

Studijní opora

BIOCHEMIE A METABOLISMUS

Prof. RNDr. Eva Samcová, CSc., Mgr. Martin Jaček

Rozsah: 10 výukových hodin, 20 hodin konzultací



Úvod

Tento předmět se věnuje základním metabolickým drahám sloužícím k přeměně či syntéze třech hlavních komponent naší stravy a to sacharidů, lipidů a bílkovin. Je zmíněno trávení a transport těchto živin v organismu, jejich přeměna na energii či její uskladnění v podobě zásobních biomolekul. Vysvětluje rovněž provázanost jednotlivých metabolických drah (vztahy v intermediálním metabolismu) a jejich buněčnou a orgánovou lokalizaci. V neposlední řadě se zabývá regulací metabolických drah na úrovni buňky a celého organismu.



Cíle studia předmětu

Cílem předmětu je vytvoření základního povědomí o trávení, transportu a přeměně třech hlavních složek naší stravy. Porozumění metabolickému základu důsledků nedostatečného nebo nadměrného příjmu jedné ze složek. Pochopení energetického krytí potřeb organismu z jednotlivých živin se zapojením různých metabolických drah. Pochopení regulace těchto drah za účasti enzymů a hormonů.

Obsah

1. Stavba buňky, nukleových kyselin, transkripce-translace
2. Přehled vitamínů jako důležitých prekurzorů koenzymů
3. Enzymy – jejich struktura, rozdělení a názvosloví
4. Přehled hormonů
5. Metabolismus sacharidů
6. Metabolismus lipidů
7. Metabolismus bílkovin

1. Stavba buňky, nukleových kyselin, transkripce-translace



Časový rozsah: 2 hodiny



Cíle

Představit jednotlivé buněčné organely eukaryotní buňky s jejich biochemickou funkcí. Lokalizovat jednotlivé metabolické děje a metabolické dráhy uvnitř buňky. Zopakovat chemickou strukturu nukleových kyselin společně se syntézou proteinů.



Klíčová slova

mitochondrie, Golgiho komplex, endoplazmatické retikulum, báze nukleových kyselin, nukleotid, nukleosid



Definice

nukleotid – základní stavební kámen nukleových kyselin složený z báze a sacharidové složky s esterově vázanou kyselinou fosforečnou

endergonická reakce – chemická reakce při které je nutné pro vznik nových vazeb dodávat energii

exergonická reakce – chemická reakce při které se energie uvolňuje



Anotace a základní pojmy

Vnitřní prostor buňky je členěn na několik kompartmentů oddělených od cytoplazmy membránou. Tyto buněčné organely mají své specifické funkce při syntéze a degradaci organických molekul. V drsném endoplazmatickém retikulu probíhá proteosyntéza (na ribosomech), syntéza TAG, fosfolipidů a cholesterolu. V mitochondrii probíhá citrátový cyklus, dýchací řetězec, počátek glukoneogeneze, α -oxidace a část močovinového cyklu. V cytosolu je lokalizována glykolýza, pentózový cyklus, část glukoneogeneze, syntéza mastných kyselin a neesenciálních aminokyselin.

V buněčném jádře eukaryotů je molekula DNA, která se vyskytuje v podobě vláknité dvojité šroubovice nebo v komprimované formě jako tzv. chromozom. Zde je uskladněn výrobní plán pro vytvoření pro buňku nezbytných proteinů. Při syntéze proteinu je část nukleotidové sekvence DNA - genu přepsána do nukleotidové sekvence RNA. Po ukončení tohoto děje - transkripce, je molekula RNA upravena a transportována z jádra do cytoplazmy. Zde je v procesu translace informace přepsána do primární struktury proteinu dle párování kodonu v mRNA a antikodonu v tRNA přinášející příslušnou aminokyselinu. Tímto způsobem probíhá i syntéza enzymů a hormonů, látek nezbytných pro průběh a regulaci dalších chemických reakcí uvnitř buňky.



