ESENCIÁLNÍ FAKTORY



VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

JAKÉ LÁTKY ŘADÍME MEZI ESENCIÁLNÍ FAKTORY?

- některé aminokyseliny – **ESENCIÁLNÍ AMINOKYSELINY**
- některé mastné kyseliny - **ESENCIÁLNÍ MASTNÉ KYSELINY**
- minerály a stopové prvky
- látky nezbytné leč nenáležející do žádné uvedené skupiny - **VITAMÍNY**

VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

ESENCIÁLNÍ AMINOKYSELINY

- Aminokyseliny, které organismus neumí syntetizovat → musí je přijímat v potravě
- Záleží na typu organismu – býložravci, bakterie

ESENCIÁLNÍ	NEESENCIÁLNÍ A JEJICH BIOSYNTÉZA	
Val	Gly	ze Ser (přenos CH_2OH na THF)
Leu	Ala	transaminace pyruvátu
Ile	Ser	z 3-P-glycerátu (dehydrogenace a transaminace)
Lys	Glu	2-oxoglutarát + NH_3 + NAD(P)H + H^+
Arg*	Gln	Glu + NH_3 + ATP (glutaminsynthetasa)
His	Pro	redukční cyklizace Glu
Phe	Tyr**	hydroxylace Phe za účasti biopterinu
Trp	Asp	transaminace oxalacetátu
Thr	Asn	Asp + NH_3 + ATP (asparaginsynthetasa)
Met	Cys**	přenos síry z Met

*potřeba částečně kryta syntetickými procesy (např. močovinový cyklus)

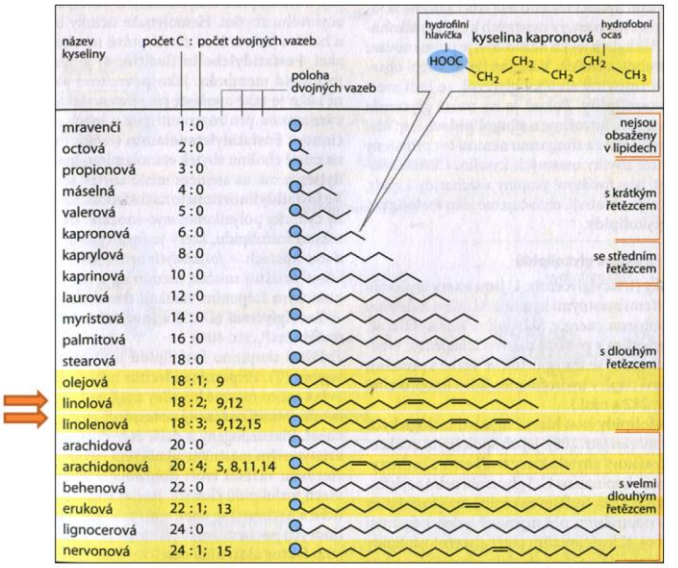
** vznikají přímou modifikací esenciálních AK („podmíněně esenciální“)

Uživatelský host (1)
VŠCHT PRAHA

Esenciální aminokyseliny jsou takové aminokyseliny, které živočišný organismus nedokáže syntetizovat de novo a musí být do organismu dodávány s potravou. Navzdory svému názvu jsou to naopak méně důležité aminokyseliny, proto si živočichové mohli dovolit ztratit schopnost jejich syntézy a stali se závislí na jejich přívodu zvenčí.
Syntéza esenciálních aminokyselin je v porovnání s ostatními aminokyselinami velmi složitá a energeticky náročná, pro organismus je tedy výhodnější využívat už hotových aminokyselin, pokud je může získat. Aminokyseliny, které jsou pro živočichy esenciální, dokážou syntetizovat rostliny a bakterie. Jsou pak zdrojem těchto aminokyselin pro všechny ostatní organismy.
Esencialni jsou aromatická, rozvětvené a Met, Arg a Thr, Lys

Bílkoviny luštěnin obsahují málo Met kukuřice a pšenice-málo Lys

ESENCIÁLNÍ MASTNÉ KYSELINY – VITAMIN F



Koolman J., Röhm KH: Barevný atlas biochemie, Grada 2012

Uživatelský host (1)
VŠCHT PRAHA

Které MK jsou esenciální?
Ty co mají dvojnou vazbu na 6 nebo třetím uhlíku od konce – linolová a linolenová. Ty slouží jako prekurzory dalších polynenasycenýchMK.
A proč? Protože desaturasa, která katalyzuje vznik dvojné vazby umí dehydrogenovat MK nejdál na devátém uhlíku od konce.

PUFA (polynenasycené MK) ovlivňují fluiditu membrán, a tím celou řadu membránových procesů, například funkci membránových receptorů, přenašečů, enzymů a iontových kanalů. Dále PUFA regulují expresi různých genů na úrovni transkripčních faktorů. PUFA také hrají důležitou roli v procesu neurotransmise a signální transdukce v mozkové tkáni. Tím, že PUFA fungují jako prekurzory pro syntézu eikosanoidů, zasahuji do procesu zánětlivých a imunitních reakcí.
Info o dalších nenasycených MK.
Kyselina nervonová – podílí se na syntéze myelinu – souvislost s Alzheimerovou nemocí
Kyselina eruková ukládá se v srdci způsobuje zánět srdce, infarkt. Dříve bylo řepce olejce 55 % kyseliny erukové, dnes vyšlechtěny odrůdy s 5 %.

NÁZVOSLOVÍ PŘIROZENÝCH NENASYCENÝCH MK

sudé, vždy vazby *cis*, izolované jednou skupinou -CH_2-

ω-6 :



kys. linolová (LA)	*cis*-oktadeka -9,12- dienová kyselina C18:2(ω-6) *nebo* C18:$2^{9,12}$
kys. γ-linolenová	*cis*-oktadeka-6,9,12- trienová kyselina C18:3(ω-6) *nebo* C18:$3^{6,9,12}$
kys. dihomo-γ-linolenová	*cis*-eikosa-8,11,14- trienová kyselina C20:3(ω-6) *nebo* C20:$3^{8,11,14}$
kys. arachidonová (AA)	*cis*-eikosa-5,8,11,14- tetraenová kys. C20:4(ω-6) *nebo* C20:$4^{5,8,11,14}$

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

NÁZVOSLOVÍ OMEGA 6:
Z kyseliny linolové se další desaturací či prodlužováním o 2C v organismu syntetizují další polynenasycené omega 6 MK až i kyselina arachidonová – její úloha je ukázaná na dalších slidech.

ω-3:



kyselina linolenová (ALA) *cis*-oktadeka-9,12,15-trienová kyselina
C18:3(ω-3) (ω neboli n číslování)
C18:3^{9,12,15} (Δ-číslování)

EPA *cis*-eikosa-5,8,11,14,17-pentaenová kyselina
C20:5(ω-3) ***nebo*** C20:5 ^{5,8,11,14,17}

DHA *cis*-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenová kyselina
C22:6(ω-3) ***nebo*** C22:6 ^{4,7,10,13,16,19}

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

NÁZVOSLOVÍ OMEGA 3:
Z kyseliny linolenové se další desaturací a prodlužováním o 2C v organismu syntetizují další polynenasycené omega 3 MK. Syntéza eikosanoidi. Viz. Další slide.

EIKOSANOIDY

látky lipidové povahy s 20-ti uhlíky → vznikají z arachidonové kys. a z EPA

tkáňové hormony (mezibuněčná signalizace), krátký poločas,

působí při velmi nízkých koncentracích

prostanoidy (prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany) - **COX**

leukotrieny a **lipoxiny** (oxygenace arachidonové kyseliny) - **LOX**

Podílejí se na regulaci:

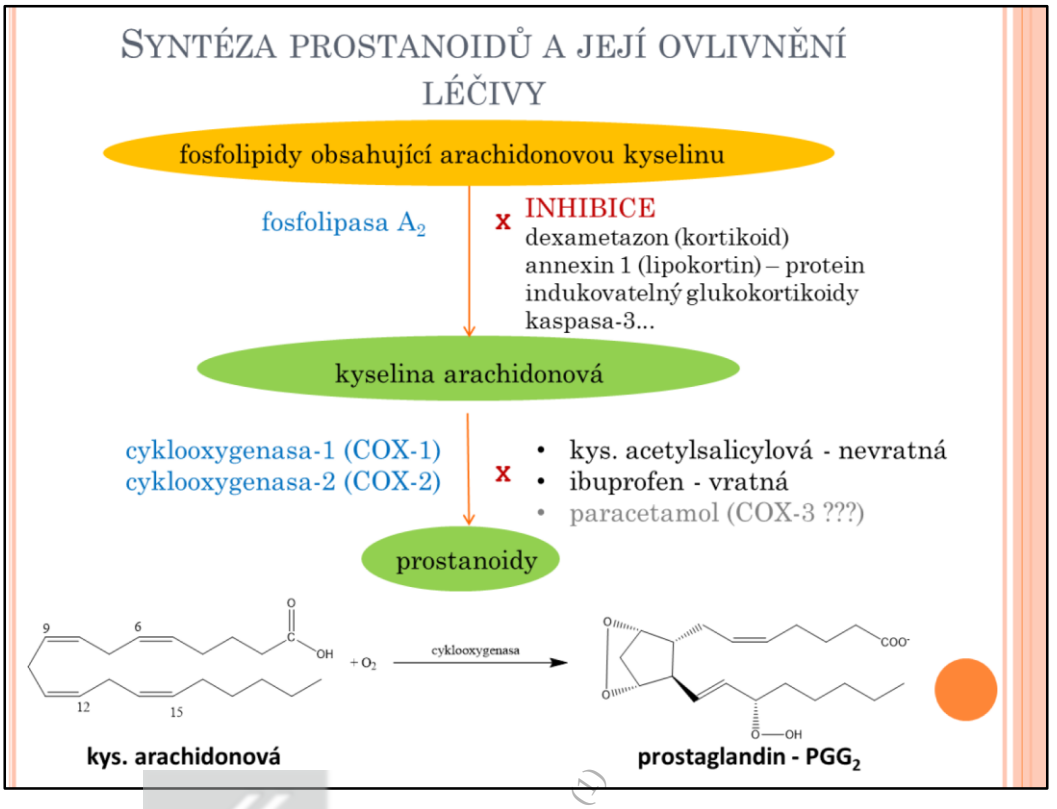
- zánětlivé odpověď, zvláště v případě kloubů (revmatická artritida), kůže (psoriáza) a očí
- vzniku horečky a bolesti
- krevního tlaku
- činnost ledvin
- koagulace
- některých dějů rozmnožovacího systému (např. porodu)

VŠCHT PRAHA
Připlaný host (1)

Mechanizmus účinku je parakrinní nebo autokrinní. Ovlivňují kontrakci a relaxaci hladké svaloviny, srážení krve, bolest či například zánět. Poločas eikosanoidů je mimořádně krátký, v řádu minut.
Prostanoidy jsou syntetizovány cyklizací z kyseliny arachidonové za katalýzy cyklooxygenasou.
Cyklizující dráha – vznikají prostaglandiny a tromboxany (tromboxany - agregace destiček)

Enzym cyklooxygenasa -cox-1 - konstitutivní – syntéza prostaglandinů - např. ochrana žaludeční sliznice, zvyšování krevního průtoku v ledvinách, vylučování Na^+, tonizace dělohy
Enzym cyklooxygenasa -cox-2 - aktivována např. zánětem -podporují zánět a horečku. COX-2 je významný pro tvorbu **prostacyklinu (PGI_2)**, jenž tlumí shlukování trombocytů a působí vasodilataci / hlavně v imunitních buňkách.

