

Podrobný sylabus přednášek předmětu “Lékařská biochemie”

Přednášející: prof. MUDr. Radim Černý, CSc.

1. Úvod do studia biochemie

Biochemie a její místo v systému biologických, chemických a lékařských věd. Úloha biochemie v současné medicíně, její perspektivy.

2. Vlastnosti peptidů a proteinů

Rekapitulace aminokyselin a jejich třídění z hlediska polaritě vedlejších řetězců, z hlediska acidobazických vlastností a z hlediska esenciálnosti. Výstavba peptidů a proteinů, jejich primární struktura. Informace o zjišťování primární struktury. Struktury vyšších řádů a jejich význam pro funkci peptidů a proteinů.

3. Enzymy

Základní charakteristika enzymů a základní vlastnosti enzymů. Substrátová a reakční specifita enzymů. Enzymy jako bílkoviny. Apoenzymy a koenzymy. Aktivní centrum enzymů. Mechanismus katalytického působení enzymů, příklady. Thermodynamické a kinetické aspekty enzymové katalýzy. Rychlost enzymové reakce, Michaelisova konstanta a její praktický význam. Inhibice enzymové reakce. Inhibitory kompetiční a nekompetiční. Allosterické enzymy a allosterická inhibice a aktivace, její význam v metabolismu. Isoenzymy – vztah ke genovému uspořádání, význam funkční a medicínsko-diagnostický. Klasifikace enzymů.

4. Energetika metabolismu, úloha makroergních sloučenin

Chemické děje z thermodynamického hlediska. První a druhá věta thermodynamická. Enthápie, volná energie, entropie. Děje endo- a exotermické. Entropie a živé systémy. Konzervace a přesun energie v živém systému, makroergní sloučeniny, ATP.

5. Oxidoredukční děje jako zdroj energie

Oxidace a redukce. Redoxní potenciál a standardní redoxní potenciál. Thermodynamika přenosu elektronů. Redoxní děje jako hlavní zdroj energie aerobních organismů.

6. Tkáňové dýchání a jeho význam v metabolismu

Mitochondrie a její stavba. Dehydrogenasy a jejich funkce. NAD a NADP. FMN a FAD. NADH dehydrogenasa. Koenzym Q. Cytochromový systém. Cytochrom c reduktasa a cytochrom c oxidasa. Celkové uspořádání dýchacího řetězce, přesuny elektronů a přesuny protonů. Vznik protonového gradientu a jeho využití. Syntéza ATP jako důsledek protonového gradientu. Stechiometrie dehydrogenace a tvorby ATP. Protonový gradient a tepelná regulace. Inhibitory tkáňového dýchání, jejich experimentální a medicínský význam.

7. Citrátový cyklus

Struktura KoA, jeho vznik a funkce. Acetyl-KoA. Sled a popis metabolických přeměn v citrátovém cyklu. Dehydrogenační stupně citrátového cyklu a jejich spojení s tkáňovým dýcháním. Energetický výtěžek citrátového cyklu. Regulace citrátového cyklu na úrovni jednotlivých enzymů. Amfibolická povaha citrátového cyklu - nutnost doplňování cyklu. Hlavní anaplerotické (doplňující) reakce - pyruvátkarboxylasa. Mechanismus karboxylace, úloha biotinu.

8. Metabolismus sacharidů - glykolýsa

Popis jednotlivých glykolytických přeměn a enzymů katalyzujících tyto reakce. Glykolýsa v aerobních a anaerobních podmínkách. Význam a vzájemné propojení glyceraldehýdfosfátdehydrogenasy a laktátdehydrogenasy. Vznik laktátu. Energetický výtěžek glykolýsy v aerobních a anaerobních podmínkách. Regulace glykolýsy. Význam fosfofruktokinasy a fruktosa-2,6-bisfosfátu. Aktivace typu *feedforward*.

9. Další přeměny pyruvátu

Anaerobní přeměna na laktát a její smysl. Alkoholové kvašení. Karboxylační přeměna na oxalacetát. Oxidační dekarboxylace pyruvátu a přeměna na acetyl-KoA. Celková energetická bilance přeměny glukosy za různých podmínek. Lokalizace jednotlivých metabolických pochodů v buňce, spojení extra- a intramitochondriálních redoxních dějů, malátový spoj, glycerolfosfátový spoj.

