

Tartalomjegyzék

N-metilezés (példa S_N reakcióra)

DNS szintézis: (példa észter kötés kialakítására, egy S_N reakció foszfor centrumon)

A koleszterin bioszintézise (addíció, izomerizáció, anionotrópia, elimináció)

Biológiai oxidáció (epoxidképződés, addíció)

Alkohollebontás (oxido-redukció, aromtizáció)

A látás fotokémiája (addíció, elimináció, izomerizáció)

Biodegradáció: amidok hidrolízise (addíció, elimináció)

Peptidek szintézise (sav- és báziskatalizált elimináció)

Jódfelvétel, a tiroxin bioszintézise (aromás elektrofil szubsztitúció)

Sztereokémiai inverzió (elimináció báziskatalízissal)

Hogyan működik, amíg hat a penicillin (aciltranszfer)

Biológiai környezetvédelem (aromás nukleofil szubsztitúció)

Milyen kémiai mechanizmussal világít a szentjánosbogár?

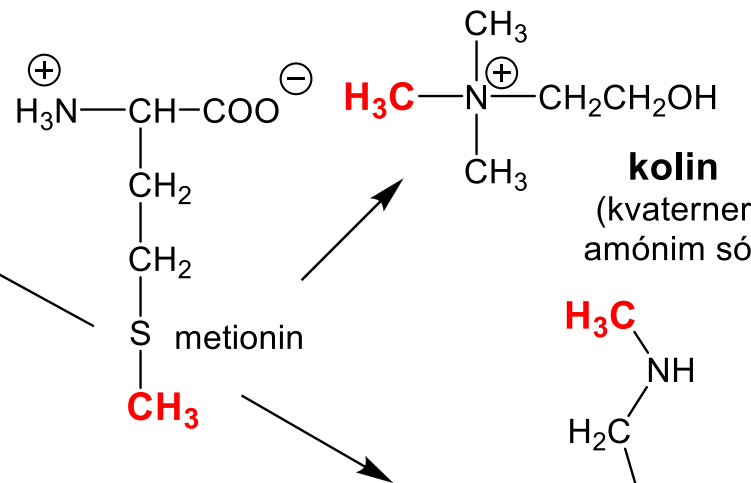
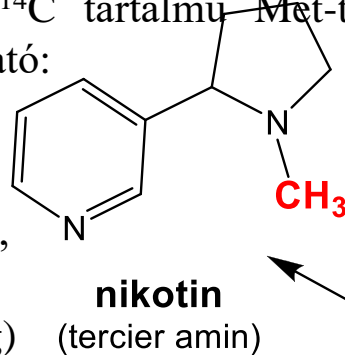
Novokain totálszintézise

A szacharin totálszintézise

N-metilezés (példa egy S_N reakcióra):

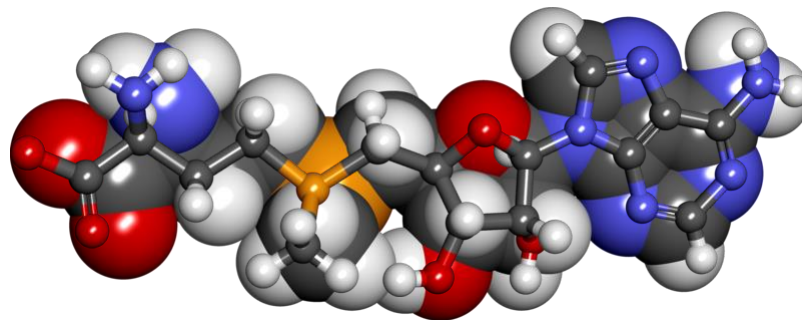
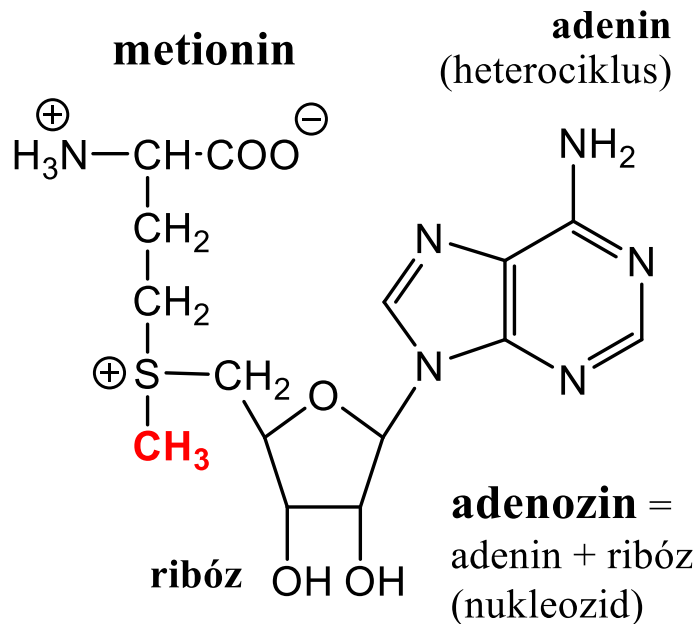
tapasztalat: Állati és növényi sejtekben a **-CH₃** csoport átvihető a metioninról (Met) a megfelelő molekula nitrogénatomjára. A reakció ¹⁴C tartalmú Met-tel nyomon követhető: az izotóppal jelölt metilcsoport egy sor molekulában kimutatható:

memo: **kolin** (neuron ingerület átvitel),
adrenalin (vérnyomás emelő),
nikotin (NAD, alkaloid, mérég)



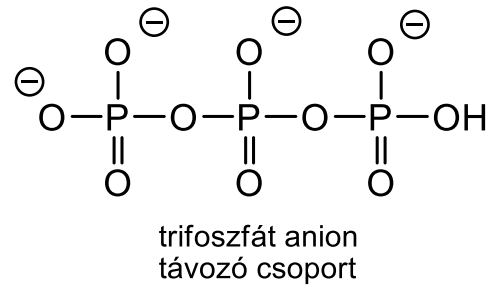
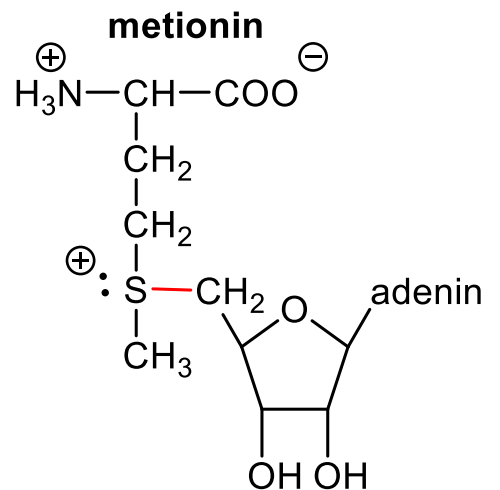
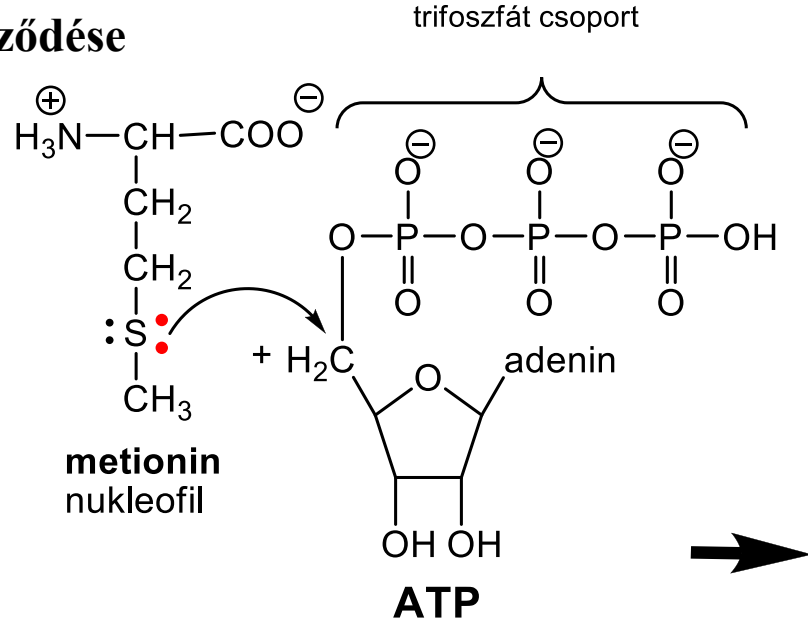
a tényleges metilezőszer:

S-adenozilmetionin (**SAM**)

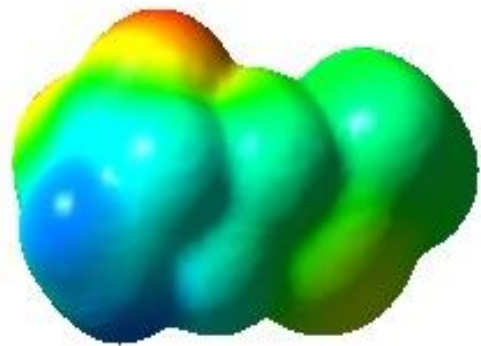
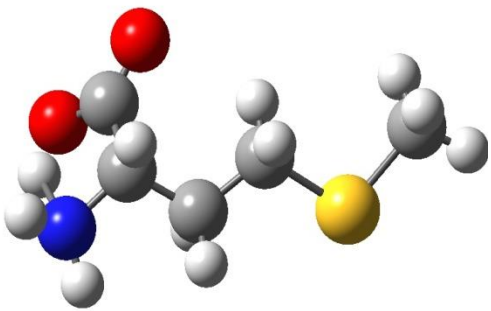


Az S-adenozilmetionin képződése

(S_N reakció):



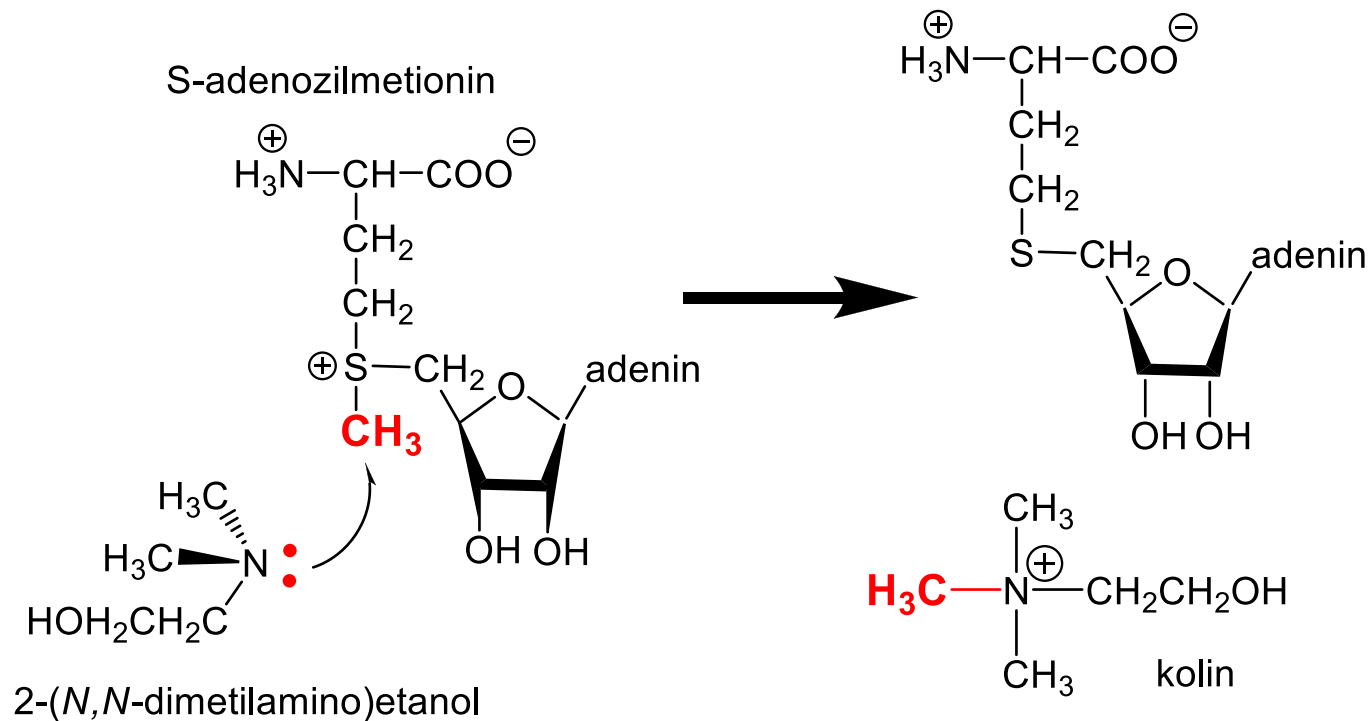
mechanizmus: a metionin kénatomja mint nukleofil megtámadja az ATP-t, és az S_N -reakcióban a trifoszfát anion a távozó csoport. A reakció során a szulfid metilsulfónium kationná alakul.



TD
 $\rho = 0.0004$ a.u.

EPS
 $-0.08 \leq \text{töltés} \leq 0.08$

A tényleges metilezés: az etanolamin N,N-dimetil származékának metilezése



1. memo: az etanolamin N,N-dimetilszármazéka N- és nem O-nukleofil.

A szulfóniumsó metil- (és nem a metilén-) szénatomján megy végbe a reakció, mivel az utóbbi sztérikusan gátolt.

2. memo: azért nem támad az N közvetlenül az S⁺-ra

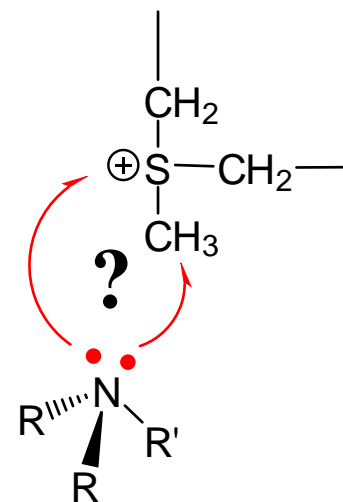
mert akkor nincs jó távozó csoport.

Viszont a szulfid (tioéter, -CH₂-S-CH₂-) az jó távozó csoport.

megjegyzés:

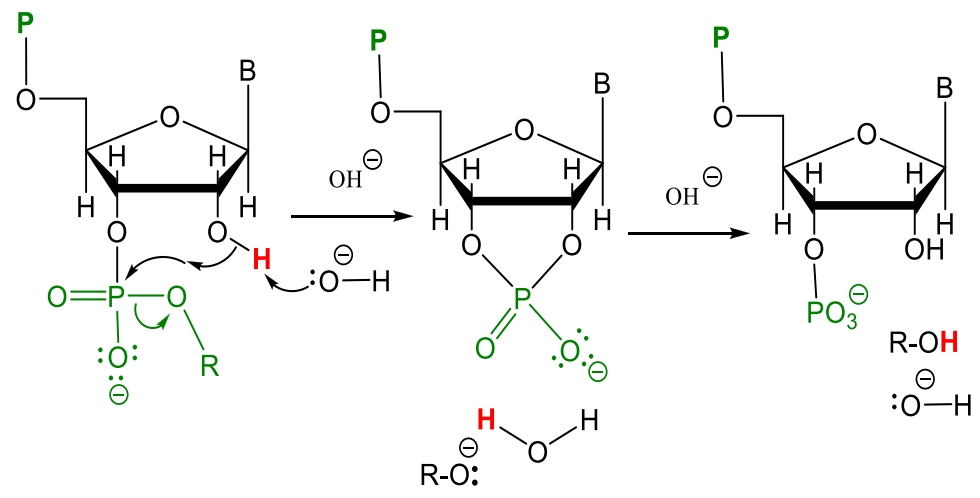
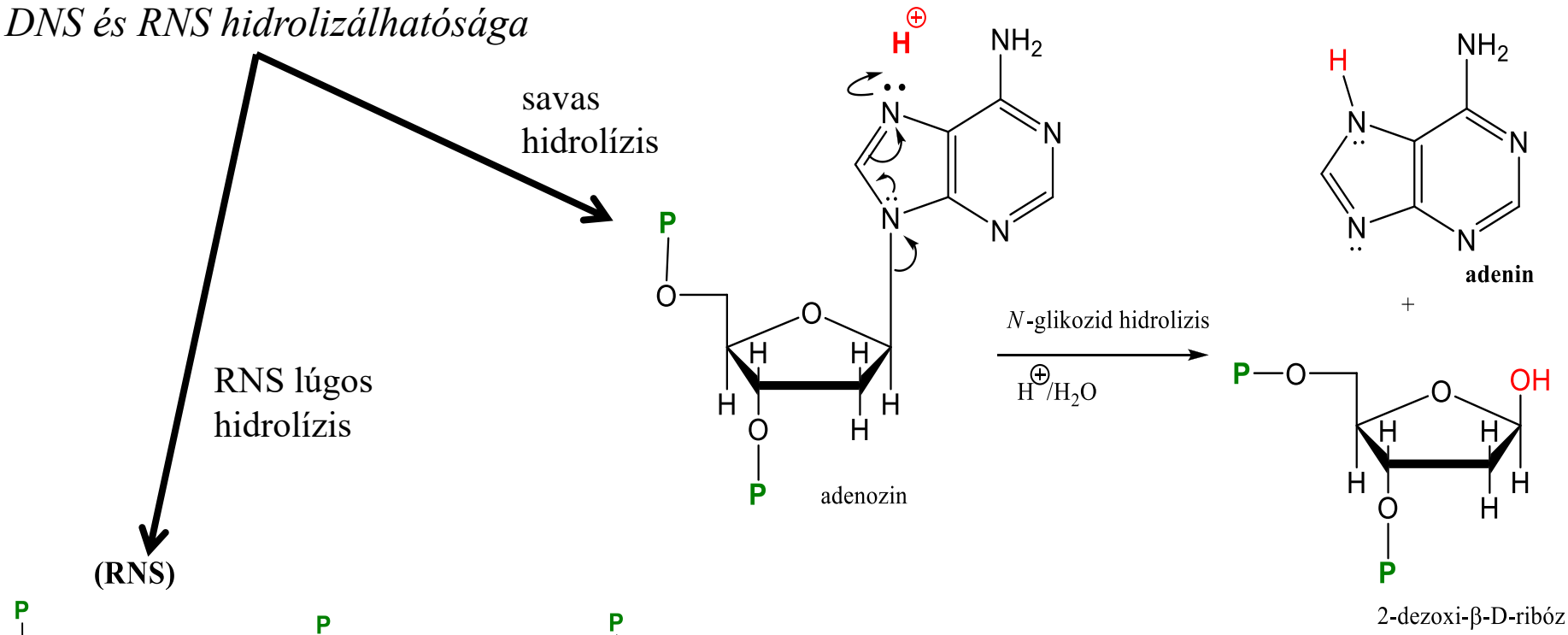
Az N-metilezés nem közvetlenül megy végbe, hanem S-adenozil- metionin

(SAM, újabban AdoMet, lásd növényélettan) közvetítésével



DNS szintézis: észter kötés kialakítása (egy S_N reakció foszfor centrumon)

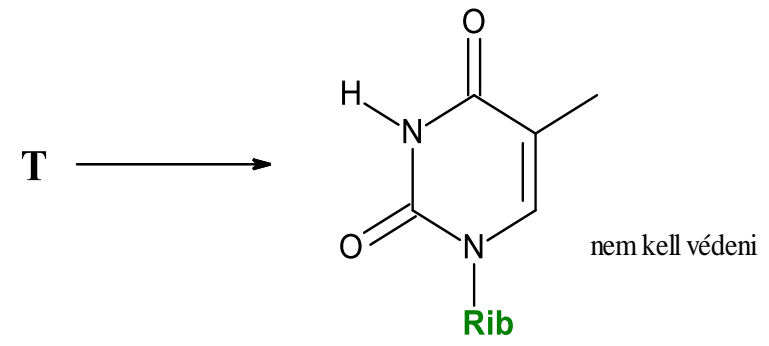
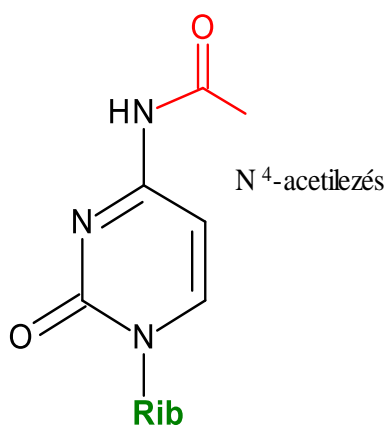
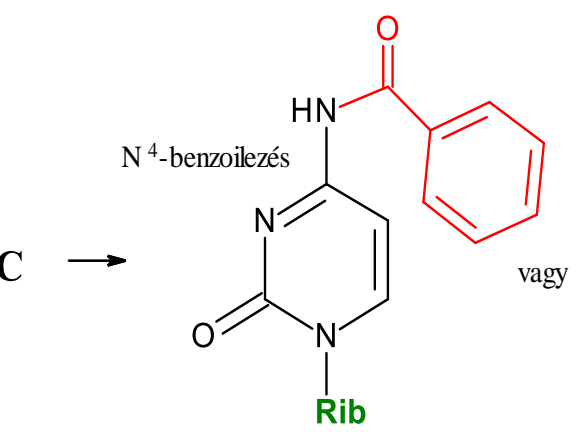
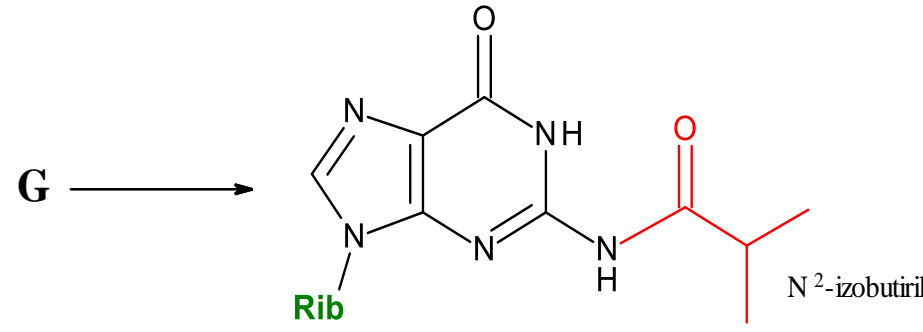
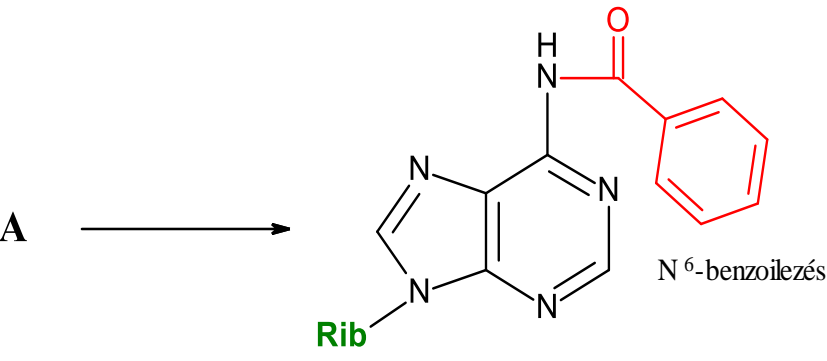
A DNS és RNS hidrolizálhatósága



memo: ezért az RNS kevésbé, míg a DNS jobban ellenáll a lúgos hidrolízisnek

Védőcsoportok I: a bázisok védelme „permanens” csoportokkal.

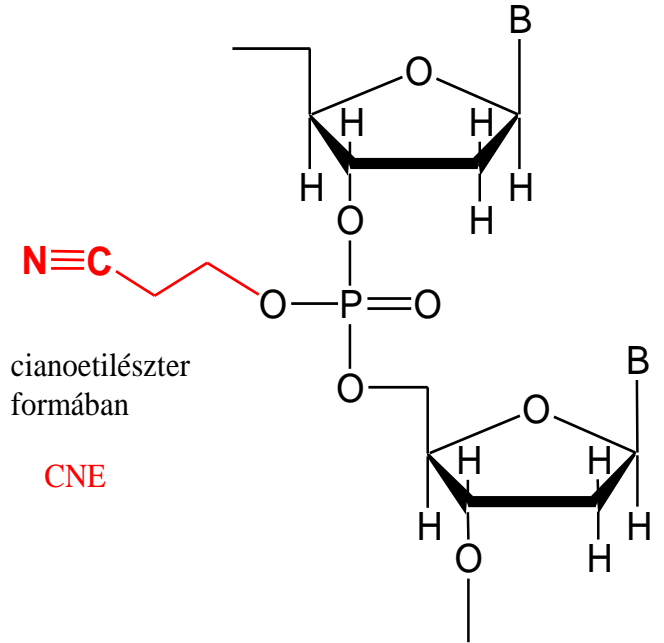
Cél: a primer aminok védelme, avagy a nukleofil csoportok (pl. aminok) álcázása, hogy a kapcsolásnál már csak a ribóz 5' OH legyen az egyetlen nukleofil.



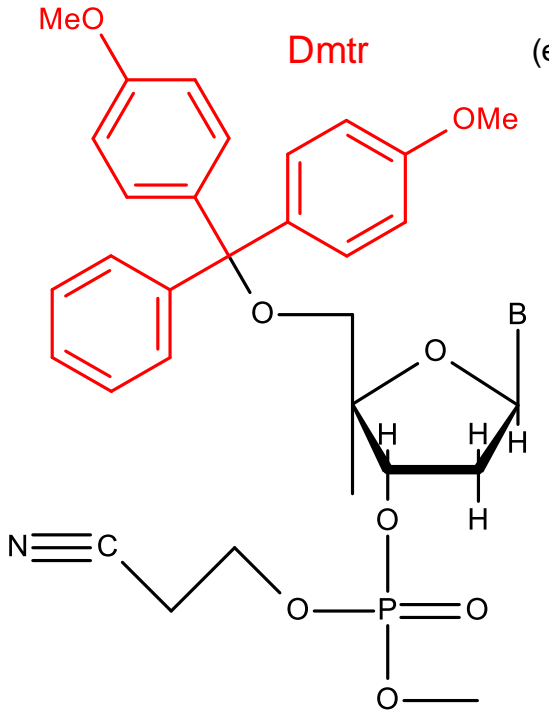
Védőcsoportok II: a foszfodiészter védelme „permanens” csoporttal

Mindkét típusú permanens védőcsoport (mind az **N-acil**, mind a **cianoetilészter**) eltávolítható vizes ammóniával ($\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$).

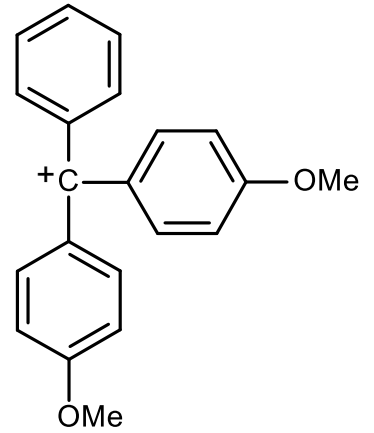
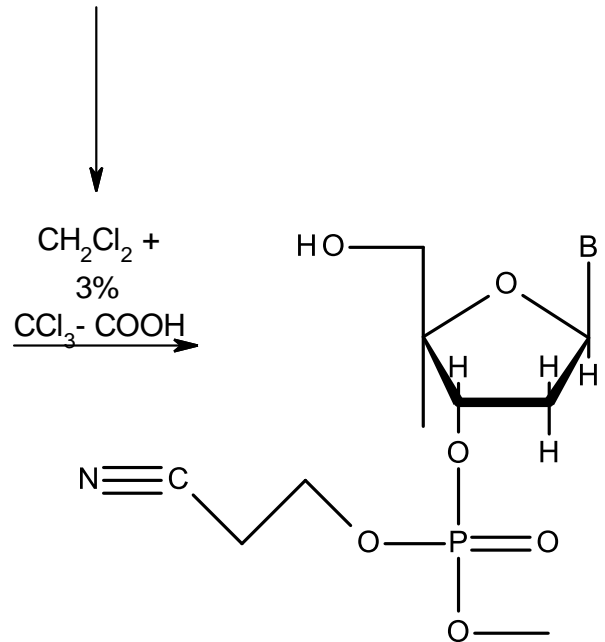
memo: a szintézis végén az összes állandó védőcsoportot vizes ammóniával kvantitatív módon eltávolítható.



Védőcsoport: az 5'-OH csoport „ideiglenes” védelme



(enyhén savas rendszer)



(narancs szín)

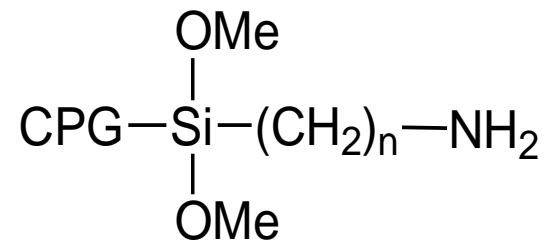
Szilárd hordozó:

CPG (controlled pore glass) → kontrolált pórusú üveg

-kémiaailag inert

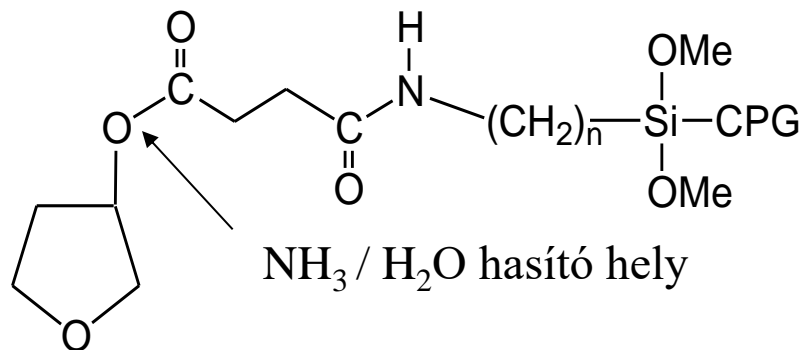
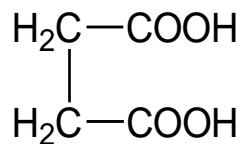
-nem duzzad

-amino funkcionlizált



„Linker”:

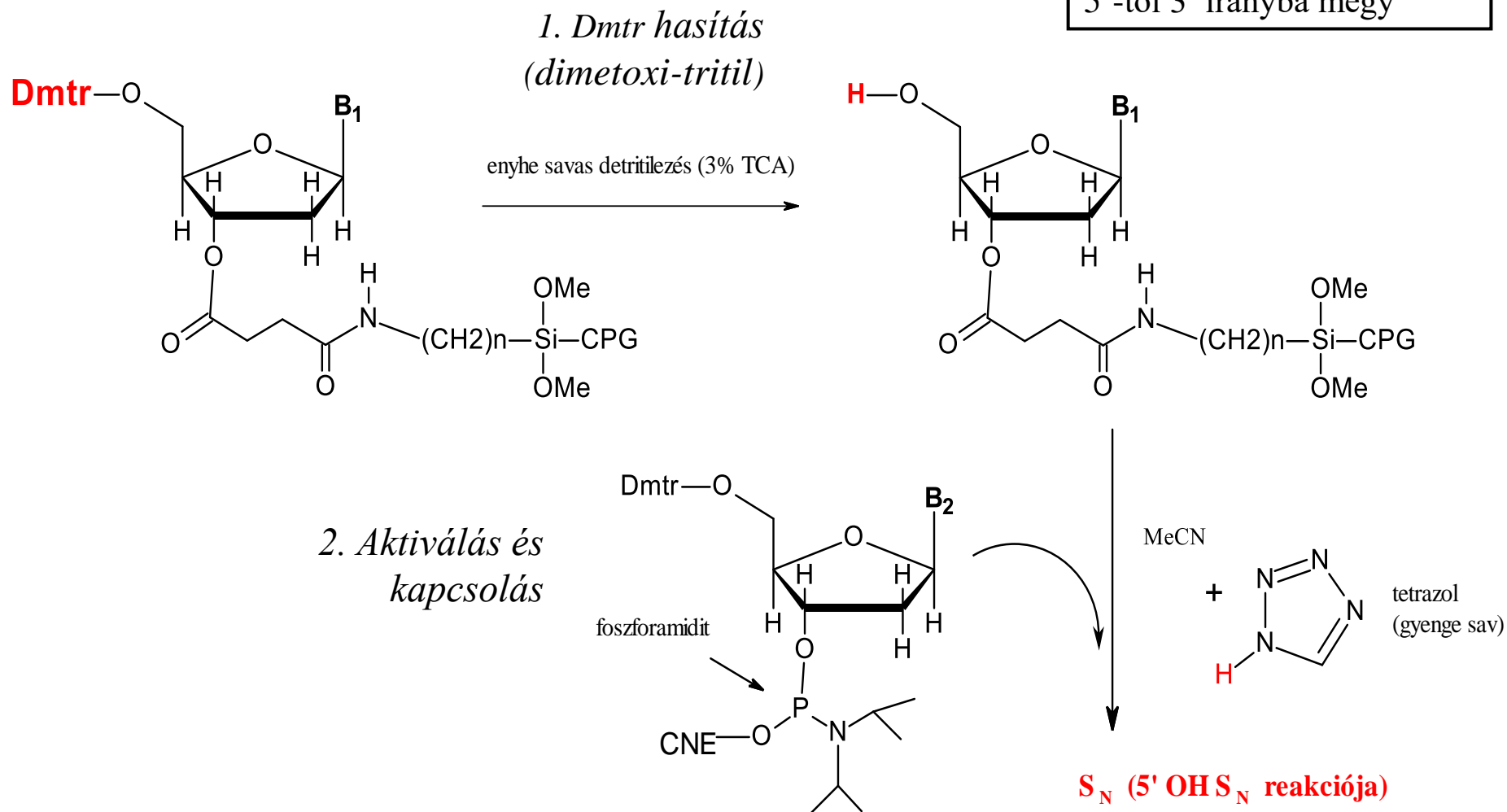
Pl. borostyánkősav



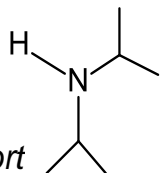
DNS kémiai szintézise:

-szilárdfázisú szintézis 3'-től 5' irányba halad: McBride, L. J.; Caruthers, M. H. **1983**)

memo: a DNS bioszintézise
5'-től 3' irányba megy

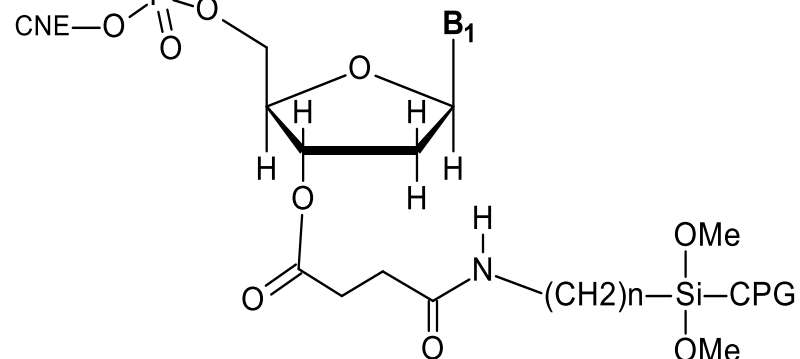
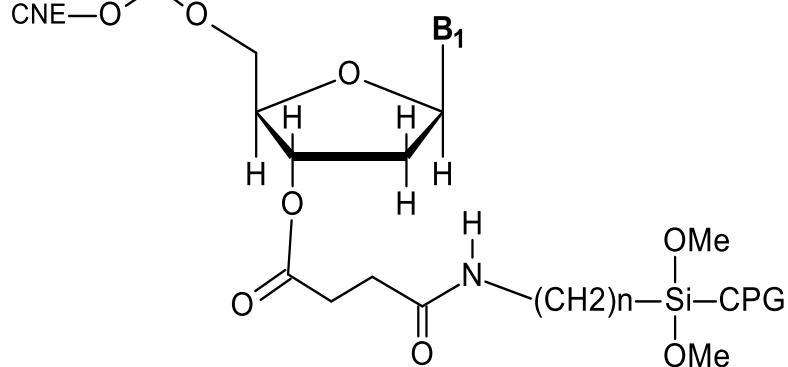
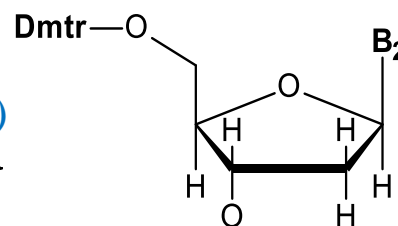
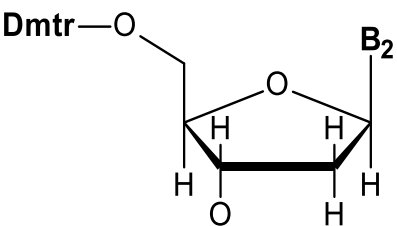


dialkilamin
amely jó távozócsoport



3. Lánczárás
(az elreagálatlan
5'-OH-t acetilezzük)

4. Oxidálás I₂
(H₂O vagy THF)



Ciklus végén:

- minden permanens védőcsoport eltávolítása
- gyantáról való lehasítás
- kromatográfiás tisztítás



NH₄OH-val

Oligonukleotid szintézis: foszforamidit kapcsolási módszer

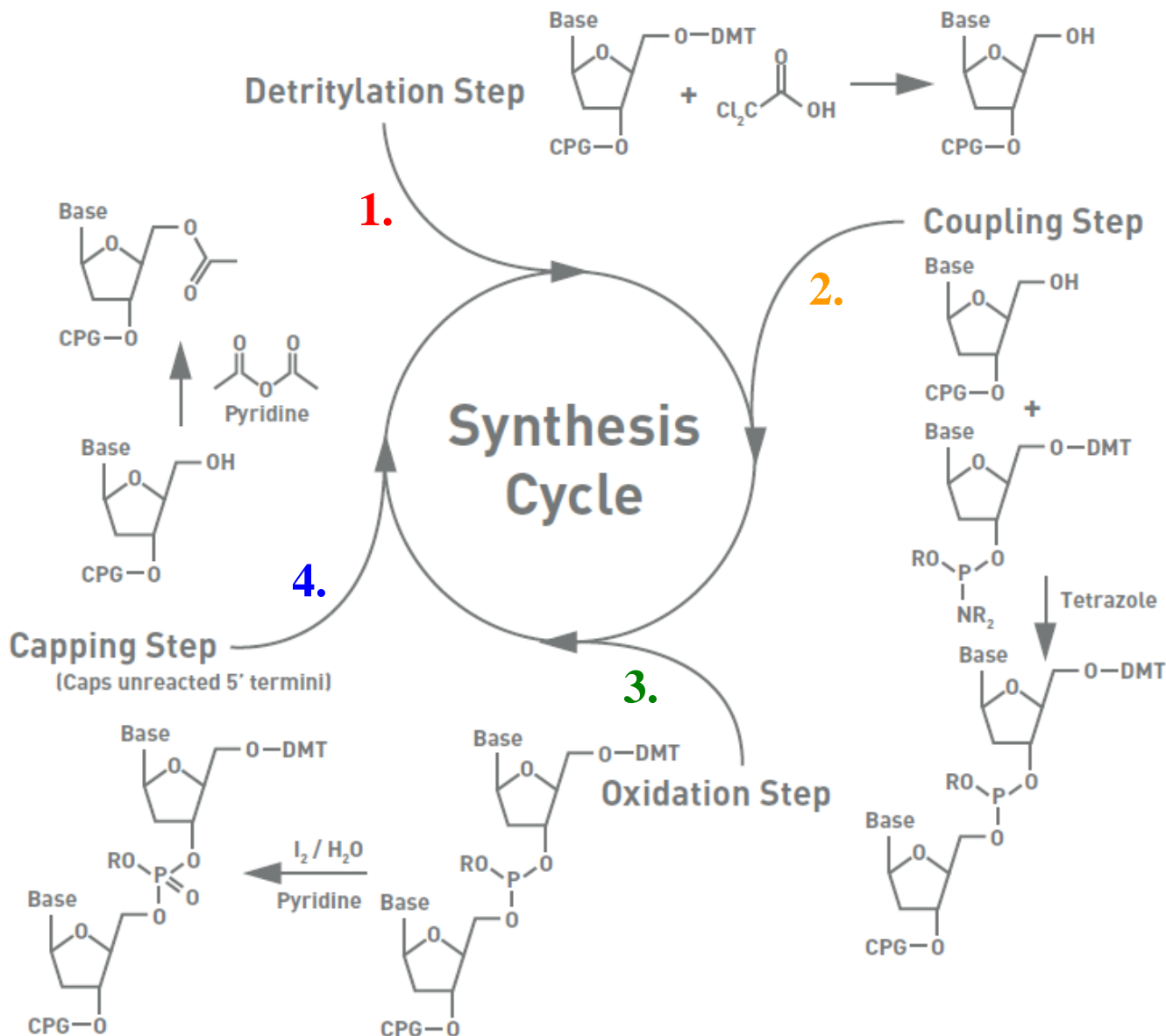
McBride és Caruthers 1983.

