



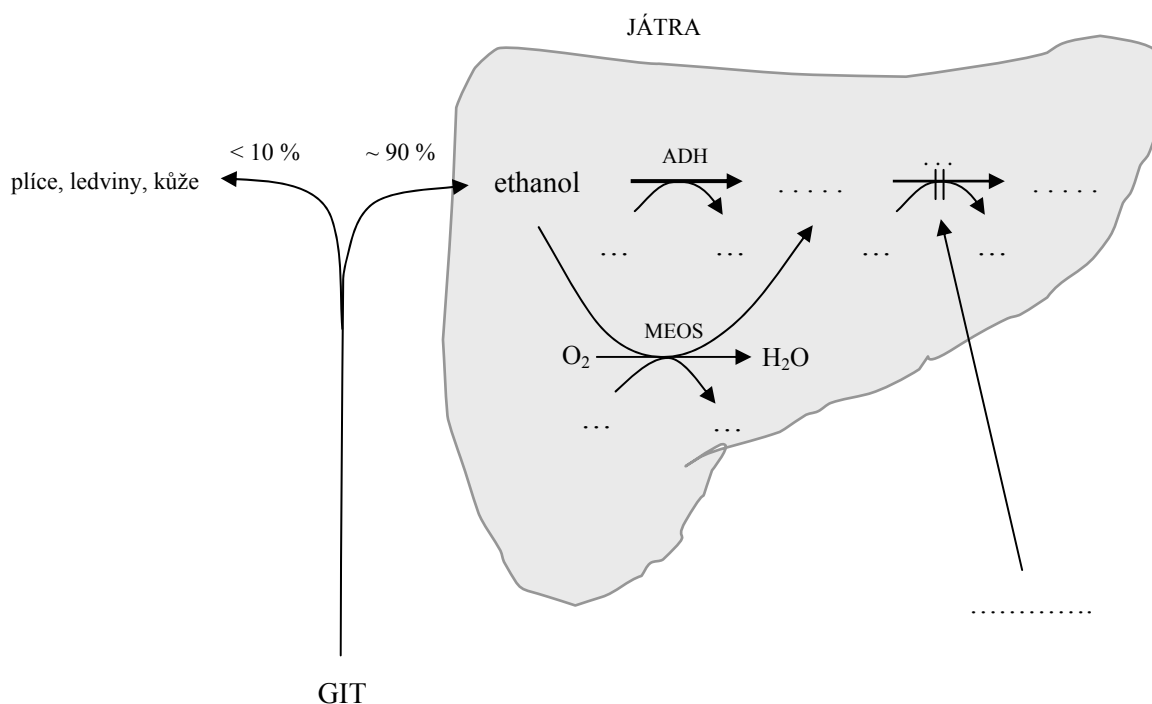
Cytochrom P-450 – struktura, funkce. Xenobiotika a jejich odbourávání. Metabolismus ethanolu.

