

# OBSAHOVÁ NÁPLŇ SKÚŠKY Z LEKÁRSKEJ BIOCHÉMIE

## VŠEOBECNÝ ÚVOD

Pre absolvovanie skúšky je potrebné vedieť látku uvedenú v povinnej základnej literatúre z ktorej vyplýva aj táto obsahová náplň.

### Povinná základná literatúra:

- ✓ Lekárska biochémia I,
- ✓ Lekárska biochémia II,
- ✓ Vybrané kapitoly z funkčnej biochémie\*,
- ✓ Biochemické aspekty prenosu genetickej informácie\*,
- ✓ Spojivové tkanivo\*,
- ✓ Praktické cvičenia z biochémie, seminárna a praktická časť,
- ✓ Biochemické mechanizmy neurotransmisie vo vegetatívnom nervovom systéme,
- ✓ Klinická biochémia pre medikov,
- ✓ Oxid dusnatý\*

\* odkazy na kapitoly (resp. scan učebného textu) budú vkladané do priečinka „Študijné materiály“ postupne ako budú preberané na seminároch a prednáškach

V nižšie uvedenom texte obsahovej náplne je kurzívou uvedená látka, vzorce, reakcie, ktoré nie je potrebné vedieť.

**Pre cykly, metabolické dráhy a biochemické procesy je potrebné ovládať:** vzorce, reakcie – pri nich potreba alebo tvorba makroergických látok, enzýmy, reguláciu substrátovú, hormonálnu, resp. inými signálnymi molekulami, interakciu s inými dráhami, resp. zapojenie ich medziproduktov do intermediárneho metabolizmu, tvorbu koncových produktov metabolizovaných látok, význam a úlohu pri syntéze dôležitých metabolitov, podmienky pre priebeh metabolických procesov (napr. prítomnosť kyslíka, anaeróbne podmienky, pH, zdroje energie), lokalizáciu a kompartmentáciu metabolických procesov. Základné poruchy funkcie organizmu a biochemických procesov pri porušení cyklov, dráh a ich regulácií.

## JEDNOTLIVÉ OBLASTI

### Biologické oxidácie

Oxidácia živín ako cesta získavania energie v živom systéme. Spôsoby oxidácie látok, oxidoredukčný systém, redox potenciál oxidoredukčného systému. Energetika oxidoredukčných reakcií. Energia chemickej väzby, makroergická väzba, makroergické zlúčeniny, typy makroergických väzieb. Vzorce makroergických väzieb a zlúčenín, ktoré obsahujú makroergické väzby. Enzýmy oxidoredukčných reakcií, nikotínové a flavínové koenzýmy dehydrogenáz. Mitochondria, jej štruktúra, komponenty dýchacieho reťazca v membráne mitochondrie, ich štruktúra a funkcia ako oxidoredukčných systémov. Vzorce oxidovaných a redukovaných koenzýmov  $\text{NAD}^+$ , FAD a koenzýmu Q. Vzorce FeS proteínu a cytochrómov netreba. Mechanizmus prenosu protónov a elektrónov v procese terminálnej oxidácie z redukovaných koenzýmov na kyslík, tvorba protónového gradientu ako novej formy energie. Využitie protónového gradientu v procese oxidačnej fosforylácie, tvorba ATP,  $F_0$  a  $F_1$  podjednotky a ich účasť na tvorbe ATP. Transport ATP z matrix mitochondrie do cytosolu bunky. Inhibícia

terminálnej oxidácie kyanidovými iónmi a oxidom uhoľnatým, rozpojovače terminálnej oxidácie a oxidačnej fosforylácie.

Bilancia zisku energie pri oxidácii glukózy, pri jej úplnej oxidácii v prítomnosti kyslíka a bez prítomnosti kyslíka. Podiel aeróbnej glykolýzy, oxidačnej dekarboxylácie pyruvátu, Krebsovho cyklu a terminálnej oxidácie na tvorbe energie. Prenos redukovaných ekvivalentov z cytosolu do mitochondrie, glycerolfosfátový a malát/aspartátový článok.

