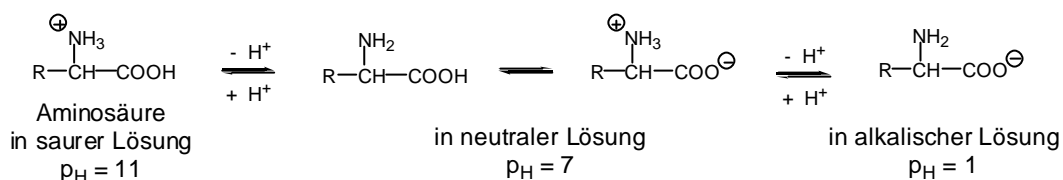


10. Aminosäuren

10.1 Aminosäuren - amphoterer Charakter - isoelektrischer Punkt

Aminosäuren sind Carbonsäuren mit einer Aminofunktion, Aminocarbonsäuren, wobei in der Natur speziell die α -Aminosäuren als Bausteine der natürlichen Proteine eine Rolle spielen. Aminosäuren sind bifunktionelle kristalline Verbindungen, die oberhalb 200°C, teils unter Zersetzung, schmelzen. Sie zeigen amphoterer Charakter [griech. *amphoterer* = beidseitig], die Aminofunktion als Protonenakzeptor und die Carboxylgruppe als Donator können jeweils ein Proton aufnehmen bzw. abgeben. Damit haben sie sowohl basischen als auch sauren Charakter und können ein Betain, ein zwitterionisches, inneres Salz bilden. Von daher erklären sich die physikalischen Eigenschaften wie hoch schmelzend, gut kristallisierbar, gut wasserlöslich und schwerlöslich in organischen Lösungsmitteln.



In saurer Lösung wandern protonierte Aminosäuren im elektrischen Feld zur Kathode, im basischen als Anionen zur Anode (Elektrophorese, 1.2.3 und Abb. 17). Das Gleichgewicht zwischen ungeladener Aminosäure und Betain liegt in neutraler wässriger Lösung weitgehend auf der Seite des Zwitterions. Daraus folgt, daß sich Aminosäuren gut in Wasser lösen, jedoch unlöslich in Ether und Benzol sind, wo normalerweise Amine und Carbonsäuren gut löslich sind.

Die einfachste Aminosäure ist Glycin, α -Aminoessigsäure, die in wässriger Lösung in vier Formen vorliegen kann. Die Eigenschaften ändern sich mit dem p_H -Wert, während das Verhältnis zwischen Neutalmolekül und Betain p_H -unabhängig ist. Beim *Isolelektrischen Punkt IP* findet keine Wanderung im elektrischen Feld statt, gleichzeitig resultiert ein Minimum der Löslichkeit in Wasser. Der IP ist meist verschieden vom Neutralpunkt $\text{p}_H = 7$ und strukturabhängig, gegeben durch das Verhältnis der Säure- bzw. Base-Dissoziationskonstanten K_S und K_B .

10.2 Kreislauf des Stickstoffs

Alle Aminosäuren und Proteine haben letzten Endes ihren Ursprung in Pflanzen und Bakterien, da der tierische Organismus nicht imstande ist, bestimmte essentielle Aminosäuren aus anorganischen Stickstoffverbindungen aufzubauen. So wandeln Mikroorganismen wie Nitritbakterien und Nitratbakterien

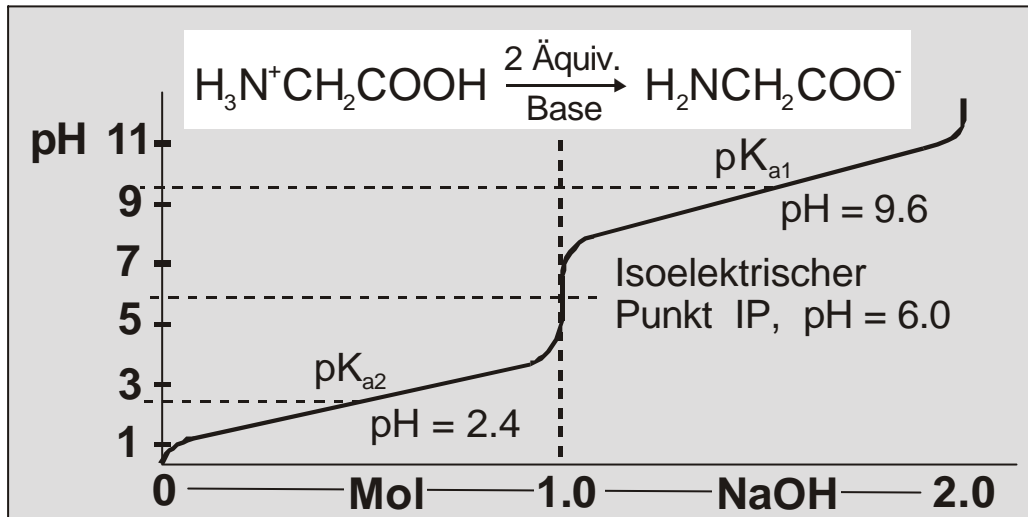


Abb. 10-1. Titrationskurve von Glycinhydrochlorid.

im Boden Ammoniak in Nitrit bzw. Nitrit zu Nitrat um, und Nitrite und Nitrate werden von Pflanzen zu Aminosäuren und Proteine umgesetzt. Andere Bodenbakterien wandeln organischen Stickstoff in NH_3 um. Gewisse Bakterien im Verein mit Pflanzen können atmosphärischen Stickstoff in Aminosäuren überführen. Die Symbiose *Rhizobium*/Leguminose (z.B. Sojabohne, Klee, Luzerne) ist für die Landwirtschaft besonders wichtig, doch tragen auch Blaualgen (Cyanobakterien) erheblich zur biologischen Stickstoff-Fixierung in Reisfeldern (allein oder in Symbiose mit dem Algenfarn *Azolla*) bei. Einige Bodenorganismen können auf nicht symbiontischem Wege Stickstoff in Ammoniumionen umwandeln, andere sind imstande, Nitrit und Nitrat zu Stickstoff und Ammoniak zu reduzieren.

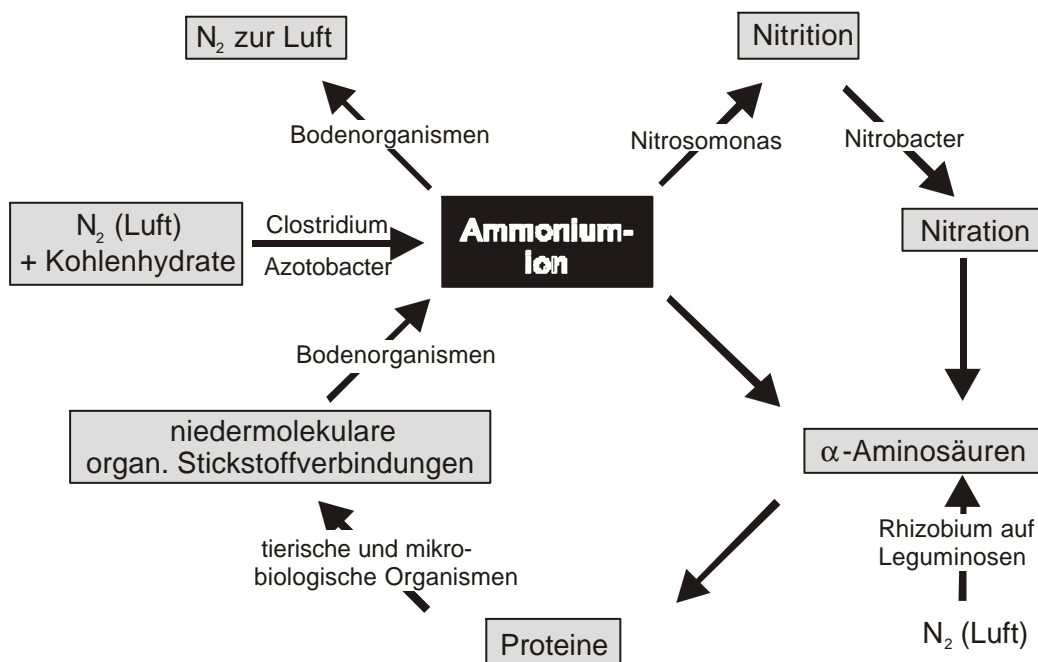


Abb. 10-2. Kreislauf des Stickstoffs.

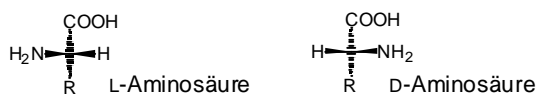
10.3 Einteilung und Nomenklatur der Aminosäuren

Die *proteinogenen Aminosäuren* bilden die Grundbausteine der Proteine. Aminosäuren mit nur einer NH_2 - und COOH -Gruppe bezeichnet man als *neutrale Aminosäuren*, Diaminocarbonsäuren, deren isoelektrischer Punkt im Basischen liegt, entsprechend als *basische Aminosäuren*. Saure Aminosäuren sind solche mit zwei Carboxylfunktionen, ihr isoelektrischer Punkt liegt im Sauren. Aminosäuren mit weiteren funktionellen Gruppen werden häufig als *funktionelle Aminosäuren* bezeichnet. *Essentielle Aminosäuren* müssen über die Nahrung zugeführt werden (Tab. 10-1).

Die meisten Aminosäuren haben Trivialnamen, zur Kurzbezeichnung dienen nach Empfehlungen der IUPAC/IUB Drei-Buchstaben-Symbole (1 Groß- und zwei Kleinbuchstaben, vgl. Tab. 10-1). Höhere Homologe der verbreitetsten Aminosäuren werden als Homo- (z.B. Homoserin, Hse), niedrigere als Nor- (z.B. Norleucin, Nle) bezeichnet. Zur Bezeichnung von unverzweigten Aminosäuren ohne eingeführten Trivialnamen beginnt das Drei-Buchstaben-Symbol mit A für Monoaminosäuren und A_2 für Diaminosäuren. Es folgt der auf zwei Buchstaben abgekürzte Name der entsprechenden Carbonsäure (z.B. A_2pm_3 für 2,2'-Diaminopimelinsäure, 2,6-Diaminoheptandisäure).

