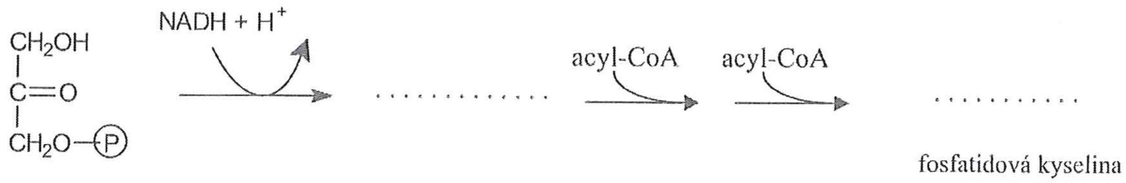
Syntézy lipidů. Peroxidace. Ikosanoidy 10

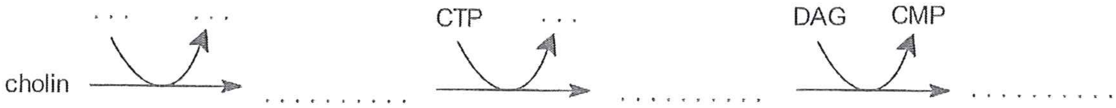
Triacylglyceroly, fosfolipidy, glykolipidy – struktura, syntéza. Syntéza cholesterolu a žlučových kyselin. Peroxidace lipidů. Ikosanoidy – rozdělení, biosyntéza, účinky.

Syntéza glycerofosfolipidů a triacylglycerolů

1. Doplňte, jakým způsobem vzniká z dihydroxyacetonfosfátu základní meziprodukt syntézy triacylglycerolů a glycerofosfolipidů – fosfatidová kyselina.



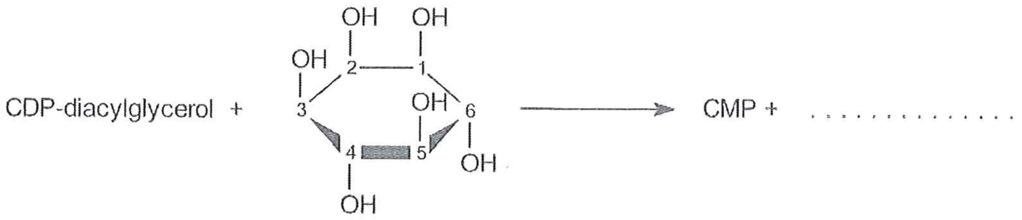
2. Jakým způsobem ovlivňuje insulin dostupnost dihydroxyacetonfosfátu v adipocytech?
3. Ve kterých tkáních probíhá syntéza triacylglycerolů?
4. Jakým způsobem je aktivován cholin a ethanolamin při syntéze fosfatidylcholinu a fosfatidylethanolaminu? Doplňte:



5. Doplňte schéma syntézy fosfatidylserinu z fosfatidylethanolaminu:

fosfatidylethanolamin + serin ——→ fosfatidylserin + ...

6. Jakým pochodem je fosfatidylethanolamin přeměňován přímo na fosfatidylcholin? Která látka se účastní této reakce?
7. Doplňte schéma syntézy fosfatidylinositolu:



8. Jaký význam v membránách má tzv. fosfatidylinositolová kotva?

9. Jaké struktury vyjadřují zkratky PIP, PIP_2, PIP_3?

10. Které z glycerofosfolipidů mají při fyziologickém pH negativní náboj?

Syntéza sfingofosfolipidů

11. Charakterizujte strukturu sfingosinu. Z čeho tato látka biosynteticky vzniká?

12. Jaké jsou další kroky při syntéze sfingomyelinu?

13. Co je příčinou velké skupiny onemocnění, označovaných jako sfingolipidózy?

Syntéza glykolipidů

14. Jaké jsou výchozí látky pro syntézu cerebrosidů?

15. Který kofaktor slouží k přenosu sulfátu při syntéze sulfatidů, zakreslete jeho strukturu.

16. Která látka je typicky obsažena ve struktuře gangliosidů?

Syntéza cholesterolu

17. Charakterizujte kroky syntézy cholesterolu po mevalonát.

18. Jak je syntéza cholesterolu regulována?

19. Jaký význam má cholesterol?

20. Jaký je princip účinků léků s obecným názvem statiny (např. lovastatin), které se používají ke snížení koncentrace cholesterolu v krvi?

