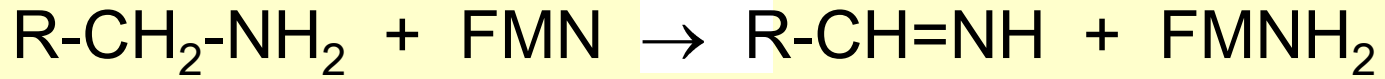
nasycený acyl-CoA



α,β -nenasycený acyl-CoA

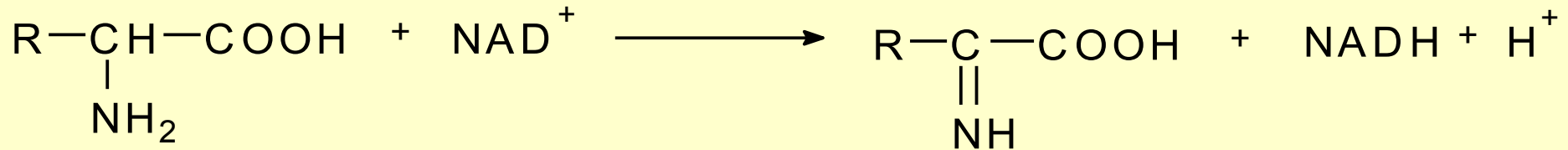
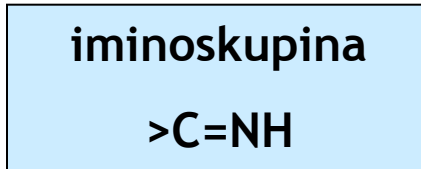


Dehydrogenace aminosloučenin



amin

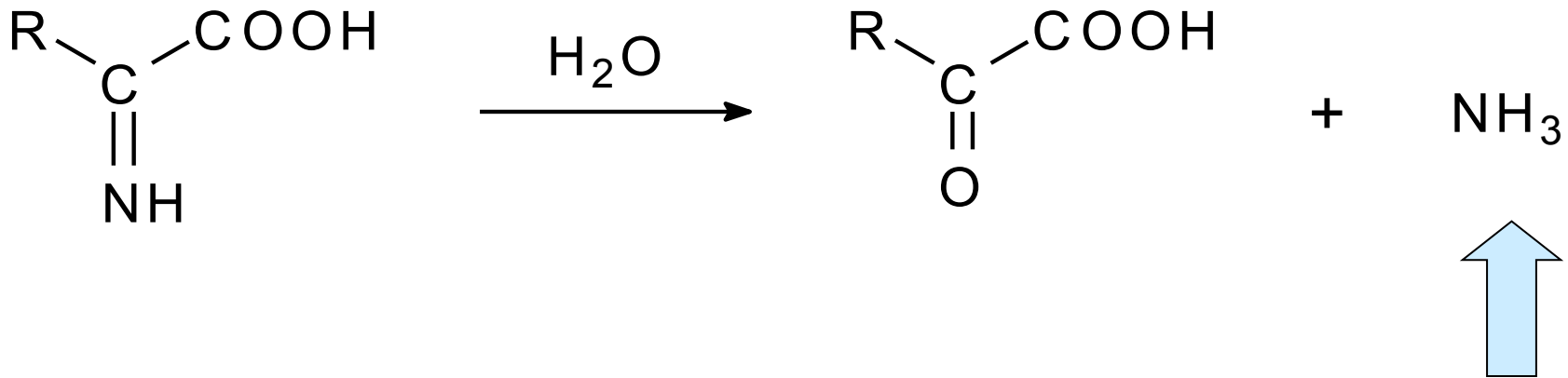
imin



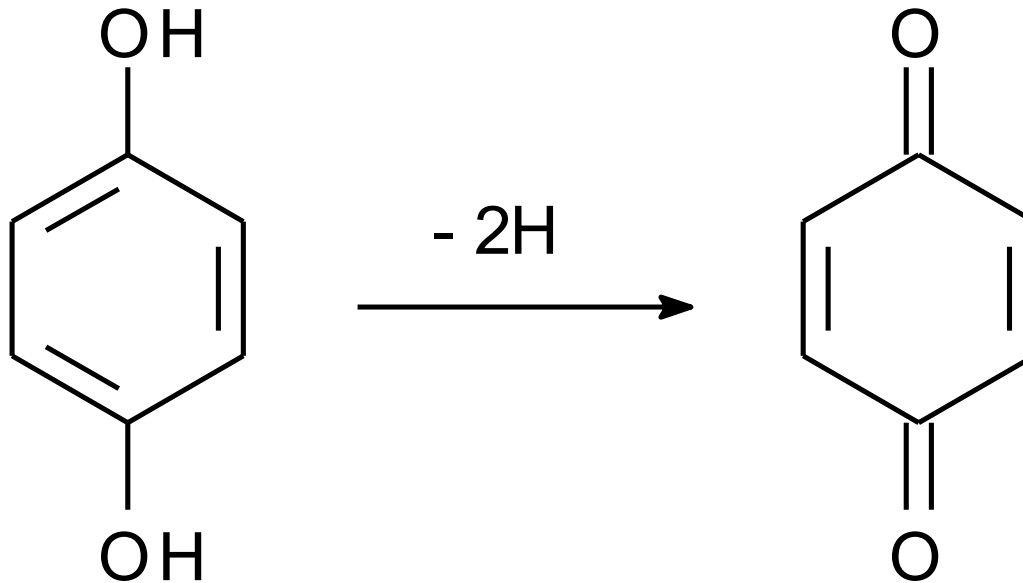
2-aminokyselina

2-iminokyselina

Hydrolýza iminosloučeniны poskytne oxosloučeniinu a volný (toxický) amoniak



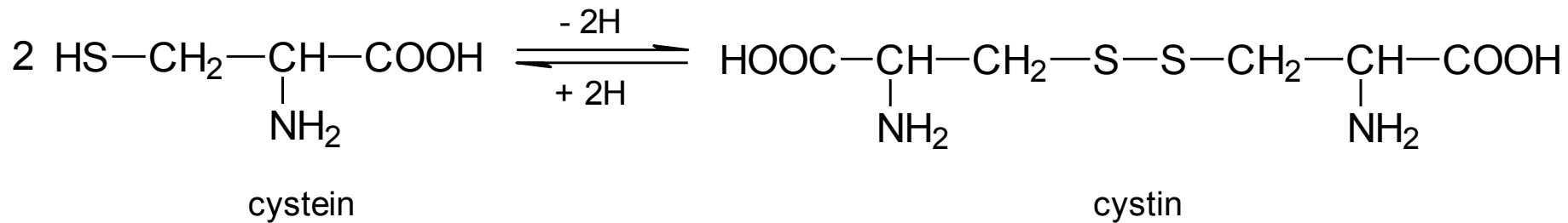
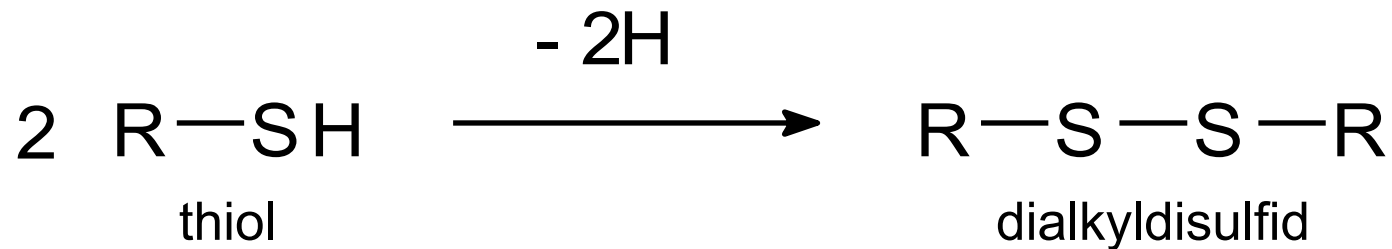
Dehydrogenace difenolů poskytně chinony



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

p-benzochinon
(není aromatický kruh)

