

OBSAHOVÁ NÁPLŇ

KREDITOVÉHO TESTU Z LEKÁRSKEJ BIOCHÉMIE 1

PRE POSLUCHÁČOV 2. ROČNÍKA LF UK

VŠEOBECNÉ LEKÁRSTVO LF UK

Pre cykly, metabolické dráhy a biochemické procesy je potrebné ovládať: vzorce, reakcie – pri nich potreba alebo tvorba makroergických zlúčenín, 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. Typy transportov substrátov, metabolitov a makromolekúl cez plazmatickú membránu, resp. medzi kompartmentami v rámci bunky. Význam ATP-áz pri transporte iónov.

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. Vzorce makroergických 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 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, F₀ a F₁ 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.

PRINCÍPY REGULÁCIE METABOLICKÝCH PROCESOV

Signálne molekuly – hormóny, neuromediátory, rastové faktory. Receptory, iónové kanály. Cesty prenosu informácií z receptorov. Ovplyvnenie iónových kanálov mediátormi. Vplyv hormónov na membránové G proteíny, tvorba druhých poslov, úloha cAMP, IP₃, 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 v pečeni. Intracelulárne receptory, ovplyvnenie expresie génov.

SACHARIDY

Zdroje sacharidov v potrave, zlúčeniny, typy väzieb, ktoré obsahujú, ich trávenie, enzýmy zúčastňujúce sa trávenia sacharidov.

Význam glukózy v metabolizme. Oxidácia glukózy glykolýzou za aeróbnych 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 glyceraldehyd-fosfátu. Ďalšia oxidácia glyceraldehyd-fosfátu v glykolýze, mechanizmus reakcie, enzým a koenzým reakcie, energetický zisk pri oxidácii glyceraldehyd-fosfátu, 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_2 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 v pečeni (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 α -1,4-glykozidovej väzby pôsobením glykogénsyntázy, podmienky pre činnosť glykogénsyntázy (primér). Vznik α -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, glukagónu 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 NADPH₂ – 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 NADPH₂ pre priebeh metabolických procesov v bunkách.

Regulácia hladiny glukózy v krvi, fyziologická koncentrácia hladiny glukózy v krvi. Vyšetrenie porúch regulácie glykémie – oGTT, príprava pacienta, realizácia, 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 vzorcach, 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 aeróbnych podmienok. Reakcie Krebsovho cyklu – substráty, medziprodukty, enzýmy a koenzýmy jednotlivých reakcií Krebsovho cyklu. Energetická bilancia Krebsovho cyklu – množstvo ATP vytvorené mechanizmom oxidatívnej fosforylácie využitím redukovaných koenzýmov NAD a FAD v reakciách Krebsovho cyklu. Reakcia substrátovej fosforylácie v Krebsovom cykle. Využitie medziproduktov Krebsovho cyklu v iných metabolických cestách – napr. pri utilizácii ketolátok, pri syntéze VKK, pri syntéze neesenciálnych aminokyselín, pri syntéze tetrapyrolov. 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, NADH₂ a NAD na kľúčové regulačné enzýmy Krebsovho cyklu. Regulácia a význam izocitrátdehydrogenázy v Krebsovom cykle.

LIPIDY

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, 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.*

β -oxidácia VKK v mitochondriách – jednotlivé reakcie β -oxidácie, enzýmy zodpovedné za reakcie β -oxidácie, ich substráty, produkty a koenzýmy. Energetická bilancia oxidácie karboxylových kyselín – kyseliny myristovej, palmitovej a stearovej – množstvo ATP vytvorené v priebehu reakcií β -oxidácie, množstvo ATP vytvorené pri oxidácii acetyl-CoA v Krebsovom cykle. Regulácia β -oxidácie VKK. *Netreba – α -oxidáciu VKK, omega oxidáciu VKK, β -oxidáciu nenasýtených VKK.*

Syntéza VKK – subcelulárna a orgánová lokalizácia. Pôvod substrátu – acetyl-CoA a koenzýmu – NADPH₂ (pentózový cyklus, jablčný enzým a cytosolová izocitrát-dehydrogenáza). Transport acetyl-CoA z mitochondrie do cytosolu – úloha citrát-syntázy 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. Syntéza 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.*

Syntéze 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 – medziprodukty, úloha CTP ako zdroja energie pre syntézu fosfolipidov pri aktivácii nelipidovej zložky (vznik napr. CDP-cholínu, resp. pri aktivácii lipidovej zložky vznik CDP-DAG).

