

Biochemie a medicína

Robert K. Murray

ÚVOD

Biochemie může být definována jako věda o chemických základech života (řecky bios = »život«). Strukturální jednotkou živých systémů je **buňka**. Biochemie tedy může být také popsána jako *věda o chemických složkách živých buněk a o reakcích a procesech, kterých se tyto složky zúčastní*. Vzhledem k této definici jsou do biochemie zahrnuty i rozsáhlé oblasti z **buněčné biologie, molekulární biologie a molekulární genetiky**.

Cílem biochemie je popsat a pomocí molekulární terminologie vysvětlit všechny chemické procesy v živých buňkách

Hlavním cílem biochemie je úplné porozumění všem chemickým procesům spojeným s živými buňkami na molekulární úrovni. Aby tohoto cíle dosáhli, museli biochemici izolovat nespočetné množství molekul nalezených v buňkách, určit jejich strukturu a objasnit jejich funkci. Při výzkumu bylo použito mnoho laboratorních technik; některé z nich jsou uvedeny v tab. 1-1.

Znalost biochemie je nezbytná pro všechny vědy o živých organismech

Biochemie nukleových kyselin je ve středu zájmu **genetiky**, užití genetických přístupů bylo naopak rozhodující pro objasnění mnoha biochemických otázek. **Fyziologie**, věda o tělesných funkcích, se překrývá s biochemií téměř kompletně. **Imunologie** využívá četné biochemické techniky a mnoho imunologických postupů nalezlo široké využití v biochemii. **Farmakologie a farmacie** se opírají o řádnou znalost biochemie a fyziologie, vždyť většina léčiv se metabolizuje pomocí enzymové katalyzovaných reakcí. **Toxikologie** sleduje vliv jedů na biochemické reakce a procesy. Biochemické přístupy se

stále více využívají ke studiu základních aspektů **patologie** (věda o nemocích), jako zánětu, poškození buněk, nádorů. Mnoho pracovníků v **mikrobiologii, zoologii a botanice** téměř výlučně používá biochemické postupy. Tyto vztahy nejsou překvapující, protože život, jak jej známe, závisí na biochemických reakcích a procesech. A opravdu, bariéry mezi jednotlivými vědami o živých organismech padají a biochemie se stává jejich společným jazykem.

Vzájemný vztah mezi biochemií a medicínou stimuloval oboustranný pokrok

Pracovníci ve zdravotních vědách, zvláště lékaři, mají dva hlavní úkoly – porozumění zdraví a jeho udržování a porozumění **nemocem** a jejich efektivní léčbu. Biochemie má pro oba tyto základní lékařské úkoly nesmírný význam. Vzájemný vztah mezi biochemií a medicínou si lze představit jako širokou obousměrnou ulici. Biochemický výzkum objasnil mnoho problémů zdraví a nemoci, a naopak studium různých otázek zdraví a nemoci otevřelo nové oblasti biochemie. Některé ukázky tohoto vzájemného vztahu jsou na obr. 1-1. Například znalost struktury a funkce proteinů byla nezbytná pro objasnění jednoduchého biochemického rozdílu mezi normálním hemoglobinem a hemoglobinem u jedinců trpících srpkovitou anémií. Na druhé straně analýza tohoto abnormálního hemoglobinu významně přispěla k našemu porozumění struktuře a funkci obou hemoglobinů a dalších proteinů. Další příklady vzájemného užitečného vztahu mezi biochemií a medicínou jsou na obr. 1-1. K nim patří i průkopnická práce anglického lékaře Archibalda Garroda z počátku 20. století. Sledoval pacienty s řadou relativně řídkých poruch (alkaptonurií, albinismem, cystinurií a pentosurií; tyto poruchy jsou popsány v dalších kapitolách) a prokázal, že tyto poruchy jsou geneticky podmíněny. Garrod označil tyto jevy jako **vrozené metabolické vady**. Jeho vý-