Lipooxygenasová dráha (katalyzuje LOX – lipooxygenasa) – syntéza leukotrienů a lipoxinů z kys. arachidonové a EPA - jsou specifičtější pro imuno odpověď, protože působí na imunokompetentní buňky



Připojený host (1)
VŠCHT PRAHA

Tvorba eikosanoidů je cílem řady léčiv – snaha ovlivnit zánětlivou reakci. Kyselina arachidonová je „uskladněna“ v membránách buněk, jako jedna z acylů fosfolipidů. Její odštěpení je katalyzováno fosfolipasou A2, jejíž aktivita je řízena hormonálně. Na úrovni inhibice fosfolipázy A2 fungují například různé kortikoidní mastičky.
Další ovlivnění je na úrovni inhibice tvorby prostanoidů – inhibice cyklooxygenasy. Nesteroidní antiflogistika a antirevmatoidní léky - 3 nejznámější inhibitory – kys. acetylsalicylová, ibuprofen, paracetamol

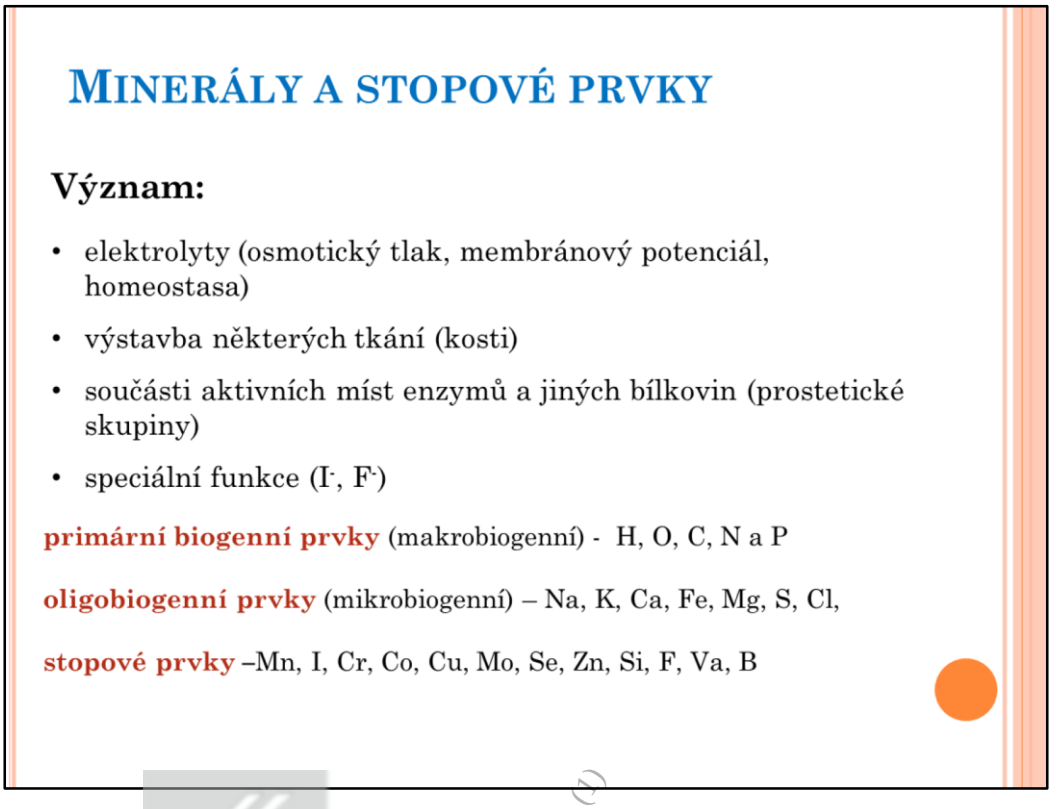
Acetylsalicylová – nevratná inhibice obou COX
Ibuprofen – vratná inhibice obou COX

Tím, že jsou inhibovány obě – nežádoucí účinky – podráždění žaludku (prostaglandiny – ochrana žaludeční sliznice) , astmatický záchvat

Podstata funkce kyseliny acetylsalicylové nebyla dlouho známa. Teprve v roce 1971 anglický lékař John Robert Vane zjistil, že tato látka nevratně inhibuje obě cyklooxygenasy (COX), které jsou v organismu odpovědné za syntézu prostaglandinů a tromboxanů. Nevratnost inhibice je způsobena přenosem acetylové skupiny z molekuly kyseliny acetylsalicylové na serin enzymu; jiná nesteroidní antiflogistika tento druh enzymů inhibují reverzibilně (vratně). Za objev mechanismu účinku aspirinu dostal Vane v roce 1982 Nobelovu cenu a byl povýšen do šlechtického stavu.

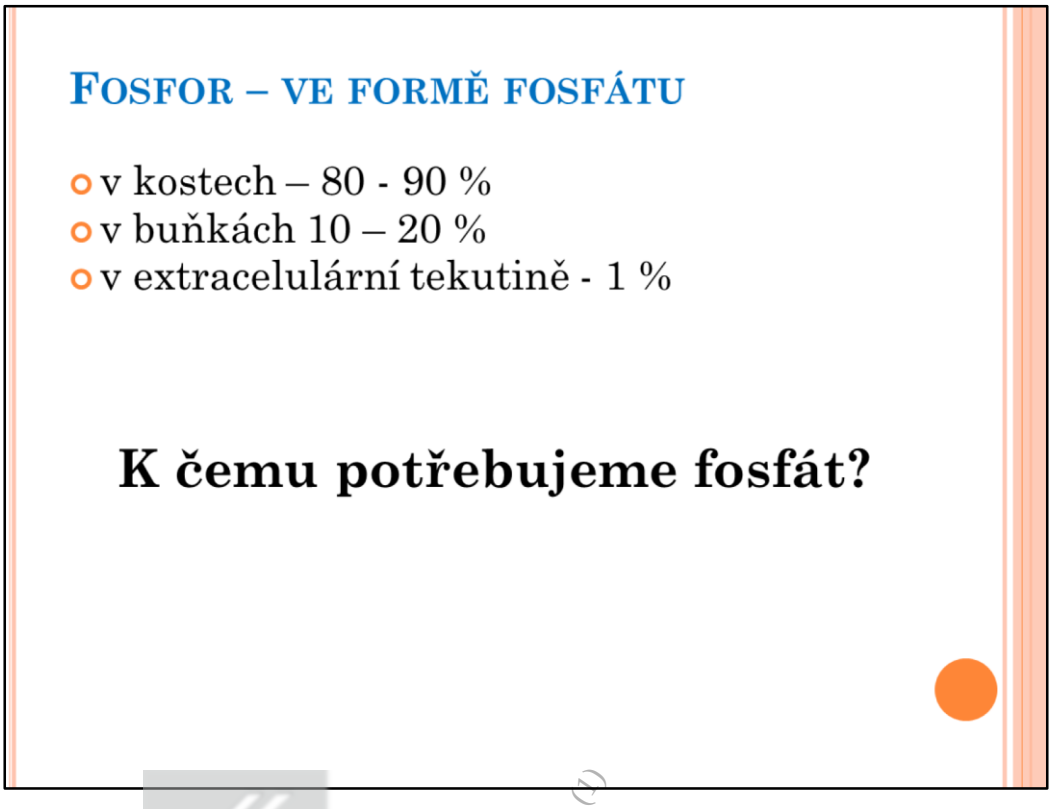
Kyselina acetylsalicylová – je obsažena ve vrbové kůře – se používala v lidovém léčitelství.
O principu účinku paracetamolu se moc neví. Je možné, že inhibuje další isoenzym COX 3.
Snahy o specifickou inhibici COX-2 nebyly úspěšné. Tyto látky měly významné nežádoucí účinky.

VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)



Neplatný host (1)
VŠCHT PRAHA

Při porovnání chemického složení lidského těla a zemské kůry je z kvalitativního hlediska nápadné, že živá hmota neobsahuje žádný prvek, který by se nevyskytoval také v neživé přírodě. Pokud z kvantitativního hlediska přistoupíme k zastoupení jednotlivých elementů, živá hmota se vyznačuje vysokou koncentrací lehkých prvků. Výjimku představuje **nízké zastoupení křemíku a hliníku v lidském tělem**, jež se obecně řadí k nejrozšířenějším prvkům na Zemi. Stalo se již tradicí dělit chemické prvky do skupin dle toho, v jakém množství jsou zastoupeny v živé hmotě.
Jako **primární biogenní prvky**, neboli **makrobiogenní**, se označují **H**, **O**, **C**, **N** a **P**, jež jsou zastoupeny ve všech organismech v množství **převyšující 1 % jejich hmotnosti**. V menších množstvích se ve všech organismech vyskytují další prvky, tzv. **oligobiogenní** a **stopové** prvky



VŠCHT PRAHA

Zajišťuje strukturu a funkci všech typů buněk.
V tělesných tekutinách jako fosfát. V buňkách jako volný iont.
Integrální složka nukleových kyselin nukleotidů, fosfolipidů, některých proteinů.
Hlavní složka kostí (hydroxyapatit), složka enzymů (fosfatasy, pyrofosfatasy), tvořící esterovou nebo anhydridovou vazbu mezi fosfátem a jinými molekulami, podílí se na acidobazické rovnováze.
Fosfor je nekovový prvek, vyskytující se v přírodě pouze ve formě sloučenin. V nich se běžně setkáváme s fosforem v mocenství P^{5+}, ale existují sloučeniny, v nichž se fosfor vyskytuje v mocenství P^{-3} (fosfidy a fosforitany), P^{3+} i P^{4+}.
K roku 2012 bylo popsáno 12 alotropních modifikací fosforu, mezi které patří např. bílý, červený, fialový nebo černý fosfor.
Vstřebání - jejunum
Ovlivnění absorpce – hormonální systém
Ca – tvoří nerozpustné komplexy s fosforečnany ve střevě (↓ využitelnost Ca i P)
P narušuje absorpci železa
Vit. D – zvyšuje absorpci P
Strava s nadbytkem proteinů – zvýšené vylučování Ca, síry, amoniaku a fosforečnanu

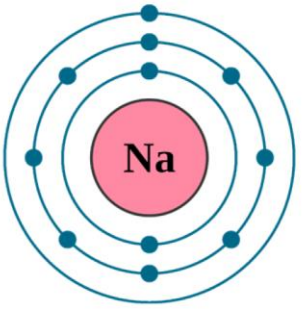
Zdroje P – téměř všechny potraviny
Živočišné potraviny – P je lépe využitelný
Mléko a mléčné výrobky, maso, játra, ryby, vejce
Rostlinné potraviny – kyselina fytová (enzym fytáza)
Slunečnicová semínky, ořech, luštěniny,

Správný poměr Ca:P – mléko, sýry, ovesné vločky, maliny, pomeranče, borůvky, zelí
Více P než Ca – ryby, drůbež,vejce, mouka, ořechy, luštěniny
Asi 10% P – aditiva – kys. fosforečná (E 338), fosforečnany sodné (E 339), draselné (E 340), vápenaté (E 341), difosforečnany (E 450), triosforečnany (E 451), polyfosfáty (E 452)

VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

Sodík



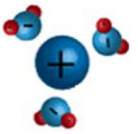


VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

Sodik:
alkalický kov
elektronova konfigurace Ne 3s1
sedmy nejrozsirenejsi prvek v horninách hned za ním draslík
Atomové číslo 11
Sodík je měkký, lehký a stříbrolesklý kov, který lze krájet nožem.
V Mohsově stupnici tvrdosti má sodík hodnotu menší než 1 (je měkčí než mastek i lithium).
Sodík dobře vede elektrický proud i teplo, je lehčí než voda a plave na ní.

Sodík

- Na^+ je hlavní kationt extracelulárních tekutin
- koncentrace v plasmě - 135 -145 mmol/l,
- intracelulární koncentrace - 3-10 mmol/l,



- hlavní zdroj Na^+ v potravě je kuchyňská sůl
- udržuje celkovou homeostázi tělních tekutin a vodní bilanci
- regulace vylučování pomocí reninu a aldosteronu

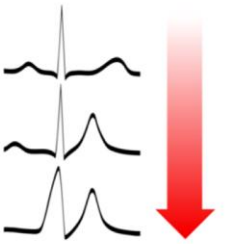
VŠCHT PRAHA
Pouze k osobní potřebě studenty (1)

Vznik elektrického potenciálu, nezbytný pro funkci neuronů (mozek a periferní nervy)
Ovlivnění *osmotického tlaku* v buňkách a ve tkáních.
Distribuce je spojena s funkcí Na^+/K^+-ATPasové pumpy
Denní dávka ~ 5 – 15 g, ale 90-95% se vyloučí močí

Ve tkáních se vyskytuje výhradně *ionizovaný*. Váže na sebe nejvíce vody

DRASLÍK

- Hlavní kationt intracelulární tekutiny - koncentrace 110 -160 mmol/l
- Hlavním zdrojem draslíku je rostlinná strava (např. ovocná šťáva obsahuje 20-60 mmol/l)
- onemocnění srdce, ledvin



EKG při vysoké koncentraci K^+

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

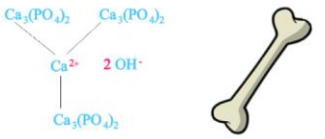
Toxicita draslíku se projevuje při selhání ledvin – neschopnost vyloučit K+

změny koncentrace K+ v krvi (kalémie) ovlivní funkci kardiovaskulárního systému; mění proto křivku EKG,

Hyperkalemie je zvýšení hladiny draslíku v krvi. Normální hodnoty jsou 3,8–5,0 mmol/l. Klinicky významnou se hyperkalemie stává při vzestupu hladiny nad 6 mmol/l, nebezpečnou při vzestupu nad 7 mmol/l.