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

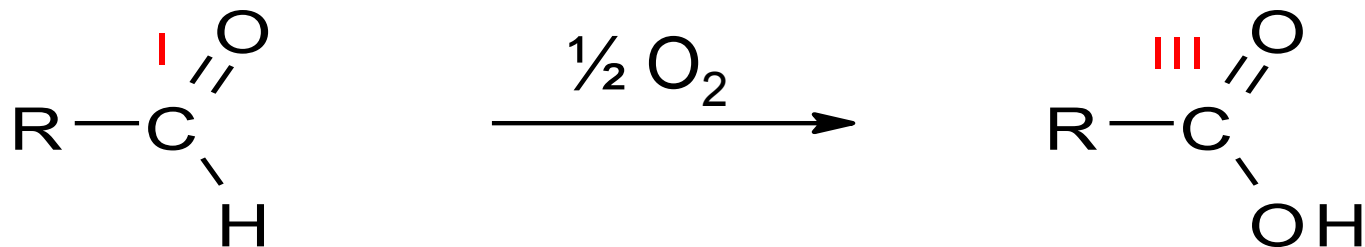


disulfidové můstky v bílkovinách

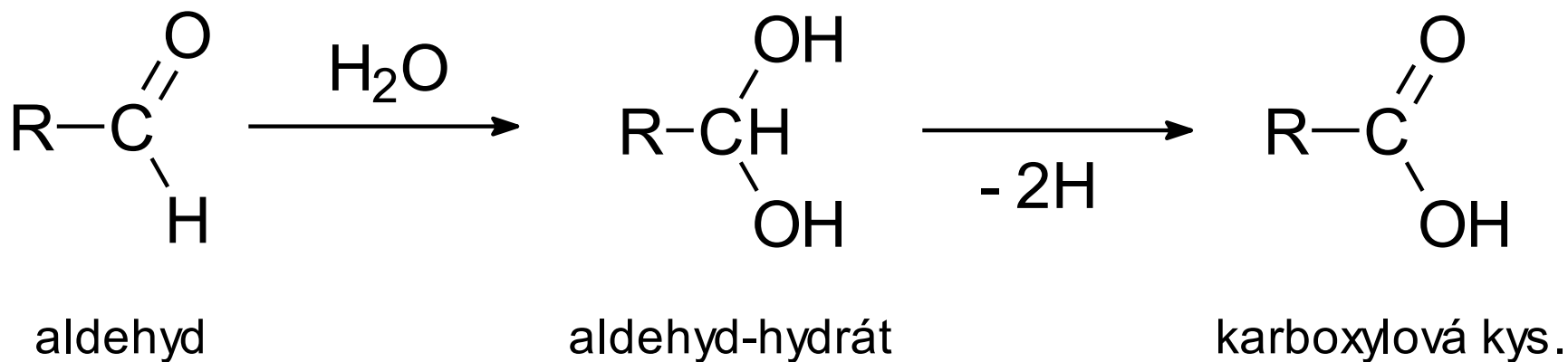
*Silnější oxidace je oxygenace na sulfonové kys.

Oxygenace aldehydu

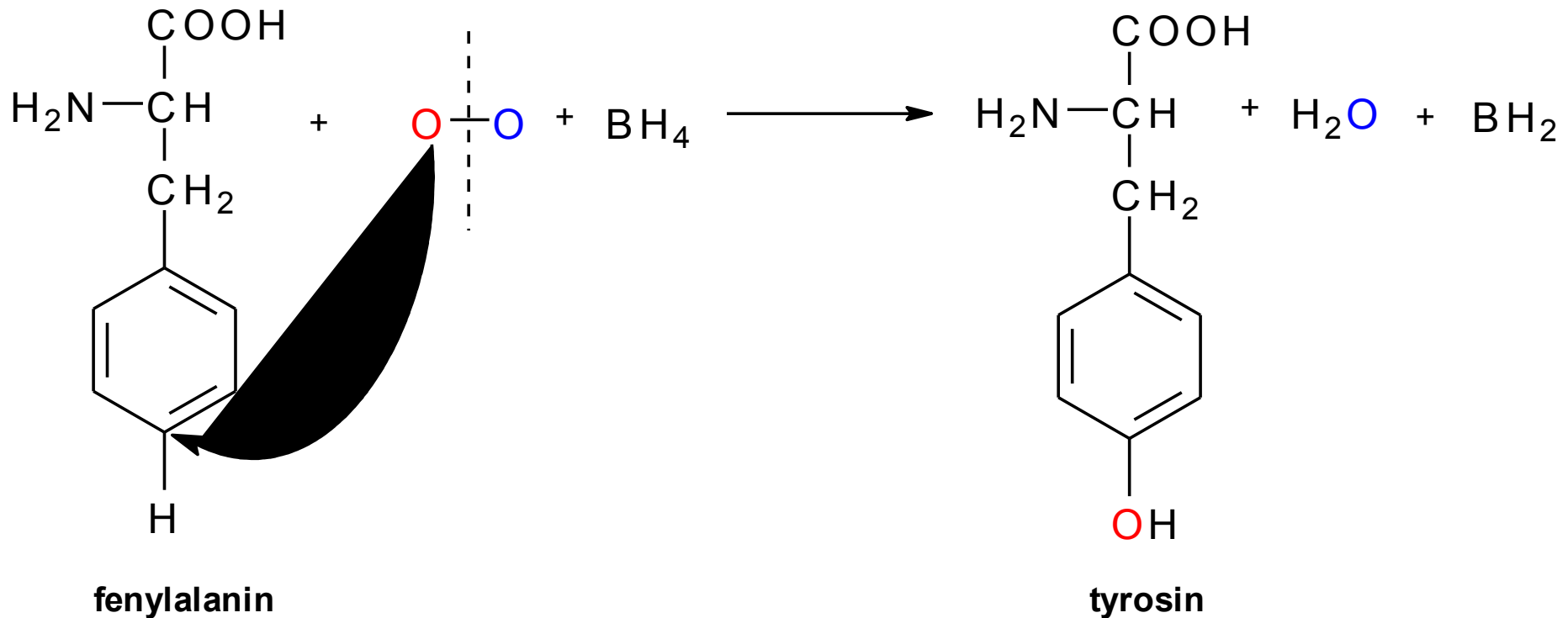
Přímá:



Nepřímá:



Hydroxylace fenylalaninu



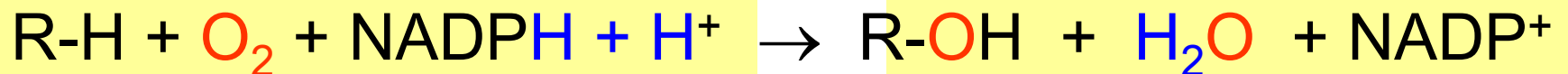
Kofaktor tetrahydrobiopterin (BH_4) je donorem dvou atomů H na vznik vody

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)

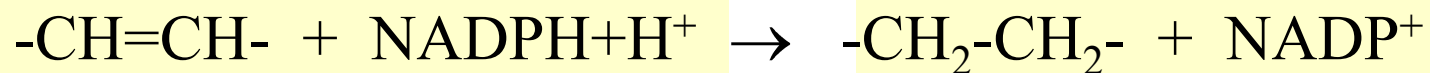
Další příklady hydroxylačných reakcí

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

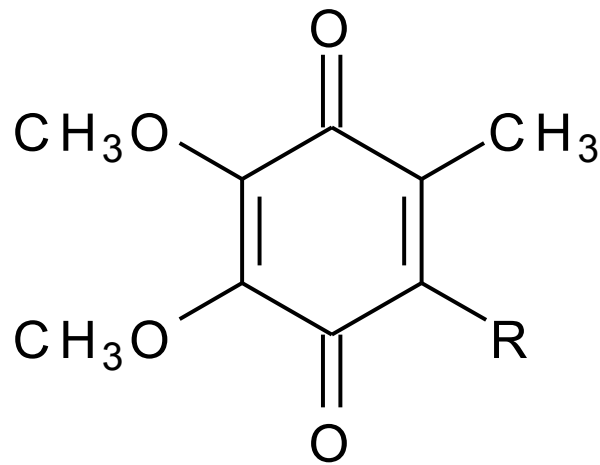


Biochemické hydrogenace

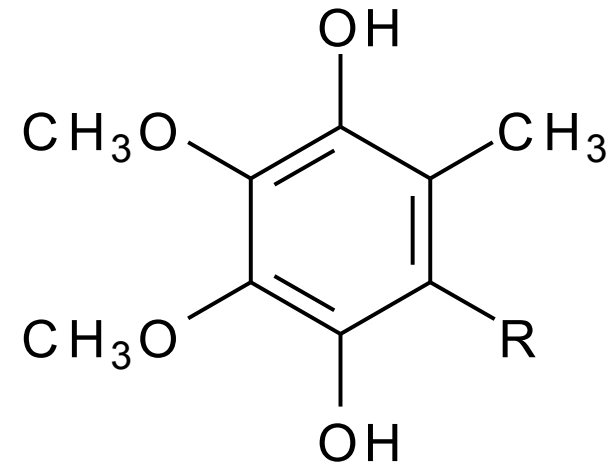
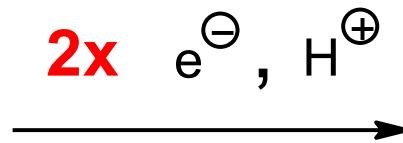
- substrát přijímá dva atomy H
- jejich zdrojem je NADPH + H⁺
- redukční syntézy (MK, cholesterol)