10.3.1 Proteinogene Aminosäuren

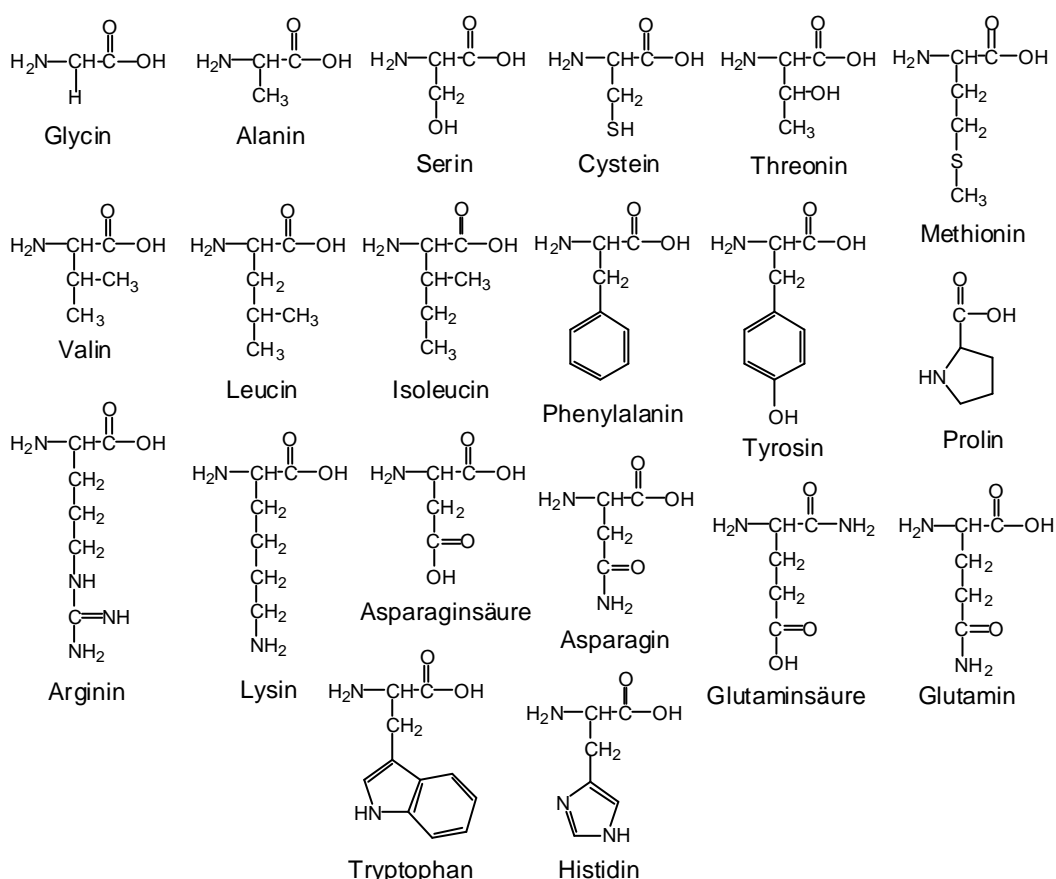
20 Aminosäuren sind im genetischen Code verankert und bilden als *proteinogene Aminosäuren* die Grundbausteine der Proteine. (Heute spricht man eigentlich bereits von 22 proteinogenen Aminosäuren, da für zwei weitere Aminosäuren, z.B. Selenocystein, das Vorkommen in Enzymen als auch der für den Aufbau erforderliche genetische Code gesichert wurde). Darüber hinaus werden noch einige seltene Aminosäuren in Proteinen gefunden bzw. nachträglich proteinogene in den Proteinen modifiziert. Mit Ausnahme von Glycin sind alle proteinogenen Aminosäuren chiral und linksdrehend. Von den zwei möglichen Enantiomeren trifft man in den Proteinen nur solche mit L-Konfiguration [*relative Konfiguration*] an. In der FISCHER-Projektion (5.2.1), bei der die C-Kette senkrecht und das C-Atom mit der niedrigsten Positionsnummer oben steht, ist die Aminogruppe der L-Aminosäuren links, die der D-Aminosäuren rechts angeordnet (Formel 10-1). Dabei entspricht die L-Konfiguration der (S)-Konfiguration nach CAHN-INGOLD-PRELOG [*CIP-Regeln*, absolute Konfiguration], ausgenommen L-



Cystein, das aufgrund der Prioritätsregeln der (R)-Konfiguration entspricht. Isoleucin und Threonin besitzen ein weiteres Chiralitätszentrum und kommen natürlich hauptsächlich nur als ein Diastereomer, (2S,3S)-Isoleucin und (2S,3R)-Threonin, vor.

Formel 10-1. Fischerprojektion von L- und D-Aminosäuren

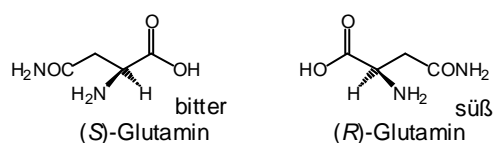
L-Aminosäuren racemisieren, wobei die Racemisierungsgeschwindigkeit von der Temperatur, vom pH -Wert und anderen Faktoren (z.B. Anwesenheit von Metallionen) abhängt. Die Racemisierung erfolgt auch in fester Form. Die Tatsache der optischen Aktivität natürlicher Aminosäuren erlaubt eine Altersbestimmung von Fossilien und Datierung archäologischer Funde. Mit dem Tod eines Lebewesens wird die Racemisierung der enthaltenen Aminosäuren in Gang gesetzt. Die Bestimmung der Abnahme der optischen Drehung erlaubt damit eine Altersbestimmung von Fossilien, bzw. bei bekanntem Alter die Ermittlung der durchschnittlichen Temperatur. Im Tiefseebereich, wo Fundstücke bei konstanter Temperatur gelagert bleiben, ist die Methode relativ sicher. Die Altersbestimmung anhand des Racemisierungsgrades der Aminosäuren kann auch dann eingesetzt werden, wenn das Material für eine Altersbestimmung mithilfe der Carbon-Methode (C^{14} -Methode) zu alt ist (>40.000 Jahre).



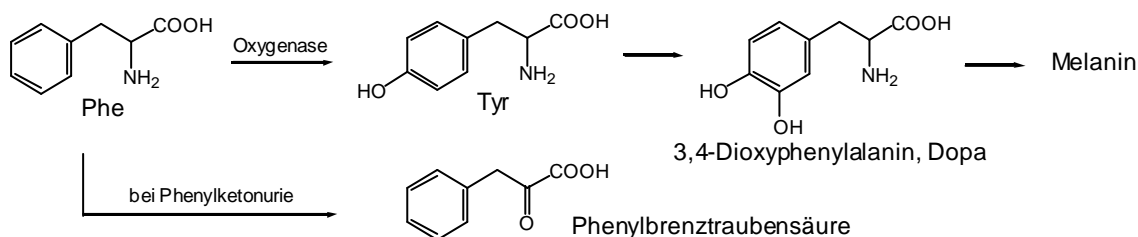
Formel 10-2. Strukturformeln der proteinogenen Aminosäuren.

Glycin [Gly, 2-Aminoessigsäure, früher Glycokoll, griech. *glykos* = süß und *kolla* = Leim] wurde 1820 als erste Aminosäure aus Gelatine-Leim [BRACONNT] durch Hydrolyse isoliert. *L-Alanin* [Ala, 2-Aminopropionsäure] kommt in fast allen Proteinen vor, Naturseide enthält etwa 25 % *L-Alanin*. *Valin* [Val, 2-Amino-3-methylbuttersäure] kommt in nahezu allen Proteinen vor und ist für die Funktion des Nerven-Muskelapparats wichtig. Bei unzureichender Valin-Versorgung beobachtet man Überempfindlichkeit und Bewegungsstörungen. *Lysin* [Lys, 2,6-Diaminohexansäure] wurde aus Caseinhydrolysat isoliert und ist

bereits 1914 als Wachstumsfaktor bei Säugetieren erkannt worden [Th.B. OSBORNE, L. MENDEL], beim Fehlen resultiert Zwergwuchs. Es wird großtechnisch aus Caprolactam gewonnen und hat aufgrund seiner Essentiellität heute eine Schlüsselstellung in der Nahrungsmittel- und Futtermittelindustrie. *L-Arginin* [Arg, 2-Amino-5-guanidinovaleriansäure] soll den Ammoniakspiegel im Blut senken und wird bei Leberkoma empfohlen. Der Name *Asparaginsäure* [Asp, Aspartinsäure, 2-Aminobernsteinsäure] leitet sich vom Spargel [*Asparagus officinalis*] ab. *Asparagin* [Asn] ist das Säureamid der Asparaginsäure. Das Mononatriumsalz der *Glutaminsäure* [Glu, 2-Aminoglutarsäure] wirkt geschmackverstärkend, steigert die geistige Leistungsfähigkeit und wird als Geschmacksverstärker für Speisen eingesetzt. *Glutamin* [Gln] ist das Monosäureamid der Glutaminsäure, wurde aus Weizenkleber [lat. *glutinum* = Leim] isoliert und schmeckt je nach Konfiguration bitter oder süß.

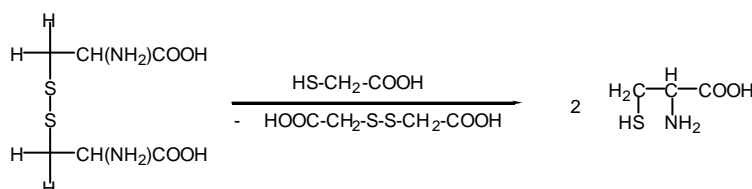


Phenylalanin [Phe, 2-Amino-3-phenylpropionsäure] ist der Ausgangsstoff für die Bildung der Nebennierenrindenhormone *L-Adrenalin* und *L-Noradrenalin* und des Schilddrüsenhormons Thyroxin und wird zu dem für die Hautbräunung verantwortlichen Melanin abgebaut. Daher führt Phenylalaninmangel zu Störungen der Schilddrüsen- und Nebennierenrindenfunktion, zu Blutunterdruck und Pigmentmangel. Etwa 2/3 des Phenylalaninbedarfs kann beim Menschen allerdings durch das Oxidationsprodukt Tyrosin abgedeckt werden. Fehlt im Stoffwechsel die *Tyrosinase* [Phenylalanin oxygenase], die Phenylalanin in Tyrosin umwandelt, kommt es zur *Phenylketonurie*. Dabei entsteht aus Phenylalanin die Phenylbrenztraubensäure, die im Harn ausgeschieden wird. Dies ist eine genetisch bedingte Erbkrankheit bei Neugeborenen (ca. jedes 10.000. Neugeborene in Deutschland), die zu irreparablen Gehirnschäden führt, wenn die Babys nicht rechtzeitig auf phenylalaninarme Kost umgestellt werden. Wegen der Blockierung der Tyrosinase geht die Phenylketonurie mit Pigmentmangel einher. *Tyrosin* [Tyr, 3-(4-Hydroxyphenyl)-alanin, 2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propionsäure] wurde 1845 von LIEBIG durch Kalischmelze von Käse [griech. *tyros*] erhalten. Es ist besonders reichlich in Seidenfibroin, Papain, Casein, aber auch in Korallen enthalten. Durch Hydroxylierung von Tyrosin entsteht *L-Dopa* [Dioxyphenylalanin], die Vorstufe zur Biosynthese des Neurotransmitters Dopamin, der Nebennieren- und Schilddrüsenhormone und Melanin.

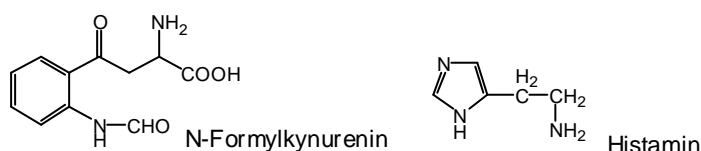


Serin [lat. *sericum* = Seide] wurde 1865 durch CRAMER im Seidenhydrolysat entdeckt. *L-Cystein* wurde 1810 in Harnstein [griech. *kystis* = Harnblase] entdeckt und kommt als Baustein in Haaren, Federn, Huf, Nagel, Wolle und in der Hornsubstanz der Haut vor (Keratine). *Cystin* ist das Oxidationsprodukt des Cysteins und bewirkt durch Disulfidbrücken die Vernetzung von Peptidketten. Die kovalente Bindung zwischen verschiedenen Peptidkettenabschnitten wirkt stabilisierend auf die Raumstruktur der Protein-Makromoleküle. Die essentielle Aminosäure *Methionin* läßt sich biologisch durch Serin und Cystein gewinnen, so daß ein Großteil des Methioninbedarfs durch Cystein gedeckt werden kann.

Auf der Vernetzung von Peptidketten durch Disulfidbrücken beruht das Prinzip der Dauerwelle (Kaltwelle). Die Cysteinbrücken des Keratins (11.), die die Struktur des Haars bestimmen, werden durch Salze der Thioglykolsäure, der Thiomilchsäure, oder durch Glycerinmonothioglykolat reduziert. Bei der Reduktion geht die Struktur des Haars verloren, es quillt und ist mechanisch verformbar. Nach dem Formen wird mit Wasser gespült und anschließend mit Oxidationsmitteln wie H_2O_2 und anderen Peroxo-Verbindungen und die Disulfidbrücken zurückgebildet (fixiert).



Das Decarboxylierungsprodukt des Cysteins, *Cysteamin* [2-Aminoethanthiol], ist Bestandteil von Coenzym A und wird aufgrund seiner Radikalfänger-Eigenschaften als Strahlenschutzstoff eingesetzt.



Tryptophan [2-Amino-3-(indol-3-yl)-propionsäure, α -Aminoindol-3-propionsäure] ist die seltenste Aminosäure unter den Nahrungsproteinen und wird in der Leber rasch oxidativ unter Ringspaltung des Pyrrolrings zu N-Formylkynurenin abgebaut. Es ist für die Bildung des Augenpigments erforderlich, sein Fehlen bedingt Haarausfall und Star. Die essentielle Aminosäure *Histidin* ist für die Bildung des Blutfarbstoffs sowie verschiedener Nucleinsäuren notwendig, ihr Fehlen bedingt Anämie. Außerdem ist sie wichtig beim Auftreten von Allergien. Dabei wird Histidin decarboxyliert und *Histamin* in Freiheit gesetzt (Antihistaminika = Antiallergiemittel).

