

BIOCHEMIE des Stoffwechsels

(3 Std., 772.113)

1. Einheit

Reaktionsmechanismen



Stryer Biochemie

J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer
6. Auflage (2007)

Spektrum der Wissenschaft, ELSEVIER

Die Lebewesen der heutigen Welt kann man anhand ihrer biochemischen Eigenschaften in drei große, als **Domänen** bezeichnete Gruppen einteilen:

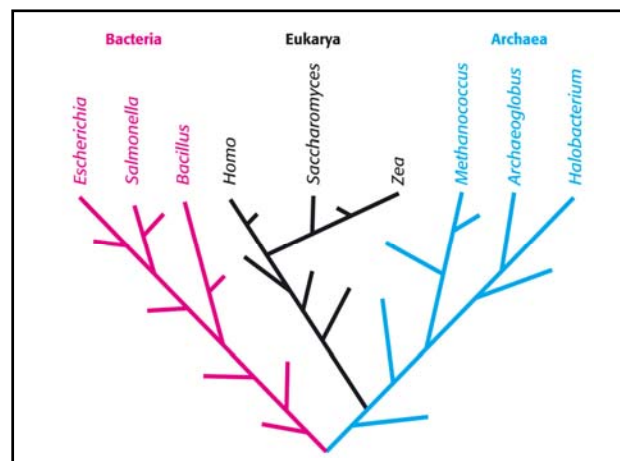
Eukarya (Eukaryoten)

Bacteria (früher Eubacteria genannt)

Archaea (die früheren Archaeobakterien)

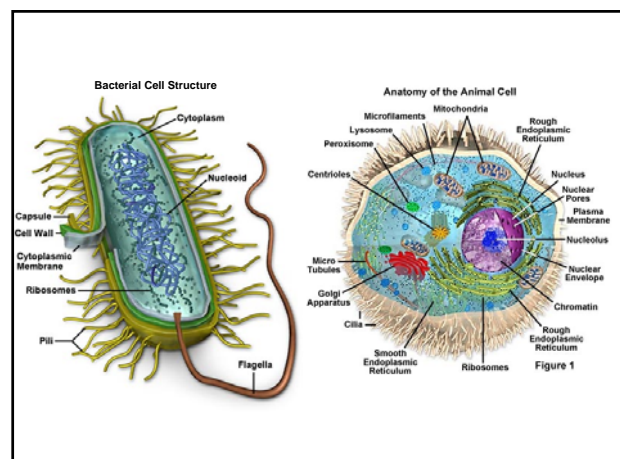
Die Vorlesung befasst sich mit den biochemischen Reaktionen und den damit zusammenhängenden biologischen Makromolekülen und Metaboliten in Eukarya mit Fokus auf dem humanen Stoffwechsel.

Der mikrobielle Stoffwechsel wird in der VO Mikrobielle Physiologie (Christina Schäffer, 2 Std.) behandelt.



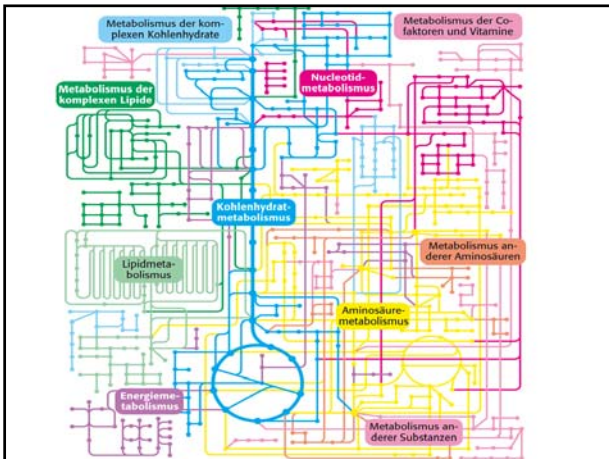
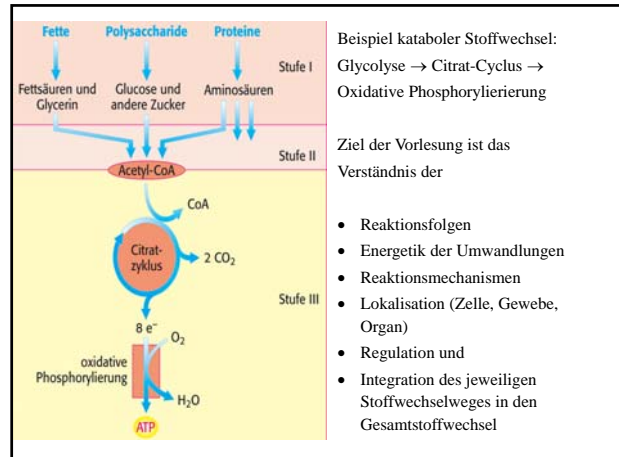
Similarities between Archaea and Eukaryotes			
	Bacteria	Archaea	Eukaryotes
Nucleus	No	No	Yes; membrane-bound
Nucleosomes/histones	No	Yes	Yes
Operons/polyistronic mRNAs	Yes	Yes	No
Introns	No	No	Yes
TATA Box binding protein	No	Yes	Yes
Organelles	No	No	Yes; mitochondria, lysosomes, endoplasmic reticulum etc.
Chromosomes	One Circular	One Circular	More than one
RNA polymerase	One (simple)	More than one (complex)	More than one (complex)
Protein initiator amino acid	N-formyl methionine	Methionine	Methionine
Protein synthesis sensitivity to diphtheria toxin	Insensitive	Sensitive	Sensitive
Peptidoglycan	Yes	No	No
Protein synthesis	<ul style="list-style-type: none"> initiation factors ribosomal proteins elongation factors 		

of Archaea are more similar to those of eukaryotes than eubacteria



Experimentelle Ansätze zur Untersuchung des Stoffwechsels

- Untersuchung der Reaktionsfolge (Überführung eines bestimmten Nährstoffes in sein Folgeprodukt) und der Energetik dieser Umwandlung
- Untersuchung des Mechanismus der einzelnen Umwandlungsschritte (Enzyme, Reaktionsmechanismus → organische Chemie bzw. Bioorganische Chemie bzw. Anorganische Biochemie)
- Untersuchung der Lokalisation, Regulation und der Integration der Stoffwechselwege



Organische Reaktionsmechanismen

Rückführung der biochemischen Reaktionen auf wenige Grundtypen:

- A. Chemische Grundlagen
- B. Reaktionsmechanismen

- Gruppenübertragungsreaktionen
- Oxidationen und Reduktionen
- Eliminierungen, Isomerisierungen und Umlagerungen
- Reaktionen unter Bruch und Bildung von C-C-Bindungen

Die allermeisten biochemisch relevanten Reaktionen werden von Enzymen katalysiert. Entsprechend den Regeln der internationalen Enzym Kommission (Enzyme Commission, EC) werden Enzyme in 6 Klassen eingeteilt, durch einen 4 Zahlen-Code eindeutig charakterisiert und durch einen systematischen Namen (der auf der katalysierten Reaktion beruht) benannt.