Hydrogenace ubichinonu v dýchacím řetězci je zvláštní případ



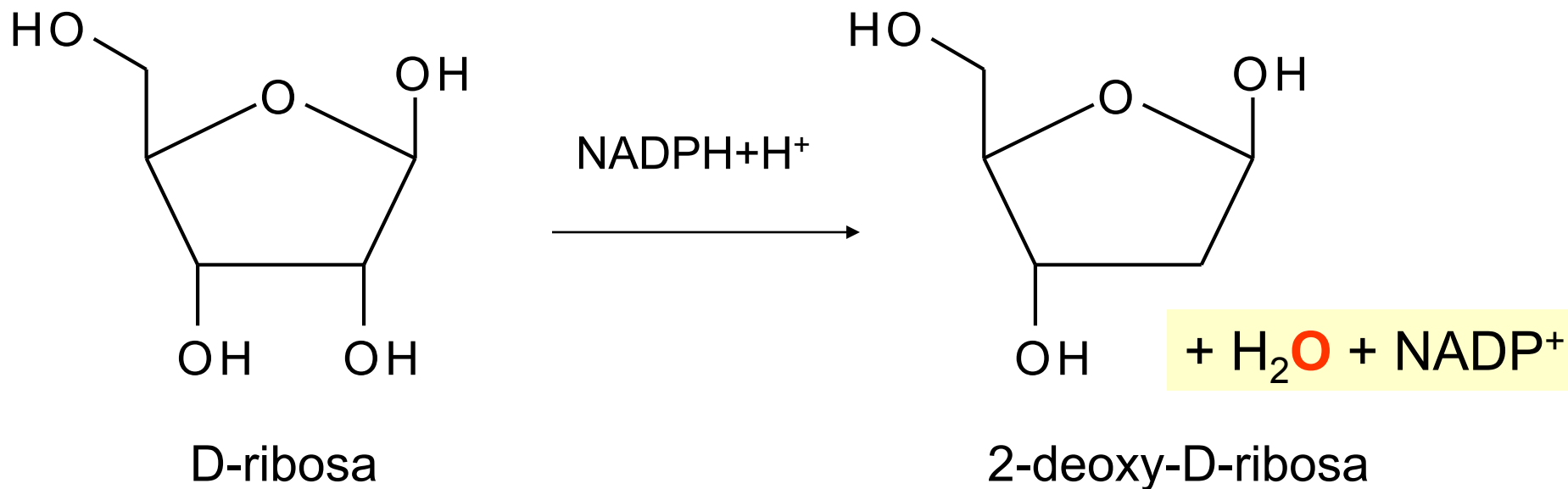
ubichinon



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.

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			+	

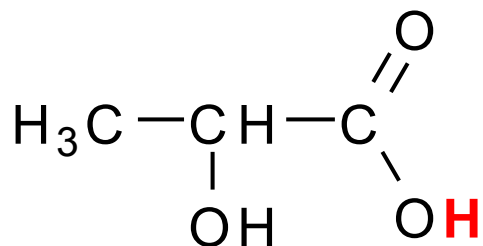
Typy redoxních párů: kation/kation, neutrální molekula/anion, anion/kation, anion/anion, neutr. mol./neutr. mol.

Příklad 1

Dva pohledy na laktát

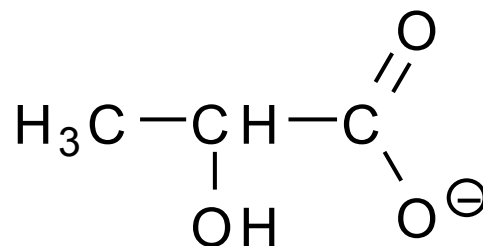
1. Laktát jako báze
2. Laktát jako redukční činidlo

Konjugovaný pár (dvě konstanty pro dvě látky)



kys. mléčná (kyselina)

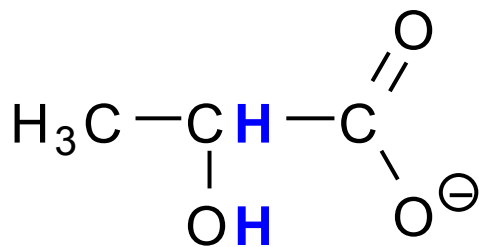
pK_A 3,8



laktát (konjugovaná báze)

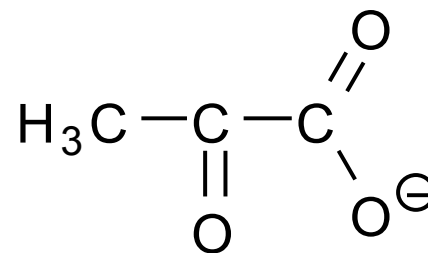
pK_B 10,2

Redoxní pár (jedna konstanta pro dvě látky)



laktát

(reduk. forma)



pyruvát

(oxid. forma)

