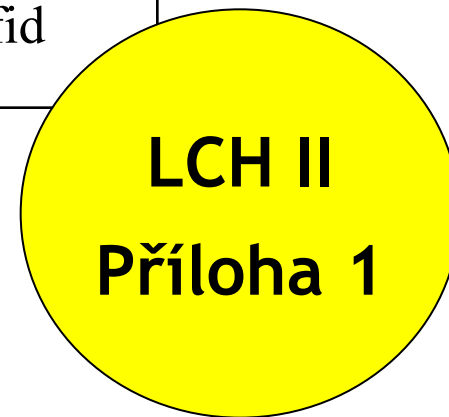


Biochemicky významné reakce

© Biochemický ústav LF MU (J.D.) 2013

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⁺.

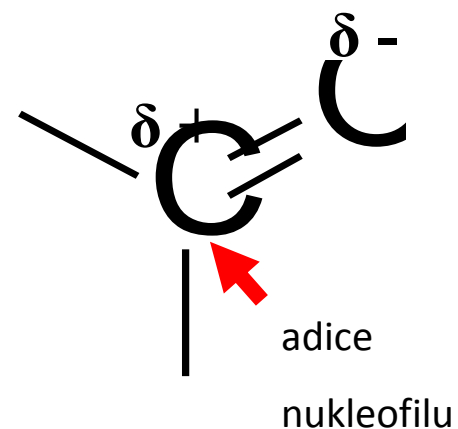
^bKondenzace při zahřátí, uvolní se voda.

^cTaké zvaný Schiffova báze.

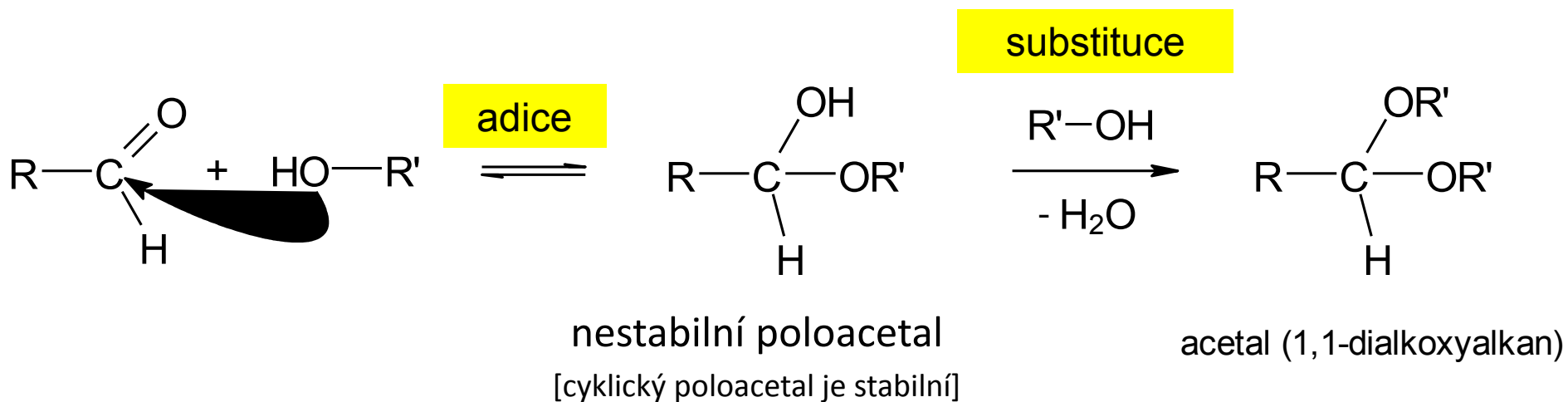
^dVzniká pouze v alkalickém prostředí.

Reakce aldehydů a ketonů

Reakce	Produkt
Oxidace	aldehyd → karboxylová kyselina keton → žádná reakce
Redukce	aldehyd → primární alkohol keton → sekundární alkohol
Adice alkoholu	hemiacetal / hemiketal
Adice aminu	aldimin / ketimin (Schiffova báze)



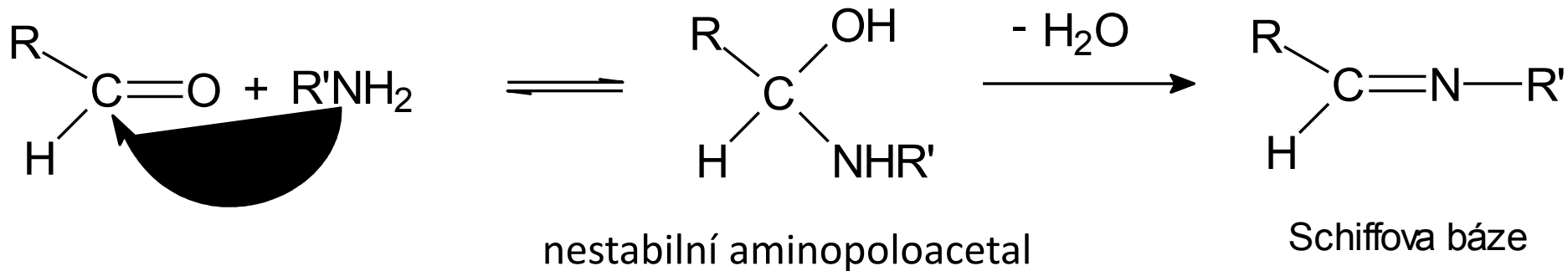
Poloacetaly a acetaly



Poloacetaly vznikají **adicí** alkoholu na karbonylovou skupinu.

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

Aldiminy (Schiffovy báze) vznikají adičně-eliminační reakcí



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

C=NH nebo C=NR je imino skupina

Příklady Schiffových bází v organismu

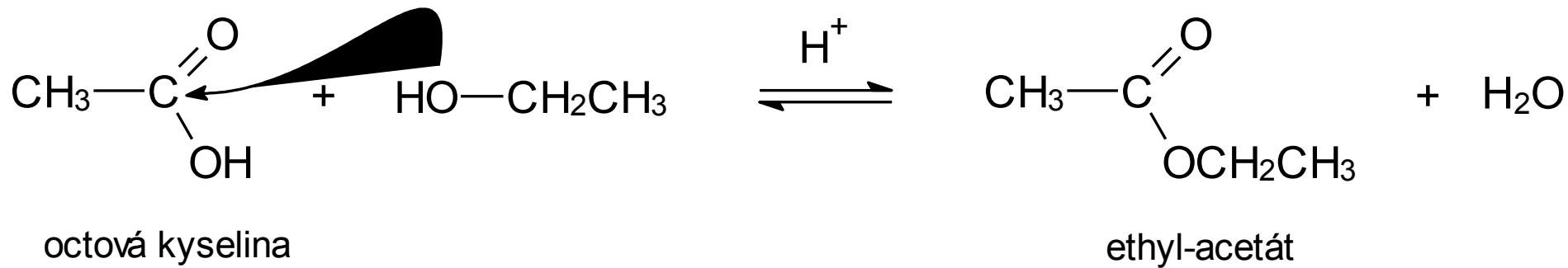
- Neenzymová glykace proteinů (LCH II, str. 40)
- Transaminace AK – meziprodukt s pyridoxalfosfátem
(viz přednáška Aminokyseliny)
- Příčné můstky v kolagenu (Lys ... alLys) (LCH II, str. 42)
- Vznik glukosaminu z fruktosa-6-P a glutaminu (Semináře, str. 45)
- Vazba retinalu na opsin (biochemie vidění)

Reakce karboxylových kyselin

Reakce	Obecný příklad
Acidobazické	$\text{R-COOH} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{R-COO}^- + \text{H}_3\text{O}^+ \text{ (disociace)}$ $\text{R-COOH} + \text{NaOH} \rightarrow \text{R-COONa} + \text{H}_2\text{O} \text{ (neutralizace)}$
Adice nukleofilu a eliminace vody*	$\text{R-COOH} + \text{R-OH} \rightleftharpoons \text{R-CO-O-R} + \text{H}_2\text{O} \text{ (ester)}$ $\text{R-COOH} + \text{R-SH} \rightleftharpoons \text{R-CO-S-R} + \text{H}_2\text{O} \text{ (thioester)}$ $\text{R-COOH} + \text{NH}_3 \rightleftharpoons \text{R-CO-NH}_2 + \text{H}_2\text{O} \text{ (amid)}$ $2 \text{R-COOH} \rightleftharpoons \text{R-CO-O-CO-R} + \text{H}_2\text{O} \text{ (anhydrid)}$

* Reverzní reakce = hydrolýza

Esterifikace je adičně-eliminální reakce



Esterifikace *in vitro* vyžaduje katalýzu silnou kyselinou.

Enzymové esterifikace *in vivo* mají odlišný mechanismus.

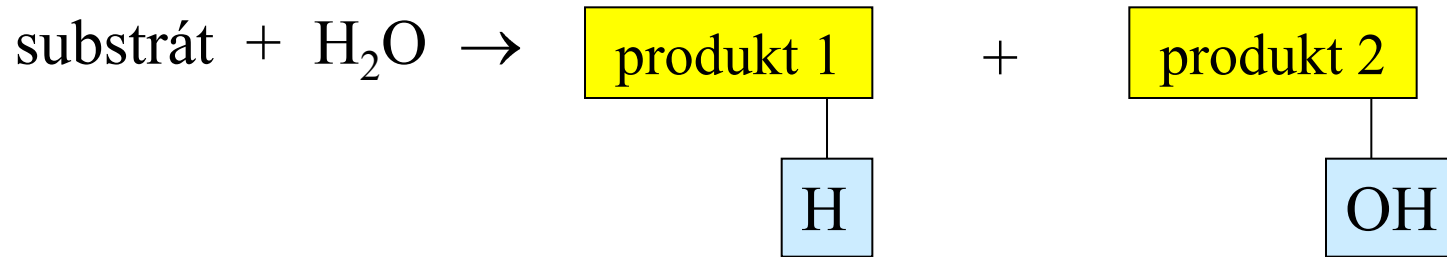
Zpětná reakce je **hydrolýza** esteru.

Esterifikace v lidském těle

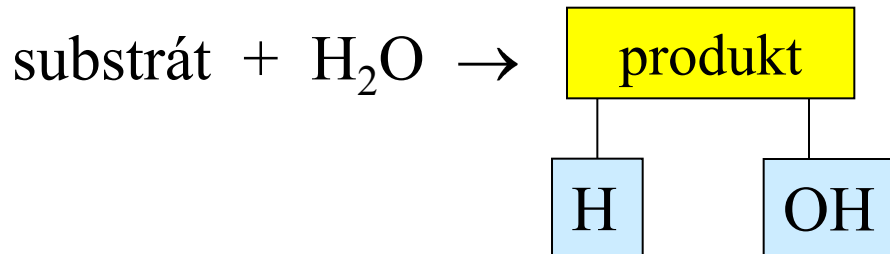
- $R\text{-CO-S-CoA} + R\text{-OH} \rightarrow R\text{-CO-O-R} + \text{CoA-SH}$
- enzymová reakce
- acyltransferasa – přenáší acyl z acyl-CoA na substrát
- příklady esterů:
 - lipidy (triacylglyceroly)
 - acetylcholin (signální molekula)

Rozlišujte: hydrolýza hydratace

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



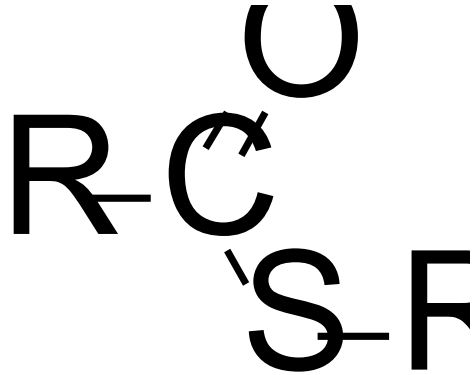
Hydratace = adice vody (na nenasycené substráty)



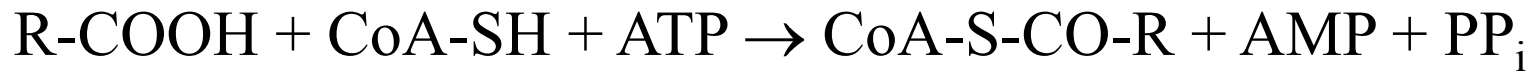
Konkrétní příklady

Hydrolýza	Hydratace
acetylcholin + H ₂ O → cholin + octová kys.	fumarát + H ₂ O → malát
glutamin + H ₂ O → glutamát + NH ₃	fosfoenolpyruvát + H ₂ O → 2-P-glycerát
sacharosa + H ₂ O → glukosa + fruktosa	CO ₂ + H ₂ O → kyselina uhličitá
ATP + H ₂ O → ADP + P _i + energie	R-CH=CH-CO-S-CoA + H ₂ O → R-CH(OH)-CH ₂ -CO-S-CoA

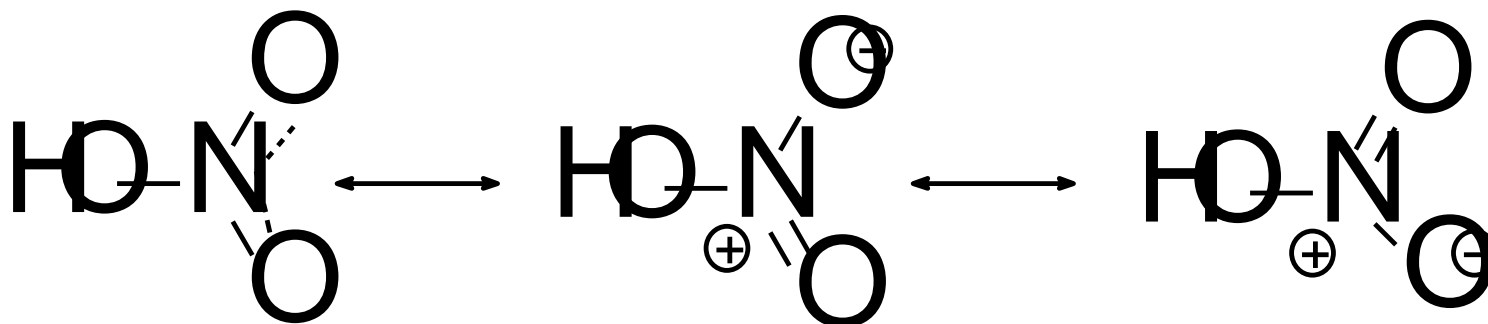
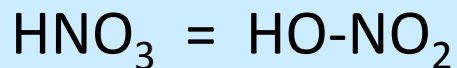
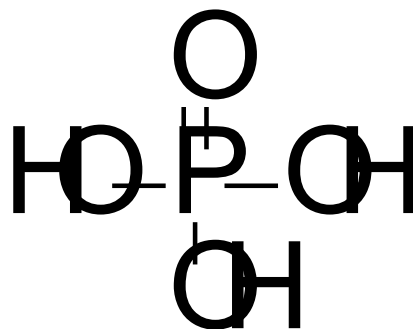
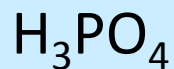
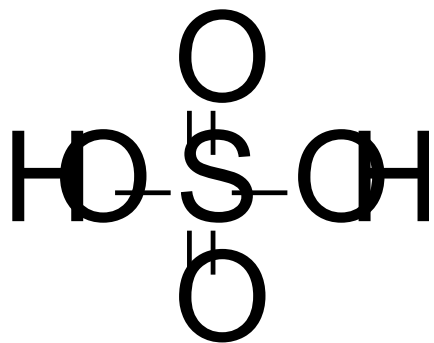
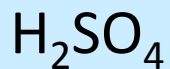
Thioestery jsou biochemicky významné



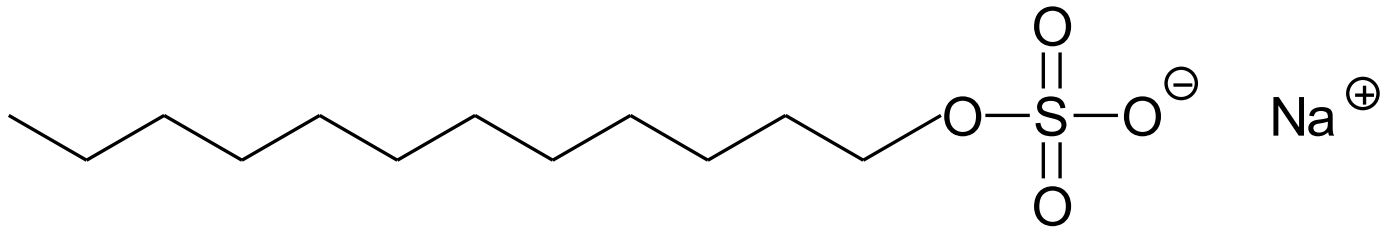
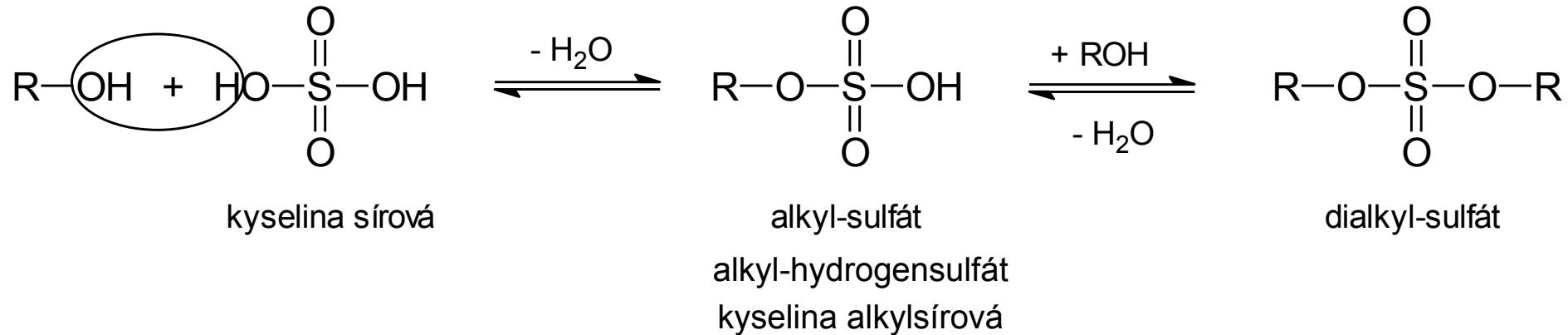
aktivace kyselin na acyl-koenzym A:



Učebnicové struktury anorganických kyselin

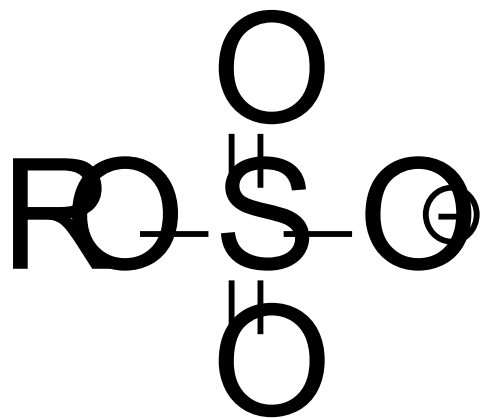


Estery kyseliny sírové



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

Srovnejte: alkyl-sulfát × alkansulfonát

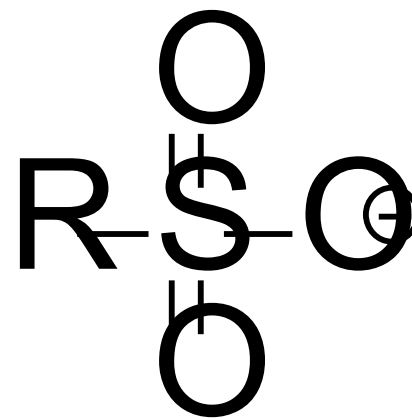
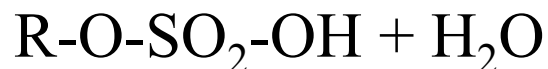


alkyl-sulfát

vazba C-O-S

čtyři atomy O

vzniká **esterifikací**

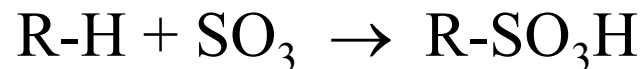


alkansulfonát

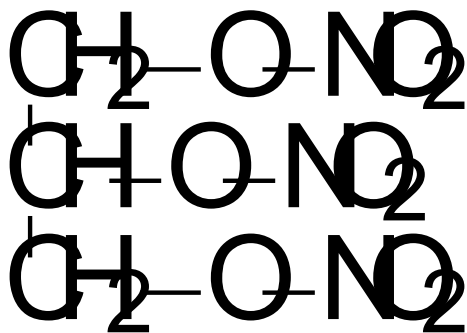
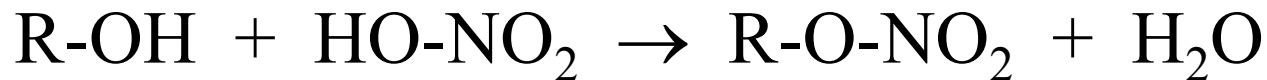
vazba C-S

tři atomy O

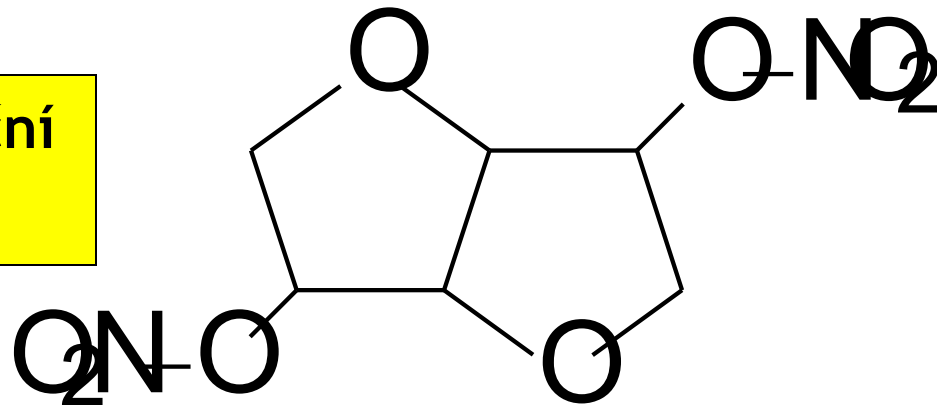
vzniká **sulfonací**



Estery kyseliny dusičné = alkylnitráty



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

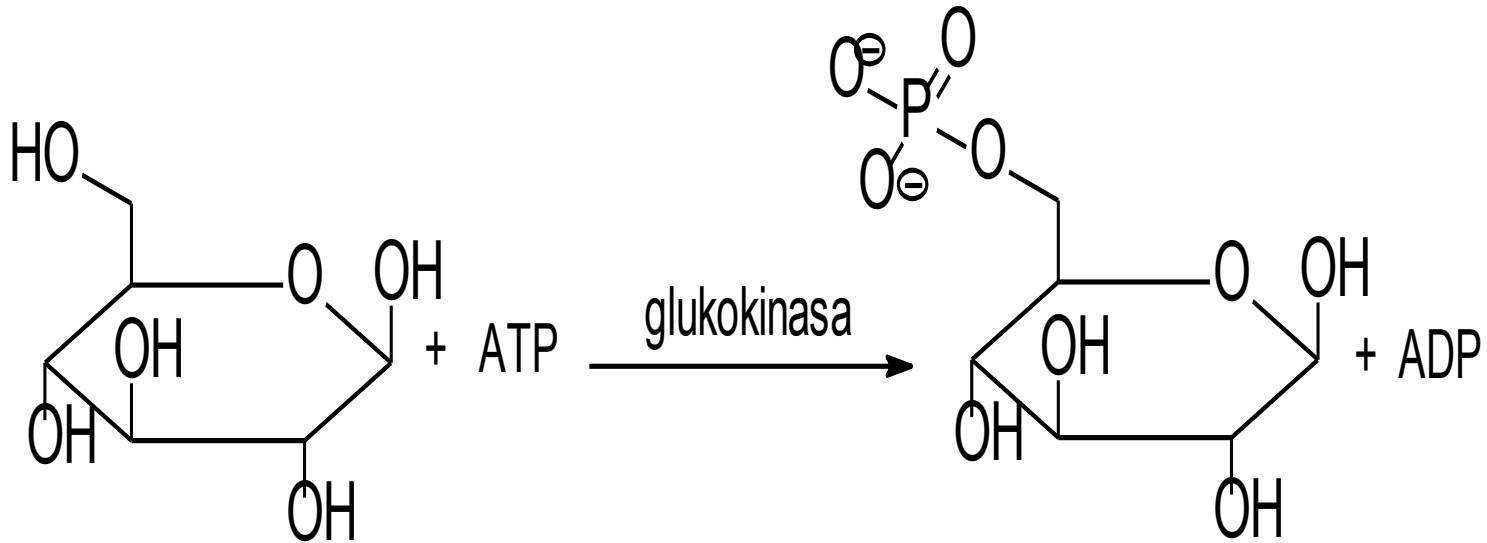
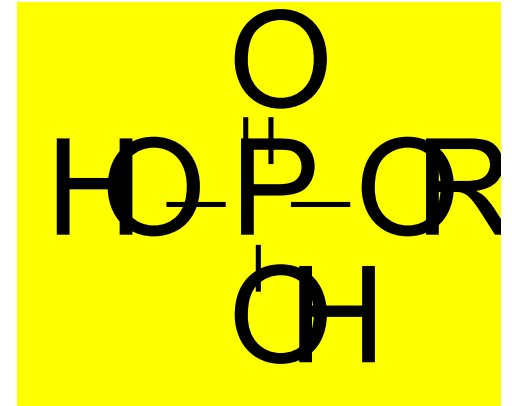
Rozlišujte

alkyl-nitrát (ester) $R-O-NO_2$

vs.

nitroalkan $R-NO_2$

Monoestery kyseliny fosforečné vznikají fosforylací



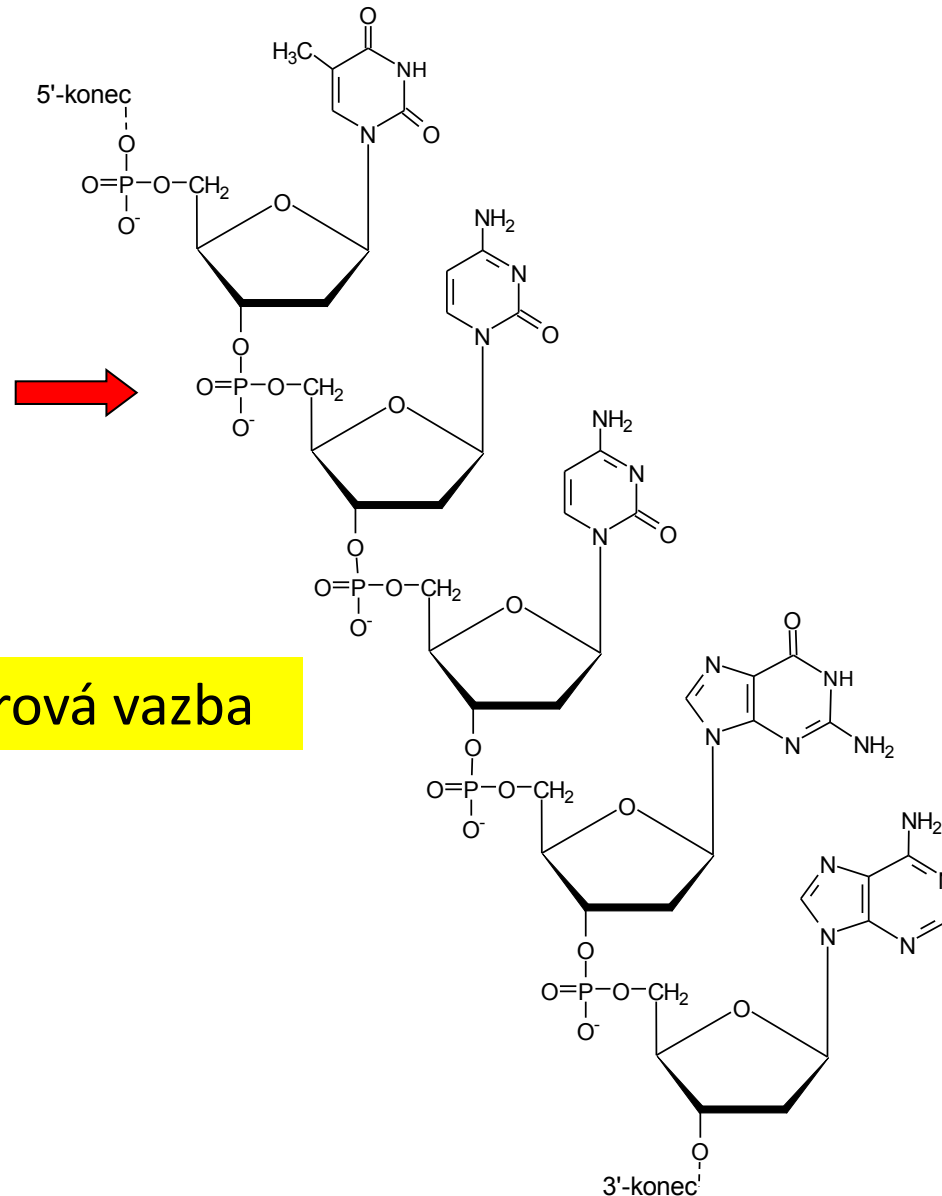
glukosa

neutrální molekula

glukosa-6-fosfát

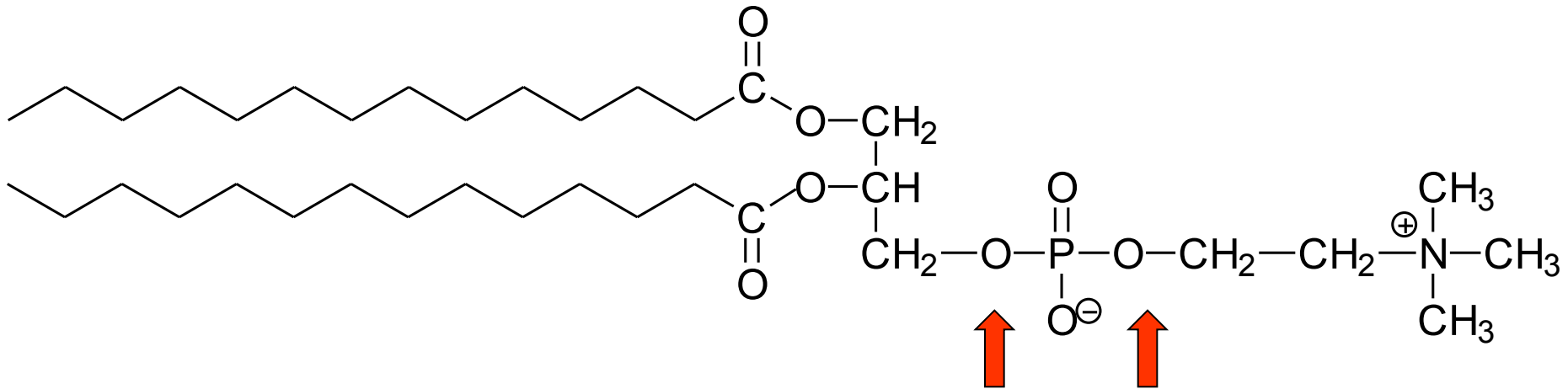
anion

Diestery kyseliny fosforečné jsou spojovacími elementy v nukleových kyselinách

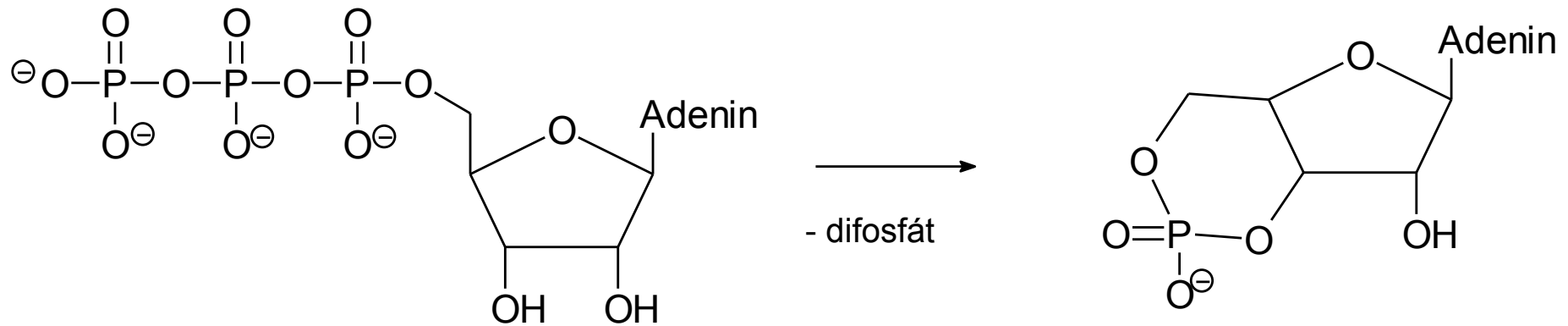


3',5'-fosfodiesterová vazba

Diestery kyseliny fosforečné jsou spojovacími elementy ve fosfolipidech

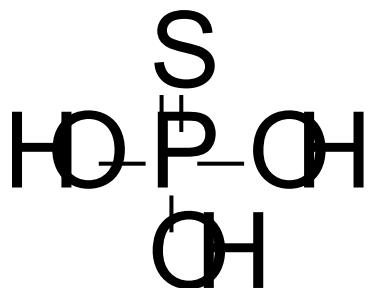


cAMP je cyklický diester kys. fosforečné

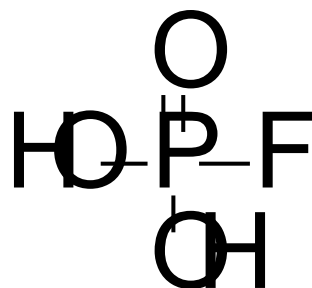


cAMP = cyclic 3',5'-adenosine monopphosphate

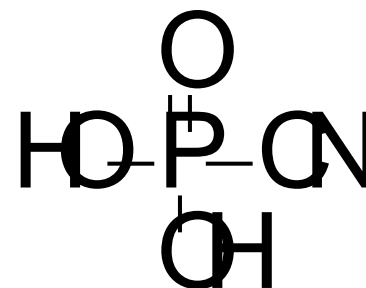
Organofosfáty jsou toxické syntetické sloučeniny



kys. thiofosforečná



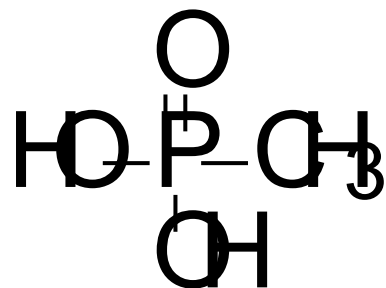
kys. fluorofosforečná



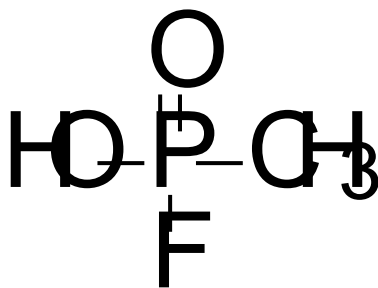
kys. kyanofosforečná



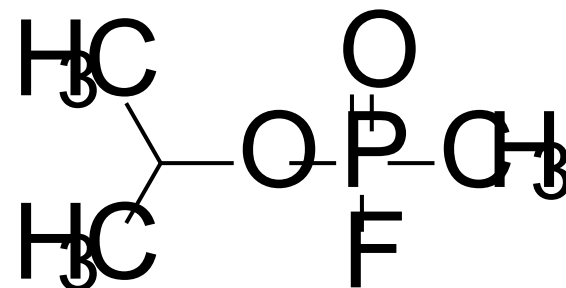
Srovnejte: kys. sulfonová (C-S) × fosfonová (C-P)



