

Biochemie pro FTP

Mgr. Jindřiška Šobáňová

Sylabus přednášek

- Úvod do chemie
- Metabolismus obecně
- AA, bílkoviny, enzymy a metabolismus bílkovin
- Sacharidy a jejich metabolismus
- Lipidy, lipoproteiny a jejich metabolismus
- Heterocykly, makroergní sloučeniny, NA a jejich metabolismus
- Voda a minerální látky v organismu
- Acidobazická rovnováha
- Vitamíny, výživa
- Antioxidační ochrana org.
- Biochemie svalové práce
- Biochemické funkce jater
- Biochemie nervového vzruchu, neurotransmitery a hormony
- Biochemické funkce ledvin
- Xenobiochemie, alkohol a drogy
- Biochemie krve

Seznam použitých zkratek:

- AA = aminokyselina
- ABR = acidobazická rovnováha
- ACTH = adrenokortikotropní hormon
- Ade = adenin
- ADH = antidiuretický hormon
- Adr = adrenalin
- Ala = alanin
- Asp = asparagin
- ATP = adenosintrifosfát
- b. = buňka
- bb. = buňky
- BMI = body mass index
- cAMP = cyklický adenosinmonofosfát
- CNS = centrální nervový systém
- CoA = koenzym A
- CrP = kreatin-fosfát
- CTP = cytidintrifosfát
- Cys = cystein
- Cyt = cytosin
- DM = diabetes mellitus
- DNA = deoxyribonukleová kyselina
- E = enzym, energie
- ECT = extracelulární tekutina
- ECHOL = esterifikovaný cholesterol
- ER = endoplasmatické retikulum
- ERY = erytrocyt
- ES = komplex enzym-substrát
- EtOH = ethanol
- FA = mastná kyselina
- FAD = flavinadenindinukleotid

- fce = funkce
- FMN = flavinmononukleotid
- Fru = fruktosa
- FSH = folikuly-stimulující hormon
- Gal = galaktosa
- Glc = glukosa
- Gln = glutamin
- Glu = kyselina glutamová
- Gly = glycin
- GTP = guanosintrifosfát
- Gua = guanin
- Hb = hemoglobin
- HDL = high density lipoproteins
- His = histidin
- CHOL = cholesterol
- ICT = intracelulární tekutina
- IDL = intermediate density lipoproteins
- Ile = isoleucin
- Inz = inzulin
- IP₃ = inositol-tri-fosfát
- KVS = kardiovaskulární systém
- Lac = laktosa
- LDL = low density lipoproteins
- Leu = leucin
- LH = luteinizační hormon
- Lys - lysin
- Met = methionin
- MK = mastná kyselina
- mRNA = mediátorová ribonukleová kyselina
- NA = nukleová kyselina
- NAD⁺ = nikotinamidadenindinukleotid
- NADP⁺ = nikotinamidadenindinukleotidfosfát
- Nora = noradrenalin
- NS = nervový systém

- P = produkt
- P_i = anorganický fosfát
- p_{CO_2} = parciální tlak CO_2
- p_{O_2} = parciální tlak kyslíku
- Phe = fenylalanin
- PP_i = anorganický pyrofosfát
- Pro = prolin
- PTH = pituitary hormon
- REC = receptor
- RF = retikulární formace
- Rib = ribosa
- RNA = ribonukleová kyselina
- rRNA = ribosomová ribonukleová kyselina
- S = substrát
- Sach = sacharosa
- Ser = serin
- STH = somatotropní hormon
- TAG = triacylglycerol
- Thr = threonin
- Thy = thymin
- TK = krevní tlak
- Trp = tryptofan
- tRNA = transferová ribonukleová kyselina
- TSH = thyroideu-stimulující hormon
- Tyr = tyrosin
- TS = trávicí systém
- UDP = uridindifosfát
- Ura = uracyl
- UTP = uridintrifosfát
- UV = ultrafialový
- Val = valin
- VLDL = very low density lipoproteins
- VMK = vyšší mastná kyselina

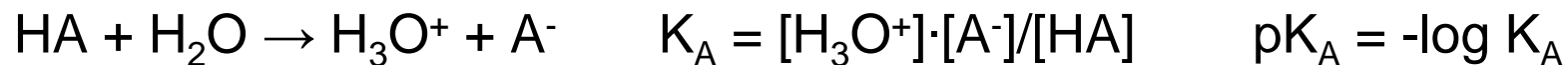
1. Úvod do chemie aneb co musíte vědět z obecné, anorganické a organické chemie

I. H_3O^+ , iontový součin vody, pH, slabé kyseliny a zásady:

- Protony H^+ v roztoku vždy hydratované – H_3O^+
- Autoprotolýza vody: $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$
- Disociační konstanta vody: $K_V = [\text{H}_3\text{O}^+] \cdot [\text{OH}^-] = 10^{-14} \text{ mol.l}^{-1}$
- pH – záporný dekadický logaritmus konc. H_3O^+

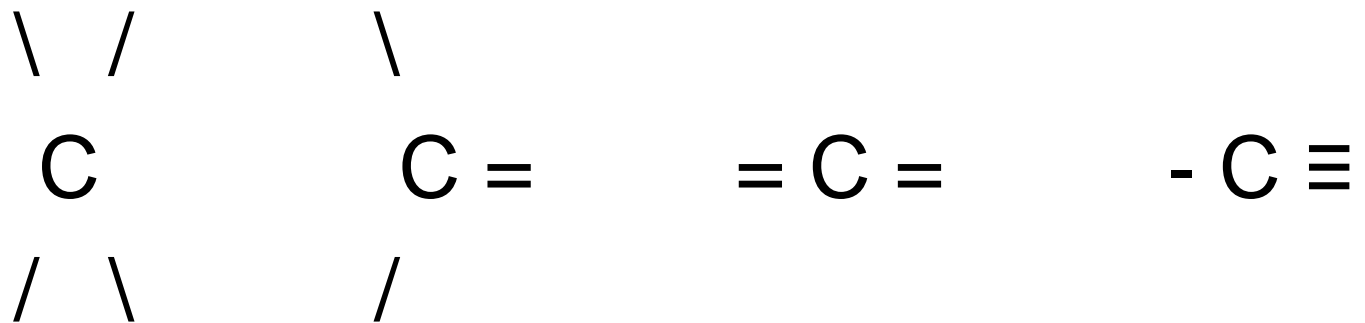
$$\text{pH} = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]$$

- Neutrální roztoky: $[\text{H}_3\text{O}^+] = [\text{OH}^-] = 10^{-7} \text{ mol.l}^{-1} \dots \text{pH} = 7$
- Kyselé roztoky: $[\text{H}_3\text{O}^+] > [\text{OH}^-]$; $[\text{H}_3\text{O}^+] > 10^{-7} \text{ mol.l}^{-1} \dots \text{pH} < 7$
- Zásadité roztoky: $[\text{H}_3\text{O}^+] < [\text{OH}^-]$; $[\text{H}_3\text{O}^+] < 10^{-7} \text{ mol.l}^{-1} \dots \text{pH} > 7$
- Slabé kyseliny – v roztoku rovnováha mezi nedisociovanými molekulami a vzniklými ionty – disociační konstanta K_A



II. Chemie uhlíku:

- Uhlík je čtyřvazný
- Může vytvářet jednoduché, dvojné i trojné vazby



III. Teplota a rychlost chemické reakce:

- S rostoucí teplotou vzrůstá rychlost chemické reakce.
- S nárůstem teploty o 10°C vzroste rychlost chemické reakce asi 2x.
- V živých systémech nelze však zásadně zvedat teplotu vzhledem k přítomnosti bílkovin a nukleových kyselin v těle. Ty při vyšší teplotě denaturují a ztrácejí své biologické funkce.

2. Metabolismus obecně

- Metabolismus = soubor chemických reakcí, jimiž organismus přeměňuje sloučeniny získané z okolí na látky sobě vlastní, popř. je využívají jako zdroj energie
 - anabolismus
 - katabolismus
- Sloučeniny metabolismu:
 - Substráty – živiny – asimiláty
 - Meziprodukty – intermediáty
 - Vlastní stavební látky
 - Odpadní produkty

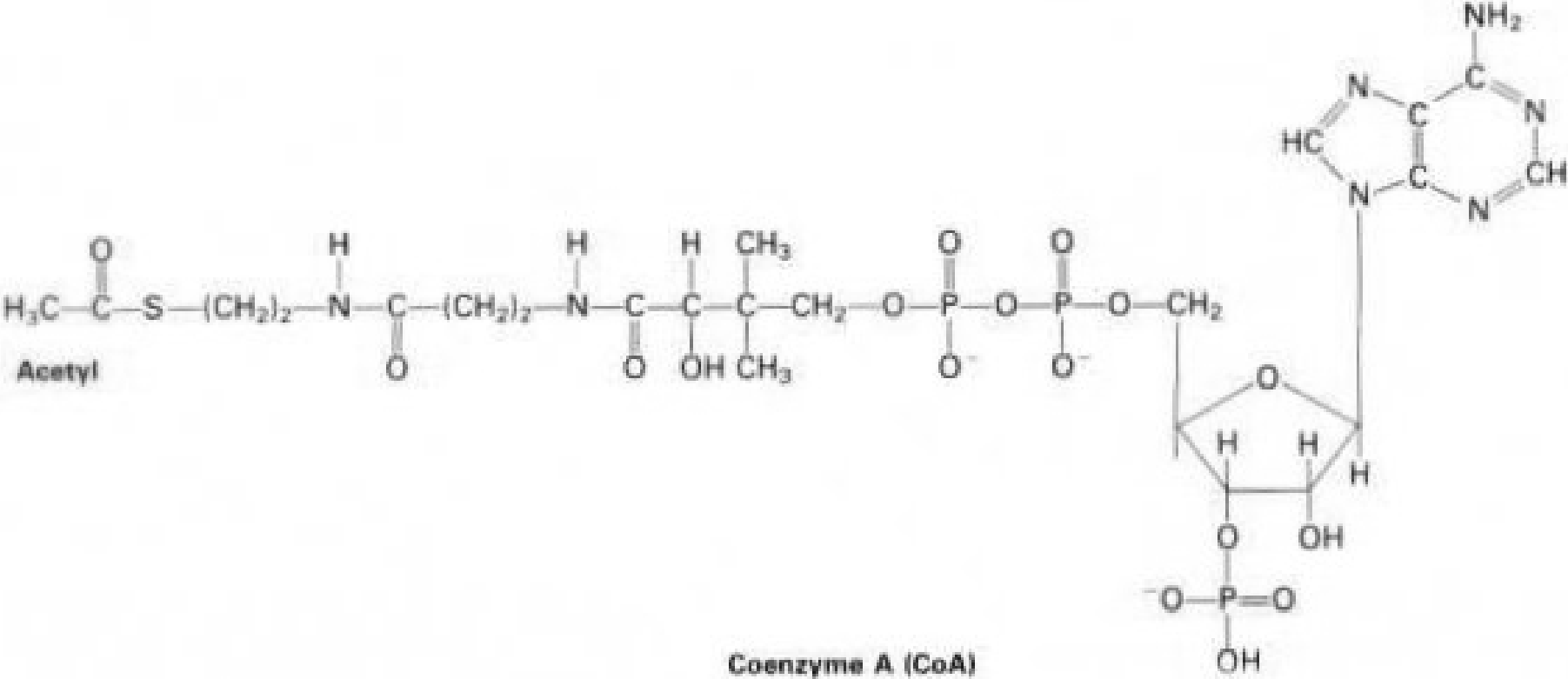
Tři fáze odbourávání živin:

- **První fáze: hydrolýza** složitých molekul na jednodušší jednotky, v TS, nezískává se žádná energie ve formě ATP
- **Druhá fáze:** několikastupňová **oxidace** základních jednotek živin na amfibolické meziprodukty (pyruvát, acetyl-CoA) – dál se odbourávají (třetí fáze) nebo anabolické pochody (z pyruvátu Glc, z acetyl-CoA AA nebo steroidy)
- **Třetí fáze:** největší energetický zisk, nevratné pochody, citrátový cyklus a dýchací řetězec, postupná **oxidace** až na CO₂ (nejčastěji formou dehydrogenace) a H₂O

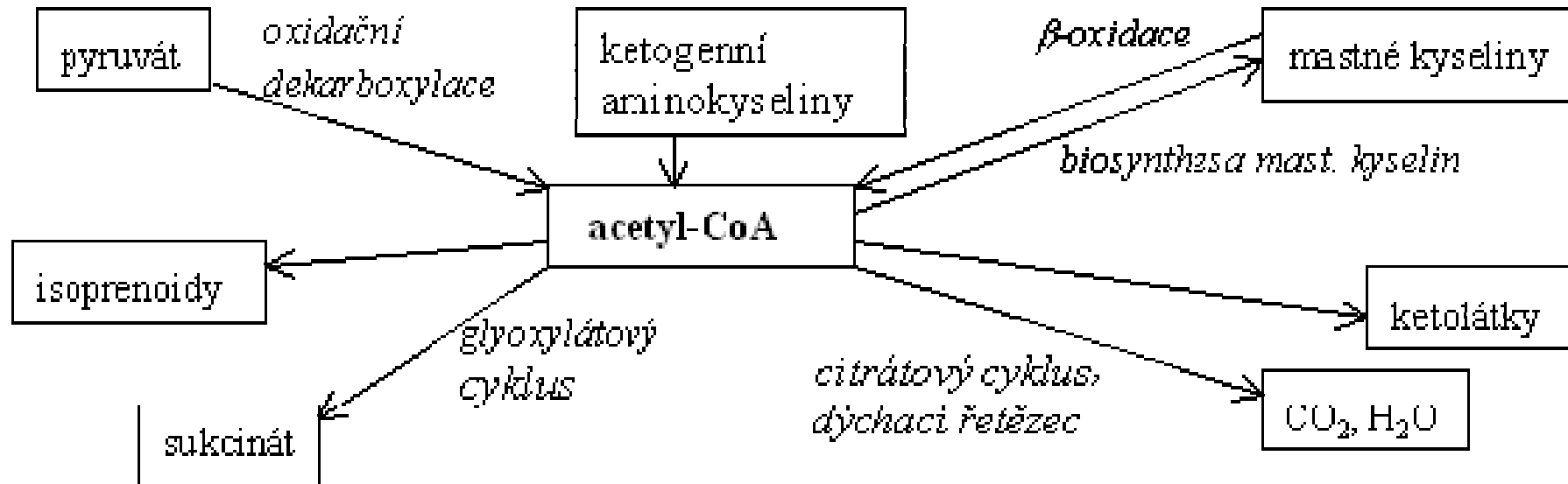
Citrátový cyklus:

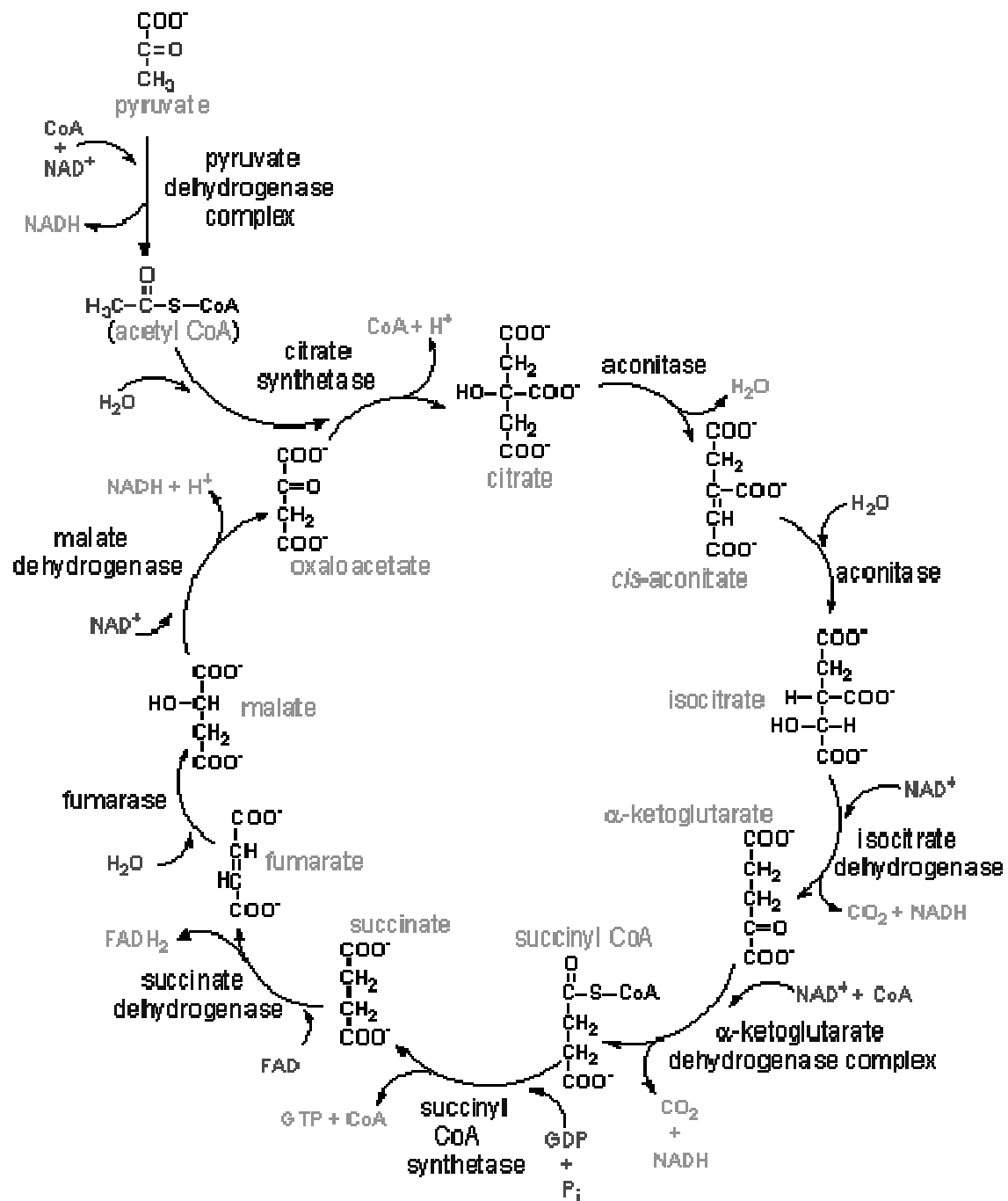
- Série enzymově katalyzovaných reakcí v matrix mitochondrií, oxidace acetylu z acetyl-CoA na 2 molekuly CO_2 , atomy vodíku se váží ve formě redukovaných koenzymů NADH a FADH_2
- Sumárně:
$$\text{acetyl-CoA} + 3\text{H}_2\text{O} + \text{GDP} + \text{P}_i \rightarrow 2\text{CO}_2 + 8\text{H} + \text{CoA} + \text{GTP}$$
- Sled reakcí zahájen sloučením acetyl-CoA s oxalacetátem \rightarrow citrát \rightarrow isocitrát \rightarrow atd. až znova oxalacetát
- Acetylová skupina acetyl-CoA kompletně oxidována na 2 molekuly CO_2 , získaných 8 H do dýchacího řetězce ($\rightarrow \text{H}_2\text{O}$) – E využita k syntéze 11 ATP + 1 GTP \rightarrow celkový výtěžek 12 ATP
- Reakce citrátového cyklu propojeny s řadou katabolických i anabolických procesů nejen prostřednictvím acetyl-CoA

Acetyl-koenzym A

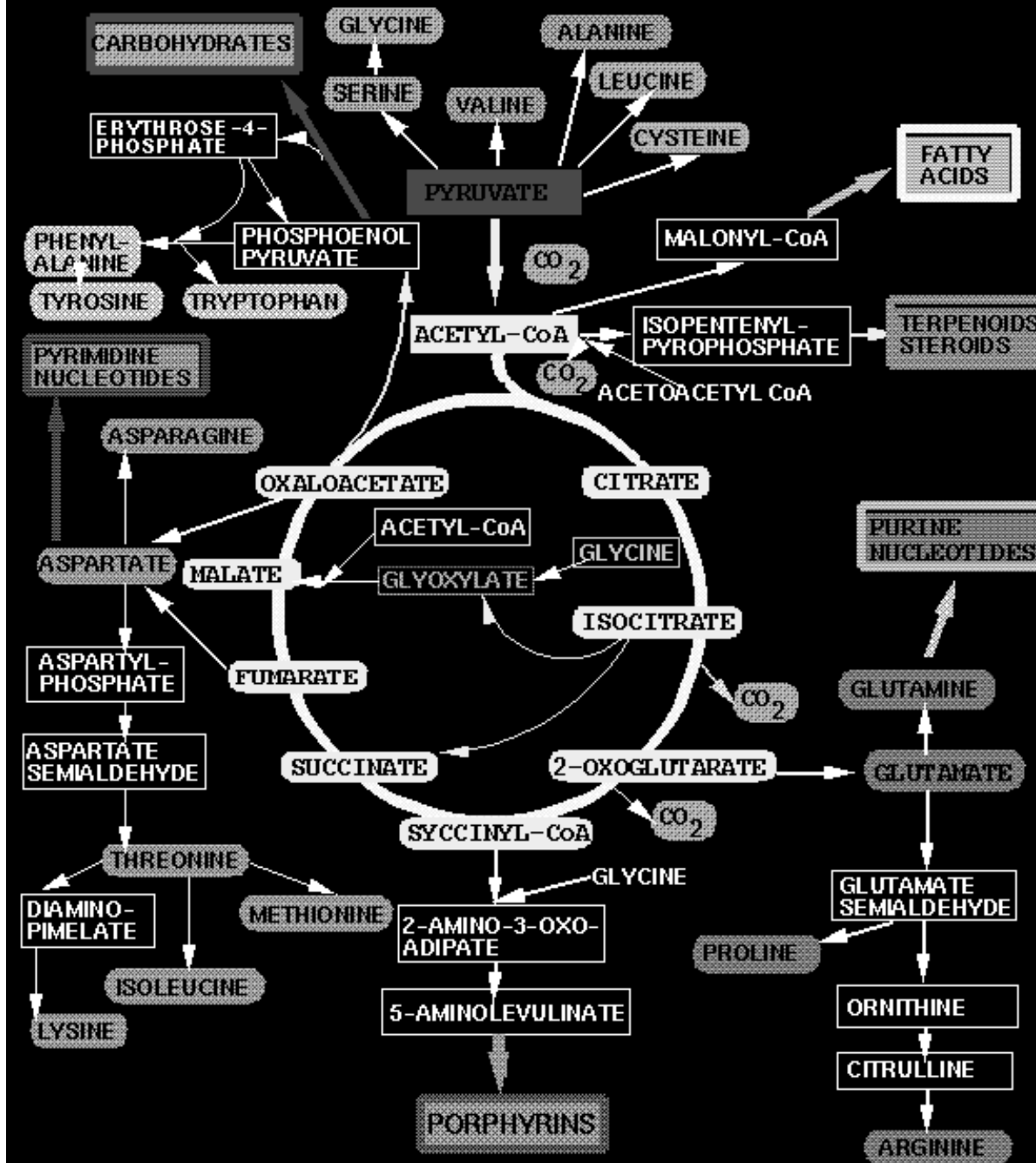


Acetyl-CoA – vztah k jiným látkám a cyklům





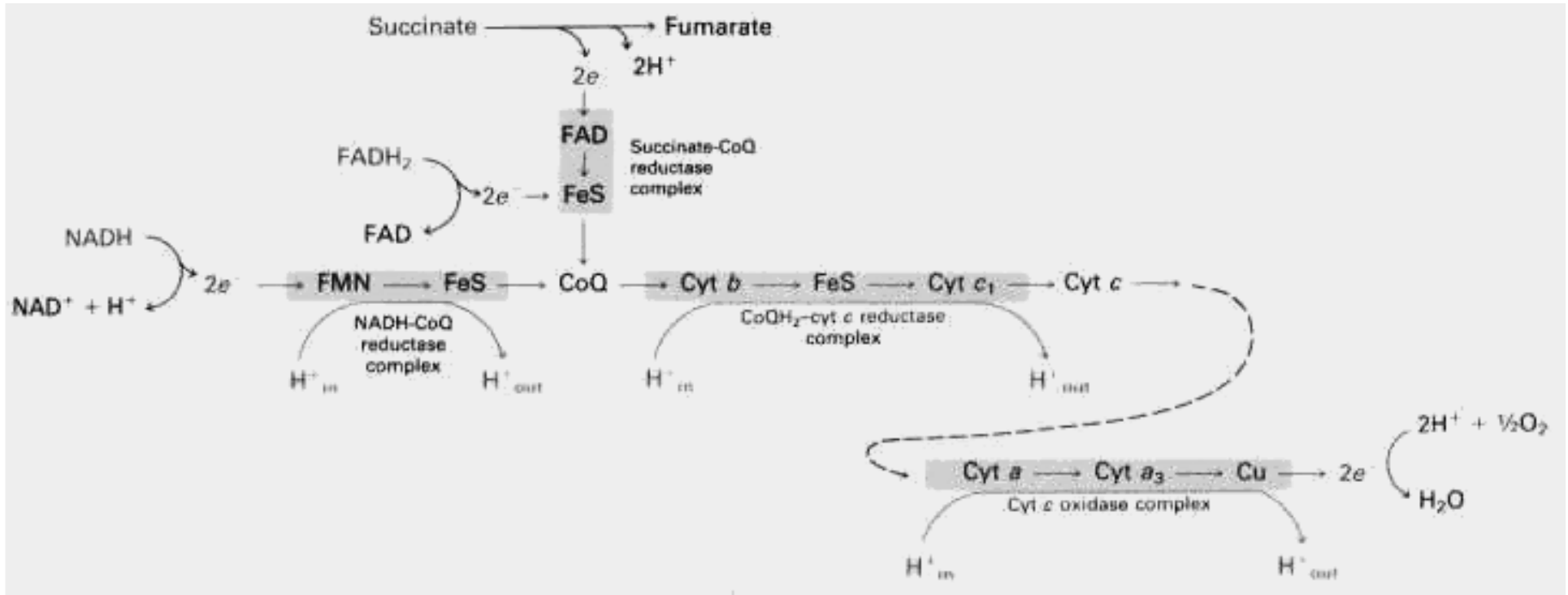
THE BIOSYNTHETIC FUNCTIONS OF THE TCA



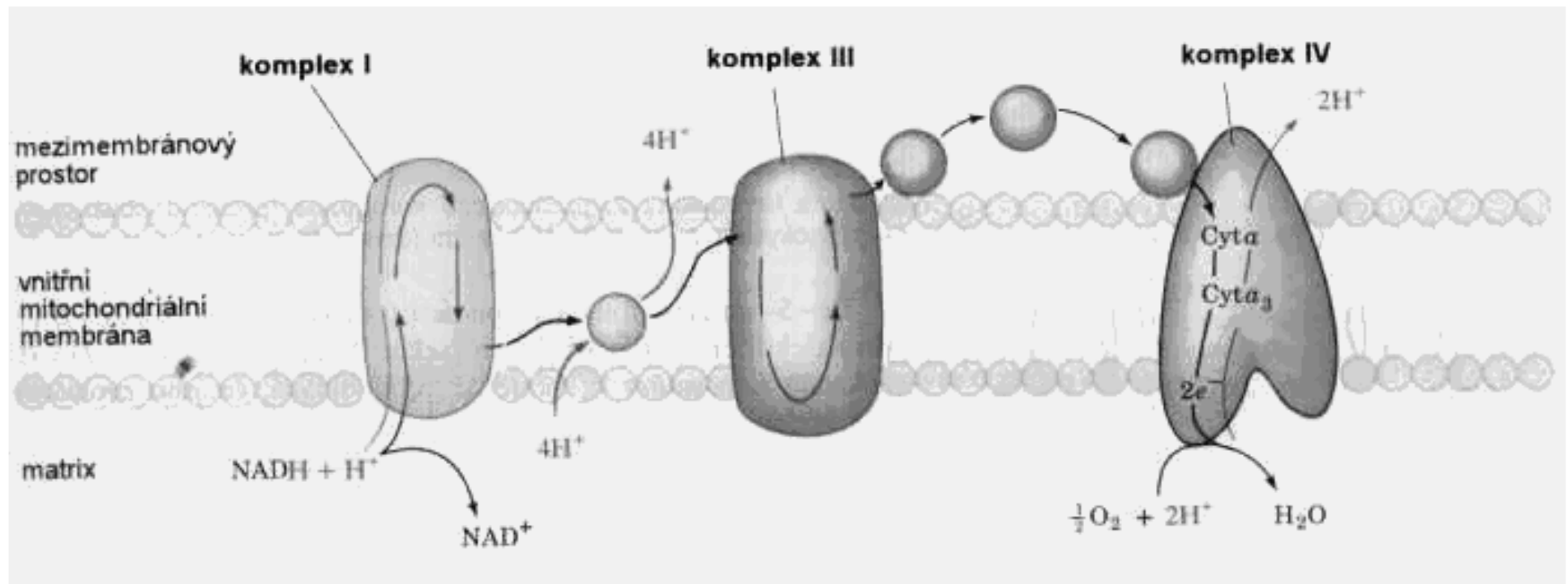
Dýchací řetězec:

- Konečná fáze přeměny vodíku z NADH a FADH₂ na vodu
- atomy vodíku odebrané substrátům při dehydrogenačních reakcích ve formě redukovaných koenzymů NADH a FADH₂ vstupují do dýchacího řetězce – systém oxidoredukčních enzymů s kofaktory na vnitřní mitochondriální membráně
- 4 membránově vázané enzymové komplexy, pohyblivé přenašeče a kofaktory
- NADH a FADH₂ oxidovány enzymy, e⁻ vodíkových atomů přenášeny dalšími enzymy a kofaktory až na terminální akceptor – kyslík - vznik vody
- Postupný přenos e⁻ z H na O₂ - účinné využití E
- V průběhu transportu e⁻ v enzymových komplexech dochází k vypuzení H⁺ z matrix mitochondrie přes vnitřní mitochondriální membránu → rozdíl v pH a el. náboji – akumulovaná E, po dosažení určitého gradientu využít pro syntézu ATP

Protonové a elektronové transportní komplexy:



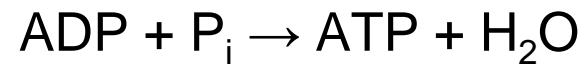
Enzymatické komplexy dýchacího řetězce:



Aerobní fosforylace:

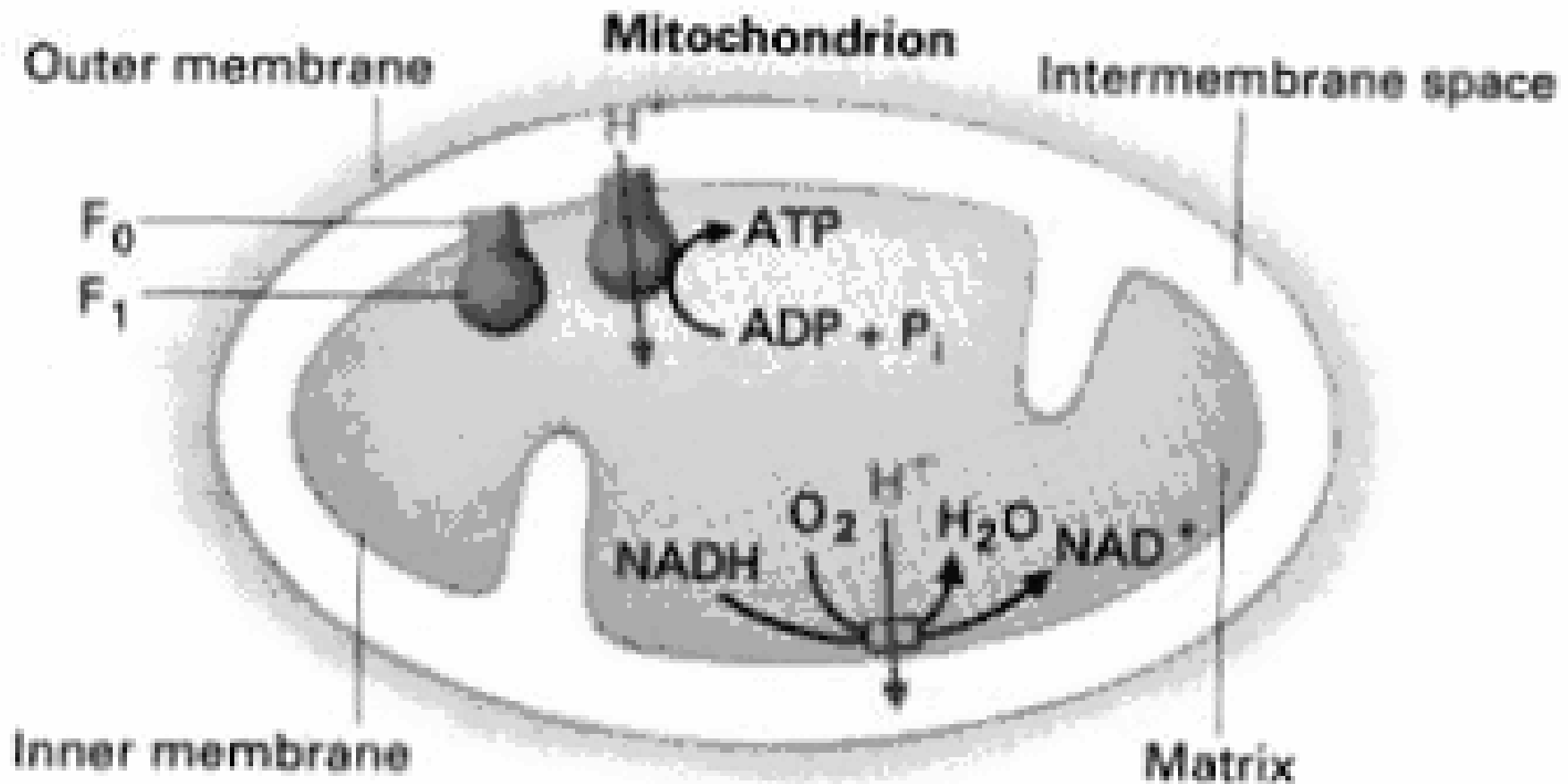
- Gradient pH a elektrického náboje na vnitřní mitochondriální membráně získaný přečerpáváním H^+ enzymatickými komplexy dýchacího řetězce z matrix mitochondrie využíván k syntéze ATP

- **ATP-syntáza** – enzymatický komplex na vnitřní mitochondriální membráně, jehož částí je protonový kanál pro návrat protonů do matrix mitochondrie, využívá E zpětného toku H^+ do matrix k syntéze ATP z ADP a P_i

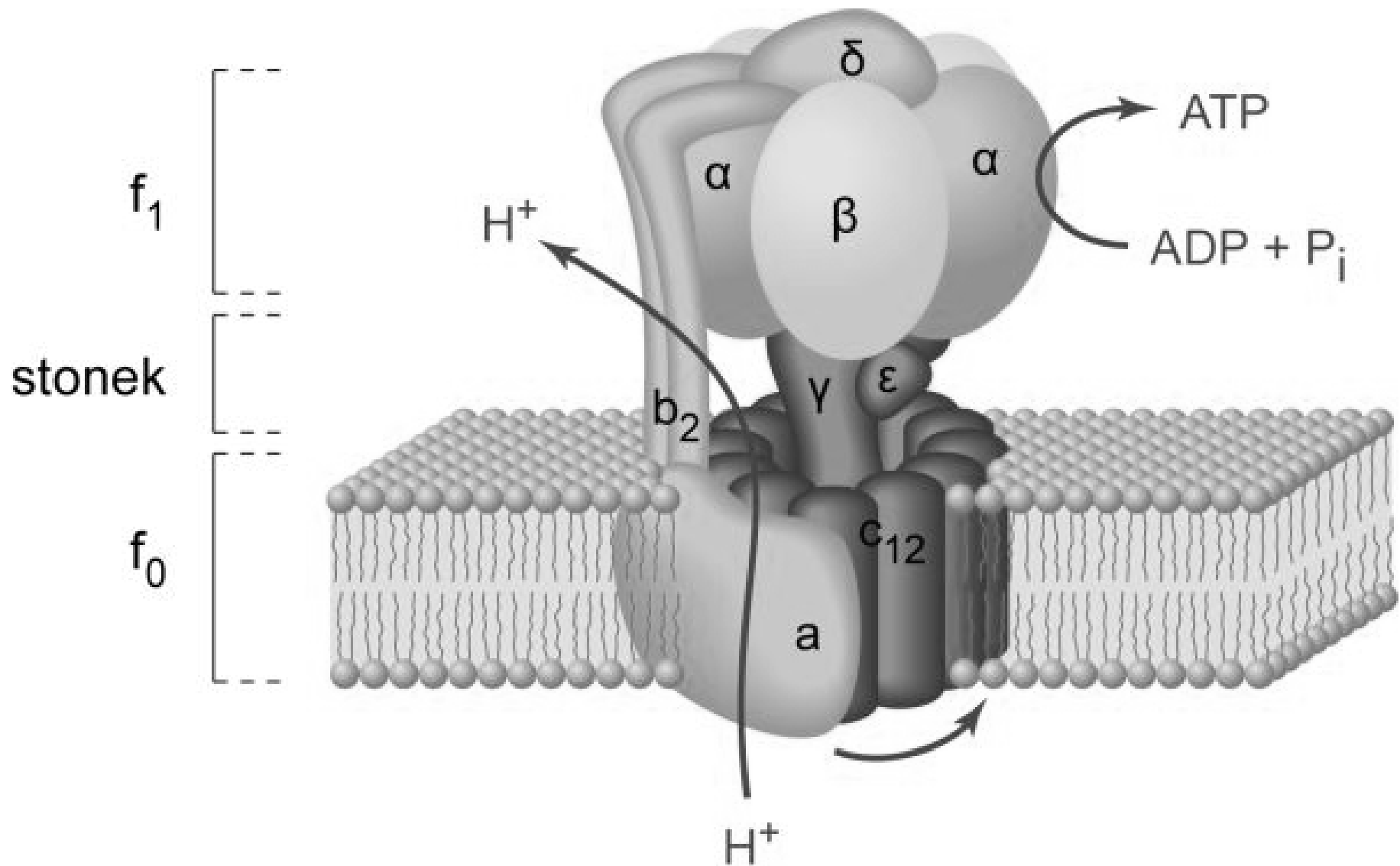


- Oxidace NADH prostřednictvím dýchacího řetězce poskytuje E pro syntézu 3 ATP, oxidace $FADH_2$ pouze 2 ATP
- Aerobní fosforylace je hlavní zdroj ATP

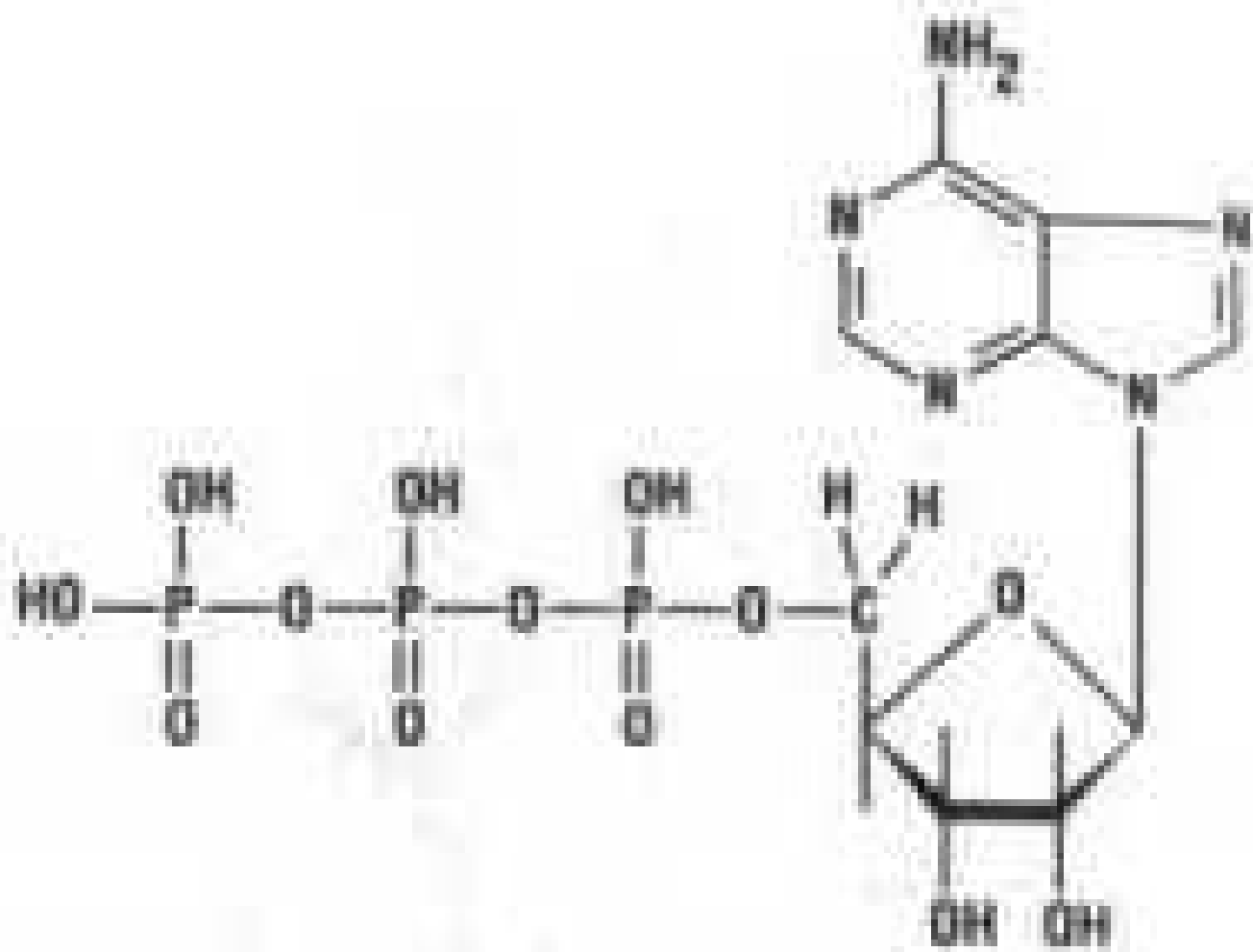
Schéma transportu protonů přes vnitřní mitochondriální membránu:



Struktura ATP-syntázy:



Struktura ATP:

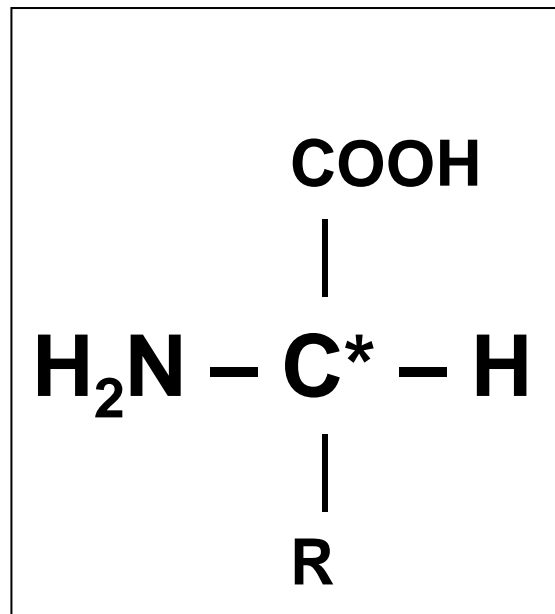


3. Aminokyseliny, bílkoviny, enzymy a jejich metabolismus

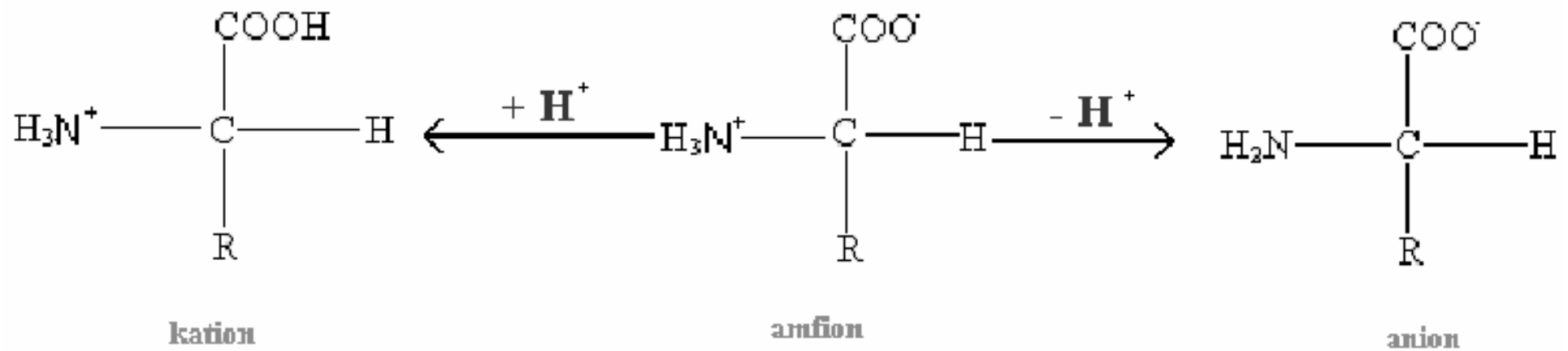
I. Aminokyseliny:

- AA v bílkovinách – aminoskupina – NH_2 v poloze α (2. uhlík)
- 20 základních AA – liší se postranním řetězcem (-R) navázaným na α -uhlík, dle charakteru -R: AA polární a nepolární, AA kyselé zásadité a neutrální, popř. AA alifatické monokarboxylové a dikarboxylové, aromatické a heterocyklické
- Vlastnosti AA: polární, krystalické, rozpustné ve vodě, amfoterní charakter
- Základní stavební jednotky bílkovin, prekurzory významných látek (Tyr prekurzor Adr), součásti metabolických drah

Obecná struktura aminokyseliny:



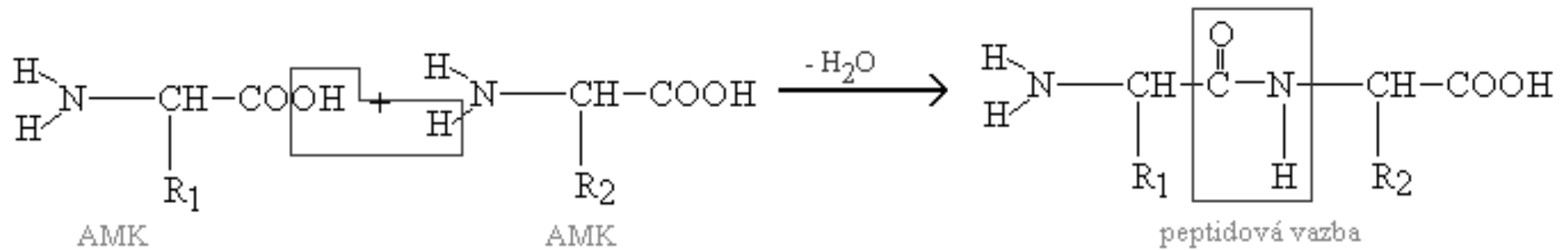
Amfoterní charakter aminokyselin:



II. Bílkoviny:

- Reakce AA mezi sebou – vznik peptidické vazby –CO-NH- reakcí α -karboxylové skupiny jedné AA s α -aminoskupinou druhé AA za odštěpení vody
- 2 nebo více AA tvoří peptidový řetězec – na jednom konci má nezreagovanou α -karboxylovou skupinu (C-konec peptidu) a na druhém nezreagovanou α -aminoskupinu (N-konec peptidu)
- Dle délky peptidového řetězce: peptidy (2 až cca 100 AA) a proteiny – bílkoviny (nad cca 100 AA)

Vznik peptidické vazby kondenzací aminokyselin:



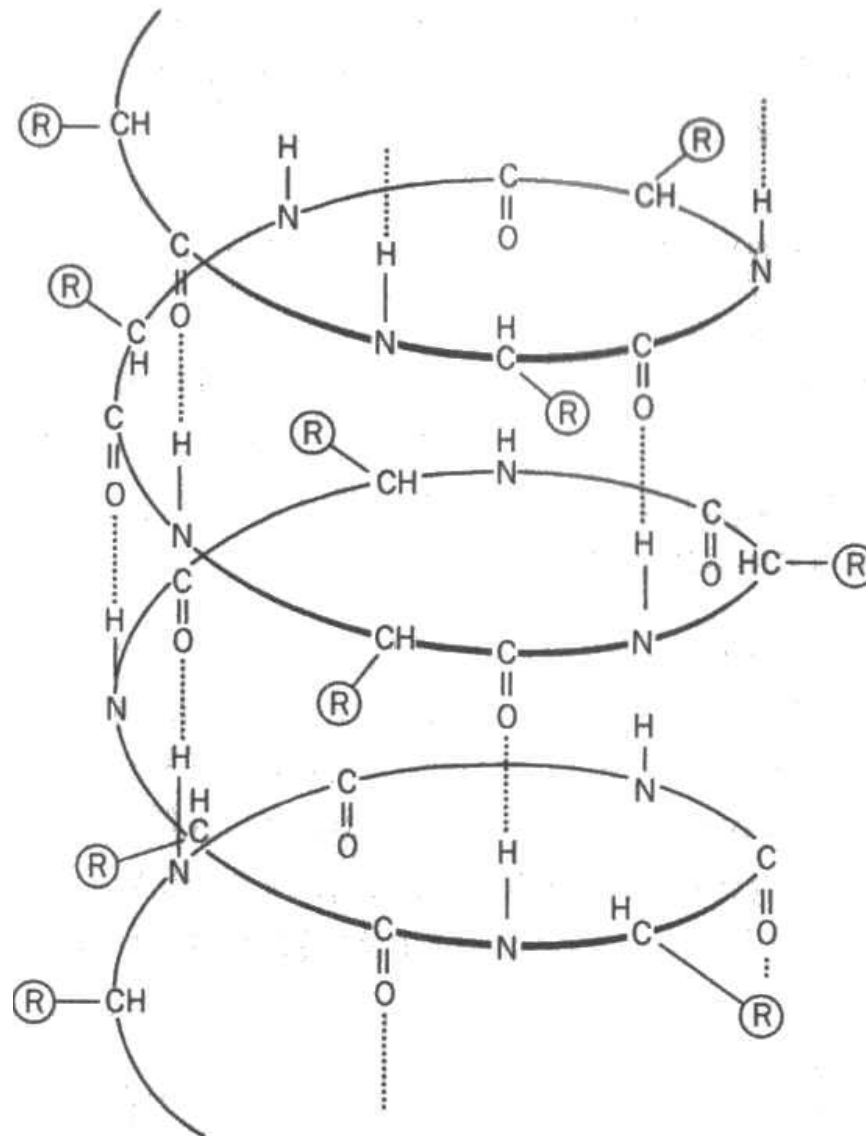
Některé biologicky významné peptidy:

- **Glutathion – GSH** – tripeptid, redukční prostředek a antioxidant, detoxikace xenobiotik v játrech a transportní procesy
- **Oxytocin a vasopresin** – nonapeptidy produkované hypothalamem a skladované hypofýzou, hormony (kontrakce dělohy / diuréza)
- **Liberiny a statiny** – neurosekreční hormony z hypothalamu – regulace sekrece hormonů adenohipofýzy
- **Endorfiny a enkefaliny** – z CNS, endorfiny účinky jako morfin, enkefaliny se podílejí na vnímání bolesti
- **Kalcitonin a parathormon** – metabolismus Ca^{2+}
- **Inzulín a glukagon** – z pankreatu, kontrola hladiny Glc v krvi
- **Penicilin** – antibiotikum, derivát dipeptidu z Cys a Val
- **Amanitiny** – vysoce toxické peptidy z muchomůrky zelené
- **Aspartam** – syntetický derivát dipeptidu z Asp a Phe, necukerné sladidlo