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

Příklad 2

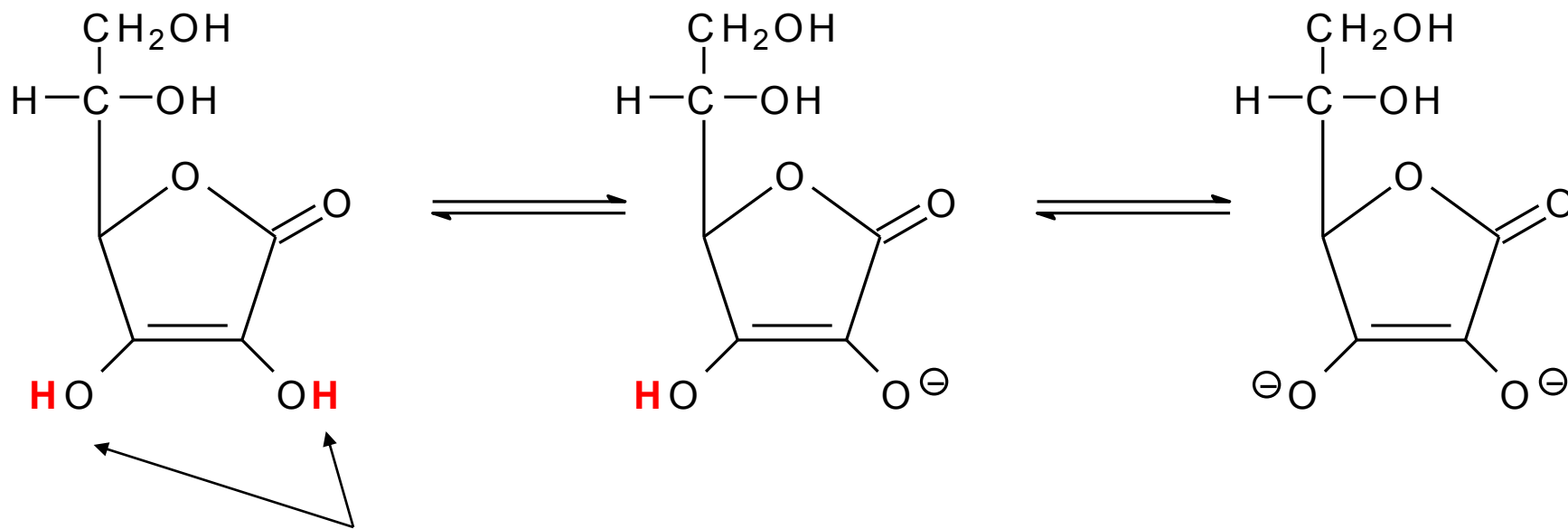
Dva pohledy na vitamin C

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

L-Askorbová je dvojsytná kyselina

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

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

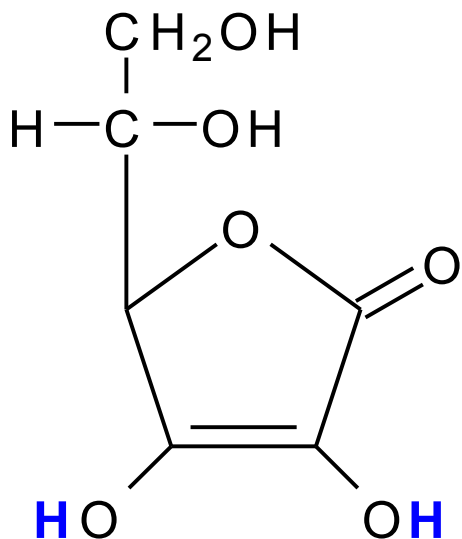


dva enolové hydroxyly

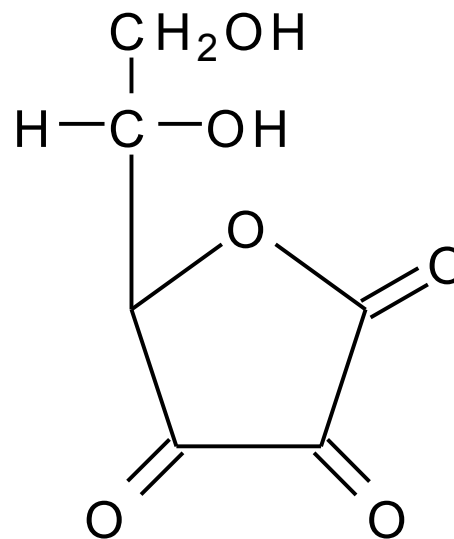
Dva konjugované páry:
askorbová kys. / hydrogenaskorbát
hydrogenaskorbát / askorbát

L-Askorbová kyselina má redukční účinky

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



askorbová kys.
(redukováná forma)



dehydroaskorbová kys.
(oxidovaná forma)

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

Příklad 3

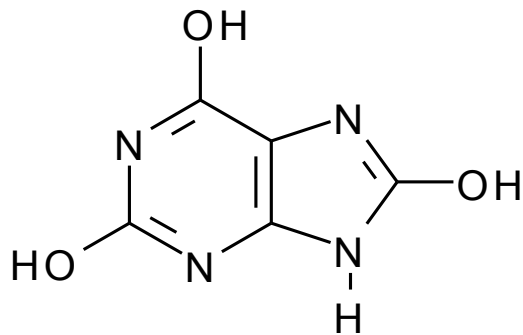
Dva pohledy na kys. močovou

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

Laktimová forma kys. močové je dvojsytná kyselina*

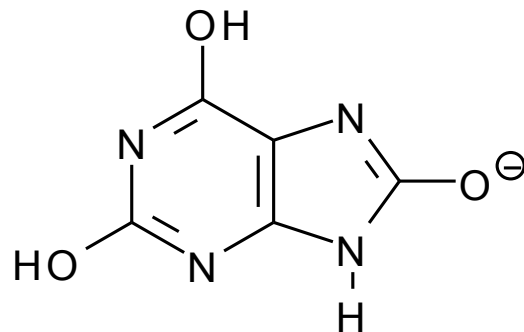
$$pK_{A1} = 5,4$$

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

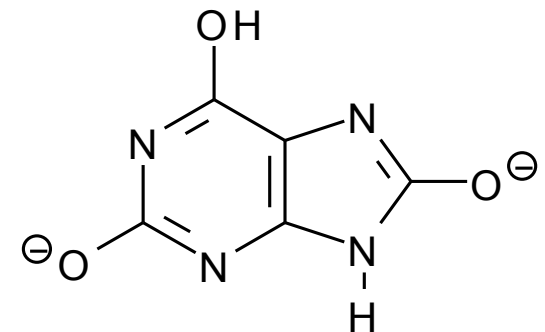


kys. močová

2,6,8-trihydroxypurin



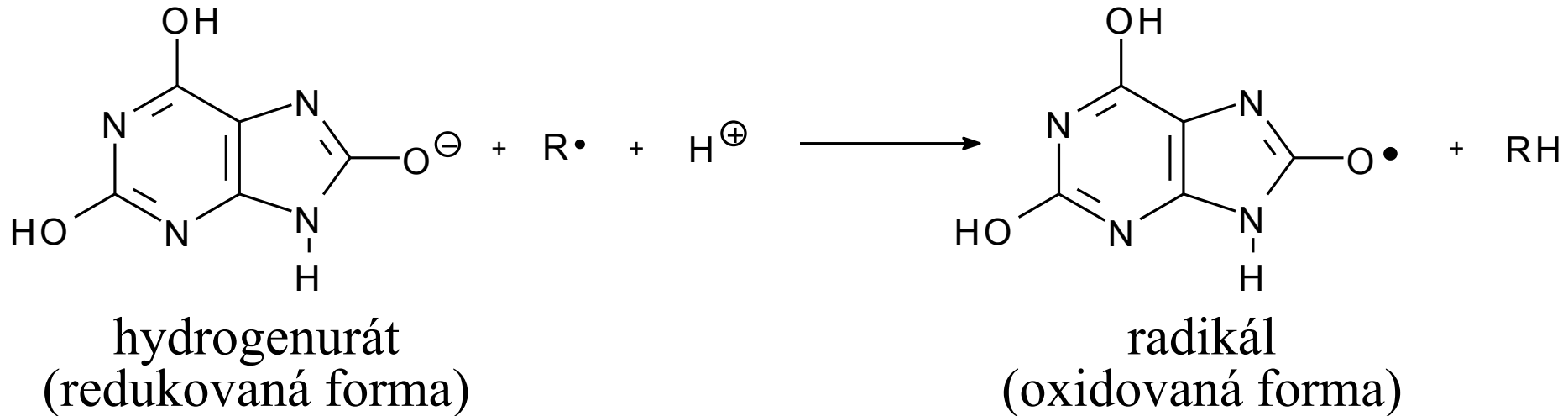
hydrogenurát



urát

*Laktimová forma je neelektrolyt

Kys. močová jako redukční činidlo (endogenní antioxidant)