Syntéza žlučových kyselin

21. Charakterizujte obecné rysy přeměny cholesterolu na žlučové kyseliny. Ve kterých buňkách syntéza žlučových kyselin probíhá?

22. Jaký je celkový počet atomů uhlíku v molekule cholesterolu a jaký v nekonjugovaných žlučových kyselinách?

23. Jakým mechanismem probíhají hydroxylační reakce? Který kofaktor je k tomu zapotřebí?

24. Ve vzorci cholesterolu vyznačte pozici, kde dochází k první hydroxylaci a kde ke zkrácení postranního řetězce.

25. Ve kterých polohách dochází k dalším hydroxylacím? Jak se výsledné produkty nazývají?

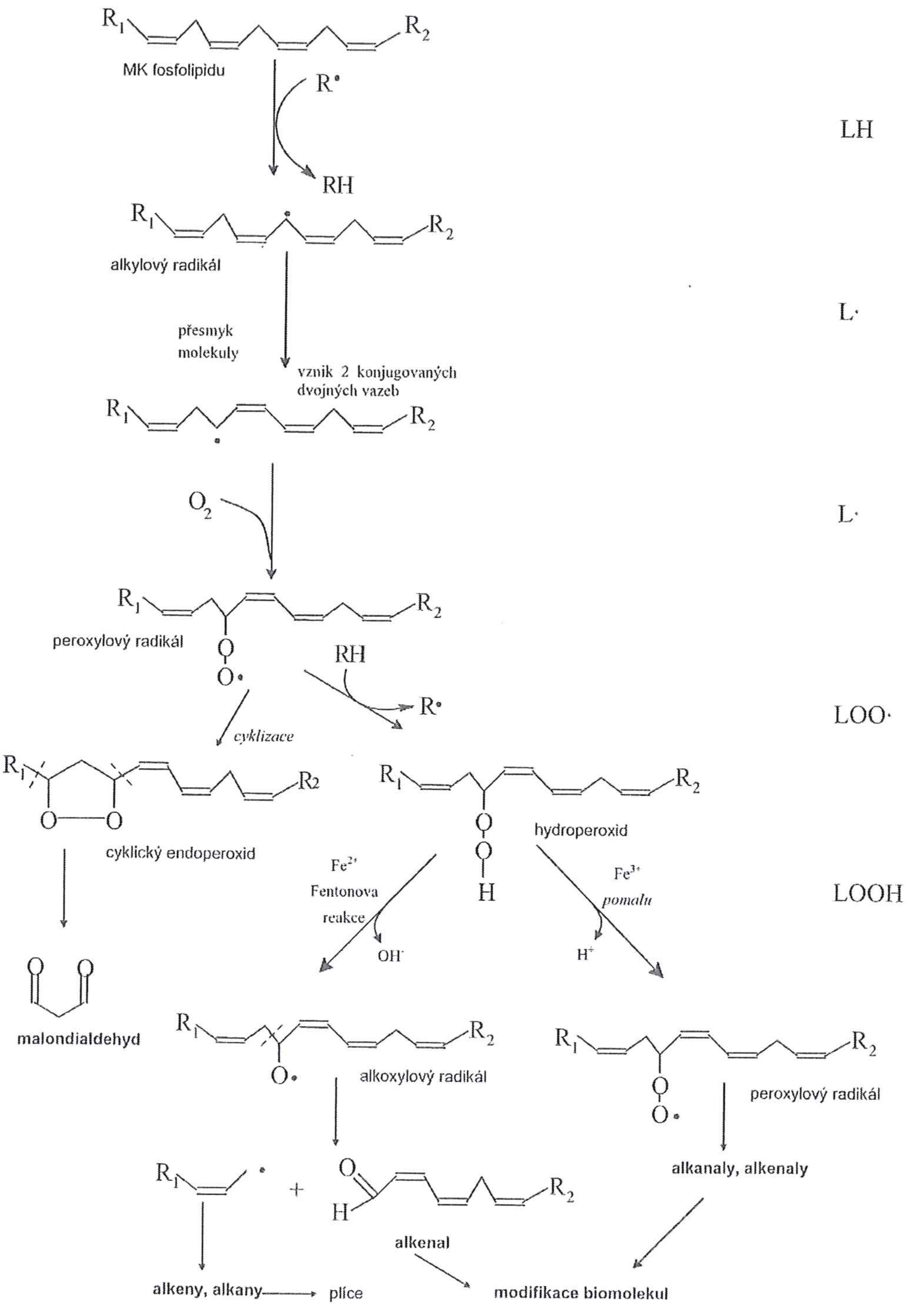
26. Které látky se navazují na žlučové kyseliny při konjugaci? Kde a jakým typem vazby jsou vázány? Jaký je smysl konjugace?