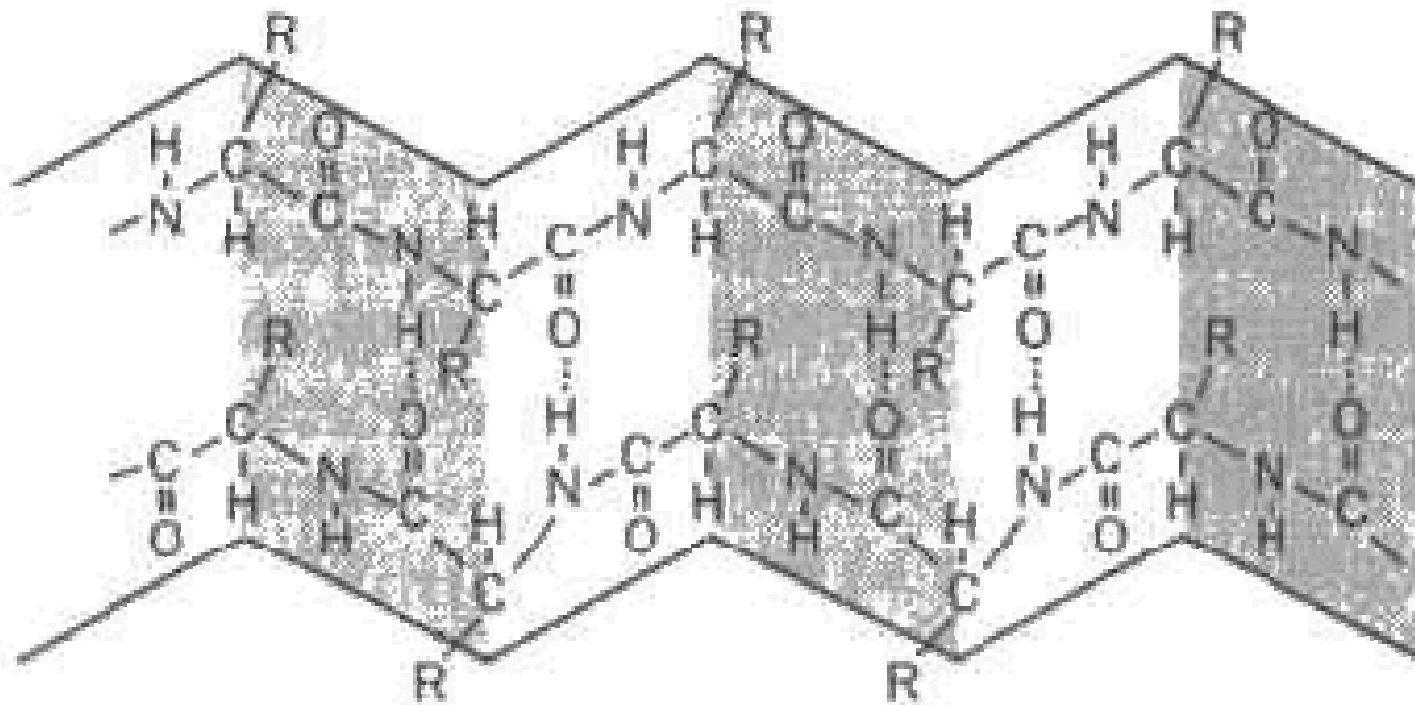
Proteiny:

- Biopolymery, většinou od 100 AA až několik tisíc AA, více organizované, mají charakteristické prostorové uspořádání – **nativní konformace** – dána nekovalentními interakcemi
- Vznik proteosyntézou – geneticky řízená, fce strukturní, metabolické a informační; 4 úrovně struktury bílkovin:
 - **Primární** – pořadí AA v polypeptidovém řetězci
 - **Sekundární** – prostorové uspořádání hlavního polypeptidového řetězce, hlavně vodíkové vazby mezi skupinami >CO a HN< peptidové vazby, 2 hlavní typy: **α -helix** – pravotočivá šroubovice, postranní řetězce vyčnívají vně šroubovice, **β -struktura** – řetězec částečně natažený do hřebenovité struktury (jednořetězcový β -hřeben), několik řetězců s β -strukturou tvoří strukturu *β -skládaného listu*, postranní řetězce nad a pod rovinou skládaného listu
 - **Terciární** – prostorové uspořádání všech atomů bílkoviny, charakteristická nativní konformace a zevní tvar, nekovalentní interakce postranních řetězců s různou sekundární strukturou a disulfidické můstky
 - **Kvartérní** – některé bílkoviny složené z více polypeptidových řetězců (např. hemoglobin)

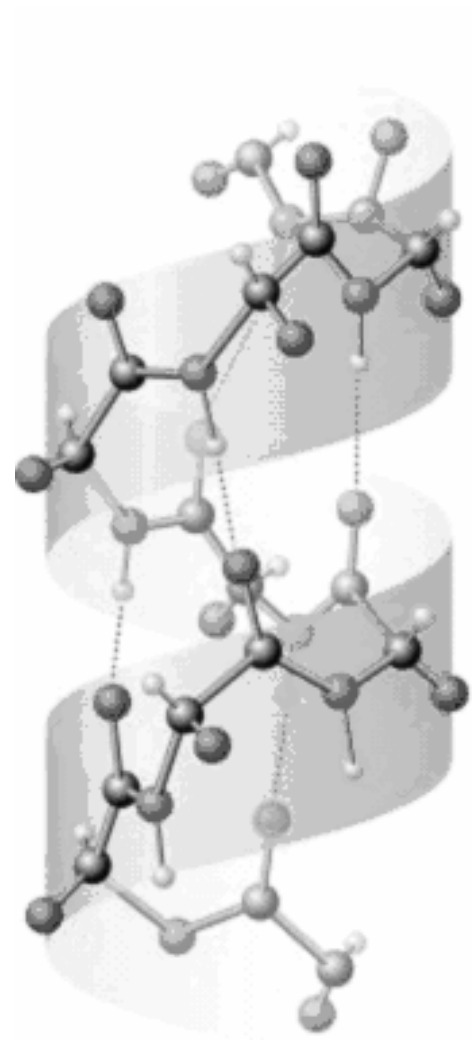
Sekundární struktura bílkovin – α -helix



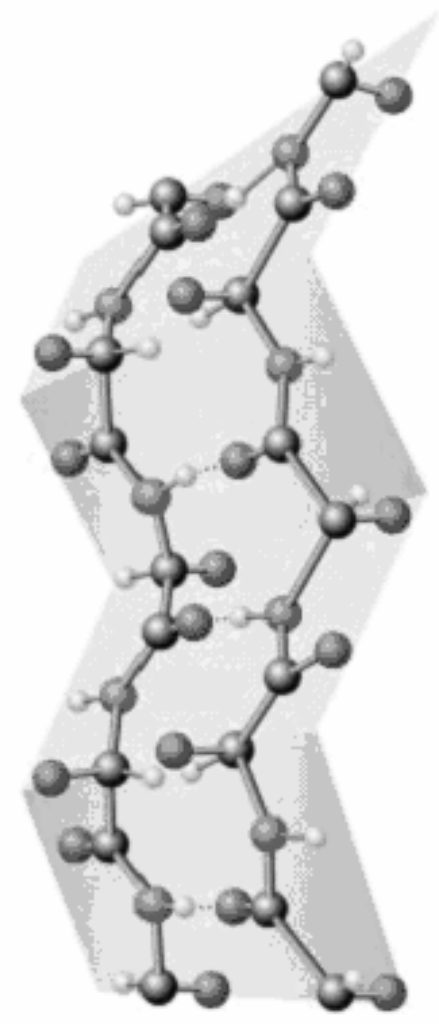
Sekundární struktura bílkovin – β -skládání list



Sekundární struktura bílkovin

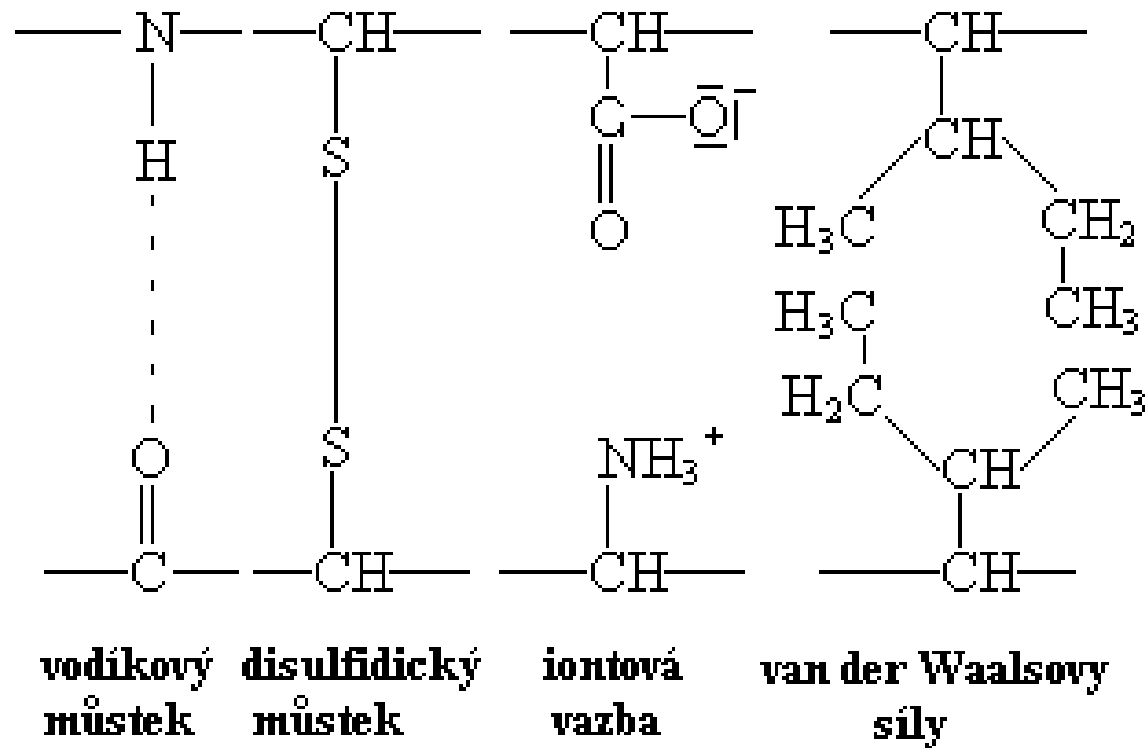


α -helix



β -list

Vazebné a nevazebné interakce podílející se na udržování terciární struktury bílkovin:



- Vlastnosti proteinů: ve vodě rozpustné – koloidní roztoky, v roztoku amfolyty
- Podle převládajícího zevního tvaru:
 - **Globulární bílkoviny** – oblý až kulovitý tvar, většina rozpustná ve vodě; např. *albumin, hemoglobin, trypsin*
 - **Fibrilární bílkoviny** – vláknité, většinou nerozpustné ve vodě, základ vnitřní struktury bb. – cytoskelet, součást pojivových tkání a kontraktilních vláken, fce stavební, podpurná a krycí; např. *α-keratin* – rohovité vrstvy kůže, vlasů, nehtů; *kolagen* – nejdůležitější složka mezibuněčné hmoty ve všech typech pojiva; *myosin* – hlavní kontraktilní bílkovina svalů, *elastin* – pojivo (kůže)
- Membránové bílkoviny – stabilizace struktury biomembrán, funkce: transport, katalytická fce; 2 typy podle způsobu vazby k membráně:
 - Integrální proteiny: hluboko zanořeny do lipidové dvojvrstvy nebo procházejí skrz
 - Periferní proteiny: poutány poměrně volně k membráně, na jejím povrchu a mohou být snadno odstraněny

III. Enzymy:

- Biokatalyzátory, snižují E_A chemické reakce – urychlují ustanovení rovnováhy, umožňují děje, které by za normální teploty vůbec neproběhly, většina reakcí v organismu – účast enzymů



- Vazba substrátu na enzym v **aktivním centru**, v aktivním centru zvýšení koncentrace substrátů a jejich optimální orientace – zvýšení reakční rychlosti
- Funkce některých enzymů závislá na **kofaktoru** – často deriváty vitamínů, buď pevně vázané – *prostetické skupiny* (ionty kovů Mn^{2+} , Mg^{2+} , FMN, FAD) nebo volněji vázané – *koenzymy* (NADH)
- **Vysoce specifické** – katalyzují pouze určitý typ chemické přeměny a působí specificky jen na jeden substrát
- **Regulovatelné** – řízenou proteosyntézou ovlivněno množství enzymu a dále jsou enzymy aktivovány a inaktivovány (aktivátory a inhibitory, částečná proteolýza, kovalentní modifikace – nejčastěji fosforylace a defosforylace)

- 6 hlavních tříd enzymů podle typu katalyzované reakce:
 - **Oxidoreduktasy** - oxidačně-redukční reakce, přenášejí vodík, elektrony, kyslík (např. alkoholdehydrogenasa)
 - **Transferasy** – přenášejí skupiny atomů (např. hexokinasa)
 - **Hydrolasy** – hydrolytické reakce, podtřídy podle typu hydrolyzované reakce, nejdéle známé
 - **Lyasy** – nehydrolytické odštěpení malé skupiny ze substrátu nebo adice malé skupiny na dvojnou vazbu (např. oxalátdekarboxylasa)
 - **Isomerasy** – intramolekulární přesuny vazeb nebo skupin v substrátech (např. fumarát cis-trans-isomerasa)
 - **Ligasy – synthetasy** – vznik vazby mezi dvěma substráty za současné hydrolýzy ATP – poskytuje energii pro vznik nové vazby

Klinická diagnostika enzymů:

Enzym	Název	Zvýšené hodnoty při poškozeních
ALT	alaninaminotransferáza	Hepatopatie, (srdeční onemocnění)
AST	aspartátaminotransferáza	Infarkt myokardu, (hepatopatie)
LD	laktátdehydrogenáza	Infarkt myokardu - LD _{1,2} , hepatopatie - LD _{4,5}
CK	kreatinkináza	Infarkt myokardu-CK-MB, nemoci kosterního svalstva-CK-MM
ALP	alkalická fosfatáza	Nemoci žlučových cest a jater, nemoci kostí
ACP	kyselá fosfatáza	Tumory prostaty
GMT	γ-glutamyltransferáza	Hepatopatie, cholestáza
AMS	amyláza	Akutní pankreatitida, parotitida

IV. Metabolismus bílkovin a aminokyselin:

- V první fázi hydrolýza bílkovin na aminokyseliny, v TS
- Ve druhé fázi několikastupňová oxidace AA na amfibolické meziprodukty (pyruvát z některých AA, acetyl-CoA z jiných AA)
- Ve třetí fázi oxidace acetyl-CoA v citrátovém cyklu a reoxidace NADH a FADH₂ v dýchacím řetězci
- AA získané trávením slouží k: syntéze nových bílkovin, syntéze nebílkovinných dusíkatých látek, zdroj E
- **Esenciální AA:** 8 AA z 20 si tělo nedokáže syntetizovat (Leu, Ile, Val, Phe, Trp, Met, Lys, Thr), ostatní **AA neesenciální**
- Biologická hodnota bílkoviny – kvalita bílkovin v potravě závisující na obsahu esenciálních AA
- Doporučený denní příjem bílkovin: 0,8-0,9 g proteinů/kg tělesné hmotnosti a den
- Nadbytečné bílkoviny nejsou skladovány, jsou degradovány.

Trávení proteinů:

- **Proteinasy** – hydrolýza peptidů uvnitř bílkovinného řetězce, vznik kratších peptidů; pepsin ze žaludku, trypsin ze slinivky břišní
- **Peptidasy** – atakují terminální peptidové vazby → volné AA
 - **Aminopeptidasy** – na N-konci peptidů
 - **Karboxypeptidasy** – štěpí peptidovou vazbu na C-konci peptidu
- Všechny proteolytické enzymy syntetizovány v inaktivní formě – proenzymy, aktivace po sekreci do lumen TS – aktivace odštěpením menších peptidových fragmentů
- AA resorpce bb. střevní sliznice → portální oběh → játra (pool AA) – syntéza vlastních bílkovin a proteinů krevní plasmy, zbývající podíl AA do ostatních tkání

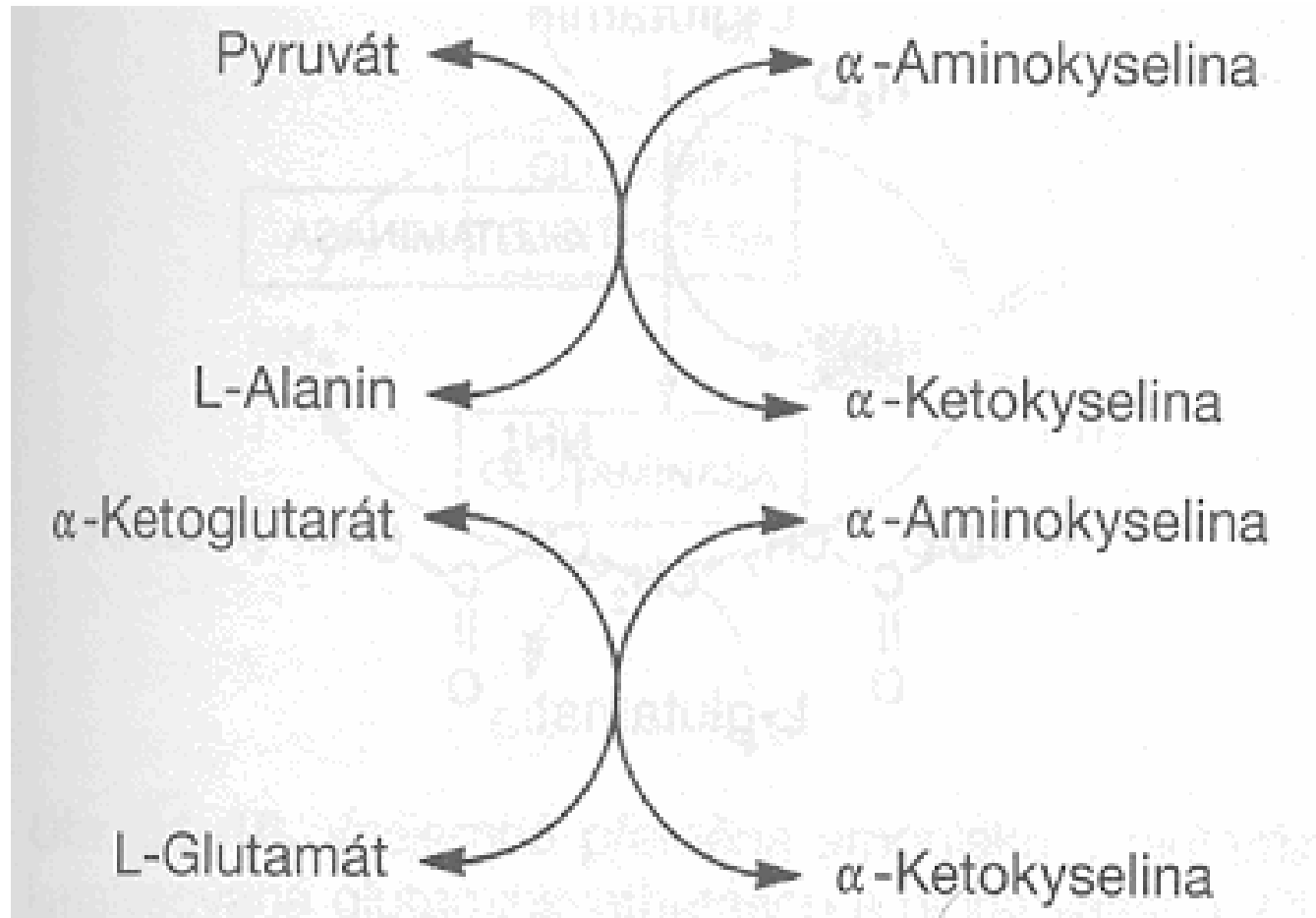
Odbourávání proteinů ve tkáních:

- Kontinuálně odbourávání a syntéza, poločas rozpadu různých proteinů různý

Katabolismus AA:

- Odbourání většiny AA zahájeno odstraněním α -aminoskupiny nejčastěji **transaminací** nebo **deaminací**, uhlíkatý skelet dále metabolizován, jednotlivé AA zcela individuální metabolismus, amfibolické meziprodukty mohou vstupovat do citrátového cyklu
- **Transaminace** – katal. aminotransferasami: $-\text{NH}_2$ skupina AA přenášena na 2-oxokyselinu (hl. 2-oxoglutarát) \rightarrow z aminokyseliny 2-oxokyselina (další reakce), z 2-oxoglutarátu kyselina glutamová – nejčastěji odbourávána aerobní deaminací
- **Deaminace** – v játrech; nejčastěji deaminace kys. glutamové:
$$\text{Glu} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{2-oxoglutarát} + \text{HADH} + \text{H}^+$$
- amoniak toxický – v játrech se mění na močovinu; bb. bez enzymatického vybavení na detoxikaci amoniaku jej váží na Glu za vzniku Gln – do jater, nebo transaminací z pyruvátu vytvářejí Ala – do jater

Transaminace aminokyselín:



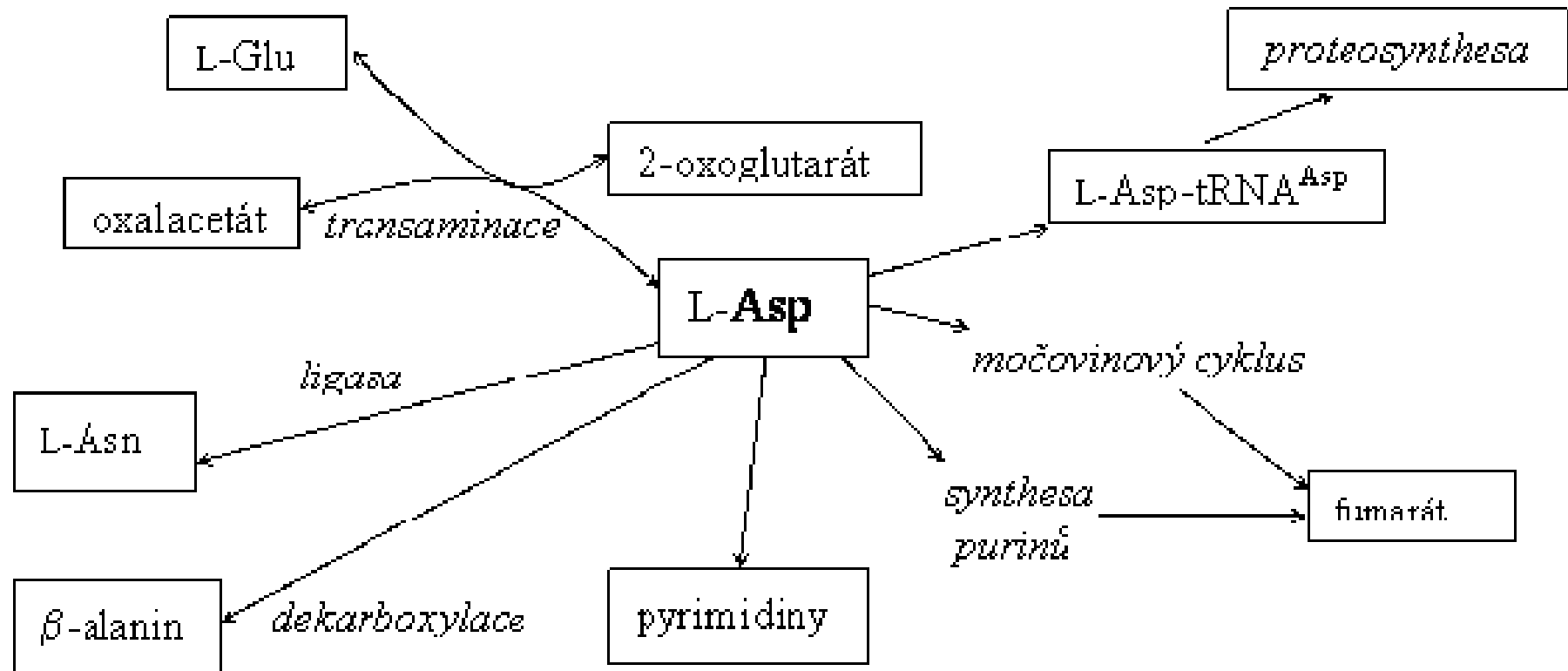
- **Syntéza močoviny – ureosyntetický cyklus:**



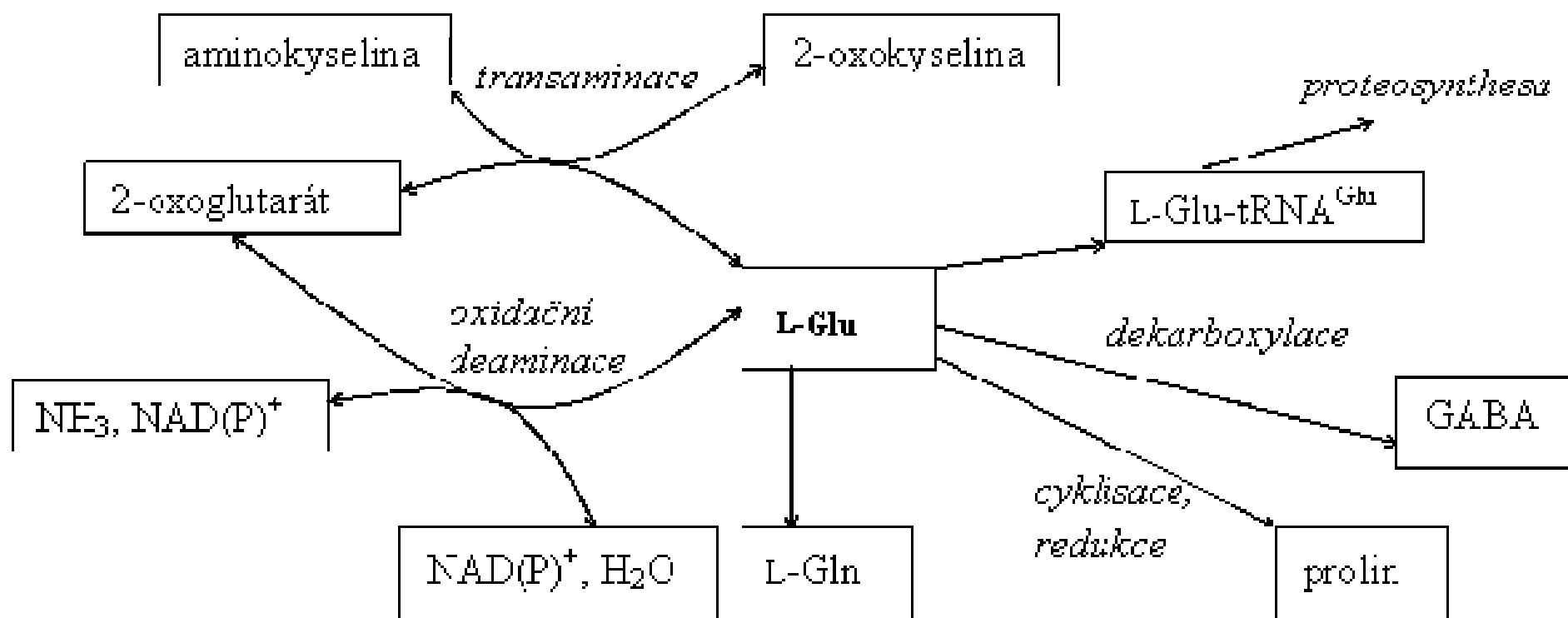
reakce silně endergonická – k syntéze 1 molekuly močoviny potřeba 3 ATP;

- koncentrace močoviny v séru závislá na příjmu proteinů
- značné zvýšení hladiny – poruchy ledvin; retence močoviny a jiných dusíkatých látek – *urémie*;
- snížení koncentrace močoviny – nedostatek proteinů v potravě, gravidita, těžké jaterní poruchy
- Neexistuje žádná zásobní forma bílkovin, při hladovění využívány jako zdroj E – glukoneogeneze a po odstranění $-\text{NH}_2$ skupiny odbourávány v citrátovém cyklu
- **Dusíková bilance** – rozdíl mezi hmotností dusíku přijatého potravou ve formě proteinů nebo AA a hmotností dusíku vyloučeného z těla, vyrovnaná x pozitivní x negativní

Metabolické přeměny kyseliny asparagové:



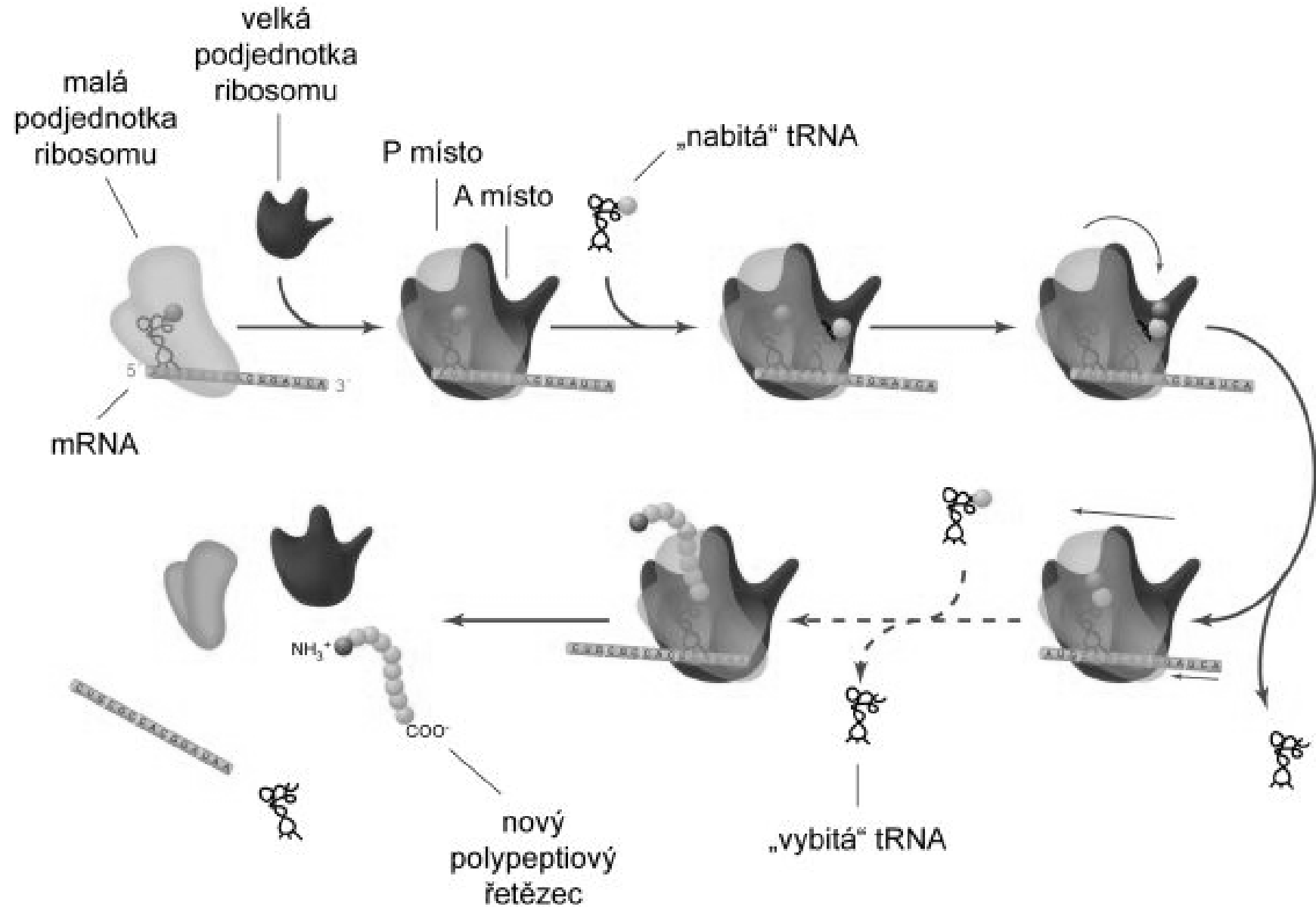
Metabolické přeměny kyseliny glutamové:



Syntéza proteinů - proteosyntéza:

- Konečný děj exprese genetické informace, genetický kód zapsán v sekvenci bazí DNA, každá AA kódována trojicí bazí, informace z DNA přepisována transkripcí do mRNA a ribozomy překládají informaci z mRNA do sekvence AA – translace
- Volné AA nejdříve aktivovány reakcí s ATP a přeneseny na specifickou tRNA mající trojici bazí – antikodón – komplementární ke kodónu na mRNA
- tRNA s AA nasedají na mRNA dle párování kodónu a antikodónu – zajištěno správné pořadí AA
- Navázání AA na tRNA v cytoplasmě, zbytek reakcí na ribozomu (z bílkovin a rRNA) – 2 podjednotky (malá a velká)
- Ribozomy volné nebo vázané na membráně drsného ER
- Během syntézy „sbalování“ formujícího se proteinu – předobraz sekundární a terciární struktury, posttranslační modifikace proteinů v ER – zkracování bílkovin, glykosylace, fosforylace, acetylace

Schéma proteosyntézy:

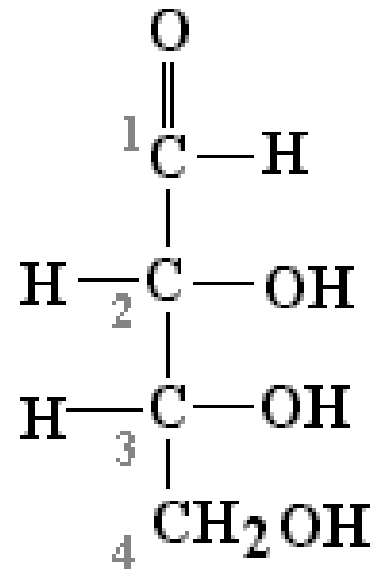


4. Sacharidy a jejich metabolismus

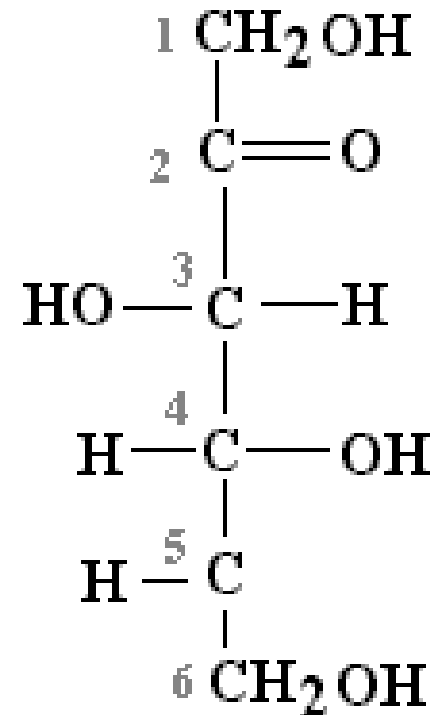
I. Monosacharidy:

- Podle typu karbonylové funkční skupiny: **aldózy** a **ketózy**
- Názvy monosacharidů podle počtu uhlíků v molekule, přípona –osa, běžné názvy triviální
- Nejjednodušší monosacharidy **glyceraldehyd** a **dihydroxyaceton**
- **Cyklické formy** – v roztocích spontánně cyklizují (intramolekulární adice –OH na karbonyl) → **cyklické poloacetal** – heterocyklus (pyranosa x furanosa)

Příklad aldózy a ketózy:

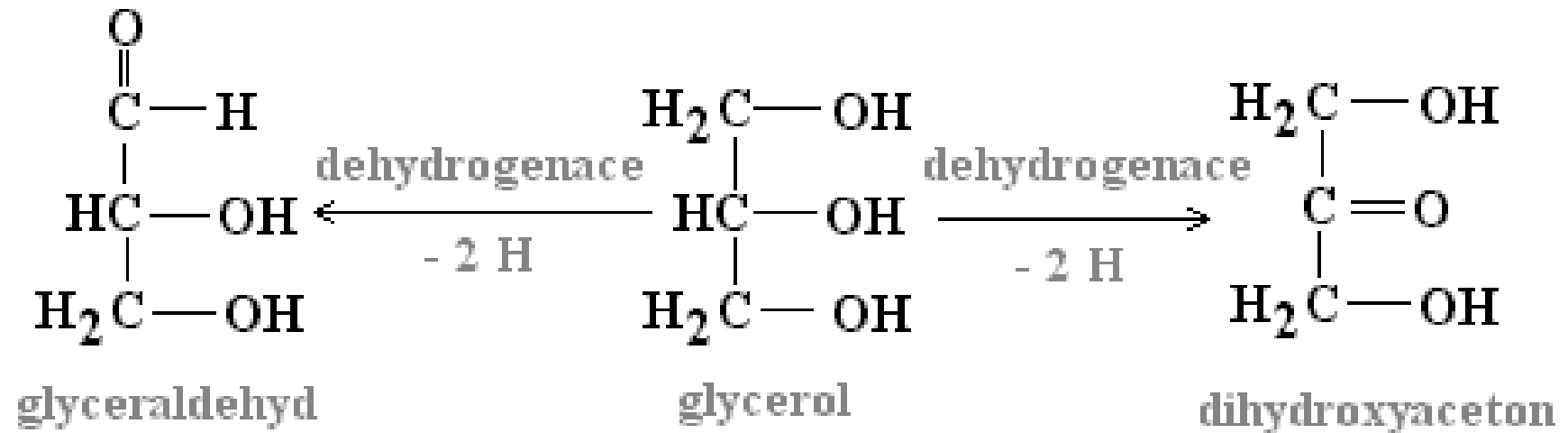


aldotetroza

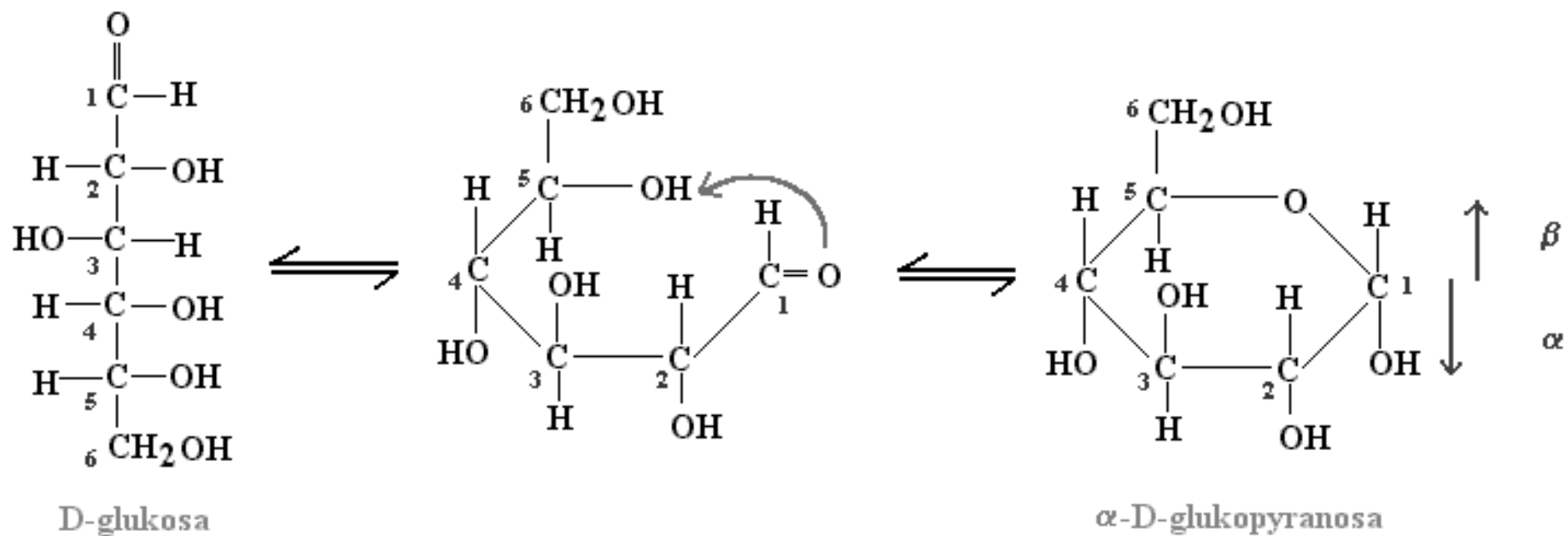


ketohexosa

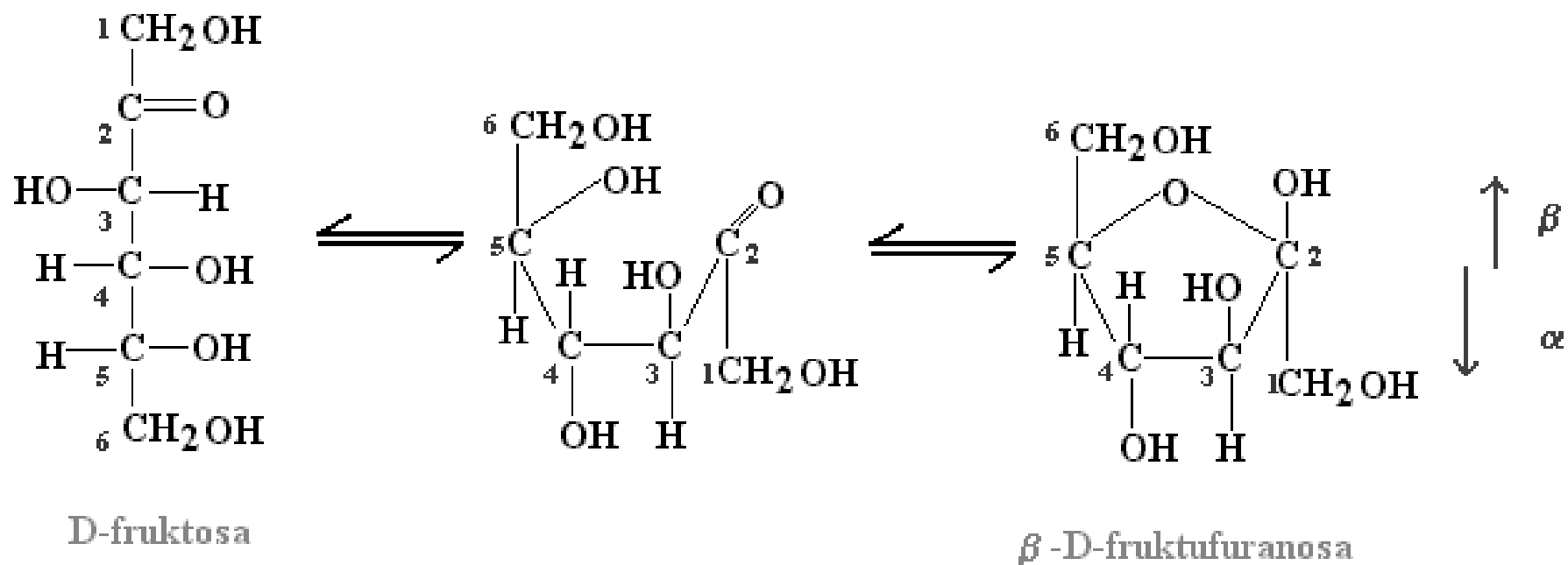
Nejjednodušší monosacharidy:



Cyklizace aldózy:



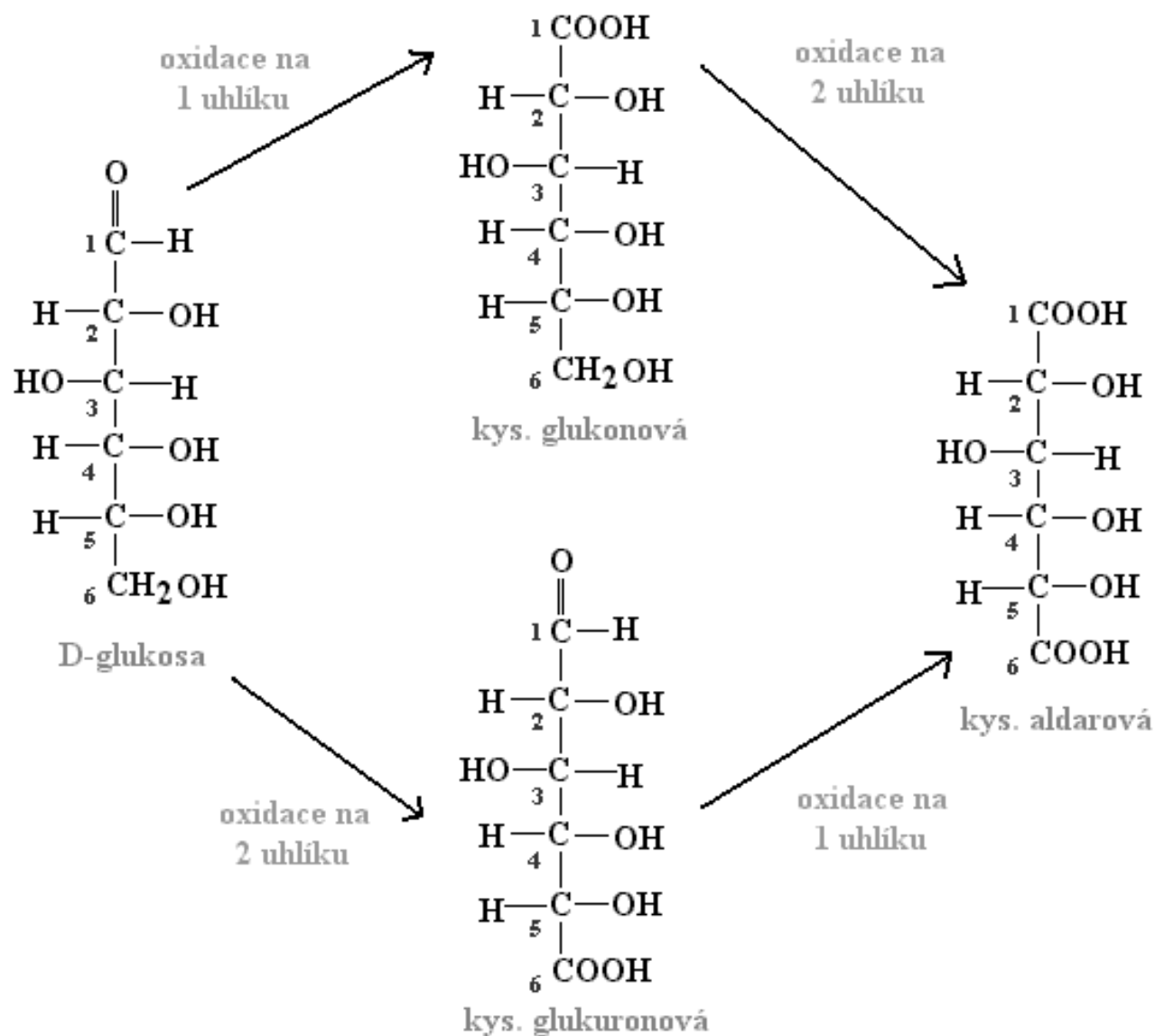
Cyklizace ketózy:



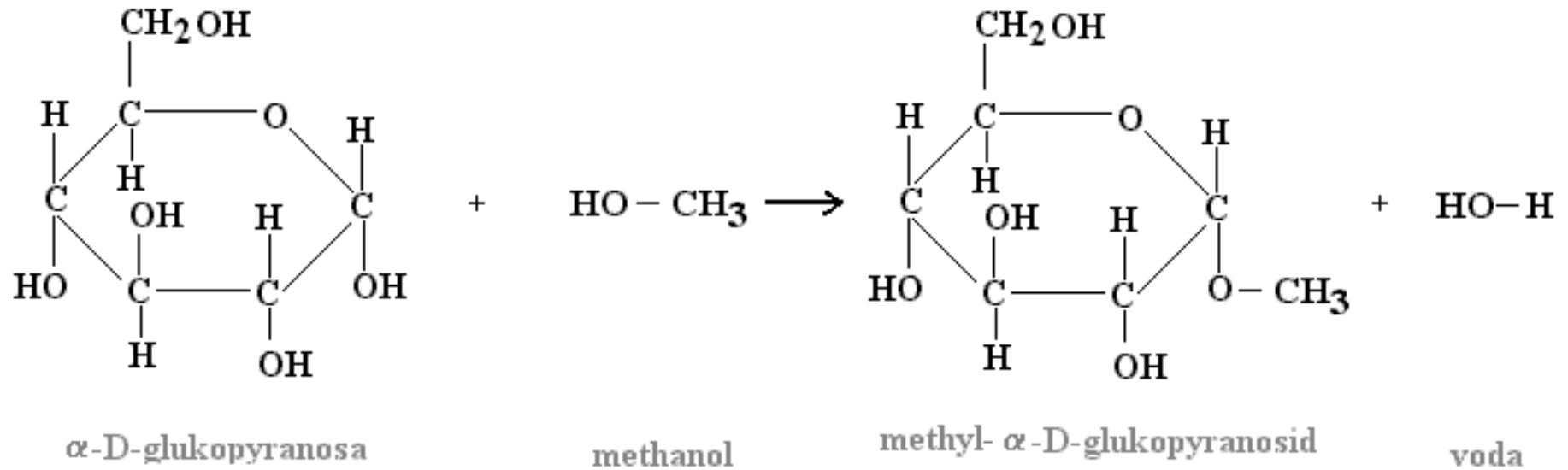
- **Reakce monosacharidů:**

- **Oxidace** – oxidace aldehydové skupiny -HC=O aldóz, oxidace primární -OH skupiny \rightarrow *kyseliny*
- **Tvorba glykosidů** – reakce poloacetalového hydroxylu jedné molekuly a alkoholového hydroxylu druhé molekuly – *O-glykosidy* x (*N-glykosidy* – poloacetalový hydroxyl a aminoskupina druhé molekuly)
- **Esterifikace** - -OH skupiny esterifikovány nejrůznějšími kyselinami, nejvýznamnější estery s kyselinou fosforečnou
- **Redukce** – redukcí karbonylové skupiny \rightarrow -OH skupina – cukerné alkoholy (D-glucitol – sorbitol)

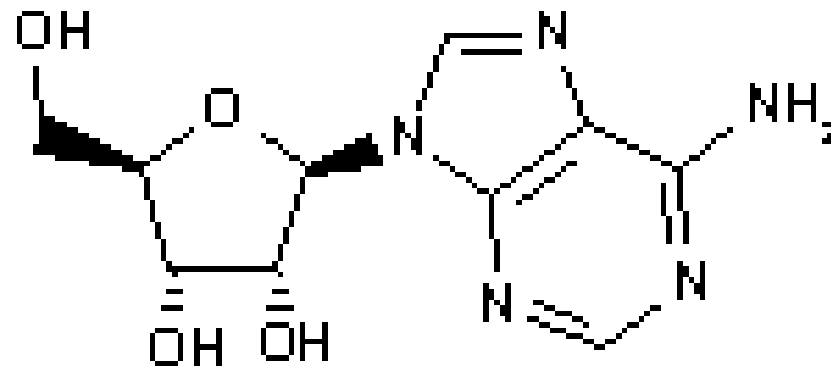
Oxidační reakce monosacharidů:



Vznik O-glykosidu:

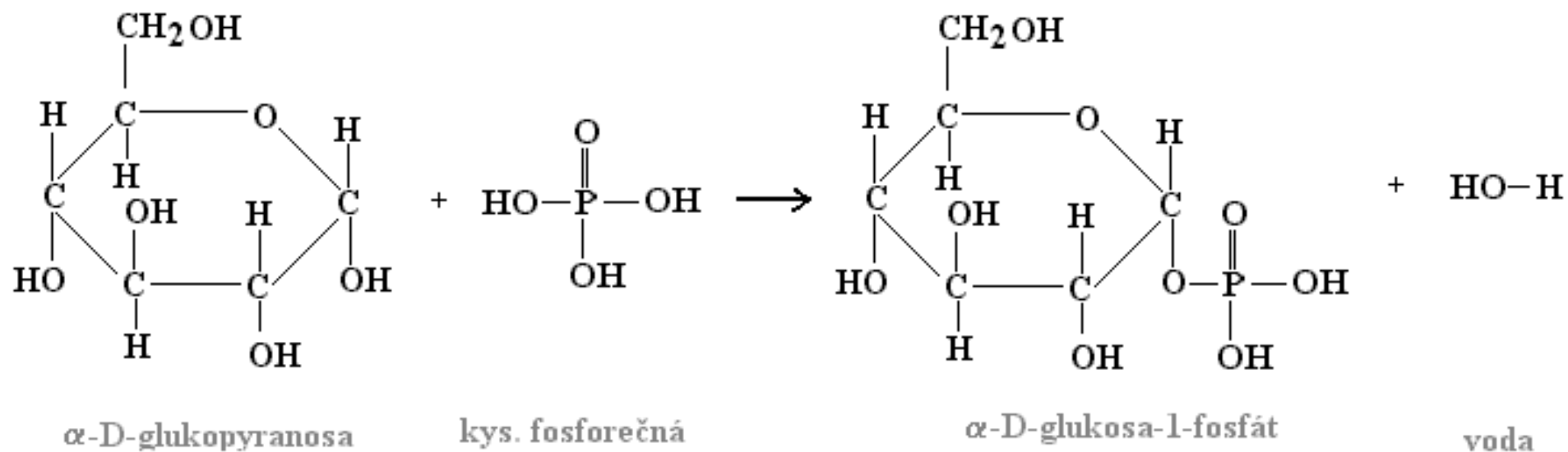


Příklad N-glykosidu:



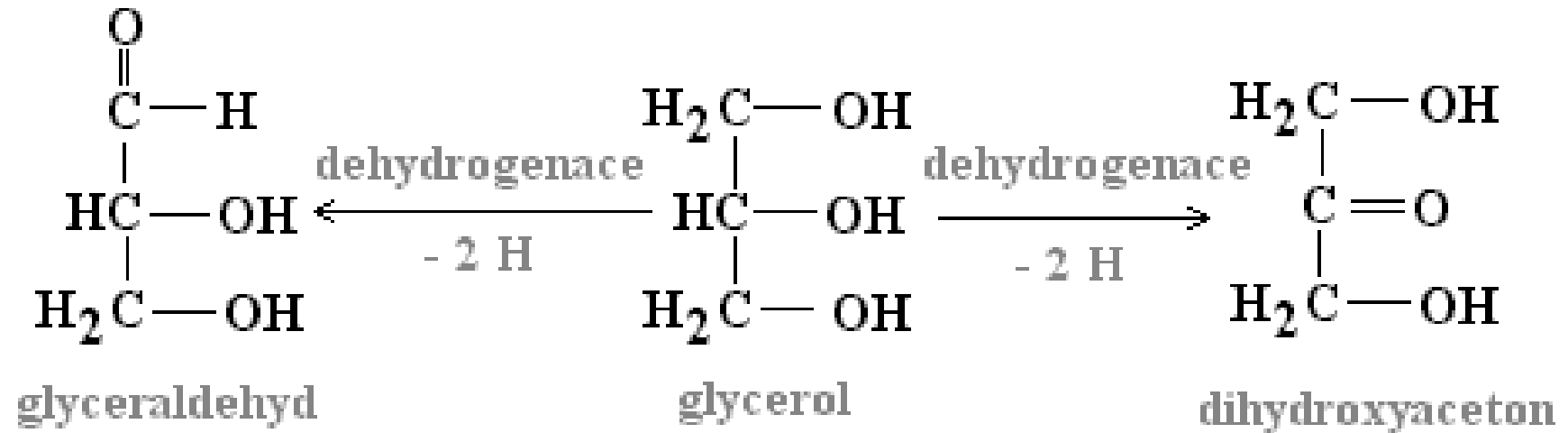
Adenosin

Vznik esteru monosacharidu:

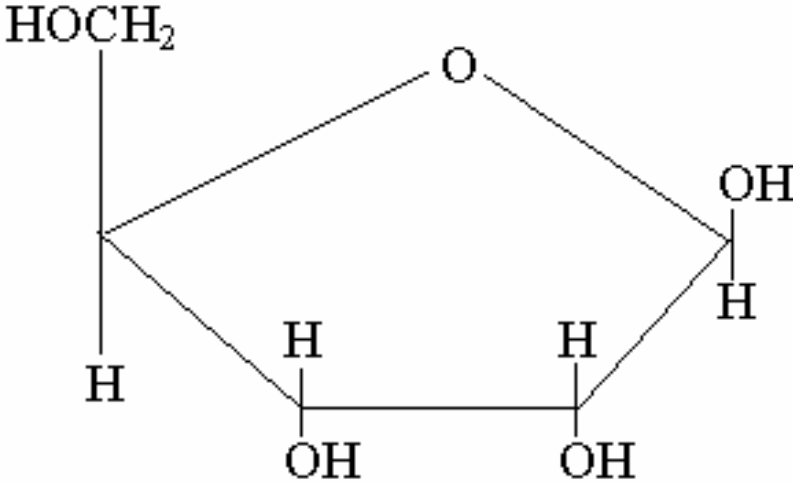


- **Významné monosacharidy:**
- **glyceraldehyd a dihydroxyaceton** – triózy, estery s kyselinou fosforečnou (glyceraldehyd-3-P, dihydroxyaceton-P) meziprodukty glykolýzy
- **Rib a 2-deoxy-Rib** – pentózy, základní stavební jednotky nukleotidů a NA (ribosa – RNA, deoxyribosa – DNA)
- **Glc** – hroznový cukr – hexóza, nejrozšířenější, stavební jednotka škrobu, glykogenu, celulózy, volně v medu, ovoci, pohotový zdroj E, medicínský význam
- **Gal** – hexosa, v Lac, glykolipidech, glykoproteinech, gumách a slizech
- **Fru** – ovocný cukr – ketohexóza, nektar květů a med, v Sach, fosfátové estery – meziprodukty glykolýzy a glukoneogeneze

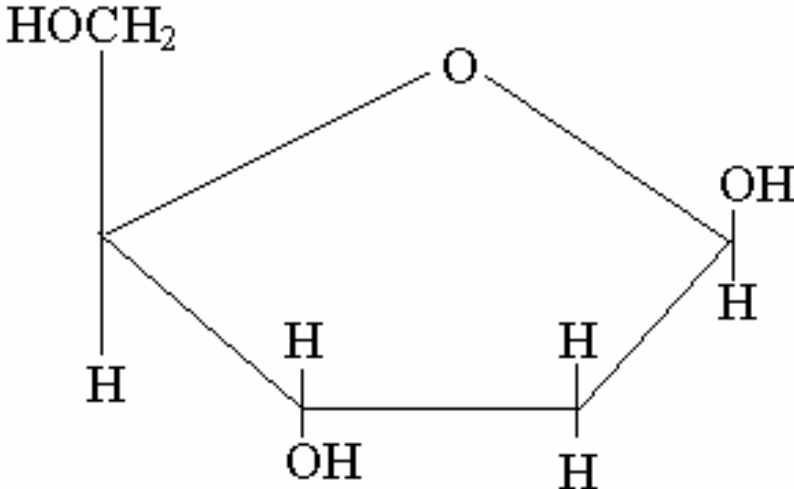
Glyceraldehyd a dihydroxyaceton:



Ribosa a 2-deoxy-ribosa

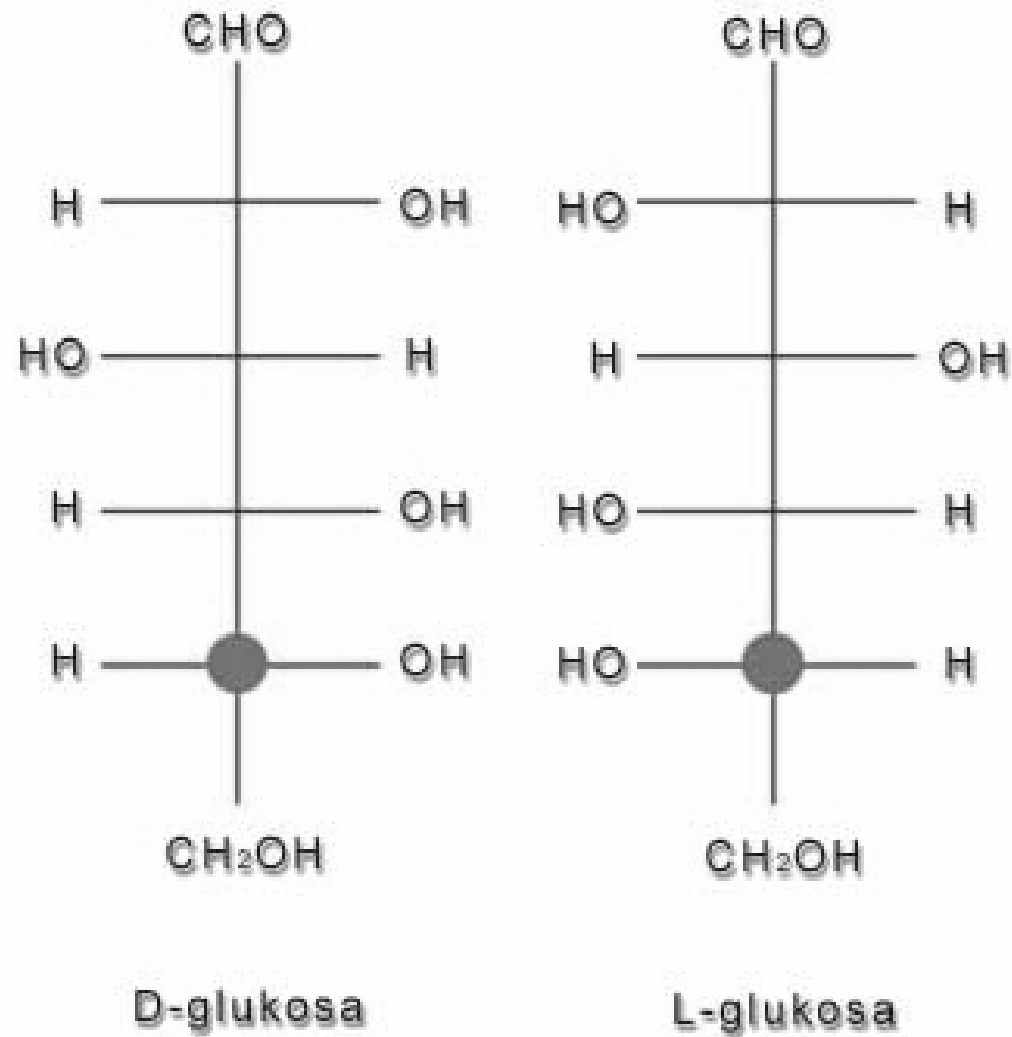


D - ribosa

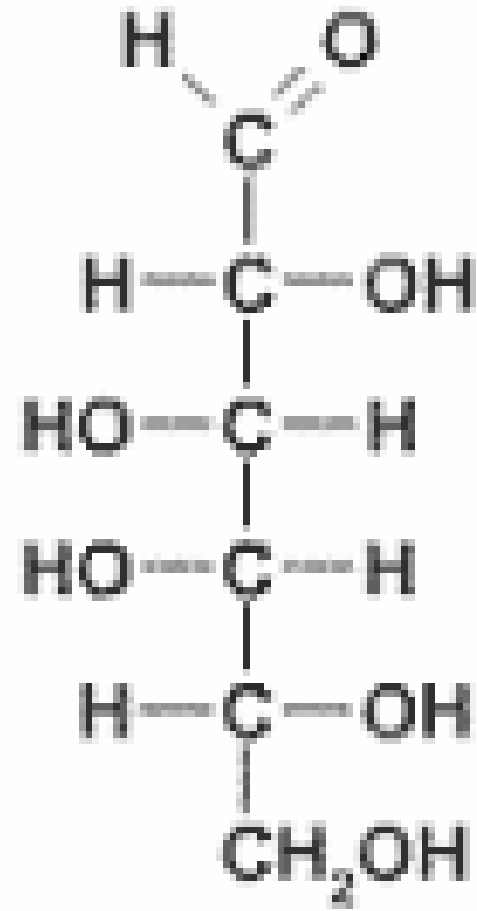
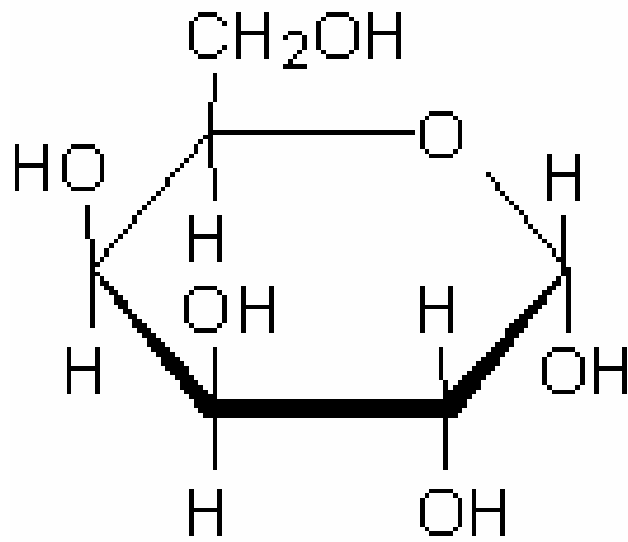


2 - deoxy - D - ribosa

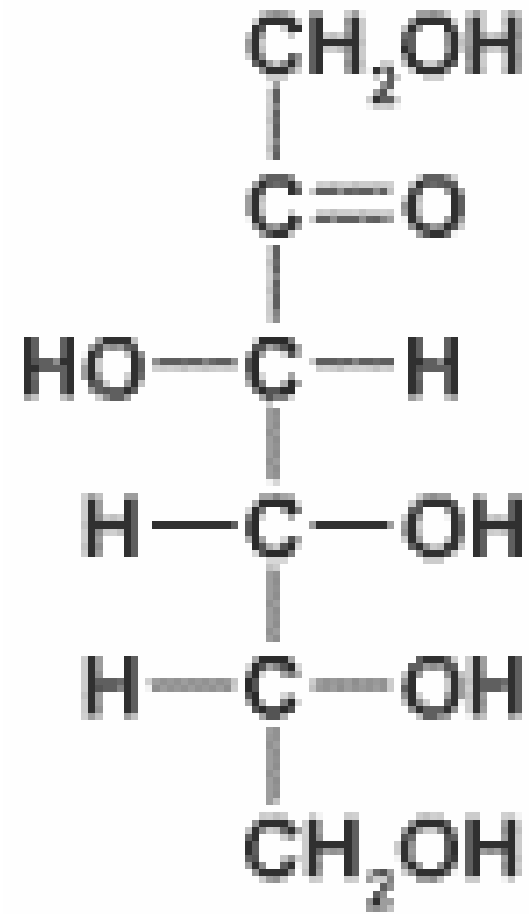
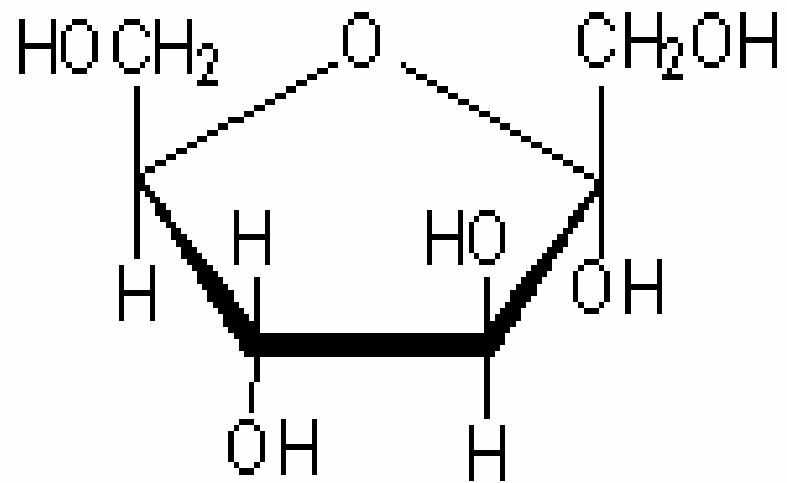
D-Glc a L-Glc



Gal



Fru

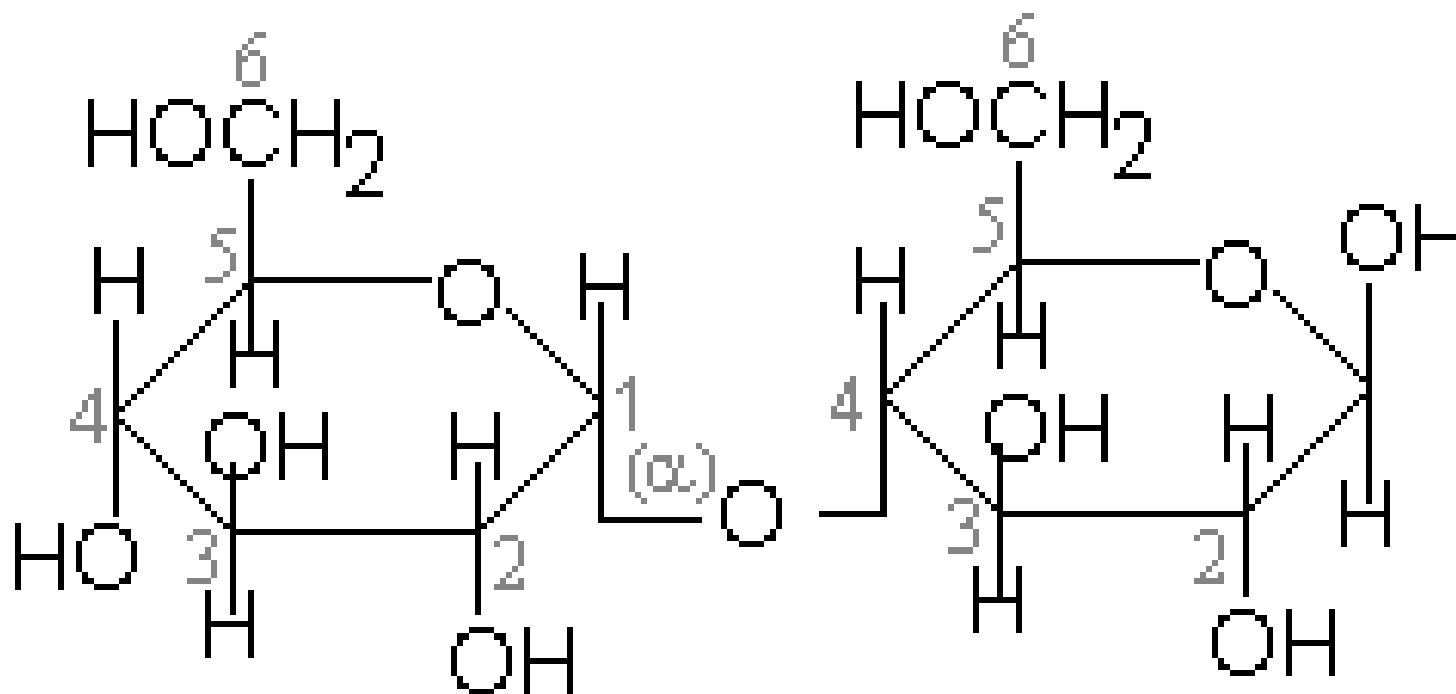


II. Oligosacharidy:

- Reakce mezi více jednotkami monosacharidů (2-10 jednotek)
- O-glykosidová vazba – charakter označován číslicemi uhlíků mezi nimiž vzniká vazba
- Typ glykosidové vazby důležitý – striktně rozlišován enzymy
- Nejčastěji disacharidy

- **Významné disacharidy:**
- **Maltosa** – sladový cukr – 2 Glc spojené 1,4-glykosidovou vazbou, vznik hydrolýzou škrobu ve střevě a ve sladu
- **Lac** – mléčný cukr – Glc a Gal spojeny 1,4-glykosidovou vazbou
- **Sach** – cukr řepný a třtinový – Fru a Glc spojené 2,1-glykosidovou vazbou
- **Isomaltosa** – 2 Glc spojené 1,6-glykosidovou vazbou, vznik při hydrolýze škrobu tam, kde se řetězec větví

Struktura maltosy:

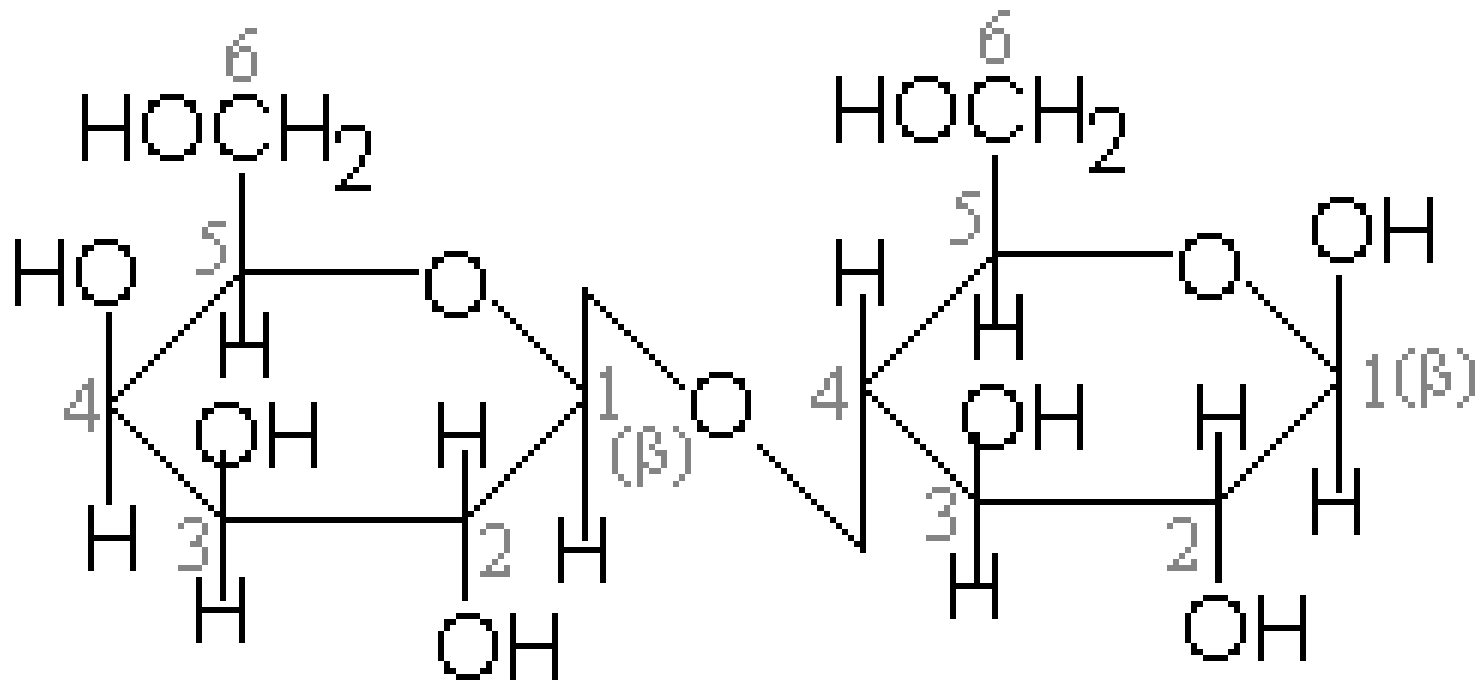


glukosa

glukosa

maltosa

Struktura Lac:

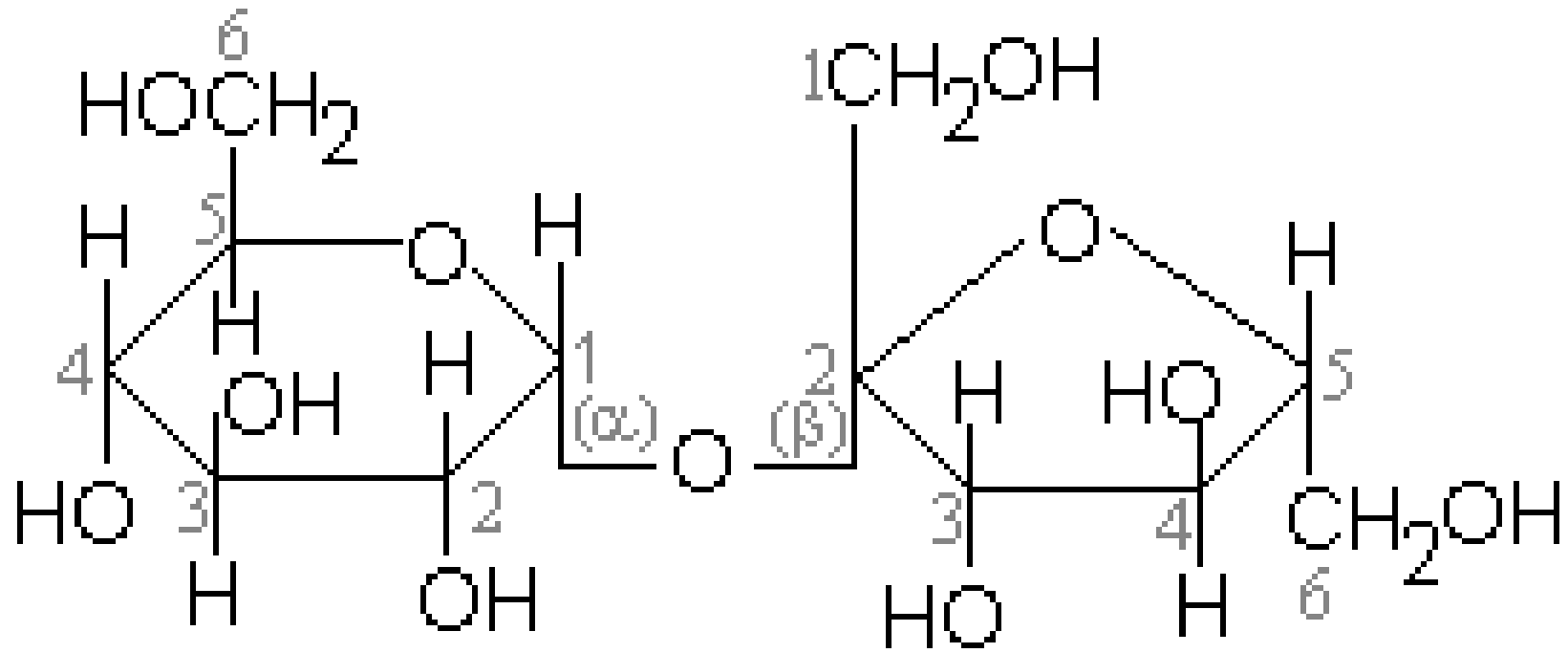


galaktosa

glukosa

laktosa

Struktura Sach:



glukosa

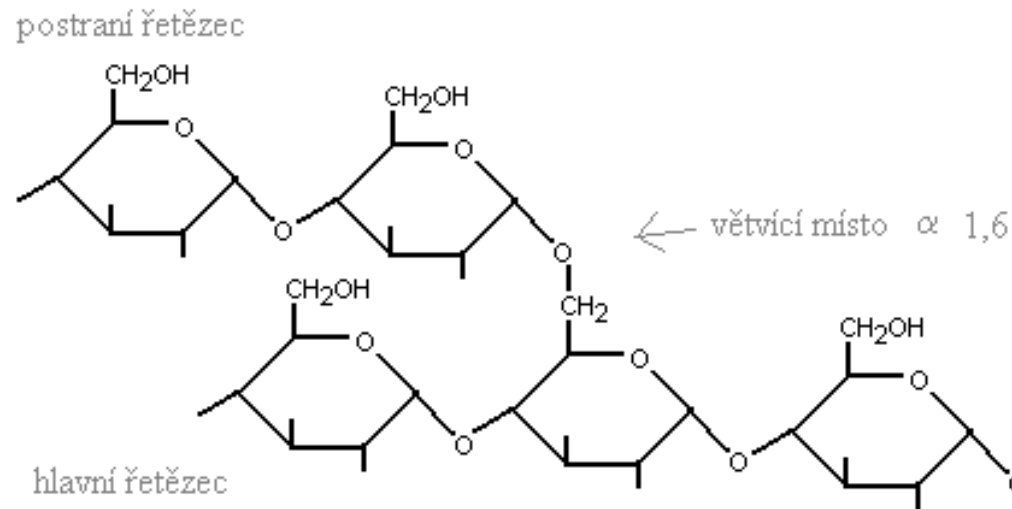
fruktosa

Sacharosa

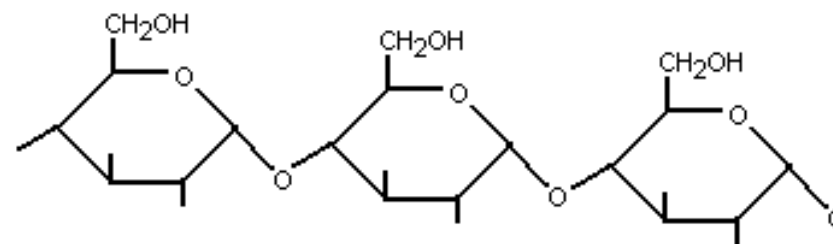
III. Polysacharidy:

- Polymery – několik set až tisíc monosacharidových jednotek spojených glykosidovými vazbami, řetězce lineární nebo větvené, nerozpustné ve vodě
- Významné polysacharidy:
 - **Škrob** – rostliny, nejvýznamnější zdroj sacharidů, pouze D-Glc, směs 2 polysacharidů: *amylosa* – 1,4-glykosidová vazba, *amylopektin* – hlavní součást, nerozpustný, větvený, 1,4- a 1,6 glykosidové vazby
 - **Glykogen** – živočichové, hlavně játra a svaly, vazby 1,4- a 1,6-glykosidové, z jaterního Glc do krve, ze svalového nikoli
 - **Celulosa** – nejrozšířenější, buněčné stěny, Glc 1,4-glykosidové vazby, nestravitelná – vláknina
 - **Inulin** – zásobní polysacharid rostlin (topinambur, čekanka...), Fru spojené 1,2-glykosidickou vazbou, vyšetření fce ledvin

Struktura amylopektinu a amylosy:

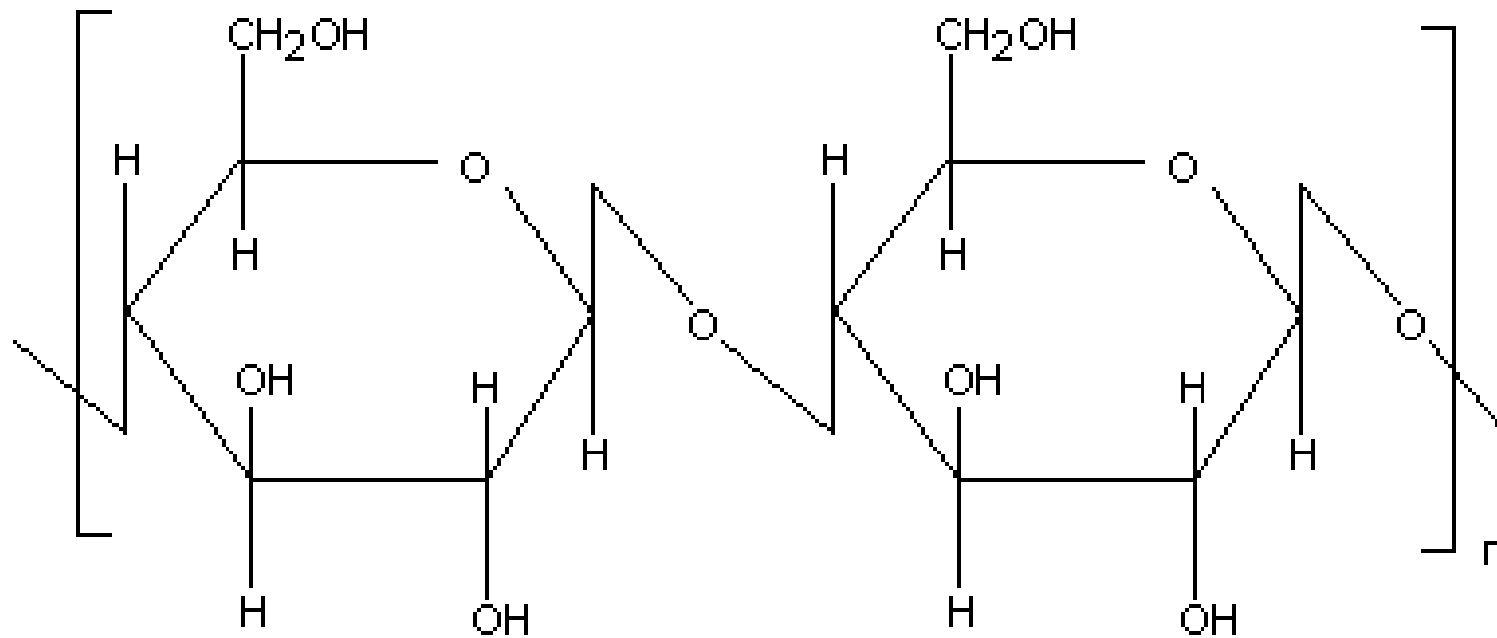


Amylopektin



Amylosa

Struktura celulosy:

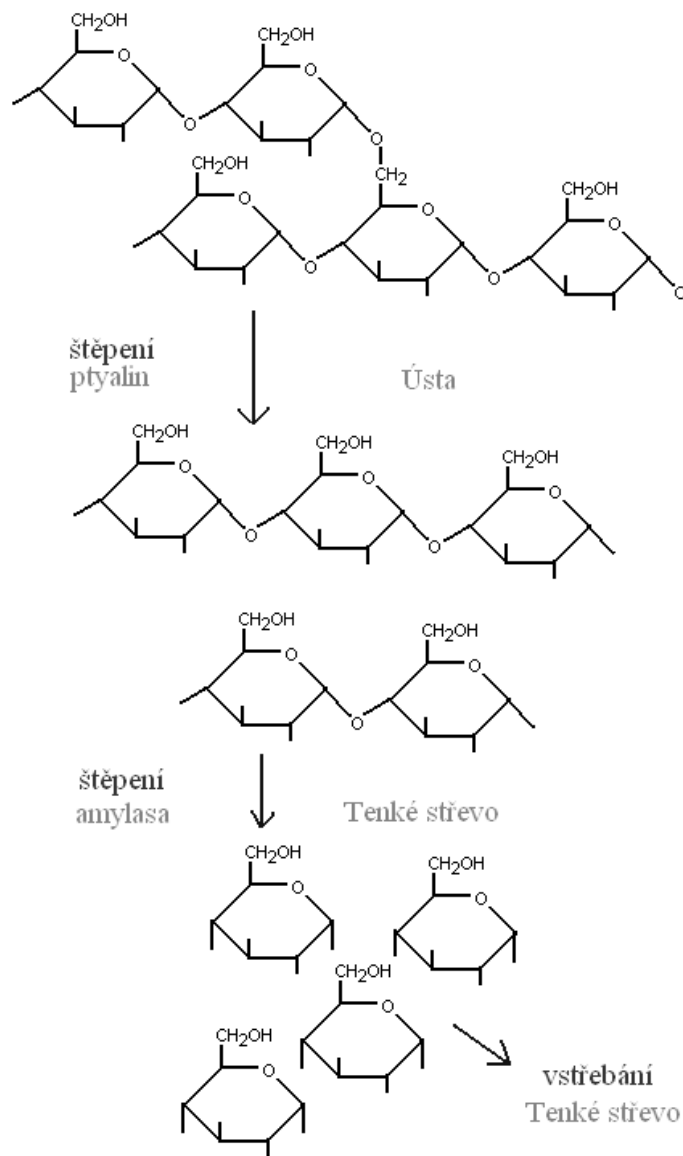


primární struktura celulosy n může být až několik tisíc (12 000)

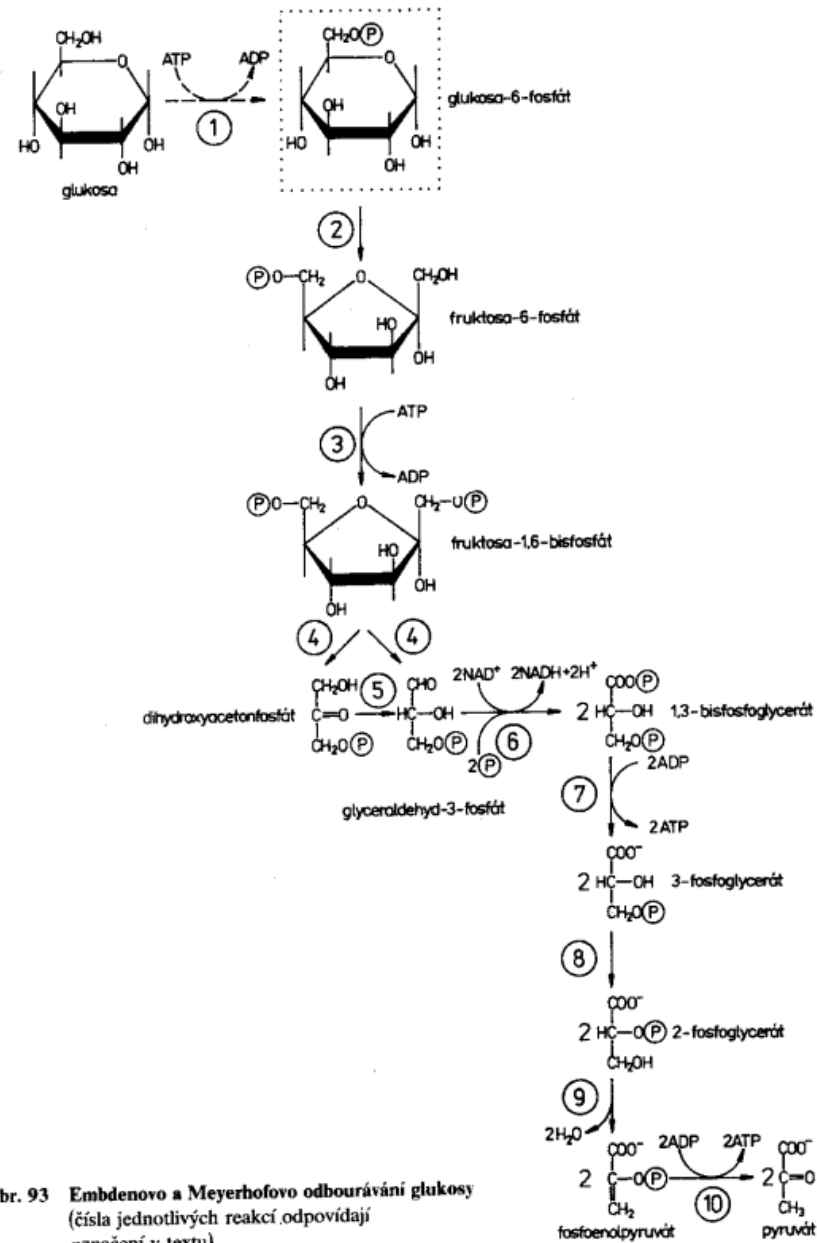
IV. Metabolismus sacharidů:

- **Trávení sacharidů:** škrob – v ústech a v pankreatu *α-amylasa* – 1,4-glykosidové vazby mezi Glc podjednotkami - nejprve vznikají oligosacharidy, konečné produkty maltosa, isomaltosa, Glc a krátké oligosacharidy, následné štěpení disacharidasami z kartáčového lemu enterocytů, monosacharidy do portálního oběhu
- **Metabolismus Glc:**
 - **Glykolýza:** v cytoplasmě, aktivace Glc → Glc-6-P – izomerace na Fru-6-P – fosforylace na Fru-1,6-bis-P (spotřeba 2 ATP při fosforylacích) – štěpení na glycerinaldehyd-3-P a dihydroxyaceton-P – jsou v rovnovážném poměru, glycerinaldehyd-3-P postupně odbourán na pyruvát a redukovaný NADH a 2 ATP; pyruvát dále odbouráván podle dostupnosti kyslíkusouhrnně:
$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 2\text{NAD}^+ + 2\text{ADP} + 2\text{P}_i \rightarrow 2\text{CH}_3\text{-CO-COOH} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+ + 2\text{ATP}$$

Trávení cukrů

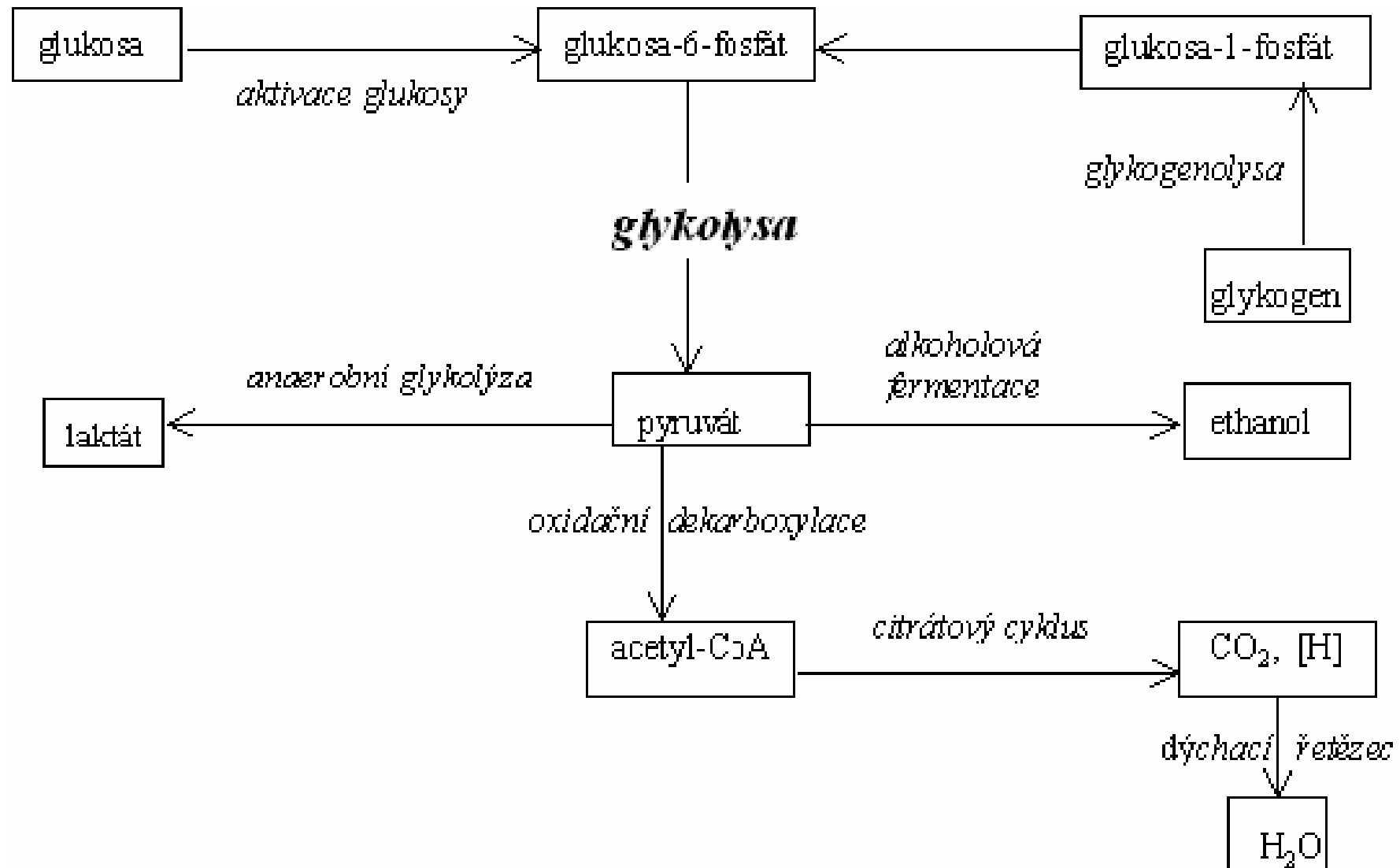


Glykolýza:

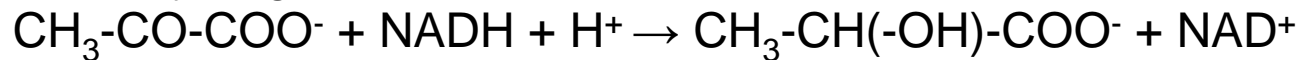


Obr. 93 Embdenovo a Meyerhofovo odbourávání glukosy (čísla jednotlivých reakcí odpovídají označení v textu)

Vztah glykolýzy k jiným cyklům a látkám



- **Anaerobní podmínky:** pyruvát redukován na laktát, hromadění NADH, nedostatek NAD⁺ potřebný pro kontinuální pokračování glykolýzy, NAD⁺ regenerován reakcí NADH s pyruvátem za vzniku laktátu – enzym laktátdehydrogenáza:



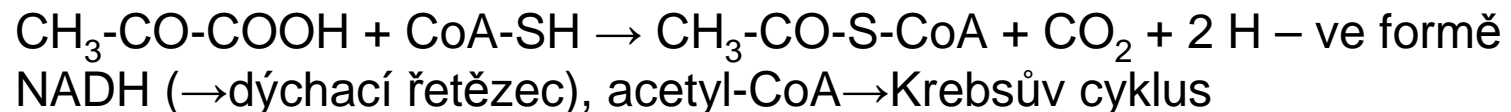
práce na kyslíkový dluh – jen krátkodobě – acidóza (nevzniká hromaděním laktátu!!!) – svalová bolest a vyčerpání

z 1 Glc zisk 2 ATP (z glykolýzy)

po obnovení dostatečné dodávky kyslíku: laktát → pyruvát a NADH do dýchacího řetězce

anaerobní glykolýza v ERY – bez mitochondrií, laktát do krve – reoxidace na pyruvát v játrech

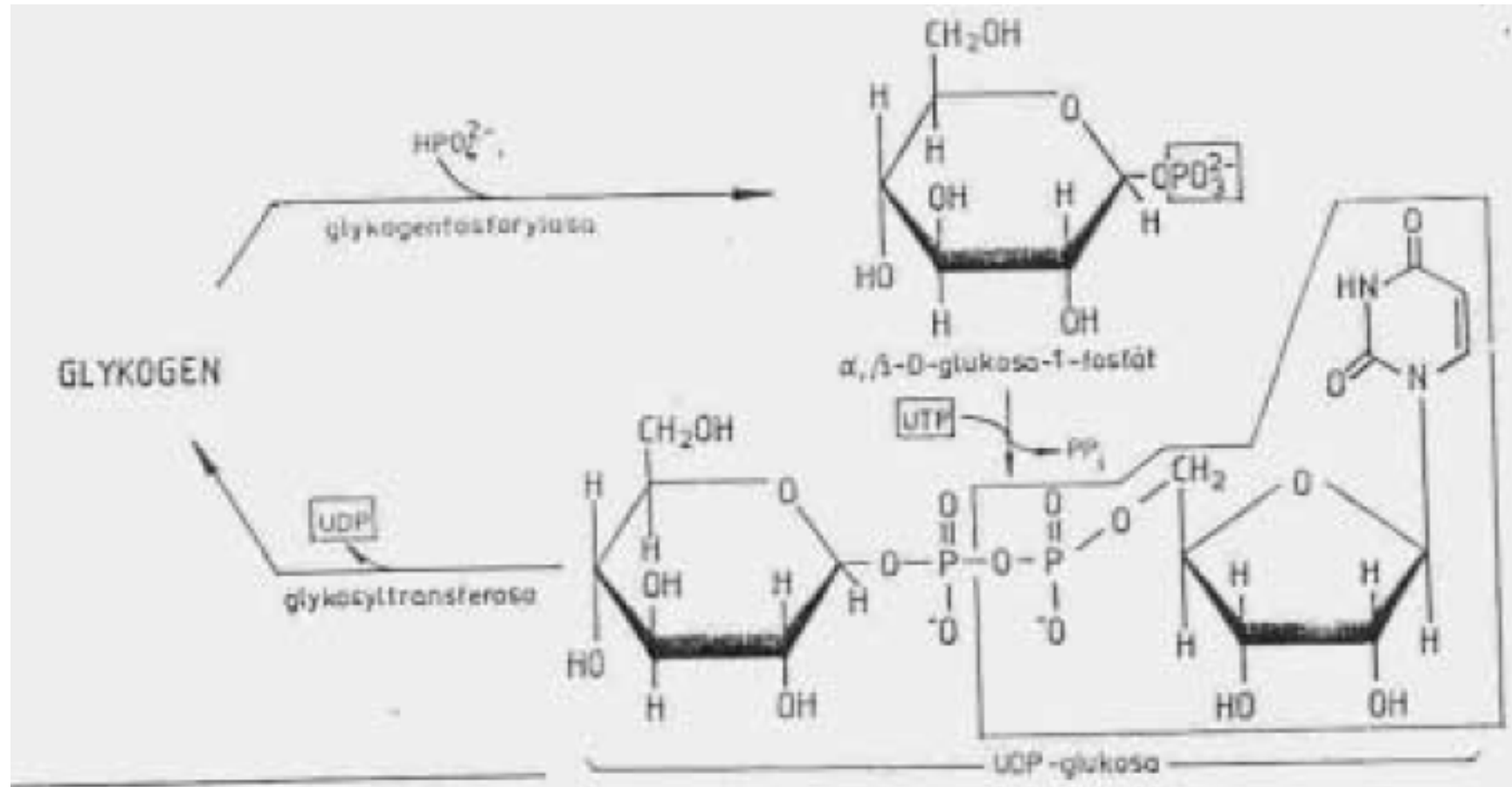
- **Aerobní podmínky:** pyruvát dekarboxylován na acetyl-CoA, složitý proces, účastní se několik kofaktorů, v matrix mitochondrií; sumárně:



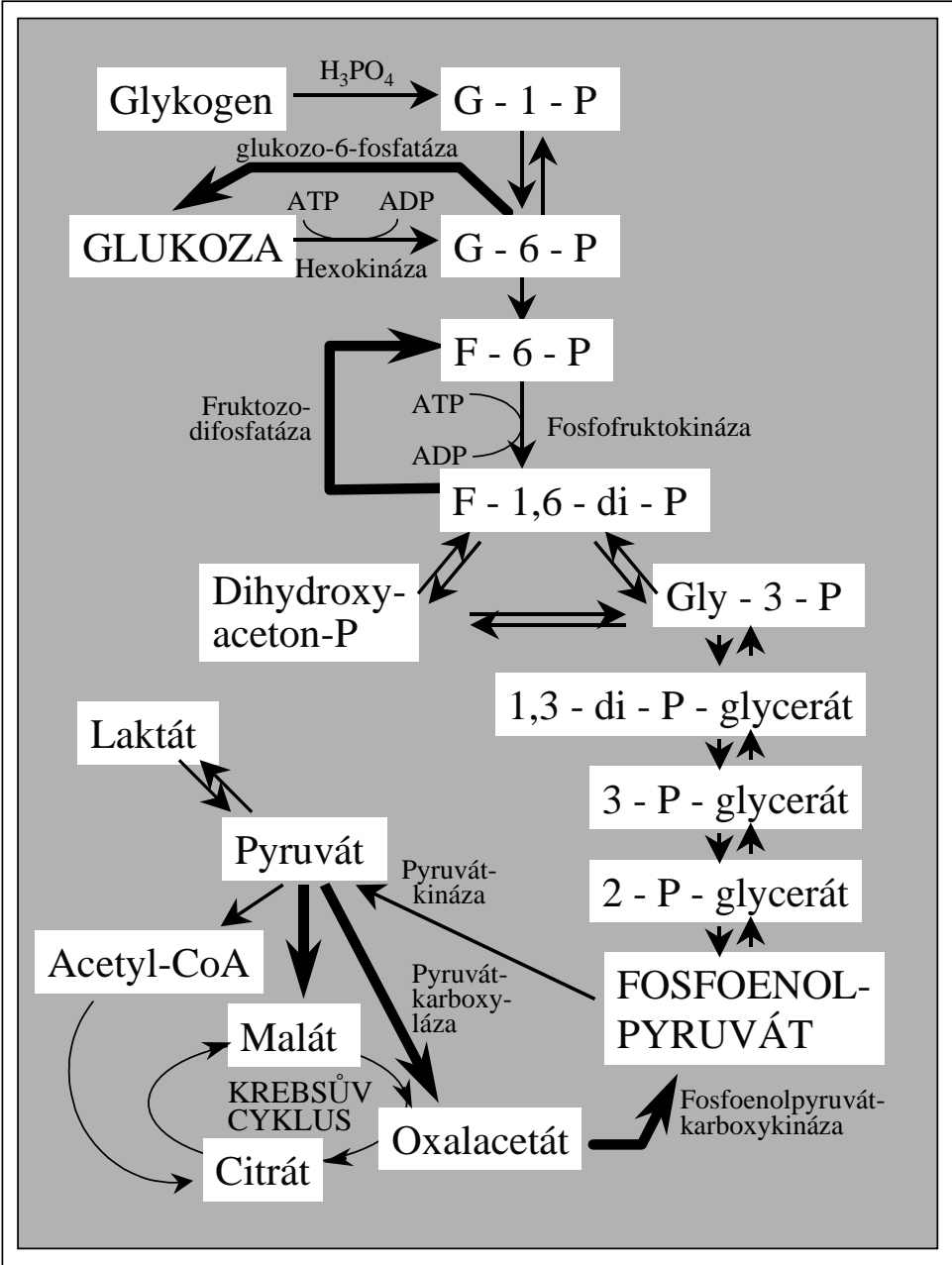
z 1 Glc → 2 NADH (2x3 ATP) a 2 acetyl-CoA (2x12 ATP) + 2 NADH (6 ATP) a 2 ATP z počáteční fáze = maximálně 38 ATP

- **Syntéza a odbourávání glykogenu:** syntéza - dostatek Glc, hlavně jaterní a svalové bb., podporováno přítomností inzulínu, granule v cytosolu
nedostatek Glc – štěpení glykogenu v přítomnosti $P_i \rightarrow$ Glc-1-P, stimulováno účinky Adr, Nora a v játrech též glukagonu
- **Glukoneogeneze:** syntéza Glc z necukerných zdrojů: pyruvát, glycerol, glukogenní AA; v podstatě obrácená glykolýza (stejně enzymy) – pouze 3 reakce se liší, k získání 1 Glc potřeba 12 ATP, hlavně v jaterních bb.
- **Pentózový cyklus:** z Glc se nezískává E, ale NADPH pro syntetické pochody a také ribosa-P pro syntézu NA a nukleotidů, hlavně v jaterních bb.