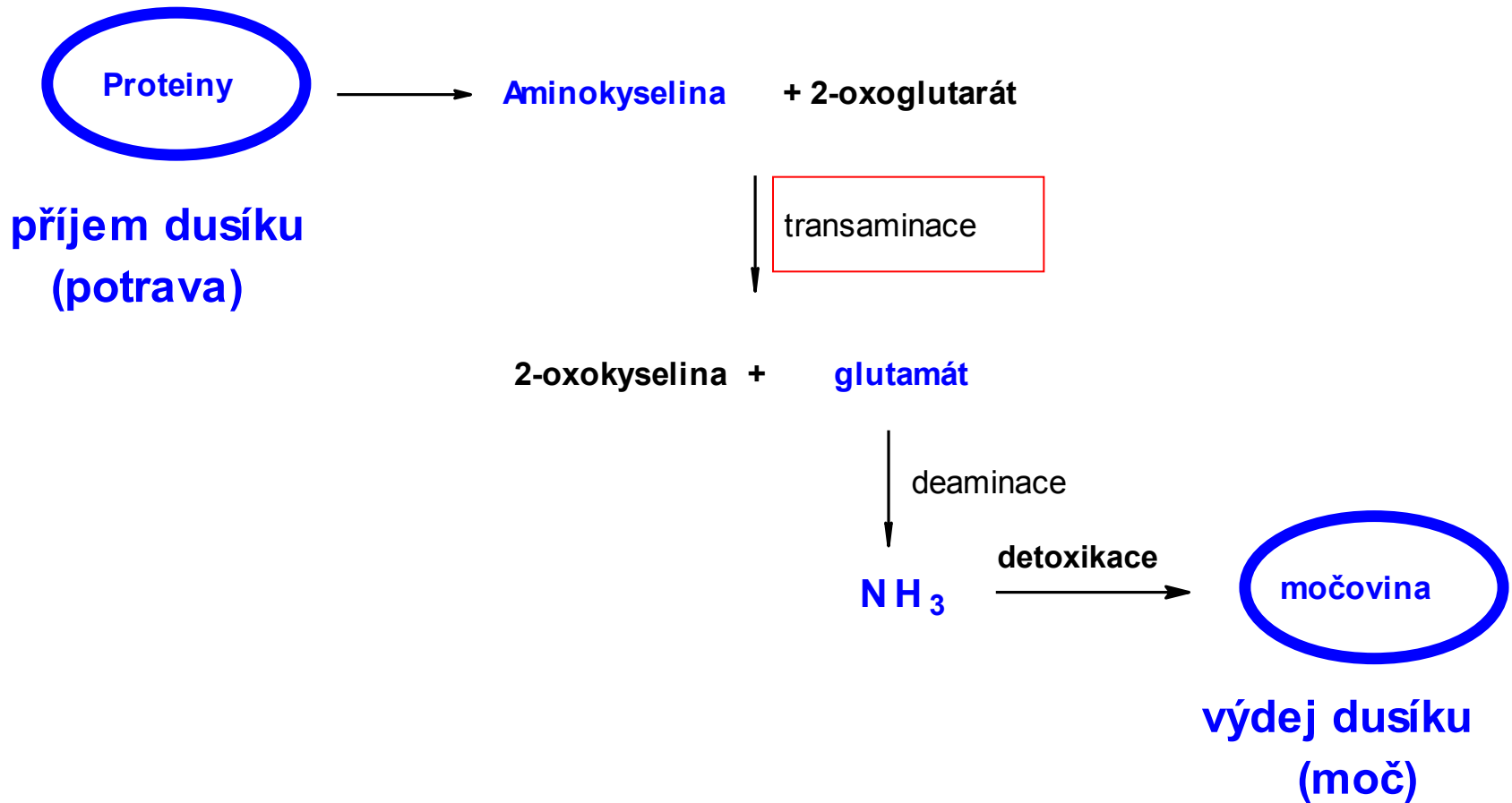


hydrogenurátový anion odštěpí jeden elektron

R• je např. ·OH, superoxid aj.