### **Metabolizmus sacharidov**

Zdroje sacharidov v potrave, zlúčeniny, typy väzieb, ktoré obsahujú, ich trávenie, enzýmy zúčastňujúce sa trávenia sacharidov. Význam glukózy v metabolizme. Oxidácia glukózy glykolýzou za aeróbných a anaeróbných podmienok, reakcie glykolýzy, enzýmy glykolýzy, koncové produkty glykolýzy, rozdiel medzi aeróbnou a anaeróbnou glykolýzou. Reakcia aktivácie glukózy, enzýmy hexokináza a glukokináza – ich vlastnosti (afinita ku glukóze, inhibícia produktom reakcie) a tkanivová distribúcia, reakcia katalyzovaná fosfofruktokinázou, jej význam pre reguláciu glykolýzy. Štiepenie fruktóza-1,6-bisfosfátu, vznik dihydroxyacetónfosfátu a glyceraldehydfosfátu. Ďalšia oxidácia glyceraldehydfosfátu v glykolýze, mechanizmus reakcie, enzým a koenzým reakcie, energetický zisk pri oxidácii glyceraldehydfosfátu, rozdiel medzi aeróbnymi a anaeróbnymi podmienkami. Reakcia substrátovej fosforylácie s využitím 1,3-bisfosfoglycerátu, ďalšia premena 3-fosfoglycerátu v glykolýze, reakcia katalyzovaná enolázou, fosfoenolpyruvát a reakcia jeho premeny, význam fosfoenolpyruvátu pre tvorbu ATP substrátovou fosforyláciou, vznik pyruvátu, jeho premena na laktát za anaeróbných podmienok, príčiny vzniku laktátu ako koncového produktu anaeróbnej glykolýzy. Energetická bilancia oxidácie glukózy – anaeróbnej glykolýzy, aeróbnej glykolýzy a energetická bilancia úplnej aeróbnej oxidácie glukózy (koľko ATP sa získa, akým mechanizmom a v akom metabolickom procese – koľko v glykolýze substrátovou fosforyláciou, koľko využitím v glykolýze vytváraného NADH v terminálnej oxidácii, koľko ATP pri premene pyruvátu na acetyl-CoA a koľko ATP pripadá pri oxidácii glukózy na Krebsov cyklus). Sumárne reakcie aeróbnej, anaeróbnej glykolýzy a sumárna reakcia úplnej aeróbnej oxidácie glukózy. Transport redukovaných ekvivalentov tvorených v glykolýze do mitochondrie pre potreby terminálnej oxidácie – články, typy článkov, rozdiely v energetickej bilancii. Využitie medziproduktu glykolýzy – dihydroxyacetónfosfátu pre tvorbu lipidov, reakcia katalyzovaná glycerolfosfátdehydrogenázou – význam pre prepojenie glykolýzy a syntézy TAG a pre využitie alkoholovej zložky TAG v procese glukoneogenézy. Regulácia glykolýzy – metabolická a hormonálna. Regulačné enzýmy glykolýzy a vplyv metabolitov ako aktivátorov, resp. inhibítorov príslušných reakcií. Fosfofruktokináza a jej regulácia – metabolická a hormonálna, význam fruktóza-2,6-bisfosfátu pre reguláciu aktivity fosfofruktokinázy I, hormonálna regulácia aktivity tandemového enzýmu (fosfofruktokinázy II, resp. fruktóza-2,6-bisfosfatázy), regulácia aktivity pyruvátkinázy – metabolická a hormonálna, vplyv inzulínu a glukagonu, mechanizmus ich účinku (vplyv na hladinu cAMP, ovplyvnenie enzýmov kovalentnou modifikáciou – fosforyláciou a defosforyláciou). Glukoneogenéza – substráty, ktoré sa využívajú na tvorbu glukózy orgánová lokalizácia. Reakcie glukoneogenézy

– premena pyruvátu na fosfoenolpyruvát, enzýmy potrebné na túto premenu, zdroje energie, premena fruktóza-1,6-bisfosfátu na fruktóza-6-fosfát, premena glukóza-6-fosfátu na voľnú glukózu, glukóza-6-fosfát fosfatáza a jej orgánová lokalizácia. Regulácia glukoneogenézy v rôznych metabolických podmienkach. Metabolická regulácia glukoneogenézy – vplyv acetyl-CoA na aktivitu pyruvátkarboxylázy. Hormonálna regulácia glukoneogenézy – glukagon a jeho aktivačný vplyv na glukoneogenézu, mechanizmus jeho účinku. Glukokortikoidy a ich vplyv na reguláciu glukoneogenézy počas dlhodobého hladovania, mechanizmus ich účinku prostredníctvom regulácie génovej expresie enzýmov glukoneogenézy, účinky v pečeni a extrahepatálnych tkanivách (sval). Syntéza glykogénu, orgánová lokalizácia. Reakcie syntézy glykogénu, aktívna forma glukózy, ktorá sa využíva na syntézu glykogénu – UDP-glukóza,

enzýmy potrebné na jej syntézu. Vznik  $\alpha$ -1,4-glykozidovej väzby pôsobením glykogénsyntázy, podmienky pre činnosť glykogénsyntázy (primér). Vznik  $\alpha$ -1,6-glykozidovej väzby – vetviaci enzým. Degradácia glykogénu – glykogénfosforyláza, produkt glykogénfosforylázy – glukóza-1-fosfát, jeho premena na voľnú glukózu. Rozdiel medzi degradáciou glykogénu v pečeni a degradáciou glykogénu v kostrových svaloch z hľadiska ovplyvnenia koncentrácie glukózy v krvi a významu glykogénu svalov resp. pečene pre potreby celého organizmu. Regulácia metabolizmu glykogénu v rôznych nutričných podmienkach. Regulačné enzýmy – glykogénsyntáza a glykogénfosforyláza a ich ovplyvnenie hormónmi. Účinky inzulínu, glukagonu a adrenalínu na metabolizmus glykogénu, mechanizmus ich účinku zmenou koncentrácie cAMP a kovalentnou modifikáciou regulačných enzýmov prostredníctvom fosforylácie a defosforylácie. Pentózový cyklus – význam pre tvorbu pentóz a redukovanej formy NADP. Reakcie pentózového cyklu, v ktorých vzniká NADPH<sub>2</sub> – glukóza-6-fosfátdehydrogenáza a 6-fosfoglukonátdehydrogenáza. Reakcia pentózového cyklu katalyzovaná epimerázou, reakcia pentózového cyklu katalyzovaná izomerázou, transketoláza a reakcia, ktorú katalyzuje, koenzým transketolázy. Sumárna reakcia pentózového cyklu. Využitie NADPH pre priebeh metabolických procesov v bunkách. Regulácia hladiny glukózy v krvi, fyziologická koncentrácia hladiny glukózy v krvi. Vyšetrenie porúch regulácie glykémie – oGTT, uskutočnenie, interpretácia – fyziologický nález, porucha tolerancie glukózy, diabetes.

