

C4182

Biochemie II

10A-Speciální metabolické dráhy

FRVŠ 1647/2012

Obsah

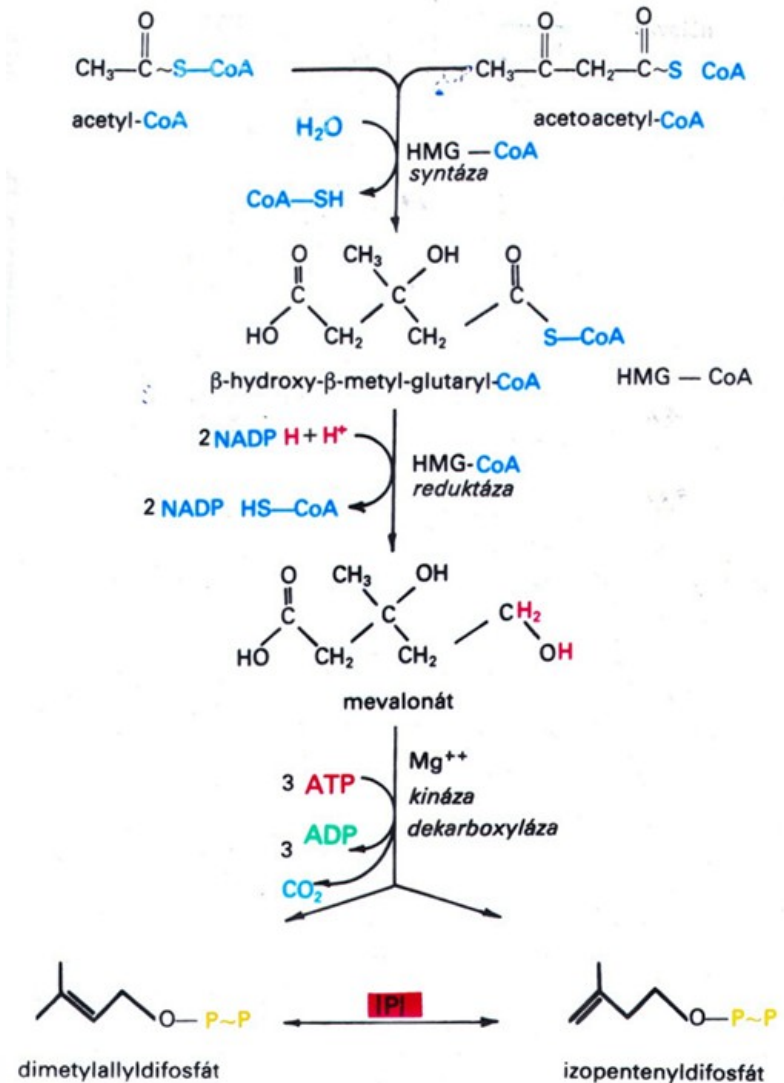
- Speciální metabolické dráhy.
- Metabolismus isoprenoidů. Karotenoidy, steroidy (cholesterol, jeho syntéza, konformace, žlučové kyseliny, vitamin D, steroidní hormony).

Izoprenoidy

- Skupina látek společného původu
- Formálně základem izopren
- Významné
 - Steroidy
 - Karotenoidy
 - Chinony a další prenylované látky - bílkoviny
- Klasické
 - Terpeny

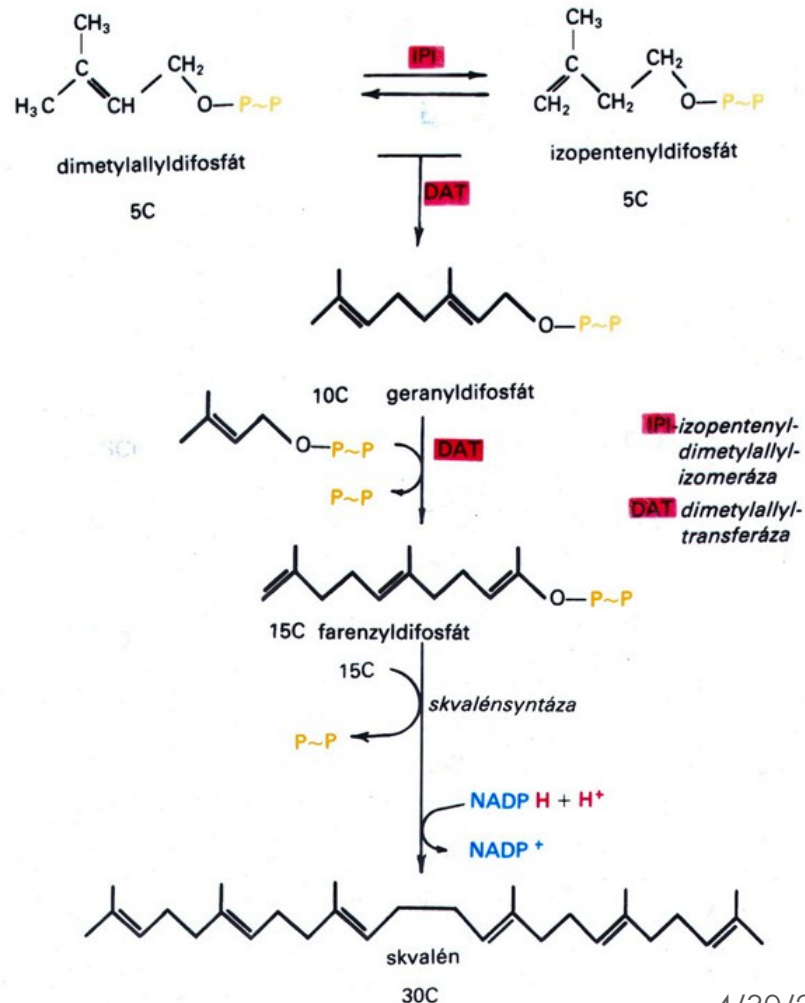
Izoprenoidy

- Syntéza vychází z acetylCoA
- Začátek společný s ketogenezí
- Aktivní izopren



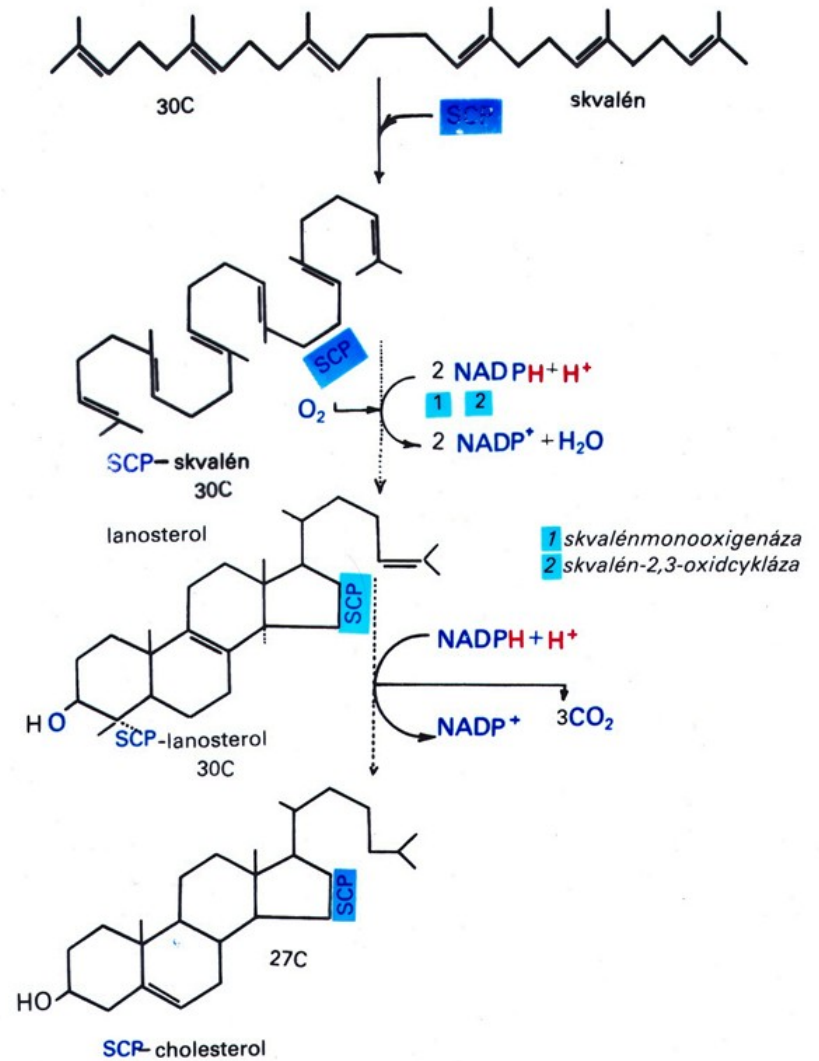
Izoprenoidy

- Polymerace hlava-ocas
- Vznik karbeniového kationtu
- Atak vyšší elektronové hustoty
- C10 – geranyl
- C15-farnezyly
- Polymerace hlava-hlava
- C30 skvalen - ke steroidům



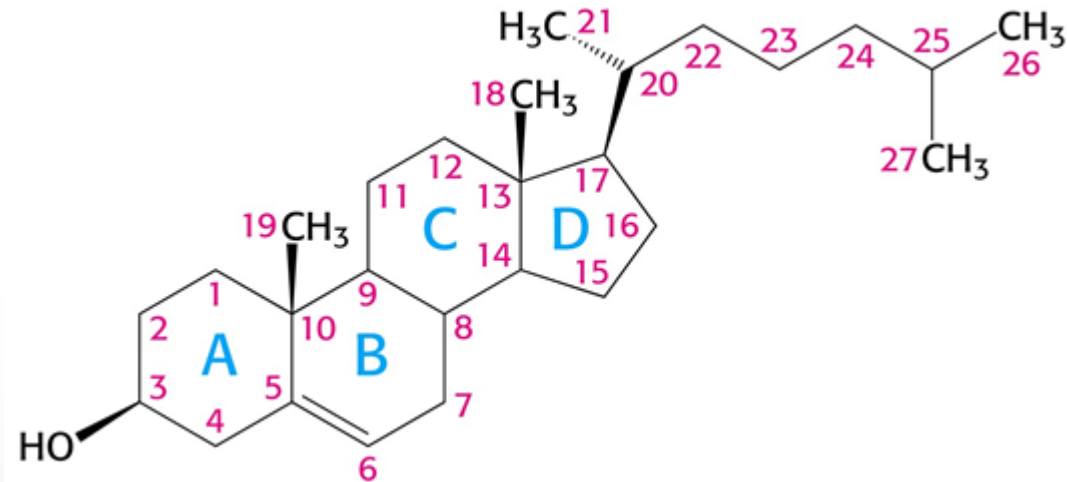
Izoprenoidy

- Vznik steroidů
 - Redukce dvojných vazeb
 - Oxygenace
 - Dekarboxylace -3C



Steroidy

- Cholesterol – číslování pozic
 - volný (strukturní funkce)
 - esterifikovaný (transportní metabolit)
 - výskyt v membránách, stěny cév, žlučové konkrementy (patologie - stanovení).
- Metabolicky
 - mateřská látka ostatních steroidů.