Tab. 10-1. Proteinogene Aminosäuren, Trivialnamen, Nomenklatur, Kurzbezeichnung

(e = essentiell, ne = nicht essentiell)

Trivialname	Nomenklatur	Dreibuchstaben- bezeichnung	Einbuchstaben- bezeichnung	essentiell/ nicht essentiell
Neutrale Aminosäuren				

Glycin	Aminoessigsäure	Gly	G	ne
	früher auch Glycocol			
Alanin	2-Aminopropionsäure	Ala	A	ne
Valin	2-Amino-3-methylbuttersäure	Val	V	e
Leucin	2-Amino-4-methylvaleriansäure	Leu	L	e
Isoleucin	2-Amino-3-methylvaleriansäure	Ile	I	e
Basische Aminosäuren				
Lysin	2,6-Diaminohexansäure	Lys	K	e
Arginin	2-Amino-5-guanidinovaleriansäure	Arg	R	e
Saure Aminosäuren				
Asparaginsäure	2-Aminobutandisäure	Asp	D	ne
Aspartinsäure	2-Aminobernsteinsäure			
Asparagin	2-Amino-3-aminocarbonylpropionsäure	Asn oder Asp-NH ₂	N	ne
Glutaminsäure	2-Aminopentandisäure	Glu	E	ne
	2-Aminoglutarsäure			
Glutamin	2-Amino-4-aminocarbonylbuttersäure	Gln oder Glu-NH ₂	Q	ne
Funktionelle Aminosäuren				
Phenylalanin	2-Amino-3-phenylpropionsäure	Phe	F	e
Tyrosin	2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propionsäure	Tyr	Y	e
Serin	2-Amino-3-hydroxypropionsäure	Ser	S	ne
Threonin	2-Amino-3-hydroxybuttersäure	Thr	T	e
Cystein	2-Amino-3-mercaptopropionsäure	Cys	C	ne
Cystin		(Cys) ₂		
Methionin	2-Amino-4-methylthiobuttersäure	Met	M	e
Prolin	2-Carboxypyrrolidin	Pro	P	ne
Tryptophan		Trp	W	e
Histidin		His	H	e

Der *Tagesbedarf* der essentiellen Aminosäuren Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin beträgt zwischen 0.2 - 1.2 g/kg Körpergewicht. Im Nahrungsprotein (Fleisch, Fisch, Eier, Milch, Mehl) sind etwa 1 - 7 g essentielle Aminosäuren/100 g Protein enthalten. Bei Mangel essentieller Aminosäuren in der Nahrung lassen sich mehr Stickstoffverbindungen in Harn und Fäces nachweisen, was bedeutet, daß Körperproteine schneller abgebaut als synthetisiert werden.

Zum Nachweis der Essentialität von Aminosäuren kann man die Alge *Spirulina platensis* in einer reinen ¹³CO₂-Atmosphäre als einzige Kohlenstoffquelle wachsen lassen und sie anschließend an Hühner verfüttern. Sowohl in den gelegten Eiern als auch im Gewebe der Tiere findet man, daß sie entweder a) das vollständig markierte Molekülgerüst intakt enthalten (z.B. Phenylalanin), bzw. b) die unterschiedliche ¹³C-Verteilung für einen Abbau der markierten Algen-Aminosäuren und *de novo*-Synthese spricht. Damit konnte gezeigt werden, daß Prolin zumindest für Hühner als essentiell einzustufen ist.

10.3.2 Nichtproteinogene und seltene Aminosäuren

Neben den 20 genetisch festgelegten proteinogenen Aminosäuren, die zu den Bausteinen der Proteine gehören, konnten in Pflanzen und Mikroorganismen über 500 weitere, seltenere Aminosäuren nachgewiesen werden, die als nicht-proteinogene Aminosäuren bezeichnet werden. Unter diese Definition fallen auch die D-Formen vieler proteinogener α -Aminosäuren. Oft sind die Übergänge fließend, wenn es sich um Hydroxylierungs- oder Methylierungsprodukte entsprechender proteingebundener Aminosäuren oder Homologe handelt (z.B. Ornithin, Hydroxyprolin), die ebenso in Proteinen gefunden werden.

Eine Auswahl nicht-proteinogener Aminosäuren ist Tab. 10-2 zu entnehmen. *D-Alanin* ist als Bestandteil der Teichonsäuren ein Baustein von Bakterienzellwänden, β -*Alanin* [3-Aminopropionsäure] ist eine der wenigen natürlichen β -Aminosäuren und Bestandteil der Panthotensäure, des Coenzym A, der Dipeptide Anserin und Carnosin und des Mureins der Bakterienzellwand. γ -*Aminobuttersäure* [GABA] kommt in Hefen und Bakterien vor, findet sich in relativ hohen Konzentrationen im Gehirn und ist an neuronalen Vorgängen beteiligt. *Diaminopimelinsäure* [A₂pm³, 2,6-Diaminoheptandisäure] ist ebenso ein wichtiger Bestandteil der Bakterienzellwände und biogenetischer Vorläufer von Lysin in Pflanzen und Bakterien.

Viele D-Aminosäuren [(*R*)-konfiguriert] sind Bestandteile wichtiger biologischer Substanzen wie Antibiotika, Toxine (z.B. die Toxine des Knollenblätterpilzes) und anderer Naturstoffe. Der größte Teil dieser Verbindungsklasse stammt aus höheren Pflanzen, weitere Quellen sind u.a. Bakterien, Pilze und verschiedene Tiere. Einige D-Aminosäuren wirken als Aminosäure-Antagonisten (vergl. Azaserin und D-Cycloserin).

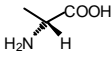
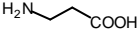
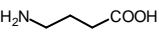
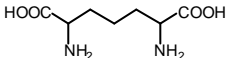
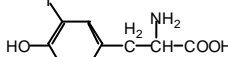
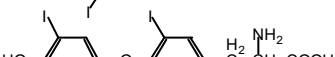
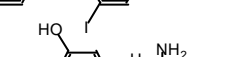
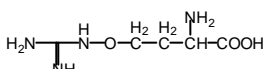
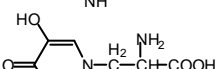
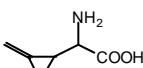
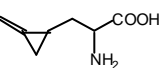


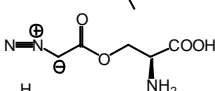
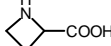
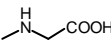
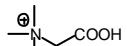
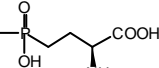

L-3,5-Dijodtyrosin [3-(4-Hydroxy-3,5-diiodophenyl)alanin, Iodgorgosäure] und *L-Thyroxin* [3,3',5,5'-Tetraiod-L-tyrosin] sind Derivate des Tyrosins und als Schilddrüsenhormone [Thyroidhormone] zum Großteil gebunden an Thyreoglobulin. Diiodytyrosin ist außerdem im Skelett von Gorgonien (Korallen), Schwämmen, u. dgl. nachzuweisen. Es entsteht aus 3-Iod-L-tyrosin und ist Vorstufe der Biosynthese der Thyroidhormone Thyroxin und 3,5,3'-Triiod-L-tyrosin. Letztere greifen regulativ in den Energiestoffwechsel ein und senken bei Schilddrüsen-Überfunktion den gesteigerten Grundumsatz.

L-Dopamin, das Decarboxylierungsprodukt des Dihydroxyphenylalanins [Dopa], wirkt als Sympathomimetikum und ist ein Zwischenprodukt der Adrenalin-Biosynthese.

In höheren Pflanzen werden ungewöhnliche Aminosäuren vor allem in Zeiten besonderer Stoffwechselaktivität gefunden. Zahlreiche nicht-proteinogene Aminosäuren wurden aus Pflanzen der Familie der Fabaceen isoliert. Einige dieser seltenen Aminosäuren der höheren Pflanzen wirken toxisch. Dazu gehören das aus *Canavalia*-Arten isolierte und im Klee vorkommende *Canavanin*, das insektizid und antifungisch wirkt, das aus *Mimosa*-Arten isolierte *Mimosin* und das in Sapindaceen vorkommende *2-Methylencyclopropylglycin*.

1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure [ACC] ist der biogenetische Precursor des als Reifungshormon in Pflanzen vorkommenden Ethylen und wurde proteingebunden in Preiselbeeren und später auch in anderen Früchten entdeckt.

Tab. 10-2. Ausgewählte Beispiele für nicht-proteinogene Aminosäuren

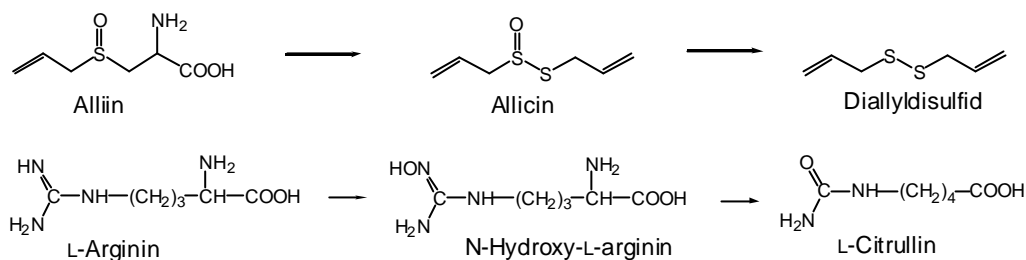
Name	Struktur	Vorkommen
D-Alanin		Teichonsäuren
β-Alanin		Pantothensäure
γ-Aminobuttersäure		Bakterien
L,L-Diaminopimelinsäure		Bakterienzellwände
3,5-Diodthyrosin Iodgorgosäure		Thyreoglobulin Gorgonien
Thyroxin		Thyreoglobulin
L-Dopa		
L-Canavanin		Klee
Mimosin		aus <i>Mimosa</i> -Arten
α-Methylencyclopropylglycin		aus unreifen Früchten von <i>Blighia sapida</i>
Hypoglycin A		aus unreifen Früchten von <i>Blighia sapida</i>
1-Aminocyclopropan- 1-carbonsäure ACC		aus Preiselbeeren und anderen Früchten
Azirinomycin		<i>Streptomyces aureus</i>
L-Azaserin		aus Streptomyceten
Azetidin-2-carbonsäure		in höheren Pflanzen
Sarkosin		Actinomyceten
Betain		
Phosphinothrycin		Streptomyceten
D-Cycloserin		Streptomyceten

Nicotinamin aus *Nicotiana tybycum* wirkt aufgrund seiner großen Tendenz zur Eisenkomplexierung als Neutralisationsfaktor in Tomatenmutanten. *Bestatin*, [(2S,3R)-(3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl)-L-leucin], ist ein von *Streptomyces olivoreticuli* produziertes Dipeptid, das als Proteaseinhibitor und Immunmodulator wirkt. *Selenocystein*, das Selenanaloge der Thioaminosäure Cystein, wurde ursprünglich als Selenkomponente eines bakteriellen Enzyms entdeckt und ist heute als Bestandteil von mehreren Enzymsystemen nachgewiesen. Als eigentliche Selenoproteine werden nur solche Proteine bezeichnet, deren Selenkomponente sequenzspezifisch, d.h. durch DNS-Codierung, aufgebaut werden und nicht durch Substitution im Schwefelstoffwechsel.