10. Glukoneogenese

Popis jednotlivých stupňů glukoneogenese - vztah ke glykolýse. Odlišné reakce glykolýsy a glukoneogenese. Cyklování těchto metabolických stupňů a jeho význam. Regulace glukoneogenese.

11. Vznik a odbourávání glykogenu

Struktura glykogenu, redukující a neredukující konce molekuly. Význam glykogenu v celkové koncepci energetického metabolismu. Odbourání glykogenu. Fosforylase a mechanismus její aktivace a regulace. cAMP kaskáda. Odvětvující enzym a jeho transferasová a glukosidasová aktivita. Thermodynamika metabolismu glykogenu. UDP-glukosa. Glykogensynthasa a větvicí enzym. Celková regulace metabolismu glykogenu. Regulace hladiny glukosy v krvi.

12. Pentosový cyklus

Popis jednotlivých stupňů pentosového cyklu. Význam glukosa-6-fosfátdehydrogenasy pro vznik NADPH, redukováného glutathionu a odbourání peroxidů. Vznik pentos a jejich význam. Transaldolasa a transketolasa. Spojení metabolitů pentosového cyklu s glykolysou. Význam pentosového cyklu pro fotosyntézu. Stručný popis fotosyntézy jako základního děje autotrofních organismů.

13. Metabolismus dalších sacharidů

Sacharidy ve výživě. Trávení škrobu a resorpce glukosy. Trávení sacharosy, utilizace fruktosy a její problémy. Přeměna glukosy na galaktosu, biosyntéza laktosy. Trávení laktosy, utilizace galaktosy a její poruchy.

14. Přeměny mastných kyselin

Mastné kyseliny jako předmět energetického metabolismu. Aktivace mastných kyselin - acyladenyláty a acyl-KoA. Transport aktivovaných mastných kyselin do mitochondrie. Acyl-karnitin. Beta-oxidace mastných kyselin, vznik acetyl-KoA. Energetický výtěžek oxidačního zpracování mastných kyselin. Porovnání oxidačních přeměn sacharidů a mastných kyselin z hlediska energetického výtěžku a z hlediska spotřeby kyslíku. Odbourání mastných kyselin v mitochondriích a v peroxisomech. Biosyntéza mastných kyselin. Přesun látkového a redukčního potenciálu pro tuto syntézu z mitochondrie do cytoplasmy. Tvorba malonyl-KoA a její regulace. Význam ACP a vlastní tvorba mastné kyseliny. Vzájemná regulace odbourávání a tvorby mastných kyselin.

15. Vznik ketoláték. Vzájemné vztahy metabolismu sacharidů a mastných kyselin.

Přeměna acetyl-KoA na hydroxymethylglutaryl-KoA. Vznik acetoacetátu a dalších ketoláték. Ketolátky jako ve vodě rozpustný ekvivalent mastných kyselin. Význam ketoláték při hladovění. Utilizace ketoláték myokardem, ledvinou a jinými tkáněmi, utilizace v mozku. Problém rovnováhy mezi tvorbou a utilizací ketoláték. Vzájemné přeměny sacharidů a tuků. Přeměna sacharidů na mastné kyseliny a tuky. Nemožnost přeměny mastných kyselin na sacharidy zdůvodnění tohoto jevu. Metabolický rozvrat při jednostranné utilizaci tuků, diabetes mellitus. Ketolátky jako indikátor rozvratu, ketoacidosa.

16. Triacylglyceroly v metabolismu

Triacylglyceroly jako zásobní látky. Jejich biosyntéza a štěpení. Tuky ve výživě. Jejich trávení a utilizace. Resyntéza v enterocytech a formování chylomikronů. VLDL. Lipoproteinlipasa. Utilizace mastných kyselin v různých tkáních, utilizace v adipocytech. Dynamická rovnováha tukových zásob. Absence glycerolkinasy v tukové tkáni a její význam. Vztah glykémie a odbourávání tukových zásob. Hormon sensitivní lipasa a její regulace. Mobilizace tuků. Neesterifikované mastné kyseliny v krvi a jejich transport albuminem.