VÁPNÍK

- nejvíce (99 %) v kostech ve formě hydroxyapatitu $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$



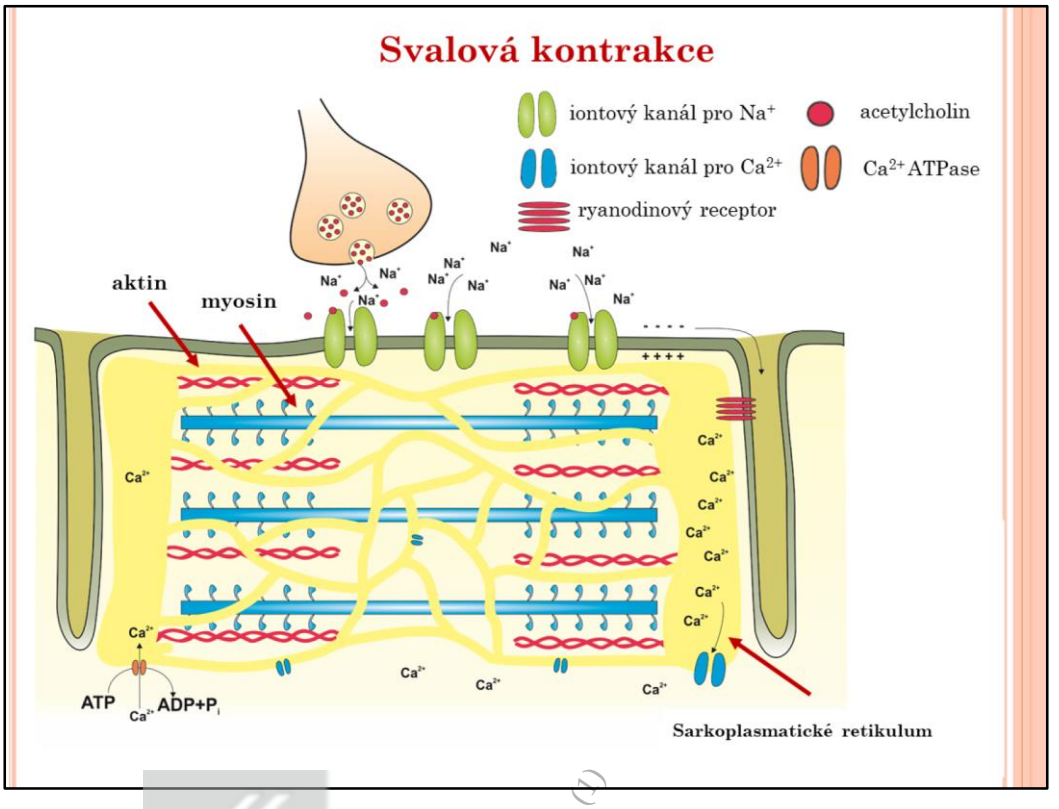
- v plasmě: 45 % volný ionizovaný
  45 % vázaný na proteiny (hl. albumin)
  10 % v komplexu s anionty – citrát, sulfát, fosfát

Úloha vápenatých iontů

- mineralizace kostí, zubů
- druhý posel
- koagulace krve
- skládání proteinů v endoplazmatickém retikulu
- svalová kontrakce

VŠCHT PRAHA
Nepřenositelnost (1)

Doporučená denní dávka je u dospělých okolo 1 g. Jeho resorpce se fyziologicky pohybuje okolo 25–40 %. Vápník je resorbován aktivně v tenkém, pasivně tlustém střevě. Resorpce vápníku probíhá současně s jeho sekrecí. Alkalické pH významně zvyšuje resorpci vápníku.
Vstřebávání vápníku inhibují:
oxaláty (soli kyseliny šťavelové),
fytáty (soli kyseliny fytové - obilniny, soja),
s fosfáty (tvoří nerozpustné soli),
sodík
kofein
Projevy nedostatku – osteomalácie, osteoporóza, zvýšení nervosvalové dráždivosti, tetanie, snad Ca tl. střeva, hypertenze
Projevy nadbytku – nadměrné ukládání vápníku do měkkých tkání, zvýšení svalové dráždivosti
Regulace Ca v těle – hormonálně (PTH, kalcitonin, kalcitriol)



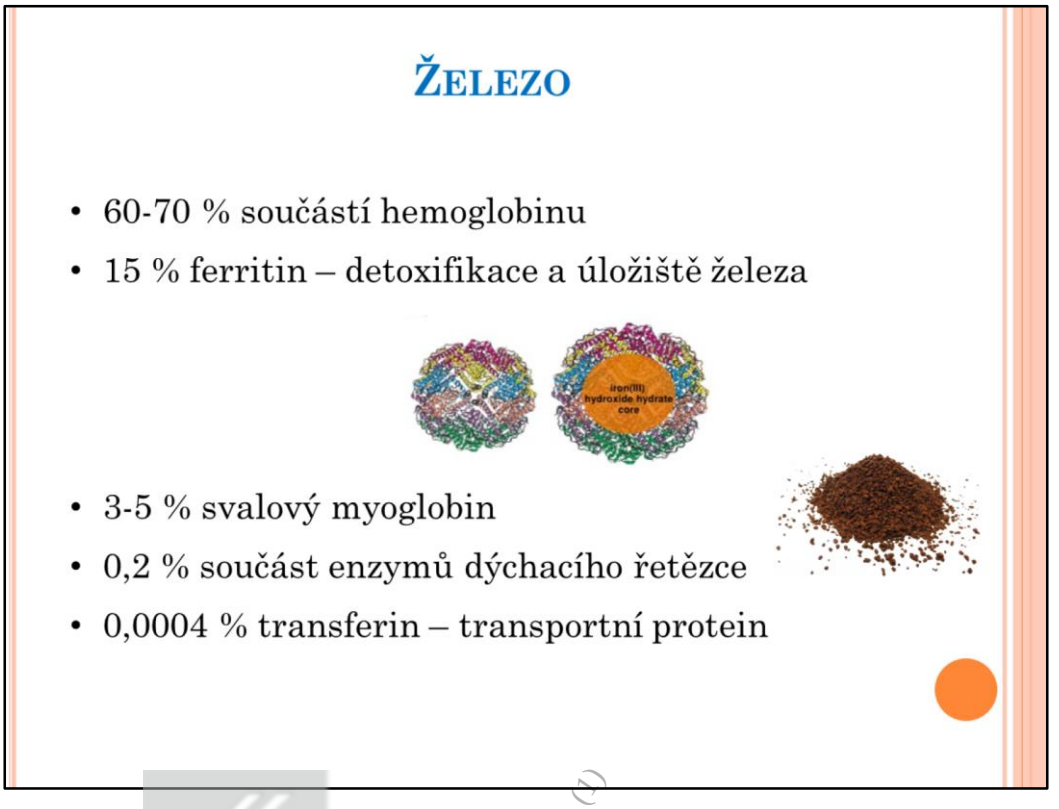
VŠCHT PRAHA
Přihlášený host (1)

Aktin – tenká vlákna - plus troponin a tropomyosin
Tlustá vlákna – myosin.

Po uvolnění neurortansmiteru a nervového zakončení dojde k depolarizaci membrány (neurotransmiter způsobí otevření intových kanálů a sodík začne pasivně pronikat do buňky). Depolarizace se šíří podél cytoplasmatické membrány buňky a tím se aktivuje Ryanodinový receptor (název není podstatný). Tento receptor je propojený s endoplasmatickým retikulem svalové buňky (sarkoplasmatické retikulum), ve kterém je uskladněn Ca2+. Vápenaté kationty se z retikula na základě tohoto signálu začnou uvolňovat a naváží se na troponin viz. Následující video. Ca2+ ionty jsou pak aktivně přečerpávány zpět z cytoplasmy do endoplasmatického retikula.



VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)



VŠCHT PRAHA
Neplatný host (1)

Celkové množství železa v organismu se pohybuje okolo **4-5 g**. Z tohoto množství je **60-70 % součástí hemoglobinu**, **15 % je vázáno na buněčný protein ferritin**, 3-5 % je uloženo ve **svalovém myoglobinu**, přibližně 0,2 % se vyskytuje jako součást **enzymů dýchacího řetězce** a asi 0,0004 % železa je vázáno na **transportní protein transferin**. Železo tak umožňuje **přenos kyslíku v krvi**, je potřebné pro mnoho **enzymů** a podílí se na **tvorbě energie**. Je důležité pro řadu vitálních funkcí, podporuje růst, reprodukci, hojení ran a imunitní systém.

Ke vstřebávání železa dochází ve dvanáctníku. Na rozdíl od ostatních minerálů je však železo velmi špatně vstřebatelné – do těla přechází pouze 10 % nebo méně z celkového příjmu železa, přičemž lépe se vstřebává tzv. hem železo obsažené v červeném mase, drůbežím mase nebo rybách. Vstřebávání hem železa není příliš závislé na zásobách železa v těle a na potravinách, které jsou konzumovány spolu s hem železem. Naproti tomu vstřebávání non-hem železa obsaženého v rostlinné potravě je silně závislé na zásobách železa v těle a je také silněji než u hem železa ovlivněno složením konzumovaného pokrmu.

Látky, které ovlivňují vstřebávání železa z potravy

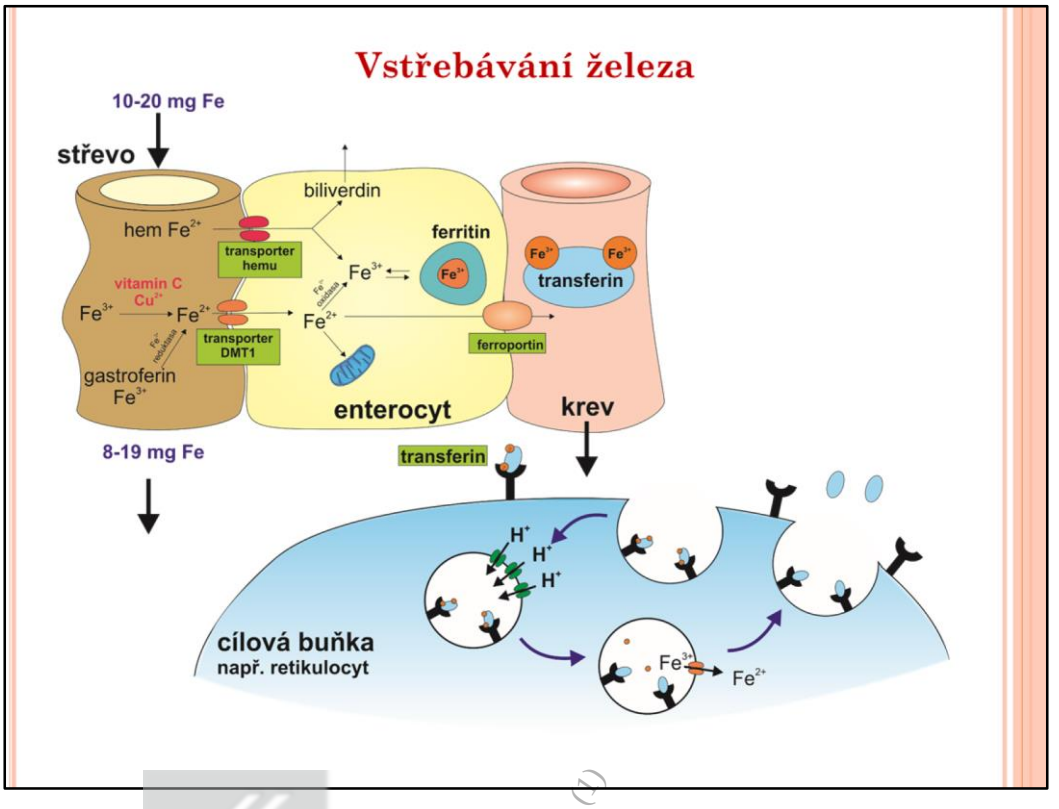
Bílkoviny z masa – mechanismus působení není prozatím jasný, ovšem je ověřeno, že i malá porce červeného masa, drůbežího nebo rybího masa přidaného k rostlinné potravě může několikanásobně zvýšit příjem non-hem železa z rostlinné potravy.

Vitamín C – redukuje nerozpustnou Fe3+ na Fe2+, umožňuje tak transport do enterocytů

Kyselina citrónová, kyselina jablečná, kyselina vinná – působí podobně jako vitamín C.

Fytáty – fytáty jsou soli kyseliny fytové obsažené zejména v obilovinách, ořeších, ovoci a zelenině, které na sebe váží některé minerální látky (především fosfor, vápník, železo a zinek[3]). Člověku chybí v tenkém střevě enzym fytasa, který by mu umožnil tuto vazbu rozštěpit a minerální látky využít.
Polyfenoly – polyfenoly jsou skupina chemických sloučenin obsažených v téměř všech rostlinách. Slouží především k ochraně rostlin před hmyzem a zvířaty. Některé polyfenoly obsažené např. v čaji, kávě, kakau nebo listové zelenině na sebe váží železo a brání tak jeho vstřebávání v těle.

VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)



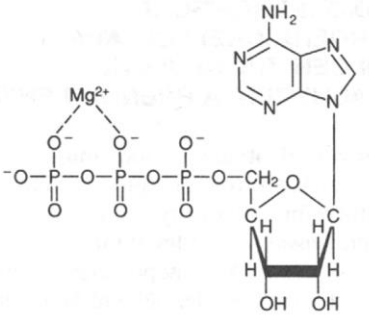
Fe3+ musí být ve střevu redukováno na Fe2+, které je transportováno do buněk střevního epitelu. Zde je část využita k vlastním potřebám, část uložena vazbou na ferritin a část transportována do krve, kde se váže na transferin. Transferin přenáší Fe k cílovým buňkám. Na cílových buňkách je receptor pro pro transferin, který je pak endocytosou vstřebán do buňky, kde dojde ke snížení pH a opětovné redukci Fe3+ na Fe2+ a jeho uvolnění do buňky, kde je využito. Hemové železo se vstřebává znáze. Hem je odbouráván na biliverdin.