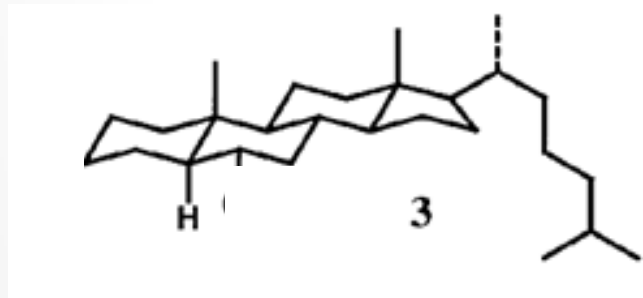


Cholesterol

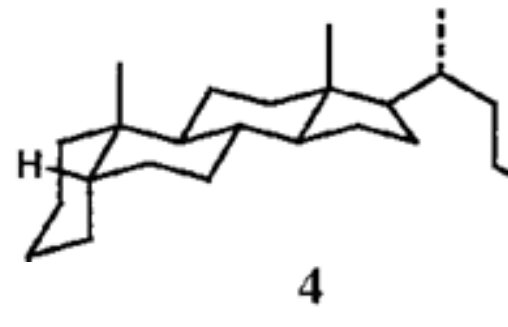
- **Stereoisomerie**

- Židličková konformace je stálejší (vzor cyklohexan)
- Posice kruhu A *cis*- nebo *trans*-, ostatní vždy *trans*-
- (u cholesterolu je dvojná vazba v kruhu B, vždy *trans*)

- posice C₁₀ –CH₃ je standartem pro ostatní substituenty: α -*trans*, β - *cis* vůči ní



trans-cholestan



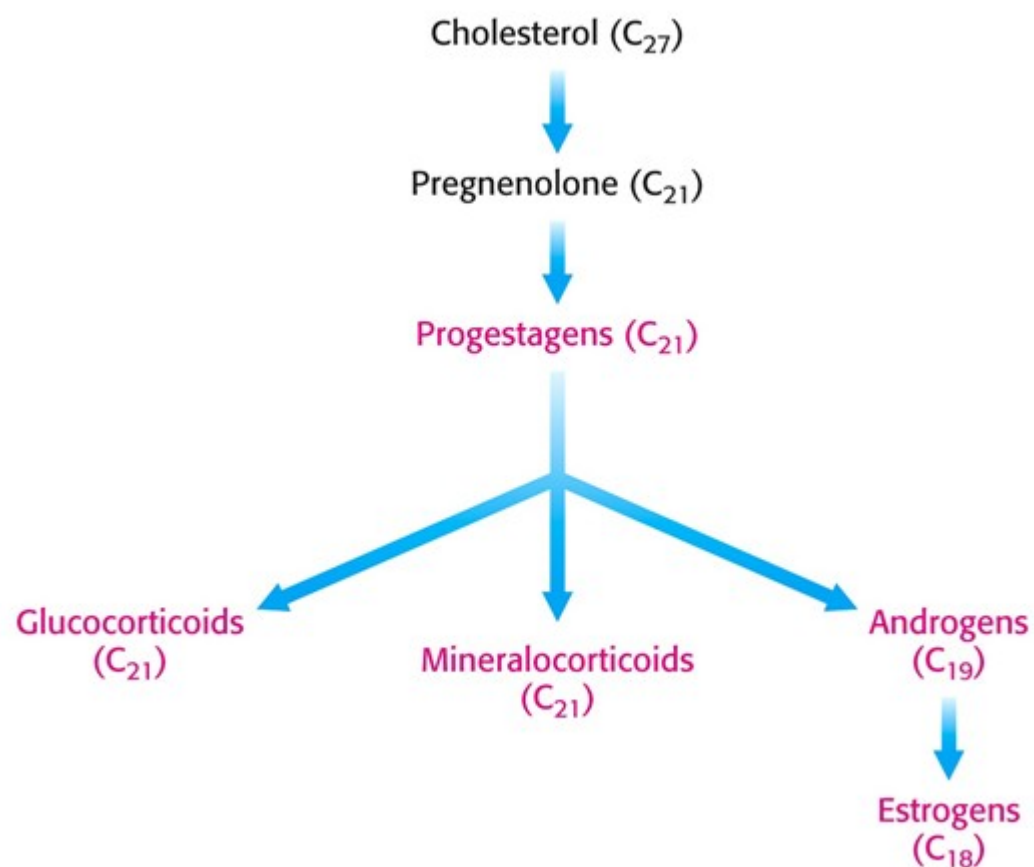
cis- koprostan

Steroidy

- **Steroidní hormony**
- 21 a 19 C (18)
- Oxidační odbourání řetězce – oxygenasa
 - Pregnenolon
- Významná úloha mitochondriálních cytP450
 - Specifické pozice, stereoselektivní

Steroidy

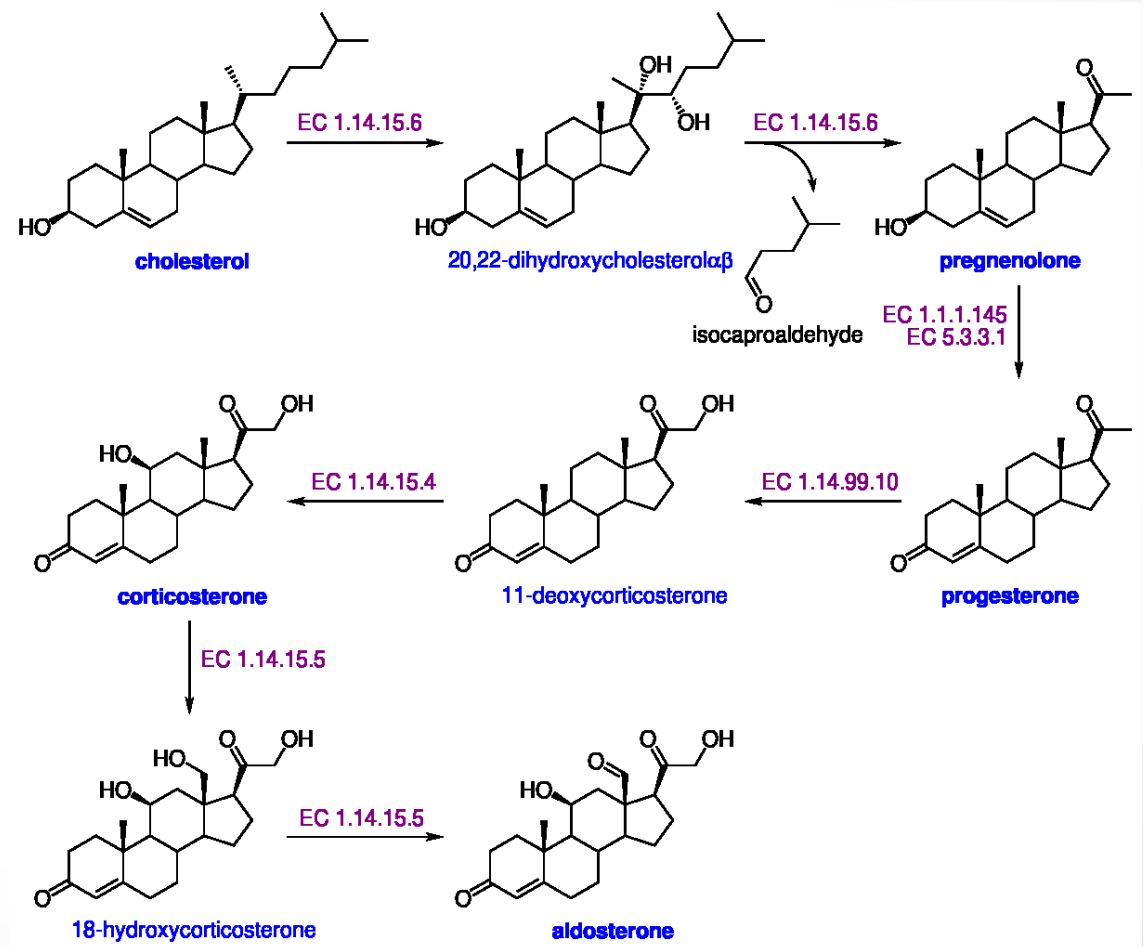
- Schema tvorby steroidních hormonů
- Kortikoidy – kůra nadledvinek
 - Glukokortikoidy
 - Mineralokortikoidy
- Pohlavní
 - Androgeny
 - Estrogeny