kys. methylfosfonová

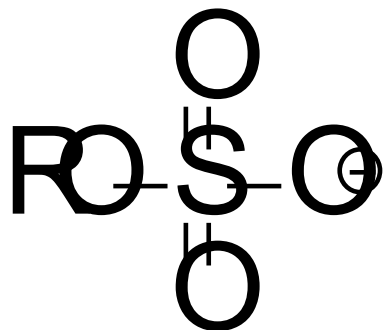


kys. methylfluorofosfonová

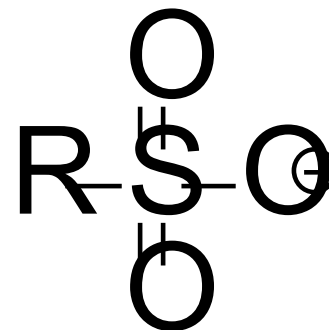


sarin

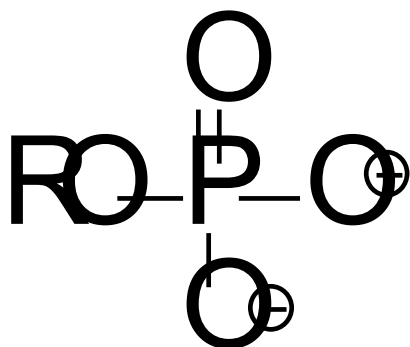
Srovnejte dvojice a počty atomů kyslíku



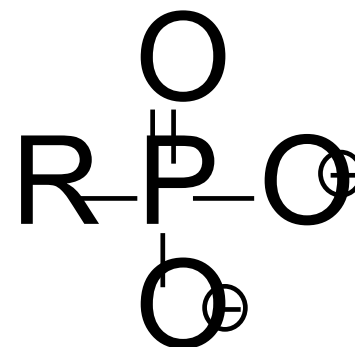
alkyl-sulfát



alkansulfonát

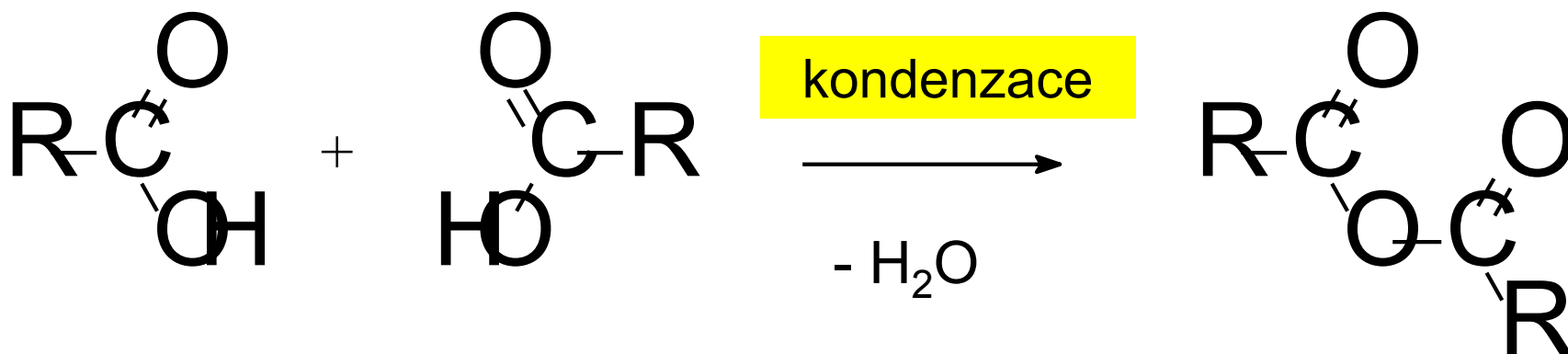


alkyl-fosfát

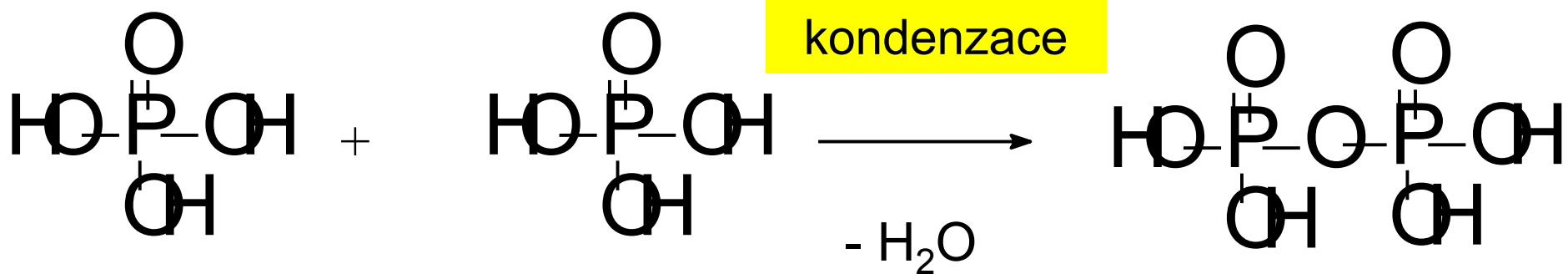


alkanfosfonát

Anhydrid karboxylové kyseliny vzniká eliminací vody ze dvou molekul kyseliny



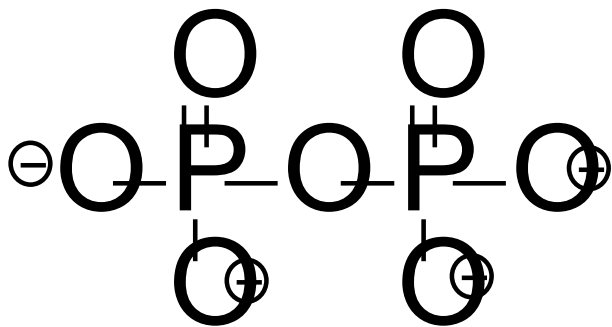
Anhydrid kyseliny fosforečné je kyselina difosforečná (difosfát)*



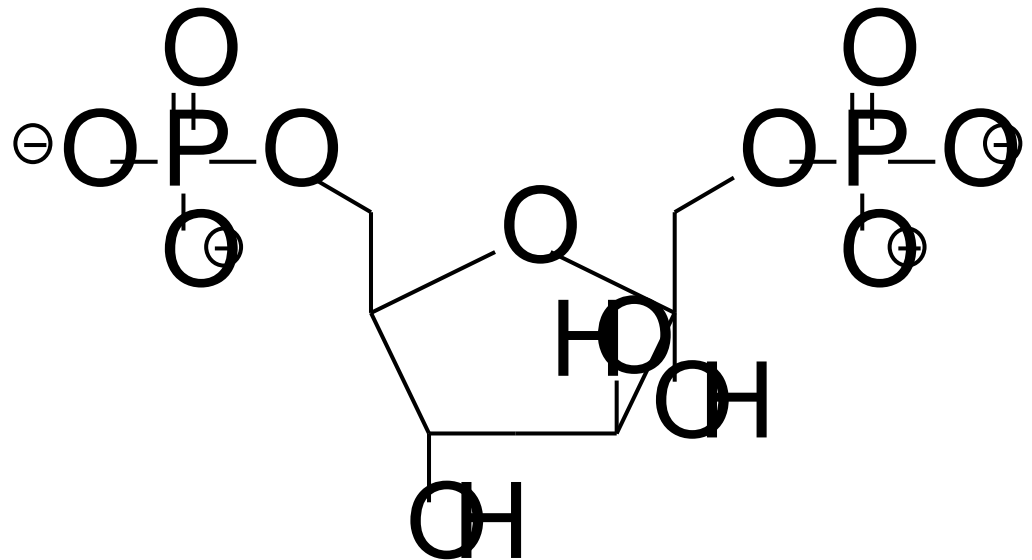
Vyskytuje se ve struktuře ATP, ADP, NAD⁺, FAD ad.

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

Srovnejte: difosfát × bisfosfát

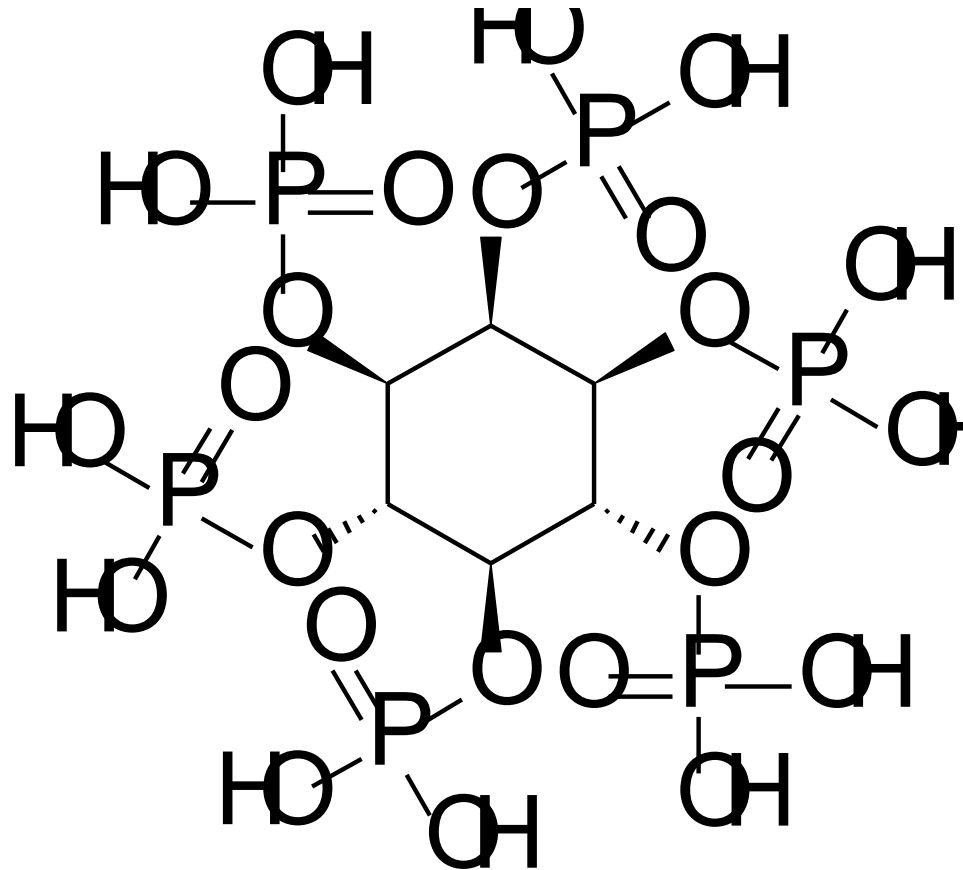


difosfát
(anhydrid)

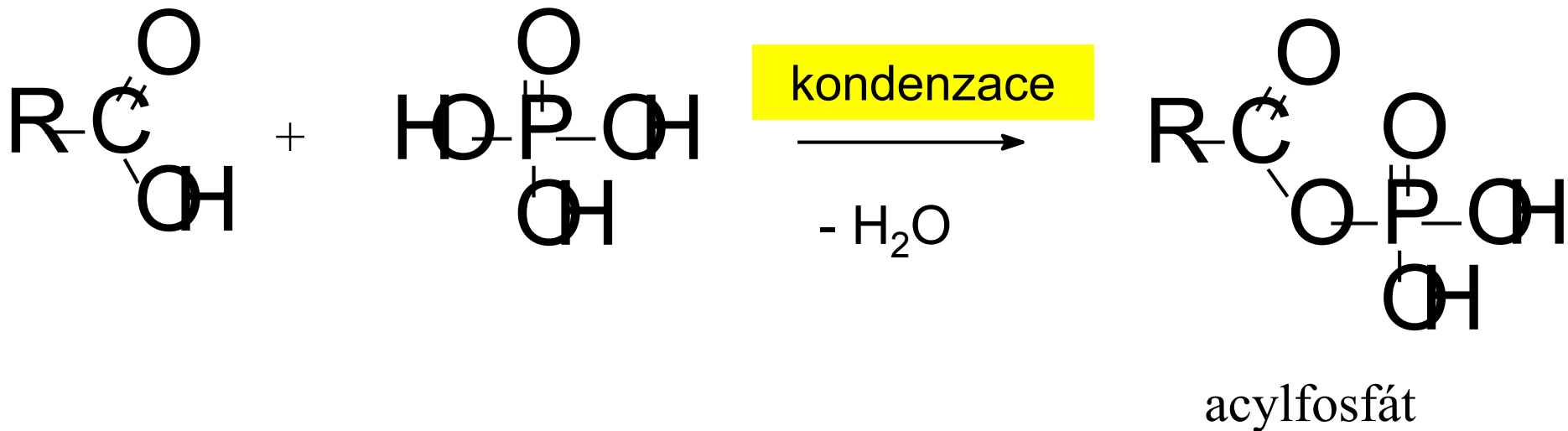


fruktosa-1,6-bisfosfát
(dvojnásobný ester)

Hexakisfosfát inositolu je kyselina fytová (fytát)



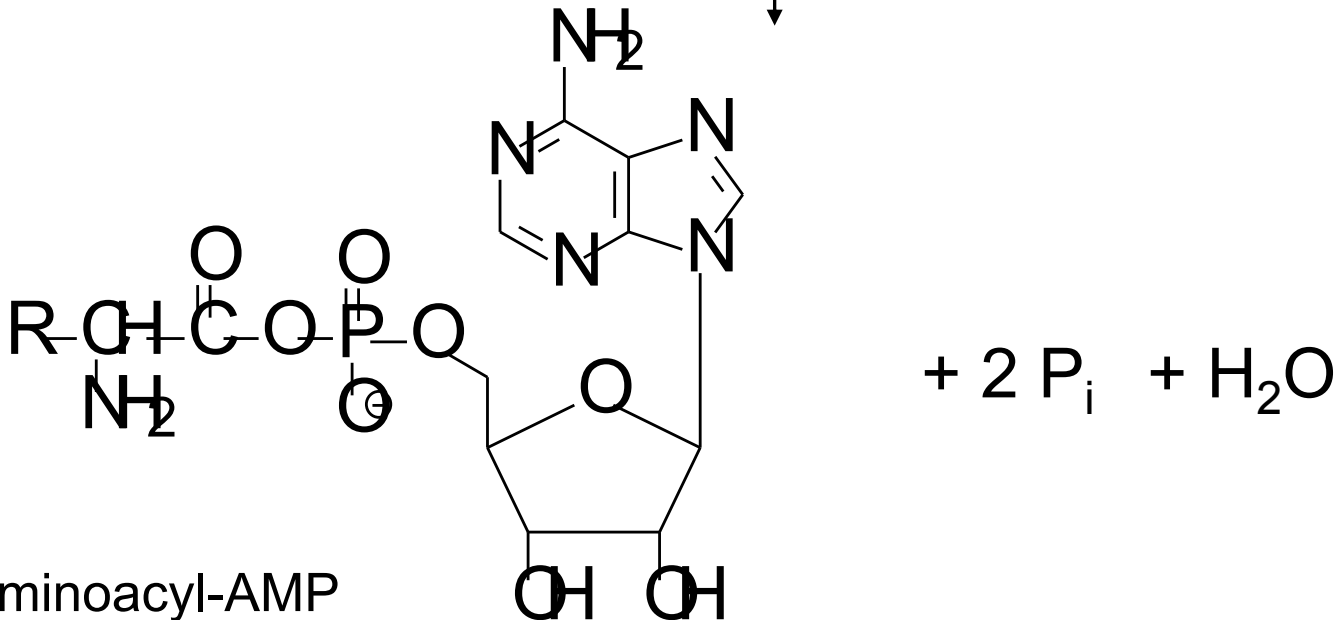
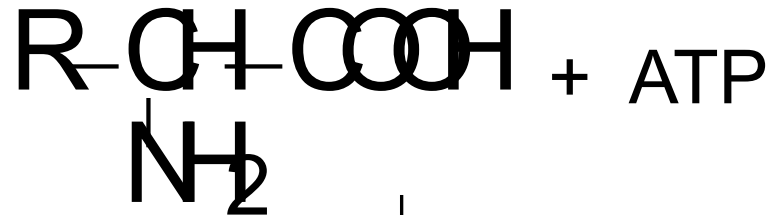
Smíšený anhydrid kys. karboxylové a kys. fosforečné se nazývá acylfosfát



Acylfosfáty jsou makroergní sloučeniny (viz přednáška Bioenergetika)

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

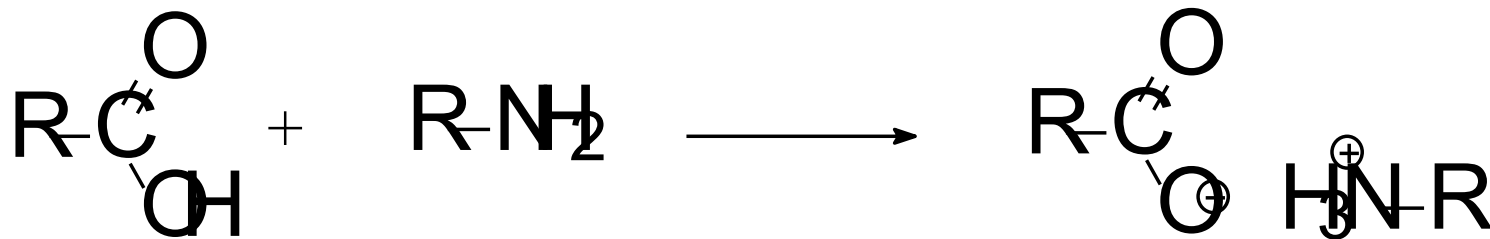
Aktivace aminokyseliny reakcí s ATP poskytné smíšený anhydrid (při syntéze proteinů)



aminoacyl-AMP

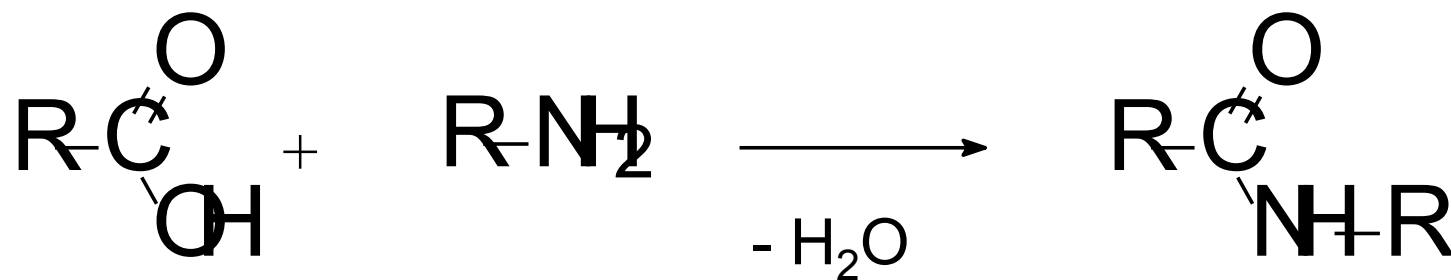
Amin a kyselina mohou reagovat dvojím způsobem

Při lab. teplotě - acidobazická reakce



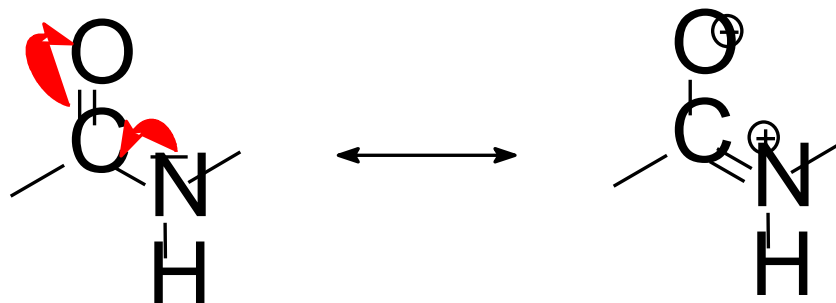
amonná sůl
(alkylamonium karboxylát)

Při zahřívání - kondenzace



N-alkylamid

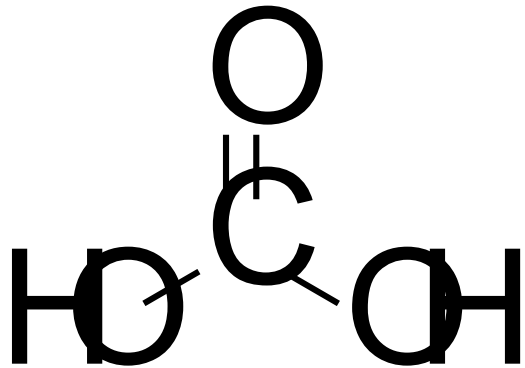
Amidy jsou polární neelektrolyty



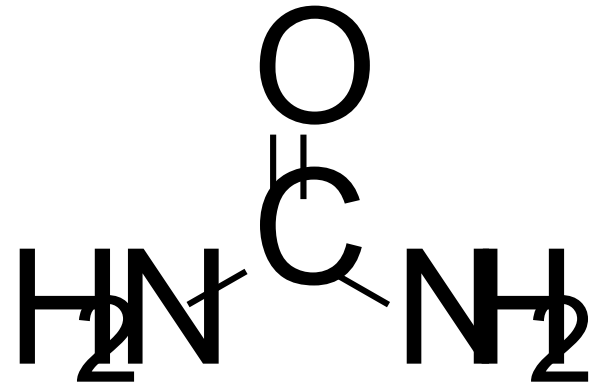
Volný el. pár na dusíku je v konjugaci s dvojnou vazbou