Tab. 10-3. Weitere Beispiele nicht-proteinogener und seltener Aminosäuren

Name	Struktur	Vorkommen
Nicotinamin		<i>Nicotiana tabacum</i>
Selenocystein		Glycin-Reduktase
Selenocystathionin		Streptomyceten
Bestatin		
Thiovalin		Baustein der β-Lactamantibiotika
Aminopenicillansäure		Strukturteil der Penicilline
Alliin		Knoblauch
Propenylcysteinsulfoxid		Küchenzwiebel

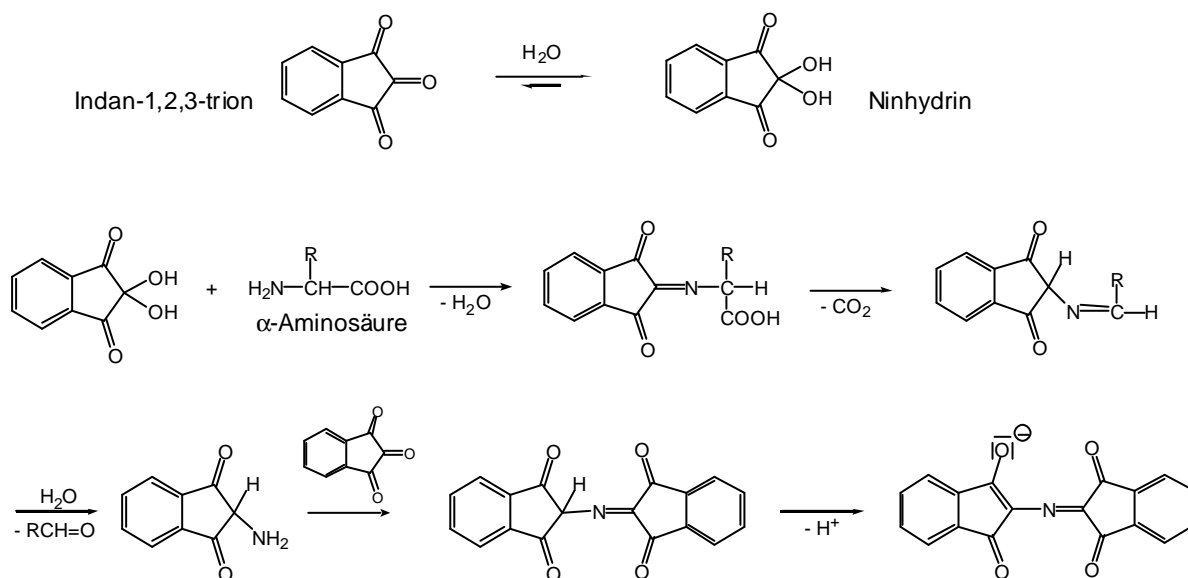
Das S-Allylcysteinsulfoxid *Alliin* ist ein Inhaltsstoff des Knoblauchs und der Zwiebel und wird durch das Enzym *Alliinase* in das antibiotisch wirksame Diallylthiosulfinat *Allicin* gespalten. Wasserdampfdestillation bildet daraus das Diallyldisulfid als Hauptbestandteil des Knoblauchöls. Aus dem isomeren S-(1-Propenyl)-L-cysteinsulfoxid entsteht bei Verletzung des Gewebes in der Zwiebel durch Einwirken der *Alliinase* das zu Tränen reizende Propanthial-S-oxid. In verschiedenen tierischen und pflanzlichen Zellen entsteht aus L-Arginin durch molekularen Sauerstoff L-Citrullin und Stickstoffmonoxid NO, das je nach Syntheseort physiologisch bis pathophysiologisch wirken kann.



10.3 Analyse von Aminosäuren

10.3.1 Charakterisierung von Aminosäuren

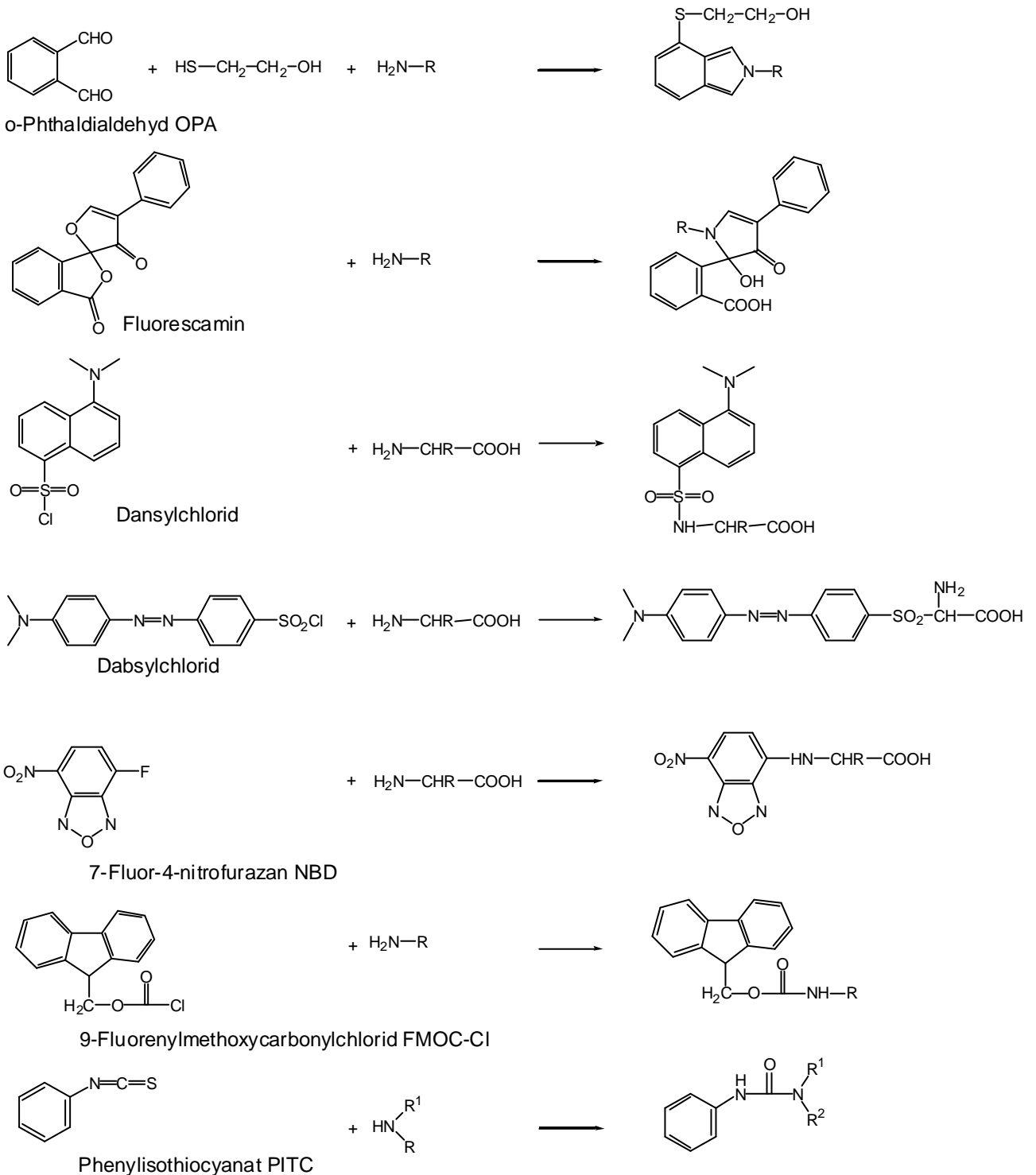
Die klassische Farbreaktion zur *Charakterisierung von Aminosäuren* ist die *Ninhydrinreaktion* zur Anfärbung von Chromatogrammen oder chromatographischen Fraktionen. Zwei Moleküle *Ninhydrin*, das Hydrat des Indan-1,2,3-trions, reagieren mit Aminosäuren entsprechend Formel 93 zu einer intensiv blau-violett gefärbten ($\lambda_{\max} = 570 \text{ nm}$) indigoiden Verbindung, die die quantitative photometrische Bestimmung erlaubt und für die qualitative und quantitative Analyse Anwendung findet. Die Ninhydrinreaktion gelingt selbst mit Spuren von Aminosäuren, allerdings auch mit Aminen und Ammoniak. Prolin und Hydroxyprolin mit ihren sekundären Aminogruppen geben einen gelben Farbstoff, ebenso besitzt - bei Umsetzung in stark saurer Lösung - das Reaktionsprodukt von Tryptophan eine andere Struktur.



Formel 10-3. Ninhydrinreaktion zum qualitativen und quantitativen Aminosäurenachweis.

Eine Fülle neuerer Farb- oder Fluoreszenzreagenzien wurde zur Derivatisierung von Aminosäuren entwickelt, die aufgrund einer ausgeprägten UV-Absorption oder Fluoreszenz der Produkte zu höherer Nachweisempfindlichkeit führen. *o*-Phthaldialdehyd [OPA] reagiert in Kombination mit 2Mercapto-

ethanol mit Aminosäuren zu Isoindolderivaten, *Fluorescamin* zu einem Pyrrolinon. *Dansylchlorid* [1-Dimethylaminonaphthalin-5-sulfonylchlorid] und *Dabsylchlorid* [4-(Dimethylamino)azobenzol-4-sulfonylchlorid] liefert mit Aminosäuren stark fluoreszierende Sulfonamidderivate. Als weitere Fluoreszenzreagenzien für Aminosäuren sind *4-Fluor-7-nitro-benzofurazan* [7-Fluoro-4-nitro-2-oxy-1,3-diazol, NBD] und *9-Fluorenylmethyl-carbonylchlorid* [FMOC-Cl] genannt, das Fluorenaminosäurederivate erzeugt, die sowohl fluoreszieren als auch im UV absorbieren. Während mit der OPA-Methode sich nur primäre Aminosäuren derivatisieren lassen, reagiert FMOC-Cl mit primären und sekundären und läßt sich auch leicht in Analyseautomaten verwenden. Reaktionen von Aminosäuren mit *Phenylisothiocyanat* [PITC] gibt Phenylthiocarbamylderivate (vgl. EDMAN-Abbau von Proteinen, 11.).



Formel 10-4. Derivatisierung von Aminosäuren durch Farb- und Fluoreszenzreagenzien.

10.3.2 Trennung und Bestimmung von Aminosäuren

Aminosäuren können mit Hilfe der *Elektrophorese* (1.) getrennt werden, wie in Abb. 10-3 dargestellt ist. Hier ist der Elektrolyt auf $p_H = 9.7$ gepuffert, von den aufgetragenen Aminosäuren bleibt Lysin (IP = 9.7) an der Startlinie. Dagegen tragen die Substanzen 2, 3 und 4 bei $p_H = 9.7$ eine negative Ladung und wandern zum Pluspol.

Abb. 10-4. Schematische Darstellung der Elektrophorese.

Chromatographisch lassen sich Aminosäuren an Cellulose oder Kieselgel, *Papierchromatographie* [PC] oder *Dünnschichtchromatographie* [DC], trennen und qualitativ bestimmen. Eine gaschromatographische Trennung und Bestimmung ist aufgrund der Nichtflüchtigkeit von Aminosäuren erst nach Derivatisierung möglich.

Hochauflösende Flüssigchromatographie [HPLC] unter Verwendung von *Umkehrphasen* [reversed-phase] ist heute als Standardprozedur für die Trennung von Aminosäuren etabliert. Eine höhere Detektierbarkeit gegenüber der Detektion im UV/Vis-Bereich und Verbesserung der Analysenzeiten wird durch *Derivatisierung* mit fluoreszierenden oder UV-absorbierenden Gruppen (Vorsäulen- und Nachsäulen-Derivatisierung) erreicht. *Chirale Phasen* wie z.B. auf Kieselgel kovalent gebundene Cyclodextrine (vgl. 1.) sind hervorragend geeignet zur Auftrennung in die optischen Antipoden und Analyse derivatisierter D,L-Aminosäuren.