Kontrolní otázky

Rozdělte báze nukleových kyselin dle heterocyklického uhlovodíku tvořícího jejich základ.

Jaký je rozdíl v chemickém složení DNA a RNA?


Literatura

Jaček M.: P1 LS - Základy biochemie a metabolismu – pdf prezentace – <http://vyuka.lf3.cuni.cz>

Odstrčil J.: Biochemie, NCO NZO Brno 2005, ISBN 80-7013-425-9

Klouda P.: Základy biochemie, Pavel Klouda Ostrava 2005, ISBN 80-86369-11-0

2. Přehled vitamínů jako důležitých prekurzorů koenzymů

 Časový rozsah: 2 hodiny

- téma k samostudiu



Cíle

Vysvětlit nezastupitelnou roli vitamínů v důležitých metabolických procesech. Jaké poruchy nastávají při jejich nedostatečném, ale i nadměrném příjmu.



Klíčová slova

vitamín, koenzym, antioxidant, hypovitaminóza, hypervitaminóza



Definice

hypovitaminóza - onemocnění či porucha vzniklá nedostatečným příjmem vitamínů

hypervitaminóza – onemocnění či porucha vzniklá nadměrným příjmem vitamínů

esenciální = nezbytné, tělo si je není schopno syntetizovat



Anotace a základní pojmy

Vitamíny jsou důležité, esenciální látky dodávané v potravě v relativně malých množstvích a to buď v hotové formě nebo jako tzv. provitamíny. Některé vitamíny jsou syntetizovány mikroorganismy střevní mikroflóry. Některé vitamíny nebo jejich deriváty působí jako koenzymy, které jsou nezbytnou součástí řady enzymů. Jejich nedostatek se projeví neschopností organismu syntetizovat nebo přeměňovat některé molekuly. Jiné vitamíny mají redukční schopnosti, díky kterým slouží v těle jako tzv. antioxidanty. Zabraňují tedy poškození buněk vlivem oxidantů či volných radikálů. Vitamíny rozdělujeme do dvou skupin dle jejich rozpustnosti na vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E, K) a vitamíny rozpustné ve vodě (B_x, C, H). Kromě onemocnění či poruch z nedostatečného příjmu vitamínů hrozí u vitamínů rozpustných v tucích díky jejich akumulaci i tzv. hypervitaminóza.



Kontrolní otázky

Jak rozdělujeme vitamíny?

Jak se projeví hypovitaminóza v případě vitamínu C?

Provitamínem kterého vitamínu je β -karoten a pro který proces v těle je nezbytný?


Literatura

Odrščil J.: Biochemie, NCO NZO Brno 2005, ISBN 80-7013-425-9

Klouda P.: Základy biochemie, Pavel Klouda Ostrava 2005, ISBN 80-86369-11-0

3. Enzymy – jejich struktura, rozdělení a názvosloví

 Časový rozsah: 2 hodiny

 Cíle

Vysvětlit strukturu, jednotlivé složky a důležitá místa na molekule enzymu. Popsat základní katalytické vlastnosti enzymů včetně možností jejich regulace. Uvést třídění enzymů a vznik jejich systematických názvů.

 Klíčová slova


apoenzym, koenzym, holoenzym, izoenzym, zymogen

 Definice

substrát – je reaktant, tedy látka kterou enzym přeměňuje. Je to molekula která strukturně přesně zapadá do aktivního centra enzymu dle teorie komplementarity.

koenzym – je nízkomolekulární organická sloučenina obvykle nekovalentně vázaná k bílkovinné části enzymu, a nezbytná pro aktivitu enzymu. Může přenášet elektrony, atomy vodíku, metylovou skupinu, karboxylovou skupinu, acyl, aminoskupiny a další. Často jde o vitamín nebo jeho derivát.

prostetická skupina – nebílkovinná část enzymu pevně, kovalentní vazbou spojená s apoenzymem

 Anotace a základní pojmy

Enzymy jsou biokatalyzátory schopné ovlivňovat rychlost chemických reakcí. Oproti katalyzátorům používaným v organické syntéze jsou účinnější, netoxické, regulovatelné a schopné práce za mírných podmínek (atmosférický tlak, tělesná teplota). Jejich základ a někdy i funkční celek tvoří bílkovinná molekula zvaná apoenzym. Velmi často se však tato část neobejde bez tzv. prostetické skupiny či koenzymu se kterým teprve vytváří funkční celek nazývaný holoenzym.