### **Krebsov cyklus**

Vznik a využitie acetyl-CoA v bunkách. Možnosti vzniku acetyl-CoA z glukózy, VKK a aminokyselín. Glykolýza ako zdroj pyruvátu, jeho transport do mitochondrie. Oxidačná dekarboxylácia pyruvátu. Pyruvátdehydrogenázový komplex mitochondrie, jeho enzýmové aktivity a koenzýmové komponenty. *Netreba štruktúru podjednotiek enzýmov a ich počet.* Vzorce: z tiamíndifosfátu iba tiazolové jadro, z kyseliny lipoovej iba časť, ktorá vstupuje do oxidoredukčnej reakcie, NAD, FAD. Mechanizmus oxidačnej dekarboxylácie pyruvátu vo vzorcoch, produkty reakcie a ich význam. Regulácia aktivity pyruvátdehydrogenázového komplexu, účasť kinázy a fosfatázy pri regulácii aktivity. Subcelulárna lokalizácia Krebsovho cyklu, priebeh Krebsovho cyklu len za aeróbných podmienok. Reakcie Krebsovho cyklu – substráty, medziprodukty, enzýmy a koenzýmy jednotlivých reakcií Krebsovho cyklu. Energetická bilancia Krebsovho cyklu – množstvo ATP vytvorené mechanizmom oxidačnej fosforylácie využitím redukovaných koenzýmov NADH a FADH<sub>2</sub> z Krebsovho cyklu. Reakcia substrátovej fosforylácie v Krebsovom cykle. Využitie medziproduktov Krebsovho cyklu v iných metabolických cestách – napr. pri utilizácii ketolátok, pri syntéze neesenciálnych aminokyselín. Vstup aminokyselín do Krebsovho cyklu premenou na jednotlivé intermediáty Krebsovho cyklu. Regulácia Krebsovho cyklu – regulačné enzýmy a ich ovplyvnenie energetickým stavom bunky – vplyv ATP, ADP, NADH a NAD<sup>+</sup> na kľúčové regulačné enzýmy Krebsovho cyklu.

### **Metabolizmus lipidov**

Štruktúra základných skupín lipidov – triacylglycerolov, fosfolipidov a sfingolipidov – ich zložky, typy väzieb, ktoré obsahujú, výskyt v organizme. Význam lipidových látok pre organizmus. Karboxylové kyseliny ako zdroj energie – oxidácia VKK – subcelulárna a orgánová lokalizácia. Aktivácia karboxylových kyselín – substráty, medziprodukt (acyladenylát), enzýmy, lokalizácia, spotreba energie na aktiváciu VKK. Transport aktivovanej karboxylovej kyseliny do mitochondrií. Karnitín, jeho úloha pri prenose aktivovaných karboxylových kyselín do mitochondrií, substráty na jeho tvorbu. Význam karnitínacyltransferázy I a karnitín-acyltransferázy II, reakcie, ktoré katalyzujú a ich subcelulárna lokalizácia. *Netreba syntézu karnitínu vo vzorcoch.* -oxidácia VKK v mitochondriách – jednotlivé reakcie -oxidácie, enzýmy zodpovedné za reakcie -oxidácie, ich

substráty, produkty a koenzýmy. Energetická bilancia oxidácie karboxylových kyselín – kyseliny myristovej, palmitovej a stearovej – množstvo ATP vytvorené v priebehu reakcií - oxidácie, množstvo ATP vytvorené pri oxidácii acetyl-CoA v Krebsovom cykle. Regulácia - oxidácie VKK. *Netreba - a-oxidáciu VKK, omega oxidáciu VKK, -oxidáciu nenasýtených VKK.* Syntéza VKK – subcelulárna a orgánová lokalizácia. Pôvod substrátu – acetyl-CoA a koenzýmu – NADPH (pentózový cyklus, jablčný enzým a cytosolová izocitrátdehydrogenáza). Transport acetyl-CoA z mitochondrie do cytosolu – úloha citrátsyntázy a ATP-citrátlyázy. Využitie acetyl-CoA na syntézu VKK – vznik malonyl-CoA. Acetyl-CoA karboxyláza – substráty, koenzým, zdroj energie. Syntéza VKK na multienzymovom komplexe v cytosole. Syntáza VKK, zložky, jednotlivé reakcie syntézy VKK – kondenzácia, redukcia 2-oxoacyl-ACP na 2-hydroxyacyl-ACP, dehydratácia 2-hydroxyacyl-ACP na enoyl-ACP, redukcia enoyl-ACP na nasýtený acyl-ACP, terminácia syntézy VKK – úloha tioesterázy. Regulácia syntézy VKK – acetyl-CoA karboxyláza ako hlavný regulačný enzým a jej regulácia. Ovplyvnenie aktivity acetyl-CoA karboxylázy citrátom a palmitoyl-CoA. Hormonálna regulácia aktivity acetyl-CoA karboxylázy – vplyv inzulínu a glukagonu, mechanizmus ich účinku prostredníctvom fosforylácie a defosforylácie acetyl-CoA karboxylázy. Desaturácia VKK, úloha cytochrómu b5. *Netreba syntézu polynenasýtených VKK.* Spôsoby predlžovania reťazca VKK – elongácia reťazca v mitochondriách resp. v hladkom ER. Syntéza TAG – orgánová a subcelulárna lokalizácia. Zdroje alkoholovej zložky pre syntézu TAG v pečeni a v tukovom tkanive. Štiepenie zásobných TAG v tukovom tkanive, hormónsensitívna lipáza, reakcia, ktorú katalyzuje a jej regulácia. Vplyv hormónov na aktivitu hormónsensitívnej lipázy, mechanizmus ich účinku prostredníctvom fosforylácie a defosforylácie. Syntéza fosfolipidov – medzi produkty, úloha CTP ako zdroja energie pre syntézu fosfolipidov pri aktivácii nelipidovej zložky (vznik napr. CDP-cholínu, resp. pri aktivácii lipidovej zložky vznik CDP-DAG). Syntéza sfingozínu – substráty, koenzýmy, medzi produkty. Vznik ceramidu a jeho premena na sfingomyelíny a glykolipidy. Význam cholesterolu v organizme človeka. Syntéza cholesterolu