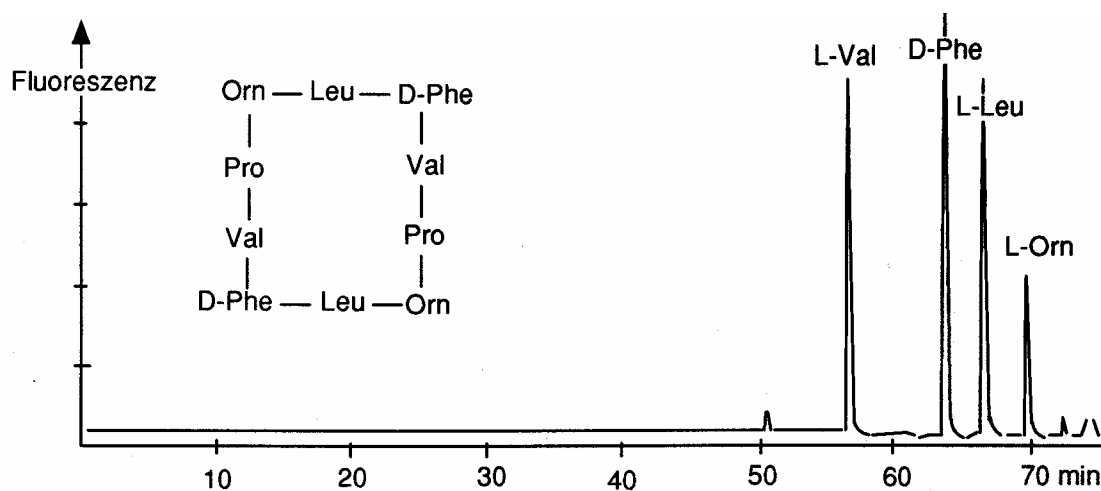


Abb. 10-3. Chromatogramm der Hydrolyseprodukte des Peptidantibiotikums Gramicidin S (nach H. GODEL, P. SEITZ und M. VERHOEF, HP-Analytical Div.).

10.4. Synthesen

Aminosäuren werden heute in großem Maßstab industriell produziert. Der Start für die industrielle Aminosäuresynthese geht auf die Entdeckung der L-Glutaminsäure im Seetangextrakt [1908], einem traditionellen japanischen Suppenbestandteil, zurück. Bereits ein Jahr später wurde das Mononatrium-L-Glutamat als Gewürzmittel eingeführt. Alle proteinogenen Aminosäuren besitzen heute industrielles Interesse. Der jährliche Umsatz beträgt mehr als 1 Milliarde US-\$, davon entfallen mehr als 25.000 t Produktionsmengen auf Glutaminsäure, 25.000 t auf Lysin, und auf Methionin über 1.000.000 t.

Aminosäuren werden in letzter Zeit zunehmend zu Nahrungs- und Futtermitteln zugesetzt und als Additiva für Kosmetika, synthetische Polymeren und Detergenzien eingesetzt. Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln und vor allem eine Reihe von Pharmawirkstoffen werden ausgehend von α -Aminosäuren hergestellt. Medizinisch dienen Gemische von Aminosäuren u.a. zur Bereitung von Infusionen zur künstlichen Ernährung und besitzen als Chemotherapeutika Bedeutung. N-Acetyl-Cystein wirkt als Mukolytikum und erleichtert die Entfernung des Schleims aus den Bronchien bei Erkältungen. Methionin und Lysin finden in der Tierproduktion Anwendung. Während für die tierische und menschliche Ernährung natürliche L-Aminosäuren benötigt werden, werden bei Methionin L- und D-Formen gleichermaßen verwendet. Weitere Anwendung finden Natriumacylglutamat als Seife und Poly- γ -glutamat als Beschichtungsmaterial von Kunstleder-Folien.

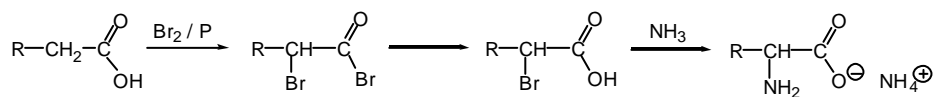
10.4.1 Aminosäuren aus Proteinhydrolysaten

Die Gewinnung von Aminosäuren aus Proteinhydrolysaten lohnt sich dann, wenn ein leicht zu beschaffendes Protein besonders reich an der entsprechenden Aminosäure ist und/oder die Aminosäure sich besonders leicht isolieren läßt. Aufgrund ihrer Schwerlöslichkeiten lassen sich Glutaminsäure, Cystin und Tyrosin aus Proteinhydrolysaten gewinnen, reines Threonin (etwa 160 t/Jahr) und Tyrosin (ca. 50 t) z.B. aus Eiweiß-Hydrolysaten. Aus Gelatinehydrolysat wird vor allem Hydroxyprolin isoliert.

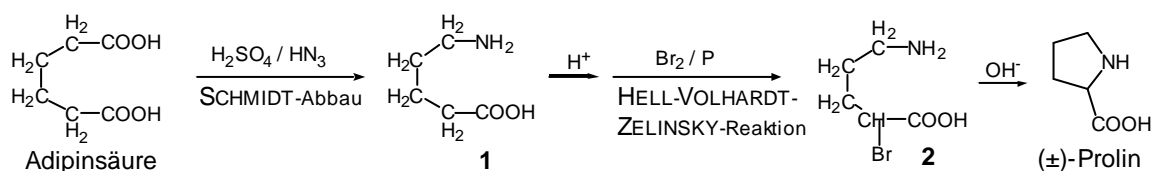
10.4.2 Racemische Aminosäuresynthese

Durch *Totalsynthese* werden Glycin, die racemischen sowie die L-Aminosäuren Alanin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Tryptophan und Tyrosin in beträchtlicher Menge produziert. Im Unterschied zu den aus Proteinhydrolysaten oder durch mikrobielle Verfahren gewonnen Aminosäuren fallen bei Totalsynthesen Racemate an, so daß sich oft eine Racematspaltung anschließen muß. Wo Wirtschaftlichkeit eine hohe Priorität besitzt, ist die Rückführung des anderen Enantiomeren in den Prozeß unerlässlich.

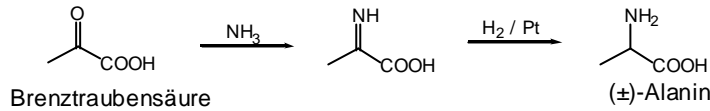
α -Aminosäuren erhält man direkt durch *nucleophile Substitution* des Halogens von α -Halogencarbonsäuren, wie man sie durch *HELL-VOLHARDT-ZELINSKY-Reaktion* über die Säurehalogenide erhält, mit Ammoniak.



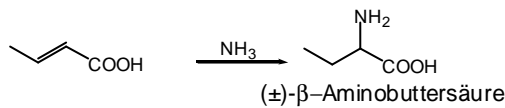
Racemisches Prolin läßt sich durch *Säureamid-Abbau* und Bromierung aus Adipinsäure herstellen.



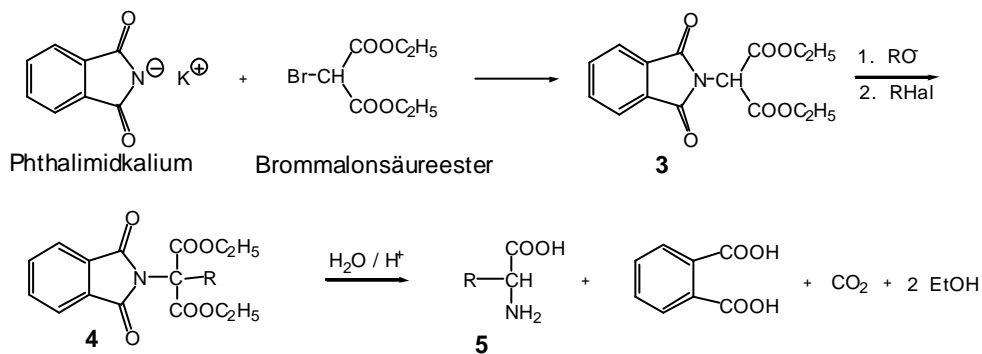
An die Natur angelehnt ist die *reduktive Aminierung* von α -Ketosäuren. Die katalytische Hydrierung des Ketimins mit Wasserstoff/Platin kann in Gegenwart von NH_3 als "Eintopfverfahren" durchgeführt werden.



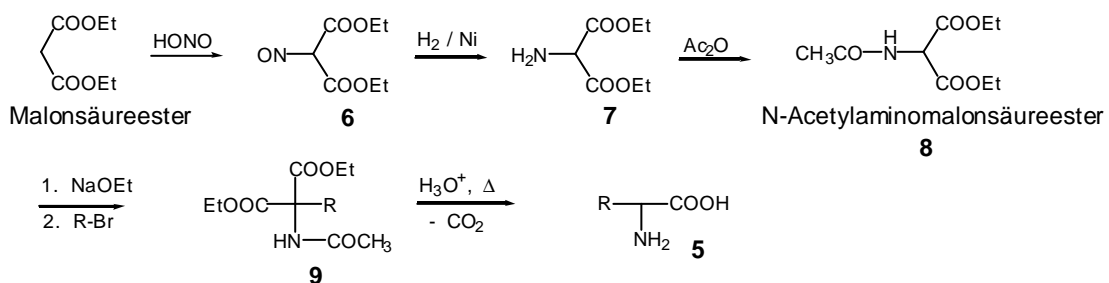
β -Aminosäuren lassen sich durch Addition von NH_3 an α,β -ungesättigte Carbonsäuren darstellen.



Ein klassisches Verfahren ist die *Phthalimidomalonestersynthese*, eine Modifikation der GABRIEL-Synthese. Durch Alkylierung des Malonesters **3** mit Alkylhalogenid R-Hal entsteht über **4** jede gewünschte Aminosäurestruktur **5**. So wird aus Isobutylchlorid als Alkylierungsreagenz Leucin hergestellt, Lysin entsteht bei Verwendung von 1,4-Dibrombutan.

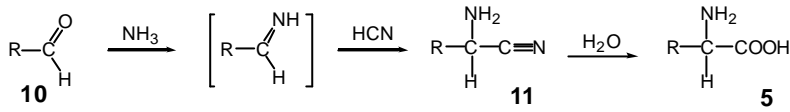


Bei der *Acylaminomalonat-Synthese* ist der N-Acetylaminomalonester **8** die Schlüsselsubstanz, der wie bei der Malonestersynthese alkyliert werden kann. Hydrolyse des Alkylierungsprodukts **9** ergibt racemische α -Aminosäuren **5**.

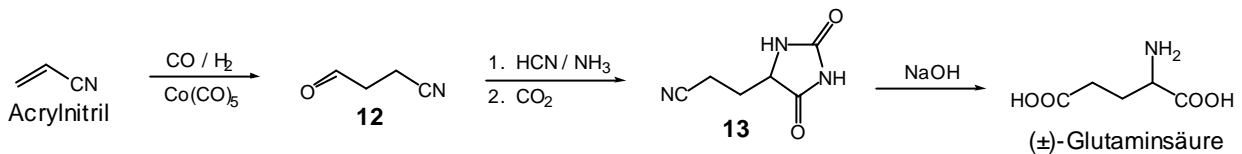


Ähnlich der Cyanhydrinsynthese ist die *STRECKER-Synthese*, wobei von einem der Aminosäure-Seitenkette R entsprechenden Aldehyd $\text{R}-\text{CH}=\text{O}$ **10** ausgegangen wird. Durch Umsetzung mit einem Gemisch

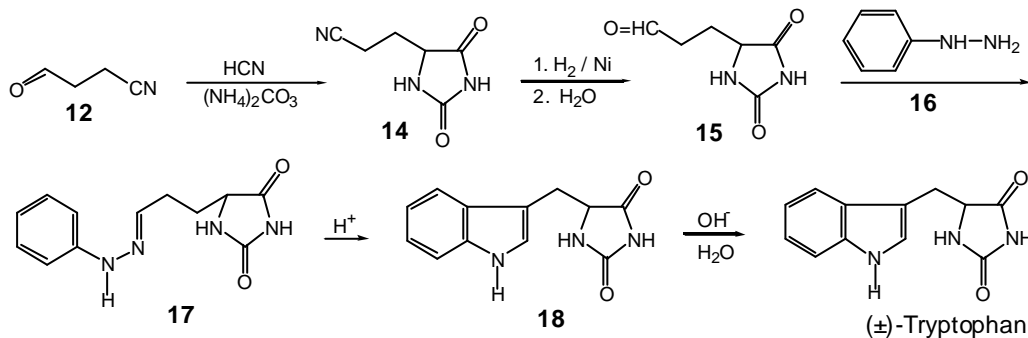
aus Blausäure und Ammoniak entsteht ein α -Aminonitril **11**, dessen Hydrolyse zur α -Aminosäure **5** führt.