Různé přeměny

Transaminace v metabolických souvislostech

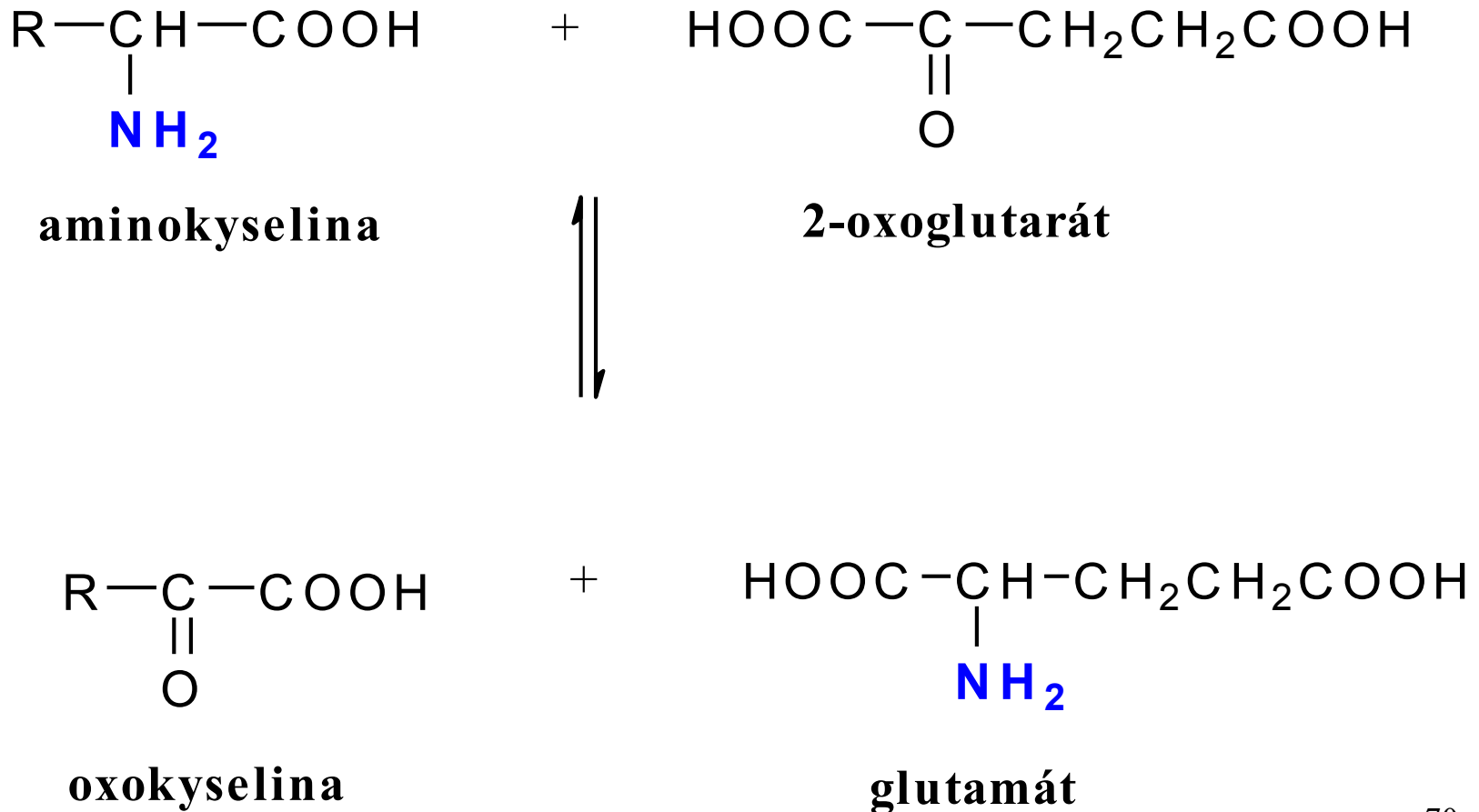


modrá barva indikuje katabolickou dráhu dusíku

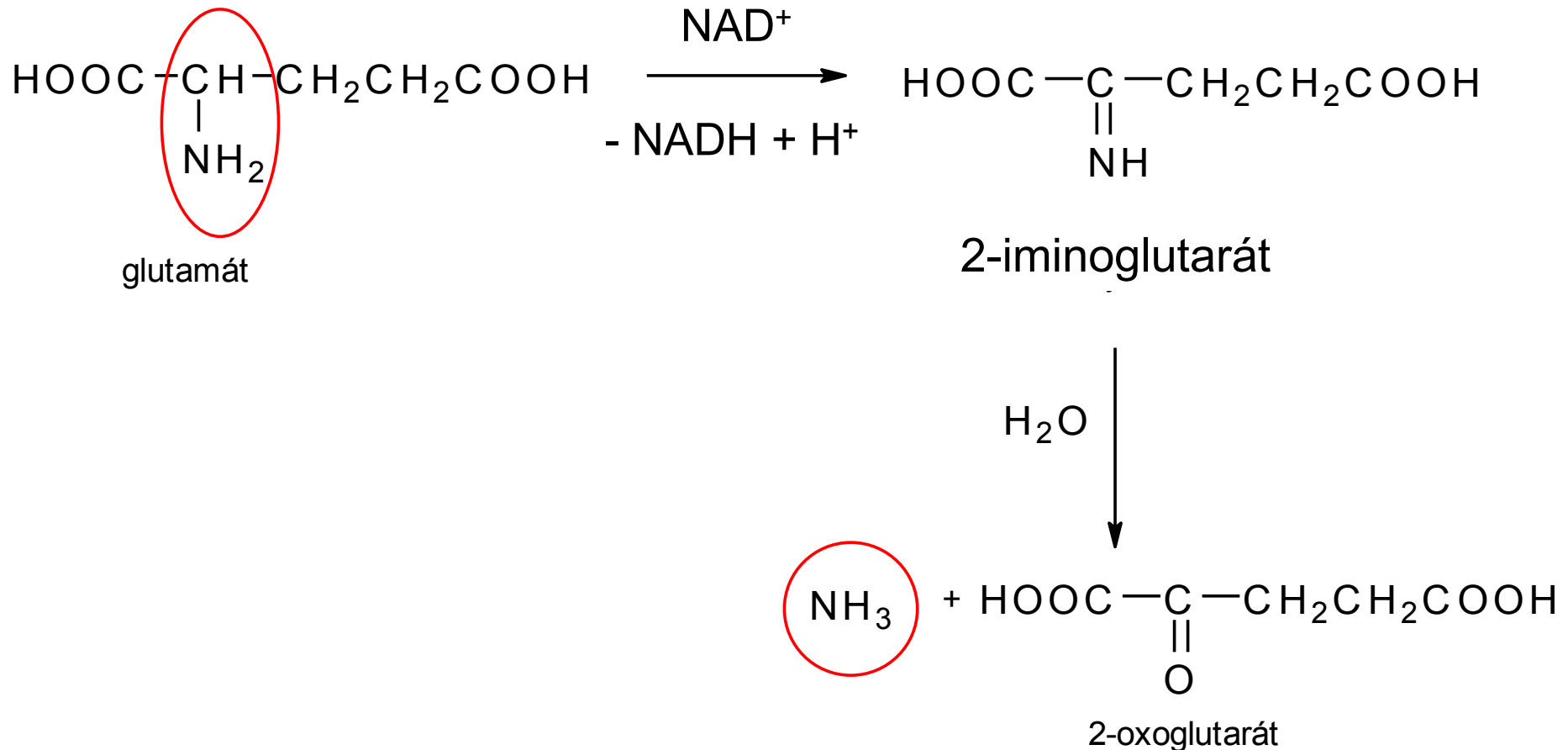
Transaminace

- 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

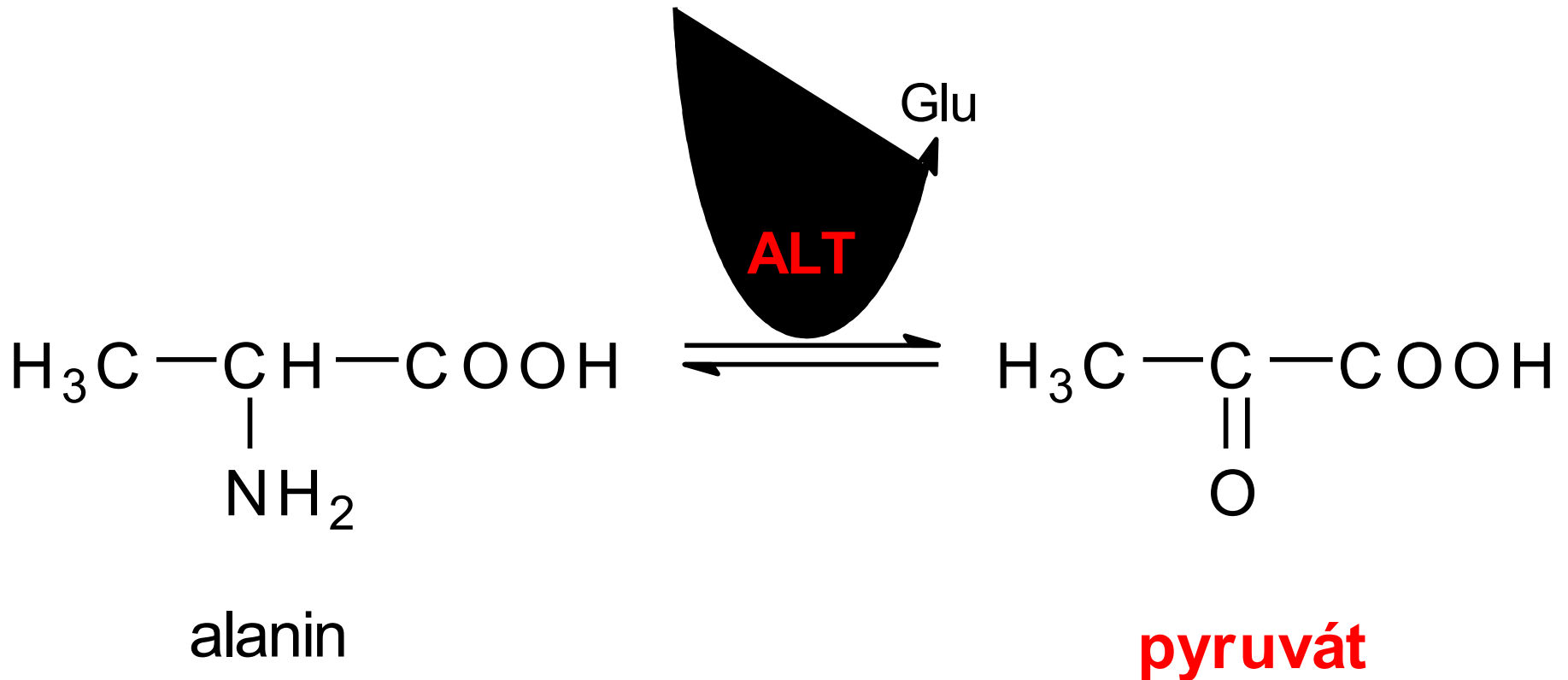


Z glutamátu se uvolní amoniak dehydrogenační deaminací



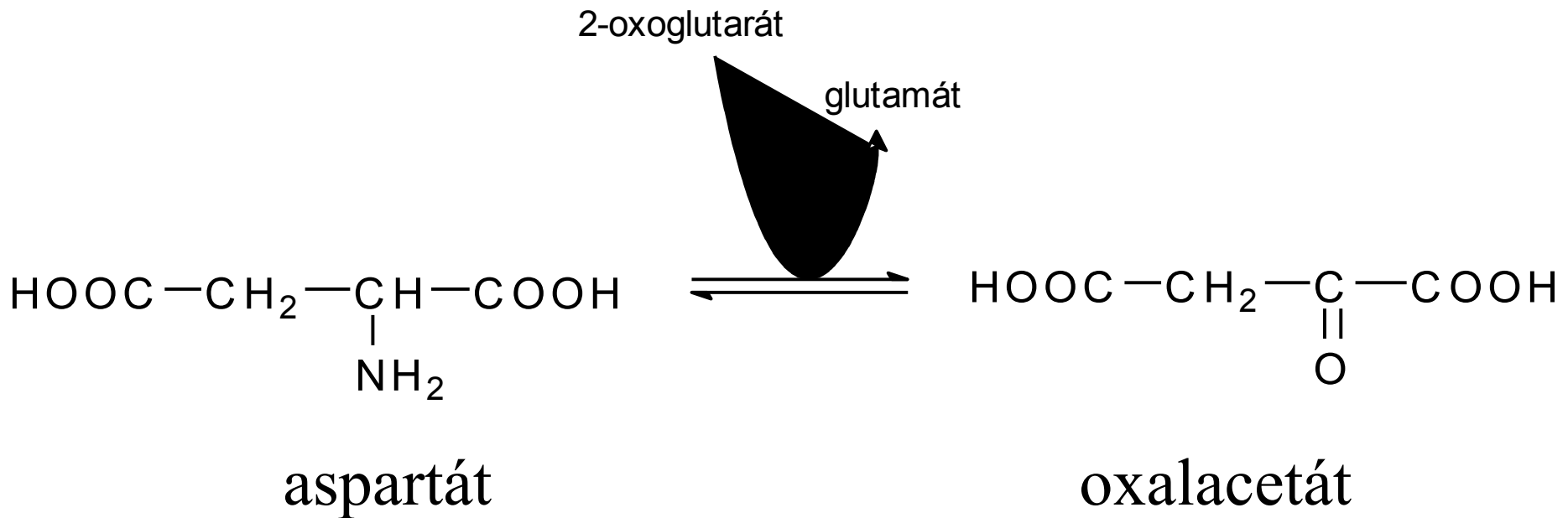
Transaminace alaninu

2-oxoglutarát



ALT = alaninaminotransferasa

Transaminace aspartátu



Pamatujte



pyruvát / laktát = redoxní pár

pyruvát / alanin = transaminace

oxalacetát / malát = redoxní pár

oxalacetát / aspartát = transaminace

Reakce citrátového cyklu

Jak se vytvoří CO_2 z acetyl-CoA?