Steroidní hormony

Tvorba aldosteronu

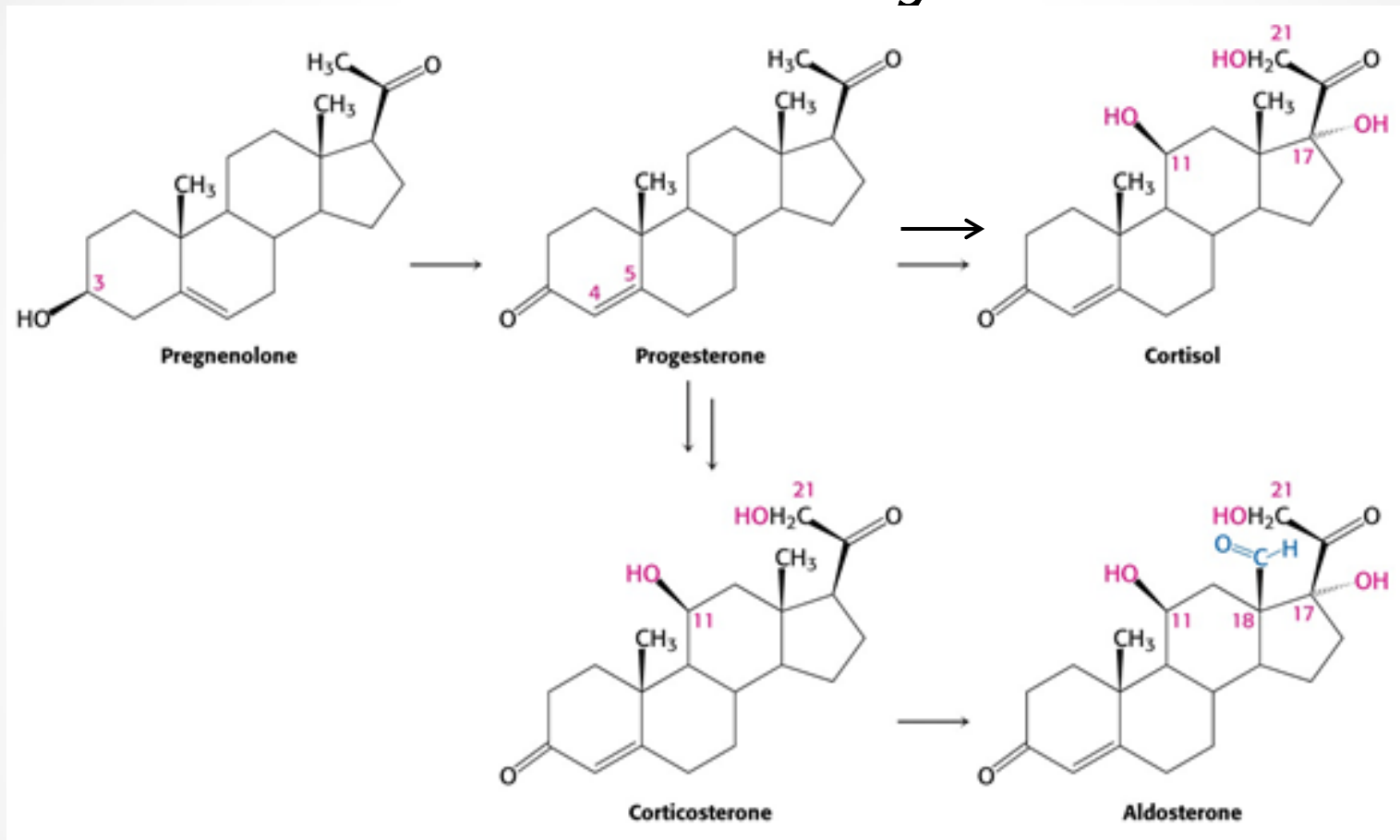
Společná cesta –
odbočky 17 α
progesteron – glukok.



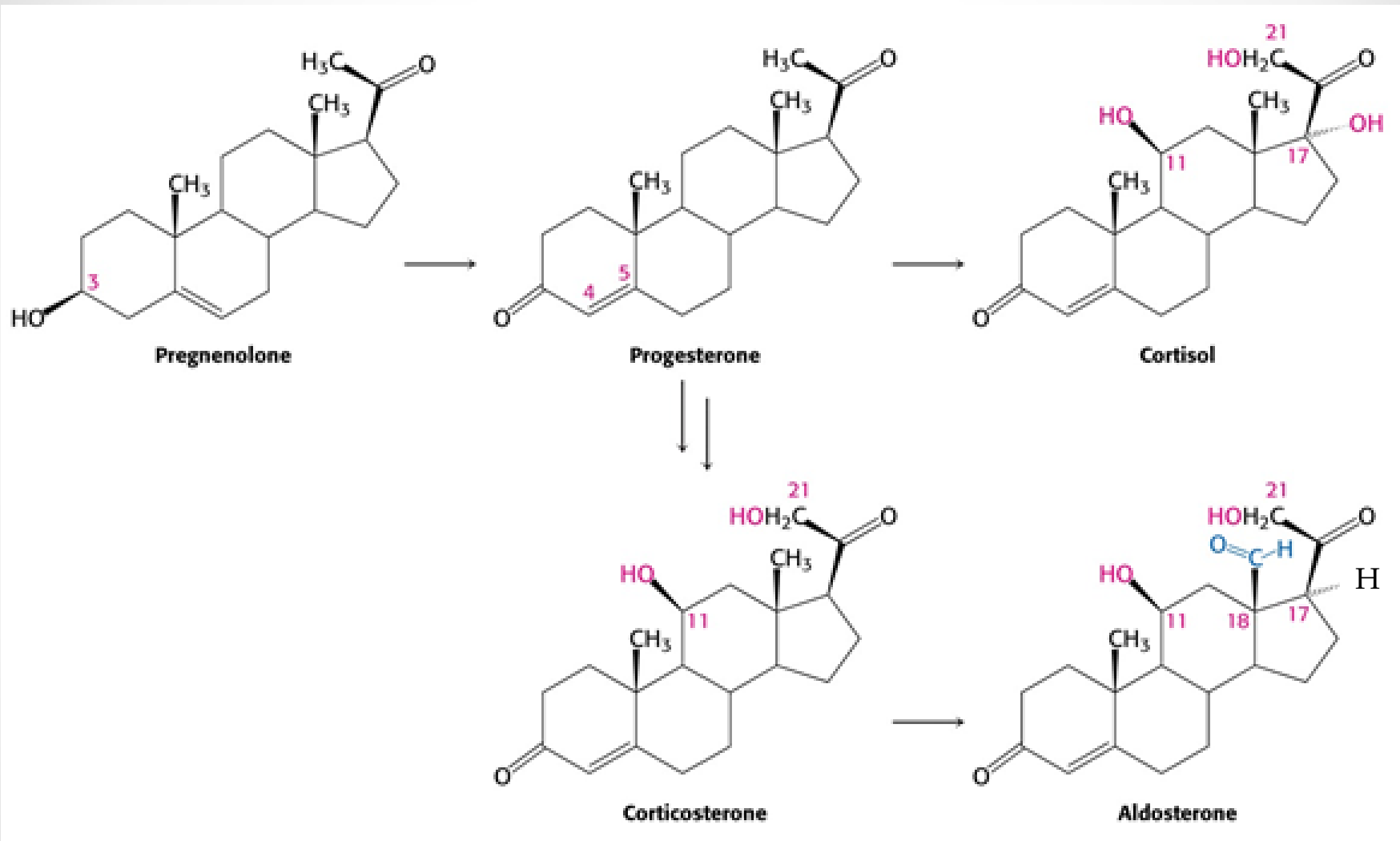
Monooxygenasa

- **Accepted name:** cholesterol monooxygenase (side-chain-cleaving)
- **Systematic name:** cholesterol, reduced-adrenal-ferredoxin:oxygen oxidoreductase (side-chain-cleaving)
- **Reaction:** cholesterol + **6** reduced adrenodoxin + **3** O₂ = pregnenolone + 4-methylpentanal + **6** oxidized adrenodoxin + **4** H₂O (overall reaction)
 - (1a) cholesterol + **2** reduced adrenodoxin + O₂ = (22R)-22-hydroxycholesterol + **2** oxidized adrenodoxin + H₂O
 - (1b) (22R)-22-hydroxycholesterol + **2** reduced adrenodoxin + O₂ = (20R,22R)-20,22-dihydroxycholesterol + **2** oxidized adrenodoxin + H₂O
 - (1c) (20R,22R)-20,22-dihydroxycholesterol + **2** reduced adrenodoxin + O₂ = pregnenolone + 4-methylpentanal + **2** oxidized adrenodoxin + **2** H₂O

Steroidy

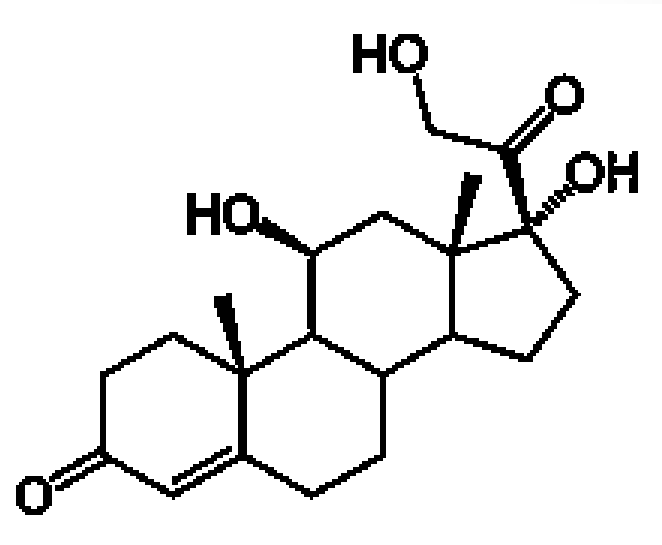
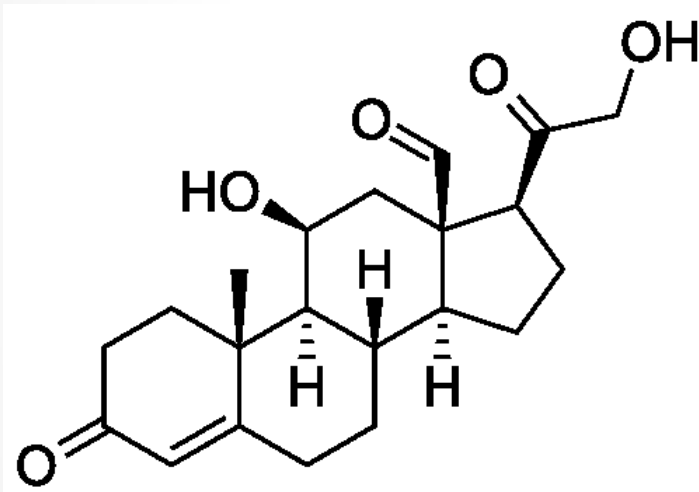