27. Jak je syntéza žlučových kyselin regulována?

28. Které žlučové kyseliny označujeme jako primární?

29. Jak vznikají sekundární žlučové kyseliny?

Neenzymová peroxidace lipidů



30. Jaký je rozdíl mezi enzymovou a neenzymovou peroxidací lipidů?
31. Které částice jsou schopny iniciovat neenzymovou lipidovou peroxidaci?
32. Ve které části molekuly fosfolipidu dochází k iniciaci a v čem spočívá?

33. Jakou reakcí vzniká z uhlíkového radikálu L· radikál peroxylový LOO·? Napište rovnici reakce.

34. Pomocí rovnice charakterizujte propagační reakci, do níž vstupují peroxylový radikál a další molekula fosfolipidu LH.

35. Které látky se označují jako primární produkty lipoperoxidace?

36. Uveďte příklady sekundárních produktů lipoperoxidace.

37. Jakou roli hrají ionty Fe^{2+} a Fe^{3+} při peroxidaci lipidů?

38. Jmenujte příklady antioxidantů, které se nejvíce podílí na eliminaci rozsahu lipoperoxidace.

Ikosanoidy

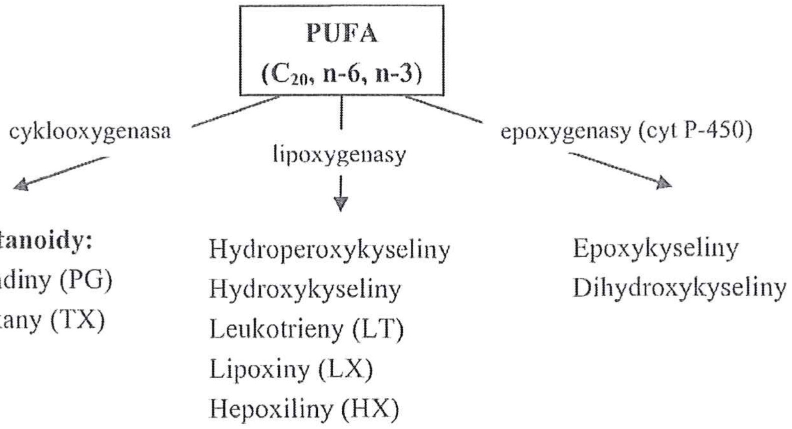
Prekurzory ikosanoidů

39. Které polynenasycené mastné kyseliny (PUFA) jsou pro člověka esenciální a proč?

40. Nakreslete strukturní vzorce přímých prekurzorů ikosanoidů.

41. V jaké podobě jsou PUFA skladovány v organismu/buňce?

Rozdělení ikosanoidů



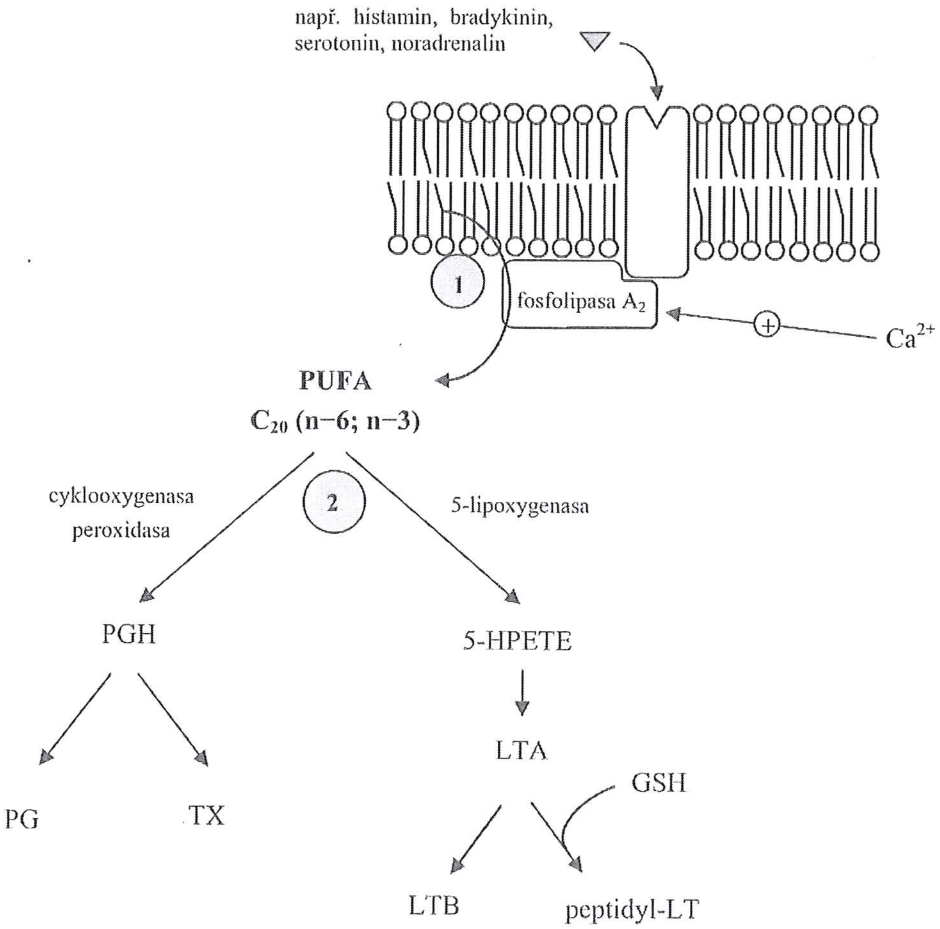
42. Které PUFA jsou prekurzory prostanoidů série 1, 2 a 3?

43. Nakreslete strukturní vzorec prostanové kyseliny.

Biosyntéza ikosanoidů

1. krok: uvolnění PUFA z prekurzorových lipidů.

2. krok: konverze volné neesterifikované PUFA na prostanoidy nebo leukotrieny.