**1. Dmtr hasítás
(dimetoxi-tritil)**

**2. Aktiválás és
kapcsolás**


**3. Oxidálás I2
(H2O vagy THF)**

**4. Lánczárás
(az elreagálatlan
5'-OH-t acetilezzük)**



- A Szilárdfázisú DNS szintézise:


Jelmagyarázat:

 := *Dmtr*, 5'-védőcsoport

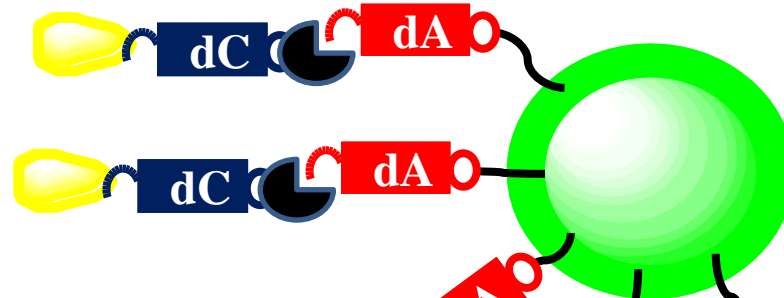
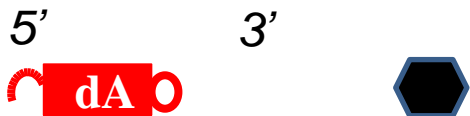
 := hordozó gyanta

 := szabad 3'-vég

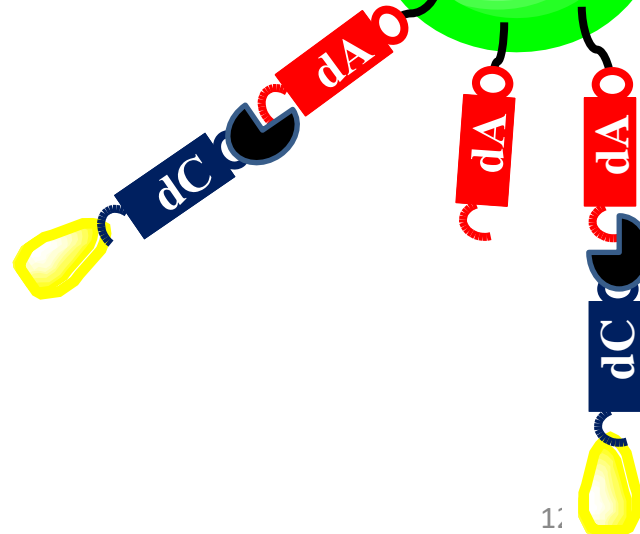
 := szabad 5'-vég

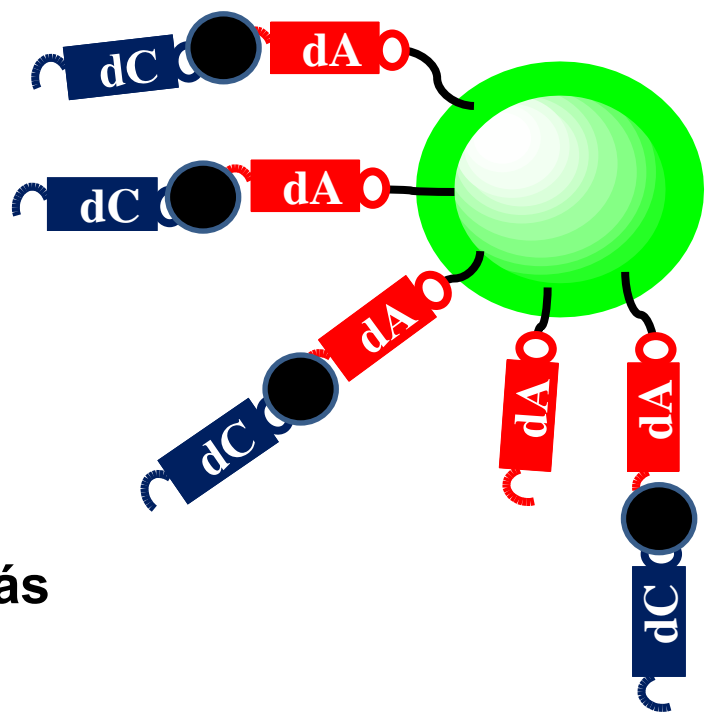
 := *linker*

2'-deoxinukleozidok (dA, dC, dG, and dT)

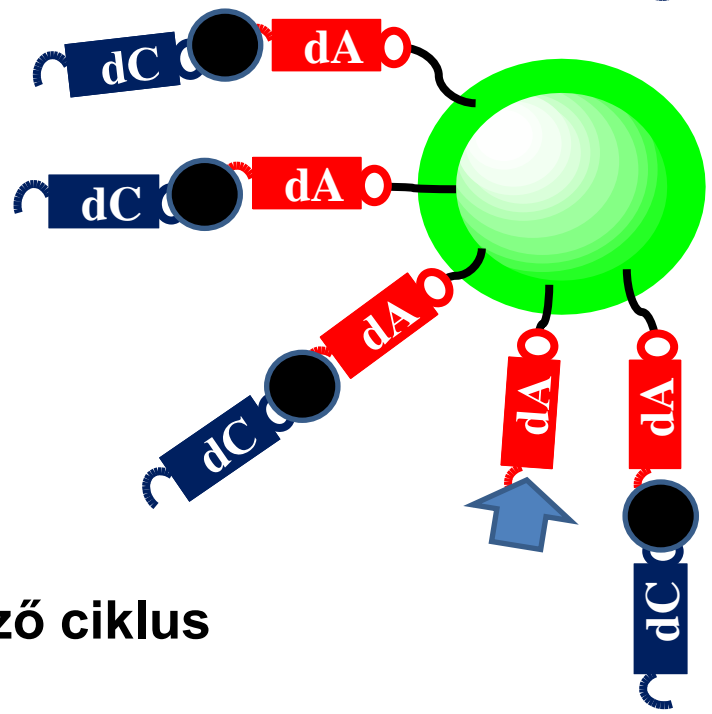


↓ hasítás

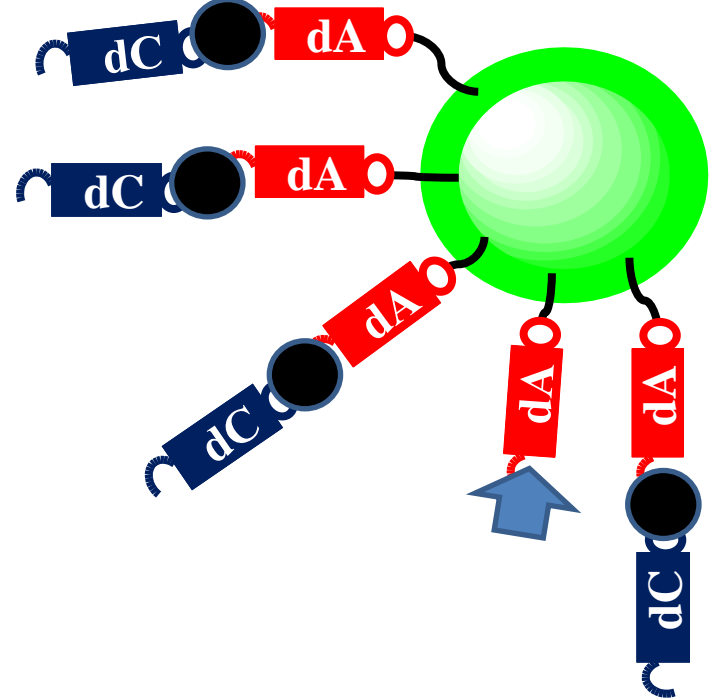




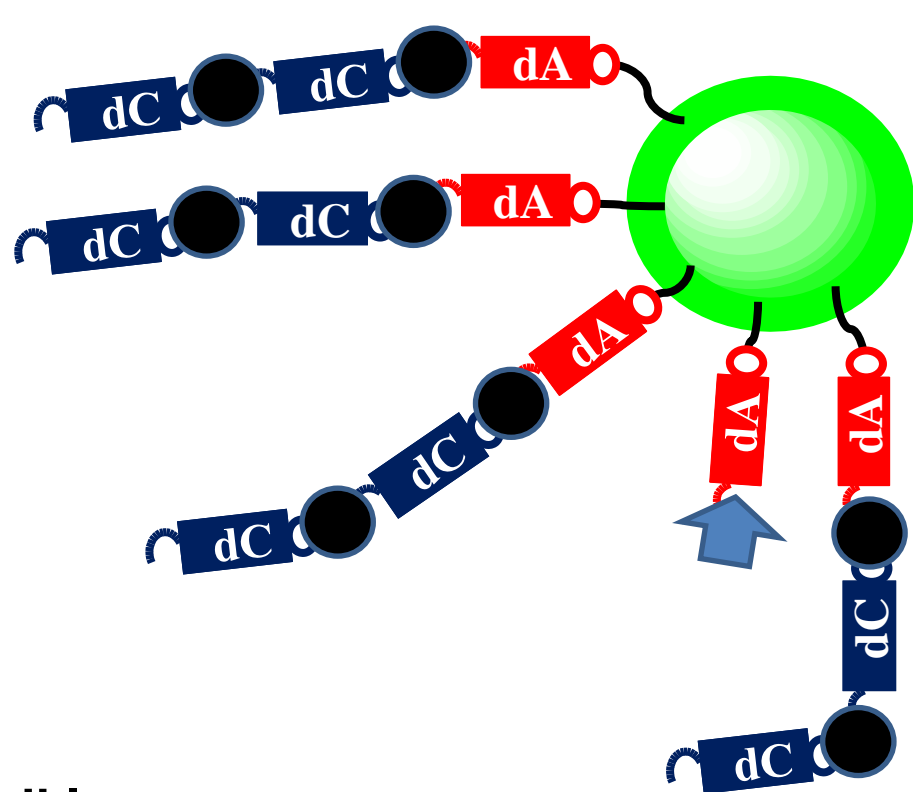
↓ terminálás



↓ következő ciklus

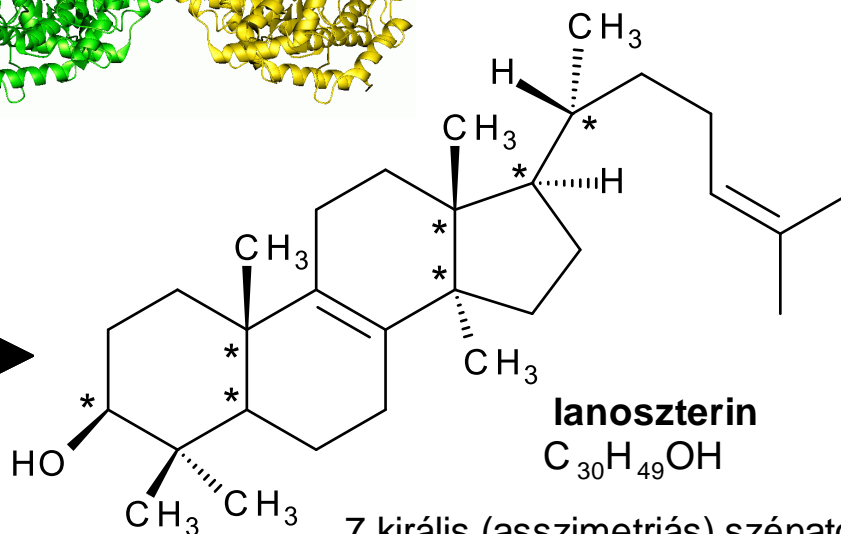
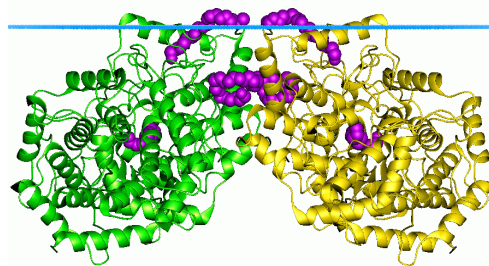
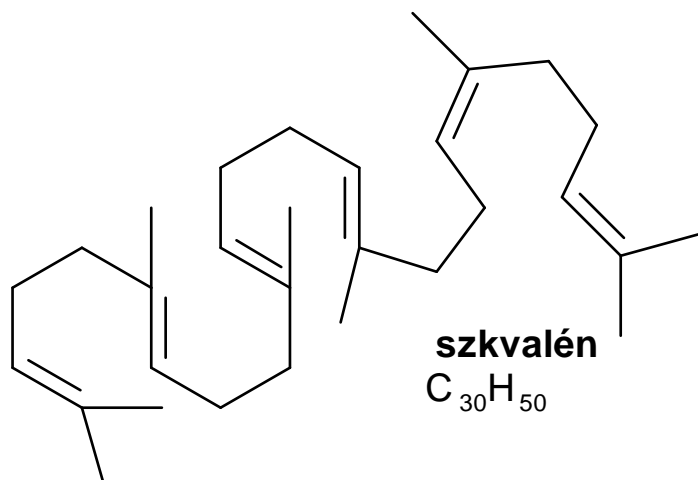


→
következő ciklus

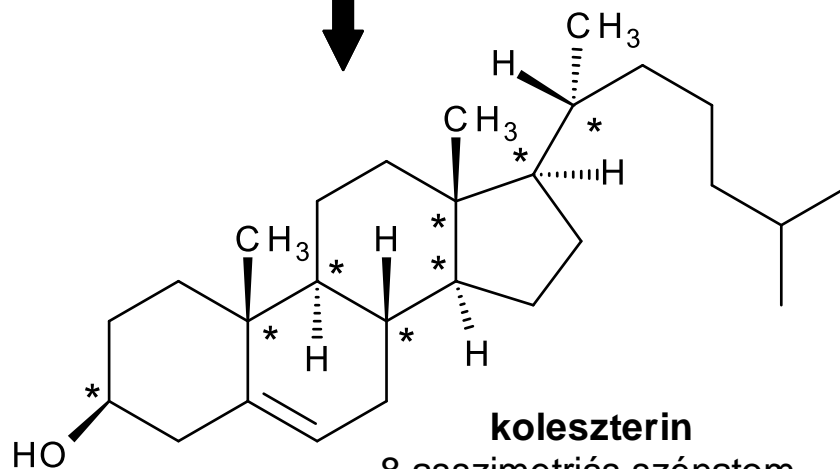


Koleszterin bioszintézise

(addíció, izomerizáció, anionotrópia, elimináció):



7 királis (aszimetriás) szénatom
 $2^7 = 128$ lehetséges sztereoizomer
közül csupán egyetlen egy keletkezik



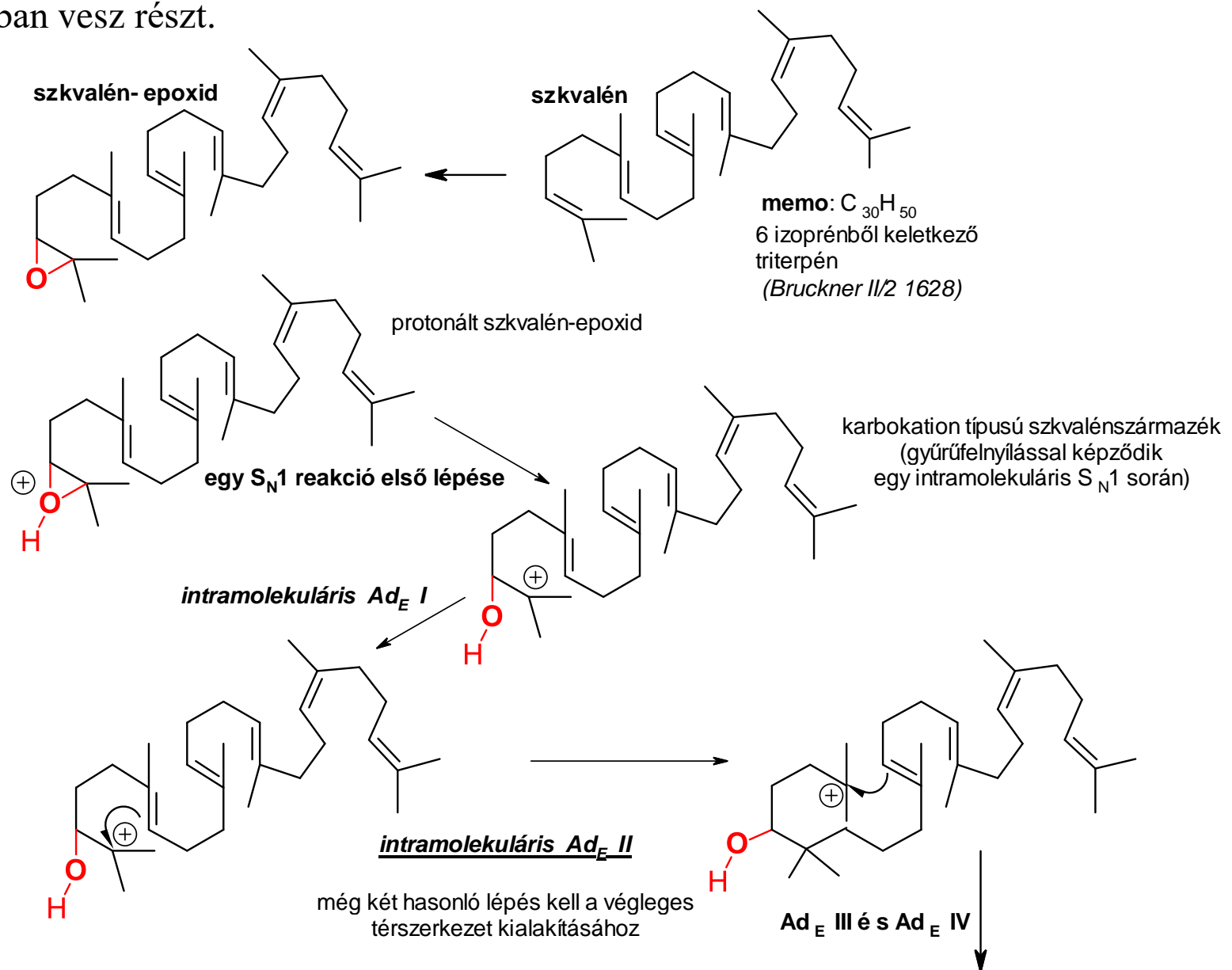
8 asszimetriás szénatom
 $2^8 = 256$ lehetséges sztereoizomer

szteroidok bioszintézise:
a szkvalénból egy enzim
(**terpenoid cikláz**) alakítja ki a
4-gyűrűs szteránvázat

memo: cholesterol, lanosterol
(alkohol jellegre utaló angol nevek)

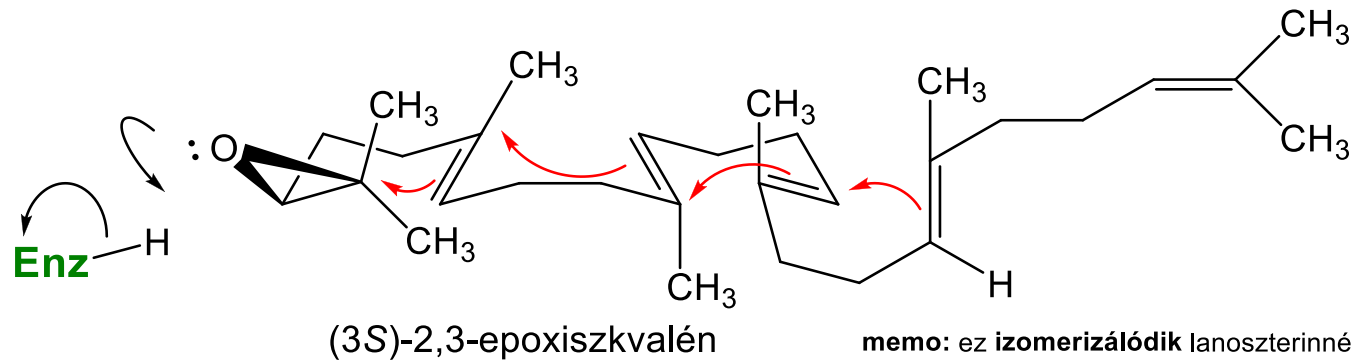
hol itt a szerves kémia?

A **szkvalén** (polién) egy oxidációs lépést követően 3(S)-2,3-epoxiszkvalénné (egy epoxiddá) alakul amely protonálódik. A gyűrűhasadással kialakuló karbokation egy alkénaddíció-szerű láncreakcióban vesz részt.



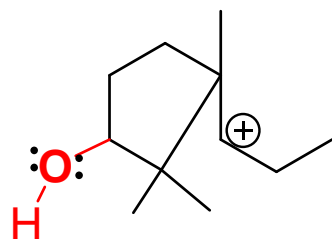
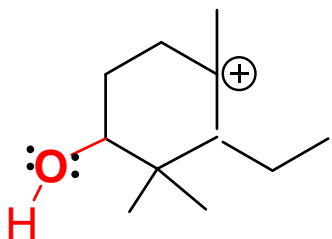
A **szkvalén** (polién) egy oxidációs lépést követően 3(S)-2,3-epoxiszkvalénné (egy epoxiddá) alakul amely protonálódik. A gyűrűhasadással kialakuló karbokation egy alkénaddíció-szerű láncreakcióban vesz részt.

Bruttó addíciós séma:



memo: Markovnyikov szabály

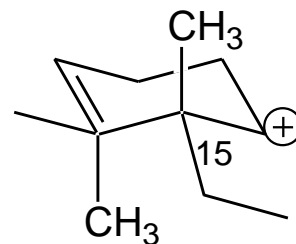
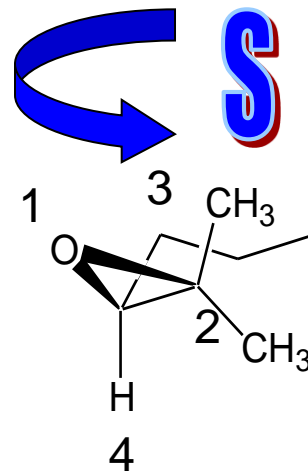
Érvényesül a Markovnyikov-szabály:
a terciér karbokation képződik



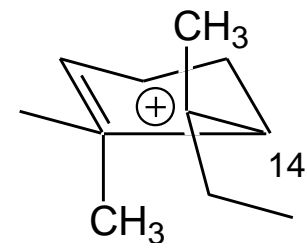
szekunder karbokation
(a kevésbé stabil) nem képződik

A gyűrűzárást eredményező négy lépésből (A_{D_E})
a harmadik nem követi a Markovnyikov-szabályt
(kivétel erősíti a szabályt):

memo: a 3. számú szénatom
konfigurációja

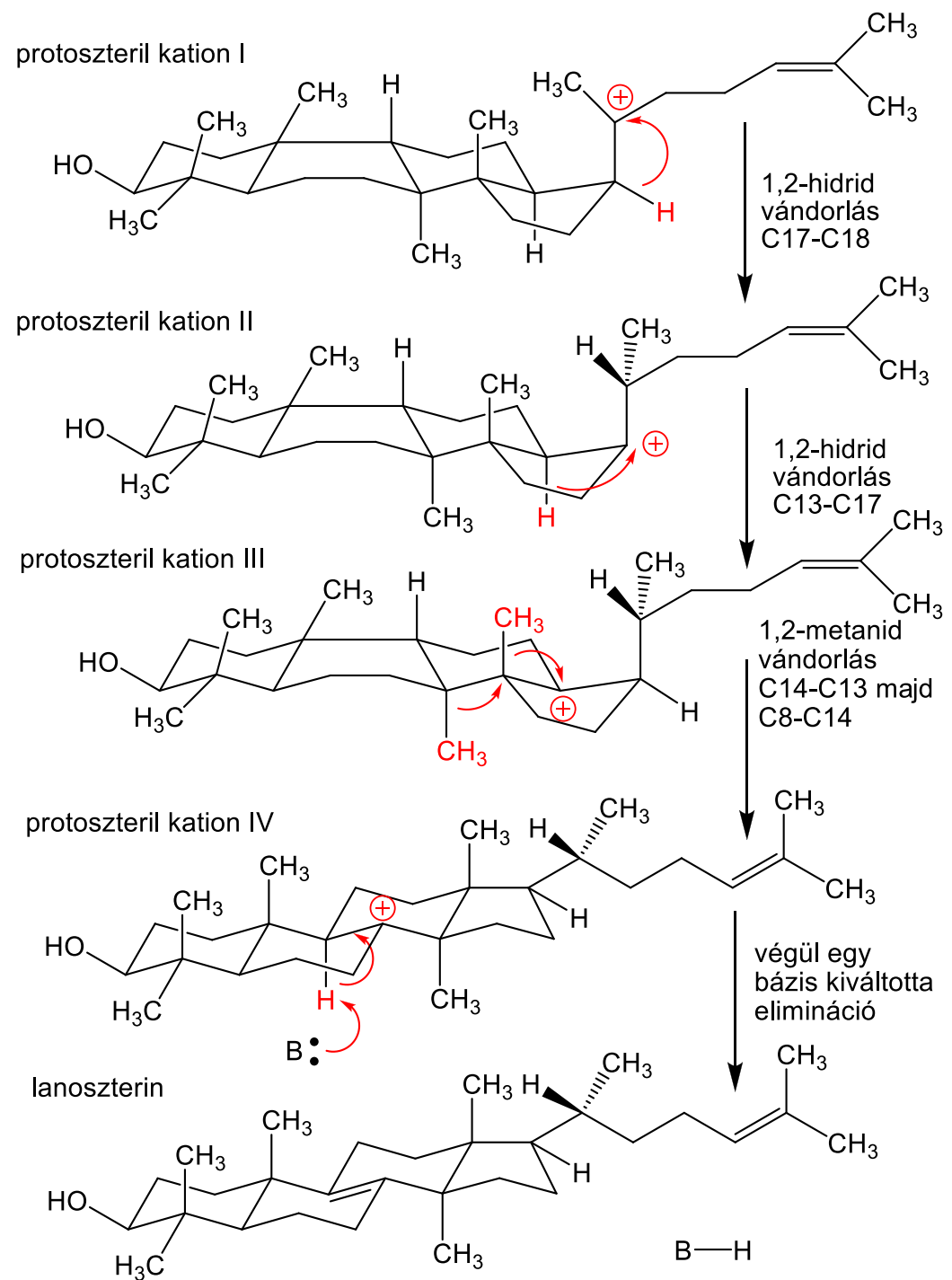


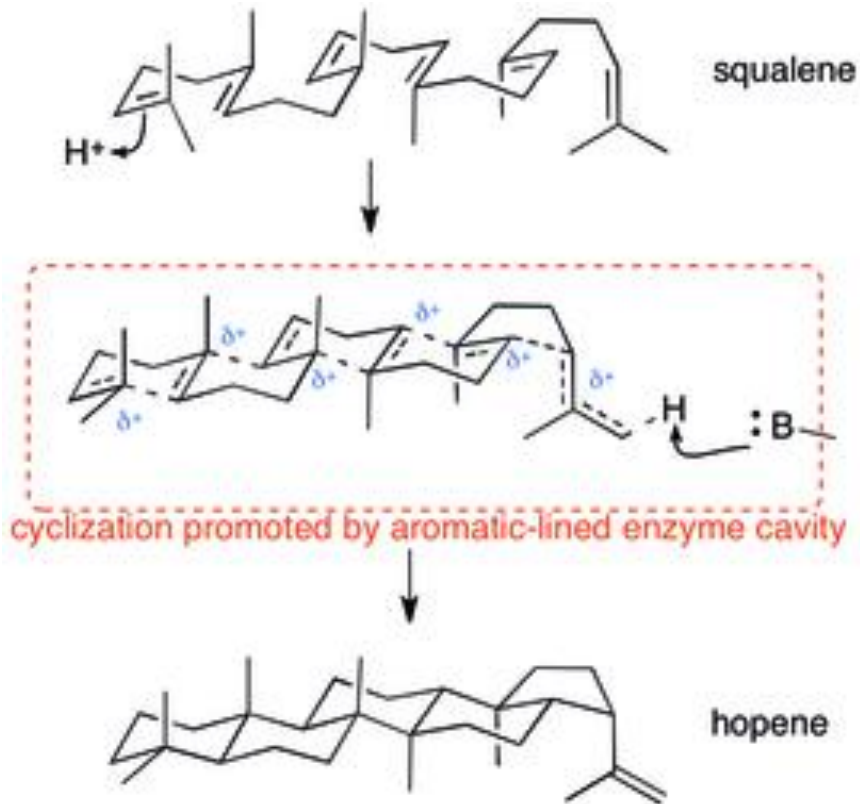
C15 szekunder
karbokation



C14 terciér
karbokation

A lanoszterin képződésének második szakaszában bázis hatására képződő karbokation „stabilizálódik”:
(Bruckner II/2 1394)





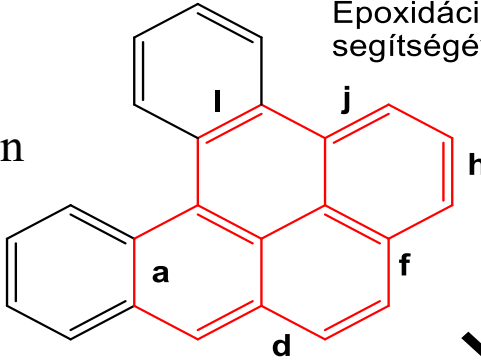
Cation- π interactions can catalyze chemical reactions by stabilizing buildup of positive charge in [transition states](#). This kind of effect is observed in enzymatic systems. For example, [acetylcholine esterase](#) contains important aromatic groups that bind quaternary ammonium in its active site.^[2]

[Polycyclization](#) enzymes also rely on cation- π interactions. Since proton-triggered polycyclizations of [squalene](#) proceed through a (potentially concerted) cationic cascade, cation- π interactions are ideal for stabilizing this dispersed positive charge. The crystal structure of [squalene-hopene cyclase](#) shows that the active site is lined with [aromatic residues](#).^[27]

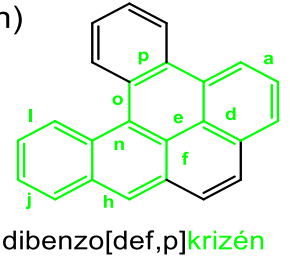
Biológiai oxidáció

(epoxidképződés, addíció):

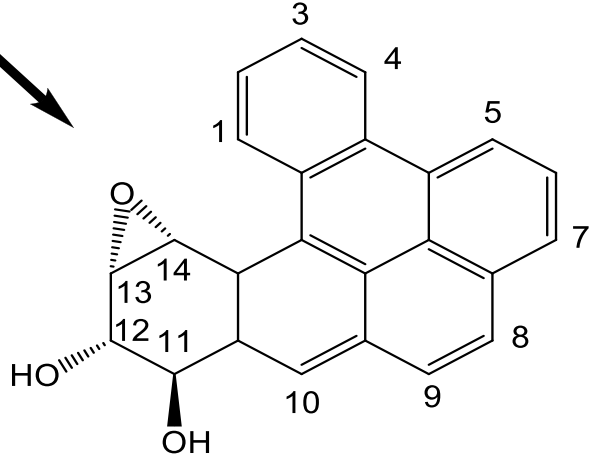
Oxidáció hatására karcinogén metabolitok képződnek a májban és a belekben.



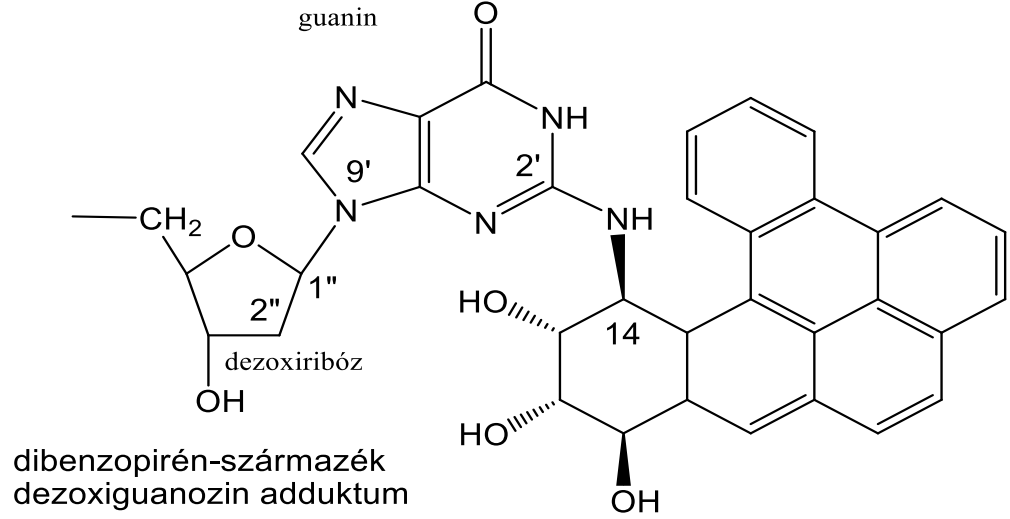
Epoxidáció a májban a citokróm P450 segítségével keletkezik (lásd sejtten)

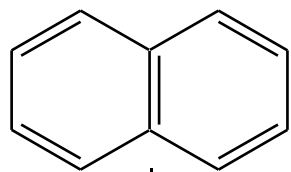


enzimes epoxidálás ("aktiválás")
addíció

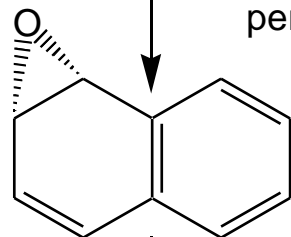


DNS-hez kötődés
S_N

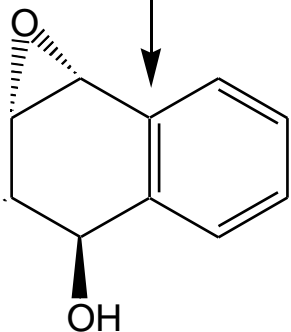




peroxisavas oxidáció

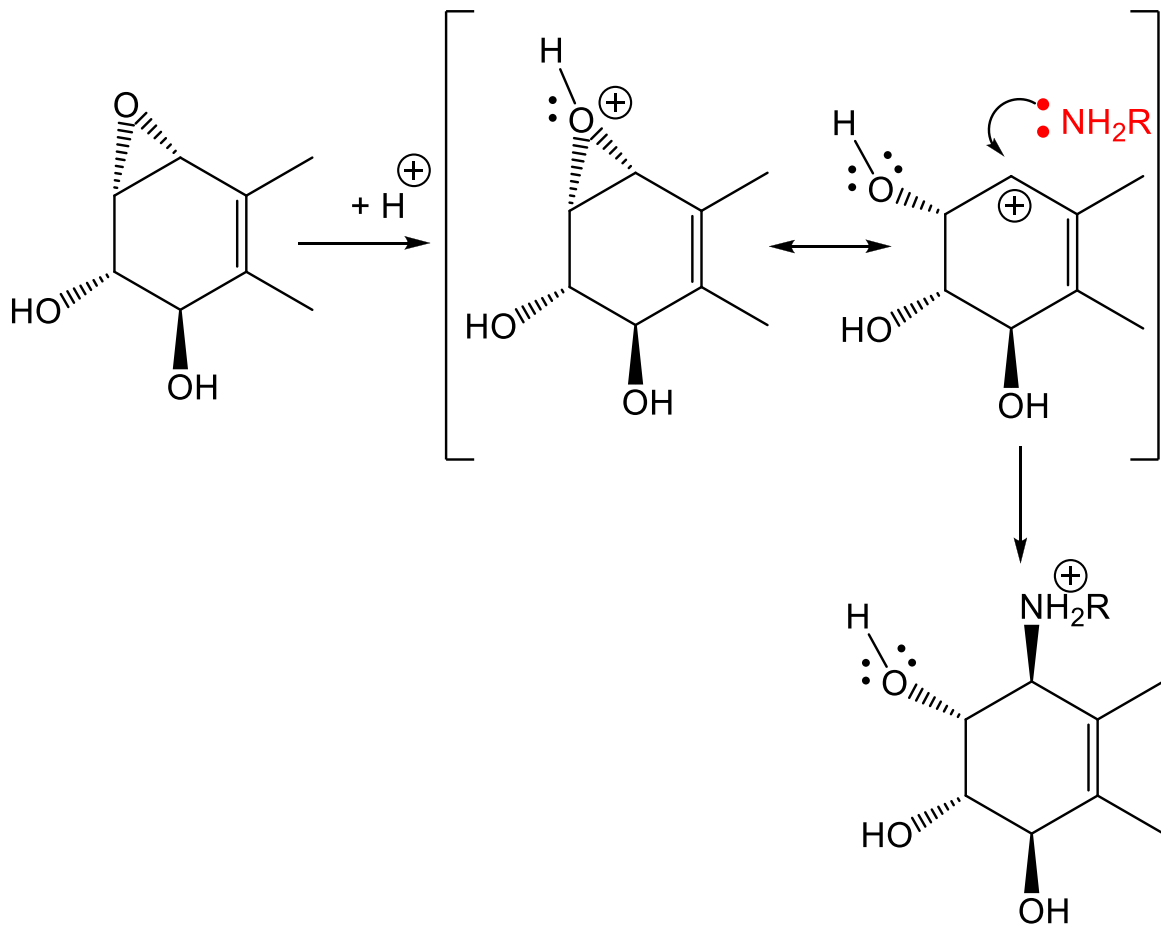


KMnO₄-os oxidáció



Az epoxidok erős elektrofilek és ezért rákkeltőek

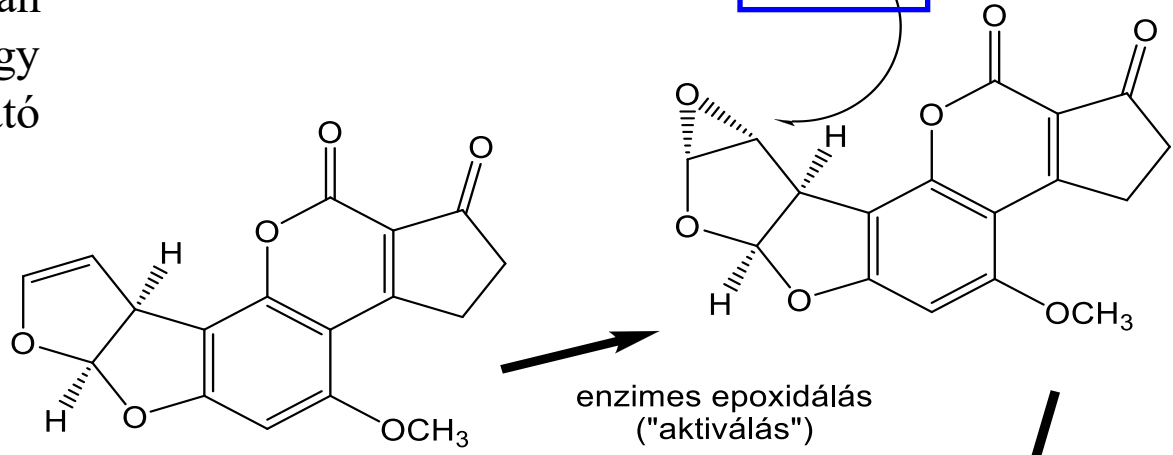
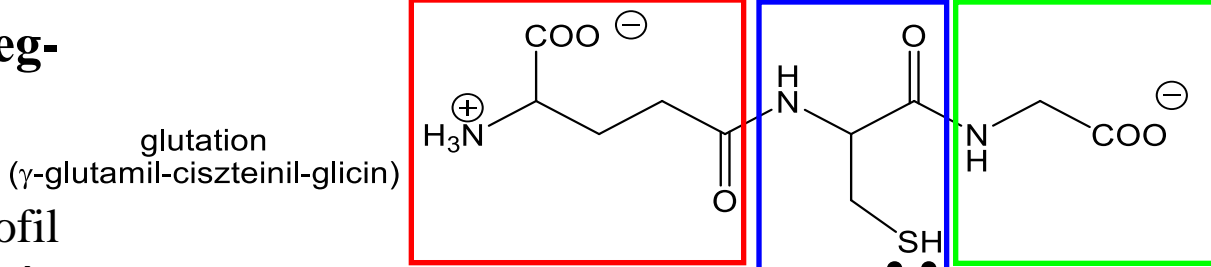
memo: nukleofil (amin, imin, tiol, stb.) reakciója epoxidokkal:



- ha pl. glutationhoz (-SH keresztül) kapcsolódik, akkor **vízoldhatóvá** válik és távozik a szervezetből,
- ha dezoxiguanozinhoz (-NH₂ keresztül) kapcsolódik, akkor nem távozik és negatív hatást fejthet ki.