Schéma odbourávání a syntézy glykogenu:



Glykolýza a glukoneogeneze:

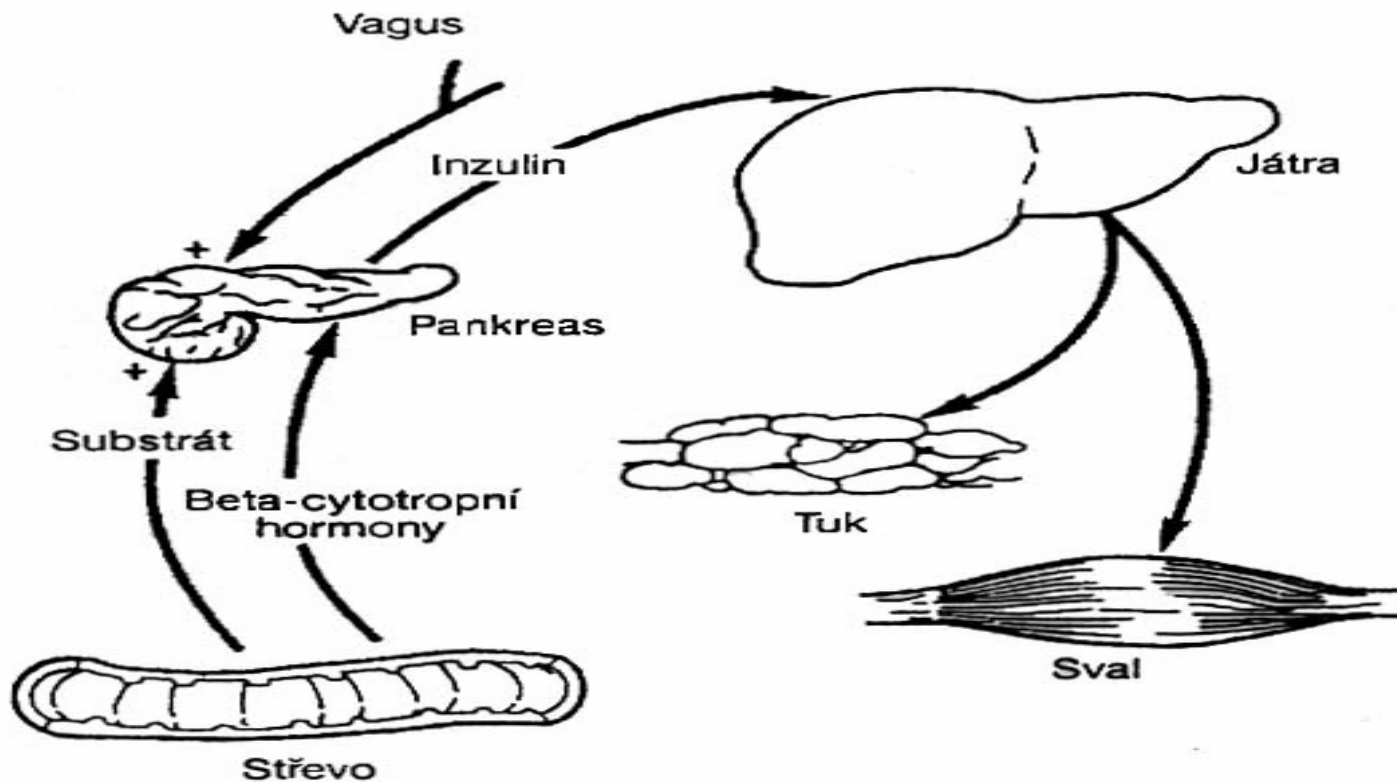


- **Hormonální regulace metabolismu Glc:**

hladina Glc v plasmě 3-6 mmol/l (E pro mozek) – regulace zejména inzulín a glukagon

- **Inzulín:** peptid (51 AA) z β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, při zvýšení hladiny Glc v krvi, anabolické účinky - \downarrow hladiny Glc (transport Glc do bb., stimulace glykolýzy, inhibice glukoneogeneze, produkce glykogenu, vliv na met. lipidů a proteinů), nedostatek – DM
- **Glukagon:** peptid, antagonist Inz, z α -buněk Langerhansových ostrůvků při snížení hladiny Glc v krvi, zvyšuje odbourávání glykogenu v játrech, podpora glukoneogeneze, vliv na metabolismus lipidů
- **Stresové hormony: kortisol, Adr, Nora**

Vliv inzulínu na metabolismus různých tkání:



Inzulín podporuje syntézu (z cirkulujících živin) a ukládání glykogenu, triglyceridů a proteinů do hlavních cílových tkání: jater, tuku a svalů. Uvolnění inzulínu z pankreatu je stimulováno zvýšenou glykemií, vagovou stimulací a ostatními faktory

- **Metabolismus Fru:** ze Sach, vstřebávání ve střevě a metabolismus v játrech: Fru → Fru-1-P – do glykolýzy, přeměna nezávislá na Inz – proto metabolismus velmi rychlý – pohotový zdroj E
- **Metabolismus Gal:** z Lac, rychlé vstřebávání do portální žíly a metabolismus v játrech, hlavně na aktivovanou Glc – do metabolismu Glc, Gal může být zabudována do glykoproteinů, glykosaminoglykanů a glykolipidů, kojící matky – syntéza Lac

5. Lipidy, lipoproteiny a jejich metabolismus

- Různorodá skupina přírodních látek
- **Hydrofobní charakter** (nerozpustné ve vodě)
- **Deriváty** (estery, amidy) **mastných kyselin a alkoholů** nebo aminoalkoholů, složené lipidy s polárními složkami (kyselina fosforečná, dusíkaté sloučeniny, sacharidy)
- **Funkce:** základní živina, zásoba E živočichů, strukturní složka membrán, tepelná izolace, esenciální FA pro syntézu fyziologicky účinných látek
- **Rozdělení:**
 - **Jednoduché lipidy:** acylglyceroly, vosky
 - **Složené lipidy:** glykolipidy, fosfolipidy, cerebrosidy, gangliosidy
 - **Odvozené lipidy:** prostaglandiny, steroidy, karotenoidy, lipofilní vitamíny

I. Mastné kyseliny:

- Monokarboxylové alifatické kyseliny uvolňující se hydrolyzou lipidů, nevětvené řetězce, sudý počet uhlíků
- **Nasycené** nebo **nenasycené** – jedna nebo více dvojných vazeb – monoenové, dienové, trienové..., 2 a více dvojných vazeb – polynenasycené, dvojně vazby v konfiguraci *cis*
- Zkrácený zápis struktury:
počet atomů C : počet dvojných vazeb (poloha dvojných vazeb)
Např. linoleová kyselina: 18:3 (9,12,15)
- Zápis n-3 nebo ω -3 = poloha dvojně vazby od koncové methylové skupiny

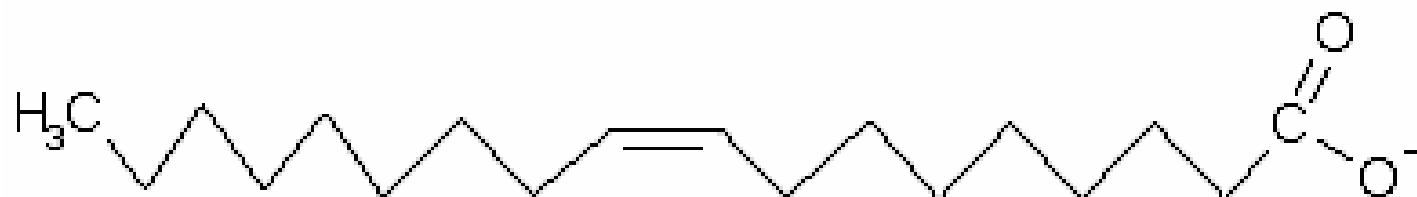
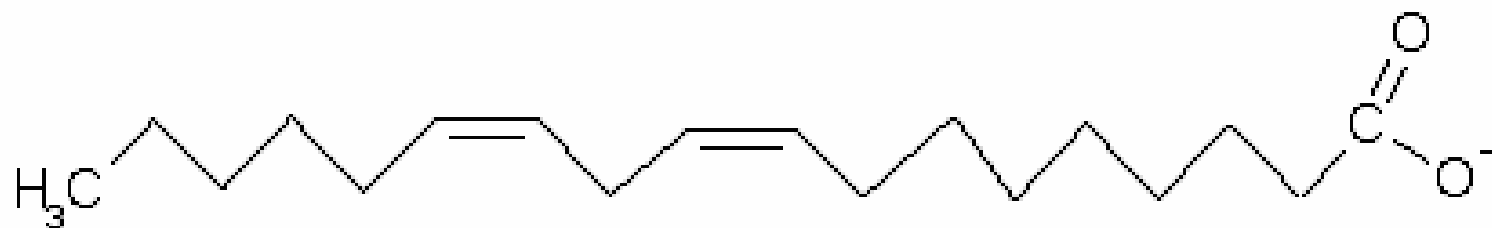
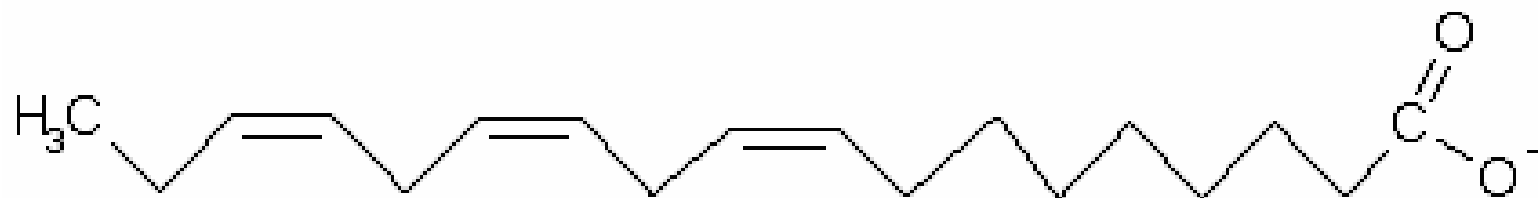
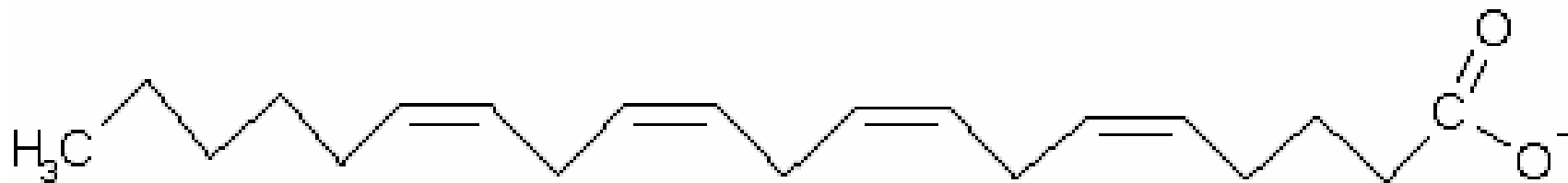
- **Nasyčené FA:** nejčastěji palmitová a stearová kyselina, FA s krátkým řetězcem typicky v mléce – snadněji stravitelné než VMK

Zkrácený zápis	Triviální název	Výskyt
4:0	máselná	mléčný tuk
6:0	kapronová	mléčný tuk
16:0	palmitová	většina tuků
18:0	stearová	většina tuků
24:0	lignocerová	sfingolipidy

- **Nenasycené FA:** jedna nebo více dvojných vazeb (izolované – oddělené – CH₂- skupinou), konfigurace vždy *cis* (při ztužování tuků mohou vznikat i *trans*), rostlinné oleje i syntetizované v organismu, esenciální *linolová a linolenová kyselina* – z nich syntetizovány další na dvojně vazbě probíhají **oxidace**, zejména u polynenasycených FA – žluknutí tuků a přepalování; také **peroxidace** lipidů – v organismu

Zkrácený zápis	Řada	Triviální název	Výskyt
18:1(9)	n-9	olejová	rostlinné oleje
18:2(9,12)	n-6	linolová	rostlinné oleje
18:3(9,12,15)	n-3	linolenová	rostlinné oleje
20:4(5,8,11,14)	n-6	arachidonová	fosfolipidy
20:5(5,8,11,14,17)	n-3	EPA	rybí tuk

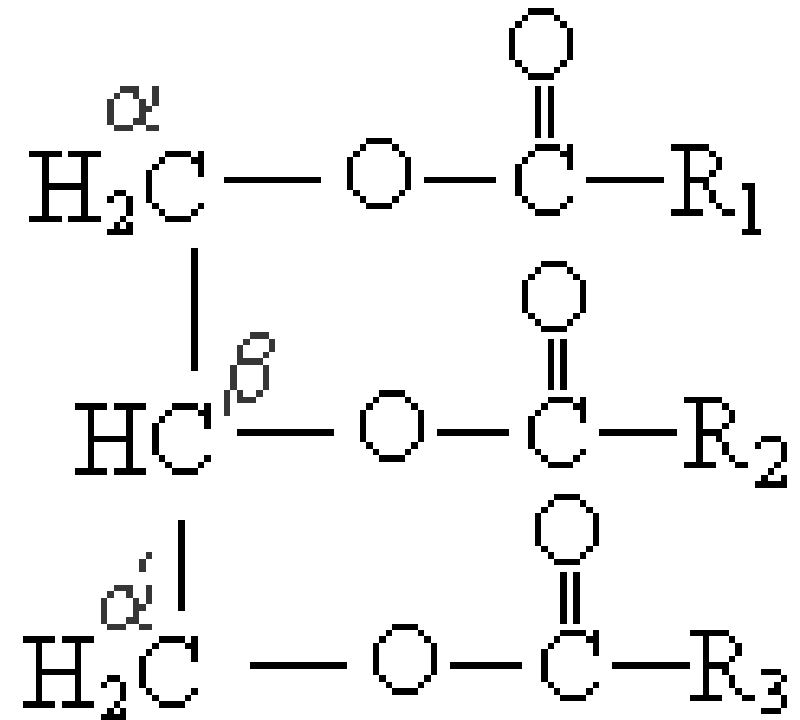
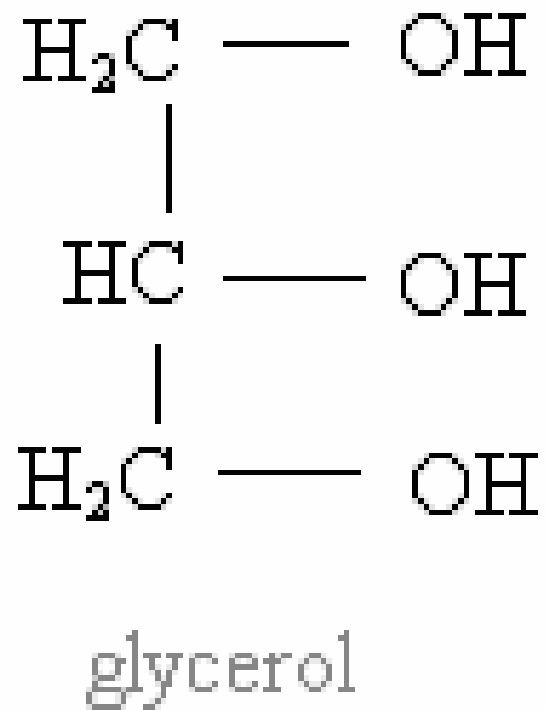
Struktura kyseliny arachidonové, linolenové, linolové,
olejové:



II. Jednoduché lipidy:

- Estery FA s alkoholy: acylglyceroly a vosky
- **Acylglyceroly:** estery FA s glycerolem, běžné triacylglyceroly – stejné i různé FA, na 2.C nejčastěji nenasycené FA, nejběžněji kyselina palmitová, stearová, olejová
nepolární, hydrofobní, s vodou emulze – emulgátor (tenzid) – v TS žlučové kyseliny
tuky – převaha nasycených FA x oleje – převaha nenasycených FA
hydrogenace – ztužování olejů
lidský tuk – hlavně kys. palmitová, stearová a olejová (37°C tekutý)
hydrolýza TAG: *lipasy* – z TAG → 3 FA a glycerol
maximálně 30% celkové energetické spotřeby, převaha nenasycených FA, zvláště polynenasycených; ke smažení vhodné ztužené pokrmové tuky nebo speciální oleje s vyšší oxidační stabilitou
- **Vosky:** estery VMK a vyšších primárních alkoholů, tuhé, ochrana

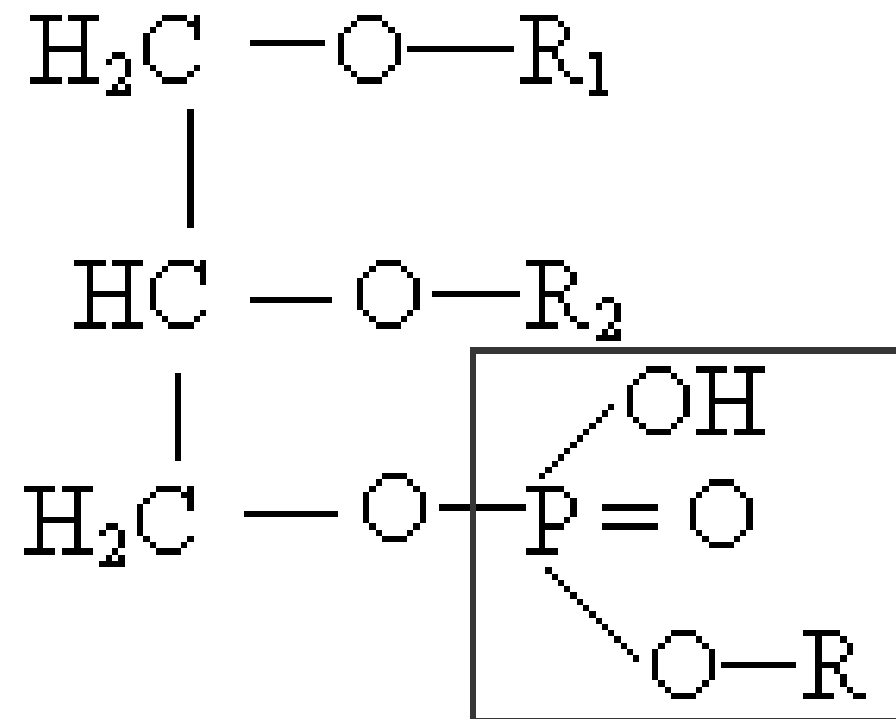
Struktura glycerolu a TAG:



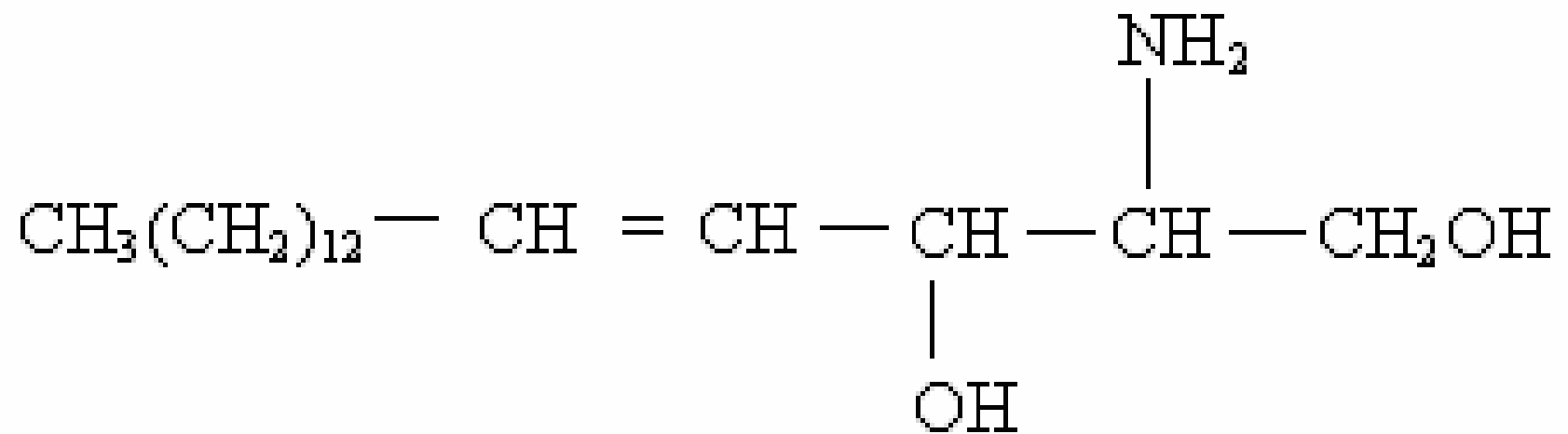
III. Složené lipidy:

- Deriváty FA a alkoholů – navázaná další složka → charakteristické vlastnosti, polárnější
- **Fosfolipidy:** esterově vázaná H_3PO_4 – na ní esterově další komponenta – většinou dusíkatá; amfoterní charakter, fosfolipidové dvojvrstvy, přirozené tenzidy, podle alkoholové složky:
 - **Glycerofosfolipidy:** glycerol, 2 FA, H_3PO_4 , další složka
 - **Sfingofosfolipidy:** alkohol – sfingosin (nenasycený 18C), nejběžněji sfingomyeliny – myelinová pochva neuronů a v plasmatické membráně
- **Glykolipidy:** alkohol nejčastěji sfingosin, 1 FA a cukerná složka (monosacharid, oligosacharid i polysacharid), vnější část cytoplasmatické membrány – nositelé informací

Struktura glycerofosfolipidu:

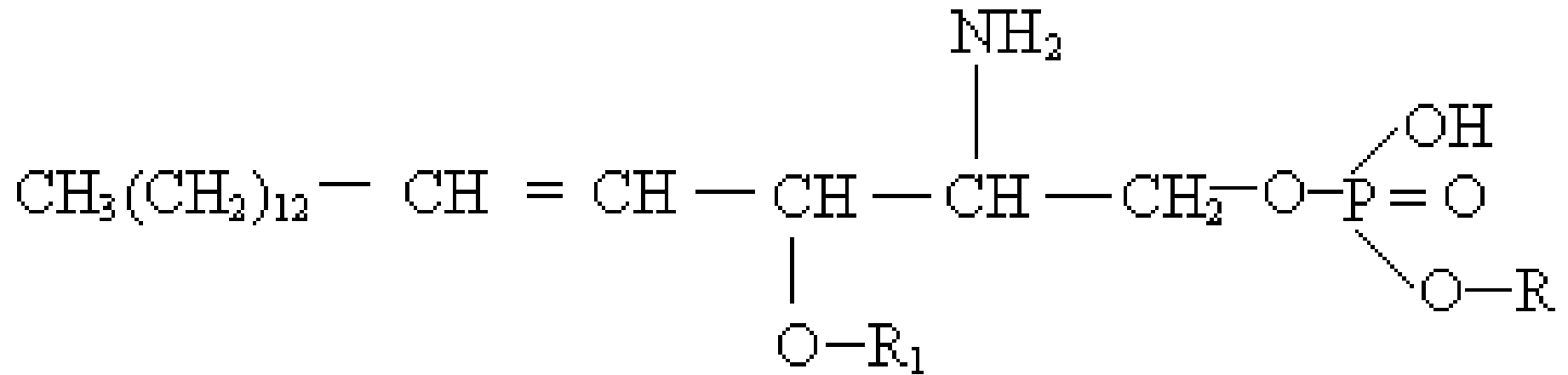


Struktura sfingosinu:



sfingosin

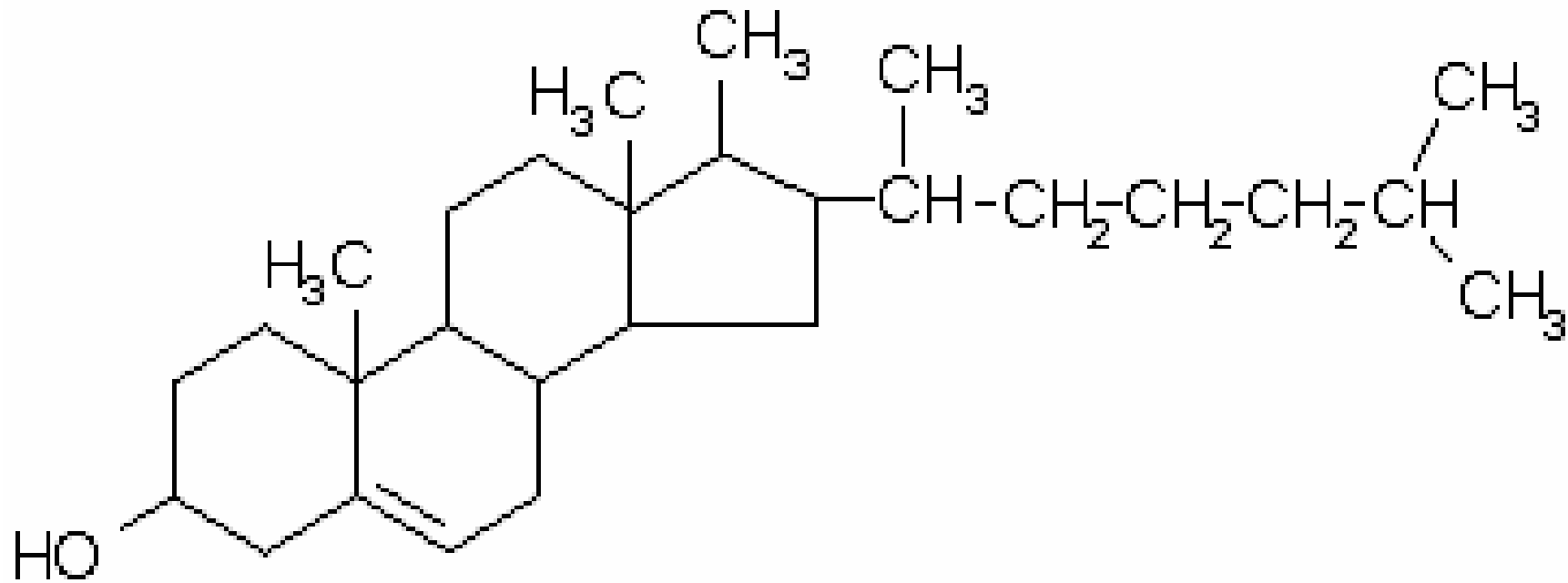
Struktura sfingofosfolipidu:



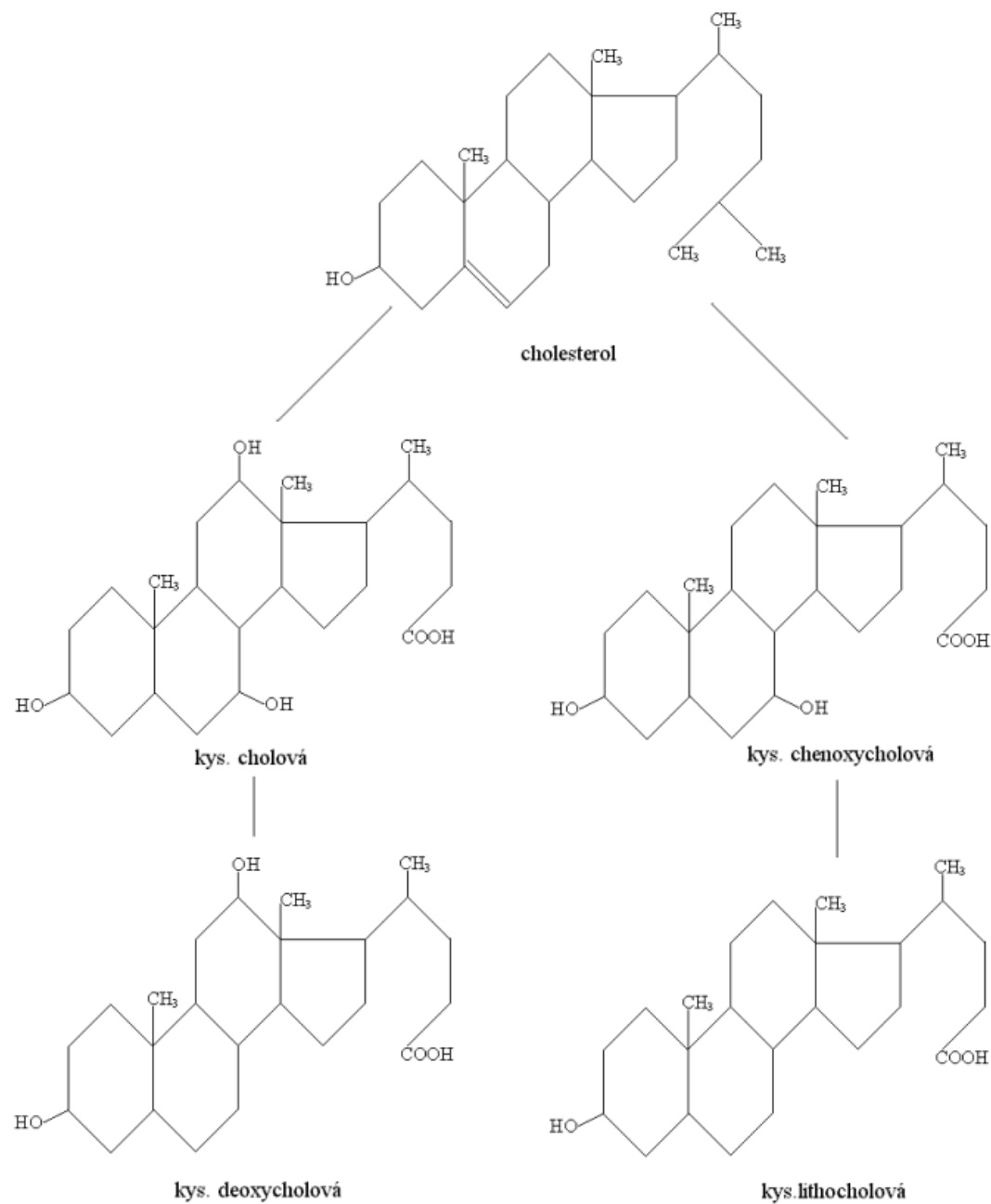
IV. Steroidy:

- Hydrofobní povahy, vznik kondenzací základní jednotky *isoprenu*, společný strukturní základ – *steran*
- **Cholesterol** – živočišný, odvozeny všechny ostatní steroidy, v organismu volný nebo esterifikovaný (VMK na –OH skupině CHOL), součást lipidové dvojvrstvy, biosyntéza žlučových kyselin, steroidních hormonů a vitamínu D
- **Žlučové kyseliny** – z CHOL v játrech, tenzid v lidském organismu – jemná emulgace tuků v tenkém střevě a usnadnění vstřebávání
- **Kalcioly** – vitamíny D, zvláštní skupina steroidů, kruh B rozštěpen, v kůži z provitamínu D po ozáření UV
- **Steroidní hormony** – hormony kůry nadledvin – kortikoidy (glukokortikoidy a mineralokortikoidy) a pohlavní hormony, prekurzor CHOL

Struktura CHOL:



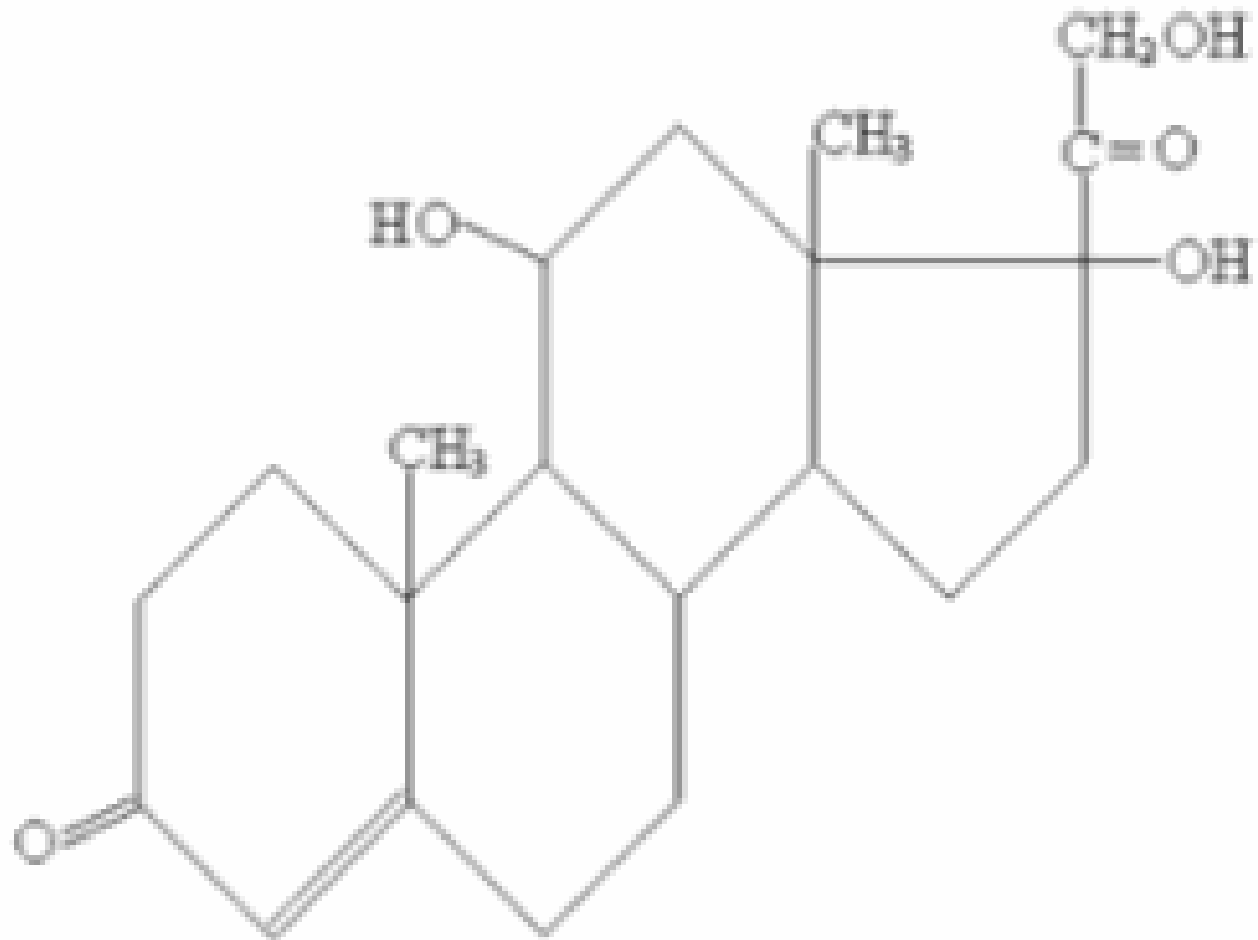
Žlučové kyseliny:



- **Steroidní hormony:**

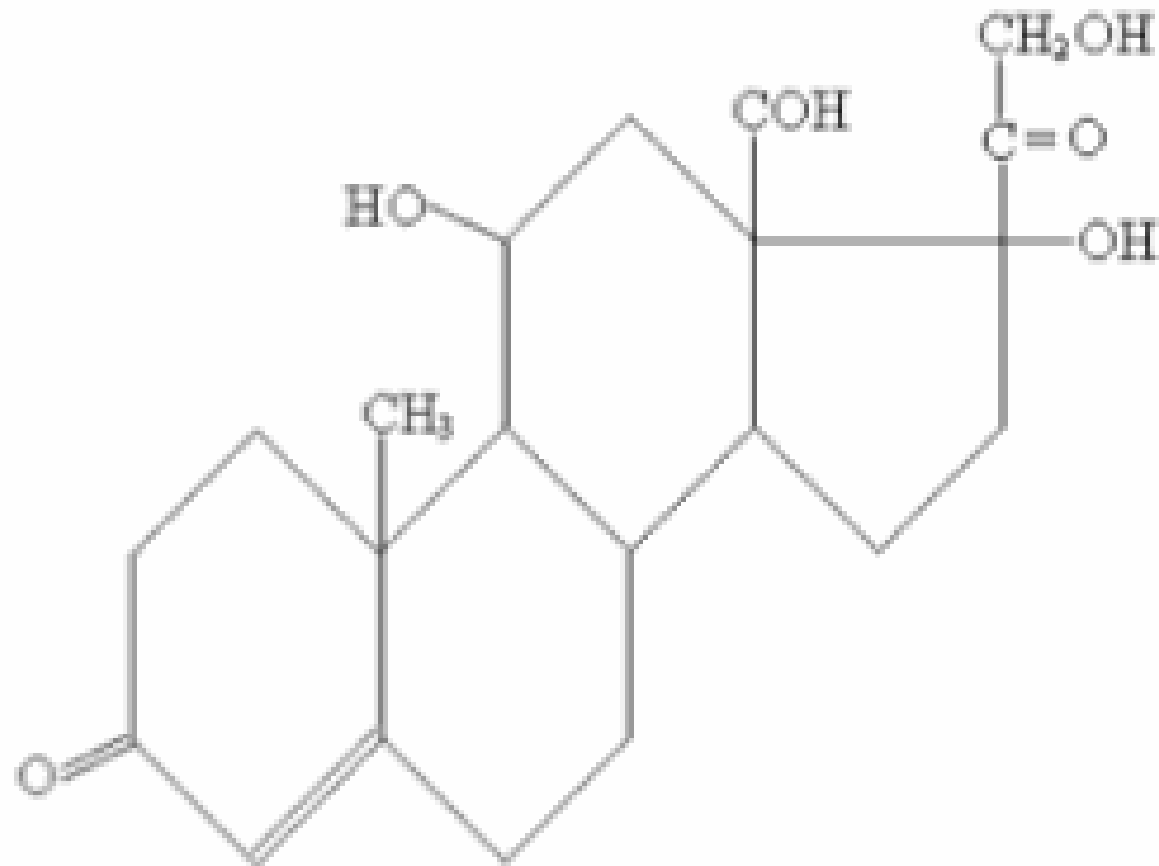
- **Glukokortikoidy** – ovlivňují bazální metabolismus, obranné mechanismy, krevní tlak a reakce na stres, zvyšují syntézu glykogenu, odbourávání bílkovin a potlačují jejich syntézu – potlačení imunitní reakce, imunosuprese a protizánětlivý účinek, hlavní *kortisol* – reakce na stres, aktivace glukoneogeneze, podpora glykolýzy a lipolýzy, syntetické steroidy s glukokortikoidní aktivitou, léčba zánětlivých a alergických reakcí, nežádoucí účinky
- **Mineralokortikoidy** – hospodaření s Na^+ a K^+ ionty, regulace osmolality a objemu ECT, *aldosteron* – resorpce Na^+ v ledvinách, udržování osmolality tělesných tekutin
- **Pohlavní hormony:** reprodukce a vývoj sekundárních pohlavních znaků, produkce gonádami
 - **Androgeny** - zejména *testosteron* – vývoj zevních mužských genitálií a rozvoj sekundárních pohlavních znaků, výrazné anabolické účinky, podpora růstu, stimulace proteosyntézy, doping
 - **Estrogeny** – hlavní *estradiol* – z folikulárních bb., před ovulací, proliferace děložní sliznice v 1. polovině menstruačního cyklu a rozvoj ženských sekundárních pohlavních znaků, v menopauze se významně snižuje
 - **Gestageny** – zejména *progesteron* – ze žlutého tělíska v 2. polovině cyklu, zabraňuje další ovulaci, v těhotenství také z placenty, mnohonásobně zvýšená produkce

Struktura kortisolu:



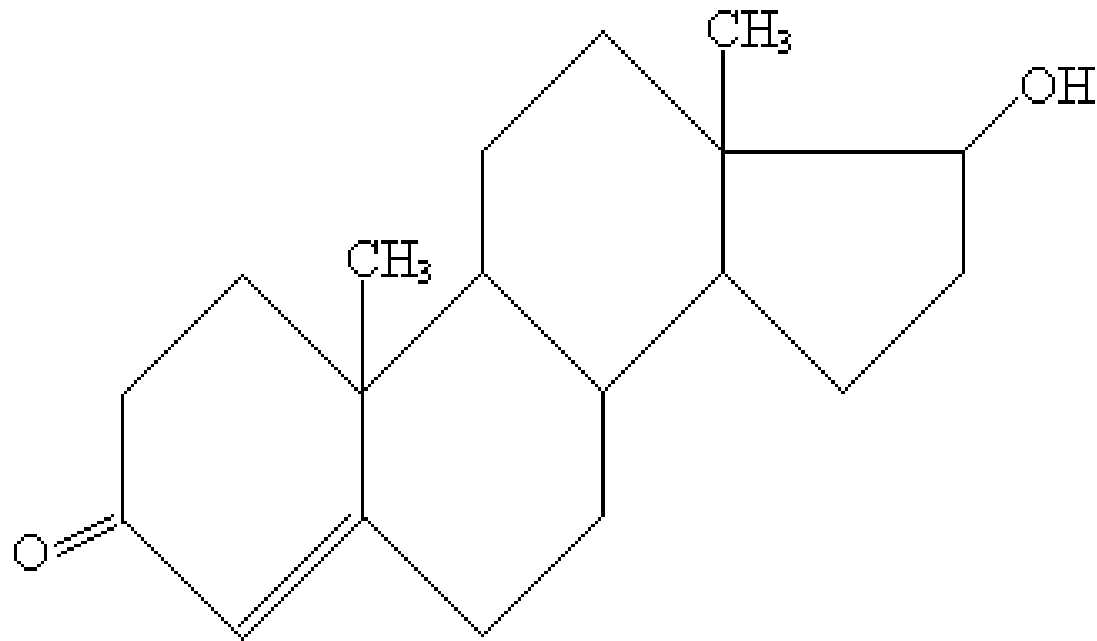
kortisol

Struktura aldosteronu:



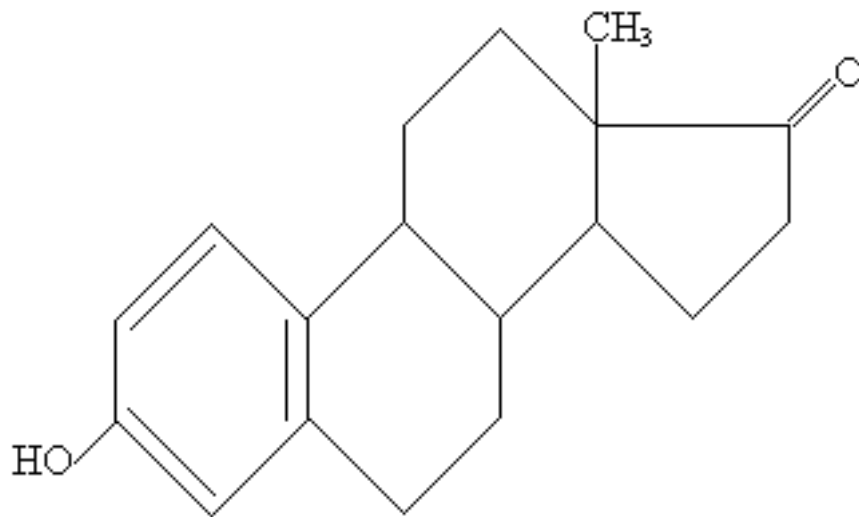
aldosteron

Struktura testosteronu:

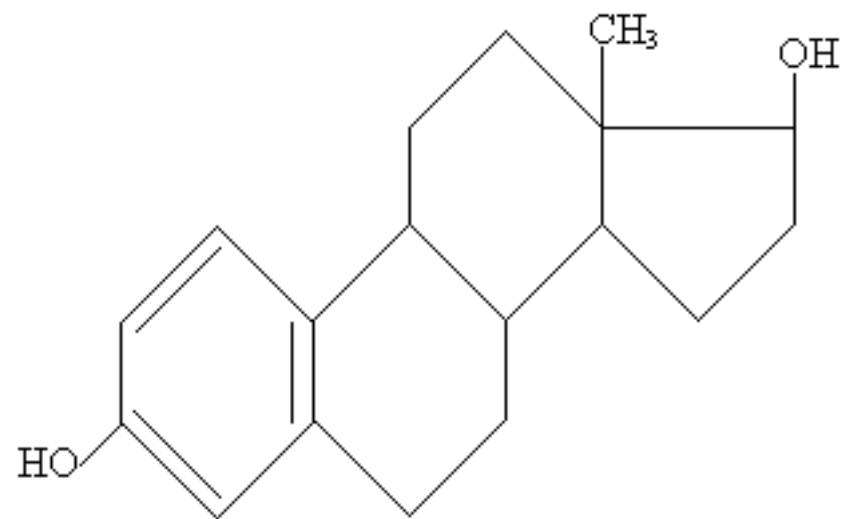


testosteron

Struktura estrogenů:

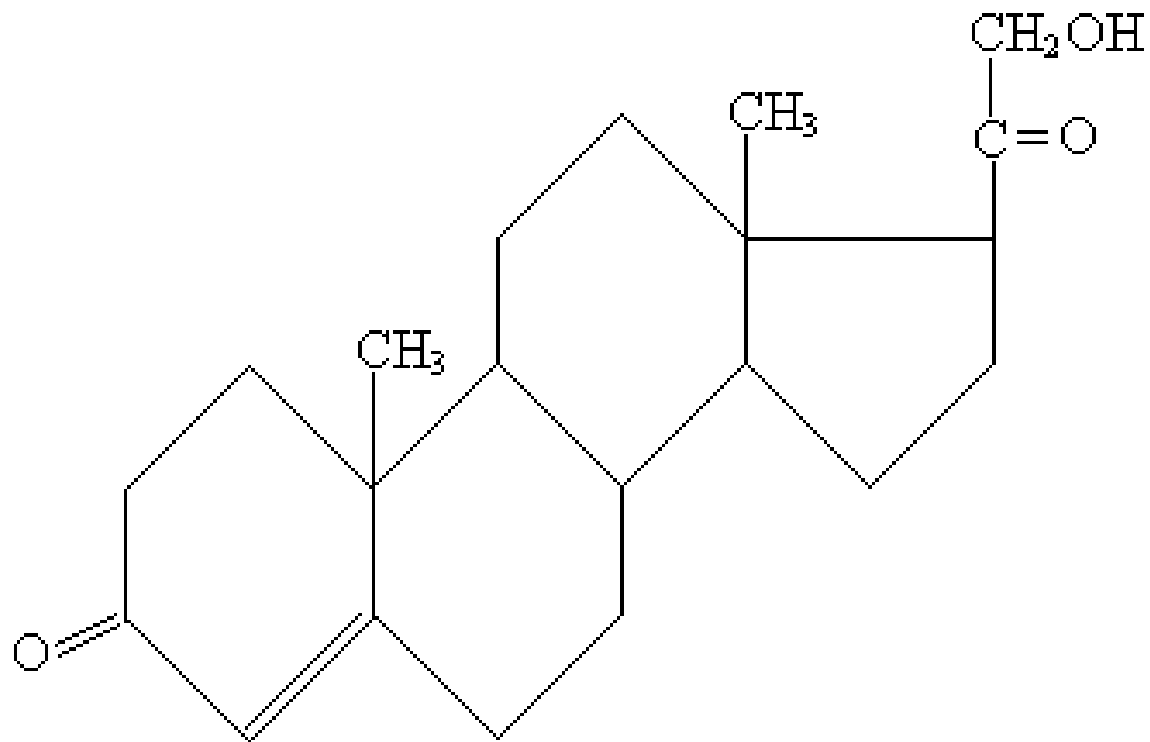


estron



estradiol

Struktura progesteronu:



progesteron

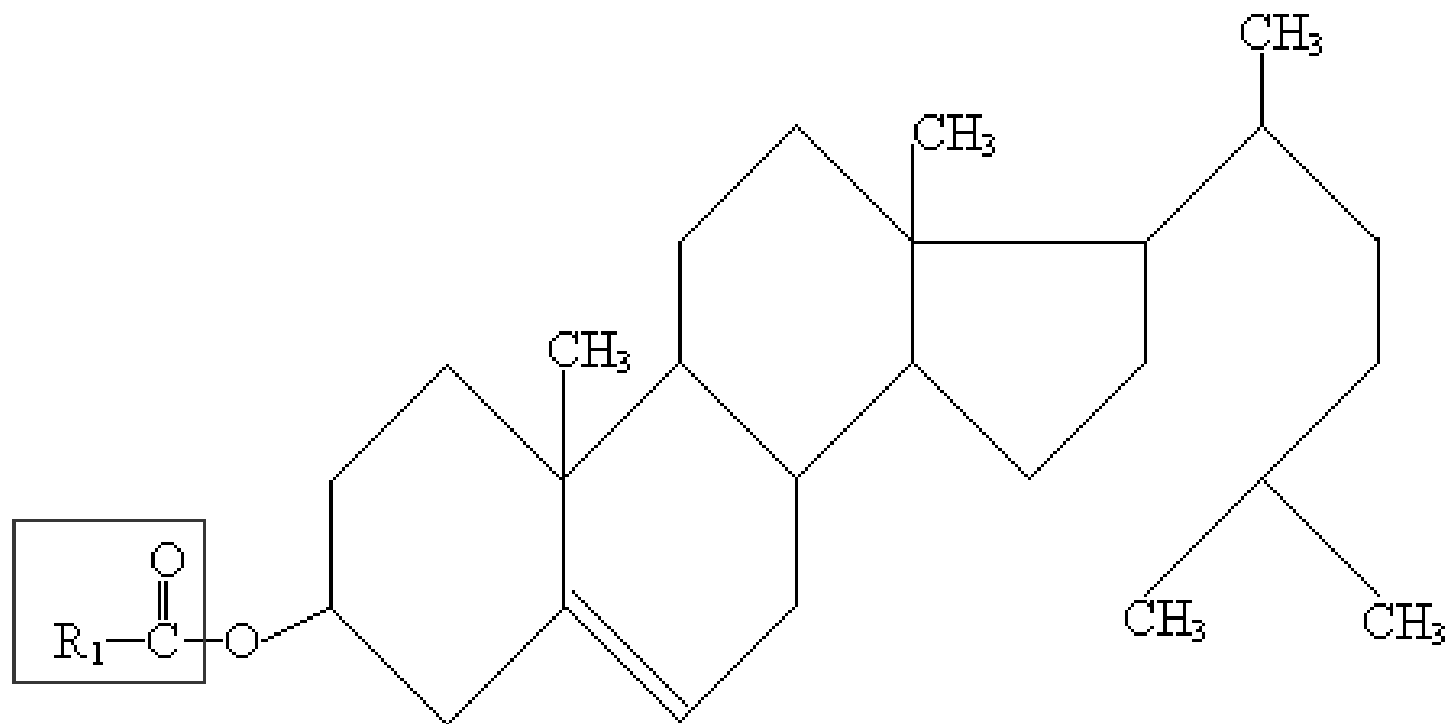
V. Metabolismus lipidů:

- **Trávení lipidů:**

- **Triacylglyceroly:** trávení v žaludku – *žaludeční lipasa*, intenzivní štěpení v duodenu – emulgace žlučovými kyselinami usnadňuje štěpení *pankreatickou lipasou* – hydrolýza esterových vazeb mezi glycerolem a FA
- **Fosfolipidy:** v tenkém střevě štěpeny na lysofosfolipidy a FA
- **Estery CHOL:** na volný CHOL a FA

Lipidové složky difúzí do enterocytů – napomáhá tvorba micel mezi na rozhraní mezi cytoplasmatickou membránou bb. a lumen – nezbytné žlučové kyseliny, resorpce spolu s lipofilními vitamíny; FA s kratším řetězcem z enterocytů rovnou do portálního oběhu, VMK navázány na glycerol → TAG, resyntéza cholesterolesterů a glycerofosfolipidů – zabudovány do *chylomikronů* (lipoproteiny) – apoprotein syntetizován v enterocytech, chylomikrony do lymfy a pak do krve

Estery CHOL:



zbytek MK

- **β -oxidace FA:** oxidační odbourávání na acetyl-CoA, oxidace na uhlíku β a pak štěpení mezi uhlíky α a β , opakující se série reakcí – postupné zkracování řetězce o 2 atomy C, v mitochondriích (ne mozek – hematoencefalická bariéra)

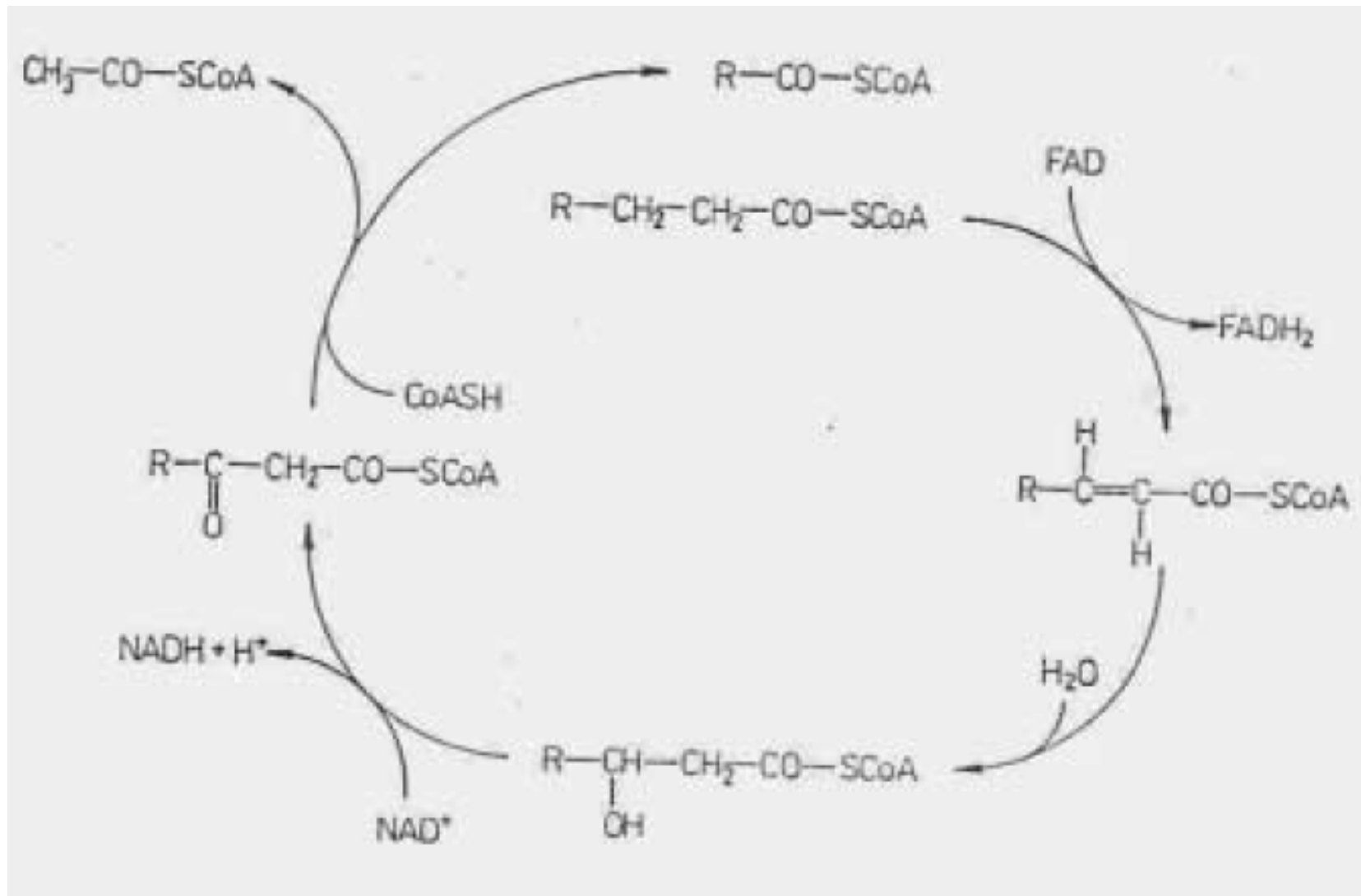
FA aktivovány navázáním CoA (spotřeba 2 ATP), transport FA do mitochondrií ve vazbě na *karnitin*

série 4 reakcí

Z původního acyl-CoA \rightarrow acetyl-CoA a acyl-CoA o 2 C kratší – dále odbouráván, acetyl-CoA do citrátového cyklu mitochondrií (zisk 12 ATP), FADH_2 a NADH do dýchacího řetězce (5 ATP na 1 cyklus)

oxidace palmitové kyseliny (16 C): 7×5 ATP (7 cyklů), 8×12 ATP (8 acetyl-CoA), 2 ATP spotřeba při aktivaci $\rightarrow 35 + 96 - 2 = 129$ ATP

Schéma β -oxidace:



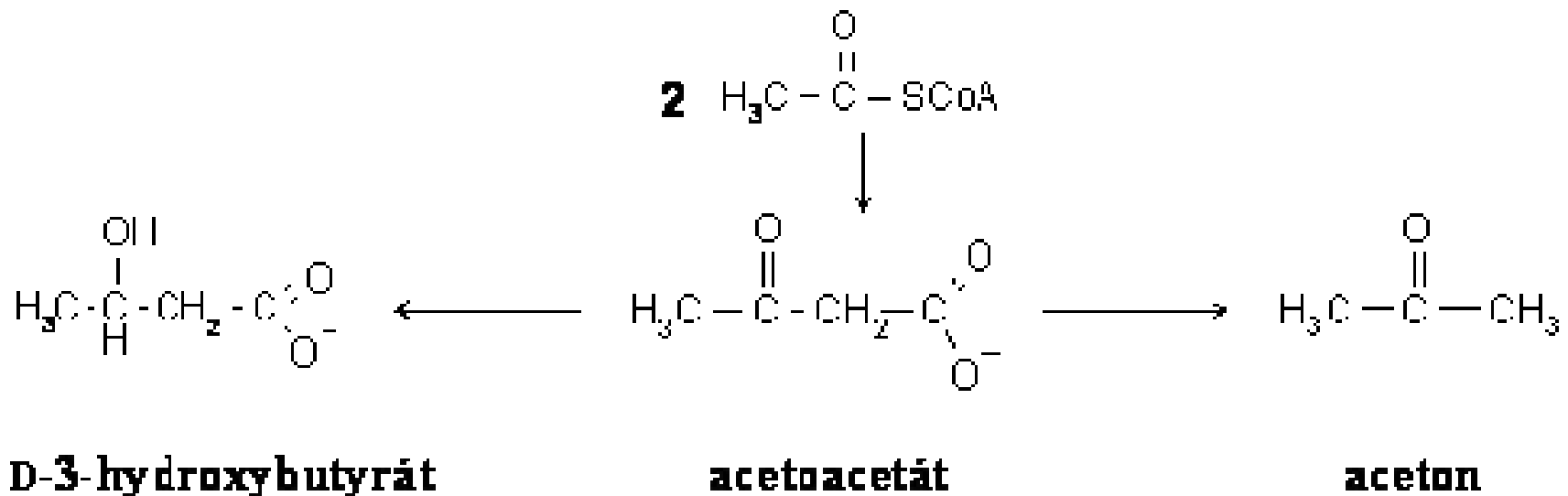
- **Ketolátky:** 3 sloučeniny: acetoacetát, 3-hydroxybutyrát a aceton; syntéza v játrech při zvýšené β -oxidaci FA v játrech

z jater do oběhu a do jiných tkání – odbourávány za uvolnění E;
acetoacetát – rozpustné pohotové palivo (mozek nemůže využít FA,
po adaptaci oxiduje ketolátky)

obvykle játra produkují jen malé množství ketolátek – odbourá
periferie, produkce ketolátek \uparrow při \uparrow akumulaci acetyl-CoA v játrech
(nedostatek Glc, vysoký příjem tuků a nízký příjem sacharidů,
nekompenzovaný diabetes), zvýšená β -oxidace FA, acetyl-CoA
nevstupuje do citrátového cyklu (nedostatek meziproductů
metabolismu Glc pro vznik citrátu)

\uparrow koncentrace ketolátek v krvi (2 středně silné kyseliny) \rightarrow značné
okyselení vnitřního prostředí (diabetická ketoacidóza) – ketonové
látky v moči a aceton v dechu

Vznik a struktura ketoláték:



- **Biosyntéza FA:**

v játrech a tukové tkáni

glykolýzou a dalšími pochody přebytek acetyl-CoA, podobné reakce jako β -oxidace, ale jiné reakce a v cytoplasmě; postupné spojování a redukce zbytků kys. octové, spirálovitě se opakující sled 4 reakcí, stejné meziproducty

spotřeba 2 NADPH a 1 ATP

- **Syntéza TAG:**

postupná esterifikace glycerol-3-P aktivovanými FA, hlavně v bb. tukové tkáni, játrech a bb. střevní sliznice

acetyl-CoA z metabolismu Glc, glycerol-3-P hlavně redukcí dihydroxyaceton-P z glykolýzy

TAG z jater zabudovány do VLDL → do krve → do tukové tkáni

- **Odbourávání TAG:**

z tuku při poklesu hladiny Glc, účinkem glukagonu, Adr, Nora – aktivace *lipasy*: z TAG → FA – do krve → do bb. → β -oxidace a vznik E

- **Plasmatické lipoproteiny:**

složky: TAG, fosfolipidy, volný a esterifikovaný CHOL, bílkoviny

transport hydrofobních lipidů krví: hydrofobní jádro (TAG a estery CHOL), polárnější obal (fosfolipidy, CHOL, apoproteiny)

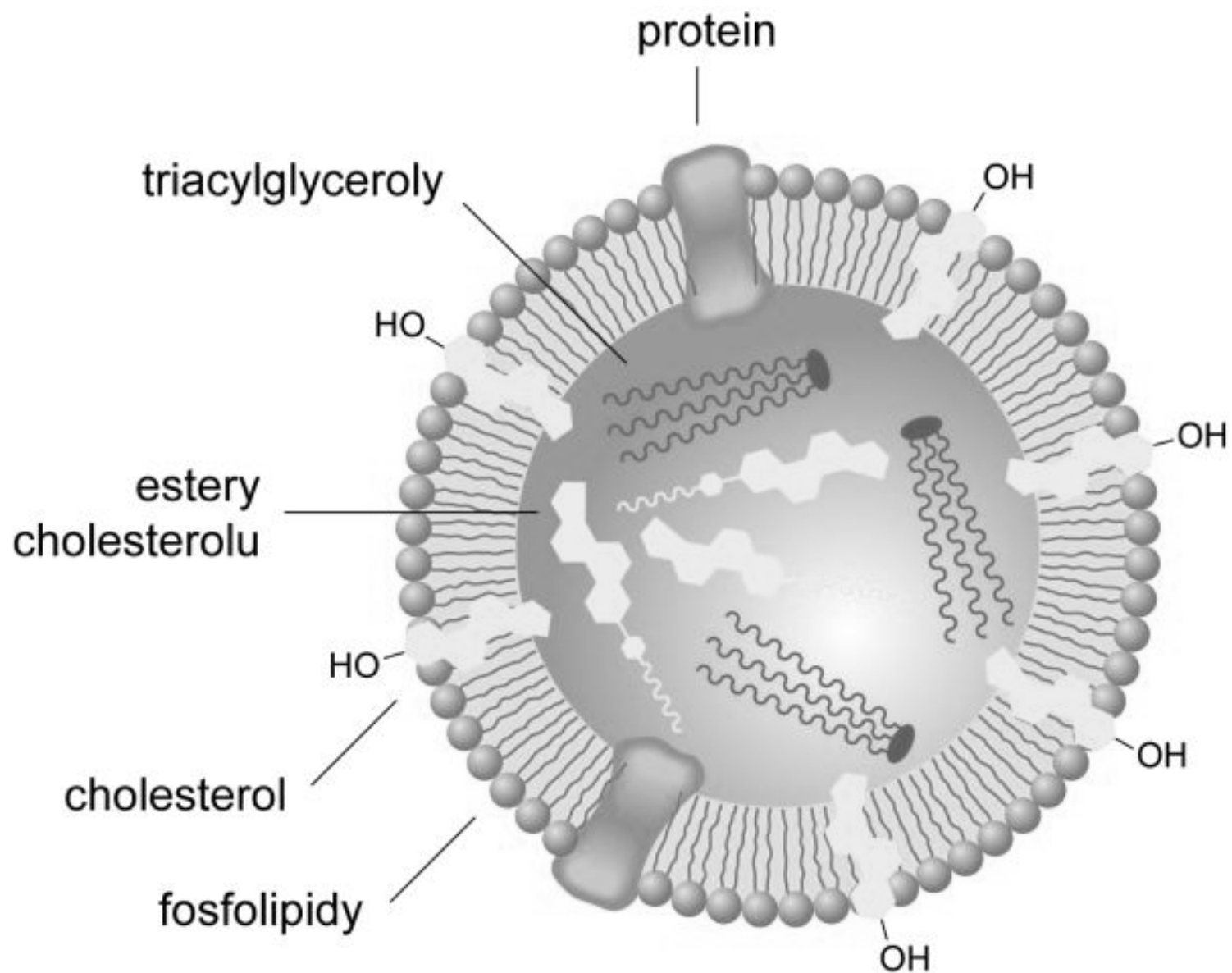
zastoupení chylomikronů v plasmě výrazně ↑ po jídle

metabolismus chylomikronů i VLDL v krvi zahájen *lipoproteinovou lipasou*: TAG → glycerol a FA, FA do bb., část do tukové tkáně – reesterifikace na TAG

chylomikrony po odstranění většiny TAG → chylomikronové zbytky – do jater (většina CHOL z potravy)

z VLDL → IDL – zásobování tkání CHOL, vychytávání játry i jinými tkáněmi

Plasmatické lipoproteiny:



Tabulka plasmatických lipoproteinů:

Typ	Vznik	Hlavní lipidy (%)	Funkce
Chylomikrony	enterocyt	TAG (80-90)	transport exogenních lipidů ze střeva do tkání
VLDL	játra	TAG (60)	transport endogenních lipidů z jater do tkání
IDL	plazma	TAG/ECHOL (40/25)	meziprodukt katabolismu VLDL
LDL	plazma	ECHOL (45)	transport CHOL z jater do tkání
HDL	játra	PL/ECHOL (25/16)	zpětný transport CHOL z tkání do jater

- **Metabolismus CHOL:**

amfipatická sloučenina, stavba biomembrán a obalových vrstev lipoproteinů, prekurzor syntézy žlučových kyselin, steroidních hormonů a vitamínu D

polovina CHOL přijímána potravou, zbytek syntetizován ve tkáních, hlavní zdroj živočišné tuky, vaječný žloutek, ..., syntéza ve všech tkáních – zdroj acetyl-CoA, zpětná vazba množstvím CHOL, zvýšené hladiny – zdravotní rizika

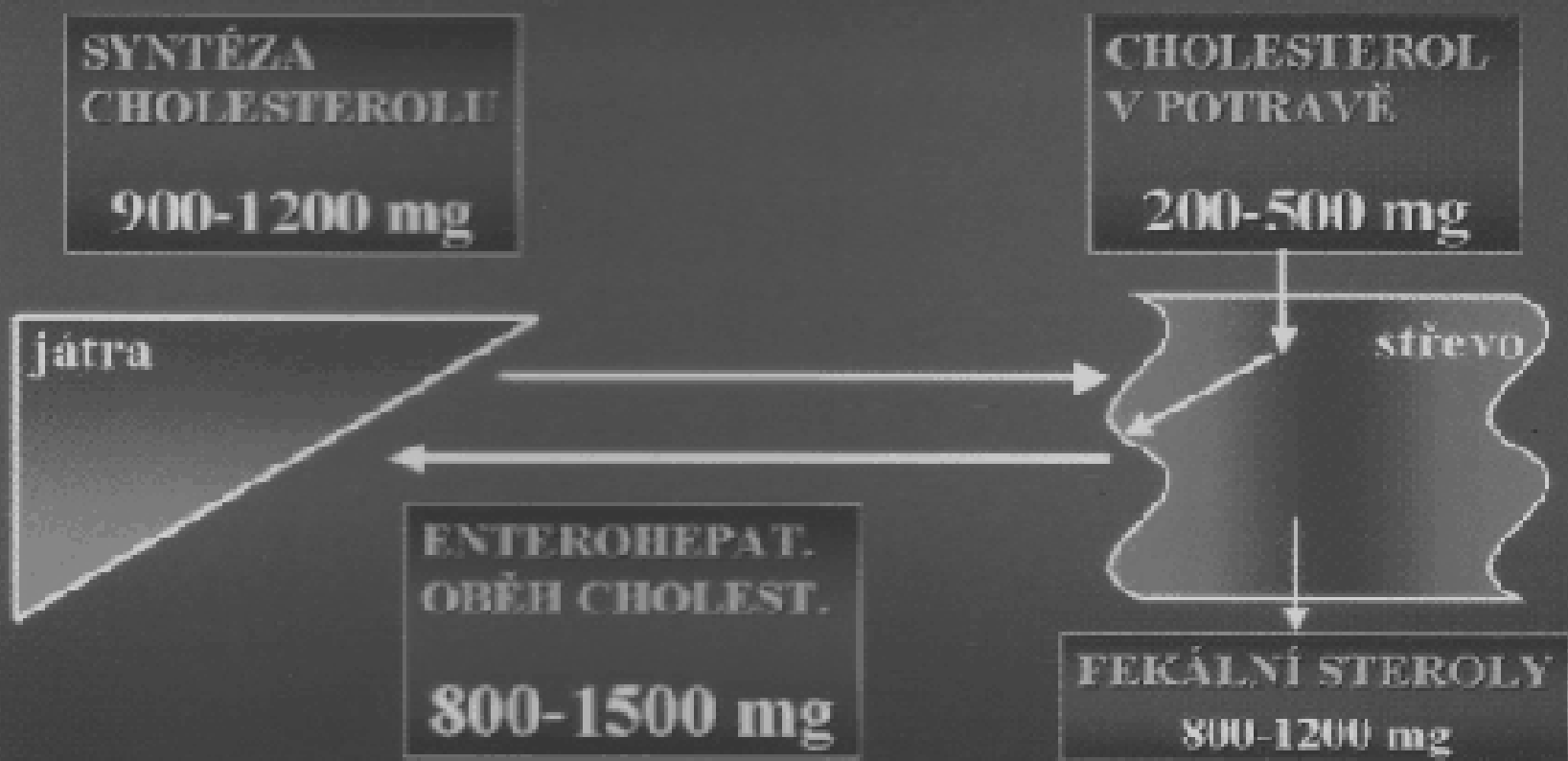
koncentrace CHOL v plasmě 3,8-5,2 mmol/l

vysoké koncentrace HDL – dobrá schopnost vyloučit nadbytek CHOL z těla

vysoké hladiny LDL – aterogenní hypercholesterolemie

eliminace CHOL v játrech → žlučové kyseliny a transport nezměněného CHOL žlučí do střev – střevní bakterie jej metabolizují – vylučování stolicí, denně odstraněn 1 g CHOL

Vztah mezi cholesterolem z potravy a enterohepatálním oběhem cholesterolu



- **Metabolismus žlučových kyselin:**

v játrech řada reakcí →→ kyselina cholová a deoxycholová – dále upravovány konjugací s jinými látkami → do střev – emulgace lipidů

značná část zpětná resorpce do portální žíly a do jater

- **Hormonální regulace metabolismu lipidů:**

- **inzulín** - ↑ syntézu FA v játrech, vstup FA do tukových bb., syntéza a ukládání TAG v tuku

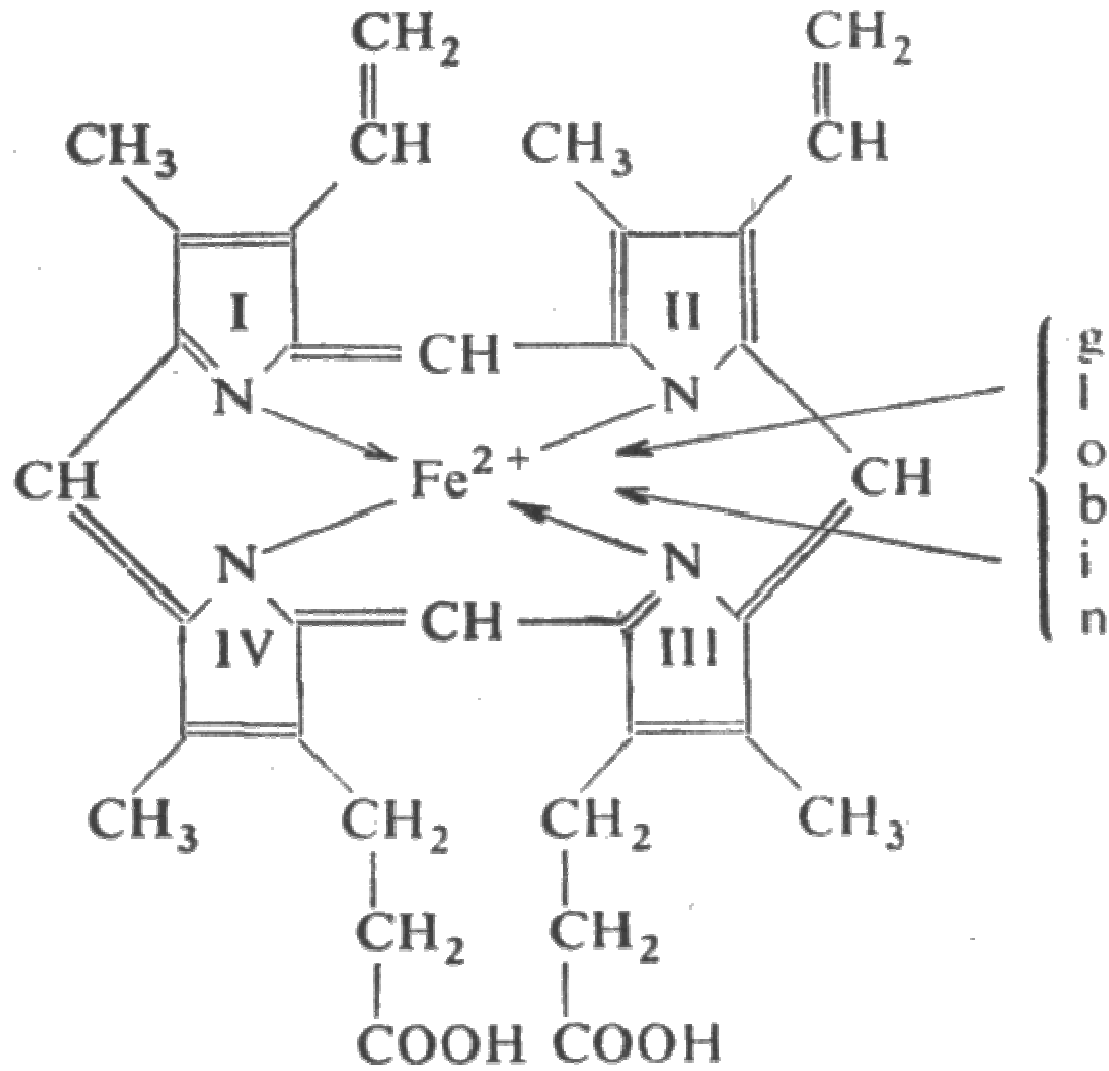
- **glukagon, Adr a Nora** – aktivace intracelulární *lipasy* v tukových bb. – stimulace lipolýzy a uvolňování FA do krve

6. Heterocykly, makroergní sloučeniny, nukleové kyseliny a jejich metabolismus

I. Heterocyklické sloučeniny:

- v kruhu vedle C atomů jeden nebo více heteroatomů (N, O, S,...), nejčastěji pěti- a šestičetné heterocykly – nejstabilnější; triviální názvy
- **deriváty pyrrolu:** pětičetný cyklus s atomem N
 - **cyklické tetrapyrroly:** základ hemu – *porfin* – 4 pyrroly spojené $-\text{CH}_2=$, deriváty *porfyriny* – substituenty, planární konjugované systémy = vazeb \rightarrow barevné; *protoporfyrin IX* – 3 různé substituenty v 8 polohách; *hem* – barevná prostetická složka hemoglobinu, chelát protoporfyrinu IX a Fe^{2+} , oxidační číslo se při přenosu O_2 nemění!!, hem v *myoglobinu*, *hemoglobinu*, *cytochrómech*, *katalase*
odbourávání hemu \rightarrow *bilirubin* a *biliverdin*
protoporfyrin IX i v *chlorofylu*; cyklický tetrapyrrol – *kyanokobalamin* – vitamín B_{12}

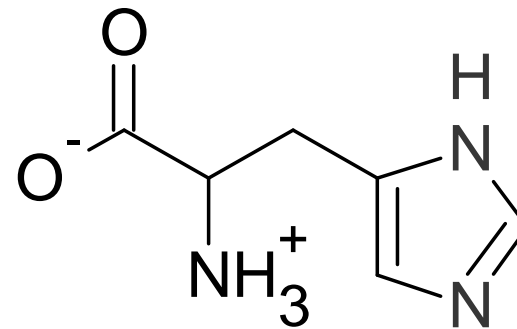
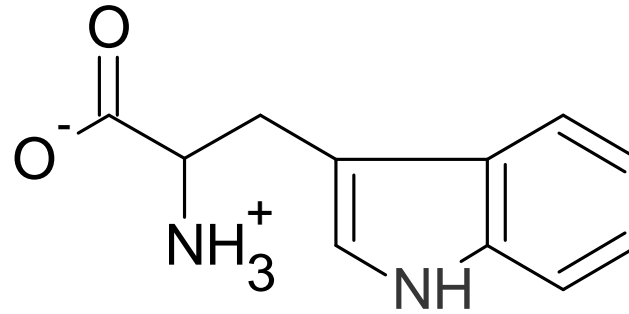
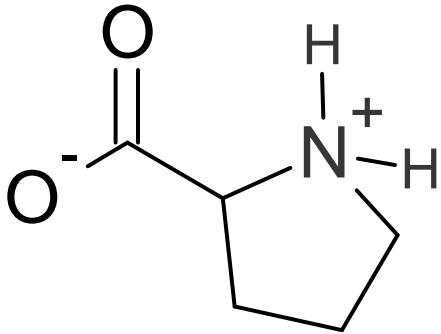
Struktura hemoglobinu:



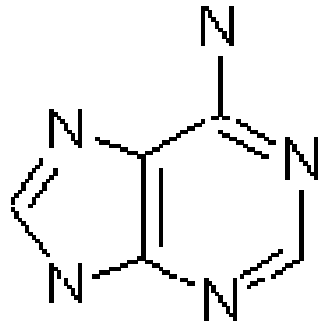
hemoglobin

- **deriváty pyridinu:** *kyselina nikotinová a nikotinamid* – vitamíny skupiny B, nikotinamid – součást koenzymů dehydrogenas, dinukleotidů NAD⁺ a NADP⁺, *pyridoxal* – vitamín B₆
- **deriváty pyrimidinu:** pyrimidinové báze: *cytosin, uracyl a thymin* – součásti NA a nukleotidů a nukleosidů
- **deriváty purinu:** purinové báze v NA a nukleosidech: *adenin a guanin; kyselina močová* – vznik při odbourávání purinových bazí v bb., výrazné redukční účinky – přirozený antioxidant odstraňující volné radikály, patologicky: dna, urátová urolitiáza; alkaloid *kofein*
- **deriváty pteridinu:** *kyselina listová* – B₄, *riboflavin* - B₂ - žlutý, součást kofaktorů FAD a FMN dehydrogenas

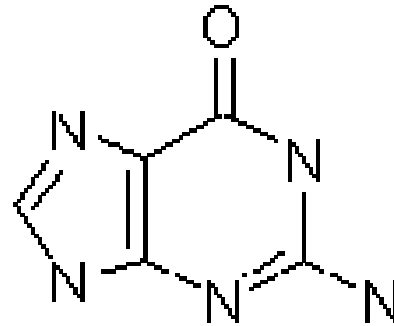
Struktura Pro, Trp a His:



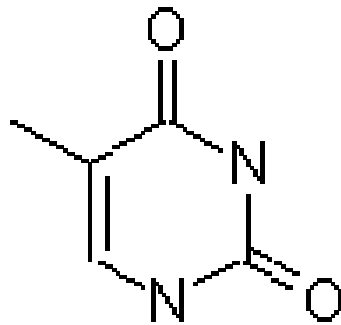
Nejvýznamnější deriváty pyrimidinu a purinu:



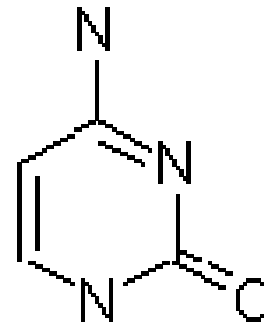
adenin



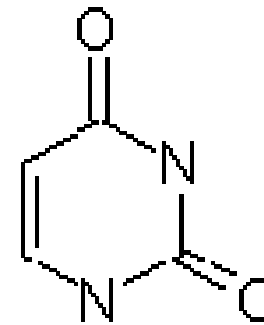
guanin



thymin



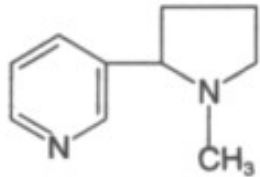
cytosin



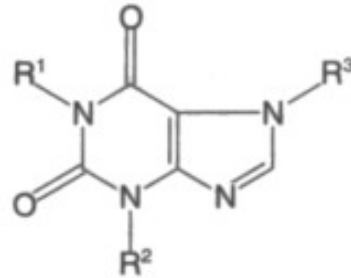
uracil

- **alkaloidy:** sekundární dusíkaté metabolity rostlin, bazický charakter
 - hodně N, některé s významnými biologickými účinky, součásti léčiv, triviální názvy podle rostlin
 - **nikotin** - zvyšuje produkci slin a žaludeční šťávy, zesiluje peristaltiku
 - **kofein** – stimulační účinek, slabé diuretikum, zvyšuje sekreci HCl v žaludeční sliznici
 - **morfin** – silně tlumí vnímání bolesti, tlumí dechové centrum, omezuje peristaltiku, snižuje bdělost
 - **kodein** – tlumí kašel, potencuje účinky analgetik

Struktura některých alkaloidů:

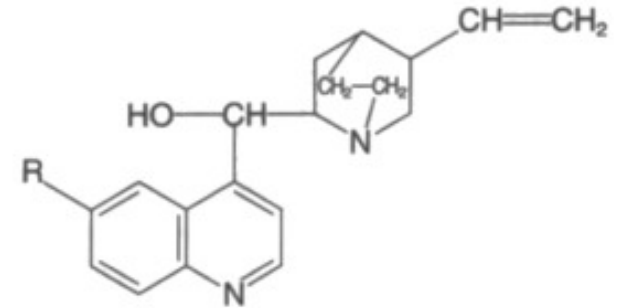


nikotin



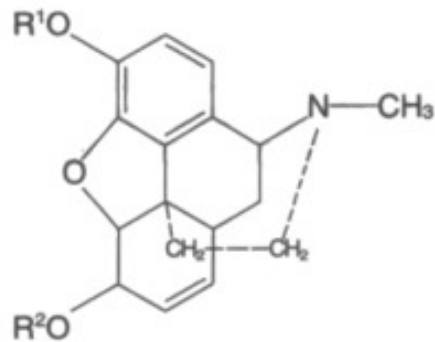
purinové alkaloidy

$R^1, R^2, R^3 = \text{CH}_3$ kofein
 $R^1, R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{H}$ theofyllin
 $R^1 = \text{H}, R^2, R^3 = \text{CH}_3$ theobromin



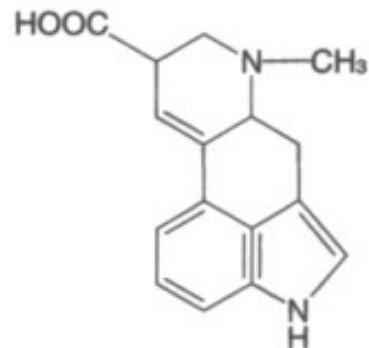
cinchoninové alkaloidy

$R = \text{H}$ cinchonin
 $R = \text{OCH}_3$ chinin



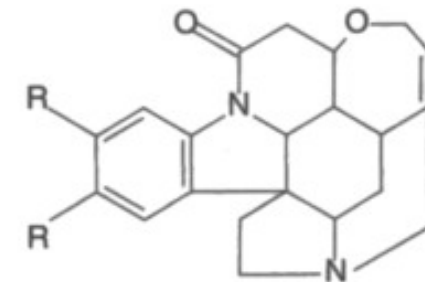
opiové alkaloidy

$R^1 = \text{CH}_3; R^2 = \text{H}$ kodein
 $R^1, R^2 = \text{H}$ morfin



lysergová kyselina

(základ námelových alkaloidů)



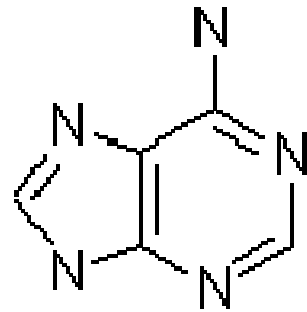
strychninové alkaloidy

$R = \text{H}$ strychnin
 $R = \text{OCH}_3$ brucin

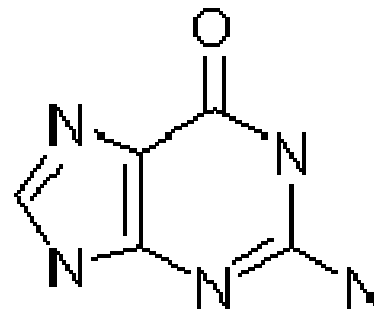
II. Nukleové kyseliny:

- biopolymery, funkce: rozmnožování bb., přenos genetické informace, proteosyntéza
- 3 základní stavební jednotky: **dusíkatá báze** (Ade, Gua, Cyt, Thy, Ura), **pentosa** (ribosa, deoxyribosa) a **kyselina fosforečná**
- **nukleosidy**: dusíkatá báze a pentosa spojeny *N-glykosidickou vazbou*: adenosin, guanosin (purinové nukleosidy), uridin, cytidin, thymidin (pyrimidinové nukleosidy); nukleosidy s deoxyribosou – předpona *deoxy-*
- **nukleotidy**: deriváty nukleosidů s *esterově* vázanou kyselinou fosforečnou (v pozici 5', popř. 3') – až tři fosfátové skupiny

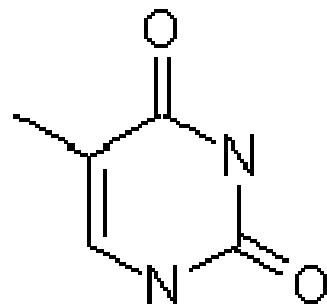
Struktura dusíkatých bazí:



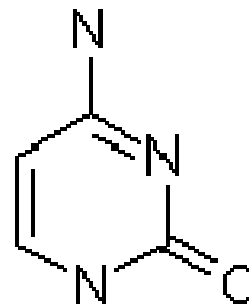
adenin



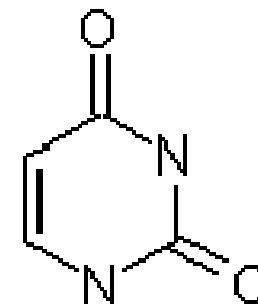
guanin



thymin

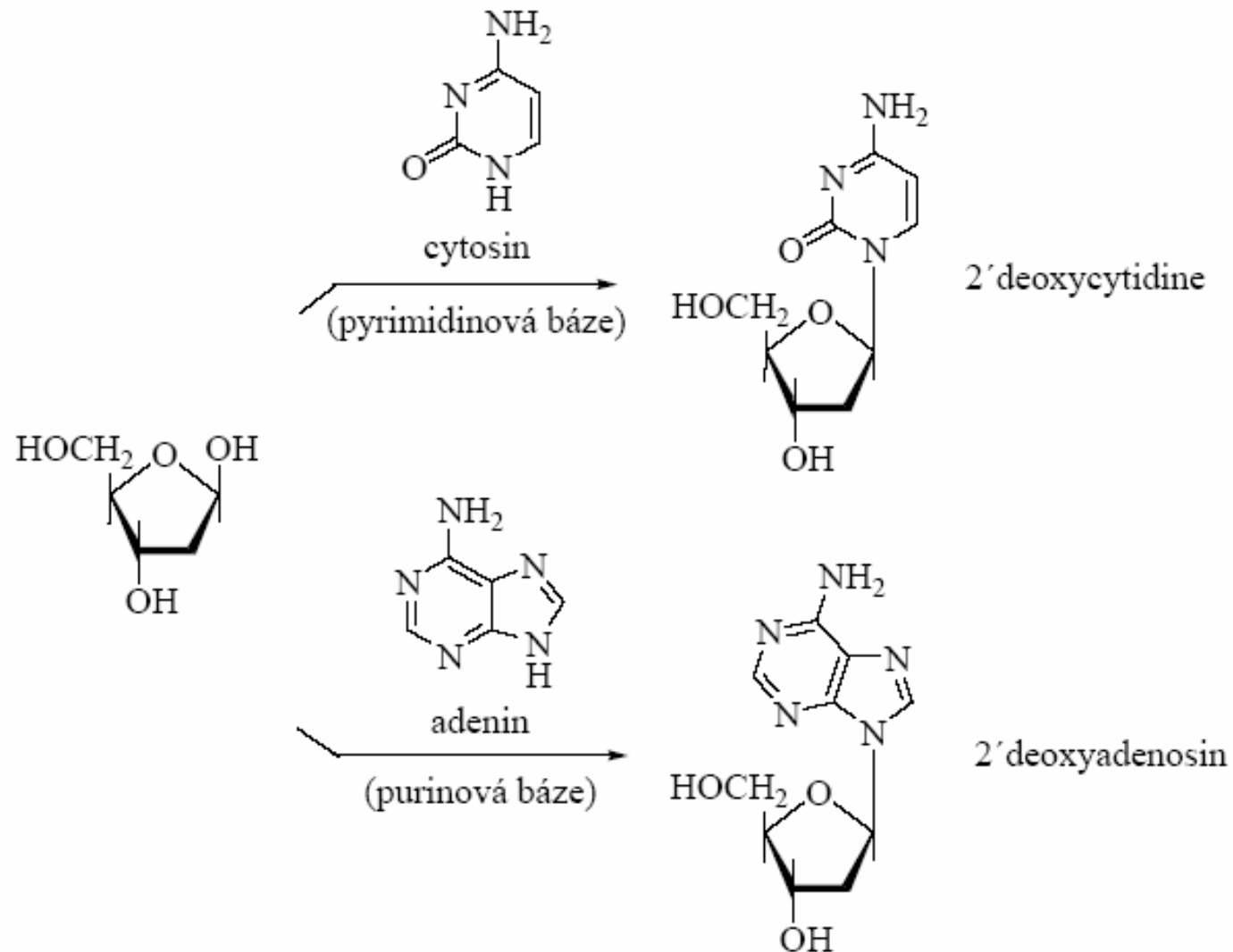


cytosin

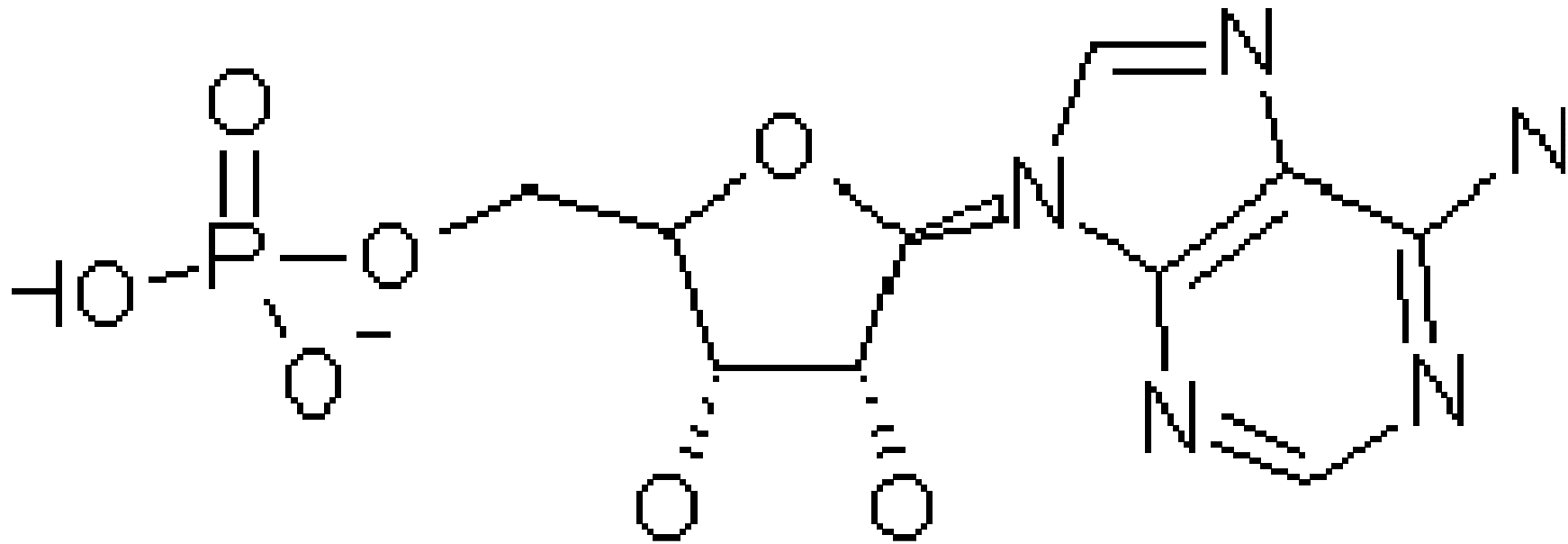


uracil

Vznik a struktura nukleosidů:



Struktura nukleotidu:

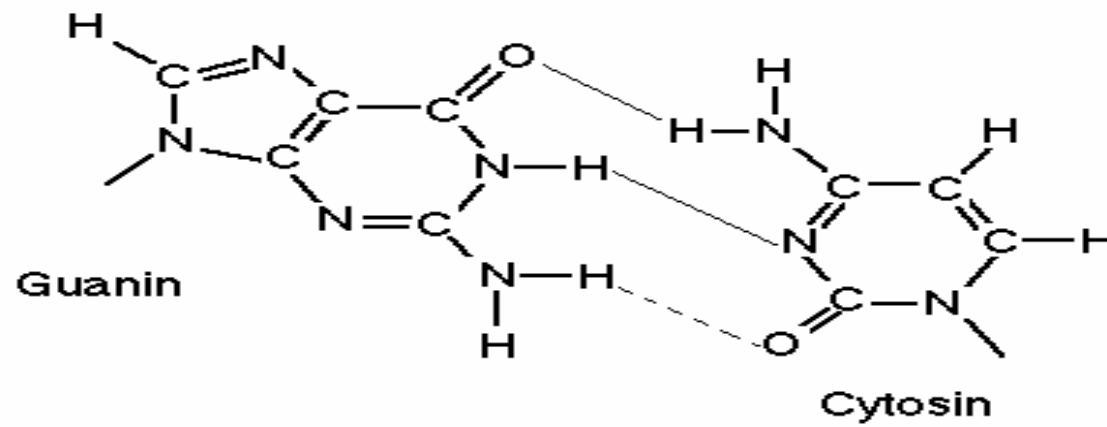
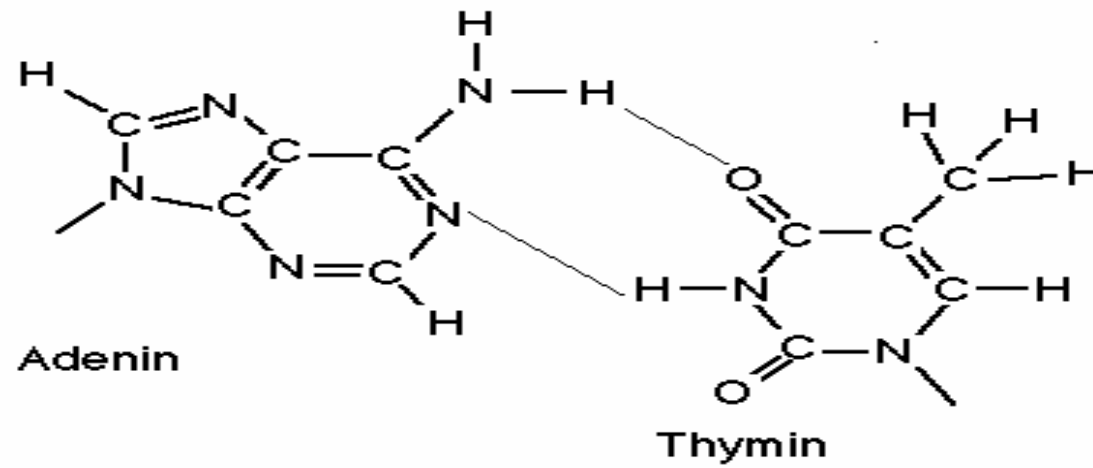


- **nukleové kyseliny:** polynukleotidy, biopolymery s několika desítkami až miliony nukleotidů spojených *fosfodiesterovými vazbami* – vazba fosfátové skupiny s -OH skupinou následujícího nukleotidu)

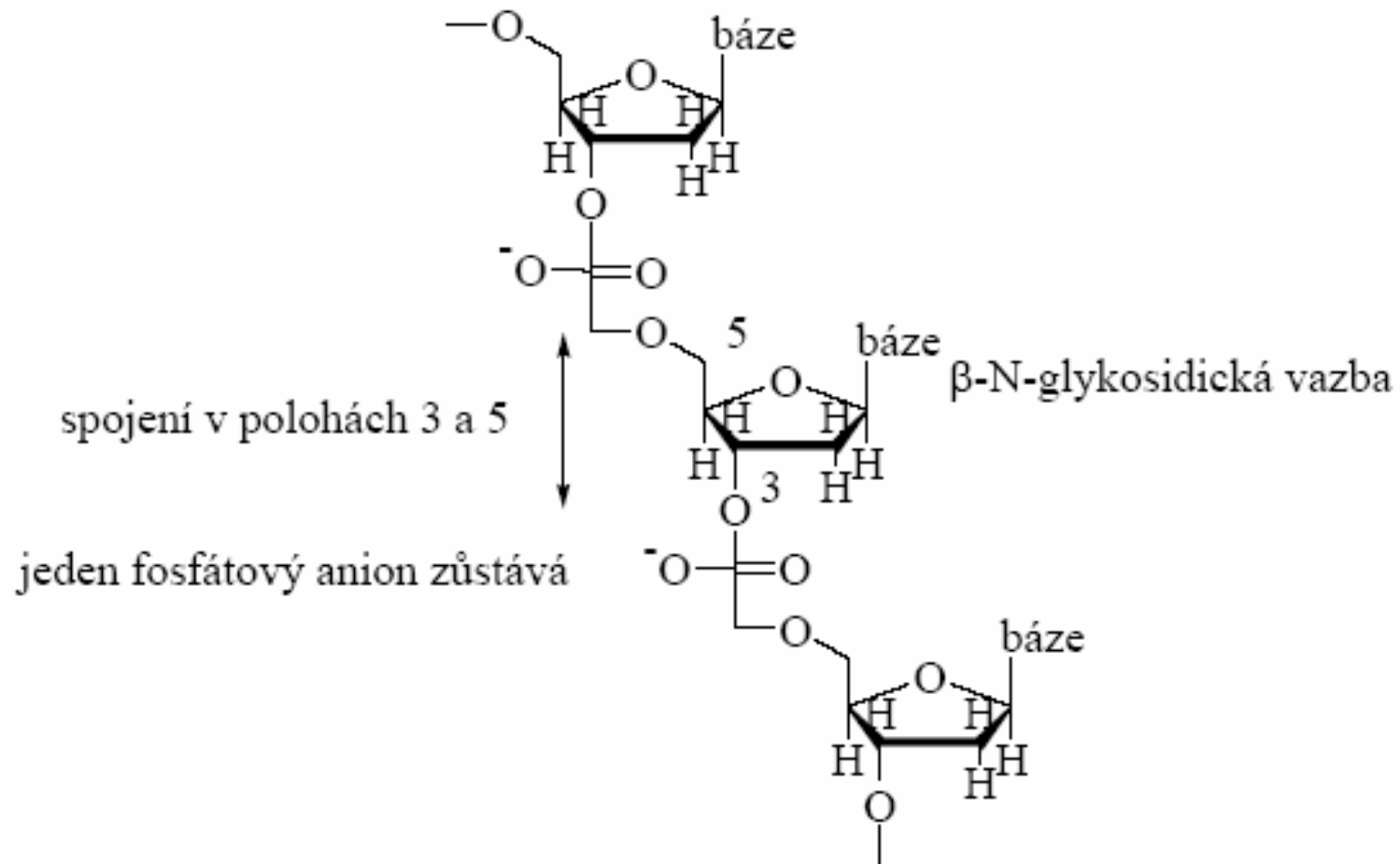
kostra řetězce: -fosfát-pentosa-, na kostru navázány dusíkaté báze, sled bazí – genetická informace; dle obsahu pentos:

- **DNA** – nositel genetické informace o syntéze všech proteinů - *strukturní geny*; H_3PO_4 , deoxyribosa a báze: Ade, Gua, Cyt, Thy, dvouvláknové – nejčastěji pravotočivá dvoušroubovice – do nitra báze – spárovány; dělení bb. – *replikace DNA*: rozvinutí šroubovice a syntéza komplementárních vláken – uchování a přenos genetické informace, asociace DNA a *histony*

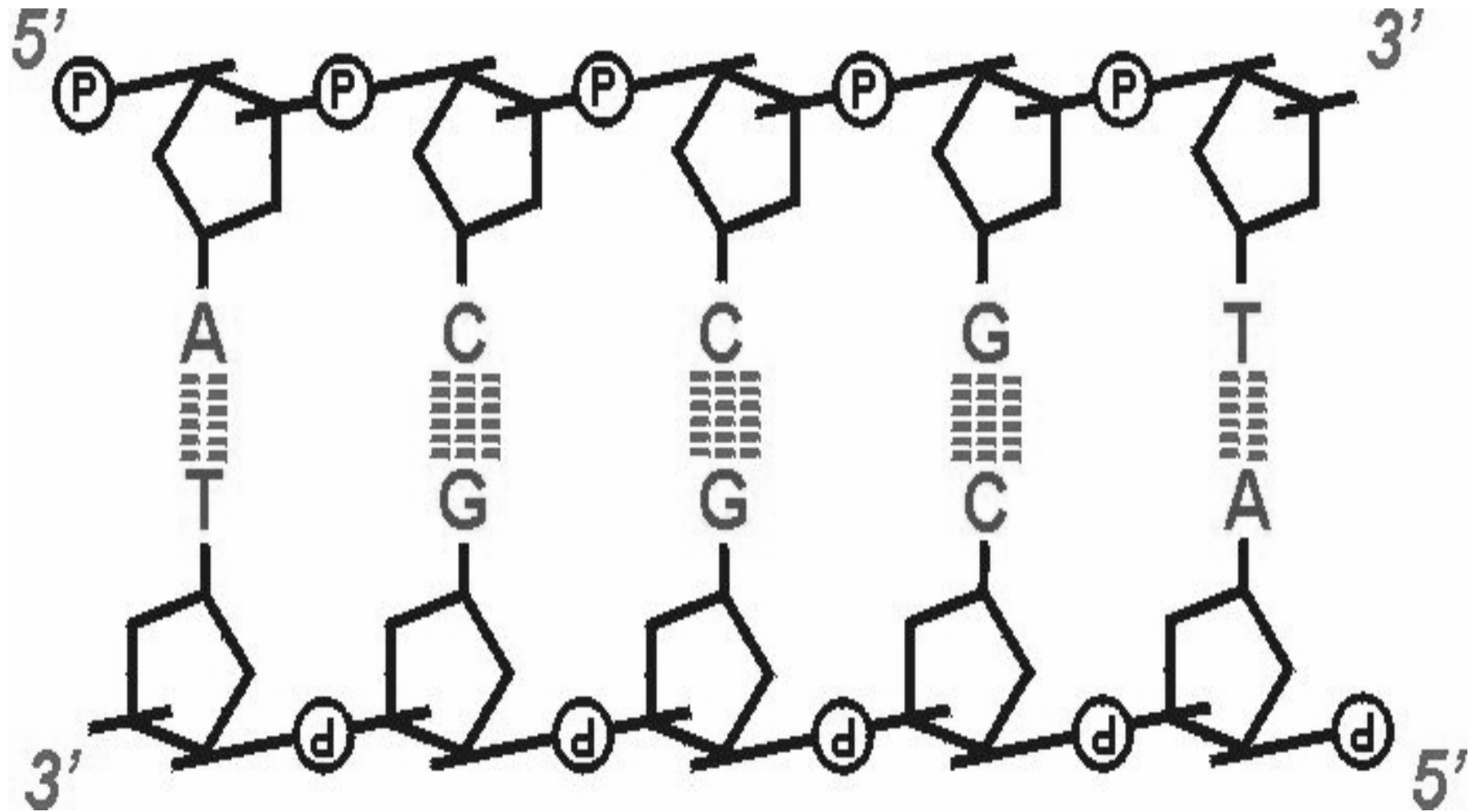
Párování bazí v DNA:



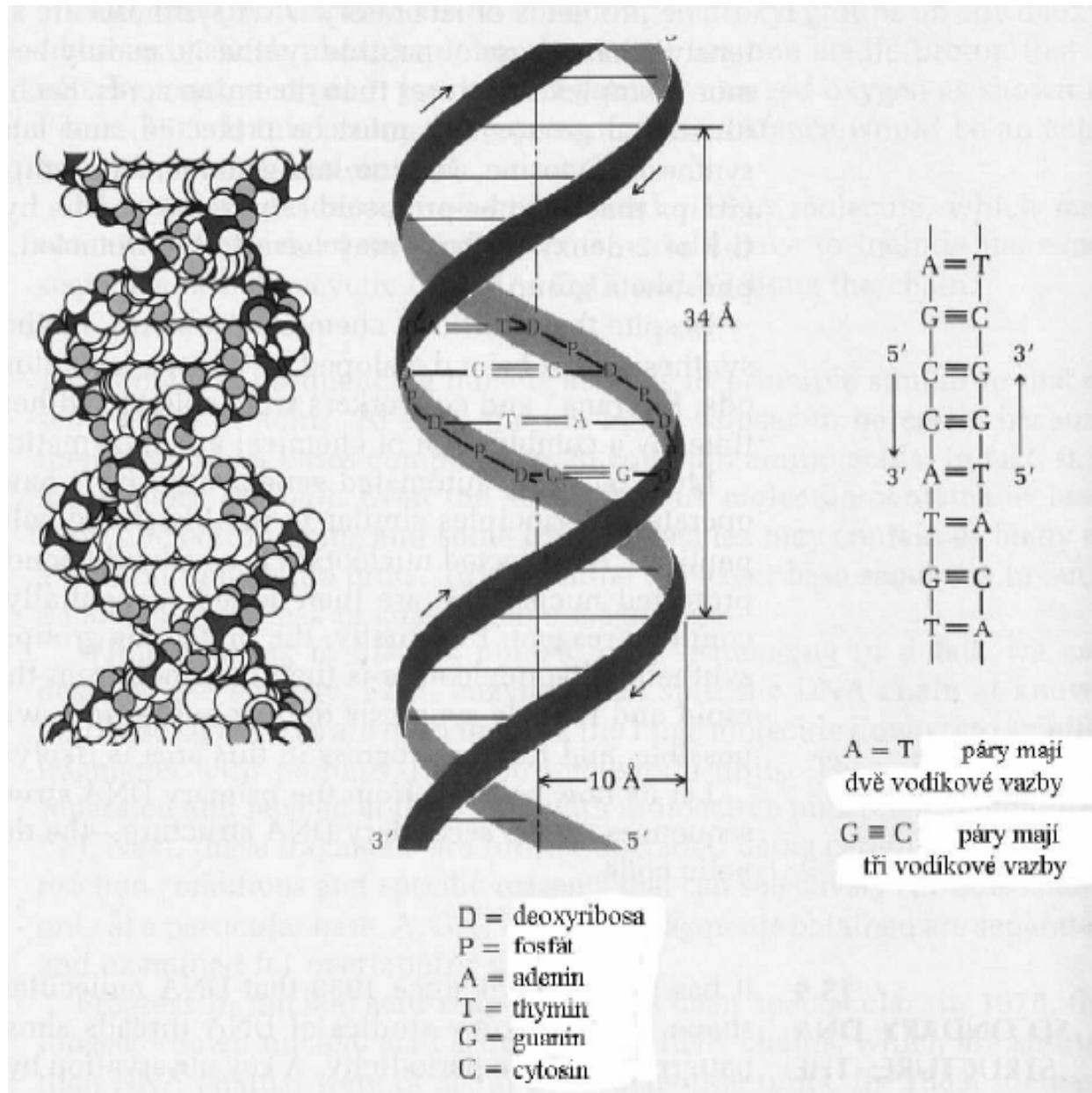
Struktura řetězce DNA:



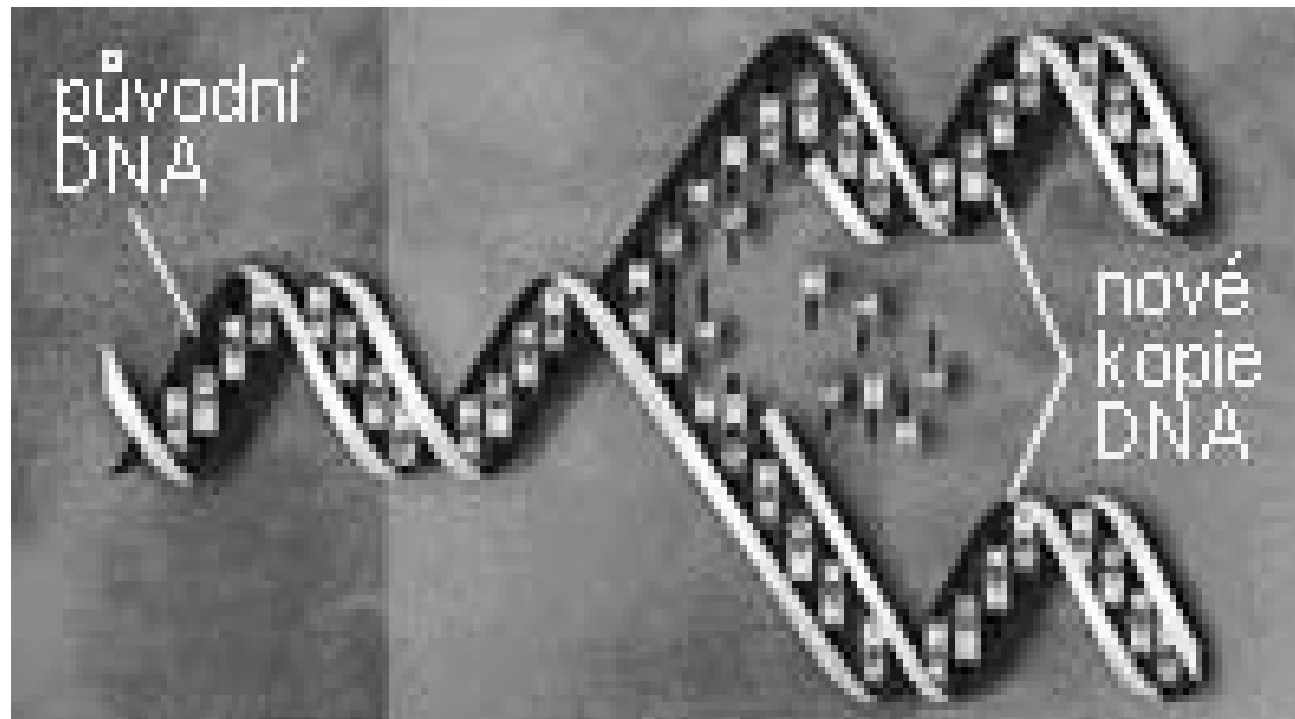
Párování bazí v rámci řetězce:



Dvouřetězcové vlákno DNA:



Replikace DNA:



- **RNA** – syntéza bílkovin, syntéza RNA *transkripcí* z DNA, kratší, jednořetězcové, místo Thy je Ura, ribosa místo deoxyribosy

dle funkce typy RNA:

- **mRNA** – přenos genetické informace z jádra do cytoplasmy (na ribozomech translace), jednořetězcová, kopie strukturního genu – pro každý protein specifická mRNA – zakódováno pořadí AA v bílkovině; triplety – *kodony* – celkem 64
- **tRNA** – nejmenší, několik desítek nukleotidů, vazba AA, přenos a zařazení do polypeptidového řetězce, struktura podobná trojlístku – 4 raménka: raménko pro AA, raménko s *antikodonem*
- **rRNA** – nejrozšířenější, několik typů, součásti podjednotek ribozomů, účastní se translace

Struktura tRNA:

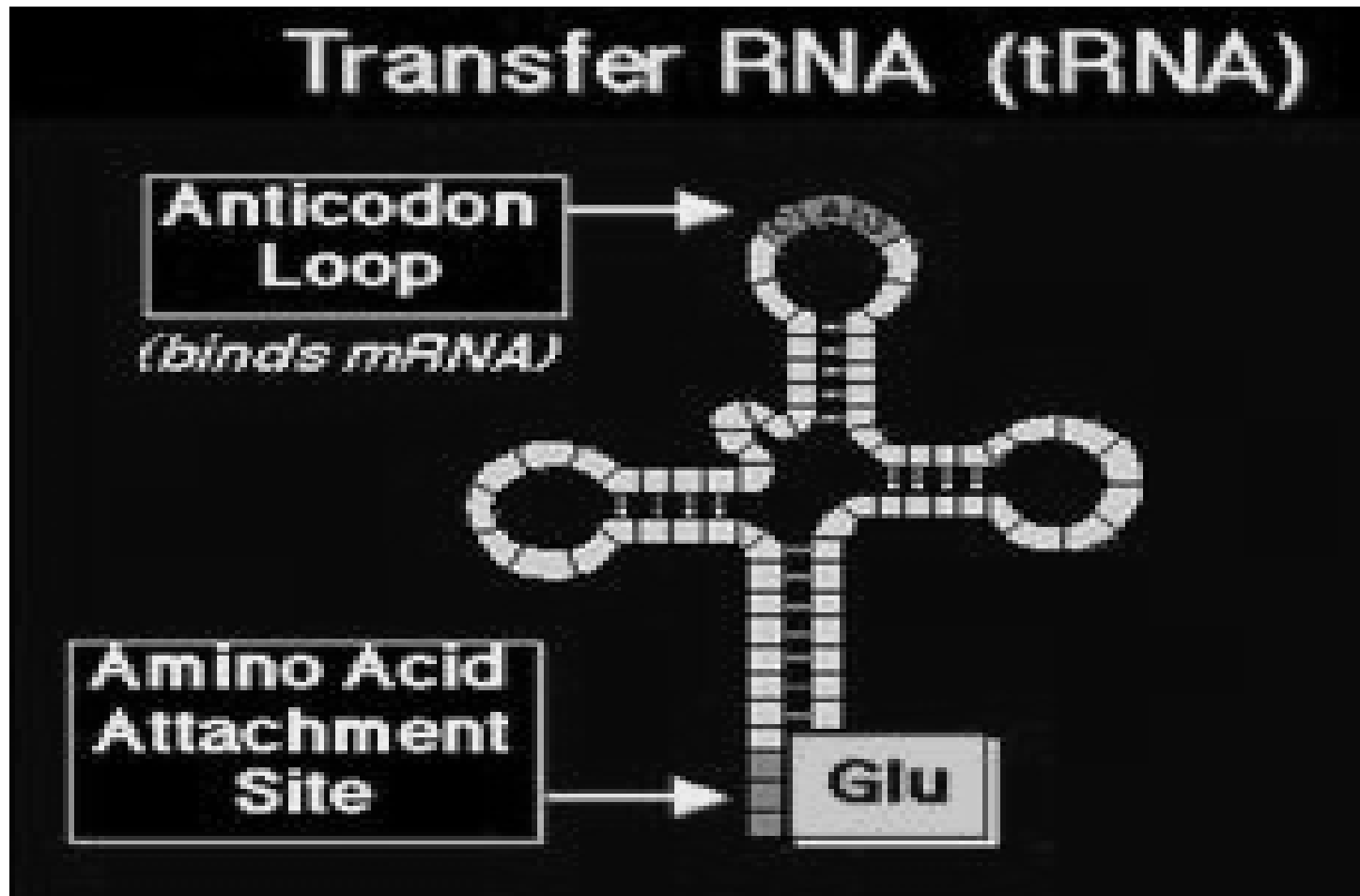
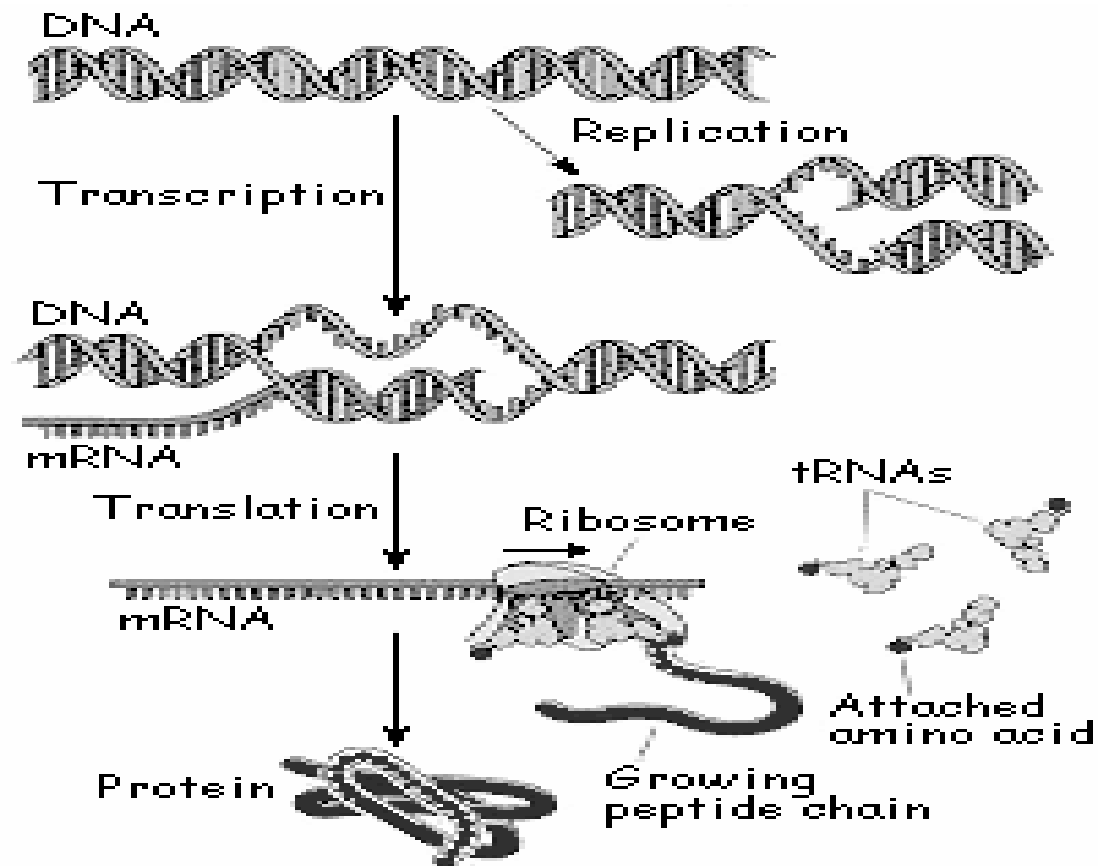
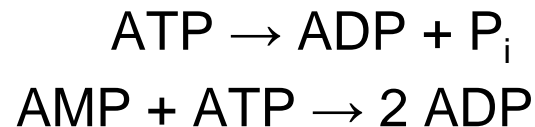


Schéma replikace, transkripce a translace:



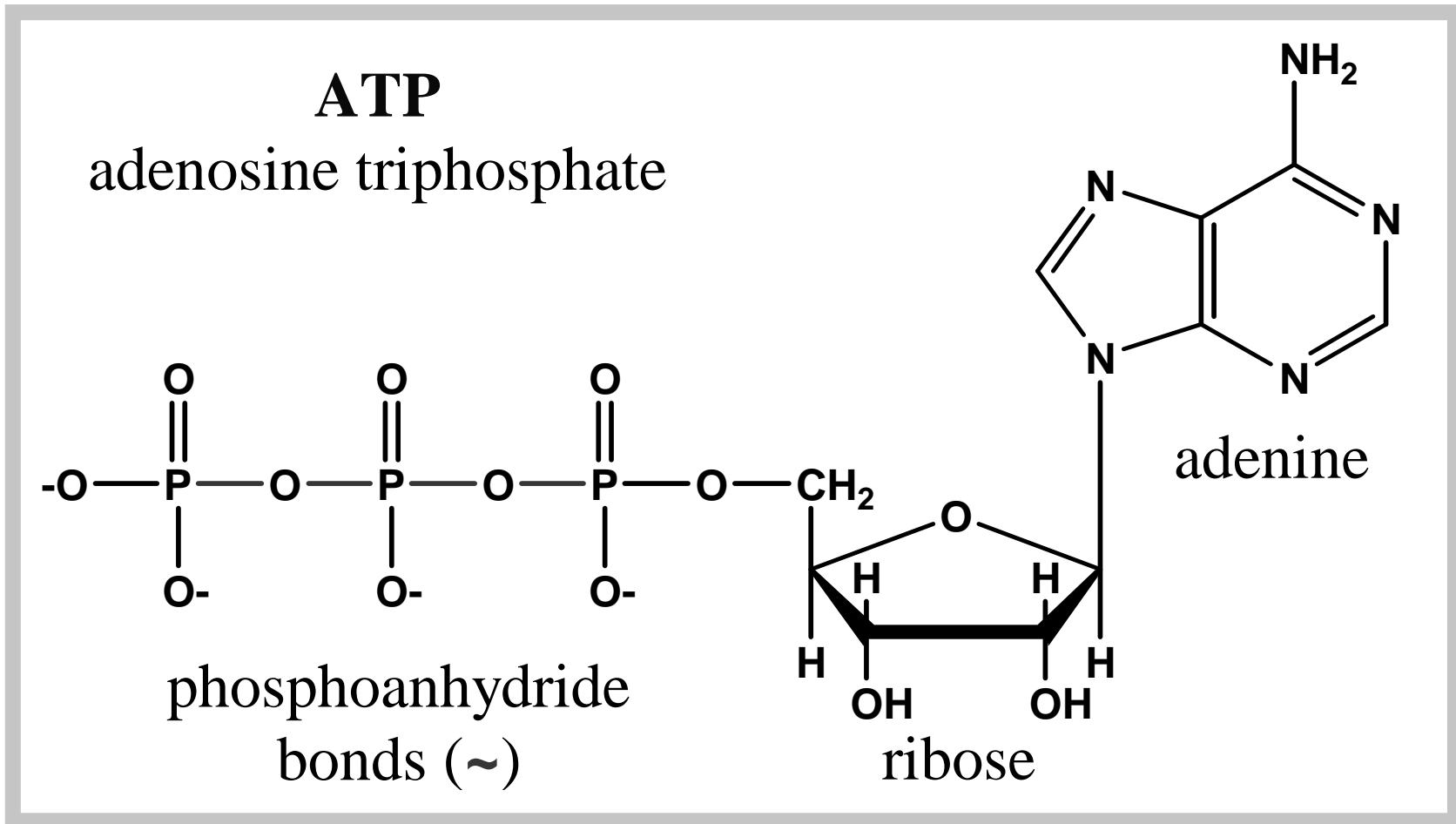
III. Makroergní sloučeniny:

- nejvýznamnější nukleotid **ATP** (adenin, ribosa, 3 zbytky kyseliny fosforečné) – při hydrolýze fosfodiesterových vazeb se uvolňuje značné množství $E \rightarrow ADP$ a P_i , v buňkách jako zásoba E pro chemické reakce



- dále **GTP**, **CTP** a **UTP** – potřebné pro aktivaci meziproductů při biosyntéze cukerných derivátů a lipidů

Struktura ATP:

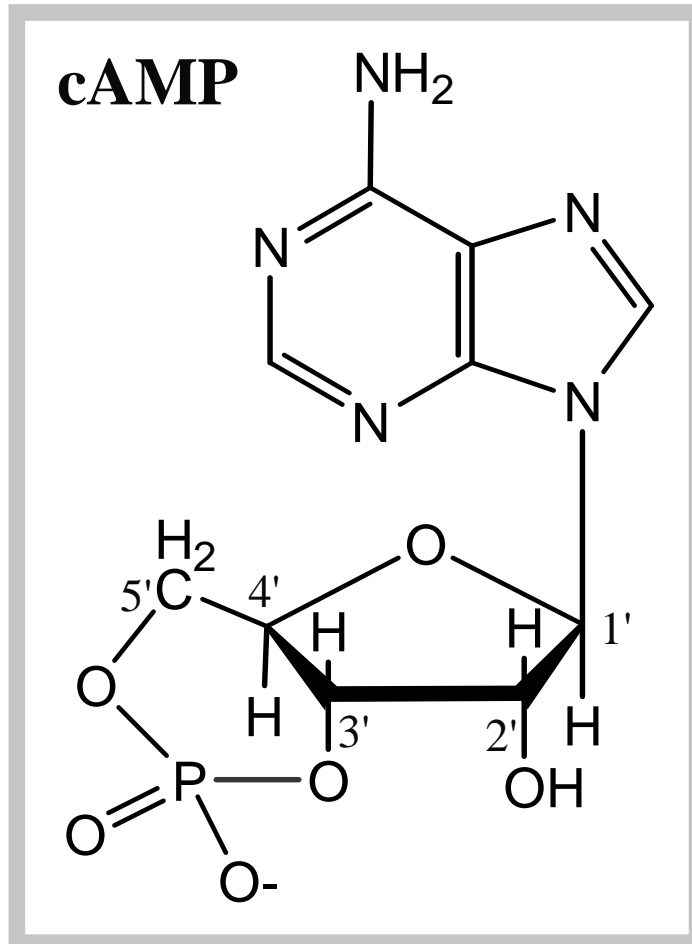


IV. Cyklické nukleotidy:

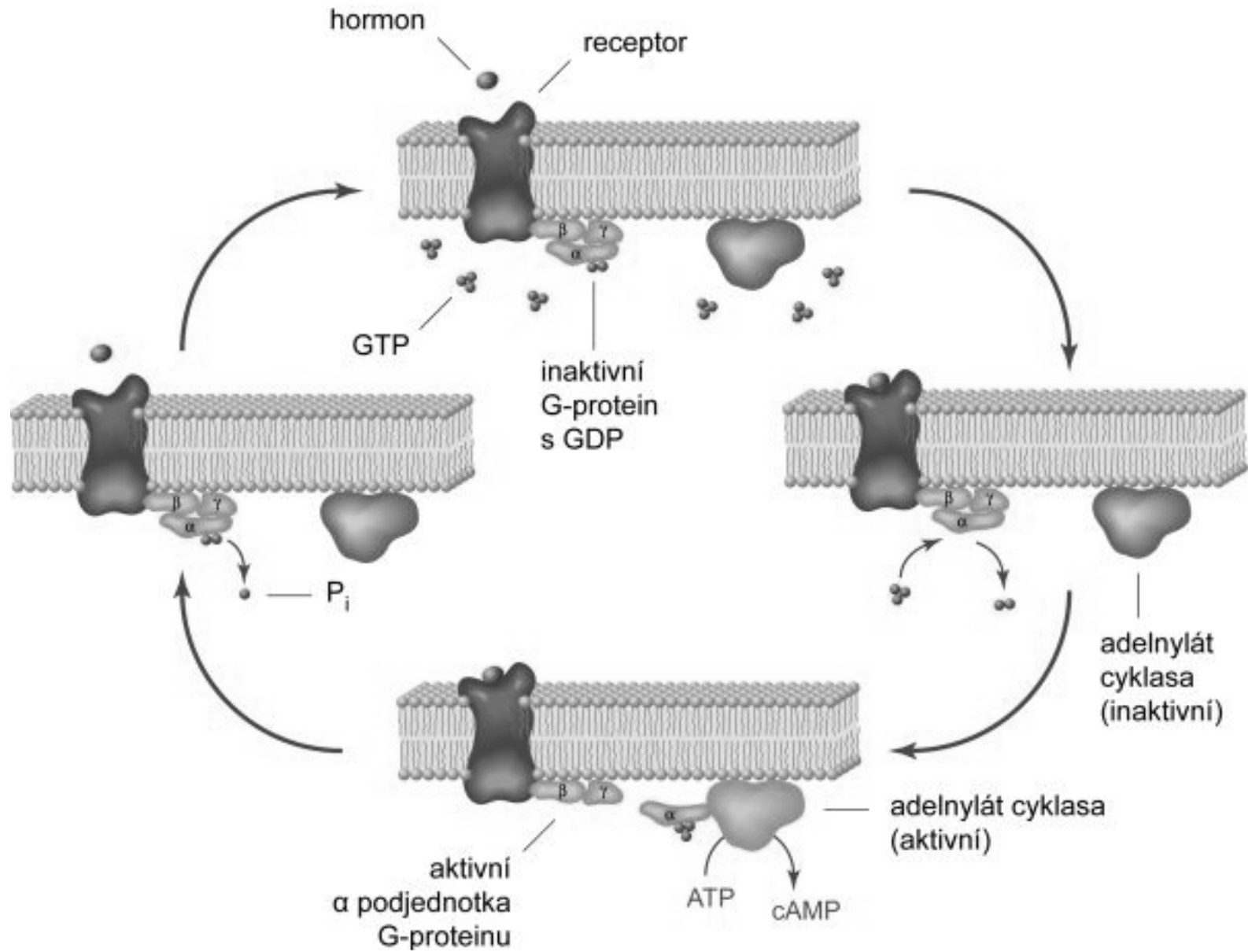
- fosfát vázán diesterovou vazbou mezi C3' a C5' ribosy
- nejvýznamnější **cAMP** – vznik z ATP uvnitř buňky, druhý posel – zprostředkuje účinek různých hormonů a neurotransmiterů



Struktura cAMP:



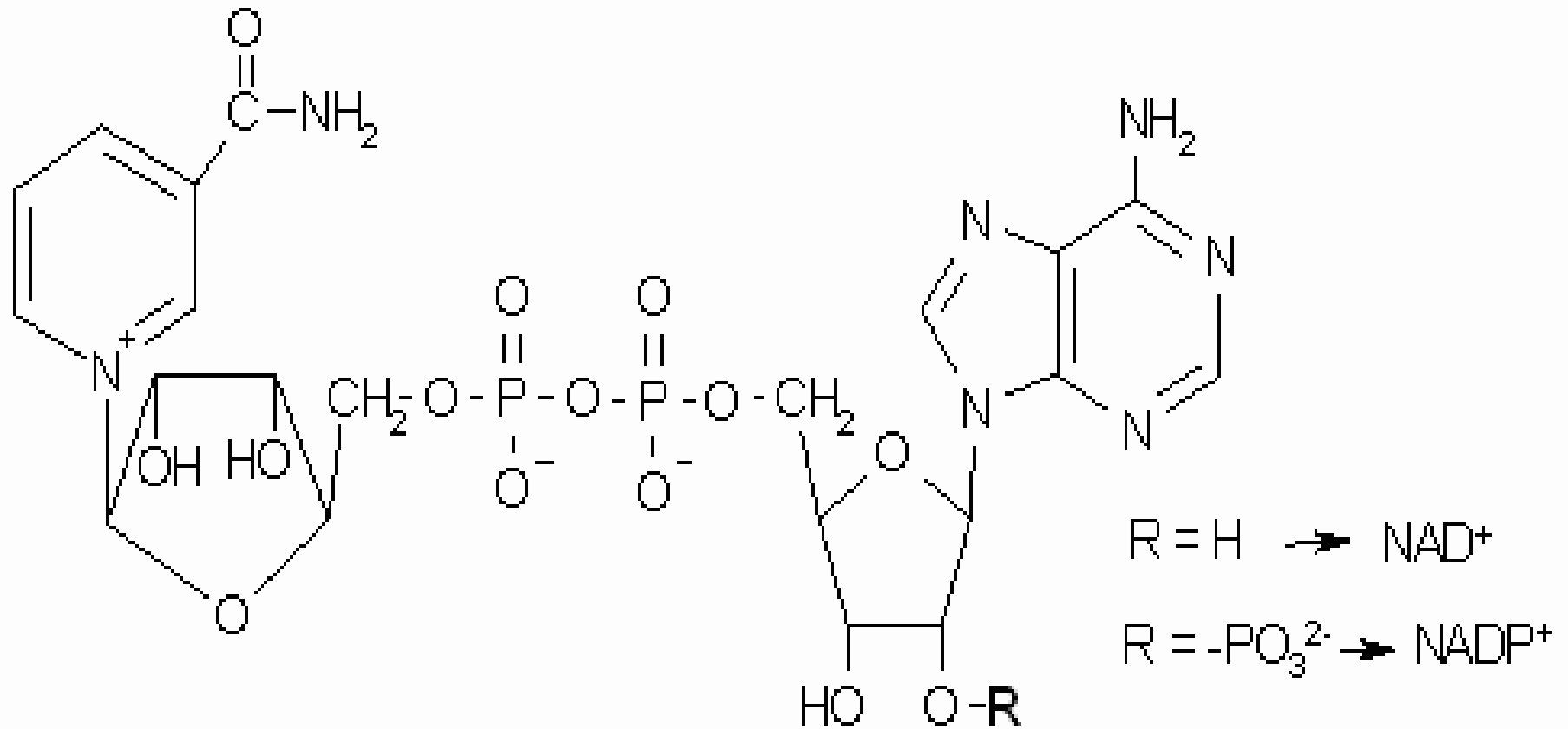
Vznik cAMP:



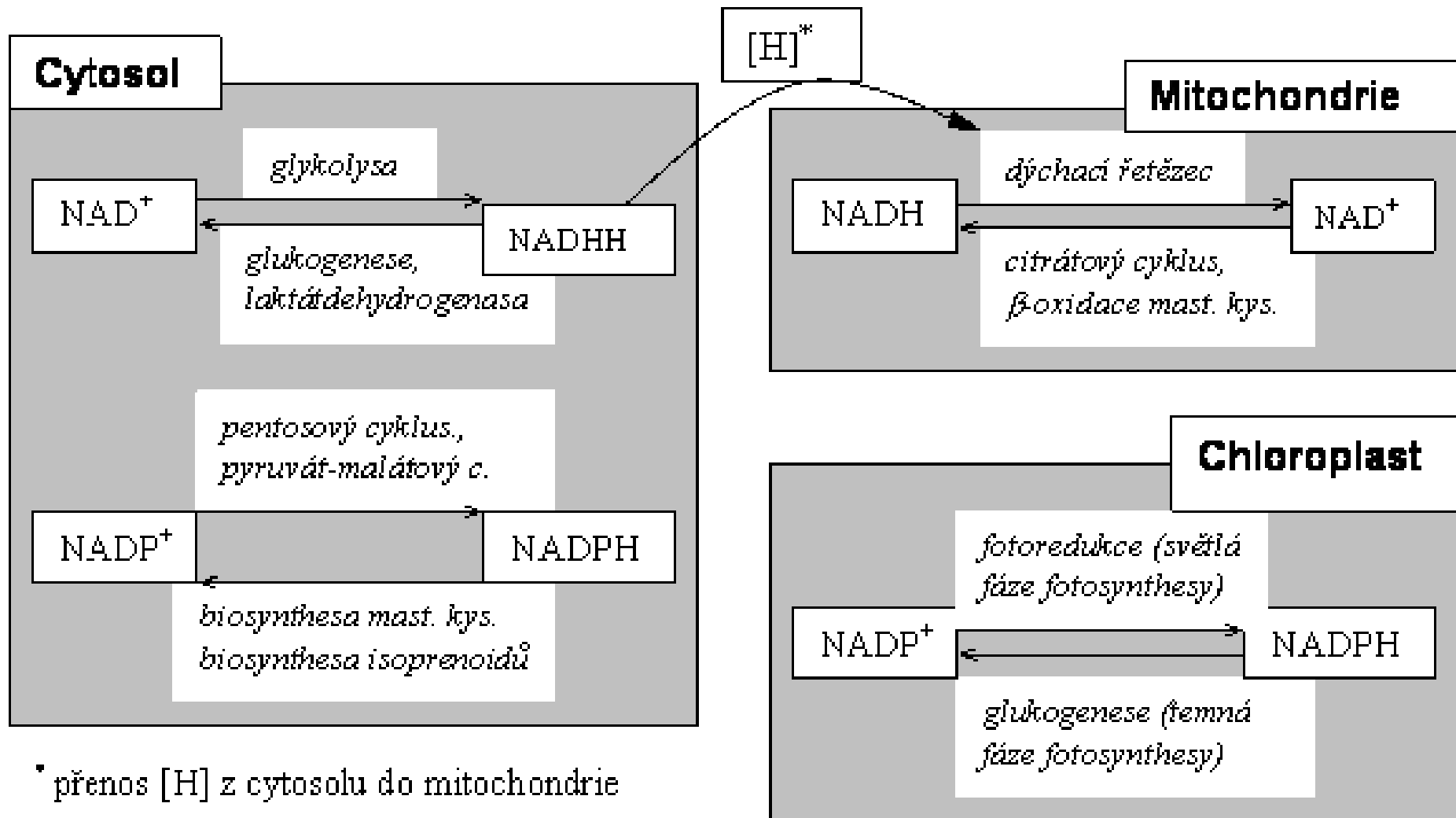
V. Koenzymy oxidačně-redukčních reakcí:

- koenzymy dehydrogenas – přenášejí H
- **NAD⁺** - nikotinamidadeninukleotid – při katabolických procesech a při tvorbě ATP
- **NADP⁺** - nikotinamidadeninukleotidfosfát – při biosyntetických reakcích
- **FMN** – flavinmononukleotid – z vitamínu B₂, koenzym v dýchacím řetězci
- **FAD** – flavinadeninukleotid – z vitamínu B₂, dýchací řetězec, Krebsův cyklus, β-oxidace FA

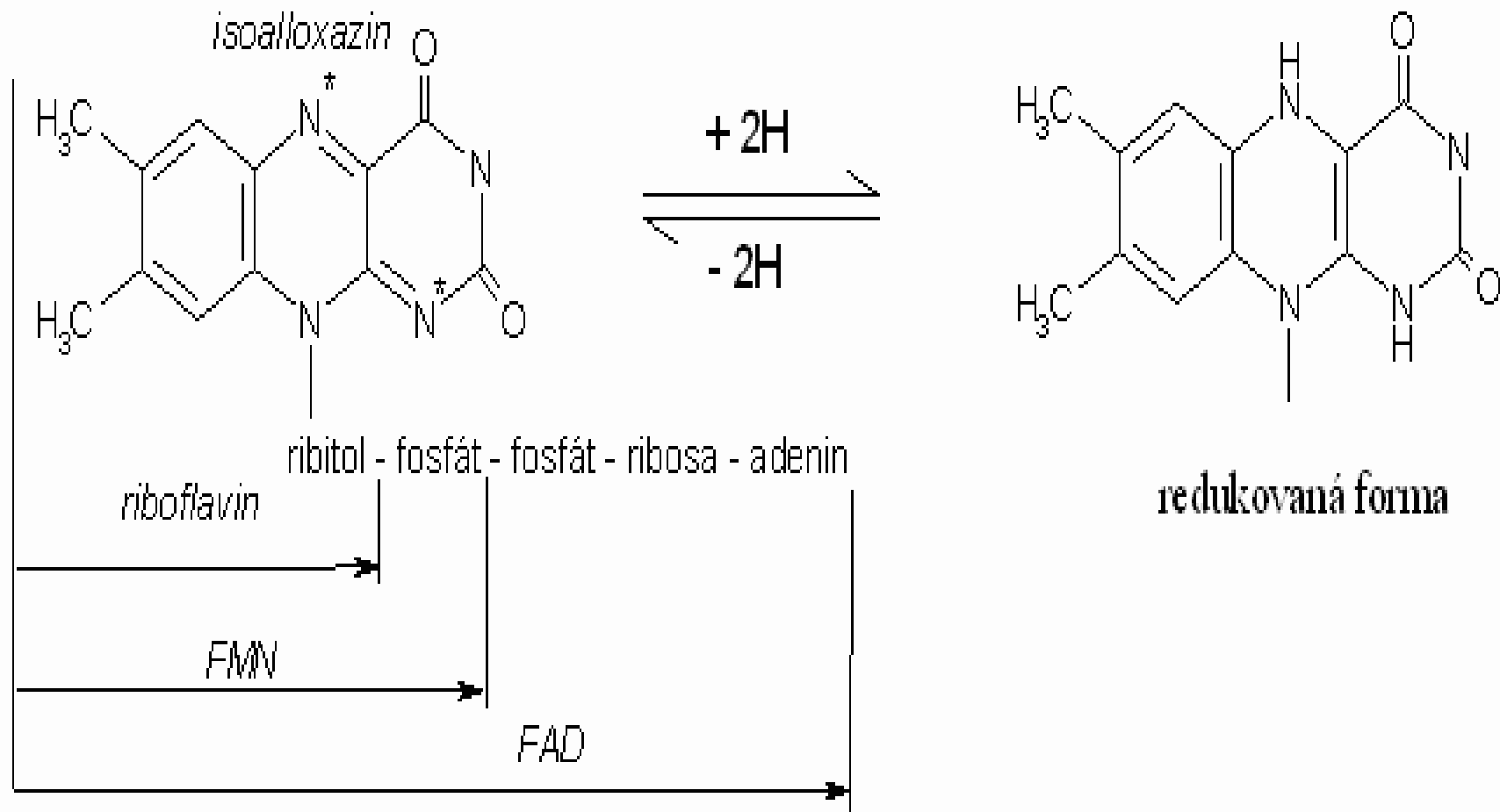
Struktura NAD⁺ a NADP⁺:



Metabolismus NAD^+ a NADP^+ :



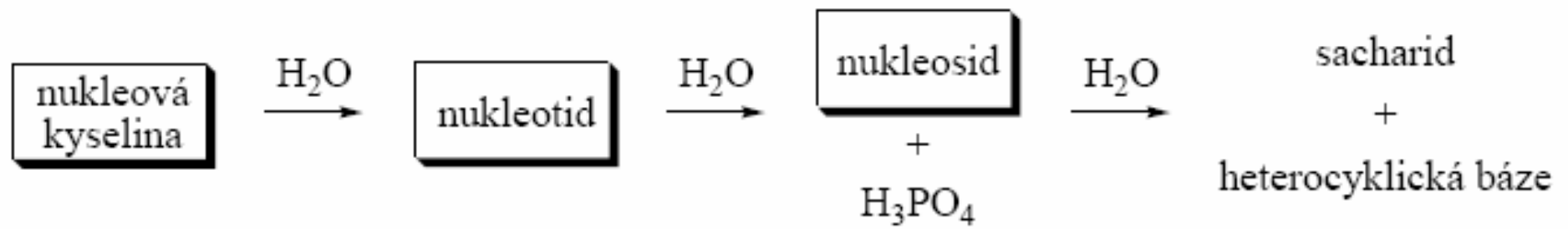
Struktura vitamínu B₂, FMN a FAD:



VI. Metabolismus nukleových kyselin:

- **syntéza DNA:** enzymy *DNA-polymerasy* – připojování deoxynukleotidtrifosfátů k DNA za odštěpení pyrofosfátu – PP_i
- **syntéza RNA:** transkripce pomocí různých typů *DNA-dependentních-RNA-polymeras*
- **odbourávání NA:**
 - **nukleasy:** *exonukleasy* – odštěpují koncové nukleotidy (*deoxyribonukleasy* a *ribonukleasy*); *endonukleasy* – esterové vazby uprostřed řetězce
 - **nukleotidasy:** odštěpují fosfátové skupiny z nukleotidů za vzniku nukleosidů
 - **nukleosidasy:** štěpí nukleosidovou vazbu mezi cukrem a bazí

Odbourávání NA:



7. Voda a minerální látky v organismu

- **homeostáza** – stálost vnitřního prostředí, základní podmínka života, rovnoměrná distribuce vody, stálost pH a vyvážená koncentrace iontů v tělesných tekutinách
- **voda** – 55-60% tělesné hmotnosti dospělého, 2/3 uvnitř buněk – ICT, přívod s potravou, denně cca 2000 ml, výdej regulován, aby byla bilance vyrovnaná (60% vylučováno ledvinami – regulováno, 15% plícemi, 5% stolicí)
- **osmolalita** – registrace cévními osmoreceptory, zvýšení → produkce *antidiuretického hormonu* – *vasopresinu* z hypofýzy – resorpce vody v ledvinách; snížení objemu plasmy – baroreceptory v ledvinách – produkce *angiotensinu* (↑ TK) a *aldosteronu* (resorpce Na⁺ v ledvinách); zvýšený objem cirkulující tekutiny → *atriální natriuretický faktor* ze srdečních předsíní

Tabulka koncentrací iontů v ECT a ICT:

	Průměrné koncentrace iontů v mmol/l							
ion	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	proteiny	HPO ₄ ²⁻
plasma	142	4	2,5	1,5	103	27	16	2
ICT	10	160	1	13	3	10	65	100

- **plasma:** hlavní kation Na⁺, hlavní anionty Cl⁻, hydrogenuhličitany a plasmatické bílkoviny; koncentrace K⁺, Ca²⁺ a Mg²⁺ nižší
- **ICT:** zejména K⁺, fosfáty a proteiny
- **nerovnováha** udržována **aktivním transportem** – zejména Na⁺/K⁺ATPáza

8. Acidobazická rovnováha

- udržování konstantního pH – jedna z podmínek, aktivita enzymů významně závislá na hodnotě pH, pH ICT blízka neutrálním hodnotám, pH ECT odchylky (plasma 7,36 – 7,44); udržování pH – pufry i odstraňování H⁺ ledvinami a CO₂ plícemi
- **pufrační systémy v organismu:** hydrogenuhlíčanový pufr, hemoglobin/oxyhemoglobin systém, fosfátový pufr a bílkoviny krevní plasmy, v různých tělesných tekutinách se pufry podílejí různým poměrem a vzájemně spolupracují
- pro každý pufr platí: $\text{pH} = \text{pK}_A + \log(c_B/c_A)$
- maximální pufrační kapacita daného pufru při $\text{pH} = \text{pK}_A$

- system hydrogenuhličitan-kyselina uhličitá – bikarbonátový:**
 hlavní pufr ECT – více než polovina pufrční kapacity krve, bazická složka HCO_3^- , kyselá H_2CO_3 , reakci $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ urychluje *karbonátdehydrogenasa* – ERY, ledvinných tubulech a sliznici žaludku; vysoká účinnost díky možnosti regulovat množství vydýchaného CO_2 :

$$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$
- bílkoviny:** amfoterní charakter – ionizovatelné postranní skupiny reagují kyselě nebo zásaditě podle prostředí, nejvýznamnější systém *hemoglobin/oxyhemoglobin*: oxHb – silnější kyselina – při oxygenaci $\rightarrow \text{H}^+$ - pufruje \uparrow pH z vydýchaného CO_2 , naopak ve tkáních; dále *albumin*
- fosfáty:** složky HPO_4^{2-} a H_2PO_4^- , hlavní pufrční systém moči, také ICT

- **příce v udržování ABR:** zvýšení p_{CO_2} v krvi nebo pokles pH $\rightarrow \uparrow$ vylučování CO_2 ; snížení p_{CO_2} nebo vzrůst pH $\rightarrow \downarrow$ výdeje CO_2
- **ledviny v udržování ABR:** regulovaná sekrece H^+ , NH_4^+ a resorpcí nebo sekrecí HCO_3^-
- **poruchy ABR:** ukazatel – pH krve, p_{CO_2} , p_{O_2} a koncentrace Hb
 - **acidóza:** roste koncentrace kyselin; nekompensovaná x kompenzovaná
 - pufrý, dýchání, vylučování metabolitů močí; podle příčiny: *metabolická*
 - nejčastěji, primárně změna HCO_3^- , např. produkce ketoláték při diabetu, nadměrná svalová zátěž, ztráta HCO_3^-
 - respirační* – primárně zvýšení p_{CO_2} , \downarrow schopnosti plic vylučovat CO_2 , kompenzace zpětnou resorpcí HCO_3^-
 - **alkalóza:** roste koncentrace bazí, kompenzovaná x nekompensovaná; *metabolická* – ztráty silných kyselin, nepřiměřená alkalizace, ztráta chloridů močí; *respirační* – hyperventilace, kompenzace zvýšeným vylučováním HCO_3^-

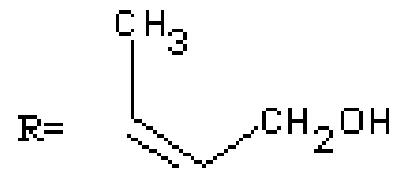
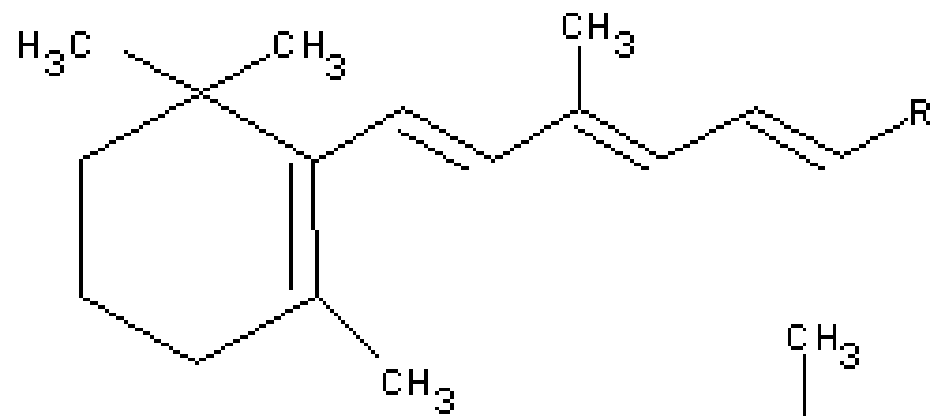
9. Vitamíny a výživa

I. Vitamíny:

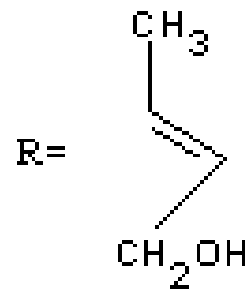
- organické látky, esenciální pro metabolismus (složky kofaktorů), některé přijímány ve formě *provitamínů* – inaktivní prekurzory
- **vitamíny rozpustné v tucích:**
 - **retinol – vitamín A:** příjem přímo nebo ve formě provitamínu – β -karotenu, nezbytný pro vidění, antioxidant – volné kyslíkové radikály
 - **kalciol a erkalciol – vitamíny D:** steroidy, z prekurzoru po ozáření UV paprsky, pro metabolismus Ca^{2+} a fosfátů
 - **tokoferoly – vitamín E:** antioxidant (chrání nenasycené FA v membránových lipidech), účinek podporován vitamínem C a Se, ničí se dehydratací, mražením a tepelnou úpravou
 - **vitamín K:** pro tvorbu faktorů krevního srážení a protrombinu, syntetizován střevní mikroflórou; antagonisté vitamínu K – dikumarol a warfarin (trombózy)

Struktura vitamínů A:

Vitamin A



Retinol

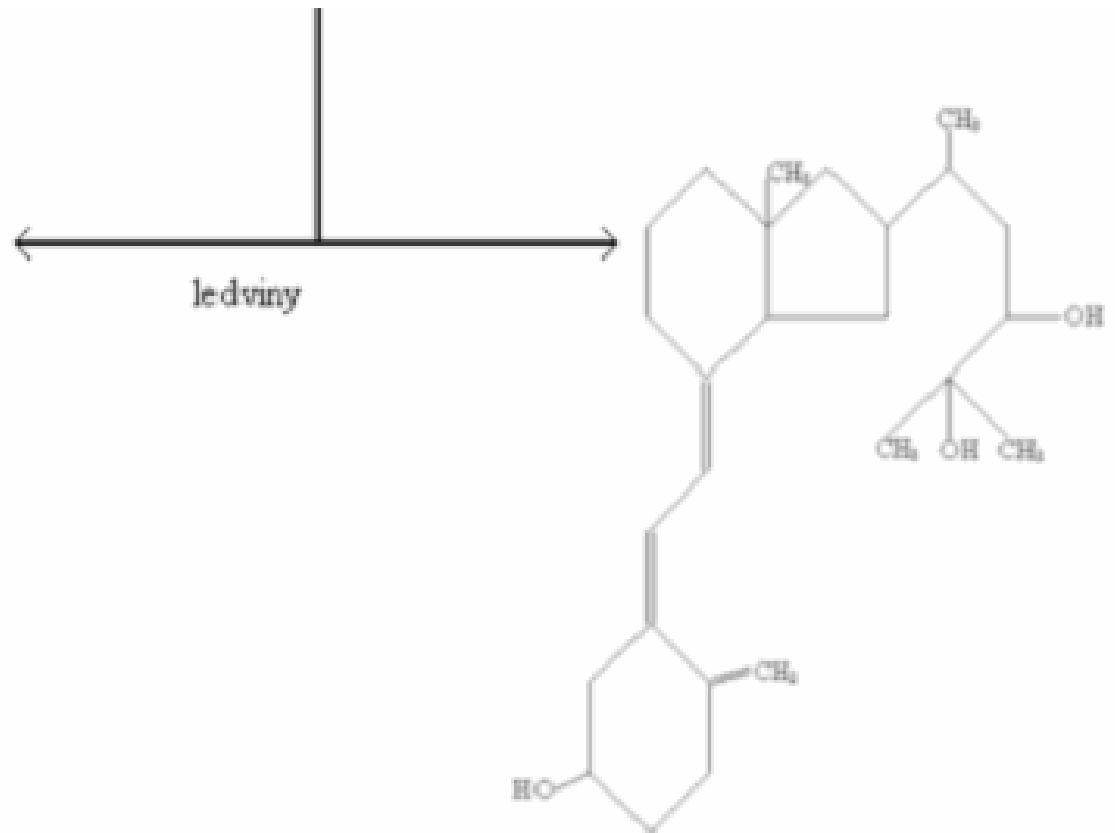


Neoretinol

Vitamíny D:



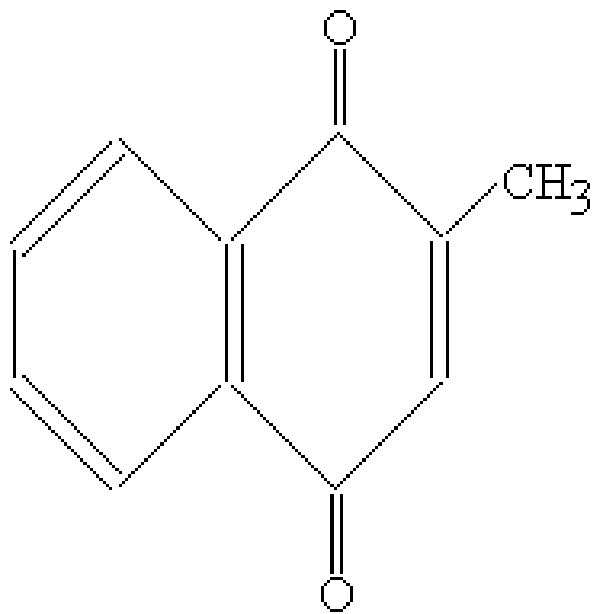
1, 25 - dihydroxycholecalciferol



24, 25 - dihydroxycholecalciferol

ledviny

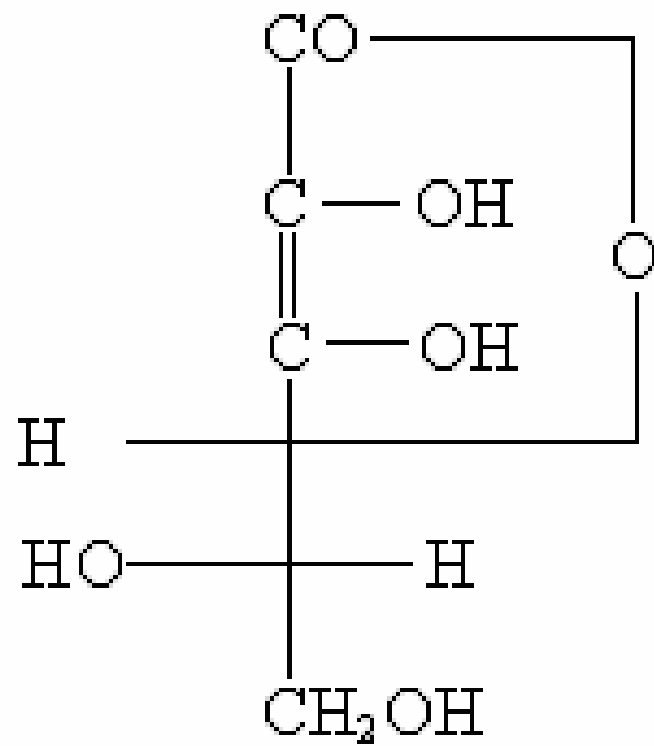
Vitamín K:



- **Vitamíny rozpustné ve vodě:**

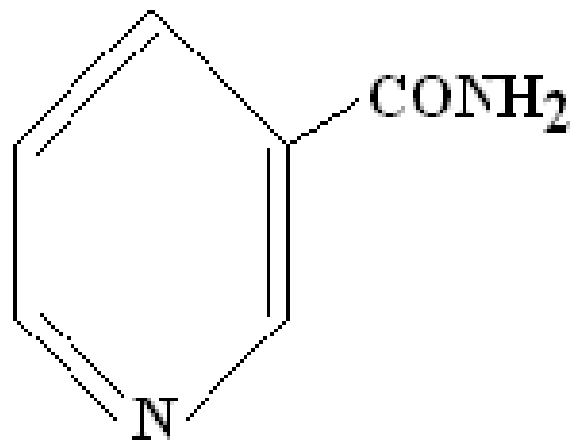
- **kyselina - L-askorbová – vitamín C** – oxidace vzdušným O₂ za vyšší teploty a v přítomnosti těžkých kovů; silné redukční účinky – antioxidant (ochrana buněčných membrán s vitamínem E, ochrana lipoproteinů LDL před oxidací), syntéza kolagenu
- **thiamin – vitamín B₁** – součást koenzymu oxidativních dekarboxylas (přenos aldehydové skupiny), nezbytný při odbourávání všech živin
- **riboflavin – vitamín B₂** – koenzym dehydrogenas (FMN, FAD) – přenos vodíku
- **niacin – vitamín PP – vitamín B₃** – nikotinamid a kyseliny nikotinová, přenos H, součást koenzymů NADH a NADPH mnoha dehydrogenas
- **kyselina listová – folát – vitamín B₄** – součást kofaktoru přenášejícího jednouhlíkaté zbytky (při syntéze NA)
- **kyselina pantothenová – vitamín B₅** – součást CoA – účastní se přenosu acylu, vápenatá sůl nebo prekurzor *panthenol* urychluje hojení popálenin
- **pyridoxin – vitamín B₆** – součást koenzymu aminotransferas – přenos aminoskupin
- **kobalamin – vitamín B₁₂** – Co uprostřed porfyrinového kruhu – přenos methylových skupin, nezbytný pro tvorbu NA, produkce mikroorganismy
- **biotin – vitamín H** – kofaktor karboxylas (přenos karboxylu), význam v citrátovém cyklu, glukoneogenezi a syntéze FA

Vitamín C:

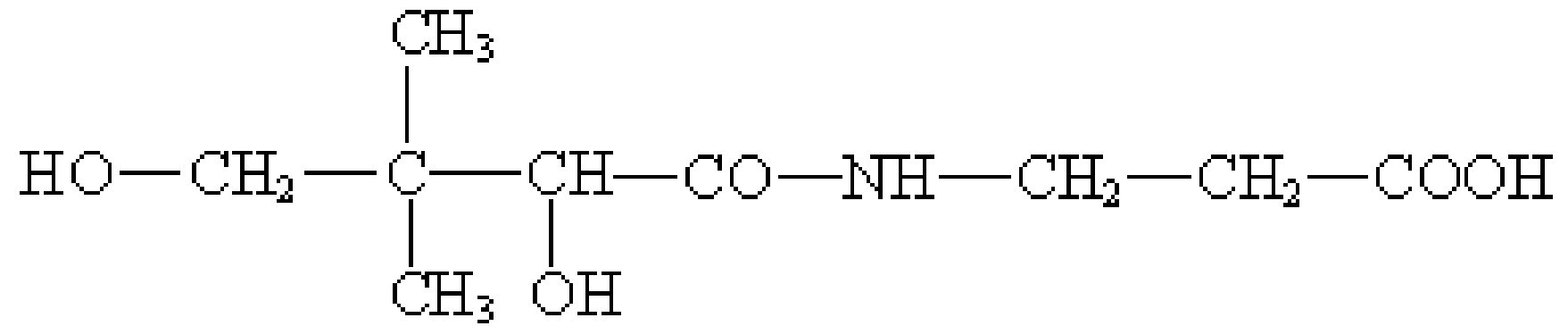


kyselina L - askorbová

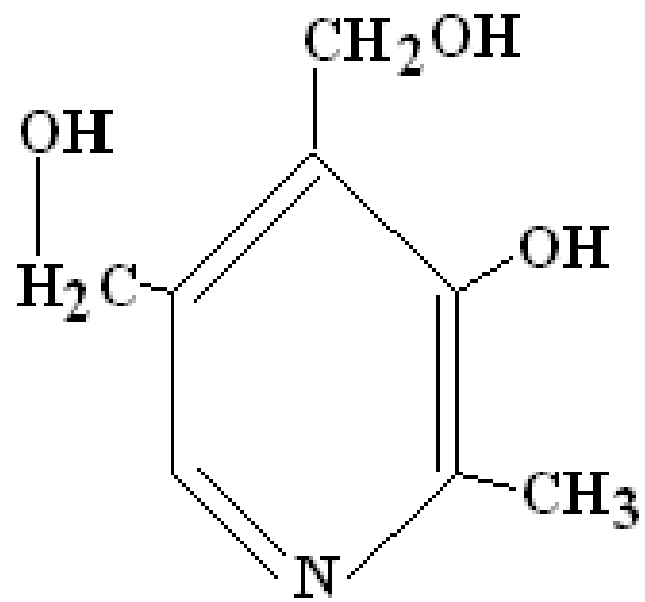
Vitamín B₃:



Vitamín B₅:



Vitamín B₆:



II. Výživa:

- příjem potravy řízen hypothalamickými centry sytosti a příjmu potravy, výrazný podíl mozkové kůry, limbického systému a integrující aktivita RF
- vliv na hypothalamická centra mají: hladové kontrakce žaludku, chladové podněty, teplota krve protékající mozkem, impulzy z vyšších oddílů mozku, některé hormony GIT
- centra řídící podíl tekutiny v organismu – v hypothalamu, pro aktuální pocit žízně význam produkce slin do d.ú., příjem tekutin silně modifikován činností vyšších oddílů CNS
- bazální metabolismus – energeticky pokrývá všechny vitální fce organismu

- **jednotlivé složky potravy:**

- **sacharidy:** krýt energetickou potřebu z 50-55%, podíl škrobovin vyšší, Sach nižší, více vlákniny
- **proteiny:** pokrýt energetickou spotřebu z 15-20%, bílkoviny živočišného původu úplnější spektrum AA, včetně esenciálních (Leu, Ile, Val, Thr ...)
bílkovinné optimum 0,75 – 0,9 g bílkovin/kg hmotnosti/den, děti a těhotné 2,5 g/kg/den, kvalita masa (nízký CHOL a tuky) – ryby a libové maso, luštěniny, mléčné výrobky, vejčička
- **lipidy:** energetické krytí 25-30%, nejvýznamnější tuky – nenasycené FA o 18 C (kyselina linolová a linolenová) – esenciální FA, rostlinné tuky a tuky z mořských ryb nejkvalitnější, příznivý vliv na celkovou cholesterolémii a lipémii, vitamíny rozpustné v tucích
- **minerály a stopové prvky:** hlavní biogenní prvky – 99,3% (H,O,C,N), minerály – 0,7% (Ca,P,S,K,Na,Cl,Mg), stopové prvky – 0,001% (Fe,I,Zn, Cu,Co,Se,Mo,F...), nutriční defekty: Ca,Fe,I,Mg,Zn – malnutrice nebo špatné vstřebávání

- **obezita:**
- ideální hmotnost: $0,9(\text{výška v cm} - 100)$, nebo dle BMI = hmotnost v kg/(výška v m)²
- většinou způsobena dlouhodobou pozitivní energetickou bilancí
- zatěžuje KVS, podpurný aparát, játra, ledviny, snižuje odolnost a adaptabilitu, zvyšuje nemocnost a zkracuje délku života
- zásady racionální výživy:
 - snížit energetický příjem (je-li strava energeticky nadbytečná)
 - snížit konzumaci tuků a cukrů
 - zvýšit konzumaci zeleniny a ovoce
 - zvýšit podíl nenasycených FA (rostlinné oleje a mořské ryby)
 - snížit příjem NaCl
 - snížit příjem živočišných tuků a tučných mas a zvýšit příjem libových mas

10. Antioxidační ochrana organismu

- **volné kyslíkové radikály:** iniciace některých reakcí, vliv na jejich rychlost a směr, zprostředkují toxicitu některých léků a jedů, způsobují poruchy organismu, podíl na průběhu zánětu i zhoubného bujení, využívány při zabíjení patologických organismů, součást imunitního systému
 - atom nebo molekula s jedním nebo více nepárovými elektrony schopné samostatné existence, vysoká reaktivita, tendence navozovat řetězovou reakci
 - superoxid $\cdot\text{O}_2$, hydroxylový radikál $\cdot\text{OH}$, atd., další reaktivní sloučeniny kyslíku (H_2O_2) = ROS (reactive oxygen species)

- vznik volných radikálů:
 - oxidoredukční pochody při oxidativní fosforylaci (tkáňovém dýchání)
 - redoxní reakce metabolismu katecholaminů, hemoglobinu, xanthinů (kyselina močová), prostaglandinů
 - glykace proteinů
 - vysokofrekvenční záření
 - působení kovů měnících své oxidační číslo
- nejreaktivnější hydroxylový radikál, vysoká citlivost nenasycených FA – základ biologických membrán: peroxidace nenasycených FA – řetězová reakce může pokračovat až do úplného zničení b., reakce s puriny a pyrimidiny – zánik b. nebo její maligní zvrát nebo ovlivnění jejího genofondu – mutace; lipoperoxidy poškozují endotel cév, hladké svaly v cévách a další aterogenní účinky

- **2 systémy ochrany před volnými kyslíkovými radikály:**
 - **enzymatická ochrana** – enzymy potřebují stopové prvky – Se:
 - **SOD – superoxidodismutasa** – superoxid na méně reaktivní H_2O_2 – katalasou přeměněn na vodu a molekulu kyslíku
 - **katalasa** - v ERY, H_2O_2 přeměněn na vodu a molekulu kyslíku
 - **glutathionperoxidasa** – oxidace glutathionu, radikály redukovány na netoxické produkty, z H_2O_2 tvoří vodu
 - **neenzymatická ochrana – zhášedce – antioxidanty:**
 - vitamín E
 - vitamín C
 - glutathion
 - kyselina močová...
 - **syntetické antioxidanty** (hojení ran, pooperační zotavování)
- **důležitá schopnost organismu pohotově opravovat poškozenou tkáň**

11. Biochemie svalové práce

I. Kosterní sval:

- mnohojaderná svalová vlákna, v sarkoplasmě myofibrily – svazky tenkých a tlustých filament – kontraktilní bílkoviny, v sarkoplasmě glykogen, enzymy glykolýzy, ATP a kreatinfosfát
- hlavní bílkovina silných filament – *myosin* – část řetězců svinuta do dvojité šroubovice, opačný konec glomerulární – „hlava“ myosinu – úseky schopné vazby na aktin z tenkých filament a úseky katalyzující hydrolýzu ATP
- tenká vlákna z *aktinu* – polymerací monomeru G-aktinu → dvojité šroubovice aktinu
- regulační proteiny: *tropomyozin* – vláknitý, mezi 2 řetězci aktinu – rigidita struktury; *troponin* – 3 polypeptidy (vazba na tropomyozin, inhibice vazby mezi aktinem a myozinem v klidu, vazba Ca^{2+})

Schéma struktury kosterního svalu:

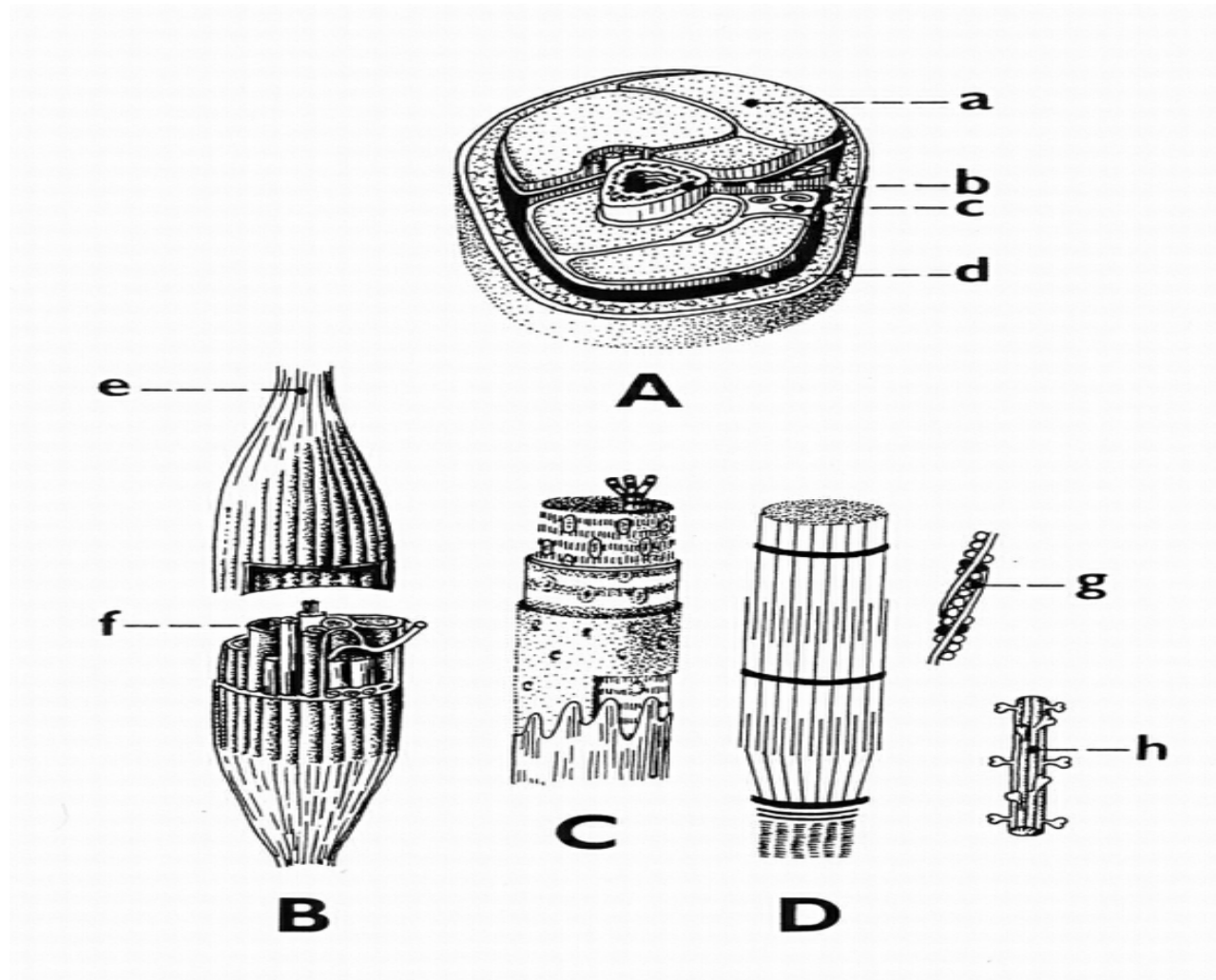
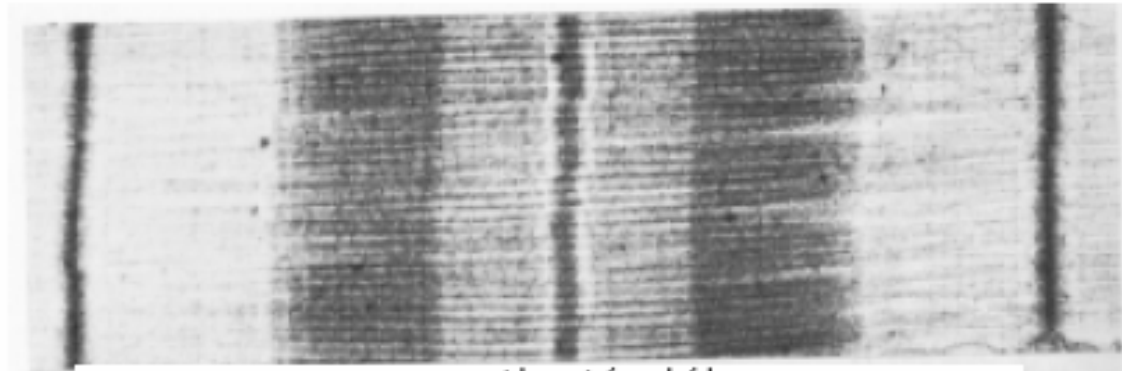


Schéma sarkomery:

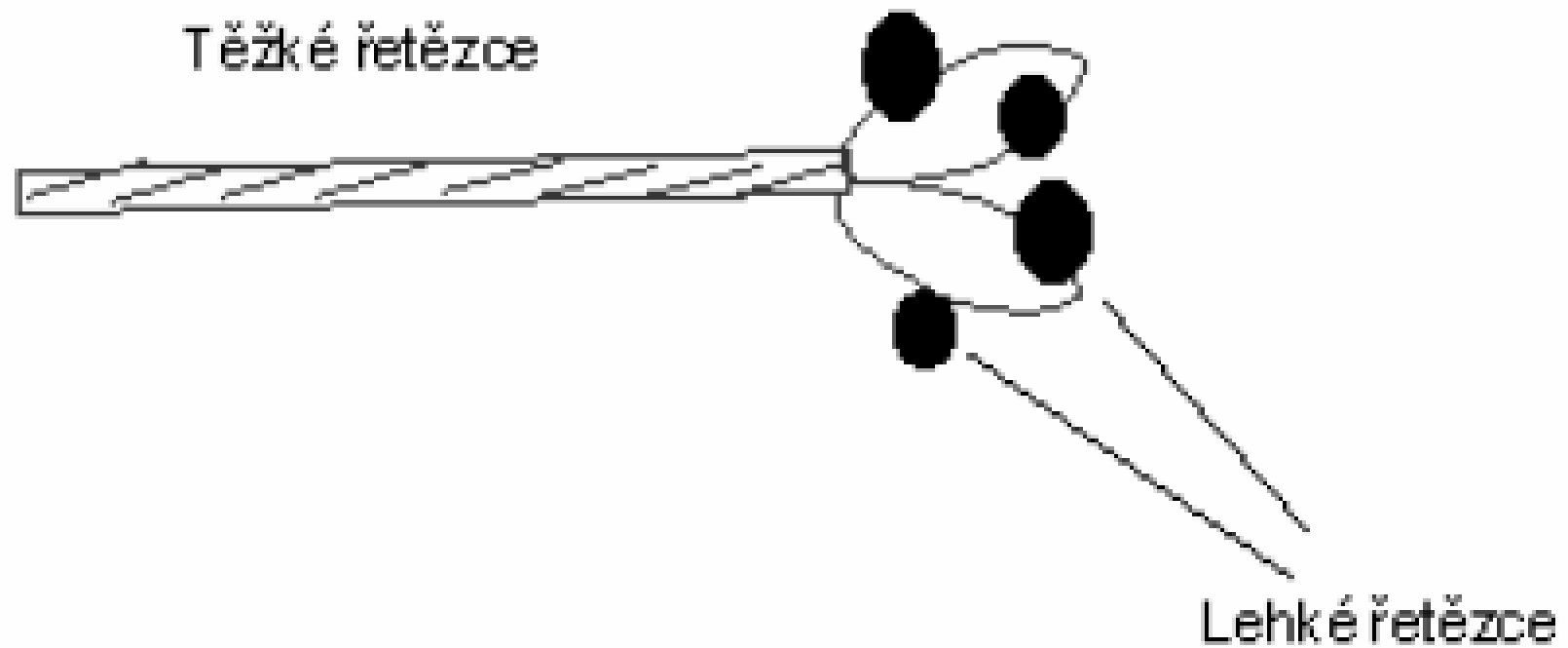


tlusté vlákno

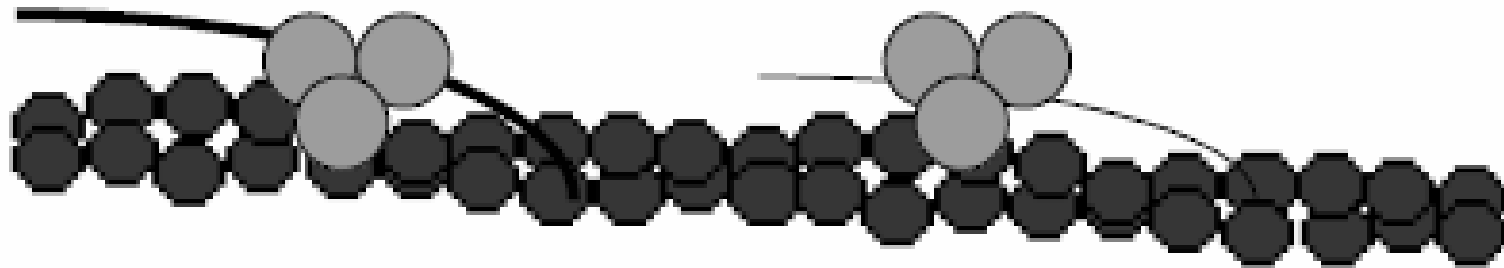


tenké vlákno

Schéma molekuly myosinu:



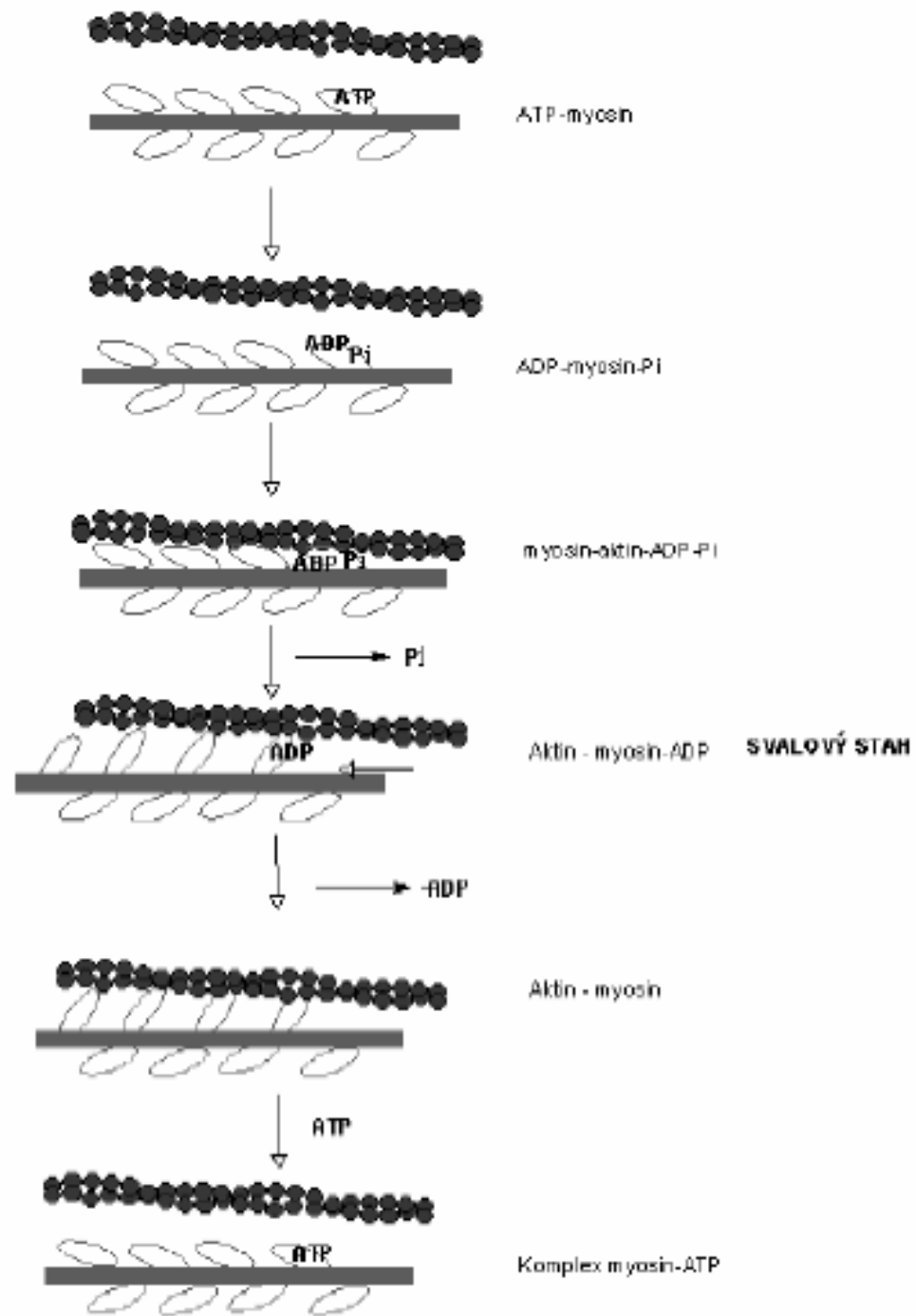
Troponin a tropomyozin na vláknu aktinu:



- funkční jednotka svalu **sarkomera**: opakující se úsek ve struktuře svalového vlákna s charakteristickým příčným pruhováním
- myofibrily obklopeny sarkotubulárním systémem – sarkoplasmatické retikulum a transverzální tubuly: síť tubulů a terminálních cisteren, koncentrace Ca^{2+} 1000x větší než v cytoplasmě
- T systém – vychlípeniny sarkolemy – kontakt s myofibrilami a sarkoplasmatickým retikulem, funkce – rychlý přenos akčního potenciálu sarkolemy k sarkoplasmatickému retikulu – uvolnění Ca^{2+}

- 2 typy svalových vláken v kosterním svalu:
 - Červená svalová vlákna – pomalá oxidativní, obsahují myoglobin a mnoho mitochondrií, metabolismus oxidativní, udržují relativně dlouhou kontrakci
 - Bílá svalová vlákna – rychlá, glykolytická, nemají myoglobin, málo mitochondrií, E z anaerobní glykolýzy, poměrně krátká kontrakce
- Podíl obou typů vláken různý (funkce tkáně, trénink, dědičnost...)
- sprinter – bílá vlákna, zdroj ATP hlavně anaerobní glykolýza, rychlé vyčerpání svalového glykogenu
- maratonec – červená vlákna, zdroj ATP hlavně FA, pomalé vyčerpání svalového glykogenu

- **vznik a mechanismus svalové kontrakce:**
- základ – dostupnost ATP – váže se na specifickém místě na hlavách myosinu – štěpení na ADP a P_i – myosin se naváže na aktin, E ze štěpení zatím nevyužita
- impuls pro kontrakci – akční potenciál na membráně svalové b., T-systémem depolarizace až k sarkoplasmatickému retikulu → Ca^{2+} do plasmy – vazba na troponin → změna konformace troponinu a tropomyozinu – na aktinovém filamentu odkryto místo pro myosin – hlava se naváže na aktin a uvolní se ADP a P_i – E z hydrolýzy – hlava přitáhne aktinové filamentum více ke středu sarkomery, navázáním další ATP se hlava přechodně uvolní
- nadále vysoká koncentrace Ca^{2+} - další kontrakce – postupné zkracování



II. Srdeční sval:

- podobný kosternímu
- vlákna kratší, mezi bb. spojení – šíření podráždění mezi bb.
- mechanismus kontrakce podobný, iniciován spontánně pomocí převodní tkáně – vznik opakovaných akčních potenciálů
- rozsah kontrakce ovlivňován NS, mediátory a farmaky
- Ca^{2+} do plasmy ze sarkoplasmatického retikula a částečně z ECT – napětově řízené kanály

III. Hladký sval:

- jednojaderné bb.
- není příčně pruhovaný
- uspořádání aktinu a myosinu není tak pravidelné
- ionty Ca^{2+} převážně z ECT, do b. pomocí napěťově nebo mediátorově řízených kanálů
- vážou se na bílkovinu *kalmodulin* – aktivuje proces fosforylace lehkých řetězců myosinu – interakce s aktinem

IV. Energetika svalové kontrakce:

- Zdroj E – ATP – hlavní zdroje:
 - Přenos fosfátové skupiny fosfokreatinu na ADP
 - Odbourání Glc z krve nebo glykogenu – substrátová fosforylace
 - Aerobní fosforylace
- Okamžitá zásoba ATP malá – pokrytí E 1-2 sekundy
- V klidu nebo lehké zátěži spotřeba E nízká – aerobní fosforylace (terminální oxidace redukovaných koenzymů z odbourání FA a Glc)
- Náhlá intenzivní zátěž – potřeba kyslíku stoupá 10x i více – anaerobní podmínky – zdroj E fosfokreatin - 10 s práce, pokračování činnosti – anaerobní glykolýza, hromadění protonů – znemožnění další práce nebo snížení výkonu – aerobní oxidace – maximální výkon limitován rychlostí transportu kyslíku do tkání a dostupností živin

- **Zdroje E pro pracující sval:**

- **ATP** – necelá 1 s

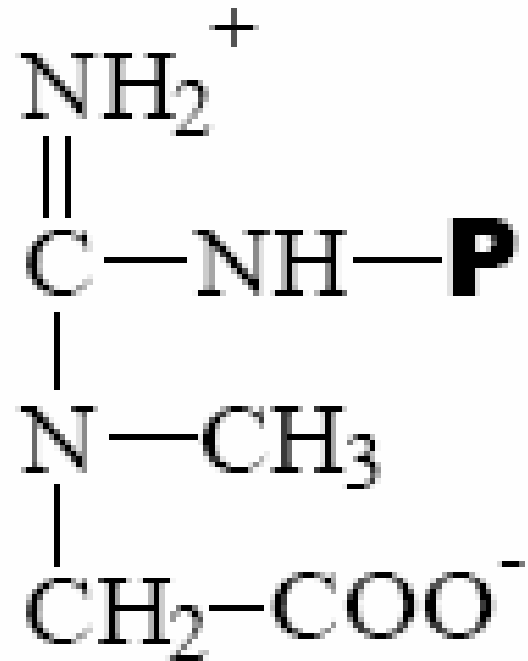
- **fosfokreatin** – do cca 5 – 10 s

- **anaerobní glykolýza** – od 3 s do 1-2 min

- **Glc** – **aerobní glykolýza** – 0,5-1 min práce až 1-2 hod

- **FA** – 30-60 min a déle

Vzorec fosfokreatinu:

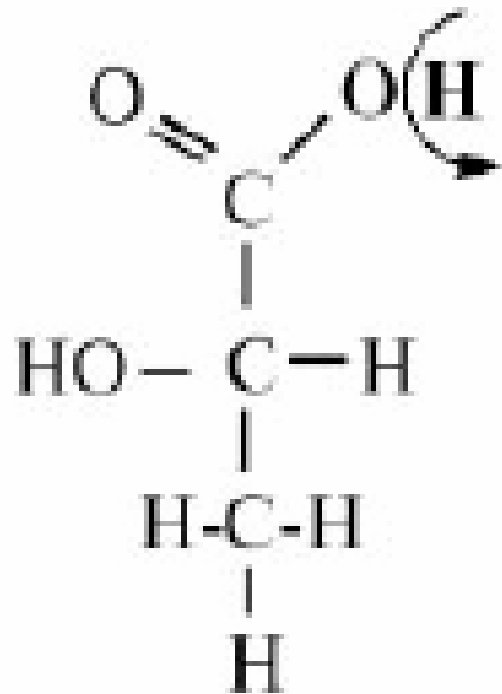


fosfokreatin

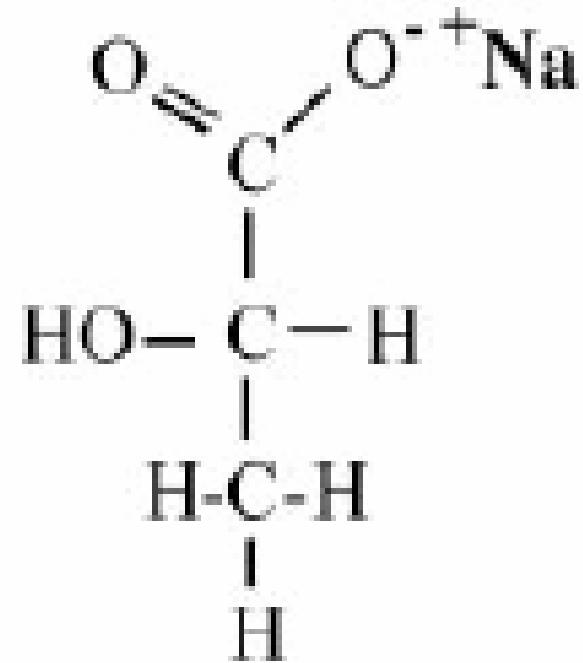
V. Zátěží indukovaná metabolická acidóza:

- v současnosti převládá koncept laktacidózy: při anaerobní práci vzniká kyselina mléčná - disociace → uvolnění H^+ → acidóza
- **Co tvrdí oponenti tohoto konceptu:**
- meziprodukty glykolýzy, zejména karboxylové kyseliny, produkovány jako anionty, nikoli jako kyseliny
- uvolnění protonů z glykolýzy spojeno s hydrolýzou ATP
- laktát-dehydrogenasová reakce:
 - produkce NAD^+ (substrát pro předchozí glykolytickou reakci, udržování cytosolového redox potenciálu, podpora substrátového toku glykolýzou → pokračování regenerace ATP z glykolýzy)
 - vznik 1 molekuly laktátu = spotřeba 1 H^+ → reakce pufruje H^+
 - symport H^+ s laktátem z buňky
 - zpomalení rozvoje metabolické acidózy a usnadnění odsunu H^+ z buňky

Chemická struktura kyseliny mléčné a laktátu sodného

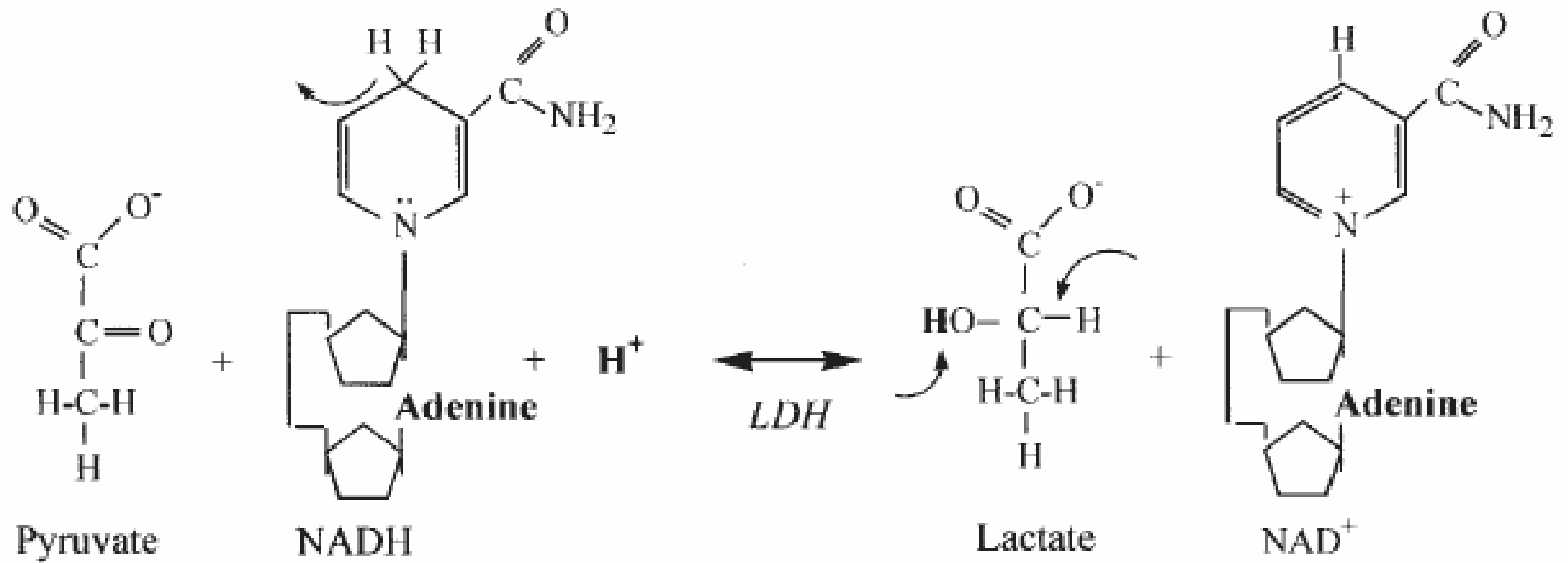


Lactic Acid



Sodium Lactate

Laktát dehydrogenasová reakce:

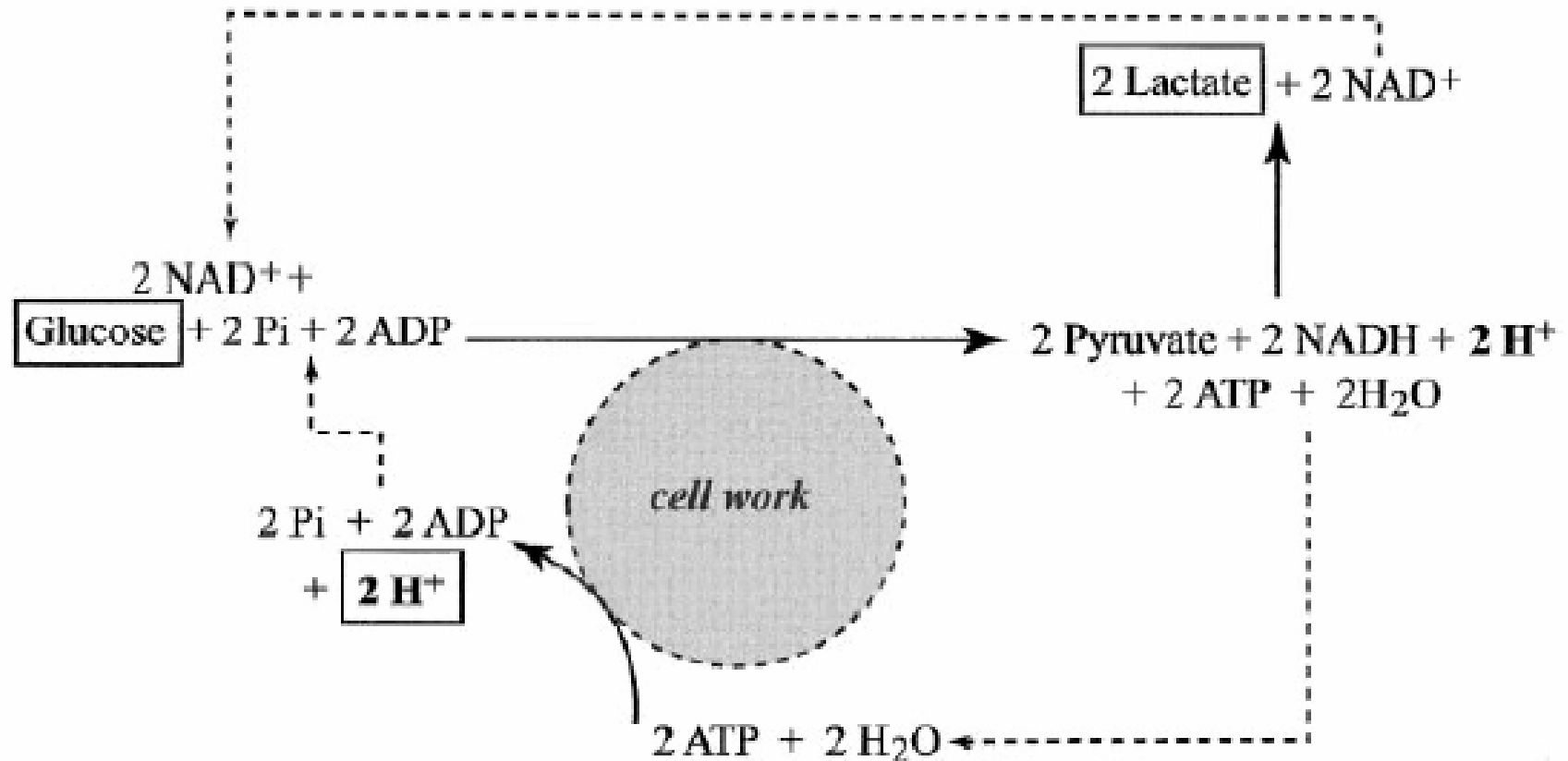


- **spojení glykolýzy s produkcí laktátu:**
- červené krvinky:
 - využití Glc pro regeneraci ATP
 - zisk 2 H⁺ z glykolýzy vyrovnán spotřebou 2 H⁺ při přeměně 2 molekul pyruvátu na laktát
 - cytosolový redox potenciál udržován NAD⁺ z LDH reakce
 - produkce laktátu nezbytná – obrana proti acidóze a produkce NAD⁺
- kosterní sval:
 - přítomnost mitochondrií a glykogenu → změna stechiometrie mezi glykolytickým tokem, uvolňováním H⁺ a laktátem a spotřebou H⁺
 - vysoký metabolický obrat → vysoký obrat hydrolýzy a regenerace ATP = specifické metabolické stresy

Počet uvolněných protonů z jednotlivých reakcí glykolýzy:

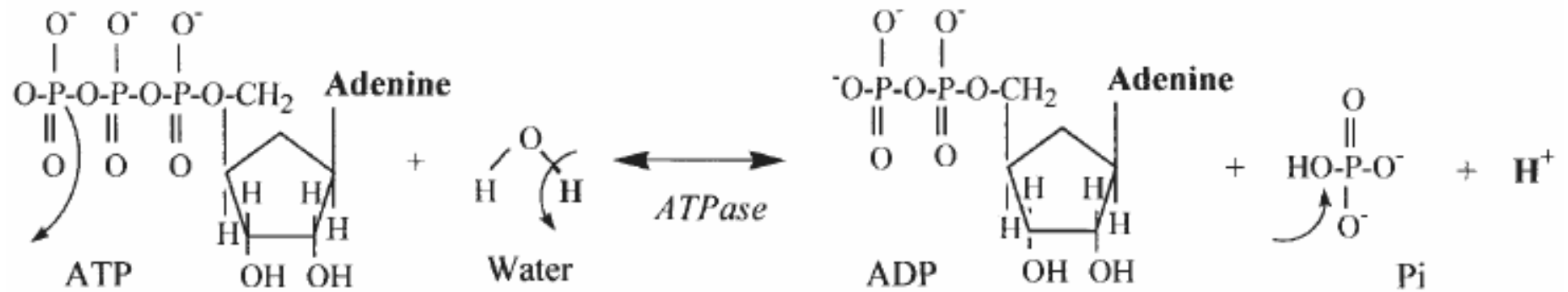
#	Reaction	Enzyme	H ⁺ Source	
			Glu	Gly
<i>G6P from glycogen</i>				
	Glycogen _n + Pi ²⁻ → Glycogen _{n-1} + Glucose 1-phosphate	Phosphorylase		
	Glucose 1-phosphate → Glucose 6-phosphate	Phosphoglucomutase		
<i>G6P from glucose</i>				
	Glucose + MgATP ²⁻ → Glucose 6-phosphate ²⁻ + MgADP ⁻ + H ⁺	Hexokinase	1	
<i>Glycolysis</i>				
1	Glucose 6-phosphate ²⁻ → fructose 6-phosphate ²⁻	Glucose-6-phosphate isomerase		
2	Fructose 6-phosphate ²⁻ + MgATP ²⁻ → fructose 1,6-bisphosphate ⁴⁻ + MgADP ⁻ + H ⁺	6-Phosphofructokinase	1	1
3	Fructose 1,6-bisphosphate ⁴⁻ → Dihydroxyacetone phosphate + Glyceraldehyde 3-phosphate ²⁻	Aldolase		
4	Dihydroxyacetone phosphate → Glyceraldehyde 3-phosphate ²⁻	Triose Phosphate Isomerase		
5	2 Glyceraldehyde 3-phosphate ²⁻ + 2NAD ⁺ + 2Pi ²⁻ → 2 1,3-bisphosphoglycerate ⁴⁻ + 2 NADH + 2 H ⁺	Glyceraldehyde-3-Phosphate dehydrogenase	2	2
6	2 1,3-bisphosphoglycerate ⁴⁻ + 2 MgADP ⁻ → 2 3-phosphoglycerate ³⁻ + 2 MgATP ²⁻	Phosphoglycerate kinase		
7	2 3-phosphoglycerate ⁴⁻ → 2 2-phosphoglycerate ⁴⁻	Phosphoglycerate mutase		
8	2 2-phosphoglycerate ³⁻ → 2 phosphoenolpyruvate ³⁻ + 2H ₂ O	Phosphopyruvate hydratase		
9	2 phosphoenolpyruvate ³⁻ + 2 MgADP ⁻ + 2 H ⁺ → 2 pyruvate ⁻ + 2 MgATP ²⁻	Pyruvate kinase	-2	-2
		Net protons per 2 pyruvate	2	1

Buněčný metabolismus za anaerobních podmínek:



- **hydrolýza ATP jako hlavní zdroj H⁺:**
- každé odštěpení P_i z ATP: zabudování OH⁻ z H₂O; H⁺ do cytosolu
- P_i schopen pufovat volný H⁺, ale vzestup koncentrace P_i není ekvivalentní s celkovou hydrolýzou ATP, protože P_i slouží jako substrát v glykolýze (s ADP → ATP), H⁺ se hromadí po nasycení pufovacích systémů a transportních systémů z buňky; volný P_i také substrát pro glykogenolýzu a také transport do mitochondrií – oxidativní fosforylace
- metabolická acidóza způsobena nemitochondriálním obratem ATP, na které se buňka začne více spoléhat po dosažení maxima rychlosti mitochondriálního dýchání
- **intracelulární pufovací systém a spotřeba protonů:**
- AA, proteiny, P_i, HCO₃⁻, hydrolýza kreatin-P (CrP) a produkce laktátu; transport do mitochondrií, transport přes sarkolemu (laktát/H⁺ symport, Na⁺/H⁺ antiport) a na bikarbonátu závislý antiport (HCO₃⁻/Cl⁻)

ATPasová reakce:



12. Biochemické funkce jater

- hepatocyty nejvšestrannější bb. v těle, exokrinní i endokrinní fce
- většina vstřebaných živin (x komplexní lipidy) portální vénou do jater
- část do zásoby, část na formu využitelnou ostatními tkáněmi
- hepatální arterií kyslík a metabolity z těla do jater – zpracování a vyloučení do žlučových kanálků nebo po přeměně zpět do oběhu
- **metabolismus sacharidů:**
 - centrální role v hospodaření s Glc
 - zásoba glykogenu
 - metabolismus Glc, schopnost glukoneogeneze
 - metabolismus i jiných monosacharidů – Fru a Gal