Hormonem odpovědným za regulaci hladiny železa v organizmu (v krvi) je hepcidin. Ten pomáhá udržovat rovnováhu železa v organizmu. Jeho hlavní funkcí je potlačovat vstřebávání železa.

VŠCHT PRAHA
Importovaný host (1)

Hořčík

- ve všech buňkách
- absorbuje se v tenkém střevě
- kofaktor enzymů přenášejících fosfátovou skupinu a používajících NTP jako substrát
- vazba mRNA na ribosomy je dependentní na Mg^{2+}



VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

Příklady enzymů využívajících Mg2+ jako kofaktor - fosfatasy, fosfotransferasy, pyrofosfatasy, adenosintrifosfatasa, guanosintrifosfatasa, fosfolipasa C, adenylátcyklasa a guanylátcyklasa

Mg^{2+} je chelatovaný mezi beta a gama fosfáty, snižuje densitu anionického charakteru ATP

Účinky na centrální nervový systém:

podobný vliv na nervový systém jako Ca^{2+}.

Účinky na nervosvalový systém:

důležitá funkce související s neurochemickým přenosem a svalový stah, abnormálně nízká koncentrace Mg^{2+} v extracelulární tekutině má za následek uvolnění acetylcholinu a zvýšení svalových křečí.

Prvek	Funkce
Na	základní kation mimobuněčné tekutiny, ovlivňuje objem plazmy, činnost nervů a svalů, Na^+/K^+-ATPasa
K	základní kation nitrobuněčné tekutiny, reguluje činnost nervů a svalů, Na^+/K^+-ATPasa
Ca	vyskytuje se v kostech, zubech, reguluje funkce nervů a svalů, příjem je regulován vitaminem D, parathormonem, kalcitoninem, nedostatek způsobuje u dětí křivici, u dospělých osteomalacii
Mg	tvorba kostí, kofaktor enzymů (kinas)
P	vyskytuje se v kostech, zubech, v ATP, v NK. Nedostatek způsobuje u dětí křivici, u dospělých osteomalacii
Cl	spolu s HCO_3^- nejdůležitější extracelulární anion, v žaludečních šťávách
S	součást proteinů (Cys, Met), metabolismus lipidů a sacharidů, tvorba konjugátů

Shrnutí

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

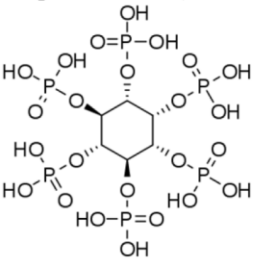
Prvek	Funkce
Fe	hem, Fe-S proteiny (ferredoxiny), ferritin (skladování), transferrin (transport)
Zn	součást mnoha metalloenzymů, proteiny se „zinkovými prsty“
Cu	součást řady oxidoreduktas ($^{1+}$ a $^{2+}$); (superoxiddismutasa, cytochrom-c-oxidasa)
Mn	kofaktor enzymů (hydrolas a transferas)
Co	součást vitaminu B_{12}
Mo	oxidoreduktasy (xantinoxidasa, aldehydoxidasa, sulfitoxidasa)
Cr	umožňuje působení insulinu
Se	selenocystein v glutathionperoxidase (erythrocyty) a v thyroxindeiodinase, selenomethionin: zásobní forma Se
F	složka kostní a zubní tkáně
I	součást thyreoidních hormonů
Ni, V, Si, As, B	prokazatelně esenciální pro zvířata, pravděpodobně též pro člověka

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

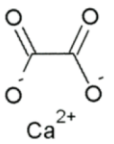
POZNÁMKA POD ČAROU

vstřebatelnost ovlivněna složením stravy

Antinutriční látky - sloučeniny obsažené v potravinách, které snižují využitelnost živin



- kyselina fytová
- šťavelany
- inhibitory trávicích enzymů
- bílkoviny
- polyfenoly
- kompetice mezi jednotlivými minerály
- vláknina - ↑↓



VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

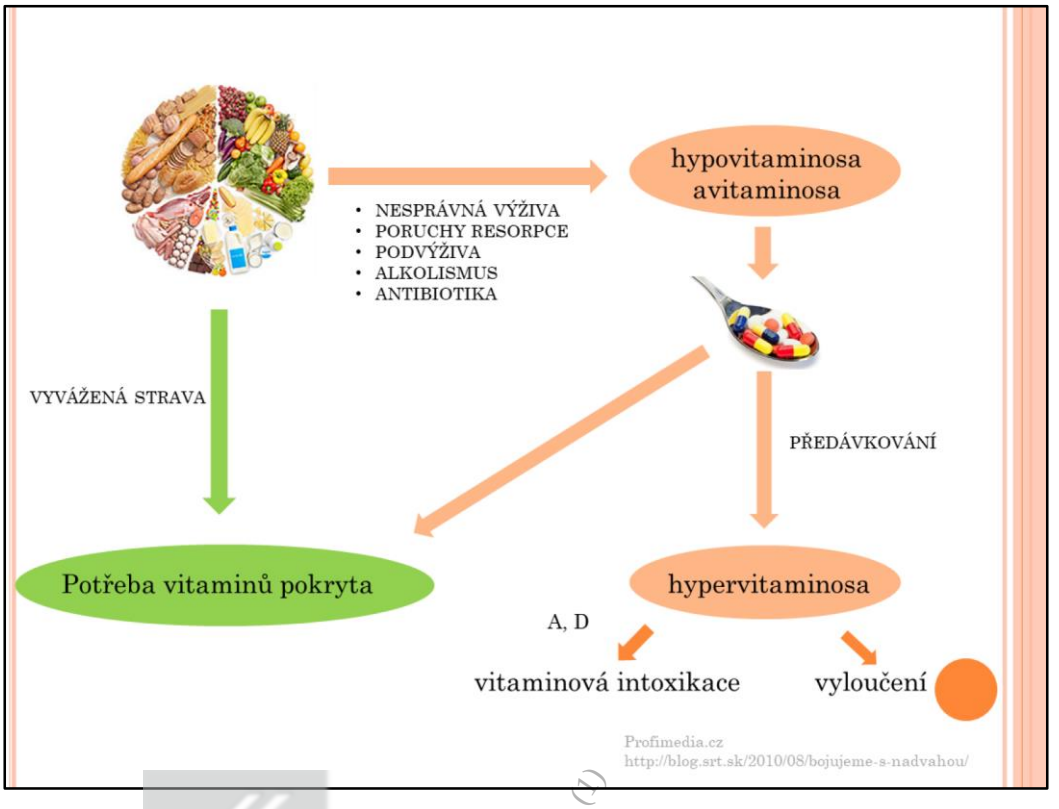
VITAMINY

- organické látky přítomné v malých množstvích v potravě živočichů bezpodmínečně nutné pro růst a zachování životních funkcí (esenciální exogenní faktory).
- biochemická funkce vitaminů je většinou katalytická - součástí kofaktorů enzymů
- potřeba nesrovnatelně nižší než potřeba základních živin

- **provitaminy:** látky v potravě, které mohou být v organismu přeměněny na vitaminy
- **antivitaminy:** látky zabraňující „správné" funkci vitaminů (kompetice, vyvázání vitaminu)

VŠCHT PRAHA
Importováno hostem (1)

V roce 1918 polský biochemik Kazimír Funk, který pracoval v Londýně, prosazoval termín "vitamíny" pro důležité látky, které on i mnozí jiní v potravě identifikovali. Jméno odpovídá představě, že jde o důležité látky(vita = život), o nichž se předpokládalo, že jsou podobné aminům (již dříve objeveným sloučeninám dusíku).



Jediné vitamíny, kterými se můžete předávkovat je vitamín A a D

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

DEFINICE POJMŮ - PŘIPOMENUTÍ

kofaktor - látka, která není součástí peptidového řetězce enzymu a je nezbytná pro průběh enzymové reakce

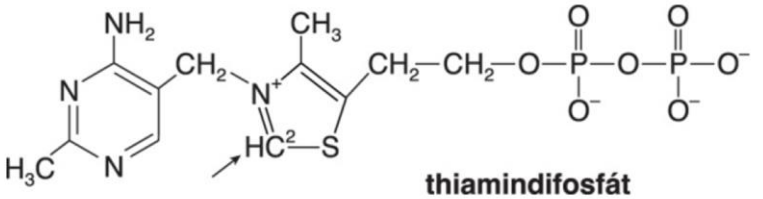
prostetická skupina - kofaktor, který je **trvale** vázán na peptidovou část enzymu, regeneruje se reakcí s druhým substrátem

koenzym - kofaktor, který je substrátem reakce (je součástí systematického názvu enzymu), v (nejméně) dvou podobách součást vnitrobuněčného prostředí, regeneruje se reakcí (s dalším substrátem), katalyzovanou jiným enzymem

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

VITAMINY ROZPUSTNÉ VE VODĚ

B_1 - thiamin ⟶ **Thiamindifosfát - TPP** (prostetická skupina)



thiamindifosfát

přenos hydroxyalkylových skupin - „aktivního aldehydu“
- oxidační dekarboxylace 2-oxokyselin
- transketolasa

denní dávka: 1,5 mg

resorpce: aktivní transport v tenkém střevě

onemocnění *beri-beri:* poruchy funkce srdce a centrálního i periferního nervstva

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

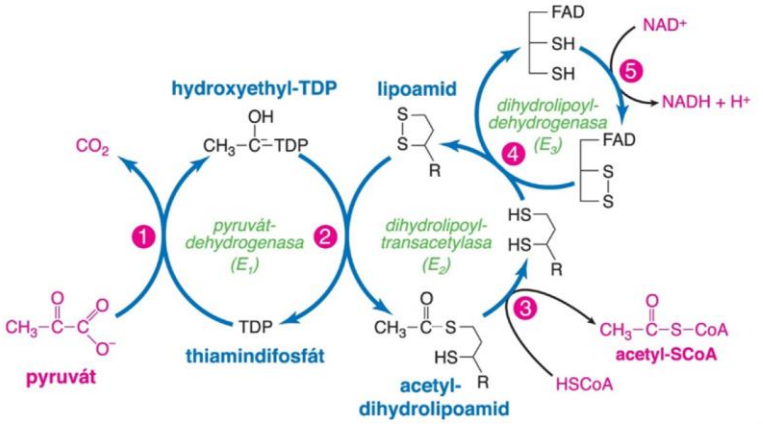
Vitamín B1 je prvním objeveným vitaminem. Tento vitamin má blízkou souvislost s metabolismem sacharidů. Obsahuje jeden pyrimidinovy a jeden thiazolovy kruh spojeny methylovou skupinou. C2 může ztratit proton, vznikne karbanion, který reaguje např s pyruvátem.

Pyruvátdehydrogenasový komplex
alpha-ketoglutarátdehydrogenasový komplex
Transketolasa – pentosový cyklus

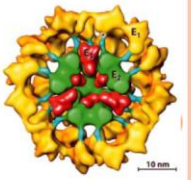
Je obsažený ve slupkách obilovin. Nemoc způsobená nedostatkem vitaminu B1 se jmenuje beri-beri. V našich podmínkách se nevyskytuje, ale u obyvatel živících se například jen hlavně loupanou bílou rýží se může vyskytovat.

V našich podmínkách se může avitaminóza projevovat u chronických alkoholiků, kteří energii získávají hlavně z alkoholu, tudíž defakto trpí podvýživou – způsobuje těžké poruchy paměti.