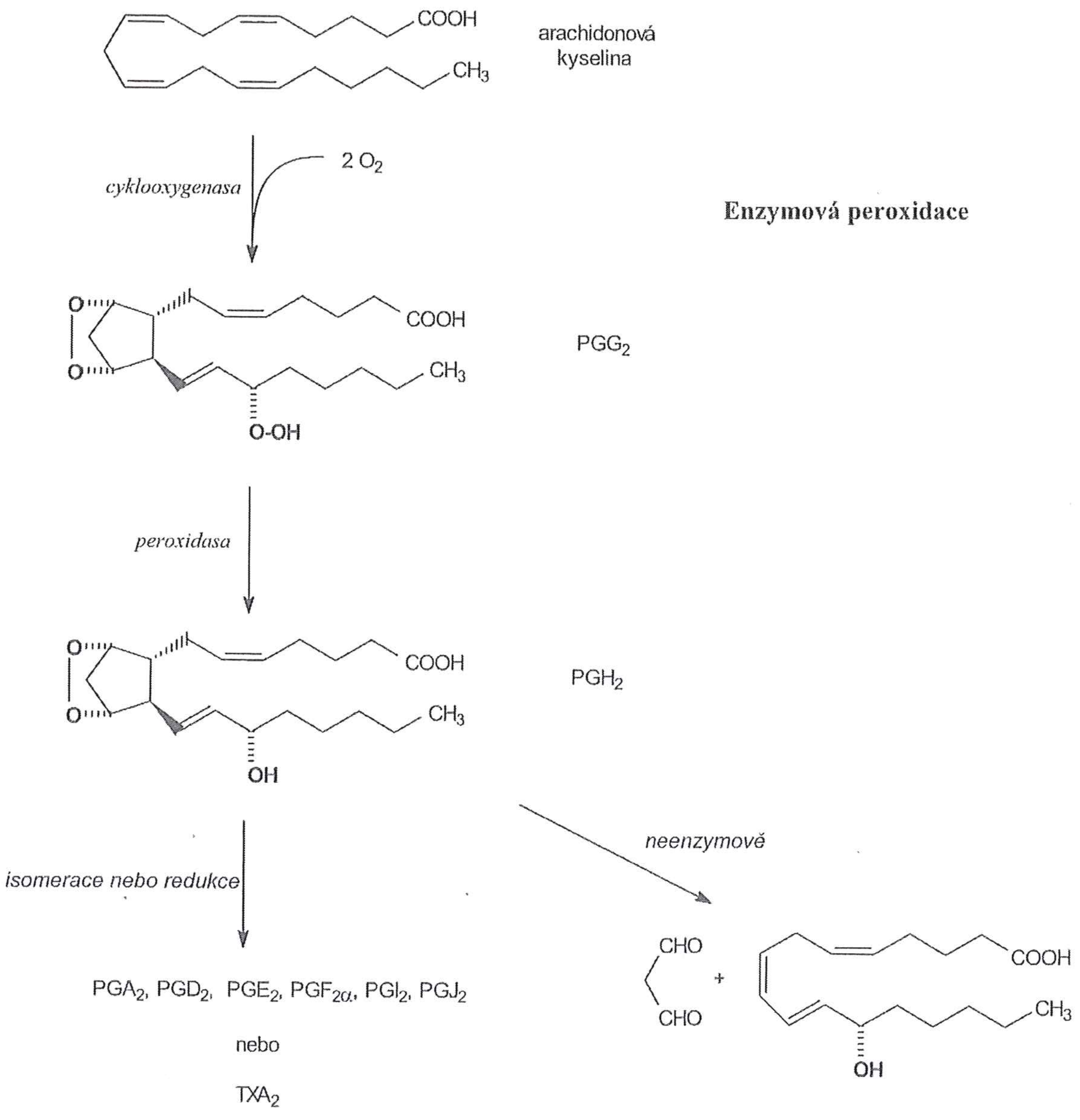


44. Jaké podněty zvyšují tvorbu ikosanoidů?

45. Na jaké substráty působí fosfolipasa A_2? Jakým způsobem je štěpí?

Konverze arachidonové kyseliny na prostanoidy

46. Vyznačte, mezi kterými atomy uhlíku v molekule arachidonové kyseliny dochází ke vzniku cyklopentanového cyklu.
47. Zvýšená aktivita cyklooxygenasy se projeví rovněž zvýšenou tvorbou neenzymově vzniklých katabolitů arachidonové kyseliny. Které katabolity jsou pro organismus zvláště nebezpečné?