17. Cholesterol a jeho metabolismus

Biosyntéza cholesterolu. Význam HMG reduktasy jako hlavního regulovaného enzymu této biosyntézy. Hlavní úkoly cholesterolu v organismu. Odbourávání a vylučování cholesterolu. Tvorba žlučových kyselin. Kyselina cholová a chenodeoxycholová, jejich přeměny na deoxycholovou a lithocholovou. Význam žlučových kyselin, jejich enterohepatální oběh. Možnost terapeutických zásahů do metabolismu cholesterolu na úrovni kompetičních inhibitorů HMG reduktasy a na úrovni vylučování žlučových kyselin.

18. Lipoproteiny krevní plasmy, jejich přeměny a význam

Trávení tuků a jejich resorpce. Formování chylomikronů, jejich cirkulace a rozklad lipoproteinlipasou. Odbourání chylomikronů remnans v játrech. Tvorba VLDL v játrech, jejich cirkulace v plasmě, odbourávání mastných kyselin, přeměna na IDL. Vznik LDL a jejich cirkulace. LDL receptory, utilizace LDL. Reversní transport cholesterolu, HDL, jejich vznik, význam a odbourání. Role jednotlivých apolipoproteinů a hlavních enzymů přeměn lipoproteinů. Zhodnocení jednotlivých typů lipoproteinů z hlediska jejich biologického významu a z hlediska významu rizik atherosklerosy. Vyšetření lipoproteinů krevní plasmy, hyperlipoproteinemie.

19. Steroidní hormony a vitaminy D

Vitamin D a jeho přeměny na kalcitriol. Biosyntéza jednotlivých skupin steroidních hormonů, jejich význam v metabolismu. Odbourání steroidních hormonů a možnosti stanovení jejich metabolitů.

20. Metabolismus acylglycerolů a sfingolipidů

Biosyntéza diacylglycerolfosfátu, aktivace na CDP-derivát, vznik fosfatidylserinu, fosfatidylaminoethanolu a fosfatidylcholinu. Inositolfosfatidy, kardiolipiny, etherové fosfolipidy a plasmalogeny, PAF. Fosfolipasy a jejich role v odbourávání fosfolipidů, produkce regulačních molekul - diacylglycerolu a inositoltrisfosfátu. Vznik sfingosinu, ceramidu a sfingolipidů - sfingomyelinů, cerebrosidů, sulfatidů a gangliosidů. Obecné zásady degradace sfingolipidů, možnost vzniku sfingolipidos.

21. Metabolismus nenasyčených mastných kyselin a eikosanoidů.

Přehled nejdůležitějších nenasyčených mastných kyselin a jejich význam. Desaturasy, jejich význam a limitace účinku. Elongasy a jejich kombinace s funkcí desaturas. Podstata esenciálních mastných kyselin. Vznik eikosanoidů - prostaglandinů, prostacyklinů, tromboxanů a leukotrienů. Cyklická a lineární dráha jejich syntézy, význam těchto produktů. Účinek aspirinu, podstata účinku nesteroidních analgetik, antiflogistik a antipyretik. Význam polyenových mastných kyselin, zejména EPA, na metabolismus eikosanoidů, jejich význam ve výživě.

22. Metabolismus dusíkatých látek - obecná část

Význam dusíkatých látek v metabolismu. Autotrofní a heterotrofní organismy z hlediska dusíkatého metabolismu. Esenciální aminokyseliny, dusíkatá bilance. Trávení bílkovin, vstřebávání aminokyselin. Degradace aminokyselin a dusíkatých látek. Organismy amonotelní, ureotelní a urikotelní. Odbourávání aminokyselin, centrální postavení glutamátu a aspartátu. Oxidační deaminace a transaminace. Detoxikace čpavku, význam glutaminu. Cyklus močoviny. Vztah cyklu močoviny k regulaci acidobasické rovnováhy.