1. Klasse: **Oxidoreduktasen:** Transfer von H-Atomen, O-Atomen oder Elektronen zwischen Metaboliten
2. Klasse: **Transferasen:** Transfer funktioneller Gruppen
3. Klasse: **Hydrolasen:** Katalyse hydrolytischer Reaktionen
4. Klasse: **Lyasen:** Gruppeneliminierungen unter Bildung von Doppelbindungen oder Addition einer Gruppe an eine Doppelbindung
5. Klasse: **Isomerasen:** Intramolekulare Gruppenübertragungen
6. Klasse: **Ligasen:** Knüpfung von kovalenten Bindungen unter gleichzeitiger Spaltung von Nucleosidtriphosphaten

<http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/enzyme/>

Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)

In consultation with the IUPAC-IUBMB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCN)

Enzyme Nomenclature

Recommendations of the Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology on the Nomenclature and Classification of Enzymes by the Reactions they Catalyse

<http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/enzyme/>

World Wide Web version prepared by G.E. Miles
Department of Chemistry, Queen Mary University of London,
Mile End Road, London, E1 4NS, UK
g.e.miles@qmul.ac.uk

To SEARCH for Information on Enzymes on the Database [CLICK HERE](#)

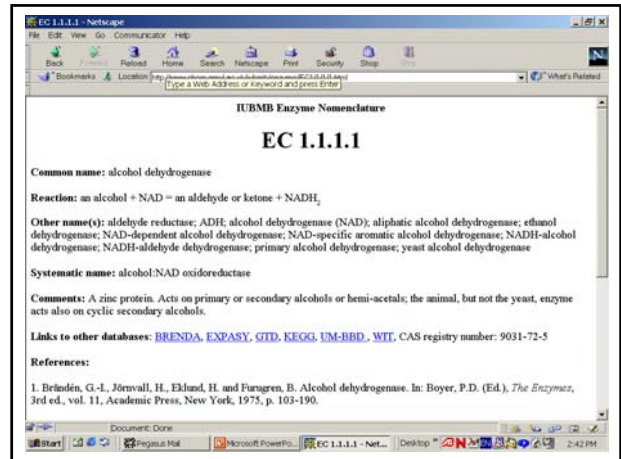
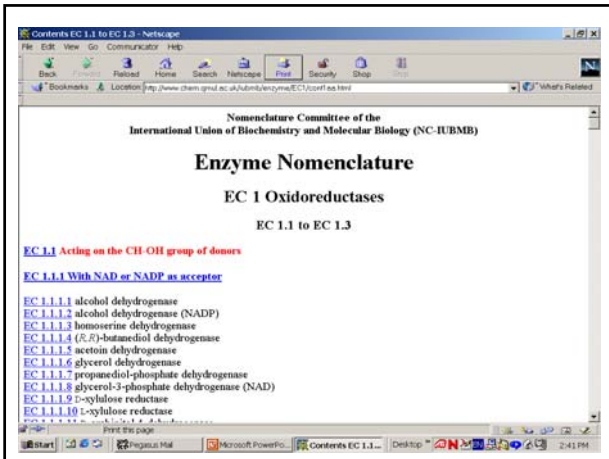
This page contains general information on enzyme nomenclature. It includes links to subfamily documents, and the number of these will increase as more reviews of the enzyme list are revised. It also provides [links](#) on how to suggest new enzymes for listing, or correction of existing entries.

Historical Introduction

In Enzyme Nomenclature 1992 there was an [historical introduction](#). This web version is slightly edited from that in the book.

Printed Version

Published in *Enzyme Nomenclature 1992* (Academic Press, San Diego, California, 2020 0-12-227144-5 (hardback), 0-12-227145-3 (paperback)) with [Supplement 1](#) (1995), [Supplement 2](#) (1996), [Supplement 3](#) (1997), [Supplement 4](#) (1997) and [Supplement 5](#) (in *Biochem. J.* **306**, 1994, 223, 1-5; *Biochem. J.* **306**, 1995, 232, 1-6; *Biochem. J.* **306**, 1996, 237, 1-5; *Biochem. J.* **306**, 1997, 250, 1-6; and *Biochem. J.* **306**, 1997, 264, 610-630, respectively) (Copyright 1992-2000)



Enzyme werden gemäß der Natur der von ihnen katalysierten chemischen Reaktionen klassifiziert und benannt. Der empfohlene Name ist häufiger der früher benutzte Trivialname. Der systematische Name wird verwendet um Zweideutigkeiten zu vermeiden.

Beispiel: **Carboxypeptidase A**

Systematischer Name: Peptidyl-L-Aminosäurehydrolase

EC Nummer: 3.4.17.1

Enzymklasse 3: Hydrolasen

Unterklasse 4: Peptidbindungen spaltende Hydrolasen

Unter-Unterklasse 17: Metall-Carboxypeptidasen (Metall im aktiven Zentrum für Enzymaktivität essentiell; hier Zn²⁺)

Zugeteilte Seriennummer innerhalb der Unter-Unterklasse: 1

Beispiel: **Alkoholdehydrogenase**

Reaktion: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Systematischer Name: NAD⁺-Oxidoreduktase

EC Nummer: 1.1.1.1.

Enzymklasse 1: Oxidoreduktasen

Unterklasse 1: Oxidation von -CH(OH)-Gruppierungen

Unter-Unterklasse 1: NAD(P)⁺ als Elektronenakzeptor

Zugeteilte Seriennummer innerhalb der Unter-Unterklasse: 1

A. Chemische Grundlagen

Bindungsspaltungen können homolytisch oder heterolytisch ablaufen.

Bei der homolytischen Bindungsspaltung entstehen Radikale (meist instabile Spezies mit einem ungepaartem Elektron)

$$\begin{array}{c} | \\ \text{---C---H} \\ | \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} | \\ \text{---C}\cdot \\ | \end{array} + \text{H}\cdot$$

Radikale

Homolytische Bindungsspaltungen sind relativ selten.

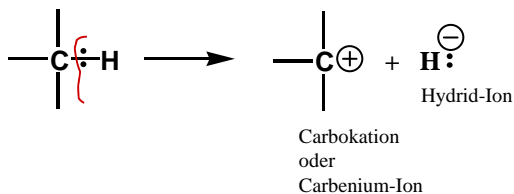
Bei der heterolytischen Bindungsspaltung bleibt das bindende Elektronenpaar bei einem der Bindungspartner.

$$\begin{array}{c} | \\ \text{---C---H} \\ | \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} | \\ \text{---C:}^- \\ | \end{array} + \text{H}^+$$

Carbanion Proton

Der Verbleib des Elektronenpaares beim C-Atom unter Ausbildung eines Carbanions ist häufiger, da Kohlenstoff (EN = 2.5) elektronegativer als Wasserstoff (EN = 2.1) ist. Im Zuge einer biochemischen Reaktion entstehende Carbanionen werden meist durch Resonanz oder Metallionen (z.B. Zink) stabilisiert (siehe unten).