- PYRUVÁTDEHYDROGENASOVÝ KOMPLEX



- podobně: 2-oxoglutarát-dehydrogenasový komplex



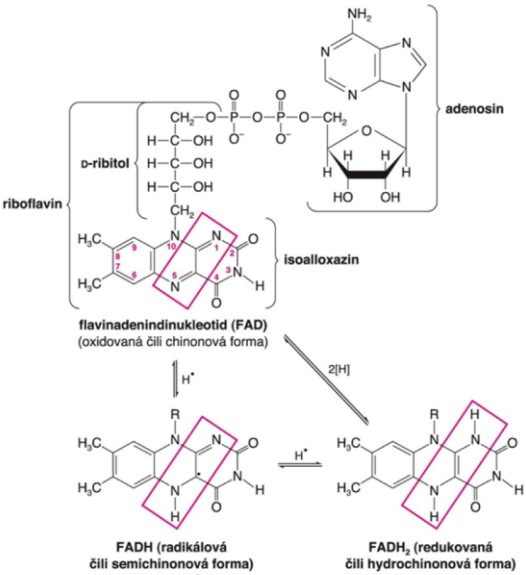
VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

B_2 - riboflavin ⟶ **FAD a FMN** (prostetická skupina)

vázána kovalentně nebo nekovalentně

oxidoredukční reakce
- dehydrogenace
- hydroxylace
- oxidativní dekarboxylace
- dioxygenace
- redukce O_2 na H_2O_2

denní dávka: 1,5 - 2 mg



VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

Příklady enzymů s touto prostetickou skupinou: sukcinátdehydrogenasa, AcetylCoA dehydrogenasa
V obilovinách, při běžné stravě nedostatek nehrozí

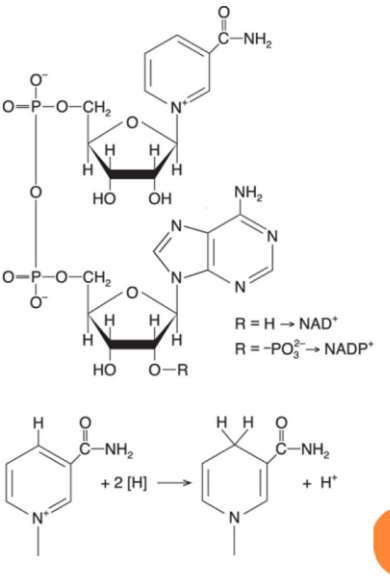
B_3, PP- niacin ⟶ **NAD(P) - nikotinát, nikotinamid (koenzym)**

oxidačně-redukční děje

- NAD^+: přenašeč H z katabolismu do dýchacího řetězce
- NADPH: redukční činidlo (syntéza MK, Calvinův cyklus...) redukce $NADP^+$: pentosový cyklus a další *(ještě uvidíme)*

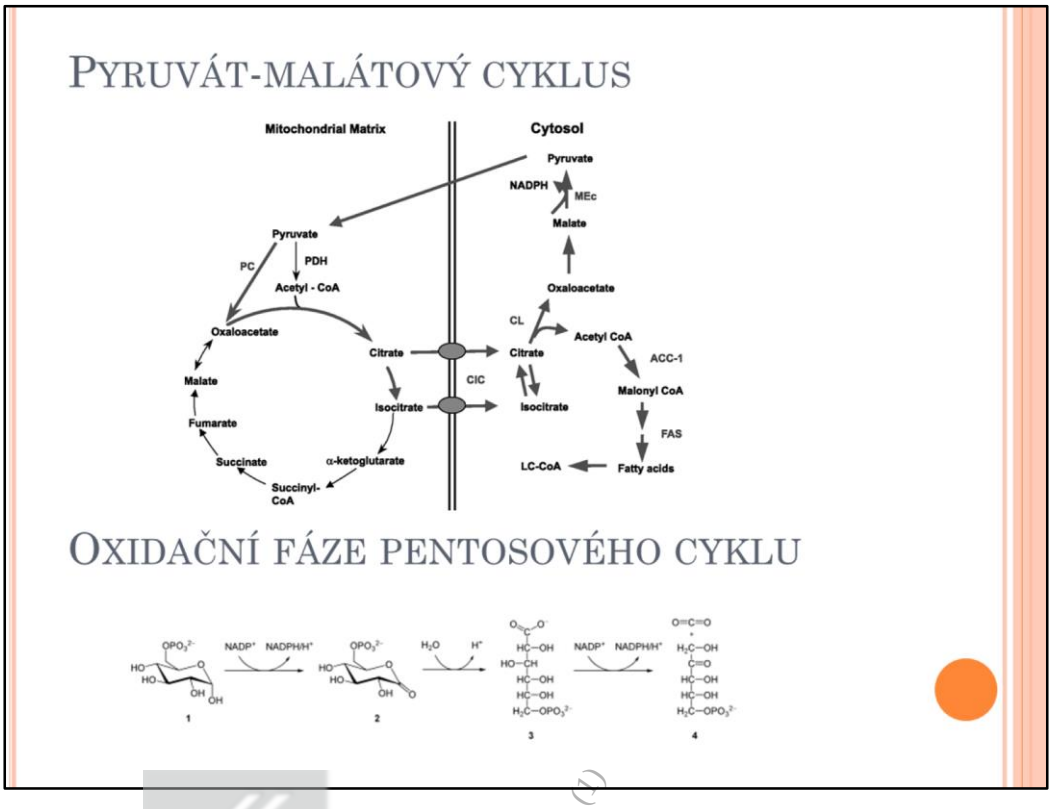
doporučená dávka: 10 - 25 mg/den

vlastní syntéza: z Trp (z 60 mg vzniká ≈ 1 mg NAD^+)



VŠCHT PRAHA
Nepřenositelnost (1)

Vitamín B3 můžeme syntetizovat z tryptofanu – esenciální AK, takže pokud je dostatek Trp, tak nehrozí nedostatek vitaminu B3.
Jeho nedostatek vyvolává onemocnění Pelagra – dermatitida, průjem, demence. Ta je ovšem velmi vzácná.

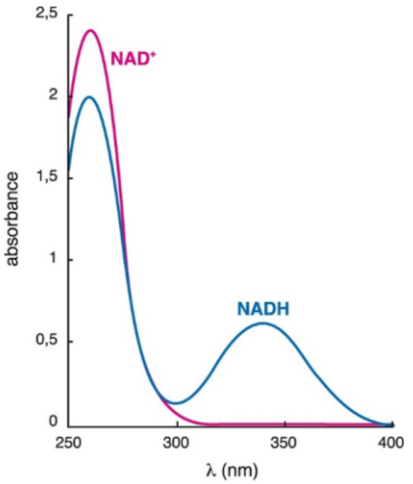


VŠCHT PRAHA
Neplatný host (1)

Kde v organismu vzniká NADPH?
Pyruvát-malátový cyklus - složitý proces, pomocí něhož je z pyruvátu v cytozolu synthetisován acetyl-CoA a současně se získává NADPH. Část děje probíhá v mitochondrii. Sumární rovnici, kde *c* značí cytosol a *m* mitochodrii, lze zapsat: pyruvát$_c$ + NADH$_c$ + NADP^+_c + NAD^+_m → acetyl-CoA$_c$ + NAD^+_c + NADPH$_c$ + NADH$_m$ + H^+_m + CO_2
Cyklus je využíván zejména v situaci, kdy glykolýzou vzniká v cytosolu velké množství pyruvátu a NADH a je z nich zapotřebí získat acetyl-CoA a NADPH pro biosyntézu mastných kyselin. V průběhu cyklu se spotřebovávají 2 jednotky ATP, které jsou však nahrazeny reoxidací NADH$_m$ v dýchacím řetězci.

Oxidační fáze pentosového cyklu: viz obr

Stanovení enzymové aktivity enzymů s NAD(P)$^+$ jako kofaktorem



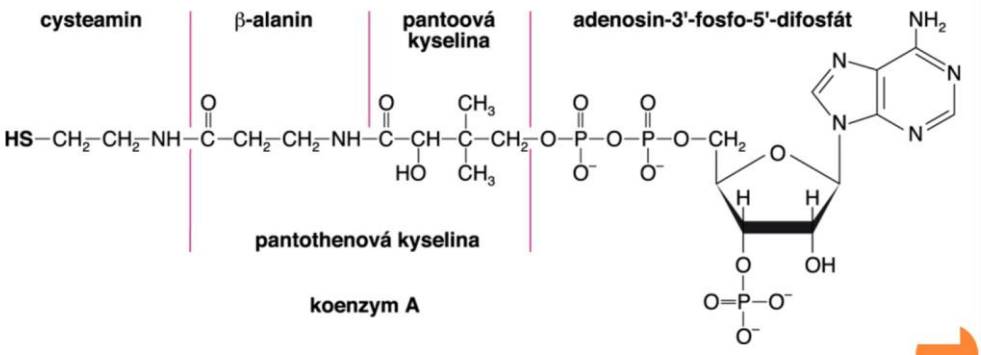
VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

Změna absorbčního mxima redukované formy NAD(P)H je často využívána při stanovení aktivity enzymů, využívajících tento kofaktor.

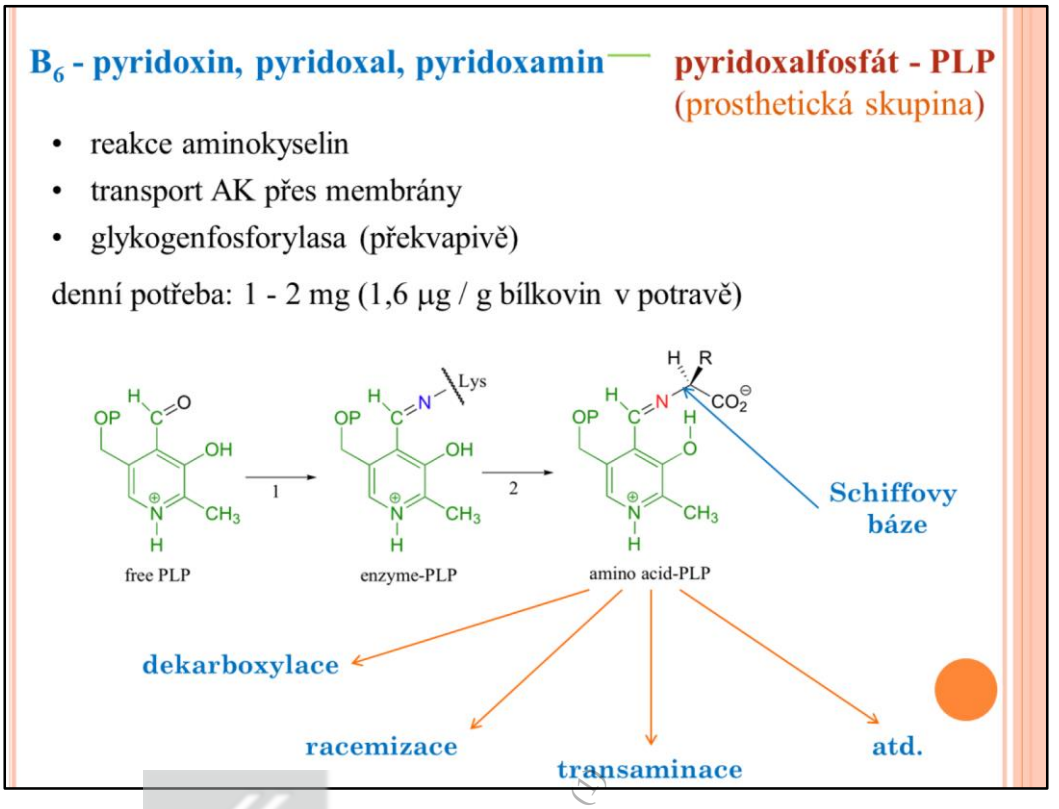
B_5 - kys. pantothenová ⟶ **CoA, ACP (koenzym)**

přenos a aktivace acylových zbytků (transacylace, β-oxidace..)

denní dávka: 10 mg hypovitaminosa velmi vzácná



VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)



Nepřihlášený host (3)
VŠCHT PRAHA

Z pyridoxalu vzniká prostetická skupina pyridoxalfosfát. Účastní se většiny reakcí, kde se se reakce účastní aminokyseliny. V enzymu je PLP navázán přes Lys proteinu. Při vazbě aminokyseliny na enzym-PLP dojde ke vzniku Schiffovy báze .

Trochu překvapivě je PLP také kofaktorem glykogenfosforylasy. PLP zde zprostředkovává vazbu mezi anorganickým fosfátem a glukosou. Deprotonuje Pi a to se pak chová jako nukleofil a reaguje s karbaniontem glukosy.

Nedostatek v ozvinutých zemích nehrozí, pouze lék na tuberkulozu Izoniazid způsobuje avitaminosu B6.

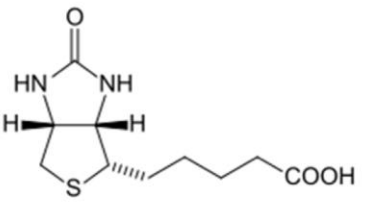
DEKARBOXYLACE AMINOKYSELIN - BIOGENNÍ AMINY

Biogenní amin	Vzniká dekarboxylací	Význam
ethanolamin→cholin	Ser	součásti fosfatidátů
propanolamin	Thr	syntéza vitaminu B_{12} v bakteriích
spermin, spermidin	Met	kompenzace negativního náboje RNA i DNA, regulace pohybu spermií
histamin	His	účast na alergických reakcích, vasodilatans
kadaverin	Lys	stabilizace RNA v ribosomech
agmatin	Arg	
putrescin	ornithin	
β-alanin	Asp	součást panthotenátu (viz CoA)
γ-aminobutyrát (GABA)	Glu	blokující neurotransmiter
dopamin→noraderanalin →adrenalin	Tyr → 3,4-dihydroxy-Phe	aktivující hormony, neurotransmitery
serotonin	5-hydroxy-Trp	neurotransmiter, tkáňový hormon

Přehled biogenních aminů

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

B_7, H - biotin **(prosthetická skupina)**



přenos CO_2, ligasy

známo jen 9 enzymů, nejdůležitější:

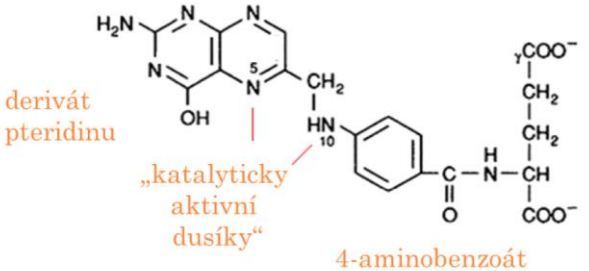
- acetyl-CoA-karboxylasy
- pyruvátkarboxylasa (anaplerotická reakce, glukogenese)

denní potřeba: 0,1 mg/den (produkce též střevní mikroflorou)

VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

Hlavní kofaktor karboxylas. Také je znám jako vitamin H (z německého haar und haut – vlasy a kůže.