23. Přeměny jednotlivých aminokyselin

Glukogenní a ketogenní povaha degradačních produktů aminokyselin. Glutamát - degradace, vznik prolinu, ornithinu, argininu a GABA. Vznik a význam NO. Aspartát - degradace, donor aminoskupiny, úloha při syntéze pyrimidinů. Alanin - degradace. Methionin - trans-methylační pochody, degradace, vznik cysteinu. Cystein - degradace, cysteová kyselina, taurin, PAPS (aktivní sulfát). Selenocystein a selenomethionin. Valin, leucin, isoleucin - jejich význam, degradační dráha. Fenylalanin a tyrosin - fenylalaninhydroxylasa, podstata PKU. Vznik catecholaminů a jejich degradace, vznik prekursorů melaninu. Degradace tyrosinu a její poruchy. Threonin, jeho odbourání. Tetrahydrofolát a jeho úloha v metabolismu, zvláště v přeměnách aminokyselin. Přeměny glycinu a serinu, tzv. cholinový cyklus. Odbourání glycinu a serinu. Histidin - biosyntéza a odbourání. Histamin. Tryptofan - vznik tryptaminu, serotoninu, melatoninu. Odbourání tryptofanu.

24. Biosyntéza porfyrinů, vznik hemu a jeho degradace

Základní metabolity biosyntetické dráhy vzniku porfyrinů, podstata porfyrií. Vznik hemu a jeho význam. Degradace hemu - biliverdin, bilirubin, konjugace bilirubinu, urobilinogeny, urobiliny. Vztah žlučových barviv k funkci jater, diagnostika žloutenek.

25. Biosyntéza a odbourání nukleotidů

Biosyntéza pyrimidinových nukleotidů a její regulace. Biosyntéza purinových nukleotidů a její regulace. Význam APRT a HGPRT pro regulaci syntézy purinových nukleotidů. Význam nukleotidů v metabolismu. Vznik deoxynukleotidů. Methylace dUMP na dTMP. Odbourání nukleotidů, nukleosidů a basí. Význam AMP deaminasy a adenosindeaminasy. Vznik kyseliny močové a její význam.

26. Nukleové kyseliny - struktura a funkce

Společné prvky a odlišnosti ve stavbě DNA a RNA. Význam těchto strukturních rozdílů pro funkci. Princip komplementarity a jeho význam pro uchování a předání genetické informace. Primární, sekundární a vyšší struktury DNA. Princip stanovení primární struktury DNA. Chromatin a základní principy jeho výstavby.

27. Nukleové kyseliny - biosyntéza

Biosyntéza DNA. DNA polymerasy, DNA ligasy. Mechanismus replikace DNA. Telomery a jejich význam. Postsyntetická kontrola replikované DNA. Reparace DNA. RNA polymerasy, biosyntéza jednotlivých typů RNA. Regulace transkripce, posttranskripční úpravy rRNA, tRNA a mRNA. Mechanismus a význam sestřihu (splicing). Struktura a organizace genu, génové rodiny, vztah k isoenzymům.

28. Proteosyntéza

Úloha jednotlivých typů RNA v proteosyntéze. Stavba ribosomu. Role kodonu a antikodonu. Genetický kod, jeho principy. Mutace, jejich význam. Vlastní mechanismus proteosyntézy. Postsyntetické úpravy proteinů. Role endoplasmatického retikula, signální peptidy. Glykosylace, fosforylace, proteolytické a další úpravy proteinů a jejich význam.

29. Replikační cykly virů

Viry jako modely replikace nukleových kyselin. Mechanismus replikace DNA virů. Lysogenní viry. Mechanismus replikace RNA virů. Retroviry, mechanismus jejich replikace a jeho význam. Virus HIV. Význam virů v onkogenezi, onkogeny a protoonkogeny.

30. Molekulární biologie jako nástroj biomedicínského výzkumu

Restrikční endonukleasy a jejich význam pro manipulaci s DNA. Klonování DNA a jeho význam. Podstata genomových a cDNA knihoven, jejich použití. Podstata přípravy proteinů cestou genové manipulace a exprese v bakteriálních buňkách. Význam pro diagnostické a terapeutické použití. PCR, její metodický a diagnostický význam. Diagnostický význam analýzy DNA a RNA. siRNA jako nástroj regulace genové exprese, nástroj výzkumu a možné terapie. Principy genové a buněčné terapie.

31. Hemoglobin - struktura a funkce

Struktura hemoglobinu, genové rodiny alfa a beta globinů, význam postupné exprese. Funkce hemoglobinu jako transportní molekuly a jako pufru, vzájemná podmíněnost obou funkcí. Hemoglobin jako allosterická molekula. Role BPG, CO₂ a protonů v regulaci funkcí hemoglobinu. Podstata Bohrova efektu.