Nejdůležitější částí apoenzymu je tzv aktivní centrum enzymu. Zde je lokalizováno velké množství funkčních skupin postraních řetězců aminokyselin tvořících apoenzym. Některé

funkční skupiny jsou vazebné a mají za úkol udržet molekulu substrátu v tomto místě. Další skupiny jsou katalyticky aktivní. Ty mají za úkol působením na substrát usnadnit přeměnu původních vazeb nebo vytváření vazeb nových. Toto místo je důvodem proč je většina enzymů tepelně labilních. Při vyšších teplotách dochází k rozvolňování vyšších struktur proteinu a tím i ke změně uspořádání aktivního centra.

Izoenzymy katalyzují stejné reakce. Mnohé jejich fyzikální a chemické vlastnosti se výrazně liší. Izoenzymy mohou být přítomny v různých tkáních téhož organismu, i v různých subcelulárních oblastech buňky. V praxi jsou izoenzymy složeny z několika různých podjednotek. Příkladem může být laktátdehydrogenáza tvořená čtyřmi podjednotkami typu M a H. Tím vzniká pět různých izoenzymů s různým zastoupením ve tkáních. Některé enzymy jsou syntetizovány v katalyticky neaktivní formě. Pak mluvíme o tzv. proenzymech nebo zymogenech. Příkladem je pepsinogen který se v žaludku účinkem HCl mění na svou aktivní formu pepsin.

Enzymy rozdělujeme do šesti základních tříd dle reakcí kterou katalyzují na oxidoreduktázy, transferázy, hydrolázy, lyázy, izomerázy a ligázy.

Díky intracelulární a často orgánově specifické lokalizaci slouží některé enzymy v klinické biochemii jako markery poškození těchto orgánů.



Kontrolní otázky

Co jsou to enzymy?

Jmenujte tři způsoby inhibice rychlosti enzymatické reakce?

Jmenujte alespoň dva koenzymy oxidoreduktáz.



Literatura

Jaček M.: P2 LS – Enzymy a hormony – pdf prezentace – <http://vyuka.lf3.cuni.cz>

Odstrčil J.: Biochemie, NCO NZO Brno 2005, ISBN 80-7013-425-9

Klouda P.: Základy biochemie, Pavel Klouda Ostrava 2005, ISBN 80-86369-11-0

4. Přehled hormonů



Časový rozsah: 2 hodiny

- téma k samostudiu



Cíle

Vysvětlit principy regulace metabolismu. Podstata hormonální regulace metabolismu. Popsat jejich rozdělení, mechanismus jejich účinku společně s přehledem endokrinních žláz které je produkují.



Klíčová slova

hormon, liberiny, statiny, druhý posel



Definice

cAMP – molekula cyklického adenosinmonofosfátu s dvojitě esterově vázanou kyselinou fosforečnou na uhlík číslo 3 a 4 ribózy

cGMP - molekula cyklického guanosinmonofosfátu s dvojitě esterově vázanou kyselinou fosforečnou na uhlík číslo 3 a 4 ribózy

DAG - diacylglycerol



Anotace a základní pojmy

Lidský organismus disponuje dvěma úzce propojenými regulačními systémy. Nervovou regulací pro velmi rychlé zásahy a humorální regulací s odezvou trvající od sekund až po několik dní. Při humorální regulaci je pomocí specifických molekul, hormonů, ovládána činnost cílového orgánu. Tyto látky jsou tvořeny v tzv. endokrinních žlázách s vnitřní sekrecí s jejich následným transportem krevním řečištěm. Hlavní regulační úlohu má hypothalamus produkující neurosekreční peptidy, liberiny a statiny, které aktivují či brzdí činnost hypofýzy. Ta dále pomocí dalších hormonů řídí ostatní endokrinní žlázy.