Charakteristika	Aminy	Amidy
Obecný vzorec	R-NH ₂	R-CO-NH ₂
Elektronový pár na N	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

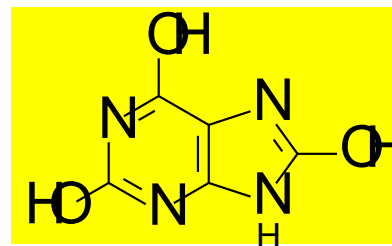
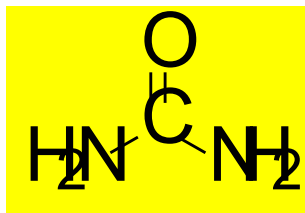


kys. uhličitá



močovina

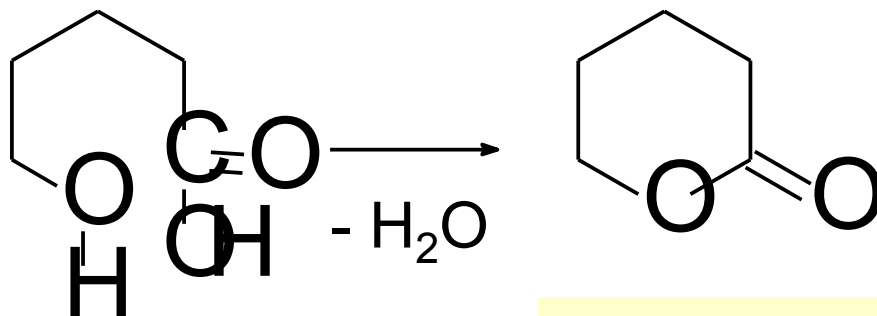
Srovnejte



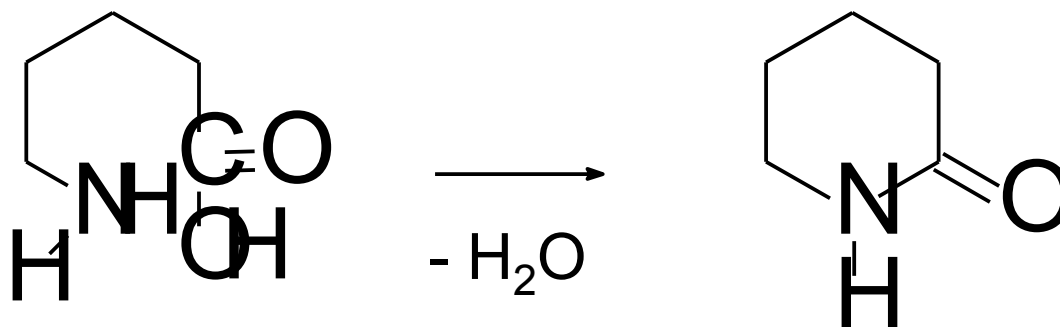
Charakteristika	Močovina	Močová kyselina
Chemický název	diamid k. uhličitě	2,6,8-trihydroxypurin
Latinský název	urea	acidum uricum
Chování ve vodě	neelektrolyt	slabá dvojsytná kyselina
Rozpustnost ve vodě	výborná	špatná*
Vodný roztok je	neutrální	slabě kyselý
Redukční vlastnosti	ne	ano \Rightarrow antioxidant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

*Závisí na pH, při kyselém pH krystaluje z roztoku

Lakton *versus* Laktam



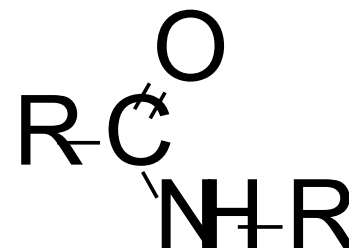
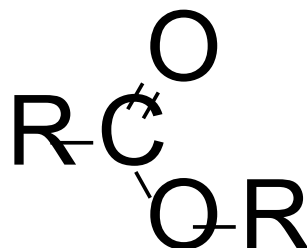
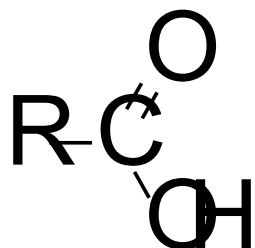
lakton je cyklický ester



laktam je cyklický amid

**LCH II
Příloha 2**

Srovnejte vlastnosti (R = nižší alkyl)



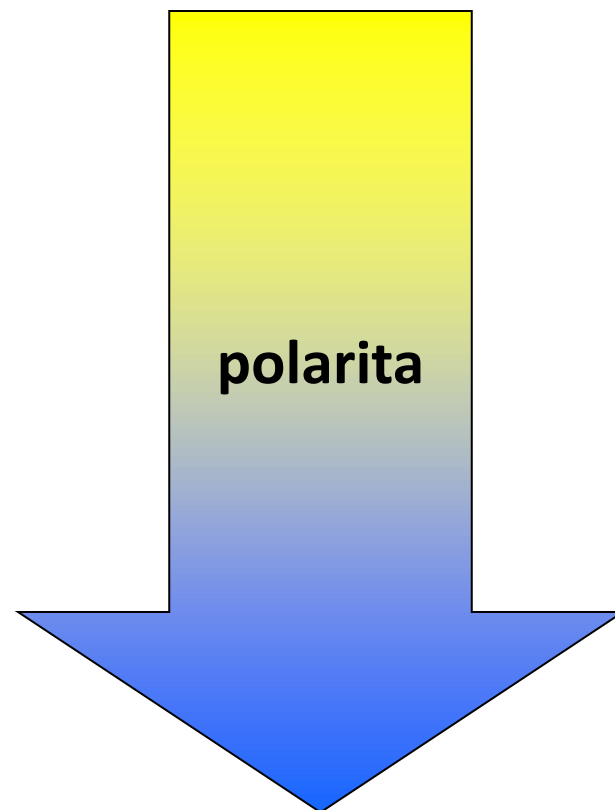
Karboxylová kys.	Ester	Amid
slabý elektrolyt	neelektrolyt	neelektrolyt
polární	nepolární	polární
rozpustná v H ₂ O	nerozpustný v H ₂ O	rozpustný v H ₂ O

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

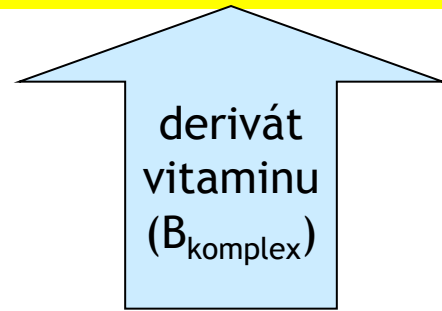
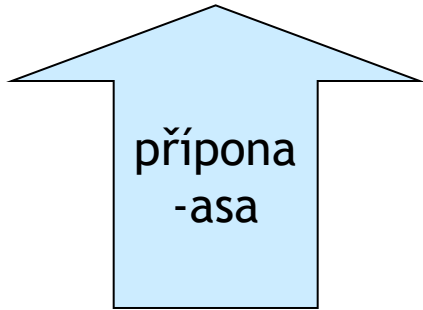


Dehydrogenace v enzymových reakcích

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

Enzymové dehydrogenace vyžadují spolupráci tří složek

enzym + substrát + kofaktor



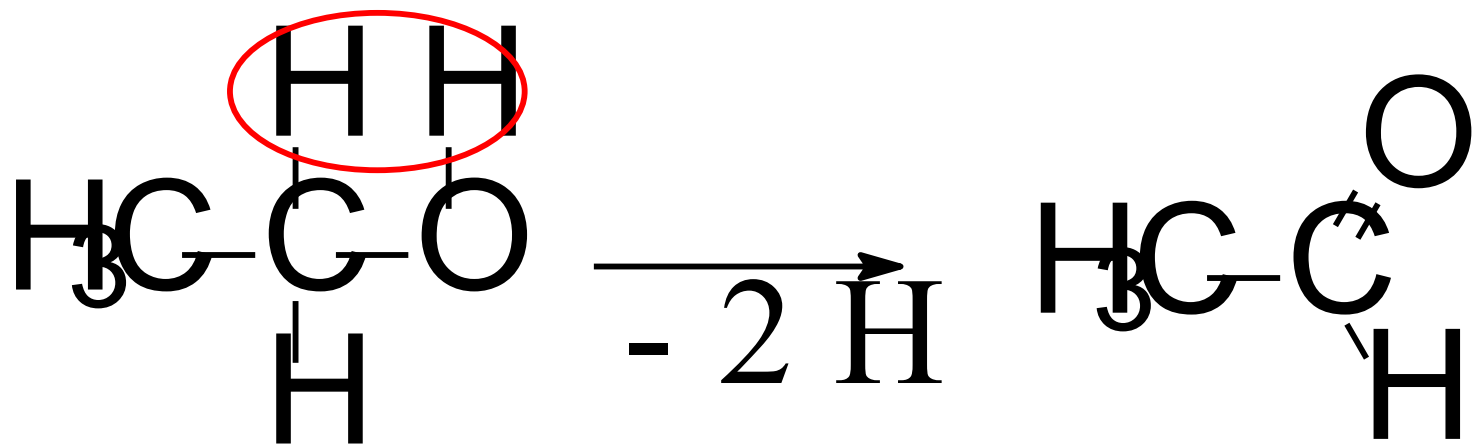
redoxní pár 1



redoxní pár 2

Dehydrogenace ethanolu

(zjednodušené schéma)



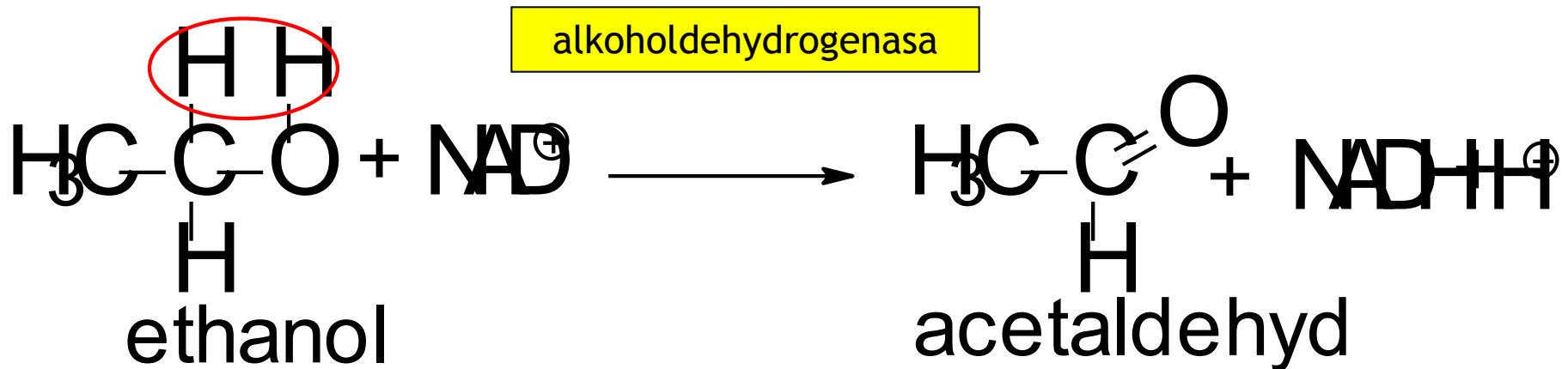
ethanol

acetalde

POZOR: toto není reakce, pouze jeden redoxní pár.

Dehydrogenace ethanolu

(úplná reakce s kofaktorem)

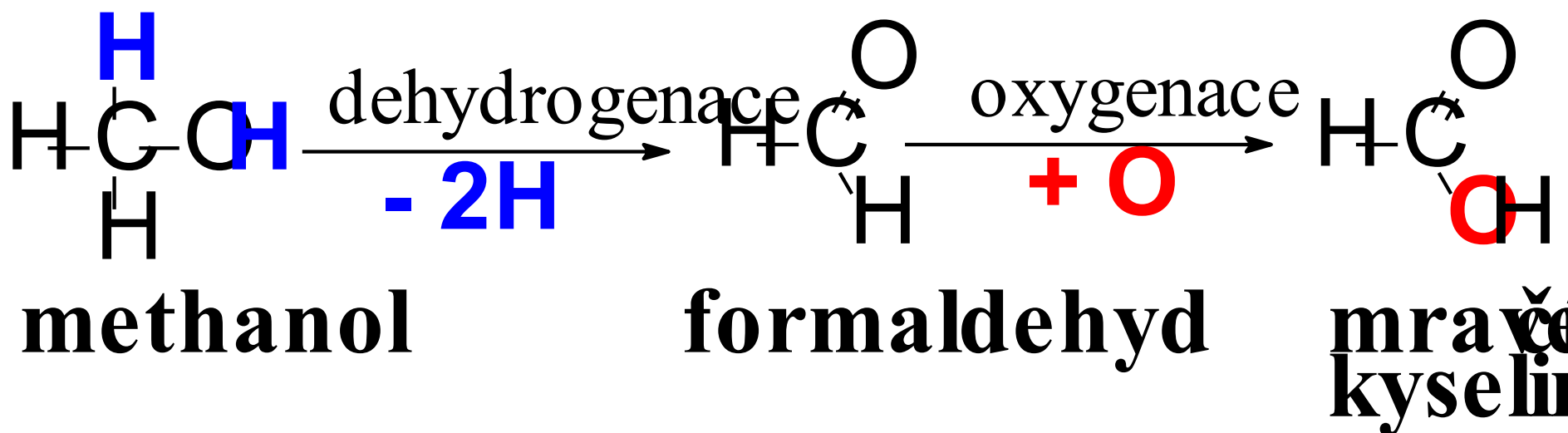


NAD^+ = nikotinamid adenin dinukleotid

Toto je reakce = kombinace dvou redoxních párů.

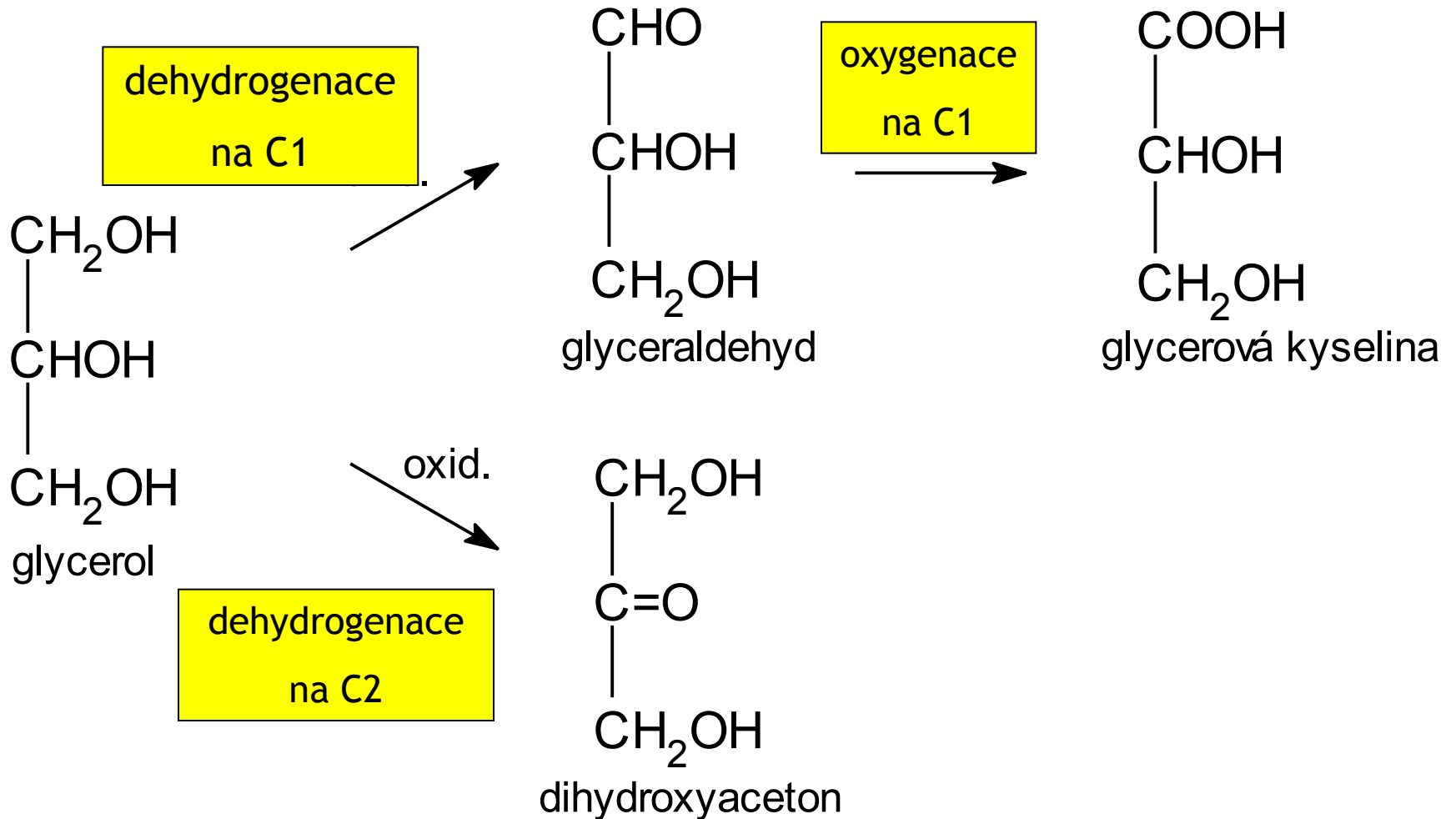
Postupná oxidace methanolu

(zjednodušené schéma)



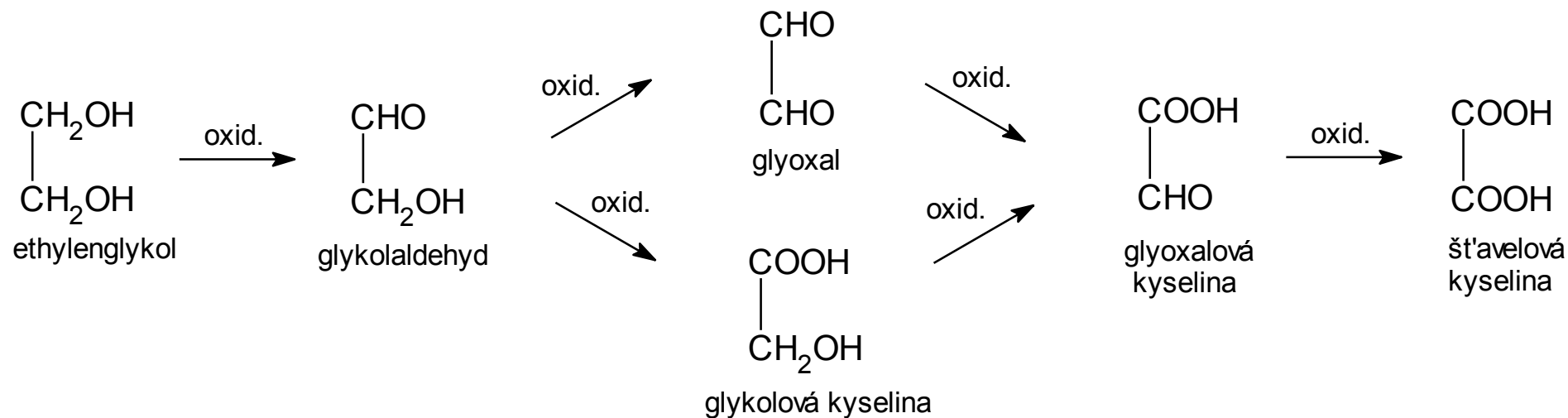
Jak prokázat methanol v přítomnosti ethanolu?