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 reduktáza ako kľúčový regulačný enzým. Regulácia aktivity HMG-CoA reduktázy cholesterolom. Hormonálna regulácia aktivity HMG-CoA reduktázy – mechanizmus pôsobenia hormónov prostredníctvom fosforylácie a defosforylácie enzýmu. *Netreba premenu izopentenylidifosfátu a dimetylalylidifosfátu cez skvalén a lanosterol na cholesterol, syntézu steroidných hormónov vo vzorcoch, syntézu vitamínu D vo vzorcoch a syntézu žľčových 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 regulácia aktivity HMG-CoA reduktázy, 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, využitie energetických zdrojov pri hladovaní a cukrovke. Syntéza ketolátok, ich využitie – orgánová lokalizácia ketogenézy a ketogenolýzy. Význam tvorby ketolátok. Príčiny a následky hromadenia ketolátok v organizme.

METABOLIZMUS AMINOKYSELÍN

Aminokyseliny, ich vzorce, esenciálne a neesenciálne, glukogénne a ketogénne. Príjem bielkovín, trávenie bielkovín, tvorba a využitie hotovosti aminokyselín, procesy spojené s metabolizmom amoniaku Metabolizmus aminokyselín: transaminácia, deaminácia priama a nepriama.. Medziorgánové vzťahy a metabolizmus amoniaku - fixácia a transport amoniaku z periférnych tkanív do pečene, glukózo-alanínový cyklus. Cyklus tvorby močoviny – orgánová a subcelulárna lokalizácia. Poruchy močovinového cyklu, 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 B₆ vo všeobecných reakciách aminokyselín *bez mechanizmu účasti pyridoxal-5-fosfátu v transaminácii a dekarboxylácii aminokyselín*. Dekarboxylácia aminokyselín, reakcie dekarboxylácie vo vzorcoch, význam produktov (GABA, etanolamín, katecholamíny, histamín). Glukoneogenéza (GNG), zdroje. Zdroje aminokyselín pre GNG a reakcie pre tvorbu glukózy z nich. Regulácia GNG. Tvorba neesenciálnych aminokyselín, reakcie tvorby, fixácia NH₃ redukčnou amináciou 2-oxoglutarátu.

ÚLOHA OBLIČIEK PRI UDRŽIAVANÍ HOMEOSTÁZY A VYLUČOVANÍ ODPADOVÝCH PRODUKTOV METABOLIZMU

Zdroje pre syntézu kreatínu a kreatínfosfátu – medziorgánové vzťahy (oblička, pečeň, sval). Tvorba kreatinínu vo svale, využitie stanovenia kreatinínu na posúdenie funkcií obličiek. Výpočet clearance kreatinínu, posúdenie miery zachovania glomerulárnej filtrácie a tubulárnej resorpcie. Stanovenie močoviny v moči pre posúdenie stupňa katabolických a anabolických procesov v organizme. Dusíková bilancia pacienta.

ODPORÚČANÁ LITERATÚRA

1. Kolektív autorov: **Lekárska biochémia I**
2. Turecký: **Lekárska biochémia II**
3. Kolektív autorov: **Lekárska biochémia: Seminárna a praktická časť**

REFERENČNÉ HODNOTY VYBRANÝCH KLINICKO-BIOCHEMICKÝCH PARAMETROV V KRVI

Glukóza:	3,5-5,6 mmol/l
Ketolátky:	< 0,25 mmol/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
Kreatinín:	55-110 μ mol/l