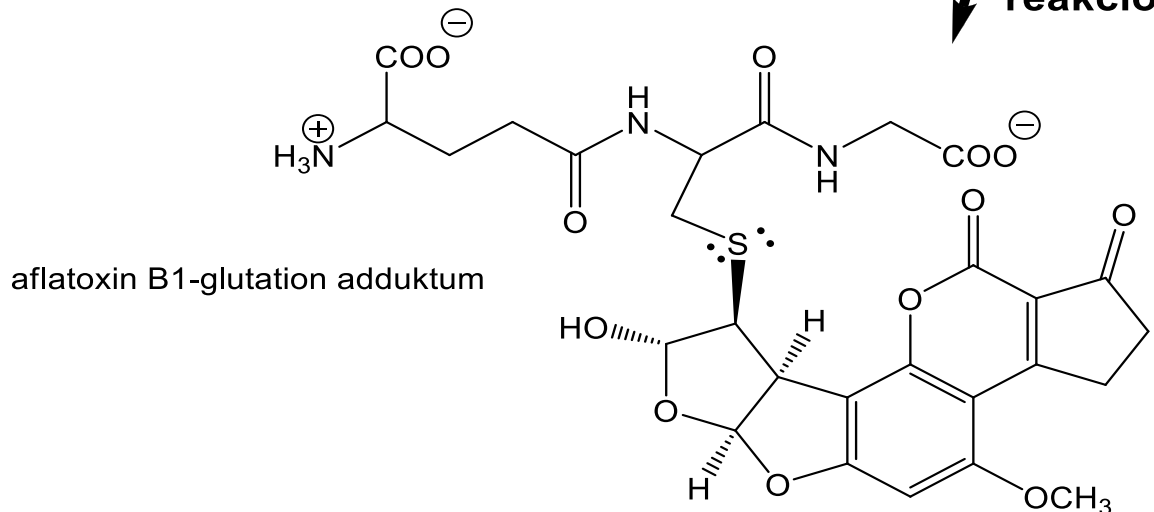
1) Az oxidáció a normál méregtelenítő metabolizmus része:

Az oxidálódott aflatoxin nukleofil szubsztitúciós reakció során kapcsolódik a glutationhoz, s így jóval polárisabbá válik. A vízzel oldható tioéter kiürül.



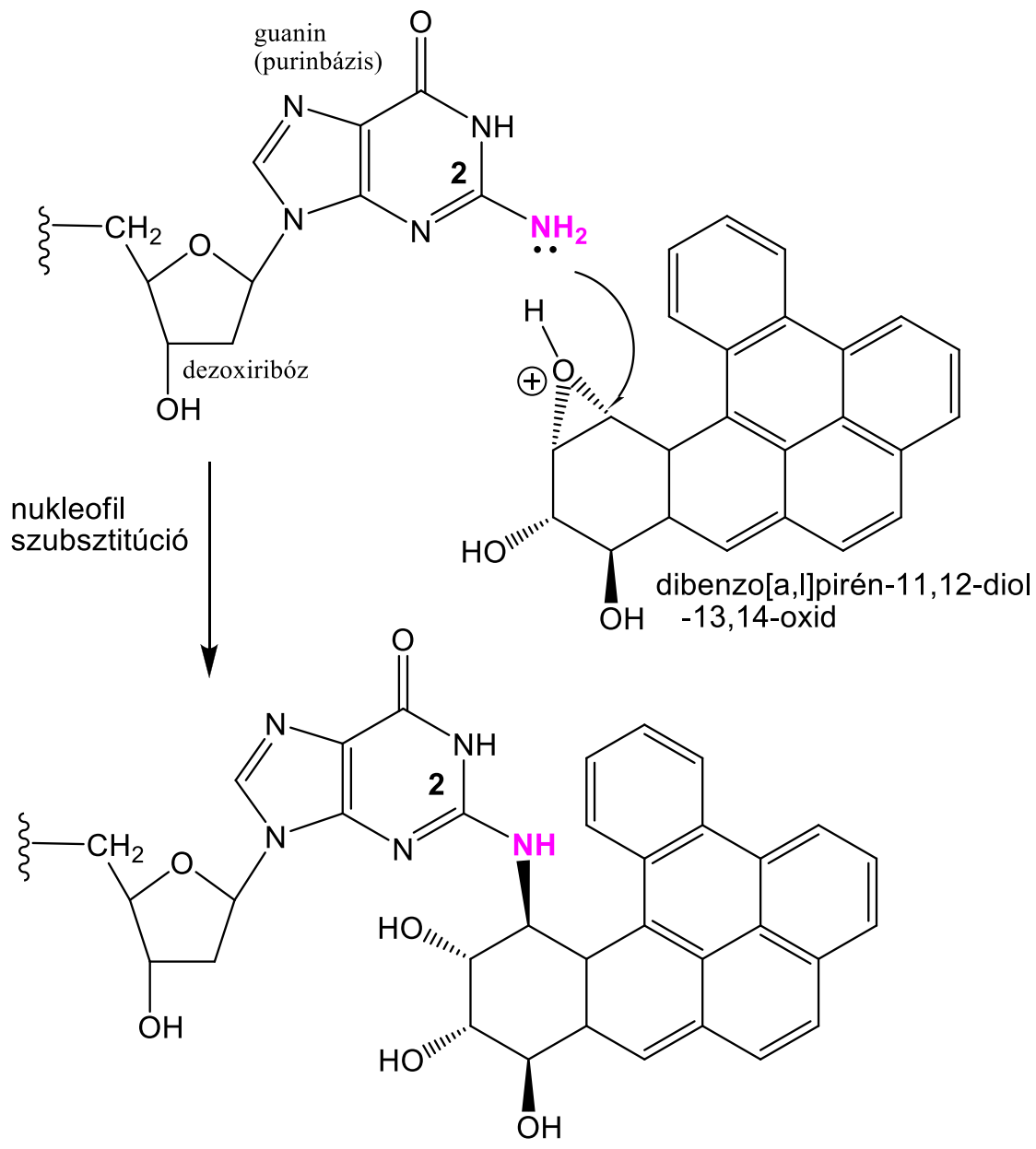
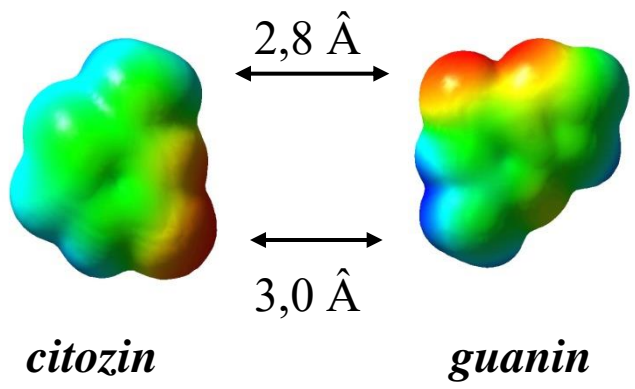
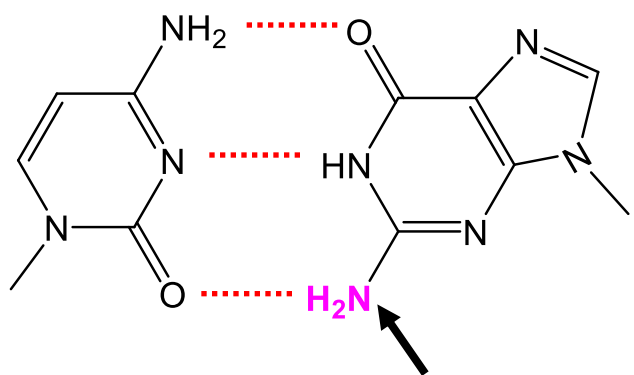
aflatoxin B1
gombából származó
metabolit

a glutation felnyitja az epoxid gyűrűt
S_N reakció

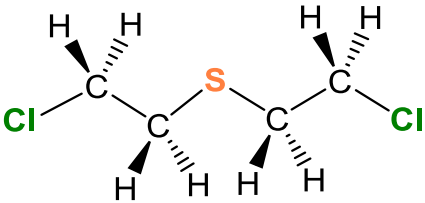


2) A normál méregtelenítő metabolizmus kísérője a karcinogén vegyület képződése:

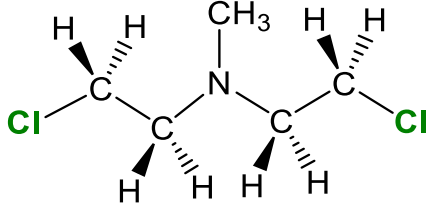
A dezoxiguanozin-származék képződése miatt a helyes DNS bázispár térbeli okok miatt már nem tud kialakulni



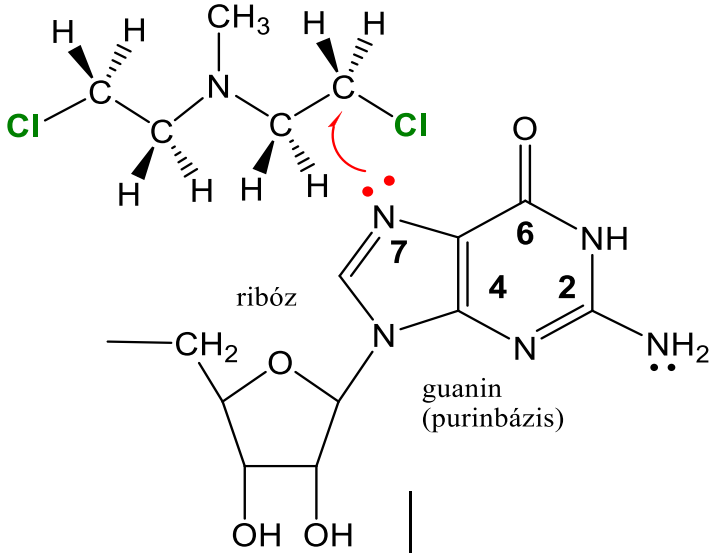
A citosztatikumok egyik fajtájának, a „mustárok” gyógyító hatása hasonló típusú reakción alapszik mint a karcinogén hatás kiváltása (ismét egy **S_N-reakció**):



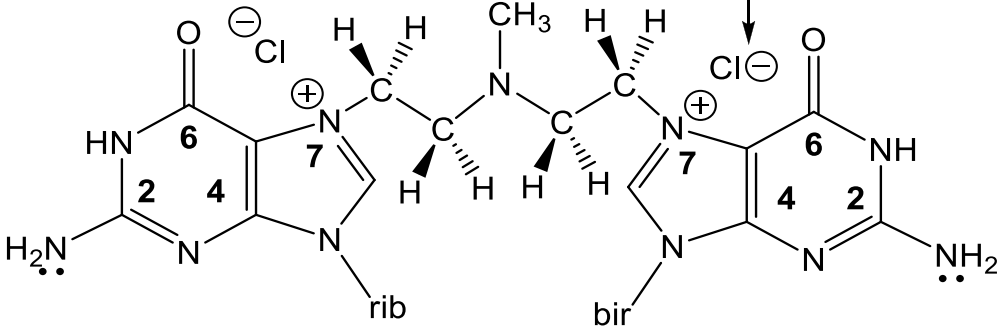
bisz(2-klóretil)-szulfid
kénmustár
(egy igen reaktív folyadék)



bisz(2-klóretil)-metil-amin
nitrogénmustár



S_N



nitrogénmustárral "keresztkötésben lévő" guaninok

memo: a kémiailag összekötött DNS apoptózist indukál

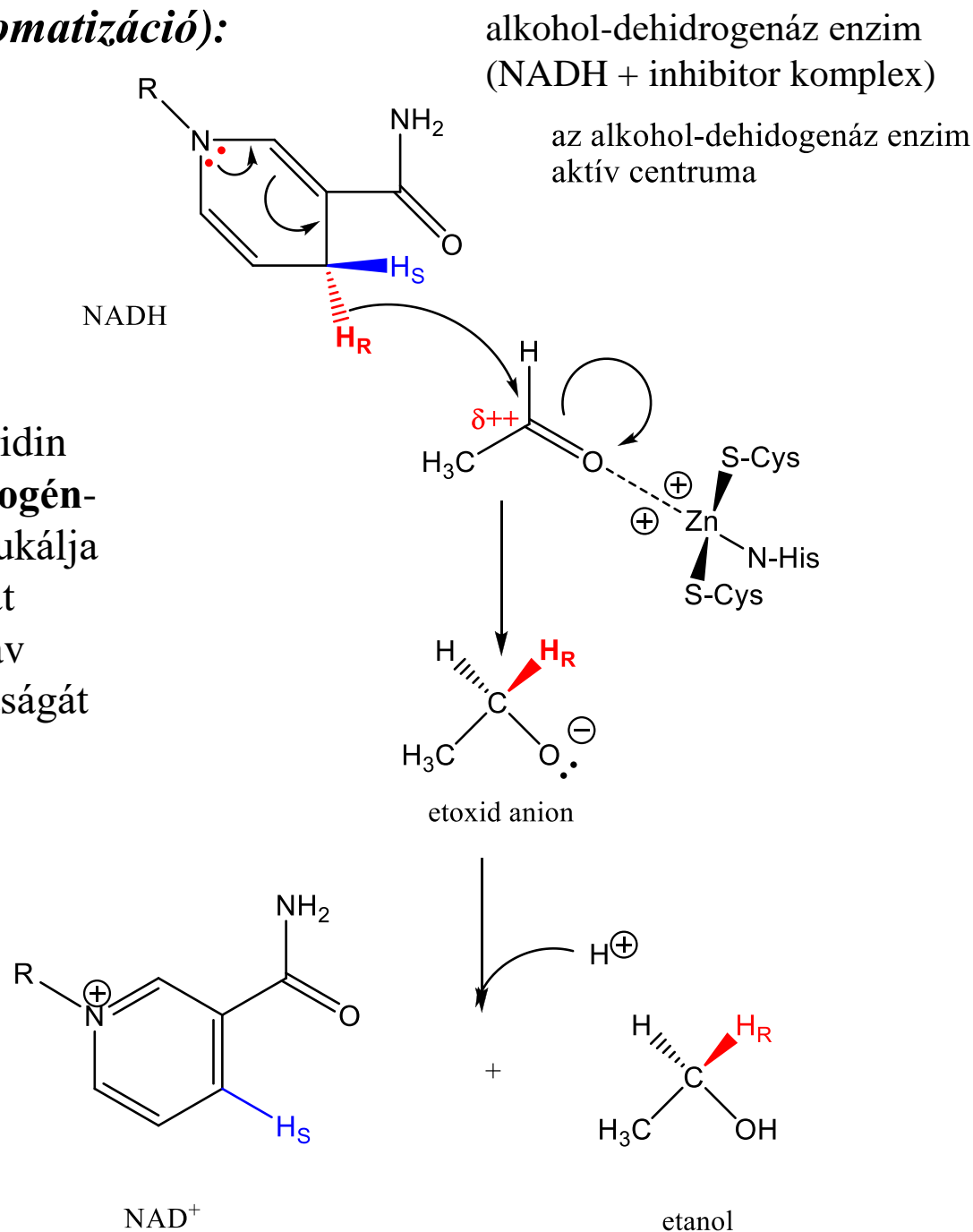
Alkohollebontás (oxido-redukció, aromizáció):

A NADH egyensúlyi reakciója az **acetaldehidet etil-alkohollá** redukálja.

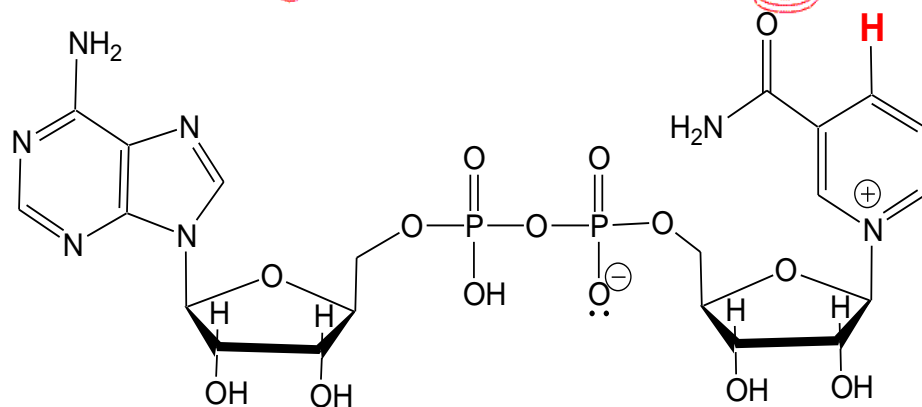
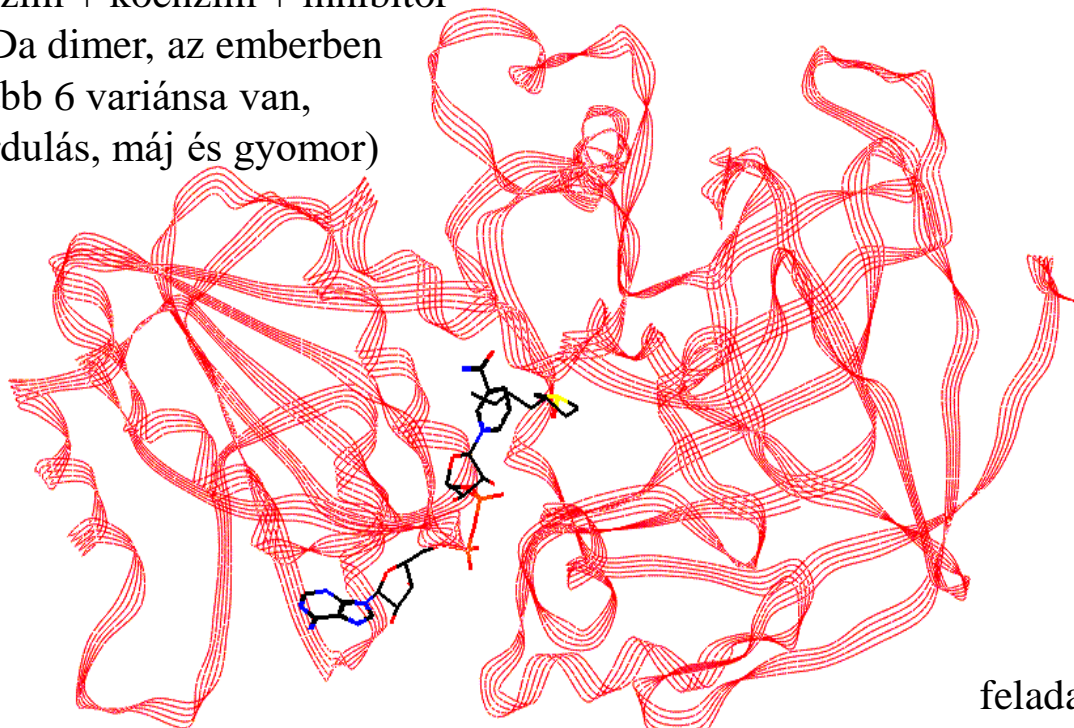
leírás:

a nikotinsav-amid nitrogénjének nemkötő elektronpárja delokalizálódik, a dihidropiridin gyűrű aromássá válik az egyik C4-es **hidrogén**-atomot **anionként** leadva. A hidridion redukálja az acetaldehidet, majd a képződő alkoholát anion protonálja. A **cink**, mint Lewis-sav fokozza a karbonil-szén pozitív polározottságát s így annak elektrofil jellegét.

méregtelenítés: ha nagy az alkoholkoncentráció, akkor az egyensúlyi reakció megfordul és az etil-alkohol acetaldehidé oxidálódik

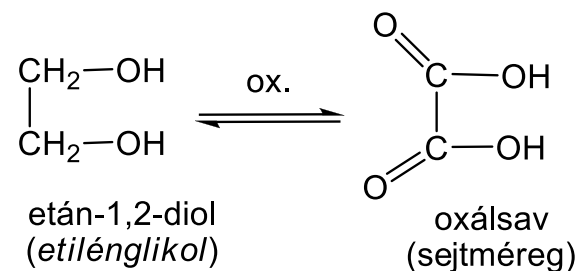
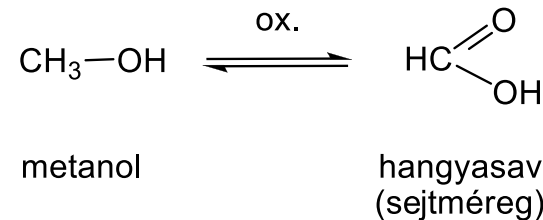


az alkohol-dehidrogenáz enzim
 apoenzim + koenzim + inhibitor
 (80 kDa dimer, az emberben
 legalább 6 variánsa van,
 előfordulás, máj és gyomor)



A NAD+ (Nikotinsavamid-adenin-dinukleotid)
 (az élő sejt egyik oxidáló vagy dehidrogénező szere)

memo: Miért mérgezők az alkohol végzetes
 adalékai: metanol, etilénlikol?



feladatuk:

- egyensúlyt tartani az alkoholok aldehidek
 és ketonok között.

- méregtelenítés (emlősben): a toxikus
 alkoholt aldehidé oxidálja

- fermentálás (baci és élesztő): aldehidből
 alkoholt készít (redukció)

A látás fotokémiája (addíció, elimináció, izomerizáció):

Az emberi szem kétfajta receptorsejtet tartalmaz: pálcikákat és csapokat

Pálcikák: retina peremén helyezkednek el, **gyenge fényviszonyoknál** aktívak
színlátásra nem alkalmasak.

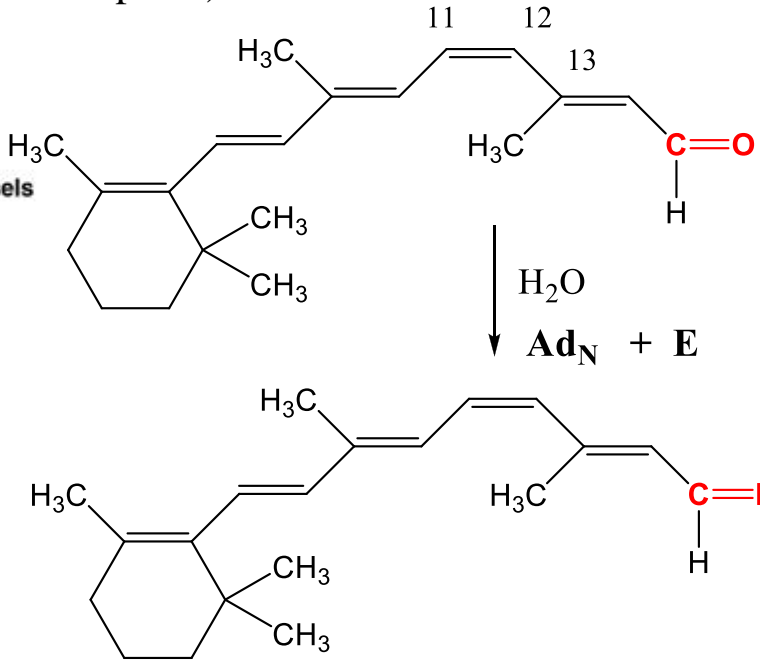
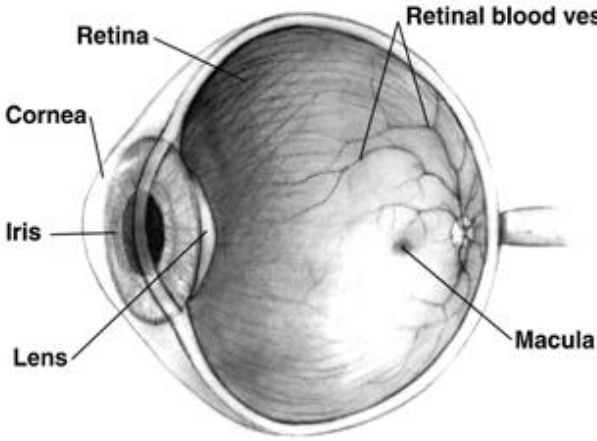
Csapok: retina központi részén található, **erős fényviszonyok** között aktívak,
színlátásért felelősek.

galambok (csak csapok s ezért csak nappal látnak),

baglyok (csak pálcikák, s ezért színavakok, viszont szürkületben is remekül látnak)

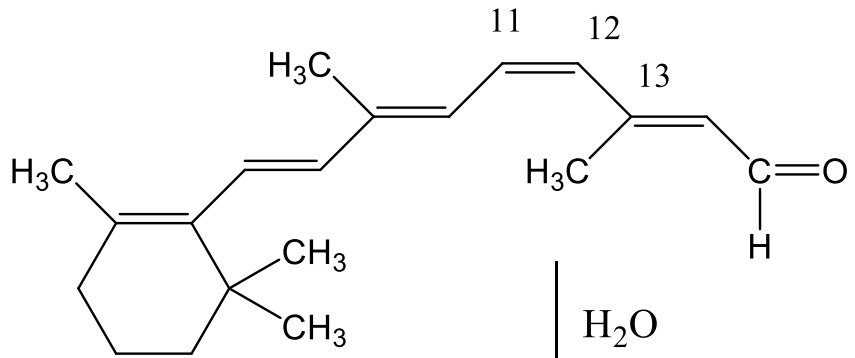
A **pálcikákban** található rodopszin kromofórja a **11-cisz-retinal**.

A rodopszin kialakulása során a retinal karbonilcsoportjára addíciónálódik a fehérje egy aminocsoportja (Ad_N-reakció), majd egy molekula víz eliminálásával jön létre az imin (ez a rodopszin).

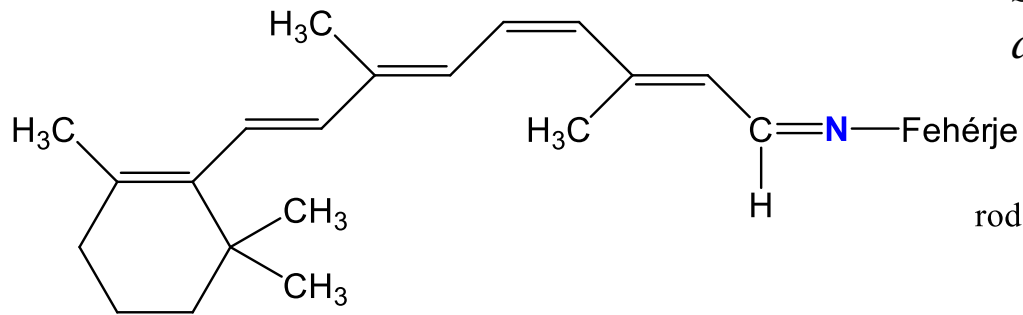
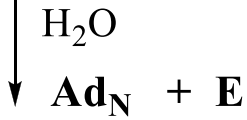
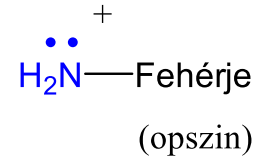


11-cisz-retinal
+
H₂N—Fehérje
opszin

rodopszin



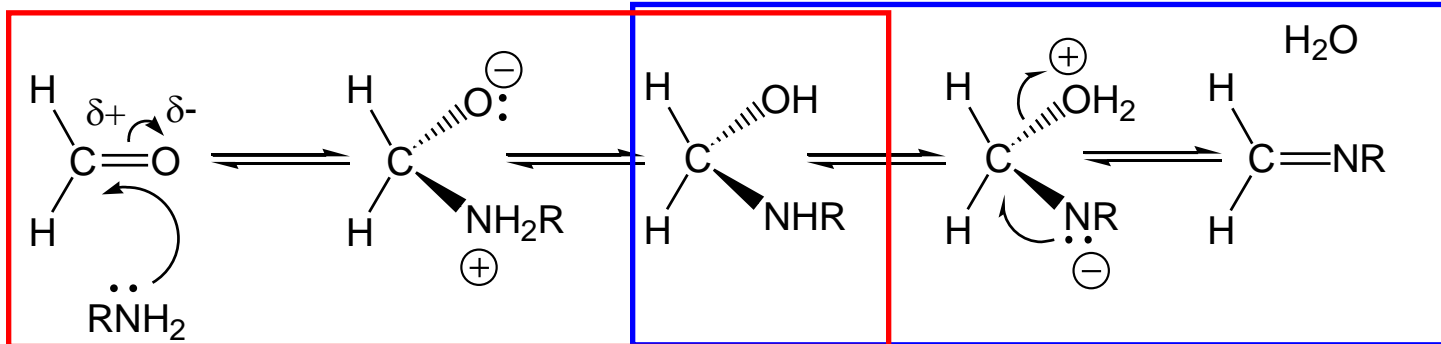
11-*cisz*-retinal



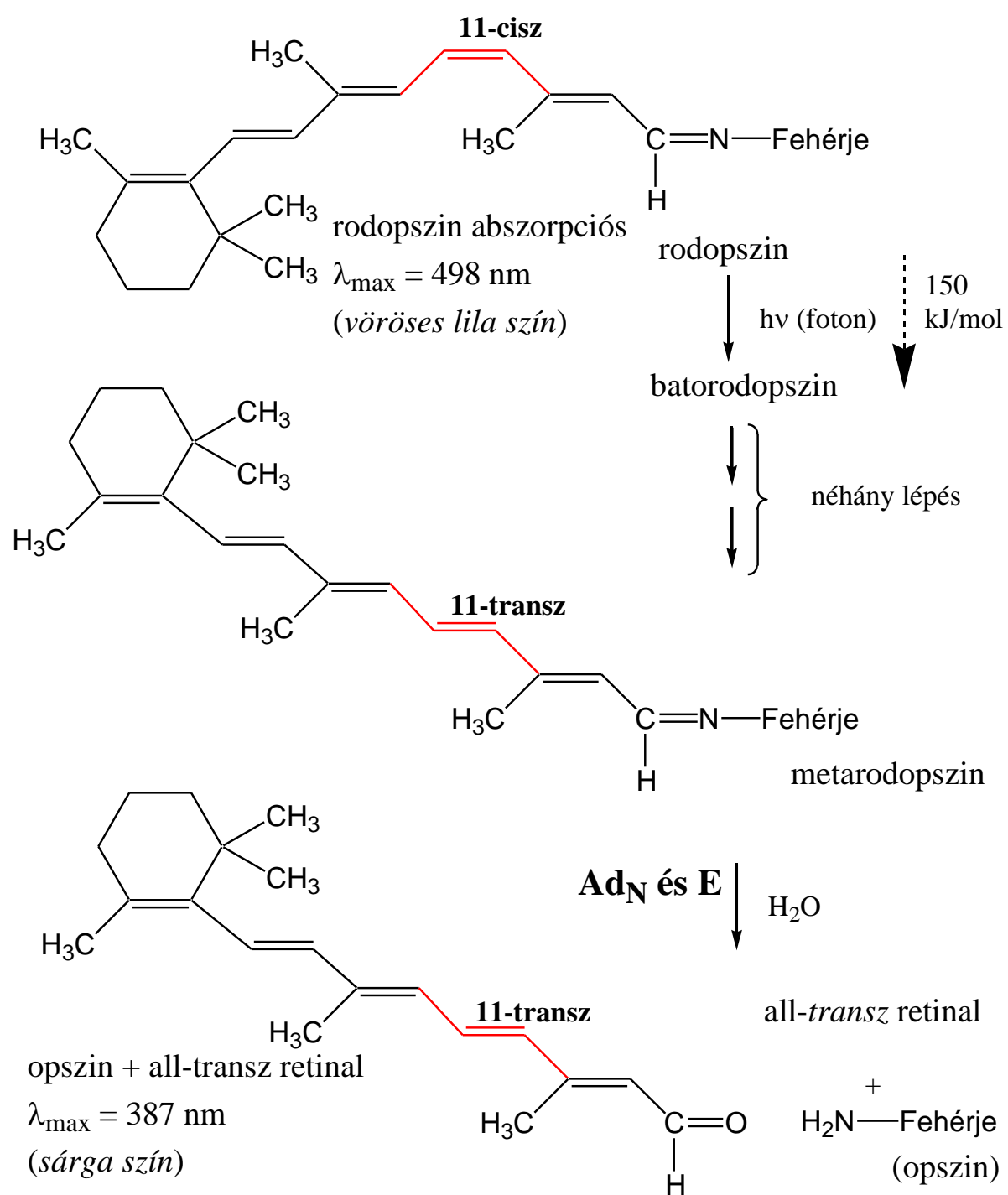
Schiff-bázis:
aldehid + amino - víz

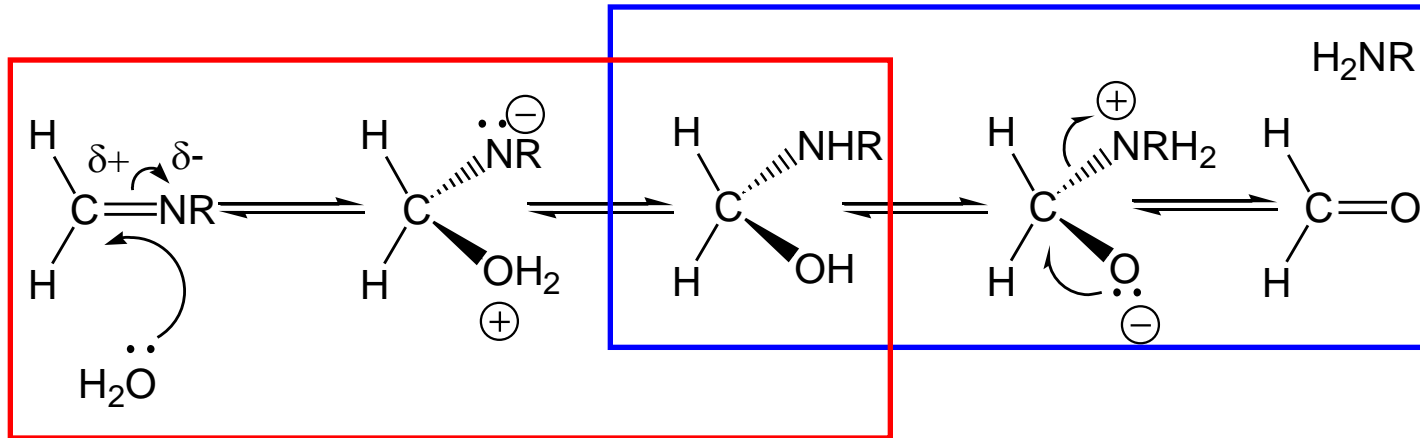
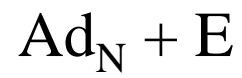
rodopszin

Ad_N + E

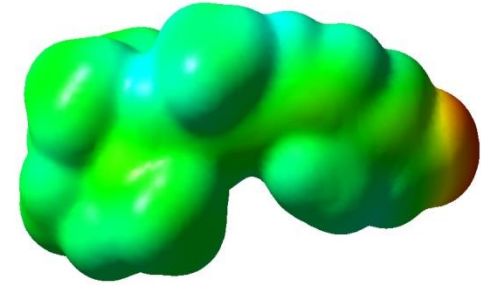
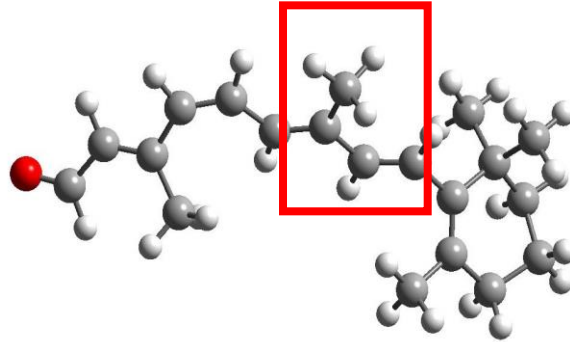


Eredeti megfigyelés:
 fényre a békák retinájának pigmentanyaga szint vált: *vörös-liláról sárgára* (1877-ben Franz Boll)
 A 11-cisz-retinal a kromofór, ez köti meg a fényt:

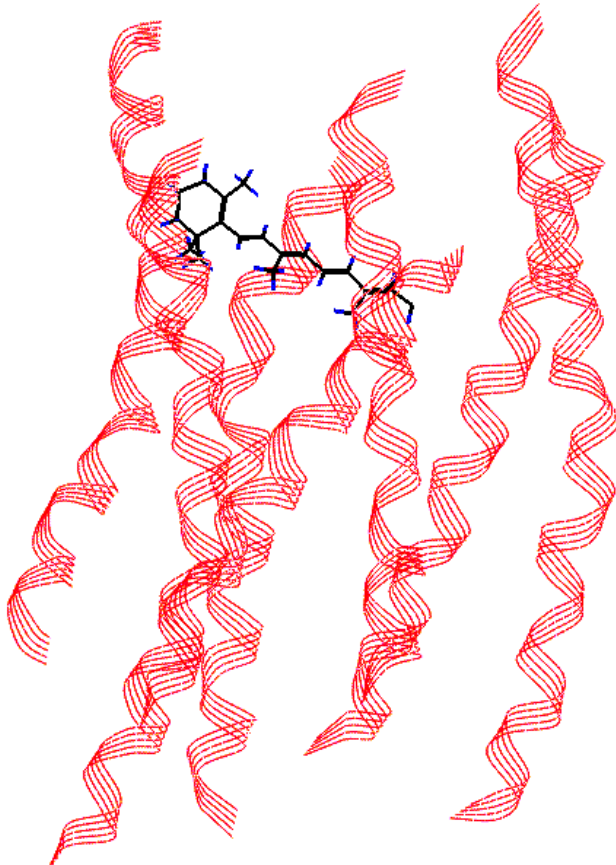
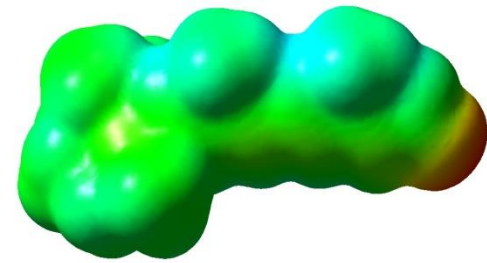
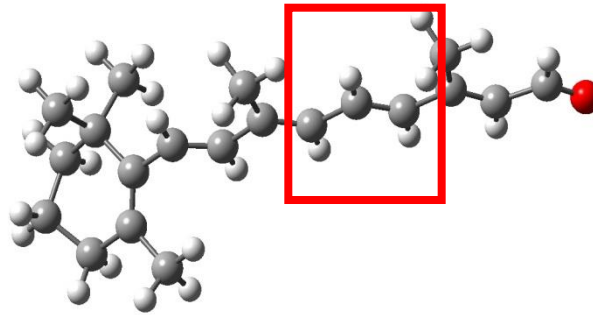




11-cisz retinal



all-transz retinal



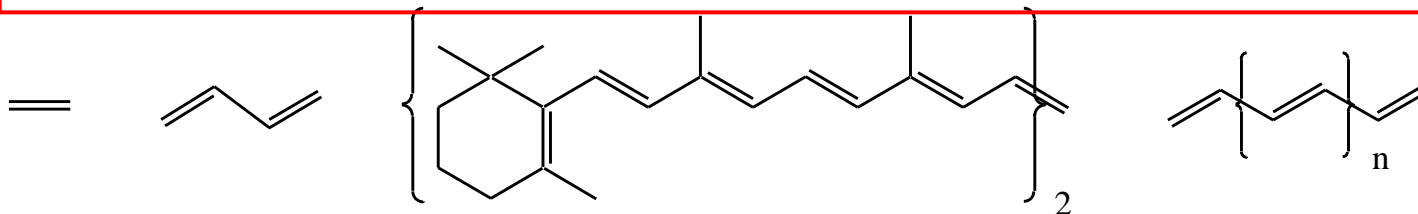
all-transz retinalt tartalmazó
szarvasmarha rodopszin
(a metarodopszin elméleti
modellje)

Delokalizált elektronok száma (dobozhossz [L])

$$2\pi(\approx 2\text{\AA}) \quad 4\pi (\approx 5\text{\AA})$$

$$24\pi (\approx 30\text{\AA})$$

$$(\approx 2n)\pi (\approx 3n\text{\AA})$$



$\approx 7 \text{ eV}$

$\approx 5 \text{ eV}$

$\approx 2-3 \text{ eV}$

$\approx 1,5 \text{ eV}$

Gerjesztési energia (HOMO-LUMO átmenet)

UV

vörös
látható
ibolya

IR

molekula	módszer	HOMO	LUMO	dE (Hartree)	dE (kcal/mol)	dE (eV)	hullám hossz (nm)
etilén	rhf/6-31G	-0,380	0,187	0,566	355	15,5	80
etilén	rhf/6-311++Gdp	-0,380	0,049	0,430	270	11,8	106
etilén	b3lyp/6-311++Gdp	-0,282	-0,011	0,271	170	7,4	168
butadién (cisz)	b3lyp/6-311++Gdp	-0,242	-0,053	0,189	118	5,2	241
butadién (transz)	b3lyp/6-311++Gdp	-0,243	-0,043	0,200	126	5,5	227
retinal (11-cisz)	b3lyp/6-311++Gdp// rhf/3-21G	-0,219	-0,090	0,129	81	3,5	352
retinal (all-transz)	b3lyp/6-311++Gdp// rhf/3-21G	-0,217	-0,091	0,126	79	3,5	360

Biodegradáció: amidok hidrolízise (addíció, elimináció)

Szerinproteázok (sok egymással nem feltétlenül rokon fehérje) A fehérjék lebontó enzimek (proteázok): pl. kimotripszin, tripszin és elasztáz. (Azért szerinproteáz, mert van benne egy a katalízis szempontjából döntő fontosságú Ser.)