Hormony rozdělujeme dle jejich struktury na fenolové, steroidní a peptidové. Dále je můžeme rozdělit na hydrofóbní hormony, ty pronikají skrze membrány a obsazují receptor či aktivují nebo inhibují enzym v cytoplazmě nebo v jádře buňky. Druhou skupinu tvoří hormony hydrofilního charakteru, které se váží na receptor na povrchu buňky a signál v cytoplazmě je dále přenášen pomocí tzv. druhého posla. Druhým poslem může být cAMP, cGMP, DAG, inositol trifosfát, nebo Ca^{2+} ionty. Druhý posel provádí aktivaci nebo inhibici enzymů, která vyvolá vlastní metabolickou odpověď.



Kontrolní otázky

Co jsou to liberiny a statiny?

Který typ hormonů proniká do jádra buňky a nevyžaduje druhého posla?

Rozdělte hormony nadledvin a uveďte jejich funkci.



Literatura

Odstrčil J.: Biochemie, NCO NZO Brno 2005, ISBN 80-7013-425-9

Klouda P.: Základy biochemie, Pavel Klouda Ostrava 2005, ISBN 80-86369-11-0

Ledvina M., Stoklasová A., Cerman J.: Biochemie pro studující medicíny II. díl, Karolinum Praha 2006, ISBN 80-246-0850-2

5. Metabolismus sacharidů



Časový rozsah: 2 hodiny



Cíle

Probrat metabolismus sacharidů od jejich trávení, transportu, uskladnění až po přeměnu na energii či jejich syntézu z jiných látek. Vysvětlit regulaci hladiny glukózy a jednotlivé zapojení metabolických drah v období mezi příjmy potravy.



Klíčová slova

glykolýza, pentózový cyklus, glykogeneze, glukoneogeneze, Corriho cyklus



Definice

GLUT– z angl. GLUcose Transporter

SGLT – z angl. Sodium GLucose Transporter

symport – forma aktivního transportu. Společný prostup membránou, kdy pracovní ionty (Na^+) vstupují do buňky po koncentračním gradientu, zatímco spolu přenášená molekula prochází navzdory koncentračnímu gradientu

fosforylace – navázání kyseliny fosforečné esterovou vazbou

aerobní – za dostatečného zásobení kyslíkem

anaerobní – za nedostatečného přístupu kyslíku

glykogeneze – syntéza glykogenu z molekul glukózy

glykogenolýza – rozpad glykogenu na volnou glukózu

glukoneogeneze – syntéza glukózy z necukerných prekurzorů



Anotace a základní pojmy

Sacharidy jsou v potravě přijímány nejvíce ve formě polysacharidů. Již v ústech jsou štěpeny účinkem slinných α -amyláz a mramidázy. V žaludku se jejich trávení zastavuje účinkem kyselého pH. Další štěpení probíhá až ve dvanácterníku účinkem pankreatické α -amylázy. Na povrchu mikrokloků tenkého střeva jsou obsaženy trávicí enzymy zvané disacharidázy. Takto vzniklé monosacharidy, mezi kterými dominuje glukóza, jsou transportovány do buněk usnadněnou difuzí pomocí specifických proteinových transportérů označovaných jako GLUT1-GLUT12. Při vyrovnání koncentrací na obou stranách buněčné membrány se zapojí aktivní transport pomocí kanálů SGLT1-SGLT3 pracujících na principu symportu s Na^+ ionty.