TAB. 1-1. Základní metody a preparáty užívané v biochemických laboratořích

Metody pro separaci a čištění biomolekul ¹
frakcionace vysolováním (např. vysrážení bílkovin síranem amonným)
chromatografie: papírová, na iontoměničích, afinitní, tenkovrstevná, plynová, vysokotlaká kapalinová, gelová filtrace
elektroforéza: papírová, vysokonapěťová, gelová (agarosa, acetylcelulosa, škrob, polyakrylamid, SDS-polyakrylamid)
ultracentrifugace
Metody pro určení struktury biomolekul
elementární analýza
UV, viditelná, infračervená a MR spektroskopie
použití kyselé nebo alkalické hydrolyzy studovaných biomolekul na jejich základní složky
použití baterie enzymů o známé specifitě pro degradaci studovaných biomolekul (např. proteasy, nukleasy, glykosidasy)
hmotnostní spektrometrie
specifické sekvenovací metody (např. pro bílkoviny a nukleové kyseliny)
rentgenová krystalografie
Preparáty pro studium biochemických procesů
laboratorní zvíře (včetně transgenních zvířat a zvířat s genovou inaktivací)
izolovaný perfundovaný orgán
tkáňové řezy
intaktní buňky
homogenáty
izolované buněčné organely
subfrakcionace organel
čištěné metabolity a enzymy
izolované geny (včetně polymerasové řetězové reakce a cílené mutagenese)

¹ Většina těchto metod je vhodná pro analýzu složek přítomných v buněčných homogenátech a dalších biochemických preparátech. Postupné využití několika technik obecně umožňuje čištění většiny biomolekul. Detailní informace najde čtenář v textu o metodách biochemického výzkumu.

zkum poskytl základ pro vývoj lidské biochemické genetiky. Mnohem novější úsilí o porozumění základům genetické choroby známé jako **familiární hypercholesterolemie**, která má za následek těžkou aterosklerózu již v raném věku, vedlo k dramatickému pokroku v problematice buněčných receptorů a mechanismu vstupu cholesterolu do buněk. Studium **onkogenů** v nádorových buňkách zaměřilo pozornost k molekulárnímu mechanismu spojenému s řízením normálního buněčného růstu. Studium chorob tak může otevřít oblast buněčných funkcí pro základní biochemický výzkum. Vzájemný vztah mezi medicínou a biochemií má významné důsledky právě pro medicínu. Jestliže je

léčba pevně založena na znalosti biochemie a dalších základních věd, potom bude mít praktická medicína racionální základ, schopný přijmout nové poznatky. To je v kontrastu s neortodoxním kultem zdraví a s některými praktikami »alternativní medicíny«, které nejsou nic víc než mýtus nebo zbožné přání a obecně postrádají jakýkoliv racionální základ.

NORMÁLNÍ BIOCHEMICKÉ PROCESY JSOU ZÁKLADEM ZDRAVÍ

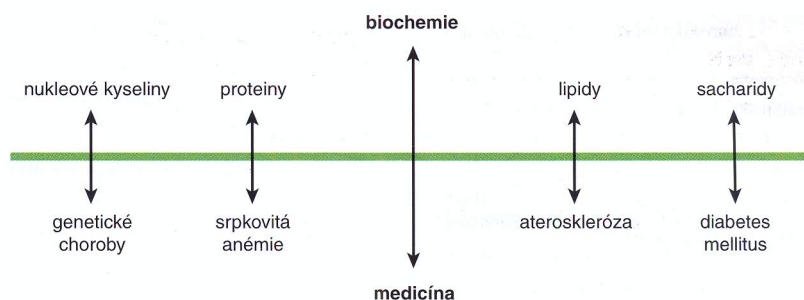
Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje **zdraví** jako stav »kompletní fyzické, duševní a sociální pohody, nejen absenci nemoci a nemohoucnosti«. Z přísně biochemického hlediska může být za zdraví považována situace, kdy všechny z mnoha tisíc intracelulárních a extracelulárních reakcí, které probíhají v organismu, postupují rychlostí souměřitelnou se snahou organismu o maximální přežití ve fyziologickém stavu. Avšak toto je extrémně zredukovaný pohled. Mělo by být zřejmé, že péče o zdraví pacientů vyžaduje nejen široké znalosti biologických principů, ale také principů psychologických a sociálních.