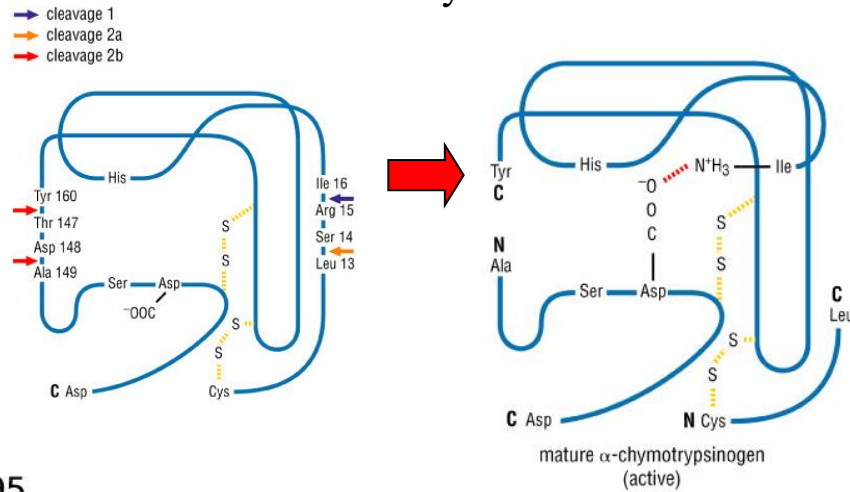
A Kimotripszin:

specifitása: főleg **Trp, Tyr, Phe,** de **Leu, Met** után is hasítja az amidkötést

memo: észtereket is hidrolizál

memo: a tripszin más specifitású: Arg vagy Lys után hasít.

Az inaktív kimotripszinogénből (245 as.) két dipeptid kihaladása és egy „refolding” során képződik az enzim. A konformációs átrendeződés eredményeként sztérikusan közel kerül a katalitikus triád 3 eleme.

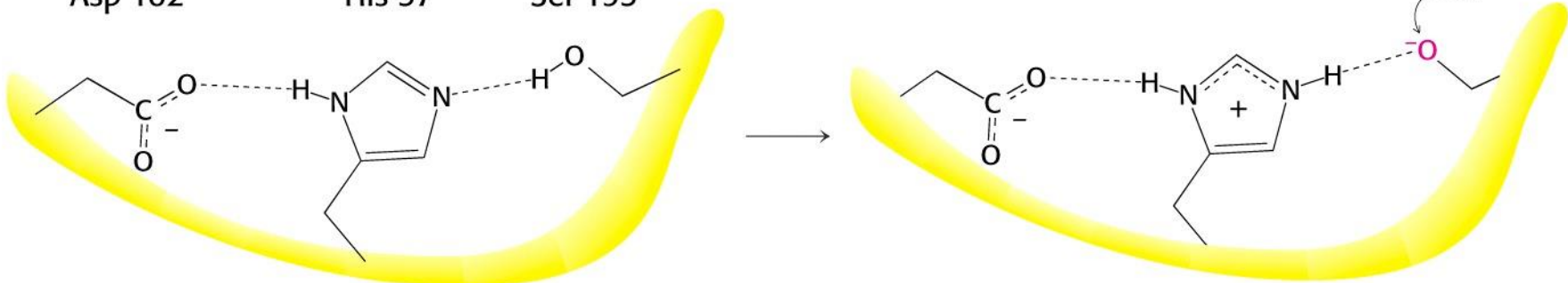


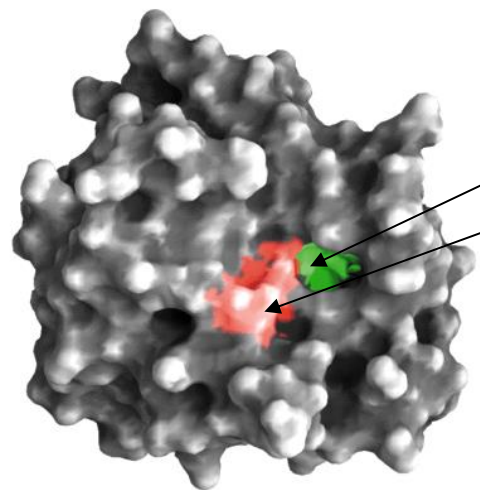
A katalitikus triád: **Asp...His...Ser**

Asp 102

His 57

Ser 195

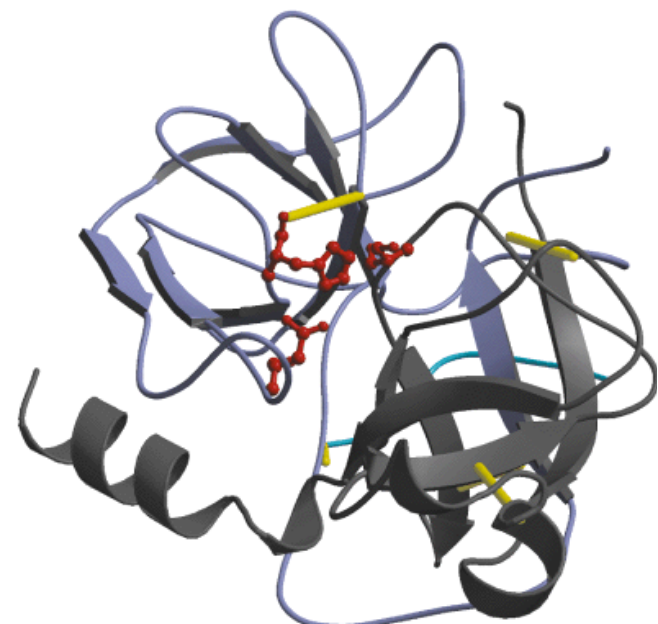




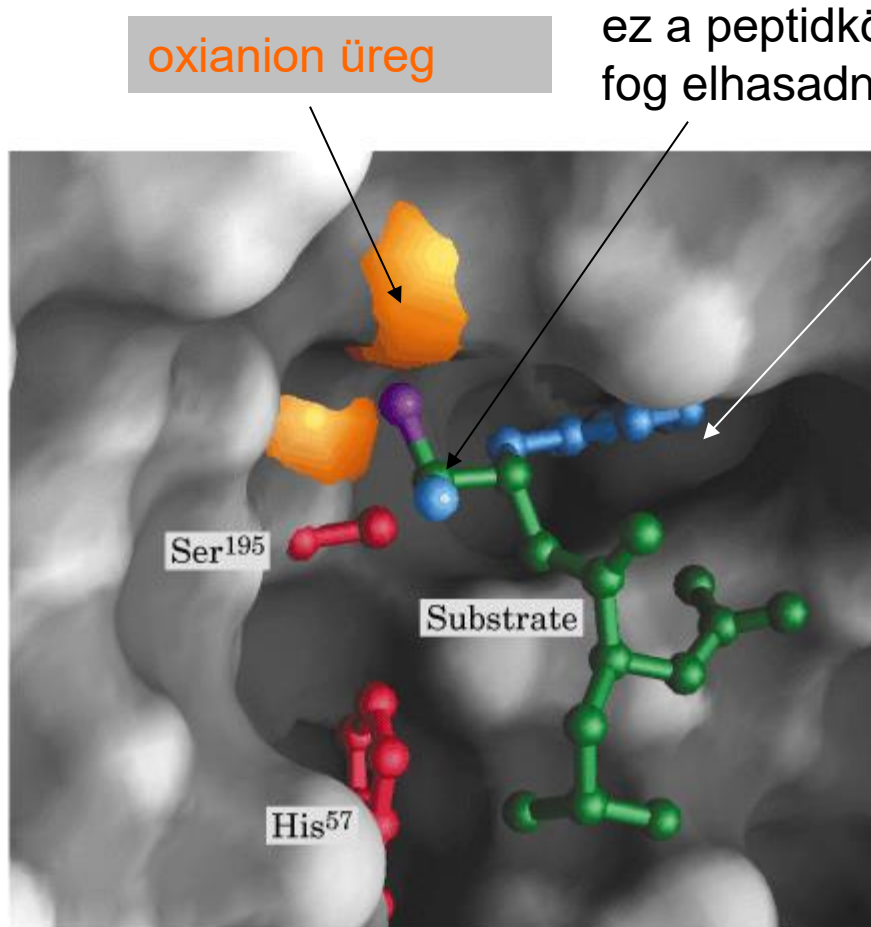
Szubsztrátkötő hely

Aktív hely, benne a katalitikus triáddal

(b)



(c)



oxianion üreg

ez a peptidkötés fog elhasadni

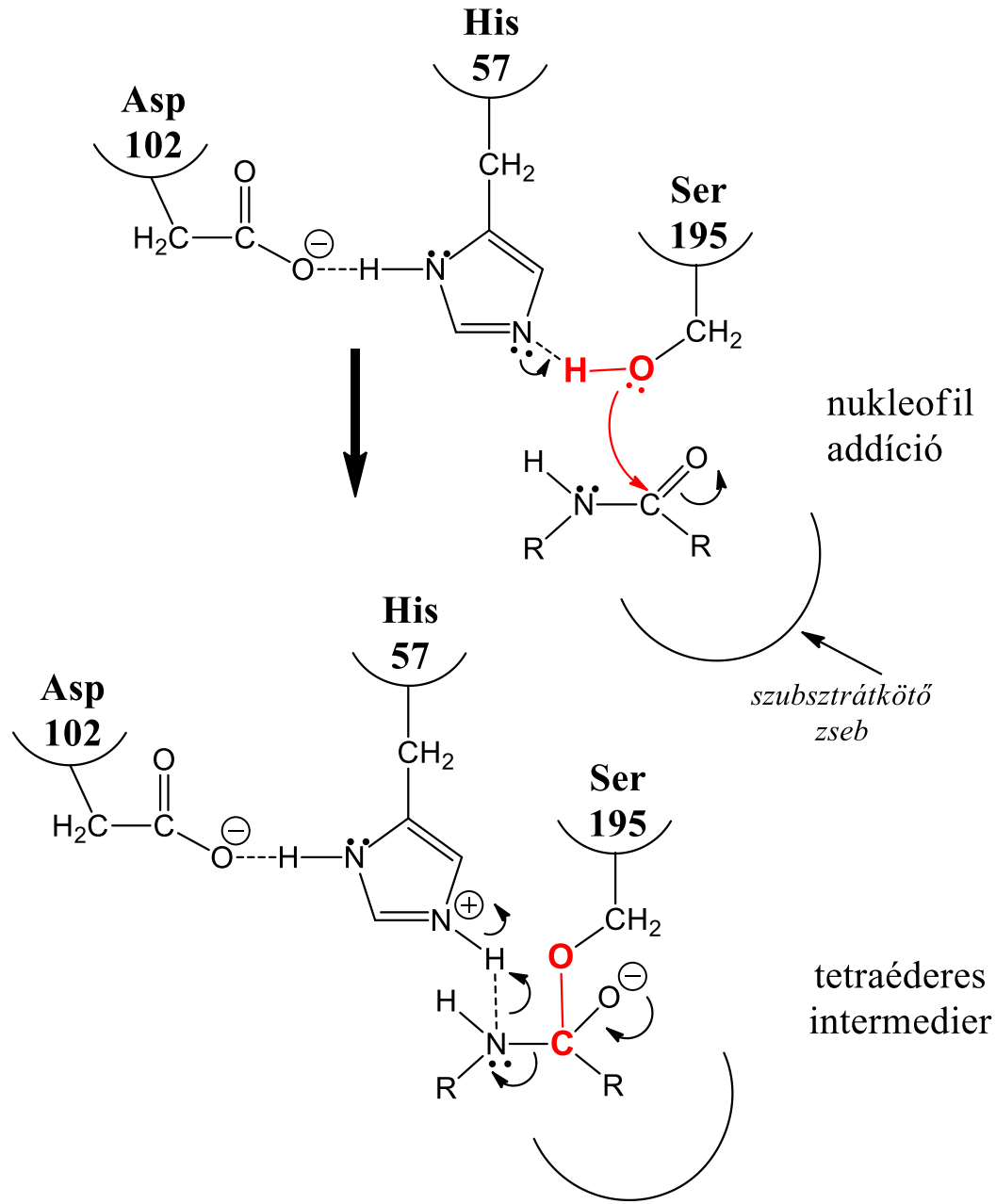
szubsztrátkötő zseb

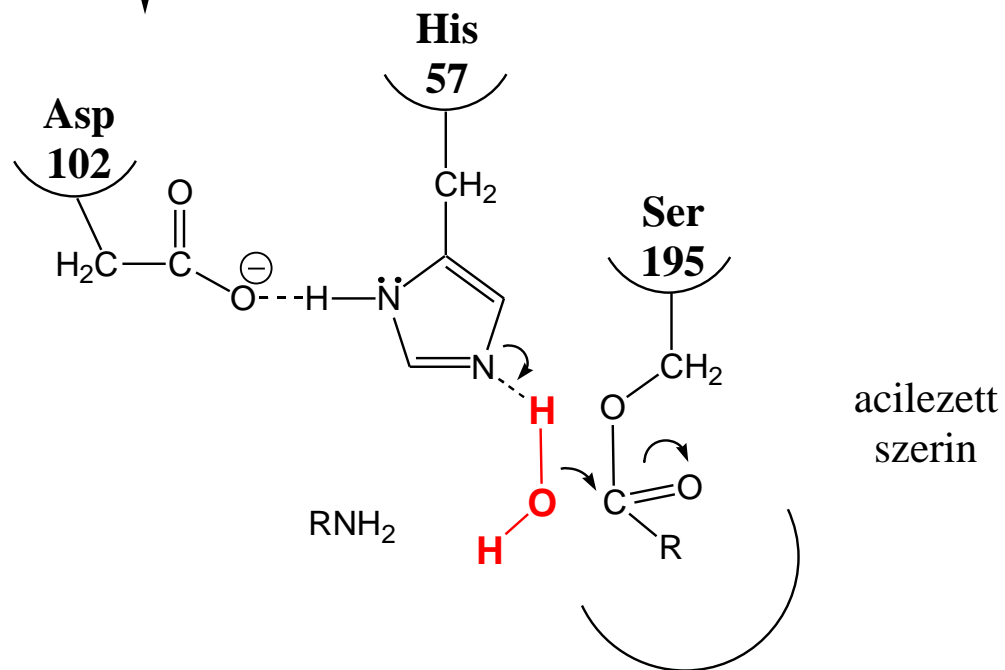
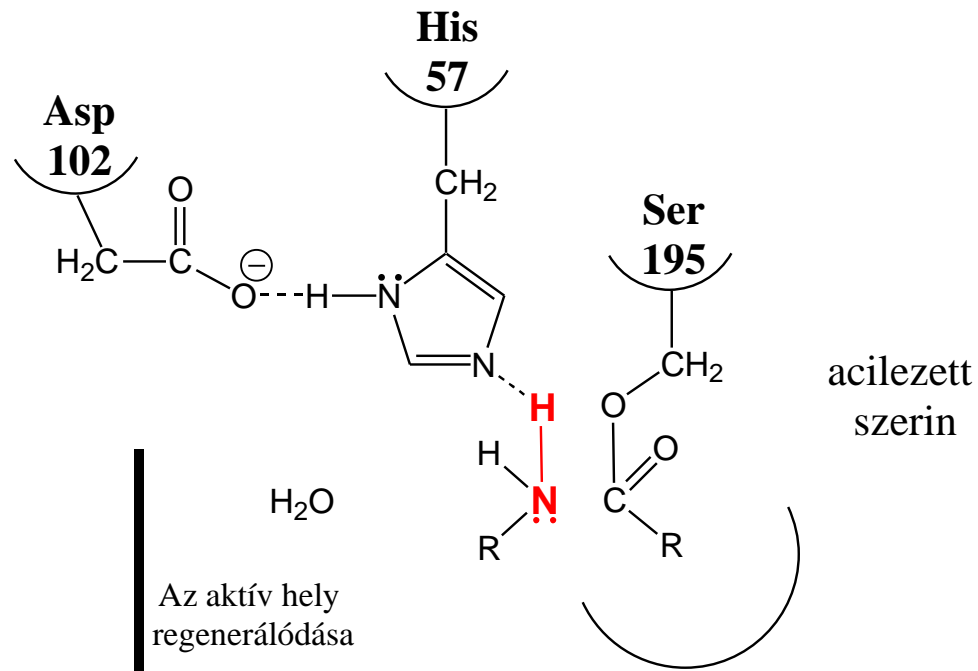
egy aromás (R1) csoporttal rendelkező szubsztrát N-terminális része

(d)

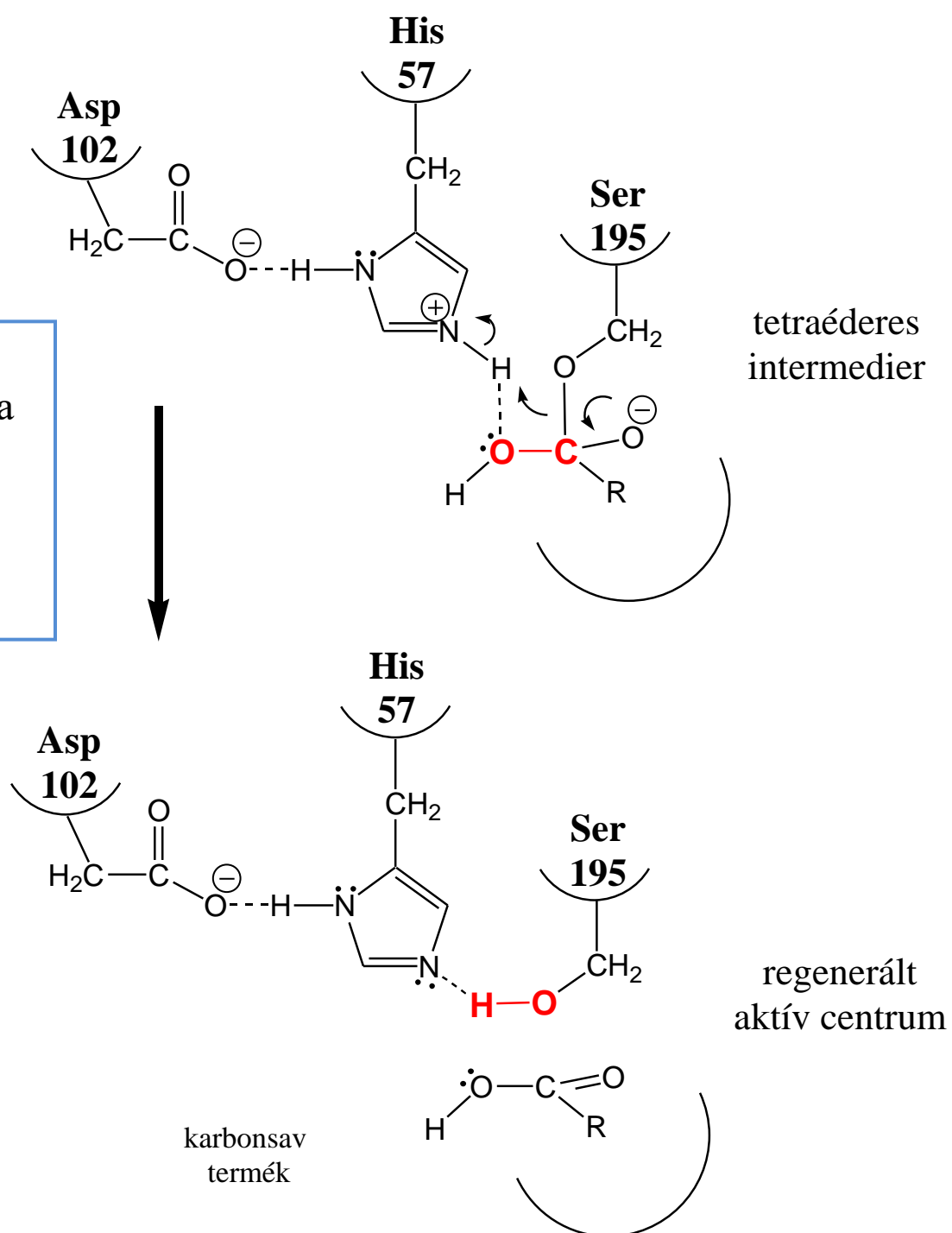
Biodegradáció: amidok hidrolízise (addíció, elimináció)

Szerin-proteázok működési mechanizmusa:

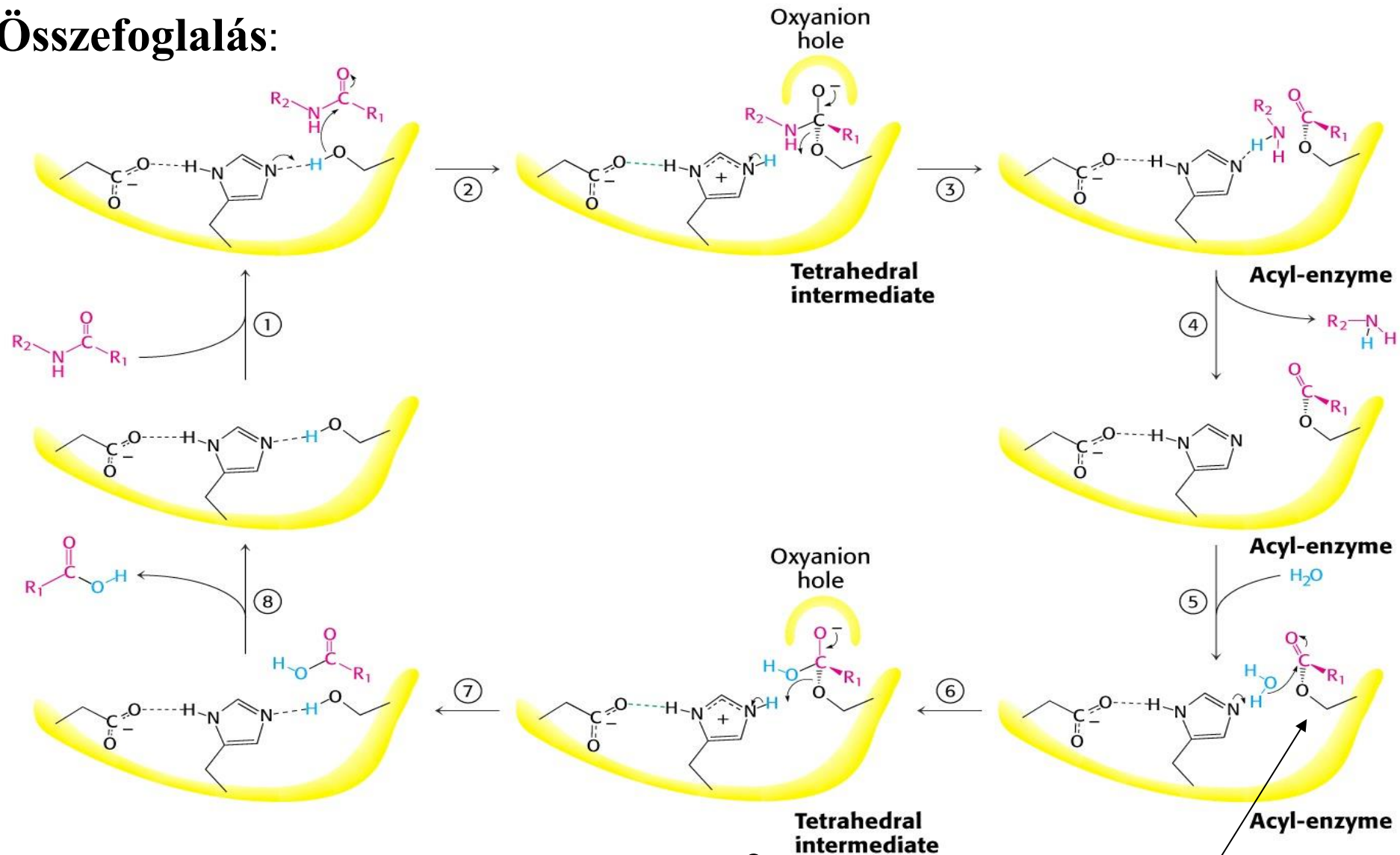




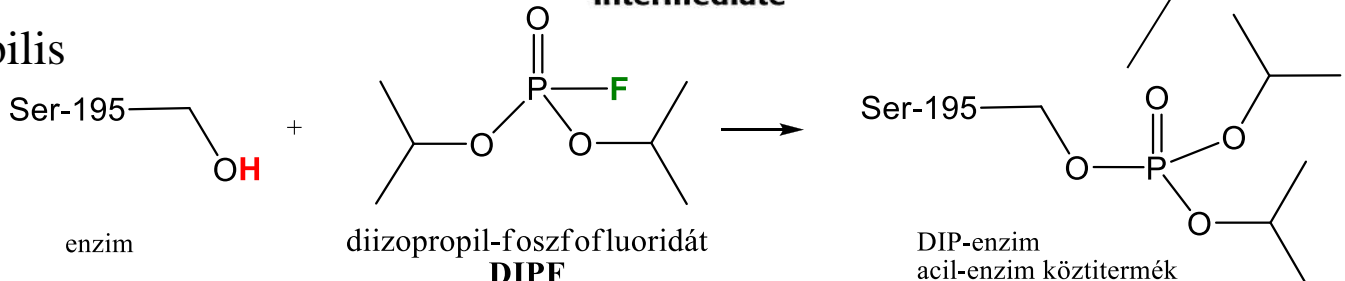
memo: lehet készíteni olyan enzimet, amelyik a fordított folyamatot katalizálja a riboszómán a fehérjeszintézis során (RNS-részek közreműködésével) feltehetőleg ilyen fordított folyamat zajlik.

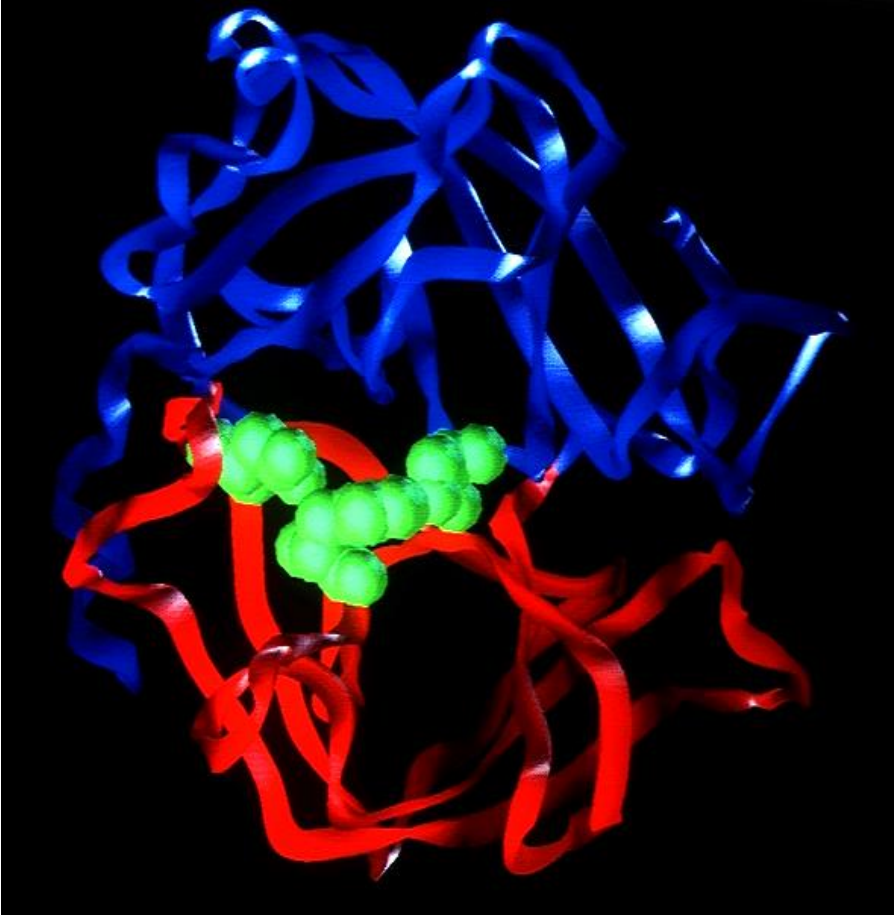


Összefoglalás:

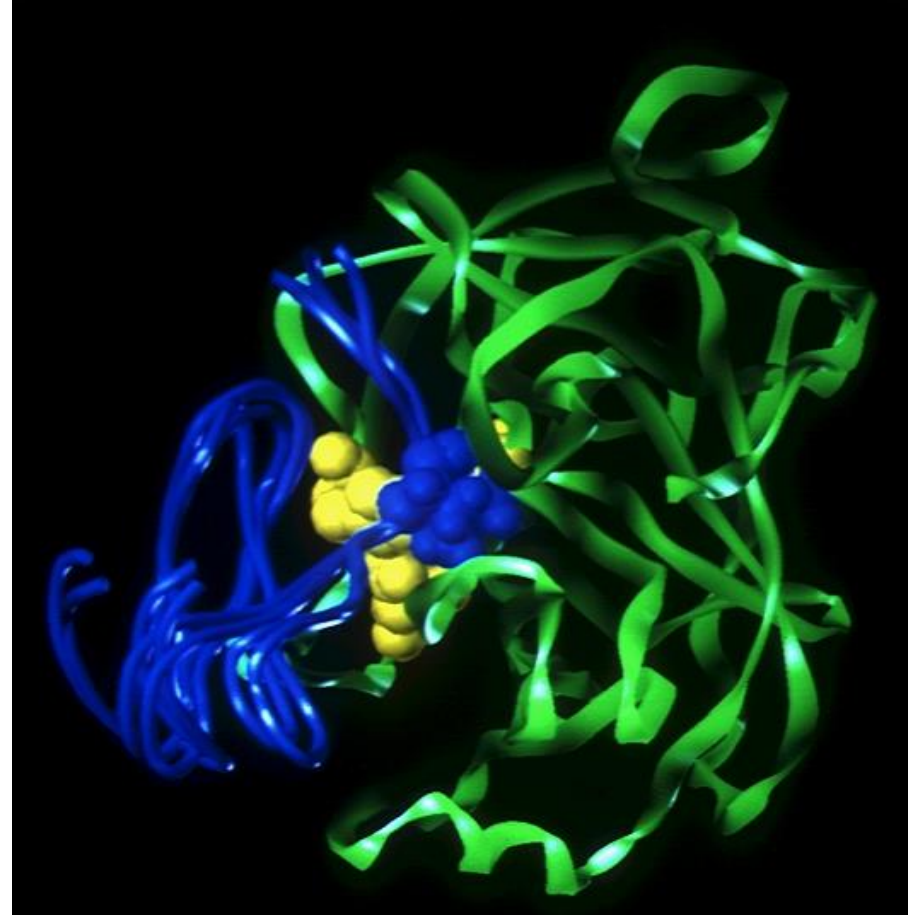


A kimotripszin irreverzibilis inhibitora: pl. DIPF





A kimotripszin
két alegysége
és a katalitikus triád

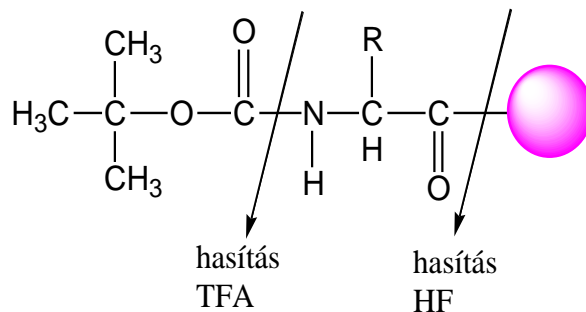


A kimotripszin és
a hozzá kötött inhibitor

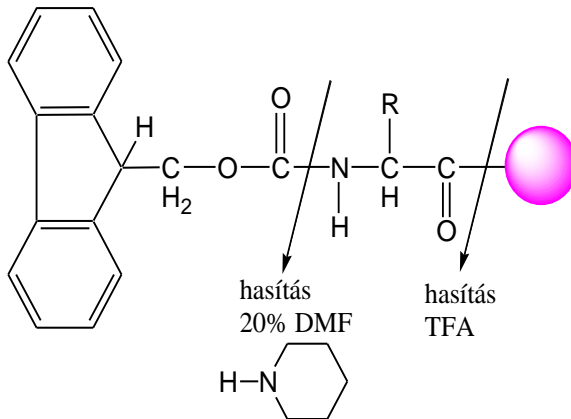
Peptidek szintézise (sav- és báziskatalizált elimináció,):

N-terminális védőcsoportok:

korábban: Boc-stratégia




ma: Fmoc-stratégia

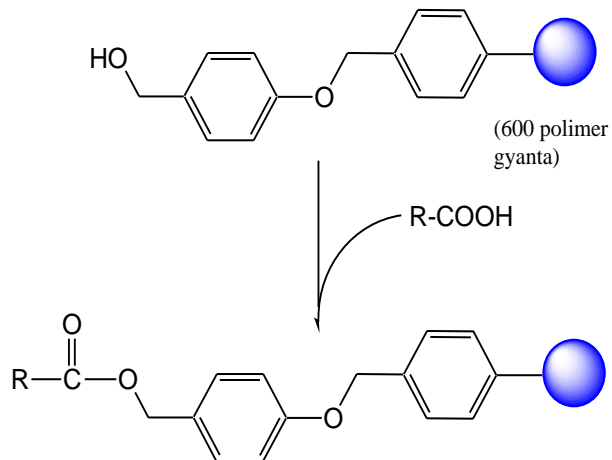


Alkalmazott hordozó:

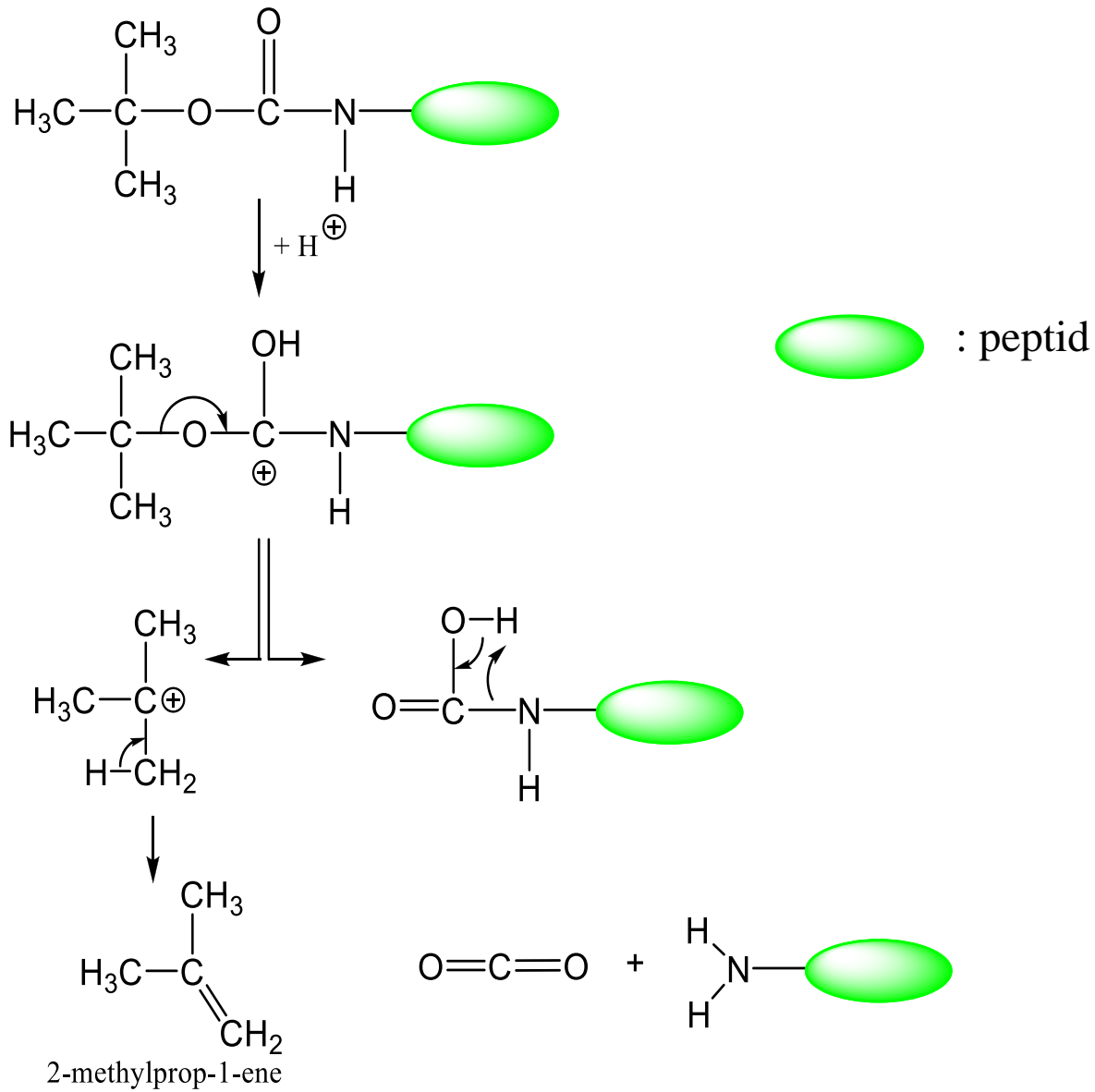
„Wang”-linker

 : hordozó

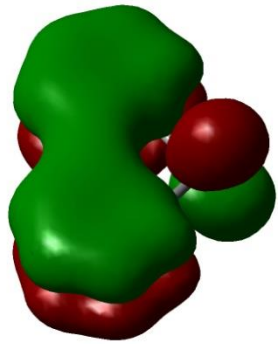
 : polimer gyöngy




A Boc-védőcsoport hasításának mechanizmusa (savval-kiváltott (elektrofil) elimináció)