Dvě cesty oxidace glycerolu



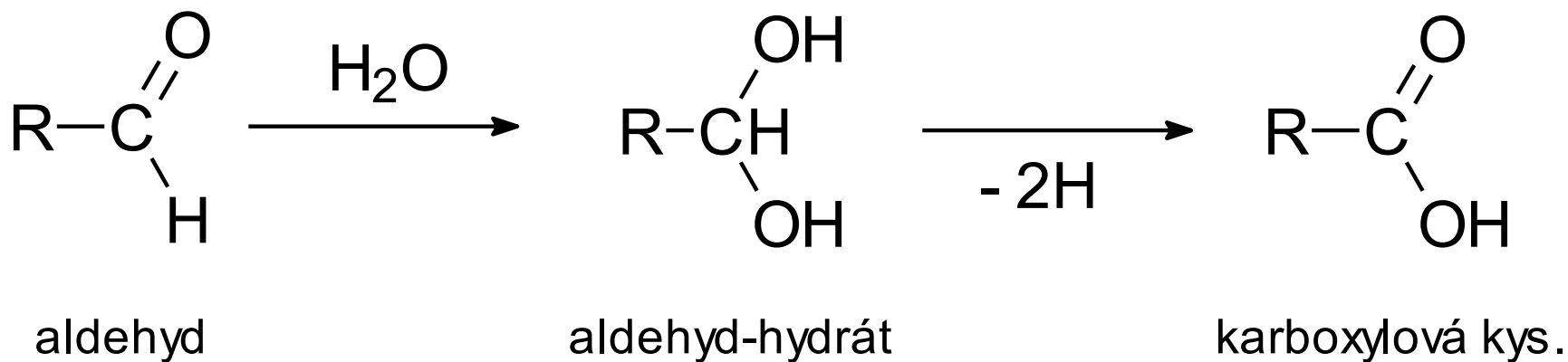
Postupná oxidace ethylenglykolu

(viz LCH II, kap. 6)



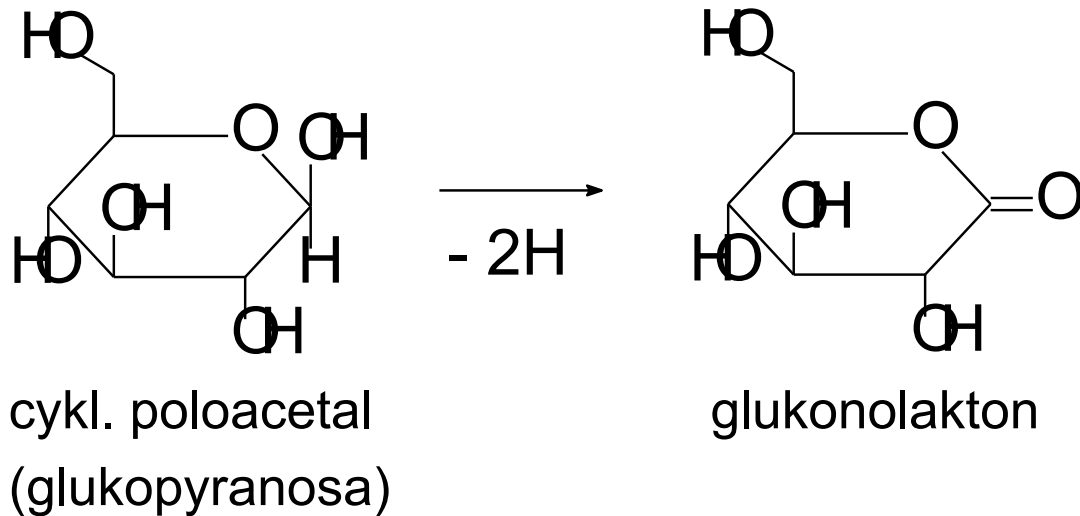
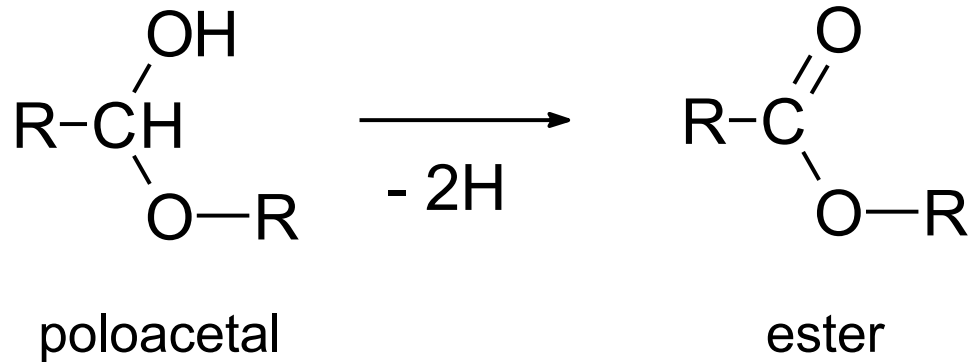
Otrava ethylenglykolem může mít fatální průběh

Dehydrogenace aldehyd-hydrátu

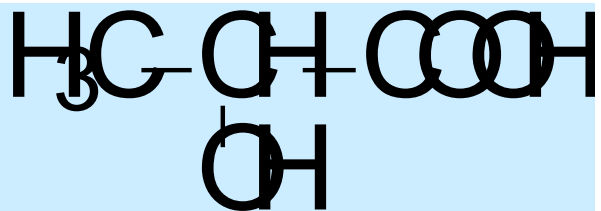


nestabilní sloučenina

Dehydrogenace poloacetalu



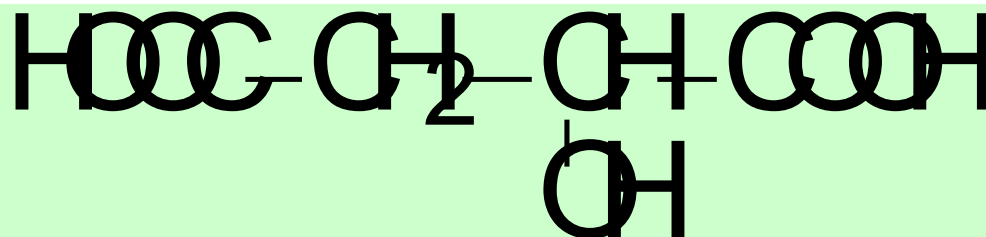
Hydroxykyseliny jako substráty dehydrogenace



mléčná kyselina

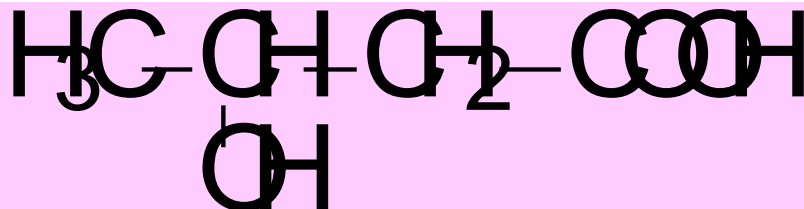
(2-hydroxypropanová)

acidum lacticum \Rightarrow laktát



jablečná kyselina (hydroxybutandiová)

acidum malicum \Rightarrow malát

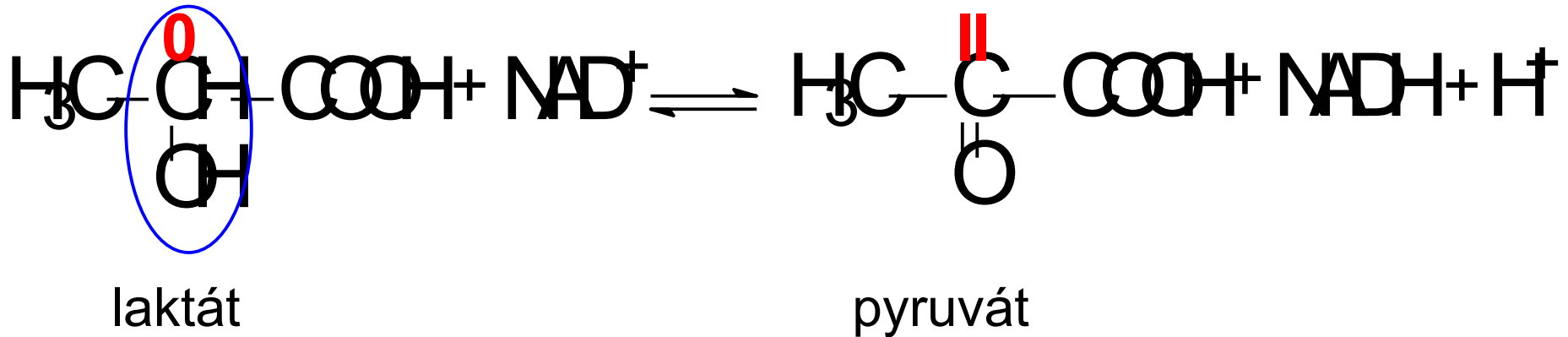


β -hydroxymásečná kyselina

(3-hydroxybutanová)

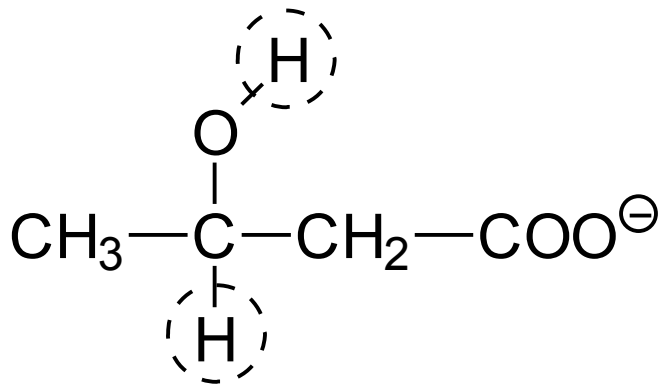
β -hydroxybutyrát

Dehydrogenace kys. mléčné (laktátu)

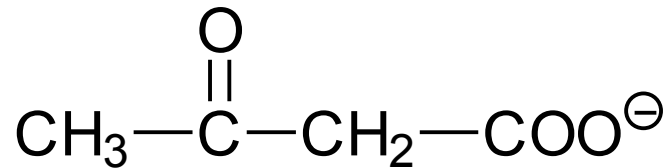
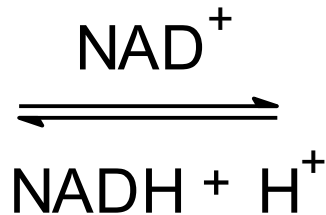


metabolické využití laktátu:
glukoneogeneze v játrech

Další příklady dehydrogenací

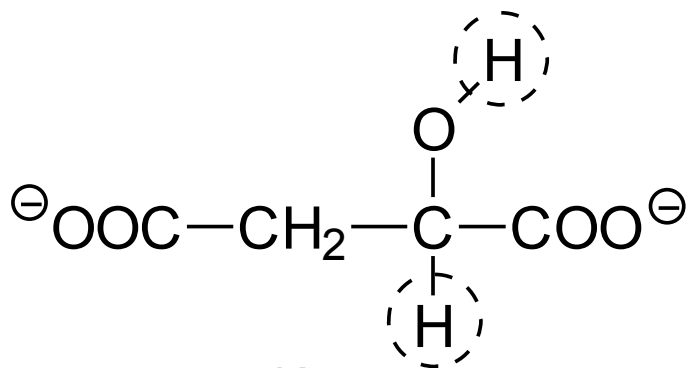


β-hydroxybutyrát

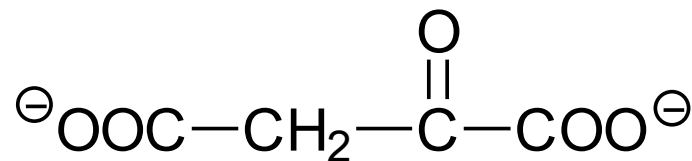
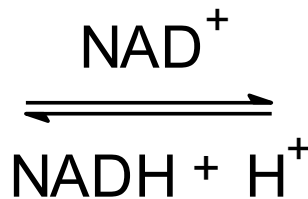


acetoacetát

Vzájemná přeměna ketolátů



malát

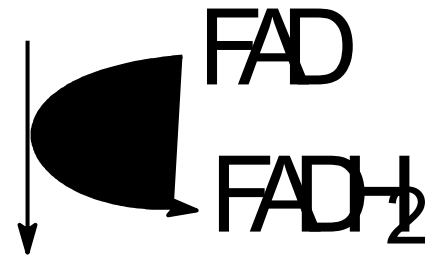
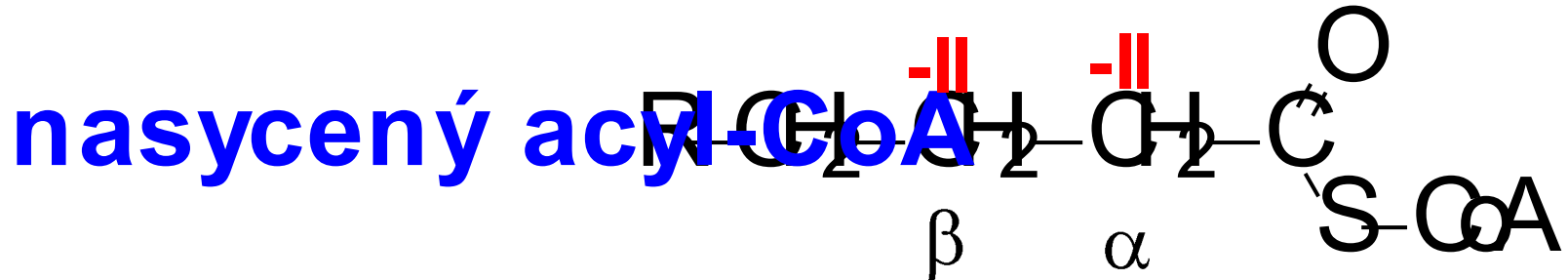


oxalacetát

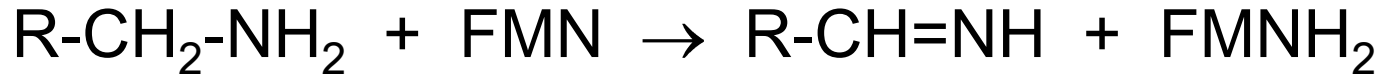
Poslední reakce citrátového cyklu

α,β -Dehydrogenace acylu

(tak začíná odbourávání mastných kyselin)

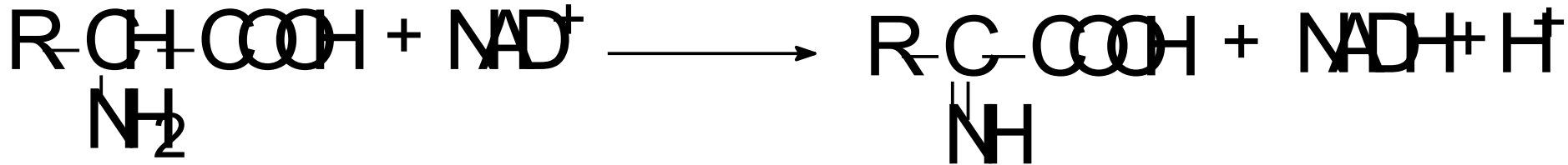
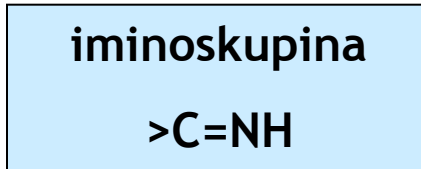