Im Zuge von Redoxreaktionen kann das bindende Elektronenpaar auch beim Wasserstoff unter Bildung eines Hydrid-Ions verbleiben. Die Abstraktion eines Hydrid-Ions tritt nur dann auf, wenn es direkt auf einen Akzeptor (z.B. NAD^+ oder NADP^+) übertragen wird.



In Reaktionen mit heterolytischer Bindungsspaltung oder –bildung sind typischerweise nucleophile und elektrophile Zentren in den Metaboliten beteiligt:

Nucleophile Zentren

Elektronenreiche Verbindungen („kernliebend“). Entweder negativ geladen oder im Besitz einsamer Elektronenpaare. Neigen zur kovalenten Bindung mit elektronenarmen Zentren (Elektrophilen).

Biochemie: **Amino-, Hydroxy-, Imidazol- und Sulfhydrylgruppen**

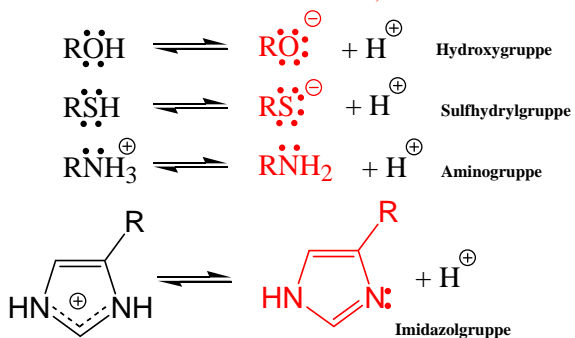
Elektrophile Zentren

Positiv geladen oder unvollständig besetzte Valenzschale. Meist in Nachbarschaft zu elektronegativen Atomen.

Biochemie: **Protonen, Metallionen, Kohlenstoffatome in Carbonylgruppierungen, kationische Iminen**

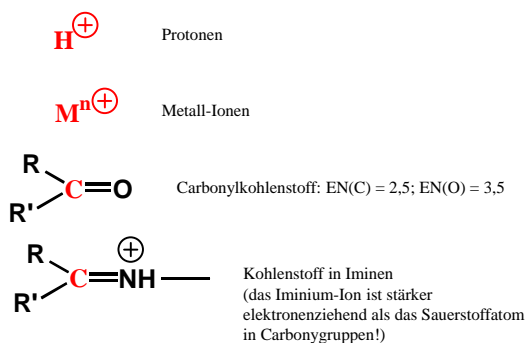
Biochemisch relevante NUCLEOPHILE GRUPPEN

Nucleophile Form (konjugierte Base schwacher Säuren)



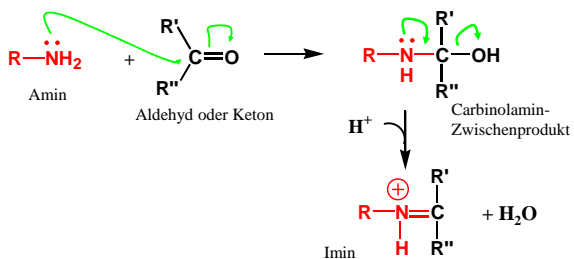
Biochemisch relevante ELEKTROPHILE GRUPPEN

Elektrophiles Zentrum (elektronenarme Spezies)



Veranschaulichung von Reaktionen durch Verfolgung der Wanderung von Elektronenpaaren

Beispiel: Iminbildung aus Amin und Aldehyd (oder Keton)

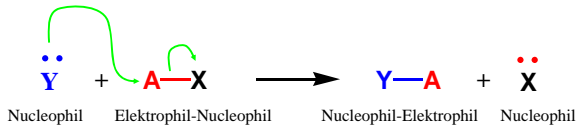


B. Organische Reaktionsmechanismen

- **Gruppenübertragungsreaktionen**
- Oxidationen und Reduktionen
- Eliminierungen, Isomerisierungen und Umlagerungen
- Reaktionen unter Bruch und Bildung von C-C-Bindungen

Gruppenübertragungsreaktionen

Übertragung einer elektrophilen Gruppe von einem Nucleophil auf ein anderes Nucleophil (NUCLEOPHILE SUBSTITUTION)

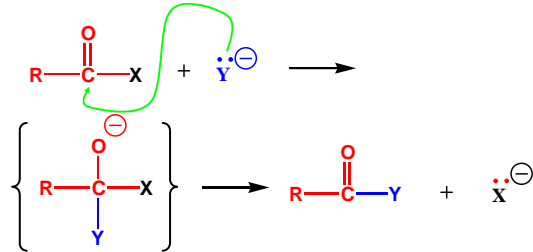


Häufigste biochemische Gruppenübertragungsreaktionen:

1. Acylgruppenübertragung
2. Phosphorylgruppenübertragung
3. Glycosylgruppenübertragung

Acylgruppenübertragung

Angriff eines Nucleophils (Y) am elektrophilen Kohlenstoff einer Acylverbindung

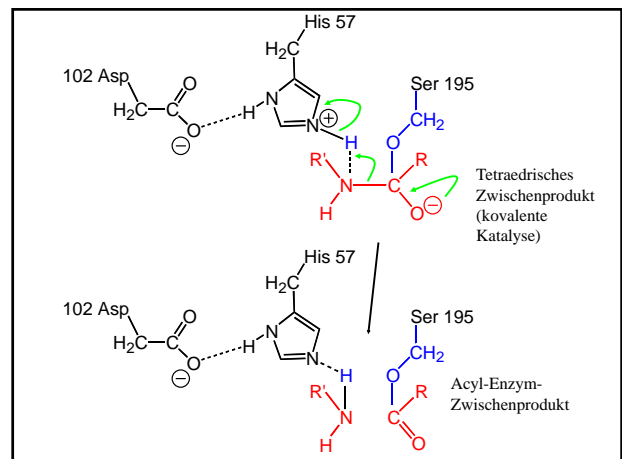
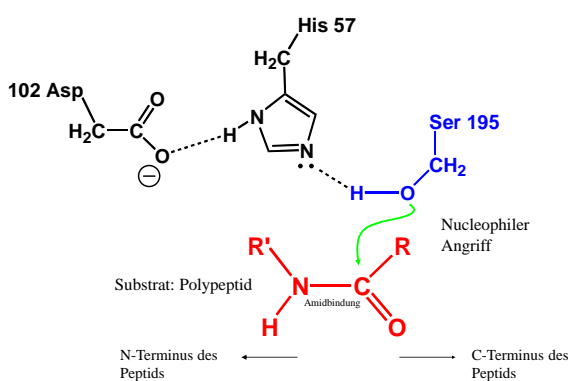
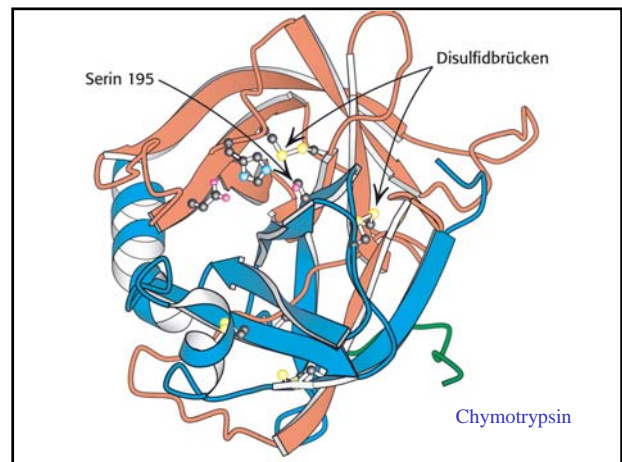
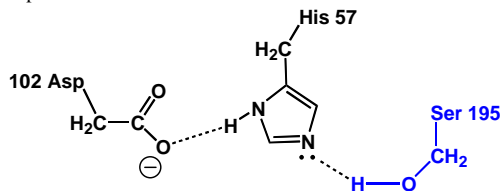