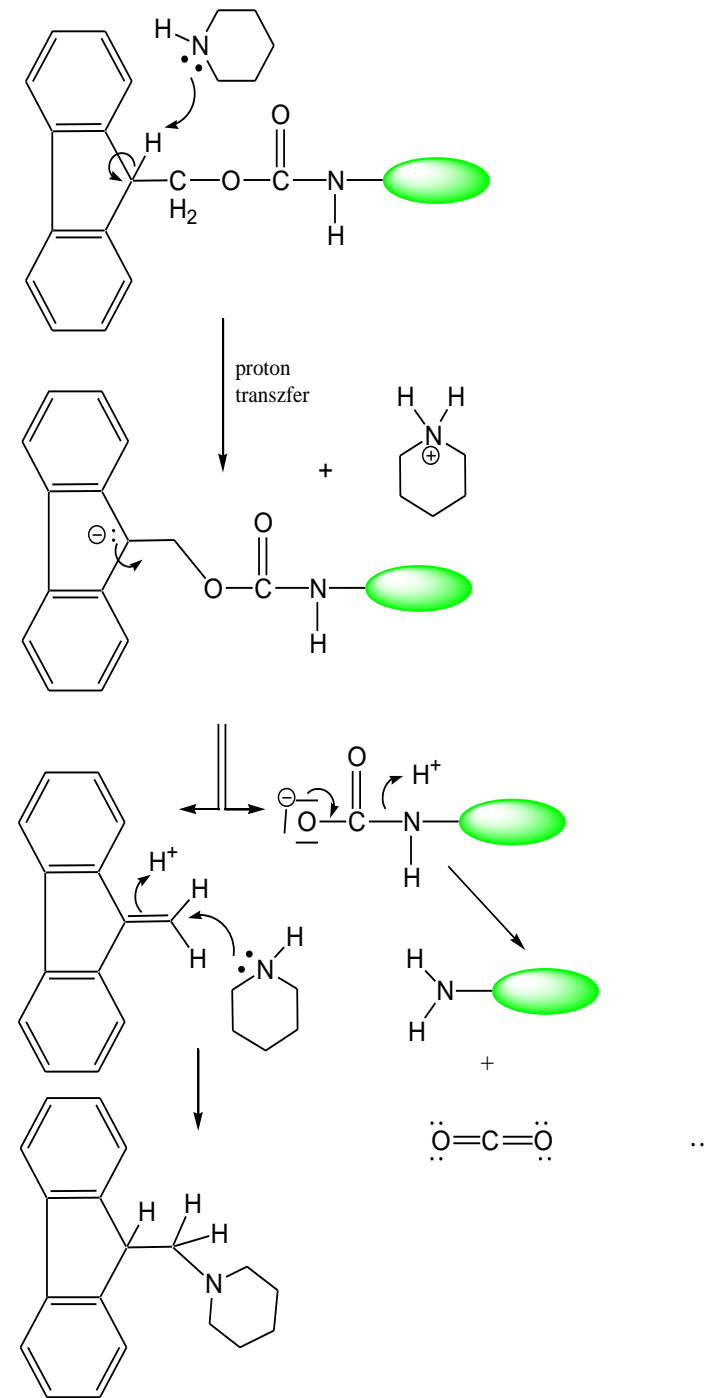
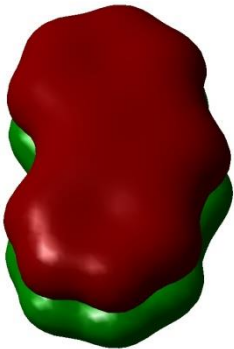


Az Fmoc-védőcsoport hasításának mechanizmusa (Bázissal (nukleofillal) -kiváltott elimináció):



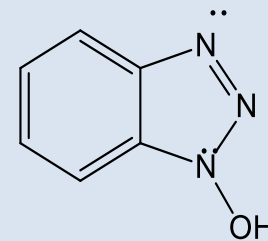
 : peptid

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



Egy példa a C-terminális karboxilát aktiválására:

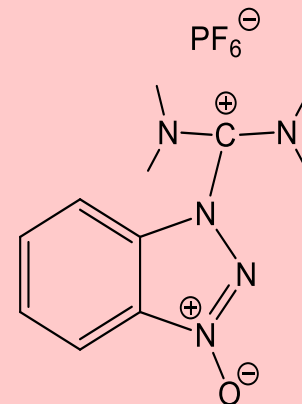
alaprendszer:



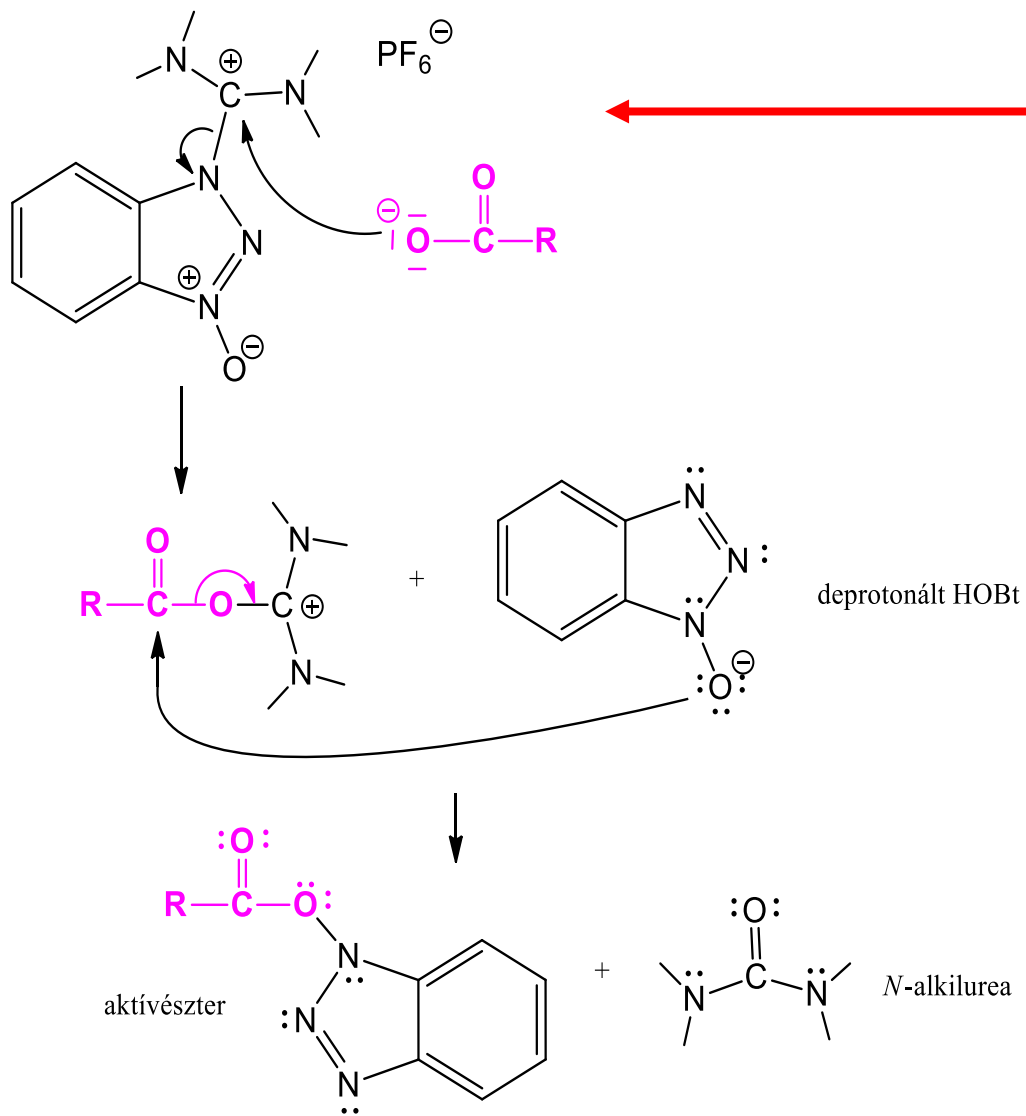
HOBt

N-hidroxi-benzotriazol

egy
népszerű
variáns:



HBTU 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorofoszfát



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

Jelmagyarázat:

 := N-terminális védőcsoport

 := C-terminális védőcsoport

 := szabad C-terminális

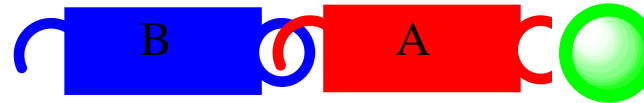
 := szabad N-terminális



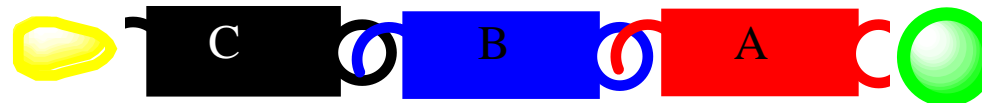
kapcsolás



N-term.
hasítás



kapcsolás

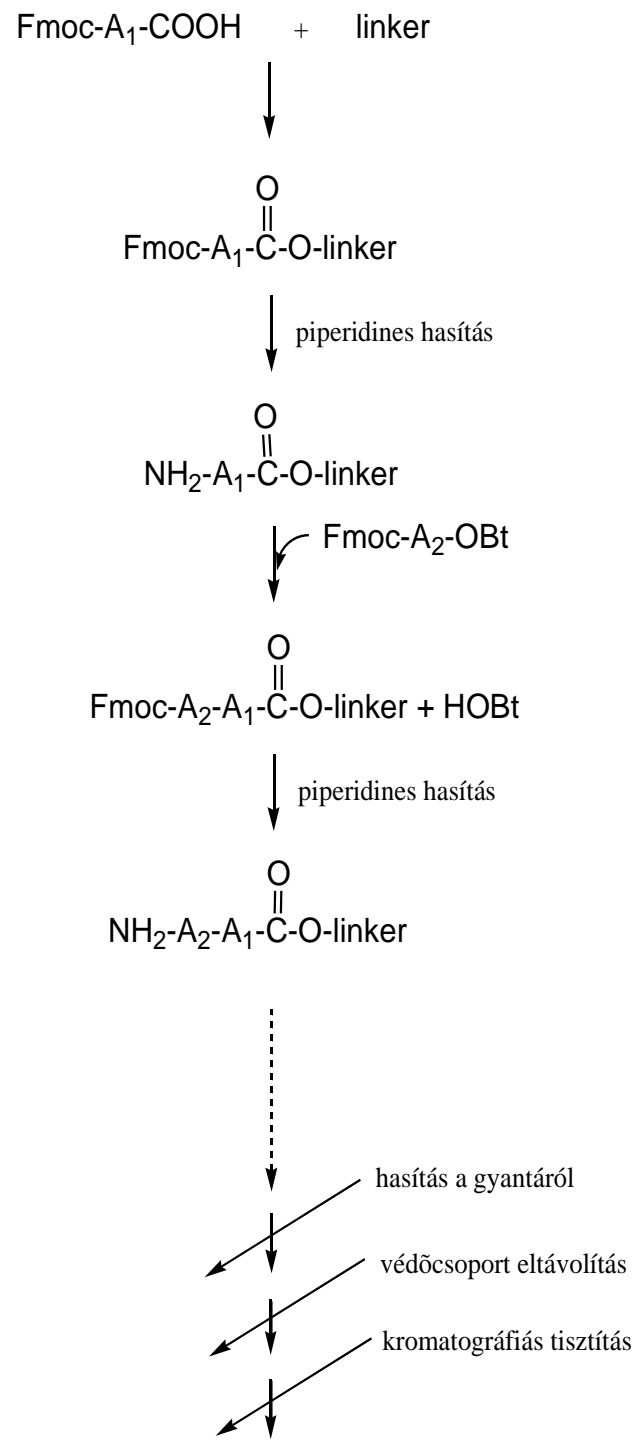


N-term. majd C-term. hasítás



Peptid szintézis lépései:

Linkerre kötés:

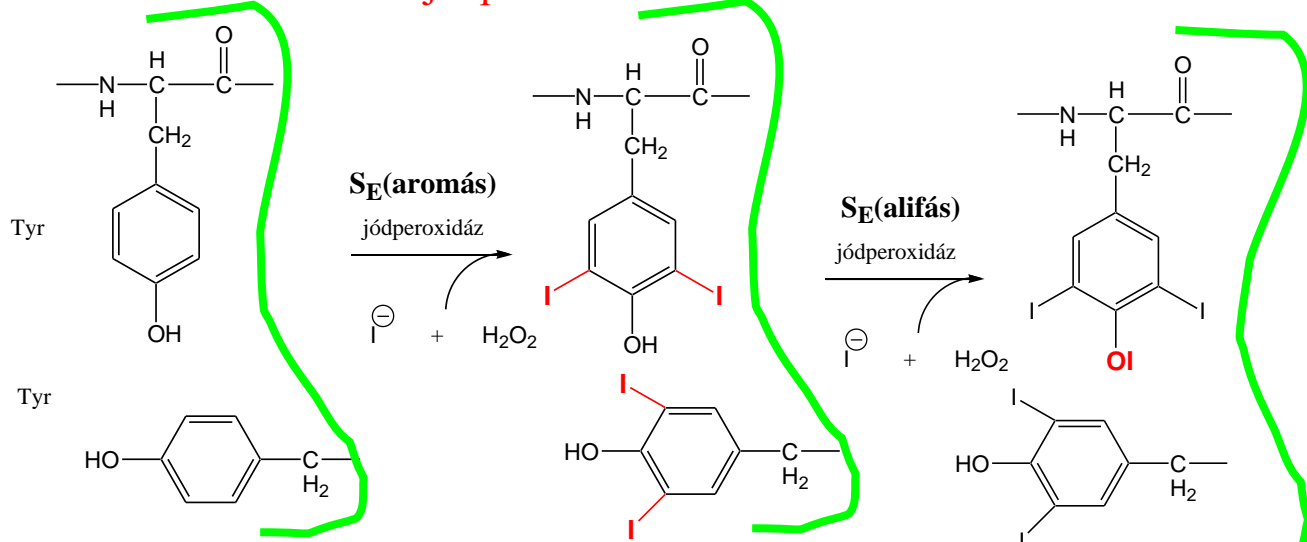


Jód felvétel, a tiroxin bioszintézise (aromás elektrofil szubsztitúció):

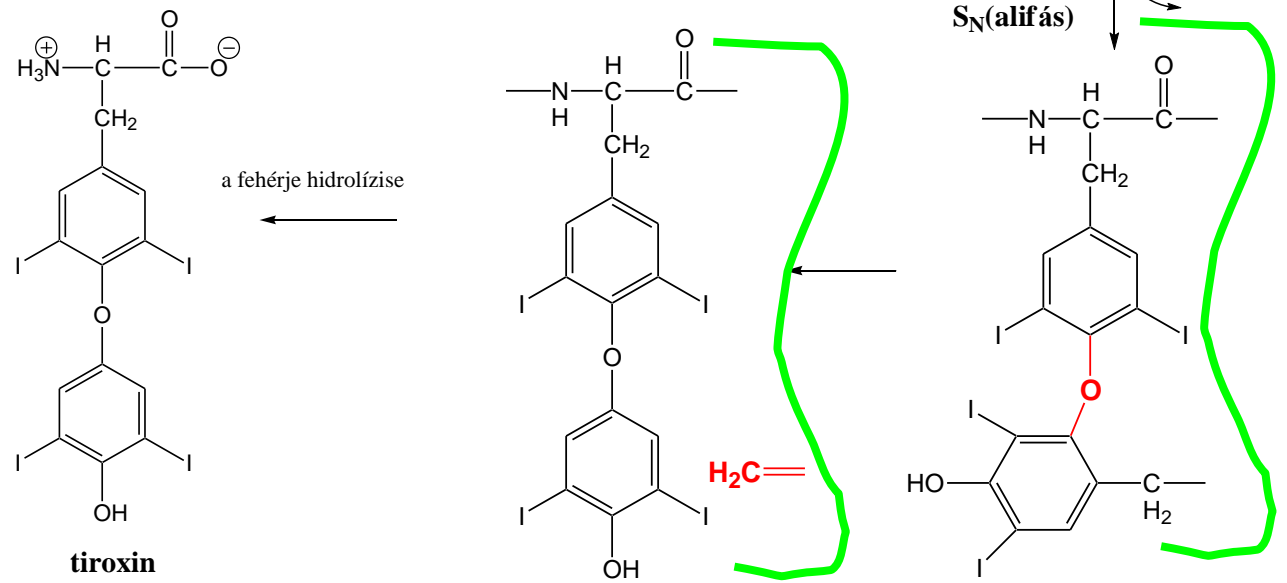
A jód felvétel első lépése a reaktív jódvegyület képződése:



Az „aktivált” jódot (a I-OH-t) a tiroglobin fehérje tirozinjainak hidroxifenil-csoportjai kötik meg az alábbi reakcióban:

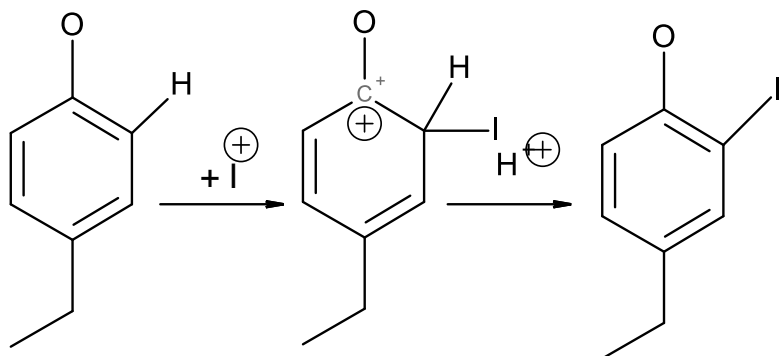


A két tirozil-oldallánc ugyanahhoz a fehérjemolekulához tartozik!



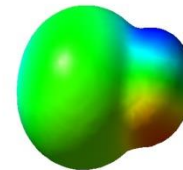
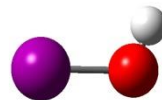
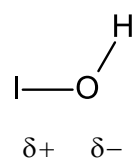
$H_2C=$

1. lépés S_E 2 (aromás)



hidroxilcsoport: orto-, para-irányítás, aktiválás
(para-helyzet foglalt)

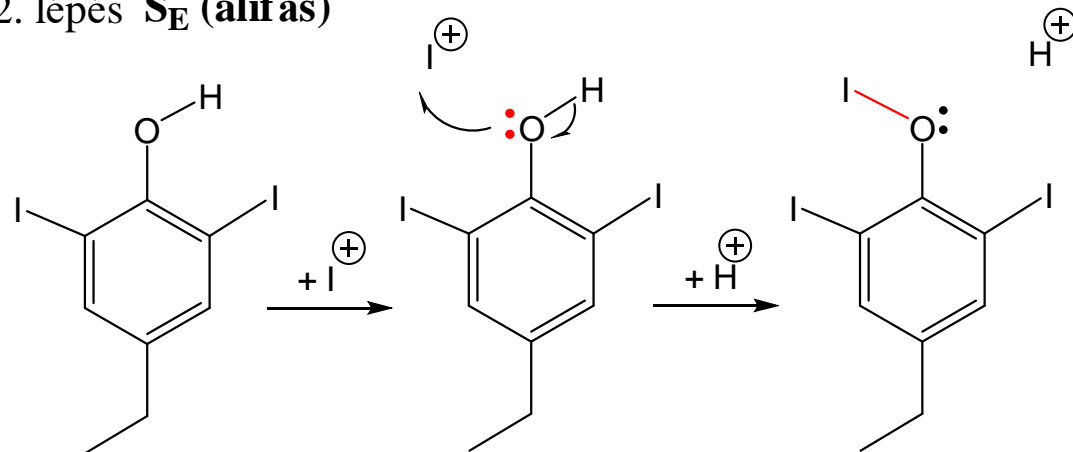
alkilcsoport: orto-, para-irányítás, aktiválás
(para-helyzet foglalt, orto-helyzet térben gátolt)



EPS
-0.07 ≤ töltés. ≤ 0.07

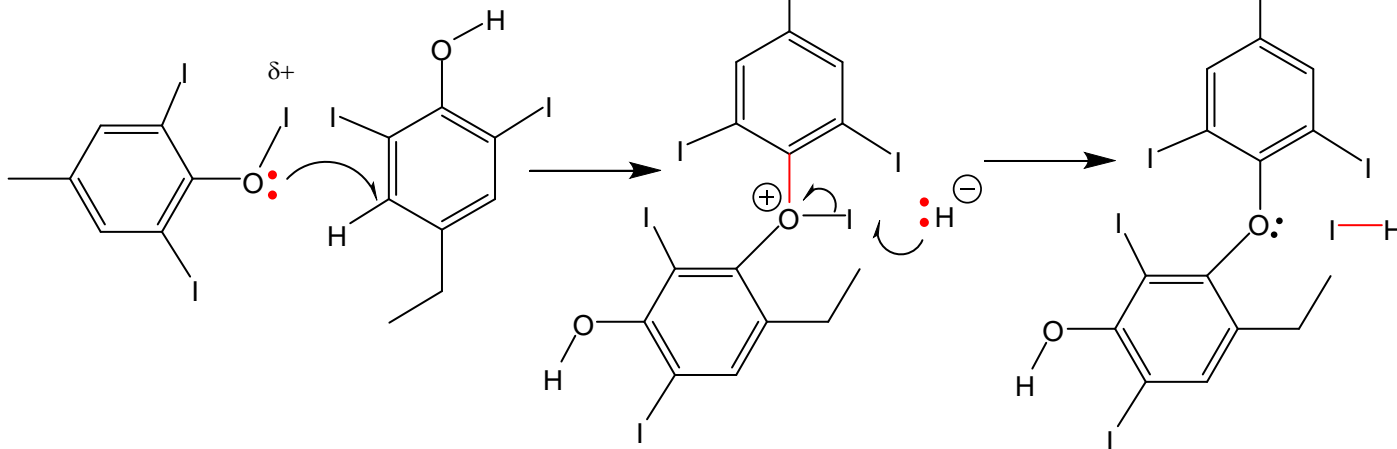
TD
ρ = 0.0004 a.u.

2. lépés S_E (alifás)



Elektrofil szubsztitúció az oxigén centrumon

3. lépés S_N(aromás) + S_N(alifás)



Sztereokémiai inverzió (elimináció báziskatalízissel):

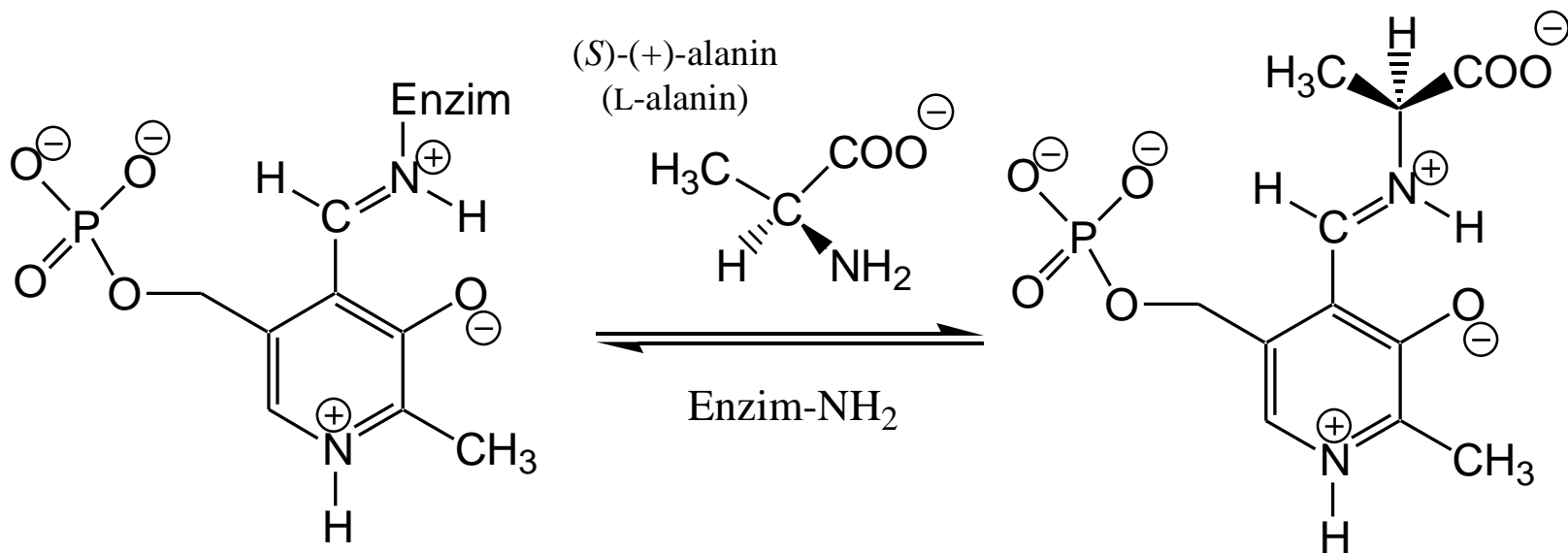
A B₆-vitamin egyik származéka, a **piridoxál-foszfát (PLP)** enzimhez kötött formában egy sor reakciótípus katalizálásában vesz részt:

- transzaminálás (amino- és oxocsoportok kicserélése)
- dekarboxilezés
- sztereokémiai inverzió (konfiguráció megváltoztatása)
- elimináció

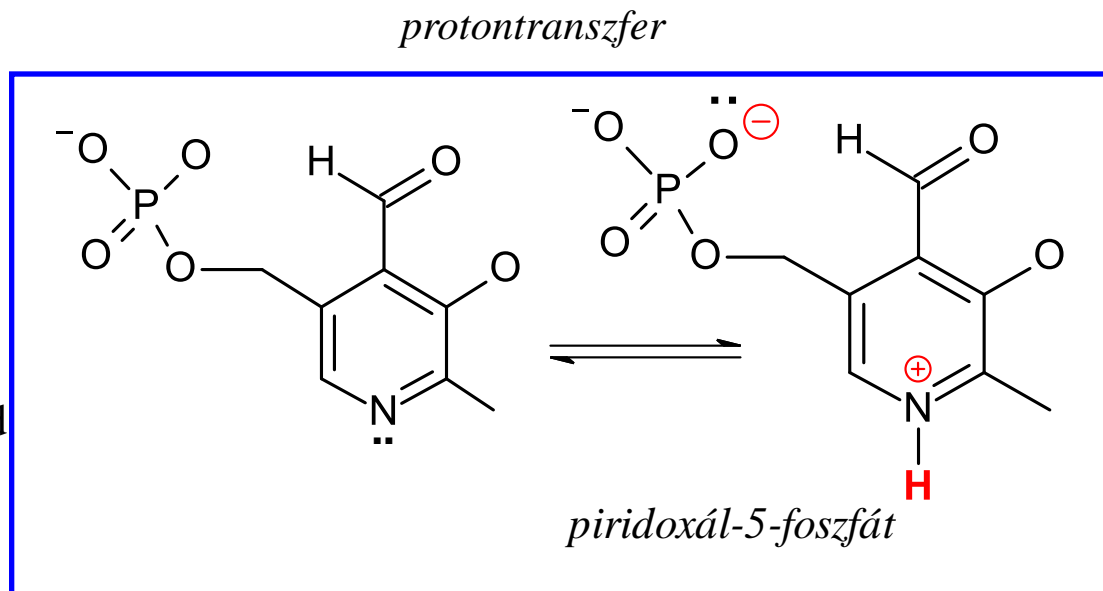
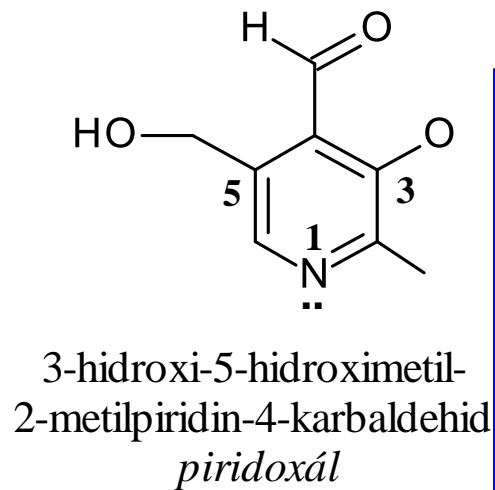
példa: Tekintsük a sztereokémiai inverziót

pl. baktérium-sejtfalhoz (*R*)-alanin szükséges, amely a természetben elterjedtebb (*S*)-alaninból a következő módon szintetizálódik:

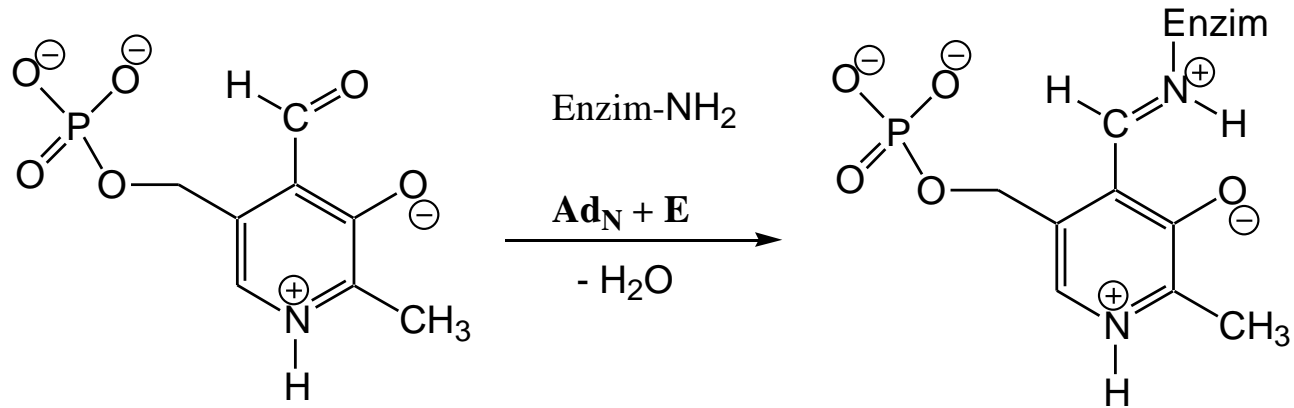
Az aktív forma a piridoxál-5-foszfát és a megfelelő enzim alkotta **imin**:



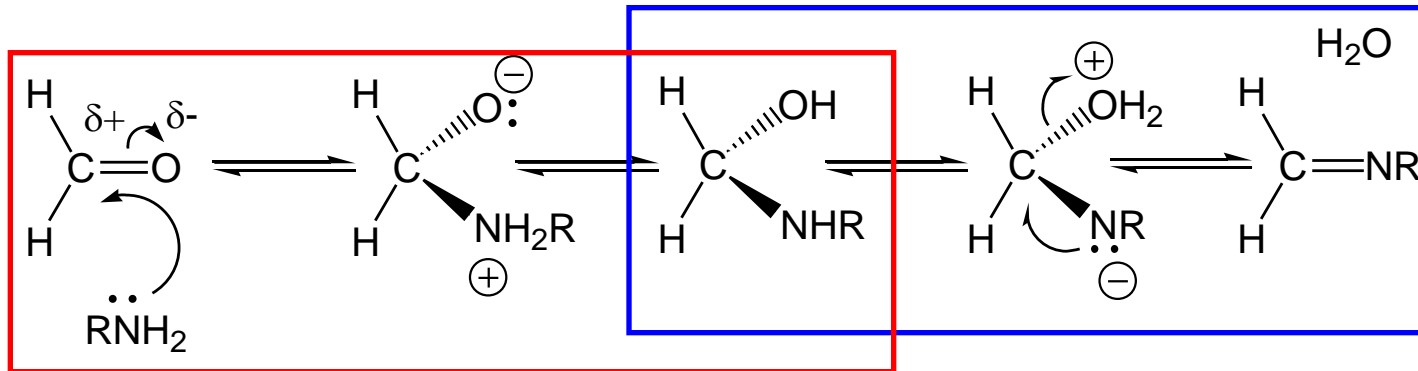
Az alapvegyület és a foszforsav-észter szerkezete:



Az aktív forma kialakulása egy $\text{Ad}_N + \text{E}$ reakció, amelyet egy intramolekuláris protonálódás egészít ki:

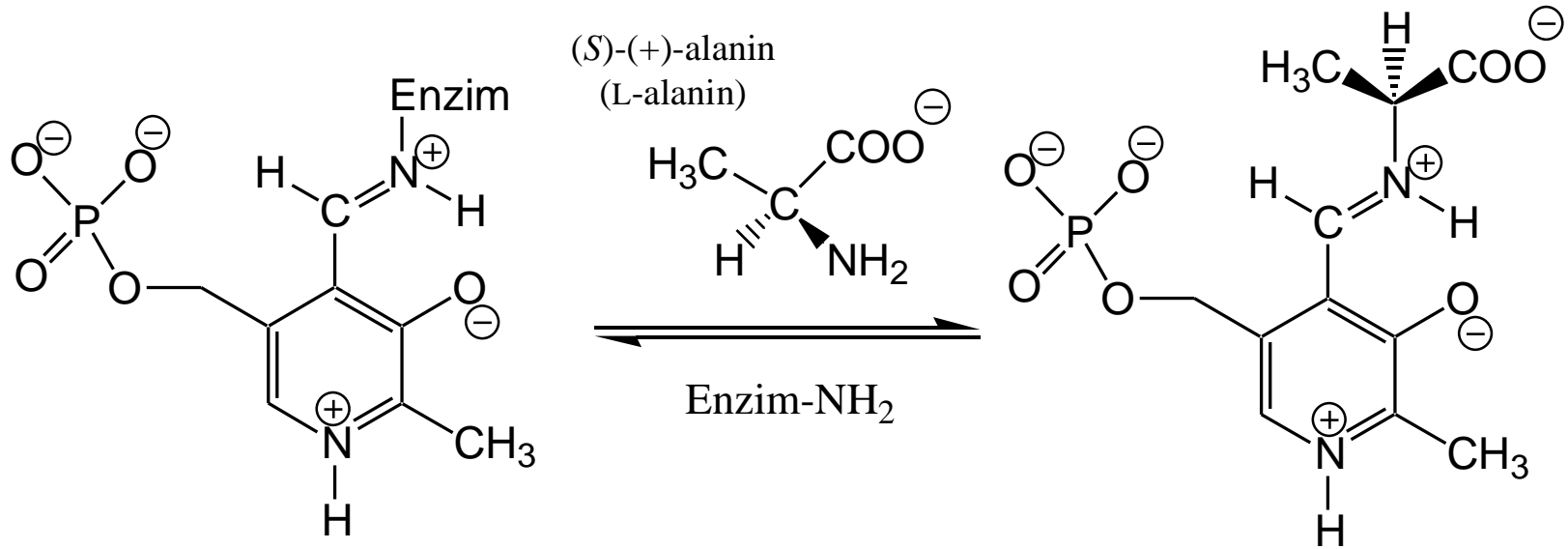


$\text{Ad}_N + \text{E}$

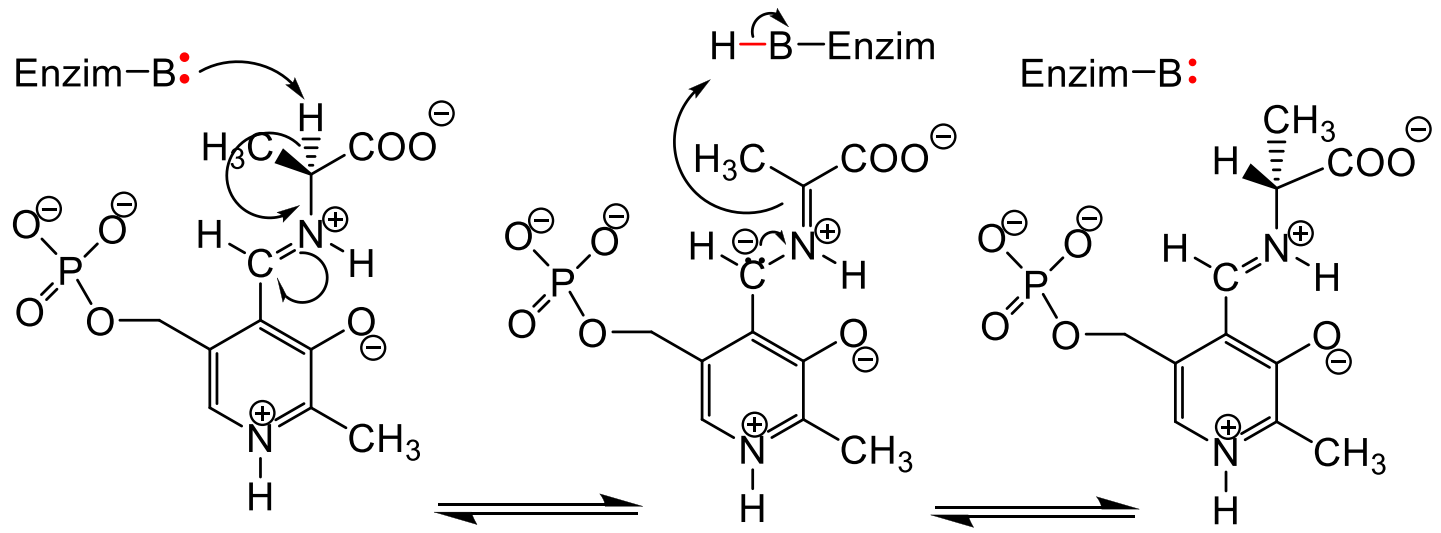


A megfelelő aminosavszármazék (*R*-alanin-piridoxál-foszfát) előállítása:

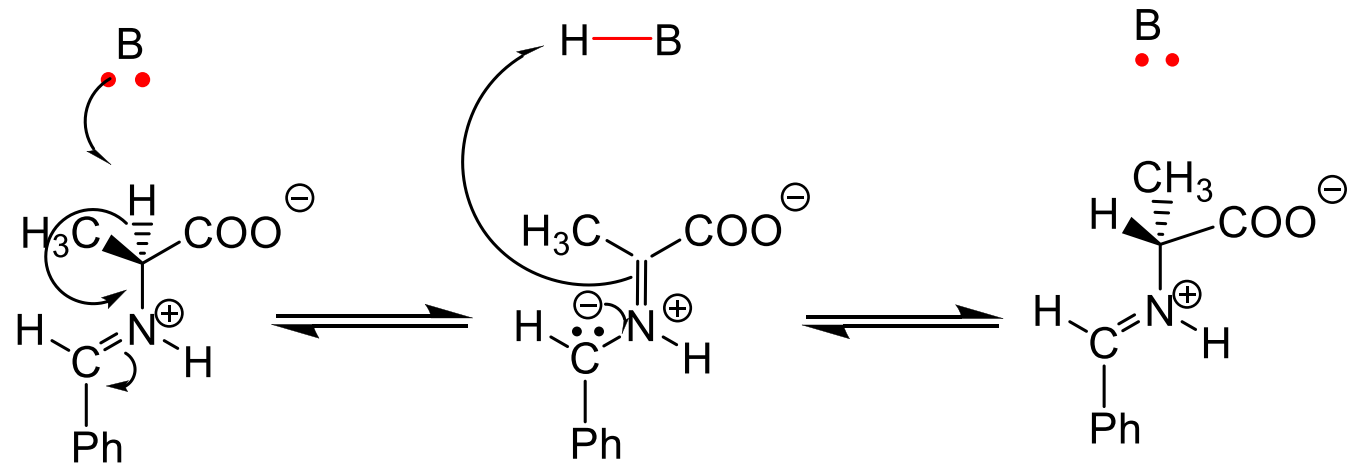
(aciltranszfer lépés)



A sztereokémiai inverzió:



Az enzimkatalízis nélkül végbemenő (bázis katalizált) racemizáció mechanizmusa igen hasonló:



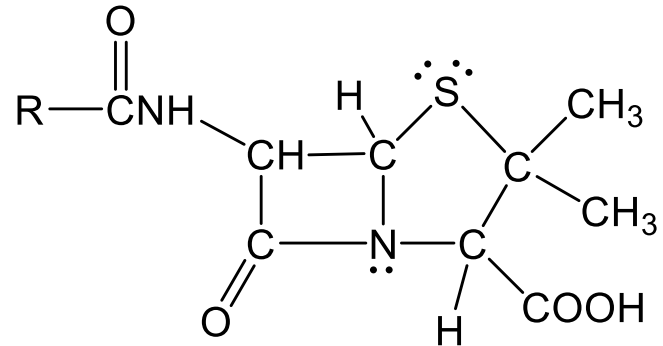
R abszolút konfigurációjú
 $C^{\alpha}(sp^3)$

$C^{\alpha}(sp^2)$

S abszolút konfigurációjú
 $C^{\alpha}(sp^3)$

Hogyan működik, amíg hat a penicillin (aciltranszfer):

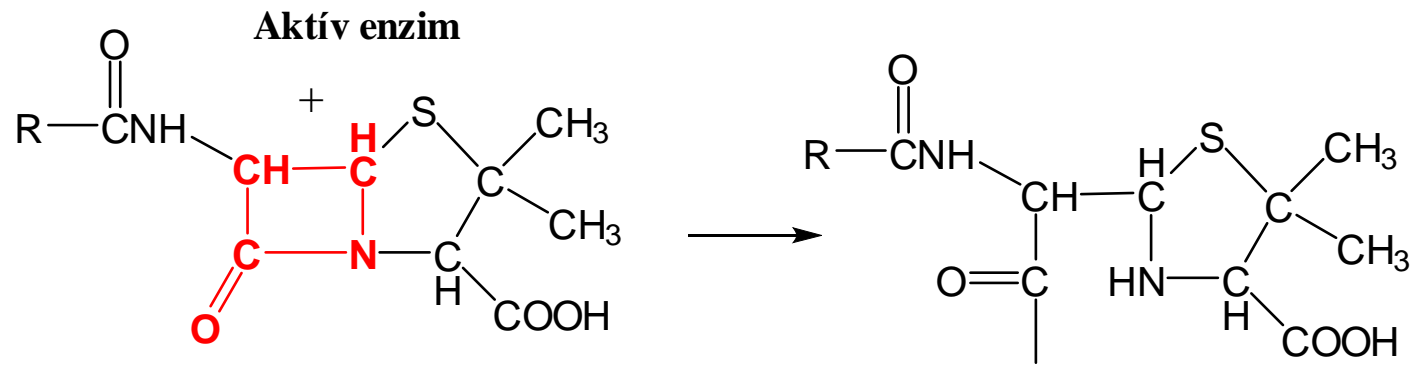
A penicillin és fontosabb típusai:



- R = C₆H₅CH₂- Penicillin-G
- R = C₆H₅CH-
|
NH₂ Ampicillin
- R = C₆H₅OCH₂- Penicillin-V

lásd mikrobiológia, bakteriális sejtfal szintézise (D-alanil-D-alanin beépülése)

Hogyan inaktíválja a penicillin a bakteriális sejtfal egyik enzimét (E):

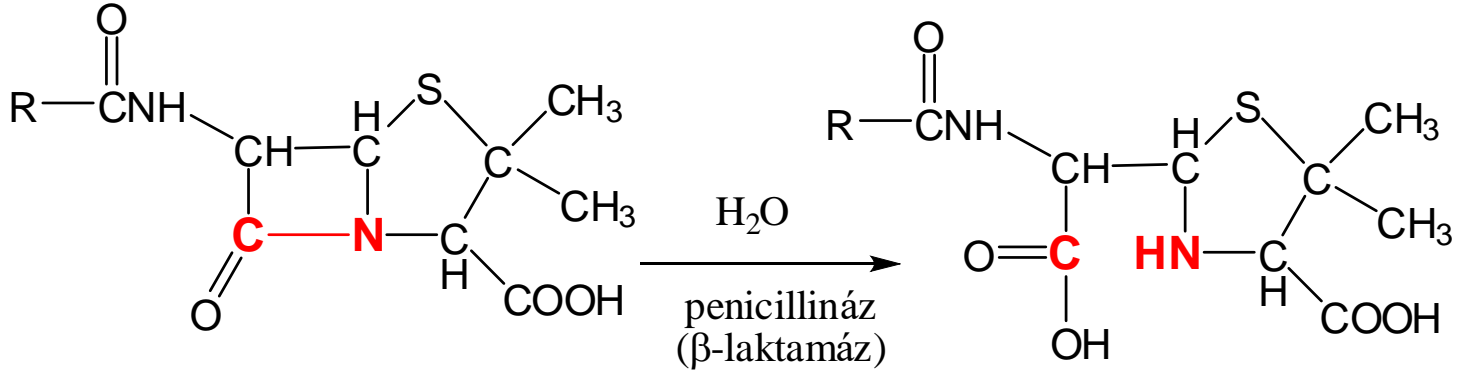


β-laktám gyűrű
(térbeli feszültség miatt aktív amid)

Inaktív enzim

kérdés: hogyan lesz penicillin-rezisztens a baktérium?