– substráty, koenzým, orgánová a subcelulárna lokalizácia. Reakcie syntézy cholesterolu – vznik HMG-CoA, jeho premena na kyselinu mevalonovú a vznik aktívnych izoprénových jednotiek. Regulácia syntézy cholesterolu – HMG-CoA reductáza ako kľúčový regulačný enzým. Regulácia aktivity HMG-CoA reductázy cholesterolom. Hormonálna regulácia aktivity HMG-CoA reductázy – mechanizmus pôsobenia hormónov prostredníctvom fosforylácie a defosforylácie enzýmu a na úrovni génovej expresie (účasť proteínov SREBP a SCAP). *Netreba premenu izopentenylidifosfátu a dimetylalylidifosfátu cez skvalén a lanosterol na cholesterol, syntézu steroidných hormónov vo vzorcoch, syntézu vitamínu D vo vzorcoch a syntézu žlčových kyselín vo vzorcoch. Netreba syntézu eikozanoidov vo vzorcoch.* Lipoproteíny ako transportná forma lipidov v organizme – hlavné triedy lipoproteínov a ich lipidové a bielkovinové zloženie. Apoproteíny a ich funkcia. Vznik, premena a význam jednotlivých tried lipoproteínov – chylomikróny, VLDL, LDL a HDL. Úloha lipoproteínovej lipázy pri premene chylomikrónov a VLDL, vznik LDL a ich úloha pri transporte cholesterolu do buniek, transport LDL do bunky, význam apoproteínu B, úloha HDL pri vychytávaní cholesterolu z buniek a transporte cholesterolu do pečene, úloha LCAT. Regulácia obsahu cholesterolu v bunkách prostredníctvom regulácie aktivity HMG-CoA reductázy, regulácie tvorby receptorov pre LDL a aktivity cholesterol-acyltransferázy. Poruchy metabolizmu lipoproteínov – hyperlipoproteinémie, základná klasifikácia, zmeny lipidového spektra v krvnom sére, riziko pre vznik aterosklerózy, frekvencia výskytu v populácii.

### **Význam Acetyl-CoA v metabolizme**

Substrátová a hormonálna regulácia mobilizácie energetických zdrojov, základné zmeny vo využití energetických zdrojov počas záťaže (*konkrétne čísla z tabuliek netreba*). Využitie energetických zdrojov pri hladovaní a cukrovke.

## **Metabolizmus aminokyselín**

Aminokyseliny, ich vzorce, esenciálne a neesenciálne, glukogénne a ketogénne. Príjem bielkovín, tvorba a využitie hotovosti aminokyselín, proteolýza v zažívacom trakte, procesy spojené s metabolizmom amoniaku, transaminácia, deaminácia priama a nepriama, fixácia a transport amoniaku. Medziorgánové vzťahy a metabolizmus amoniaku, glukózo-alanínový cyklus. Cyklus tvorby močoviny a jeho poruchy, vylučovanie močoviny, toxicita amoniaku, príčiny hyperamonémie. Transaminácie a ich význam pre ďalšiu oxidáciu C- kostry aminokyselín, pre glukoneogenézu, tvorbu neesenciálnych aminokyselín a metabolizmus amoniaku. Úloha vitamínu B<sub>6</sub> vo všeobecných reakciách aminokyselín *bez mechanizmu účasti pyridoxal-5-fosfátu v transaminácii a dekarboxylácii aminokyselín*. Dekarboxylácia aminokyselín, reakcie dekarboxylácie vo vzorcoch, význam produktov. Glukoneogenéza (GNG), zdroje. Zdroje aminokyselín pre GNG a reakcie pre tvorbu glukózy z nich. Regulácia GNG. Tvorba neesenciálnych aminokyselín, reakcie tvorby, fixácia NH<sub>3</sub> redukčnou amináciou 2-oxoglutarátu.

## **Metabolizmus jednotlivých aminokyselín a poruchy ich metabolizmu:**

Metabolizmus alanínu, glycínu, serínu, treonínu, valínu, leucínu a izoleucínu. Metabolizmus kyseliny asparágovej, kyseliny glutámovej, metionínu, cysteínu, fenylalanínu, tyrozínu. – ich zapojenie do glykolýzy a Krebsovho cyklu. Funkčne významné aminokyseliny a premena niektorých aminokyselín na biologicky a funkčne významné produkty Z metabolizmu jednotlivých aminokyselín: z glycínu *netreba schému štiepenia glycínu v pečeni*. Serín – pri tvorbe jedouhlíkových zvyškov *netreba vo vzorcoch kyseliny listovú a THF*. *Mechanizmy prenosu jedouhlíkových zvyškov stačí slovne*. Kyselina asparágová – *netreba vzorce karnozínu a anserínu*. Kyselina glutámová – *netreba vo vzorcoch premenu prolínu, arginínu a histidínu na kyselinu glutámovú, ani vznik prolínu a arginínu z glutamátu*. Histidín – vo vzorcoch len dekarboxyláciu histidínu. Význam histamínu. Prolín, hydroxyprolín mechanizmus hydroxylácie prolínu, význam pre spojivové tkanivo. Fenylalanín, tyrozín - zapojenie do metabolizmu, vo vzorcoch treba tvorbu tyrozínu z fenylalanínu, koncové produkty ich degradácie, syntézu katecholamínov, názvy a vzorce koncových produktov degradácie katecholamínov. Príčiny vzniku fenylketónúrie (po tvorbu fenylpyruvátu). Valín, leucín, izoleucín – slovne príčinu vzniku choroby javorového sirupu. *Reakcie ich metabolizmu netreba*, iba využitie koncových produktov ich degradácie v metabolizme. Lyzín – význam pre syntézu karnitínu. *Reakcie jeho metabolizmu netreba*. Tryptofan – vzorcami len premena na serotonin, slovami že v jeho metabolizme vzniká kyselina nikotínová. Metylmalonyl-CoA - jeho pôvodné zdroje, reakcia jeho vzniku z propionyl-CoA, premena metylmalonyl-CoA na jantaryl-CoA a vznik kyseliny malonovej.