- Schéma tvorby steroidních hormonů
 - Hydroxylace na C-17 – dvě řady derivátů, izolované
 - 17 α -OH-kortikosteron = kortisol, oxidací kortison (11)



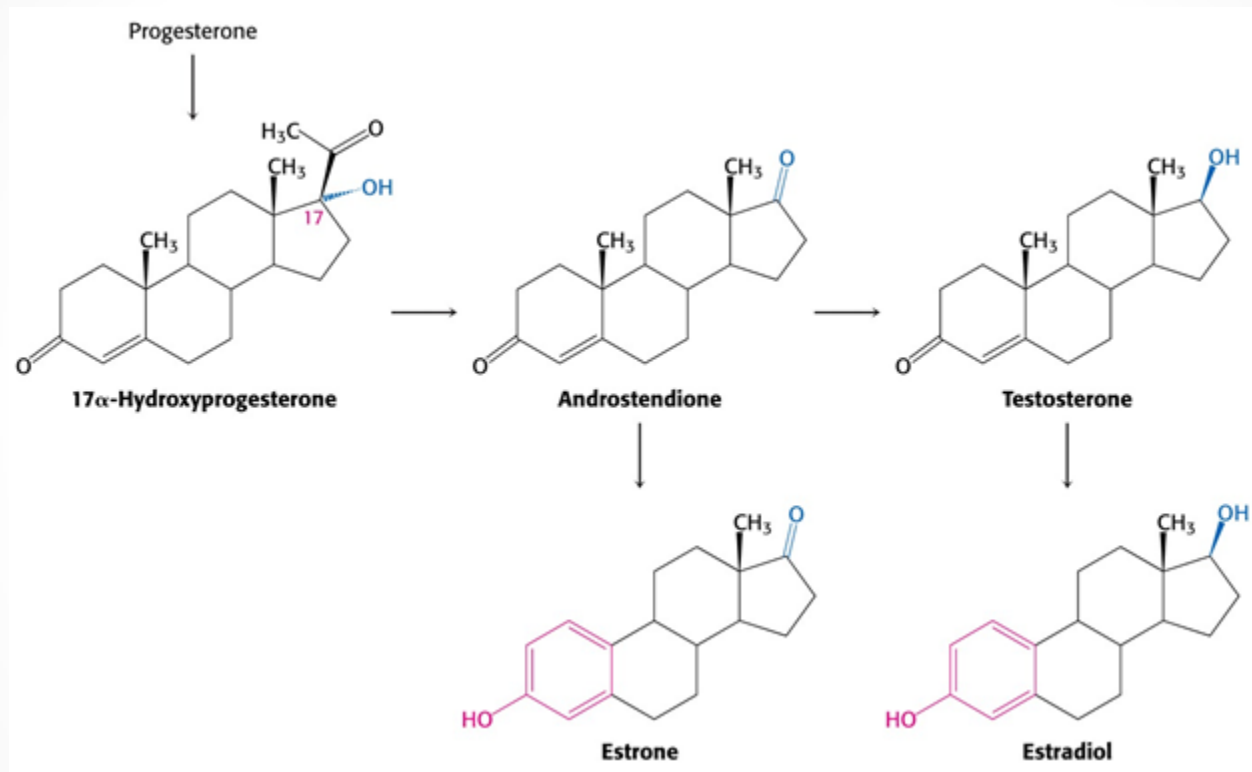
Kortikoidy

- Mineralo- a glukokortikoidy (aldosteron x kortisol)



- Odbourání – redukce na C3
 - konjugace (glukuronová kys., sulfát)

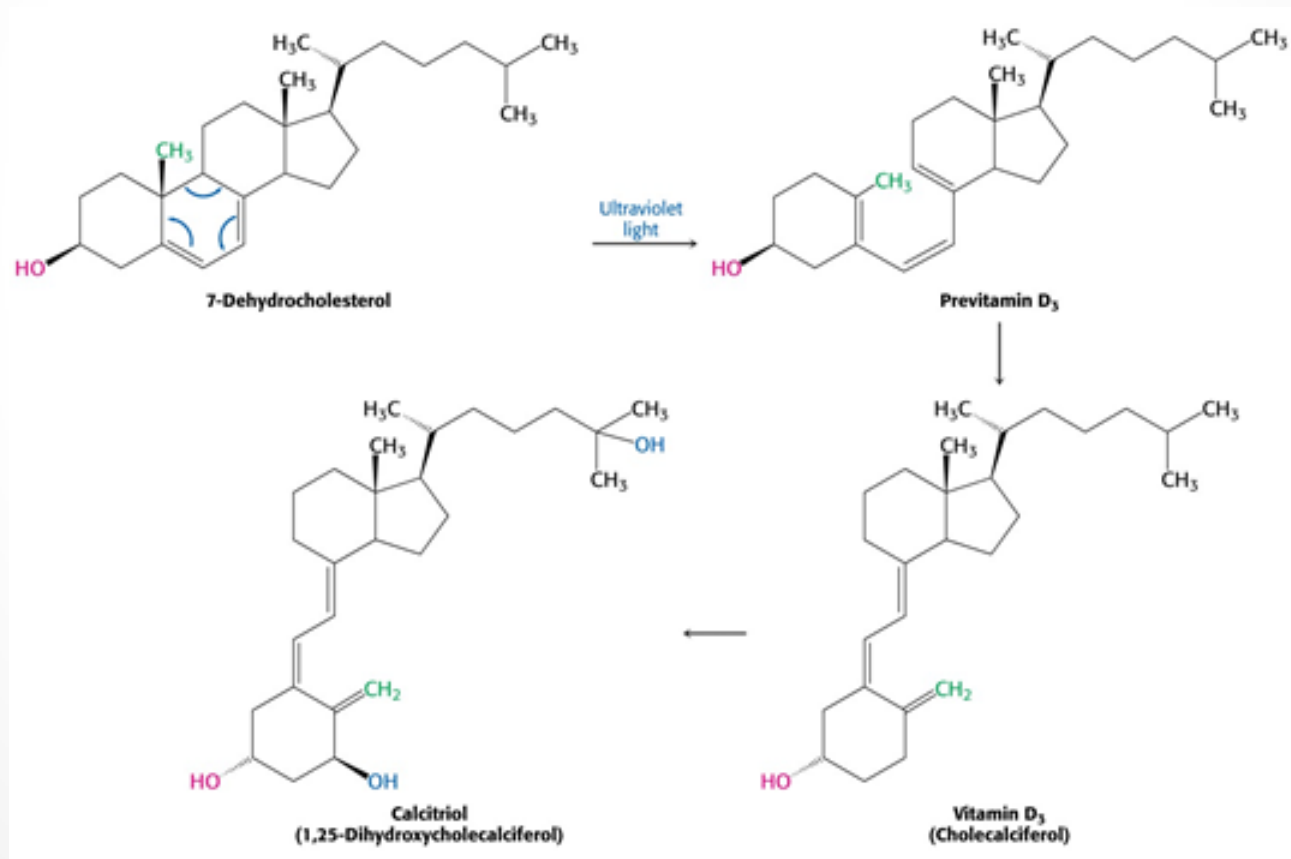
Pohlavní hormony



- Odbourání 2C z progesteronu – monooxygenasa
 - Vznik aromatického jádra - unikátní