A rezisztens törzsekben megjelenik a penicillináz amely elhidrolozálja a reaktív β -laktámgyűrűt:
(az így keletkező aminokarbonsav már nem tud acilezni)

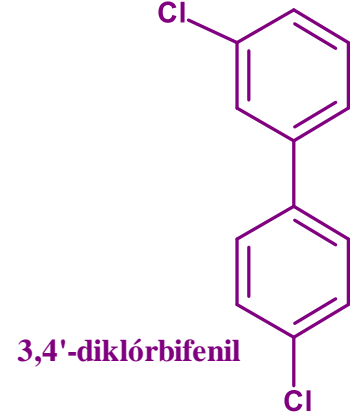


Biológiai környezetvédelem (aromás nukleofil szubsztitúció):

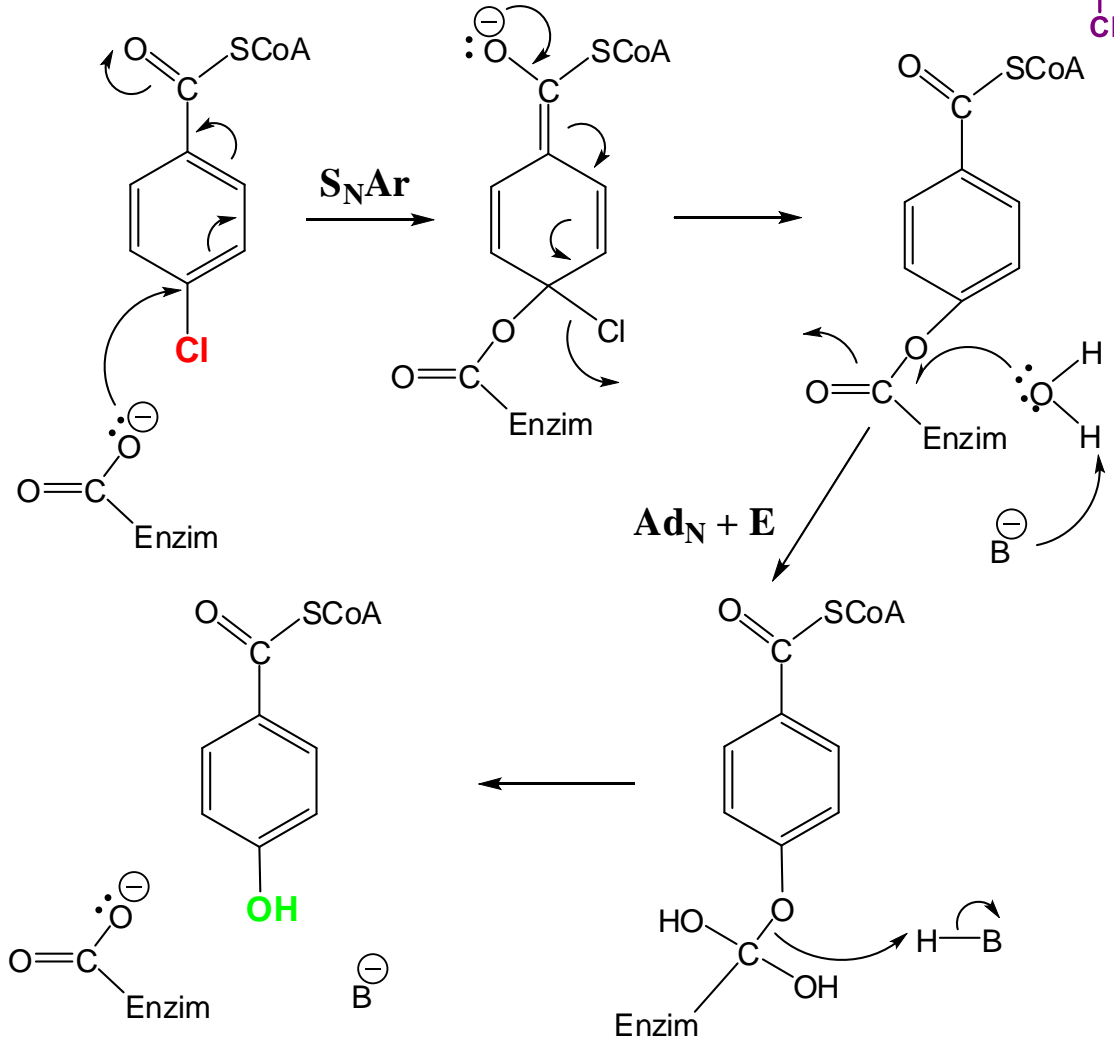
Korábban számos polihalogénezett bifenilszármazékot használtunk (pl. polimerekben, elektromos készülékekben).

gond: toxikusak, valamint beépültek a táplálékláncba. (1979 óta betiltva)

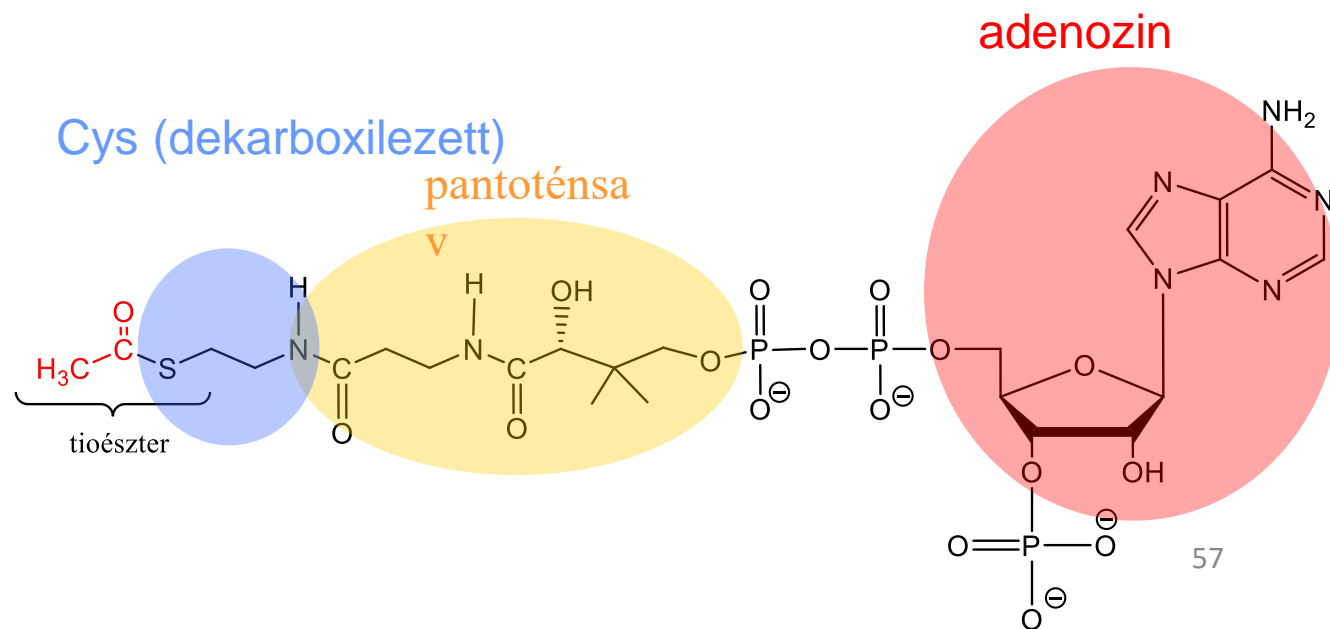
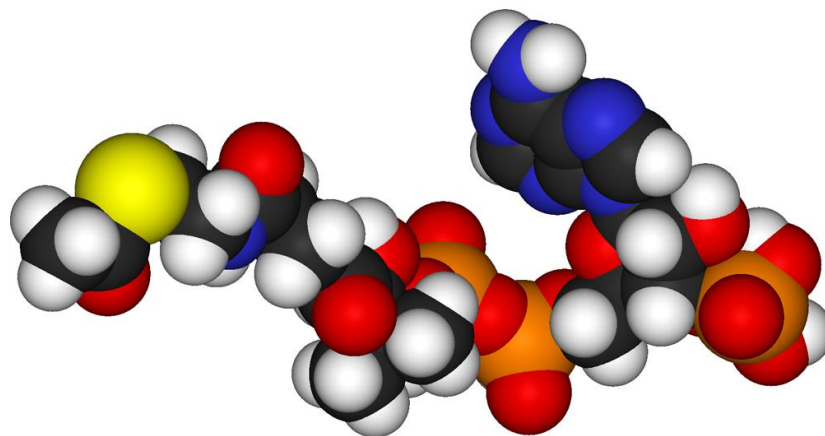
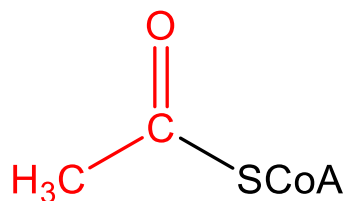
megfigyelés: az egyik bomlástermék a 4-klórbenzoesav, amelyet egyes baktériumok dehalogéneznek és így méregtelenítenek:



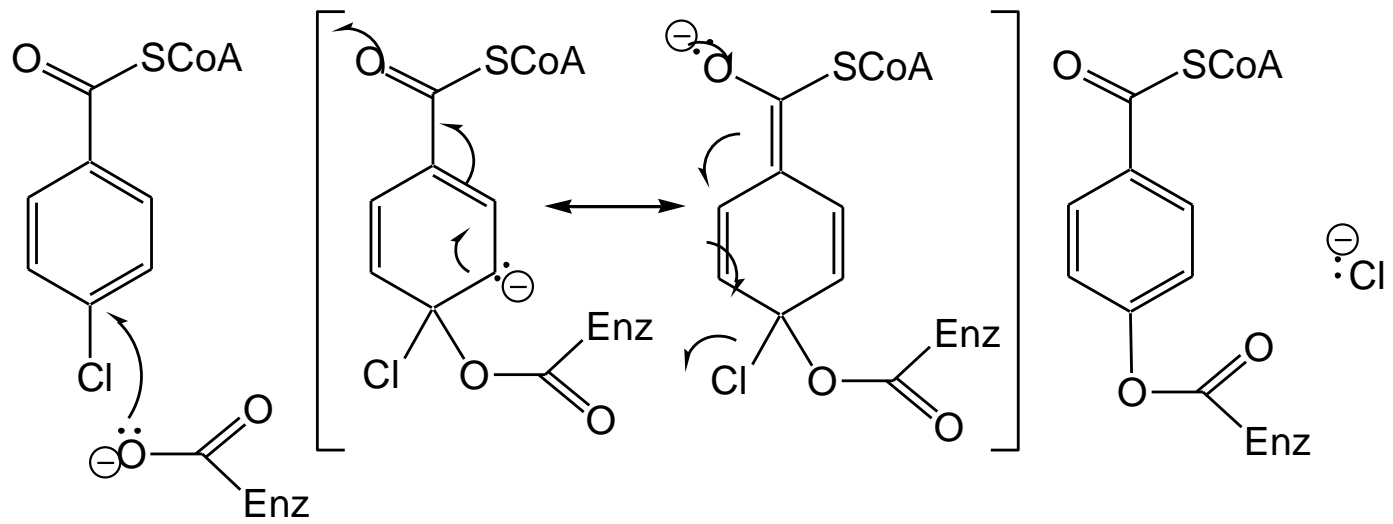
leírás: a megfelelő enzim egy karboxilát-csoportja a 4-klórbenzoesav-tioészter származékot $S_N(Ar)$ reakcióba viszi. A Meisenheimer-komplexen át képződő aromás 4-hidroxbenzoesav-származék acilenzim-komplexe báziskatalizálta észterhidrolízist ($Ad_N + E$) szenved.



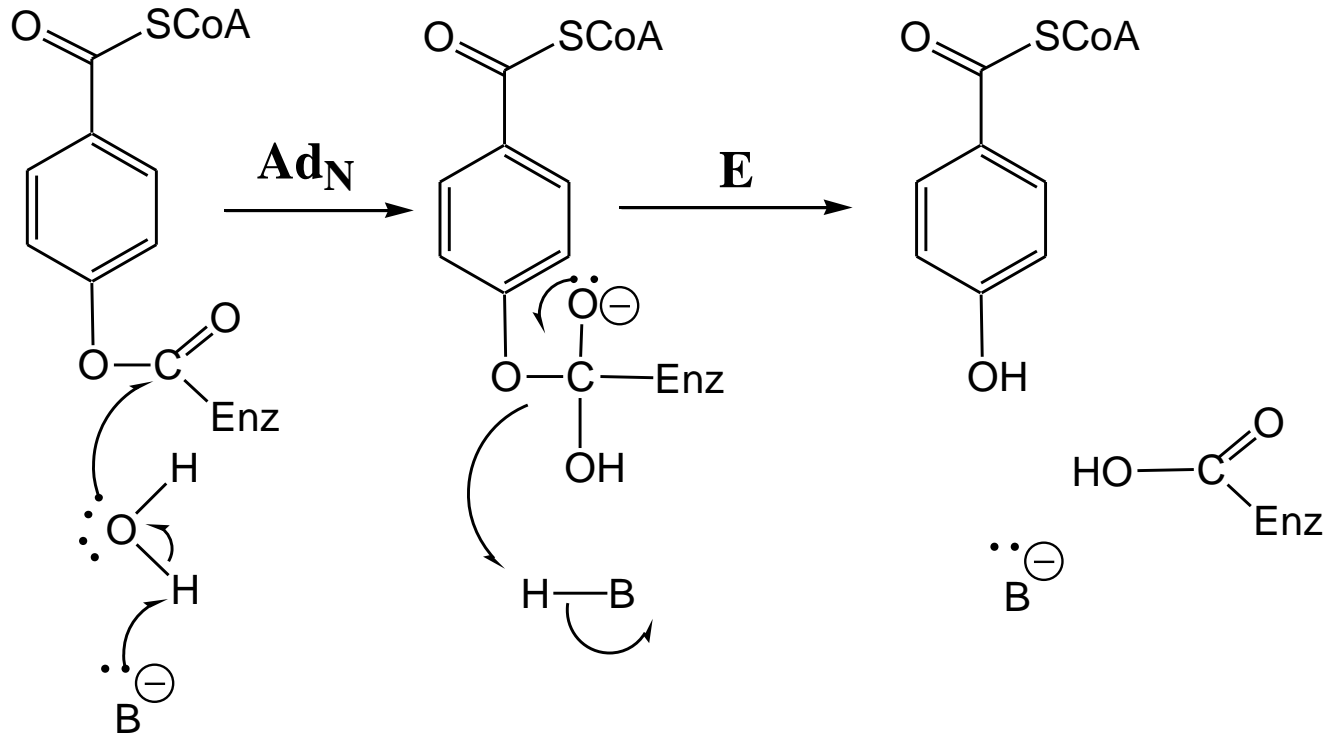
memo: a koenzim (spec. kofaktor)
olyan segéd-molekula, amely nincs
permanensen az enzimhez kötve.



S_N2 aromás



$Ad_N + E$



Milyen kémiai mechanizmussal világít a szentjánosbogár?

Avagy a luciferin szubsztrát átalakulása

Lucifer → *lux* + *fero* fényhozó

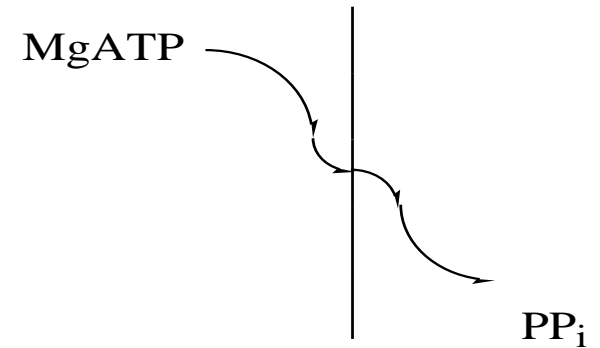
A reakció folyamatának biokémiai áttekintése

- **I. Aktiválási lépés:**
- Az enzim köti a luciferint, egy ATP felhasználásával pedig aktiválja a karboxilcsoporton keresztül a szubsztrátot.

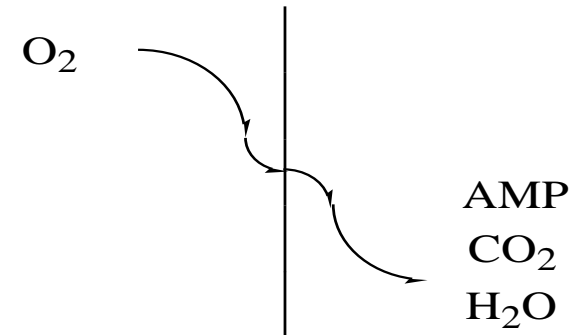
- **II. Oxidáció:**
- Az oxidáció α -peroxilaktámon keresztül megy végbe, mely az enzimhez kötött gerjesztett termék eredményez.

- **III. Kisugárzás (relaxáció):**
- Az aktivált komplex a reakció végső lépéseként fénykibocsájtás révén relaxál, létrehozva az alapállapotú végterméket.

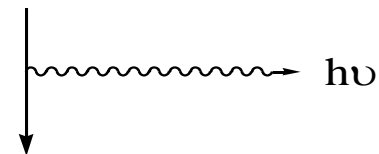
Enzim + Luc-COOH



Enzim:Luc-CO-AMP



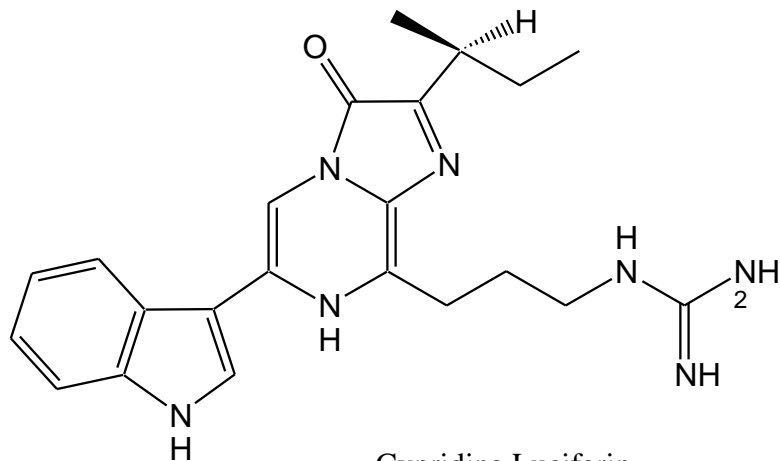
Enzim:Luc=O*



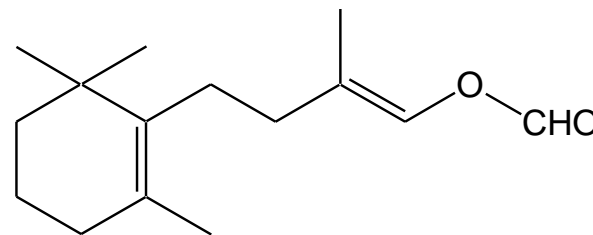
Enzim + Luc=O

A luciferin gyűjtőnév a luciferináz enzim szubsztrátjait jelenti:

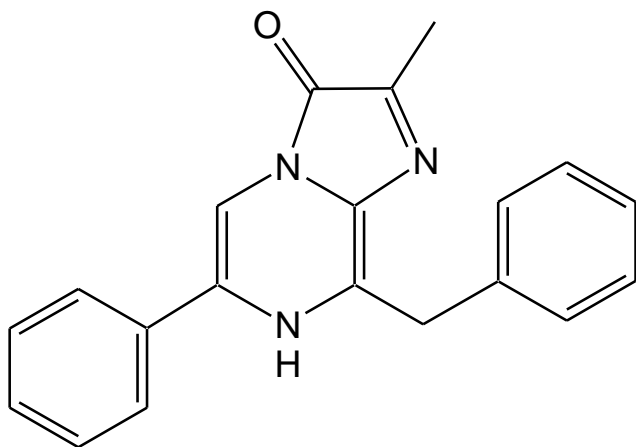
oxigén jelenlétében az enzim biolumineszcenciát eredményez.



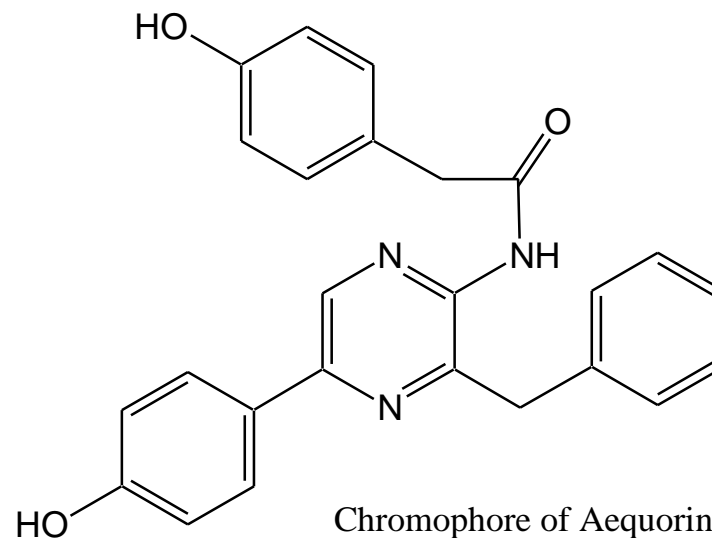
Cypridina Luciferin



Latia Luciferin



Renilla Luciferin

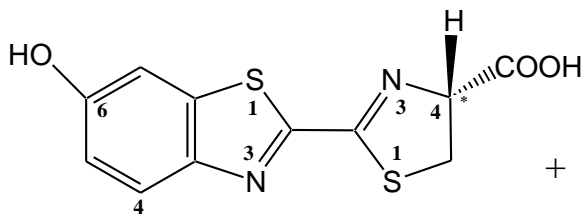


Chromophore of Aequorin

Az aktiválás mechanizmusa

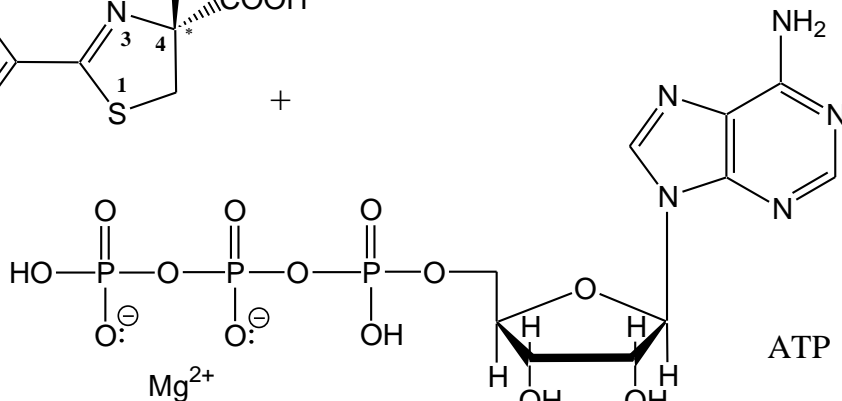
R-luciferin

2-(6-Hydroxy-benzothiazol-2-yl)-4,5-dihydro-thiazole-4-carboxylic acid

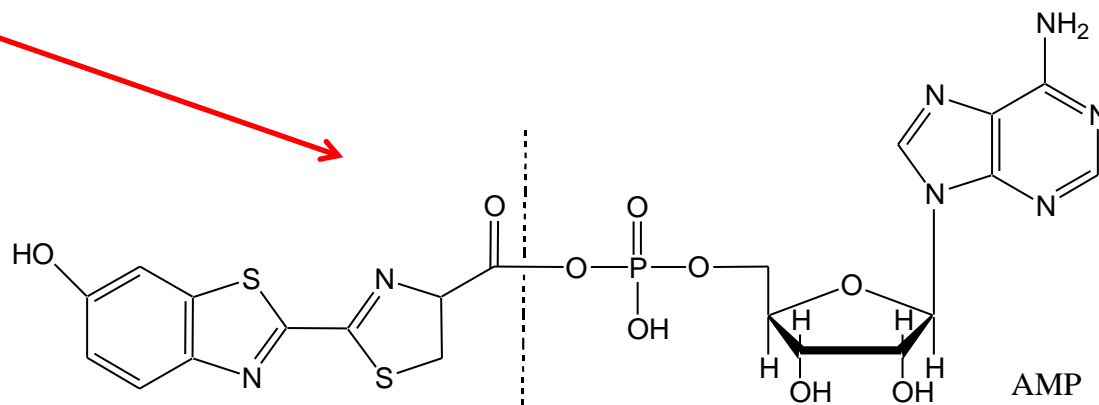
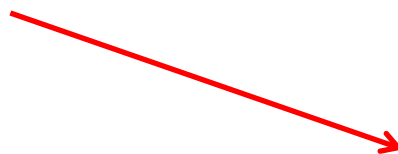


Az *R* forma a természetben előforduló, de az *S* forma is mutatja a kemolumineszcencia jelenségét

40000 bogárból izoláltak néhány mg luciferint

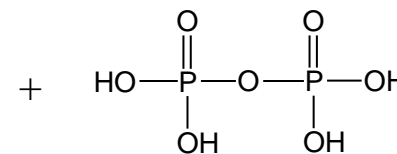


Mg²⁺



R-luciferin

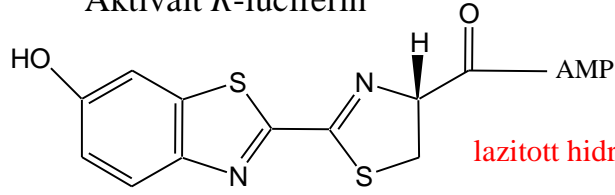
AMP



pirofoszfát

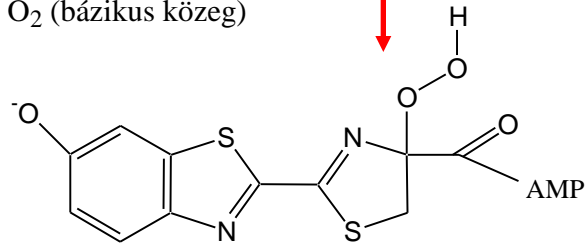
Az oxidációs lépés

Aktivált *R*-luciferin

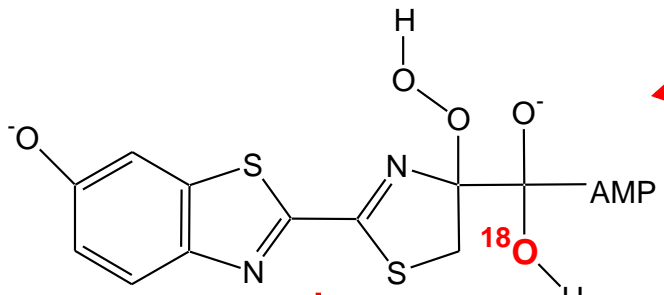


lazított hidrogén

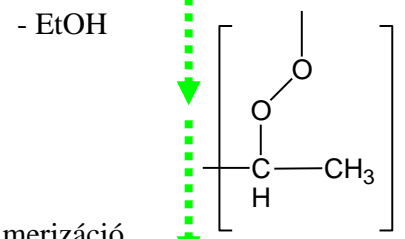
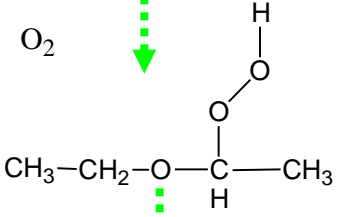
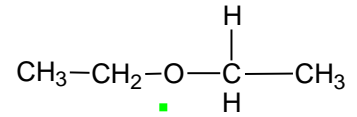
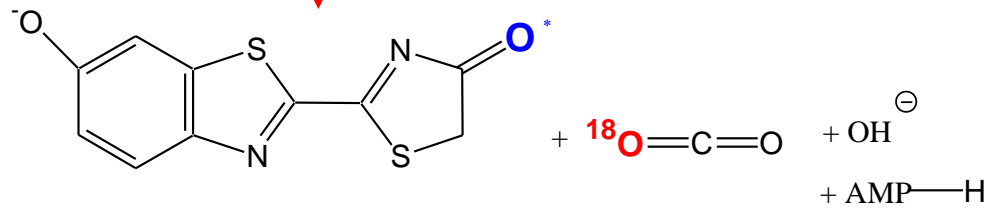
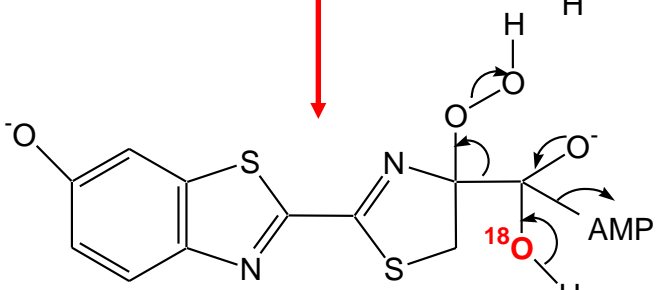
O₂ (bázikus közeg)



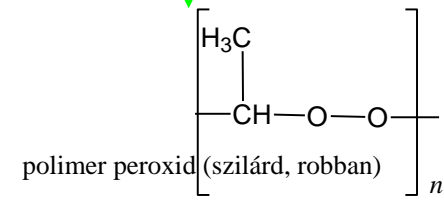
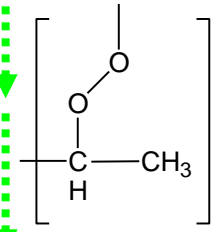
¹⁸O[⊖]
nukleofil
addíció



elimináció és
dekarboxileződés

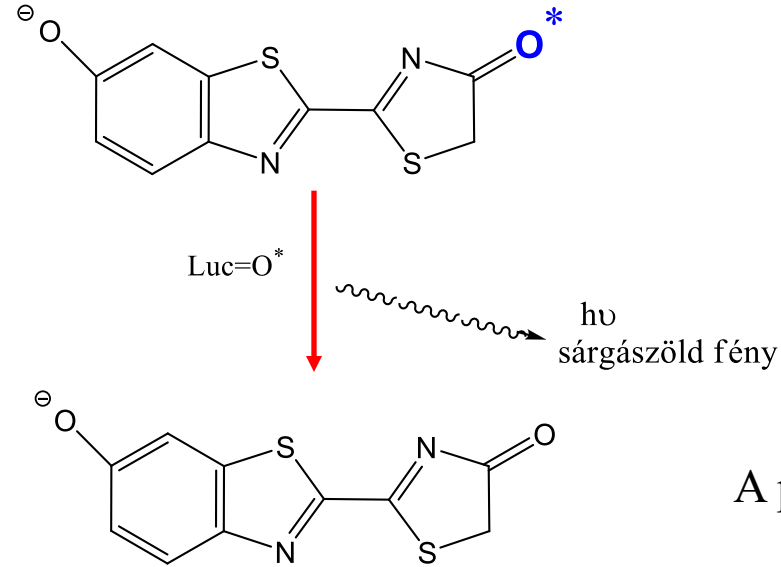


polimerizáció

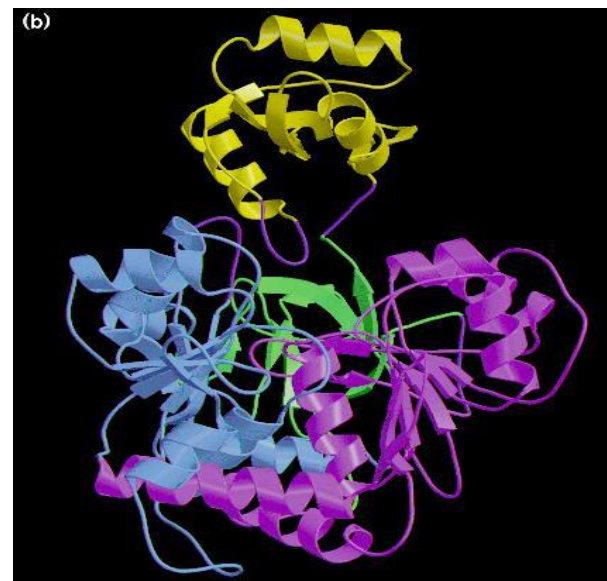
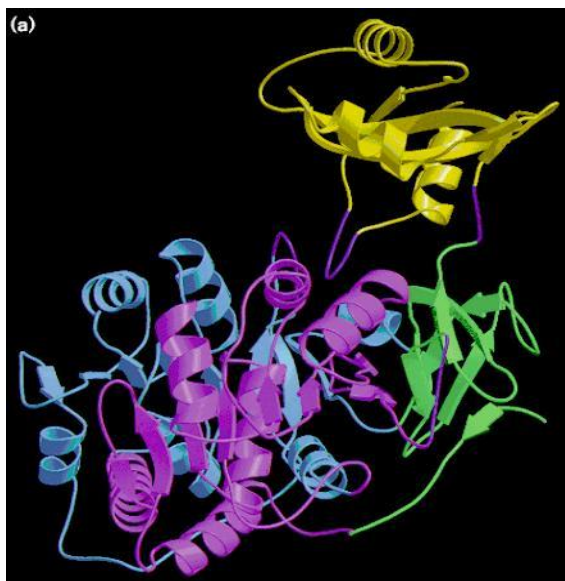


A relaxáció

az oxidált termék gerjesztett elektronállapota felelős a fénykibocsátásért

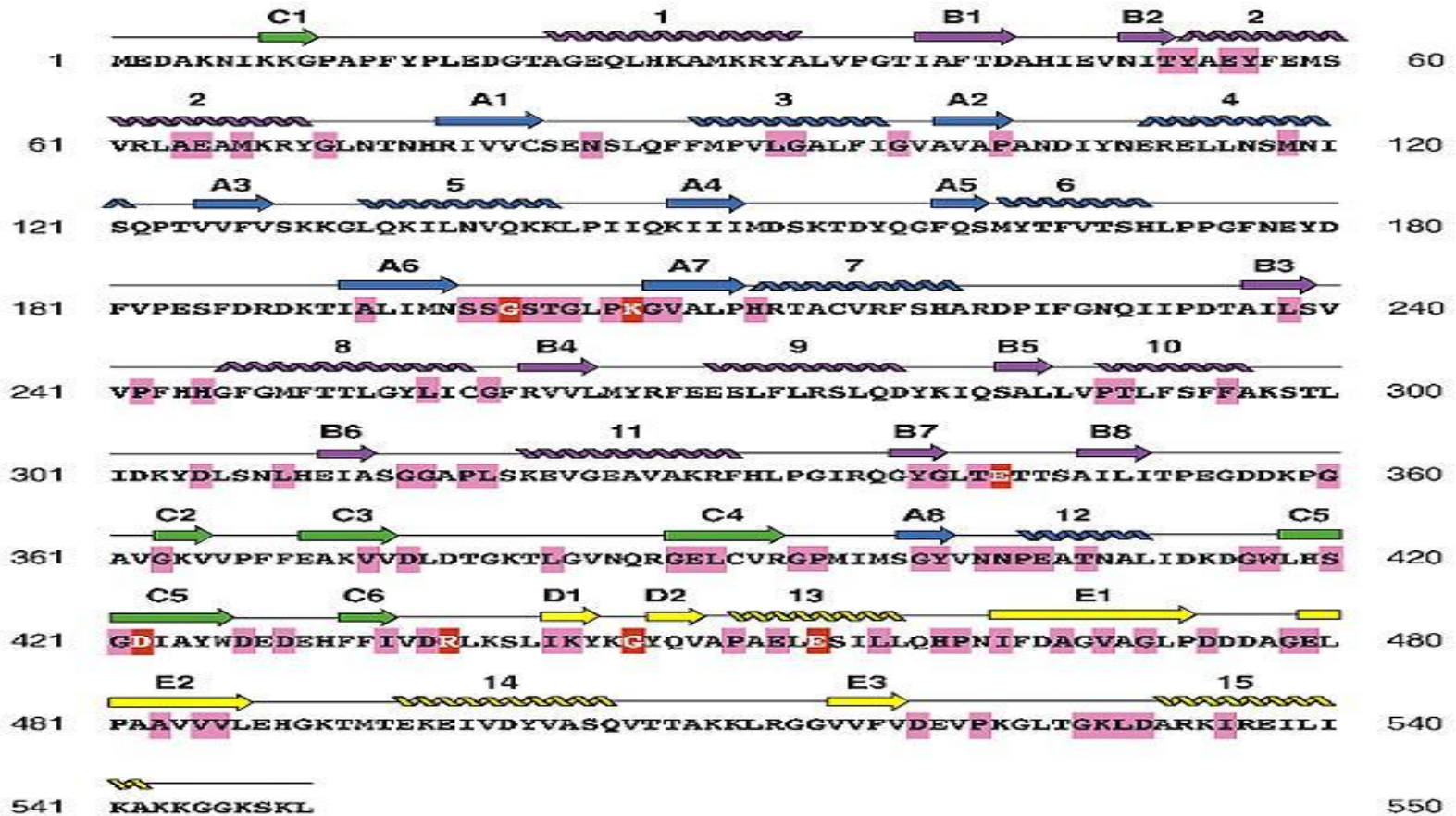


A pontos színt a fehérje módosítja



- N-terminális domén: kék (A β -réteg), lila (B β -réteg), zöld (β -hordó).
- C-terminális domén: sárga

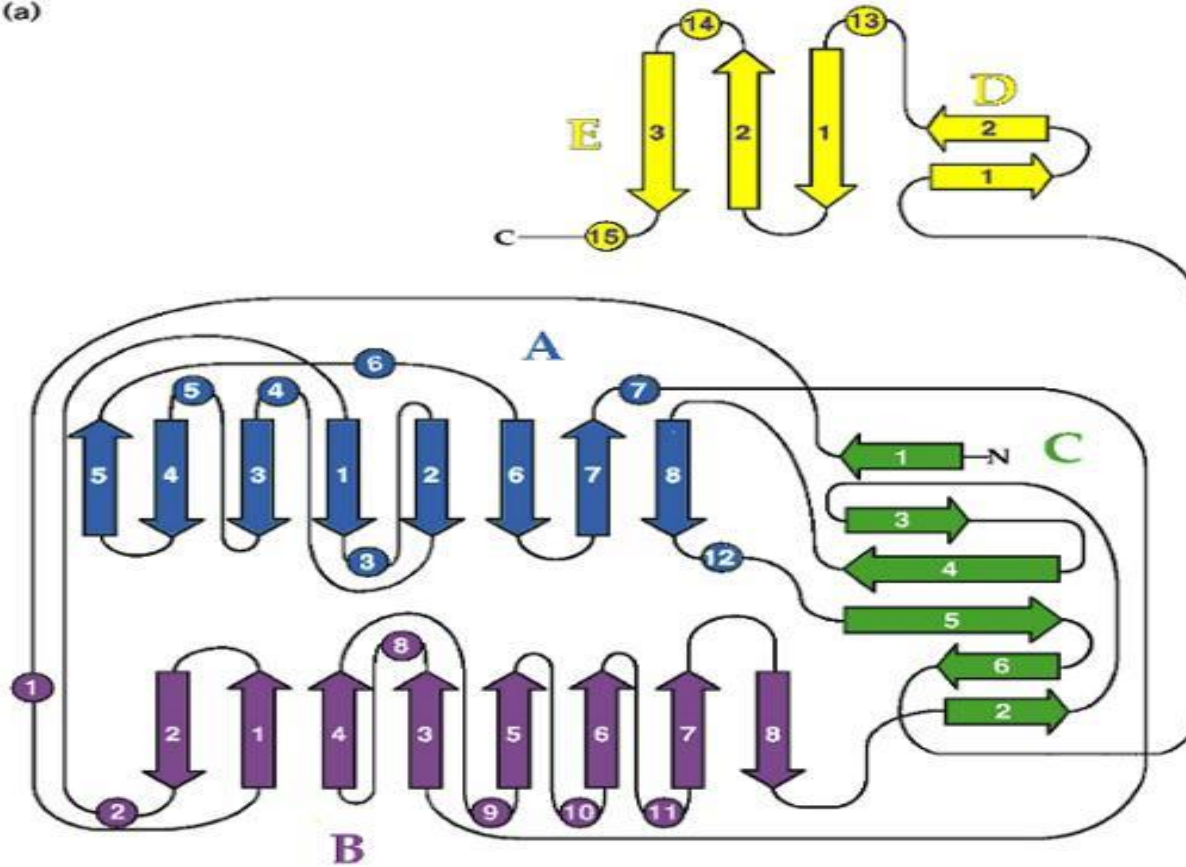
Az elsődleges szerkezet



- Invariáns szekvencia (piros), 50%-nál nagyobb homológia: rózsaszín
- (Az összehasonlítás alapját 38 rokon fehérje szekvenciája képezi.)