## **Metabolizmus nukleotidov**

Význam nukleotidov pre funkcie buniek a organizmu – zdroje energie – ATP, GTP, UTP a CTP, význam pri prenose genetickej informácie, úloha v regulačných procesoch. Syntéza purínových nukleotidov de novo – z reakcií poznať vznik fosforibozylidifosfátu, premenu fosforibozylidifosfátu na fosforibozylamín a jeho kondenzáciu z glycínom. Poznať pôvod jednotlivých atómov v purínovom heterocykle. Reakcie premeny IMP na AMP a GMP, medzistupne, enzýmy, zdroje energie a pôvod NH<sub>2</sub> skupiny v AMP a GMP. Regulácia syntézy purínových nukleotidov de novo – úloha PRDP amidotransferázy a jej ovplyvnenie koncovými produktami syntézy, dôsledky poruchy regulácie aktivity amidotransferázy. Regulácia premeny IMP na AMP a GMP. Pomocné cesty syntézy purínových nukleotidov – ich význam ako energeticky výhodnejšieho spôsobu syntézy nukleotidov. Enzýmy pomocných ciest – adenzínkináza a HGPRT – substráty a produkty ich reakcií. Dôsledky deficitu enzýmov

pomocných ciest syntézy purínových nukleotidov. Degradácia purínových nukleotidov v bunkách, medzistupne, enzýmy, ktoré sa zúčastňujú degradácie purínových nukleotidov v bunkách, vznik koncového produktu degradácie purínov – kyseliny močovej. Kyselina močová – jej tvorba a vylučovanie, príčiny zvýšenia koncentrácie kyseliny močovej v sére – hyperurikémia. Jednotlivé typy hyperurikémií – primárna a sekundárna metabolická hyperurikémia, primárna a sekundárna renálna hyperurikémia a ich rozlíšenie. Syntéza pyrimidínových nukleotidov de novo – reakcie syntézy po UMP, substráty a enzýmy zúčastňujúce sa syntézy pyrimidínových nukleotidov. Regulácia syntézy pyrimidínových nukleotidov v eukaryotiických bunkách – úloha karbamoylfosfátsyntetázy II a jej ovplyvnenie koncovými produktami. Syntéza deoxynukleotidov – ribonukleotidreduktáza, substráty, koenzým, význam NADPH. Syntéza dTMP, úloha tetrahydrofolátu a jednouchlíkových zvyškov pri vzniku dTMP. Degradácia pyrimidínových nukleotidov – reakcie, koenzýmy, koncové produkty degradácie CMP, UMP a TMP.

### **Metabolizmus tetrapyrolov**

Syntéza hemu – vznik -aminolevulovej kyseliny a porfobilinogénu. Ďalšia premena porfobilinogénu pri syntéze tetrapyrolových farbív – medziprodukty – slovne. Subcelulárna lokalizácia jednotlivých krokov syntézy tetrapyrolových farbív. Regulácia syntézy hemu – pečeň a krvotvorné tkanivo. *Netreba syntézu uroporfyrinogénu a jeho ďalšie premeny vo vzorcoch, poruchy metabolizmu porfyrínov – porfýrie.* Degradácia hemoglobínu – orgánová a subcelulárna lokalizácia, hemoxygenáza, biliverdínreduktáza, vznik bilirubínu. Transport bilirubínu v organizme, vstup do hepatocytu, konjugácia s kyselinou glukuronovou – UDP-glukuronyltransferáza. Vylučovanie bilirubínu z hepatocytu do GIT a jeho ďalšie premeny. *Netreba hemoxygenázovú reakciu vo vzorcoch ani premenu bilirubínu na ostatné žľčové farbivá vo vzorcoch.* Poruchy metabolizmu bilirubínu – iktery, ich klasifikácia a diferenciálna diagnostika. Prehepatálny ikterus, hepatálny (premikrozómový, mikrozómový a postmikrozómový) ikterus, posthepatálny ikterus – nálezy v krvi, moči a stolici.

### **Molekulová biológia**

Štruktúra molekuly DNA. Nukleotidové zloženie a charakteristiky dvojzávitnice DNA. Replikácia. Semikonzervatívna cesta syntézy DNA v prokaryotickej a eukaryotickej bunke. Replikačná vidlica. Tvorba vedúceho a oneskorujúceho sa reťazca molekuly DNA. Bielkoviny a enzýmy, ktoré sa tvorby DNA zúčastňujú. Okazakinho fragmenty a ich kompletizácia na reťazec DNA. Štruktúra RNA. Typy molekúl RNA. Transkripcia. RNA-polymeráza v prokaryotickej a eukaryotickej bunke. Úloha promótoru pri syntéze RNA. Mechanizmus syntézy novej molekuly RNA, transkripčná jednotka. Prekursorové formy RNA, ich premena na funkčné molekuly, posttranskripčná úprava RNA. Genetický kód. Vlastnosti genetického kódu. Kodón a antikodón. Proteosyntéza. Základné zložky proteosyntetického aparátu bunky. Aktivácia aminokyseliny a jej väzba na tRNA. Tvorba iniciačného komplexu (nie podrobne tvorbu iniciačného komplexu v eukaryotickej bunke). Elongácia polypeptidového reťazca, tvorba peptidovej väzby, ukončenie tvorby reťazca. Posttranslačná úprava polypeptidového reťazca. Syntéza sekrčných bielkovín, tvorba bielkovín v mitochondriách. Regulácia expsie génu. Typy génov. Expesia génu v prokaryotickej bunke, laktózový operón, indukcia a represia expsie génu. Základné princípy regulácie expsie eukaryotického génu, úloha transkripčných faktorov pri expsii génu. Účasť hormónov na regulácii expsie génu, mechanizmus účinku lipofilných a hydrofilných hormónov. Mutácia DNA a jej reparácia. Základné mechamizmy poškodenia DNA mutagénmi. Reparácia poškodenej molekuly DNA.