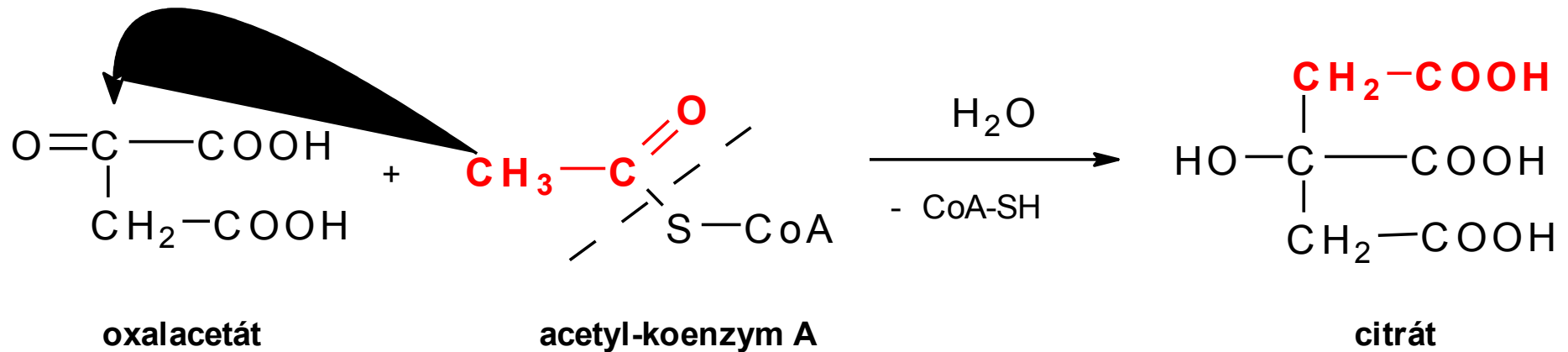
- terminální metabolická dráha aerobního metabolismu
- vstupní substrát: acetyl-CoA
- tři typy produktů:

$2 \times \text{CO}_2$ → vydychá se

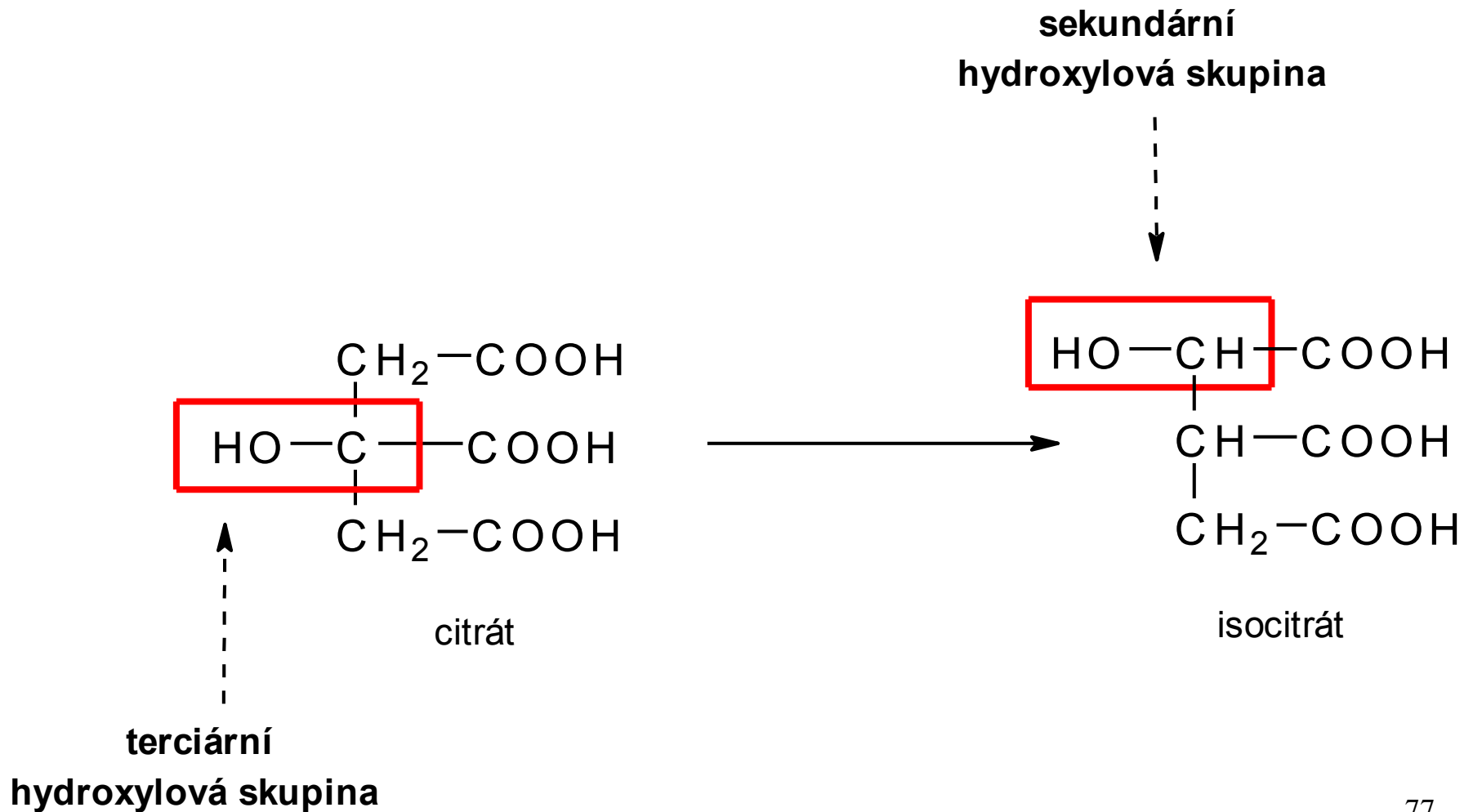
$4 \times$ redukované kofaktory → oxidovány v dýchacím řetězci