A másodlagos szerkezet

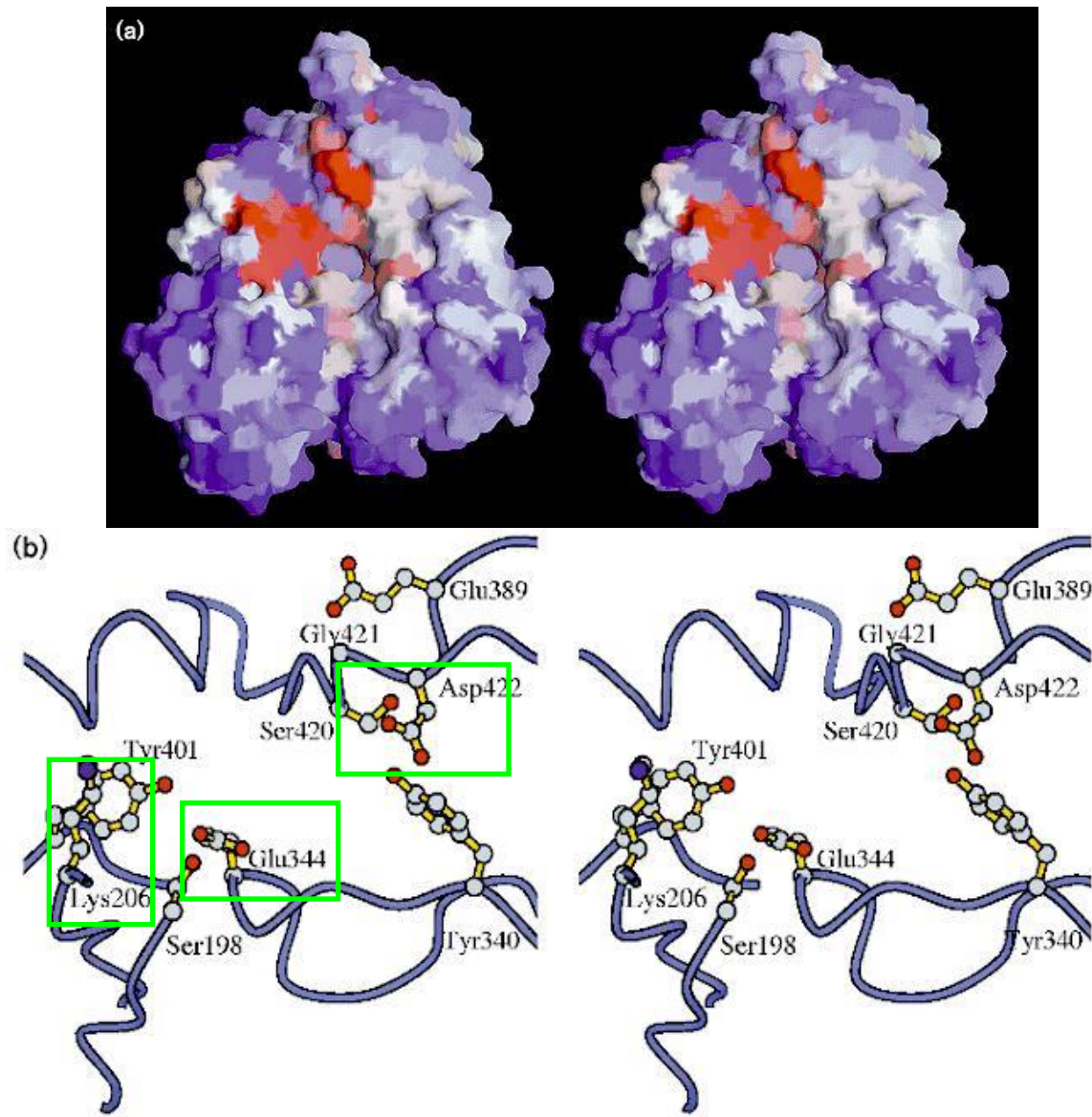
(a)



(b)



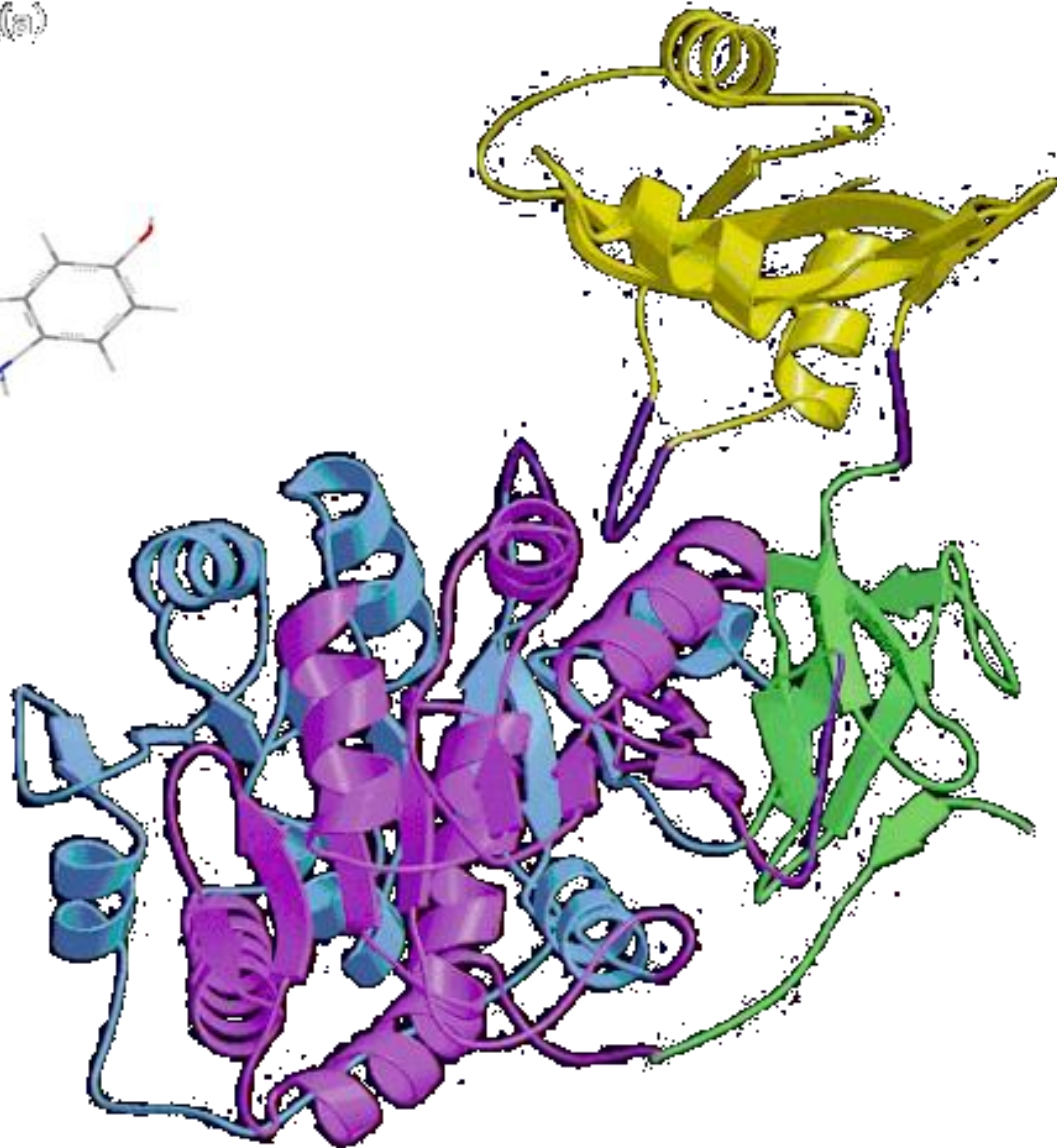
A luciferáz aktív centruma



- Piros: invariábilis aminosavak (Lys206, Glu344, Asp422)
- Kék: variábilis aminosavak

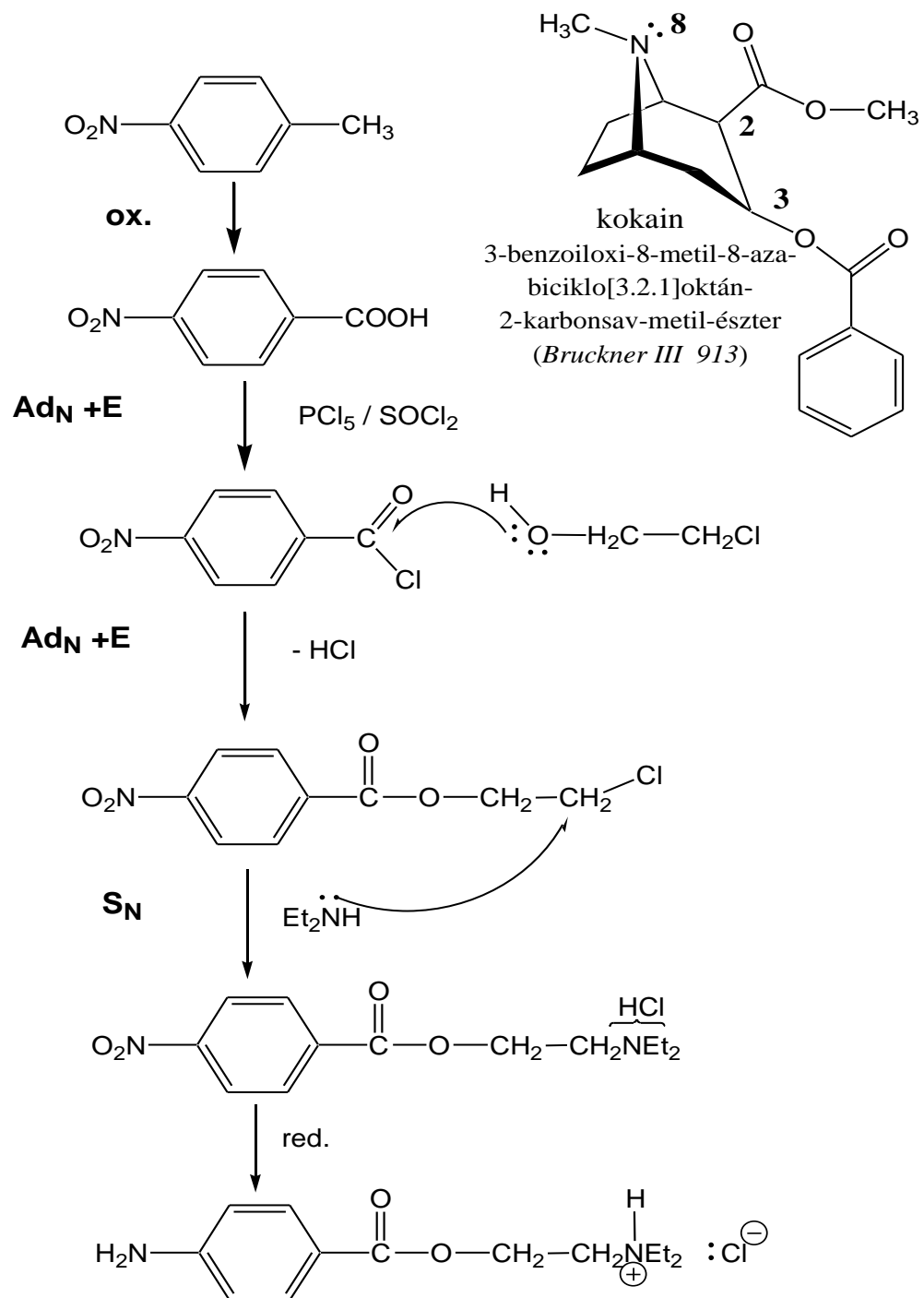
A luciferin kötődése az árokba

(a)



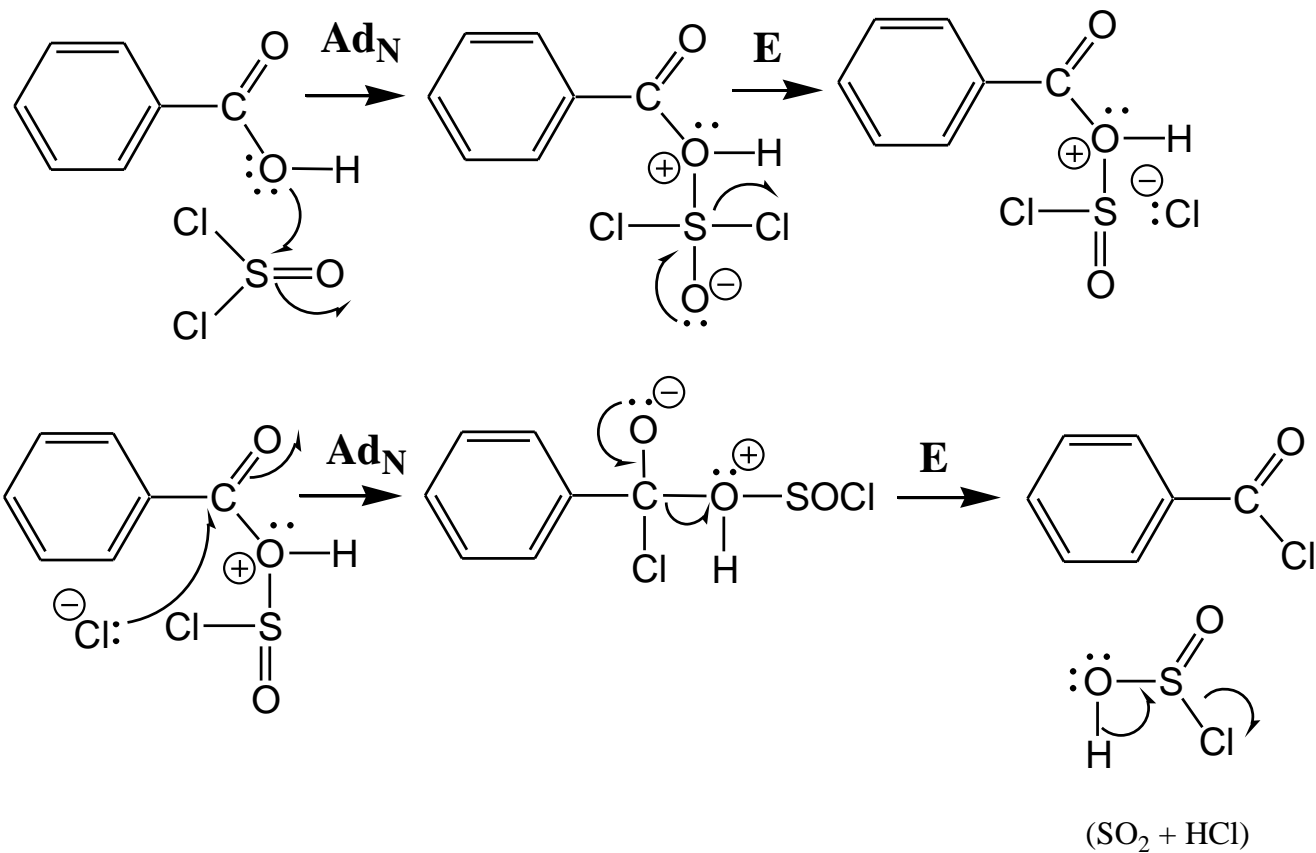
Novokain totálszintézise:

(kokainhoz hasonló helyi érzéstelenítőszér)

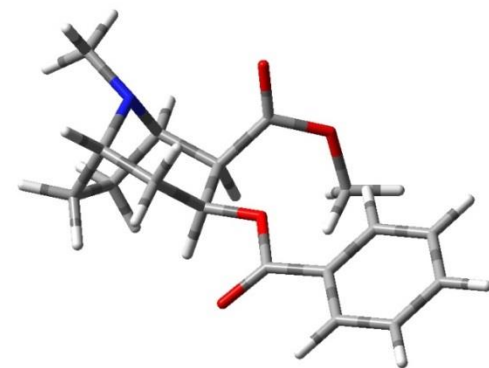


Savklorid előállítása (S_N [szén vagy kéncentrumon], elimináció)

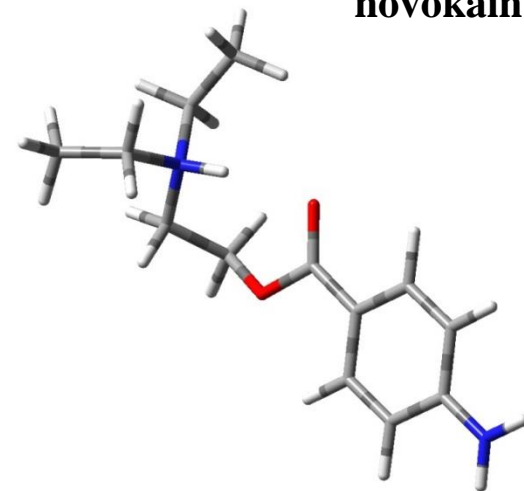
Ad_N + E



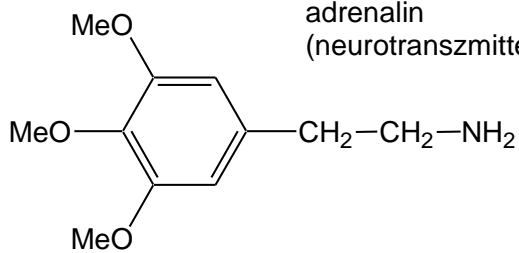
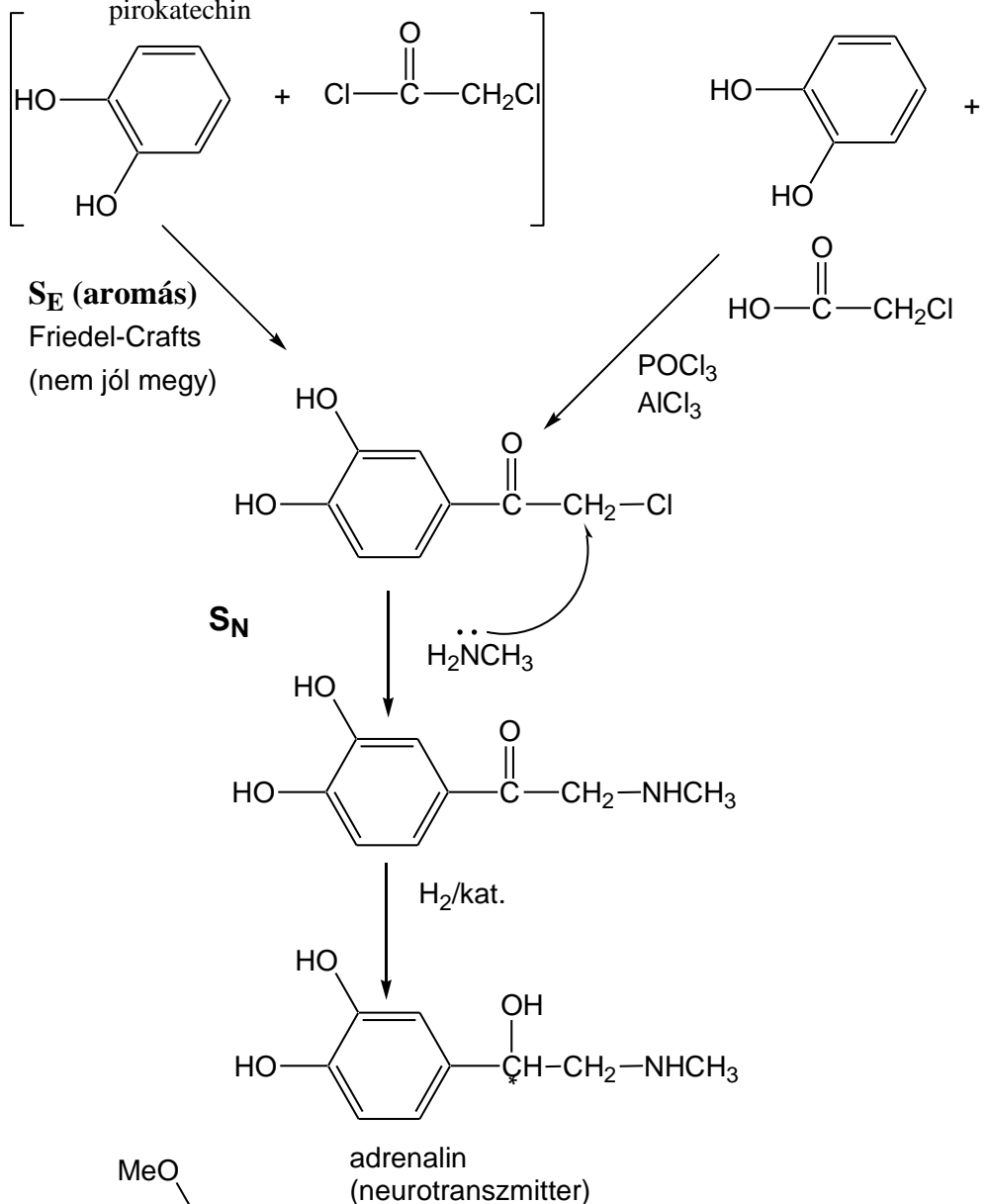
kokain



novokain

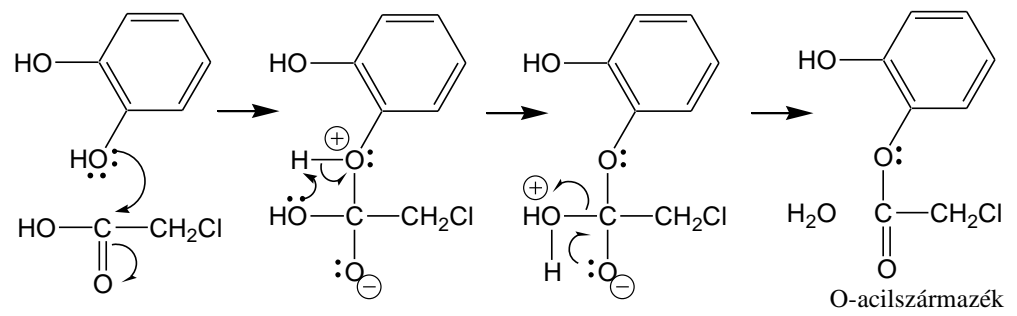


Az adrenalin szintézise (Bruckner 543)
 (meszkalinhoz hasonló molekula)

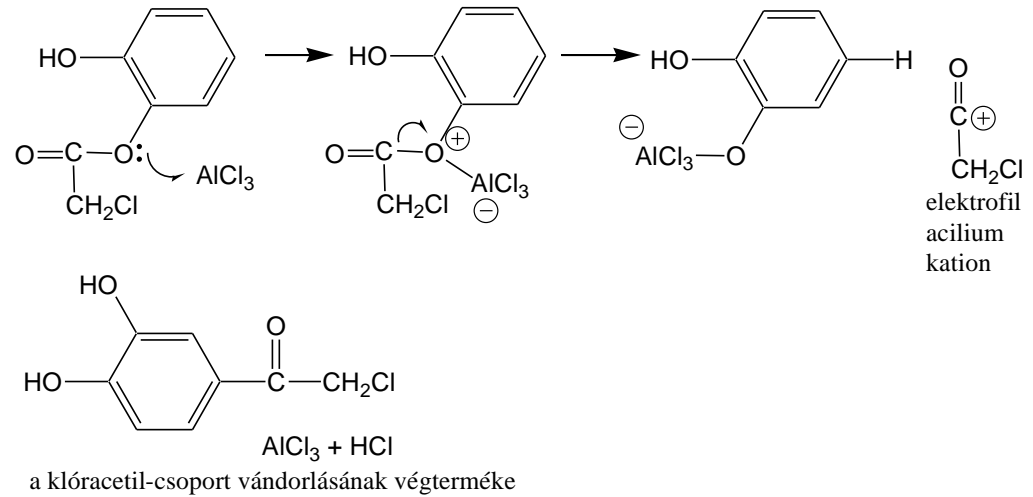


meszkalin (Bruckner II/1 922)
 hallucinogén (kábitószer)
 Anhalonium lewinni növényből

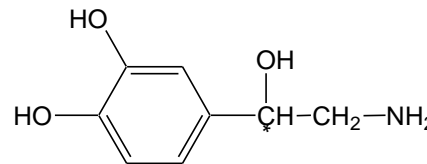
A klóracilezés részletei ($Ad_N + E$),
 S_E (oxigén centrumon), S_E (aromás):



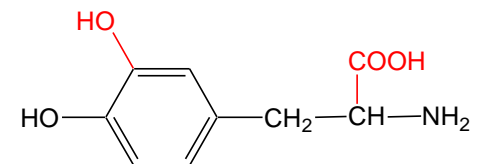
Fries- átrendeződés ($POCl_3$ vagy $AlCl_3$)



memo: analóg vegyületek



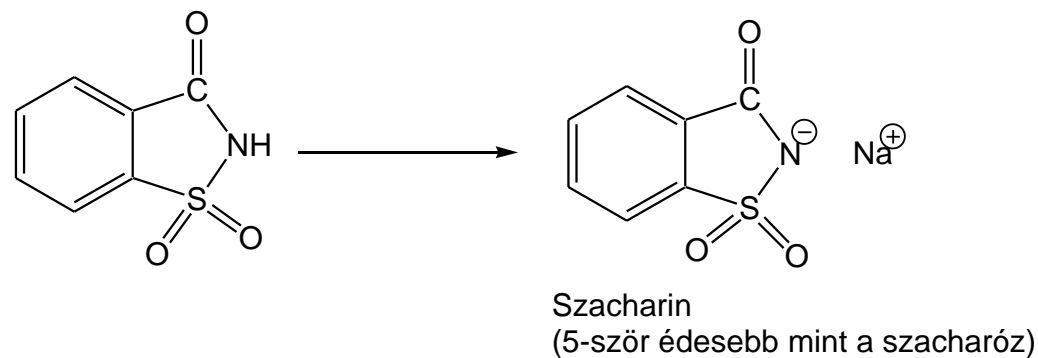
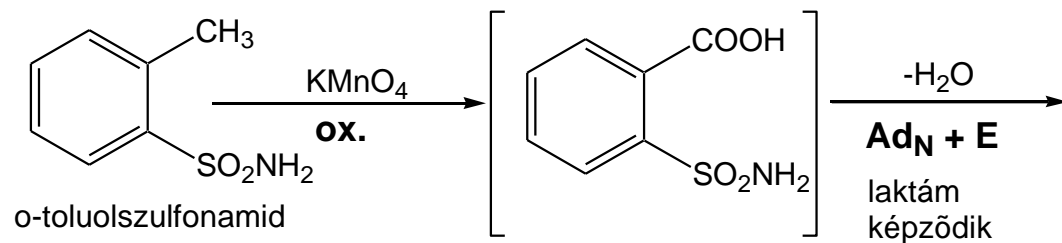
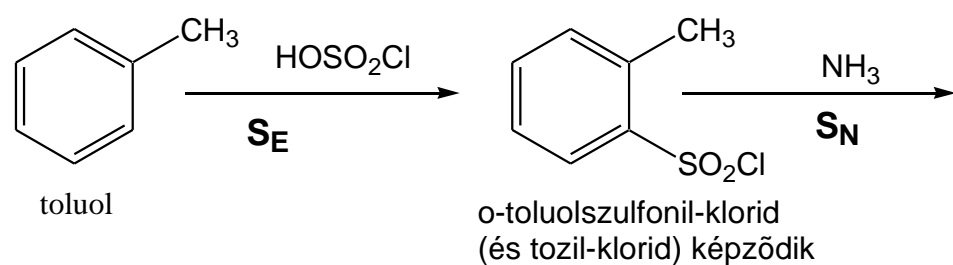
noradrenalin



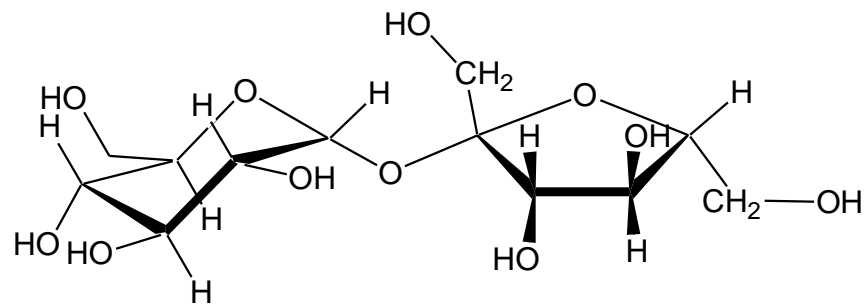
hidroxi-fenilalanin

A szacharin totálszintézise:

(Bruckner II/1 851) édes ízű molekula
(Remsen és Fahlberg 1879)



memo: a szacharóz (nádcukor, répacukor)

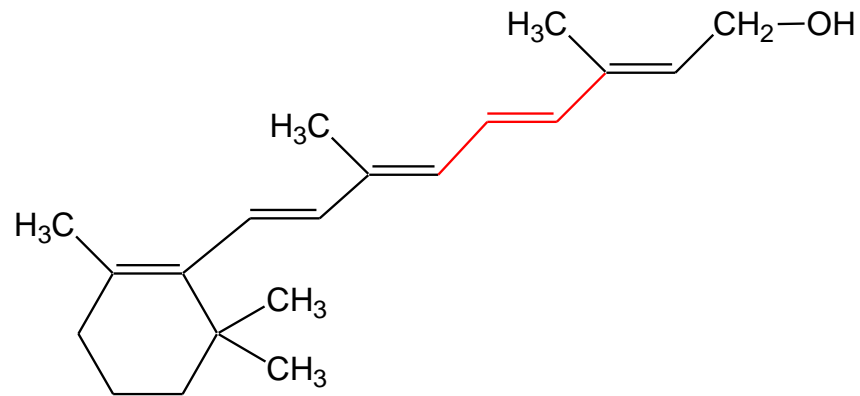


Függelék

néhány fontosabb vitamin:

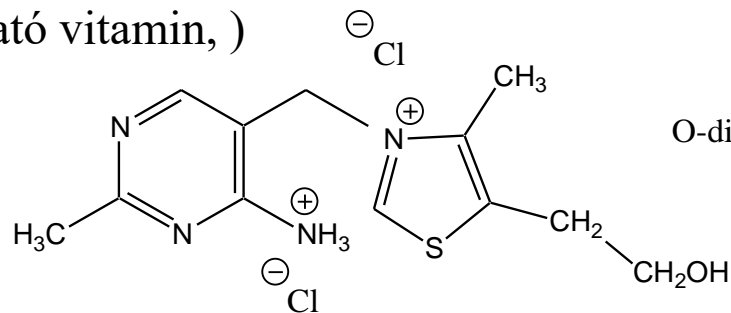
all-transz A-vitamin:

retinol (zsíroldható vitamin)



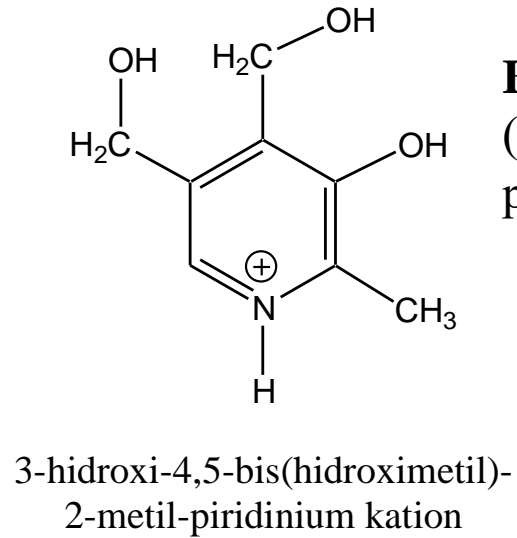
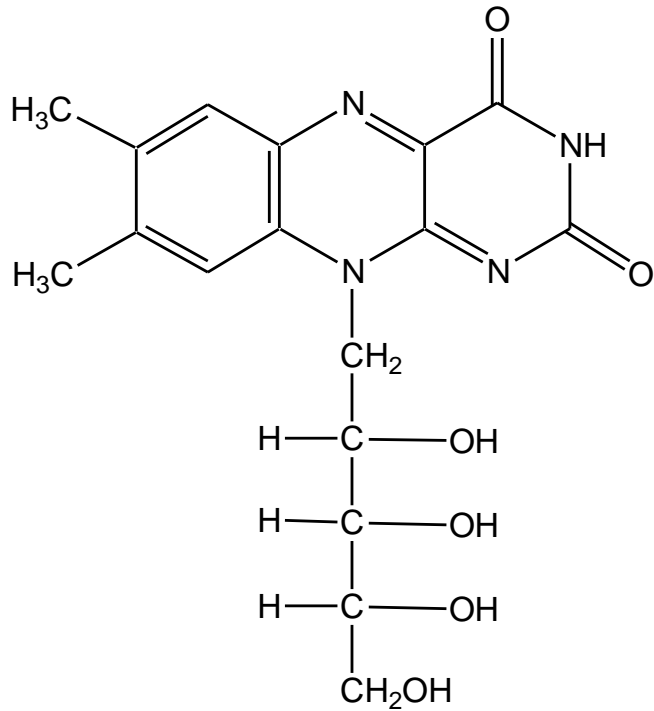
B₁-vitamin: thiamin (vízoldható vitamin,)

tiaminpirofoszfát prekurzora



O-difoszfát: kokarboxiláz
koenzim

B₂-vitamin: riboflavin (vízoldható vitamin) FAD prekurzora



B₆-vitamin: piridoxin
(vízoldható vitamin)
piridoxalfoszfát prekurzora

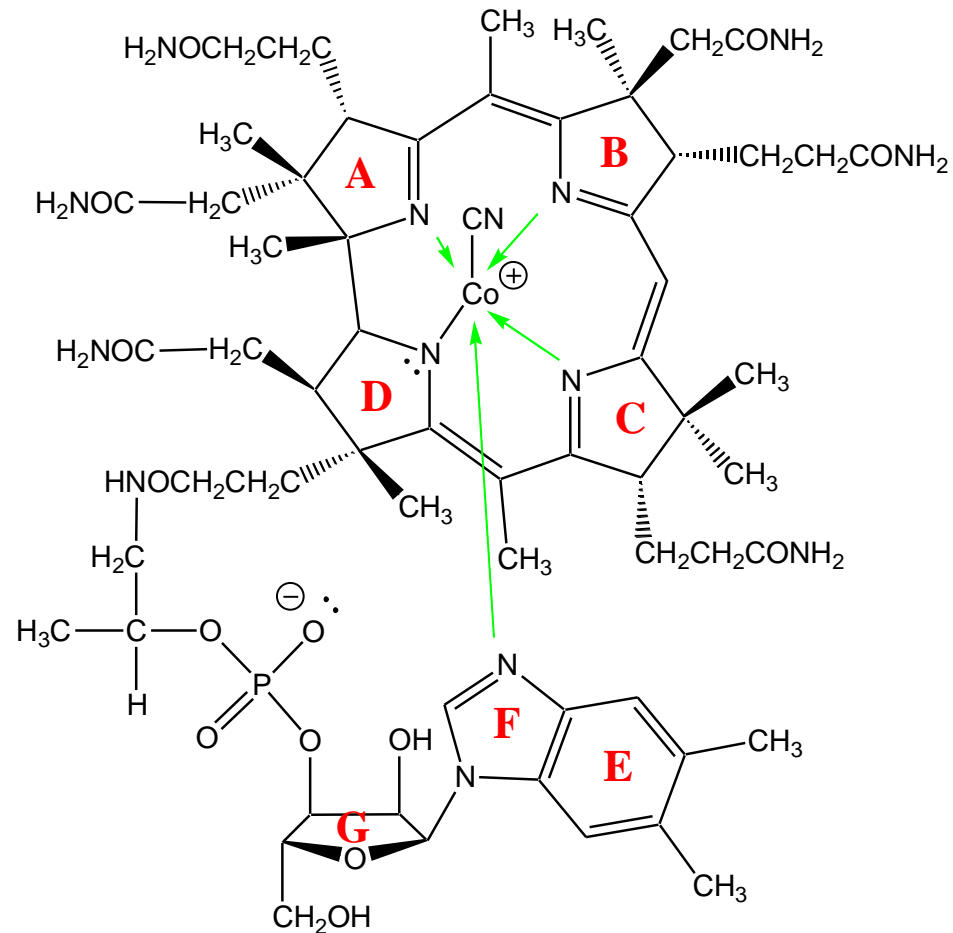
B₁₂-vitamin: cianokobalamin (vízoldható vitamin)