### **Regulácia metabolizmu a funkčných procesov, hormonálna regulácia**

Úloha nervového, endokrinného a neuroendokrinného systému (hypotalamus-hypofýza, dreň nadobličky) v regulačných procesoch. Údaje o regulačnom pôsobení mediátorov a hormónov v jednotlivých metabolických a funkčných procesoch v častiach o metabolizme jednotlivých látok a funkčných procesoch. Signálne molekuly - hormóny, neuromediátory, rastové faktory. Receptory, ionové kanály. Cesty prenosov informácie z receptorov. Ovplyvnenie iónových kanálov mediátormi. Ovplyvnenie príslušných G proteínov hormónmi, tvorba druhých poslov, úloha cAMP, IP<sub>3</sub>, ich metabolické a funkčné účinky. Reakcie tvorby druhých poslov cez aktiváciu adenylátcyklázy, fosfolipázy C, degradácia cAMP. Stimulácia aktivity inzulínového receptora, vzorec aminokyseliny, ktorá sa fosforyluje po jeho stimulácii. Hormóny a aktivácia anabolických a katabolických procesov. Možné premeny glukózo-6-fosfátu (vzorcami), vplyv hormónov. Reakcia katalyzovaná tandemovým enzýmom, vplyv hormónov na túto reakciu. Orgánová distribúcia jednotlivých typov receptorov, význam rôznych typov receptorov pre ten istý signál na tkanivách. Intracelulárne receptory, ovplyvnenie expície génov. Mediátory sympatického a parasympatického nervového systému, ich syntéza, vyplavenie z presynaptického zakončenia a degradácia. Cholínergné receptory, mechanizmus účinku, distribúcia. Typy adrenergických receptorov, mechanizmus účinku, distribúcia. Ovplyvnenie kontrakcie srdcového svalu a hladkých svalov. Kontrakcia kostrového svalu. Vzťah medzi CNS a endokrinným systémom. Hormóny hypotalamu, adenohipofýzy, úloha neurohypofýzy, účinky hormónov hypofýzy. Hormóny jednotlivých endokrinných žliaz a ich úlohy. Hormóny drene a kôry nadobličky - glukokortikoidy, mineralokortikoidy, katecholamíny. Hormóny pankreasu - inzulín, glukagón. Pohlavné hormóny - gestagény, estrogény, androgény. *Tvorbu ani vzorce steroidných hormónov netreba.* Hormóny štítnej žľazy a príštítnych teliesok. Základné poruchy týchto regulačných systémov.

### **Vnútorne prostredie organizmu, voda, ióny**

Voda – vlastnosti, význam v organizme, regulácia objemu tekutín a množstva iónov osmoreceptory, osmoticky účinné látky a voda. Poruchy - dehydratácia, hyperhydratácia. Tlak - osmotický, onkotický, hydrostatický. Sodík, chloridy, draslík, horčík, fosfát, vápnik – význam v organizme a poruchy regulácie udržiavania ich množstva, hormóny. Mechanizmy udržiavania krvného tlaku (TK), vzťah TK k objemu extracelulárnej tekutiny a koncentrácii iónov v krvnom riečisku. Vyplavenie renínu, tvorba a účinky angiotenzínu – vazokonstrikcia, vyplavenie aldosterónu. Mechanizmus účinku aldosterónu na tubulárne bunky obličky. Vyplavenie a mechanizmus účinku antidiuretického hormónu. Homeostáza vápnika v organizme. Mechanizmy udržiavania jeho koncentrácie v krvi, kalcotropné hormóny, hyper- a hypokalcémia. Úloha vitamínu C pri regulácii kalcémie. Homeostáza vápnika v bunke, iónové kanály – typy (napätovo-závislé, ligandom riadené, kovalentnou modifikáciou regulované). Rozdiel v koncentrácii Ca<sup>2+</sup> iónov extra- a intracelulárne. Úloha vápenatých iónov pri kontrakcii hladkej svaloviny, kostrového svalu a myokardu. Úloha Ca<sup>2+</sup>-ATPázy a Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-výmenníka pri regulácii intracelulárnej koncentrácie vápnika. Homeostáza železa. Zdroje železa pre organizmus, úloha železa pre funkciu hemoproteínov. Resorpcia železa z potravy do krvi (transportné proteíny – DMT1, feroportín), transport v krvi a k cieľovým orgánom. Regulácia množstva železa v bunke – posttranskripčná úprava mRNA pre proteíny metabolizmu železa a v regulácia množstva železa v organizme - úloha hepcidínu. Následky nedostatku Fe – anémia (mikrocytárna). Hemochromatózy. Diferenciálna diagnostika príčiny mikrocytarnej anémie – resorpčná krivka železa, jej realizácia, priebeh a hodnotenie. *Netreba porovnanie zastúpenia iónov v ECT a morskej vode, fotosyntézu a štruktúru hydroxyapatitu.*

### **Eikozanoidy, ich rozdelenie**

Biosyntéza eikozanoidov cyklooxygenázovou a lipooxygenázovou cestou. Mechanizmus účinku eikozanoidov. Účinky eikozanoidov a ich úloha v hemostáze, tráviacom systéme,

vylučovacom a genitálnom systéme. Možnosti ovplyvnenia syntézy eikozanoidov. *Netreba syntézu eikozanoidov vo vzorcoch, vzorce eikozanoidov.* Treba vzorec kyseliny arachidonovej, reakcie katalyzované fosfolipázami.