Glukóza se po transportu krevním řečištěm dostává do tkání, které jí využijí nebo uskladní. Nejprve je fosforylována za cenu spotřeby jedné molekuly ATP. Dále může být použita jako zdroj energie v aerobní nebo anaerobní glykolýze, může sloužit jako substrát pro přeměnu na jiný monosacharid nebo pro tvorbu $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (pentózový cyklus) potřebného k syntéze

mastných kyselin, nebo může být uskladněna ve formě polysacharidového řetězce glykogenu ve svalech či v játrech. Nejvíce glukózy spotřebuje v lidském těle mozek, se spotřebou zhruba 120 g glc/den. Dále pak erytrocyty, sítnice, kůra nadledvin aj. Cílem dalších metabolických drah jako je glykogenolýza či glukoneogeneze s Corriho cyklem je udržení hladiny glukózy v krvi pro zásobení výše zmíněných orgánů. O regulaci hladiny glukózy v krvi se starají hormony slinivky břišní. Inzulín pomocí aktivace GLUT4 transportéru zvyšuje utilizaci glukózy tkáněmi a tím snižuje hladinu glukózy v krvi. Glukagon je antagonistou inzulínu a zvyšuje hladinu glukózy aktivací glykogenolýzy a glukoneogeneze.



Kontrolní otázky

Kde v buňce probíhá glykolýza?

Jaká je první reakce probíhající na molekule glukózy po vstupu do buňky?

Kde v těle a zároveň proč ve formě glykogenu je uskladněna glukóza?



Literatura

Jaček M.: P3 LS – Metabolismus sacharidů – pdf prezentace – <http://vyuka.lf3.cuni.cz>

Odstrčil J.: Biochemie, NCO NZO Brno 2005, ISBN 80-7013-425-9

Klouda P.: Základy biochemie, Pavel Klouda Ostrava 2005, ISBN 80-86369-11-0

Ledvina M., Stoklasová A., Cerman J., Biochemie pro studující medicíny I. díl, Karolinum Praha 2006, ISBN 80-246-0849-9

7. Metabolismus bílkovin



Časový rozsah: 2 hodiny



Cíle

Seznámit se s metabolismem bílkovin od jejich trávení, přes jejich vzájemné přeměny až po degradaci a s tím spojenou detoxikací uvolněného amoniaku. Dále navázat přeměnu vzniklých metabolitů na citrátový cyklus a dýchací řetězec.



Klíčová slova

pepsin, trypsin, transaminace, dekarboxylace, oxidativní deaminace, citrátový cyklus, dýchací řetězec, ATP-syntáza



Definice

endopeptidáza – peptidáza štěpící proteiny uvnitř molekuly

enterocyt – střevní epitelová buňka se zvrášenou membránou tvořící tzv. mikroklky

SLC – z angl. Solute Carrier Family, proteinový kanál přenášející přes membránu určitou skupinu látek

GTP – guanosintrifosfát

matrix – vnitřní prostor mitochondrie oddělený od cytoplazmy dvojitou membránou

Anotace a základní pojmy

Bílkoviny (proteiny) přijaté v potravě jsou denaturovány pomocí kyselých žaludečních šťáv a dále hydrolyticky štěpeny účinkem pepsinu, který narušuje peptidové vazby mezi hydrofóbními a aromatickými aminokyselinami jako je fenylalanin, tyrozin, tryptofan a leucin. Ve dvanácterníku proces trávení pokračuje v mírně alkalickém prostředí účinkem pankreatických enzymů jako je trypsin, chymotrypsin, elastáza, karboxypeptidáza. Poslední část trávení probíhá na kartáčovém lemu enterocytů účinkem aminopeptidáz a dipeptidáz.

Takto vzniklé volné aminokyseliny, di- a tripeptidy vstupují do buněk aktivním transportem pomocí symportu s Na^+ ionty. Transportní proteiny umožňující přenos do buněk jsou označovány jako SLC a jejich poměrně široká škála. Celkové množství volných aminokyselin uvolněných při přestavbě proteinů tkání spolu s aminokyselinami získanými trávením bílkovin tvoří tzv. aminokyselinový pool neboli aminokyselinovou hotovost. Ta je substrátem pro syntézu nových proteinů, jiných dusíkatých látek (hem, puriny, karnitin, aj.) nebo může být použita jako zdroj energie.