Biochemický výzkum má dopad na výživu i preventivní medicínu

Jedním z hlavních předpokladů pro udržení zdraví je příjem optimálně složené výživy, která organismu dodává četné chemické látky, hlavně **vitaminy**, některé **aminokyseliny** a **mastné kyseliny**, různé **minerály** a **vodu**. Protože biochemie i výživa mají mnoho styčných bodů při studiu různých aspektů těchto chemických látek, existuje i mezi těmito vědami těsný vztah. Kromě toho se klade důraz na systematický přístup k udržení zdraví a předcházení nemocem, tedy na **preventivní medicínu**, například na prevenci aterosklerózy a onkologických onemocnění z hlediska výživy. Porozumění úloze výživy závisí velkou měrou na znalosti biochemie.

Většina, ne-li všechny choroby mají biochemický základ

Domníváme se, že většina, ne-li všechny choroby jsou projevem odchylek ve struktuře molekul, v průběhu chemických reakcí nebo biochemických procesů. **Důležité faktory, které jsou příčinou onemocnění** zvířat i lidí, jsou shrnuty v tab. 1-2. Všechny ovlivňují jednu nebo více rozhodujících chemických reakcí nebo molekul v těle. V této knize se setkáme s mnoha příklady ukazujícími bio-



OBR. 1-1. Příklady obousměrného spojení biochemie a medicíny. Znalost biochemických molekul, umístěných v horní části diagramu, přispěla k našemu porozumění chorobám uvedeným ve spodní polovině – a naopak analýza těchto chorob objasnila mnohé biochemické problémy. Uvědomte si, že srpkovitá anémie je genetická choroba a že genetika má svůj podíl také na vzniku aterosklerózy i diabetu.

chemické základy onemocnění. Ve většině případů biochemický výzkum přispívá jak ke stanovení diagnózy, tak k výběru léčby. Některé **důležité příklady využití biochemického výzkumu a laboratorních testů ve vztahu k chorobám** jsou uvedeny v tab. 1-3. Také kapitola 54 ilustruje vzájemný vztah biochemie a onemocnění rozбором některých detailů biochemických aspektů 16 různých kazuistik.

Na konci kapitoly 54 jsou velmi stručně ukázány hlavní **úkoly, před kterými stojí medicína a příbuzné vědy**. Při řešení těchto problémů je (a nadále bude) studium biochemie vždy těsně spojeno se studiem dalších disciplín – genetiky, imunologie, výživy, patologie a farmakologie.

Vliv výzkumu lidského genetického kódu na biochemii, biologii a medicínu

Koncem 90. let minulého století bylo dosaženo mimořádného pokroku při sekvenování lidského ge-

nomu v rámci programu Human Genome Project (HGP). Toto úsilí kulminovalo v roce 2000, kdy vedení dvou skupin (International Human Genome Sequencing Consortium a soukromá společnost Celera Genomics) oznámilo přečtení více než 90 % lidského genomu. Pracovní verze sekvence lidského genomu byla publikována začátkem roku 2001. Až na několik mezer byla sekvence celého lidského genomu zkompletována v roce 2003, tedy 50 let poté, co Watson a Crick popsali dvojitou šroubovici DNA.

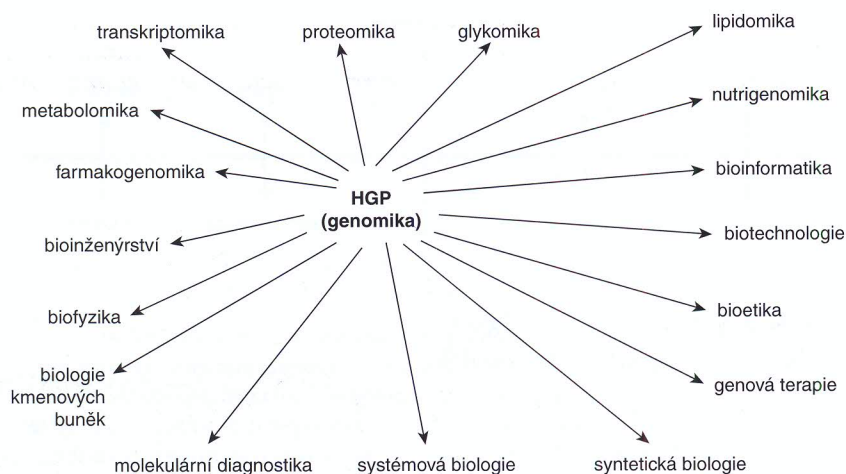
TAB. 1-3. Příklady využití biochemického výzkumu a laboratorních testů ve vztahu k onemocnění