### **Acidobázická rovnováha**

Udržiavanie acidobázickej rovnováhy (ABR) organizmu. Tlmivé systémy. Henderson-Hasselbalchova rovnica pre výpočet pH. Typy tlmivých systémov v krvi, bunkách a obličke. Princíp tlmenia prostredníctvom bikarbonátového, fosforečnanového, glutaminázového a hemoglobínového tlmivého systému. Úloha tlmivých systémov, obličiek a respiračného systému pri udržiavaní stálosti vnútorného prostredia organizmu. Kompenzačné a korekčné mechanizmy – ich význam, doba plného rozvinutia týchto mechanizmov. Základné poruchy acidobázickej rovnováhy – acidóza, alkalóza. Metabolické a respiračné typy porúch ABR. Úloha obličiek pri udržiavaní acidobázickej rovnováhy – vylučovanie protónov, spätná resorpcia bikarbonátu, resp. jeho regenerácia (tvorba). Základné parametre ABR – pH, bikarbonáty,  $p\text{CO}_2$ , dopočítavané parametre – výchylka báz, aniónová medzera. *Netreba presuny  $\text{Cl}^-$  a  $\text{HCO}_3^-$  medzi erytrocytom a plazmou.*

### **Úloha obličiek pri udržiavaní homeostázy a vylučovaní odpadových produktov metabolizmu**

Oblička ako vylučovací orgán. Základná funkčná jednotka obličky – nefrón, jeho časti a ich význam pri plnení funkcií obličky. Procesy v obličke podieľajúce sa na vylučovaní odpadových látok a udržiavaní homeostázy iónov a vody – filtrácia, spätná resorpcia, sekrécia. Kooperácia orgánov pri syntéza kreatínu a kreatínfosfátu. Tvorba a vylučovanie kreatinínu. Využitie stanovenia kreatinínu a močoviny na posúdenie funkcie a poškodenia obličiek. Clearance kreatinínu a posúdenie funkcie tubulov. Úloha obličiek pri regulácii krvného tlaku renín - angiotenzínový systém. Metabolická funkcia obličiek – GNG, proteolýza, aktivácia vitamínu D. Oblička ako endokrinný orgán – tvorba a vylučovanie erythropoetínu a prostaglandínov.

### **Vitamíny**

Rozdelenie vitamínov. Úloha vitamínov, tvorba koenzýmových foriem, ich účasť v metabolických procesoch, biochemických reakciách sacharidov, lipidov a AMK a vo funkčných procesoch. Hlavné následky nedostatku vitamínov, ktoré biochemické procesy sú porušené pri ich nedostatku. *Nie je potrebný denný príjem vitamínov.* Kyselina listová, analógy kyseliny listovej, resp. p-aminobenzoovej používané v medicíne. *Netreba vo vzorcoch kyselinu listovú a THF. Mechanizmy prenosu jednouhlíkových zvyškov stačí slovne.* Treba vzorec kyseliny p-aminobenzoovej, zdroje  $\text{C}_1$  zvyškov a zásah farmák do syntézy kyseliny listovej a THF. Význam prenosu  $\text{C}_1$  zvyškov pri syntéze nukleotidov a metionínu. Následky nedostatku kyseliny listovej. Kobalamín (vit. B<sub>12</sub>), *vzorec netreba.* Význam B<sub>12</sub> v syntéze metionínu a zapojení propionyl-CoA do metabolizmu. „Metylfolátová pasca“ ako následok nedostatku B<sub>12</sub>. Biotín *vzorec a reakciu aktivácie netreba.* Význam biotínu ako koenzýmu v karboxylačných reakciách. Vitamín A, *netreba štiepenie beta-karoténu v bunkách črevnej sliznice, mechanizmus účinku vitamínu A slovami.* Vitamíny D, K *vzorce netreba.* Vitamín E, *vzorec netreba ani schéma tvorby a účinku radikálov, ani kompartmentácia antioxidantov*

### **Spojivové tkanivo**

Stavebné zložky spojivového tkaniva, bunky a medzibunková hmota spojiva. Bielkovinová matrix medzibunkovej hmoty, štruktúra kolagénu a elastínu, tvorba kolagénových štruktúr. Medzivláknová hmota spojiva, štruktúra proteoglykánového komplexu. Kostné tkanivo ako špecifická forma spojiva, bunky kostného tkaniva a ich účasť v metabolizme kosti.



### **Kostrový sval**

Základné bielkoviny kontraktilného aparátu bunky kostrového svalu. Štruktúra sarkoméry, aktínové myozínové filamentá, ich bielkovinové zloženie. Mechanizmus svalovej kontrakcie, nervovo-svalová platnička, účasť iónov kalcia pri kontrakcii. Energetický metabolizmus svalovej bunky pri rôznych formách svalovej práce. Fosfagénový systém, anaeróbny a aeróbny metabolizmus svalovej bunky. Coriho a glukózo-alanínový cyklus ako súčasť metabolizmu svalovej bunky.

### **Biochémia gastrointestinálneho systému**

Sekrécia tráviacich štiav - žalúdok, pankreas, žlč. Trávenie základných živín - bielkovín, tukov a cukrov. Vstrebávanie živín, minerálov a vitamínov v tenkom a hrubom čreve. Gastrointestinálne hormóny a regulácia činnosti GIT. Vyšetrovanie sekrécie žalúdočnej šťavy. Hodnoty BAO a MAO a význam ich stanovenia.