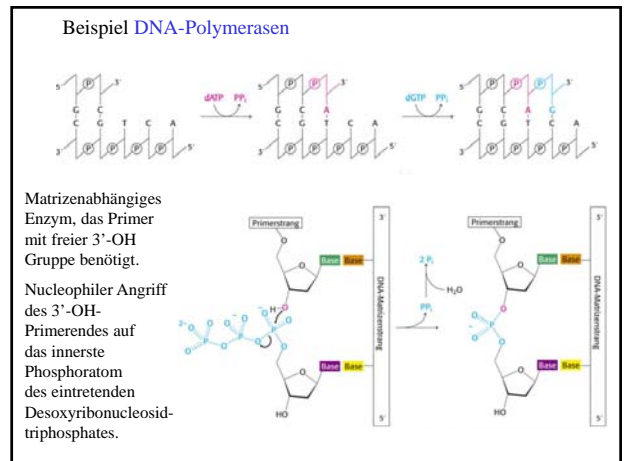
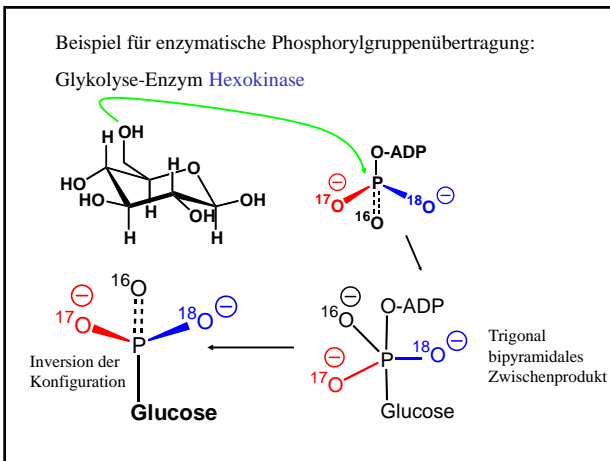
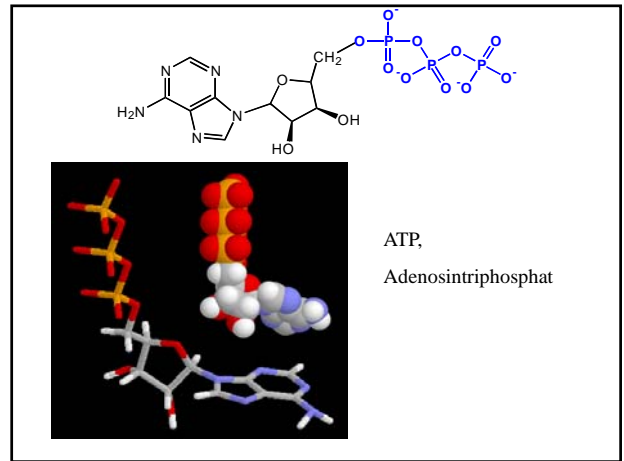
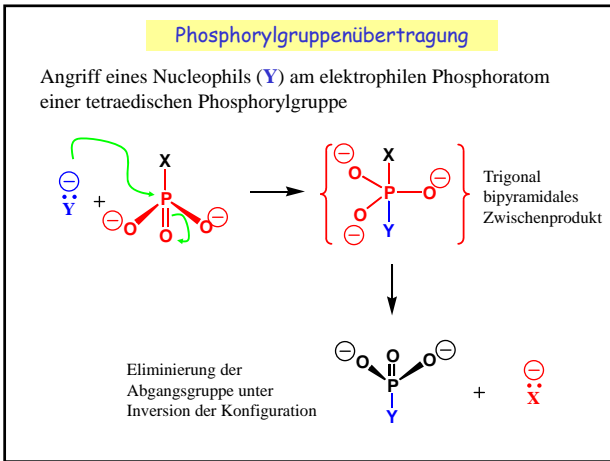
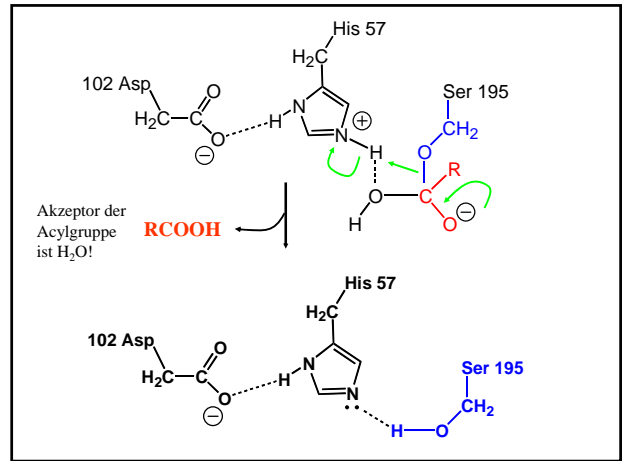
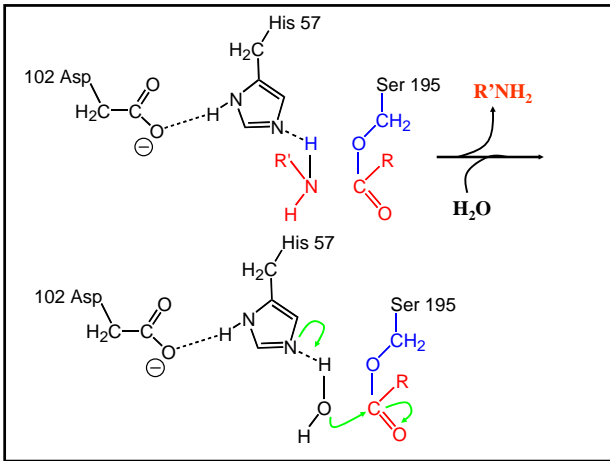
Bildung eines tetraedrischen Zwischenproduktes

Beispiel für enzymatische Acylgruppenübertragung:

Serin-Protease **Chymotrypsin**. Hydrolyse einer Peptidbindung durch nucleophilen Angriff einer Aminosäure (Serin) des aktiven Zentrums an den Carbonylkohlenstoff der Peptidbindung. Mechanismus gilt auch für andere Serinproteasen (**Trypsin**, **Elastase**, **Thrombin** usw.).