Vitaminy D

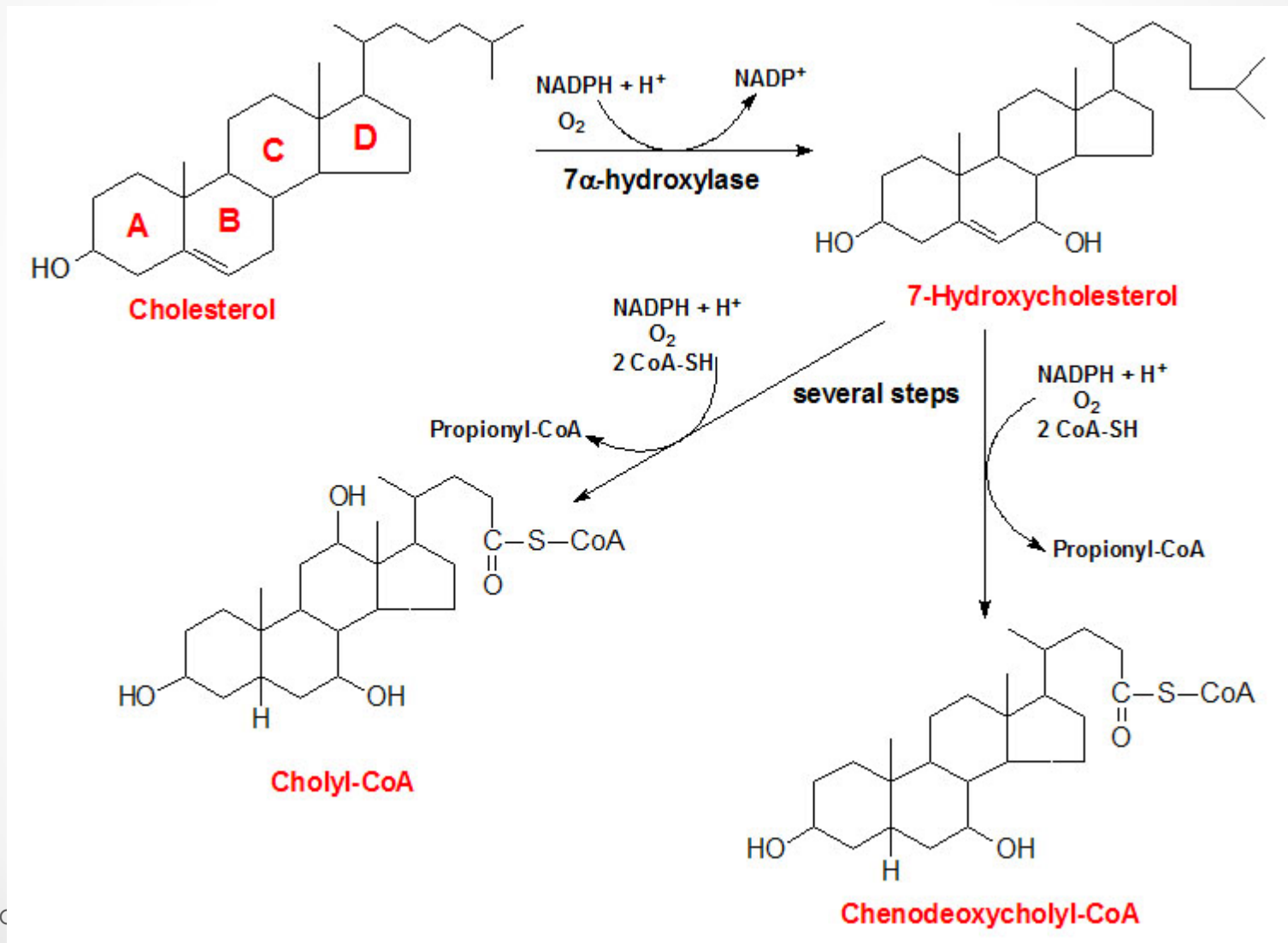
- Z dehydrocholesterolu, též ergosterolu (má Δ^{22})
 - Udržování Ca, účinné alkoholy na C-25



Žlučové kyseliny

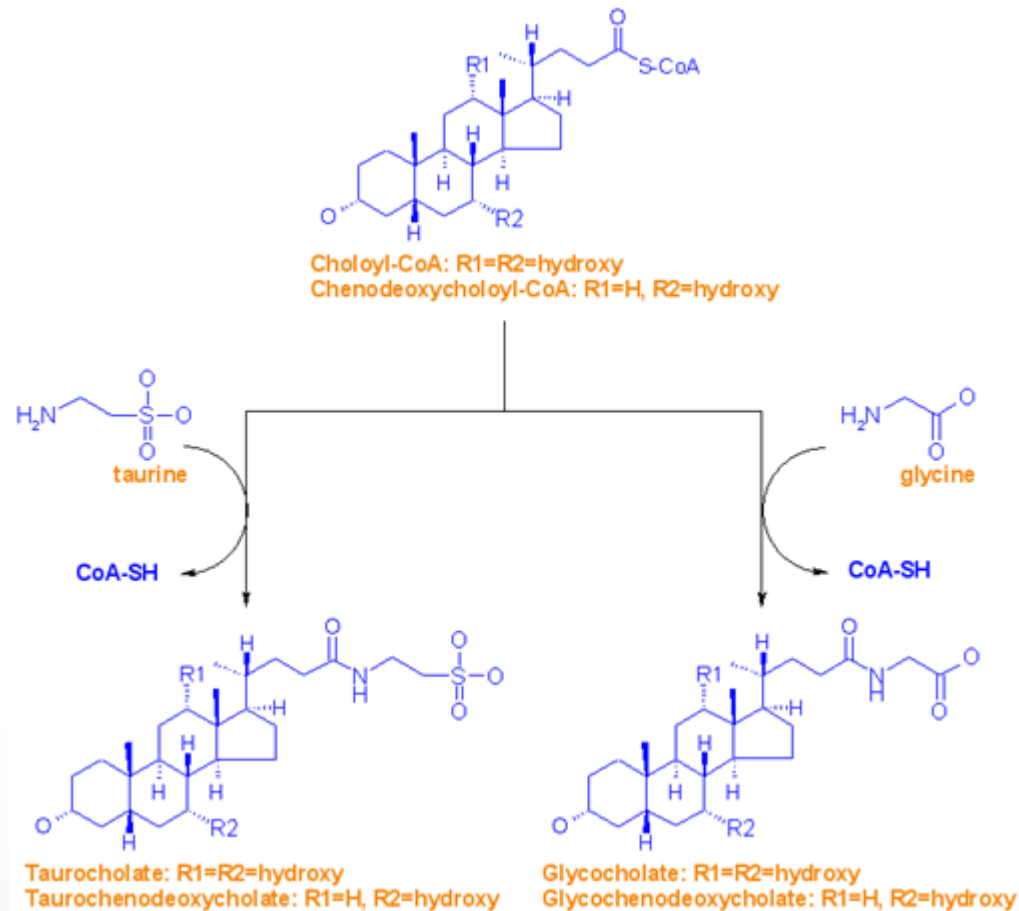
- Hydroxylace
 - 1. hydroxylace – cytP450 + askorbát (nedostatek – hromadění cholesterolu, vyšší LDL, aterosklerosa – Vesmír 69(6), 314 (1990))
- Oxidace
- Štěpení (β -oxidace)
- Konjugace
- Vylučování z jater ve žluči do duodena
- Funkce - emulgace lipidů, aktivace lipáz
- Patologie (žlučové kameny)

Stručné schema tvorby žlučových kyselin

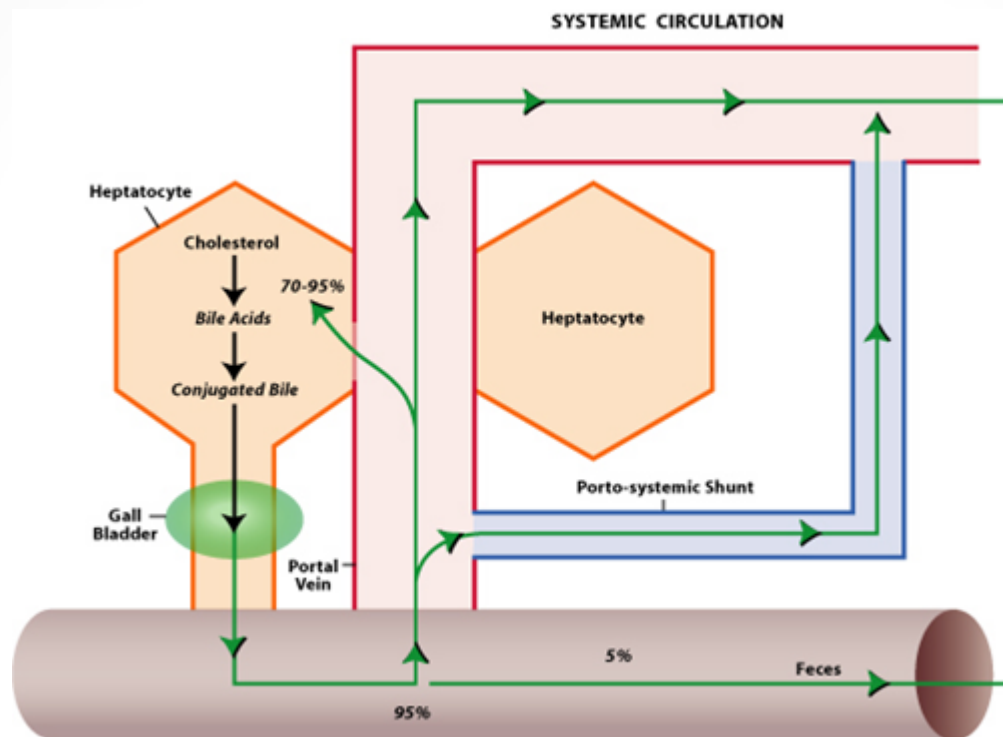


- Konjugace žlučových kyselin

- Tauro- a glykocholát

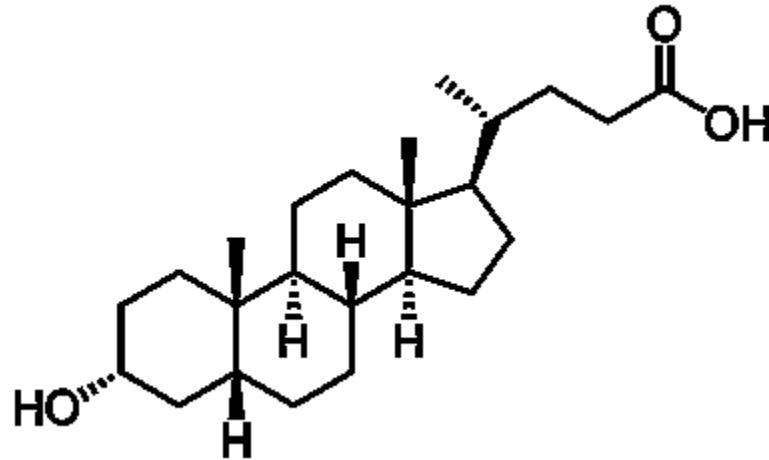


Cirkulace žlučových kyselin



- Resorpce je snížena pektiny v potravě
 - váží se na polygalakturonát – hydrofilní gel. Málo vlákniny – větší resorpce – viz Vesmír
 - Prevence rakoviny tlustého střeva (vazba lithocholátu), redukce cholesterolu.
- Askorbát nutný pro syntézu