### **Biochémia pečene**

Charakteristiky metabolizmu základných substrátov (sacharidov, lipidov a bielkovín) v pečevom tkanive. Metabolická heterogenita hepatocytov. Detoxikačná funkcia pečene. Mechanizmy detoxikácie látok, transformačná a konjugáčna fáza detoxikácie. Tvorba bilirubínu a jeho metabolizmus. Vznik a rozdelenie ikterov. Základy diferenciacie ikterov. Žlč, jej tvorba, význam. *Netreba: Syntéza primárnych žlčových kyselín a ich premena na sekundárne a terciárne vo vzorcoch. Syntéza žlčových farbív vo vzorcoch.*

### **Transport látok cez biologické membrány**

Pasívny transport, difúzia a uľahčená difúzia. Aktívny transport, primárny a sekundárny typ aktívneho transportu. Príklady jednotlivých typov transportov v organizme. Význam ATP-áz pri transporte iónov. Skupinová translokácia a transport makromolekúl cez membrány. Inzulín-nezávislé a inzulín-závislé typy glukózových transportérov – GLUT. Ich orgánová distribúcia. Transport glukózy do enterocytu pri vstrebávaní resp. do tubulárnej bunky pri spätnej resorpcii glukózy z primárneho moču.

### **Základy využitia stanovenia enzýmov v diagnostike**

Biochemické parametre a ich hodnotenie. Stanovenie aktivít enzýmov v sére a význam stanovenia. Faktory ovplyvňujúce aktivity enzýmov v sére. Využitie stanovenia aktivity izoenzýmov. Príklad využitia aktivít enzýmov a izoenzýmov v sére pri poškodení myokardu. Príklady využitia biochemických parametrov pre posúdenie funkcie orgánov a ich porúch. Základy subcelulárnej kompartmentácie a orgánovej lokalizácie enzýmov v tkanivách (*netreba konkrétne hodnoty v tkanivách*) a jej význam pre využitie stanovenia aktivít enzýmov v diagnostike.

### **Bielkoviny krvnej plazmy a proteinúrie**

Význam bielkovín krvnej plazmy, miesto ich syntézy a rozdelenie. Zastúpenie bielkovín v jednotlivých frakciách –  $\alpha_1$  – globulíny,  $\alpha_2$  – globulíny, - globulíny a - globulíny. Elektroforetické rozdelenie bielkovín krvnej plazmy, charakteristické elektroforeogramy pri akútnom zápale, chronickom zápale, cirhóze pečene. Kvantitatívne zmeny plazmatických bielkovín – hypo- a hyperproteinémie, kvalitatívne zmeny – dysproteinémie, paraproteinémie. Hodnotenie pozitívneho nálezu bielkovín v moči. Typy proteinúrií – prechodná a stála – prerenálna, renálna a postrenálna. Typy renálnych proteinúrií – glomerulárna, tubulárna, zmiešaná.

### **Oxid dusnatý (NO)**

Syntéza NO, izoformy NO-syntázy (endotelová, neuronálna, indukovateľná). Fyziologické funkcia NO v nervovom systéme a v endoteli kapilár. Úloha NO v nešpecifickej imunite. Patologické účinky zvýšenej tvorby NO.

### **Regulácia bunkového cyklu a apoptóza**

Čo je bunkový cyklus, jeho fázy a deje prebiehajúce v jednotlivých fázach. Cyklíny, cyklín-dependentné kinázy a regulácia ich aktivity. Kontrolné body bunkového cyklu a ich význam pre delenie bunky. RB-proteín, jeho význam a mechanizmus účinku. p53 proteín, jeho význam a mechanizmus účinku. Základné inhibítory cyklín-dependentných kináz (CDK) – p16, p21. Protoonkogény a tumor-supresorové gény. Čo je apoptóza, jej význam pre organizmus. Rozdiely medzi apoptózou a nekrózou. Jednotlivé štádiá apoptózy. Faktory regulujúce apoptózu. Kaspázy, ich vlastnosti a aktivácia. Výkonné a iniciačné kaspázy. Vonkajšia a vnútorná cesta aktivácie apoptózy. Receptory smrti a ich aktivácia. Úloha cytochrómu c v procese apoptózy. Granzym-perforínová cesta. Proteín p53 a apoptóza.

### **Referenčné hodnoty klinicko-biochemických parametrov v krvi a ich základný význam pre posúdenie porúch metabolizmu a poškodenia organizmu:**

Glukóza: 3,3-5,6 mmol/l

Ketolátky: < 0,25mmol/l

Voľné karboxylové kyseliny: 0,4 mmol/l

Cholesterol (celkový): < 5,2 mmol/l

LDL cholesterol: < 3,0 mmol/l

HDL cholesterol: 1 mmol/l

TAG: < 2,0 mmol/l

Močovina: 2,0-8,0 mmol/l, odpad: 500 mmol/24h

Kreatinín: 55-110 mol/l, odpad: 7-20 mmol/24h

Klírens kreatinínu: 2 ml/s, 120 ml/min

Kyselina močová: 140-420 mol/l, odpad: 3,5-4,2 mmol/24h

Bilirubín: celkový: do 20 mol/l, priamy: do 5 mol/l

Plazmatické bielkoviny: 60-80 g/l

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 24 ± 2 mmol/l

pCO<sub>2</sub>: 5,3 kPa

pH: 7,4 ± 0,05

K<sup>+</sup>: 3,8 - 5,1 mmol/l

Na<sup>+</sup>: 130-145 mmol/l

Cl<sup>-</sup>: 95-110 mmol/l

Ca<sup>2+</sup>: 2,25 - 2,75 mmol/l