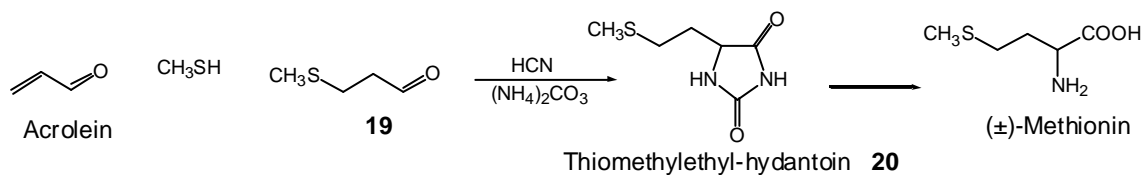
Synthetisch besonders nützlich sind *Hydantoine*, die aus α -Aminonitrilen und Kohlendioxid bzw. aus Aminosäuren und Kaliumcyanat entstehen. Als Harnstoffderivate können sie unter milden Bedingungen zu Aminosäuren hydrolysiert werden, was die Ausbeute der industriellen STRECKER-Synthese beträchtlich erhöht. Zur Darstellung der wirtschaftlich bedeutsamen Glutaminsäure wird aus Acrylnitril durch Hydroformylierung β -Cyanopropionaldehyd **12** hergestellt. Mittels STRECKER-Synthese und anschließender CO_2 -Addition entsteht daraus ein Hydantoinderivat **13**, dessen schonende Hydrolyse (\pm)-Glutaminsäure ergibt.



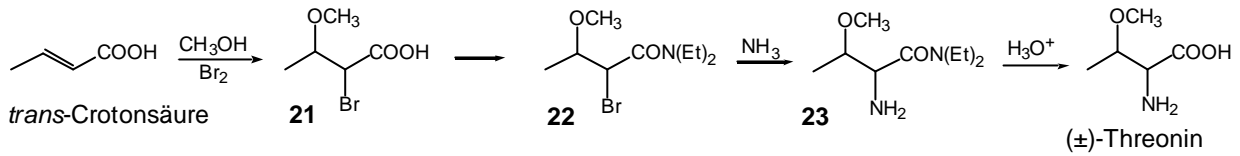
Die Umsetzung des obigen Cyanoaldehyds **12** zum Hydantoin **14** und anschließende Reduktion führt wiederum zu einem Aldehyd **15**; die weitere Umsetzung mit Phenylhydrazin **16**, anschließende Umlagerung [FISCHER'sche Indolsynthese] und Hydrolyse des Hydantoins **18** wird bei der industriellen Synthese von Tryptophan angewendet.



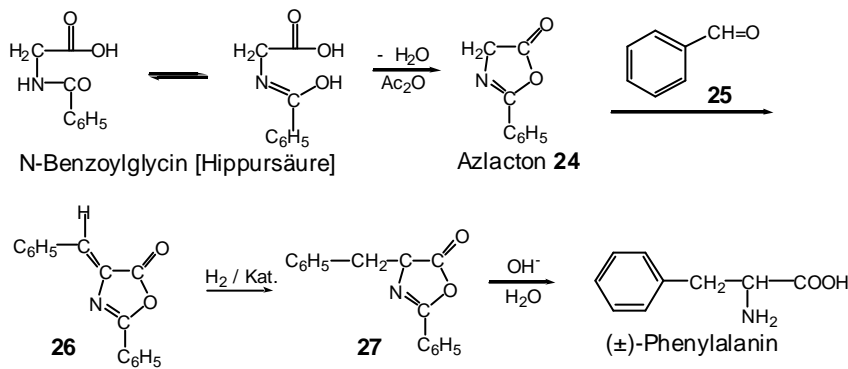
Methionin wird in einer "Eintopfreaktion" durch Addition von Methylmercaptan an Acrolein und Umsetzung mit Blausäure und Ammoniumcarbonat über ein Hydantoinderivat **20** erhalten. Da der Nährwert von (*R*)-Methionin erstaunlicherweise gleich hoch ist wie der der (*S*)-Form, wird nach der kommerziellen Synthese üblicherweise keine Racematspaltung durchgeführt.



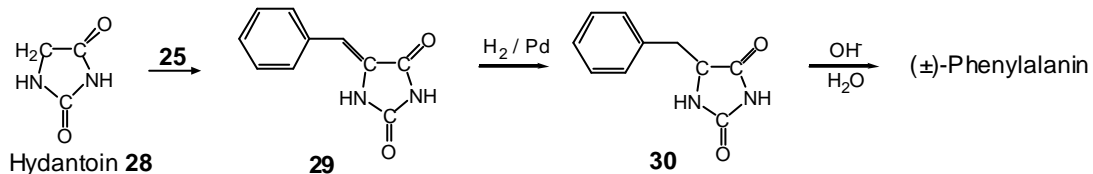
Threonin entsteht durch Addition von Methanol und Brom an *trans*-Crotonsäure und nachfolgender nucleophiler Substitution des Broms in **21** mit Ammoniak und anschließender Hydrolyse. Dabei entsteht ein Gemisch aller vier Stereoisomeren.



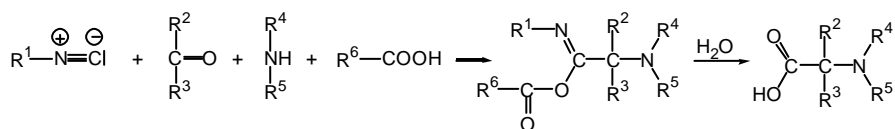
Die ERLLENMEYER-Synthese als Variante der PERKIN-Reaktion geht von Benzoylglycin [Hippursäure] aus, das durch Dehydratisierung ein Azlacton **24** [4H-oxazol-5-on] gibt. Die KNOEVENAGEL-Kondensation mit Benzaldehyd **25**, Hydrierung zu **27** und anschließende Hydrolyse führt zu (±)-Phenylalanin.



Analog entsteht aus Benzaldehyd **25** mit Hydantoin **28** das entsprechende Benzylidenhydantoin **29** und konsequenterweise wieder Phenylalanin.

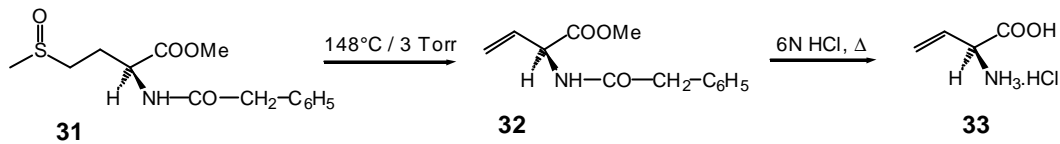


Nach I. UGI lassen sich Isonitrile, Ketone, sekundäre Amine und Carbonsäuren in der sog. *Vierkomponenten-Reaktion*, die aus der PASSERINI-Reaktion entwickelt wurde, zu α -Dialkylaminosäuren umsetzen. Mehrkomponentenreaktionen dieser Art finden u.a. in der Kombinatorischen Synthese () Anwendung.



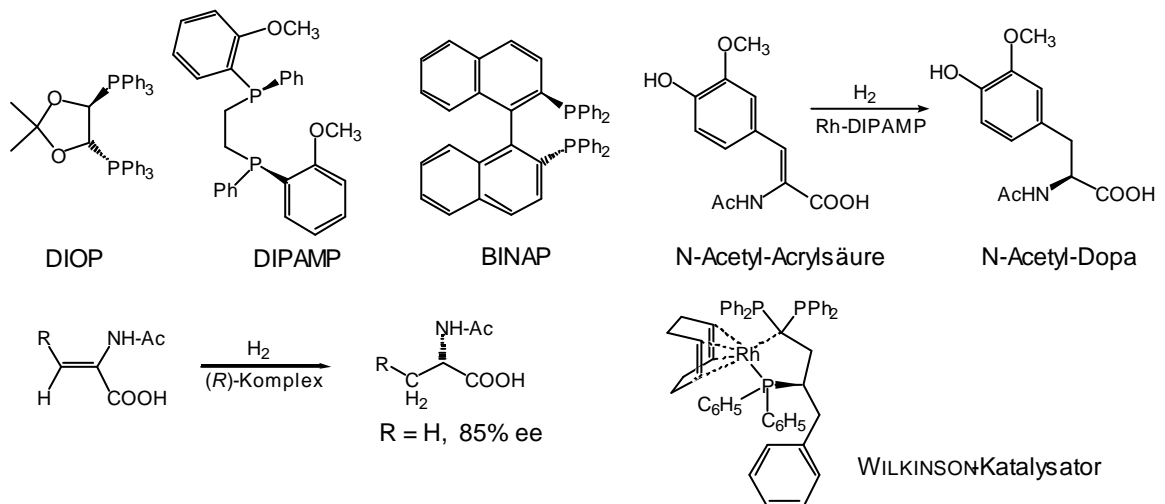
10.4.3 Enantioselektive Synthesen von Aminosäuren

Zur enantioselektiven Synthese bietet sich zuweilen die Modifikation leicht verfügbarer natürlicher Aminosäuren an, ohne das Chiralitätszentrum zu verändern. Als Beispiel soll die Partialsynthese des Enzymhemmers L-Vinylglycin **33** aus L-Methionin durch Pyrolyse des N-geschützten Sulfoxides **31** dienen.



Bei Synthesen, die zugleich das Chiralitätszentrum aufbauen, unterscheidet man *enantiodifferenzierende* und *diastereodifferenzierende* Synthesen. Im Fall der enantiodifferenzierenden Synthese wird Asymmetrie im prochiralen Edukt von einem externen optisch aktiven Hilfsreagenz induziert, für den zweiten Fall ist entweder bereits ein Stereozentrum vorhanden oder es wird ein optisch aktives Hilfsreagenz im Edukt "eingebaut" und bewirkt intern asymmetrische Induktion. Das Hilfsreagenz wird nachträglich wieder abgespalten. Bei beiden Methoden werden die Unterschiede in den freien Aktivierungsenergien $\Delta(\Delta G^*)$ diastereotoper Übergangszustände ausgenutzt.

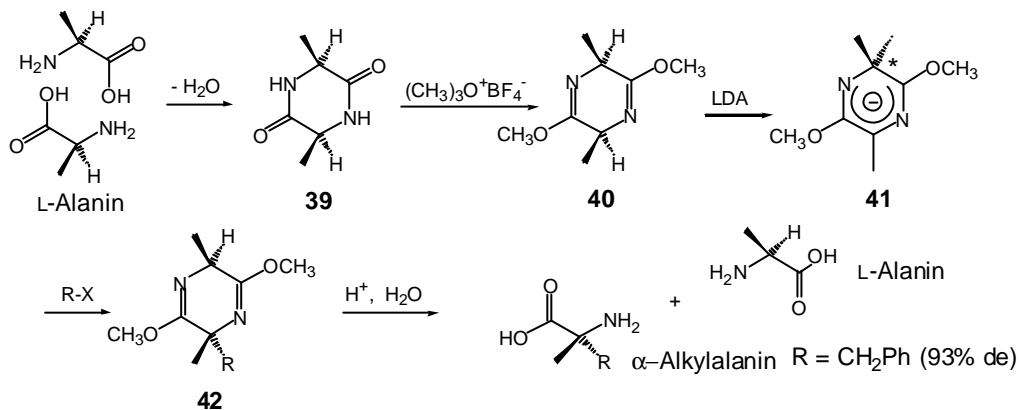
Zur Gruppe mit enantiodifferenzierenden Reaktionen zählt die asymmetrische Hydrierung prochiraler α -Aminoacrylsäurederivate mit Hilfe löslicher Rh-Katalysatoren [z.B. Wilkinson-Katalysator] mit optisch aktiven Diphosphinliganden. Eines der ersten chiralen Diphosphine war das von H.B. KAGAN entwickelte DIOP, weitere Verbesserungen stellten DIPAMP und BINAP dar. DIPAMP wird im Monsanto-Prozeß zur Darstellung von L-Dopa verwendet (85% ee).