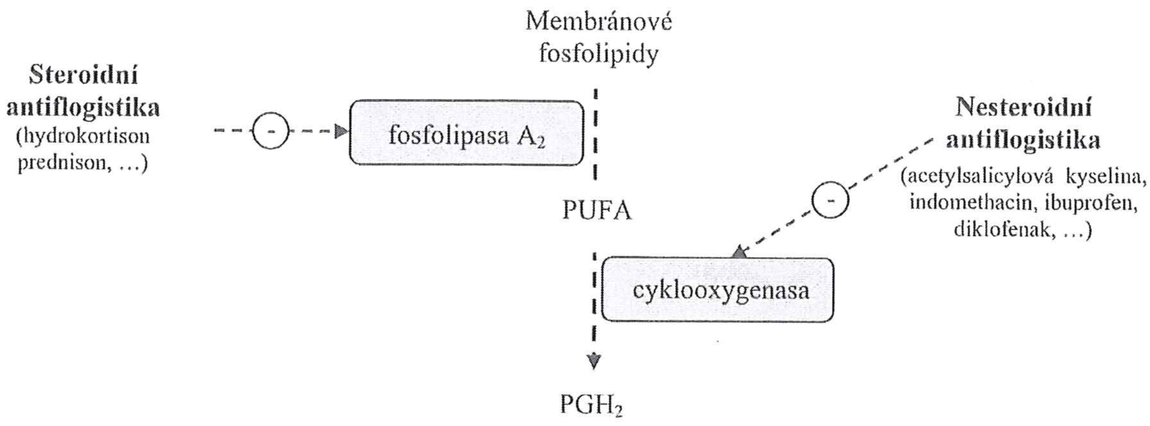


Inaktivace prostanoidů: a) enzymově katalyzovaná – krevní oběh, plíce ($t_{1/2} \sim 1–10$ min)

b) neenzymová hydrolýza – $TXA_2 \rightarrow TXB_2$ ($t_{1/2} \sim 30$ s),

$PGI_2 \rightarrow$ 6-oxo $PGF_{1\alpha}$ ($t_{1/2} \sim 10$ min)

Farmakologické ovlivnění biosyntézy prostanoidů

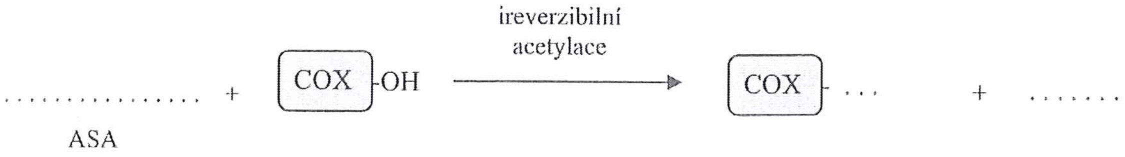


48. Syntéza kterých ikosanoidů je inhibována: a) glukokortikoidy; b) ibuprofenem?
49. Cyklooxygenasa COX se vyskytuje v několika izoformách. Uveďte příklad induktorů/inhibitorů syntézy izoformy COX-2, která se podílí na vzniku a rozvoji zánětu (aktivaci makrofágů, fibroblastů, apod.).