- **metabolismus lipidů:**

- vychytávání FA z oběhu z metabolismu chylomikronů, endocytóza chylomikronových zbytků s CHOL, z acetyl-CoA z metabolismu Glc → FA, z FA a glycerolu → TAG a fosfolipidy – zabudovány s CHOL do VLDL → krev
- při hladovění FA z tukových bb. → β -oxidace → acetyl-CoA a z něj ketolátky
- udržují hladinu CHOL, vychytávání a odbourávání HDL – snížení hladiny CHOL, syntéza CHOL de novo, podpora resorpce a štěpení lipidů produkcí žluči

- **metabolismus proteinů a AA:**

- produkce bílkovin pro vlastní potřebu, bílkovin krve (albumin, transferin, ceruloplasmin, faktory krevního srážení...)
- udržování hladiny cirkulujících AA, po jídle s bílkovinami – AA portální vénou do jater a pak ke tkáním; hladovění – AA do oběhu a jater
- syntéza močoviny – odstraňování toxického amoniaku

- **detoxikační a biotransformační funkce jater:**
- vychytávání a konjugace bilirubinu, detoxikace a inaktivace cizorodých látek (léčiva, EtOH, chemikálie), vychytávání steroidních hormonů, jejich transformace a transport do moče nebo žluče

- **skladování látek:**
- zásoba vitamínů A, D a K, zásoba Fe ve vazbě na ferritin a další prvky (Mn, Mo, Co)

- **biochemické markery jaterních funkcí:**
- „jaterní testy“ – vyšetření aktivity enzymů v krvi: typické enzymy jaterních bb. se při poškození jater dostanou do krve – zvýšená aktivita; další marker zvýšená hladina **bilirubinu**; chronické onemocnění s těžkou poruchou jaterní funkce – pokles koncentrace řady bílkovin v krvi – hypoproteinemie a hypoalbuminemie

13. Biochemie nervového vzruchu, neurotransmitery a hormony:

- **neuron:** základní funkční jednotka CNS, tělo, dendrity a axon, spojení – synapse
- axon – myelinová pochva: směs bílkovin (20%) a lipidů (sfingomyelin)
- hlavní živina – **Glc** – hlavně aerobní glykolýza, dlouhodobé hladovění – přednostně ketolátky, hematoencefalická bariéra zabraňuje využití FA
- nedostatečné zásobení kyslíkem a Glc – ztráta vědomí, déletrvající – ireverzibilní změny
- buňka vzrušivá – po podnětu vznik vzruchu – **akční potenciál** – šíření podél axonu k synapsi

- **klidový potenciál** - -50 až -90 mV, rozdíl koncentrací iontů vně a uvnitř nervového vlákna (K^+ , Na^+ , Cl^- a proteiny), zejména Na^+/K^+ ATPasa ($ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i$); permeabilita membrány ovlivňována intracelulární koncentrací Ca^{2+} - regulace permeability iontových kanálů pro Na^+ , K^+ a Cl^-
- **akční potenciál** – depolarizace – zvýšení propustnosti pro K^+ , Na^+ a Cl^- , vznik vzruchu; hyperpolarizace – zvýšení propustnosti pro K^+ a Cl^- , útlum; iontové změny:
 - počátek – depolarizace asi o 15 mV – spouštěcí úroveň – **otevírání napětově řízených Na^+ kanálů** \rightarrow \downarrow membránového potenciálu
 - **aktivní uzavírání Na^+ kanálů** – již během vzestupné fáze akčního potenciálu, při transpolarizaci obrácený elektrický gradient Na^+ - zahájení repolarizace
 - **otevírání napětově řízených K^+ kanálů** – nástup pomaleji, vrchol během sestupné fáze akčního potenciálu, dosažení úplné repolarizace
 - celkový počet obměněných $Na^+ + K^+$ velmi malý

Činnost Na⁺/K⁺ ATPasy:

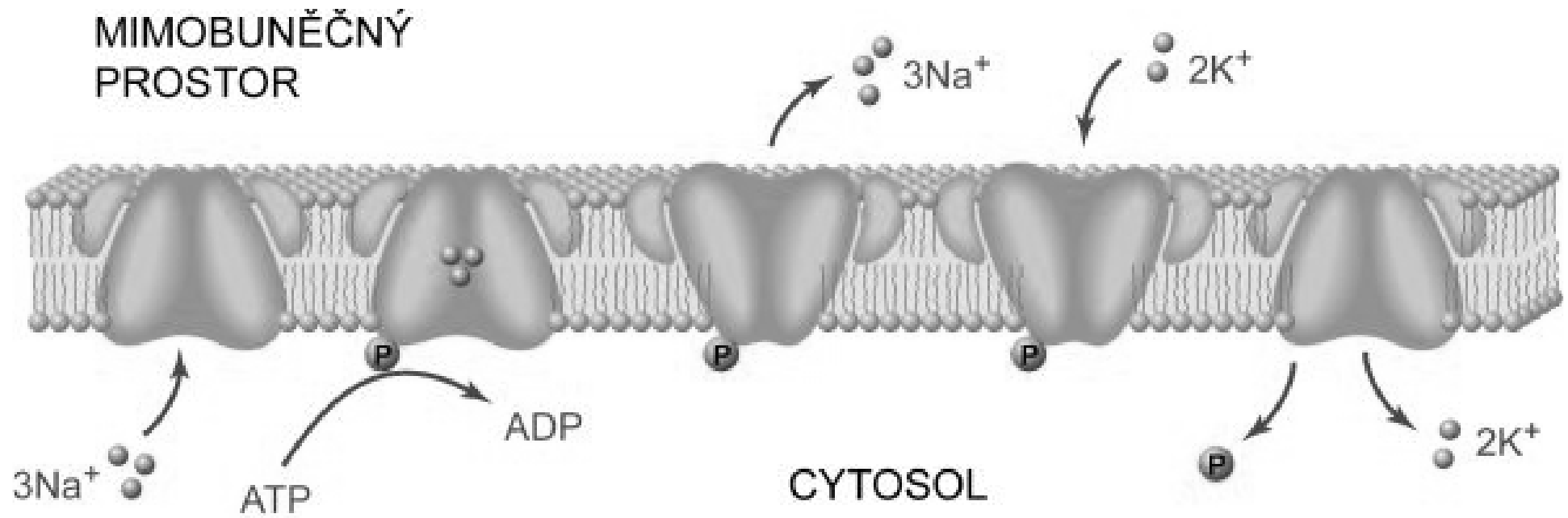
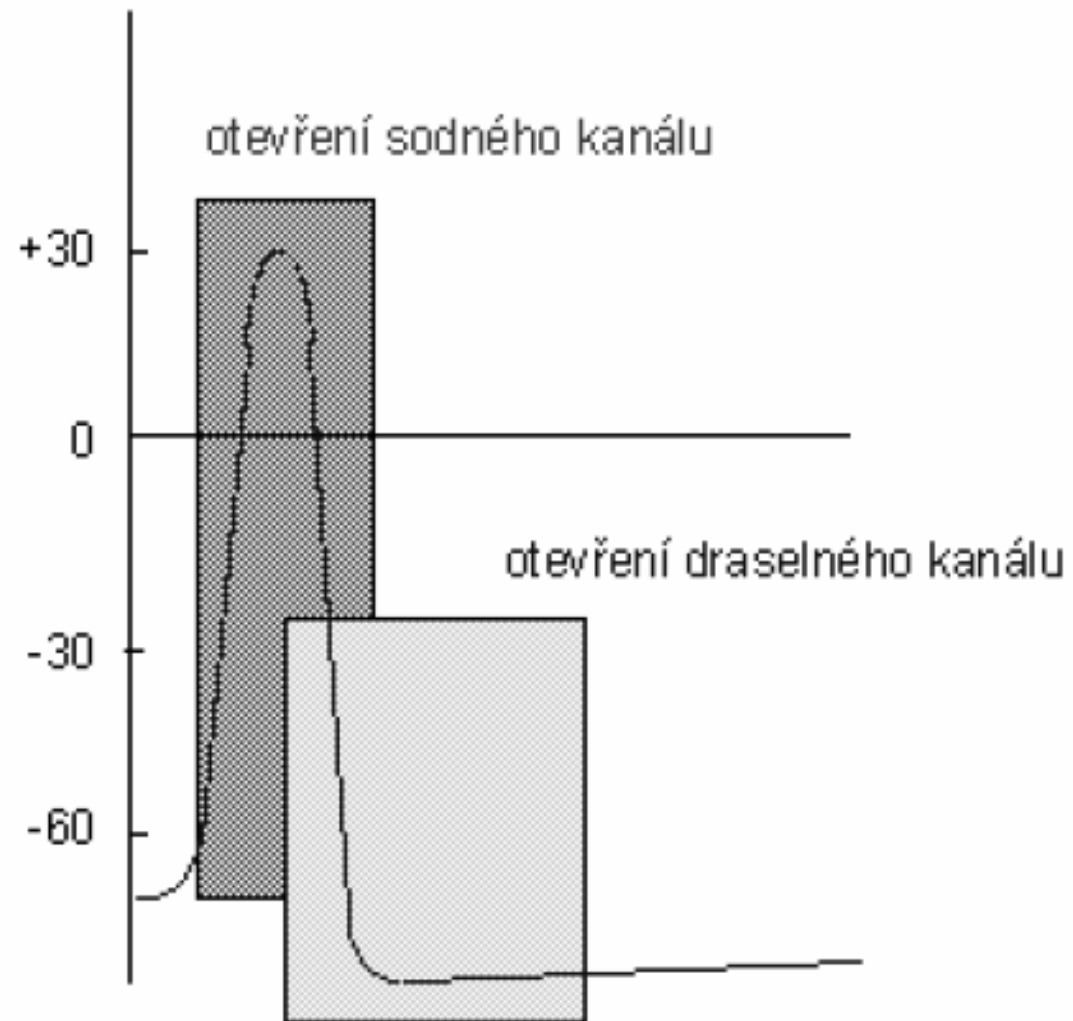


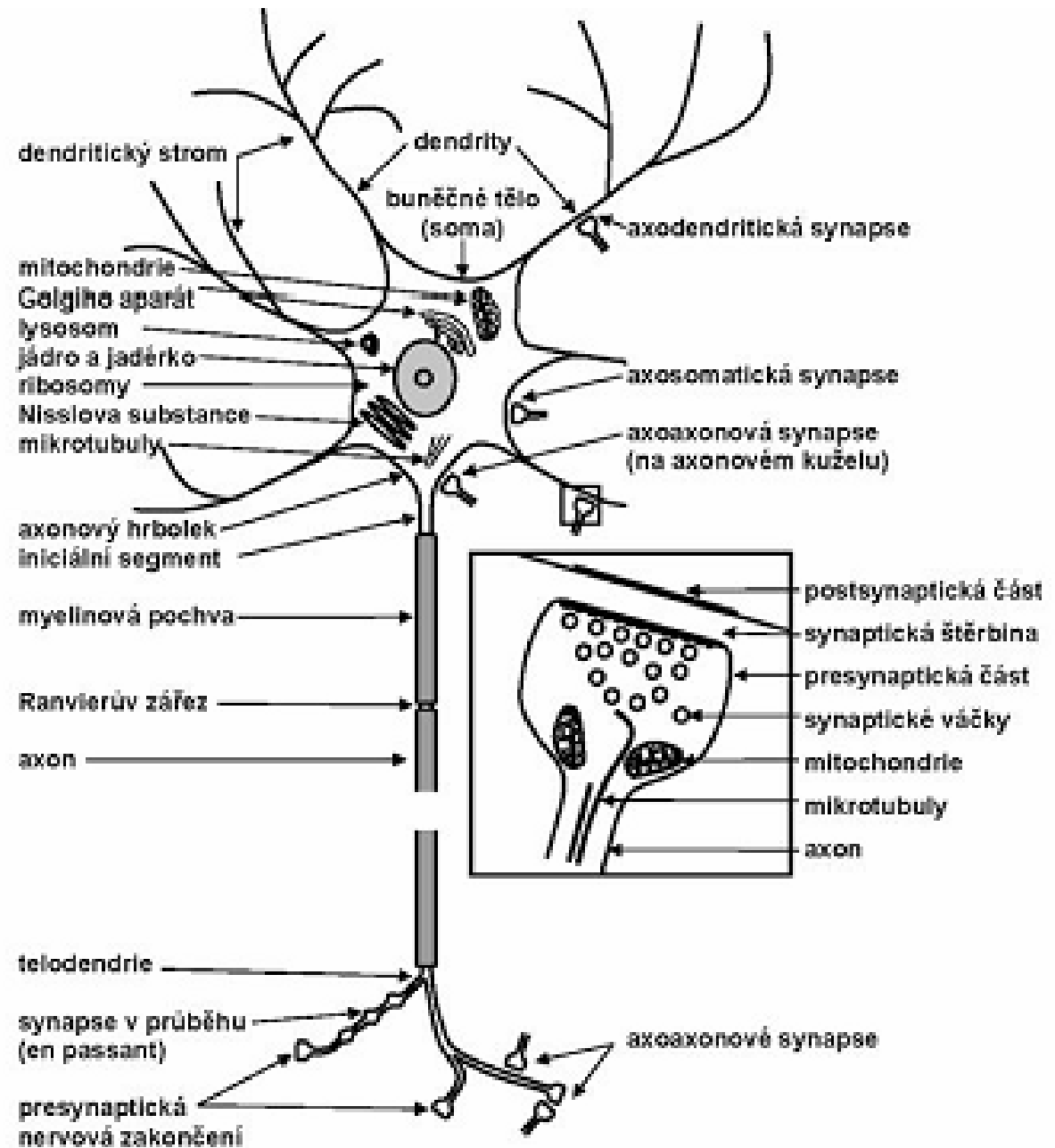
Schéma akčního potenciálu:

membránový potenciál (mV)

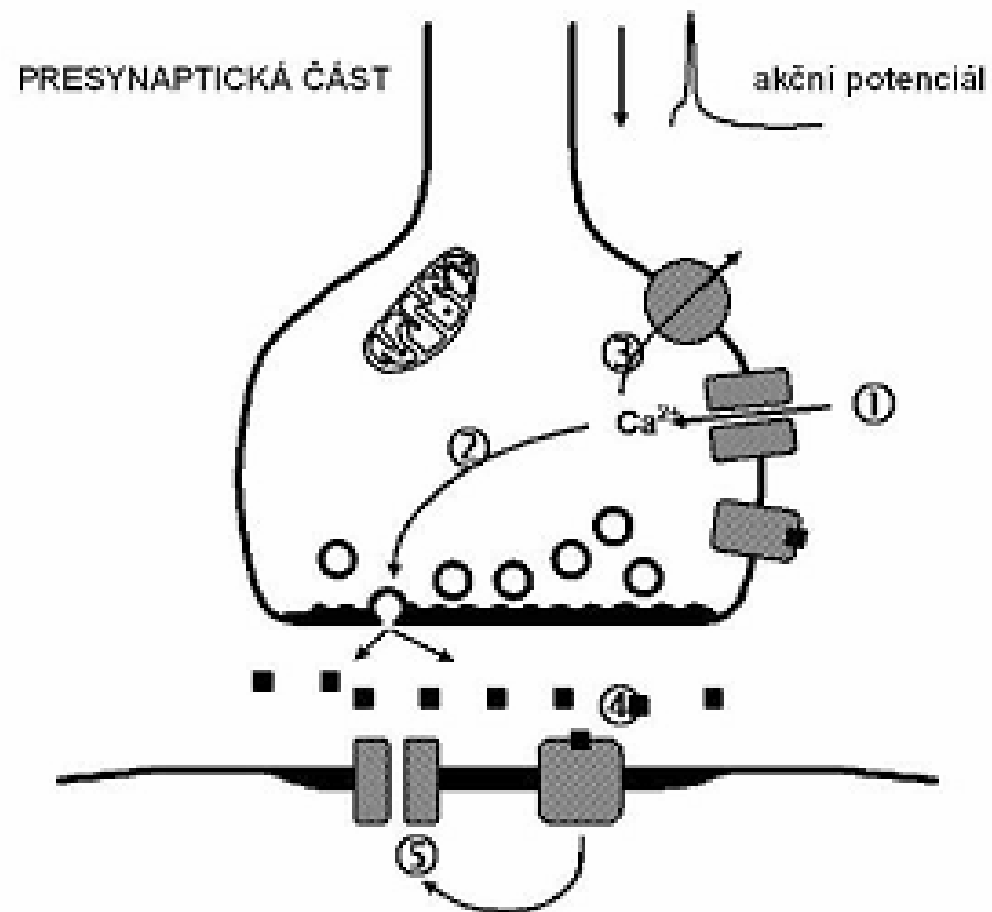


- **přenos nervového vzruchu:**
- synapse: presynaptická membrána, synaptická štěrbina, postsynaptická membrána
- přenos pomocí mediátorů – neurotransmiterů – specifické pro danou synapsi; jedna synapse – jeden mediátor
- syntéza mediátorů v nervových zakončeních – skladovány ve vezikulech
- elektrický signál dosáhne synapse – obsah vezikulů do štěrbiny – reakce mediátoru s receptorem na postsynaptické membráně – otevření či uzavření iontových kanálů v membráně → akční potenciál
- hlavní mediátory: **acetylcholin** (cholinergní neurony: muskarinový a nikotinový receptor) a **noradrenalin** (adrenergní neurony: receptory α - a β -)

Schéma neuronu a synapse:

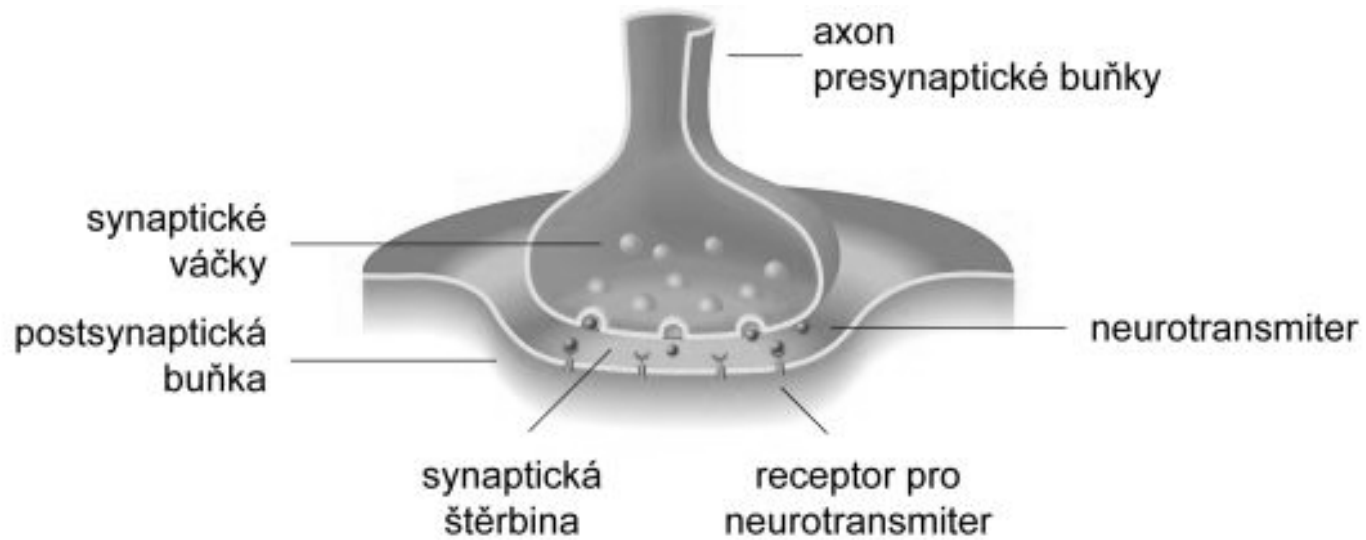


Synapse – převod signálu:

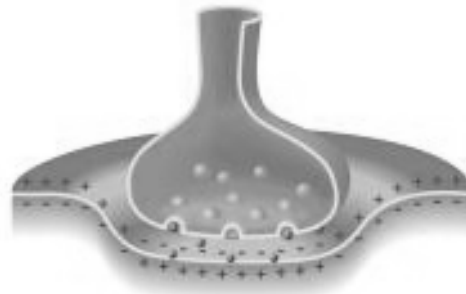


- ① - vstup Ca^{2+} přes napětově řízené kanály
- ② - reakce katalyzované Ca^{2+} vedou k exocytóze váčků
- ③ - inaktivace nitrobuněčného Ca^{2+}
- ④ - difúze mediátoru a interakce s postsynaptickými receptory
- ⑤ - změna propustnosti postsynaptické membrány pro ionty

Once more:



klidový stav



uvolnění acetylcholinu
a následná depolarizace
postsynaptické
membrány



depolarizace vytváří
akční potenciál podél
buněčné membrány

hormony a neurotransmitery:

- regulace a integrace činnosti bb. – endokrinní a nervový systém
- **hormony** – produkce specializovanými endokrinními bb., v nepatrných koncentracích do krve, regulační efekt na metabolismu bb. i značně vzdálených
- **neurotransmitery** – produkce bb. NS, přenos signálu z b. na b.
- působí prostřednictvím receptorů – bílkovinné struktury na vnějším povrchu membrány nebo intracelulárně, tkáně bez receptoru nereagují, charakteristická amplifikace signálu – jediná molekula hormonu schopná vyvolat buněčnou odezvu s 10^4 až 10^5 -krát větší intenzitou

- hormony a neurotransmitery dle struktury a polarity:
 - **ve vodě rozpustné malé molekuly** – většinou AA nebo deriváty: Adr, Nora, histamin, serotonin – hormony i neurotransmitery; neurotransmitery: Gly, Glu, GABA; hydrofilní – nemohou přecházet přes membránu – specifické receptory na membráně
 - **proteiny a peptidy** – většina hormonů (STH, FSH, LH, ACTH, TSH, oxytocin, ADH, PTH, kalcitonin, inzulín, glukagon) a několik neurotransmiterů, membránové receptory
 - **hydrofobní organické molekuly** – steroidní a thyroïdní hormony, vitamín D₃..., difúze do bb. – intracelulární receptory

Schéma působení hydrofobního hormonu:

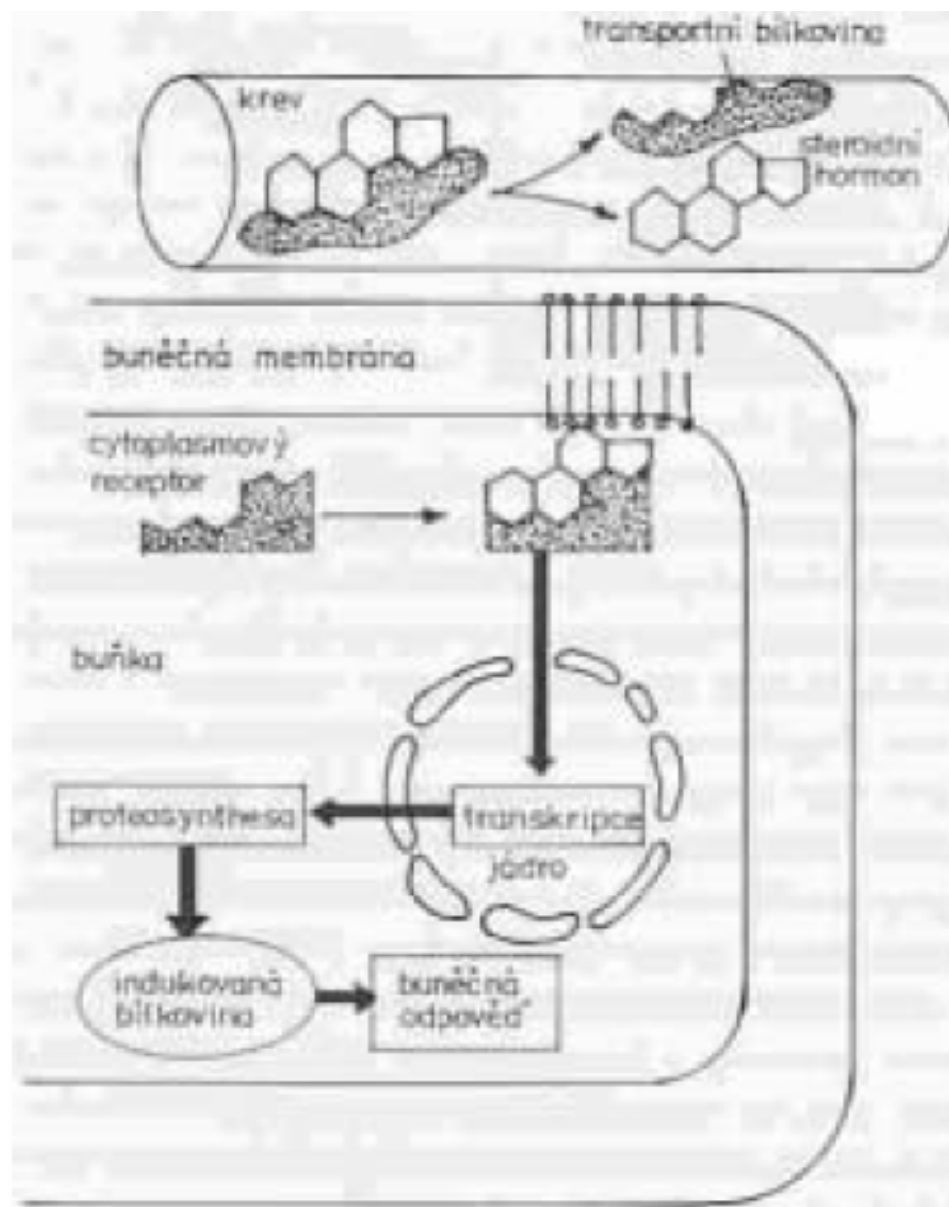


Schéma působení peptidového hormonu:

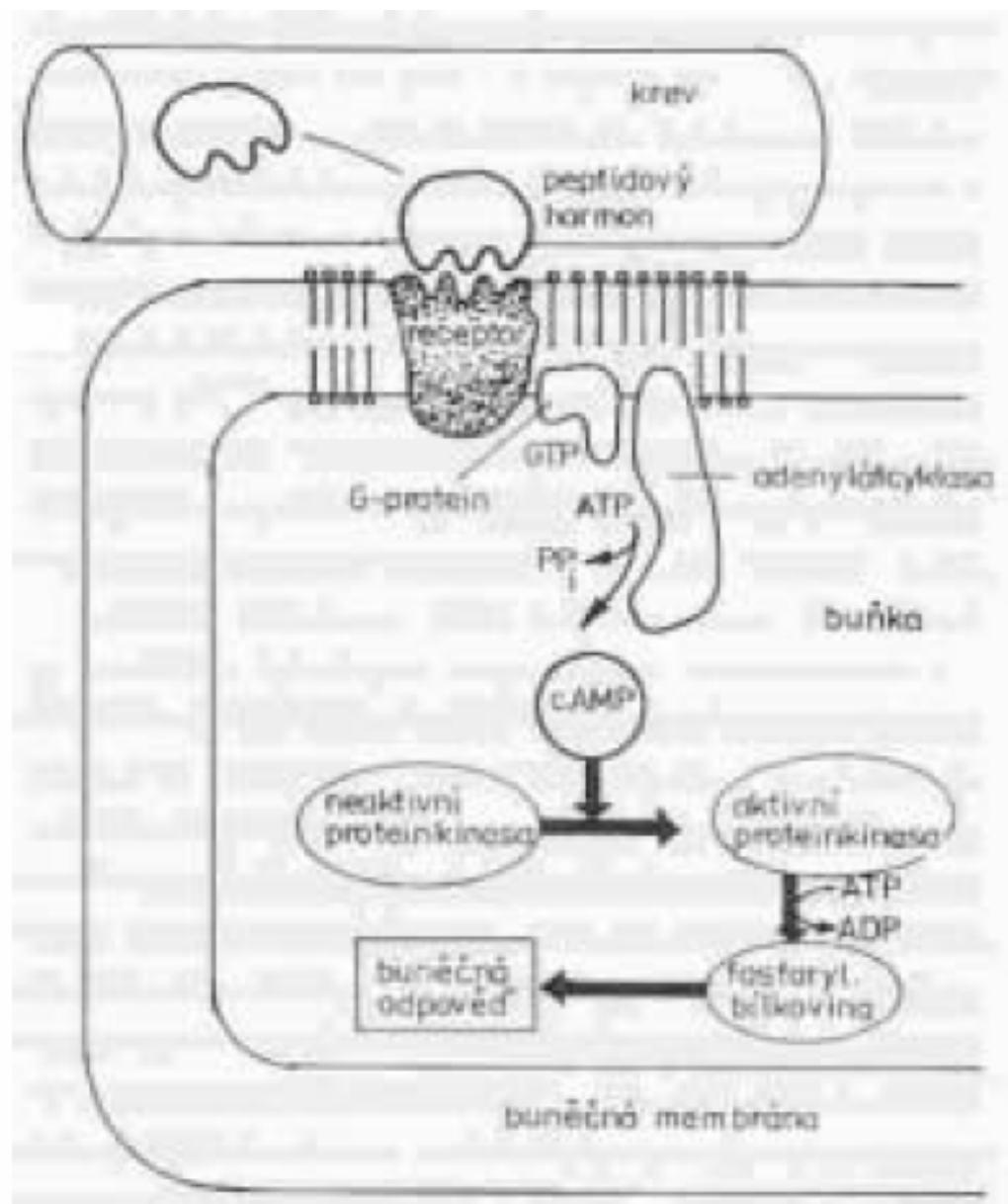
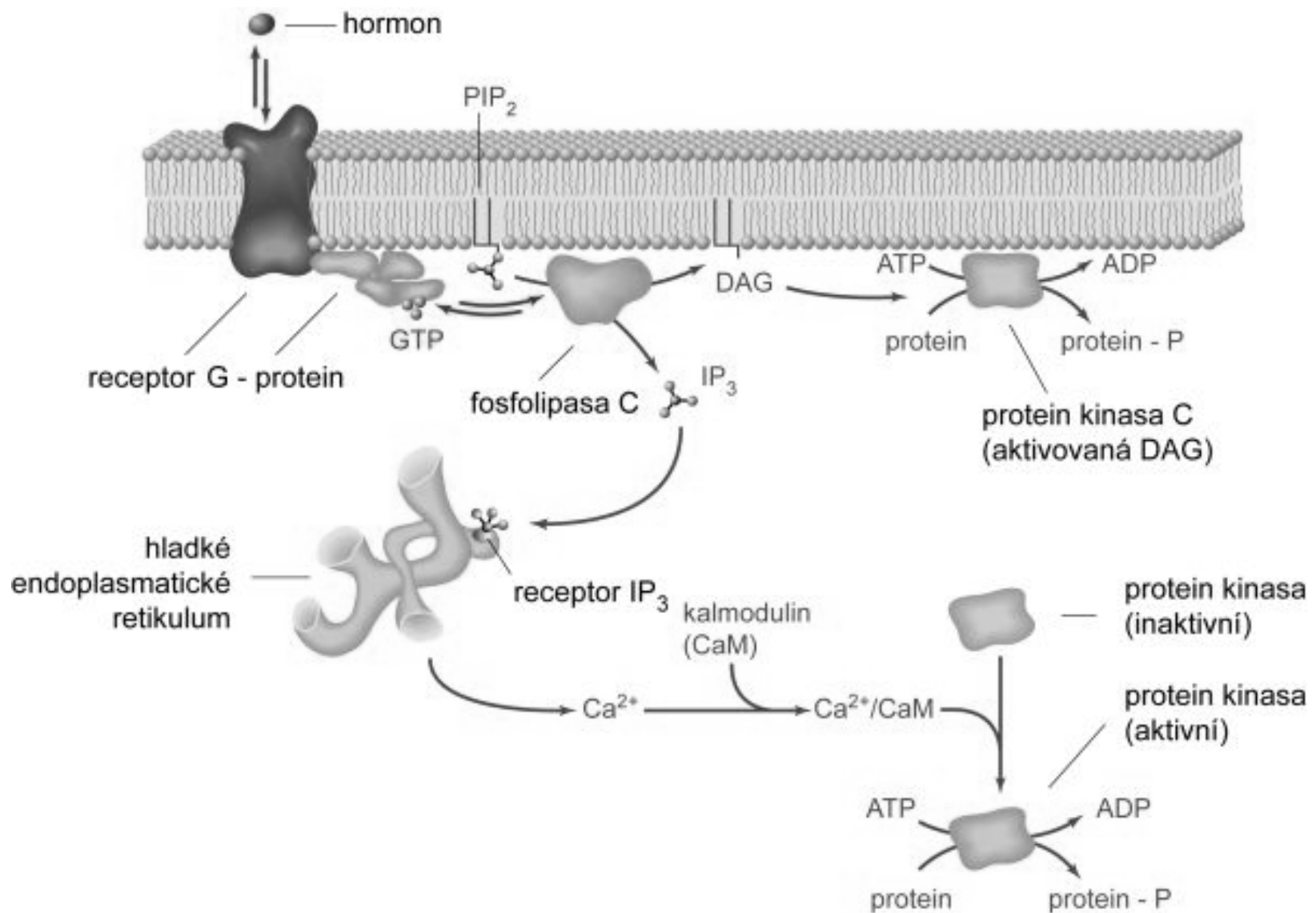


Schéma působení hydrofobního hormonu



- **Typy receptorů dle charakteru odezvy na navázání hormonu či neurotransmiteru:**
 - **receptory typu iontových kanálů:** rec. pro některé neurotransmitery, po navázání hormonu se zavírají nebo otvírají
 - **receptory působící prostřednictvím nitrobuněčných signálů:** navázání hormonu → v cytoplasmě tvorba nitrobuněčných signálů – druhých poslů: cAMP (glukagon, Adr, ADH), Ca^{2+} , kaskáda dalších reakcí, jeden hormon i více typů receptorů → jiné účinky v jiných tkáních (Adr, Nora)
 - **receptory s proteinkinasovou aktivitou:** receptory inzulinu a některých růstových faktorů, aktivace enzymu po navázání hormonu → kaskáda fosforylací
 - **intracelulární receptory:** rozpustné proteiny v cytoplasmě nebo v jádře, hydrofobní steroidní a thyroidní, aktivované receptory působí přímo na DNA → ↑ transkripce některých mRNA

14. Biochemické funkce ledvin

- funkce ledvin: homeostáza, vylučování škodlivin, nadbytku látek, udržování stálého objemu a složení ECT, regulace TK a ABR, produkce hormonů (renin, erythropoetin) a aktivace vitamínu D
- látky z plasmy filtrací v glomerulech, popř. tubulární exkrecí, volná prostupnost pro vodu a malé molekuly, nepropouští látky o $M_r > 80\,000$, bílkoviny neprocházejí
- proximální tubulus – 75-80% resorpce: hlavně voda, Glc a AA kotransportem s Na^+ , resorpce Ca^{2+} a Na^+ výměnou za H^+ , fosfáty kotransportem s Na^+ , část Na^+ a Cl^- také pasivně po koncentračním spádu, resorpce 80% HCO_3^- , sekrece NH_3 – udržování ABR, resorpce proteinů o nižší M_r
- Henleova klička – osmotická úprava tubulární tekutiny
- distální tubulus – vliv ADH a aldosteronu
- **moč:** ionty Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , Cl^- , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , dusíkaté látky: močovina, kys. močová, kreatinin, malá množství AA, metabolity léčiv a cizorodých látek

- **chemické vyšetření moči:** základní: pH, důkaz přítomnosti proteinů, krve (hemoglobinu), Glc, ketolátek, bilirubinu a urobilinogenu; nejčastěji vyšetřovací proužky
- **proteinurie:** více než 150 mg/den, nejčastěji poškození či onemocnění ledvin
- **glykosurie:** většinou vyšetřujeme Glc, vznik při vysoké hyperglykémii – překročena schopnost resorpce Glc z glomerulárního filtrátu (DM; zdraví – nadměrná zátěž Glc); renální glykosurie – porušena schopnost resorbovat Glc
- **ketonurie:** fyziologicky nepatrné množství, zvýšené vylučování při zvýšené plasmatické koncentraci (nekompenzovaný DM, dlouhodobé hladovění)
- **hematurie:** poruchy ultrafiltrace glomerulů – ERY přes membránu, většinou i proteinurie

- **hemoglobinurie:** stavy doprovázené masivní intravaskulární hemolýzou (hemolytické jedy, nekompatibilní transfuze...), hemoglobin z ERY do filtrátu a pokud neresorbován – do moči; hemoglobinurie a myoglobinurie vážně ohrožuje funkci ledvin
- **bilirubinurie:** zpravidla jen konjugovaný – známka zvýšené hladiny nekonjugovaného bilirubinu v krvi – neschopnost hepatocytů vyloučit konjugovaný bilirubin do žluči nebo neprůchodnost žlučvodů
- **urobilinogeny v moči:** funkční přetížení nebo nedostatečnost hepatocytů – neschopnost vychytat nebo metabolizovat urobilinogen – resorbuje se z tenkého střeva do portálního oběhu

16. Xenobiochemie, alkohol a drogy

I. Xenobiochemie:

- metabolismus látek tělu cizích; někdy vylučování xenobiotik beze změny, většinou se metabolizují; 2 fáze metabolismu xenobiotik:
 - **hydroxylace** katalyzovaná monooxidasami
 - **konjugace** s kyselinou glukuronovou, sírovou, octovou, AA, glutathionem a dalšími látkami dle vlastností xenobiotika
- účel obou fází: **zvýšit rozpustnost** xenobiotik ve vodě → usnadnit vyloučení; meziprodukty eliminace někdy vyšší toxicita než výchozí xenobiotikum

II. Alkohol:

- vznik alkoholovým kvašením cukrů, vysoce kalorická látka – srovnatelně s tuky, návyková, navozuje euforii, snadná resorpce, jen 2-10% vyloučeno plícemi a ledvinami, zbytek se přeměňuje v játrech, metabolismus 3 způsoby:
 - **dvoustupňová oxidace** – v cytoplasmě hepatocytů účinkem alkoholdehydrogenasy → **acetaldehyd** – aldehyddehydrogenasou → **kyselina octová**; 75% přijatého EtOH, enzymy nejsou indukovatelné – reakce probíhá stále stejnou rychlostí (0,12‰/hod)
 - **mikrosomální monooxidaasa** – 15% přijatého EtOH na acetaldehyd → H_2O_2 , indukovatelný systém („trénování alkoholici“ – větší podíl EtOH)
 - **katalasa** – v peroxisomech, oxidace EtOH za účasti H_2O_2 → acetaldehyd
- acetaldehyd jedovatý, páchnoucí, toxický pro většinu tkání, rychlost odbourávání limitní – návrat k normálu po otravě trvá určitou dobu
- inhibice aldehyddehydrogenasy Antabusem a antimalariky – EtOH na acetaldehyd – neodbourává se dál – otrava – nepříjemné příznaky

- EtOH zdroj E: úplná oxidace (Krebsův cyklus a oxidativní fosforylace) z 1 g uvolní 30 J → klesá chuť k jídlu → snižuje se příkon živin → alkoholik pod minimem bílkovinné potřeby, vitamínů, aj.
- EtOH metabolizován přednostně → zvýšená produkce aktivní kyseliny octové → zvýšení syntézy tuků, CHOL i TAG → hromadění v jaterních bb. (nemohou být odsunuty cestou lipoproteinů pro nedostatek bílkovin) → ztučnělá játra
- zvýšeným odbouráváním tuků v játrech → ketolátky → metabolická acidóza, nízká hladina Glc v krvi → nevyplavuje se inzulín
- nežádoucí účinek velkého množství H_2O_2 → lipoperoxidace FA a funkční změny biologických membrán (změny funkcí mozku)

III. Drogy:

- ovlivňují psychiku
- 2 hlavní skupiny: látky tlumící CNS a látky stimulující činnost CNS
- **látky stimulující činnost CNS:** káva, čaj, kakao, tabák (kofein, theofylin, theobromin, nikotin), efedrin a amfetaminy (pervitin, fenmetrazin), kokain – lokální anestézie (deriváty prokain, mesokain,...), křečové jedy (strychnin, brucin,...)
- **látky tlumící činnost CNS:** 4 skupiny:
 - **sedativa a hypnotika** – barbituráty, Meproamat, Thalidomid, psycholitika, anxiolytika
 - **narkotika** – opioidy – výrazný útlum CNS, potlačují vnímání bolesti, euforie a příjemné vidiny, šťáva z nezralých makovic, opium, morfin, syntetický heroin a morfin
 - **psychedelika** – halucinogeny – změny vnímání, LSD, psilocydin z hub, meskalin; rulík, durman, blín a mandragora, marihuana a hašiš
 - **EtOH a další rozpouštědla** – benzen, toluen

17. Biochemie krve

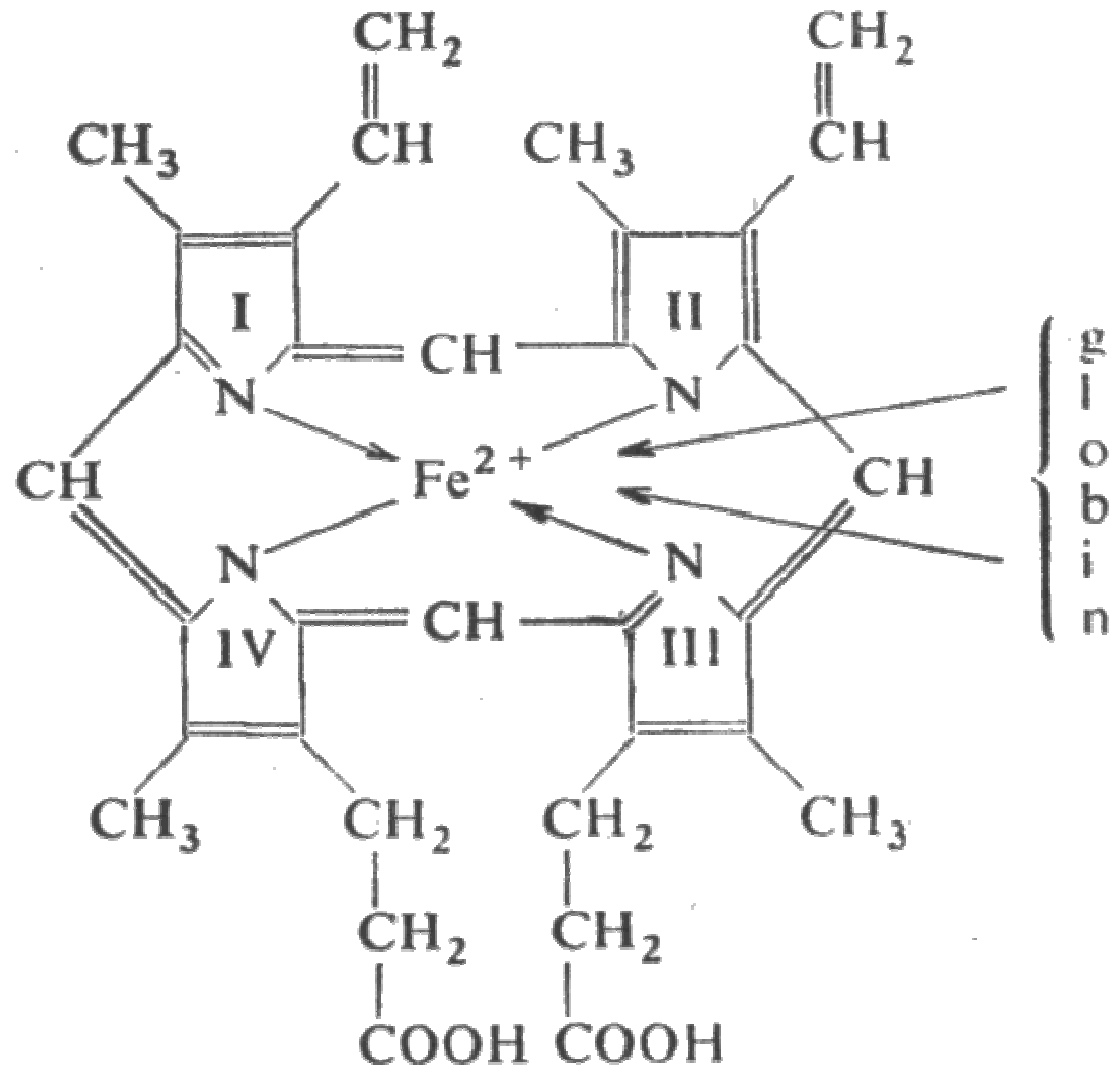
I. Erytrocyt:

- pouze membrána obklopující roztok hemoglobinu (95% bílkovin), ne jádro, ani jiné organely
- speciální proteiny v membráně – flexibilita a bikonkávní tvar → ↑ poměr povrch/objem – usnadněná výměna plynů
- sacharidové složky membránových glykosfingolipidů – ABO systém
- jediný zdroj ATP – **anaerobní glykolýza** – preferenčně zásobovány Glc, metabolit 2,3-bis-P-glycerát – uvolnění O_2 z hemoglobinu ve tkáních
- oxidační stres díky vysokému p_{O_2} – antioxidační systémy: glutathionperoxidasa a katalasa (rozkládají H_2O_2), methemoglobinreduktasa (eliminace tvorby methemoglobinu) a superoxiddismutasa (rozklad $\cdot O_2^-$)

II. Hemoglobin:

- nejvíce zastoupená bílkovina krve – 2,5 mmol/l, 35% hmotnosti ERY
- transport O₂, udržování pH krve
- bílkovina – **globin** a prostetická skupina – **hem**; tetramer – 4 peptidové řetězce – každý peptid - 1 hem
- **hem**: cyklický tetrapyrrol – konjugovaný systém 4 pyrrolových kruhů propojených methinovými –CH= můstky, v centru skeletu Fe²⁺ - nemění oxidační číslo
- množství vázaného O₂ závisí na jeho koncentraci (plíce – téměř 100%), vyvázání ve tkáních usnadňuje: ↓ koncentrace O₂, ↓ pH, účinek 2,3-bis-P-glycerátu, teplo, vazba CO₂
- CO se váže asi 200x pevněji než O₂ → **karbonylhemoglobin** – lze vytěsnit vysokými koncentracemi O₂ (hyperbarická oxygenoterapie) - kuřáci

Struktura hemoglobinu:

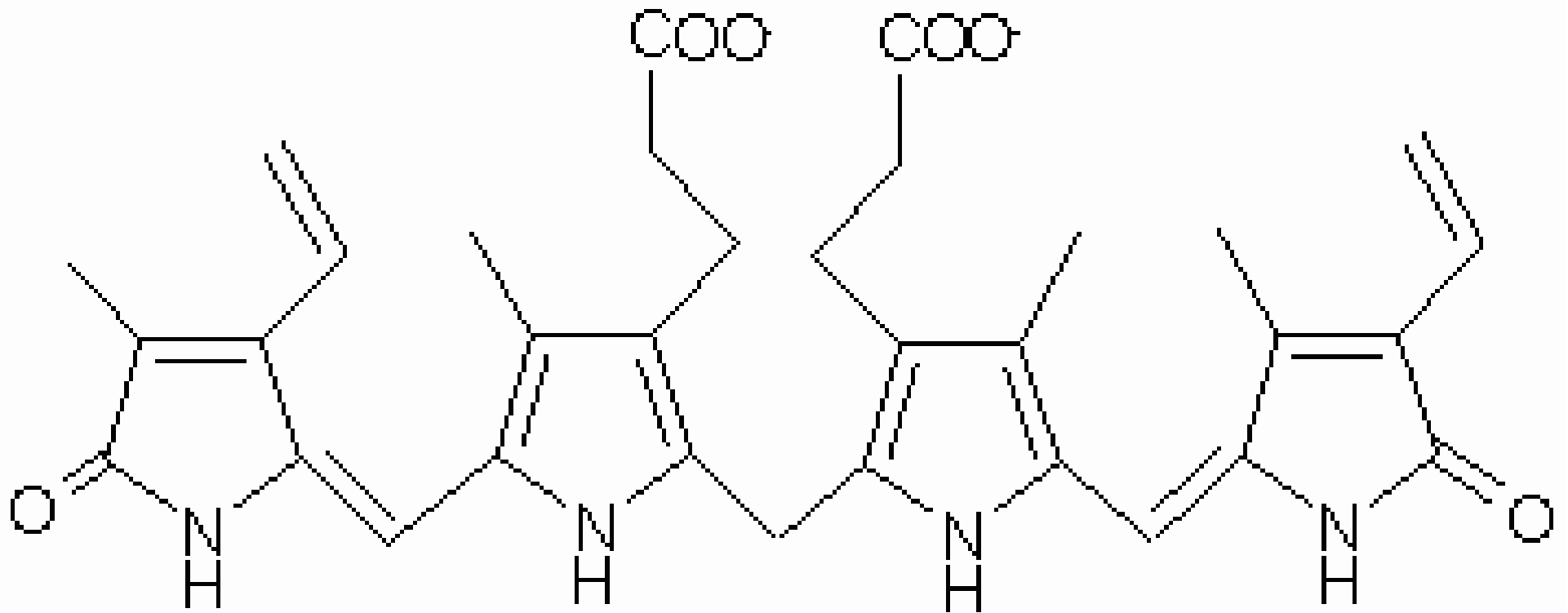


hemoglobin

- oxidace Fe^{2+} na Fe^{3+} → obsazení místa pro O_2 OH^- nebo Cl^- → **methemoglobin** → neschopen přenášet O_2 , v ERY
methemoglobinreduktasa – redukce methemoglobinu; masivněji po požití potravy s vysokým obsahem dusičnanů a hlavně dusitanů; !!! novorozenci – mrkev – udušení !!!!
- **myoglobin**: monomer, 1 globinový řetězec a 1 hem, příjem O_2 od hemoglobinu a zásobování svalů, účinnější vazba O_2 než v hemoglobinu – největší význam při zásobení myokardu O_2
- **odbourávání hemoglobinu**: fagocytující bb. sleziny, kostní dřeně a jater: odštěpení proteinu a z hemu lineární tetrapyrrolové barvivo **bilirubin** – odpadní látka – vazba na albumin → játra → navázání glukuronové kyseliny → konjugovaný bilirubin – podstatně rozpustnější – žlučí do střeva
- zvýšené hodnoty bilirubinu – *hyperbilirubinemie* – do tkání → žloutenka – ikterus: ↑ odbourávání Hb (hemolýza), porucha fce jater (infekční hepatitida), ↓ propustnost žlučovodů (obstrukční ikterus)

- v závislosti na příčině - v krvi konjugovaný nebo nekonjugovaný bilirubin
- při ↑ hladině → bilirubin do moči
- **novorozenecká žloutenka:** ↑ hladiny nekonjugovaného bilirubinu – nezralost jaterního systému → dočasná neschopnost přijímat, konjugovat a vylučovat bilirubin; nekonjugovaný bilirubin může procházet hematoencefalickou bariérou → toxická encefalopatie – terapie modrým fluorescenčním zářením

Struktura bilirubinu:



III. Složení krevní plasmy:

- ionty, nízkomolekulární neelektrolyty, proteiny (65-80%): enzymy, transportní proteiny, faktory srážení a fibrinolýzy, faktory komplementu, s výjimkou imunoglobulinů syntéza všech proteinů plasmy v játrech
- **významné bílkoviny krevní plasmy:**
- **albumin** – hlavní bílkovina plasmy (35-53 g/l), pokles koncentrace – závažná chronická onemocnění jater, udržování onkotického tlaku plasmy, transport volných FA, bilirubinu, Ca^{2+} , Cu^{2+} , steroidů, léků
- **haptoglobin** – vazba Hb z rozpadu ERY, zabraňuje průniku ledvinami
- **transferin** - transport Fe^{3+}
- **ceruloplasmin** - transport Cu^{2+}

- **α_1 -antiproteinasa** – inhibuje proteiny (trypsin, elastasu aj.) uvolňované polymorfonukleárními leukocyty
- **imunoglobuliny – γ -globuliny** – produkovány plasmatickými bb., protilátky proti antigenům; 5 tříd: IgG, A, M, E a D, nejvíce IgG
- **bílkovinné faktory krevního srážení**
- **transportní bílkoviny** pro různé hormony...