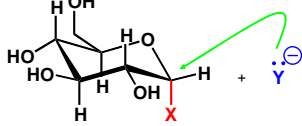
Die katalytische Triade einer Serinprotease besteht aus Asp-His-Ser





Glycosylgruppenübertragung

Substitution einer nucleophilen Gruppe durch eine andere am C(1) eines Zuckerringes (= zentrales C-Atom eines Acetals).

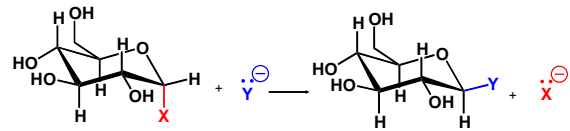


2 mögliche Mechanismen:

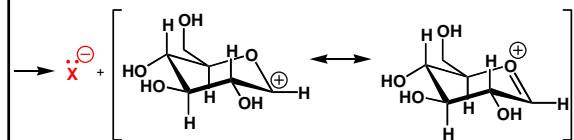
Einfacher Verdrängungsmechanismus unter Inversion der Konfiguration (S_N2 -Reaktion).

Doppelter Verdrängungsmechanismus unter Erhaltung der Konfiguration (S_N1 -Reaktion).

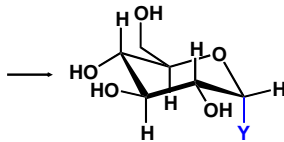
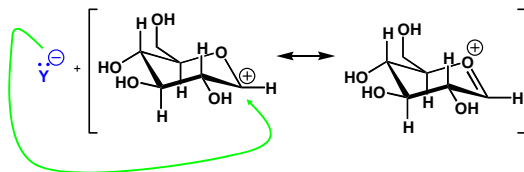
Einfacher Verdrängungsmechanismus



Doppelter Verdrängungsmechanismus



Bildung eines resonanzstabilisierten Carbokations (Oxonium-Ions) als Zwischenprodukt. Anschließend Addition des angreifenden Nucleophils.



Beispiel für enzymatische Glycosylübertragung unter Beibehaltung der Konfiguration ist die Hydrolyse von Polysacchariden der Bakterienzellwand durch Lysozym

B. Organische Reaktionsmechanismen

- Gruppenübertragungsreaktionen
- **Oxidationen und Reduktionen**
- Eliminierungen, Isomerisierungen und Umlagerungen
- Reaktionen unter Bruch und Bildung von C-C-Bindungen

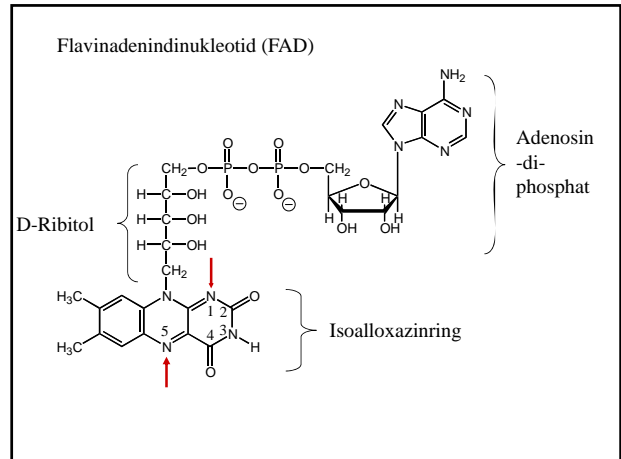
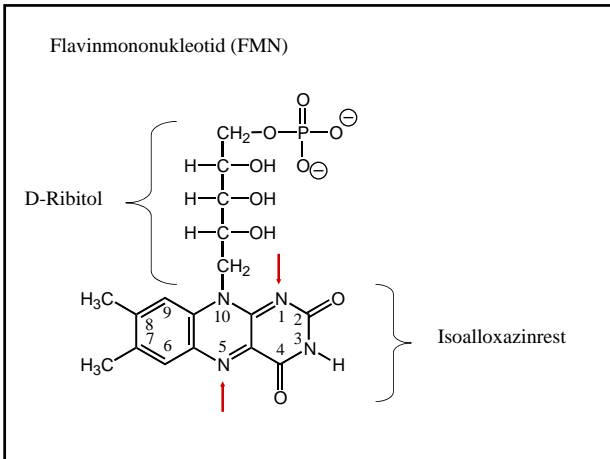
Oxidationen und Reduktionen

Redoxreaktionen: Reaktion zwischen Elektronendonator und Elektronenakzeptor. Abgabe und Aufnahme von Elektronen.

Biochemische Redoxreaktionen:

- Häufig verbunden mit heterolytischer C-H-Bindungsspaltung. Dabei verliert das C-Atom zwei bindende Elektronen (es wird oxidiert).
- Zur Katalyse von Redoxreaktionen sind oftmals Cofaktoren nötig. Cofaktoren können Metall-Ionen sein (Fe^{3+}/Fe^{2+} , Cu^{2+}/Cu^+) oder organische Moleküle (prothetische Gruppen oder Coenzyme). Prothetische Gruppen sind dauerhaft mit dem Enzym verbunden, während Coenzyme nur in der Reaktionsphase mit dem Enzym verbunden sind.

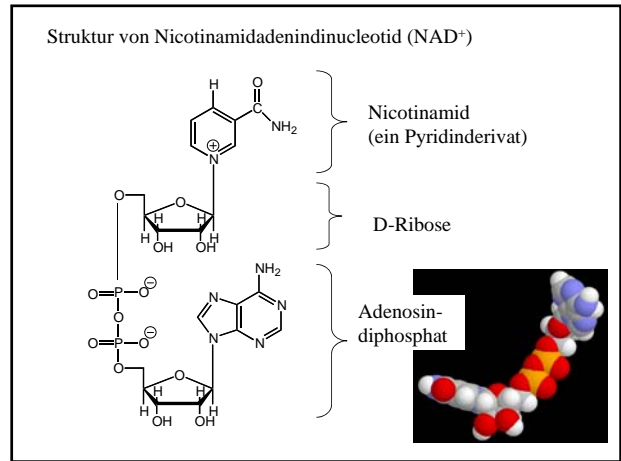
- Prothetische Gruppen in Redoxreaktionen:
Flavinmononucleotid (**FMN** bzw. **FMNH₂**)
Flavinadenindinucleotid (**FAD** bzw. **FADH₂**)
Proteine mit FMN oder FAD als prothetische Gruppe werden **Flavoproteine** (charakteristisches UV-Vis-Spektrum) genannt.
- Coenzyme in Redoxreaktionen:
Nicotinamid-Coenzyme (oder Pyridin-Nucleotide) dienen als intrazelluläre Überträger von Reduktionsäquivalenten (Elektronen).
(NAD⁺, NADP⁺ bzw. NADH, NADPH)



Viele Organismen können bestimmte Cofaktoren nicht selbst vollständig synthetisieren. Diese Cofaktoren oder ihre Vorstufen müssen aus der Nahrung aufgenommen werden.