B_9 - kyselina listová (folát) ⟶ tetrahydrofolát (THF) (koenzym)



konjugáty s různě dlouhými L-Glu spojených γ-peptidovou vazbou

přenos C_1 zbytků různých oxidačních čísel (napojení na N^5 nebo N^{10})

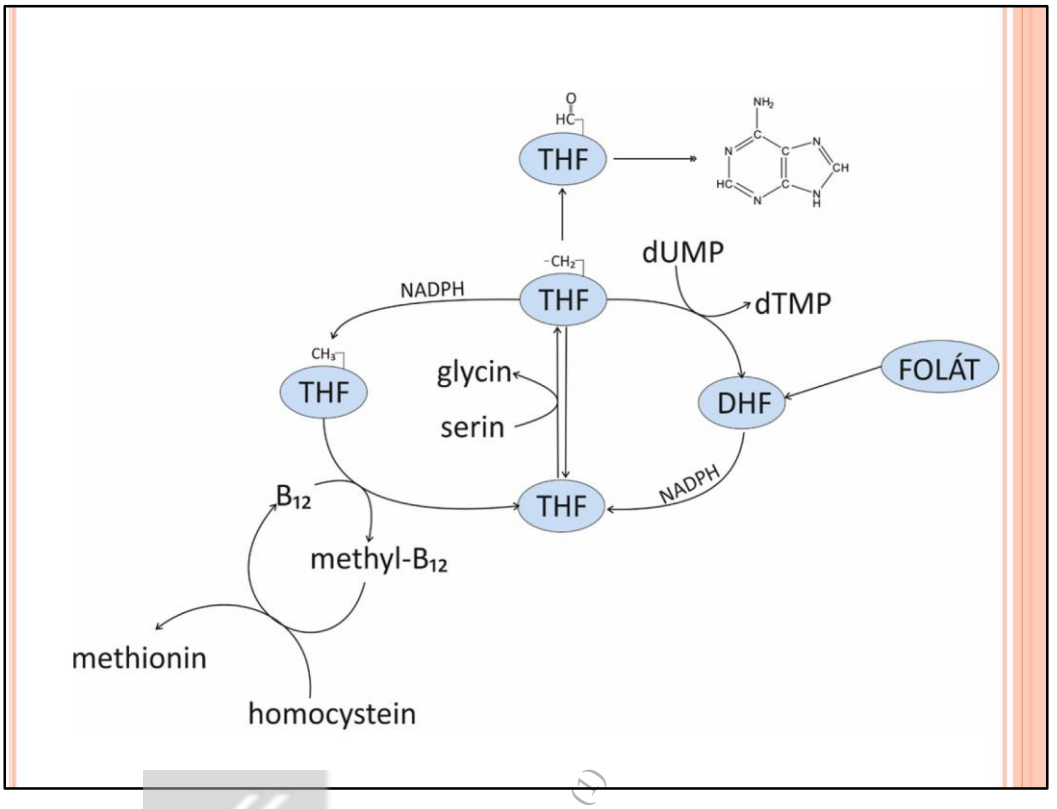
- methyl $-CH_3$
- methylen $-CH_2-$
- methenyl $-CH_2=$
- formyl $-CH=O$
- formimino $-CH=NH$

biosynthesa nukleotidů (buněčná proliferaci), L-Ser, L-Thr

denní dávka: 100 mg

Neplatný host (1)
VŠCHT PRAHA

Koenzym THF – přenos jednouhlíkatých zbytků. Účastní se také biosyntézy nukleotidů (viz. Následující slide). S tím souvisí příznak avitaminózy – anemie. Příznakem této anemie jsou velké červené krvinky. Kostní dřeň nemůže syntetizovat dostatek bazí, proto se syntetizuje méně červených krvinek, ale věrších s větším obsahem hemoglobinu.
Vy znáte vitamin B9 z reklam na vitaminy pro ženy v těhotenství – zvýšená potřeba kyseliny listové. Její nedostatek má za následek defekt ve vývoji neuronální trubice.



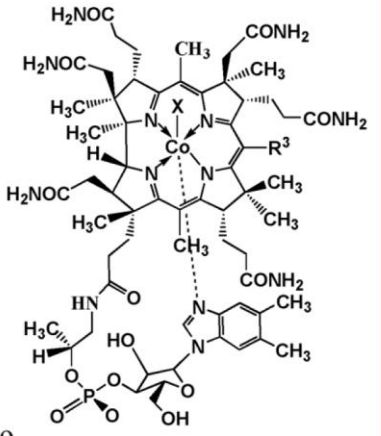
VŠCHT PRAHA
Neoblamyhost (1)

DHF – dihydrofolát vzniká redukcí z folátu, ten se pak znovu redukuje na THF. Donorem methylu je aminokyselina Ser (vzniká pak Glycin). Vznikne methylen THF, ze kterého vzniká formyl THF, který vstupuje do synthesy purinových bází. Methylen THF se účastní methylace uridinmonofosfátu. Methyl THF je pak donorem methylu pro vazbu na vitamin B12. Vitamin B12 je prostetickou skupinou enzymu methioninsynthetasy, která regeneruje methylovaný THF na THF, který může pak znovu vstupovat do dalších dějů. Pokud je nedostatek vitaminu B12, tak se hromadí methylovaný THF a vzniká tak i avitaminosa B9.

B_{12} – kobalamin (prostetická skupina)

tetrapyrolové uspořádání, koordinačně vázaný Co

- přenos CH_3
- isomerace - methylmalonylCoA mutasa
- methioninsyntasa

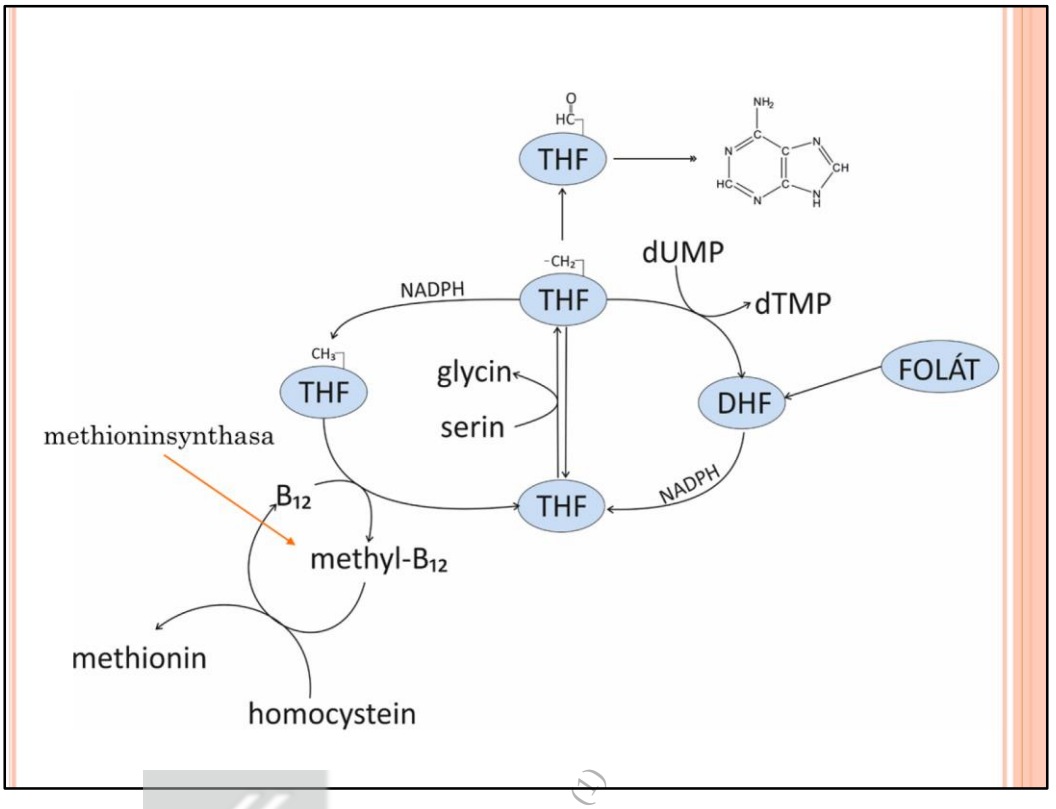


denní potřeba: nepatrná (3 µg/den, zásoba v organismu na 2 - 3 roky), potraviny živočišného původu

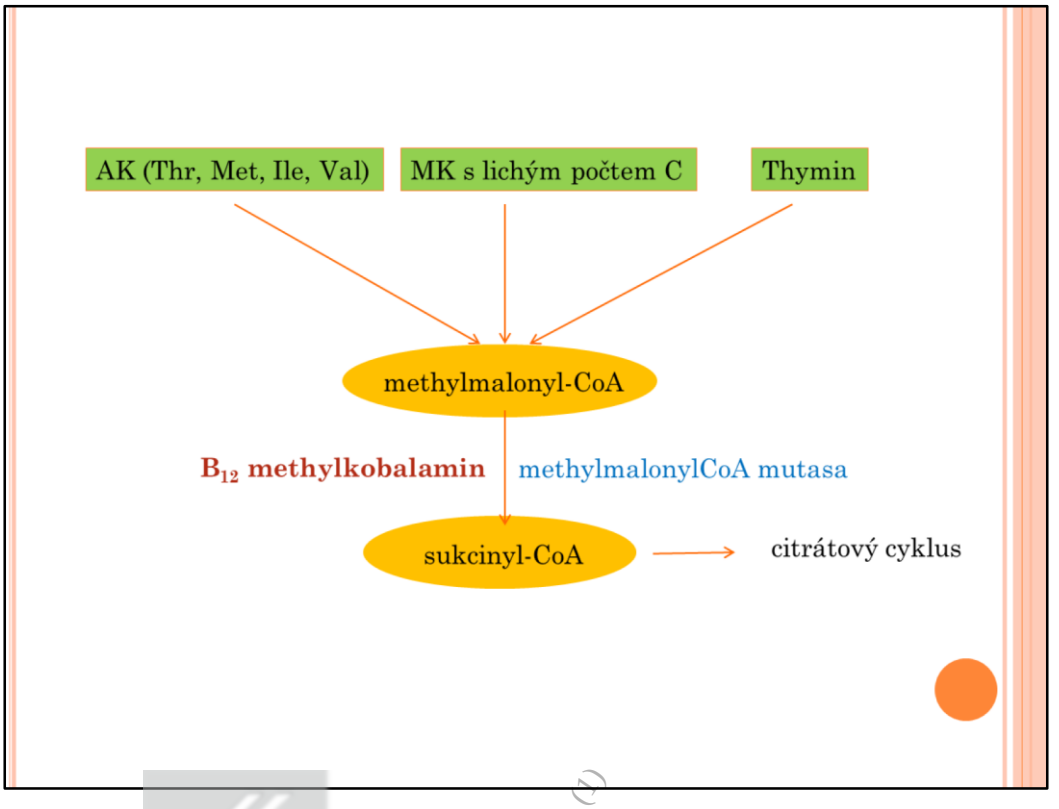
hypovitaminosa: většinou způsobená neschopností absorpce v zažívacím traktu,
avitaminosa: perniciozní (zhoubná) anemie

VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

Kobalamin je velmi podobný hemu, ale liší se v absenci jednohe methylenového můstku v porfirinovém cyklu a samozřejmě kobaltem. Žádná eukaryota ho neumí syntetizovat! Umí to pouze bakterie.



VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

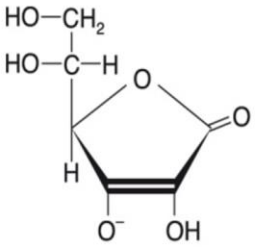


VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

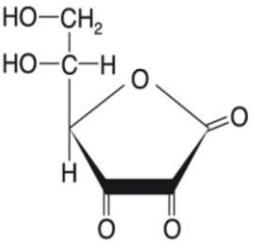
Některé AK, MK s lichým počtem C a thymin se odbourávají na methylmalonyl CoA.