$1 \times \text{GTP}$ – substrátová fosforylace

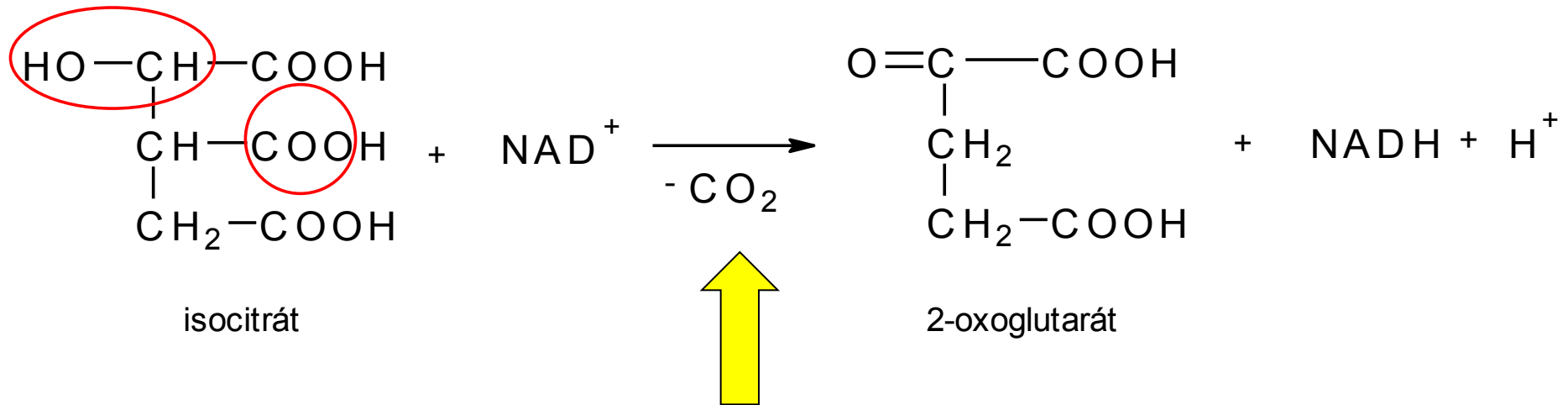
Kondenzace oxalacetátu s acetyl-CoA



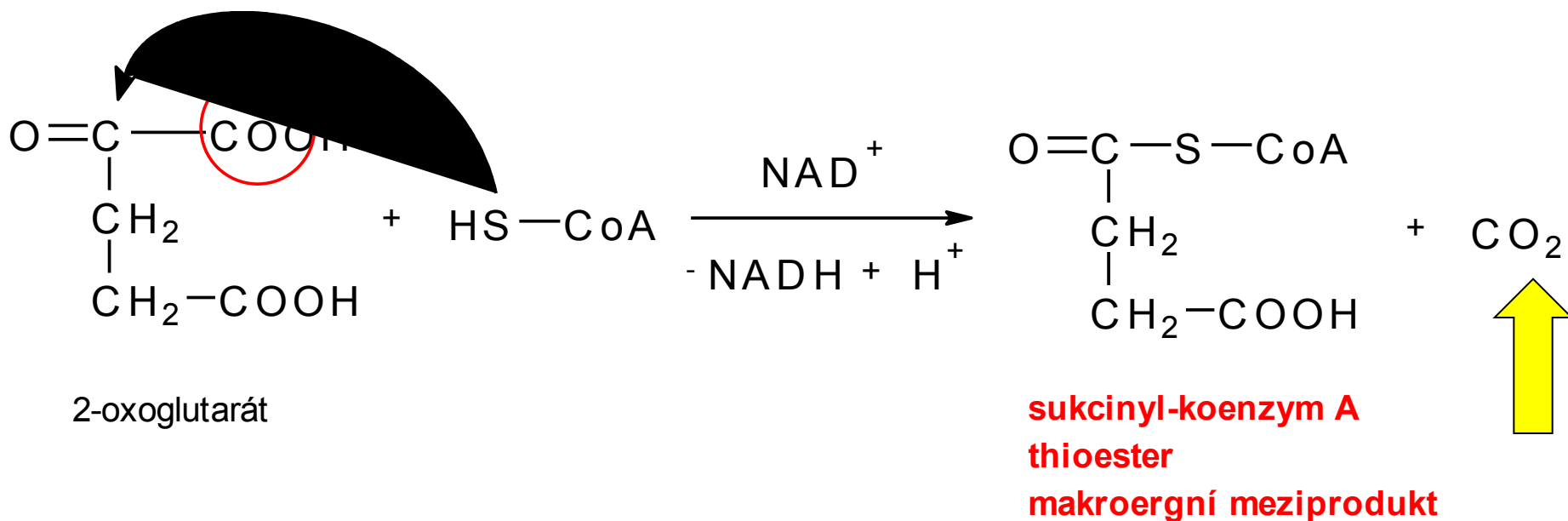
Izomerace citrátu na isocitrát



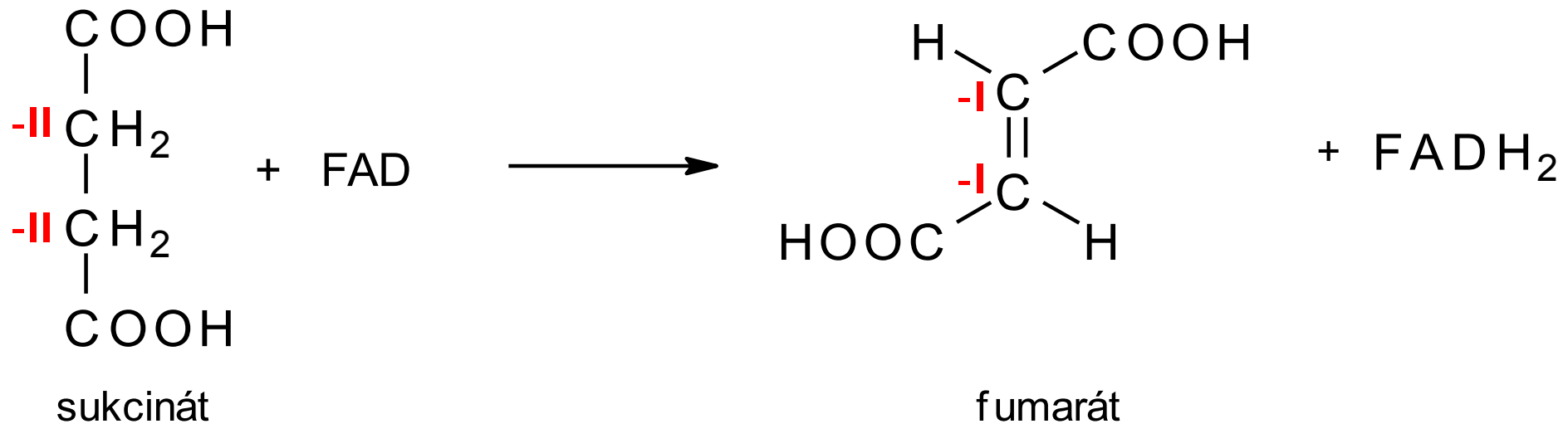
Dekarboxylace a dehydrogenace a isocitrátu



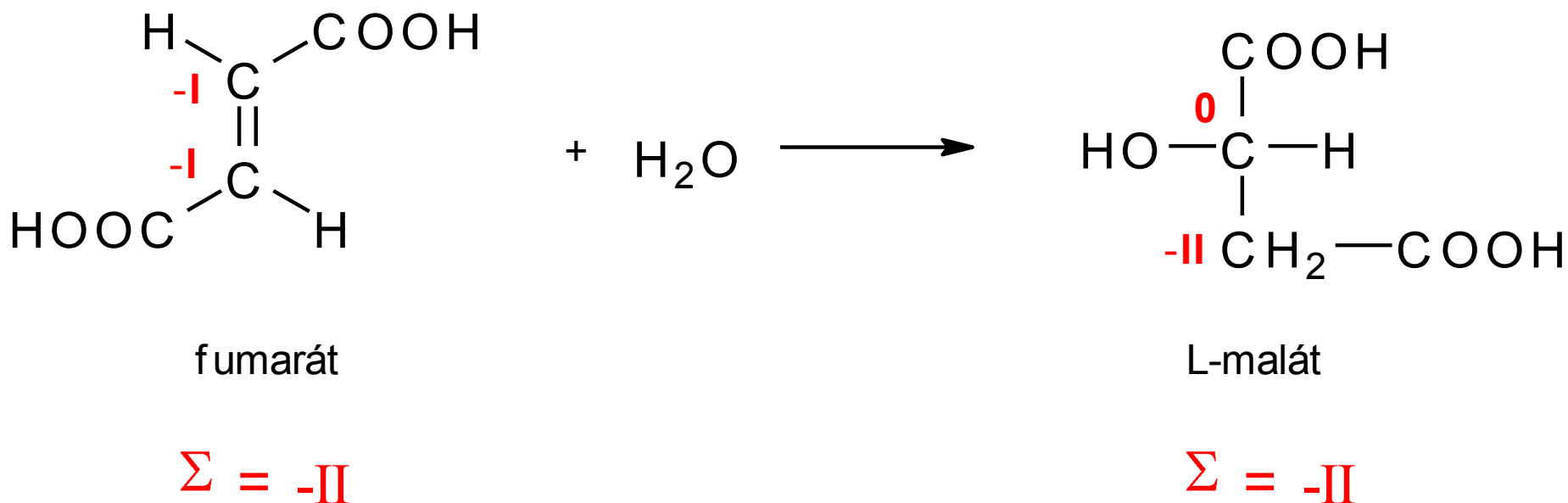
Dekarboxylace a dehydrogenace 2-oxoglutarátu



Dehydrogenace sukcinátu na fumarát

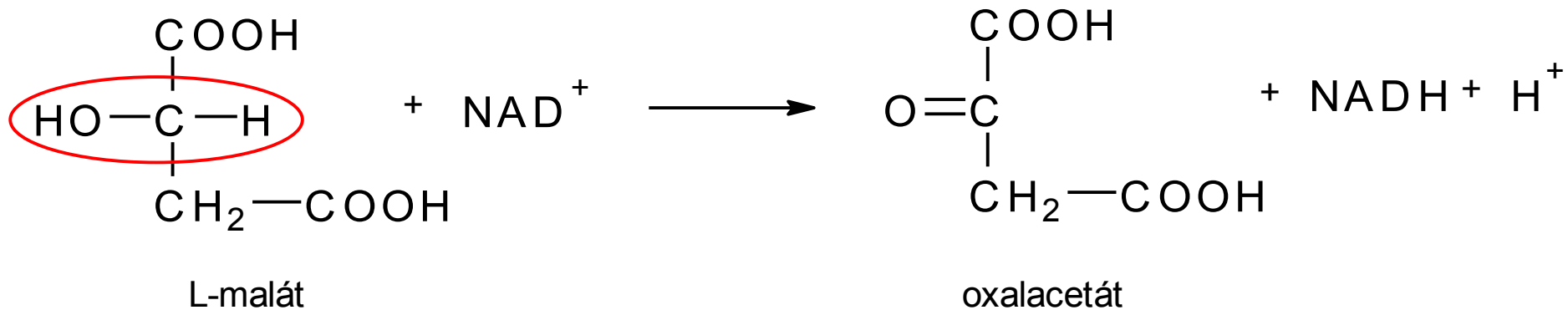


Hydratace fumarátu na L-malát



hydratace není redoxní reakce

Dehydrogenace L-malátu na oxalacetát



↓
znovu vstupuje do CC