Aminokyseliny z pohledu jejich degradace rozděluje na glukogenní a ketogenní. Při přeměně glukogenních aminokyselin vzniká pyruvát, α -ketoglutarát, sukcinyl-CoA, fumarát nebo oxalacetát a je tedy možné použít tyto aminokyseliny jako substrát pro glukoneogenezy. Přeměna ketogenních aminokyselin vede přes acetyl-CoA či acetoacetát a je tedy možné z nich syntetizovat ketolátky.

Úvodní reakcí přeměny aminokyselin je transaminace, dekarboxylace nebo deaminace. Během transaminace je aminoskupina aminokyseliny (AMK_1) přenesena na 2-oxokyselinu (2-OXK_2). Výsledkem je 2-oxokyselina (2-OXK_1) a aminokyselina (AMK_2). Jde tedy o výměnu aminoskupiny za oxoskupinu a oxoskupiny za aminoskupinu. Při dekarboxylaci vzniká z aminokyseliny biogenní amin. Příkladem může být histamin, dopamin, aj. Při oxidační deaminaci je odštěpena aminoskupina, čímž se uvolní toxický NH_4^+ . Ten je ve svalů a v nervové tkáni vázán přeměnou kyseliny glutamové na glutamin a transportován krví. Hlavní slovo při detoxikaci amoniaku mají játra. Zde dochází k obrácené reakci a amoniak uvolněný z glutaminu a deaminace ostatních aminokyselin je metabolizován v močovinovém cyklu na močovinu.

Zbylý řetězec původní aminokyseliny dále vstupuje do citrátového (Krebsova) cyklu stejně jako acetyl-CoA vzniklý při α -oxidaci mastných kyselin či vytvořený dekarboxylací pyruvátu pocházejícího z glykolýzy. Výsledným produktem citrátového cyklu, který je centrální dráhou katabolického i anabolického metabolismu je GTP, $3x \text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2 , CO_2 a H_2O .

Redukované koenzymy, vytvořené v metabolických drahách mitochondrie, prochází mechanismem regenerace pomocí dýchacího řetězce. V tomto systému přenašečů elektronů a H^+ iontů jsou koenzymy oxidoreduktáz zpětně oxidovány pro opakované použití. Protony (H^+) uvolněné z koenzymů při jejich oxidaci přechází spolu s dalšími protony z matrixu do mezimembránového prostoru mitochondrie. Takto vzniklý protonový gradient slouží jako zdroj hnací síly pro komplex V (ATP-synthasa) dýchacího řetězce. Tento molekulární stroj se skládá z F_0 podjednotky umístěné v mitochondriální membráně a F_1 podjednotky vyčnívací do matrixu mitochondrie. F_1 podjednotka se při průchodu protonů z mezimembránového prostoru do matrixu mitochondrie otáčí kolem své osy. Dojde ke sprážením mechanického otáčení F_1

podjednotky a syntézy ATP. Při jedné třetině otáčky F_1 podjednotky je připojen jeden zbytek kyseliny fosforečné k molekule ADP za vzniku molekuly ATP. Tím vzniká energeticky bohatá vazba, při jejíž hydrolyze se uvolňuje energie 30,5 kJ/mol.

Kontrolní otázky

Co vzniká při oxidační deaminaci aminokyseliny?

V které biochemické dráze se setkávají metabolity vzniklé degradací sacharidů, lipidů i bílkovin?

Kde jsou zpětně reoxidovány koenzymy oxidoreduktáz za vzniku ATP?

Literatura

Jaček M.: P5 LS – Metabolismus bílkovin – pdf prezentace – <http://vyuka.lf3.cuni.cz>

Odstrčil J.: Biochemie, NCO NZO Brno 2005, ISBN 80-7013-425-9

Klouda P.: Základy biochemie, Pavel Klouda Ostrava 2005, ISBN 80-86369-11-0

Ledvina M., Stoklasová A., Cerman J., Biochemie pro studující medicíny I. díl, Karolinum Praha 2006, ISBN 80-246-0849-9