32. Imunoglobuliny - struktura a funkce

Stavba imunoglobulinů, těžké a lehké řetězce, konstantní a variabilní části. Třídy imunoglobulinů - jejich strukturální podstata. Výstavba imunoglobulinových genů, jejich přestavba a exprese. Mechanismus změn v produkci imunoglobulinů různých tříd. Stavba a smysl T- receptorů, jejich analogie s imunoglobuliny. Další proteiny imunoglobulinové superrodiny - biologická role MHC I a MHC II.

33. Biochemie jater a základy xenobiochemie

Úloha jaterního parenchymu v sacharidovém, lipidovém a dusíkatém metabolismu. Úloha jater v biotransformacích (xenobiochemii). Hlavní mechanismy biotransformací - dvoustupňový mechanismus biotransformací. Příklady biotransformací. Možný toxický a kancerogenní efekt biotransformací.

34. Biochemie svalu

Základní svalové proteiny a jejich role ve svalové kontrakci. Mechanismus svalové kontrakce a její řízení. Úloha kalciových iontů, troponinu, tropomyosinu, aktinu a myosinu. Kontrakce v příčně pruhovaném a hladkém svalu. Metabolismus ve svalové tkáni, úloha myoglobinu, kreatinu, glykogenu, oxidačních procesů a anaerobních procesů.

35. Biochemie nervové tkáně

Zvláštnosti metabolismu nervové tkáně. Spotřeba kyslíku a její důvody, spotřeba glukosy a její důvody, metabolismus ketolátek. Metabolismus aminokyselin v nervové tkáni. Některé vlastnosti tzv. hematoencefalické bariery a její význam. Nervové synapse - cholinergní, adrenergní, GABA. Přehled neurotransmiterů.

36. Struktura a funkce membrán

Výstavba membrán různého typu a důvody jejich složení. Přesun jednotlivých látek přes membrány, nutnost transportních mechanismů: pasivní transport, kotransport, antiport, aktivní transport, sekundární aktivní transport. Princip pumpy a kanálu, jejich význam.

37. Biochemie pojivových tkání

Význam extracelulární matrix a její složení. Kolageny - jejich role v tkáních. Biosyntéza kolagenu a posttranslační úpravy. Další proteiny matrix - elastin, fibronectin, jejich spojení s buňkami - integriny. Proteoglykanové komplex pojivové tkáně jejich význam. Kostní minerál, jeho složení, výstavba a resorpce.

38. Biochemie výživy a hladovění

Složení lidského těla a nutnost stálé obměny a energetického příjmu. Složky potravy, požadavky na správné složení potravy. Esenciální složky potravy. Hladovění - 4 fáze z hlediska převažujícího metabolismu. Zvláštnosti metabolismu při hladovění. Částečné hladovění, podvýživa.

39. Antimetabolity a jejich význam

Podstata antimetabolitů. Využití kompetičních inhibitorů jako antimetabolitů s léčebným účinkem. Příklady úspěšných antimetabolitů: analogy THFA, analogy nukleotidů. Význam pro chemoterapii a pro transplantace.

40. Kyslíkové radikály, antioxidační ochrana organismu

Vlastnosti molekulárního kyslíku, tendence k produkci radikálů: superoxidový ion, hydroperoxylový radikál, peroxid vodíku, hydroxylový radikál. Radikálové reakce, peroxidace lipidů. Ochrana - superoxidodismutasa, peroxidasy, katalasa, glutathion-peroxidasa, glutathionreduktasa. Návaznost na pentosový cyklus, možné poruchy. Jiné, než kyslíkové radikály, negativní vliv biotransformací. Tzv. zametače volných radikálů.

41. Regulace biochemických pochodů

Regulace v čase - regulace genovou expresí, regulace enzymové aktivity na různých úrovních, význam allosterických enzymů. Regulace v prostoru - kompartmentace a regulovaný transport, metabolity hladinové a metabolity "tunelované".

Poznámka: Tento základ je vhodné doplnit další výukou **pathobiochemie** ve 4. ročníku.