Zur diastereodifferenzierenden Gruppe gehört u.a. eine asymmetrische Strecker-Synthese, wie am Beispiel der Darstellung von (S)-Phenylglycin gezeigt wurde. Benzaldehyd, Cyanwasserstoff und ein chirales Amin als Hilfsreagenz, ein Nebenprodukt der Chloramphenicol-Synthese, ergeben ein Gemisch diastereomerer α -Aminonitrile, die miteinander im Gleichgewicht stehen. Unter geeigneten Reaktions-

bedingungen kristallisiert nur das (*S*)-Enantiomer aus, dessen Verseifung und oxidativer Abbau optisch reines L-Phenylglycin ergibt.

Bislactimether [3,6-Dihydro-2,5-dimethoxy-pyrazine] entstehen durch Kondensation zweier Aminosäuren zum Diketopiperazin **39** und O-Alkylierung (z.B. mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat). Sie lassen sich mit Basen mono-deprotonieren (**40**) und mit hoher Diastereoselektivität mit einem Elektrophil R-X zu **41** alkylieren [U. SCHÖLLKOPF]. Der Angriff des Elektrophils erfolgt von der sterisch weniger gehinderten Unterseite, die Oberseite wird durch den Alkylsubstituenten des verbleibenden Chiralitätszentrums abgeschirmt. Die nachfolgende Hydrolyse ergibt zwei Aminosäuren, von denen die neugebildete formal den α -Wasserstoff der originären Aminosäure durch einen Alkylrest ersetzt hat. Die Konfiguration der gewünschten Aminosäure ist von der Stereochemie der *Bislactimether* abhängig.



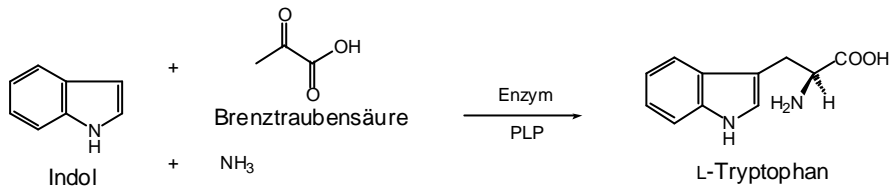
Viele Reaktionen zur Darstellung von chiralen α -Aminosäuren sind letztlich Derivatisierungen von Glycin oder Glycinderivaten in α -Position, andere sind Homologisierungen von Serin-Templaten in der β -Stellung, die elektrophile Aminierung von Enolaten, die asymmetrische STRECKER-Synthese und die asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren.

10.4.4 Biotechnologische Verfahren zur Aminosäuresynthese

Die meisten Aminosäuren werden mikrobiologisch mit Wildtypen und Mutanten von Mikroorganismen durch *Fermentation* gewonnen. Daneben werden Aminosäuren auch mit Hilfe immobilisierter Mikroorganismen (z.B. L-Aspartinsäure in Japan), ganzer Zellen oder isolierter mikrobieller Enzyme produziert.

In einem fermentativen Verfahren werden z.B. Mutanten von Mikroorganismen eingesetzt, die ein gewisses Überproduktionspotential besitzen und aus einer C-Quelle (z.B. Glucose) und einer N-Quelle in Ausbeuten bis zu 60 g/l Aminosäuren produzieren. Für die Herstellung von (-)-Glutaminsäure wird z.B. *Corynebacterium glutamicum* und *Brevibacterium flavum* verwendet.

Unter Verwendung intakter Zellen oder isolierter oder an polymere Träger gebundener Enzyme kann man bei enantiodifferenzierenden Reaktionen einen hohen Enantiomerenüberschuß erzielen. Die Umsetzung von Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak mit β -Tyrosinase/Pyridoxalphosphat liefert L-Tryptophan.



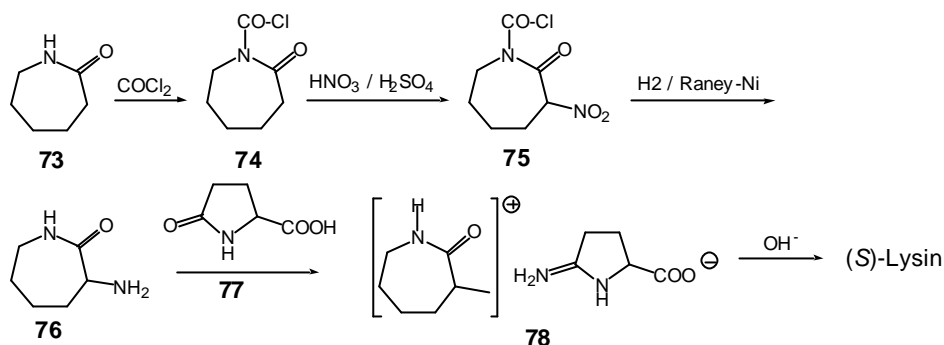
Alanin wird aus Fumarsäure gebildet. Unter Verwendung einer Zellsuspension von *E. coli* und durch die in ihr enthaltene Aspartase wird Asparaginsäure erzeugt. Durch Einwirkung von Aspartat- β -Decarboxylase wird durch Decarboxylierung L-Alanin erhalten.

10.5 Racematspaltung

Bei vielen Totalsynthesen und industriellen Prozessen fallen racemische Aminosäuren an, die eine anschließende *Racematspaltung* erfordern. Vor allem von der pharmazeutischen Industrie wird heute eine höchstmögliche Enantiomerenreinheit gefordert, um mögliche inhibitorische Effekte oder Nebenwirkungen durch "biologisch-falsche" Enantiomere bei therapeutischen Anwendungen auszuschließen.

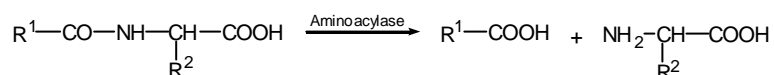
Im günstigsten Fällen gelingt die Racematspaltung bereits durch *Kristallisation*, so gelingt die Herstellung von (*S*)-Glutaminsäure durch Animpfen der übersättigten wäßrigen Lösung mit (*S*)-Glutaminsäurekristallen. Die zurückbleibende (*R*)-Säure aus den Mutterlauge wird racemisiert und wieder in den Prozeß zurückgeführt. Andernfalls müssen Trennungen von *diastereomeren Derivaten* oder *kinetische Racematspaltungen* durchgeführt werden oder *enzymatische* oder *chromatographische Methoden* mit chiralen Sorbenzien angewandt.

Als *diastereomere Salze* zur Racematspaltung haben sich die Salze der freien Aminosäuren mit optisch aktiven Säuren wie z.B. Camphersäure, Weinsäure und die der acylierten Aminosäuren mit optisch aktiven Basen wie z.B. Brucin oder Strychnin bewährt. Großtechnisch wird Lysin aus dem bei der Kunstfaserproduktion anfallendem Caprolactam **73** gewonnen. Zur Racematspaltung wird das α -Aminocaprolactam **76**, das als Zwischenstufe auftritt, mit einem Mol (*S*)-Pyrrolidin-Carbonsäure **77** versetzt, worauf das (*S,S*)-Salz **78** ausfällt und mit Natronlauge zu (*S*)-Lysin hydrolysiert wird.



Vollständige Enantiomertrennung von (*R*)- und (*S*)-Aminosäuren gelingt mittels optisch aktiver Kronenether [CRAM], die mit Aminosäuren Komplexbildung eingehen, und Verteilung in einem Zweiphasen-System mit anschließender Extraktion, die die Reindarstellung optisch-einheitlicher Aminosäuren erlaubt.

Unter den enzymatischen Methoden hat vor allem der Einsatz von *Aminoacylasen* Bedeutung erlangt, die Racemate acylierter Aminosäuren stereospezifisch hydrolysieren.



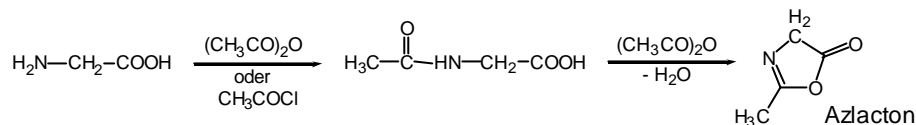
In einem industriellen Prozeß wird eine trägerfixierte Aminoacylase [E.C.3.5.1.14] zur stereospezifischen Hydrolyse einer N-Acetyl-L-Aminosäure zu Aminosäure und Acetat ausgenutzt. Die N-Acetyl-D-Aminosäure im racemischen Gemisch wird nicht hydrolysiert und kann in den Prozeß rückgeführt werden. Da die freie L-Aminosäure relativ leicht von der acetylierten abgetrennt werden kann, bietet die enzymatische Hydrolyse eine elegante Methode zur Racematspaltung bei Aminosäuren. Die Acylase stammt aus Nieren oder *Aspergillus oryzae*. Nach diesem Verfahren werden industriell L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Valin und L-Alanin produziert. Ein kontinuierlicher Prozeß (Abb. 10-4) kann auch mit löslichen Enzymen erreicht werden, wenn eine geeignete Ultrafiltrationsmembran verwendet wird, die das Enzym physikalisch am Verlassen des Reaktionsraumes hindert.

Abb. 10-4. Kontinuierliche Produktion von L-Aminosäuren mit immobilisierter Aminoacylase. Im Ansatzbehälter wird die N-Acetyl-D,L-aminosäure gelöst und auf pH 7 eingestellt. Die Lösung wird über ein Filter und einen Wärmeaustauscher in den Reaktor gepumpt, der als Festbett in einer Säule ausgebildet ist. Nach dem Verlassen des Reaktors wird die gebildete kristalline L-Aminosäure in einem Kristallisator und Separator abgetrennt. Die lösliche Acetyl-D-aminosäure wird wieder racemisiert und in den Prozeß rückgeführt.

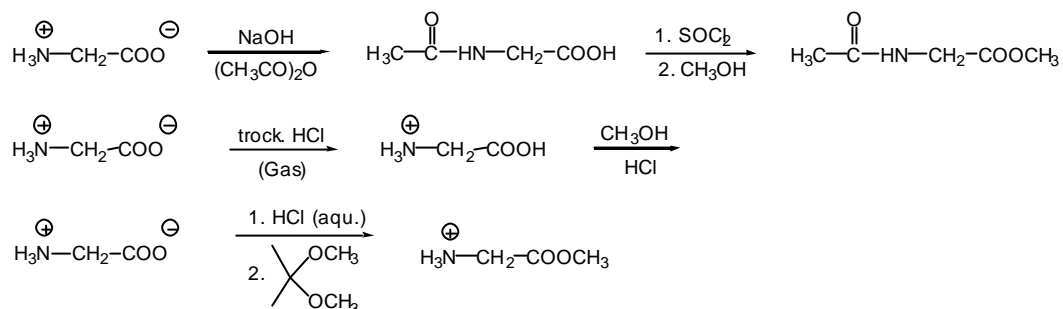
10.6 Reaktionen von Aminosäuren

10.6.1 Reaktion der Amino- und der Carboxylgruppen

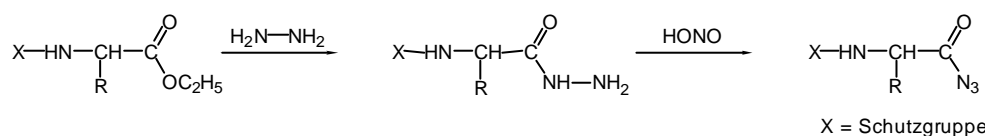
Die freie Aminogruppe reagiert mit Säureanhydriden oder Säurechloriden bei Basenzugabe unter Bildung des Acylamids, unter drastischen Reaktionsbedingungen kommt es jedoch zur Azlactonbildung.



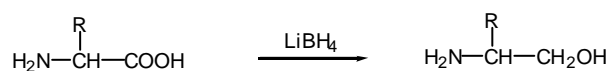
Aminosäuren lassen sich, wenn das N-lone pair der Aminogruppe durch Acetylierung oder Salzbildung blockiert ist, mit Alkoholen oder mit 2,2-Dimethoxypropan verestern. In Gegenwart von HCl entstehen die stabilen protonierten Aminosäureester. Im Unterschied zu diesen Hydrochloriden sind die freien Aminosäureester oft nicht stabil.