Využití	Příklad
1. Objasnění základních příčin a mechanismu onemocnění.	Důkaz genetického původu cystické fibrózy.
2. Předpoklad racionální léčby onemocnění založené na bodě 1.	Dieta s nízkým obsahem fenylalaninu pro léčbu fenylketonurie.
3. Pomoc v diagnostice specifických chorob.	Využití koncentrace troponinu I nebo T v plazmě pro diagnózu infarktu myokardu.
4. Funkce diagnostického testu pro včasnou diagnózu některých chorob.	Využití stanovení thyroxinu v krvi nebo thyreotropního hormonu (TSH) v neonatální diagnostice vrozeného hypothyroidismu.
5. Pomoc při monitorování průběhu (tj. uzdravení, zhoršení, ústup nebo návrat) některých chorob.	Využití aktivity plazmatického enzymu alaninaminotransferasy (ALT) při monitorování průběhu infekční hepatitidy.
6. Pomoc při vyhodnocování odpovědi na léčbu.	Využití stanovení karcinoembryonálního antigenu (CEA) v krvi pacientů léčených na karcinom tlustého střeva.

TAB. 1-2. Hlavní příčiny onemocnění¹

1. <i>Fyzikální příčiny:</i> mechanické trauma, extrémní teplota, náhlá změna atmosférického tlaku, radiace, elektrický šok.
2. <i>Chemické látky, včetně drog:</i> určité toxické sloučeniny, léčiva atd.
3. <i>Biologické příčiny:</i> viry, bakterie, houby, vyšší formy parazitů.
4. <i>Nedostatek kyslíku:</i> ztráta krevního zásobení, vyčerpání kapacity krve pro přenos kyslíku, otrava oxidačních enzymů.
5. <i>Genetické vady:</i> vrozené, molekulární.
6. <i>Imunologické reakce:</i> anafylaxe, autoimunitní onemocnění.
7. <i>Výživová nevyváženost:</i> nedostatek, nadbytek.
8. <i>Endokrinní nevyváženost:</i> hormonální nedostatek, nadbytek.

¹ **Poznámka:** Všechny z uvedených příčin ovlivňují různé biochemické mechanismy v buňce nebo těle. (Upraveno se svolením od Robbins SL, Cotram RS, Kumar V: The Pathologic Basis of Disease, 3rd ed. Saunders, 1984. Copyright © Elsevier Inc. se souhlasem Elsevieru.)



OBR. 1-2. Výzkum lidského genomu (HGP) ovlivnil mnoho disciplín a výzkumných oborů

Důsledky HGP pro **biochemii**, **biologii** celkově, **medicínu** a **příbuzné zdravotní vědy** jsou obrovské, ale na tomto místě vyzdvihneme jen několik bodů. V současné době může být izolován jakýkoliv gen a běžně určena jeho struktura a funkce (např. sekvenováním nebo inaktivujícími experimenty). Bylo objeveno mnoho dříve neznámých genů; jejich produkty byly již stanoveny, nebo jsou studovány. Byly získány nové poznatky o lidské evoluci a postupy vyhledávající geny zodpovědné za vznik chorob se staly velmi důmyslnými. Odkazy k problematice lidského genomu najdete v mnoha kapitolách této knihy.