U MK s lichým počtem uhlíku vzniká propionyl CoA, který se karboxyluje na malonyl-CoA

C - kys. askorbová ⟶ **askorbát** (γ-lakton kyseliny 2-oxo-gulonové)



L-askorbát



L-dehydroaskorbát

denní dávka: 50 mg (obrovská)

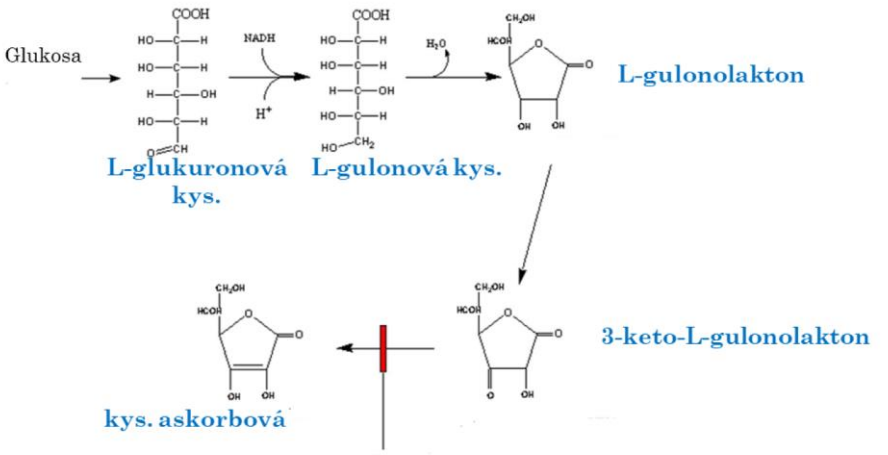
resorpce: sekundární aktivní transport

hypervitaminosa: oxalátové kaménky v močových cestách

vitamin pouze pro člověka, některé další primáty, morče, kapybaru a indického netopýra

VŠCHT PRAHA
Připojený host (1)

Na celém světě se tak nedokážou přirozenou cestou zásobovat vitamínem C pouze člověk, některé druhy primátů, morčata, kapybara, indický netopýr, mezi ptactvem pak červení bulbulové a z vodní říše pstruh duhový a losos.
Ostatni ho umi vyrobit z glukosy viz další slide.



VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

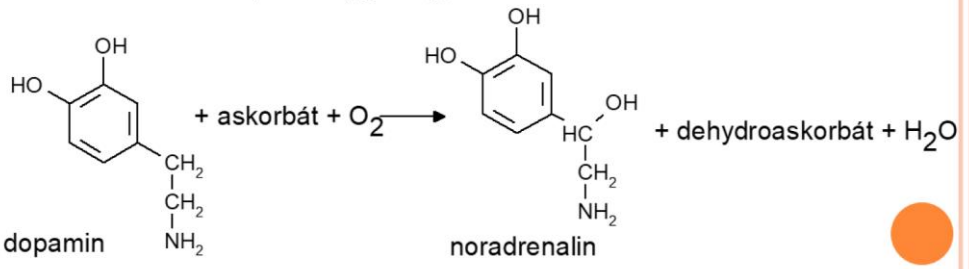
Různé funkce askorbátu:

- kofaktor (nevstupuje do reakce): „antiskorbutický faktor“ (askorbová)
  prokolagen-L-Pro + 2-OG + O_2 →
  → prokolagen-L-3-(nebo 4-)-hydroxy-Pro + sukcinát + CO_2

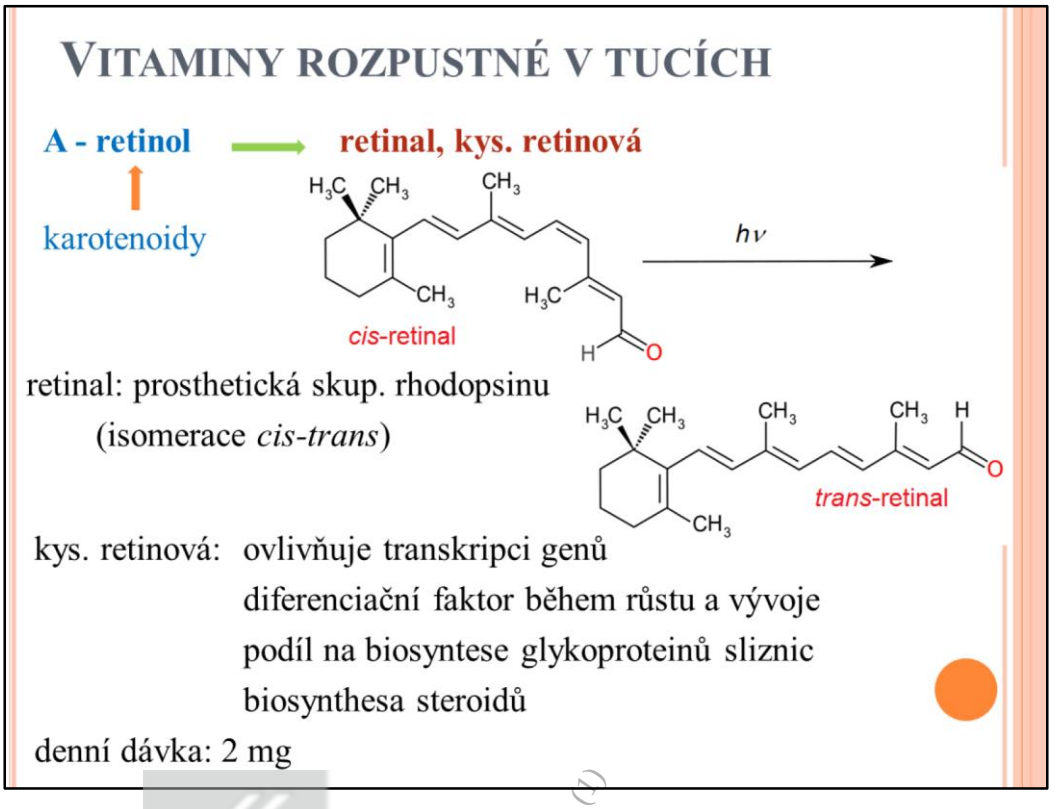
- resorpce železa

- antioxidant

- redukční činidlo (monooxygenasy)



VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)



VŠCHT PRAHA
Připojený host (1)

retina = sítnice
Z retinolu vznikají retinal a kys. retinová. Retinal je prostetickou skupinou rhodopsinu, který je obsažen v sítnici oka. Absorpce jediného fotonu vyvolá izomeraci retinalu z cis na trans. Tento fotochemický proces způsobí během několika milisekund allosterickou konformační změnu rhodopsinu. V této aktivované konformaci váže G protein transducin a aktivuje ho. To je signál pro buňku -tyčinku, aby na synapsi vylučovala méně neurotransmiteru – glutamátu. Jeho nedostatek tedy může způsobovat šeroslepost.

Kyselina retinová je důležitý transkripční faktor.

Retinol může vznikat rozštěpením karotenoidů – provitamin.

Vitaminem A se lze předávkovat. Bývá obsažen ve velmi vysokém množství v játrech arktických zvířat (vlků, psů, medvědů), což vedlo k otravě (často fatální) polárních expedic, kterým došly zásoby potravin a museli sníst své psy nebo lovit.

V sítnici je velmi aktivní alkoholdehydrogenasa, která katalyzuje právě oxidaci retinolu na retinal. Proto také při otravě methanolem dochází k jeho oxidaci na formaldehyd a kys. mravenčí v oku a to způsobuje oslepnutí.

Nedostatek: projevy na kůži a sliznicích, nejprve ztráta citlivosti na zelené světlo
Toxicita: 1x 200 mg, hodobě 40 mg/den – bolesti hlavy, hubnutí, zvracení, růst kostí,

rozostřené vidění. Karotenoidy toxické nejsou. Hromadí se hlavně ve tkáních bohatých na lipidy – tukové buňky – oranžová kůže
Absorpce ve střevě: účinnost 60-90 %. Ve střevních buňkách je retinol esterifikván a transportován chylomikrony do jater.

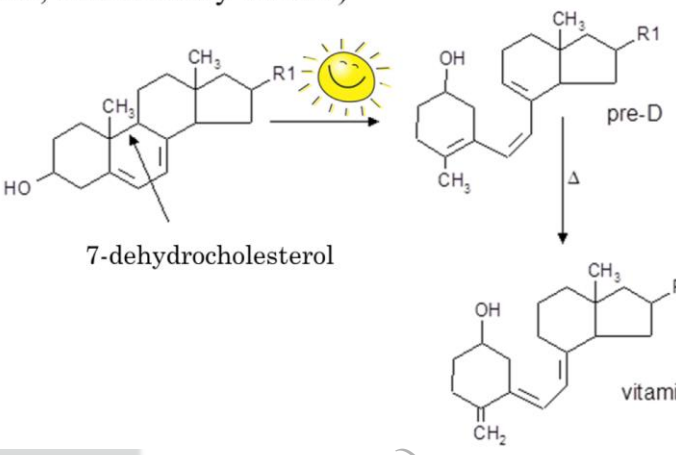
VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

D - kalciferol ⟶ **kalcitriol** (hormon)

regulace metabolismu vápníku

denní dávka: 50 μg (při normálním osvětlení není nutno)

hypovitaminosa: zastavení růstu, křivení a měknutí kostí, (rachitis = křivice, antirachitický vitamin)



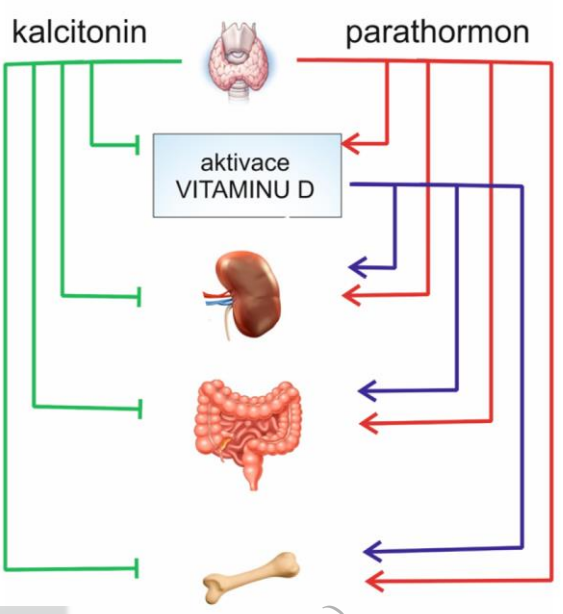
7-dehydrocholesterol

VŠCHT PRAHA
Neplatný host (1)

Vitamin D je hormon. Proč je zařazen mezi vitaminy? Protože k jeho syntéze z cholesterolu je třeba dostatek slunečního záření, což už ani v našich zeměpisných šířkách není. Lidé jsou hodně uzavření v budovách a venku se chrání opalovacími krémy, proto je to vitamin a musíme ho přijímat dostatek potravou.
Při nedostatku vitaminu D – rachitida – odvápňování kostí. Vitamin D se vyskytuje např. v mléčných výrobcích. Ve vysokých dávkách vitamín D naopak metabolismus vápníku a fosforu narušuje, vede k hyperkalcémii a může skončit i smrtí. Samotné sluneční záření kvůli regulačním mechanismům syntézy nikdy nevede k hypervitaminose.

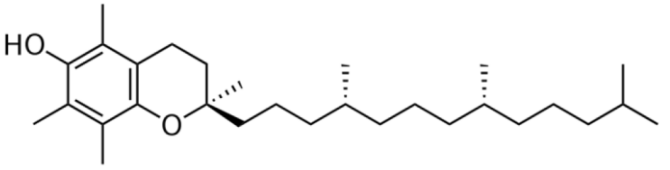
V krvi je transportován navázaný na protein.

VITAMIN D JAKO HORMON



VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

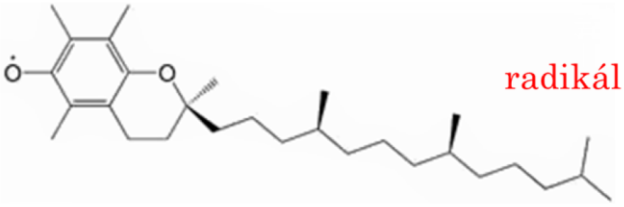
E -tokoferol → **tokoferoly (α, β a γ – různé methylace na prvním aromatickém kruhu)**



α-tokoferol

složka lipofilního oxidoredukčního systému

antioxidant - zastavuje řetězovou reakci lipoperoxidace (vzniká „stabilnější“ radikál, α-tokoferol je z isomerů nejúčinnější)



radikál α-tokoferolu

denní dávka: 10 mg, hypovitaminosa: neplodnost, potraty...

VŠCHT PRAHA
Neplatný host (1)

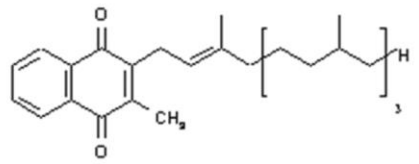
Vitamín E je nejdůležitější antioxidant v těle. Jako takový chrání buňky před oxidačním stresem a účinky volných radikálů, proto pomáhá zpomalovat stárnutí a prokazatelně působí i jako prevence proti nádorovému bujení. Údajně také zlepšuje hojení ran. Má také pozitivní účinky na tvorbu pohlavních buněk, zvyšuje plodnost a podporuje činnost nervového systému. V organismu se stává součástí membrán, kde působí v první linii obrany proti peroxidaci polyenových kyselin biologických membrán. K peroxidaci nenasycené mastné kyseliny dochází po reakci s volným radikálem, který napadne dvojnou vazbu mastné kyseliny Důležitou vlastností radikálových reakcí je to, že jsou řetězové - bez obranných mechanismů by brzy došlo k výraznému narušení membrány a narušení nebo ztrátě funkce, která by mohla vést k nevratnému poškození buňky nebo k jejímu zničení. Nejvíce se vyskytuje v membránách buněk, které jsou vystavené působení kyslíku, v dýchacím systému a také v membránách červených krvinek.