Metabolismus xenobiotik

1. Uved'te příklady xenobiotik, které jsou v lidském organismu metabolizovány.
2. Popište, které reakce jsou typické pro a) 1. fázi; b) 2. fázi biotransformace.
3. Nejčastější reakcí 1. fáze biotransformace xenobiotika je hydroxylace účinkem systému cytochromu P-450 (CYP).
 - a) Charakterizujte obecnou strukturu CYP.
 - b) Kde se v jaterní buňce nachází CYP?
 - c) Jsou CYP přítomné i v jiných buňkách?
 - d) CYP jsou monooxygenasy. Vysvětlete.
4. Doplňte obecné schéma monooxygenasové reakce:
$$\text{R-H} + \text{O}_2 + \dots \longrightarrow \text{R-OH} + \dots + \dots$$
5. Uved'te příklady typů reakcí katalyzovaných cytochromy P-450.
6. Jak jsou klasifikovány cytochromy P-450?
7. Cytochromy P-450 se uplatňují jak při biotransformaci xenobiotik, tak i v přirozeném metabolismu organismu.
 - a) Uved'te příklady reakcí, při kterých se uplatňují CYP v metabolismu endogenních látek.
 - b) Jak se liší substrátovou specifitou cytochromy uplatňující se při metabolismu xenobiotik od cytochromů využívaných při metabolismu endogenních látek?
8. Některé látky mohou vyvolat indukci CYP. Jakým mechanismem indukce probíhá?
9. Který z cytochromů P-450 se podílí na odbourání cca 50 % všech terapeuticky užívaných xenobiotik?
10. Antibiotikum rifampicin je induktorem CYP3A4 a CYP2D6. Izoformou CYP3A4 se odbourává např. ethinylestradiol (součást některých kontraceptiv), izoformou CYP2D6 jsou odbourávány např. nesteroidní antiflogistika diklofenac, ibuprofen nebo perorální antidiabetikum glipizid. Jaký vliv bude mít současné podávání rifampicinu a některého z výše uvedených léčiv na metabolismus tohoto léčiva? Jaké důsledky to může mít?
11. Některé látky působí jako inhibitory cytochromů P-450. Furanokumariny obsažené v grapefruitovém džusu působí inhibičně na CYP3A4. Jaký vliv může mít konzumace většího množství grapefruitů na účinek léků, které jsou metabolizovány tímto cytochromem?
12. Bylo popsáno, že preparáty z třezalky tečkované užívané jako přírodní antidepresiva, snižují plazmatické hladiny imunosupresivního preparátu cyklosporinu. Cyklosporin je metabolizován pomocí CYP3A4. Vysvětlete příčinu jeho snížené hladiny.
13. Proč paracetamol může mít při vysokých dávkách hepatotoxické účinky?

14. Jak se může změnit účinek léčiva v důsledku 1. fáze biotransformace?
15. Uveďte příklady toxického působení cizorodých látek.
16. Jaké mechanismy se uplatňují při 2. fázi biotransformace xenobiotik?
17. Uveďte příklady konjugačních reakcí a činidel.
18. Jakým způsobem jsou metabolizovány polyaromatické uhlovodíky? Jak je metabolizován toluen?

Metabolismus ethanolu



19. Uveďte všechny enzymy podílející se na odbourávání ethanolu a jejich subcelulární lokalizaci.
20. Ve kterých tkáních probíhá odbourání ethanolu. Ve které tkáni je metabolizován nejvíce?
21. Který z produktů metabolismu ethanolu je nejtoxičtější?
22. Jaká látka se terapeuticky používá jako inhibitor ALDH?
23. Jaký je osud acetátu vzniklého z ethanolu a) v játrech; b) v extrahepatální tkáni?
24. Za jakých podmínek dochází k aktivaci MEOS?
25. Který z cytochromů P-450 se především podílí na metabolismu alkoholu?
26. Předpokládejme, že jaterní ADH má Michaelisovu konstantu pro ethanol 1 mmol/l. Vypočtete kolik promile ethanolu v krvi odpovídá 50 % nasycení ADH ethanollem. (0,05 ‰)
27. Čím lze vysvětlit nesnášenlivost alkoholu u některých etnik?
28. Jaký je princip působení preparátu Antabus při odvykací léčbě.
29. Jaké indukční účinky alkoholu se projevují v játrech? Jaké typické změny ER jaterní buňky jsou pozorovány po časté konzumaci alkoholu?

30. Je metabolismem ethanolu produkována energie? Vysvětlete.
31. Jak se mění poměr NADH/NAD^+ při konzumaci alkoholu? Jak ovlivní tato změna v hepatocytech
a) poměr laktát/pyruvát; b) rychlost citrátového cyklu; c) rychlost glykolýzy; d) rychlost glukoneogeneze; e) poměr malát/oxalacetát; f) poměr $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$?
32. Vysvětlete, proč při konzumaci alkoholu dochází a) ke vzniku hypoglykemie; b) ketoacidózy; c) ukládání lipidů v játrech d) hyperlipidemii e) hyperurikemii.
33. Hypoglykemie v důsledku požití alkoholu vyvolá změnu v zastoupení hormonů v krvi. Jak se odrazí zvýšená koncentrace glukagonu na metabolismu tukové tkáně?
34. Většina toxických účinků ethanolu je připisována acetaldehydu, který ovlivňuje metabolismus proteinů a biogenních aminů. Vysvětlete.
35. Jaký vliv má pravidelná a častá konzumace tvrdého alkoholu na příjem vitaminů?