Obr. 1-2 ukazuje obory, které vnikly buď přímo, jako výsledek pokroku v HGP, nebo jejichž vznik byl tímto pokrokem inspirován. Přispěl ke vzniku mnoha disciplín (tzv. **-omika** obory), které vyčerpávajícím způsobem studují strukturu a funkci příslušných molekul. Definice oborů jsou uvedeny v seznamu termínů na konci této kapitoly. Ke studiu produktů genů (RNA molekuly a proteiny) se používají techniky **transkriptomiky** a **proteomiky**. Příkladem rychlého pokroku v transkriptomice je exploze znalostí o malých RNA molekulách, které slouží jako regulátory genové aktivity. K dalším **-omika** disciplínám patří **glykomika**, **lipidomika**, **metabolomika**, **nutrigenomika** a **farmakogenomika**. Aby bylo možno orientovat se v množství získávaných informací, dostává se do popředí **bioinformatika**. Impuls z HGP vedl k rozvoji dalších příbuzných oborů, jako je **biotechnologie**, **bioinženýrství**, **biofyzika** a **bioetika**. V popředí zájmu současného výzkumu je **biologie kmenových buněk**. **Genová terapie** zatím nesplnila to, co si od ní slibujeme, ale dříve nebo později naše očekávání naplní. Bylo vyvinuto mnoho **molekulárnědiagnostických testů** pro genetiku, mikrobiologii a imunologii. Také **systémová biologie** prožívá nyní rozkvět a **synte-**

tická biologie je snad nejpozoruhodnější ze všech disciplín, neboť je schopna vytvořit živé organismy (např. nejprve malé bakterie) z genetického materiálu *in vitro*. Ty by mohly být naprogramovány tak, aby splnily specifické úkoly (např. odstranit ropné skvrny). Stejně jako problematika kmenových buněk i tato oblast přitahuje pozornost vědců především z oboru bioetiky. S mnohými těmito tématy se setkáte dále v textu.

Všechna výše zmíněná fakta mohou v současné době vzbudit zájem o studium nebo přímo o práci v biologii a medicíně. Výsledky výzkumu ve všech výše zmíněných oborech budou mít nesmírný vliv na budoucnost biologie, medicíny a zdravotních věd.

SOUHRN

- Biochemie je věda, která studuje rozmanité molekuly vyskytující se v živých buňkách a organismech a jejich chemické reakce. Protože život závisí na biochemických reakcích, stala se biochemie základem všech biologických věd.
- Biochemie se zabývá úplným spektrem všech forem života, od relativně jednoduchých virů a bakterií po složitou lidskou bytost.
- Biochemie a medicína spolu úzce souvisí. Zdraví závisí na harmonické vyváženosti biochemických reakcí vyskytujících se v těle, onemocnění odráží odchylky v biomolekulách, biochemických reakcích nebo biochemických procesech.
- Pokrok v biochemických znalostech objasňuje mnoho problémů v medicíně. Naopak studium chorob často odhalilo dříve nečekané aspekty biochemie. Biochemické přístupy jsou často základní pro objasnění příčiny onemocnění a pro návrh vhodné léčby.
- Rozvážné využití rozmanitých biochemických laboratorních testů je nedílnou součástí diagnózy a monitorování léčby.

- Důkladná znalost biochemie a dalších příbuzných základních disciplín je podstatná pro racionální medicínskou praxi a příbuzné zdravotní vědy.
- Výsledky HGP a výzkumu v ostatních blízkých oborech budou mít vliv na budoucnost biologie, medicíny a dalších zdravotních věd.

LITERATURA

- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4th ed. Elsevier Inc, 2006.
- Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley, 2001. (Contains some 3000 comprehensive articles on various aspects of the life sciences. Accessible online at www.els.net via libraries with a subscription.)
- Fruton JS: *Proteins, Enzymes, Genes: The Interplay of Chemistry and Biology*. Yale University Press, 1999. (Provides the historical background for much of today's biochemical research.)
- Garrod AE: Inborn errors of metabolism. (Croonian Lectures.) *Lancet* 1908;2:1, 73, 142, 214.
- Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—A primer. *N Engl J Med* 2002;347:1512. (This article was the first of a series of 11 monthly articles published in the *New England Journal of Medicine* describing various aspects of genomic medicine.)
- Guttmacher AE, Collins FS: Realizing the promise of genomics in biomedical research. *JAMA* 2005;294(11):1399.
- Kornberg A: Basic research: The lifeline of medicine. *FASEB J* 1992;6:3143.
- Kornberg A: Centenary of the birth of modern biochemistry. *FASEB J* 1997;11:1209.
- Manolio TA, Collins FS: Genes, environment, health, and disease: Facing up to complexity. *Hum Hered* 2007;63:63.
- McKusick VA: *Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders*, 12th ed. Johns Hopkins University Press, 1998. [Abbreviated MIM]
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, 1997. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (The numbers assigned to the entries in OMIM will be cited in selected chapters of this work. Consulting this extensive collection of diseases and other relevant entries—specific proteins, enzymes, etc—will greatly expand the reader's knowledge and understanding of various topics referred to and discussed in this text. The online version is updated almost daily.)
- Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, rev. ed. Oxford University Press, 2000.
- Scriver CR et al (editors): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, 2001 (This text is now available online and updated as *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease* at www.ommbid.com. Subscription