Acetylsalicylová kyselina

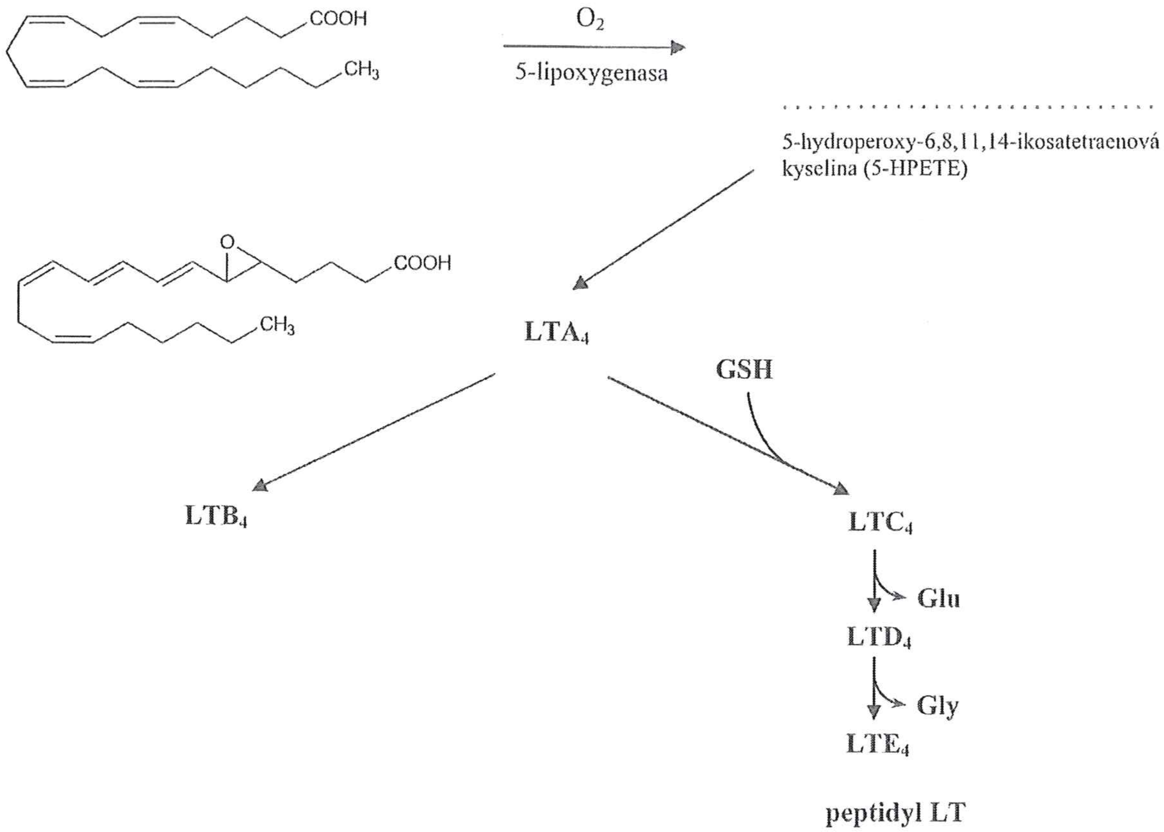
(ASA; Acylpyrin®, Aspirin®, Anopyrin®)

- V malých dávkách prokazatelně účinná při prevenci kardiovaskulárních chorob
- Mechanismus účinku ASA na cyklooxygenasu (*doplňte*)



50. Porucha tvorby kterých prostanoidů může vést k tvorbě žaludečních vředů?
51. Jak lze vysvětlit antipyretické působení ASA?
52. Který z prostaglandinů je antagonista thromboxanu A_2 při srážení krve?
53. Účinnost TXA_3 ve srovnání s TXA_2 je několikanásobně menší, zatímco účinnost PGI_3 je stejná jako u PGI_2. Pokuste se vysvětlit pozitivní vliv PUFA (n–3) na kardiovaskulární onemocnění.
54. Jaký je princip protizánětlivého účinku ibuprofenu?

Biosyntéza leukotrienů



Biologické účinky leukotrienů

Leukotrieny	Účinek
LTB_4	• aktivace polymorfonukleárních leukocytů a makrofágů (chemotaxe, chemokineze, agregace, uvolnění lyzosomálních enzymů, stimulace tvorby $\cdot O_2^-$)
Peptidyl-LT*	• stimulace kontrakce hladkého svalstva (bronchů, cév, střeva, dělohy) • stimulace tvorby hlenu • zvýšení permeability cév

55. Charakterizujte strukturu LTA_4.
56. Jaký peptid se vyskytuje ve struktuře LTC_4, LTD_4?
57. Pokuste se vysvětlit, proč podání acetylsalicylové kyseliny může u predisponovaných jedinců navodit projevy astmatu (bronchokonstrikce)?
58. Které ikosanoidy souvisí se zánětlivou reakcí?
59. Záněty kloubů, kůže a očí jsou často léčeny kortikosteroidy. Jaký je princip jejich působení?