Dehydrogenace aminosloučenin



amin

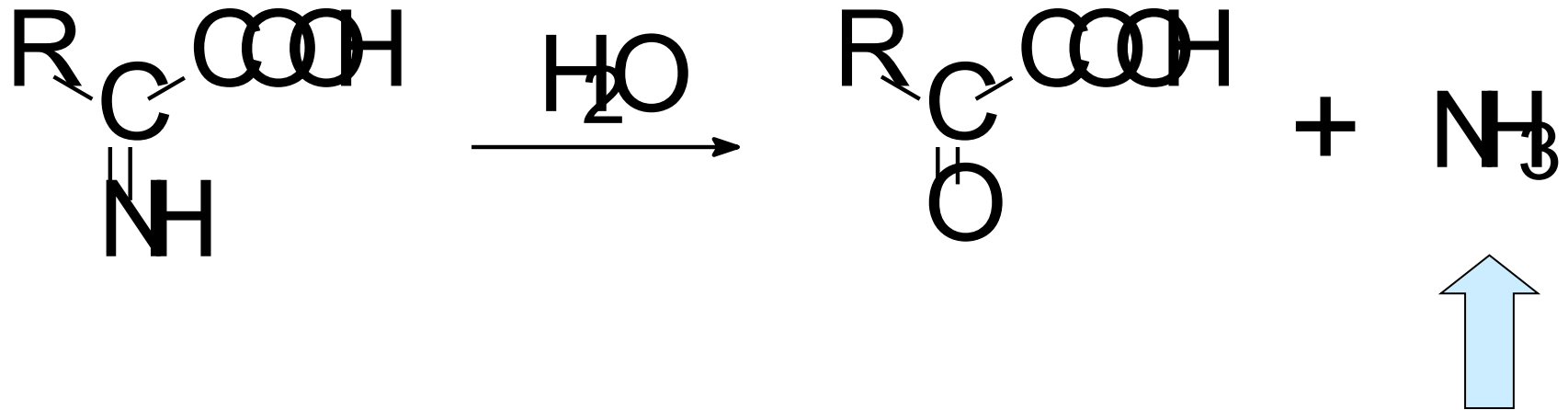
imin



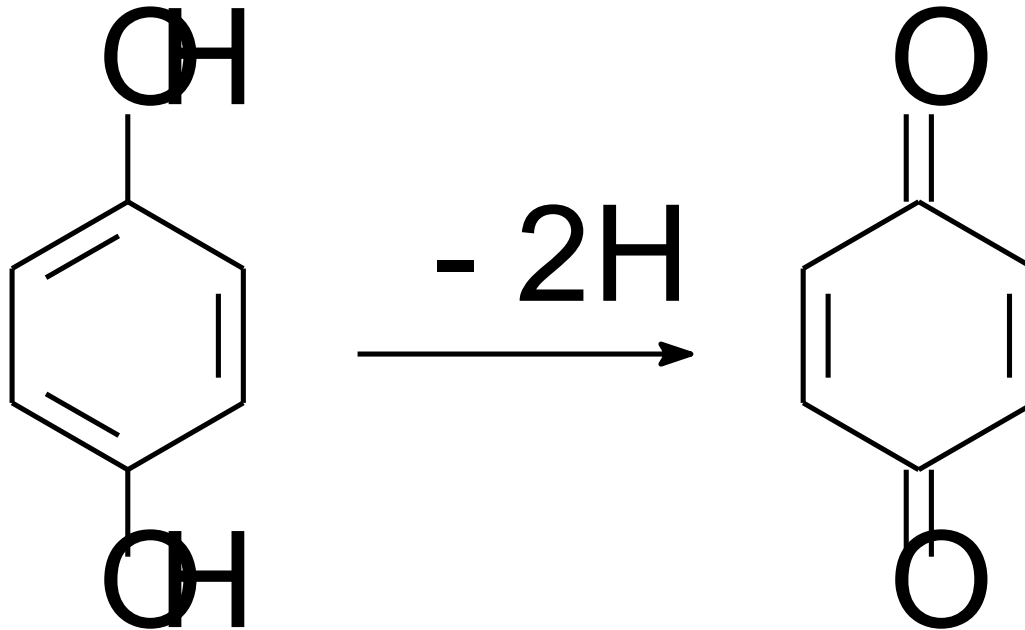
2-aminokyselina

2-iminokyselina

Hydrolýza iminosloučeniny poskytne oxosloučeninu a volný (toxický) amoniak



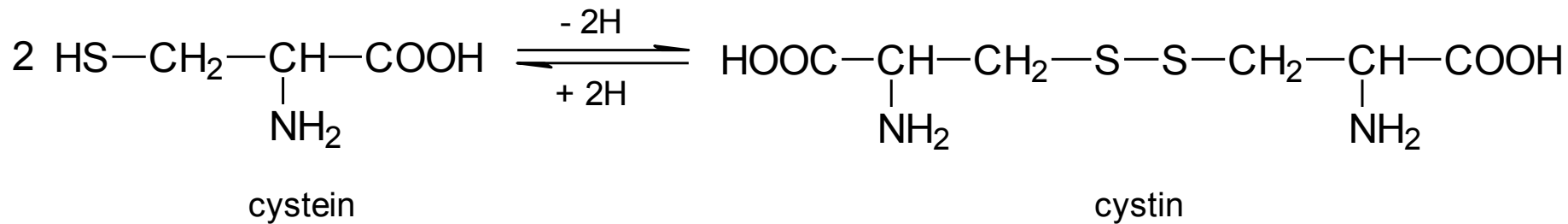
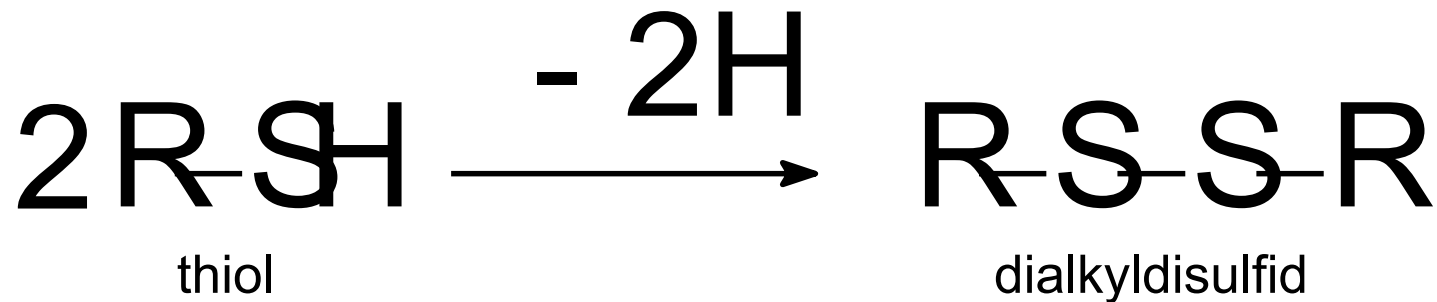
Dehydrogenace difenolů poskytne chinony



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

p-benzochinon
(není aromatický kruh)

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

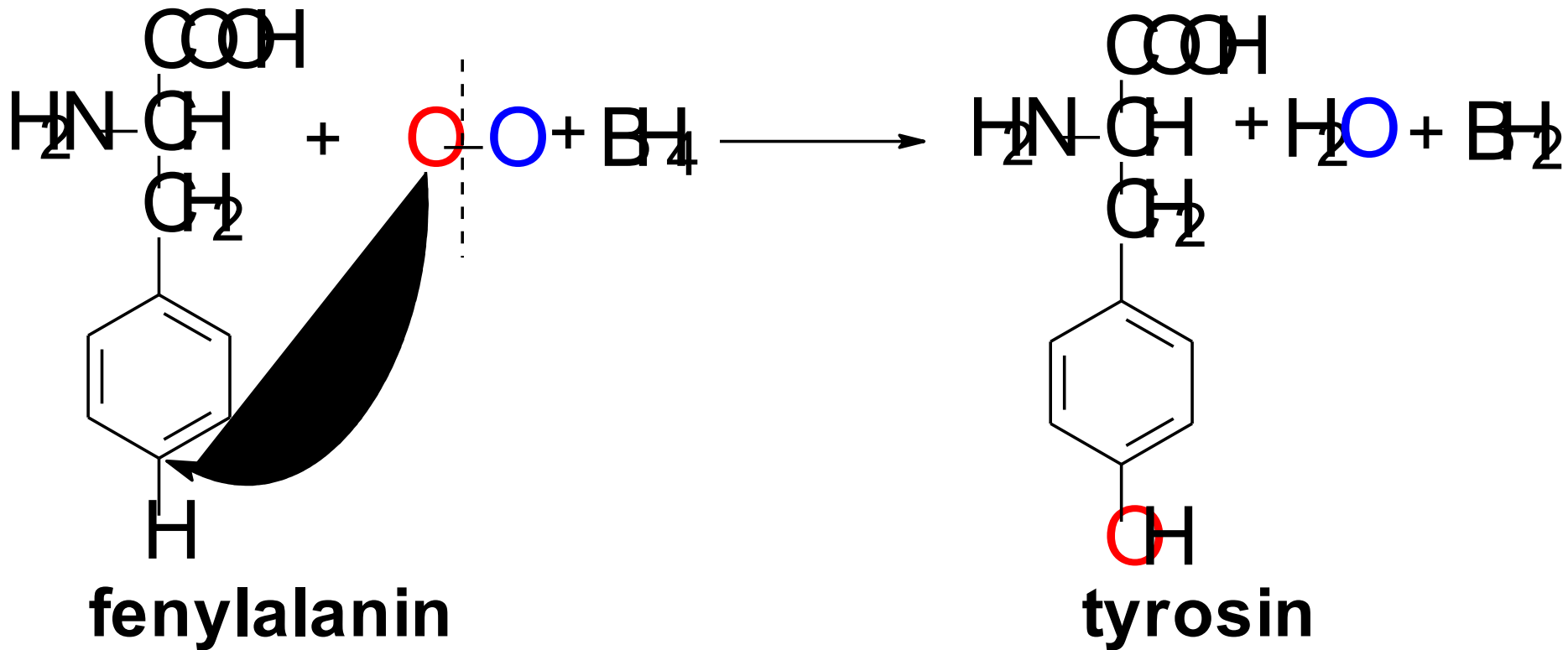


disulfidové můstky v bílkovinách

*Silnější oxidace je oxygenace na sulfonové kys. R-SO₃H

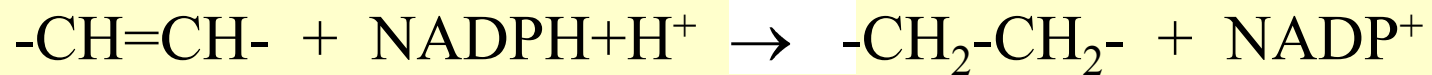
Hydroxylace fenylalaninu

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

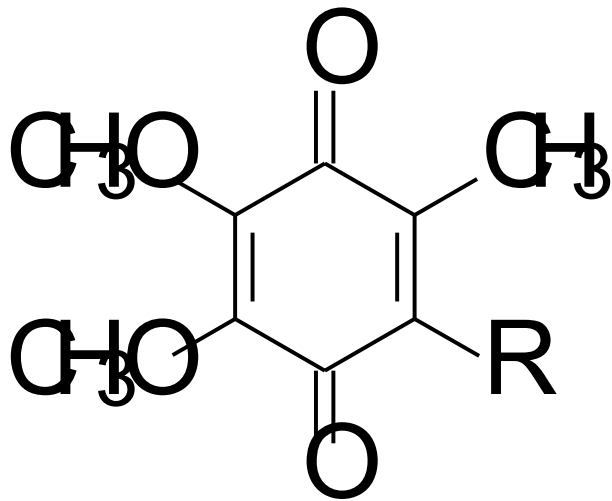


Biochemické hydrogenace

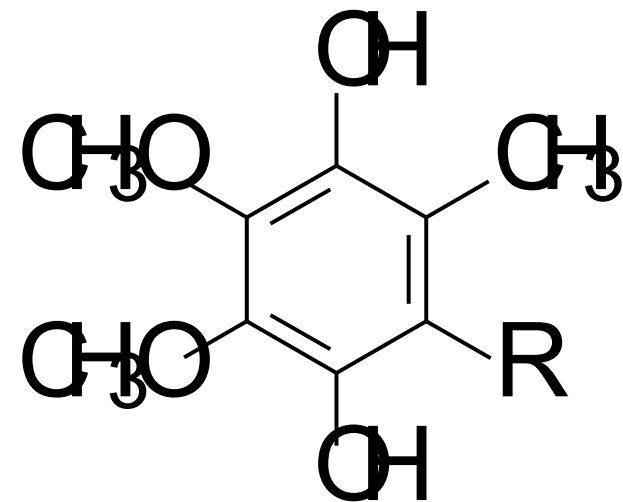
- substrát přijímá dva atomy H
- jejich zdrojem je NADPH + H⁺
- redukční syntézy (MK, cholesterol)



Hydrogenace ubichinonu v dýchacím řetězci je zvláštní případ



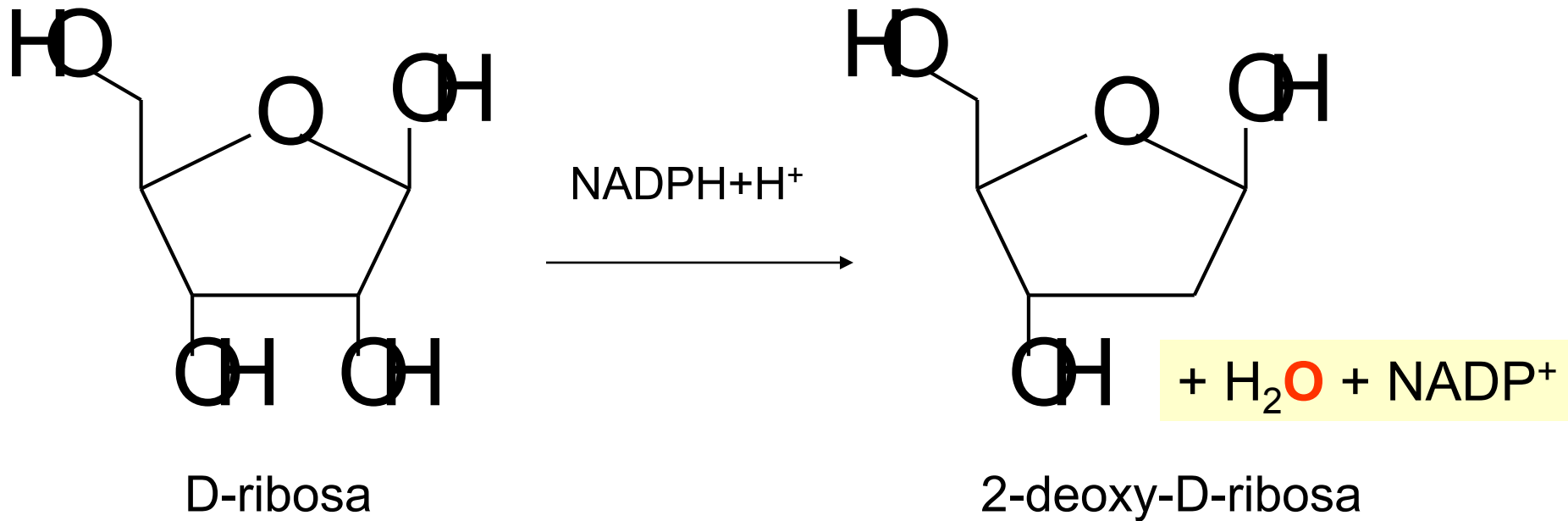
ubichinon



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^+).

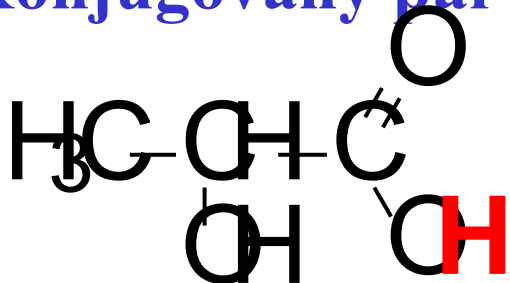
Redoxní pár = dvojice látek, které se liší o určitý počet elektronů nebo atomů H nebo atomů O, liší se tedy oxidačním číslem jednoho nebo více atomů téhož prvku.

Látka odštěpuje H^+	=	kyselina
Látka odštěpuje H	=	redukční činidlo

Látka přijímá H^+	=	báze
Látka přijímá H	=	oxidační činidlo

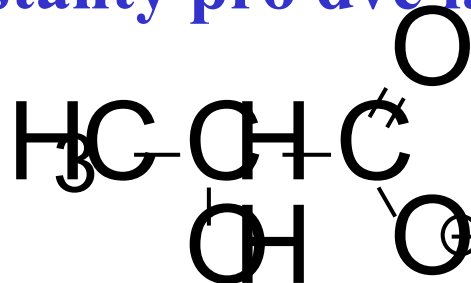
Příklad 1

Konjugovaný pár (dvě konstanty pro dvě látky)



kys. mléčná (kyselina)

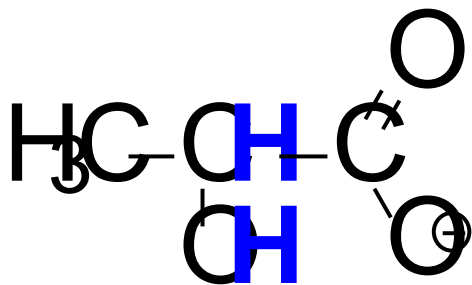
pK_A 3,8



laktát (konjugovaná báze)

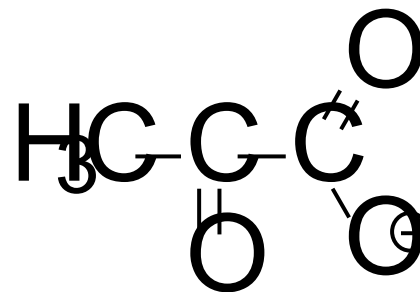
pK_B 10,2

Redoxní pár (jedna konstanta pro dvě látky)



laktát

(reduk. forma)



pyruvát

(oxid. forma)

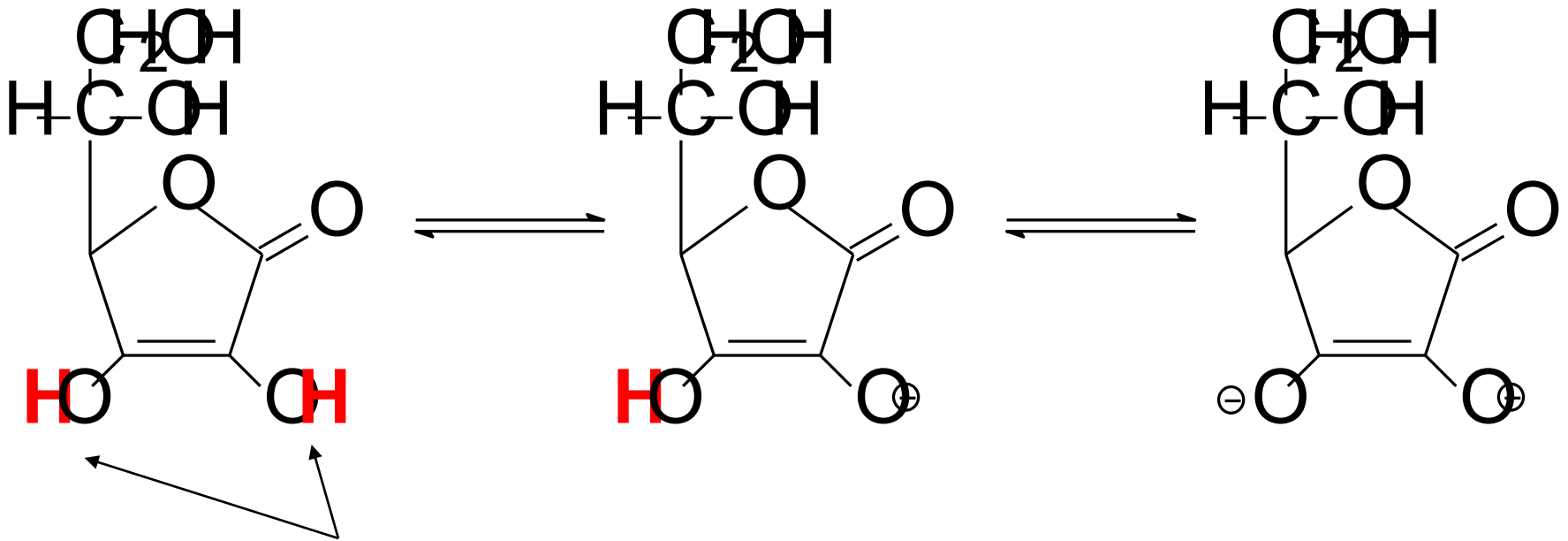
$E^{\circ'} = -0,185 \text{ V}$

Příklad 2

L-Askorbová je dvojsytná kyselina

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

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

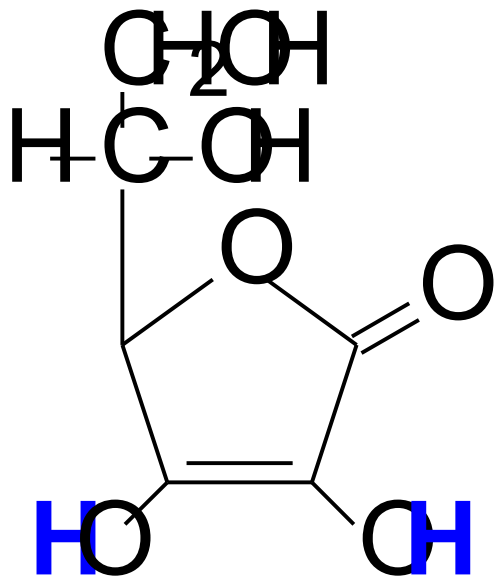


dva enolové hydroxyly

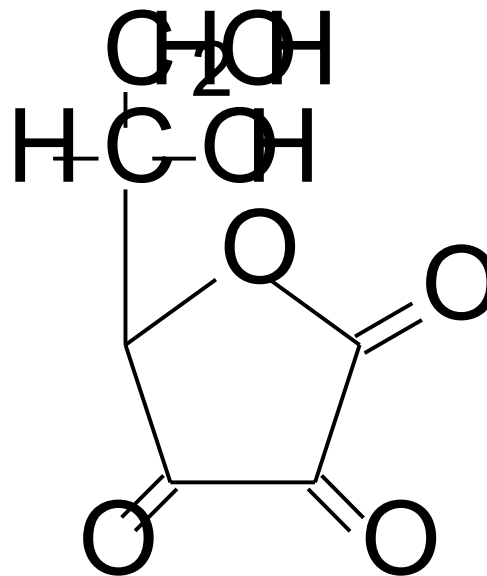
Dva konjugované páry:
askorbová kys. / hydrogenaskorbát
hydrogenaskorbát / askorbát