is required, although access may be available via university and hospital libraries and other sources). Scherer S: *A Short Guide to the Human Genome*. CSHL Press, 2008.

SEZNAM POJMŮ

- Bioetika:** oblast etiky, která se týká aplikace morálních a etických principů na biologii a medicínu
- Biofyzika:** aplikace fyziky a jejích technik na biologii a medicínu
- Bioinformatika:** vědecká disciplína zabývající se sběrem, uchováváním a analýzou biologických dat, především sekvencí DNA a proteinů (viz kap. 10)
- Bioinženýrství:** aplikace inženýrských přístupů na biologii a medicínu
- Biologie kmenových buněk:** kmenová buňka je nediferencovaná buňka, která má schopnost obnovovat sama sebe nebo se dělit a diferencovat na jakékoli dospělé buňky nalezené v organismu. Tato věda se také zabývá využitím kmenových buněk pro léčbu rozmanitých onemocnění
- Biotechnologie:** obor, ve kterém jsou kombinovány biochemické, inženýrské a další přístupy k získání produktů využitelných v medicíně i průmyslu
- Farmakogenomika:** využití genomické informace a technologie pro optimalizaci objevování a vývoje cílených léků a léčiv
- Genomika:** genom je kompletní sada genů živého organismu (např. lidský genom) a genomika je důkladná studie struktur a funkcí genomů (viz kap. 10 a další)
- Genová terapie:** aplikuje geny získané genetickým inženýrstvím na léčbu rozmanitých chorob (viz kap. 39)
- Glykomika:** glykom je úplný soubor jednoduchých a složených sacharidů v organismu. Glykomika systematicky studuje strukturu a funkce glykomu (např. lidského glykomu; viz kap. 47)
- Lipidomika:** lipidom je úplný soubor lipidů nalezených v organismu. Lipidomika je důkladná studie struktury a funkcí všech složek lipidomu a jejich interakcí ve zdraví i nemoci
- Metabolomika:** metabolom je úplný soubor metabolitů (malých molekul účastnících se metabolismu) nalezených v organismu. Metabolomika je důkladná studie jejich struktur, funkcí a změn za různých metabolických stavů
- Molekulární diagnostika:** využití molekulárních přístupů (např. DNA proby) jako podpory v diagnostice rozmanitých biochemických, genetických, imunologických, mikrobiologických a dalších lékařských příhod
- Nutrigenomika:** systematická studie vlivu potravy na genetickou expresi a také vliv genetických variací na způsob využití živin
- Proteomika:** proteom je úplný soubor proteinů v organismu. Proteomika je systematická studie struktury a funkcí proteomů, včetně jejich variací ve zdraví i nemoci (viz kap. 4)

Syntetická biologie: tato oblast je kombinací biomolekulárních technik a inženýrských postupů pro vybudování nových biologických funkcí a systémů

Systémová biologie: vědní obor, který se věnuje studiu komplexních biologických systémů jako integrovanému celku (jako protiklad k redukujícímu přístupu např. klasické biochemie)

Transkriptomika: transkriptom je úplná sada RNA transkriptů produkovaných genomem v konkrétním (pevném) časovém úseku. Transkriptomika je komplexní studie genové exprese na úrovni RNA (viz kap. 36 a další)