Der Mensch kann die Isoalloxazin-Komponente der Flavine nicht synthetisieren. Muss in Form des **Vitamins B₂ (Riboflavin)** aufgenommen werden.

D-Ribitol (stammt vom Alkohol des Zuckers D-Ribose)
 Riboflavin (Der Ausdruck "Flavin" ist synonym mit dem Isoalloxazinring)
 Isoalloxazin



Struktur von Nicotinamadenindinucleotidphosphat (NADP⁺)

Die reaktive Gruppierung (= C4-Position des Nicotinamid) ist bei NAD⁺ und NADP⁺ ident.

Nicotinamid (synonym **Niacinamid**) oder das Carbonsäure-Analogon **Nicotinsäure (Niacin)** sind Vitaminvorstufen (**Vitamin B₃**) für das Coenzym NAD⁺ oder NADP⁺.

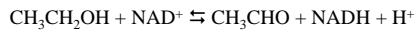
Nicotinamid (Niacinamid)
 Nicotinsäure (Niacin)

Der Mensch kann Nicotinamid auch aus dem Tryptophan-Abbauprodukt Chinolinat synthetisieren. Bei Mangelernährung ist dieser Weg aber nicht aktiv, weil Tryptophan in der Proteinbiosynthese benötigt wird.

In aeroben Organismen (Mensch) werden die von den C-Atomen der Metaboliten abgezogenen Elektronen kurzfristig in Form von NADH gespeichert, landen letztendlich aber auf dem terminalen Elektronenakzeptor Sauerstoff (O₂).

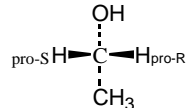
Beispiel für eine biochemische Redox-Reaktion:

Ethanol-Oxidation zu Acetaldehyd durch das Enzym **Alkoholdehydrogenase** (EC 1.1.1.1). Reaktion ist absolut stereospezifisch.

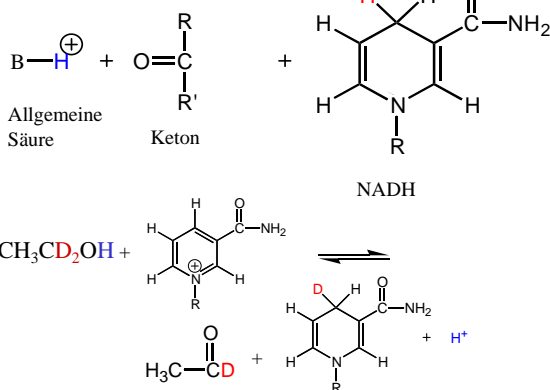
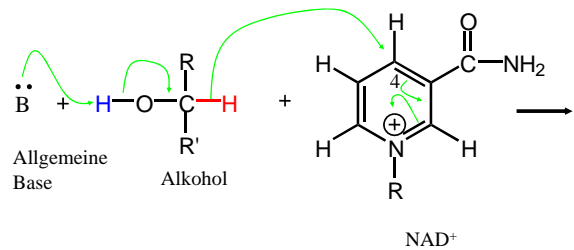


Ethanol ist prochiral, d.h. die zwei Methylen-H-Atome im Ethanol können unterschieden werden, wenn das Molekül im Raum

(= aktives Zentrum) fixiert ist:



C-H-Bindungsspaltungen bei Redoxreaktionen kann man sich als Hydridübertragungen vorstellen (obwohl nicht immer geklärt ist, ob diese Reaktionen unter heterolytischer oder homolytischer Bindungsspaltung ablaufen).



B. Organische Reaktionsmechanismen

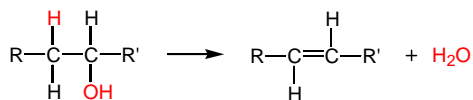
- Gruppenübertragungsreaktionen
- Oxidationen und Reduktionen
- **Eliminierungen, Isomerisierungen und Umlagerungen**
- Reaktionen unter Bruch und Bildung von C-C-Bindungen

Eliminierungsreaktionen und Bildung von C-C-Doppelbindungen

Bildung einer Doppelbindung zwischen zwei zuvor einfach gebundenen, gesättigten Zentren.

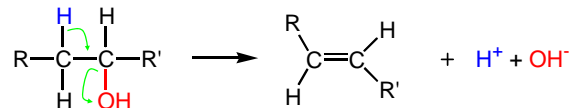
Eliminierung von H₂O, NH₃, ROH (Alkoholen) oder RNH₂ (primären Aminen)

z.B. Dehydratation eines Alkohols:

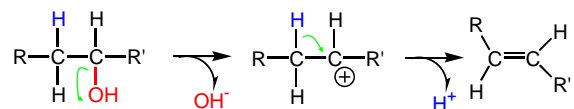


Bindungsbruch und -bildung: 3 mögliche Mechanismen

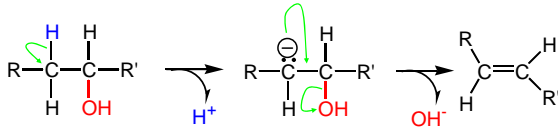
Konzertierte Reaktion:



Stufenweise über Carbokation (Säurekatalyse: Protonierung der OH-Gruppe):



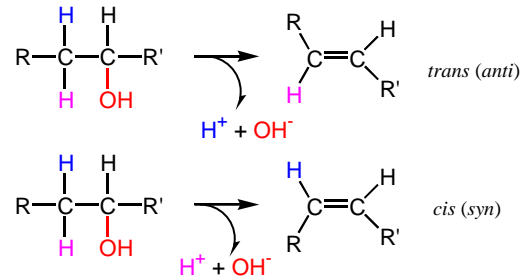
Stufenweise über Carbanion (Basenkatalyse: Protonabstraktion)



Meist wird das geladene Zwischenprodukt einer stufenweise ablaufenden Reaktion durch entgegengesetzte Gruppen des aktiven Zentrums stabilisiert.