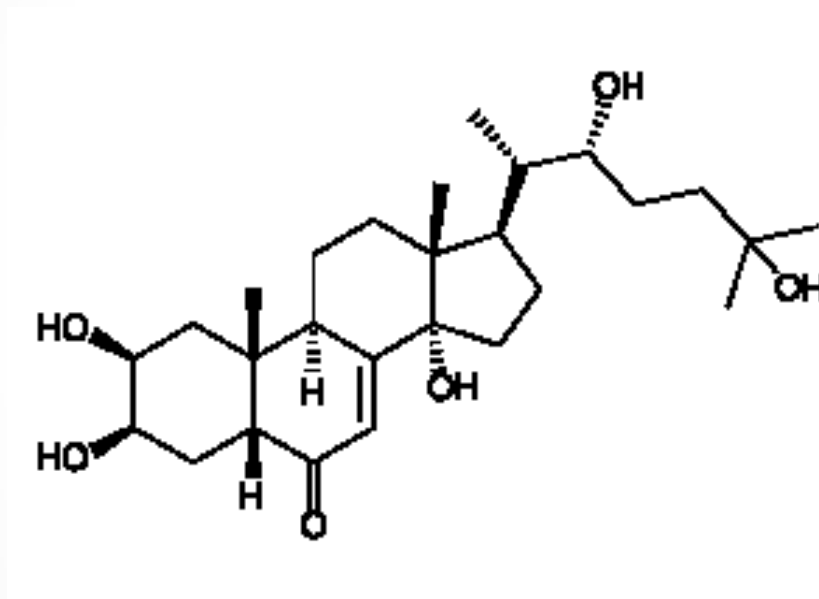
Kys. lithocholová



- Bakteriální redukci chenodeoxycholátu
 - role při kancerogenezi.

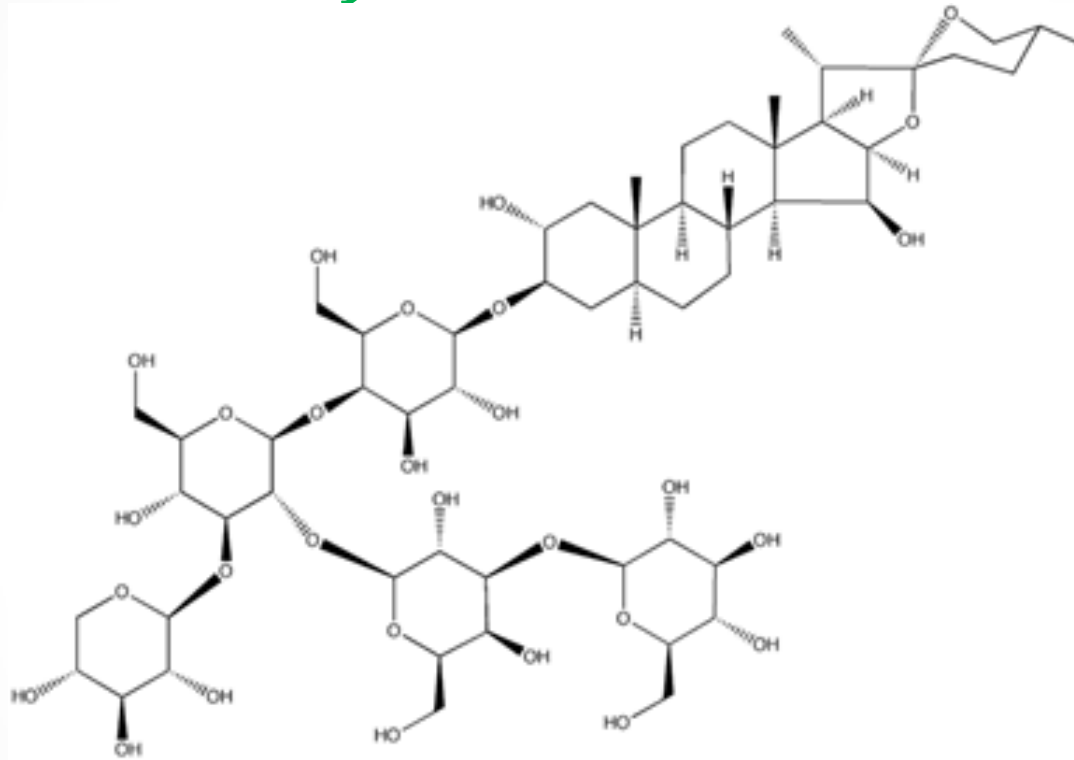
Další zajímavé steroidy

- Hormony hmyzu a rostlin



- *Ecdyson* - růstový hormon hmyzu

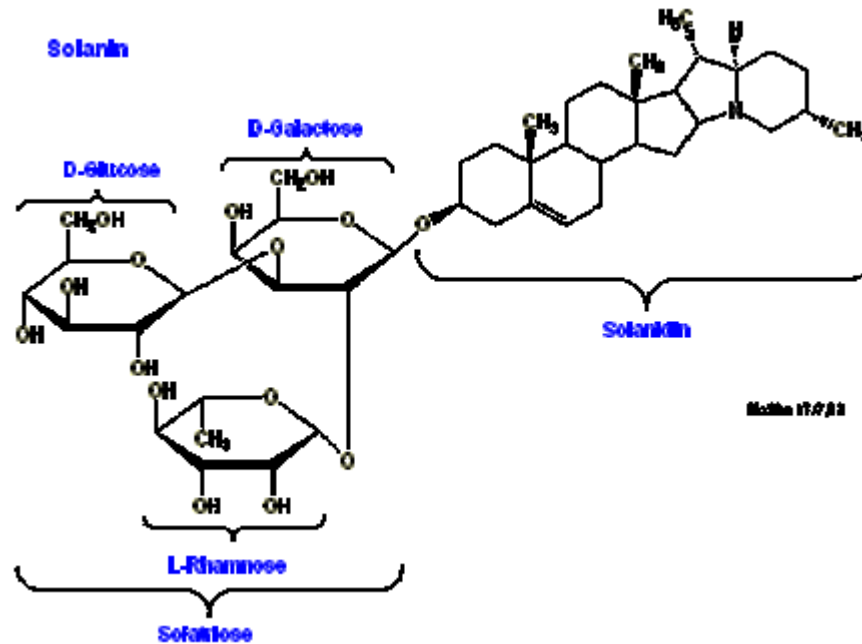
Další zajímavé steroidy



- **Digitonin** – srdeční glykosid
 - hemolysa (vazba cholesterolu)

Další zajímavé steroidy

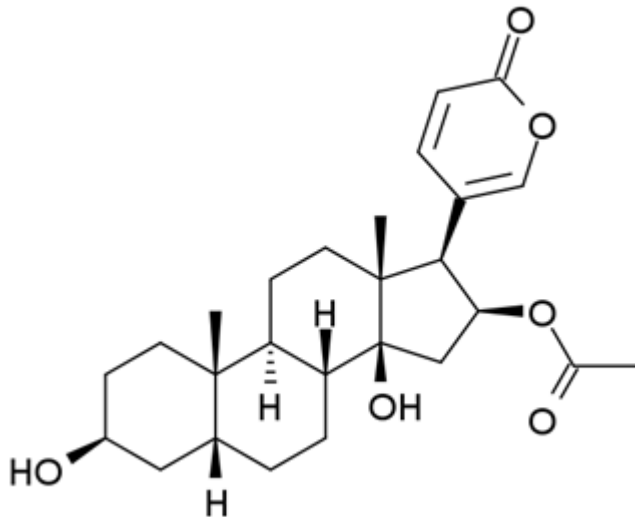
- Alkaloidy



- *Solanin - brambory*

Další zajímavé steroidy

- Žabí jedy



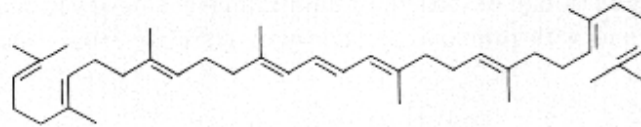
- *Bufotalin* - ropucha

Karotenoidy

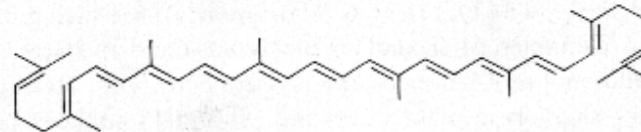
- Syntéza **geranylgeranyldifosfátu** (20C) – řetězení hlava-ocas
 - 2 GGdiP – **fytoen** (40C, fytoensyntáza – analogie se skvalensyntasou)
- Isomerace – *trans*-fytoen, dehydrogenace (desaturasy fytoenu a ζ -karotenu) – produkce lykopenu – konjugované vazby
- Uzavírání kruhů (iononové kruhy – vždy 1 je β)
 - β -karoten (též zeaxanthin, neoxanthin, violaxanthin a antheraxanthin) mají oba β
 - α -karoten – druhý α
 - γ -karoten – neuzavřeny (pseudoionon)

Karotenoidy

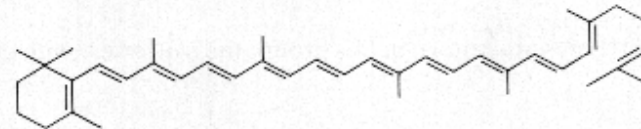
phytoene (C₄₀H₆₄; colorless; λ_{\max} , 285 nm)



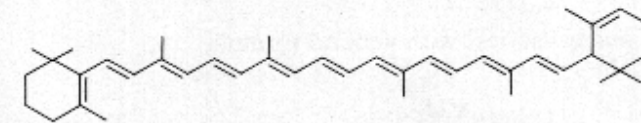
lycopene (C₄₀H₅₆; red; λ_{\max} , 476 nm)