Protože tokoferoly mají schopnost darovat vodíkový atom, přenesením vodíku z fenolové skupiny na volný peroxiradikál zastavují radikálové řetězové reakce.

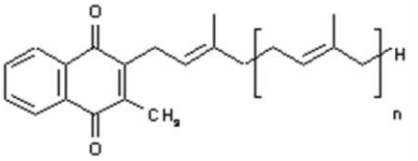
α-TocOH + ROO° → α-TocO° + ROOHVzniklý fenoxy-radikál může reagovat s vitamínem C, redukovaným glutathionem nebo koenzymem Q. Může také reagovat s dalším volným peroxilovým radikálem, v této reakci ale dochází k nevratné oxidaci tokoferolu a vzniklý produkt je vyloučen žlučí.

Kromě svého antioxidačního působení tokoferoly podobně jako cholesterol stabilizuje membránové struktury, ovlivňuje propustnost membrány pro malé molekuly a působí jako inhibitor proteinkinasy C.

K - fylochinony ⟶ **fylohydrochinon**



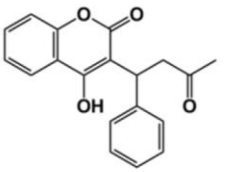
Vitamin K1



Vitamin K2

stimulace biosyntesy a sekrece koagulačních faktorů
karboxylace Glu na γ-karboxyglutamovou - vazba Ca^{2+}
denní dávka: 2 mg

Warfarin: kompetitivní antivitamin





VŠCHT PRAHA
Neplatný host (1)

Vitamin K – K podle koagulace.
Vitamin K je kofaktorem karboxylace kyseliny glutamové na γ-karboxyglutamovou; γ-karboxyglutamát je zásadní pro vazbu vápníku koagulačními faktory, které využívají Ca2+ jako kofaktor. Podílí se ale i na funkci dalších bílkovin interagujících s kalciem, např. osteokalcinem;

Antivitamin – warfarin. Warfarin blokuje vitamin K. Bez vitaminu K nemůže jaterní buňka syntetizovat koagulační faktory II, VII, IX a X (= vitamin K-dependentní koagulační faktory).
Warfarin je nepřímé perorální antikoagulans. Dlouhou dobu byl víceméně jediným použitelným perorálním léčivem s antikoagulačním působením. Zpočátku se používal jako jed na krysy, možnosti jeho potenciálního využití v medicíně však odhalil sebevražedný pokus, jenž byl sledován poruchou krevní srážlivosti. Warfarin patří mezi tzv. kumariny.
Zdrojem vitaminu K jsou hlavně střevní bakterie a listová zelenina.

KOFAKTORY SYNTETIZOVANÉ LIDSKÝMI BUŇKAMI (NESYSTÉMOVÝ DOVĚTEK)

Koenzymy:

- NTP
- ubichinon
- *S*-adenosyl-Met
- plastochinon
- 3´-fosfoadenosyl-5´-fosfosulfát
- tetrahydrobiopterin

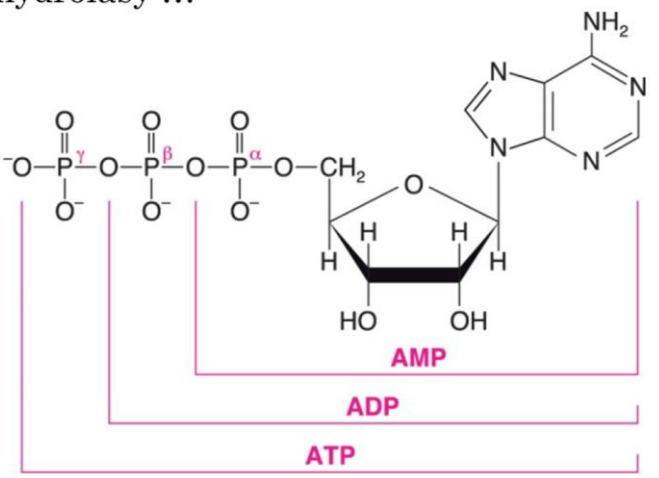
Prosthetické skupiny:

- kyselina lipoová
- hem

VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

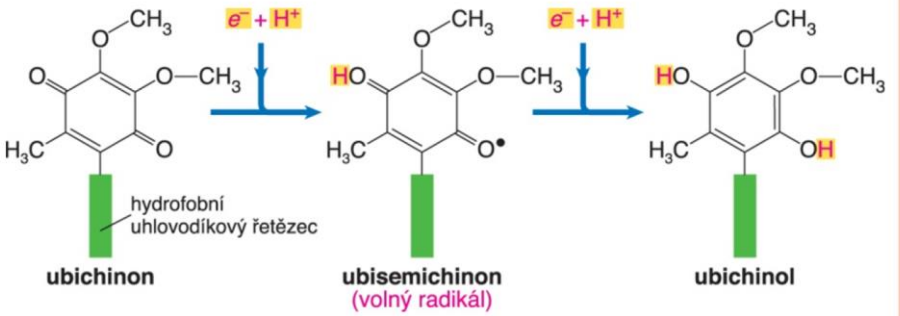
KOENZYMY

NTP - fosfotransferasy, ligasy, nukleotidyltransferasy, hydrolasy …



VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

UBICHINON

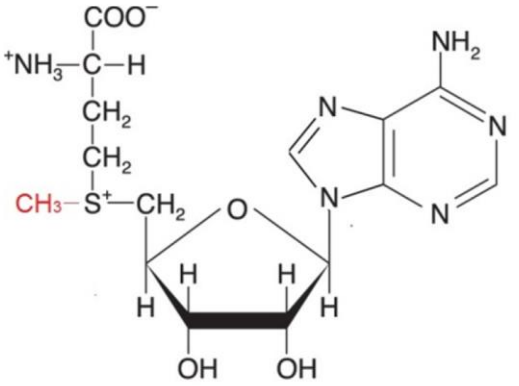


- hydrofobní isoprenoid (pohyb v membráně)
- přenos jednoho nebo dvou vodíků
- dýchací řetězec

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

S-ADENOSYLMETHIONIN (SAM, ADOMET)

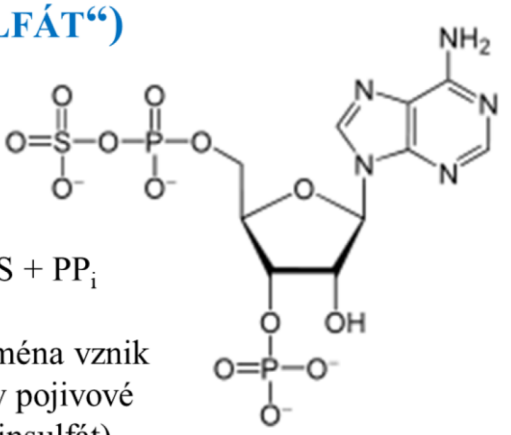
- methylační činidlo (syntéza cholinu…)
- syntéza: Met + ATP + H_2O → AdoMet + PP_i + P_i
- spolupráce s tetrahydrofolátem a kobalaminem



***S*-adenosylmethionin**

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

3´-FOSFOADENOSIN-5´-FOSFOSULFÁT (PAPS, „AKTIVNÍ SULFÁT“)



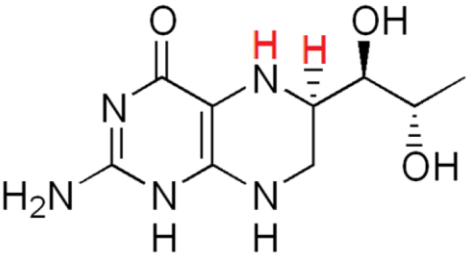
Syntéza: ATP + sulfát → PAPS + PP_i

přenos sulfátové skupiny (zejména vznik složitých kyselých sacharidů v pojivové tkáni: keratansulfát, chondroitinsulfát)

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

TETRAHYDROBIOPTERIN

kofaktor
oxidoreduktas
(redukční činidlo – donor vodíku v monooxygenasových reakcích,
H označují „redukující“ vodíky)



L-Phe + tetrahydrobiopterin + O_2 →

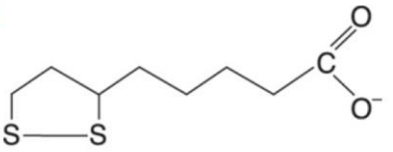
→ L-Tyr + dihydrobiopterin + H_2O

(monooxygenasa, fenylketonurie)

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

PROSTETICKÉ SKUPINY

α-LIPOÁT (LIPOAMID)



α-lipoát

kovalentní vazba na lysinové raménko

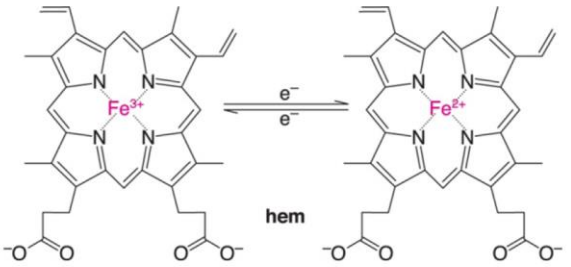
oxidační dekarboxylace 2-oxokyselin (pyruvát, 2-oxoglutarát)

antioxidant

VŠCHT PRAHA
Nepřihlášený host (1)

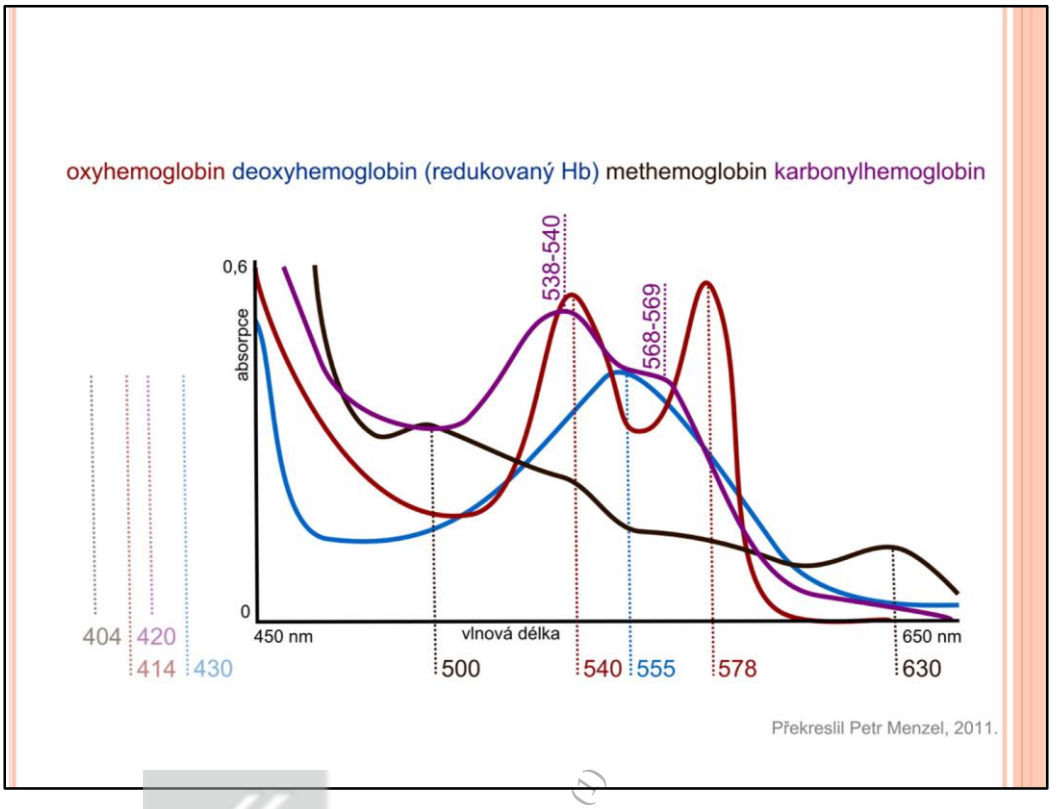
HEM

- peroxidasy, katalasy, cytochromy (P_{450})
- syntetizuje se z sukcinyl CoA a Gly (mitochondrie + cytosol)



hemoglobin a myoglobin: přenos a skladování O_2,
Fe nemění oxidační stupeň

VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)



VŠCHT PRAHA
Přihlášený host (1)

Stanovení různých forem hemu
methemoglobin - Fe3+
karbonylhemoglobin - hemoglobin s navázaným - vytvořená vazba je 250–300krát silnější než vazba kyslíku. Karbonylhemoglobin nemůže transportovat kyslík a v důsledku snížené schopnosti krve přenášet kyslík se vyvíjí buněčná hypoxie. V nadbytku kyslíku je vazba oxidu uhelnatého na hemoglobin reverzibilní. Proto je při otravě oxidem uhelnatým nejdůležitější inhalace O_2.