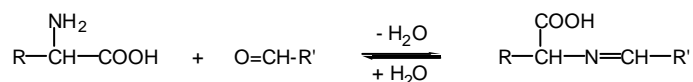
An der Aminogruppe geschützte Alkylester können in die entsprechenden Hydrazide und Azide umgesetzt werden. Azide, Anhydride, aktivierte Ester und in sehr begrenztem Umfang auch Halogenide N-geschützter Aminosäuren werden als aktivierte Carboxylderivate bei der Peptidsynthese (11.) eingesetzt.



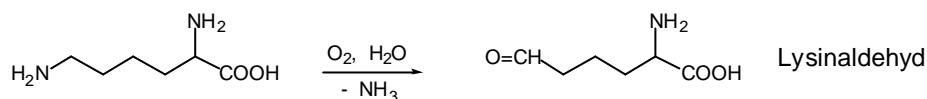
Die Reduktion von Aminosäuren durch Lithiumborhydrid in nicht-wässrigem Medium führt zu primären Alkoholen.



Die Aminogruppe von Aminosäuren reagiert mit Aldehyden zu Azomethinen [SCHIFFSche Basen]. Im Unterschied zu Aminen sind Azomethine kaum basisch und werden durch Säuren leicht wieder in ihre Ausgangskomponenten gespalten. Als SCHIFFSche Basen sind zahlreiche Verbindungen nativ an die ε-Aminogruppe des Lysins von Proteinen gebunden (z.B. Retinal, Pyridoxal).

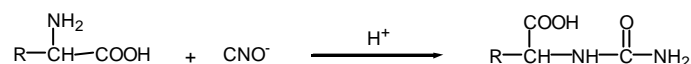


Die ϵ -Aminomethylgruppe von Lysin wird leicht durch Sauerstoff zur Aldehydgruppe ["Lysinaldehyd", *Allysin*] oxidiert. Lysin bzw. das Oxidationsprodukt Lysinaldehyd kann aldolartige Verknüpfungen von Polypeptidsträngen bewirken, SCHIFFSche Base-Kondensation mit weiteren Lysin-Proteinsträngen geben vielfach quervernetzte Proteine ("Elastine") und sind als Zwischenprodukte an der Biosynthese der Kollagenfasern beteiligt.



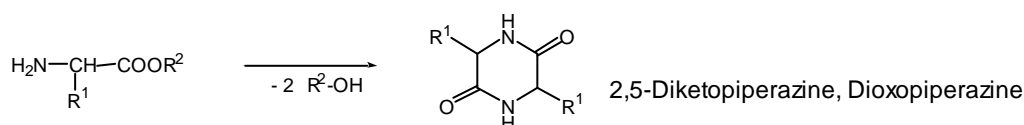
Wesentlich instabiler als die Kondensationsprodukte der Amine mit Aldehyden sind die Reaktionsprodukte mit 1,2-Diketonen, die unter Abspaltung der Carboxylgruppe der Aminosäure ablaufen. Ein Spezialfall ist die Ninhydrinreaktion (10.3.1).

Mit Cyanat reagieren Aminosäuren zu Carbamylderivaten.

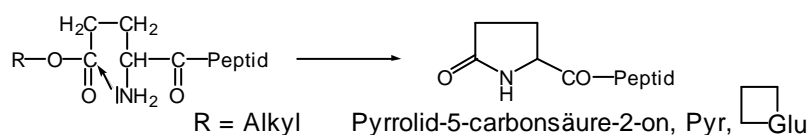


Das C-2-Asymmetriezentrum von Aminosäuren ist relativ labil, daher racemisieren sie beim Erhitzen in alkalischem Medium und in starken Säuren (vgl. Altersbestimmung von Fossilien, 10.1). Besonders leicht racemisieren funktionelle Aminosäuren am β -Kohlenstoff (z.B. Serin, Cystein). Die Carbanionen der bei Peptidsynthesen häufig verwendeten N-Alkoxycarbonylamino-säuren sind dagegen durch Mesomerie stabilisiert und deren Racemisierung erschwert.

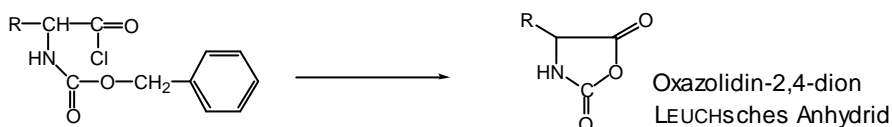
Die Anwesenheit der nucleophilen Aminogruppe neben einer Carbonylgruppe gibt Anlaß für zahlreiche Cyclisierungen, durch Angriff an der Carbonylgruppe von Aminosäureestern werden 2,5-Diketopiperazine gebildet. Letztere reagieren nicht mit Ninhydrin, einige natürlich vorkommende Diketopiperazine besitzen antibiotische Wirkung.



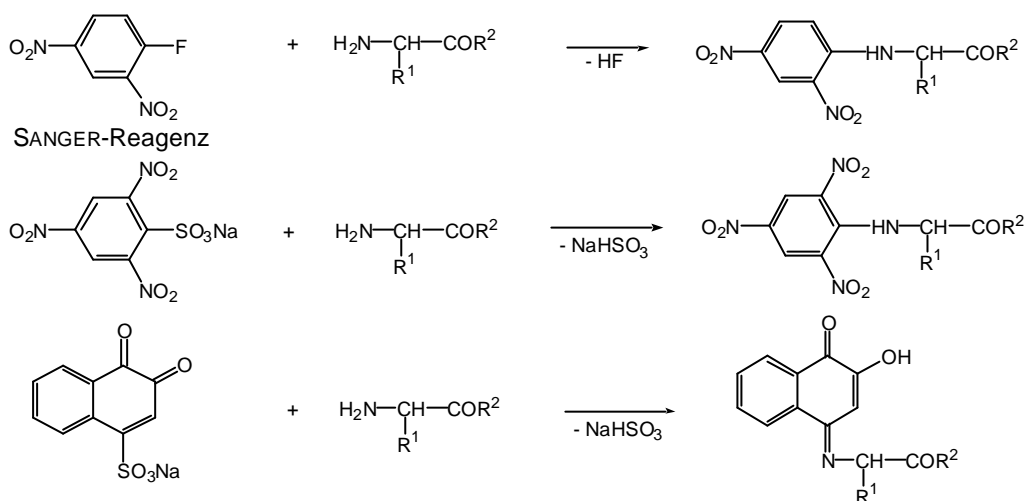
Ein intramolekularer Angriff der α -ständigen Aminogruppe Peptid-endständiger Glutaminsäureester an der eigenen γ -Carbonylgruppe führt zu Derivaten des Pyrrolid-5-carbonsäure-2-ons [Pyroglutaminsäure, Pyr]. Solche Peptid-endständige Pyroglutaminsäureester werden in verschiedenen Hormonen gefunden.



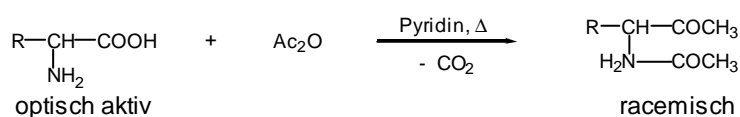
Durch intramolekulare Cyclisierung von N-Benzyloxycarbonylamino-säurehalogeniden entstehen 5-substituierte Oxazolidin-2,4-dione, die nach ihrem Entdecker LEUCHSche Anhydride bezeichnet werden.



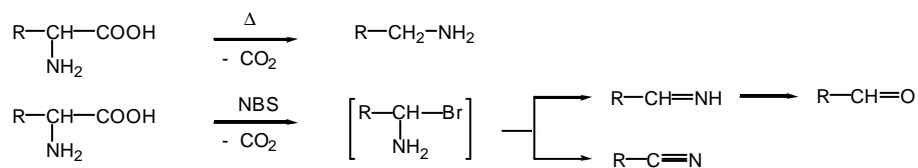
Durch besonders reaktionsfähige aromatische Verbindungen lassen sich Aminosäuren N-arylieren. Eine besondere Bedeutung hat die Umsetzung mit 2,4-Dinitrofluorbenzol als Grundlage der Endgruppenbestimmung von Proteinen nach SANGER. Die Arylierung mit 2,4,6-Trinitrobenzolsulfonsäure [HABEEB] oder Naphtho-1,2-chinon-4-sulfonsäure [Aminosäurereagenz nach FOLIN] erfolgt über die Bildung von MEISENHEIMER-Komplexen unter Abspaltung von Hydrogensulfit.



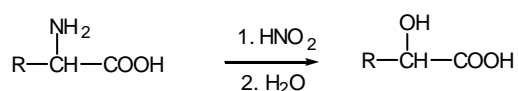
Acetyliert man Aminosäuren in kochendem Pyridin, so führt dies unter spontaner Decarboxylierung zu racemischen α -Aminoketonen.



Ebenso führt das Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln oder Bromierung mit N-Bromsuccinimid NBS zur Decarboxylierung. Die entstehenden α -Bromamine sind instabil und reagieren weiter zu Aldehyden und Nitrilen.

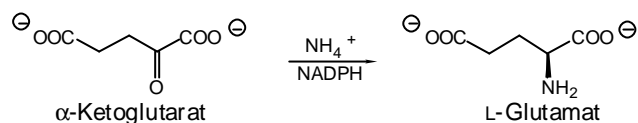


Nitrosierung und Zersetzung der entstandenen Diazoverbindungen mit Wasser führt zu α -Hydroxycarbonsäuren [VAN SLYKE-Bestimmung].



Nur Mikroorganismen und Pflanzen können sich alle benötigten Aminosäuren selbst synthetisieren, Tiere können einige, *essentielle Aminosäuren*, nicht synthetisieren, wie mit Fütterungsversuchen gezeigt werden konnte (Kap. 10.1). Beim Menschen und bei den meisten untersuchten Tieren sind dies die Aminosäuren Valin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Methionin, Lysin, Phenylalanin und Tryptophan. Bei Insekten und Fischen sind daneben noch Arginin und Histidin essentiell.

Die α -Aminogruppe kann durch reduktive Aminierung in 2-Oxosäuren eingeführt werden, NH_4^+ dient dabei als Stickstoffquelle, bei bestimmten Mikroorganismen auch Luftstickstoff (Kap. 10.1.1). Aus α -Ketoglutarat entsteht mit NH_4^+ durch NADPH-Reduktion L-Glutamat.



In Gegenwart von Pyridoxalphosphat-hältigen [PLP] Enzymen und L-Glutaminsäure als Aminodonor wird Stickstoff durch Transaminierung auf α -Ketosäuren übertragen.



Das C-Gerüst der Aminosäuren stammt vor allem von Komponenten des Citronensäurezyklus wie z.B. 2-Ketoglutarat, Oxalacetat, Fumarsäure oder Produkten des Kohlenhydratstoffwechsels (Phosphoglycerinsäure, Phosphoenolpyruvat, Erythrose-4-phosphat oder Ribose-5-phosphat).

Viele Aminosäuren haben ähnliche Biosynthesewege. So entstehen Glutaminsäure, Asparaginsäure und Alanin durch reduktive Aminierung oder Transaminierung aus den entsprechenden 2-Ketocarbonsäuren. Dieser Biosyntheseweg trifft auch für Valin, Leucin und Isoleucin zu. Während der Biosynthese der entsprechenden 2-Oxosäuren tritt jedoch eine Alkylwanderung ein. Glutaminsäure und Asparaginsäure dienen als Ausgangsprodukte für die Synthesen weiterer Aminosäuren, Prolin z.B. entsteht durch Reduktion der Glutaminsäure zur Glutaminsäurealdehyd, die unter Dehydratisierung zu Δ^1 -Pyrrolidin-5-carbonsäure cyclisiert. Anschließende Reduktion der Doppelbindung liefert Prolin.

L-Serin wird aus 3-Phosphoglycerat durch Oxidation der α -Hydroxygruppe, Transaminierung mit Glutamat und PLP und Hydrolyse aufgebaut.

Die aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan entstehen auf dem Shikimisäure-Weg. Die Biosynthese des Histidins geht aus von 1-(5-Phosphoribosyl)-adenosinmonophosphat. Das C-2-

Atom und das N-1-Atom des Imidazolringes stammen vom Purinylrest, alle anderen C-Atome von der Ribose.