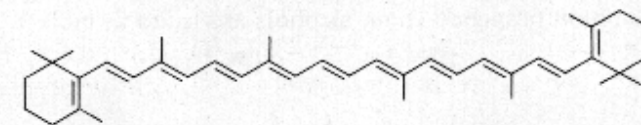
γ -*carotene* (C₄₀H₅₆; orange; λ_{\max} , 460 nm)



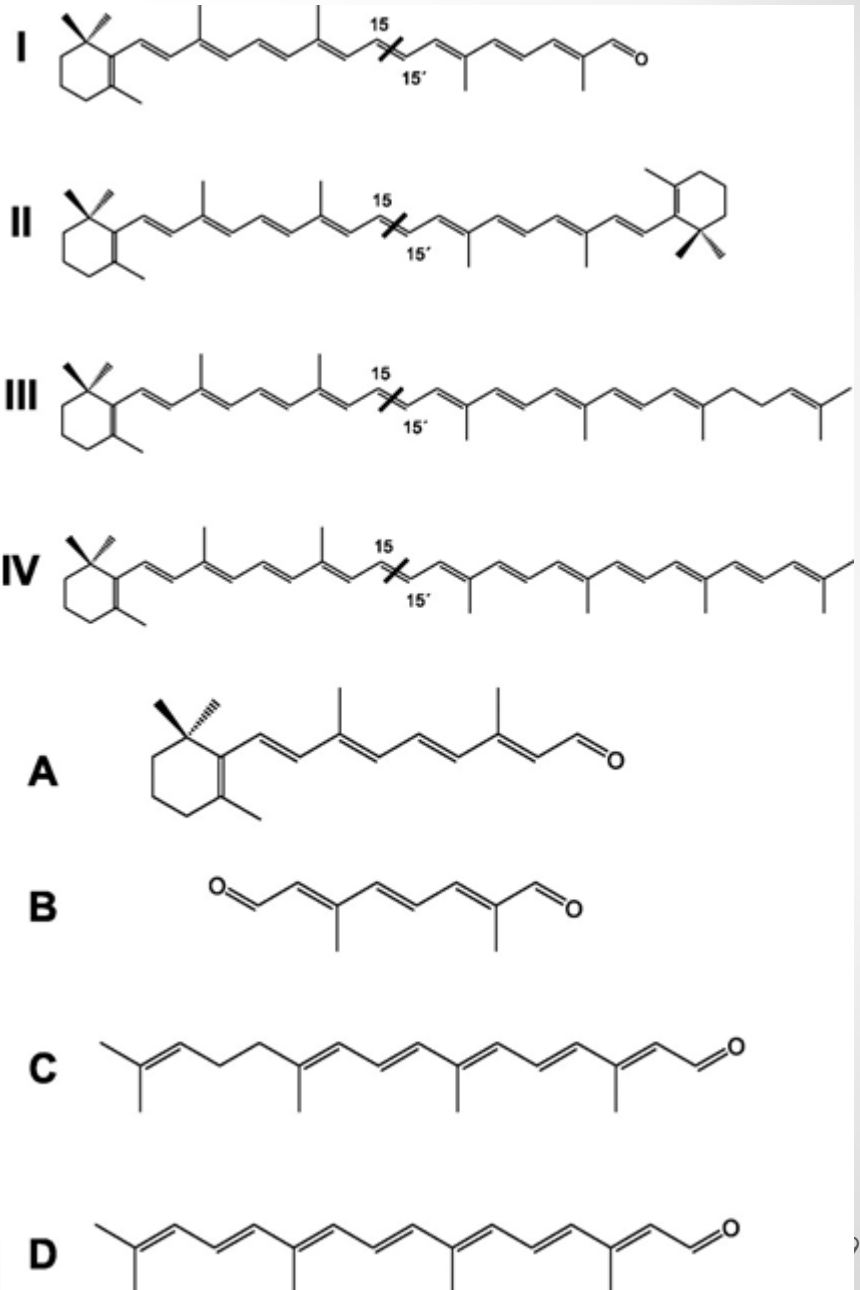
α -*carotene* (C₄₀H₅₆; orange; λ_{\max} , 456 nm)

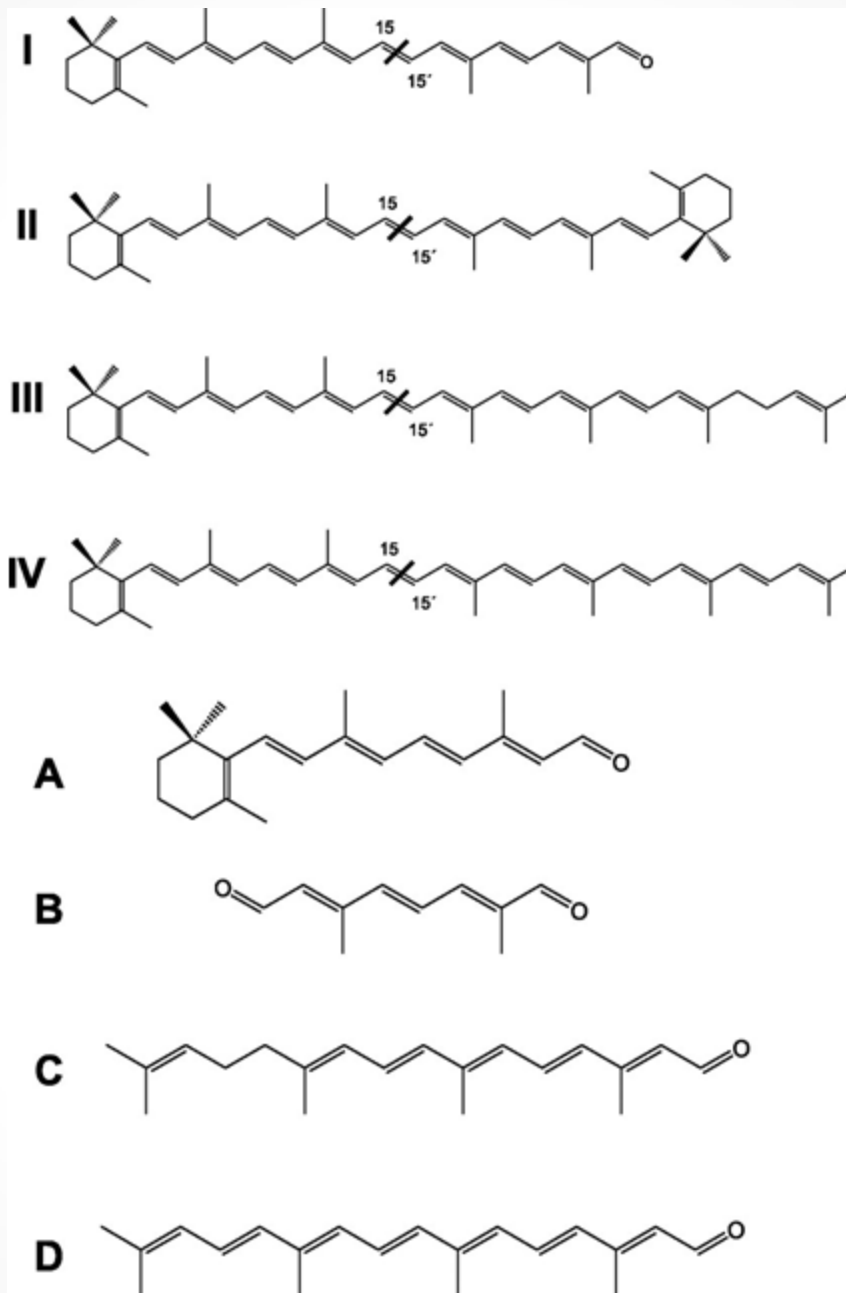


β -*carotene* (C₄₀H₅₆; orange; λ_{\max} , 463 nm)



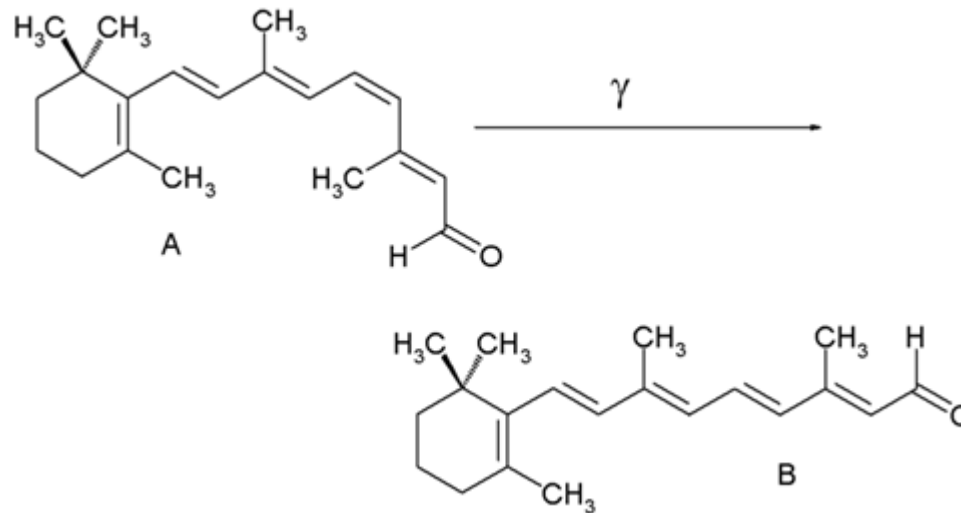
- Rostlinná barviva
- anténní (LHS) systém atd.
- Antioxidanty
- **Prekursory vitamínu A**
 - Karotenasa (dioxygenasa) – aldehydy
- **II – β -karoten**
- **IV – γ -karoten**
- **A – retinal**