Bruckner III/2 867, Solom.1087

X-ray: Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994)
[1964 Nobel-díj]



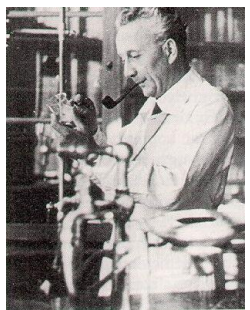
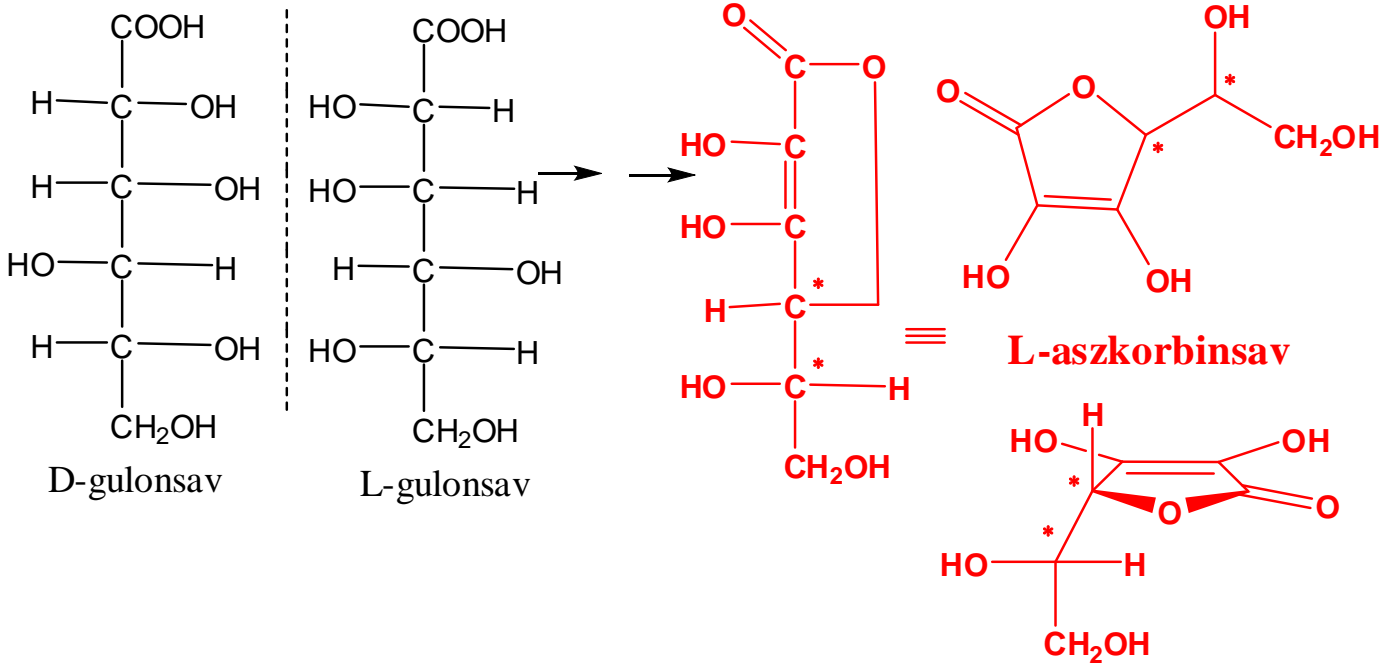
totál szintézis (11 évig tartott):
Robert Burns Woodward
(1917-1979,
[1965 Nobel-díj])



C-vitamin: L-aszkorbinsav

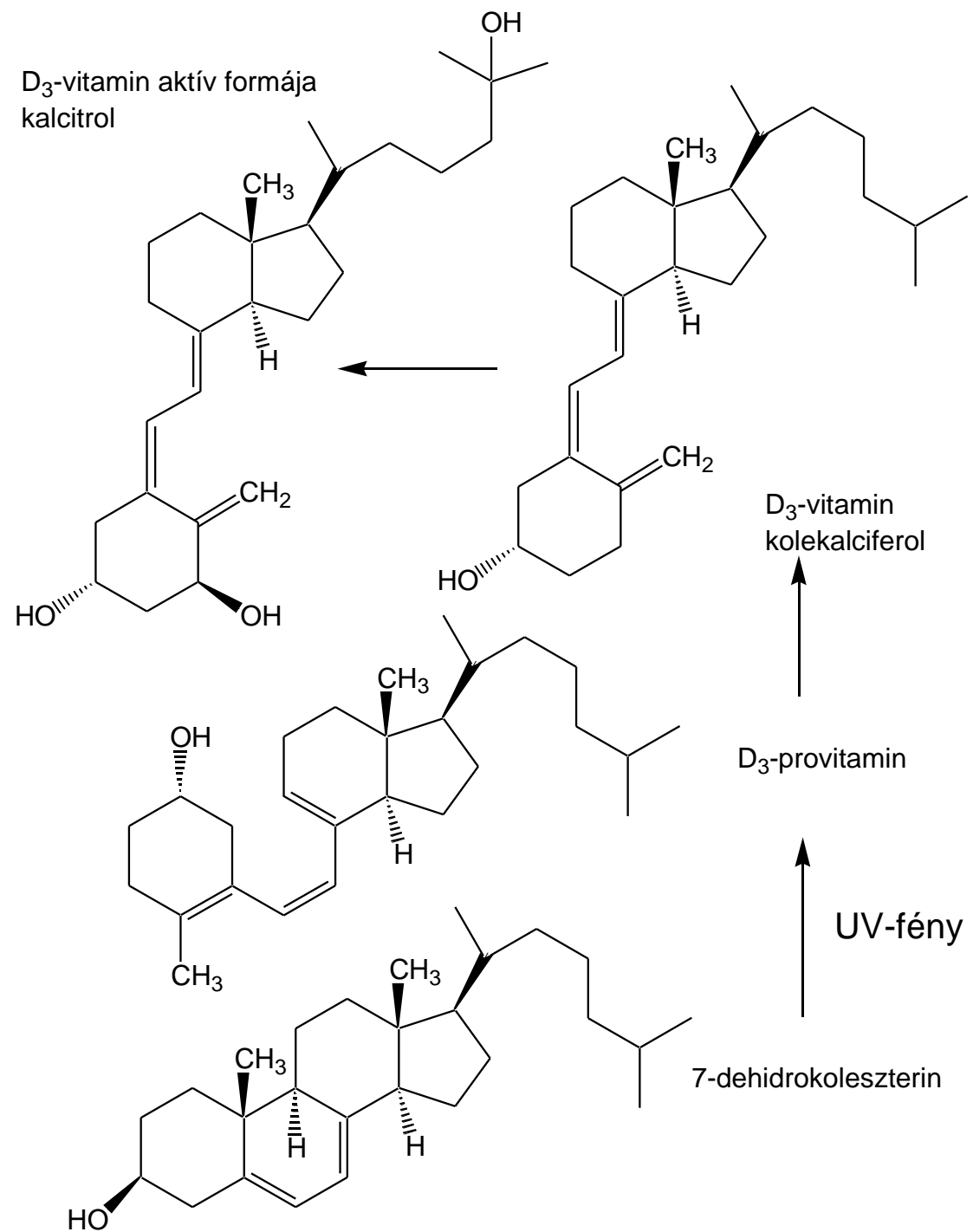
(vízoldható vitamin)

avitaminózis: skorbut *Bruckner I/2 1103*



Szent-Györgyi Albert
(1893 -1986)
[1937 Nobel-díj]

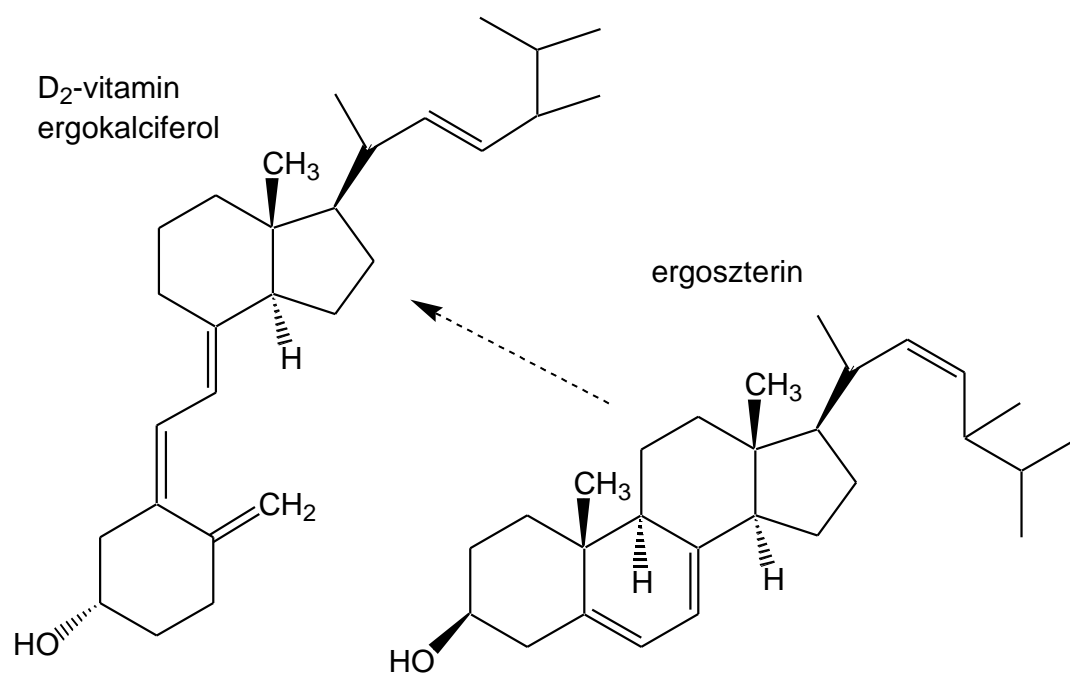
D₃-vitamin: kalcitrol (zsírolható vitamin)



D₂-vitamin: ergokalciferol

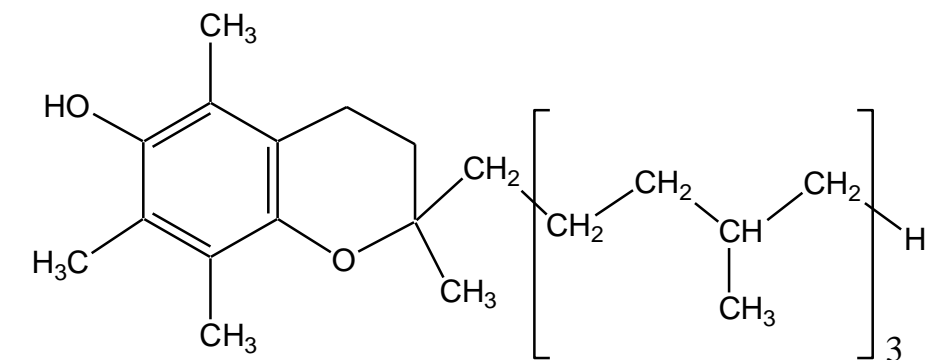
(zsíroldható vitamin)

avitaminózis: angolkór



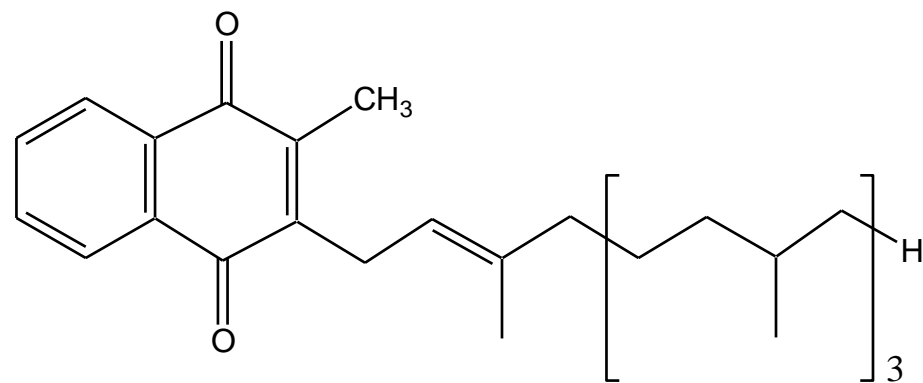
E-vitamin: tokoferol (zsíroldható vitamin)

avitaminózis: terhesség megszakadása



K-vitamin: fillokinon (zsíroldható vitamin)

avitaminózis: vérzékenység



Vitamin A

Sources of vitamin A and beta-carotene:



Vitamin A comes from animal sources such as eggs, meat and dairy products

Beta-carotene, a precursor of vitamin A, comes from green, leafy vegetables and intensely colored fruits and vegetables



ADAM.

Vitamin B1

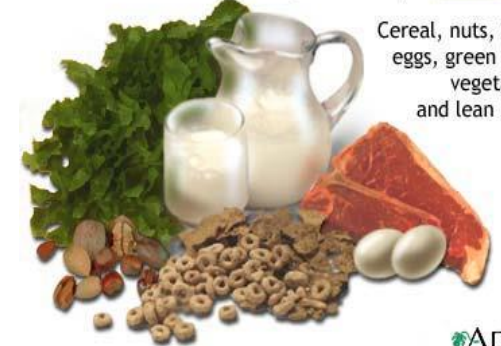


Vitamin B1 (Thiamine) is found in fortified breads and cereals, fish, lean meats and milk

ADAM.

Vitamin B2

Food sources of Riboflavin (vitamin B2):



Cereal, nuts, milk, eggs, green leafy vegetables and lean meat

ADAM.

Vitamin B6

Food sources of vitamin B6 (pyridoxine) include beans, legumes, nuts, eggs, meats, fish breads and cereals



Vitamin E

Tocopherol



Vitamin E is found in corn, nuts, olives, green, leafy vegetables, vegetable oils and wheat germ, but food alone cannot provide a beneficial amount of vitamin E, and supplements may be helpful

ADAM.

Vitamin B12

Food sources of vitamin B12:



Eggs, meat, poultry, shellfish, milk and milk products

ADAM.

Vitamin C

Citrus fruits, green peppers, strawberries, tomatoes, broccoli and sweet and white potatoes are all excellent food sources of vitamin C (ascorbic acid)



ADAM.

Vitamin K

Food sources of vitamin K include cabbage, cauliflower, spinach and other green, leafy vegetables, as well as cereals



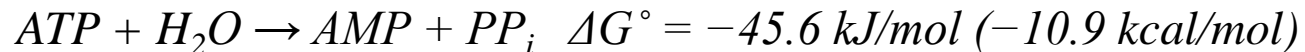
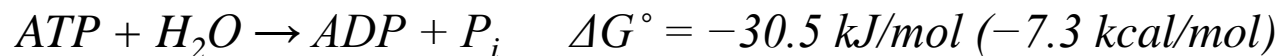
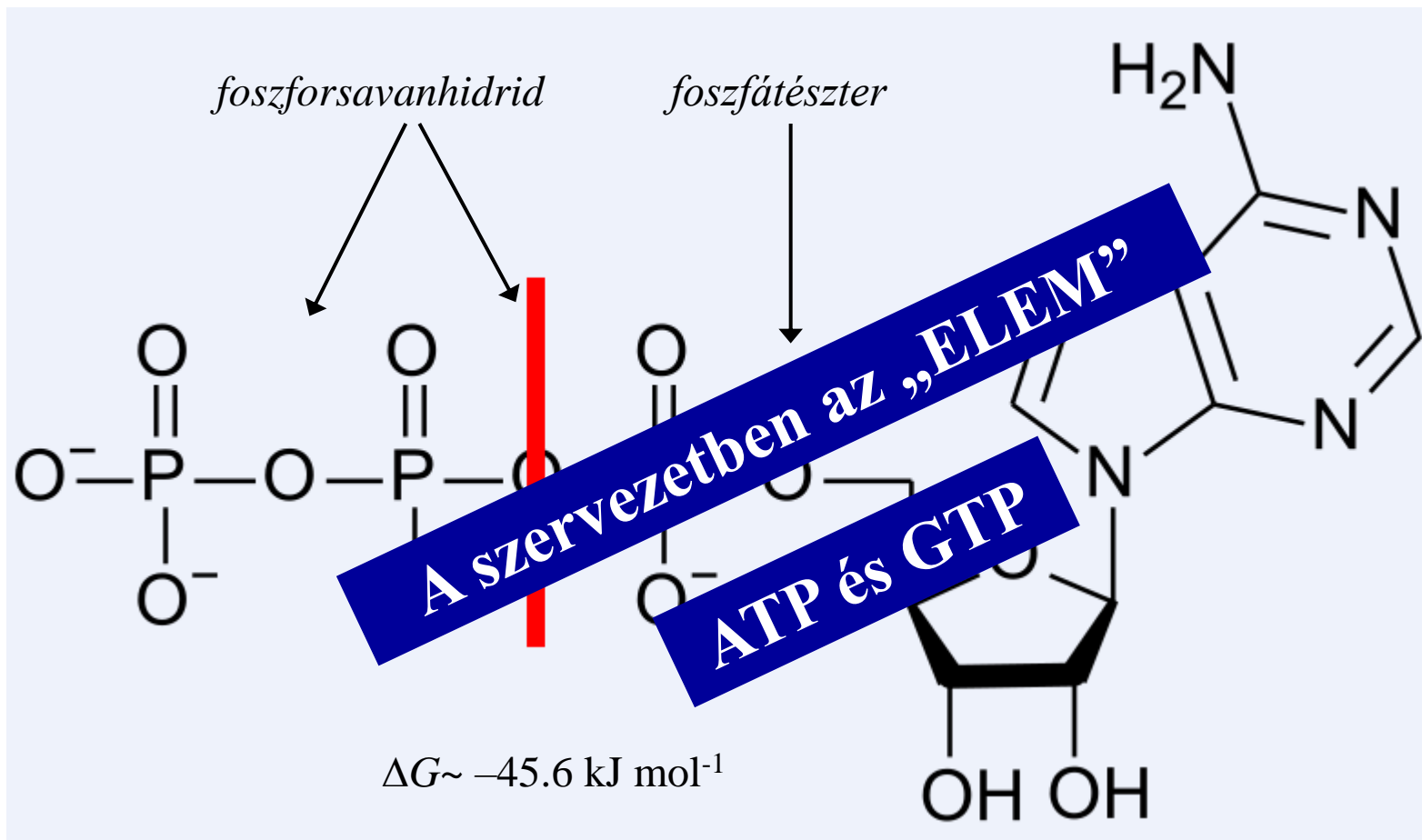
ADAM.

Bioenergetika

Elektromágneses energia forrása lehet [hőerőgép](#) és [belsőégésű motor](#), amelyekben a [hőenergia](#) égésből, azaz [kémiai](#) átalakulásból származik, ami az [atomok](#) és [molekulák](#) elektronszerkezetéhez köthető átalakulás, azaz [elektromágneses folyamat](#). Az élőlények számára is kémiai folyamatok, azaz az elektromágneses kölcsönhatás biztosítja az energiatárolást és energiafelhasználást, tehát a [biológiai](#) energiák is elektromágneses eredetűek.

Memo: Az energiaformákat vissza lehet vezetni a fizika négy [alapvető kölcsönhatásának](#) valamelyikére. A négy alapvető kölcsönhatás a [gravitációs](#), az [elektromágneses](#), a [gyenge](#) és az [erős kölcsönhatás](#).

ATP: adenzin -5'- trifoszfát



ATP és GTP mint energiahordozók:

„elem” / „akkumulátor” (újrafeltölthető!)

(ATP) felhasználás:

direkt módon: kapcsolt reakció

A sejtben igényelt anyagok szintézisében az endoterm ill. **endergonikus reakciókhoz** a kapcsolódó **ATP/GTP hidrolízis** adja a megfelelő hajtóerőt a reakció lefutásához.

pl.a felhasználásra:

- transláció (fehérjeszintézis)
- kreatin (energiaraktár az izomban)
- ...

(ATP) feltöltés:

direkt módon:

szubsztrát szintű foszforiláció:

a metabolizmus (ételek, raktározott zsírsavak, egyéb anyagok lebontása) során az exoterm ill. exergonikus reakciókban történő **ADP/GDP foszforilációja.**

indirekt módon: oxidatív foszforiláció

a metabolizmus során redox-reakciókban redukált koenzimek keletkeznek:

NADH⁺ és **FADH₂**

Ezek a redukált koenzimek elektrontranszporttal egybekötött, szabályozott regenerálása (oxidációja) során keletkezik **ATP.**

kérdés: mennyi glükóz elégetése teszi lehetővé egy 30 g össztömegű madár számára, hogy 10 m magasra repüljön?

tapasztalat: 1 mol szilárd glükóz CO_2 gázzá és folyékony vízzé való oxidációja 25 °C-on ~ **2828 kJ (2,8 E6 J)** szabadentalpia (ΔG) felszabadulást eredményez.

válasz: az elvégezendő munka nagysága $mgh = (30 \cdot 10^{-3} \text{ kg}) \cdot (9,81 \cdot \text{ms}^{-2}) \cdot (10 \text{ m}) = 2,943 \text{ kg m}^2 \text{s}^{-2} = 2,943 \text{ J}$
 mivel 1 mol glükóz $\rightarrow \Delta G \sim 2,828 \cdot 10^6 \text{ J}$ munka végzéséhez elegendő,
 2,943 J munka elvégzéséhez $2,943 / 2,828 \cdot 10^6$ mol glükózra van szükség,
 ami **1,04 μmol** cukrot jelent.

Mivel a glükóz M_w -je $\sim 180 \text{ g/mol}$ ezért ez hozzávetőlegesen $(180 \text{ g/mol} \cdot 1,04 \cdot 10^{-6} \text{ mol}) = \mathbf{0,19 \text{ mg}}$

kérdés: a koncentráló emberi agy $\sim 25 \text{ J}$ energiát igényel másodpercenként. **Mennyi cukor** (glükóz) elégetése szükséges ehhez **óránként?**

tapasztalat: 1 mol glükóz oxidációja 25 °C-on ~ **2828 kJ** szabadentalpia (ΔG) felszabadulását eredményezi.

válasz: az elvégezendő munka nagysága óránként $= (25 \text{ Js}^{-1}) \cdot (3,6 \cdot 10^3 \text{ s}) = 90000 \text{ J} = 90 \text{ kJ}$
 mivel 1 mol glükóz $\rightarrow \Delta G \sim 2,828 \cdot 10^3 \text{ kJ}$ munka végzéséhez elegendő,
 90 kJ munka elvégzéséhez $90 / 2,828 \cdot 10^3$ mol glükózra van szükség,
 ami **32 mmol** glükózt jelent.

Mivel a glükóz M_w -je $\sim 180 \text{ g mol}^{-1}$ ezért ez hozzávetőlegesen $(180 \cdot 32 \cdot 10^{-3} \text{ g}) = \mathbf{5,7 \text{ g/óra}}$

Tehát az emberi agy **naponta** $\sim 24 \cdot 5,7 \text{ g} \sim \mathbf{140 \text{ g}}$ glükózt igényel.

A napi 140 – 160 g glükóz többsége ATP-vé alakul és így hasznosul a sejtekben.

Aerob körülmények között 1 mol glükóz mintegy 38 mol ATP eredményez.

mivel $M_w(\text{ATP})/ M_w(\text{glükóz}) \approx 507/180 = 2,82$ ezért $2,82 * 38 * 160\text{g} \approx$ **17,1 kg ATP**

Ténylegesen egy 70 kg-os ember napi ATP „fogyasztása” ~ 145 kg

(mivel nem csak szénhidrátot, de zsírt és fehérjét is fogyasztunk!)

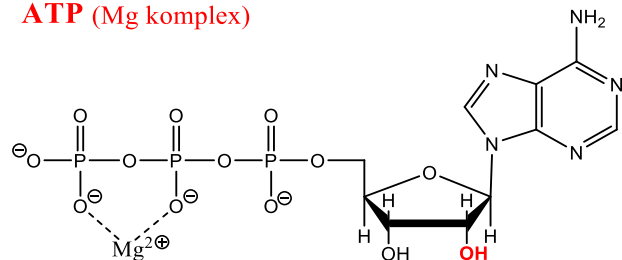
Ám a szervezetben egyszerre kb. **51 g össz ATP** áll rendelkezésre,

ami a teljes szükséglet ($51 \text{ g} / 1,45 \cdot 10^5 \text{ g}$) kb. 0,035% -a.

Ez az tartalékolt ATP mennyiség tehát kb. $(24 * 3600\text{s}) * (3,5 \cdot 10^{-4}) \sim$ **30 s-ra** elegendő mindössze!

Tehát az ember **ATP szüksége ~ 100g / perc** (aktív mozgás esetén 500g /perc)

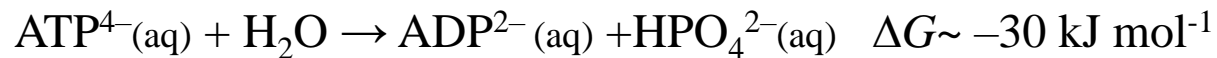
ATP (Mg komplex)



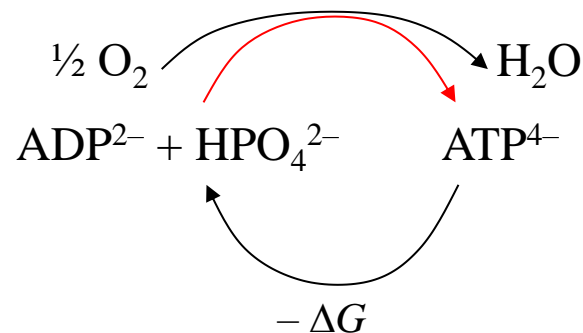
adenozin-5'-trifoszfát
ATP

ADP/ATP ciklus (a foszforiltranszfer)

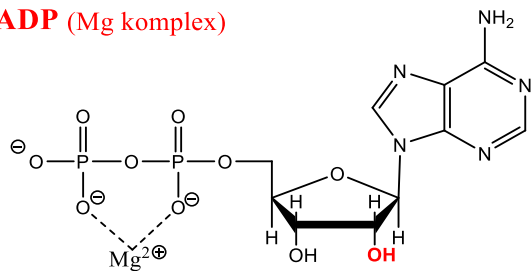
A kémiai reakció:



A biokémiai rész ciklus:

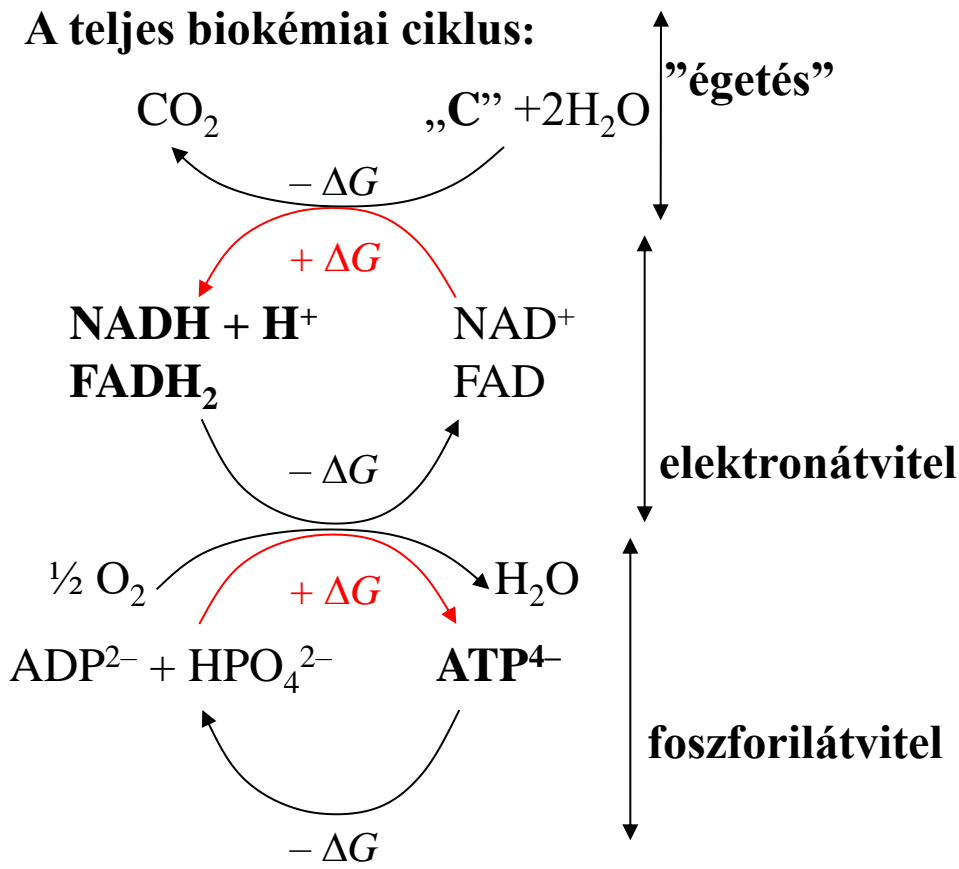


ADP (Mg komplex)



adenozin-5'-difoszfát
ADP

A teljes biokémiai ciklus:

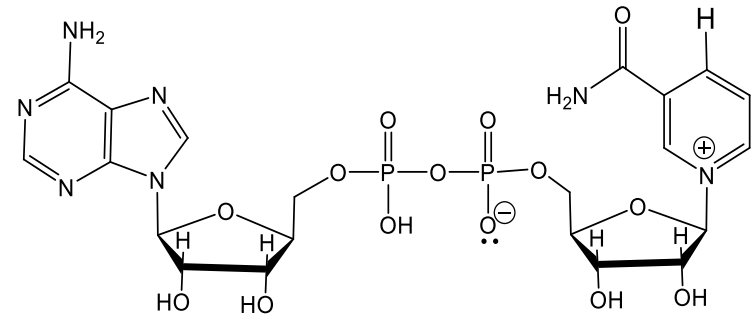


memo: a félkövér résztvevők („C”, $\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2 , ATP) azok a nagyobb energiájú molekulák a megfelelő párokban.

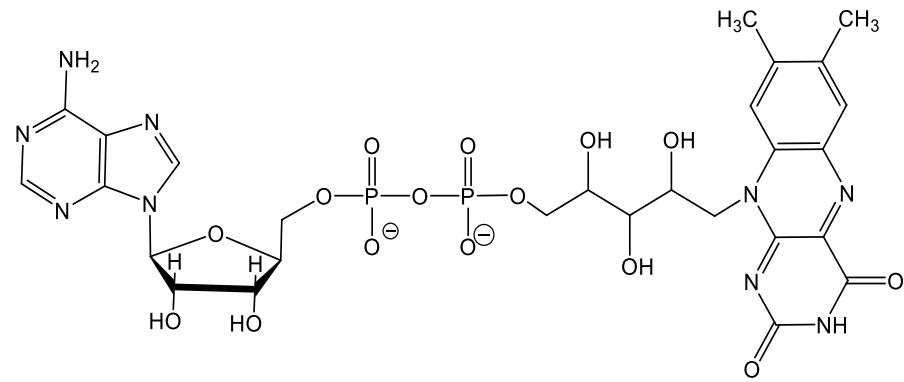
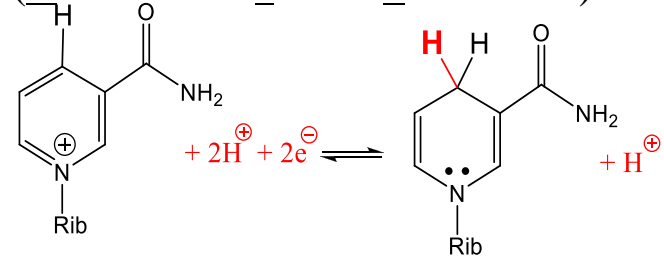
memo: A negatív ΔG -s reakciók hajtják a velük összekapcsolt („csatolt”) pozitív ΔG -s (piros nyíl) reakciókat.



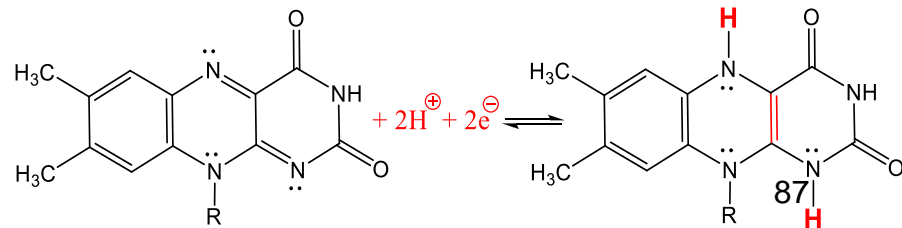
Tűz, ami melegíti a levest csatolt rendszert képeznek a levegőn keresztül.



NAD⁺ (Nikotinamid-adenin-dinukleotid)

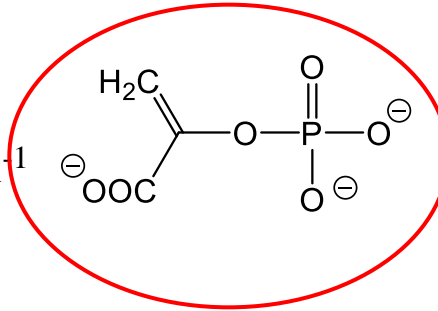


FAD (Flavin-adenin-dinukleotid)

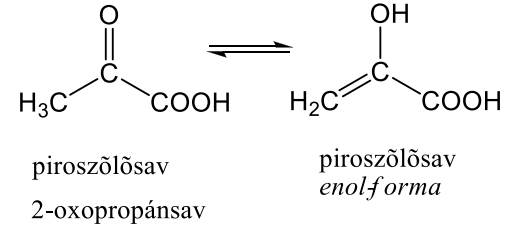


Néhány fontosabb foszfátvegyület foszfátcsoport(jai) hidrolízisének ΔG - értékei 37 °C-on:

foszfoenol-piruvát $\Delta G \sim -62 \text{ kJ mol}^{-1}$

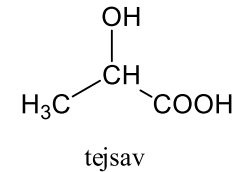


memo:



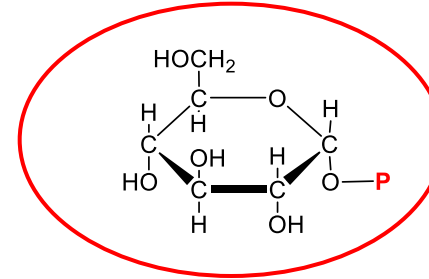
OHC—COOH
glioxilsav
oxoecetsav

ATP → ADP $\Delta G \sim -31 \text{ kJ mol}^{-1}$
ADP → AMP $\Delta G \sim -28 \text{ kJ mol}^{-1}$
AMP $\Delta G \sim -14 \text{ kJ mol}^{-1}$

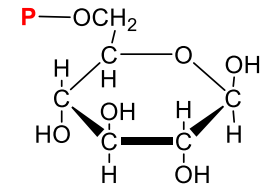


glükóz-1-foszfát $\Delta G \sim -21 \text{ kJ mol}^{-1}$
glükóz-6-foszfát $\Delta G \sim -14 \text{ kJ mol}^{-1}$
fruktóz-6-foszfát $\Delta G \sim -16 \text{ kJ mol}^{-1}$

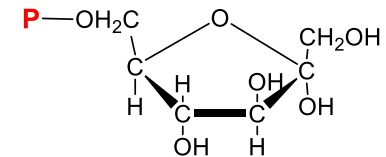
α -D-(+)-glükopiranoz-1-foszfát



β -D-(+)-glükopiranoz-6-foszfát



α -D-(+)-fruktofuranóz-6-foszfát



kérdés: mit takar az ATP $\Delta G \sim -31 \text{ kJ mol}^{-1}$?

A hidrolízis **exergonikus** $\Delta G < 0$ és éppen 31 kJ mol^{-1} energiát ad más csatolt, esetleg **endergonikus** reakciók lefolytatásához. Ezért hívjuk a megfelelő savanhidrid kötést „nagyenergiájú” kötésnek.

memo: vegyük észre hogy az **ATP** „középen” helyezkedik el, ezért lehet foszfát donor és akceptor is.



tény: az ATP $\Delta G \sim -31$ kJ mol⁻¹ valamint a $\Delta H \sim -20$ kJ mol⁻¹ és $\Delta S \sim +34$ JK⁻¹mol⁻¹

$$T\Delta S \sim 310 \text{ K} * 34 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1} \sim +11 \text{ kJ mol}^{-1}$$

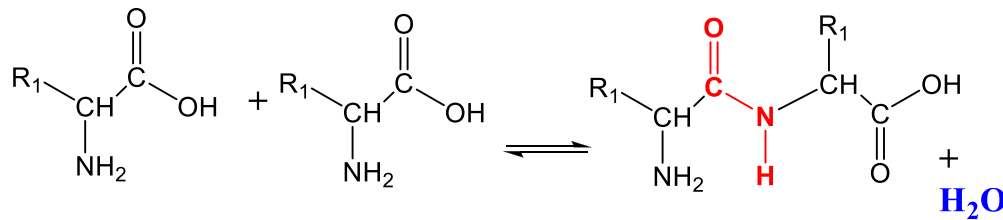
memo: mivel $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

memo: az 1 mol víz a hidrát burok része, mivel a reakció nem vákuumban megy. Innen a formális mólszám növekedés (1-ből 2-re), emiatt van az **entrópia növekedés**, avagy a komplexitás csökkenése is, ami egy további kedvező komponens.

A ΔG értéke (-31 kJ mol⁻¹) ezért is ilyen **kedvező**.

Az ATP hidrolízise felhasználható olyan csatolt **endergonikus** reakciókhoz, amelyek ΔG -je nem nagyobb mint +31 kJ mol⁻¹.

pl. a peptidkötés szintézise erősen endergonikus:



$$\Delta G \sim +17 \text{ kJ mol}^{-1}$$

memo: az 1 mol víz a hidrát burok része, mivel a reakció nem vákuumban megy. Innen a nagy entrópia csökkenés (2-ből 1-re), a komplexitás növekedés. ΔG ezért is ilyen kedvezőtlen.

memo: nem csak az entalpiaváltozás, de a szint **entrópia csökkenése** (komplexitás növekedése) is jelentős!

kérdés: hogy mehet végbe a reakció 37 °C-on?

válasz: ATP csatolt a reakció.

memo: a csatolt rendszer értelmében a két reakció össze van kapcsolva! (Ha a két reakció elkülönítve (2 edényben) megy végbe, vagy ha csak úgy összeöntjük a reagenseket, akkor a folyamat nem fog végbemenni.)

megfigyelés: Itt nem részletezett okok miatt 1 peptidkötés kialakításához 3 ATP szükséges.

kérdés: hány gramm glükóz kell 1 mol mioglobín bioszintéziséhez, ha az 153 aminosavból épül fel?

válasz: $153 \cdot 3 = 459$ ATP szükséges. 1 mol glükóz 38 ATP eredményez,
tehát $459/38 \sim 12$ mol glükóz szükséges.

tehát: $(12 \cdot 180 \text{ g}) \sim 2,2 \text{ kg cukor kell}$ 1 mol (16,7 kDa) fehérje szintéziséhez ($\sim 16,7 \text{ kg}$)