L-Askorbová kyselina má redukční účinky

(exogenní antioxidant, viz praktická cvičení)



askorbová kys.
(redukováná forma)



dehydroaskorbová kys.
(oxidovaná forma)

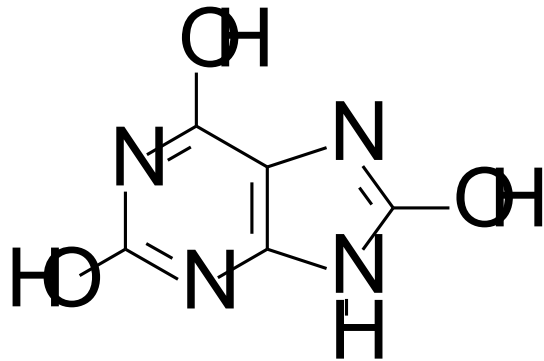
$$E^{\circ'} = 0,40 \text{ V}$$

Příklad 3

Laktimová forma kys. močové je dvojsytná kyselina

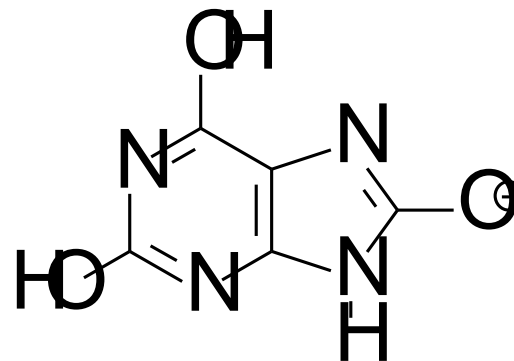
$$pK_{A1} = 5,4$$

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

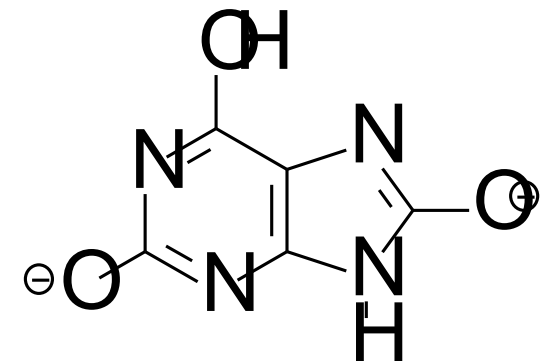


kys. močová

2,6,8-trihydroxypurin

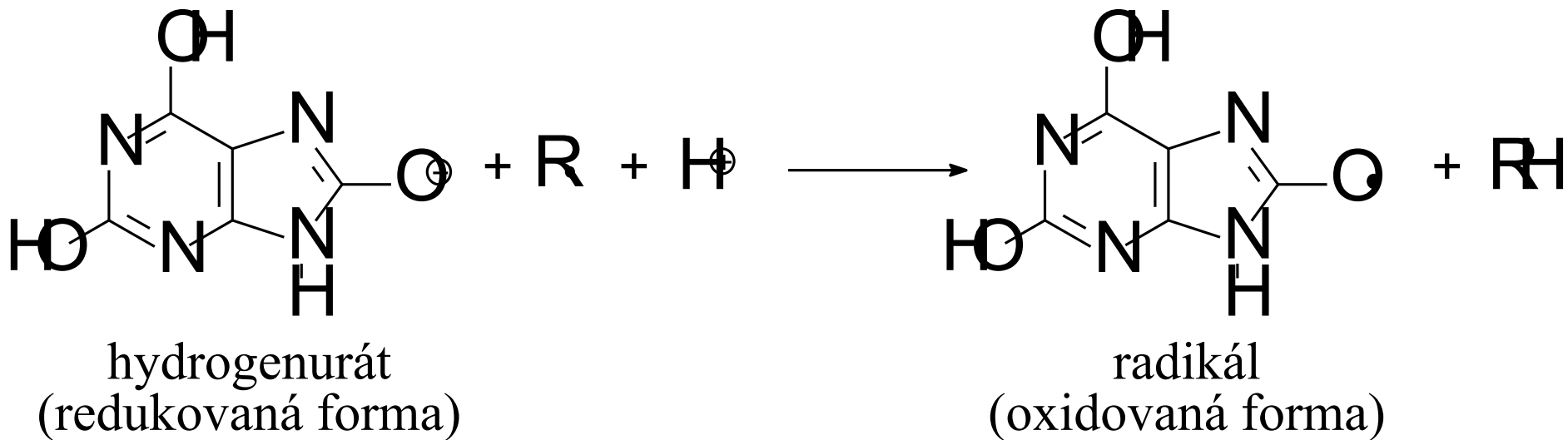


hydrogenurát



urát

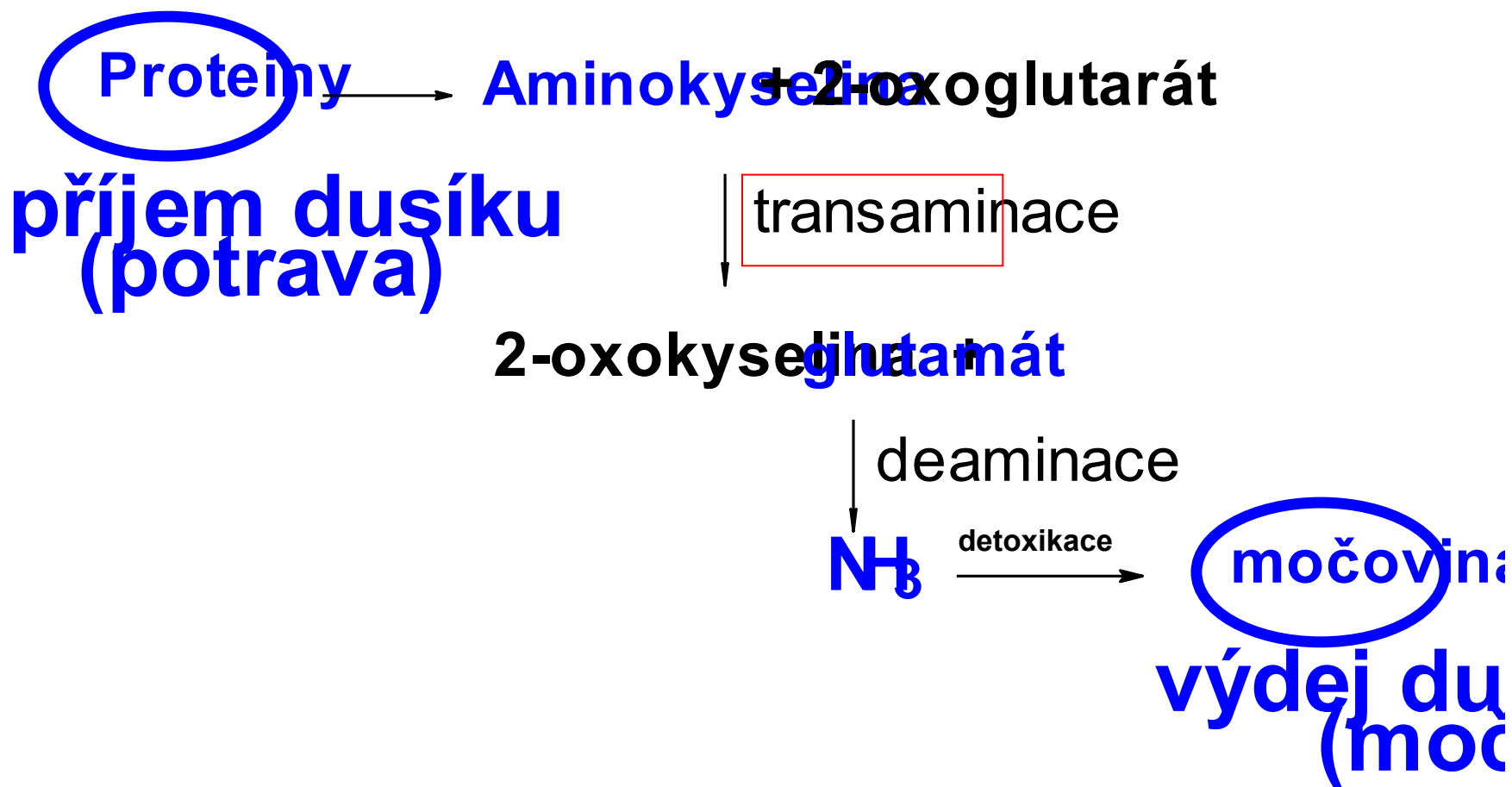
Kys. močová jako redukční činidlo (endogenní antioxidant)



hydrogenurátový anion odštěpí jeden elektron
R· je např. ·OH, superoxid aj.

↓
Různé přeměny

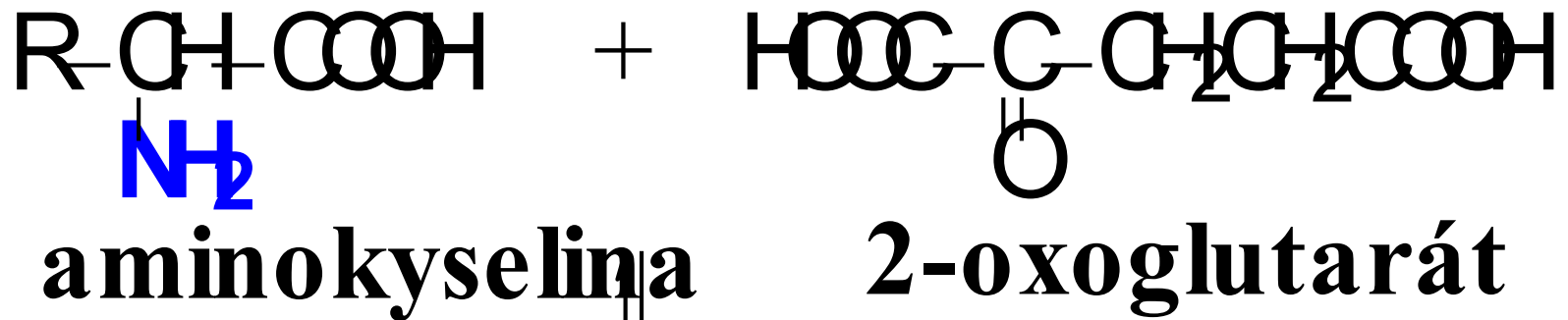
Transaminace v metabolických souvislostech



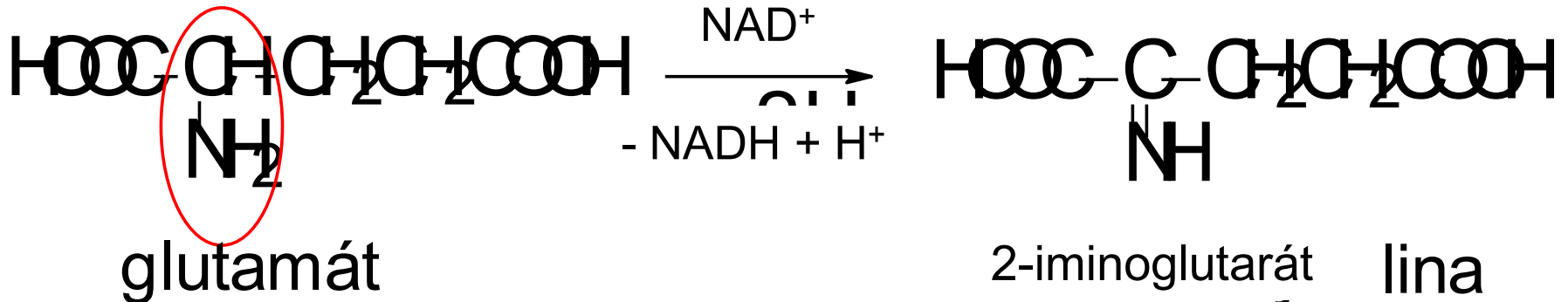
Transaminace

- 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)

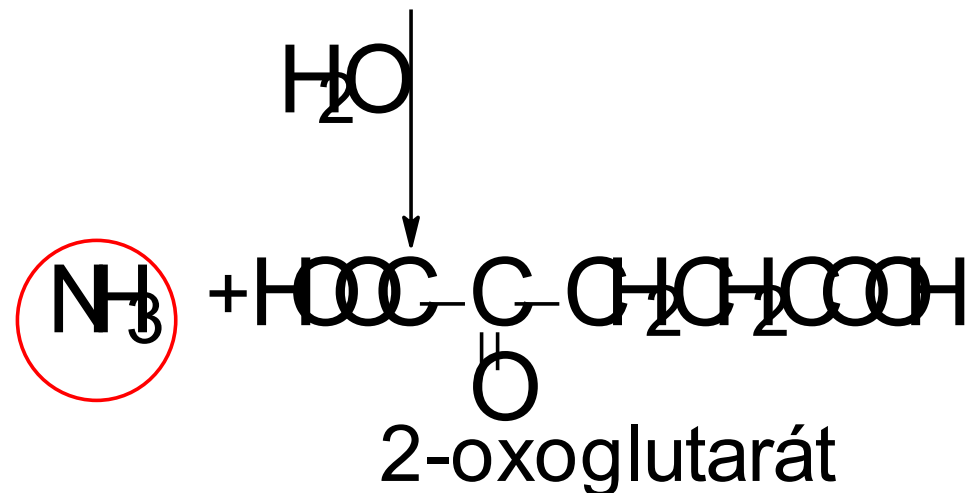
Obečné schéma transaminace



Z glutamátu se uvolní amoniak dehydrogenační deaminací

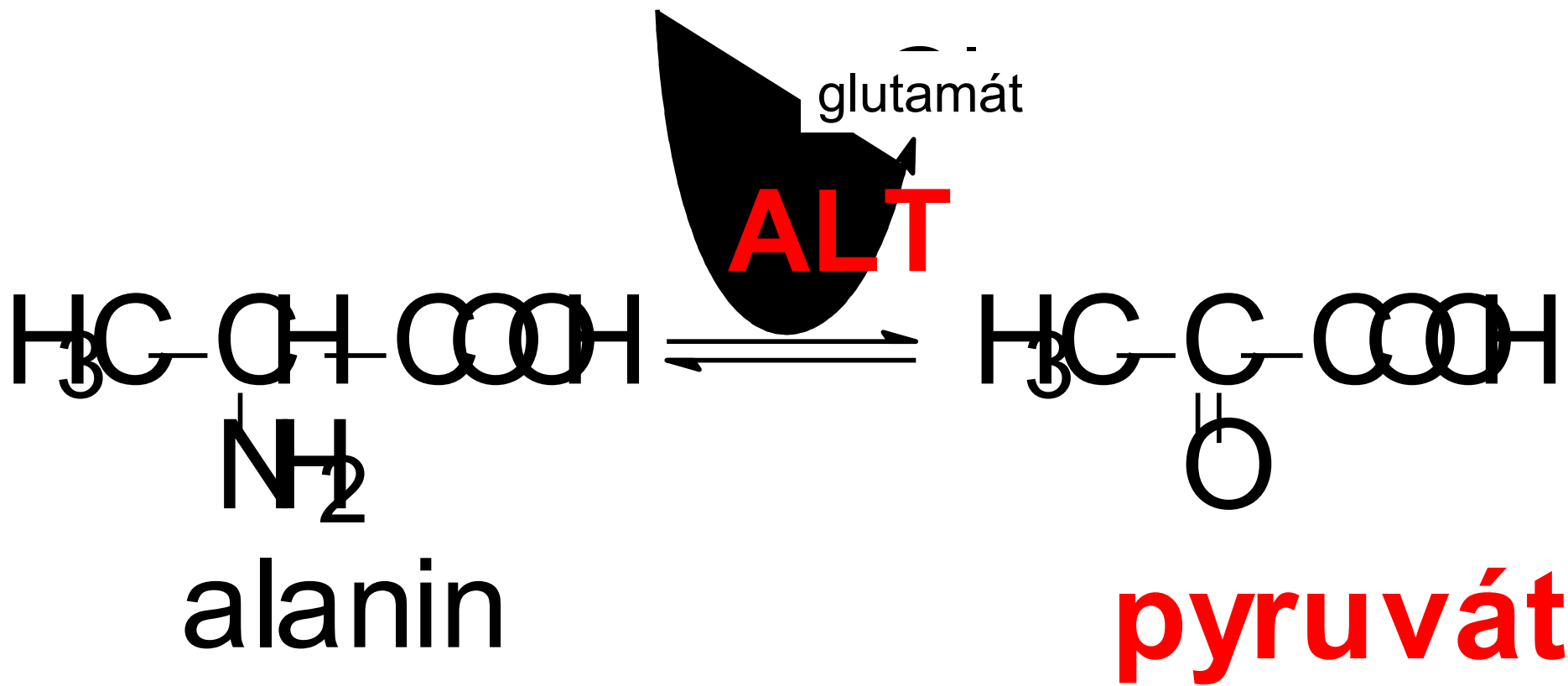


hlavní zdroj
ammoniaaku
v lidském těle



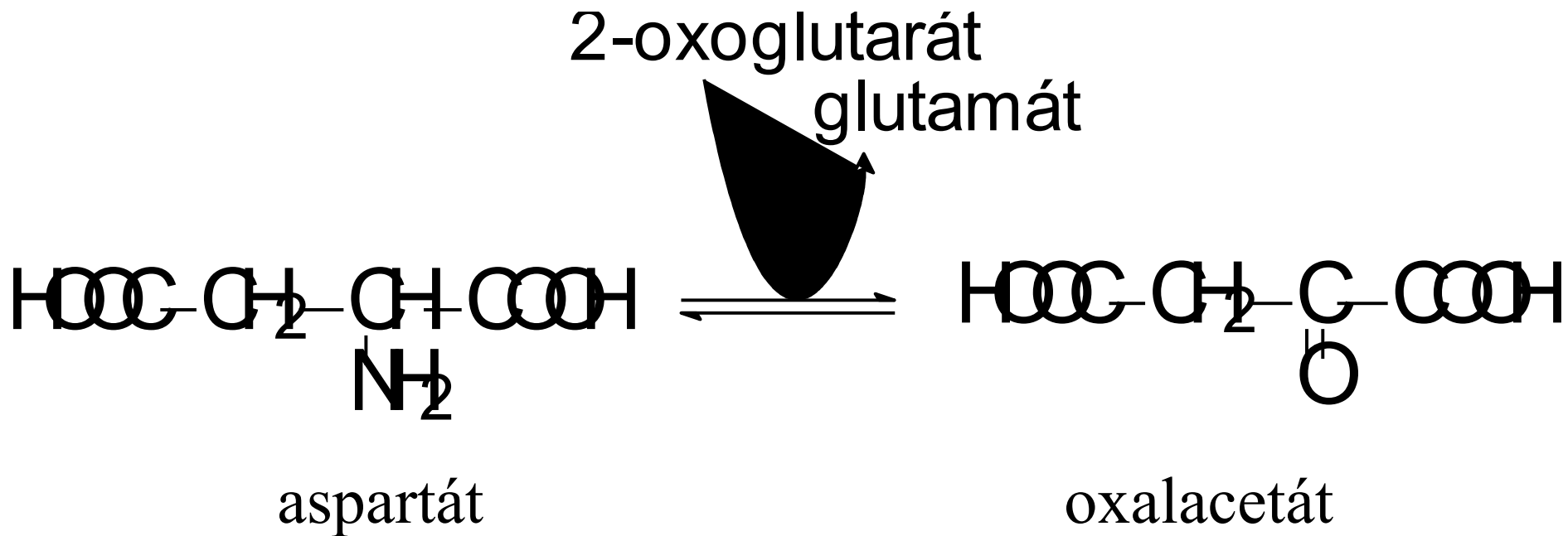
Transaminace alaninu

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?