Zwei Möglichkeiten für den stereochemischen Verlauf:

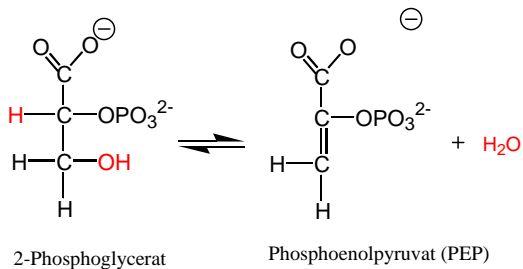
- *trans (anti)* Eliminierung. Dominiert in biochemischen Reaktionen
- *cis (syn)* Eliminierung



Beispiele für biochemische Dehydratationsreaktionen:

Enolase (Glykolyse) und Fumarase (Citronensäurezyklus)

Enolase (Glykolyse)



Isomerisierungsreaktionen über intramolekulare Wasserstoffatom -Verschiebungen

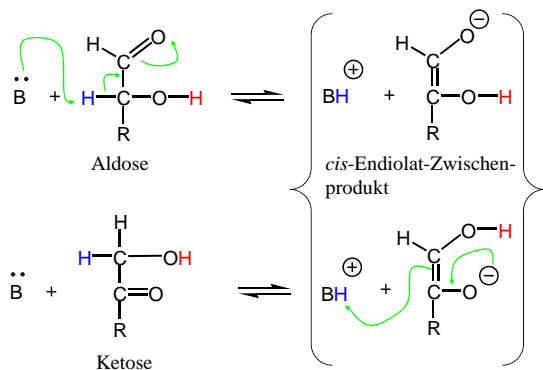
Intramolekulare Verschiebung eines Wasserstoffatoms unter Verschiebung der Lage einer Doppelbindung

Basen-katalysierte Abspaltung eines Protons von einem C-Atom und Anlagerung an ein anderes Atom

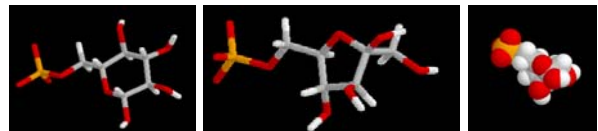
Häufigste Reaktion: **Aldose-Ketose-Isomerisierung** über Endiolat-Zwischenstufen

Eine **Racemisierung** ist eine Isomerisierung, bei der ein Wasserstoffatom seine stereochemische Position an dem einzigen chiralen Zentrum eines Moleküls so ändert, dass dieses chirale Zentrum invertiert wird. Bei einem Molekül mit mehreren chiralen Zentren bezeichnet man eine solche Isomerisierung als **Epimerisierung**.

Beispiel: **Glucosephosphat-Isomerase** (Glykolyse)

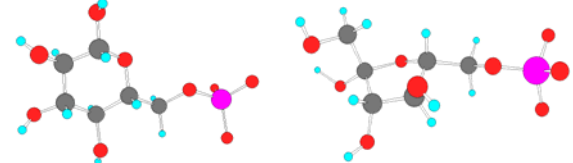


Glykolyse: Glucose-6-Phosphat \rightleftharpoons Fructose-6-Phosphat



Glucose-6-Phosphat

Fructose-6-Phosphat

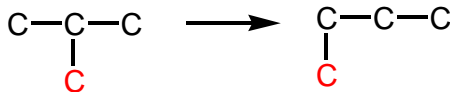


Umlagerung von Kohlenstoffgerüsten

Lösung und Neuverknüpfung von C-C-Bindungen

Eher selten im Stoffwechsel.

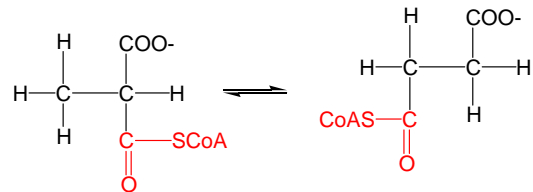
- Beispiele:
- Oxidation von Fettsäuren mit ungerader Zahl an C-Atomen
 - Oxidation von Aminosäuren



Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts

Beispiel:

Umwandlung von L-Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA durch das Enzym **Methylmalonyl-CoA-Mutase** (mit Vitamin-B₁₂-Derivat als prosthetischer Gruppe): Oxidation von Fettsäuren mit ungerader Zahl an Kohlenstoffatomen



L-Methylmalonyl-CoA

Succinyl-CoA

B. Organische Reaktionsmechanismen

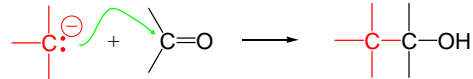
- Gruppenübertragungsreaktionen
- Oxidationen und Reduktionen
- Eliminierungen, Isomerisierungen und Umlagerungen
- **Reaktionen unter Bruch und Bildung von C-C-Bindungen**

Reaktionen unter Bildung oder Bruch von C-C-Bindungen

Bruch oder Knüpfung von C-C-Bindungen ist die Grundlage des **katabolen** (abbauenden) bzw. des **anabolen** (aufbauenden) **Stoffwechsels**:

- z.B. Abbau von Glucose zu CO₂ umfasst 5 Spaltungsreaktionen (Glykolyse, Citratzyklus)
- z.B. Synthese von Citrat oder Fettsäuren

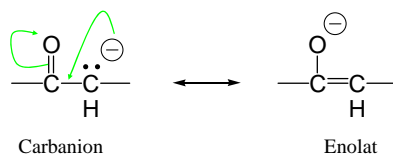
Reaktionsmechanismus: Angriff eines nucleophilen Carbanions auf ein elektrophiles C-Atom (meist ein sp²-hybridisiertes Carbonyl-C-Atom von Aldehyden, Ketonen, Estern oder CO₂).



Voraussetzung für derartige Reaktionen ist eine endliche Lebenszeit für Carbanionen. Dies gelingt durch Stabilisierungen. Die drei häufigsten biochemischen Mechanismen der Stabilisierung sind:

1. Bildung von Enolaten
 2. Bildung von Enaminen
 3. Elektrostatische Stabilisierung
- } Resonanzstabilisierung

Ad 1. Stabilisierung von Carbanionen in Nachbarschaft zu einer Carbonylgruppe durch Bildung von Enolaten:



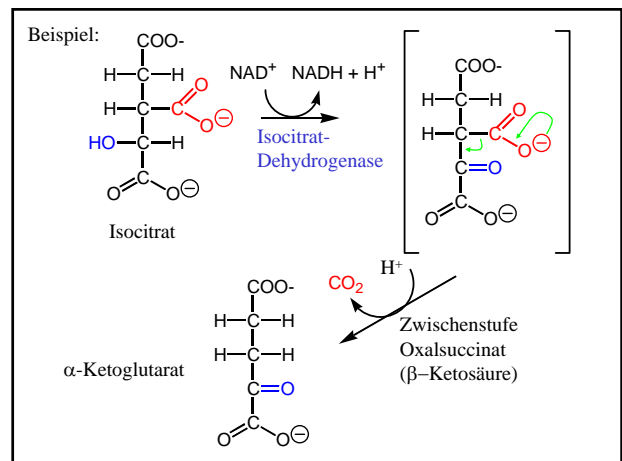
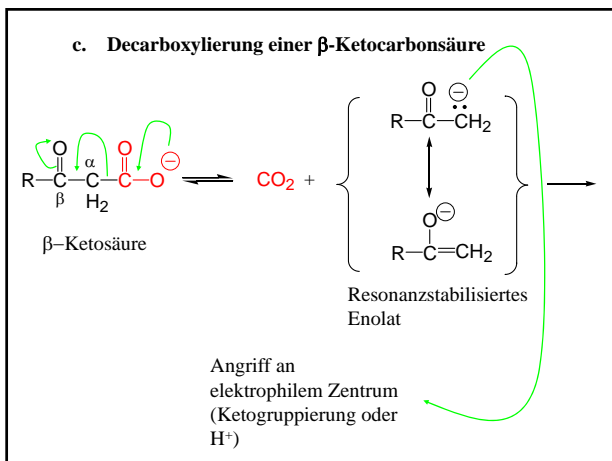
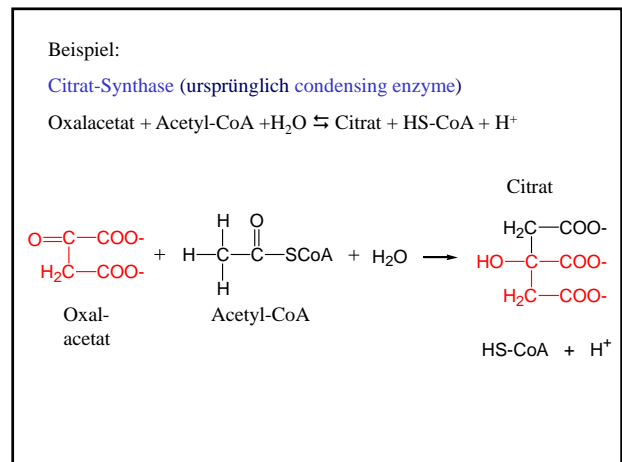
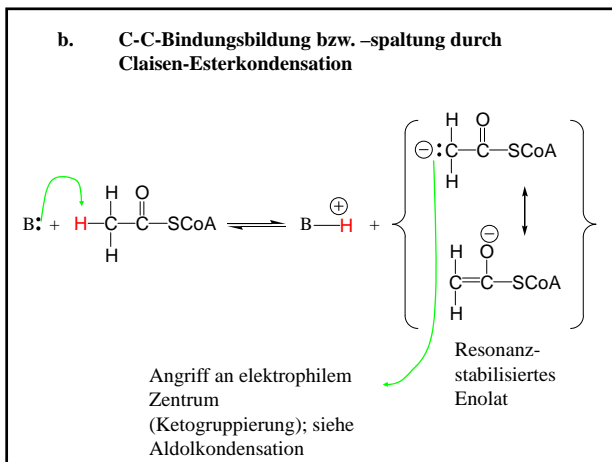
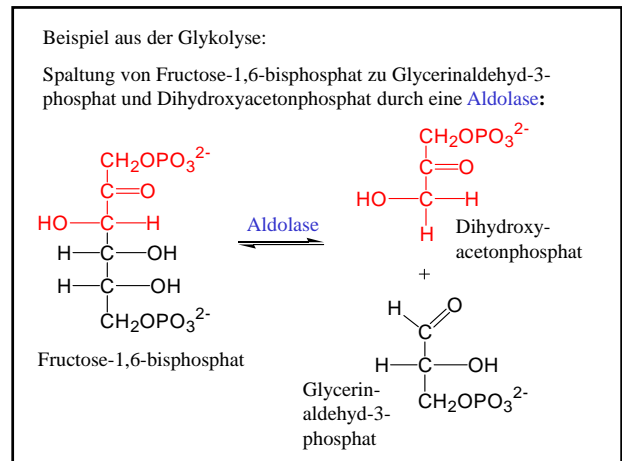
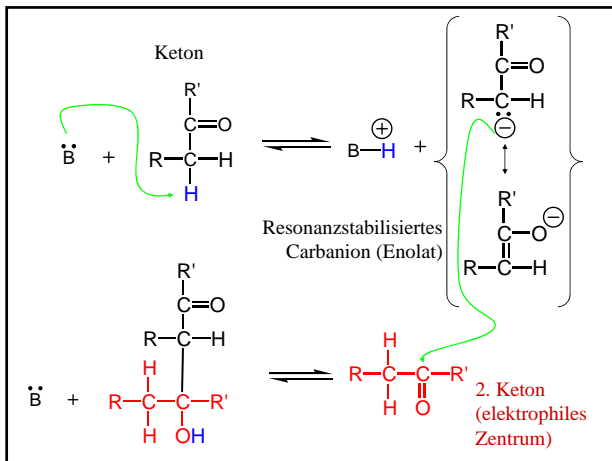
Carbanion

Enolat

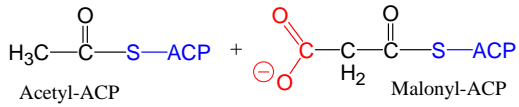
Beispiele für C-C-Bindungsspaltung bzw. -bildung über resonanzstabilisierte Enolate:

- a. Aldolkondensation
- b. Claisen-Esterkondensation
- c. Decarboxylierung einer β-Ketocarbonsäure

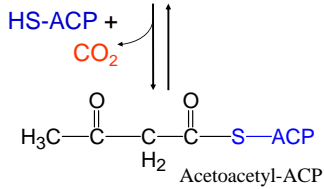
- a. **C-C-Bindungsbildung bzw. -spaltung durch Aldolkondensation:** Verknüpfung von zwei Carbonylverbindungen (z.B. Aldehyd mit Keton) zu einem Aldol (einer β-Hydroxycarbonyl-Verbindung) bzw. Spaltung der β-Hydroxycarbonyl-Verbindung in Aldehyd und Keton.



Acyl-Malonyl-ACP-kondensierendes Enzym

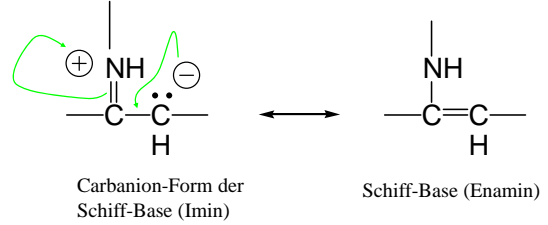


Fettsäuresynthese:
Kopplung der
Zwischenstufen über
Sulphydrylgruppen an ACP
(Acyl-Carrier-Protein)

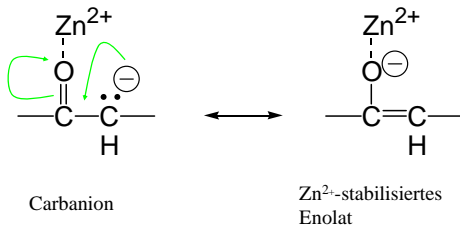


Fettsäureabbau: Kopplung
der Zwischenstufen an CoA

Ad 2. Stabilisierung von Carbanionen in Nachbarschaft zu protonierten Iminen (Schiff-Basen) unter Bildung von Enaminen



Ad 3. Stabilisierung von Carbanionen durch elektrostatische Stabilisierung mittels Metallionen



Biochemie des Stoffwechsels

1. Einheit: Organische Reaktionsmechanismen
2. Einheit: Grundlegende thermodynamische Konzepte für biologische Systeme I
3. Einheit: Grundlegende thermodynamische Konzepte für biologische Systeme II