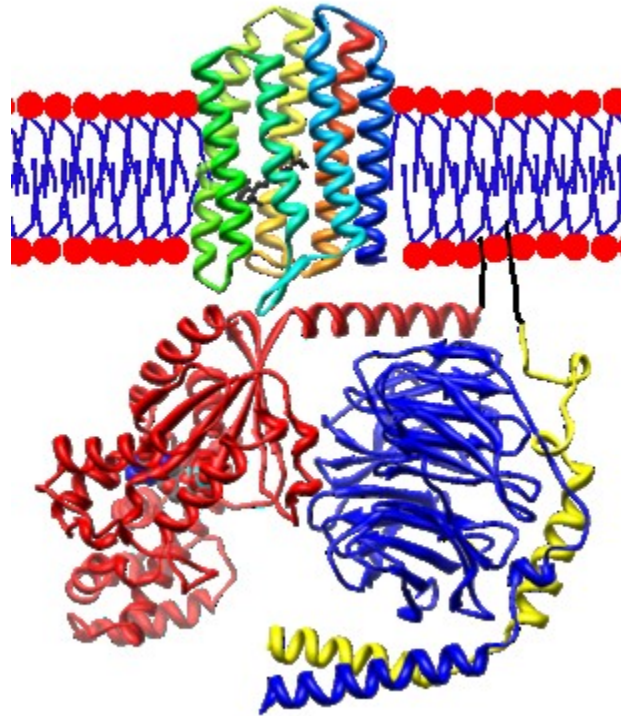




Karotenoidy

- Izomerizace retinalu pohlcením fotonu.



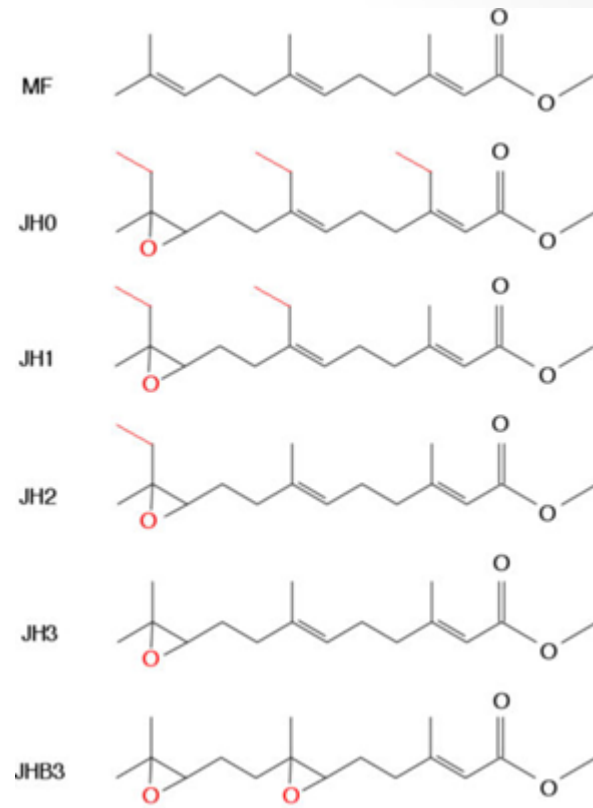
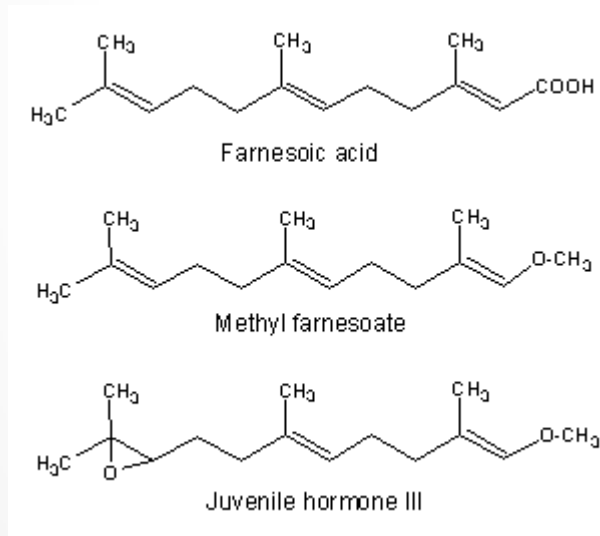


- ***Rhodopsin v membráně, černě retinal.***
 - *Transducin - G_α červeně, G_β modře, G_γ žlutě, GDP v G_α .*

Další isoprenoidy

- **Juvenilní hormon hmyzu**

- – přidat C=O



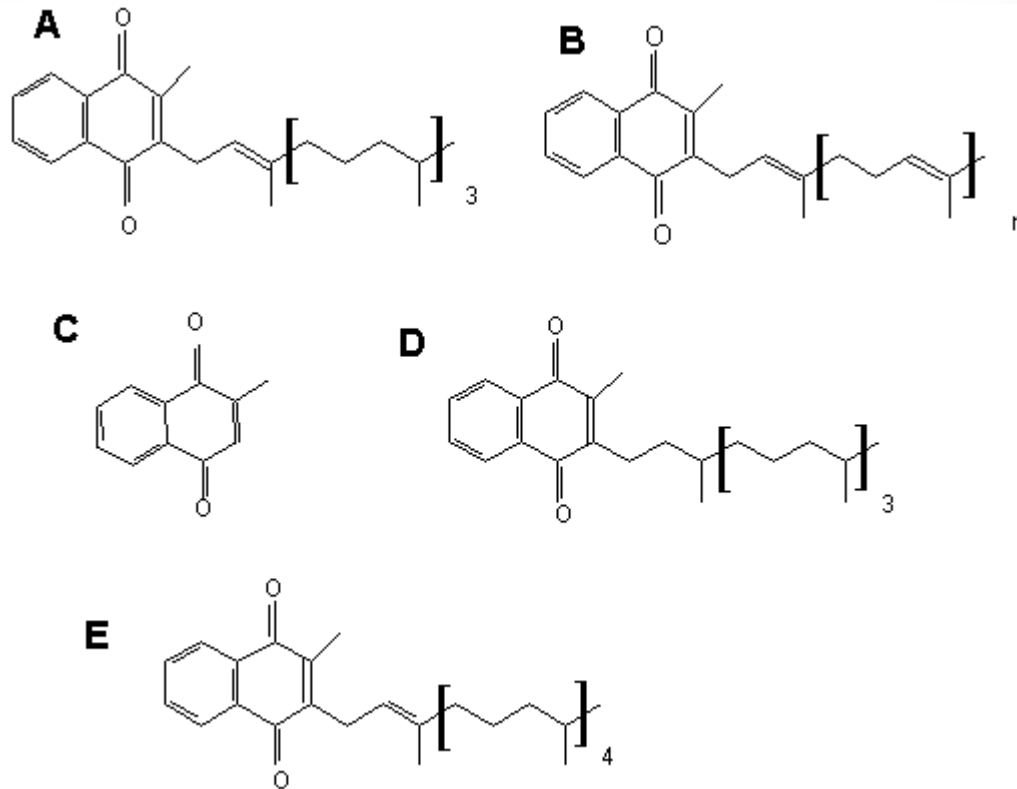
Další isoprenoidy

- Součásti větších molekul
- Dodávají lipofilní charakter
- Prenylace bílkovin – lipofilní kotvy
- Isoprenoidní chinony
- Isoprenické substituenty
 - Hemy, chlorofyly

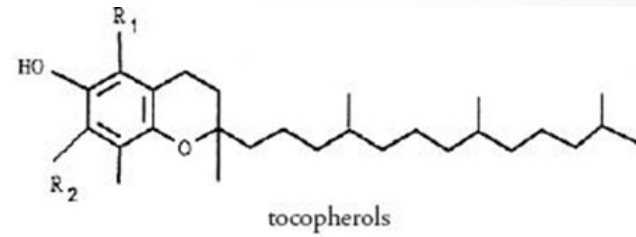
Isoprenoidní chinony

- Ubichinony
- Plastochinony
- Vitaminy K
 - Naftochinony
- Tokoferoly

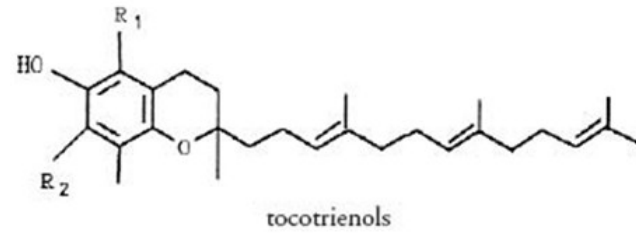
Vitamins K



- K₁ phylochinon (A), K₂ menachinon (B), K₃ menadion (C), dihydrovitamin K₁ (D) a K₁₍₂₅₎ (E).

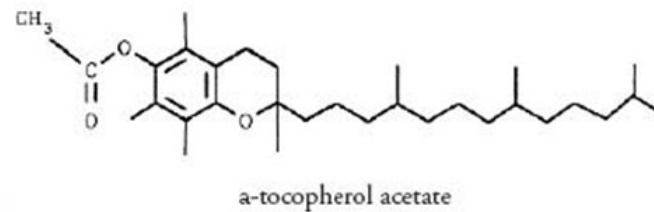


R ₁	R ₂	
CH ₃	CH ₃	α-tocopherol (α-T)
CH ₃	H	β-tocopherol (β-T)
H	CH ₃	γ-tocopherol (γ-T)
H	H	δ-tocopherol (δ-T)



R ₁	R ₂	
CH ₃	CH ₃	α-tocotrienol (α-T ₃)
CH ₃	H	β-tocotrienol (β-T ₃)
H	CH ₃	γ-tocotrienol (γ-T ₃)
H	H	δ-tocotrienol (δ-T ₃)

- Tokoferoly



DĚKUJI ZA POZORNOST