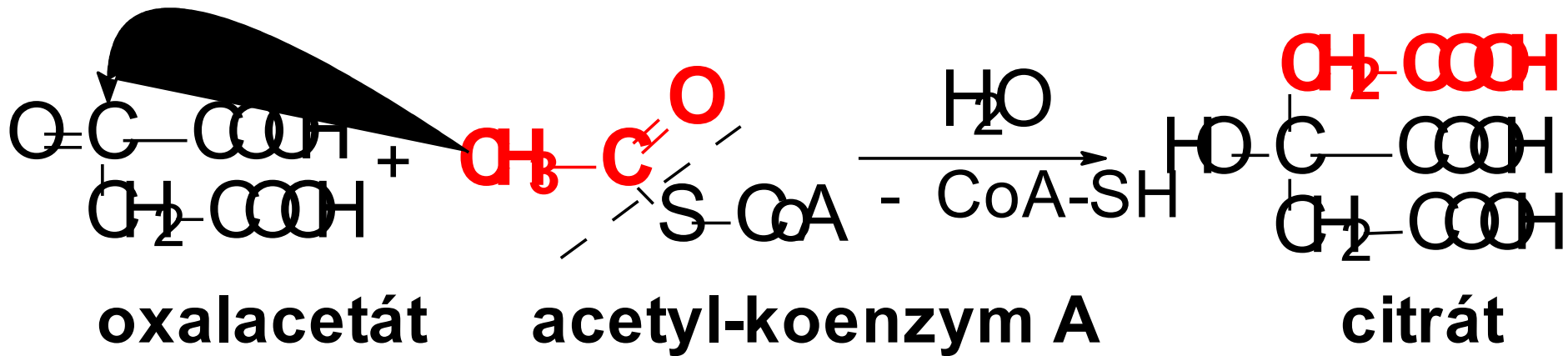
- terminální metabolická dráha aerobního metabolismu
- vstupní substrát: acetyl-CoA
- tři typy produktů:

$2 \times \text{CO}_2$ → vydychá se

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

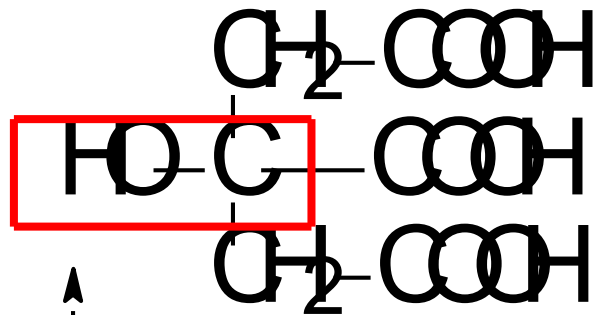
$1 \times \text{GTP}$ – substrátová fosforylace

Kondenzace oxalacetátu s acetyl-CoA

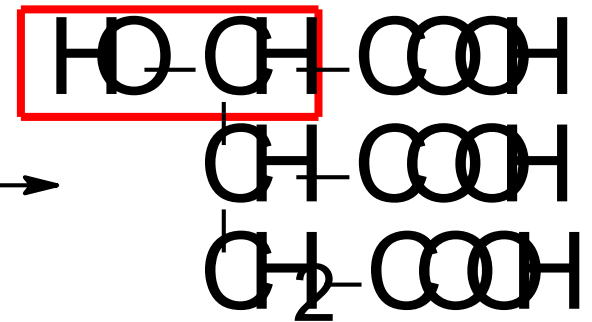


Izomerace citrátu na isocitrát

sekundární hydroxylová sk



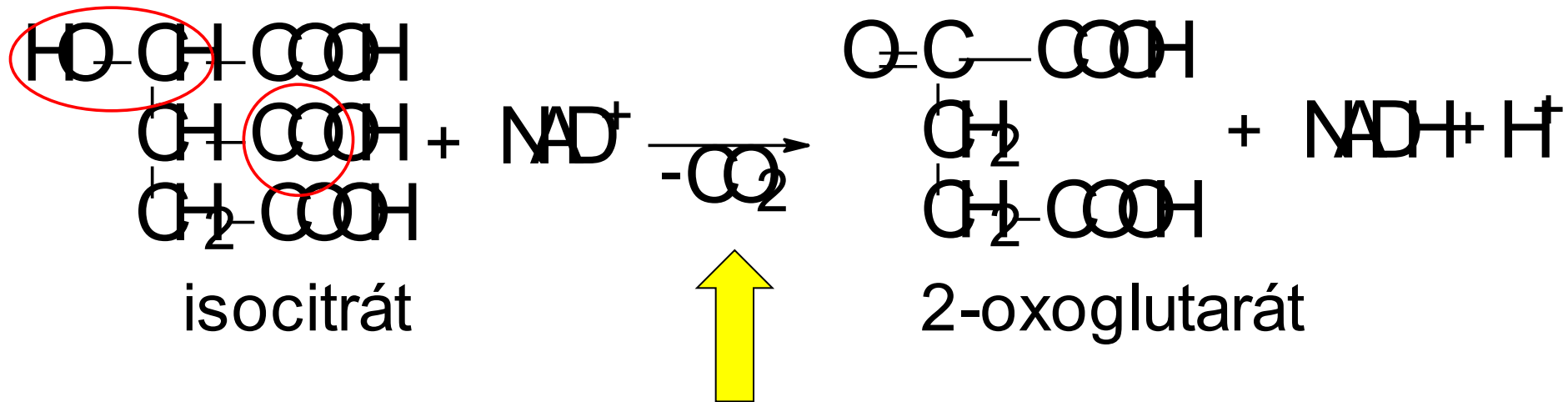
citrát



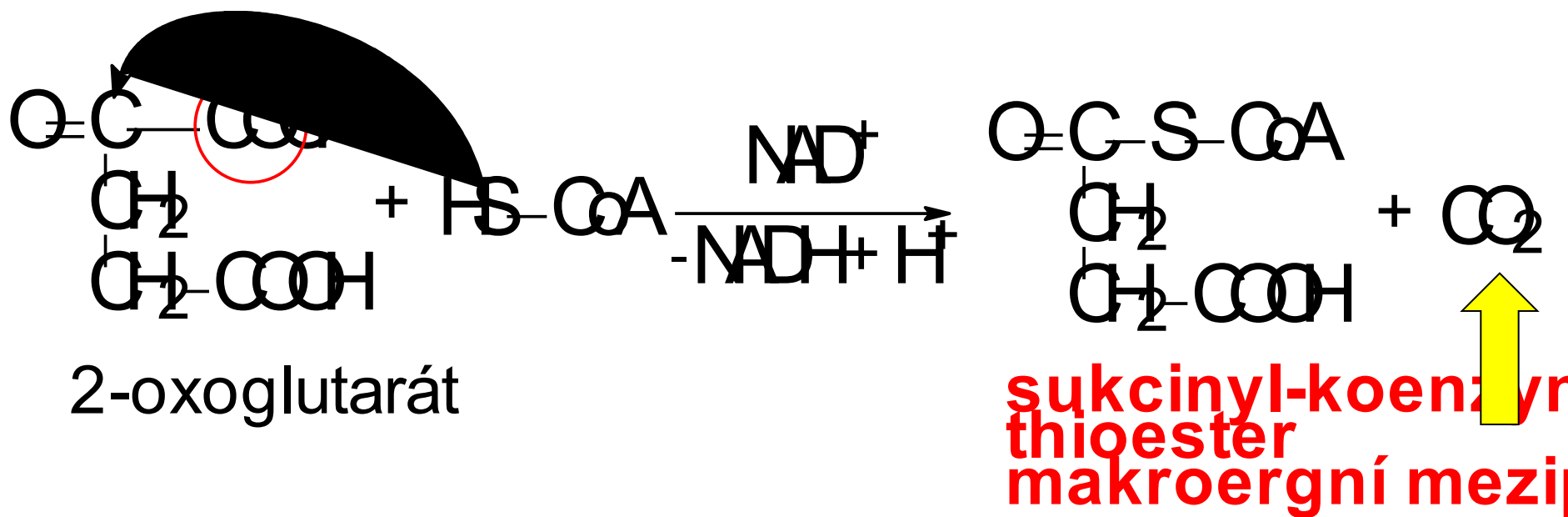
isocitrát

terciární hydroxylová skupina

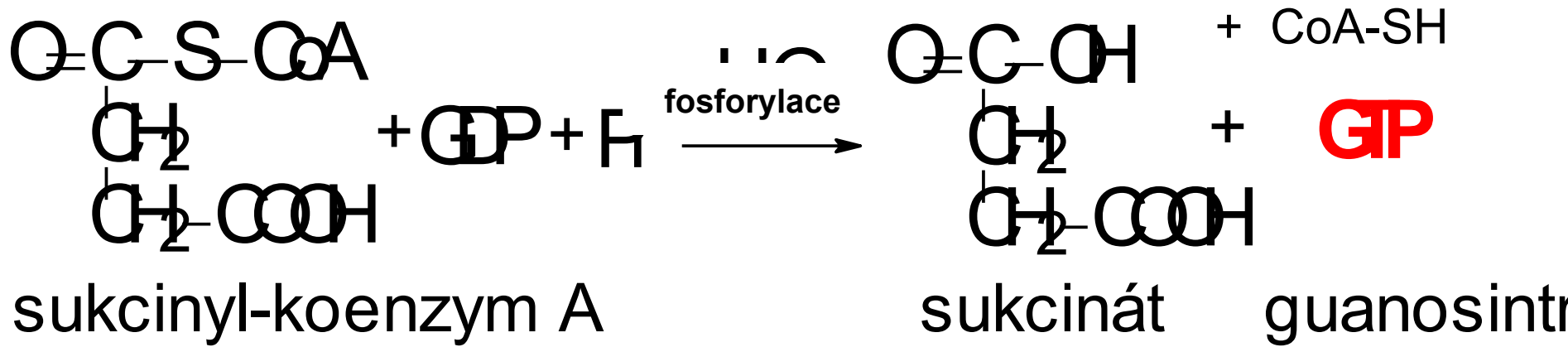
Dekarboxylace a dehydrogenace isocitrátu



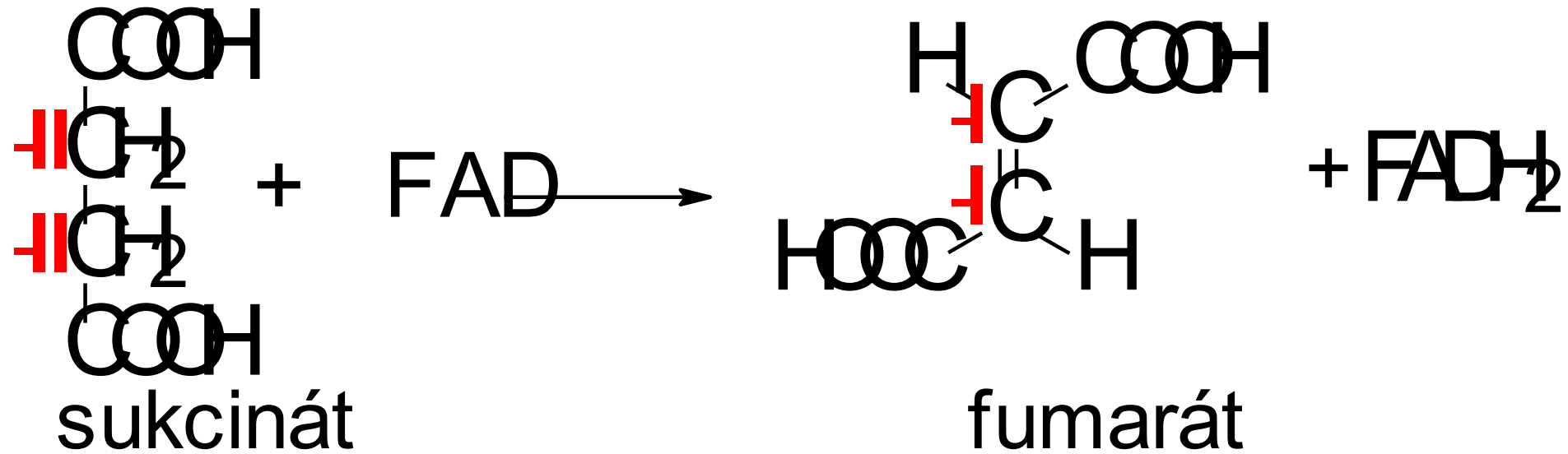
Dekarboxylace a dehydrogenace 2-oxoglutarátu



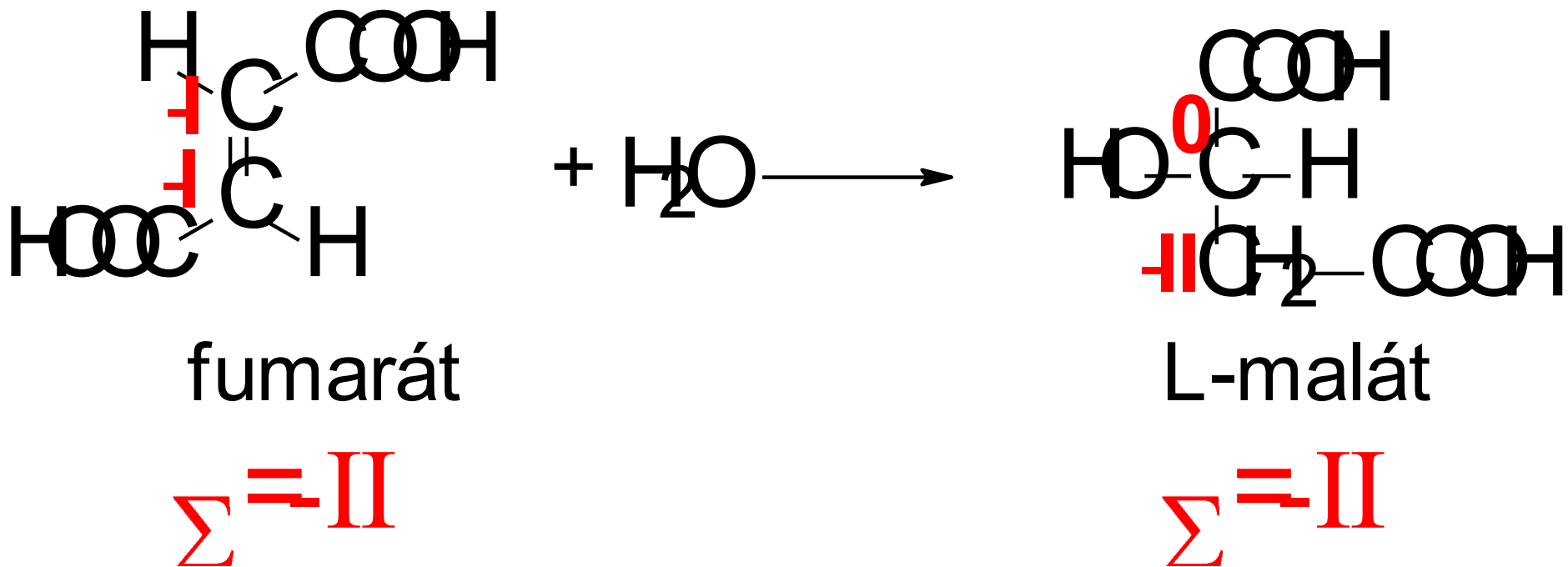
Substrátová fosforylace za vzniku makroergního trifosfátu



Dehydrogenace sukcinátu na fumarát

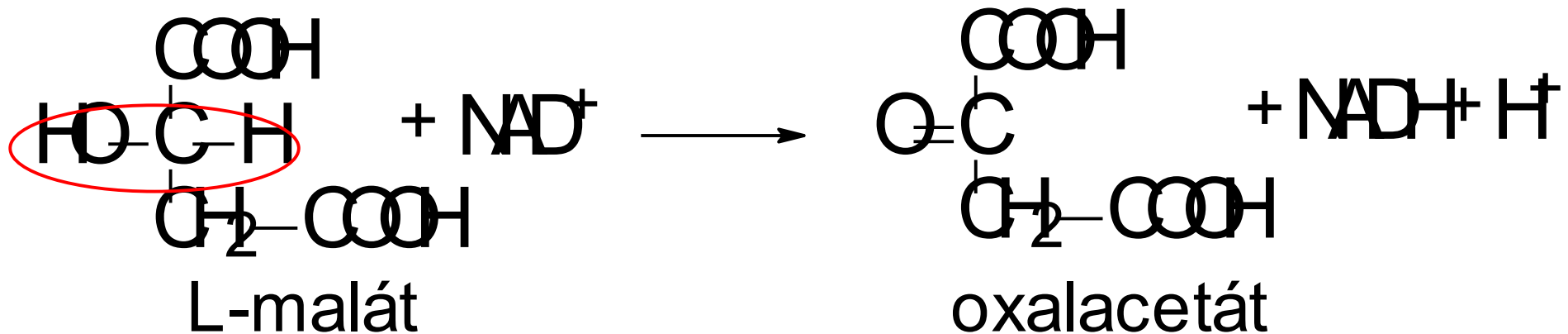


Hydratace fumarátu na L-malát



hydratace není redoxní reakce

Dehydrogenace L-malátu na oxalacetát



↓
znovu vstupuje do CC